



**ÇÖREK OTU YAĞI KATKILI NANOKOMPOZİT  
POLİÜRETAN NANOLİFLİ YÜZEY ÜRETİMİ,  
KARAKTERİZASYONU VE YARA ÖRTÜSÜ OLARAK  
KULLANIM PERFORMANSININ ARAŞTIRILMASI**

**Cansu ARAS**



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇÖREK OTU YAĞI KATKILI NANOKOMPOZİT POLİÜRETAN NANOLİFLİ  
YÜZEY ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE YARA ÖRTÜSÜ OLARAK  
KULLANIM PERFORMANSININ ARAŞTIRILMASI**

**Cansu ARAS**  
ORCID: 0000-0003-0773-4560

Prof. Dr. Esra KARACA  
(Danışman)  
ORCID: 0000-0003-1777-3977

Doç. Dr. Elif TÜMAY ÖZER  
(İkinci Danışman)  
(Bursa Uludağ Üniversitesi)  
ORCID: 0000-0002-5225-0146

YÜKSEK LİSANS  
TEKSTİL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

BURSA – 2019

### TEZ ONAYI

Cansu ARAS tarafından hazırlanan "ÇÖREK OTU YAĞI KATKILI NANOKOMPOZİT POLİÜRETAN NANOLİFLİ YÜZEY ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE YARA ÖRTÜSÜ OLARAK KULLANIM PERFORMANSININ ARAŞTIRILMASI" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tekstil Bilimleri Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman** Prof. Dr. Esra KARACA

**İkinci Danışman** Doç. Dr. Elif TÜMAY ÖZER

**Başkan :** Prof. Dr. Esra KARACA  
Bursa Uludağ Üniversitesi,  
Mühendislik Fakültesi,  
Tekstil Bilimleri Anabilim Dalı  
ORCID: 0000-0003-1777-3977

İmza



**Üye :** Doç. Dr. Ayşe BEDELOĞLU  
Bursa Teknik Üniversitesi  
Mühendislik Doğa Bilimleri Fakültesi  
Lif ve Polimer Mühendisliği Bölümü  
ORCID: 0000-0003-2960-5188

İmza



**Üye :** Dr. Öğr. Üyesi Şebnem DÜZYER GEBİZLİ  
Bursa Uludağ Üniversitesi,  
Mühendislik Fakültesi,  
Tekstil Bilimleri Anabilim Dalı  
ORCID: 0000-0003-3737-5896

İmza



**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN**  
**Enstitü Müdürü**

04/09/2019

**U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;**

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

**beyan ederim.**

04/09/2019

Cansu ARAS



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### ÇÖREK OTU YAĞI KATKILI NANOKOMPOZİT POLİÜRETAN NANOLİFLİ YÜZEY ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE YARA ÖRTÜSÜ OLARAK KULLANIM PERFORMANSININ ARAŞTIRILMASI

**Cansu ARAS**

Bursa Uludağ Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

**Danışman:** Prof. Dr. Esra KARACA  
**İkinci Danışman:** Doç. Dr. Elif TÜMAY ÖZER

Bu çalışmanın amacı, elektro çekim yöntemiyle üretilen çörek otu yağı katkılı nanokompozit poliüretan nanolifli yüzeylerin medikal amaçlı yara örtüsü olarak kullanım potansiyelinin araştırılmasıdır. Bu amaçla, farklı oranlarda çörek otu yağı içeren nanokompozit lifli yüzeyler farklı elektro çekim parametreleri ile üretilmiş ve karakterize edilmiştir. Daha sonra, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile üretilen yüzeylerin yara örtüsü olarak kullanım performansı incelenmiştir.

Çalışmanın ilk kısmı çörek otu yağı katkılı nanokompozit lifli yüzeylerin üretilmesidir. Bu amaçla, farklı çörek otu yağı katkı oranları içeren nanokompozit poliüretan ve katkısız poliüretan elektro çekim çözeltileri hazırlanmış ve viskozite, yüzey gerilimi ve pH gibi çözelti özellikleri karakterize edilmiştir. Hazırlanan çözeltilerden, farklı elektro çekim parametreleri kullanılarak çörek otu yağı katkılı nanolifli yüzeyler üretilmiştir. Üretilen nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri, Fourier Transform Infrared (FTIR) spektroskopisi ve temas açısı ölçümleri ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda kullanılacak en iyi nanolif yüzey morfolojisini veren çözelti konsantrasyonu ve elektro çekim üretim parametreleri tespit edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında, üretilen yüzeylerin *in vivo* ve *in vitro* ortamda yara örtüsü olarak kullanım potansiyeli araştırılmıştır. Polimerik nanolif içerisinden *in vitro* ortama salınan çörek otu yağı bileşen miktarları, UV-VIS spektrofotometreden alınan absorpsiyon değerleri ile hesaplanmıştır. Polimerik nanoliften yağ salınımı verilerine en uygun kinetik modelin, Korsmeyer-Peppas matematiksel modeli olduğu belirlenmiştir. *In vitro* çalışmalarda, üretilen çörek otu yağı katkılı ve katkısız nanolif yüzeylerin HUVEC hücre hattında sitotoksikite etkinlikleri için WST analizi yapılarak, hücre canlılığı indeksi belirlenmiştir. Yüzeyde hücre canlılık indeksleri %70'in üzerinde olduğu ve hücre çoğalmasının en fazla çörek otu yağı katkılı nanolif yüzeyde gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Çalışmanın *in vivo* adımında, dişi sıçanlar üzerinde yara oluşturulmuştur. Oluşturulan yara bölgesi üzerinde çörek otu yağı katkılı ve saf poliüretan nanolifli yüzey ile ticari yara örtüsü kullanılmış ve yara alanı küçülmesi incelenmiştir. çörek otu yağı katkılı nanolifli yüzeyin, yara küçülmesi açısından; katkısız nanolifli yüzey ve ticari yara örtüsüne göre daha iyi performans sergilediği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Nanokompozit lif, çörek otu yağı, poliüretan, elektro çekim, yara örtüsü, salınım, sitotoksikite **2019, x + 139 sayfa**

## ABSTRACT

MSc Thesis

### PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF BLACK CUMIN OIL LOADED NANOCOMPOSITE POLYURETHANE NANOFIBROUS MAT, AND INVESTIGATION OF ITS USAGE PERFORMANCE AS WOUND DRESSING

**Cansu ARAS**

Bursa Uludağ University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Textile Engineering

**Supervisor:** Prof. Dr. Esra KARACA

**Second Supervisor:** Assoc. Prof. Dr. Elif TUMAY ÖZER

The aim of this study is to investigate the potential usage of electrospun black cummin oil loaded nanocomposite polyurethane nanofibrous mats as wound dressings. Therefore, nanocomposite fibrous mats with different black cummin oil amounts were produced with different electrospinning parameters and characterized. Afterwards, the application performance of the produced mats as wound dressings were investigated by *in vivo* and *in vitro* studies.

The first part of the study was to produce black cummin oil loaded nanocomposite fibrous mats. With this aim, nanocomposite polyurethane solutions with different cummin oil amounts were prepared. Also, polyurethane solution without black cummin oil was prepared. All the solutions were characterized by viscosity, surface tension and pH measurements. Black cummin oil loaded nanofibrous mats were produced by electrospinning with different system parameters. The produced mats were characterized by scanning electron microscope (SEM), Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy and contact angle measurements. According to the results, the best electrospinning solution and electrospinning production parameters were evaluated for *in vivo* and *in vitro* studies.

In the second part of the study, the potential usage of the produced mats as wound dressings were investigated by *in vivo* and *in vitro* studies. The amount of black seed oil components released from the polymeric nanofiber in *in vitro* was calculated by the absorbance values obtained from the UV-VIS spectrophotometer. Korsmeyer-Peppas mathematical model was found to be the most suitable kinetic model for oil release data from polymeric nanofibers. In *in vitro* studies, cell viability index was determined by using WST analysis for cytotoxicity of HUVEC cell line of nanofibrous mats with and without black seed oil. It was determined that cell viability indexes were above 70% and cell proliferation occurred on the nanofibrous mat with the highest amount of black seed oil.

In the *in vivo* step of the study, the wound was created on female rats. On the wound site, black cummin oil loaded nanofibrous mat, pure polyurethane nanofibrous mat and commercial wound dressing were used and wound area shrinkage was examined. It was seen that black seed oil added nanofibrous mat performed better than pure nanofibrous mat and commercial wound dressing in terms of wound reduction.

**Key words:** Nanocomposite fiber, black cummin oil, polyurethane, electrospinning, wound dressing, release, cytotoxicity **2019, x + 139 pages.**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle, çalışmalarım boyunca sabrı, anlayışı ve sonsuz desteğiyle tez çalışmamın tamamlanmasında çok büyük emeği olan; değerli zamanını ayırarak her konuda bana yol gösteren ve çalışmaktan büyük onur duyduğum saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Esra KARACA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince laboratuvarında çalışma imkânı verdiği ve çalışmalarım süresince değerli bilgilerini paylaşarak, önemli deneyimler edinmemi sağlayan saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Elif TÜMAY ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Hücre ekimleri ve değerlendirmeleri çalışmalarında ekibiyle beraber tecrübe ve bilgilerini paylaştıran Prof. Dr. Berrin TUNCA ve ekibine; *In vivo* çalışmalar süresince çok değerli zamanını ayırarak, her türlü bilgi ve deneyimini aktaran Sayın Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY'a tez çalışmama sağladıkları değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımda büyük ilgilerini gördüğüm, her türlü destek ve yardımlarını bir an olsun esirgemeyen, Dr. Öğr. Üyesi Şebnem DÜZYER GEBİZLİ, Tekstil Yük. Müh. Ayben PAKOLPAKÇIL, Eczacı Nedim Numan ÇAĞAN, İlkay Merve ALTUNTUĞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmada kullanılan çörek otu yağı hakkında, bilgileriyle bizleri yönlendiren Doç. Dr. Oya KAÇAR'a; çalışmada kullandığımız çörek otu tohumunun yetiştiricisi ve yağın tedarikçisi olan Mustafa USLU'ya değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, hayatımın her adımında varlıklarıyla en büyük destekçim olan, gösterdikleri sonsuz sevgileri ve anlayışları ile güç bulduğum ailem; annem Bediha ARAS, babam Cevdet ARAS'a, sevgili kardeşlerim Eser, Merve ve Emirhan'a; bu yolculukta en büyük destekçim teyzem Dr. Öğr. Üyesi Perihan YOLCI ÖMEROĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Cansu ARAS  
04/09/2019

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. KURAMSAL TEMELLER .....	6
2.1. Nanokompozit Yapılar .....	6
2.1.1. Polimer matrisli nanokompozitler.....	9
2.1.2. Polimer matrisli nanokompozitlerin hazırlanması .....	9
2.2. Nanokompozit Lifler .....	12
2.2.1. Nanokompozit liflerin sınıflandırılması.....	13
2.2.2. Nanokompozit liflerin özellikleri.....	13
2.2.3. Nanokompozit liflerin biyomedikal alanda kullanımı .....	15
2.2.4. Nanokompozit liflerin üretim yöntemleri .....	16
2.3. Elektro Çekim Yöntemi ile Nanolif Üretimi.....	18
2.4. Elektro Çekim Yöntemine Etki Eden Parametreler .....	20
2.4.1. Çözelti parametreleri.....	21
2.4.2. Üretim parametreleri .....	27
2.4.3. Ortam parametreleri .....	32
2.5. Poliüretanlar .....	33
2.5.1. Poliüretan polimer üretimi ve özellikleri .....	34
2.5.2. Poliüretan nanolifli yüzeylerin kullanım alanları.....	38
2.6. Çörek Otu Yağı .....	39
2.6.1. Çörek otu yağı bileşenleri .....	40
2.6.2. Çörek otu yağı eldesi.....	43
2.6.3. Çörek otu yağı kullanım alanları.....	44
2.7. Yara ve Yara Türleri .....	47
2.7.1. Yara iyileşmesi.....	48
2.7.2. Yara örtüleri .....	50
2.7.3. Nanolifli yara örtüleri.....	54
2.8. Kontrollü İlaç Salınımı.....	55
2.8.1. Difüzyon ve ilaç salınım mekanizması .....	57
2.8.2. İlaç salınım kinetiği.....	61
2.8.3. İlaç yüklü nanolifler .....	66
3. MATERYAL ve YÖNTEM .....	69
3.1. Materyal .....	69
3.1.1. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan polimer, katkı ve kimyasal maddeler .....	69
3.1.2. In vitro çalışmalarda kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler.....	70
3.1.2.1. Salınım çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler .....	70
3.1.2.2. Sitotoksosite çalışmasında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler.....	70
3.1.3. In vivo çalışmada kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler .....	71
3.1.4. Çalışmada kullanılan aletler ve cihazlar .....	73
3.2. Yöntem.....	81



3.2.1. Soğuk pres yöntemi ile çörek otu yağı eldesi ve karakterizasyonu .....	81
3.2.2. Nanolifli yüzey üretimi .....	81
3.2.2.1. Polimer çözeltilerinin hazırlanması.....	81
3.2.2.2. Polimer çözeltilerinin özelliklerinin belirlenmesi .....	82
3.2.2.3. Elektro çekim işlemi .....	82
3.2.3. Nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu .....	83
3.2.3.1. SEM analizi .....	83
3.2.3.2. Temas açısı ölçümü.....	84
3.2.3.3. Gözenek boyutu ve gözeneklilik tayini .....	84
3.2.3.4. FTIR analizi .....	85
3.2.4. Nanolifli yüzeylerin sterilizasyonu .....	85
3.2.5. <i>In vitro</i> çalışmalar .....	86
3.2.5.1. Nanolifli yüzeyden yağ salınım çalışması.....	86
3.2.5.2. Nanolifli yüzeylerin sitotoksosite çalışması .....	88
3.2.6. Nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak <i>in vivo</i> ortamda uygulanması .....	92
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	97
4.1. Nanolifli Yüzeylerin Üretim ve Karakterizasyon Sonuçları.....	97
4.1.1. PU, ÇOY ve PU/ ÇOY çözeltilerinin karakterizasyonu .....	97
4.1.2. PU ve PU/ÇOY nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu .....	98
4.2. <i>In Vitro</i> Çalışmaların Sonuçları .....	105
4.2.1. Nanolifli yüzeyden yağ salınımı sonuçları.....	105
4.2.2. Nanolifli yüzeyin sitotoksosite sonuçları.....	109
4.3. <i>In Vivo</i> Çalışmaların Sonuçları .....	111
5. SONUÇ .....	116
KAYNAKLAR .....	119
EKLER.....	134
ÖZGEÇMİŞ .....	139

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler Açıklama

°C	Celcius
$\lambda$	Dalga boyu
$\mu$	Mikro
n	Nano

### Kısaltmalar Açıklama

ÇOY	Çörek Otu Yağı
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
ECM	Hücre Dışı Matris
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HUVEC	İnsan Göbek Ven Endotel Hücresi
kV	Kilo Volt
PU	Poliüretan
SEM	Taramalı elektron mikroskopu
TPU	Termoplastik Poliüretan
TQ	Timokinon
UV-VIS	Ultraviyole Görünür Spektroskopi
w/v	Hacim Başına Ağırlık Oranı
v/v	Hacim Başına Hacim Oranı
WST	2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)- 5-(2,4-disülfofenil)-2H-tetrazolyum

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Nanokompozit liflerin biyomedikal alanda yapılan araştırma ve geliştirme çalışmalarının yıllara göre değişimi .....	1
Şekil 2.1. Kompozit malzeme yapısı .....	7
Şekil 2.2. Nanokompozit katkı fazı boyutları .....	7
Şekil 2.3. Seramik matrisli nanokompozitlerin bariyer özellikleri .....	9
Şekil 2.4. Çözücü kullanılarak çözelti halinde polimer nanokompozit hazırlanması ...	10
Şekil 2.5. Sprey kurutma yöntemi ile nanokompozit parçacık eldesi. ....	11
Şekil 2.6. Eriyikten karışım hazırlama yöntemi ile nanokompozit eldesi.....	11
Şekil 2.7. Yerinde polimerizasyon yöntemi ile nanokompozit eldesi.....	12
Şekil 2.8. Nanokompozit lif özellikleri .....	14
Şekil 2.9. Nanokompozit liflerin bazı biyomedikal uygulamaları .....	15
Şekil 2.10. Gaz jeti yöntemiyle nanokompozit lif eldesi .....	16
Şekil 2.11. Melt blowing yöntemiyle nanokompozit lif eldesi .....	17
Şekil 2.12. Kimyasal buhar biriktirme yöntemiyle nanokompozit lif eldesi.....	18
Şekil 2.13. Elektro çekim sistemi ve elemanları .....	18
Şekil 2.14. Taylor konisi oluşumu; a) Polimer damlacığı üzerinde yüzey gerilimleri etkindir, b) Elektrik alan kuvvetinin etkisi ile asılı durumdaki damlacık üzerinde uzama gerçekleşir, d) Asılı damlanın elektrik alanda viskoelastik uzaması ile Taylor konisi şekli.....	19
Şekil 2.15. Polimer jetinin whipping kararsızlığı davranışı .....	20
Şekil 2.16. Viskozitenin nanolif yüzeyine etkisi.....	22
Şekil 2.17. PCU nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü; a) PCU polimer çözelti viskozitesi, b) PCU (%15), 7 Pa.s nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü, c) PCU (%18), 13 Pa.s nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü, d) PCU (%20), 23 Pa.s nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü.....	22
Şekil 2.18. Sıvı molekülüne etkileyen yüzey gerilimi kuvvetleri .....	23
Şekil 2.19. Yüzey geriliminin nanolif yüzey özelliklerine etkisi.....	24
Şekil 2.20. PAMPS nanolifli yüzeye tuz etkisi; a) İyonik tuz konsantrasyonunun lif çapı ve boncuk sayısına etkisi, b) 0,0001, c) 0,001, d) 0,1 % tuz oranlarına sahip nanolifli yüzeyin FESEM görüntüsü.....	26
Şekil 2.21. Taylor konisi jetinin oluşumu; a) yüzey gerilimlerinin etkisi ile asılı damla, b) elektriksel kuvvetlerin damla şeklini deforme etmesi, c) elektriksel kuvvetlerin yüzey gerilimini yenmesi ve polimer jetinin oluşumu.....	27
Şekil 2.22. Farklı voltaj değerleri uygulanan elektro çekilmiş PDLA yüzeylerin SEM görüntüsü; a)20 kV, b) 25 kV, c) 30 kV .....	29
Şekil 2.23. Farklı besleme oranları ile üretilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüsü; a) 20 µL/dak, b) 75 µl/dak.....	30
Şekil 2.24. Farklı geometrik yapıda toplayıcılar kullanılarak üretilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü .....	31
Şekil 2.25. Farklı ortam sıcaklığı ve farklı bağıl nemin olduğu ortamlarda üretilen nanoliflerin yüzey morfolojilerinin SEM görüntüleri .....	32
Şekil 2.26. Üretan bağı oluşum reaksiyonu .....	35
Şekil 2.27. Poliüretan polimer yapısı; a) PU polimerinin yumuşak ve sert kısımlarının gösterimi, b) sert kısım (koyu parçalar) ve yumuşak kısım (parlak matris) için faz ayrımı morfolojisinin TEM görüntüsü .....	35
Şekil 2.28. Termoplastik PU genel gösterimi .....	36

Şekil 2.29. Termoplastik poliüretanın ısı ile şekil değiştirme davranışı.....	36
Şekil 2.30. Poliüretanın yapı- özellik ilişkisi .....	37
Şekil 2.31. Çörek otu bitkisi ve gelişimi .....	40
Şekil 2.32. Sokslet düzeneği .....	43
Şekil 2.33. Soğuk pres yöntemiyle yağ eldesi .....	44
Şekil 2.34. Farklı yara türleri; a) akut yara, b) kronik yara, c) meydana gelişine göre yaralar .....	48
Şekil 2.35. Yara iyileşmesi süreci .....	49
Şekil 2.36. Elektro çekilmiş ideal yara örtüsünün yara üzerinde oluşturduğu etkiler.....	55
Şekil 2.37. Klasik yöntem ve kontrollü salınım için zamana bağlı ilaç plazma düzeyi..	56
Şekil 2.38. Konsantrasyon farkına bağlı olarak bileşen hareketi.....	58
Şekil 2.39. Salınım kinetiğini etkileyen faktörler .....	61
Şekil 2.40. Besleme oranı, konsantrasyon ve voltaj parametrelerinin elektro sprej/çekim üzerine etkisi .....	66
Şekil 3.1. Sprague Dawley Rat .....	72
Şekil 3.2. Tegaderm® ticari yara örtüsü .....	72
Şekil 3.3. Soğuk pres makinesi .....	73
Şekil 3.4. Santrifüj .....	74
Şekil 3.5. Hassas Terazı .....	74
Şekil 3.6. Dijital pH ölçüm cihazı.....	75
Şekil 3.7. Viskozite ölçüm cihazı.....	75
Şekil 3.8. Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı .....	76
Şekil 3.9. Nanolifli yüzeylerin üretildiği elektro çekim ünitesi .....	76
Şekil 3.10. Dijital mikrometre.....	77
Şekil 3.11. Taramalı elektron mikroskobu .....	77
Şekil 3.12. Fourier Transform Infrared Spektrometresi.....	78
Şekil 3.13. Ultraviyole spektrofotometre .....	78
Şekil 3.14. Gaz kromatografisi .....	79
Şekil 3.15. Çalkalamalı inkübatör .....	79
Şekil 3.16. Etüv .....	79
Şekil 3.17. Çeker ocak .....	80
Şekil 3.18. Mikroplaka okuyucu .....	80
Şekil 3.19. Fosfat tamponu içerisindeki çözünmüş ÇOY'a ait UV-VIS spektrumu.....	87
Şekil 3.20. Sterilizasyon işlemi; a) sterilizasyon çözeltisine numunelerin daldırılması, b) UV ışık altında yarım saat ön ve arka yüzeyin bekletilmesi.....	89
Şekil 3.21. Hücre peleti .....	90
Şekil 3.22. Thoma lamı; a) lam yüzey, b) lam üzerindeki görüş sahası .....	90
Şekil 3.23. Mikroskopla hücre sayımının yapılması.....	91
Şekil 3.24. Hücre kültür plakalarının hazırlanması.....	92
Şekil 3.25. Sıçanların <i>in vivo</i> çalışmaya hazırlanması .....	93
Şekil 3.26. Sıçanların sırt bölgesinde yara oluşturulması .....	94
Şekil 3.27. Açılan yaralar üzerine uygulanan numuneler .....	94
Şekil 3.28. Yara bölgesi kapatılmış denek .....	95
Şekil 4.1. Nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri.....	99
Şekil 4.2. Farklı mesafelerde üretilen nanolif çapına besleme oranının etkisi; a) 18 cm, b) 20 cm.....	101
Şekil 4.3. Farklı besleme oranları ile üretilen nanolif çapına mesafenin etkisi; a) 0,5 mL/saat, b) 0,7 mL/saat.....	102

Şekil 4.4. ÇOY, PU nanolifli yüzey ve PU/ÇOY nanolifli yüzey FTIR spektrumu....	104
Şekil 4.5. Çörek otu yağı kalibrasyon grafiği .....	105
Şekil 4.6. Korsmeyer-Peppas modeline göre PU/ÇOY nanolif yüzeyden ÇOY salınım kinetiği .....	108
Şekil 4.7. Nanolifli yüzeylerdeki (%) hücre çoğalması .....	110
Şekil 4.8. Günlere göre yara alanlarındaki değişim .....	112
Şekil 4.9. Yüzdesel olarak yara küçülmesi .....	114



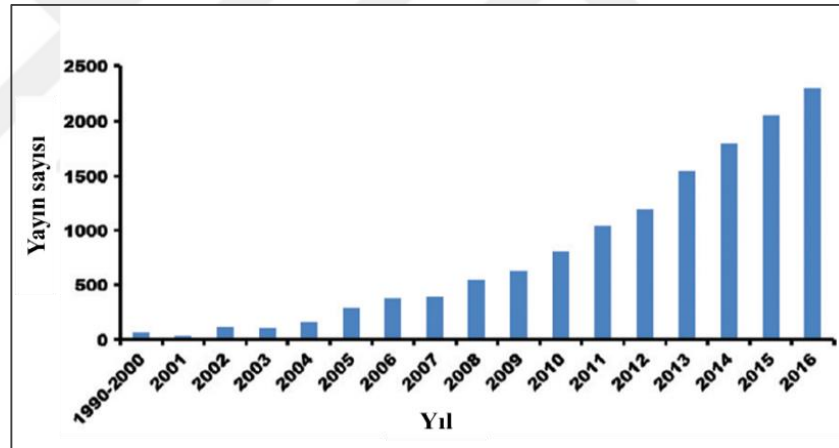
## ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1.1. Tıbbi aromatik bitkiler Türkiye 2016 yılı ihracatı .....	4
Çizelge 2.1. Farklı matris yapısına göre nanokompozitler .....	8
Çizelge 2.2. Elektro çekim yöntemine etki eden parametreler .....	21
Çizelge 2.3. PU'nun tarihsel gelişimi .....	34
Çizelge 2.4. Poliüretan polimerinin bazı özellikleri .....	37
Çizelge 2.5. Poliüretan polimerinin kullanım alanları .....	38
Çizelge 2.6. Çörek otu tohumu bileşenleri .....	41
Çizelge 2.7. Çörek otu tohumu sabit yağ bileşenleri .....	41
Çizelge 2.8. Çörek otu tohumunun uçucu yağının kimyasal bileşimi .....	42
Çizelge 2.9. Yara örtülerinin sınıflandırılması .....	52
Çizelge 2.10. Bazı ilaç salınım matematiksel modelleri .....	63
Çizelge 3.1. Elektro çekim proses parametreleri .....	83
Çizelge 3.2. Nanolifli yüzeylerin ortalama ağırlık ve kalınlık değerleri .....	85
Çizelge 3.3. Tampon çözelti bileşenleri ve miktarları .....	86
Çizelge 4.1. Çözelti özellikleri .....	97
Çizelge 4.2. Nanolifli yüzeylerin özellikleri .....	100
Çizelge 4.4. <i>In vitro</i> yağ salınım absorpsiyon ve miktarları .....	106
Çizelge 4.5. PU/ÇOY nanolifli yüzeyden salınan yağın ( $R^2$ ) değeri .....	107
Çizelge 4.6. Farklı polimerik yapıların n değerine göre salınım mekanizması .....	108
Çizelge 4.7. HUVEC hücresi eklenen nanolifli ve kontrol yüzeylerin ortalama absorpsiyon ve hücre canlılık sonuçları .....	110
Çizelge 4.8. Yara küçülmesi (%) .....	111

## 1. GİRİŞ

Nanoteknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte yeni nanomalzemelerin araştırılması, tasarlanması ve endüstriyel alanda değerlendirilmesi üzerine araştırma ve geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Son yıllarda nanoteknoloji uygulamalarında nanomalzemelerin özelliklerinin geliştirilmesi ve fonksiyonelliğinin artırılmasına yönelik olarak nanokompozit kavramı ortaya çıkmıştır. En az bir bileşeni nanoboyutlu olan ve birden fazla malzemenin bir araya gelmesi ile oluşan nanokompozit yapıların, benzersiz fonksiyonel özellikleri ve çoğu zaman kendi bileşenlerinden daha iyi performans göstermeleri sayesinde birçok alandaki kullanımları hızla gelişmiştir. Şekil 1.1’de verilen istatistiksel veriler, nanokompozit liflerin biyomedikal alanda kullanılmasına yönelik yapılan araştırma ve geliştirme çalışmalarının, sürekli olarak geliştiğini ve son yıllarda artan bir eğilimde olduğunu göstermektedir (Ramalingam ve Ramakrishna 2017).



**Şekil 1.1.** Nanokompozit liflerin biyomedikal alanda yapılan araştırma ve geliştirme çalışmalarının yıllara göre değişimi (Ramalingam ve Ramakrishna 2017)

İnorganik-inorganik, organik-inorganik ve organik-organik gibi bileşen yapısına sahip nanokompozit malzemeler; farmasötik, biyomedikal, biyoteknoloji, ambalajlama, kaplama, elektronik ve havacılık gibi başlıca endüstriyel kullanım alanlarına sahiptir. Kullanım alanlarındaki istenen özelliklere göre, nanolif içerisine dahil edilecek olan nanoparçacıklar belirlenmektedir. Elektro çekilmiş polimer-nanoparçacık yapılı nanokompozit lifler; doku mühendisliği, doku iskelesi, kök hücre tedavisi, kanser tedavisi, kalp protezi, yapay kan damarları, biyosensörler, enzim immobilizasyonu,

antimikrobiyal malzemeler, ilaç taşınım sistemleri ve yara iyileşmesi uygulamalarında yaygın olarak tercih edilmektedir (Hasnain ve Nayak 2019).

Doku hasarlarının önemli bir kısmı travmatik yaralanmalar ve cerrahi operasyon kaynaklı yaralanmalar sonucunda oluşmaktadır. Klinik yara bakımının amacı, hasarlı dokuların işlevsel ve yapısal bütünlüğünü geri kazanmak, sakatlık, şekil bozukluğu veya ölüm ile sonuçlanan yara enfeksiyonlarını önlemektir. Enfekte olmuş yaralar, küresel boyutta yıllık 300000 kişinin ölümü ile sonuçlanmakta ve bu konuda yapılan sağlık harcamalarının maliyeti yaklaşık 10 milyar dolara ulaşmaktadır. Enfeksiyon riskinin belirlenmesi ve tedavisine yönelik çalışmalar klinik bakım prosedürü iken; enfeksiyonun önlenmesine yönelik yapılan çalışmalar, dokuların onarılma kabiliyetini geliştiren profilaktik bir seçenektir (Ghosal ve ark. 2018). Modern yara iyileşmesi ve yara bakımı yaklaşımında; yara örtülerinin vücuda uyum sağlaması, yaranın iyileşmesini hızlandırıcı ve enfeksiyon riskini önleyici antimikrobiyal ve hücre yenileyici bileşenlere sahip olması gibi özellikleri taşınması beklenmektedir (Jannesari ve ark. 2011, Miguel ve ark. 2018).

Gelişen lif ve polimer teknolojileri ile birlikte geleneksel yara örtülerine alternatif olarak yeni nesil kompozit yara örtülerinin gelişimi gün geçtikçe artmaktadır. Kompozit polimerik nanolifli yara örtüleri, her birinin üstün özelliklerinden faydalanmak amacıyla farklı sentetik ya da doğal polimerlerin birleşimi ile oluşmaktadır. Yüzeylerin üretilmesinde düşük maliyet ve esnek kullanım özellikleri sunması açısından elektro çekim yöntemi genellikle tercih edilmektedir. Elektro çekilmiş nanolifli yara örtülerinin başlıca avantajlı özellikleri; yara iyileşme sürecinde hemostazın gelişmesini, yara eksüdalarının emilmesini, esnek tasarımı, oksijen ile su buharı geçirgenliği ve yara çevresinin nem dengesini korumayı sağlamasıdır (Jannesari ve ark. 2011, Miguel ve ark. 2018). Elektro çekilmiş nanolifli yara örtülerinin bu avantajlı özellikleri ve sahip oldukları morfolojik yapı; doğal derinin hücre dışı matrisinin (extra cellular matrix; ECM) özelliklerine benzerlik göstermektedir. Bu nedenle; elektro çekilmiş yara örtüleri, yara iyileşmesi sürecinde doğal derinin görevini görerek, yara iyileşmesi sürecine olumlu katkı sağlamaktadır (Hassiba ve ark. 2017).



Son yıllarda; elektro çekilmiş nanokompozit lifli yara örtülerinin yara iyileşmesi performanslarının geliştirilmesi amacıyla nanolif içerisine yara iyileşmesi sürecini destekleyen aktif bileşenler katkı maddesi olarak ilave edilmektedir. Antimikrobiyal ajanlar, büyüme faktörleri, antibiyotikler, ilaçların ve yara iyileşmesine katkı sağlayan bitkisel ekstraktlar, kullanılan aktif bileşenlerdir (Balusamy ve ark. 2017).

Antik çağlardan beri bitkisel kaynakların insan sağlığını koruyucu ve tedavi edici olarak tıbbi amaçlı kullanımı yaygındır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya üzerinde yaklaşık 20 000 farklı türde bitkinin tıbbi amaçlı olarak kullanıldığını bildirmektedir. Almanya, ABD, Çin, Fransa tıbbi bitki yetiştiriciliğinin ve ticaretinin yapıldığı önemli ülkelerdendir. Tıbbi ve aromatik bitki yetiştiriciliğinde ilk sırada 4 941 çeşitle Çin gelmekte; bunu sırasıyla Hindistan, ABD, Vietnam ile Malezya takip etmektedir. Ülkemizde yetiştirilen tıbbi ve aromatik bitki türü sayısı 500'dür (Temel ve ark. 2018).

FAO (Food and Agriculture Organization) 2015 yılı verilerine göre, Türkiye'nin tıbbi ve aromatik bitki ihracatı yaklaşık olarak, 279 milyon dolar iken, ithalat miktarı 253 milyon dolardır. Bu verilere göre, tıbbi amaçlı kullanılan bitkilerin 2/3'ü ithal edilmektedir. Türkiye'nin coğrafi konumu dolayısıyla ekolojik koşullarının, iklim, bitki türü çeşitliliği, tarım alanı potansiyeli sayesinde tıbbi ve aromatik bitkilerin ihracatında önemli bir potansiyel taşımaktadır. Günümüzde bitkisel kaynaklı ve doğal ürünlere olan talebin artması, tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanım hacminin gün geçtikçe artmasına neden olmaktadır. Son 20 yılda, tıbbi ve aromatik bitki ticaretinin yaklaşık olarak, yılda 60 milyar dolarlık pazar payına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu veri, dünyadaki yıllık ilaç pazarının yaklaşık %20'sidir (Koşar ve Özel 2018, Temel ve ark. 2018).

Tıbbi ve aromatik bitkilerin içeriğindeki etken maddelerin, sentetik yollarla sentezlenen etken maddelere göre etkisi daha fazladır. Bu nedenle tıbbi ve aromatik bitkiler; ilaç sanayi, kozmetik, parfüm, gıda ve meşrubat gibi pek çok endüstri alanında hızlı bir tüketime sahiptir. Tüketimdeki hızın artmasına bağlı olarak bu bitkilere olan talep gün geçtikçe artmaktadır.(<https://www.tibbivearomatikbitkiler.com>, 2019). Tıbbi ve aromatik amaçla kullanılmak üzere kültürü yapılan bazı bitkilerin 2016 yılı ihracat rakamlarına ilişkin Türkiye İstatistik Kurumu verileri Şekil 1.2'de verilmiştir. Çörek otu tohumu,

59 952 kg üretim ve 265 428 dolar ile ihracat hacmi ile dikkat çekmektedir (Keykubat 2016).

**Çizelge 1.1.** Tıbbi aromatik bitkiler Türkiye 2016 yılı ihracatı (Keykubat 2016)

TAB	2012		2013		2014		2015		2016 *	
	MİKTAR (KG)	BEDEL (S)	MİKTAR (KG)	BEDEL (S)	MİKTAR (KG)	BEDEL (S)	MİKTAR (KG)	BEDEL (S)	MİKTAR (KG)	BEDEL (S)
Zencefil	6.408	39.039	11.598	77.293	8.164	63.570	13.830	99.749	8.779	59.702
Safran	2.104	25.860	3.879	41.557	3.105	5.823	3.369	65.814	1.659	21.068
Zerdeçal	8.864	56.942	21.324	123.013	13.330	94.990	14.198	66.079	18.881	86.310
Köri	10.203	58.096	11.772	50.556	16.469	63.426	18.609	59.625	12.970	44.062
Çemen	87.485	176.739	86.242	163.447	138.173	286.615	265.768	399.980	102.460	221.753
Kekik	13.900.361	39.718.997	14.718.245	55.976.428	15.490.927	59.699.747	15.153.249	55.703.347	12.188.613	44.237.582
Defne	10.482.554	29.951.348	10.676.875	32.231.082	12.255.915	35.762.159	12.723.657	35.831.347	10.033.823	28.982.316
Mahlep	144.240	1.745.584	101.711	1.716.151	71.165	1.457.354	213.952	4.673.812	100.484	1.830.783
Sumak	1.205.632	2.613.616	1.292.100	3.012.971	1.538.564	3.570.603	1.743.159	4.199.172	1.276.897	3.210.225
Çörek Otu	44.676	170.109	65.131	219.136	57.400	224.544	52.445	244.489	56.952	265.428
Biberiye									457.524	1.409.102
Vermut Otu	100	3.527			21.560	38.269	80	381	90	514
Kına	24.453	1.936.776	39.653	144.573	105.700	235.155	110.144	402.935	66.968	259.547
Güvey Otu	22	926	87	1.692	40.084	9.823	57.524	15.036	6.720	3.950
Meyan Kökü	433.781	810.749	621.113	1.259.866	1.329.258	2.321.804	919.531	1.522.501	225.503	573.603
İhlamur	61.172	888.230	67.861	974.451	77.441	861.797	61.594	666.299	26.519	331.497
Adaçayı	1.489.820	5.850.911	1.345.911	5.891.903	1.644.249	6.341.455	2.029.563	7.633.673	1.422.095	5.147.802
Nane	166.393	805.545	189.560	1.010.017	205.356	1.045.155	360.585	1.314.201	277.579	1.030.523
Keçiboynuzu	875.873	661.805	1.416.006	1.085.242	948.047	847.173	542.793	600.412	1.026.376	747.680
Rezene + Anason + Kimyon + Ardeş	1.837.814	6.322.749	1.944.227	7.902.851	3.808.886	14.186.420	3.250.740	11.589.069	2.462.150	8.749.434
Kimyon	3.731.985	10.167.323	7.941.931	20.574.688	6.011.182	15.398.651	3.764.989	11.134.100	6.511.754	17.975.521
Kişniş	76.170	192.797	228.596	566.088	71.394	144.727	166.743	307.265	134.046	221.269
Sarımsak (taze+kuru)	331.440	381.386	60.887	171.186	69.676	189.057	56.322	181.035	43.146	434.884
Kırmızı Biber	617.511	2.538.805	855.796	3.520.518	1.223.142	4.457.867	1.272.161	4.018.914	1.132.789	3.502.190
Karanfil (kuru)	3.011	83.946	3.748	106.316	3.476	110.899	3.804	109.795	6.342	100.960
Tarçın	1.990	12.687	5.070	32.468	4.709	37.675	6.407	49.120	6.047	45.149
Şerbetçi Otu	0	0	576	1.001	0	0	0	0	800	2.000
Haşhaş	16.200.625	49.330.928	20.721.449	84.802.178	16.597.999	59.472.266	12.125.046	37.688.041	19.191.327	53.067.654
Karabuğday	0	0	2.680	3.813	5.040	9.775	4.920	9.766	2.666	5.423
Vanilya	223.454	799.214	276.436	1.042.868	217.293	778.768	99.515	257.000	90.564	255.536
Karabiber	90.189	954.176	124.626	1.407.679	150.099	1.679.071	177.590	1.871.019	107.244	1.160.262
Baharat Karışık	257.139	1.477.983	326.116	2.100.551	396.171	2.454.205	697.319	3.423.573	894.593	3.280.641

Çörek otu tohumu; Ranunculaceae ailesine mensup tek yıllık, otsu bir bitkidir. Ülkemizi de içine alan Akdeniz ülkelerinde bu bitkinin genellikle Nigella cinsi bulunmaktadır. Bu cinsin toplam 20 çeşidinin 12'si Türkiye'de yetiştirilebilmektedir. En yaygın olarak yetiştirilen çeşidi ise Nigella sativadır. Çörek otu tohumu ve tohumundan elde edilen ekstraktlar geleneksel tıp uygulamalarında; soğuk algınlığı, astım, çeşitli romatizmal ve

iltihaplı hastalıkların tedavisinde tavsiye edilmektedir. Ayrıca; tat verici ve koruyucu olarak gıdalarda da kullanımı bulunmaktadır. Çörek otu tohumunun içeriğindeki aktif bileşenlerin; antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, ve yara iyileştirici gibi önemli farmakolojik etkileri bulunmaktadır (Kılıç ve Arabacı 2016, Forouzanfar ve ark. 2014).

Bu tez çalışması bu kapsamında, Türkiye’de tarımı yaygın olarak yapılan çörek otu tohumundan elde edilen yağın, katma değerli yüksek bir ürün olan yara örtüsünün etken bileşeni olarak kullanımı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada ilk kez, çörek otu yağı poliüretan polimerik nanolif içerisine katarak nanokompozit bir yara örtüsü üretilmiştir. Üretilen nanolifli yüzeyin yara örtüsü olarak kullanım performansı ise *in vitro* ve *in vivo* ortamda değerlendirilmiştir. Tez çalışması bu yönüyle özgün bir çalışma niteliğini taşımaktadır.

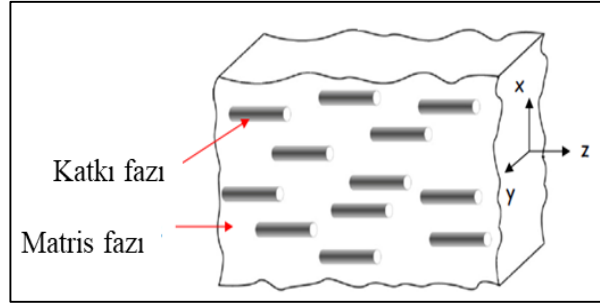
## 2. KURAMSAL TEMELLER

### 2.1. Nanokompozit Yapılar

Nanoteknoloji kavramı “nano” boyutlardaki maddenin atomik ve moleküler seviyede kontrolünün yapılması; yeni özelliklere sahip malzemelerin tasarımı, karakterizasyonu ve üretilmesini sağlayan yöntemlerin ve sistemlerin geliştirilmesini kapsamaktadır (Poole ve Owens 2003). Nano boyutlarda tasarlanan veya üretilen yapılarda, kimyasal veya fiziksel olarak yeni özellikler ortaya çıkmaktadır (Ramsden 2009). Örneğin, nanoboyutlardaki malzemenin momentum, kütle, enerji gibi iletim özellikleri kesikli olarak ifade edilirken; optik, elektronik, manyetik ve kimyasal davranışları klasik olarak değil, kuantum kanunları ile açıklanmaktadır (Özdoğan ve ark. 2006).

Nanoboyutlu malzemelerin yüzey alanları, aynı malzemenin makro boyutlarına göre daha geniştir. Bu durum, nanoboyutlu malzemenin yapısındaki taneciklerin etkileşimlerinin birbirinden farklı olmasına ve kullanıldığı malzemelerin ağırlığı, sertliği, kimyasal ve ısı özelliklerini geliştirmesine neden olmaktadır. Nanoyapıların malzemeye kazandırdığı avantajlı özellikleri, nanoteknoloji uygulamalarında nanokompozit kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (Dural Erem ve Özcan 2013).

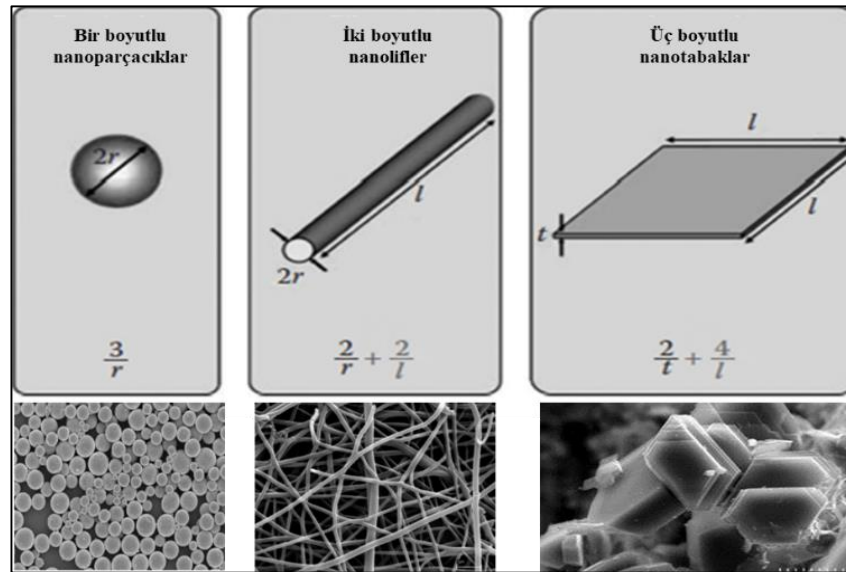
Kompozit yapı, sürekli bileşen olarak adlandırılan matris kısım ve bu matris içerisinde kesikli olarak dağılmış olan takviye edici bileşenlerden oluşan yapılardır (Şekil 2.1). Matris ve takviye edici bileşenin kimyasal özelliği, geometrik dağılımı ve birbirileri ile olan etkileşimi kompozit yapının performans ve karakteristik özelliklerini belirlemektedir. Bu şekilde yapısal özellikleri birbirinden farklı malzemelerin bir araya getirilmesiyle dayanım, kırılma tokluğu, ısı stabilite, ısı iletkenlik, elektriksel iletkenlik, elektromanyetik kalkanlama, akustik iletkenlik, rijitlik, ağırlık ve fiyat özelliklerinden bir veya bir kaçının geliştirilmesi amaçlanmaktadır (Okpala 2013).



**Şekil 2.1.** Kompozit malzeme yapısı (Okpala 2013)

Kompozit yapıyı oluşturan bileşenlerden en az birinin nanoboyutlarda olduğu yapılar, nanokompozit olarak adlandırılmaktadır (Okpala 2013). Nanoboyutlu bileşenlerden elde edilen kompozit malzemenin fiziksel, kimyasal ve/veya biyolojik özellikleri başlangıçtaki her iki bileşenin özelliklerinden farklı davranışlar göstermektedir (Pyun ve Matyjaszewski 2001). Nanokompozit malzemeler içerisine katkı olarak eklenen nanoboyut fazları aşağıda sıranlanmıştır ve katkı fazlarının yüzey alanı gösterimi Şekil 2.2’de verilmiştir (Haider ve ark. 2012):

- Bir nanoboyutlu: Nanokiller, karbon nanotüpler, karbon siyahı
- İki nanoboyutlu: Nanolifler
- Üç nanoboyutlu: Nanoparçacıklar



**Şekil 2.2.** Nanokompozit katkı fazı boyutları (Haider ve ark. 2012)

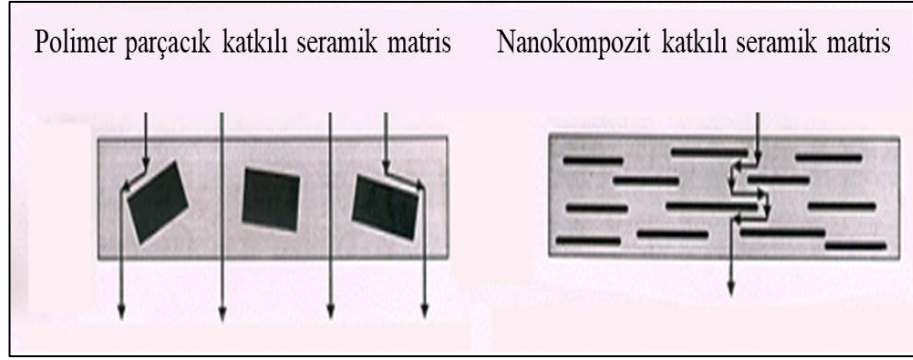
Nanoboyutlu malzemenin spesifik yüzey alanı, enine göre çok daha büyüktür. Bu nedenle, nanokompozit yapının matrisi ile nanoyapılar arasındaki yapışma daha fazla olmakta ve böylece nanoyapıların matris içerisinde iyi bir şekilde dispersiyonu sağlanmaktadır (Kaştan ve ark. 2017).

Nanokompozit malzemeler matris yapılarına göre seramik, metal ve polimer matrisli nanokompozitler olarak üç farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Çizelge 2.1’de farklı matris yapısına göre nanokompozit malzeme örnekleri verilmiştir (Camargo ve ark. 2009).

**Çizelge 2.1.** Farklı matris yapısına göre nanokompozitler (Camargo ve ark. 2009)

Sınıf	Örnekler
Metal	Fe-Cr/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Ni/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Fe/MgO, Al/CNT, Mg/CNT
Seramik	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /SiO <sub>2</sub> , SiO <sub>2</sub> /Ni, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /TiO <sub>2</sub> , Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /CNT
Polimer	Termoplastik/termoset polimer/tabakalı silikatlar, Polyester/TiO <sub>2</sub> ,

Seramik matrisli nanokompozit yapılar; iyi aşınma direnci, yüksek termal ve kimyasal dayanıma sahip olmasına rağmen kırılma malzemelerdir. Düşük tokluk özellikleri nedeniyle, endüstriyel uygulamaları kısıtlı olmaktadır. Bu nedenle seramik matris içerisinde lif, metal kıl, şeritler ya da parçacıkların katkı malzemesi olarak kullanımıyla, malzemeye gelen enerjinin sönmülmesi ve mekanik özellikleri geliştirilerek, kırılma tokluğunun artırılması amaçlanmaktadır. Matris içerisinde kullanılan katkı malzemeleri, gelen enerjiyi saptırıcı ya da sönmüleyici görev üstlenerek, malzeme yapısında oluşacak çatlamların engellenmesi veya durdurulmasını sağlamaktadır (Şekil 2.3). Metal matrisli nanokompozit yapılar, metal veya alaşım matrisli malzemelere nanoboyutlu katkı malzemeleri eklenerek elde edilmektedir. Bu şekilde oluşturulan metal matrisli nanokompozit yapılardan, kesme ve sıkma işlemlerinde yüksek mukavemet sağlayan ve sıcaklık dayanıklılıkları yüksek olan malzemeler üretilmektedir (Camargo ve ark. 2009).



**Şekil 2.3.** Seramik matrisli nanokompozitlerin bariyer özellikleri (Camargo ve ark. 2009)

### **2.1.1. Polimer matrisli nanokompozitler**

Polimer matrisli nanokompozitler; polimerik matrisin ısı direnci, mukavemet, darbe dayanımını, elektrik iletkenliği, gaz geçirgenliği gibi özelliklerini geliştirmek üzere matris yapısına inorganik ve/veya organik nanoboyutlu yapıların katılmasıyla hazırlanan malzemelerdir (Fischer 2003). Malzemenin kullanılacağı alana uygun olarak seçilen farklı nanokatıkların, doğal, sentetik, biyo ya da elastomerik polimere katılması ile polimer nanokompozitler oluşturulmaktadır. Polimer ile nanokatığın seçimi ve polimer nanokompozit hazırlama tekniği, yeni geliştirilecek malzemenin özelliklerine etki eden önemli parametrelerdir. Polimer nanokompozit olarak geliştirilecek yeni malzemenin davranışını anlamak ve özelliklerini belirlemek için; polimer kütlesi, polimerin kimyasal yapısı, polimer kristal yapısı, polimerin çözünübilirliği, nano yapının yüzey alanı, kimyasal yapısı ve dispersiyonu gibi özelliklerin bilinmesi önemlidir (Tavares ve ark. 2017).

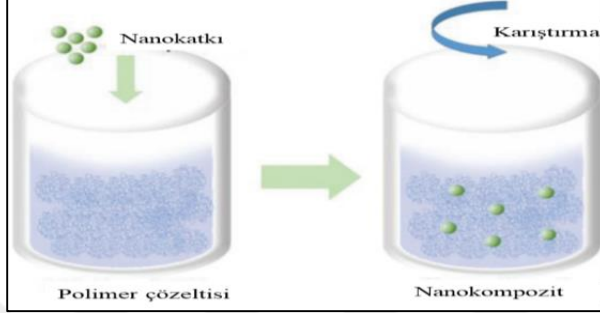
### **2.1.2. Polimer matrisli nanokompozitlerin hazırlanması**

Polimer nanokompozitlerin hazırlanmasında, çözücü kullanılarak çözelti halinde karışım hazırlama, eriyik karışım hazırlama ve yerinde (in-situ) polimerizasyon yöntemi olmak üzere üç farklı yöntem kullanılabilir (Zapata ve ark. 2008).



### ***Çözücü kullanılarak çözelti halinde karışım hazırlanma yöntemi***

Polimerin uygun bir çözücü içerisinde çözünmesi ile elde edilen çözelti içerisinde, nanoboyutlu katkıları eklenerek polimer nanokompozitler hazırlanmaktadır (Şekil 2.4).

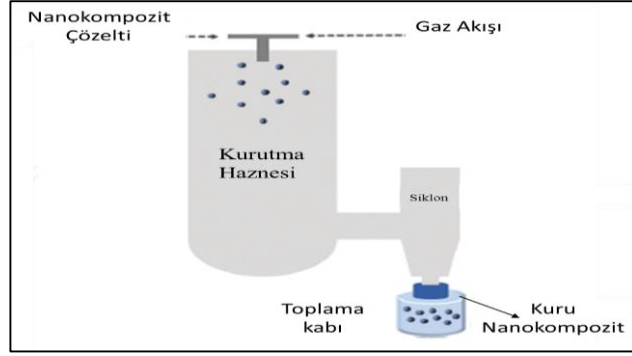


**Şekil 2.4.** Çözücü kullanılarak çözelti halinde polimer nanokompozit hazırlanması (<http://electrospintech.com/blend.html>, 2018)

Polimer nanokompozit çözeltilerinin hazırlanmasında üç farklı durum ile karşılaşılabilir. Birinci durumda, polimer nanokompozit yapıyı oluşturan tüm bileşenler, ortak bir çözücü içerisinde homojen olarak çözünebilmektedir (Cong ve ark. 2013, Madduri ve ark. 2010, Lala ve ark. 2007). İkinci durum, polimer kompozit yapı içerisindeki bileşenler, ortak bir çözücüde çözünmemektedir. Bu durumda, farklı çözücü sistemlerinin kombinasyonu ile homojen polimer nanokompozit çözeltisi hazırlanmaktadır (Zhong ve ark. 2005). Üçüncü durum, polimer nanokompoziti oluşturan bileşenlerden bazıları (karbon nanotüpler, silika parçaları, hidroksiapatit), çözelti içerisinde tamamen çözünmeden kolloidal halde kalabilmektedir (Diouri ve ark. 2013; Sundaray ve ark. 2008, Liu ve ark. 2012).

Çözelti karışımından nanokompozit malzeme eldesi için çözücünün tamamen uzaklaştırılması gerekmektedir. Elde edilmek istenen nano yapı eğer bir nanolif ise, elektro çekim yöntemi; nanoparçacık ise sprey kurutma (Şekil 2.5) yöntemi ile çözücünün uzaklaştırılması sağlanmaktadır (Müller ve ark. 2017). Elektro çekim yöntemi, bir sonraki bölümde detaylı olarak verilmektedir. Sprey kurutma yönteminde ise, çözücünün uzaklaşması için gaz kullanılarak, toz formundaki nanoparçacıklar elde edilmektedir (<http://electrospintech.com>, 2018).

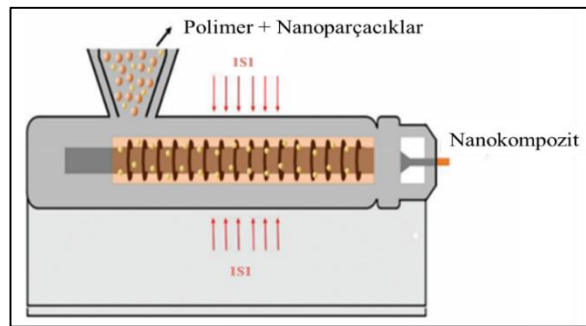




**Şekil 2.5.** Sprey kurutma yöntemi ile nanokompozit parçacık eldesi (<http://electrospintech.com>, 2018).

### *Eriyikten karışım hazırlama yöntemi*

Bu yöntemde, nanoparçaların direkt olarak polimer eriyiğine beslenmesi ve ekstrüder içerisinde homojen karışımların sağlanması ile nanokompozit yapılar oluşturulmaktadır (Şekil 2.6). Nanoparçaların homojen dağılmasının sağlanabilmesi için karıştırma işlemi sırasında yüksek kesme kuvvetleri yaratılması gerekmektedir. Bu nedenle yüksek karıştırma hızlarına çıkılan ekstrüderlerde çift vida sistemi kullanılmaktadır. Bu yöntemle yeni bir kompozit ürün geliştirilmesinde hızlı sonuç alınabilmektedir. Ekstrüder içerisinde homojen karışımın sağlanabileceği ve polimer eriyiği içerisine eklenecek nanoparçacık konsantrasyonu, polimer viskozitesine bağlıdır. Eriyik içerisindeki nanoparçacık konsantrasyon miktarındaki değişim, polimerin degradasyonuna neden olabilmektedir. Bu nedenle polimer eriyiğine katılacak nanoparçacık konsantrasyonu eriyik çekimde önemli bir üretim kısıtını oluşturmaktadır (Ajayan ve ark. 2003).

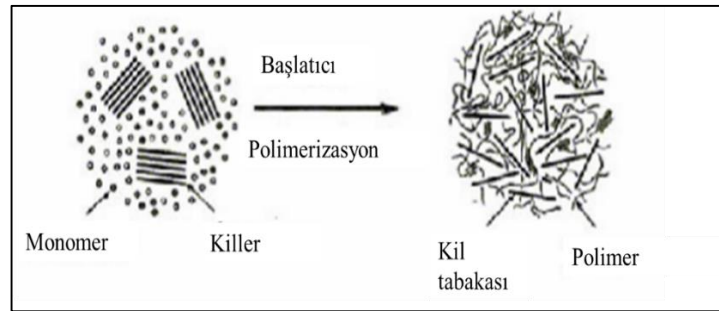


**Şekil 2.6.** Eriyikten karışım hazırlama yöntemi ile nanokompozit eldesi (<http://electrospintech.com>, 2018).

### ***Yerinde (In-Situ) Polimerizasyon Yöntemi***

Yerinde polimerizasyon yöntemiyle, nanoparçacık katkılı polimer nanokompozit malzemeler geliştirilmektedir. Monomer çözeltisi, tabaka halindeki nanoparçacık yapısı içerisine girmesi ile polimerizasyonun nanoparçacık içerisinde gerçekleşir. (Ünlü 2009). Bu yöntemle bileşenler arasında daha uyumlu ve güçlü ara yüzey etkileşimleri olan elde edilen nanokompozit yapılar elde edilmektedir (Şekil 2.7). Bu şekilde polimerik nanokompozit yapının oluşmasında, bir dizi polimerizasyon aşaması bulunmaktadır. Temel olarak üç prensipten oluşur (Akhrame ve ark. 2018):

1. Nanoparçacıklar başlangıçta sıvı bir monomer veya düşük molekül ağırlıklı bir polimer öncü içinde yayılmış durumdadır. Nanoparçacığın çözelti içerisinde homojen olarak karıştırılması sağlanır.
2. Polimerizasyon; ısı, ışık veya uygun bir katalizörün başlatıcı ajan olarak ortamda bulunması ile polimerizasyon reaksiyonu başlatılmaktadır.
3. Polimerizasyon reaksiyonun tamamlanmadığında, nanoparçacıklara bağlı polimer moleküllerinden oluşan bir nanokompozit üretilmektedir.



**Şekil 2.7.** Yerinde polimerizasyon yöntemi ile nanokompozit eldesi (Singh ve ark. 2014)

### **2.2. Nanokompozit Lifler**

Nanokompozit lifler; istenen belirli fiziksel, kimyasal ve / veya biyolojik özelliklere sahip yeni bir lif yapısının oluşturulması için iki veya daha fazla farklı fazın, çeşitli yöntemler ile bir araya getirilmesi ile elde edilen liflerdir. Nanokompozit lif yapısı, matris (sürekli

faz) ve katkı (kesikli faz) olarak adlandırılan bileşenlerden oluşturmaktadır. Yapının matrisi, sünek ve daha az sert olan birincil kısmı; katkı fazı ise, matris içerisinde dağılan ve genellikle matris kısmından daha güçlü yapıda olan ikincil kısmı olarak adlandırılmaktadır (Ramalingam ve Ramakrishna 2017). Nanokompozit liflerin, filtre (Hung ve Leung, 2011, Chung ve ark. 2015), doku mühendisliği uygulamaları (Li ve ark. 2002, Zhang ve ark. 2008), koruyucu giysiler (Dhineshabu ve ark. 2014, Vitchuli ve ark. 2011), sensör (Moon ve ark. 2010, Lin ve ark. 2012) gibi farklı uygulama alanlarında kullanımları mevcuttur.

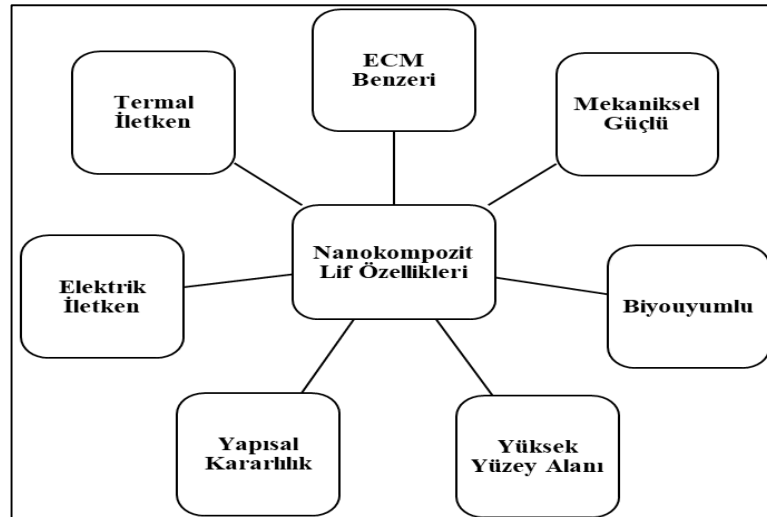
### **2.2.1. Nanokompozit liflerin sınıflandırılması**

Nanokompozit lifler matris yapılarına göre; polimer matrisli, seramik matrisli ve metal matrisli olarak sınıflandırılmaktadır. Polimer matrisli liflerde katkı kısmı olarak, bioaktif ajanlar, kil, metal gibi malzemeler kullanılmaktadır. Seramik matrisli liflerde seramik katkıları ilave edilmektedir. Metal matrisli liflerde katkı olarak polimer ya da seramikler kullanılmaktadır. Matris ve katkı kısmının seçimi lifin kullanım alanı ve istenen özelliklere göre yapılmaktadır (Ramalingam ve Ramakrishna, 2017). Örneğin; seramik-polimer nanokompozit lifler, kemik dokunun oluşmasında inorganik-organik malzemelerin önemli rol oynadığı osteojenik uygulamalar için iyi bir seçim olmaktadır. Bu sebeple, HAp/poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate; PHBV) nanokompozit lifler kemik rejenerasyonu için tercih edilmektedir (Ito ve ark. 2005). Polimer-polimer nanokompozit lifler ise, yumuşak doku rejenerasyonu ya da kalp ile ilgili uygulamalar için ideal olmaktadır. Poly(glycerol sebacate)/gelatin ile elde edilen nanokompozit lifler, miyokard rejenerasyonunda oldukça sık kullanımı olan polimer-polimer nanokompozitlere örnektir (Kharaziha ve ark. 2013).

### **2.2.2. Nanokompozit liflerin özellikleri**

Polimerik liflerin boyutları, mikrometreden nanometreye doğru azaldıkça, life ait farklı karakteristik özellikler ortaya çıkmaktadır (Huang ve ark. 2003). Nanoliflerin; birim ağırlığına göre yüksek yüzey alanları, yüksek gözeneklilikleri, mekanik özellikleri, esneklikleri, düşük ağırlıkları gibi özellikleri birçok malzemeye göre avantajlı yönlerini

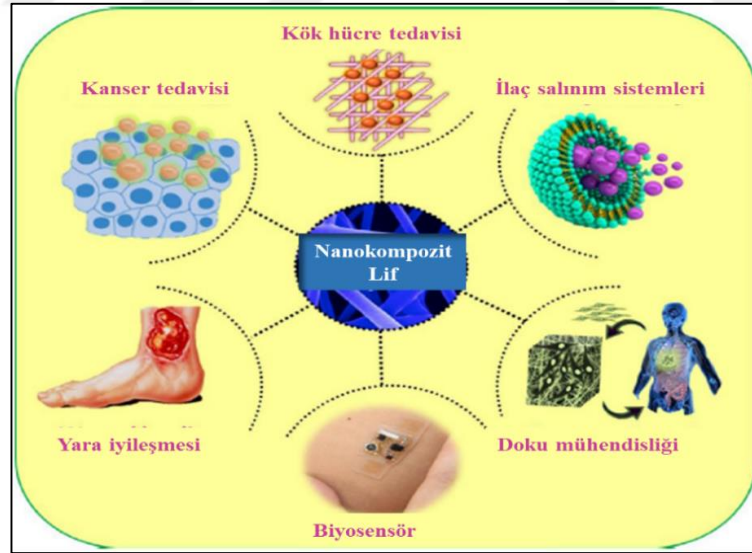
oluşturmaktadır (Huang ve ark. 2003, Chronakis, 2005). Nanokompozit lif yapısının, geniş yüzey alanına sahip olması; matris kısım ve diğer fazlar arasındaki kusurlu bağlanmaların dengelenerek, aynı polimerin normal boyutlardaki kompozit lif yapısına göre, daha güçlü lifler elde edilmesini sağlamaktadır. Nanokompozit liflerden gözenekli ve biyouyumlu lifli yüzeyler elde edilebilmektedir. Bu özellikleri sayesinde; doku mühendisliği, ilaç salınımı gibi biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Ramalingam ve Ramakrishna 2017). Farklı yüzey işlemi ya da farklı üretim yöntemi kullanılarak kompozit lifin fonksiyonel özellikleri geliştirilebilir. Zhang ve ark. (2006) tarafından, koaksiyel elektroçekim yöntemiyle çekirdek kısmı fluoreserin izotiyosiyanat ve konjuge sığır serum albümini (FITC-BSA) içeren, kabuk kısmı çözünebilir polietilen glikol (PEG) ve polikaprolakton (PCL) polimerinden oluşan nanokompozit lifler üretilmiştir. Koaksiyel olarak üretilen nanoliften başlangıç, protein salınımının, proteinin PCL ya da PEG polimerlerine direkt olarak karıştırılmasıyla hazırlanan nanolife göre daha kontrollü olduğu görülmüştür. Bu şekilde çekirdek-kabuk yöntemiyle üretilen nanokompozit liften bioaktif ajanın salınım kinetiğinin, karışım nanolife göre daha iyi performans gösterdiği anlaşılmıştır. Nanokompozit lifin kullanılacağı alana yönelik olarak farklı özelliklere sahip polimerlerden faydalanılarak, elektrik (Feng ve ark. 2014), manyetik ve termal iletken (Teng ve ark. 2011) özellikte biyouyumlu yapılar elde edilebilmektedir (Şekil 2.8).



**Şekil 2.8.** Nanokompozit lif özellikleri (Ramalingam ve Ramakrishna 2017)

### 2.2.3. Nanokompozit liflerin biyomedikal alanda kullanımı

Nanolifler, hücresel ve moleküler uygulamalar için mikro veya makro ölçekteki lif yapılarına kıyasla çok daha etkili olmaktadır. Geniş yüzey alanları, üstün yüzey özellikleri gibi fonksiyonel özellikleri yanında kuantum sınırlaması etkisiyle lifin kazandığı birçok karakteristik özellik biyomedikal uygulamalarda önemli bir yere sahip olmaktadır. Özellikle, güçlü hücre-matris etkileşimleri sayesinde biyomoleküllerin hızlı emiliminin sağlanması, hücre, doku ve organ mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılmalarını sağlamaktadır. Nanoliflerin biyomedikal uygulamalarda yaygın kullanım alanları, Şekil 2.9’da verilmiştir. Biyomedikal uygulamalarda; tek fazlı nanolif yapıların mekanik dayanımı, yapısal bütünlük, yüzey morfolojisi, gözeneklilik ve kimyasal fonksiyon gibi özellikleri, lif oryantasyonu, boyut ve malzeme kompozisyonu değiştirilerek geliştirilebilmektedir. Tek fazlı nanoliflerin sayısız avantajlarına rağmen, bazı biyomedikal uygulamalar için özellikle üstün yapısal ve fonksiyonel özelliklerinden dolayı nanokompozit liflerin kullanımı tercih edilmektedir (Ramalingam ve Ramakrishna 2017, Stanger ve ark. 2005 ).

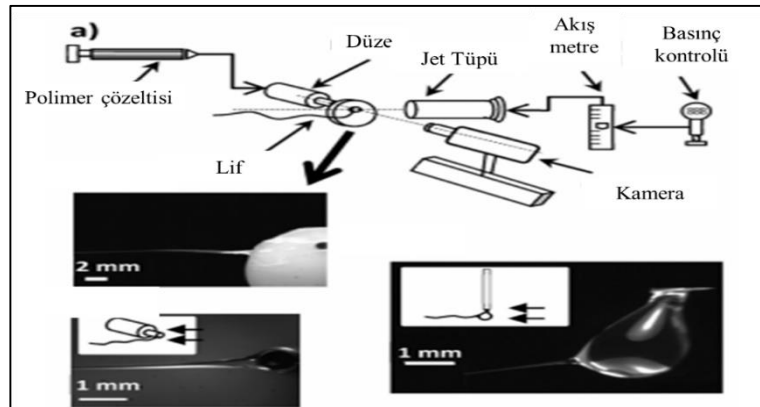


**Şekil 2.9.** Nanokompozit liflerin bazı biyomedikal uygulamaları (Ramalingam ve Ramakrishna 2017)

#### 2.2.4. Nanokompozit liflerin üretim yöntemleri

Nanokompozit olarak hazırlanan polimerik yapıdan, nanolif elde edilmesi için kullanılan birçok farklı yöntem bulunmaktadır. Nanolif üretim yöntemi olarak, gaz jeti (Benavides ve ark. 2019, Rajgarhia ve Jana 2016), melt blowing ( Bodaghi ve Sinangil 2006, Brang ve ark. 2008), şablon sentezi (Li ve ark. 2006), bikomponent çekim (Fedorova ve Pourdeyhimi 2007, Lin ve ark. 2005), kimyasal buhar biriktirme (Merkulov ve ark. 2001, Xia ve ark. 2005), elektro çekim (Gibson ve ark. 2001, Choi ve ark. 2004, Susanto ve ark. 2018) gibi farklı üretim teknikleri kullanılmaktadır.

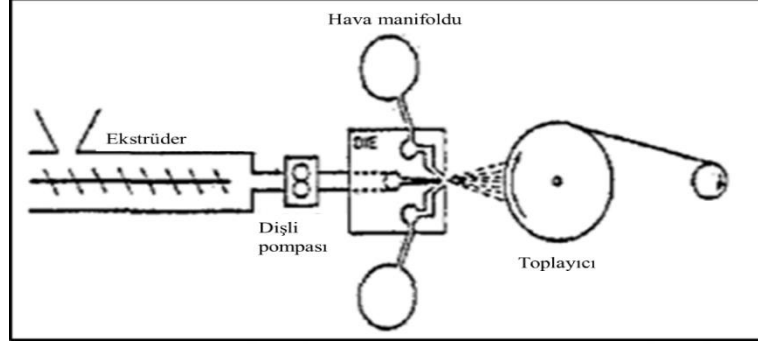
Gaz jeti yönteminde (Şekil 2.10), düze ucunda asılı duran polimer damlacığına etki eden aerodinamik kuvvetlerin etkisiyle nanolifli yüzeyler üretilmektedir. Aerodinamik kuvvetlerin etkisiyle, oluşan polimer jetinin gerilip uzaması ve çözücünün bu esnada buharlaşmasıyla, nanolifler elde edilmektedir. Gaz jetiyle nanolif üretim sisteminde, polimerin beslendiği kısım ile gaz jetinin olduğu kısım fiziksel olarak ayrıdır (Rajgarhia ve Jana, 2016). Bu yöntemle homojen çözültiden, bikomponent, bilobal, çekirdek-kabuk şeklinde birbiriyle karışmayan nanokompozit liflerin üretimi mümkündür (Rajgarhia ve ark. 2016 ).



Şekil 2.10. Gaz jeti yöntemiyle nanokompozit lif eldesi (Rajgarhia ve Jana 2016)

Meltblowing, mikro boyutlardan daha küçük boyutlarda lif üretebilen, oldukça basit, esnek kullanıma sahip ve tek adımlı bir yöntemdir (Şekil 2.11). Bu yöntemde eriyik haldeki polimer, ağız delikli bir tüp içerisinde geçirilmektedir. Tüp içerisinde çıkan akışkan polimerin, hava akımı içerisinde uzayıp-incelmesi sonucu toplayıcı üzerinde ağız

yapıdaki lifler toplanmaktadır. Elde edilen liflerin ortalama çapı; tüpten çıkan polimer miktarına, eriyik viskozitesine, eriyik sıcaklığına, hava akımının sıcaklığı ve hızına bağlıdır (Gahan ve Zguris 2000).

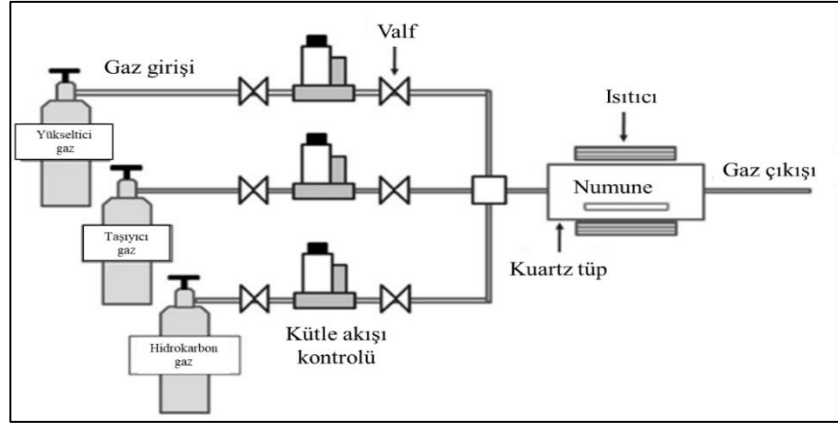


**Şekil 2.11.** Melt blowing yöntemiyle nanokompozit lif eldesi (Gahan ve Zguris 2000)

Şablon sentezi yönteminde, ekstrüder sistemine eklenen şablon ile termoplastik polimerlerden nanoliflerin üretilmesi sağlanmaktadır. Yöntemin temel prensibini; polimer eriyiğinin alüminyum oksit membran gözeneklerinden geçirilmesinden sonra, oda sıcaklığına kadar soğutulmuş lif şeklini alması oluşturur (Li ve ark. 2006).

Bikomponent lif üretiminde; iki farklı polimerin, özel bir kesit şekline sahip (çekirdek-kabuk, deniz ada, yan yana, dilimli yapı) çekim düzesinden aynı anda geçirilmesiyle, tek lif yapısı elde edilmektedir. Bikomponent liflerin üretimi esnasında, kullanılan düzenin kesit şekli ve çap geometrisine göre farklı kesitlere sahip kompozit lifler üretilmektedir (Naeimirad ve ark. 2018).

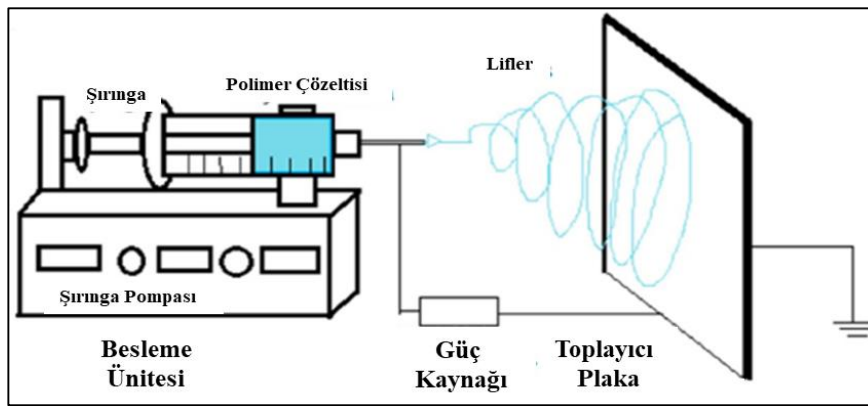
Kimyasal buhar biriktirme yöntemi, yüzey işleme teknolojilerinde yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Bu yöntemle; çok ince film yüzeyler, kompozit malzemeler, karbon nanolifler üretilmektedir. Kimyasal buhar biriktirme işlemi, basıncın Torr basıncı altından atmosferik basıncın üzerine çıkıldığı ve reaksiyon sıcaklığının 200 °C ile 1600 °C değiştiği bir reaktör içerisinde gerçekleşmektedir (Şekil 2.12). Kapalı reaktör içerisindeki life etkiyen taşıyıcı gazın yüzeydeki kimyasal reaksiyonu sonucu, nanokompozit lif üretilmektedir (Lee ve Hyun 2016).



**Şekil 2.12.** Kimyasal buhar biriktirme yöntemiyle nanokompozit lif eldesi (Lee ve Hyun 2016)

### 2.3. Elektro Çekim Yöntemi ile Nanolif Üretimi

Elektro çekim yöntemi, diğer nanolif üretim yöntemlerine göre çok yönlü kullanılabilirliği, çoğu polimer ile çalışmaya uygunluğu ve düşük maliyetle düzgün nanoliflerin üretilmesine imkân sağlaması açısından; nanolif üretiminde daha fazla tercih edilmektedir (Ding ve ark. 2010). Elektro çekim yönteminin temel prensibini, elektrik alan kuvvetlerinin etkisiyle, eriyik ya da çözelti halindeki polimerden nanoliflerin elde edilmesi oluşturur (Shi ve ark. 2015). Temel olarak bir elektro çekim sistemi; güç kaynağı, besleme ünitesi ve üretilen nanoliflerin biriktirildiği nötr bir toplayıcı plakadan oluşmaktadır (Şekil 2.13).

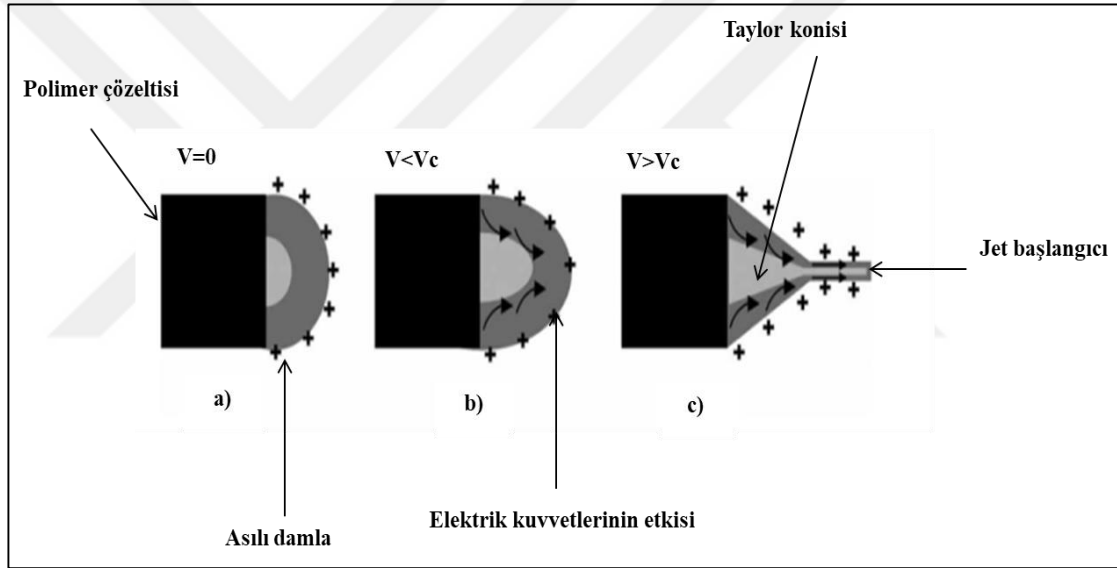


**Şekil 2.13.** Elektro çekim sistemi ve elemanları (<https://bioinicia.com>, 2019)

Elektro çekim işleminde; çözelti ya da eriyik haldeki polimer, kontrol edilebilir bir pompa ile iğne ucuna doğru sürekli olarak beslenir. İğne ucundaki polimer çözeltisine yüzey



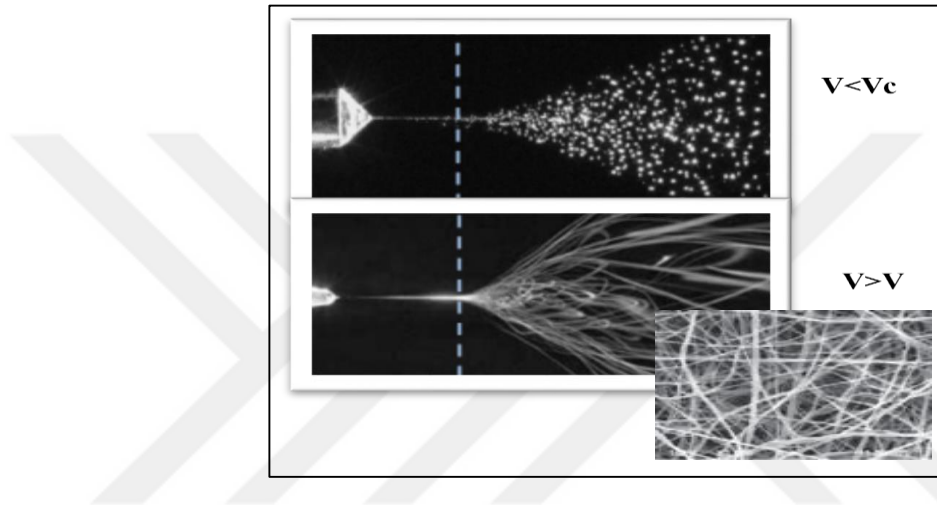
gerilimleri etki etmektedir. Yüzey gerilimi kuvvetlerinin etkisiyle, sıvı polimer çözeltisi iğne ucunda damlacık halinde asılı kalmaktadır. Güç kaynağı tarafından uygulanan voltaj ( $V$ ) ile oluşan elektriksel kuvvetler, damla yüzeyine etkiyen yüzey gerilmelerini iterek etki göstermektedir (Subbiah ve ark. 2005). Uygulanan voltajın artması ile asılı damlaya etkiyen elektrik kuvvetlerinde artış ve polimerin viskoelastik özelliği sayesinde, damlada uzamalar gerçekleşir. Uygulanan voltaj, kritik değere ( $V_c$ ) ulaştığında; elektriksel kuvvetlerin polimer yüzeyinde oluşan yüzey gerilim kuvvetlerini yenmesi ile damlanın şekli, Taylor konisi olarak adlandırılan bir şekle dönüşür (Şekil 2.14). Uygulanan voltajın kritik değer üzerine çıkmasıyla ( $V > V_c$ ); Taylor konisinin ucundan polimer jeti çıkararak, elektriksel alandan nötr toplayıcı plakaya doğru ilerlemeye başlar (Huang ve ark. 2003).



**Şekil 2.14.** Taylor konisi oluşumu; a) Polimer damlacığı üzerinde yüzey gerilmeleri etkindir, b) Elektrik alan kuvvetinin etkisi ile asılı durumdaki damlacık üzerinde uzama gerçekleşir, d) Asılı damlanın elektrik alanda viskoelastik uzaması ile Taylor konisi şekli (Huang ve ark. 2003)

Oluşan polimer jetinin itme kuvvetleri, jeti toplayıcıya doğru uzatan aksel bir bileşene sahiptir. Yapılan akışkan hızı ölçümleri göre, Taylor konisinden uzaklaştıkça jet hızının yanı sıra jet hızının varyansı da artış göstermektedir. Yani Taylor konisinden baş gösteren jet, gittikçe hızlanarak bir süre kararlı bir şekilde ilerlemektedir. Bunun sonucu olarak jet çapı, jetteki uzama ve çözücünün buharlaşmaya başlamasıyla hızla düşmektedir. Jetin incilmesi ile jetin birim alandaki yüzey yükü azalırken birim kütledeki yüzey alanı artmaktadır (Üstündağ 2009). Polimer kararlı ve düzgün bir şekilde ilerlerken, jet

yüzeyine etki eden yüklerin karşılıklı olarak birbirini itmesi ile jetten ayrılmalar gerçekleşerek whipping (kamçılama) kararsızlığı meydana gelir (Şekil 2.15). Whipping kararsızlığı davranışı gösteren polimer jetinden, çok ince lifler ayrılarak nötr toplayıcı plakaya doğru ilerler. Besleme ünitesi ve toplayıcı plaka arasında oluşan elektrik alan içerisinde liflerin ilerlemesi esnasında, çözücünün buharlaşması ile liflerin kuruyarak katılaşması ve nihayetinde nötr plaka üzerinde ağsı görünümdeki nanoliflerin birikmesi gerçekleşir (Bhardwaj ve Kundu 2010, Park 2010).



Şekil 2.15. Polimer jetinin whipping kararsızlığı davranışı (<https://www.nanoscience.com>, 2019)

#### 2.4. Elektro Çekim Yöntemine Etki Eden Parametreler

Elektro çekim yöntemiyle üretilen lifin, son özellikleri üzerine çok fazla parametrenin etkisi bulunmaktadır. Bu parametrelerin etkisinin bilinmesi ve kontrolünün sağlanması, farklı yapısal özelliklere sahip liflerin üretimini mümkün kılmaktadır (Ramakrishna ve ark. 2005). Elektro çekime etkili olan parametreler üç temel sınıfa ayrılmaktadır (Çizelge 2.2). Bu parametreler (Mit-Uppatham ve ark. 2004);

1. Çözelti parametreleri: Hammaddenin özellikleri
2. Üretim parametreleri: Elektro çekim aparatının tasarımı, geometrisi ve üretim özellikleri ile ilişkili özellikleri
3. Çevresel parametreler: Atmosferik ve diğer çevresel üretim şartları

**Çizelge 2.2.** Elektro çekim yöntemine etki eden parametreler

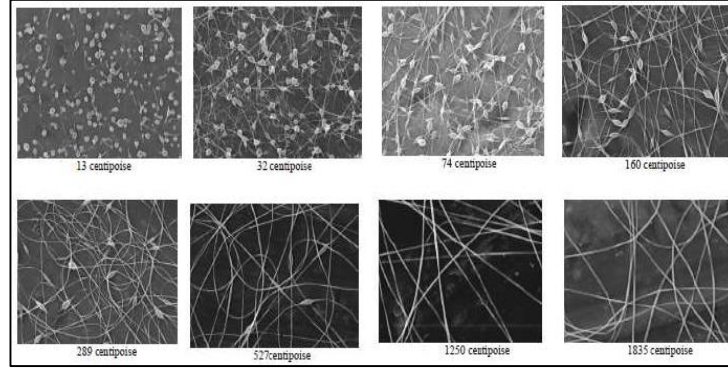
<b>Çözelti Parametresi</b>	<b>Üretim Parametresi</b>	<b>Çevresel Parametreler</b>
Molekül ağırlığı ve viskozite, konsatrasyon Yüzey Gerilimi İletkenlik Dielektrik katsayısı ve çözücü özellikleri	Voltaj Besleme oranı Sıcaklık Mesafe Toplayıcı tipi Düze/İğne çapı	Nem Atmosfer tipi Atmosferik basınç

#### **2.4.1. Çözelti parametreleri**

Elektro çekim yöntemi ile elde edilen nanolif morfolojisine en çok etki eden; polimerin molekül ağırlığı, çözelti viskozitesi, konsatrasyon, yüzey gerilimi, çözelti iletkenliği, çözücünün dielektrik katsayısı gibi özellikler çözelti parametrelerini oluşturmaktadır (Ramakrishna ve ark. 2005).

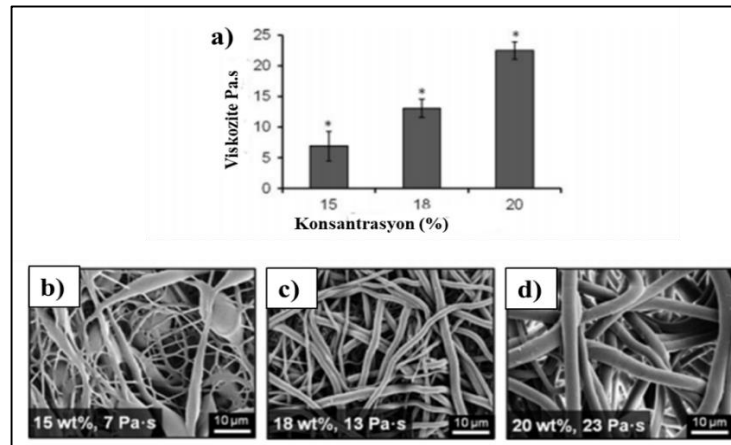
##### ***Molekül ağırlığı, çözelti viskozitesi ve konsantrasyon***

Kullanılan polimerin molekül ağırlığı ile çözelti viskozitesi birbiriyle ilişkili olup, jetin başlangıcına ve oluşan lifin morfolojik özelliklerine etki eden önemli parametrelerdir. Molekül ağırlığı yüksek olan bir polimer, uzun zincir yapısına sahiptir. Polimerin uzun zincir yapısına sahip olması, molekül zincir karmaşıklığının artmasına, aynı polimerin düşük molekül ağırlığı ve aynı hacimdeki çözeltilerine göre, daha yüksek viskoziteli çözeltiler elde edilmesine neden olmaktadır. Çözelti viskozitesi yeterli seviyede olduğunda, elektriksel kuvvetlerin etkisiyle oluşan polimer jetinde molekül zincirlerinin birbiri üzerinden kayarak gösterecekleri viskoelastik davranış, jetin kopmadan uzayıp-gerilmesini sağlayacaktır. Viskoelastik uzama gösteren polimer jeti, elektrik alanında ilerlerken kopmadan, sürekli incelerek; toplayıcı üzerinde düzgün elektro çekim liflerini oluşturmaktadır. Viskozitenin yeterli seviyede olmadığı durumda, yeteri kadar gerilip uzayamayan jet, lif şeklini alamadan boncuklu görünümünün oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 2.16). Viskozitenin çok düşük olduğu bazı durumlarda polimer jetleri oluşamamakta, elektro spreya adı verilen polimerin damla olarak yüzeyde toplanması gerçekleşmektedir (Ramakrishna ve ark. 2005).



**Şekil 2.16.** Viskozitenin nanolif yüzeyine etkisi (Fong ve ark. 1999)

Çözelti viskozitesine etki eden bir başka parametre de çözeltinin konsantrasyonudur. Molekül ağırlığındaki artışa benzer olarak çözelti konsantrasyonundaki artış, çözelti içinde daha yüksek zincir karmaşıklığına neden olmaktadır. Belirli bir seviyeye kadar konsantrasyondaki artışla, elektrik alan içerisinde elektro çekim jetinin sürekliliği sağlanarak, düzgün lif görünümleri elde edilmektedir (Andrady 2008). Nezarati ve ark. (2013), viskozitenin yüzey morfolojisi üzerine etkisini incelemiştir. Çalışmada, %15, %18 ve %20 (w/v) gibi farklı polimer konsantrasyonlarına sahip polikarbonat üretan (PCU) çözeltisi hazırlanarak; viskozite ölçümleri yapılmıştır. Hazırlanan çözeltilerden nanolifli yüzeyler üretilerek, yüzey morfolojileri SEM görüntüleri ile tespit edilmiştir (Şekil 2.17). Viskozite ölçüm sonuçları incelendiğinde, sabit sıcaklık koşullarında çözelti konsantrasyonu artışı ile viskozitede artış olduğu görülmüştür (Şekil 2.17 a).

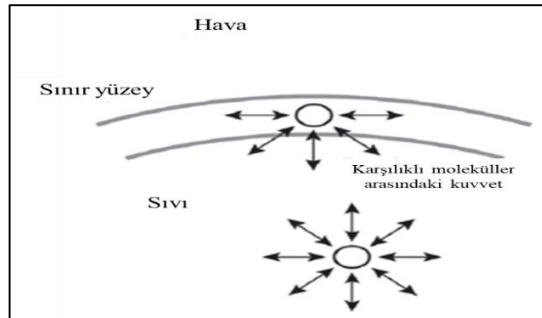


**Şekil 2.17.** PCU nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü; a) PCU polimer çözelti viskozitesi, b) PCU (%15), 7 Pa.s nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü, c) PCU (%18), 13 Pa.s nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü, d) PCU (%20), 23 Pa.s nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (Nezarati ve ark. 2013)

Düşük, orta ve yüksek viskoziteli çözeltilerden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntülerine göre (Şekil 2.17 b, c, d); düşük viskozitide (7 Pa. s) boncuk oluşumları, orta viskozitede (13 Pa. s) düzgün lifler ve yüksek viskozitede (23 Pa. s) lif çapının 0,6-1,2 mm'den, 0,9-3,5 mm'ye yükseldiği görülmüştür. Düşük viskoziteli çözeltilerden oluşan polimer jetinin elektrik alan içerisindeki deformasyonun yeterli olmaması nedeniyle boncuk oluşumları görülmüştür. Yüksek polimer konsantrasyonlu çözeltinin, viskozitesinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna göre; polimer jetinin aksel uzayıp-gerilmesine direnç gösteren yüksek viskoelastik kuvvetlerin oluşması ile elde edilen nanolif çapının, orta derece viskoziteli çözeltilerden elde edilen nanoliflerin çapından büyük olduğu görülmüştür.

### ***Yüzey gerilimi***

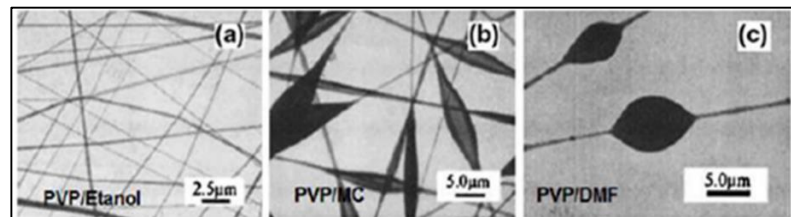
Çözelti içerisindeki sıvı molekülleri, etrafını saran diğer sıvı molekülleri ile etkileşim halindedir. Karşılıklı sıvı moleküllerinin kohezyon kuvvetleri etkisi ile birbirlerini çekmesiyle çözelti içindeki denge durumları oluşmaktadır. Ancak; hava sınır tabakasındaki sıvı molekülü ile etkileşimde olan diğer sıvı molekülü arasında kohezyon kuvveti farklılığından kaynaklı olarak, kuvvet dengesizliği meydana gelir. Bu durumda, hava ile temas halindeki sıvı yüzeyi, minimum yüzey alanı oluşturmak üzere içeri doğru küçülerek küre şeklini alır (Şekil 2.18). Sıvının, yüzey alanını minimuma indirmek için oluşturdukları kuvvete karşılık gelen enerji, yüzey gerilimi olarak tanımlanmaktadır. Bir başka ifadeyle, sıvının yüzey alanını 1 cm<sup>2</sup> genişletmek için gerekli olan enerjiye yüzey gerilimi denilmektedir (Stanger ve ark. 2005)



**Şekil 2.18.** Sıvı molekülüne etkiyen yüzey gerilimi kuvvetleri (Stanger ve ark. 2005)

Elektro çekimde; düze ucundaki polimer çözeltisi, yüzey gerilimi kuvvetlerinin etkisiyle asılı kalmakta ve konik damla şeklini almaktadır. Yüzey gerilimlerinin etkili olduğu damlaya etkiyen elektriksel kuvvetler, belirli bir kritik voltaj değerini aştığı anda, damla ucundan bir jet ayrılmasıyla elektro çekim işlemi başlamaktadır. Yüzey gerilimi, elektro çekimi zorlaştıran ve oluşan yüzeyin morfolojisine etki eden bir parametredir. Düşük viskoziteli çözeltilerde, çözücü molekülleri bir araya toplanarak küresel şekil alma eğilimi gösterir. Bunun sonucunda düşük viskoziteli damladan çıkan jet, damlacıklara ayrılarak yüzeyde birikir ve boncuklu yüzeylerin oluşmasına neden olur. Yüksek viskoziteli çözeltilerde, serbest çözücü molekülleri az olması nedeniyle, çözücü moleküllerinin bir araya toplanma eğilimleri de azalmaktadır. Böylece, damla ucundan tek bir jetin ayrılması gerçekleşerek; oluşan tek jet elektriksel alanda toplayıcıya doğru hareket etme eğilimi gösterir (Deitzel ve ark. 2001, Ramakarishma ve ark. 2005). Bu nedenle; elektro çekim çözeltisinden düzgün ve boncuksuz yüzeylerin üretimi için çözücü sisteminin seçimi önemli olmaktadır. Düşük yüzey gerilimine sahip çözücüler kullanılarak hazırlanan polimer çözeltileri, düzgün elektro çekilmiş lifleri meydana getirmektedir. Eğer kullanılan çözücü ile yüzey gerilimi yüksek çözeltiler hazırlanıyorsa, çözeltiliye yüzey gerilimini düşürücü yüzey aktif madde veya benzeri yardımcıları ilave edilerek yüzey gerilimi ayarlanabilmektedir (Ramakrishna ve ark. 2005).

Yang ve ark. (2004) tarafından; polivinilpirolidon (PVP) polimeri, etanol, diklormetan (MC) ve dimetil formamid (DMF) gibi farklı çözücüler içerisinde çözünerek elektro çekim çözeltileri hazırlanmış ve elektro çekim yöntemiyle nanolifli yüzeyler üretilmiştir. En düşük yüzey gerilimine sahip olan PVP/etanol çözeltisinden, düzgün ve ince nanolifler üretilirken; yüzey gerilim değeri arttıkça lifli yapısının yerini, boncuklara bıraktığı görülmüştür (Şekil 2.19) (Yang ve ark. 2004).



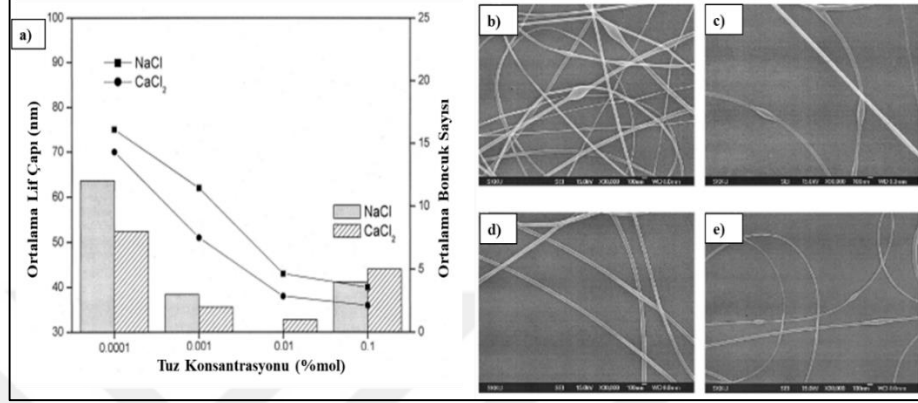
**Şekil 2.19.** Yüzey geriliminin nanolif yüzey özelliklerine etkisi (Yang ve ark. 2014)

## ***İletkenlik***

Elektro çekim işlemi; elektriksel kuvvetlerin etkisiyle oluşan polimer jetinin; elektrik alan içerisinde gerilip uzaması sonucunda ince liflerin elde edilmesi esasına dayanmaktadır. Çözeltinin iletken olmaması durumunda, polimer molekül zincirlerinin elektriksel kuvvetler tarafından gerilme ve birbiri üzerinden kayarak uzaması gerçekleşmeyeceğinden, elektro çekim işlemi ile lif üretimi mümkün olmamaktadır. İletkenliğin az olması durumunda, elektriksel kuvvetler tarafından yeteri kadar gerilemeyen polimer jetinden boncuk görünümlü yapıların oluşumu gerçekleşmektedir. Çözelti iletkenliğinin artması, polimer jetinin daha fazla elektriksel yük taşıması ve elektriksel kuvvetlerin etkisiyle jetin daha fazla gerilip uzamasına neden olmaktadır. Jetin daha çok gerilip uzaması esnasında oluşan whipping kararsızlığından daha ince liflerin saçılması ve toplayıcı plaka yüzeyinde daha geniş alanda düzgün lifler birikmesi sağlanmaktadır (Zong ve ark 2002).

Elektro çekimde genel olarak kullanılan çözücülerin iletkenliği, saf suyunkine göre çok düşüktür. Örneğin, yaygın olarak kullanılan diklorometan 0,03 mS/m gibi düşük bir iletkenlik değerine sahiptir. Bu çözücü kullanılarak polimerin çözünmesi sağlansa bile iletkenliğin düşük olması, polimer jetinin elektriksel kuvvetler tarafından yeterince deforme edilememesine sebep olur. Bu nedenle düşük iletkenlik değerine sahip çözücülerden, elektro çekim yöntemiyle düzgün ve sürekli liflerin çekimi gerçekleşmemektedir. Böyle bir durumun üstesinden gelinmesi için çözücüye ilave edilecek iletken iyonik yardımcıları ile genellikle çözelti iletkenliğinin artırılması amaçlanmaktadır. Çözelti iletkenliğinin çok yüksek olması da elektro çekim ile lif üretimine olumsuz etki yaratmaktadır. Polimerin polielektrot fonksiyonel gruplara sahip olması, polimer konsantrasyonu artışı ile çözeltinin elektrik iletkenliğinin de artmasına neden olur. Bu durumda, çözeltinin iletkenliğini düzenleme ve lif çekimine uygun iletkenlik değerlerinde çalışabilmesine yönelik olarak, polimer konsantrasyonu kısıtlayıcı bir parametre olmaktadır (Andrady 2008). Kim ve ark. (2005) tarafından, polimer çözeltisine farklı oranlarda katılan iyonik tuzların, nanolif morfolojisi üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada, sodyum klorür (NaCl) ve kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub>) gibi iki farklı iyonik tuz bileşiği, poly 2-akrilamido-2-metil-1-propan sulfonik asit (PAMPS)

polimerine katılarak lif çekimi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen lif morfolojisine tuz katkısının etkisi, alan emisyon taramalı elektron mikroskopu (FESEM) kullanılarak edilmiştir. Çözelti içerisindeki tuz konsantrasyonunun (Şekil 2.20 a) artışına bağlı olarak, yüzeydeki boncuk görünümünde ve lif çaplarında azalmanın olduğu görülmüştür (Şekil 2.20 b, c, d, e).



**Şekil 2.20.** PAMPS nanolifli yüzeye tuz etkisi; a) İyonik tuz konsantrasyonunun lif çapı ve boncuk sayısına etkisi, b) 0,0001, c) 0,001, d) 0,1 % tuz oranlarına sahip nanolifli yüzeyin FESEM görüntüsü (Kim ve ark. 2005)

### *Dielektrik katsayısı ve çözücü özellikleri*

Dielektrik katsayısı, elektriksel yük depolayabilme yeteneğini göstermektedir. Dielektrik özelliği yüksek olan çözücü ile hazırlanan elektro çekim çözeltisinin daha fazla elektriksel yükü depolayabilmesi sayesinde, polimer jetinin gerilip-uzaması artarak daha düzgün ve ince liflerin oluşması sağlanmaktadır (Şafak 2016, Ramakrishna ve ark. 2005).

Düşük uçuculuğa sahip bir çözücünün kullanılması; çözücünün elektriksel ortamda polimer jeti içerisinde buharlaşmasının geç ya da zor olmasına, bu nedenle toplayıcı yüzeyinde ıslak liflerin birikmesine yol açmaktadır. Islak liflerin birbirine teması, lifli yüzeyin oluşmasına engel olur. Böyle bir durumun sonucunda gözenekli, film görümlü yüzeylerin oluştuğu gözlenmektedir. Çözücünün çok fazla uçucu olması durumunda ise; buharlaşma, Taylor konisi oluşumu esnasında gerçekleşmektedir. Bu durumda düzenin tıkanması gibi sorunların oluşması, düzgün lif üretiminin yapılamamasına neden olmaktadır (Jarusuwannapoom ve ark. 2005).

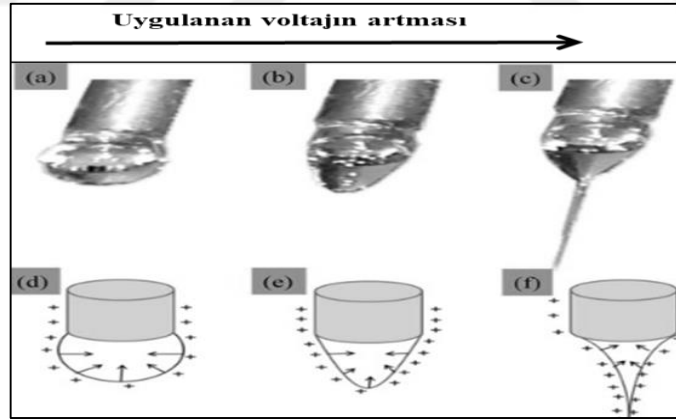


## 2.4.2. Üretim parametreleri

Elektro çekim esnasında oluşan jetin çok farklı şekiller almasına ve üretilen lifin yüzey özelliklerine; uygulanan voltaj, besleme oranı, sıcaklık, iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe, toplayıcı tipi, düze ya da iğnenin çapı gibi üretim parametrelerinin etkisi bulunmaktadır (Haider ve ark. 2018).

### *Uygulanan Voltaj*

Düze ucundaki yüzey gerilimlerinin etkisiyle asılı duran polimer damlası, uygulanan voltaj ile elektriksel olarak yüklenmektedir. Uygulanan voltajdaki artış, damlaya etkiyen elektriksel kuvvetlerin artmasını ve damlanın viskoelastik şekil değişimi ile Taylor konisi olarak bilinen şeklin oluşmasını sağlar. Voltajın kritik bir değerin üzerine çıkmasıyla devam eden viskoelastik uzamanın neticesinde, Taylor konisinin ucundan bir polimer jetinin ayrılması gerçekleşir. Ayrılan jetin elektrik alandaki hareketi ile elektro çekim işlemi başlar (Şekil 2.21).



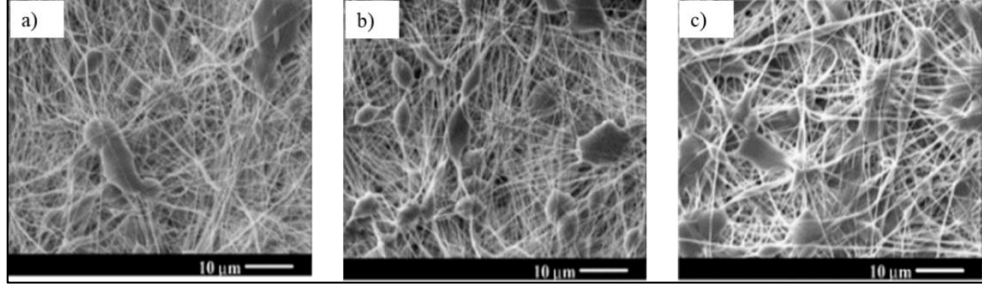
**Şekil 2.21.** Taylor konisi jetinin oluşumu; a) yüzey gerilimlerinin etkisi ile asılı damla, b) elektriksel kuvvetlerin damla şeklini deforme etmesi, c) elektriksel kuvvetlerin yüzey gerilimini yenmesi ve polimer jetinin oluşumu (Haider ve ark. 2018).

Kritik voltaj değeri, polimer çözeltisinin özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Genel olarak; uygulanan voltajın kritik değeri, polimer çözeltisinin yüzey gerilimini aşılabılme durumu ile ilişkilidir. Yüzey gerilimi, uygulanan voltaj ile ne kadar fazla aşılsa, voltaj artışı ile beraber daha ince nanolifler elde edilmektedir (Haider ve ark. 2018).

Genel olarak Taylor konisi şekli, 6 kV üzerindeki voltaj değerinde oluşmaktadır (Taylor 1964). Çözelti besleme oranına bağlı olarak, Taylor konisinin stabil kalması için yüksek voltaj değerleri gerekebilir. Polimer jetindeki itici elektriksel kuvvetler, viskoelastik çözeltiyi gerdirir. Uygulanan voltaj artırılmaya devam edildiğinde, polimer jetinin daha fazla ivmelenmesine yol açar ve düze ucundan hacimsel olarak daha fazla miktarda polimer çekilmesi gerçekleşir. Bunun sonucunda daha küçük ve stabil olmayan Taylor konisinin oluşumu gözlemlenir. Toplayıcı üzerine çekilen çözelti miktarı besleme oranına göre daha hızlı olduğunda, Taylor konisi iğnenin içine doğru çekilebilir (Deitzel ve ark. 2002). Birçok durumda; hem uygulanan voltajın hem de etkiyen elektriksel kuvvetin artması polimer jetinin daha fazla gerilip ve ivmelenmesine neden olur. Böyle bir durumda lif morfolojisine bakıldığında, uygulanan voltajın artmasıyla daha ince çaplı liflerin elde edildiği görülmektedir (Ramakrishna ve ark. 2005). Uygulanan voltaja ilişkin bir başka faktör ise, jetin elektriksel alana maruz kalma süresidir. Zhao ve ark. (2003)'a göre, uygulanan voltajın daha düşük olması, polimer jetinin daha az elektriksel kuvvete maruz kalarak daha az ivmelesine ve böylece elektrik alandan toplayıcıya varana kadar alacağı yolda daha çok havada kalmasına yol açar. Havada kalma süresinin artmasıyla polimer jetinin gerilip, uzaması daha fazla sürede gerçekleşecektir. Böylece havada kalma süresinin artırılmasıyla daha ince çaplı liflerin üretilbileceği bildirilmiştir.

Uygulanan voltajın çok yüksek olması bazı durumlarda boncuk oluşumunu artırmaktadır. Bu durum ile ilişkili olarak Zong ve ark. (2002), diğer tüm parametreleri sabit tutarak, poli-D-laktik asit (PDLA) polimerinden farklı voltaj değerlerinde (20, 25 ve 30 kV) nanolifli yüzeyler üretmiş ve SEM görüntüleri ile yüzey morfolojisini incelemiştir. Düze ucunda Taylor koni oluşumunun gözlemlendiği kritik voltaj değeri 16 kV olarak belirlenmiştir. Voltaj 20 kV'ın üzerinde uygulandığında, Şekil 2.22 a'da verilen az boncuklu yüzeyler elde edilirken; uygulanan voltaj değerinin 25 kV'a artırıldığında, jetin hızlandığı ve düze ucundan hızlı bir şekilde çözelti çıktığı görülmüştür. Düze ucundaki damla hacminin azalmasıyla oluşan Taylor konisinin, salınım davranışı göstererek asimetric bir şekil aldığı tespit edilmiştir. Bu durumda oluşan boncukların çapları daha küçülmüş ve birbirleri ile arasındaki mesafe kısalmıştır (Şekil 2.22 b). Voltaj 30 kV'a artırıldığında, düzenin ucundaki damlanın neredeyse tamamen kaybolduğu ve jetin düze

ucundan direkt olarak başladığı görülmüştür. Bu durumda, lif çaplarının arttığı ve boncuk görünümünün iğsi şekilden küresel şekle dönüştüğü belirtilmiştir.

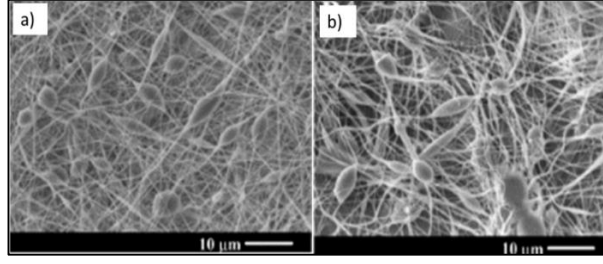


**Şekil 2.22.** Farklı voltaj değerleri uygulanan elektro çekilmiş PDLA yüzeylerin SEM görüntüsü; a)20 kV, b) 25 kV, c) 30 kV (Zong ve ark. 2002)

Uygulanan voltaj, lifinin kristalinitesine de etki eden bir faktördür. Uygulanan voltajın etkisi ile oluşan elektriksel kuvvetler, polimer moleküllerinin daha düzenli olmasını sağlayarak lifin içerisinde kristaliniteyi artırmaktadır. Ancak, belirli bir voltaj değerinin üzerinde liflerin kristallenmesi azalır. Bu durumda polimer jetinin havada kalma süresi de azalmaktadır. Polimer jetinin havada kalma süresinin azalması, polimer moleküllerinin düzenlenmesi için yeteri kadar zamanın olmamasına neden olur. Bu durum sonucunda toplayıcı üzerinde, yeteri kadar kristallenmemiş lifler birikir. Eğer uygulanan voltajın artışı ve bununla beraber diğer parametrelerin değiştirilmesiyle polimer jetinin havada kalma süresinde artış sağlanırsa, kristallenme için yeteri kadar zaman sağlanabilmektedir (Zhao ve ark. 2003).

### ***Besleme Oranı***

Besleme oranı; elektro çekime uğrayacak çözelti miktarını belirleyen, lif çapı ve morfolojine etki eden kritik bir faktördür. Stabil Taylor konisinin oluşumu, uygulanan voltaj ve besleme oranı ile ilişkilidir (Ramakrishna ve ark. 2005). Çözelti besleme oranının artması ile elektriksel olarak yüklenme yoğunluğu azalır. Elektriksel olarak fazlaca yükü elektro çekim jetinde, çok daha küçük boyutta liflerin oluşmasını sağlayacak ikincil boyun verme durumu gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle; besleme oranının artması, polimer jetinin elektriksel yüklenme yoğunluğunun azalması sonucu lif çapında artışa neden olmaktadır (Şekil 2.23) ( Shi ve ark. 2015).



**Şekil 2.23.** Farklı besleme oranları ile üretilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüsü; a) 20  $\mu\text{L}/\text{dak}$ , b) 75  $\mu\text{L}/\text{dak}$  (Shi ve ark. 2015)

Besleme oranının çok fazla olması durumunda, iğne ucundan fazla miktarda çözelti çekilecek ve buna bağlı olarak jetin kuruması için daha fazla süreye ihtiyaç olacaktır. Sonuçta, diğer parametreler sabitken besleme oranının artmasıyla, havada kalma süresi lif içerisindeki çözücünün buharlaşması için yeterli olmayacaktır. Buharlaşmadan kalan çözücü ise ağısı yapıyı oluşturan ve birbirine temas eden liflerin kısmi olarak çözünerek, birbirine yapışmasına neden olabilmektedir (Yuan ve ark. 2004).

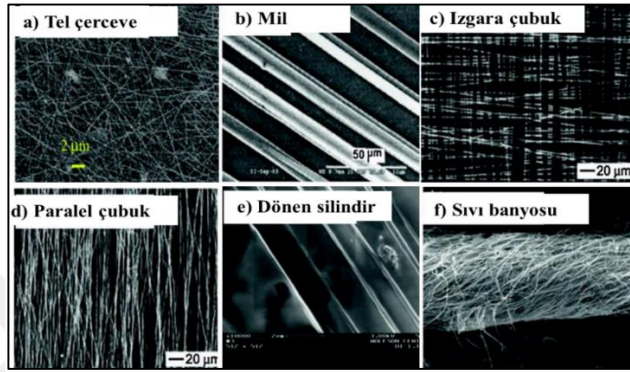
### ***Sıcaklık***

Sıcaklığın artışı, çözücünün daha hızlı buharlaşması ve polimer çözeltisinin viskozitesinin düşmesi yönünde etki etmektedir (Ramakrishna ve ark. 2005). Demir ve ark. (2002), yüksek sıcaklıkta hazırlanan poliüretan (PU) polimer çözeltisinden elektro çekim ile daha düzgün dağılan lif çapları elde edildiğini bildirmiştir. Hem çözelti viskozitesinin sıcaklık etkisiyle azalması hem de polimerin çözünürlüğünün artması, oluşan polimer jetinin elektriksel kuvvetler ile kolay deforme olmasını sağlamaktadır. Böylece, polimer jetinin daha kolay gerilip uzaması ile düzgün ve ince lifler üretilmektedir.

### ***Toplayıcı Tipi***

Elektro çekim işlemi, polimer çözeltisinin beslendiği artı kutup ile elektrik yüklü olan liflerin toplandığı nötr toplayıcı arasında meydana gelen potansiyel fark sayesinde gerçekleşmektedir. Genellikle, bu farkın oluşturulabilmesi için toplayıcı plaka alüminyum folyo gibi iletken bir materyalle kaplanıp ve topraklanması sağlanarak nötr duruma getirilmektedir. İletken olmayan bir materyal kullanıldığı durumda, toplayıcı

üzerinde biriken liflerin yoğunluğu azalmaktadır (Ramakrishna ve ark. 2005). Elektro çekim işleminde, kullanılan farklı geometri ve özellikte toplayıcı tipleri bulunmaktadır. Kullanılan toplayıcı tipine göre, yüzey üzerinde biriken lif miktarı ve liflerin toplayıcı yüzeyindeki oryantasyonu farklılık göstermektedir (Şekil 2.24). Toplayıcı tipinin seçiminde, lifin kullanılacağı alan ve elde edilmek istenen lif morfolojisi önemli olmaktadır (Lee ve ark. 2007).



**Şekil 2.24.** Farklı geometrik yapıda toplayıcılar kullanılarak üretilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (Lee ve ark 2007)

### ***Düze Çapı***

Elektro çekim yönteminde, polimer çözeltisi düze ya da iğne kullanılarak elektro çekim alanına beslenir. Kullanılan düzenin çapına göre, düze ucunda oluşacak polimer damlasının çapı etkilenmektedir. Küçük çaplı bir düze kullanıldığında, küçük damla boyutları oluşur. Bu durumda, polimer damlasına etkiyen yüzey gerilimi artar. Artan yüzey geriliminin yenilmesi için polimere etkiyen elektriksel kuvvetlerin artması gerektiğinden, uygulanan voltaj değeri artırılabilir. Uygulanan voltajın artmasıyla beraber, oluşan polimer jetinin kararsızlığı artarak daha ince liflerin oluşması sağlanır (Ramakrishna ve ark. 2005, Şafak 2016). Düze çapının küçülmesi aynı zamanda, belirli voltaj değerinde damlaya etki edecek elektriksel kuvvetlerin azalmasına ve polimer jetinin ivmesinin düşmesine neden olur. Böyle bir durumda, jetin katedeceği mesafeye göre havada kalma süresinin artmasıyla jet daha fazla gerilip uzayarak, daha ince liflerin oluşması gerçekleşir (Ramakrishna ve ark. 2005, Şafak 2016).

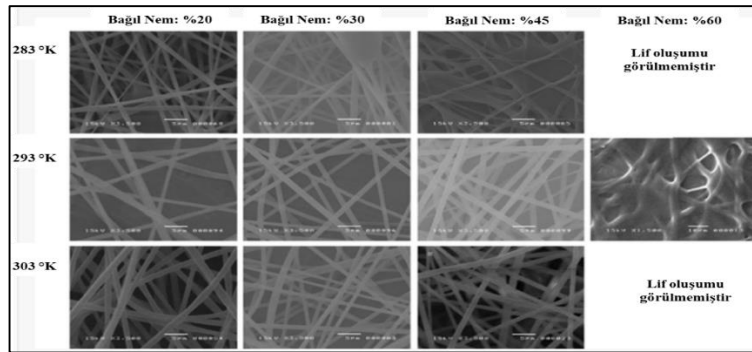
### 2.4.3. Ortam parametreleri

Elektro çekimin gerçekleştiği ortamın nem, atmosfer tipi ve basıncıda üretilen nanolifin morfolojisi üzerine etkilidir.

#### *Nem*

Ortamın nem miktarı, elektro çekim işlemi esnasında çözücünün buharlaşma hızını etkilemektedir. Nemin düşük olduğu ortamda çözücünün buharlaşması, hızla gerçekleşeceğinden düze ucunda tıkanmalar meydana gelebilir (Ramakrishna ve ark. 2005).

De Vrieze ve ark. (2009) tarafından, elektro çekim işlemine nem ve sıcaklık etkisini incelemek üzere, farklı nem koşullarında polivinilpirolidon (PVP) polimerinden elektro çekilmiş nanolifli yüzeyler üretilmiştir. Farklı ortam sıcaklığı (283, 293 and 303 K) ve farklı bağıl nemin (%20, %30, %45 ve %60) olduğu ortamlarda üretilen nanoliflerin yüzey morfolojileri, SEM görüntüleri ile incelenmiştir (Şekil 2.25). Ortam neminin %60'ın üzerinde olduğu durumda, PVP polimeri bünyesine ortamdaki nemi aldığı belirlenmiştir. Toplayıcı yüzeyinde birbiri ile temas halinde bulunan lifler, nemin etkisiyle lif yapılarının çözünmesiyle yassılaştırmış lif şeklini aldığı görülmüştür. Çözünmenin etkisiyle yassılaştıran lifler, temas noktalarından birbirlerine yapışarak, film yüzey görünümünü aldığı tespit edilmiştir. Neminin yüksek olduğu ortam koşullarında, elektro çekim esnasında havada kalması süresinin polimer içerisindeki nemin buharlaşması için yeterli olmaması nedeniyle bu durumun gözlemlendiği bildirilmiştir.



**Şekil 2.25.** Farklı ortam sıcaklığı ve farklı bağıl nemin olduğu ortamlarda üretilen nanoliflerin yüzey morfolojilerinin SEM görüntüleri (De Vrieze ve ark. 2009)

### ***Atmosfer tipi***

Elektro çekim işleminin gerçekleştiği ortamdaki havanın içeriği, üretim sürecini ve oluşan lif morfolojisini etkilemektedir. Helyum gibi bazı gazların elektrik alanda farklı davranışlar gösterebilmesi elektro çekimi engellemektedir (Ramakrishna ve ark. 2005).

### ***Basınç***

Eğer ortam basıncı, atmosfer basıncının altına düşerse, çözeltinin düzeden akma eğilimi artacaktır. Bu durumun sonucu olarak, stabil olmayan Taylor konisi ve jet oluşumu gözlenmektedir (Ramakrishna ve ark. 2005).

## **2.5. Poliüretanlar**

Poliüretan (PU) polimeri, ilk kez Otto Bayer ve arkadaşlarının, I.G Farben Laboratuvar'ında (Leverkusen/Almanya) yaptıkları çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Başlangıçta PU, alifatik diizosiyant ve diamin senteziyle oluşan poliüreden elde edilmekteydi. Zaman içerisinde, alifatik diizosiyant ve glikol senteziyle elde edilen PU'nun daha avantajlı özelliklerinin olduğu görülmüştür. 1952 yılında, ticari poliizosiyantın piyasaya çıkmasıyla beraber ticari ölçekteki ilk PU polimeri, toluen diizosiyant (TDI) ve poliester glikol sentezi ile üretilmiştir. İlerleyen zamanlarda (1952-1954) Bayer tarafından, farklı poliester-poliizosiyant sistemlerinin geliştirilmesiyle, karakteristik özellikleri farklı olan PU polimerleri üretilmiştir. PU sentezinde ilerleyen zamanlarda poliester polioliol kullanımı yerine, düşük maliyeti, kullanımı kolay ve hidrolitik stabilizeyi geliştiren polieter polioliol kullanımı tercih edilmiştir. İlk ticari polieter polioliol üretimi, DuPont tarafından (1956) tetrahidrofuran ile politetraetilen eter glikol (PTMG) polimerizasyonu ile üretilmiştir. Bunu takip eden zaman içerisinde PTMG, 4,4-difenilmetan diizosiyant ve etilen diamine dayanan poliüretan esaslı elastomerik Spandex lifi, Lycra ticari adı ile piyasaya sürülmüştür. Bununla beraber, şişirme ajanı, polieter polioliol ve polimetil difenil diizosiyant gibi polimer senteziyle esnek PU köpükten sert PU köpüğe kadar, PU polimerinin farklı uygulama alanları geliştirilmiştir. 1969

yılında, PU reaksiyon enjeksiyon kalıplaması yönteminin geliştirilmesi ile beraber takviyeli gelişmiş PU malzemeler kullanılmaya başlanmıştır. Takviyelendirilmiş yüksek performanslı PU malzemeler, ilk olarak 1983 yılında Amerika Birleşmiş Devletler’inde, arabaların plastik gövdelerinde kullanılmıştır. 1990 yılına gelindiğinde, çevresel duyarlılıklar ile kloro alkil gibi zararlı şişirme ajanlarının kullanımı kısıtlanmıştır. Aynı yıllarda, PU uygulamalarında, neme duyarlı hızlı bir şekilde reaksiyona giren PU sprey kaplama teknolojileri ortaya çıkmıştır. Artan çevresel duyarlılıklar sonucunda; PU sentezinde bitkisel esaslı poliollerin kullanımı geliştirilerek, çevreyi esas alan stratejiler izlenmiştir. Günümüzde PU uygulamalarında; hibrit PU, kompozit PU, izosiyanatsız PU gibi gelişmiş ve çevreci PU uygulamaları bulunmaktadır. Çizelge 2.3’de PU’nun tarihsel gelişimi verilmiştir (Zafar ve Sharmin 2012).

**Çizelge 2.3. PU’nun tarihsel gelişimi (Szycher 2013)**

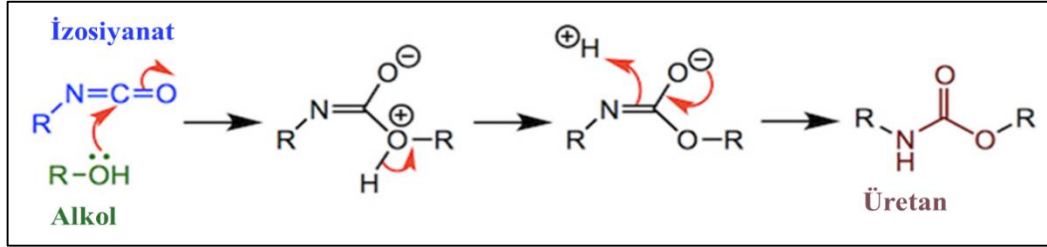
Yıl	Tarihsel Olay
1849	İzosiyanat ile alkol reaksiyonunun keşfi
1937	I.G Farbenindustrie tarafından ilk poliüretan patentin alınması
1942	Dupont tarafından poliizosiyanat ile glikol, diamin ve poliester reaksiyonun patentinin alması
1942	Almanya’da Igamid U, Perlon U ve Igamid UL ticari ürünlerinin piyasa sürülmesi
1943	Poliester esaslı elastomer, Vulkollan’ın Avrupa’da tanıtılması
1954	Lycra® ticari adıyla elastomerik lifin patentinin alınması
1954	Union Carbide tarafından tek adımlı köpük geliştirilmesi; Dow Chemical polieter poliölin ticarileştirilmesi; Wyandotte tarafından sert köpükler için polifonksiyonel polieter poliöl’ün tanıtılması
1959	Şişirme ajanlarının ilk kez kullanılması
1971	Medikal kullanıma uygun ilk poliüretan-silikon elastomerin patentinin alınması
1993	Alifatik biyostabil poliüretan elastomerin patentinin alınması

### 2.5.1. Poliüretan polimer üretimi ve özellikleri

Poliüretanlar, bir poliöl (molekül başına ikiden fazla reaktif hidroksil grubu (-OH) olan bir alkol) ile bir di ya da poli izosiyanatın ( $-N=C=O$ ), uygun katalizör, zincir uzatıcı ve yardımcı maddelerin varlığında gerçekleşen reaksiyonun son ürünü olan polimerlerdir. Polimer zinciri üzerindeki organik birimler, aralarında tekrar eden üretan ( $-NH-CO-O-$ ) bağları ile birbirine bağlanmaktadır. Reaksiyon esnasında, hidroksil grubunda bulunan hidrojen atomu izosiyanat grubunda bulunan azot atomuna aktarılır (Şekil 2.26). Böylece reaksiyon sonucu oluşan poliüretan zinciri, yalnızca karbon atomlarından değil, aynı

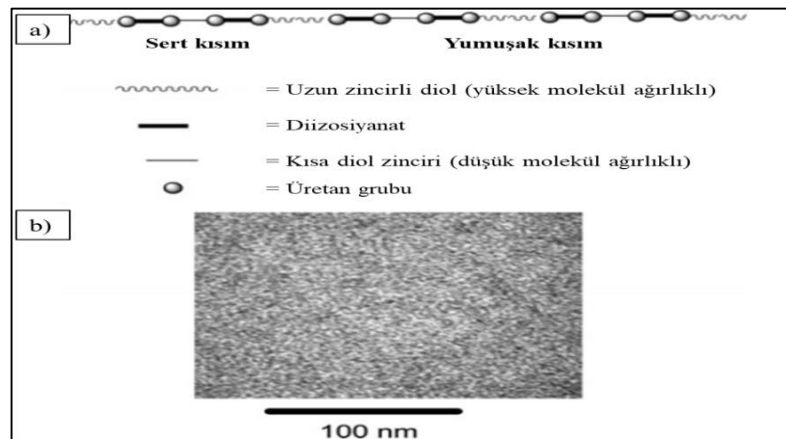


zamanda oksijen ve azot atomlarından da oluşmaktadır. Poliüretanı oluşturan polimer zinciri, üretan grubunun yanında eter, ester, amid ve üre gibi farklı fonksiyonel grupları da içermektedir (Yılmaz 2017, Zafar ve Sharmin 2012 ).



**Şekil 2.26.** Üretan bağı oluşum reaksiyonu (<https://www.futurelearn.com>, 2019)

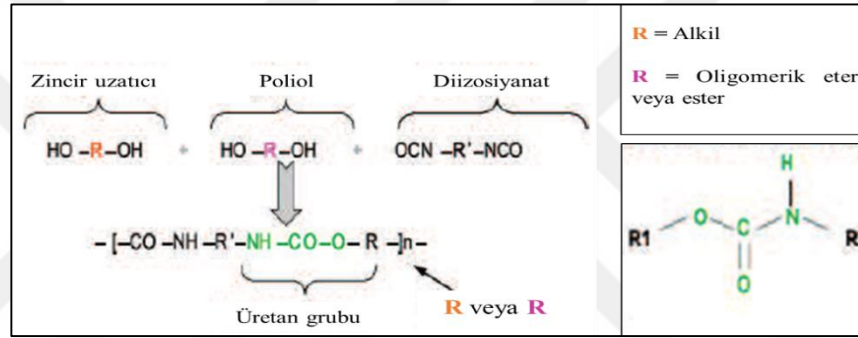
Poliüretan yapısı, polieter ya da poliester esaslı yumuşak segment ve izosiyanat esaslı sert segmenti içermektedir. Sert segmentler, yumuşak segment içerisinde dağılır ve moleküller birbirlerine üretan bağları ile bağlanmaktadır (Şekil 2.27). Üretan grubu, moleküller arasında güçlü hidrojen bağları oluşturarak, moleküller arasında güçlü etkileşimi sağlar. Bu sayede, sert segmentler yumuşak segment içerisinde dağılmakta, hatta bir kısmı yumuşak segment içerisinde çözülmüş durumda da olabilmektedir (Njuguna ve Pielichowski 2004, Yanılmaz 2010).



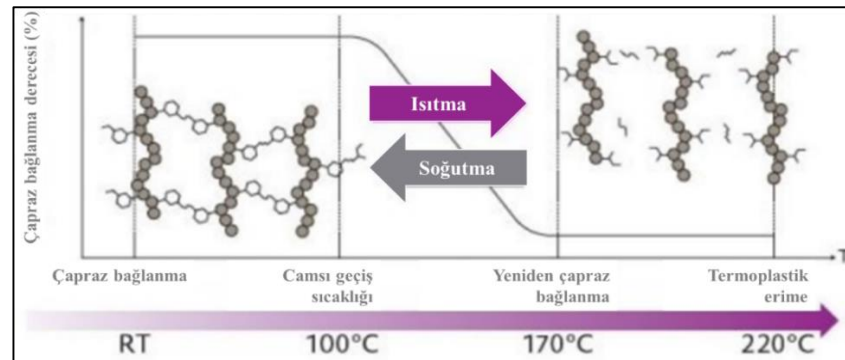
**Şekil 2.27.** Poliüretan polimer yapısı; a) PU polimerinin yumuşak ve sert kısımlarının gösterimi, b) sert kısım (koyu parçalar) ve yumuşak kısım (parlak matris) için faz ayrımı morfolojisinin TEM görüntüsü (Madbouly ve ark. 2007)

Poliüretan sentezinde kullanılan izosiyanatın aromatik ya da alifatik yapısı, poliölün ve zincir uzatıcının kimyasal özellikleri, yumuşak segment konsantrasyonu gibi faktörler,

son ürün olan poliüretanın özelliklerini belirlemektedir. Bu faktörlerin seçimine göre poliüretanlar, termoplastik ya da termoset özelliklerde sentezlenebilmektedir. Termoplastik poliüretanın makromolekül zincir yapısı lineerdir (Şekil 2.28). Fiziksel bağlar ve sert segment yapısı, iyi bir şekilde çapraz bağlı yapılar oluşturmaktadır. Bu sayede polimer; camlaşma sıcaklığının üzerinde ısıtılmaya devam edilirse, sert segmentlerin fiziksel çapraz bağlanmaları açılarak, polimer katı halden akışkan eriyik hale geçmektedir. Soğutulduklarında, çapraz bağlanmaların yeniden oluşması ile eriyiğin katılaşıp yeniden şekil alması görülmektedir (Şekil 2.29). Bu şekilde elastomerik malzemeye benzer davranış gösteren lineer poliüretanlara termoplastik poliüretan (TPU) denilmektedir (Akduman ve Akçakoca Kumbasar 2017).



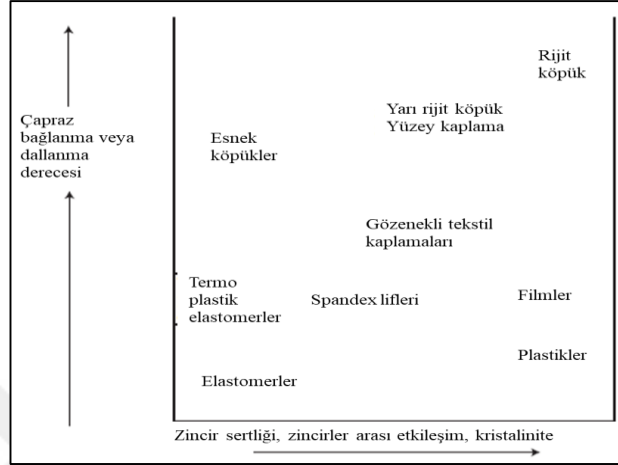
Şekil 2.28. Termoplastik PU genel gösterimi (<https://polymerdatabase.com>, 2019)



Şekil 2.29. Termoplastik poliüretanın ısı ile şekil değiştirme davranışı (<https://pediaa.com>, 2019)

Dallanmış veya çapraz bağlı termoset PU polimerler, yüksek fonksiyonel monomerlerden elde edilmektedir. Termoplastik PU polimerler, iyi darbe dayanımı ve fiziksel özellikleri ile kolay işlenebilir özelliklere sahip olmasına karşın, sınırlı termal kararlılık göstermektedir. Diğer yandan; termoset polimerler, yüksek termal özellikler sergilerken,

darbe dayanımları termoplastik polimere göre zayıftır (Akduman ve Akçakoca Kumbasar 2017). Şekil 2.30’da poliüretan yapı- özellik ilişkisi özetlenmiştir. Buna göre, sert köpük poliüretan yapısının diğer poliüretan yapılarına göre daha sert zincir yapılı, moleküller arası etkileşim ve çapraz bağlanma oranının daha fazla olduğu anlaşılmaktadır (Szycher 2013).



**Şekil 2.30.** Poliüretanın yapı- özellik ilişkisi (Szycher 2013)

Termoplastik poliüretanlar, sıcaklık azaldıkça uzayabilirliklerini önemli ölçüde kaybederken, camsı geçiş sıcaklığının altında kırılğan hale gelmektedirler. Poliüretanlara ilişkin bazı özellikler Çizelge 2.4’de özetlenmiştir.

**Çizelge 2.4.** Poliüretan polimerinin bazı özellikleri

Özellik	Birim	Değer
Sertlik	Shore D	57
Yoğunluk	$g/cm^3$	1.23
Gerilme Mukavemeti	MPa	50
Kopma Uzaması	%	500
%20 uzamada gerilme	MPa	12
%100 uzamada gerilme	MPa	17
%300 uzamada gerilme	MPa	30
Gerilme modülü	MPa	250
Yırtılma Mukavemeti	kN/m	160
Aşınma	$mm^3$	30

Poliüretanlar; yüksek darbe dayanımına sahip, yüksek, kolay şekil alabilen, aşınmaya, yırtılmaya, oksidasyona, mikroorganizmalara ve neme karşı dirençli olan malzemelerdir. Termoplastik poliüretanlar buhara, ketonlara, esterlere, seyreltik asit ve baza karşı

direçlidir. Mekaniksel performansları iyi, suda çözünmeyen ve biyouyumlu özelliklerde olmaları sayesinde birçok alanda kullanımları uygundur. Güçlü moleküller arası etkileşime sahip poliüretanlar, yapıştırıcı, kaplama, elastomer ve köpük malzemeler ile iyi uyumluluk göstermeleri nedeniyle de medikal uygulamalarda geniş yer tutmaktadır (Akduman ve Akçakoca Kumbasar 2017). Otomotivden giyime kadar birçok endüstriyel uygulamada poliüretanın çeşitli amaçlar için kullanıldığı bilinmektedir. Çizelge 2.5’de poliüretan polimerinin kullanım alanlarından bazı örnekler özetlenmiştir (Akduman ve Akçakoca Kumbasar 2017, Szycher 2013).

**Çizelge 2.5.** Poliüretan polimerinin kullanım alanları (Szycher 2013)

<b>Uygulama alanı</b>	<b>Kullanım yeri</b>
Otomotiv	Tabela, dolgu, koltuklar, vücut panelleri, tampon
Medikal	İmplant edilen cihazlar, kateter, kan torbası, diyaliz membranları
Mekanizmalar	Mil yatağı, somun, dişli, borular
Tüketim eşyaları	Mobilya dolgusu, yatak, spor ayakkabı, paten tekerleği
Giyim	Poliüretan kaplamalı yüzeyler, farklı lifler ile kombine edilerek esnek liflerin eldesi, hafif ve konforlu kumaşlar

Doku mühendisliği uygulamalarında, yapı iskelesi veya diğer kaynayabilir implant uygulamalarında poliüretan polimerinin kullanıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, biyobozunur poliüretan formülasyonları kullanılmaktadır. Biyobozunur poliüretanlar, gerçek dokuya benzer mekanik özelliklere sahip, biyoaktif ve belirli bir zamanda bozulan polimerlerdir. Klasik poliüretan yapısında bulunan kimyasal bağların yerine zamanla bozunabilecek ve hücreyle etkileşime bağlar ile modifiye edilmesi ile biyobozunur poliüretan yapısı geliştirilmektedir. Modifiye edilmiş ürünün son özelliklerine faz karışımı, yumuşak segment kimyası, sert segment kimyası, sert segmentin içeriği ve molekül ağırlığı gibi faktörler etki etmektedir (Cooper ve Guan 2016).

### **2.5.2. Poliüretan nanolifli yüzeylerin kullanım alanları**

Termoplastik poliüretan polimeri ile elektro çekim için uygun çözeltiler hazırlanabilmektedir (Pedicini ve Farris 2003). Literatürde yer alan pek çok çalışmada; termoplastik esaslı nanolifler; Lityum iyon bataryalarda polimer elektrot olarak (Peng ve ark. 2015, Yu ve ark. 2017), koruyucu giysi (Gorji ve ark. 2012, Lee ve Obendorf 2007),

gerilme yüküne duyarlı sensör (Wang ve ark. 2018, Ding ve ark. 2010), nanokompozit yapılar (Amarjargal ve ark. 2013, Tijing ve ark. 2012) olarak değerlendirilmiştir.

Termoplastik poliüretan, biyouyumlu olması, toksik olmaması, dayanıklı yapısı ve diğer karakteristik özellikleri ve nanoteknolojininde sağladığı imkanlar ile birlikte biyomedikal uygulama alanlarının gelişmesine katkıda bulunmuştur. Bu uygulama alanlarında TPU nanolifli yüzeyler; suni damar (Detta ve ark. 2010, Theron ve ark. 2010), doku iskelesi (Mi ve ark. 2014), stent kaplaması (Pant ve ark. 2015), kalp kapakçığı (Chen ve ark. 2009), ilaç salınım sistemi (Akduman ve ark. 2016, Saha ve ark. 2014), yara örtüsü (Hacker ve ark. 2013, Tan ve ark. 2015, Guo ve ark. 2012) amacıyla kullanılmaktadır.

Elektro çekilmiş poliüretan nanolifli yüzeylerin, gaz ve su buharı geçirgen yapıları ve mikroorganizmalara karşı bariyer özellikleri nedeniyle, yara örtüsü olarak kullanımları yaygındır (Khil ve ark. 2003). Son yıllarda poliüretan nanolifli yara örtüsü geliştirilmesine yönelik yapılan çalışmalarda, nanolif içerisine iyileştirici ajan katkısı olarak çeşitli esansiyel yağlar kullanılmaktadır. Poliüretan esaslı nanokompozit lifli yüzeylerin üretilerek yara örtüsü olarak değerlendirildiği çalışmalarda; murivenna yağı (Manikandan ve ark. 2017), zeytin yağı (Amna ve ark. 2014), emu (*Dromaius novaehollandiae*) yağı (Unnithan ve ark. 2012), porsuk yağı (Kim ve ark. 2015), zencefil ekstraktı (Mani ve ark. 2018) gibi doğal yağ ve ekstraktlar katkı maddesi olarak kullanılmıştır.

## **2.6. Çörek Otu Yağı**

Çörek otu, Ranunculaceae (Düğün Çiçeğigiller) ailesinin *Nigella Sativa* (NS) türünden olan, 20-30 cm uzunluğunda çiçekli tek yıllık bir bitkidir. Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Orta Asya'da yetişirilir. Ülkemizde ise çoğunlukla Afyon, Isparta, Burdur ve Konya yörelerinde tarımı yapılmaktadır. Dünyanın değişik bölgelerinde, Black Cumin (*Nigella Sativa* L.) Seeds (İngiltere), Black Seed, Le Cumin Noir (Graine de Nigelle), Der Schwarzkümmel (*Nigella Sativa*), Habba Sawda, Habbatul Baraka, Shonaiz gibi farklı adlar ile anılmaktadır. Çörek otu bitkisi mızrak şeklinde yapraklara sahiptir. Çiçekleri mavi, sarı, beyaz, pembe ve mor renklerde olabilmektedir (Şekil 2.31). Bitkinin 3-7 adet birleşmiş folikülden oluşan meyve kapsülleri bulunmaktadır. Her bir kapsül beyaz renkli

ve üç köşeli tohumları içermektedir. Tohumları 0,2 cm uzunluğunda ve 0,1 cm genişliğindedir. Çörek otu tohumlarının, hava ile temas etmesi neticesinde rengi beyazdan siyaha dönüşmektedir (Ali ve Blunden 2003, Forouzanfar ve ark. 2014)



**Şekil 2.31.** Çörek otu bitkisi ve gelişimi (Ali ve Blunden 2003)

Çörek otunun, antik çağlardan beri terapötik özellikleri olduğu bilinmekte olup alternatif tıp uygulamalarında kullanımı oldukça eski zamanlara dayanmaktadır. Çörek otu tohumlarına, M.Ö. 1333-1323 yıllarında hüküm sürdüğü düşünülen Mısır firavnu Tutankamon'un mezarında rastlanmıştır. Bu tohumların, ölümünden sonraki yaşamında Tutankamon'un iyi ve sağlıklı yaşaması amacıyla konulduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bu bitkinin tohumundan elde edilen yağ, Mısır kraliçesi Kleopatra'nın sağlık ve güzellik sağlamak amacıyla kullandığı tarihsel çalışmalardan bilinmektedir. Modern tıbbın kurucusu olarak bilinen Hipokrat'ın (M.Ö. 460-370) çörek otu tohumlarını, karaciğer, sindirim sistemi, böcek sokmaları, apse, cilt hastalıkları, iltihap ve soğuk algınlığı gibi hastalıklarının tedavisinde kullandığı tarihsel belgelerde bahsedilmektedir (Gün 2012).

### **2.6.1. Çörek otu yağı bileşenleri**

Çörek otu bitkisinin tohumu, yüksek besin değerine sahip ve çeşitli aktif bileşenler içermektedir. Tohumun yapısını oluşturan başlıca bileşenler; %0,4-0,45 uçucu yağlar, %31-35,5 doymuş/doymamış sabit yağlar, %33-34 karbonhidratlar, %16-19,9 proteinler, %4,5-6,5 lif, %3,7-7 kül (kalsiyum tuzları), %0,013 saponinler, %5-7 nemdir (Çizelge 2.6). Bunların haricinde tohumun yapısında; alkaloidler, tanenler, mineraller (kalsiyum, çinko, fosfat), vitaminler (askorbik asit, tiamin, niasin, pridoksin ve folik asit), bulunmaktadır (Hussein El-Tahir ve Bakeet 2006, Güzelsoy ve ark. 2018). Tohumlarında aynı zamanda, karaciğer tarafından vitamene dönüştürülebilen karoten vardır. Bunlara ek

olarak eser miktarda, iki farklı tipte alkaloit bulunmaktadır. Ayrıca, çörek otu tohumunda bulunan suda çözünür  $\alpha$ -Hederin pentasiklik triterpenoid saponin bulunmaktadır (Ahmad ve ark. 2013).

**Çizelge 2.6.** Çörek otu tohumu bileşenleri (Hussein El-Tahir ve Bakeet 2006)

<b>İçerik</b>	<b>% Oran (w/w)</b>
Yağ	31-35,5
Protein	16-19,9
Karbonhidrat	33-34
Lif	4,5-6,5
Kül	3,7-7
Saponinler	0,013
Nem	5-7

Çörek otu tohumunun toplam yağ bileşenlerini, sabit ve uçucu yağlar oluşturmaktadır. Toplam yağ bileşeni ağırlıklı olarak sabit yağlardan oluşmasına karşın, tohum ağırlığının %0,4-0,7'sinde uçucu yağlar da bulunmaktadır. Sabit yağda; linoleik, oleik, linolenik, araşidonik, eikosenoik gibi doymamış yağ asitleri bulunurken; doymuş yağ asidi olarak ise miristik, palmitik ve stearik asitler yer almaktadır (Hussein El-Tahir ve Bakeet 2006, Parhizkar ve ark. 2011). Sabit yağ bileşeni kompozisyonu Çizelge 2.7'de verilmiştir.

**Çizelge 2.7.** Çörek otu tohumu sabit yağ bileşenleri (Hussein El-Tahir ve Bakeet 2006)

<b>Bileşen</b>	<b>%Oran</b>
Linoik asit	44,7-56
Oleik asit	20,7-24,6
Linolenik asit	0,6-1,8
Araşit asit	2-3
Palmitoleik asit	3
Eikosadienoik asit	2-2,5
Palmitik asit	12-14,3
Stearik asit	2,7-3
Miristik asit	0,16
Sterol	0,5

Çörek otu tohumu uçucu yağı aktif bileşenlerini, farmakolojik açıdan da önemli olan %28,7 oranında Timokinon (2-isopropyl-5-methyl-benzoquinone, TQ) ve %27,8 oranında p-simen (isopropyl toluene) oluşturmaktadır. Bu bileşenlerden başka mevcut

uçucu yağ bileşenleri Çizelge 2.8’de verilmektedir (Kalidasu ve ark. 2017, Yılmaz 2018, Majdalawieh 2015).

**Çizelge 2.8.** Çörek otu tohumunun uçucu yağının kimyasal bileşimi (Kalidasu ve ark. 2017)

Çörek otu uçucu yağ bileşenleri	%Oran
Timokinon	28,70
p-Simen	27,80
$\alpha$ - Terpinen	5,23
$\alpha$ -Thujen	5,09
Karvakrol	2,44
Timohidrokinon	2,40
$\beta$ -Pinen	1,31
$\alpha$ -Pinen	1,00
Diğer	26,03

Çörek otu tohumu uçucu yağ bileşenlerinin büyük bir kısmını oluşturan timokinon, çörek otunun önemli farmakolojik ve tedavi edici özelliklerini kazandıran uçucu yağ bileşenidir. Yapılan çalışmalarda; timokinonun, antioksidan (Burits ve Bucar 2000, Ismail ve ark. 2010) , anti-inflamatuar (Inci ve ark 2012, Al-Ghamdi 2001, El Gazzar ve ark. 2006), kemosenitif<sup>1</sup> ve kemopreventif<sup>2</sup> (Zhang ve ark. 2016, Banerjee ve ark. 2008), nöroprotektif<sup>3</sup> (Al-Majed ve ark. 2006, Ebrahimi ve ark. 2017), anti-romatizma (Umar ve ark. 2015, Arjumand ve ark. 2019), hepatoprotektif<sup>4</sup> (Gani ve John 2013, Kanter ve ark. 2005, El-Gharieb ve ark. 2010, Daba ve Abdel-Rahman 1998), gastroprotektif<sup>5</sup> (Zaidi ve ark. 2009, Arslan ve ark. 2009), kardiyoprotektif<sup>6</sup> (Randhawa ve ark. 2013, Ahmad ve Hassanein 2013), nefrotoksisite<sup>7</sup> azaltma (Basarslan ve ark. 2012, Badary ve ark. 1997), antiinfertilite<sup>8</sup> (Kanter 2011, Al-Sa’aidi ve ark. 2009, Parandin ve ark. 2012), antiastım (Ammar ve ark. 2011, El-Gazzar ve ark. 2006), antimikrobiyal (Halawani 2009, Harzallah ve ark. 2011, Chaieb ve ark. 2011), antidiabetik (Kanter 2009, Fararh ve ark. 2005), immünomodülatör<sup>9</sup> (Houhton ve ark. 1995, Gholamnezhad ve ark. 2015),

<sup>1</sup> Tümöre karşı etkinlik

<sup>2</sup> Kanser koruyucu

<sup>3</sup> Sinir koruyucu

<sup>4</sup> Karaciğer koruyucu

<sup>5</sup> Mide koruyucu

<sup>6</sup> Kalp koruyucu

<sup>7</sup> Böbrek toksisitesi

<sup>8</sup> Kısırlığa karşı

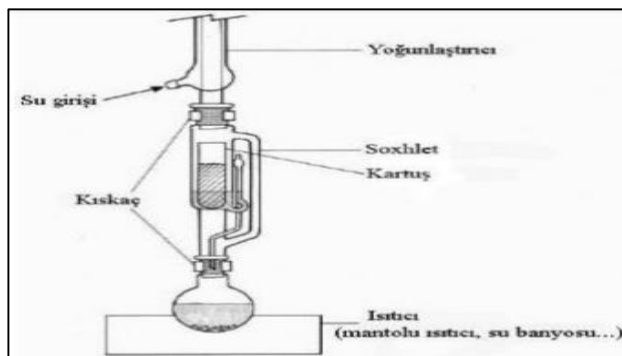
<sup>9</sup> Bağışıklık düzenleyici



antikanser (Talib ve Abukhader 2013, Woo ve ark. 2011, Attaoub ve ark. 2013, Wu ve ark. 2011) etkiler gösterdiği tespit edilmiştir.

### 2.6.2. Çörek otu yağı eldesi

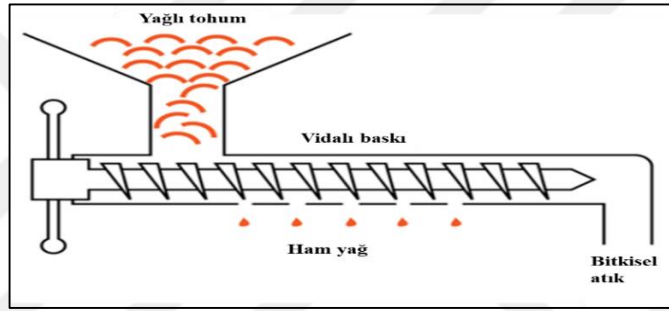
Çörek otu tohumundan yağ elde etmede; çözücü ekstraksiyonu, soğuk pres, mikrodalga ekstraksiyonu, süperkritik akışkan ekstraksiyonu gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır (Üstün 2015). Çözücü ekstraksiyonu yönteminde, uygun bir organik çözücü kullanılarak, tohumdaki yağın çözünmesi sağlanmaktadır. Ekstraksiyon işleminde, sokslet gibi bir ekstraktör içerisinde çözücü ve yağlı materyal, ters akım prensibine göre ve belirli bir hat boyunca sürekli temas ettirilmektedir. Şekil 2.32’de gibi verilen bir sokslet düzeneğindeki kartuş haznesine, yağlı materyal (çörek otu tohumu) yerleştirilir. Düzenekteki, cam balon içerisinde çözücü konularak, dış bir ısı kaynağı ile bu çözücünün buharlaştırılması sağlanır. Buharlaşan çözücü, ekstraksiyon kolundan, geri soğutucuya doğru geçer. Bu kısımda yoğunlaşan çözücü, ekstraksiyon koluna geri dönerek tohumun bulunduğu kartuş haznesinin içine dolar. Bu şekilde çözücü ile temas eden tohumun, yağlı kısmının çözünmesi sağlanır. İçerisinde tohum yağını içeren çözücü cam balona geri döner. Daha sonrasında, çözücü içerisindeki yağlı madde, damıtma yöntemiyle ayrıştırılarak, çözelti haznesinde toplanır. Çözücü de yeniden katı materyalin olduğu hazneye geçer ve işlem tam ekstraksiyon tamamlana kadar bu şekilde devam eder (Wang ve Weller 2006).



**Şekil 2.32.** Sokslet düzeneği (<http://maycalistaylari.comu.edu.tr>, 2019)

Çörek otu tohumundan yağ eldesinde, kimyasal madde ve yüksek sıcaklık uygulanmayan soğuk pres yöntemi de kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntemle elde edilen yağlar, çözücü ekstraksiyonuna göre çözücü kalıntısı riski olmaması nedeniyle güvenli bir

yöntemdir. Soğuk pres yöntemi, herhangi bir rafinasyon işlemi gerektirmeden ve yüksek oranda doğal antioksidanları içeren lipofilik fitokimyasalların elde edilmesini mümkün kılmaktadır (Kıralan ve ark. 2014). Soğuk pres yönteminin temel prensibinde, hammadde olan yağlı tohumların içerisinde yabancı maddelerin uzaklaştırılmasından sonra en fazla 40 °C ısıya maruz kalacak şekilde, tohumun presler ile sıkım işlemi gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.33). Sıkım işlemi sonrasında, basit bir filtreleme işlemi yapılarak yağ kullanıma hazır hale getirilir. Soğuk preslenmiş yağın kalitesi; kullanılan tohumun kalitesi ve sıkım işlemi esnasındaki çalışma sıcaklığından etkilenmektedir. Soğuk pres yağlar, içeriğinde prooksidatif bileşikler yüksek oranda içerebilmektedir. Bundan dolayı, raf ömürleri rafine yağlara göre daha kısa ve ısıya karşı daha hassastır (İmer ve Taşan 2018).



**Şekil 2.33.** Soğuk pres yöntemiyle yağ eldesi (<https://www.semanticscholar.org>, 2019)

Kıralan ve ark (2014) tarafından, sokslet ekstraksiyonu, mikrodalga ekstraksiyonu ve soğuk pres yöntemi ile elde edilen çörek otu yağlarının fizikokimyasal özellikleri, antiradikal ve oksidasyon stabiliteyi üzerine bir çalışma yapılmıştır. Yağların tokoferol değerleri, sterol, toplam fenol ve timokinon gibi yağ bileşenleri kıyaslandığında, soğuk preslenmiş çörek otu yağının en yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Bunun yanında, elde edilen yağların oksidasyon özellikleri de incelenmiştir. Sonuçta, soğuk preslenmiş çörek otu yağının oksidasyon hassasiyetinin diğer yöntemlere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

### 2.6.3. Çörek otu yağı kullanım alanları

Çörek otu tohumu, yüksek besin değerine ve zengin biyoaktif bileşenlere sahiptir. Çörek otu tohumları, eski çağlardan bu yana baharat olarak aroma verici, gıdalar içerisinde

koruyucu olarak, termojenik, iştah açıcı, idrar söktürücü, balgam söktürücü, sakinleştirici gibi birçok alanda farklı şekillerde kullanılmaktadır. Geleneksel tıp uygulamalarında; ateş, ağrı, baş dönmesi, astım, öksürük, bronşit, inflamatuvar hastalıklar, böbrek ve karaciğer işlev bozuklukları, sinir sistemi hastalıkları, diyabet, ekzema, mide-bağırsak sistemi şikâyetleri, hipertansiyon ve kanser dâhil birçok semptomların ve hastalıkların tedavisinde tavsiye edilmektedir (Forouzanfar ve ark. 2014). Çörek otu tohumunun içeriğindeki sabit/uçucu yağ bileşenlerinin iyileştirici ve tedavi edici etkisinin olduğuna yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle uçucu yağ içeriğindeki timokinon, ditimokinon, timohidrokinon ve timol, önemli farmakolojik etkinlik sağlayan bileşenleridir (Hussein El-Tahir ve Bakeet 2006). Çörek otunun yağının bu aktif bileşenlerinin antioksidan, antihistaminik, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antikanser, ve yara iyileştirici gibi çeşitli farmakolojik etkileri bilinmektedir.

Bourgou ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada; çörek otu tohumundan elde edilen yağın, *Staphylococcus aureus* (S.aureus) ve *Escherichia coli* (E.coli) üzerinde antibakteriyel özellikleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda yağın antibakteriyel etkinlik sağladığı ve bu özelliğinin timokinon aktif bileşeninden kaynaklandığı belirtilmiştir. Halawani (2009) tarafından; çörek otu uçucu yağının önemli iki ana bileşeninden olan, timokinon (TQ) ve timohidrokinon (THQ) bileşenlerinin, *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* ve *S.aureus* karşı antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. *S.aureus* bakterilerinin, TQ'ya karşı yüksek derecede duyarlılık gösterdiği görülmüştür. TQ'dan 3 µg/ml kullanıldığında, bakteriyostatik ve 6 µg/ml dozu kullanıldığında ise bakterisit etki sağladığı bildirilmiştir. THQ dozunun, *S.aureus*'a karşı bakteriyostatik ve bakterisit etkisinin sırasıyla, 400 µg/ml ve 800 µg/ml konsantrasyonlarında sağlandığı görülmüştür.

Aljabre ve ark. (2005), çörek otu tohumu eter ekstresi ve TQ aktif bileşeninin, antifungal etkinliğini araştırmıştır. Çalışma sonunda; deri mantar enfeksiyonlarının tedavisinde çörek otu ekstraktı ve bileşenlerinin, antifungal ilaç kullanımında destekleyici bir kaynak olabileceği bildirilmiştir.

Salem ve Hossain (2000); çörek otu yağının, Herpes (uçuk) olarak bilinen murine cytomegalo virus (MCMV) üzerine etkisini incelemiştir. Yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda, çörek otu yağının MCMV'e karşı etkili bir antiviral etkinlik sağladığı ve bu viral hastalığın tedavisinde teropatik bir ilaç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir.

Yara ve yanık tedavisinde geleneksel kullanımda tercih edilen bitkisel kaynaklardan biri de çörek otu tohumu ve ekstraktlarıdır. Çörek otu tohumu ve ekstraktlarının yara iyileştirici özelliği ve diğer terapötik özelliklerinin içeriğindeki biyoaktif bileşenler ve özellikle uçucu yağ içeriğinde bulunan TQ biyoaktif bileşeninden kaynaklandığı yönünde birçok çalışma bulunmaktadır (Selçuk ve ark. 2013). Yaman ve ark. (2010) ve Varol (2008) tarafından yapılan çalışmalarda, çörek otu tohumu ekstraktları sıçanlarda oluşturulan yanık yaralarına topikal olarak uygulanmıştır. Çörek otu yağı uygulanan bölgede hızlı bir yara iyileşmesinin gerçekleştiği ve yara iyileşmesine katkı sağlandığı görülmüştür. Ahmed ve ark. (1995), buzağı, koyun ve keçiden oluşan çiftlik hayvanlarının yaralarının tedavisinde çörek otu tohumu yağı dahil olmak üzere farklı bitkisel kaynaklar kullanmıştır. Çörek otu yağı kullanımının, yara iyileşmesine etkili ve olumlu sonuç verdiği görülmüştür. Abu-Al-Basal (2011) tarafından yapılan çalışmada, Stafilokok (gram pozitif bakterisi) enfekte edilmiş fare derisine, çörek otu tohumu eter ekstraktı topikal olarak uygulanmıştır. Sonuçlar, uygulanan bölgede lökosit sayısının, lokal enfeksiyon ve iltihabın azaldığı, bakteriyel büyümenin önlendiği ve enfeksiyona bağlı doku bozukluğunun iyileştiği yönünde bildirilmiştir. Ab-Rahman ve ark. (2014), insan diş eti fibroplast (human gingival fibroblast; HGF) monolayer içeren *in vitro* ortama, çörek otu yağı sulu çözeltisi ilave etmiştir. Sulu ekstraktın, kollajen sentezi üzerindeki anlamlı bir etkisi olmamasına rağmen; yara kapanması etkinliği ile ilişkili olan diş eti fibroblast proliferasyonu oluşumunu tetiklediği belirtmiştir. Selçuk ve ark. (2013) tarafından, ikinci derece yanık yarası olan sıçanlara topikal ve sistemik olarak TQ uygulaması yapılmıştır. Topikal uygulamada, 21 gün boyunca her gün yara pansumanı yenilenmiş ve yaralı bölgeye TQ uygulanmıştır. Sistemik uygulamada ise, periton içine günlük 2 mg/kg TQ verilmiştir. Kontrol grubu olarak bir grup sıçanın yarası açık bırakılmış ve bir grup sıçanın yarasında ise gümüş sülfadiazin kullanılmıştır. 21 gün boyunca sıçanlardaki yara küçülmesi gözlemlenmiştir. Elde edilen verilere göre; sistemik

ve / veya topikal olarak verilen TQ'nun iltihaplanma ve oksidatif stresi azalttığı, yaranın kapanmasını veya yeniden epitelizasyon oranını hızlandırdığı bildirilmiştir.

## **2.7. Yara ve Yara Türleri**

Hastalık, travma ya da cerrahi bir müdahale sonucunda, epitel dokunun bütünlüğünün bozulması yara olarak tanımlanmaktadır. Epitel dokunun bozulması, dermis, bağ doku ve kas gibi epitel altı dokularda oluşabilmektedir. Fiziksel travma ile derinin yırtılması, kesilmesi, delinmesi ile oluşan açık yaralar olabileceği gibi; bir kuvvet darbesi sonucunda deride meydana gelen ezilmeler de yara olarak nitelendirilebilmektedir. Yara bakımı ve iyileşmesinde, geçmişten günümüze farklı medikal uygulamalar geliştirilmiştir. Bu uygulamalar; yaralı bölgenin hijyeninin sağlanması, korunması, kanamanın durdurulması veya geciktirilmesi gibi yara bakımı ve iyileşmesi ile ilgili gereksinimleri karşılamak üzere geliştirilmiştir (Rajendran 2009).

Basınç, ülser, diyabet gibi etkenlerin neden olduğu kronik yaralar; derin doku hasarları sonucunda oluşan akut yaralar ve meydana geliş durumuna göre farklı yara türleri bulunmaktadır (Şekil 2.34). Akut yaralar; cerrahi kesi ya da anlık fiziksel travma gibi nedenlerle meydana gelir. Bu yaralar, yara iyileşmesi adımlarını henüz tamamlamış ve de kabul edilebilir süre içerisinde iyileşen yaralardır. Kronik yaralar; beklenen zaman dilimi içerisinde iyileşmeyen, belirli bir zaman aralıklarında tekrarlayan yaralardır. Basınç ülseri, ayak ülseri, diyabet ülseri sonucunda oluşan yaralar kronik yaralara örnek olarak verilebilir. Meydana gelişine göre yaralar, açık veya kapalı olabilir. Açık yaralara örnek olarak; kesi yaraları, sıyrıklar, delinmiş yaralar yaralar örnektir. Kapalı yaralara ise, hematoma ve ezilme yaralanmaları örnek olarak verilebilir (Rajendran 2009).

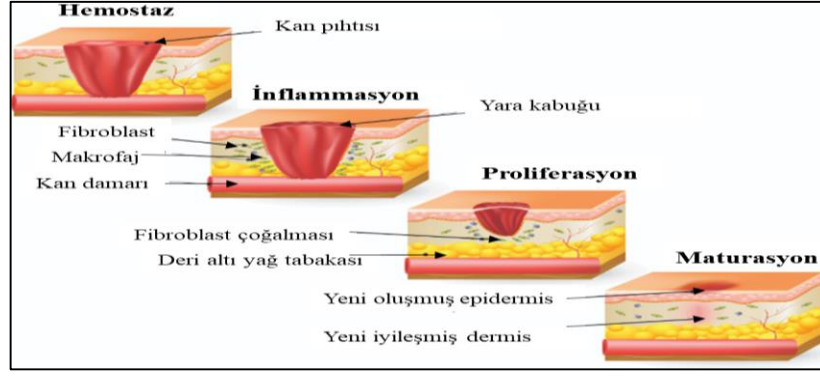


**Şekil 2.34.** Farklı yara türleri; a) akut yara, b) kronik yara, c) meydana gelişine göre yaralar (Rajendran 2009)

### 2.7.1. Yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi; hasarlı dokunun onarılması ve yeni dokunun oluşmasını kapsayan, biyokimyasal ve fizyolojik bir süreçtir (Kalashnikova ve ark. 2015). Hasarlı dokunun iyileşme sürecinde önemli rolü olan büyüme faktörü proteinleri, hücrel aktiviteleri etkileyerek hücre dışı matrisinin üretilmesinde ve hücre çoğalması ile yeniden epitel dokunun oluşmasında görev almaktadır (Kurtoğlu ve Karataş 2009). Yara bakımı ve yara üzerinde kullanılacak malzemelerin tasarımında yara iyileşmesi adımlarının bilinmesi önem taşımaktadır. Yara iyileşmesi dört ana fazdan oluşmaktadır (Şekil 2.35) (Gonzalez ve ark. 2016). Bunlar aşağıdaki sırayla gerçekleşmektedir:

1. *Hemostaz fazı*: Yaralanmadan hemen sonra başlar (1-3gün)
2. *İnflamasyon fazı*: hemostaz fazından hemen sonra başlar (3-20 gün)
3. *Proliferasyon fazı*: Yaralanmayı takip eden süreç içinde başlayarak iyileşme sürecinin büyük bir kısmını kapsar (1-6 hafta)
4. *Maturasyon ya da remodeling fazı*: bir yıl veya daha uzun süreyi kapsar



**Şekil 2.35.** Yara iyileşmesi süreci (<http://www.shieldhealthcare.com>, 2019)

Büyüme faktörleri, sitokinler makrofajlar gibi hücrel aktivitelerin gerçekleşmesinde önemli rolü olan proteinlerdir. Yara iyileşmesinin her bir fazında bu proteinlerin arasında, hücrel ve biyofiziksel etkileşimler meydana gelmektedir (Norouzi ve ark. 2015). Yaralanmadan hemen sonraki hemostaz fazında, hasarlı dokudaki hücrel aktiviteler, kanamanın kontrol edilerek durdurulması yönünde reaksiyon gösterir (Broughton ve ark. 2006). Yaralanmanın 0-15 dakikasında hemostaz fazı başlar ve fazla kanamayı durdurmaya yönelik pıhtı üretimi gerçekleşir. Bu esnada, kan ve lenfatik damarlardan çıkan sıvılar hasarlı dokunun olduğu bölgeye birikir. Hasarlı bölge bu aşamada, bakteri saldırısı ve diğer enfeksiyon risklerine karşı hassastır (Hassiba ve ark. 2016). Bir sonraki inflamasyon fazında, hasarlı bölgenin patojenlere karşı savunmak için bir bağışıklık bariyeri oluşumu gerçekleşir (Velnar ve ark. 2009). Bu faz boyunca, yaranın temizlenmesinde görev alan nötrofiller hasarlı bölgede birikir. İnflamasyon fazının sonunda, kanama kontrol altına alınmış ve temiz yara yatağı oluşmuş olur (Beldon 2010). Proliferasyon ya da granülasyon fazı iyileşme sürecinin önemli bir kısmıdır. Bu faz süresince oluşan fibrin ve fibronektin (ekstraselüler) matris, granülasyon dokusuna dönüşür. Fazın sonunda, yara kısmında epitel dokunun açıkça, yeniden oluştuğu görülmektedir (Enoch ve Leaper 2007). Yara iyileşmesinin son aşaması maturasyon aşamasıdır. Kollajen liflerin yeniden düzenlenmesi (remodelling) gerçekleşir ve bu düzenlenme uzun süre devam edebilir. Kollajenazlar ve onların inhibitörleri ile fibroblastlar, büyüme faktörleriyle benzer fonksiyonu yerine getirerek, bu fazın gelişimine katkı sağlamaktadır (Hanson ve ark. 2005).

## 2.7.2. Yara örtüleri

Yara tedavisi ve iyileşme sürecinde yara örtülerinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Yara örtüleri; yara bölgesinin kapatılması, hasarlı bölgenin dış etkenlere karşı korunması ve yara iyileşmesi sürecinde hücresel aktive ve gereksinimlerinin karşılanması amacıyla kullanılmaktadır. Geçmişten günümüze, yara örtüsünün kullanımında farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Geleneksel yaklaşımlarda, yara örtüsü olarak doğal ve sentetik bandajlar, hidrofil pamuk, sargı bezi ve gazlı bez gibi yara örtüleri tercih edilmektedir. Bu yara örtülerindeki beklenti; yaralı bölgede oluşan sıvının buharlaşmasına izin vererek, yaranın kurummasını ve bakteri üremesini önlemektir. Modern yara örtüsü yaklaşımında ise; yara çevresinin ılık ve nemli bir ortama sahip olmasının, yara iyileşmesine olumlu etki edeceği yönündedir (Kurtoglu ve Karataş 2009). Bu yaklaşımlara göre geliştirilecek ideal bir yara örtüsünden, tıpkı doğal derinin özelliklerine benzer şekilde; su ve gaz geçirgenliği için gözenekli bir yapı, yarayı enfeksiyon riskine karşı koruyabilecek iyi bir bariyer özelliği, biyouyumluluk, hücre geçirgenli, adezyon özelliği ve hücre büyümesine imkan vermesi beklenmektedir (Chen ve ark. 2017, Kim ve ark. 2009).

Günümüzde yara bakımında kullanılmak üzere; üretildikleri malzemeye, fiziksel şekillerine, içerdikleri etken maddelere göre çeşitli türde yara örtüleri bulunmaktadır (Kurtoglu ve Karataş, 2009). Bazı yara bakımlarında, tek tür yara örtüsünün kullanımı yeterli olmamaktadır. Bu durumda yara örtüsü seçimi için spesifik bir amaç belirlenmelidir. Örneğin; kabuklu bir yaranın bakımında kullanılacak örtünün, yara salgısını absorbe ederek yeni derinin oluşmasına yardımcı olabilecek özellikte; temiz ve epitel dokunun oluşmaya başladığı bir yara bakımında kullanılacak örtünün ise nemli bir ortamı sağlayabilecek özellikte olması beklenmektedir (Rajendran 2009).

Yara bakımı gereksinimleri göz önüne alınarak geliştirilen yara örtüleri genel olarak; pasif, etkileşimli, gelişmiş ve bioaktif yara örtüleri olarak dört ana grupta sınıflandırılmaktadır (Çizelge 2.9) (Abrigo ve ark. 2014). Pasif yara örtüleri; yara yatağının mekanik travma ve bakteri infiltrasyonundan korunmasını sağlamaktadır. Kuru yapılıdır ve yaranın nem dengesinin kontrolü bu örtülerle sağlanamamaktadır. Bu nedenle yaraya yapışmaları ve kaldırıldıkları zaman acı ve mekanik travmaların oluşması söz konusudur (Jones ve ark. 2006, Lionelli ve Lawrence 2003). Etkileşimli yara örtüleri;



şeffaf, su buharı ve oksijen geçişine imkân sağlayan polimerik film ve/veya köpük şeklinde üretilmektedir. Çevresel ortamdan, bakteri veya diğer mikroorganizmaların yaralı bölgeye sızmasına karşı etkili bariyer özellik sergilemektedirler (Weller ve Sussman 2006, Skórkowska ve ark. 2013). Gelişmiş yara örtüleri; hidrokolloidler, alginatlar gibi malzemelerden üretilmektedir. Yaralı bölgenin korunmasını ve nemli bir ortam oluşmasını sağlayarak, yara iyileşmesini destekleyen yara örtüleridir (Skórkowska ve ark. 2013). Bioaktif yara örtüleri ise; hücrel reaksiyonların gerçekleşmesini ya da tetiklenmesini sağlayarak yara iyileşmesi sürecini destekleyen ilaç sistemlerini, dokusal hücreleri veya biyolojik esaslı aktif bileşenleri içeren yara örtüleridir (Boateng ve ark. 2008, MacNeil 2007).



**Çizelge 2.9.** Yara örtülerinin sınıflandırılması (Abrigo ve ark. 2014)

<b>Yara Örtüsü Türü</b>	<b>Ürün</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kullanıldığı Yara Türü</b>
Pasif	Gaze	Dokuma veya dokusuz yüzey olarak pamuk, rayon, polyester veya bunların kombinasyonları şeklinde üretilir. Doku maserasyonunun önlenmesi için düzenli olarak değiştirilmesi gerekmektedir.	Küçük, temiz ve kuru yaralarda
	Tül	Gazlı bez veya petrol esaslı jellerden elde edilir. Yara yatağına yapışması azaltılmıştır. İkinci bir örtünün kullanılmasını gerektirir.	Derin olmayan, temiz, sabit, hafif ve orta eksüdalı yüzeysel yaralarda
	Bandaj	Doğal veya sentetik liflerden üretilmiş malzemelerdir. Genellikle diğer yara örtüleri ile beraber kullanılır.	Destekleyici ürün olarak
Etkileşimli	Yarı geçirgen filmler	Poliüretan ile hipoalejnik akrilik yapıştırıcıdan üretilmiştir. Su ve gaz geçişine izin veren gözenekli, elastik şeffaf yapıdadır.	Sabit, anatomik olarak güç bölgelerdeki (eklemlerin üzeri) hafif ve orta eksüdalı yüzeysel yaralarda
	Yarı geçirgen köpükler	Poliüretan veya silikon malzemeden üretilen köpüklerdir. Gaz alışverişi ile termal izolasyona imkan sağlar. Yüksek absorblama, tampon oluşturma ve koruma özelliğine sahiptir. Yapışma özelliği olmaması nedeniyle ikinci bir örtü ile beraber kullanılması gerekir.	Sabit, yüzeysel, ağır eksüdalı yaralarda.
	Amorf hidrojeller	Çözünmeyen, şişme özelliği olan polimerlerden üretilir. Amorf jel veya katı, elastik film yüzey şeklinde olabilir. Nem yönetimini ve gaz alışverişine imkan sağlar. Pansuman içerisinde sıvı birikmesi cilt maserasyonuna veya bakteri çoğalmasına neden olabilir.	Kuru, döküntülü, nekrotik yaralarda

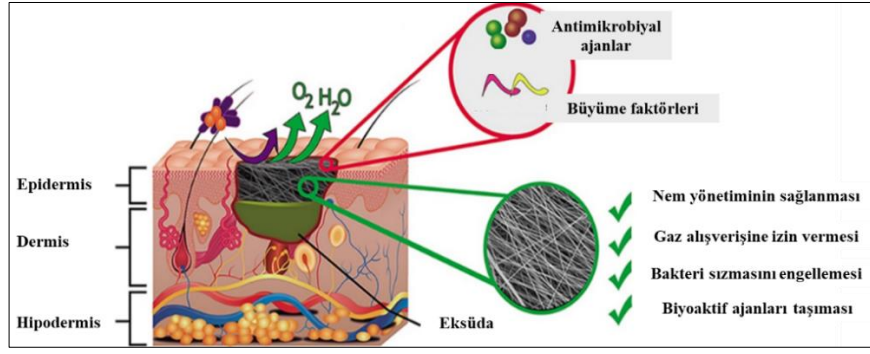
**Çizelge 2.9.** Yara örtülerinin sınıflandırılması (devam)

Gelişmiş	Hidrokolloid	Elastomer veya yapıştırıcı malzemeler ile kombine edilen, kollodial malzemelerden üretilmiş yara örtüleridir. İnce film veya kompozit yara örtüsü şeklinde olabilir. Yüzeydeki jel yapısı, yara üzerinin nemli kalmasına, gaz ve sıvı alışverişine imkân tanır.	Hafif eksüdalı yaralarda; granüle yaralarda kullanımı uygundur.
	Alginatlar	Alginik asitin kalsiyum ve sodyum tuzlarından elde edilir. Dondurularak kurutulmuş gözenekli köpük veya esnek liflerden elde edilmiş şekillerde olabilir. Yüksek absorban kabiliyeti bulunur. En iyi nem ve sıcaklık dengesi sağlar. Pıhtılaşma mekanizmasını destekler.	Ağır eksüdalı yaralarda
	Hidrofil lifler	Sodyum karboksimetil selülozdan üretilmiş liflerdir. Yara eksüdasını absorbe eder. Yara yatağının pH'ı, bakteri büyümesinin engellenmesi için azaltılmıştır.	Enfekte, orta ve ağır eksüdalı yaralarda
	Dekstranomerler	Yüksek absorban, nem dengesi sağlayan; hidrofilik polisakkarit malzemeden üretilir	Enfekte olmuş, orta ve ağır eksüdalı yaralarda.
Bioaktif	İlaç salınımlı	Etkileşimli veya bioaktif yara örtüsünden antimikrobiyal ajanların yaraya salınımı sağlanır. Salınım miktarı ve aralığı optimize edilebilir.	Enfekte veya yüksek oranda kontamine olmuş yaralarda
	Biyolojik	Doğal ekstraktlar veya biyolojik sistemlerden kimyasal olarak sentezlenerek üretilir. Kollajen, jelatin, kitosan, hyaluronik asit ile elde edilen biyolojik örtüler fibroblast aktivitesini ve endotel hücrelerinin migrasyonunu destekler.	Temiz, enfekte olmamış ve nekrotik olmayan yaralarda
	Cilt yerini alan	Doğal veya sentetik polimerlerin matris olarak kullanımı ile doku kültürü hücrelerinden üretilir	Ağır yanık veya cit bütünlüğünün kronik hastalık ile kaybedildiği yaralarda

### 2.7.3. Nanolifli yara örtüleri

Deri yüzeyinde oluşacak yaralanma durumunda; hemostaz fazının mümkün olduğunca kısa sürede başlayarak, yeniden deri yapısının ve işlevinin yerine getirilmesi için yara iyileşmesinin gerçekleşmesi gerekmektedir. Derinin bir yaralanma sonrası kendini yenileme ve iyileştirme özelliği bulunsada bazı geniş lezyonlar ve/veya kronik yara türlerinde bu işlev tam olarak sağlanamamaktadır. Bu durumun üstesinden gelinebilmesi için tıpkı doğal derinin yapısına benzer işlevleri gösteren uygun yara örtüsünün kullanılması son derece önemlidir (Miguel ve ark. 2018). Bu bağlamda ideal bir yara örtüsünden; (i) nemli bir yara ortamını sağlaması, (ii) kan ve diğer yara salgılarının atılmasını kolaylaştırması, (iii) gaz alışverişine izin vermesi, (iv) yaralı bölgeyi mikroorganizma saldırısına karşı ve fiziksel travmalardan korunması, (v) termal izolasyonu sağlaması, (vi) uygun maliyetli ve pansuman değişim sıklığının az olması gibi özellikleri karşılaması beklenmektedir. Geleneksel yara bakımı klinik uygulamalarında, genellikle ucuz ve kolay temin edilebilir olması açısından gazlı bez kullanımı yaygın olarak tercih edilmektedir. Köpük, yapışkan filmler, hidrojel, alginatlar, hidrokolloidler ve biyolojik örtüler gibi gelişmiş yara örtüleri son zamanlarda uygulansa da; yaranın hızlı iyileşmesine katkı sağlayan gaz ve su buharı alışverişi, sıvı emme kabiliyeti gibi bazı gereksinimleri tam olarak karşılayamamaktadır (Balusamy ve ark. 2017).

Son yıllarda; doku mühendisliği, kontrollü ilaç salınımı gibi uygulamalara yönelik çalışmalarda, birçok avantajlı özellikleri nedeniyle nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak kullanımı tercih edilmektedir. Nanolifli yüzeylerin bu avantajlı özelliklerinden başlıcaları; ince lif çapları, yüksek gözenekli yapıları, geniş yüzey alanları ve polimer matris içerisine yüklenen bir ajanın kolayca dışarıya difüzyonudur. Özellikle elektro çekilmiş nanolifli yüzeyler; hemostatik özellikleri, nem absorblama, nefes alabilirlik ve yara iyileşmesi için uygun şartları sağlaması yönünden derinin hücre dışı matrisinin morfolojik özelliklerine benzer özellikler göstermektedir (Şekil 2.36) (Jannesari ve ark. 2011, Miguel ve ark. 2018).



**Şekil 2.36.** Elektro çekilmiş ideal yara örtüsünün yara üzerinde oluşturduğu etkiler (Miguel ve ark. 2018)

Elektro çekim yöntemi ile elde edilen nanolifli bir yara örtüsü, geleneksel yara örtülerine göre, aşağıda detaylandırılan birçok avantajlı özellikleri sunmaktadır (Abrigo ve ark. 2014):

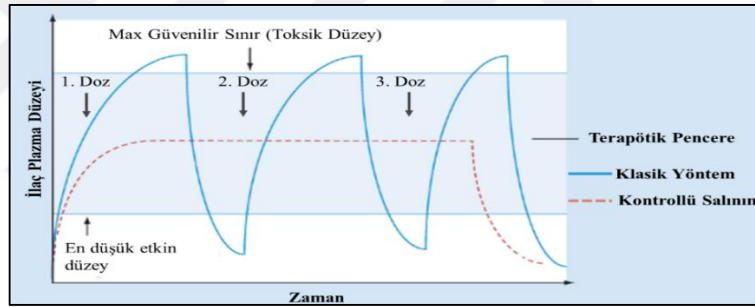
1. *Yüzey morfolojisi:* Üretim esnasında elde edilen nanoliflerin aralarında boşluklar oluşturacak şekilde rassal olarak dağılması, derinin hücre dışı matrisine benzer yapıların elde edilmesini sağlamaktadır.
2. *Geniş yüzey alanı:* Nanoliflerin sahip olduğu geniş yüzey alanları ve yüzeydeki küçük gözenekli yapılar, hemostaz fazını destekleyerek yara iyileşmesini hızlandırmaktadır.
3. *Gözeneklilik:* Nanolifli yüzeylerin yüksek gözenekli yapıları gaz ve su buharı geçirgenliğini sağlamaları, yara yüzeyinin nefes almasına sağlamaktadır. Böylece, yaranın aşırı kuruması ve dehidrasyonu önlenmektedir.
4. *Nanoboyutlu gözenek çapı:* Çevresel ortamdan herhangi bir mikroorganizmanın içeri sızmasını önlemektedir.

## 2.8. Kontrollü İlaç Salınımı

İlaç salınım sistemleri, farklı disiplinlerarası çalışmalar sonucu ortaya çıkan ve son yıllarda oldukça hızlı gelişen, insan sağlığına faydalı alanlardan biridir. Kontrollü salınım sistemlerinin temel prensibi, tedavi edilmesi amaçlanan bölgeye ilacın kontrollü veya direkt olarak ulaştırılarak, ilacın hedef organdaki etkinliğinin sürekli sağlanmasıdır (Düzyer 2014). Klasik yöntem ile ilaç kullanımına göre; kontrollü ilaç salınım

sistemlerinin, arttırılmış etkinlikleri, azaltılmış toksisiteleri ve hastanın ihtiyaçlarına uygun geliştirilmesi gibi birçok avantajlı özelliği bulunmaktadır (Uhric ve ark. 1999).

Klasik yöntemde ilaç, sık ve tekrarlanan dozlar ile uygulanmaktadır. Bu şekildeki doz uygulamasında ilacın plazmadaki değişimi Şekil 2.37’de verilmiştir. İlaç uygulandıktan sonra, plazmada konsantrasyonu başlangıçta bir süre artmaktadır. Bu süreyi etken maddenin yararlı hale gelme hızı belirlemektedir. İlacın etken doza ulaşmasından sonra, bunu ilacın plazmadaki konsantrasyonunun düştüğü bir süre takip eder. Bu süre; etken maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşarak yararsız hale gelme hızı belirlemektedir. İlacın plazmadaki konsantrasyonu, en düşük etkin düzey ile toksik düzey sınırları arasında değişiklik gösterebilmektedir. İlaç konsantrasyonunun bu sınırların altına düşmesi ve üstüne çıkması, ilacın etkinliğinin sağlanması açısından hasta üzerinde istenmeyen durumlar oluşturmaktadır (Gürsoy ve ark. 1989).



**Şekil 2.37.** Klasik yöntem ve kontrollü salınım için zamana bağlı ilaç plazma düzeyi (Çapan 1993)

İlacın salınım hızının kontrol edilmesine yönelik, sürekli etkili sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerde ilacın salınımının yavaşlatılması ya da kontrolün sağlanması için etken madde kapsüllenmekte ya da çözünürlüğü azaltılarak kullanılmaktadır. Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sürekli etkili sistemlerde, salınım hızı polimer taşıyıcı tarafından kontrol edilmektedir. Bu sayede ilaç kullanımı sırasında hastalar arasında doğacak farklılıklar azaltılmıştır. İlacın salınımının polimerler tarafından kontrol edildiği sistemler “Kontrollü Salınım Teknolojisi” olarak adlandırılır. Sürekli salınımında; ilacın etkinlik süresi ve mekanizmasından bağımsız olarak, etken maddenin salınımının uzatılması amaçlanmaktadır. Kontrollü salınım sistemlerinde, etken maddenin etkinlik süresi ve salınacağı hedefin kontrolü sağlanmaktadır. Sürekli sistemlerde salınım, en fazla

24 saatte sağlanırken; kontrollü salınım sistemlerinde, bir haftadan bir yıla kadar sağlanabilmektedir. Kontrollü salınım sistemleriyle, klasik yöntemlerde karşılaşılan sorunların giderilmesi ve ilaç tedavisinin etkinliğinin artırılması amaçlanmaktadır. Bu alandaki gelişmeler; ilaç tedavisinin yan etkileri ile karşılaştırıldığında tedavinin etkinliğini arttırmak, tedavi sırasında gerekli olan ilaç uygulamalarının sayısını azaltmak veya özel ilaç uygulamalarına duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmaya yöneliktir (Gürsoy ve ark. 1989, Çapan 1993, Uhrich ve ark. 1999).

### **2.8.1. Difüzyon ve ilaç salınım mekanizması**

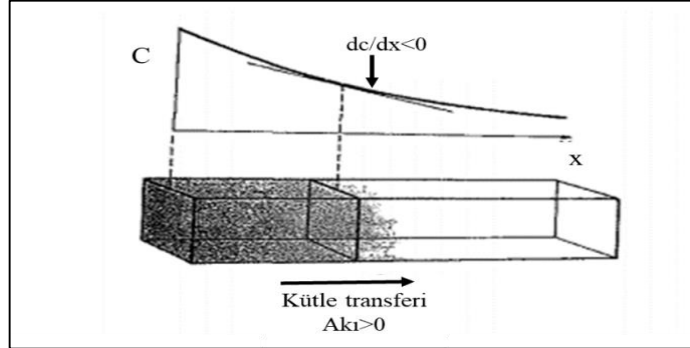
Polimer sistemlerinden ilaç salımı genel olarak;

1. İlaçların polimer sistemden ortama difüzyonu,
2. Kimyasal ya da enzimatik reaksiyonlar ile polimer yapının bozunması sonucunda, ilaç salımı ya da ilaç molekülünün sistemden ayrılması,
3. Sistemin şişmesi ya da ozmoz yoluyla çözücü hareketlenmesi,
4. Fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salımının gerçekleşmesi

şeklinde gerçekleşmektedir. Polimer membranlardan ilaç salınımı ve organizmaya dağılmasına ilişkin mekanizmaların aydınlatılmasında, öncelikle difüzyon olayının anlaşılması önemlidir (Başar 2006).

Genel olarak difüzyon; bir karışımdaki bileşenin, yoğun olduğu ortamdan daha az yoğun olduğu başka bir ortama doğru hareketidir. Bileşenin, fiziksel itilme ile pasif hareketi gerçekleşmektedir. Difüzyonda fiziksel itilmenin kaynağı, bileşenin bir yönde yola bağlı konsantrasyon değişimi ve konsantrasyon gradyenidir. Gradyen eğimi, konsantrasyondaki değişimin gerçekleştiği yönden, bileşenin hareket ettiği yöne doğrudur. Difüzyon olayı, konsantrasyondaki derişim farklılığının ortadan kalkmasına kadar devam edeceği için gradyen doğrusu bir eğilime sahiptir. Şekil 2.38'deki gibi, konsantrasyon gradyenin yönü, konsantrasyonun yüksek olduğu taraftan başlayarak, düşük olduğu tarafa doğrudur. Gradyenin yatay eksenele paralel olduğu durum ise,

konsantrasyon derişimin eşitlendiği denge durumudur; bu durumda bileşenin difüzyonu sürekli olmaktadır (<http://www.kmo.org.tr>, 2019).



**Şekil 2.38.** Konsantrasyon farkına bağlı olarak bileşen hareketi (<http://www.kmo.org.tr>, 2019)

Difüzyon olayında kütle transferine etki eden birçok faktör bulunmaktadır. Bu nedenle, küçük moleküllerin polimerlerden salınımı karmaşık süreçlerden oluşur. Bu durumu açıklamaya yönelik olarak difüzyon ile kütle transferleri için çeşitli difüzyon modelleri önerilmiştir. Fick yasaları, sadeliği ve matematiksel izlenebilirliği nedeniyle yaygın olarak difüzyon olayının açıklanmasında kullanılan modellerden biridir (De Kee ve ark. 2008).

### 1. Fick Kanunu

Durum I veya Fickian difüzyonu olarak da bilinen Fick'in 1. Kanunu;  $D$  difüzyon katsayılı malzemenin birim alanından, birim zamanında geçen madde miktarı  $J$  (akı), konsantrasyon gradyeni ile orantılı olduğunu açıklamaktadır. Buna göre,  $J$  difüzyon akısı

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

eşitliği kullanılarak hesaplanır. Bu eşitlikte;

$J$ : miktar/yüzey x zaman ( $\text{g.cm}^{-2} / \text{sn}$ )

$D$ : Bileşen difüzyon katsayısı (alan/zaman,  $\text{cm}^2/\text{saniye}$ )

$c$ : Konsantrasyon (miktar/hacim,  $\text{g/cm}^3$ )

$x$ : Bileşenin difüzyon esnasında yüzeye paralel olarak katettiği mesafe (cm)



$dc/dx$ = membran içerisinde “c” ilaç konsantrasyonunun “x” uzaklığındaki değişimidir. Difüzyon katsayısı; bileşenin birim zamanda, bulunduğu ortamdan ne kadarlık bir alanı geçebildiğini veya ortamdan uzaklaşabilme kabiliyetini ifade etmektedir. Eşitlikten anlaşılacağı üzere; 1. Fick Kanunu, bileşenin difüzyon hareketinin iki bölge arasındaki konsantrasyon gradyeni "sıfır" oluncaya kadar devam edeceğini açıklamaktadır. Bu eşitlik ancak, difüzyonun dengeye geleceği durumlar için geçerlidir. Eşitlikte belirtilen konsantrasyon gradyeni, zamandan bağımsız bir değerdir. Bu değer; konsantrasyon farkının, difüzyonun gerçekleştiği bölgedeki her birim mesafedeki konsantrasyonun zamanla değişmediğini ifade etmektedir. Eşitliğin önündeki "-"işaret, bileşen hareketinin daha az yoğun bölgeye doğru olduğunu, yoğun bölgeden uzaklaştıkça derişimin azaldığını ve bu nedenle akı değerinin her zaman "+"olacağını ifade eder (De Kee ve ark. 2008, <http://e-kutuphane.teb.org.tr>, 2019).

## 2. Fick Kanunu

Fick'in 2. Kanunu; konsantrasyon değişikliğini zamanın bir fonksiyonu olarak, mesafeye göre akıdaki değişim ile ilişkilendirmektedir. Kısaca, konsantrasyon ve akının hem zaman hem de mesafeye bağlı olduğu durumu açıklamaktadır. Buna göre, konsantrasyon değişimi, Eşitlik 2.2'deki gibi mesafe ve zamanın fonksiyonu olarak ifade edilmektedir.

Eşitlik 2.2'nin ikinci dereceden kısmi diferansiyeli alındığında;

$$-\frac{dJ}{dx}=D\frac{d^2C}{dx^2} \quad (2.3)$$

elde edilir. - dJ/dx ifadesi yerine dc/dt yazılarak, Eşitlik 2.3 yeniden düzenlenirse;

$$-\frac{dC}{dt}=D\frac{d^2C}{dx^2} \quad (2.4)$$

elde edilir. Bu eşitlik aynı zamanda Fick'in 2. Kanunu olarak bilinmektedir.

Fick'in 2. Kanununa göre; bileşen hareketinin bir yöne doğru olduğu kabul edilmektedir. Difüzyon bölgesinde, zamanla konsantrasyondaki değişim hızı ( $dc/dt$ ), bileşenin hareketi esnasında aldığı mesafedeki konsantrasyon farkının değişim hızı ile orantılıdır. Bu iki hız arasındaki oran sabit ve difüzyon katsayısı kadardır (De Kee ve ark. 2008, <http://e-kutuphane.teb.org.tr>, 2019).

Difüzyon katsayısı değeri; sıcaklık, basınç ve bileşenin hareket ettiği ortamın özelliklerine (viskozite gibi) bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle, difüzyon sabiti olarak değil, difüzyon katsayısı olarak ifade edilmektedir (<http://e-kutuphane.teb.org.tr>, 2019)

Fick Kanunu, yüzey konsantrasyonu koşullarda meydana gelen bir değişiklikten sonra, sistemin hemen denge durumuna ulaşması ve sorpsiyon süresince sabit kalmasını açıklamaktadır. Fickian Difüzyon Kanunu, gelişmiş bir model olmasına karşın bazı polimer-çözücü sistemlerine tam olarak uymamaktadır. 1946'da Faraday topluluğu tarafından şişme ya da küçülme davranışı sergileyen bazı polimer sistemlerinde, şişmiş ya da şişmemiş bölgelerin arasında. zaman içinde doğrusal hareket eden keskin sınırların varlığı tartışılmıştır. Daha sonrasında Alfrey tarafından bu durum Durum II (no-Fickian) difüzyonu olarak açıklanmıştır (De Kee ve ark. 2008, <http://e-kutuphane.teb.org.tr>, 2019). Bu durumda non-Fickian difüzyonu, şişmiş polimerden kuru polimeri ayıran; zamanla lineer hareket eden keskin bir sınır olduğu kabul etmektedir. Kütle alımı  $M$  olarak ifade edildiğinde,

$$M=kt^n \quad (2.5)$$

$t$  zamanında,  $k$  ve  $n$  sabit olarak alınırsa Fick sorpsiyonu  $n=1/2$ 'ye karşılık gelmektedir. “ $n= 1$ ” Durum II sorpsiyon, “  $1/2 < n < 1$ ” anormal sorpsiyonu karakterize etmektedir.

Difüzyon olayı ile ilaç ya da terapötik ajanın salınımı; emilimin, vücutta bulunması gereken oranın ve etkinliğini sürdürülebileceği doz miktarının ayarlanmasında önemli bir faktördür. İlaç salınımı; çözünen ilacın, polimerik sistemdeki ilk bulunduğu konumdan polimerin dış yüzeyine ve oradan etki sağlayacağı ortama difüzyon sürecini ifade eder. Difüzyon olayının etkin olduğu bu süreçte, birçok faktörün ilaç salınımına etkisi

bulunmaktadır. Çözünenlerin fizikokimyasal özellikleri, malzemenin yapısal özellikleri, salınım ortamı ve bu faktörler arasındaki olası etkileşimler salınım kinetiğine etki eden bazı faktörlerdir (Şekil 2.39) (Fu ve Kao 2010).

Malzeme matrisi	Salınım ortamı	İlaç bileşeni
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kompozisyon</li><li>• Yapı</li><li>• Şişme</li><li>• Bozunma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• pH</li><li>• Sıcaklık</li><li>• İyonik kuvvetler</li><li>• Enzimler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çözünürlük</li><li>• Stabilite</li><li>• Yükler</li><li>• Matris etkileşimi</li></ul>

Şekil 2.39. Salınım kinetiğini etkileyen faktörler

## 2.8.2. İlaç salınım kinetiği

Difüzyon, şişme ya da malzeme degradasyonu kontrolü yoluyla polimerik malzemeden ilaç salınımının gerçekleştiği sistemlerde, ilacın polimer matristen taşınması için itici güçlerin olması gerektiği düşünülmektedir. Spesifik olarak Fick Difüzyon Kanunu, çözünenlerin polimerik matristen taşınımı için temel sağlamaktadır. Fick difüzyonu; polimer gevşeme süresinin ( $t_r$ ), karakteristik çözücü difüzyonundan çok daha büyük olduğu zaman ( $t_d$ ) çözünürlük yoluyla taşıma sürecini açıklamaktadır. “  $t_r \approx t_d$  ” makroskopik ilaç salınımı anormal ya da non-Fickian durumuna gelmektedir. Bu nedenle, salınım mekanizmalarını açıklamak üzere kullanılan matematiksel modeller karmaşık salınım sistemlerini basitleştirerek, salınımın karakterine yönelik fikir elde edilmesini sağlamaktadır. Matematiksel modeller genel olarak bir ya da iki baskın itici kuvvet üzerine odaklanmıştır (Fu ve Kao 2010).

Literatürde, ilaç salınımını açıklamak üzere geliştirilmiş olan kökleşmiş modeller bulunmaktadır. Bu matematiksel modeller, sistem parametreleri olan polimer, ilaç, çözücü gibi özelliklerinden faydalanarak, kompleks diferansiyel denklemler yardımıyla türetilmiştir. Salınımı karakterize eden matematiksel modeller sıfır veya birinci derece kinetik denklemler olabilmektedir. İlaç salınım modellerinin kullanılmasındaki temel amaç, kandaki veya hedef dokudaki terapötik maddenin konsantrasyonu, ilaç salınım hızı ve etkinlik süresinin mümkün olduğunca kontrollünün sağlanmasıdır, böylece terapötik

etkinin istenen değerde kalması kontrol edilebilir. Bazı ilaç salınım kinetiklerinde, başlangıcında dozun bir kısmı, terapötik konsantrasyona ulaşmak için hızlı bir şekilde salınabilmektedir (patlama salınımı). Daha sonrasında iyi bir salınım kinetiğinin davranışı, etkili ilaç konsantrasyonun sürdürülmesine yönelik olarak sürekli bileşenin sıfıncı veya birinci dereceden salınımının gerçekleştiği durumlarda olabilmektedir. Burada en uygun salınım kinetiğinin geliştirilmesi için farmakolog ve mühendislerin ortak çalışmaları ile kontrollü ilaç salınım kinetiği geliştirilmektedir (Bruschi 2015).

Matematiksel modellerin kullanılması ile ilacın, gerçek sistemlere uygulamalarından önce salınım kinetiğinin tahmin edilmesi amaçlanmaktadır. Bu, salınım sisteminin anlaşılması ve optimizasyonun sağlanması için son derece önemlidir.

İlaç salınım kinetik modelleri üç farklı grupta sınıflandırılabilir (Dash ve ark. 2010). Bunlar;

- İstatiksel yöntemler (exploratory data analysis method, repeated measures design, multivariate approach [MANOVA: multivariate analysis of variance])
- Bağımlı model yöntemleri (sıfıncı derece, birinci derece, Higuchi, Korsmeyer-Peppas model, Hixson Crowell, Baker-Lonsdale model, Weibull model, ...).
- Bağımsız model yöntemleri (fark faktörü( $f_1$ ), benzerlik faktörü ( $f_2$ )).

### ***İstatiksel yöntemler***

Araştırma veri analizi (Exploratory Data Analysis) ve çok değişkenli yaklaşım (Multivariate approach; MANOVA) gibi istatiksel analiz yöntemleri, ilaç salınım kinetiklerinin anlaşılması için kullanılmaktadır (Dash ve ark. 2010).

Araştırma veri analizi ilaç salınım verilerinin, hem grafiksel hem de sayısal olarak karşılaştırılmasında kullanılan ilk adım yöntemidir. Salınım profili verileri grafik üzerinde, ortalama salınım verisi, her salınım zaman noktasında iki standart hataya uzanan hata çubukları ile gösterilir. Daha sonra, salınım profili sayısal olarak özetlenerek; her salınım zaman noktasında ortalama salınım profillerindeki farklılıklar %95 güven aralıkları değerlendirilir (Dash ve ark. 2010).

Çok değişkenli yaklaşım yöntemi, zamanın tekrarlanan faktör ve salınım yüzdesinin bağımlı değişken olduğu tekrarlanan deneysel ölçüm tasarımlarına dayandırılmıştır. Tekrar eden veriler zamanla aynı deneysel veriden toplandığından, tekrar eden ölçüm tasarımı kullanılabilir. Student-t testi ve diğer yöntemlere göre daha hassas deneysel ölçümler sağlanır (Dash ve ark. 2010).

### **Bağımlı model yöntemleri**

Bağımlı model yöntemi, salınım profilini tanımlayan farklı matematiksel modellere dayanmaktadır. Uygun bir matematiksel model seçildikten sonra salınım profili türetilmiş model parametrelerine göre nicel olarak değerlendirilmektedir. Bağımlı model yaklaşımlarında; sıfıncı derece, birinci derece, Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas, Baker-Lonsdale, Weibull, Hopfenberg, Gompertz and regresyon modelleri gibi literatürde tanımlanmış olan matematiksel eşitlikler kullanılmaktadır. Ancak bu modeller kompleks salınım mekanizmalarının açıklanması için yeterli olmamaktadır. Belirli fizikokimyasal süreçlerin değerlendirilmesi gerektiğinde bu modeller başarısız olabilir. Salınım kinetiklerini tanımlayan ve yaygın olarak kullanılan modellerden bazıları Çizelge 2.10'da özetlenmiştir (Dash ve ark. 2010, Fu ve Kao 2010).

**Çizelge 2.10.** Bazı ilaç salınım matematiksel modelleri

<b>Model</b>	<b>Eşitlik</b>	<b>Özellik</b>
Sıfıncı derece	$M_t = M_0 + K_0 t$	Birim zamanda sabit salınım; Durum II transferi
Birinci derece	$M_t = M_0 e^{-Kt}$	Konsantrasyona bağlı salınım oranı
Hixson-Crowell	$M^{1/3}_0 - M^{1/3}_t = K_s t$	Salınım difüzyon yolu ile değil; çözünme ile gerçekleşir; yüzey alanı ve parçacık boyutunda değişme
Higuchi	$M_t = K_H t$	Fick difüzyon yasasına uyar; salınım zamanın kareköküne bağlı değişir
Korsmeyer-Peppas	$M_t/M_\infty = K_m t^n$	n=0,5 zamanın karesine bağlı difüzyon salınım; Fick Difüzyonu
		n= 1 Şişme kontrollü; zamandan bağımsız salınım; sıfıncı derece/durumII
		0,5<n<1 difüzyon ve şişme; zamana bağlı salınım; Birinci derece /non-fickian difüzyon
* $M_0$ : Başlangıç ilaç miktarı; $M_t$ : t zamanında ilaç miktarı; $K_0$ , $K_s$ , $K_m$ , $K_H$ : modele ilişkin salınım sabiti; $t$ : zaman; $n$ : difüzyon veya salınım üsseli		

### ***Bağımsız model yöntemleri***

Bağımsız model yöntemlerinde fark faktörü ( $f_1$ ) ve benzerlik faktörü ( $f_2$ ) kullanılarak salınım/çözünme profilleri ile karşılaştırma yapılmaktadır (Dash ve ark. 2010)

Fark faktörü: ( $f_1$ ), her bir zaman noktasındaki iki eğri arasındaki yüzde farkı hesaplar ve iki eğri arasındaki nispi hatanın bir ölçümüdür. Fark faktörü;

$$f_1 = \left\{ \left[ \sum_t^n (R_t - T_t) \right] / \left[ \sum_t^n R_t \right] \right\} \times 100 \quad (2.6)$$

Eşitlik 2.6'da verilen denklem kullanılarak hesaplanır. Eşitlik 2.6'da,  $t$  zaman,  $n$  zaman noktası sayısı,  $R$  referans grubun  $t$  anındaki salınım değeri ve  $T_t$  test grubunun  $t$  anındaki salınım değeri olarak ifade edilir (Dash ve ark. 2010).

Benzerlik faktörü: ( $f_2$ ),  $m$  zaman noktasındaki  $T_j$  test ve  $R_j$  grupları arasındaki farkların toplam karesel hatasının logaritmik dönüşümüdür. Benzerlik faktörü;

$$f_2 = 50 \log_{1 + 1/m} \sum_{j=1}^m w_j R_j - T_j^{2-0,5} \times 100 \quad (2.7)$$

Eşitlik 2.7'de verilen denklem kullanılarak hesaplanır. Burada,  $w_j$  opsiyonel ağırlık faktörü olarak ifade edilmektedir. Benzerlik faktörü uyumu sonuçları 0-100 arasındadır. Test ve referans grubu verileri arasındaki benzerlik faktörü 100 yaklaştıkça grupların birbirine benzemektedir; eğer faktör 0'a yaklaşıyorsa aradaki farklılık artmaktadır. Bu yöntem, üç veya dörtten fazla salınım zaman noktasının bulunduğu salınım profillerini karşılaştırmak için daha uygundur. Ayrıca,  $R_j$  ve  $T_j$  arasındaki ortalama fark 100'den az olduğunda uygulanabilmektedir. Bu fark 100'den yüksek olursa verilerin normalleştirilmesi gereklidir (Costa 2001).

Salınım profilini en iyi açıklayan matematiksel modelin seçiminde, bazı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlarda en yaygın olarak kullanılanı determinasyon katsayısı ( $R^2$ ) değeri belirlenerek, modele uygunluğun değerlendirilmesidir. Bu değer, modele eklenen

değişkenin öneminden bağımsız olarak, daha fazla model parametresi ilavesiyle daha büyük olma eğilimi göstermektedir. Bu nedenle aynı sayıda parametre için en iyi determinasyon katsayısı belirlenmesinde model denkleminin alt grubu kullanılabilir. Farklı parametre sayıları ile modelleri karşılaştırırken, düzeltilmiş determinasyon katsayısı ( $R^2_{\text{adjusted}}$ ) kullanılması daha anlamlı olmaktadır. Bu ifade Eşitlik 2.8'de verilmiştir:

$$R^2_{\text{adjusted}} = 1 - \frac{n-1}{n-p-1} R^2 \quad (2.8)$$

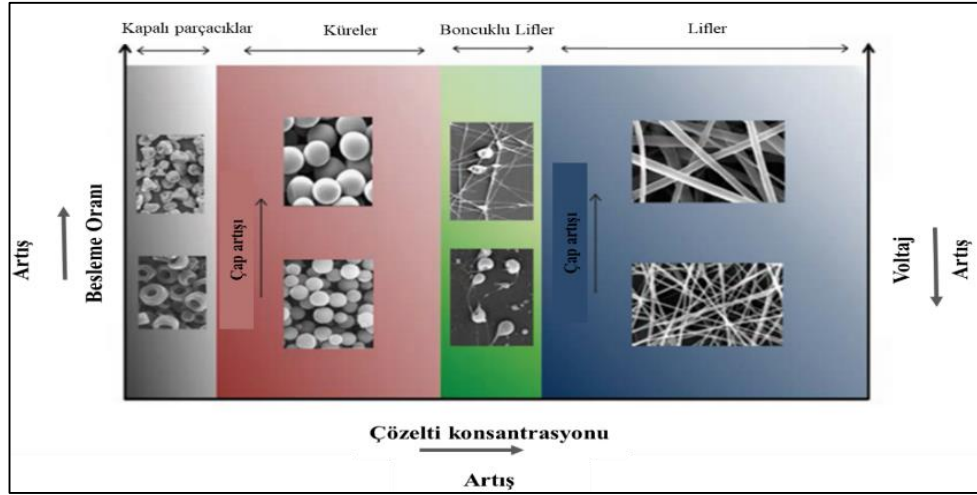
Eşitlik 2.6'da,  $n$  salınım veri nokta sayısı ve  $p$  parametre sayısıdır.

Her yeni model parametresi eklendiğinde,  $R^2$  artabilir veya en azından sabit kalabilir. Fakat  $R^2_{\text{adjusted}}$  azaldığından, yeni parametrenin modeli gerçekten geliştirdiği veya modele aşırı uyumu üzerine bir gösterge olabilmektedir. Başka bir deyişle, “en iyi” model, en yüksek düzeltilmiş determinasyon katsayısı olan model olacaktır. Determinasyon katsayısı ( $R^2$ ) ya da düzeltilmiş determinasyon katsayısı yerine, korelasyon katsayısı ( $R$ ), artan kareler toplamı (the sum of squares of residues; SSR), ortalama kare hatası (mean square error; MSE), Akaike Information Criterion (AIC) ve  $F$ -oranı olasılığı salınım modellerinin uygulanabilirliğinin test edilmesi için kullanılan diğer yöntemlerdir. Lineer regresyon yönteminde yaygın olarak kullanılan uygunluk yöntemlerinden biridir. Bu yöntemin kullanımında, salınım verilerinin non-linear regresyon ile verilere uymanın anlamlı olup olmayacağını sorgulanması gerekmektedir. Eğer non-linear veriler, lineer ilişki oluşturulmak üzere dönüştürülmüşse, dönüştürülmemiş verilerin non-linear regresyon üzerinde kullanılması daha uygundur. Non-linear regresyon analizinden önce non-linear verileri analiz etmenin en iyi yolu verilerin doğrusal bir grafik oluşturmak üzere dönüştürmek ve sonra dönüştürülmüş bu verileri doğrusal regresyon ile analiz etmektir. Bu yöntemle ilgili sorun, dönüşümün deneysel hatayı bozabilmesidir (Costa ve Sousa Lobo 2001).

### 2.8.3. İlaç yüklü nanolifler

Nanomalzemelerin, doku mühendisliği ve ilaç salınım sistemleri gibi biyomedikal alanda kullanımları günden güne artmaktadır (Li ve ark. 2011). Bu alanda kullanılacak nanoliflerin üretiminde; elektro çekim yöntemi, malzeme seçiminde esneklik ve kolaylık sağlaması açısından sıkça tercih edilmektedir. Yöntem; sentetik, doğal ve hibrit polimerik malzemelerden, ilaç yüklü ultra ince liflerin üretilmesini mümkün kılmaktadır. Bu şekilde üretilen nanoliflerin yüksek yüzey alanları ve stereolojik gözenekli yapıları sayesinde; hücrelerin tutunması, düzgün ilaç yüklenmesi ve kütle transferi açısından fayda sağlanmaktadır (Hu ve ark. 2014)

Kontrollü ilaç salınımda kullanılmak üzere, elektro sprej yöntemi ile ilaç yüklü nanopartiküller üretilmektedir. Elektro sprej, elektro çekim yönteminden modifiye edilmiş bir yöntemdir. Elektro çekime etkili olan çözelti, üretim ve ortam parametreleri üzerindeki değişiklikler ile elektro sprejleme yöntemi ile de nanoyapılı ilaç salınım sistemleri geliştirilebilmektedir. Etkili olan parametrelerin kontrol edilmesi ile üretilen nanoyapının morfolojik özelliği değiştirilebilmektedir (Şekil 2.40) (Zamani ve ark. 2013).



**Şekil 2.40.** Besleme oranı, konsantrasyon ve voltaj parametrelerinin elektro sprej/çekim üzerine etkisi (Zamani ve ark. 2013)

İlaç yüklü nanomalzemenin üretiminde temel prensip; etken maddenin polimer çözeltisi ile birleştirilerek, bu karışımdan nanolif üretiminin gerçekleştirilmesidir. Nanolifler



içerisine terapötik ajanlar; lif çekim çözeltisine direkt karıştırma, yüzey modifikasyonu, koaksiyel çekim veya emülsiyon hazırlama yöntemleri ile dahil edilmektedir. Bu yöntemler sayesinde; antibiyotik, antikanser gibi terapötik ajanlar, proteinler, DNA, RNA, canlı hücreler ve çeşitli büyüme faktörleri gibi pek çok doğal ya da sentetik ilaçlar, nanoliflerin içerisine yüklenebilmektedir (Mohammadian ve Eatemadi 2016).

### ***Çözeltiye karıştırma yöntemiyle ilaç yükleme***

İlaç yüklü nanolif üretiminde tedavi edici ajan veya ilaç, polimer çözeltisine karıştırılarak elektro çekilebilmektedir. Bunun için ilacın polimer çözeltisi içerisinde disperse edilmesi veya çözünmesi sağlanarak tek fazlı bir elektro çekim çözeltisi hazırlanmaktadır. Bu şekildeki ilaç salınım sistemlerinin geliştirilmesinde; hidrofilik/hidrofobik özellikteki iki farklı polimere ilaç karıştırılarak, salınımın devamlılığının sağlanması amaçlanmaktadır (Mohammadian ve Eatemadi 2016).

### ***Yüzey modifikasyonu yöntemiyle ilaç yükleme***

Bu yöntemde; terapötik ajan veya ilacın, nanolifli yüzey üzerine dahil edilmesi veya bağlanması sağlanarak, yüzeye biyofonksiyonel özellik kazandırılmaktadır. Bu yaklaşım, kısa zamanda salınım sorununun yanı sıra ilk patlama salınımına ilişkin sorunlarının çözülmesinde fayda sağlamaktadır. Böylece, elde edilen yüzeylerin biyokimyasal ve yapısal özellikleri doğal doku ile benzerlik göstermektedir.. Bu yöntemle, terapötik ajanların veya ilaçların salınım kapasiteleri azaltılabildiğinden, yüzey ve immobilize moleküllerin işlevselliği iyi bir şekilde korunabilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle, büyüme faktörü veya gen aktarımı gibi uzun süreli ve yavaş salınımın gerekli olduğu terapötik madde ve ilaçların yüklenmesinde, yüzey modifikasyon yöntemi uygun olmaktadır. Bununla birlikte; hücre çekirdeği ile etkileşim gerektiren veya endositozun (hücre zarından geçemeyecek büyüklükteki maddelerin içeri alınması) gerekli olduğu ilaçlar, bu şekilde immobilize edilememektedir (Mohammadian ve Eatemadi 2016).

### ***Koaksiyel çekim yöntemiyle ilaç yükleme***

Elektro çekim yönteminden geliştirilmiş koaksiyel çekim yönteminde, farklı bileşenleri içeren çekirdek-kabuk yapısında nanolifler üretilebilmektedir. Polimer kabuk matris içerisindeki çekirdek kısım, ilaç veya biyolojik ajanların kapsüllenmesi, fonksiyonel sıvıların lif matrisi içerisine yerleştirilmesi ve kendiliğinden oluşan nanoparçaların boyutların değiştirilmesi yönünde işlev görmektedir (Huang ve ark. 2013).

### ***Emülsiyon hazırlama yöntemiyle ilaç yükleme***

Sulu ilaç çözeltisinin polimer çözeltisi içerisinde emülsiyonundan elektro çekim ile nanoliflerin üretildiği bir yöntemdir. Elektro çekim işleminde, polimer jetinden çözücünü buharlaşması ve katılaşmanın meydana geldiği esnada ilaç,clifin içerisinde gömülü kalmaktadır. İlacın lif içerisine gömülmesiyle, ilaç salınımı sürecinin ilk anında görülen patlama sorunu önlenerek, salınımın kontrolü sağlanmaktadır. Emülsiyon yöntemiyle ilaç yüklü polimer çözeltisi hazırlamada farklı çözücü sistemleri kullanması mümkündür. Böylece, farklı hidrofilik ve hidrofob polimer sistemleri bir araya getirilerek, ilaç yüklü nanolifli yüzeyler üretilebilmektedir. Emülsiyon elektro çekim esnasında ilacın suyla direkt teması olması nedeniyle, bu yöntem organik çözücülere duyarlı olan protein veya DNA ilaçlarına uygundur (Mohammadian ve Eatemadi 2016).

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

Yara iyileşmesine katkı sağladığı ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu bilinen çörek otu yağı, ilk kez bu çalışmada, termoplastik poliüretan (TPU) polimer matris içerisine katılarak nanolifli yüzeyin üretimi gerçekleştirilmiştir. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile, üretilen nanolifli yüzeyin yara örtüsü olarak kullanım potansiyeli araştırılmıştır.

#### 3.1. Materyal

Bu bölümde, tez çalışması boyunca kullanılan alet, cihaz, polimer ve kimyasal madde gibi materyaller 5 başlık altında açıklanmıştır.

##### 3.1.1. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan polimer, katkı ve kimyasal maddeler

###### Poliüretan polimeri

Çalışmada, BASF firmasının Elastollan C59D ticari termoplastik poliüretan (PU) polimeri kullanılmıştır. Polimer molekül ağırlığı, jel geçirgenlik kromatografisi kullanılarak 1,81 polidispersite indeksi (PDI) değeri ile ölçülmüş olup, 107,010 g/mol'dür.

###### Çörek otu yağı

Katkı maddesi olarak kullanılan çörek otu yağı, Bursa- Mustafakemalpaşa yöresinde yetiştirilen çörek otu bitkisinin tohumundan soğuk pres yöntemiyle sıkılarak elde edilmiştir.

###### Dimetil formamid

TPU polimer çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak, Sigma-Aldrich Co. firmasından temin edilen, %98'lik N-N dimetil formamid kullanılmıştır.

### 3.1.2. In vitro çalışmalarda kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler

#### 3.1.2.1. Salınım çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler

Çörek otu yağı katkılı poliüretan nanolifli yüzeyden, yağ salınımı için *in vitro* ortam olarak pH 7,4 fosfat tamponu kullanılmıştır. Fosfat tamponunun hazırlanmasında kullanılan kimyasallar aşağıda verilmektedir:

- Sodyum klorür (NaCl), Merck 106404
- Potasyum klorür (KCl), Merck 104936
- Disodyum hidrojenfosfat dihidrat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), Sigma- Aldrich 04272
- Potasyum dihidrojen fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), VMR Chemicals BDH MFCD00011401
- Saf su

#### 3.1.2.2. Sitotoksosite çalışmasında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler

##### Endotel hücresi

Hücre canlılığı çalışması için ATCC'den (American Type Culture Collection) temin edilen insan göbek damarı endotel hücreleri (Human Umbilical Vein Endothelial Cell, HUVEC) kullanılmıştır.

##### Besiyeri

*In vitro* çalışmada, hücrelerin yaşamlarını devam ettirebilmeleri için normal fizyolojik çevrelerinin sağlanması gerekmektedir. Bu nedenle, hücrelerin metabolik aktivitelerini yerine getirebilecekleri gerekli ortam koşullarını sağlamak üzere ve pozitif kontrol olarak besiyeri çözeltileri kullanılmaktadır. Bu çalışmada besi yeri olarak Thermo Fisher Scientific firmasından temin edilen Gibco™ Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) kullanılmıştır.

### **Hücre kaldırma ajanı**

Hücre kültür kabına tutunmuş HUVEC hücrelerinin kaldırılması için Wisent Bioproducts firmasına ait Tripsin/EDTA (%0,25 / EDTA 2,21 mM) çözeltisi kullanılmıştır.

### **Dimetil sülfoksit**

Hücre canlılığı testi için negatif kontrol olarak, Sigma Aldrich firmasından temin edilen dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmıştır.

### **WST-1 kiti**

WST analizi ile canlı hücre sayımı için ABCAM firmasından temin edilen WST-1 Assay Kit (Cell Proliferation) kullanılmıştır.

### **Etil alkol**

Çalışma esnasında oluşabilecek kontaminasyonun önlenmesi ve sterilizasyon için Sigma-Aldrich firmasından temin edilen etil alkol kullanılmıştır.

### **Fosfat tamponu**

Sterilizasyon çözeltisinin hazırlanmasında, Capicorn firmasından temin edilen Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (DPBS) fosfat tamponu kullanılmıştır.

### **3.1.3. *In vivo* çalışmada kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler**

#### **Sprague Dawley Rat**

Elektro çekim ile üretilen nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak performansının, ticari bir yara örtüsü ile kıyaslanarak değerlendirilmesi amacıyla *in vivo* çalışmalar yapılmıştır. *In vivo* çalışmalarda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve

Araştırma Merkezi'nden temin edilen 8 adet dişi Sprague Dawley cinsi (Şekil 3.1), 180-250 g ağırlığında, 10-16 haftalık dişi ratlar (sıçan) kullanılmıştır.



**Şekil 3.1.** Sprague Dawley Rat

### **Tegaderm®**

Üretilen nanolifli yüzeylerin *in vivo* ortamda, ticari bir yara örtüsü ile karşılaştırılması amacıyla 3M firmasının ürünü olan Tegaderm yara örtüsü kullanılmıştır (Şekil 3.2). Tegaderm, poliüretan polimeri esaslı, şeffaf film yapısında, esnek ve kendinden yapışkanlı bir yara örtüsüdür. Uygulanan bölgede, cildin nefes almasına izin verirken, sıvı ve bakteri bariyeri oluşturmaktadır. Tegaderm yara örtüsü, kateter bölgesini ve yaraları örtmek ve korumak, yaranın iyileşmesi için nemli bir ortamı muhafaza etmek ve cihazları cilde sabitlemek amacıyla kullanılmaktadır.



**Şekil 3.2.** Tegaderm® ticari yara örtüsü

### **Sevorane anesteziik solüsyonu**

Sevorane, etken maddesi sevofluran olan, solunan bir anesteziiktir. Cerahi operasyon sırasında derin ve ağrısız bir uykuyu (genel anesteziyi) başlatmak ve devam ettirmek için kullanılır. Özel bir anestezi makinesine (vaporizatör) konulduğunda solunan oksijen ile karışan bir gaza dönüşür. Sevofluran ile induksiyon, oksijenle veya oksijen/azot oksit

karışımı ile yapılabilir ( <https://www.ilacprospektusu.com>, 2019). Çalışmalarda, AbbVie Tıbbi İlaçlar San. Tic. Ltd. Şti.'den temin edilen %100'lük Sevorane sıvısı kullanılmıştır.

### **Profenid enjeksiyon çözelti**

Profenid, etken maddesi ketoprofen olan vücutta iltihaba ve ağrıya sebep olan hormonları azaltan, iltihap giderici ve ağrı kesici bir ilaçtır (<https://www.ilacprospektusu.com>, 2019). Profenid, 2 mL'lik ampul halinde, renksiz, saydam enjeksiyonluk çözelti şeklindedir. Çalışmada Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti tarafından üretilen Profenid 100 mg ampul kullanılmıştır.

### **3.1.4. Çalışmada kullanılan aletler ve cihazlar**

#### **Soğuk pres makinesi**

Çalışmada kullanılan çörek otu yağının eldesinde, yerli bir çörek otu yağı tedarikçisinin özel tasarımı olan soğuk pres makinesi (Şekil 3.3) kullanılmıştır.



**Şekil 3.3.** Soğuk pres makinesi

#### **Santrifüj cihazı**

Çalışmada kullanılan çörek otu yağının içinde bulunan yabancı parçacıklar (katı) ve bitkisel kalıtlardan ayrılması için Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan NUVE marka NF1200 model santrifüj cihazı kullanılmıştır.

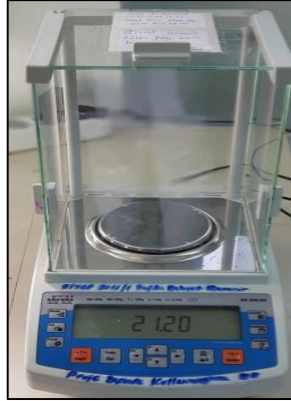
Ayrıca, *in vitro* çalışmada tripsin ve besi yeri içerisindeki hücrelerin ayrılması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bölümü'nde bulunan Nüve NF800 santrifüj cihazı (Şekil 3.4) kullanılmıştır.



Şekil 3.4. Santrifüj

### Hassas terazi

Elektro çekim çözeltilerinin hazırlanmasında, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan RADWAG marka AS 220.R2 model hassas terazi (Şekil 3.5) kullanılmıştır.



Şekil 3.5. Hassas Terazi

### Manyetik karıştırıcı

Elektro çekim prosesinde kullanılan polimer çözeltilerinin hazırlaması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan Cleaver Scientific Ltd marka manyetik karıştırıcı kullanılmıştır.



### **pH ölçüm cihazı**

Kullanılan katkı malzemesi ve polimer çözeltisi pH değerlerinin ölçülmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan Hanna HI2020-02 Edge Dijital pH Ölçüm Cihazı (Şekil 3.6) kullanılmıştır.



**Şekil 3.6.** Dijital pH ölçüm cihazı

### **Viskozite ölçüm cihazı**

Polimer çözeltileri ve katkı malzemesinin viskozite değerlerinin ölçülmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan Brookfield RV-DV II + Pro Extra Viskozite Ölçüm Cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.7).

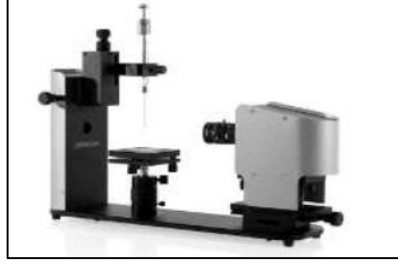


**Şekil 3.7.** Viskozite ölçüm cihazı

### **Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı**

Polimer çözeltileri ve katkı malzemesinin yüzey gerilimi ve üretilen nanolifli yüzeylerin temas açısı değerlerinin ölçülmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği

laboratuvarında bulunan KSV-The Modular CAM 200 yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı (Şekil 3.8) kullanılmıştır.



**Şekil 3.8.** Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı

### **Elektro çekim ünitesi**

Nanolifli yüzeylerin üretiminde, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan INOVENSO marka özel tasarım elektro çekim ünitesi (Şekil 3.9) kullanılmıştır. Cihazda, MATSUSADA AU-50\*1,2 DC yüksek voltaj güç kaynağı ile 0-50 kV arasında gerilim uygulanabilmektedir. Düz ve döner silindir toplayıcı plaka ile çalışılabilen cihazda, düze ve toplayıcı yatay olarak yerleştirilmiştir. Polimer çözeltileri; 1, 5, 10, 20 and 50 mL şırınga boyutları ile 0,01-1000 mL/saat aralığında çalışan bir perfüzyon pompası vasıtasıyla beslenmektedir.



**Şekil 3.9.** Nanolifli yüzeylerin üretildiği elektro çekim ünitesi

### **Elektronik dijital mikrometre**

Üretilen nanolifli yüzeylerin kalınlıklarının ölçümü, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan INSIZE Dijital Mikrometre (Şekil 3.10) ile yapılmıştır.



**Şekil 3.10.** Dijital mikrometre

### **Taramalı elektron mikroskobu**

Üretilen nanolifli yüzeylerin yüzey morfolojilerinin belirlenmesi ve lif çaplarının ölçümü için Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde bulunan Carl Zeiss AG-EVO 40 XVP Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmıştır (Şekil 3.11).



**Şekil 3.11.** Taramalı elektron mikroskobu

### **Fourier transform infrared spektrometresi**

Üretilen nanolifli yüzeylerin ve çörek otu yağının kimyasal yapı analizlerinde, Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Attenuated Total Reflectance (ATR) aparatlı Perkin–Elmer Spectrum 100 (Perkin Elmer, Waltham, MA, USA) Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR) (Şekil 3.12) kullanılmıştır.



**Şekil 3.12.** Fourier Transform Infrared Spektrometresi

### **Ultraviyole spektrofotometre**

Çörek otu yağı katkısı ile üretilen nanokompozit poliüretan nanolifli yüzeyden yağ salınımı çalışmasında, Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan UV-1700 model SHIMADZU Ultraviyole (UV)-Görünür Alan (VIS) Spektrofotometresi (Şekil 3.13) kullanılmıştır.



**Şekil 3.13.** Ultraviyole spektrofotometre

### **Gaz kromatografisi**

Soğuk pres çörek otu yağının toplam yağ asidi kompozisyonu tayini; TÜBİTAK Bursa Test ve Analiz Laboratuvarı'nda (BUTAL) bulunan Agilent Technologies, Palo Alto, CA firmasına ait Agilent 6890 N GC alev iyonlaştırma dedektörlü (GC-FID) gaz kromatografisi (Şekil 3.14) kullanılarak yapılmıştır.



**Şekil 3.14.** Gaz kromatografisi

### **Çalkalamalı inkübatör**

Üretilen nanolifli yüzeylerden yağ salınımı çalışmasında, tampon çözeltilerin 37 °C tutulması ve çözeltilerin çalkalanması için Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Heidolph 1000 çalkalamalı inkübatör (Şekil 3.15) kullanılmıştır.



**Şekil 3.15.** Çalkalamalı inkübatör

### **Etüv**

*In vitro* çalışmalarda hücre besiyerinin belirli bir sıcaklıkta tutulması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında bulunan Panasonic Marka etüv (Şekil 3.16) kullanılmıştır.



**Şekil 3.16.** Etüv

### **Çeker ocak**

*In vitro* çalışmalar Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı'nda bulunan özel yapım çeker ocak (Şekil 3.17) içerisinde gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 3.17.** Çeker ocak

### **Mikroplaka okuyucu**

*In vitro* sitotoksisite çalışmasında, mikroplakalara ekilen hücre sayımları için Berthold firmasının Tristar<sup>2</sup> S LB 942 model mikroplaka okuyucusu (Şekil 3.18) kullanılmıştır.



**Şekil 3.18.** Mikroplaka okuyucu

### **Etilen oksit sterilizasyon ünitesi**

Üretilen nanolifli yüzeylerin *in vitro* ve *in vivo* deneylerden önce sterilizasyonunun yapılması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde bulunan Münchener Medizia Mechanic marka etilen oksit sterilizasyon ünitesi kullanılmıştır.

### **Steril operasyon setleri**

*In vivo* deneylerde, sıçanlarda yara oluşturmaya yönelik cerrahi operasyon için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalında bulunan steril cerrahi operasyon setleri kullanılmıştır.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Soğuk pres yöntemi ile çörek otu yağı eldesi ve karakterizasyonu**

Tez çalışmasında; nanolifli yüzey üretiminde katkı maddesi olarak kullanılan çörek otu yağı, çörek otu tohumlarının soğuk pres makinesinde sıkılması ile elde edilmiştir. Soğuk pres makinesinde yağ eldesi esnasında, makinenin çalışma sıcaklığı 40 °C'nin altında tutulmuştur.

Yağ asidi kompozisyonu tayinin için Agilent Technologies, Palo Alto, CA firmasına ait Agilent 6890 N GC alev iyonlaşma dedektörlü gaz kromatografisi (GC-FID) kullanılmıştır. Ayırma işlemi HP-88 fused-silica kapiler kolon (100m x 0,25 i.d., 0,20 µm film kalınlığı) ile gerçekleştirilmiştir. Enjektör sıcaklığı 250°C'de olarak ayarlanmıştır. GC fırın sıcaklık programı: 120°C'de 1 dakika, 10°C/dk ısıtma hızı ile 175°C'ye, 3°C/dk ısıtma hızı ile 210°C'ye, 5°C/dk ısıtma hızı ile 240°C ve burada 5 dk bekleme şeklindedir. Yağ asidi kompozisyon tayini, standart test metodu TS EN ISO 12966-2 ve TS EN ISO 12966-4'e göre yapılmıştır. Testler üçer kez tekrar edilmiştir.

### **3.2.2. Nanolifli yüzey üretimi**

#### **3.2.2.1. Polimer çözeltilerinin hazırlanması**

En iyi nanolifli yüzey morfolojisini oluşturan karışım çözeltisinin konsantrasyonunun belirlenmesi için, farklı oranlarda çörek otu yağı (ÇOY) katkısı içeren elektro çekim çözeltileri hazırlanmıştır. Buna göre; PU polimerinin çözelti hacmi içerisindeki ağırlığı %10 (w/v)'da sabit tutularak, çözelti hacminin %5, %10 ve %15 (v/v) oranında çörek otu yağı içeren üç farklı karışım çözeltisi hazırlanmıştır. Ayrıca, kontrol numunesi olarak

kullanılacak nanolif yüzey üretimi için, çörek otu yağı katkısı içermeyen %10 (w/v) PU polimer çözeltisi hazırlanmıştır.

Çözeltilerin hazırlanmasında, inert cam şişe içerisinde bulunan bir miktar DMF üzerine PU polimer cipsleri eklenerek manyetik karıştırıcıda 45 °C’de sürekli karıştırılmış ve cipslerin çözünmesi sağlanmıştır. Ardından, polimer çözeltisi içerisine çörek otu yağı katkısı eklenmiş ve çözelti DMF ile istenen hacme tamamlanmıştır. Karışım çözeltisi; 24 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılarak, homojen bir çözelti elde edilmiştir. Tüm çözeltilerin hazırlanmasında aynı prosedür izlenmiştir.

### **3.2.2.2. Polimer çözeltilerinin özelliklerinin belirlenmesi**

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

### **3.2.2.3. Elektro çekim işlemi**

Tez çalışmasında; her bir polimer karışımından en ince nanolif çapı ve en düzgün yüzey morfolojisinin belirlenmesi için sabit voltajda, farklı mesafe ve besleme oranlarındaki proses parametreleri denenerek, nanolifli yüzeyler üretilmiştir. Nanolifli yüzeylerin üretiminde uygulanan voltaj 15 kV’da sabit tutulmuştur. Nanolifli yüzeyin oluşumunda, 200 rpm hızda dönen silindir toplayıcı kullanılmıştır. Nanolif üretimi, oda koşullarında gerçekleştirilmiştir. Elektro çekim esnasında kullanılan proses parametreleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.



**Çizelge 3.1.** Elektro çekim proses parametreleri

PU Konsantrasyonu (%)	ÇOY Konsantrasyonu (%)	Besleme Oranı (mL/saat)	Mesafe (cm)	Numune Kodu
10	-	0,5	18	PU-1
			20	PU-2
		0,7	18	PU-3
			20	PU-4
	5	0,5	18	PU/ÇOY5-1
			20	PU/ ÇOY 5-2
		0,7	18	PU/ ÇOY 5-3
			20	PU/ ÇOY 5-4
	10	0,5	18	PU/ ÇOY10-1
			20	PU/ ÇOY10-2
		0,7	18	PU/ ÇOY10-3
			20	PU/ ÇOY10-4
	15	0,5	18	PU/ ÇOY15-1
			20	PU/ ÇOY15-2
		0,7	18	PU/ ÇOY15-3
			20	PU/ ÇOY15-4

### 3.2.3. Nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu

#### 3.2.3.1. SEM analizi

Üretilen nanolifli yüzeylerin yüzey morfolojileri, taramalı elektron mikroskopundan (SEM) alınan görüntülerle incelenmiştir. SEM çalışması öncesinde yüzeylerin iletken hale getirilerek görüntüleme yapılabilmesi amacıyla, SEM ile çalışma öncesinde her bir yüzey altın palladyum alaşım ile kaplanmıştır. Görüntüleme için 15 kV potansiyel fark uygulanarak, 1000X, 5000X, 10000X büyütme oranlarında görüntüler alınmıştır. Alınan SEM görüntülerinden lif çapı ve dağılımlarının belirlenmesi için IMAGE-J görüntü işleme programı kullanılmıştır. SEM görüntüsü üzerindeki, 100 farklı noktadan alınan çap ölçümlerinin ortalaması hesaplanarak; standart sapma değeri belirlenmiştir.

### 3.2.3.2. Temas açısı ölçümü

Temas açısı; ıslanabilirlik, sıvı emilimi, sıvıyı yüzeyde tutma, sıvı yayılması, yüzey heterojenliği, emülsiyon kararlılığı vb. gibi malzeme özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Temas açısı ölçüm cihazı; sıvının damlatılacağı pipet düzeneği ve tablası, yüzey üzerindeki damlanın görüntülenmesini sağlayan bir kamera, kamera ile çekilen görüntülerin gözlemlendiği bilgisayara entegre monitör ve damlanın analizini sağlayan yazılımdan oluşmaktadır. Temas açısı ölçümü “yerleştirilen damla (sessile drop) tekniği” kullanılarak, damla şeklinin analizi ile gerçekleştirilmiştir. Numunenin üzerine mikropipet yardımıyla saf su damlatılmış ve yüzeydeki damlanın görüntüsü cihaza entegre bilgisayardaki görüntü yakalama yazılımıyla, 3 saniye sonunda damla görüntüsünün alınması sağlanmıştır. Her bir numune için ölçümler üçer kez tekrar edilmiş, temas açısı değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

### 3.2.3.3. Gözenek boyutu ve gözeneklilik tayini

Üretilen nanolifli yüzeylerin gözenek boyutu ve gözeneklilik tayini için 2 cm x 2 cm boyutunda numuneler kesilmiştir. Daha sonrasında, her bir numunenin ağırlıkları hassas terazide tartılmış ve kalınlıkları dijital mikrometre ile ölçülmüştür (Çizelge 3.2).

Nanolifli yüzeyin gözenekliliği Eşitlik 3.1'e göre hesaplanmıştır (Zhu ve ark. 2015, Ma ve ark. 2005, Düzyer, 2017):

$$\varepsilon = (1 - \rho_e / \rho_f) \times 100 \quad (3.1)$$

$\varepsilon$  nanolifli yüzey gözenekliliği olmak üzere,  $\rho_e$  ve  $\rho_f$  değerleri sırasıyla, nanolifli yüzeyin ve poliüretan polimerinin yoğunluğudur ( $\rho_f: 1,19 \text{g/cm}^3$ ). Ortalama efektif gözenek çapı  $D$  ise, Eşitlik 3.2 kullanılarak hesaplanmıştır:

$$D = \pi d / 4(1 - \varepsilon) \quad (3.2)$$

Burada;  $d$ , ortalama nanolif çapıdır.

**Çizelge 3.2.** Nanolifli yüzeylerin ortalama ağırlık ve kalınlık değerleri

<b>Numune Kodu</b>	<b>Ağırlık (g)</b>	<b>Kalınlık (µm)</b>
PU-1	0,0037	75
PU-2	0,0038	48
PU-3	0,0034	41
PU-4	0,0045	51
PU/ÇOY5-1	0,0219	112
PU/ÇOY5-2	0,0133	80
PU/ÇOY5-3	0,0035	37
PU/ÇOY5-4	0,0035	31
PU/ ÇOY10-1	0,0264	100
PU/ ÇOY10-2	0,0154	88
PU/ ÇOY10-3	0,0045	34
PU/ ÇOY10-4	0,0253	88
PU/ ÇOY15-1	0,0163	88
PU/ ÇOY15-2	0,0159	103
PU/ ÇOY15-3	0,0253	88
PU/ ÇOY15-4	0,0199	111

#### **3.2.3.4. FTIR analizi**

Üretilen PU, PU/ÇOY nanolifli yüzeylerin ve çörek otu yağının kimyasal yapı analizinde Fourier Transform İnfrared Spektrometresi (FTIR) kullanılmıştır. Analiz çalışması, 600-4000  $\text{cm}^{-1}$  frekans aralığında ve 2  $\text{cm}^{-1}$  çözünürlükte yapılmıştır.

#### **3.2.4. Nanolifli yüzeylerin sterilizasyonu**

*In vivo* deneylerde kullanılan nanolif yüzeyler, çalışma öncesinde 55 °C'de 4 saat süreyle etilen oksit buharıyla steril hale getirilmiştir.

### 3.2.5. *In vitro* çalışmalar

Çörek otu yağı katılan PU nanolif içerisinde yağın salınım davranışının incelenmesi ve üretilen yüzeylerin sitotoksikite etkinliklerinin belirlenmesine yönelik olarak *in vitro* ortamda çalışmalar yapılmıştır.

#### 3.2.5.1. Nanolifli yüzeyden yağ salınım çalışması

Çörek otu yağı katkılı poliüretan nanolif içerisinde, yağ salınımının değerlendirilmesi amacıyla, insan vücudu yara sıvısına benzer pH ve sıcaklıktaki *in vitro* ortamda çalışma yapılmıştır. Buna göre; nanolifli yüzeyler pH 7,4 ve 37 °C'deki fosfat tampon çözeltisi içerisinde daldırılarak (immersion), zamana bağlı olarak salınım değerleri UV-VIS spektrofotometresi ile incelenmiştir.

Deneysel prosedür aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

1. Tampon çözeltisinin hazırlanması
2. Maksimum absorpsiyon yapan dalga boyunun belirlenmesi
3. Çörek otu yağı için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi
4. PU/ÇOY nanolif yüzeyden yağ salınım miktarının tespit edilmesi

#### *Tampon çözeltinin hazırlanması*

Deneysel çalışmada kullanılmak üzere pH 7,4 olacak şekilde fosfat tamponu çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin hazırlanmasında kullanılan kimyasal bileşenler Çizelge 3.3'de verilmiştir.

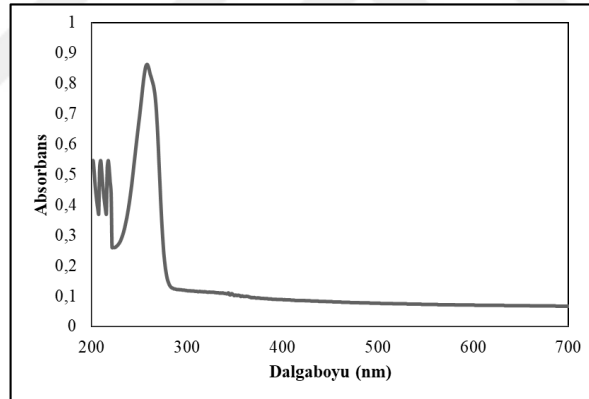
**Çizelge 3.3.** Tampon çözelti bileşenleri ve miktarları

Bileşen	Kütle	Molarite
NaCl (mw:58,44 g/mol)	2 g	0,137 M
KCl (mw:74,551 g/mol)	50 mg	0,0027 M
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (mw:141,96 g/mol)	360 mg	0,01M
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (mw: 136,086 g/mol)	60 mg	0,0018 M

Fosfat tampon çözeltisi hazırlanmasında: 200 mL saf su içeren balon jöje içerisine sırasıyla; 2 g NaCl, 50 mg KCl, 360 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> ve 60 mg KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> eklenerek çözülmüştür. Hazırlanan karışımın üzerine saf su eklenerek, çözelti hacmi 0,25 L'ye tamamlanmış ve çalkalmalı inkübatör içerisinde bırakılarak, çözelti sıcaklığı 37 °C'de sabit tutulmuştur.

### ***Maksimum absorpsiyon yapan dalga boyunun belirlenmesi***

PU/ÇOY nanolifli yüzeyden tampon çözeltiliye salınan yağ bileşenlerinin, çözeltilideki maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla, PU/ÇOY nanolifli yüzey 2 cm x 2 cm kesilmiş ve 10 mL tampon çözelti içine imersiyonu sağlanmıştır. Yağ bileşenlerinin migre olduğu tampon çözeltinin, (referans olarak (blank) tampon kullanılmak üzere) 200-800 nm dalga boyu aralığında absorpsiyon spektrumu alınmıştır. Elde edilen spektrumdan  $\lambda_{\max}$  değeri 256 nm olarak belirlenmiştir (Şekil 3.19).



**Şekil 3.19.** Fosfat tamponu içerisindeki çözülmüş ÇOY'a ait UV-VIS spektrumu

### ***Çörek otu yağı için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi***

DeneySEL çalışmada öncelikle numunelerde tampon ortamına salınan yağ bileşenlerin toplam miktarının tayin edilebilmesi için kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Bu amaçla, saf çörek otu yağının tampon çözelti içerisindeki absorbans değerleri referans değer olarak alınmıştır. DeneySEL prosedürde: 10 µL (0.0096g) çörek otu yağı, 37°C'de 5 mL tampon içerisinde eklenerek karıştırılmış, tampon çözelti kısmı 0,45 µm gözenek büyüklüğündeki tek kullanımlık PVDF filtreden geçirildi. Her seferinde 1/10 seyreltme

yapılarak, UV-VIS absorbans değerleri elde edilmiştir. Çörek otu yağının mg cinsinden okunan absorbans değerleri çözelti hacmine bölünerek mg/L cinsinden kalibrasyon grafiği çizilmiştir.

### ***PU/OY nanolif yüzeyden yağ salınım miktarının tespit edilmesi***

Yaklaşık 5 mL Fosfat tamponu amber cam şişelere alınarak; çözelti içerisine 2 cm x 2 cm boyutlarında numunelerin imersiyon sağlanmış ve 37°C'de inkübatör içerisinde çalkalanmaya bırakılmıştır. 2 cm x 2 cm kesilen PU/OY nanolifli numunelerin her biri ortalama 15,44 mg çörek otu yağı içerdiği hesaplanmıştır. 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90, 120, 180 ve 360 dk süre boyunca, numune daldırıldığı çözeltiden alınarak her seferinde taze 5 mL fosfat tamponuna tekrar daldırılmış ve ele geçen herbir çözeltinin absorbans değerleri ölçölmüştür. Numuneden tampon çözelti içerisine salınan yağ bileşenleri  $\lambda=256$  nm dalga boyunda takip edilmiştir. İmersiyon işleminde üç paralel numune ile tekrarlanarak, ortalama değerler alınmıştır.

### **3.2.5.2. Nanolifli yüzeylerin sitotoksisite alışması**

PU ve PU/OY nanolifli yüzeylerin *in vitro* ortamda sitotoksisite etkileri, HUVEC hücre hattındaki hücre canlılığı belirlenerek incelenmiştir. Üretilen yüzeylerin hücre canlılıklarının değerlendirilmesi, 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)- 5-(2,4-disölfenil)-2H-tetrazolyum (WST-1) tuzunun kullanıldığı kolorimetrik test yöntemiyle yapılmıştır. Bu yöntem, canlı hücrelerde mitokondriyal dehidrogenaz ile tetrazolyum tuzlarının, formazan tuzlarına ayrıştırılmasına dayanan hem spektrofotometrik hem de kolorimetrik bir test yöntemidir. Spektrofotometre ile ölçölen absorbans değeri, direkt olarak canlı hücre sayısı ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmada; PU ve PU/OY nanolifli yüzeyin sitotoksisite etkinliği pozitif kontrol dozu ile karşılaştırılarak, yüzde hücre canlılığı hesaplanmıştır. Deneysel prosedür aşağıda sırasıyla açıklanmıştır:

### ***Sterilizasyon***

Çalışma öncesinde, nanolifli yüzeyler üzerinde mikroorganizma kontaminasyonunu önlemek amacı ile etil alkol ile sterilizasyon işlemi yapılmıştır. Sterilizasyon işlemi için, 2 mL etil alkol ve 2 mL DPBS kullanılarak sterilizasyon çözeltisi hazırlanmıştır. 1 cm x 1 cm boyutlarında kesilen nanolifli yüzeyler, hazırlanan çözelti içerisine daldırılmıştır. Daha sonra, numunelerin ön ve arka yüzeyleri yarım saat UV ışık altında bekletilmiştir (Şekil 3.20).



**Şekil 3.20.** Sterilizasyon işlemi; a) sterilizasyon çözeltisine numunelerin daldırılması, b) UV ışık altında yarım saat ön ve arka yüzeyin bekletilmesi

### ***Hücre ortamının hazırlanması***

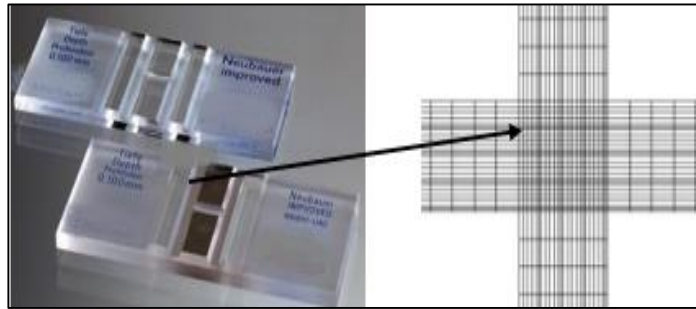
Hücre kültür plakalarının yüzeyine tutunmuş ve üzerlerinde besiyeri olan HUVEC hücrelerinin, plaka yüzeyinden kaldırılması için 2 mL Tripsin/EDTA çözeltisi kullanılmıştır. Tripsin eklenen hücre kültür plakaları, 37 °C etüvde 5 dakika, hücrelerin plaka yüzeyinden ayrılması için bekletilmiştir. Hücre peletini içeren çözelti, hücre kültür plakasında 50 mL'lik falcon tüpüne aktarılmıştır. Tripsinin etkisini azaltmak amacıyla, tüp içerisine başlangıçta eklenen tripsin miktarının iki katı kadar yeni besiyeri eklenerek; 1200 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Süre sonunda süspansiyon çözeltiden ayrılan hücre peleti tüpün dibine çökmüştür (Şekil 3.21). Hücre peleti üzerindeki çözelti dökülerek, tüp içerisine 1000 mL yeni besiyeri eklenerek, hücrelerin tüp içerisinde homojen dağılması sağlanmıştır.



**Şekil 3.21.** Hücre peleti

### ***Thoma lamı ile hücre sayımının yapılması***

Thoma lamı yönteminin temeli; mikroskop altında  $0,1 \text{ mm}^3$  hacimde hücre sayımı yapılarak, formül yardımıyla numunenin 1 mL'sinde bulunan hücre sayısını belirlemektir. Bu işlem için Thoma lamı üzerinde bulunan sayım bölgelerinden faydalanılmaktadır (Şekil 3.22). Sayım bölgesinin toplam alanı  $1 \text{ mm}^2$  dir. Lamel yapıştırıldığında sayım bölgesinin yüksekliği de  $0,1 \text{ mm}$ 'dir. Hücre sayımı bu alan içerisinde yapılmaktadır. Sayım işlemini kolaylaştırmak amacıyla her bir sayım bölgesi de kendi içerisinde karelere bölünmüştür. Thoma lamında 16 büyük kare, her büyük karede 25 küçük kare vardır. Bir sayım sahasında  $16 \times 25 = 400$  adet küçük kare bulunmaktadır.



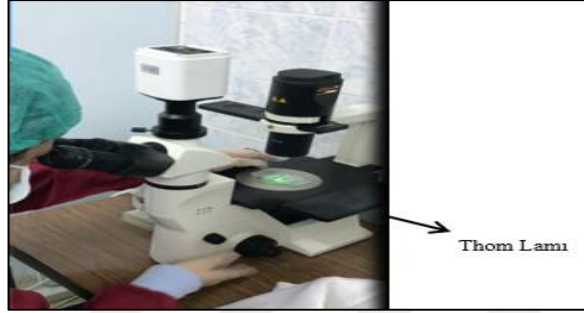
**Şekil 3.22.** Thoma lamı; a) lam yüzey, b) lam üzerindeki görüş sahası

Lam üzerindeki görüş sahası içerisinde yer alan hücreler, mikroskop altında sayıldıktan sonra, toplam hücre sayısı aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$\text{Toplam hücre sayısı} = 16 \text{ büyük karedeki hücre sayısı} \times 10,000 \times \text{dilüsyon faktörü}$$



Çalışmada, toplam hücre sayısının belirlenmesi için 1000 mL hücre eklenmiş besiyeri çözeltilisinden 10 µL çözelti alınarak Thoma lamı üzerine aktarılmıştır. Lamel ile üzeri kapatılarak ve üzerine yavaşça bastırılarak incelenecek örneğin lamdaki sayım hacmine homojen dağılımı sağlanmıştır. Preparat mikroskop tablasına yerleştirilerek sayım işlemi yapılmıştır (Şekil 3.23).

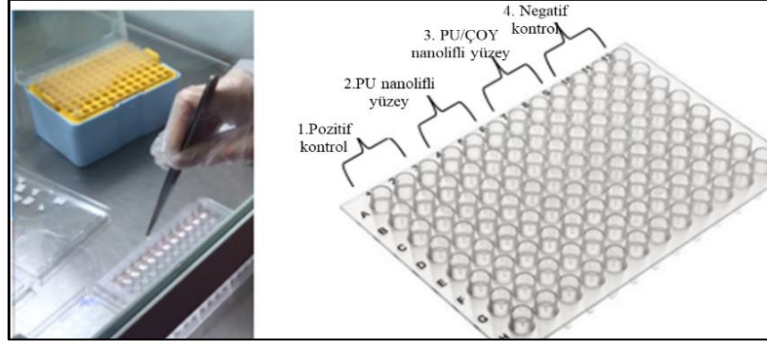


**Şekil 3.23.** Mikroskopla hücre sayımının yapılması

DeneySEL çalışmada kullanılan 1000 mL çözelti içerisinde toplam  $2 \times 10^3$  adet hücre olduğu tespit edilmiştir. Bu değer; bir sonraki aşama olan, hücre plakalarının hazırlanmasında, her bir kuyucuğa ekilecek olan toplan hücre sayısı olarak belirlenmiştir.

#### ***Hücre kültür plakasının hazırlanması***

HUVEC hücre hatları, hücre kültür plakasının her bir kuyusunda  $2 \times 10^3$  adet hücre olacak şekilde 12 kuyuya ekilmiştir. 24, 48 ve 72 saat inkübasyon süresinin sonunda hücre canlılığının analiz edilmesi amacıyla, üç farklı hücre kültür plakası benzer şekilde hazırlanmıştır. Hücre ekimi yapılan plakalar, 37 °C etüvde 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonrasında Şekil 3.24’de verildiği gibi; her bir plaka, 3 kuyuda pozitif kontrol dozu, 3 kuyuda PU nanolifli yüzey, 3 kuyuda PU/ÇOY nanolifli yüzey, 3 kuyuda negatif kontrol dozu olacak şekilde 37 °C etüvde inkübe edilmiştir.



**Şekil 3.24.** Hücre kültür plakalarının hazırlanması

### ***WST-1 analizi***

Belirlenen inkübasyon süreleri (24, 48 ve 72 saat) sonunda hücre plakaları, etüvden alınarak; kuyucuklara eklenen numuneler çıkarılmıştır. Daha sonra, her bir kuyuya 10 µl WST-1 ajanı eklenerek; 1-4 saat boyunca 37 °C etüvde inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda her bir hücre plakası, 460-650 nm absorbands aralığında mikropilaka okuyucu ile analiz edilmiştir. Hücre canlılığının değerlendirilmesinde, pozitif kontrol kuyusundaki hücre canlılığı %100 olarak kabul edilmiştir. % hücre canlılık oranı, Eşitlik 3.3’de verildiği gibi, pozitif kontrol grubu hücrelerinden okunan absorbands değerine göre hesaplanmıştır.

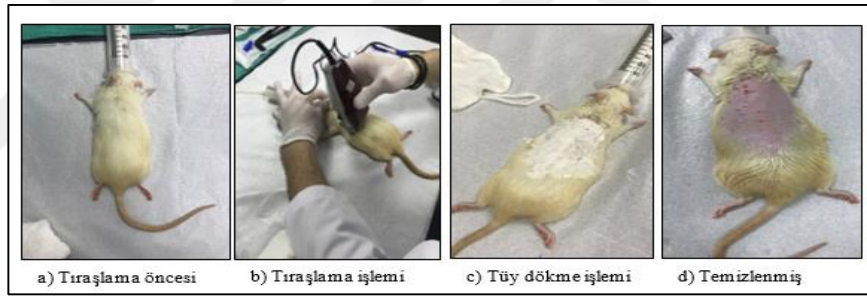
$$\% \text{ Hücre canlılık oranı} = \frac{\text{Nanolifli yüzey eklenen hücrelerden alınan ortalama absorbands}}{\text{Pozitif kontrol grubu hücrelerinden alınan ortalama absorbands}} \times 100 \quad (3.3)$$

### **3.2.6. Nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak *in vivo* ortamda uygulanması**

Üretilen nanolifli yüzeylerin, yara örtüsü olarak kullanım performansının tespitine ve ticari bir yara örtüsü ile karşılaştırılmasına yönelik çalışmalar, *in vivo* yara ortamında gerçekleştirilmiştir. *In vivo* çalışmalar için gerekli Etik Kurul Onay Belgesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu’ndan 29.11.2018 tarihli ve 2018-15/05 numaralı karar ile alınmıştır. *In vivo* uygulamalar, Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası’na sahip bir araştırmacı tarafından Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilimdalı’nda steril şartlarda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada denek olarak, Sprague Dawley cinsi, 8 adet dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanların her biri; ayrı bir kafeste, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde, ısı kontrollü (22-24°C) ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu odalarda tutulmuş; yem ve su alımları serbest bırakılmıştır. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi amacıyla 8 adet sıçan kullanılması yeterli görülmüştür.

Deneklere cerrahi operasyon öncesinde ve operasyon esnasında sürekli sevorane anestezi solüsyonu verilmiştir. Anestezi derinliği; pedal refleks (istemsiz ayak hareketi), kulağın sıkıştırılmasıyla yapılan ağrı kontrolü ve oküler refleks (göz kapağı ve göz refleksi) ile takip edilmiştir. Anesteziyi takiben; deneklere vücut ağırlıklarına uygun dozda profenid ağrı kesicisi enjekte edilmiştir. Daha sonrasında, sıçanların sırt bölgelerinde 6 cm x 6 cm alanında bir bölge tüylerinden arındırılmış ve dezenfektan ile temizlenerek cerrahi müdahaleye hazır hale getirilmiştir (Şekil 3.25).

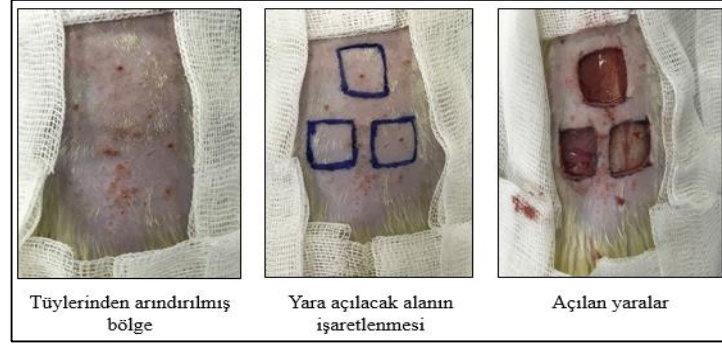


**Şekil 3.25.** Sıçanların *in vivo* çalışmaya hazırlanması

In vivo deneyler, aşağıda detayları verilen iki aşamada gerçekleşmiştir:

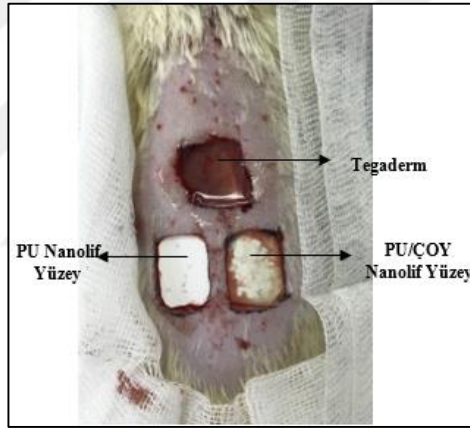
#### ***Yara oluşturma ve yara örtüsünün uygulanması***

Yara modeli; bistüri yardımı ile tam kalınlıkta deri defekti oluşturmak suretiyle, 1 cm x 1 cm büyüklüğünde deri katmanının kaldırılması ile oluşturulmuştur. Bu şekilde sıçanların sırt bölgesinde 3 adet yara modeli oluşturulmuştur (Şekil 3.26).



**Şekil 3.26.** Sıçanların sırt bölgesinde yara oluşturulması

Açılan yaralardan birincisinin (üstteki) üzeri ticari yara örtüsü olan Tegaderm, ikincisinin (alt soldaki) üzeri PU nanolifli yüzey ve üçüncüsünün (alt sağdaki) üzeri PU/ÇOY nanolifli yüzey ile kapatılmıştır (Şekil 3.27)



**Şekil 3.27.** Açılan yaralar üzerine uygulanan numuneler

Bu aşamada son olarak, tüm cerrahi bölgenin kapatılması ve yara bölgesinin korunması amacıyla ikinci bir sünger ve koruyucu örtü uygulanmıştır (Şekil 3.28). Yara bölgeleri kapatılan denekler, kuyruklarından numaralandırılarak kafeslerine yerleştirilmiştir. Operasyon sonrasında 4. saatten itibaren rutin yem ve su ile beslenmeye devam edilmiştir. Ayrıca, operasyon öncesinde ve yara takibi süresinde sıçanların vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Yapılan tüm çalışmalar 8 denek için tekrarlanmıştır.



**Şekil 3.28.** Yara bölgesi kapatılmış denek

### ***Yara küçülmesinin değerlendirilmesi***

Yara yüzeyindeki küçülme planimetrik yöntemle 0, 1, 3, 5, 7, 9 ve 21. günlerde ölçülmüştür. Bunun için şeffaf asetat bir film, yara üzerine yerleştirilmiş ve yara bölgesinin sağlam doku ile kesiştiği sınırlar asetat kalem ile işaretlenmiştir. Elde edilen yara şekilleri, tarayıcıdan geçirildikten sonra bilgisayara aktarılarak ImageJ yazılım programında “cm<sup>2</sup>” olarak belirlenmiş ve yara küçülme yüzdesi Eşitlik 3.4’de verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır. Her kontrol sonrası yara üzerindeki koruyucu örtü yenilenmiştir.

$$\text{Yara Küçülmesi (\%)} = 100 - [A_{\text{yara}(n)} / A_0] * 100 \quad (3.4)$$

Burada;

$A_0$ : Başlangıçtaki yara alanı (0.gün)

$A_{\text{yara}(n)}$ : n. ölçüm günündeki yara alanı

### ***İstatiksel analiz***

Tüm deneklerin yara alanlarından alınan ölçümlerin ortalaması hesaplanmış ve standart sapmaları belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi için, Sigma PLOT 11.0 (Systat Inc, USA) istatistik programı kullanılmıştır. Buna göre, farklı test alt grupları arasındaki anlamlı farkları belirlemek için çift yönlü ANOVA (two way ANNOVA) testi kullanılmıştır. İstatiksel analizlerde anlamlılık düzeyi,  $p < 0,05$  kabul

edilmiştir. PU nanolifli yüzey, PU/ÇOY nanolifli yüzey ve pozitif kontrol grubu olan yara örtüsü uygulanmış grupların ortalama yara küçülme yüzdeleri arasındaki farkların istatistiksel olarak belirlenmesinde ise Student t-testi kullanılmıştır.



## 4. BULGULAR ve TARTIŞMA

### 4.1. Nanolifli Yüzeylerin Üretim ve Karakterizasyon Sonuçları

#### 4.1.1. PU, ÇOY ve PU/ ÇOY çözeltilerinin karakterizasyonu

Elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolif morfolojisinde çözelti parametrelerinin anahtar rolü bulunmaktadır. Çizelge 4.1’de ÇOY, PU ve PU/ÇOY çözeltilerinin viskozite, yüzey gerilimi ve pH parametrelerine ilişkin ölçüm sonuçları verilmiştir.

**Çizelge 4.1.** Çözelti özellikleri

Çözelti	Viskozite (cP)	Yüzey gerilimi (mN/m)	pH
ÇOY	38,4	33,29	5,73
PU	1213	35,24	10,36
PU/ÇOY5	1295	35,97	9,41
PU/ÇOY10	1451	35,44	9,27
PU/ÇOY15	1533	38,40	9,10

Viskozite parametresi, polimer çözeltisi içerisindeki molekül zinciri karmaşıklığına bağlı olan bir parametredir. Elektro çekim işleminden düzgün ve sürekli liflerin üretilebilmesi için zincir karmaşıklığının kritik bir değerde olması gerekmektedir (Mi ve ark. 2013, Ramakrishna ve ark. 2005). Çizelge 4.1’de verilen viskozite ölçüm sonuçları; sabit çözelti hacmi ve polimer konsantrasyonunda çözelti içerisindeki ÇOY katkı oranının artmasıyla, karışım çözeltisinin viskozite değerinin de arttığını göstermektedir. Sabit çözelti hacminde ÇOY konsantrasyonunun artırılmasıyla, polimer konsantrasyonunun sabit kalması için çözücü miktarı azaltılmaktadır. Bunun sonucunda, karışım çözeltisi daha derişik hale gelmektedir. Derişik çözeltinin birim hacminde daha fazla miktarda çözünmüş polimer bulunmaktadır. Böylece, molekül zincir karmaşıklığı da artmaktadır. Zincir karmaşıklığı yüksek olan çözeltilerde, polimer zincirlerinin birbirini üzerinden kayarak gösterecekleri viskoelastik davranış kabiliyeti azalmakta ve çözelti akmaya karşı daha dirençli hale gelmektedir.

Karışım çözeltisindeki sıvı molekülleri arasında oluşan çekim kuvvetleri sonucunda serbest sıvı yüzeyi, iç bükey bir şekil alarak minimum serbest yüzey enerjili duruma gelir.

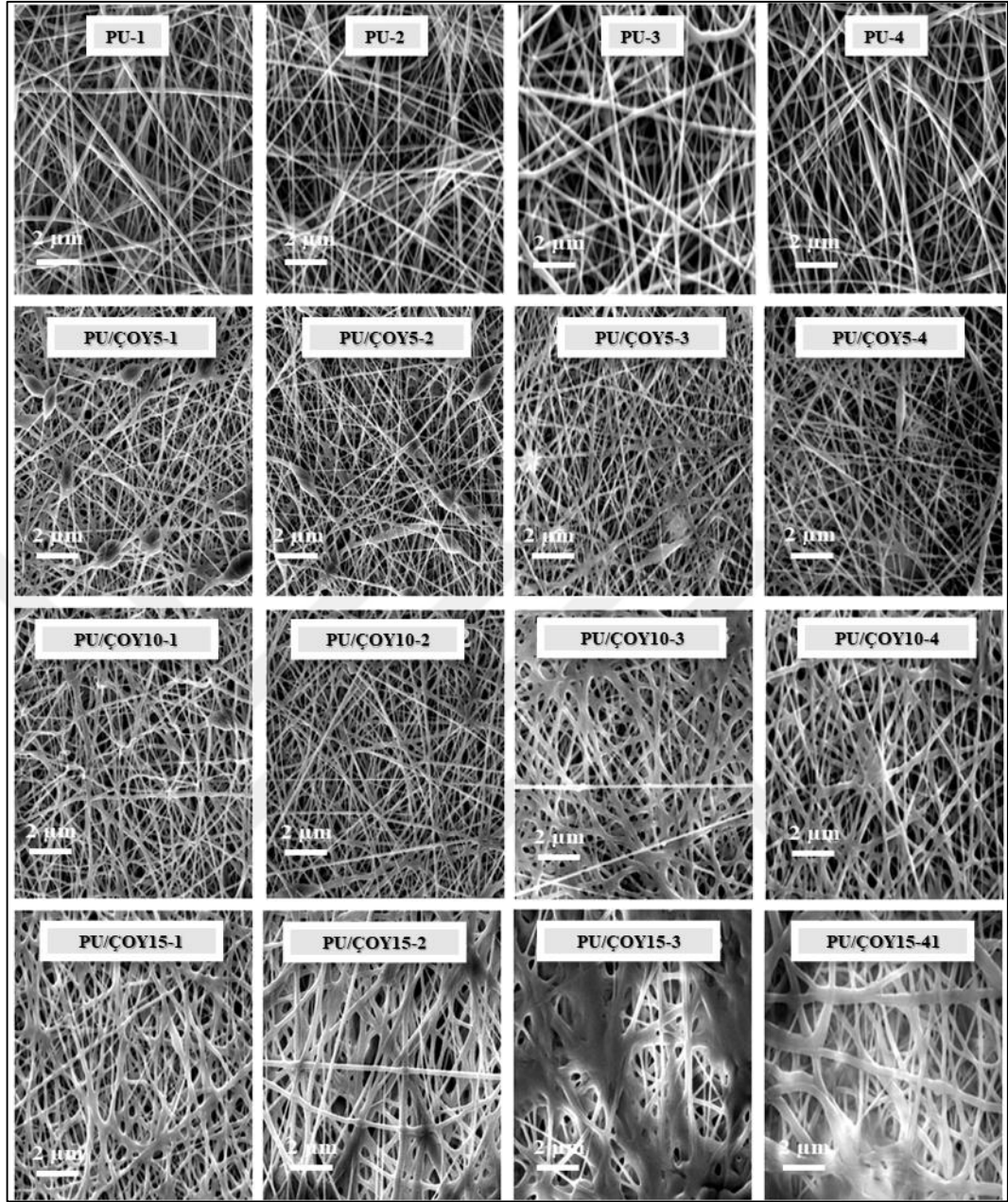
Sıvı yüzeyinin minimum yüzey enerjisine sahip olduğu şekil, yüzey gerilimi kuvvetlerinin etkisiyle gergin halde kalmaktadır. Elektro çekim işleminin gerçekleşebilmesi için; düze ucunda yüzey gerilimlerinin etkisiyle asılı bulunan polimer damlasının, elektriksel kuvvetlerce deforme edilerek polimer jetinin oluşturulması gerekir. Bu nedenle, polimere etkileyen yüzey gerilimi kuvvetleri, polimer jetinin oluşumu için gerekli kritik voltaj değeri ile direkt olarak ilişkilidir (Teo ve Ramakrishna 2006). Karışım çözeltisindeki ÇOY katkı oranının artması sonucunda viskozite ile beraber yüzey gerilimi değerinin de az miktarda da olsa arttığını görülmektedir. Yüzey gerilimi, elektro çekim işlemini zorlaştıran ve oluşan lif morfolojisini etkileyen bir faktördür. Yüksek viskoziteli çözeltilerde, serbest çözücü molekülleri az olduğu için bir araya toplanma eğilimleri azalmakta ve bunun da boncuk oluşumu yerine lif oluşumunu teşvik etmesi beklenmektedir (Ramakrishna ve ark. 2005, Fong ve ark. 1999).

ÇOY'nun asidik doğası gereği, PU/ÇOY karışım çözeltisinin pH değeri, katkısız PU çözeltisine göre daha düşük olarak çıkmaktadır. Asit karakterli bir bileşenin çözeltiliye eklenmesi, çözelti içerisindeki H<sup>+</sup> iyonu sayısını artması sonucu elektro çekim çözeltisinin iletkenlik değerinin de artmasına neden olmaktadır. İletkenlikte bu şekilde bir artışın meydana gelmesi ile daha düzgün ve ince nanoliflerin elde edilmesi sağlanabilmektedir. Çözelti iletkenliğinin belirli kritik değere kadar artışı ile çok daha ince nanoliflerin elde edilmesi mümkün olmaktadır (Ramakrishna ve ark. 2005).

#### **4.1.2. PU ve PU/ÇOY nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu**

PU ve PU/ÇOY çözeltilerinin elektro çekim ile nanolifli yüzeylerin üretimi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1'de, üretilen yüzeylerin SEM görüntüleri; Çizelge 4.2'de yüzey özelliklerinin ölçüm sonuçları verilmiştir.





**Şekil 4.1.** Nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri

Genel olarak, ÇOY katkısız PU nanoliflerin çapları 400-700 nm arasında değişmektedir. Çözeltinin viskozitesindeki artış, nanolif çaplarının artmasına neden olabilmektedir (Ramakrishna ve ark. 2005). Çizelge 4.1’de verilen viskozite ölçüm sonuçlarında, ÇOY oranının artması ile çözelti viskozitesinin de arttığı görülmektedir. Viskozite artışına bağlı olarak, ÇOY oranının artması ile lif çaplarında artış meydana gelmiştir. Ancak Çizelge 4.2’ye göre; PU/ÇOY nanolif çaplarının, PU nanoliflerinkinden daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durumun, ÇOY katkısı ile çözelti pH’ındaki değişiklikten

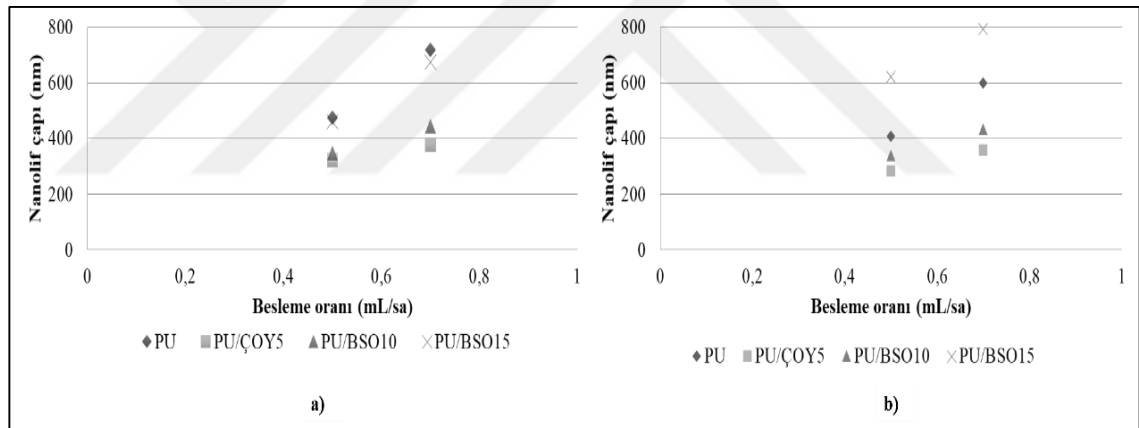
kaynaklandığı düşünülmektedir. Çözeltiye ÇOY ilave edildiğinde, çözelti içerisinde çözünen iyon sayısı artırılmış ve çözeltinin daha iletken hale gelmesi sağlanmıştır. Daha iletken olan çözeltiden oluşan polimer jeti ise, daha fazla elektriksel yük taşımıştır. Elektriksel kuvvetlerin yoğun olarak etki ettiği polimer jeti, elektriksel alanda daha fazla gerilip uzayarak daha ince liflerin oluşmasını sağlamıştır.

**Çizelge 4.2.** Nanolifli yüzeylerin özellikleri

Numune	Lif Çapı (nm)	Gözenek boyutu (µm)	Gözeneklilik (%)	Temas açısı (°)
PU-1	474 ± 98	0,89	58	106,3 ± 4,3
PU-2	408 ± 98	1,90	83	103,5 ± 7,9
PU-3	719 ± 94	3,24	83	114,1 ± 2,8
PU-4	599 ± 93	2,54	81	118,4 ± 7,1
PU/ÇOY5-1	321 ± 82	0,61	59	98,8 ± 5,6
PU/ÇOY5-2	283 ± 78	0,64	65	101,3 ± 2,6
PU/ÇOY5-3	377 ± 42	1,48	80	97,9 ± 1,3
PU/ÇOY5-4	357 ± 61	1,17	76	105,0 ± 6,6
PU/ÇOY10-1	346 ± 62	0,49	45	84,2 ± 8,4
PU/ÇOY10-2	338 ± 68	0,72	63	102,4 ± 2,8
PU/ÇOY10-3	443 ± 72	1,03	66	98,2 ± 4,7
PU/ÇOY10-4	433 ± 88	1,22	72	113,7 ± 2,4
PU/ÇOY15-1	460 ± 83	0,92	61	96,3 ± 6,1
PU/ÇOY15-2	620 ± 81	1,50	67	95,6 ± 7,2
PU/ÇOY15-3	675 ± 90	0,87	39	86,4 ± 3,3
PU/ÇOY15-4	794 ± 80	1,65	62	97,1 ± 1,4

En düşük nanolif çapı ve en düzgün yüzey morfolojisinin belirlenmesi için yapılan ön çalışmada, uygulanan voltaj ve silindirik toplayıcının dönüş hızı sabit tutularak; besleme oranı ile iğne ve toplayıcı arasındaki mesafenin etkileri incelenmiştir. Çözelti besleme oranı 0,5 mL/saat'den 0,7 mL/saat'e çıkarıldığında, beklendiği gibi daha kalın nanolifler

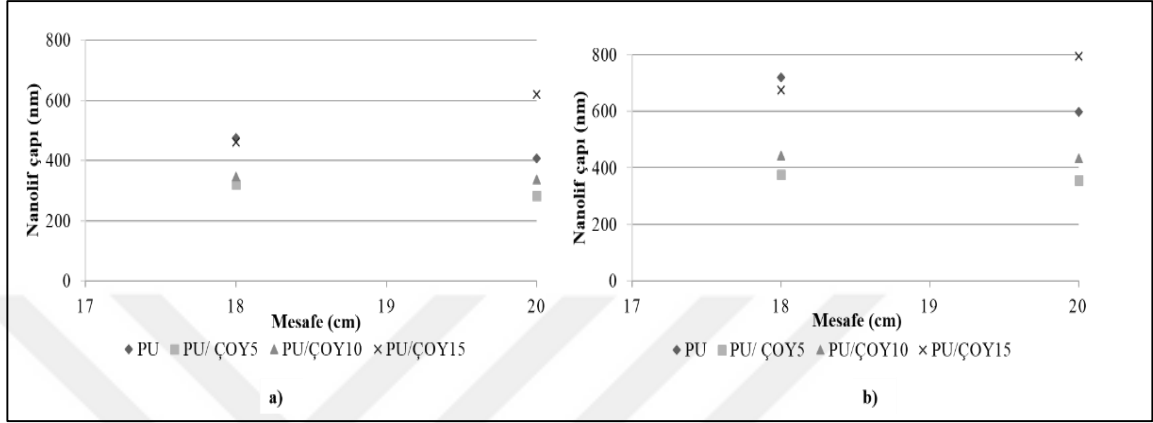
üretimiştir (Şekil 4.2). Besleme oranının artmasıyla beraber, yüzeydeki gözenek boyutlarında büyüme olduğu, daha yassı ve iğ şeklinde nanoliflerin oluştuğu görülmüştür. Besleme oranının yüksek olması, elektriksel kuvvetlerce iğne ucuna daha fazla miktarda polimer çözeltisinin çekilmesine neden olmaktadır. Bu durumda, oluşan polimer jetinden çözücünün uzaklaşması ve jetin kuruması için gereken süre artmaktadır. Uygulanan voltajın sabit tutularak besleme oranının artması sonucunda; jetin kuruması için yeterli zaman olamayacak ve lifler, çözücü ile birlikte toplayıcı üzerinde birikecektir. Üzerinde çözücü kalan lifler ile diğer liflerin birbirlerine teması sonucunda; liflerin, yassılaşılarak birbirlerine daha yakın konuma geldiği gözlemlenir (Ramakrishna ve ark. 2005, Li ve Wang 2013, Baji ve ark. 2010). Şekil 4.1’de; liflerin yassılaşılarak birbirlerine daha yakın konuma gelmelerine karşın, gözenek boyutunda artış olduğu görülmektedir. Bu durumun, yüzeyde kalan çözücünün buharlaşması esnasında bazı liflerin aralarında yeni gözeneklerin oluşumundan kaynaklandığı düşünülmektedir.



**Şekil 4.2.** Farklı mesafelerde üretilen nanolif çapına besleme oranının etkisi; a) 18 cm, b) 20 cm

Elektro çekimde besleme ünitesi ile toplayıcı arasındaki mesafenin, üretilen nanolif morfolojisi ve nanolif çapına etkisi bulunmaktadır. Eğer mesafe azaltılırsa, elektrik alan içerisinde ilerleyen polimer jetinden çözücünün uzaklaşması için yeterli süre olamayacaktır. Bu durumda, toplayıcıda biriken liflerin çözücü içermesi mümkündür. Mesafenin artmasıyla polimer jeti daha fazla elektriksel kuvvete maruz kalır. Polimer jetinin, elektrik alandaki uçuş süresinin artması ve elektriksel kuvvetlerin etkisiyle daha fazla gerilip uzaması sonucu daha ince liflerin saçılması gerçekleşir. Böylece, toplayıcı

üzerinde daha ince ve düzgün nanolifler birikebilmektedir (Li ve Wang 2013). Bu çalışmada, PU ve PU/ÇOY nanolifli yüzeyler, 18 cm ve 20 cm'lik farklı iki mesafede üretilmiştir. Mesafedeki artışla beraber; daha gözenekli, gözenek boyutları daha büyük ve daha ince nanoliflerin elde edildiği tespit edilmiştir (Şekil 4.3).

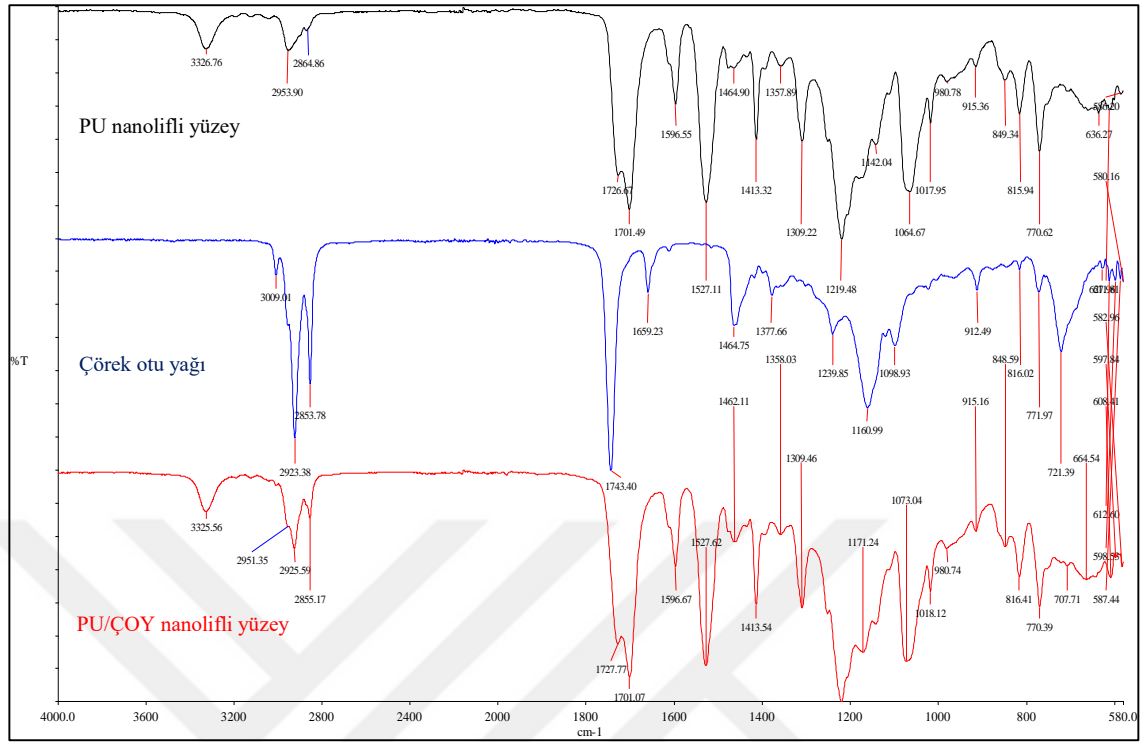


**Şekil 4.3.** Farklı besleme oranları ile üretilen nanolif çapına mesafenin etkisi; a) 0,5 mL/saat, b) 0,7 mL/saat

Temas açısı değeri, malzemenin olası adezyon, ıslanabilirlik, hidrofobite, absorpsiyon gibi yüzey özellikleri üzerine bilgi sahibi olunmasını sağlayan parametrelerden biridir (Hsieh 2001). Bu çalışma kapsamında üretilen PU ve PU/ÇOY nanolifli yüzeylerin ölçülen temas açısı değerlerinin 90°'den daha büyük olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.2). PU polimerinin kimyasal yapısından dolayı tüm yüzeyler hidrofob karakter sergilemiştir. Farklı besleme oranı ve mesafe parametreleri ile üretilen PU nanolifli yüzeylerin temas açısı değerleri 103,5° ile 118,4° arasında değişmektedir. En düşük temas açısı değeri 86,4° ile %15 ÇOY katkılı nanolifli yüzey üzerinde gözlemlenmiştir. ÇOY yağının su itici hidrofob özelliğinin olduğu bilinmesine karşın, nanolif içerisine ÇOY katılması ile temas açısı değerlerinde azalma meydana gelmiştir. Nanolif yüzeyini meydana getiren bileşenlerin özellikleri temas açısı değerinin büyüklüğüne etki etmektedir. Bununla beraber, yüzeyin pürüzlülüğü ve morfolojisi de temas açısı değerine etki eden önemli faktörlerdir. Nanolifli yüzeyin morfolojisi ve pürüzlülüğüne ise nanoliflerin çapları, nanolif yüzeyinin gözenekliliği ve gözenek boyutu gibi faktörler etki etmektedir. Gözenekliliği fazla olan yüzeylerin temas açısı değeri, yüzeye temas eden sıvı damlanın altında kalan hava paketlerinden dolayı daha yüksek değerlerde olmaktadır

(Darmanin ve Guittard 2014). Çalışmada üretilen nanolifli yüzeylerin gözenekliliği karşılaştırıldığında, PU nanolifli yüzeylerin gözenekliliğinin PU/ÇOY nanolifli yüzeylerin gözenekliliğinden daha fazla olduğu görülmektedir (Çizelge 4.2). Bu durumun, nanolifli yüzeyin ıslanmasına etki ettiği açıkça görülmektedir.

Nanolifli yüzey içerisindeki ÇOY katkısının, kimyasal olarak varlığı FTIR analizi ile incelenmiştir (Şekil 4.4). Lifin elde edildiği çözeltinin konsantrasyonu FTIR spektrumundaki pik şiddetlerine etki etmede, spektrumdaki pik veren dalga boyu değerleri çözelti konsantrasyonundan etkilenmemektedir. Bu nedenle, farklı parametre ve konsantrasyonlarda üretilen katkısız PU ve PU/ÇOY nanolifli yüzeylerden bir adet için FTIR analizi yapılması uygun bulunmuştur. PU nanolifli yüzeyin FTIR spektrumunda;  $3327\text{ cm}^{-1}$ ,  $2954\text{ cm}^{-1}$ ,  $2865\text{ cm}^{-1}$ ,  $1727\text{ cm}^{-1}$ ,  $1701\text{ cm}^{-1}$ ,  $1597\text{ cm}^{-1}$ ,  $1527\text{ cm}^{-1}$ ,  $1220\text{ cm}^{-1}$ ,  $1142\text{ cm}^{-1}$  ve  $770\text{ cm}^{-1}$ 'de pik noktaları bulunmaktadır.  $3327\text{ cm}^{-1}$ ,  $1597\text{ cm}^{-1}$  ve  $1527\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen pik değerleri, PU polimerinin karakteristik ürethan grubunun içerisindeki N-H gerilme titreşimi ile ilişkili olan geniş absorpsiyon bandlarıdır (Tang ve Gao 2017). PU nanolifli yüzeyin spektrumunda;  $2954\text{ cm}^{-1}$  ve  $2865\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen pikler sırasıyla  $\text{CH}_2$  asimetrik titreşimi ve  $\text{CH}_3$  simetrik titreşimine ait olan geniş absorpsiyon bandlarıdır (Tijing ve ark. 2012).  $1701\text{ cm}^{-1}$  ve  $1727\text{ cm}^{-1}$ 'de oluşan pikler ise sırasıyla, PU'nun sert kısmındaki karbonil grup ( $\text{C}=\text{O}$ ) titreşimine ve  $1220\text{ cm}^{-1}$ ,  $1142\text{ cm}^{-1}$ ,  $770\text{ cm}^{-1}$ 'de de görülen alkol grubundaki C-O titreşimine aittir (Ayyar ve ark. 2017).



**Şekil 4.4.** ÇÖY, PU nanolifli yüzey ve PU/ÇÖY nanolifli yüzey FTIR spektrumu

Triasilgliserol bileşimi (TAG), yağların ana bileşenidir ve yağların % 96-98'ni oluşturmaktadır. Çörek otu yağında baskın olan temel TAG'lar; tri-linoleoil, oleoil-di-linoleoil, palmitoil-linoleoil, palmitoil-oleoilinoleoil ve dioleoil-linoleoil'dir (Mazaheri ve ark. 2019). Bu literatür bilgisini, deneysel çalışma kapsamında yapılan yağ asidi karakterizasyonu ile edilen bulgular desteklemektedir (Çizelge 4.3). TAG'ların doymamış yağ asitlerindeki karbon zincirlerinin baskınlığı nedeniyle karakteristik spektrum pikleri;  $3009\text{ cm}^{-1}$  (trans =C-H gerilmesi),  $2923\text{ cm}^{-1}$  (-CH<sub>2</sub> simetrik gerilmesi),  $2854\text{ cm}^{-1}$  (-CH<sub>2</sub> asimetric gerilmesi),  $1743\text{ cm}^{-1}$  (-C=O esterlerin gerilmesi) ve  $1659\text{ cm}^{-1}$  (-C=C asimetric gerilmesi)'dir (Nurrulhidayah ve ark. 2011, Kalhori ve ark. 2018, Yang ve ark. 2005). PU/ÇÖY nanolifli yüzeyin FTIR spektrumu, PU nanolifli yüzeyinki ile benzerlik göstermektedir.  $3325\text{ cm}^{-1}$  ve  $2951\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik değerleri PU'nun karakteristik bantları olan N-H ve C=N bağlarının gerilim titreşimine aittir. Ancak,  $2926\text{ cm}^{-1}$  ve  $2855\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen piklerin, nanolif içerisinde ÇÖY'nin varlığından kaynaklanan absorpsiyon bantları olduğu tespit edilmiştir..

**Çizelge 4.3.** ÇOY'nın başlıca yağ asidi bileşenleri

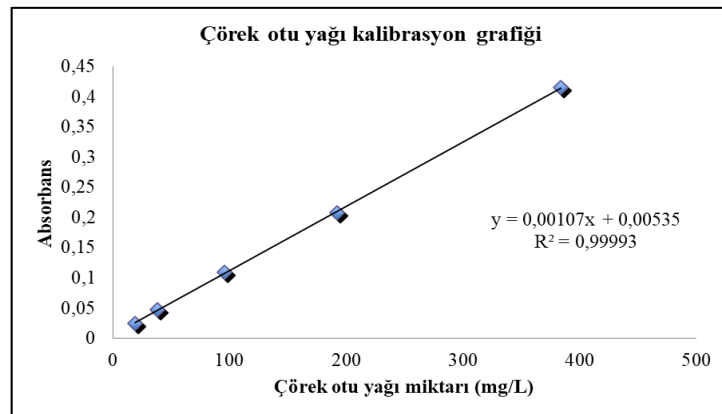
Bileşenler	Miktar (%)
Linoleik asit (C18:2)	55,10 ± 4,00
Oleik asit (C18:1)	23,60 ± 1,80
Palmitik asit (C16:1)	11,70 ± 1,00
Stearik asit (C18:0)	3,15 ± 0,24
Eikosinoik asit (C20:3)	2,57 ± 0,01

Farklı üretim parametreleri ve katkı oranlarıyla üretilen nanolifli yüzeylerden, tez kapsamındaki *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar için, ÇOY konsantrasyonuna bağlı olarak en düzgün yüzey morfolojisine sahip olanın belirlenmesi hedeflenmiştir. Buna göre, SEM görüntüleri ve lif çapı analiz sonuçları dikkate alınarak; 0,7 mL/saat ve 20 cm mesafe ile üretilen, %10 ÇOY katkılı PU/ÇOY nanolifli yüzeyin (PU/ÇOY10-4) aynı parametrelerle üretilmiş PU nanolifli yüzey (PU-4) ile birlikte *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda değerlendirilmesine karar verilmiştir.

## 4.2. *In Vitro* Çalışmaların Sonuçları

### 4.2.1. Nanolifli yüzeyden yağ salınımı sonuçları

PU/ÇOY nanolifli yüzeyden, *in vitro* ortamda çörek otu yağı salınım performansı ve mekanizması belirlenmiştir. *In vitro* tampon çözeltisine salınan çörek otu yağ bileşeni miktarının hesaplanmasına yönelik, ilk olarak çörek otu yağı kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5.** Çörek otu yağı kalibrasyon grafiği

Elde edilen kalibrasyon grafiğinden, çörek otu yağı miktarına bağlı olarak değişen absorban değerini veren doğrunun denklemiyle PU/ÇOY nanoliften salınan çörek otu yağı bileşen miktarı hesaplanmıştır. Tampon çözeltiye salınan yağ miktarının, nanolif içerdiği toplam yağ miktarı ile yüzde olarak karşılaştırılmasıyla yüzde kümülatif yağ salınım miktarı belirlenmiştir. Deneysel çalışmada elde edilen ölçümler ve % kümülatif salınan yağ miktarları Çizelge 4.4’de verilmiştir.

**Çizelge 4.4.** *In vitro* yağ salınım absorban ve miktarları

T (dk)	Absorbans			*Numuneden salınan absorblanan yağ miktarı (mg)			**Kümülatif absorblanan yağ miktar (mg)				
	N1	N2	N3	N1	N2	N3	N1	N2	N3	Ort	%Küm
5	0,247	0,238	0,271	1,13	1,09	1,24	1,13	1,09	1,24	1,15	7,46
10	0,125	0,118	0,106	0,56	0,53	0,47	1,69	1,61	1,71	1,67	10,82
15	0,075	0,099	0,087	0,33	0,44	0,38	2,01	2,05	2,09	2,05	13,29
20	0,066	0,073	0,082	0,28	0,32	0,36	2,30	2,37	2,45	2,37	15,36
25	0,084	0,075	0,075	0,37	0,33	0,33	2,66	2,69	2,78	2,71	17,56
30	0,062	0,046	0,053	0,26	0,19	0,22	2,93	2,88	3,00	2,94	19,02
35	0,056	0,064	0,055	0,24	0,27	0,23	3,17	3,16	3,23	3,18	20,63
40	0,042	0,041	0,052	0,17	0,17	0,22	3,34	3,32	3,45	3,37	21,83
45	0,041	0,035	0,047	0,17	0,14	0,19	3,50	3,46	3,64	3,54	22,91
50	0,033	0,035	0,036	0,13	0,14	0,14	3,63	3,60	3,79	3,67	23,79
55	0,026	0,036	0,028	0,10	0,14	0,11	3,73	3,74	3,89	3,79	24,54
60	0,031	0,028	0,032	0,12	0,11	0,12	3,85	3,85	4,02	3,91	25,30
90	0,05	0,051	0,054	0,21	0,21	0,23	4,06	4,06	4,25	4,12	26,70
120	0,045	0,047	0,045	0,19	0,19	0,19	4,24	4,26	4,43	4,31	27,92
180	0,034	0,039	0,04	0,13	0,16	0,16	4,38	4,41	4,59	4,46	28,90
360	0,047	0,058	0,047	0,19	0,25	0,19	4,57	4,66	4,79	4,67	30,27

\*  $y = 0.00107x + 0.00535$ ; y:absorbans x:yağ miktarı  
\*\* %kümülatif= ortalama mg/nanolifin içerdiği toplam yağ miktarı(=15,44mg)  
N: Numune

*In vitro* çalışması sonuçlarından, yağ salınım profilinin karakterize edilmesi üzerine literatürde yer alan sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi, Hixon-Crowell ve Korsmeyer-Peppas salınım kinetik modellerine uyumu incelenmiştir. Salınım ile ilgili verilerin matematiksel modellere uydurularak, her bir modele ait salınım kinetiği grafikleri çizilmiştir. Salınım grafiklerinden doğrunun denklemi ve determinasyon katsayı ( $R^2$ ) elde edilmiştir. “ $R^2$ ” değeri en yüksek olan matematiksel model, salınım



kinetiğine en iyi uyumluluğu sağlayan modeldir (Costa ve Sousa Lobo 2001). Yağ salınımı verilerin uydurulduğu matematiksel modellerden elde edilen “R<sup>2</sup>” değerleri Çizelge 4.5’de verilmiştir. Farklı salınım kinetik modellerine ait grafiksel çizimler, EK 1’de verilmiştir.

**Çizelge 4.5.** PU/ÇOY nanolifli yüzeyden salınan yağın (R<sup>2</sup>) değeri

Model	Eşitlik	R <sup>2</sup>
Sıfırıncı Derece	$y = 0,05216x + 17,30240$	0,48863
1.Derece	$y = 0,00113x + 1,21544$	0,36007
Higuchi Model	$y = 3,28691x + 0,62881$	0,99427
Hixon- Crowell Model	$y = 0,00233x + 2,55827$	0,40313
<b>Korsmeyer-Peppas Model</b>	<b><math>y = 0,49562x + 0,53874</math></b>	<b>0,99661</b>

“R<sup>2</sup>” değerinin en yüksek olarak elde edildiği Korsmeyer-Peppas modeli, PU/ÇOY nanolif yüzeyden yağ salınım kinetiğine en iyi uyum sağlayan model olarak belirlenmiştir. Korsmeyer- Peppas modeli, Korsmeyer ve ark (1983) tarafından polimerik sistemlerden ilaç salınım profillerinin açıklanmasına yönelik basit, yarı deneysel; üssel olarak, geçen t zamanında ilaç salınımını açıklayan matematiksel modeldir. Korsmeyer-Peppas modeline göre ilaç salınımının açıklaması için “Mt/M<sub>∞</sub> <0,6”nin olması gerekmektedir.

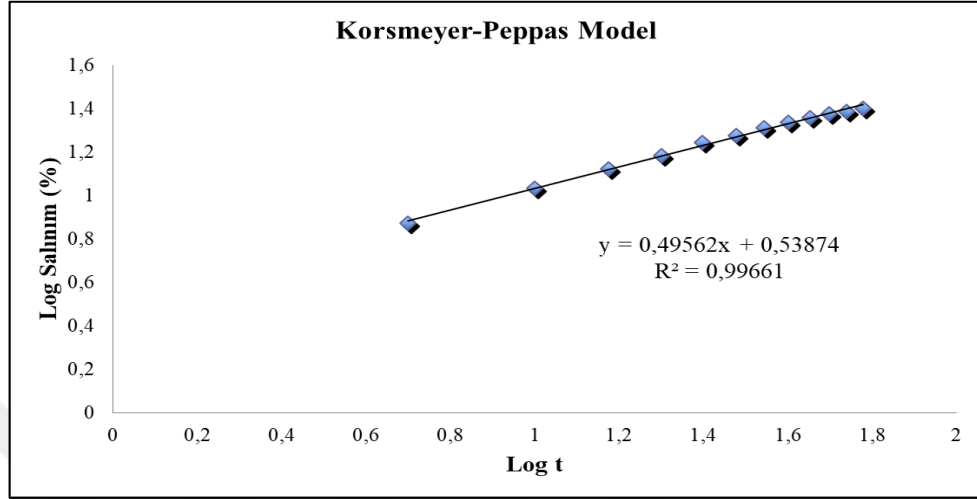
Buna göre,

$$M_t/M_{\infty} = Kt^n \quad (4.1)$$

Eşitlik 4.1’deki M<sub>t</sub> / M<sub>∞</sub>, “t” zamanında ilaç salınım kesiri, “k” salım oranı sabitini, “n” salınım mekanizmasını gösteren üssel ifadeyi belirtmektedir. Bu model doğrusal olarak düzenlendiğinde,

$$\log M_t/M_{\infty} = \log K + n \log t \quad (4.2)$$

elde edilmektedir. *In vitro* çalışmada, PU/ÇOY nanolifli yüzeyden çörek otu yağı salınım kinetiğini incelemek için bu modele göre, log zamana karşı log yüzde kümülatif salınım grafiği çizilmiş ve Şekil 4.6’da verilmiştir.



**Şekil 4.6.** Korsmeyer-Peppas modeline göre PU/ÇOY nanolif yüzeyden ÇOY salınım kinetiği

Ritger ve Peppas (1987) ve Korsmeyer ve Peppas (1984) tarafından farklı geometrik yapıları polimerik malzemelerde salınımı, n üssel salınım değerlerine göre incelenmiş; buna göre şişebilen ve şişmeyen polimerik matristen salınım mekanizmaları Fickian ve non-Fickian olarak açıklanmıştır. Çizelge 4.6’da verilen “n” değerine göre salınım ve transport mekanizması belirlenmektedir (Paarakh ve ark. 2018).

**Çizelge 4.6.** Farklı polimerik yapıların n değerine göre salınım mekanizması

Salınım üsseli n	Transport mekanizması	Zamanın fonksiyon oranı	Salınım mekanizması
$n < 0,50$	Quasi-Fickian difüzyon	$t^n$	Şişmeyen matris difüzyonu
0,50	Fickian difüzyon	$t^{0,5}$	
$0,5 < n < 1,0$	Non-Fickian transport	$t^{n-1}$	Difüzyon ve erozyon
1,0	Durum II transport	zaman bağımsız	Sıfırıncı derece salınım
$n > 1,0$	Süper Durum II transport	$t^{n-1}$	Serbestleşme /erozyon

Ritger-Peppas modeline göre, şişmeyen silindirik matrislerde transport mekanizması “0,45 < n < 0,89” ise non-Fickian salınım (anomalous) ve küresel şişmeyen matriksten transport mekanizması “0,43 < n < 0,85” ise non-Fickian (anomalous) davranış göstermektedir (Ritger ve Peppas 1987 a,b).

Şekil 4.6’daki grafiğin doğru denkleminde, PU/ÇOY nanolif yüzeyden salınan çörek otu yağının “n” değeri (0,49562) yaklaşık olarak 0.50 elde edilmiştir. PU/ÇOY nanolif yüzeylerinin SEM görüntüleri incelediğinde, nanolif morfolojisinin silindirik bir yapıya benzediği görülmektedir. Çizelge 4.6 incelendiğinde, elde edilen “n” değeri göre, PU/ÇOY nanolifli yüzeyden çörek otu yağı salınım mekanizması Ritger ve Peppas (1987) tarafından açıklanan silindirik yapı Fickian difüzyon mekanizmasına uymaktadır.

Difüzyon kontrollü serbest hacimli salınım sistemlerinde, transport mekanizması Fickian salınım gösterdiği durumlarda, Eşitlik 4.1 kullanılmaktadır. Burada, K sabiti salınım yapısına ilişkin yapısal ve geometrik özellikleri içeren sabittir ve açılımı aşağıdaki eşitlikte verilmektedir (Costa ve Sousa Lobo 2001);

$$K=2 \left( \frac{D}{\delta^2} \right)^{1/2} \quad (4.3)$$

Eşitlik 4.3’de;  $D$ : Salınım katsayısı ( $\text{cm}^2/\text{dak}$ ),  $\delta$ : Yüzey kalınlığı ( $\text{cm}$ )’dir. Buna göre K sabiti, Şekil 4.6’dan elde edilen grafik denklemindeki antilog(0,53874)= 3,4573 olarak hesaplanmıştır. Salınımda kullanılan nanolif yüzey kalınlığı  $88\mu\text{m}$  (0,0088 cm) olarak Eşitlik 4.3’de yerine konulduğunda, difüzyon katsayısı ( $D$ )=  $2,31 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{dak}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuç, PU/ÇOY nanolif yüzeyin birim alanından dakikadaki salınım katsayısını vermektedir.

#### 4.2.2. Nanolifli yüzeyin sitotoksosite sonuçları

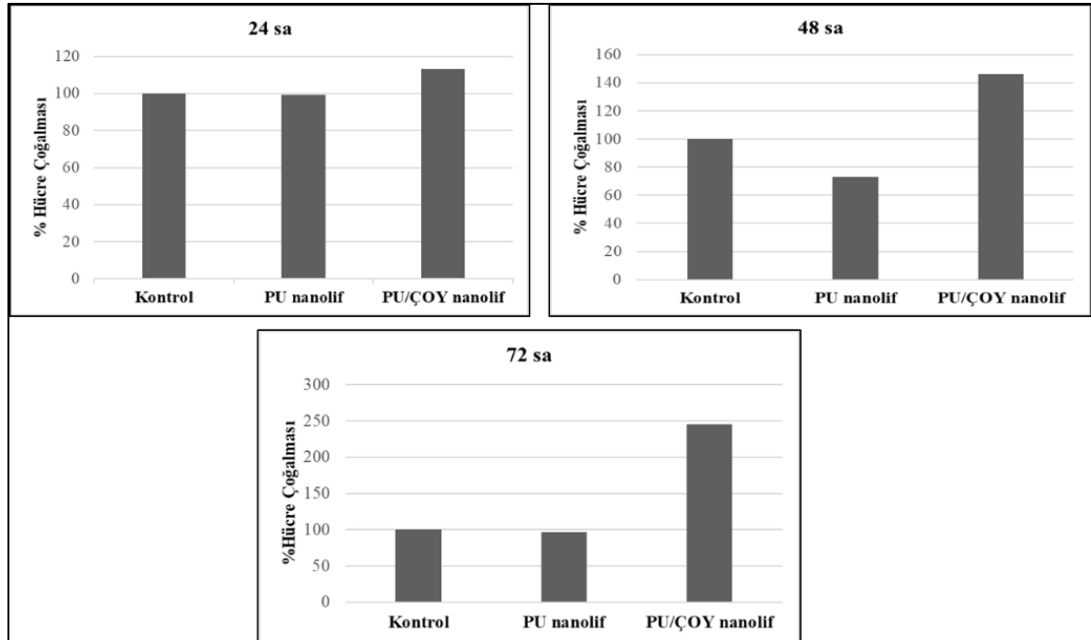
Yara örtüsü olarak kullanılacak PU/ÇOY nanolifli yüzeyin, kullanılacağı dokuda toksik etki oluşturmaması ve yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyecek özelliklerde olmaması gerekmektedir. Bu nedenle, üretilen PU ve PU/ÇOY nanolifli yüzeylerin sitotoksosite etkinlikleri insan endotel hücresi olan HUVEC hücre hattı kullanılarak

yapılan WST-1. Sitotoksisite etkinliğinin belirlenmesinde, nanolifli yüzeye eklenen hücrelerden alınan absorbans değerleri, pozitif kontrol grubu absorbans değeri ile karşılaştırılarak; hücre canlılık oranı hesaplanmıştır. Bu hesaplamada kontrol grubundaki hücre çoğalması %100 olarak kabul edilmiştir. Çizelge 4.7’de; 24, 48 ve 72 saat sonunda mikropilaka okuyucudan alınan ortalama absorbans ve % hücre canlılığı sonuçları verilmiştir.

**Çizelge 4.7.** HUVEC hücresi eklenen nanolifli ve kontrol yüzeylerin ortalama absorbans ve hücre canlılık sonuçları

Numune	24 saat		48 saat		72 saat	
	Ortalama absorbans	% Hücre canlılık	Ortalama absorbans	%Hücre canlılık	Ortalama absorbans	%Hücre canlılık
<b>P.Kont.</b>	0,195	100	0,213	100	0,227	100
<b>PU</b>	0,193	99,32	0,156	72,97	0,219	96,33
<b>PU-ÇOY</b>	0,220	113,19	0,312	146,09	0,557	245,37

Hücreler üzerine nanolifli yüzey eklendikten sonra 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon süreleri sonundaki % hücre canlılığı Şekil 4.7’de grafiksel olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4.7.** Nanolifli yüzeylerdeki (%) hücre çoğalması

TS EN ISO 10993-5:2010 “Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi: Vücut dışı (*in vitro*) sitotoksiste deneyleri” standardına göre; yapılan test sonucunda hücre canlılığının %70'in üstünde olması numunenin sitotoksiste etkinliklik göstermediği yönünde değerlendirilmektedir (Şafak 2016). 24, 48 ve 72 saat inkübasyon süresi sonunda, PU ve PU/ÇOY nanolifli yüzeylerde HUVEC hücre hattında hücre çoğalmasının gerçekleştiği ve hücre canlılığının %70'in üzerinde olduğu, nanolif yüzeylerin sitotoksiste etkinliği göstermediği görülmektedir. Belirlenen inkübasyon süreleri sonunda PU/ÇOY nanolifli yüzeyde görülen hücre çoğalması oranının PU nanolifli yüzeydekine göre daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuç, nanolif içerisine katılan çörek otu yağının hücre hattı üzerinde toksik etki oluşturmadığını ve hücre canlılığını destekleyerek hücre çoğalmasını arttırdığını göstermektedir.

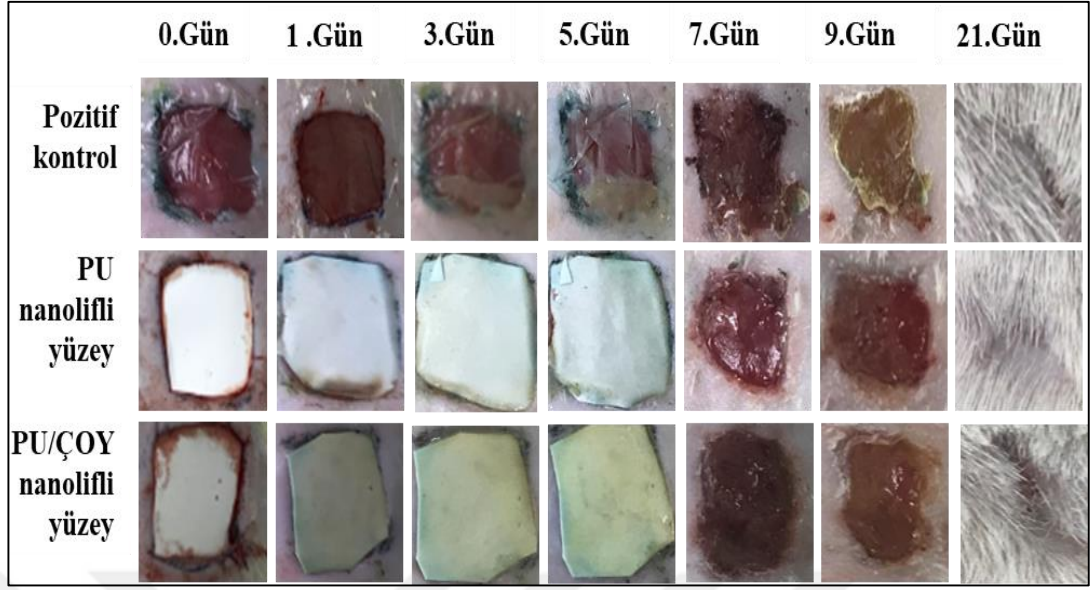
#### 4.3. *In Vivo* Çalışmaların Sonuçları

Yara bölgesinin fibroplastlar ile kaplanarak yeni cilt tabakasının oluşumu için 2 haftadan daha fazla bir sürenin geçmesi gerekmektedir. *In vivo* çalışma için yara iyileşmesi süreci göz önüne alınarak 21 gün boyunca ara kontroller ile yara alanı değişimi takip edilmiştir.

Yara alanlarındaki değişim yüzdesi ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.8'de verilmiştir. Yara bölgesindeki değişimlerin günlere göre fotoğrafları ise Şekil 4.8'de gösterilmektedir. Deney hayvanlarının yara iyileşmesi sürecinde vücut ağırlıklarında belirgin bir değişim kaydedilmemiştir. Deneysel çalışma süresince deneklerde kayıp yaşanmamış ve beslenmeleri sağlıklı bir şekilde devam etmiştir.

**Çizelge 4.8.** Yara küçülmesi (%)

Numune	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün	9.gün	21 gün
PU	0	-2,4 ± 6,6	11,6 ± 7,1	37,6 ± 6,8	60,8 ± 8,2	95,5 ± 0,9
PU/ÇOY	33,1 ± 3,1	37,5 ± 4,2	39,9 ± 3,5	67,3 ± 2,1	88,3 ± 1,5	98,4 ± 0,3
P. Kontrol (Tegaderm)	8,4 ± 1,4	18,8 ± 3,9	40,4 ± 3,7	56,4 ± 3,8	62,4 ± 5,9	90,6 ± 1,6



**Şekil 4.8.** Günlere göre yara alanlarındaki değişim

Çizelge 4.8’de verilen yara küçülmesi değerlerinin 1. gün sonuçlarına bakıldığında; PU nanolifli yüzeyin kullanıldığı yara alanı sabit kalırken, PU/ÇOY nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede yara alanının PU nanolifli yüzey ve pozitif kontrol grubuna göre küçüldüğü görülmektedir. PU nanolifli yüzey ve pozitif kontrolün kullanıldığı gruptaki yara alanı değişimlerine göre, PU/ÇOY nanolifli yüzeyde yara küçülmesinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ) (EK 2). Yaralanmadan hemen sonra, hasarlı dokunun iyileşmesinin ilk aşaması olarak, hemostaz fazı başlamaktadır. Bu fazda hasarlı dokunun hücresel aktiviteleri, kanamanın kontrol edilmesi ve durdurulmasına yönelik olarak, kanın pıhtılaşma mekanizmasını tetiklemektedir. Hasarlı bölgede, pıhtılaşmanın sağlanması ile sağlıklı bir yara iyileşmesine zemin hazırlanmaktadır (Broughton ve ark.2006, Hassiba ve ark. 2016). Al-Jishi ve Abuo Hozafa (2003) tarafından, 120 adet 180-250 g ağırlığındaki normal albino yetişkin erkek sıçanlar kullanılarak, çörek otu tohumunun kanın pıhtılaşması üzerine etkisi, 4 hafta boyunca incelenmiştir. Farklı dozlardaki çörek otu tohumu tozu, sıçanların beslenmesine dâhil edilmiş; kontrol gruplarına verilmemiştir. Sonuç olarak; çörek otu tohumunun, sıçanların pıhtılaşma aktivitesinde geçici değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Çörek otu yağının hem antikoagülan hem de pıhtılaştırıcı etkiye sahip olması yara iyileşmesi sürecinde istenmeyen hemostatik etkilerden korunma sağlamaktadır ve bu sonuç çörek otu yağının yara iyileşmesine olumlu etkisinin olabileceğini göstermektedir. Nanolifli

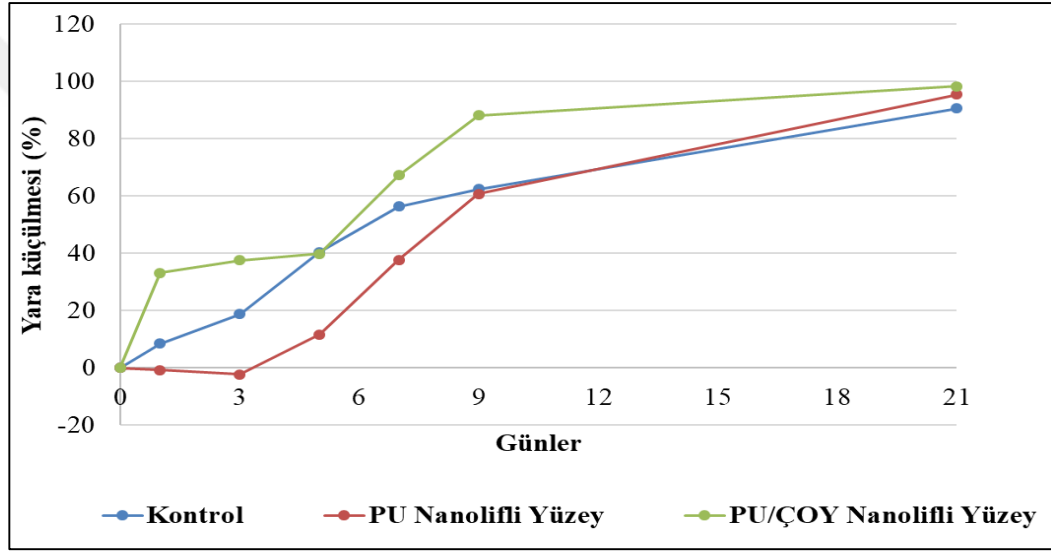
yüzey içerisinde çörek otu yağı katkısı olmasının, PU nanolifli yüzey ve ticari yara örtüsü grubuna göre hemostaz fazını daha etkili bir şekilde desteklediği düşünülmektedir. 1. gün sonuçlarına göre, PU nanolifli yüzey ve kontrol grubu arasında yara küçülmesi üzerine istatistiksel olarak bir farkın olmaması, çörek otu yağı katkısının yara iyileşmesine katkı sağladığına yönelik destekleyici diğer bir unsurdur.

Yara iyileşmesini takip eden 3. günde, tüm test grupları arasında yara değişimlerinde anlamlı farklılığın olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ) (EK2). En fazla yara alanı değişimi, başlangıca göre yaklaşık % 37,5 oranında yara küçülmesi ile PU/ÇOY nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede gerçekleşmiştir. Pozitif kontrol grubunda bu oran %18,8 iken; PU nanolifli yüzey için negatif yönde bir değişim tespit edilmiştir. PU nanolifli yüzeyde bu şekilde bir değişim görülmesinin yara alanındaki oluşan ödem kaynaklı olabileceği düşünülmektedir Pozitif kontrol olarak seçilen ticari yara örtüsünün yapışkanlı yapısı ise, esnek olan deri yüzeyini sabitleyici ve hasarlı bölgeyi birleştirici yönde etki göstererek yara iyileşmesini desteklediği değerlendirilmiştir.

Yara iyileşmesinin 5. ve 7. günlerinde PU nanolifli yüzeyin kullanıldığı yara alanı değişimi ile PU/ÇOY nanolifli yüzey ve ticari örtünün kullanıldığı yara alanı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). 7. gün sonunda; PU/ÇOY nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede % 67,3 oranında yara kapanması gerçekleşirken, PU nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede yara kapanması % 37,6 oranında gerçekleşmiştir. Pozitif kontrol grubunda ise bu oran %56,4'dir. 5. gün ve 7. günde, PU/ÇOY nanolifli yüzey ile kontrol grubu arasında yara değişimleri arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (EK 2). Yapılan *in vitro* yağ salınımı çalışmalarında, PU/ÇOY nanolifli yüzeyden başlangıçta ortama hızlı bir yağ salınımı olurken; zamanla salınan yağ miktarının azalan salınım kinetiği eğilimi verdiği görülmüştür (bknz. Şekil 4.6). Bu bulgulara göre, 5. ve 7. günlerdeki; PU/ÇOY nanolif yüzey içerisindeki etken maddenin başlangıca göre azalması sonucunda yara iyileşmesinin kontrol grubu ile anlamlı fark oluşturmayacak yönde olduğu değerlendirilmiştir.

9. gün yara alanındaki değişim yüzdeleri incelendiğinde; PU/ÇOY nanolifli yüzey ile PU ve kontrol grubu arasında anlamlı farklar görülmemektedir ( $p<0,05$ ). 9. gün sonunda; PU/ÇOY nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede, %88 oranında yara küçülmesi meydana gelmişken, PU nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede %60,8 ve kontrol grubunun kullanıldığı bölgede %62,4 oranında yara küçülmesi tespit edilmiştir (Şekil 4.9).

21. gün sonunda; tüm yaralar benzer oranda değişim göstermiş; aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p<0,05$ ). Yaraların göz ile makroskopik olarak değerlendirilmesi yapıldığında, neredeyse tüm yaraların kapandığı görülmüştür.



Şekil 4.9. Yüzdesel olarak yara küçülmesi

Sonuç olarak; çalışmanın tüm kontrol günlerindeki yara kapanma oranları karşılaştırıldığında, en hızlı yara kapanmasının, PU/ÇOY nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede olduğu görülmektedir. Bunu sırasıyla kontrol grubu ve PU nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölge takip etmektedir. PU/ÇOY nanolifli yüzeyin ticari yara örtüsüne göre daha iyi yara iyileşmesi performansı sağlamanın nedeni; elektro çekim yöntemi ile üretilen nanolifli yüzeylerin avantajlı özelliklerinin yanı sıra, yüzeyi oluşturan nanolifler içerisinde katkı maddesi olarak kullanılan çörek otu yağının etkisi ile açıkça ilişkilendirilebilir. Elektro çekilmiş nanolifli yüzeylerin gözeneklilik gibi sahip oldukları karakteristik özellikleri, yara örtüsü uygulamalarında birçok avantaj sağlamaktadır.



Böylece, yara örtüsü altında uzun süre sıvı birikiminin ve yaranın aşırı kurumasının engellenmesi, yaranın nefes alabilirliğinin sağlanması ile yara iyileşmesini destekleyici yönde etki göstermektedir. Khil ve ark. (2003) tarafından *in vivo* ortamda, kontrol grubu olarak Tegaderm ticari yara örtüsü ve PU nanolifli yüzeyin yara örtüsü olarak kullandığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada yapılan histolojik incelemeler sonucunda kontrol grubuna göre, PU nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede, epitelizasyon oranının arttığı ve dermisin daha iyi organize olduğu bildirilmiştir.

Oksijen, kan damarlarının oluşumuna aracılık etmesi, kollajen sentezi ve fibroblast proliferasyonunu artırması ve bunun sonucunda yeniden epitelizasyonu sağlaması nedeniyle, yara iyileşme süreci için kritik önemi olan bir faktördür. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), süperoksit ( $O^{-2}$ ) gibi reaktif oksijen türleri, insan vücudundaki yara iyileşmesinin önemli düzenleyicileri olan oksijen metabolizmasının yan ürünleridir. Çörek otu yağının içerdiği timokinon aktif bileşenin, antimikrobiyal, antiinflamatuar ve antioksidan gibi yara iyileşmesine olumlu etkisi olan özellikleri olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek antioksidan potansiyelleri, enzimlerin ve katalazörlerin düzenlenmesini sağlayarak serbest radikallerin belirli seviyede tutulmasını desteklenmektedir. Bu bileşenlerin yara örtüleri içerisinde kullanımı, oksidatif stresin inhibe edilmesi ve antioksidan aktivite etkinliği göstermesine yol açmaktadır (Hajialyani ve ark. 2018, Canpolat ve Başa 2017). Selçuk ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada; yanık yaralarına topikal olarak uygulanan timokinonun sıçanlardaki yara küçülmesine etkisi incelenmiştir. Sonuçta; TQ kullanımının, yara üzerindeki iltihaplanma ve oksidatif stresi azalttığı, yaranın kapanma veya yeniden epitelizasyon oranını hızlandırdığı bildirilmiştir. Yusmin ve Ahmad (2017) tarafından, TQ bileşenin kronik yaralardaki yara iyileşmesine olan etkisini incelemek için yara kapanması ve yaranın histolojik değerlendirilmesi üzerine bir çalışma yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda, erken yara iyileşmesi basamaklarında TQ'nin yara iyileşmesini hızlandırdığı yönünde etkisi ortaya konulmuştur.

## 5. SONUÇ

Çörek otu yağı içeriğindeki aktif bileşenlerin; antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve yara iyileştirici gibi birçok terapötik ve farmakolojik özelliklere sahiptir. Geçmişten günümüze tıbbi ve medikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmasının başlıca nedeni içeriğindeki bu aktif bileşenlerdir. Poliüretan polimerinin biyolojik olarak uyumlu, antitoksik, antiinflamatuvar etki gibi birçok özelliği medikal uygulamalarında yoğun olarak kullanılmaktadır. Poliüretan polimerinden kolaylıkla elektro çekim çözeltileri hazırlanabilmekte, elde edilen nanolif yüzeyler karakteristik özellikleri sayesinde geniş uygulama alanları bulmaktadır. Elektro çekilmiş poliüretan yüzeylerin; gaz ve su geçiren nefes alabilir yapılar olması ve mikroorganizma sızmasına karşı bariyer özelliği göstermesi nedeniyle yara örtüsü olarak kullanımı yaygındır. Ayrıca, PU polimerik matris içerisine farklı katkı maddelerinin direkt olarak katılması ile kompozit yapıyla yara örtülerinin geliştirilmesi olasıdır.

Bu tez çalışmasında; elektro çekim yöntemi ile çörek otu yağı katkılı nanokompozit poliüretan nanolifli yüzeyler üretilmiş, *in vitro* ve *in vivo* ortamda yara örtüsü olarak kullanım potansiyeli araştırılmıştır.

Çalışmanın amacı doğrultusunda, en iyi nanolif morfolojisinin elde edilebileceği çözelti konsantrasyonunun ve üretim parametrelerinin belirlenmesi için ön çalışmalar yapılmıştır. Buna göre, sabit PU polimer konsantrasyonunda (%10 w/v); %5, %10 ve %15 (v/v) gibi farklı çörek otu yağı katkı oranları ile hazırlanan elektro çekim çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltiler; viskozite, yüzey gerilimi ve pH gibi özellikleri ile karakterize edilmiştir. Ardından; voltaj ve toplayıcı dönüş hızı sabit tutularak, farklı besleme oranı ve çekim mesafesi üretim parametreleriyle elektro çekilmiş nanolifli yüzeyler üretilmiştir. Üretilen yüzeylerin SEM görüntülerinden; katkısız PU nanoliflerinin çapları 400-700 nm arasında dağılımına sahip olduğunu anlaşılmıştır. Buna göre, besleme oranı artışıyla PU nanolif çapları artmıştır. Bununla beraber, çekim mesafesindeki artışla nanolif çaplarının azaldığı görülmüştür. Polimer çözeltilisine ÇOY katkısına ile çözelti viskozitesinde artış meydana gelmiştir. Bununla birlikte nanolif çaplarında artış gözlemlenmiştir. ÇOY katkı nanolifler içerisinde en düşük nanolif çapının, %5 ÇOY katkısı içeren nanolifli yüzeylere ait olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ÇOY katkısının,

üretile nanolifli yüzeyin ıslanabilirliğine de etkisi olduğu görülmüştür. ÇOY hidrofobik bir yapıya sahip olmasına rağmen, ÇOY katkısı ile beraber nanolifli yüzeydeki temas açısı değerlerinde azalma görülmüştür. Bu sonuca göre, yüzeyin ıslanabilirlik davranışının sadece katkının kimyasal yapısının etki etmediği; yüzey gözenekliliğinin nanolifli yüzeylerin ıslanabilirliğinde önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır.

Üretilen nanokompozit lif yapısındaki çörek otu yağının varlığının anlaşılması için FTIR tekniğinden yararlanılmıştır. FTIR sonuçları, ÇOY'un başarılı bir şekilde nanolif yapısına katıldığını ve PU yapısında herhangi bir bozunmaya neden olmadığını göstermiştir.

SEM görüntüleri ve nanolif çapı dağılımlarına göre; ince, düzgün ve üniform nanolifler, %10 çörek otu yağı katkısı, 0,7 mL/saat besleme oranı ve 20 cm çekim mesafesi parametreleri kullanılarak elde edildiği tespit edilmiştir. Çalışmanın devamında yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneylerde bu çözelti ve üretim parametresi ile üretilmiş olan nanolifli yüzeyler kullanılmıştır.

Yapılan *in vitro* çalışmalar ile yara örtüsü olarak geliştirilmesi amaçlanan PU/ÇOY nanolifli yüzeyin yağ salınım davranışı ve sitotoksisite etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Polimerik nanoliften yağ salınım çalışması için insan vücudu yara sıvısına benzer pH ve sıcaklıktaki *in vitro* ortam hazırlanmıştır. PU/ÇOY nanolif yüzeyden salınan yağ bileşenlerinin izlenmesinde UV-VIS ile absorpsiyon takibi yapılmıştır. Yağ salınım verileri literatürdeki bazı kinetik modellerine uyarlanarak, en iyi uyumu sağlayan model araştırılmıştır. “R<sup>2</sup>” değerinin en yüksek olarak elde edildiği Korsmeyer-Peppas modeli, PU/ÇOY nanolif yüzeyden yağ salınım kinetiğine en iyi uyum sağlayan model olarak belirlenmiştir. Bu model kullanılarak, salınım ve transport mekanizmasını belirleyen belirten “n” değeri 0,49562 olarak bulunmuştur. Böylece, polimerik matristen ÇOY salınım karakteristiğinin Fickian difüzyon mekanizmasına uyduğu belirlenmiş ve difüzyon katsayısı (D) “2,31 x 10<sup>-4</sup> cm<sup>2</sup>/dak” olarak hesaplanmıştır.

Üretilen yüzeylerin sitotoksisite etkinliklerinin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmada, yüzeylerin HUVEC hücre hattı üzerinde WST-1 analizi yapılarak hücre canlılık indeksi belirlenmiştir. Nanolifli yüzeylerin eklendiği hücre hattında hücre çoğalmasının

gerçekleştiği ve hücre canlılığının %70'in üzerinden olması sebebiyle, yüzeylerin sitotoksikite etkinlik yaratmadığı belirlenmiştir. PU/ÇOY nanolifli yüzeydeki hücre çoğalmasının, PU nanolifli yüzeydekine göre daha fazla oranda olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, nanolif içerisine katılan çörek otu yağının hücre canlılığını destekleyerek hücre çoğalmasını artırdığını göstermektedir.

Çalışmanın son kısmında; PU/ÇOY nanolifli yüzeyin, PU nanolifli yüzey ve ticari yara örtüsü ile kıyaslanarak, yara örtüsü olarak kullanım potansiyeli ve performansı *in vivo* çalışmalar ile araştırılmıştır. Bu çalışma doğrultusunda, sıçanların sırt kısımlarında açılan yaraların üzeri; pozitif kontrol grubu olarak ticari yara örtüsü, PU nanolifli yüzey ve PU/ÇOY nanolifli yüzey ile kapatılmıştır. Yara alanlarından; 1, 3, 5, 7, 9 ve 21. günlerde alınan ölçümler, başlangıçtaki yara alanı ile karşılaştırılarak, yara küçülme yüzdeleri hesaplanmıştır. Ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde; en hızlı yara küçülmesinin, PU/ÇOY nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgede olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla, ticari yara örtüsü ve PU nanolifli yüzeyin kullanıldığı bölgeler takip etmiştir. PU/ÇOY nanolifli yüzeyin; yara küçülmesine olan pozitif etkisi, çörek otu yağı içeriğinde bulunan TQ gibi aktif bileşenlerin yara iyileşmesine olan olumlu katkısı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, PU/ÇOY nanolifli yüzey, nanolifli yüzeylerin karakteristik özelliği olan gözeneklilik, nefes alabilirlik gibi cilt yapısına benzer fonksiyonel özellik göstermesi yara küçülmesine olumlu katkı sağlamaktadır.

Elde edilen bulgular neticesinde; PU/ÇOY nanolif yüzeyin, polimerik matristen yağ salınımını başarıyla gerçekleştirdiği, sitotoksikite etkinliği göstermediği ve yara örtüsü olarak kullanımında ticari yara örtüsüne göre daha iyi bir performans sergilediği görülmüştür.

İleride yapılması düşünülen çalışmalar için; nanolifli yüzeyden yağ salınımının kontrollü yapılmasına yönelik nano/mikrokapsül uygulamalarının gerçekleştirilmesi ve *in vivo* çalışmalar sonunda histopatolojik değerlendirmelerin yapılması öneri olarak sunulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Ab Rahman, M.R., Abdul Razak, F., Mohd Bakri, M. 2014.** Evaluation Of Wound Closure Activity Of Nigella Sativa, Melastoma Malabathricum, Pluchea Indica, And Piper Sarmentosum Extracts On Scratched Monolayer Of Human Gingival Fibroblasts. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*, 1–9.
- Abrigo, M., McArthur, S.L., Kingshott, P. 2014.** Electrospun Nanofibers as Dressings for Chronic Wound Care: Advances, Challenges, and Future Prospects. *Macromolecular Bioscience*, 14(6), 772–792.
- Abu-Al-Basal, M.A 2011.** Influence of Nigella sativa fixed oil on some blood parameters and histopathology of skin in staphylococcal infected BALB/c mice. *Pak. J. Biol. Sci.*, 14(23), 1038-1046.
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S.A., Najmi, A.K., Siddique, N.A., Ahmed, I.H., Awad, M.A., El-Mahdy, Gohar, H.M., Ghanem, A.M. 1995.** The effect of some medicinal plant extracts on wound healing in farm animals. *Assiut Vet. Med. J.*, 32(64), 236-244.
- Ahmed, M.A., Hassanein, K.M. 2013.** Cardio protective effects of Nigella sativa oil on lead induced cardio toxicity: Antiinflammatory and antioxidant mechanism. *J Physiol Pathophysiol.*, 4, 72-80.
- Ajayan, P.M., Schadler, L.S, Braun, P.V. 2003.** Nanocomposite Science and Technology, Ed: P.M. Ajayan, L.S. Schadler, P.V. Braun, , WILEY-VCH Verlag, Weinheim, Germany, pp:1-77
- Akduman, Ç., Akçakoca Kumbasar, E.P. 2017.** Aspects of Polyurethanes: Electrospun Polyurethane Nanofibers: Ed: Yılmaz, F., Intech Open Open Access Peer-Reviewed Edited Volume, pp:17-52.
- Akduman, C., Özgüney, I., Akçakoca Kumbasar, E. P. 2016.** Preparation and characterization of naproxen-loaded electrospun thermoplastic polyurethane nanofibers as a drug delivery system. *Materials Science and Engineering*, 64, 383–390.
- Akhrame, M.O., Olalekan, S.F., Opeolu, B.O., Olorunfemi, D.I., Oputu, O.U. 2018.** Polymeric Nanocomposites (PNCs) for Wastewater Remediation: An Overview. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 57(17), 1801-1827.
- Al-Ghamdi, M. 2001.** The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of Nigella sativa. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(1), 45–48.
- Ali, B. H., Blunden, G. 2003.** Pharmacological and toxicological properties of Nigella sativa. *Phytotherapy Research*, 17(4), 299–305.
- Aljabre, S.H.M., Randhawa, M.A., Akhtar, N., Alakloby, O.M., Alqurashi, A.M., Aldossary, A. 2005.** Antidermatophyte activity of ether extract of Nigella sativa and its active principle, thymoquinone. *Journal of Ethnopharmacology*, 101, 116-119.
- Al-Jishi, S.A., Abuo Hozafa, B. 2003.** Effect of Nigella sativa on blood hemostatic function in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 85(1), 7–14.
- Al-Majed, A.A., Al-Omar, F.A., Nagi, M.N. 2006.** Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 543(1-3), 40–47.
- Al-Sa'aidi, J.A., Al-Khuzai, A.L., Al-Zobaydi, N.F. 2009.** Effect of alcoholic extract of Nigella sativa on fertility in male rats. *Iraqi J Vet Sci.*, 23(2), 123-128.
- Ammar, El-S.M., Gameil, N.M., Shawky, N.M., Nader, M.A. 2011.** Comparative evaluation of anti-inflammatory properties of thymoquinone and curcumin using an asthmatic murine model. *Int Immunopharmacol*, 11(12):2232-2236.

- Amna, T., Hassan, M.S., Yang, J., Khil, M.S., Song, K.D., Hwang, Oh, J.D. 2014.** Virgin olive oil blended polyurethane micro/nanofibers ornamented with copper oxide nanocrystals for biomedical applications. *International Journal of Nanomedicine*, 891.
- Andrady, A. 2008.** Science and Technology Polymer Nanofibers. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, 27-50 pp.
- Anonim, 2018.** Researchers Electropintech, <http://electropintech.com/blend.html#.XNljrhQzbcc> (Erişim tarihi: 6 Aralık 2018).
- Anonim, 2019.** Electrospinning-process, <https://bioinicia.com/electrospinning-equipment-fiber-fabrication/electrospinning-process-bioinicia-> (Erişim tarihi: Mayıs, 2019).
- Anonim, 2019.** Electrospinning and Electrospaying Production, <https://www.nanoscience.com/products/electrospinning-equipment/>-(Erişim tarihi: Ağustos, 2019).
- Anonim, 2019.** Kimyagerlik, Kimya Öğretmenliği ve Kimya Mühendisliği Kimya Lisans Öğrencileri için Araştırma Projesi Eğitim Çalıştayı, [http://maycalistaylari.comu.edu.tr/kimya2/sunumlar/projeraporlari/b\\_grubu\\_proje\\_raporu\\_anti.pdf](http://maycalistaylari.comu.edu.tr/kimya2/sunumlar/projeraporlari/b_grubu_proje_raporu_anti.pdf) - (Erişim tarihi: Ağustos, 2019)
- Anonim, 2019.** How polymers have advanced football, rugby and cricket. <https://www.futurelearn.com/courses/everyday-chemistry/0/steps/22347> - (Erişim tarihi: Nisan, 2019)
- Anonim, 2019.** Polyurethanes, <https://polymerdatabase.com/polymer%20classes/Polyurethane%20type.html> - (Erişim tarihi: Ağustos, 2019).
- Anonim, 2019.** <https://pediaa.com/difference-between-thermoplastic-and-thermosetting-plastic->,(Erişim tarihi: Nisan, 2019).
- Anonim, 2019.** Profenid (100mg), <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/430/profenid-100-mg-6-ampul-> (Erişim Mayıs, 2019).
- Anonim, 2019.** Sevorane (250Ml), <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/2/sevorane-likid-250-ml-> (Erişim: Mayıs, 2019).
- Anonim, 2019.** <https://www.semanticscholar.org/paper/FOOD-EXTRUSION-KarweM./83dd74890a2cef4e4459b41b61bcf01234c3da82-> (Erişim tarihi: Ağustos, 2019)
- Anwar, F. (2013).** A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(5), 337–352.
- Arın, G. 2006.** Kütle Aktarımı Cumhuriyet Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü, [http://www.kmo.org.tr/resimler/ekler/f341b32ebf646dc\\_ek.pdf](http://www.kmo.org.tr/resimler/ekler/f341b32ebf646dc_ek.pdf) - (Erişim: Nisan 2019).
- Arjumand, S., Shahzad, M., Shabbir, A., Yousaf, M. Z. 2019.** Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by downregulating TLR2, TLR4, TNF- $\alpha$ , IL-1, and NF $\kappa$ B expression levels. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 958–963.
- Attoub, S., Sperandio, O., Raza, H., Arafat, K., Al-Salam, S., Al-Sultan, M.A., 2013.** Thymoquinone as an anticancer agent: evidence from inhibition of cancer cells viability and invasion *in vitro* and tumor growth *in vivo*. *Fundam Clin Pharmacol.*, 27(5), 557-569.
- Ayyar, M., Mani, M. P., Jaganathan, S. K., Rathanasamy, R. 2017.** Preparation, characterization and blood compatibility assessment of a novel electrospun nanocomposite comprising polyurethane and ayurvedic-indhulekha oil for tissue engineering applications. *Biomedical Engineering/ Biomedizinische Technik*.
- Badary, O.A., Nagi, M.N., Al-Shabanah, O.A., Al-Sawaf, H.A., Al-Sohaibani, M.O., Al-Bekairi, A.M. 1997.** Thymoquinone ameliorates the nephrotoxicity induced by cisplatin in rodents and potentiates its antitumor activity. *J Physiol Pharmacol.*, 75(12), 1356-1361.

- Baji, A., Mai, Y. W., Wong, S. C., Abtahi, M., Chen, P. 2010.** Electrospinning of Polymer Nanofibers: Effects on Oriented Morphology, Structures and Tensile Properties, *Composites Science and Technology*, 70, 703-718.
- Balusamy, B., Senthamizhan, A., Uyar, T. 2017.** Electrospun Materials for Tissue Engineering and Biomedical Applications: Electrospun nanofibrous materials for wound healing applications. Ed: Uyar, T., Kny, E., Woodhead Publishing, USA, pp:147–177.
- Banerjee, S., Kaseb, A., Wang, Z., Kong, D., Padhaye, S., Mohammad, R., Sarkar, F.H. 2008.** In Vivo Molecular Evidence For Enhanced Chemosensitivity Of Pancreatic Cancer Cells To Gemcitabine And Oxaliplatin By Thymoquinone. *Pancreas*, 37(4), 461.
- Başar, H.M. 2006.** Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salınımı. *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Basarslan, F., Yilmaz, N., Ates, S., Ozgur, T., Tutanc, M., Motor, V.K. 2012.** Protective effects of thymoquinone on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol*, 31(7):726-33.
- Beldon, P. 2010.** Basic Science of Wound Healing. *Surgery*, 28(9), 409-412.
- Benavides, R. E., Jana, S. C., Reneker, D. H. 2012.** Nanofibers from Scalable Gas Jet Process. *ACS Macro Letters*, 1(8), 1032–1036.
- Bhardwaj, N., Kundu, S.C. 2010.** Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*, 28(3), 325-347.
- Boateng, J.S., Matthews, K.H., Stevens, H.N.E., Eccleston, G.M. 2008.** Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(8), 2892–2923.
- Bodaghi, H., Sinangil, M., 2006.** Meltblown nonwoven webs including nanofibres and apparatus and method for forming such meltblown nonwoven webs. *US Patent 2006/00843412006–2006*.
- Bourgou, S., Pichette, A., Marzouk, B., Legault, J. 2010.** Bioactivities of black cummin essential oil and its main terpenes from Tunisia. South African. *Journal of Botany*; 76, 210-216.
- Brang, J.E., Wilkie, A., Haggard, J.S. 2008.** Method and apparatus for production of meltblown nanofibres. *US Patent 2008/0023888 2008*.
- Broughton, G., Janis, J. E., Attinger, C. E. 2006.** The Basic Science of Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7), 12–34.
- Bruschi, M. L. 2015.** Strategies To Modify The Drug Release From Pharmaceutical: Systems Mathematical Models Of Drug Release. Ed: Bruschi, M.L., Woodhead Publishing Series in Biomedicine, Cambridge, pp:63–86.
- Burits, M., Bucar, F. 2000.** Antioxidant activity of Nigella sativa essential oil. *Phytotherapy Research*, 14(5), 323–328.
- Camargo, P., Henrique, C., Satyanarayana, K.G., Wypych, F. 2009.** Nanocomposites: Synthesis, Structure, Properties and New Application Opportunities. *Materials Research*. 12(1), 1-39.
- Canpolat, İ., Başa, A. 2017.** Wound Healing And Current Treatment Techniques *Research in: Agricultural & Veterinary Sciences*, 1(3), 180-184.
- Çapan, Y. 1993.** Sürekli Salınım Sağlayan Tabletlerin Özellikleri ve Değerlendirilmesi. *FABAD Farm.. Bil. Der.*, 18, 27-39.
- Chaieb, K., Kouidhi, B., Jrah, H., Mahdouani, K., Bakhrouf, A. 2011.** Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of Nigella sativa and its potency to prevent bacterial biofilm formation. *BMC Complement Altern Med.*, 11, 1–6.

- Chen, R., Morsi, Y., Patel, S., Ke, Q., Mo, X. 2009.** A novel approach via combination of electrospinning and FDM for tri-leaflet heart valve scaffold fabrication. *Frontiers of Materials Science in China*, 3(4), 359–366.
- Chen, S., Liu, B., Carlson, M. A., Gombart, A. F., Reilly, D. A., Xie, J. 2017.** Recent advances in electrospun nanofibers for wound healing. *Nanomedicine*, 12(11), 1335–1352.
- Choi, S.S., Lee, Y.S., Joo, C.W., Lee, S.G., Park, J.K., Han, K.S. 2004.** Electrospun PVDF nanofiber web as polymer electrolyte or separator. *Electrochimica Acta*, 50(2-3), 339–343.
- Chronakis, I. S. 2005.** Novel nanocomposites and nanoceramics based on polymer nanofibers using electrospinning process: A review. *Journal of Materials Processing Technology*, 167(2-3), 283–293.
- Chung, S.-H., Han, P., Singhal, R., Kalra, V., Manthiram, A. 2015.** Electrochemically Stable Rechargeable Lithium-Sulfur Batteries with a Microporous Carbon Nanofiber Filter for Polysulfide. *Advanced Energy Materials*, 5(18).
- Cong, Y., Liu, S., Chen H. 2013.** Fabrication of Conductive Polypyrrole Nanofibers by Electrospinning. *Journal of Nanomaterials*, 1-6.
- Cooper, S., Guan, J. 2016.** Advances in Polyurethane Biomaterials. Ed:Cooper, S., Guan, Woodhead Publishing Series in Biomaterials,UK, 108.
- Costa, P. 2001.** An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *International Journal of Pharmaceutics*, 220(1-2), 77–83.
- Costa, P., Sousa Lobo, J.M. 2001.** Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123–133.
- Daba, M.H., Abdel-Rahman, M.S. 1998.** Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lett.*, 95(1):23-29.
- Darmanin, T. Guittard, F. 2014.** Wettability of conducting polymers: from superhydrophilicity to superoleophobicity, *Progress in Polymer Science*, 39, 656-682.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., Chowdhury, P. 2010.** Kinetic Modeling On Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 67(3), 217-223.
- De Kee, D., Liu, Q., Hinestroza, J. 2008.** Viscoelastic (Non-Fickian) Diffusion. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 83(6), 913–929.
- De Vrieze, S., Van Camp, T., Nelvig, A., Hagström, B., Westbroek, P., De Clerck, K. 2008.** The effect of temperature and humidity on electrospinning. *Journal of Materials Science*, 44(5), 1357–1362.
- Deitzel, J., Kleinmeyer, J., Harris, D., Beck Tan, N. 2001.** The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer*, 42(1), 261–272.
- Deitzel, J., Kosik, W., McKnight, S.H., Beck Tan, N.C., DeSimone, J.M., Crette, C. 2002.** Electrospinning of polymer nanofibers with specific surface chemistry. *Polymer*, 43(3), 1025–1029.
- Demir, M. , Yilgor, I., Yilgor, E., Erman, B. 2002.** Electrospinning of polyurethane fibers. *Polymer*, 43(11), 3303–3309.
- Detta, N., Errico, C., Dinucci, D., Puppi, D., Clarke, D. A., Reilly, G. C., Chiellini, F. 2010.** Novel electrospun polyurethane/gelatin composite meshes for vascular grafts, *Journal of Materials Science:Materials in Medicine*, 21(5), 1761–1769.
- Dhineshababu, N. R., Karunakaran, G., Suriyaprabha, R., Manivasakan, P., Rajendran, V. 2014.** Electrospun MgO/Nylon 6 Hybrid Nanofibers for Protective Clothing. *Nano-Micro Letters*, 6(1), 46–54.
- Ding, B., Wang, M., Wang, X., Yu, J., Sun, G. 2010.** Electrospun Nanomaterials for Ultrasensitive Sensors. *Materials Today*, 13(11), 17-27.



- Diouri, N., Baitoul, M., Maaza, M. 2013.** Effect of Wrapped Carbon Nanotubes on Optical Properties, Morphology, and Thermal Stability of Electrospun Poly(vinyl alcohol) Composite Nanofibers. *Journal of Nanomaterials*, 1-6.
- Dural, Erem, A., Özcan, G. 2015.** Polipropilen/Titanyum Dioksit Nanokompozit Liflerin Üretimi ve Karakterizasyonu. *Tekstil ve Mühendis*, 22 (99), 1-6.
- Düzyer, Ş. 2014.** Elektro çekim (Elektrospinning) yöntemiyle üretilen poliester nanoliflerin medikal alanda kullanılabilirliklerinin araştırılması, *Doktora Tezi*, Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı, Bursa.
- Düzyer, Ş. 2017.** Fabrication Of Electrospun Poly (Ethylene Terephthalate) Scaffolds: Characterization And Their Potential On Cell Proliferation *In Vitro*, *Tekstil Ve Konfeksiyon*, 27(4), 334-341.
- Ebrahimi, S.S., Oryan, S., Izadpanah, E., Hassanzadeh, K. 2017.** Thymoquinone exerts neuroprotective effect in animal model of Parkinson's disease. *Toxicology Letters*, 276, 108–114.
- El Gazzar, M., El Mezayen, R., Marecki, J.C., Nicolls, M.R., Canastar, A., Dreskin, S.C. 2006.** Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *International Immunopharmacology*, 6(7), 1135–1142.
- El Gazzar, M., El-Mezayen, R., Marecki, J.C., Nicolls, M.R., Canastar, A., Dreskin, S.C. 2006.** Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *Int Immunopharmacol*, 6(7), 1135-1142.
- El-Gharieb, M.A., El-Masry, T.A., Emara, A.M., Hashem, M.A. 2010.** Potential hepatoprotective effects of vitamin E and Nigella sativa oil on hepatotoxicity induced by chronic exposure to malathion in human and male albino rats. *Toxicol Environ Chem.*, 92, 391-340.
- Enoch, S., Leaper, D.J. 2007.** Basic Science of Wound Healing, *Surgery*, 26(2), 31-37.
- Fararh, K.M., Shimizu, Y., Shiina, T., Nikami, H., Ghanem, M.M., Takewaki, T. 2005.** Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Research in Veterinary Science*, 79(3), 219–223.
- Ethem, G., Ferah, A., Omer, C., Ahmet, G., Hale, S. 2009.** The protective effect of thymoquinone on ethanol-induced acute gastric damage in the rat. *Nutr Res.*, 25, 673-680.
- Fedorova, N., Pourdeyhimi, B. 2007.** High strength nylon micro and nanofiber based nonwovens via spunbonding. *J Appl Polym Sci*; 104, 3434–3442.
- Feng, L., Xie, N., Zhong, J. 2014.** Carbon nanofibers and their composites: a review of synthesizing, properties and applications. *Materials (Basel)*, 7, 3919–3945.
- Fischer, H. 2003.** Polymer nanocomposites: from fundamental research to specific applications. *Materials Science and Engineering*, 23, 763–772.
- Fong, H., Chun, I., Reneker, D. 1999.** Beaded nanofibers formed during electrospinning. *Polymer*, 40(16), 4585–4592.
- Forouzanfar, F., Fazly Bazzaz, B.S, Hosseinzadeh, H. 2014.** Black cumin (Nigella sativa) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects. *Iran J Basic Med Sci.*, 17(12) 929-938.
- Fu, Y., Kao, W.J. 2010.** Drug Release Kinetics And Transport Mechanisms Of Non-Degradable And Degradable Polymeric Delivery Systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(4), 429–444.
- Gahan, R., Zguris, G.C. 2000.** A review of the melt blown process. The Fifth Annual Battery Conference on Applications and Advances.
- Gani, M.S, John, S.A. 2013.** Evaluation of hepatoprotective effect of Nigella Sativa L. *Int J Pharm Pharm Sci.*, 5:428-430.

- Gholamnezhad, Z., Rafatpanah, H., Sadeghnia, H.R., Boskabady, M.H. 2015.** Immunomodulatory and cytotoxic effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on rat splenocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 86, 72–80.
- Ghosal, K., Agatemor, C., Špitálský, Z., Thomas, S., Kny, E. 2018.** Electrospinning Tissue Engineering and Wound Dressing Scaffolds from Polymer–Titanium Dioxide Nanocomposites. *Chemical Engineering Journal*. 358, 1262-1278.
- Gibson, P., Schreuder Gibson, H., Rivin, D. 2001.** Transport properties of porous membranes based on electrospun nanofibers. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 187-188, 469–481.
- Gonzalez, A.C.O., Costa, T. F., Andrade, Z.A., Medrado, A.R.A.P. 2016.** Wound healing: A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(5), 614–620.
- Gorji, M., Jeddi, A.A. A., Gharehaghaji, A.A. 2012.** Fabrication and characterization of polyurethane electrospun nanofiber membranes for protective clothing applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 125(5), 4135–4141.
- Gün, M. 2012** Kutsal Tohum (*Nigella Sativa*): Çörek Otunun İyileştirici Etkisine İlişkin Bazı Bilgiler, *Lokman Hekim Journal*, 2 (1), 43-46.
- Guo, H.-F., Li, Z.-S., Dong, S.W., Chen, W.J., Deng, L., Wang, Y.-F., Ying, D.J. 2012.** Piezoelectric PU/PVDF electrospun scaffolds for wound healing applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 96, 29–36.
- Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B. ve Peppas, N.A. 1989.** Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, Ed: Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B., Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul.
- Güzelsoy, P., Aydın, S., Başaran, N. 2018.** Corek Otunun (*Nigella Sativa* L.) Aktif Bileşeni Timokinonun İnsan Sağlığı Uzerine Olası Etkileri. *J Lit Pharm Sci.*, 7(2):118-135.
- Hacker, C., Karahaliloglu, Z., Seide, G., Denkbas, E.B., Gries, T. 2013.** Functionally modified, melt-electrospun thermoplastic polyurethane mats for wound-dressing applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(8).
- Haider, A., Haider, S., Kang, I.K. 2018.** A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arabian Journal of Chemistry*, 11, 1165-1188.
- Haider, S., Khan, Y., Almasry, W. A., Haider, A. 2012.** Thermoplastic Nanocomposites and Their Processing Techniques. *Thermoplastic. Composite Materials*. Intechopen, 115-130.
- Hajjalyani, M., Tewari, D., Sobarzo-Sánchez, E., Nabavi, S.M., Farzaei, M.H., Abdollahi, M. 2018.** Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: therapeutic targets and drug delivery systems. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 13, 5023–5043.
- Halawani, E. 2009.** Antibacterial activity of thymo-quinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Adv Biol Res.*, 3, 148–152.
- Halawani, E. 2009.** Antibacterial activity of thymo-quinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Adv Biol Res.*, 3, 148–152.
- Hanson, D., Langemo, D., Thompson, P., Anderson, J., Hunter, S. 2005.** Understanding Wound Fluid and the Phases of Healing. *Advances In Skin & Wound Care*, 18(7), 360-362.
- Harzallah, H.J., Kouidhi, B., Flamini, G., Bakhrouf, A., Mahjoub, T. 2011.** Chemical composition, antimicrobial potential against cariogenic bacteria and cytotoxic activity of Tunisian *Nigella sativa* essential oil and thymoquinone. *Food Chem*, 129, 1469–1474.

- Hassiba, A.J., El Zowalaty, M.E., Nasrallah, G.K., Webster, T.J., Luyt, A.S., Abdullah, A.M., Elzatahry, A.A. 2016.** Review of recent research on biomedical applications of electrospun polymer nanofibers for improved wound healing. *Nanomedicine*, 11(6), 715–737.
- Hassiba, A., El Zowalaty, M., Webster, T., Abdullah, A., Nasrallah, G., Khalil, K., Elzatahry, A. 2017.** Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of novel double layer nanocomposite electrospun fibers for wound dressing applications. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 2205–2213.
- Hasnain, M.S., Nayak, A.K. 2019.** Nanocomposites for improved orthopedic and bone tissue engineering applications. *Applications of Nanocomposite Materials in Orthopedics*, Ed: Inamuddin, Asiri, A.M., Mohammad, A., Woodhead Publishing, pp: 145–177.
- Houghton, P.J., Zarka, R., Heras, B., Hout, J.R. 1995.** Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med.*, 61(1), 33–36.
- Hsieh, Y. 2001.** Surface Characteristics of Polyester Fibers: Surface Characteristics of Fibers and Textiles, Editors: Pastore, C. M., Kiekens, P., Markel Dekker Inc., USA, p.33–57.
- Hu, X., Liu, S., Zhou, G., Huang, Y., Xie, Z., Jing, X. 2014.** Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Controlled Release*, 185, 12–21.
- Huang, W., Zou, T., Li, S., Jing, J., Xia, X., Liu, X. 2013.** Drug-Loaded Zein Nanofibers Prepared Using a Modified Coaxial Electrospinning Process. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 14(2), 675–681.
- Huang, Z.M., Zhang, Y.Z., Kotaki, M., Ramakrishna, S. 2003.** A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*, 63(15), 2223–2253.
- Hung, C.H., Leung, W.W.F. 2011.** Filtration of nano-aerosol using nanofiber filter under low Peclet number and transitional flow regime. *Separation and Purification Technology*, 79(1), 34–42.
- Hussein El-Tahir, K.E.D., Bakeet, D.M. 2006.** The Black Seed *Nigella sativa* Linnaeus - A Mine for Multi Cures: A Plea for Urgent Clinical Evaluation of its Volatile Oil. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 1(1), 1–19.
- İmer, Y., Taşan, M. 2018.** Çeşitli Soğuk Pres Yağların Bazı Mikro ve Makro Element İçeriklerinin Belirlenmesi, *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi Journal of Tekirdag Agricultural Faculty*, 15(01), 14–25.
- Inci, M., Davarci, M., Inci, M., Motor, S., Yalcinkaya, F., Nacar, E., Zararsız, I. 2012.** Anti-inflammatory and antioxidant activity of thymoquinone in a rat model of acute bacterial prostatitis. *Human & Experimental Toxicology*, 32(4), 354–361.
- Ismail, M., Al-Naqeep, G., Chan, K.W. 2010.** *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(5), 664–672.
- Ito, Y., Hasuda H, Kamitakahara, M., Ohtsuki, C., Tanihara, M., Kang, I.K. Kwon, O.H. 2005.** A composite of hydroxyapatite with electrospun biodegradable nanofibers as a tissue engineering material. *J Biosci Bioeng* 2005;100, 43–49.
- Jannesari, M., Varshosaz, J., Morshed, M., Zamani, M. 2011.** Composite poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 993–1003.
- Jarusuwannapoom, T., Hongrojjanawiwat, W., Jitjaicham, S., Wannatong, L., Nithitanakul, M., Pattamaprom, C., Supaphol, P. 2005.** Effect of solvents on electro-

spinnability of polystyrene solutions and morphological appearance of resulting electrospun polystyrene fibers. *European Polymer Journal*, 41(3), 409–421.

**Jones, V., Grey, J. E., Harding, K. G. 2006.** Wound dressings. *BMJ*, 332(7544), 777–780.

**Kalashnikova, I., Das, S., Seal, S. 2015.** Nanomaterials for wound healing: scope and advancement. *Nanomedicine (Lond)*, 10(16), 2593-2612.

**Kalhuri, F., Arkan, E., Dabirian, F., Abdi, G., Moradipour, P. 2018.** Controlled Preparation and Characterization of Nigella Sativa Electrospun Pad for Controlled Release. *Silicon*.

**Kalidasu, G., Reddy, G.S., Kumari, S.S., Kumari, A.L., Sivasankar, A. 2017.** Secondary volatiles and metabolites from Nigella sativa L. seed. *I J N P Res.* 8(2), 151-158.

**Kanter, M. 2009.** Protective effects of thymoquinone on  $\beta$ -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats, *Tıp Araştırmaları Derg.*, 7, 64-70.

**Kanter, M. 2011.** Thymoquinone reestablishes spermatogenesis after testicular injury caused by chronic toluene exposure in rats. *Toxicol Ind Health*, 27(2), 155-166.

**Kanter, M., Demir, H., Karakaya, C., Ozbeki H. 2005.** Gastroprotective activity of Nigella sativa L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol*, 11(42), 6662-6666.

**Kaştan, A., Yalçın, Y., Ünal, H., Talaş, Ş. 2017.** Nanokil katkılı poliamid 6 / yüksek yoğunluklu polietilen kompozitlerin termal özelliklerinin incelenmesi. *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*. 1(32), 89-99.

**Karik, Ü., Öztürk, M. 2019.** Türkiye Dış Ticaretinde Tıbbi ve Aromatik Bitkiler, <https://www.tibbivearomatikbitkiler.com/makaleler/turkiye-dis-ticaretinde-tibbi-ve-aromatik-bitkiler> - (Erişim tarihi: Mayıs 2019).

**Keykubat, B. 2016.** Tıbbi ve aromatik bitkiler ve iyi yaşam. İzmir Ticaret Borsası ARGE Müdürlüğü, İzmir.

**Kharaziha, M., Nikkhah, M., Shin, S.R., Annabi, N., Masoumi, N., Gaharwar, A.K., Camci Unal, G., Khademhosseini, A. 2013.** PGS: gelatin nanofibrous scaffolds with tunable mechanical and structural properties for engineering cardiac tissues. *Biomaterials*; 346355–346366.

**Khil, M.S., Cha, D.I., Kim, H.Y., Kim, I.S., Bhattarai, N. 2003.** Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research*, 67B(2), 675–679.

**Kılıç, C., Arabacı, O. 2016.** Çörek otu (Nigella sativa l.)'nda farklı ekim zamanı ve tohumluk miktarının verim ve kaliteye etkisi. *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 13(2), 49–56.

**Kim, S.E., Heo, D.N., Lee, J.B., Kim, J.R., Park, S.H., Jeon, S.H., Kwon, I.K. 2009.** Electrospun gelatin/polyurethane blended nanofibers for wound healing. *Biomedical Materials*, 4(4), 1-11.

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

**Kim, J.H., Unnithan, A.R., Kim, H.J., Tiwari, A.P., Park, C.H., Kim, C.S. 2015.** Electrospun badger (Meles meles) oil/Ag nanoparticle based anti-bacterial mats for biomedical applications. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 30, 254–260.

**Kıralan, M., Özkan, G., Bayrak, A., Ramadan, M.F. 2014.** Physicochemical properties and stability of black cumin (Nigella sativa) seed oil as affected by different extraction methods. *Industrial Crops and Products*, 57, 52–58.

**Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N. A. 1983.** Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25–35.

**Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A. 1984.** Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. III. Drug release from glassy poly(HEMA-co-NVP) copolymers, *J. Cont. rel.*, 1(2): 89-98.

**Koşar, İ., Özel, A. 2018.** Çörekotu (*Nigella sativa* L.) çeşit ve popülasyonlarının karakterizasyonu: I. *Tarımsal özellikler. Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Derg.*, 22(4), 533-543.

**Kurtoğlu, A.H., Karataş, A., 2009.** Yara Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Modern Yara Örtüleri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 38(3), 211-232.

**Lala, N.L., Ramaseshan, R., Li B., Sundarrajan S., Barhate R.S., Liu Y.J., Ramakrishna, S. 2007.** Fabrication of Nanofibers With Antimicrobial Functionality Used as Filters: Protection Against Bacterial Contaminants. *Biotechnology and Bioengineering*, 97(6), 1357-1365.

**Lee, C.S., Hyun, Y. 2016.** Preparation and Characterization of Carbon Nanofibers and its Composites by Chemical Vapor Deposition. *Chemical Vapor Deposition- Recent Advances and Applications in Optical, Solar Cells and Solid State Devices*, Intech, pp: 1-21.

**Lee, S., Obendorf, S.K. 2007.** Use of Electrospun Nanofiber Web for Protective Textile Materials as Barriers to Liquid Penetration. *Textile Research Journal*, 77(9), 696–702.

**Lee, S.J., Cho, N.I., Lee, D.Y. 2007.** Effect of collector grounding on directionality of electrospun titania fibers. *Journal of the European Ceramic Society*, 27(13-15), 3651–3654.

**Li, H., Ke, Y., Hu Y. 2006.** Polymer nanofibers prepared by template melt extrusion. *J Appl Polym Sci.*, 99, 1018–1023.

**Li, H., Ke, Y., Hu, Y. 2006.** Polymer nanofibers prepared by template melt extrusion. *J Appl Polym Sci*, 99: 1018–1023.

**Li, H., Kochhar, J.S., Pan, J., Chan, S.Y., Kang, L. 2011.** Nano/Microscale Technologies For Drug Delivery. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 11(02), 337–367.

**Li, W.J., Laurencin, C.T., Catterson, E.J., Tuan, R.S., Ko, F.K. 2002.** Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*, 60(4), 613–621

**Li, Z., Wang, C. 2013.** One-Dimensional nanostructures: Electrospinning Technique and Unique Nanofibers, *SpringerBriefs in Materials*, 15-25.

**Lin, Q., Li, Y., Yang, M. 2012.** Highly sensitive and ultrafast response surface acoustic wave humidity sensor based on electrospun polyaniline/poly(vinyl butyral) nanofibers. *Analytica Chimica Acta*, 748, 73–80.

**Lin, T., Wang, H., Wang, X. 2005.** Self crimping bicomponent nanofibers electrospun from polyacrylonitrile and elastomeric polyurethane. *Adv mater.*, 17, 2699–2703.

**Lionelli, G. T., Lawrence, W.T. 2003.** Wound dressings. *Surgical Clinics of North America*, 83(3), 617–638.

**Liu, L., Pan, S. 2012.** Comparative Study of the Comprehensive Properties of Multiwalled Nanotubes/Polyurethane Nanofibrous Membranes with and without Thermal Treatment. *Journal of Nanomaterials*, 1-8.

**Ma, Z., Kotaki, M., Yong, T., He, W., Ramakrishna, S. 2005.** Surface Engineering of Electrospun Polyethylene Terephthalate (PET) Nanofibers Towards Development of a New Material for Blood Vessel Engineering, *Biomaterials*, 26, 2527-2536.

**MacNeil, S. 2007.** Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature*, 445(7130), 874–880.

**Madbouly, S. A., Otaigbe, J.U., Nanda, A. K., Wicks, D. A. 2007.** Rheological Behavior of POSS/Polyurethane–Urea Nanocomposite Films Prepared by Homogeneous Solution Polymerization in Aqueous Dispersions. *Macromolecules*, 40(14), 4982–4991.

**Madduri, S., Papaloizos, M., Gander, B. 2010.** Trophically and topographically functionalized silk fibroin nerve conduits for guided peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*, 2010; 31(8): 2323-2324.

**Majdalawieh, A.F., Fayyad, M.W. 2015.** Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *International Immunopharmacology*, 28(1), 295–304.

**Manikandan, A., Mani, M. P., Jaganathan, S. K., Rajasekar, R., Jagannath, M. 2017.** Formation of functional nanofibrous electrospun polyurethane and murivenna oil with improved haemocompatibility for wound healing. *Polymer Testing*, 61, 106–113.

**Maynard, J. 2015.** Wound Care Community: How Wounds Heal: The 4 Main Phases of Wound Healing, <http://www.shieldhealthcare.com/community/popular/2015/12/18/how-wounds-heal-the-4-main-phases-of-wound-healing> -(Erişim tarihi Nisan, 2019)

**Mazaheri, Y., Torbati, M., Azadmard Damirchi, S., Savage, G.P. 2019.** A Comprehensive Review of the Physicochemical, Quality and Nutritional Properties of *Nigella Sativa* Oil. *Food Reviews International*, 1–21.

**Merkulov, V.I., Melechko, A.V., Guillorn, M.A., Lowndes, D.H., Simpson, M.L. 2001.** Alignment mechanism of carbon nanofibers produced by plasma-enhanced chemical-vapor deposition. *Applied Physics Letters*, 79(18), 2970–2972.

Mi, H.-Y., Jing, X., Jacques, B. R., Turng, L.-S., & Peng, X.-F. (2013) Characterization and properties of electrospun thermoplastic polyurethane blend fibers: Effect of solution rheological properties on fiber formation, *Journal of Materials Research*, 28(17), 2339–235. doi:10.1557/jmr.2013.115

**Mi, H.Y., Jing, X., Jacques, B.R., Turng, L.S., Peng, X.F. 2013.** Characterization and properties of electrospun thermoplastic polyurethane blend fibers: Effect of solution rheological properties on fiber formation, *Journal of Materials Research*, 28(17), 2339–235.

**Mi, H.-Y., Salick, M. R., Jing, X., Crone, W. C., Peng, X.-F., Turng, L.S. 2014.** Electrospinning of unidirectionally and orthogonally aligned thermoplastic polyurethane nanofibers: Fiber orientation and cell migration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 103(2), 593–603.

**Miguel, S.P., Figueira, D.R., Simões, D., Ribeiro, M.P., Coutinho, P., Ferreira, P., Correia, I.J. 2018.** Electrospun polymeric nanofibres as wound dressings: A review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 169, 60–71.

**Mit-uppatham, C., Nithitanakul, M., Supaphol, P. 2004.** Ultrafine Electrospun Polyamide-6 Fibers: Effect of Solution Conditions on Morphology and Average Fiber Diameter. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 205(17), 2327–2338.

**Mohammadian, F., Eatemadi, A. 2016.** Drug loading and delivery using nanofibers scaffolds. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 45(5), 881–888.

**Moon, J., Park, J.A., Lee, S.J., Zyung, T., Kim, I.D. 2010.** Pd-doped TiO<sub>2</sub> nanofiber networks for gas sensor applications. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 149(1), 301–305.

**Müller, K., Bugnicourt, E., Latorne, M., Jorda, M., Echegoyen Sanz, Y., Lagaron, J.M., Miesbauer, O., Bianchin, A., Hankin, S., Bölz, U., Perez, G., Jesdinszki, M., Lindner, M., Scheuerer, Z., Castello, S., Schmid, M. 2017.** Review on the Processing and Properties of Polymer Nanocomposites and Nanocoatings and Their Applications in the Packaging, Automotive and Solar Energy Fields. *Nanomaterials*. 7(74), 1-47 pp.

- Naeimirad, M., Zadhoush, A., Kotek, R., Esmaeely Neisiany, R., Nouri Khorasani, S., Ramakrishna, S. 2018.** Recent advances in core/shell bicomponent fibers and nanofibers: A review. *Journal of Applied Polymer Science*, 135(21), 462-465.
- Nezarati, R. M., Eifert, M. B., Cosgriff-Hernandez, E. 2013.** Effects of Humidity and Solution Viscosity on Electrospun Fiber Morphology. *Tissue Engineering Part C:Methods*, 19(10), 810–819.
- Njuguna, J., Pielichowski, L. 2004.** Review Recent developments in polyurethane-based conducting composites. *Journal of Materials Science*, 39, 4081–4094.
- Norouzi, M., Boroujeni, S.M., Omidvarkordshouli, N., Soleimani, M. 2015.** Advances in Skin Regeneration: Application of Electrospun Scaffolds. *Advanced Healthcare Materials*, 4(8), 1114–1133.
- Nurrulhidayah, A.F., Che-Man, Y.B., Al-Kahtani, H.A., Rohman, A. 2011.** Application of FTIR spectroscopy coupled with chemometrics for authentication of Nigella sativa seed oil, *Spectroscopy*, 25, 243–250.
- Okpala, C. C., 2013.** Nanocomposites An Overview. *International Journal of Engineering Research and Development*. 8(11), 17-23.
- Özdoğan, E., Demir, A., Seventekin, N. 2006.** Nanoteknoloji ve Tekstil Uygulamaları. *Tekstil ve Konfeksiyon*, 3.
- Paarakh, M.P., Jose, P.A., Setty, C.M. Christopher P. 2018.** Release Kinetics – Concepts And Applications, *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 8.
- Pant, H. R., Pokharel, P., Joshi, M. K., Adhikari, S., Kim, H. J., Park, C. H., Kim, C. S. 2015.** Processing and characterization of electrospun graphene oxide/polyurethane composite nanofibers for stent coating. *Chemical Engineering Journal*, 270, 336–342.
- Parandin R, Yousofvand N, Ghorbani R. 2012.** The enhancing effects of alcoholic extract of Nigella sativa seed on fertility potential, plasma gonadotropins and testosterone in male rats. *Iran J Reprod Med.*, 10(4), 355-362.
- Parhizkar, S., Latiff, L., Abd Rahman, S. 2011.** Comparison of the supercritical fluid extraction with conventional extraction methods to determine the fatty acid composition of black cumin seeds, *Scientific Research and Essays*, 6(34), 6817-6820.
- Park, J. S. 2010.** Electrospinning and its applications. *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.*, 1(4), 1-5.
- Pedicini, A., Farris, R.J. 2003.** Mechanical behavior of electrospun polyurethane. *Polymer*, 44(22), 6857–6862.
- Peng, X., Zhou, L., Jing, B., Cao, Q., Wang, X., Tang, X., Zeng, J. 2015.** A high-performance electrospun thermoplastic polyurethane/poly(vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene) gel polymer electrolyte for Li-ion batteries. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 20(1), 255–262.
- Poole, C. P., Owens, F.J. 2003.** Introduction to Nanotechnology. John Wiley & Sons, New Jersey, USA, 8-9.
- Pyun, J., Matyjaszewski, K. 2001.** Synthesis of Nanocomposite Organic/Inorganic Hybrid Materials Using Controlled “Living” Radical Polymerization. *American Chemical Society: Chemistry of Materials*, 13(10), 3436-3448.
- Rajendran, S. 2009.** Advanced textiles for wound care, Ed: Rajendran, S., Woodhead Publishing Limited, New Delhi, India, pp:1-20.
- Rajgarhia, S. S., Jana, S.C. 2016.** Comparison of Electrospinning and Gas Jet Fiber Processes for Fabrication of Bi-Component Polymer Nanofibers from Single Solutions. *Macromolecular Symposia*, 369(1), 8–13.

- Rajgarhia, S.S., Benavides, R.E., Jana, S.C. 2016.** Morphology control of bicomponent polymer nanofibers produced by gas jet process. *Polymer*, 93, 142–151.
- Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.E. Lim, T.C., Ma, Z. 2005.** An Introduction to Electrospinning and Nanofibers. World Scientific, New Jersey, USA, 91-116 pp.
- Ramalingam, M., Ramakrishna, S. 2017.** Introduction to nanofiber composites. Nanofiber Composites for Biomedical Applications, Woodhead Publishing, Chennai, India, pp: 3–29
- Ramsden, J. 2009.** Nanotechnology. Ventus Publishing ApS., 1 pp.
- Ramsden, J. 2009.** Nanotechnology. Ventus Publishing ApS., 1 pp.
- Randhawa, M.A., Alghamdi, M.S., Maulik, S.K. 2013.** The effect of thymoquinone, an active component of *Nigella sativa*, on isoproterenol induced myocardial injury. *Pak J Pharm Sci.*, 26(6), 1215-1219
- Ritger, P. L., Peppas, N. A. 1987.** A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*, 5(1), 23–36.
- Ritger, P.L., Peppas, N.A. 1987.** A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *J. Cont. Rel.* 5 (1), 37- 42.
- Şafak, Ş. 2016.** Biyobozunur Polimerlerden Elektro Çekim Yöntemiyle Üretilen Nanolifli Yüzeylerin Cerrahi Adezyon Bariyeri Olarak Kullanımlarının Araştırılması. *Doktora Tezi*, Bursa Uluğ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı, Bursa.
- Saha, K., Butola, B. S., Joshi, M. 2014.** Drug release behavior of polyurethane/clay nanocomposite: Film vs. nanofibrous web. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(19).
- Salem, M.L., Hossain, M.S. 2000.** Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *International Journal of Immunopharmacology*. 22(9), 729–740.
- Selçuk, C. T., Durgun, M., Tekin, R., Yolbas, I., Bozkurt, M., Akçay, C., Basarali, M.K. 2013.** Evaluation of the Effect of Thymoquinone Treatment on Wound Healing in a Rat Burn Model. *Journal of Burn Care & Research*, 34(5), 274–281.
- Selçuk, C.T., Durgun, M., Tekin, R., Yolbas, Iyas, Bozkurt, M., Akçay, C., Basarali, M.K. 2013.** Evaluation of the Effect of Thymoquinone Treatment on Wound Healing in a Rat Burn Model. *Journal of Burn Care & Research*, 34(5), 274–281.
- Shi, X., Zhou, W., Ma, D., Ma, Q., Bridges, D., Ma, Y., & Hu, A. 2015.** Electrospinning of Nanofibers and Their Applications for Energy Devices. *Journal of Nanomaterials*, 1–20.
- Singh, N.B, Rai, S., Agarwal, S. 2014.** Polymer Nanocomposites and Cr(VI) Removal from Water. *Nanoscience & Technology*. 1(10), 5.
- Skórkowska Telichowska, K., Czemplik, M., Kulma, A., Szopa, J. 2013.** The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(4), 117–126.
- Stanger, J., Tucker, N., Staiger, M., 2005.** Electrospinning, Rapra Review Report 190, 16(10), United Kingdom.
- Subbiah, T., Bhat, G.S., Tock, R.W., Parameswaran, S., Ramkumar, S.S. 2005.** Electrospinning of nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 96(2), 557–569.
- Sundaray, B., Babu, V. J., Subramanian, V., Natarajan, T. S. 2008.** Preparation and Characterization of Electrospun Fibers of Poly(methyl methacrylate) - Single Walled Carbon Nanotube Nanocomposites. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*; 3(39)



- Susanto, H., Faz, M. W., Rani, M.P.H., Robbani, M.H. 2018.** The Influence of Photoinitiator on the Characteristics of Electrospun Poly (vinyl alcohol)/Chitosan Based Nanofibers. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 367.
- Szycher, M. 2013.** Szycher's Handbook of Polyurethanes, CRC Press for Taylor & Francis Group, Boca Raton FL, 1-13.
- Talib, W.H., Abukhader, M.M. 2013.** Combinatorial effects of thymoquinone on the anticancer activity and hepatotoxicity of the prodrug CB 1954. *Sci Pharm.*, 81(2), 519-530
- Tan, L., Hu, J., Huang, H., Han, J., Hu, H. 2015.** Study of multi-functional electrospun composite nanofibrous mats for smart wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 79, 469–476.
- Tang, Q., Gao, K. 2017.** Structure analysis of polyether-based thermoplastic polyurethane elastomers by FTIR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR, *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 22(7), 569–574.
- Tavares, M.I.B., Oliveira da Silva, E., Cruz da Silva, P.R., Rodrigues de Menezes, L. 2017.** Polymer Nanocomposites. Ed: Mohindar, S., Nanostructured Materials Intech, pp: 137-138.
- Taylor, G. 1964.** Disintegration of water drops in an electric field. *Proc.R.Soc.Lond.A.* 280, 383-397.
- Temel, M., Tinmaz, A , Öztürk, M , Gündüz, O. 2018.** Dünyada Ve Türkiye’de Tıbbi-Aromatik Bitkilerin Üretimi ve Ticareti, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım Ve Doğa Dergisi*, 21, 198-214.
- Teng, C.C., Ma, C.C.M., Da Cheng, B., Shih, Y.F., Chen, J.W., Hsiao, Y.K. 2011.** Mechanical and thermal properties of polylactide-grafted vapor-grown carbon nanofiber/polylactide nanocomposites. *Compos Part A Appl Sci Manuf.*, 42, 928–934.
- Teo, W. E., Ramakrishna, S. 2006.** A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology*, 17(14), 89–106.
- Theron, J. P., Knoetze, J. H., Sanderson, R. D., Hunter, R., Mequanint, K., Franz, T., Bezuidenhout, D. 2010.** Modification, crosslinking and reactive electrospinning of a thermoplastic medical polyurethane for vascular graft applications. *Acta Biomaterialia*, 6(7), 2434–2447.
- Tijing, L., Ruelo, M., Amarjargal, A., Pant, H., Park, C., Kim, D., Kim, C. 2012.** Antibacterial and superhydrophilic electrospun polyurethane nanocomposite fibers containing tourmaline nanoparticles, *Chemical Engineering Journal*, 197, 41–48.
- Tijing, L., Ruelo, M., Amarjargal, A., Pant, H., Park, C., Kim, D., Kim C. 2012.** Antibacterial and superhydrophilic electrospun polyurethane nanocomposite fibers containing tourmaline nanoparticles, *Chemical Engineering Journal*, 197, 41–48.
- Turnaksız, F. 2009.** Difüzyon:Modern Farmasötik Teknoloji TEB Eczacılık Akademisi, [http://e-kutuphane.teb.org.tr/arsiv.php?anabelge\\_no=420](http://e-kutuphane.teb.org.tr/arsiv.php?anabelge_no=420) - (Erişim: Nisan, 2019).
- Uhrich, K.E., Cannizzaro, S.M., Langer, R.S., Shakesheff, K.M. 1999.** Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chemical Reviews*, 99(11), 3181–3198.
- Umar, S., Hedaya, O., Singh, A.K., Ahmed, S. 2015.** Thymoquinone inhibits TNF- $\alpha$ -induced inflammation and cell adhesion in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by ASK1 regulation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 287(3), 299–305.
- Unnithan, A. R., Pichiah, P. B. T., Gnanasekaran, G., Seenivasan, K., Barakat, N. A. M., Cha, Y.-S., Kim, H. Y. 2012.** Emu oil-based electrospun nanofibrous scaffolds for wound skin tissue engineering. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 415, 454–460.
- Ünlü, C.H. 2009.** Mısır Koçanı Ksılanından Mikro/Nanokompozit Eldesi. *Doktora Tezi*, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul.

- Üstün, Z. 2015.** Soğuk Pres Çörek Otu Tojhumu Yağının Fizokimyasal Özelliklerinin Korunması Ve Katma Değerli Ürün Tasarımı, *Doktora Tezi*, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Konya.
- Üstündağ, Gökçe. 2009.** Elektrosinning yöntemi ile biyomedikal kullanıma yönelik nanolif yüzey üretimi ve uygulanması. *Yüksek Lisans Tezi*. Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı, Bursa.
- Varol, Y. 2008.** Investigation of the effects of Nigella sativa oil on cutaneous wound healing in rats. *Doktora Tezi*, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Velnar, T., Bailey, T., Smrkolj, V. 2009.** The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms, *The Journal of International Medical Research*, 37, 1528 – 1542.
- Vitchuli, N., Shi, Q., Nowak, J., Kay, K., Caldwell, J.M., Breidt, F., Zhang, X. 2011.** Multifunctional ZnO/Nylon 6 nanofiber mats by an electrospinning–electrospraying hybrid process for use in protective applications. *Science and Technology of Advanced Materials*, 12(5).
- Wang, L., Weller, C.L. 2006.** Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science & Technology*, 17(6), 300–312.
- Wang, Y., Hao, J., Huang, Z., Zheng, G., Dai, K., Liu, C., Shen, C. 2018.** Flexible electrically resistive-type strain sensors based on reduced graphene oxide-decorated electrospun polymer fibrous mats for human motion monitoring. *Carbon*, 126, 360–371.
- Amarjargal, A., Tijing, L. D., Park, C.-H., Im, I.-T., Kim, C.S. 2013.** Controlled assembly of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on electrospun PU nanofibrous membrane: A novel heat-generating substrate for magnetic hyperthermia application. *European Polymer Journal*, 49(12), 3796–3805.
- Weller, C., Sussman, G. 2006.** Wound Dressings Update. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 36(4), 318–324.
- Woo, C.C., Loo, S.Y., Gee, V., Yap, C.W., Sethi, G., Kumar, A.P., 2011.** Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR- pathway. *Biochem Pharmacol*, 82(5), 464-475.
- Wu, Z.H., Chen, Z., Shen, Y., Huang, L.L., Jiang, P. 2011.** Anti-metastasis effect of thymoquinone on human pancreatic cancer. *Yao Xue Xue Bao*, 46(8):910-914
- Xia, W., Su, D., Birkner, A., Ruppel, L., Wang, Y., Wöll, C., Muhler, M. (2005).** Chemical Vapor Deposition and Synthesis on Carbon Nanofibers: Sintering of Ferrocene-Derived Supported Iron Nanoparticles and the Catalytic Growth of Secondary Carbon Nanofibers. *Chemistry of Materials*, 17(23), 5737–5742.
- Yaman, A.S., Durmus, S., Ceribasi, M. 2010.** Effects of Nigella sativa and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Veterinarni Medicina*, 55(12), 619–624.
- Yang, H., Irudayaraj, J., Paradkar, M.M. 2005.** Discriminant analysis of edible oils and fats by FTIR, FT-NIR and FT-Raman spectroscopy, *Food Chem*, 93(1), 25-32.
- Yang, Q., Li, Z., Hong, Y., Zhao, Y., Qiu, S., Wang, C., Wei, Y. 2004.** Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly(vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 42(20), 3721–3726.
- Yanılmaz, M. 2010.** Poliüretan/Polipirol Kompozit Nanolif, İnce Film Üretimi Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Yılmaz, F. 2017.** Aspects of Polyurethane, Ed: Yılmaz, F., Intech Open Open Access Peer-Reviewed Edited Volume, pp:1.

- Yılmaz, S. 2018.** Serviks Kanser Hücre Hattında Timokinonun Sisplatin Sitotoksitesine Etkilerinin İncelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Programı, Ankara.
- Yu, R., Bao, J.J., Chen, T.T., Zou, B.K., Wen, Z.Y., Guo, X.X., Chen, C.H. 2017.** Solid polymer electrolyte based on thermoplastic polyurethane and its application in all-solid-state lithium ion batteries. *Solid State Ionics*, 309, 15–21.
- Yuan, X., Zhang, Y., Dong, C., Sheng, J. 2004.** Morphology of ultrafine polysulfone fibers prepared by electrospinning. *Polymer International*, 53, 1704-1710.
- Yusmin, A., Ahmad, N. 2017.** Effect Of Thymoquinone On Wound Healing in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*, 10(9), 242.
- Zafar, F., Sharmin, E. 2012.** Polyurethane, Ed.: Zafar, F., Intech, Croatia, pp:1-14.
- Zaidi, S.F., Yamada, K., Kadowaki, M., Usmanghani, K., Sugiyama, T. 2009.** Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol*, 121, 286-291.
- Arslan, O., Zamani, M., Prabhakaran, M.P., Ramakrishna, S. 2013.** Advances in Drug Delivery via Electrospun and Electrospayed Nanomaterials. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 2997-3017.
- Zapata, P., Raul, Q., Retuer, J., Moncada, E. 2008.** Preparation of Nanocomposites by In Situ Polymerization. *Journal of Chilean Chemical Society*, 53(1), 1369-137 pp.
- Zhang, L., Bai, Y., Yang, Y. 2016.** Thymoquinone chemosensitizes colon cancer cells through inhibition of NF- $\kappa$ B. *Oncology Letters*, 12(4), 2840–2845.
- Zhang, Y., Venugopal, J.R., El-Turki, A., Ramakrishna, S., Su, B., Lim, C. T. 2008.** Electrospun biomimetic nanocomposite nanofibers of hydroxyapatite/chitosan for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 29(32), 4314–4322.
- Zhang, Y.Z., Wang, X., Feng, Y., Li, J., Lim, C.T., Ramakrishna, S. 2006.** Coaxial electrospinning of (fluorescein isothiocyanate-conjugated bovine serum albumin)-encapsulated poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanofibers for sustained release. *Biomacromolecules*, 7, 1049–1057.
- Zhao, S., Wu, X., Wang, L., Huang, Y. 2003.** Electrospinning of ethyl-cyanoethyl cellulose/tetrahydrofuran solutions. *Journal of Applied Polymer Science*, 91(1), 242–246.
- Zhong, S., Teo, W.E., Zhu, X., Beuerman, R., Ramakrishna, S., Yung, L.Y. 2005.** Formation of collagen-glycosaminoglycan blended nanofibrous scaffolds and their biological properties. *Biomacromolecules*; 6, 2998.
- Zhu, G., Kremenakova, D., Wang, Y., Militky, J. 2015.** Air Permeability of Polyester Nonwoven Fabrics, *AUTEX Research Journal*, 15(1), 8-12.
- Zong, X., Kim, K., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B. S., Chu, B. 2002.** Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer*, 43(16), 4403–4412.

## **EKLER**

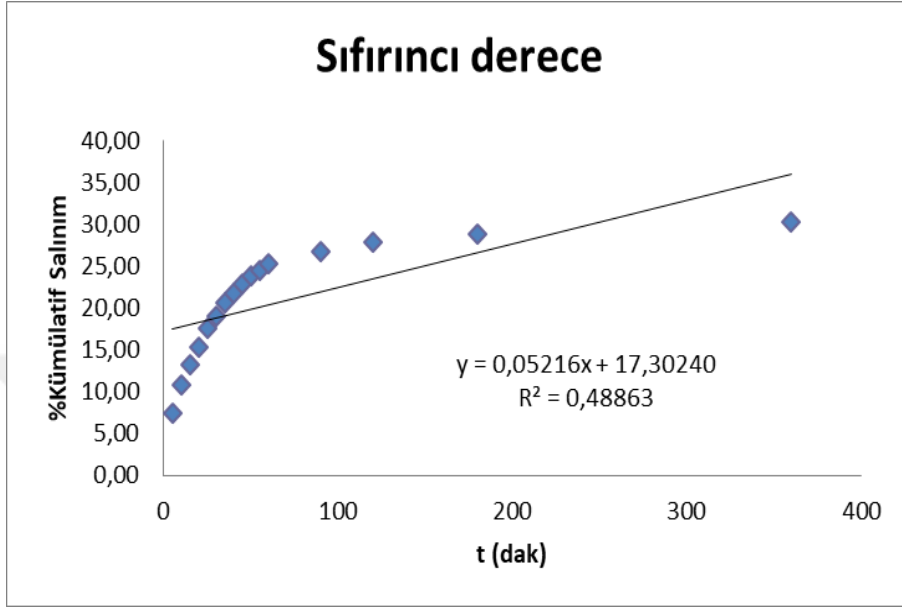
**EK 1** In vitro yağ salınım kinetik modelleri

**EK 2** Two-Way ANNOVA analiz sonuçları

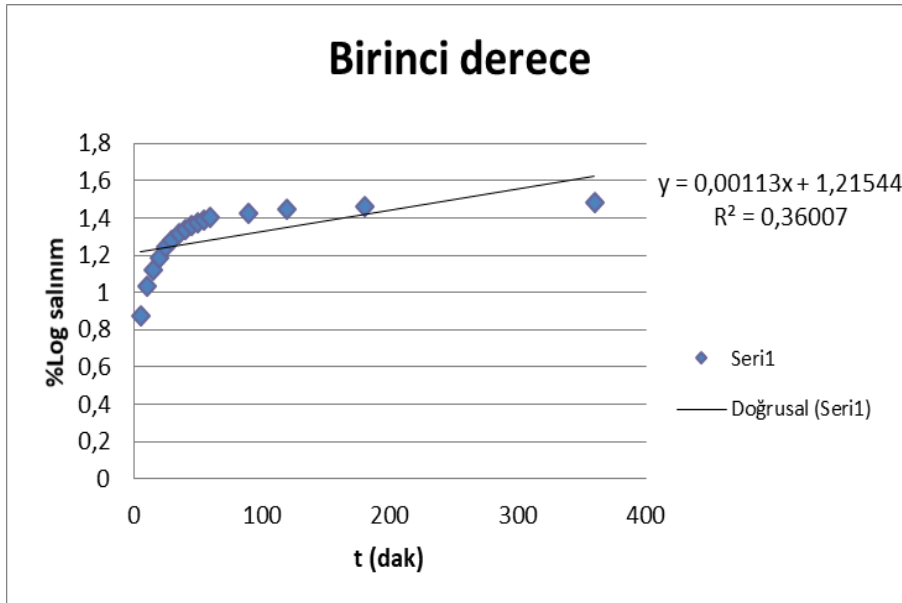


## EK 1 In vitro yağ salınım kinetik modelleri

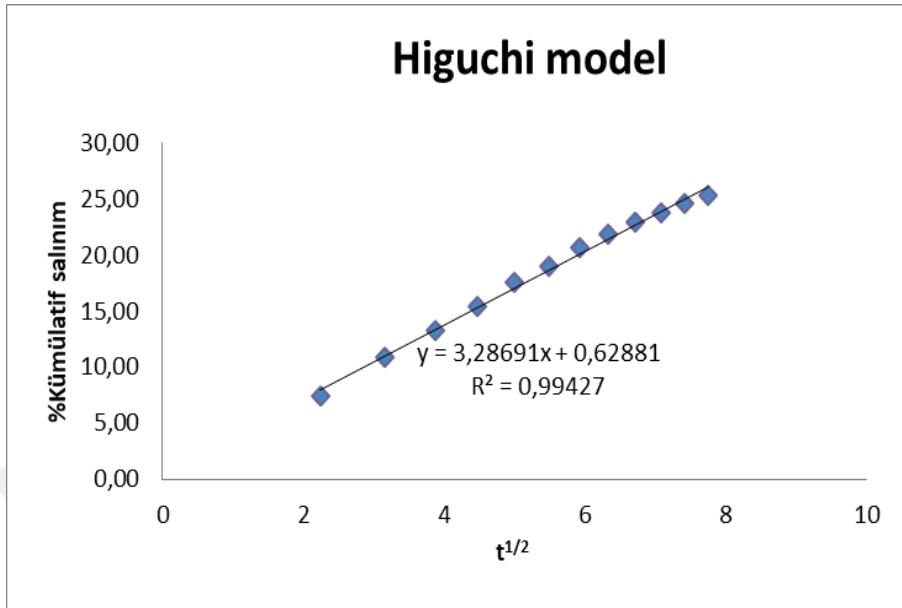
### Sıfırıncı derece



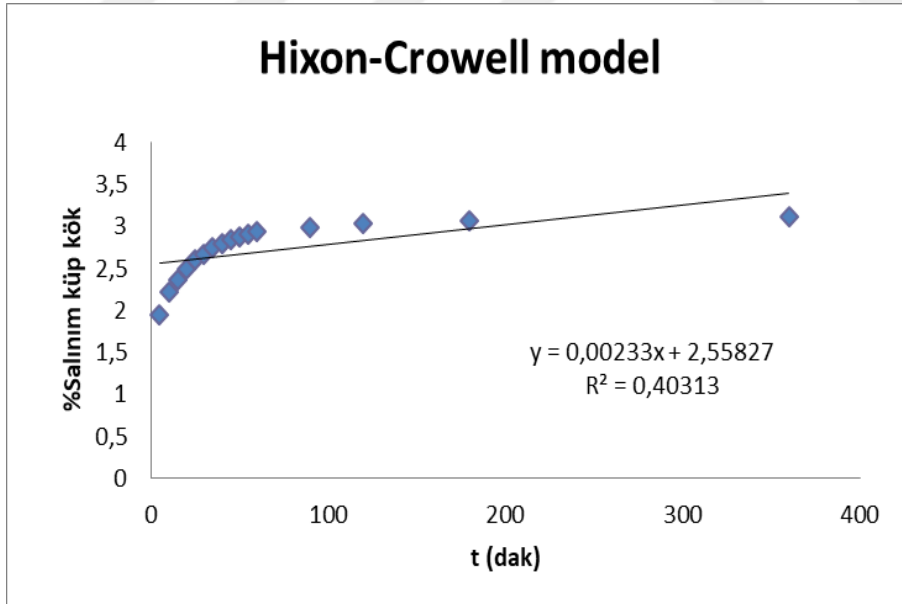
### Birinci derece



## Higuchi Model



## Hixon-Crowell model



## EK 2 Two-Way ANNOVA analiz sonuçları

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Grup	2	15055,923	7527,961	51,614	<0,001
Günler	6	167979,722	27996,620	191,953	<0,001
Grup x Günler	12	8248,214	687,351	4,713	<0,001
Residual	147	21440,175	145,852		
Total	167	212724,034	1273,797		

### Grup içi anlamlılık sonuçları

Comparisons for factor: **Grup**

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,050
NL vs. NL_COY	23,164	10,149	<0,001	Yes
Pozitif Kont vs. NL_COY	12,506	5,479	<0,001	Yes
NL vs. Pozitif Kont	10,658	4,670	<0,001	Yes

### Günlere göre gruplar arası anlamlılık sonuçları

Comparisons for factor: **Grup within 0**

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,05
NL vs. Pozitif Kont	0,000	0,000	1,000	No
NL vs. NL_COY	0,000	0,000	1,000	No
NL_COY vs. Pozitif Kont	0,000	0,000	1,000	No

Comparisons for factor: **Grup within 1**

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,05
NL vs. NL_COY	33,971	5,626	<0,001	Yes
Pozitif Kont vs. NL_COY	24,684	4,088	<0,001	Yes
NL vs. Pozitif Kont	9,286	1,538	0,126	No

Comparisons for factor: **Grup within 3**

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,05
NL vs. NL_COY	39,932	6,613	<0,001	Yes
NL vs. Pozitif Kont	21,183	3,508	0,001	Yes
Pozitif Kont vs. NL_COY	18,750	3,105	0,002	Yes

Comparisons for factor: **Grup within 5**

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,05
NL vs. Pozitif Kont	28,814	4,772	<0,001	Yes
NL vs. NL_COY	28,283	4,684	<0,001	Yes
NL_COY vs. Pozitif Kont	0,531	0,0879	0,930	No

Comparisons for factor: **Grup within 7**

<b>Comparison</b>	<b>Diff of Means</b>	<b>t</b>	<b>P</b>	<b>P&lt;0,05</b>
NL vs. NL_COY	29,586	4,900	<0,001	Yes
NL vs. Pozitif Kont	18,668	3,091	0,005	Yes
Pozitif Kont vs. NL_COY	10,919	1,808	0,073	No

Comparisons for factor: **Grup within 9**

<b>Comparison</b>	<b>Diff of Means</b>	<b>t</b>	<b>P</b>	<b>P&lt;0,05</b>
NL vs. NL_COY	27,470	4,549	<0,001	Yes
Pozitif Kont vs. NL_COY	25,879	4,286	<0,001	Yes
NL vs. Pozitif Kont	1,591	0,263	0,793	No

Comparisons for factor: **Grup within 21**

<b>Comparison</b>	<b>Diff of Means</b>	<b>t</b>	<b>P</b>	<b>P&lt;0,05</b>
Pozitif Kont vs. NL_COY	7,839	1,298	0,481	No
Pozitif Kont vs. NL	4,933	0,817	0,658	No
NL vs. NL_COY	2,906	0,481	0,631	No



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Cansu Aras  
Doğum Yeri ve Tarihi : Iğdır 25/03/1990  
Yabancı Dil : İngilizce

### Eğitim Durumu

Lise : Bursa Anadolu Kız Lisesi  
Lisans : Uludağ Üniversitesi Tekstil ve Endüstri Mühendisliği  
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi Mühendislik ve Teknoloji Yönetimi

Çalıştığı Kurum/Kurumlar : Yeşim Tekstil Metot Geliştirme Uzmanı (2013-2015)  
Savcan Tekstil Ürün Geliştirme Metot Mühendisi (2015-2018)

Uludağ Üniversitesi- Araştırma Görevlisi (2018-Halen)

İletişim (e-posta) : [cansuaras@gmail.com](mailto:cansuaras@gmail.com)

### Yayınları

**Aras Cansu, Düzyer Şebnem, Tümay Özer Elif, Karaca Esra. 2019.** INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SOME PROCESS PARAMETERS ON THE MORPHOLOGICAL PROPERTIES OF POLYURETHANE NANOFIBROUS MATS CONTAINING BLACK SEED OIL. Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering

**Aras Cansu, Tumay Ozer Elif, Karaca 2019.** PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF BLACK SEED OIL LOADED ANTIBACTERIAL ELECTROSPUN POLYURETHANE NANOFIBROUS MATS 5. International Fiber and Polymer Research Symposium (Tam Metin Bildiri/ Sözlü Sunum)