

**ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİ İLE KURKUMİN  
YÜKLÜ SELÜLOZ ASETAT NANOLİF YARA  
ÖRTÜSÜ GELİŞTİRİLMESİ**

**DEVELOPMENT OF CURCUMIN-LOADED CELLULOSE  
ACETATE NANOFIBER WOUND DRESSING BY  
ELECTROSPINNING METHOD**

**HİLAL PEKER**

**PROF. DR. PINAR AKKAŞ KAVAKLI**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Polimer Bilimi ve Teknolojisi Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2024

## ÖZET

# ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİ İLE KURKUMİN YÜKLÜ SELÜLOZ ASETAT NANOLIF YARA ÖRTÜSÜ GELİŞTİRİLMESİ

**Hilal PEKER**

**Yüksek Lisans, Polimer Bilimi ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. Pınar AKKAŞ KAVAKLI**

**Eylül 2024, 87 sayfa**

Günümüzde, polimerik nanolif yara örtüleri oldukça popüler kullanılmaktadır. Biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir özelliklere sahip olan bu polimerler, çeşitli yöntemlerle nanolif yara örtüleri elde etmek için kullanılır. Bu tezde, biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir bir polimer olan selüloz asetat (CA) polimerinden elektroegirme yöntemi ile nanolif yara örtüsü elde edilmiştir. Selüloz asetat; tahriş edici ve toksik olmayan, işlenebilir, iyi dielektrik özelliği olan selüloz türevi bir polimerdir. Yapılan bu çalışmada yara örtüsü olarak kullanmak amaçlı DMF:Aseton:Etanol çözücü sisteminde çözülmüş belirli derişime sahip (%17 (w/v)) selüloz asetat polimerinden elektroegirme yöntemiyle nanolifler elde edilmiştir. Boncuksuz bir nanolif elde etmek için elektroegirme parametreleri 0,7 mL/saat çözelti akış hızı, 24 kV voltaj değeri, 15 cm çalışma mesafesi şeklinde optimize edilmiştir. Elde edilen bu selüloz asetat nanoliflerinin içerisine belirli derişimlerde (%0,1, %0,3 ve %0,5 (w/v)) zerdeçal tozundan elde edilen kurkumin (Cur) yüklenmiştir. Anti-inflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri ile bilinen kurkumin yara iyileşme sürecinde önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak selüloz asetat polimerinden

elektroegirme yöntemiyle farklı derişimlerde kurkumin yüklü nanolif yapılar başarıyla üretilmiştir. Elde edilen nanolif yapıların karakterizasyonu, Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), taramalı elektron mikroskobu (SEM), ters (inverted) mikroskobu aracılığıyla yapılmıştır. FTIR analiziyle zerdeçaldan ekstrakte edilen kurkuminin, selüloz asetat ve kurkumin yüklü selüloz asetat nanolif yapılarının kimyasal yapısı incelenmiştir. SEM ve mikroskop (inverted) analizleri sonucuna göre nanolif yapıların boncuksuz, düzgün bir morfolojiye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, kurkuminin biyolojik etkinliğini gözlemek amacıyla in vitro kurkumin salınım deneyleri ve hücre canlılığı testleri yapılmıştır. In vitro kurkumin salınım deneyleri fosfat tamponlu salin (PBS) ortamında yapılmıştır. Kurkumin salım profillerini oluşturmak amacıyla UV spektroskopisi kullanılarak kurkuminin derişim hesaplamaları yapılmıştır. Analizler, kurkumin salınımının kontrollü ve sürekli olduğunu göstermiştir. Kurkumin yüklü nanolif yapılarının L929 fare fibroblast hücrelerine karşı sitotoksisite değerlendirmeleri MTT testi ile yapılmıştır. MTT testi sonuçları kısa süreli kullanımlar için %0,3 ve %0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanoliflerin hücre canlılığını arttırdığı göstermiştir. %0,1 (w/v) kurkumin yüklü nanolif örneklerinin ilk 30 dakika sonrası için hücre canlılığını sağlayamadığı görülmüştür. Bu sebeple %0,1 (w/v) kurkumin yüklü nanolif kısa süreli yüz maskesi kullanımını uygulamaları için geliştirilebilir.

Yapılan bu değerlendirmeler sonucunda %0,3 (w/v) ve %0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanoliflerin yara örtüsü olarak kullanılmasının uygun olduğu söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** kurkumin, elektroegirme, yara örtüsü, selüloz asetat

## **ABSTRACT**

# **DEVELOPMENT OF CURCUMIN-LOADED CELLULOSE ACETATE NANOFIBER WOUND DRESSING BY ELECTROSPINNING METHOD**

**Hilal PEKER**

**Master of Science, Department of Polymer Science and Technology**

**Supervisor: Prof. Dr. Pınar AKKAŞ KAVAKLI**

**September 2024, 87 pages**

These days, polymeric nanofiber wound dressings are quite popular. These polymers, which have biocompatible and biodegradable properties, are used to obtain nanofiber wound dressings through various methods. In this thesis, nanofiber wound dressing was obtained from cellulose acetate (CA) polymer, which is a biocompatible and biodegradable polymer, by electrospinning method. Cellulose acetate is a cellulose-derived polymer that is non-degradable, non-damaging, processable, and has good dielectric properties. In this study, nanofibers were obtained by electrospinning from cellulose acetate polymer with a certain concentration ( 17% (w/v)) dissolved in the DMF: Acetone: Ethanol solvent system for use as a wound dressing. To obtain bead-free nanofibers, the electrospinning parameters were optimized to a solution flow rate of 0.7 mL/hr, a voltage of 24 kV, and a working distance of 15 cm. Curcumin (Cur) extracted from turmeric powder was loaded into the obtained cellulose acetate nanofibers at specific concentrations (0.1%, 0.3%, and 0.5% (w/v)). Curcumin, known for its anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial properties,

plays an important role in the wound healing process. In conclusion, nanofiber structures loaded with curcumin at different concentrations were successfully produced from cellulose acetate polymer using the electrospinning method. The characterization of the obtained nanofiber structures was performed using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM), and inverted microscopy. FTIR analysis was used to examine the chemical structure of curcumin extracted from turmeric, the cellulose acetate and curcumin-loaded cellulose acetate nanofiber structures. SEM and inverted microscope analyses showed that the nanofiber structures had a bead-free and uniform morphology. Additionally, in vitro curcumin release studies and cell viability tests were conducted to observe the biological activity of curcumin. In vitro curcumin release studies were conducted in a phosphate-buffered saline (PBS). To create curcumin release profiles, concentration calculations of curcumin were performed using UV spectroscopy. Analysis were showed that curcumin release was controlled and continuous. Cytotoxicity evaluation of curcumin-loaded nanofiber constructs against L929 mouse fibroblast cells was performed by MTT assay. MTT test results were showed that 0.3% and 0.5% (w/v) curcumin loaded nanofibers were increased cell viability for short-term use. It was observed that the 0.1% (w/v) curcumin loaded nanofiber samples could not provide cell viability after the first 30 minutes. Therefore, 0.1% (w/v) curcumin loaded nanofiber can be developed for short-term face mask use applications.

As a result of these evaluations, it can be said that 0.3% (w/v) and 0.5% (w/v) curcumin loaded nanofibers are suitable for use as a wound dressing.

**Keywords :** curcumin, electrospinning, wound dressing, cellulose acetate

## TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren değerli hocam, tez danıőmanım, Prof. Dr. Pınar AKKAŞ KAVAKLI'ya tüm desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocam Prof. Dr. Cengiz KAVAKLI'ya ayırdığı zamandan dolayı teşekkür ederim.

Tez çalıőmam boyunca sorularımı cevapsız bırakmayan, benimle her zaman bilgi ve deneyimlerini paylaőan, Arş. Gör. Niyazi ÖZÇELİK'e teşekkür ederim.

Yine bilgi ve deneyimleriyle çalıőmalarıma katkı sağlayan Öğr. Gör. Serhad TİLKI'ye teşekkür ederim.

Laboratuvar çalıőmalarım sırasında bana yardımcı olan, hoőgörüleri, güler yüzlülükleri ile yanımda olan Doç. Dr. Özer Aylin Gürpınar ve Irmak Dal'a teşekkür ederim.

Tez çalıőmam sırasında beni her zaman destekleyen, sevgi ve sabırlarıyla yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan en büyük destekçim canım eőime teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar .....	ix
ŞEKİLLER .....	x
KISALTMALAR .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Yara .....	3
2.1.1. Yara Tipleri .....	3
2.1.2. Yara İyileşmesi .....	4
2.1.2.1. Yara İyileşmesi Tipleri .....	4
2.1.2.2. Yara İyileşme Fazları .....	6
2.2. Yara Örtüsü .....	7
2.2.1. Yara Örtüsü Olarak Biyoparçalanır ve Biyouyumlu Polimerler .....	10
2.2.1.1. Doğal Polimerler .....	11
2.2.1.2. Sentetik polimerler .....	11
2.3. Nanolifler .....	12
2.3.1. Nanolif Kullanım Alanları .....	13
2.3.1.1. Filtrasyon .....	13
2.3.1.2. Çevre Uygulamaları .....	13
2.3.1.3. Tekstil ve Giyilebilir Teknoloiler .....	14
2.3.1.4. Enerji Depolama ve Dönüşümü Uygulamaları .....	14
2.3.1.5. Tıbbi ve Biyomedikal Uygulamalar .....	14
2.3.2. Nanolif Yara Örtüleri .....	14
2.3.3. Nanolif Yara Örtüsü Üretim Teknikleri .....	16

2.3.3.1. Elektrodeleme Yöntemi .....	16
2.4. Selüloz Asetat Polimeri .....	21
2.5. Kurkumin .....	24
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	28
3.1. Materyal ve Metod .....	28
3.2. Kurkumin, Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerin Üretimi .....	29
3.2.1. Selüloz Asetat Nanoliflerin Üretimi İçin Kullanılan Çözeltinin Hazırlanması .....	29
3.2.2. Kurkumin Üretimi .....	30
3.2.3. Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanolif Üretimi için Kullanılan Çözeltinin Hazırlanması .....	30
3.2.4. Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Çözeltilerinden Nanolif Üretimi .....	31
3.3. Kurkumin, Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerin Karakterizasyon Çalışmaları .....	31
3.3.1. ATR-Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) .....	31
3.3.2. Morfolojik Analiz .....	32
3.3.2.1. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi(SEM) .....	32
3.3.2.2. Mikroskop (Inverted) Analizi .....	32
3.3.3. <i>In Vitro</i> Kurkumin Salınım Analizi .....	32
3.3.3.1. Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması .....	32
3.3.3.2. Kurkumin Yüklü Nanoliflerden Kurkumin Salınım Miktarının Belirlenmesi .....	33
3.3.4. Hücre Canlılığı Çalışmaları .....	33
3.3.4.1. L929 Fare Fibroblast Hücre Hattının Çoğaltılması .....	33
3.3.4.2. Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Membranların L929 Hücre Hattında Denenmesi .....	33
3.3.4.3. 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) Testi .....	34
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....	35



4.1. Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerinin Elektroğirme Parametreleri .....	35
4.1.1. Çözücü Sisteminin Nanolif Yapısına Etkisi .....	35
4.1.2. Polimer Derişiminin Nanolif Yapısına Etkisi .....	35
4.1.3. Akış Hızının Nanolif Yapısına Etkisi .....	36
4.1.4. Voltaj Değerinin Nanolif Yapısına Etkisi .....	36
4.1.5. Çalışma Mesafesi Değerinin Nanolif Yapısına Etkisi .....	36
4.2. Kurkumin, Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerin Karakterizasyon Çalışmaları .....	39
4.2.1. ATR-Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) .....	39
4.2.2. Morfolojik Analiz .....	42
4.2.2.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışmaları .....	42
4.2.2.2. Mikroskop (Inverted) Çalışmaları .....	46
4.2.3. <i>In Vitro</i> Kurkumin Salınım Çalışmaları .....	49
4.2.4. Hücre Canlılığı Analizi .....	52
5. TOPLU SONUÇLAR .....	57
KAYNAKLAR .....	59
ÖZGEÇMİŞ .....	70

## TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1 Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Polimer Çözeltilerinin Hazırlanması.....	30

## ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1	Yara İyileşme Tipleri ..... 6
Şekil 2.2	Yara İyileşme Fazları..... 8
Şekil 2.3	Elektroğirme Düzenegi ..... 17
Şekil 2.4	Elektroğirme Yöntemine Etki Eden Parametreler ..... 19
Şekil 2.5	Selüloz Asetat Kimyasal Yapısı ..... 21
Şekil 2.6	Kurkumin Kiyasal Yapısı ..... 24
Şekil 2.7	Kurkumin ..... 25
Şekil 4.1	Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerinin Elektroğirme Parametreleri ..... 38
Şekil 4.2	Ekstrakte Edilen Kurkuminin FTIR Analizi ..... 39
Şekil 4.3	CA Nanolif Yapısının FTIR Analizi ..... 40
Şekil 4.4	Kurkumin Yüklü CA Nanolif Yapılarının FTIR Analizi; a) %0,1 (w/v) cur yüklü CA nanolif, b) %0,3 (w/v) cur yüklü CA nanolif, c) %0,5 (w/v) cur yüklü CA nanolif ..... 41
Şekil 4.5	Yapıların Toplu FTIR Analizi; a) Elde edilen kurkumin yapısı, b) CA nanolif yapısı, c) %0,5 (w/v) cur yüklü CA nanolif, d) %0,3 (w/v) cur yüklü CA nanolif, e) %0,1 (w/v) cur yüklü CA nanolif ..... 41
Şekil 4.6	CA nanolifin SEM görüntüleri; A) 40000 büyüklükte B) 20000 büyüklükte, C) 10000 büyüklükte, D) 5000 büyüklükte, E) 2500 büyüklükte, F) 1500 büyüklükte..... 43
Şekil 4.7	%0,1 (w/v) cur yüklü CA nanolifin SEM görüntüleri; A) 40000 büyüklükte B) 20000 büyüklükte, C) 10000 büyüklükte, D) 5000 büyüklükte, E) 2500 büyüklükte, F) 1500 büyüklükte ..... 44
Şekil 4.8	%0,3 (w/v) cur yüklü CA nanolifin SEM görüntüleri; A) 40000 büyüklükte B) 20000 büyüklükte, C) 10000 büyüklükte, D) 5000 büyüklükte, E) 2500 büyüklükte, F) 1500 büyüklükte ..... 45

Şekil 4.9	%0,5 (w/v) cur yüklü CA nanolifin SEM görüntüleri; A) 40000 büyüklükte B) 20000 büyüklükte, C) 10000 büyüklükte, D) 5000 büyüklükte, E) 2500 büyüklükte, F) 1500 büyüklükte .....	46
Şekil 4.10	20x büyüklükte elde edilen boncuklu nanoliflerin mikroskop (inverted) görüntüleri .....	47
Şekil 4.11	CA nanolifin 40x büyüklükte mikroskop (inverted) görüntüleri A) Lif görüntüleri B) Lif çapı hesaplamaları .....	48
Şekil 4.12	%0,1 (w/v) cur yüklü CA nanolifin 40x büyüklükte mikroskop (inverted) görüntüleri A) Lif görüntüleri B) Lif çapı hesaplamaları ....	48
Şekil 4.13	%0,3 (w/v) cur yüklü CA nanolifin 40x büyüklükte mikroskop (inverted) görüntüleri A) Lif görüntüleri B) Lif çapı hesaplamaları ....	49
Şekil 4.14	%0,5 (w/v) cur yüklü CA nanolifin 40x büyüklükte mikroskop (inverted) görüntüleri A) Lif görüntüleri B) Lif çapı hesaplamaları ....	49
Şekil 4.15	Kurkumin Kalibrasyon Grafiği .....	50
Şekil 4.16	Kurkumin Yüklü Nanolif Yapılardan Kurkumin Salınım Profili (ppm - zaman) .....	51
Şekil 4.17	Kurkumin Yüklü Nanolif Yapılardan Kurkumin Salınım Profili (% - zaman) .....	51
Şekil 4.18	L929 hücrelerinde 30 dakika kurkumin yüklü nanoliflerin uygulanması sonrası MTT testi sonuçları .....	53
Şekil 4.19	L929 hücrelerinde 1 saat kurkumin yüklü nanoliflerin uygulanması sonrası MTT testi sonuçları .....	53
Şekil 4.20	L929 hücrelerinde 2 saat kurkumin yüklü nanoliflerin uygulanması sonrası MTT testi sonuçları .....	54
Şekil 4.21	L929 hücrelerinde 24 saat kurkumin yüklü nanoliflerin uygulanması sonrası MTT testi sonuçları .....	54

## KISALTMALAR

<b>CA</b>	: Selüloz Asetat
<b>Cur</b>	: Kurkumin
<b>DMF</b>	: Di Metil Formamid
<b>D:A:E</b>	: Dimetil Formamid Aseton Etanol
<b>PLA</b>	: Poli Laktik Asit
<b>PGA</b>	: Poli Glikolik Asit
<b>PCL</b>	: Poli Capro Lacton
<b>PEO</b>	: Poli Etilen Oksit
<b>PEOG</b>	: Poli Etilen Glikol
<b>PVA</b>	: Poli Vinil Alkol
<b>PLGA</b>	: Poli Laktik Glikolik Asit
<b>PLLA</b>	: Poli L Laktik Asit
<b>ZSFC</b>	: Zein İpek Fibroin Chitosan
<b>ECM</b>	: Ekstra Cellular Matrix
<b>FTIR</b>	: Fourier Transformed Infrared Spectroscopy
<b>SEM</b>	: Scanning Electron Microscope
<b>MTT</b>	: 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür
<b>FBS</b>	: Fetal Sığır Serumu
<b>w/v</b>	: Ağırlık/hacim
<b>v/v</b>	: Hacim/hacim
<b>Mn</b>	: Sayıca ortalama Molekül Ağırlığı

# 1. GİRİŞ

Deri, vücudun en büyük organı olup, dışarıda yer alan her etkene karşı bariyer görevi üstlenir. Ancak, travma, cerrahi müdahaleler veya kronik hastalıklar sonucu deri bütünlüğü bozulabilir ve yara oluşumu meydana gelir. Yara iyileşme süreci, inflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon aşamalarından oluşan biyolojik bir süreçtir.[1]

Yara iyileşme sürecini desteklemek için çeşitli yara örtüleri geliştirilmiştir. Son yıllarda nanoteknolojinin ilerlemesiyle birlikte, nanolif yara örtüleri, yüksek yüzey alanları ve gözeneklilikleri sayesinde yara iyileşme sürecinde önemli avantajlar sunmaktadır.[2] Nanolifler ayrıca, hücre çoğalmasını teşvik eder ve ilaç taşıma kapasitesini artırır.[3]

Nanolif üretiminde en yaygın kullanılan tekniklerden biri elektroğirme yöntemidir. Bu yöntem, polimer çözeltilerinin yüksek voltaj uygulanarak ince lifler halinde çekilmesi esasına dayanır. Elektroğirme yöntemi, nanoliflerin morfolojisini ve yapısını kontrol etme imkanı sağlar. [4]

Selüloz asetat, biyouyumlu ve biyobozunur özellikleri nedeniyle nanolif yara örtülerinin üretiminde sıklıkla tercih edilen bir polimerdir. Selüloz asetat bazlı nanolifler, nem yönetimi ve gaz değişimi gibi kritik yara iyileşme faktörlerinde etkin bir rol oynar.[5]

Kurkumin, zerdeçal bitkisinden elde edilen doğal bir polifenoldür ve anti-enflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir.[6] Kurkuminin yara iyileşme sürecinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Kurkuminin selüloz asetat bazlı nanoliflere eklenmesi, yara örtüsünün hem biyomekanik hem de biyolojik özelliklerini geliştirebilir. [7]

Bu tezde, selüloz asetat (CA) ve kurkumin (cur) bazlı nanolif yara örtülerinin üretimi, karakterizasyonu ve biyolojik etkinlikleri incelenmiştir. Elektroğirme yöntemi kullanılarak üretilen nanoliflerin morfolojisi SEM ve Olympus CKX53 mikroskop (inverted) ile incelenmiştir. Zerdeçaldan elde edilen kurkumin yapısının, kurkumin yüklü ve kurkumin yüklü olmayan nanoliflerin kimyasal yapıları FTIR ile analiz edilmiştir. Kurkuminin yara iyileşme sürecine olan katkıları, in vitro ilaç salınımı deneyleri ile spektroskopik yöntem

kullanılarak incelenmiştir. Üretilen nanoliflerin L929 fare fibroblast hücreleri üzerindeki toksisitesi MTT yöntemi ile belirlenmiştir.

Bu çalışma, yenilikçi yara örtüsü materyallerinin geliştirilmesine katkı sağlayarak, yara tedavisinde daha etkin çözümler sunmayı amaçlamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yara

Dokuların bütünlüğünün ve işleyişlerinin bozulmasına yara adı verilir. Bu bütünlüğün bir takım süreçlerle yeniden sağlanmasına ise yara iyileşmesi adı verilmektedir. Yara, kesik, sıyrık, ezik, delinme, yanık veya dondurma gibi çeşitli şekillerde olabilir. [8, 9].

#### 2.1.1. Yara Tipleri

Yaralar, yapılarına göre akut ve kronik olmak üzere iki çeşittir. Ayrıca yaralar etken maddelerin vücuda giriş yollarına göre de çeşitlendirilebilir.[8].

Akut yaralar, iyileşme sürecinin beklenen sürede tamamlandığı, doku bütünlüğünün sağlandığı yaralardır. Akut yaralarda yaraya neden olan etken geçicidir bu yüzden bu tip yaralar beklenen sürede iyileşirler. Akut yaralarda, iyileşmeyi engelleyen faktörlerin sayısı düşüktür. Temizdirler, enfeksiyon riskleri düşüktür ve standart yara bakım prosedürleri ile yönetilirler. Akut yaralar içinde temiz yaralara en iyi örneklerden biri cerrahi yaralardır. Diğer örnekler ise , yanıklar, ısırıklar, küçük kesikler ve sıyrıklar verilebilir. Kronik yaralar ise iyileşmesi üç aydan uzun süren yaralardır. Kronik yaralarda, etken geçici değil devamlıdır bu yüzden bu yaralar, yavaş iyileşir hatta duruma göre iyileşmeyebilir. Enfeksiyon riskleri yüksektir, özel bakım ve tedavi gerektirirler. Sürekli bakım gerektirir. Bu tip yaralarda, yara sıklıkla tekrar eder ve iyileşmeyi engelleyen birçok faktör vardır. Kronik yaralara örnek olarak diyabetik yaralar, venöz ülser, basınç yarası, arteriyel yetmezlik yarası ve radyasyon kaynaklı yaralar verilebilir. [8, 10–13].

Yaraları klinik görünüşüne göre üç gruba ayırmak mümkündür. Temiz yaralar, Steril şartlarda yapılan ameliyat insizyonları ile meydana getirilen yaralardır. Enfeksiyon belirtisi yoktur, genellikle kapalı yaralardır. Kontamine yaralar, herhangi bir sebeple oluşan 6 - 8 saati geçmeyen açık yaralar kontamine kabul edilir. Steril olmayan ortamda oluşmuş olabilir,



enfeksiyon belirtileri yoktur ancak risk taşır, mikroorganizmaların bulaşma riski vardır. Anal bölgede ve ağızda yapılan ameliyat yaraları da kontamine yaralardır. Kontamine yaralar 6 - 8 saat içerisinde kenarları eksize edilerek primer olarak kapatılabilir. Enfekte yaralar, bakteri üremesinin olduğu yaralardır. Mikroorganizmaların aşırı çoğalması söz konusudur. Kızarıklık, ağrı, şişlik ve irin görülebilir. 6 - 8 saati geçen travmatik açık yaralar, enfekte bölgelere yapılan cerrahi müdahale yaraları enfekte yaraları oluşturur. [9, 13–15].

## **2.1.2. Yara İyileşmesi**

Yara iyileşmesi süreci travma ile başlar sistematik, hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşturması ile sonuçlanır. Yara iyileşmesinin amacı doku hasarını minimuma indirerek, dokuların yeterli derecede oksijenlenmesini, beslenmesini ve nemlenmesini sağlamaktır. [16].

### **2.1.2.1. Yara İyileşmesi Tipleri**

Yara iyileşmesi üç tipte olur. [14].

- **Primer Yara İyileşmesi**

Keskin temiz aletlerle oluşan, ya da ameliyatlarda yapılan kesilerin sütüre edilmesi ile, az bir skar oluşturarak iyileşmesidir. Granülasyon dokusu çok azdır. Yara kenarlarının doğrudan birleştirilmesiyle gerçekleşir ve genellikle minimal skar ile hızlı iyileşme sağlar. Yara kenarları zımba ya da dikiş ile birleştirilebilir, genellikle 7 - 10 gün içerisinde iyileşir. [9, 14].

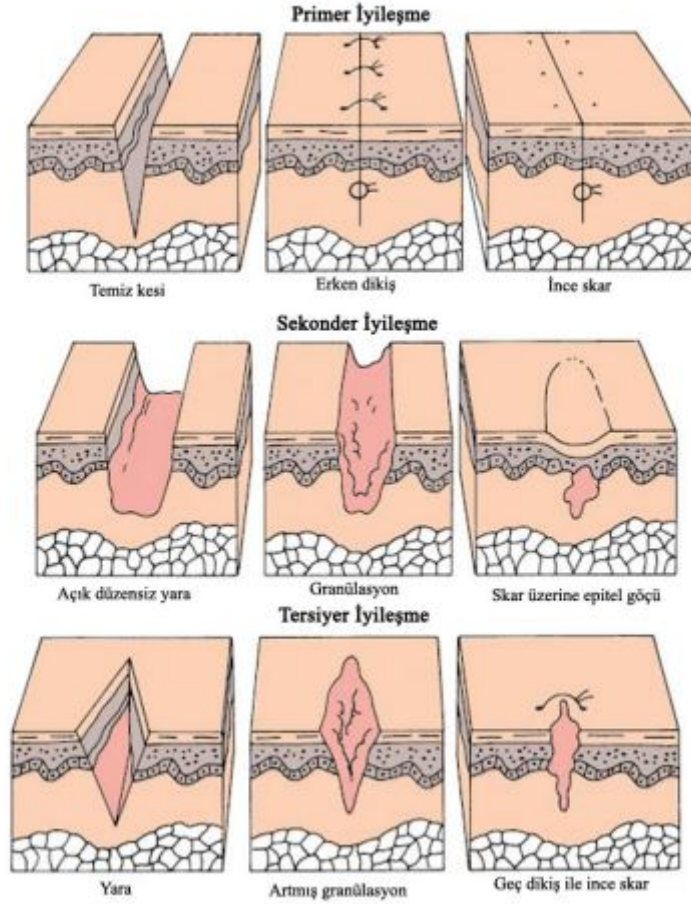
- **Sekonder Yara İyileşmesi**

Yara kenarlarının birleştirilemediği veya birleştirilmediği durumlarda meydana gelir. Yara, açık bırakılır ve granülasyon dokusu oluşumu ile yavaşça iyileşir. Primer yara iyileşmesine göre yara iyileşmesi daha uzun sürer. Sütürsüz iyileşmeye bırakılan yaralar ile sütürlüleri

açılarak kenarları birbirinden ayrılmış ameliyat yaralarının iyileşmesi bu gruba dahildir. Yaranın derinliğine ve yüzey alanının büyüklüğüne bağlı olarak iyileşme süresi değişir. Yara derinlikleri granülasyon dokusu ile dolar. Granülasyon dokusu yara kenarları hizasına geldiği zaman üzeri epitelize olur. [14, 17].

- Tersiyer Yara İyileşmesi

Gecikmiş primer iyileşme, kontamine veya enfekte yaraların temizlendikten sonra cerrahi olarak kapatılmasıdır. Yara başlangıçta açık bırakılır, enfeksiyon kontrol altına alındığında kapatılır. Sekonder iyileşmeye bırakılan yaraların kapatılmasına mani olan haller ortadan kalktığında, primer iyileşmedeki gibi sütüre edilerek iyileşmesidir. İyileşme süreci primer iyileşme ile benzerdir, ancak enfeksiyon riski yönetilmelidir. [14, 18].



Şekil 2.1 Yara İyileşme Tipleri  
[19]

### 2.1.2.2. Yara İyileşme Fazları

Yara iyileşme fazları ise 4 ana bölümden oluşur. Bunlar; hemostaz, inflamasyon, poliferasyon ve olgunlaşma ve yeniden şekillendirme fazlarıdır.

- İnflamasyon ; Yaranın meydana gelmesinden sonra dört ya da altı gün sürebilir. [8, 20]  
İki basamağa ayrılır,
  - a) Hemostaz: Yaradan hemen sonra kanama durdurulur. Trombositler ve pıhtı oluşumu başlar.
  - b) İnflamasyon: Yaralanan bölgeye bağışıklık hücreleri (özellikle lökositler) göç eder. Bu süreçte yara bölgesinde şişlik, kızarıklık, sıcaklık artışı ve ağrı görülebilir. [15]

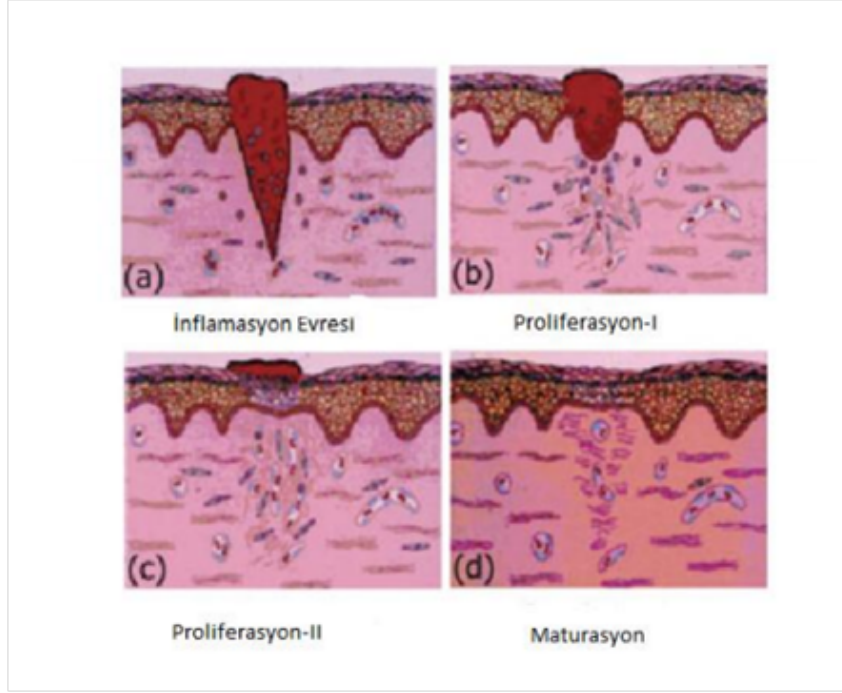
- Proliferasyon ; Dördüncü günden sonra yaklaşık iki hafta ya da bir ay sürebilen evredir. [8, 10] Üç aşamadır;
  - a)Granülasyon: Yeni doku oluşumu başlar. Fibroblastlar kollajen üretir ve granülasyon dokusu oluşur.
  - b) Epitelizasyon: Yeni epitel hücreleri yaranın yüzeyini kaplar ve eski doku üzerinde büyür.
  - c) Vaskülarizasyon: Yeni kan damarları oluşur (anjiyogenez), yara bölgesine oksijen ve besin maddeleri taşınır. [9]
- Olgunlaşma ve Yeniden Şekillenme Fazı (Maturasyon) ; Yara tamamen kapanana kadar devam eder. Bu durum yıllar alabilir. Fazların iç içe geçtiği bir evredir.[8, 10]
  - a) Kollajen Yeniden Düzenlenmesi: Yeni oluşan kollajen lifleri yeniden düzenlenir ve güçlendirilir. Eski yara dokusuna daha benzer hale gelir.
  - b) Doku Güçlenmesi: Skar dokusu olgunlaşır ve yara dokusu güçlenir. Eski dokuya göre daha az esneklik gösterir, ancak dayanıklılığı artar. [18]

Bu fazlar, yara iyileşmesinin kapsamını ve sürecini anlamak için önemlidir ve uygun yara yönetimi için temel bilgileri sağlar.

## **2.2. Yara Örtüsü**

Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; malnutrisyonlar, enfeksiyonlar, hipoksi, immunosupresyon ve kronik hastalıklar gibi etmenlerdir. Yara iyileşmesini dengeli beslenmek, enfeksiyonların ortadan kaldırılması, oksijen tedavisi uygulamaları gibi yöntemler ise olumlu etkiler. Yara iyileşme sürecinde yara örtüsü kullanımı önemli rol oynamaktadır. [8, 20]

Yara örtüleri; bitkiler ve hayvan yağları gibi malzemelerin yaraya ham uygulanmasından doku mühendisliği ile üretilen yapı iskelelerinin yara bakımında kullanılmasına kadar



Şekil 2.2 Yara İyileşme Fazları  
[21]

seneler içerisinde geliştirilmiştir.[22] Yara örtüleri, yara için nem, sıcaklık, antimikrobiyal koruma gibi şartları sağlamalıdır. Ayrıca hastanın hayat kalitesini arttırmalı ve ekonomik olmalıdır.[23] Yani yara örtüsü olarak tanımlanan bu ürünlerden beklenen özellikler şunlardır;

- Uygun miktarda nemi sağlamalı (fazla eksudayı emmeli, yarayı kurutmamalı)
- Sıcaklığın optimum değerde olmasını sağlamalı
- Mikroplara karşı bariyer oluşturmalı, antimikrobiyal olmalı
- Toksik ve alerjik olmamalı
- Kolay değiştirilebilir ve esnek olmalı
- Hava geçişini sağlamalı

- Ekonomik ve estetik olalı
- Ağrıyı azaltmalı
- Yara kenarındaki ciltte travma ve doku hasarına sebebiyet vermemeli
- Biyobozunur ve biyoyumlu olmalı [8, 22, 23]

Günümüzde çok çeşitli yara bakım malzemesi kullanılmaktadır. Bunlar ; gazlı bezler, kompozitler, hirokolloidler, aljinatlar, transparan filmler, hidrojel örtüler, antibakteriyel örtüler, nanolif yara örtüleridir. [8]

- Gazlı Bezler ; Pamuklu veya sentetik malzemedan yapılmış, genellikle tek kullanımlık veya tekrar kullanılabilir örtülerdir. Yaranın üstüne doğrudan konur ve yaranın dış etkenlerden korunmasına yardımcı olur. Genellikle diğer pansuman malzemeleri ile birlikte kullanılır. [24]
- Filmler ; Şeffaf, yapışkan ve su geçirmez malzemedan yapılmıştır. Yaranın üzerine doğrudan uygulanır. Su ve kirden korunma sağlar, yara bölgesinin görünmesini sağlar ve iyileşme sürecini gözlemlemeye olanak tanır.[25]
- Hidrojel Yara Örtüleri ; Su bazlı, jel kıvamında malzemelerdir. Yara üzerine uygulandığında nemli bir ortam sağlar. Kuru veya yaralı yüzeylerde nem dengesi sağlar, doku iyileşmesini destekler ve ağrıyı hafifletir.[26]
- Hidrokolloid Yara Örtüleri ; Jel veya köpük bazlı malzemelerdir. Yara üzerinde hidrasyon sağlar ve ölü doku ile pürülan materyalleri emebilir. Yüzeysel yaralarda, özellikle kuru yara ve ülserlerde kullanılır. Yaranın iyileşme sürecinde nemli ortam sağlar.[27]

- Köpük Yara Örtüleri ; Yumuşak, emici ve çoğu zaman su geçirmez malzemeden yapılır. Yara üzerine uygulandığında tampon etkisi sağlar. Sıvı emilimini artırır, yara üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturur ve yara çevresindeki basıncı azaltır.[28]
- Alginate Yara Örtüleri ; Kelp veya diğer alglerden yapılan, yüksek emici kapasiteye sahip malzemelerdir. Çok miktarda sıvı ve pürülan materyal emebilir. Özellikle ağır kanamalı yaralar için uygundur.[29]

Yara örtüleri ; Pasif, interaktif, gelişmiş ve biyoaktif olarak sınıflandırılır.[8]

Pasif yara örtüleri ; Yarayı mekanik travmalardan ve bakterilerden korur. Nem dengesini kontrol edemezler. Yaraya yapışır bu yüzden çıkartılması esnasında ağrı ve travma meydana getirebilirler. Bu yara örtülerine örnek gazlı bez ve tül grastır. [8, 23]

İnteraktif yara örtüleri ; Bakteri ve mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görürler. Film veya köpük yapısındaki örtüler bu gruba örnektir. [8, 23]

Gelişmiş yara örtüleri ; Yaranın nem kontrolünü sağlarlar. Aljinat ve hidrokolloidler bu yara örtülerine örnektir. Mikroorganizmalara karşı koruyuculukları düşüktür. [8, 23]

Biyoaktif yara örtüleri ; İlaç taşıyıcı sistemleri içeren yara örtüleridir. Doku iyileşmesinde aktif rolleri vardır. Hücreleri aktive ederler. [8, 23]

### **2.2.1. Yara Örtüsü Olarak Biyoparçalanır ve Biyouyumlu Polimerler**

Dokulara biyolojik, kimyasal ve fiziksel açıdan vücuda ise mekanik açıdan uyum sağlayabilen malzemelere biyouyumlu malzemeler denir. [30]

Biyoparçalanma, vücut sıvıları, enzimler ve hücrel aktiviter ile biyomalzemenin parçalanmasıdır. [22]

Günümüzde biyouyumlu, biyoparçalanır, yara iyileşmesini sağlayan hücrelerle koordine olabilme, cilt yenilenmesini sağlama, doku onarımına katkıda bulunma gibi özelliklerinden dolayı polimerler yara örtüsü olarak sıklıkla kullanılmaktadır.[22]

Bu polimerler doğal ve sentetik olmak üzere iki çeşittir.

### **2.2.1.1. Doğal Polimerler**

Doğal polimerler, biyolojik olarak uyumlu, biyoparçalanabilir ve ekstraselüler matris ile benzer yapıda olan polimerlerdir.[8]

Bu polimerlere örnek olarak;

- Hyaluronik Asit ; Deri, bağ dokusu ve eklem sıvılarında doğal olarak bulunan bir polisakarittir. Yara iyileşmesini destekler, nemlendirici ve doku onarıcı özellikleri vardır. Ayrıca kozmetik ve medikal uygulamalarda kullanılır.[31]
- Kitosan ; Kabuklu deniz ürünlerinden (örneğin, karides ve yengeç) elde edilen bir polisakarittir. Antibakteriyel özelliklere sahiptir, yara iyileşmesini hızlandırabilir ve dikiş ipliklerinde kullanılır.[32]
- Selüloz ; Bitkisel hücre duvarlarından elde edilen doğal bir polisakarittir. Yara örtülerinde ve medikal ürünlerde kullanılır. Ayrıca biyobozunur film ve doku mühendisliğinde yer alır.[33]
- Alginat ; Kelp ve diğer deniz yosunlarından elde edilen bir polisakarittir. ara örtülerinde, dikiş ipliklerinde ve kontrol edilen ilaç salınım sistemlerinde kullanılır. Yüksek emme kapasitesine sahiptir.[34]

### **2.2.1.2. Sentetik polimerler**

Sentetik polimerler doğal polimerlere göre daha düşük immunojeniteye sahiptir. Belirlenen şartlara göre (molekül büyüklüğü, hidrofilité ve ilaç yükleme seviyesi) sentezlenebilirler. Hazırlık ve saklama süresince mekanik dayanıklılıklarını koruyabilmeleri gibi özellikleri bu polimerleri üstün kılar. [22] Ayrıca bu polimerlerin por çapları çok küçüktür, bu özellik onların geniş yüzey alanına sahip olmasını sağlar.[8]



Bu polimerlere örnek olarak ;

- Polilaktik Asit (PLA) ; Mısır nişastası gibi doğal kaynaklardan üretilen bir sentetik polimerdir. Yara örtüleri, dikiş iplikleri ve biyomedikal implantlarda kullanılır. Yüksek biyoyumluluk ve biyobozunur özelliklere sahiptir.[35]
- Poliglaktin (Vicryl) ; Poliglaktik asidin (vicryl) bir türüdür ve cerrahi dikiş ipliklerinde kullanılır. Genellikle poliglikolik asit ve polilaktik asidin bir karışımıdır. Dikiş iplikleri, biyomedikal implantlar ve yara örtülerinde kullanılır. İyi biyoyumluluk ve kontrollü bozulma sağlar.[36]
- Poliglikolik Asit (PGA) ; Poliglikolik asit, biyobozunur ve biyoyumlu bir sentetik polimerdir. Dikiş iplikleri ve yara örtülerinde kullanılır. Yüksek mekanik dayanıklılık ve kontrollü bozulma özellikleri vardır.[37]
- Polikapro Lakton (PCL) ; Yavaş bozunan ve biyoyumlu bir sentetik polimerdir. Doku mühendisliği ve biyomedikal implantlar gibi uygulamalarda kullanılır. Uzun süreli etki ve kontrollü bozulma sağlar. [38]

### **2.3. Nanolifler**

Çapı 1 mikrondan küçük olan liflerdir. Mekanik kuvvetler vasıtasıyla polimerlerden lif elde edilebilen birçok yöntem vardır. Elde edilen liflerin çapı genellikle 5-500 mikron arasında değişmektedir. [8, 39]

Nanolifler;

- İnce çapları sebebiyle geniş yüzey alanına sahiptir. Bu yüzden filtreleme ve sensör uygulamaları için idealdir.
- Yüksek gözenek oranına sahip olmalarından dolayı gaz ve sıvı filtreleme işlemlerinde oldukça fazla kullanılırlar.

- Nanolifler, özellikle polimer bazlı olanlar, yüksek çekme dayanımı ve esneklik sunar. Bu özellikler, biyomedikal alanlarda, özellikle doku mühendisliği ve yara örtüleri gibi uygulamalarda avantaj sağlar.
- Özellikle biyomedikal uygulamalarda kullanılan nanolifler, biyouyumlu ve biyobozunabilir malzemelerden yapılmış olabilir. Örneğin, polilaktik asit (PLA) veya polikaprolakton (PCL) gibi polimerler, bu tür uygulamalarda sıklıkla tercih edilir. [40–42]

### **2.3.1. Nanolif Kullanım Alanları**

#### **2.3.1.1. Filtrasyon**

Nanolifler, hava, su, ve gaz filtrasyonunda yaygın olarak kullanılır. İnce çapları sayesinde küçük partikülleri ve zararlı maddeleri etkili bir şekilde yakalayabilirler.[42]

Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HEPA (High-Efficiency Particulate Air) filtrelerde çok küçük partikülleri ve mikroorganizmaları etkili bir şekilde yakalayabilme kapasitesi nedeniyle nanoliflerin etkinliği incelenmiştir. [42]

Ramakrishna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nanoliflerin su ve sıvı filtrasyonundaki kullanımı, su arıtma, içme suyu temizleme, ve endüstriyel atık su arıtma uygulamalarındaki kullanımı incelenmiştir. [40]

#### **2.3.1.2. Çevre Uygulamaları**

Nanolifler, su ve hava kirlenmelerinin tutulması, kimyasal temizleme, yağ sızıntılarının temizlenmesi gibi çevresel uygulamalarda kullanılmaktadır.[40] Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada elektrodepozisyon yöntemiyle üretilen nanoliflerin su arıtımında nasıl kullanılabileceğini incelemiş ve özellikle ağır metallerin, organik kirlenmelerin ve patojenlerin gideriminde nanoliflerin etkinliğini tartışmıştır.[43]

### **2.3.1.3. Tekstil ve Giyilebilir Teknoloiler**

Nanolifler, tekstil endüstrisinde hafif, nefes alabilir ve su itici özelliklere sahip kumaşlar üretmek için kullanılır. Ayrıca, iletken polimerlerle entegre edilerek giyilebilir elektroniklerde kullanılabilir.[42]

### **2.3.1.4. Enerji Depolama ve Dönüşümü Uygulamaları**

Nanolifler, lityum-iyon bataryalar, süperkapasitörler ve yakıt hücreleri gibi enerji depolama cihazlarında kullanılmaktadır. Yüksek yüzey alanları ve iletkenlikleri, enerji depolama kapasitesini artırabilir.[41]

### **2.3.1.5. Tıbbi ve Biyomedikal Uygulamalar**

Nanolifler, biyomedikal alanda özellikle yara örtüleri, ilaç taşıma sistemleri, doku mühendisliği gibi uygulamalarda kullanılır. Biyoyumlu ve biyobozunabilir polimerlerden yapılan nanolifler, hücrelerin büyümesi için uygun bir ortam sunar.[40]

Biyobozunabilir polimerlerden üretilen nanolifler, tıbbi uygulamalarda, özellikle doku mühendisliği ve implant malzemelerinde, kullanılır. Bu lifler, vücutta güvenli bir şekilde bozunabilir ve biyoyumlu olmaları sayesinde olumsuz reaksiyonlara neden olmaz.[41]

Nanoliflerin hücre kültürü ve skafold yapılarında kullanımı, hücrelerin doğal ortamlarına benzer bir mikro çevre oluşturarak hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını destekler.[44]

## **2.3.2. Nanolif Yara Örtüleri**

Nanolifler, yaralı bölgeye koruma sağlayan, mikroorganizmaların girişini önleyen ve iyi gaz değişimi sağlayan küçük gözenek boyutlu ve gözenek sayısı yüksek malzemelerdir. Öyle ki bu gözenek boyutu bakteri ve mikroorganizmaların geçişine izin vermezken oksijen geçişi için elverişli bir ortam sağlar.[8, 45]

Nanolif yara örtüleri büyük yüzey alanına sahiptir. Yüzey alanlarının geniş olması yara sıvısının drene edilmesini ve adsorbe olmasını sağlar. Yapısı hücre çoğalmasını, hücre

tutunmasını, hücre göçünü sağlayan doğal hücre dışı matrisin (ECM) yapısına çok benzer. Bu sebeple yara iyileşmesi için hücre çoğalması, hücre tutunması ve hücre göçü sağlanması olayları ile ilgili olumlu davranışlar sergiler. Esnek ve kesilebilir oluşu sebebiyle bölgeye özgü uygulamalar için elverişlidir. [8, 45]

Ayrıca nanolif yara örtüleri, yüksek miktarda ilaç taşıyabildiği ve bunun sürekli salınımını sağlayabildiği için diğer yara örtüleri gibi sık sık değişime ihtiyaç duymaz. Böylece zamandan, emekten ve maliyetten tasarruf sağlar. [45]

Nanolifler, doğal ve sentetik birçok polimerden üretilirler. Ancak bu polimerler biyolojik olarak uyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir ve insan vücudu için antitoksik olmalıdır. [45]

Jonathan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Elektro-eğirme parametrelerini optimize ederek, farklı derişimlerde kurkumin yüklü polikaprolakton nanolifler geliştirmişlerdir. Bu nanoliflerin, 200-1000 nm aralığında çaplara sahip olduğu görülmüştür. In vitro salınım çalışması, kurkumin yüklü nanoliflerden kurkuminin yavaş salındığını göstermiştir. Kurkumin yüklü lifler, antioksidan özellik sergilemiştir. Liflerin sitouyumlu olduğu ve oksidatif stres koşulları altında insan fibroblast hücrelerine karşı sitokoruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuçlar, kurkumin yüklü PCL nanolif matriksinin biyolojik olarak aktif olduğunu ve antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip bir yara örtüsü olarak potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. [46]

Başka bir çalışmada Sundaramurthi ve arkadaşları kitosan/poli(etilen oksit) (PEO) nanoliflerinin kurkumin ile yüklemiş ve bu liflerin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Kurkumin yüklü kitosan/PEO nanolifler, antioksidan aktiviteleri ve hücre canlılığı üzerindeki olumlu etkileri ile dikkat çekmiştir. Üretilen nanolif yara örtülerinin yara iyileşmesi açısından gelecek vaad ettiği görülmüştür. [47]

Mogoşanu ve arkadaşları gümüş nanopartiküllerle yüklenmiş poli(vinil alkol) (PVA) nanoliflerinin üretimini ve antibakteriyel özelliklerini incelemiştir. PVA/gümüş nanolifler, geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite göstermiştir ve enfeksiyonların önlenmesinde etkili bulunmuştur. [48]

Mehrasa ve arkadaşları elektro-eğirme yöntemiyle aloe vera özü yüklü PCL nanolifler üretmiş ve bu liflerin biyouyumluluğu ile yara iyileşme üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Sonuçlar, aloe vera yüklü nanoliflerin hücre proliferasyonunu artırdığını ve yara iyileşmesini desteklediğini göstermiştir. [49]

Yine, Boateng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada medikal bal yüklü PLGA nanolifler üretmiş ve bu liflerin antibakteriyel ve yara iyileştirici özellikleri incelemişlerdir. Bulgular, bal yüklü nanoliflerin enfeksiyonları önlediğini ve yara iyileşmesini hızlandırdığını ortaya koymuştur. [50]

### **2.3.3. Nanolif Yara Örtüsü Üretim Teknikleri**

Nanolifler çekme, kalıp sentez, faz ayrımı, kendiliğinden birleşme ve elektroegirme gibi yöntemler ile üretilebilmektedirler. Bu yöntemler arasında bulunan elektroegirme yöntemi basit ekipman düzeneğine sahip olması, ucuz olması, seri üretim için daha elverişli olması, belirlenen çaplarda lif üretimini sağlayabilmesi, parametrelerinin kontrol edilebilmesi gibi sebeplerden dolayı çok yaygın olarak kullanılır. Ayrıca bu yöntemle çeşitli formlarda (gelişigüzel ya da doğrusal düzende) örülmemiş fiber yapıların elde edilebilmesi de mümkündür. [51, 52] Endüstride sürekli nanoliflerin büyük ölçekli üretimi için en çok elektroegirme yöntemi kullanılır. [45]

#### **2.3.3.1. Elektroegirme Yöntemi**

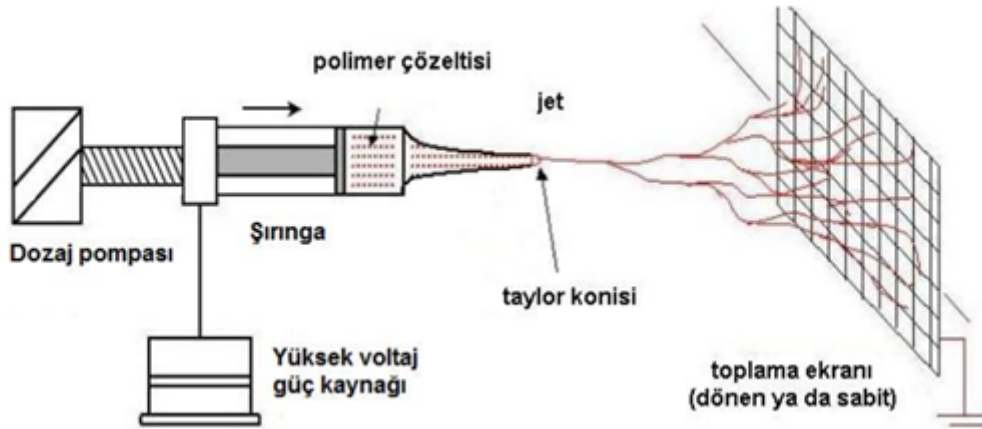
Polimerin uygun bir çözücüde çözünmesi ve ısıtılarak eritilmesi ile çalışan bir tekniktir. Polimer eriyiği veya çözeltisinden elektriksel alan yardımıyla lif oluşturulmasıdır. [8, 51]

Bu işlem için öncelikle uygun bir polimer çözeltisi veya eriyiği hazırlanır. Bu eriyik veya çözeltinin viskozitesi, elektroegirme işlemi için optimize edilmelidir. Daha sonra hazırlanan bu eriyik veya çözelti küçük bir deliği bulunan cam pipet veya şırınga içerisine yerleştirilir. Bu çözelti veya eriyik mekanik piston yardımıyla belirli bir düzeyde voltaj uygulanarak itilir. Bu elektrik alanı, çözeltinin ince lifler halinde çekilmesini sağlar. İğnenin ucunda

duran polimer damlası belli bir voltaj değerine kadar küre biçiminde iğnenin ucunda durur. Uygulanan voltajın değeri eşik değerine geldiği zaman küresel polimer damlası koni haline gelir. Bu koninin adı Taylor konisidir. İğne ucundan belirli bir mesafeye yerleştirilmiş bir toplayıcı bulunur. Taylor konisi biçiminde bulunan polimer damlası voltaj değerinde meydana gelen az bir artışla jet şeklinde fişkıarak bu toplayıcı levha üzerinde lif halinde toplanır. Bu fişkıрма, uygulanan elektriksel alan, damlanın yüzey gerilimini yendiği anda gerçekleşir. [8, 51]

Elektroğırme düzeneğinin temelde dört bileşeni vardır;

- Yüksek voltaj güç kaynağı
- Dozajlama pompası
- Şırınga ya da cam pipet
- Metal malzemedan yapılmış bir toplaç



Şekil 2.3 Elektroğırme Düzeneğı

[53]

Bu teknikte ilk olarak polimer bir çözücüde çözüdür veya belirlenen sıcaklıkta eritilir. Daha sonra bu polimer çözeltilisi veya eriyiğı bir şırıngaya alınır. Şırınga dozaj pompasına

yerleştirilir. [53] Dozaj pompası, polimer çözeltisinin şırıngadan uç kısma doğru ilerleyebilmesi için sürekli olarak basınç sağlar. Bu pompa istenen akış hızı değerine ayarlanarak çalıştırılır. Yüksek voltaj kaynağı açılarak istenen voltaj değerine ayarlanır. Toplaç ile dozaj pompası arasına uygulanan voltaj değeri kritik değere ulaştığında, şırınganın ucunda bulunan damlacık formdaki çözelti, jet biçimine dönerek elektriksel olarak yüklenir ve metal toplaca doğru hareket etmeye başlar.[39, 53] Polimer çözeltisine yüksek voltaj uygulandığında, voltaj değeri kritik değere ulaşmadan hemen önce polimer çözeltisinin yüzey gerilimine karşı elektrostatik kuvvetler oluşur ve bu, iğnenin ucundaki çözeltinin yarım küresel yüzeyinin konik bir şekil olan Taylor konisi oluşturacak şekilde uzamasına yol açar. [45, 53] Elektrik alan arttıkça çözeltinin kendi yüzey gerilimi uygulanan elektrostatik kuvvetlere karşı gelemeye hale gelir ve jet, toplayıcı yönüne doğru fıskırır. [53] Aynı elektriksel yüke sahip partiküller birbirini itererek kıvrılır. Jet içerisindeki çözücünün buharlaşması ile incelik ve çok lifler halinde ayrılarak metal bir plaka üzerinde toplanır. [39, 53]

Elektroğirme yöntemi kullanılarak elde edilen nanoliflerin fiziksel, kimyasal ve morfolojik özelliklerini çözelti (polimer ve polimer çözeltisi), ortam ve üretim parametreleri gibi faktörler etkiler. Şekil 2.4 de bu parametreler açıklanmıştır.[54]

Çözelti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimerin Molekül ağırlığı ve dağılımı, camsı geçiş sıcaklığı ve çözünürlüğü.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimer çözeltisinin Konsantrasyon, viskozite, viskoelastisite, kondüktivite, dielektrik sabiti ve yüzey gerilimi özellikleri</li> </ul>
Ortam	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bağıl nem,</li> <li>• Sıcaklık,</li> <li>• Hava akımı</li> <li>• Basınç.</li> </ul>
Üretim	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uygulanan voltaj</li> <li>• Toplayıcı levha ile polimer damlası arasındaki mesafe</li> <li>• Polimer çözeltisi besleme debisi</li> <li>• Polimer çözeltisinin geçtiği iğne ucunun çapı ve toplayıcı levhanın hareketi</li> <li>• Kullanılan solvanın buhar basıncı</li> <li>• Elektrodun geometrisi</li> </ul>

Şekil 2.4 Elektroğirme Yöntemine Etki Eden Parametreler

Polimer çözeltisinin özelliği nanolif üretimini şu şekilde etkiler;

- Polimer çözeltisinin derişimi, lif çapı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Düşük derişimler genellikle boncuklu lifler oluştururken, yüksek derişimler daha kalın ve düzgün lifler oluşturur. Örneğin, Frenot ve Henry çalışmasında, polivinil alkol (PVA) çözeltisinin derişimi arttıkça lif çapının da arttığı gözlemlenmiştir.[42, 55–60]
- Çözeltinin viskozitesi, jetin stabilitesini ve liflerin morfolojisini etkiler. Yüksek viskozite, genellikle daha kalın ve düzgün lifler oluşturur. Ancak çok yüksek viskozite,



çözeltinin akışını zorlaştırabilir ve bu da elektroğirme sürecini olumsuz etkiler. Bu durum ise lif oluşumunu engeller.[42, 57–60]

- Çözücü, çözeltinin buharlaşma hızını ve liflerin oluşumunu doğrudan etkiler. Yüzey gerilimi düşük olan çözücüler, ince ve düzgün lifler elde etmek için daha uygundur. Örneğin, Zong ve arkadaşları, farklı çözücüler kullanarak poli(D,L-laktid) (PDLLA) nanoliflerini ürettiklerinde, çözücü tipinin lif morfolojisi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermişlerdir.[42, 57–61]

Ortam parametreleri nanolif üretimini şu şekilde etkiler;

- Çevre sıcaklığı, polimer çözeltisinin akışkanlığını ve çözücünün buharlaşma hızını etkiler. Yüksek sıcaklıklar, daha ince liflerin oluşmasını sağlarken, düşük sıcaklıklar daha kalın lifler oluşturabilir.[42, 57–60]
- Ortamın nemi, çözücünün buharlaşmasını ve lif morfolojisini etkileyebilir. Yüksek nem, liflerin poroz yapılar oluşturmaya neden olabilir. Bu durum, elektroğirme işlemi sırasında istenmeyen bir durum olabilir, ancak bazı uygulamalar için bu poroz yapı avantaj sağlayabilir.[42, 57–60]
- Elektroğirme sırasında çevredeki hava akımı, çözeltinin buharlaşmasını hızlandırarak liflerin oluşumunu etkiler. Kontrollü bir hava akımı, daha homojen lifler elde edilmesini sağlar.[42, 57–60]

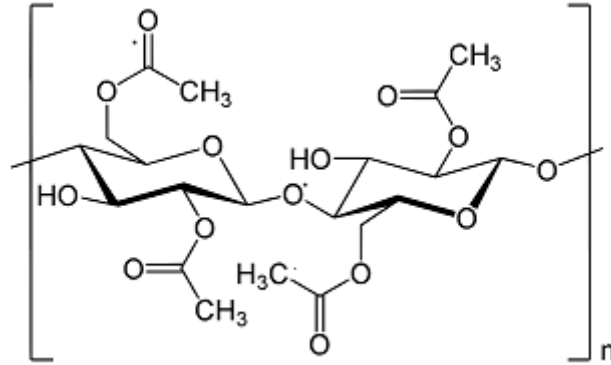
Üretim parametreleri nanolif üretimini şu şekilde etkiler;

- Voltaj, çözeltinin püskürtülmesini sağlar ve jetin hızını belirler. Yüksek voltajlar genellikle daha ince liflerin oluşmasına yardımcı olur, ancak aşırı voltaj, liflerde boncuklanmaya neden olabilir. Yarin ve Zussman'ın araştırmasında, voltajın artmasının lif çapını azalttığı, ancak belirli bir noktadan sonra boncuklanmaya yol açtığı görülmüştür.[42, 57–60, 62]

- İğne ile toplayıcı arasındaki mesafe, çözücünün buharlaşma süresini etkiler. Uygun mesafe, düzgün liflerin elde edilmesi için kritik öneme sahiptir. Uzaklığın fazla olması liflerin inceliğini artırabilir, ancak çok fazla artış püskürtmenin dengesizleşmesine neden olabilir.[42, 57–60]
- Çözeltinin besleme hızı, lif çapını etkileyen önemli bir faktördür. Yüksek besleme hızları genellikle kalın lifler oluşturur, çünkü çözeltinin besleyiciden daha hızlı çıkması, daha büyük hacimli liflerin oluşmasına neden olur.[42, 57–60]

## 2.4. Selüloz Asetat Polimeri

Selüloz asetat, toksik ve tahriş edici olmayan, biyoparçalanabilir selüloz türevi bir malzemedir. [63] Selüloz asetat, selülozun asetik asit veya asetik anhidrit ile reaksiyona sokularak elde edilen bir polimerdir. Bu kimyasal işlem sonucunda selüloz moleküllerindeki hidroksil grupları bir kısmı asetil grupları ile değiştirilir. Selüloz asetatın özellikleri arasında şeffaflık, esneklik, iyi dielektrik özellikler, biyobozunurluk ve biyouyumluluk bulunur. [64]



Şekil 2.5 Selüloz Asetat Kimyasal Yapısı

[65]

Selüloz asetatın sentezi genellikle selülozun asetik asit veya asetik anhidrit ile esterleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Sentez süreci aşağıdaki adımları içerebilir:

- Selülozun asetik asit içinde çözündürülmesi veya asetik anhidrit ile reaksiyona sokulması.
- Asit katalizörlüğünde reaksiyonun gerçekleştirilmesi.
- Elde edilen selüloz asetatın çözültiden ayrılması ve kurutulması.

Bu süreç, selülozun moleküler yapısının değişmesine ve selüloz asetat polimerinin oluşmasına neden olur.[66]

Selüloz asetat polimeri, geniş bir kullanım alanına sahip olan bir malzemedir ve çeşitli endüstriyel, tıbbi ve teknolojik uygulamalarda kullanılır. Bu uygulamalardan biri dokuma ve örgü malzemeleridir. Bu lifler, iyi optik ve mekanik özelliklere sahip oldukları için gözlük çerçeveleri, giyim eşyaları ve iç çamaşırı gibi çeşitli tekstil ürünlerinde kullanılabilir.[67]

Elektronik uygulamalarda selüloz asetat, film kaplamaları ve dielektrik malzemeler olarak kullanılır. Bu uygulamalar, selüloz asetatın dielektrik sabit ve direnç özellikleri nedeniyle önemlidir. [68]

Selüloz asetatın tıptaki kullanımına örnek olarak yara örtüsü malzemeleri, diş protezi yapımı ve diğer biyomedikal uygulamalar verilebilir. Bu kullanımlar, selüloz asetatın biyouyumluluğu ve işlenebilirliği nedeniyle tercih edilir. Ayrıca selüloz asetat, tabletler üzerinde, özellikle ozmotik pompa tipi tabletlerde ve ilaçların kontrollü salınımına yönelik mikropartiküllerde yarı geçirgen kaplama oluşturmak için de kullanılır. [63, 69]

Selüloz asetat polimeri elektroçirme yöntemiyle nanolif yara örtüsü olarak potansiyel bir uygulama alanına sahiptir. Selüloz asetat polimeri aseton, kloroform, metanol, diklorometan ve N , N -dimetilformamid (DMF) gibi organik çözücülerde kolayca çözünür. Bu çözücüler selüloz asetatı uzaklaştırılarak yani elektroçirme teknolojisi kullanılarak lif ve filmler elde edilir. [63]

Wsoo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada selüloz asetat nanoliflerinin mekanik, kimyasal, termal, biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir özelliklerine odaklanmıştır. Selüloz asetat nanoliflerinin mükemmel biyoyumluluğu olduğunu belirtmişlerdir. [70]

Gomaa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada olilaktik asit ve selüloz asetat bazlı nanolif yara örtüsü geliştirmiş, ve yara tedavisi için araştırmışlardır. Yara kapanma ve yeniden epitelizasyon hızını artırmak için antimikrobiyal ajan timokinon nanoliflere yüklenmiştir. Geliştirilen bu nanoliflerin ECM'yi taklit etme ve selüloz asetatın hidrofilitesi ve biyoaktivitesi nedeniyle hücre çoğalmasını teşvik etme gibi birçok avantaj sağladığı gözlemlenmiştir. Timokinonun varlığı nedeniyle erken aşamalarda bakteriyel enfeksiyon önlenmiştir ve ilacın 9 gün boyunca sürekli salındığı gözlemlenmiştir. [71]

Bir diğer çalışmada, Farahani ve arkadaşları selüloz asetat/jelatin/ Zataria multiflor içeren nanolif yara örtüleri üretmişlerdir. Taramalı elektron mikroskobu görüntüleri, pürüzsüz ve düzgün liflerin üretildiğini doğrulamıştır. Zataria multiflora nanoemülsiyonunun nanolifler içerisine yüklendiği FTIR analizi ile doğrulanmıştır. Örnekler için in vitro ve in vivo analizler yapılmıştır. Daha düşük selüloz asetat/Jel oranına sahip ve zataria multiflor ile birleştirilmiş nanolifler, L929 fibroblast hücrelerinin tutunmasını ve çoğalmasını önemli ölçüde artırmıştır. Sıçan modeli deneyi sonucunda, zataria multiflor ile birleştirilmiş nanolif numunelerin yara iyileşme sürecini hızlandırdığını, böylece nanoemülsiyon yüklü yara örtüleri için bağıl yara alanının 22 gün sonra diğer numunelerden çok daha küçük olduğunu gözlemlenmişlerdir. [72]

Yine başka bir çalışmada, Santos ve arkadaşları annatto yüklü selüloz asetat nanolifleri üretmişlerdir. Yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılan annatto ekstresi, selüloz asetat polimerine eklenmiş ve elde edilen malzeme, elektroçirme yöntemiyle nanolifler üretmek için kullanılmıştır. MTT testi sonucu, annatto yüklü selüloz asetat nanoliflerinin fare fibroblastlarının 48 saatlik kültürden sonra canlılığını koruduğunu göstermiştir. 48 saat sonra alınan SEM görüntüleri, hücrelerin nanolif iskelelere bağlandığını, yayıldığını ve kolonize olduğunu göstermiştir. in vivo testler annatto ekstresinde bulunan biyoaktif moleküllerin yara iyileşme süreci olan inflamatuvar süreci modüle ettiğini göstermiştir. Tüm bu sonuçlar

toparlandığında, annatto yüklü CA nanoliflerinin yara örtüsü olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.[73]

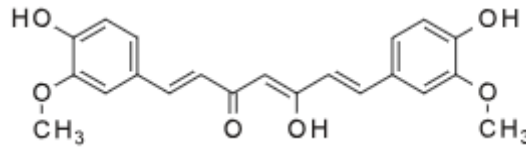
## 2.5. Kurkumin

Kurkumin (1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion zerdeçalın kökünden izole edilen aktif bir bileşiktir.[46]

Kurkuminin kapalı formülü  $C_{21}H_{20}O_6$ , molekül ağırlığı 368,39 g/mol, erime sıcaklığı 183 °C dir. [74]

Kurkumin suda çok az çözünürken, etanol, metanol, aseton, diklorometan, asetonitril, benzen gibi çözücülerde iyi çözünür. [6, 75, 76]

Spektrofotometrik olarak, kurkuminin metanoldeki maksimum emilimi 430 nm'de ve asetonda 415-420 nm'de gerçekleşir . Kurkumin, pH 2,5-7'de parlak sarı renkte ve 7 den yüksek pH değerlerinde kırmızı renkte görünür . Kurkumin, enolik ve  $\beta$ -diketonik formlarda bulunur. Çözeltideki kurkuminin öncelikle enolik formda bulunması, kurkuminin radikal temizleme yeteneği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.[74]



Şekil 2.6 Kurkumin Kiyasal Yapısı

[77]

Kurkumin, antioksidan, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, ve antikanser özellikleri gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir.[6] Kurkuminin yapısı, diarilheptanoid adı verilen kimyasal bir sınıfa aittir ve aşağıdaki temel özelliklere sahiptir:

- Antioksidan: Kurkumin, serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresi azaltır. Oksidatif stres, hücre hasarına yol açan yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir.

Kurkumin, antioksidan enzimlerin (örneğin, süperoksit dismutaz, katalaz) çoğalmasını sağlayarak oksidatif stresi azaltır. [78]

- Anti-inflamatuar : İnflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder. [6, 75, 76] Bu yüzden yara iyileşmesi gecikebilir. Kurkumin, pro-inflamatuar sitokinleri (örnek, TNF-, IL-1, IL-6) kontrol altına alır. [79]
- Antikanser : Kanser hücrelerinin çoğalmasını ve metastazını engeller. [6, 75, 76]
- Antimikrobiyal : Kurkumin, birçok bakteri ve mantar türüne karşı antimikrobiyal etkilere sahiptir. Bu, yaraların enfekte olma riskini azaltır. [80]
- Kan Dolaşımını Artırma : Kurkumin, kan dolaşımını artırarak yaralı bölgeye daha çok oksijen ve besin taşınmasını sağlar. Bu olay da iyileşmeyi hızlandırır.[81]

Belirtildiği gibi kurkuminin yara iyileşmesi üzerinde birçok olumlu etkisi vardır.



Şekil 2.7 Kurkumin

[82]

Pankongadisaka ve arkadaşları, elektroeğirme yöntemi kullanarak farklı derişimlerde kurkumin içeren poli(L-laktik asit) (PLLA) nanolifleri üretmişlerdir. Elde ettikleri liflerin

çaplarının 333 nm ile 386 nm arasında değiştiğini gözlemlemişlerdir. Kurkumin yüklü PLLA nanoliflerden salınan kurkumin miktarının, kurkumin yüklemesinin artmasıyla arttığı gözlemlenmiştir. nanoliflerin, insan yetişkin dermal fibroblast hücrelerine karşı toksik olmadığını, hücre tutunmasını ve çoğalmasını desteklediği analiz edilmiştir. [83]

Monhanty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kurkumin yüklü poliüretan nanolifler elektroğime yöntemi ile hazırlanmış ve yara iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kurkuminin yavaş salındığı, antioksidan ve antimikrobiyal özellikler sergilediği ve hücre proliferasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Bu nanoliflerin yara örtüsü olarak kullanılabilirliği vurgulanmıştır. [84]

Başka bir çalışmada, Kohal ve arkadaşları Farklı derişimlerdeki kurkumin (% 0,25, 0,50 ve % 0,75 w/v) içeren zein-ipek-fibroin-kitosan (ZSFC) nanolifler elde etmişlerdir. SEM incelemelerinde lif çaplarının  $176,05 \pm 66,21$  ve  $484,43 \pm 176,74$  nm arasında değiştiğini gözlemlemişlerdir. Kurkumin salınım araştırmaları, kurkuminin yaklaşık % 45'inin 10 saatte salındığını ve başlangıç aşamasında bir patlama salınımı gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, ZSFC ve ZSFC/kurkumin nanoliflerinin insan gingival fibroblast (HGF-1) hücreleri üzerinde toksik etkiye sahip olmadığını, hücre çoğalmasını ve hücre tutunmasını desteklediği gözlemlenmiştir. [85]

Trung Bui ve arkadaşları, kurkumin yüklü polietilen glikol - polikaprolakton (PCL-PEG) nanolifleri üretmişlerdir. Fare miyoblast hücre hattı C2C12, kurkumin yüklü PCL-PEG nanolifler üzerinde yaklaşık % 80 canlılık göstermiştir. SEM görüntüleri, hücrelerin kurkumin yüklü PCL-PEG nanoliflerin yüzeyine aşırı derecede bağlanabildiğini ve yayılabildiğini göstermiştir. İn vivo yara iyileşmesi testleri, kurkumin yüklü PCL-PEG nanoliflerinin kullanıldığı tedavide, kurkumin yüklü olmayan nanoliflerin kullanıldığı tedaviye kıyasla 10. günde yara kapanma oranını önemli ölçüde (% 59) artırdığını göstermiştir. [86]

Mohammadi ve arkadaşları, kurkumin yüklü polikaprolakton - zank tragakantı nanolifler üretmişlerdir. Nanoliflerden 20 gün boyunca kurkumin salınımının devam ettiği gözlemlenmiştir. Kurkumin yüklü polikaprolakton - zank tragakantı nanoliflerin, diyabetik

yaraların tedavisinde kolajen içeriğini artırıcı etkisinin olduğu görölmüştür. Bu tür yaraların erken evrelerinde etkili bir iyileşme sağlayıcı olduğu ve iyileşme sürecini hızlandırdığı gözlemlenmiştir. [87]



## 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### 3.1. Materyal ve Metod

Laboratuvar çalışmalarında kullanılan malzemeler, tedarik edildikleri şirketler ve menşeleri aşağıda belirtilmiştir.

- Selüloz Asetat polimeri, (Mn= 30,000), Sigma Aldrich, St.Louis/Missouri-Amerika Birleşik Devletleri
- Etanol, (%99,9), ISOLAB Chemicals, BaWü /Eggenstein-Leopoldshafen-Almanya
- Aseton, (%99,5), ISOLAB Chemicals, BaWü /Eggenstein-Leopoldshafen-Almanya
- Dimetil Formamid (DMF), (%99), Sigma Aldrich, St.Louis/Missouri-Amerika Birleşik Devletleri
- Asetik Asit, (%99,8) Sigma Aldrich, St.Louis/Missouri-Amerika Birleşik Devletleri
- Zerdeçal, Lokman Hekim, Çankaya/Ankara - Türkiye
- Sodyum Hidroksit, (%98), Sigma Aldrich, St.Louis/Missouri-Amerika Birleşik Devletleri
- Potasyum Fosfat, (%98) Sigma Aldrich, St.Louis/Missouri-Amerika Birleşik Devletleri
- L929 Fare Fibroblast Hücre Hattı, American Type Culture Collection, Washington, D.C.- Amerika Birleşik Devletleri

- Fetal Sığır Serumu, Biowest, Lyon, Fransa
- Dulbecco's Modified Eagle's Medium/F12(DMEM/F12) besiyeri , Biowest, Lyon, Fransa
- Tripan mavisi boyası, Sigma Aldrich, St.Louis/Missouri-Amerika Birleşik Devletleri
- Kurkumin (1,7-Bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion), Sigma Aldrich, St.Louis/Missouri-Amerika Birleşik Devletleri

## **3.2. Kurkumin, Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerin Üretimi**

### **3.2.1. Selüloz Asetat Nanoliflerin Üretimi İçin Kullanılan Çözeltinin Hazırlanması**

Nanolif üretimi için polimer çözeltisinin hazırlanması aşamasında farklı çözücü sistemleri ve polimer derişimi parametreleriyle ilgili kombinasyonlar denenmiştir.

Çözücü sistemi olarak aseton, aseton/DMF, aseton/asetik asit, DMF/aseton/etanol gibi çözücü sistemleri denenmiştir. Denenen çözelti sistemleri içinde selüloz asetat polimerinin DMF/aseton/etanol ve aseton/asetik asit çözücü sistemlerinde çözüldüğü görülmüştür.

Selüloz asetat derişim parametreleri %2-20 (w/v) aralığında denenmiştir ve sonuçları gözlemlenmiştir. En uygun derişim değerinin %17 (w/v) olduğu görülmüştür. Bu değer altındaki derişimlerde nanolif yapısı oluşmamış, sert ve kırılğan bir yapı oluşmuştur. %17 (w/v) derişim değeri üzerinde hazırlanan çözelti ise aşırı viskoz olmuş iğne ucunda damlacık oluşmamıştır.

Denemeler sonucunda kurkumin içermeyen selüloz asetat nanoliflerinin üretimi için DMF/Aseton/Etanol (25:50:25 v/v) çözücü sisteminde ağırlıkça %17 w/v olan selüloz asetat polimeri 5 saat boyunca 40 °C sıcaklıkta manyetik karıştırıcıda 250 rpm hızda karıştırılarak hazırlanmıştır.

### 3.2.2. Kurkumin Üretimi

Kök halindeki zerdeçal öncelikle saf su ile temizlenmiş sonrasında 50 °C sıcaklıkta etüvide kurutulmuştur. Kurutulan zerdeçal toz haline getirilip, elenmiştir.

10 gr toz zerdeçal 100 mL etanol içerisinde 24 saat boyunca 100 rpm hızda 25 °C sıcaklıkta manyetik karıştırıcıda çözülmeye bırakılmıştır.

Bu işlem sonucunda, etanolik kurkumin çözeltisi süzülerek cam saate alınmıştır. Etanolün buharlaşmasını sağlamak ve kurkumini toz halinde elde etmek amacıyla süzüntü 50 °C sıcaklıkta 6 saat boyunca etüvide bekletilmiştir. [88]

### 3.2.3. Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanolif Üretimi için Kullanılan Çözeltinin Hazırlanması

Kurkumin yüklü selüloz asetat nanoliflerin üretimi için DMF/Aseton/Etanol (25:50:25 v/v) çözücü sisteminde ağırlıkça %17 w/v olan selüloz asetat polimer çözeltisinin içerisine sırasıyla ağırlıkça %0,1, %0,3, %0,5 w/v kurkumin eklenmiştir. Hazırlanan çözeltiler 5 saat boyunca 40 °C sıcaklıkta manyetik karıştırıcıda 250 rpm hızda karıştırılmıştır.

Tablo 3.1 Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Polimer Çözeltilerinin Hazırlanması

Formül	CA Derişimi (w/v)	CA Miktarı (g)	D:A:E Çözücü sistemi Miktarı (mL)	Cur Derişimi (w/v)	Cur Miktarı (g)
1	% 17	3,4	20	-	-
2	% 17	3,4	20	% 0,1	0,02
3	% 17	3,4	20	% 0,3	0,06
4	% 17	3,4	20	% 0,5	0,1

### **3.2.4. Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Çözeltilerinden Nanolif Üretimi**

Nanolif üretimi için Inovenso Ne300 model elektroğirme cihazı kullanılmıştır. Cihazın voltaj değerleri, 0-40 kV arasında değişmektedir. En yüksek akım değeri 0,75 mA dır. Akış hızı değeri 0,01 mL/saat - 1000 mL/saat değerleri arasında ayarlanabilmektedir. Toplama tabakası alüminyum silindirdir. Silindirin hızı 100-500 rpm arasında ayarlanabilmektedir. Boyutu ise 100 mm x 220 mm dir. Silindir üzerine alüminyum folyo yerleştirilmiş, nanolifler folyo üzerinde toplanmıştır.

Nanolif üretimi için başlangıçta birçok farklı elektroğirme parametre kombinasyonu denenmiştir. Voltaj değerleri 17-24 kV değerleri arasında denenmiş 24 kV değerinin en uygun değer olduğu görülmüştür. Çalışma mesafesi olarak 10-15 cm değerleri arasında çalışılmıştır. En uygun çalışma mesafesi değerinin 15 cm olduğu gözlemlenmiştir. Akış hızı değerleri 0,7-2 mL/saat aralığında denenmiştir. En uygun akış hızı değerinin 0,7 mL/saat olduğu görülmüştür.

Tüm bu denemelerin sonucunda nanolif üretimi için DMF/Aseton/Etanol çözücü sisteminde Tablo 3.1 de belirtilen dört farklı formülde çözelti hazırlanmıştır. Elde edilen selüloz asetat ve kurkumin yüklü polimer çözeltileri ayrı ayrı şırıngaya alınıp 0,7 mL/saat akış hızı, 15 cm mesafe ve 24 kV voltaj parametrelerinde elektroğirme yöntemiyle nanolif formunda elde edilmiştir.

## **3.3. Kurkumin, Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerin Karakterizasyon Çalışmaları**

### **3.3.1. ATR-Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (ATR-FTIR)**

Ekstrakte edilen kurkuminin ve hazırlanan nanoliflerin kimyasal yapısı, Thermo Scientific Nicolet iS10 model FTIR spektroskopisi ile incelenmiştir. Spektrumlar 4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında ve  $4\text{cm}^{-1}$  çözünürlükte alınmıştır.

### **3.3.2. Morfolojik Analiz**

#### **3.3.2.1. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi(SEM)**

DMF:Aseton:Etanol çözücü sistemi, %17 (w/v) selüloz asetat derişimi, 0,7 mL/h akış hızı, 24 kV voltaj değeri ve 15 cm çalışma mesafesi parametreleri ile üretilen selüloz asetat nanolifleri ve farklı derişimlerde (%0,1, %0,3, %0,5 (w/v)) kurkumin ilave edilerek elde edilen nanoliflere SEM analizi yapılmıştır. Analizler Phenom XL G2, Thermo Fisher Scientific marka taramalı elektron mikroskobu ile yapılmıştır. 1500, 2500, 5000, 10000, 20000, 40000 olmak üzere altı farklı büyüklükte görüntüler alınmıştır. Phenom Image Viewer programı kullanılarak 5000 ve 1000 büyüklüklerde rastgele 20 adet fiber seçilerek ortalama fiber çapları hesaplanmıştır.

#### **3.3.2.2. Mikroskop (Inverted) Analizi**

Selüloz asetat ve kurkumin yüklü selüloz asetat nanoliflerin yüzey morfolojilerini ve lif çaplarını analiz etmek amaçlı Olympus CKX53 mikroskop (inverted) kullanılmıştır. Olympus CKX53 mikroskop (inverted) ile inceleme yapmadan önce nanolifler uygun boyutlarda kesilmiştir. Kesilen nanolifler, lam ve lamel arasına yerleştirilmiştir. Bu sistem mikroskobun örnek alanına yerleştirilerek 10, 20 ve 40 büyüklüklerde incelemeler yapılmıştır.

### **3.3.3. In Vitro Kurkumin Salınım Analizi**

#### **3.3.3.1. Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması**

Kurkumin yüklü nanoliflerden kurkumin salınımını incelemek için belirlenen miktarda kurkumin, belirlenen oranda etanol ve PBS tampon (2:3) çözeltisi içerisinde çözülmüştür. Bu çözeltiden altı farklı miktarda örnek alınarak etanol ve PBS tampon (2:3) çözeltisi ile seyreltilmiştir. Bu altı adet derişim için, Cary 100 Conc marka UV-Vis spektrofotometre kullanılarak 420 nm de absorbans değerleri okunmuştur. Blank çözelti olarak (2:3) belirlenen oranda etanol ve PBS karışımı kullanılmıştır. Okunan bu absorbans değerleri ve derişim miktarları kullanılarak standart kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur.

### **3.3.3.2. Kurkumin Yüklü Nanoliflerden Kurkumin Salınım Miktarının Belirlenmesi**

Bütün çalışmalar 7.4 pH değerinde, 37 °C sıcaklıkta, 250 rpm hızda manyetik karıştırıcı içerisinde yapılmıştır. Kurkumin yüklü nanoliflerden 1 x 1 cm parça kesilerek 7.4 pH değerindeki 10 mL PBS tampon çözelti içerisine yerleştirilmiştir. Daha sonra çözeltiler, 37 °C sıcaklıkta, 250 rpm hızda manyetik karıştırıcı içerisine yerleştirilmiştir. Sırasıyla salınım ortamından 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 180 ve 240. dakikalarda 3 mL örnekler alınarak eppendorf tüplerine eklenmiştir. Her örnek alımından sonra çözeltilere 3 mL miktarında taze PBS eklenmiştir. Alınan bu 3 er mL lik örneklerin üzerine 2 mL etanol eklenerek Cary 100 Conc marka UV-Vis spektrofotometre kullanılarak 420 nm de absorbans değerleri okunmuştur. Blank çözelti olarak (2:3) etanol ve PBS karışımı kullanılmıştır. Kalibrasyon eğrisi kullanılarak in vitro kurkumin salınım profili oluşturulmuştur.

### **3.3.4. Hücre Canlılığı Çalışmaları**

#### **3.3.4.1. L929 Fare Fibroblast Hücre Hattının Çoğaltılması**

Deneyle, L929 fare fibroblast hücre hattı ile yapılmıştır. Dondurulmuş haldeki hücreler 37 °C'deki su banyosunda yaklaşık bir dakika boyunca çözdürülmüştür. Dondurma besiyerini uzaklaştırmak amacıyla 800 rpm'de 5 dakika boyunca santrifuj edilmiş ve sterilize hava kabiniinde supernatant uzaklaştırılmıştır. Hücreler, %10 oranında Fetal Sığır Serum (FBS) içeren Dulbecco's Modified Eagle's Medium/F12(DMEM/F12) besiyeri ile %95 hava ve %5 CO<sub>2</sub> içeren 37°C koşullarında 25 cm<sup>2</sup> flasklarda tek katmanlı olarak kültüre edilmiştir. Inkübasyonun yaklaşık 24. saatinde hücreler kültür kabına tutunmuş ve yarı konfluent duruma ulaşmıştır. Uygun konfluensiye ulaşan L929 hücreleri, deneyde kullanılacak olan membranlar ile muamele edilmiş ve 24 saatlik hücre canlılığı analizi yapılmıştır.

#### **3.3.4.2. Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Membranların L929 Hücre Hattında Denenmesi**

Farklı derişimlerde kurkumin içeren nanoliflerin hücrelere uygulanması için L929 hücreleri 96 kuyucuklu kültür kabına, kuyucuk başına 5x10<sup>3</sup> hücre olacak şekilde ekilmiştir. Ekimden

sonraki 24.saatte besiyeri değiştirilmiş ve 200  $\mu$ L yeni besiyeri ile beraber nanolifler de kuyucuklara eklenmiştir. Canlı hücre sayısını belirlemek amacıyla, hücreler tripsin ile süspanse hale getirilmiştir. 0,1 mL hücre süspanasyonu ve 0,1 mL tripan mavisi boyasından alınarak Neubauer lamında hücre sayımı yapılmıştır. Her bir nanolif 6 tekrarlı olarak kuyucuklara eklenmiş ve 24 saat boyunca etüvde 37°C sıcaklık ve %5 CO<sub>2</sub> ile inkübe edilmiştir. Nanolifler olmadan kültürlenlen hücreler kontrol grubu olarak kullanılmıştır. 30. dakikada, 1. saatte, 2. saatte ve 24. saatte yapılan 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) testi ile kurkumin emdirilmiş membranların hucre canlılığındaki etkileri gözlemlenmiştir.

#### **3.3.4.3. 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) Testi**

Hücre canlılığını ölçmek amacıyla kullanılan kalorimetrik bir yöntem olan MTT testinde, soluk sarı renkli bir tetrazolyum boyası kullanılmaktadır. Boya, kültür ortamına eklendiğinde canlı hücrelerdeki mitokondriyel dehidrogenazlar tarafından indirgenmektedir. Bu indirgenme sonucunda mor renkli formazen kristalleri meydana gelmektedir. Ölü hücrelerde membran bütünlüğü bozulduğundan mitokondriyal fonksiyonlar durmuştur bu nedenle tetrazolyum boyasında renk değisimi oluşmamaktadır. Boyanın indirgenme miktarı canlı hücre sayısı ile bağlantılı olduğu için, meydana gelen mor renkli formazan kristallerinin optik yoğunluğu 570 nm dalga boyunda ölçülerek hücre canlılık miktarı belirlenebilir.

MTT testi için, 96 kuyucuklu kültür kaplarından besiyeri uzaklaştırılmış ve her bir kuyuya 100  $\mu$ L olacak şekilde %10 oranında MTT iğereren serumsuz besiyeri Dulbecco's Modified Eagle's Medium/F12(DMEM/F12) eklenmiştir. Kültür plakaları alüminyum folyo ile kapatılmış ve hücreler etüvde 37 °C sıcaklık ve %5 CO<sub>2</sub> koşullarında inkübe edilmiştir. Üç saatlik inkübasyondan sonra, MTT çözeltisi kuyulardan uzaklaştırılmış ve 100  $\mu$ L izopropanol eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. 570 nm dalga boyundaki absorbans, ELISA okuyucu (Quant™, BiotekW Instruments Inc) kullanılarak ölçülmüş ve hücre canlılığı miktarı belirlenmiştir.

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerinin Elektroğirme Parametreleri

Elektroğirme yöntemiyle selüloz asetat ve kurkumin yüklü selüloz asetat nanolifleri üretilirken 11 farklı parametre kombinasyonu denenmiştir. Bu parametre kombinasyonları Şekil 4.1 de verilmiştir. Her denemede elde edilen nanoliflerin morfolojisi Olympus CKX53 model mikroskop (inverted) ile incelenmiştir.

#### 4.1.1. Çözücü Sisteminin Nanolif Yapısına Etkisi

Selüloz asetat ve kurkumin yüklü selüloz asetat nanolif yapıları üretilirken aseton, aseton/DMF, aseton/asetik asit, DMF/aseton/etanol şeklinde çözücü sistemleri kullanılmıştır. Kullanılan bu çözücü sistemleri içerisinde selüloz asetat polimeri DMF/aseton/etanol ve aseton/asetik asit çözücü sistemlerinde homojen bir şekilde çözülmüştür. Kurkumin yapısının etanolde çözünmesi sebebiyle DMF/aseton/etanol çözücü sistemiyle çalışılmaya devam edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda selüloz asetatın (DMF gibi) polar ve aprotik çözücülerde daha iyi çözüldüğü görülmüştür.[89] Yine Edison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada selüloz asetat polimerini ( $M_n = 30,000$ ) çözmek için aseton/dimetil asetamid çözücü sistemi kullanılmıştır. [90]

#### 4.1.2. Polimer Derişiminin Nanolif Yapısına Etkisi

Nanolif üretimi sırasında selüloz asetat derişim değerleriyle ilgili farklı denemeler yapılmıştır. %2 - %20 (w/v) derişim aralıklarında denemeler yapılmıştır. Bu denemeler sonucunda %17 (w/v) derişim değerinin altındaki değerlerde boncuklu nanolif yapıları elde edilmiştir. Nanoliflerin sert ve kırılğan bir yapıda olduğu görülmüştür. %17 (w/v) derişim değerinin üstündeki değerlerde ise polimer çözeltisinin aşırı viskoz oluşu sebebiyle



çözelti şırınga ucunda damlacık oluşturamamıştır. Bu yüzden en uygun polimer derişimi değeri %17 (w/v) olarak belirlenmiştir. Literatürde polimer derişimi ile ilgili Deitzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük derişimlerde polimer zincirleri arasında yeterli etkileşim olmayacağı için, bu durumun boncuklu yapılara neden olabileceği sonucuna varılmış. Yüksek derişimlerde ise daha viskoz çözeltiler oluşturulması sebebiyle daha düzgün ve kalın liflerin oluşabileceği söylenmiş. [57]

#### **4.1.3. Akış Hızının Nanolif Yapısına Etkisi**

Elektroğirme yöntemiyle nanolif üretimi sırasında akış hızı 0,7 - 2 mL/saat değerleri arasında denenmiştir. 0,7 mL/saat akış hızının nanolif üretimi için en uygun değer olduğu görülmüştür. Theron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektroğirme sürecinde akış hızının nanoliflerin çapı ve morfolojisi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmada, düşük akış hızlarının daha ince ve düzgün lifler, yüksek akış hızlarının ise daha kalın ve boncuklu yapılar ürettiği bulunmuştur.[91]

#### **4.1.4. Voltaj Değerinin Nanolif Yapısına Etkisi**

Nanolif üretimi sırasında voltaj değerleri 17-24 kV aralığında denenmiştir. En uygun değerin 24 kV olduğu görülmüştür. Shin ve arkadaşları yaptığı çalışmada düşük voltaj seviyesinin, çözeltinin iğne ucundan püskürtülmesi için yeterli itici kuvveti sağlayamayarak ve sonucunda jetin stabilitesini azaltarak daha kalın, düzensiz liflerin oluşmasına sebep olduğunu gözlemlemişler. Düşük voltajın, çözeltinin jet halinde püskürtülmesini zorlaştırarak boncuklanmaya yol açtığını gözlemlemişler.[92]

#### **4.1.5. Çalışma Mesafesi Değerinin Nanolif Yapısına Etkisi**

Nanolif üretimi üzerinde etkili olan elektroğirme parametrelerinden biri de çalışma mesafesidir. Bu çalışmada çalışma mesafesi için 10 - 15 cm aralığında denemeler yapılmıştır. En uygun değer 15 cm olarak belirlenmiştir. Thompson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

kısa çalışma mesafesinin, liflerin toplayıcıya ulaşma süresini kısaltması sebebiyle çözeltinin buharlaşmamasına sebebiyet verdiği gözlemlenmiştir. Bu durumun liflerin yüzeyinde yapışkanlık ve düzensizliklere yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca liflerin daha kalın ve boncuklu yapıda olduğu görülmüştür. [93]

Bu deneme ve incelemeler sonucunda en düzgün morfolojiye ve en düşük çap değerine sahip nanoliflerin üretim koşullarının aşağıdaki parametre değerlerinde sağlandığı görülmüştür;

Selüloz asetat derişimi : % 17 (w/v)

Kurkumin derişimi : % 0,1, % 0,3 ve % 0,5 (w/v)

Voltaj değeri : 24 kV

Akış hızı : 0,7 mL/h

Çalışma mesafesi : 15 cm

Şırınga kapasitesi : 10 mL

Çözücü sistemi : DMF/Aseton/Etanol

Karıştırma süresi : 5 saat

Karıştırma hızı : 250 rpm

Karıştırma Sıcaklığı : 40 °C

Formül	Selüloz Asetat (CA) Konsantrasyonu (w/v)	Kurkumin Konsantrasyonu (w/v)	Çözücü Sistemi	Akış Hızı (ml/h)	Voltaj (kV)	Çalışma Mesafesi (cm)	Sonuç
1	%2	-	Aseton	-	-	-	Polimer çözünmemiştir
2	%2	-	Aseton:DMF	-	-	-	Polimer çözünmemiştir
3	%2	-	Aseton:Asetik Asit	2	17	10	Boncuklu, sert fiber yapısı
4	%10	-	Aseton:Asetik Asit	2	20	10	Boncuklu, daha yumuşak bir fiber yapısı
5	%12	-	Aseton:Asetik Asit	2	22	10	Az boncuklu, yumuşak fiber yapısı
6	%12	-	DMF:Aseton: Etanol	1	22	10	Daha az boncuklu, yumuşak bir fiber yapısı
7	%15	-	DMF:Aseton: Etanol	1	24	13	Az boncuklu, yumuşak fiber yapısı
8	%20	-	DMF:Aseton: Etanol	-	-	-	Aşırı viskoz çözelti oluştu, koni oluşmadı
9	%17	-	DMF:Aseton: Etanol	1	24	14	Boncuksuz, yumuşak fiber yapısı
10	%17	-	DMF:Aseton: Etanol	1	24	15	Boncuksuz, yumuşak fiber yapısı
11	%17	-	DMF:Aseton: Etanol	0.7	24	15	Boncuksuz, yumuşak fiber yapısı
12	%17	0.1	DMF:Aseton: Etanol	0.7	24	15	Boncuksuz, yumuşak fiber yapısı
13	%17	0.3	DMF:Aseton: Etanol	0.7	24	15	Boncuksuz, yumuşak fiber yapısı
14	%17	0.5	DMF:Aseton: Etanol	0.7	24	15	Boncuksuz, yumuşak fiber yapısı

Şekil 4.1 Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerinin Elektroçizme Parametreleri

Literatürdeki bu bilgilerin ışığında Şekil 4.1 e bakıldığında; çalışma mesafesi, voltaj ve selüloz asetat derişim içeriğinin artması, akış hızı değerinin azalması ile boncuksuz ve yumuşak nanolifler elde edilmiştir. Boncuksuz ve yumuşak nanolif elde etmedeki en etkili parametre selüloz asetat derişiminin arttırılması olmuştur. Bu sonuç yine literatürde belirtilen selüloz asetat nanolif morfolojisine etki eden en etkili parametrenin polimer derişimi olması yorumlarıyla da örtüşmektedir.[94]

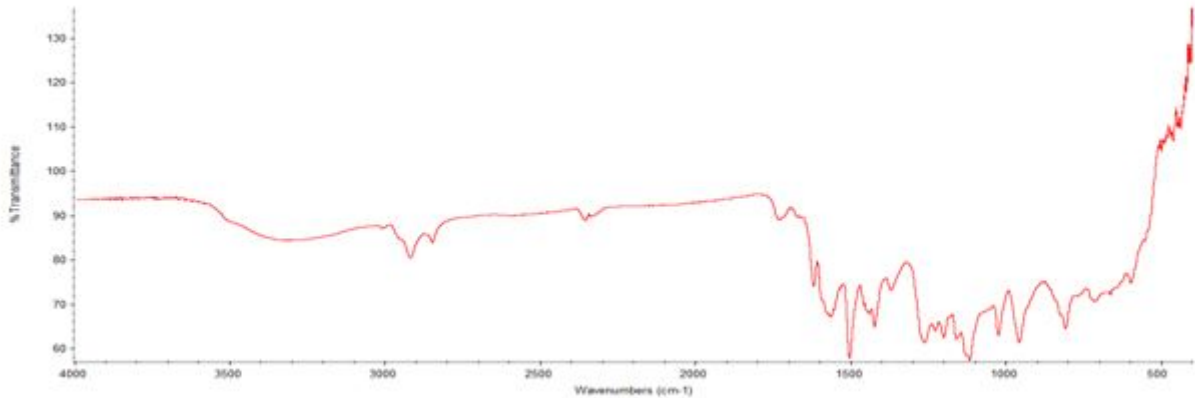
Genel olarak, DMF:Aseton:Etanol çözücü sistemi, %17 (w/v) selüloz asetat derişimi, 0,7 mL/h akış hızı, 24 kV voltaj değeri ve 15 cm çalışma mesafesi parametreleri elektroçizme

yöntemiyle nanolif elde etmedeki optimum koşullar olarak belirlenmiştir. Bu parametreler değiştirilmeden üç farklı derişimde (%0,1, %0,3, %0,5 (w/v) ) kurkumin eklenerek kurkumin yüklü nanolifler elde edilmiştir.

## 4.2. Kurkumin, Selüloz Asetat ve Kurkumin Yüklü Selüloz Asetat Nanoliflerin Karakterizasyon Çalışmaları

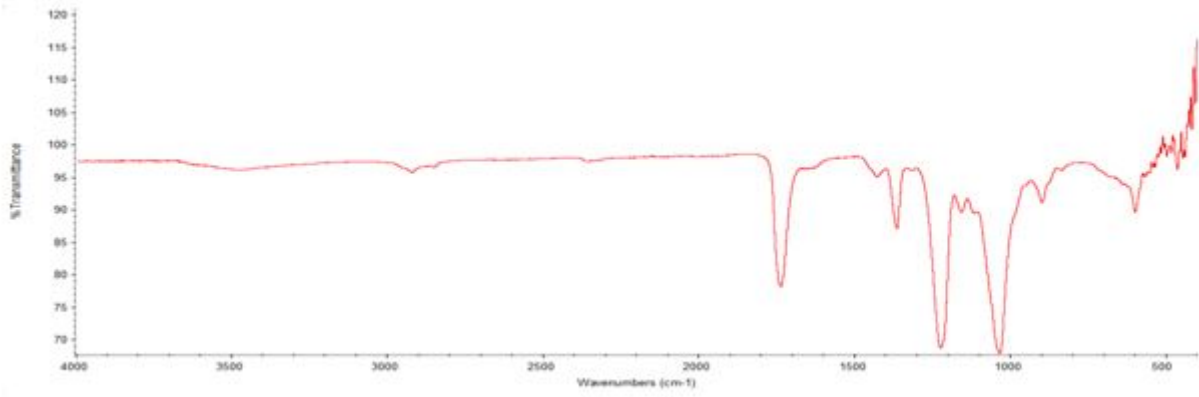
### 4.2.1. ATR-Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (ATR-FTIR)

Kurkumin ve nanaoliflerin kimyasal yapısının değerlendirilmesinde FTIR spektrumlarından yararlanılmıştır. FTIR analizleri DMF:Aseton:Etanol çözücü sistemi, %17 (w/v) selüloz asetat derişimi, 0,7 mL/h akış hızı, 24 kV voltaj değeri ve 15 cm çalışma mesafesi parametrelerinde üretilen selüloz asetat ve üç farklı derişimde (%0,1, %0,3, %0,5 w/v ) kurkumin eklenerek elde edilen kurkumin yüklü nanoliflere yapılmıştır. Şekil 4.2 da görülen spektrum kurkumine aittir. Literatürde kurkumine ait FTIR spektrumu ile bu çalışmada elde edilen kurkuminin FTIR spektrumu karşılaştırıldığında  $3307\text{ cm}^{-1}$  de görülen yayvan pik OH varlığını gösterir.  $3009\text{ cm}^{-1}$  de görülen pik C-H gerilmesini temsil eder.  $1624\text{ cm}^{-1}$  de gözlemlenen keskin pik ağırlıklı olarak (C=C) ve (C=O) karakterlerini gösterir.  $1507\text{ cm}^{-1}$  deki pik (C=O)'ya,  $1270\text{ cm}^{-1}$  deki pik enol C=O pikine,  $1027\text{ cm}^{-1}$  deki pik C-O-C pikine,  $956\text{ cm}^{-1}$  deki pik benzoat trans-CH titreşimine,  $720\text{ cm}^{-1}$  deki pik ise aromatik halkanın cis-CH titreşimine atfedilir. [95, 96]



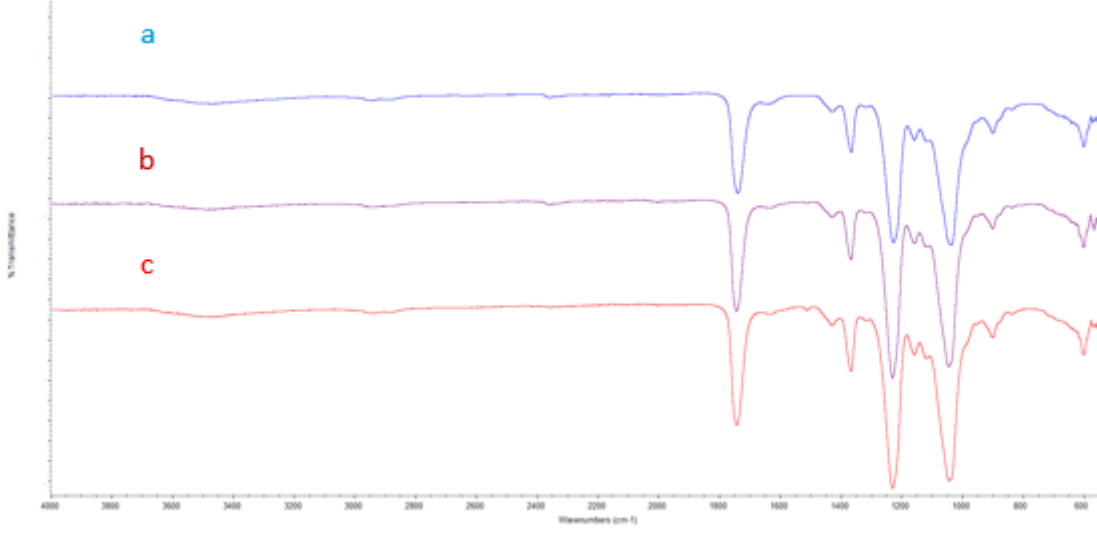
Şekil 4.2 Ekstrakte Edilen Kurkuminin FTIR Analizi

Şekil 4.3 de ise kurkumin yüklenmemiş selüloz asetat nanolifleri verilmiştir. Yine literatürdeki selüloz asetat nanoliflerinin FTIR spektrumları ile karşılaştırıldığında buradaki  $1735\text{ cm}^{-1}$  deki güçlü bir biçimde gözlemlenen bant asetil gruplarından C=O gerilmesine karşılık gelir.  $1043\text{ cm}^{-1}$  ve  $1160\text{ cm}^{-1}$  deki pikler sırasıyla selüloz asetat halkasından asimetrik C–O–C bağ gerilmesine ve C–O–C ester bağlanmasına atfedilebilir.  $1227\text{ cm}^{-1}$  deki pik ester grubunun karakteristik zirvesidir.  $1360\text{ cm}^{-1}$  ve  $1433\text{ cm}^{-1}$  deki pikler asetatın metil gruplarının (–CH<sub>3</sub>) simetrik ve asimetrik bükülmesine atfedilebilir.[73, 97, 98]

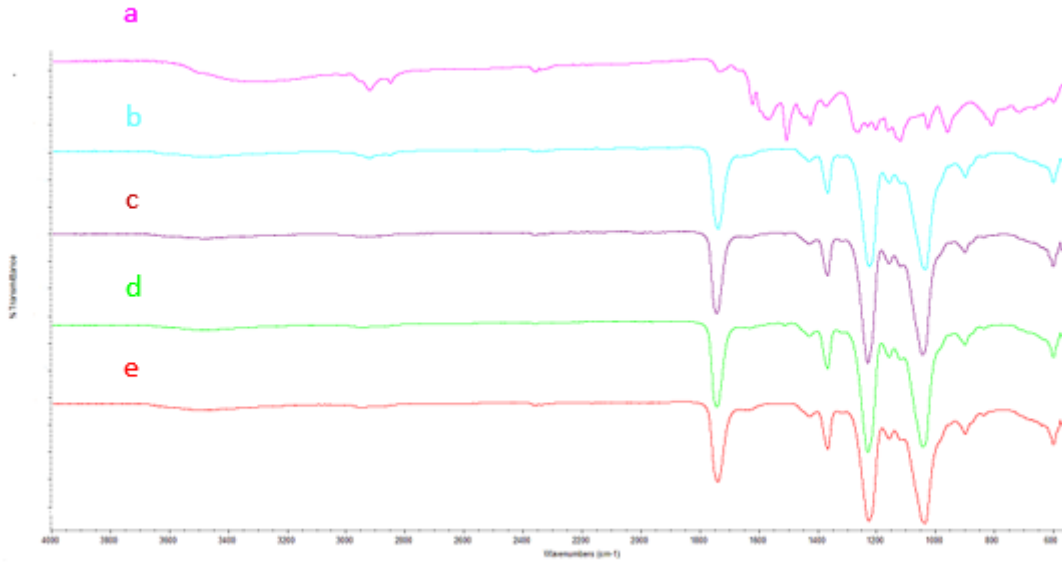


Şekil 4.3 CA Nanolif Yapısının FTIR Analizi

Şekil 4.4 de ise %0,1, %0,3 ve % 0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanoliflerin spektrumları verilmiştir. Literatürdeki kurkumin yüklü nanoliflerin FTIR analizleriyle karşılaştırıldığında burada  $3400 - 3500\text{ cm}^{-1}$ de gözlemlenen yayvan pik, kurkuminin varlığını gösterir.[99] Bu da nanoliflere kurkuminin etkili bir şekilde yüklenebildiğini doğrular.



Şekil 4.4 Kurkumin Yüklü CA Nanolif Yapıların FTIR Analizi; a) %0,1 (w/v) cur yüklü CA nanolif, b) %0,3 (w/v) cur yüklü CA nanolif, c) %0,5 (w/v) cur yüklü CA nanolif

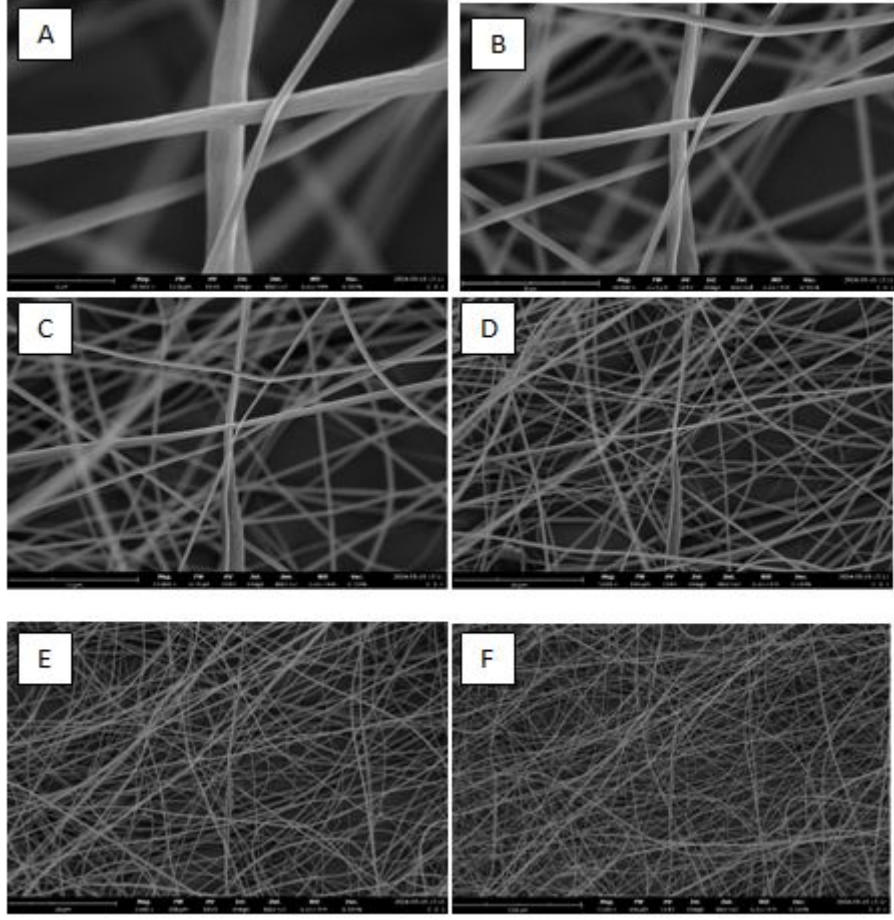


Şekil 4.5 Yapıların Toplu FTIR Analizi; a) Elde edilen kurkumin yapısı, b) CA nanolif yapısı, c) %0,5 (w/v) cur yüklü CA nanolif, d) %0,3 (w/v) cur yüklü CA nanolif, e) %0,1 (w/v) cur yüklü CA nanolif

## 4.2.2. Morfolojik Analiz

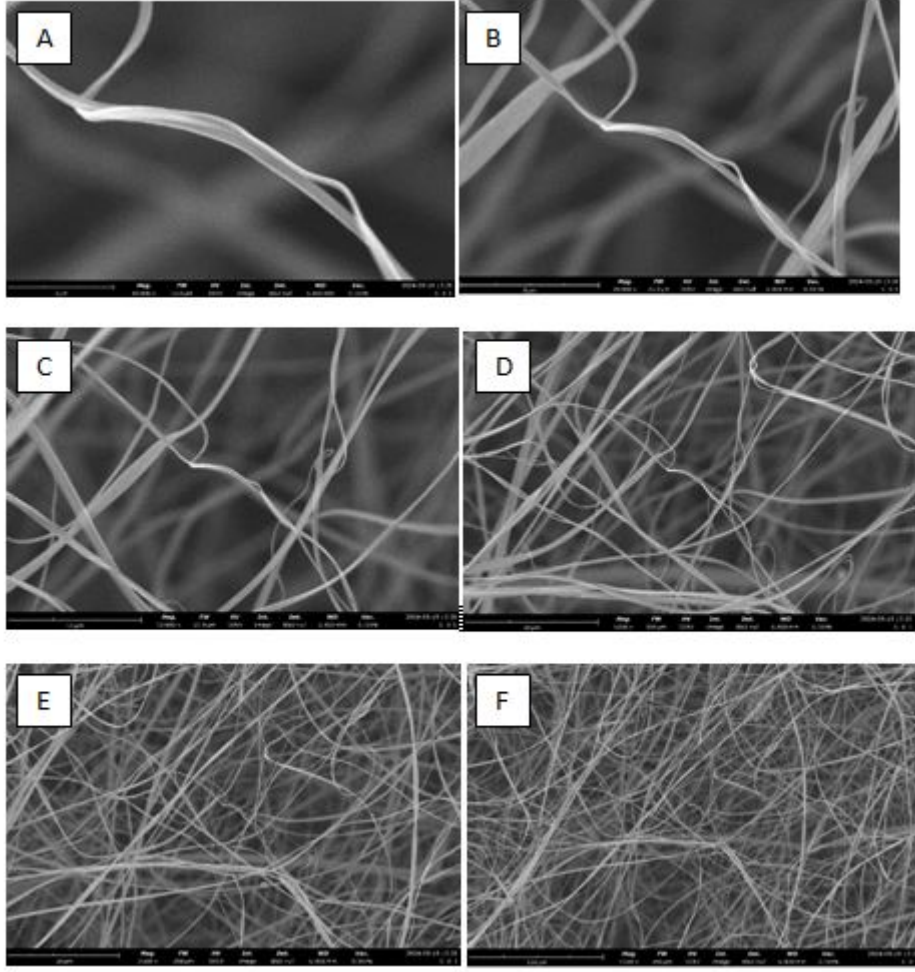
### 4.2.2.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışmaları

DMF:Aseton:Etanol çözücü sistemi, %17 (w/v) selüloz asetat derişimi, 0,7 mL/h akış hızı, 24 kV voltaj değeri ve 15 cm çalışma mesafesi parametrelerinde üretilen selüloz asetat ve üç farklı derişimde (%0,1, %0,3, %0,5 w/v ) kurkumin eklenerek elde edilen kurkumin yüklü nanoliflere SEM analizleri yapılmıştır. Analizler Phenom XL G2, Thermo Fisher Scientific marka taramalı elektron mikroskobu ile yapılmıştır. Görüntüler 1500, 2500, 5000, 10000, 20000, 40000 olmak üzere toplam altı adet büyüklükte alınmıştır.(Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9) Elde edilen görüntüler düzgün ve boncuksuzdur. Phenom Image Viewer programı kullanılarak 5000 ve 1000 büyüklüklerde rastgele 20 adet fiber seçilerek ortalama fiber çapları hesaplanmıştır. Ölçüm sonuçlarına göre kurkumin yüklü olmayan selüloz asetat nanolifinin ortalama çapı 864 nm olarak hesaplanmıştır. %0,1 (w/v) kurkumin içeren selüloz asetat nanoliflerinin ortalama çapı 1083 nm, %0,3 (w/v) kurkumin içeren nanoliflerin ortalama çapı 311 nm ve %0,5 (w/v) kurkumin içeren nanoliflerin ortalama çapı 390 nm olarak belirlenmiştir. Kurkumin içermeyen ve %0,1 (w/v) kurkumin içeren nanoliflerin ortalama çapları %0,3 ve %0,5 (w/v) kurkumin içeren nanoliflerin çaplarından yüksek gelmiştir. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektroğirme işlemi sırasında çözeltilinin iletkenliğinin lif çapları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. İletkenliği artıran katkı maddelerinin lif çapının azalmasına yol açabileceği gözlemlenmiştir.[42] Yaptıkları çalışmada özel olarak kurkuminden bahsetmeselerde kurkumin de bir katkı maddesi olduğu için genel katkı maddeleri davranışları gibi değerlendirilebilir.

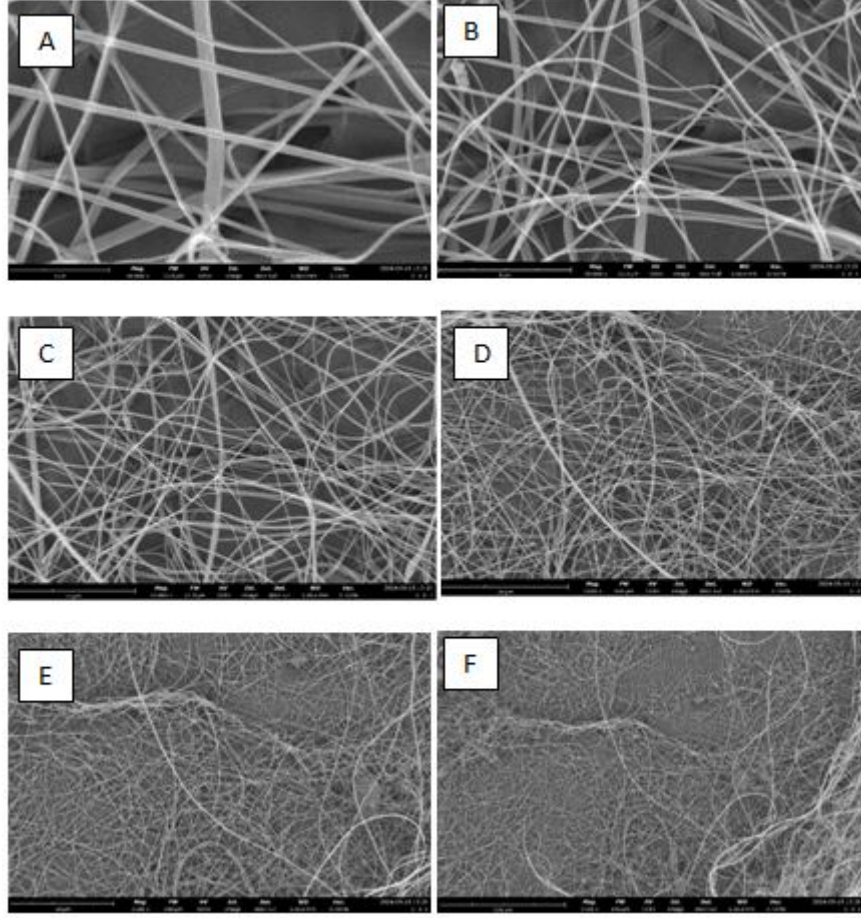


Şekil 4.6 CA nanolifin SEM görüntüleri; A) 40000 büyüklükte B) 20000 büyüklükte, C) 10000 büyüklükte, D) 5000 büyüklükte, E) 2500 büyüklükte, F) 1500 büyüklükte

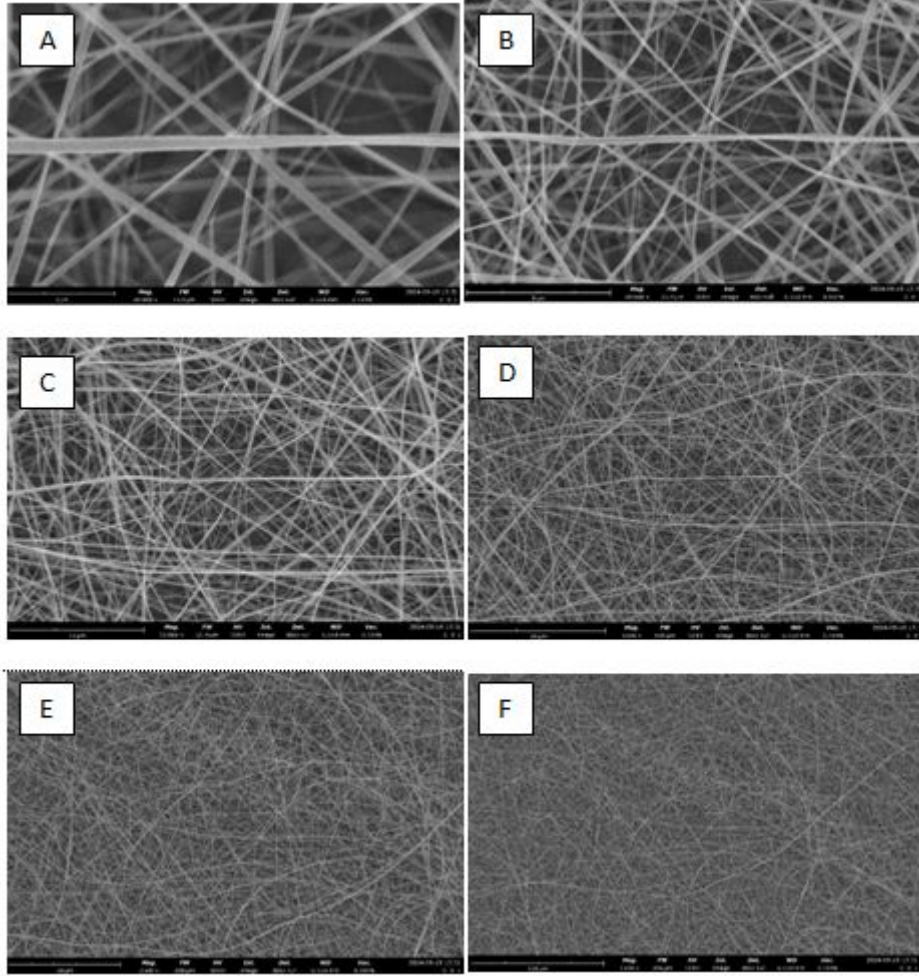




Şekil 4.7 %0,1 (w/v) cur yüklü CA nanolifin SEM görüntüleri; A) 40000 büyüklükte B) 20000 büyüklükte, C) 10000 büyüklükte, D) 5000 büyüklükte, E) 2500 büyüklükte, F) 1500 büyüklükte



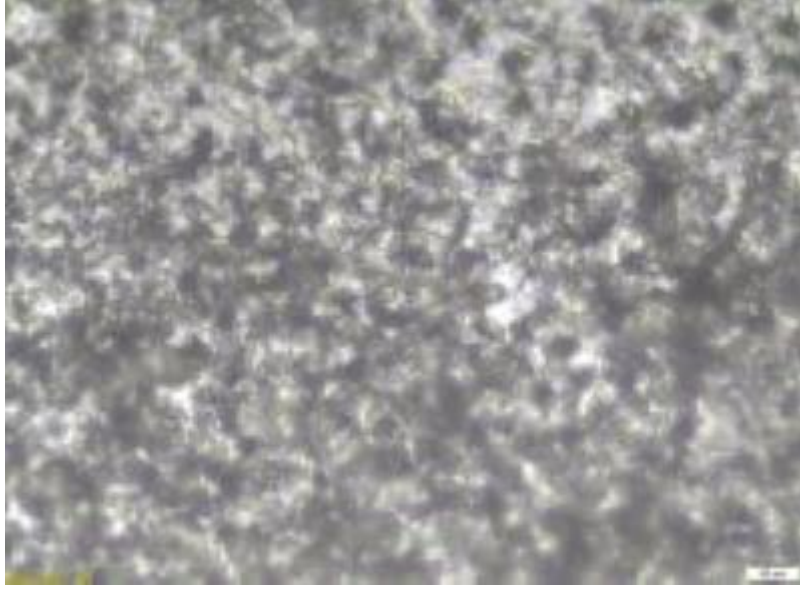
Şekil 4.8 %0,3 (w/v) cur yüklü CA nanolifin SEM görüntüleri; A) 40000 büyüklükte B) 20000 büyüklükte, C) 10000 büyüklükte, D) 5000 büyüklükte, E) 2500 büyüklükte, F) 1500 büyüklükte



Şekil 4.9 %0,5 (w/v) cur yüklü CA nanolifin SEM görüntüleri; A) 40000 büyüklükte B) 20000 büyüklükte, C) 10000 büyüklükte, D) 5000 büyüklükte, E) 2500 büyüklükte, F) 1500 büyüklükte

#### 4.2.2.2. Mikroskop (Inverted) Çalışmaları

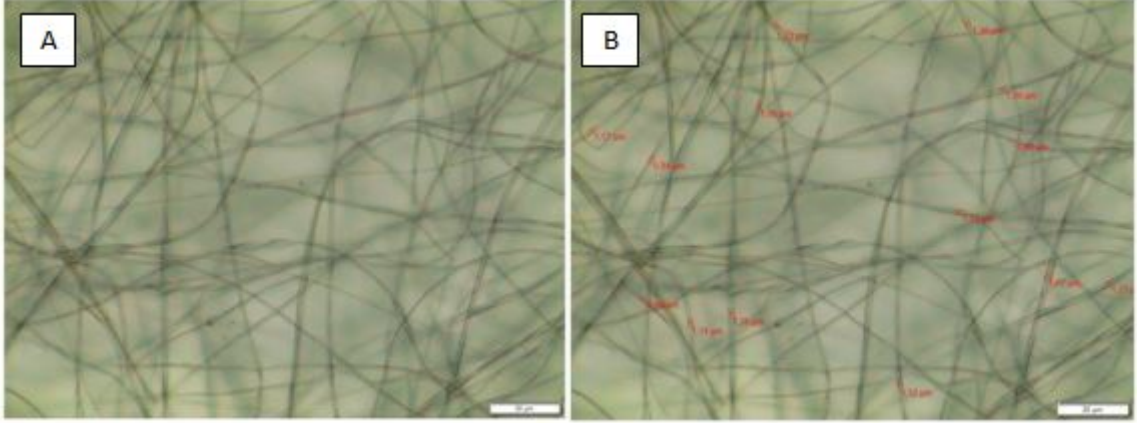
Selüloz asetat ve %0,1, %0,3 ve %0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanoliflerin morfolojik analizleri mikroskop (inverted) kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada 11 farklı elektroçirime parametresi (Şekil 4.1) kombinlenerek nanolif denemeleri yapılmıştır. Her deneme sonucunda elde edilen yapıları mikroskop (inverted) analizi yapılmıştır. Şekil 4.1 deki yüksek akış hızı (2 mL/saat) ve düşük polimer derişimi (%2 (w/v)) denemelerinden alınan mikroskop (inverted) görüntüleri Şekil 4.10 da verilmiştir. Şekil 4.10 da görüldüğü ve Şekil 4.1 de belirtildiği üzere boncuklu bir lif yapısı gözlemlenmektedir.



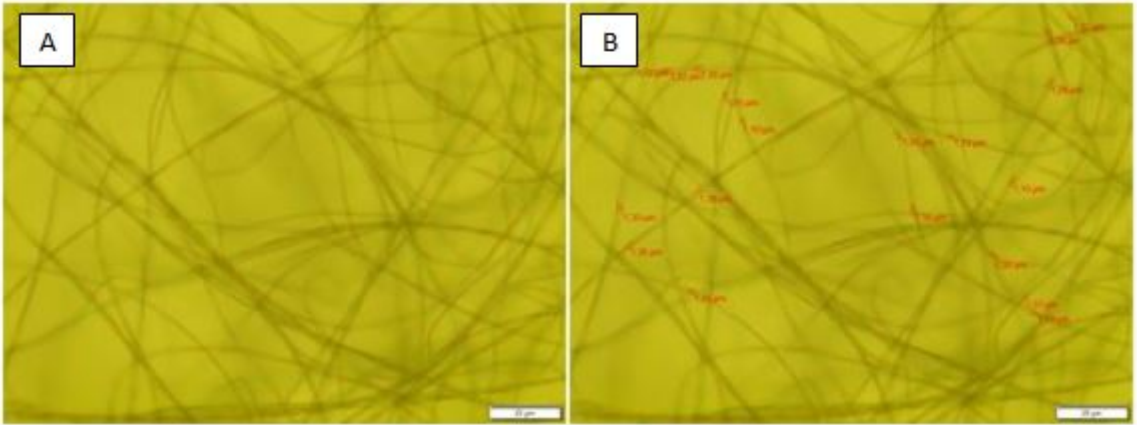
Şekil 4.10 20x büyüklükte elde edilen boncuklu nanoliflerin mikroskop (inverted) görüntüleri

Literatürde belirtildiği üzere yüksek akış hızında iğneden püskürtülen çözeltinin miktarı artar. Bu durumda çözeltinin buharlaşması için gerekli süre azalır. Bu durum ise liflerin kalınlaşmasına ve boncuklu yapıların oluşmasına yol açar. [91] Düşük polimer derişimlerinde polimer zincirlerinin arasındaki etkileşim azalır. Bu da boncuklu yapıların oluşmasına sebep olur. [57]

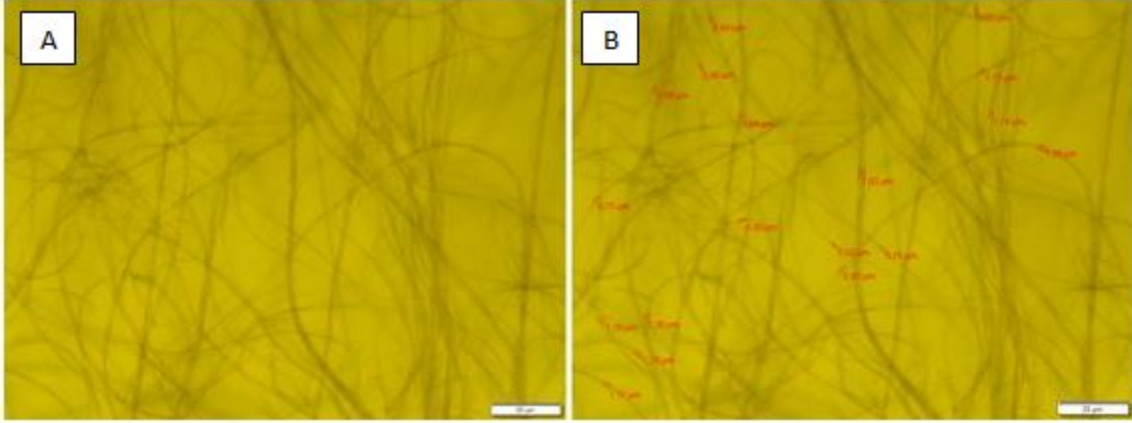
DMF:Aseton:Etanol çözücü sistemi, %17 (w/v) selüloz asetat derişimi, 0,7 mL/saat akış hızı, 24 kV voltaj değeri ve 15 cm çalışma mesafesi parametrelerinde üretilen selüloz asetat ve üç farklı derişimde (%0,1, %0,3, %0,5 w/v ) kurkumin eklenerek elde edilen kurkumin yüklü nanoliflere yapılan mikroskop (inverted) analizi görüntülerinde, boncuklu yapı gözlemlenmemiştir. Görüntülerden elde edilen ortalama lif çapları hesaplamalarına göre kurkuminin dozu arttıkça lif çaplarında azalma meydana gelmiştir. SEM görüntüleri kullanılarak yapılan nanolif çapları hesaplamalarında da artan kurkumin derişimi ile liflerin çap değerlerinde düşüş meydana gelmiştir. Bölüm 4.2.2.1 de belirtildiği üzere bu durumun kurkuminin çözeltinin iletkenliğini artırmasından kaynaklanabileceği söylenebilir. Artan çözelti derişimi lif çaplarının düşmesine sebep olur. [42] Mikroskop (inverted) ile yapılan analizler sonucunda elde edilen görüntüler aşağıda verilmiştir.



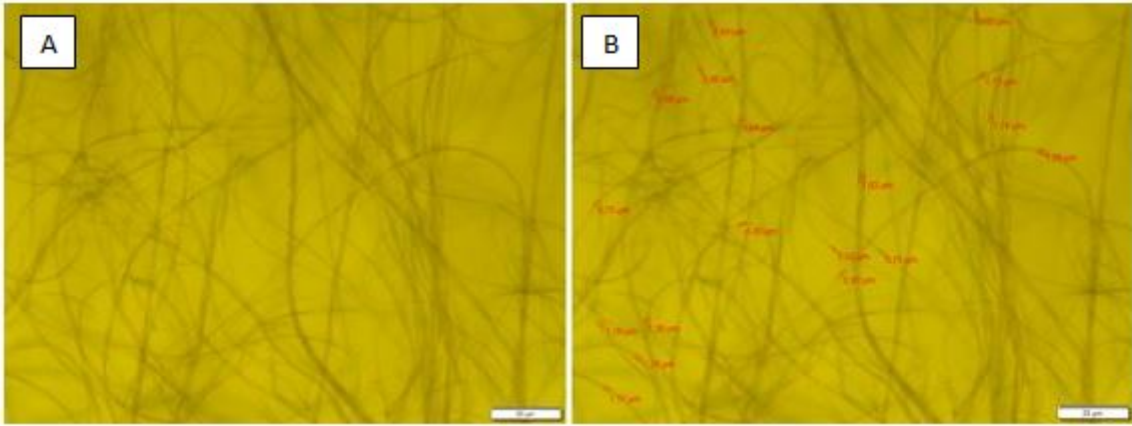
Şekil 4.11 CA nanolifin 40x büyüklükte mikroskop (inverted) görüntüleri A) Lif görüntüleri B) Lif çapı hesaplamaları



Şekil 4.12 %0,1 (w/v) cur yüklü CA nanolifin 40x büyüklükte mikroskop (inverted) görüntüleri A) Lif görüntüleri B) Lif çapı hesaplamaları



Şekil 4.13 %0,3 (w/v) cur yüklü CA nanolifin 40x büyüklükte mikroskop (inverted) görüntüleri A) Lif görüntüleri B) Lif çapı hesaplamaları



Şekil 4.14 %0,5 (w/v) cur yüklü CA nanolifin 40x büyüklükte mikroskop (inverted) görüntüleri A) Lif görüntüleri B) Lif çapı hesaplamaları

#### 4.2.3. *In Vitro* Kurkumin Salınım Çalışmaları

İlaç salınımı temelde iki mekanizmadan oluşur; ilacın difüzyonu ve polimerin biyobozunması. Bu mekanizmaları pH, sıcaklık, çözücü gibi parametreler etkiler.[100]

Difüzyon mekanizması, polimerik nanoliflerin gözenekli yapısı ve yüksek yüzey alanı sayesinde hızlanır. İlacın difüzyon hızı, polimerin türüne, ilaç yükleme yöntemine ve çevresel koşullara bağlı olarak değişir.[101]

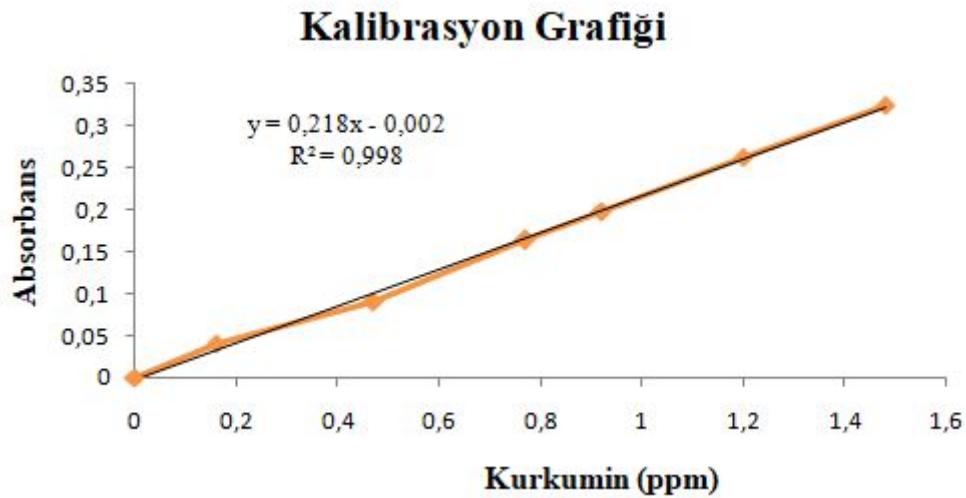
Biyobozunur polimerlerden yapılan nanolifler zamanla biyobozunur. Bu süreç, polimerin suyla hidrolize edilmesi veya enzimatik aktiviteyle parçalanması ile başlar. Polimerin bozunması, ilaç moleküllerinin serbest kalmasına neden olur ve bu da kontrollü bir salım profili sağlar. [41]

İlaç salınımı ayrıca pH, sıcaklık ve çözücü gibi çevresel koşullara da bağlıdır. Örneğin, asidik veya bazik ortamlarda polimerin daha hızlı hidrolize olması, ilaç salınım hızını artırabilir. [102]

İlaç salımının başlangıç aşamasında, nanoliflerin yüzeyinde bulunan ilaç molekülleri hızla serbest kalır. Bu ani salım, daha sonra gelen difüzyon ve bozunma süreçlerinden farklıdır.[103]

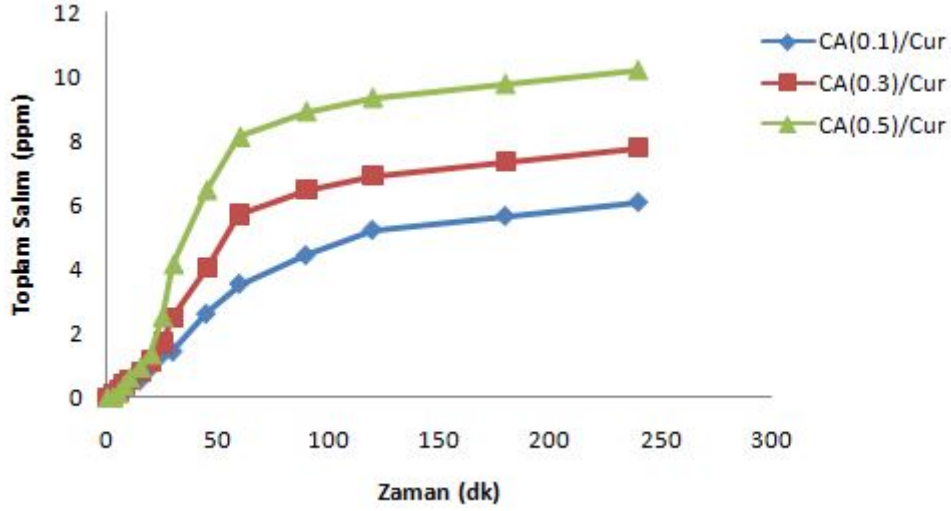
Bu mekanizmalar birlikte çalışarak, polimerik nanoliflerden ilaç salımının kontrollü, sürekli ve etkili bir şekilde gerçekleşmesini sağlar.

Bu çalışmada, (%0,1, %0,3, %0,5) kurkumin yüklü selüloz asetat nanoliflerinin PBS çözeltisi içerisindeki ilaç salınım kinetiği incelenmiştir. Salım kinetiği UV-vis spektrofotometre kullanılarak belirlenmiştir. Salınan kurkumin miktarının hesaplanmasında Şekil 4.15 de verilen kalibrasyon grafiği kullanılmıştır.

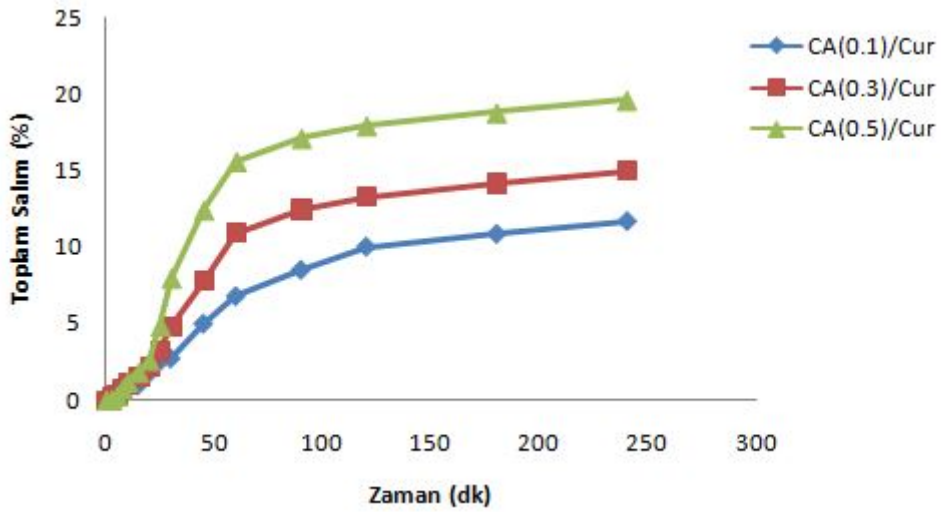


Şekil 4.15 Kurkumin Kalibrasyon Grafiği

Nanoliflerden salınan kurkumin miktarları (ppm ve %) zamanın fonksiyonu olarak Şekil 4.16 ve Şekil 4.17 de verilmiştir.



Şekil 4.16 Kurkumin Yüklü Nanolif Yapılardan Kurkumin Salınım Profili (ppm - zaman)



Şekil 4.17 Kurkumin Yüklü Nanolif Yapılardan Kurkumin Salınım Profili (% - zaman)

Kurkuminin salım kinetiği, yukarıda belirtilen difüzyon ve bozunma mekanizmalarının birleşimiyle belirlenir. Şekil 4.16 de ve Şekil 4.17 da görüldüğü üzere, 30. ve 45. dakikalar arasında kurkumin hızlı bir şekilde salınmıştır (ani salım), bu nanolif yüzeyindeki kurkumindir. Kurkuminin çoğu (%90 dan fazlası) fosfat tampon sistemlerine



yerleştirildikten sonraki 30 dakika içinde hızla salınır. [74] Ardından polimer matrisi içindeki kurkuminin yavaşça difüze olması ve matrisin biyobozunması sebebiyle uzun süreli salım gözlemlenmiştir.

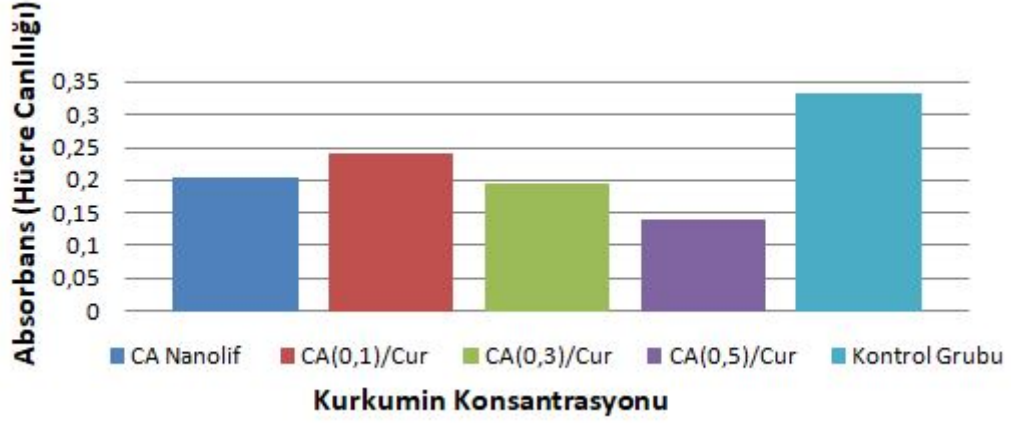
Nanolif yapılardan salınan kurkumin miktarı, yapılara yüklenen kurkumin miktarı ile doğru orantılı olarak artış göstermiştir. En yüksek kurkumin salım miktarı, %0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanolif yapıdan yaklaşık olarak %20, en düşük kurkumin salım miktarı ise, %0,1 (w/v) kurkumin yüklü nanolif yapıdan yaklaşık olarak %12 olarak belirlenmiştir.

Yüklenen ilaç miktarı arttıkça, ilacın polimer matrisinden çözülmesi ve difüzyon yoluyla serbest kalması daha etkili hale gelmiştir. Ayrıca, yüksek ilaç yüklemesi, matrisin biyobozunma süreciyle birleşerek daha fazla ilaç salınımını teşvik etmiştir.[102]

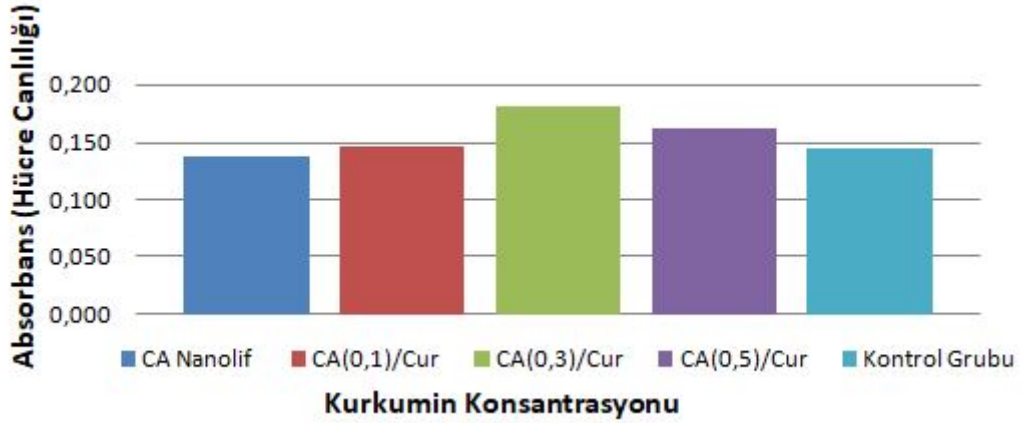
#### **4.2.4. Hücre Canlılığı Analizi**

Sunulan bu çalışmada, selüloz asetat ve kurkumin yüklü selüloz asetat nanoliflerin hücre canlılığı analizleri yapılmıştır. L929 fare fibroblast hücrelerinin (Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Hücre Kültürü Laboratuvarı) selüloz asetat ve kurkumin yüklü selüloz asetat nanolif yapılarına karşı 24 saatlik hücre canlılığı test edilmiştir. 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) testi, 30. dakika, 1. saat, 2. saat ve 24. saat aralıklarında yapılmıştır.

30 dakika sonrasında yapılan MTT testi sonucunda, %0,1 (w/v) kurkumin yüklü nanolif haricindeki dozların hücre canlılığını azalttığı ve kontrol grubundan farklı olduğu bulunmuştur. (Şekil 4.18)

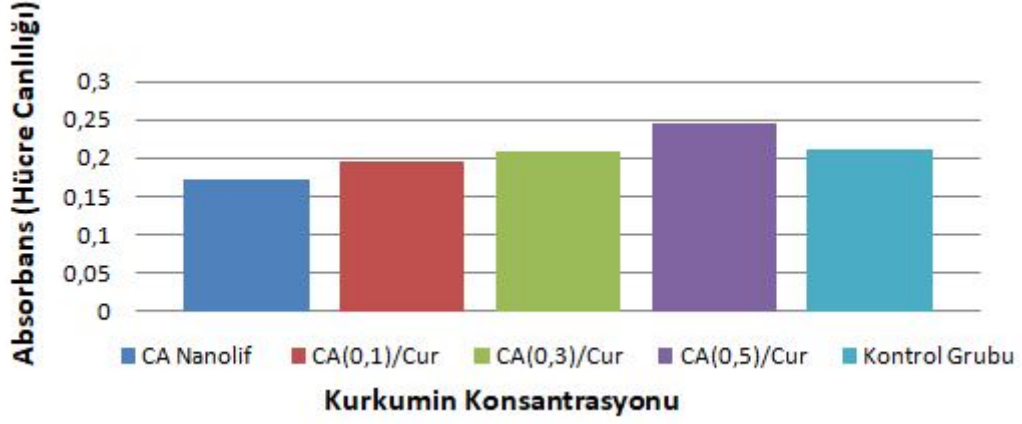


Şekil 4.18 L929 hücrelerinde 30 dakika kurkumin yüklü nanoliflerin uygulanması sonrası MTT testi sonuçları



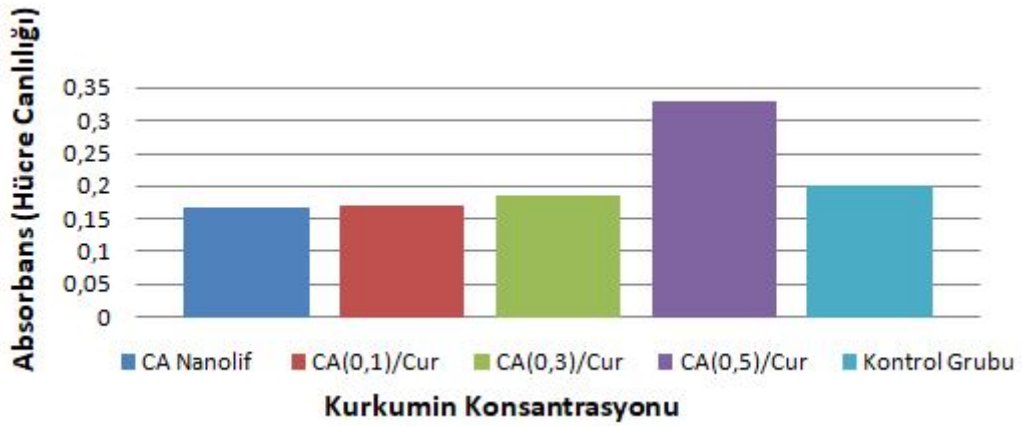
Şekil 4.19 L929 hücrelerinde 1 saat kurkumin yüklü nanoliflerin uygulanması sonrası MTT testi sonuçları

Şekil 4.19 de görüldüğü üzere, 1. saatin sonunda selüloz asetat nanolifi ve %0,1, %0,3, %0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanolif yapıları kontrol grubuyla yakın sonuçlar vermiştir. Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırma sonucunda, 1 saat sonunda %0,5 (w/v) kurkumin içeren yapıdan ortama salınan kurkumin miktarının hücre canlılığını artırdığı gözlemlenmiştir. %0,5 (w/v) kurkumin yüklenmiş nanolif yapısının 1 saat sonunda hücre canlılığını 30. dakikada alınan sonuçlara göre yaklaşık % 15 artırdığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4.20 L929 hücrelerinde 2 saat kurkumin yüklü nanoliflerin uygulanması sonrası MTT testi sonuçları

2 saat sonrasında yapılan MTT testi sonucunda, %0,1 (w/v) kurkumin yüklenmiş nanolif yapısı haricindeki %0,3 ve %0,5 (w/v) kurkumin yüklenmiş nanolif yapılarının hücre canlılığını arttırdığı ve kontrol grubuna yakın olduğu bulunmuştur. (Şekil 4.20) %0,5 (w/v) kurkumin yüklenmiş nanolif yapısının 2 saat sonunda hücre canlılığını 30. dakikada alınan sonuçlara göre yaklaşık % 74 arttırdığı gözlemlenmiştir. %0,3 (w/v) kurkumin yüklenmiş nanolif yapısının ise 2 saat sonunda hücre canlılığını 30. dakikada alınan sonuçlara göre yaklaşık % 8 arttırdığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4.21 L929 hücrelerinde 24 saat kurkumin yüklü nanoliflerin uygulanması sonrası MTT testi sonuçları

24 saat sonrasında yapılan MTT testi sonucunda, %0,5 kurkumin yüklenmiş nanolif haricindeki dozların hücre canlılığını azalttığı ve kontrol grubundan farklı olduğu bulunmuştur. (Şekil 4.21) %0,5 (w/v) kurkumin yüklenmiş nanolif yapısının 24 saat sonunda hücre canlılığını 30. dakikada alınan sonuçlara göre yaklaşık % 134 arttırdığı gözlemlenmiştir.

Nanoliflerdeki kurkumin salınımı, hücrelerde proliferasyonu teşvik edebilir ya da belirli dozlarda toksisiteye neden olabilir. Bu tür çalışmalar, kurkuminin dozuna, nanoliflerin yapısına ve hücre tipine bağlı olarak değişkenlik gösterir.[76, 104, 105]

Ranjbar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farklı kurkumin derişimlerine sahip nanoliflerin hücre canlılığı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Düşük kurkumin derişimleri (örneğin, %0,5) hücre canlılığını artırırken, yüksek derişimlerin (örneğin, %1) hücre proliferasyonunda daha belirgin bir iyileşme sağladığını gözlemlemişlerdir. Ancak, çok yüksek kurkumin derişimlerinin hücresel toksisite riskini artırabileceğini saptamışlardır. [106]

Wang ve arkadaşları kurkuminin farklı derişimlerinde (%0,1, %0,5, %1 ağırlıkça) yüklenen polikaprolakton (PCL) nanoliflerin in vitro biyoyumluluğunu incelemişlerdir. Bu nanoliflere yaptıkları MTT testi sonuçları, kurkumin derişiminin artmasıyla birlikte hücre canlılığının iyileştiğini göstermiştir. Özellikle %1 derişimde, hücrelerin proliferasyonunda belirgin bir artış gözlemlenmiştir, ancak çok yüksek derişimlerin (örneğin %2) toksik etkiler gösterebileceği belirtilmiştir.[107]

Huang ve arkadaşları farklı kurkumin derişimlerine sahip elektrospun nanoliflerin biyolojik aktivitelerini ve hücre canlılığı üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Yaptıkları çalışmadadan elde ettikleri MTT sonuçlarına göre derişiminin artmasıyla birlikte hücre canlılığında belirgin bir artış gözlemlemişlerdir. Ancak, kurkumin derişiminin çok yüksek seviyelerde (örneğin %2) toksik etkiler oluşturabileceğini ve hücre canlılığını düşürebileceğini bildirilmişlerdir.[108]

Literatürdeki bu bilgileri doğrular nitelikte olarak elde edilen sonuçlarda, nanoliflere farklı dozlarda yüklenen kurkumin miktarına göre nanoliflerin hücre canlılığı üzerindeki etkisi değişmiştir. Salınan kurkumin miktarının zamana bağlı olarak değişmesi de yine zamana göre MTT testi sonuçlarında farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olmuştur.

Genel olarak yapılan MTT testi sonucunda, %0,3 ve %0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanoliflerin 1 veya 2 saat kullanım süresince yara örtüsü olarak kullanılabileceğinin uygun olduğu söylenebilir.

## 5. TOPLU SONUÇLAR

- Bu çalışmada yara örtüsü olarak kullanılması amacıyla farklı derişimlerde (%0,1, %0,3, %0,5 w/v) kurkumin (Cur) yüklü selüloz asetat (CA) nanolifler elektroğirme yöntemi kullanılarak başarıyla üretilmiştir.
- İlk olarak belirlenen derişimde (%17 w/v) selüloz asetat polimeri ( $M_n= 30,000$ ), DMF/Aseton/Etanol çözücü sisteminde çözülmüştür. Daha sonra elde edilen polimer çözeltisi 0,7 mL/saat akış hızı, 24 kV voltaj değeri ve 15 cm çalışma mesafesi koşullarında elektroğirme yöntemiyle nanolif olarak elde edilmiştir.
- Diğer taraftan kök zerdeçal temizlenip toz haline getirilmiştir. Toz haldeki zerdeçaldan etanol yardımıyla kurkumin ekstraktı elde edilmiştir.
- Farklı derişimlerde (%0,1, %0,3, %0,5 w/v) kurkumin selüloz asetat polimer çözeltisi (%17 (w/v)) içerisine eklenerek, kurkumin yüklü nanolifler elde edilmiştir.
- FTIR analiz sonuçlarına göre, zerdeçaldan elde edilen kurkuminin  $3307\text{ cm}^{-1}$ ,  $3009\text{ cm}^{-1}$ ,  $1624\text{ cm}^{-1}$ ,  $1507\text{ cm}^{-1}$ ,  $1270\text{ cm}^{-1}$ ,  $1027\text{ cm}^{-1}$ ,  $956\text{ cm}^{-1}$  ve  $720\text{ cm}^{-1}$  dalga boylarında gözlemlenen pikleri kurkuminin karakteristik piklerini ifade etmektedir.
- Yine kurkumin yüklü nanoliflere yapılan FTIR analiz sonuçlarına göre,  $3400 - 3500\text{ cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında gözlemlenen yayvan pik, kurkuminin karakteristik pikidir. Bu da nanoiflere kurkuminin başarılı bir biçimde yüklendiğini gösterir.
- SEM ve mikroskop (inverted) analiz sonuçlarından elde edilen görüntülere göre, selüloz asetat ve kurkumin yüklü selüloz asetat nanolif yapılarının boncuksuz bir morfolojiye sahip olduğu analiz edilmiştir.

- Fosfat tamponlu salin (PBS) ortamında kurkumin yüklü nanoliflerden kurkumin salınım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Belirlenen zaman aralıklarında ( 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 180 ve 240. dakikalarda) çözeltiden alınan örneklerin UV spektroskopisinde 420 nm de absorbansları okunmuştur. Kalibrasyon grafiği kullanılarak okunan absorbans değerlerinden ortama salınan kurkumin derişimleri hesaplanmıştır. Salınan kurkumin derişimlerinin zamana bağı salınım profilleri oluşturulmuştur. Elde edilen kurkumin salınım profillerine göre, nanoliflere yüklenen kurkumin miktarı arttıkça salınan kurkumin miktarı da artmıştır. Buna göre En yüksek kurkumin salım miktarı, %0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanoliften yaklaşık olarak %20 olarak belirlenmiştir.
- Kurkuminin hücre canlılığı üzerindeki etkisini gözlemlemek amacıyla 30. dakikada, 1. saatte, 2. saatte ve 24. saatte MTT testleri yapılmıştır. L929 fare fibroblast hücrelerinin farklı derişimlerde (%0,1, %0,3, %0,5 (w/v)) kurkumin yüklenmiş nanoliflere karşı hücre canlılığı test edilmiştir. 1. ve 2. saat sonunda yapılan MTT testi sonuçları %0,3 ve %0,5 (w/v) kurkumin yüklü nanoliflerin kısa süreli kullanım (1 veya 2 saat) için hücre canlılığını arttırdığı gözlemlenmiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] Rasik A. M. Dhawan B. N Shukla, A. Asiaticoside-induced elevation of antioxidant levels in healing wounds. *Phytotherapy Research*, 12(2):82–84, **1998**.
- [2] Cha D. I. Kim H. Y. Kim I. S. Bhattarai N. Khil, M. S. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 67(2):675–679, **2003**.
- [3] Laurencin C. T. Catterson E. J. Tuan R. S. Ko F. K Li, W. J. Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*, 60(4):613–621, **2002**.
- [4] Chun I. Reneker, D. H. Nanometre diameter fibres of polymer, produced by electrospinning. *Nanotechnology*, 7(3):216, **1996**.
- [5] Kim D. S. Kang S. Y. Marquez M. Joo Y. L. Kim, C. W. Structural studies of electrospun cellulose nanofibers. *Polymer*, 47(14):5097–5107, **2012**.
- [6] Harikumar K. B. Aggarwal, B. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against the proliferation of tumors. *International Journal of Biochemistry Cell Biology*, 41(1):40–59, **2009**.
- [7] Laddha A. P. Mishra S. H. Keshavan, S. Evaluation of the wound healing activity of curcumin containing electrospun composite nanofibers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52:559–566, **2019**.
- [8] Acartürk F. Tort, S. Wound healing and electrospun wound dressings : Review. *Türkiye Klinikleri J Pharma Sci*, 4(2):68–78, **2015**.
- [9] U.S. National Library of Medicine. Wound healing. *MedlinePlus, National Institutes of Health*, **2021**.



- [10] P. Öztaş. Wound healing, care and treatment. *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.*, 54(2):341–351, **2021**.
- [11] Chih-C. Sen. Chronic wounds: Advanced wound care. *International Journal of General Medicine*, Dove Medical Press, **2011**.
- [12] Best practice guidelines: Wound management. *Wounds International*, **2013**.
- [13] et al Bowler, Philip G. Wound infection in clinical practice. *International Wound Journal*, 9(3):246–252, **2012**.
- [14] A. Arab. Yara İyileşmesi. *Turgut Özal Medical Center*, 1(2):160 – 166, **1994**.
- [15] Alicia J. Mangram. Guideline for prevention of surgical site infection. *American Journal of Infection Control*, 27(2):97 – 134, **1999**.
- [16] E. Gökalp Özkorkmaz. Yara İyileşmesi ve yara İyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2(2):63 – 67, **2009**.
- [17] Saipin Guo and L. A. DiPietro. Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3):219 – 229, **2010**.
- [18] T. Wilkins. Overview of wound healing in the adult. *UpToDate*, **2023**.
- [19] Uzun A.S. Sıçanlarda oluşan kemik defektinde kalsiyum fosfat Çimentosu ve metotreksatın kollajen membranlı ve membransız uygulanmasının doku İyileşmesi Üzerine etkisinin araştırılması. *T.C. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı*, **2012**.
- [20] A. Koyutürk. Yara ve yanık tedavisinde kullanılan Örtüler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, (1):58 – 65, **2016**.
- [21] Boateng J.S. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(8):2892–2923, **2008**.
- [22] S. Pancur. Biyoparçalanır doğal ve sentetik polimerlerin yara Örtülerinde kullanımı. *FABAD J. Pharm. Sci*, 47(3):419 – 442, **2022**.

- [23] B. Mirasoğlu. Wound care products. *TOTBİD Dergisi*, 14:456 – 461, **2015**.
- [24] Wound Care and Dressings. National health service (nhs). *2024*.
- [25] Types of Wound Dressings. Healthline. *2024*.
- [26] Benefits Hydrogel Dressings: Uses and More. Medical news today. *2021*.
- [27] Hydrocolloid Dressings: Uses and Benefits. Wounds international. *2021*.
- [28] Foam Dressings: Uses and Benefits. Wounds international. *2021*.
- [29] Alginate Dressings: Uses and Benefits. Wounds international. *2021*.
- [30] Ő. Güven. Bİyoyumluluk ve bİyomalzemelerin seÇİMİ. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 2(3):303 – 311, **2014**.
- [31] Hyaluronic Acid for Skin Care and Wound Healing. Journal of clinical and aesthetic dermatology. 9(1):21–27, **2016**.
- [32] Chitosan and Its Derivatives for Wound Healing. Journal of biomedical materials research. 99(2):372–381, **2011**.
- [33] Cellulose and Its Derivatives for Biomedical Applications. Progress in polymer science. 36(2):153–162, **2011**.
- [34] Alginate-Based Wound Dressings: A Review. Journal of applied polymer science. 120(5):2742–2757, **2011**.
- [35] Properties Polylactic Acid: Synthesis and Applications. Journal of materials science,. 49(7):2902–2924, **2014**.
- [36] Polyglactin 910 (Vicryl) Suture: Characteristics and Applications. Surgical technology international. 24:179–186, **2013**.
- [37] Polyglycolic Acid (PGA): Properties and Applications in Medical Devices. Journal of biomedical materials research. 65(2):236–244, **2003**.

- [38] Polycaprolactone: Properties and Biomedical Applications. *Materials science and engineering: C*, 36:1–10, **2014**.
- [39] G. Süpüren. Nano fibres. *Tekstil ve Konfeksiyon Dergisi*, (1):83 – 89, **2007**.
- [40] Fujihara K. Teo W. E. Yong T. Ma Z. Ramaseshan R. Ramakrishna, S. Electrospun nanofibers: solving global issues. *Materials Today*,, 9(3):40–50, **2006**.
- [41] Xia Y. Li, D. Electrospinning of nanofibers: Reinventing the wheel? *Advanced Materials*, 16(14):1151–1170, **2004**.
- [42] Zhang Y. Z. Kotaki M. Ramakrishna S Huang, Z. M. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*, 63(15):2223–2253, **2003**.
- [43] Gao L. Chen M. Zhang, Q. Electrospun nanofibers for water treatment applications. *Chemical Engineering Journal*, 287:51–63, **2016**.
- [44] Sell S. A. Boland E. D. Simpson D. G. Bowlin G. L. Barnes, C. P. Nanofiber technology: designing the next generation of tissue engineering scaffolds. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(14):1413–1433, **2007**.
- [45] A. Alhorani. Nanofiber dressings; a quantum leap in the world of wound healing. *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural Medical Sciences*, 9(25):37 – 43, **2022**.
- [46] G. Jonathan. Curcumin loaded poly(-caprolactone) nanofibers: Diabetic wound dressing with antioxidant and anti-inflammatory properties. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 36(12):1149 – 1156, **2009**.
- [47] Krishnan U. M. Sethuraman S. Sundaramurthi, D. Electrospun nanofibers as scaffolds for skin tissue engineering. 6(3):686 – 711, **2014**.

- [48] Grumezescu A. M. Mogoşanu, G. D. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International Journal of Pharmaceutics*, 463(2):127 – 136, **2014**.
- [49] Asadollahi M. A. Nasri-Nasrabadi B. Ghaedi K. Salehi H. Arpanaei A Mehrasa, M. Nanofibrous pcl/gelatin/aloe vera composite scaffold: Fabrication and characterization. *Fibers and Polymers*, 16(8):1742–1750, **2015**.
- [50] Catanzano O Boateng, J. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11):3653–3680.
- [51] F. Altuntaş. Nanofiberler ile filtrasyon. *Research Journal of Biomedical and Biotechnology*, 4(1):1 – 11, **2023**.
- [52] M. Şimşek. Elektro<sup>ç</sup> girmeyöntemiilefibröz doku iskelelerinin Üretimi. *Natural Applied Sciences Journal*, 1(1):31 – 38, **2018**.
- [53] İ Uslu. Elektroğirme yöntemi bor katkılı alüminyum asetat nanolif malzemelerin eldesi. *Tübbav Bilim Dergisi*, 2(3):266 – 270, **2009**.
- [54] N. Evcimen Duygulu. Elektroğirme yöntemiyle nano boyutlu tio<sub>2</sub> parçacık katkılı pla nano fiber Üretimi. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 10(1):7 – 18, **2019**.
- [55] Henry S. Frenot, A. Electrospinning of polymer nanofibers: effect of the solution properties on fiber morphology. *Polymer*, 43(8):2389–2395, **2006**.
- [56] Kundu S. C. Bhardwaj, N. Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*, 28(3):325–347, **2010**.
- [57] Kleinmeyer J. Harris-D. Tan N. C. B. Deitzel, J. M. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer*, 41(1):261–272, **2001**.

- [58] Nithitanakul M. Supaphol P Mit-uppatham, C. Ultrafine electrospun polyamide-6 fibers: effect of solution conditions on morphology and average fiber diameter. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 205(17):2327–2338, **2004**.
- [59] Stephens J. S. Chase D. B. Rabolt J. F Megelski, S. Micro- and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers. *Macromolecules*, 35(22):8456–8466, **2002**.
- [60] Hsiao B. S. Chu B. Liang, D. Functional electrospun nanofibrous scaffolds for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(14):1392–1412, **2007**.
- [61] Kim K. Fang D. Ran S. Hsiao B. S. Chu B. Zong, X. Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer*, 28(3):4403–4412, **2002**.
- [62] Zussman E. Yarin, A. L. Upward needleless electrospinning of multiple nanofibers. *Polymer*, 45(9):2977–2980, **2004**.
- [63] Johnson R. S. Smith, J. D. Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. In *T. Brown S. White (Eds.), Advances in Drug Delivery Systems*, pages 225–250, **2020**.
- [64] Bhatti H. N. Bhatti I. A Zia, K. M. Cellulose acetate: Properties and applications. *Springer*, **2017**.
- [65] Wikipedia contributors. <https://tr.wikipedia.org/wiki/sel> *Wikipedia, The Free Encyclopedia*.
- [66] Gandini A Belgacem, M. N. Monomers, polymers and composites from renewable resources. *Elsevier*, **2017**.
- [67] Revagade N. Hilborn J. Gupta, B. Textile fibres, dyes, finishes and processes: A concise encyclopedia of textile materials. *Woodhead Publishing*, **2007**.

- [68] Schönfelder. R. Handbook of polymer applications in electronics. *Elsevier*, **2011**.
- [69] Ramesh S. Sadasivuni K. K Kumar, S. Handbook of polymers for pharmaceutical technologies. *Springer*, pages 123–126, **2020**.
- [70] M.A Wsoo. A review on the properties of electrospun cellulose acetate and its application in drug delivery systems. *A new perspective. Carbohydrate Research*, **2020**.
- [71] S. Gomaa. New polylactic acid/ cellulose acetate-based antimicrobial interactive single dose nanofibrous wound dressing mats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105(1):1148–1160, **2017**.
- [72] H Farahani. Nanofibrous cellulose acetate/gelatin wound dressing endowed with antibacterial and healing efficacy using nanoemulsion of zataria multiflora. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162:762–773, **2020**.
- [73] A Santos. Cellulose acetate nanofibers loaded with crude annatto extract: Preparation, characterization, and in vivo evaluation for potential wound healing applications. *Materials Science Engineering C*, 118, **2021**.
- [74] Kunnumakkara A. B. Aggarwal B. B. Goel, A. Curcumin as "curecumin": from kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, 75(4):787–809, **2008**.
- [75] N Chainani-Wu. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*curcuma longa*). *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9(1):161–168, **2003**.
- [76] Kunnumakkara A. B. Newman R. A. Aggarwal B. B. Anand, P. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6):807–818, **2007**.
- [77] Wikipedia contributors. <https://tr.wikipedia.org/wiki/kurkumin>. *Wikipedia, The Free Encyclopedia*.

- [78] Ghadiri M. Chrzanowski W. Rohanzadeh R. Akbik, D. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sciences*, 116(1):1–7, **2014**.
- [79] J. S. Jurenka. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*, 14(2):141–153, **2008**.
- [80] Singh M. Kumari H. Kumari A. Mukhopadhyay K Tyagi, P. Bactericidal activity of curcumin i is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS One*, 10(3):1–7, **2015**.
- [81] Yang C. Pei Y. Xie J. Wang H Yang, M. Effects of curcumin on skin wounds in the process of healing: a meta-analysis. *Annals of Plastic Surgery*, 73(2):251–255, **2014**.
- [82] <https://tr.greenagri.bio.com/botanical-feed-additives/curcumin-powder.html>.  
*Green Agri*.
- [83] Pankongadisak. P. The use of electrospun curcumin-loaded poly(l-lactic acid) fiber mats as wound dressing materials. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, **2019**.
- [84] Larsen L. B. Trifol J. Szabo P. Burri H. V. Canali C. Blom A Mohanty, S. Curcumin-loaded polyurethane electrospun nanofibers with antibacterial properties for wound dressing applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 100(4):983–991, **2012**.
- [85] Kohal. M. Curcumin-loaded naturally-based nanofibers as active wound dressing mats: morphology, drug release, cell proliferation, and cell adhesion studies. *New Journal of Chemistry*, **2020**.
- [86] Trung Bui. M. Fabrication and characterization of electrospun curcumin-loaded polycaprolactone-polyethylene glycol nanofibers for enhanced wound healing. *Macromolecular Research*., 22:1288–1296, **2014**.

- [87] Mohammadi. M. Antibacterial performance and in vivo diabetic wound healing of curcumin loaded gum tragacanth/poly(-caprolactone) electrospun nanofibers. *Materials Science and Engineering: C.*, 69:1183–1191, **2016**.
- [88] Wulandari. R. Liquid chromatography and fourier transform infrared spectroscopy for quantitative analysis of individual and total curcuminoid in curcuma longa extract. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(9):107–113, **2018**.
- [89] K. Takahashi and M. Nakayama. Solubility and dissolution behavior of cellulose acetate in organic solvents and solvent mixtures. *Polymer Journal*, **2017**.
- [90] Omollo E. Electrospinning cellulose acetate nanofibers and a study of their possible use in high-efficiency filtration. *Polymer Journal*, 45(5):716–729, **2016**.
- [91] Zussman E. Yarin A. L. Theron, S. A. Effect of flow rate on the morphology and diameter of electrospun nanofibers. *Nanotechnology*, **2004**.
- [92] Hohman M. M. Brenner M. P. Rutledge G. C. Shin, Y. M. Effect of voltage on the morphology and fiber diameter of electrospun nanofibers. *Polymer*, **2001**.
- [93] Chase G. G. Yarin A. L. Reneker D. H. Thompson, C. J. Effect of collector distance on electrospun fiber morphology. *Polymer*, **2007**.
- [94] Angel. N. Effect of processing parameters on the electrospinning of cellulose acetate studied by response surface methodology. *Journal of Agriculture and Food Research*, 2, **2020**.
- [95] Pawar. H. Phytochemical evaluation and curcumin content determination of turmeric rhizomes collected from bhandara district of maharashtra (india). *Medicinal chemistry*, 4(8):588–591, **2014**.
- [96] R Krishna Mohan. P. Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by ft-raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*, 62:77–84, **2012**.



- [97] S Naragund. V. Electrospinning of cellulose acetate nanofiber membrane using methyl ethyl ketone and n, n-dimethylacetamide as solvents. *Materials Chemistry and Physics*, 240:1342–1351, **2020**.
- [98] Chen. W. Electrospinning of multifunctional cellulose acetate membrane and its adsorption properties for ionic dyes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 158:1342–1351, **2020**.
- [99] G. Calamak S. Mutlu. Curcumin-loaded electrospun phbv nanofibers as potential wound dressing material. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43:185–193, **2018**.
- [100] Z. Mojgan S. Ali. Controlled curcumin release from nanofibers based on amphiphilic-block segmented polyurethanes. *International Journal of Pharmaceutics*, 575, **2020**.
- [101] Bowlin G. L. Mansfield K. Layman J. Simpson D. G. Sanders E. H. Wnek G. E. Kenawy, E.-R. Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly(ethylene-co-vinylacetate), poly(lactic acid), and a blend. *Journal of Controlled Release*, 81(1-2):57–64, **2002**.
- [102] Robinson K. W. Ko F. K. Laurencin C. T Katti, D. S. Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: Optimization of fabrication parameters. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 70(2):286–296, **2004**.
- [103] von Recum H. A. Sill, T. J. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*, 29(13):1989–2006, **2008**.
- [104] Behzadi S. Laurent S. Laird Forrest M. Stroeve P. Mahmoudi M Sharifi, S. Toxicity of nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 41(6):2323–2343, **2012**.
- [105] Kalaiselvan S. Ranjani A. Dhanasekaran, A. Fabrication of curcumin-loaded nanofibers using electrospinning and its in vitro evaluation on a549 lung cancer

cell lines. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, pages 2323–2343, **2020**.

- [106] Bahrami S. H. Joghataei M. T. Ranjbar-Mohammadi, M. Curcumin-loaded electrospun nanofibers for wound healing applications: Evaluation of antibacterial and biocompatibility properties. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **2014**.
- [107] Wang W. Zhang X. Wang M. Wang, S. Curcumin-loaded electrospun polycaprolactone nanofibers: Preparation, characterization, and in vitro evaluation. *Biomaterials Science*, **2018**.
- [108] Ding Y. Li X. Hu Y. Huang, X. Effect of curcumin concentration on the biological activity of electrospun nanofibers for wound healing applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **2017**.