ÜRİDİN KATKILI NANOLİFLİ YARA ÖRTÜLERİNİN ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE *IN VIVO* PERFORMANSLARININ ARAŞTIRILMASI

Hilmiye Şule MERGEN

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRİDİN KATKILI NANOLİFLİ YARA ÖRTÜLERİNİN ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE *IN VIVO* PERFORMANSLARININ ARAŞTIRILMASI

Hilmiye Şule MERGEN
ORCID: 0000-0001-7589-2013

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS

BİYOMALZEMELER ANABİLİM DALI

BURSA – 2022
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans

ÜRİDİN KATKILI NANOLİFLİ YARA ÖRTÜLERİNİN ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE *IN VIVO* PERFORMANSLARININ ARAŞTIRILMASI

Hilmiye Şule MERGEN

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomalzemeler Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
İkinci Danışman:Dr. Öğr. Üyesi Şebnem Düzyer Gebizli

Bu tez çalışmasının amacı, farklı konsantrasyonlarda üridin eklenerek polikaprolakton (PCL) polimerinden elektro çekim yöntemi ile nanolifli yüzeylerin üretilmesi ve yara örtüsü olarak kullanımlarının araştırılmasıdır. Çalışma, nanolifli yüzeylerin üretimi, karakterizasyonu ve *in vitro-in vivo* araştırmalarının yapılması olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda, farklı konsantrasyonlarda PCL polimer çözeltilerinden nanolifli yüzeyler üretilmiş ve üridin katkısı yapılacak olan en uygun polimer çözelti konsantrasyonu belirlenmiştir. Optimum polimer konsantrasyonunun belirlenmesinden sonra, polimer çözeltilerine farklı oranlarda (ağırlıkça %0,1, %0,5 ve %1) üridin eklenmiş ve nanolif üretimine imkân veren en uygun üretim parametreleri kullanılarak elektro çekim yöntemi ile nanolifli yüzeyler elde edilmiştir. Üretilen numunelerin yüzey karakterizasyonları taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve temas açısı ölçümleri ile, içyapı analizleri ise Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi (FTIR) ile tespit edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında üridin katkılı nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak performansı *in vitro* ve *in vivo* olarak incelenmiştir. *In vitro* çalışmalarda üridinin salıverilmesi ultraviyole görünür ışık (UV-VIS) spektrofotometresi ile takip edilmiştir. Eklenen üridin konsantrasyonu arttıkça yüzeyden patlama salıverilmesinin arttığı tespit edilmiştir. *In vivo* deneylerde, üridin katkılı ve katkısız nanolifli yüzeylerin yanısıra, yara örtüsü performansını karşılaştırabilmek amacı ile ticari bir yara örtüsü kullanılmıştır. Deneylerde Sprague Dawley cinsi dişi sıçanların sırt bölgelerinde yara modeli oluşturulmuş ve yara kapanma oranı belirli günlerde takip edilmiştir. Bu oranlar incelendiğinde, üridin içeren yara örtülerinin, katkısız nanolifli yara örtüsünden daha iyi performans sergilediği, ticari yara örtüsüne göre ilk günlerde yara iyileşmesini daha çok hızlandırdığı görülmüştür

Anahtar Kelimeler: Biyomalzeme, üridin, nanolif, yara örtüsü, elektro çekim, polikaprolakton, salıverilme

2022, ix + 132 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

PRODUCTION, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF *IN VIVO* PERFORMANCE OF URIDINE LOADED NANOFIBROUS WOUND DRESSINGS

Hilmiye Şule MERGEN

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

Supervisor: Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
Second Supervisor: Assist. Prof. Dr. Şebnem Düzyer Gebizli

The aim of this thesis is to produce nanofibrous surfaces from polycaprolactone (PCL) polymer by adding uridine at different concentrations by electrospinning method and to investigate their use as a wound dressing. The study consists of two parts. In the first part, nanofiber surfaces were produced from PCL polymer solutions at different concentrations. After determining the optimum polymer concentration, uridine was added at different rates (0.1%, 0.5% and 1%(w/w)) to the polymer solutions and nanofiber surfaces were obtained by electrospinning method using the most suitable production parameters that allow nanofiber production. The surface characterizations of the samples were determined by scanning electron microscopy (SEM), contact angle measurements, internal structure analyzes were determined by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR).

In the second part of the study, the performance of uridine-added nanofiber surfaces as a wound dressing was investigated *in vitro* and *in vivo*. The release of uridine was followed by Ultraviolet Visible light (UV-VIS) spectrophotometer. It was determined that as the added uridine concentration increased, the burst release from the surface increased. In the *in vivo* experiments, a commercial dressing was used to compare the dressing performance with and without uridine added nanofibrous surfaces. A wound model was created in the back regions of Sprague Dawley females and the rate of wound closure was followed on certain days. When these ratios were examined, it was observed that uridine-containing dressings performed better than the pure nanofiber dressings and accelerated wound healing in the first days compared to commercial dressings.

Key words: Biomaterials, uridine, nanofiber, wound dressing, electrospinning, polycaprolactone, release

2022, ix + 132 pages.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insaniyeti ve etik değerleri ile kendime rol model aldığım, önerileri ile bana yol gösteren ve hiçbir zaman yalnız bırakmayan, karşılaştığım her sorunda inancımı korumamı sağlayan, kendisini tanımaktan, beraber çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum, sabrı, şefkati ve sevecen tutumu ile birlikte her zaman destekçim ve rehberim olan değerli danışmanım sayın Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY'a,

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmamın üretim aşamasında değerli fikir ve tecrübeleriyle, yardımlarını ve güler yüzünü benden esirgemeyen, yaşadığım tüm zorluklarda hep yanımda olan ve beni yönlendiren, hem değerli bilgi birikimiyle çalışmama farklı açılardan bakmamı sağlayan, hem de tecrübe ve katkılarıyla sunmuş olduğu laboratuvar imkanlarından ötürü, değerli eş danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Şebnem DÜZYER GEBİZLİ'ye

Çalışmalarımı yürütmemi ve olanaklarından faydalanmamı sağlayan Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'na ve saygıdeğer hocalarıma, tez çalışmalarımın ilerlemesindeki katkılarından dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki sayın Dr. Öğr. Üyesi Ümran AYDEMİR SEZEN'e, bu yola birlikte başladığımız canım arkadaşım Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR'a, karşılaştığım tüm zorluklarda bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan Dr. Ömer Faruk ÖZDEMİR'e, deneyimleriyle her zaman yanımda olan arkadaşım Biyolog Erkan ERMİŞ'e, katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm asistanlara ve doktora öğrencilerine,

Bu çalışmamın arkasındaki gizli kahramanlarım olan, sevgi ve emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ve dualarını hep yanımda hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen en büyük destekçilerim canım babam Ziya MERGEN'e, canım annem Hülya MERGEN'e, canım kardeşim Fatma Nur MERGEN'e ve her zaman yanımda olan ailemin geri kalanına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, TGA-2021-472 proje kodu ile Genel Araştırma Projesi kapsamında Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

H. Şule MERGEN
25/11/2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÇİZELGELER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ 1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI 4
2.1. Biyomalzemeler 4
2.1.1. Metaller 8
2.1.2 Seramikler 10
2.1.3. Kompozitler 11
2.1.4. Polimerler 11
2.2. Deri ve Derinin Histolojik Yapısı 12
2.2.1. Epidermis 13
2.2.2. Dermis 15
2.2.3. Hipodermis 16
2.3. Yara ve Yara Örtüleri 16
2.3.1. Yara ve yara tipleri 16
2.3.2. Yara iyileşmesi 18
2.3.3. Yara örtüleri 21
2.4. Nanolif Üretim Yöntemleri 24
2.4.1. Çekim prosesi (Drawing) 24
2.4.2. Şablon sentezi (Template synthesis) 25
2.4.3. Faz ayırma (Phase separation) 26
2.4.4. Kendiliğinden düzenlenme (Self assembly) 27
2.4.5. Fibrilasyon 27
2.4.6. Bikomponent ekstrüzyon 28
2.4.7. Eriyik üfleme (Meltblowing) 28
2.4.8. Eğirmeli bağlantı (Spunbond) 29
2.5. Elektro Çekim Yöntemi 29
2.5.1. Elektro çekim tarihçesi 29
2.5.2. Elektro çekim sistemi bileşenleri 30
2.5.3. Elektro çekim yönteminin modellenmesi 32
2.5.4. Elektro çekim parametreleri 36
2.5.5. Nanoliflerin biyomedikal uygulamaları 53
2.6. Polikaprolakton (PCL) 55
2.7. Üridin 59
2.7.1. Dokularda üridin sentezi 61
2.7.2. Üridinin parçalanması 63
2.7.3. Üridinin hücrelere alınması 64

2.7.4. Üridin nükleotidlerinin reseptörleri 65
2.8. Kontrollü İlaç Salıverilmesi 66
2.8.1. İlaç salım mekanizmaları 67
2.8.2. İlaç salıverilme kinetiği ve matematiksel modeller 70
3. MATERYAL ve YÖNTEM 75
3.1. Materyal 75
3.1.1. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan kimyasallar 75
3.1.2. Salıverilme çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler 75
3.1.3. *In vivo* çalışmada kullanılan materyaller 76
3.1.4. Çalışmada kullanılan cihazlar 77
3.2. Yöntem 82
3.2.1 Nanolifli yara örtüsü yüzeyi üretimi 82
3.2.2. Nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu 83
3.2.4 Nanolifli yüzeylerin sterilizasyonu 85
3.2.5 Nanolifli yüzeyden üridinin salıverilme çalışması 85
3.2.6 Nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak *in vivo* uygulamaları 87
4. BULGULAR ve TARTIŞMA 90
4.1. Polimer Çözeltilerinin Karakterizasyon Sonuçları 90
4.2. Nanolifli Yüzeylerin Üretim ve Karakterizasyon Sonuçları 91
4.2.1. SEM analizi 91
4.2.2. Temas açısı ölçüm sonuçları 94
4.2.3. Gözenek boyutu ve gözeneklilik tayini 96
4.2.4. FTIR analizi sonuçları 97
4.3. *In vitro* Üridin Salıverilme Sonuçları 99
4.4. *In vivo* Çalışmaların Sonuçları 105
5. SONUÇ 113
KAYNAKLAR 115
ÖZGEÇMİŞ 132

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	**Açıklama**
cP	Centipose
mm	Milimetre
m^2	Metrekare
m/s	Metre/saniye
w	Ağırlık
%	Yüzde
µ	Mikro
v	Hacim
t	Zaman
°C	Sıcaklık (Celcius)
R^2	Determinasyon katsayısı

Kısaltmalar	**Açıklama**
AMP	Adenosin monofosfat
CAGR	Yıllık bileşik büyüme oranı
CV	Varyasyon katsayısı
CT	Bilgisayarlı tomografi
ECM	Ekstraselüler matriks
DC	Doğrusal akım
FDA	Gıda ve ilaç dairesi
FTIR	Fourier transform infrared spektrometresi
kDa	Kilodalton
MRI	Manyetik rezonans
PBS	Fosfat tamponu
PCL	Polikaprolakton
RNA	Ribonükleik asit
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
UMP	Üridin monofosfat
UDP	Üridin difosfat
UTP	Üridin trifosfat
yy	Yüzyıl

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1.	Biyomalzemelerin temel bilimlerden tıbbi cihaza ve klinik uygulamalara giden yolu	6
Şekil 2.2.	Metalik implant örnekleri	9
Şekil 2.3.	İnsan derisinin yapısı	13
Şekil 2.4.	Epidermisin şematik gösterimi	14
Şekil 2.5.	Dermisin yapısı	15
Şekil 2.6.	Yara iyileşmesinde hemostaz evresi	19
Şekil 2.7.	Yara iyileşmesinde inflamasyon evresi	19
Şekil 2.8.	Yara iyileşmesinde proliferasyon fazı ve anjiyogenez	20
Şekil 2.9.	Son yara iyileşme evresi maturasyon ve skar doku	21
Şekil 2.10.	Nanolif bazlı yara örtüsü sınıflandırması	22
Şekil 2.11.	Nanolif üretim teknikleri	24
Şekil 2.12.	Polimer damlacığına keskin bir uç temas ettirilmesi ve çekilmesiyle üretilen nanolif	25
Şekil 2.13.	Su basıncı uygulamasıyla polimer çözeltisinin nano ölçekli çaplardan geçirilmesi yöntemiyle nanolif elde edilen şablon sentez yöntemi	25
Şekil 2.14.	a) Faz ayırma metodu ile nanolifli yapı eldesi b) Faz ayırma yöntemi ile PLLA/dioksan/piridin çözeltisinden elde edilmiş nanoyapı	26
Şekil 2.15.	Kendiliğinden düzenlenme metodu ile nanolif üretimi şematik gösterimi	27
Şekil.2.16.	Bikomponent liflerden enine kesitler	28
Şekil 2.17.	Elektro çekim düzeneği ve bileşenleri	31
Şekil 2.18.	Damlacık oluşumu ve çözelti içindeki moleküllere etkiyen kuvvetler	32
Şekil 2.19.	Kılcal boru ucundaki polimer damlasının artan voltaj değeri ile Taylor konisi ve jet oluşumu.	33
Şekil 2.20.	Toplayıcıya ilerleyen polimer jetinin kararsızlık hareketi	35
Şekil 2.21.	Elektro çekim prosesine etki eden parametreler	36
Şekil 2.22.	Çözelti viskozitelerine göre boncuklu lif morfolojileri	37
Şekil 2.23.	Bir sıvı molekülüne etkiyen kuvvetler diyagramı	38
Şekil 2.24.	Yüzey geriliminin moleküllere etkisi	39
Şekil.2.25.	Üç farklı molekül ağırlığa sahip elektrospun PMMA'nın aynı büyütme oranındaki SEM görüntüleri	40
Şekil 2.26.	20 kV voltajda ve 20 ml/dk besleme hızında PDLA nanolif yapıları üzerindeki konsantrasyon etkisi	41
Şekil 2.27.	PEO-su çözeltisinin sabit besleme oranında artan voltaj ile oluşan jet profilleri	46
Şekil 2.28.	Elektro çekim prosesinde uygulanan voltaj ile ortalama lif çapı arasındaki ilişkiyi gösteren bir örneği	46
Şekil 2.29.	Elektro çekim işleminde besleme oranının artması ile oluşan farklı polimer jetlerin şematik gösterimi	48
Şekil 2.30.	PDLA polimerinden elde edilen liflerin farklı besleme oranlarındaki boncuk değişimi	48
Şekil 2.31.	PES polimerinden farklı mesafelerde elde edilen nanoliflerin	

	çap dağılımı	50
Şekil 2.32.	Elektro çekimde kullanılan toplayıcı çeşitleri	51
Şekil 2.33.	Nemin, poli (L-laktik-co-D, L-laktik) (PLDLA) polimer çözeltisinden elde edilen liflere etkisi	52
Şekil 2.34.	ε-kaprolaktonun halka açma polimerizasyonu ile polikaprolakton eldesi	55
Şekil 2.35.	a) İki nitrojen atomu ve sadece tek karbon halkasından oluşan pirimidinlerin yapısı b) Dört nitrojen atomu içeren, imidazol halkasına kaynaşmış pirimidin halkasından oluşan, iki halkalı pürinlerin yapısı	59
Şekil 2.36.	Pürin bazlarının kimyasal yapıları	59
Şekil 2.37.	Pirimidin bazlarının kimyasal yapıları	60
Şekil 2.38.	Üridin nükleozidin kimyasal yapısı	60
Şekil 2.39.	Üridin nükleotidleri	61
Şekil 2.40.	Üridinin *de novo* sentezi	62
Şekil 2.41.	Pirimidin nükleotidlerin kurtarma yolağı	63
Şekil 2.42.	Pirimidin bileşiklerinin katabolizması	64
Şekil 2.43.	Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamana göre değişimi	67
Şekil 2.44.	Salıverilme kinetiğine etki eden faktörler	70
Şekil 3.1.	Sprague Dawley sıçan	76
Şekil 3.2.	Tegaderm®	76
Şekil 3.3.	Temas açısı ölçüm cihazı	78
Şekil 3.4.	Nanolifli yüzeylerin üretiminin gerçekleştiği elektro çekim ünitesi	79
Şekil 3.5.	Taramalı elektron mikroskopu	80
Şekil 3.6.	FTIR cihazı	80
Şekil 3.7.	UV-VIS spektrofotometre	81
Şekil 3.8.	Yara alanlarının çizilmesi ve tam kat yara oluşturulmasının şematik gösterimi	88
Şekil 3.9.	Açılan yaralara koyulan nanolifli yüzeylerin konumları	88
Şekil 4.1.	Farklı konsantrasyonlardaki PCL nanolifleri	92
Şekil 4.2.	Üretilen nanolifli yüzeylere ait SEM görüntüleri	93
Şekil 4.3.	PCL ve üridinli numunelerin FTIR karşılaştırması	98
Şekil 4.4.	Üridin kalibrasyon grafiği	99
Şekil.4.5.	Nanolifli yüzeylerden ilk 360 dakikada üridin salıverilme grafiği	100
Şekil 4.6.	Nanolifli yüzeylerin üridin salıverilme profilinin karşılaştırılması	101
Şekil 4.7.	Günlere göre yara fotoğrafları	106
Şekil 4.8.	Yara alanlarında günlere göre yüzde değişim grafiği.	107

ÇİZELGELER DİZİNİ

		Sayfa
Çizelge 2.1.	Biyomalzemelerin sınıflandırılması	8
Çizelge 2.2.	Metalik biyomalzemeler ve implant uygulamaları	9
Çizelge 2.3.	İdeal bir yara örtüsünde bulunması gereken özellikler	23
Çizelge 2.4.	Elektro çekim işleminde kullanılan bazı çözücülerin yüzey gerilimleri	39
Çizelge 2.5.	Bazı elektro çekim çözücülerinin elektriksel iletkenlikleri	43
Çizelge 2.6.	Elektro çekimde kullanılan bazı çözücülerin dielektrik katsayısı ve kaynama noktaları	44
Çizelge 2.7.	Polikaprolaktonun fiziksel ve mekanik özellikleri	56
Çizelge 2.8.	PCL nanolifler ile yapılan çeşitli çalışmalar	57
Çizelge 2.9.	İlaç salıverilmesinde kullanılan matematiksel modeller	72
Çizelge 2.10.	Korsmeyer-Peppas modelinde difüzyonel salıverilme mekanizmaları	73
Çizelge 3.1.	Polimer çözeltisi hazırlamada kullanılan kimyasallar	75
Çizelge 3.2.	PBS çözeltisi bileşenleri	75
Çizelge 3.3.	Optimum konsantrasyon belirleme çalışmasında kullanılan proses parametreleri	83
Çizelge 3.4.	Elektro çekim ile nanolifli yüzey üretiminde kullanılan proses parametreleri	83
Çizelge 3.5.	Absorbans ölçümü yapılan süreler	87
Çizelge 4.1.	PCL çözeltilerine ait ölçümler	90
Çizelge 4.2.	PCL ve PCL/Üridin nanolifli yüzeylerin lif çapları	94
Çizelge 4.3.	Üretilen nanolifli yüzeylerin temas açısı değerleri	95
Çizelge 4.4.	Nanolifli yüzeylerin kalınlığı, ağırlığı, gözeneklilik ve gözenek boyutları	96
Çizelge 4.5.	Üridin molekül yapısındaki karakteristik FTIR spektrumları	97
Çizelge 4.6.	PCL+ % 0,1 nanolifli yüzeyden üridin salıverilme kinetiği	102
Çizelge 4.7.	PCL+ % 0,5 nanolifli yüzeyden üridin salıverilme kinetiği	103
Çizelge 4.8.	PCL+ % 1 nanolifli yüzeyden üridin salıverilme kinetiği	104
Çizelge 4.9.	Belirli günlerde % yara kapanması	105

1. GİRİŞ

Biyomalzeme; vücut bölümünün yerine veya işleyişini desteklemek amacıyla kullanılan materyallerdir. Canlı doku, kan ve biyolojik sıvılarla yakın temas halindedir. Canlı organizmayı olumsuz yönde etkilemeden teşhis, tedavi ve protez uygulamaları için kullanılan doğal veya sentetik malzemelerdir (Wong ve Bronzino, 2007).

Biyomalzemelerin tasarımında birçok önemli özellik bulunmaktadır. Bu malzemeler, kullanım amacına göre mekanik özelliklere ve bozunma süresine sahip olmalıdır. Ayrıca vücutta inflamatuar yanıt oluşturmamalı, biyouyumlu özellikte olmalıdır. Biyomalzeme tasarımı; mühendislik, biyoloji, tıp ve temel bilimler ilkeleri entegre edilerek gerçekleştirilen disiplinlerarası bir çalışmadır (Ulery vd., 2011).

Küresel biyomalzeme pazar büyüklüğünün, %6,0 'lık bileşik yıllık büyüme oranında (CAGR), 2020 yılında 35,5 milyar ABD doları iken 2025 yılına kadar 47,5 milyar ABD dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir. Çeşitli tıbbi uygulamalarda biyomalzeme talebi ve kullanımı, son birkaç yılda dünya genelinde önemli ölçüde artmıştır. Biyomalzeme pazarının büyümesi, yeni biyomalzemelerin geliştirilmesi için kurumlar daha çok hibe ve fon sağlamaktadır. Bu fon artışı; tıbbi implantlara ihtiyacın artması, kardiyovasküler hastalıkların görülme oranının artması, rejeneratif tıp üzerine araştırmaların genişlemesi gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Önümüzdeki yıllarda biyomalzeme pazarının büyümesini daha da hızlandıracak plastik cerrahi ve yara iyileştirme uygulamalarında yüksek büyüme beklenmektedir (MarketsAndMarkets, 2021).

Yara bakım pazarı incelendiğinde, %7,6 'lık bileşik yıllık büyüme oranı ile 2026 yılına kadar 27,8 milyar ABD dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir. Akut, kronik ve cerrahi yaralar gibi fiziksel sağlık koşulları, hasta sağlığını olumsuz etkilemektedir. Akut, kronik ve cerrahi yaraların prevalansı, özellikle artan küresel geriatrik popülasyon, artan travmatik yaralar, artan ameliyat sayısı, obezite ve diyabet gibi durumların artması nedeniyle pazar büyümesini büyük ölçüde etkilemektedir. Ayrıca gelişmekte olan ekonomiler ile kronik yaralar için artan harcamalar; yara tedavisinde rejeneratif tıbbın

kullanımının artması ve teknolojik gelişmeler yara bakım pazarının büyümesi için bir dizi fırsat yaratmıştır (MarketsAndMarkets, 2021).

Nanoteknoloji ve biyoteknolojideki gelişmeler, kullanılan biyomalzemelerin geliştirilmesi için yeni fırsatlar sağlamaktadır. Bunlar arasında elektro çekim (electrospinnnig), araştırmacılar arasında en sık tercih edilen yöntemlerden biridir. Geniş yüzey alanına, yüksek gözenekliliğe, kontrol edilebilir mekanik özelliklere ve işlevselleştirme kolaylığına sahip, nanometre ölçekli lifler üretilebilen çok yönlü ve basit bir tekniktir (Li vd., 2015).

Elektro çekim teknolojisinin popülaritesi, elektrospun lifler için yeni uygulama alanlarının (ilaç verme, yara iyileştirme, doku mühendisliği, tekstil, sensörler, kozmetik ve gıda) ortaya çıkmasıyla 20. yüzyılın sonlarında artmıştır. Elektro çekim işleminin temel prensibi, elektriksel kuvvetlerin etkisiyle nanolif elde edilmesi üzerinedir. Elektro çekim işleminde, polimer çözeltisi veya eriyiği, bir düze veya iğne ucuna beslenir. Çözeltinin kendi yüzey gerilimi ile küresel şekilde duran polimer damlası elektrik alana maruz bırakılır. Uygulanan voltaj değeri, polimer damlasının yüzey gerilimine eşit olduğunda damlanın şekli Taylor konisi olarak adlandırılan konik bir şekle dönüşür. Voltajın artarak çözeltinin yüzey gerilimini aştığında düzeden polimer jeti çıkışı gözlenir. Polimer jeti elektriksel alan içinde ilerleyerek toplayıcıya doğru gider. Elektriksel alan içinde çözücünün buharlaşır, ve polimer jeti incelip uzar. Sonuç olarak, toplayıcı üzerinde nano boyutlu lifler birikir (Luraghi vd., 2021; Shi vd., 2015).

Sentetik ve doğal birçok polimerden lif üretilmesine olanak sağlayan elektro çekim işlemi, çok yönlü kullanılabilmektedir. Düşük maliyetlerde nanolif üretimi yapılabilen ve kolay uygulanabilen bir işlemdir. Üretilen materyallerin yüzey/hacim oranının yüksek olması ve gözenekli yapıya sahip olması gibi özellikleri sayesinde biyomedikal alanda kullanımları avantajlıdır (Bhardwaj ve Kundu, 2010). Son yıllarda elektro çekim yöntemiyle nanolifli yara örtülerinin üretimi hızla önem kazanmıştır. Nanoliflerin ekstraselüler matris yapısına olan benzerliği, hücrelerin çoğalması için destek yapı görevi görmektedir. Ayrıca yüksek poroziteleri ile oksijen geçirgenliğini sağlamakta, küçük gözenekli yapıları ile bakteri penetrasyonunu engellemektedir (Tort ve Acartürk, 2015).

Yara iyileştirici malzemelerin ve tekniklerin gelişmesine rağmen, terapötik sonuçları dahada iyileştirmek için yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Üridin; plazmada ve dokularda bulunan endojen bir moleküldür. RNA, glikojen ve biyomembranların sentezinde önemli role sahiptir (Cansev, 2006). Hücrelerin fonksiyonlarının devamlılığı ve rejenerasyonunda görev almaktadır (Lecca ve Ceruti, 2008). İnsanlarda beyin omurilik sıvısında ve kanda bulunma üzere dolaşımda bulunan esas pirimidin bileşiğidir. Çeşitli hücrelerin sitoplazmalarında kompleks biyokimyasal olaylar ve enzimler ile üridin sentezi yapılmaktadır. Periferik dolaşımdaki üridin karaciğerde sentezlenir ve salınır, sonrasında beyin-omurilik sıvısına ve diğer dokulara dağılmaktadır. Ayrıca üridin ve nükleotidlerinin solunum, dolaşım ve sinir sistemi üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Tüm bu etkilerin yanında üridin alımı, hafıza fonksiyonlarında ve öğrenmede iyileşmeyi sağlamıştır (Holguin vd., 2008; Secades ve Frontera, 1995). İskemi ve hipoglisemi durumlarında beyin metabolizmasının devamı, nöronal dejenerasyonu dramatik şekilde iyileştirmesi gibi başka etkileride gösterilmiştir (Lecca ve Ceruti, 2008).

Bu tez çalışması kapsamında, üridin içeren polikaprolakton nanolifli yüzeyler üretilmiştir. Nanolifli yüzeylerin üretimi elektro çekim işlemi ile gerçekleştirilmiştir. Üretilen nanolifli yüzeylerin karakterizasyon işlemleri yapılmış, *in vitro* üridin salımı ve *in vivo* yara örtüsü olarak kullanım performansları incelenmiştir. İlk kez, üridinin elektro çekim işlemi gerçekleştirilmesi, nanolifli yapı içine katılması ve yara iyileştirici özelliklerinin incelenmesinden dolayı özgün bir tez çalışmasıdır.

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Biyomalzemeler

Biyomalzemeler; organ, doku veya vücudun herhangi bir fonksiyonunun işlevlerini yerine getirmek, tedavi etmek ya da desteklemek amacıyla kullanılan, sürekli veya belirli aralıklarda vücut sıvısı ile temasta olan doğal ya da sentetik malzemelerdir. Sistematik ve farmakolojik olarak inert materyallerdir (Basu vd., 2009; Wagner vd., 2004).

Mısırlılarda, yapay göz, burun ve diş implantlarının kullanıldığı mumyalardan keşfedilmiştir. Altın ise kullanılan ilk biyomateryaldir. 2600 yıl öncesinde ameliyat ipliği olarak; at kılı, ağaç kabuğu, deri şeritleri gibi materyaller kullanılmıştır. Altının dişçilikte implant olarak kullanılması 2000 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. 16.yy'da altından ameliyat ipliği yapılmıştır. 19.yy'da ise gümüş telden ameliyat ipliği kullanılmış, çeşitli metallerden (demir, altın, gümüş, bronz, bakır) kemik kırıklarında kullanılması için pim, çubuk vb. kemik implantları yapılmıştır. Fakat oluşan enfeksiyonlardan dolayı bu biyomalzemelerin kullanımı yaygınlaşmamıştır. 1860-1870 yılları arasında steril cerrahi tekniklerin gelişimi ile biyomalzemelerin vücutta kullanım çalışmaları artmıştır. Önce metaller daha sonra polimerler ve seramikler ile ilgili birçok araştırmalar yapılmıştır (Ratner ve Zhang, 2020).

Biyomalzemelerin gelişim sürecinde 4 jenerasyon bulunmaktadır (Migonney, 2014):

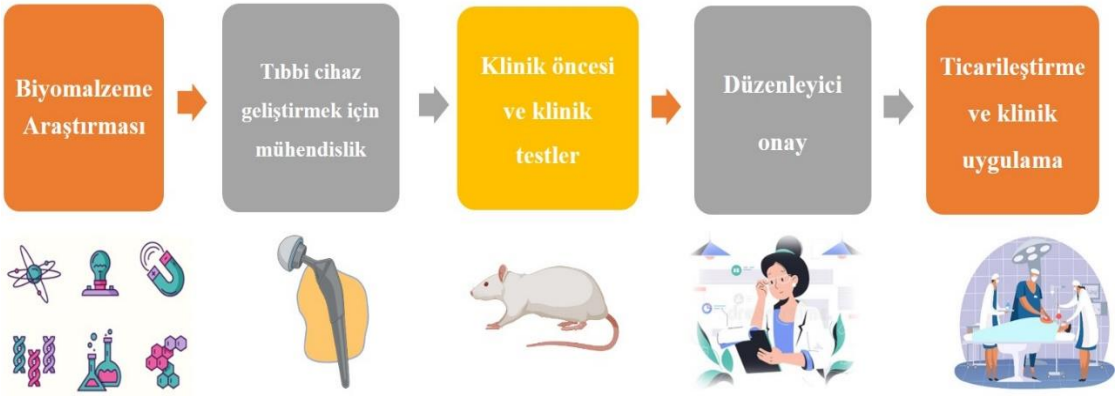
1. İlk jenerasyon: İnsanlık ile başlamıştır. Sadece etrafında bulunan materyaller (altın, tahta, vb.) ile sınırlı kalmıştır. Bu materyaller, organları tamir etmek için kullanılmıştır.
2. İkinci jenerasyon: İnsan bilgisinin gelişimi ile başlayıp 20. yüzyılın ortalarına kadar sürmüştür. Bu jenerasyon en uzun olanıdır. Sanayi devriminden oldukça etkilenmiştir.
3. Üçüncü jenerasyon: Polimerlerin keşfi ile başlamıştır. Bilim insanları malzemelerin, dönüştürülebilme ve geliştirilebilme biçimleri ile ilgili çalışmalar yapmış, bunların canlı sistemlerde kullanımını araştırmışlardır. Plastik ile seramik endüstrisinin gelişmesi ile birçok materyallerin önü açılmıştır.

4. Dördüncü jenerasyon: Daha başlangıç aşamasındadır. Hayaller ile gerçeklerin karışımından ortaya çıkmaktadır.

Bu tanımlanan nesillerin süreleri değişkendir. Biyomalzeme alanında ki disiplinler son 30 yılda çok geliştiği için son jenerasyonun süresini planlamak ve bir sonraki jenerasyonun ne zaman başlayacağı neler olacağı konusunda tahminlerde bulunmak ve hayal etmek çok zordur (Migonney, 2014).

20.yy başlarından itibaren malzemeler ve tasarımları ile ilgili bilimsel bilgilerin gelişmesi biyomalzemelerde ikinci jenerasyona öncülük etmiştir. Metaller ve metalik alaşımlar ortopedi, dişçilik ve diğer mekaniksel uygulamalarda kullanılmaktadır. Seramiklerin kimyasal olarak inert olmaları ya da yüksek biyoaktiviteleri onları biyomalzeme açısından kullanılabilir kılmıştır. Polimerler ise yumuşak doku replasmanlarında kullanılmaktadır, sert dokularda kullanımları için araştırmaları sürmektedir (Basu vd., 2009).

Biyomalzeme alanı yaklaşık 70-80 yaşındadır. Ekonomiyi, bilim alanını en çokta insan sağlını önemli ölçüde etkilemektedir. Üretilen materyaller ile milyonlarca hasta kurtarılır ve yaşam kalitesi arttırılır. 1940-1950 yılları arasında medikal cihazların kullanımı ile biyomalzemeler alanında hızlı bir büyüme gerçekleşmiştir. Ülkelerin gelişmesi, yaşam standartlarının artması, yaşlı nüfusun çoğalması ile daha önce başarılı olmayan tedavi yöntemleri tekrar ele alınmış ve biyomalzeme alanı gelişmeye başlamıştır (Wagner vd., 2004). Bu alan multidisipliner çalışmayı gerektirmektedir. Malzeme bilimi, biyoloji, kimya, tıp ve mühendislik alanlarının sinerjik etkileşimleri ile biyomalzeme tasarımları gerçekleştirilir (Basu vd., 2009).



Şekil 2.1. Biyomalzemelerin temel bilimlerden tıbbi cihaza ve klinik uygulamalara giden yolu

Biyomalzemelerin genel kullanımlarında; diyaliz ya da protez gibi hastalıklı veya hasar görmüş yerlerde, ameliyat ipliği gibi iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla, kalp pili ve işitme cihazı gibi fonksiyonelliği arttırmak, diş teli gibi estetik görüntü problemlerini azaltmak, tedaviye ve teşhise yardımcı olmak ve fonksiyon bozukluklarını düzeltmek gibi alanlar amaçlanmaktadır. Ayrıca biyoteknoloji ve farmasötik aparatlar, hücre teknolojisi, doku mühendisliği, ilaç taşıma sistemleri, biyosensör ve biyoçip gibi farklı kullanım alanları da mevcuttur (Güven, 2014).

Biyomalzemelerin yaygın olarak kullanılması beraberinde bazı sorunların ortaya çıkmasına neden olmuştu. Bunlar; kan ile uyuşmazlık, iltihaplanma, materyalde korozyon ve kireçlenme, hücre zehirlemesi, cerrahi uygulamada zorluk, mekaniksel engeller. Tüm bu sorunların çözümü nanoteknoloji ve biyoteknoloji gibi alanlardaki gelişmeler ile sağlanabilir. İnsan vücudundaki değişken ortamlarda kullanılan biyomalzemelerin işlevlerini yerine getirebilmeleri için sahip olması gereken bazı özellikler vardır (Güven, 2014). Bunlar;

- Alerjik, toksik ve mutajenik olmamalı
- Korozif olmamalı, kimyasal reaksiyonlara neden olmamalı
- Kansorejen etki oluşturmamalı

- Kan ile uyumlu olmalı
- Kusurlu doku oluşumuna neden olmamalı
- Yabancı madde reaksiyonu oluşturmamalı
- Hücre bölünmesine olumsuz etki etmemeli
- Bakteri oluşumunu engellemeli
- Optimum esneklikte olmalı, fiziksel stabilitesini korumalı
- Üretimi kolay ve ucuz olmalı (Güven, 2014).

Malzemelerin tüm bu özelliklerde olması onların biyolojik olarak uyumlu olduklarını göstermektedir. Biyouyumluluk; biyomalzemenin vücut ile fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uyumlu (yüzey uyumluluğu) olmasıdır. Kullanılan materyalin canlı sisteme uygun cevap verebilme becerisidir. Canlıdaki fizyolojik ortam tarafından kabul edilmesi, biyomalzeme ile vücut sıvısı arasında olan etkileşimin sisteme zarar vermemesidir. Mekaniksel etkilere optimum bir uyuşma (yapısal uyumluluk) sağlamasıdır. Biyomalzeme ise biyouyumluluğa sahip, çevresindeki dokularda normal işleyişe engel olmayan ve negatif tepkiler oluşturmayan malzemeler olarak yeniden tanımlanabilir. Biyomalzemelerden beklenen biyouyumluluk; kullanılan malzemenin cinsine, hangi vücut bölgesinde kullanılacağına, hangi amaca hizmet edeceğine ve sistemle temas süresine (iğne 2-3 sn, protez 10-15 yıl) göre değişmektedir (Kiradzhiyska ve Mantcheva, 2019; Williams, 2014).

Dokular, kullanılan biyomalzemeye farklı yanıtlar verebilir. Materyal toksik ise o bölgedeki dokular ölür. Eğer malzeme toksik değil biyoinert ise doku tarafından materyale karşı bir duvar örmek için fibröz doku oluşumu gerçekleşir. Korunma mekanizması olarak düşünülebilir ve malzemeye karşı bir duvar örülür. Metal ve seramik biyomalzemelerde bu doku yanıtı sıklıkla görülür. Malzeme toksik değil ve biyoaktif özellikte ise doku ile materyal arasında vücut tarafından dışlanmasına engel olan bir bağlanma gerçekleşir. Fakat malzeme toksik olmayıp biyobozunur özellikteyse çevresini

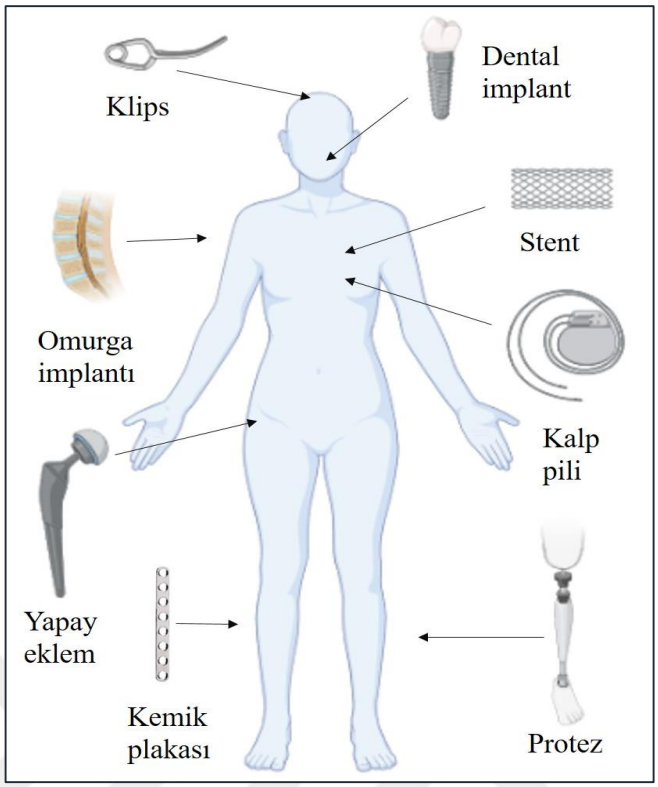
saran doku tarafından yok edilir ve doku biyomalzemenin yerini alır. Bu sebeple kullanılacak biyomalzemenin doku ile etkileşimleri incelenmeli ve verilen doku cevabı iyi değerlendirilerek malzeme seçimi yapılmalıdır (Kiradzhiyska ve Mantcheva, 2019). Biyomalzemeleri çeşitli şekilde sınıflandırmak mümkündür (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Biyomalzemelerin sınıflandırılması

Kullanım amacına göre	İyileşmeye yardımcı, fonksiyonelliği arttırma, yaralı parça değişimi, tedaviye yardımcı vb.
Kullanılan doku-organ türüne göre	Kalp, akciğer, kemik, deri, böbrek vb.
Bulundukları vücut sistemine göre	İskelet sistemi, dolaşım sistemi, boşaltım sistemi vb.
Malzeme cinsine göre	Metaller, seramikler, polimerler ve kompozit malzemeler

2.1.1. Metaller

Dayanıklı ve kolay şekil verilebilir olduğu için biyomalzemelerde tercih edilmektedir. Altın, gümüş, platin, titanyum ve alaşımları, çelik, nikel ve amalgam biyomalzemelerde en çok kullanılan metallerdir. Kristal yapıda olmaları, sahip oldukları güçlü metalik bağlar sayesinde mekaniksel dayanımları, yüksek mukavemet ve tokluk özellikleri ve üretimlerinin ve sterilizasyonlarının kolay olması metalik biyomalzemelerin avantajlarındandır. Fakat bu metallerin biyouyumlulukları çok düşüktür. Bundan dolayı fizyolojik ortamda korozyona uğrarlar. Alerjik reaksiyon oluşturabilecek metal iyonu salımı gibi dezavantajları mevcuttur. Yapıları gereği dokulara göre fazla sert ve yüksek yoğunlukta olmaları, bağ dokular ile mekanik uyumsuzluklarına neden olur (Güven, 2014; Pasinli, 2004).



Şekil 2.2. Metalik implant örnekleri

Metalik biyomalzemeler en çok ortopedik uygulamalarda kullanım alanı bulmaktadır (Şekil 2.2). Çizelge 2.2.' de en çok kullanılan metaller ve uygulamaları yer almaktadır (Güven, 2014).

Çizelge 2.2. Metalik biyomalzemeler ve implant uygulamaları (Güven, 2014)

Malzeme	**Uygulamaları**
Paslanmaz çelik (316L)	Stent, kemik plaka, vida ve pimler
Titanyum ve alaşımları	Kalça, parmak ve diz protezleri, kalp kapakçıklarında, kemik plakalarında
NİTİNOL	Diş köprüsü, damar bağlantıları, medikal zımpa ve vasküler stentler
Kobalt alaşımları	Diz ve kalça protezi, yapay eklem üretimi
Tantal ve alaşımları	Kalça ve diz artoplastisi, kemik graftı

2.1.2 Seramikler

İnorganik hammaddelerin belirli oranlarda karıştırılması, şekillendirilmesi ve pişirilerek sertleştirilmesi elde edilen materyallerdir. Seramikler; diş hekimliğinde, kalça protezinde, implantlarını kaplanmasında ve gözlük camlarında kullanılırlar (Jones, 1996). Biyouyumlulukları yüksektir. Aşınmaya, oksitlenmeye ve korozyona dayanıklıdırlar, alerjik ve kanserojen etkileri düşüktür. Metallere göre daha hafif ve düşük sürtünme katsayısına sahiptirler. İyi bir estetik görüntü sağlarlar. Fakat seramikler kırılgan malzemelerdir. Düşük esneklik gösterirler ve yavaş ilerleyen çatlak oluşumu görülebilir. Polimerlere göre daha yoğun malzemelerdir. Metallere göre düşük mekaniksel dayanım özelliği gösterirler. Seramik biyomalzemeler üç gruba ayrılmaktadır (Billotte, 2007; Pasinli, 2004)

Biyoinert seramikler: Kimyasal ve biyolojik olarak aktif olmayan seramiklerdir. Vücut dokularına mekaniksel olarak bağlanır, dokuda bir değişiklik yapmaz. Alümina, zirkonya ve prolitik karbon biyoinert seramiklerdendir. Düşük sürtünme özelliklerine sahiptirler. Bu özellikleri ile kalça protezinde, ortopedik uygulamalarda ve diş implanlarında sıklıkla kullanılmaktadırlar (Billotte, 2007; Wong ve Bronzino, 2007).

Biyoaktif seramikler: Doku ile kimyasal bağ yaparak etkileşen seramiklerdir. Fizyolojik ortam ile etkileşimlerinde çözünme, çökelme ve iyon değişimi gibi reaksiyonlar meydana gelir. Kemik ile bütünleşebilen biyoaktif seramikler genellikle kemik dolgu malzemesi olarak kullanılırlar. Hidroksiapatit, cam seramikler ve biyocam, biyoaktif seramiklere örnek gösterilebilir. Oküler implantlarda sıklıkla kullanılırlar (Billotte, 2007; Wong ve Bronzino, 2007).

Biyobozunur seramikler: Organizmalar tarafından zamanla biyolojik olarak bozulan ve doku ile yer değiştiren seramiklerdir. Kalsiyum fosfat seramikleri bu gruba örnek gösterilebilir. Ortopedik kaplamalarda, diş implantlarında, kulak kemiklerinde ve protezlerde kemik tozu olarak kullanılmaktadırlar (Billotte, 2007; Wong ve Bronzino, 2007).

2.1.3. Kompozitler

Kompozit malzemeler, atomik ölçekten daha büyük bir ölçekte iki veya daha fazla farklı bileşen malzeme veya faz içeren katılardır. Yani birkaç malzemenin karıştırılması ile ortaya çıkan ürünlere denir. Çeşitli polimerler ile cam, karbon ve seramiklerin karıştırılması ile elde edilen malzemelerdir. Bileşenleri değiştirilerek vücuttaki kullanım alanlarına göre uyum sağlamaları ve istenilen fonksiyona göre üretimleri gerçekleştirilir. Yüksek dayanımlara sahiptirler. Düşük elastik özellik göstermeleri ile ortopedik uygulamalarda kullanımları avantajlıdır. Metaller gibi korozyon, metal iyonu salımı ve kırılganlık özelliklerinin olmaması bu malzemelerin avantajlarındandır. Yumuşak doku implantları olarak da kullanılabilirler (Wong ve Bronzino, 2007).

2.1.4. Polimerler

Kovalent bağlı atomlardan oluşan, çok sayıda tekrar ünitesine sahip makromoleküllerdir. Kristal ya da amorf yapıda bulunurlar. Düşük mekaniksel özellik gösterirler ve zamanla deforma olurlar. Ortopedik uygulamalarda kullanımları kısıtlıdır. Metallere ve seramiklere göre yoğunlukları düşüktür ve esnek malzemelerdir. Nanopartikül, film, jel, lif gibi çok çeşitli şekillerde üretilebilen polimerler biyomalzeme alanında geniş bir kullanım yelpazesine sahiptir. Biyouyumluluğu yüksektir ve üretimleri kolaydır. Sentetik ve doğal polimerler olmak üzere çok sayıda polimer örnekleri bulunmaktadır. *In vivo* ortamda reaksiyona giren fonksiyonel grup içerdikleri zaman polimer zincirleri parçalanır, çözünürlükleri artar. Bu polimerler biyobozunur polimerler olarak adlandırılır (Wong ve Bronzino, 2007)

Biyobozunur olmayan sentetik polimerler: Uzun süreli yapısal stabilite gerektiren uygulamalarda kullanılır. Ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (UHMWPE) yüksek tokluk ve aşınma direnci sayesinde total kalça ve diz protezlerinde kullanılmaktadır. Polipropilen (PP) polimeri pelvik organ prolapsusunda ve kalp kapakçığı uygulamalarında kullanılmaktadır. Politetrafloroetilen (PTFE) hidrofobik yapıda kaygan yüzeyli düşük sürtünme katsayısına sahip bir polimerdir. İlk uygulaması yapay kalp kapakçığıdır. Polietilen teraftalat (PET) yüksek gerilme mukavemeti ve boyutsal kararlılığa sahiptir. Vasküler greftler, anjiyoplasti balonlarda ve süturlarda sıklıkla

kullanılır. Polieter eterketon (PEEK) kimyasal direnci mükemmeldir. Eğilme, gerilme ve yorulma dayanımları çok yüksek olduğundan metal biyomalzemelerin yerini alabilirler. Ortopedi ve omurga uygulamalarında kullanılır. CT ve MRI ile uyumludur. Polimetilmetakrilat (PMMA) kemik çimentosu ve intraoküler lens olarak kullanılmaktadır. Poliüretan (PU) biyouyumludur, dişçilikte ve ortopedide kullanılmaktadır. Polidimetilsiloksan (PDMS) esnek, elastik ve şeffattır. Plastik cerrahi ve kontak lenslerde kullanılır (Griffith, 2000).

Biyobozunur sentetik polimerler: Sentetik polimerlerin çoğunda esterler, anhidrürler, karbonatlar ve üretanlar gibi hidrolitik olarak kararsız kimyasal bağlar içerdiği için bu polimerler hidrolitik olarak bozunurlar. Poliglikolikasit (PGA) hızlı şekilde bozunduğu için dikişlerde kullanılmaktadır. Polilaktikasit (PLA) yavaş bozunur ve ortopedi, kardiyoloji, dişçilik ve plastik cerrahide kullanılır. Polikaprolakton (PCL) FDA onaylı bir polimerdir. Uzun süreli bozunması ile skafold, implant ve uzun süreli ilaç verme sistemlerinde kullanılır. Polipropilen fumarat (PPF) yüksek mukavemeti sayesinde kemik dolgu malzemesi olarak kullanılmaktadır. Polihidroksibütirat (PHB) biyoteknolojik olarak üretilebilir, kemik, kıkırdak, tendon, cilt ve sinirlerin doku mühendisliğinde kullanılır (Griffith, 2000).

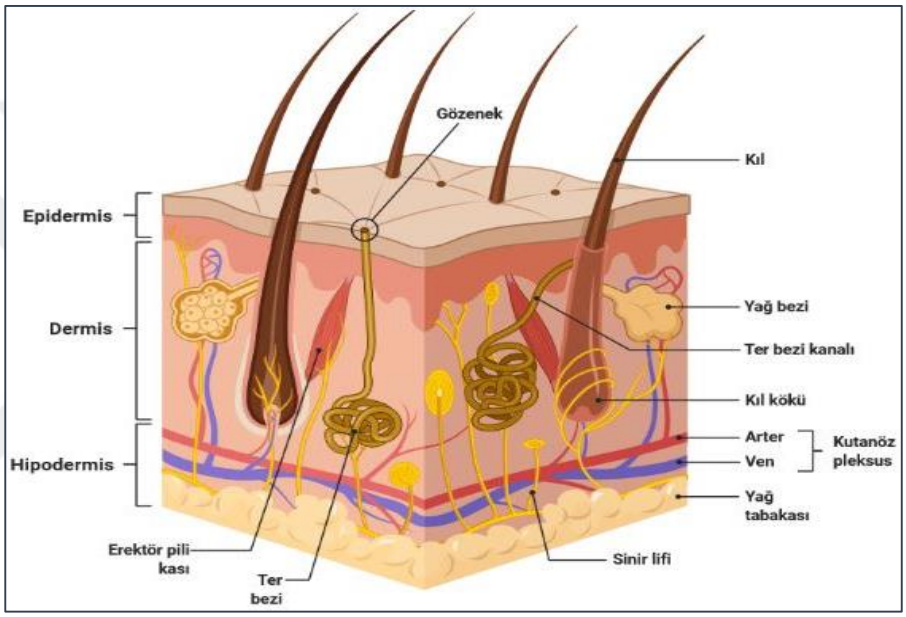
Biyobozunur doğal polimerler: Bu polimerler enzimatik yollarla bozunmaktadırlar. Canlılardan elde edilmektedir. Kitin ve kitosan yara iyileşmesinde kullanılan polisakkaritlerdir. Sodyum aljinat alglerden elde edilir ve kıkırdak ve kemik rejenerasyonunda kullanılır. Hyaluronik asit doku yenilenmesine yardımcı olur ve ilaç taşıma sistemlerinde kullanılır. Kolojenin mekaniksel dayanımı iyidir. Cilt yenilenmesi uygulamalarında yer almaktadır (Ulery vd., 2011).

2.2. Deri ve Derinin Histolojik Yapısı

Toplam yüzey alanı yaklaşık $2m^2$ olan deri, insan vücudunun en büyük organı olarak kabul edilmektedir. Yetişkin vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Vücudun tümünü dıştan kaplayarak dış ortam ile vücut içi arasında koruyucu bir bariyer görevi görür. Bu sayede fiziksel olarak çarpma ve darbelere karşı vücut korunmuş olur.

Dış kimyasal ve biyolojik faktörlere karşı ilk savunma hattıdır. Ayrıca vücut ısısının düzenlenmesi, su buharlaşması kontrolü, D vitamini sentezi gibi bir çok işlevi ile homeostasinin korunmasında çok önemli rol oynamaktadır (Quinn, 2004).

Deri, hücresel düzeyde üç katmandan oluşmaktadır (Şekil 2.3.). En dış tabaka olan epidermisi sırasıyla dermis ve hipodermis takip eder. Bu katmanlarda bulunan özelleşmiş hücreler ve bileşenler ile deri bir bütün halindedir (Dalkıranoğlu, 2011; Kanitakis, 2002).

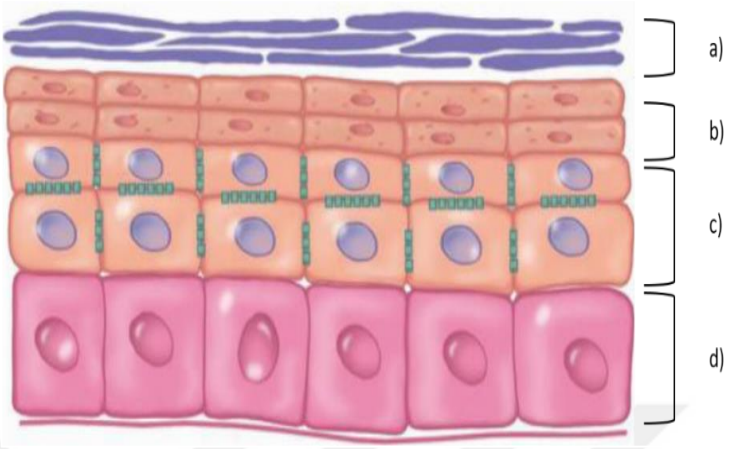


Şekil 2.3. İnsan derisinin yapısı (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019)

2.2.1. Epidermis

Epidermis, derinin en üst tabakasıdır ve yabancı partiküllerin vücuda girmesini önleyen bariyer katmandır. Çeşitli vücut bölgelerine göre kalınlığı 0,5 mm ile 1,5 mm arasında değişmektedir. Hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve ölümü ile sürekli kendini yenileyen bir dokudur. Keratinositler, melanositler ve Langerhans hücrelerinden oluşmaktadır. Keratinositlerin morfolojileri ve konumlarına göre epidermis; korneum tabakası (stratum corneum), granüler tabaka (stratum granülosum), spinozum tabakası

(stratum spinosum) ve bazal tabaka (stratum basale) olmak üzere dört katmanda incelenmektedir (Şekil 2.4.) (Gilaberte vd., 2016).



Şekil 2.4. Epidermisin şematik gösterimi. a) korneum tabakası b) granüler tabaka c) spinozum tabakası d) bazal tabaka (Chu, 2008)

Bazal tabaka, epidermisin en alt tabakasıdır. Epidermisin temeli olan keratinosit hücreler bu tabakada üretilmektedir. Yeni üretilen keratinosit hücreler, diğer hücreleri sürekli itmesi ile diğer tabakalara keratinosit geçişi sağlanır. Bu hücreler normal koşullarda hücre döngüsü boyunca yavaş ilerlemektedir. Yaralanma gibi hiperplazik koşullar, epidermal hücrelerin bölünmesini uyarır ve hücre sayısını arttırır. Bazal tabakada ki hücrelerin, korneum tabakasına göçü yaklaşık 14 gün sürmektedir. Korneum tabakasında en dış epidermise ilerlemesi ise 14 gün daha gerektirmektedir. Ayrıca bazal hücrelerin yanlarında melanosit ve merkel hücreleri de bulunmaktadır. Melanositler ile melanin pigmenti elde edilirken, merkel hücreleri ile deri duyumları sinirlere iletilir (Kolarsick vd., 2011; Quinn, 2004).

Spinozum tabakası bazal tabakanın üzerinde bulunur ve birkaç hücre kalınlığındadır. Şekil, yapı ve özelliklerine göre çok çeşitli hücrelerden oluşan bir tabakadır. Bu hücrelerde desmozom olarak bilinen, hücreler arası bağlantı kurmayı sağlayan filamentler mevcuttur. Spinozum tabakasının alt kısmındaki hücreler şekil olarak çokyüzlü ve yuvarlak çekirdeklere sahipken, tabakanın üst kısmındaki hücreler daha büyüktür. Bu

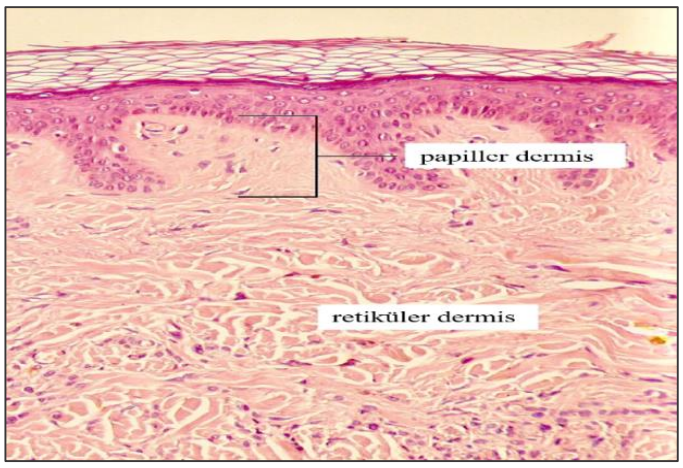
hücrelerin cilt yüzeyine doğru itilmesi onların daha düz bir şekil almasına neden olur. Ayrıca lamelli granüller içerirler (Chu, 2008; Kolarsick vd., 2011)

Granüler tabaka, canlı hücre içeren en dış tabakadır. Hücreler yassı biçimdedir. Sitoplazmalarında bol miktarda keratohyalin granülleri bulunmaktadır. Diğer tabakalara göre lizozomal enzimler granüler tabakada daha çok bulunur. Çünkü hücrelerin korneum tabakasına geçişinde hücresel organellerinin çözünmesini sağlamaktadır (Chu, 2008).

Korneum tabakası, birbirine bağlı ölü korneosit hücrelerinden oluşmaktadır. Korneosit hücreleri, kornifiye zarf adı verilen bir bariyer ile kaplıdır. Bu çözünmeyen zarf cilt bariyeri için kritik bir yapıdır, canlı hücrelerin kurumasını engeller ve fiziksel olarak travmalara karşı korur (Quinn, 2004).

2.2.2. Dermis

Epidermisin altında bulunan, yapısal ve besinsel destek sağlayan bir tabakadır. Kalın, lifli ve elastik bir dokudur. Papiller ve retiküler dermiş olarak iki katmandan oluşmaktadır (Şekil 2.5.). Papiller dermis ince ve yüzeyseldir, kolajen lifleri gevşek şekilde düzenlenmiştir. Retiküler dermis ise daha kalın kolajen lif demetlerinden oluşur ve daha derinde bulunmaktadır. Bu özelliği sayesinde deriye elastikiyet ve gerginlik sağlar (Gilaberte vd., 2016).



Şekil 2.5. Dermisin yapısı (Wilk-Blaszczak, 2022)

Kolojen, dermisin ana bileşenidir ve fibroblastlar tarafından sentezlenmektedir. Miyofibroblastlar ise fibroblastların türevidir ve yara iyileşmesinde görev almaktadır (Khavkin ve Ellis, 2011). Ayrıca makrofaj ve adiposit hücreleri ile birlikte kan damarları, lenf damarları ve erektör pili kasları da bulunmaktadır (Leonida ve Kumar, 2016).

2.2.3. Hipodermis

Derideki katmanlardan en derini hipodermis tabakasıdır. Dermis ile vücut kaslarının arasında bulunur. Hipodermisin ana hücreleri adiposit hücreleridir. Vücuda yalıtkanlık sağladığı gibi vücudu mekanik yaralanmalardan da korumuş olur (Khavkin ve Ellis, 2011).

2.3. Yara ve Yara Örtüleri

2.3.1. Yara ve yara tipleri

Cildin fiziksel, kimyasal, elektriksel, termal veya mekanik tahribatlar sonucunda anatomik yapısının bozulması, yara olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca fizyolojik hastalıklar doku bütünlüğünün bozulmasına neden olabilmektedir (Boateng vd., 2008).

Yaralar, çeşitli faktörlere göre sınıflandırılmaktadır (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019):

- İyileşme süresine göre,
- Yara derinliğine göre,
- Yara karmaşıklığına göre,
- Yara nedenine göre,
- Kontaminasyona göre,
- Yaralanma şekline göre,
- Zararlı dokunun rengine göre.

Yara iyileşme süresine göre akut ve kronik yara olarak sınıflandırılmaktadır. Akut yara, minimum sürede iyileşen, yara izi veya kabuk oluşumunun az görüldüğü yaralardır.

Kronik yaralar ise iyileşmesi çok gecikmiş akut yaralardır. Yara iyileşmesi aşamaları, akut yaralar kadar düzenli değildir (Dubay ve Franz, 2003; Schultz vd., 2004).

Oluşan yaranın ne kadar derinlikte olduğu da önemli bir faktördür. Epidermal cilt yüzeyinde meydana gelen yaralar yaklaşık 10 günde iyileşebilmektedir ve bu yaralarda iz kalma olasılığı çok azdır. Bu yaralar, basit yara olarak da sınıflandırılabilir. Dermal yara yani kısmi kalınlıktaki yaralarda 10-21 gün arası bir iyileşme mevcuttur. Çünkü skar oluşumu ve yeniden epitelizasyon gerçekleşmektedir. Dermis ile birlikte hipodermisin de zarar görmesiyle oluşan tam kalınlıkta yaralarda daha uzun iyileşme süreleri gerekmektedir. Önemli bir doku kaybının olması yarayı kompleksleştirir. Bu doku kayıplı kompleks yaraların enfekte olması sonucu yara, komplike yara olarak sınıflandırılabilir (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019).

Travmatik, termal şoktan oluşan yanık yaraları ve tıbbi muayene veya ameliyattan kaynaklanan iatrojenik yaralar, yara nedenine göre sınıflandırılan yaralardır. Yara bakımının iyi olmadığı durumlarda kontaminasyon gerçekleşebilir. Kontaminasyona göre de çeşitli yara sınıfları mevcuttur. Enfeksiyon içermeyen temiz yara Sınıf I olarak kategorize edilir. Doku sıvısında herhangi bir kayıp olmayan temiz-kontamine yaralar Sınıf II, pürülan olmayan iltihap içeren kontamine yaralar Sınıf III, çok fazla miktarda nötrofil, nekrotik hücreler ve ödem sıvısından oluşan pürülan iltihaplı yaralar kirli yara olarak Sınıf IV de kategorize edilir (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019).

Yaralanma şekilleri de yara sınıflandırılmasında önemlidir. Aşınma yarası, ülser yaraları, kesi yaraları, yırtılma yaraları ve derinin yapışık olduğu alttaki fasyadan ayrılması nedeniyle oluşan degloving yaralar bu sınıflandırmalara örnek gösterilebilir. Yara, mevcut rengine göre sınıflandırıldığında nekrotik doku siyah, enfekte doku yeşil, kabuklu doku sarı ve granülasyon dokusu pembe-kırmızı renk gösterir (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019).

Ana evreler aynı kalsa da, yara iyileşme sürecinde yer alan bileşenler arasındaki zamanlama ve etkileşimler tüm yaralar için farklılık gösterir.

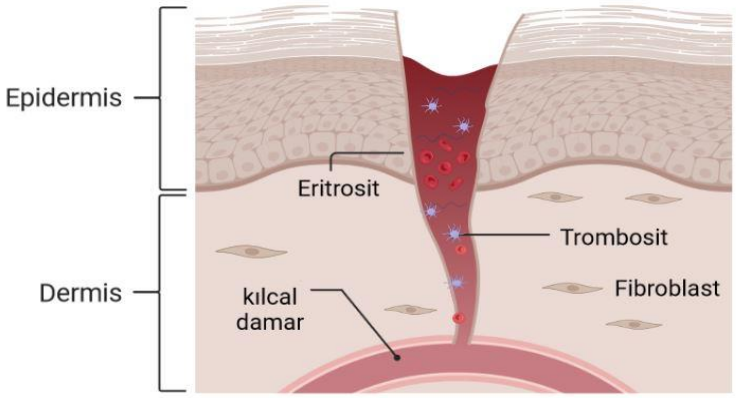
2.3.2. Yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi; ölü, cansız hücre ve dokuların, hasarlı ekstrasellüler matriksin (ECM) ve eksik yapıların, yeni hücre ve dokularla değiştirildiği karmaşık bir süreçtir. Çok sayıda biyokimyasal ve özelleşmiş hücresel olaylardan meydana gelmektedir. İmmünolojik ve biyolojik sistemler birlikte çalışmaktadır. Yara iyileşme süreci, birbirleri ile kesişen dört ayrı fazda incelenebilir (Kordestani, 2019)

Hemostaz

Doku bütünlüğünde bir bozulma meydana geldiğinde, yara yatağını dolduran ve ECM bileşenleri ile etkileşime giren bir kanama meydana gelir. Hemostaz, yaralanmanın hemen ardından başlar. Kan kaybının önlenmesi için vazokonstriksiyon ile trombosit aktivasyonu ve agregasyonu meydana gelir (Şekil 2.16.). Trombositler, kolajen ile temas ettiklerinde sahip oldukları integrin reseptörleri ile aktive olurlar. Bu aktivasyon ile çözünür, granüllerini (büyüme faktörleri, siklik AMP ve glikoproteinler) ortama boşaltırlar(Ambekar ve Kandasubramanian, 2019; Broughton vd., 2006a; Strodtbeck, 2001).

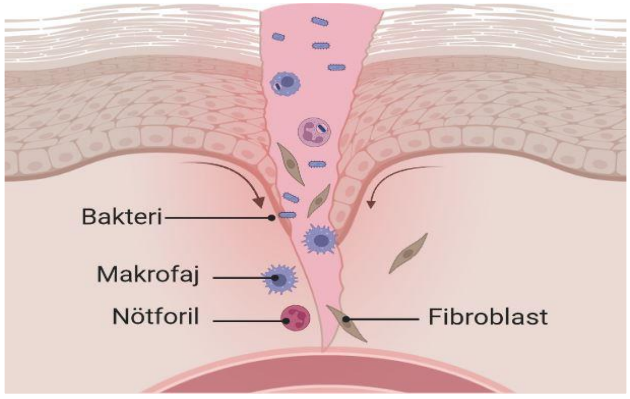
Glikoproteinler arasında fibrinojen ve fibronektin bulunur. Böylece hemostaz sağlayan fibrin pıhtısı oluşmuş olur. Fibrin pıhtısı, hücrelerin göç edebileceği geçici bir matris görevi görür. Trombosit agregasyonu arttıkça trombositler fibrin ağı içinde toplanır ve pıhtının büyük bir kısmını oluşturur. Yeterli miktarda pıhtı oluştuktan sonra fibrinoliz mekanizması aktive olur. Fibrin pıhtısının çözünüp diğer hücrelerin daha fazla göç edebilmesi için alan oluşturur. Böylelikle yara iyileşmesinin bir sonraki aşaması başlar (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019; Broughton vd., 2006a; Strodtbeck, 2001).



Şekil 2.6. Yara iyileşmesinde hemostaz evresi

İnflamasyon

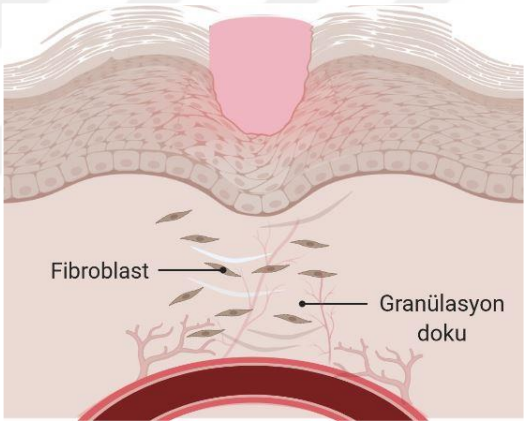
Yara iyileşmesinin inflamasyon fazı yaralanmadan sonra ilk 24 saat içinde meydana gelmektedir. Fibrin pıhtısının bozulmasıyla kılcal damarlar genişler, ana inflamatuar hücrelere geçirgen hale gelir. Nötrofillerinlerin ve makrofajların yara bölgesine gelmesiyle kompleman sistemi aktive olur (Şekil 2.7.). Enfeksiyona karşı ilk savunma hattı nötrofillerdir. Yaralanmadan sonra 24 ila 48 saat içinde yarada maksimum seviyeye ulaşır. İşlevleri patojenleri fagosit hale getirmektir. Bu sindirim ile nötrofiller ölür, hücre içi enzimleri dokuya salınır. Yaralanmadan 2-3 gün sonra kalıntıları ve bakterileri yok eden makrofajlar serbest kalır. Makrofajların bir başka işlevi de sitokinler, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimler gibi düzenleyicilerin serbest kalmasıdır (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019; Bielefeld vd., 2013).



Şekil 2.7. Yara iyileşmesinde inflamasyon evresi

Proliferasyon

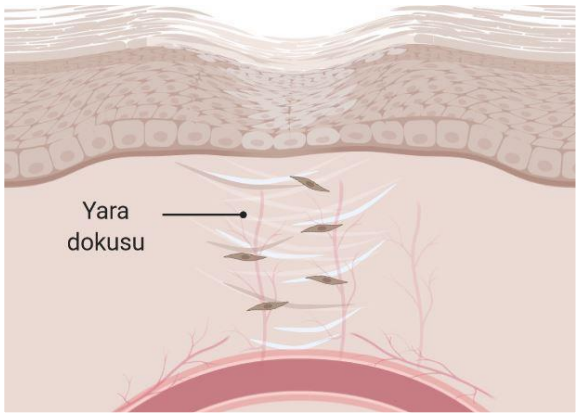
Hücre çoğalması, yaralanmadan yaklaşık 4. günden itibaren başlar. Bu fazda, yarada granülasyon dokusunun oluşumu, yeni epitel dokunun oluşumu ve keratinosit hücrelerin göçü ile epidermis tabakasının bütünlüğünün tekrar sağlanması aşamaları gerçekleşir (Şekil 2.8.). Bu oluşacak yeni doku; kolajen, elastin, glikozaminoglikanlar ve fibröz proteinler tarafından oluşturulur, fibrin ile fibronektin ile tamamlanır. Fibroblastlar ise daha fazla kolajen lifi sentezlemek amacıyla çoğalır. Proliferasyon evresinde önemli olan fibroblastlar kolajen üretmenin yanında hücre dışı proteinleri sentezler, hücre çoğalması ve yeni damar oluşumunu düzenleyen büyüme faktörlerini üretir. Yeni kılcal damarların oluşumu olarak tanımlanan anjiyogenez bu fazın önemli bir olayıdır (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019; Broughton vd., 2006b).



Şekil 2.8. Yara iyileşmesinde proliferasyon fazı ve anjiyogenez

Yeniden Şekillenme (Maturasyon)

Yara iyileşmesinin en uzun aşamasıdır, yara boyutuna ve yara kapanma şekline göre süresi değişebilir. Kolajenin yeniden düzenlenmesi ve yara kontraksiyonu aşamalarından oluşur. Bu fazda kolajen III, kolajen I'e değiştirilir, lifler düzenlenerek çapraz bağlanır ve mekanik olarak gerilim hatları boyunca sıralandırılır. Onarılan dokular, sağlıklı dokular kadar kuvvetli değildir. Oluşan skar dokusunun gerilme kuvveti, sağlıklı cildin yaklaşık %80'i kadardır (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019; Velnar vd., 2009).



Şekil 2.9. Son yara iyileşme evresi maturasyon ve skar doku

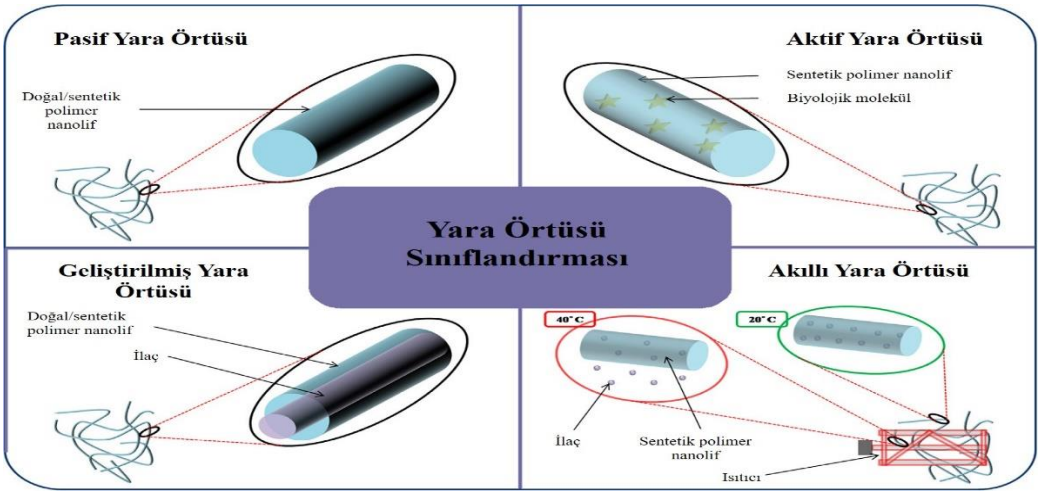
2.3.3. Yara örtüleri

Yara örtüleri, yara iyileşmesi için kritik bir kavramdır. Yarayı mikroorganizmalardan koruyup acı hissinin azaltılmasını sağlaması, iyileşme sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yara yönetimi, milyarlarca dolara mal olan büyük bir sorundur. Bu yüzden yara örtülerine olan ilgi giderek artmaktadır. Yara örtüleri, yarayı mekanik hasarlardan koruyan, iyileşmesini destekleyen malzemelerdir (Dong ve Guo, 2021).

Tarihsel olarak incelendiğinde yara iyileşmesinin ilk kayıtları, yaraya lapa benzeri karışımların uygulandığı Sümerlilere kadar uzanmaktadır. Mısırlılar ise enfekte olan yaralar ile temiz yaraları karşılaştıran ilk topluluktur. Yarayı kapatmak için yağ veya grese batırılmış keten kullanılmıştır. Yaraları temizlemek için; su, süt, şarap, sirke gibi malzemeler kullanılarak bal veya reçine ile pansuman yapılmıştır. Şarapta kaynatılmış yün parçaları da bandaj olarak kullanılmıştır. Yunanlılar bilgi birikimi ile yaraları akut ve kronik olarak sınıflandırmışlardır. Roma döneminde ise yeterli yara iyileşmesinin sağlanması için nemli ortam gerektiği vurgulanmıştır. Antiseptik ve antibiyotik keşfi ile enfeksiyonlar kontrol altına alınmış ve mortalite azalmıştır. Gelişen teknoloji ile modern yara örtülerinin kullanılması 20. yy'da polimerik yara örtüleri ile başlamıştır. Hastaya, altta yatan mekanizmaya ve yara dokusundaki organizmalara göre şekillenmiştir (Nazzal vd., 2019).

Yara örtüleri, geleneksek ve modern yara örtüleri olarak sınıflandırabileceği gibi yaradaki fonksiyonlarına, kullanılan malzeme türüne ve fiziksel formuna göre de sınıflandırabilir. Geleneksek yara örtüleri pamuk, gazlı bez, doğal veya sentetik bandajdır. Bu ürünler kurudur ve yaraya nemli bir ortam sağlayamazlar. Modern yara örtüleri ise yara iyileşmesini destekleyen, nemli bir ortam sağlayan malzemelerdir (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019).

Yara örtüleri, yaraya olan afinitelerine göre; pasif yara örtüleri, aktif yara örtüleri, gelişmiş yara örtüleri ve akıllı yara örtüleri olarak da sınıflandırılabilir (Şekil 2.10.). Pasif yara örtüleri, mekanik hasara karşı en çok kullanılan malzemelerdir. Küçük, temiz, kuru ve yüzeysel yaralarda yara örtüsü veya destekleyici materyal olarak kullanılmaktadır. Aktif yara örtüleri ise su geçişine ve gaz alışverişine izin veren, absorblama yeteneği olan gözenekli malzemelerdir. Uygun ortam sağlamak ile birlikte mikroorganizma üremesinin kontrolünü de sağlamaktadır. Gelişmiş yara örtüleri tüm bu özelliklere ek olarak ilaç, biyolojik bileşen gibi yara iyileşmesine olumlu yönde etkiyen ve yaranın iyileşmesini kolaylaştıran özellikte malzemelerdir. Akıllı yara örtülerinin, sensör içermesi halinde yaranın durumunu real-time izleme ve tedaviyi o yönde şekillendirme fırsatı vermektedir. Sıcaklık hassas polimerler kullanılarak üretilen bir yara örtüsü ile dışarıdan uyarı verilerek, yara örtüsünün içerdiği aktif bileşeni yaraya salması ile yara tedavisi uygulanabilmektedir (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019).



Şekil 2.10. Nanolif bazlı yara örtüsü sınıflandırması (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019)

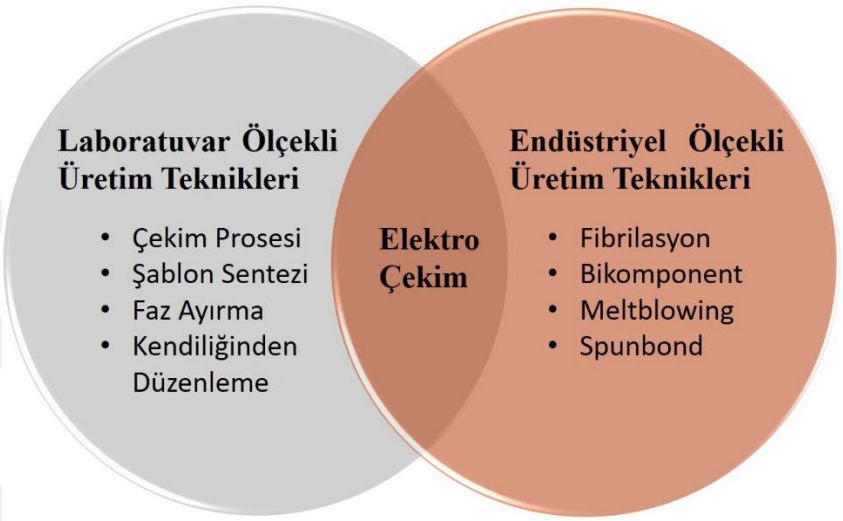
Farklı özellikte birçok yara olduğu için tüm bu yaralara uygun tek bir yara örtüsü bulunmamaktadır. Fakat tüm yara örtülerinde yara iyileşmesini desteklemek için önemli birkaç özelliğin (Çizelge 2.3) bulunması gerekmektedir (Tavakoli ve Klar, 2020).

Çizelge 2.3. İdeal bir yara örtüsünde bulunması gereken özellikler (Tavakoli & Klar, 2020)

Özellik	Açıklama
Toksik olmama	Zarar verip ciddi sonuçlara yol açabilecek toksik madde içermemeli. Kimyasal reaksiyona girmemeli.
Enfeksiyonu önleme	Yara iyileşmesini bozabilecek ve iyileşme süresini uzatabilecek bakteriyel enfeksiyonları önlemeli.
Sabit durabilme	Yara bölgesine optimum miktarda yapışma sağlamalı, günlük aktiviteler sırasında yerinde stabil durabilmeli.
Nemli ortam sağlayabilme	Hücre göçünü ve hücre çoğalmasını desteklemek için optimum nem seviyesini koruyabilmeli.
Isı yalıtımı	Isı kaybını önlemeli, ağrının azaltılabilmesi için optimum sıcaklığı korumalıdır.
Sıvı kontrolü	Yaradaki eksüda miktarını düzenleyebilmeli, yara sıvısının sızmasını önlemeli.
Oksijen geçirgenliği	Hücresel aktivitelerin hızlanması için nefes alabilir özellikte olmalıdır.
Mekanik ve fiziksel özellikler	Dış ortama gelen mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görmeli,
Minimal doku travması	Yara örtüsünün, uygulanmasında ve çıkarılmasında oluşabilecek ağrıyı en aza indirgemeli.
Maliyet	Düşük maliyetli ve uygun fiyatlı olmalıdır.

2.4. Nanolif Üretim Yöntemleri

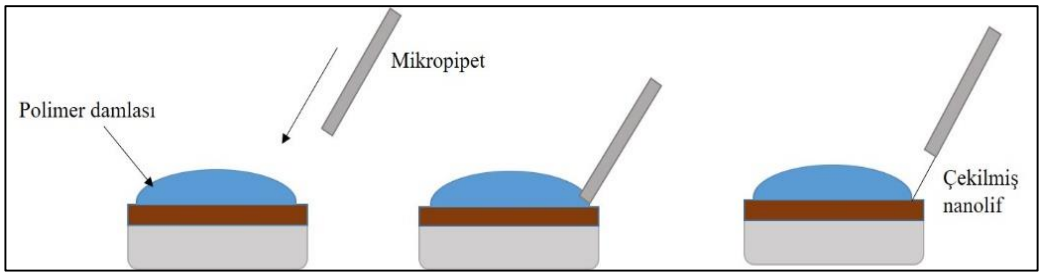
Nanolifler, pek çok üretim teknikleri ile üretilebilmektedir. Bu üretim tekniklerinden bazıları laboratuvar ölçekli, bazıları ise endüstriyel ölçekli üretim teknikleridir (Şekil 2.11.). Hem laboratuvar hemde endüstriyel ölçekli nanolif üretim tekniği elektroçekim yöntemidir. Aşağıda bu yöntemlerinden bazıları detaylı olarak anlatılmıştır.



Şekil 2.11. Nanolif üretim teknikleri

2.4.1. Çekim prosesi (Drawing)

Bu yöntemde, polimer uygun çözücü ile çözülür ve bir yüzey üzerinde polimer çözeltisinin damlacığı oluşturulur. Bir mikropipet, polimer damlacığına daldırılır ve yaklaşık 10^{-4} m/s hızla geri çekilir (Şekil 2.12.). Bu esnada çözücü buharlaşır ve nanolif oluşur. Bu işlem, her damlada birkaç kez tekrarlanır. Çözücü buharlaşmasından dolayı damlanın viskozitesi giderek artar, bu yüzden lif çekim süresi kısıtlıdır (Nain vd., 2006; Xing vd., 2008).

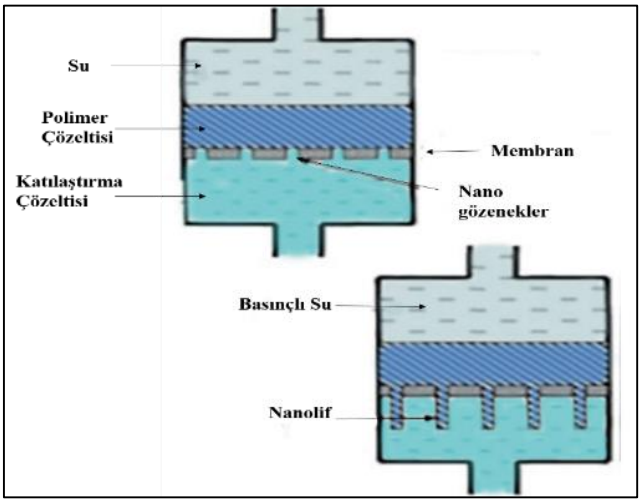


Şekil 2.12. Polimer damlacığına keskin bir uç temas ettirilmesi ve çekilmesiyle üretilen nanolif (Ramakrishna vd., 2005 değiştirilerek alınmıştır.)

2.4.2. Şablon sentezi (Template synthesis)

Üzerinde nano boyutlarda gözenekler bulunan metal oksit bir membranın şablon olarak kullanılarak nanolif üretilen bir yöntemdir. Kimyasal veya elektrokimyasal oksidatif polimerizasyon kullanılarak, polimerik, metalik, seramik ve yarı iletken nanolifler üretilebilir (Alghoraibi ve Alomari, 2019).

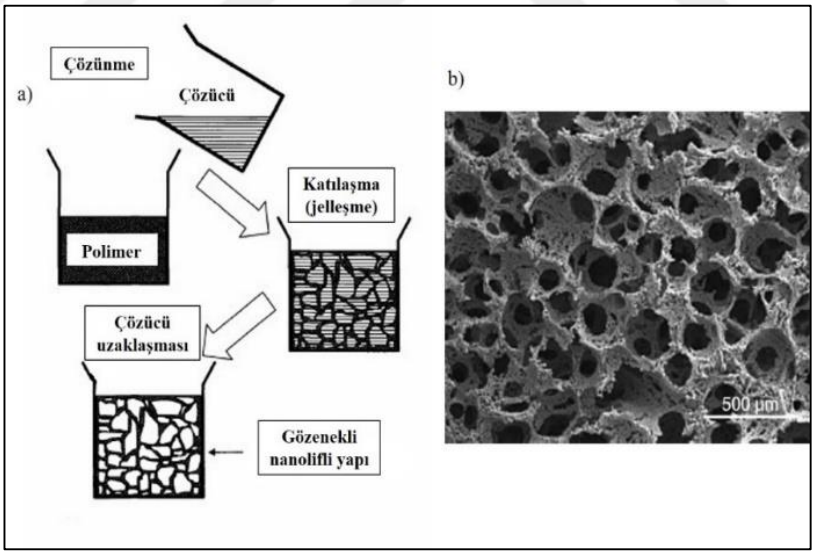
Polimer çözeltisi, uygulanan su basıncı ile diğer tarafta ki gözenekli metalik membrandan ekstrüze olur. Bu adımdan sonra polimer çözeltisi katılaştırıcı çözelti ile etkileşime girer ve mevcut olan gözenek boyutlarına sahip nanolifler oluşturulur (Şekil 2.13.) (Ramakrishna ve ark., 2005).



Şekil 2.13. Su basıncı uygulamasıyla polimer çözeltisinin nano ölçekli çaplardan geçirilmesi yöntemiyle nanolif elde edilen şablon sentez yöntemi (Ramakrishna vd., 2005)

2.4.3. Faz ayırma (Phase separation)

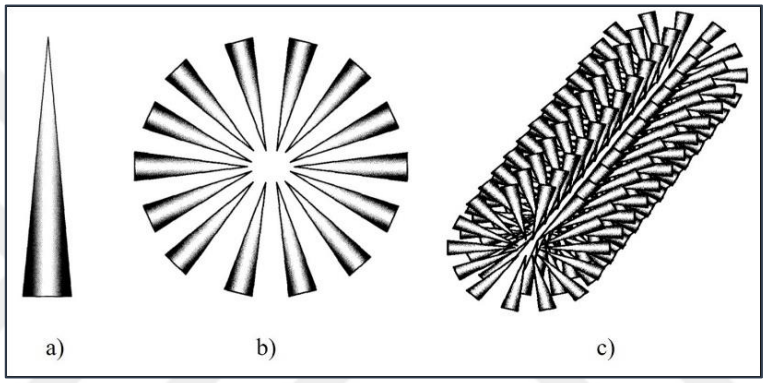
Faz ayırma metodu; çözünme, katılaşma, farklı bir çözücüyle ekstraksiyon, dondurma ve yüksek vakum altında kurutma işlemlerinden oluşmaktadır. Gözenekli yüzeyler üretmek için kullanılan bir yöntemdir. Fiziksel uyumsuzluğa bağlı olarak bir faz ayrımı gerçekleşir. Polimer ile çözücüden oluşan homojen çözeltinin termodinamik olarak iki faza ayrıştırılması metodun ana mekanizmasıdır. Ayrılan fazlar, polimerce fakir-çözücü olarak zengin bileşen (çözücü) ile polimerce zengin bileşendir (kalan polimerik yapı). Polimer çözücüde çözdürülür. Termal yolla veya çözeltiye başka bir çözünmeyen madde eklenerek faz ayrımı gerçekleştirilir ve katılaşma (jelleşme) meydana gelir. Katıdan çözücüyü uzaklaştırmak için çözücünün donma noktasına kadar çözelti soğutulur. Gözenekli bir yapı elde edilebilmesi için dondurularak kurutma işlemi yapılır. Bu yöntem ile üç boyutlu doku çatıları üretilebilmektedir. Faz ayırma prosesi basit bir tekniktir. Laboratuvar ölçekli bir üretim yöntemidir ve kullanımı birkaç polimer ile sınırlıdır (Barnes vd., 2007; Ramakrishna vd., 2005).



Şekil 2.14. a) Faz ayırma metodu ile nanolifli yapı eldesi (Ramakrishna vd., 2005)
b) Faz ayırma yöntemi ile PLLA/dioksan/piridin çözeltisinden elde edilmiş nanoyapı (Chen ve Ma, 2004)

2.4.4. Kendiliğinden düzenlenme (Self assembly)

Herhangi bir insan müdahalesi olmadan bileşenlerin kalıp veya yapı halinde organizasyonudur. Bu metod küçük moleküllerin, düzenli ve istikrarlı bir şekilde bir araya gelerek nanolifleri oluşturma mantığına dayanır. Kendiliğinden düzenlenme sürecinin örnekleri doğada ve teknolojide yaygın olarak görülebilir. Küçük moleküller ortak bir merkez etrafında aralarında bağ oluşturarak sıralanırlar (Şekil 2.15.). Sıralanan bağlı küçük moleküller daha sonra bir düzlem boyunca uzamaya başlarlar. Oluşan bu yapılar nanoliflerin boyuna eksenini oluşturur (Ramakrishna vd., 2005).



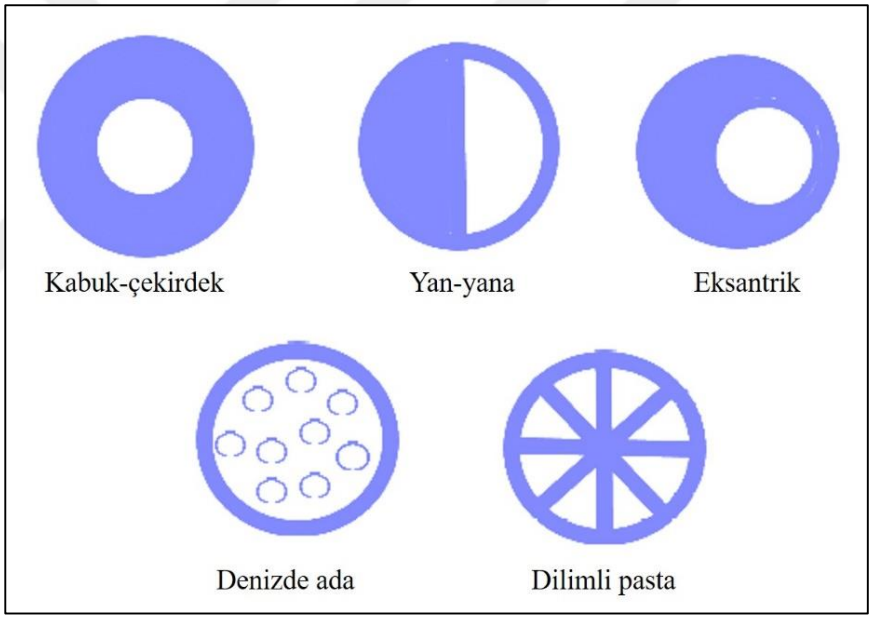
Şekil 2.15. Kendiliğinden düzenlenme metodu ile nanolif üretimi şematik gösterimi a) En küçük birim, b) Ortak bir merkezde sıralanmış en küçük birimler c) düzlem boyunca uzanan sıralı birimler (Ramakrishna vd., 2005)

2.4.5. Fibrilasyon

Nanolif üretiminde bir diğer metod ise rejenere selülozik liflerden çok ince olacak şekilde liflerin fibrilasyonu ile nanolif elde edilmesidir. Yani selülozik lif, çapı 1 mikrondan daha küçük liflere bölünmektedir. Fakat tek tek lif üretimi yapılamamaktadır. Bu üretim yöntemi ile ince, hidrofilik ve mikro gözenekli yapıda materyaller elde edilebilmektedir. Bu yapılar mikrobiyoloji alanında filtre uygulamaları için kullanılabilir (Süpüren vd., 2007).

2.4.6. Bikomponent ekstrüzyon

Bikomponent üretim, bir düzeden iki polimerin aynı anda püskürtülmesi ile iki polimeri de içeren filament oluşum tekniğidir. Oluşan lifler, kesit görüntülerine göre sınıflandırılmaktadır. Bunlar; yan-yana, denizde ada, kabuk-çekirdek, eksantrik ve dilimli pastadır (Şekil 2.16). Denizde ada liflerinin kesit görüntüsü, polimer matriksine başka bir polimer yerleştirilmiş gibi göründüğü için, matriks-filament lifleri olarak da adlandırılmaktadır. İnce liflerin elde edilmesinde kullanılan denizde ada metodunda, polimerler düzeden püskürtüldüğünde, düzenin altında bulunan bir soğutucu ile yapay olarak soğutulur. Oluşan lif karışımları kimyasal ya da mekanik cihazlarla ayrılabilmektedir. (Hatiboglu, 2006; Naeimirad vd., 2018).



Şekil. 2.16. Bikomponent liflerden enine kesitler (Ramakrishna vd., 2005)

2.4.7. Eriyik üfleme (Meltblowing)

Çok miktarda küçük çaplı lif üretimi için uygun olan bir sentezdir. Düşük maliyetlerde büyük miktarda nanolifler elde edilir. Polimer eriyiği düzeden püskürtüldükten sonra sıcak hava ile inceltilerek toplanmaktadır. Toplayıcıda lifler dağınık biçimde toplanır. Nanolif üretimi bu şekilde tek basamakta gerçekleşir. Lif çapları kontrol edilemediği için geniş oranda lif çapı dağılımı mevcut olur (Drabek ve Zatloukal, 2019).

2.4.8. Eğirmeli bağlantı (Spunbond)

Bu yöntemde erimiş polimerin düzelerden çekilmesiyle lif oluşturulur. Ardından soğuk hava ile soğutulur. Spunbond üretim tekniği meltblowing tekniğine benzer fakat küçük farklar bulur. Meltblowing yönteminde lifleri inceltmek için sıcak hava akımı kullanılmaktadır. Spunbond yönteminde ise lifler katılaştıktan sonra bir germe işlemi uygulanarak lifler inceltilmektedir. Lif üretimi sırasında herhangi bir inceltme prosedürü uygulanmadığı için üretilen lifler oldukça kalındır (Düzyer, 2009).

2.5. Elektro Çekim Yöntemi

2.5.1. Elektro çekim tarihçesi

Elektro çekim (Elektrospinning) terimi, "Elektrostatik Eğirme" den türetilmiş ve son yıllarda kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen kökeni 17.yüzyıla dayanmaktadır (Bhardwaj ve Kundu, 2010). Kraliçe I. Elizabeth döneminde William Gilbert manyetik ve elektrostatik çekimlerin birbirinden farklı fenomenler olduğunu göstermiştir. Kehribarı, bir su damlasına yaklaştırdığında damlanın koni şeklini aldığını gözlemleyerek bugün Taylor konisi olarak bilinen tanımın ilk kaydını yapmıştır. 18. yy'da elektrik yüklü bir sıvının, nötr bir sıvıya göre daha hızlı buharlaştığı gösterilmiştir (Tucker vd., 2012)

19.yy sonlarında Lamor, bir sıvının elektrik yükü altındaki uyarılmasını elektrodinamik kullanarak açıklamıştır. Bu açıklama 20.yy başlarında Cooley ve Morton tarafından lif üretmek için elektro çekim yönteminin icat edilmesine önderlik etmiştir. Elektro çekim ile ilgili ilk araştırmalar tasarım üzerine olmuştur. İlk patente sahip Cooley, elektro çekim jetini toplayıcıda toplamak için yardımcı elektrotlar kullanmıştır (Teo ve Ramakrishna, 2006).

Anton Formals, 20'den fazla patent ile elektro çekimin gelişmesine katkı sağlamıştır. 1934 yılında Formals selüloz asetatı kullanarak elektro çekim ile ilgili ilk patenti almıştır. Lifleri gergin bir şekilde toplamak için hareketli toplayıcı kullanmıştır (Bhardwaj ve

Kundu, 2010). 1960'larda Geoffrey Ingram Taylor, sıvı polimer damlacığı ile ilgili araştırmalar yapmıştır. Yarı küresel şeklinde duran sıvı damlacığı elektriksel alanın etkisiyle oluşan ve "Taylor Konisi" olarak bilinen koniyi matematiksel modellemesiyle literatüre katkıda bulunmuştur (Tucker vd., 2012).

1980'li yıllardan bu zamana kadar elektro çekim işlemi, nanoteknolojiye ilginin artması nedeniyle daha çok dikkat çekmiştir. Elektro çekimin popülaritesi, patent sayılarının son yıllarda artması ve 200'den fazla üniversite ve araştırma enstitülerinin, elektro çekim sürecini ve üretilen lifleri incelemesi ile anlaşılmaktadır (Bhardwaj ve Kundu, 2010). 21. yüzyılın başından bu yana, doku mühendisliğine ilginin artması ve çalışmaların çoğalmasıyla elektro çekim teknolojisi dünya çapında hızla gelişmiştir (Xie vd., 2020).

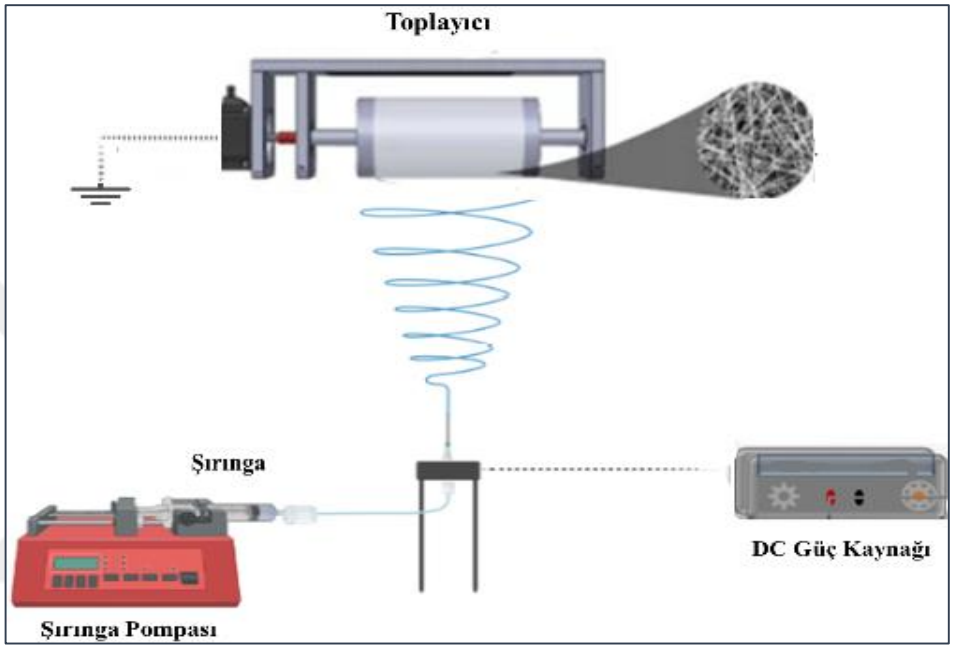
2.5.2. Elektro çekim sistemi bileşenleri

"Elektrospinning", "elektro çekim" veya "elektro eğirme", liflerin gözenekliliği, yüksek yüzey alanları, inceliği ve uniform olmaları bakımından benzersiz olan, nonwoven (dokusuz) malzemeler üretmek için elektrik alanlarını kullanan bir teknolojidir (Shin ve ark, 2001). Çapları 10 nm ile 1 μm arasında değişen, sürekli lif oluşturulmasına olanak sağlayan, çözelti veya eriyik haldeki polimer akışkanından katı lifler üretimine izin veren yeni bir metodtur (Zussman ve ark, 2003). Diğer nanolif üretim yöntemlerine göre çok yönlü kullanılabilirliği, polimerlerin çoğuyla çalışma uygunluğu ve daha düşük maliyetlerde üretim yapılabilmesi açısından elektro çekim yöntemi daha fazla tercih edilmektedir (Ding vd., 2010).

Sıvı polimerin elektriksel olarak yüklenmesi ve topraklanmış toplayıcı üzerinde rastgele nanolif konumlandırılması esasına dayanmaktadır. Elektro çekim işleminde polimerlere ek olarak seramikler ve kompozitler de kullanılmaktadır. Ultra ince lifler oluşturmak için en etkili üretim yöntemidir. Akışkanlar dinamiği, polimer kimyası, elektrik fiziği, makine ve tekstil gibi birçok disiplinleri barındıran mutlidisipliner bir yöntemdir (Andrady, 2008; Kozanoğlu, 2006).

Elektro çekim sisteminde, sonuca yönelik farklı elektro çekim düzenekleri bulunmasına rağmen temelde 3 bileşenden oluşmaktadır (Şekil 2.17.) (Andrady, 2008):

- Güç kaynağı
- Besleme ünitesi (şırınga, düze, vb)
- Toplayıcı (silindir, plaka, disk, vb.)



Şekil 2.17. Elektro çekim düzeneği ve bileşenleri

50 kV'a kadar voltaj uygulayabilen (mikroamper boyutunda akım) DC güç kaynağı sayesinde zıt yüklü uçların biri çözeltiyi elektriksel olarak yüklemek için besleme ünitesine, diğeri polimerin hareketini sağlamak için toplayıcıya bağlanmaktadır. Laboratuvarlarda yaygın olarak polimer çözeltisi veya eriyiği tutan bir şırınga, düze görevi görmesi için kesik uçlu bir iğne veya pirinç uç kullanılmaktadır. Düze uçlarında tıkanmaları önlemek amacıyla polimer çözeltisinin sisteme yavaş ve kontrollü beslenmesi gerekmektedir. Bu amaçla genellikle perfüzyon pompalarından faydalanılmaktadır (Andrady, 2008; Davoodi vd., 2021; Huang vd., 2003).

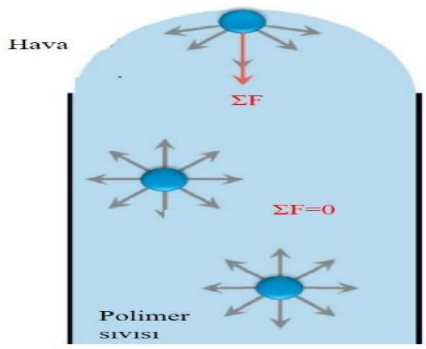
2.5.3. Elektro çekim yönteminin modellenmesi

Elektro çekim yöntemi, elektrik alan kuvvetlerinin etkisiyle polimer çözeltisinden lif oluşturma prensibine dayanmaktadır. Lif oluşurken aşağıdaki adımlar gerçekleşmektedir (Andrady, 2008):

- Damlacık oluşumu,
- Taylor konisi oluşumu,
- Polimer jeti oluşumu,
- Kararlı bölgede jetin uzaması,
- Kararsız (whipping) bölge oluşumu
- Lif halinde katılaşma

Damlacık Oluşumu

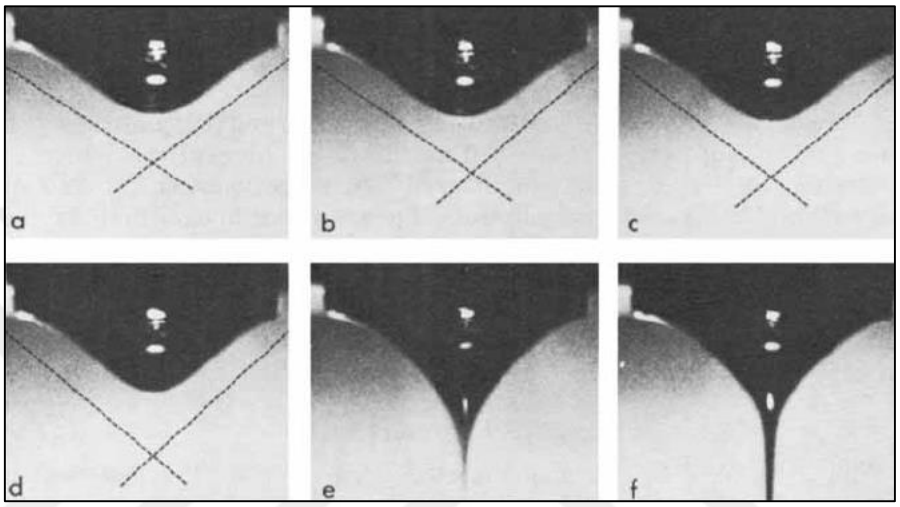
Elektro çekimin başlaması için ilk olarak polimer çözeltisi veya eriyiği bir düze veya iğne ucundan sisteme beslenmesi gerekmektedir. Herhangi bir elektrik alan olmadığında polimer çözeltisinin beslendiği iğne ucu veya düzede çözeltinin yüzey geriliminden kaynaklanan küresel biçimde bir damla oluşmaktadır Şekil (2.18.). Oluşan bu damlaya yerçekimi kuvveti etki ettiğinden damlacık düşer. Uygulanan voltaj değeri belirli bir seviyeye ulaşana kadar damlacık şeklini korumaya devam eder. Bu değer arttıkça damlacık yarıçapı azalır ve konik bir şekle bürünür (Andrady, 2008).



Şekil 2.18. Damlacık oluşumu ve çözelti içindeki moleküllere etkiyen kuvvetler (Yousefzadeh, 2017)

Taylor Konisi Oluşumu

Çözelti damlacığı, elektrostatik kuvvet kritik değere ulaşana kadar küresel biçimde kalmaya devam eder. Uygulanan voltaj değeri arttırıldığında elektrostatik kuvvet, damlanın yüzey gerilim değerine eşit olur. Kuvvetlerin eşit olduğu anda damla konik bir biçim alır. Bu koni Taylor konisi olarak bilinmektedir (Kozanoğlu, 2006)



Şekil 2.19. Kılcal boru ucundaki polimer damlasının artan voltaj değeri ile Taylor konisi ve jet oluşumu. (a) 110° (b) 107° (c) 104° (d) 100° (e) polimer jeti oluşumu, (f) jetin toplayıcıya ilerlemesi (Larrondo ve St. John Manley, 1981)

Taylor konisi farklı çözeltilerde değişik şekilde gerçekleşebilir. Ayrıca elektro çekim işlemi boyunca, besleme hızı ve kütle aktarımına bağlı olarak farklılık gösterebilir (Andrady, 2008).

Polimer Jeti Oluşumu

Jet oluşumu için damlaya etkiyen kuvvetler önemlidir. Bu kuvvetleri iki gruba ayırıp incelediğimizde ilki elektro çekimin gerçekleşmesine yardımcı olurken diğeri ters yönde etkiyen, damla şeklini korumaya yönelik kuvvetlerdir. Elektro çekim işleminin devamlılığını sağlayan elektriksel alan kuvveti, jet oluşumunu ve polimer jetinin toplayıcıya gitmesini sağlar. Coloumb itme kuvveti ise aynı yük ile yüklenen iyonların birbirini iterek jetin uzamasına yardımcı olan kuvvettir. Yüzey gerilimi kuvveti, çözelti damlasının şeklini korumasını sağlayan, viskoelastik kuvvet ile birlikte çekim işlemini

olumsuz etkileyen iki temel kuvvettir. Tüm bu kuvvetlere ek olarak sisteme yerçekimi kuvveti de etki etmektedir (Andrady, 2008; Reneker ve Yarin, 2008; Yousefzadeh, 2017)

Düze ucundaki damlacık Taylor konisi şeklini aldıktan sonra voltaj değerinde küçük bir artış ile potansiyel fark kritik voltaj değerini geçer. Böylelikle damlacıktan jet oluşumu gerçekleşir (Şekil 2.19.e). Oluşan jet elektriksel alanda nötr toplayıcıya doğru ilerlemeye başlar (Şekil 2.19. f) (Kozanoğlu, 2006).

Kararlı Bölgede Jetin Uzaması

Yüklü polimer jeti Taylor konisinden çıktığında hızlanarak bir müddet lineer bir yol izlemektedir. Coloumb itme kuvvetleri ile jet toplayıcıya doğru hareket ederken jetteki uzama ve çözücünün buharlaşmasıyla jet çapı hızla azalır. Birim alana etki eden yüzey yükü, jetin incelmesi ile azalmakta, birim kütledeki yüzey yükü ise artmaktadır (Andrady, 2008)

Kararsız Bölgenin Oluşması

Elektro çekim işleminde, yüklü jet elektrostatik alan yönünde çekilmektedir. Taylor konisinden belirli bir mesafe sonrasında, jet bir dizi kararsızlık göstermektedir. Sistemdeki değişkenlere ve polimer çözeltisine bağlı olarak jet 3 kararsızlık hali gösterebilir. Bunlar;

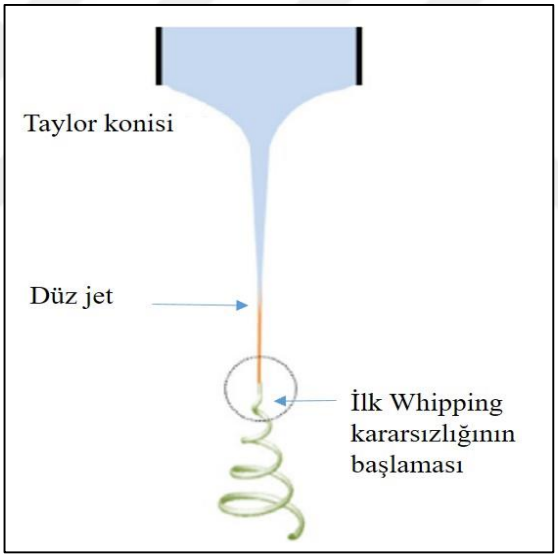
i. Klasik Rayleigh Kararsızlığı,
ii. Eksenel Simetrik Elektrik Alan Akımlanması,
iii. Whipping Kararsızlığı

olarak açıklanmıştır (Yousefzadeh, 2017).

Başlangıçta düz olan jet toplayıcıya doğru ilerlerken bükülme ve dalgalanma hareketi göstermektedir. Bu bükülme hareketi jetin yüzey alanını arttırdığından, jet yük yoğunluğunu azaltacak eğilime geçer. Oluşan yük yoğunluğunu hızla azaltan ve elektro çekimde en sık karşılaşılan Whipping Kararsızlığıdır. Whipping kararsızlığı, jet üzerinde

aynı yüklü yüklerin karşılıklı birbirini itmesi ve bu itme sonucu radyal şekilde tork oluşmasından kaynaklanmaktadır (Andrady, 2008; Reneker vd., 2000; Yarin vd., 2005).

Hem yüzey alanında ki artış hızı hem de çözücünün buharlaşma hızı yüksek olduğundan jet çapını azaltmaktadır. Artan yük yoğunluğu ile viskozite ve yüzey gerilimleri arasındaki ilişki de jet çapını etkilemektedir. Coloumb kuvvetleri ile jet toplayıcı plakaya yaklaşırken ana jetten ayrılan daha küçük jetler oluşur. Bunun nedeni yüzeye etki eden yüklerin eşit dağılmamasından, yüksek yük yoğunluğuna sahip bölümlerin oluşmasından kaynaklanmaktadır. Jet yeteri kadar inceldiğinde yeni whipping kararsızlığı görülebilir. Bu kararsızlığa ikinci whipping kararsızlığı denir (Andrady, 2008; Reneker vd., 2000; Yarin vd., 2005).



Şekil 2.20. Toplayıcıya ilerleyen polimer jetinin kararsızlık hareketi (Yousefzadeh, 2017)

Lif Halinde Katılaşma

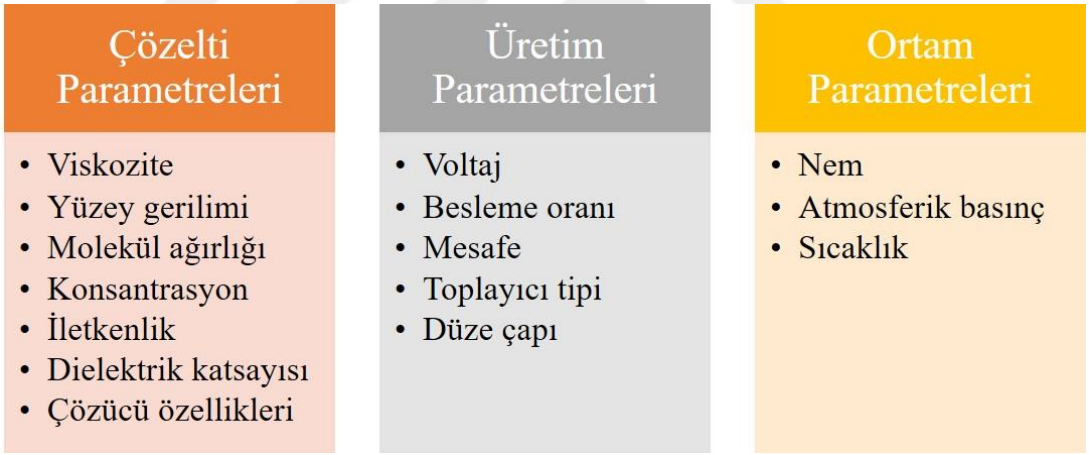
Polimer jetinin kararsız bölgedeki geçiş hızı çözücünün buharlaşma hızı tarafından yönetilmektedir. Yüksek buharlaşma hızına sahip bir çözücü kullanıldığında whipping kararsızlığı kısa sürecek ve toplayıcıda daha kalın lifler elde edilecektir. Kullanılan çözücünün uçuculuğu lif çapını kontrol etmede önemli bir rol oynamaktadır. Çözücü

buharlaşarak elde edilen katı lifler topraklanmış toplayıcı üzerinde rastgele halde birikerek gözenekli bir yüzey oluşturmaktadır (Andrady, 2008).

2.5.4. Elektro çekim parametreleri

Elektro çekim işlemi ile elde edilen nano ölçekli liflerin çapları ve morfolojileri üzerine birçok parametre etki etmektedir. Farklı yapısal özelliklerde lifler elde etmek için bu parametrelerin nasıl etkilediğini anlamak, kontrollü üretim yapmak açısından çok önemlidir. Boncuk içermeyen, pürüzsüz ve düzgün liflerin üretimi bu faktörlere bağlıdır. Bu nedenle tüm bu parametrelerin anlaşılması gerekmektedir (Ibrahim ve Klingner, 2020).

Doshi ve Reneker (1995), bu parametreleri; çözelti parametreleri, üretim parametreleri ve ortam parametleri olarak 3 sınıfa ayırmıştır (Şekil 2.21.) (Doshi ve Reneker, 1995).



Şekil 2.21. Elektro çekim prosesine etki eden parametreler (Doshi ve Reneker, 1995)

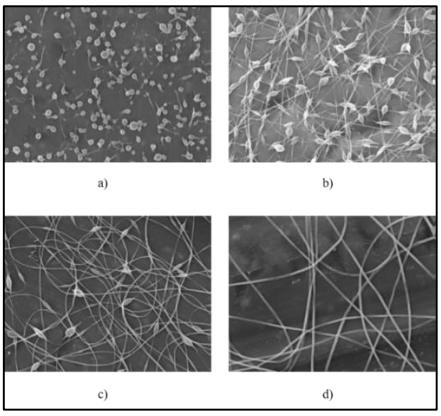
Çözelti Parametreleri

Elektro çekim işleminde kullanılan polimer çözeltisinin özellikleri, çekim işlemini ve sonunda elde edilecek nanolifli yüzeyi etkileyen en önemli etkendir (Ramakrishna vd., 2005) .Elektrospun liflerin çapları ve morfolojilerinde önemli bir rol oynamaktadır (Teo ve Ramakrishna, 2006).

Viskozite

Polimer çözeltilerindeki moleküller arası etkileşim olanak tanımlanan viskozite, lif çapını ve morfolojisini etkileyen en önemli parametredir. Çözelti konsantrasyonu, moleküller arası etkileşimi azaltarak ya da arttırarak viskozite üzerinde en büyük rolü oynamaktadır. Dolayısıyla bu iki parametre arasında doğrusal bir ilişki vardır. Ek olarak polimer moleküllerinin organik-inorganik gibi katkı maddeleri ile etkileşimleri de viskoziteyi etkilemektedir. Düşük viskoziteli çözeltilerde polimer zincirleri daha hareketlidir ayrıca moleküller arası etkileşim daha zayıf olduğundan jet daha yüksek uzamaya maruz kalır. Bu daha ince liflerin elde edilmesini sağlarken aynı zamanda boncukların oluşmasına da neden olmaktadır. Viskozitesi yüksek çözeltilerde polimer zincirlerinin hareketleri kısıtlıdır. Böylelikle zincirlerin esneme kabiliyeti sınırlanır ve daha kalın lifler elde edilir. Liflerin kalınlaşması ile birlikte boncuklar esneyerek lif halini almakta ve boncuksuz üretim gerçekleşmektedir. Lif üretiminin gerçekleşebilmesi için viskozite değerinin işlem için yeterli miktarda olması gerekmektedir. Viskozite çok yüksek olduğunda, elektrostatik kuvvetler polimer damlasından jet oluşturmada zorlanır veya oluşan lif mikron büyüklüğünde çapa sahip olur (Heikkilä ve Harlin, 2008).

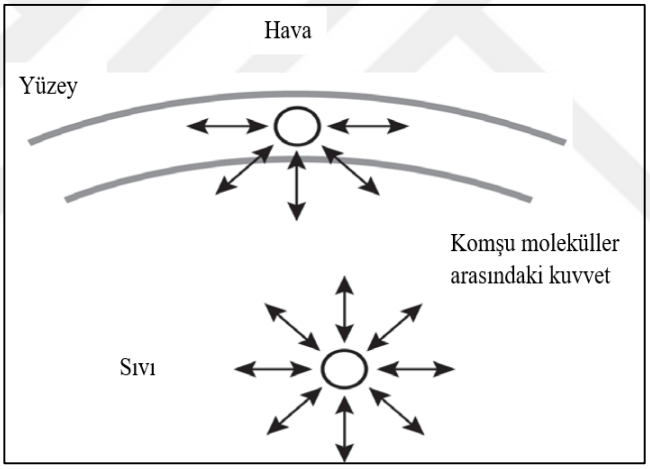
Çözelti viskozitesi reometreler ile ölçülmektedir (Han vd., 2008). Şekil 2.22'de görüldüğü gibi düşük viskozitelerde üretilen liflerin boncuklanma davranışı daha yüksektir ve boncuklar küresel şekildedir. Viskozitenin artması ile boncuklar eliptik şekil almakta ve sonunda pürüzsüz lifler elde edilmektedir (Fong vd., 1999).



Şekil 2.22. Çözelti viskozitelerine göre boncuklu lif morfolojileri a) 13 centipoise b) 74 centipoise c) 289 centipoise d) 1835 centipoise (Fong vd., 1999)

Yüzey Gerilimi

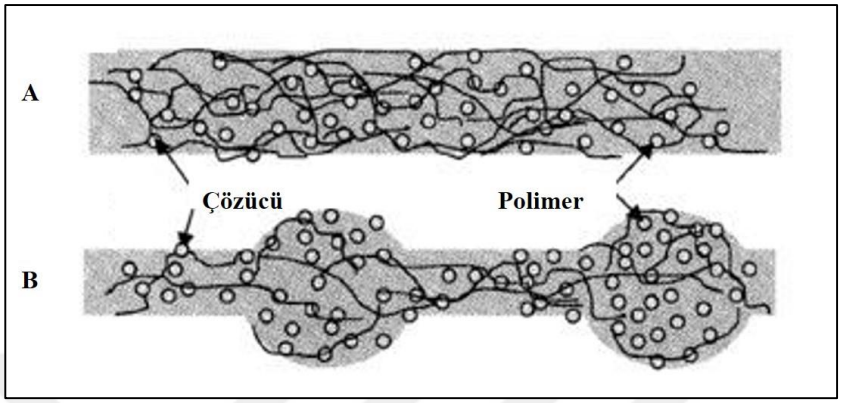
Bir sıvıdaki moleküller arasındaki çekimden kaynaklanmaktadır. Her molekül çevresindeki diğer moleküller ile etkileşime girer. Bu etkileşim ile moleküller her yöne eşit olarak çekilmekte ve net kuvvet sıfır olmaktadır. Sıvının yüzeyindeki moleküllere sadece tek bir yönden çekim uygulanmasından ve üzerine etkiyen net kuvvetin sıfır olamamasından dolayı bu moleküller sıvının içine doğru bir çekim kuvvetine maruz kalmaktadırlar (Şekil 2.23.). Bundan dolayı sıvı yüzeyi minimim yüzey alanı oluşturmak için küre şeklini almaktadır (Angammana ve Jayaram, 2011). Denge durumuna ulaşmış bir akışkanın en küçük yüzey alanından farklı bir şekil alması için başka bir kuvvetin varlığı gerekmektedir. Sıvının şeklini değiştirebilmek için gereken enerji ve yüzey gerilim kuvvetinden kaynaklanan basıncı hesaplamak mümkündür (Stanger vd., 2005).



Şekil 2.23. Bir sıvı molekülüne etkiyen kuvvetler diyagramı (Stanger vd., 2005)

Elektro çekim işleminin başlayabilmesi için uygulanan voltajın çözeltinin yüzey gerilimini yenmesi gerekmektedir. Böylece yüzey gerilimi elektro çekim için bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Çözeltinin viskozitesi düşük olduğunda yani çözücü miktarı çözeltide yüksek oranda bulunduğunda, çekim kuvvetleri nedeniyle moleküller bir arada bulunmak istemektedir. Bu da polimer jeti toplayıcıya doğru ilerlerken boncuk oluşmasına veya hiç jet oluşmamasına neden olmaktadır. Yüksek viskoziteye sahip bir çözeltide çözücü molekülleri, polimer molekülleri ile daha fazla etkileşim içinde olduğundan bir araya gelme eğilimi azalmakta ve boncuk oluşumu engellenmektedir.

Yüzey gerilimini düşürmek için, çözeltiye yüzey aktif maddeler eklenebilir veya daha düşük yüzey gerilimine sahip çözücüler kullanılabilir (Düzyer, 2014; Ramakrishna vd., 2005).



Şekil 2.24. Yüzey geriliminin moleküllere etkisi. A) Yüksek viskoziteli çözeltide polimer zincirleri ile çözücü molekülleri B) Düşük viskoziteli çözeltide polimer zincirleri ile çözücü molekülleri (Ramakrishna vd., 2005)

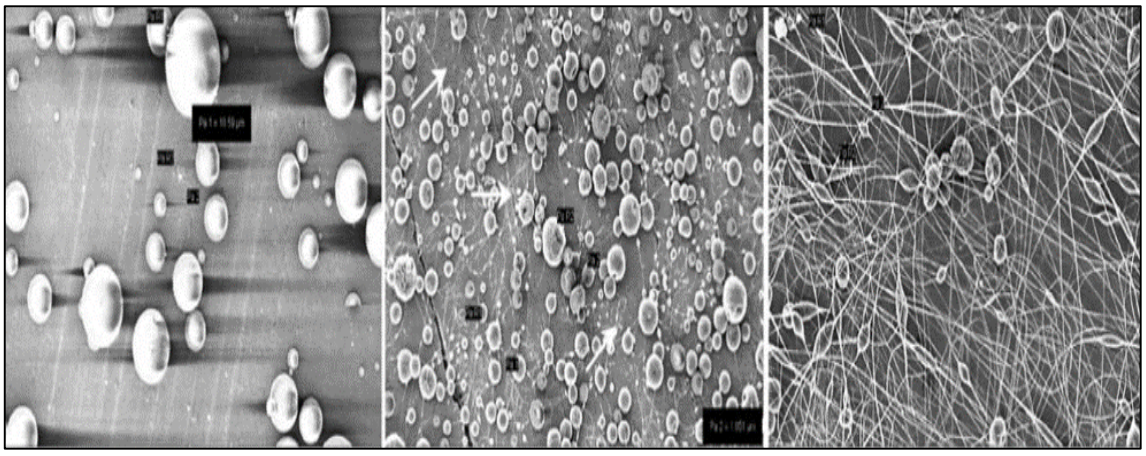
Çizelge 2.4. Elektro çekim işleminde kullanılan bazı çözücülerin yüzey gerilimleri (Bhardwaj ve Kundu, 2010)

Çözücü	**Yüzey Gerilimi (mN/m)**
Dimetilformamid	37,1
Diklorometan	27,2
Asedik asit	26,9
Metanol	22,3
Formik asit	37
Kloroform	26,5
Etanol	21,9
Trifloro etanol	21,1
Tetrahidrofuran	26,4
Hekzafloro isopropanol	16,1

Molekül Ağırlığı

Polimerin molekül ağırlığı polimer zincir uzunluğunu göstermektedir ve çözeltinin viskozitesi, yüzey gerilimi, iletkenliği gibi reolojik ve elektriksel özellikler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Molekül ağırlığı küçük olan polimerlerin zincirleri kısa olduğundan dolayı çözeltide polimer zincir karışıklığı daha az olmaktadır. Bu da çözelti viskozitesinin düşük olmasına neden olarak boncuklu liflerin oluşmasıyla sonuçlanır. Elektro çekim ile lif üretebilmek için yeterli miktarda polimer molekül ağırlığı ve viskozite gerekmektedir. Polimer jeti toplayıcıya doğru hareket ederken bütünlüğünün bozulmasını önleyen ve akışını sağlayan polimer zincir karışıklığıdır. Bu yüzden monomer ve küçük zincir uzunluğuna sahip polimerlerden elektro çekim ile lif oluşturulamamaktadır (Haghi ve Akbari, 2007; Ramakrishna vd., 2005).

Gupta ve diğerleri (2005), polimer molekül ağırlığının elektro çekim işlemine etkisini araştırmak için molekül ağırlığı 12,47 ile 365,7 kDa arasında değişen polimetil metakrilat (PMMA) sentezlemişler. Moleküler ağırlık arttıkça lifteki boncuk ve damlacık sayısının azaldığını göstermişlerdir (Şekil 2.25.) (Gupta vd., 2005).

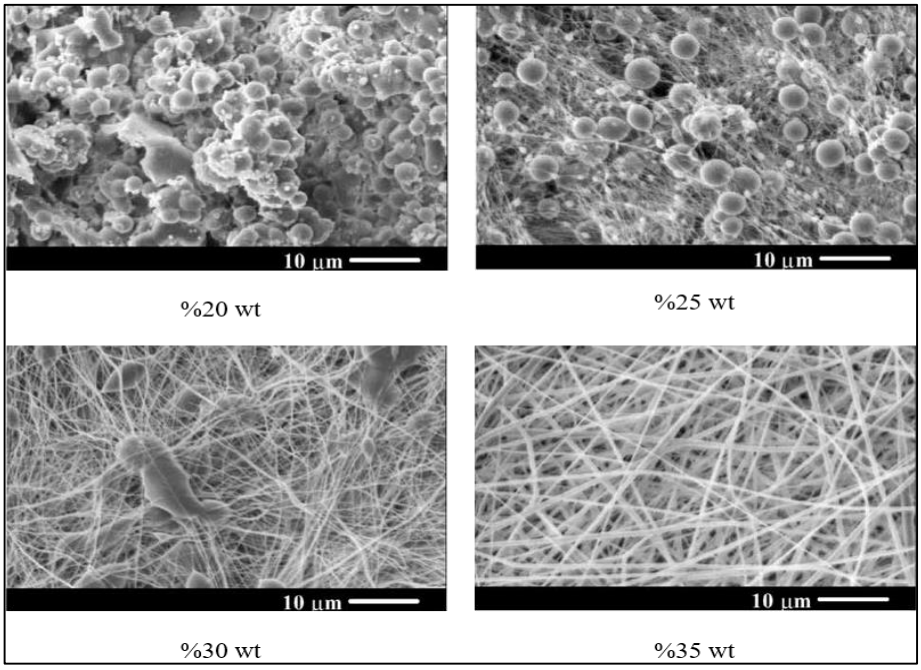


Şekil. 2.25. Üç farklı molekül ağırlığa sahip elektrospun PMMA'nın aynı büyütme oranındaki SEM görüntüleri (Gupta vd., 2005)

Konsantrasyon

Elektro çekim işleminde, lif üretiminin gerçekleşebilmesi için minimum bir çözelti konsantrasyonu gerekmektedir. Düşük konsantrasyonlu çözeltilerden boncuklu lifler elde edilirken, konsantrasyonun artmasıyla boncukların şekli küresel yapıdan iğ benzeri yapıya dönüşmektedir. Daha yüksek konsantrasyonlarda çözeltilerden ise uniform lifler elde edilmektedir (Deitzel vd., 2001; Haghi ve Akbari, 2007).

Elektro çekim için optimum çözelti konsantrasyonu gerekmektedir çünkü düşük konsantrasyonlarda boncuklu yapılar oluşurken yüksek konsantrasyonlarda ise düzenin ucunda donmalar meydana gelebilmektedir. Bu da sürekli lif oluşumunu engelleyerek daha kalın lifler oluşmasına neden olur. Zong ve diğerleri (2002), farklı konsantrasyonlarda poli (D-laktikasit) (PDLA) çözeltisi ile yaptıkları çalışmada ağırlıkça %20 altındaki konsantrasyonlarda lif üretimi gerçekleştirememişlerdir. Ağırlıkça %40'tan yüksek olan konsantrasyonlarda ise yüksek viskozite nedeniyle düzede tıkanmalar olduğu ve elektro çekim işleminin sürdürülmesinin zor olduğunu belirtmişlerdir (Zong vd., 2002).



Şekil 2.26. 20 kV voltajda ve 20 ml/dk besleme hızında PDLA nanolif yapıları üzerindeki konsantrasyon etkisi (Zong vd., 2002)

İletkenlik

Elektro çekim işleminde, polimer çözeltisindeki birçok iyon sayesinde jet oluşumu gerçekleşmektedir. Oluşan polimer jeti elektriksel alan içinde uzayarak lif oluşturmaktadır. Fakat çözelti yeteri kadar iletkenliğe sahip olmadığında jet uzaması ve lif oluşumu sağlanamamaktadır. Polimer jeti yeteri kadar uzayıp gerilemediği için boncuk oluşumuna neden olmaktadır. İletkenlik, kullanılan polimer çeşidine, çözücüye ve iyonlaşabilen tuzların varlığına göre değişmektedir. Damlacıktan Taylor konisi oluşumunu etkilemekle birlikte, lif çaplarının kontrolüne de yardımcı olmaktadır. Çözelti iletkenliği arttıkça taşınan yük miktarı artar ve çözeltideki iyonların birbirini itmesiyle jet uzaması ve gerdirilmesi gerçekleşir. Yani iletkenlik arttırılarak boncuksuz ve ince lifler elde edilmektedir. Polimer çözeltisine tuz veya polielektrolit eklenmesiyle çözelti iletkenliği arttırılabilir. Tuz ilavesi ile polimer çözeltisindeki iyon sayısı artar, böylelikle çözelti yüzey yük yoğunluğunun ve elektrostatik kuvvetlerin artmasına neden olur (Angammana ve Jayaram, 2011; Fong vd., 1999; Ramakrishna vd., 2005; Sun vd., 2014).

Kim ve diğerleri (2005) yaptıkları bir çalışmada, poli (2-akrilamido-2-metilpropan sülfonik asit) çözeltisine farklı iyonik tuz konsantrasyonları ekleyerek lif üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Ayrıca çözelti iletkenliği arttığında lif çapının azaldığını gözlemlemişlerdir (Kim vd., 2005).

Moghe ve diğerleri (2009), Asetik asit içindeki PCL çözeltisinin elektro çekim gücünü arttırabilmek için piridin ilave etmişlerdir. Asit- baz reaksiyonlarını içeren bu yeni çözücü sistemiyle iletkenliği arttıran uçucu bir tuz üretmişlerdir. Tuzun; uçucu olması sayesinde saf, iletkenliği arttırması sayesinde üniform ve ultra ince lifler elde etmişlerdir (Moghe vd., 2009).

Çizelge 2.5.'te polimer çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan çeşitli çözücülerin iletkenlikleri verilmiştir (Ramakrishna vd., 2005).

Çizelge 2.5. Bazı elektro çekim çözücülerinin elektriksel iletkenlikleri (Ramakrishna vd., 2005)

Çözücü	**İletkenlik(mS/m)**
1,2- Dikloroetan	0,034
Dimetilformamid	1,09
Dimetilformamid/Diklorometan (60:40)	0,505
Dimetilformamid/Diklorometan (25/75)	0,273
Etanol	0,0554
Metanol	0,1207
Propanol	0,0385
Aseton	0,0202
Tetrahidrofuran/Etanol (50:50)	0,037
Distile Su	0,447

Dielektrik Katsayısı ve Çözücü Özellikleri

Dielektrik katsayısı, malzemenin üzerinde yük depolayabilme yeteneğinin bir göstergesidir. Hem lif üretim hızında hem de lif çaplarında etkili olan bir parametredir. Dielektrik katsayısı büyük olan çözücüler ile hazırlanan çözeltilerde, elektro çekim işlemi için yük depolama özelliği fazla olduğundan, polimer jetinin kararsızlığı artmaktadır. Artan kararsızlık ile birlikte jetin izlediği yol da artacağından daha ince ve daha az boncuklu lifler elde edilmektedir (Ramakrishna vd., 2005).

Elektrospun liflerin özellikleri, çözücünün elektriksel özelliklerinden etkilendiği gibi fiziksel özelliklerinden de etkilenmektedir. Çözeltilerde, polimere oranla daha fazla çözücü bulunduğundan dolayı, çözücülerin lif morfolojileri üzerine etkileri araştırma alanlarından biridir (Ghorani ve Tucker, 2015).

Elektro çekim işleminde, çözücünün iki önemli rolü vardır; ilki polimer moleküllerini jet oluşturabilmeleri için çözmek, ikincisi çözünmüş polimer moleküllerini toplayıcıya

doğru taşıyıp buharlaşarak lif oluşması sağlamaktır (Ohkawa vd., 2004). Elektro çekim prosesinde, jet incelmesi ile birlikte çözücünün buharlaşması ve faz ayrımı gerçekleşmektedir. Çözücü buhar basıncı, çekim işlemi esnasında buharlaşma hızının ve toplayıcıdaki liflerin kuruma süresinin belirlenmesinde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Wannatong vd., 2004).

Çözeltide düşük uçuculukta bir çözücü kullanıldığında, elektro çekim işleminde polimer jetinden çözücünün buharlaşması geç olmaktadır. Bu da toplayıcı yüzeyde biriken liflerin ıslak kalmasıyla sonuçlanmaktadır. Üst üste biriken liflerin ıslak kalması, düzgün nanolifli yüzey oluşumunu engelleyerek gözenekli yüzeylerin oluşmasına neden olmaktadır. Düşük uçuculuğa sahip çözücü gibi, uçuculuğu yüksek olan bir çözücünün de kullanılması elektro çekim için bir engel teşkil eder. Damlacıktan Taylor konisi oluşumu sırasında çözücünün buharlaşması, düzenin tıkanmasına ve böylece düzgün lif üretilememesine sebep olmaktadır (Jarusuwannapoom vd., 2005).

Liflerin morfolojileri ve çapları, çözelti viskozitesi ve yüzey gerilimi gibi çözelti parametrelerine bağlı olduğu bilinmektedir. Çözelti viskozitesi daha çok polimer konsantrasyonu ile belirlenirken, yüzey gerilimi hem polimere hem de çözücüye bağlı bir özelliktir. Yani farklı çözücüler ile farklı yüzey gerilimleri elde edilebilmektedir (Yang vd., 2004).

Çizelge 2.6. Elektro çekimde kullanılan bazı çözücülerin dielektrik katsayısı ve kaynama noktaları (Ramakrishna vd., 2005)

Çözücü	**Dielektrik Katsayısı**	**Kaynama Noktası (°C)**
Kloroform	4,8	61,6
Dimetilformamid	38,3	153
Diklorometan	9,1	40
Metanol	33	64,5

Çizelge 2.6. Elektro çekimde kullanılan bazı çözücülerin dielektrik katsayısı ve kaynama noktaları (Ramakrishna vd., 2005) devamı

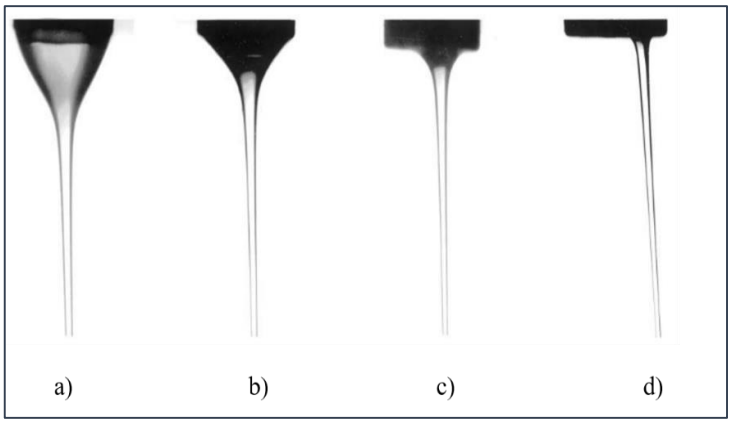
Etanol	24	78,3
Asedik asit	6,2	118,1
Formik asit	53	100
Hekzafloro isopropanol	16,7	58,2
Tetrahidrofuran	7,5	66
Trifloro etanol	27	78

Üretim Parametreleri

Elektro çekim işlemi, basit ve kolay uygulanabilir olarak görünsede damlacıklı ve boncuklu morfolojiler yerine nanolif üretmek için bir çok proses değişkeninin düzenlenmesi gerekmektedir. Bu yöntemin en büyük zorluğu ise bu parametrelerin optimizasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (Pillay vd., 2013)Voltaj, besleme oranı, mesafe, toplayıcı tipi ve düze çapı elektrospun liflere etkiyen diğer önemli parametre çeşitleridir (Ramakrishna vd., 2005).

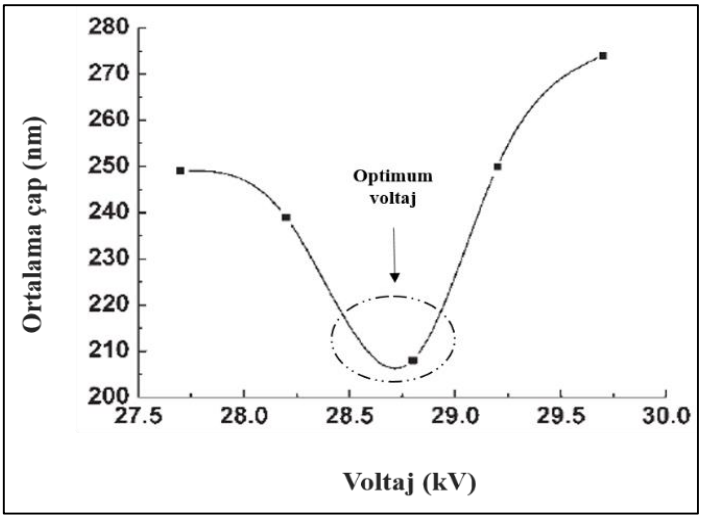
Voltaj uygulanması ile polimer jeti gerilir ve hızlanır. Bu nedenle liflerin morfolojilerine elektriksel alan ile birlikte etki etmektedir. Uygulanan voltaj artırıldığında, polimer jetindeki Coloumb kuvvetleri de artacağından dolayı çözelti daha fazla gerilecek, çözücü daha hızlı buharlaşacak ve daha ince çaplı lifler elde edilecektir (Ramakrishna vd., 2005).

Voltaj daha çok artırıldığında ise polimer jeti daha çok ivmelenmektedir. Bunun sonucunda düze ucundan toplayıcıya doğru daha fazla polimer çözeltisi çekilmiş olur. Eğer polimer besleme oranı, çekilen çözelti miktarını dengelemezse Taylor konisi düze içine doğru çekilebilir (Şekil 2.27) (Deitzel vd., 2001).



Şekil 2.27. PEO-su çözeltisinin sabit besleme oranında artan voltaj ile oluşan jet profilleri a) 0,47 b) 0,53 c) 0,6 ve d) 1 kV cm^{-1} (Shin vd., 2001)

Düşük viskoziteli çözeltilerde de yüksek voltaj kullanılması sonucunda birden fazla polimer jeti oluşabilmektedir. Bu da lif çaplarının azalmasına neden olmaktadır. Polimer jeti, toplayıcıya doğru giderken ne kadar fazla havada kalırsa, liflerin gerilmesi ve uzaması da o kadar fazla olmaktadır. Düşük voltaj ile zayıf elektriksel alan, jet hızını azaltmakta ve daha ince çaplı lifler elde edilmesi için zaman sağlamaktadır (Ramakrishna vd., 2005).



Şekil 2.28. Elektro çekim prosesinde uygulanan voltaj ile ortalama lif çapı arasındaki ilişkiyi gösteren bir örneği (Lin vd., 2008)

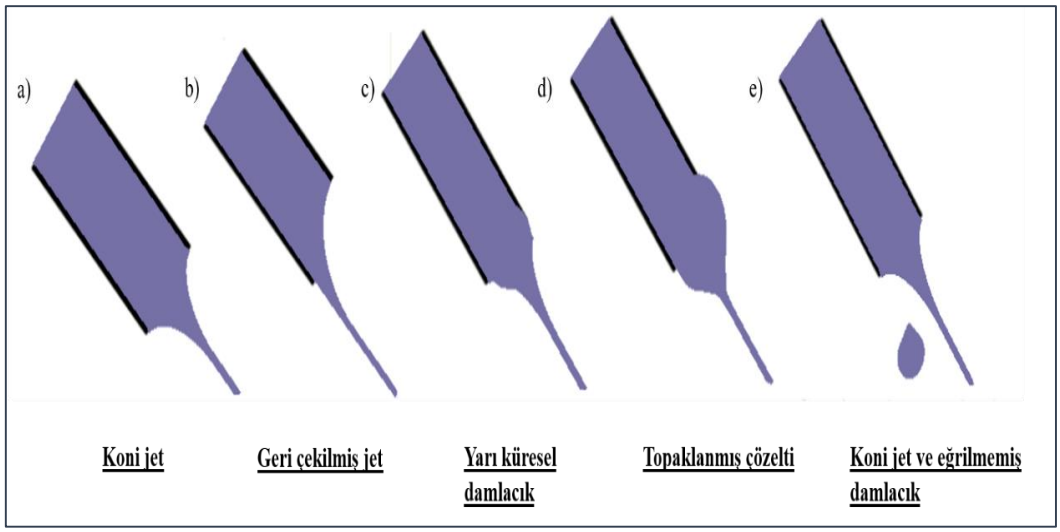
Lin ve diğerleri. (2008), Polietersülfon (PES) polimeri ile parametre araştırması yaptıkları bir çalışmada, diğer parametreleri sabit tutarak voltaj ile lif çapı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (Şekil 2.28.). Uygulanan ilk voltajın artışı ile birlikte ortalama lif çaplarında da azalma görülmüştür. Daha yüksek bir voltajın uygulanması, daha yüksek elektrostatik kuvvete neden olduğu için lif çaplarının da azalmasıyla sonuçlanmıştır. Fakat voltajın daha da artmasıyla, elektrostatik alanda polimer jetinin uçuş süresi de azalmıştır. Liflerin deformasyon süreleri kısaldığı için daha kalın çapta lifler elde etmişlerdir (Lin ve vd., 2008).

Besleme Oranı

Polimer çözeltisinin sisteme beslenme oranı; üretilen liflerin morfolojilerini etkileyen bir faktördür. Optimum bir besleme hızı ile uniform ve boncuksuz lifler elde edilebilmektedir. Bu kritik değer, polimer ve çözücü seçimi ile birlikte konsantrasyon da göz önüne alınarak belirlenmelidir. Polimer jeti oluşumu sırasında düzeden ayrılan çözelti ile düzeye beslenen çözelti arasında bir denge bulunmalıdır. Besleme oranı kritik değeri geçerse lif çapı artacak, düze ile toplayıcı arasında polimer jeti tam kurumayacak ve boncuk oluşumuna neden olacaktır (Megelski vd., 2002).

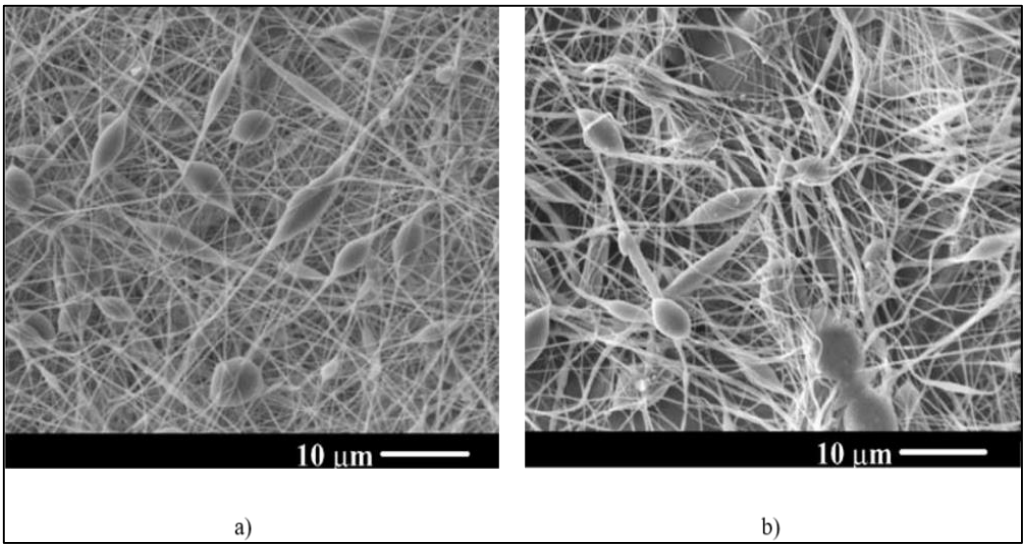
Elektro çekim işlemi boyunca, parametrelere bağlı olarak Taylor konisinde çeşitli jetler oluşmaktadır. Düzgün bir lif üretimi yapılabilmesi için Taylor konisinin hacminin korunması yani sabit bir koni elde edilmesi gerekmektedir (Şekil 2.29.a). Fakat besleme oranının değişikli ile farklı şekilde jetler de oluşmaktadır. Bazen görünen bir koni olmadan, düzenin doğrudan içinden çıkan jet oluşur (Şekil 2.29.b). Bu geri çekilen jetler kararlı bir yapıda değildir ve koni jetleri ile yer değiştirir. Sonucunda daha geniş çaplı lifler elde edilmiş olur (Zargham vd., 2012).

Yapılan birkaç çalışmada, çözelti besleme oranı (akış hızı) ile lif morfolojisi arasındaki ilişki sistematik olarak araştırılmıştır. Polistiren (PS) ile hazırlanan çözeltinin besleme oranı artmasıyla, lif ve gözenek çaplarının da arttığı, polimer akış hızının değiştirilmesiyle elektrospun lif morfolojilerinin de değiştiği gözlemlenmiştir (Megelski vd., 2002).



Şekil 2.29. Elektro çekim işleminde besleme oranının artması ile oluşan farklı polimer jetlerin şematik gösterimi (Zargham vd., 2012)

Zong ve diğerleri (2002), poli (D,L–laktik asit) (PDLA) çözeltisinden farklı besleme oranları ile elde ettikleri lifleri incelemişlerdir. Çözelti besleme hızı düşük olduğunda, boncukların iğ benzeri bir yapıda ve liflerin daha küçük çapta olduğu görülmüştür. Daha yüksek besleme hızında elde edilen liflerin ise daha büyük çapta ve daha büyük boncuklara sahip olduklarını saptamışlardır (Zong vd., 2002).



Şekil 2.30. PDLA polimerinden elde edilen liflerin farklı besleme oranlarındaki boncuk değişimi (ağırlıkça %25 oranında PDLA, 20 kV voltaj). a) 20 µl/dk b) 75 µl/dk (Zong ve ark., 2002).

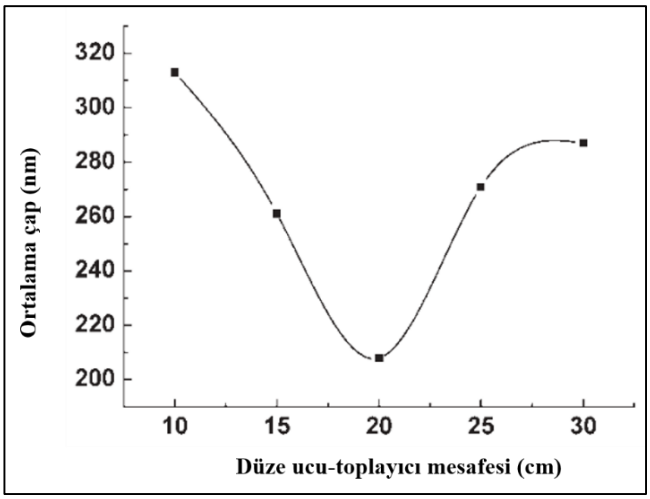
Mesafe

Üretilen liflerin morfolojisini etkileyen başka bir faktör düze ile toplayıcı arasındaki mesafedir. Polimer jetinin toplayıcıya gidişi esnasında jette uzama ve incelme meydana gelmektedir. Bu uçuş sırasında çözeltideki iyonların elektriksel olarak yüklenmesi ve birbirini itmesi sonucu jette bükülme kararsızlığı görülür. Jet, bükülme kararsızlığı ile kendi etrafında dönerek ilerler (Robb ve Lennox, 2011).

Bu hareket toplayıcıya ulaşmadan önce polimer jetinin daha çok yol almasını ve daha ince lifler elde edilmesini sağlamaktadır. Elektro çekim mesafesinin artırılması, jetin uzayıp incelme süresini de artıracağından dolayı lif çapı azalacaktır. Ancak mesafenin değiştirilmesi elektrik alan kuvvetini de etkilemektedir. Çekim mesafesinin artması elektrik alanın zayıflamasına neden olur. Bu yüzden elektrik alanı, polimer jetini çekim mesafesi boyunca ivmelendirmesi için yeterli miktarda olması gerekmektedir (Robb ve Lennox, 2011).

Çözücünün tam buharlaşamaması ve kurumamış liflerin elde edilmesi, düze ucu ile toplayıcı arasındaki mesafenin yetersiz kalmasından kaynaklanmaktadır. Mesafe az olduğunda elektriksel alan kuvveti fazla olur ve polimer jetinin ivmelenmesi artar. Jetin hızlanmasından dolayı çözücünün buharlaşması ve uzaklaştırılması için yeterli süre kalmaz. Bunun sonucunda tam kurumamış ve birbirine yapışmış lifle edilmektedir (Ramakrishna vd., 2005).

Lin ve diğerleri (2008) yaptıkları bir araştırmada, farklı mesafelerde elektro çekim işlemi gerçekleştirmişlerdir. Mesafenin artması ile ortalama lif çapı azalmıştır. Çünkü liflerin daha küçük liflere ayrılması ve çözücünün buharlaşması için daha uzun jet uçuş süresi sağlanmıştır. Fakat artan mesafe aynı zamanda elektrostatik kuvvetleri azaltacağından dolayı liflerin ortalama çapı belli bir mesafe değerinden sonra artmıştır (Lin vd., 2008).



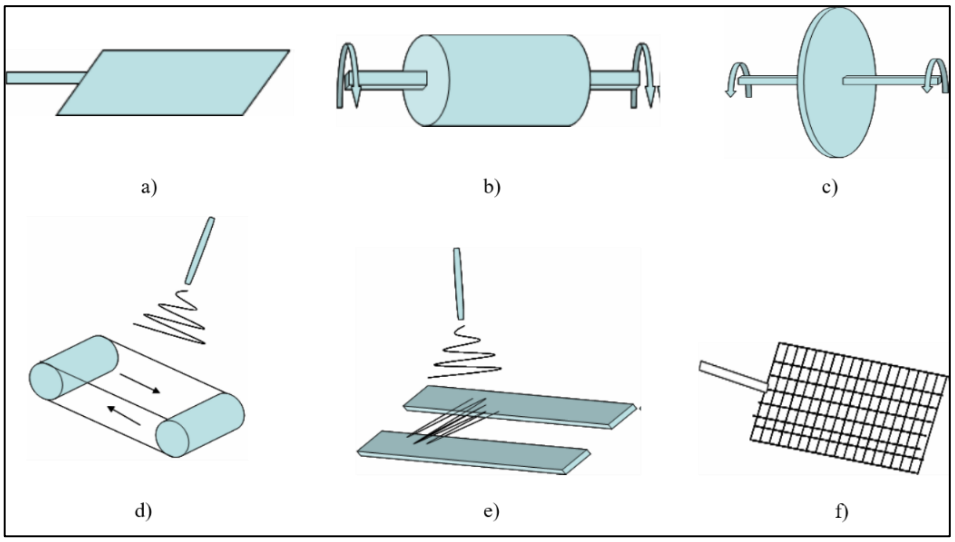
Şekil 2.31. PES polimerinden farklı mesafelerde elde edilen nanoliflerin çap dağılımı (Lin vd., 2008)

Toplayıcı tipi

Elektro çekim işlemi, düze ucu ile toplayıcı arasında oluşan elektriksel alan üzerinde gerçekleşmektedir. Elektriksel alanın oluşması için toplayıcının cinsi önem taşımaktadır. Toplayıcı metal, alüminyum gibi iletken bir materyalden yapılmış olması gerekmektedir. Bu iletken malzeme elektriksel olarak topraklanarak üzerinde lif toplanması sağlanmaktadır (Andrady, 2008; Ramakrishna vd., 2005).

Toplayıcı şekli de oluşan elektrospun liflerin yapı ve morfolojilerini etkilemektedir. Elde edilecek nanolifli yüzeyin kullanım alanına göre farklı tipte toplayıcı seçilebilmektedir (Şekil 2.32.). Sabit toplayıcılarda lifler, dağınık ve rastgele bir şekilde konumlanmaktadır. Birbirine paralel ve düzgün sıralı lifler elde edilmek istendiğinde dönen silindir veya disk gibi hareketli toplayıcılar kullanılabilir (Teo ve Ramakrishna, 2006).

Toplayıcının hızı da elektrospun liflerin morfolojileri üzerinde etkilidir. Hareketli toplayıcıların devir sayısının artması ile liflerin daha paralel ve düzgün bir şekilde toplandığı ve daha az boncuk oluştuğu araştırmacılar tarafından gözlemlenmiştir (Ramakrishna vd., 2005).



Şekil 2.32. Elektro çekimde kullanılan toplayıcı çeşitleri a) Düz plaka b) Dönen silindir c) Dönen disk d) Taşıyıcı bant e) İki paralel frame f) Izgara (grid) (Kozanoğlu,2006)

Düze Çapı

Elektro çekim işlemi başlaması için polimer çözeltisinin düze veya iğne ucuna beslenmesi gerekmektedir. Düzenin iç çapı elektro çekim işlemi ve lifler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Küçük çapa sahip düzelerde oluşan polimer damlacığı daha küçük boyutlardadır. Bu özellik onların yüzey gerilimlerinin fazla olmasına neden olur. Sabit bir voltaj değerinde jet oluşumunun gerçekleşebilmesi için Coloumb kuvvetlerinin fazla olması gerekmektedir. Böylelikle jetin hareket hızı düşer ve toplayıcıya giderken havada kalma süresi uzayacağından dolayı daha ince lifler elde edilmiş olur (Ramakrishna ve ark., 2005).

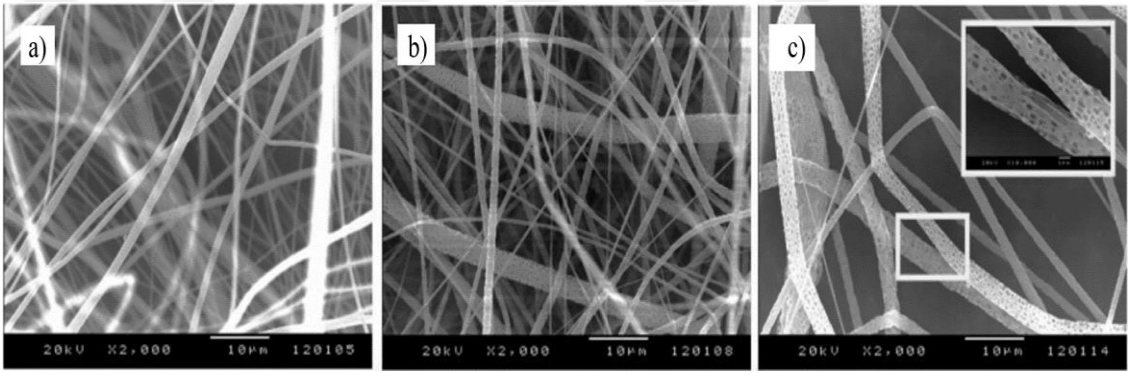
Ortam Parametreleri

Nem

Çekim işleminin yapıldığı ortamın nem miktarı, kullanılan polimerin hidrofilikliğine ve çözücü cinsine bağlı olarak her çözeltiyi farklı etkilemektedir. Çözeltideki ve atmosferdeki suyun birbirleriyle etkileşime girmesinden dolayı nemden en çok sulu çözeltiler etkilenmektedir. Ortam nemi yüksek olduğunda bu çözeltilerden çekilen liflerin

katılaşma süresi daha uzun olur dolayısıyla liflerde hem çap artışı hem de morfolojik hatalar meydana gelmektedir (Robb ve Lennox, 2011).

Su içermeyen çözeltilerde nemden etkilenmektedir. Nem fazla olduğunda atmosferde bir doyma meydana geleceği için çözücü buharlaşması yavaşlayacaktır. Bunun sonucunda lif oluşma süresi uzayacağı için daha ince lifler elde edilebileceği gibi yetersiz kurumadan dolayı bozuk nanolifli yüzey de oluşabilir. Nemin başka bir etkisi ise polimer jetinin toplayıcıya uçuşu sırasında çözeltinin havadaki suyu absorblamasıdır. Bu olay çözelti buharlaşmasında yavaşlamaya, lif çapında artışa ve lif yüzeyinde gözenek oluşumuna neden olabilmektedir (Robb ve Lennox, 2011).



Şekil 2.33. Nemin, poli (L-laktik-co-D, L-laktik) (PLDLA) polimer çözeltisinden elde edilen liflere etkisi a) %30 b) %50 c) %70 (Jeun vd., 2007)

Atmosfer Tipi ve Basınç

Lif üretiminin yapıldığı ortamdaki atmosfer, elektro çekim işlemini ve oluşan nanospun lifleri etkilemektedir. Elektriksel alan içinde çeşitli gazlar birbirinden farklı davranışlar göstermektedir (Ramakrishna vd., 2005).

Polimer jeti toplayıcıya doğru ilerlerken atmosfer tarafından sürtünmeye maruz kalmaktadır. İçinde üretim yapılan ortamın hava akış hızı ve yönü değiştirilerek polimer jetinin havada uçuş hızı kontrol edilebilir. Hava akışının yönü jetin uçuş yönüne zıt olduğunda, polimer jeti toplayıcıya doğru ilerlerken uçuş süresi artacağından dolayı daha ince lifler elde edilebilir (Robb & Lennox, 2011).

Üretim yapılan ortamdaki basınç atmosfer basıncının altında bir değere sahip olduğunda, polimer çözeltisi düzeden daha fazla akma eğiliminde olacaktır. Bu durum Taylor konisinin ve jet oluşumunun stabilitesini korumanın zorluğuyla sonuçlanır (Ramakrishna vd., 2005).

Tüm bu parametreler düzenlenerek, biyobozunur ve biyouyumlu herhangi bir polimer, biyomedikal uygulamalarda kullanılabilmesi için elektro çekim işleminden geçebilir.

2.5.5. Nanoliflerin biyomedikal uygulamaları

Nanoliflerin; yüzey/hacim oranının yüksek olması, gözenekli yapıda olmaları, fiziksel ve mekanik özellikleri istenilen şekilde ayarlanabilmesi ve liflerin morfolojilerinde oynamalar yapabilme kolaylığı sayesinde araştırmacılar, nanoliflerin kullanım alanları hakkında birçok inceleme yapmışlardır (Doshi ve Reneker, 1995). Nanoliflerin en çok araştırılan uygulama alanı, biyomedikal alanda kullanılabilirlikleri üzerinedir. Nanolifler ile ilgili alınan patentlerin çoğu biyomedikal uygulamalar ile ilgilidir (Andrady, 2008).

Doku mühendisliği uygulamaları

Doku mühendisliği, biyolojik ikamelerin geliştirilmesi, dokuların yenilenmesi gibi hem mühendislik hemde yaşam bilimlerini kapsayan multidisipliner bir alandır. Birincil odak nokta, hasarlı dokuların doğal iyileşmesini sağlamaktır. Nanolifli yapılar; hücre büyümesi, çoğalması ve üç boyutlu yeni doku oluşumlarında matris olarak görev alırlar. Çünkü bu yapılar fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri bakımından hücre dışı matris (ECM) mimarisine çok benzerlik gösterirler. Nanolifli yüzeyler gözenekli yapıdadır ve gözenekler eşit olarak dağılım gösterir. Bu özelliği ile yüksek yüzey alanına sahip olurlar. Doku mühendisliğinde kullanılacak nanolifli yapı iskeleleri toksik olmayan, biyouyumlu, biyobozunur, yapısal bütünlükte ve hücreler arası gaz alışverişine izin veren yapıda olmalılar (Senthil vd., 2016).

Canlı dokuların ekiminde, çoğalmasında ve farklılaşmasında şablon olarak kullanılmaktadırlar. Nanolifli yapı iskeleleri, hücre-matris ve hücre-hücre etkileşimlerini

pozitif yönde etkilemesiyle ilgili birçok çalışma vardır (Li vd., 2002). Üretilen liflerin çapı, ekstasellüler matriksteki fibrillerin çaplarına büyük ölçüde benzemektedir. Çeşitli polimer nanolifler; kıkırdak (Li vd., 2003), dermal doku mühendisliğinde (Venugopal vd., 2005), kemik (Chen vd., 2006), arteriyel damar(Huang vd., 2000), kalp (Zong vd., 2005), sinirler (Silva vd., 2004; F. Yang vd., 2004) gibi dokularda yapı iskelesi olarak kullanımları araştırılmıştır.

Yara örtüsü uygulamaları

Dermis ve çevresinde bir yaralanma meydana geldiğinde cilt kendi kendini yenileyebilir. Fakat dermis altı vücut bağ dokularında oluşan derin yaralarda yara iyileşmesi zorlaşmaktadır. Elektro çekim işlemi, diğer biyomühendislik cilt ürünlerindeki zorlukların ve karmaşıklıkların kolayca üstünden gelebilmektedir. Elektrospun lifler, derinin ECM'sine benzer bir mofolojiye sahiptir. Bu özellik hücrelerin çoğalmasını desteklemektedir. Gümüş nanopartikül gibi mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyici etken maddelerin katılabilir, nanoliflere ilaç yüklenmesi ile iyileşme hızı artırılabilir (Senthil ve vd., 2016).

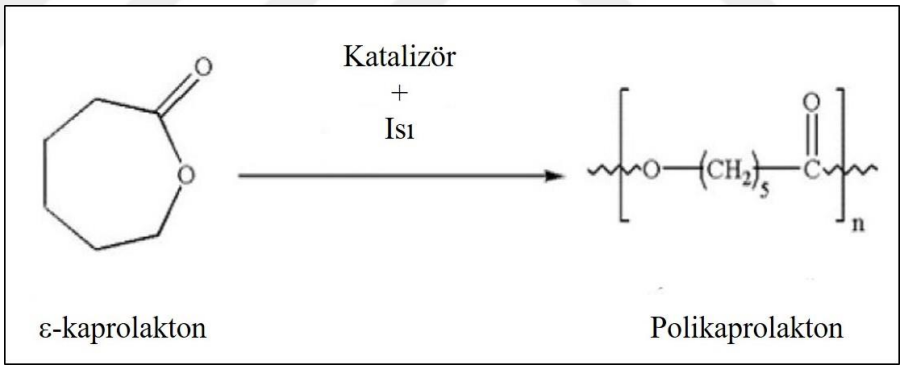
İlaç dağıtım uygulamaları

İlaçların fizyolojik ortama göre belirlenen bir hızda ve bir tedavi süresi boyunca verilmesi ve ilaçların terapötik etkinliğinin ve güvenliğini artırılması için kontrollü dağıtım sistemleri kullanılmaktadır. İlaçların kontrollü salımı ile kandaki ilaç konsantrasyonu, toksik düzeye ulaşmadan veya minimum etkili düzeyin altına düşmeden, istenilen seviyede tutulması sağlanır. Biyobozunur polimerlerden üretilen elektrospun nanolifler, ölçülebilen bozunabilirlikleriyle ilaçların kontrollü salımında kullanmak için oldukça uygundur çünkü nanolifli yüzeyler, ilaçların etkinliğini arttırmaya yardımcı olan yüksek bir gözenekliliğe ve yüzey alanına sahiptir (Jiang vd., 2014). Biyouyumlu ve biyobozunur polimer nanolifler, istenilen şekilde tasarlanabildiği için, belirli bir süre boyunca belirli oranda kontrollü ilaç dağıtımı yapılabilir ve terapötik ajanlar sisteme verilebilir. Kullanılan polimer taşıyıcıya göre farmasötik dozaj hızlı, ani ve gecikmeli olarak tasarlabilir (Kenawy vd., 2002).

İbuprofen (Tran vd., 2015), sefazolin (Katti vd., 2004), paklitaksel (Chi vd., 2020), itrakonazol (Verreck vd., 2003), sefoksitin (Kim vd., 2004), tetrasiklin hidroklorür (Kenawy vd., 2002) gibi birçok ilaç ile çalışmalar yapılmış, kontrollü ilaç dağıtımı için araştırılmıştır.

2.6. Polikaprolakton (PCL)

Doku mühendisliği uygulamalarında ve ilaç taşıyıcı sistemlerde sıkça kullanılan Polikaprolakton (PCL) polimeri, 1930'larda Carother grup tarafından sentezlenen ilk polimerdir. Sentetik özellikteki polimerlerin de mikroorganizmalar tarafından parçalanabildiği öğrenildiği zaman ticarileşmeye başlamıştır. Yarı kristalin yapıda olan PCL, alifatik poliester ailesine ait sentetik bir polimerdir. Çeşitli anyonik, katyonik ve koordinasyon katalizörleri ile ε-kaprolaktonun halka açma polimerizasyonu veya 2-metilen-1-3-dioksepanın serbest radikal halka açma polimerizasyonu ile elde edilen hidrofobik yapıda bir polimerdir (Woodruff ve Hutmacher, 2010).



Şekil 2.34. ε-kaprolaktonun halka açma polimerizasyonu ile polikaprolakton eldesi (Labet ve Thielemans, 2009)

Oda şartlarında PCL; diklorometan, kloroform, karbon tetraklorür, toluen, sikloheksanon ve 2-nitropropan içinde çözünme oranı yüksektir. Aseton, etil asetat, dimetilformamid ve asetonitril içinde çözünürlüğü biraz daha azdır. Alkolde, dietil eterde ve suda ise çözünmemektedir. PCL'in sahip olduğu özelliklerin değer aralığı Çizelge 2.7.'de gösterilmiştir (Labet ve Thielemans, 2009).

Çizelge 2.7. Polikaprolaktonun fiziksel ve mekanik özellikleri (Labet ve Thielemans, 2009)

Özellik	Değer aralığı
Molekül ağırlığı (g/mol)	3000 - 80 000
Yoğunluk ρ(g/cm^3)	1,071 – 1,200
Camsı geçiş sıcaklığı T_g / ºC	(-65)- (-60)
Erime noktası T_m / ºC	56 - 65
Çekme mukavemeti (σ/MPa)	20,7 - 42
Young modülü (E/GPa)	0,21 - 0,44
Kopma uzaması (ε/100)	20 - 1000
Bozunma sıcaklığı (ºC)	350

Molekül ağırlığının artması, kristalinetisini azaltmaktadır. Ayrıca iyi çözünebilmesi, düşük erime sıcaklığına sahip olması sayesinde biyomedikal alanda araştırma alanları genişlemiştir. ε-kaprolaktonun farklı monomerler ile kopolimerleştirilebilmesi, doku mühendisliği alanında başka polimerler ile birlikte çalışabilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca fonksiyonel gruplar ile hidrofilik özellik kazandırılabilir. Mekanik özellikleri, bozunması, kolay şekillendirilebiliyor olması ve gözenekli yapıda üretilebilmesi ile diğer polimerlere göre daha avantajlıdır. Biyobozunur, biyouyumlu özellikte olması geniş yelpazede kullanım alanı sağlamaktadır. Diğer polimerlere göre daha yavaş bozunmakta ve bu süre 1 yıldan fazla sürmektedir. Bu sebeple uzun süreli ilaç salım gerektiren uygulamalarda kullanıma oldukça uygundur. Mekanik ve fiziksel özelliklerinden dolayı sentetik polimerlerin, biyouyumlu ve biyobozunur özelliklerinden dolayı ise doğal polimerlerin avatajlarına sahiptir (Sinha vd., 2004; Woodruff ve Hutmacher, 2010). Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan, insan vücudunda kullanılabilir birkaç polimerlerden biridir (Mondal vd., 2016).

PCL; endotel hücrelere çok iyi tutunarak, hücrelerin büyüme, çoğalma, morfolojik ve mitokondriyel aktiviteleri için uygun ortam sağlamaktadır. Bu özelliği ile yara örtüsü ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmaları için iyi bir potansiyele sahiptir (Serrano vd., 2004).

PCL'in biyouyumlu ve biyobozunur olması, mekaniksel dayanıklılığı ve diğer özelliklerinin nanoteknolojik fırsatlar ile birleştirilerek biyomedikal alanda birçok yeniliğe ve gelişmeye katkıda bulunulmuştur. Doku iskelesi olarak hücrelerin bağlanması, çoğalması ve farklılaşması için uygun bir malzeme görevi görür. Farklı üretim amaçlarına uygunluğu, ilaç dağıtım sistemleri, sert ve yumuşak doku mühendisliğinde (kemik, kıkırdak, ligament, iskelet, deri, kardiyovasküler, sinir vb.) yaygın kullanılabilir bir materyal olarak karşımıza çıkmaktadır (Mondal vd., 2016).

Çizelge 2.8. PCL nanolifler ile yapılan çeşitli çalışmalar

Polimer	**Amaç**	**Referans**
PCL+ İnsan mezenkimal kök hücresi	Eklem kıkırdağı rejenerasyonu	(Wise vd., 2009)
PCL/osteo/jelatin/Karbon Nanopartikül+ PANI	Kemik doku mühendisliği	(Rajzer vd., 2015)
PCL+ miRNA	Kemik doku mühendisliği	(Tahmasebi vd., 2020)
PCL/ PHB	Kardiyak doku mühendisliği	(Castellano vd., 2014)
PCL/Kolojen tip I + düz kas hücreleri	Damar grefti	(Ahn vd., 2015)
PCL	Periferik sinir rejenarasyonu	(Jiang vd., 2014)
PCL/Kolajen+ Gentamisin	Deri rejenarasyonu	(Abdul Khodir vd, 2018)

Augustine ve diğerleri (2015), herhangi bir etken madde içermeyen, polikaprolakton temelli nanolifli yüzeylerin, hücre göçü, proliferasyon ve yara iyileştirme potansiyelini

incelemişlerdir. PCL' in hidrofobik olmasına rağmen artan fibroblast proliferasyonunun ve yara iyileşmesinin nedeninin; PCL' in fizyolojik ortamda yüzey hidrolizine uğramasından ve yüzeyde hidroksil ve karboksil fonksiyonel grupların oluşumundan kaynaklandığını söylemişlerdir (Augustine vd., 2015).

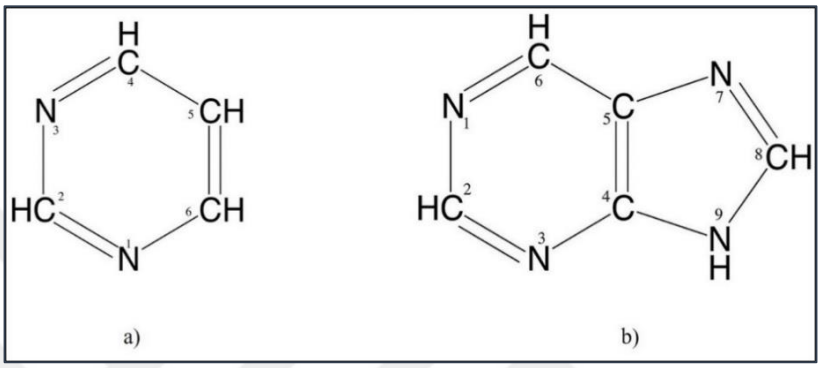
Kim ve diğerleri (2015), nanolifli yara örtülerine farklı bir bakış açısıyla yaklaşmış, farklı morfolojiye sahip bir yara örtüsü üretmek için insan derisi deseni mikro işlenmiş bir toplayıcı kullanmışlardır. PCL polimeri ile ürettikleri bu yüzeyi 14 gün boyunca in-vitro hücre kültürü testi yapmışlar. Desenli nanolifli yüzeylerin üzerindeki hücre canlılığı ile düz üretilen nanolifli yüzeyler üzerindeki hücre canlılığı karşılaştırılmış ve yakın seviyelerde hücre canlılığı ve kuvvetli proliferasyon olduğunu tespit etmişler. Cilt dokusunun rejenerasyonunda hücre büyümesine morfolojik rehberlik sağlayarak yara iyileşmesinin estetik sonuçları için olumlu bir çalışma olmuştur (Kim vd., 2015).

Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi yara iyileşmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Xi ve diğerleri (2018), ÇİD bakterileri inhibe ederek yara iyileşmesini hızlandırmak için biyomimetik elastomerik, antibakteriyel ve biyouyumlu polipeptit bazlı polikaprolakton (PCL) ve poli(sitrat)-ε-poli lisin (PCE) hibrit nanolifli yüzey üretmişlerdir. ÇİD bakteri kaynaklı yara enfeksiyonlarını önemli ölçüde engellemiş, epidermis, dermis ve kıl kökü folikülü dokularını uyararak yara iyileşmesi ve cilt rejenerasyonunu artırmada büyük potansiyele sahip olduğunu göstermişlerdir (Xi vd., 2018).

Elektro çekim ile üretilen PCL nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak kullanım araştırmaları büyük ilgi görmektedir. Biyouyumluluğu, toksik olmaması, iyi mekanik özelliklere sahip olması, daha uzun süre hücre büyümesini destekleyen yavaş bozunma hızı ve düşük maliyetli olması polikaprolaktonun geniş çapta kabul görmesini sağlamaktadır (Moghe vd ., 2009).

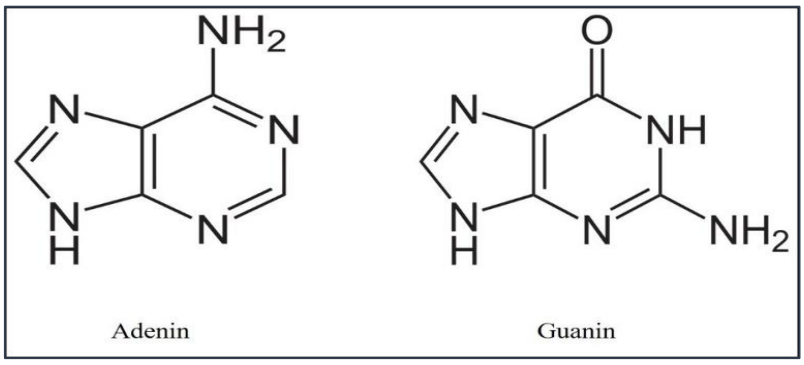
2.7. Üridin

Pürinler ve pirimidinler vücudun çeşitli fonksiyonlarında kullanılan kimyasal bileşiklerdir. Pürinler, hem DNA hem RNA'da bulunan adenin ve guanin bileşikleridir. Pirimidinlerden ise sadece sitozin hem DNA hemde RNA'da bulmaktadır. Timin sadece DNA'ya, urasil de sadece RNA'ya özgü kimyasal bileşiklerdir (Nelson vd., 2008).

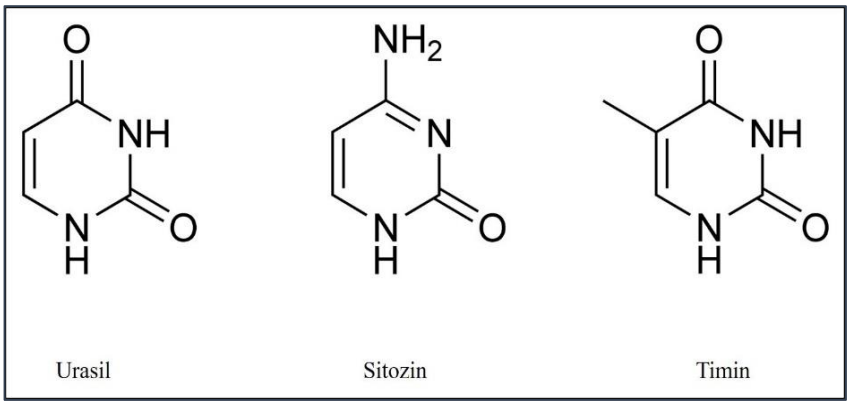


Şekil 2.35. a) İki nitrojen atomu ve sadece tek karbon halkasından oluşan pirimidinlerin yapısı b) Dört nitrojen atomu içeren, imidazol halkasına kaynaşmış pirimidin halkasından oluşan, iki halkalı pürinlerin yapısı (Rodwell, 2003)

Üridin ve diğer pirimidin bileşikleri, kimyasal olarak benzen ve piridine benzeyen heterosiklik yapıda aromatik organik bileşiklerdir. Dört karbon ve iki azot atomundan oluşan halkalı yapının 1 ve 3 numaralı pozisyonlarında nitrojen atomları (Şekil2.35a) bulunmaktadır. Pirimidin bileşikleri tek başlarına baz halinde veya nükleozid ve nükleotid yapıda da bulunabilirler (Rodwell, 2003).

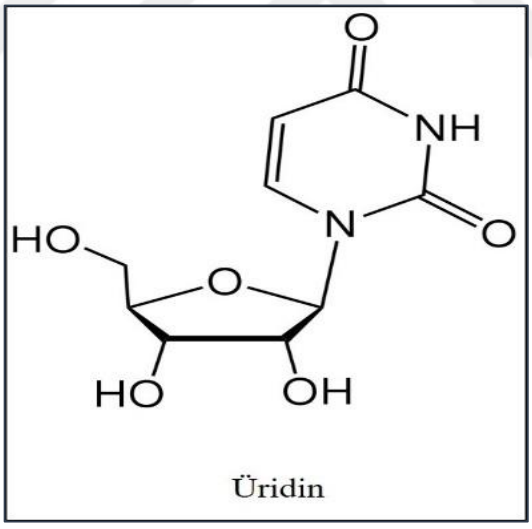


Şekil 2.36. Pürin bazlarının kimyasal yapıları (S. Liu, 2020; Makishima, 2019)



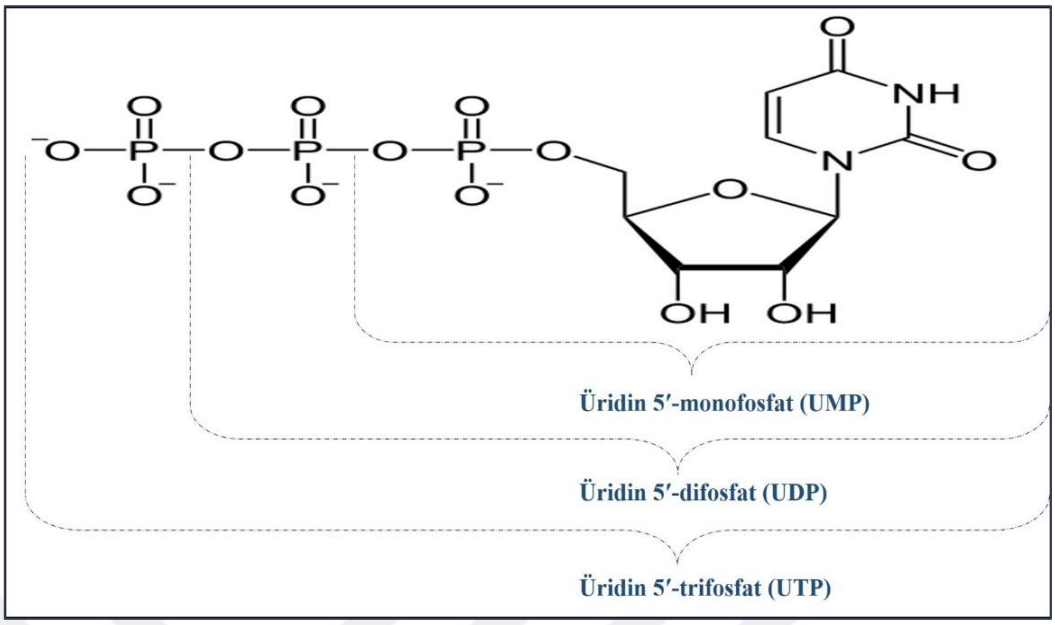
Şekil 2.37. Pirimidin bazlarının kimyasal yapıları (S. Liu, 2020; Makishima, 2019)

Pirimidin bazlarına, riboz ve 2-deoksiriboz şeker moleküllerinin β-N-glikozit bağ ile bağlanması sonucunda pirimidin nükleozidleri oluşmaktadır. Urasil bazına riboz şeker molekülü bağlandığında oluşan pirimidin nükleozidi üridin olarak adlandırılmaktadır (S. Liu, 2020).



Şekil 2.38. Üridin nükleozidin kimyasal yapısı (Murray vd., 2009)

Üridin nükleozidinin şeker yapısındaki 5'-hidroksil grubuna kovalent bağ yapan bir fosfat grubu varlığında adlandırma nükleotid olarak değişmektedir. Bağ yapan fosfat grubu sayısına göre nükleozid ismine mono,-di,-tri fosfat ekleri getirilir (Şekil 2.39.) (Murray vd., 2009).



Şekil 2.39. Üridin nükleotidleri (Murray vd., 2009)

2.7.1. Dokularda üridin sentezi

Urasil ve riboz şekerinden oluşan üridin, diğer pirimidinler gibi gastrointestinal sistem hücrelerinde, dalak ve timusta sentezlenmektedir. Pirimidin halkası; glutamin, karbondioksit ve aspartik asitten meydana gelmektedir (Yamamoto vd., 2011).

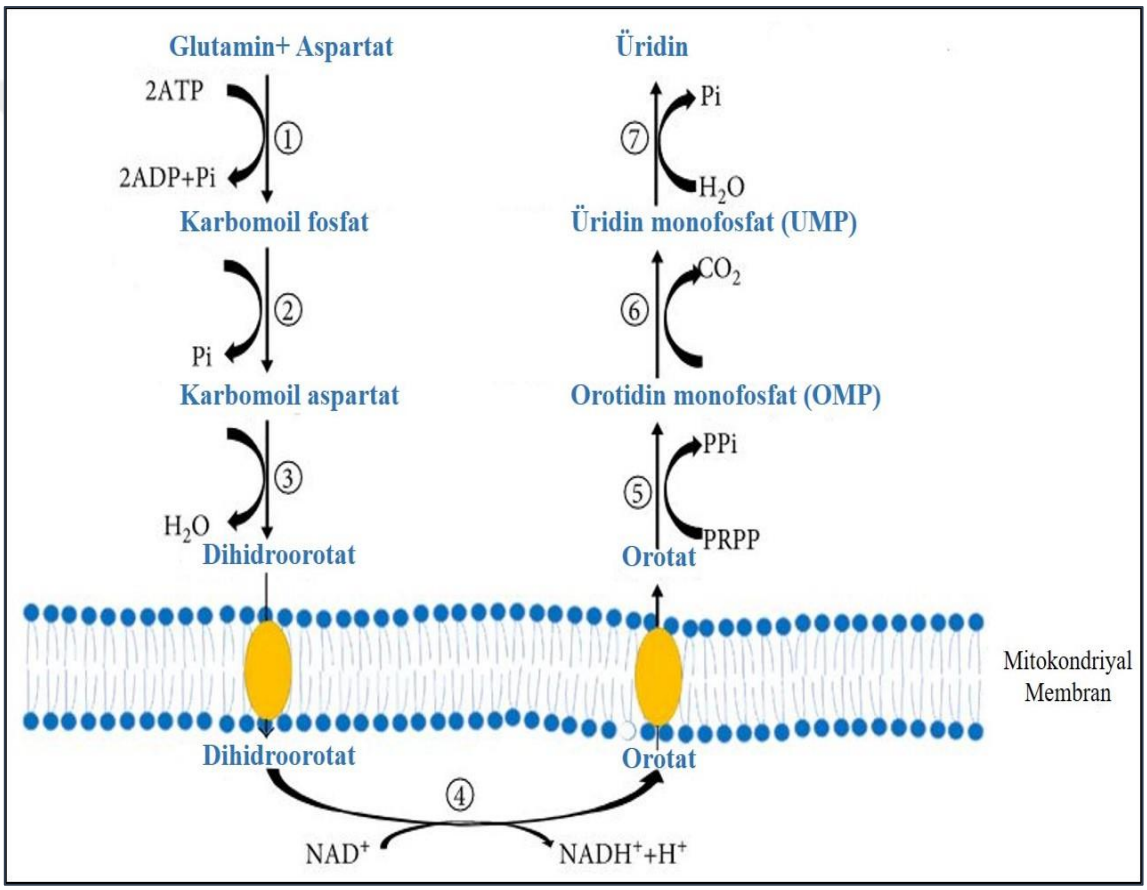
Pirimidin bileşikleri vücutta iki mekanizma aracılığı ile sentezlenir. İlki *de novo yolak* mekanizmasıdır. Pirimidin nükleotidlerinin sentezinde *de novo yolağı* büyüme ve gelişme sürecinde oldukça aktiftir. Böbrek ve daha birçok dokuda pirimidin oluşumunda önemli bir sentezdir. Diğer bir mekanizma *kurtarma yolağı'*dır. Bu yolak beyinde pirimidin sentezinde başlıca mekanizmadır (Barness, 1995).

De novo Üridin Sentezi

Glutamin ve karbondioksit, memelilerde bulunan karbamoil fosfat sentataz II enziminin katalizlemesiyle piriminidinlerin ilk oluşum basamağı olan karbamoil fosfat sentezlenir. Aspartat trans karbamoilaz'ın katalizlediği bir tepki ile karbamoil fosfattan karbamoil aspartat elde edilir. Karbomoil aspartat bir başka ara metabolit olan dihidroorotata

dönüştürülür. Önemli bir ara ürün olan orotat oluşturmak için dihidroorotat dehidrogenaz (DHODH) dihidroorotatı orotata oksitler (Yamamoto vd., 2011; Zhang vd., 2020).

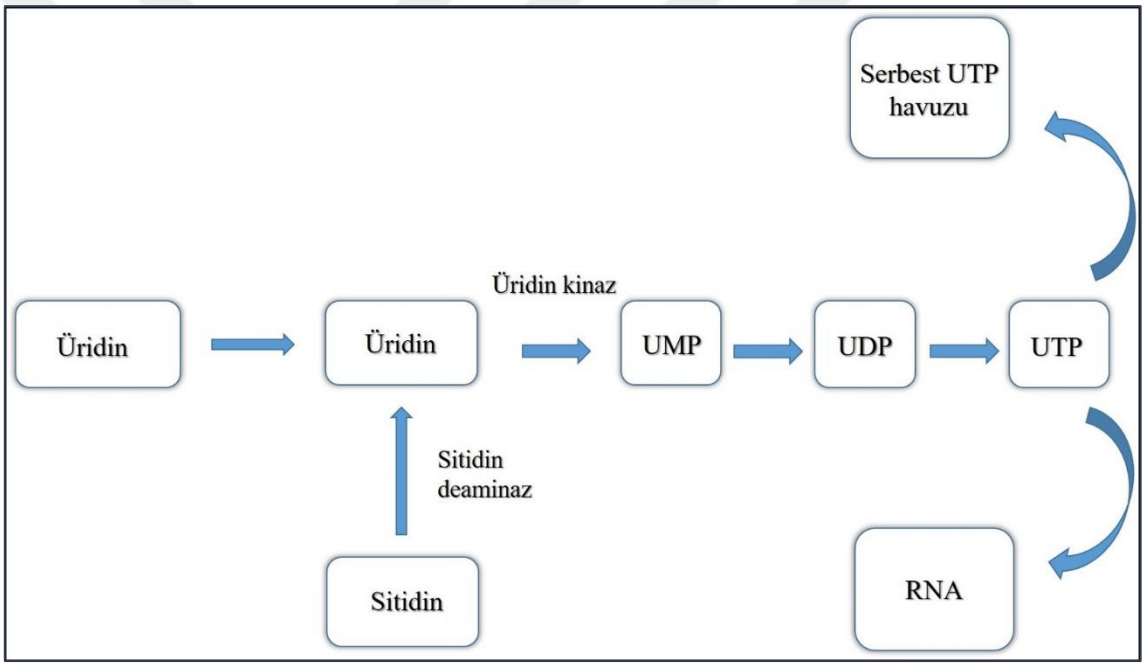
DHODH enzimi diğer enzimlerden farklı olarak mitokondrinin iç zarının dış yüzeyinde bulunur ve pirimidin biyosentezini mitokondriyal enerji metabolizmasına bağlar (Le vd., 2013). Oluşan orotat, orotat fosforibosil transferaz ve orotidin 5'-fosfat dekarboksilaz tarafından, orotidin-5'- monofosfat 'a (OMP) ve ardından üridin -5'- monofosfat 'a (UMP) dönüştürülür (Şekil 2.40.) (Yamamoto vd., 2011; Zhang vd., 2020).



Şekil 2.40. Üridinin *de novo* sentezi. 1) Karbomoil fosfat sentetaz II, 2) Aspartat trans karbamoilaz, 3) Dihidroorotaz (DHO), 4) Dihidroorotaz dehidroginaz (DHODH), 5) Orotatfosforibosil transferaz, 6) Orotidin 5'-fosfat dekarboksilaz, 7) Nükleotidaz (Zhang ve ark., 2020)

Kurtarma yolağı

Pirimidin sentezindeki kurtarma yolağı, DNA ve RNA yıkılmasından sonra açığa çıkan pürin, pirimidin bazlarının ve nükleozidlerin geri kazanılmasını sağlamaktadır. Hücre içi nükleotid havuzlarını daha az enerji harcanarak yerine koyma mekanizmasıdır (Wurtman vd., 2000). Üridin, sitidin ve timidin nükleozidleri kandan dokulara alınır, nükleotidler bu nükleozidlerden sentezlenmiş olur. De novo yolağının kısıtlı olduğu ancak çok nükleotid ihtiyacının bulunduğu merkezi sinir sistemi gibi dokularda oldukça önemlidir (Geiger ve Yamasaki, 1956). Dolaşımda bulunan başlıca pirimidin çeşidi üridindir. Kandaki konsantrasyonu yaklaşık 3 ile 5 µM arası değişmektedir (Traut, 1994).

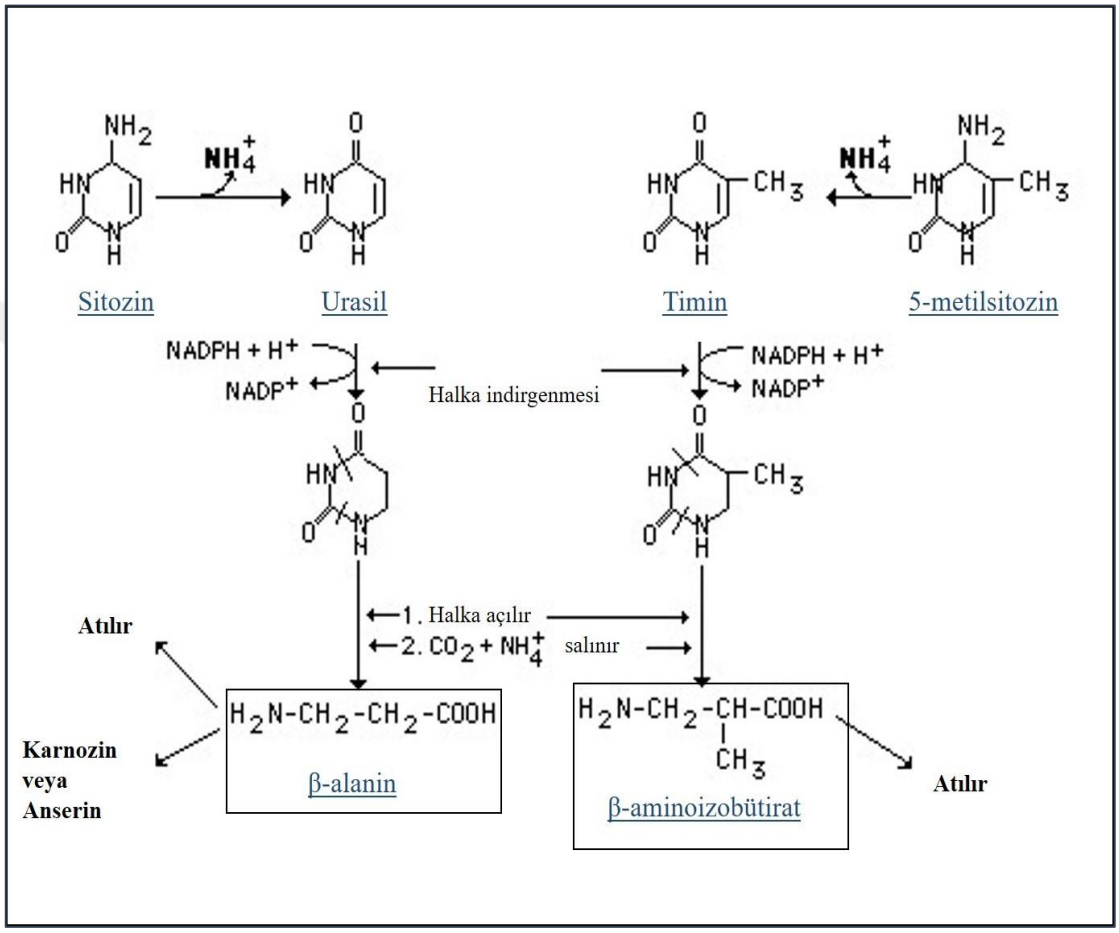


Şekil 2.41. Pirimidin nükleotidlerin kurtarma yolağı (Geiger ve Yamasaki, 1956)

2.7.2. Üridinin parçalanması

Üridin nükleotidleri ve diğer pirimidin bileşikleri, 5'-nükleotidaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlarda fosfat gruplarını kaybederler ve nükleozidlere parçalanırlar. Oluşan üridin nükleozidi, riboz-1-fosfat ve serbest urasil bazına parçalanması da pirimidin nükleozid fosforilaz enzimi sayesinde gerçekleştirilir. Pirimidinlerin son yıkım

ürünleri; CMP ve UMP 'nin parçalanmasından oluşan β-alanin, dTMP 'nin parçalanmasından oluşan β-amino izobütirattır. Oluşan son yıkım ürünleri vücuttan atılır fakat β-alanin, beyin ve kaslarda bulunan karnozin ve anserinin yapılarına da katılabilir (Nelson vd., 2008).



Şekil 2.42. Pirimidin bileşiklerinin katabolizması.

2.7.3. Üridinin hücrelere alınması

Dışarıdan verilen herhangi bir pirimidin nükleotidleri, üridin ve sitidine parçalanırlar ve o şekilde kana geçerler (Wurtman vd., 2000). Oluşan bu nükleozidler, " Konsantre Edici Nükleozid Taşıyıcısı (CNT) " ve " Dengeleyici Nükleozid Taşıyıcısı (ENT)" olan taşıyıcı protein aileleri ile hücre içine alınırlar. Yapılan in vitro çalışmalarda nükleozid alımı, düşük-yüksek afiniteli sistemler ile karakterize edilmiş, yüksek afiniteli sistemlerin

sodyuma bağımlı olduğu gösterilmiştir. CNT ailesi, sodyum-bağımlı yüksek afiniteli taşımada sorumludur ve konsantrasyona bakılmaksızın nükleozid taşıması gerçekleşir. Sodyum-bağımsız düşük afiniteli taşımada ise ENT ailesi görev alır. ENT ile nükleozid taşınması, nükleozid konsantrasyonuna bağlı olarak gerçekleşir (Baldwin vd., 2004; Gray vd., 2004).

CNT ve ENT taşıma aileleri eritrosit, karaciğer, kalp, iskelet kası gibi birçok dokularda bulunduğu gibi hücre zarında ve kan beyin bariyerinde de bulunmaktadır. Üridin beyin hücreleri içine, ilk olarak kan beyin bariyerindeki taşıyıcılar ile beyin ekstraselüler sıvısına ordanda hücre zarında bulunun taşıyıcılarla hücre içine alınır (Cansev, 2006).

2.7.4. Üridin nükleotidlerinin reseptörleri

Pürin ve pirimidinlerin reseptörleri " Pürinerjik reseptörler" olarak bilinmektedir. Pürinerjik reseptörlerin P1 ve P2 olmak üzere iki ana ailesi vardır. P1 reseptörleri, Adenozin ile uyarılırlar ve hücre içi ikincil habercileri siklik adenozin monofosfat (cAMP)'tır. P2 reseptör ailesi ise ikiye ayrılır. P2X reseptörleri sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının geçirgenliğini arttırırlar ve ATP ile uyarılar (Burnstock, 2007).

P2Y ailesinde bugüne kadar sekiz farklı reseptör tanımlanmıştır. Bunlar; P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13, P2Y14 reseptörleridir. P2Y1, P2Y11, P2Y12 ve P2Y13 reseptörleri adenin nükleotidleri tarafından uyarılırlar. Bunlar üridin bileşiklerini tanımazlar. Üridin nükleotidleri, P2Y2, P2Y4, P2Y6 ve P2Y14 reseptörlerini aktive etmektedir. P2Y2, P2Y4, ve P2Y6 reseptörleri UDP ve UTP tarafından, P2Y14 reseptörleri UDP-glukoz ve diğer UDP-şekerler tarafından uyarılırlar. Bu reseptörler hem periferik hemde merkezi sinir sisteminde bulunmaktadır. Ayrıca üridinin yeni bir reseptörü olan GPR17, beyinde, kalpte ve böbrekte yaygın olarak bulunmaktadır (Abbracchio vd., 2006).

P2Y reseptörleri, hücrelerin proliferasyonunda, olgunlaşmasında ve farklı hücrelere dönüşmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca hücreler arası sinyal iletiminde de görev aldığı bilinmektedir (Cansev, 2007). Ayrıca bu reseptörler akciğer hastalıkları, vasküler

hastalıklar, inflamatuar-immün hastalıkları ve kanser gibi birçok hastalıkta görev almaktadır (Arı, 2019).

Üridin, beyindeki pirimidin metobolizmasında önemli bir role sahiptir. Beyindeki fizyolojik fonksiyonlarında görev almakta ve birkaç önemli metabolik yola katılmaktadır. Üridin ve nükleotidleri nöroaktif moleküllerdir ve Alzheimer semptomlarını yavaşlatabildiği görülmüştür (Dobolyi vd., 2011). Üridin uygulamasının; uykuyu desteklediği (Borbely ve Tobler, 1989), anti-epileptik etkilerinin olduğu (Zhao vd., 2006), hafıza fonksiyonlarını geliştirdiği (Holguin vd., 2008), beyindeki sinaptik iletimi olumlu yönde etkileyerek sinaps sayısını arttırdığı (Wurtman, 2014) gibi birçok çalışma yapılmıştır. Doğal bir endojen molekül olarak üridin, düşük toksisitesi nedeniyle terapötik kullanım için uygundur (Van Groeningen vd., 1993).

2.8. Kontrollü İlaç Salıverilmesi

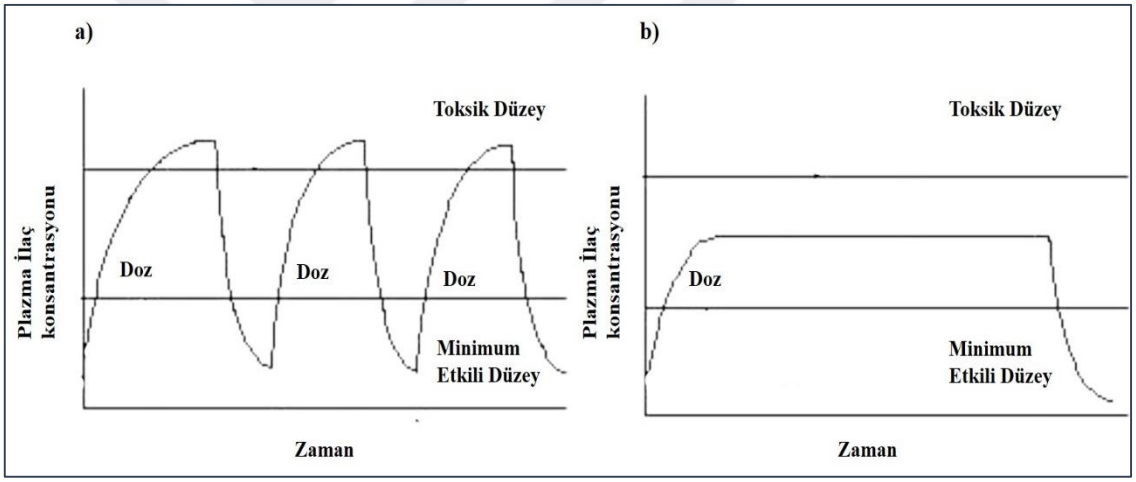
İlaç çalışmalarındaki asıl amaç; ilacın daha az dozda ve daha az sıklıkta alınmasını sağlayarak tedavinin etkinliğini arttırmak ve ilacın olası zararlı etkilerinden hastayı korumaktır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, bu yaklaşım için uygun bir aday olarak karşımıza çıkmaktadır. Farmakolojik olarak aktif ajanların yapısal veya fiziksel parametrelerinin yeniden düzenlenmesi, fizikofarmasötik ve farmakodinamik özelliklerinin değiştirilmesi ile etkin maddenin vücutta belirli bölgeye belirli hızda ve istenilen sürede verilmesini sağlarlar (Perrie ve Rades, 2012).

İlaçların kontrollü salımı ile etkin maddenin kandaki seviyesinde oluşan dalgalanmalar en aza indirilir. Düzgün kan seviyesi ile oluşabilecek yan etkilerin önüne geçilmiş olur. Terapötik etki daha az ilaç kullanımı ile sağlanabilir. İstenilen bölgede etkin maddenin salımı, vücudun diğer bölgelerinde meydana gelecek yan etkileri azaltmış olur. Yarılanma ömrü kısa olan ilaçların bu sistemler ile uygulanması onlardan alınacak faydanın arttırılmasını sağlar (Yapar, 2012).

İlacın konvansiyonel (ağızdan veya enjeksiyon) yöntemler ile alınması kandaki etken madde düzeyinde dalgalanmalar meydana getirmektedir. Çünkü etken maddenin sık ve

tekrarlanan dozlarda alınması gerekmektedir. İlaçların tedavi edici özelliklerinin ortaya çıkması için alınan tekrarlı dozlar hastada birçok yan etkinin ortaya çıkmasına sebep olabilir. İlacın kan plazmasındaki derişimi, terapötik etkiyi azaltan etkin değerin altında kalabilir veya toksik düzeye ulaşabilir. Bu bölgelerde madde miktarı boşa harcanmış olur (Gürsoy vd., 1989).

Şekil 2.43.'te görüldüğü gibi ilaç alındıktan hemen sonra kandaki ilaç miktarı bir süre artar, kısa bir süre sabit kaldıktan sonra metabolize edilmesinden dolayı hızla düşmeye başlar. Yeni doz alımı ile ilacın kandaki konsantrasyonu etkili alanda tutulmaya çalışılır. Kontrollü salım sistemleri ile ilaç uygulandığında kandaki konsantrasyon düzeyi istenilen seviyede ve sürede sabit kalmaktadır. İlacın plazmadaki konsantrasyonunun sabit kalması ilacın etkinliğini arttırır ve tedavi süresini kısaltır (Gürsoy vd., 1989; Uhrich vd., 1999).



Şekil 2.43. Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamana göre değişimi a) Geleneksel dozaj şekli b) Kontrollü ilaç dozaj şekli (Gürsoy vd., 1989)

2.8.1. İlaç salım mekanizmaları

Kontrollü ilaç salıverilmesinde dört mekanizma bulunmaktadır.

Difüzyon kontrollü sistemler

Membran ve matriks sistemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Maddenin yüksek derişimli bölgeden, düşük derişimli bölgeye göç etmesi esasına dayanmaktadır. Konsantrasyondaki derişim farkı ortadan kalkana kadar devam eder. Membran sistemlerde ilaç polimerden oluşan bir tabaka içinde tutulur. Bu tabakadaki ilaç konsantrasyonu sabit bir salıverilme hızına (sıfırıncı dereceden salım kinetiğine) ulaşılır. Matris sistemlerde ise ilaç, taşıyıcı içinde çözülür ve dağıtılır. Matrisin yüzeye yakın moleküllerinin difüze olması, merkezde bulunan moleküllere göre daha fazladır. Bu yüzden matris sistemlerdeki ilaçların salıverilme hızları zamanla azalır. Bu sistemlerde sabit salım kinetiğine ulaşılamamaktadır (Bajpai vd., 2008; Gürsoy vd., 1989).

Fick kanunları, moleküllerin difüzyon olayının açıklanmasında kullanılmaktadır. 1. Fick Kanununa göre birim zamanda, birim yüzeyden geçen madde miktarı ile konsantrasyon gradyeni orantılıdır. Aşağıdaki Eşitlik (2.1.)'e göre bulunmaktadır (De Kee vd., 2005):

$$J = - D \frac{dc}{dx} \qquad (2.1.)$$

Bu denklemde;
J: akı ($g.cm^{-2}/sn$)
D: Difüzyon katsayısı (cm^2/sn)
c: Konsantrasyon (g/cm^3)
x: Maddenin difüzyonda katettiği mesafe (cm)
dc/dx: Belirli mesafeler arasındaki konsantrasyon değişimi,

Bu eşitlik, difüzyonun dengeye geleceği durumlarda kullanılmaktadır. Konsantrasyon, zamandan bağımsız bir değerdir. Difüzyon katsayısı, maddenin ortamdan uzaklaşabilme kabiliyetidir. Konsantrasyonun hem zamana hem de mesafeye bağlı olduğu durumlarda 2. Fick Kanunu kullanılmaktadır. Konsantrasyon değişikliği zamanın bir fonksiyonu olarak akıdaki değişim ile ilişkilendirilir. Eşitlik (2.1.)'in kısmi diferansiyeli alındığında aşağıdaki Eşitlik (2.2.) elde edilmektedir (De Kee vd., 2005):

$$-\frac{dc}{dt} = D.\ \frac{d^2c}{dx^2} \qquad (2.2.)$$

dc/dt: Zamanla konsantrasyondaki değişim hızıdır.

Kimyasal kontrollü sistemler

Vücutta aşınan ve taşıyıcı polimer zincirine bağlı sistemler olarak hazırlanmaktadır. Polimer taşıyıcı içinde dağıtılmış ilaç moleküllerinden oluşan vücutta aşınan sistemlerde ilaç dağıtımı, polimer matriksin aşınmaya uğramasıyla gerçekleşmektedir. Bozunma ürünlerinin toksik olmaması gerekmektedir. Bu sistemlerde en çok polikaprolakton, polilaktik asit gibi biyobozunur polimerler kullanılmaktadır. Zincire bağlı sistemlerde ise ilaç, polimer zincirine kimyasal bağ yaparak bağlanmıştır. Bağın hidrolotik veya enzimatik yollarla kopması sonucu ilaç serbestleşmesi gerçekleşmektedir. Diğer sistemlere göre avantajı ağırlıkça daha çok ilaç içerebilmeleridir (Gürsoy vd., 1989; Langer & Peppas, 1983).

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler, suyun membran veya matriks sisteme girmesi ile ilaç salıverilme hızının kontrol edildiği sistemlerdir. Bu sistemlerden biri olan şişme kontrollü sistemlerde, ortam sıvısı polimer içine difüze olur. Bu difüzyon sırasında ilaç moleküllerinin de polimer dışına difüzyonu esasına dayanmaktadır. Diğer sistem ise ozmotik kontrollü sistemdir. İlaç yarı geçirgen bir membran tarafından çevrelenmiştir. Bu membran ilaca geçirgen değil, bulunduğu ortamdaki sıvılara karşı geçirgendir. Biyolojik sıvı membrandan içeri girip ilacı çözmeye başlar. Çözünen ilaç molekülleri membran üzerinde lazerle açılmış bir delikten ortama salıverilir. Bu sistemde ilaç salıverilmesi genellikle sıfırıncı derecededir (Bajpai vd., 2008; Gürsoy vd., 1989).

Diğer sistemler

İlaçların istenildiği zaman salıverilmesi ve salım hızlarının kontrol edilebildiği başka sistemler de geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan manyetik kontrollü sistemlerde, ilaç ve manyetik tanelerden oluşan polimer matris kullanılır. Manyetik alan uygulanması ile ilacın difüzyon kontrollü salım hızı artmaktadır. Diğer bir sistem olan ultrasonik sistemler manyetik sistemlere benzer özellik gösterir. İlacın salıverilmesi ultrasonik ses dalgaları ile kontrol edilmektedir. Sıcaklık, pH, ortam türü ve ortamdaki etken maddeler gibi ortam koşullarından etkilenen, ortama duyarlı sistemler de geliştirilmiştir. İlaç taşıyan polimer yapının şişme veya büzülme davranışları değiştirilmekte ve salıverilme hızı bu özellikler ile kontrol edilmektedir (Gürsoy vd., 1989).

Görünüşte basit olan tüm bu süreçler, çözünen maddelerin fizikokimyasal özellikleri, malzeme sisteminin yapısal özellikleri, salıverilme ortamı ve bunlar arasındaki etkileşimler gibi birçok karmaşık faktörden etkilenmektedir. Salıverilme kinetiğini etkileyen bu faktörler Şekil 2.44.'de görülmektedir (Fu ve Kao, 2010).

Malzeme Matris Özellikleri	Salıverilen Ortam Özellikleri	İlaç Bileşeni
• Kompozisyon • Yapı • Şişme • Bozunma	• pH • Sıcaklık • İyonik kuvvetler • Enzimler	• Çözünürlük • Stabilite • Yük • Matris etkileşimi

Şekil 2.44. Salıverilme kinetiğine etki eden faktörler (Fu ve Kao, 2010)

2.8.2. İlaç salıverilme kinetiği ve matematiksel modeller

Elektro çekim ile üretilmiş nanolifler, kontrollü bir şekilde ilaç uygulamalarında kullanımları uygun olan ilaç taşıyıcılardır. Nanolifli yüzeyler ile; protein, antikanser ilaçlar, antioksidanlar dahil olmak üzere birçok biyomoleküllerin salıverilmesinde

implant olarak kullanılmasının yanı sıra, transdermal uygulamalarda da kullanım potansiyeline sahiptir (Nakielski vd., 2013).

Farkı türde polimerlerden üretilen ve çeşitli şekillerde bulunan ilaç taşıyıcı malzemelerden salım kinetikleri incelendiğinde, ilaç serbestleşmesinin ani olarak gerçekleştiği patlama salıverilmesine sıkça rastlanmaktadır. Bu durum lokal ve sistemik toksisiteye sebep olabilmekte ve malzeme daha kısa ilaç salıverilme profili gösterebilmektedir. Fakat bu olumsuz etkilerin yanında; yara tedavisinde ve hedefe yönelik ilaç dağıtım uygulamalarında olumlu etkileri bulunması muhtemeldir. Patlama salıverilmesi; malzemenin geometrisine, taşıyıcı materyalin yüzey özelliklerine ve gözenek yapısına, ilacın matris içindeki dağılımına ve çözünme hızına bağlıdır. Patlama salıverilmesinin daha iyi bir şekilde tahmin edilebilmesi ve mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için matematiksel modellerin geliştirilmesi gerekmektedir (Fu ve Kao, 2010).

İlaç salıverilmesinde kullanılan matematiksel modeller, karmaşık süreçlerin basitleştirilmesi ve malzemenin ilacı salıverme mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlamaktadır. Ürün geliştirmeyi kolaylaştırmak ve karmaşık farmasötik dozaj formlarının salım davranışını anlamaya yardımcı olmak için önemli bir potansiyele sahiptir. (Fu ve Kao, 2010).

İlacın dozaj formlarından genel salıverilmeyi tanımlayan çok sayıda kinetik model vardır. Bu kinetik modeller üç kategoride sınıflandırılmaktadır (Dash vd., 2010):

- İstatistiksel yöntemler: keşifsel veri analiz yöntemi, tekrarlı ölçüm tasarımı, çok değişkenli varyans analizi.
- Modele bağlı yöntemler: sıfır derece, birinci derece, Higuchi, Korsmeyer-Peppas modeli, Hixson Crowell, Baker-Lonsdale modeli, Weibull modeli vb.
- Modelden bağımsız yöntemler: fark faktörü (f1), benzerlik faktörü (f2).

Modele bağlı yöntemlerde salıverilme profili, çeşitli matematiksel denklemlere dayanmaktadır. Bu profiller, uygun bir kinetik denklem modeli seçildikten sonra,

türetilmiş model parametrelerine bağlı olarak değerlendirilir. Sıfır derece salıverilme; konsantrasyondan bağımsız olarak etken maddenin ortama sürekli salıverilmesini ifade etmektedir. Salıverilen ilaç miktarının zamana karşı gösterim grafiği doğrusaldır. Bu dozaj formu, ilacın plazma seviyelerindeki dalgalanmalarının minimum olmasını sağlar. Birinci derece denklem; salıverilme hızının konsantrasyona bağlı olduğu sistem profillerini tanımlar. Bu model aynı zamanda bazı ilaçların emilimini veya eliminasyonunu tanımlamak için de kullanılmıştır.

Higuchi modeli; bir matris sisteminden ilacın salıverilmesini tanımlayan ilk matematiksel modeldir. Suda çözünür ve düşük çözünürlüğe sahip ilaçların salıverilme profillerini incelemek için uygulanır. Salıverilme, zamanın kareköküne bağlı olarak değişir. Korsmeyer-Peppas modeli, polimerik sistemden ilaç salıverilmesini tanımlamaktadır. Mekanizmanın bulunması için, elde edilen verilerin ilk %60'ı modele yerleştirilir. Bu modeldeki n değeri, ilaç salıverilme mekanizmasını karakterize eder. Hixson-Crowell denklemi, partiküllerin veya tabletlerin yüzey alanında ve çapında bir değişikliğin meydana geldiği sistemlerden salıverilmeyi tanımlamaktadır. Partiküllerin alanlarının, hacmini küp köküyle orantılı olduğundan yola çıkarak salıverilme mekanizmasını modellenmiştir. Baker-Lonsdale modeli, Higuchi modelinden geliştirilmiş ve küresel matrislerden ilaç salıverilmesi tanımlanmıştır. Bu model, mikrokapsül formülasyonlarından salım verilerinin doğrusallaştırılması için uygulanır. Çizelge 2.9.'da farmasötik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan kinetik modeller yer almaktadır (Paarakh vd., 2018; Dash vd., 2010) .

Çizelge 2.9. İlaç salıverilmesinde kullanılan matematiksel modeller (Dash vd., 2010; Lu ve Hagen, 2020; Paarakh vd., 2018)

Kinetik Model	**Matematiksel Denklem**
Sıfır Derece	$Q = Q_0 + k * t$
Birinci Derece	$Q / Q_0 = 1 - e^{(-k * t)}$
Higuchi	$Q = k * t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$Q / Q_0 = k * t^n$

Çizelge 2.9. İlaç salıverilmesinde kullanılan matematiksel modeller (Dash vd., 2010; Lu ve Hagen, 2020; Paarakh vd., 2018) devamı

Hixson-Crowell	$Q^{1/3} - Q_0^{1/3} = k * t$
Baker-Lonsdale	$(1 - (1- Q / Q_0)^{2/3}) * Q / Q_0 = 2/3 * k * t$
Weibull	$Q / Q_0 = 1\text{-}e^{(-b * t\^a)}$
Hopfenberg	$Q / Q_\infty = 1 - (1 - k * t)^3$
Gompertz	$Q / Q_0 = e\^(\alpha * e^{(\beta * logt)})$
Q,t zamanında salıverilen ilaç miktarı; Q_0, ilacın başlangıç miktarı; k salıverilme sabiti	

Korsmeyer-Peppas denklemiyle elde edilen n değeri, ilacın polimer içinden taşınma mekanizmasının göstergesidir ve farklı serbest bırakma mekanizmalarını karakterize etmek için kullanılır. Model grafiği, logaritmik zamanın ve logaritmik kümülatif ilaç salıverilme yüzdesinin çizilmesiyle elde edilir. Çizelge 2.10.'da Korsmeyer-Peppas modelindeki n değerine bağlı mekanizmalar görülmektedir.

Çizelge 2.10. Korsmeyer-Peppas modelinde difüzyonel salıverilme mekanizmaları

Salıverilme üssü (n)	**İlaç Taşıma Mekanizması**	**İlaç Salıverilme Mekanizması**
n<0,5	Yarı-Fickian difüzyon	Şişmeyen matris difüzyonu
0,5	Fickian difüzyon	
0,5<n<1	Non – Fickian difüzyon	Hem difüzyon hem şişme
1	Durum II taşıma	Sıfır derece salıverilme
1<n	Süper durum II taşıma	Şişme ve bozunma

Salıverilme profilinin açıklanmasında, kullanılacak matematiksel modelin seçiminde determinasyon katsayısı (R^2) değeri incelenmektedir. R^2 değerinin büyük olduğu matematiksel denklem, sistemin mekanizmasını açıklamaya uygun olan modeldir.

2.8.2. Kontrollü ilaç salıverilmesinin avantaj ve dezavantajları

Kontrollü salım sistemlerindeki genel amaç tedavinin etkinliğini arttırmaktır. Bu sistemler bugün çok çeşitli hastalıkların tedavilerinde kullanılmaktadır. Bu sistemlerde, ilaç alımı sonrası plazmadaki ilaç konsantrasyonu belirli bir süre boyunca belirli bir seviyede sabit tutulmaktadır. Böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulmuş olur. Tedavi düşük dozlarda sağlanabildiği için aşırı doz alımı engellenir ve ilacın toksik ve yan etkilerinden korunmuş olunur. Bu sistemlerin istenilen hedefe yönlendirilebilir olması sayesinde diğer dokuların ve organların ilaçtan zarar görmesi engellenir. Yarılanma ömrü kısa olan ilaçların kullanılmasında büyük avantaj sağlamaktadır. Ayrıca ilaçların kapalı sistemlerde bulunması ortam koşullarından etkilenmelerinin önüne geçmektedir (Khalane vd., 2016).

İlaçların taşınmasında kullanılan polimer gibi materyallerin vücut içinde sorun çıkarma olasılıkları bulunmaktadır. Polimerlerin parçalanma ürünleri toksik etki gösterebilir. Sistem kullanıldıktan sonra madde salımı istenilen zamanla durdurulamaması diğer bir dezavantajıdır. Her ilacın, kontrollü salım sistemleri ile hazırlanabilmesi mümkün değildir. Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar bu sistemlerde kullanılmamaktadır. Çok uzun yarılanma ömrüne sahip ilaçların ise bu sistemlerde kullanılmasına gerek yoktur. Sistemin maliyetli olması bir diğer dezavantajlarıdır (Asmaz, 2010; Khalane vd., 2016).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan kimyasallar

Çizelge 3.1. Polimer çözeltisi hazırlamada kullanılan kimyasallar

Polikaprolakton (PCL) (M_n = 80 000 kDa)	Sigma Aldrich (440744)
Üridin (M_w = 244,2 g/mol)	Sigma Aldrich (> %99, U3750)
Dimetil formamid (DMF)	Carlo Erba Reagents
Diklorometan (DCM)	Carlo Erba Reagents

3.1.2. Salıverilme çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler

Üridin katkılı nanolifli yüzeylerden üridin salıverilmesi için, pH 7,4 olan fosfat tamponu çözeltisi Çizelge 3.2.'de verilen kimyasallar ile hazırlanmıştır.

Çizelge 3.2. PBS çözeltisi bileşenleri

Sodyum klorür (NaCl), M_w: 58,44 g/mol	Merck 106404
Potasyum klorür (KCl)M_w: 74,551g/mol	Merck 4935
Disodyum hidrojenfosfat dihidrat ($Na_2HPO_4.2H_2O$) M_w: 141,96 g/mol	Merck 6586
Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4), M_w: 136,086g/mol	Sigma Aldrich 04243

3.1.3. *In vivo* çalışmada kullanılan materyaller

Rat

Çalışmada kullanmak üzere Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden 8 adet albino Sprague Dawley cinsi, 250-270 g ağırlıklı, 6 aylık dişi ratlar temin edilmiştir.



Şekil 3.1. Sprague Dawley sıçan

Tegaderm®

Pozitif kontrol numunesi olarak 3M firmasına ait şeffaf ve kendinden yapışkanlı bir yara örtüsü olan Tegaderm kullanılmıştır.



Şekil 3.2. Tegaderm®

Sevorane Anestezik Solüsyonu

Etken maddesi sevofluran olan, inhalasyon bir anesteziktir. Genel anesteziyi başlatmak ve sürdürmek için kullanılmaktadır. Vaporizatöre konulduğunda indüksiyon,

sevofluran/oksijen karışımı ile yapılabilir (https://www.abbvie.com.tr/arastirma-yenilikcilik/urunlerimiz.html). AbbVie Tıbbi İlaçlar San. Tic. Ltd. Şti.'den temin edilen Sevorane anestezik solüsyonu kullanılmıştır.

Operasyon Setleri

Oluşturulan yara modelinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.B.D.'nda bulunan steril cerrahi aletler kullanılmıştır.

Metadem

Etken maddesi ketoprofen olan, ağrıya neden olan hormonları azaltan, 50mg/2ml enjeksiyonluk çözelti içeren amber renkli ampul halinde bir ağrı kesicidir (https://www.ilacrehberi.com,2022). Vem İlaç Sanayi ve Tic A.Ş.'den temin edilen, operasyondan sonra 5 mg/kg dozunda (Mostafa vd., 2019) olacak şekilde intramüsküler enjeksiyon ile uygulanmıştır.

3.1.4. Çalışmada kullanılan cihazlar

Hassas Terazi

Nanolifli yüzey üretiminde kullanılacak çözeltilerin hazırlanmasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Bölümü Nanoteknoloji Karakterizasyon Laboratuvarında bulunan Weightlab Instruments marka WSA-224 model hassas terazi kullanılmıştır.

Manyetik Karıştırıcı

Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği bölümü Nanoteknoloji Karakterizasyon Laboratuvarında bulunan Weightlab Instruments marka WN-H320 model manyetik karıştırıcı, polimer çözeltilerinin homojen bir şekilde hazırlanması için kullanılmıştır.

Sonikatör

Hazırlanan elektro çekim çözeltilerinin homojen karışımı için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği bölümü Nanoteknoloji Karakterizasyon Laboratuvarında bulunan KUDOS marka ultrasonik su banyosu (ultrasonic cleaner) kullanılmıştır.

Temas Açısı Ölçüm Cihazı

Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Nanoteknoloji Karakterizasyon Laboratuvarında bulunan KSV-The Modular CAM 200 marka temas açısı ölçüm cihazı kullanılmıştır.



Şekil 3.3. Temas açısı ölçüm cihazı

pH metre

Hazırlanan fosfat tamponlu salin (PBS) çözeltisinin pH değerini ölçmek için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nda bulunan ISOLAB Laborgerate GmbH marka pH ölçüm cihazı kullanılmıştır.

Elektro Çekim Ünitesi

Nanolifli yüzey üretiminde, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği bölümü Nanoteknoloji Karakterizasyon Laboratuvarında bulunan INOVENSO marka NE300

NanoSpinner model elektro çekim ünitesi kullanılmıştır. MATSUSADA güç kaynağı ile 0-40 kV arası yüksek voltajda gerilim uygulanabilmektedir. Üretimde düz plaka ve döner silindir toplayıcı kullanılabilmektedir. Polimer çözeltilerinin sisteme beslenebilmesi amacıyla perfüzyon pompası kullanılmaktadır.



Şekil 3.4. Nanolifli yüzeylerin üretiminin gerçekleştiği elektro çekim ünitesi

Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM)

Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde bulunan Carl Zeiss AG-EVO 40 XVP Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscope-SEM), üretilen nanolifli yüzeylerin yapı morfolojileri ve lif çaplarının ölçümü amacıyla kullanılmıştır.



Şekil 3.5. Taramalı elektron mikroskopu

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda bulunan Perkin–Elmer Spectrum 100 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), üretilen nanolifli yüzeylerin ve üridinin kimyasal yapı analizleri için kullanılmıştır.



Şekil 3.6. FTIR cihazı

Ultraviyole Spektrofotometre

Üridin katkılı nanolifli yüzeylerden, üridinin salıverilme çalışmalarında, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nda bulunan UV-1601 SHIMADZU Ultraviyole(UV)-Görünür Alan (VIS) Spektrofotometre cihazı kullanılmıştır.



Şekil 3.7. UV-VIS spektrofotometre

Çalkalamalı Su Banyosu

Üridinin salıverilme çalışmasında, tampon çözeltinin sıcaklığının 37 ^{o}C tutulması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.B.D.'da bulunan Nüve ST-30 marka çalkalamalı su banyosu kullanılmıştır.

UV Sterilizasyon Ünitesi

Nanolifli yüzeylerin *in vivo* deneylerden önce sterilizasyonunun yapılması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.B.D. Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda bulunan NUAIRE marka Class II Type A/B3 model kabin içindeki UV lamba kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1 Nanolifli yara örtüsü yüzeyi üretimi

Polimer çözeltilerinin hazırlanması

Nanolifli yüzeylerin morfoloji özelliklerinin en iyi şekilde olması için ilk olarak farklı polimer konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlanmıştır. Polimerin, çözelti içinde oranı % 7 (w/w), % 8 (w/w), % 10 (w/w) ve % 11 (w/w) olacak şekilde farklı konsantrasyon çalışmaları yapılmıştır. Çalışmalar sonucuda belirlenen optimum konsantrasyon sabit tutularak çözeltiye ağırlıkça % 0,1, % 0,5 ve %1 oranlarında olacak şekilde üridin eklenerek üç farklı çözelti hazırlanmıştır. Negatif kontrol numunesi için üridin içermeyen polimer çözeltisi hazırlanmıştır.

Çözeltiler cam şişe içine sırasıyla PCL peletleri, DMF/DCM (60:40) ve üridin eklenerek hazırlanmıştır. Tüm çözeltiler 40 ^{o}C 'de 300 rpm hızda manyetik karıştırıcıda homojen bir çözelti elde edinceye kadar karıştırılıp ardından 15 dakika sonikatöre koyulmuştur.

Polimer çözeltilerinin özelliklerinin belirlenmesi

Hazırlanan üridin katkılı ve katkısız polimer çözeltileri; viskozite, yüzey gerilimi ve pH ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Çözeltilerin yüzey gerilimleri, asılı damla (pendant drop) test metodu ile ölçülmüştür. Tüm çözeltilerin viskozite ölçümleri ise, 100 rpm mil (spindle) hızında gerçekleştirilmiştir. Çözeltilerin pH değerleri, dijital pH metre ile ölçülmüştür.

Elekro çekim işlemi

Elektro çekim işlemi için hazırlanan polimer çözeltileri 10mL hacme sahip şırıngalar içine aktarılarak çapı 0,8 mm olan düze ile sisteme beslenmiştir. Lifleri toplamak için alüminyum folyo sarılı düz plaka kullanılmıştır. Elektro çekim işlemi için farklı besleme oranı (0,7-1 mL/saat), voltaj (15-25kV), düze ile toplayıcı arasındaki mesafe (15-20 cm)

değerleri denenerek optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Çekim işlemi için en iyi üretim parametreleri 0,7 mL/saat besleme hızı, 16kV voltaj ve 20 cm mesafe olarak seçilmiştir. Çalışmalar % 30-40 bağıl nemde ve 24-28 ºC aralığında değişen sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.3. Optimum konsantrasyon belirleme çalışmasında kullanılan proses parametreleri

PCL Konsantrasyonu (%)	Besleme Oranı (ml/saat)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)
7	0,9	17	22,8
8	0,9	17	23
10	0,9	17	23
11	0,9	17	23,5

Çizelge 3.4. Elektro çekim ile nanolifli yüzey üretiminde kullanılan proses parametreleri

PCL Konsantrasyonu (%)	Üridin Konsantrasyonu (%)	Besleme Oranı (ml/saat)	Mesafe (cm)	Voltaj (kv)	Toplayıcı Tipi
10	0,1	0,7	20	16	Düz plaka
	0,5				
	1				

3.2.2. Nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu

Üretilen katkılı ve katkısız nanolifli yüzeylerin morfolojik ve kimyasal özellikleri açısından karakterize edilmeleri için, çeşitli test ve analizler uygulanmıştır.

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Üretilen nanolifli yüzeylerin, yüzey morfolojileri ve lif çapları incelemeleri için taramalı elektron mikroskobu görüntüleri kullanılmıştır. SEM görüntülemesi öncesinde yüzeylerin iletken hale getirilmesi için tüm yüzeyler altın palladyum alaşım ile kaplanmıştır. Görüntülüme yapmak için 20 kV potansiyel fark uygulanarak görüntüler alınmıştır. Alınan SEM görüntülerinde liflerin çaplarını ve dağılımlarını hesaplamak için IMAGE-J programı kullanılmıştır. SEM görüntüsü üzerindeki farklı noktalardan alınan çapların ölçüm ortalamaları hesaplanarak standart sapma değerleri belirlenmiştir.

Temas açısı ölçümü

Temas açısı ölçümü; bir katının veya sıvının yüzeyinin ıslatılabilirlik yeteneğinin ölçüsüdür. Malzemenin sıvıyı emme veya yüzeyde tutma kapasitesi ve sıvı yayılması gibi özellikleri hakkında bilgi verir. Hidrofil veya hidrofob yüzey analizlerinde kullanılmaktadır. Ölçüm cihazı sistemi; sıvı damlatılan pipet düzeneği, tabla, damlanın görüntülenmesini gerçekleştiren bir kamera, bilgisayar ve analiz yazılımdan oluşmaktadır. Temas açısı ölçümü "yerleştirilen damla tekniği" ile yüzey üzerindeki damla şeklinin analizi ile gerçekleştirilmiştir. Numunelerin üzerine mikropipet ile saf su damlatılmasıyla oluşan damla şeklinin görüntüsü alınmıştır. Ölçümler her bir numune için üç kez tekrar edilmiş, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır

Gözenek boyutu ve yüzey gözenekliliği

Elektro çekim ile üretilen yüzeylerin gözeneklilik ve gözenek boyutları ile ilgili bilgi sahibi olmak için yüzeyler 1,5 cm x 1,5 cm şekilde kesilmiştir. Numunelerin hacminin bulunması için her bir yüzeyin ağırlıkları tartılmış ve kalınlıkları dijital mikrometre ile ölçülmüştür.

Nanolifli yüzeylerin sahip olduğu gözeneklilik değerinin bulunması için Eşitlik 3.1. kullanılmıştır (Düzyer, 2017; Ma vd., 2005).

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho e}{\rho f} \times 100 \quad (3.1)$$

ε nanolifli numunenin yüzey gözenekliliği, ρ_e nonalifli yüzeyin yoğunluğu, ρ_f ise PCL polimerinin yoğunluğudur (ρ_f = 1,14 g/cm^3).

d ortalama nanolif çapı olmak üzere, D ortalama efektif gözenek çapı hesaplaması Eşitlik 3.2. ile hesaplanmıştır (Düzyer, 2017; Ma vd., 2005).

$$D = \frac{\pi d}{4(1-\varepsilon)} \quad (3.2.)$$

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi analizi

Elde edilen PCL polimerli nanolifli yüzeyin, üridin katkılı nanolifli yüzeylerin ve üridinin kimyasal yapı analizinde FTIR kullanılmıştır. Analiz, 600 – 4000 cm^{-1} frekans aralığında ve 4 cm^{-1} çözünürlükte yapılmıştır.

3.2.4 Nanolifli yüzeylerin sterilizasyonu

In vivo deneylerden önce, hayvanlarda kullanılacak yüzeyler UV ile sterilize edilmiştir. Nanolifli numunelerin her bir yüzeyi 1 saat olacak şekilde toplam 2 saat boyunca UV ışık altında bırakılmıştır.

3.2.5 Nanolifli yüzeyden üridinin salıverilme çalışması

Nanolifli yüzeyden üridinin salıverilmesinin değerlendirilmesi, vücudun fizyolojik ortamına benzer fosfat tampon çözeltisi içinde gerçekleştirilmiştir. Yüzeyler pH 7,4 ve 37 ^{o}C sıcaklıkta PBS içine daldırılarak zamana bağlı salıverilen üridin değerleri UV-VIS spektrofotometre ile 190-400 nm dalga boyu aralığında absorbansları ölçülmüştür.

Fosfat tamponu çözeltisinin hazırlanması

pH 7,4 olan PBS çözeltisinin hazırlanmasında sırasıyla 2 g NaCl, 50 mg KCl, 360 mg Na_2HPO_4 ve 60 mg KH_2PO_4 kimyasalları 250 ml saf su içine eklenerek çözülmüştür. Çözelti, sallamalı su banyosunun içine bırakılarak sıcaklığı 37 ^oC'de sabit tutulmuştur. Tüm çalışmaların aynı PBS çözeltisi içinde gerçekleştirilmesi için 10x PBS hazırlanarak saklanmış, her defasında 1/10 dilüe edilerek kullanılmıştır. 10x PBS çözeltisi hazırlanmasında; 50 ml saf su içine 4 g NaCl, 100 mg KCl, 720 mg Na_2HPO_4 ve 120 mg KH_2PO_4 kimyasalları eklenerek çözülmüştür.

Üridin için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi

Çalışma öncesinde, PBS ortamına salıverilen üridinin miktarı hesaplanabilmesi için kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. 24,42 mg üridin, 10ml PBS içine eklenerek karıştırılmış ve stok çözelti hazırlanmıştır. Üridinin tampon çözelti içindeki absorbans değer aralığı göz önünde bulundurularak seyreltme işlemi gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan çözeltilerin absorbans değerleri UV-VIS spektrofotometre ile ölçülmüş ve kalibrasyon grafiği çizilmiştir.

Üridin salıverilme miktarının tayini

2 ml PBS çözeltisi eklenen cam şişelere, 1,5 cm x 1,5 cm kesilen nanolifli yüzeyler daldırılmış ve 37 ^oC' de sallamalı su banyosunda bırakılmıştır. Numuneler Çizelge 3.5. verilen sürelerde içinde bulunduğu çözeltiden alınarak her seferinde taze 2ml PBS çözeltisine daldırılmıştır. Çözelti içindeki üridin miktarlarının λ = 262 nm dalga boyunda absorbansı ölçülmüştür. Her numuneden toplam üç ölçüm gerçekleştirilmiş ve bulunan değerlerin ortalaması alınmıştır.

Çizelge 3.5. Absorbans ölçümü yapılan süreler

Dakika	5	10	15	20	25	30	35	40
	45	50	55	60	90	120	240	360
Gün	1	2	3	4	5			

3.2.6 Nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak *in vivo* uygulamaları

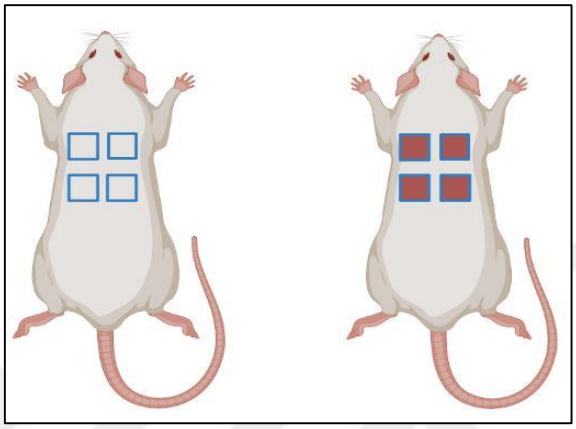
Elektro çekim ile üretilen nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak kullanım performansının araştırılması ve ticari bir yara örtüsü ile karşılaştırılması amacıyla yapılan *in vivo* deneyler gerçekleştirilmiştir. Deneyler için gerekli Etik Kurul Onay Belgesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 13.02.2020 tarihli ve 2020-03/10 numaralı karar ile alınmıştır. Çalışmalar, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilimdalı'nda yapılmış, Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası'na sahip bir araştırmacı tarafından, steril şartlar altında gerçekleştirilmiştir

Çalışmada 8 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar kafeslerde birer tane olacak şekilde, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık siklusta ve 22-24 ^{o}C sıcaklıkta odada tutulmuştur. Sıçanların yem ve su alımları serbest bırakılmıştır. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için 8 adet sıçan kullanılmasının yeterli olacağına karar verilmiştir.

Sıçanlara cerrahi işlem boyunca inhalasyon yolu ile sevofluran (%4-5) anestezisi uygunlanmıştır. Anestezi derinliği, pedal refleks ve oküler refleks ve kulağın sıkıştırılması ile yapılan ağrı kontrolü ile takip edilmiştir. Anesteziden sonra sıçanların vücut ağırlıkları ölçülmüş, uygun dozda ketoprofen ağrı kesici enjekte edilmiştir. Cerrahi mühadale için sıçanların sırt bölgesinde 6 cm x 6 cm büyüklüğünde bir alan tüylerden arındırılmış, polivinil pirolidon-iyot kompleksinden oluşan antiseptik batikon çözelti ile dezenfekte edilmiştir.

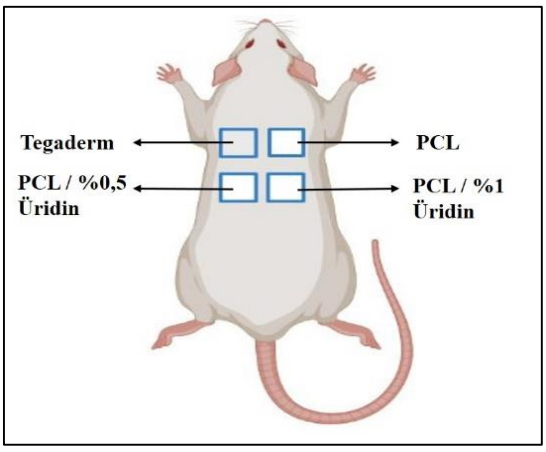
Yara modeli oluşturulması ve yara örtüsü uygulaması

Sıçanlarda oluşturulacak tam kalınlıkta deri defekti için, bistüri yardımıyla 1 cm x 1 cm büyüklüğünde deri katmanı kaldırılmıştır. Bu yöntem ile toplam 4 yara modeli sıçanların sırt bölgesinde oluşturulmuştur.



Şekil 3.8. Yara alanlarının çizilmesi ve tam kat yara oluşturulmasının şematik gösterimi

Açılan yaralardan sol üstteki Tegaderm ticari yara örtüsü, sağ üstteki katkısız PCL nanolifli yüzey, sol alttaki %0,5 üridin içeren PCL nanolifli yüzey, sağ alttaki %1 üridin içeren PCL nanolifli yüzey ile kapatılmıştır (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. Açılan yaralara koyulan nanolifli yüzeylerin konumları

Operasyonun son aşamasında yara bölgesini korunması amacıyla koruyucu örtü ve steril spanç ile cerrahi bölge kapatılmıştır. Yara bölgeleri kapatılan sıçanlar kuyruklarından numaralandırılarak kafeslerine yerleştirilmiş, post-operatif 4. saatten itibaren rutin yem ve su verilmeye devam edilmiştir. Yapılan çalışmalar 8 sıçan için tekrarlanmış, yara takibi sürecinde sıçanların vücut ağırlıkları ölçülmüştür.

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi

Yara alanının küçülmesi planimetrik yöntemle (Bagdas vd., 2014) 0, 1, 3, 5, 7, 9, 16, ve 21. günlerde ölçülmüştür. Şeffaf asetat film yara üzerine koyularak, yara bölgesinin sağlam doku ile kesiştiği sınırlar asetat kalemi ile belirlenmiştir. Asetat kağıdındaki yara şekil görüntüleri, tarayıcıdan geçirilip bilgisayara aktarıldıktan sonra ImageJ programı ile yara alanları cm^2 olarak belirlenmiştir. Yara küçülme oranları Eşitlik (3.3.)'de verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır (Bagdas vd., 2014).

$$\text{Yara küçülmesi (\%)} = 100 - [\ (A_{yara(n)} / A_0) * 100\ ] \qquad (3.3.)$$

$A_{yara(n)}$ = n. ölçüm günündeki yara alanı
A_0 = Orjinal yara alanı (0. gün)

İstatistiksel analiz

Tüm sıçanlardan elde edilen ölçümlerin ortalaması hesaplanmış ve standart sapma değerleri belirlenmiştir. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi için Sigma PLOT 11.0 (Systat Inc, USA) programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki anlamlılık için çift yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Noktasal verilerin değerlendirilmesi Post-Hoc Student's Newman Keuls testi ile gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Bu bölümde yara örtüsü olarak kullanılması için tasarlanan PCL ve PCL/Üridin yüzeylerinin üretim ve karakterizasyon sonuçları ve sonuçların tartışılmasına yer verilmiştir.

4.1. Polimer Çözeltilerinin Karakterizasyon Sonuçları

Elektro çekim işleminde kullanılan polimer çözeltisinin özellikleri; çekim işlemini, liflerin çaplarını ve sonunda elde edilecek nanolifli yüzeyin morfolojisini etkileyen en önemli etkendir. Çizelge 4.1.'de kullanılan çözeltilerin viskozite, yüzey gerilimi ve pH değerlerine ait ölçüm sonuçları verilmiştir.

Çizelge 4.1. PCL çözeltilerine ait ölçümler

Polimer Çözeltisi (w/w)	**Viskozite (cP)**	**Yüzey Gerilimi (mN/m)**	**pH**
%10 PCL	83,2	35,38	8,78
%10 PCL+ %0,1 Üridin	86,7	32,78	8,34
%10 PCL+ %0,5 Üridin	124	32,65	8,30
%10 PCL+ %1 Üridin	134,4	32,42	7,8

Viskozite; elektro çekim işlemi için önemli parametrelerden biridir. Düşük viskozite değerine sahip çözeltilerde, yeteri kadar polimer zincir karmaşıklığı bulunmadığından dolayı sürekli ve düzgün lif oluşumu gerçekleşmez. Viskozitesi yüksek çözeltilerde, polimer zincir karmaşıklılığının fazla olmasından dolayı, zincirlerin birbirleri üzerinde kayma davranışı azalır, lif üretimi zorlaşır. Bu yüzden çözelti viskozitesi kritik bir değerde olmalıdır (Islam vd., 2019; Ramakrishna vd., 2005). Çizelge 4.1. incelendiğinde; polimer çözeltisi içindeki üridin miktarının artmasıyla viskozite değerinin de arttığı görülmektedir. Sabit polimer konsantrasyonuna üridin eklenmesi, çözücü miktarında azalmaya neden olmaktadır. Bu sebeple birim hacimde daha fazla çözünmüş polimer zinciri bulunmakta, zincir karmaşıklığı ve çözeltinin akmaya karşı gösterdiği direnç artmaktadır.

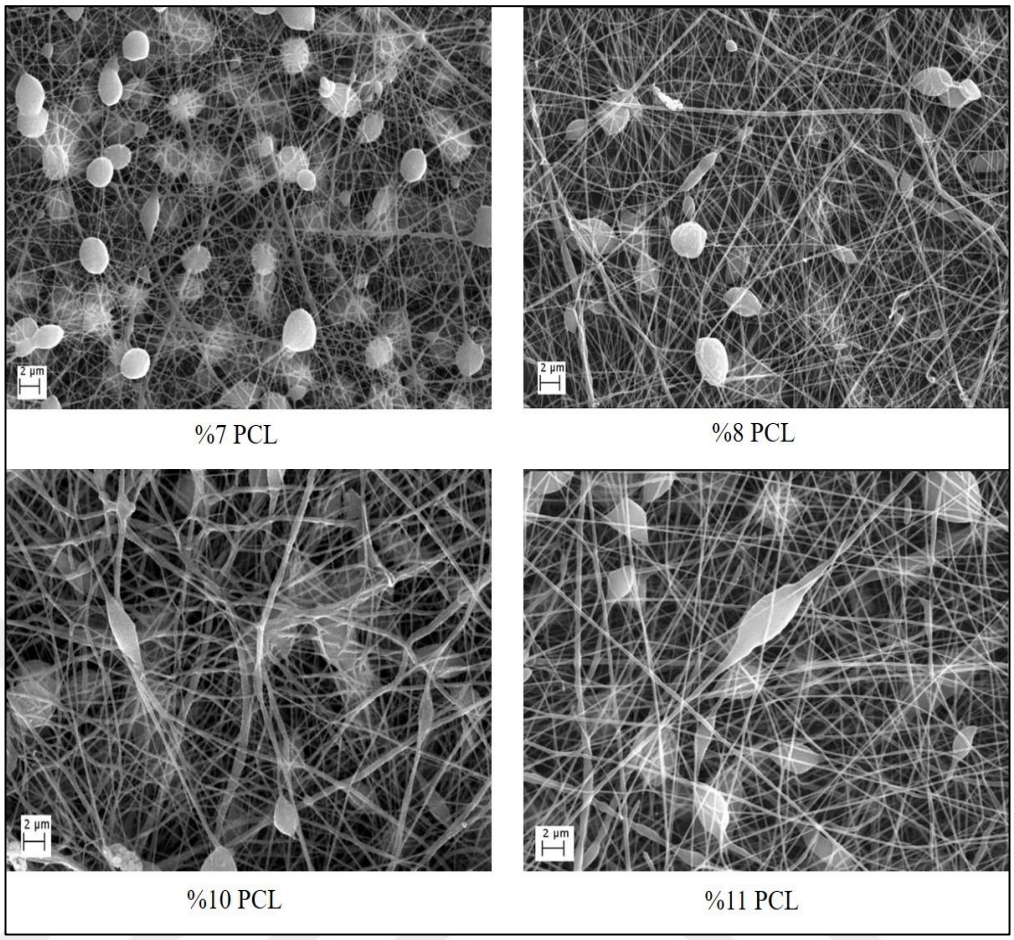
Elektro çekim işleminin başlaması için elektriksel kuvvetlerin, düze ucundaki polimer damlasının yüzey gerilim kuvvetini yenmesi gerekmektedir. Yüzey gerilimi, çözücü moleküllerinin bir fonksiyonudur. Yüksek yüzey gerilimine sahip çözeltilerde, çözücü moleküllerinin bir araya gelme isteği fazladır. Bu çözeltilerde, polimer jeti oluşumu zorlaşır ve boncuklu lifler oluşur. Daha düşük yüzey geriliminde, polimer ve çözücü molekülleri arasında daha büyük bir etkileşim vardır ve sonuç olarak boncuksuz nanolif üretimi gerçekleşir. Elektro çekim işleminin alt ve üst sınırları, polimer çözeltisinin yüzey gerilimi ile belirlenir (Ibrahim ve Klingner, 2020; Islam vd., 2019). Çizelge 4.1. incelendiğinde; üridin miktarının artması ile çözeltilerin yüzey gerilim değerlerinde bir miktar düşüş gerçekleşmiştir.

Polimer çözeltilerinin pH değerinin düşmesi, çözelti iletkenliğinin artışına neden olmaktadır. Elektro çekim işlemini etkileyen bu parametre, üretilen liflerin daha ince olmasını sağlamaktadır (Ramakrishna vd., 2005). Çizelge 4.1. incelendiğinde; üridin miktarının artması ile çözeltilerin pH değerlerinde küçük bir düşme meydana gelmiştir.

4.2. Nanolifli Yüzeylerin Üretim ve Karakterizasyon Sonuçları

4.2.1. SEM analizi

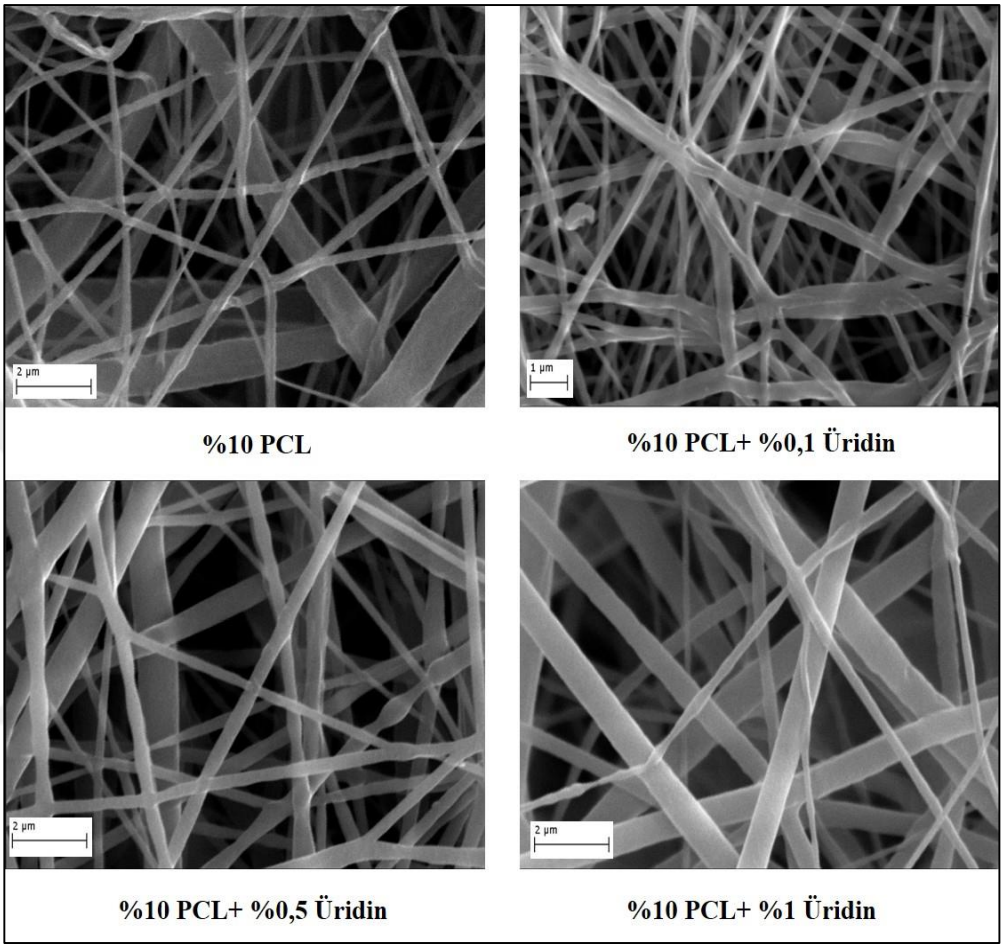
PCL polimerinden elde edilecek nanolifli yüzeylerin iyi bir morfolojiye sahip olmaları için ilk olarak çalışılacak polimer konsantrasyonunun araştırılması yapılmıştır. Üretilen çeşitli konsantrasyonlardaki yüzeylere ait SEM görüntüleri Şekil 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Farklı konsantrasyonlardaki PCL nanolifleri

En düşük konsantrasyon olan %7 (w/w)'lik polimer çözeltisinden elde edilen lif görüntüsü incelendiğinde düşük viskozite nedeniyle uniform lif oluşumu görülmemiştir. Lif üretimi için gerekli olan yeterli polimer zincir dolaşıklığı meydana gelmediği için ağsı bir yapı oluşumu gerçekleşmiştir. Konsantrasyonun artması ile lif oluşumu gerçekleşmiş fakat boncuklu yapılar da meydana gelmiştir. En yüksek konsantrasyon olan %11 (w/w)'lik polimer çözeltisinde daha ince lifler elde edilmiş, boncuk yapılarının küresel şekilden iğ benzeri yapıya dönüştüğü gözlemlenmiştir. Fakat artan konsantrasyon elektro çekim işleminin gerçekleşmesini zorlaştırmıştır. Düze ucunda sürekli meydana gelen donmalar nedeniyle kesikli lif üretimi gerçekleşmiştir.

Meydana gelen üretim zorluğu nedeniyle %10 (w/w) PCL çözeltisiyle çalışmalara devam edilmiştir. Çeşitli proses parametreleri denenerek boncuksuz ve daha uniform yüzeyler elde edilmeye çalışılmıştır (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Üretilen nanolifli yüzeylere ait SEM görüntüleri

Çeşitli oranlarda üridin eklenmesiyle elde edilen çözeltilere ait nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri Şekil 4.2.'de görülmektedir. Çözelti viskozitesinin artması, nanolif çapının artmasına neden olmaktadır (Ramakrishna vd., 2005). SEM görüntüleri incelendiğinde üridin eklenmesi ile lif çaplarının arttığı görülmektedir (Çizelge 4.2.). Çok ince ve kalın lif oluşumlarının sistemden kaynaklanan bir voltaj dalgalanması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

Çizelge 4.2. PCL ve PCL/Üridin nanolifli yüzeylerin lif çapları

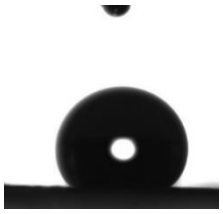
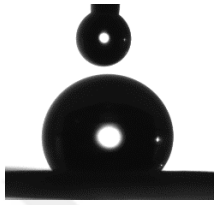
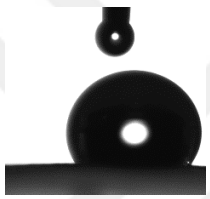
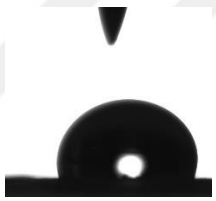
Nanolifli Yüzey	Minimum lif çapı (nm)	Maksimum lif çapı (nm)	Ortalama lif çapı (nm)	% CV
%10 PCL	130	309	217	28
%10 PCL+ %0,1 Üridin	219	410	295	24
%10 PCL+ %0,5 Üridin	256	487	367	20
%10 PCL+ %1 Üridin	317	795	553	28

4.2.2. Temas açısı ölçüm sonuçları

Bir malzemenin temas açısı değeri, malzemenin ıslanabilirlik derecesini yani hidrofilik ya da hidrofobik olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir. Malzemelerin adezyon, absorbsiyon gibi özellikleri hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlar (Hsieh, 2001).

Bir yüzeyin su ile yaptığı temas açısı değeri 90° 'nin altında ise bu yüzeyler hidrofil, 90°' nin üstünde olduğunda ise hidrofobik olarak tanımlanmaktadır (Xin ve Hao, 2010). Çizelge 4.3. incelendiğinde; üretilen nanolifli yüzeylerin temas açısı değerlerinin 90°'den büyük olduğu tespit edilmiştir. PCL polimerinin yapısından dolayı tüm yüzeyler hidrofobik özelliktedir. Farklı miktarlarda üridin eklenmesi ile temas açılarında azalma meydana gelmiştir. Bunu sebebi, üridinin suda çözünebilir özellikte olmasından kaynaklanmaktadır.

Çizelge 4.3. Üretilen nanolifli yüzeylerin temas açısı değerleri

Görüntü	Nanolifli Yüzey	Temas Açısı (º)
	%10 PCL	123,76 ± 10,6
	%10 PCL+ %0,1 Üridin	118,35 ± 11,4
	%10 PCL+ %0,5 Üridin	105,2 ± 5,7
	%10 PCL+ %1 Üridin	94,3 ± 12,2

Ayrıca tüm yüzeyler hidrofob özellikte olmasına karşın, üridin içeren yüzeylerde, üridin konsantrasyonu arttıkça damlanın, yüzeye yerleştirilmesinden 3-4 saniye sonra yüzey tarafından emildiği gözlemlenmiştir. Yara örtüsü olarak kullanılacak materyalin hidrofilik özellik göstermesi hücre yapışması açısından önemlidir. Fakat materyalin hidrofilikliği aynı zamanda yara yatağına yapışmalara neden olmakta, yara örtüsünün çıkarılması halinde tekrar yaralanma riskini de arttırmaktadır (Ehterami vd., 2018). Hidrofobik özellikte olan PCL nanolifli yüzeylere üridin eklenmesi, hidrofobik özelliklerini azaltılmış, yara örtüsü olarak kullanımlarını kolaylaştırmıştır.

Liflerin ince olması, nanolifli yüzeylerin daha pürüzlü bir yüzeye sahip olmasına ve dolayısıyla daha yüksek temas açısı sonuçlarına neden olduğu bilinmektedir (Düzyer,

2014). Üridin miktarındaki artışla lif çaplarının da artmasına bağlı olarak temas açısı değerlerinde azalma meydana gelmiştir. Çünkü lif çapları, yüzeyin gözenekliliğini ve dolayısıyla temas açısını etkilemektedir.

4.2.3. Gözenek boyutu ve gözeneklilik tayini

Elektro çekim ile üretilen nanolifli yüzeylerin, geniş yüzey/hacim oranına ve yüksek gözeneklilik avantajına sahip olmaları yara örtüsü olarak kullanılabilmelerini sağlamaktadır. Çünkü yüzey gözenekliliği, hücrelerin tutunması ve çoğalmasına imkan sağladığı için yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyebilmektedir.

Çizelge 4.4. Nanolifli yüzeylerin kalınlığı, ağırlığı, gözeneklilik ve gözenek boyutları

Nanolifli Yüzey	**Yüzey Kalınlığı (mm)**	**Yüzey Ağırlığı (mg)**	**Gözenek boyutu (µm)**	**Gözeneklilik (%)**
%10 PCL	0,285	10,7	1,15	85,23
%10 PCL+ %0,1 Üridin	0,305	12,1	1,49	84,53
%10 PCL+ %0,5 Üridin	0,270	11,2	1,78	83,82
%10 PCL+ %1 Üridin	0,271	11,2	2,69	83,89

Çizelge 4.4. incelendiğinde; gözeneklilik değeri fazla olan yüzeyin, %85,23 ile katkısız PCL nanolifli yüzey olduğu görülmektedir ve tüm numunelerin gözeneklilik değerleri arasında çok fark bulunmamaktadır. Gözeneklilik ve gözenek boyutları, nanolifli yüzeyin pürüzlülüğüne ve morfolojilerine etki etmektedir. Gözenekliliğin fazla olması, yüzey pürüzlülüğünü artırmakta ve dolayısıyla temas açısı değerlerinin de buna bağlı olarak yüksek çıkmasına neden olmaktadır. Katkısız PCL nanolifli yüzeyin lif çapı değerinin diğer yüzeylere göre düşük olması, onun diğer numunelere kıyasla gözeneklilik ve temas

açısı değerinin yüksek olmasını sağlamıştır. Lif çapı, temas açısı ve gözeneklilik değerleri incelendiğinde bulguların birbirleriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

4.2.4. FTIR analizi sonuçları

PCL ve PCL/Üridin nanolifli yüzeylerin kimyasal yapı karakterizasyonları için FTIR analizi yapılmıştır. PCL polimerinin karakteristik pik yapılarının; asimetrik CH_2 gerilmesi 2949 cm^{-1} de, simetrik CH_2 gerilmesi 2865 cm^{-1} de, karbonil grubu gerilmesi 1727 cm^{-1} dalga boylarında olduğu bilinmektedir. Ayrıca C-O ve C-C bağı gerilmesi 1293 cm^{-1} de, asimetrik ve simetrik C-O-C bağı gerilmesi sırasıyla 1240 cm^{-1} ve 1170 cm^{-1} dalga boylarında pik vermektedir (Elzein vd., 2004).

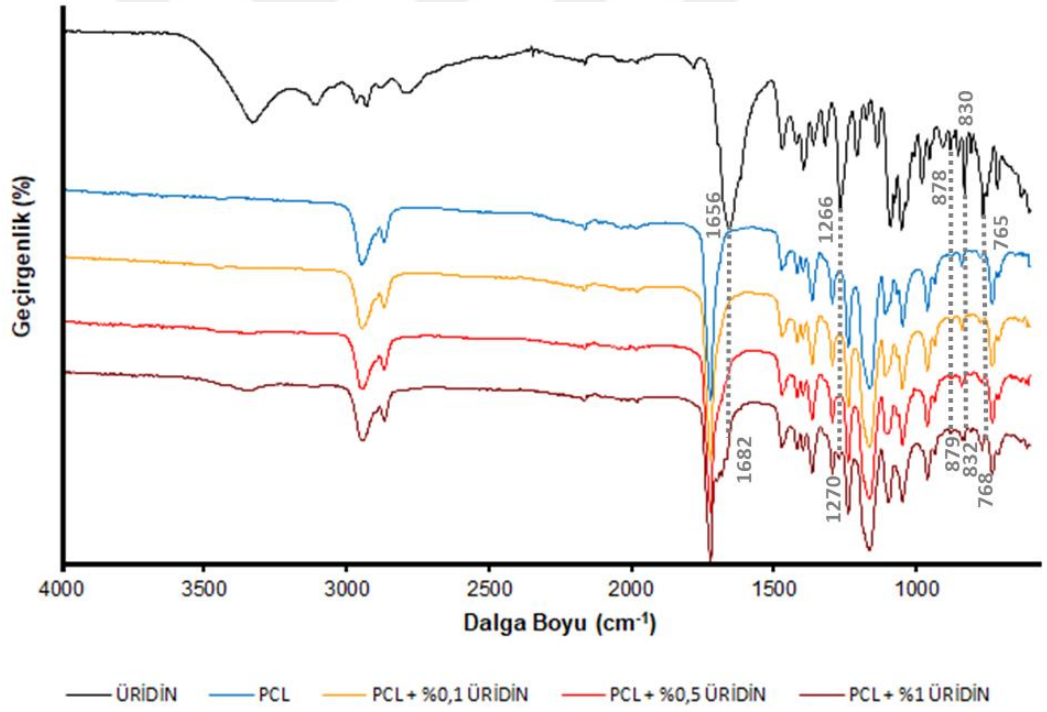
Urasil bazından ve deoksiriboz şekerden oluşan üridin molekülüne ait IR spektrumları ise Çizelge 4.5.'te görülmektedir (Olejniczak vd., 2005; Xu ve Butler, 1987).

Çizelge 4.5. Üridin molekül yapısındaki karakteristik FTIR spektrumları (Xu ve Butler, 1987)

Spektrum (cm^{-1})	**Bağ**
3112-2797	C-H bağı gerilmesi
1671	C=O karbonil grubu gerilmesi
1418	Halka gerilmesi ve N-H eğilmesi
1362	C-O bağı gerilmesi
1269	N-C gerilme titreşimi
1097	N-C-H glikozit bağı eğilme titreşimi
1085	C-OH eğilmesi
981	C-N-C glikozit bağı
878	C-C bağı gerilmesi
852-806	N-H bağı eğilmesi
759	C=O bağı

Katkısız PCL nanolifli yüzeyden analiz sonucunda; 2949 cm^{-1}'de asimetrik C-H bağı gerilmesi, 2867 cm^{-1}'de asimetrik C-H bağı gerilmesi, 1721 cm^{-1}'de C=O karbonil grubu gerilmesi, 1293 cm^{-1}'de C-C bağı gerilmesi, 1240 cm^{-1} ve 1162 cm^{-1} dalga boylarında ise C-O-C bağı gerilmesi pikleri elde edilmiştir. Bu pik değerleri literatürdeki PCL'in karakteristik pik değerleri ile uyumludur.

Aynı şekilde üridinden elde edilen pik değerleri incelendiğinde, 3104 cm^{-1} C-H bağı gerilmesi, 1655 cm^{-1} C=O karbonil grubu gerilmesi, 1419 cm^{-1} urasil halkasının gerilmesi ve N-H bükülmesi, 1360 cm^{-1} C-O bağı gerilmesi, 1266 cm^{-1} N-C gerilme titreşimi, 1089 cm^{-1} ve 905 cm^{-1} sırasıyla C-OH eğilmesi ve C-C bağı gerilmesi, 852 cm^{-1} N-H bağı eğilmesi gibi değerler görülmektedir. Tüm bu IR değerlerin, üridinin karakteristik pik değerleri ile uyumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 4.3. PCL ve üridinli numunelerin FTIR karşılaştırması

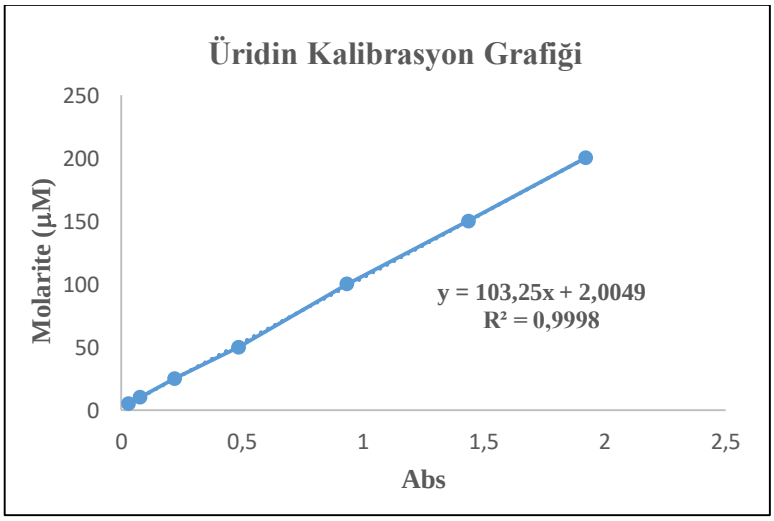
Üridin içeren nanolifli yüzeyler ile katkısız PCL numunesinin IR sonuçları incelendiğinde; polimere üridinin eklenmesi ile 1682 cm^{-1} dalga boyunda oluşan pikin, üridinin 1656 cm^{-1}'de sahip olduğu karbonil grubundan (C=O) kaynaklandığı görülmektedir. Ayrıca PCL'de 1293 ve 1238 cm^{-1} dalga boylarının arasında herhangi bir

pik görülmeyip, PCL/Üridin nanolifli yüzeylerde 1270 cm^{-1} pik ortaya çıkması, üridinin 1266 cm^{-1} dalga boyunda (N-C) glikozit bağı gerilmesi değerinden kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde PCL/Üridin nanolifli yüzeylerde 879 cm^{-1}, 832 cm^{-1} ve 768 cm^{-1} dalga boylarında ortaya çıkan pikler; üridinde 878 cm^{-1} dalga boylu deoksiriboz C-C bağı gerilmesinden, 830 cm^{-1} dalga boylu urasil C-H bağı gerilmesinden ve 765 cm^{-1} dalga boylu urasil C=O bağı gerilmesinden kaynaklanmıştır. Tüm bu değerler PCL/Üridin nanolifli yüzeylerde üridinin varlığını kanıtlamaktadır.

Üretilen tüm PCL/Üridin nanolifli yüzeylerin IR spektrumları aynı çıkmış, üridinin farklı konsantrasyonlarından dolayı sadece pik şiddeti değişmiştir. Sonuç olarak, PCL ve PCL/Üridin spektrumları karşılaştırıldığında, PCL yapısına üridinin başarılı bir şekilde eklendiği görülmektedir.

4.3. *In vitro* Üridin Salıverilme Sonuçları

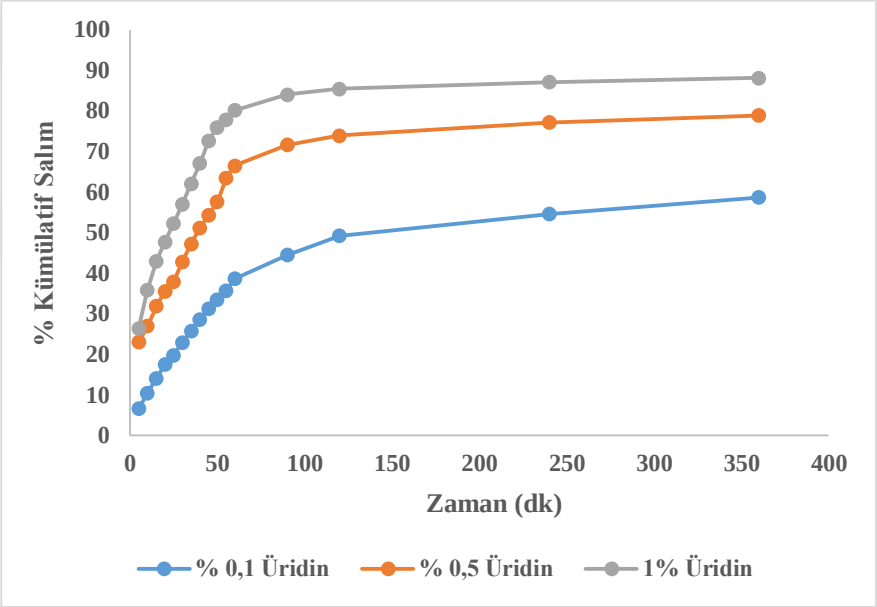
Nanolifli yapıların geniş yüzey alanı ve mikro gözenekli yapısı, ilaç ve büyüme faktörleri gibi birçok biyomoleküllerin nanolif içine hapsedilmesi için avantaj sağlamaktadır (Kenry ve Lim, 2017). PCL/Üridin nanolifli yüzeylerden üridinin *in vitro* ortamda salıverilme performansı ve mekanizması belirlenmiştir. Üridinin PBS çözeltisi içindeki miktarının hesaplanması için ilk adımda kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Üridin kalibrasyon grafiği

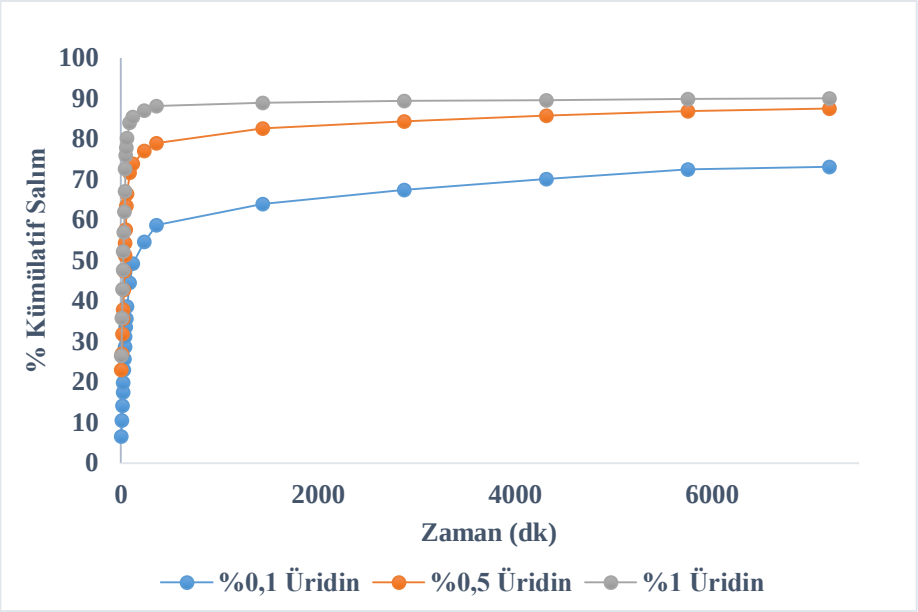
Oluşturulan kalibrasyon grafiğindeki doğru denklemi ile PCL/Üridin nanolifli yüzeylerden tampon çözeltiye salıverilen üridin miktarı hesaplanmıştır.

PBS çözeltisinin içerdiği üridin miktarları incelendiğinde, üridinin çözeltideki ağırlığı %1 ve % 0,5 olan yüzeyler, ilk 5 dakikada içerdiği madde miktarının sırasıyla %26'sını ve %23'ünü patlama salımı şeklinde tampon çözeltiye salmıştır (Şekil 4.5). %1 Üridinli yüzeyin gözenek boyutu diğer yüzeylerden büyük olması nedeniyle lif aralarındaki üridinin tampon çözeltiye geçmesinin daha hızlı olması beklenmektedir. Ayrıca artan üridin konsantrasyonu nedeniyle nanolifli yüzeyler üzerinde fazla miktarda etken madde bulunması, bileşiğin çözünürlülüğünden bağımsız olarak salıverilmesine yani patlama salımına neden olmaktadır (Li vd., 2017).



Şekil. 4.5. Nanolifli yüzeylerden ilk 360 dakikada üridin salıverilme grafiği

%1 ve % 0,5 üridinli yüzeylerin 4. ve 5. günlerdeki üridin absorbans değeri diğer günlere göre çok daha az miktardadır. Bu durum 5. güne kadar içeriğinin sırasıyla %90 ve %87'sini salıvermesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.6). Kalan üridin miktarının ise polimer zincirlerinin içinde bulunduğu ve PCL polimeri bozundukça ortaya çıkacağı düşünülmektedir.



Şekil 4.6. Nanolifli yüzeylerin üridin salıverilme profilinin karşılaştırılması

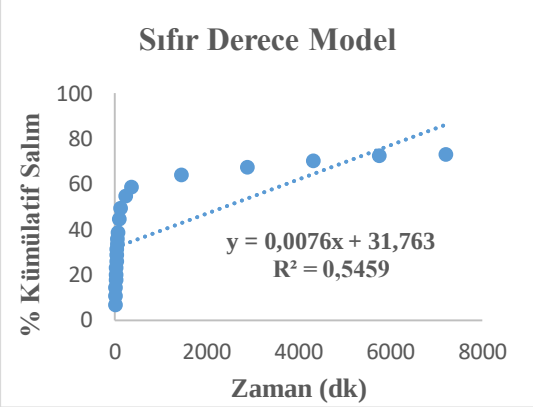
Çözeltideki ağırlığı %0,1 olan üridinli yüzeyin gözenek çaplarının daha küçük olması nedeniyle üridinin tampon çözeltiye salıverilmesi diğer yüzeylere göre daha yavaş olmaktadır. Ayrıca etken madde konsantrasyonunun diğer nanolifli yüzeylere göre daha az miktarda olması ve nanolifli yapının dış yüzeyinde daha az etken madde bulunması patlama salımı görülmemesinin nedenlerinden olduğu düşülmektedir.

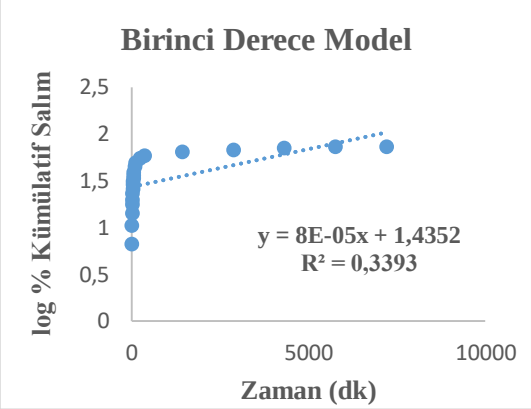
Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, *in vivo* deneylerde bir sıçanda dört yara yüzeyi değerlendirileceği için, pozitif kontrol ve katkısız PCL yara örtüleri dışında, üridin etkisinin yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğinin tam görülebilmesi için % 0,5 ve % 1 üridin içeren nanolifli yüzeylerin kullanılmasına karar verilmiştir.

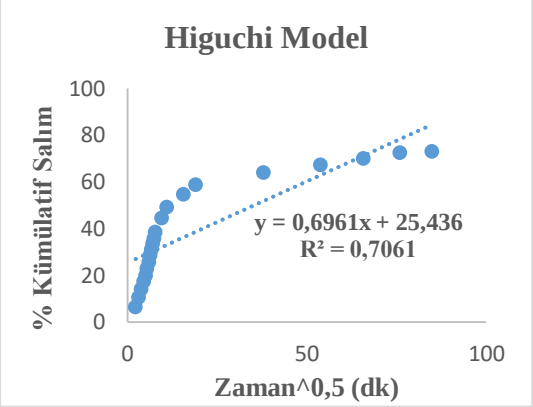
Üridin salıverilme mekanizmasının tayini için literatürde bulunan bazı matematiksel denklemler kullanılmıştır. Elde edilen. *in vitro* salıverilme sonuçlarının sıfır derece, birinci derece, Higuchi, Korsmeyer-Peppas ve Hixon-Crowell salıverilme kinetik modelleriyle uyumu incelenmiştir. Salıverilme kinetik grafikleri çizilmiş ve bu grafiklerden doğru denklemleri ve R^2 değerleri hesaplanmıştır.

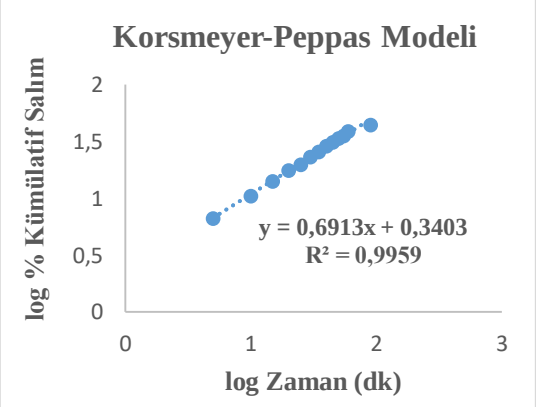
Çizelge 4.6. incelendiğinde, PCL+ % 0,1 üridinli yüzeyden üridin salıverilme profiline en uygun olan model, R^2 değerinin (0,9959) en yüksek elde edildiği Korsmeyer-Peppas modelidir. Elde edilen denklemden "n" değerinin 0,7 olduğu tespit edilmiş ve yüzeyden üridinin salıverilme mekanizması Non-Fickian difüzyon olarak belirlenmiştir.

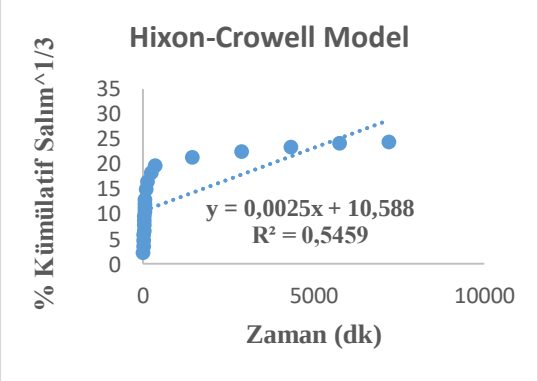
Çizelge 4.6. PCL+ % 0,1 nanolifli yüzeyden üridin salıverilme kinetiği





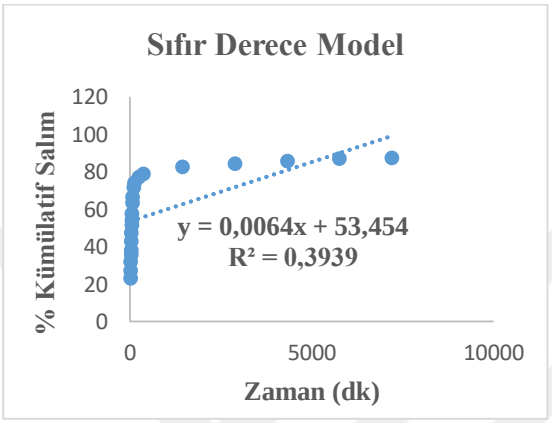


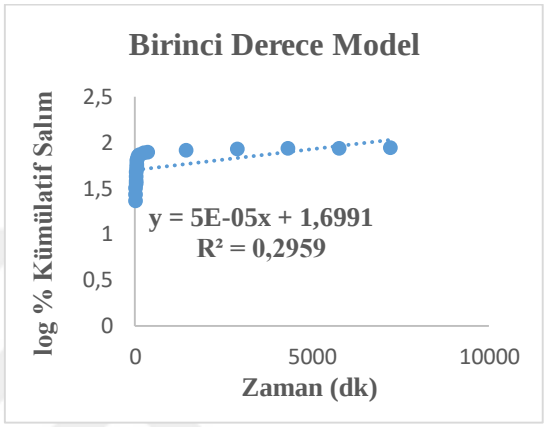


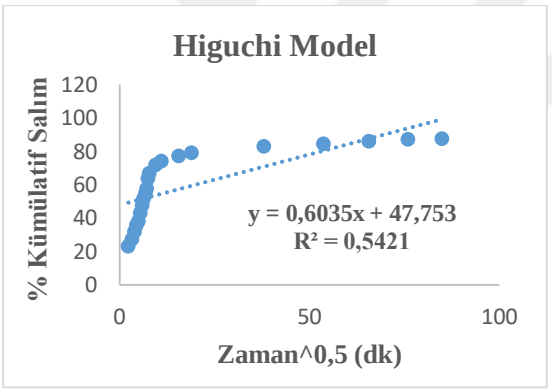


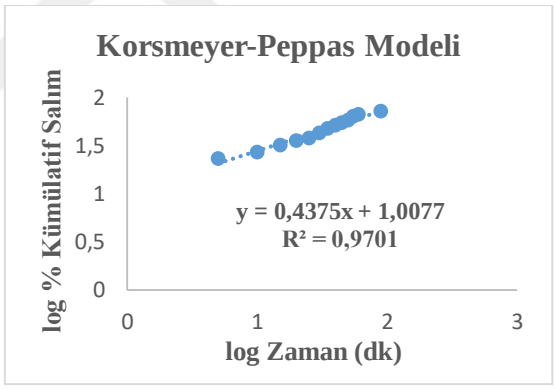
PCL+ % 0,5 nanolifli yüzeyden üridin salıverilme profiline en uygun olan model, Çizelge 4.7.'de görüldüğü üzere R^2 değerinin (0,9701) en yüksek elde edildiği Korsmeyer-Peppas modelidir. Elde edilen denklemden "n" değerinin 0,4 olduğu tespit edilmiş ve yüzeyden üridinin salıverilme mekanizması Yarı-Fickian difüzyon olarak belirlenmiştir.

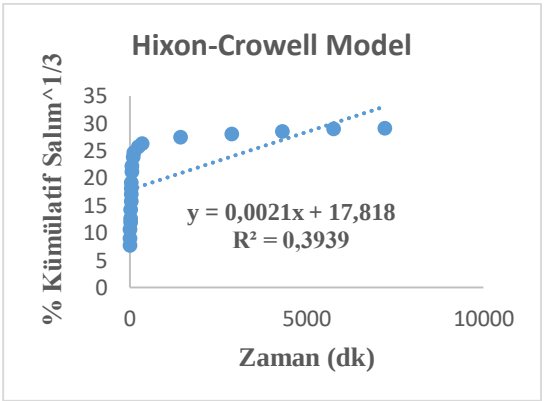
Çizelge 4.7. PCL+ % 0,5 nanolifli yüzeyden üridin salıverilme kinetiği





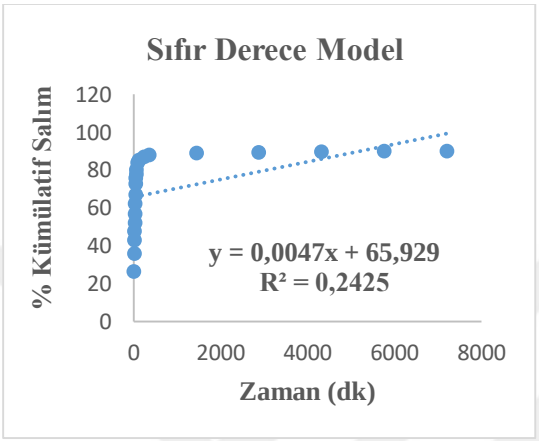


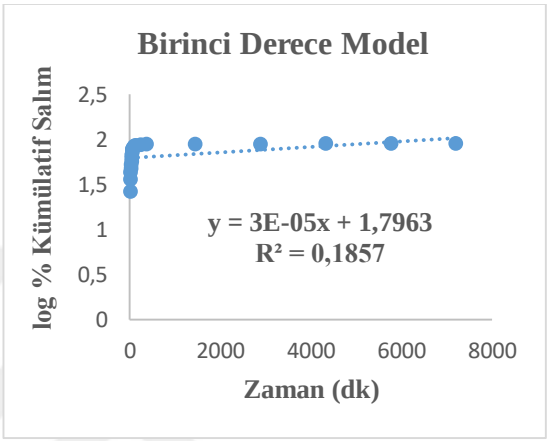


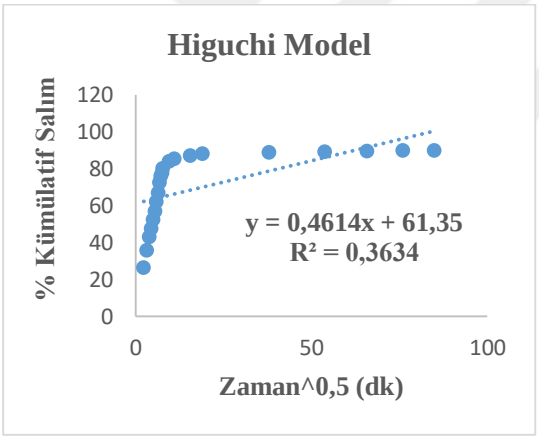


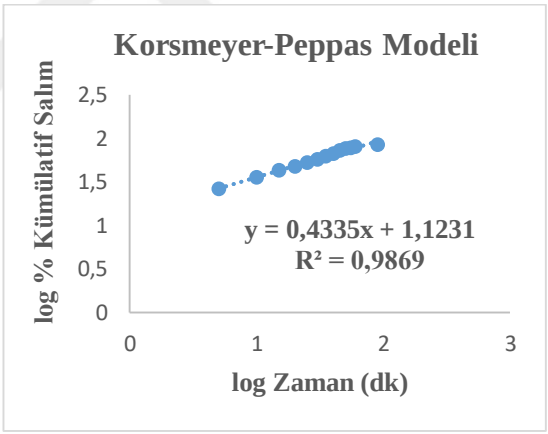
Çizelge 4.8. incelendiğinde, PCL+ % 1 nanolifli yüzeyden üridin salıverilme profiline en uygun olan model, R^2 değerinin (0,9869) en yüksek elde edildiği Korsmeyer-Peppas modelidir. Elde edilen denklemden "n" değerinin 0,4 olduğu tespit edilmiş ve yüzeyden üridinin salıverilme mekanizması Yarı-Fickian difüzyon olarak belirlenmiştir

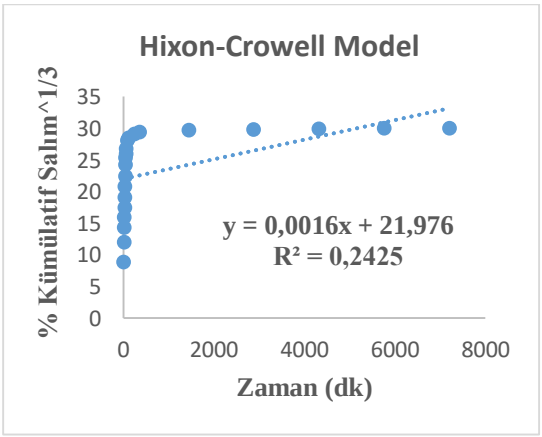
Çizelge 4.8. PCL+ % 1 nanolifli yüzeyden üridin salıverilme kinetiği











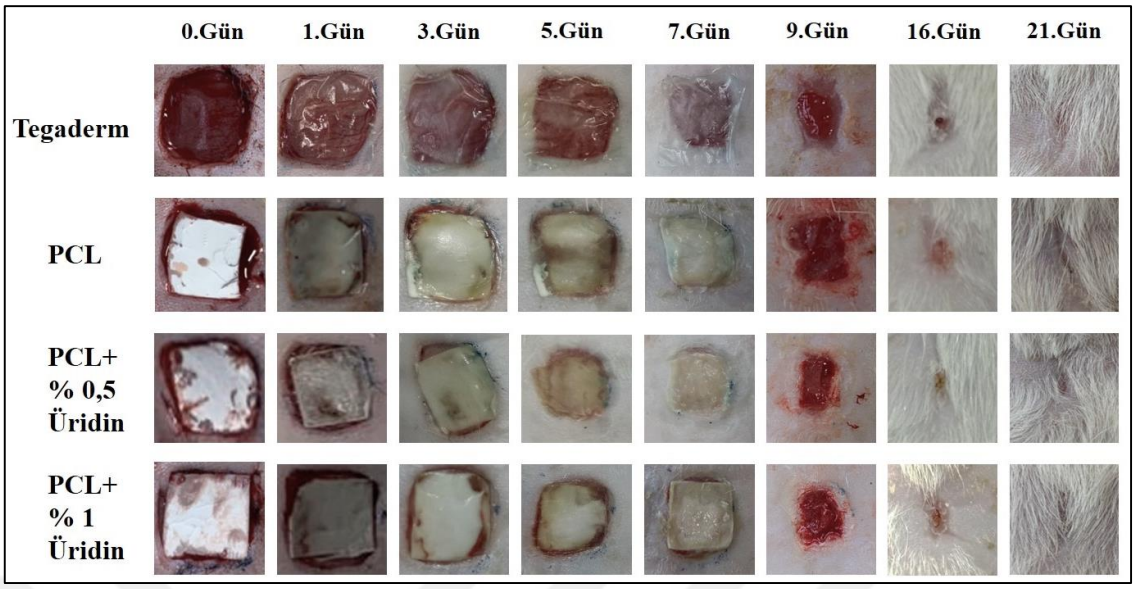
4.4. *In vivo* Çalışmaların Sonuçları

Sıçanlarda oluşturulan yaralar 21 gün boyunca gözlemlenmiştir. Yara örtüsü olarak üretilen nanolifli yüzeylerin yara iyileşmesine etkileri incelenmiştir. Yaraların 0, 1, 3, 5, 7, 9, 16 ve 21. günlerdeki yara kapanma oranlarının ortalaması ve standart hata değerleri hesaplanmıştır.

Çizelge 4.9.'da yaraların kapanma yüzdeleri ve standart hata değerleri, Şekil 4.7.'de ölçüm günlerinde alınan yara görselleri verilmiştir. Bu değerler ile Şekil 4.8.'de görülen yara alanlarının yüzde değişim grafiği hesaplanmıştır. Deney sürecinde herhangi bir iltihabi reaksiyon oluşmamış, hayvanlarda kayıp yaşanmamış ve vücut ağırlıklarında önemli bir değişim görülmemiştir.

Çizelge 4.9. Belirli günlerde % yara kapanması

Günler	Tegaderm (Pozitif kontrol)	Katkısız PCL	PCL+%0,5 Üridin	PCL+%1 Üridin
1.	-0,91 ± 3,44	3,75 ± 2,44	22,99 ± 4,1	10,23 ± 4,11
3.	22,92 ± 2,25	26,23 ± 2,38	50,78 ± 2,31	42,95 ± 3,08
5.	35,2 ± 3,50	36,93 ± 3,20	56,65 ± 2,56	52.6 ± 2,88
7.	59,94 ± 2,27	49,08 ± 3,48	63,5 ± 3,47	57,81 ± 2,73
9.	78,21 ± 1,97	65,78 ± 2,29	76,85 ± 1,46	73,04 ± 1,27
16.	98,62 ± 0,44	94,79 ± 1,25	97,96 ± 0,36	95,82 ± 0,46
21.	99,28 ± 0,17	98,73 ± 0,32	99,25 ± 0,32	99,3 ± 0,25



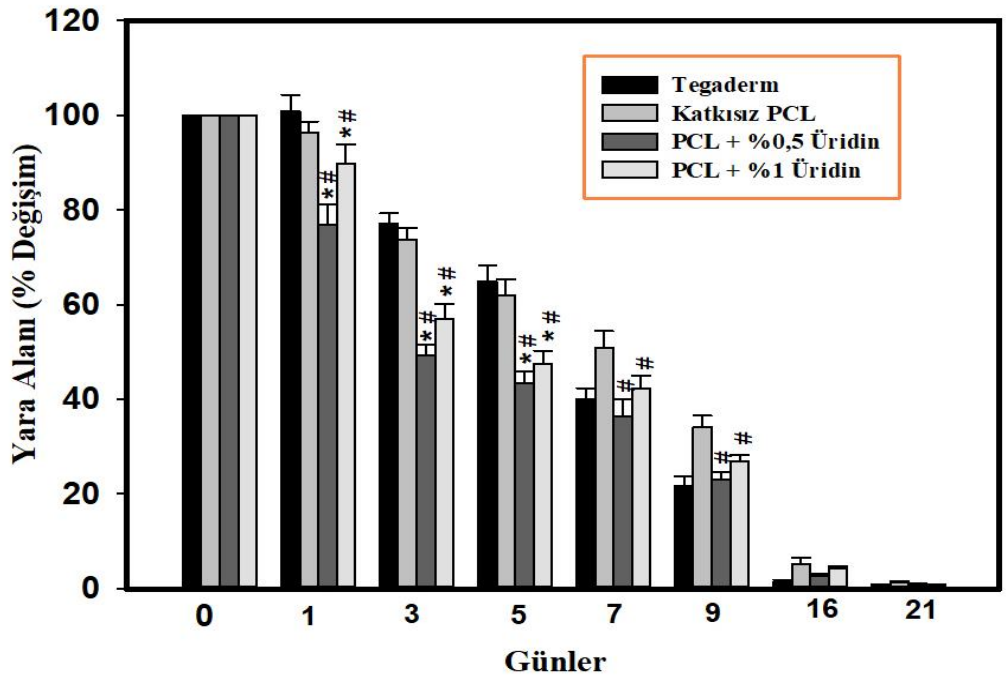
Şekil 4.7. Günlere göre yara fotoğrafları

Çizelge 4.9.'da verilen değerlerin ilk gün sonuçları incelendiğinde; tegaderm ile kapatılmış yaraların alanları değişmemişken, hem %0,5 hemde %1 üridin içeren yara örtülerindeki yara kapanmaları daha fazla gerçekleşmiştir. Katkısız PCL yüzey ve tegaderme göre yara küçülme yüzdeleri ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Epitel hücre yaralanmasını takiben pıhtılaşmanın sağlanması için hemostaz evresi başlar. Yara bölgesine trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu agregasyon ilerledikçe fibrin pıhtısı oluşur ve pıhtılaşma faktörleri salınır. Sonraki yara iyileşme evreleri için zemin hazırlanmış olur. Arı (2019), yaptığı bir araştırmada üridinin ve fosfatlı nükleotidlerinin hemostaz parametreleri üzerine etkilerini incelemiş, optik agregometre ile üridin, UMP, UDP ve UTP nükleotidlerinin trombosit agregasyonuna nasıl etki ettiğini araştırmıştır. Çalışma sonucunda üridinin kolajen ile uyarılan agregasyonu desteklediği, UMP'nin herhangi bir fonksiyonunun bulunmadığını tespit etmiştir. UDP ve UTP'nin düşük konsantrasyonlarda agregasyonu aktive ettiği, yüksek konsantrasyonlarında ise trombosit agregasyonunu inhibe edici davranış sergilediği gösterilmiştir (Arı, 2019). Bu çalışmadan yola çıkarak; üridinin trombosit agregasyonu ve hemostaz fazına etkisi, ticari ve katkısız PCL yara örtülerine göre üridinli yüzeylerdeki anlamlı yara iyileşmesinin nedeni olabileceği düşünülmektedir. 1. gün sonuçlarının karşılaştırılmasıyla, ticari ürün

ile PCL yara örtüsünün arasında anlamlı bir farkın olmaması, üridinin yara iyileşmesine olumlu yönde etki ettiğini desteklemektedir.

3. günde ticari ürün ve katkısız PCL yara örtüsü gruplarında sırayla % 22,9 ve % 26,2 oranlarında yara küçülmesi meydana gelmiştir. % 0,5 üridinli yara örtüsü grubundaki yara küçülme oranı %50,7 olmakla birlikte, 3 günde yara alanının yarısının kapandığı görülmektedir. % 1 üridin içeren yara örtüsü grubunda bu oran % 42,9 olmuştur. Şekil 4.8. incelendiğinde 3. günde de üridinli yüzeylerin kullanıldığı yara alanlarındaki değişim, istatistiksel olarak anlamlı şekilde devam etmektedir.



Şekil 4.8. Yara alanlarında günlere göre yüzde değişim grafiği.
*, PCL+ %0.5 Üridin ve PCL+ %1 Üridin yüzeyleri ile ticari ürün arasındaki anlamlılığı
#, PCL+ %0.5 Üridin ve PCL+ %1 Üridin yüzeyleri ile Katkısız PCL grubu arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir ($p<0.05$)

Şekil 4.8.'de tam kat yara modelinde, değerler 0. günde oluşturulan yaraların yüzey alanlarının günlere göre yüzde (%) olarak küçülmesini ortalama ± standart hata olarak göstermektedir (n=8).

Şekilde görüldüğü üzere üridin içeren nanolifli yara örtüleri kullanılan gruplardaki yara iyileşmesi, ticari ürün ve katkısız PCL nanolifli yüzey kullanılan gruplara göre daha hızlı gerçekleşmiş ve yaraların kapanma oranları anlamlı şekilde daha fazla olmuştur. Bu sürecin 5. güne kadar devam ettiği görülmektedir. 7. gün incelendiğinde gruplarda, ticari ürün ile üridin içeren nanolifli yüzeyler arasında yara kapanması açısından anlamlılık kaybolmasına rağmen katkısız PCL nanolifli yüzey arasındaki anlamlılığın 9. güne kadar devam ettiği görülmektedir. Bu gözlemlenen sonuçta, üridinin ilk günde hızla salıverilmesinin önemli bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlar *in vitro* deneylerden elde edilen ilaç salım verisi ile karşılaştırıldığında, yüzeylerden üridin salıverilmesinin 5 gün boyunca devam etmesi, *in vivo* deneylerde üridinli yüzeylerin diğer yüzeylere karşı 5. güne kadar görülen anlamlı yara kapanmasının da nedeni olduğu düşünülmektedir. Nanolifli yüzeylerden salınan üridin içeriğini bittiği 7.ve 9. günlerde, ticari yara örtüsü kullanılan yaraların kapanma oranı, üridin içeren yara örtülerinde yara kapanma oranına yetiştiği görülmektedir. Elde edilen deneysel veriler incelendiğinde yara iyileşmesi 16. günde büyük ölçüde tamamlanmıştır.

Üridin içeren nanolifli yara örtüleri kendi içlerinde kıyaslandığında, düşük konsantrasyonlu üridin yara örtüsü grubunun yara kapanması, yüksek üridin konsantrasyonlu yara örtüsü grubundan daha fazla olduğu görülmüştür. Üridinin antiinflamatuar etkisi, bu görülen farklılığın sebebi olabilir. Yara iyileşmesinin ilk dönemlerinde inflamatuar uyarılar, apoptosis ve hücre ölümünü tetikler. Bu dönemde hafif düzeyde oluşan antiinflamatuar etkinlik, oluşabilecek inflamatuar hasarı azaltarak yara iyileşmesini hızlandırabilir (Eming vd., 2014). Nöronal proliferasyona neden olduğu bilinen üridinin aynı etkiyi epitelyal hücrelerde de göstererek yara iyileşmesine olumlu etkide bulunuyor olabilir.

Cicko ve diğerleri (2015) tarafından yapılan bir çalışmada; üridin takviyesinin insan akciğer epitel hücreleri tarafından, IL-6 ve IL-8 proinflamatuar sitokinlerin salıverilmesini baskıladığı gösterilmiştir. Üridin miktarı yüksek yara örtüsü kullanılan yaralarda antiinflamatuar etkinliğin fazla olması, hücre proliferasyonu için gerekli sinyallerin azalmasına neden olarak yara iyileşmesini geciktiriyor olabilir. Nötrofillerin,

lökositlerin, endotel hücrelerinin, keratinositlerin ve fibroblastların farklılaşmasını, aktivasyonunu ve proliferasyonunu uyaran IL-6 ve IL-8'in baskılanması, yara iyileşmesinin gecikme nedeni olarak düşünülebilir (Cicko vd., 2015; Jiang vd., 2012; Johnson vd., 2020)

Yara iyileşme süreci, çok çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar tarafından düzenlenmektedir (Werner ve Grose, 2003). Yapılan son çalışmalarda; Nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türlerinin de yara iyileşmesi sürecinde önemli düzenleyiciler olduğu ortaya koyulmuştur. Düşük reaktif oksijen türleri seviyeleri de hücre içi sinyalleşmenin temel aracılarındandır. Patojenlere karşı etkili savunma için gereklidir. Yapılan bir çalışmada (Roy vd., 2006); Optimum hidrojen peroksit (H_2O_2) düzeylerinin yara anjiyogenezi için önemli olduğu ortaya koyulmuştur. Fakat yüksek reaktiviteleri nedeniyle, reaktif oksijen türleri seviyelerinin fazla olması oksidatif strese neden olmakta ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Reaktif oksijen türleri sürekli proinflamatuar sitokin salgılanmasına, matris metaloproteazların indüklenmesine, proteinlerde, lipidlerde ve nükleik asitlerde oksidatif değişikliklere yol açabilir; ECM proteinlerini değiştirebilir, bozulmuş fibroblast ve keratinosit fonksiyonuna neden olabilir. Bu nedenle, normal iyileşme süreci için reaktif oksijen türlerinin üretimi ve detoksifikasyonunun sıkı bir şekilde düzenlenmesi çok önemlidir (Dunnill vd., 2017; Schäfer ve Werner, 2008).

Al ve diğerleri (2020) yaptıkları bir çalışmada, yenidoğan hiperoksik beyin hasarı modelinde üridin tedavisinin reaktif oksijen türleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi, hücreleri oksidatif strese maruz kalmaktan koruyan antioksidan enzimler ile oksidatif stres belirteci olan melondialdehit (MDA) seviyelerinin, eksojen verilen üridin tedavisi ile nasıl değiştiğini incelemişlerdir. Üridinin, hiperoksiye bağlı azalan SOD ve GSH-Px seviyelerini tekrar artırdığını, MDA seviyelerindeki artışları önlediğini ve ayrıca oksidatif strese duyarlı DJ-1 proteininin azalan seviyelerini artırarak antioksidatif özellikler sergilediğini göstermişlerdir (Al vd., 2020). Yara dokularında reaktif oksijen türleri seviyelerini koruyan antioksidan maddeler yara iyileşmesini olumlu etkilemektedir. Üridinin antioksidan özelliğe sahip olması, üridin içeren yara örtülerinin yara

iyileşmesinde, üridin içermeyenlere göre daha iyi performans göstermesinin nedeni olarak düşünülebilir.

Oksidatif stres ayrıca hücre yaşlanması ile yakından ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada; *in vitro* ve *in vivo* olarak intestinal hücre yaşlanması modelinde, üridinin anti-aging etkisi araştırılmıştır. Üridin takviyesi ile yaşlanma belirteçlerinin önemli derecede azaldığı, üridin ile tedavi edilen gruptaki hücrelerin proliferasyon yeteneği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Jiang & Zhao, 2022).

Üridinin; *in vitro* olarak insan kornea epitel hücreleri ve keratositleri üzerindeki etkisi ve *in vivo* olarak kuru göz modelinde üridin içeren göz damlasının topikal uygulamasının oküler yüzey iyileştirmesi araştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda üridinin herhangi bir sitotoksisiteye neden olmadığı, hücre proliferasyonunu sağladığı görülmüştür. Kornea epitel hücrelerinde ve keratositlerde hyaluronik asit (HA) biyosentezi ve glikozaminoglikan (GAG) konsantrasyonunu önemli ölçüde artırmıştır (Oh vd., 2007). Üridin, üridin kinaz tarafından UTP'ye dönüştürülür ve ardından sentezlenen UDP-Glikoz, HA'nın *in vivo* sentezinde kullanılır (Magee vd., 2001). Hyaluronik asidin derideki yara iyileşmesini hızlandırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Abatangelo vd., 1983; Frenkel, 2014; Neuman vd., 2015). Hyaluronik asidin epidermisteki keratinosit hücrelerde yarılanma ömrü kısa olduğu için eksojen olarak verildiğinde yara iyileşmesinde *in vivo* kullanımı sınırlı olabilir. Çalışmamızda üridinin yara iyileşmesini hızlandırmasındaki etkenlerden biri de, eksojen verilen üridinin, HA'nın endojen biyosentezini artırması olabilir.

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), normal yara iyileşmesinin tüm fazlarında rol oynamaktadır. Fibroblastların göçü için, kolajen liflerinin doğru şekilde sıralanmasını sağlamaktadır. Yara kontraksiyonu için gerekli olan MMP'ler, anjiyogenezde de önemli bir role sahiptir (Kordestani, 2019). MMP-9, normal yara iyileşmesi sürecinde optimum seviyede sentezlenen, tip IV kolajenazdır. Bazal membranı parçalayarak yeniden epitelizasyonu desteklemekte, keratinositlerin yaraya göçüne ve yaranın kapanmasına ortam sağlamaktadır. Yarada inflamatuar durumda, MMP-9 sentezi ve aktivasyonu yüksek seviyeye ulaşır. Bu durum, yeni bazal membran oluşturulmasını engelleyerek yara

iyileşmesini geciktirmektedir (Nguyen vd., 2016; Reiss vd., 2010; Sabino ve auf dem Keller, 2015). Yapılan bir çalışmada; REM uyku yoksunluğunda olan sıçanlarda üridin uygulamasının, hipokampal MMP-9 seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiş, üridin tedavisi ile MMP-9 aktivitesindeki azalmanın düzeldiği görülmüştür (Cakir vd., 2022). Yapılan başka bir çalışmada ise kornea epitel hücre kültüründe üridin takviyesinin, MMP-9 seviyerini azalttığı gösterilmiştir (Oh vd., 2007). Literatürdeki bu çalışmalarda görüldüğü üzere üridinin MMP-9 seviyelerine nasıl etki ettiği tam olarak anlaşılamamıştır. Bu tez kapsamında, epitelyal hücrelerdeki MMP-9 aktivitesi hakkında bir çalışma yapılmamıştır. Yarada inflamasyonun artması halinde MMP-9 sentezinin arttığı bilinmektedir. Üridinin antiinflamatuar özellikte olması nedeniyle yüksek üridin konsantrasyonlu yara örtülerindeki yara iyileşmesinin gecikmesi, baskılanan inflamatuar sitokinlerin, yeterli düzeyde MMP-9 aktivasyonunu sağlayamamasından kaynaklanabilir.

Üridin nükleotidlerinin reseptörlerinin derideki rolleri henüz tam belirlenmemiş olsada, P2Y2 ve P2Y4 reseptörlerinin keratinosit hücre proliferasyon yanıtında aktif rol oynadığı Burrel ve diğerleri (2003) tarafından yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. P2Y reseptörlerine etki eden nükleotidlerin, keratinosit büyümesini etkilediği, özellikle epidermis hasarından sonra iyileşmenin fizyolojik düzenlenmesinde rol oynayan bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. (Burrell vd., 2003). Üridin için spesifik bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle, üridinin etkilerini dolaylı olarak UDP ve UTP'nin P2Y2, P2Y4 ve P2Y6 pürinerjik reseptörlere bağlanabilmesi yoluyla gösterebileceği varsayılabilir (Cansev, 2007; Cicko vd., 2015).

Rejenerasyon, hasarlı veya hastalıklı dokuların yenilenmesi veya tekrar yerine konması olarak kısaca tanımlanabilir (Jopling vd., 2011). Liu ve diğerleri (2022) tarafından yapılan bir çalışma ile metabolik mekanizmalar tarafından rejeneratif kapasitenin nasıl desteklendiği araştırılmış, üridin tedavisinin, çeşitli doku türlerinde rejenerasyonu ve onarımı artırdığı gösterilmiştir. Üridin tedavisinin farelerde kas yara modelinde, proinflamatuar sitokin seviyelerini düzenlediği, doku onarımını desteklediği, daha yüksek kavrama gücü ve daha uzun koşu mesafesi sağladığı gösterilmiştir. Ek olarak üridin takviyesinin kas liflerinde pirimidin nükleotid biyosentezini ve kas yapısı gelişimi ile ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlemiştir. Miyokard enfarktüs geçiren kalbin

işleyişi üridin tedavisi ile iyileşmiştir. Kas ve kardiyak yaralanma modellerine ek olarak, üridin tedavisi, karaciğer ve kıkırdak doku rejenerasyonunu da kolaylaştırmıştır. Kıl folikülleri üzerine etkisi incelendiğinde; üridin takviyesinin ardından yüksek proliferasyon ile yeni kıl foliküllerinin oluştuğu gösterilmiştir. Üridinin, rejeneratif potansiyeli yüksek olan hücre ve dokularda daha bol olması, rejenerasyona teşvik edici güçlü bir faktör olduğunu göstermektedir (Liu vd., 2022). Üridinin doku onarımını teşvik etme ve fizyolojik işlevleri iyileştirmedeki faydalı rolleri göz önüne alındığında, üridin katkılı nanolifli yara örtülerinin yara iyileşmesini ve doku onarımını desteklemesi, bu bulgular ile paralellik göstermektedir. Üridin takviyesinin, metabolik adaptasyonu yeniden şekillendirerek rejenerasyonu ve onarımı desteklediği düşünülebilir.

5. SONUÇ

20.yy başlarında elektro çekim işlemine olan ilginin ve merakın artması çok çeşitli araştırma alanlarının genişlemesine katkı sağlamıştır. Bu alanlardan biri yara örtüsü olarak kullanılması muhtemel materyallerin araştırılması ve geliştirilmesidir. Polimerlerin elektro çekim işleminde kullanılması, üretimin daha az maliyetle gerçekleşmesini sağlamıştır. Kullanılan polimerlerden biri olan polikaprolakton polimeri, biyouyumlu ve biyobozunur özellikte olması nedeniyle yara örtüsü olarak araştırma çalışmaları oldukça fazladır. Ayrıca nanolifli yüzeylerin yüksek yüzey alanları, su ve oksijen geçirebilen gözenekliliği sayesinde yara örtüsü olarak kullanımları çok avantajlıdır.

Bu çalışmada elektro çekim yöntemi ile üridin eklenmiş polikaprolakton polimerinden nanolifli yüzeyler üretilmiş, karakterize edilmiş ve yara örtüsü olarak kullanım performansları incelenmiştir.

Tez çalışmasında öncelikle nanolifli yüzeylerin üretiminin gerçekleştirileceği polimer konsantrasyonu araştırması yapılmıştır. %7 (w/w), %8 (w/w), %10 (w/w) ve %11 (w/w) konsantrasyonlarında polimer çözeltisi hazırlanmış, elektro çekim işlemi gerçekleştirilerek oluşan liflerin SEM görüntüsü incelenmiştir. Lif morfolojisi ve üretim işlemi göz önünde bulundurulduğunda %10 (w/w) PCL konsantrasyonu ile üretim yapılmasına karar verilmiştir. Farklı proses parametreleri denenerek boncuksuz uniform lifler elde edilmeye çalışılmıştır.

Üretilen nanolifli yüzeylerin yüzey özelliklerinin belirlenmesi için çeşitli karakterizasyon işlemleri yapılmıştır. Nanolifli yüzeylerden elde edilen SEM görüntüleri incelenerek ortalama lif çapları hesaplanmıştır. En düşük lif çapına PCL nanolifli yüzeyin sahip olduğu, eklenen üridin konsantrasyonunun artması ile lif çaplarında büyüme olduğu gözlemlenmiştir.

Yüzeylerin ıslanabilirlik özelliklerinin incelenmesi için temas açısı ölçümü gerçekleştirilmiştir. Tüm yüzeyler hidrofobik özellikte olduğu, fakat artan üridin miktarı

ile temas açılarında düşme meydana geldiği ve sıvı emiliminin artarak hidrofilik materyal gibi davranış sergilediği tespit edilmiştir.

Yüzeylerin gözeneklilik ve gözenek çapı sonuçları incelendiğinde, en yüksek gözenekliliğe en düşük lif çapına sahip PCL yüzey olduğu, üridin miktarına bağlı olarak lif çapı ile birlikte yüzey gözenekliliği ve gözenek boyutlarının da arttığı gözlemlenmiştir.

Nanolifli yüzey içerisine üridinin başarılı bir şekilde katılması FTIR analizi sonuçları ile anlaşılmıştır. Artan üridin miktarı yüzey piklerinde değişikliğe neden olmamış, sadece pik boyutunu arttırmıştır.

Üridinin nanolifli yüzeyden salıverilme davranışı *in vitro* deney ile araştırılmıştır. İnsan vücut sıvısına benzer, pH 7,4 olcak şekilde fosfat tampon çözeltisi hazırlanmış, yüzeylerin çözelti içine imersiyonu ile belirli aralıklarda çözeltideki üridin absorbansı UV-VIS spektrofotometre ile ölçülmüştür. Ölçülen absorbanslardaki üridin miktarlarının hesaplanabilmesi için kalibrasyon denklemi oluşturulmuş, yüzeylerden beş gün boyunca üridin salıverilmesi gerçekleşmiştir.

Tez çalışmasının son adımı olarak üretilen PCL/Üridin nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak kullanımlarının araştırması yapılmıştır. Sıçanların sırt bölgesinde oluşturulan yaralarda pozitif kontrol olarak ticari yara örtüsü, negatif kontrol olarak katkısız PCL nanolifli yüzey ile birlikte %0,5 - %1 Üridin içeren nanolifli yüzeyler kullanılmıştır. Yara alanları 1., 3., 5., 7., 9., 16., ve 21. günlerde ölçülmüş, başlangıçta oluşturulan yara alanları ile kıyaslanarak yara küçülme yüzdeleri hesaplanmıştır. İlk gün en hızlı yara kapanması %0,5 üridin içeren yüzeyde olduğu, onu %1 üridinli yüzey takip ettiği gözlemlenmiştir. İlk beş gün yara kapanma oranları üridinli yüzeylerde, diğer yüzeylere kıyasla anlamlı şekilde fazla olduğu görülmüştür. %0,5 ve %1 üridinli nanolifli yüzeylerin yara iyileştirici özelliği kıyaslandığında, düşük üridin konsantrasyonuna sahip yüzeyin daha iyi performans sergilediği görülmüştür.

KAYNAKLAR

Abatangelo, G., Martelli, M., & Vecchia, P. (1983). Healing of hyaluronic acid-enriched wounds: Histological observations. *Journal of Surgical Research*, *35*(5), 410–416. https://doi.org/10.1016/0022-4804(83)90030-6

Abbracchio, M. P., Burnstock, G., Boeynaems, J. M., Barnard, E. A., Boyer, J. L., Kennedy, C., Knight, G. E., Fumagalli, M., Gachet, C., Jacobson, K. A., & Weisman, G. A. (2006). International Union of Pharmacology LVIII: Update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: From molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. In *Pharmacological Reviews* (Vol. 58, Issue 3). https://doi.org/10.1124/pr.58.3.3

Abdul Khodir, W., Abdul Razak, A., Ng, M., Guarino, V., & Susanti, D. (2018). Encapsulation and Characterization of Gentamicin Sulfate in the Collagen Added Electrospun Nanofibers for Skin Regeneration. *Journal of Functional Biomaterials*, *9*(2). https://doi.org/10.3390/jfb9020036

Ahn, H., Ju, Y. M., Takahashi, H., Williams, D. F., Yoo, J. J., Lee, S. J., Okano, T., & Atala, A. (2015). Engineered small diameter vascular grafts by combining cell sheet engineering and electrospinning technology. *Acta Biomaterialia*, *16*(1). https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.01.030

Al, N., Çakir, A., Koç, C., Cansev, M., & Alkan, T. (2020). Antioxidative effects of uridine in a neonatal rat model of hyperoxic brain injury. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *50*(8). https://doi.org/10.3906/sag-2002-14

Alghoraibi, I., & Alomari, S. (2019). Different Methods for Nanofiber Design and Fabrication. In *Handbook of Nanofibers*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-53655-2_11

Ambekar, R. S., & Kandasubramanian, B. (2019). Advancements in nanofibers for wound dressing: A review. *European Polymer Journal*, *117*, 304–336. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.020

Andrady, A. L. (2008). Science and Technology of Polymer Nanofibers. In *Science and Technology of Polymer Nanofibers*. John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9780470229842

Angammana, C. J., & Jayaram, S. H. (2011). Analysis of the effects of solution conductivity on electrospinning process and fiber morphology. *IEEE Transactions on Industry Applications*, *47*(3), 1109–1117. https://doi.org/10.1109/TIA.2011.2127431

Arı, M. (2019). *Üridin ve Nükleotidlerinin Hemostaz Parametreleri Üzerine Etkileri*. Bursa Uludağ Üniversitesi.

Asmaz, A. (2010). *Polimer Kaplı Manyetik Nanopartiküller Üzerinde İlaç Salınımının İncelenmesi*. İstanbul Üniversitesi.

Augustine, R., Dominic, E. A., Reju, I., Kaimal, B., Kalarikkal, N., & Thomas, S. (2015). Electrospun poly(ε-caprolactone)-based skin substitutes: In vivo evaluation of wound healing and the mechanism of cell proliferation. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, *103*(7), 1445–1454. https://doi.org/10.1002/jbm.b.33325

Bagdas, D., Gul, N. Y., Topal, A., Tas, S., Ozyigit, M. O., Cinkilic, N., Gul, Z., Etoz, B. C., Ziyanok, S., Inan, S., Turacozen, O., & Gurun, M. S. (2014). Pharmacologic overview of systemic chlorogenic acid therapy on experimental wound healing. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *387*(11), 1101–1116. https://doi.org/10.1007/s00210-014-1034-9

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

Baldwin, S. A., Beal, P. R., Yao, S. Y. M., King, A. E., Cass, C. E., & Young, J. D. (2004). The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29. In *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* (Vol. 447, Issue 5). https://doi.org/10.1007/s00424-003-1103-2

Barnes, C. P., Sell, S. A., Boland, E. D., Simpson, D. G., & Bowlin, G. L. (2007). Nanofiber technology: Designing the next generation of tissue engineering scaffolds. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 59, Issue 14). https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.022

Barness, L. (1995). *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (V. D. Scriver CR., Beaudet AL., Sly WS. (ed.); 7th editio). McGraw-Hill.

Basu, B., Katti, D. S., & Kumar, A. (2009). Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing, and Applications. In B. Basu, D. S. Katti, & A. Kumar (Eds.), *John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey*. John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9780470891315

Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*, *28*(3), 325–347. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004

Bielefeld, K. A., Amini-Nik, S., & Alman, B. A. (2013). Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *70*(12), 2059–2081. https://doi.org/10.1007/s00018-012-1152-9

Billotte, W. C. (2007). Ceramic Biomaterials. In *Biomaterials* (pp. 1–34).

Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N. E., & Eccleston, G. M. (2008). Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *97*(8), 2892–2923. https://doi.org/10.1002/jps.21210

Borbely, A. A., & Tobler, I. (1989). Endogenous sleep-promoting substances and sleep

regulation. *Physiological Reviews*, *69*(2), 605–670.

Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006a). The Basic Science of Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *117*, 12S-34S. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2

Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006b). Wound Healing: An Overview. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *117*, 1e-S-32e-S. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9

Burnstock, G. (2007). Purine and pyrimidine receptors. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 64, Issue 12). https://doi.org/10.1007/s00018-007-6497-0

Burrell, H. E., Bowler, W. B., Gallagher, J. A., & Sharpe, G. R. (2003). Human keratinocytes express multiple P2Y-receptors: Evidence for functional P2Y1, P2Y2, and P2Y4 receptors. *Journal of Investigative Dermatology*, *120*(3). https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12050.x

Cakir, A., Ocalan Esmerce, B., Aydin, B., Koc, C., Cansev, M., Gulec Suyen, G., & Kahveci, N. (2022). Effects of uridine administration on hippocampal matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in REM sleep-deprived rats. *Brain Research*, *1793*, 148039. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148039

Cansev, M. (2006). Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization. *Brain Research Reviews*, *52*(2), 389–397. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.05.001

Cansev, M. (2007). Involvement of Uridine-Nucleotide-Stimulated P2Y Receptors in Neuronal Growth and Function. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, *7*(4), 223–229. https://doi.org/10.2174/187152407783220814

Castellano, D., Blanes, M., Marco, B., Cerrada, I., Ruiz-Saurí, A., Pelacho, B., Araña, M., Montero, J. A., Cambra, V., Prosper, F., & Sepúlveda, P. (2014). A comparison of electrospun polymers reveals poly(3-hydroxybutyrate) fiber as a superior scaffold for cardiac repair. *Stem Cells and Development*, *23*(13). https://doi.org/10.1089/scd.2013.0578

Chen, J., Chu, B., & Hsiao, B. S. (2006). Mineralization of hydroxyapatite in electrospun nanofibrous poly(L-lactic acid) scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, *79*(2). https://doi.org/10.1002/jbm.a.30799

Chen, V. J., & Ma, P. X. (2004). Nano-fibrous poly(L-lactic acid) scaffolds with interconnected spherical macropores. *Biomaterials*, *25*(11). https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.08.058

Chi, H. Y., Chan, V., Li, C., Hsieh, J. H., Lin, P. H., Tsai, Y. H., & Chen, Y. (2020). Fabrication of polylactic acid/paclitaxel nano fibers by electrospinning for cancer therapeutics. *BMC Chemistry*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/s13065-020-00711-4

Chu, D. H. (2008). Overview of Biology, Development, and Structure of Skin. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (pp. 57–73).

Cicko, S., Grimm, M., Ayata, K., Beckert, J., Meyer, A., Hossfeld, M., Zissel, G., Idzko, M., & Müller, T. (2015). Uridine supplementation exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in an animal model of pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, *16*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s12931-015-0264-9

Dalkıranoğlu, S. (2011). *EGF ile Desteklenmiş PCL/Kollojen Bazlı Nanofibröz Doku İskeleleri ile Deri Doku Mühendisliği*. Hacettepe Üniversitesi.

Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic Modeling On Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, *67*(3), 217–223.

Davoodi, P., Gill, E. L., Wang, W., & Shery Huang, Y. Y. (2021). Advances and innovations in electrospinning technology. In *Biomedical Applications of Electrospinning and Electrospraying* (pp. 45–81). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822476-2.00004-2

De Kee, D., Liu, Q., & Hinestroza, J. (2005). Viscoelastic (non-Fickian) diffusion. In *Canadian Journal of Chemical Engineering* (Vol. 83, Issue 6). https://doi.org/10.1002/cjce.5450830601

Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J., Harris, D., & Tan, N. C. B. (2001). The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer*, *42*, 261–272.

Ding, B., Wang, M., Wang, X., Yu, J., & Sun, G. (2010). Electrospun nanomaterials for ultrasensitive sensors. *Materials Today*, *13*(11), 16–27. https://doi.org/10.1016/S1369-7021(10)70200-5

Dobolyi, A., Juhasz, G., Kovacs, Z., & Kardos, J. (2011). Uridine Function in the Central Nervous System. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *11*(8), 1058–1067. https://doi.org/10.2174/156802611795347618

Dong, R., & Guo, B. (2021). Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today*, *41*, 101290. https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290

Doshi, J., & Reneker, D. H. (1995). Electrospinning process and applications of electrospun fibers. *Journal of Electrostatics*, *35*(2–3). https://doi.org/10.1016/0304-3886(95)00041-8

Drabek, J., & Zatloukal, M. (2019). Meltblown technology for production of polymeric microfibers/nanofibers: A review. *Physics of Fluids*, *31*(9), 091301. https://doi.org/10.1063/1.5116336

Dubay, D. A., & Franz, M. G. (2003). Acute wound healing: The biology of acute wound failure. *Surgical Clinics of North America*, *83*(3), 463–481.

https://doi.org/10.1016/S0039-6109(02)00196-2

Dunnill, C., Patton, T., Brennan, J., Barrett, J., Dryden, M., Cooke, J., Leaper, D., & Georgopoulos, N. T. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal*, *14*(1). https://doi.org/10.1111/iwj.12557

Düzyer, Ş. (2009). *Nanoliflerin Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi*. Bursa Uludağ Üniversitesi.

Düzyer, Ş. (2014). *Elektro Çekim (Elektrospinning) Yöntemiyle Üretilen Poliester Nanoliflerin Medikal Alanda Kullanılabilirliklerinin Araştırılması*. Bursa Uludağ Üniversitesi.

Düzyer, Ş. (2017). Fabrication of electrospun poly (ethylene terephthalate) scaffolds: Characterization and their potential on cell proliferation in vitro. *Tekstil ve Konfeksiyon*, *27*(4).

Ehterami, A., Salehi, M., Farzamfar, S., Vaez, A., Samadian, H., Sahrapeyma, H., Mirzaii, M., Ghorbani, S., & Goodarzi, A. (2018). In vitro and in vivo study of PCL/COLL wound dressing loaded with insulin-chitosan nanoparticles on cutaneous wound healing in rats model. *International Journal of Biological Macromolecules*, *117*, 601–609. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.184

Elzein, T., Nasser-Eddine, M., Delaite, C., Bistac, S., & Dumas, P. (2004). FTIR study of polycaprolactone chain organization at interfaces. *Journal of Colloid and Interface Science*, *273*(2), 381–387. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.02.001

Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. In *Science Translational Medicine* (Vol. 6, Issue 265). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337

Fong, H., Chun, I., & Reneker, D. . (1999). Beaded nanofibers formed during electrospinning. *Polymer*, *40*(16), 4585–4592. https://doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00068-3

Frenkel, J. S. (2014). The role of hyaluronan in wound healing. *International Wound Journal*, *11*(2), 159–163. https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01057.x

Fu, Y., & Kao, W. J. (2010). Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *7*(4), 429–444. https://doi.org/10.1517/17425241003602259

Geiger, A., & Yamasaki, S. (1956). Cytidine and Uridine Requirement Of The Brain. *Journal of Neurochemistry*, *1*, 93–100.

Ghorani, B., & Tucker, N. (2015). Fundamentals of electrospinning as a novel delivery vehicle for bioactive compounds in food nanotechnology. *Food Hydrocolloids*, *51*,

227–240. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.05.024

Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I., & Juarranz, Á. (2016). Anatomy and Function of the Skin. In *Nanoscience in Dermatology*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X

Gray, J. H., Owen, R. P., & Giacomini, K. M. (2004). The concentrative nucleoside transporter family, SLC28. *Pflügers Archiv*, *447*(5), 728–734.

Griffith, L. G. (2000). Polymeric biomaterials. *Acta Materialia*, *48*(1), 263–277. https://doi.org/10.1016/S1359-6454(99)00299-2

Gupta, P., Elkins, C., Long, T. E., & Wilkes, G. L. (2005). Electrospinning of linear homopolymers of poly(methyl methacrylate): Exploring relationships between fiber formation, viscosity, molecular weight and concentration in a good solvent. *Polymer*, *46*(13), 4799–4810. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.04.021

Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B., & Peppas, N. A. (1989). *Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler* (A. Gürsoy, E. Pişkin, & B. Dortunç (eds.)). Marmara Üniversites Eczacılık Fakültesi Yayınları.

Güven, Ş. Y. (2014). BİYOUYUMLULUK VE BİYOMALZEMELERİN SEÇİMİ. *Suleyman Demirel University Journal of Engineering Sciences and Design*, *2*(3).

Haghi, A. K., & Akbari, M. (2007). Trends in electrospinning of natural nanofibers. *Physica Status Solidi (A)*, *204*(6), 1830–1834. https://doi.org/10.1002/pssa.200675301

Han, T., Yarin, A. L., & Reneker, D. H. (2008). Viscoelastic electrospun jets: Initial stresses and elongational rheometry. *Polymer*, *49*(6). https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.035

Hatiboglu, B. (2006). Mechanical properties of individual polymeric micro and nano fibers using atomic force microscopy (AFM). *Thesis*.

Heikkilä, P., & Harlin, A. (2008). Parameter study of electrospinning of polyamide-6. *European Polymer Journal*, *44*(10), 3067–3079. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2008.06.032

Holguin, S., Martinez, J., Chow, C., & Wurtman, R. (2008). Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *The FASEB Journal*, *22*(11), 3938–3946. https://doi.org/10.1096/fj.08-112425

Hsieh, Y. L. (2001). Surface characteristics of polyester fibers. In C. M. Pastore & P. Kiekens (Eds.), *Surface Characteristics of Fibers and Textiles* (Vol. 94). Markel Dekker Inc.

Huang, L., McMillan, R. A., Apkarian, R. P., Pourdeyhimi, B., Conticello, V. P., & Chaikof, E. L. (2000). Generation of Synthetic Elastin-Mimetic Small Diameter

Fibers and Fiber Networks. *Macromolecules*, *33*(8), 2989–2997. https://doi.org/10.1021/ma991858f

Huang, Z.-M., Zhang, Y.-Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*, *63*(15), 2223–2253. https://doi.org/10.1016/S0266-3538(03)00178-7

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

Islam, M. S., Ang, B. C., Andriyana, A., & Afifi, A. M. (2019). A review on fabrication of nanofibers via electrospinning and their applications. *SN Applied Sciences*, *1*(10), 1248. https://doi.org/10.1007/s42452-019-1288-4

Jarusuwannapoom, T., Hongrojjanawiwat, W., Jitjaicham, S., Wannatong, L., Nithitanakul, M., Pattamaprom, C., Koombhongse, P., Rangkupan, R., & Supaphol, P. (2005). Effect of solvents on electro-spinnability of polystyrene solutions and morphological appearance of resulting electrospun polystyrene fibers. *European Polymer Journal*, *41*(3), 409–421. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2004.10.010

Jeun, J., Kim, Y., Lim, Y., Choi, J., Jung, C., Kang, P., & Nho, Y.-C. (2007). Electrospinning of Poly (L-lactide- co -D , L-lactide). *J. Ind. Eng. Chem*, *13*(4), 592–596.

Jiang, N., & Zhao, Z. (2022). Intestinal aging is alleviated by uridine via regulating inflammation and oxidative stress in vivo and in vitro. *Cell Cycle*, *21*(14), 1519–1531. https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2055252

Jiang, W. G., Sanders, A. J., Ruge, F., & Harding, K. G. (2012). Influence of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors on the migration of human keratinocytes, the role of PLC-γ and potential clinical implications. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *3*(2), 231–236. https://doi.org/10.3892/etm.2011.402

Jiang, X., Mi, R., Hoke, A., & Chew, S. Y. (2014). Nanofibrous nerve conduit-enhanced peripheral nerve regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, *8*(5), 377–385. https://doi.org/10.1002/term.1531

Johnson, B. Z., Stevenson, A. W., Prêle, C. M., Fear, M. W., & Wood, F. M. (2020). The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines*, *8*(5), 101. https://doi.org/10.3390/biomedicines8050101

Jones, D. W. (1996). Ceramic Biomaterials. *Key Engineering Materials*, *122–124*, 345–386. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.122-124.345

Jopling, C., Boue, S., & Belmonte, J. C. I. (2011). Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: Three routes to regeneration. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 12, Issue 2). https://doi.org/10.1038/nrm3043

Kanitakis, J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*, 390–401. https://www.jle.com/fr/revues/ejd/e-docs/anatomy_histology_and_immunohistochemistry_of_normal_human_skin_100285/article.phtml

Katti, D. S., Robinson, K. W., Ko, F. K., & Laurencin, C. T. (2004). Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: Optimization of fabrication parameters. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, *70*(2). https://doi.org/10.1002/jbm.b.30041

Kenawy, E. R., Bowlin, G. L., Mansfield, K., Layman, J., Simpson, D. G., Sanders, E. H., & Wnek, G. E. (2002). Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly(ethylene-co-vinylacetate), poly(lactic acid), and a blend. *Journal of Controlled Release*, *81*(1–2). https://doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00041-X

Kenry, & Lim, C. T. (2017). Nanofiber technology: current status and emerging developments. *Progress in Polymer Science*, *70*, 1–17. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.03.002

Khalane, L., Alkunte, A., & Birajder, A. . (2016). Sustained release drug delivery system: a concise review. *TERMINOLOGY*, *4*(5).

Khavkin, J., & Ellis, D. A. F. (2011). Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, *19*(2), 229–234. https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.04.003

Kim, J. H., Jang, J., Jeong, Y. H., Ko, T. J., & Cho, D. W. (2015). Fabrication of a nanofibrous mat with a human skin pattern. *Langmuir*, *31*(1), 424–431. https://doi.org/10.1021/la503064r

Kim, K., Luu, Y. K., Chang, C., Fang, D., Hsiao, B. S., Chu, B., & Hadjiargyrou, M. (2004). Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly(lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds. *Journal of Controlled Release*, *98*(1). https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.04.009

Kim, S. J., Lee, C. K., & Kim, S. I. (2005). Effect of ionic salts on the processing of poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propane sulfonic acid) nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, *96*(4), 1388–1393. https://doi.org/10.1002/app.21567

Kiradzhiyska, D. D., & Mantcheva, R. D. (2019). Overview of Biocompatible Materials and Their Use in Medicine. *Folia Medica*, *61*(1), 34–40. https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0038

Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, *3*(4), 203–213. https://doi.org/10.1097/JDN.0b013e3182274a98

Kordestani, S. S. (2019). Wound Healing Process. In *Atlas of Wound Healing A Tissue*

Regeneration Approach.

Kozanoğlu, G. S. (2006). *Elektrospinning Yöntemiyle Nanolif Üretim Teknolojisi* [İstanbul Teknik Üniversitesi]. http://hdl.handle.net/11527/4631

Labet, M., & Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chemical Society Reviews*, *38*(12), 3484–3504. https://doi.org/10.1039/b820162p

Langer, R., & Peppas, N. (1983). Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review. *Journal of Macromolecular Science, Part C*, *23*(1), 61–126. https://doi.org/10.1080/07366578308079439

Larrondo, L., & St. John Manley, R. (1981). Electrostatic fiber spinning from polymer melts. I. Experimental observations on fiber formation and properties. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, *19*(6), 909–920. https://doi.org/10.1002/pol.1981.180190601

Le, T. T., Ziemba, A., Urasaki, Y., Hayes, E., Brotman, S., & Pizzorno, G. (2013). Disruption of uridine homeostasis links liver pyrimidine metabolism to lipid accumulation. *Journal of Lipid Research*, *54*(4), 1044–1057. https://doi.org/10.1194/jlr.M034249

Lecca, D., & Ceruti, S. (2008). Uracil nucleotides: From metabolic intermediates to neuroprotection and neuroinflammation. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 75, Issue 10). https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.12.009

Leonida, M. D., & Kumar, I. (2016). Skin, Genetic Defects, and Aging. In *Bionanomaterials for Skin Regeneration*.

Li, H., Williams, G. R., Wu, J., Wang, H., Sun, X., & Zhu, L.-M. (2017). Poly(N-isopropylacrylamide)/poly(l-lactic acid-co-ε-caprolactone) fibers loaded with ciprofloxacin as wound dressing materials. *Materials Science and Engineering: C*, *79*, 245–254. https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.058

Li, W., Danielson, K. G., Alexander, P. G., & Tuan, R. S. (2003). Biological response of chondrocytes cultured in three-dimensional nanofibrous poly(ϵ-caprolactone) scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, *67A*(4), 1105–1114. https://doi.org/10.1002/jbm.a.10101

Li, W. J., Laurencin, C. T., Caterson, E. J., Tuan, R. S., & Ko, F. K. (2002). Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*, *60*(4). https://doi.org/10.1002/jbm.10167

Li, Y.-F., Rubert, M., Yu, Y., Besenbacher, F., & Chen, M. (2015). Delivery of dexamethasone from electrospun PCL–PEO binary fibers and their effects on inflammation regulation. *RSC Advances*, *5*(43), 34166–34172. https://doi.org/10.1039/C5RA03099D

Lin, Y., Yao, Y., Yang, X., Wei, N., Li, X., Gong, P., Li, R., & Wu, D. (2008). Preparation

of Poly (ether sulfone) Nanofibers by Gas-Jet/Electrospinning. *Journal of Applied Polymer Science*, *107*, 909–917. https://doi.org/10.1002/app.26445

Liu, S. (2020). Basics, An Overview of Biological Basics. In *Bioprocess Engineering (Third Edition)*.

Liu, Z., Li, W., Geng, L., Sun, L., Wang, Q., Yu, Y., Yan, P., Liang, C., Ren, J., Song, M., Zhao, Q., Lei, J., Cai, Y., Li, J., Yan, K., Wu, Z., Chu, Q., Li, J., Wang, S., … Liu, G.-H. (2022). Cross-species metabolomic analysis identifies uridine as a potent regeneration promoting factor. *Cell Discovery*, *8*(1), 6. https://doi.org/10.1038/s41421-021-00361-3

Lu, T., & ten Hagen, T. L. M. (2020). A novel kinetic model to describe the ultra-fast triggered release of thermosensitive liposomal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, *324*, 669–678. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.047

Luraghi, A., Peri, F., & Moroni, L. (2021). Electrospinning for drug delivery applications: A review. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 334). https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.03.033

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

Magee, C., Nurminskaya, M., & Linsenmayer, T. F. (2001). UDP-glucose pyrophosphorylase: Up-regulation in hypertrophic cartilage and role in hyaluronan synthesis. *Biochemical Journal*, *360*(3). https://doi.org/10.1042/0264-6021:3600667

Makishima, A. (2019). Fundamental Knowledges and Techniques in Biochemistry. In *Biochemistry for Materials Science*.

MarketsAndMarkets. (2021). *Biomaterials Market by Type of Materials (Metallic, Ceramic, Polymers, Natural), Application (Cardiovascular, Orthopedic, Dental, Plastic Surgery, Wound Healing, Neurological disorders, Tissue Engineering, Ophthalmology) - Global Forecast to 2025*. https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biomaterials-393.html

Megelski, S., Stephens, J. S., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2002). Micro- and Nanostructured Surface Morphology on Electrospun Polymer Fibers. *Macromolecules*, *35*(22), 8456–8466. https://doi.org/10.1021/ma020444a

Migonney, V. (2014). *Biomaterials*. John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9781119043553

Moghe, A. K., Hufenus, R., Hudson, S. M., & Gupta, B. S. (2009). Effect of the addition of a fugitive salt on electrospinnability of poly(ε-caprolactone). *Polymer*, *50*(14), 3311–3318. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.04.063

Mondal, D., Griffith, M., & Venkatraman, S. S. (2016). Polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering and drug delivery: Current scenario and challenges. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, *65*(5), 255–265. https://doi.org/10.1080/00914037.2015.1103241

Mostafa, S., Hakam, H. M., & El-motayam, A. (2019). Gustatory dysfunction in relation to circumvallate papilla's taste buds structure upon unilateral maxillary molar extraction in wistar rats: An in vivo study. *F1000Research*, *8*. https://doi.org/10.12688/f1000research.19684.1

Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennely, P. J., Rodwel, V. W., & Weil, P. A. (2009). HARPER'S ILLUSTRATED BIOCHEMISTRY 28 TH EDITION. In *Biochemical Education* (Vol. 28, Issue 4).

Naeimirad, M., Zadhoush, A., Kotek, R., Esmaeely Neisiany, R., Nouri Khorasani, S., & Ramakrishna, S. (2018). Recent advances in core/shell bicomponent fibers and nanofibers: A review. In *Journal of Applied Polymer Science* (Vol. 135, Issue 21). https://doi.org/10.1002/app.46265

Nain, A. S., Wong, J. C., Amon, C., & Sitti, M. (2006). Drawing suspended polymer micro-/nanofibers using glass micropipettes. *Applied Physics Letters*, *89*(18). https://doi.org/10.1063/1.2372694

Nakielski, P., Kowalczyk, T., & Kowalewski, T. a. (2013). Modeling Drug Release from Materials Based on Electrospun Nanofibers. *In Proceeding of the COMSOL Conference October*, *1*, 23–25.

Nazzal, M., Osman, M. F., Albeshri, H., Abbas, D. B., & Angel, C. A. (2019). Wound Healing. In *Schwartz's Principles of Surgery Eleventh Edition*.

Nelson, D. L., Lehninger, A. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry*.

Neuman, M. G., Nanau, R. M., Oruña-Sanchez, L., & Coto, G. (2015). Hyaluronic Acid and Wound Healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, *18*(1), 53. https://doi.org/10.18433/J3K89D

Nguyen, T. T., Mobashery, S., & Chang, M. (2016). Roles of Matrix Metalloproteinases in Cutaneous Wound Healing. In *Wound Healing - New insights into Ancient Challenges*. https://doi.org/10.5772/64611

Oh, J. Y., In, Y. S., Kim, M. K., Ko, J. H., Lee, H. J., Shin, K. C., Lee, S. M., Wee, W. R., Lee, J. H., & Park, M. (2007). Protective effect of uridine on cornea in a rabbit dry eye model. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *48*(3). https://doi.org/10.1167/iovs.06-0809

Ohkawa, K., Cha, D., Kim, H., Nishida, A., & Yamamoto, H. (2004). Electrospinning of Chitosan. *Macromolecular Rapid Communications*, *25*(18), 1600–1605. https://doi.org/10.1002/marc.200400253

Olejniczak, A. B., Sut, A., Wróblewski, A. E., & Leśnikowski, Z. J. (2005). Infrared spectroscopy of nucleoside and DNA-oligonucleotide conjugates labeled with carborane or metallacarborane cage. *Vibrational Spectroscopy*, *39*(2), 177–185. https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2005.03.001

Paarakh, M. P., Jose, P. A. N. I., Setty, C. M., & Peter, G. V. (2018). Release Kinetics – Concepts and Applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, *8*, 12–20.

Pasinli, A. (2004). Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler. *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, *4*, 25–34.

Perrie, Y., & Rades, T. (2012). Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting. In *Pharmaceutical Press* (Vol. 2).

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

Quinn, A. G. (2004). Biology of the skin and dermatological disease. *Medicine*, *32*(12), 1–3. https://doi.org/10.1383/medc.32.12.1.55401

Rajzer, I., Rom, M., Menaszek, E., & Pasierb, P. (2015). Conductive PANI patterns on electrospun PCL/gelatin scaffolds modified with bioactive particles for bone tissue engineering. *Materials Letters*, *138*. https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.09.077

Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.-E., Lim, T.-C., & Ma, Z. (2005). An Introduction to Electrospinning and Nanofibers. In *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. https://doi.org/10.1142/9789812567611

Ratner, B. D., & Zhang, G. (2020). A History of Biomaterials. In *Biomaterials Science* (pp. 21–33). https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816137-1.00002-7

Reiss, M. J., Han, Y. P., Garcia, E., Goldberg, M., Yu, H., & Garner, W. L. (2010). Matrix metalloproteinase-9 delays wound healing in a murine wound model. *Surgery*, *147*(2). https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.016

Reneker, D. H., & Yarin, A. L. (2008). Electrospinning jets and polymer nanofibers. *Polymer*, *49*(10), 2387–2425. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.02.002

Reneker, D. H., Yarin, A. L., Fong, H., & Koombhongse, S. (2000). Bending instability of electrically charged liquid jets of polymer solutions in electrospinning. *Journal of Applied Physics*, *87*(9 I). https://doi.org/10.1063/1.373532

Robb, B., & Lennox, B. (2011). The electrospinning process, conditions and control. In *Electrospinning for Tissue Regeneration* (pp. 51–66). Elsevier. https://doi.org/10.1533/9780857092915.1.51

Rodwell, V. W. (2003). Structure, Function, & Replication of Informational Macromolecules. In *Harper's Illustrated Biochemistry* (pp. 293–302).

Roy, S., Khanna, S., Nallu, K., Hunt, T. K., & Sen, C. K. (2006). Dermal wound healing is subject to redox control. *Molecular Therapy*, *13*(1). https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.07.684

Sabino, F., & auf dem Keller, U. (2015). Matrix metalloproteinases in impaired wound healing. *Metalloproteinases In Medicine*, *2*, 1–8. https://doi.org/10.2147/MNM.S68420

Schäfer, M., & Werner, S. (2008). Oxidative stress in normal and impaired wound repair. In *Pharmacological Research* (Vol. 58, Issue 2). https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.06.004

Schultz, G. S., Barillo, D. J., Mozingo, D. W., & Chin, G. A. (2004). Wound bed preparation and a brief history of TIME. *International Wound Journal*, *1*(1), 19–32. https://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2004.00008.x

Secades, J. J., & Frontera, G. (1995). CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, *17 Suppl B*, 1–54. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709678

Senthil, T., George, G., & Srinivasan, A. (2016). Electrospinning: From Fundamentals to Applications. In *Advances in Polymer Materials and Technology* (pp. 171–240). CRC Press.

Serrano, M. (2004). In vitro biocompatibility assessment of poly(E-caprolactone) films using L929 mouse fibroblasts. *Biomaterials*, *25*(25), 5603–5611. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.01.037

Shi, X., Zhou, W., Ma, D., Ma, Q., Bridges, D., Ma, Y., & Hu, A. (2015). Electrospinning of Nanofibers and Their Applications for Energy Devices. *Journal of Nanomaterials*, *2015*(May), 1–20. https://doi.org/10.1155/2015/140716

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*(25), 09955–09967. https://doi.org/10.1016/S0032-3861(01)00540-7

Silva, G. A., Czeisler, C., Niece, K. L., Beniash, E., Harrington, D. A., Kessler, J. A., & Stupp, S. I. (2004). Selective Differentiation of Neural Progenitor Cells by High-Epitope Density Nanofibers. *Science*, *303*(5662). https://doi.org/10.1126/science.1093783

Sinha, V. R., Bansal, K., Kaushik, R., Kumria, R., & Trehan, A. (2004). Poly-ε-caprolactone microspheres and nanospheres: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, *278*(1), 1–23. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.01.044

Stanger, J., Tucker, N., & Staiger, M. (2005). Electrospinning. *Rapra Technology*, *16*(10).

Strodtbeck, F. (2001). Physiology of wound healing. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, *1*(1), 43–52. https://doi.org/10.1053/nbin.2001.23176

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

Süpüren, G., Kanat, E., Çay, A., Kırcı, T., Gülümser, T., & Tarakçıoğlu, I. (2007). Nano lifler (Bölüm 2). *Tekstil ve Konfeksiyon*, *17*(2), 83–89.

Tahmasebi, A., Enderami, S. E., Saburi, E., Islami, M., Yaslianifard, S., Mahabadi, J. A., Ardeshirylajimi, A., Soleimanifar, F., & Moghadam, A. S. (2020). Micro-RNA-incorporated electrospun nanofibers improve osteogenic differentiation of human-induced pluripotent stem cells. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, *108*(2). https://doi.org/10.1002/jbm.a.36824

Tavakoli, S., & Klar, A. S. (2020). Advanced Hydrogels as Wound Dressings. *Biomolecules*, *10*(8), 1169. https://doi.org/10.3390/biom10081169

Teo, W. E., & Ramakrishna, S. (2006). A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology*, *17*(14), R89–R106. https://doi.org/10.1088/0957-4484/17/14/R01

Tort, S., & Acartürk, F. (2015). Yara Tedavisi ve Nanolif Yapısındaki Yara Örtüleri. *Turkiye Klinikleri J Pharm Sci*, *4*(2), 68–78. https://doi.org/10.5336/pharmsci.2015-45768

Tran, T., Hernandez, M., Patel, D., Burns, E., Peterman, V., & Wu, J. (2015). Controllable and switchable drug delivery of ibuprofen from temperature responsive composite nanofibers. *Nano Convergence*, *2*(1). https://doi.org/10.1186/s40580-015-0047-5

Traut, T. (1994). Physiological concentrations of purine and pyrimidines. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *140*, 1–22.

Tucker, N., Stanger, J. J., Staiger, M. P., Razzaq, H., & Hofman, K. (2012). The History of the Science and Technology of Electrospinning from 1600 to 1995. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, *7*(2_suppl), 155892501200702. https://doi.org/10.1177/155892501200702S10

Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., & Shakesheff, K. M. (1999). Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chemical Reviews*, *99*(11). https://doi.org/10.1021/cr940351u

Ulery, B. D., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2011). Biomedical applications of biodegradable polymers. In *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics* (Vol. 49, Issue 12). https://doi.org/10.1002/polb.22259

Van Groeningen, C. J., Peters, G. J., & Pinedo, H. M. (1993). Reversal of 5-fluorouracil-

induced toxicity by oral administration of uridine. *Annals of Oncology*, *4*(4), 317–320. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058490

Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, *37*(5), 1528–1542. https://doi.org/10.1177/147323000903700531

Venugopal, J., Ma, L. L., & Ramakrishna, S. (2005). Biocompatible nanofiber matrices for the engineering of a dermal substitute for skin regeneration. *Tissue Engineering*, *11*(5–6). https://doi.org/10.1089/ten.2005.11.847

Verreck, G., Chun, I., Rosenblatt, J., Peeters, J., Van Dijck, A., Mensch, J., Noppe, M., & Brewster, M. E. (2003). Incorporation of drugs in an amorphous state into electrospun nanofibers composed of a water-insoluble, nonbiodegradable polymer. *Journal of Controlled Release*, *92*(3). https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00342-0

Wagner, W. R., Zhang, G., Sakiyama-Elbert, S. E., & Yaszemski, M. J. (2004). Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. In *Chemical Engineering*.

Wannatong, L., Sirivat, A., & Supaphol, P. (2004). Effects of solvents on electrospun polymeric fibers : preliminary study on polystyrene. *Polymer Internationa*, *1859*(53), 1851–1859. https://doi.org/10.1002/pi.1599

Werner, S., & Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. In *Physiological Reviews* (Vol. 83, Issue 3). https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835

Wilk-Blaszczak, M. (2022). *Integumentary System – Histology*. Histology. https://uta.pressbooks.pub/histology/chapter/integumentary-system/

Williams, D. F. (2014). There is no such thing as a biocompatible material. *Biomaterials*, *35*(38), 10009–10014. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.08.035

Wise, J. K., Yarin, A. L., Megaridis, C. M., & Cho, M. (2009). Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on oriented nanofibrous scaffolds: Engineering the superficial zone of articular cartilage. *Tissue Engineering - Part A*, *15*(4). https://doi.org/10.1089/ten.tea.2008.0109

Wong, J. Y., & Bronzino, J. D. (2007). *Biomaterials* (J. Y. Wong & J. D. Bronzino (eds.)). CRC Press.

Woodruff, M. A., & Hutmacher, D. W. (2010). The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*, *35*(10), 1217–1256. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002

Wurtman, R. J. (2014). A Nutrient Combination that Can Affect Synapse Formation. *Nutrients*, *6*, 1701–1710.

Wurtman, R. J., Regan, M., Ulus, I., & Yu, L. (2000). Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochemical Pharmacology*, *60*(7), 989–992. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00436-6

Xi, Y., Ge, J., Guo, Y., Lei, B., & Ma, P. X. (2018). Biomimetic Elastomeric Polypeptide-Based Nanofibrous Matrix for Overcoming Multidrug-Resistant Bacteria and Enhancing Full-Thickness Wound Healing/Skin Regeneration. *ACS Nano*, *12*(11), 10772–10784. https://doi.org/10.1021/acsnano.8b01152

Xie, X., Chen, Y., Wang, X., Xu, X., Shen, Y., Khan, A. ur R., Aldalbahi, A., Fetz, A. E., Bowlin, G. L., El-Newehy, M., & Mo, X. (2020). Electrospinning nanofiber scaffolds for soft and hard tissue regeneration. *Journal of Materials Science & Technology*, *59*, 243–261. https://doi.org/10.1016/j.jmst.2020.04.037

Xin, B., & Hao, J. (2010). Reversibly switchable wettability. *Chemical Society Reviews*, *39*(2). https://doi.org/10.1039/b913622c

Xing, X., Wang, Y., & Li, B. (2008). Nanofibers drawing and nanodevices assembly in poly(trimethylene terephthalate). *Optics Express*, *16*(14), 10815. https://doi.org/10.1364/OE.16.010815

Xu, Z. H., & Butler, I. S. (1987). Fourier transform infrared and laser Raman microprobe spectra of uridine. *Journal of Raman Spectroscopy*, *18*(5). https://doi.org/10.1002/jrs.1250180510

Yamamoto, T., Koyama, H., Kurajoh, M., Shoji, T., Tsutsumi, Z., & Moriwaki, Y. (2011). Biochemistry of uridine in plasma. *Clinica Chimica Acta*, *412*(19–20), 1712–1724. https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.06.006

Yang, F., Murugan, R., Ramakrishna, S., Wang, X., Ma, Y. X., & Wang, S. (2004). Fabrication of nano-structured porous PLLA scaffold intended for nerve tissue engineering. *Biomaterials*, *25*(10). https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.08.062

Yang, Q., Li, Z., Hong, Y., Zhao, Y., Qiu, S., Wang, C., & Wei, Y. (2004). Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly(vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, *42*(20), 3721–3726. https://doi.org/10.1002/polb.20222

Yapar, E. A. (2012). İmplante Edilebilen Polimerik İlaç Salım Sistemlerine Genel Bakış. *Turkiye Klinikleri J Pharm Sci*, *1*(2), 73–82.

Yarin, A. L., Kataphinan, W., & Reneker, D. H. (2005). Branching in electrospinning of nanofibers. *Journal of Applied Physics*, *98*(6), 064501. https://doi.org/10.1063/1.2060928

Yousefzadeh, M. (2017). Modeling and simulation of the electrospinning process. In *Electrospun Nanofibers* (pp. 277–301). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100907-9.00012-X

Zargham, S., Bazgir, S., Tavakoli, A., Rashidi, A. S., & Damerchely, R. (2012). The effect of flow rate on morphology and deposition area of electrospun nylon 6 nanofiber. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, *7*(4), 42–49. https://doi.org/10.1177/155892501200700414

Zhang, Y., Guo, S., Xie, C., & Fang, J. (2020). Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. *BioMed Research International*, *2020*, 1–7. https://doi.org/10.1155/2020/7091718

Zhao, Q., Marolewski, A., Rusche, J. R., & Holmes, G. L. (2006). Effects of uridine in models of epileptogenesis and seizures. *Epilepsy Research*, *70*(1), 73–82.

Zong, X., Bien, H., Chung, C. Y., Yin, L., Fang, D., Hsiao, B. S., Chu, B., & Entcheva, E. (2005). Electrospun fine-textured scaffolds for heart tissue constructs. *Biomaterials*, *26*(26). https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.052

Zong, X., Kim, K., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B. S., & Chu, B. (2002). Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer*, *43*(16), 4403–4412. https://doi.org/10.1016/S0032-3861(02)00275-6