MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİMİKROBİYAL AJAN KATKILI NANOFİBER YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

ABDUL BARI YAQUB

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN
Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

EŞ-DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

İSTANBUL, 2024

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİMİKROBİYAL AJAN KATKILI NANOFİBER YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

ABDUL BARI YAQUB
533322907

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN
Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

EŞ-DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

İSTANBUL, 2024

ÖNSÖZ

Bu çalışma boyunca gösterdikleri sonsuz yardım ve destekleri için Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ, Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ ve NBUAM Merkezi'ndeki tüm çalışma arkadaşlarıma ve tüm ekibe minnettarım.

Sevgili anneme, babama ve değerli eşime, her zaman takdirle andığım maddi ve manevi destekleri için en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....i
İÇİNDEKİLER.....ii
ÖZET.....iv
ABSTRACT.....v
SEMBOLLER.....vi
KISALTMALAR.....vii
ŞEKİL LİSTESİ.....viii
SAYFA.....viii
TABLO LİSTESİ.....ix
1. GİRİŞ.....1
1.1. Yara İyileşmesi.....1
1.2. Geleneksel Yara Tedavileri.....1
1.3. Doku Mühendisliği.....2
1.4. Biyomalzemeler.....2
1.5. Elektroeğirme Yöntemi.....3
1.5.1. Elektroeğirme Türleri.....3
1.5.2. Elektroeğirme Sistemi.....4
1.5.3. Elektroeğirme Parametreleri.....5
1.5.4. Elektroeğirme Tekniğinde Uygulanan Sentetik Polimerler.....6
1.5.4.1. Polietilen Oksit (PEO).....7
1.5.5. Elektroeğirme Tekniğinde Kullanılan Sentetik Polimerler.....8
1.5.5.1. Jelatin.....9
1.5.5.2. Jelatin Metakrilat (GelMA).....10
1.5.6. Yaraların İyileşmesinde Kullanılan İlaçlar ve Tedaviler.....11
1.5.6.1. Salisilik Asit.....12
2. MALZEMELER VE YÖNTEMLER.....14
2.1. Malzemeler.....14
2.1.1. GelMa ÜretimindeAşamasında Kullanılanlar Malzemeler.....14
2.1.2. Elektroeğirme Solüsyonlarını Hazırlamak için Kullanılanlar Malzemeler.....15
2.1.3. Kullanılanlar Cihazlar.....16
2.2. Yöntemler.....16
2.2.1. GelMAHidrojel Üretimi.....17
2.2.2.Solüsyonların Hazırlanması.....17
2.2.3. ElektroeğirmeTekniği Kullanarak Nanofiberlerin Üretimi.....18

2.3. Çözeltilerin ve Nanofiberlerin Karakterizasyon Teknikleri 19
2.3.1. Çözeltilerin Reolojik Özelliklerinin Belirlenmesi 19
2.3.2. Nanofiberlerin Kimyasal Analizi 20
2.3.3. Nanofiberlerin Morfolojik Analizi 21
2.3.4. Nanofiberlerin Termal Davranış Analizi 21
2.3.5. Üretilen Nanofiberlerin Mekanik Niteliklerin Tespiti 22
2.3.6. Antimikrobiyal Aktivite Testi 23
2.3.7. MTS analizi 23
2.3.8. *In vitro* İlaç Salım Deneyi 24
3. BULGULAR VE TARTIŞMA 25
3.1. Reoloji Analizi 25
3.2. FTIR Analizi 25
3.3. SEM Analizi 27
3.4. DSC Analizi 28
3.5. Çekme Testi 29
3.6. Antimikrobiyal Test 31
3.7. Biyouyumluluk Testi 32
3.8. İlaç Salımı 32
4. SONUÇLAR 34
KAYNAKLAR 35
ÖZGEÇMİŞ 39

ÖZET

ANTİMİKROBİYAL AJAN KATKILI NANOFİBER YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Tarih boyunca yara bakımında çok sayıda önemli ilerleme kaydedilmiştir. Evrim, temel yara iyileşmesi için doğal malzemelerin kullanılmasıyla başlamış ve çeşitli önemli işlevleri yerine getirecek yenilikçi tekniklerin benimsenmesiyle ilerlemiştir. Geleneksel yara örtülerinin sık sık değiştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, bakteri çoğalmasına karşı hassastırlar ve çevre kirliliğine önemli ölçüde sebep olmaktadırlar. Bu nedenle biyolojik olarak parçalanabilen ve antibakteriyel özelliklere sahip pansumanlara olan talep giderek artmaktadır. Elektroeğirme tekniği ileüretilen modern yara örtüleri, dehidrasyon ve enfeksiyona karşı koruma sağlayarak yara iyileşmesini kolaylaştıran çeşitli antimikrobiyal özelliklere sahip aktif bileşikler içermektedir.

Bu tez çalışmasında, polietilen oksit (PEO)/jelatin metakriloil (GelMA)/salisilik asit (SA) fiberleri elektroeğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) sonuçları, pürüzsüz, homojen dağılımlı ve boncuksuz yapıların başarılı bir şekilde üretildiğini göstermiştir. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), PEO, GelMA ve SA arasındaki kimyasal etkileşimleri göstermiştir. Üretilen nanofiberlerin mekanik dayanımlarını gözlemlemek için yapılan çekme testi sonuçlarına bakıldığında, %5 PEO/%1 GelMA' ya eklenen 150 mg SA nanofiberin en yüksek çekme dayanımı (1.43±0.10MPa) ve % uzama (46.68±5.57) miktarına sahip olduğu bulunmuştur. Üretilen nanofiberlerin *P. aeruginosa*, *E.coli* ve *S.aureus*suşlarına karşı antibakteriyel özellikleri incelendiğinde, 100 mg SA eklenmesinin *S.aureus* suşuna karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur. 150 mg SA eklenmesi ise hem *S. aureus* hem de *E.coli* suşlarına karşı antibakteriyel etki göstermiştir. Fibroblast hücre hattı ile yapılan biyouyumluluk testi sonuçları, üretilen % 5 PEO ve %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin toksik etkiye sahip olmadıklarını göstermiştir. SA' nın %5 PEO/%1 GelMA nanofiberden kümülatif salımı üç saatte tamamlanmıştır.

ABSTRACT

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF ANTIMICROBIAL AGENT DOPED NANOFIBER WOUND DRESSING

Throughout history, there have been many significant advances in wound care. The evolution began with the use of natural materials for basic wound healing and progressed with the adoption of innovative techniques to fulfill various important functions. Traditional wound dressings require frequent replacement. They are also susceptible to bacterial proliferation and cause significant environmental pollution. Therefore, the demand for biodegradable and antibacterial dressings is increasing. Modern wound dressings produced by electrospinning technique contain various active compounds with antimicrobial properties that facilitate wound healing by providing protection against dehydration and infection.

In this thesis study, polyethylene oxide (PEO)/gelatin methacryloyl (GelMA)/salicylic acid (SA) fibers were prepared by electrospinning method. Scanning electron microscope (SEM) results showed that smooth, homogeneous and bead-free structures were successfully produced. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) showed the chemical interactions between PEO, GelMA and SA. When the tensile test results performed to observe the mechanical strength of the produced nanofibers were examined, it was found that 150 mg SA added to 5% PEO/1% GelMA nanofiber had the highest tensile strength (1.43±0.10 MPa) and % elongation (46.68±5.57). When the antibacterial properties of the produced nanofibers against *P. aeruginosa*, *E.coli* and *S.aureus* strains were examined, it was found that the addition of 150 mg SA showed antibacterial activity against *S.aureus*and *E.coli* strain. The addition of 100 mg SA showed antibacterial activity against *S.aureus*. The biocompatibility test results performed with fibroblast cell line showed that the produced 5% PEO and 5% PEO/1% GelMA nanofibers did not have toxic effects. Cumulative release of SA from 5% PEO/1% GELMA nanofiber was completed in three hours.

SEMBOLLER

dk **:**Dakika

kV **:** Kilo Voltaj

ml **:**Mililitre

mPa **:** Mega Paskal

Rpm **:** Dakika Devir Dayısı

sa **:**Saat

KISALTMALAR

DSC **:** Diferansiyel Taramalı Kalorimetre

E.coli **:** Escherichia coli

FTIR **:** Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

GelMA **:** Jelatin Metakrilat

MTS **:**3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2Htetrazolyum

PEO **:** Polietilen Oksit

P. aeruginosa:Psödomonas aeruginosa

SA **:** Salisilik Asit

SEM **:** Taramalı Elektron Mikroskopisi

S. Aureus **:** Staphylococcus Aureus

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA

Şekil 1. Elektroğirme düzeneğinin temsili görüntüsü.....5
Şekil 2.PEO polimerin kimyasal yapısı.....7
Şekil 3. GelMA hidrojele ait kimyasal yapı. 10
Şekil 4. Salisilik asitin kimyasal yapısı. 12
Şekil 5. GelMA sentezi adımları: jelatin solüsyonunun hazırlanması (A), MAA eklenmesi (B), pH ölçümü (C), diyaliz işlemi (D), liyafilizasyon (E) ve kurumuş GelMA (F). 17
Şekil 6. Nanofiber üretminde kullanılan elektroeğirme cihazı.....19
Şekil 7. CP 4000 Plus.reometre cihazı.....20
Şekil 8. Kimyasal analizler için kullanılan FTIR cihazı.....20
Şekil 9. Morfolojik analizde kullanılan SEM cihazı. 21
Şekil 10. Termal analizde kullanılan DSC cihazı.....22
Şekil 11. Nanofiberlerinçekme dayanımını belirlemek için kullanılan çekme test cihazı.....23
Şekil 12. UV-Spektrofotometre.....24
Şekil 13. Akma hızına karşı vizkozite grafiği. 25
Şekil 14. FTIR spektrumları, %5 PEO (a), GelMA (b), %5 PEO/%1 GelMA nanofiber (c), salisilik asit (d), 100 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA (e) ve 150 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA (f).....27
Şekil 15. Üretilen nanofiberlere ait SEM görüntüleri, %5 PEO (a), %5 PEO/%1 GelMA (b), %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA (c) ve %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA (d).....28
Şekil 16. .%5 PEO (a), %5 PEO/%1 GelMA (b), %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA (c) ve %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA (d) nanofiberlerinin DSC eğrileri. 29
Şekil 17. Üretilen nanofiberlerin *P. aeruginosa, E.coli* ve *S.aureus* bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite sonuçları. 1: %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA, 2: %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA, 3: %5 PEO/%1 GelMA, 4: %5 PEO, 5: fucoidan, 6: gentamisin.....31
Şekil 18. Üretilen nanofiberlerle kültürlenen fibroblast hücrelerin canlılık grafiği. 32
Şekil 19. SA'nın kalibrasyon eğrisi (a), absorbans grafiği (b) ve SA' nın kümülatif salım grafiği (c).....33

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Üretilen nanofiberlere ait çekme dayanımı ve uzama değerleri.

Tablo 2. İnhibisyon zon çapları (mm).

1. GİRİŞ

1.1. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, vücudun hasar gören dokuları onarma sürecidir. Bu süreç, doku bütünlüğünü geri kazanmak için bir dizi biyolojik ve hücresel faaliyet içerir. Yara iyileşmesi genellikle dört aşamada gerçekleşir: inflamasyon, proliferasyon, yara büzülmesi ve rejenerasyon.

1. **İnflamasyon:** Bu ilk aşama, yaralanma sonrası hemen başlar ve vücudun bağışıklık sistemini harekete geçirir. Yarayı çevreleyen kan damarları önce daralır ve kan kaybı azalır, sonra genişleyerek bağışıklık hücreleri, büyüme faktörleri ve besinlerin yaraya ulaşmasını sağlar. Nötrofiller ve makrofajlar gibi iltihap hücreleri, hasarlı dokuları temizler ve enfeksiyonlara karşı savunma yapar.
2. **Proliferasyon:** Bu aşamada, yaranın dolması için yeni doku üretilir. Fibroblast adı verilen hücreler, kollajen üretir ve hücre dışı matris oluşturur. Aynı zamanda, epitel hücreleri yarayı kapatmak için çoğalarak yeni bir cilt tabakası oluşturur.
3. **Yara Büzülmesi:** Yara iyileşirken, myofibroblast adı verilen hücreler yarayı küçültmek için kenarları birbirine çeker. Bu süreç, yaranın kapanmasına ve izlerin en aza indirilmesine yardımcı olur.
4. **Rejenerasyon:** Son aşamada, yeni oluşan doku olgunlaşır ve yeniden düzenlenir. Kollajen lifleri doku gücünü arttıracak şekilde organize olur. Kan damarları da yenilenerek bölgeye kan akışını geri getirir. Amaç, dokunun hem yapısını hem de işlevini olabildiğince eski haline döndürmektir.

Yara iyileşmesi sürecinin her aşamasının sağlıklı ilerlemesi için uygun bakım ve tedavi gereklidir. Tıptaki ilerlemeler, inflamasyonun kontrolünden doku yenilenmesine kadar iyileşme sürecini destekleyen çeşitli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (Lazarus, G. S., ve diğerleri, 1994, Eming, S. A., ve diğerleri, 2014, Martin, P., 1997).

1.2. Geleneksel Yara Tedavileri

Geleneksel yara tedavileri genellikle yerel kültürel uygulamalara dayanır ve doğal malzemelerin kullanımına odaklanır. Modern tıptaki gelişmelerle birlikte, yaraların iyileşme sürecini daha etkili bir şekilde yönetebilen ileri teknolojik ve farmasötik tedavi seçenekleri de mevcuttur. Ancak geleneksel yara tedavileri, yıllardır kullanılan ve iyileşme sürecini destekleyen yöntemlerdir. Bu tedaviler genellikle doğal malzemeleri ve basit uygulamaları içerir. Geleneksel yara tedavilerine bazı örnekler şunlardır:

a. **Doğal Malzemelerin Kullanımı:** Bitki yağları, bal, aloe vera gibi doğal

maddelerin doğrudan yaraya uygulanması, iyileşmeyi desteklemek ve enfeksiyon riskini azaltmak için yaygın olarak kullanılır.

b. **Bandajlar ve Örtüler:** Pamuk veya gazlı bez gibi basit bandajlar, yarayı temiz ve dış etkenlerden koruyarak iyileşme sürecine katkı sağlar.
c. **Antiseptikler:** Antiseptik çözeltilerin yara üzerine uygulanması, mikroorganizmaların büyümesini engelleyerek enfeksiyon riskini azaltır.
d. **Geleneksel Çözümler:** Bazı kültürlerde kullanılan özel bitkisel karışımlar veya geleneksel ilaçlar, yaraların iyileşme sürecini hızlandırmak için uygulanır. (Srinivasan, M., ve diğerleri, 2001, Gustafsson, M., ve diğerleri, 2006).

1.3. Doku Mühendisliği

Doku Tasarımı ve Geliştirmesi, tıp ve mühendisliği birleştiren ve insan dokularının araştırılması ve baştan yapılandırılmasına odaklanan multidisipliner bir alandır. Doku mühendisliğinin temel amacı, belirli doku veya organların işlevlerini onarmak, değiştirmek, sürdürmek veya iyileştirmektir ve bu süreçte canlı hücreler kullanılır. Doku üretiminde gerekli olan temel bileşenler, orijinal dokunun özelliklerini taklit eden mekanik bir iskele ve biyoaktif malzemeler veya hücrelerdir. Biyoaktif malzemeler ve hücreler, doku yenilenmesi için gerekli yapı taşlarını sağlar. Mekanik iskele, genellikle üç boyutlu yapıları destekleyen ve sabit bir platform olarak işlev gören bir yapıdır. Laboratuvar ortamında kıkırdak, kemik, deri ve sinirler gibi çeşitli dokular başarıyla üretilmiş ve klinik amaçlar için uygulanmıştır (Wang ve diğerleri, 2013).

1.4. Biyomalzemeler

Biyomalzemeler, tıbbi uygulamalarda büyük önem taşır, hasar görmüş doku veya organların işlevini geri kazandırmak ve yaralanma ya da hastalık sonrası iyileşme sürecini desteklemek amacıyla kullanılır. Kökenlerine bağlı olarak biyomalzemeler doğal veya sentetik malzemeler içerebilir. Metaller, seramikler, plastikler, camlar ve hatta canlı hücreler veya dokular gibi geniş bir malzeme yelpazesini kapsar ve her biri belirli tıbbi amaçlar için özel olarak tasarlanmıştır. Sentetik kalp kapakçıkları, kalça protezleri, diş implantları ve kontakt lensler gibi örnekler mevcuttur. Bu malzemeler genellikle biyobozunur olup, doku veya organlarda istenilen işlevi yerine getirdikten sonra vücutta zamanla parçalanır (Bret ve diğerleri, 2011). Doku mühendisliğinde biyomalzeme bazlı iskeleler, mekanik destek sağlayarak ve yapısal bütünlüğü koruyarak önemli bir rol oynar. Hücrelerin yapışmasını, doku gelişimini teşvik eder ve hücrelerin hayatta kalması, Artışı ve farklılaşmasıiçin optimal bir ortamda yaratır. Bu destekleyici yapı, doku yenilenmesini

özendirmek tıbbi tedavilerin gelişiminde biyomalzemelerin önemini vurgular (Yi ve diğerleri, 2017).

1.5. Elektroeğirme Yöntemi

Son yıllarda araştırmacılar, elektroeğirme yöntemiyle üretilen nanofiberlerin ilaç taşıma ve yara iyileşmesi gibi biyomedikal alanlardaki kullanımına giderek daha fazla odaklanmaktadır. Bu teknik; çeşitliliği, tek adımlı işlem olması ve maliyet etkinliği ile dikkat çekmektedir; sentetik veya doğal polimerlerden nanofiber üretme imkânı sağlar. Çeşitli biyolojik ajanlar ve ilaçlar eklenerek elektroeğirme yöntemiyle rastgele dağılan nano boyutlu fiberler oluşturulur. Bu nanofiberlerin gözenekli yapısı, hücreler arası boşlukları doldurarak ekstrasellüler matrisi (ECM) taklit eder ve gerekli desteği sağlar. Nanofiberlerin nano ölçekli mimarisi, büyük bir yüzey alanı sunarak hücre yapışması, çoğalması ve büyümesi için uygun bir ortam yaratır. Nanofiber yara örtüleri, gözenekli yapıları sayesinde yara iyileşmesi için gereken oksijenin geçişine olanak tanırken, aynı zamanda bakteriyel veya mikrobiyal enfeksiyonlara yol açabilecek maddelerin girişini engeller (Zamani ve diğerleri, 2013).

1.5.1. Elektroeğirme Türleri

Elektroeğirme yöntemiyle nanofiberlere biyoaktif maddeler ve ilaçlar gibi tedavi edici ajanların yüklenmesi önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu ajanların etkili bir şekilde kapsüllenmesi ve homojen fiberler oluşturmak için geliştirilen teknikler büyük önem taşımaktadır. En basit haliyle, tedavi edici ajanlar bir polimer çözeltisinde çözülür veya dağıtılır ve iğne kullanılarak elektroeğirme tekniği ile fiber haline getirilir. Bu karıştırma yöntemi basit olmakla birlikte, rastgele dağıtılmış ajanların fiberlerden kontrollü salımını sağlamak zorlayıcıdır. Çalışmalar, tedavi edici ajanların hidrofili-hidrofobi özelliklerindeki farklar nedeniyle nanofiberlerin yüzeyinde birikme eğilimi gösterir. Bu birikme, uygun kapsülleme ve kontrollü salımı engellemektedir (Zamani ve diğerleri, 2013; Lu ve diğerleri, 2016). Ayrıca, bu yöntemle hassas biyomoleküller, özellikle proteinler, zararlı çözücülere maruz kaldığında biyolojik aktivitelerini kaybedebilirler. Bu zorlukların üstesinden gelmek için tedavi edici ajanlar içeren çekirdek-kabuk polimerleri geliştirilmiştir. Bu yapıda fiber üretmek için yaygın olarak kullanılan iki temel yöntem vardır: koaksiyel elektroeğirme ve emülsiyon elektroeğirme teknikleri.

Koaksiyel elektroeğirme yönteminde, iki farklı çözelti, bir iğne aracılığıyla koaksiyel olarak elektroeğirme sistemine yönlendirilmektedir.

Emülsiyon tekniğinde ise genellikle hidrofobik bir polimer çözeltisine (yağ fazı) yavaşça hidrofilik bir polimer çözeltisi (su fazı) eklenerek bir homojenizatör yardımıyla emülsiyon

çözeltisi oluşturulmaktadır. İyi bir emülsiyon elde etmek için genellikle yüzey aktif maddeler eklenmektedir. Bu emülsiyon çözeltisi, daha sonra tek bir iğneden geçirilerek nanofiber haline getirilmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sığır serum albümini (BSA) proteini iki farklı teknik kullanılarak (koaksiyel ve emülsiyon) PCL polimerine yüklenmiştir. Çalışmada, bu iki teknikle üretilen fiberlerin uzun süreli salım kinetikleri incelenmiş ve fiberlerdeki protein aktivitesi ölçülmüştür. Koaksiyel fiberlerin, emülsiyon yöntemiyle üretilen fiberlere kıyasla daha üstün sürdürülebilir salım kinetikleri sergilediği bulunmuştur. Ayrıca, nanofiberlerdeki protein aktivitesi açısından, emülsiyon yöntemiyle üretilen fiberlerde ve çekirdek çözeltisinin yalnızca BSA sulu çözeltisinden oluştuğu koaksiyel fiberlerde protein aktivitesinde önemli bir düşüş gözlemlenmiştir. Ancak çekirdek çözeltisinin PEG polimer + BSA sulu çözeltisinden oluştuğu fiberlerde, protein aktivitesi büyük ölçüde korunmuştur (Ji ve diğerleri, 2010). Emülsiyon ve koaksiyel elektroeğirme gibi yöntemler, etkili kapsülleme sağlayarak geleneksel karıştırma yöntemlerine göre belirgin avantajlar sunmaktadır. Ancak, Bu iki yöntemden hangisinin daha avantajlı olduğu hâlâ araştırılmaktadır, Literatürde görüldüğü gibi, hem emülsiyon hem de koaksiyel elektroeğirme yöntemlerinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Emülsiyon yöntemi, koaksiyel yönteme kıyasla daha basit olmasına rağmen, tedavi edici ajanların nanofiberlerin iç kısmına mı yoksa dış kısmına mı yakın kalacağını tam olarak kontrol edemez. Buna karşılık, koaksiyel elektroeğirme tekniğinde bu ajanlar koaksiyel iğne içindeki polimer çözeltisine entegre edilerek tam yerleşimleri ve kapsüllenmesi sağlanmaktadır. Koaksiyel elektroeğirmenin en büyük dezavantajı, çift girişli bir iğne düzeneği gerektirmesi ve emülsiyon yöntemine göre daha zahmetli bir kurulum gerektirmesidir. 2 ayrı pompa kullanılması ve iki farklı polimer çözeltisinin elektroeğirme işlemine uygun hale getirilmesi, tek iğneye göre daha karmaşık bir süreçtir. Emülsiyon yönteminde olumlu bir sonuç alınması, titizlikle hazırlanmışbir emülsiyon çözeltisine ve çözelti içinde faz ayrılmasının önlenmesine bağlıdır.

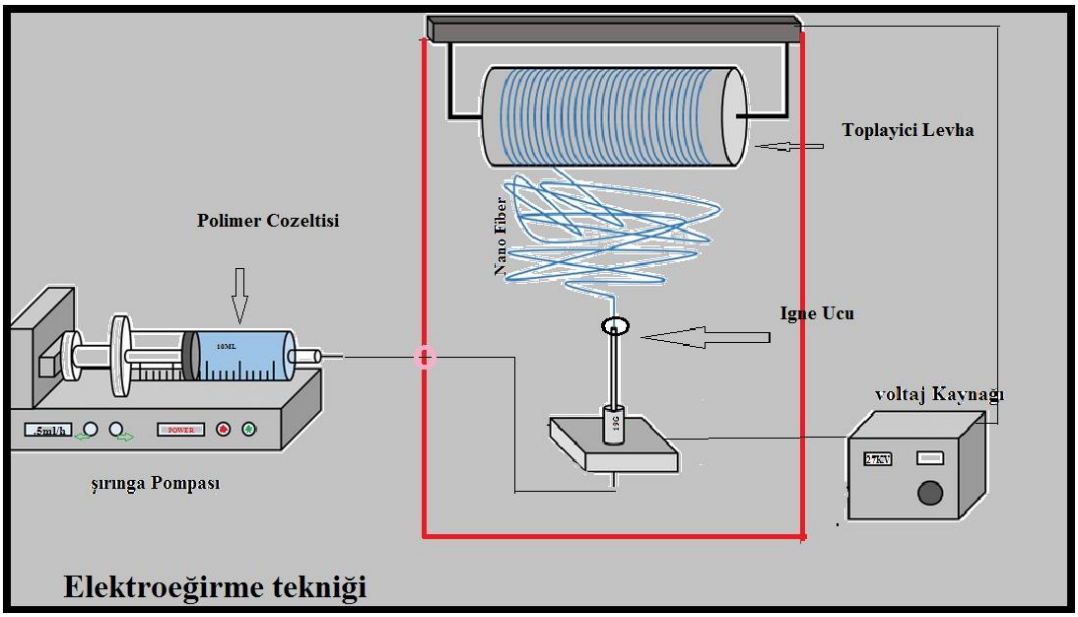
1.5.2. Elektroeğirme Sistemi

Elektroeğirme Sistemi esasenüç ana bileşenden oluşur:

1. Yüksek voltajlı enerji kaynağı,
2. Besleme ünitesi (şırınga, metal iğne (tek veya çoklu iğne)),
3. Toplayıcı elektrot plakası

Bu yöntemde, hazırlanan polimer çözeltisi çelik bir iğneye bağlı bir şırıngaya yüklenmektedir. Elektrotlardan biri metal iğnenin ucuna, diğeri ise toplama plakasına

yerleştirilip, böylece yüksek bir elektrik alanı oluşturulmaktadır. Bir pompa yardımıyla polimer çözeltisi iğne boyunca kontrollü bir akış hızıyla itilmektedir. İlk olarak, çözelti damlacıklar oluşturmaktadır. Ardından yüksek elektrik alanının etkisi altında **Taylor konisi** olarak bilinen bir şekil dönüşümü geçirmektedir. Son olarak, polimer çözeltisi iğnenin ucundan toplayıcı plakaya doğru bir jet şeklinde akmaktadır. Bu süreç sırasında, elektrik alanı nedeniyle jet gerilmekte ve uzamaktadır (kavisler oluşturur). Son olarak toplayıcı plakaya katı nanofiberler olarak elde edilmektedir. Bu aşamada, polimer çözeltisindeki çözücünün buharlaşması gerçekleşmektedir.(Bhardwaj ve diğerleri, 2010). Elektroeğirme düzeneği Şekil 1' de verilmiştir.



Şekil 1. Elektroğirme düzeneğinin temsili görüntüsü.

1.5.3. Elektroeğirme Parametreleri

Elektroeğirmeyöntemiyle üretilen nanofiberlerin morfolojisini etkileyen birkaç kritik parametre vardır. Bu parametreler üç ana grupta kategorize edilebilir:

a) Çözeltiye bağlı,

b) Elektroeğirme işlemine bağlı,

c) Çevresel

a) **Çözeltiye Bağlı Parametreler:** Çözeltiye bağlı parametreler arasında çözelti konsantrasyonu, elektriksel iletkenlik, viskozite ve yüzey gerilimi yer almaktadır. Düşük konsantrasyonlar ve viskoziteler, genellikle düzensiz fiber yapılarının veya boncuk (bead) oluşumunun meydana gelmesine neden olmaktadır. Yüksek

konsantrasyonlar ve viskoziteler ise elektroeğirme sürecini zorlaştırır ve fiberçaplarının artmasına yol açabilmektedir. Çözeltinin optimum elektriksel iletkenliği, daha ince fiber çaplarını teşvik ederken, aşırı yüksek iletkenlik, dengesiz jet oluşumuna neden olabilmektedir. Yüksek yüzey gerilimine sahip polimerler, elektroeğirme sırasında boncuklu fiberler oluşturma eğilimindedir, bu da süreci zorlaştırmaktadır.

b) **Elektroeğirme İşlemine Bağlı Parametreler:** Elektroeğirme tekniğinde uygulanan voltaj kritik bir parametredir. Daha yüksek voltajlar, polimer jetinde daha fazla bükülmeye neden olarak daha küçük fiber çaplarına yol açmaktadır. Ancak, optimal aralığın ötesindeki aşırı voltaj, dengesiz elektroeğirme veya çözelti birikimi nedeniyle artan fiber çaplarına neden olabilmektedir. Pompa tarafından kontrol edilen çözelti besleme hızı da fiber çapını etkilemektedir. Daha yüksek besleme hızları genellikle daha büyük fiberler oluşturmaktadır. İğne ile toplayıcı plaka arasındaki mesafe de kritik bir faktördür. Kısa mesafe, çözücünün buharlaşmasını engellemektedir ve boncuklu fiber yapılarının oluşmasına yol açmaktadır. Çok uzun mesafe ise elektroeğirme işlemini tamamen engelleyebilmektedir.

c) **Çevresel Parametreler:** Nem ve sıcaklık gibi çevresel faktörler, çözelti viskozitesi ve çözücü buharlaşma hızını etkilemektedir. Bu faktörlerin, istenen elektroeğirme sonuçlarına ulaşmak için optimum seviyelerde tutulması gerekmektedir.

Sonuç olarak, homojen nanofiber morfolojisine ulaşmak için tüm bu parametrelerin optimum değerlere getirilmesi gerekmektedir (Bhardwaj ve diğerleri, 2010).

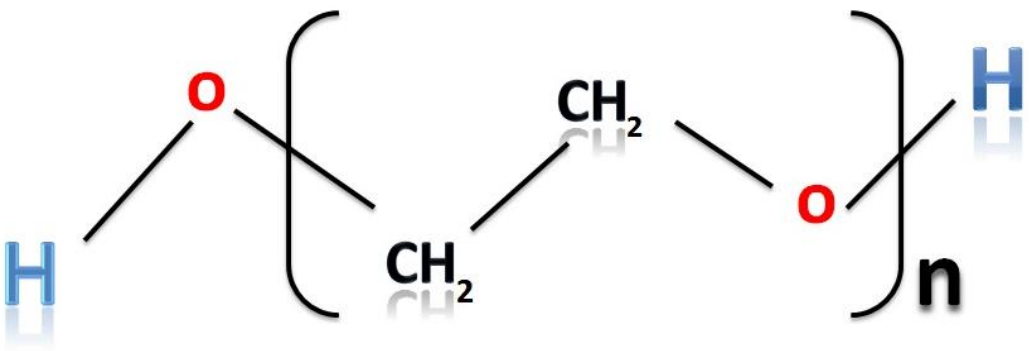
1.5.4. Elektroeğirme TekniğindeUygulanan Sentetik Polimerler

Elektroeğirme, farklı sentetik polimerler uygularak doku iskelelerinin oluşturulmasına olanak tanımaktadır**.** uygularak**,** poli(laktik-ko-glikolik asit)(PLGA),polikaprolakton (PCL)vePolilaktik asit (PLA) benzeri hidrofobik sentetik polimerler,Mükemmel mekanik özellikleri sayesinde yara örtüsü uygulamaları için ideal adaylardır. Ancak, hidrofobik yapıları, yara iyileşmesi için gereken nemli ve sulu ortamı sağlamalarına engel olmaktadır ve vücut sıvılarıyla iyi etkileşim kuramadıkları için hücre yapışmasını zorlaştırmaktadır. Diğer yandan, polietilen glikol (PEG),polivinil alkol (PVA)ve polietilen oksit (PEO) gibi hidrofilik polimerler vücut sıvılarıyla etkileşime girerek çabuk bir şekilde parçalanmaktadır. Bu özellik, onları ilaç taşıma ve yara örtüsü gibi tıbbi uygulamalar için tercih edilen malzemeler haline getirmektedir. Ancak, mekanik özellikleri nispeten daha

zayıftır.Bu nedenle, ideal yara örtüleri genellikle hem hidrofilik hem de hidrofobik özellikleri birleştirmektedir. Hidrofilik polimerler, biyolojik olarak aktif maddeler ve ilaçlar için etkili taşıyıcılar olup, sulu çözeltilerle temas halinde toksik çözücüler yerine hızlıca parçalanarak potansiyel bozunmayı en aza indirmektedir (Jia ve diğerleri, 2011).

1.5.4.1. Polietilen Oksit (PEO)

Polietilen Oksit (PEO)**,** genellikle PCL ile birlikte kullanılarak suya çözünür, hızlıca bozunan, zehirli olmayan, biyobozunur ve biyouyumlu özellikleri nedeniyle ilaç taşıma uygulamaları için üstün tutulanbir polimerdir (Lu ve diğerleri, 2016). Moleküler yapısı Şekil 2'deyer almaktadır. Elektroeğirme yöntemiyle üretilen fiber iskelelerinde, PEO'nun proteinlerin işlenme yeteneğiniarttırdığı gözlemlenmiştir. Bu ayırt edici nitelikleri, onu özellikle gıda ve tıbbi sektörler gibi alanlarda yaygın olarak uygulanabilir hale getirmektedir.



Şekil 2.PEO polimerin kimyasal yapısı.

PEO'nun Özellikleri:

I. **Biyouyumluluk:** PEO toksik değildir ve biyouyumludur, yani biyolojik sistemlerle temas ettiğinde olumsuz bağışıklık tepkileri veya doku tepkileri oluşturmamaktadır. Bu, canlı dokular veya sıvılarla doğrudan etkileşim gerektiren çeşitli biyomedikal uygulamalar için uygun olmasını sağlamaktadır.

II. **Suda Çözünürlük:** PEO, suda oldukça çözünür olup, sulu çözeltiler halinde formüle edilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu özellik, ilaç taşıma sistemleri ve yara bakım ürünleri gibi su bazlı ortamlarda malzemelerin kolayca çözülmesi veya dağılması gereken uygulamalarda avantaj sağlamaktadır.

III. **Biyobozunurluk:** PEO biyolojik süreçlerle zamanla toksik olmayan yan ürünlere parçalanabilen bir biyobozunur malzemedir. Bu özellik, uzun süreli kalıntılar bırakmadan geçici destek sağlama veya ilaçların ya da biyolojik aktif moleküllerin kontrollü salınımını gerektiren uygulamalar için özellikle faydalıdır.

IV. **Film Oluşturma Yeteneği:** PEO, çözelti halinde ince filmler oluşturabilir ve bu, tıbbi cihazlar üzerine kaplama veya ilaç taşıma sistemleri için matris olarak kullanıma uygundur. Bu filmler, ilaçları veya biyolojik aktif bileşikleri kapsülleyebilir ve kontrollü bir şekilde serbest bırakabilir.

V. **Mekanik Özellikler:** PEO'nun kendi başına orta derecede mekanik dayanıklılığı olmasına rağmen, Polikaprolakton (PCL) gibi diğer polimerlerle karıştırılması halinde mekanik özellikleri arttırabilir. Bu karışım, biyomedikal uygulamalarda mekanik stabilite ile bozunma kinetiği arasında bir denge sağlar.

PEO'nun Uygulamaları:

- **İlaç Taşıma Sistemleri:** PEO, ilaçları kapsülleyip kontrollü bir şekilde serbest bırakma yeteneği sayesinde nanopartiküller, miseller ve hidrojeller gibi ilaç taşıma sistemlerinin formülasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır.
- **Doku Mühendisliği:** PEO bazlı iskeleler, hücre büyümesini destekleyip doku mühendisliği uygulamalarında doku yenilenmesine yardımcı olmaktadır. Bu iskeleler, hücre dışı matrisi taklit ederek doku onarımı ve rejenerasyonunu desteklemektedir.
- **Yara Örtüleri:** PEO bazlı malzemeler, yaralara yapışma, nemli bir iyileşme ortamını koruma ve antimikrobiyal maddeler ya da büyüme faktörleri gibi terapötik ajanları serbest bırakma özellikleri sayesinde yara örtülerinde kullanılmaktadır.
- **Biyomühendislik:** PEO, hücre kapsüllerinin oluşturulması gibi biyomühendislik uygulamalarında kullanılmaktadır. Bu uygulamada PEO, transplantasyon veya terapötik amaçlarla hücrelerin etrafında koruyucu bir matris oluşturarak işlev görmektedir.

PEO'nun biyouyumluluk, suda çözünürlük, biyobozunurluk ve film oluşturma yeteneği kombinasyonu, onu biyomedikal araştırma ve uygulamalar açısından değerli kılmaktadır. İlaç taşıma sistemlerini geliştirme, doku yenilenmesini destekleme ve tıbbi cihazlar için biyouyumlu kaplamalar sağlama konusundaki rolü, modern biyomedikal teknolojilerdeki önemini vurgulamaktadır (Cao, Y., & Wang, X. 2013, Zhu, J., & Marchant, R. E. 2011, Jiang, H., & Xu, Y. 2016).

1.5.5. ElektroeğirmeTekniğinde Kullanılan Sentetik Polimerler

Yara örtüsü kullanımındadoğal polimerler, dokularla uyumluluğu arttırmak, hücre büyümesini teşvik etmek ve hücre çoğalmasını desteklemek amacıyla ağırlıklı olarak sentetik polimerlerden oluşan nanofiber yapılarla birleştirilmektedir. Doğal polimerler

genellikle doğada bol miktarda bulunur ve kolayca elde edilebilmektedirler. Ayrıca, hücre dışı matrise (ECM) yapısal benzerlikleri sayesinde, yaraların iyileşmesini hızlandırdığı ve hasarlı dokuların onarımını desteklediği gösterilmiştir (Gizaw ve diğerleri, 2018). Tek başlarına elektroeğirme yöntemiyle işlenemeyen doğal polimerler, nanofiber üretiminde genellikle sentetik polimerlerle birleştirilerek kullanılmaktadır. Nanofiber yara örtülerinde yaygın olarak kullanılan doğal kökenli polimerlerarasındaaljinat,zein , kolajen, hyaluronik asit, keratin, jelatin ve ipek fibroin bulunmaktadır.

1.5.5.1. Jelatin

Jelatin, sığır ve domuz gibi hayvanların deri, kemik ve bağ dokularında bulunan kolajenden türetilen doğal bir proteindir. Kolajenin kısmi hidrolizi yoluyla elde edilir; bu süreçte kolajen içindeki moleküler bağlar parçalanır.

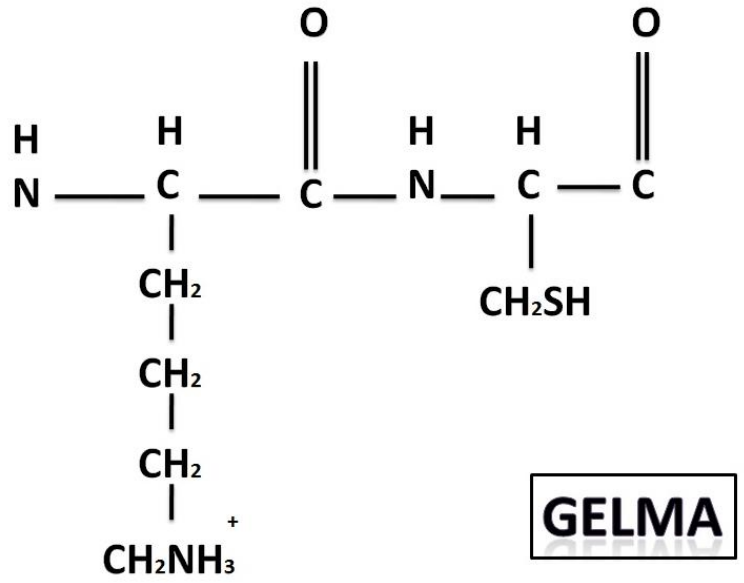
Jelatinin Temel Özellikleri:

I. **Biyouyumluluk:** Jelatin, insan vücudu tarafından iyi tolere edilir, bu da onu biyouyumlu hale getirmektedir. Tıbbi uygulamalarda kullanıldığında genellikle bir bağışıklık tepkisi oluşturmaz.
II. **Biyobozunurluk:** Vücutta zamanla doğal olarak parçalanabilen biyobozunur bir maddedir. Genellikle enzimatik süreçler yoluyla parçalanır.
III. **Jel Oluşturma:** Jelatin, su ile karıştırıldığında termal olarak geri dönüşümlü jeller oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu özellik, gıda ürünlerinde (örneğin jelibon) ve farmasötik ürünlerde (örneğin kapsüller) yaygın olarak kullanılır.
IV. **Film Oluşturma Yeteneği:** Jelatin, ilaçları kapsüle etmek veya cilde iyi yapışan yara örtüleri oluşturmak için kullanılabilen filmler veya kaplamalar oluşturabilir.
V. **Nem Tutma:** Jelatin, iyi nem tutma özelliklerine sahiptir, bu da yara örtülerinde iyileşmeyi teşvik eden nemli bir ortamın korunması açısından avantajlıdır.
VI. **Yapışkan Özellikler:** Dokuya etkili bir şekilde yapışır, bu da onu tıbbi yapıştırıcılar ve yara bakım ürünlerinde değerli kılar.
VII. **Besin Kaynağı:** Jelatin, vücuttaki çeşitli biyolojik işlevleri destekleyen temel amino asitleri sağlayarak bir protein kaynağı görevi görür.

Jelatinin çok yönlü özellikleri ve biyolojik sistemlerle uyumluluğu, farmasötiklerde, gıda ürünlerinde ve tıbbi uygulamalarda yaygın kullanımına yol açmıştır. Jelatinin uygulamaları, elde edilme şekline, işleme yöntemlerine ve kimyasal işlemlere bağlı olarak özelleştirilebilir ve biyomedikal alan ile diğer endüstrilerdeki potansiyel rolleri genişletilebilir (Gelderblom, E. J., & Casteleijn, S. A. 2018, Liu, Y., et al. 2014, Roveri, N., ve diğerleri, 2016).

1.5.5.2. Jelatin Metakrilat (GelMA)

Jelatin metakrilat (GelMA), çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılan çok yönlü bir biyomalzemedir. Hayvan dokularında bulunan kolajenden elde edilen doğal bir protein olan jelatinden türetilmiştir. GelMA, yapısına metakrilat gruplarının eklenmesiyle modifiye edilmekte ve ultraviyole (UV) ışığa maruz kaldığında jel benzeri bir madde oluşturmaktadır. Bu jel, dokuların doğal ortamını taklit edebilir ve hücre büyümesini destekleyebilmektedir. GelMA biyouyumlu olup, canlı dokular tarafından iyi tolere edilmekte ve zamanla doğal olarak parçalanabilmektedir. Bu özellikler, GelMA' yı doku mühendisliği, ilaç taşıma sistemleri ve yara iyileşme terapileri gibi uygulamalar için uygun hale getirmektedir. GelMA' nın kimyasal yapısı Şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3. GelMA hidrojele ait kimyasal yapı.

GelMA Temel Özellikleri:

I. **Biyouyumluluk:** GelMA, jelatinin doğasında bulunan biyouyumluluğu korumaktadır ve çeşitli biyomedikal uygulamalar için uygundur. Hücreler ve dokular tarafından iyi tolere edilmekte ve bağışıklık tepkilerini en aza indirmektedir.

II. **Ayarlanabilir Mekanik Özellikler:** GelMA'nın mekanik özellikleri, metakrilasyon derecesi ve çapraz bağlanma yoğunluğu değiştirilerek ayarlanabilmektedir. Bu ayarlanabilirlik, belirli sertlik ve dayanıklılık gereksinimlerine sahip malzemelerin üretilmesine olanak tanımaktadır.

III. **Fotokimyasal Çapraz Bağlanma Yeteneği:** GelMA, bir fotobaşlatıcı varlığında UV ışığına maruz kaldığında çapraz bağlanma gerçekleştirebilmektedir. Bu özellik, jel oluşturma ve enkapsülasyon süreçlerinde zamansal ve mekansal kontrol sağlamakta, özellikle 3D biyo-baskı ve doku mühendisliğinde kullanışlı olmaktadır.

IV. **Biyobozunurluk:** Jelatin gibi, GelMA da biyolojik koşullar altında zamanla parçalanabilmektedir. Bu özellik, geçici destek veya iskele yapısına ihtiyaç duyulan biyomedikal uygulamalarda avantaj sağlamaktadır.

V. **Hücre Yapışması ve Çoğalması:** GelMA, doğal ekstraselüler matriks bileşenlerine benzeyen biyolojik motifler içerdiğinden hücre yapışmasını ve çoğalmasını desteklemektedir. Bu özellik, hücresel etkileşimleri ve doku yenilenmesini teşvik etmektedir.

VI. **Hidrofilik Yapı ve Su Emilimi:** GelMA iyi bir hidrofiliklik sergiler, bu da su emilimini ve tutulmasını kolaylaştırır. Bu özellik, hücre büyümesi ve metabolik aktivite için nemli bir ortamın korunmasında faydalıdır.

VII. **Çok Yönlü Uygulamalar:** GelMA, biyouyumluluk, ayarlanabilir özellikler ve kolay işlenebilirliği ile 3D biyo-baskı, doku mühendisliği, ilaç taşıma sistemleri ve yara iyileşme gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır.

VIII. **Sterilize Edilebilirlik:** GelMA, standart yöntemlerle (örneğin, gama ışını ile sterilizasyon veya etilen oksit gazı) biyolojik ve mekanik özelliklerini kaybetmeden sterilize edilebilmektedir.

Tüm bu özellikler, GelMA' yı doku yenilenmesi, ilaç taşıma ve tedavi uygulamaları için çözümler sunma potansiyeli olan çok yönlü bir biyomalzeme haline getirmektedir (Wang, H., ve diğerleri, 2015, Yue, K., ve diğerleri, 2015, Huang, Y., ve diğerleri, 2018).

1.5.6. Yaraların İyileşmesinde Kullanılan İlaçlar ve Tedaviler

Yaraların iyileşmesinde kullanılan ilaçlar ve tedaviler, yaranın türüne ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. İşte yaygın olarak kullanılan bazı yöntemler:

I. **Antibiyotikler:** Enfeksiyon riskini azaltmak için kullanılmaktadır. Doğrudan yaraya uygulanabilmekte veya ağız yoluyla alınabilmektedir.

II. **Anti-enflamatuar İlaçlar:** İltihabı azaltmaya ve ağrıyı hafifletmeye yardımcı olabilmektedirler.

III. **Biyolojik Terapiler:** Büyüme faktörleri veya hücresel tedaviler gibi doğal maddeler, yara iyileşmesini teşvik edebilmektedir.

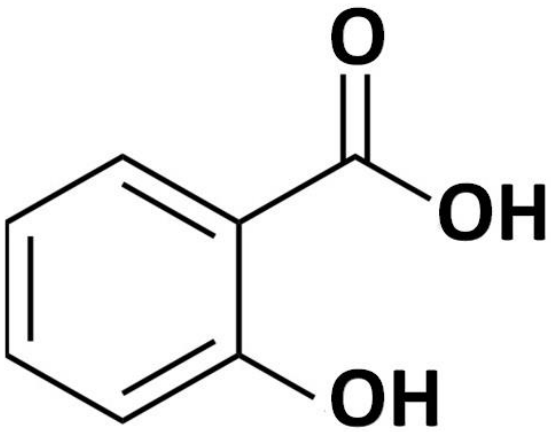
IV. **Yara Temizleyiciler ve Debridman Ajanları:** Ölü dokuyu yaradan temizlemekte ve iyileşmeyi hızlandırmaktadırlar.

V. **Yara Dolgu Maddeleri ve Pansumanlar:** Derin yaraların iyileşmesini desteklemek için özel dolgu maddeleri ve bandajlar kullanılmaktadır.

Yara iyileşmesi için kullanılan ilaçlar ve tedaviler genellikle sağlık uzmanları tarafından yaranın durumuna göre belirlenir. Derin, enfekte olmuş veya kronik yaraların tedavisi özel bakım gerektirebilir (Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. 2020, Lantis, J. C., & Kiser, S. D. 2021, Gurtner, G. C., & Werner, S. 2017).

1.5.6.1. Salisilik Asit

Salisilik asit, C_7 H_6 O_3 kimyasal formülüne sahip bir organik bileşiktir (Şekil 4). Fenolik bir halka ile bağlı bir karboksil grubuna sahiptir; ve bu asidik özellik kazandırmaktadır.



Şekil 4. Salisilik asitin kimyasal yapısı.

Kullanım ve Faydaları:

I. **Akne Tedavisi:** Salisilik asit, yaygın olarak reçetesiz akne tedavilerinde kullanılmaktadır. Ciltteki ölü hücreleri temizleyerek gözenekleri tıkanan ölü deri hücrelerini gidermektedir. Böylece akne patlamalarını azaltmakta ve mevcut sivilceleri temizlemektedir.

II. **Keratolitik Etki:**Sivilce, siğil, nasır gibi kalınlaşmış cilt durumlarının tedavisinde etkilidir. Salisilik asit, cildin dış tabakasını yumuşatarak ve çözerek, sertleşmiş katmanların dökülmesine ve cilt dokusunun iyileşmesine yardımcı olmaktadır.

III. **Anti-inflamatuar Özellikler:** Salisilik asidin, akne ve psoriasisteki kızarıklığı ve şişliği azaltmaya yardımcı olabilecek anti-inflamatuar etkileri vardır. Vücutta belirli iltihaplı kimyasalların üretimini inhibe ederek çalışmaktadır.

IV. **Antiseptik Özellikler:** Küçük kesikler ve sıyrıklar gibi yaralarda enfeksiyonları önlemeye yardımcı olabilecek hafif antiseptik özelliklere sahiptir; bu, bakterilerin büyümesini inhibe ederek gerçekleşir.

V. **Ağrı Kesici:**Salisilik asit, yaygın olarak analjezik (ağrı kesici) ve anti-inflamatuar ilaç olarak kullanılan aspirin (asetilsalisilik asit) için bir öncüdür. Aspirin, ağrıyı hafifletmek, ateşi düşürmek ve iltihabı tedavi etmek için kullanılmaktadır.

Uygulama ve Kullanım:

Topikal Formülasyonlar: Salisilik asit, cilt rahatsızlıklarını tedavi etmek için kremler, jeller ve pedler gibi çeşitli formlarda mevcuttur. Aşırı kuruluk veya ciltte tahriş olmaması için ürün talimatlarına uymak önemlidir.

Konsantrasyon: Salisilik asidin ürünlerdeki konsantrasyonu değişkenlik gösterebilir. Akne tedavisi için, konsantrasyonlar genellikle %0.5 ile %2 arasında değişmektedir. Siğil veya nasır tedavisi için daha yüksek konsantrasyonlar kullanılabilmektedir.

Olası Yan Etkiler:

Cilt Tahrişi: Bazı kullanıcılar, özellikle daha yüksek konsantrasyonlar veya uzun süreli kullanım ile birlikte kuruluk, pul pul dökülme veya tahriş yaşayabilmektedir.

Alerjik Reaksiyonlar: Nadir durumlarda, kullanıcılar kızarıklık veya şişlik gibi alerjik reaksiyonlar yaşayabilir. Bu durum meydana gelirse, kullanımı durdurmak ve bir sağlık uzmanına danışmak önerilmektedir.

Salisilik asit, dermatolojiden farmakolojiye kadar geniş bir kullanım yelpazesine sahip çok yönlü bir bileşiktir. Uygun şekilde kullanıldığında, çeşitli cilt ve sağlık sorunları için oldukça etkili olabilir. (Zouboulis, C. C., & Bissonnette, R. 2015, Feldman, S., & Maibach, H. I. 2012, Yap, K. K., & Goode, S. R. 2006).

2. MALZEMELER VE YÖNTEMLER

2.1. Malzemeler

2.1.1. GelMa ÜretimindeAşamasında Kullanılanlar Malzemeler

Malzemeler ve Kaynaklar:

I. **Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi (PBS, pH = 7.4):**
   a. **Tedarikçi:** Winsent, Inc. (Kanada)
   b. **Açıklama:** PBS, biyolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir tampon çözeltidir. pH'ı 7.4 olan bu çözeltinin fizyolojik özellikleri, biyolojik örneklerin pH'ını korumak için uygundur. (Kovacs, T. G., & Mahaffy, J. M. 2009).

II. **Jelatin Tip A (domuz derisinden elde edilmiştir):**
   a. **Tedarikçi:** Sigma-Aldrich (ABD)
   b. **Açıklama:** Jelatin Tip A, domuz derisinden çıkarılan bir jelatin formudur ve jelleşme özellikleri nedeniyle çeşitli biyokimyasal ve farmasötik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. (Morris, E. R., & Doble, M. 2010).

III. **Metakrilik Anhidrit (MAA):**
   a. **Tedarikçi:** Sigma-Aldrich (ABD)
   b. **Açıklama:** MAA, çeşitli polimerler ve kopolimerlerin sentezinde kullanılan bir kimyasal reaktandır. Genellikle kontrollü salım ilaç salım sistemlerinin ve diğer polimer bazlı uygulamaların üretiminde kullanılmaktadır. (He, X., & Tsang, P. K. 2008).

IV. **Diyaliz Membranı (12-14 kDa):**
   a. **Tedarikçi:** Sigma-Aldrich (ABD)
   b. **Açıklama:** Bu membran, boyutlarına göre molekülleri ayırmak için diyaliz süreçlerinde kullanılmaktadır. 12-14 kDa moleküler ağırlık kesim noktası (MWCO), bu boyuttan daha büyük molekülleri filtreleyebileceğini göstermektedir. Bu özellik de proteinler veya diğer biyomolekülleri saflaştırmak ve yoğunlaştırmak için faydalıdır. (Jansen, A., & Kwon, J. H. 2014).

V. **Sodyum Karbonat ($Na_2\ CO_3$):**
   a. **Tedarikçi:** Merck KGaA (Darmstadt, Almanya)

b. **Açıklama:** Sodyum karbonat, soda külü veya yıkama sodası olarak da bilinen, çeşitli kimyasal süreçlerde kullanılan güçlü bir bazdır. Tampon, temizlik maddesi ve cam üretiminde kullanılmaktadır.

VI. **%37 Hidroklorik Asit (HCl):**

a. **Tedarikçi:** Merck KGaA (Darmstadt, Almanya)

b. **Açıklama:** Hidroklorik asit, birçok kimyasal reaksiyon, pH ayarlamaları ve laboratuvarlarda reaktör olarak kullanılan güçlü bir asittir. %37'lik konsantrasyon, endüstriyel ve laboratuvar ortamlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

VII. **Sodyum Bikarbonat ($NaHCO_3$, >%99.7):**

a. **Tedarikçi:** ISOLAB (Eschau, Almanya)

b. **Açıklama:** Sodyum bikarbonat, karbonatlı su veya kabartma tozu olarak da bilinen, tampon çözeltilerde, kimyasal deneylerde reaktör olarak ve çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılan hafif bir bazdır.>%99.7 saflık, hassas uygulamalar için uygun yüksek kaliteli malzeme olduğunu gösterir. (Smith, R. J., & Jones, P. E. 2004).

2.1.2. Elektroeğirme Solüsyonlarını Hazırlamak için Kullanılanlar Malzemeler

I. **Polietilen Oksit (PEO):**

a. **Tedarikçi:** Sigma-Aldrich

b. **Moleküler Ağırlık:** 600.000 g/mol (genellikle 600 kDa veya 600 mol wt olarak adlandırılır)

c. **Açıklama:** Polietilen oksit, su ve çeşitli organik çözücülerde çözünürlüğü sayesinde fiberlerin üretilmesi için uygun olan yüksek moleküler ağırlıklı bir polimerdir.

II. **Tween-80 (Polisorbat 80):**

a. **Kimyasal Adı:** Polisorbat 80

b. **Kimyasal Formül:** $C_{106}H_{180}O_{10}$

c. **Açıklama:** Tween-80, sorbitan ve oleik asitten türetilen bir yüzey aktif madde ve emülsifiye edici ajandır. Emülsiyonları stabilize etme ve hidrofobik bileşenleri sulu çözeltilerde çözme yeteneği ile bilinmektedir.

III. **Damıtılmış Su:**

a. **Kaynak:** MP MINIPURE Ultra Pure Water System

b. **Tedarikçi:** MES Medikal Endüstriyel Sistemler (Türkiye)

c. **Açıklama:** MP MINIPURE sistemi, çeşitli laboratuvar ve endüstriyel uygulamalar için ultra saf su üretmek üzere tasarlanmıştır. Ultra saf su, özellikle ilaç, elektronik ve biyokimyasal araştırmalar gibi hassas alanlarda deneylerin ve süreçlerin doğruluğunu ve güvenilirliğini korumak için kritik öneme sahiptir.

IV. **Salisilik Asit (SA):**

a. **Moleküler Ağırlık (MW):** 138 g/mol

b. **Tedarikçi:** Sigma-Aldrich (ABD)

c. **Açıklama:** Salisilik asit, kimyasal formülü $C_7\ H_6\ O_3$ olan organik bir bileşiktir. Farmasötikler, cilt bakım ürünleri ve kimyasal reaktör olarak çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir bileşiktir.

V. **Asetik Alkol:**

a. **Ürün Kodu:** Merck 818760

b. **Tedarikçi:** Merck KGaA (Darmstadt, Almanya)

c. **Açıklama:** Asetik alkol, anhidrat alkol olarak da bilinir ve %99.5 veya daha yüksek saflıkta alkol olup, yüksek saflık ve minimum su içeriği gereken çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır.

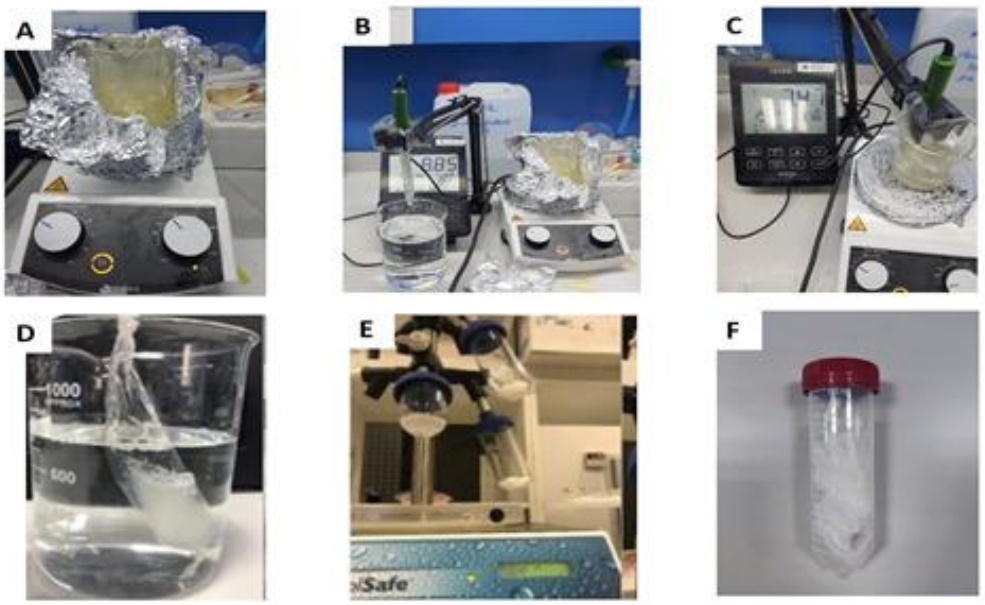
2.1.3. Kullanılanlar Cihazlar

1. **Elektroeğirme Cihazı:** Nanofiberler üretmek için kullanılmıştır (NS24, Inovenso Co., Türkiye).
2. **Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM):** Doku yapılarını detaylı olarak incelemek için kullanılmıştır (EVO MA-10, Carl Zeiss, ABD).
3. **Sputtering Kaplama Aparatı:** Nanofiberlere altın kaplama yapmak için kullanılmıştır (Quorum SC7620, ABD).
4. **Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopi (FTIR):** Nanofiberlerin kimyasal özelliklerini analiz etmek için kullanılmıştır (FTIR, 4600 Jasco, Japonya).
5. **Mekanik Test Cihazı (Çekme testi):** Nanofiberlerin mekanik özelliklerini ölçmek için kullanılmıştır (Shimadzu EZ-LX).
6. **Differansiyel Taramalı Kalorimetre:** Nanofiberlerin termal davranışını kontrol etti (Shimadzu, DSC-60 Plus).
7. **Hassas Terazi:** Çözeltilerin tartımı için kullanıldı (XB 220 A, Precisa, Almanya).
8. **Mekanik Karıştırıcılar ve Homojenizatör:** Çözeltileri karıştırmak için kullanıldı (WiseStir®, MSH-20A, Almanya; Branson Sonifier 250, ABD).

2.2. Yöntemler

2.2.1. GelMAHidrojel Üretimi

Hayvan derisinden elde edilen Tip A jelatin (175 bloom), 60°C'de iki tampon sistemde (%10 konsantrasyonda PBS ve 0.1 M CB tamponu; 1 litre damıtılmış suya 5.86 gram sodyum bikarbonat ve 3.18 gram sodyum karbonat çözülerek hazırlanmıştır) çözülerek hazırlanmıştır (Şekil 5 (A)). Jelatindeki serbest amino grupları ile metakrilik asidin (MAA) (94%) reaksiyona girmesiyle Jelatin-MA (GelMa) üretilmiştir. MAA'nın altıda biri (1 mL) uygun pH'a ayarlanmış jelatin çözeltilerine damla damla eklenerek, 600 rpm hızda, her 30 dakikada bir 3 saat boyunca karıştırılmıştır (Şekil 5 (B)'de gösterildiği gibi). 3 saatlik reaksiyonun ardından, çözeltilerin pH'ı tekrar 7.4'e ayarlanmıştır (Şekil 5 (C)).Elde edilen çözeltiler, 14 kilodaltonluk moleküler ağırlık kesim değerine sahip zarlar kullanılarak, 40°C'de 2 gün boyunca damıtılmış suda diyaliz edilmiştir (Şekil 5 (D)). Son olarak, çözeltiler 3 gün boyunca dondurarak kurutulacak ve +4°C'de daha ileri kullanım için saklanmıştır (Lee ve diğerleri., 2015) (Şekil 5 (E ve F)).



Şekil 5. GelMA sentezi adımları:jelatin solüsyonunun hazırlanması (A), MAA eklenmesi (B), pH ölçümü (C), diyaliz işlemi (D), liyafilizasyon (E) ve kurumuş GelMA (F).

2.2.2.Solüsyonların Hazırlanması

I. **%5 PEO Solüsyonunun Hazırlanması:**1 g PEO (çözeltinin %5'i) ölçülerek 50 ml'lik bir beher içine konulmuştur. Ardından 16 ml damıtılmış su eklenmiş ve beherin içine manyetik balık yerleştirilmiştir. Son olarak, 4 ml etanol eklenmiş ve beher alüminyum folyo ve parafilm ile kapatılmıştır. Beher, oda sıcaklığında ve 500 rpm hızda manyetik karıştırıcıda tutulmuştur. Homojen bir PEO bazlı çözeltinin elde edilmesi için 12 saat boyunca bu şekilde bırakılmıştır. 12 saatlik

karıştırmanın ardından, 1% (3 ml'lik Pasteur pipet ile 4 damla) Tween eklenmiş ve gerekli çözeltinin kullanıma hazır olduğu belirlenmiştir.

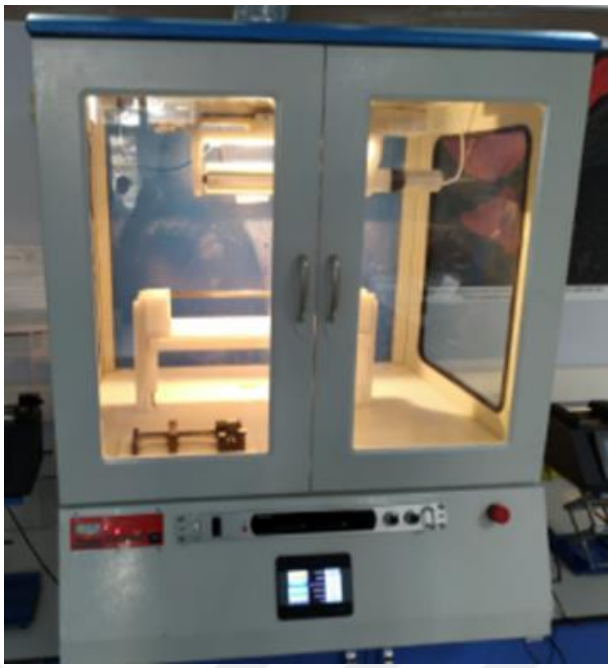
II. **%5 PEO/%1 GelMA Solüsyonunun Hazırlanması**: %5 PEO/GelMa bazlı çözelti, %5 PEO solüsyonu ile aynı düzenlemeler ve malzeme miktarları kullanılarak hazırlanmıştır. 50 ml'lik beherin içine200 mg GelMAeklenmiştir. GelMA eklendikten sonra, 30 dakika boyunca 500 rpm hızda manyetik karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir.

III. **%5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA Solüsyonunun Hazırlanması**:%5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA çözelti için 100 mg SA eklenmiştir ve ardından çözeltinin karıştırılması 30 dakika daha devam etmiştir.

IV. **%5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA Solüsyonunun Hazırlanması**:%5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA içeren bu çözelti için 50 ml'lik beherin içine 150 mg SA eklenmiştir.

2.2.3. Elektroeğirme Tekniği Kullanarak Nanofiberlerin Üretimi

Hazırlanan çözeltiler için 10 ml'lik dört enjektör kullanılmıştır. Çözeltiler enjektörlere doldurulmuş ve aynı işlemle dört çözeltiden nanofiberler ayrı ayrı hazırlanmıştır. Besleme sistemine ayarlamadan önce, 50 cm' lik bir PE tüp kesilmiş; bir tarafı enjektöre, diğer tarafı ise iğne ucuna (19 gauge iğne boyutu) bağlanmıştır. Hortumların her iki ucu parafilm ile kaplanmıştır. Enjektör, şırınga besleme sistemine bağlanmış; başlangıçta, akışın uca ulaşması için yüksek akış hızı uygulanmıştır. Uç noktasına ulaştığında, akış hızı 0.5 ml/saat olarak ayarlanmıştır. Daha sonra, sisteme 27 kV uygulanmış ve tüm çözeltiler için ince nanofiberler elde edilmiştir. İğne ucu ile toplayıcı arası mesafe 15 cm olarak sabitlenmiştir. Nanofiberler, döner tamburun etrafına sarılmış kağıt üzerinde toplanmış ve bu işlem 8 saat boyunca devam etmiştir. İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe 15 cm' dir.Bu işlem dört çözelti için de uygulanmış ve deneyin sonunda dört farklı nanofiber tabakası elde edilmiştir. Nanofiber üretiminde kullanılan elektroeğirme cihazı Şekil 6' da verilmiştir.



Şekil 6. Nanofiber üretminde kullanılan elektroeğirme cihazı.

2.3. Çözeltilerin ve Nanofiberlerin Karakterizasyon Teknikleri

2.3.1. Çözeltilerin Reolojik Özelliklerinin Belirlenmesi

Çözeltilerin viskozitesini ölçmek için bir dijital viskozimetre (CP 4000 Plus, Lamy Rheology, Champagne au Mont d'Or, Fransa) cihazı kullanılmıştır (Şekil 7). Ölçümler, elektroeğirme öncesinde oda sıcaklığında 0 ile 1000 s^{-1} arasındaki kesme hızlarında gerçekleştirilmiştir. Viskozite ölçmek için kullanılan reometreŞekil' de verilmiştir.



Şekil 7. CP 4000 Plus reometre cihazı.

2.3.2. Nanofiberlerin Kimyasal Analizi

Üretilen nanofiber örneklerinin kimyasal bağ yapıları, bir Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektrofotometre (FT/IR-ATR 4700,FTIR, Jasco) ile analiz edilmiştir. Cihaz, elmas ATR kristaline sahiptir. FTIR analizi, 4000 cm^{-1} ile 400 cm^{-1} arasındaki dalga boyu aralığında gerçekleştirilmiştir. Nanofiberi oluşturan bileşenler arasındaki kimyasal etkileşimleri belirlemek için kullanılan FTIR cihazı Şekil 8' de verilmiştir.



Şekil 8. Kimyasal analizler için kullanılan FTIR cihazı.

2.3.3. Nanofiberlerin Morfolojik Analizi

Üretilen nanofiberlerin morfolojilerini gözlemlemek için taramalı elektron mikroskobu cihazı(ZEISS, EVA MA 10, SEM, ABD) kullanılmıştır (Şekil 9). Görüntüleme öncesinde, elde edilen nanofiberlerin kaplama aparatı (Quorum, SC7620) kullanılarak altın/palyadyum ile kaplanmış durumdadır.



Şekil 9. Morfolojik analizde kullanılan SEM cihazı.

2.3.4. Nanofiberlerin Termal Davranış Analizi

Üretilen nanofiberlerin termal karakterizasyonu, bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC-60 Plus, Shimadzu, Japonya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 10). Her örnek yaklaşık 1 mg tartılmış ve alüminyum ölçüm kaplarına yerleştirilmiştir. Ardından azot atmosferi altında 25°C' den 100°C' ye 10°C/dk hızında ısıtılmıştır.



Şekil 10. Termal analizde kullanılan DSC cihazı.

2.3.5. Üretilen Nanofiberlerin Mekanik Niteliklerin Tespiti

Elde edilen nanofiber örneklerinin mekaniksel özelliklerini belirlemek için çekme testi yapılmıştır. Çekme testi, maksimum 500 N kapasiteli bir Shimadzu (Japonya) EZ-LX model çekme/basma test makinesi kullanılarak yapılmıştır (Şekil 11).Elde edilen nanofiber örneklerin 1x5 cm ölçülerinde kesilmiştir ve kalınlıkları dijital mikrometre (293-100, Mitutoyo, Japonya) kullanılarak tespit edilmiştir. Çekme testi 5 mm/dak çekmeve (23°C) oda sıcaklığında test hızında yapılmıştır.



Şekil 11. Nanofiberlerinçekme dayanımını belirlemek için kullanılan çekme test cihazı.

2.3.6. Antimikrobiyal Aktivite Testi

Üretilen nanofiberlerin*S. aureus* (Atcc 25923), *E. Coli*(Atcc 25922) ve *P. aeruginosa*(Atcc 27853) suşlarına karşı antibakteriyel aktiviteleri, (CLSI) Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü tarafından belirlenen disk difüzyon yöntemi ile test edilmiştir. Bakterilerin gece boyunca kültürleri Mcfarland 0.5 yoğunluğuna ayarlandıktan sonra Mueller-Hinton Agar plakalarına yayılmıştır. Örnekler agar plakalarına eklenmiş ve 37°C'de bir gece boyunca inkübe edilmiştir. Gentamisin (GEN) 10 µg diski pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

2.3.7. MTS analizi

Elektroeğirilmiş nanofiber doku iskeleleri UV altında sterilize edildikten sonra, nanofiberlerler santrifüj tüpleri içerisine alınıp üzerlerine hücre büyüme besi yeri eklenmiştir (DMEM). Aynı esnada, fibroblast hücreleri (HDF) büyütülüp, 96 kuyulu tabakalara 3000 hücre/kuyucuk yoğunluğunda hücre ekimi yapılmıştır. Hücre ekiminin ertesi günü, nanofiber yapılar hücrelerin üzerine eklenmiştir. Nanofiberlerin hücre canlılığına etkisine 1., 4., ve 7. günlerde MTS hücre proliferasyon kiti kullanılarak bakılmıştır.

2.3.8. *In vitro* İlaç Salım Deneyi

Salisilik asitin kalibrasyon eğrisini hesaplamak için 5 ayrı ilaç konsantrasyonunun (0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1 mL) absorbans değerleri UV-spektrofotometre (Şekil 12) kullanılarak ölçülmüştür. Hazırlanan nanofiberler 1 mL PBS çözeltisi içeren eppendorf tüplerine konulmuştur. 37 °C ve 300 rpm'de tüpler termal çalkalayıcıya yerleştirilmiştir. UV-görünür spektrofotometre ölçümleri farklı zaman aralıklarında (5, 15, 30, 60, 120 ve 180, dakika) yapılmıştır.Her ölçünden sonra nanofiber örneklerin içinde olduğu tüpleretaze PBS eklenmiştir.Tüm ölçümler üç tekrarlı gerçekleştirilmiştir.

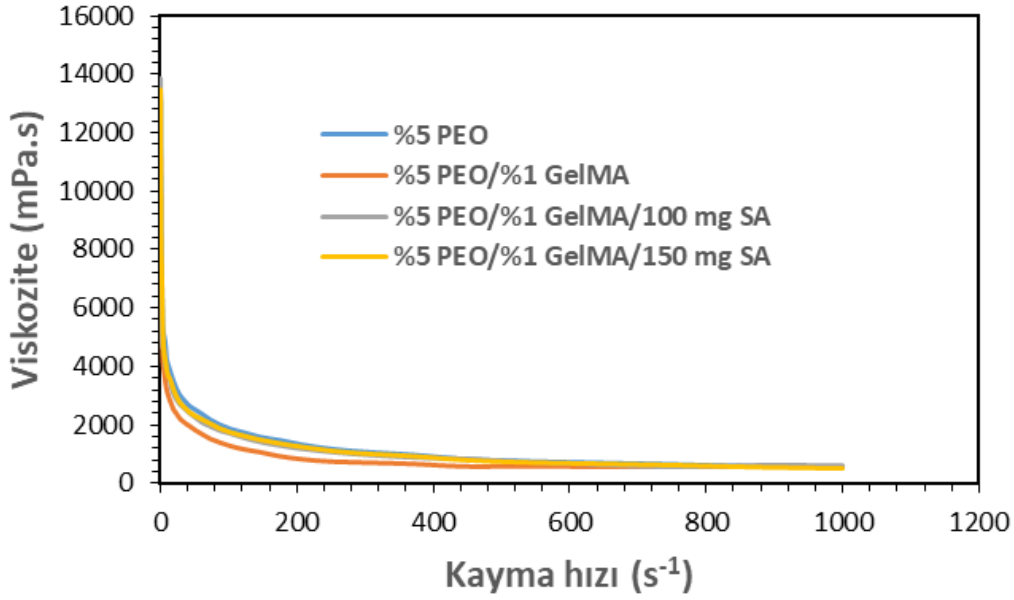


Şekil 12. UV-Spektrofotometre.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Reoloji Analizi

Üretilen %5 PEO, %5 PEO/%1 GelMA, %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA ve %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA solüsyonlarının kayma hızına karşı viskozite grafiği Şekil 13' te verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında, %5 PEO, %5 PEO/%1 GelMA ve %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA ve %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA solüsyonlarının viskozite davranışı benzer çıkmıştır. Bu davranış muhtemelen hidrojeldeki polimer ağının kayma ile indüklenen çözülmesinden kaynaklanmaktadır. Çözülme oranı ağın kendini yeniden inşa edebileceği oranı aştığında, hidrojeller incelmiş ve daha az dirençle daha kolay akmıştır(Ayran ve diğerleri, 2024).

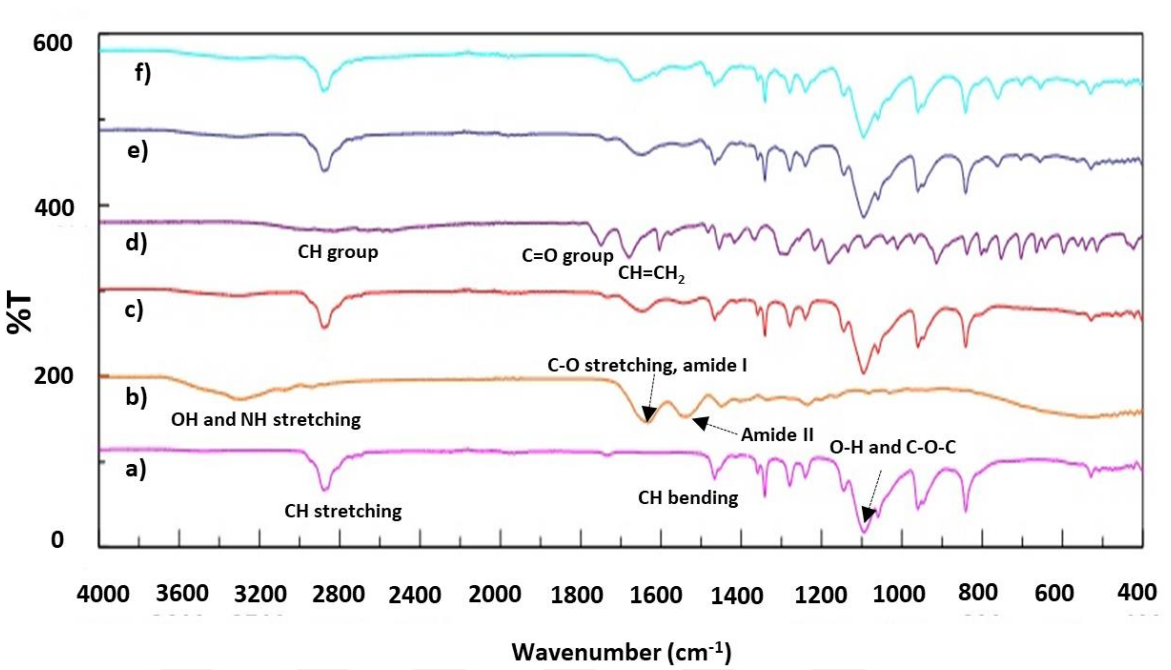


Şekil 13. Akma hızına karşı vizkozite grafiği.

3.2. FTIR Analizi

Şekil 14 üretilen nanofiberlere ait FTIR spektrumlarını temsil etmektedir. Şekil 14 (a) PEO nanofiber örneğe ait FTIR spektrumunu göstermektedir. PEO'nun kızılötesi spektrumundaki, 4000 cm^{-1}– 400 cm^{-1} aralığındaki en belirgin emilimler, biri metilen gerilmesinden kaynaklanan 2960 cm^{-1} ile 2890 cm^{-1} arasındaki ve diğeri eter grubu ve metilen grubu gerilmesinin birleşmesi sonucu yaklaşık 1100 cm^{-1}'deki olmak üzere iki emilim kompleksidir (–C–O–C– emilim kompleksi). Kompleks, az çok örtüşen, ancak kolayca ayırt edilebilen üç tepeden oluşur. –C–O–C– kompleksi, PEO gibi yarı kristal polimerlerde mevcut olabilecek farklı zincir konformasyonlarına karşı çok hassastır. İncelenen örneklerin spektrumlarında –C–O–C– kompleksinin şeklinin yalnızca ışınlama

etkilerine değil aynı zamanda örneğin FTIR ölçümleri için hazırlanma biçimine de bağlı olduğunu göstermiştir (Abdelrazek ve diğerleri., 2016).GelMA'nın spektrumu jelatin polimerinin karakteristik zirvelerini gösterir. 3346 cm^{-1} civarındaki tipik emilim bandı O-H ve N-H gerilme titreşimlerine atfedilir. 2800–3100 cm^{-1} bölgesindeki zirveler C-H gruplarının gerilme titreşimlerine atfedilir. Jelatinin omurga yapısı 1651 cm^{-1} cinsinden(C-O gerilmesi, amid I), 1544 cm^{-1} cinsinden(N-H bükülmesi C-H gerilmesine bağlı, amid II) ve 1253 cm^{-1} cinsinden(C-N gerilmesi aynı zamanda N-H bükülmesi, amid III) emilim bantlarıyla ilişkilidir. Şekil 14 (b)' de GelMA spektrumunda metakrilat gruplarının C -C gerilmesine karşılık gelen yaklaşık 1640 cm^{-1}'deki tipik tepe noktası, amid I C -O gerilme tepe noktasına çok yakındır. Bu karakteristik bölgenin kanıtı, çapraz bağlama reaksiyonunun başarısını açıkça doğrulamıştır. Bununla birlikte, bu, çapraz bağlama reaksiyonu sırasında oluşan CH_2 ve üçüncül CH gruplarının C-H gerilmesine atfedilen 2800–3100 cm^{-1} bölgesindeki tipik tepe noktalarının artışından kaynaklanmıştır (Ayran ve diğerleri, 2024).Şekil 14 (d), SA ilacına ait FTIR spektrumunu göstermektedir. 2827.13 cm^{-1} ile 1749.12 cm^{-1} arasındaki pikler SA için C-H ve C=O gruplarının varlığıyla ilişkilidir. SA'nın bir diğer karakteristik piki 1679.69 cm^{-1} ile 1286.29 cm^{-1} arasında gözlemlenmiştir (fenol hidroksil, $CH=CH_2$ ve C=C gruplarının asidik hidrojeninin gerilme titreşimleri) (Ipek ve diğerleri, 2024). Üretilen %5 PEO/%1 GelMA (c), %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA (e) ve %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA (f) nanofiberlerine ait FTIR spektrumları %5 PEO nanofiberlere ait FTIR spektrumları benzer bulunmuştur.Bu durum formülasyonlardaki PEO miktarının GelMA ve SA' ya göre daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır (Cesur ve diğerleri, 2020).

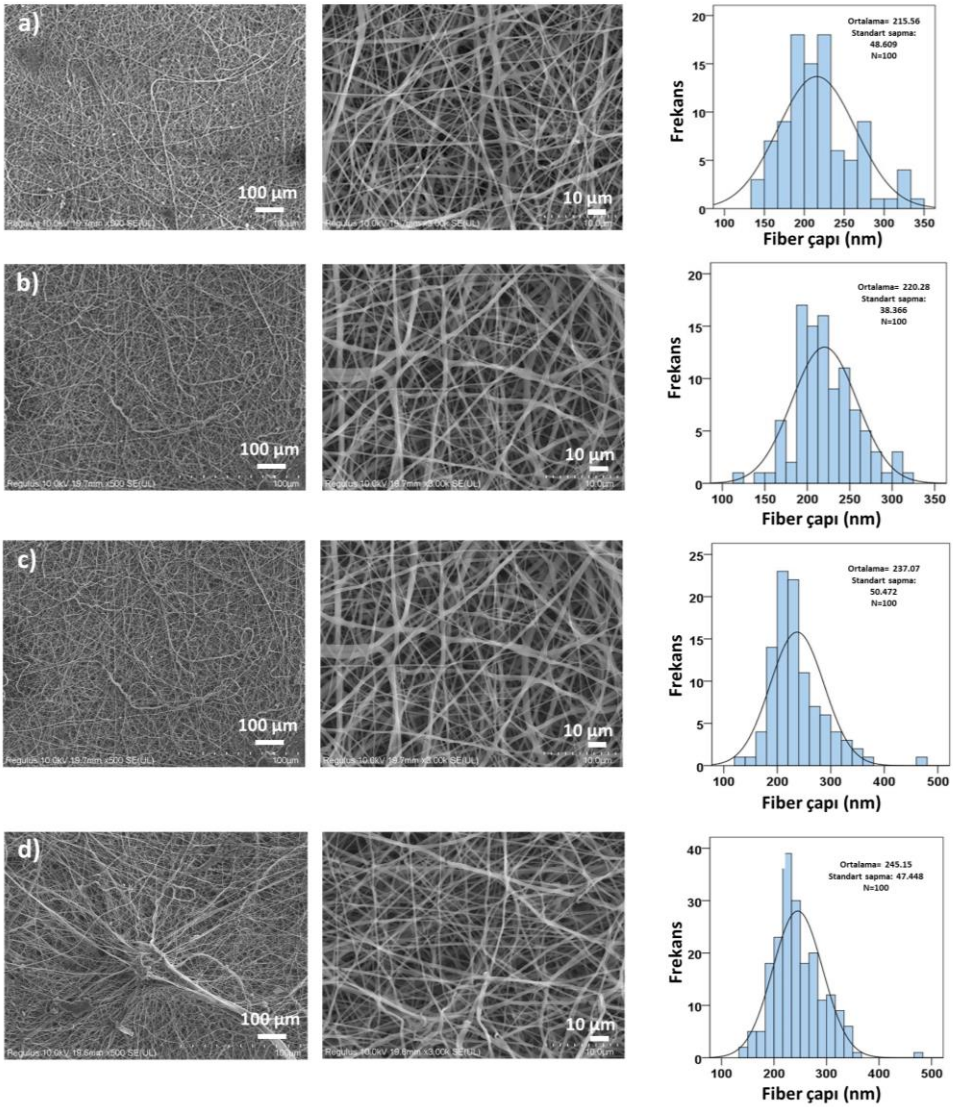


Şekil 14. FTIR analizi, %5 PEO (a), GelMA (b), %5 PEO/%1 GelMA nanofiber (c), salisilik asit (d), 100 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA (e) ve 150 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA (f).

3.3. SEM Analizi

Şekil 15üretilen nanofiberlere ait SEM analizi sonuçlarını göstermektedir. Şekil 15 (a), %5 PEO nanofibere ait SEM morfolojisini göstermektedir. Görüntü incelendiğinde %5 PEO nanofiberin nano boyutta, homojen ve boncuksuz olarak üretildiği görülmektedir. %5 PEO nanofibere ait ölçülen ortalama fiber çapı 215.56±48.61 nm olarak bulunmuştur. Şekil 15 (b) %5 PEO nanofibere %1 GelMA eklenmesiyle elde edilen SEM görüntülerini içermektedir. Üretilen GelMA yüklü fiberlerin homojen dağılımlı ve boncuksuz olarak başarılı bir şekilde üretildiği görülmektedir. %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin ortalama çapı 220.28±38.366 nm olarak bulunmuştur. Şekil 15 (c) ise %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA nanofibere ait SEM görüntülerini temsil etmektedir. Görüntülere bakıldığında, 100 mg SA' nın %5 PEO/%1 GelMA nanofibere eklenmesinin %5 PEO/%1 GelMA nanofibere ait morfolojiyi bozmadığı ve homojen, boncuksuz fiber morfolojisinin korunduğu görülmektedir. 100 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin ortalama çapları 237.07±50.472 nm olarak bulunmuştur. Şekil 15 (d) ise %5 PEO/%1 GelMA nanofibere 150 mg SA eklenmesiyle elde edilen SEM görüntülerini temsil etmektedir. 500X ve 3 kX büyütmelerde elde edilen görüntülere bakıldığında, 150 mg SA eklenmesinin %5 PEO/%1 GelMA nanofiberin fiber morfolojisini bozmadığı ve homojen çap dağılımlı boncuksuz fiberlerin üretildiği görülmektedir. Üretilen 150 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA

nanofiberlerin ortalama çapları 245.15±47.448 nm olarak bulunmuştur. %5 PEO içerisine %1 GELMA eklenmesiyle nanofiber çapı kısmen artmıştır. Aynı şekilde 100 ve 150 mg SA eklenmesi de nanofiber çaplarında artışa sebep olmuştur. Bu artış SA'nın yapışkan yapısından kaynaklanabilir (Aydın ve diğerleri, 2023).

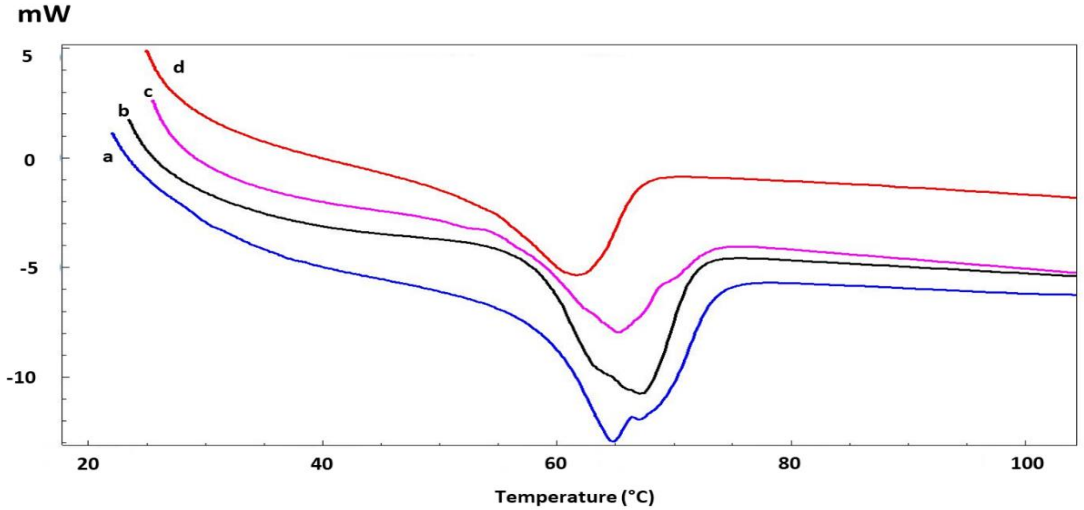


Şekil 15. Üretilen nanofiberlere ait SEM görüntüleri, %5 PEO (a), %5 PEO/%1 GelMA (b), %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA (c) ve %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA (d).

3.4. DSC Analizi

DSC analizi, %5 PEO polimerinde GelMA ve SA'nın varlığını doğrulamak ve bu maddelerin termal davranışlarını gözlemlemek için gerçekleştirilmiştir (Appetecchi ve diğerleri, 2001). Şekil 16, nanofiberlerin DSC eğrilerini göstermektedir. PEO nanofiberlerin erime sıcaklığı yaklaşık 65°C'de tespit edilmiştir. Polu ve ark. polietilen oksit-lityum difluoro(oksalato)borat kullanarak katı polimer elektrotlar elde etmiş ve

PEO'nun erime sıcaklığını 72°C olarak tespit etmişlerdir (Polu ve diğerleri, 2015). Amiri ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise PEO'nun erime sıcaklığını 66.5°C olarak bulmuşlardır (Amiri ve diğerleri, 2020). GelMA, PEO nanofiberine eklendiğinde PEO'nun erime noktası hafifçe artarak ~68°C değerine ulaşmıştır. %5 PEO/%1 GelMA nanofiberine 100 mg SA eklenmesiyle birlikte, %5 PEO/%1 GelMA'nın erime sıcaklığı ~66°C'ye düşmüştür. 150 mg SA eklenmesiyle %5 PEO/%1 GelMA nanofiberin erime sıcaklığında keskin bir düşüş gözlemlenmiştir. Yüksek miktarda SA eklenmesi, polimer zincirlerinin kristalize yapılar oluşturmasını engellemiş olabilir (Moreno ve diğerleri, 2024).



Şekil 16. .%5 PEO (a), %5 PEO/%1 GelMA (b), %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA (c) ve %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA (d) nanofiberlerinin DSC eğrileri.

3.5. Çekme Testi

Tablo 1 üretilen nanofiberlere ait çekme testi sonuçlarını göstermektedir. Tabloya bakıldığında %5 PEO' nun 0.61±0.34 MPa çekme dayanımı ve %21.36±8.41 uzama değerine sahip olduğu görülmektedir. %5 PEO içerisine %1 GelMA eklendiğinde çekme dayanımının 0.76±0.12 MPa değerine arttığı ve uzama miktarının %8.81±1.84 değerine düştüğü gözlenmiştir. GelMA eklenmesi çekme dayanımını nispeten arttırmıştır. Güçlendirilmiş çok işlevli GelMA kullanımı, sıkıştırma, bükülme, uzama ve yırtılma dahil olmak üzere önemli deformasyon seviyelerine dayanmasını sağlar. Bu özel özellik, etkili yara iyileşmesi için önemli çekme ve eğilme kuvvetleri gerektirdiğinden cilt dokusu mühendisliği alanında avantajlı olduğunu kanıtlamaktadır (Guo ve diğerleri, 2024). Diğer taraftan, %5 PEO' nun uzama miktarını keskin bir şekilde düşürmüştür. %5 PEO/%1 GelMA nanofibere 100 mg SA eklenmesi çekme dayanımını tekrar arttırmış ve 1.01±0.51 MPa değerine çıkarmıştır. Uzama yüzdesi ise keskin bir artış göstermiş olup %45.13±7.43 değerine ulaşmıştır.Salisilik asit eklenmesi hidrolize yol açar, bu da amorf kısmı hedef alır

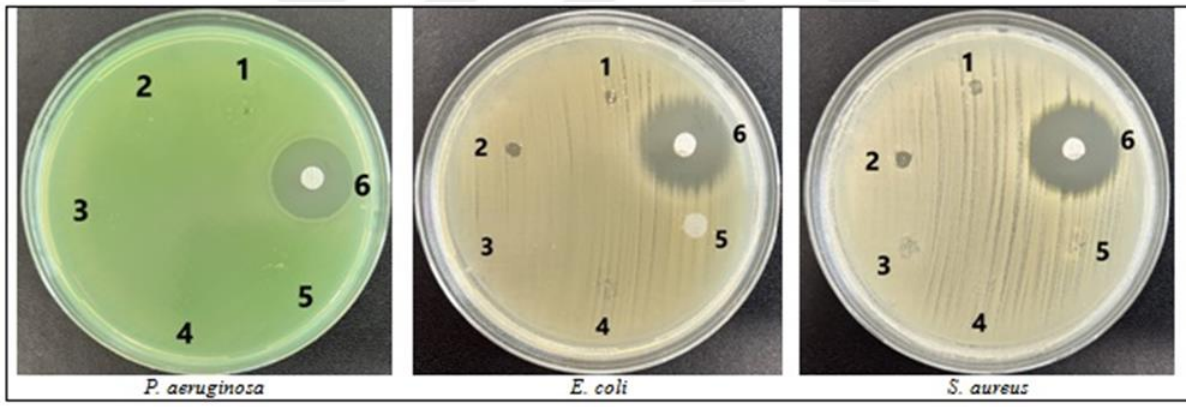
ve kristalin fraksiyonu artırır. Kristalinitedeki bu artış, hem kopma stresinde hem de Young modülü değerlerinde gözlenen artıştan muhtemelen sorumludur (Díaz-Díaz ve diğerleri, 2023). %5 PEO/%1 GelMA nanofibere eklenen 150 mg SA' ya ait çekme sonuçları incelendiğinde çekme dayanımının 1.43±0.10 MPa değerine arttığı, uzama miktarının ise %46.68±5.57 değerine yükseldiği gözlenmiştir. %5 PEO/%1 GelMA nanofibere 100 ve 150 mg SA eklenmesi hem çekme dayanımını hem de uzama miktarını arttırmıştır.

Tablo 1. Üretilen nanofiberlere ait çekme dayanımı ve uzama değerleri.

Örnekler	**Çekme dayanımı (MPa)**	**Kopma anında uzama (%)**
%5 PEO	0.61±0.34	21.36±8.41
%5 PEO/%1 GelMA	0.76±0.12	8.81±1.84
%5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA	1.01±0.51	45.13±7.43
%5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA	1.43±0.10	46.68±5.57

3.6. Antimikrobiyal Test

Şekil 17ve Tablo 2 üretilen nanofiberlerin *P. aeruginosa*, *E.coli* ve *S.aureus* bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite sonuçlarını göstermektedir. Sonuçlara bakıldığında, %5 PEO ve %5 PEO/%1 GelMA nnaofiberlerin suşlara karşı herhangi bir antibakteriyel etkiye sahip olmadıkları ve %5 PEO/%1 GelMA nanofibere 100 mg SA eklenmesinin nanofiberlere *S.aureus* karşısında antibakteriyel etki katdığı gözlenmiştir. 100 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin*S.aureus* bakterisine karşı 5 mm inhibisyon çapına sahip olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan 150 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin *S.aureous*ve E.coli suşlarına karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.Elde edilen inhibisyon zon çapları her iki bakteri için de 5 mm olarak bulunmuştur. Aydın ve arkadaşları %13 PVA içerisine 20 mg SA yüklemiş ve ilaç yüklü nanofiberler elde etmişlerdir. Üretilen nanofiberleri *S. aureus* ve *E. Coli* bakteri suşlarına karşı test etmiş ve 20 mg SA' nın bakterilere karşı yetersiz olduğunu bulmuşlardır (Aydın ve diğerleri, 2023).



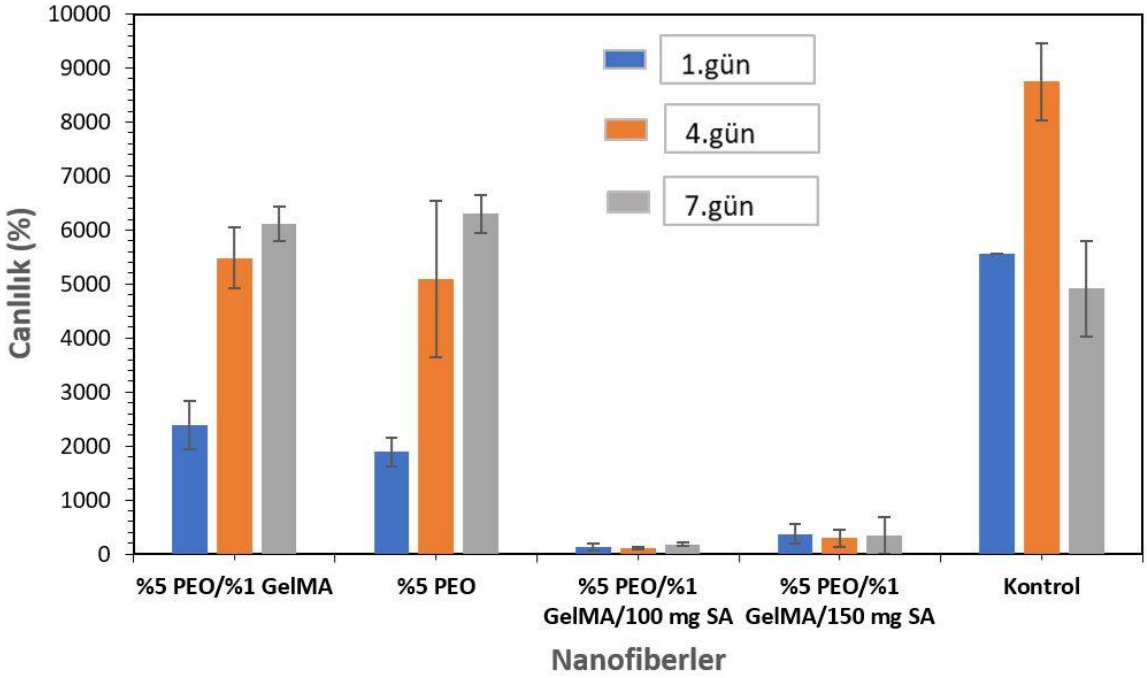
Şekil 17. Üretilen nanofiberlerin *P. aeruginosa*, *E.coli* ve *S.aureus* bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite sonuçları. 1: %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA, 2: %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA, 3: %5 PEO/%1 GelMA, 4: %5 PEO, 5: fucoidan, 6: gentamisin.

Tablo 2. İnhibisyon zon çapları (mm).

Bakteri suşları	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
S.aureus	5	5	-	-	-	21
E.coli	-	5	-	-	-	22

3.7. Biyouyumluluk Testi

Üretilen nanofiberlere ait canlılık değerleri Şekil 18' de verilmiştir. Birinci gün sonunda elde edilen sonuçlara bakıldığında, %5 PEO ve %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin canlılık değerleri kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır. 100 mg ve 150 mg SA yüklü %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin birinci gün elde edilen canlılık değerleri kontrol grubuna göre oldukça düşük çıkmıştır. Dördüncü gün elde edilen onuçlara bakıldığında %5 PEO ve %5 PEO/%1 GelMAiçin canlılık değerleri büyük oranda artmıştır. Yedi günlük inkübasyon sonrası değerlere bakıldığında, %5 PEO ve %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin canlılık değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Genel olarak sonuçlara bakıldığında, %5 PEO/%1 GelMA nanofibere 100 ve 150 mg SA eklenmesi hücre üzerinde olumsuz etkiye sebep olmuştur. Sonuçlara bakıldığında, SA oranının arttılmasının antibakteriyel etkiye pozitif katkı sağlamasına rağmen, hücre için olumsuz etki oluşturmuştur. Bu sonuç üretilen nanofiberlere çapraz bağ yapılmadığından kaynaklanabilir.

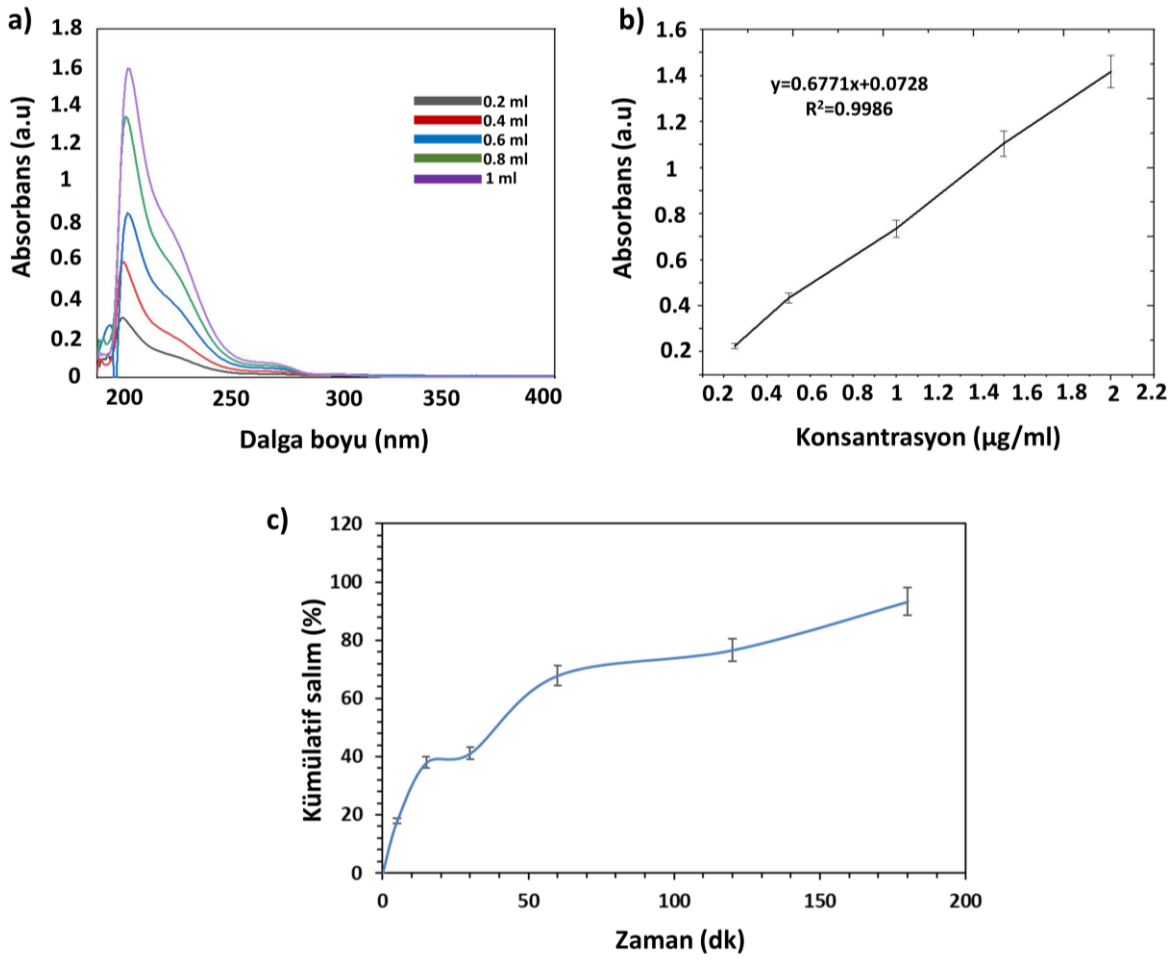


Şekil 18. Üretilen nanofiberlerle kültürlenen fibroblast hücrelerinin canlılık grafiği.

3.8. İlaç Salımı

SA'nın %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerden salım davranış sonuçları Şekil 19' da verilmiştir. Şekil 19 (a), SA' ya ait kalibrasyon grafiğini temsil etmektedir. Şekil 19 (b) ise SA' nın absorbans grafiğidir ve SA' nın absorbans piki 208 nm'de tespit edilmiştir. İlk kademede salınım gerçekleşmiştir. İlk olarak GelMA hızlı salınmıştır daha sonra PEO ile

devam etmiştir. İlk bir saat boyunca, patlama salınım davranışı gözlemlenmiştir ve SA' nın %50' si serbest hale gelmiştir. Bu durum, nanofiberlerin yüzeyinde bulunan SA'nın salınmasından kaynaklanabilir. Geriye kalan iki saatte ise SA' nın %50' sinin salımı devam etmiştir. SA'nın tümü %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerden üç saatte salınmıştır. (Şekil 19 (c)).Bakteri ya da mantar kaynaklı enfeksiyon giderme işlemlerinde öncelikle hızlı salım beklenmektedir (Şekil 19 (c)) grafta 1 saatte %50 salımı gerceklesince hedefimize almişiz. Böylelikle önce enfeksiyon temizlenmiş olacak ve daha sonra ilacın kontrollü salımı ile uzun süreli tedavi sağlanacaktır (Aydin ve diğerleri, 2023). Sara Rojas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada salisilik asit, gözenekli yapıya sahip metal organik kafese yüklenmiştir ve salisilik asit yapdan 6 saat içerisinde salınmıştır (Rojas ve diğerleri, 2021).



Şekil 19. SA'nın kalibrasyon eğrisi (a), absorbans grafiği (b) ve SA' nın kümülatif salım grafiği (c).

4. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında deri hastalıklarına yönelik salisilik asit (SA) yüklü polietilen oksit (PEO)/jelatin metakrilat (GelMA) nanofiberler elektroeğirme tekniği ile üretilmiştir. %5 PEO, %5 PEO/%1 GelMA, %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SA ve %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA nanofiberleri başarılı bir şekilde üretilmiştir. SEM analizi sonuçlarına göre elektroeğirme tekniği ile homojen dağılımlı ve boncuksuz nanoyapılar başarıyla üretilmiştir. FTIR analiz sonuçları bileşenler arasındaki kimyasal etkileşimleri göstermiştir. Çekme test sonuçları incelendiğinde en yüksek çekme dayanımı 1.43±0.10MPa değeriyle %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA nanofibere aittir. En düşük çekme dayanımı ise 0.61±0.34 MPa değeri ile %5 PEO nanofibere aittir. *P. aeruginosa*, *E.coli* ve *S.aureus* suşlarıyla yapılan antibakteriyel test sonucuna bakıldığında, %5 PEO/%1 GelMA/100 mg SAnanofiberin *S.aureus* bakterisine karşı antibakteriyel etki gösterdiği bulunmuştur. %5 PEO/%1 GelMA/150 mg SA nanofiber ise *S.aureus* ve *E.coli* suşlarına karşı antibakteriyel etki gözlenmiştir.Biyouyumluluk testi fibroblast hücre hattı ile yapılmıştır ve sonuçlara bakıldığında %5 PEO ve %5 PEO/%1 GelMA nanofiberlerin toksik etkiye sahip olmadıkları bulunmuştur. Salisilik asitin kümülatif salımı üç saatte tamamlanmıştır.Tüm sonuçlar incelendiğinde, üretilen nanofiberlerin çapraz bağ ile güçlendirilmesi gerektiği söylenebilir. İleri çalışmalar *in vivo* deneyler ile güçlendirilebilir. Üretilen nanofiberlerin vücut ortamındaki şişme ve bozunma davranışları *in vitro* koşullarda incelenebilir.

KAYNAKLAR

Abdelrazek, EM., Abdelghany, AM., Badr, SI., Morsi, MA. (2016). Evaluation of optical parameters and structural variations of UV irradiated (PEO/PVP)/Au polymer nanocomposites. Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences, 7(2): 1877-1890.

Amiri, N., Ajami, S., Shahroodi A., Jannatabadi, N., Darban, SA., Bibi S. F. B., Elham P., Fatemeh K., Jebrail M. (2020). Teicoplanin-loaded chitosan-PEO nanofibers for local antibiotic delivery and wound healing. International Journal of Biological Macromolecules, 162, 645-656.

Appetecchi, G.B., Henderson, W., Villano, P., Berrettoni, M., Passerini, S. (2001).PEO-LiN(SO2CF2CF3)2 polymer electrolytes: 1. XRD, DSC, and ionic conductivity characterization. J Electrochem Soc, 148:A1171–A1178.

Aydin, A., Ulag, S., Sahin, A., Aksu, B., Gunduz, O., Ustundag, C. B., Marinas, I. C., Georgescu, M., Chifiriuc, M. C. (2023). Biocompatible polyvinyl alcohol nanofibers loaded with amoxicillin and salicylic acid to prevent wound infections. Biomed. Mater. 18, 055029.

Ayran, M., Goyuk, Y., Tiryaki, A., Ulag, S., Koyuncu Calikoglu, A. C., Turhan Akkaya, S., Gunduz O. (2024). Light-Processed 3D Bioprinting of Symblepharon Rings Fortified with l-Ascorbic Acid for Ocular Tissue Engineering. Macromol. Mater. Eng., 2400057.

Bret, U. D., Lakshmi, N. S., Laurencin, C. T. (2011). Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 3, 832–864.

Bhardwaj, N., Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. Biotechnology Advances, 28, 325–347.

Cao, Y., & Wang, X. (2013). "Polyethylene oxide-based hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications." *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(5), 779-795.

Cesur, S., Ulag, S., Ozak, L., Gumussoy, A., Arslan, S., Karademir Yilmaz, B., Ekren, N., Agirbasli, M., Gunduz, O. (2020). Production and characterization of elastomeric cardiac tissue-like patches for Myocardial Tissue Engineering. Polymer Testing, 90, 106613.

Díaz-Díaz, E. D., Maldonado Haro, M. L., Patriarca, A., Melaj, M., Foresti, M.

L.,López-Córdoba, A., Goyanes, S. (2023). Assessment of the enhancement potential of salicylic acid on physicochemical, mechanical, barrier, and biodegradability features of potato starch films. Food Packaging and Shelf Life, 38, 101108.

Eming, S. A., et al. (2014). "Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation." *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6.

Feldman, S., & Maibach, H. I. (2012). "Salicylic acid: A review." *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(6), 1151-1158.

Gizaw, M., Thompson, J., Faglie, A., Lee, S. yu, Neuenschwander, P., Chou, S. feng (2018). Electrospun Fibers as a Dressing Material for Drug and Biological Agent Delivery in Wound Healing Applications, 1–28.

Gurtner, G. C., & Werner, S. (2017). "Wound healing: A comprehensive review." *Journal of Clinical Investigation*, 127(12), 4918-4932.

Gelderblom, E. J., & Casteleijn, S. A. (2018). "Gelatin: A versatile biopolymer for pharmaceutical and medical applications." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 131, 134-143.

Guo, A., Zhang, S., Yang, R., Sui, C. (2024). Enhancing the mechanical strength of 3D printed GelMA for soft tissue engineering applications. Materials Today Bio, 24, 100939.

Gustafsson, M., et al. (2006). "Traditional and modern wound healing practices: An overview." *Journal of Wound Care*, 15(4), 160-167.

He, X., & Tsang, P. K. (2008). "Methacrylic anhydride in polymer synthesis: A review." *Journal of Applied Polymer Science*, 109(5), 2926-2939.

Huang, Y., et al. (2018). "Gelatin methacrylate (GelMA)-based bioinks for 3D printing of tissue engineering scaffolds." *Journal of Materials Chemistry B*, 6(1), 133-146.

Ipek, A. G., Ozarıcı, H. B., Sayil, U., Karabulut, H., Ulag, S., Gunduz, O. (2024). Salicylic acid-loaded gelatin methacryloyl (GELMA) microneedles as a potential drug delivery system in plant diseases. Materials Letters, 355, 135575.

Ji, W., Yang, F., Van Den Beucken, J. J. J. P., Bian, Z., Fan, M., Chen, Z., Jansen, J. A. (2010). Fibrous scaffolds loaded with protein prepared by blend or coaxial electrospinning. Acta Biomaterialia, 6, 4199–4207.

Jansen, A., & Kwon, J. H. (2014). "Dialysis membranes and their application in biomolecule separation." *Journal of Membrane Science*, 453, 231-239.

Jia, X., Zhao, C., Li, P., Zhang, H., Huang, Y., Li, H., Fan, J., Feng, W., Yuan, X., Fan, Y. (2011). Sustained Release of VEGF by Coaxial Electrospun Dextran/PLGA Fibrous Membranes in Vascular Tissue Engineering. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 22, 1811–1827.

Jiang, H., & Xu, Y. (2016). "Recent advances in polyethylene oxide-based biomaterials for drug delivery and wound healing." *Materials Science and Engineering: C*, 67, 787-795.

Kovacs, T. G., & Mahaffy, J. M. (2009). "Phosphate-buffered saline and its use in cell culture." *Methods in Cell Biology*, 85, 51-59.

Lazarus, G. S., et al. (1994). "Definitions and guidelines for assessing wound healing." *Wound Repair and Regeneration*, 2(1), 1-11.

Lu, Y., Huang, J., Yu, G., Cardenas, R., Wei, S., Wujcik, E. K., Guo, Z. (2016). Coaxial electrospun fibers: applications in drug delivery and tissue engineering. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 8, 654–677.

Liu, Y., et al. (2014). "Biomedical applications of gelatin and gelatin-based biomaterials." *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(2), 395-406.

Lantis, J. C., & Kiser, S. D. (2021). "Wound care and dressings: Current concepts." *Wounds*, 33(10), 321-332.

Martin, P. (1997). "Wound healing—Aiming for perfect skin regeneration." *Science*, 276(5309), 75-81.

Moreno, C., Forero, J., Baena, Y., Perez, L. (2024). Co-encapsulation of curcumin and salicylic acid in mucoadhesive polymer nanoparticles. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 14 (1), 189-196.

Morris, E. R., & Doble, M. (2010). "Gelatin: An overview of its properties and applications." *Food Hydrocolloids*, 24(5), 627-632.

Polu, A.R., Kim, D.K. & Rhee. (2015). HW. Poly(ethylene oxide)-lithium difluoro(oxalato)borate new solid polymer electrolytes: ion–polymer interaction, structural, thermal, and ionic conductivity studies. *Ionics*, 21, 2771–2780.

Rojas, S., Horcajada, P. (2021). Understanding the Incorporation and Release of Salicylic Acid in Metal-Organic Frameworks for Topical Administration. Eur. J. Inorg. Chem., 1325.

Roveri, N., et al. (2016). "Collagen and gelatin: Properties and applications in the medical and pharmaceutical fields." *Biomaterials Science*, 4(1), 1-12.

Srinivasan, M., et al. (2001). "Antimicrobial activity of certain plant extracts used in Indian traditional medicine." *Journal of Ethnopharmacology*, 74(3), 217-220.

Sahin, Y. M., Su, S., Ozbek, B., Yücel, S., Pinar, O., Kazan, D., Oktar, F. N., Ekren, N., Gunduz, O. (2018). Production and characterization of electrospun fish sarcoplasmic protein based nanofibers. Journal of Food Engineering, 222, 54–62.

Smith, R. J., & Jones, P. E. (2004). "Sodium carbonate in chemical processes and industrial applications." *Chemical Reviews*, 104(1), 399-423.

Wang, X., Ding, B., Li, B. (2013). Biomimetic electrospun nanofibrous structures for tissue engineering. Materials Today, 16, 229–241.

Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). "Wound healing: Cellular and molecular mechanisms." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(2), 238-250.

Yap, K. K., & Goode, S. R. (2006). "Salicylic acid in dermatology: An overview." *Journal of Dermatological Science*, 43(1), 1-10.

Yue, K., et al. (2015). "3D printing of tissues and organs." *Nature Biotechnology*, 34(3), 312-319.

Yi, S., Ding, F., Gong, L., Gu, X. (2017). BENTHAM SCIENCE Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Current Stem Cell Extracellular Matrix Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 12, 233–246

Zamani, M., Prabhakaran, M. P., Ramakrishna, S. (2013). Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials. International Journal of Nanomedicine, 8, 2997–3017.

Zhu, J., & Marchant, R. E. (2011). "Designing biomedical polymers for tissue engineering and drug delivery." *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 22(7), 1021-1040.

Zouboulis, C. C., & Bissonnette, R. (2015). "Salicylic acid: The original acne medication." *Dermatologic Therapy*, 28(1), 1-7.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyad :Abdul Bari Yaqub
Yabancı dil : İngilizce, Urduca, Hintçe
Öğrenim bilgileri : Lisans Metalurji ve Malzeme Mühendisliği (2013-2018)
Yüksek Lisans-Marmara Üniversitesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği (2022-2024)

Deneyimler : Sahin metal Istanbul kalite kontrol Muhendis,
:ISTON kailte kontrol Muhendis
:Consulate General of Pakistan Istanbul

Uluslararası bilimsel toplantıda sunulan sunum : Antimicrobial and biodegradable electrospun nanofiber composite for wound dressing. "Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering" NanoBioMat 2024 – Summer Edition.