



T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ NESİL NANOLİF ESASLI MEDİKAL MEMBRAN ÜRETİMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Dilayda KANMAZ
175101005

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

Polimer Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ozan TOPRAKÇI
İkinci Danışmanı: Doç. Dr. Hülya ÖLMEZ

OCAK 2020



T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ NESİL NANOLİF ESASLI MEDİKAL MEMBRAN ÜRETİMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Dilayda KANMAZ
175101005

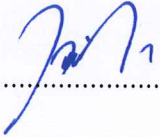

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

Polimer Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ozan TOPRAKÇI
İkinci Danışmanı: Doç. Dr. Hülya ÖLMEZ

OCAK 2020

YALOVA Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 175101005 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Dilayda KANMAZ**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**YENİ NESİL NANOLİF ESASLI MEDİKAL MEMBRAN ÜRETİMİ**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde sunmuş ve oy birliği ile başarılı bulunmuştur.

	İmza	/	Kanaati (Kabul/Red)
Tez Danışmanı :	Dr. Öğr. Üyesi Ozan TOPRAKÇI		Kabul
	Yalova Üniversitesi		
İkinci Danışmanı :	Doç. Dr. Hülya ÖLMEZ		Kabul
	TÜBİTAK MAM		
Jüri Üyeleri :	Doç. Dr. Bahadır KESKİN		Kabul
	Yıldız Teknik Üniversitesi		
	Dr. Öğr. Üyesi M. Arif KAYA		Kabul
	Yalova Üniversitesi		
	Dr. Öğr. Üyesi Mithat ÇELEBİ		Kabul
	Yalova Üniversitesi		

Teslim Tarihi : 26 Aralık 2019
Savunma Tarihi : 20 Ocak 2020



Canım babam ve canım anneme,

ÖNSÖZ

Öncelikle tez konusunu seçerken isteklerimi göz önünde bulundurup bana yardımcı olan, tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı olumlu önemini asla unutmayacağım danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ozan TOPRAKÇI'ya teşekkürlerimi sunarım. Bana ayırdığı değerli zaman ve sağladığı destekler için eş danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hülya ÖLMEZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Teşekkürlerin az kalacağı, beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donatan, değerli zamanlarımı esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan, benim bu yerlere gelmemde en büyük payı olan, başarılarıma imzasını atan hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice Aylin KARAHAN TOPRAKÇI'ya üniversite hayatım boyunca kazandırdığı herşey için teşekkürlerimi sunarım.

İyi bir öğrenim görmem için imkanlar sağlayan, bana her zaman güvenen ve inanan, varlıklarından güç aldığım, verdiğim tüm kararlarda yanımda olan; babam Vedat KANMAZ'a ve annem Şebnem ÖZKOYUNCULAR'a çok teşekkür ederim.

Ocak 2020

Dilayda KANMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xvii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xix
ÖZET.....	xxv
ABSTRACT.....	xxvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. LİTERATÜR TARAMASI.....	3
2.1 Nanolif Üretim Yöntemleri.....	3
2.1.1 Eriyikten Çekim.....	4
2.1.2 Faz Ayrımı.....	4
2.1.3 Şablon Sentez.....	5
2.1.4 Kendiliğinden Tutunma.....	5
2.1.5 Çekme.....	6
2.1.6 Ark Deşarjı Metodu.....	7
2.1.7 Elektroğirme Yöntemiyle Nanolif Üretimi.....	7
2.1.7.1 Elektroğirme prosesinin tarihçesi.....	8
2.1.7.2 Elektroğirme işlemi mekanizması.....	11
2.1.7.3 Elektroğirme işleminde kullanılan polimerler.....	11
2.2 Elektroğirme İşlemine Etki Eden Parametreler.....	15
2.2.1 Çözelti Parametreleri.....	15
2.2.1.1 Polimer konsantrasyonu ve çözücü viskozitesi.....	15



2.2.1.2 Molekül ağırlığı.....	16
2.2.1.3 Çözücü seçimi.....	16
2.2.1.4 Yüzey gerilimi.....	16
2.2.1.5 Çözeltinin iletkenliği.....	17
2.2.2 Proses Parametreleri.....	18
2.2.2.1 Voltaj.....	18
2.2.2.2 Besleme hızı.....	18
2.2.2.3 Kollektör tipi.....	19
2.2.2.4 İğne ile kollektör arası mesafe.....	19
2.2.2.5 İğne çapı.....	19
2.2.2.6 Ortam parametreleri.....	20
2.3 Elektroğirme ile Üretilen Membranların Biyomedikal Alanda Uygulamaları.....	20
2.3.1 Doku Mühendisliği İçin Nanolif İskeleler.....	21
2.3.1.1 Kardiyak doku mühendisliği için nanolif iskeleler.....	21
2.3.1.2 Kemik doku mühendisliği için nanolif iskeleler.....	23
2.3.1.3 Sinir doku mühendisliği için nanolif iskeleler.....	25
2.3.1.4 Cilt doku mühendisliği için nanolif iskeleler.....	26
2.3.2 İlaç Salınımı.....	27
2.3.3 Diş Uygulamaları.....	29
2.3.4 Yara Örtü Bezleri.....	30
3. ANTİMİKROBİYAL PERFORMANS ÖZELLİĞİ.....	37
4. MATERYAL ve YÖNTEM.....	41
4.1 Materyal.....	41
4.1.1 Polilaktik Asit.....	41
4.1.2 Actinidia Deliciosa.....	41
4.1.3 Çözücüler.....	42

4.2 Çözelti Hazırlamada Kullanılan Cihazlar.....	42
4.2.1 Hassas Terazi.....	42
4.2.2 Manyetik Karıştırıcı.....	42
4.2.3 Ultrasonik Banyo.....	43
4.2.4 Homojenizatör.....	43
4.3 Çözeltilerin Hazırlanması.....	44
4.4 Membranların Hazırlanması.....	45
4.5 Fiziksel Karakterizasyon.....	48
4.6 Antibakteriyal Aktivite Testinde Kullanılan Materyaller.....	50
4.6.1 Mikropipet.....	50
4.6.2 Vorteks Karıştırıcı.....	50
4.6.3 İnkübatör.....	51
4.6.4 Organizmalar.....	51
4.7 Antibakteriyal Aktivite Ölçümleri.....	51
5. DENEYSEL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	53
5.1 Karakterizasyon.....	53
5.1.1 Jel Geçirgenlik Kromatografisi.....	53
5.1.2 Liflerin Morfolojik Analizi.....	54
5.1.3 Nanoliflerin Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometresi.....	60
5.1.4 Su Tutma Kapasitesi.....	61
5.1.5 Temas Açısı.....	62
5.2 Antibakteriyal Aktivite Ölçümleri.....	64
6. SONUÇLAR.....	67
KAYNAKLAR.....	69
ÖZGEÇMİŞ	93



KISALTMALAR

Act	: Actinidia deliciosa
CA	: Selüloz asetat
cfu	: Koloni oluşturan birim
cm	: Santimetre
CsA	: Siklosporin A
DMF	: Dimetilformamid
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
Enro	: Enrofloxacin
FE-SEM	: Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu
FT-IR	: Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre
GO	: Grafen oksit
GTR	: Kılavuzlu doku rejenerasyonu
HA	: Hidroksiapatit
GPC	: Jel geçirgenlik kromatografisi
kob	: Koloni oluşturan birim
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mL/h	: Mililitre/saat
NGC	: İçi boş sinir kılavuz kanalları
nm	: Nanometre
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SSC	: Sandviç yapılı kompozit
PAN	: Poliakrilonitril
PANI	: Polianilin
PCL	: Polikaprolakton
PEG	: Polietilen glikol
PEO	: Polietilen oksit
PEVA	: Poli(etilen-ko-vinilasetat)
PGA	: Poliglikolik asit
PLA	: Polilaktik asit
PLGA	: Polilaktik-ko-glikolik asit
PLLA	: Poli-L-laktik asit
PP	: Polipropilen
PS	: Polistiren
PU	: Poliüretan
PVA	: Polivinil alkol
PVdF	: Polivinilidin florür
rpm	: 1 dakikada gerçekleştirilen dönüş/devir sayısı
THF	: Tetrahidrofur
TSB	: Triptik soya suyu



°C : Santigrat derece
μL : Mikrolitre
μm : Mikrometre





ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 2.1 Elektroğirme işleminde sıklıkla kullanılan polimerler ve bazı uygulama alanları.....	12
Çizelge 3.1 <i>Escheria coli</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i> bakterilerinin patojenik etkileri.....	37
Çizelge 3.2 Kivi meyvesinde bulunan organik asitler.....	38
Çizelge 4.1 Elektroğirme proses parametreleri.....	46
Çizelge 5.1 GPC analiz sonucu.....	53
Çizelge 5.2 Membranların temas açısı değerleri.....	63
Çizelge 5.3 Dilüsyon yöntemiyle antibakteriyallik testi sonuçları.....	65



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1 Nanolif üretim yöntemleri.....	3
Şekil 2.2 Eriyikten çekim prosesi tasarımı.....	4
Şekil 2.3 Faz ayrımı metodu.....	5
Şekil 2.4 Şablon sentez metodu.....	5
Şekil 2.5 Kendiliğinden tutunma metodu.....	6
Şekil 2.6 Çekme metodu.....	6
Şekil 2.7 Arkdeşarjı metodu.....	7
Şekil 2.8 Düz plaka toplayıcıli elektroeğirme prosesi.....	7
Şekil 2.9 Düşey eksen de elektroeğirme işleml (aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya doğru).....	8
Şekil 2.10 Elektroeğirme işlemlin kilometre taşları.....	10
Şekil 2.11 Döner tambur toplayıcıli elektroeğirme prosesi.....	11
Şeki 2.12 Laktit tiplerinin kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.13 PLA, PLLA, PLGA'nın kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.14 Kardiyak doku rejenerasyon mekanizması.....	21
Şekil 2.15 Kemik iyileşme mekanizması.....	24
Şekil 2.16 Sinir rejenerasyonunun şematik gösterimi.....	25
Şekil 2.17 İlaç salınım mekanizmasının şematik gösterimi.....	28
Şekil 2.18 GTR tedavisinin şematik gösterimi.....	29
Şekil 2.19 Yara iyileşme mekanizmasının şematik gösterimi.....	31
Şekil 4.1 Loratadinin kimyasal yapısı.....	41
Şekil 4.2 Hassas terazi.....	42
Şekil 4.3 Manyetik karıştırıcı.....	42
Şekil 4.4 Ultrasonik banyo.....	43
Şekil 4.5 Homojenizatör.....	43
Şekil 4.6 Birinci çözelti hazırlama yöntemi.....	44
Şekil 4.7 İkinci çözelti hazırlama yöntemi.....	45
Şekil 4.8 Üçüncü çözelti hazırlama yöntemi.....	45



Şekil 4.9 Elektroegirme cihazı.....	46
Şekil 4.10 Jel geçirgenlik kromatografisi cihazı.....	48
Şekil 4.11 Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometresi.....	48
Şeki 4.12 Temas açısı ölçüm cihazı.....	49
Şekil 4.13 Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu.....	49
Şekil 4.14 Mikropipet.....	50
Şekil 4.15 Vorteks karıştırıcı.....	50
Şekil 4.16 İnkübatör.....	51
Şekil 5.1 Farklı oranda Act ile yüklenmiş nanoliflerin SEM görüntüleri (x 5.000) (15 kV, 10 cm, %25 nem ve 1 mL/sa) (Act partiküllerini küçültmeden elde edilen lifler).....	54
Şekil 5.2 Farklı oranda Act ile yüklenmiş nanoliflerin SEM görüntüleri (x 3.000) (15 kV, 10 cm, %25 nem ve 1 mL/sa) (Act partiküllerini küçültmeden elde edilen lifler).....	54
Şekil 5.3 Farklı mesafelerde üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 3.000) (%2 Act, 15 kV, %25 nem ve 1 mL/sa).....	55
Şekil 5.4 Farklı voltaj değerlerinde üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 3.000) (%2 Act, 15 cm, %25 nem ve 1 mL/sa) ve lif çapı dağılımları.....	56
Şekil 5.5 Farklı besleme hızlarında üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 3.000) (%2 Act, 15 kV, 15 cm ve %25 nem) ve lif çapı dağılımları.....	57
Şekil 5.6 Farklı nem oranlarında üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 5.000) (%2 Act, 15 kV, 10 cm ve 1 mL/sa) ve lif çapı dağılımları.....	58
Şekil 5.7 Farklı nem oranlarında üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 1.000) (%2 Act, 15 kV, 10 cm ve 1 mL/sa)....	58
Şekil 5.8 Farklı çözelti hazırlama teknikleri ile üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 5.000) (%2 Act, 15 kV, 10 cm, 1 mL/sa ve %25 nem) ve lif çapı dağılımları.....	59
Şekil 5.9 Üretilen membranların FT-IR spektrumu (a) 500-4.000 cm^{-1} aralığı (b) 500-900 ve 1.000-2.100 cm^{-1} aralığı.....	60



Şekil 5.10 PLA ve PLA/Act (%2) membranların su tutma kapasiteleri (%w/w).....	61
Şekil 5.11 Bir su damlasının katı bir yüzeyle yaptığı temas açısı; $<90^\circ$ ve $\geq 90^\circ$	61
Şeki 5.12 Temas açısı test görüntüleri (t=0 ve t=3 sn).....	63
Şekil 5.13 Agar difüzyon test yöntemi ile ekilmiş bakteri görüntüleri..	64





YENİ NESİL NANOLİF ESASLI MEDİKAL MEMBRAN ÜRETİMİ

ÖZET

Nanoteknolojide son yıllarda meydana gelen gelişmeler, nanoölçekte üretilebilecek materyellerin ve cihazların önünü açmıştır. Özellikle nanolifler; değiştirilebilir yüzey karakteristikleri, güçlü mekanik özellikler ve yüksek yüzey alanı hacim oranı gibi nitelikler sağlayabilmektedirler. Nanoliflerin çapı 1 ile 0,01 mikrometre arasında değişebilmekte, başka bir deyişle mikrometre veya mikrometre altı seviyelerde olabilmektedir.

Nanoliflerin üretilmesi için çeşitli teknikler kullanılabilir. Eriyikten çekim, faz ayrımı, şablon sentez, kendiliğinden tutunma, çekme, ark deşarjı metodu ve elektroğirme nanolif üretimi için kullanılan yöntemler arasındadır. Bu yöntemler arasında en yaygın kullanılanı elektroğirme yöntemidir. Bu yöntem sürekli, ekonomik ve kolay bir süreçtir.

Elektroğirme prosesinde, polimer çözeltisinden lif elde etme sürecini doğrudan etkileyen bazı parametreler bulunmaktadır. Bu parametreler çözelti parametreleri ve proses parametreleri olmak üzere iki başlık altında toplanabilmektedir. Çözelti parametreleri; konsantrasyon, viskozite, molekül ağırlığı, çözücü, yüzey gerilimi ve çözeltinin iletkenliği içermektedir. Proses parametreleri; voltaj, besleme hızı, kolektör tipi, iğne ile kolektör arası mesafe, iğne çapı ve ortam parametrelerinden oluşmaktadır.

Bu çalışmada, farklı çözelti hazırlama teknikleri ile polilaktik asit (PLA) - aktinidia deliciosa (Act) çözeltileri hazırlanmış ve elektroğirme yöntemi ile membran üretimleri gerçekleştirilmiştir. Elektroğirme işlemi sırasında çözelti parametrelerinden olan partikül boyutu ve aktif madde oranı, proses parametrelerinden olan nem incelenmiştir. Üretilen membranların antibakteriyal aktivite çalışmaları Gram negatif bakterilerden *E. Coli* ve Gram pozitif bakterilerden *S. Aureus*'a karşı yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Elektroğirme; polilaktik asit; aktinidia deliciosa; antibakteriyal aktivite; *E. Coli*; *S. Aureus*



NEW GENERATION NANOFIBER BASED MEDICAL MEMBRANE PRODUCTION

ABSTRACT

Recent developments in nanotechnology have paved the way for materials and devices that can be produced on nanoscale. They have excellent properties such as mimicable surface functionalities, good mechanical properties for example excellent stiffness and tensile strength and very high surface area to volume ratio. The nanofibers have a diameter between 1 and 0,01 micrometer, in other words, they can range from micrometer to sub-micrometer levels.

There are several techniques to produce nanofibers. Techniques such as melt-spinning, phase separation, template synthesis, self-assembly, drawing, arc discharge and electrospinning can be used to produce nanofibers. Among these methods, the most commonly used one is electrospinning method. This method is continuous, economical and easy.

In the electrospinning process, there are certain parameters that directly affect the process of obtaining fibers from the polymer solution. These parameters can be grouped under two headings as solution parameters and process parameters. Solution parameters are; concentration, viscosity, molecular weight, solvent, surface tension and conductivity of the solution. Process parameters are; voltage, feed rate, collector type, distance between needle and collector, needle diameter and environment parameters.

In this study, polylactic acid (PLA) - actinidia deliciosa (Act) solutions were prepared by different solution preparation techniques and membrane production was performed by electrospinning method. During electro-spinning process, particle size and ratio of active agent, which is one of the solution parameters, and moisture, which is one of the process parameters, were examined. Antibacterial activity studies of the produced membranes were performed against *E. coli* (Gram negative bacteria) and *S. aureus* (Gram positive bacteria).

Keywords: Electrospinning; polylactic acid; actinidia deliciosa; antibacterial activity; *E. coli*; *S. aureus*



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bakteriyel ya da bitkisel esaslı enzimlerin kullanıldığı enzimatik yara iyileşmesinin tarihi 2. Dünya Savaşı'na dayanmaktadır [1]. Fakat 2009 yılına kadar enzimatik yara iyileşmesinde kivilerin kullanımı hakkında hiçbir literatür çalışması yapılmamıştır. Kivinin insanlarda uzun bir kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kivi, alerji dışında ciddi yan etkileri olmayan doğal bir ilaçtır. Act ise kivi bitkilerinde bulunan bir enzimdir.

PLA nanolifler yüzey alanını arttırmakta, gözeneklilik sağlamak ve hidrofobik bir yüzey oluşturarak yarayı daha hızlı iyileştirebilmektedir [2]. Bu sebepten yara örtü malzemelerinde sıklıkla tercih edilmektedir. Aynı zamanda, kivi meyvesinin (*actinidia deliciosa*) (Act) yara iyileştirme üzerindeki olumlu etkisi literatürde görülmektedir [3, 4]. Fakat Act yüklü nanolif eldesi literatürde bulunmamaktadır. Gerçekleştirilen bu tezde Act yüklü elektroğirilmiş PLA nanolifleri elde edilmesi hedeflenmiştir.

Gerçekleştirilen bu tez kapsamında ilk olarak, elektroğirme prosesi kullanılarak nanolif membran eldesi sağlanmıştır. Elektroğirme prosesi esnasında çeşitli proses ve çözelti parametreleri denenmiştir. Act yüklü PLA membranların antibakteriyal aktivite çalışmaları Gram negatif bakterilerden *E. coli* ve Gram pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı yapılmıştır.

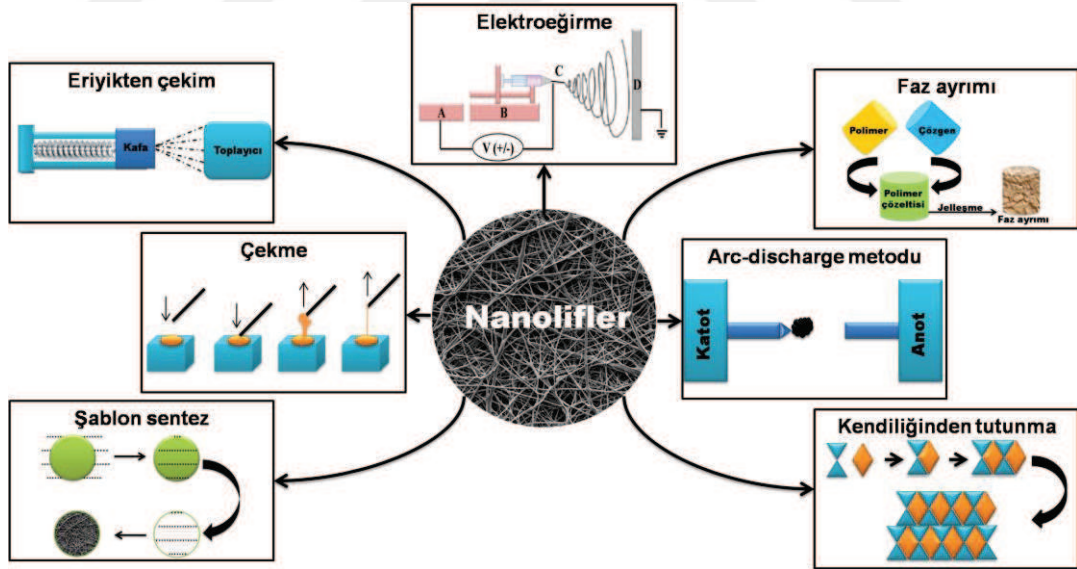


2. LİTERATÜR TARAMASI

2.1 Nanolif Üretim Yöntemleri

Nanoteknolojide son yıllarda meydana gelen gelişmeler, nanoölçekte üretilebilecek materyellerin ve cihazların önünü açmıştır [5]. Özellikle nanolifler; değiştirilebilir yüzey karakteristikleri, güçlü mekanik özellikler ve yüksek yüzey alanı hacim oranı gibi nitelikler sağlayabilmektedirler [6]. Nanoliflerin çapı 1 ile 0,01 mikrometre arasında değişebilmekte, başka bir deyişle mikrometre veya mikrometre altı (sub-mikrometre) seviyelerde olabilmektedir [7]. Nanolifler doku mühendisliği [8-12], yara örtüleri [13-17], filtrasyon uygulamaları [18-22] ve sensörler [23-27] gibi birçok alanda kullanılabilir.

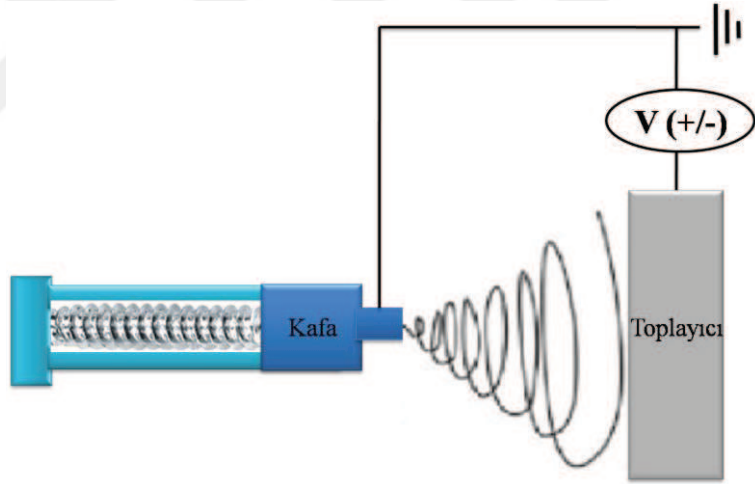
Nanoliflerin üretilmesi için çeşitli teknikler kullanılmaktadır (Şekil 2.1). Eriyikten çekim [28, 29], faz ayrımı [30, 31], şablon sentez [32, 33], kendiliğinden tutunma [34, 35], çekme [36, 37], ark deşarjı metodu [38] ve elektroçökme [39-44] nanolif üretimi için kullanılan yöntemler arasındadır. Bu yöntemler aşağıda detaylı olarak açıklanmaktadır.



Şekil 2.1 Nanolif üretim yöntemleri [2]

2.1.1 Eriyikten Çekim

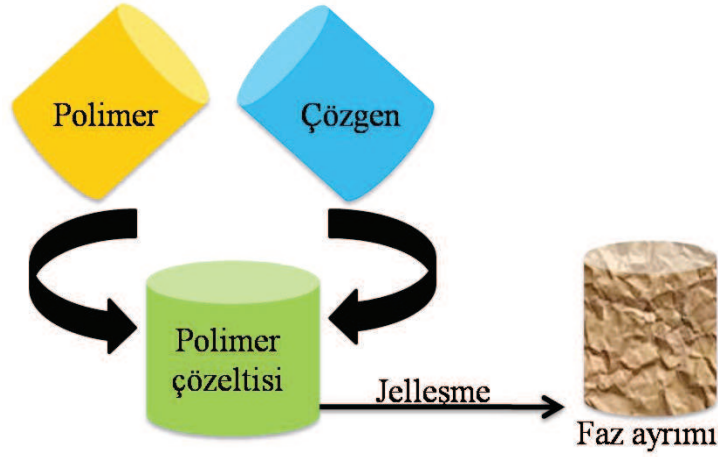
Eriyikten çekim işlemi, geleneksel elektroğirme işleminde kullanılan solventlerle ilgili endişeleri azaltabilmek için ortaya çıkmıştır [45]. Şekil 2.2’de, eriyikten çekim prosesi tasarımı gösterilmektedir. Proses ekstrüzyon işlemi ile başlamaktadır. Ekstrüzyon memesine yüksek voltaj uygulanarak, polimer jeti oluşturulmaktadır. Eriyik polimerin yüzey geriliminin ve viskoelastik kuvvetlerinin üstesinden gelerek, jetin oluşturulabilmesi için klasik elektroğirmede kullanılan voltajdan daha yüksek bir voltaj kullanılmaktadır. Kritik gerilimde, elektrostatik kuvvetler yüzey gerilimini yenmektedir. Eriyiğin viskoelastik davranışı ince bir lif ile sonuçlanmaktadır. Eriyiğin reolojisi eriyikten çekim için önemli bir faktördür. Meme ile toplayıcı arasında elektriksel boşalmanın gerçekleştirilebilmesi için, mesafe, temel elektroğirme işleminde kullanılan mesafelerden daha azdır. Yüklü jetin toplayıcıya ulaşabilmesini sağlamak için ya mesafe kısa tutulmalıdır ya da voltaj artırılmalıdır [46, 47].



Şekil 2.2 Eriyikten çekim prosesi tasarımı [2]

2.1.2 Faz Ayrımı

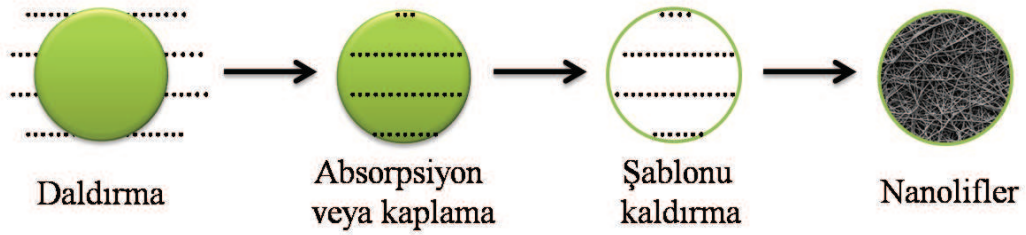
Faz ayrımı yönteminde ana mekanizma, adından da anlaşılacağı gibi, fiziksel uyumsuzluklardan dolayı fazların ayrılmasıdır. Bu süreçte, polimer jelleşmeden önce bir solvent ile karıştırılmaktadır. Şekil 2.3’te gösterildiği gibi, faz ayrımı yönteminin adımları; polimerin çözülmesi, sıvı-sıvı faz ayrımı, polimerin jelleşmesi, solventin jelden uzaklaştırılması şeklindedir [47].



Şekil 2.3 Faz ayrımı metodu [2]

2.1.3 Şablon Sentez

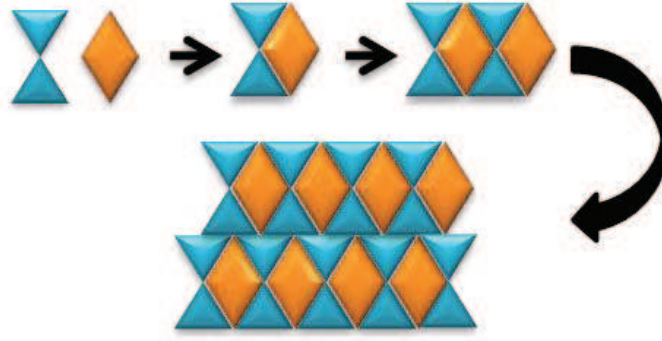
Şablon sentez yöntemi, çeşitli morfolojilere sahip nano malzemelerin kontrollü sentezi için etkili bir yaklaşımdır [48]. Şablon sentez, tercih edilen bir malzeme veya yapı elde etmek için bir şablon veya kalıbın kullanılmasını içermektedir (Şekil 2.4). Dolayısıyla, döküm tekniği ve DNA replikasyonu, şablon sentez tekniği olarak düşünülebilmektedir [49]. Şablon sentez yönteminde, birkaç yüz nm aralığında nano ölçekli lifler üretilebilmektedir. Bu üretim için ticari olarak temin edilebilen şablonlar olan nano gözenekli membranlar kullanılmaktadır [32].



Şekil 2.4 Şablon sentez metodu [2]

2.1.4 Kendiliğinden Tutunma

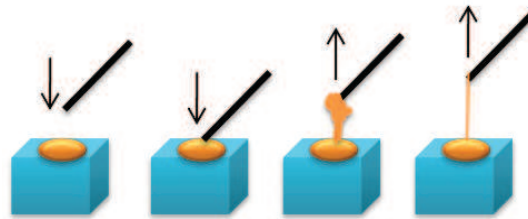
Kendiliğinden tutunma yönteminin ana mekanizması, küçük birimleri bir araya getiren moleküller arası kuvvetlere dayanmaktadır (Şekil 2.5). Küçük birimler nanolifin genel yapısını belirlemektedir. Kendiliğinden tutunma yöntemi; nano, mikro ve makro yapılar tasarlamak ve üretmek için yenilikçi bir yol sunmaktadır [47].



Şekil 2.5 Kendiliğinden tutunma metodu [2]

2.1.5 Çekme

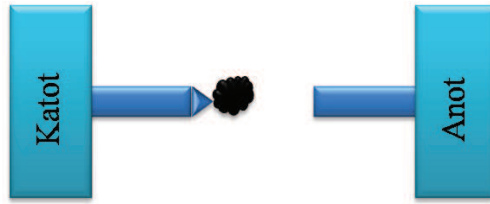
Çekme, nanolif üretimi için kullanılan başka bir yöntemdir. Kuru eğirmeye benzemektedir. Bu yöntemde keskin bir uç veya mikropipet gerekmektedir. Polimer çözeltisinin bir damlacığını lif olarak çekmek için keskin bir uç kullanılmaktadır. Liflerin sürekli çekilmesini sınırlayan ve çapını etkileyen hacimsel büzülme problemlerinden kaçınmak için keskin uç yerine oyuk cam mikropipetler kullanılabilir [50]. Bir mikropipet damlacık içine daldırdıktan sonra, mikropipet sıvıdan yavaşça çekilmekte ve düşük bir hızda (yaklaşık 10^{-4} m/s) hareket ettirilmektedir (Şekil 2.6). Böylece nanolifler mikropipetin ucu ile dokunularak yüzey üzerine çekilmekte ve biriktirilmektedir. Daha sonra çözücü buharlaştırılmaktadır. Bu işlem, nanolif oluşturmak için her damlacıkta birkaç kez tekrar edilmektedir [51]. Çekme yönteminde, çekme hızı ve viskozite temel parametrelerdir [52]. Her ne kadar bu işlem basit olsa da, nano fiberler tek tek oluşturulduğu için yöntem süresizdir ve laboratuvar ölçeği ile sınırlıdır. Çekme tarafından üretilen gerilime dayanabilmek için bu yöntemde sadece viskoelastik malzemeler kullanılabilir ve lif çapları delik boyutuna bağlı kalmaktadır [53].



Şekil 2.6 Çekme metodu [2]

2.1.6 Ark Deşarjı Metodu

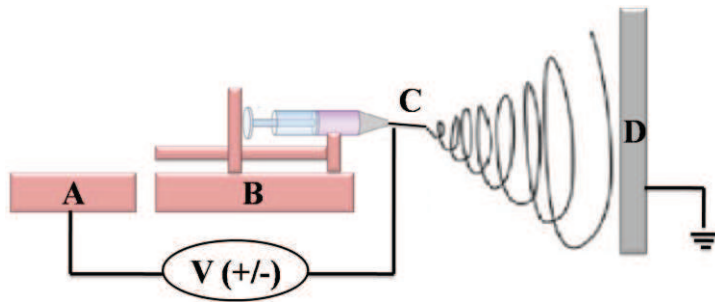
Ark-deşarjı yöntemi nanolif üretim yöntemleri arasındadır. Karbon nanotüp sentezlenmesinde tercih edilen en eski yöntemlerdendir. Yöntemde, biri anot ve biri katot olmak üzere iki grafit çubuk kullanılmaktadır. Çubuklar aralarında ark oluşabilecek bir mesafede konumlandırılmaktadır (Şekil 2.7). Uygulanan doğru akım sonucunda ise sentez gerçekleşmektedir. Bu yöntem, donanım gerekliliği ve düşük verimi nedeniyle pahalı bir prosestir [38, 54].



Şekil 2.7 Ark deşarjı metodu [2]

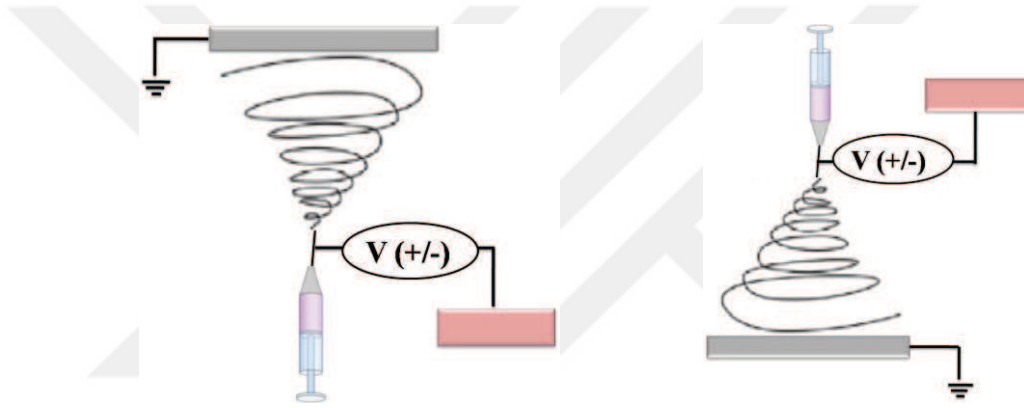
2.1.7 Elektroğirme Yöntemi İle Nanolif Üretimi

Elektroğirme işleminin dört temel bileşeni bulunmaktadır (Şekil 2.8). Birincisi, yüklü polimer solüsyonunu lif formuna sokmak için güç veren yüksek voltaj güç kaynağıdır (Şekil 2.8 A). İkincisi, polimer çözeltisinin akış hızını kontrol etmek için bir pompadır (Şekil 2.8 B). Üçüncü bileşen, polimer jet üzerindeki yükü dağıtan iğnedir (Şekil 2.8 C). Sonuncusu, elektroğirilmiş liflerin toplanmasını sağlayan kollektördür (Şekil 2.8 D) [55, 56].



Şekil 2.8 Düz plaka toplayıcıli elektroğirme prosesi

Elektroeğirme sistemi çeşitli geometrik düzenlemeler ile kurulabilmektedir. Eğirme işlemi yatay veya düşey ekseninde gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 2.9). Düşey ekseninde gerçekleştirilen eğirme işlemi aşağıdan yukarıya veya yukarıdan aşağıya olabilmektedir. Bu düzenlemeler arasındaki tek fark ise elektriksel alana etki eden yer çekimi etkisinin değişmesidir. Düşey ekseninde yukarıdan aşağıya gerçekleştirilen eğirme işleminde, yer çekiminin elektriksel alana olan etkisi artmakta, böylece lifler daha fazla gerilebilmekte ve daha ince lifler elde edilebilmektedir. Ancak bu yöntemde elde edilen lif çapı dağılım aralığı geniştir. Düşey ekseninde aşağıdan yukarıya gerçekleştirilen eğirme işleminde ise, daha kalın lifler elde edilirken, lif çapı dağılım aralığı dardır. Yatay tip elektroeğirme sisteminde ise düşey tipte elde edilebilen lif çapı dağılımlarının ortasında bir değerde dağılımlar elde edilebilmektedir [57].



Şekil 2.9 Düşey ekseninde elektroeğirme işlemi (aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya doğru)

2.1.7.1 Elektroeğirme prosesinin tarihçesi

Elektroeğirme prosesinin doğuşu on altıncı yüzyıla kadar dayanmaktadır. 1600 yılında, bir sıvının elektrostatik çekiminin ilk kaydı William Gilbert tarafından gözlemlenmiştir. Gilbert manyetizma konusunda çeşitli çalışmalar yapmaktadır. Çalışmalarını yürüttüğü sırada elektromanyetizmanın sıvılar üzerine etkisini tesadüfi bir şekilde gözlemlemiştir. Su damlasının kuru bir yüzeyden belirli bir mesafede elektriksel olarak bir koni biçiminde çekildiğini raporlamıştır [58]. Gilbert'in bu çalışması, elektroeğirme tarihinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir.

On sekizinci yüzyılda da elektroeğirme prosesinin temellerinin atılmasına devam edilmiştir. Beccaria çalışmasında yüklü bir sıvının şarj edilmemiş olandan daha hızlı buharlaştığını gözlemlediğini belirtmiştir [59].

John William Strutt (Lord Rayleigh ünvanıyla daha çok tanınmakta) elektrik yüklü su damlacıklarının stabilitesi hakkında bazı deneyler yapmıştır (1882 yılında) [60]. Ayrıca, elektrik yükünün bir su jetinin stabilitesini artıracak ve şarjın bir miktar kritik seviyenin üzerine çıkmasıyla birlikte kararlılığın azalacağı gözlemlerini açıklamaya çalışmıştır (1879 yılında) [61].

Cooley yaptığı çalışmalarda elektrik alan kullanarak lif üretmiş ve elektroğirme prosesine katkıda bulunmuştur. 1902 yılında elektroğirme teorisindeki ilk patent Amerika'da Cooley'e verilmiştir [62].

1912'de W.B. Wiegand ve B.F. Burton, elektriğin yüzey gerilimi ve şarj arasındaki ilişkisini inceleyen bir makale yayınlamıştır. Çalışmalarında, bir insanın sıvı jeti oluşumunu gözlemleyebileceğini not etmişlerdir [63].

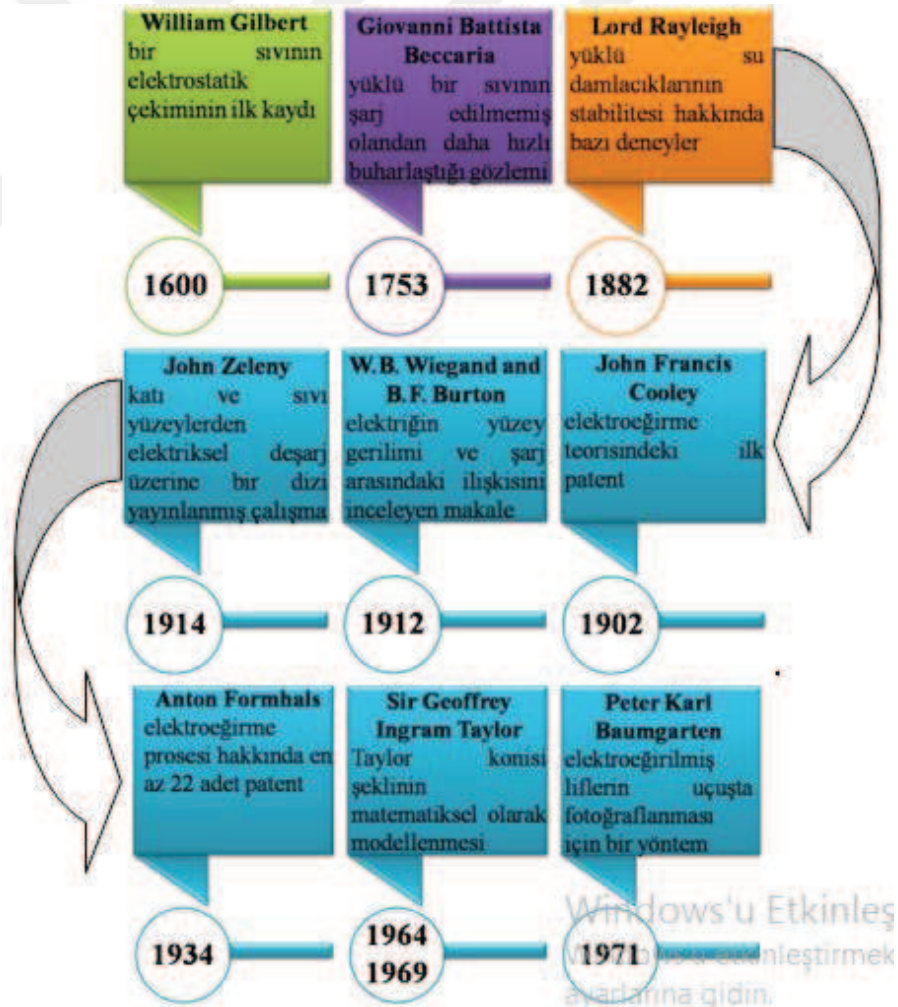
John Zeleny, yaptığı çalışmalarda belirli bir akı üretmek için gereken potansiyelin nem ile birlikte artma eğiliminde olduğunu belirtmiştir [64].

Anton Formhals, 1934 yılında elektrostatik kuvvetler kullanarak sentetik lif üretimi üzerine ilk patenti almıştır [65]. 1937 yılında nozüllerin tıkanmaya eğilimli olduğunu gözlemleyerek dikkatini nozül tasarımına yöneltmiştir [66]. 1931-1944 yılları arasında 22 patent dizisi ile elektroğirme prosesinin gelişimine önemli katkılarda bulunmuştur. Patentleri, elektrostatik kuvvetler kullanarak polimerik lif üretmek ile ilgilidir [67-72].

Sir Geoffrey Ingram Taylor, 1964-1969 yılları arasında elektroğirmenin teorik temelinde önemli bir ilerleme kaydetmiştir. Taylor'ın çalışması, elektrik damlacıklarının oluşturduğu koninin şeklini bir elektrik alanının etkisi altında matematiksel olarak modelleyerek elektroğirmeye katkıda bulunmak üzerine kurulmuştur [73]. Bu karakteristik damlacık şekli günümüzde de Taylor konisi olarak bilinmektedir.

Peter Karl Baumgarten, 1971'de uçuşta elektroğirilmiş lifleri fotoğraflamak için bir yöntem tasarlamış ve çözelti viskozitesinin, ortamdaki gazın, kullanılan voltajın ve jet yarıçapının; lif çapı ve jet uzunluğu üzerindeki etkisinin araştırılması sırasında elektroğirme işlemini şöyle açıklamıştır: “Her ne kadar eğirme işlemi puslu bir bulut gibi görünse de, mikro saniyelik resimler bir anda sadece tek bir lifin eğirildiğini ve lifin topraklanmış alana düşen birçok halkadan oluştuğunu kanıtlamıştır” [74].

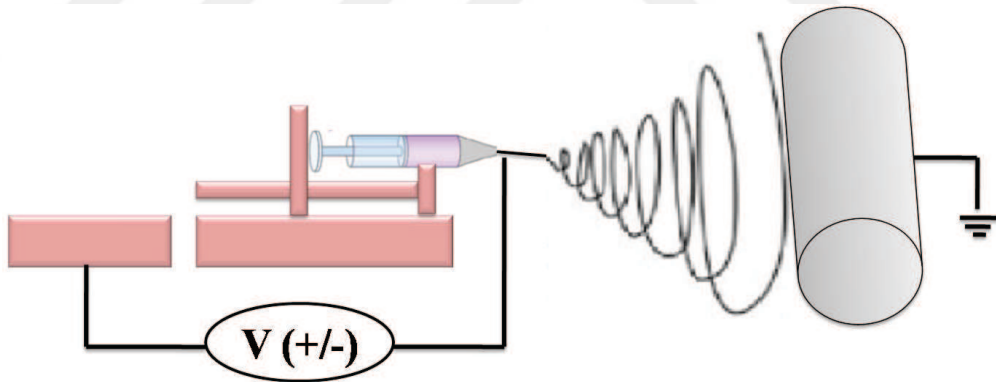
1990’ların başından beri elektroğirme işlemi büyük bir akademik popülerlik kazanmıştır. Birçok araştırma grubu, birçok polimerin eğirilebileceğini göstermiştir. Özellikle Reneker’in grubu elektroğirme ismini popülerleştiren grup olmuştur [75]. Elektroğirme işleminin kilometre taşları Şekil 2.10’da ele alınmaktadır. 1600’lü yıllardan günümüze kadar, elektroğirme ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı katlanarak artmaktadır.



Şekil 2.10 Elektroğirme işleminin kilometre taşları

2.1.7.2 Elektroğirme işlemi mekanizması

Elektroğirme sistemi, dđrt temel bđlđmden oluşmaktadır; pompa, metalik iğne, yđksek voltaj gđç kaynağı ve metalik bir kollektđr (dđner tambur veya dđz plaka) (şekil 2.11). Elektrik yđklerinin metalik iğne yardımıyla polimer çđzeltisine geçmesi ile elektroğirme işlemi başlamaktadır. Polimer damlacığı üzerindeki yđklerin indđklenmesi, polimer çđzeltisi içerisinde kararsızlıklara neden olmaktadır. Yđklerin karşılıklı olarak itilmesi, yzey gerilimine karşı çıkan bir kuvvete neden olmakta ve sonuç olarak polimer çđzeltisi elektrik alan yđnünde akmaktadır. Elektrik alandaki artış, kđresel damlacıkların deforme olmasına ve konik bir şekil almasına neden olmaktadır. Nanolifler, konik bir polimer damlasından (Taylor konisi) meydana gelmektedir. Oluşan nanolifler, belirli bir mesafede konumlandırılan metalik bir kollektđr üzerinde toplanmaktadır. Stabil bir jet, ancak polimer çđzeltisindeki yeterli molekđler çekim ile oluşabilmektedir. Oluşan i ve dış kuvvetler, sıvı jetinin kollektđr yđnünde kırbalanmasına neden olmaktadır. Bu çırpma hareketi, polimer zincirlerinin gerilmelerini ve birbirleri izerinden kaymalarını sağlamakta, bđylece nano boyutlara kadar inilebilen lifler retelebilmektedir [76, 77].



şekil 2.11 Dđner tambur toplayıcılı elektroğirme prosesi

2.1.7.3 Elektroğirme işleminde kullanılan polimerler

Polimerler ve polimer karışımları ile değişen çaplarda ve ultra ince nanolifler retelebilmektedir. Nanolif retiminde kullanılan polimerler dikkatli seçilmelidir, đnkđ kullanılan polimerlerin mekanik, ısıl ve elektriksel özellikleri elektroğirme işlemini etkilemektedir [2, 78]. Elektroğirme işleminde sıklıkla kullanılan polimerler ve bazı uygulama alanları aşağıdaki izelge 2.1'de listelenmiştir.

Çizelge 2.1: Elektroegirme işleminde sıklıkla kullanılan polimerler ve bazı uygulama alanları

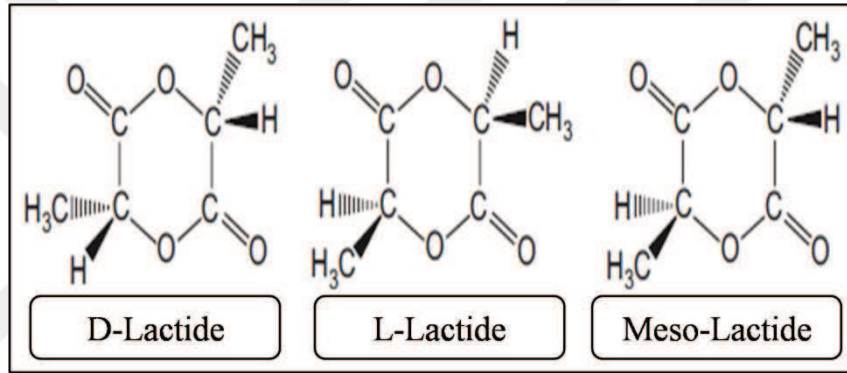
Polimerler	Uygulama Alanları	Referanslar
Polilaktik asit (PLA)	Yara örtüleri, ilaç salınımı, kardiyak doku mühendisliği	[79-82]
Poli-L-Laktik Asit (PLLA)	Yapı iskelesi, kemik doku yenilenmesi, kardiovasküler greft	[83-85]
Polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA)	Yanık yara örtüleri, yapı iskelesi	[86-89]
Poliglikolik asit (PGA)	Vasküler greft	[90, 91]
Polivinil alkol (PVA)	Sinir dokusu mühendisliği	[92]
Kitin	Kemik dokusu için iskeleler	[93]
Kitosan	Yara örtüleri, vasküler greft, ilaç salınımı	[79, 94-99]
Polietilen oksit (PEO)	Antibakteriyal yara örtüsü, ilaç salınımı	[95-99]
Polietilen glikol (PEG)	Sinir ve kardiyak doku mühendisliği, yara örtüleri, kemik rejenerasyonu için yapı iskelesi	[82, 91, 92, 100-102]
Selüloz	Kemik doku mühendisliği	[103, 104]
Selüloz asetat (CA)	İlaç salınımı	[105]

Çizelge 2.1: Elektroğirme işleminde sıklıkla kullanılan polimerler ve bazı uygulama alanları (devamı)

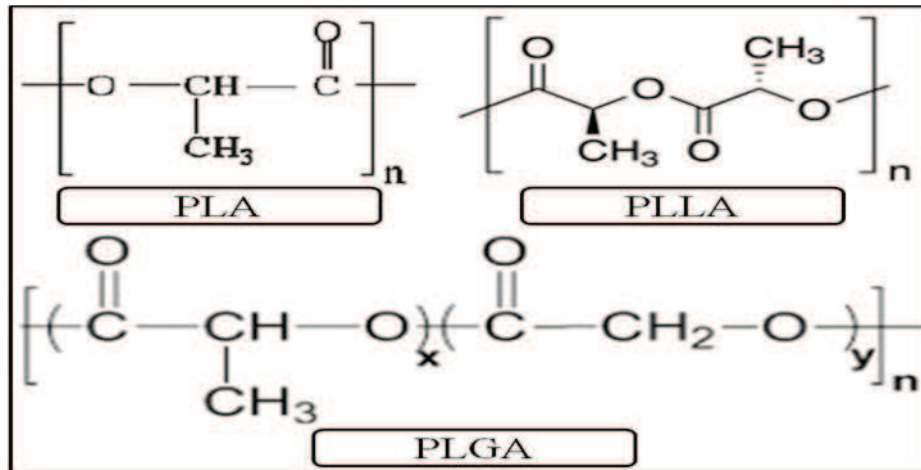
Jelatin	Yara örtüsü, vasküler greft	[90, 106-108]
Polianilin (PANI)	İlaç salınımı, kardiyak doku mühendisliği	[81, 82, 109]
Kollojen	Vasküler greft	[94, 110]
Polipropilen (PP)	Cerrahi mesh	[111]
Polistiren (PS)		
Poliüretan (PU)	Cerrahi mesh, vasküler greft	[111-116]
Polikaprolakton (PCL)	Yara örtüsü, diyabetik yara örtüsü, implant, vasküler greft, ilaç salınımı	[100, 101, 109, 117-121]
Poliakrilonitril (PAN)	Mesh	[122]
İpek Fibroin	Sinir dokusu mühendisliği, vasküler greft	[92, 110, 123]

Biyomedikal uygulamalar için ideal polimerler; toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, biyolojik olarak uyumlu ve mekanik olarak güçlü olmalıdır. PLA, PVA ve PCL gibi polimerler; biyo-uyumlu polimerlerin örneklerindedir. Biyolojik olarak parçalanabilme, biyo-uyum ve eğirilebilme yetenekleri nedeniyle, PLA biyomedikal uygulamalarda geniş kullanım alanına sahiptir [78, 124]. PLA; aseton, kloroform, diklorometan, dimetilasetamid, dimetilformamid (DMF), 1,4-dioksan, tetrahidrofuran (THF) gibi çözücülerden başarıyla elektroğirilebilmektedir [125-128].

PLA, polikondenzasyon ve halka açılması polimerizasyonu teknikleri ile üretilmektedir. Polikondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilen PLA, düşük molekül ağırlığına ve zayıf mekanik özelliklere sahiptir. PLA'nın özellikleri halka açılması polimerizasyonu ile iyileşme göstermektedir [129]. Halka açılması polimerizasyonu ile üretim, laktit olarak bilinen ara maddeyi içermektedir. Laktit, laktik asitin halka (cycling) dimeridir. Laktit, D-laktit, L-laktit ve mezo-laktit (L: D-laktit) gibi farklı biçimlerde olabilmektedir (Şekil 2.12). Poli-L-laktik asit (PLLA), L-laktitin polimerizasyonu ile oluşmaktadır [130]. Poli (laktit-ko-glikolid) (PLGA) biyomedikal uygulamalarda en yaygın kullanılan PLA kopolimerlerinden biridir. PLGA; PLA ve PGA'in kopolimerizasyonu ile oluşmaktadır [131]. PLA, PLLA ve PLGA'nın kimyasal yapıları Şekil 2.13'te gösterilmektedir.



Şekil 2.12 Laktit tiplerinin kimyasal yapısı [2]



Şekil 2.13 PLA, PLLA, PLGA'nın kimyasal yapıları [2]

2.2 Elektroğirme İşlemine Etki Eden Parametreler

Polimer çözeltilerinden lif elde etme sürecini doğrudan etkileyen bazı parametreler bulunmaktadır. Bu parametreler çözeltiler parametreleri ve proses parametreleri olmak üzere iki başlık altında toplanabilmektedir [6, 132]. Çözelti ve proses parametreleri aşağıda detaylı olarak ele alınmaktadır.

2.2.1 Çözelti Parametreleri

Çözelti parametreleri; konsantrasyon, viskozite, moleköl ağırlığı, çözücü, yüzey gerilimi ve çözeltinin iletkenliği içermektedir [6, 132]. Bu parametreler aşağıda detaylı olarak açıklanmaktadır.

2.2.1.1 Polimer konsantrasyonu ve çözücü viskozitesi

Elektroğirme işlemi yüklü bir jetin tek eksenli gerilmesi prensibine dayanmaktadır. Deşarj edilen jetin gerilmesi, polimerik çözeltinin konsantrasyonundan önemli ölçüde etkilenmektedir. Polimerik çözeltinin konsantrasyonunun düşük olması, uygulanan elektrik alan ve yüzey gerilimi etkisiyle birlikte dolaşmış polimer zincirinin kolektöre ulaşmadan parçalanmasına neden olmaktadır [77, 133]. Sonuç olarak boncuklar veya boncuklu nanolifler oluşmaktadır. Polimerik çözeltinin konsantrasyonunun artırılması çözelti viskozitesini arttırmakta, böylece polimer zincirleri arasındaki dolaşıklıklar artmaktadır. Bu zincir dolaşıklığı yüzey gerilimini aşmakta ve sonuç olarak tek tip boncuksuz elektroğirilmiş nanolifler oluşmaktadır. Konsantrasyonun kritik değerin üzerinde artırılması, çözeltinin iğne ucundan akışını etkilemektedir. Çözelti iğne ucunda kurumakta ve zamanla çözelti akışını engellemektedir [77]. Çözelti viskozitesinin değışmesi ile birlikte oluşan boncukların morfolojileri de değışmektedir. Düşük viskoziteli çözeltilerde oluşan boncuklar yuvarlak damlacık şeklindeyken viskozitenin artmasıyla damlacıklar elips şeklini almaktadır. Viskozitenin kritik değere kadar artırılmasıyla birlikte damlacıklar giderek gerilmekte ve en son boncuklar yok olmaktadır. Sonuç olarak boncuksuz nanolif formu oluşmaktadır [134]. Boncuksuz nanoliflerin elde edilmesi için konsantrasyon ve viskozitenin kritik değerin belirlenmesi gerekmektedir [74].

2.2.1.2 Molekül ağırlığı

Polimer molekül ağırlığının etkisi, viskozite etkisine benzer özellikler göstermektedir. Polimer molekül ağırlığı artışı ile nanolif çapı artmakta, fakat boncuk oluşumu azalmaktadır [135].

2.2.1.3 Çözücü seçimi

Çözücü seçimi, pürüzsüz ve boncuksuz elektroğirilmiş nanolif oluşumunda kilit faktörlerden biridir. Çözücü seçiminde iki noktaya dikkat edilmesi gerekmektedir. İlk olarak seçilen çözücü kullanılacak polimeri tamamen çözmelidir. İkinci olarak ise çözücü ılımlı bir kaynama noktasına sahip olmalıdır. Çünkü kaynama noktası çözücünün uçuculuğu hakkında bilgi vermektedir. Genel olarak uçucu çözümler, yüksek buharlaşma hızları, iğne ucundan kollektöre uçuş sırasında çözücünün nanoliften kolayca buharlaşmasını teşvik ettiği için tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra çok yüksek uçuculuğa sahip çözümlerden kaçınılmaktadır, çünkü düşük kaynama noktası ve yüksek buharlaşma hızı iğnenin ucunda oluşan jetin kurumasına neden olmaktadır. Bu kuruma iğne ucunu tıkayabilmekte, böylece elektroğirme işlemini durdurabilmektedir. Benzer şekilde, daha az uçucu çözümlerden de kaçınılmaktadır, çünkü yüksek kaynama noktaları jetin tamamen kurumasını engellemektedir. Çözücü içeren nanoliflerin toplayıcıda birikmesi sonucu ise boncuklu nanolifler oluşmaktadır [136, 137]. Gözenekli nanolif imalatında da çözücü kritik bir öneme sahiptir. İkili çözücü sistemlerinde, çözümlerden biri çözücü olmayan olarak işlev görmektedir. Çözücünün ve çözücü olmayarak işlev gören çözücünün farklı buharlaşma oranları faz ayrılmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak yüksek gözenekli nanolifler elde edilmektedir [137]. Çözücünün uçucu özelliğinin yanında iletkenliği ve dipol momenti de elektroğirme işlemini etkilemektedir [138].

2.2.1.4 Yüzey gerilimi

Çözletinin yüzey gerilimi kimyasal bileşimine bağlıdır. Yüzey gerilimi, yüzey alanını en aza indirerek oluşan jeti damlacıklara dönüştürmektedir [139]. Bu nedenle, yüksek yüzey gerilime sahip çözümler daha fazla boncuk oluşturma eğilimi göstermektedir [6, 135].

2.2.1.5 Çözeltinin iletkenliği

İletkenlik, Taylor konisinin oluşumunu etkilemekte ve nanoliflerin çapını kontrol etmeye yardımcı olmaktadır. Düşük iletkenliğe sahip bir çözeltide, Taylor konisinin oluşabilmesi için damlacık yüzeyi hiçbir gerilime uğramamakta ve elektroğirme işlemi gerçekleşmemektedir. Çözeltinin iletkenliğinin kritik değere yükselmesiyle birlikte Taylor konisinin oluşması için damlacık yüzeyinde yük artmakta ve nanolif çapında azalma gözlenmektedir [140]. İletkenliğin kritik bir değerin üzerine çıkması, Taylor konisi oluşumunu ve elektroğirmeyi engellemektedir. Bu durum, elektroğirme işleminin tamamı dikkate alınarak açıklanabilmektedir. Elektroğirme işlemi akışkanın yüzeyindeki yükler ile dış elektrik alandan kaynaklanan kuvvet arasında meydana gelen Coulomb kuvvetine bağlıdır. Taylor konisinin oluşumu ise uygulanan dış elektrik alan tarafından oluşturulan yüzey yüklerinin elektrostatik kuvveti ile yönetilmektedir. İdeal dielektrik polimer çözeltilerinde akışkanın yüzeyinde yeterli yük bulunmamaktadır. Bu nedenle, uygulanan elektrik alan tarafından oluşturulan elektrostatik kuvvet, Taylor konisi oluşturmak ve elektroğirme işlemi başlatmak için yeterli olmamaktadır. İletken polimer çözeltileri ise akışkanın yüzeyine ilerlemek, Taylor konisi oluşturmak ve elektroğirme işlemi başlatmak için gerekli serbest yüklere sahiptir. Polimer çözeltilerinin iletkenliği, çözeltiliye uygun tuz ilavesi ile kontrol edilebilmektedir. Tuzun eklenmesi elektroğirme işlemi iki şekilde etkileyebilmektedir. İlk etki, tuzun polimer çözeltilerinin iyon sayısını arttırabilmesidir. İyon sayısının artmasıyla, akışkanın yüzey yükü yoğunluğu ve uygulanan elektrik alan tarafından üretilen elektrostatik kuvvet artmaktadır. Tuzun bir diğer etki ise polimer çözeltilerinin iletkenliğini arttırmasıdır. İletkenliğin artması ile akışkan yüzeyi boyunca teğet elektrik alanda azalma gözlenmektedir. Bununla birlikte, bu teğet elektrik alan, çözeltilerinin iletkenliğinin artmasıyla büyük ölçüde azalmaktadır. Sonuç olarak, Taylor konisi oluşumu olumsuz yönde etkilenmektedir. Coulomb ve elektrostatik kuvvetler jet kısmının uzamasını ve incelmesini etkilemektedir. Jetin uzunluğu ve yol alırkenki davranışı nanoliflerin çapı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Jetin yol alması sırasında yüzey yüklerinden dolayı meydana gelen gerilme, jeti nano ölçüye çekmektedir [141].

2.2.2 Proses Parametreleri

Proses parametreleri; voltaj, besleme hızı, kolektör tipi, iğne ile kollektör arası mesafe, iğne çapı ve ortam parametrelerinden oluşmaktadır [6, 132]. Bu parametreler aşağıda detaylı olarak açıklanmaktadır.

2.2.2.1 Voltaj

Yüksek voltajlı bir güç kaynağından metalik iğne vasıtasıyla çözeltiliye uygulanan voltaj küresel bir damlacığın Taylor konisine dönüşümünü sağlamaktadır [142]. Uygulanan bu kritik voltaj polimer çözeltilisine göre değişim göstermektedir. Uygulanan voltajın artmasıyla birlikte oluşan nanoelyafların çapı azalmaktadır. Bunun nedeni ise polimer jetinin içerisindeki şarj itişisi ile ilgilidir [137]. Uygulanan voltajın kritik değerin üzerinde artması ile boncuk veya boncuklu nanolif oluşumu gözlenmektedir. Bu oluşum ise Taylor konisinin boyutunun düşmesi ve aynı akış hızında polimer jetinin hızındaki artış ile açıklanmaktadır [143].

2.2.2.2 Besleme hızı

Polimer çözeltilisinin metalik iğne içerisinde akışı nanolif morfolojisini doğrudan etkilemektedir. Boncuksuz elektroçirilmiş nanolif, kritik besleme hızı ile sağlanabilmektedir. Akış hızının kritik değerin üzerine çıkması nanolif çapının artmasına ve boncuk oluşumuna sebebiyet verebilmektedir. Lif üzerinde boncuk, kollektör ile iğne ucu arasında nanoelyaf jetin tam kurumaması nedeniyle oluşmaktadır [144]. Oluşan jetin stabilitesini koruyabilmesi için de minimum besleme hızı tercih edilmektedir [144, 145]. Yüksek akış hızı ile boncuk oluşumunun yanı sıra şerit benzeri kusurlar [144] ve eğirilmemiş damlacıklar [134] da literatürde bildirilmektedir. Bu oluşum çözücünün tamamen uzaklaşmamasına ve çözeltilinin kollektör ile iğne ucunda yeterince gerilmemesine bağlanmaktadır [146]. Eğirilmemiş damlacıkların varlığı ise çekim kuvveti etkisiyle açıklanmaktadır [134]. Nanoelyaf matrisinde oluşan kusurların bir diğer neden ise yüzey yükü yoğunluğudur. Yüzey yükü yoğunluğunda oluşan herhangi bir değişiklik, nanofiber morfolojisini etkilemektedir. Theron ve diğerleri akış hızı ve elektrik akımının doğrudan birbirleriyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yüzey yükü yoğunluğunda bir azalma, elektroçirilmiş nanofiberlerin kolektöre doğru yol almaları sırasında birleşmelerine neden olmaktadır [147, 148].

2.2.2.3 Kollektör tipi

Elektroeğirme işleminde genellikle statik topraklı kolektörler kullanılmaktadır. Kollektörler düz tabaka ve döner tambur olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Döner tambur kolektörlerde, dönme hızı nanolif morfolojisini etkilemektedir. Döner tamburun dönme hızında bir noktaya kadar artış, nanoliflerin mekanik özelliklerini iyileştirebilmekte ve nanoliflerin bir yöne doğru yönelmelerine yardımcı olabilmektedir. Böylece yönlenmiş nanolifler elde edilebilmektedir [149, 150].

2.2.2.4 İğne ile kollektör arası mesafe

İğne ile kollektör arası mesafe elektroegirilmiş nanolifin morfolojisinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Uygulanan voltaj ve besleme hızı gibi iğne ile kollektör arası mesafe de polimer sistemine göre değişmektedir [151]. Pürüzsüz ve düzgün nanoliflerin elde edilebilmesi için kritik mesafenin bulunması gerekmektedir [152]. Çok sayıda araştırmacının sonuçlarına göre; iğne ile kollektör arasındaki mesafe kısa tutulduğunda kusurlu ve büyük çaplı nanolifler elde edilmekte, nanoliflerin çapı mesafe arttıkça azalmaktadır [74, 151, 153]. Bununla birlikte, nanolif morfoloji üzerindeki etkinin, iğne ile kollektör arasında bulunan mesafedeki bir değişiklik ile gözlenmediği durumlarda bulunmaktadır [154].

2.2.2.5 İğne çapı

İğnenin iç çapı nanolif morfolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İğne çapının artmasıyla birlikte birim zamanda daha fazla çözelti akışı gerçekleşmektedir. Çözelti akışının artması ise daha büyük nanolif çaplarına neden olmaktadır [135]. Günümüz teknolojisinde özel olarak tasarlanan, koaksiyel iğnelerde kullanılmaktadır. Bu iğneler ile içi boş veya çekirdek-kılıf morfolojisine sahip nanolifler üretilmektedir [155, 156].

2.2.2.6 Ortam parametreleri

Bağıl nem ve sıcaklık gibi ortam parametreleri de nanolif çapını ve morfolojisini etkilemektedir [157, 158]. Nem, yüklü jetin katılma işlemini kontrol etmekte ve nanoliflerin çapında değişikliklere sebep olmaktadır. Bu olgu, polimerin kimyasal yapısından da etkilenmektedir. Nemin artması, polimerler için boncuklu lif oluşumuna, karışımlar için ise elektroğirilmemeye neden olabilmektedir [158, 159]. Nem, ikili çözücü sistemi kullanıldığında gözenekli nanoliflerin oluşturulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nanoliflerin kollektöre doğru uçuşu sırasında daha uçucu çözücü, daha az uçucu çözücüye göre daha hızlı buharlaşmaktadır. Aynı çözeltilerde kullanılan çözücülerin buharlaşma hızındaki farklılıklar, soğutma etkisine neden olmaktadır. Bu soğutma etkisi, su buharının su damlacıklarına yoğunlaşmasına neden olmaktadır. Daha sonra su damlacıkları nanoliflerin yüzeyine yerleşmektedir. Çözeltilerde kullanılan çözücü ve su birbiriyle karışabilir ise nanolifin hem iç hem de dış yüzeyinde su ve solvent iyice karışmaktadır. Solvent ve su damlacıklarının nanoliften tamamen buharlaşması ile gözenekli elektroğirilmiş nanolifler oluşabilmektedir [76].

Sıcaklık, nanolif çapı değişikliğinde iki karşıt etkiye neden olmaktadır. Bu etkilerden birincisi çözücünün buharlaşma hızını arttırması, ikincisi ise çözeltilerin viskozitesini azaltmasıdır. Çözücünün buharlaşmasındaki artış ve çözeltilerin viskozitesindeki azalma iki bileşik mekanizma ile çalışmaktadır, fakat her ikisi de ortalama lif çapında düşüşe yol açmaktadır [160].

2.3 Elektroğirme İle Üretilen Membranların Biyomedikal Alanda Uygulamaları

Yeni nesil nanolif tabanlı medikal membranların üretimi, geleneksel medikal ürünlere alternatif olarak, biyopolimerlerin varlığı ve yeni üretim yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte mümkündür. Biyomedikal uygulamalar için polimerik nanoliflerin kullanılması, lifli formlarda ya da yapılarda birikme ve biyo-sistemleri taklit etme ya da çoğaltma gibi bazı avantajlar sağlamaktadır. Doku mühendisliği için nanofiber iskeleler, ilaç salınımı, diş uygulamaları ve yara örtü bezleri biyomedikal uygulamaların alt sınıflarında yer almaktadır. Biyomedikal alanlardaki uygulamalar aşağıda detaylı bir şekilde ele alınmaktadır [2].

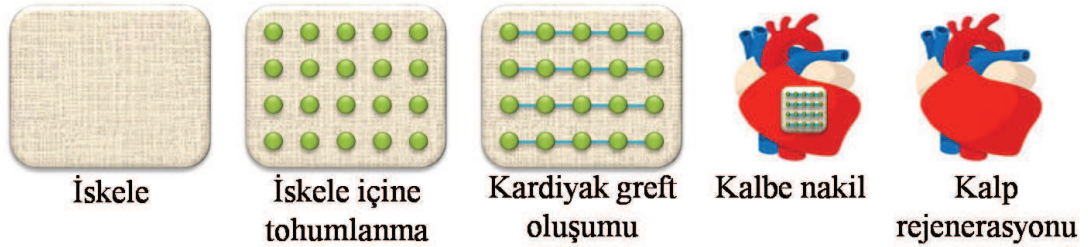
2.3.1 Doku Mühendisliği İçin Nanolif İskeleler

Biyobozunur iskeleler doku mühendisliği için önemli bir sınıf olarak görülmektedir. Doğal ekstraselüler matriks veya biyolojik olarak fonksiyonel dokunun yenilenmesinden önce geçici şablonlar olarak kullanılmaktadır. Nanolifli iskelenin doğal doku ile benzerliği, yapay dokunun büyümesine izin vermektedir. Nanolifli iskeleler, doku yenilenmesi için doğal hücre dışı matrisin fiziksel yapısının kopyalanmasına izin vermektedir [7, 161, 162].

Nanoliflerin kullanım alanları; mekanik dayanım, gözeneklilik ve biyobozunurluk gibi fiziksel ve kimyasal özelliklere göre belirlenmektedir. Nano lifler kardiyak, kemik, sinir ve cilt gibi birçok doku mühendisliği uygulamasında kullanılmaktadır. Bu alanlar aşağıdaki bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

2.3.1.1 Kardiyak doku mühendisliği için nanolif iskeleler

Kalp hastalıkları ölümlerin temel nedenlerinden biridir. Amerikan Kalp Topluluğu istatistiklerine göre 2018 yılında koroner kalp hastalığı nedeniyle yılda 366.800 kişi hayatını kaybetmiştir. Bu ABD’de 7 ölümden 1’inin koroner kalp hastalığı nedeniyle olduğu anlamına gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre ise, iskemik kalp hastalığı ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaya devam etmektedir [163, 164]. Kardiyak doku mühendisliği kalp yetmezliği olan hastalar için yeni çözümler sunmaktadır [56, 165-167]. Şekil 2.14'te gösterildiği gibi, öncelikle kalp dokusu için iskele hazırlanmaktadır. Daha sonra, kalp hücrelerinin oluşması için tamir hücrelerinin iskele içine tohumlanması gerçekleştirilmektedir. Son adımda, kalp dokusu kalbe nakledilmektedir.



Şekil 2.14 Kardiyak doku rejenerasyon mekanizması [2]

Zong ve diğeri tarafından yapılan çalışmada kardiyak doku yapılarının üretilmesi için elektroğirilmiş PLGA iskeleleriyle çalışılmıştır. Liflerin ortalama çapı 1 µm olarak bulunmuştur. Lifler rastgele olarak üretildikten sonra, tek eksenli olarak gerilmiştir. Kardiyak miyositlerin (kas hücresi) (CM'ler) bağlanması ve büyümesi için üretilen iskeleler incelenmiştir. Hidrofobik yüzeyler CM'ler tarafından tercih edilmiştir. PLGA'da GA miktarı arttığında, bozunma oranı artmış ve pH düşmüştür. CM'ler, daha hızlı bozunma oranı nedeniyle, kötü bir şekilde etkilenmiştir. Kültürlü CM'lerde elektriksel aktivitenin optik haritalaması hazırlanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, elektroğirilmiş PLGA iskeleleri, CM büyümeleri için rehberlik ve esneklik sağlamıştır. PLGA iskeleleri, kardiyak doku elde etmek için uygun bir şekilde kullanılmıştır [168].

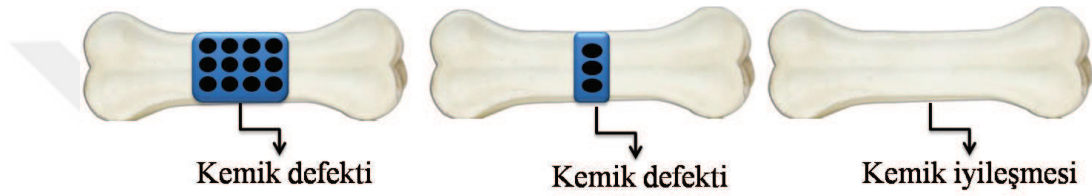
Başka bir araştırmada ise vasküler iskeleler damar olarak kullanılmak üzere üretilmiştir. Çalışmada elastin, kollajen ve PLGA farklı oranlarda kullanılmıştır. Üretilen iskeleler, 1 mm kalınlığında ve 12 cm uzunluğunda tasarlanmıştır. Elde edilen nanoliflerin ortalama çapı $0,72 \pm 0,35$ µm'dir. Lifler rastgele lif oryantasyonuna sahiptir. PLGA eklenmesiyle üretilen iskelelerin mekanik özellikleri iyileştirilmiştir. Doğal damarın çap değişimi %9 iken, elektroğirilmiş yapı iskelelerinin çap değişimi %12-14 olmuştur. Bu, doğal damar yapıları ve elektroğirilmiş iskeleler arasındaki benzer davranışların kanıtıydı. Elde edilen sonuçlara göre, üretilen iskeleler, kalbin her atışı sırasında oluşan sistolik basınçtan neredeyse 12 kat daha yüksek bir basınca direnmişlerdir. Biyouyumluluk testi için endotel ve düz kas hücreleri kullanılmıştır. Mitokondriyal metabolik aktivite testine göre, ortalama %82 düz kas hücresi ve %72 endotel hücresinin iskelede canlı kaldığı görülmüştür. Nötr kırmızısı tahliline göre, ortalama %80 düz kas hücresi ve endotel hücreleri iskelede canlı kalmıştır. Üretilen yapı iskelelerinin biyouyumluluğu, in vivo fare modelleri kullanılarak gösterilmiştir. Bu çalışma, klinik uygulamalarda kullanılmak üzere vasküler greftler için umut vermiştir [169].

Son yıllarda kanın pıhtılaşmasını önlemek için ilaç salımlı kardiyovasküler stentler geliştirilmiştir. Dipiridamol iyi bilinen bir ilaçtır ve kan pıhtı oluşumunu inhibe etmektedir. İlaç salınım yapan kardiyovasküler stentler, Bakola ve arkadaşları tarafından imal edilmiştir. Çalışmalarında, dipiridamol yüklü PLA nanolifleri hazırlanmıştır. Üretilen PLA lifleri ortalama 522 nm fiber çapına ve rastgele bir oryantasyona sahiptir. Temas açısı ölçümlerine göre PLA ve dipiridamol yüklü PLA iskeleleri hidrofobik davranış sergilemiştir. PLA ve dipiridamol yüklü PLA iskelelerinin temas açıları sırasıyla $124,9^{\circ} \pm 0,4$ ve $129,3^{\circ} \pm 1,7$ olarak hesaplanmıştır. İlacın ilavesiyle iskelelerin pürüzlülüğü ve yüzey ıslatma özellikleri azalırken, temas açısı değerleri ve iskelenin hidrofobikliği arttırılmıştır. Dipiridamol yüklü PLA iskeleler, kardiyovasküler Co/Ni stent üzerine yerleştirilmiştir. İyi bir iskele morfolojisi ve stent üzerine yeterli yapışma gözlenmiştir [170].

2.3.1.2 Kemik doku mühendisliği için nanolif iskeleler

Kemik, yumuşak dokuya zıt olarak güçlü, esnemez ve sert bir bağ dokudur. Doğal kemik bir organik-inorganik biyo-kompozittir. Ağırlıkça %30 organik matris ve %70 inorganik kristallerden oluşmaktadır. Kemik greftleri kemik kırığı, kaybı ve enfeksiyonu sonrasında iyi bir seçimdir. Bu greftler osteogenez için uygun ortamı sağlamalıdır [56, 171]. Kemik oluşumu iki şekilde gerçekleşebilmektedir: intramembranöz ve endokondral kemik oluşumu. İntramembranöz kemik oluşumu, embriyonik bağ dokusundan kemik dokusu oluşumunu içermektedir. Endokondral kemik oluşumunda, hiyalin kırıkta gelecekteki kemiğin ana hatları ortaya çıkmaktadır. Kırıkta dokusu bu oluşumda hasar görmekte ve kemik dokusu için temel oluşturmaktadır [172]. Kemik onarımı tekrarlanan kemik oluşumlarını içermekte, bu nedenle iyileşme süresi sonunda kemikte iz kalmamaktadır. İntramembranöz kemik oluşumu korteks ve periosteumda başlamaktadır. Kırılma dış yumuşak dokularla dengelenmekte ve daha sonra kırıkta oluşmaktadır. Dokular olgunlaştıkça matris kalsifiye olurken, kırıkta oluşumu azalmaktadır. Kondroblastlar kan damarlarının büyümesiyle taşınmakta, sonra yeni kemik oluşumu başlamaktadır. Yeni kemik yeniden şekillenirken mekanik süreklilik sağlanmaktadır [173].

Şekil 2.15'te gösterildiği gibi, kemik iyileşme mekanizması üç adımdan meydana gelmektedir. Her adım, mekanik yönlerle ilgilidir. İlk adım kemik mekanik özelliklerini ve yükleme koşullarını içermektedir. İskele bu aşamada stres koruyucu bir etki içermemelidir. Bu nedenle, iskelenin elastik modülü, ana kemikten daha yüksek olmamalıdır. Arayüz biyomekaniği ikinci adımdır. İskele mekanik özellikleri, ikinci aşamada iskele-kemik mekaniği transdüksiyonu (bakterinin DNA'sının, bir diğer bakteriye, genellikle bir virüs aracılığıyla bulaşması, geçmesi durumu) üretmek üzere ayarlanmaktadır. Bu mekanik transdüksiyon, doku farklılaşmasını etkilemektedir [174]. Üçüncü adım ise iskele bozunmasını içermektedir. İskele bozduğunda mekanik yük kemik tarafından desteklenmektedir [175].



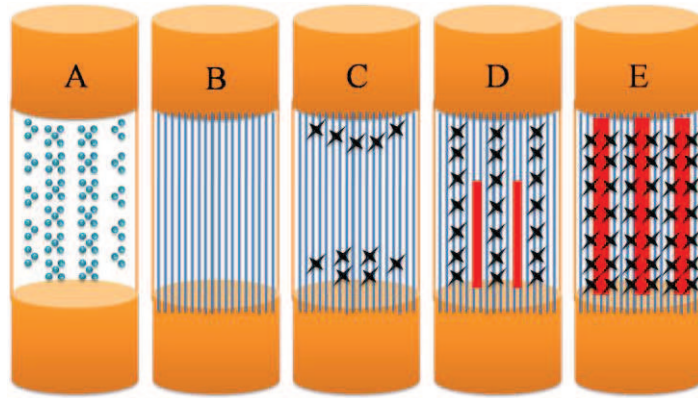
Şekil 2.15 Kemik iyileşme mekanizması [2]

Hidroksiapatit (HA) [176-180], β -trikalsiyum fosfat [181], kollajen [181, 182], siloksan [183] ve çinko-kurkumin [184] yüklü elektro eğrilmiş nanolifler, anlatılan kemik iyileşme mekanizması için iskele gereksinimlerini yerine getirebilen iyi adaylardır.

Prabhakaran ve ekibi tarafından yapılan çalışmada, nanolif çapları sırasıyla 860 ± 110 ; 845 ± 140 ; 310 ± 125 nm olan PLLA, PLLA/hidroksiapatit ve PLLA/kollojen/HA iskeleleri üretilmiştir. Nanolifler rastgele bir yönelime sahip ve boncuksuz olarak elde edilmiştir. PLLA ve PLLA/HA nanoliflerinin ortalama lif çapları benzer iken, kolajen ilavesiyle lif çapları önemli ölçüde azalmıştır. PLLA/HA ve PLLA/kollojen/HA iskelelerinin ortalama çekme mukavemeti sırasıyla $4,69 \pm 0,19$; $3,10 \pm 0,15$; $2,05 \pm 0,10$ MPa olarak hesaplanmıştır. Kopma sırasındaki uzama, PLLA (%25) ve PLLA/kollojen/HA (%28,95) iskeleleri için de benzerdi. Çalışmalarında insan fetal osteoblastların (hFob) proliferasyonu (hücrelerin sayılarının hızla artması) ve mineralizasyon süreci araştırılmıştır. PLLA/HA iskelesindeki proliferasyon, PLLA iskelesindeki proliferasyondan daha iyiydi. Örnekler arasında en iyi çoğalma PLLA/coll /HA yapı iskelelerinde görülmüştür. Morfolojik sonuçlarına göre en iyi mineralleşme PLLA/kollojen/HA iskelelerinde görülmüştür [176].

2.3.1.3 Sinir doku mühendisliği için nanolif iskeleler

Sinir rejenerasyonunu anlayabilmek adına içi boş sinir kılavuz kanalları (NGC) içerisinde gerçekleşen rejenerasyon incelenmelidir. Şekil 2.16'da gösterildiği gibi, rejenerasyon işlemi beş ana fazdan oluşmaktadır. Bu fazlar; akışkan fazı, matris fazı, hücrel göç fazı, aksonal faz ve miyelinasyon (bir aksonun etrafında sinir kılıfı üretimi) fazıdır. İlk faz, sinir kanalı onarımını içermektedir. Bu fazda, plazma eksüda (yara yatağında üretilen sıvı), hem proksimal hem de distal sinir köklerinden serbest bırakılmaktadır (Şekil 2.16 A). İkinci aşamada, proksimal ve distal sinir kökleri arasında fibrin kablosu oluşmaktadır (Şekil 2.16 B). Hücre göçü, çoğalma, yönelme ve doku kablo oluşumu üçüncü fazda meydana gelmektedir (Şekil 2.16 C). Aksonların büyümesi ise dördüncü fazda görülmektedir (Şekil 2.16 D). Aksonal lifler miyelinasyon fazında kılavuz olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.16 E) [185-188]. Sinir kılavuz kanallarının geliştirilmesi ve sinir hücrelerinin genişlemesinin yönlendirilmesi, sinir doku mühendisliğinin temel amacıdır. Doku mühendisliğinin önemli faktörlerinden biri biyoaktif moleküllerdir. Özellikle sinir dokularında nöroenez (nöronların üretilme süreci), biyoaktif moleküller ile artmaktadır. Bu moleküller pahalıdır, kararsızdır ve genel olarak yan etkileri bulunmaktadır [189]. Literatüre göre, farklı morfolojilere ve yapıya sahip elektroğirilmiş nanolifler (yönlendirilmiş, içi boş, core-shell yapıda, gözenekli lifler vb.) sinir rejenerasyonu için uygundur [56, 190]. Laminin [191], melanin [192], jelatin [193], sığır plazmasından fibrinojen [194] ve lityum barbarum polisakkarit [189] gibi aktif moleküllerle yüklü elektroğirilmiş nanolifler, sinir rejenerasyonu için iskele gereksinimlerini yerine getirmekte iyi adaylardır.



Şekil 2.16 Sinir rejenerasyonunun şematik gösterimi [2]

Koh ve ekibi, sinir rejenerasyon uygulamaları için laminin yüklü PLLA nanoliflerini incelemiştir. Çalışmalarında üç farklı yöntem kullanmışlardır. Birinci yöntemde, PLLA nanolifleri elektroğirme ile üretildikten sonra, plazma yöntemiyle laminin, PLLA nanoliflerine kimyasal olarak bağlanmıştır. İkinci yöntemde, PLLA nanoliflerinin elektroğirilmesinden sonra, lamininin PLLA nanolifleri üzerine plazma işleme ve fiziksel adsorpsiyonu yapılmıştır. Son yöntemde ise, laminin yüklü PLLA nanoliflerini elde etmek için laminin-polimer çözeltisi hazırlanmış ve sadece elektroğirme yöntemi uygulanmıştır. PLLA ve işlevselleştirilmiş laminin-PLLA nanolifleri, 100-500 nm çapındaki nano liflerden oluşmuştur. Morfolojik karakterizasyona göre laminin nanoliflerde düzgün dağılım göstermiştir. Sonuç olarak, üçüncü yöntem ile elde edilen nanolifler diğer yöntemlerle elde edilen nanoliflere göre daha fazla laminine sahiptir ve ayrıca diğer kimyasal ve fiziksel bağlanma yollarıyla karşılaştırıldığında daha iyi nörit büyüme hızı göstermiştir [191].

2.3.1.4 Cilt doku mühendisliği için nanolif iskeleler

Nanolif iskeleler, yara alanını sıvı ve proteinlerin azalmasından kormakta ve daha iyi görünüm sağlamaktadır. Nanolifler hücre yapışmasını ve çoğalmasını desteklemektedir. Bu nedenle, nanolif iskeleler cilt dokusu mühendisliği için ümit vermektedir [171, 195]. İpek fibroin [196], biyoaktif cam [197], jelatin [198, 199] ve poloksamer [200] gibi aktif maddelerle yüklü elektroğirilmiş nanolifler cilt dokusu mühendisliği alanında iskele gereksinimlerini karşılayabilmek için iyi adaylardır.

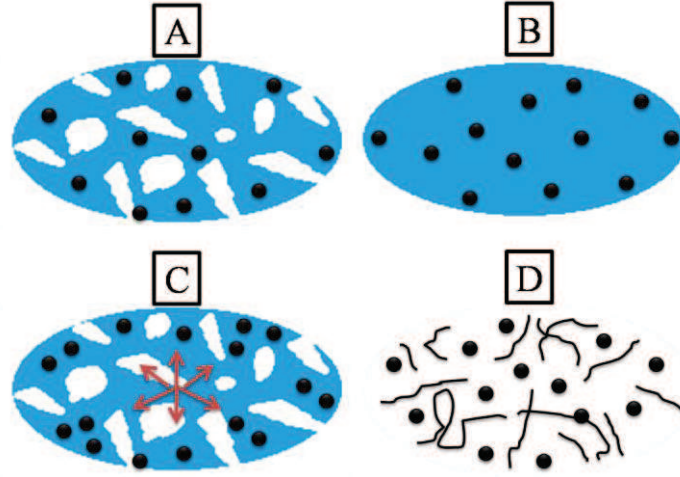
Poli (p-dioksanik-L-laktid) blok poli (etilen glikol) iskeleleri Bhattarai ve çalışma arkadaşları tarafından üretilmiştir. Kopolimer, 380 nm çapında rastgele lif morfolojisine sahip nanoliflerden oluşmuştur. Üretilen bu iskele >% 80 poroziteye ve 1,4 MPa çekme mukavemetine sahiptir. Araştırmada lif boyunca proliferasyon, fibroblast adezyonu ve hücre büyümesi üretilen iskeleler tarafından desteklenmiştir. Üretilen nanoliflerin cilt ve kıkırdak gibi yumuşak dokular için uygun olduğu öngörülmüştür. Bu çalışma, doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmak üzere elektroğirilmiş nanolif tabanlı iskelelerin optimizasyonu için bir temel sağlamıştır [201].

PLGA/ipek fibroin bazlı cilt dokusu iskeleleri Zhu ve ekibi tarafından elektroğirme yöntemiyle üretilmiştir. Üretilen iskeleler, ipek fibroin aktif maddesinin kolay deforme olmama ve PLGA polimerinin iyi mekanik özelliklerini taşımıştır. Üretilen nanolifler iyi hidrofiliğe ve yüksek gözenekliliğe sahiptir. PLGA/ipek fibroin nanolifleri üzerine insan derisi kök hücreleri yapışabilmiş ve çoğalabilmiştir [196].

2.3.2 İlaç Salınımı

İstenilen oranda ilaç veya ilaç ajanlarının salınımı hastalar için çok önemlidir [7]. İlaç salınım sistemleri, ilaç dağıtımının istenilen oranda ve zamanda yapılabilmesini sağlamak için tasarlanmaktadır [56, 152]. Yeni teknolojilerden biri olan polimerik nanoliflerle ilaç salınımı, nanoliflerin yüksek en-boy oranlarından dolayı bazı avantajlara sahiptir. İlaç salınım hızı; lif çapı, gözeneklilik ve lif ile ilaç arasındaki bağlanma özellikleri gibi nanolif özelliklerine göre belirlenmektedir [56, 202]. Polimerin yapısı ve ilacın durumu, nanolif bazlı ilaç salınım sistemlerinde çok önemlidir. Yarıkristalin polimer bazlı nanoliflerden ilaç salınımında hızlı bir patlama salınımı ve daha yavaş bir sürekli salınım meydana gelmektedir [203]. İlaç ve polimer arasındaki etkileşim aynı zamanda nanolif bazlı ilaç salınım sistemini de etkilemektedir [204-206].

Kontrollü ilaç salınım sistemleri için üç ana mekanizma bulunmaktadır. Bunlar; difüzyon, kimyasal reaksiyon ve çözücü aktivasyonudur. Difüzyon kontrollü sistemler en yaygın ilaç salınım sistemleridir [206, 207]. İlaç difüzyon hızı; moleküler geometri ve ilaç-matris etkileşimleri gibi farklı faktörlerden etkilenmektedir. Kapsüllenmiş ilaç, büyük hidrofilik moleküldür, bu nedenle polimer içine difüze olamamaktadır. Böylece polimer osmotik basınçla şişmektedir. Buna gerçek serbest salınım mekanizması denilmektedir. Serbest salınım mekanizması ilacın serbest bırakılma yolu olarak tarif edilmekte ve 4 aşamalı bir serbest salınım işlemi gerçekleşmektedir. Şekil 2.17'de gösterildiği gibi, bunlar su dolu gözeneklerden difüzyon (Şekil 2.17 A), polimerden difüzyon (Şekil 2.17 B), osmotik pompalama (Şekil 2.17 C) ve erozyondur (Şekil 2.17 D) [208]. İlaç salınımında tetrasiklin [203], siklosporin A (CsA) [209], rodamin B (RhB) [210], dipiridamol [170], ketoprofen [155, 211, 212] gibi çeşitli ilaçlar kullanılabilir.



Şekil 2.17 İlaç salınım mekanizmasının şematik gösterimi [2]

Kenawy ve ekibinin çalışması, elektroğirilmiş polimerlerden ilaç salınımı için ilk rapordur. Çalışmalarında PLA, poli (etilen-ko-vinilasetat) (PEVA) ve PLA/PEVA karışımının elektroğirilmiş nanolifleri üretilmiştir. PLA/PEVA nanolifleri, 1-3 μm aralığında rastgele nanoliflerden oluşmuştur. Çalışmalarında membranların tetrasiklin salınımı gözlenmiştir. İlaç salınımının, 5 gün boyunca nispeten akıcı olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışma, elektroğirilmiş polimer matrislerinin kontrollü salınım teknolojisinde kullanılabileceğini göstermiştir [203].

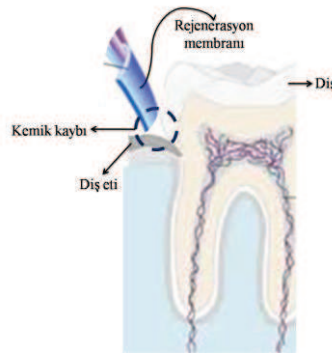
Bir başka araştırmada, Holan ve çalışma ekibi, PLLA çözeltilinde çözünmüş bağışıklık sistemini güçlendirici bir ilaç olan CsA ile çalışmıştır. CsA'nın eklenmesi nanoliflerin yapısını ve elektroğirme parametrelerini etkilememiştir. Üretilen nanolifler, 290 ile 539 nm çapında ve rastgele lif morfolojisine sahip nanoliflerden oluşmuştur. Elde edilen nanolifler 1 μg CsA mm^{-2} içermiştir. İşlem sırasında CsA'nın farmakolojik aktivitesi değişmemiştir. Kültür ortamındaki CsA en az 96 saat boyunca serbest bırakılmıştır. Aynı zamanda, ilacın yüzde 35'i, 8. Günde hala nanoliflerde korunmuş durumdaymış. Fare dalak hücrelerinin içine CsA yüklü nanolifler eklenmiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre, PLLA nanolifleri ilaç taşıyıcıları ve iskeleler olarak kullanılabilmektedir [209].

Başka bir çalışmada ise elektroğirilmiş PLA/grafen oksit (GO) nanolif membranları ilaç salınımı için Mao ve diğ. tarafından üretilmiştir. Eş eksenli yapıda üretilen nanolifler, $549,7 \pm 153,1$ nm çapındaki rastgele lif morfolojisine sahip nanoliflerden oluşmuştur. İlaç modeli olarak RhB kullanılmıştır. RhB'nin nanoliflerden salınması GO ilavesiyle arttırılmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre, PLA/GO nanolif membranlar, ilaç salınım sistemleri için iyi bir seçim olmuştur [210].

İlaç kaplı kardiyovasküler stentler, Bakola ve diğ. tarafından imal edilmiştir. Çalışmada, dipiridamol yüklü PLA iskelelerinin ilaç salınımı tartışılmıştır. Dipiridamol yüklü PLA iskelelerinin farmakokinetiği yaklaşık 7 ay boyunca gözlenmiştir. İlk 24 saat sonra, ilk patlamada %13 dipiridamol salınmıştır. Daha sonra ise yavaş ve kontrollü ilaç salınımı gözlenmiştir. 182 gün içerisinde %82 dipiridamol salınmıştır. İlacın %100'ü en geç 218 gün içerisinde serbest bırakılmıştır. Sonuçlarına göre ilk 24 saatte aşırı ilaç salınımı gözlenmiştir. Polimerik matris parçalanırken ise sabit ve kontrollü ilaç salınımı gözlemlenmiştir. Son olarak, ilaç salınımı yavaş ve az miktarda olmuştur [170].

2.3.3 Diş Uygulamaları

Periodontal hastalıklar diş kaybının yaygın nedenleri arasındadır. Bu hastalıkta, bağ dokusu zayıflamakta ve kemik desteği kaybolmaktadır [213, 214]. Periodontal hastalıklar için kök hücre tedavisi [215], kılavuzlu doku rejenerasyonu (GTR) [213] ve kemik grefti [216] gibi bazı geleneksel tedavi yöntemleri bulunmaktadır. GTR en umut verici geleneksel tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır [213, 217-220]. GTR tedavisi (Şekil 2.18), dokuyu onarabilmek için bir rejenerasyon membranının implante edilmesi işlemi içermektedir [213, 217]. Rejenerasyon membranının doku rejenerasyonunu tamamlayabilmesi için biyouyumlu olması gerekmektedir [213].



Şekil 2.18 GTR tedavisinin şematik gösterimi [2]

İlk GTR tedavilerinde, genişletilmiş politetrafloroetilen (e-PTFE) gibi malzemeler kullanılmıştır [213, 221]. Bu malzemeler gerekli dikişlerin yapılmasını zorlaştırmıştır. Ayrıca bu malzemeleri çıkarmak için ikinci bir cerrahi işlem gerekmiştir [213, 222]. Dokuların ve kemik kusurlarının rejenerasyonundan önce, rejenerasyon zarının hızlı bir şekilde parçalanması gerekmektedir. Bu nedenle, PLA ve türevleri gibi biyobozunur malzemeler kontrol edilebilir bozunma süreleri ve biyouyumlulukları nedeniyle tercih edilmektedir [213, 223].

PLLA, kolay işlenebilirliği ve biyobozunurluğu nedeniyle diş cerrahisinde kullanılabilir [213, 224]. Trejo ve diğ. 30 hastanın intrabony defektleri için hastalara PLLA bariyerleri implante etmiştir. Kürleşme iyi sonuç göstermiş, fakat uygulamalar PLLA'nın hidrofobik karakteri nedeniyle sınırlı kalmıştır. Hücrelerin kemiklere sabitlenmesinde güçlüklerle karşılaşmıştır [225].

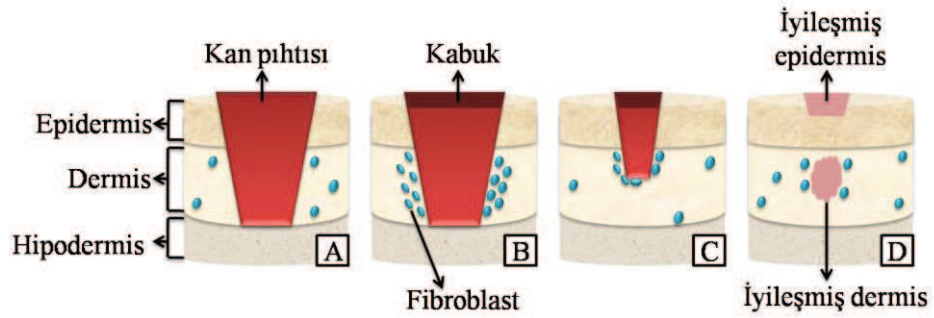
Chen ve diğ. periodontal kılavuzlu dokuların rejenerasyonu için başarıyla PLLA/kitosan membranları üretmişlerdir. PLLA, elektroğirme yöntemiyle üretildikten sonra, PLLA liflerine kitosan aşılmalıdır. Üretilen membranlar $2,76 \pm 0,72$ μm çap aralığında ve rastgele lif morfolojisine sahip liflerden oluşmaktadır. Çalışmalarında elde ettikleri sonuçlara göre hidrofilitate, bozunma ve biyouyumluluk, kitosan ile artırılmıştır [213].

2.3.4 Yara Örtü Bezleri

Travmatik, akut ve kronik yaralar gibi çeşitli yaralar nedeniyle, yara bakım ürünlerine artan bir talep bulunmaktadır. Bu talep ile birlikte yara iyileşmesi için pansuman malzemelerinin geliştirilmesi daha fazla önem kazanmaktadır [7].

İdeal bir pansuman yara yüzeyinde, iyileşmenin, yara iyileşmesi ve kabul edilebilir bir kozmetik görünüm ile tutarlı bir şekilde maksimum oranda ortaya çıkabileceği bir ortam sağlamalıdır [7, 226].

Yara iyileşmesi 4 temel aşamada gerçekleşmektedir (Şekil 2.19). Birinci aşama hemostaz evresidir (Şekil 2.19 A). Yaralanma başlangıcı ile başlayan bu evrenin amacı kanamayı durdurmaktır. İkinci aşama, enflamatuar evresi olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.19 B). Bu aşama, bakterileri yok etmekte ve yara yatağını yeni dokunun büyümesi için hazırlamaktadır. Üçüncü aşama proliferasyon evresidir (Şekil 2.19 C). Yaranın doldurulması, yara mesafesinin daralması ve yaranın kaplanması proliferatif fazdadır. Olgunlaşma evresi (Şekil 2.19 D) son aşamadır. Yeni doku, olgunlaşma evresinde esneklik ve güç kazanmaktadır [227].



Şekil 2.19 Yara iyileşme mekanizmasının şematik gösterimi [2]

Nanolif tabanlı membranlarda; lif çapı, çekme dayanımı ve yüzey özellikleri (hidrofiliklik veya hidrofobiklik) gibi yara iyileşmesini destekleyici bazı önemli parametreler bulunmaktadır. Bağıl nem, yara iyileşme sürecini doğrudan etkilemektedir. Aşırı nemli koşullar bakteri üremesi, yayılması ve daha fazla enfeksiyon oluşumu için iyi bir ortam yaratabilmektedir. Bu olay, yara iyileşme sürecini olumsuz yönde etkilemektedir. İyi bir yara pansuman malzemesi, düşük sertliğe, yüksek esnekliğe, iyi mekanik özelliklere ve iki işlevli yüzey karakterine (yani, yaraya temas eden yüzey, yara dokusundan kan ve yara akıntısını emmek için hidrofilik karaktere sahip olurken, yara sargı malzemesinin çevre ile temas eden yüzeyi, yara bölgesini aşırı neme maruz bırakmamak için hidrofobik bir yüzeye) sahip olmalıdır. PLA, PLLA ve PLGA; PVA ve doğal polimerlere kıyasla nispeten hidrofobik polimerler iken, diğer yandan polietilen, polipropilen, PVdF vs. ile karşılaştırıldığında nispeten daha yüksek hidrofiliklik gösterebilmektedirler [2].

Nguyen vd. tarafından fonksiyonel bir yara pansumanı geliştirmek üzere kürkümün yüklü PLLA nanolifler üretilmiştir. Çalışmalarında, biyolojik olarak bozunabilirliği, biyo-uyumluluğu, çeşitli hücrelerin çoğalmasını ve bağlanmasını destekleme yeteneği nedeniyle PLLA tercih edilmiştir. Yapılan çalışmada PLLA nanoliflerin, rastgele lif oryantasyonuna ve 971 ± 274 nm ortalama çapa sahip olduğu gözlenmiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre nanoliflerin çapı, artan kürkümün miktarı ile azalmıştır. PLA nanoliflerin çekme geriliminin 2,5 MPa olduğu ve eklenen kürkümün miktarı ile çekme geriliminin arttırıldığı gözlenmiştir (ağırlıkça %1,250 kürkümün için yaklaşık 3,5 MPa). Daha fazla kürkümün (%6,250 ağırlık) ilavesinin gerilme mukavemetini azalttığı söylenmiştir. Elde edilen mekanik özelliklerin, yara örtü malzemeleri için tatmin edici olduğu gözlenmiştir. In vivo yara iyileşme deneyleri, bir fare modelinde PLLA ve kürkümün yüklü PLLA nanolifler kullanılarak araştırılmıştır. Yüksek gözeneklilik ve geniş yüzey alanından dolayı, kürkümün ile doku etkileşiminin arttığı gözlenmiştir [228].

Sandviç yapılı bir kompozit (SSC), Jinzhen Li vd. tarafından üretilmiştir. Yapılan çalışmada katmanlardan biri poliviniliden florit ve diğeri enrofloksasin (enro)/PLA iken, arayüz kürkümün/PLA olarak tasarlanmıştır. Kürkümün/PLA katmanının, 2,29 ile 4,62 μm arasında değişen çaplara ve rastgele lif oryantasyonuna sahip olduğu söylenmiştir. SSC membranlarının gerilme mukavemetinin, 3,1 MPa'dan daha yüksek olduğu söylenmiştir. SSC membranların hem hidrofilik hem de hidrofobik yüzey karakterini gösterdiği gözlenmiştir. Yapılan çalışmada yara iyileşmesi için ilaç bırakmak üzere hidrofilik yüzey (Enro/PLA) yaraya temas etmiştir. Hidrofobik yüzeyin (PVdF), nemi önlediği ve yaranın enfeksiyon şansını azalttığı gözlenmiştir. Enro ve kürkümünün, SSC membran matrisinde homojen olarak dağıtıldığı söylenmiştir. Bu membranların; *E. coli*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *C. albicans*'a karşı biyouyumluluk, esneklik, mekanik mukavemet ve antibakteriyal etkiye sahip olduğu gözlenmiştir [229].

Sodyum aljinat ile modifiye edilmiş ciprofloksasin (antibiyotik) yüklü elektroğirilmiş PLGA (hidrofobik polimer) nanolifler Liu vd. tarafından üretilmiştir. PLGA nanoliflerin, rastgele lif oryantasyonuna ve 777 ± 249 nm ortalama çapa sahip olduğu söylenmiştir. Sodyum aljinatın modifikasyonu ile PLGA liflerinin çapının önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Çalışmada, PLGA/sodyum aljinat liflerinin çapları ile karşılaştırıldığında, ciprofloksacin ilavesinin lif çaplarını önemli ölçüde etkilemediği gözlenmiştir. Çalışmalarında sodyum aljinatın ıslatma kabiliyeti, su emme kapasitesini arttırmıştır. Sonuçlarına göre sodyum aljinat ilavesiyle su alımı arttırılmıştır. Açık yaralardan pansumanın süzülme kapasitesi gösterilmiştir. PLGA nanoliflerinin sertliğinin sodyum aljinat eklenerek azaltıldığı, bu yüzden yaralanan alanın daha iyi korunduğu söylenmiştir. Üretilen nanoliflerin gerilme mukavemetinin 3 MPa'nın üzerinde olduğu bulunmuştur. Ciprofloksacin serbest bırakılmasının, PLGA nanoliflerine sodyum aljinat eklenerek geliştiği ve antibakteriyal etki sağladığı gözlenmiştir. Hidrofobik ve hidrofilik polimerler çalışmada birlikte kullanılmıştır [230].

Diyabetik hastalarda düşük kan damarı oluşumu (anjiyogenez) ve geç yara kapanması görülmektedir. Dimethyloxalyglycine (DMOG) yüklü küçük gözenekli silika nanoparçacıklar içeren elektroğirilmiş PLLA membranları Ren vd. tarafından diyabetik yara iyileşmesi için üretilmiştir. Elektroğirilmiş PLLA'nın; yönlendirilmiş liflere, 300 nm ortalama çapa ve liflerin üzerinde elips şekilli nano gözeneklere (kürelerin ortalama çapı 137 nm) sahip olduğu söylenmiştir. Çalışmalarında diyabetik fareler, yara iyileşme veriminin analiz edilmesi için kullanılmıştır. Üretilen nanolifler farelerin sırt bölgesine yerleştirilmiştir. Yara alanının zamanla küçüldüğü söylenmiştir. Çalışmalarında, 15 gün sonunda %94'lük iyileşme oranları görülmüştür [231].

Doksisiklin (DCH), kronik yara tedavisi için bir antibiyotiktir ve yüksek DCH konsantrasyonları cilt tahrişine neden olabilmektedir. Sisi Cui vd. tarafından, DCH kapsüllenmiş PLA nanolifleri elektroğirme yöntemi ile üretilmiş ve yara örtüsü olarak tasarlanmıştır. Homojen DCH dağılımına sahip pürüzsüz ve sürekli DCH/PLA nanolifleri, %5-30 aralığında değişen DCH yükleme içeriğinde elde edilebilmiştir. Mekanik özellikler, su buharı geçirgenliği ve emicilik özellikleri; yara örtüsü olarak gereksinimi karşılayabilmiştir. DCH/PLA nano lifleri, *E. Coli*'ye karşı antibakteriyal aktivite sergilemiştir. Hayvan deneyleri, DCH/PLA nanoliflerinin, diyabetik sıçanların kronik yara iyileşmesini destekleyebileceğini kanıtlamıştır [232].

Coro Echeverría vd., poli [2- (4-metiltiyazol-5-il) etil metakrilat] (PMTA) içeren PLA yara örtü materyellerini elektroğirme yöntemiyle üretmiştir. Elde edilen elektroğirilmiş lifler, alkilasyon ajanı olarak metil iyodür kullanılarak ayrıca kuaternize edilmiştir. İşlem sonucunda PMTAME, lifin en üst yüzeyine doğru ayrılmıştır. Bu ayrılma, SEM ile gözlemlenmiş ve Raman Spektroskopisi ile onaylanmıştır. Kuaternizasyon reaksiyonu, tiyazolyum grubunu, lif yüzeyleri üzerinde yaygın olarak bulunan ve bakterilerin temas yoluyla öldürülmesini kolaylaştıran bir hale getirmiştir. Üretilen lifler, kronik bir yaranın ilk basamağında ortaya çıkan mikroorganizma olan *S. aureus* bakterilerine karşı test edilmiştir. Sonuç olarak, *S. aureus*'a karşı kayda değer bir antibakteriyal aktivite gözlenmiştir (yaklaşık %99 cfu azalma) [233].

Bakteriyel ya da bitkisel esaslı enzimlerin kullanıldığı enzimatik yara iyileşmesinin tarihi 2. Dünya Savaşı'na dayanmaktadır [1]. Fakat 2009 yılına kadar enzimatik yara iyileşmesinde kivilerin (Act) kullanımı hakkında hiçbir literatür çalışması yapılmamıştır. Kivin insanlarda uzun bir kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kivi, alerji dışında ciddi yan etkileri olmayan doğal bir ilaçtır [234, 235]. Act ise kivi bitkilerinde bulunan hidrolize edici bir enzimdir [236].

Hafezi vd. tarafından yaptıkları çalışmada kiviinin (*actinidia deliciosa*) yara iyileştirmesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 3 fare grubu oluşturulmuştur. Deney grubu fareleri kivi ezmesi ile sarılmış yaralara sahip iken kontrol gruplarında ki fareler merhemle sarılmış yaralara sahipmiş. Gruplar kendi aralarında yara kabukları, yüzey alanı ve yaranın daralması bakımından karşılaştırılmıştır. Yaraların yüzey alanları 20. Günde deney grubunda daha küçükmüş, buda daha iyi yara iyileşmesini göstermiştir. Yara kabukları kontrol gruplarında 30-42 gün arasında kendiliğinden ayrılırken, deney grubunda bu durum 20 günden önce gerçekleşmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışma kiviinin yara iyileştirmesi üzerindeki etkisini gösteren ilk literatür çalışmasıdır [3].

Mohajeri vd. ikinci derece yanık yaralarının iyileştirilmesinde kiviini kullanmıştır. Çalışmada 3 farklı fare grubu oluşturulmuştur. Kontrol gruplarından bir tanesinin yaraları Vazelin ve steril gazlı bez ile kapatılırken (C grubu), diğer kontrol grubunun yaraları gümüş sülfadiazin krem ile kapatılmıştır (S grubu). Deney grubu farelerinin yaraları ise dilimlenmiş taze kivi ile kapatılmıştır. Yaralar makroskopik, histopatolojik ve mikrobiyolojik bulgular açısından incelenmiştir. Tüm değerlendirme günlerinde, yara alanı ölçüm sonuçlarına göre deney grubundaki yaralarda büyük bir azalma görülmüştür. Ayrıca sülfadiazin krem ile kapatılmış yaraların büyüklüğü, Vazelin ve steril gazlı bez ile kapatılmış yaraların büyüklüğüne göre önemli derecede düşüktür. Deney grubunda ki yaralarda ilk kapanma 16. günde gerçekleşmiş ve yaralar 21. günde iyileşmiştir. C ve S grubunda ilk yara kapanması 18. ve 21. günlerde gözlenmiştir. Üçüncü haftada C grubunda ki farelerin %20'sinde ve S grubunda ki farelerin %15'inde iyileşme görülmüştür. İstatiksel açıdan kontrol grubu ve deney grubu arasındaki fark önemlidir. Kontrol grubuna kıyasla kivi ile tedavi edilen hayvanlarda önemli bir antibakteriyal aktivite gözlemlenmiştir. Bu çalışma kivi pansumanının derin ikinci derece yanık yara iyileşmesinde ki başarılı etkisini göstermektedir [4].



3. ANTİMİKROBİYAL PERFORMANS ÖZELLİĞİ

Mikroorganizmalar günlük hayatta kullandığımız tüm yüzeylerde; hatta havada, toprakta ve vücutta bulunabilmektedir. Uygun şartlar sağlandığında ise üreyebilmekte ve hızla çoğalabilmektedir. Sıcaklık, nem ve oksijen (bazı bakteriler); bakterilerin gelişebilmesi için yeterli şartlardır. Genel olarak optimal gelişim sıcaklıkları 30-37 °C arasındadır. Patojen bakteriler, tıbbi olarak hastalık yapan mikroorganizmalardır. *Escheria coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerinin patojenlik etkileri [237] Çizelge 3.1’de verilmektedir.

Çizelge 3.1 : *Escheria coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerinin patojenlik etkileri

Mikroorganizma	Patojenlik	Etkiler
<i>Escheria coli</i>	Düşük oranda patojen	Gıdaların bozulması ve idrar enfeksiyonlarına neden olmakta
<i>Staphylococcus aureus</i>	Patojen	Toksik şok, iltihap toplama, apse, fibrin pıhtılaşması, kalbin iç yüzünü örten tabakanın iltihaplanması

Patojen bakterilerin üremesini kontrol edebilmek antimikrobiyellik ile sağlanabilmektedir. Bu noktada antimikrobiyellik giderek önem kazanmaktadır. Bakterilere karşı etki gösterebilen malzemeler antibakteriyel olarak adlandırılmaktadır. Mikroorganizmaların üremelerini engelleyebilen ve gelişimlerini durdurabilen antimikrobiyel malzemeler biyostatik olarak adlandırılmaktadır. Mikroorganizmaları öldürebilen antimikrobiyel malzemeler ise biyosidal olarak adlandırılmaktadır [238].

Antimikrobiyel etkinlik mekanizması 4 farklı şekilde çalışabilmektedir. Bu mekanizmalar; hücre duvarı sentezine engel olmak, hücre duvarına hasar vermek, hücre duvarı geçirgenliğini değiştirmek ve protein-nükleik asit sentezini ve enzim faaliyetlerini bloke etmektir [239].

Antimikrobiyel ürünler; insan ve çevreye etkilerine, çalışma mekanizmalarına, kimyasal yapılarına, dış etkilere dayanıklılıklarına, mikroorganizmalarla etkileşimlerine, uygulandıkları ürüne tutunma karakteristiklerine ve fiyatlarına göre çeşitlenmektedir. Antibakteriyal ürünlerde kullanılan aktif ajanlar; organik bileşikler, metaller ve anorganik bileşikler olmak üzere üç sınıf altında toplanabilmektedir. Antibakteriyal ürünlerde kullanılan organik bileşikler; halojenlenmiş difenil eterler (örn. Triclosan), fenol bileşikleri, halofenoikler ve bisfenolik bileşikler, rezorsinol ve türevleri, benzoik esterler ve kuaterner amonyum bileşikleri olarak sınıflandırılabilir. Gümüş, çinko ve bakır kullanılan metaller sınıfında yer alırken; zeolitler ve NaAl-silikat anorganik bileşikler içerisinde yer almaktadır [239, 240]. Bunların yanı sıra, bitkisel kaynaklar da sahip oldukları organik asitler, fenolik bileşikler ve uçucu yağlar sayesinde antimikrobiyel etki gösterebilmektedir [241].

Bitkilerin; tomurcuk, çiçek, yaprak, gövde ve tohum gibi çeşitli kısımları antibakteriyal etki gösterebilmektedir [242, 243]. Çünkü bitkiler; kumarinler, terpenoitler, saponinler, alkaloidler, tiyosülfatlar, flavonoidler, fenolikler ve organik asitler gibi çeşitli antibakteriyal etkiye sahip bileşikler içermektedir [243-245]. Organik asitler, hidrojen iyon konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. Böylece, bakteriyal gelişimi kontrol edebilmektedir [246]. Antibakteriyal etkisi incelenen çeşitli meyve ve sebzelerin (üzüm, turp, nar, limon, pırasa, soğan, koruk) antibakteriyal etkisinin yapılarındaki organik asitlerden kaynaklandığı kanıtlanmıştır [247-251]. Kivi meyvesinde bulunan organik asitler Çizelge 3.2’de verilmektedir [252].

Çizelge 3.2 : Kivi meyvesinde bulunan organik asitler

Bitki	Latince İsmi	Organik Asitler (g/kg)
Kivi	Actinidia deliciosa	Sitrik asit (12,17)
		Kuistik asit (5,38)
		L-malik asit (1,43)
		Askorbik asit (1,067)
		D-izositrik asit (0,081)

Bakteriyal gelişimi kontrol altına almak yara iyileşmesinin temel evrelerindedir (enflamatuar evresi). Kivi meyvesinin (Act) yara iyileşme üzerindeki olumlu etkisi ise literatür çalışmalarından bilinmektedir. Fakat Act yüklü nanolif eldesi literatürde bulunmamaktadır. Gerçekleştirilen bu tez kapsamında, Act yüklü elektroğirilmiş PLA membranları üretilmiş ve Act yüklü PLA membranların antibakteriyal aktivite çalışmaları Gram negatif bakterilerden *E. coli* ve Gram pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı yapılmıştır. Üretim yöntemleri, gerçekleştirilen karakterizasyon ve antibakteriyal etki çalışmaları aşağıda ki bölümlerde verilmektedir.





4. MATERYAL ve YÖNTEM

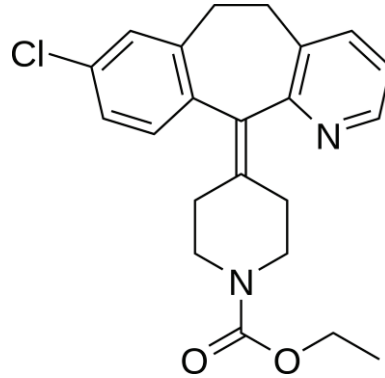
4.1 Materyal

4.1.1 Polilaktik Asit

Tez kapsamında polimer olarak PLA (NatureWorks, Ingeo™ Biopolymer 4032D) kullanılmıştır. Polimere saflaştırma işlemi uygulanmıştır. %10 PLA, ağırlıkça %90 çözücü karışımında (THF:DMF, ağırlıkça 60:40), 4 saat boyunca, 50 °C’de ve 300 rpm’de karıştırılmıştır. Polimer tamamen çözüldükten sonra, damla damla saf su eklenerek polimer çöktürülmüş. Çökme işlemi tamamlandıktan sonra, saf su süzülerek uzaklaştırılmıştır. Saf suyun tamamen uzaklaşması ve polimerin kirliliklerinden arındırılması için çöken polimer 100 mL etanol (Merck) ile yıkanmıştır. İşlem sonunda elde edilen PLA vakum etüvünde 50 °C’de 16 saat boyunca kurutulmuştur. Bu saflaştırma işlemi polimere 2 kez uygulanmış ve elde edilen polimer çözelti hazırlamada kullanılmıştır.

4.1.2 Actinidia Deliciosa

Çalışmada antimikrobiyal ajan olarak actinidia deliciosa (actinidin) kullanılmıştır. Actinidia deliciosa ticari olarak loratadin (Şekil 4.1) ismi ile bilinmektedir. Loratadin, Bayer ilaç firmasının Claritine isimli ilacında etkin maddedir. Her tablet 10 mg loratadin içermektedir. İlaç içerisinde bulunan yardımcı maddeler ise, laktöz monohidrat (sığır), magnezyum stearat ve mısır nişastasıdır. Tez çalışması kapsamında Claritine tabletleri hiçbir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır.



Şekil 4.1 Loratadinin kimyasal yapısı

4.1.3 Çözücüler

Yapılan çalışmalarda çözücü olarak N,N dimetilformamid (DMF) (Carlo Erba) ve tetrahidrofuran (THF) (Merck) kullanılmıştır. Çözücüler herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmamıştır.

Su tutma kapasitesi testinde kullanılm fosfat tampon tuzu (PBS) İnvitrogen firmasından satın alınmıştır.

4.2 Çözelti Hazırlamada Kullanılan Cihazlar

4.2.1 Hassas Terazi

Farklı konsantrasyonlarda çözeltilerin hazırlanabilmesi için Bel Engineering marka, M214Ai model, 0,1 mg hassasiyetli, 220 g kapasiteli hassas terazi kullanılmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Hassas terazi

4.2.2 Manyetik Karıştırıcı

Fiziksel homojenliğin sağlanabilmesi için Stuart marka, US152 model, 100-2.000 dev/dak hız aralığında, 325 °C maksimum sıcaklığa çıkabilen, 15 L karıştırma kapasiteli (su için) ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılmıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Manyetik karıştırıcı

4.2.3 Ultrasonik Banyo

Aktinidinin parçalanmasının sağlanabilmesi için Elma marka, LC30H model, 35 kHz frekansta ultrasonik dalgalar üretebilen ultrasonik banyo kullanılmıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Ultrasonik banyo

4.2.4 Homojenizatör

Çözelti içerisinde parçalama, homojenleştirme ve karıştırma işlemlerini gerçekleştirebilmek için Isolab marka, 621.11.001 model, 8.000-30.000 rpm arası hız kontrollü homojenizatör kullanılmıştır (Şekil 4.5). Çalışmada, sıvı ve katı karışımlar için çalışılabilir hacim aralığı 0,1-50 mL olan, 621.11.050 model homojenizatör parçalama başlığı tercih edilmiştir.

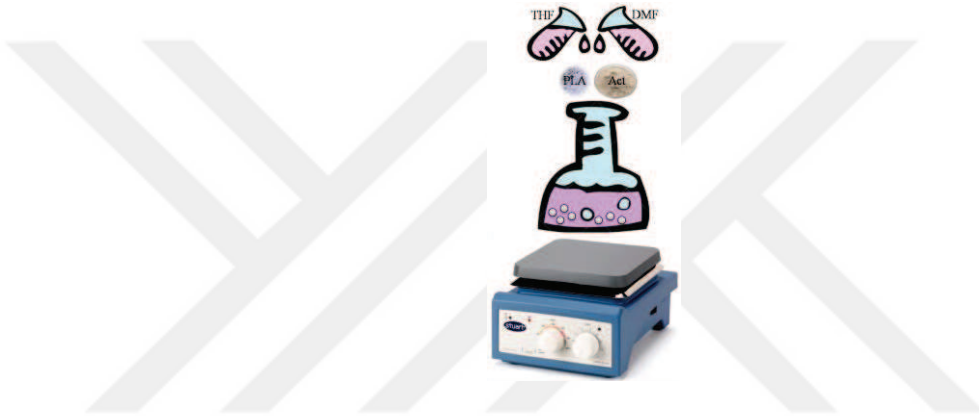


Şekil 4.5 Homojenizatör

4.3 Çözeltilerin Hazırlanması

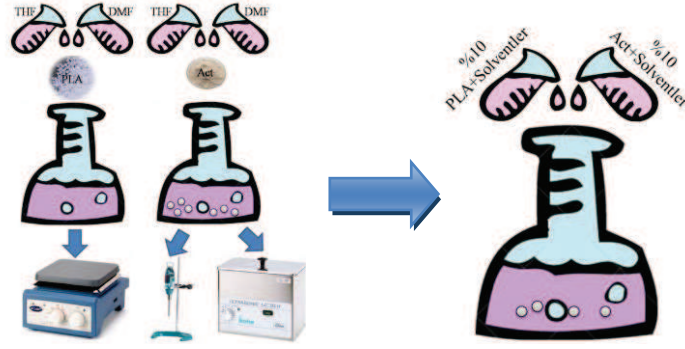
Tez kapsamında çeşitli konsantrasyonlarda PLA ve PLA-Act çözeltileri hazırlanmıştır. Kontrol çözeltisi, ağırlıkça %10 PLA ve ağırlıkça %90 çözücü karışımından (THF:DMF, ağırlıkça 60:40) oluşmaktadır. Act yüklü besleme çözeltilerini hazırlamak için ise çözelti içerisindeki PLA ağırlığı baz alınarak %1, %2 ve %4 oranlarında Act kullanılmıştır.

Üç farklı yöntem ile polimer çözeltileri hazırlanmıştır. Birinci yöntemde PLA, Act ve solventler eş zamanlı olarak eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır (Şekil 4.6), fakat hazırlanan çözeltide aglomerasyonlar gözlenmiştir.



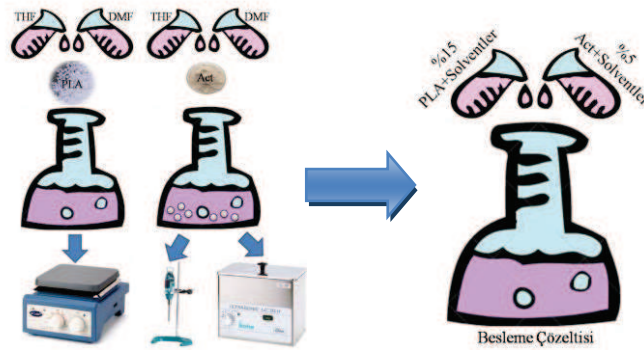
Şekil 4.6 Birinci çözelti hazırlama yöntemi

İkinci yöntemde ise aynı konsantrasyonlarda PLA-solvent karışımı ve Act-solvent karışımı ayrı ayrı hazırlanmıştır (Şekil 4.7). PLA manyetik karıştırıcıda 4 saat boyunca 50 °C'de ve 300 rpm'de karıştırılmıştır. Act-solvent karışımı ise 15 dk boyunca 18.000 rpm'de homojenizatör ile homojenize edilmiş ve Act partikülleri parçalanmıştır. Ardından 24 saat boyunca ultrasonik banyoda tutularak Act partiküllerinin iyice küçültülmesi sağlanmıştır. Bu işlemlerinin sonunda hazırlanan karışımlar birbirine eklenmiş ve karışım sonunda istenilen konsantrasyonlar elde edilmiştir. İkinci yöntemde de birinci yöntem kadar olamasa bile bir miktar aglomerasyon gözlemlenmiştir.



Şekil 4.7 İkinci çözelti hazırlama yöntemi

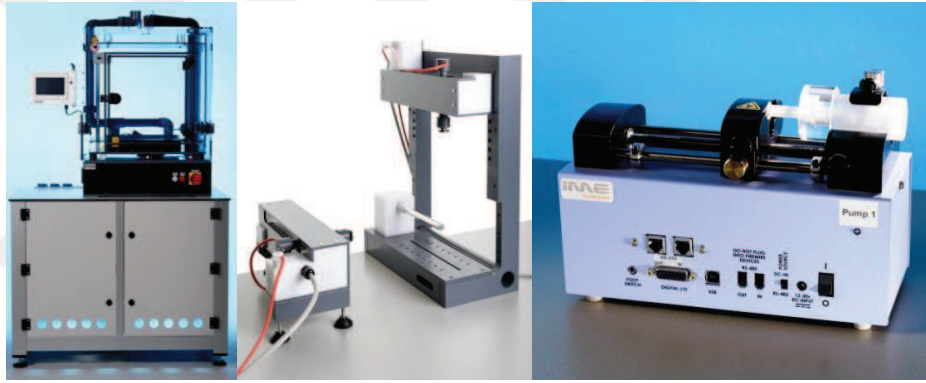
Son yöntemde ise yüksek konsantrasyonda PLA-solvent çözeltisi hazırlanmış ve manyetik karıştırıcıda 4 saat boyunca 50 °C’de ve 300 rpm’de karıştırılmıştır. Düşük konsantrasyonda hazırlanan Act-solvent karışımı 15 dk boyunca 18.000 rpm’de homojenizatör ile homojenleştirilmiş ve Act partikülleri parçalanmıştır. Ardından 24 saat boyunca ultra sonik banyoda tutularak Act partiküllerinin iyice küçültülmesi sağlanmıştır. Hazırlanan iki karışım birbirine eklenmiş ve karışım sonunda istenilen konsantrasyonlar elde edilmiştir (Şekil 4.8). Son yöntemde aglomerasyon görülmediği için besleme çözeltileri bu yöntem ile hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti elektroegirme sistemine beslenmeden önce 1 saat manyetik karıştırıcıda 300 rpm’de karıştırılmış ve 15 dk boyunca 18.000 rpm’de homojenizatör ile homojenleştirildikten sonra sisteme beslenmiştir.



Şekil 4.8 Üçüncü çözelti hazırlama yöntemi

4.4 Membranların Hazırlanması

Elektroegirme işlemi nem ve sıcaklık kontrollü İME Technologies marka elektroegirme cihazı ile yapılmıştır (Şekil 4.9). Yüksek voltaj güç kaynağının maksimum voltaj değeri 25 kV'dur. Cihaz ile maksimum %70 neme kadar çıkılabilmektedir. Çalışmada polimer çözeltileri 3 mL'lik şırıngalara yerleştirildikten sonra yüksek voltaj uygulanarak elektrik alan oluşturulmuştur. Çözelti 0,6 mm iç çaplı iğnelerden geçirilerek silindirik tambur üzerinde toplanmıştır. Tambur toplama sırasında 5 rpm hızla döndürülmüştür. Tambura alüminyum folyo sarılarak membran örnekleri alınmıştır. Membranlar oda sıcaklığında üretilmiştir. Çalışılan proses parametreleri Çizelge 4.1'de verilmektedir. Üretilen membranlar vakum etüvünde 50 °C'de 16 saat bekletilerek kurutulmuştur. Kurutma işleminin ardından numuneler fiziksel karakterizasyon testlerine tabi tutulmuştur.



Şekil 4.9 Elektroegirme cihazı

Çizelge 4.1 : Elektroegirme proses parametreleri

Eğirme No	Act Oranı (%)	Güç (kV)	Mesafe (cm)	Sıcaklık (°C)	Nem (%)	Besleme Hızı (ml/h)
1	1	15	15	23	25	1
2	1	15	15	23	30	1
3	1	20	15	23	25	1
4	1	15	15	23	25	1,5

Çizelge 4.1: Elektroçirne proses parametreleri (devamı)

5	1	15	15	23	25	0,5
6	1	15	10	23	25	1
7	1	15	20	23	25	1
8	2	15	20	23	25	1
9	2	15	10	23	25	1
10	2	15	15	23	25	1
11	2	15	15	23	25	0,5
12	2	15	15	23	25	1,5
13	2	20	15	23	25	1
14	2	15	15	23	30	1
15	4	15	15	23	30	1
16	4	15	15	23	25	1
17	4	15	10	23	25	1
18	2	15	10	23	50	1
19	2	15	10	23	70	1
20	4	15	10	23	70	1
21	3	15	10	23	70	1
22	0	15	10	23	70	1

4.5 Fiziksel Karakterizasyon

Polimerin ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (M_w), TOSOH EcoSEC GPC marka jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) cihazı ile hesaplanmıştır (Şekil 4.10). Solvent olarak THF 40 °C'de ve 1 mL dak⁻¹ akış hızında kullanılmıştır. RI dedektörü, dar molekül ağırlığı dağılımına sahip polistiren standartları ile kalibre edilmiştir. GPC verileri Eco-SEC analiz yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir.



Şekil 4.10 Jel geçirgenlik kromatografisi cihazı

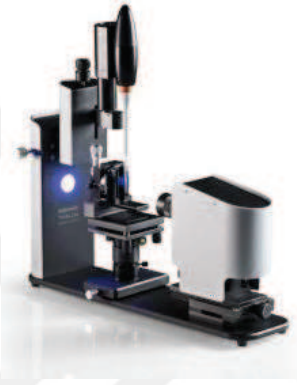
Üretilen nanolif tabanlı membranların içerdiği fonksiyonel gruplar Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre (FT-IR) cihazı ile belirlenmiştir (Şekil 4.11). FT-IR çekimleri 500-4.000 cm⁻¹ dalga boyu aralığında Perkin Elmer marka spektrum two model cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Tüm spektrumlar, 16 tarama birikimi ile spektral aralıkta alınmıştır. Ölçüm işlemi öncesinde numunelere herhangi bir ön işlem uygulanmamıştır. 500-4.000 cm⁻¹ dalga boyu aralığında belirlenen adsorbans değerleri ve literatürde bunlara karşılık gelen gruplar belirlenmiştir.



Şekil 4.11 Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre cihazı

Elektroegirilmiş nanofiberlerin su tutma kapasiteleri (S), numunelerin 37 °C'lik bir sıcaklıkta saf su içine batırılması suretiyle incelenmiştir. Su tutma kapasitesi, %S = $(W_2 - W_1) / W_1$ (W_1 = kuru ağırlık ve W_2 = ıslak ağırlık) formülü kullanılarak belirlenmiştir.

Su ve PBS sıvıları kullanılarak temas açısı ölçümleri yapılmış ve üretilen membranların yüzey özellikleri (hidrofiliklik veya hidrofobiklik) belirlenmiştir. Temas açıları, Attension® Theta Lite markalı temas açıölçer ile belirlenmiştir (Şekil 4.12). Her bir ölçümde görüntülemeler 3. saniyede alınmıştır. Görüntü analizi 3 paralel ile yapılmıştır.



Şekil 4.12 Temas açısı ölçüm cihazı

Nanoliflerin morfolojisi SEM, FEI, Quanta Feg 250, USA model alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM) kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 4.13). Numuneler herhangi bir kaplama işlemine tabi tutulmamıştır. Analizler için 500, 1.000, 3.000 ve 5.000 kat oranlarında büyütülmüş görüntüler alınmıştır. Nanolif çapları, rastgele seçilen nanoliflerden ve 100 farklı noktadan ImageJ programı kullanılarak ortalama olarak ölçülmüştür.



Şekil 4.13 Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu

4.6 Antibakteriyal Aktivite Testinde Kullanılan Materyaller

4.6.1 Mikropipet

Bakteri süspansiyonlarını inoküle etmek için Eppendorf marka, 100 μ L ve 1.000 μ L'lik otomatik mikropipetler (Şekil 4.14) ve tek kullanımlık pipet uçları kullanılmıştır.



Şekil 4.14 Mikropipet

4.6.2 Vorteks Karıştırıcı

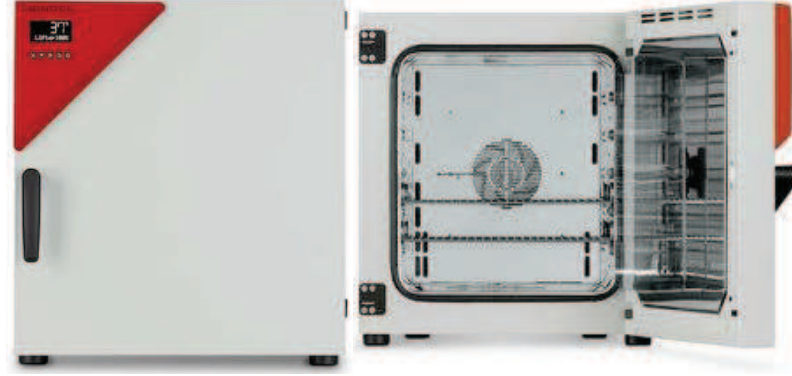
Homojen karışımı sağlamak ve kolonize olmuş mikroorganizmaların sıvı besiyerine geçiş yapmasını sağlamak amacıyla WiseMix marka ve VM-10 model vorteks karıştırıcı kullanılmıştır (Şekil 4.15).



Şekil 4.15 Vorteks karıştırıcı

4.6.3 İnkübatör

Bakterilerin inkübasyonu, Binder marka ve BF 56 model inkübatörlerde gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.16).



Şekil 4.16 İnkübatör

4.6.4 Organizmalar

Üretilen membranların Gram negatif bakterilerden *Escherichia coli* ve Gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal etkinlikleri test edilmiştir.

4.7 Antibakteriyal Aktivite Ölçümleri

Antibakteriyal aktivite testlerinin temelleri, mikroorganizma popülasyonundaki azalmanın hesaplanmasına dayanmaktadır. Antibakteriyallik testleri kantitatif (bakteri koloni sayımına dayanan) ve kalitatif (agar difüzyon temeline dayanan) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu iki grupta da antibakteriyal etkinlik değerlendirmesi yapılırken, antibakteriyal nanoliflerin yanı sıra kontrol numunelerine de aynı testlerin yapılması gerekmektedir [253].

Agar difüzyon temelli kalitatif testler, antibakteriyal aktivitenin belirlenmesi için yapılan ön testlerdir. Bu yöntemde, inhibasyon zonunun genişliği baz alınarak değerlendirme yapılmaktadır. Antibakteriyal etki, aktif ajan yüklü membranların etrafında oluşan inhibasyon zonu ölçülerek bulunmaktadır [254, 255]. Tez kapsamında yapılan kalitatif testlerde, agar temeline dayanan disk difüzyon test yöntemi kullanılmıştır. Besi yeri içeren petri plakaya, test edilecek bakteri kültürü inoküle edilerek drigalski spatülü olarak adlandırılan plastik çubuk ile besiyere zarar vermeden homojen bir şekilde yayılmıştır. Üretilen membranlar 1 cm çapında kesildikten sonra inoküle edilen petriye yerleştirilmiştir. Ardından petri kabının kapağı kapatılmış ve mikroorganizmaların gelişmesi için inkübatörde 37 ± 2 °C'de 24 saat inkübasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Testler ikişer numune tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Kantitatif testler, aktif ajan yüklenmiş ve yüklenmemiş (kontrol) nanolif numunelerindeki bakteri sayıları arasındaki farkın hesaplanması temeline dayanmaktadır. Kantitatif antibakteriyallik testlerinde belirleyici olan özellik, yaşayan bakteri sayılarıdır [253]. Sıvı dilüsyon (broth dilüsyon) testi kantitatif antibakteriyallik testleri arasındadır [256]. Tez kapsamında yapılan kantitatif testlerde, sıvı dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Tüpte yatık agarda muhafaza edilen bakteri kültürü, 4 °C'de saklanmıştır. Yatık agardaki bakteri kültürü steril öze ile, steril santrifüj tüplerinde 15 mL'lik triptik soya suyu (TSB) içerisine aktarılmış ve 24 saat boyunca, 35 °C'de inkübe edilmiştir. Test süspansiyonunu elde edebilmek için bakteri kültürü 10^6 kob/mL (koloni oluşturma birim/mL) konsantrasyonuna (*E. coli*'ye karşı antibakteriyal aktivitenin değerlendirilebilmesi için) seyreltilmiştir. 1 cm çapında hazırlanan nanolif diskler ayrı ayrı 12 kuyulu steril hücre kültürü plakalarına aktarılmıştır. Test disklerinin hepsi 100 µL bakteri süspansiyonu ile aşılanmıştır. Bakteriyel süspansiyon, disk yüzeyleri üzerine eşit bir şekilde yayılmıştır. Hücre kültürü plakaları kapatılmış ve 24 saat boyunca 35 °C'de çalkalamalı inkübatörde inkübe edilmiştir. Herbir örneğin seri dilüsyonlarından koloni sayımı için 3M Petrifilm hızlı *E. coli* sayım plakalarına ekim yapılmıştır. 3M Petrifilm 24 saat boyunca, 35 °C'de inkübe edilmiş ve 24 saat sonunda filmler inkübatörden çıkarılarak koloni sayımları yapılmıştır.

5. DENEYSEL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.1 Karakterizasyon

5.1.1 Jel Geçirgenlik Kromatografisi

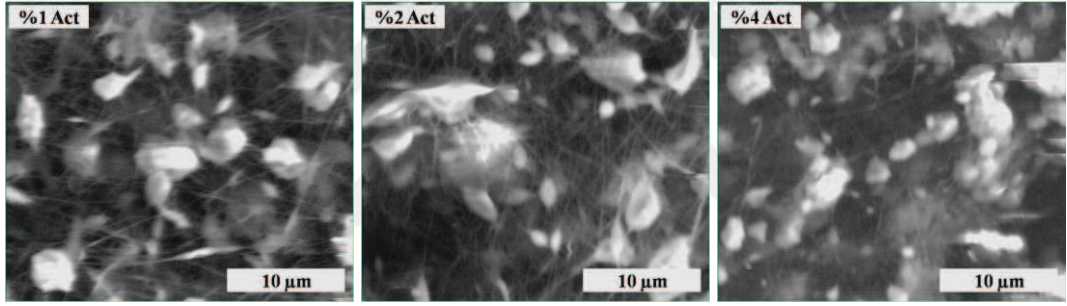
Kullanılan PLA'nın ortalama molekül ağırlıklarını tespit edebilmek için GPC testi kullanılmıştır. GPC analizi sonucunda polimerin sayıca ortalama molekül ağırlığı (M_n), ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (M_w), z-ortalama molekül ağırlığı (M_z), viskozite ortalama molekül ağırlığı (M_v) ve polidispersite indeksi ($PDI = M_w/M_n$) değerleri tespit edilmiş ve değerler Çizelge 5.1'de verilmiştir.

Çizelge 5.1: GPC analiz sonucu

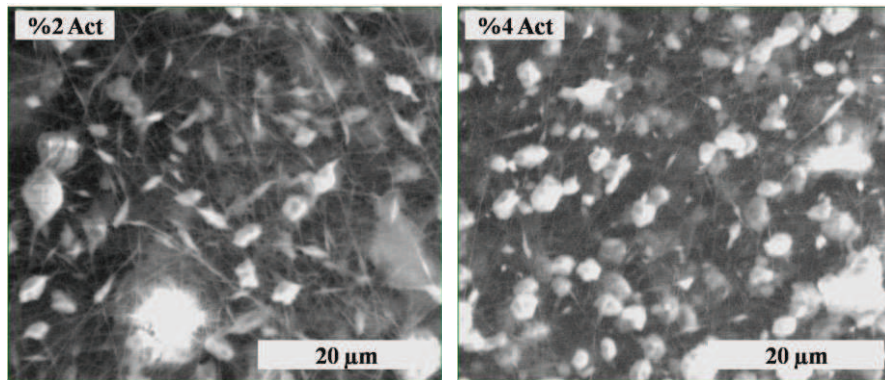
M_n	85.550
M_w	136.318
M_z	195.596
M_v	136.318
M_w/M_n	1,593

5.1.2 Liflerin Morfolojik Analizi

Elektroçirime yöntemi ile üretilen nanofiberlerin yüzey özelliklerinin incelenmesi amacıyla FE-SEM görüntüleri alınmış ve yüzey özellikleri tespit edilmiştir. İlk olarak çözeltideki Act oranının nanofiber morfolojisine etkisi incelenmiştir (Şekil 5.1 ve Şekil 5.2). Çözelti içerisinde yüzde 1, 2 ve 4 oranlarında Act eklenmiştir. Act, çözelti içerisinde çözünmediği ve partikül olarak kaldığı için pürüzsüz morfolojiler elde edilememiştir. Bunda, ilacın içerisinde bulunan ve solvent içerisinde çözünmemiş durumda olan katkı maddelerinin de etkisinin olduğu düşünülmektedir. %1 ve %2 oranlarında Act kullanıldığında, nanolif ağ yapısının oluştuğu fakat boncuklu bir morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. %4 oranında Act kullanıldığında ise lif olmayan alanların oldukça fazla olduğu görülmektedir. SEM görüntüleri incelendiğinde, artan Act oranı ile birlikte oluşan morfolojinin bozulduğu net bir şekilde görülmektedir.

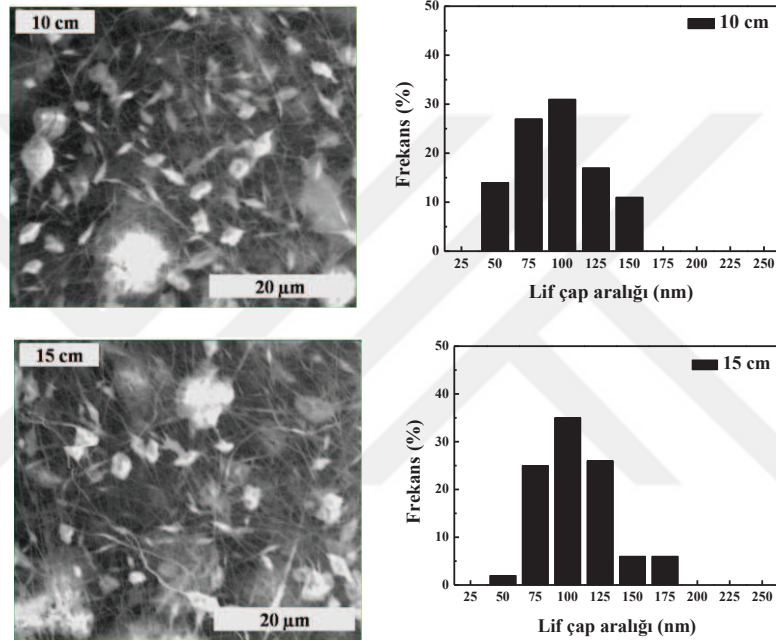


Şekil 5.1 Farklı oranda Act ile yüklenmiş nanoliflerin SEM görüntüleri (x 5.000) (15 kV, 10 cm, %25 nem ve 1mL/sa) (Act partiküllerini küçültmeden elde edilen lifler)



Şekil 5.2 Farklı oranda Act ile yüklenmiş nanoliflerin SEM görüntüleri (x 3.000) (15 kV, 10 cm, %25 nem ve 1mL/sa) (Act partiküllerini küçültmeden elde edilen lifler)

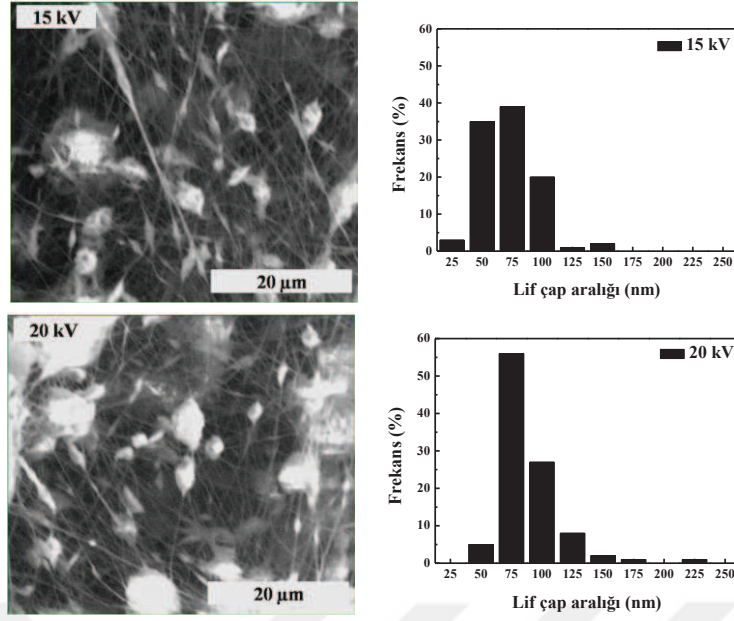
Çalışma kapsamında iğne ucu ile kollektör arasındaki uzaklığın, morfolojiye ve lif çapı dağılımlarına etkisi incelenmiştir (Şekil 5.3). Elektroğirme prosesi sırasında, iğne ucu ile kollektör arası mesafe 10 ve 15 cm tutulmuştur. Mesafe azaldığında, birim uzunluğa uygulanan voltaj artmaktadır. Mesafe arttıkça, uygulanan voltajın birim uzunluğa etkisi azalmaktadır. Böylece, Taylor konisinin kararlılığı azalmaktadır. Lif çapı dağılımları incelendiğinde 10 cm ve 15 cm mesafe için ortalama lif çapı değerlerinin sırasıyla 85,70272 nm ve 93,62834 nm olduğu tespit edilmiştir. Mesafenin arttırılması ile oluşan nanoliflerin çapları artmıştır.



Şekil 5.3 Farklı mesafelerde üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 3.000)

(%2 act, 15 kV, %25 nem ve 1mL/sa) ve lif çapı dağılımları

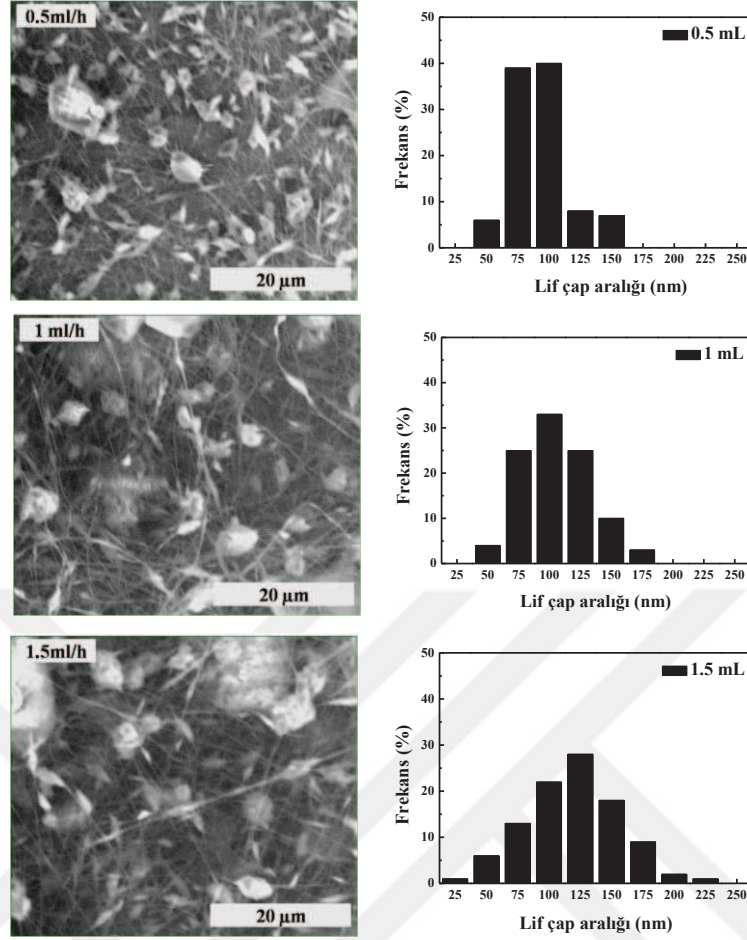
Uygulanan voltaj değerlerinin nanolif morfolojisine ve çap dağılımına etkisinin incelenmesi (Şekil 5.4) için 15 ve 20 kV değerleri ile çalışılmıştır. Çalışılan voltaj değerlerinde elde edilen nanoliflerin ortalama lif çapları sırasıyla; 58,91965 nm ve 74,76062 nm olarak bulunmuştur. Voltajın düşmesi ile birlikte, jetin hızı ve birim alana uygulanan elektrik alan azalmıştır. Böylece jetin havada kaldığı süre artmış ve daha ince lifler elde edilmiştir.



Şekil 5.4 Farklı voltaj değerlerinde üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 3.000)

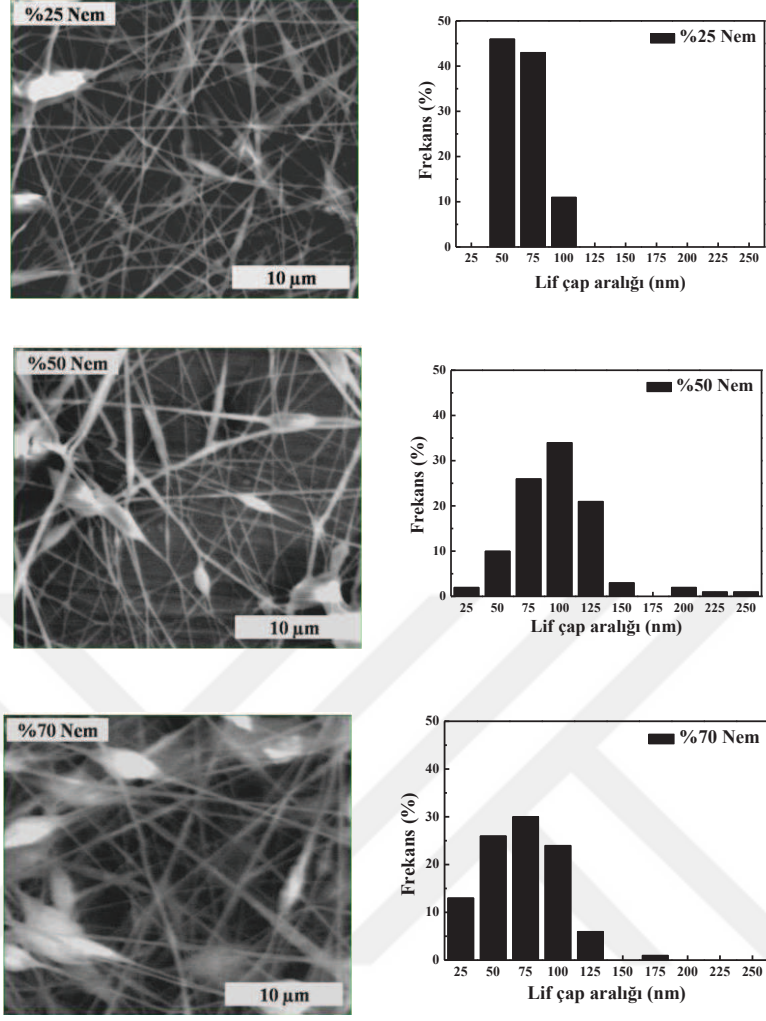
(%2 act, 15 cm, %25 nem ve 1mL/sa) ve lif çapı dağılımları

Çalışma kapsamında besleme hızının lif morfolojisine ve lif çapı dağılımına etkisi incelenmiştir (Şekil 5.5). 0,5; 1; ve 1,5 mL/h besleme hızları ile çalışılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen nanoliflerin ortalama lif çapları sırasıyla; 81,95479 nm; 93,63641 nm; ve 107,3266 nm olarak bulunmuştur. Besleme hızının artmasıyla, birim zamanda iğne ucundan beslenen çözelti hacmi artmaktadır. Çözelti hacminin artması ise lif çapının artmasına neden olmaktadır.

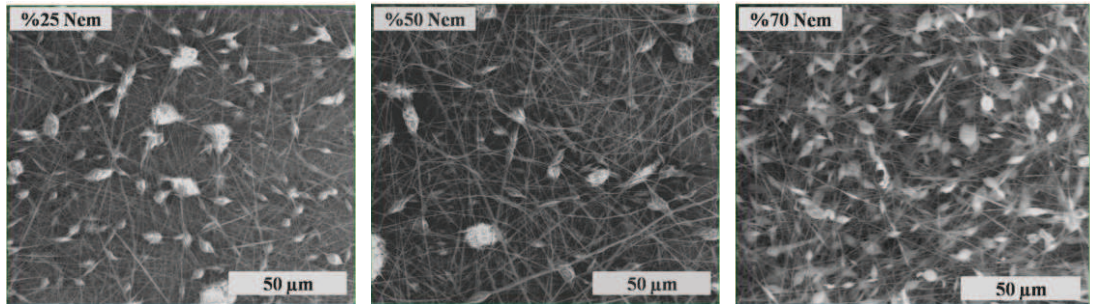


Şekil 5.5 Farklı besleme hızlarında üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 3.000) (%2 act, 15 kV,15 cm ve %25 nem) ve lif çapı dağılımları

Çalışmada elde edilen nanolifli yapının antimikrobiyellik testlerine alınması planlanmakta olup, üretilen nanolifli ağ yapının toplayıcı üzerindeki alüminyum folyodan rahatlıkla kaldırılabilmesi önem arz etmektedir. %25 nem ile çalışıldığında, üretilen nanoliflerin folyodan kaldırılamadığı ve parçalandığı görülmüştür. Nem oranı %50'ye çıkartıldığında ise, liflerin bir miktar folyodan ayrıldığı, fakat istenilen boyutlarda kaldırılamadığı tespit edilmiştir. Nemin %70'e çıkması ile lifler parçalanmadan folyodan ayrılabilir. Nem, yüklü jetin katılma işlemini kontrol etmekte ve nanoliflerin çapında değişikliklere sebep olmaktadır. %25, %50 ve %70 nem ile çalışıldığında, lif çapı dağılımları incelenmiş (Şekil 5.6) ve ortalama lif çapı değerlerinin sırasıyla 55,5016 nm; 85,2945 nm ve 58,89719 nm olduğu tespit edilmiştir. Nemin artması, Şekil 5.7'de görüldüğü gibi, boncuk oluşumunun artmasına neden olmuştur.

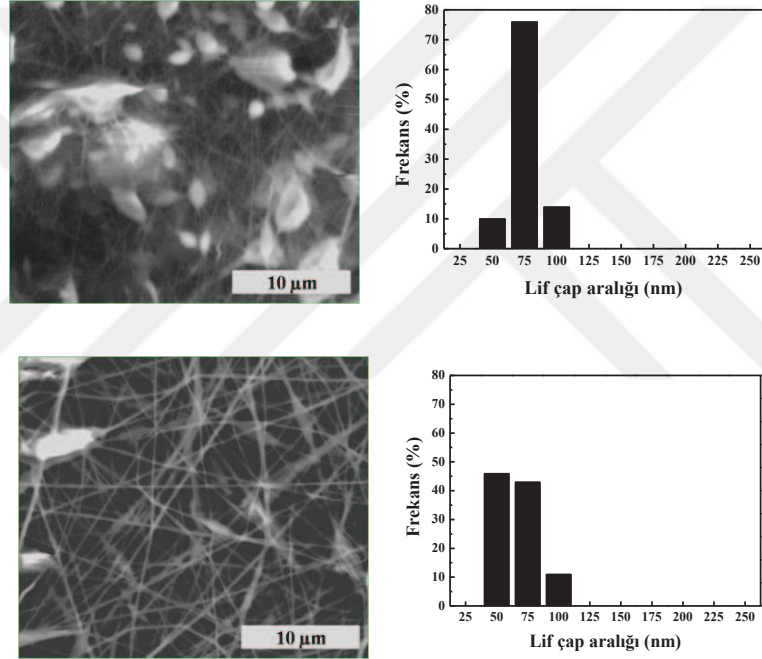


Şekil 5.6 Farklı nem oranlarında üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 5.000) (%2 act, 15 kV, 10 cm ve 1mL/sa) ve lif çapı dağılımları



Şekil 5.7 Farklı nem oranlarında üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 1.000) (%2 act, 15 kV, 10 cm ve 1mL/sa)

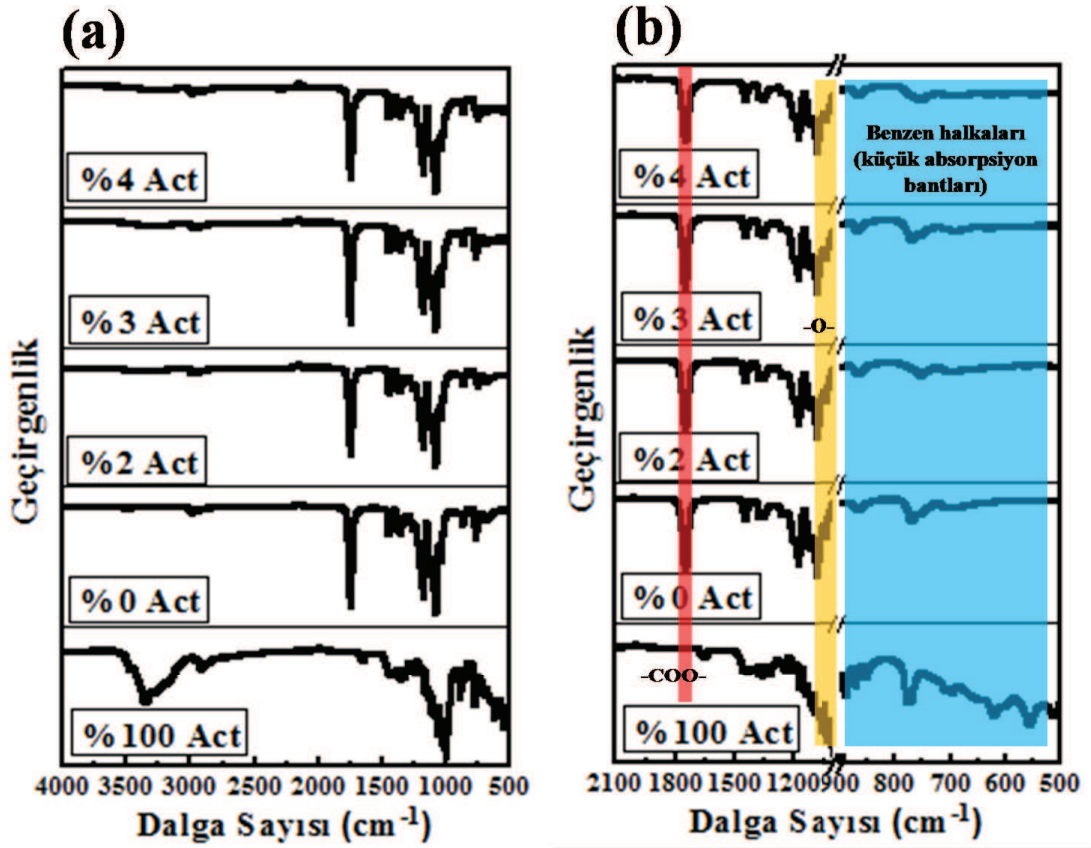
Çalışma kapsamında 3 farklı çözelti hazırlama tekniği kullanılmıştır. Kullanılan teknikler ile çözelti içerisindeki act partikül boyutlarının küçültülmesi hedeflenmiştir. Act partikül boyutları küçültülmeden elde edilen nanoliflerde, boncuk oluşumunun arttığı ve morfolojinin bozulduğu görülmektedir (Şekil 5.8). Act partiküllerinin küçültülmesi ile birlikte lifli alanlar artmakta ve boncuk oluşumu azalmaktadır. Partiküllerin küçültülmesi ile elde edilen liflerin çap dağılımları incelendiğinde ortalama lif çapı değerinin 55,5016 nm olduğu tespit edilmektedir. Partiküller küçültülmeden elde edilen nanoliflerin ortalama çapları ise 74,389 nm'dir. Nem, yüklü jetin katılma işlemini kontrol etmekte ve nanoliflerin çapında değişikliklere sebep olmaktadır.



Şekil 5.8 Farklı çözelti hazırlama teknikleri ile üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri (x 5.000) (%2 Act, 15 kV, 10 cm, 1mL/sa ve %25 nem) ve lif çapı dağılımları

5.1.3 Nanoliflerin Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometre Analizi

Üretilen nanoliflerin FT-IR spektrumları analiz edilmekte ve PLA ve Act'in karakteristik absorpsiyon pikleri Şekil 5.9 a'da görülmektedir. PLA yapısında ester grupları, $-CH_2-$ ve CH_3 gruplarını bulundurmaktadır. Analiz sonucunda ester gruplarının ($-COO-$ ve $-O-$) absorpsiyon pikleri 1.760 ve 1.090 cm^{-1} 'de görülürken (Şekil 5.9 b); $-CH_2-$ ve CH_3 grupları için pikler $2.850-3.050\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir [257]. Loratadin karakteristik absorpsiyon pikleri ise; aril C-Cl gerilmesi için yaklaşık 997 cm^{-1} 'de ve $-C-N$ gerilmesi için 1.227 cm^{-1} 'de karakterize edilmektedir [258].

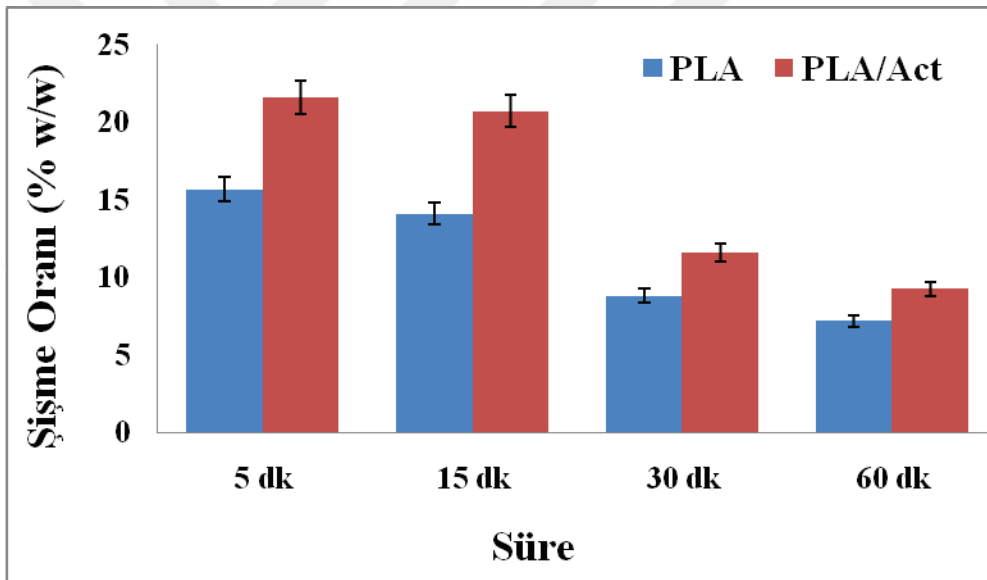


Şekil 5.9 Üretilen membranların FT-IR spektrumu (a) $500-4.000\text{ cm}^{-1}$ aralığı
(b) $500-900$ ve $1.000-2.100\text{ cm}^{-1}$ aralığı

5.1.4 Su Tutma Kapasitesi

PLA hidrofobik bir malzemedir, dolayısıyla su, yapının içirisine girememekte, sadece yüzeyde tutunmaktadır [80]. PLA membranların su tutma kapasiteleri Şekil 5.10'da gösterilmektedir. PLA membranlarda, ilk 5 dakika içerisinde maksimum su tutma kapasitesine (%15,6809 w/w) ulaşılmıştır. Zaman ile su tutma kapasitesinde azalma gözlenmiştir.

PLA/Act (%2 act yüklü) membranların su tutma kapasitesi de Şekil 5.10'da gösterilmektedir. %2 act yüklü membranların su tutma kapasitesi, PLA membranlarının su tutma kapasitesine göre daha fazladır. Bunun nedeni ise ilaç yapısında az miktarda bulunan ve hidrofilik karakter taşıyan mısır nişastasıdır. Act yüklü membranlarda, ilk 5 dakika içerisinde maksimum su tutma kapasitesine (%21,5859 w/w) ulaşılmış ve zamanla su tutma kapasitelerinde azalma gözlenmiştir.



Şekil 5.10 PLA ve PLA/Act (%2) membranlarının su tutma kapasiteleri (% w/w)

5.1.5 Temas Açısı

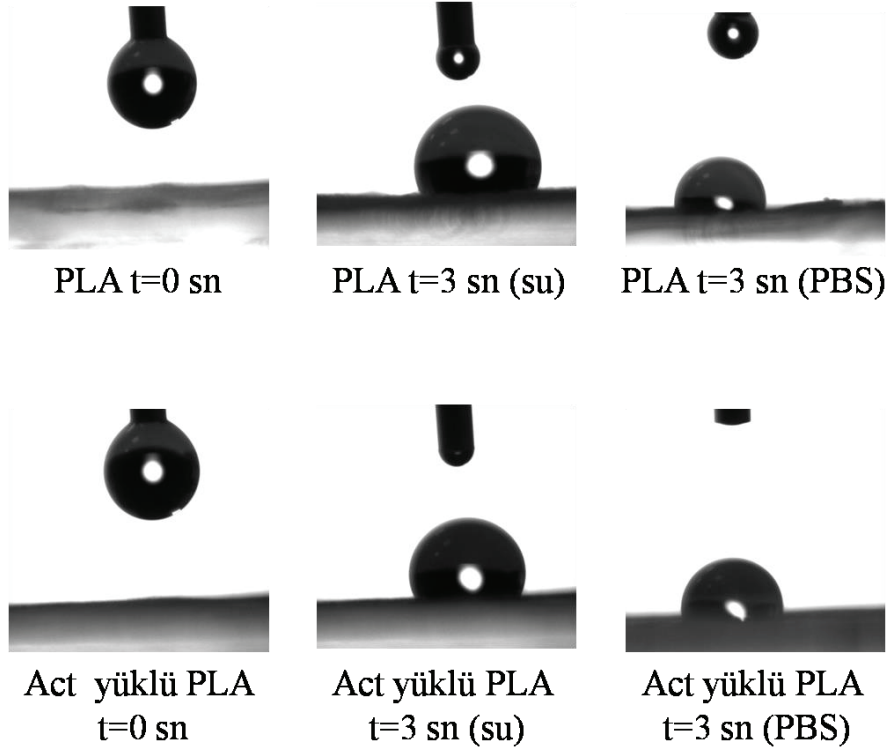
Temas açısı, bir yüzey veya malzemenin ıslanabilirliğini ölçmenin en yaygın yollarından biridir. Islatma, katı veya sıvı bir substrat üzerinde bir sıvının nasıl yayıldığına veya sıvıların katı hallerle sınır yüzeyleri oluşturma kabiliyetinin incelenmesi anlamına gelmektedir. Islatma, sıvının katılar veya sıvılarla temas halinde oluşturduğu temas açısının ölçülmesiyle belirlenmektedir. Temas açısı, bir sıvının üzerinde biriktiğinde katı veya sıvı ile oluşturduğu açıdır. Temas açısı veya yüzey gerilimi küçük ise, ıslanma eğilimi büyüktür. Temas açısı, gaz-sıvı arayüzü boyunca temas noktasından bir teğet çekilerek geometrik olarak belirlenmektedir.

Bir su damlasının katı bir yüzeye yaptığı temas açıları Şekil 5.11’de verilmektedir. Bir sıvı ile katı arasındaki temas açısı $<90^\circ$ ise, sıvı yüzeyi ıslatmakta ve yüzeyin üzerinde yayılmaktadır. Temas açısı $\geq 90^\circ$ ise, sıvı yüzeyde bir boncuk olarak kalmaktadır. Bu nedenle, bir sıvı ile bir katı arasındaki temas açısı, sıvının yapısına ve katının yüzey özelliklerine bağlıdır [259, 260].



Şekil 5.11 Bir su damlasının katı bir yüzeye yaptığı temas açısı; $<90^\circ$ ve $\geq 90^\circ$

Hidrofobik yüzeyler, nemi önlediği ve yaranın enfeksiyon şansını azalttığı için yara örtü malzemelerinde önem arz etmektedir [229]. Şekil 5.12, PLA ve PLA/Act (%2 act yüklü) membranların hidrofobikliğini göstermektedir. PLA, temas açısı görüntülerinden görüldüğü üzere hidrofobik bir polimerdir (90° 'den yüksek temas açısı). PLA membranlarına su ve PBS damlatıldığında temas açıları sırasıyla (Çizelge 5.2), $117,99^\circ$ ve $94,16869^\circ$ olarak ölçülmüştür. %2 Act yüklü PLA membranlara su ve PBS damlatıldığında temas açıları sırasıyla, $117,05^\circ$ ve $92,30216^\circ$ olarak ölçülmüştür. Act yüklü membranlarda temas açısı değerlerinde düşüş gözlemlense de malzeme hidrofobikliğini korumuştur.



Şekil 5.12 Temas açısı test görüntüleri (t=0 ve t=3sn)

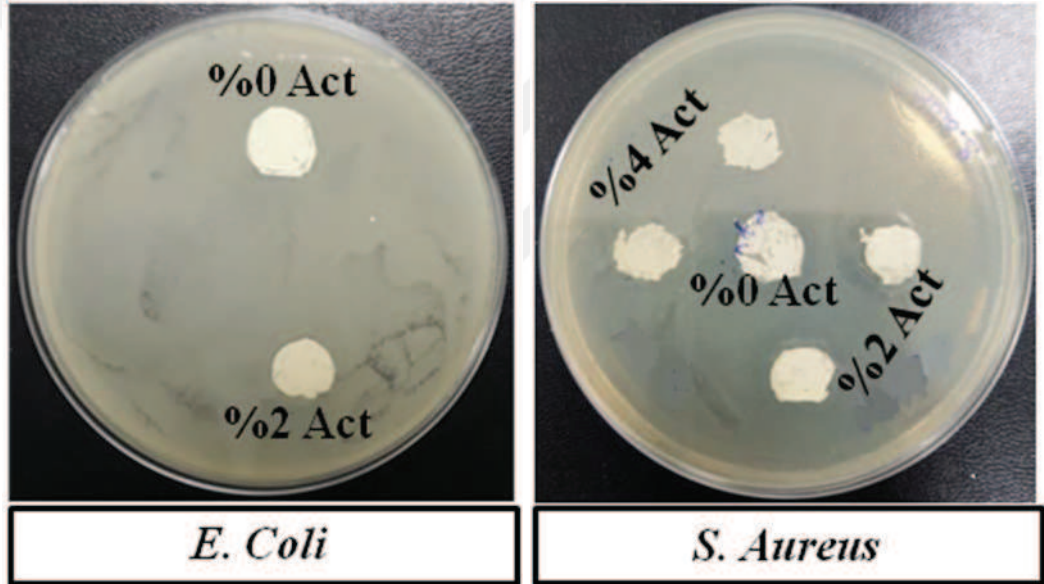
Çizelge 5.2 : Membranların temas açısı değerleri

Membran	Temas Açısı (Su)	Temas Açısı (PBS)
PLA	117,99°	94,16869°
PLA/Act	117,05°	92,30216°

5.2 Antibakteriyal Aktivite Ölçümleri

Çalışmanın başlangıcında, PLA nanoliflerine antibakteriyal özellik kazandırmak için Act aktif ajanının kullanılması öngörülmüştür. Act, nanolif içerisinde %1-4 olacak şekilde ayarlanmıştır. Üretilen nanolifler için antibakteriyal özellik, agar difüzyon metodu ve bakteri sayımı metodu ile araştırılmıştır.

Agar difüzyon testleri, Gram negatif bakterilerden *E. coli* ve Gram pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı yapılmıştır. Act katkılı ve katkısız nanoliflerin antimikrobiyel aktivitesi agar difüzyon metodu ile incelendiğinde, PLA disklerin etrafında dikkate değer çapta temiz bölgelerin oluşmadığı fakat disklerin altında bakteri büyümesinin olmadığı gözlenmiştir (Şekil 5.13).



Şekil 5.13 Agar difüzyon test yöntemi ile ekilmiş bakteri görüntüleri

Kantitatif tetslerden sıvı dilüsyon testi, Gram negatif bakterilerden *E. coli*'ye karşı yapılmıştır. Numunelerin bakteri sayım sonuçları Çizelge 5.3'te verilmektedir. Kontrol bakteri kültürü (*E. coli*), PLA membranlar ve %2 Act yüklü PLA membranların bakteri sayım sonuçları sırasıyla, 9,85; 9,09; ve 8,77 log cfu/ml'dir. PLA membranların bakteri sayımları kontrol bakteri kültürüyle karşılaştırıldığında, 0,76 log kob/ml'lik bir düşüş gözlenmektedir. %2 Act yüklü PLA membranların bakteri sayımları kontrol bakteri kültürüyle karşılaştırıldığında ise, 1,08 log kob/ml'lik bir düşüş gözlenmektedir. Elde edilen sonuçlara göre, üretilen membranlar düşük seviyelerde bakterisidal bir etki göstermektedir.

Çizelge 5.3 : Dilüsyon yöntemiyle antibakteriyallik testi sonuçları
(Başlangıç *E. coli* inokulum= 6,48 log kob/ml)

	Bakteri sayısı (Log kob/ml)	Standart sapma
Kontrol bakterisi		
<i>(E. coli)</i>	9,85	0,02
PLA	9,09	0,22
%2 Act	8,77	0,03



6. SONUÇLAR

Çalışmanın amacı, elektroğirilmiş Act yüklü PLA membranlarının üretimidir. Bu amaçla, farklı çözelti hazırlama teknikleri ile PLA-Act çözeltileri hazırlanmış ve elektroğirme yöntemi ile membran üretimleri gerçekleştirilmiştir. Elektroğirme işlemi sırasında çözelti parametrelerinden olan partikül boyutu ve aktif madde oranı, proses parametrelerinden olan nem incelenmiştir.

FE-SEM sonuçlarına göre, Act partikül boyutları küçültülmeden elde edilen nanoliflerde, boncuk oluşumunun arttığı ve morfolojinin bozulduğu görülmüştür. Act partiküllerinin küçültülmesi ile birlikte lifli alanlar artmış ve boncuk oluşumu azalmıştır. Çözelti içerisindeki aktif madde miktarı arttıkça lif morfolojisinin bozulduğu ve boncuklu bir morfolojiye sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmada elde edilen nanolifli yapının antimikrobiyellik testlerine alınabilmesi için, üretilen membranların toplayıcı üzerindeki alüminyum folyodan rahatlıkla kaldırılabilmesi önem arz etmektedir. %25 nem ile çalışıldığında, üretilen nanoliflerin folyodan kaldırılamadığı ve parçalandığı görülmüştür. Nem oranı %50'ye çıkartıldığında ise, liflerin bir miktar folyodan ayrıldığı, fakat istenilen boyutlarda kaldırılamadığı tespit edilmiştir. Nemin %70'e çıkması ile lifler parçalanmadan folyodan ayrılabilir. Nem, yüklü jetin katılma işlemini kontrol etmekte ve nanoliflerin çapında değişikliklere sebep olmaktadır. %25, %50 ve %70 nem ile çalışıldığında, lif çapı dağılımları incelenmiş ve ortalama lif çapı değerlerinin sırasıyla 55,5016 nm; 85,2945 nm ve 58,89719 nm olduğu tespit edilmiştir. Nemin artması, boncuk oluşumunun artmasına neden olmuştur.

Saf su içerisindeki su tutma kapasitesi sonuçlarına göre, üretilen membranlarda ilk 5 dakika içerisinde maksimum su tutma kapasitesine ulaşmakta ve zaman artışı ile su tutma kapasitesi miktarında azalma gözlenmektedir. PLA ve PLA-Act membranlarında gözlenen maksimum su tutma kapasitesi oranları sırasıyla, %15,6809 w/w ve %21,5859 w/w'dir.

Temas açısı testlerinden elde edildiği üzere, PLA hidrofobik bir polimerdir (90°den yüksek temas açısı). PLA membranlarına su ve PBS damlatıldığında temas açıları sırasıyla, 117,99° ve 94,16869° olarak ölçülmüştür. %2 Act yüklü PLA membranlara su ve PBS damlatıldığında temas açıları sırasıyla, 117,05° ve 92,30216° olarak ölçülmüştür. Act yüklü membranlarda temas açısı değerlerinde düşüş gözlene de malzeme hidrofobikliğini korumuştur.

Üretilen membranların agar difüzyon yöntemiyle antibakteriyal aktivite çalışmaları Gram negatif bakterilerden *E. coli* ve Gram pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı yapılmıştır. Agar difüzyon testi sonuçlarına göre, PLA disklerin etrafında dikkate değer çapta temiz bölgelerin oluşmadığı fakat disklerin altında bakteri büyümesinin olmadığı gözlenmektedir. Kantitatif antibakteriyallik tetslerinden sıvı dilüsyon testi, Gram negatif bakterilerden *E. coli*'ye karşı yapılmıştır. %2 Act yüklü PLA membranların bakteri sayımları kontrol bakterisiyle karşılaştırıldığında, 1,08 log kob/ml'lik bir düşüş gözlenmektedir. Antibakteriyal aktivite sonuçlarına göre üretilen membranlarda düşük seviyelerde bakterisidal bir etki görülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Klasen, H. J., A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds, *Burns*, 26(3) (2000) 207-222.
- [2] Kanmaz, D., Toprakci, H. A. K., Olmez, H., & Toprakci, O. ,Electrospun Polylactic Acid Based Nanofibers for Biomedical Applications, *Material Science Research India*, 15(3) (2018) 224-240.
- [3] Hafezi, F., Rad, H. E., Naghibzadeh, B., Nouhi, A., & Naghibzadeh, G., *Actinidia deliciosa* (kiwifruit), a new drug for enzymatic debridement of acute burn wounds, *Burns*, 36(3) (2010) 352-355.
- [4] Mohajeri, G., Masoudpour, H., Heidarpour, M., Khademi, E. F., Ghafghazi, S., Adibi, S., & Akbari, M. The effect of dressing with fresh kiwifruit on burn wound healing. *Surgery*, 148(5) (2010) 963-968.
- [5] Tan, E. P. S., & Lim, C. T Mechanical characterization of nanofibers—a review. *Composites Science and Technology*, 66(9) (2006) 1102-1111.
- [6] Huang, Z. M., Zhang, Y. Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S., A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites science and technology*, 63(15) (2003) 2223-2253.
- [7] Zhang, Y., Lim, C. T., Ramakrishna, S., & Huang, Z. M. Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 16(10) (2005) 933-946.
- [8] Yoshimoto, H., Shin, Y. M., Terai, H., & Vacanti, J. PA biodegradable nanofiber scaffold by electrospinning and its potential for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 24(12) (2003) 2077-2082.
- [9] Ma, Z., Kotaki, M., Inai, R., & Ramakrishna, S Potential of nanofiber matrix as tissue-engineering scaffolds. *Tissue engineering*, 11(1-2) (2005) 101-109.
- [10] Barnes, C. P., Sell, S. A., Boland, E. D., Simpson, D. G., & Bowlin, G. L Nanofiber technology: designing the next generation of tissue engineering scaffolds. *Advanced drug delivery reviews*, 59(14) (2007) 1413-1433.
- [11] Vasita, R., & Katti, D. S Nanofibers and their applications in tissue engineering. *International Journal of nanomedicine*, 1(1) (2006) 15.
- [12] Li, M., Guo, Y., Wei, Y., MacDiarmid, A. G., & Lelkes, P. I Electrospinning polyaniline-contained gelatin nanofibers for tissue engineering applications. *Biomaterials*, 27(13) (2006) 2705-2715.
- [13] Jatoi, A. W., Ogasawara, H., Kim, I. S., & Ni, Q. Q Polyvinyl alcohol

nanofiber based three phase wound dressings for sustained wound healing applications. *Materials Letters*, 241 (2019) 168-171.

- [14] Li, H., Zhang, Z., Godakanda, V. U., Chiu, Y. J., Angkawinitwong, U., Patel, K., ... & Williams, G. R The effect of collection substrate on electrospun ciprofloxacin-loaded poly (vinylpyrrolidone) and ethyl cellulose nanofibers as potential wound dressing materials. *Materials Science and Engineering: C*, 104 (2019) 109917.
- [15] Wutticharoenmongkol, P., Hannirojram, P., & Nuthong, P Gallic acid- loaded electrospun cellulose acetate nanofibers as potential wound dressing materials. *Polymers for Advanced Technologies*, 30(4) (2019) 1135-1147.
- [16] Khan, M. Q., Kharaghani, D., Shahzad, A., Saito, Y., Yamamoto, T., Ogasawara, H., & Kim, I. S Fabrication of antibacterial electrospun cellulose acetate/silver-sulfadiazine nanofibers composites for wound dressings applications. *Polymer Testing*, 74 (2019) 39-44.
- [17] Cai, Z. X., Mo, X. M., Zhang, K. H., Fan, L. P., Yin, A. L., He, C. L., & Wang, H. S Fabrication of chitosan/silk fibroin composite nanofibers for wound-dressing applications. *International journal of molecular sciences*, 11(9) (2010) 3529-3539.
- [18] Sambaer, W., Zatloukal, M., & Kimmer, D 3D modeling of filtration process via polyurethane nanofiber based nonwoven filters prepared by electrospinning process. *Chemical Engineering Science*, 66(4) (2011) 613-623.
- [19] Zhang, Q., Welch, J., Park, H., Wu, C. Y., Sigmund, W., & Marijnissen, J. C Improvement in nanofiber filtration by multiple thin layers of nanofiber mats. *Journal of Aerosol Science*, 41(2) (2010) 230-236.
- [20] Liang, H. W., Wang, L., Chen, P. Y., Lin, H. T., Chen, L. F., He, D., & Yu, S. H Carbonaceous nanofiber membranes for selective filtration and separation of nanoparticles. *Advanced Materials*, 22(42) (2010) 4691-4695.
- [21] Hassan, M. A., Yeom, B. Y., Wilkie, A., Pourdeyhimi, B., & Khan, S. A Fabrication of nanofiber meltblown membranes and their filtration properties. *Journal of Membrane Science*, 427 (2013) 336-344.
- [22] Huang, L., Arena, J. T., Manickam, S. S., Jiang, X., Willis, B. G., & McCutcheon, J. R Improved mechanical properties and hydrophilicity of electrospun nanofiber membranes for filtration applications by dopamine modification. *Journal of Membrane Science*, 460 (2014) 241-249.
- [23] Virji, S., Huang, J., Kaner, R. B., & Weiller, B. H Polyaniline nanofiber gas

- sensors: examination of response mechanisms. *Nano letters*, 4(3) (2004) 491-496.
- [24] Wang, W., Huang, H., Li, Z., Zhang, H., Wang, Y., Zheng, W., & Wang, C., Zinc oxide nanofiber gas sensors via electrospinning. *Journal of the American Ceramic Society*, 91(11) (2008) 3817-3819.
- [25] Sadek, A. Z., Baker, C. O., Powell, D. A., Wlodarski, W., Kaner, R. B., & Kalantar-zadeh, K., Polyaniline Nanofiber Based Surface Acoustic Wave Gas Sensors—Effect of Nanofiber Diameter on H₂ Response, *IEEE Sensors Journal*, 7(2) (2007) 213-218.
- [26] Aussawasathien, D., Dong, J. H., & Dai, L Electrospun polymer nanofiber sensors. *Synthetic Metals*, 154(1-3) (2005) 37-40.
- [27] Lannutti, J., & Xue, R. (2019). U.S. Patent Application No. 15/921,199.
- [28] Huang, T., Marshall, L. R., Armantrout, J. E., Yembrick, S., Dunn, W. H., Oconnor, J. M., ... & Wetzal, M. D. (2012). U.S. Patent No. 8,277,711. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [29] Zhang, X., Jin, G., Ma, W., Meng, L., Yin, H., Zhu, Z., ... & Wang, R Fabrication and properties of poly (l- lactide) nanofibers via blend sea island melt spinning, *Journal of Applied Polymer Science* (2015) 132(1).
- [30] Yang, F., Murugan, R., Ramakrishna, S., Wang, X., Ma, Y. X., & Wang, S Fabrication of nano-structured porous PLLA scaffold intended for nerve tissue engineering, *Biomaterials*, 25(10) (2004) 1891-1900.
- [31] Ma, P. X., & Zhang, R Synthetic nano- scale fibrous extracellular matrix. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials*, 46(1) (1999) 60-72.
- [32] Martin, C. R Membrane-based synthesis of nanomaterials. *Chemistry of Materials*, 8(8),(1996) 1739-1746.
- [33] Chakarvarti, Prof(Dr)SKTrack-Etch Membranes as Tools for Template Synthesis of Nano-/Microstructures and Devices. (2016) 10.1007/978-3-662-44324-8_473
- [34] Hartgerink, J. D., Beniash, E., & Stupp, S. I Self-assembly and mineralization of peptide-amphiphile nanofibers. *Science*, (2001) 294(5547), 1684-1688.
- [35] Stupp, S. I., Hartgerink, J. D., & Beniash, E. (2009). U.S. Patent No. 7,491,690. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [36] Sehaqui, H., Ezekiel Mushi, N., Morimune, S., Salajkova, M., Nishino, T.,

- & Berglund, L. A Cellulose nanofiber orientation in nanopaper and nanocomposites by cold drawing. *ACS applied materials & interfaces*, 4(2) (2012) 1043-1049.
- [37] Xing, X., Wang, Y., & Li, B Nanofiber drawing and nanodevice assembly in poly (trimethylene terephthalate). *Optics express*, 16(14) (2008) 10815-10822.
- [38] Nataraj, S. K., Yang, K. S., & Aminabhavi, T. M Polyacrylonitrile-based nanofibers—A state-of-the-art review. *Progress in polymer science*, 37(3) (2012) 487-513.
- [39] Kianfar, P., Vitale, A., Dalle Vacche, S., & Bongiovanni, R Photo-crosslinking of chitosan/poly (ethylene oxide) electrospun nanofibers. *Carbohydrate polymers* (2019). 217, 144-151.
- [40] Gil-Castell, O., Galindo-Alfaro, D., Sánchez-Ballester, S., Teruel-Juanes, R., Badia, J. D., & Ribes-Greus, A Crosslinked sulfonated poly (vinyl alcohol)/graphene oxide electrospun nanofibers as polyelectrolytes. *Nanomaterials*, 9(3),(2019) 397.
- [41] Park, J. A., Cho, K. Y., Han, C. H., Nam, A., Kim, J. H., Lee, S. H., & Choi, J. W Quaternized Amphiphilic Block Copolymers/Graphene Oxide and a Poly (vinyl alcohol) Coating Layer on Graphene Oxide/Poly (vinylidene fluoride) Electrospun Nanofibers for Superhydrophilic and Antibacterial Properties. *Scientific reports*, (2019). 9(1), 1-13.
- [42] Ni, X., Cheng, W., Huan, S., Wang, D., & Han, G Electrospun cellulose nanocrystals/poly (methyl methacrylate) composite nanofibers: Morphology, thermal and mechanical properties. *Carbohydrate polymers*,(2019) 206, 29-37.
- [43] Seo, P. N., Han, S. Y., Park, C. W., Lee, S. Y., Kim, N. H., & Lee, S. H Preparation and Characterization of Electrospun Composite Nanofibers from Poly (vinyl alcohol)/Lignocellulose Nanofibrils with Different Chemical Compositions. *BioResources*,(2019) 14(3), 5764-5776.
- [44] Gordegir, M., Oz, S., Yezer, I., Buhur, M., Unal, B., & Demirkol, D. O Cells-on-nanofibers: Effect of polyethyleneimine on hydrophobicity of poly- ϵ -caprolacton electrospun nanofibers and immobilization of bacteria. *Enzyme and microbial technology*, (2019) 126, 24-31.
- [45] Brown, T. D., Dalton, P. D., & Hutmacher, D. W Melt electrospinning today: An opportune time for an emerging polymer process. *Progress in Polymer Science*, (2016) 56, 116-166.
- [46] Lyons, J., Li, C., & Ko, F Melt-electrospinning part I: processing parameters

and geometric properties. *Polymer*, 45(22),(2004) 7597-7603.

- [47] Ramakrishna, S., An introduction to electrospinning and nanofibers, World Scientific, (2005).
- [48] Wang, H., & Qi, L Controlled synthesis of Ag₂S, Ag₂Se, and Ag nanofibers by using a general sacrificial template and their application in electronic device fabrication.,*Advanced Functional Materials*, 18(8) (2008) 1249-1256.
- [49] Feng, L., Li, S., Li, H., Zhai, J., Song, Y., Jiang, L., & Zhu, D Super hydrophobic surface of aligned polyacrylonitrile nanofibers, *Angewandte Chemie International Edition*, 41(7), (2002) 1221-1223.
- [50] Beachley, V., & Wen, X Polymer nanofibrous structures: Fabrication biofunctionalization and cell interactions, *Progress in polymer science*, 35(7) (2010) 868-892.
- [51] Kumar, P., Effect of collector on electrospinning to fabricate aligned nano fiber (Doctoral dissertation) (2012)
- [52] Nayak, R., Padhye, R., Kyratzis, I. L., Truong, Y. B., & Arnold, L Recent advances in nanofibre fabrication techniques, *Textile Research Journal*, 82(2) (2012) 129-147.
- [53] Alghoraibi, I., & Alomari, S Different methods for nanofiber design and fabrication, *Handbook of Nanofibers*, (2018) 1-46.
- [54] Küçük yıldırım, B. O., & Eker, A. A, Karbonnanotüpler Sentezlenme Yöntemleri ve Kullanım Alanları, *Engineer & the Machinery Magazine* (2012) (630).
- [55] Rim, N. G., Shin, C. S., & Shin, H. (2013). Current approaches to electrospun nanofibers for tissue engineering. *Biomedical materials*, 8(1), 014102.
- [56] Kai, D., Liow, S. S., & Loh, X. J Biodegradable polymers for electrospinning: towards biomedical applications, *Materials Science and Engineering: (2014)C*, 45, 659-670.
- [57] Yang, C., Jia, Z., Xu, Z., Wang, K., Guan, Z., & Wang, L., Comparisons of fibers properties between vertical and horizontal type electrospinning systems, *IEEE Conference on Electrical Insulation and Dielectric Phenomena*, October 2009, Virginia Beach, USA
- [58] Gilbert, W. and S.P. Thompson, On the Magnet Magnetick Bodies Also and on the Great Magnet the Earth A New Physiology Demonstrated by Many Arguments Experiments, (1900) Imprinted at the Chiswick Press.
- [59] Morton, W. J Method of dispersing fluids US Patent Specification (1902)

705691.

- [60] Rayleigh, L XX. On the equilibrium of liquid conducting masses charged with electricity, The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science, (1882) 14(87), 184-186.
- [61] Strutt, J. WI. The influence of electricity on colliding water drops. Proceedings of the Royal Society of London (1879) 28(190-195), 405-409.
- [62] Cooley, J. F Improved methods of and apparatus for electrically separating the relatively volatile liquid component from the component of relatively fixed substances of composite fluids. United Kingdom Patent, (1900) 6385, 19.
- [63] Burton, E. F., & Wiegand, W. B XII. Effect of electricity on streams of water drops, The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science (1912) 23(133), 148-165.
- [64] Zeleny, J The discharge of electricity from pointed conductors, Physical Review (Series I) 26(2),(1908)129.
- [65] Formhals, A Process and apparatus for preparing artificial threads. US Patent: (1934) 1975504. vol, 1, 7.
- [66] Anton, F , Production of artificial fibers, U.S. Patent No. 2,077,373. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office (1937)
- [67] Formhals, A., Artificial fiber construction, U.S. Patent No. 2109333A., DC: U.S. Patent and Trademark Office (1938).
- [68] Formhals, A., Method and apparatus for the production of fibers, U.S. Patent No. 2116924, DC: U.S. Patent and Trademark Office (1938).
- [69] Anton, F, Method of production artificial fibers U.S. Patent No. 2,158,415. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office (1939).
- [70] Anton, F, Method and apparatus for the production of artificial fibers, U.S. Patent No. 2,158,416. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office (1939).
- [71] Anton, F , Artificial thread and method of producing same, U.S. Patent No. 2,187,306. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office (1940).
- [72] Formhals, A., Production of artificial fibers from forming liquids, U.S. Patent No. 2323025A , DC: U.S. Patent and Trademark Office (1943).
- [73] Taylor, G. I Disintegration of water drops in an electric field, Proceedings of the Royal Society of London., Series A. Mathematical and Physical Sciences (1964) 280(1382), 383-397.

- [74] Baumgarten, P. K. Electrostatic spinning of acrylic microfibers, *Journal of colloid and interface science* (1971) 36(1), 71-79.
- [75] Doshi, J., & Reneker, D. H. (1993, October). Electrospinning process and applications of electrospun fibers, In *Conference Record of the 1993 IEEE Industry Applications Conference Twenty-Eighth IAS Annual Meeting* (pp. 1698-1703). IEEE.
- [76] Bae, H. S., Haider, A., Selim, K. K., Kang, D. Y., Kim, E. J., & Kang, I. K. Fabrication of highly porous PMMA electrospun fibers and their application in the removal of phenol and iodine, *Journal of Polymer Research*, (2013) 20(7), 158.
- [77] Haider, S., Al-Zeghayer, Y., Ali, F. A. A., Haider, A., Mahmood, A., Al-Masry, W. A., ... & Aijaz, M. O. Highly aligned narrow diameter chitosan electrospun nanofibers. *Journal of Polymer Research* (2013) 20(4), 105.
- [78] Pelipenko, J., Kocbek, P., & Kristl, J., Critical attributes of nanofibers: Preparation, drug loading, and tissue regeneration, *International journal of pharmaceutics* (2015) 484(1-2), 57-74.
- [79] Dhurai, B., Saraswathy, N., Maheswaran, R., Sethupathi, P., Vanitha, P., Vigneshwaran, S., & Rameshbabu, V., Electrospinning of curcumin loaded chitosan/poly (lactic acid) nanofilm and evaluation of its medicinal characteristics, *Frontiers of Materials Science*, (2013)7(4), 350-361.
- [80] Perumal, G., Pappuru, S., Chakraborty, D., Nandkumar, A. M., Chand, D. K., & Doble, M. Synthesis and characterization of curcumin loaded PLA—Hyperbranched polyglycerol electrospun blend for wound dressing applications, *Materials Science and Engineering: (2017) C*, 76, 1196-1204.
- [81] Shokry, H., Vanamo, U., Wiltschka, O., Niinimäki, J., Lerche, M., Levon, K., ... & Sahlgren, C., Mesoporous silica particle-PLA-PANI hybrid scaffolds for cell-directed intracellular drug delivery and tissue vascularization, *Nanoscale* (2015). 7(34), 14434-14443.
- [82] Bertuoli, P. T., Ordoño, J., Armelin, E., Pérez-Amodio, S., Baldissera, A. F., Ferreira, C. A., ... & Alemán, C. Electrospun conducting and biocompatible uniaxial and Core-Shell fibers having poly (lactic acid), poly (ethylene glycol), and polyaniline for cardiac tissue engineering, *ACS omega* (2019) 4(2), 3660-3672.
- [83] Corey, J. M., Gertz, C. C., Wang, B. S., Birrell, L. K., Johnson, S. L., Martin, D. C., & Feldman, E. L., The design of electrospun PLLA nanofiber scaffolds compatible with serum-free growth of primary motor and sensory neurons. *Acta biomaterialia* (2008) 4(4), 863-875.

- [84] Fu, Y., Liu, L., Cheng, R., & Cui, W., ECM decorated electrospun nanofiber for improving bone tissue regeneration, *Polymers*, (2018)10(3), 272.
- [85] Sankaran, K. K., Krishnan, U. M., & Sethuraman, S, Axially aligned 3D nanofibrous grafts of PLA–PCL for small diameter cardiovascular applications, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* (2014) 25(16), 1791-1812.
- [86] Mo, Y., Guo, R., Zhang, Y., Xue, W., Cheng, B., & Zhang, Y., Controlled dual delivery of angiogenin and curcumin by electrospun nanofibers for skin regeneration. *Tissue Engineering Part A* (2017) 23(13-14), 597-608.
- [87] Haider, A., Gupta, K. C., & Kang, I. K., PLGA/nHA hybrid nanofiber scaffold as a nanocargo carrier of insulin for accelerating bone tissue regeneration. *Nanoscale research letters* (2014) 9(1), 314.
- [88] Haider, A., Kim, S., Huh, M. W., & Kang, I. K. (2015). BMP-2 grafted nHA/PLGA hybrid nanofiber scaffold stimulates osteoblastic cells growth. *BioMed research international*, 2015.
- [89] Haider, A., Gupta, K. C., & Kang, I. K. (2014). Morphological effects of HA on the cell compatibility of electrospun HA/PLGA composite nanofiber scaffolds, *BioMed research international*, 2014.
- [90] Hajiali, H., Shahgasempour, S., Naimi-Jamal, M. R., & Peirovi, H. Electrospun PGA/gelatin nanofibrous scaffolds and their potential application in vascular tissue engineering, *International journal of nanomedicine*, (2011) 6, 2133.
- [91] Keysers, C. *The empathic brain: How the discovery of mirror neurons changes our understanding of human nature*. Lulu. com. (2011).
- [92] Boni, R., *Neural Tissue Engineering: An Investigation on Silk Fibroin/PEG/PVA Electrospun Nanofibres for Regenerating Brain Tissue After Stroke* (Doctoral dissertation, University of Otago) (2019).
- [93] . Holzwarth, J. M., & Ma, P. X Biomimetic nanofibrous scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. (2011) 32(36), 9622-9629.
- [94] Huang, C., Chen, R., Ke, Q., Morsi, Y., Zhang, K., & Mo, X., Electrospun collagen–chitosan–TPU nanofibrous scaffolds for tissue engineered tubular grafts, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (2011). 82(2), 307-315.
- [95] Kohsari, I., Shariatnia, Z., & Pourmortazavi, S. M Antibacterial electrospun chitosan–polyethylene oxide nanocomposite mats containing bioactive silver nanoparticles, *Carbohydrate polymers*. (2016) 140, 287-298.
- [96] Fazli, Y., & Shariatnia, Z., Controlled release of cefazolin sodium antibiotic

drug from electrospun chitosan-polyethylene oxide nanofibrous mats. *Materials science and engineering*:(2017) C, 71, 641-652.

- [97] Ardeshirzadeh, B., Anaraki, N. A., Irani, M., Rad, L. R., & Shamshiri, S., Controlled release of doxorubicin from electrospun PEO/chitosan/graphene oxide nanocomposite nanofibrous scaffolds, *Materials Science and Engineering*: (2015) C, 48, 384-390.
- [98] Grkovic, M., Stojanovic, D. B., Pavlovic, V. B., Rajilic-Stojanovic, M., Bjelovic, M., & Uskokovic, P. S., Improvement of mechanical properties and antibacterial activity of crosslinked electrospun chitosan/poly (ethylene oxide) nanofibers. *Composites Part B: Engineering* (2017) 121, 58-67.
- [99] Zarandi, M. A., Zahedi, P., Rezaeian, I., Salehpour, A., Gholami, M., & Motealleh, B. Drug release, cell adhesion and wound healing evaluations of electrospun carboxymethyl chitosan/polyethylene oxide nanofibres containing phenytoin sodium and vitamin C. *IET nanobiotechnology* (2015) 9(4), 191-200.
- [100] Bui, H. T., Chung, O. H., Cruz, J. D., & Park, J. S. Fabrication and characterization of electrospun curcumin-loaded polycaprolactone-polyethylene glycol nanofibers for enhanced wound healing, *Macromolecular Research* (2014) 22(12), 1288-1296.
- [101] Fu, S. Z., Meng, X. H., Fan, J., Yang, L. L., Wen, Q. L., Ye, S. J., ... & Chen, Y. Acceleration of dermal wound healing by using electrospun curcumin- loaded poly (ϵ - caprolactone)- poly (ethylene glycol)- poly (ϵ - caprolactone) fibrous mats, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* (2014) 102(3), 533-542.
- [102] Chai, Y., Lin, D., Ma, Y., Yuan, Y., & Liu, C., RhBMP-2 loaded MBG/PEGylated poly (glycerol sebacate) composite scaffolds for rapid bone regeneration. *Journal of Materials Chemistry* (2017) B, 5(24), 4633-4647.
- [103] Ao, C., Niu, Y., Zhang, X., He, X., Zhang, W., & Lu, C. Fabrication and characterization of electrospun cellulose/nano-hydroxyapatite nanofibers for bone tissue engineering, *International journal of biological macromolecules* (2017) 97, 568-573.
- [104] Zhang, X., Wang, C., Liao, M., Dai, L., Tang, Y., Zhang, H., ... & Zheng, Z. Aligned electrospun cellulose scaffolds coated with rhBMP-2 for both in vitro and in vivo bone tissue engineering, *Carbohydrate polymers* (2019) 213, 27-38.
- [105] Yang, Y., Li, W., Yu, D. G., Wang, G., Williams, G. R., & Zhang, Z. Tunable drug release from nanofibers coated with blank cellulose acetate layers fabricated using tri-axial electrospinning, *Carbohydrate polymers*,

(2019) 203, 228-237.

- [106] Singaravelu, S., Ramanathan, G., & Sivagnanam, U. T., Dual-layered 3D nanofibrous matrix incorporated with dual drugs and their synergetic effect on accelerating wound healing through growth factor regulation, *Materials Science and Engineering*:(2017) C, 76, 37-49.
- [107] Salifu, A. A., Nury, B. D., & Lekakou, C., Electrospinning of nanocomposite fibrillar tubular and flat scaffolds with controlled fiber orientation. *Annals of biomedical engineering*,(2011). 39(10), 2510.
- [108] Lamprou, D., Zhdan, P., Labeed, F., & Lekakou, C., Gelatine and gelatine/elastin nanocomposites for vascular grafts, processing and characterization. *Journal of biomaterials applications*, (2011) 26(2), 209-226.
- [109] Hamzah, M. S. A., Austad, A., Razak, S. I. A., & Nayan, N. H. M. Tensile and wettability properties of electrospun polycaprolactone coated with pectin/polyaniline composite for drug delivery application. *International Journal of Structural Integrity*. . (2019).
- [110] Marelli, B., Achilli, M., Alessandrino, A., Freddi, G., Tanzi, M. C., Farè, S., & Mantovani, D. Collagen- reinforced electrospun silk fibroin tubular construct as small calibre vascular graft, *Macromolecular bioscience*, (2012). 12(11), 1566-1574.
- [111] Hympanová, L., Rynkevic, R., Román, S., da Cunha, M. G. M., Mazza, E., Zündel, M., ... & Chapple, C. Assessment of electrospun and ultra-lightweight polypropylene meshes in the sheep model for vaginal surgery. *European Urology Focus*,(2018).
- [112] He, W., Hu, Z., Xu, A., Liu, R., Yin, H., Wang, J., & Wang, S., The preparation and performance of a new polyurethane vascular prosthesis. *Cell biochemistry and biophysics*, (2013) 66(3), 855-866.
- [113] Theron, J. P., Knoetze, J. H., Sanderson, R. D., Hunter, R., Mequanint, K., Franz, T., ... & Bezuidenhout, D., Modification, crosslinking and reactive electrospinning of a thermoplastic medical polyurethane for vascular graft applications. *Acta biomaterialia*, (2010) 6(7), 2434-2447.
- [114] Uttayarat, P., Perets, A., Li, M., Pimton, P., Stachelek, S. J., Alferiev, I., ... & Lelkes, P. I. Micropatterning of three-dimensional electrospun polyurethane vascular grafts. *Acta biomaterialia*,(2010) 6(11), 4229-4237.
- [115] Soletti, L., Hong, Y., Guan, J., Stankus, J. J., El-Kurdi, M. S., Wagner, W. R., & Vorp, D. A. A bilayered elastomeric scaffold for tissue engineering of small diameter vascular grafts. *Acta biomaterialia*, (2010) 6(1), 110-122.
- [116] Soletti, L., Hong, Y., Guan, J., Stankus, J. J., El-Kurdi, M. S., Wagner, W.

- R., & Vorp, D. A. A bilayered elastomeric scaffold for tissue engineering of small diameter vascular grafts. *Acta biomaterialia* (2010) 6(1), 110-122.
- [117] Merrell, J. G., McLaughlin, S. W., Tie, L., Laurencin, C. T., Chen, A. F., & Nair, L. S. (2009). Curcumin- loaded poly (ϵ - caprolactone) nanofibres: Diabetic wound dressing with anti- oxidant and anti- inflammatory properties. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 36(12), 1149-1156.
- [118] Ranjbar-Mohammadi, M., Rabbani, S., Bahrami, S. H., Joghataei, M. T., & Moayer, F., Antibacterial performance and in vivo diabetic wound healing of curcumin loaded gum tragacanth/poly (ϵ -caprolactone) electrospun nanofibers. *Materials Science and Engineering: (2016) C*, 69, 1183-1191.
- [119] Hanas, T., Kumar, T. S., Perumal, G., Doble, M., & Ramakrishna, S., Electrospun PCL/HA coated friction stir processed AZ31/HA composites for degradable implant applications. *Journal of Materials Processing Technology*, (2018) 252, 398-406.
- [120] de Valence, S., Tille, J. C., Mugnai, D., Mrowczynski, W., Gurny, R., Möller, M., & Walpoth, B. H. Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model. *Biomaterials* (2012) 33(1), 38-47.
- [121] Hu, J. J., Chao, W. C., Lee, P. Y., & Huang, C. H., Construction and characterization of an electrospun tubular scaffold for small-diameter tissue-engineered vascular grafts: A scaffold membrane approach. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* (2012) 13, 140-155.
- [122] Goh, K. L., Makaremi, M., Pasbakhsh, P., De Silva, R., & Zivkovic, V., Dataset on structure and mechanical properties of electrospun polyacrylonitrile nanofibrous mesh reinforced by halloysite nanotubes. *Data in brief* (2018) 21, 2170-2178.
- [123] Marelli, B., Alessandrino, A., Farè, S., Freddi, G., Mantovani, D., & Tanzi, M. C., Compliant electrospun silk fibroin tubes for small vessel bypass grafting. *Acta Biomaterialia*, (2010). 6(10), 4019-4026.
- [124] Esentürk, İ., Erdal, M. S., & Güngör, S., Electrospinning method to produce drug-loaded nanofibers for topical/transdermal drug delivery applications. *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* (2016) 46(1), 49-69.
- [125] Li, D., Frey, M. W., & Baeumner, A., JElectrospun polylactic acid nanofiber membranes as substrates for biosensor assemblies. *Journal of Membrane Science* (2006) 279(1-2), 354-363.

- [126] Bognitzki, M., Czado, W., Frese, T., Schaper, A., Hellwig, M., Steinhart, M., & Wendorff, J. H., Nanostructured fibers via electrospinning. *Advanced materials*, (2001). 13(1), 70-72.
- [127] Zong, X., Kim, K., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B. S., & Chu, B., Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer* (2002) 43(16), 4403-4412.
- [128] Casasola, R., Thomas, N. L., Trybala, A., & Georgiadou, S., Electrospun poly lactic acid (PLA) fibres: effect of different solvent systems on fibre morphology and diameter, *Polymer*, (2014). 55(18), 4728-4737.
- [129] Gruber, P. R., Hall, E. S., Kolstad, J. J., Iwen, M. L., Benson, R. D., & Borchardt, R. L. (1992). U.S. Patent No. 5,142,023. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [130] Ebnesajjad, S. (Ed.) *Handbook of biopolymers and biodegradable plastics: properties, processing and applications*. William Andrew (2012).
- [131] Yalçın, E., Çiçek, F., & Çavuşoğlu, K., Siklodekstrin Bağlı Poli (Laktid-Ko-Glikolid) Mikropartiküllerinin Sentezi, Karakterizasyonu, In Vitro Kolesterol Gideriminde Kullanılabilirliği. *Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, (2013). 35(3), 9-22.
- [132] Haider, A., Haider, S., & Kang, I. K. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arabian Journal of Chemistry* (2018) 11(8), 1165-1188.
- [133] Pillay, V., Dott, C., Choonara, Y. E., Tyagi, C., Tomar, L., Kumar, P., ... & Ndesendo, V. M. (2013). A review of the effect of processing variables on the fabrication of electrospun nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Nanomaterials*, 2013.
- [134] Zargham, S., Bazgir, S., Tavakoli, A., Rashidi, A. S., & Damerchely, R., The effect of flow rate on morphology and deposition area of electrospun nylon 6 nanofiber. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, (2012) 7 (4), 155892501200700414.
- [135] Thoppey Muthuraman, N. (2012). *Edge Electrospinning for High Throughput Production of Nanofibers*.
- [136] Lannutti, J., Reneker, D., Ma, T., Tomasko, D., & Farson, D., Electrospinning for tissue engineering scaffolds. *Materials Science and Engineering* (2007) C, 27(3), 504-509.
- [137] Sill, T. J., & von Recum, H., *Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering*, *Biomaterials* (2008) 29(13), 1989-2006.

- [138] Jarusuwannapoom, T., Hongrojjanawiwat, W., Jitjaicham, S., Wannatong, L., Nithitanakul, M., Pattamaprom, C., ... & Supaphol, P., Effect of solvents on electro-spinnability of polystyrene solutions and morphological appearance of resulting electrospun polystyrene fibers. *European Polymer Journal* (2005) 41(3), 409-421.
- [139] Li, D., & Xia, Y., Electrospinning of nanofibers: reinventing the wheel?. *Advanced materials*, . (2004)16(14), 1151-1170.
- [140] Sun, B., Long, Y. Z., Zhang, H. D., Li, M. M., Duvail, J. L., Jiang, X. Y., & Yin, H. L.,. Advances in three-dimensional nanofibrous macrostructures via electrospinning. *Progress in Polymer Science* (2014) 39(5), 862-890.
- [141] Angamma, C. J., & Jayaram, S., HAnalysis of the effects of solution conductivity on electrospinning process and fiber morphology, *IEEE Transactions on industry applications*, . (2011). 47(3), 1109-1117.
- [142] Haider, A., Haider, S., & Kang, I. K. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arabian Journal of Chemistry*, (2018) 11(8), 1165-1188.
- [143] Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J., Harris, D. E. A., & Tan, N. B. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer* (2001) 42(1), 261-272.
- [144] Megelski, S., Stephens, J. S., Chase, D. B., & Rabolt, J. F Micro-and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers. *Macromolecules*, (2002) 35(22), 8456-8466.
- [145] Zeleny, J., The role of surface instability in electrical discharges from drops of alcohol and water in air at atmospheric pressure. *Journal of the Franklin Institute*, (1935) 219(6), 659-675.
- [146] Li, Z., & Wang, C Effects of working parameters on electrospinning. In *One-dimensional nanostructures* (pp. 15-28). Springer, Berlin, Heidelberg. (2013).
- [147] Reneker, D. H., Kataphinan, W., Theron, A., Zussman, E., & Yarin, A. L., Nanofiber garlands of polycaprolactone by electrospinning. *Polymer*, (2002). 43(25), 6785-6794.
- [148] Theron, S. A., Zussman, E., & Yarin, A. L., Experimental investigation of the governing parameters in the electrospinning of polymer solutions. *Polymer*, (2004). 45(6), 2017-2030.
- [149] Kulkarni, A., Bambole, V. A., & Mahanwar, P., A Electrospinning of polymers, their modeling and applications. *Polymer-Plastics Technology and*

- Engineering, (2010) 49(5), 427-441.
- [150] Teo, W. E., & Ramakrishna, S., A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology*, (2006). 17(14), R89.
- [151] Matabola, K. P., & Moutloali, R. M., The influence of electrospinning parameters on the morphology and diameter of poly (vinylidene fluoride) nanofibers-effect of sodium chloride. *Journal of Materials Science* (2013) 48(16), 5475-5482.
- [152] Bhardwaj, N., & Kundu, S., CElectrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology advances* (2010) 28(3), 325-347.
- [153] Wang, T., & Kumar, S., Electrospinning of polyacrylonitrile nanofibers. *Journal of applied polymer science*, (2006) 102(2), 1023-1029.
- [154] Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y., & Sheng, J., Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats. *European polymer journal* (2005) 41(3), 423-432.
- [155] Yu, D. G., Wang, X., Li, X. Y., Chian, W., Li, Y., & Liao, Y. Z., Electrospun biphasic drug release polyvinylpyrrolidone/ethyl cellulose core/sheath nanofibers. *Acta Biomaterialia*, (2013). 9(3), 5665-5672.
- [156] McCann, J. T., Li, D., & Xia, Y. Electrospinning of nanofibers with core-sheath, hollow, or porous structures. *Journal of Materials Chemistry*, (2005). 15(7), 735-738.
- [157] Huan, S., Liu, G., Han, G., Cheng, W., Fu, Z., Wu, Q., & Wang, Q., Effect of experimental parameters on morphological, mechanical and hydrophobic properties of electrospun polystyrene fibers. *Materials*, . (2015). 8(5), 2718-2734.
- [158] Pelipenko, J., Kristl, J., Janković, B., Baumgartner, S., & Kocbek, P., The impact of relative humidity during electrospinning on the morphology and mechanical properties of nanofibers. *International journal of pharmaceutics*, (2013) 456(1), 125-134.
- [159] Park, J. Y., & Lee, I. H. Relative humidity effect on the preparation of porous electrospun polystyrene fibers. *Journal of nanoscience and nanotechnology* (2010) 10(5), 3473-3477.
- [160] De Vrieze, S., Van Camp, T., Nelvig, A., Hagström, B., Westbroek, P., & De Clerck, K., The effect of temperature and humidity on electrospinning. *Journal of materials science*, . (2009). 44(5), 1357-1362.
- [161] Chen, R., & Hunt, J. A., Biomimetic materials processing for tissue-engineering processes. *Journal of Materials Chemistry* (2007) 17(38), 3974-

3979.

- [162] Wani, S., Sofi, H. S., Majeed, S., & Sheikh, F. A., Recent trends in chitosan nanofibers: from tissue-engineering to environmental importance: a review. *Material Science Research India*, (2017) 14(2), 89-99.
- [163] Benjamin, E.J., Heart disease and stroke statistics, a report from the American Heart Association, 137(12) (2018) e67.
- [164] World Health Organization. (2013). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization.
- [165] Vunjak-Novakovic, G., Tandon, N., Godier, A., Maidhof, R., Marsano, A., Martens, T. P., & Radisic, M., Challenges in cardiac tissue engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, . (2010). 16(2), 169-187.
- [166] Chen, Q. Z., Harding, S. E., Ali, N. N., Lyon, A. R., & Boccaccini, A. R., Biomaterials in cardiac tissue engineering: ten years of research survey, *Materials Science and Engineering: R: Reports*. (2008) 59(1-6), 1-37.
- [167] Yang, J., Yamato, M., Shimizu, T., Sekine, H., Ohashi, K., Kanzaki, M., ... & Okano, T. Reconstruction of functional tissues with cell sheet engineering. *Biomaterials*, (2007) 28(34), 5033-5043.
- [168] Zong, X., Bien, H., Chung, C. Y., Yin, L., Fang, D., Hsiao, B. S., ... & Entcheva, E. Electrospun fine-textured scaffolds for heart tissue constructs. *Biomaterials*, (2005) 26(26), 5330-5338.
- [169] Stitzel, J., Liu, J., Lee, S. J., Komura, M., Berry, J., Soker, S., ... & Atala, A. Controlled fabrication of a biological vascular substitute. *Biomaterials* (2006) 27(7), 1088-1094.
- [170] Bakola, V., Karagkiozaki, V., Tsiapla, A. R., Pappa, F., Moutsios, I., Pavlidou, E., & Logothetidis, S., Dipyridamole-loaded biodegradable PLA nanoplateforms as coatings for cardiovascular stents. *Nanotechnology*, (2018) 29(27), 275101.
- [171] Prabhakaran, M. P., Ghasemi-Mobarakeh, L., & Ramakrishna, S. Electrospun composite nanofibers for tissue regeneration. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, (2011) 11(4), 3039-3057.
- [172] TOPALOĞLU, U., M.A. KETANİ, and B.G. SARUHAN, Kemik Doku ve Kemikleşme Çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2017. 10(1): p. 62-71.
- [173] Amini, A. R., Laurencin, C. T., & Nukavarapu, S. P., Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Critical Reviews™ in*

Biomedical Engineering, (2012) 40(5).

- [174] Blecha, L. D., Zambelli, P. Y., Ramaniraka, N. A., Bourban, P. E., Månson, J. A., & Pioletti, D. P. How plate positioning impacts the biomechanics of the open wedge tibial osteotomy; a finite element analysis, *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, (2005) 8(5), 307-313.
- [175] Martin, I., Smith, T., & Wendt, D. Bioreactor-based roadmap for the translation of tissue engineering strategies into clinical products. *Trends in biotechnology* (2009)27(9), 495-502.
- [176] Prabhakaran, M. P., Venugopal, J., & Ramakrishna, S., Electrospun nanostructured scaffolds for bone tissue engineering. *Acta biomaterialia*, (2009) 5(8), 2884-2893.
- [177] Zhang, Y., Venugopal, J. R., El-Turki, A., Ramakrishna, S., Su, B., & Lim, C., T., Electrospun biomimetic nanocomposite nanofibers of hydroxyapatite/chitosan for bone tissue engineering. *Biomaterials*, (2008) 29(32), 4314-4322.
- [178] Frohbergh, M. E., Katsman, A., Botta, G. P., Lazarovici, P., Schauer, C. L., Wegst, U. G., & Lelkes, P. I. Electrospun hydroxyapatite-containing chitosan nanofibers crosslinked with genipin for bone tissue engineering. *Biomaterials*, (2012) 33(36), 9167-9178
- [179] Venugopal, J., Low, S., Choon, A. T., Kumar, T. S., & Ramakrishna, S. Mineralization of Daly, W., Yao, L., Zeugolis, D., Windebank, A., & Pandit, A. (2012). A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. *Journal of the Royal Society Interface*, 9(67), 202-221. osteoblasts with electrospun collagen/hydroxyapatite nanofibers. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, (2008). 19(5), 2039-2046.
- [180] Lao, L., Wang, Y., Zhu, Y., Zhang, Y., & Gao, C., Poly (lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite nanofibrous scaffolds fabricated by electrospinning for bone tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, (2011) 22(8), 1873-1884.
- [181] Eriskin, C., Kalyon, D. M., & Wang, H. Functionally graded electrospun polycaprolactone and β -tricalcium phosphate nanocomposites for tissue engineering applications. *Biomaterials*, (2008) 29(30), 4065-4073.
- [182] Ngiam, M., Liao, S., Patil, A. J., Cheng, Z., Chan, C. K., & Ramakrishna, S. The fabrication of nano-hydroxyapatite on PLGA and PLGA/collagen nanofibrous composite scaffolds and their effects in osteoblastic behavior for bone tissue engineering. *Bone*, (2009)45(1), 4-16.

- [183] Sedghi, R., Sayyari, N., Shaabani, A., Niknejad, H., & Tayebi, T., Novel biocompatible zinc-curcumin loaded coaxial nanofibers for bone tissue engineering application. *Polymer*, (2018) 142, 244-255.
- [184] Belkas, J. S., Shoichet, M. S., & Midha, R., Peripheral nerve regeneration through guidance tubes. *Neurological research*, (2004). 26(2), 151-160.
- [185] Daly, W., Yao, L., Zeugolis, D., Windebank, A., & Pandit, A. A., biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. *Journal of the Royal Society Interface*, (2012) 9(67), 202-221
- [186] . Saadatkish, N., Nouri Khorasani, S., Morshed, M., Allafchian, A. R., Beigi, M. H., Masoudi Rad, M., ... & Nasr- Esfahani, M. HA ternary nanofibrous scaffold potential for central nerve system tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, . (2018). 106(9), 2394-2401
- [187] Mukhatyar, V., Karumbaiah, L., Yeh, J., & Bellamkonda, R. Tissue engineering strategies designed to realize the endogenous regenerative potential of peripheral nerves. *Advanced Materials*, . (2009) 21(46), 4670-4679.
- [188] Williams, L. R., Longo, F. M., Powell, H. C., Lundborg, G., & Varon, S., Spatial- temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber: Parameters for a bioassay. *Journal of Comparative Neurology*, (1983) 218(4), 460-470.
- [189] Wang, J., Tian, L., He, L., Chen, N., Ramakrishna, S., So, K. F., & Mo, X., Lycium barbarum polysaccharide encapsulated Poly lactic-co-glycolic acid Nanofibers: cost effective herbal medicine for potential application in peripheral nerve tissue engineering. *Scientific reports*, (2018). 8(1), 1-14.
- [190] Dahlin, R. L., Kasper, F. K., & Mikos, A. G., Polymeric nanofibers in tissue engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, (2011). 17(5), 349-364.
- [191] Koh, H. S., Yong, T., Chan, C. K., & Ramakrishna, S., Enhancement of neurite outgrowth using nano-structured scaffolds coupled with laminin, *Biomaterials*, 29(26) (2008) 3574-3582.
- [192] Nune, M., Manchineella, S., Govindaraju, T., & Narayan, K. S., Melanin incorporated electroactive and antioxidant silk fibroin nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering, *Materials Science and Engineering: C*, 94 (2019) 17-25.
- [193] Ghasemi-Mobarakeh, L., Prabhakaran, M. P., Morshed, M., Nasr-

- Esfahani, M. H., & Ramakrishna, S., Electrospun poly (ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering, *Biomaterials*, 29(34) (2008) 4532-4539.
- [194] Saadatkish, N., Nouri Khorasani, S., Morshed, M., Allafchian, A. R., Beigi, M. H., Masoudi Rad, M., ... & Nasr- Esfahani, M. H., A ternary nanofibrous scaffold potential for central nerve system tissue engineering, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106(9) (2018) 2394-2401.
- [195] Sundaramurthi, D., Krishnan, U. M., & Sethuraman, S., Electrospun nanofibers as scaffolds for skin tissue engineering, *Polymer Reviews*, 54(2) (2014) 348-376.
- [196] Zhu, C., Zhu, J., Wang, C., Chen, R., Sun, L., & Ru, C., Wrinkle-free sandwich electrospun PLGA/SF nanofibrous scaffold for skin tissue engineering, *IEEE Transactions on Nanotechnology*, 17(4) (2018) 675-679.
- [197] Lin, Z., Gao, W., Ma, L., Xia, H., Xie, W., Zhang, Y., & Chen, X., Preparation and properties of poly (ϵ -caprolactone)/bioactive glass nanofibre membranes for skin tissue engineering, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 33(2) (2018) 195-209.
- [198] Dhandayuthapani, B., Krishnan, U. M., & Sethuraman, S., Fabrication and characterization of chitosan- gelatin blend nanofibers for skin tissue engineering, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 94(1) (2010) 264-272.
- [199] Gautam, S., Chou, C. F., Dinda, A. K., Potdar, P. D., & Mishra, N. C., Surface modification of nanofibrous polycaprolactone/gelatin composite scaffold by collagen type I grafting for skin tissue engineering, *Materials Science and Engineering: C*, 34 (2014) 402-409.
- [200] Pan, J. F., Liu, N. H., Sun, H., & Xu, F., Preparation and characterization of electrospun PLCL/poloxamer nanofibers and dextran/gelatin hydrogels for skin tissue engineering, *PLoS One*, 9(11) (2014) e112885.
- [201] Bhattarai, S. R., Bhattarai, N., Yi, H. K., Hwang, P. H., Cha, D. I., & Kim, H. Y., Novel biodegradable electrospun membrane scaffold for tissue engineering, *Biomaterials*, 25(13) (2004) 2595-2602.
- [202] Leung, V., & Ko, F., Biomedical applications of nanofibers, *Polymers for Advanced Technologies*, 22(3) (2011) 350-365.
- [203] Kenawy, E. R., Bowlin, G. L., Mansfield, K., Layman, J., Simpson, D. G., Sanders, E. H., & Wnek, G. E., Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly (ethylene-co-vinylacetate) poly (lactic acid) and a blend, *Journal of controlled release*, 81(1-2) (2002) 57-64.

- [204] Taepaiboon, P., Rungsardthong, U., & Supaphol, P., Drug-loaded electrospun mats of poly (vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs, *Nanotechnology*, 17(9) (2006) 2317.
- [205] Zeng, J., Yang, L., Liang, Q., Zhang, X., Guan, H., Xu, X., ... & Jing, X., Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation, *Journal of controlled release*, 105(1-2) (2005) 43-51.
- [206] He, C., Nie, W., & Feng, W., Engineering of biomimetic nanofibrous matrices for drug delivery and tissue engineering, *Journal of Materials Chemistry B*, 2(45) (2014) 7828-7848.
- [207] Langer, R., & Peppas, N. A., Advances in biomaterials drug delivery and bionanotechnology, *AIChE Journal*, 49(12) (2003) 2990-3006.
- [208] Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M., & Axelsson, A., The mechanisms of drug release in poly (lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems—a review, *International journal of pharmaceutics*, 415(1-2) (2011) 34-52.
- [209] Holan, V., Chudickova, M., Trosan, P., Svobodova, E., Krulova, M., Kubinova, S., ... & Munzarova, M., Cyclosporine A-loaded and stem cell-seeded electrospun nanofibers for cell-based therapy and local immunosuppression, *Journal of controlled release*, 156(3) (2011) 406-412.
- [210] Mao, Z., Li, J., Huang, W., Jiang, H., Zimba, B. L., Chen, L., ... & Wu, Q., Preparation of poly (lactic acid)/graphene oxide nanofiber membranes with different structures by electrospinning for drug delivery, *RSC advances*, 8(30) (2018) 16619-16625.
- [211] Kenawy, E. R., Abdel-Hay, F. I., El-Newehy, M. H., & Wnek, G. E., Controlled release of ketoprofen from electrospun poly (vinyl alcohol) nanofibers, *Materials Science and Engineering*, 459(1-2) (2007) 390-396.
- [212] Reda, R. I., Wen, M. M., & El-Kamel, A. H., Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis, *International journal of nanomedicine*, 12 (2017) 2335.
- [213] Chen, S., Hao, Y., Cui, W., Chang, J., & Zhou, Y., Biodegradable electrospun PLLA/chitosan membrane as guided tissue regeneration membrane for treating periodontitis, *Journal of Materials Science*, 48(19) (2013) 6567-6577.
- [214] Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W., Periodontal diseases, *The lancet*, 366(9499) (2005) 1809-1820.
- [215] Yamada, Y., Ueda, M., Hibi, H., & Baba, S., A novel approach to

periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report, *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 26(4) (2006)

- [216] Dvorak, H. F., Sioussat, T. M., Brown, L. F., Berse, B., Nagy, J. A., Sotrel, A., & Senger, D. R., Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels, *The Journal of experimental medicine*, 174(5) (1991) 1275-1278.
- [217] Nyman, S., Gottlow, J., Karring, T., & Lindhe, J., The regenerative potential of the periodontal ligament: an experimental study in the monkey, *Journal of clinical periodontology*, 9(3) (1982) 257-265.
- [218] Nyman, S., Gottlow, J., Lindhe, J., Karring, T., & Wennstrom, J., New attachment formation by guided tissue regeneration, *Journal of periodontal research*, 22(3) (1987) 252-254.
- [219] Polimeni, G., Koo, K. T., Pringle, G. A., Agelan, A., Safadi, F. F., & Wikesjö, U. M., Histopathological observations of a polylactic acid- based device intended for guided bone/tissue regeneration, *Clinical implant dentistry and related research*, 10(2) (2008) 99-105.
- [220] Villar, C. C., & Cochran, D. L., Regeneration of periodontal tissues: guided tissue regeneration, *Dental Clinics*, 54(1) (2010) 73-92.
- [221] Magnusson, I., Batich, C., & Collins, B. R., New attachment formation following controlled tissue regeneration using biodegradable membranes, *Journal of periodontology*, 59(1) (1988) 1-6.
- [222] Simion, M., Baldoni, M., Rassi, P., & Zaffe, D., A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period, *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 14(2) (1994)
- [223] Rothamel, D., Schwarz, F., Sager, M., Herten, M., Sculean, A., & Becker, J., Biodegradation of differently cross- linked collagen membranes: An experimental study in the rat, *Clinical oral implants research*, 16(3) (2005) 369-378.
- [224] Athanasiou, K. A., Niederauer, G. G., & Agrawal, C. M., Sterilization toxicity biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers, *Biomaterials*, 17(2) (1996) 93-102.
- [225] Trejo, P. M., Weltman, R., & Caffesse, R. G., Effects of expanded polytetrafluoroethylene and polylactic acid barriers on healthy sites, *Journal of periodontology*, 69(1) (1998) 14-18.

- [226] Thomas, S., Wound management and dressings, Pharmaceutical Press (1990)
- [227] Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M., Wound repair and regeneration mechanisms signaling and translation, *Science translational medicine*, 6(265) (2014) 265sr6-265sr6.
- [228] Nguyen, T. T. T., Ghosh, C., Hwang, S. G., Dai Tran, L., & Park, J. S., Characteristics of curcumin-loaded poly (lactic acid) nanofibers for wound healing, *Journal of materials science*, 48(20) (2013) 7125-7133.
- [229] Li, J., Hu, Y., He, T., Huang, M., Zhang, X., Yuan, J., & Zhou, W., Electrospun Sandwich Structure Composite Membranes for Wound Dressing Scaffolds with High Antioxidant and Antibacterial Activity, *Macromolecular Materials and Engineering*, 303(2) (2018) 1700270.
- [230] Liu, X., Nielsen, L. H., Kłodzińska, S. N., Nielsen, H. M., Qu, H., Christensen, L. P., ... & Yang, M., Ciprofloxacin-loaded sodium alginate/poly (lactic-co-glycolic acid) electrospun fibrous mats for wound healing, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 123 (2018) 42-49.
- [231] Ren, X., Han, Y., Wang, J., Jiang, Y., Yi, Z., Xu, H., & Ke, Q., An aligned porous electrospun fibrous membrane with controlled drug delivery—an efficient strategy to accelerate diabetic wound healing with improved angiogenesis, *Acta biomaterialia*, 70 (2018) 140-153.
- [232] Cui, S., Sun, X., Li, K., Gou, D., Zhou, Y., Hu, J., & Liu, Y., Polylactide nanofibers delivering doxycycline for chronic wound treatment, *Materials Science and Engineering: C*, 104 (2019) 109745.
- [233] Echeverría, C., Muñoz-Bonilla, A., Cuervo-Rodríguez, R., López, D., & Fernández-García, M., Antibacterial PLA Fibers Containing Thiazolium Groups as Wound Dressing Materials, *ACS Applied Bio Materials*, 2(11) (2019) 4714-4719.
- [234] Lucas, J. S. A., Grimshaw, K. E., Collins, K. W. J. O., Warner, J. O., & Hourihane, J. O. B., Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults, *Clinical & Experimental Allergy*, 34(7) (2004) 1115-1121.
- [235] Pastorello, E. A., Conti, A., Pravettoni, V., Farioli, L., Rivolta, F., Ansaloni, R., ... & Ortolani, C., Identification of actinidin as the major allergen of kiwi fruit, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101(4) (1998) 531-537.
- [236] Kvesitadze, G. I., Kalandiya, A. G., Papunidze, S. G., & Vanidze, M. R.,

- Identification and quantification of ascorbic acid in kiwi fruit by high-performance liquid chromatography, *Applied Biochemistry and Microbiology*, 37(2) (2001) 215-218.
- [237] Süpüren, G., Ahmet, Ç. A. Y., Kanat, Z. E., & Tarakçioğlu, I., Antimicrobial fibers, *Tekstil ve Konfeksiyon*, 16(2) (2006) 80-89.
- [238] Üreyen, E. M., Çavdar, A., Bayrak, C., & Doğan, A., Yeni geliştirilen gümüş katkılı antimikrobiyal tekstil kimyasalı ve bu kimyasal ile işlem görmüş kumaşların antibakteriyel performansları, *Tekstil ve Mühendis*, 15(69) (2008)
- [239] Kalkancı, M., Antibakteriyel özellikleri geliştirilmiş kumaşlardan prototip hastane giysisi üretimi (Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü), (2011).
- [240] Zikeli, S., Sea Cell® Active–A new cellulosic fiber with antimicrobial properties, In *Avantex–International Forum and Symposium for High-Tech Apparel Textiles*, 2002, March, Frankfurt/Main
- [241] Şengün, İ. Y., & Öztürk, B., Bitkisel Kaynaklı Bazı Doğal Antimikrobiyaller, *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi-C Yaşam Bilimleri Ve Biyoteknoloji*, 7(2) (2018) 256-276.
- [242] Tajkarimi, M. M., Ibrahim, S. A., & Cliver, D. O., Antimicrobial herb and spice compounds in food, *Food control*, 21(9) (2010) 1199-1218.
- [243] Gyawali, R., & Ibrahim, S. A., Natural products as antimicrobial agents, *Food control*, 46 (2014) 412-429.
- [244] Lai, P. K., & Roy, J., Antimicrobial and chemopreventive properties of herbs and spices, *Current medicinal chemistry*, 11(11) (2004) 1451-1460.
- [245] Tiwari, B. K., Valdramidis, V. P., O'Donnell, C. P., Muthukumarappan, K., Bourke, P., & Cullen, P. J., Application of natural antimicrobials for food preservation, *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(14) (2009) 5987-6000.
- [246] Raybaudi- Massilia, R. M., Mosqueda- Melgar, J., Soliva- Fortuny, R., & Martín- Belloso, O., Control of pathogenic and spoilage microorganisms in fresh- cut fruits and fruit juices by traditional and alternative natural antimicrobials, *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 8(3) (2009) 157-180.
- [247] Kivanc, M., & Kunduhoglu, B., Antimicrobial activity of fresh plant juice on the growth of bacteria and yeasts, *Journal of Qafqaz University*, 1(1) (1997) 27-35.

- [248] Saeed, S., & Tariq, P., Effects of some seasonal vegetables and fruits on the growth of bacteria, *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 9(8) (2006) 1547-1551.
- [249] Karapinar, M., & Sengun, I. Y., Antimicrobial effect of koruk (unripe grape—*Vitis vinifera*) juice against *Salmonella typhimurium* on salad vegetables, *Food Control*, 18(6) (2007) 702-706.
- [250] Del Nobile, M. A., Lucera, A., Costa, C., & Conte, A., Food applications of natural antimicrobial compounds, *Frontiers in microbiology*, 3 (2012) 287.
- [251] Lytou, A. E., Panagou, E. Z., & Nychas, G. J. E., Effect of different marinating conditions on the evolution of spoilage microbiota and metabolomic profile of chicken breast fillets, *Food microbiology*, 66 (2017) 141-149.
- [252] Aziz, E. K. Ş. İ., & Özen, İ. T., Kivi meyvesinin kimyasal bileşenleri ve fonksiyonel özellikleri, *Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2(2) (2012) 54-67.
- [253] Çaydamlı, Y., Elektrosinning yöntemi ile biyopolimer esaslı nanoyapıların hazırlanması ve karakterizasyonu (Doctoral dissertation, DEÜ Fen Bilimleri Enstitüsü) (2012).
- [254] Sheikh, F. A., Barakat, N. A., Kanjwal, M. A., Chaudhari, A. A., Jung, I. H., Lee, J. H., & Kim, H. Y., Electrospun antimicrobial polyurethane nanofibers containing silver nanoparticles for biotechnological applications, *Macromolecular Research*, 17(9) (2009) 688-696.
- [255] Pinho, E., Magalhães, L., Henriques, M., & Oliveira, R., Antimicrobial activity assessment of textiles: standard methods comparison, *Annals of microbiology*, 61(3) (2011) 493-498.
- [256] Halkman, A. K., Mikroorganizma analiz yöntemleri. Halkman. AK (Eds.), *Merck Gıda Mikrobiyolojisi Uygulamaları*, Başak Press Ltd. Şti., Ankara, 89-124 (2005).
- [257] Lei, Z. Q., Wang, S. F., & Bai, Y. B., Synthesis of high-molecular-weight poly (lactic acid) from aqueous lactic acid cocatalyzed by ϵ -caprolactam and tin (II) chloride dihydrate, *Journal of applied polymer science*, 105(6) (2007) 3597-3601.
- [258] Alshweiat, A., Katona, G., Csóka, I., & Ambrus, R., Design and characterization of loratadine nanosuspension prepared by ultrasonic-assisted precipitation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 122 (2018) 94-104.
- [259] Kulkarni, V. S., Shaw, C., Kulkarni, V., & Shaw, C., Surfactants, lipids,

and surface chemistry. Essential Chemistry for Formulators of Semisolid and Liquid Dosages, 5-19 (2016).

- [260] Dwivedi, C., Pandey, I., Pandey, H., Ramteke, P. W., Pandey, A. C., Mishra, S. B., & Patil, S., Electrospun Nanofibrous Scaffold as a Potential Carrier of Antimicrobial Therapeutics for Diabetic Wound Healing and Tissue Regeneration, In Nano-and Microscale Drug Delivery Systems (2017) (147-164).



ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Dilayda KANMAZ

Doğum Yeri ve Tarihi: Manisa 19/11/1993

E-Posta: dilaydakanmaz@uludag.edu.tr

Lisans: Yalova Üniversitesi Polimer Mühendisliği

Mesleki Deneyimler:

- Dott. Gallina Polikarbonat Sistemleri ve Levhalar
Strada Carignano, 104-10040 La Loggia (TO) Italia www.gallina.it
2 boyunca İtalya'da Üretim ve Kalite Kontrol stajı (ERASMUS Stajı)
- Marmara Araştırma Merkezi / Biyomalzeme, Biyomekanik, Biyoelektronik
Mükemmeliyet Merkezi / Gebze
Misafir Araştırmacı
- Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği
Araştırma Görevlisi

Ödüller:

- The Best Scientific Study Award,

Fabrication of Active Agent Based Polylactic Acid Membranes, International Conference on Materials Science and Nanotechnology For Next Generation, 16-18 October 2019, Niğde, Turkey

- The Best Poster Presentation Award,

Anti-Microbial Activity of Polylactic Acid Nanofibers, AMiCI (CA 15114- Anti-Microbial Coating Innovations to Prevent Infectious Diseases) Workshop, 7 March 2019, Riga, Latvia

- Poster Presentation Award (1st place of the best poster presentation),

A Sustainable Approach for Polymer Composite Production, International Symposium on Composite Materials, 6-8 September 2018, İzmir, Turkey

- Onur Belgesi, Yalova Üniversitesi, 2013-2014, Bahar Dönemi

- Onur Belgesi, Yalova Üniversitesi, 2013-2014, Güz Dönemi

Yayın Listesi:

- D. Kanmaz, O. Toprakçı, H.A.K. Toprakçı, Polimer Teknolojisinde Sürdürülebilir Kaynak Kullanımı ve Atık Yönetimi, Plastik&Ambalaj Teknolojisi, ISSN: 1302-7034, Sayı 240, Mayıs 2018
- D. Kanmaz, O. Toprakçı, H.A.K. Toprakçı, Sürdürülebilirlik ve Sürdürülebilir Mühendislik, Plastik&Ambalaj Teknolojisi, ISSN: 1302-7034, Sayı 239, Nisan 2018
- D. Kanmaz, Yumurta Kabuğu Zarının Biyomedikal Alanlarda Kullanılması, Folluk, ISSN: 0106018, Temmuz, Ağustos, Eylül 2019
- D. Kanmaz, Tavuk Gübresinden Yeşil Yakıt (Biyogaz) Üretimi, Folluk, ISSN: 0106018, Nis-May-Haz 2019
- D. Kanmaz, Çiftlikten Çatala Beyaz Et ve Kırmızı Etin Çevresel Etkileri, Folluk, ISSN: 0106018, Ock-Şbt-Mart 2019
- D. Kanmaz, Sürdürülebilir Kümesler-Mutlu Hayvanlar, Folluk, ISSN: 0106018, Nis-May-Haz 2018
- D. Kanmaz, Kümes Hayvancılığında Sürdürülebilirlik, Folluk, ISSN: 0106018, Ock-Şbt-Mart 2018

Poster Sunumları:

- D. Kanmaz, O. Toprakci, H.A.K. Toprakci, Production of Polylactic Acid Nanofibers by Electrospinning, International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (Eurasian BioChem2018), 26-27 April 2018, Ankara, Turkey
- D. Kanmaz, H.A.K. Toprakci, O. Toprakci, Sustainable Polymer Composites from Waste, International Congress on Engineering and Life Science, 26-29 April 2018, Kastamonu, Turkey
- D. Kanmaz, H.A.K. Toprakci, O. Toprakci, A Sustainable Approach for Polymer Composite Production, International Symposium on Composite Materials, 6-8 September 2018, İzmir, Turkey
- D. Kanmaz, H.A.K. Toprakci, O. Toprakci, Sustainable Upcycled Polymer Composites, International Symposium on Graduate Research in Science, 4-6 October 2018, İstanbul, Turkey
- D. Kanmaz, O. Toprakci, H. Olmez, C. Adlhart, Anti-Microbial Activity of Polylactic Acid Nanofibers, AMiCI (CA 15114- Anti-Microbial Coating Innovations to Prevent Infectious Diseases) Workshop, 7 March 2019, Riga, Latvia

Sözlü Sunumlar:

- D. Kanmaz, O. Toprakci, H. Olmez, C. Adlhart, Anti-Microbial Activity of Electrospun Polylactic Acid Nanofiber Composites, AMiCI (CA 15114- Anti-Microbial Coating Innovations to Prevent Infectious Diseases) Workshop, 7 March 2019, Riga, Latvia

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

Yayınlar:

- D. Kanmaz, H.A.K. Toprakci, H. Olmez, O. Toprakci, Electrospun Polylactic Acid Based Nanofibers for Biomedical Applications, Material Science Research India, Volume 15, Number 3, December 2018 (DOI: <http://sci-hub.tw/10.13005/msri/150304>)

Sunumlar:

- D. Kanmaz, H. Olmez, O. Toprakci, Fabrication of Active Agent Based Polylactic Acid Membranes, International Conference on Materials Science and Nanotechnology For Next Generation, 16-18 October 2019, Niğde, Turkey

