



**BİYOBOZUNUR POLİMERLERDEN ELEKTRO ÇEKİM
YÖNTEMİYLE ÜRETİLEN NANOLIFLİ YÜZEYLERİN
CERRAHİ ADEZYON BARIYERİ OLARAK
KULLANIMLARININ ARAŞTIRILMASI**

Şerife ŞAFAK



T.C.
ULUDAG ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİYOBOZUNUR POLİMERLERDEN ELEKTRO ÇEKİM YÖNTEMİYLE
ÜRETİLEN NANOLIFLİ YÜZEYLERİN CERRAHİ ADEZYON BARIYERİ
OLARAK KULLANIMLARININ ARAŞTIRILMASI**

Şerife ŞAFAK

Prof. Dr. Esra KARACA
Danışman

DOKTORA TEZİ
TEKSTİL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

BURSA-2016
Her Hakkı Saklıdır.

TEZ ONAYI

Şerife ŞAFAK tarafından hazırlanan "Biyobozunur Polimerlerden Elektro Çekim Yöntemiyle Üretilen Nanolifli Yüzeylerin Cerrahi Adezyon Bariyeri Olarak Kullanımlarının Araştırılması" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof.Dr. Esra KARACA

Başkan : Prof.Dr. Yusuf ULCAY
Uludağ Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi,
Tekstil Mühendisliği Bölümü


İmza

Üye : Prof.Dr. Esra KARACA
Uludağ Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi,
Tekstil Mühendisliği Bölümü


İmza

Üye : Prof.Dr. Aslı HOCKENBERGER
Uludağ Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi,
Tekstil Mühendisliği Bölümü


İmza

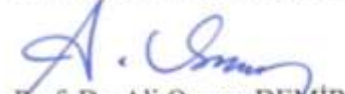
Üye : Prof.Dr. Fatma GÖKTEPE
Namık Kemal Üniversitesi, Çorlu Mühendislik Fakültesi,
Tekstil Mühendisliği Bölümü


İmza

Üye : Doç.Dr. Ayşe BEDELOĞLU
Bursa Teknik Üniversitesi Doğa Bilimleri,
Mimarlık ve Mühendislik Fakültesi,
Lif ve Polimer Mühendisliği Bölümü


İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım


Prof. Dr. Ali Osman DEMİR
Enstitü Müdürü
02.11.2016

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM

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

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

beyan ederim.

02/ 12 /2016
İmza
Şerife ŞAFAK

ÖZET

Doktora Tezi

BİYOBOZUNUR POLİMERLERDEN ELEKTRO ÇEKİM YÖNTEMİYLE ÜRETİLEN NANOLİFLİ YÜZEYLERİN CERRAHİ ADEZYON BARIYERİ OLARAK KULLANIMLARININ ARAŞTIRILMASI

Şerife ŞAFAK

Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Esra KARACA

Bu çalışmada; elektro çekim yöntemiyle biyobozunur polimerler kullanılarak nanolifli yüzeylerin üretilmesi ve bu yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanım performansının *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Adezyonlar; seröz zarı ile çevrili olan organların, yaralanmalarını takiben aralarında meydana gelen anormal birleşmelerdir. Adezyonlar; bağırsak tıkanıklıklarının yanı sıra kronik karın ağrısına ve kısırlığa da neden olmaktadır. Adezyon oluşumu ve komplikasyonlarının tedavisi ise, ciddi iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Karın içi yapışıklıkların azaltılması veya önlenmesi için çalışmalar devam etmekte ve ortaya konan ürünler milyon dolarlık sağlık pazarı oluşturmaktadır. Klinik uygulamalarda mevcut membran bariyerlerinin; kullanımında özel bir beceri gerektirmesi, komplikasyonlara yol açabilmeleri, her bölgede kullanılamamaları ve en önemlisi pahalı olmaları nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Bu çalışmada; elektro çekim yöntemiyle karboksimetil selüloz, hyaluronik asit ve sodyum alginat polimerleri kullanılarak nanolifli yüzeylerin üretimi yapılmıştır. Üretilen nanolifli yüzeyler, taramalı elektron mikroskobu (SEM/EDS), fourier transform infrared spektrometresi (FT-IR), yüzey alanı ve gözeneklilik (BET), analizleri, hava geçirgenliği ve kalınlık testleri ile karakterize edildikten sonra, *in vitro* ortamda sitotoksikite ve biyobozunurluk özellikleri tespit edilmiştir. Üretilen nanolifli yüzeylerin abdominal bölgede adezyon bariyeri olarak kullanım performansları, *in vivo* ortamda gerçekleştirilen çalışmalarda adezyon skorlama tekniği ile ve histopatolojik olarak değerlendirilerek ticari bir adezyon bariyeri ile kıyaslanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nanolifli yüzey, Adezyon bariyeri, Karboksimetil selüloz, Hyaluronik asit, Sodyum alginat, *In vitro*, *In vivo*, 2016, xiii+187

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

INVESTIGATION OF USAGE PERFORMANCE OF ELECTROSPUN NANOFIBROUS MATS PRODUCED FROM BIODEGRADABLE POLYMERS AS SURGICAL ADHESION BARRIER

Şerife ŞAFAK

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

Supervisor: Prof. Dr. Esra KARACA

The aim of this study is producing electrospun nanofibrous mats from biodegradable polymers and determination of their usage performances as adhesion barrier by *in vitro* and *in vivo* studies. Adhesions are the abnormal sticking of organs which are covered by serous membranes after injuries. The adhesion which occurs after such an operation is because of low ischemia of tissues, serous membrane injuries and foreign substance reaction. Adhesions also cause intestinal obstruction, chronic abdominal pain and infertility. Occurrence of adhesion and treatment of its complications cause serious work power and economic losses. There are attempts to decrease or prevent the peritoneal adhesions and curing materials make a million-dollar market. The use of existing membrane barriers in clinical operations is limited because of entailment of special skill, probability of causing complications, inability of everywhere application possibility and high cost. In this study, nanofibrous mats were produced by using carboxymethyl cellulose, hyaluronic acid and sodium alginate polymers. Nanofiber mats were examined by scanning electron microscope (SEM/EDS), fourier transform infrared spectrometry (FTIR) and surface area and porosity (BET) analysis. Also air permeability tests and thickness measurements were carried out. Furthermore, biocompatibility properties of nanofibrous mats were ascertained by cytotoxicity and biodegradability tests *in vitro*. Usage performances of the nanofibrous mats as adhesion barrier in the abdominal region were determined by adhesion scoring technique and histopathological evaluation *in vivo* and compared with a commercial adhesion barrier.

Keywords: Nanofibrous mat, Adhesion barrier, Carboxymethyl cellulose, Hyaluronic acid, Sodium alginate, *In vitro*, *In vivo*, 2016, xiii+187

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım süresince ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren, ışık tutan, cesaretlendiren, yanında çalışmaktan her zaman onur duyduğum, insani ve ahlaki değerleriyle de örnek edindiğim değerli hocam Prof. Dr. Esra KARACA'ya, karşılığını asla ödeyemeyeceğim emeği için ve çalışmalarım boyunca göstermiş olduğu sabır ve anlayıştan ötürü tüm kalbimle teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yakın ilgilerini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezime ve akademik kariyerime önemli ve büyük katkılar sunan değerli hocalarım Prof. Dr. Fatma GÖKTEPE ve Prof. Dr. Aslı HOCKENBERGER'e,

Tezimin başından sonuna kadar gülen yüzüyle, bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan, *in vivo* çalışmalarının gerçekleştirilmesinde büyük emeği olan Doç. Dr. R. Gözde ÖZALP'e,

Her koşulda yanımda olan, iyi ve zor günleri paylaştığım, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, beni içtenlikle destekleyen yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Doç. Dr. Serpil KORAL KOÇ, Doç. Dr. Mehmet ORHAN, ve arkadaşlarım; Arş. Gör. Dr. Serkan TEZEL, Arş. Gör. Dr. Şebnem Düzyer ve Arş. Gör. Yük. Müh. Özge ÇELİK'e,

Attığım her adımda beni koşulsuz destekleyen, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu doktora tez çalışmasını Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı kapsamında 214M415 numaralı proje ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	6
2.1. Elektro Çekim Yöntemi İle Nanolifli Yüzey Eldesi.....	6
2.2. Elektro Çekim Yöntemine Etki Eden Parametreler.....	11
2.2.1. Çözelti parametreleri.....	11
2.2.2. Proses parametreleri.....	18
2.2.3. Ortam parametreleri.....	24
2.3. Cerrahi Adezyon Oluşumu.....	26
2.3.1. Cerrahi adezyon oluşumunun sebepleri.....	27
2.3.2. Cerrahi adezyon oluşumunu etkileyen faktörler.....	33
2.3.3. Adezyon oluşumunun önlemesi.....	37
2.3.4. Cerrahi adezyon bariyerleri.....	38
2.3.5. Nanolifli yüzeylerin cerrahi adezyon bariyeri uygulamaları.....	40
2.4. Biyobozunur Polimerler.....	42
2.4.1. Hyaluronik asit polimeri.....	42
2.4.2. Karboksimetil selüloz polimeri.....	44
2.4.3. Sodyum alginat polimeri.....	46
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	49
3.1. Materyal.....	49
3.1.1. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan polimerler ve kimyasal maddeler.....	49
3.1.2. Çapraz bağlama işleminde kullanılan kimyasal maddeler.....	50
3.1.3. <i>In vitro</i> deneylerde kullanılan kimyasal maddeler.....	51
3.1.4. <i>In vivo</i> çalışmalarda kullanılan materyaller.....	52
3.1.5. Histopatolojik değerlendirmede kullanılan boyarmadde ve kimyasal maddeler.....	55
3.1.6. Çalışmada kullanılan aletler ve cihazlar.....	56
3.2. Yöntem.....	66
3.2.1. Adezyon bariyeri olarak kullanılmak üzere nanolifli yüzeylerin üretimi.....	66
3.2.1.1. Polimer çözeltilerinin hazırlanması ve karakterizasyonu.....	67
3.2.1.2. Elektro çekim işlemi.....	68
3.2.2. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama işlemi.....	68
3.2.3. Nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu.....	73
3.2.3.1. SEM /EDS analizi.....	73
3.2.3.2. Kalınlık ölçümü.....	73
3.2.3.3. FT-IR analizi.....	74
3.2.3.4. Yüzey alanı ve gözeneklilik tayini.....	74
3.2.3.5. Hava geçirgenliği testi.....	74
3.2.4. Nanolifli yüzeylerin sterilizasyonu.....	74

3.2.5. Nanolifli yüzeylerin <i>in vitro</i> deneylerle sitotoksosite ve biyobozunurluk özelliklerinin tespiti	74
3.2.5.1. Sitotoksosite testi	75
3.2.5.2. Biyobozunurluk testi	79
3.2.6. Nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak <i>in vivo</i> ortamda uygulanması..	80
3.2.7. <i>In vivo</i> deneylerden sonra adezyon skorlaması ve histopatolojik değerlendirme	88
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	95
4.1. Adezyon Bariyeri Olarak Kullanılacak Nanolifli Yüzeylerin Üretimi	95
4.2. Üretilen Nanolifli Yüzeylerin Çapraz Bağlama İşlemi	118
4.3. Üretilen Nanolifli Yüzeylerin Karakterizasyon Sonuçları	121
4.3.1. SEM / EDS analiz sonuçları	121
4.3.2. Kalınlık ölçüm sonuçları	127
4.3.3. FT-IR analizi sonuçları	128
4.3.4. Yüzey alanı ve gözeneklilik ölçüm sonuçları	134
4.3.5. Hava geçirgenliği ölçüm sonuçları	135
4.4. <i>In Vitro</i> Ortam Çalışmalarının Sonuçları	136
4.4.1. Sitotoksosite testi sonuçları	136
4.4.2. Biyobozunurluk testi sonuçları	138
4.5. <i>In Vivo</i> Ortam Çalışmalarının Sonuçları	139
4.5.1. Makroskobik değerlendirme sonuçları	140
4.5.2. Histopatolojik değerlendirme sonuçları	145
5. SONUÇ	158
KAYNAKLAR	166
EKLER	181
ÖZGEÇMİŞ	185

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Poliamid nanoliflerine ait SEM görüntüsü	6
Şekil 2.2. Nanoliflerin uygulama alanları	7
Şekil 2.3. Nanolif kullanılarak üretilmiş hava filtresi	8
Şekil 2.4. Elektro çekim düzeneğinin şematik gösterimi	9
Şekil 2.5. Taylor konisinin oluşumu	10
Şekil 2.6. Whipping kararsızlığı	11
Şekil 2.7. Viskozitenin nanolif oluşumuna etkisi	12
Şekil 2.8. Konsantrasyonun, viskozite ve nanolif oluşumuna etkisi	13
Şekil 2.9. Sıvı molekülleri arasındaki kuvvetlerin şematik gösterimi	14
Şekil 2.10. Yüzey geriliminin nanolif oluşumuna etkisi	15
Şekil 2.11. Çözeltilerin elektriksel iletkenliğinin nanolif oluşumuna etkisi	16
Şekil 2.12. Multijet oluşumu	17
Şekil 2.13. pH'ın nanolif oluşumuna etkisi	18
Şekil 2.14. Voltajın nanolif oluşumuna etkisi	20
Şekil 2.15. Mesafenin nanolif oluşumuna etkisi	21
Şekil 2.16. Besleme oranının nanolif oluşumuna etkisi	22
Şekil 2.17. Sıcaklığın nanolif oluşumuna etkisi	24
Şekil 2.18. Rutubetin nanolif oluşumuna etkisi	25
Şekil 2.19. Karın içi adezyonların şematik gösterimi	27
Şekil 2.20. Karın bölgesi iç organlarının şematik gösterimi	28
Şekil 2.21. Peritonun yapısı	29
Şekil 2.22. Gelişmiş adezyon	30
Şekil 2.23. Günlere göre adezyon oluşumu	31
Şekil 2.24. Adezyon oluşum mekanizması	32
Şekil 2.25. Hemostaz mekanizması	33
Şekil 2.26. Karın duvarında oluşan hasarların tedavisinde sentetik mesh kullanımı	36
Şekil 2.27. Karın bölgesindeki adezyonsuz doku	36
Şekil 2.28. Karın bölgesindeki meshin sebep olduğu adezyonlu doku	36
Şekil 2.29. Hyaluronik asitin moleküler yapısı	42
Şekil 2.30. HA'nın insan vücudunda bulunduğu alanlar	43

Şekil 2.31. HA miktarının insan cildinde yaşa bağlı değişimi	43
Şekil 2.32. Karboksimetil selülozun moleküler yapısı	45
Şekil 2.33. Sodyum alginatın moleküler yapısı	46
Şekil 2.34. Egg box modeli	47
Şekil 3.1. Wistar Albino rat.....	53
Şekil 3.2. Seprafilm cerrahi adezyon bariyeri.....	53
Şekil 3.3. Ticari polipropilen mesh.....	54
Şekil 3.4. HANNA HI-98129 İletkenlik ve pH Ölçüm Cihazı	57
Şekil 3.5. Brookfield RV-DV II Viskozimetre Ölçüm Cihazı.....	57
Şekil 3.6. Attension Theta Temas Açısı Ve Yüzey Gerilimi Ölçüm Cihazı.....	58
Şekil 3.7. Üretim çalışmalarında kullanılan elektro çekim ünitesi	58
Şekil 3.8. Elektronik Dijital Mikrometre	59
Şekil 3.9. Hava Geçirgenliği Test Cihazı.....	59
Şekil 3.10. Taramalı Elektron Mikroskobu.....	60
Şekil 3.11. FT-IR Cihazı	61
Şekil 3.12. Yüzey Alanı Ve Mikro Gözenek Boyutu Analiz Cihazı	61
Şekil 3.13. Mikroplaka okuyucu	63
Şekil 3.14. Doku Takip Cihazı.....	63
Şekil 3.15. Yarı otomatik Mikrotom Cihazı	64
Şekil 3.16. Hematoksilen-Eosin Boyama-Kapama Cihazı.....	65
Şekil 3.17. Işık Mikroskobu	65
Şekil 3.18. EDC'nin kimyasal yapısı	69
Şekil 3.19. EDC'nin HA 'yı çapraz bağlama reaksiyon mekanizması.....	70
Şekil 3.20. NHS'nin kimyasal yapısı	70
Şekil 3.21. EDC/NHS'nin HA 'yı çapraz bağlama reaksiyon mekanizması.....	71
Şekil 3.22. EDC ile yapılan çapraz bağlama işlem fotoğrafları.....	72
Şekil 3.23. EDC/NHS ile yapılan çapraz bağlama işlem fotoğrafları.....	73
Şekil 3.24. XTT'nin formazana dönüşümü	75
Şekil 3.25. Flasklarda yetiştirilen L929 ve HUVEC hücreleri.....	77
Şekil 3.26. Hücre kültür flasklarından hücre kaldırma işlemi	77
Şekil 3.27. Kaldırılan hücre solüsyonunun santrifüj işlemi	78
Şekil 3.28. Hücre ekimi.....	78

Şekil 3.29. Numuneleri içeren solüsyonun hazırlanması ve kuyucuklara eklenmesi	79
Şekil 3.30. <i>In vivo</i> uygulama.....	81
Şekil 3.31. Birinci grup (A grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen <i>in vivo</i> uygulama.....	83
Şekil 3.32. İkinci grup (B grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen <i>in vivo</i> uygulama.....	84
Şekil 3.33. Üçüncü grup (C grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen <i>in vivo</i> uygulama.....	85
Şekil 3.34. Dördüncü grup (D grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen <i>in vivo</i> uygulama.....	86
Şekil 3.35. Beşinci grup (kontrol- E grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen <i>in vivo</i> uygulama	87
Şekil 3.36. %10'luk formaldehit solüsyonu içindeki doku örnekleri.....	89
Şekil 3.37. Dokuların makroskopik incelenmesi ve doku takip kasetlerinin hazırlanması	90
Şekil 3.38. Parafin Bloklama İşlemi	91
Şekil 3.39. Kesit alma ve su banyosu üzerinden lamlara yerleştirme.....	92
Şekil 3.40. Hematoksilen-Eosin (HE) boyama ve boyalı kesitler.....	92
Şekil 4.1. NaAlg moleküllerinin sulu çözeltide ve gliserin/su karışımında moleküler modeli	97
Şekil 4.2. % 10 HA çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzey.....	99
Şekil 4.3. %10 HA çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri.....	99
Şekil 4.4. %12 HA çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri.....	100
Şekil 4.5. %10 HA / %2 CMC karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri	104
Şekil 4.6. %10 HA / %2 NaAlg karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri	104
Şekil 4.7. Betain eklenen çözeltilerden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) 2/1 %10 HA / %2 CMC, (b) 2/1 %10 HA / %2 NaAlg.....	105
Şekil 4.8. 5/1 %10 HA / %2 CMC karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri (a) katkısız, (b) betain katkılı	107
Şekil 4.9. 5/1 %10 HA / %2 NaAlg karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri (a) katkısız, (b) betain katkılı	107
Şekil 4.10. %12 HA / %2 CMC karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) 2/1 (betain katkılı), (b) 3/1 (betain katkılı), (c) 5/1 (betain katkılı)	110

Şekil 4.11. %12 HA / %2 NaAlg karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüsü (a) 2/1 (betain katkı), (b) 3/1 (betain katkı), (c) 5/1 (betain katkı)	110
Şekil 4.12. 5/1/1 (betain katkı) %10 HA /%2 CMC /%2 NaAlg çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzey	113
Şekil 4.13. 3/1/1 (betain katkı) %10 HA /%2 CMC /%2 NaAlg karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri (a) X 10.000, (b)X 15.000, (c) X 20.000.....	113
Şekil 4.14. 5/1/1 (betain katkı) %10 HA /%2 CMC /%2 NaAlg karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri (a) X 10.000, (b)X 15.000, (c) X 20.000.....	114
Şekil 4.15. 3/1/1 (betain katkı) %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (a) X 10.000, (b) X 20.000	117
Şekil 4.16. 5/1/1 (betain katkı) %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (a) X 10.000, (b) X 20.000	117
Şekil 4.17. Çapraz bağlama öncesinde nanolifli yüzeyin suya dayanım testi.....	119
Şekil 4.18. Çapraz bağlama sonrasında nanolifli yüzeyin suya dayanım testi.....	119
Şekil 4.19. EDC ile yapılan çapraz bağlama sonrası nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (a) 80 mM, (b) 100 mM	120
Şekil 4.20. EDC/NHS ile yapılan çapraz bağlama sonrası nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (a) 50 mM/100 mM, (b) 70 mM/100 mM, (c) 80 mM/100 mM, (d) 100 mM/100 mM.....	120
Şekil 4.21. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması işlemi.....	121
Şekil 4.22. HA/NaAlg nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) çapraz bağlama öncesi (X 10.000) , (b) çapraz bağlama öncesi (X 15.000), (c) çapraz bağlama sonrası (X 10.000), (d) çapraz bağlama sonrası(X 15.000)	122
Şekil 4.23 HA/CMC nanolifli yüzeylerin SEM (a) çapraz bağlama öncesi (X 10.000) , (b) çapraz bağlama öncesi (X 15.000), (c) çapraz bağlama sonrası (X 10.000), (d) çapraz bağlama sonrası(X 15.000).....	122
Şekil 4.24. HA/ CMC/ NaAlg nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) çapraz bağlama öncesi (X 10.000) , (b) çapraz bağlama öncesi (X 15.000), (c) çapraz bağlama sonrası (X 10.000), (d) çapraz bağlama sonrası(X 15.000).....	123

Şekil 4.25. Seprafilm'in SEM görüntüleri (a) (X 3.000) , (b) (X 5.000), (c) (X 10.000)	124
Şekil 4.26 HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeyin EDS grafiği	125
Şekil 4.27. Çapraz bağlı HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeyin EDS grafiği	125
Şekil 4.28. HA/NaAlg nanolifli yüzeyin EDS grafiği	125
Şekil 4.29 Çapraz bağlı HA/NaAlg nanolifli yüzeyin EDS grafiği	126
Şekil 4.30. HA/CMC nanolifli yüzeyin EDS grafiği	126
Şekil 4.31. Çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzeyin EDS grafiği	126
Şekil 4.32. Seprafilm ticari adezyon bariyerinin EDS grafiği	127
Şekil 4.33. HA/CMC ve çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzeylerin FT-IR spektrumları	129
Şekil 4.34. HA/NaAlg ve çapraz bağlı HA/NaAlg nanolifli yüzeyin FTIR spektrumları	130
Şekil 4.35. HA/CMC/NaAlg ve çapraz bağlı HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeyin FTIR spektrumları	131
Şekil 4.36. Ticari adezyon bariyeri Seprafilm ve çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzeyin FTIR spektrumları	133
Şekil 4.37. HUVEC hücreleri ile yapılan XTT testinde % canlılık oranları	137
Şekil 4.38. L 929 hücreleri ile yapılan XTT testinde % canlılık oranları	137
Şekil 4.39. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in 7 günlük sürede % ağırlık kaybının dağılımı	139
Şekil 4.40. A grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler	140
Şekil 4.41. B grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler	141
Şekil 4.42. C grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler	142
Şekil 4.43. D grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler	142
Şekil 4.44. E grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler	143
Şekil 4.45. Sıçan gruplarında inflamasyon değerlendirme skorlarını temsil eden örnek fotoğraflar	146
Şekil 4.46. Sıçan gruplarında fibrozis değerlendirme skorlarını temsil eden örnek fotoğraflar	148
Şekil 4.47. Sıçan gruplarında neovaskülerizasyon oluşumunu temsil eden örnek fotoğraf	151

Şekil 4.48. İnflamasyon Açısından Skorların Gruplara Göre Dağılım Grafiği.....	152
Şekil 4.49. Fibrozis Açısından Skorların Gruplara Göre Dağılım Grafiği	152
Şekil 4.50. Neovaskülerizasyon Açısından Skorların Gruplara Göre Dağılım Grafiği	152
Şekil 4.51. A grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf.....	153
Şekil 4.52. B grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf.....	153
Şekil 4.53. C grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf.....	153
Şekil 4.54. D grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf.....	154
Şekil 4.55. E grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf.....	154
Şekil 4.56. A grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf	155
Şekil 4.57. B grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf.....	156
Şekil 4.58. C grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf.....	156
Şekil 4.59. D grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf	156
Şekil 4.60. E grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf.....	157

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Besiyerlerinde kullanılan katkı malzemeleri ve temin edilen firmalar	52
Çizelge 3.2. Elektro çekim çalışmalarında kullanılan proses parametreleri	68
Çizelge 3.3. Modifiye Diamond Skalasına göre adezyon skorlaması	88
Çizelge 3.4. Fibrozis değerlendirme skorlaması	93
Çizelge 3.5. İnflamasyon değerlendirme skorlaması	93
Çizelge 3.6. Ehrlich-Hunt Modeline göre neovaskülarizasyon değerlendirme skorlaması	93
Çizelge 4.1. Farklı konsantrasyonlarda sulu NaAlg polimer çözelti özelliklerinin ölçüm sonuçları	95
Çizelge 4.2. Farklı konsantrasyonlarda sulu CMC polimer çözelti özelliklerinin ölçüm sonuçları	96
Çizelge 4.3. Farklı konsantrasyonlarda sulu HA polimer çözelti özelliklerinin ölçüm sonuçları	96
Çizelge 4.4. Farklı konsantrasyonlarda NaOH/DMSO/HA polimer çözelti özelliklerinin ölçüm sonuçları	99
Çizelge 4.5. % 10 HA/ %2 CMC polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri	102
Çizelge 4.6. %10 HA/%2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri	103
Çizelge 4.7. %10 HA/%2 CMC ve %10 HA/%2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri	106
Çizelge 4.8. %12 HA/ %2 CMC polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri	108
Çizelge 4.9. %12 HA/%2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri	109
Çizelge 4.10. %10 HA /%2 CMC /%2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri	112
Çizelge 4.11. %12 HA /%2 CMC /%2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri	116
Çizelge 4.12. Nanolifli yüzeylerin lif çapları (incelikleri).....	123

Çizelge 4.13. Nanolifli yüzeylerin ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'in kalınlık değerleri.....	128
Çizelge 4.14. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in yüzey alanı ve gözeneklilik değerleri	134
Çizelge 4.15. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in hava geçirgenliği sonuçları	135
Çizelge 4.16. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in % canlılık oranları.....	136
Çizelge 4.17. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in biyobozunurluk sonuçları	138
Çizelge 4.18. Modifiye Diamond Skalasına göre A grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri.....	140
Çizelge 4.19. Modifiye Diamond Skalasına göre B grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri.....	141
Çizelge 4.20. Modifiye Diamond Skalasına göre C grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri.....	141
Çizelge 4.21. Modifiye Diamond Skalasına göre D grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri.....	142
Çizelge 4.22. Modifiye Diamond Skalasına göre E grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri.....	143
Çizelge 4.23. Gruplar arası adezyon skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması ..	144
Çizelge 4.24. İnflamasyon skorlarına göre gruplar arası dağılım	146
Çizelge 4.25. İnflamasyon skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması	147
Çizelge 4.26. Fibrozis skorlarına göre gruplar arası dağılım	148
Çizelge 4.27. Fibrozis skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması	149
Çizelge 4.28. Neovaskülerizasyon skorlarına göre gruplar arası dağılım.....	150

1. GİRİŞ

Nanoteknoloji; malzeme, elektronik, kimya, tıp, elektronik, enerji üretimi gibi alanlarda olduğu kadar tekstil alanında da önemli gelişmelere yol açmaktadır. Nanoteknoloji ve tekstil bilimleri birlikteliği sonucu yapılan çalışmalarda; birçok fonksiyonel özellik içeren giysi, ev tekstili gibi konvansiyonel tekstil ürünlerinin yanı sıra, teknik tekstil olarak adlandırılan ve tıp, inşaat, tarım, havacılık ve makina gibi birçok alanda kullanılan tekstil yüzeylerinin üretimi nanolifler ve nanopartiküller kullanılarak yapılmıştır. 2020 yılı için elektronik tekstillerin (giyilebilir elektronik ürünlerin) 1 trilyon USD, elektronik ambalaj ürünlerinin 100 milyar USD, doku mühendisliği uygulamalarındaki iskele yapılarının 10 milyar USD, otomobil sensörlerinin 5 milyar USD ve biyosensörlerin 1 milyar USD, pazar payına sahip olacağı tahmin edilmektedir (Bhat ve ark. 2010, Şafak 2016).

Tıp ve cerrahi ile ilgili uygulamalar, tekstil endüstrisinin sunduğu geniş imkânlardan faydalanan önemli ve hızlı gelişen bir alandır. Polimer teknolojisine bağlı olarak mevcut liflerin geliştirilmesi ve yeni liflerin üretilmesi, tekstil yapılarının çeşitlenmesi sonucu giderek gelişen tıbbi tekstiller, insanların ve hayvanların tıbbi/cerrahi müdahalesi ve hijyeni için kullanılırken, personelin ve teçhizatın korunmasına da yardım ederler. 2010 yılında yaklaşık 2,4 milyon ton üretim hacmine sahip olan tıbbi tekstil malzemeleri, dünya teknik tekstiller pazarı içinde % 10'luk pay ile 5. sırada yer almıştır (Palamutçu 2013). Bu tez çalışması; tıp alanında önemli bir problemin çözümüne yönelik ticari ürünlere alternatif yeni bir tekstil malzemesinin, nanoteknolojinin verdiği imkânlar kullanılarak geliştirilmesini konu almaktadır.

Karın boşluğu ameliyatları sonrası ortaya çıkan adezyonlar, ilk kez 1872 yılında bir tümör alma operasyonu sonrası oluşan bağırsak tıkanıklığına bağlı ölüm nedeniyle Bryant Ovarian tarafından rapor edilmiştir. Adezyonların görülüş sıklığı, cerrahi operasyonların sayısındaki artışla doğru orantılı olarak artmaktadır. Adezyonu olan hastaların %93'ü karın boşluğu bölgesinde cerrahi bir operasyon geçirmiştir. Ameliyat sonrası karın içi adezyon oluşma oranları %64-97 arasındadır. Açık jinekolojik girişimler sonrası bu oran %97'lere çıkabilmektedir. Adezyon oluşumunun başlıca ve en önemli nedenleri periton bölgesinde oluşan travma, iskemi ve yabancı cisimler olarak

gösterilebilir. Hem cerrahların, hem de hastaların en önemli sorunlarından biri olan karın içi adezyonlar, kronik karın ağrısına ve organlarda ölümcül tıkanıklıklara neden olabilmektedir. İnce bağırsak tıkanıklıklarının %54-74'ü adezyonlar nedeniyle meydana gelmektedir. Oluşan adezyonlar yeni ameliyatlara ile açılmaktadır. Bu durum hasta açısından önemli riskleri içermekle birlikte maddi olarak da ciddi bir yük getirmektedir. ABD'de 1998 yılında adezyon ve komplikasyonlarının tedavi maliyeti 1,6 milyar USD olmuştur. Adezyonlara bağlı oluşan komplikasyonlara yönelik yalnız ABD'de yılda 400.000 adet adezyon açma operasyonu uygulanmaktadır. Bu nedenle karın içi adezyonların önlenmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Adezyonların azaltılması için, ilk olarak 1942 yılında Boys tarafından ileri sürülen; periton bölgesindeki travmanın mümkün olduğunca azaltılması, fibrin jel matriksin pıhtılaşmasının engellenmesi, oluşan fibrinlerin parçalanması, iyileşme tamamlanana kadar doku yüzeylerinin birbirinden ayrı tutulması ve enfeksiyon oluşumunun engellenmesi önerileri günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Adezyonu azaltmak/önlemek için uygulanan yeni cerrahi teknikler ve adezyon oluşumunu önleyici ilaçlar adezyonu önleyememiştir. İyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması için kullanılan adezyon bariyerleri ise, pahalı olmaları, enfeksiyon oluşturmaları ve vücudun her bölgesinde kullanılamamaları nedeniyle adezyon önlemede etkin bir şekilde kullanılamamaktadır. Ayrıca bir hastada kullanılan adezyon bariyerinin, toplam operasyon maliyeti kadar ek bir yük getirmesinden dolayı kullanımı tercih edilmemektedir (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011). Yapılan araştırma sonucunda, uygulamalarda en çok kullanılan adezyon bariyerinin Seprafilm® olduğu görülmüştür. Ancak 5"×6" boyutlarındaki bu malzemenin bir adedi 400 USD olup her ameliyatta ortalama 2-3 adet kullanılmaktadır. Pahalı olmasının yanı sıra diğer dezavantajları; kan damarları arasındaki bağın ayrılmasına yol açması, apse oluşturma riski taşıması ve hassas bir yapıya sahip olması nedeniyle keskin açılarla büküldüğünde kırılma eğilimi göstermesidir (Sümer 2005).

Nanolif kavramı, lif inceliği 500 nanometre altındaki lifleri ifade etmektedir (Deitzel ve ark. 2001, Zhang ve ark. 2009). Biyomedikal uygulamalar nanoliflerin en fazla uygulandığı alanlardan biridir. Tıbbi protezler, suni damar ve organ uygulamaları, yara örtüleri, ilaç dağıtım sistemleri, doku iskeleleri, cilt bakım ürünleri gibi birçok yerde nanolif esaslı malzemeler kullanılmaktadır. Nanolifli yüzeylerin sahip olduğu geniş

yüzey alanı ve nano gözenekli yapısı; oksijen ve hava geçirgenliği sağlarken, bakterilere karşı bariyer özelliği sergilemektedir. Morfolojik olarak elektro çekim yöntemiyle elde edilen yüzeyler doğal insan ekstraselüler matriksine (ECM) çok benzer, bu yüzden hücre kültürü ve doku mühendisliği uygulamalarında doku iskelesi olarak kullanılabilir. Elektro çekim yöntemi, son yıllarda üzerine en çok araştırma yapılan nanolif üretim tekniğidir. Elektro çekim yöntemiyle elde edilen nanolifler geniş yüzey alanı, hücre gelişiminde ve üç boyutlu hücresel kolonilerin oluşumunda uygun olarak görülmektedir. Bu özellik; nanofibril membranlar ile hücre dışı ara yüzlerin yapısal benzerlikleri nedeniyle, mukavemet sağlar ve hücre kültürleri için şablon oluşturur. Böylece herhangi bir hastalık, yaralanma veya doğuştan gelen hasarlar nedeniyle zarar gören hücreler yerine yeni hücresel yapıların oluşumlarını hızlandırmak veya sağlamak amacıyla çeşitli polimerlerden üretilen nanolifli yüzeyler yara örtüsü, ilaç salınım sistemi, doku iskelesi olarak kullanılmıştır (Ramakrishna ve ark. 2005).

Elektro çekim, yüksek elektrik voltajı kullanarak erimiş polimer veya çözeltiden nanolif üreten bir yöntemdir. Elektro çekim prensibi ilk olarak 1600'lü yıllarda ortaya çıkmıştır ve patent literatüründe ilk örnekleri 20. yüzyılın başlarında görülmüştür. Bu yöntem üzerine yapılan araştırmalar, 1990'ların ortalarından sonra yoğunlaşmaya başlamış ve özellikle son yıllarda, üzerinde en çok araştırma yapılan nanolif üretim tekniği olmuştur. Elektro çekim yöntemi; kullanılabilen polimerlerin çeşidinin diğer yöntemlere kıyasla daha fazla olması, üretim maliyetlerinin avantajlı olması, düzeneğinin basit olması, proses parametrelerinde rahatlıkla değişiklik yapılabilmesi ve endüstriyel uygulamalar için uygun olması nedeniyle diğer yöntemlere göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Ramakrishna ve ark. 2005).

Sağladığı yüksek istihdam ve ihracat geliriyle, ülkemizde hali hazırda bir lokomotif sektör olan tekstil sektörünün devamlılığını sağlamak ve küresel manada rekabet edebilirliğini güçlendirmek için, yüksek katma değerli teknik tekstil üretimine olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Tübitak Ulusal Bilim ve Teknoloji Politikaları 2003-2023 Strateji Belgesi'nde "Tekstil alanında katma değeri yüksek, yenilikçi, rekabetçi ve ileri teknolojiler içeren ürün ve hizmet sunumları ile ülkemizin toplumsal refahını ve dünya ticaretindeki payını artırmak" ifadesi, öncelikli alanlar ve vizyon hedeflerinden

biri olarak yer almıştır. Tez çalışması ile katma değeri yüksek ve yeni bir tıbbi tekstil ürününün üretilmesi ve bu sayede Türk tekstil sektörünün temel hedeflerinden birine katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

Bu tez çalışmasında; elektro çekim yöntemiyle biyobozunur polimerler kullanılarak nanolifli yüzeyler üretilmiş ve bu yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanım performansları *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla değerlendirilmiştir. Literatürde elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanımına ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda yer alan polimerlerden farklı olarak, tez çalışmasında karboksimetil selüloz, hyaluronik asit ve sodyum alginat polimerleri kullanılarak nanolifli yüzey üretimi yapılmıştır. Nanolifli yüzey üretimi için kullanılan polimerler, ticari olarak kullanılan fakat farklı yapılarda (jel, membran gibi) üretilmiş adezyon bariyerlerinin polimerleri (karboksimetil selüloz, hyaluronik asit) ile benzer olacak şekilde belirlenmiştir. Böylece; adezyonu önlemede polimerin etkisi sabit tutularak yapının (nanolifli yüzey) etkisi incelenmiştir. Ayrıca, daha önce ticari boyutta kullanılmamış, literatürde yer alan tek bir çalışmada denenmiş bir polimer olan ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bilinen sodyum alginat polimeri kullanılmıştır. Üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojik ve mekanik karakterizasyonları yapılmış *in vitro* ortamda sitotoksikite ve biyobozunurluk özellikleri tespit edilmiştir. Nanolifli yüzeylerin *in vivo* ortamda adezyon bariyeri olarak performansları ticari bir mesh ile beraber uygulanarak değerlendirilmiş ve ticari bir bariyer ile karşılaştırılmıştır. Böylece, üretilen bariyerin cerrahi uygulamalardaki kullanım şekli ile denenmesi ve kıyaslama yapılması mümkün olmuştur. Ayrıca *in vivo* çalışmada, adezyon bariyeri kullanmadan sadece mesh materyalinin kullanıldığı bir kontrol grubu oluşturularak, defektli bölgede adezyon bariyeri kullanımının adezyonu önleme/azaltma etkinliği incelenmiştir. Nanolifli yüzeylerin abdominal bölgede adezyon bariyeri olarak kullanım performansları, *in vivo* ortamda gerçekleştirilen çalışmalardan sonra adezyon skorlama tekniği ile ve histopatolojik olarak değerlendirilerek ticari bir adezyon bariyeri ile kıyaslanmıştır.

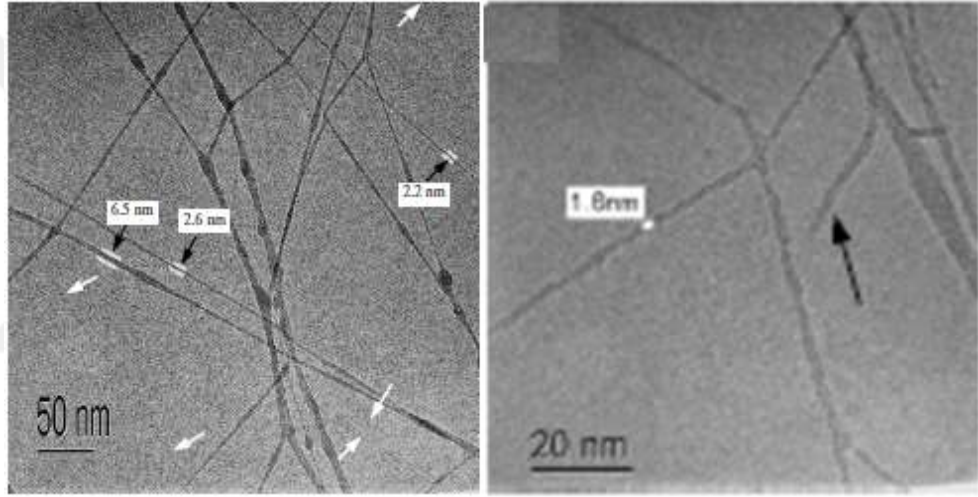
Bu alışma, 214M415 no'lu TÜBİTAK projesi ile desteklenmiştir. Ayrıca, Türk Patent Enstitüsü'ne "Nanolifli Adezyon Bariyeri" ad ve PT 2016-10544 referans no'su ile Ulusal Patent başvurusunda bulunulmuştur.



2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Elektro Çekim Yöntemi İle Nanolifli Yüzey Eldesi

Nanolifler; lif çapının nano boyutlarda ifade edildiği ve genel olarak lif çapı (inceliği) 500 nanometre altındaki lifleri olarak tanımlanan liflerdir (Deitzel ve ark. 2001, Zhang ve ark. 2009). Nanolif üretiminde, çapı 1,6-500 nm arasında liflerin üretimi yapılabilmektedir (Şekil 2.1) (Ramakrishna ve ark. 2005, Patanaik ve ark. 2007, Huang ve ark. 2006, Kotek 2008).

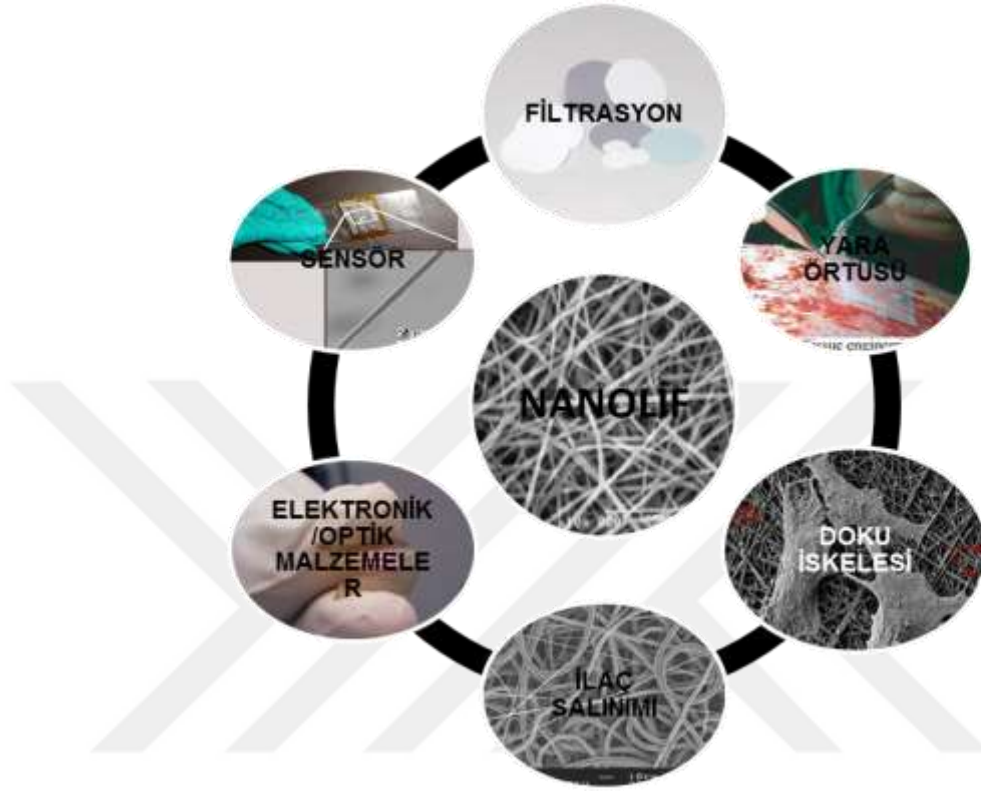


Şekil 2.1. Poliamid nanoliflerine ait SEM görüntüsü (Huang ve ark. 2006)

Nanolifler çok geniş özgül yüzey alanı, yüksek elastikiyet, yüksek termal ve elektrik iletkenliği gibi gelişmiş performans özelliklerine sahiptir. Nanoliflerin özgül yüzey alanı 10-1.000 m²/g arasında değişebilmektedir. 3 nm boyutundaki nanoliflerde moleküllerin % 40'ı yüzeyde yer alabilir. Bundan dolayı nanolifler çok yüksek bir yüzey enerjisine sahiptir (Bhat ve ark 2010).

Konvansiyonel yöntemlere kıyasla 10²-10⁴ kat daha ince nanoliflerin üretimi sonucu elde edilen yüzeyler, sahip oldukları yüksek özgül yüzey alanı ve ağ dokuda yer alan nano boyuttaki gözenekler sayesinde; savunma (koruyucu giysiler), uzay (güneş -ışık panelleri), biyomedikal (tıbbi protezler, yara örtücüler), filtrasyon (hava, kimyasal gaz),

elektronik (elektrotlar, algılayıcılar, sensörler), tarım (bitki koruma örtüleri), kompozitler (malzeme kuvvetlendiriciler) ve gıda (enzim taşıyıcılar) gibi çok değişik uygulama alanlarında (Şekil 2.2) kullanılmaktadır (Şafak ve Göktepe 2011).



Şekil 2.2. Nanoliflerin uygulama alanları (Şafak 2016)

Nanoliflerin en yaygın olarak kullanıldığı alanlar filtrasyon ve biyomedikal uygulamalarıdır (Patanaik ve ark. 2007). Nanoliflerden elde edilen ağ doku, geniş yüzey alanı, yüzey adhezyon özellikleri, gözenekliliğin yüksek ve gözenek boyutlarının çok küçük olması nedeniyle filtrasyon uygulamaları için oldukça uygundur (Şekil 2.3). Bu yapılarda nano gözenekli yüzey, su buharı geçişine izin vererek nefes alma özelliği kazandırırken zehirli kimyasal maddelere karşı direnç göstermektedir (Şafak ve ark. 2001). Literatürde elektro çekim yöntemi ile elde edilen nanoliflerin filtrasyon uygulamaları ile ilgili ayrıntılı çalışmalar bulunmaktadır (Jian ve ark. 2008).



Şekil 2.3. Nanolif kullanılarak üretilmiş hava filtresi

Nanolifler, biyomedikal alanda tıbbi protezlerde (yapay kan damarları, yapay organlar), ilaç transferinde, yara örtücü malzemelerde, cilt bakım ürünlerinde, doku iskelelerinde kullanılmaktadır (Ramakrishna ve ark. 2005).

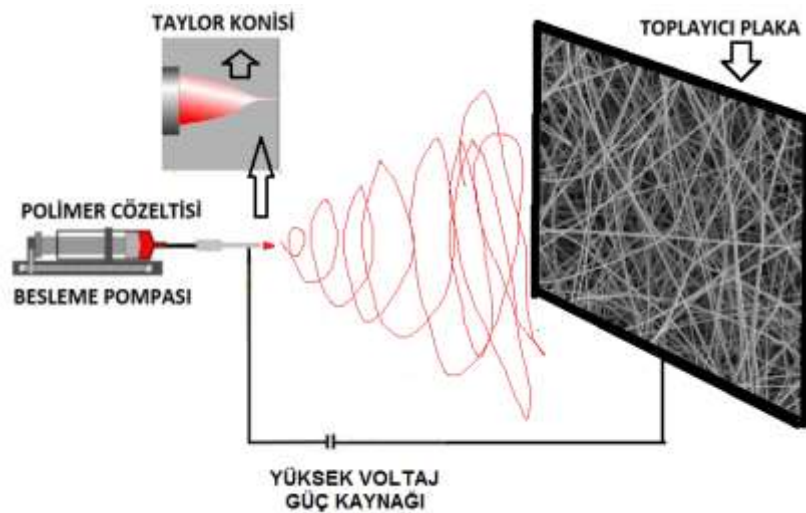
Nanolif üretimi, çekim (drawing), şablon sentezi (template synthesis), faz ayırma (phase separation), kendiliğinden düzenlenme (self assembly) ve elektro çekim (electrospinning) yöntemleriyle yapılabilmektedir. Ayrıca; meltblown ve bikomponent lif üretim tekniklerinin geliştirilmesi ile de nanolif üretimi mümkündür (Şafak ve Göktepe 2011, Valizadeh ve Farkhani 2014, Ramakrishna ve ark. 2005).

Genel olarak nanolif üretim yöntemlerine bakıldığında, elektro çekim ve geliştirilmiş meltblown yöntemleri dışındaki yöntemler, çoğunluğu laboratuvar ortamında nanolif eldesini mümkün kılan ancak endüstriyel uygulamalar için uygun olmayan yöntemlerdir (Ramakrishna ve ark. 2005). Elektro çekim yöntemi, üretim maliyetleri açısından diğer yöntemlere göre daha avantajlı olmasının yanında düzeneğinin basit olması ve proses parametrelerinde rahatlıkla değişiklik yapılabilmesi nedeniyle diğer yöntemlere göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Bhat ve ark. 2010). Ayrıca bu yöntemde kullanılacak polimerler diğer yöntemlere göre daha geniş bir çeşitlilik göstermektedir (Kumar 2010, Ramakrishna ve ark. 2005, Üstündağ 2009, Kriegel 2008).

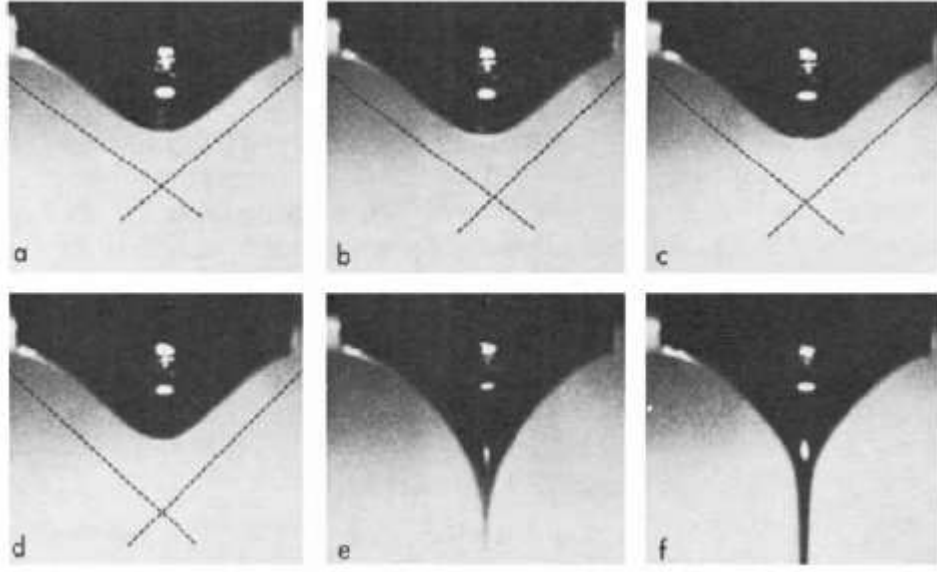
Elektro çekim yüksek elektrik voltajı kullanarak erimiş polimer veya çözeltiden nanolif üreten bir yöntemdir (Kotek 2008, Amiraliyan ve ark. 2009, Tucker ve Stanger 2012,

Valizadeh ve Mussa Farkhani 2014, Cengiz ve ark. 2009). Elektro çekim çeşitli polimerlerden lif üretimine imkan sağlayan basit ve çok yönlü bir tekniktir. Bu yöntem ile birkaç nanometreden mikrometre boyutlarına kadar geniş bir çap aralığında lif üretimi yapılabilmektedir. Elektro çekim yönteminin temelleri ilk olarak 1930'lu yıllarda atılmış olsa da yöntem üzerine çalışmalar 1990'lı yıllardan itibaren yapılmaya başlanmıştır. Elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolifler sahip oldukları geniş özgül yüzey alanı sayesinde geniş bir uygulama alanına sahiptir (Kotek 2008, Valizadeh ve Farkhani 2014, Xie ark. 2008, Jin ve ark. 2004) .

Elektro çekim yönteminde, hazırlanan polimer çözeltisi, düze görevi yapan ve ucunda küçük bir delik bulunan bir pipetin veya şırınganın içine konulur. Düzenin karşısına uygun mesafede bir toplayıcı levha yerleştirilerek, levha ve açık uç arasında gerilim uygulanır (Şekil 2.4) (Kumar 2010, Adanur ve Aşçıoğlu 2007). Normalde düze ağzında bulunan polimer damlası, yüzey geriliminin uyguladığı kuvvetlerden dolayı küresel bir biçimde bulunur (Şekil 2.5a). Uygulanan gerilim yeterli seviyeye ulaştığında, damlacık elektrikle yüklenerek, yüzey gerilimine karşı elektrostatik tepki kuvveti oluşturur (Şekil 2.5b ve c). Bu etki-tepki kuvvetleri sonucunda damlacık esneyerek koni (Taylor konisi) biçimini alır (Şekil 2.5d). Bu noktada uygulanan gerilimin kritik değere ulaşmasıyla elektrostatik kuvvetler yüzey gerilim kuvvetlerini yener ve Taylor konisinin ucundan polimer jeti püskürmeye başlar (Şekil 2.5e ve f).



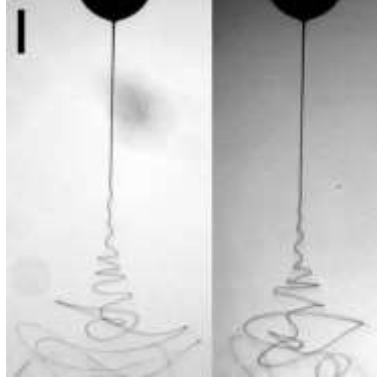
Şekil 2.4. Elektro çekim düzeneğinin şematik gösterimi



Şekil 2.5. Taylor konisinin oluşumu (Larrondo, ve Manley 1981)

Polimer çözeltisi jeti, toplayıcı levhaya doğrusal bir yolda ulaşmaz. Taylor konisi halinden sonra bir miktar doğrusal olarak hareket eder, ancak daha sonra jete etki eden kararsızlık hali nedeniyle izlediği yol farklı şekillerde görülür (Kumar 2010, Ramakrishna ve ark. 2005).

Kullanılan polimer çözeltisinin özelliğine ve sistem değişkenlerine bağlı olarak klasik Rayleigh kararsızlığı, aksiyel simetrik elektrik alan akımlanması ve Whipping kararsızlığı olmak üzere değişebilen üç kararsızlık hali mevcuttur. Bu kararsızlık hallerinden sadece biri görülebileceği gibi üç kararsızlık halini de görmek mümkündür. Elektrospraying yönteminde en çok rastlanan kararsızlık hali whippingdir. Whipping kararsızlığının başlıca oluşum nedeni; jetin toplayıcı plakaya doğru ilerledikçe, jetteki yüklerin birbirini itmesi sonucu yükün dağılması nedeniyle merkezde radyal bir tork oluşmasıdır (Şekil 2.6). Radyal torkun etkisiyle ana jetten ayrılan küçük jetler oluşur. Jet incelidikçe viskoelastik kuvvetler sönümlenir. Bu durum yeni Whipping kararsızlıkları oluşumuna neden olur. Bu yeni kararsızlık haline, ikinci Whipping kararsızlığı denir (Kumar 2010, Ramakrishna ve ark. 2005).



Şekil 2.6. Whipping kararsızlığı (<http://www.eng.nus.edu.sg/> ,2016)

2.2. Elektro Çekim Yöntemine Etki Eden Parametreler

Elektro çekim yöntemiyle nanolif oluşumuna birçok parametre etki etmektedir. Bu parametreler; çözelti özellikleri, proses şartları ve ortam şartları olmak üzere 3 başlıkta toplanabilir. Molekül ağırlığı, viskozite ve konsantrasyon, elektriksel iletkenlik, yüzey gerilimi, pH, çözücünün dielektrik özellikleri gibi çözelti özellikleri; uygulanan gerilim değeri, besleme miktarı, şırınga/düze ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe, şırınga/düze çapı, toplayıcı tipi gibi proses parametreleri; sıcaklık, basınç ve rutubet gibi ortam parametreleri, oluşan nanolifin iç ve dış yapısını etkilemektedir. Bu parametreler değiştirilmek suretiyle istenen özelliklerde nanolif elde edilebilmektedir (Patanaik ve ark. 2007).

2.2.1. Çözelti parametreleri

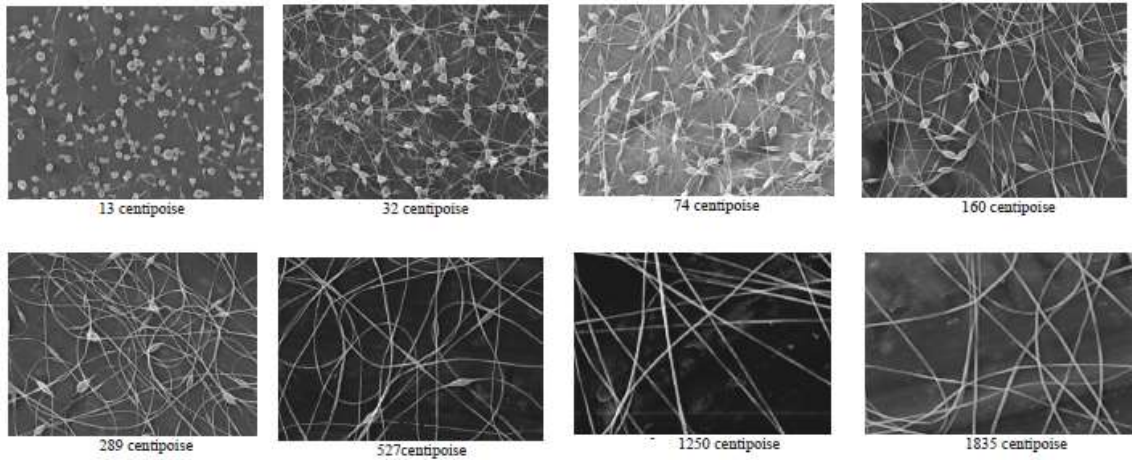
Elektro çekim yönteminde polimer çözeltisinin özellikleri, üretilecek nanolifin morfolojisine ve prosese etki eden en önemli parametredir. Çözelti parametreleri polimer çözeltisinden başarılı bir elektro çekim prosesinin gerçekleşmesini ve oluşan nanolifin morfolojisini belirler (Ramakrishna ve ark. 2005, Düzyer ve ark. 2011).

Molekül ağırlığı, viskozite ve konsantrasyon

Çözelti viskozitesi ve polimerin molekül ağırlığı birbirine bağımlı parametrelerdir. Bir polimerin molekül ağırlığı arttıkça oluşturduğu çözeltinin viskozitesi de artar. Elektro

çekim yönteminde başarılı bir nanolif üretimi için, polimer çözeltisinin düze ile toplayıcı plaka arasındaki elektrik alanda oluşturduğu jetin kopmadan uzaması gerekir. Elektrostatik kuvvetler etkisi ile uzayan ve gerilen polimer jetinin sürekliliğinin sağlanabilmesi için, çözeltideki molekül zincirlerinin karmaşıklığı yeterli düzeyde olmalıdır. Zincir karmaşıklığı ise polimer zincirinin uzunluğu ile ifade edilir. Polimer zincirinin uzunluğu da viskoziteyi belirlediği için efektif ve başarılı bir elektro çekim prosesinde polimer çözeltisinin viskozitesinin düzgün ve sürekli jet oluşumuna imkân sağlayacak değerlerde olması gerekir (Ramakrishna ve ark. 2005, Üstündağ 2009).

Fong ve ark. (1999) tarafından polietilen oksit (PEO) polimer çözeltisi ile yapılan çalışmada, diğer tüm parametreler sabit tutularak viskozitenin nanolif oluşumuna etkisi gözlemlenmiştir. Çalışmada; düşük viskozitelerde nanolif üretiminin mümkün olmadığı viskozite değeri arttıkça daha düzgün ve boncuksuz nanoliflerin üretilebildiği görülmüştür (Şekil 2.7) (Fong ve ark. 1999).

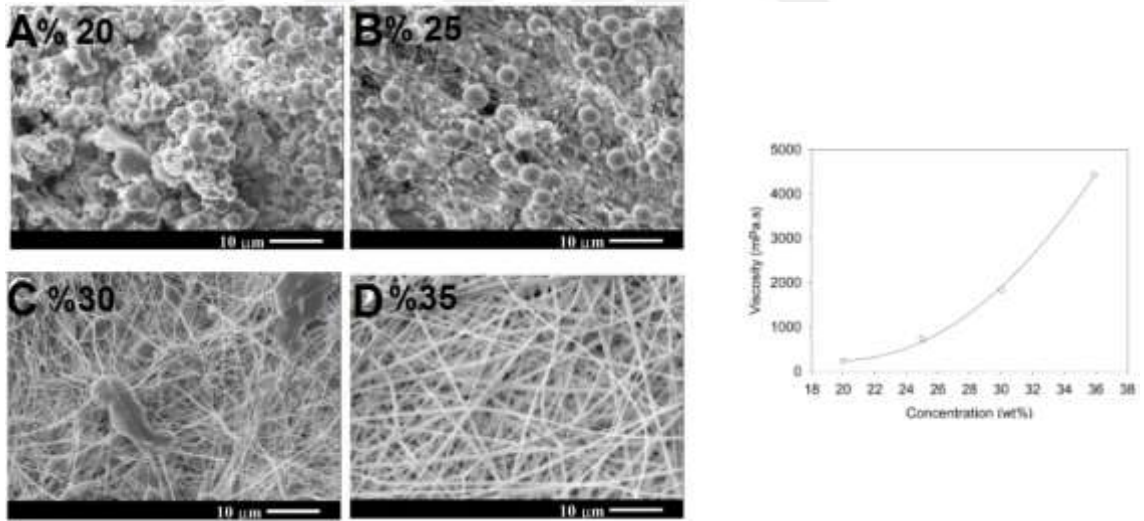


Şekil 2.7. Viskozitenin nanolif oluşumuna etkisi (Fong ve ark. 1999)

Düşük viskozite düşük zincir karmaşıklığı anlamına geldiği için polimer jetinde süreklilik sağlanamaz. Bu durumda da elde edilen nanoliflerde boncuk oluşumu görülür. Viskozitedeki artışla, nanoliflerdeki boncukların küresel şekilleri değişerek lif şekline doğru değişirler. Yüksek viskozite ise çözeltinin düzeden pompalanmasını zorlaştırırken, çözeltinin düzenin ucunda kurumasına sebep olabilmektedir. Yüksek

viskoziteli çözeltiler, yüksek zincir karmaşıklığı dolayısıyla elektrostatik yüklere karşı daha fazla direnç gösterir. Bu durum çözeltiden oluşan jetin gerilmesini ve uzamasını etkileyerek nanolif çaplarının artışına sebep olurken, toplanma alanını daraltır.

Çözelti viskozitesi, polimer konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Konsantrasyonun artması polimer zincir karmaşıklığının artmasına sebep olarak, elektro çekim işleminde gereken jet sürekliliğini sağlar (Ramakrishna ve ark. 2005). Zong ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmada, poly(D,L-lactic acid) (PDLA) polimerinden % 20, 25, 30 ve 35 wt. konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmış ve hazırlanan çözeltiler proses parametreleri sabit tutularak elektro çekim işlemine tabi tutulmuşlardır. Konsantrasyonun artmasıyla beraber viskozitede artış görülmüştür. Düşük konsantrasyonlarda lif oluşumu mümkün olmazken konsantrasyonun dolayısıyla viskozitenin artmasıyla düzgün boncuksuz nanolifler üretilmiştir (Şekil 2.8) (Zong ve ark. 2002).

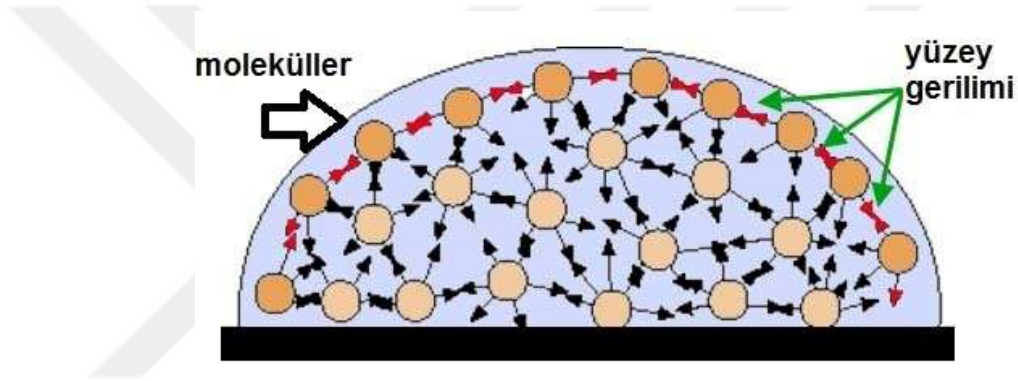


Şekil 2.8 Çözelti konsantrasyonunun, viskozite ve nanolif oluşumuna etkisi (Zong ve ark. 2002)

Özetle, efektif bir elektro çekim prosesi için optimum polimer zinciri karmaşıklığını sağlayacak polimer viskozitesinin, dolayısıyla polimer çözelti konsantrasyonunun ayarlanması gereklidir (Ramakrishna ve ark. 2005).

Yüzey gerilimi

Sıvı molekülleri arasında, molekülerin her yöne doğru çekilmesini sağlayan kohezyon kuvvetleri mevcuttur. Hava ile temas halinde sıvı molekülleri arasındaki kohezyon kuvvetleri sıvının içine doğru yönelir. Böylece hava ile temas halinde olan yüzey küçülerek küre şeklini alır ve minimum yüzey alanı oluşturur (Şekil 2.9). Sıvıların yüzey alanını minimuma indirmek için oluşturdukları kuvvete karşılık gelen enerji yüzey gerilimi olarak tanımlanır. Diğer bir ifade ile, bir sıvının yüzey alanını 1 cm² genişletmek için gerekli olan enerjiye yüzey gerilimi denir (Çelebi ve ark. 2009).

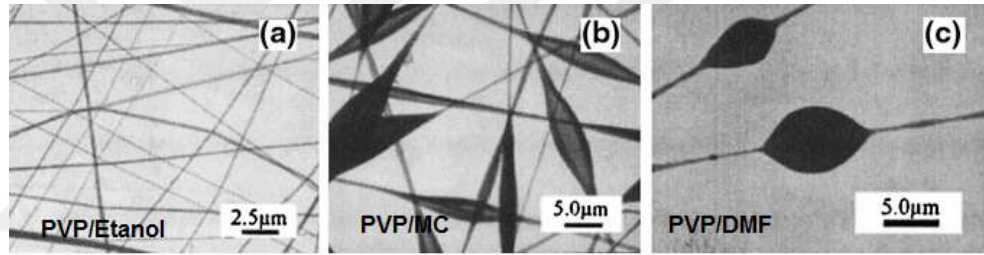


Şekil 2.9. Sıvı molekülleri arasındaki kuvvetlerin şematik gösterimi
(<http://fusedglass.org/>, 2016)

Elektro çekim prosesinde düze ağzında bulunan polimer damlası normalde, yüzey geriliminin uyguladığı kuvvetlerden dolayı küresel bir biçimde bulunmaktadır. Jet oluşumunun başlayabilmesi için elektrostatik kuvvetlerin çözeltinin yüzey gerilimini yenmesi ve böylece damlanın esneyerek polimer jeti oluşturması gerekmektedir. Yüzey gerilimi elektro çekim işlemi zorlaştıran ve oluşan lif morfolojisini etkileyen bir faktördür. Özellikle düşük viskoziteli çözeltilerde çözücü molekülleri bir araya toplanarak küresel şekil almaya çalışır. Bu durum elektro çekim prosesinde boncukların oluşmasına neden olur. Yüksek viskoziteli çözeltilerde ise serbest çözücü molekülleri az olduğu için bir araya toplanma eğilimleri de azalır (Üstündağ 2009, Ramakrishna ve ark. 2005, Kozanoğlu 2006).

Boncuksuz düzgün nanoliflerin üretilmesi için polimer çözeltileri hazırlanırken mümkünse düşük yüzey gerilimine sahip çözücüler kullanılmalıdır. Ancak her polimer için düşük yüzey gerilimine sahip uygun bir çözücü bulunmayabilir. Bu gibi durumlarda çözeltiliye yüzey aktif madde ilave edilerek çözeltinin yüzey gerilimi düşürülebilir (Ramakrishna ve ark. 2005).

Yang ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada; etanol, diklormetan (MC) ve dimetil formamid (DMF) çözücülerinde % 4 wt'lik poly(vinylpyrrolidone) (PVP) çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerden elektro çekim yöntemi ile nanolifli yüzey üretimi yapılmıştır. Çözeltiler arasında en düşük yüzey gerilimine sahip PVP/Etanol çözeltisinden düzgün ve ince nanolifler üretilirken, yüzey gerilim değeri arttıkça lifli yapı yerini boncuklara bırakmıştır (Şekil 2.10) (Yang ve ark. 2004).



PVP solution		
System	Surface tension (centipoise)	Viscosity (cPs)
Ethanol	29.3	17.3
MC	38.7	13.0
DMF	47.1	9.8

Şekil 2.10. Yüzey geriliminin nanolif oluşumuna etkisi (Yang ve ark. 2004)

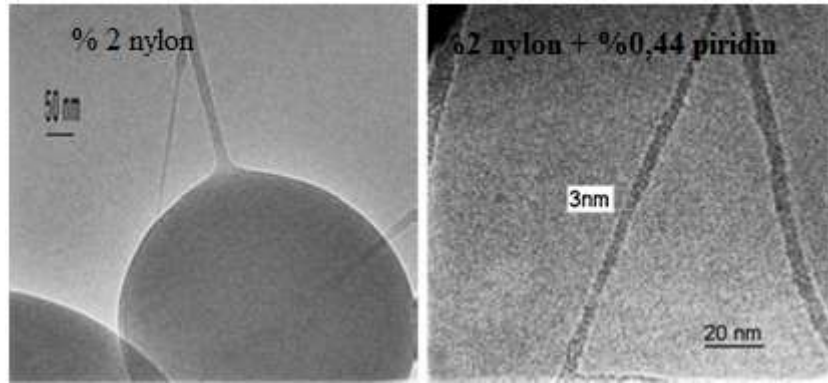
Elektrik iletkenliği

Elektro çekim yönteminin temel prensibi elektrostatik kuvvetlerin etkisiyle hareket eden bir polimer çözeltisi ve eriyiğinden nano boyutta lif üretimidir. Bu nedenle polimer çözeltisinin elektriksel olarak iletken olması gerekir. Polimer çözeltisi yüzeyindeki zıt yüklerin birbirini itmesi ile gerilir. Çözelti iletken değilse polimer jeti

oluşmayacağından lif üretimi de yapılamaz. İletkenliğin yeterli olmadığı durumlarda ise çözelti tam anlamıyla gerilmediği için boncuklar oluşur. Çözeltinin iletkenliği arttırıldığında ise daha fazla yük taşındığı için polimer jeti daha çok gerilir. Whipping Kararsızlığı artar. Böylece daha ince ve düzgün lifler daha geniş bir toplanma alanında oluşur (Ramakrishna ve ark. 2005).

Çözeltinin iletkenliğini arttırmak için, polimer konsantrasyonu veya çözücü değiştirilebilir. Çözeltiye tuz, ilaç, protein gibi çözüldüğünde iyon oluşturabilen katkı malzemelerinin karıştırılması da çözelti iletkenliğini arttırır. Elektrik iletkenliği artınca polimer jetinin oluşması için gerekli olan kritik voltaj değeri de düşer (Ramakrishna ve ark. 2005).

Huang ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada, % 2 wt'lik poliamid/formik asit çözeltisinden üretilen nanolifli yüzeyde boncuklar görünürken çözeltiye çok az miktarda (% 0,44 wt) piridin eklenerek çözeltinin iletkenliği yükseltildiğinde düzgün ve çok ince nanolif üretimi yapılmıştır (Şekil 2.11) (Huang ve ark. 2006).



Şekil 2.11. Çözeltinin elektriksel iletkenliğinin nanolif oluşumuna etkisi (Huang ve ark. 2006)

Elektrik iletkenliğinin çok yüksek olması nanolif oluşumunu olumsuz yönde etkilemektedir. İletkenlik değerlerinin çok yükselmesi durumunda elektro çekim prosesinde koni oluşmadan jet oluşumu veya multijet oluşumu gözlemlenebilir (Şekil 2.12) (Üstündağ ve Karaca 2009).



Şekil 2.12 Multijet oluşumu

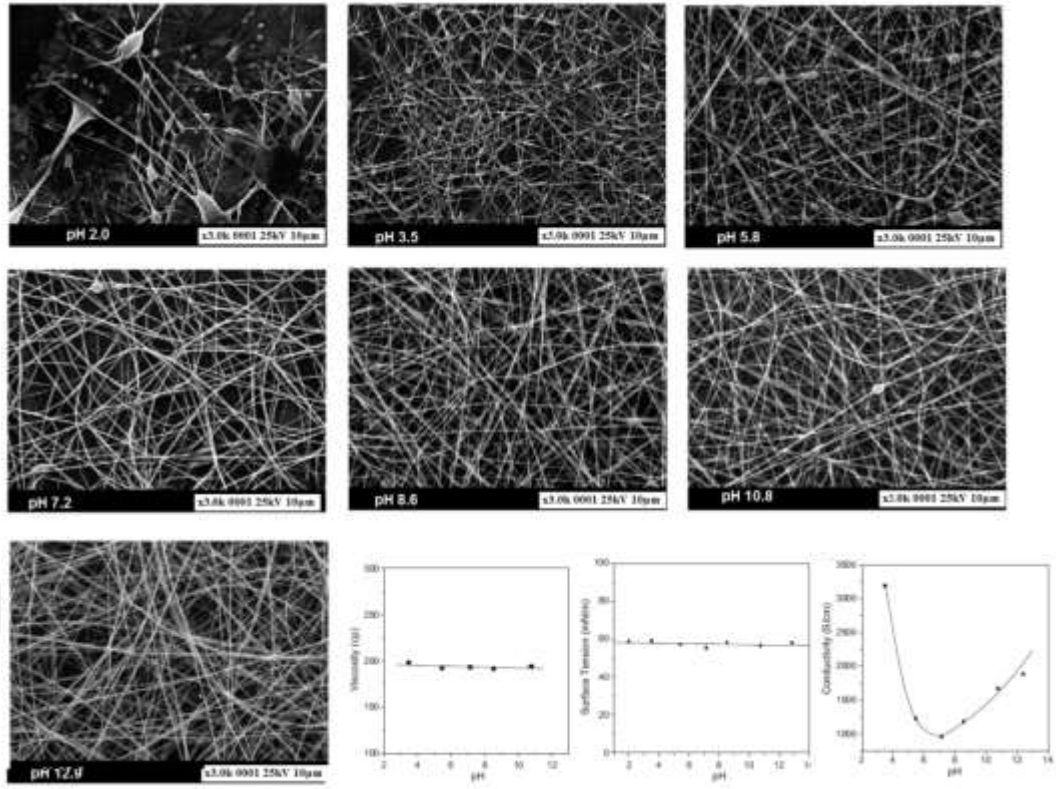
(http://doktori.bme.hu/bme_palyazat/2011/hallgato/Molnar_Kolos_en.htm, 2016)

Çözücünün dielektrik etkisi

Dielektriklik elektriksel yük depolayabilme yeteneğinin bir ölçüsüdür. Yüksek dielektrik özelliğine sahip bir çözelti daha çok yük depolayabileceği için çözelti daha çok gerilir. Böylece düzgün, boncuksuz ve ince nanolifler oluşur. Ayrıca whipping kararsızlığı da artacağından liflerin toplanma alanı artar (Ramakrishna ve ark. 2005).

pH etkisi

Çözeltinin pH 'nın değiştirilmesi çözeltinin iyon dengesini değiştireceğinden çözeltinin elektriksel iletkenliğini etkiler (Ramakrishna ve ark. 2005). Son ve ark. (2005), pH'ın elektro çekim ile üretilen nanolifler üzerine olan etkisini araştırmak için % 7'lik polivinil alkol (PVA) polimer çözeltisinde NaOH ve HCl kullanarak pH 2,0 - 12,9 aralığında farklı çözeltilerden nanolif üretimi yapmıştır. pH değişiminin viskozite ve yüzey gerilimine etkisinin olmadığı ancak, çözeltinin elektrik iletkenliğini değiştirdiği tespit edilmiştir (Şekil 2.13) (Son ve ark. 2005).



Şekil 2.13. pH'ın nanolif oluşumuna etkisi (Son ve ark. 2005)

2.2.2. Proses parametreleri

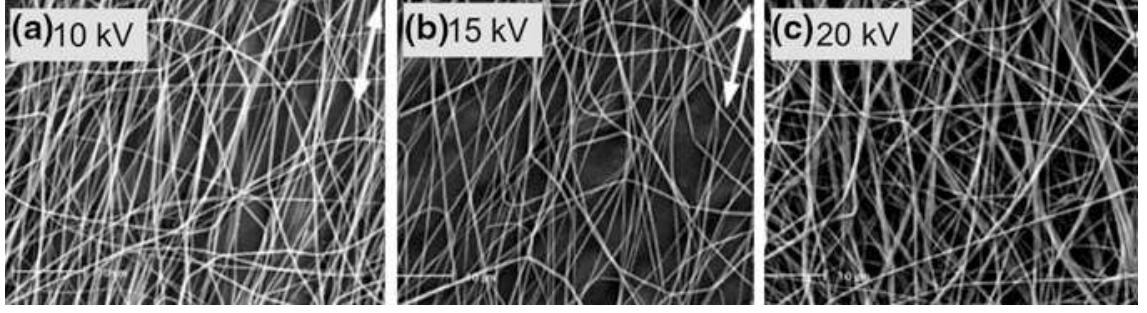
Proses ile ilgili parametreler elektro çekim yöntemi ile nanolif üretimini önemli derecede etkilemektedir. Üretilen yüzeylerdeki lif çapları ve dağılımları ile, lif morfolojisi büyük ölçüde prosese etki eden parametreler ile değişmektedir. Bu parametreler; uygulanan voltaj, besleme hızı, düze ile toplayıcı arasındaki mesafe, toplayıcı tipi, düze çapı ve çözelti sıcaklığıdır (Ramakrishna ve ark. 2005).

Uygulanan voltaj

Elektro çekim prosesinde, polimer çözeltisinin elektriksel olarak yüklenerek jet oluşturabilmesi için uygulanan voltaj, çözeltinin yüzey gerilimi kuvvetini yenecek düzeyde olmalıdır. Voltaj uygulanmasıyla polimer jetinde oluşan coulomb kuvvetleri viskoelastik çözeltinin gerilmesine neden olur. Uygulanan voltaj değerinin yükselmesi

durumunda, jet daha fazla yükleneceği için itme kuvvetleri artar ve polimer jeti yüksek miktarda yükün etkisiyle ivmelenerek hızlı bir şekilde toplayıcı plakaya ulaşır. Bu durum düzeden çekilen polimer miktarının hacimsel olarak artışına sebep olacaktır. Uygulanan voltaj değeri polimer çözeltisinin gerdirilmesi ve hızlanmasında etkili olduğu için lif morfolojisini de belirler. Yüksek voltajda çözelti daha fazla gerileceği için boncuk oluşumu ve lif incelikleri azalacaktır. Düşük voltaj uygulandığında ise polimer jetinin ivmesi azalır ve düze ile toplayıcı arasındaki alanda daha uzun süre kalır. Polimer jetinin elektriksel alan içinde daha uzun süre kalması, oluşan liflerin uzaması ve gerilmesine sebep olur. Böylece düzgün boncuksuz lifler elde edilir. Çok yüksek voltajlarda besleme miktarına bağlı olarak Taylor konisi düze içerisine geri çekilebilir ve artan jet kararsızlığı nedeniyle multi jetler oluşabilir. Polimer jetinde oluşan bu kararsızlık durumu boncuk oluşma eğilimini arttırır. Voltaj değeri, liflerin kristalinitesini de belirler. Polimer moleküllerin kristallenebilmesi için moleküllerin düzenli olması gerekir. Yüksek voltaj değerlerinde elektriksel alanda polimer molekülleri daha çok gerileceğinden daha düzenli bir yapıya sahip olurlar. Bu durum kristallenmeyi olumlu olarak etkilese de yüksek voltaj değerlerinde elektriksel alanda kalma süresi azalacağından, kristallenme için gerekli olan zaman yeterli olmayabilir. Kristallenmenin gerçekleşebilmesi için polimer jetinin yeterli bir süre elektriksel alanda kalması gerekir. Bu nedenle belirli bir voltaj değerinin üstüne çıktığında liflerin kristalinitesi azalır. (Ramakrishna ve ark. 2005, Deitzel ve ark. 2001, Üstündağ 2009).

Yuan ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada; % 20 wt'lik polisülfon (PSF) polimerinden dimetil asetamid (DMAC)/aseton (9:1) çözücü sistemiyle hazırlanan çözeltiden farklı voltajlarda elektro çekim işlemi ile nanolif üretimi yapılmıştır. Elde edilen nanoliflerin ortalama çapları 10 kV için 344 ± 51 nm 15 kV için 331 ± 26 nm ve 20 kV için 323 ± 22 nm olarak tespit edilmiştir. Voltaj değeri arttıkça lifler incelmıştır (Şekil 2.14) (Yuan ve ark. 2004).

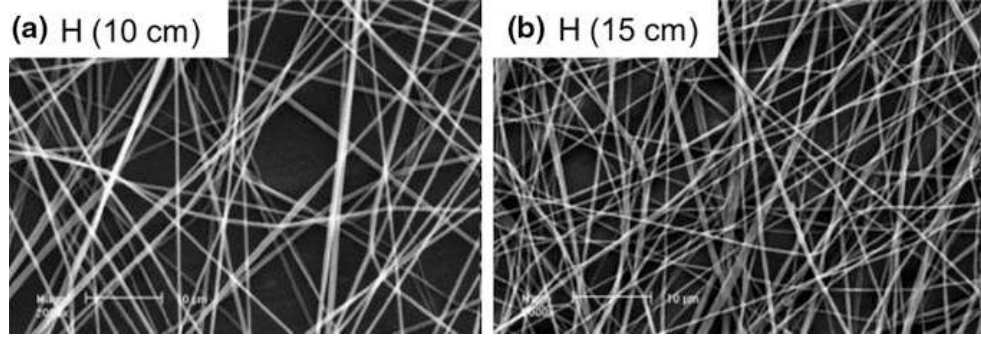


Şekil 2.14. Voltajın nanolif oluşumuna etkisi (Yuan ve ark. 2004)

Toplayıcı ile düze arasındaki mesafe

Polimer jetinin toplayıcı plakaya ulaşmaya kadar elektriksel alanda geçirdiği süre, oluşan liflerin özelliklerini etkileyen önemli etkenlerden biridir. Bu süre toplayıcı ve düze arasındaki mesafenin değiştirilmesiyle artırılabilir veya azaltılabilir. Mesafenin artırılması durumunda, polimer jetinin elektriksel alanda geçirdiği süre daha fazla olacağından jet daha çok gerilir, inceler ve çözücü etkin bir şekilde buharlaşır. Böylece daha ince ve boncuksuz lifler oluşur. Voltaj değeri sabit tutularak mesafenin fazla artırılması durumunda, polimer jeti toplayıcı plakaya ulaşamaz. Toplayıcı ile düze arasındaki mesafenin azaltılması halinde ise polimer jetinin uçuş süresi, çözücünün buharlaşmasına yetecek kadar uzun olmadığı için boncuk oluşumu ve liflerin temas noktalarında yapışmalar meydana gelecektir (Ramakrishna ve ark. 2005).

Yuan ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada; % 20 wt'lik polisülfon (PSF) polimerinden DMAC/aseton (9:1) çözücü sistemiyle hazırlanan çözeltiden, 10 ve 15 cm mesafelerde elektro çekim işlemi ile nanolif üretimi yapılmıştır. Elde edilen nanoliflerin ortalama çapları 10 cm mesafe için 438 ± 72 nm, 15 cm mesafe için 368 ± 59 nm olarak tespit edilmiştir. Toplayıcı ve düze arasındaki mesafe arttıkça lifler incelmıştır (Şekil 2.15) (Yuan ve ark. 2004).



Şekil 2.15. Mesafenin nanolif oluşumuna etkisi (Yuan ve ark. 2004)

Çözelti besleme miktarı

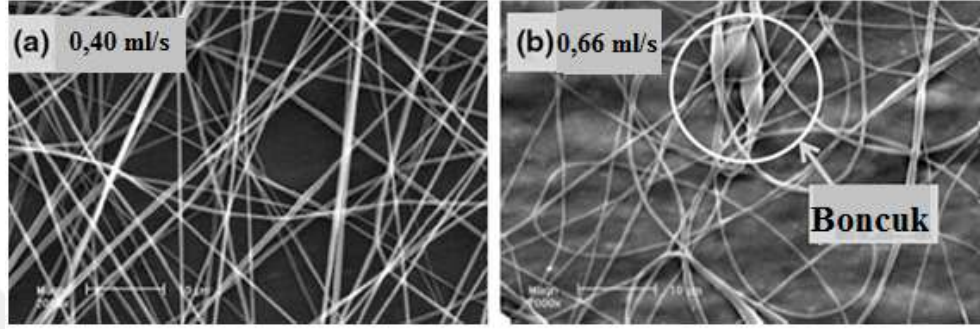
Elektro çekim prosesinde belirli bir voltaj değerinde oluşacak Taylor konisinin sürekliliğini sağlayan bir besleme miktarı vardır. Çözelti besleme miktarı nanolif üretimi için gerekli olan çözelti miktarını tanımlar (Ramakrishna ve ark. 2005).

Besleme miktarı arttığında, düzeden çekilen çözelti hacmi artar. Artan çözelti hacmine bağlı olarak lif çapında ve boncuklarda artışlar görülür. Ayrıca artan çözelti hacmi nedeniyle çözücünün buharlaşması için daha fazla süreye ihtiyaç vardır. Diğer parametreler sabit tutulduğu takdirde besleme miktarının artışı nedeniyle polimer jeti kurumayarak toplayıcıya ulaşacaktır. Bu durumda polimer jeti jel olarak ya da lifler oluşmuşsa bile, birbirine temas ettikleri noktalarda birbirlerine yapışarak toplayıcı plakada bulunacaklardır. Bu nedenle çözelti besleme miktarı, çözücünün buharlaşmasına imkan sağlayabilecek bir değerde olmalıdır. Ayrıca beslenen çözelti miktarının tamamı düzeden jet olarak çekilemeyebilir. Bu durumda damla atma problemi ortaya çıkabilir (Ramakrishna ve ark. 2005).

Besleme miktarı düşük olursa Taylor konisi ve jet oluşumu sürekliliğini sağlayamaz. Bu durumda kesikli jet oluşumu ve buna bağlı boncuklu yapı görülür. Çözücüsü çabuk buharlaşan polimer çözeltilerinde çözelti düzenin ucunda katılaşabilir (Ramakrishna ve ark. 2005, Deitzel ve ark. 2001).

Yuan ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada; % 20 wt'lik polisülfon (PSF) polimerinden DMAC/aseton (9:1) çözücü sistemiyle hazırlanan çözeltilerden, diğer proses

şartları sabit tutularak 0,40 ve 0,66 ml/s besleme miktarlarında elektro çekim işlemi ile nanolif üretimi yapılmıştır. 0,40 ml/s besleme miktarında düzgün ince nanolifler gözlemlenirken, 0,66 ml/s besleme miktarında boncuklu düzgün olmayan nanolifler görülmüştür. Besleme miktarının artması boncuk oluşumuna sebep olmuştur (Şekil 2.16) (Yuan ve ark. 2004).



Şekil 2.16. Besleme miktarının nanolif oluşumuna etkisi (Yuan ve ark. 2004)

Çözelti sıcaklığı

Sıcaklık, çözeltilerin viskozitesini ve buharlaşma hızını düşürdüğü için elektro çekim prosesini de etkilemektedir. Çözelti sıcaklığının artması ile hem polimerin çözelti içindeki çözünürlüğü artar, hem de çözeltinin viskozitesi düşer. Bu durumda jet üzerinde etki eden yükler daha çok gerilim uygulayacağı için düzgün ve ince lifler üretilebilmektedir. Biyolojik malzemeler gibi hassas materyaller sıcaklık uygulandığında yapısal değişime ve fonksiyon kaybına uğrayabilirler (Ramakrishna ve ark. 2005).

Toplayıcı tipi

Elektro çekim prosesinde nanolif üretimi bir elektriksel alan içinde gerçekleşir. Bu elektriksel alanı oluşturabilmek için düze ile toplayıcı plaka arasında bir potansiyel fark oluşturulur. Bu farkın oluşturulabilmesi için toplayıcı plaka, alüminyum gibi iletken bir malzemenin topraklanmasıyla elde edilir. Elektro çekim yönteminde düz plaka, döner silindir, döner disk, metal ızgaralar gibi pek çok farklı şekilde toplayıcı kullanılabilir. Toplayıcı şekli oluşan nanoliflerin morfolojisi üzerinde etkilidir (Ramakrishna ve ark. 2005, Kozanoğlu 2006).

Toplayıcı farklı biçimlerde ve özelliklerde olabilir. Nanolifler gerek sabit bir toplayıcı üzerine rastgele düzenli halde toplanarak, gerekse hareketli bir toplayıcı üzerine yönlendirilmiş halde toplanarak elde edilebilirler. Sabit bir toplayıcı üzerine nanoliflerin geleneksel yöntemle toplanması ile gözeneklilikleri yüksek, hacimli nanolifli yapılar elde edilmektedir (Bhattarai ve ark. 2005, Wang ve ark. 2004). Yönlü nanolif toplulukları da yüksek hızlı döner silindir (Hou ve ark. 2005, Lee ve ark. 2008, Wannatong ve ark. 2004), döner disk (Theron ve ark. 2001), aralarında boşluk bulunan metal plakalar ve halkalar (Li ve ark. 2003, Jalili ve ark. 2006) kullanarak elde edilebilirler.

Yönlendirilmiş bu nanolif topluluklarının rastgele düzenli lif topluluğuna göre daha az gözenekli ve daha yüksek mukavemetli olduğu belirtilmiştir (Laurencin ve ark. 2008). Ayrıca doku iskelesi uygulamalarında yönlü nanoliflerin temas kılavuzluğunu sağladığı bilinmektedir. Temas kılavuzluğu teorisine göre; hücrelerin destek substratının kimyasal, yapısal ve mekanik özellikler ile ilgili doğrultuda migrasyon ihtimali maksimumdur. Bu durum yönlenmiş nanoliflerin efektif bir hücre oryantasyon kontrolüne izin verdiğini kanıtlamaktadır (Doğan ve ark. 2009).

Düze çapı

Elektro çekim yönteminde çözelti düze veya şırınga iğnesi ile çekim bölgesine beslenir. Düze/iğne iç çapı elektro çekim yöntemiyle elde edilen nanoliflerin morfolojisini etkiler. Düze çapının küçük olması halinde oluşan polimer damlası da küçük çaplı olacağından yüzey gerilimi artar. Polimer jetinin oluşabilmesi için elektriksel kuvvetlerin yüzey gerilimini yenmesi gerekir. Bu durumda voltaj değeri arttırılabilir. Voltaj değerinin artması polimer jetinin kararsızlığı artacağından oluşan lifler daha ince olur. Herhangi bir voltaj değerinde daha küçük çaplı düze kullanıldığında yüzey geriliminin yükselmesi nedeniyle polimer jetine etki eden kuvvetler azalır ve jetin ivmesi düşer. Bu durumda polimer jetinin toplayıcıya ulaşmak için havada ilerlediği ve gerildiği süre uzayacağından daha ince lifler oluşur. Çok küçük düze çaplarında ise; tıkanmalar görülebilir (Üstündağ 2009, Ramakrishna ve ark. 2005).

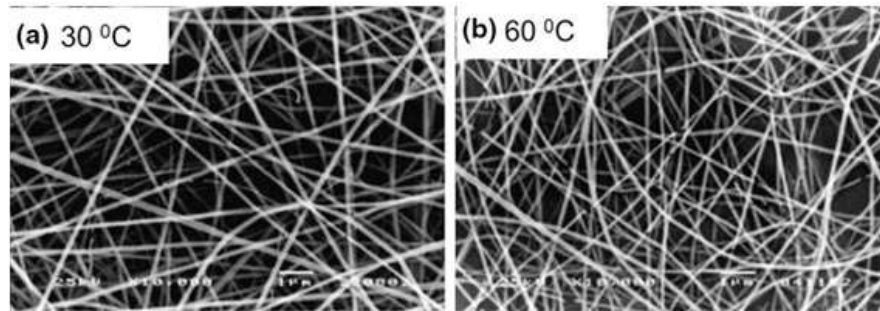
2.2.3. Ortam parametreleri

Elektro çekimin gerçekleştirildiği ortamın koşulları elektro çekim prosesini ve oluşan liflerin morfolojisini etkilemektedir. Sıcaklık, basınç, rutubet ve atmosfer tipi elektro çekim için önemli olan başlıca ortam koşullarıdır.

Sıcaklık

Ortamın sıcaklığı arttıkça çözeltinin viskozitesi azalacaktır. Bu durumda daha ince nanolifler oluşur (Mituppatham ve ark. 2004) .

Mituppatham ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada; % 20 wt'lik poliamid 6 çözeltisinden 30 ve 60 °C sıcaklıklarda nanolif üretimi yapılmıştır. 30 °C' de ortalama lif çapı 98 nm, iken 60°C'de 90 nm'ye düştüğü gözlenmiştir. Sıcaklık artışı ile viskozitenin azalışının yanında yüzey gerilimi iletkenlik değerleri de azalmıştır (Şekil 2.17) (Mituppatham ve ark. 2004).



Solution temperature	Viscosity	Surface tension	Conductivity	Fiber diameter
°C	cp	mN · m ⁻¹	mS · cm ⁻¹	nm
30	517	43.2	4.2	98.3 ± 8.2
40	387	42.3	3.9	94.0 ± 6.3
50	284	41.8	3.8	91.8 ± 7.2
60	212	41.1	3.4	89.7 ± 5.6

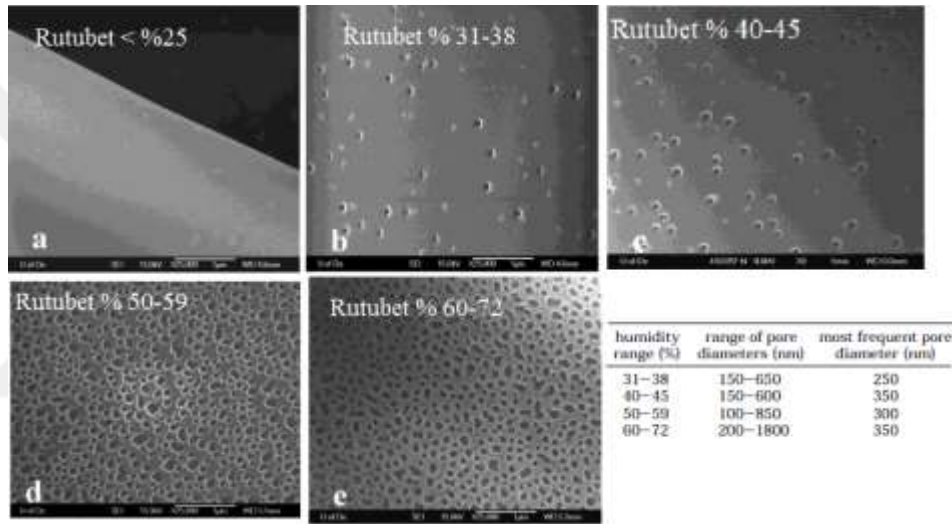
Şekil 2.17. Sıcaklığın nanolif oluşumuna etkisi (Mituppatham ve ark. 2004)

Rutubet

Ortam rutubeti, elektro çekim yönteminde özellikle uçucu bir çözücü ile hazırlanan çözeltilerden oluşan liflerin morfolojisi üzerinde etkilidir. Rutubet oranı, çözücünün

uçma hızını etkiler. Düşük rutubette çözücü çok hızlı buharlaştığı için daha düze ucundayken katılaşma meydana gelmektedir. Böylece düzede tıkanma nedeniyle elektro çekim güçleşir (Ramakrishna ve ark. 2005).

Casper ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada; tetrahidrofuran (THF) içerisinde hazırlanan % 35 wt'lik polistiren (PS) polimer çözeltisi ile farklı rutubet oranlarında nanolif üretimi yapılmıştır. Rutubet miktarı arttıkça lifin yüzeyinde gözenekler oluştuğu ve rutubet arttıkça gözenek boyutlarının arttığı görülmüştür (Şekil 2.18) (Casper ve ark. 2004).



Şekil 2.18. Rutubetin nanolif oluşumuna etkisi (Casper ve ark. 2004)

Atmosfer tipi

Elektro çekim prosesinin gerçekleştiği ortamdaki havanın içeriği de, prosesi ve oluşan lif morfolojisini etkiler. Helyum gazı gibi bazı gazlar yüksek elektrik alanda farklı davranışlar göstererek elektro çekimi engeller (Ramakrishna ve ark. 2005).

Basınç

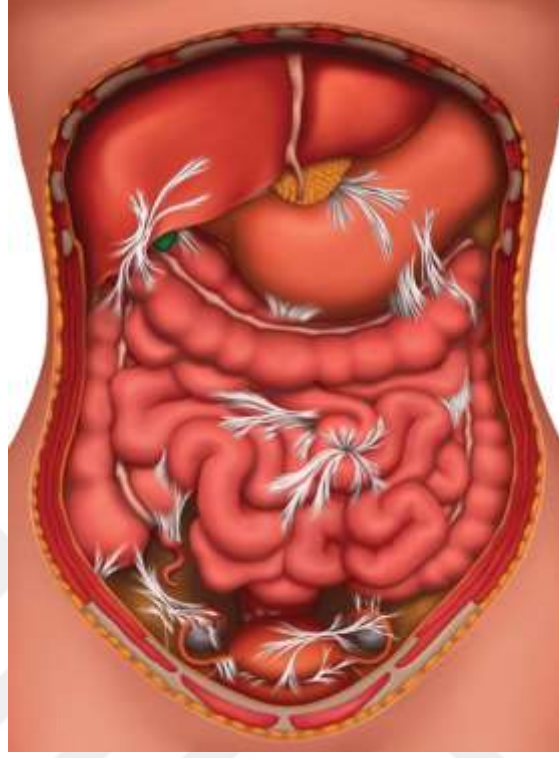
Ortam basıncı atmosfer basıncının altına düşerse çözeltinin düzeden akma eğilimi fazlalaşır ve böylece stabil olmayan koni ve jet oluşumlarına sebep olur (Ramakrishna ve ark. 2005)

2.3. Cerrahi Adezyon Oluşumu

Adezyonlar; özellikle karın içi bölgede normalde birbirleri ile birleşik halde bulunmayan ve seröz zarla çevrili organların yaralanma veya cerrahi operasyonları takiben aralarında ve/veya komşu organlarla meydana gelen anormal yapışmalar olarak tarif edilmektedir. Adezyonların başlıca nedeni cerrahi girişimlerdir. Adezyonlar; göğüs, kalp ve karın içi organlarla ilgili ameliyatlar sonrasında sık olarak görülür. Kullanılan yöntemden bağımsız olarak her karın boşluğu ameliyatından sonra az ya da çok karın içi adezyon ortaya çıkmaktadır. Hem cerrahların, hem de hastaların en önemli sorunlarından biri olan karın içi adezyonları, ameliyat sonrası mekanik organ tıkanıklıklarının başlıca nedenidir. Cerrahi çalışmalarda; tüm bağırsak tıkanıklıklarının üçte birinden ve ince bağırsak tıkanıklıklarının ise üçte ikisinden adezyonların sorumlu olduğu görülmektedir. Karın bölgesi ameliyatlarından sonra karşılaşılan diğer önemli bir problem ise karın fitiğidir. Karın içi organların, bir karın duvarı hasarından dışarıya doğru yer değiştirmesi genelde karın fitiği olarak tanımlanmaktadır. Karın duvarındaki hasar doğuştan olabileceği gibi daha sonradan ameliyat, yaralanma ve kronik hastalıklar neticesinde de gelişebilir. Daha önce cerrahi kesi yapılmış yerlerde oluşan fitiklere insizyonel fitik denir. Son yüzyılda yapılan abdominal cerrahi girişimlerin artmasıyla beraber insizyonel fitik sıklığı da artmıştır. Fitik gelişimini önlemek için insizyon tipinin seçimi, insizyonun kapatılma şekli, kullanılan ameliyat ipliği materyali önemli faktörlerdir. Ancak tüm özene rağmen yapılan abdominal cerrahi girişimlerden sonra % 20 oranında insizyonel fitik olduğu bildirilmiştir (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

Karın içi adezyonlar (Şekil 2.19); kronik abdominal ve pelvik ağrıya, organ tıkanıklıklarına (bağırsak, yumurtalık tüpleri, böbrek akıtıcı kanalları vb.) ve fonksiyonel bozukluklara yol açmakta, bunun sonucu olarak da yeni ameliyatlar yapılmasına neden olmaktadır. Adezyon açma operasyonları uzun süren operasyonlardır ve anestezi ve hastanede kalış süresi uzar. Ameliyat; hastanın kan kaybı, mesane ve bağırsak gibi organ yaralanmaları, bağırsaktan farklı bir organa veya cilde sızıntı olması, zedelenmiş bağırsağın bir bölümünün veya tamamının çıkartılması gibi birçok olumsuz komplikasyona neden olabilir. Bu nedenle karın içi adezyonun engellenmesi

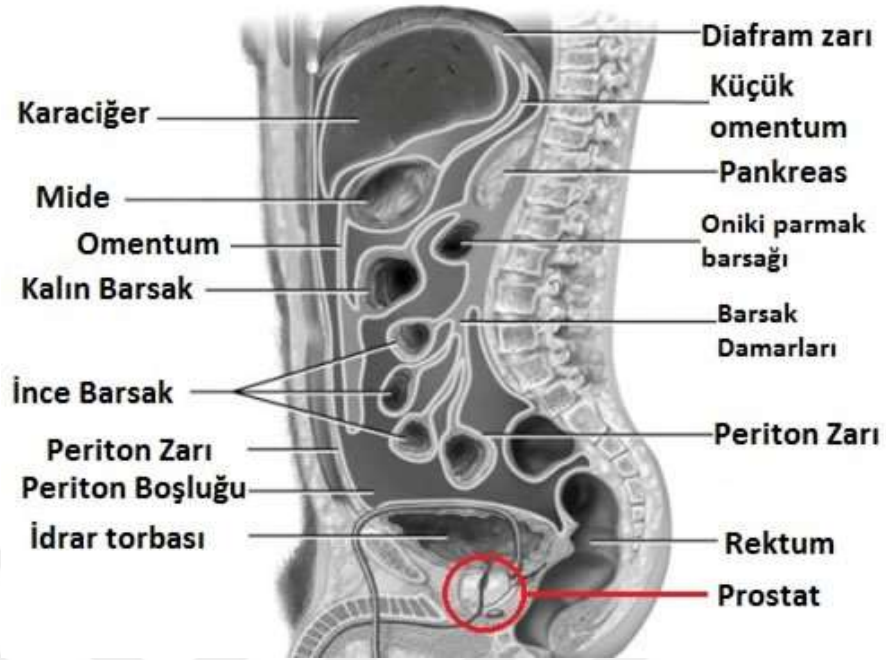
cerrahi operasyonlar esnasında çok önem verilen bir husustur (Ensari 2008, Günaydın ve ark. 2012).



Şekil 2.19. Karın içi adezyonların şematik gösterimi
(<http://www.clearpassage.com/what-we-treat/bowel-obstructions/>,2016)

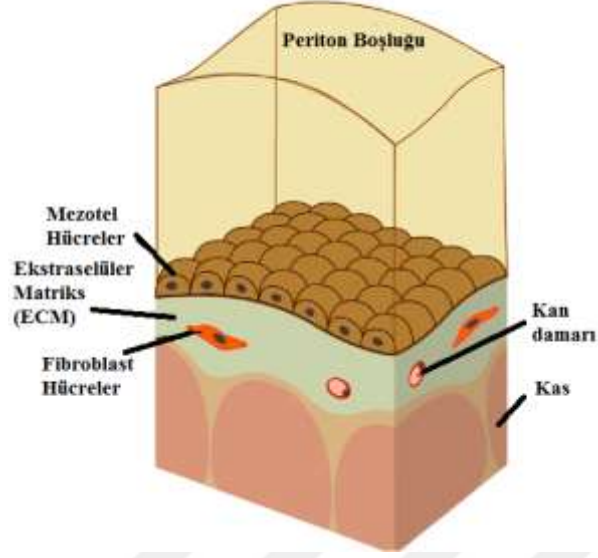
2.3.1. Cerrahi adezyon oluşumunun sebepleri

Göğüs ve karın boşluğu seröz zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara periton (karın zarı) adı verilir. Periton, vücudun en büyük seröz zarıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, deri yüzeyine yakındır. Peritonun iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur (Şekil 2.20). Periton boşluğu erkeklerde dış ortama kapalıyken kadınlarda fallop tüpleri ile dış ortama bağlanır (Yeğenoğlu 2006, Sümer 2005, Akçıl 2008).



Şekil 2.20. Karın bölgesi iç organlarının şematik gösterimi (http://www.uroloji-laparoskopi.com/index.php?goto=ekstra_peritoneal,2016)

Peritonun yüzeyi mezotel hücreler ile kaplıdır (Şekil 2.21). Mezotel hücreler, çok gevşek hücreler arası bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotel hücrelerin altındaki tabakada kolojen ve peritonun hareketliliğini sağlayan elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Periton boşluğunda, mm^3 'te hücre sayısı 3000'den az, yaklaşık 50 ml kadar serbest sıvı bulunmaktadır. Hücrelerin büyük bir kısmını parçalanmış mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler oluşturur. Dokuda enfeksiyon olduğunda polimorf nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir zar yapısında olup, salgılama ve emilim özelliği vardır. Periton boşluğunun akciğer zarı ile bağlantısı bulunmaktadır (Yeğenoğlu 2006, Sümer 2005, Akçıl 2008).



Şekil 2.21. Peritonun yapısı (Aguilera ve ark. 2013)

Periton çok ince bir yapıya sahiptir, uniform şekilde ve hızla epitelizasyona (travma sonrası epitel hücrelerinin çoğalmasıyla oluşan yara iyileşmesinin son evresi) uğrar. Bu iki özellik adezyon oluşması veya engellenmesinde büyük önem taşımaktadır. Periton yüzeyi, ince ve narin yapısı nedeniyle travmalara karşı çok hassastır. Travmanın büyüklüğünden bağımsız olarak uniform ve hızlı reepitelizasyona uğramaktadır. Peritonda bir defekt oluştuğunda tüm yüzey aynı anda epitelize olmaya başlar, deri yaralarında olduğu gibi kenarlardan kademeli bir şekilde epitelize olmaz (Yeğenoğlu 2006).

Adezyon oluşumu; kanamadan bağımsız olarak zedelenmiş dokudan açığa çıkan doku faktörü (doku tromboplastini-Faktör III) tarafından aktive edilen fibrinojenden kaynaklanan fibrin pıhtısı veya daha spesifik olarak “fibrin gel matriks” ile başlamaktadır. Çözünabilir bir protein olan fibrinojen, dokularda ve kan sıvısında bulunur. Fibrinojen trombin ile reaksiyona girerek polimerize olur ve fibrin monomerlerini oluşturur. Fibrin polimeri, cerrahi sırasında yaralanan yüzeylerden açığa çıkar ve başlangıçta çözünabilir durumdadır. Fibrin polimerleri uzun süre kalırlarsa, bazı koagülasyon faktörleri ile temas ederek çözünemez hale geçerek fibrin-jel matriksi oluşturur. Bu nedenle fibrin polimerlerinin temizlenmeleri gerekir (Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

Periton bölgesinde oluşan travma ve iskemi durumunda doku faktörünün ortaya çıkmasıyla adezyon oluşumu başlar. Peritonun travma ve iskemiye cevabı çok hızlıdır. Peritonda oluşan hasarlı bölge dört saatte nötrofiller tarafından kaplanır ve tam anlamıyla iyileşme yaklaşık bir haftada gerçekleşir. Mezotel hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA), adezyon oluşumuna karşı önemli bir doğal savunmadır. Mezotel hücreler doku plazminojen aktivatörlerinden zengin oldukları için periton boşluğunda bulunan kan pıhtılaşmaz. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA), plazminojenden plazmin ve ürokinaz enzimlerini aktifleştirir. Bu enzimler fibrin jel matriksini adezyon oluşumunda etkisi olmayan fibrine dönüştürür. Bu olay fibrinolitik aktivite olarak tanımlanır. Bölgedeki fibrinolizis (fibrin jel matriksin erimesi) yeterliyse, adezyonlar lizise (dağılma, erime) uğrarlar, eğer yeterli olmazsa adezyon oluşumuna yol açabilirler. Travma ve inflamasyon alanlarında, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)'nin seviyesi yükselir bu durum doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörün etkisini engelleyerek plazminin aktifleşmemesine böylece, fibrin jel matriksin varlığını sürdürmesine neden olur. Yetersiz kanlanma sonucunda dokuda oksijenin azalması fibrin lizisini önleyerek adezyonların gelişimine (Şekil 2.22) yol açmaktadır (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

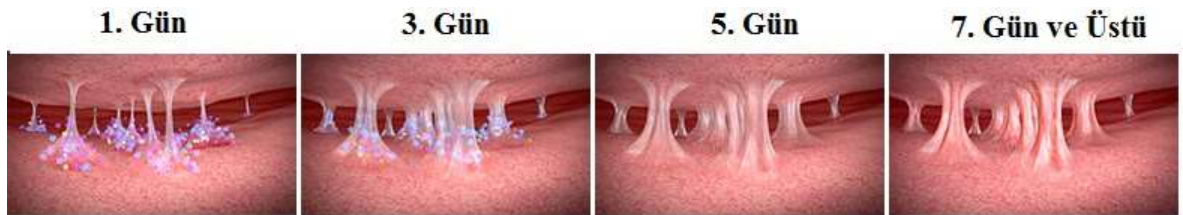


Şekil 2.22. Gelişmiş adezyon (<http://www.healthbenison.com/wp-content/uploads/2016/04/adhesions.jpg>, 2016)

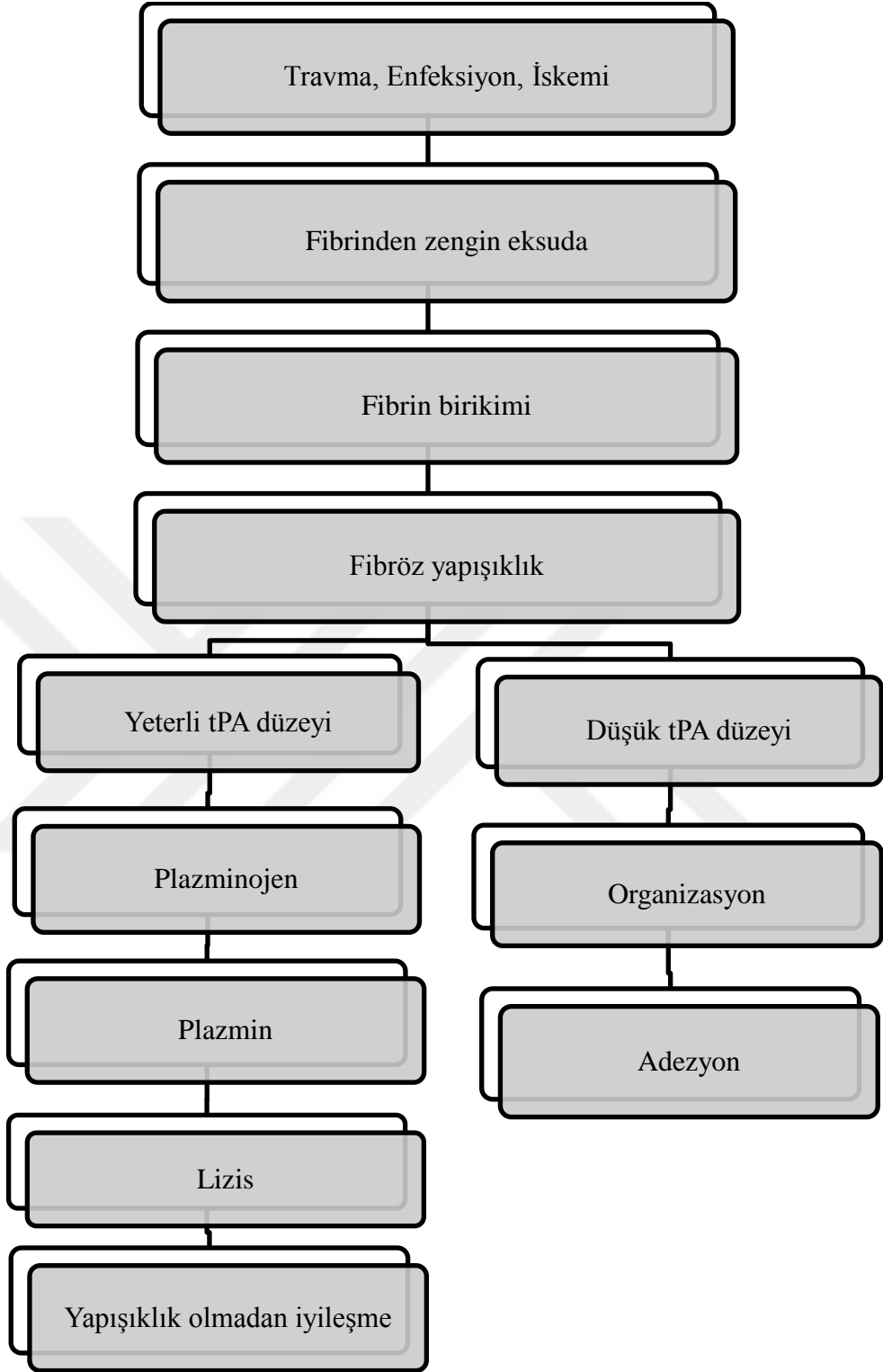
Kanın pıhtılaşmasında önemli rol oynayan bir glikoprotein olan protrombin (Faktör II) karaciğerde üretilmekte ve plazmada bulunmaktadır. Doku tromboplastini, protrombini trombine çevirir. Trombin ise, fibrinojeni eriyebilen fibrine dönüştür. Böylece oluşan fibrin bir yandan periton bölgesindeki hasarlı alanlarda bakteriyemi oluşumunu

engellerken diğer yandan hasarlı alanları ve mide -bağırsak yırtıklarını omentum (karın organlarını mideye bağlayan periton kıvrımı) ve çevre organların yardımı ile kapatabilir. Fibrin sağlıklı bir karın içi ortamında fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon (iltihaplanma) varlığında fibrinolitik enzimler aktif olmadığı için fibroblastlar çoğalarak kalıcı adezyonlar oluşmasına neden olur (Yeğenoğlu 2006).

Yaralanmadan sonraki ilk 3 günde, çeşitli hücreler fibrin matriks ile birleşmesiyle adezyonlar oluşmaya başlar. Adezyon oluşumu fibrin matriks ile başlar. Fibrin jel matriks, yaralanma bölgesinde beyaz, yapışkan bir madde halindedir ve lökositleri, eritrositleri, trombositleri, endotel, epitel ve mast hücreleri ile hücre artıklarını içerir. Seröz eksuda olarak adlandırılan bu sıvı yara onarımı için gereklidir ve ilk 3 saat içinde pıhtılaşarak komşu organlar arasında adezyonların oluşumuna neden olur. Başlangıçta yapışıklık yüzeyinde mezotel hücreler yoktur. Fibrin jel matriksin büyük kısmı fibrinolitik aktivite ile eriyerek absorbe olur. Eğer fibrinolitik aktive yetersiz kalırsa ve oluşan adezyon 3 gün ya da daha uzun sürede kalırsa fibrin jel matriks içinde fibroblastik proliferasyon gelişerek kalıcı adezyonlara dönüşür. Mezotel tabakanın onarımı esnasında makrofaj ve lenfositler fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu uyaran büyüme faktörlerini sentezler. İlk dört günde fibrin matriks, makrofaj, fibroblast ve dev hücre içeren vasküler bir granülasyon dokusu ile yer değiştirmeye başlar ve 4. günde fibrin yerine çok sayıda fibroblast ve kollajen bulunur. Beşinci günde ise bölgede; organize olan fibrinle beraber, kollajen paketleri, fibroblastlar ve mast hücreleri ve endotel hücrelerini içeren küçük damarcıklar bulunur. 5-10. günlerde kollajen birikimi olur ve fibroblastlar adezyonlar içinde organize olmaya başlarlar. Yaralanmadan 1-2 ay sonra ise kollajen fibriller organize olurlar ve böylece adezyon, fibroz band yapısına olgunlaşır (Şekil 2.23 ve 2.24) (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).



Şekil 2.23. Günlere göre adezyon oluşumu(<https://www.seprafilm.us/about-adhesions>,2016)



Şekil 2.24. Adezyon oluşum mekanizması

2.3.2. Cerrahi adezyon oluşumunu etkileyen faktörler

Cerrahi operasyonlarda oluşan doku hasarı, iskemi, periton bölgesinde fibrinolitik sistem yetersizliği, büyüme faktörleri, sütür materyalleri, yabancı cisimler ve enfeksiyonlar, karın içi adezyonların oluşumunu etkileyen faktörler olarak gösterilmektedir.

Cerrahi operasyonlarda doku hasarı

Periton çok ince bir yapıya sahiptir ve ince ve narin yapısı nedeniyle travmalara karşı çok hassastır. Özellikle cerrahi operasyonlarda kullanılan mekanik, termal, elektriksel uygulamalar ve lazer yöntemleri periton yüzeyindeki mezotel tabakada hasar oluşturmaktadır. Mezotel tabakada oluşan bu hasar iltihaplanmanın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır. Bu nedenle karın bölgesi operasyonlarda, cerrahi teknik travmaya izin vermeyecek şekilde dikkatle seçilmeli hassas ve etkin hemostaz (Şekil 2.25) sağlanan cerrahi teknikler uygulanmalıdır (Yeğenoğlu 2006).



Şekil 2.25. Hemostaz mekanizması (<http://www.tokra.com.tr/img/uploads/a.png>)

İskemi

Travma veya yaralanma sonucu pıhtılaşma veya mekanik bir etki nedeniyle vücudun bir bölgesindeki kanlanmanın yetersiz kalması iskemi olarak adlandırılır. İskemi durumunda hasarlı organ nekroza (doku ölümü) girmeden bu bölgede yeni

damarlanmalar oluşmaktadır. Periton bölgesinde iskemik bir durum söz konusu olduğunda omentum ve çevre organlar, bu iskemik bölgeye ilk 3 saat içinde yaklaşarak adezyonu geliştirirler. Gelişen adezyon içinde yeni damarlanmalar oluşur ve yeni oluşan damarlanma yoluyla iskemik bölge beslenerek hasarlı bölge nekroza girmekten korunur (Yeğenoğlu 2006).

Periton bölgesinde fibrinolitik sistem yetersizliği

Fibrinolitik aktivitenin yetersizliğinde adezyon oluşumu görülür. Özellikle iskemi ve iltihaplanma durumlarında tPA aktivitesi normal iken, plazminojen aktivatör inhibitörlerinin (PAI) salınımında artış görülür. Böylece fibrinolitik sistem aktivitesinin azalmasıyla fibrin matrisin lize (parçalanabilmesi) uğrayabilmesi için gerekli olan enzimler yeterince sentezlenemez (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

Büyüme faktörleri

Mezotel tabakanın onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu sağlayan büyüme faktörlerini (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü-s (TGF-s) ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) sentezlerler. Bu büyüme faktörleri yapışıklık oluşumunu arttırmaktadır (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

Ameliyat ipliği

Karın bölgesi cerrahi operasyonlarda kullanılan ameliyat ipliklerinin adezyona yol açtığı yapılan deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ameliyat ipliği periton bölgesinde iskemi ve nekrozu artırarak fibrinolitik aktivitenin azalmasına sebep olmaktadır. Ayrıca ameliyat iplikleri yabancı cisim enfeksiyonlarına neden olurlar. Ameliyat ipliği üzerinde bulunan gözenekler bakterilerin yerleşimine imkân sağlayarak enfeksiyonlara neden olabilirler. Katgüt ileri derecede, vicryl ve ipek orta derecede, polipropilen ameliyat

iplikleri ise az derecede adezyona sebep olmaktadır (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

Yabancı materyaller

Cerrahi müdahale esnasında karın içine etki eden her türlü yabancı cisim, granülasyon oluşumuna sebep olduğu için adezyon oluşturur. Cerrahi eldivenlerdeki talk pudrası (magnezyum silikat), nişasta pudrası (magnezyum oksit), kullanılan tamponlardan düşen pamuk parçacıkları, meshler adezyona sebep olan çeşitli etkenlerdir. Literatürde cerrahi operasyon sonrası oluşan adezyon olgularının % 69'unda yabancı cisim varlığı tespit edilmiştir. Bunların çoğunluğunun da talk, kompres ve gazlı bez parçacıkları nedeniyle meydana geldiği ifade edilmiştir (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

Özellikle kesi yeri fitiği (insizyonel herni) onarımında kullanılan meshler, yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak peritonda iskemik bir doku gibi hareket eder. Böylece mesh ve temas ettiği iç organlar arasında adezyon oluşumu görülür. Karın duvarında oluşan ve fitiğe sebep olan büyük hasarların tedavisinde sentetik mesh materyalleri kullanılmaktadır (Şekil 2.26). Mesh yapıları, çeşitli tekstil üretim yöntemleri (dokuma, örme, dokusuz yüzey) ile elde edilmektedir. Biyobozunur ve biyobozunmaz sentetik lifler kullanılarak farklı özelliklerde meshler üretilmiştir. Günümüzde en çok kullanılan meshler; polipropilen (Prolen[®]), poliester (Mersilene[®]), politetrafloretilen (Gore-tex[®]), poliglaktin (Vicryl[®]), poliglikolik asit (Dexon[®]) polimerlerinden üretilmişlerdir. Mesh yapıları karın içerisinde yabancı cisim reaksiyonu oluşturabilmekte ve bunun sonucunda adezyonlar meydana gelmektedir. Günümüzde en sık kullanılan polipropilen mesh olup, özellikle ince bağırsaklarda yoğun adezyonlara sebep olabilmektedir (Malçık 2009, Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006). Malçık (2009) tarafından yapılan deneysel çalışmada, adezyonsuz ve meshin sebep olduğu adezyonlu karın bölgesi Şekil 2. 27 ve 2.28'deki gibi gösterilmiştir.



Şekil 2.26. Karın duvarında oluşan hasarların tedavisinde sentetik mesh kullanımı (<http://drdonaldmccain.com/reconstruction-of-abdominal-wall-with-prolene-mesh/>, 2016)



Şekil 2.27. Karın bölgesindeki adezyonsuz doku (Malçık 2009)



Şekil 2.28. Karın bölgesindeki meshin sebep olduğu adezyonlu doku (Malçık 2009)

Enfeksiyonlar

Bakteriler; periton dokuya zarar veren çeşitli enzimler salgılayarak, doku hasarı, iskemi ve iltihaplanmaya sebep olurlar. Bu durumda da yapışıklık oluşumu görülebilir. Fibrinolitik aktivite ile lizise uğrayan adezyonlar üç günden daha uzun sürerse fibroblastik proliferasyon sonucu kalıcı adezyonlara dönüşebilir (Yeğenoğlu 2006).

2.3.3. Adezyon oluşumunun önlenmesi

Literatürde adezyon önlenmesi ya da azaltılması için ileri sürülen temel yaklaşımlar; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adezyon önleyici ilaçların kullanılması ve iyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır (Yeğenoğlu 2006).

Cerrahi tekniğin geliştirilmesi

Uygulanan cerrahi teknik, adezyon oluşumunda oldukça etkilidir. Adezyonu önlemek adına bütün cerrahların uygulaması gereken temel cerrahi ilkeler; cerrahi travmanın mümkün olduğunca azaltılması, gereksiz ve aşırı manipülasyonlardan kaçınma, yabancı cisimlerin ve ölü dokuların uzaklaştırılması, dokuda yetersiz kanlanma ve su kaybına bağlı kurumunun önlenmesi, bakteri girişinin minimum düzeyde tutulması şeklinde sıralanabilir. Kesi bölgesinin kapatılmasındaki yaklaşım da adezyon oluşumunu etkilemektedir. Karın bölgesinde iç organlar ile kesi bölgesi arasına omentum yayılması, özellikle ince bağırsakların batın duvarına yapışmasını azaltmaktadır. Periton bölgesinde kullanılan ameliyat iplikleri de büyük ölçüde adezyon oluşumuna sebep olurken bazı cerrahlar peritonu dikmeden kesi bölgesini kapatmaktadır. Periton dikilmeden bırakıldığında kesinin açılma oranının, dikildiği durumdakinden daha yüksek olmadığı ileri sürülmektedir. Ayrıca operasyonlar esnasında pudrasız eldiven kullanılması adezyon oluşum riskini azaltmaktadır (Yeğenoğlu 2006).

Ancak iyileşme sürecinde karın içi bölgenin organizmayı korumaya yönelik adezyon oluşturucu doğası göz önüne alındığında; cerrahi teknikle yapılacak olan iyileştirmelerin ve teknolojik gelişmelerin adezyon oluşumunu önlemeyip sadece azaltabileceği ileri sürülmektedir (Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006).

Adezyon önleyici ilaçların kullanılması

Adezyonu önlemek için kullanılan ilaçlar ya iltihabi olaylara ya da adezyon oluşturan etkenlere (enfeksiyon, endotoksin, eksuda vb.) yöneliktir. İlaç kullanımında bazı sorunlar vardır. Öncelikle ilaçların adezyon alanına ulaşması kolay ve başarılı

olmayabilir çünkü hasarlı ve iskemik doku alanlarında yeterli kanlanma olmadığı için ilaç bu bölgeye etkin bir şekilde ulaşamaz. Ayrıca, periton zarının çok hızlı bir absorpsiyon mekanizmasına sahip olması nedeniyle ilaçların etkinliği ve yarılanma süresi azalır. İlacın adezyona özel olup normal yara iyileşmesini etkilememesi gerekir. Adezyonu önlemek için kullanılan ilaçların başında steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gelir. Bu ilaçların klinik ve deneysel etkinliği kuşkuolu olup, bağışıklık sistemini olumsuz etkileme ve yara iyileşmesini geciktirme gibi yan etkileri vardır (Günaydın ve ark. 2012).

İyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması

İyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması amacıyla tercih edilen bir diğer yöntem adezyon bariyerlerinin kullanılmasıdır. Adezyon bariyerleri, hasarlı karın içi bölgesindeki yüzeylerin birbirinden ayrılarak serbestçe iyileşmelerine olanak sağlar ve böylece adezyon oluşumuna engel olur. Günümüzde abdominal/pelvik cerrahide adezyon engelleyici olarak kullanılan fiziksel bariyerler; sıvı bariyerler ve membran bariyerler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Sıvı olarak kullanılan adezyon bariyerleri; serum fizyolojik, ringer laktat, hyaluronik asit, dekstran, vazelin, hint yağı, zeytinyağıdır. Klinik uygulamalarda kullanılan membran bariyerler ise okside rejenere selüloz (Interceed®), e-politetrafluroetilen (Gore-tex®) ve Seprafilm® dir. Bu bariyerler çoğunlukla bir mesh materyali ile birlikte kullanılırlar. Ayrıca mesh ve adezyon bariyerinin birleşiminden oluşan kompozit mesh yapıları da mevcuttur. Ancak bu materyaller çok pahalıdır ve vücudun her bölgesinde kullanılamamaktadır (Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006).

2.3.4. Cerrahi adezyon bariyerleri

İdeal bir adezyon bariyeri; yara iyileşmesini etkilememeli, nonreaktif olmalı, vücut sıvıları ve kan varlığında etkili olabilmeli, kullanımı kolay olmalı ve biyobozunur olmalıdır. Ayrıca enfeksiyona ve iltihaplanmaya neden olmamalı, antibakteriyel olmalı, adezyon oluşumunun başlangıç fazında stabil kalarak ardından metabolize olmalı ve ekonomik olmalıdır. Son dönemlerde geliştirilen ve klinik uygulamada en çok yer bulan

adezyon bariyeri malzemeleri; okside rejenere selüloz membran (Interceed®), e-politetrafloroetilen membran (Gore-tex®) ve karboksimetil selüloz/hyaluronik asit membrandır (Seprafilm®). Bunlardan ilk ikisi sadece jinekolojide kullanılırken, sonuncusu hem genel cerrahide hem de jinekolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak mevcut bariyerlerin, adezyonu önlemedeki yararlı etkilerine rağmen kullanımlarının özel bir beceri gerektirmesi, komplikasyonlara yol açmaları, her bölgede kullanılamamaları ve en önemlisi pahalı olmaları nedeniyle kullanımları sınırlıdır (Sümer 2005, Akçıl 2008, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

Okside rejenere selüloz (Interceed®)

Interceed®, okside rejenere selülozdan oluşan doğal bir hemostatik ajandır. Dokuya uygulandıktan 8 saat sonra jelleşir ve jel 28 gün içinde tamamen emilir. Jinekolojik cerrahide geniş olarak araştırılmış ve cerrahi sonrası oluşan adezyonların sayısını azalttığı gösterilmiştir. Dezavantajları; teknik olarak uygulama zorluğu yanında hemostaz tam yapılmadığında ve periton sıvısı varlığında etkisiz kalabilmesidir (Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

e-PTFE (Gore-tex®)

Kimyasal olarak inert, 0,1 mm kalınlığında, porlardan oluşan, biyobozunur olmayan sentetik bir materyaldir. Karın içi adezyon oluşumunu önlemede başarılı bir bariyerdir. Yerleştirme zorluğu, biyobozunur olmadığı için yabancı cisim olarak algılanması ve fiksasyon için dikilmesi gerekliliği gibi bazı sorunlar kullanımını sınırlamaktadır. (Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006).

Seprafilm®

Hyaluronik asit (HA) ve karboksimetil selüloz (CMC) polimerlerinden oluşan Seprafilm®, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorit (EDC) ve N-hidroksisüksinimit (NHS) ile çapraz bağlanmış, hidrofilik biyobozunur, yarısaydam bir membran bariyeridir. Seprafilm®, yerleştirildiği yerde 24 saat içinde jelleşerek adezyon oluşumunun yani, yara iyileşmesinin en yoğun olduğu ilk 7 gün boyunca adezyon

oluşturabilecek dokuları birbirinden ayırır. 7 günden sonra karın içinde tamamen emilir ve 28 günde vücuttan tümüyle atılır. Diğer membran bariyerlerinden farklı olarak biyobozunur olduğu için çıkarılması gerekmez. Nemli doku yüzeylerine iyi yapışır (Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altinel 2006).

2.3.5. Nanolifli yüzeylerin cerrahi adezyon bariyeri uygulamaları

Pek çok uygulama alanında klasik tekstil yüzeylerine göre ekstra avantajlar sağlayan nanolifli yüzeylerin medikal alanda kullanımına yönelik bir çok çalışma olmasına rağmen, adezyon bariyeri olarak kullanımı ile ilgili aşağıda belirtilen sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır.

Zong ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada; poli(laktik-glikolik asit) (PLGA) polimerinden üretilen nanolifli yüzeyler sıçanlar üzerinde mesh kullanılmadan tek başına adezyon bariyeri olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmada; ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş PLGA polimerinden üretilen nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak performansı *in vivo* çalışmalarla test edilmiştir. İlaç yüklü PLGA nanolifli yüzeyin adezyonu azalttığı görülmüştür. *In vitro* çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ayrıca çalışmada, ticari bir adezyon bariyeri ile kıyaslama yapılmamıştır.

Bölgen ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada; poli(e-kaprolakton) (PCL) polimerinden elde edilen nanolifli yüzeyler ilaç yüklenerek ve yüklenmeden *in vivo* ortamda adezyon bariyeri olarak değerlendirilmiştir. İlaç yüklü PCL nanolifli yüzeylerin ilaç yüklenmemiş PCL nanolifli yüzeylere göre daha etkin bir şekilde adezyonu azalttığı tespit edilmiştir. Nanolifli yüzeyler sıçanlar üzerinde mesh kullanılmadan tek başına uygulanmıştır. *In vitro* çalışma gerçekleştirilmemiştir. Ayrıca çalışmada, ticari bir adezyon bariyeri ile kıyaslama yapılmamıştır.

Dinarvand ve ark (2011) tarafından yapılan çalışmada; poli-L-laktik asit (PLLA), poli(laktik-glikolik asit) (PLGA) ve polietersülfon (PES) polimerlerinden elde edilen nanolifli yüzeyler, fareler üzerinde mesh kullanılmadan tek başına adezyon bariyeri olarak uygulanmıştır. Çalışmada, insan mezenkimal hücrelerinin nanolifli yüzeylere tutunması *in vitro* ortamda değerlendirilmiştir. Ayrıca, deneysel çalışma ticari bir

bariyer ile karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak; PLGA nanolifli yüzeyin, adezyon önlemede ticari bariyer ve diğer polimerden üretilen nanolifli yüzeylere göre adezyonu azaltmada daha başarılı olduğu görülmüştür

Chang ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada; elektro çekim yöntemiyle üretilen kitosan-alginat ve kalsiyum alginat nanolifli yüzeyler *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda adezyon bariyeri olarak birbiri ile kıyaslanmıştır. Kitosan-alginatlı yüzeyin adezyon önlemede daha iyi sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Ancak nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri incelendiğinde, mikron çapında liflerden oluştuğu anlaşılmıştır. Ayrıca kitosan-alginat olarak ifade edilen nanolifli yüzeyler kitosan içeren bir kuagülasyon banyosu içerisine alginat çözeltisinin püskürtülmesiyle üretilmiş ve kimyasal yapı ile ilgili bir analiz yapılmadığı için liflerin alginat ve kitosan içeriği belirtilmemiştir.

Shi ve ark (2015). tarafından yapılan çalışmada; elektro çekim yöntemiyle PLGA polimerinden epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) katkılı nanolifli yüzeyler üretilmiş ve *in vivo* ortamda deneyler yapılarak, yüzeylerin adezyonu engellemede katkısız PLGA yüzeylere göre daha etkin olduğu ortaya konulmuştur.

2016 yılında Adegani ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise; PLGA polimerinden ilaç yüklü nanolifli yüzeyler üretilerek *in vivo* ortamda denenmiştir. İlaç yüklü nanolifli yüzeylerin, katkısız PLGA nanolifli yüzeylere göre adezyonu engellemede daha etkili olduğu belirtilmiştir.

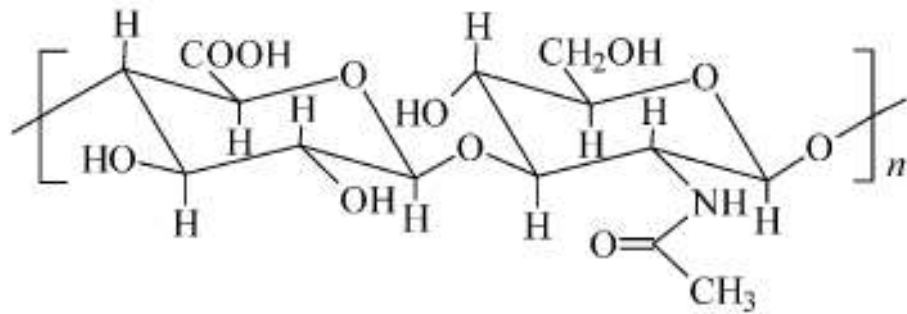
2.4. Biyobozunur Polimerler

Biyobozunurluk; organik bir malzemenin biyolojik faaliyetler sonucu parçalanması olarak tanımlanmaktadır. Biyobozunur polimerler özellikle ambalaj ve medikal uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyobozunur polimerler, doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılır. Doğal biyobozunur polimerler, alginat, nişasta gibi polisakkaritler, ipek, kitosan, soya gibi proteinler veya lipidler gibi doğal kaynaklardan elde edilmektedirler. Sentetik biyobozunur polimerler ise poli(laktik asit) (PLA), poli(glikolik asit) (PGA), poli(laktik glikolik asit) (PLGA), poli(hidroksibütirat) (PHB) ve poli(kaprolaktan) (PCL) gibi alifatik polyesterlerdir (Akarsu 2011, Doğan 2014, Sevensan ve Seber 2011).

Bu tez çalışmasında polisakkarit esaslı biyobozunur polimerler; hyaluronik asit, karboksimetil selüloz ve alginat kullanılmıştır.

2.4.1. Hyaluronik asit polimeri

Glikoz aminoglikan grubu polimerlerden olan hyaluronik asit (HA), ilk defa gözdeki retinanın saydam sıvısından izole edilmiş uzun zincirli bir polisakkarittir. N-asetil-D-glikozamin ve D-glukoronik asitin β -1,3 ve β -1,4 glikozidik bağıyla bağlanmasıyla meydana gelen disakkarit birimlerinin tekrarlarından oluşmaktadır (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. Hyaluronik asitin moleküler yapısı (Dıraçoğlu 2007)

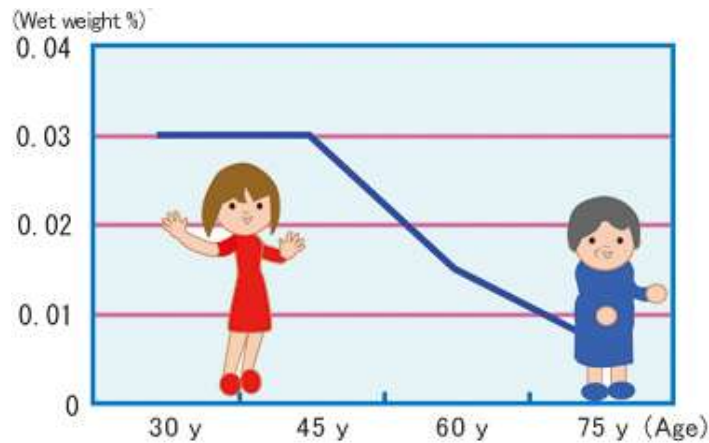
HA, yaşayan bütün organizmalarda; kırkırdak, eklem sıvısı, deri ve göbek kordonu gibi çeşitli bölgelerde hücreler arasındaki ekstraselüler alanın ana bileşenlerinden biridir (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. HA'nın insan vücudunda bulunduğu alanlar
(<http://www.naturalhealingtools.com/images/ha-diagram-large.jpg>,2016)

HA, horoz ibiği, bebek kordonu ve diğer bazı hayvani kaynaklardan saflaştırılabilir. Ayrıca, bakteriden fermantasyon ve izolasyon metotlarıyla elde edilebilir. HA'nın herhangi bir şekilde alerjik reaksiyona sebep olmadığı kaydedilmiştir (Price ve ark. 2007, Frenot ve ark. 2007, Dıraçoğlu 2007).

HA'nın insan cildindeki miktarı yaşa bağlı olarak azalmaktadır (Şekil 2.31).



Şekil 2.31. HA miktarının insan cildinde yaşa bağlı değişimi
(<http://www.seikagaku.co.jp/>,2016)

Yüksek molekül ağırlıklı ve negatif yüklü oluşu nedeniyle sahip olduğu suyu absorbe etme yeteneği, yüksek viskoelastikiyeti ve toksik olmama özellikleri HA'nın kozmetik, biyomedikal ve gıda endüstrisinde kullanılmasını sağlamaktadır. Biyouyumlu ve biyobozunur yapısı nedeniyle HA polimeri jel ve/veya film halinde özellikle doku mühendisliği uygulamalarında yer bulmuştur (Frenot ve ark. 2007, Aytar ve ark. 2013, Collins ve ark. 2013).

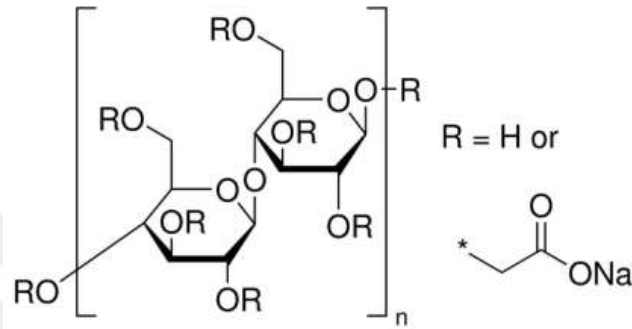
HA polimerinin su tutma özelliği nedeniyle, klasik elektro çekim ünitesinde nanolif üretimi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, literatürde yer alan çalışmalarda farklı üretim teknikleri denenmiştir. Li ve ark. (2006), suyun buharlaşmasını sağlamak amacıyla sıcak hava üflemeli elektro çekim (electroblowing) yöntemini kullanmıştır. Li ve ark (2006b) bir diğer çalışmada, HA/kollajen nanolifli yüzeylerin üretimi için toplayıcı plakayı kuagülasyon banyosu içine yerleştirmiştir. Bazı çalışmalarda ise (Li ve ark. 2006, Liu ve ark 2011); HA molekülleri arasındaki hidrojen bağlarını bozan NaOH/DMF, DMF/H₂O/FA gibi çözücüler kullanılarak, HA polimerinin su tutma yeteneğinin azalması sağlanmış ve elektro çekim yönteminde HA nanolifli yüzey üretimi gerçekleştirilmiştir. Literatürde elektro çekim yöntemiyle üretilen HA nanolifli yüzeylerin doku iskelesi ve yara örtüsü olarak kullanılabilirliğine ilişkin çeşitli çalışmalar mevcuttur (Uppal ve ark. 2011, Ji ve ark. 2006a,b, Kim ve ark. 2008, Yao ve ark. 2007).

2.4.2. Karboksimetil selüloz polimeri

Anyonik, suda çözünebilir karboksimetil selüloz (CMC) polimeri, selülozun karboksile edilmesiyle üretilir ve selüloz eterleri grubuna girer. Beyaz ile sarımsı arası renkte ve lifli yapıdadır.

CMC, alkali grupların ve kloroasetik asidin reaksiyonu sonucu selüloz zincirini oluşturan glukopiranoz monomerlerinin hidroksil gruplarına, karboksimetil gruplarının (-CH₂-COOH) bağlanması ile oluşan bir selüloz türevidir. CMC molekül zincirlerini oluşturan tekrar ünitesi, selüloz grubuna bağlı β-(1- 4)-D-glukopiranozdan ibarettir (Şekil 2.32). Reaksiyon sonucunda elde edilen CMC'nin çözelti özellikleri ve suda çözünürlüğü; substitüsyon derecesine (DS) ve polimerdeki karboksimetil gruplarının

düzenli bir şekilde bağlanmasına bağlı olmaktadır. Genel olarak; 0,3 veya daha az bir DS değerine sahip olan karboksimetil selüloz, alkali içinde çözünmekte, ancak suda çözünmemektedir. Suda çözünebilirlik için 0,45 veya daha yukarı DS değerleri istenmektedir. Ticari olarak üretilen CMC'nin DS değeri 0,4 ile 1,2 arasında değişirken, gıda saflığında üretilen türünün ise DS değerinin 0,95 ile sınırlı tutulduğu belirtilmektedir (<http://www.bursateknikkimya.com.tr/web/index.php/features/gida-kimyasallari/kivam-vericiler/50-karboksimetil-selluloz-cmc>, 2016).



Şekil 2.32. Karboksimetil selülozun moleküler yapısı
(<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c5678>, 2016)

CMC sıcak ve soğuk suda çözünebilir, organik çözücülerde çözünmez, su/alkol sistemleriyle uyumludur. CMC'nin fonksiyonel özellikleri selülozun yapısal özelliklerine (içerdiği hidroksil gruplarına) bağlıdır. Kullanıldığı ürünlerde viskoziteyi jelleştirmeden artırır. CMC'nin doğal pH'ı 8,25 iken ticari olarak daha iyi çözünmesi amacıyla 7-7,5'ta üretilir. Ürünün pH'ı düşürüldükçe, çözünürlüğü de azalır, 4 ve altı pH'larda suda çözünmez hale gelir (Kırcı 2001).

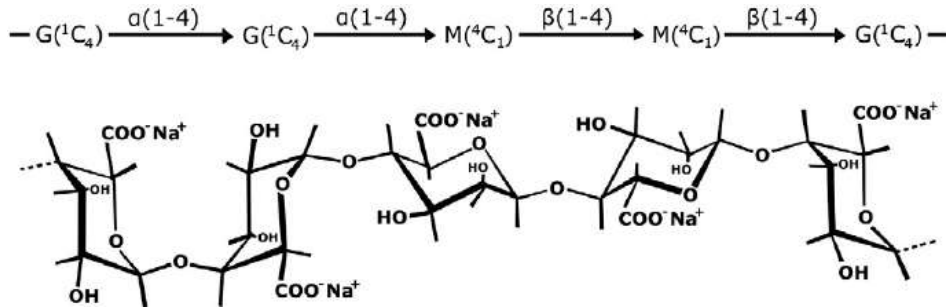
CMC molekülleri, düşük konsantrasyonlarda düz bir yapıya sahiptir. İyonlanmış karboksil grupları nedeniyle, negatif yüklü, uzun ve bükülmez özellikteki moleküllere sahiptir ve bu moleküller çözelti içinde birbirlerini iter. Bu nedenle CMC çözeltileri, yüksek viskoziteli stabil bir yapı gösterirler. CMC'nin fizyolojik olarak inert olması, sudaki çözünürlüğü, belli pH'a dayanıklılığı, su tutma kapasitesinin yüksek olması, diğer kolloidlerle olan geçimliliği ve düşük miktarlarda kullanımının yeterli olması, kullanım alanlarında tercih edilmesinin başta gelen sebeplerindendir. Suda çözünen tüm hidrokolloidler içinde en çok yönlü fonksiyona sahip olan karboksimetil selüloz, katıldığı formülasyonların yapısını, hidrofilik özelliklerini ve fonksiyonel kalitesini

olumlu yönde etkileyen önemli bir katkı maddesi olarak birçok alanda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu polimer özellikle tekstil, kağıt, ilaç, seramik, kozmetik ve gıda sanayinde; bağlayıcı, şişirici, jelleştirici, yapıştırıcı ve stabilizatör ajanı olarak kullanılmaktadır. Gıda endüstrisinde karboksimetilselülozün sodyum tuzu kullanılırken, gıda dışı özel kullanımlar için K, Ca, NH₄ gibi diğer tuzları da üretilmektedir (Kırcı 2001).

Sulu çözeltilerinin kararlı jet oluşturamaması nedeniyle CMC polimerinin elektro çekimi oldukça güçtür. Bu nedenle literatürde yer alan çalışmalarda, yardımcı polimerler kullanılarak veya çeşitli katkıları ilave edilerek CMC nanolifli yüzeylerin üretilmesi başarılmıştır (Zhang ve ark. 2013, Qiu ve ark. 2014a,b,c,d,e). Bu şekilde üretilen CMC nanolifli yüzeyler lityum iyon bataryalarda (Qiu ve ark. 2014a,b,c,d,e) ve ilaç taşıma sistemlerinde (Frenot ve ark. 2007) kullanılmıştır.

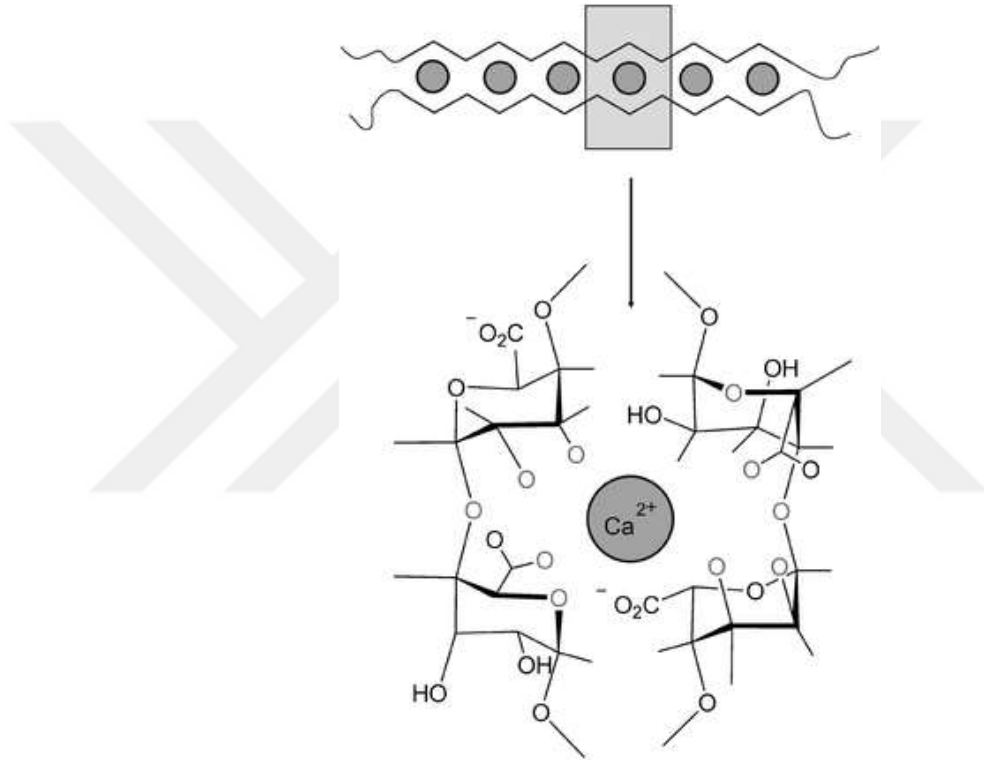
2.4.3. Sodyum alginat polimeri

Alginat, kahverengi deniz yosunlarından elde edilen doğal bir polisakarittir ve bu yosunların hücre duvarlarında alginik asidin kalsiyum, magnezyum ve sodyum tuzları olarak bulunmaktadır. Alginatın kalsiyum ve magnezyum tuzları suda çözünmezken, sodyum tuzu suda çözünmektedir. Polimerik yapısının; α -L-guluronik asit (G) ve β -D-mannuronik asit (M) olmak üzere iki tip monomer asitin bloklar halinde birleşmesiyle oluşması dolayısı ile sodyum alginat, blok kopolimer olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.33). Selülozla yapısal olarak benzerlik gösteren alginik asidin kimyasal formülünde, selülozdan farklı olarak sadece, $-\text{CH}_2\text{OH}$ grubu yerine $-\text{COOH}$ grubu yer almaktadır (Qin ve ark. 2008).



Şekil 2.33. Sodyum alginatın moleküler yapısı (Steele ve ark. 2014)

Alginatların en önemli özelliği, polivalent katyonlarla tepkime vererek iyon değişimi sonucu hidrojel hale dönüşmesidir. Özellikle Ca^{2+} iyonlarının, alginat molekülünde yer alan Na^{+1} iyonları ile yer değiştirerek karboksilat gruplarına bağlanması sonucu; üç boyutlu ağısı bir jel yapı oluşur ve “yumurta kutusu (egg box)” modeli (Şekil 2.34) olarak tanımlanır. Birbirine sıkıca tutunan zincirler sayesinde oluşan bu jel yapı diğer polisakkaritlerden farklı olarak ısı gerektirmeyen bir reaksiyondur (Üstündağ 2009).



Şekil 2.34. Egg box modeli (Leick ve ark. 2010).

Alginatlar gıda, ecza, medikal, tekstil ve kağıt endüstrisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Son zamanlarda ise özellikle biyomedikal ve medikal alanlarda kullanımı artmıştır. Sodyum alginatın yara iyileşmesini kolaylaştıran spesifik özellikleri, yüksek nem emme ve iyon değişimi yetenekleri, mükemmel biyouyumluluğu ve kanamayı durdurucu özellikleri, yüksek absorbent yara örtülerinin üretiminde eşsiz bir hammadde olmasını sağlamaktadır (Üstündağ 2009).

Alginat polimeri uzun ve rijit bir zincir yapısına sahiptir. Rijit zincir yapısı ve yüksek elektrik iletkenliği nedeniyle sulu sodium alginat çözeltilerinin tek başına elektro çekime tabi tutulması oldukça zordur. Bu nedenle çeşitli yardımcı polimerler kullanılarak elektrik iletkenliğinin düşürülmesi gerekmektedir. Literatürde saf alginat nanolifli yüzeylerin üretimine yönelik Nie ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada gliserin/su çözücü sistemi kullanılmış % 1,6, % 2 ve % 2,4 konsantrasyonlardaki NaAlg çözeltilerinden nanolifli yüzeyler üretilmiştir (Nie ve ark. 2008). Fang ve ark. (2011) ise, çözücü olarak su/etanol/DMF karışımını kullanarak elektro çekim çalışması yapmış ancak, efektif bir nanolif üretimi gerçekleştirememiştir. Literatürde, yardımcı polimerler varlığında elektro çekim yöntemiyle üretilen alginat nanolifli yüzeylerin yara örtüsü (Shalumon ve ark. 2011, Tarun ve ark. 2012, Coşkun ve ark. 2014), doku iskelesi (Jeong ve ark. 2010a,b, Ma ve ark. 2012) ve ilaç salınım sistemi (Yang ve ark. 2007) olarak kullanımına yönelik çalışmalar yer almıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışması kapsamında sodyum alginat (NaAlg), hyaluronik asit (HA) ve karboksimetil selüloz (CMC) polimerleri kullanılarak, nanolifli yüzey üretimleri yapılmış ve abdominal bölgede cerrahi adezyon bariyeri olarak kullanım performansları incelenmiştir. Bu amaçla HA/NaAlg HA/CMC ve HA/CMC/NaAlg polimer karışımlarından nanolifli yüzeylerin üretimleri gerçekleştirilmiştir.

CMC ve HA biyopolimerleri günümüzde ticari olarak kullanılan membran ve sıvı adezyon bariyerlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. NaAlg polimeri ise ilk kez bu çalışma ile adezyon bariyeri üretiminde değerlendirilmektedir.

3.1. Materyal

Bu bölümde, yapılan tez çalışması boyunca kullanılan alet, cihaz, polimer ve kimyasal madde gibi materyaller 6 başlık altında açıklanmıştır.

3.1.1. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan polimerler ve kimyasal maddeler

Hyaluronik asit polimeri

Çalışmada kullanılan hyaluronik asit (HA) polimeri 1.500.000-2.000.000 g/mol molekül ağırlığında 53747-Hyaluronic Acid Sodium Salt kodu ile Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Karboksimetil selüloz polimeri

Karboksimetil selüloz (CMC) polimeri, 250.000 g/mol molekül ağırlıklı 419303-Sodium Carboxymethyl Cellulose kodu ile Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Sodyum alginat polimeri

Sodyum alginat (NaAlg) polimeri, 700-900 cps viskoziteye sahip toz halde Cecalgun® S1300 ticari markası ile Cargill firmasından temin edilmiştir.

Saf su

CMC ve NaAlg polimer çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak kullanılmıştır. Bursa Teknik Kimya firmasından alınmıştır.

Sodyum hidroksit

HA polimer çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak kullanılmıştır. S8045 kodu ile Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Dimetil sülfoksit

HA polimer çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak kullanılmıştır. 41640 kodu ile Merck firmasından temin edilmiştir.

Gliserin

Polimer çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılmıştır. 104092 kodu ile Merck firmasından temin edilmiştir.

Triton X-100

Polimer çözeltilerinde yüzey gerilimini düşürmek amacıyla kullanılmıştır. Sigma Aldrich (Ürün kodu : 11332481001) firmasından temin edilmiştir.

Cocamidopropil betain (betain)

Polimer çözeltilerinde yüzey gerilimini düşürmek amacıyla kullanılmıştır. Ak-Kim firmasından (Ürün kodu : 150212) temin edilmiştir.

3.1.2. Çapraz bağlama işleminde kullanılan kimyasal maddeler

Etanol

Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama çözeltilerinin hazırlanmasında ve çapraz bağlama ajanı kalıntılarını yüzeylerden uzaklaştırmak için yıkama solüsyonu olarak kullanılmıştır. Merck firmasından temin edilmiştir.

1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorid

Nanolifli yüzeyler için çapraz bağlama ajanı olarak kullanılan 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorid (EDC), 191,70 g/mol molekül ağırlığında E7750 kodu ile Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

N-hidroksisulfosüksinimid

Nanolifli yüzeyler için çapraz bağlama ajanı olarak kullanılan N-hidroksisulfosüksinimid (NHS), 115,09 g/mol molekül ağırlığında 130672 kodu ile Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.1.3. *In vitro* deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Hücre hatları

Sitotoksosite testlerinde, ATCC (American Type Culture Collection) 'den temin edilen fare deri altı fibroblast hücre hattı (L929-CCL-1) ve insan vasküler endotel hücre hattı (HUVEC -RL-1730) kullanılmıştır.

Besiyerleri

Sitotoksosite testlerinde, hücre hatları için ThermoFisher Scientific'ten temin edilen DMEM /High GLUCOSE ve Ham's F12 besiyerleri kullanılmıştır.

Disodyum tuzu

Sitotoksosite testlerinde flasklardan hücre kaldırma işleminde kullanılan disodyum tuzu EDTA (ürün kodu: 303201) Carlo Erba 'dan temin edilmiştir.

Fosfat tamponlu tuz çözeltisi

Sitotoksosite ve biyobozunurluk testlerinde Panbiotek (P04-36500) firmasına ait fosfat tamponlu tuz çözeltisi (DPBS) kullanılmıştır.

Besiyeri katkıları

Sitotoksosite testlerinde; besiyerlerinde kullanılan katkı malzemeleri ve temin edilen firmalar Çizelge 3.1'de verilmektedir.

Çizelge 3.1. Besiyerlerinde kullanılan katkı malzemeleri ve temin edilen firmalar

Katkı Malzemeleri	Temin Edilen Firmalar
Penisilin-Streptomisin	SIGMA P0781
L-Glutamin	SIGMA RNBB4386
Fetal-Bovine serum	PANBIOTEK P30-1985
Sodyum pirüvat	PANBIOTEK P04-43100

XTT ölçüm kiti

Sitotoksosite testlerinde, hücre canlılığını tespit etmek amacıyla Biological Industries firmasına ait XTT ölçüm kiti (Katalog no:20-300-1000) kullanılmıştır.

3.1.4. *In vivo* çalışmalarda kullanılan materyaller

Wistar Albino rat

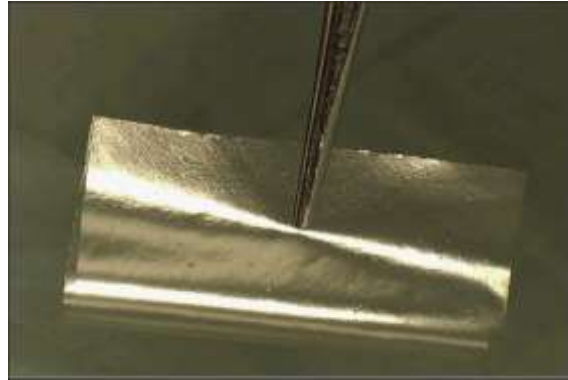
Elektro çekim yöntemi ile üretilen nanolifli yüzeylerin cerrahi adezyon bariyeri olarak performansının ticari ürünle kıyaslanarak değerlendirilmesini amaçlayan *in vivo* çalışmaları, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 48 adet dişi Wistar Albino cinsi (Şekil 3.1), 250-300 g ağırlığında dişi ratlarda (sıçan) gerçekleştirilmiştir. Sıçanların her biri ayrı bir kafeste olacak şekilde 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü olan, ısı kontrollü (22-24°C) odalarda tutulmuş, yem ve su alımları serbest bırakılmıştır. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi amacıyla her bir deney grubu için 8 adet sıçan kullanılması yeterli bulunmuştur.



Şekil 3.1 Wistar Albino rat

Seprafilm® ticari adezyon bariyeri

Üretilen nanolifli yüzeylerin *in vivo* ortamda adezyon bariyeri olarak performanslarının değerlendirilebilmesi için; bir grup sıçana uygulanan operasyonda karşılaştırma amacıyla Sanofi- Aventis firmasına ait Seprafilm® ticari adezyon bariyeri kullanılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Seprafilm® cerrahi adezyon bariyeri (Mumert ve ark. 2012)

Seprafilm cerrahi adezyon bariyeri; hyaluronik asit (HA) ve karboksimetil selüloz (CMC) polimerlerinin EDC/NHS ile çapraz bağlanması ile oluşan, hidrofilik biyobozunur, yarısaydam bir membran bariyeridir. Seprafilm yerleştirildiği yerde 24 saat içinde jelleşerek 7 günden sonra karın içinde tamamen emilir ve 28 günde vücuttan tümüyle atılır.

Polipropilen Mesh

In vivo deneylerde; sıçanlara uygulanan intraperitoneal (karın içi) yerleştirme ameliyatlarında Düzey Medikal Cihazlar San. Tic. Ltd. Şti. firmasına ait 041105-174 kodlu ticari polipropilen mesh kullanılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Ticari polipropilen mesh

Polipropilen mesh biyolojik olarak bozunmaz, yüksek gerilme ve patlama dayanıklılığına sahiptir. Karın içinde yerleştirildiği yerde özelliklerini kaybetmeden, hasarlı dokuya iyileşme sürecinde destek olur.

Sevorane anestezi solüsyonu

Sevorane; sevofluran etken maddesinden oluşan, solunan (inhalasyon) bir anesteziiktir. Ameliyat sırasında derin ve ağrısız bir uykuyu (genel anestezi) başlatmak ve devam ettirmek için kullanılır. Özel bir anestezi makinesine (vaporizatör) konulduğunda solunan oksijen ile karışan bir gaz dönuşür. Sevofluran ile indüksiyon, oksijenle veya oksijen/azot oksit karışımı ile yapılabilir ([http://www.ilacprospektusu.com/ilac/2/sevorane-likid-250-ml, 2016](http://www.ilacprospektusu.com/ilac/2/sevorane-likid-250-ml,2016)). Çalışmalarda, AbbVie Tıbbi İlaçlar San. Tic. Ltd. Şti.'den temin edilen %100'lük Sevorane sıvısı kullanılmıştır.

Baticon dezenfektan

In vivo deneylerde, sıçanların karın bölgesi polivinil pirolidon-iyot kompleksinden oluşan antiseptik çözelti ile dezenfekte edilmiştir. Bu amaçla, Adeka firmasına ait Batticon antiseptik solüsyon kullanılmıştır.

Steril operasyon setleri

In vivo deneylerde; sıçanlara uygulanan intraperitoneal (karın içi) yerleştirme ameliyatlarında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'nde bulunan steril cerrahi operasyon setleri kullanılmıştır.

3.1.5. Histopatolojik değerlendirmede kullanılan boyarmadde ve kimyasal maddeler

Nötral formalin

Sıçanlardan alınan doku örnekleri, doku takibi öncesinde nötral formalin çözeltilisinde bekletilerek fikse edilmiştir. Patolojide rutin amaçlar için en yaygın olarak kullanılan tespit sıvısı, seyreltik bir formaldehit (H-CHO) solüsyonu olan formalindir.

Etil alkol

Doku takibi prosesinde; dehidrasyonu sağlamak amacıyla ve boyama prosesinde % 50 - % 100 konsantrasyonlarda etil alkol (Merck) kullanılmıştır.

Xylol

Doku takibi prosesinde; dehidre edilmiş dokulardan alkolün uzaklaştırılması ve takip eden parafin işlemine geçişi sağlamak için ve kesitlerin boyanmasından önce, numuneler saf Xylol'de (Merck) bekletilmiştir.

Parafin

Histolojik değerlendirme çalışmalarında; enine kesitlerinin alınabilmesi için doku numuneleri, parafin ile bloklanmıştır.

Hematoksilen ve Eosin

Mikroskopik gözlemlerden hemen önce, doku örnekleri Hematoksilen-Eosin boyamasına tabi tutulmuş, bunun için Hematoksilen (Merck) ve Eosin (Merck) boyarmaddeleri kullanılmıştır. Hematoksilen, dokunun bazofilik bölgesi olan çekirdeğin

mor renkte boyanmasını sağlarken; Eosin, asidofilik kısımları (sitoplazma ve bağ dokusu) pembe renge boyamaktadır. Böylece mikroskopik gözlemlerde bu bölgeler tespit edilebilmektedir.

Masson Trikrom

Mikroskopik gözlemlerde kollajen lif artışını daha iyi görebilmek için doku örnekleri Masson Trikrom (Merck) boyarmaddeleri ile boyanmıştır. Masson Trikrom bağ ve destek dokuları boyayarak ışık mikroskopunda görünmesini sağlar. Boyama sonrasında, nükleüs siyah, sitoplazma, keratin ve kas hücreleri kırmızı, kolojen ve mukus mavi renge boyanmaktadır.

3.1.6. Çalışmada kullanılan aletler ve cihazlar

Hassas terazi

Elektro çekim prosesinde kullanılan polimer çözeltilerinin hazırlaması için Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan ADAM PGW 453e marka hassas terazi kullanılmıştır.

Manyetik karıştırıcı

Elektro çekim prosesinde kullanılan polimer çözeltilerinin hazırlaması için Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan Cleaver Scientific LTD marka karıştırıcı kullanılmıştır.

İletkenlik ve pH Ölçüm Cihazı

Polimer çözeltilerinin iletkenlik ve pH değerlerinin ölçülmesi için Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan HANNA HI98129 İletkenlik ve pH Ölçüm Cihazı (Şekil 3.4) kullanılmıştır.



Şekil 3.4. HANNA HI-98129 İletkenlik ve pH Ölçüm Cihazı

Viskozite Ölçüm Cihazı

Polimer çözeltilerinin viskozite değerlerinin ölçülmesi için Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan Brookfield RV-DV II + Pro Extra Viskozite Ölçüm Cihazı (Şekil 3.5) kullanılmıştır.



Şekil 3.5. Brookfield RV-DV II Viskozimetre Ölçüm Cihazı

Yüzey Gerilimi Ölçüm Cihazı

Polimer çözeltilerinin yüzey gerilimi değerlerinin ölçülmesi için, Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan KSV-The Modular CAM 200 Temas Açısı ve Yüzey Gerilimi Ölçüm Cihazı (Şekil 3.6) kullanılmıştır.



Şekil 3.6. Attension Theta Temas Açısı Ve Yüzey Gerilimi Ölçüm Cihazı

Elektro Çekim Ünitesi

Nanolifli yüzeylerin üretimi için, Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan INOVENSO + Özel Tasarım elektro çekim ünitesi (Şekil 3.7) kullanılmıştır. Cihazda, MATSUSADA AU-50*1,2 DC yüksek voltaj güç kaynağı ile 0-50 kV arasında gerilim uygulanabilmektedir. Düz ve döner silindir toplayıcı plaka ile çalışılabilen cihazda, düze ve toplayıcı yatay olarak yerleştirilmiştir. Polimer çözeltileri; 1, 5, 10, 20 and 50ml şırınga boyutları ile 0,01-1000 ml/s aralığında çalışan bir perfüzyon pompası vasıtasıyla beslenmektedir.



Şekil 3.7. Üretim çalışmalarında kullanılan Elektro Çekim Ünitesi

Elektronik Dijital Mikrometre

Üretilen nanolifli yüzeylerin kalınlıklarının ölçümü, Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan Elektronik Dijital Mikrometre (Şekil 3.8) ile yapılmıştır.



Şekil 3.8. Elektronik Dijital Mikrometre

Hava Geçirgenliği Test Cihazı

Üretilen nanolifli yüzeylerin hava geçirgenliği özelliklerinin tespiti için, Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan SDL ATLAS M021A Hava Geçirgenliği Test Cihazı (Şekil 3.9) kullanılmıştır.



Şekil 3.9. Hava Geçirgenliği Test Cihazı

Taramalı Elektron Mikroskobu

Üretilen nanolifli yüzeylerin yüzey morfolojilerinin analizi, lif çaplarının ölçümü ve enerji dağılım spektrometresi (EDS) ile yüzeylerdeki elementlerin tayini için, Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde bulunan Carl Zeiss AG-EVO 40 XVP Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (Şekil 3.10) kullanılmıştır.



Şekil 3.10. Taramalı Elektron Mikroskobu

Fourier Transform Infrared Spektrometresi

Üretilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrasında kimyasal yapı analizleri, Bursa Teknik Üniversitesi Lif Polimer Mühendisliği Bölüm Laboratuvarında bulunan Thermo - Nicolet - IS50 Fourier Transform Infrared Spektrometresi'nde (FT-IR) (Şekil 3.11) gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.11. FT-IR Cihazı

Yüzey Alanı ve Mikro Gözenek Boyutu Analiz Cihazı

Üretilen nanolifli yüzeylerin yüzey alanı ve gözeneklilik analizleri, Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde bulunan Micromeritics TriStar II *PLUS* BET (Brunauer-Emmett-Teller) Yüzey Alanı ve Mikro Gözenek Boyutu Analiz Cihazında (Şekil 3.12) yapılmıştır.



Şekil 3.12. Yüzey Alanı ve Mikro Gözenek Boyutu Analiz Cihazı

İnkübatör

Üretilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama sonrası kurutma ve biyobozunurluk özelliklerinin tespitinde, Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan Nüve marka İnkübatör kullanılmıştır.

Etilen oksit sterilizasyon ünitesi

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

Clas 2 steril kabin

In vitro deneylerde steril koşulların sağlanması için, Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde bulunan Clean Air Clas 2 marka steril kabin kullanılmıştır.

Soğutmalı santrifüj

In vitro deneylerde hücre popülasyonlarının çöktürülmesi için, Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde bulunan Sigma 2-16pk marka soğutmalı santrifüj kullanılmıştır.

CO₂ 'li inkübatör

In vitro deneylerde hücrelerin inkübasyonu için, Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde bulunan Binder CB53 marka inkübatör kullanılmıştır.

Mikroplaka okuyucu

In vitro deneylerin başlangıcında ve pasajlama aşamalarında canlı/ölü hücre sayımı ve XTT yöntemi sonuçlarının ölçümünde, Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde bulunan Biotek marka mikroplaka okuyucu (Şekil 3.13) kullanılmıştır.



Şekil 3.13. Mikroplaka okuyucu

Doku Takip Cihazı

In vivo deneyler sonrasında sıçanlardan alınan doku kesitlerinin takibi için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Leica ASP 300 marka Doku Takip Cihazı (Şekil 3.14) kullanılmıştır.



Şekil 3.14. Doku Takip Cihazı

Doku Gömme Cihazı

Sıçanlardan alınan doku kesitlerinin parafine gömülmesi için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Leica 1160 marka Doku Gömme Cihazı kullanılmıştır.

Yarı otomatik Mikrotom Cihazı

Parafine gömülmüş dokulardan kesit alınması için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Thermo Shandon Finesse E marka yarı otomatik Mikrotom Cihazı (Şekil 3.15) kullanılmıştır.



Şekil 3.15. Yarı otomatik Mikrotom Cihazı

Doku su banyosu

Parafinli dokulardan alınmış kesitlerin lama aktarılması için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Leica 1210 marka doku su banyosu kullanılmıştır.

Hematoksilen-Eosin Boyama-Kapama Cihazı

Lam üzerindeki kesitlerin boyanması için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Sakura marka Hematoksilen-Eosin Boyama-Kapama Cihazı (Şekil 3.16) kullanılmıştır.



Şekil 3.16. Hematoksilen-Eosin Boyama-Kapama Cihazı

Işık Mikroskobu

Doku kesitlerinin histopatolojik incelenmesi ve skorlanması için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Olympus CX31 marka Işık Mikroskobu (Şekil 3.17) kullanılmıştır.



Şekil 3.17. Işık Mikroskobu

3.2. Yöntem

Bu çalışmada; karboksimetil selüloz, sodyum alginat ve hyaluronik asit polimerlerinden elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolifli yüzeylerin, abdominal bölgede kullanım ve adezyonu önleme/azaltma potansiyeli, *in vitro* ve *in vivo* ortam çalışmaları ile araştırılmıştır. Literatürde elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanımına ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda yer alan polimerlerden farklı olarak, tez çalışmasında karboksimetil selüloz, hyaluronik asit ve sodyum alginat polimerleri kullanılarak nanolifli yüzey üretimi yapılmıştır.

Bu amaçla; elektro çekim yöntemi ile adezyon bariyeri olarak kullanılmak üzere HA/CMC, HA/NaAlg ve HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeyler üretilerek karakterize edilmiştir. Üretilen yüzeylerin *in vitro* ortam testleri ile sitoksisite ve biyobozunurluk özellikleri tespit edilmiştir. Nanolifli yüzeylerin abdominal bölgede adezyon bariyeri olarak kullanım performansları; *in vivo* ortamda gerçekleştirilen çalışmalarda, adezyon skorlama tekniği ile ve histopatolojik olarak değerlendirilerek ticari bir adezyon bariyeri ile kıyaslanmıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak; adezyon bariyeri amaçlı üretilmiş nanolifli yüzeyler, ticari bir mesh materyali ile birlikte uygulanmıştır.

Bu amaçla izlenen yöntem 7 ana başlık altında anlatılmıştır.

3.2.1. Adezyon bariyeri olarak kullanılmak üzere nanolifli yüzeylerin üretimi

Abdominal bölgede adezyon bariyeri olarak kullanılması amacıyla üretilen nanolifli yüzeyler için, doğal ve biyobozunur karboksimetil selüloz (CMC), hyaluronik asit (HA) ve sodyum alginat (NaAlg) biyopolimerleri seçilmiştir. Tez çalışmasında amaç, herhangi bir yardımcı polimer kullanmadan belirlenen polimerin karışımlarından adezyon bariyeri olarak değerlendirilebilecek nanolifli yüzeylerin tasarımı ve üretimidir.

Kullanılan polimerler, farklı yapılarda (jel, membran gibi) üretilmiş ticari adezyon bariyerlerinin polimerleri (karboksimetil selüloz, hyaluronik asit) ile benzer olacak

şekilde belirlenmiştir. Böylece, adezyonu önlemede polimerin etkisi sabit tutularak yapının (nanolifli yüzey) etkisi incelenmiştir. Diğer taraftan; daha önce denenmemiş ancak yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bilinen sodyum alginat polimeri kullanılarak, mevcut bariyerlere alternatif yeni bir adezyon bariyeri üretimi yapılmıştır.

3.2.1.1. Polimer çözeltilerinin hazırlanması ve karakterizasyonu

Nanolifli yüzeylerin üretiminde kullanılmak üzere polimer karışım çözeltilerinin hazırlanmasından önce; polimerlerin tek başlarına nanolif oluşturma potansiyellerinin tespit edilmesi amacıyla, farklı konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış ve çözelti özellikleri tespit edilmiştir. Kullanılan polimerlerin tümü suda çözünebilir özellikte olduğu için çözücü olarak saf su kullanılmıştır. Ayrıca HA polimeri, NaOH/DMSO çözücü sistemiyle de hazırlanarak kullanılmıştır. Polimer/çözücü karışım çözeltileri ağırlık/hacim (w/v) esasına göre hazırlanmıştır.

Sulu CMC ve NaAlg çözeltileri; CMC ve NaAlg polimerlerinin saf su içerisinde % 1, 1,5, 2 ve 4'lük konsantrasyonlarda, 80°C sıcaklıkta 8 saat süre ile manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmasıyla elde edilmişlerdir. Sulu % 1, 1,5 ve 2'lik HA çözeltileri ise, HA polimerinin saf su içinde oda sıcaklığında 8 saat süre ile manyetik karıştırıcıda karışmasıyla elde edilmiştir. HA polimerinin % 10 ve 12 'lik konsantrasyonları ise, hacimce 4/1 oranda NaOH/DMSO çözücü sisteminde HA polimerinin, 8 saat süreyle oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılmasıyla elde edilmiştir. Hazırlanan tüm çözeltiler üretimlerden önce 24 saat bekletilmişlerdir.

HA/CMC, HA/NaAlg ve HA/CMC/NaAlg karışımlarının hazırlanmasında ise hacim/hacim (v/v) oranı kullanılarak çözeltiler hazırlanmıştır. Karışım çözeltilerinin özelliklerini geliştirmek amacıyla, yüzey aktif maddeler olarak triton-X ve betain kullanılmıştır. Hazırlanan tüm çözeltiler; viskozite, yüzey gerilimi, pH ve elektrik iletkenliği ölçümleri yapılarak karakterize edilmiştir.

3.2.1.2. Elektro çekim işlemi

Tez kapsamında kullanılan polimerlerin karışımları literatürde daha önce çalışılmamıştır. Bu nedenle, en uygun çözelti ve proses parametrelerinin tayin edilebilmesi için çok fazla sayıda deneme çalışması yapılmıştır.

Hazırlanan çözeltilerin; Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda kurulu olan elektro çekim ünitesinde, elektro çekim işlemi ile nanolifli yüzey üretimine yatkınlıkları ve uygun proses parametreleri tespit edilmiştir. Elektro çekim çalışmalarında tüm çözeltiler için Çizelge 3.2' deki proses parametreleri kullanılmıştır.

Çizelge 3.2. Elektro çekim çalışmalarında kullanılan proses parametreleri

Parametre	Birim	Değerler
Mesafe	cm	5- 20
Voltaj	kV	5-30
Besleme oranı	ml/s	0,1-2
Döner silindir hızı	dev/dk	200
Düze iç çapı	μm	530

Elektro çekim çalışmalarında; besleme düzesi (530 μm iç çapa sahip şırınga iğnesi) ve toplayıcı plaka (döner silindir) sabit tutularak, düze ile toplayıcı arasındaki mesafe, besleme oranı ve voltaj değiştirilmiştir. Böylece söz konusu polimer çözeltileri için, çözelti ve proses parametrelerinin elektro çekilebilirlik üzerindeki etkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışmalar sonucunda adezyon bariyeri olarak seçilen nanolifli yüzeylerin her biri 20 ml çözeltilerden üretilmiştir.

3.2.2. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama işlemi

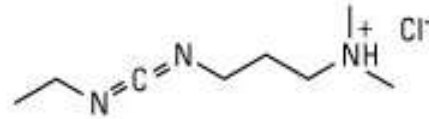
Nanolifli yüzeylerin üretilmesinde kullanılan CMC, HA ve NaAlg suda çözünen polimerlerdir. Bu nedenle elde edilen nanolifli yüzeylerin suya ve su buharına dayanımları düşüktür. Bu durum, adezyon bariyeri olarak kullanılması planlanan

nanolifli yüzeylerin pratikteki uygulamalarında problemlere neden olacağından; üretilen yüzeylere, suya dayanımlarının artırılması ve böylece *in vitro* ve *in vivo* ortamda fiziksel bütünlüklerinin daha uzun süre korunması için uygun bir çapraz bağlama işleminin yapılması zorunludur.

Üretilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama işlemi Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çapraz bağlama işlemi, kimyasal metotla iki veya daha fazla molekülün kovalent bağ ile birbirine eklenme işlemidir. Literatürde (Frenot ve ark. 2007) CMC, HA ve NaAlg polimerleri için kullanılan çapraz bağlayıcı ajanlar; 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorit (EDC), N-hidroksisüksinimit (NHS), divinil sülfon (DVS), etilenglikoldiglisit eter, kalsiyum klorür, sitrik asit ve gluteraldehit olarak belirtilmiştir. Literatür bilgileri ve gerçekleştirilen ön çalışmalar ışığında; üretilen nanolifli yüzeylerin, morfolojik özelliklerine zarar vermeyen, toksik etkileri olmayan ve suya dayanımını geliştiren uygun çapraz bağlayıcı olarak EDC ve NHS çapraz bağlama ajanları kullanılmıştır.

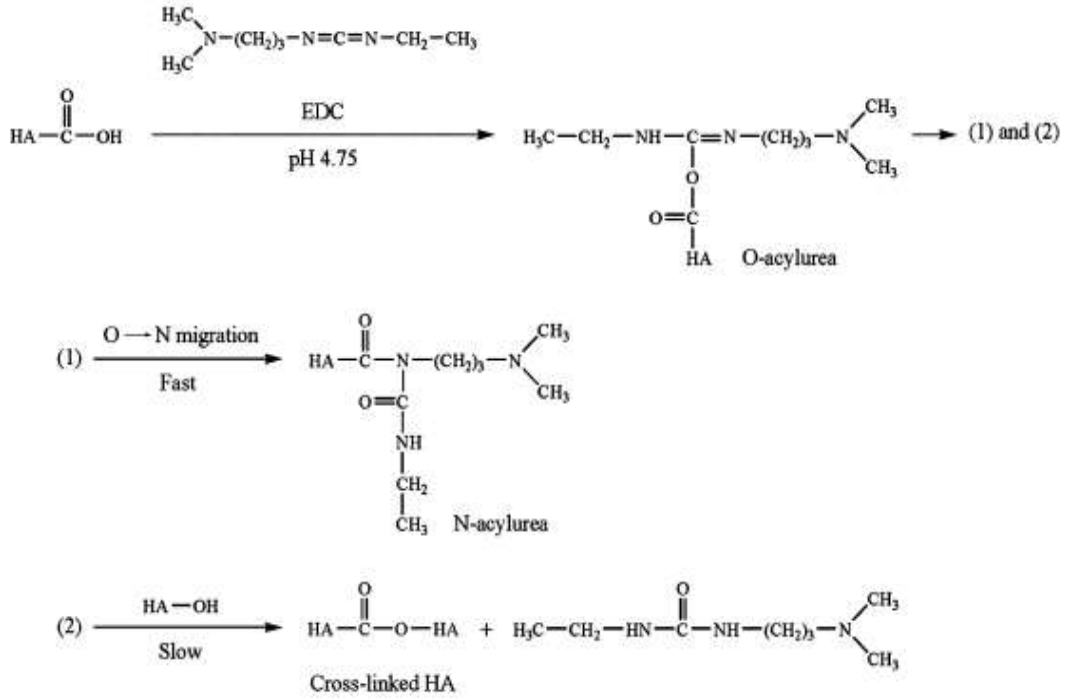
EDC (Şekil 3.18); karboksil grupları primer aminlere birleştirmek üzere kullanılan, suda çözünebilen, biyouyumlu ve toksik olmayan bir çapraz bağlama ajanıdır. EDC'nin çapraz bağlanmış yapı içerisine dahil olmaması yani HA moleküllerine bağlanmaması, özellikle biyomedikal alanda kullanılan malzemeler için önerilmesini sağlamaktadır (Lu ve ark. 2008, Xu ve ark. 2009, Collins ve ark. 2007).



Şekil 3.18. EDC'nin kimyasal yapısı (<http://www.gbiosciences.com/Protein-Research/Cross-Linking-Modification/Protein-Cross-Linkers>)

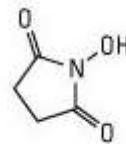
EDC, polisakkarit moleküllerindeki karboksil gruplarını aktive edip, hidroksil ve karboksil grupları arasında ester bağı oluşturarak bağlama yapar. Şekil 3.19'da örnek

olarak verilen reaksiyon mekanizmasında; HA polimerinin karboksil grupları, karbodiimid ile aktive edilmekte ve O-açilizoüre kararsız ara ürünü oluşmaktadır. Bu kararsız ara ürün kısa ömürlü olup parçalanarak HA polimerinin hidroksil ve karboksil gruplarının birbirine bağlanmasını sağlamaktadır (Lu ve ark. 2008, Tomihata ve ark. 1997).



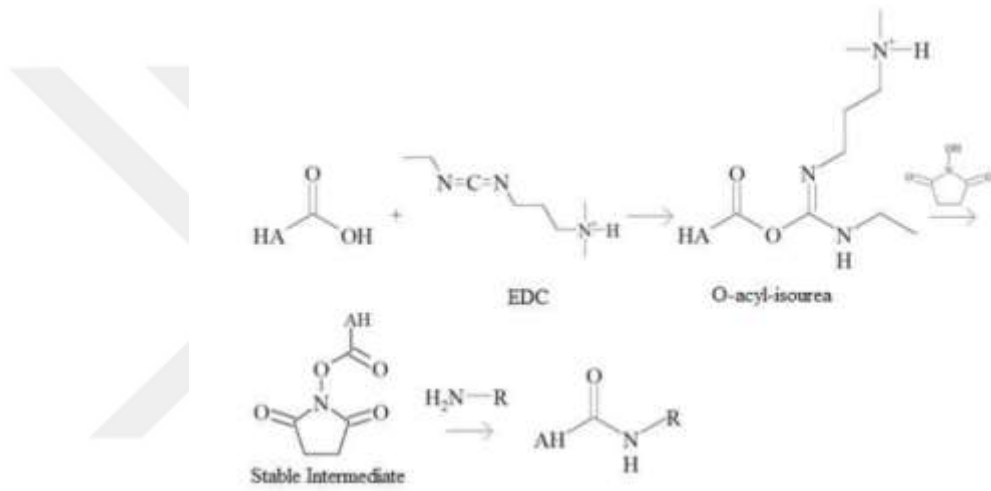
Şekil 3.19. EDC'nin HA'yı çapraz bağlama reaksiyon mekanizması (Lu ve ark. 2008)

NHS (Şekil 3.20); karboksilik asit gruplarını aktifleştirmek amacıyla kullanılan bir çapraz bağlama ajanıdır. Normal bir karboksilik asit, aminlerle tuz oluştururken; NHS varlığında aktif hale gelen asitler, amidleri vermek üzere aminlerle reaksiyona girerler (Tomihata ve ark. 1997).



Şekil 3.20. NHS'nin kimyasal yapısı
(<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/24500>)

EDC'nin verimliliği NHS varlığında artar. NHS, homo bifonksiyonel çapraz bağlayıcıdır. Bu çapraz bağlayıcı tersinmez N-asilüre bileşiklerinin oluşumunu engellemek için EDC ile beraber kullanılır. EDC ve NHS'nin birlikte kullanımı, hidrolize dayanıklı ve tekrar düzenlenemeyen ara ürün oluşumlarını sağlar. NHS de toksik özellik göstermez ve malzemeye biyouyumluluk, enzimatik bozunmaya karşı direnç gibi özellikler kazandırır. NHS, HA polimerinde bulunan glukuronik asit kısmının esterlerini aktif hale getirerek, çapraz bağlamayı sağlar (Şekil 3.21) (Svldronova 2014).

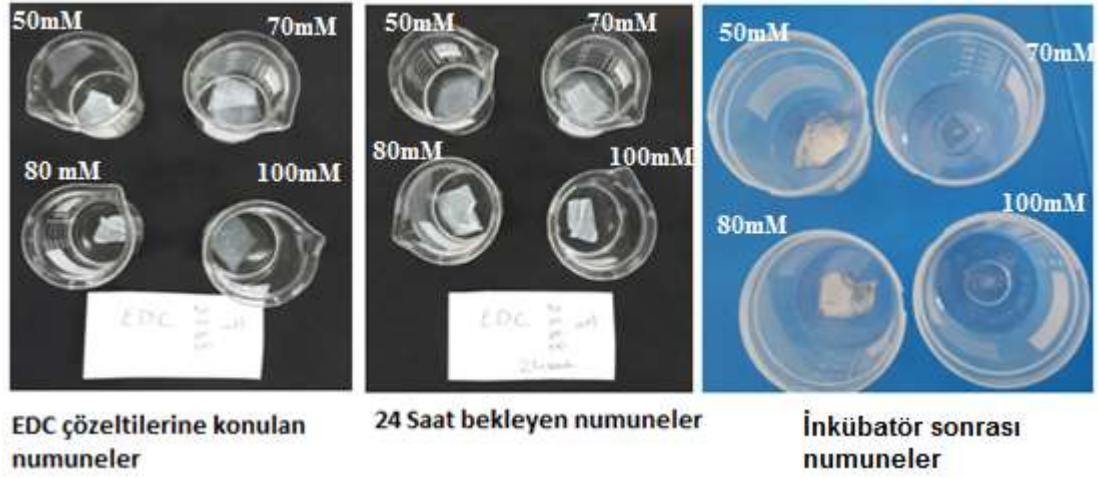


Şekil 3.21. EDC/NHS'nin HA'yı çapraz bağlama reaksiyon mekanizması (Svldronova 2014)

Çapraz bağlama denemeleri, 5/1/1 (betain katkılı) %10 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Üretimine karar verilen üç adet nanolifli yüzey üzerinde *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan önce uygulanmak üzere en uygun çapraz bağlama prosedürünün belirlenmesi için iki farklı yöntem denenmiştir.

Birinci yöntemde (Şekil 3.22); çapraz bağlanmayı sağlayacak ajan olarak, 50, 70, 80 ve 100 mM EDC, etanol içerisinde çözündürülmüştür. Nanolifli yüzey numuneleri, hazırlanan dört adet EDC çözeltisi içerisine daldırılarak 24 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Bu süre sonunda herhangi bir yapısal bozunmaya, jelleşmeye ya da çözünmeye uğramaksızın çapraz bağlanan nanolifli yüzeyler, çözeltilerden çıkarılmış,

etanol içerisinde çalkalanarak inkübatörde 37 °C'de 12 saat kurumaya bırakılmıştır.



Şekil 3.22. EDC ile yapılan çapraz bağlama işlem fotoğrafları

İkinci yöntemde (Şekil 3.23); çapraz bağlanmayı sağlayacak ajan olarak 50, 70, 80 ve 100 mM EDC ve 100mM NHS, etanol içerisinde çözündürülmüştür. Hacimce 1/1 oranında hazırlanan dört adet EDC/NHS karışım çözeltisi içine, nanolifli yüzey numuneleri daldırılarak 24 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Bu süre sonunda herhangi bir yapısal bozunmaya, jelleşmeye ya da çözünmeye uğramaksızın çapraz bağlanan nanolifli yüzeyler, çözeltilerden çıkarılmış, etanol içerisinde çalkalanarak inkübatörde 37 °C'de 12 saat kurumaya bırakılmıştır.

Kurutma işleminin ardından; kullanılan çapraz bağlayıcı ajanın yüzeylerin suya dayanımlarını geliştirip geliştirmediğini anlamak için, çapraz bağlama yapılmamış ve yapılmış yüzeyler 24 saat boyunca oda sıcaklığında saf su içerisinde bekletilmişlerdir. Suya dayanım testi sonucunda, yapısal bütünlüklerini koruyan çapraz bağlı yüzeyler için, çapraz bağlama işleminin etkisini görmek ve en uygun çapraz bağlama yöntemini belirlemek amacıyla, SEM analizleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.23. EDC/NHS ile yapılan çapraz bağlama işlem fotoğrafları

3.2.3. Nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu

3.2.3.1. SEM /EDS analizi

Ticari adezyon bariyeri Seprafilm ve üretilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama işlemi öncesinde ve sonrasında yüzey morfolojilerinin karakterize edilmesi için, altın-palladyum kaplama yapılarak Taramalı Elektron Mikroskobu'nda (SEM) analizleri yapılmış ve fotoğrafları çekilmiştir. Nanolifli yüzeylerin çekilen fotoğrafları üzerinde ImageJ (National Institute of Health, USA) programı kullanılarak on adet lifin çapı ölçülmüş, ortalama ve standart sapma değerleri elde edilmiştir. Ayrıca SEM cihazına bağlı enerji dağılım spektrometresi (EDS) ile yüzeylerdeki elementlerin tayini yapılarak grafiksel olarak dağılımları elde edilmiştir.

3.2.3.2. Kalınlık ölçümü

Kalınlık ölçümü, üretilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrasında gerçekleştirilmiş, ayrıca ticari adezyon bariyeri Seprafilm için de yapılmıştır. Üretilen her bir nanolifli yüzeyin kalınlıkları 10 farklı noktadan ölçülerek ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

3.2.3.3. FT-IR analizi

Çapraz bağlama işleminin kimyasal etkilerini görmek amacıyla; üretilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrasında FT-IR analizleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca ticari adezyon bariyeri Seprafilm'in de kimyasal yapısının tayin edilmesi için FT-IR analizi yapılmıştır. Analizler 350 – 4000 cm⁻¹ aralığında gerçekleştirilmiştir.

3.2.3.4. Yüzey alanı ve gözeneklilik tayini

Ticari adezyon bariyeri Seprafilm ve üretilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrasında yüzey alanı ve gözeneklilik analizleri yapılarak yüzey alanı, ortalama gözenek boyutu ve gözenek hacmi tespit edilmiştir.

3.2.3.5. Hava geçirgenliği testi

Nanolifli yüzeylere çapraz bağlama öncesi ve sonrasında ve Seprafilm'e uygulanan hava geçirgenliği testleri, 5 cm²'lik alanda, 98 Pa basınç altında, BS 5636 standardına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler 3'er tekrarlı yapılmış, sonuçların ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır.

3.2.4. Nanolifli yüzeylerin sterilizasyonu

In vitro ve *in vivo* deneylere başlamadan önce; üretilmiş ve çapraz bağlanmış nanolifli yüzeyler, steril hale getirilmek üzere etilen oksit sterilizasyonuna tabi tutulmuşlardır. Bu işlem, yüzeylerin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki Etilen Oksit Sterilizasyon Ünitesinde 55 °C'de 4 saat süreyle etilen oksit buharına tabi tutulması suretiyle gerçekleştirilmiştir.

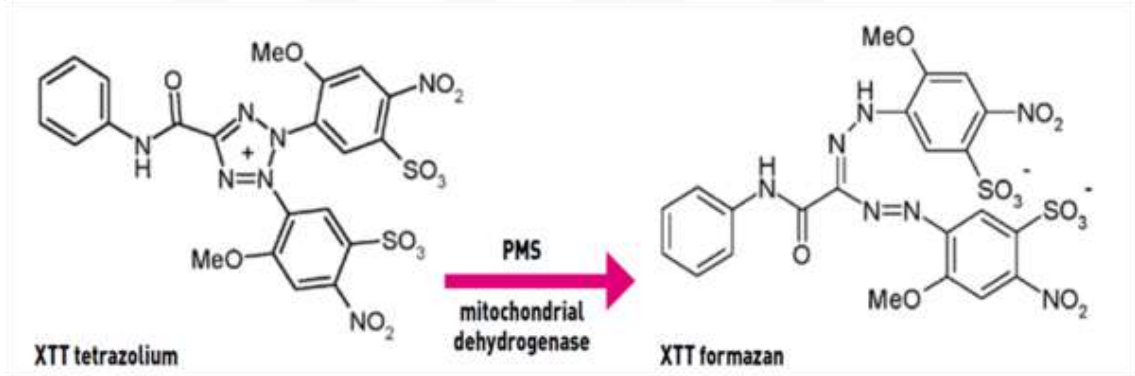
3.2.5. Nanolifli yüzeylerin *in vitro* deneylerle sitotoksikite ve biyobozunurluk özelliklerinin tespiti

Üretilen nanolifli yüzeylerin *in vitro* ortamda sitotoksikite ve biyobozunurluk testleri, Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Genetik Toksikoloji ve Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.1. Sitotoksite testi

Çapraz bağlı nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanım potansiyelleri *in vitro* ortamda sitotoksik etkileri tayin edilerek belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca, kıyaslamak amacıyla aynı test ticari adezyon bariyeri Seprafilm içinde yapılmıştır. Bu amaçla numunelere XTT hücre canlılık testi uygulanmıştır.

XTT hücre canlılık testi, renk değişimine dayanan hücresel metabolik aktiviteyi ölçen bir testtir. Test süresince sarı tetrazolyum tuzu olan XTT (2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil) -2H-tetrazolyum-5-karboksianilit), metabolik olarak aktif olan hücrelerde dehidrogenaz enzimi (PMS (N-Metilfenazoniyum metil sülfat)) tarafından yoğun renkli formazan boyasına indirgenir (Şekil 3.24). Bu dönüşüm sadece canlı hücrelerde gerçekleşir ve üretilen formazanın miktarı örnekteki canlı hücre sayısı ile orantılıdır (Scudiero ve ark. 1988, Roehm ve ark. 1991).



Şekil 3.24. XTT'nin formazana dönüşümü (<https://www.applichem.com>, 2016)

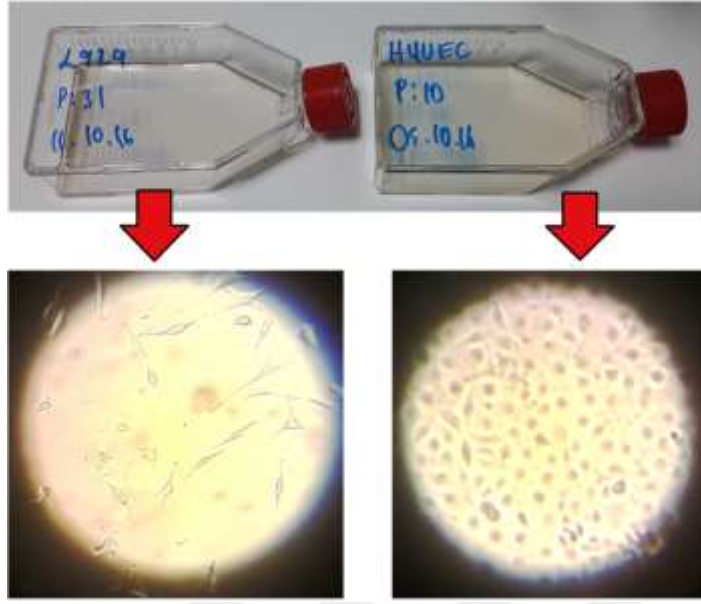
XTT testinin prosedürü aşağıdaki gibidir;

1. XTT testi için 96 kuyucuklu petri kabında her bir kuyucuğa belirli sayıda hücre ekilir ve hücreler 24 saat süreyle 37°C, % 5 CO₂ inkübatörde çoğalmaya bırakılır.
2. 24 saat sonunda besiyeri değiştirilerek test ve kontrol materyali hücrelerin üzerine eklenir (dozlama) ve tekrar hücreler 24 saat süreyle 37°C, % 5 CO₂'de inkübe edilir.

3. İnkübasyondan sonra besiyeri aspire edilerek kuyucuklar PBS ile yıkanır ve kuyucuklara tekrar besiyeri eklenir.
4. Dozlamadan 1 gün sonra hazırlanan XTT ölçüm solüsyonu her kuyucuğa 50 µl olacak şekilde eklenir.
5. XTT dozlamasından sonra inkübasyona kaldırılan hücreler, 3 saat sonra mikropate okuyucu da 450 nm ve 630 nm' de ayrı ayrı absorbans değerleri okunur.
6. Mikropate okuması sonucu oluşan absorbanslardan canlılık aşağıdaki formülle hesaplanır; (kör ortalama; sadece besiyeri içeren kuyucukların ortalamasıdır)

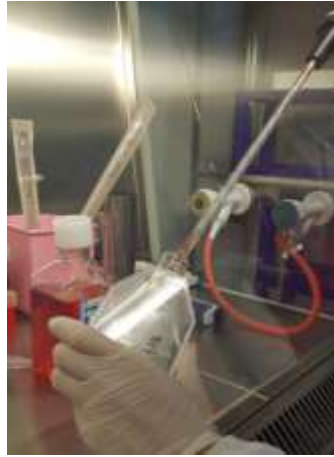
$$\% \text{ Canlılık} = \frac{\text{Bileşik ile muamele edilen hücre absorbansı ortalaması} - \text{kör ortalama}}{\text{Kontrol hücre absorbansı ortalaması} - \text{kör ortalama}} \times 100$$

Üretilen nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in olası sitotoksik etkileri; fare deri altı fibroblast hücre hattı L929 ve insan vasküler endotel hücre hattı olan HUVEC hücreleri kullanılarak incelenmiştir. Kullanılan hücrelerden L929 hücreleri; %10 Fetal bovine serum, 2 mM L- glutamin, 1 mM sodyum prüvat ve 10 birim/ml penisilin ve 0,1 mg/ml streptomisin içeren DMEM/High Glucose besiyeri içerisinde, HUVEC hücreleri ise; Ham's F12 besiyeri içerisinde olmak üzere 37 °C, %5 CO₂'li nemli ortamda 75 cm²'lik flasklarda yetiştirilmiştir (Şekil 3.25).



Şekil 3.25. Flasklarda yetiştirilen L929 ve HUVEC hücreleri

75 cm² hücre kültür flasklarında çoğaltılan L929 ve HUVEC hücreleri, flask tabanından tripsin çözeltisi kullanılarak kaldırılmıştır (Şekil 3.26).



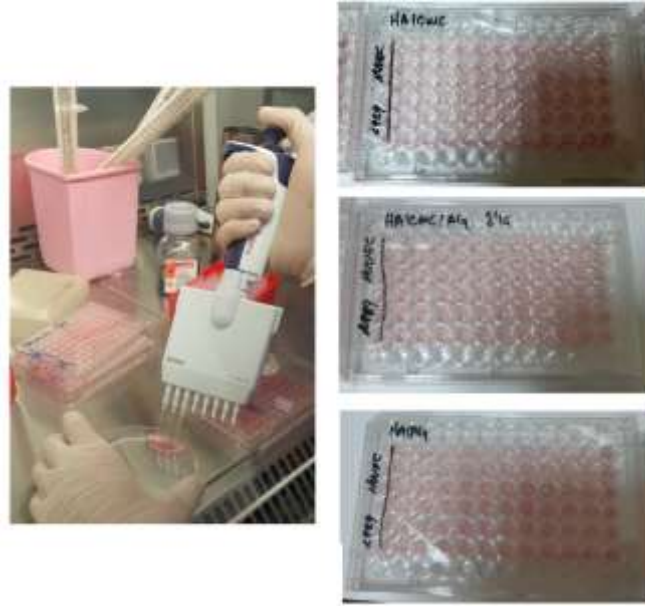
Şekil 3.26. Hücre kültür flasklarından hücre kaldırma işlemi

Kaldırılan hücre solüsyonu 3000 d/dk'da 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant atılmıştır (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. Kaldırılan hücre solüsyonunun santrifüj işlemi

Elde edilen hücre süspansiyonundaki hücreler sayılarak, her bir kuyucukta 200 μ L'de 5000 hücre olacak şekilde, 96'lık kuyulara her bir örnek grubu ve negatif kontrol için ekim yapılmıştır (Şekil 3.28). Deneyle 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.28. Hücre ekimi

24 saat 37°C, %5 CO₂ ve >%90 nem oranı sabit tutularak inkübe olan hücreler, 24 saat sonra besiyerlerinden arındırılmıştır. Numuneler besiyeri içine konularak 24 saat boyunca manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılmıştır. Kuyucuklara, 24 saat numuneler ile karıştırılan 200 μ L'lik besiyerleri eklenmiş ve 24 saat daha inkübe edilmiştir (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. Numuneleri içeren solüsyonun hazırlanması ve kuyucuklara eklenmesi

24 saat sonra, besiyeri alınarak kuyucuklar DPBS ile yıkanmış ve XTT ölçüm solüsyonu hazırlanmıştır. XTT ölçüm solüsyonu; XTT kiti içinde bulunan XTT aktivatörü ve elektron bağlama solüsyonu 1:50 hacim oranında birbirine karıştırılarak hazırlanmıştır. Her bir kuyucuğa 100 µl besiyeri ve 50 µl XTT ölçüm solüsyonu eklenerek hücreler bu halde 3 saat daha inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında 96 kuyucuklu petri kabının mikropate plak okuyucusunda 450 nm ve 630 nm'de ayrı ayrı absorbans ölçümü gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.2. Biyobozunurluk testi

Çapraz bağlı nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanım potansiyellerini belirleyebilmek için *in vitro* ortamda biyobozunurluk özelliklerinin tespit edilmesi gerekmektedir. Karın bölgesi, yaralanma gerçekleşikten hemen sonra hızla iyileşmeye başlar ve iyileşme her yerde eş zamanlıdır. Adezyonlara sebep olan fibrin oluşumunu sağlayan aktivite, yaralanmanın ardından faaliyete geçer ve 7-8 gün sonra yüksek seviyelere ulaşır. Tam olarak gelişmiş adezyonlar ise, yaralanmadan 10 gün sonra görülür ve 2 ile 3 haftada maksimum düzeye erişir. Bu nedenle; adezyon oluşumunu önlemek veya azaltmak amacıyla kullanılacak nanolifli adezyon bariyerlerinin, vücut içindeki bütünlüğünü en az 7 gün boyunca koruması gerekmektedir. Bununla birlikte adezyon bariyeri olarak kullanılacak bir malzemenin adezyon oluşumu için kritik dönem geçtikten sonra vücut içinde hızla bozunması istenmektedir (Hatipoğlu 2011).

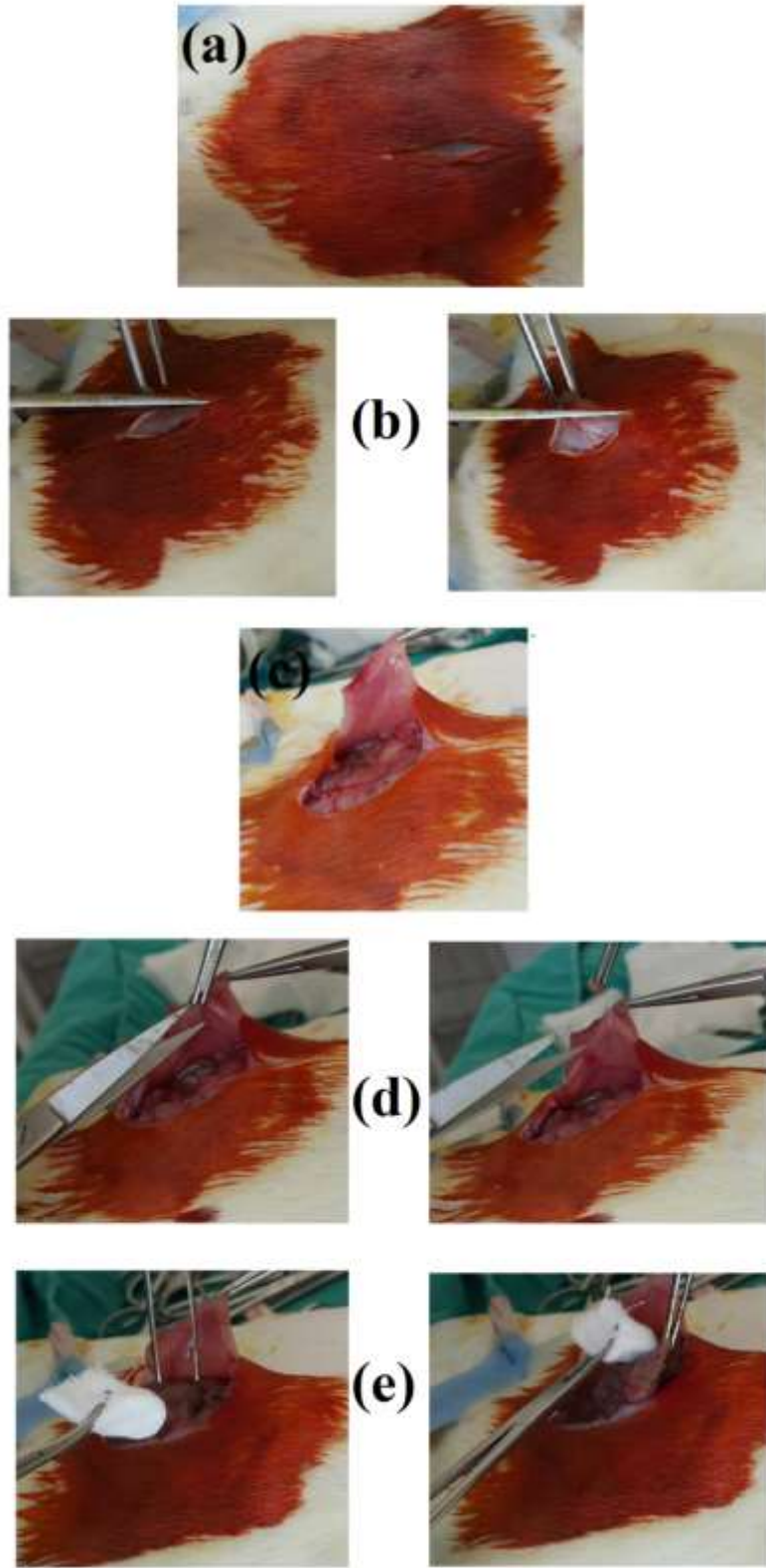
Bu amaçla çapraz bağlı nanolifli yüzeyler ve Seprafilm fosfat tamponlu tuz çözeltisi (DPBS) içinde pH 7,4 ve 37°C 'de 12 saat, 1, 2 gün, 36 saat, 3, 5, ve 7 gün süre ile 37°C 'de inkübe edilmişlerdir. inkübe edilmiştir. Belirlenen sürelerin sonunda; yüzeylerdeki ağırlık kaybı ölçülerek, biyobozunurluk oranları aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ bozunma oranı} = 100 - \left(\frac{\text{İnkübasyon sonrasındaki kuru ağırlık}}{\text{Orijinal numunenin kuru ağırlığı}} \times 100 \right)$$

3.2.6. Nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak *in vivo* ortamda uygulanması

Üretilen nanolifli yüzeylerin; adezyon bariyeri olarak kullanım performanslarının değerlendirilmesi ve ticari bir adezyon bariyeri ile karşılaştırılması amacıyla *in vivo* ortamda yapılan çalışmalar için gerekli Etik Kurul Onay Belgesi, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 05.08.2014 tarih ve 2014-11/04 numaralı karar ile alınmıştır. *In vivo* uygulamaları, "Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası"na sahip bir araştırmacı tarafından Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde steril şartlarda gerçekleştirilmiştir.

Bu amaçla, ortalama 250-300 g. ağırlığında, 40 adet dişi Wistar Albino rat (sıçan) kullanılmıştır. Sıçanlar 8'li denekler halinde rastgele 5 gruba ayrıldıktan sonra operasyon için hazırlanmıştır. Tüm sıçanlarda karın bölgesi baticon ile temizlendikten sonra abdomende median (karın ortası) hatta yapılan 2 cm'lik insizyon (kesi ile karın içine girilmiştir (Şekil 3.30(a), (b), (c)). Boşluktan median laparotomi (orta karın boşluğuna girme) yapılarak rectus abdominalisten (düz karın duvarı) bir segment kesilmiş ve muskuloperitoneal defekt (kas defekti) oluşturulmuştur (Şekil 3.30(d)). Ayrıca çekum (kör bağırsak) dışarı çıkartılmış ve steril gazlı bez ile 15 kez sürtülerek çekum üzerinde serozal peteşi (zedeleme) oluşturulmuştur (Şekil 3.30 (e)). Uygulamalarda; defekt oluşturulan kas ile zedelenmiş çekum arasında, mesh materyali kasa, adezyon bariyeri çekuma temas edecek şekilde, materyaller üst üste yerleştirilmiştir.

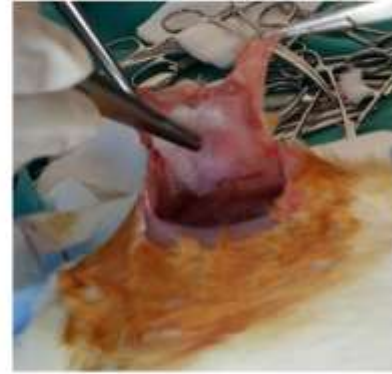
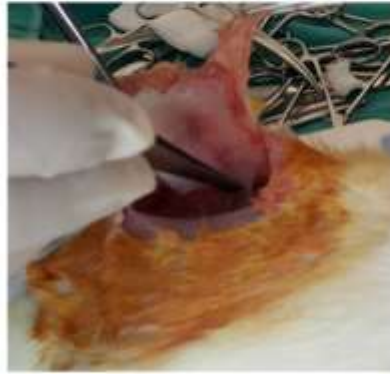
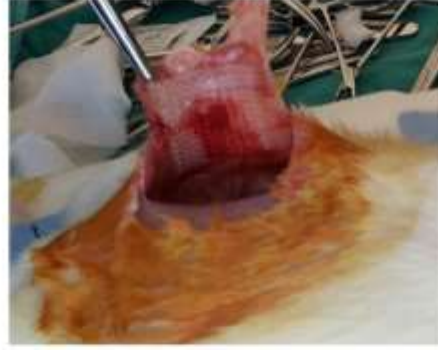


Şekil 3.30. *In vivo* uygulama

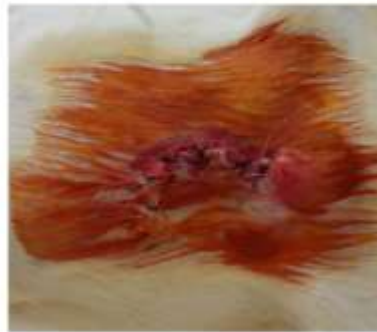
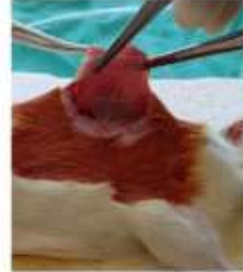
In vivo deneylerde; biri kontrol grubu olmak üzere 5 farklı gruba ayrılan sıçan modellerine yapılan uygulamalar aşağıda belirtilmiştir:

- **Birinci grup (A grubu) sıçanlarda;** ticari polipropilen mesh ve steril hale getirilmiş HA/CMC/NaAlg nanolifli adezyon bariyeri birlikte yerleştirilmiştir (Şekil 3.31).
- **İkinci grup (B grubu) sıçanlarda;** ticari polipropilen mesh ve steril hale getirilmiş HA/CMC nanolifli adezyon bariyeri birlikte yerleştirilmiştir (Şekil 3.32).
- **Üçüncü grup (C grubu) sıçanlarda;** ticari polipropilen mesh ve steril hale getirilmiş HA/NaAlg nanolifli adezyon bariyeri birlikte yerleştirilmiştir (Şekil 3.33).
- **Dördüncü grup (D grubu) sıçanlarda;** ticari polipropilen mesh ve ticari bir adezyon bariyeri (Seprafilm[®]) birlikte yerleştirilmiştir (Şekil 3.34).
- **Beşinci grup (kontrol-E grubu) sıçanlarda;** sadece ticari polipropilen mesh yerleştirilmiştir. Adezyon bariyeri kullanılmamıştır (Şekil 3.35).

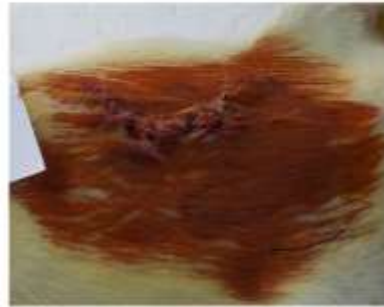
Tüm operasyonların sonunda; operasyon bölgeleri United States Pharmacopeia (*U.S.P.*) 4/0 absorbe edilemeyen ipek ameliyat ipliği ile yatay U deri dikişi uygulamasıyla kapatılmıştır ve sıçanlar ayrı kafeslere yerleştirilmiştir. Operasyon süresinin ortalama 20 dakika olduğu tespit edilmiştir. Anesteziden uyanan sıçanlar tekli kafeslerde post-operatif 4. saatten itibaren rutin yem ve su ile beslenmeye devam edilmiştir.



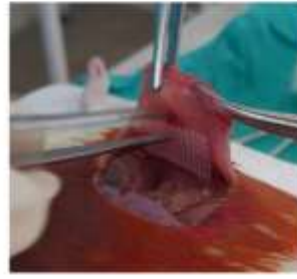
Şekil 3.31. Birinci grup (A grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen *in vivo* uygulama



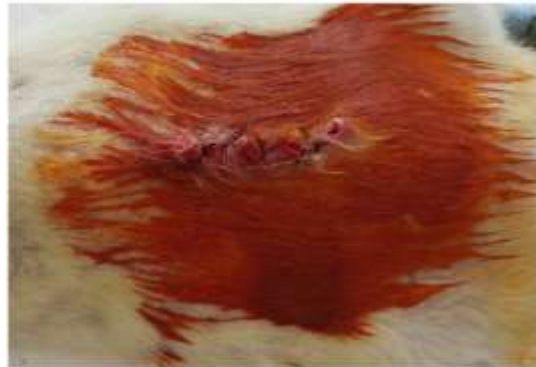
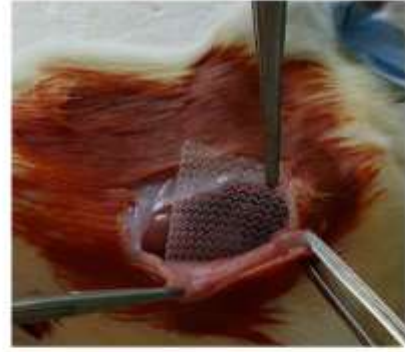
Şekil 3.32. İkinci grup (B grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen *in vivo* uygulama



Şekil 3.33. Üçüncü grup (C grubu) siçanlarda gerçekleştirilen *in vivo* uygulama



Şekil 3.34. Dördüncü grup (D grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen *in vivo* uygulama



Şekil 3.35. Beşinci grup (kontrol- E grubu) sıçanlarda gerçekleştirilen *in vivo* uygulama

3.2.7. *In vivo* deneylerden sonra adezyon skorlaması ve histopatolojik değerlendirme

Operasyonlardan 21 gün sonra, sıçanlar servikal dislokasyon tekniği ile sakrifiye edilerek dikiş hatları açılmıştır. Mesh ve adezyon bariyeri uygulanan bölgeye ulaşılarak öncelikle makroskobik inceleme yapılmıştır. Bu inceleme; *in vivo* uygulamanın yapıldığı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde operasyon bölgelerinin gözle muayenesi sonucunda gerçekleştirilmiştir. Karın içi adezyonların makroskobik olarak değerlendirilmesinde; yapışıklıkların görünümü, yaygınlığı (alanı) ve direncine göre değerlendirme skalaları mevcuttur (Diamond ve ark. 1991, Şentatar 2008). Bu çalışmada, her üç değerlendirme kriterini de içeren Modifiye Diamond Skalası (Çizelge 3.3) kullanılarak makroskobik adezyon skorlaması yapılmıştır.

Çizelge 3.3. Modifiye Diamond Skalasına göre adezyon skorlaması (Diamond ve ark. 1991)

Skor	Yaygınlık	Görünüm	Direnc
0	Yok	Yok	Yok
1	<%25	İnce Tül Gibi, Saydam Avasküler	Kolay Ayrılıyor
2	%25-%50	Opak, Yarısaydam, Avasküler	Traksiyonla Ayrılıyor
3	%50-%75	Opak, Yarısaydam, Kapiller	Künt Diseksiyonla Ayrılıyor
4	>%75	Opak, Kalın Damarlar Mevcut	Keskin Diseksiyonla Ayrılıyor

Makroskobik adezyon skorlaması yapıldıktan sonra, farklı bölgelerden histopatolojik muayene için örnekler alınmıştır. Alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonu içinde (Şekil 3.36) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir.



Şekil 3.36. %10'luk formaldehit solüsyonu içindeki doku örnekleri

Operasyon bölgelerinden alınan doku kesitleri histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Rutin bir histopatolojik değerlendirme; tespit (fiksasyon), doku takip (doku işleme), bloklama, kesit alma, boyama ve mikroskopik inceleme olmak üzere 6 adımda gerçekleşmektedir.

Tespit (fiksasyon) işlemi; dokuların canlı organizma üzerinden ayrıldıkları andaki görünümünün ısı, nem ve enzimlerin etkisiyle değişmesini, bozulmasını önlemek amacıyla yapılmaktadır. Fiksasyon olmaksızın dokulardaki hücreler, bir süre sonra bakterilerin ve içerdikleri sindirici enzimlerin etkisiyle bozularak, morfolojik özelliklerini yitirir ve tanısal amaçlı incelemelerde kullanılamayacak duruma gelirler. Tespit işlemi için genellikle özel sıvılar kullanılır. Doku ve organlar kendi hacimlerinin 10-20 katı kadar tespit sıvısı içine bırakılırlar. Patolojide rutin amaçlar için en yaygın olarak kullanılan tespit sıvısı formalindir. Bu, seyreltik bir formaldehit (H-CHO) solüsyonudur. Tespit işlemi, dokunun türü ve kalınlığına göre birkaç saat ile birkaç hafta arasında değişen sürelerde olabilir (<http://patoloji.gen.tr/tag/doku-takibi/>). Tez çalışmasında, altı grup sıçandan alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içinde tespit edilmiştir.

Doku takip (doku işleme) işlemi; dehidrasyon (suyunu alma), saydamlaştırma (clearing) ve sertleştirme (infiltrasyon) işlemlerinden oluşur (Çakalağaoğlu 2005). Öncelikle formaldehit çözeltisi içerisinde bekletilen doku örneklerinden makroskopik inceleme yapılarak incelenmesi istenen bölgeler kesilir. Kesilen parçalar

numaralandırılmış doku takip kasetlerine görülmek istenen bölge, kasetin altına gelecek şekilde yerleştirilir. Hazırlanan doku kasetleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'ndaki otomatik doku takip cihazına yerleştirilmiş ve standart doku takibi uygulanmıştır. (Şekil 3.37).



Şekil 3.37. Dokuların makroskobik incelenmesi ve doku takip kasetlerinin hazırlanması

Doku takibinde ilk aşama olan dehidratasyon, tespit sıvısından ve dokunun kendisinin başlangıçta içerdikleri sudan arındırılması işlemidir. Bu amaçla alkoller kullanılarak dokulardan sıvı uzaklaştırılır. Böylece dokular sertleşerek sonraki aşamalarda çok ince kesilebilmesi mümkün olur. Alkol, dokunun kırılgenliğini artıran bir maddedir. Onun da xylol yardımıyla ortamdaki uzaklaştırılması gerekir. Daha sonra da, dokuda başlangıçta

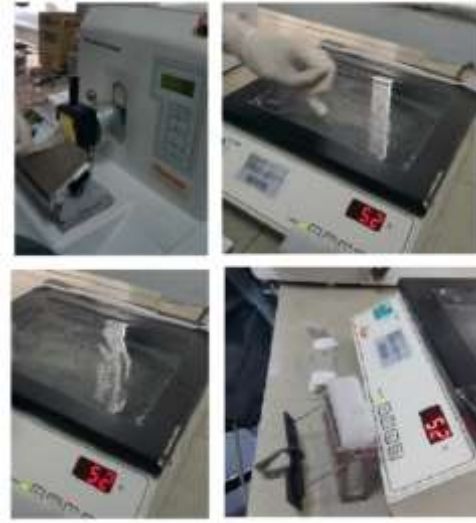
su içeren, sonra sırasıyla alkolle ve xylol ile infiltre olan aralıklara ısıtılarak sıvılaştırılmış parafinin girmesi sağlanır. Kullanılan parafin oda sıcaklığında katılaşır (<http://patoloji.gen.tr/tag/doku-takibi>).

Bloklama işleminde; parafinle infiltre edilmiş dokular, dikdörtgen prizma biçimindeki kalıplara konular ve üzerlerine ısıtılmış parafinin dökülüp soğutulmasıyla bloklar elde edilir. Bu durumdaki dokuların çok ince kesilebilmeleri mümkün olmaktadır. Doku örneklerinin takibi tamamlandıktan sonra, parafin içine gömülmüş ve parafin dondurulmuştur (Şekil 3.38).



Şekil 3.38. Parafin bloklama işlemi

Kesit alma işleminde; hazırlanan parafin bloklar, mikrotom ile 4 mikron kalınlıkta kesilmiştir (Şekil 3.39). Kesitler ılık su banyosuna, oradan da lamlar üzerine alınarak ısıtılıp xlyol'e konularak deparafinize edilmiştir. Daha sonra, giderek daha sulu hale gelen alkollerden geçirilerek boyamaya geçilmiştir.



Şekil 3.39. Kesit alma ve su banyosu üzerinden lamlara yerleştirme

Boyama işleminde; rutin olarak kullanılan boya maddeleri hematoksilin (mavi) ve eosindir (kırmızı). Bu yöntem ile, hücrelerin çekirdekleri mavi, sitoplazma olarak adlandırılan ve çekirdeği saran kısımları ise kırmızı-pembe boyanmaktadır (<http://patoloji.gen.tr/tag/doku-takibi/>). Tez çalışmasında; histopatolojik değerlendirme için dokular Hematoksilin-Eosin (HE) boyarmaddesi ile boyanmıştır (Şekil 3.40).



Şekil 3.40. Hematoksilin-Eosin (HE) boyama ve boyalı kesitler

Boyama sonrası yapılan mikroskopik incelemede; ışık mikroskobu kullanılarak boyalı kesitler, fibrozis (yapışıklık), inflamasyon (iltihaplanma) ve neovaskülerizasyon (damar oluşumu) açısından değerlendirilmiştir.

Fibrozis skorlamasında (Çizelge 3.4) mikroskobik olarak adezyon varlığı incelenmiştir. Uygulama bölgesinde adezyon bariyerinin uygulandığı dokularda iltihaplanmanın varlığı inflamasyon skorlaması (Çizelge 3.5) ile, kan damarı oluşumu (neovaskülerizasyon) ise Ehrlich-Hunt Modeline (Çizelge 3.6) göre değerlendirilmiştir. Tüm değerlendirmeler aynı patolog tarafından kör olarak yapılmıştır.

Çizelge 3.4. Fibrozis değerlendirme skorlaması (Hooker ve ark. 1999)

Skor	Değerlendirme
0	Fibrozis yok
1	Minimal, gevşek
2	Orta derecede
3	Florid, yoğun

Çizelge 3.5. İnflamasyon değerlendirme skorlaması (Hooker ve ark. 1999)

Skor	Değerlendirme
0	İnflamasyon yok
1	Büyük hücreler, nadir dağınık lenfosit ve plazma hücreleri
2	Büyük hücreler ile birlikte artmış sayıda lenfositler nötrofil, eozinofil, plazma hücreleri
3	Çok sayıda miks inflamasyon hücresi, mikroabse varlığı

Çizelge 3.6. Ehrlich-Hunt Modeline göre neovaskülerizasyon değerlendirme skorlaması (Sümer 2005)

Evre	İnflamatuvar hücre/ Fibroblast/Neovaskülerizasyon/Kollajen
1	Az miktarda ama dağınık olarak var
2	Az miktarda ve her alanda var
3	Çok miktarda ama dağınık olarak var
4	Çok miktarda ve her alanda var

Ayrıca doku kesitlerinde, mikroskopik adezyon oluşumunun değerlendirilmesine yardımcı olacak kollajen lif artışını belirlemek üzere; Mason Trikrom (MTK) histokimyasal boyası uygulanmıştır.

Beş grup sıçandan elde edilen makroskopik ve mikroskopik sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS Statistics 21.0 istatistik programı kullanılarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk Testi ile incelenmiştir. Verilerin normal dağılıma sahip olmadığı görülmüş bunun üzerine normal dağılıma sahip olmayan ikiden fazla bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher'in Kesin Ki-kare Testi ve Fisher-Freeman Halton Testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise n (%) şeklinde verilmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Adezyon Bariyeri Olarak Kullanılacak Nanolifli Yüzeylerin Üretimi

Tez çalışmasında öncelikli amaç, herhangi bir yardımcı polimer kullanmadan belirlenen polimerlerin ikili karışımlarından (HA/CMC, HA/NaAlg ve CMC/NaAlg) nanolifli yüzeyler elde etmektir. Bu nedenle farklı konsantrasyonlardaki polimer çözeltilerinin, farklı oranlarda karışımlarının denenmesi gerekmiştir. Tez kapsamında kullanılan polimerlerin özellikle ikili karışımları literatürde daha önce çalışılmamıştır. Bu nedenle, en uygun çözelti ve proses parametrelerinin tayin edilebilmesi için çok fazla sayıda deneme çalışması yapılmıştır. Deneme çalışmalarının büyük bir bölümü; elektro çekim işleminde jet oluşumunun gerçekleşmemesi, akışın damlalar halinde olması, çözücünün yeterince buharlaşmaması, cihazın kısa devre yapması gibi nedenlerle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu çalışmalara ait sonuçların bir kısmının, tez içerisinde karışıklığa sebep olmaması nedeniyle EK-1’de sunulması tercih edilmiştir.

Elektro çekilebilirlik üzerindeki etkilerini bizzat belirlemek ve ikili çalışmalarda kullanılacak konsantrasyonları tespit etmek amacıyla; ağırlıkça farklı konsantrasyonlarda hazırlanan NaAlg, CMC ve HA polimer çözeltilerinin özellikleri sırasıyla Çizelge 4.1-3’de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Farklı konsantrasyonlarda sulu NaAlg polimer çözelti özelliklerinin ölçüm sonuçları

Konsantrasyon	pH	Elektrik İletkenliği (µS/cm)	Viskozite (cP)	Yüzey Gerilimi (mN/m)
% 1	7,25	3430	515,20	71,13
% 1,5	7,21	4875	2240	65,14
% 2	7,36	6600	4915	65,97
% 4	7,46	12570	90880	53,12

Çizelge 4.2. Farklı konsantrasyonlarda sulu CMC polimer çözelti özelliklerinin ölçüm sonuçları

Konsantrasyon	pH	Elektrik İletkenliği (µS/cm)	Viskozite (cP)	Yüzey Gerilimi (mN/m)
% 1	7,48	1381	60,80	68,54
% 1,5	7,62	2586	124,80	69,31
% 2	7,12	2568	247,60	72,36
% 4	6,93	2160	3866	55,82

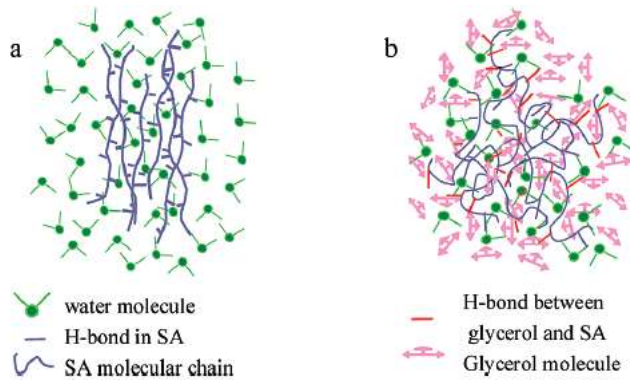
Çizelge 4.3. Farklı konsantrasyonlarda sulu HA polimer çözelti özelliklerinin ölçüm sonuçları

Konsantrasyon	pH	Elektrik İletkenliği (µS/cm)	Viskozite (cP)	Yüzey Gerilimi (mN/m)
% 1	6,04	685	2058	71,64
% 1,5	6,47	1763	15616	70,39
% 2	6,52	1847	150720	58,34

Sulu NaAlg çözeltileri ile yapılan çalışmalarda; yüksek elektrik iletkenliği ve yüksek yüzey gerilimi değerleri elde edilmiştir. Bu nedenle; yapılan elektro çekim işleminde, sürekli bir polimer jeti elde edilememiştir. Çözeltilere yüzey gerilimini düşüren triton X-100 yüzey aktif maddesi eklenince sadece kısa süreli jet oluşumları gözlemlenmiştir. NaAlg'nin anyonik polielektrolit yapısı nedeniyle moleküller arasında oluşan itici kuvvetler, elektro çekimi mümkün kılmamaktadır. Yardımcı polimerler kullanılması durumunda; NaAlg'nin polianyonik molekülleri arasındaki itici kuvvetler azalmakta, böylece elektrik iletkenliği düşmektedir. Ayrıca, NaAlg ile diğer polimer molekülleri arasında hidrojen bağları yoluyla etkileşimler artmaktadır (Brenner ve ark. 2009). NaAlg sulu çözeltilerindeki rijit zincir konformasyonu nedeniyle, molekül zincir karmaşıklığı oluşmamakta ve elektro çekim mümkün olmamaktadır (Aytaç 2012).

Sonuç olarak; NaAlg sulu çözeltilerinden nanolifli yüzey üretimi gerçekleştirilememiştir.

Literatürde (Fang ve ark. 2011), NaAlg polimerinin tek başına elektro çekime tabi tutulduğunda bazı sorunlarla karşılaşıldığı bildirilmiştir. Bu nedenle; birçok çalışmada (Bhattarai ve ark. 2006, Lu ve ark. 2006, Safi ve ark. 2007) NaAlg polimeri, yardımcı polimerler ile karıştırılarak nanolifli yüzey üretimi yapılmıştır. Nie vd. (2008) tarafından yapılan çalışmada; NaAlg polimerinin tek başına elektro çekimi için 2/1 gliserin/su çözücü sistemi kullanılmış ve % 1,6, % 2 ve % 2,4 konsantrasyonlu NaAlg çözeltileri ile nanolif üretildiği rapor edilmiştir. Çalışmada; sodyum alginatın moleküler yönelmesinin elektro çekimi zorlaştırdığı, gliserin varlığının ise molekül zinciri karmaşıklığı sağlayarak (Şekil 4.1) elektro çekimi kolaylaştırdığı ifade edilmiştir. Bu çalışma esas alınarak; farklı oranlarda gliserin/su karışımı içinde % 2 konsantrasyonlu NaAlg çözeltileri hazırlanmış ve çözelti özellikleri ölçülmüştür (EK-1 Çizelge 1). Hazırlanan çözeltilerin, çalışmada verilen parametrelerle elektro çekim işlemi denenmiş ancak, yüksek viskoziteye sahip olması nedeniyle çözelti beslemesinde problemler çıkmış, düzgün ve sürekli bir jet oluşumu gözlenememiştir. Bununla birlikte, sadece su ile hazırlanan NaAlg çözeltilisine göre nanolif üretimine daha yatkın bir karakter sergilemiştir. Ayrıca; söz konusu polimer çözeltilerine farklı oranlarda etanol, triton X-100 gibi yardımcı katkı maddeleri ilave edilerek yapılan denemelerde de üretim gerçekleştirilememiştir.



Şekil 4.1. NaAlg moleküllerinin sulu çözeltide (a) ve gliserin/su karışımında (b) moleküler modeli (Nie ve ark. 2008)

CMC polimeri ile yapılan çalışmalarda; farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış sulu CMC çözeltilerinden sürekli bir jet oluşumu elde edilememiş ve sonuç olarak nanolif üretimi gerçekleştirilememiştir. Yapılan literatür araştırmasında da (Zhang ve ark. 2013, Xie ve ark. 2012, Qiu ve ark. 2014a,b,c,d,e, Bhattarai ve ark. 2006, Stijnman ve ark. 2011, Qiu ve ark. 2013), yardımcı PVA ve PEO gibi yardımcı polimerler veya lityum gibi katkılar kullanılmadan saf CMC polimerinden nanolifli yüzey üretiminin yapılamadığı görülmüştür. Bu sonucun başlıca sebebi; CMC'nin rijit zincir yapısının elektro çekim için gerekli olan karmaşıklığı sağlamaması ve yüksek yüzey gerilimi olarak rapor edilmiştir. Ataç ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, yüzey gerilimini düşürmenin de nanolif üretimi için yeterli olmadığı görülmüştür. Bu durum çalışmalarda elde edilen CMC çözeltilerinin sahip olduğu düşük viskozite ve yüksek yüzey gerilimi değerleri ile uyumludur.

HA ile yapılan çalışmalarda ise; tek başına sulu HA çözeltilerinin elektro çekim işlemine daha yatkın olduğu görülmüştür. Ancak ölçülen yüksek yüzey gerilimi ve çok yüksek viskozite değerleri, efektif bir nanolif üretimini mümkün kılmamıştır. Farklı proses parametreleriyle yapılan elektro çekim esnasında; jet oluşumu gerçekleşmesine rağmen, polimer jetinin çözücü buharlaşmadan toplayıcıya ulaştığı ve toplayıcı plaka üzerinde lifli yapının oluşmadığı gözlemlenmiştir.

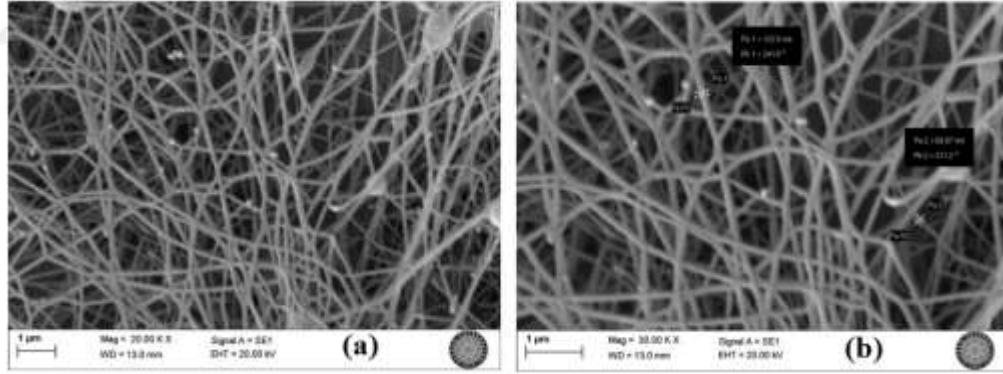
Literatürde yapılan çalışmalarda (Li ve ark, 2006a,b, Liu ve ark. 2011), HA polimerinden nanolif üretiminde elektrobloving yöntemi veya farklı çözücü sistemleri (NaOH/DMSO, DMF/H₂O/FA) kullanılmıştır. Literatür bilgileri ışığında; 4/1 sodyum hidroksit (NaOH) (0,5 N) ve dimetil sülfoksit (DMSO) çözücü sistemi kullanılarak ağırlıkça % 10 ve % 12 konsantrasyonlu HA çözeltileri hazırlanmıştır. Çözeltilerin özellikleri incelendiğinde (Çizelge 4.4); viskozite ve yüzey gerilimi değerlerinin kullanılan yeni çözücü ile düşürüldüğü görülmüştür. Artan pH değeri ile birlikte elektrik iletkenliği ise oldukça yükselmiştir. Hazırlanan çözeltilerle yapılan elektro çekim denemelerinde nanolifli yüzey üretimi başarıyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.2). Elde edilen yüzeylere ait SEM görüntüsü Şekil 4.3 ve 4.4'de verilmektedir. Yüzeylerde ortalama lif çapları %10'luk HA için 135 ± 18 , %12'lik HA için 208 ± 63 nm olarak ölçülmüştür.

Çizelge 4.4. Farklı konsantrasyonlarda NaOH/DMSO/HA polimer çözelti özelliklerinin ölçüm sonuçları

Konsantrasyon	pH	Elektrik İletkenliği ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Viskozite (cP)	Yüzey Gerilimi (mN/m)
% 10	14	64120	3249	53,15
% 12	14	67800	2816	29,67

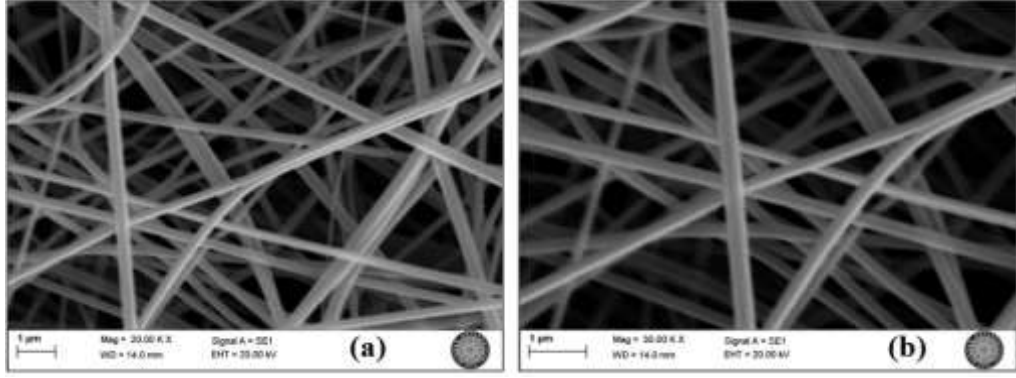


Şekil 4.2. % 10 HA çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzey



Şekil 4.3. % 10 HA çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri

(a) X 20.000, (b) X 30.000



Şekil 4.4. % 12 HA çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri
(a) X 20.000, (b) X 30.000

HA, CMC ve NaAlg polimerlerinin sulu çözeltilerinin parametreleri incelendiğinde; her üç polimer için de, konsantrasyon arttığında, yüzey gerilimi değerleri düşerken, viskozite ve elektrik iletkenliği değerlerinin arttığı görülmektedir. Dolayısıyla, her üç polimerin de sulu çözeltilerinden nanolifli yüzey üretimi yapılamamıştır. Bununla birlikte; sulu HA polimer çözeltilerinin, elektrik alan içerisinde jet oluşumuna dolayısıyla elektro çekime diğer iki polimerden daha yatkın olduğu sonucuna ulaşılmıştır. CMC ve NaAlg polimerlerinin uzun ve rijit zincir yapılarına nazaran, HA daha viskoelastik bir molekül yapısına sahiptir. Bu nedenle; HA'nın sulu çözeltileri CMC ve NaAlg polimerlerine nazaran elektro çekim işlemi için gerekli olan moleküler zincir karmaşıklığını sağlamaktadır. Ancak, HA polimer jetinin kararlı ve kararsız bölgedeki hareketleri gözlenmesine rağmen, çözücü yeterince buharlaşmadan toplayıcıya ulaştığı anlaşılmıştır. Bu durum, HA polimerinin yüksek seviyede su tutma özelliğinden kaynaklanmaktadır. HA molekülleri tarafından tutulan su, elektro çekim esnasında oluşan jet yapısından uzaklaşmamakta ve toplayıcı plakada, jel formunda bir yüzey meydana gelmektedir. Çözücü olarak saf su yerine kullanılan NaOH çözeltisi, HA polimer zincirinin yapısını yeniden düzenleyerek OH iyonlarının yapıya bağlanmasını sağlamakta ve su tutma kapasitesini azaltmaktadır. DMSO ise, yüzey gerilimini düşürücü bir etkiye sahip olmuştur. Böylece, klasik elektro çekim ünitesinde saf HA nanolifli yüzey üretimi mümkün olmaktadır.

Buraya kadar yapılan çalışmalar; polimerlerin tek başına elektro çekimdeki performanslarını görmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Tez çalışmasında asıl hedef, NaAlg, CMC ve HA polimerlerinin karışım çözeltilerinden nanolifli yüzey elde edilmesidir. Bu amaçla farklı konsantrasyonlarda hazırlanan CMC, NaAlg ve HA çözeltileri farklı oranlarda karıştırılarak elektro çekim denemeleri yapılmıştır.

İlk olarak; değişik konsantrasyonlarda ve karışım oranlarında NaAlg/CMC çözeltileri hazırlanarak çözelti parametreleri ölçülmüş ve elektro çekim çalışmaları yapılmıştır (EK-1 Çizelge 2). Ancak; NaAlg/CMC karışım çözeltilerinden, çok çeşitli proses parametrelerinde denemeler yapılmasına rağmen elektro çekim işlemi ile nanolif üretimi gerçekleştirilememiştir. Çözeltilerin çok yüksek elektrik iletkenliğine sahip olması nedeniyle cihaz yüksek voltajlarda kısa devre yaparak kendini kapatmıştır. Yüksek yüzey gerilimi ve düşük viskozite değerleri de nanolif üretimini engelleyen önemli faktörler olarak değerlendirilmiştir. Söz konusu polimer çözeltilerinde düzgün ve sürekli jet oluşumunu ve efektif nanolif üretimini sağlamak için çeşitli kimyasal maddeler (gliserin, etanol) ve yüzey aktif maddeler (betain, triton X-100) kullanılmıştır. Buna rağmen, yapılan denemelerden sonuç alınamamıştır. Böylece; CMC ve NaAlg polimerler moleküllerinin birlikte yeterince etkileşime girmediği ve elektro çekim için uygun moleküler karmaşıklığın oluşmadığı sonucuna varılmıştır.

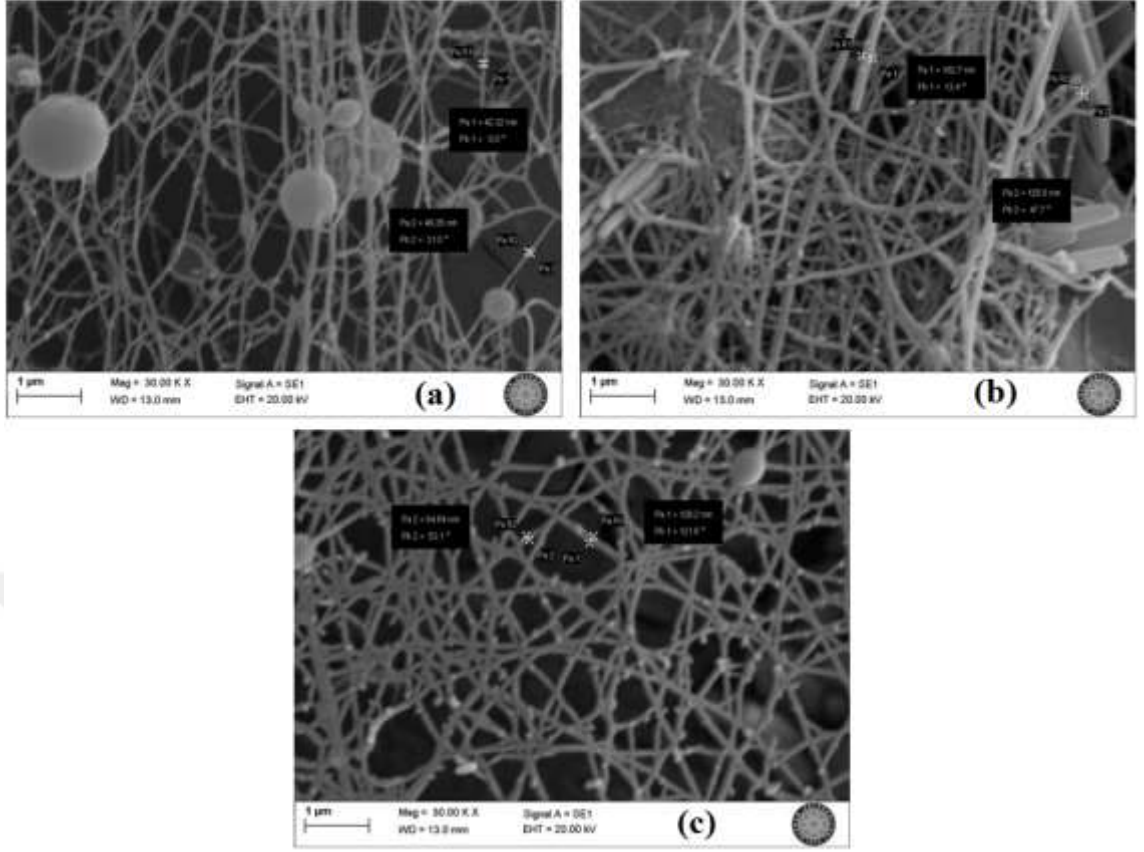
Ön çalışmalardan HA polimerinin elektro çekime yatkınlığı anlaşıldığından, deneysel çalışmalara HA/CMC ve HA/NaAlg karışımlarının üretim denemeleri ile devam edilmiştir. Bu amaçla; 4/1 NaOH/DMSO çözücü sistemiyle hazırlanan % 10'luk HA çözeltileri kullanılarak, % 2'lik NaAlg ve % 2'lik CMC çözeltileri 1/1, 2/1 ve 3/1 oranlarında karıştırılarak HA/CMC ve HA/NaAlg ikili polimer çözeltileri hazırlanmış ve nanolifli yüzey üretimleri denenmiştir. Denemeler sonunda; sadece 3/1 HA/NaAlg polimer karışımından yüzey üretilmemiş, diğer çözelti karışımlarından başarıyla nanolifli yüzey üretimleri gerçekleştirilmiştir. Elektro çekim denemeleri yapılan çözeltilerin özellikleri, proses parametreleri ve elde edilen nanolif çapları Çizelge 4.5 ve 4.6'da, yüzeylere ait SEM fotoğrafları ise Şekil 4.5 ve 4.6'da verilmektedir.

Çizelge 4.5. %10 HA / %2 CMC polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

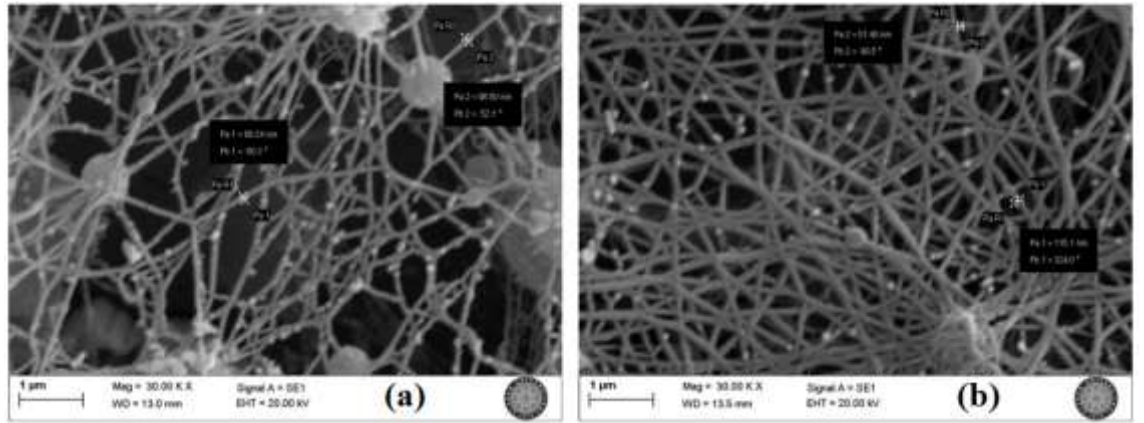
Polimer 1 (P1)	HA	HA	HA
Polimer 2 (P2)	CMC	CMC	CMC
P1 için çözücü1 (Ç1)	NaOH	NaOH	NaOH
P1 için çözücü2 (Ç2)	DMSO	DMSO	DMSO
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su
Ç1/Ç2 karışım oranı (v/v)	4/1	4/1	4/1
P1 konsantrasyon (% w/w)	10	10	10
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2
P1/P2 karışım oranı (v/v)	1/1	2/1	3/1
pH	13,65	13,82	13,87
İletkenlik ($\mu\text{S/cm}$)	31900	37080	39750
Viskozite (cP)	1696	515,2	585,6
Yüzey gerilimi (mN/m)	62,60	60,18	60,07
Elektro çekim	Başarılı	Başarılı	Başarılı
Mesafe (cm)	8	6,5	6,5
Voltaj (kV)	19,1	20,5	21
Besleme miktarı (ml/saat)	0,3	0,2	0,2
Ortalama nanolif çapı \pm standart sapma(nm)	85 \pm 33	123 \pm 52	118 \pm 30

Çizelge 4.6. %10 HA / %2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

Polimer 1 (P1)	HA	HA	HA
Polimer 2 (P2)	NaAlg	NaAlg	NaAlg
P1 için çözücü1 (Ç1)	NaOH	NaOH	NaOH
P1 için çözücü2 (Ç2)	DMSO	DMSO	DMSO
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su
Ç1/Ç2 karışım oranı (v/v)	4/1	4/1	4/1
P1 konsantrasyon (% w/w)	10	10	10
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2
P1/P2 karışım oranı (v/v)	1/1	2/1	3/1
pH	13,88	13,80	14
İletkenlik (µS/cm)	31000	36940	36740
Viskozite (cP)	1430	1174	1274
Yüzey gerilimi (mN/m)	59,07	58,14	58,24
Elektro çekim	Başarılı	Başarılı	Başarısız
Mesafe (cm)	7	8,5	5-20
Voltaj (kV)	20,5	20,8	15-35
Besleme miktarı (ml/saat)	0,2	0,25	0,1-2
Ortalama nanolif çapı ± standart sapma(nm)	110 ± 21	104 ± 24	-

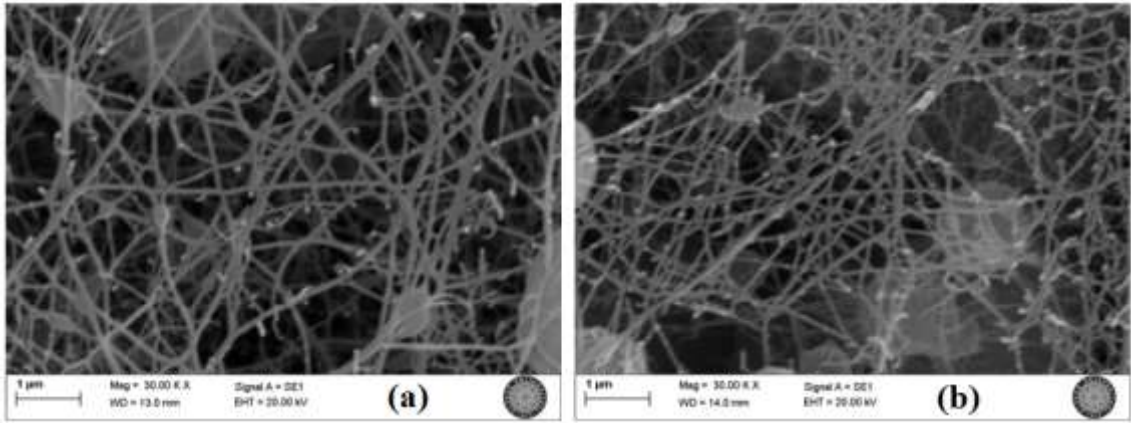


Şekil 4.5. %10 HA / %2 CMC karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) 1/1, (b) 2/1, (c) 3/1



Şekil 4.6. %10 HA / %2 NaAlg karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) 1/1, (b) 2/1

Çözelti parametreleri incelendiğinde; elektrik iletkenliği ve yüzey gerilimi değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Yüzey geriliminin düşürülmesi amacıyla, çözelti hacmine göre 5/1 oranında betain yüzey aktif maddesi eklenerek elektro çekim çalışmaları yapılmıştır. Betain eklenmesiyle çözeltilerin yüzey gerilimi değerleri 30 mN/m seviyelerine düşürülmekle birlikte, yüzeylerde boncuk oluşumunun belirgin bir şekilde arttığı fark edilmiştir (Şekil 4.7).

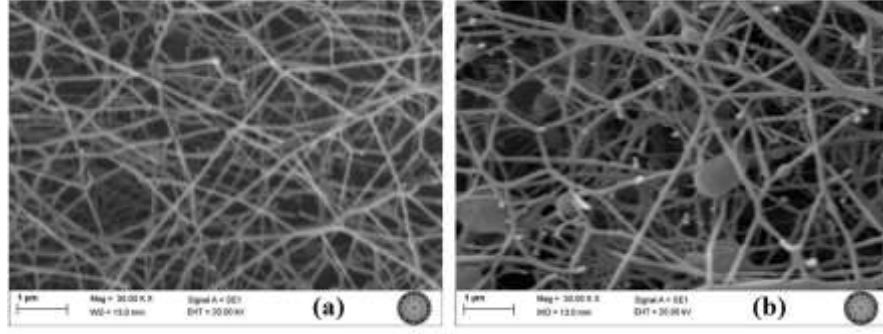


Şekil 4.7. Betain eklenen çözeltilerden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) 2/1 %10 HA / %2 CMC, (b) 2/1 %10 HA / %2 NaAlg

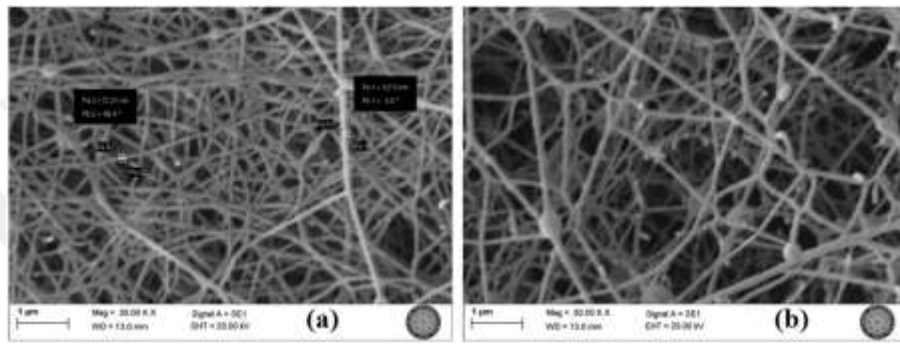
Yapılan değerlendirmeler sonucunda; her iki polimer karışımı için, karışımdaki HA miktarının artmasıyla özellikle viskozite değerlerinin belirgin biçimde düştüğü görülmüştür. Bu durum, polimer çözeltilerindeki moleküler etkileşimin yeterince sağlandığını ve NaAlg ile CMC polimer moleküllerinin sahip olduğu rijit zincir yapısının bozularak elektro çekim için gerekli zincir karmaşıklığının oluştuğunu ortaya koymuştur. Çekilen SEM fotoğraflarında HA miktarı arttıkça boncuklu yapının azalması da bu sonucu desteklemektedir. Bu nedenle; ikili karışım çözeltilerinden düzgün nanolifli yüzeyler elde edebilmek için, HA miktarının artırılması gerektiği kanaatine varılmıştır. Bu amaçla; hacimce 5/1 oranında HA/CMC ve HA/NaAlg çözeltileri hazırlanmış, çözelti özellikleri ölçülerek, elektro çekim üretimleri denenmiştir. Ayrıca, çözeltilere betain yüzey aktif maddesi eklenerek çalışmalar tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.7’de, SEM fotoğrafları ise Şekil 4.8 ve 4.9’da verilmektedir.

Çizelge 4.7. %10 HA / %2 CMC ve %10 HA / %2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

Polimer 1 (P1)	HA	HA	HA	HA
Polimer 2 (P2)	CMC	CMC	NaAlg	NaAlg
P1 için çözücü1 (Ç1)	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH
P1 için çözücü2 (Ç2)	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
Ç1/Ç2 karışım oranı (v/v)	4/1	4/1	4/1	4/1
P1 konsantrasyon (% w/w)	10	10	10	10
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	2
P1/P2 karışım oranı (v/v)	5/1	5/1	5/1	5/1
Yüzey aktif madde (YAM)	-	Betain	-	Betain
(P1/P2)/YAM karışım oranı (v/v)	-	5/1	-	5/1
pH	13,25	13,41	13,37	13,34
İletkenlik (µS/cm)	59440	56340	52120	53920
Viskozite (cP)	563,2	198,4	572,8	188,8
Yüzey gerilimi (mN/m)	46,97	27,96	37,87	29,71
Elektro çekim	Başarılı	Başarılı	Başarılı	Başarılı
Mesafe (cm)	7	9	6	8,5
Voltaj (kV)	18,6	22,3	20,1	19,8
Besleme miktarı (ml/saat)	0,25	0,1	0,2	0,1
Ortalama nanolif çapı ± standart sapma(nm)	83 ± 15	128 ± 20	98 ± 32	113 ± 23



Şekil 4.8. 5/1 %10 HA / %2 CMC karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri (a) katkısız, (b) betain katkılı



Şekil 4.9. 5/1 %10 HA / %2 NaAlg karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri (a) katkısız, (b) betain katkılı

Çözelti içerisindeki HA miktarının artması, elektrik iletkenliğini yükseltmiş ve viskozite ile yüzey gerilimini ise düşürmüştür. Çözeltiye betain ilavesi ise; yüzey gerilimini daha da düşürürken, viskozite değerini de azaltmıştır. SEM fotoğraflarından da görüldüğü üzere; HA miktarının artmasıyla daha düzgün, sürekli nanolif yapısı oluşurken, betain eklenmesiyle nanolifli yüzeylerde boncuklu yapı meydana gelmektedir. Bu durum; betain eklenmesi ile, yüzey geriliminin düşmesi (ortalama % 30) yanında viskozite değerlerinin de çok düşmesi (ortalama % 66) nedeniyle elektro çekim için düşük zincir karmaşıklığı ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmalara HA'nın konsantrasyonu % 12'ye çıkarılarak devam edilmiştir. Buna göre; hacimce 2/1, 3/1 ve 5/1 oranlarında %12 HA / %2 CMC ve %12 HA / %2 NaAlg karışım çözeltileri hazırlanmış ve elektro çekim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ancak, çözeltilerin yüksek yüzey gerilimi değerleri yüzünden yüzey üretimleri başarısız olmuş, bunun üzerine çözelti hacmine göre 10/1 oranında betain yüzey aktif maddesi eklenerek

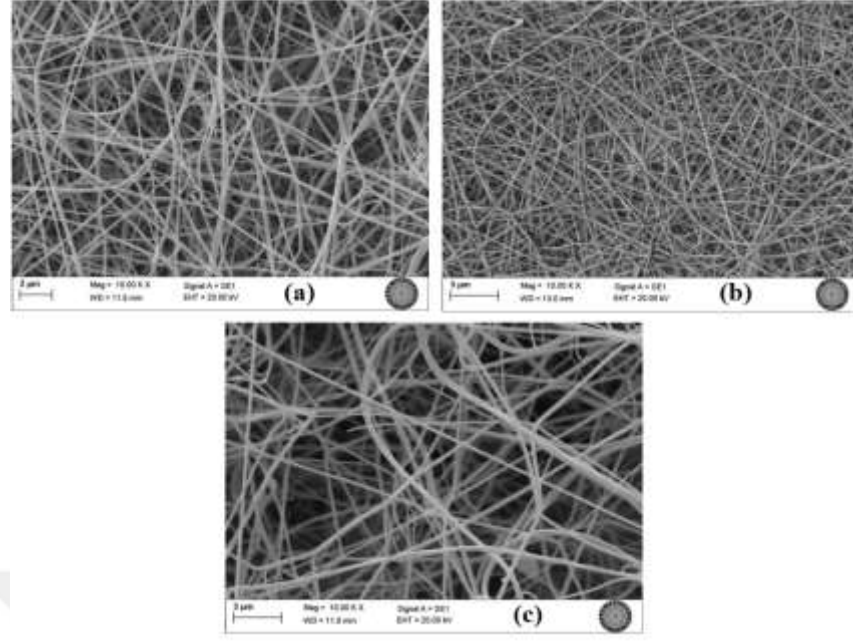
çalışmalar tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.8 ve 4. 9’da, SEM fotoğrafları ise Şekil 4.10 ve 4.11’de verilmektedir.

Çizelge 4.8. %12 HA / %2 CMC polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

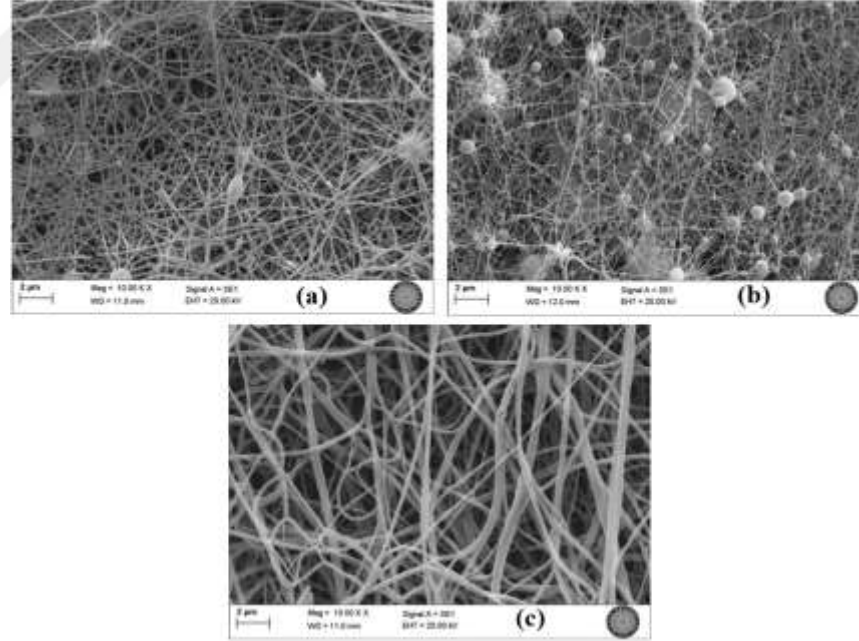
Polimer 1 (P1)	HA	HA	HA	HA	HA	HA
Polimer 2 (P2)	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC
P1 için çözücü1 (Ç1)	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH
P1 için çözücü2 (Ç2)	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
Ç1/Ç2 karışım oranı (v/v)	4/1	4/1	4/1	4/1	4/1	4/1
P1 konsantrasyon (% w/w)	12	12	12	12	12	12
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	2	2	2
P1/P2 karışım oranı (v/v)	2/1	2/1	3/1	3/1	5/1	5/1
Yüzey aktif madde (YAM)	-	Betain	-	Betain	-	Betain
(P1/P2)/YAM karışım oranı (v/v)	-	10/1	-	10/1	-	10/1
pH	12,70	12,76	12,76	12,85	12,94	12,60
İletkenlik (µS/cm)	36120	78400	60680	73740	64800	77100
Viskozite (cP)	819,2	640	1245	928	1507	1224
Yüzey gerilimi (mN/m)	32,99	30,60	50,02	37,67	56,29	29,11
Elektro çekim	Başarısız	Başarılı	Başarısız	Başarılı	Başarısız	Başarılı
Mesafe (cm)	5-20	11,5	5-20	9	5-20	7
Voltaj (kV)	15-35	20,8	15-35	20,1	15-35	20
Besleme miktarı (ml/saat)	0,1-2	0,15	0,1-2	0,2	0,1-2	0,2
Ortalama nanolif çapı ± standart sapma(nm)	-	176 ± 50	-	132 ± 12	-	224 ± 99

Çizelge 4.9. %12 HA / %2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

Polimer 1 (P1)	HA	HA	HA	HA	HA	HA
Polimer 2 (P2)	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg
P1 için çözücü1 (Ç1)	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH
P1 için çözücü2 (Ç2)	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
Ç1/Ç2 karışım oranı (v/v)	4/1	4/1	4/1	4/1	4/1	4/1
P1 konsantrasyon (% w/w)	12	12	12	12	12	12
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	2	2	2
P1/P2 karışım oranı (v/v)	2/1	2/1	3/1	3/1	5/1	5/1
Yüzey aktif madde (YAM)	-	Betain	-	Betain	-	Betain
(P1/P2)/YAM karışım oranı (v/v)	-	10/1	-	10/1	-	10/1
pH	12,72	12,91	13,05	12,97	12,89	12,95
İletkenlik (µS/cm)	25440	55620	34500	48760	37160	47260
Viskozite (cP)	1475	995,2	3580	2438	1674	713,6
Yüzey gerilimi (mN/m)	56,79	28,83	56,17	23,30	57,49	26,52
Elektro çekim	Başarısız	Başarılı	Başarısız	Başarılı	Başarısız	Başarılı
Mesafe (cm)	5-20	9,5	5-20	8	5-20	7,5
Voltaj (kV)	15-35	19	15-35	20	15-35	18,7
Besleme miktarı (ml/saat)	0,1-2	0,25	0,1-2	0,4	0,1-2	0,6
Ortalama nanolif çapı ± standart sapma(nm)	-	130 ± 23	-	76 ± 19	-	108 ± 57



Şekil 4.10. %12 HA / %2 CMC karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) 2/1 (betain katkı), (b) 3/1 (betain katkı), (c) 5/1 (betain katkı)



Şekil 4.11. %12 HA / %2 NaAlg karışım çözeltilerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin SEM görüntüsü (a) 2/1 (betain katkı), (b) 3/1 (betain katkı), (c) 5/1 (betain katkı)

Çözeltilere betain eklenmesi ile; elektrik iletkenliği değerleri yükselirken, viskozite ve yüzey gerilim değerleri elektro çekilebilirlik için uygun seviyelere düşürülmüştür. Bu

durumda, nanolifli yüzey morfolojilerinde belirgin bir gelişme gözlenmiştir. Yapılan tüm çalışmaların sonuçları; elektro çekilebilirlik, düzgün ve mümkün olduğu kadar boncuk içermeyen bir yapı, sürekli lif oluşumu ve ince liflerin konumlanmasıyla nano gözenekli yüzey oluşumu kriterleri birlikte dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Hem çözelti özellikleri hem de SEM fotoğrafları birlikte dikkate alındığında ince, düzgün ve boncuksuz yapıya sahip olmaları nedeniyle; adezyon bariyeri olarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda değerlendirilmek üzere, 3/1 %12 HA / %2 CMC (betain katkı) ve 5/1 %12 HA / %2 NaAlg (betain katkı) çözeltilerden üretilmiş nanolifli yüzeylerin kullanılmasına karar verilmiştir.

Böylece, tez kapsamında hedeflenen 3 yüzeyden 2'sinin başarılı bir şekilde üretimi gerçekleşirken; NaAlg/CMC karışımı çözeltilerden yapılan tüm deneme çalışmalarına rağmen sonuç alınamamıştır. Bu nedenle; üçüncü nanolifli yüzeyin üretimi için PVA veya PEO gibi yardımcı polimerler kullanılması yerine, çalışmada yer alan polimerlerden biri olan HA'nın kullanılmasına karar verilmiş ve HA/CMC/NaAlg üçlü polimer karışımından nanolifli yüzey üretimi için çalışmalar yapılmıştır.

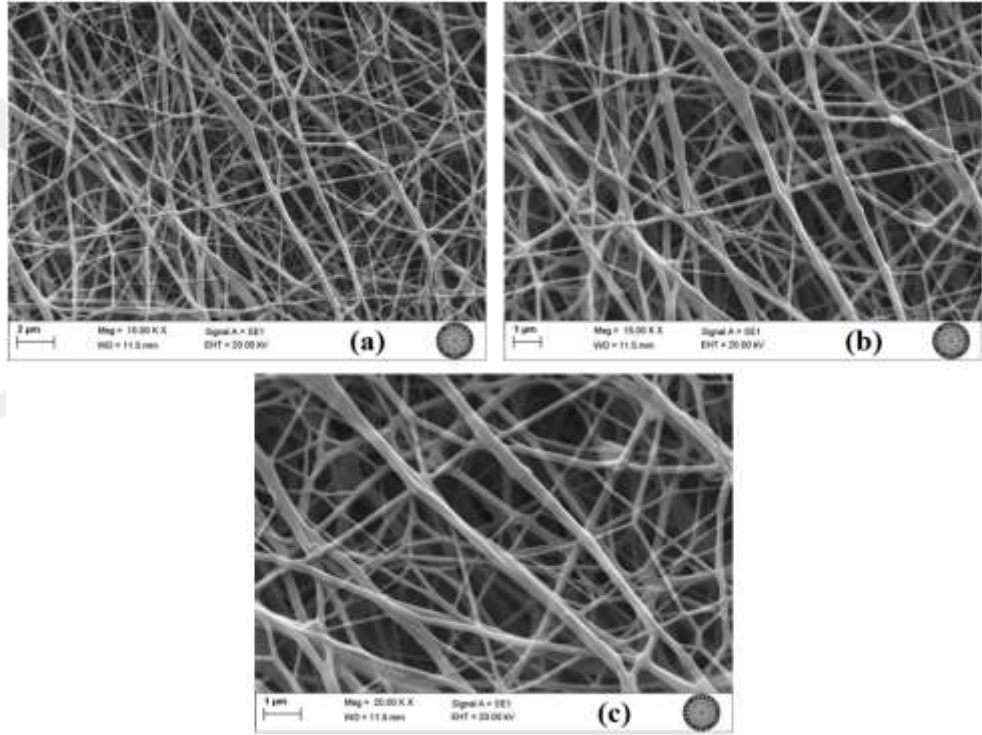
İlk olarak; 3/1/1 ve 5/1/1 oranlarında %10 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltileri kullanılarak elektro çekim denemeleri yapılmıştır. Bu denemeler özellikle yüksek yüzey gerilimi nedeniyle başarısız olduğundan, çözeltilere betain eklenerek çalışmalar tekrarlanmış ve düzgün, boncuksuz nanolifli yüzey üretimi gerçekleştirilmiştir. Çözelti özellikleri Çizelge 4.10'da, elde edilen yüzeylerden birinin görüntüsü Şekil 4.12'de, SEM fotoğrafları ise Şekil 4.13 ve 4.14'de verilmektedir.

Çizelge 4.10. %10 HA / %2 CMC / %2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

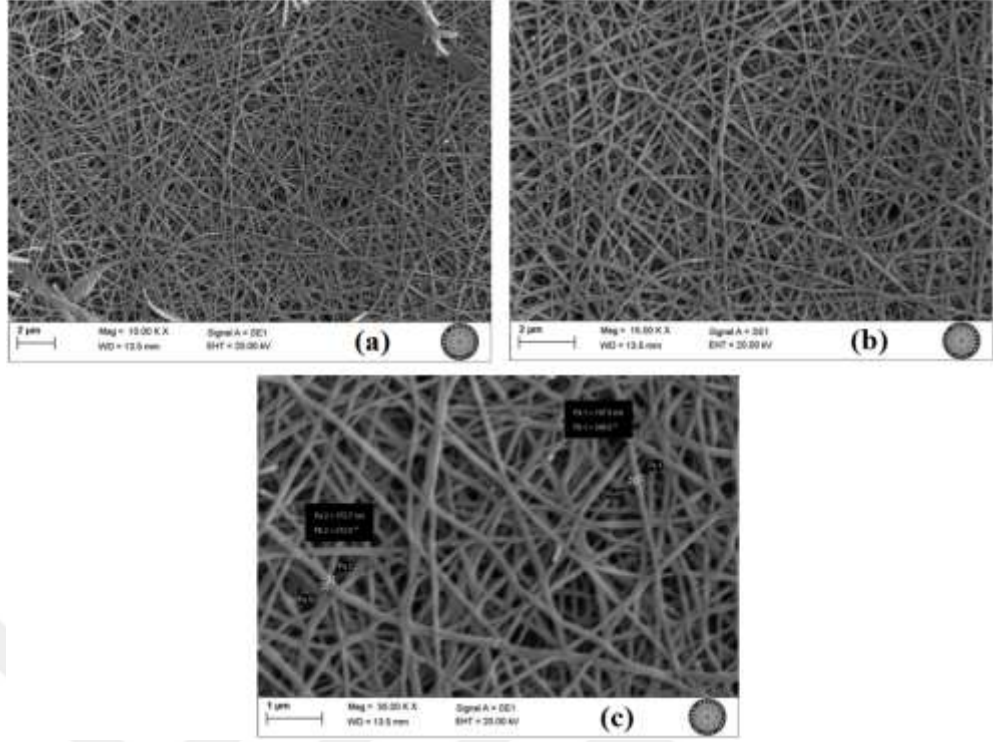
Polimer 1 (P1)	HA	HA	HA	HA
Polimer 2 (P2)	CMC	CMC	CMC	CMC
Polimer 3 (P3)	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg
P1 için çözücü1 (Ç1)	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH
P1 için çözücü2 (Ç2)	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
P3 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
Ç1/Ç2 karışım oranı (v/v)	4/1	4/1	4/1	4/1
P1 konsantrasyon (% w/w)	10	10	10	10
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	2
P3 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	2
P1/P2/P3 karışım oranı (v/v/v)	3/1/1	3/1/1	5/1/1	5/1/1
Yüzey aktif madde (YAM)	-	Betain	-	Betain
(P1/P2/P3)/YAM k. oranı (v/v)	-	7/1	-	7/1
pH	12,80	12,81	13,90	13,66
İletkenlik (µS/cm)	52040	70160	36650	53660
Viskozite (cP)	1773	1488	1245	1254
Yüzey gerilimi (mN/m)	40,97	33,88	56,60	30,56
Elektro çekim	Başarısız	Başarılı	Başarısız	Başarılı
Mesafe (cm)	5-20	7	5-20	12,5
Voltaj (kV)	15-35	16	15-35	22,3
Besleme miktarı (ml/saat)	0,1-2	0,3	0,1-2	0,5
Ortalama nanolif çapı ± standart sapma(nm)	-	153 ± 68	-	125 ± 17



Şekil 4.12. 5/1/1 (betain katkı) %10 HA / %2 CMC / %2 NaAlg çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzey



Şekil 4.13. 3/1/1 (betain katkı) %10 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri (a) X 10.000, (b) X 15.000, (c) X 20.000



Şekil 4.14. 5/1/1 (betain katkılı) %10 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüleri (a) X 10.000, (b) X 15.000, (c) X 20.000

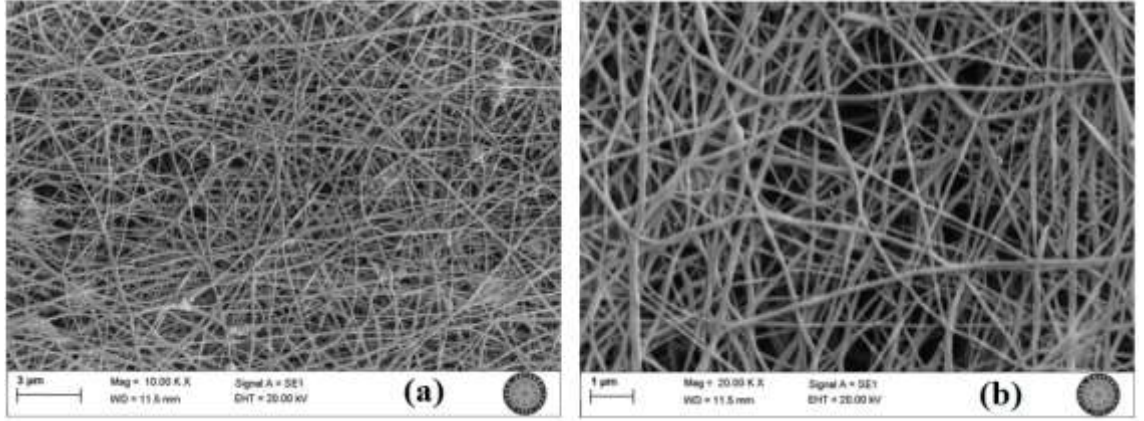
Her iki çözelti (katkısız ve betain katkılı) arasındaki en belirgin farklar; betain ilavesi ile elektrik iletkenliğinin artması ve yüzey geriliminin düşmesi olmuştur. Betain katkısı, elektro çekilebilirliği sağlayarak boncuk hatası içermeyen düzgün nanoliflerin oluşmasını sağlamıştır. Başarılı yüzeylerin elde edildiği tüm çalışmaların ortak özelliği de, yüksek elektrik iletkenliğine sahip çözeltilerin kullanılmış olmasıdır. Polimer çözeltisinin iletkenliği; polimer maddenin uygun bir çözücü içinde çözünmesi sonucu ortaya çıkan iyonize gruplara göre değişim gösterir ve polimer jetinin elektro çekim esnasındaki hareketini etkiler. Yüksek iletkenliğe sahip çözeltilerin, elektro çekim işlemi esnasında uygulanan şiddetli elektriksel alan içinde çok fazla kararsızlık gösterdiği ve bu durumun da daha ince liflerin üretilmesine olanak sağladığı saptanmıştır (Erdem ve ark. 2014, Hayati ve ark. 1987). Çalışma esnasında hazırlanan hem ikili hem de üçlü polimer karışım çözeltilerinde; HA konsantrasyonunun fazla olması ve HA polimerinin NaOH/DMSO içerisinde çözündürülmüş olması nedeniyle, OH gruplarından kaynaklı olarak elektrik iletkenliği değerleri yüksektir. Bu durumun etkileri, elektro çekim esnasında iğne ucunda oluşan damlacığın multijet oluşturması

şeklinde gözlenmiştir. Betain ise amfoter karakterli (hem negatif hem de pozitif yüklü) bir yüzey aktif madde olması nedeniyle, çözelti içerisinde aynı anda katyon ve anyon olarak davranarak elektrolit oluşmasına sebep olmakta ve elektrik iletkenliğini artırmaktadır. Bu durumda, oluşan yüzeydeki nanoliflerin kesişimi ve bağlantı noktası da artmaktadır (Jung ve ark. 2005). Üretilen yüzeylerin çok ince (genelde 200 nm'nin altında) liflerden oluşmasının en büyük sebebi de yüksek elektrik iletkenliği olmuştur.

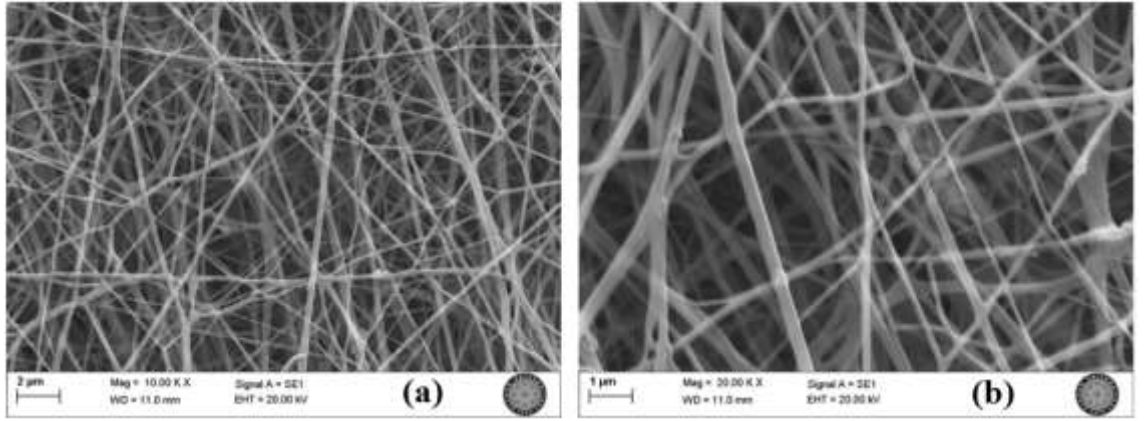
Üçlü karışım için çalışmalara %12 konsantrasyonlu HA kullanılarak devam edilmiştir. Buna göre; hacimce 3/1/1 ve 5/1/1 oranlarında %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltileri hazırlanmış ve elektro çekim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Her iki çözelti için yüzey üretimi başarısız olduğundan, çözelti içerisine betain yüzey aktif maddesi eklenerek çalışmalar tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.11'de, SEM fotoğrafları ise Şekil 4.15 ve 4.16'da verilmektedir.

Çizelge 4.11. %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

Polimer 1 (P1)	HA	HA	HA	HA
Polimer 2 (P2)	CMC	CMC	CMC	CMC
Polimer 3 (P3)	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg
P1 için çözücü1 (Ç1)	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH
P1 için çözücü2 (Ç2)	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
P3 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
Ç1/Ç2 karışım oranı (v/v)	4/1	4/1	4/1	4/1
P1 konsantrasyon (% w/w)	12	12	12	12
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	2
P3 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	2
P1/P2/P3 karışım oranı (v/v/v)	3/1/1	3/1/1	5/1/1	5/1/1
Yüzey aktif madde (YAM)	-	Betain	-	Betain
(P1/P2/P3)/YAM karışım oranı (v/v)	-	7/1	-	7/1
pH	12,90	12,87	12,76	13,14
İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	22180	39400	28210	37800
Viskozite (cP)	1296	614,4	1997	1373
Yüzey gerilimi (mN/m)	43,23	29,33	56,70	29,78
Elektro çekim	Başarısız	Başarılı	Başarısız	Başarılı
Mesafe (cm)	5-20	8,5	5-20	7
Voltaj (kV)	15-35	22	15-35	18,1
Besleme miktarı (ml/saat)	0,1-2	0,5	0,1-2	0,3
Ortalama nanolif çapı \pm standart sapma(nm)	-	116 \pm 33	-	168 \pm 52



Şekil 4.15. 3/1/1 (betain katkılı) %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (a) X 10.000, (b) X 20.000



Şekil 4.16. 5/1/1 (betain katkılı) %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg karışım çözeltisinden elde edilen nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (a) X 10.000, (b) X 20.000

Hem %10'luk hem de %12'lik HA içeren üçlü polimer karışımı yüzeylerin SEM fotoğrafları birlikte değerlendirildiğinde; elektro çekim esnasında düze ile toplayıcı arasındaki mesafenin kısa olduğu çalışmalarda (3/1/1 (betain katkılı) %10 HA / %2 CMC / %2 NaAlg ve 5/1/1 (betain katkılı) %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg); çözücünün tamamı buharlaşmadığı için liflerin temas noktalarında yapışmalar ve yassılaştırmalar görülmektedir. Bu durum; literatürde (Ramakrishna ve ark. 2005) yer alan, daha yüksek viskoziteli çözeltide çözücü olarak kullanılan suyun yeterince buharlaşmadığı ve toplayıcıya ulaşan liflerin yassılaştığı bilgisi ile de uyumaktadır.

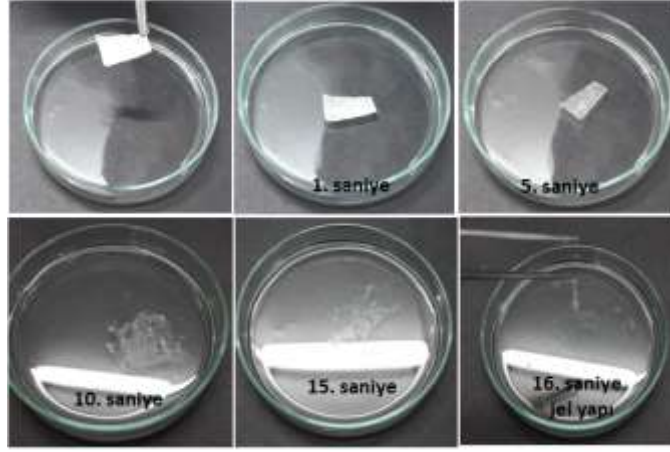
Üçlü polimer karışımı ile gerçekleştirilen tüm gözlem ve ölçüm sonuçları, SEM fotoğrafları ve nanolif çapları dikkate alındığında; adezyon bariyeri amaçlı üçüncü yüzey olarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda değerlendirilmek üzere, 3/1/1 %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg (betain katkı) çözeltisinden üretilmiş nanolifli yüzeyin kullanılmasına karar verilmiştir.

Sonuç olarak, yapılan tüm parametre çalışmaları ve SEM analizleri doğrultusunda; adezyon bariyeri olarak seçilen nanolifli yüzeyler, hacimce 3/1 oranda %12 HA ve %2 CMC polimer çözeltisi karışımına hacimce 10/1 oranında betain eklenerek, hacimce 5/1 oranda %12 HA ve %2 NaAlg polimer çözeltisi karışımına hacimce 5/1 betain eklenerek ve hacimce 3/1/1 oranda %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg polimer çözeltisi karışımına hacimce 7/1 oranda betain eklenerek hazırlanan çözeltilerden üretilmiştir.

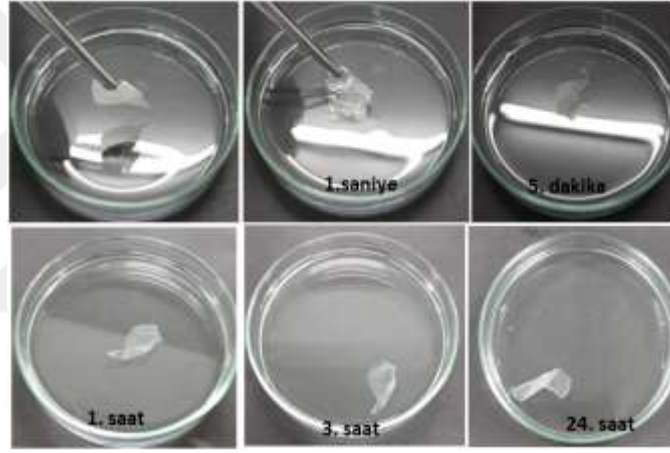
4.2. Üretilen Nanolifli Yüzeylerin Çapraz Bağlama İşlemi

Nanolifli yüzeylere yapılan çapraz bağlama ve kurutma işlemlerinden sonra; kullanılan çapraz bağlayıcı ajanın yüzeylerin suya dayanımlarını geliştirip geliştirmediğini anlamak için, çapraz bağlama yapılmamış ve yapılmış yüzeyler 24 saat boyunca oda sıcaklığında saf su içerisinde bekletilmişlerdir.

Çapraz bağlama yapılmamış yüzeyin, suya atıldığı ilk saniyelerden itibaren hızla dağılarak jelleşme sürecine girdiği görülmüştür. Suyu atıldığı anı takip eden 15. saniyede ise yüzey, tamamen jel haline gelmiştir (Şekil 4.17). Çapraz bağlı yüzeylerin ise; suda çözünmedikleri ve boyutsal stabilitelerini korudukları gözlemlenmiştir (Şekil 4.18). Böylece, uygulanan tüm yöntemlerin çapraz bağlama açısından başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

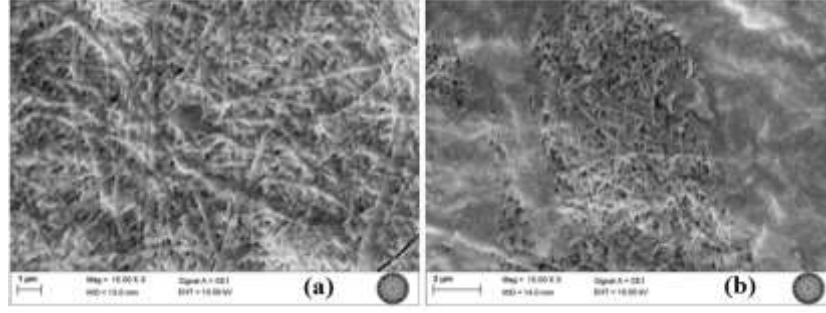


Şekil 4.17. Çapraz bağlama öncesinde nanolifli yüzeyin suya dayanım testi

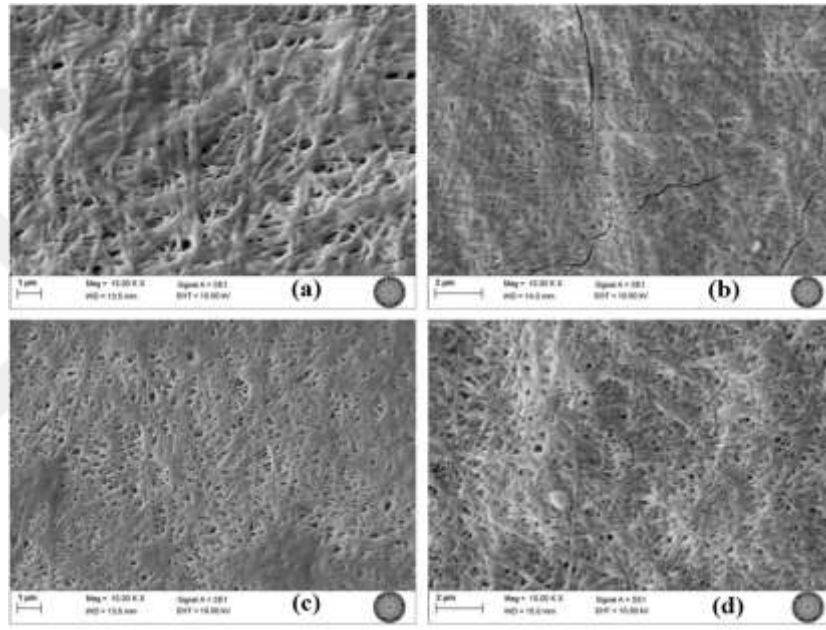


Şekil 4.18. Çapraz bağlama sonrasında nanolifli yüzeyin suya dayanım testi

Çapraz bağlama sonrası nanolifli yüzey numuneleri görsel olarak değerlendirilmiş ve suya dayanım testi sonrasında yapısal bütünlüklerini koruyan yüzeyler için, çapraz bağlama işleminin etkisini görmek ve en uygun çapraz bağlama yöntemini belirlemek amacıyla, SEM analizleri gerçekleştirilmiş ve Şekil 4.19 ve 20'de verilen fotoğraflar çekilmiştir. 50 mM ve 70 mM EDC ile yapılan çapraz bağlanmış nanolifli yüzeyler, SEM analizi esnasında uygulanan voltaj nedeniyle yandığı için görüntüleri alınamamıştır.



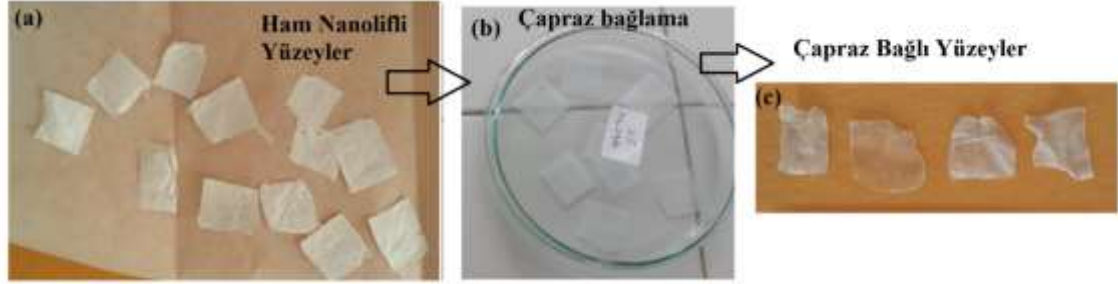
Şekil 4.19. EDC ile yapılan çapraz bağlama sonrası nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (a) 80 mM, (b) 100 mM



Şekil 4.20. EDC/NHS ile yapılan çapraz bağlama sonrası nanolifli yüzeyin SEM görüntüsü (a) 50 mM/100 mM, (b) 70 mM/100 mM, (c) 80 mM/100 mM, (d) 100 mM/100 mM

SEM analizinde, yüzeylerin çoğunun 20.00 kV potansiyelde yanması veya bozunması nedeniyle potansiyel değeri 10.00 kV'a düşürülmüştür. Yine de bazı yüzeylerde dikkati çeken çatlamlar oluşmuştur. SEM görüntüleri incelendiğinde; her iki çapraz bağlama yönteminde de, çapraz bağlama sonrası nanolifler görülebilmekte ve lifli yapının bozulmadığı anlaşılmakla birlikte daha az tanınabilmektedir. Sonuç olarak; çapraz bağlama işlemi için, daha homojen bir yüzey görüntüsü oluşturan 80 mM/100 mM EDC/NHS yönteminin seçilmesine karar verilmiştir.

Buna göre; adezyon bariyeri olarak kullanılacak nanolifli yüzeyler 2×2 cm boyutlarında kesilerek (Şekil 4.21 (a)) hazırlanan 80 mM/100 mM EDC/NHS çapraz bağlama çözeltisi içinde 24 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir (Şekil 4. 21 (b)). Bu süre sonunda nanolifli yüzeyler çözeltilerden çıkarılmış, etanol içerisinde çalkalanarak inkübatörde 37 °C'de 12 saat kurutulmuştur. Kurutulmuş nanolifli yüzeyler Şekil 4.21(c)' de gösterilmiştir.

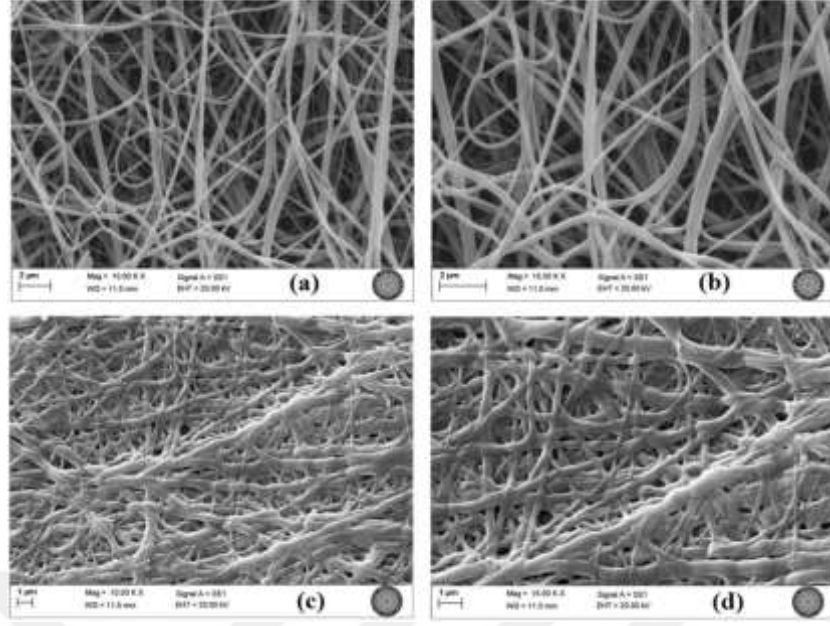


Şekil 4.21. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması işlemi

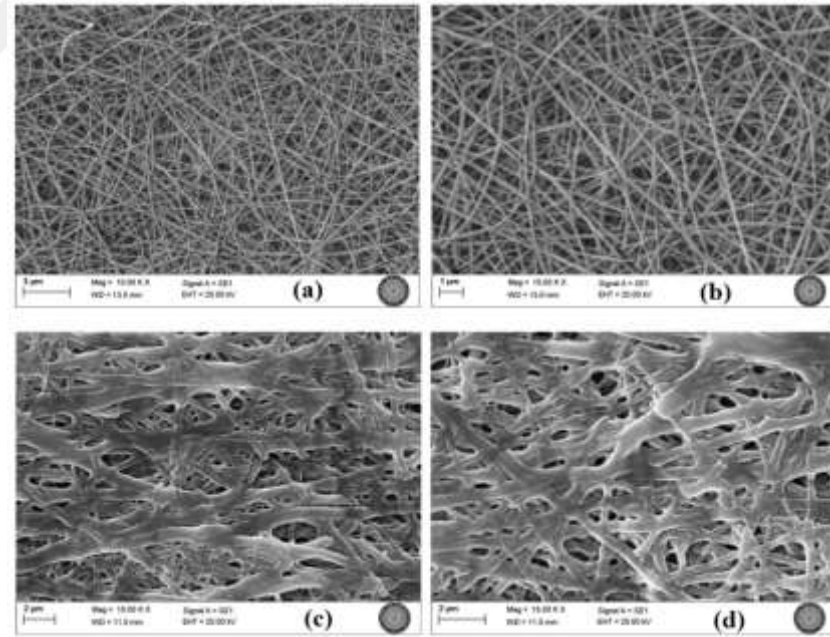
4.3. Üretilen Nanolifli Yüzeylerin Karakterizasyon Sonuçları

4.3.1. SEM / EDS analiz sonuçları

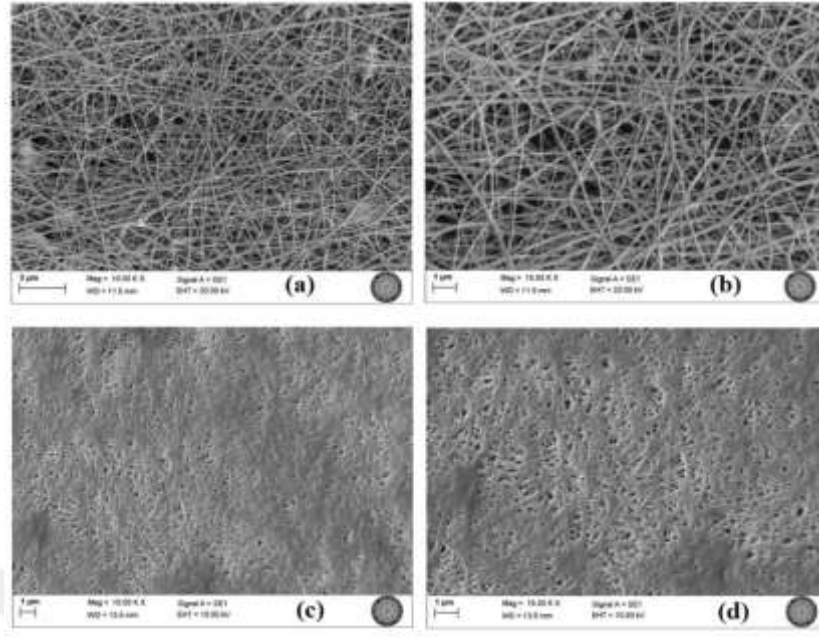
Adezyon bariyeri olarak kullanılacak nanolifli yüzeylerin yapısı üzerine çapraz bağlama işleminin etkisini gözlemlemek amacıyla, nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama işlemi öncesinde ve sonrasında SEM fotoğrafları alınmıştır (Şekil 4.22-24), ortalama lif çapları (incelikleri) ve standart sapmaları hesaplanmıştır (Çizelge 4.12).



Şekil 4.22. HA/NaAlg nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) çapraz bağlama öncesi (X 10.000), (b) çapraz bağlama öncesi (X 15.000), (c) çapraz bağlama sonrası (X 10.000), (d) çapraz bağlama sonrası (X 15.000)



Şekil 4.23 HA/CMC nanolifli yüzeylerin SEM (a) çapraz bağlama öncesi (X 10.000) , (b) çapraz bağlama öncesi (X 15.000), (c) çapraz bağlama sonrası (X 10.000), (d) çapraz bağlama sonrası (X 15.000)



Şekil 4.24. HA/ CMC/ NaAlg nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (a) çapraz bağlama öncesi (X 10.000) , (b) çapraz bağlama öncesi (X 15.000), (c) çapraz bağlama sonrası (X 10.000), (d) çapraz bağlama sonrası (X 15.000)

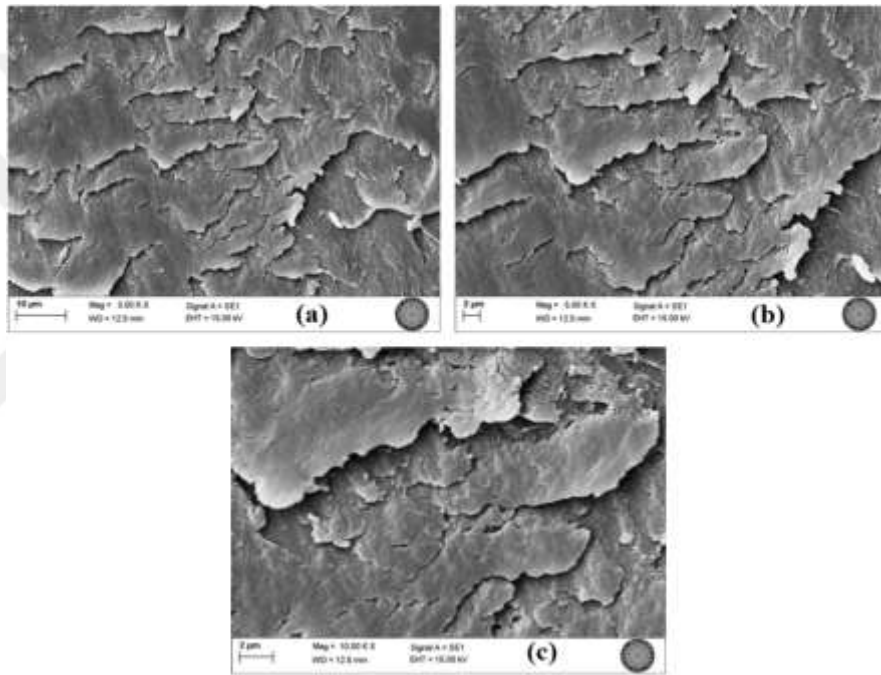
Çizelge 4.12. Nanolifli yüzeylerin lif çapları (incelikleri)

Yüzey	Lif çapı (İncelik) (nm)	
	Ortalama	Standart Sapma
HA/CMC	132	12
Çapraz bağlı HA/CMC	229	88
HA/NaAlg	108	57
Çapraz bağlı HA/NaAlg	255	91
HA/CMC/NaAlg	116	33
Çapraz bağlı HA/CMC/NaAlg	164	71

Nanolifli yüzeylere ait fotoğraflar incelendiğinde; her üç nanolifli yüzeyin çapraz bağlama işlemi sonrasında lifli yapılarını kaybetmediği ancak, liflerin yassılaştığı ve temas noktalarında yapışmaların olduğu görülmüştür. Çapraz bağlama işleminde kullanılan çapraz bağlayıcı ajanlar EDC/NHS nanolifli yüzeyleri oluşturan polimer moleküllerindeki karboksil gruplarını aktive edip, hidroksil ve karboksil gruplarını

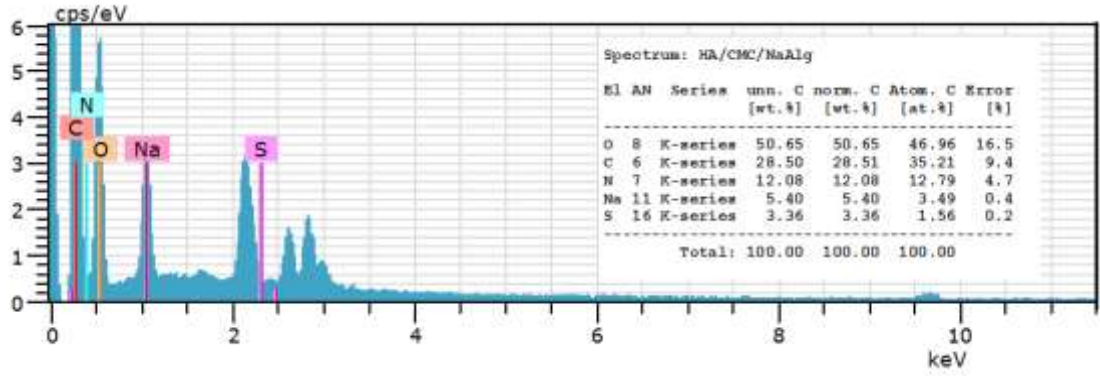
birbirine bağlamaktadır. Lifleri oluşturan moleküllerin temas noktalarında oluşturdukları bağlar nedeniyle liflerin yassılaştığı sonucuna varılmıştır. Çapraz bağlama işlemi ile yüzeylerde lif çapları önemli ölçüde artış göstermiştir. Bu durum, çapraz bağlı nanolifli yüzeylerdeki liflerin yassılaşması ile ilişkilendirilmiştir.

Ayrıca, nanolifli yüzeyler ile görsel olarak kıyaslanabilmesi amacı ile Seprafilm ticari adezyon bariyerine ait SEM görüntüleri Şekil 4.25'de verilmiştir. Fotoğraflar incelendiğinde, film yapısına sahip Seprafilm'in yüzeyinin pürüzlü olduğu ve gözeneklerinin bulunmadığı anlaşılmıştır.

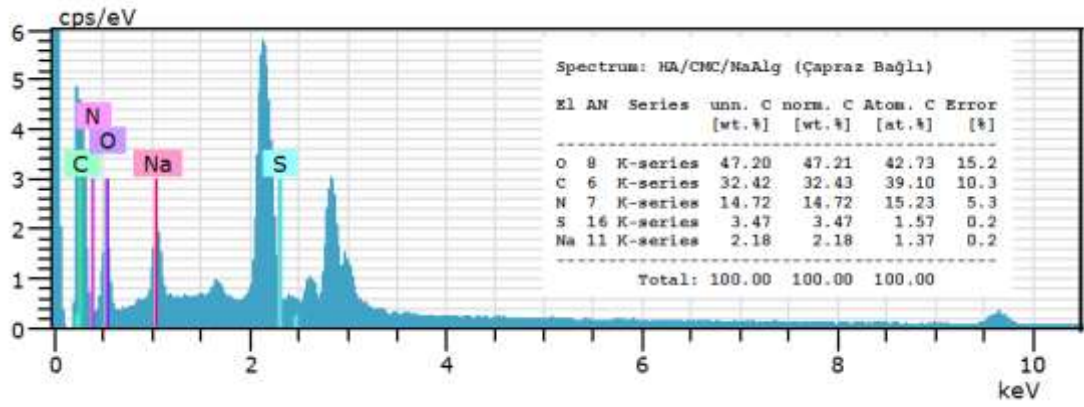


Şekil 4.25. Seprafilm'in SEM görüntüleri (a) (X 3.000), (b) (X 5.000), (c) (X 10.000)

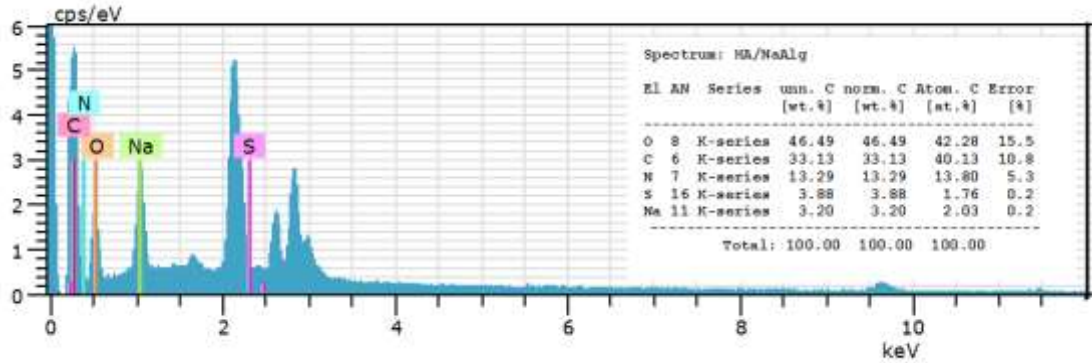
Çapraz bağlama işleminin nanolifli yüzeylerdeki kimyasal etkilerini incelemek ve Seprafilm ile kıyaslamak için EDS analizi yapılmıştır. Elde edilen elementel analiz sonuçları Şekil 4.26-32' deki grafiklerde verilmektedir.



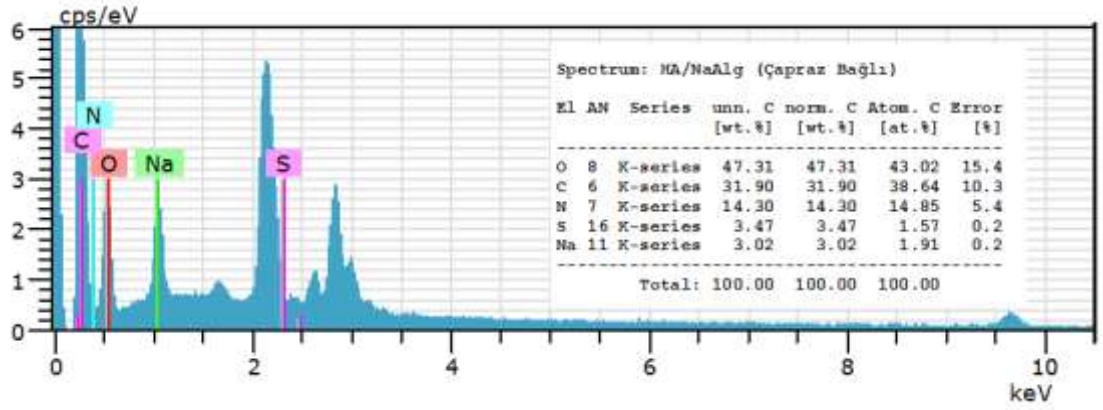
Şekil 4.26 HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeyin EDS grafiği



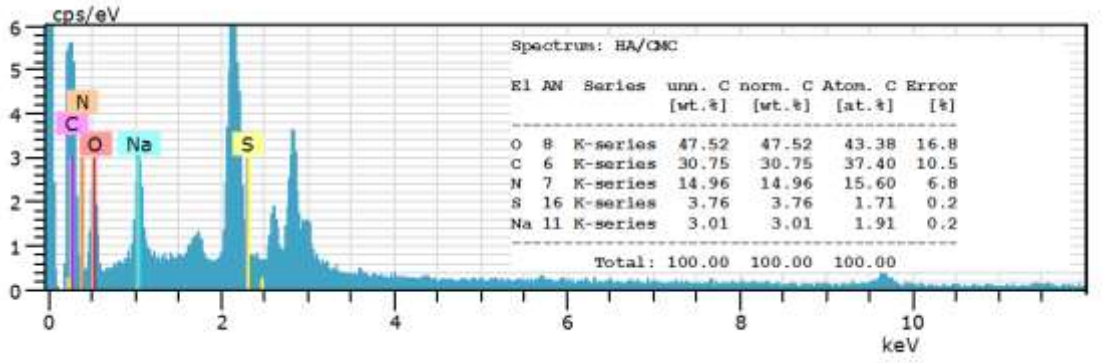
Şekil 4.27. Çapraz bağlı HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeyin EDS grafiği



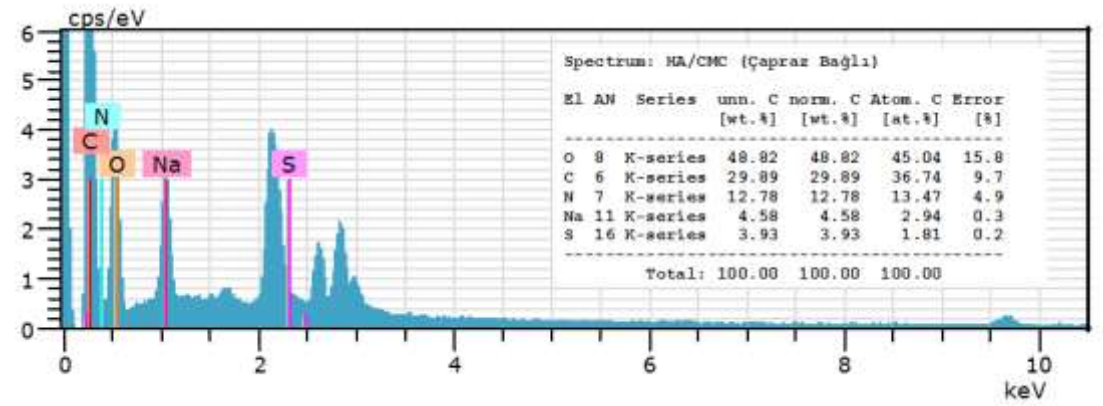
Şekil 4.28. HA/NaAlg nanolifli yüzeyin EDS grafiği



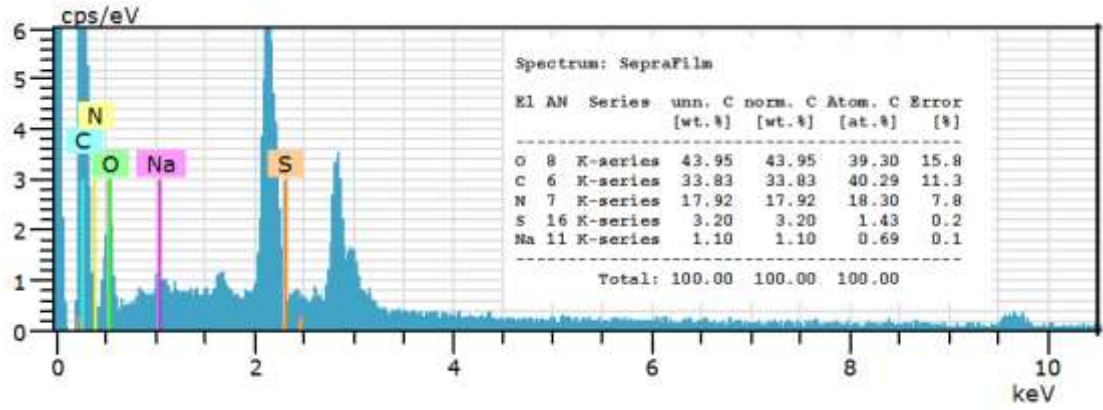
Şekil 4.29 Çapraz bağlı HA/NaAlg nanolifli yüzeyin EDS grafiği



Şekil 4.30. HA/CMC nanolifli yüzeyin EDS grafiği



Şekil 4.31. Çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzeyin EDS grafiği



Şekil 4.32. Seprafilmin ticari adezyon bariyerinin EDS grafiği

Yapılan EDS analizi sonuçları incelendiğinde; çapraz bağlama öncesi ve sonrasında dikkat çekici bir elementel değişim olmadığı görülmüştür. Çapraz bağlı olmayan yüzeyler ile çapraz bağlı yüzeylerdeki elementel analizin farklı olmaması çapraz bağlayıcı ajanlar EDC ve NHS'nin, polimer yapıya bağlanmadan polimer moleküllerindeki karboksil gruplarını aktive edip, hidroksil ve karboksil grupları arasında ester bağı oluşturarak çapraz bağlama yaptığı şeklinde açıklanabilir.

Nanolifli yüzeylerin üretimlerinde kullanılan polimerleri oluşturan, karbon (C), oksijen (O), azot (N) ve sodyum (Na) gibi temel elementlerin dışında farklı olarak kükürt (S) elementi tespit edilmiştir. Kükürt elementinin nanolifli yüzey üretiminde kullanılan DMSO çözücüsünün tam olarak buharlaşmaması nedeniyle yapıda olduğu tahmin edilmektedir. Ticari adezyon bariyeri Seprafilmin EDS grafiği incelendiğinde ise, üretilen nanolifli yüzeylerle benzer oranlarda elementel içeriğe sahip olduğu görülmüştür. Ticari adezyon bariyerinin üretiminin ayrıntıları bilinmemekle birlikte, kükürt elementinin ticari adezyon bariyerinde yer alması, üretiminde çözücü olarak veya üretime yardımcı olarak kükürt içeren bir kimyasal maddenin kullanılmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

4.3.2. Kalınlık ölçüm sonuçları

Üretilen nanolifli yüzeylerin ve ticari adezyon bariyeri Seprafilmin ortalama kalınlık ve standart sapma değerleri Çizelge 4.13'de verilmiştir.

Çizelge 4.13. Nanolifli yüzeylerin ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'in kalınlık değerleri

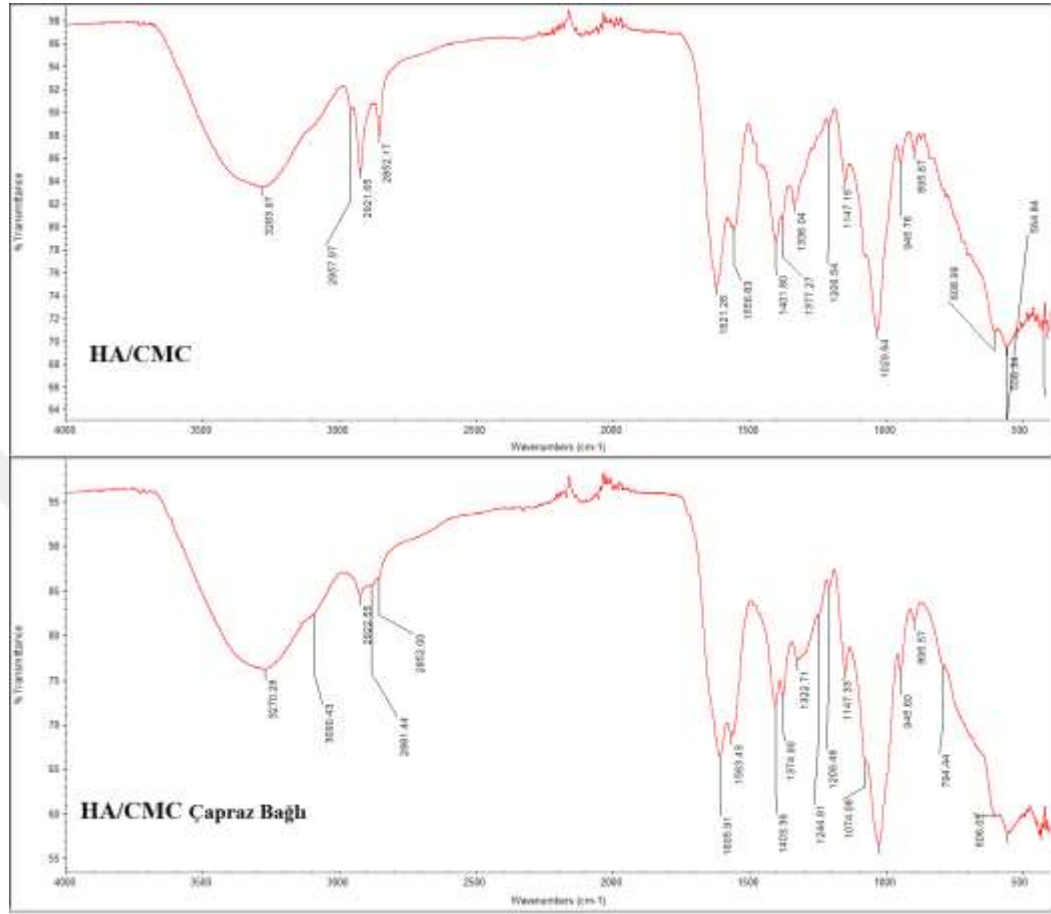
Yüzey	Kalınlık (mm)	
	Ortalama	Standart Sapma
HA/CMC	0,116	0,035
Çapraz bağlı HA/CMC	0,078	0,015
HA/NaAlg	0,086	0,020
Çapraz bağlı HA/NaAlg	0,066	0,011
HA/ CMC/ NaAlg	0,111	0,034
Çapraz bağlı HA/ CMC /NaAlg	0,053	0,010
Seprafilm	0,112	0,002

Kalınlık ölçüm sonuçlarına göre; çapraz bağlama işlemi, nanolifli yüzeylerin kalınlığını azaltmıştır. Ortalama kalınlık değerleri incelendiğinde; çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzey için yaklaşık % 34, HA/NaAlg yüzey için % 28, HA/CMC/NaAlg yüzey için ise % 53 oranında bir azalma tespit edilmiştir. Nanolifli yüzeylere ait SEM analizi sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda; her üç nanolifli yüzeyde çapraz bağlama işlemi sonrasında liflerin yassılaştığı ve ortalama lif çaplarının arttığı görülmüştür. Bu durumda, kalınlıktaki azalmanın liflerinin yassılaşmasından dolayı kaynaklandığı düşünülmektedir. Ticari adezyon bariyeri ile *in vivo* uygulamada kullanılan üç çapraz bağlı nanolifli yüzeyleri karşılaştırdığımızda; nanolifli yüzeylerin ticari adezyon bariyerinden daha ince olduğu tespit edilmiştir. Çapraz bağlama öncesinde üretilen nanolifli yüzeyler arasında en ince yüzey HA/NaAlg olup, aynı zamanda lif çapı olarak da en ince liflerin bulunduğu yüzeydir. Çapraz bağlama sonrasında, en ince yüzey HA/CMC/NaAlg olup çapraz bağlama sonrası lif çapı en küçük yüzey olmuştur.

4.3.3. FT-IR analizi sonuçları

Üretilen nanolifli yüzeyler çapraz bağlama öncesinde ve sonrasında FT-IR analizi ile karakterize edilerek, çapraz bağlamanın etkinliği ve çapraz bağlayıcıların kimyasal yapıya etkisi incelenmiştir. Ayrıca aynı polimerlerden oluşan ticari adezyon bariyeri Seprafilm ile kıyaslama amacıyla, üretilen çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzey

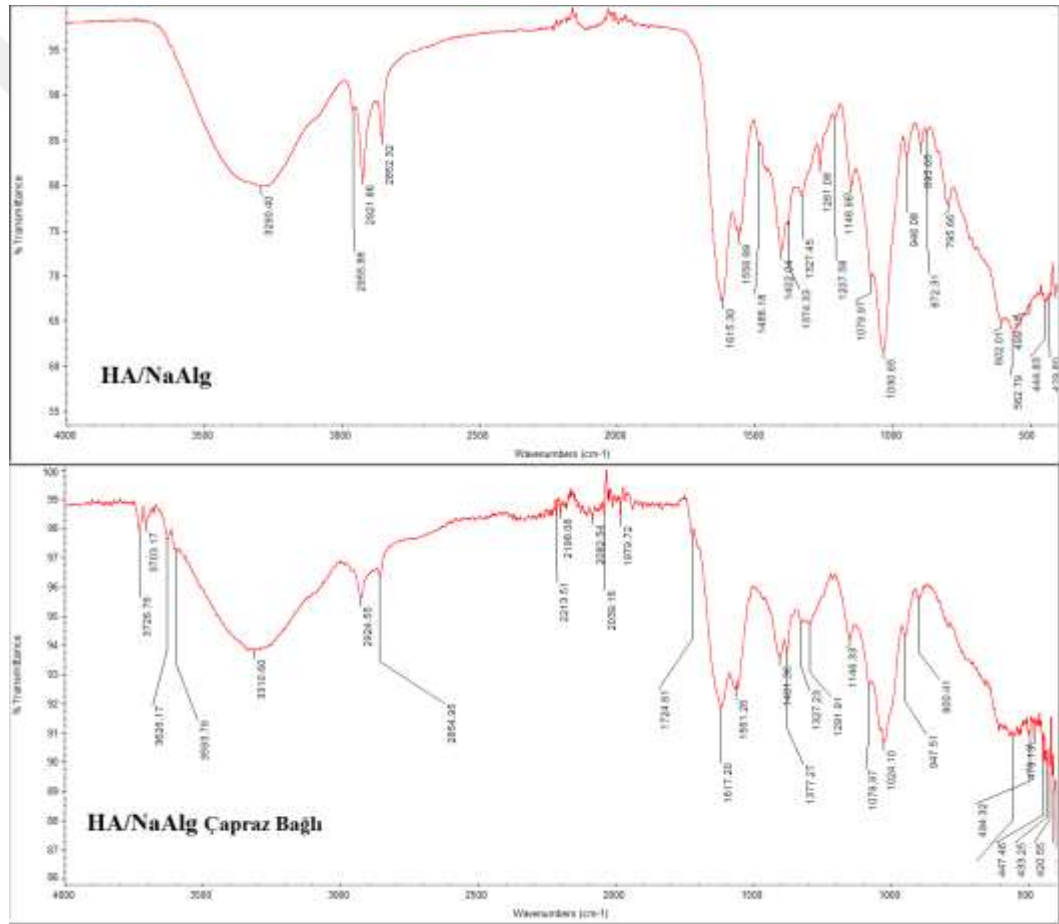
karşılaştırılarak yapıdaki benzerlikler ve farklılıklar ortaya çıkarılmıştır. Elde edilen FT-IR spektrumları Şekil 4.33-4.36'da verilmiştir.



Şekil 4.33. HA/CMC ve çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzeylerin FT-IR spektrumları

HA/CMC ve çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzeylerin FT-IR grafiği incelendiğinde; HA polimerine ait; karboksil grubu (ham: $1621,28 \text{ cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $1605,91 \text{ cm}^{-1}$), C-H gerilmesi (ham: $2957,97 \text{ cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $2922,55 \text{ cm}^{-1}$), C-H eğilmesi (ham: $1322,71 \text{ cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $1336,04 \text{ cm}^{-1}$), C-O-C grubu (ham: $1147,16 \text{ cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $1147,33 \text{ cm}^{-1}$), N-H gerilmesi (ham: $3283,97 \text{ cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $3270,28 \text{ cm}^{-1}$) C-O eğilmesi (ham: $1029,64 \text{ cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $1074,08 \text{ cm}^{-1}$), C-C gerilmesi (ham: $2160,50 \text{ cm}^{-1}$, çapraz bağlı: 2100 cm^{-1}) açıkça görülmektedir. FT-IR spektrumlarındaki 2800 ile 3500 cm^{-1} deki geniş absorpsiyon bandı, CMC polimerinin hidroksil grubundan (-OH) kaynaklanmaktadır. Yüzeyi oluşturan her iki polimer de polisakkarit esaslı olduğu için yapılarında ortak olarak bulunan karboksil grubu ve C-H bağlarını gösteren pikler

çakışmaktadır. Yani; ham ve çapraz bağlı her iki yüzey için 1600-1650 cm^{-1} arasında karboksil grubu, 2900-3000 cm^{-1} arasında ise C-H gerilmesine ait pikler bulunmaktadır. HA/CMC'nin hidroksil gruplarından kaynaklanan 2800 ile 3500 cm^{-1} deki geniş absorpsiyon bandı çapraz bağlama sonrası daralmıştır. Bu durum çapraz bağlama işleminde kullanılan çapraz bağlayıcılar EDC ve NHS'nin, polisakkarit moleküllerindeki karboksil gruplarını aktive edip, hidroksil ve karboksil grupları arasında ester bağı oluşturarak çapraz bağlama yapmasından kaynaklanmaktadır (Svldronova 2014). Karboksil gruplarının görüldüğü 1621 cm^{-1} deki pikin çapraz bağlama sonrasında 1605 cm^{-1} kayması da ester bağının varlığını göstermektedir.

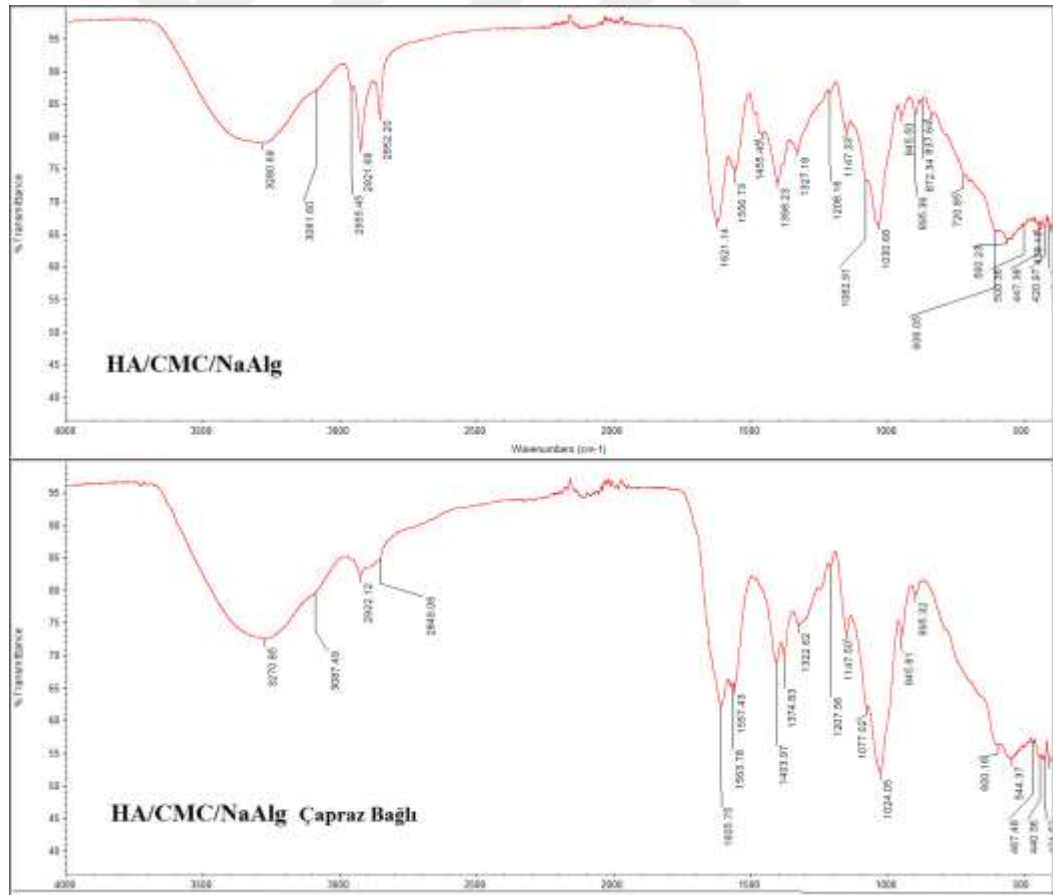


Şekil 4.34. HA/NaAlg ve çapraz bağlı HA/NaAlg nanolifli yüzeyin FTIR spektrumları

HA/NaAlg ve çapraz bağlı HA/ NaAlg ve nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları incelendiğinde; HA polimerinden gelen; karboksil grubu (ham:1615,30 cm^{-1} , çapraz bağlı:1617,20 cm^{-1}), C-H gerilmesi (ham:2955,88 cm^{-1} , çapraz bağlı:2924,55 cm^{-1}), C-H

eğilmesi (ham:1327,23 cm^{-1} , çapraz bağı:1327,45 cm^{-1}), C-O-C grubu (ham:1146,96 cm^{-1} , çapraz bağı:1146,33 cm^{-1}), N-H gerilmesi (ham :3290.40 cm^{-1} , çapraz bağı:3310,60 cm^{-1}) C-O eğilmesi (ham:1030,65. cm^{-1} , çapraz bağı:1024,10 cm^{-1}), C-C gerilmesi (ham:2100 cm^{-1} , çapraz bağı:2082,54) pikleri görülmektedir.

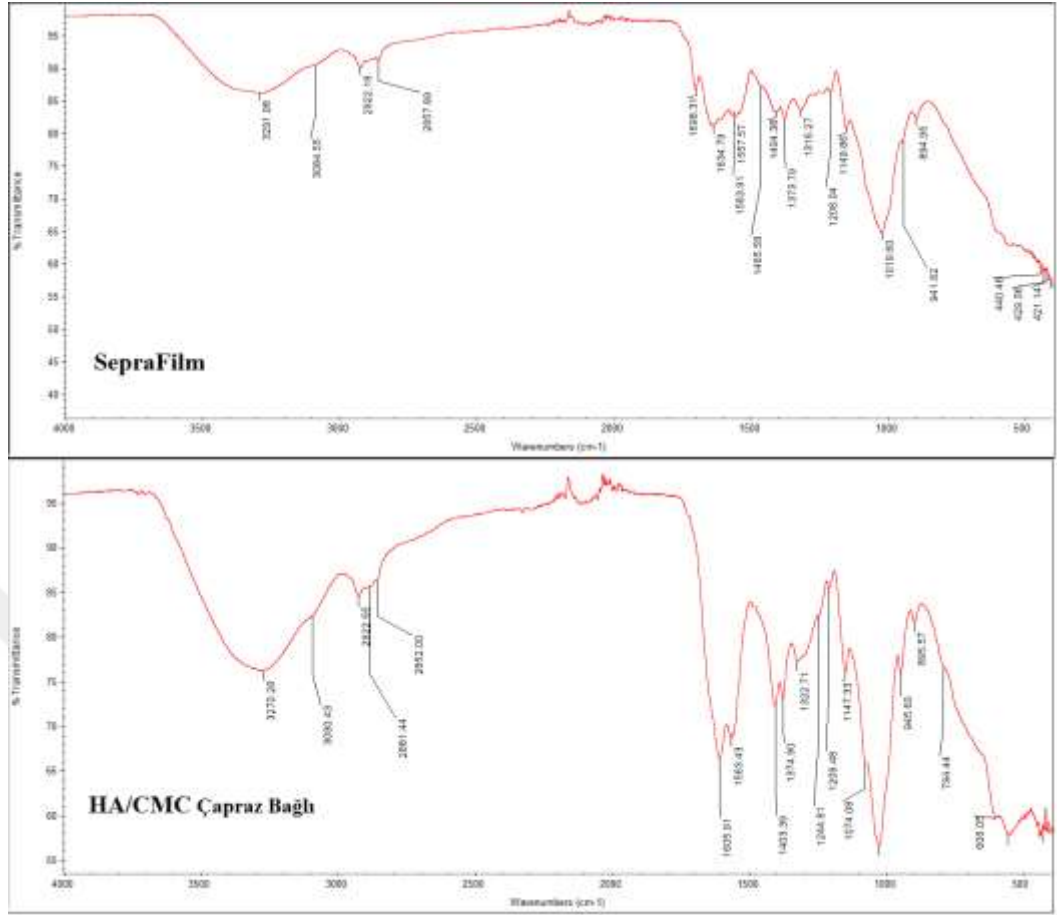
HA/NaAlg FTIR spektrumunda 947.51, 895.65 ve 795.66 cm^{-1} deki pikleri NaAlg yapısındaki guluronik asit ve mannuronik asit varlığını göstermektedir. Çapraz bağı yüzeyde ise 947.51 cm^{-1} 'deki pik varlığını sürdürürken, diğer pikler sırasıyla 790 ve 900 cm^{-1} 'e kaymış ve şiddetleri azalmıştır. Ayrıca HA/NaAlg spektrumunda; 1621,14 cm^{-1} 'de görülen -COO- (asimetrik) gerilme titreşimine ait pik çapraz bağı yüzeyde 1605,75 cm^{-1} 'ye kaymıştır. Çapraz bağı yüzeyde 1724,61 cm^{-1} 'deki pik ester bağlarının varlığını göstermektedir. HA/NaAlg'nin -OH grubuna ait 2800 ile 3500 cm^{-1} 'deki piklerin şiddeti çapraz bağlama sonrası azalmıştır



Şekil 4.35. HA/CMC/NaAlg ve çapraz bağı HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeyin FTIR spektrumları

HA/CMC/NaAlg ve çapraz bağlı HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeylerin spektrumları incelendiğinde ise; HA'ya ait karboksil grubu (ham: $1621,14\text{cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $1605,75\text{cm}^{-1}$), C-H gerilmesi (ham: $2955,45\text{cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $2922,12\text{cm}^{-1}$), C-H eğilmesi (ham: $1327,18\text{cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $1322,62\text{cm}^{-1}$), C-O-C grubu (ham: $1147,33\text{cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $1147,50\text{cm}^{-1}$), N-H gerilmesi (ham: $3280,69\text{cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $3270,85\text{cm}^{-1}$) C-O eğilmesi (ham: $1030,68\text{cm}^{-1}$, çapraz bağlı: $1024,05\text{cm}^{-1}$) pikleri görülmektedir. Her iki yüzeyde de FTIR spektrumundaki $750-950\text{cm}^{-1}$ arasındaki bantları NaAlg yapısındaki sırasıyla guluronik asid ve mannuronik asid varlığını göstermektedir. HA/CMC /NaAlg'nin FTIR spektrumundaki 2800 ile 3500cm^{-1} deki pikler CMC polimerinin hidroksil grubundan (-OH) kaynaklanmaktadır ve çapraz bağlama sonrasında bu piklerin şiddeti azalmıştır.

Sonuç olarak; üretilen üç nanolifli yüzeyin çapraz bağlama öncesi ve sonrası FT-IR grafiklerinde, çapraz bağlı yüzeylerde ester bağlarının varlığını gösteren piklerin bulunması ve ham yüzeylerdeki hidroksil gruplarının yer aldığı piklerin çapraz bağlama sonrası şiddetinin azalması çapraz bağlamanın kimyasal olarak başarılı bir şekilde yapıldığını ortaya koymuştur.



Şekil 4.36. Ticari adezyon bariyeri Seprafilm ve çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzeyin FTIR spektrumları

Ticari adezyon bariyeri Seprafilm HA/CMC polimerlerinden EDC/NHS ile çapraz bağlama yapılarak üretilen bir film yapısıdır. Tez çalışması kapsamında üretilen çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzeyin ve Seprafilm'in FT-IR spektrumları ise birbiriyle kıyaslanması için Şekil 4.36' da gösterilmektedir. Üretilen nanolifli yüzey ve ticari adezyon bariyerinin kimyasal yapısının neredeyse aynı olduğu görülmektedir. Karakteristik pikler aynı dalga boylarında görülmeyle birlikte, piklerin şiddetinde çok küçük farklılıklar mevcuttur. Sonuç olarak Seprafilm ile çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzey için; kullanılan polimerlerin ve çapraz bağlama maddelerinin konsantrasyonlarının ve oranlarının birbirine yakın olduğu söylenebilir.

4.3.4. Yüzey alanı ve gözeneklilik ölçüm sonuçları

Nanolifli yüzeylerin, geniş yüzey alanına ve nano gözenekli bir yapıya sahip olması en önemli özellikleri arasında sayılmaktadır. Üretilen yüzeylerin söz konusu özellikleri açısından karakterize edilmesi ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm ile kıyaslanabilmesi için BET analizi yapılmış ve sonuçlar Çizelge 4. 14'de verilmiştir.

Çizelge 4.14. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in yüzey alanı ve gözeneklilik değerleri

Yüzey	Yüzey alanı (m ² /g)	Gözenek boyutu (nm)	Gözenek hacmi (cm ³ /g)
HA/CMC	0,73	9,26	0,0195
Çapraz bağlı HA/CMC	21,86	7,66	0,1457
HA/NaAlg	2,375	52,91	0,0012
Çapraz bağlı HA/NaAlg	12,28	10,43	0,0321
HA/ CMC/ NaAlg	0,90	16, 99	0,0045
Çapraz bağlı HA/ CMC /NaAlg	18.81	10,56	0.0596
Seprafilm	Ölçüm alınamadı	Ölçüm alınamadı	Ölçüm alınamadı

Nanolifli yüzeylerin yüzey alanı ve gözeneklilik test sonuçları incelendiğinde; nanolifli yüzeylerde, yüzey alanının çapraz bağlama sonrasında arttığı görülmüştür. Ayrıca, çapraz bağlama sonrasında gözenek boyutları küçülürken beklemeyen şekilde gözenek hacimleri artmıştır. Çapraz bağlama sonrasında lif çaplarının artışına karşılık yüzey alanının da artması, çapraz bağlama sonrasında liflerin yassılaştırmadan kaynaklanmaktadır. Liflerin yassılaştırması sonucunda çapraz bağlı yüzeylerde lif çapı artışına rağmen gözenek boyutu azalmıştır. Ayrıca liflerin yassılaştırmasına ek olarak çapraz bağlama sonrasında nanolifli yüzeylerde % 40'a varan ağırlık kayıpları tespit edilmiştir. Yüzeylerin kalınlığı azalırken görülen gözenek hacmi artışı, çapraz bağlamada liflerin çözünmesinden dolayı yeni gözeneklerin oluştuğu şeklinde yorumlanmaktadır. Seprafilm için yüzey alanı değeri, gözenek boyutu ve hacmi için ise sonuç alınamamıştır. Seprafilm için bu durumun gözenekli yapıya sahip olmaması

nedeniyle, ölçüm esnasında yüzeyin gaz absorpsiyonuna ve desorpsiyonuna izin vermemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

4.3.5. Hava geçirgenliği ölçüm sonuçları

Üretilen nanolifli yüzeylerin ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'in hava geçirgenliği ölçüm sonuçları Çizelge 4.15'de verilmiştir.

Çizelge 4.15. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in hava geçirgenliği sonuçları

Yüzey	Hava geçirgenliği ($\text{cm}^3/\text{cm}^2/\text{s}$)	
	Ortalama	Standart Sapma
HA/CMC	1,93	0,12
Çapraz bağlı HA/CMC	5,39	0,36
HA/NaAlg	1,45	0,09
Çapraz bağlı HA/NaAlg	4,90	0,19
HA/CMC/NaAlg	1,72	0,31
Çapraz bağlı HA/CMC/NaAlg	5,10	0,60
Seprafilm	Ölçüm alınamadı	

Hava geçirgenliği sonuçları incelendiğinde, çapraz bağlı yüzeylerin hava geçirgenliğinin arttığı görülmüştür. Bu durum yüzey alanı ve gözeneklilik ölçüm sonuçlarında verilen, gözenek hacmi değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde; ham yüzeylere göre, çapraz bağlı yüzeylerde gözenek hacminin artışına bağlı olarak hava geçirgenliğinin arttığı şeklinde yorumlanmaktadır. Ticari adezyon bariyeri Seprafilm için ise gözenekli bir yapı bulunmadığından ölçüm alınamamıştır.

4.4. *In Vitro* Ortam Çalışmalarının Sonuçları

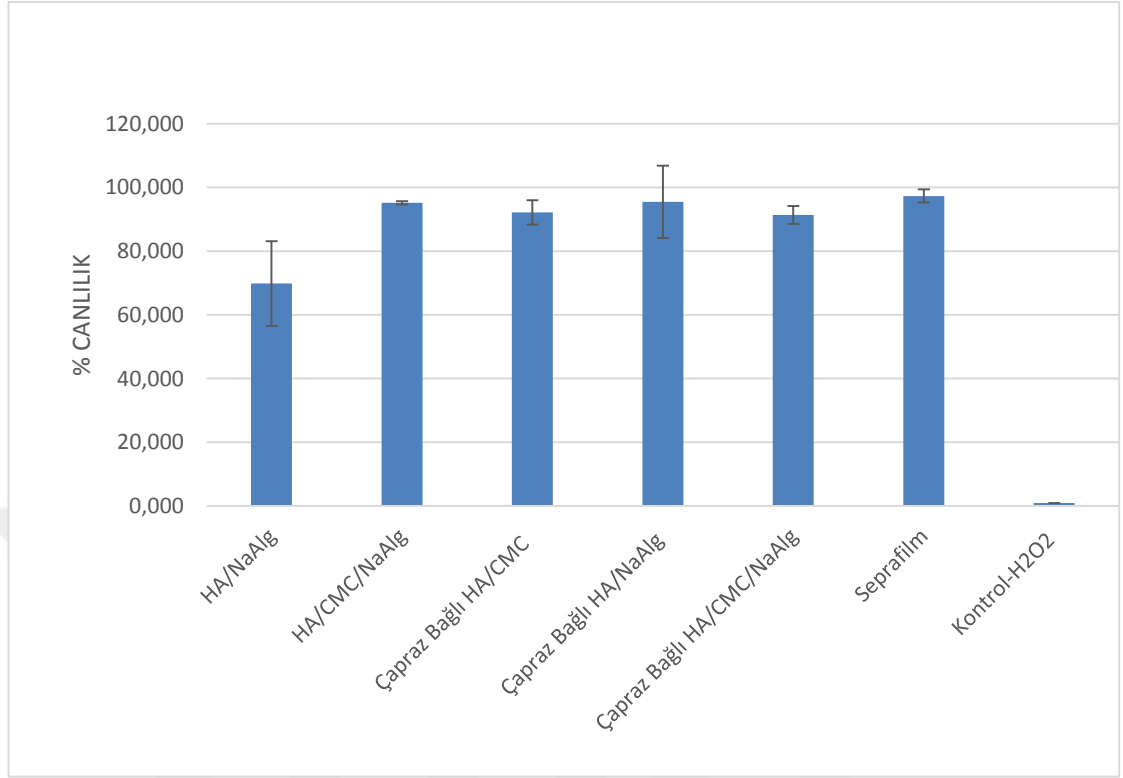
In vitro testlerde, adezyon bariyeri olarak kullanılacak nanolifli yüzeylerin, toksisite ve biyobozunurluk özellikleri tespit edilerek karın bölgesinde adezyon bariyeri olarak uygulanabilirliği değerlendirilmiştir.

4.4.1. Sitotoksisite testi sonuçları

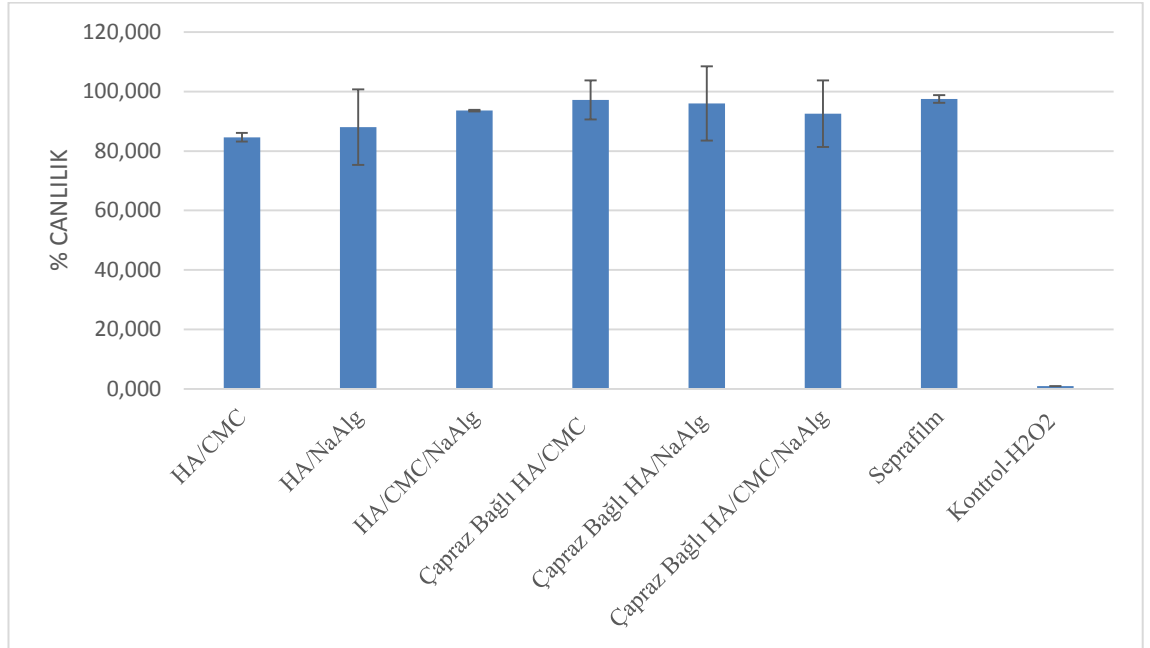
Adezyon bariyeri olarak kullanılacak nanolifli yüzeylerin tümünün dokuda toksik bir etki oluşturmayacak ve abdominal bölgede iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemeyecek özelliklerde olması gerekmektedir. Bu sebeple; üretilen nanolifli yüzeylerin ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'in olası sitotoksik etkileri; fare deri altı fibroblast hücre hattı L929 ve insan vasküler endotel hücre hattı olan HUVEC hücreleri kullanılarak, XTT testi ile tespit edilmiştir. Sitotoksitenin belirlenmesi amacıyla yapılan bu testte, kullanılan hücrelere göre % canlılık (yaşayabilirlik) oranları Çizelge 4.16'da verilmiştir. Şekil 4.37 ve 38'de ise nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in % canlılık (yaşayabilirlik) oranları grafiksel olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.16. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in % canlılık oranları

Yüzey	HUVEC Hücrelerinde Canlılık Oranı (%)		L929 Hücrelerinde Canlılık Oranı (%)	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
HA/CMC	56,53	5,40	84,63	1,00
Çapraz bağlı HA/CMC	92,12	3,90	97,12	6,00
HA/NaAlg	69,82	13,00	88,02	12,00
Çapraz bağlı HA/NaAlg	95,45	11,00	95,94	13,00
HA/CMC/NaAlg	95,17	0,50	93,57	0,27
Çapraz bağlı HA/CMC/NaAlg	91,38	2,80	92,54	11,00
Seprafilm	97,29	2,10	97,45	2,00
H ₂ O ₂ (Negatif kontrol)	0,95 ± 0,00		0,987 ± 0,00	



Şekil 4.37. HUVEC hücreleri ile yapılan XTT testinde % canlilik oranları



Şekil 4.38. L 929 hücreleri ile yapılan XTT testinde % canlilik oranları

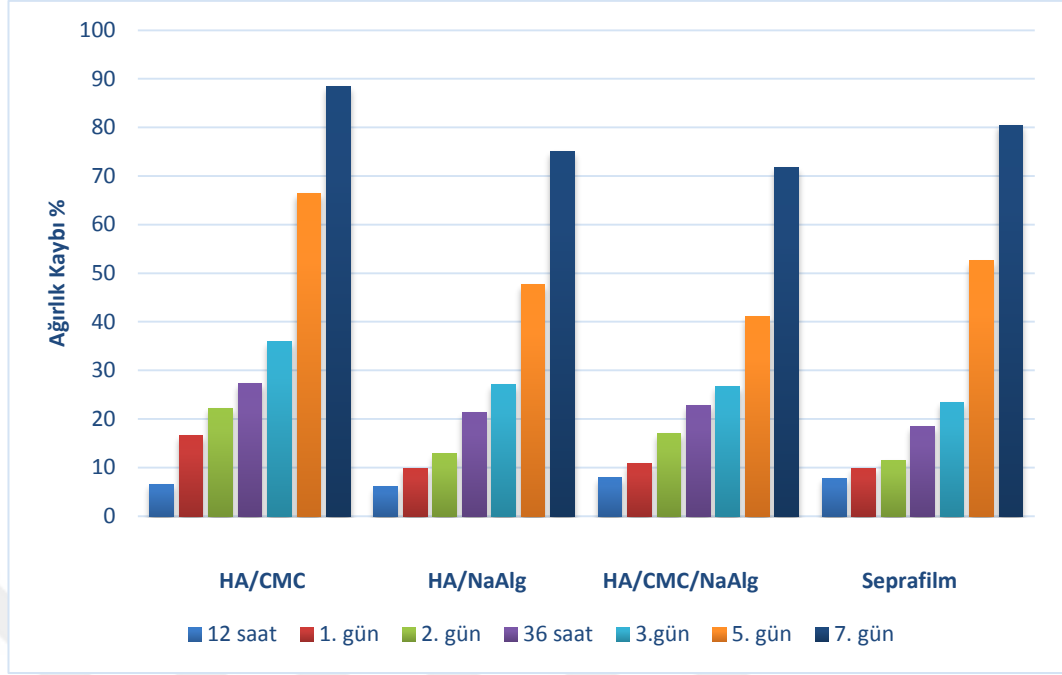
"Medikal ürünlerin biyolojik değerlendirilmesi: ISO 10993-5:2010 *in vitro* sitotoksosite testi" standardına göre yapılan testler sonrası hücre canlılığı % 70'in üstünde olduğunda, numunenin sitotoksik olmadığı kabul edilmektedir. Sitotoksosite sonuçları incelendiğinde, sadece HA/CMC ve HA/NaAlg nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesinde, HUVEC hücre hattında yaşayabilirlik oranlarının % 70'in altında olduğu görülmüştür. *In vivo* ortamda kullanılacak çapraz bağlı yüzeylerin canlılık oranları ise, her iki hücre hattı için de % 90'nın üzerinde olup, sitotoksik etki oluşturmadığı anlaşılmıştır. Ticari adezyon bariyeri ile çapraz bağlı nanolifli yüzeyler arasında ise canlılık oranları açısından önemli bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak; *in vivo* ortamda kullanılan çapraz bağlı yüzeylerin sitotoksik etkisinin olmadığı dolayısıyla, karın içi kullanıma uygun olduğu tespit edilmiştir.

4.4.2. Biyobozunurluk testi sonuçları

Çapraz bağlı nanolifli yüzeylerin ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'in biyobozunurluk çalışmalarında; numuneler fosfat tamponlu tuz çözeltisi (DPBS) içinde 12 saat, 1, 2 gün, 36 saat, 3, 5, ve 7 gün süre ile 37°C 'de inkübe edilmişlerdir. Belirlenen sürelerin sonunda; yüzeylerdeki ağırlık kaybı ölçülerek, biyobozunurluk oranları hesaplanmıştır. Hesaplanan değerler Çizelge 4.17'de verilmiştir. Şekil 4.39'da ise nanolifli yüzeylerin ve ticari adezyon bariyerinin ağırlık kaybının günlere göre dağılımı grafiksel olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.17. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in biyobozunurluk sonuçları

Yüzey	Ağırlık kaybı (%)						
	12 saat	1.gün	2. gün	36 saat	3. gün	5. gün	7. gün
HA/NaAlg	6,02	9,85	12,79	21,27	27,03	47,64	75,06
HA/CMC	6,59	16, 52	22,22	27,19	35,98	66,4	88,38
HA/CMC/ NaAlg	7,84	10,78	16,92	22,72	26,70	41,07	71,72
Seprafilm	7,76	9,85	11,45	18,47	23,38	52,84	80,46



Şekil 4.39. Nanolifli yüzeylerin ve Seprafilm'in 7 günlük sürede % ağırlık kaybının dağılımı

Teste tabi tutulan yüzeylerin tümü 7 gün boyunca doğrusal olarak artan bir şekilde ağırlık kaybına uğramışlardır. Üretilen nanolifli yüzeylerin bozunma oranları ile ticari adezyon bariyerinin bozunma oranları arasında büyük farklılıklar olmamakla birlikte, 7. günde en fazla ağırlık kaybının Seprafilmde olduğu tespit edilmiştir. Adezyon oluşumu için kritik dönem yara/travma sonrası ilk 7-8 gündür. Adezyon oluşum mekanizması bu dönemde çok hızlı bir seyir izler. Bu nedenle ideal bir cerrahi adezyon bariyeri, iyileşme sürecinde önemli olan ilk 7-8 gün dokuları birbirinden ayrı tutarak varlığını sürdürebilmelidir (Hatipoğlu 2011). Biyobozunurluk sonuçları dikkate alındığında; üretilen nanolifli yüzeylerin, bu kritik dönemde yapılarını koruyarak adezyon oluşumunu önleyebileceği veya azaltabileceği öngörüsünün doğrulandığı anlaşılmıştır.

4.5. *In Vivo* Ortam Çalışmalarının Sonuçları

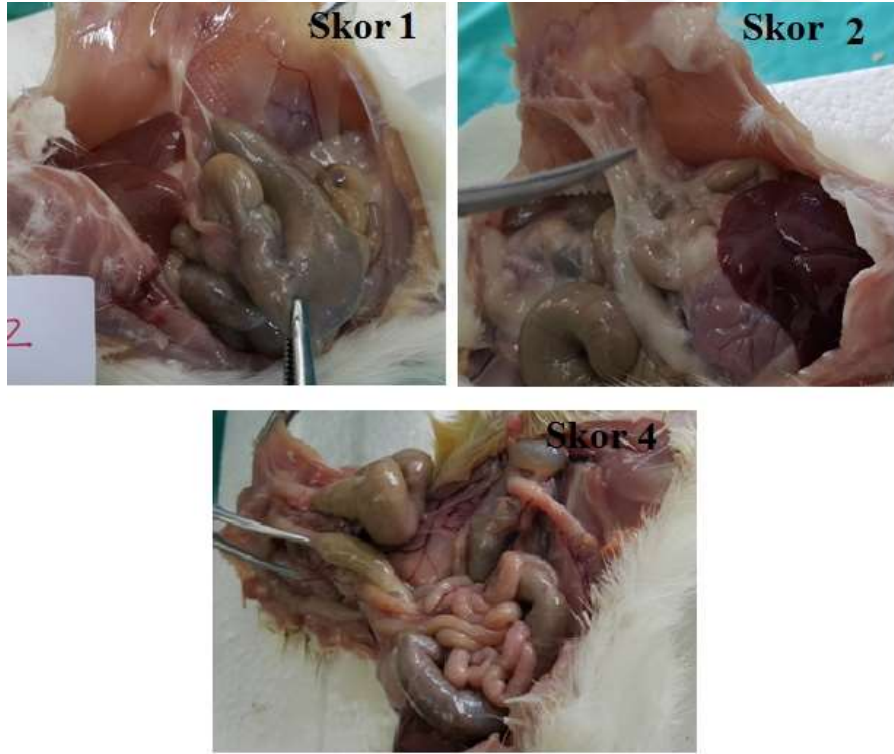
In vivo ortamda yapılan çalışmaların sonuçları, makroskobik ve mikroskobik (histopatolojik) olmak üzere iki ayrı başlık altında değerlendirilmiştir.

4.5.1. Makroskobik değerlendirme sonuçları

Şıanlarda, nanolifli yüzeyler ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm ile yapılan operasyonlar sonrasında, Modifiye Diamond Skalasına göre karın içi adezyonlar makroskobik olarak değerlendirilmiştir. Gruplara göre adezyon skorlaması izelge 4.18-22'de verilmiştir. Makroskobik değerlendirmede yapılan skorlamaya ait örnekler ise Şekil 4.40- 44'de verilmiştir.

Çizelge 4.18. Modifiye Diamond Skalasına göre A grubu Şıanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri

	GRUP							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
Adezyon skoru	2	1	4	1	2	2	1	1
Grup Ortalaması	1,75							



Şekil 4.40. A grubu Şıanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait rnekler

Çizelge 4.19. Modifiye Diamond Skalasına göre B grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri

	GRUP							
	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Adezyon skoru	1	1	1	1	1	1	2	1
Grup Ortalaması	1,13							



Şekil 4.41. B grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler

Çizelge 4.20. Modifiye Diamond Skalasına göre C grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri

	GRUP							
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
Adezyon skoru	0	0	1	0	1	0	0	0
Grup Ortalaması	0,25							



Şekil 4.42. C grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler

Çizelge 4.21. Modifiye Diamond Skalasına göre D grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri

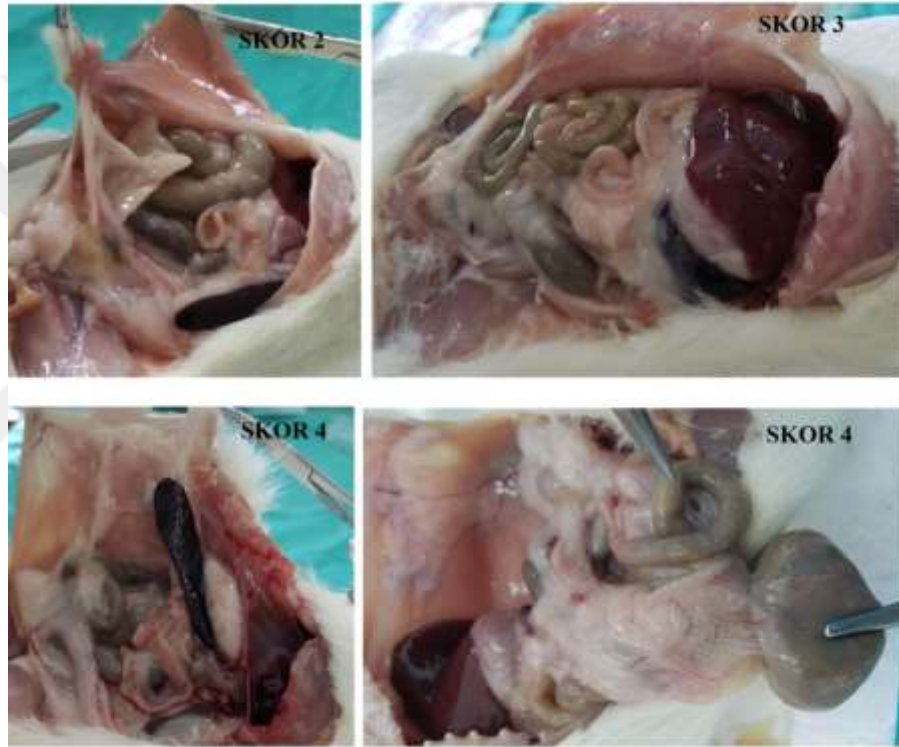
	GRUP							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8
Adezyon skoru	2	1	1	1	2	1	2	3
Grup Ortalaması	1,63							



Şekil 4.43. D grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler

Çizelge 4.22. Modifiye Diamond Skalasına göre E grubu sıçanlarda adezyon skorları ve grup ortalama değeri

	GRUP							
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
Adezyon skoru	4	4	4	4	4	3	2	2
Grup Ortalaması	3,38							



Şekil 4.44. E grubu sıçanlarda makroskobik adezyon skorlamasına ait örnekler

Grupların birbiri ile karşılaştırılmasında; birden fazla bağımsız grup olduğu için, Kruskal Wallis varyans analizi yöntemi kullanılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, gruplar arası adezyon skorunda istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir. Bunun üzerine 5 grup birbirleriyle Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu veriler Çizelge 4.24'de sunulmuştur. Sonuç olarak; p değeri 0,05'ten küçük olan A-C, A-E, B-C, B-E, C-D, C-E ve D-E grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Çizelge 4.23. Gruplar arası adezyon skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Gruplar arası	p değeri*
A-B-C-D-E	0,000
A-B	0,195
A-C	0,002
A-D	0,959
A-E	0,010
B-C	0,007
B-D	0,195
B-E	0,000
C-D	0,020
C-E	0,000
D-E	0,030

* p <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark

Grupların makroskobik adezyon skorları açısından ikili karşılaştırmaları sonucunda, nanolifli ve ticari adezyon bariyeri kullanılan gruplar A, B, C ve D ile, adezyon bariyeri kullanılmayan kontrol-E grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Yani nanolifli ve ticari adezyon bariyeri kullanılan gruplarda, kontrol grubuna göre adezyonun anlamlı derecede azaldığı anlaşılmıştır. Nanolifli ve ticari adezyon bariyeri kullanılan gruplar arasında (A-C, B-C, ve C-D) ise, istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görülmüştür. A ve B grubunda kullanılan nanolifli yüzeylerin birbiriyle ve ticari adezyon bariyeriyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, C grubunda kullanılan nanolifli adezyon bariyerinin (HA/NaAlg), üretilen diğer nanolifli yüzey ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm göre istatistiki açıdan anlamlı kabul edilecek şekilde adezyonu azalttığı tespit edilmiştir.

4.5.2. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

Makroskobik adezyon skorlamasından sonra, farklı bölgelerden alınan doku kesitleri histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Hemotoksilen-Eosin ile boyanan kesitler ışık mikroskopunda inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon, Mason Trikrom ile boyanan kesitler kollajen artışı açısından değerlendirilmiştir.

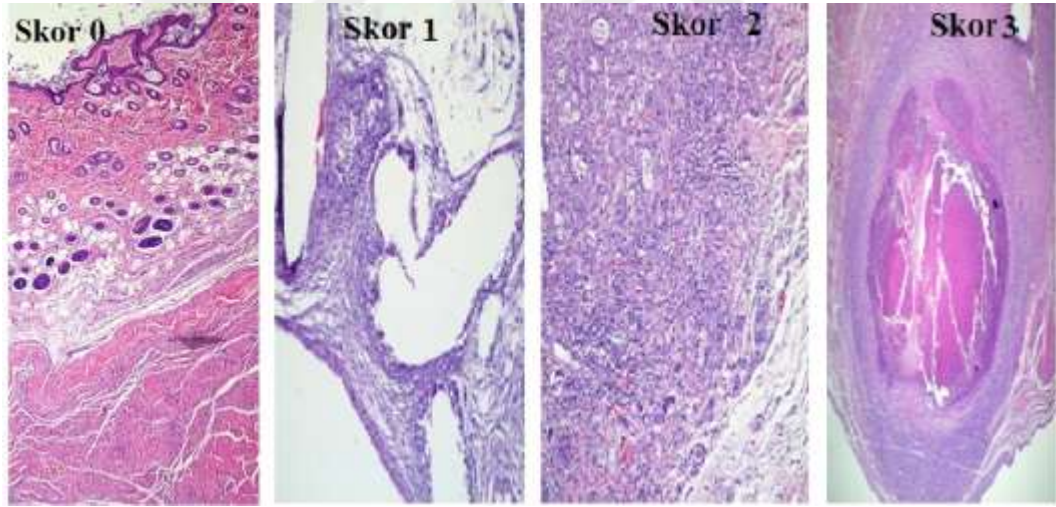
Periton bölgesinde bir hasar oluştuğunda, iyileşme için gerekli olan fibrin jel matriks meydana gelir. Fibrin jel matriks, ilk saatlerde pıhtılaşarak adezyon oluşumuna başlar. Başlangıçta fibrin jel matriksin büyük kısmı fibrinolitik aktivite ile eriyerek absorbe olur, ancak fibrinolitik aktive yetersiz olursa ve oluşan yapışıklık 3 gün ya da daha uzun sürede kalırsa fibrin jel matriks içinde fibroblastik proliferasyon gelişerek kalıcı adezyonlara (fibroz dokulara) dönüşür. Hasarlı dokularda oluşan inflamasyon ise, fibrin jel matriksin oluşumunu tetikleyen bir diğer etkidir (Sümer 2005, Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006). *In vivo* çalışmalarda, sıçanlara kas defekti ve çekumda zedeleme ile yapılan hasar modeline ek olarak karın bölgesinde polipropilen mesh kullanılmıştır. Karın bölgesinde kullanılan polipropilen meshler dokuda yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak inflamasyona (iltihaplanmaya) sebep olmaktadır. Ayrıca, adezyon ile beraber neovaskülerizasyon oluşumunun (kan damarı oluşumu) da görüldüğü belirtilmiştir (Sümer 2005). Yani, operasyon geçirmiş bir dokuda iyileşme sürecinde inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon oluşumu adezyon varlığını gösteren ve adezyon oluşumunu tetikleyen unsurlar olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sıçan gruplarındaki adezyon, inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon oluşumu skorlanarak değerlendirilmiştir.

İnflamasyon

İnflamasyon açısından inceleme sonucunda; tüm gruplarda inflamasyon bulgusuna rastlanmıştır. Gruplara ait inflamasyon skorlarının dağılımı Çizelge 4.24'de verilmiştir. Sıçan gruplarında inflamasyon değerlendirme skorlarını temsil eden görüntüler ise Şekil 4.45 'deki gibidir.

Çizelge 4.24. İnflamasyon skorlarına göre gruplar arası dağılım

İnflamasyon skoru	GRUP					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	-	-	-	-	-	0
1	-	3 (%37,5)	5 (%62,5)	2 (%25)	1 (%12,5)	11
2	7 (%87,5)	1 (%12,5)	2 (%25)	4 (%50)	5 (%62,5)	19
3	1 (%12,5)	4 (%50)	1 (%12,5)	2 (%25)	2 (%25)	10
Toplam	8	8	8	8	8	40



Şekil 4.45. Sıçan gruplarında inflamasyon değerlendirme skorlarını temsil eden örnek fotoğraflar

Grupların inflamasyon skorları açısından karşılaştırmaları sonucunda, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Adezyon bariyeri kullanılan grupların inflamasyon skorları açısından ikili karşılaştırmaları sonucunda, sadece A grubu ile C grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, diğer gruplar

arasında ise istatistiksel fark saptanmamıştır. Grupların inflamasyon skorları açısından kendi içlerinde gösterdikleri istatistiksel karşılaştırması Çizelge 4.25'de verilmiştir.

Çizelge 4.25. İnflamasyon skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması

Gruplar arası	p değeri*
A-B-C-D-E	0,037
A-B	0,200
A-C	0,026
A-D	0,467
A-E	1,000
B-C	0,619
B-D	1,000
B-E	0,569
C-D	0,315
C-E	0,119
D-E	1,000

* p <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark

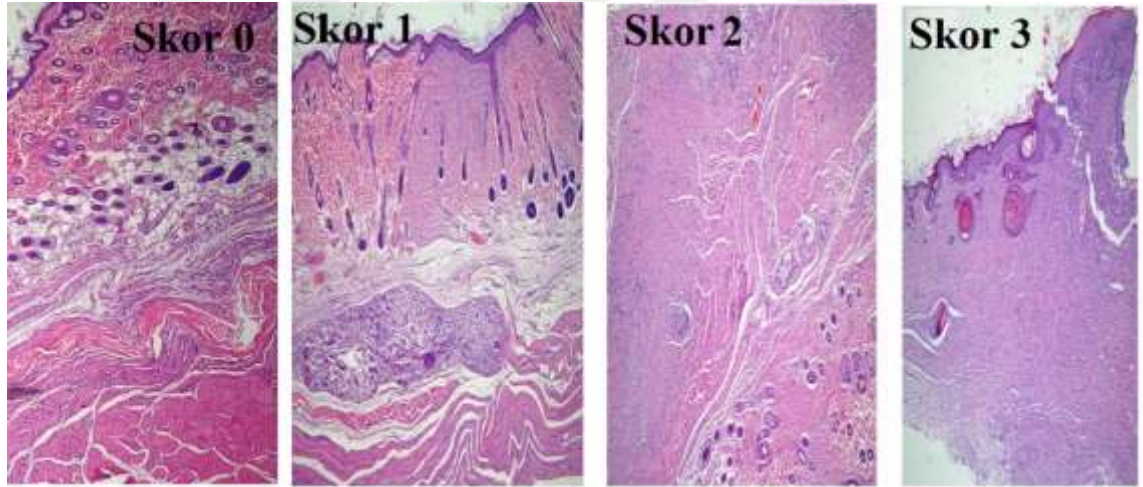
Grupların inflamasyon skorları açısından ikili karşılaştırmaları sonucunda, sadece A (HA/CMC/NaAlg) grubu ile C (HA/NaAlg) grubu arasındaki yüzeylerin inflamasyon oluşumu üzerinde aralarında farklılık görülmüştür. Operasyon bölgesinde inflamasyon oluşumu açısından; Seprafilm kullanımı ile nanolifli yüzeylerin kullanımı arasında veya adezyon bariyeri kullanılmaması durumu arasında istatistiki olarak önemli bir fark oluşmamıştır.

Fibrozis

Fibrozis için yapılan incelemede; tüm gruplarda fibrozis görülmüştür. Gruplara ait fibrozis skorlarının dağılımı Çizelge 4.26'da gösterilmiştir. Sıçan gruplarında fibrozis değerlendirme skorlarını temsil eden fotoğraflar ise Şekil 4.46 'daki gibidir.

Çizelge 4.26. Fibrozis skorlarına göre gruplar arası dağılım

Fibrozis Skoru	GRUP					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	-	-	1 (%12,5)	-	-	1
1	-	5 (%62,5)	6 (%75)	1 (%12,5)	-	12
2	2 (%25)	3 (%37,5)	1 (%12,5)	4 (%50)	5 (%62,5)	15
3	6 (%75)	-	-	3 (%37,5)	3 (%37,5)	12
Toplam	8	8	8	8	8	40



Şekil 4.46. Sıçan gruplarında fibrozis değerlendirme skorlarını temsil eden örnek fotoğraflar

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda; gruplar arası fibrozis skoru açısından anlamlı farklar tespit edilmiştir. Bunun üzerine 5 grup birbirleriyle karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.27). Sonuç olarak; A-B, A-C, B-E, C-D ve C-E ve grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Çizelge 4.27. Fibrozis skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması

Gruplar arası	p değeri*
A-B-C-D-E	0,000
A-B	0,026
A-C	0,001
A-D	1,000
A-E	1,000
B-C	0,569
B-D	0,119
B-E	0,026
C-D	0,010
C-E	0,010
D-E	1,000

* p <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark

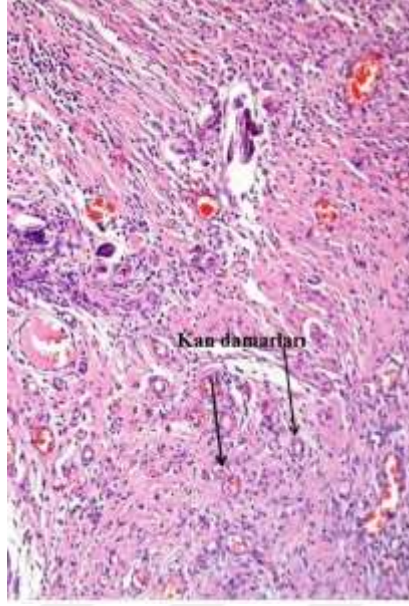
Grupların fibrozis skorları açısından ikili karşılaştırmaları sonucunda, B ve C grubu nanolifli adezyon bariyeri kullanılan gruplar ile, adezyon bariyeri kullanılmayan kontrol-E grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Yani B (HA/CMC) ve C (HA/NaAlg) grubundaki nanolifli yüzeyler, kontrol grubuna göre anlamlı derecede fibrozisi azaltmıştır. Seprafilm kullanıldığı D grubu ile adezyon bariyerinin kullanılmadığı E grubu arasında ise fibrozis oluşumu açısından fark tespit edilememiştir. Bu durum, Seprafilm kullanımının dokuda fibrozis oluşumunu dolayısıyla adezyonu engelleyemediğini ortaya koymuştur. A grubu ile Seprafilm kullanıldığı grup ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışken, B ve C gruplarında A grubuna göre anlamlı derecede fibrozisin azaldığı görülmüştür. C grubundaki nanolifli yüzey ise, ticari adezyon bariyeri Seprafilm'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fibrozisi azaltmıştır.

Neovaskülerizasyon

Kan damarlarının oluşumu (neovaskülerizasyon) için yapılan incelemede; tüm gruplarda kılcal kan damarı oluşumuna rastlanmıştır. Gruplara ait neovaskülerizasyon skorlarına göre dağılım Çizelge 4.28'de gösterilmiştir. Sıçan gruplarında neovaskülerizasyon değerlendirme skorları, HE boyalı fotoğraflar üstünde kan damarlarının yoğunluğuna göre yapılmaktadır. Elde edilen kesitlerde kan damarlarının genel görünümü Şekil 4.47'deki gibidir.

Çizelge 4.28. Neovaskülerizasyon skorlarına göre gruplar arası dağılım

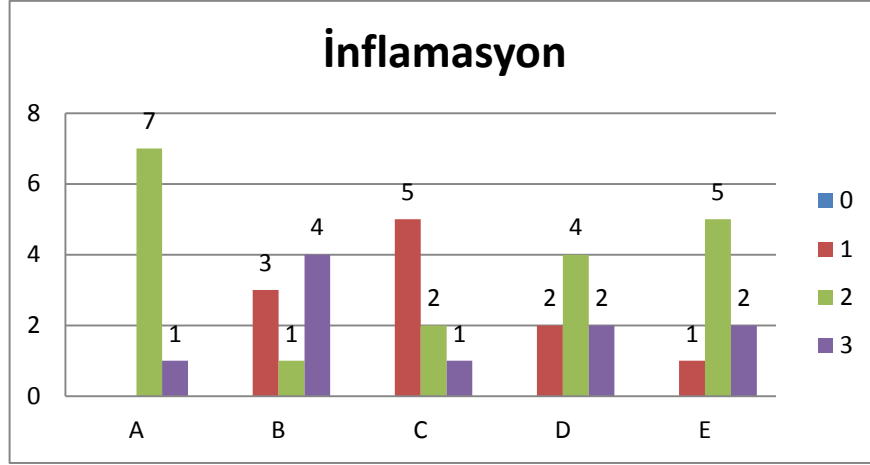
Neovaskülerizasyon Skoru	GRUP					Toplam
	A	B	C	D	E	
1	-	-	3 (%37,5)	-	2 (%25)	5
2	7 (%87,5)	3 (%37,5)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	6 (%75)	24
3	1 (%12,5)	5 (%62,5)	-	5 (%62,5)	-	11
4	-	-	-	-	-	0
TOPLAM	8	8	8	8	8	40



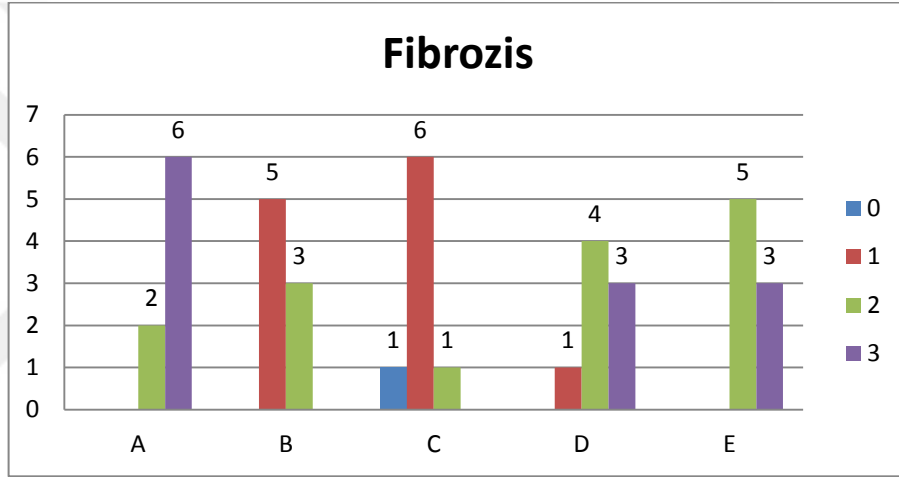
Şekil 4.47. Sıçan gruplarında neovaskülerizasyon oluşumunu temsil eden örnek fotoğraf

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda; gruplar arası neovaskülerizasyon skoruna ait p değeri 0,511 olarak tespit edildiği için gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı anlaşılmıştır.

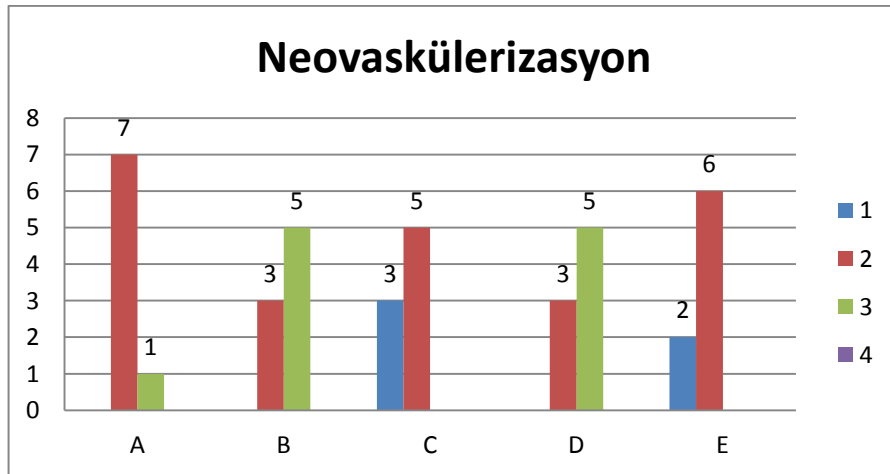
Sıçan gruplarında inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon oluşumunun genel bir değerlendirmesini yapmak amacıyla Şekil 4.48-50'deki grafikler oluşturularak, grupların skorlar açısından kendi içlerinde gösterdikleri dağılım gösterilmiştir. Ayrıca, sıçan gruplarında defekt oluşturulan bölgelerden alınan kesitler üzerinde yapılan fibrozis, inflamasyon ve neovaskülerizasyon değerlendirmesine ait örnekler Şekil 4.51- 4.55'de verilmiştir.



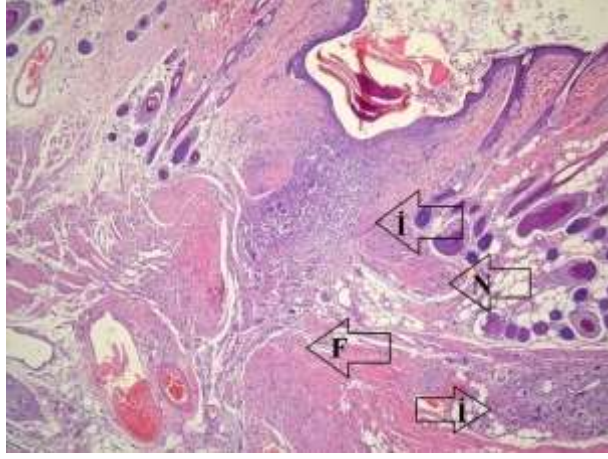
Şekil 4.48. İnflamasyon açısından skorların gruplara göre dağılım grafiği



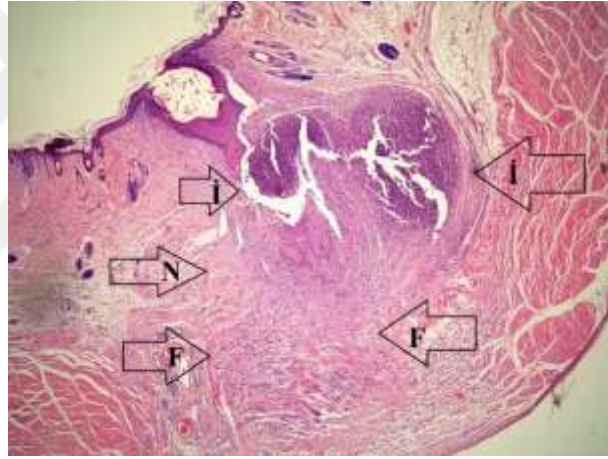
Şekil 4.49. Fibrozis açısından skorların gruplara göre dağılım grafiği



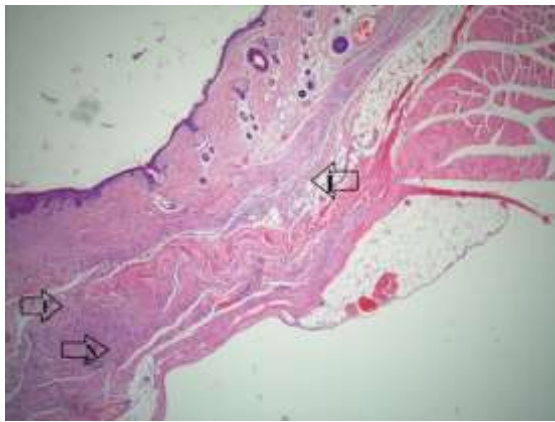
Şekil 4.50. Neovaskülerizasyon açısından skorların gruplara göre dağılım grafiği



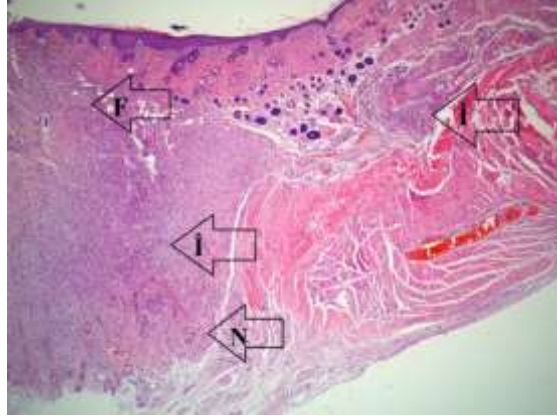
Şekil 4.51. A grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf



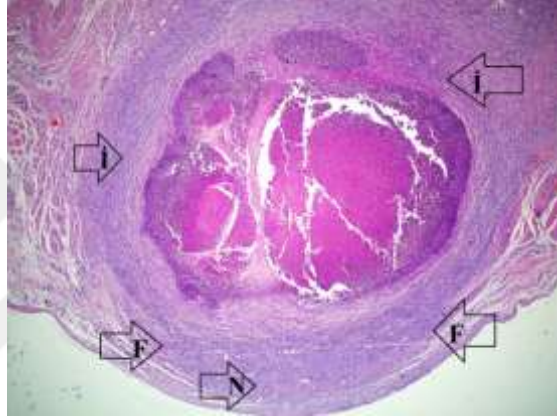
Şekil 4.52. B grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf



Şekil 4.53. C grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf



Şekil 4.54. D grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf



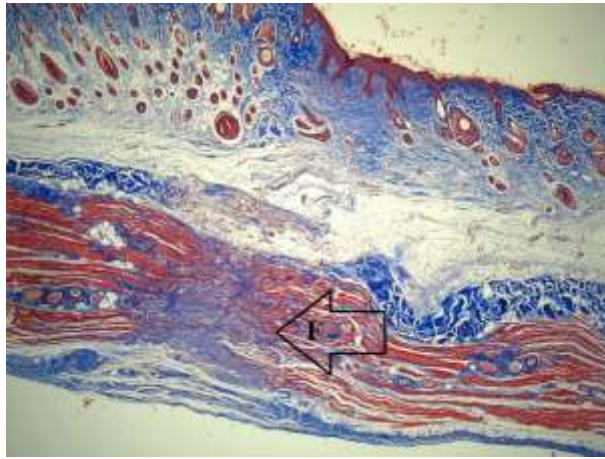
Şekil 4.55. E grubunda defekt bölgesinde inflamasyon (İ), fibrozis (F) ve neovaskülerizasyon (N) oluşumunu gösteren fotoğraf

Sıçan gruplarında inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon oluşumunun genel bir değerlendirmesi yapıldığında; C grubunda kullanılan nanolifli yüzeyin (HA/NaAlg), diğer nanolifli yüzeyler ve Seprafilm'e göre dikkat çekici bir şekilde inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyonu azalttığı görülmüştür. B grubunda kullanılan nanolifli yüzey (HA/CMC), adezyon oluşumunun azaltılması/engellenmesinde nanolifli yapının etkisini belirleyebilmek için ticari adezyon bariyeri Seprafilm ile aynı polimerlerden üretilmiştir. Fibrozis, inflamasyon ve neovaskülerizasyon sonuçları incelendiğinde, B grubunda kullanılan nanolifli yüzeyin Seprafilm'e göre inflamasyon ve fibrozisi azalttığı, neovaskülerizasyonda ise aralarında fark oluşmadığı gözlemlenmiştir. Bu durum, Seprafilm için rapor edilen; kan damarları arasındaki bağı koparması, apse oluşturma riski, rijit yapısı gibi dezavantajların, nanolifli yapı ile azaltılmasının mümkün olduğunu kanıtlamıştır. Özellikle nanolifli yüzeyin esnek yapısı sayesinde dokular zarar

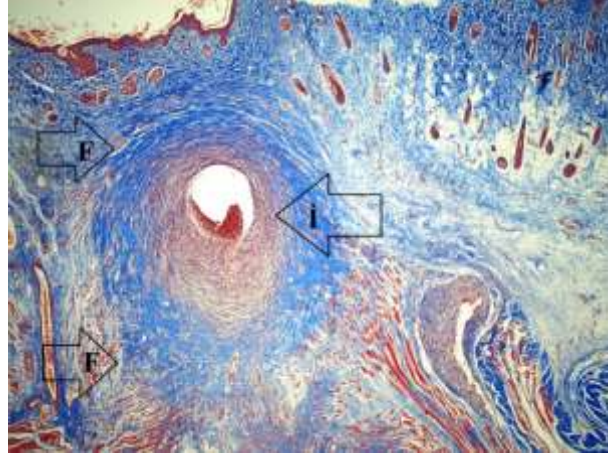
görmemektedir. A grubunda kullanılan HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeyin ve Seprafilm arasında fibrozis, inflamasyon ve neovaskülerizasyon oluşumu açısından anlamlı bir fark görülmezken, HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzey (A grubu) ve Seprafilm, adezyon bariyeri kullanılmayan E grubuna göre adezyon oluşumunu azaltmadıkları tespit edilmiştir.

Kollojen fibrilasyon

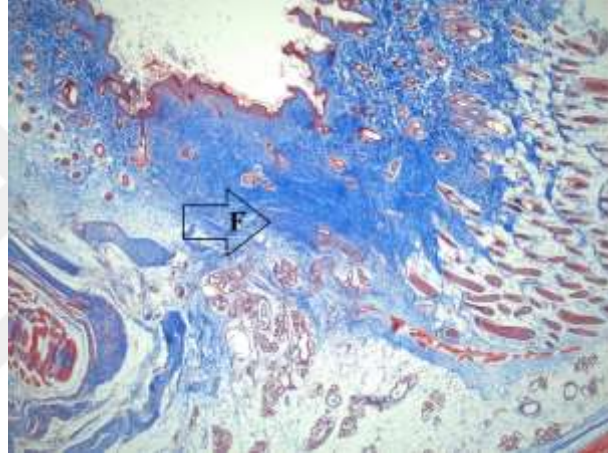
Adezyon oluşumunda; hasar veya travmanın beşinci gününden itibaren dokuda kollajen fibriller oluşmaya başlar. Fibrinolitik aktivite yetersiz kalıp adezyon oluşumu engellenemediği takdirde dokuda kollajen birikimi devam eder ve bir ay gibi bir sürede kollajen fibriller organize olarak adezyonun fibroz band yapısına olgunlaşmasını sağlarlar (Şahiner 2011, Yeğenoğlu 2006, Altınel 2006). Dokularda oluşan kollajen fibriller ise Mason Trikrom (MTK) histokimyasal boyası ile kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Sıçan gruplarının defekt bölgelerinden elde edilen kesitler MTK ile boyanarak ışık mikroskobu altında kollajen fibril dolayısıyla, fibrozis oluşumuna bakılmıştır. Gruplara ait defekt bölgelerinden elde edilen örnekler Şekil 4.56-60'da verilmiştir.



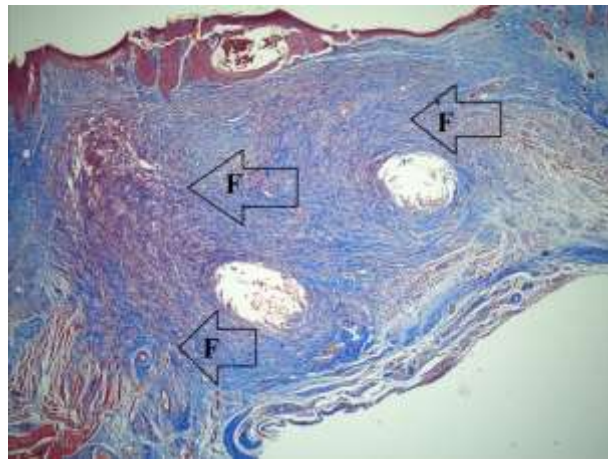
Şekil 4.56. A grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf



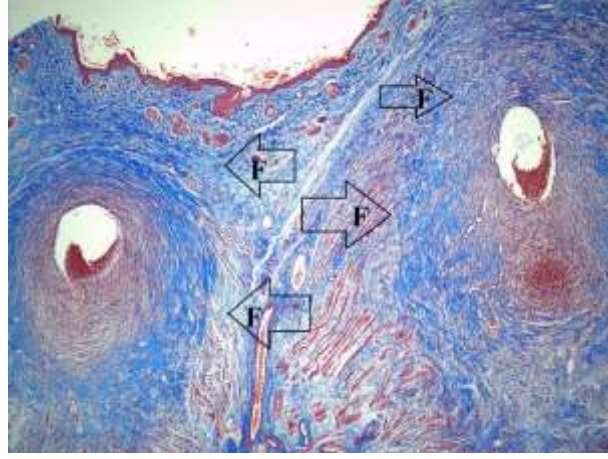
Şekil 4.57. B grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf



Şekil 4.58. C grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf



Şekil 4.59. D grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf



Şekil 4.60. E grubunda kollajen fibril oluşumunu gösteren fotoğraf

Mason Trikrom (MTK) histokimyasal boyası ile değerlendirilmesi ile sıçan gruplarında defekt bölgelerinden alınan doku örneklerinde, oluşan fibrozis daha belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir. A, B, D ve E grubuna ait fotoğraflarda daha belirgin ve şiddetli bir şekilde oluşan kollajen fibriller (mavi renk) kas dokusu (kırmızı renk) arasına girerek doku bütünlüğünü bozmuş ve adezyon oluşturmuştur. C grubunda ise oluşan hafif şiddette adezyon görülmektedir. Sonuç olarak, C grubunda kullanılan nanolifli adezyon bariyerinin (HA/Nalg), üretilen diğer nanolifli yüzeyden ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'den daha etkin bir şekilde adezyonu azalttığı tespit edilmiştir.

5. SONUÇ

Bu çalışmada; abdominal bölgede adezyon bariyeri olarak kullanılması amacıyla üretilecek nanolifli yüzeyler için, doğal ve biyobozunur karboksimetil selüloz (CMC), hyaluronik asit (HA) ve sodyum alginat (NaAlg) biyopolimerleri seçilmiştir. Kullanılan polimerler, farklı yapılarda (jel, membran gibi) üretilmiş ticari adezyon bariyerlerinin polimerleri (karboksimetil selüloz, hyaluronik asit) ile benzer olacak şekilde belirlenmiştir. Böylece, adezyonu önlemede polimerin etkisi sabit tutularak yapının (nanolifli yüzey) etkisi incelenmiştir. Diğer taraftan; daha önce denenmemiş ancak yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bilinen sodyum alginat polimeri kullanılarak, mevcut bariyerlere alternatif yeni bir adezyon bariyeri üretimi yapılmıştır.

Nanolifli yüzeylerin üretiminde kullanılmak üzere polimer karışım çözeltilerinin hazırlanmasından önce; polimerlerin tek başlarına nanolif oluşturma potansiyellerinin tespit edilmesi amacıyla, farklı konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış ve çözelti özellikleri tespit edilmiştir.

HA, CMC ve NaAlg polimerlerinin sulu çözeltilerinin parametreleri incelendiğinde; her üç polimer için de, konsantrasyon arttığında, yüzey gerilimi değerleri düşerken, viskozite ve elektrik iletkenliği değerlerinin arttığı görülmektedir. Dolayısıyla, her üç polimerin de sulu çözeltilerinden nanolifli yüzey üretimi yapılamamıştır. Bununla birlikte; sulu HA polimer çözeltilerinin, elektrik alan içersinde jet oluşumuna dolayısıyla elektro çekime diğer iki polimerden daha yatkın olduğu sonucuna ulaşılmıştır. CMC ve NaAlg polimerlerinin uzun ve rijit zincir yapılarına nazaran, HA daha viskoelastik bir molekül yapısına sahiptir. Bu nedenle; HA'nın sulu çözeltileri CMC ve NaAlg polimerlerine nazaran elektro çekim işlemi için gerekli olan moleküler zincir karmaşıklığını sağlamaktadır. Ancak, HA polimer jetinin kararlı ve kararsız bölgedeki hareketleri gözlenmesine rağmen, çözücü yeterince buharlaşmadan toplayıcıya ulaştığı anlaşılmıştır. Bu durum, HA polimerinin yüksek seviyede su tutma özelliğinden kaynaklanmaktadır. HA molekülleri tarafından tutulan su, elektro çekim esnasında oluşan jet yapısından uzaklaşmamakta ve toplayıcı plakada, jel formunda bir yüzey meydana gelmektedir. Çözücü olarak saf su yerine kullanılan NaOH çözeltisi,

HA polimer zincirinin yapısını yeniden düzenleyerek OH iyonlarının yapıya bağlanmasını sağlamakta ve su tutma kapasitesini azaltmaktadır. DMSO ise, yüzey gerilimini düşürücü bir etkiye sahip olmuştur. Böylece, klasik elektro çekim ünitesinde saf HA nanolifli yüzey üretimi mümkün olmaktadır.

Tez çalışmasında asıl hedef, NaAlg, CMC ve HA polimerlerinin karışım çözeltilerinden nanolifli yüzey elde edilmesidir. Polimerlerin tek başına elektro çekimdeki performanslarını belirlendikten sonra farklı konsantrasyonlarda hazırlanan CMC, NaAlg ve HA çözeltileri farklı oranlarda karıştırılarak elektro çekim denemeleri yapılmıştır.

HA/CMC ve HA/NaAlg karışımları için; hacimce 4/1 oranında NaOH/DMSO çözücü sistemiyle hazırlanan % 10'luk ve 12'lik HA çözeltileri kullanılarak, % 2'lik NaAlg ve % 2'lik CMC çözeltileri ile farklı oranlarında karıştırılarak HA/CMC ve HA/NaAlg ikili polimer çözeltileri hazırlanmış ve nanolifli yüzey üretimleri denenmiştir. Ancak, çözeltilerin yüksek yüzey gerilimi değerleri yüzünden yüzey üretimleri başarısız olmuş, bunun üzerine çözelti hacmine göre 10/1 oranında betain yüzey aktif maddesi eklenerek çalışmalar tekrarlanmıştır. Çözeltilere betain eklenmesi ile; elektrik iletkenliği değerleri yükselirken, viskozite ve yüzey gerilim değerleri elektro çekilebilirlik için uygun seviyelere düşürülmüştür. Bu durumda, nanolifli yüzey morfolojilerinde belirgin bir gelişme gözlenmiştir. Yapılan tüm çalışmaların sonuçları; elektro çekilebilirlik, düzgün ve mümkün olduğu kadar boncuk içermeyen bir yapı, sürekli lif oluşumu ve ince liflerin konumlanmasıyla nano gözenekli yüzey oluşumu kriterleri birlikte dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Hem çözelti özellikleri hem de SEM fotoğrafları birlikte dikkate alındığında; adezyon bariyeri olarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda değerlendirilmek üzere, 3/1 %12 HA / %2 CMC (betain katkılı) ve 5/1 %12 HA / %2 NaAlg (betain katkılı) çözeltilerden üretilmiş nanolifli yüzeylerin kullanılmasına karar verilmiştir.

HA/CMC/NaAlg karışımları için; hacimce 4/1 oranında NaOH/DMSO çözücü sistemiyle hazırlanan % 10'luk ve 12'lik HA çözeltileri kullanılarak, % 2'lik NaAlg ve % 2'lik CMC çözeltileri ile farklı oranlarında karıştırılarak üçlü polimer çözeltileri hazırlanmış ve nanolifli yüzey üretimleri denenmiştir. Bu denemeler özellikle yüksek

yüzey gerilimi nedeniyle başarısız olduğundan, çözeltilere betain eklenerek çalışmalar tekrarlanmış ve düzgün, boncuksuz nanolifli yüzey üretimi gerçekleştirilmiştir. Üçlü polimer karışımı ile gerçekleştirilen tüm gözlem ve ölçüm sonuçları, SEM fotoğrafları ve nanolif çapları dikkate alındığında; adezyon bariyeri amaçlı üçüncü yüzey olarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda değerlendirilmek üzere, 3/1/1 %12 HA / %2 CMC / %2 NaAlg (betain katkılı) çözeltisinden üretilmiş nanolifli yüzeyin kullanılmasına karar verilmiştir.

Sonuç olarak, yapılan tüm parametre çalışmaları ve SEM analizleri doğrultusunda; adezyon bariyeri olarak seçilen nanolifli yüzeyler, hacimce 3/1 oranda %12 HA ve %2 CMC polimer çözeltisi karışımına hacimce 10/1 oranında betain eklenerek, hacimce 5/1 oranda %12 HA ve %2 NaAlg polimer çözeltisi karışımına hacimce 5/1 betain eklenerek ve hacimce 3/1/1 oranda %12 HA /%2 CMC / %2 NaAlg polimer çözeltisi karışımına hacimce 7/1 oranda betain eklenerek hazırlanan çözeltilerden üretilmiştir.

Nanolifli yüzeylerin üretilmesinde kullanılan CMC, HA ve NaAlg suda çözünen polimerlerdir. Bu nedenle; üretilen yüzeylere, çapraz bağlama işleminin yapılması gerekmiştir. Bu amaçla üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojik özelliklerine zarar vermeyen ve toksik etkileri olmayan EDC ve NHS çapraz bağlama ajanları kullanılarak, üretimine karar verilen üç adet nanolifli yüzey üzerinde *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan önce, 80 mM/100 mM EDC/NHS yöntemi ile çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır.

Adezyon bariyeri olarak kullanılacak nanolifli yüzeylerin yapısı üzerine çapraz bağlama işleminin etkisini gözlemlemek amacı ile nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama işlemi öncesinde ve sonrasında SEM fotoğrafları alınmış, ortalama lif çapları (incelikleri) hesaplanmıştır. Çapraz bağlama işlemi sonrasında üç nanolifli yüzeyin lifli yapılarını koruduğu ancak, liflerin yassılaştığı ve temas noktalarında yapışmaların olduğu görülmüştür. Liflerin yassılaşması nedeniyle çapraz bağlı yüzeylerde ortalama lif çapları artmıştır. Seprafilm'e ait SEM fotoğrafları incelendiğinde ise yüzeyin pürüzlü ve gözeneksiz olduğu tespit edilmiştir.

Çapraz bağlama işleminden sonra ayrıca; kimyasal etkilerini de gözlemlemek amacıyla, EDS analizi yapılarak nanolifli yüzeylerdeki elementel değişim incelenmiştir. Nanolifli yüzeylerin üretimlerinde kullanılan polimerleri oluşturan C, O, N ve Na gibi temel elementlerin dışında farklı olarak S elementi tespit edilmiştir. Tespit edilen S elementinin nanolifli yüzey üretiminde çözücü olarak kullanılan DMSO'nun tam olarak buharlaşmaması nedeniyle yapıda bulunduğu tahmin edilmiştir. Ticari adezyon bariyeri Seprafilm'in EDS grafiğinin ise, üretilen nanolifli yüzeylerle benzer oranlarda elementel içeriğe sahip olduğu görülmüştür.

Ticari adezyon bariyeri Seprafilm ve üretilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrasında yapılan kalınlık ölçüm sonuçlarına göre; çapraz bağlama işlemi, nanolifli yüzeylerin kalınlığını % 28- 53 oranında azaltmıştır. Bu durum çapraz bağlama işlemi sonrasında liflerin yassılaşmasından kaynaklanmaktadır. Çapraz bağlama öncesinde üretilen nanolifli yüzeyler arasında en ince yüzey HA/NaAlg olup, aynı zamanda lif çapı olarak da en ince liflerin bulunduğu yüzeydir. Çapraz bağlama sonrasında, en ince yüzey HA/CMC/NaAlg olup çapraz bağlama sonrası lif çapı en ince yüzey olmuştur. *In vivo* uygulamada kullanılan nanolifli yüzeylerin ticari adezyon bariyerinden daha ince olduğu görülmüştür.

Nanolifli yüzeyler çapraz bağlama öncesinde ve sonrasında FT-IR analizi ile karakterize edilerek, çapraz bağlamanın etkinliği ve çapraz bağlayıcıların kimyasal yapıya etkisi incelenmiştir. Kullanılan çapraz bağlayıcılar (EDC/NHS) karboksil gruplarını aktive edip, hidroksil ve karboksil grupları arasında ester bağı oluşturmaktadır. Nanolifli yüzeylere ait FT-IR grafiklerinde, çapraz bağlı yüzeylerde ester bağlarının varlığını gösteren piklerin bulunması ve ham yüzeylerdeki hidroksil gruplarının yer aldığı piklerin çapraz bağlama sonrası şiddetinin azalması çapraz bağlamanın kimyasal olarak başarılı bir şekilde yapıldığını ortaya koymuştur. Ayrıca aynı polimerlerden oluşan ticari adezyon bariyeri Seprafilm ile kıyaslama amacıyla, üretilen çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzey karşılaştırılmış, FT-IR grafiklerine göre kimyasal yapısının neredeyse aynı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak Seprafilm ile çapraz bağlı HA/CMC nanolifli yüzey için; kullanılan polimerler ve çapraz bağlama maddelerinin konsantrasyonları ve oranları açısından benzer olduğu tespit edilmiştir.

Nanolifli yüzeylerin yüzey alanı ve gözeneklilik testleri (BET) sonucunda; yüzey alanının çapraz bağlama sonrasında arttığı, gözenek boyutlarının küçüldüğü ve gözenek hacimlerinin arttığı görülmüştür. Çapraz bağlama sonrası lif çaplarının artışına karşılık yüzey alanının artması, çapraz bağlama sonrasında liflerin yassılaştırmadan kaynaklanmaktadır. Liflerin yassılaştırması nedeniyle; çapraz bağlı yüzeylerde gözenek boyutu azalmış, çapraz bağlı yüzeylerin kalınlığı azalmasına rağmen gözenek hacmi artmıştır. Çapraz bağlama sonrasında lif çaplarının artışına karşılık yüzey alanının da artması, çapraz bağlama sonrasında liflerin yassılaştırmadan kaynaklanmaktadır. Liflerin yassılaştırması sonucunda çapraz bağlı yüzeylerde lif çapı artışına rağmen gözenek boyutu azalmıştır. Ayrıca liflerin yassılaştırmasına ek olarak çapraz bağlama sonrasında nanolifli yüzeylerde % 40'a varan ağırlık kayıpları tespit edilmiştir. Yüzeylerin kalınlığı azalırken görülen gözenek hacmi artışı, çapraz bağlamada liflerin çözünmesinden dolayı yeni gözeneklerin oluştuğu şeklinde yorumlanmaktadır. Seprafilm'in gözenekli yapıya sahip olmaması nedeniyle, yüzey alanı, gözenek boyutu ve hacmi için ise sonuç alınamamıştır.

Hava geçirgenliği testleri sonucunda, çapraz bağlı yüzeylerde gözenek hacminin artmasına bağlı olarak hava geçirgenliğinin arttığı görülmüştür. Ticari adezyon bariyeri Seprafilm için ise gözenekli bir yapı bulunmadığından ölçüm alınamamıştır.

Çapraz bağlı nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanım potansiyelleri *in vitro* ortamda sitotoksik etkileri tayin edilerek belirlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla yüzeylere XTT hücre canlılık testi uygulanmıştır. Sitotoksikite sonuçlarına göre *in vivo* ortamda kullanılan çapraz bağlı nanolifli yüzeylerin canlılık oranları, HUVEC ve 1929 hücre hatları için % 90'nın üzerinde olup, Medikal ürünlerin biyolojik değerlendirmesi: ISO 10993-5:2010 *in vitro* sitotoksikite testi" standardına göre sitotoksik etki oluşmamıştır. Ticari adezyon bariyeri ile çapraz bağlı nanolifli yüzeyler arasında ise canlılık oranları açısından önemli bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak; *in vivo* ortamda kullanılan çapraz bağlı yüzeylerin sitotoksik etkisinin olmadığı; dolayısıyla, karın içi kullanıma uygun olduğu tespit edilmiştir.

Çapraz bağı nanolifli yüzeylerin ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'in biyobozunurluk testlerinde; yüzeylerin tümü 7 gün boyunca doğrusal olarak artan bir şekilde ağırlık kaybına uğramışlardır. Üretilen nanolifli yüzeylerin bozunma oranları ile ticari adezyon bariyerinin bozunma oranları arasında büyük farklılıklar olmamakla birlikte, 7. günde en fazla ağırlık kaybının Seprafilmde olduğu tespit edilmiştir. Biyobozunurluk sonuçlarına göre; üretilen nanolifli yüzeylerin, iyileşme ve adezyon oluşumu için kritik dönem olarak kabul edilen ilk 7 günde yapılarını koruyabildiği tespit edilmiştir.

Üretilen nanolifli yüzeylerin; adezyon bariyeri olarak kullanım performanslarının değerlendirilmesi ve ticari bir adezyon bariyeri ile karşılaştırılması amacıyla *in vivo* ortamda yapılan çalışmaların sonuçları, makroskobik ve mikroskobik (histopatolojik) açıdan değerlendirilmiştir.

Sıçanlarda, nanolifli yüzeyler ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm ile yapılan operasyonlar sonrasında, karın içi adezyonlar makroskobik olarak değerlendirilerek, elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, adezyon bariyeri kullanılan sıçan gruplarında (A (HA/CMC/NaAlg), B (HA/CMC), C (HA/NaAlg), ve D (Seprafilm)) adezyon bariyeri kullanılmayan (kontrol-E) grubuna göre adezyonun anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. A ve B grubunda kullanılan nanolifli yüzeylerin birbiriyle ve ticari adezyon bariyeriyle aralarında bir fark görülmemiştir. C grubunda kullanılan nanolifli adezyon bariyerinin (HA/NaAlg), üretilen diğer nanolifli yüzey ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'e göre önemli derecede adezyonu azalttığı tespit edilmiştir.

Makroskobik değerlendirme sonrasında, sıçan gruplarının defekt bölgelerinden alınan doku kesitleri histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Operasyon geçirmiş bir dokuda iyileşme sürecinde inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon oluşumu ve kollajen artışı adezyon varlığını gösteren ve adezyon oluşumunu tetikleyen unsurlar olarak kabul edilmektedir. Hemotoksilen-Eosin ile boyanan kesitler ışık mikroskobunda inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon, Mason Trikrom ile boyanan kesitler kollajen artışı açısından değerlendirilerek, elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

İnflamasyon ve fibrozis oluşumu açısından gruplar arası fark görülürken neovaskülerizasyonda fark tespit edilmemiştir. HA/NaAlg nanolifli yüzeyin (C grubu) diğer nanolifli yüzeyler ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'e göre dikkat çekici bir şekilde inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyonu azalttığı görülmüştür. Adezyon oluşumunun azaltılması/engellenmesinde nanolifli yapının etkisini belirleyebilmek için Seprafilm ile aynı polimer içeriğinde üretilen HA/CMC nanolifli yüzeyin (B grubu), Seprafilm'e göre inflamasyon ve fibrozisi azalttığı, neovaskülerizasyon açısından ise aralarında bir fark oluşmadığı tespit edilmiştir. Böylece adezyonun önlenmesi/azaltılmasında, kullanılan bariyerlerin içeriğinin yanında fiziksel özelliklerinin de etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzey (A grubu) ve Seprafilm'in arasında fibrozis, inflamasyon ve neovaskülerizasyon oluşumu açısından anlamlı bir fark görülmezken, HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzey (A grubu) ve Seprafilm'in, adezyon bariyeri kullanılmayan E grubuna göre adezyon oluşumunu azaltmadıkları tespit edilmiştir.

Sıçan gruplarının defekt bölgelerinden alınan doku örneklerinin Mason Trikrom (MTK) histokimyasal boyası ile değerlendirilmesinde ise; A, B, D ve E grubuna ait fotoğraflarda, adezyon oluşumu, belirgin ve şiddetli bir şekilde oluşan kollajen fibrillerin varlığı ile görülmüştür. C grubunda ise hafif şiddette kollajen fibril oluşumu dolayısıyla hafif şiddetli adezyon görülmektedir. Sonuç olarak, C grubunda kullanılan nanolifli adezyon bariyerinin (HA/NaAlg), üretilen diğer nanolifli yüzeyden ve ticari adezyon bariyeri Seprafilm'den daha etkin bir şekilde adezyonu azalttığı tespit edilmiştir.

Bu tez çalışmasında; elektro çekim yöntemiyle üretilen HA/CMC, HA/NaAlg ve HA/CMC/NaAlg nanolifli yüzeylerin cerrahi adezyon bariyeri olarak kullanım performansları ticari adezyon bariyeri Seprafilm ile *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile kıyaslanmıştır. Neticede üretilen üç nanolifli yüzeyin adezyon bariyeri olarak kullanımlarının mümkün olduğu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla kanıtlanmıştır. Adezyonu engelleme/azaltma performansı açısından, HA/NaAlg nanolifli yüzey, üretilen diğer nanolifli yüzeyler ve ticari bariyer Seprafilm'e göre daha iyi sonuçlar vererek adezyon oluşumunu etkin bir şekilde azaltmıştır. Ayrıca, Seprafilm ile aynı

polimer içeriğinde üretilen HA/CMC nanolifli yüzeyin Seprafilm'e göre daha etkili bir şekilde adezyonu azalttığı görülmüştür. Böylece adezyonun önlenmesi/azaltılmasında kullanılan bariyerlerin kimyasal içeriğinin yanında fiziksel özelliklerinin de etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmalar sonucunda dikkat çeken diğer bir bulgu olarak, adezyon bariyeri kullanılmadan sadece propilen mesh kullanılan kontrol grubunda ciddi boyutlarda adezyon oluşumuna rastlanmıştır.

Bugüne kadar adezyon oluşumunu önlemek için bir çok materyal kullanılmış, ancak hiçbirinin karın içi adezyonu engellediği kesin olarak ortaya konamamıştır. Kullanılan materyallerle karın içi adezyon azaltılması veya önlenmesi için çalışmalar devam etmekte ve ortaya konan ürünler milyon dolarlık sağlık pazarı oluşturmaktadır. Mevcut adezyon bariyerlerinin kullanımının özel beceri gerektirmeleri, komplikasyonlara yol açmaları, her bölgede kullanılamamaları ve en önemlisi dış piyasadan elde edilmeleri nedeniyle pahalı olmaları, cerrahlar tarafından tercih edilmelerini sınırlamaktadır. Bu tez çalışması ile piyasada kullanılan ticari ürünlere alternatif daha etkin ve iç piyasadan temin edilebilecek bir ürünün üretiminin mümkün olduğu ortaya konulmuştur. İleriki çalışmalarda; üretilen nanolifli yüzeylerin kalınlıklarının adezyon önleme/azaltmadaki etkinlikleri ve karın bölgesi ameliyatları dışında kulak, göz, göğüs bölgesi ameliyatlarında kullanımına yönelik çalışmalar yapılması planlanmaktadır. Ayrıca, günümüzde karın bölgesi ameliyatlarında sıklıkla kullanılan mesh materyalinin ciddi boyutlarda adezyona yol açtığı görülerek ileride yapılacak çalışmalarda, adezyona sebep olamayan mesh yapıları veya adezyon bariyeri ve meshin birlikteliğinden oluşacak kompozit mesh tasarımları, üzerinde çalışılabilecek konu başlıkları olarak düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Amiraliyan, N., Nouri, M., Kish, M. H. 2009. Effects of Some Electrospinning Parameters on Morphology of Natural Silk-Based Nanofibers, *Journal of Applied Polymer Science*, 113, 226–234.

Adanur, S., Ascioğlu, B. 2007. Nanocomposite Fiber Based Web And Membrane Formation And Characterization, *Journal of Industrial Textiles*, 36, 311.

Adegani, J.F., Seyedjafari, E., Gheibi, N., Soleimani, M., Sahmani, M. 2016. Prevention of adhesion bands by ibuprofen- loaded PLGA nanofibers. *Biotechnology Progress*.

Aguilera, J. F., Lugo, R. E., Luna, A. W. 2014. Stercoral perforation of the colon: case report and literature review. *Medwave*, 15(2), 6108-6108.

Akarsu, U. 2011. Biyobozunur polimer nanokompozit geliştirilmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara.

Akçıl, A. M. 2008. Tavşan Mediasteninde Cerrahi Sonrası Adhezyonu Engellemek İçin Sodyum Hyalüranat ve Karboksimetilselüloz Membran (Seprafilm®) İle Doku Arası Bariyer Oluşturulması. *Uzmanlık Tezi*, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.

Altınel, Y. 2011. Sıçanlarda Karın Duvarı Fıtıkları Tedavisinde Farklı İki Polipropilen Meş ve Kitin Kaplı Formlarının Karşılaştırması. *Uzmanlık Tezi*, Uludağ Üniversitesi, Bursa.

Anonim, 2016. <http://www.clearpassage.com/what-we-treat/bowel-obstructions/>- (Erişim Tarihi: 11.10.2016).

Anonim, 2016. <http://fusedglass.org/>, 2016- (Erişim Tarihi: 20.10.2016).

- Anonim, 2016.** http://www.uroloji-laparoskopi.com/index.php?goto=ekstra_peritoneal,
-(Erişim Tarihi: 10.08.2016).
- Anonim, 2016.** <http://www.healthbenison.com/wp-content/uploads/2016/04/adhesions.jpg>, -
(Erişim Tarihi: 02.09.2016).
- Anonim, 2016.** <https://www.seprafilm.us/about-adhesions>, 2016- (Erişim Tarihi:
16.11.2016).
- Anonim, 2016.** <http://www.tokra.com.tr/img/uploads/a.png>-(Erişim Tarihi:
12.10.2016).
- Anonim, 2016.** <http://drdonaldmccain.com/reconstruction-of-abdominal-wall-with-prolene-mesh/>- (Erişim Tarihi: 10.09.2016).
- Anonim, 2016.** <http://www.naturalhealingtools.com/images/ha-diagram-large.jpg>,2016-
(Erişim Tarihi: 23.08.2016).
- Anonim, 2016.** <http://www.seikagaku.co.jp/>-(Erişim Tarihi: 10.08.2016).
- Anonim, 2016.** <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c5678> -(Erişim
Tarihi: 27.01.2016).
- Anonim, 2016.** <http://www.ilacprospektusu.com/ilac/2/sevorane-likid-250-ml/>-(Erişim
Tarihi: 20.06.2016).
- Anonim, 2016.** <http://www.eng.nus.edu.sg/>-(Erişim Tarihi: 10.01.2016).
- Anonim, 2016.** <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/24500> -(Erişim
Tarihi: 12.04.2016).
- Anonim, 2016.** [http://www.bursateknikkimya.com.tr/web/index.php/features/gida-
kimyasallari/kivam-vericiler/50-karboksimetil-selluloz-cmc](http://www.bursateknikkimya.com.tr/web/index.php/features/gida-kimyasallari/kivam-vericiler/50-karboksimetil-selluloz-cmc) -(Erişim Tarihi:
05.03.2016).

Anonim, 2016. <http://patoloji.gen.tr/tag/doku-takibi> -(Erişim Tarihi: 14.04.2016).

Anonim, 2016. <https://www.applichem.com> -(Erişim Tarihi: 27.05.2016).

Anonim, 2016. <http://www.gbiosciences.com/Protein-Research/Cross-Linking-Modification/Protein-Cross-Linkers->(Erişim Tarihi: 19.07.2016).

Anonim, 2016. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c5678> -(Erişim Tarihi: 14.06.2016).

Aytaç, Z. 2012. Electrospinning of biocompatible polymeric nanofibers functionalized with cyclodextrin inclusion complex. *Ph.D. Thesis*, Bilkent University, Turkey.

Aytar P., Buruk Y., Çabuk A. 2013. Streptococcus Equi ile Hyaluronik Asit Üretiminde Optimum Koşulların Plackett-Burman Yöntemi ile Belirlenmesi. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi*, 28-35.

Bhat, G, Uppal, R. 2010. Nanofiber Nonwovens: Production Technologies, Properties, And Applications, *Beltwide Cotton Conferences*, New Orleans-Louisiana,.

Bhatarai, N., Li, Z., Edmondson, D., Zhang, M. 2006. Alginate based nanofibrous scaffolds: Structural, mechanical, and biological properties. *Advanced Materials*, 18(11): 1463-1467.

Bölgen, N., Vargel, I., Korkusuz, P., Menceloğlu, Y.Z., Pişkin, E. 2007. In Vivo Performance of Antibiotic Embedded Electrospun PCL Membranes for Prevention of Abdominal Adhesions. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 81(2): 530-543.

Brenner, E.K. 2009. Investigation into the Electrospinning of Hyaluronic Acid. *Ph.D. Thesis*, Drexel University.

Casper, C. L., Stephens, J. S., Tassi, N. G., Chase, D. B., Rabolt, J. F. 2004. Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. *Macromolecules*, 37(2): 573-578.

Cengiz, F., Krucinska, I., Gliscinska, E., Chrzanowski, M., Göktepe, F. 2009. Comparative Analysis of Various Electrospinning Methods of Nanofibre Formation. *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, (17): 13-19.

Chang, J.J., Lee, Y.H., Wu, M.H., Yang, M.C., Chien, C.T. 2012. Electrospun Anti-Adhesion Barrier Made of Chitosan Alginate for Reducing Peritoneal Adhesions. *Carbohydrate Polymers*, 88(4): 1304-1312.

Collins, M.N., Birkinshaw, C. 2013. Hyaluronic Acid Based Scaffolds for Tissue Engineering—A Review. *Carbohydrate Polymers*, 92(2): 1262-1279.

Collins, M.N., Birkinshaw, C. 2007. Comparison of the Effectiveness of Four Different Crosslinking Agents with Hyaluronic Acid Hydrogel Films for Tissue-culture Applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 104(5): 3183-3191.

Çelebi, N, Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ.,, Değim, T., Değim, Z., Doğanay, T., Tırnaksız, F. 2006. Modern Farmasötik Teknoloji. *Türk Eczacılar Birliği Yayını*, 2.

Çakalağaoğlu, F. 2005. Tissue processing–Doku takibi. *Aegean Pathology Journal*, 2: 29-34.

Coşkun, G., Karaca, E., Ozyurtlu, M., Özbek, S., Yermezler, A., Çavuşoğlu, İ. 2014. Histological Evaluation of Wound Healing Performance of Electrospun Poly (Vinyl Alcohol)/Sodium Alginate as Wound Dressing in Vivo. *Bio-medical Materials And Engineering*, 24(2): 1527-1536.

Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J., Harris, D. E. A., Tan, N. B. 2001. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer*, 42(1): 261-272.

Dinarvand, P., Hashemi, S.M., Seyedjafari, E., Shabani, I., Mohammadi-Sangcheshmeh, A., Farhadian, S., Soleimani, M. 2012. Function of Poly (lactic-co-glycolic acid) Nanofiber in Reduction of Adhesion Bands. *Journal of Surgical Research*, 172(1): 1-9.

Dıraçoğlu D. 2007. Osteoartritte Intraartiküler Hyalüronik Asit Tedavisi – Eğitim. *Türk J Phys Med Rehab*, 53: 154-159.

Diamond, M. P., Linsky, C. B., Cunningham, T., Kamp, L., Pines, E., DeCherney, A. H. 1991. Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertility and sterility*, 55(2): 389-394fshan.

Doğan G., Başal G. 2009. Elektrolif ÇekimYöntemine Göre Çekilen Biyopolimer Nanoliflerin İlaç Salınım Sistemleri, Yara Örtüsü ve Doku İskelesi Olarak Kullanımı. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3(2): 58-70.

Doğan, ř. K., 2014. Biyomalzeme olarak kullanılabilcek poli (laktik asit)/poliüretan polimer karışımları. *Doktora Tezi*, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.

Düzyer S., Hockenberger A., Zussman E., 2011. Characterization of Solvent-spun Polyester Nanofibers, *Journal of Applied Polymer Science*, (120), 759–769.

Ensari, N. 2008. Polilaktik Asit Biyoabsorbabl Adezyon Bariyer Filminin Kobaylardaki Nörotoksik Etkisinin Araştırılması Amacıyla Orta Kulağa Uygulanması. *Uzmanlık Tezi*, Gazi Üniversitesi, Ankara.

Erdem, R., Sancak, E. 2014. İkili Besleme Ünitesi Sistemi ile Elektroçekimi Gerçekleştirilen PVA/Aloe barbadensis ve PEO/Kitosan Bazlı Nanolifli Yapıların Morfolojik ve Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi. *Afyon Kocatepe University Journal of Science & Engineering*, 14(1).

Fang, D., Liu, Y., Jiang, S., Nie, J., Ma, G. 2011. Effect of Intermolecular Interaction on Electrospinning of Sodium Alginate. *Carbohydrate Polymers*, 85(1): 276-279.

Fong, H., Chun, I., Reneker, D. H. 1999. Beaded nanofibers formed during electrospinning. *Polymer*, 40(16), 4585-4592

Fischer, R.L., McCoy, M.G., Grant, S.A. 2012. Electrospinning Collagen and Hyaluronic Acid Nanofiber Meshes. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23(7): 1645-1654.

Frenot, A., Henriksson, M.W., Walkenström, P. 2007. Electrospinning of Cellulose Based Nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 103(3): 1473-1482.

Günaydın, M., Güvenç, D., Yıldız, L., Aksoy, A., Tander, B., Bıçakcı, Ü., Ayyıldız, H.S., Sünter, A.T., Bernay, F. 2012. Karın İçi Yapışıklığı Önlemek İçin Kullanılan Maddelerin Karşılaştırılması: Sıçanlarda Deneysel Bir Çalışma. *Journal of Medical Sciences*, 32(2): 337-345.

Hatipoğlu, E. 2011. Ameliyat Sonrası Karın İçi Yapışıklıkların Önlenmesinde Sodyum Hyaluronat Karboksimetilselüloz Membran, Polietilen Glikol - Lysine Ve Hyaluronik Asitin Etkinliğinin Wistar Albino Tipi Sıçanlarda Yapılan Deneysel Çalışma İle Araştırılması, *Uzmanlık Tezi*, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul.

Hayati, I., Bailey, A.I., Tadros, T.F. 1987. Investigations into the mechanisms of electrohydrodynamic spraying of liquids: I. Effect of electric field and the environment on pendant drops and factors affecting the formation of stable jets and atomization. *Journal of Colloid and Interface Science*, 117(1): 205-221.

Huang, C., Chen, S., Lai, C., Reneker, D.H., Qiu, H., Ye, Y., Hou, H. 2006. Electrospun Polymer Nanofibres With Small Diameters. *Nanotechnology* 17, Institute of Physics Publishing, :1558–1563.

Hou H., Ge J.J., Zeng J., Li Q., Reneker D.H., Greiner A., Cheng S.Z.D., 2005. Electrospun Polyacrylonitrile Nanofibers Containing a High Concentration of Well-Aligned Multiwall Carbon Nanotubes, *Chemical Materials*, 17: 967-973

Hooker, G. D., Taylor, B. M., Driman, D. K. 1999. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate–based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh—A randomized, controlled study. *Surgery*, 125(2): 211-216.

Jalili R., Morshed M., Ravandi S.A.H., 2006. Fundamental Parameters Affecting Electrospinning of PAN Nanofibers as Uniaxially Aligned Fibers, *Journal of Applied Polymer Science*, 101: 4350–4357.

- Jeong, S.I., Krebs, M.D., Bonino, C.A., Khan, S.A., Alsberg, E. 2010a.** Electrospun Alginate Nanofibers with Controlled Cell Adhesion for Tissue Engineering. *Macromolecular Bioscience*, 10(8): 934-943.
- Jeong, S.I., Krebs, M.D., Bonino, C.A., Samorezov, J.E., Khan, S.A., Alsberg, E. 2010b.** Electrospun Chitosan–Alginate Nanofibers With In Situ Polyelectrolyte Complexation for Use as Tissue Engineering Scaffolds. *Tissue Engineering Part A*, 17(1-2): 59-70.
- Ji, Y., Ghosh, K., Li, B., Sokolov, J.C., Clark, R.A., Rafailovich, M.H. 2006a.** Dual-Syringe Reactive Electrospinning of Cross-Linked Hyaluronic Acid Hydrogel Nanofibers for Tissue Engineering Applications. *Macromolecular Bioscience*, 6(10): 811-817.
- Ji, Y., Ghosh, K., Shu, X.Z., Li, B., Sokolov, J.C., Prestwich, G.D., Rafailovich, M.H. 2006b.** Electrospun Three-Dimensional Hyaluronic Acid Nanofibrous Scaffolds. *Biomaterials*, 27(20): 3782-3792.
- Jin, H. J., Park, J., Valluzzi, R., Cebe, P., Kaplan, D. L. 2004.** Biomaterial Films of Bombyx Mori Silk Fibroin with Poly (ethylene oxide). *Biomacromolecules*, 5(3), 711-717.
- Jian, F., HaiTao, N., Tong, L., XunGai W. 2008.** Applications of Electrospun Nanofibers. *Chinese Science Bulletin*, (15): 2265-2286.
- Jung, Y.H., Kim, H.Y., Lee, D.R., Park, S.Y., Khil, M.S. 2005.** Characterization of PVOH Nonwoven Mats Prepared from Surfactant-Polymer System via Electrospinning. *Macromolecular Research*, 13(5): 385-390.
- Kenawy, E.R., Abdel-Hay, F.I., El-Newehy, M.H., Wnek, G.E. 2009.** Processing of Polymer Nanofibers Through Electrospinning as Drug Delivery Systems. *Materials Chemistry and Physics*, 113(1): 296-302.
- Kırcı, H. 2001.** Selüloz Türevleri ve Kullanım Yerleri. *Fen ve Mühendislik Dergisi*, 4(2): 119-130.

- Kim, T.G., Chung, H.J., Park, T.G. 2008.** Macroporous and Nanofibrous Hyaluronic Acid/Collagen Hybrid Scaffold Fabricated by Concurrent Electrospinning and Deposition/Leaching of Salt Particles. *Acta Biomaterialia*, 4(6): 1611-1619.
- Klemm, D., Heublein, B., Fink, H.P., Bohn, A. 2005.** Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(22): 3358-3393.
- Kozanoğlu, G.S. 2006.** Elektrospinning Yöntemiyle Nanolif Üretim Teknolojisi. *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Kotek, R. 2008.** Recent advances in polymer fibers. *Polymer Reviews*, 48(2), 221-229.
- Kriegel, C., Arrechi, A., Kit, K., McClements, D.J., Weiss, J. 2008,** Fabrication, Functionalization, and Application of Electrospun Biopolymer Nanofibers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 48(8): 775-797.
- Kumar, A. 2010.** Nanofibers, Intech, Croatia, 419-436.
- Laurencin, C. T., Kumbar, S. G., Nukavarapu, S. P., James, R., Hogan, M. V. 2008.** Recent patents on electrospun biomedical nanostructures: an overview. *Recent patents on biomedical engineering*, 1(1), 68-78.
- Leick, S., Henning, S., Degen, P., Suter, D., Rehage, H. 2010.** Deformation of liquid-filled calcium alginate capsules in a spinning drop apparatus. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(12): 2950-2958.
- Lee K.H., Kim K.W., Pesapane A., Kim H.K., Rabolt J.F., 2008.** Polarized FT-IR Study of Macroscopically Oriented Electrospun Nylon-6 Nanofibers, *Macromolecules*, 41: 1494-1498
- Li D., Wang Y., Xia Y., 2003.** Electrospinning of Polymeric and Ceramic Nanofibers as Uniaxially Aligned Arrays, *Nano Letters*, Vol 3, No 8, 1167-1171
- Li, Z., Wang, C. 2013.** Effects of working parameters on electrospinning. In *One-Dimensional Nanostructures*, Springer Berlin Heidelberg, 15-28.

- Li, J., He, A., Han, C.C., Fang, D., Hsiao, B.S., Chu, B. 2006.** Electrospinning of hyaluronic acid (HA) and HA/gelatin blends. *Macromolecular Rapid Communications*, 27(2): 114-120.
- Li, J., He, A., Zheng, J., Han, C.C. 2006.** Gelatin and gelatin-hyaluronic acid nanofibrous membranes produced by electrospinning of their aqueous solutions. *Biomacromolecules*, 7(7): 2243-2247.
- Li, Z., Wang, C. 2013.** One-Dimensional Nanostructures Electrospinning Technique and Unique Nanofibers. Springer, New York, 141pp.
- Liu, Y., Ma, G., Fang, D., Xu, J., Zhang, H., Nie, J. 2011.** Effects of solution properties and electric field on the electrospinning of hyaluronic acid. *Carbohydrate Polymers*, 83(2): 1011-1015.
- Lu, J.W., Zhu, Y. L., Guo, Z.X., Hu, P., Yu, J. 2006.** Electrospinning of sodium alginate with poly (ethylene oxide). *Polymer*, 47(23): 8026-8031.
- Lu, P.L., Lai, J.Y., Ma, D.H.K., Hsiue, G.H. 2008.** Carbodiimide Cross-linked Hyaluronic acid Hydrogels as Cell Sheet Delivery Vehicles: Characterization and Interaction with Corneal Endothelial Cells. *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition*, 19(1): 1-18.
- Ma, G., Fang, D., Liu, Y., Zhu, X., Nie, J. 2012.** Electrospun Sodium Alginate/Poly (Ethylene Oxide) Core–Shell Nanofibers Scaffolds Potential for Tissue Engineering Applications. *Carbohydrate Polymers*, 87(1): 737-743.
- Malçık, H. 2009.** Proanthocyanidin'in Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İntraabdominal Adezyonların Gelişimi Üzerine Etkisi. *Uzmanlık Tezi*, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Mituppatham, C., Nithitanakul, M., Supaphol, P. 2004.** Ultrafine electrospun polyamide- 6 fibers: effect of solution conditions on morphology and average fiber diameter. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 205: 2327-2338.

Mumert, M. L., Altay, T., Couldwell, W. T. 2012. Technique for decompressive craniectomy using Seprafilm as a dural substitute and anti-adhesion barrier. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19(3): 455-457.

Nie, H., He, A., Zheng, J., Xu, S., Li, J., Han, C.C. 2008. Effects of chain conformation and entanglement on the electrospinning of pure alginate. *Biomacromolecules*, 9(5): 1362-1365.

Palamutçu, S. 2013. Tıbbi Tekstiller (Medtech), Teknik Tekstil 2013 Frankfurt Fuarı Butekom Teknolojik Değerlendirme Raporu, Bursa Tekstil ve Konfeksiyon Ar-Ge Merkezi, Bursa

Patanaik, A., Anandjiwala, R.D., Rengasamy, R.S., Ghosh, A., Pal, H. 2007. Nanotechnology in Fibrous Materials- A New Perspective. *Textile Progress, Taylor & Francis*, 39(2): 67-120.

Price, R.D., Berry, M.G., Navsaria, H.A. 2007. Hyaluronic Acid: The Scientific and Clinical Evidence. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 60(10): 1110-1119.

Qin, Y. 2008. Alginate Fibres: An Overview of the Production Processes and Applications in Wound Management. *Polymer International*, 57: 171–180.

Qiu, L., Shao, Z. Q., Liu, M. L., Liu, Y.H. 2014a. Electrospinning Carboxymethyl Cellulose Lithium (CMC-Li) Nano Composite Material for High-Rate Lithium-Ion Battery. *Advanced Materials Research*, 924: 69-72.

Qiu, L., Shao, Z., Liu, M., Wang, J., Li, P., Zhao, M. 2014b. Synthesis and Electrospinning Carboxymethyl Cellulose Lithium (CMC-Li) Modified 9, 10-Anthraquinone (AQ) High-Rate Lithium-Ion Battery. *Carbohydrate Polymers*, 102: 986-992.

Qiu, L., Shao, Z., Wang, D., Wang, F., Wang, W., Wang, J. 2014c. Carboxymethyl Cellulose Lithium (CMC-Li) as a Novel Binder and Its Electrochemical Performance in Lithium-Ion Batteries. *Cellulose*, :1-8.

Qiu, L., Shao, Z., Xiang, P., Wang, D., Zhou, Z., Wang, F., Wang, J. 2014d. Study on Novel Functional Materials Carboxymethyl Cellulose Lithium (CMC-Li) Improve High-Performance Lithium-Ion Battery. *Carbohydrate Polymers*, 110: 121-127.

Qiu, L., Shao, Z., Yang, M., Wang, W., Wang, F., Wan, J., Duan, H. 2014e. Study on Effects of Carboxymethyl Cellulose Lithium (CMC-Li) Synthesis And Electrospinning on High-Rate Lithium Ion Batteries. *Cellulose*, 21(1): 615-626.

Qiu, X., Hu, S. 2013. Smart Materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, Properties and Applications. *Materials*, 6(3): 738-781.

Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.E., Lim, T.C., Ma, Z. 2005. An Introduction to Electrospinning and Nanofibers. World Scientific Publishing Co., Singapore.

Roehm, N. W., Rodgers, G. H., Hatfield, S. M., Glasebrook, A. L. 1991. An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt XTT. *Journal of immunological methods*, 142(2), 257-265.

Safi, S., Morshed, M., Hosseini Ravandi, S.A., Ghiaci, M. 2007. Study of electrospinning of sodium alginate, blended solutions of sodium alginate/poly (vinyl alcohol) and sodium alginate/poly (ethylene oxide). *Journal of Applied Polymer Science*, 104(5): 3245-3255.

Sevencan, A., Seber, S. 2011. Polimerler. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, 10(2):96-102.

Shalumon, K.T., Anulekha, K.H., Nair, S.V., Nair, S.V., Chennazhi, K.P., Jayakumar, R. 2011. Sodium Alginate/Poly (vinyl alcohol)/Nano ZnO Composite Nanofibers for Antibacterial Wound Dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49(3): 247-254.

Shi, R., Xue, J., Wang, H., Wang, R., Gong, M., Chen, D., Tian, W. 2015. Fabrication and evaluation of a homogeneous electrospun PCL–gelatin hybrid membrane as an anti-adhesion barrier for craniectomy. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(19): 4063-4073.

Son, W. K., Youk, J. H., Lee, T. S., Park, W. H. 2005. Effect of pH on electrospinning of poly (vinyl alcohol). *Materials letters*, 59(12), 1571-1575.

Steele, J. A. M., Hallé, J. P., Poncelet, D., Neufeld, R. J. 2014. Therapeutic cell encapsulation techniques and applications in diabetes. *Advanced drug delivery reviews*, 67, 74-83.

Stijnman, A.C., Bodnar, I., Tromp, R.H. 2011. Electrospinning of food-grade polysaccharides. *Food Hydrocolloids*, 25(5): 1393-1398

Scudiero, D. A., Shoemaker, R. H., Paull, K. D., Monks, A., Tierney, S., Nofziger, T. H., Boyd, M. R. 1988. Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer research*, 48(17): 4827-4833.

Sümer, A. 2005. Prolen Mesh Kullanımı Sonrası Oluşan Adezyonlara Oxidized Regenerated Cellulose, Polietilenglikol ve Hylan Gf-20'nin Etkileri. *Uzmanlık Tezi*, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Svidronova, P.B.B., Vojtova, L. 2014. Crosslinking of Polysaccharide Microfibers. *Master Thesis*, Brno University of Technology, Brno.

Şafak, Ş., Göktepe, F., 2011. Tekstilde Nanolifler, Kullanım Alanları ve Nanolif Üretim Yöntemleri, *III. Ulusal Ereğli Kemal Akman Meslek Yüksekokulu Tebliğ Günleri*, Ereğli, Konya.

Şafak, Ş., 2016. Elektrosponning, ITMA 2015 Tekstil Makineleri BUTEKOM Teknolojik Değerlendirme Raporu, 66-73.

Şahiner, İ.T. 2011. Simvastatin Yüklü Polipropilen Yama İle Onarılan Karın Duvarı Defektlerinde Batın İçi Yapışıklıkların Karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale.

Şentatar, E. 2008. Postoperatif Peritoneal Adezyonların Önlenmesinde Aloe Vera Jelinin Etkinliği, *Uzmanlık Tezi*, Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Tarun, K., Gobi, N. 2012. Calcium Alginate/PVA Blended Nano Fibre Matrix for Wound Dressing. *Indian J. Fibre Text. Res.*, 37: 127-132.

Theron A., Zussman E., Yarin A.L, 2001. Electrostatic field-assisted alignment of electrospun nanofibres, *Nanotechnology*, 12: 384-390

Tomihata, K., Ikada, Y. 1997. Crosslinking of Hyaluronic Acid with Water-soluble Carbodiimide. *Journal of Biomedical Materials Research*, 37(2): 243-251.

Tucker, N., Stanger, J. J., Staiger, M. P., Razzaq, H., Hofman, K. 2012. The History of the Science and Technology of Electrospinning from 1600 to 1995. *Journal of Engineered Fabrics & Fibers (JEFF)*, 7(3).

Uppal, R., Ramaswamy, G.N., Arnold, C., Goodband, R., Wang, Y. 2011. Hyaluronic Acid Nanofiber Wound Dressing—Production, Characterization, And In Vivo Behavior. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 97(1): 20-29.

Üstündağ, C.G. 2009. Elektrospinning Yöntemi ile Biyomedikal Kullanıma Yönelik Nanolif Yüzey Üretimi ve Uygulaması. *Yüksek Lisans Tezi*, UÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Üstündağ, C.G., Karaca, E., Özbek, S., Çavuşoğlu, İ. 2010. In Vivo Evaluation of Electrospun Poly (Vinyl Alcohol)/Sodium Alginate Nanofibrous Mat as Wound Dressing. *Tekstil ve Konfeksiyon*, (20): 290-298.

Üstündağ, C.G., Karaca, E. 2009. Poli(vinil alkol)/Sodyum Alginat Karışımlarından Elektro Çekim Yöntemi ile Elde Edilen Nanolifli Yüzeylerin İncelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 14(1): 159-172.

Valizadeh, A., Farkhani, S. M. 2014. Electrospinning and electrospun nanofibres. *IET nanobiotechnology*, 8(2), 83-92.

Vanugopala, J.R., Zhang, Y., Ramakrishna, S. 2006. In Vitro Culture of Human Dermal Fibroblasts on Electrospun Polycaprolactone Collagen Nanofibrous Membrane. *Artif Organs*, (30): 440-446.

Wang, M., Jin, H. J., Kaplan, D. L., Rutledge, G. C. 2004. Mechanical Properties of Electrospun Silk Fibers”, *Macromolecules*, (37): 6856-6864.

Wang, X., Um, I.C., Fang, D., Okamoto, A., Hsiao, B. S., Chu, B. 2005. Formation of Water-Resistant Hyaluronic Acid Nanofibers by Blowing-Assisted Electro-Spinning and Non-Toxic Post Treatments. *Polymer*, 46(13): 4853-4867.

Wannatong L., Sirivat A., Supaphol P., 2004. Effects of solvents on electrospun polymeric fibers: preliminary study on polystyrene, *Polymer International*, 53:1851–1859.

Xie, L., Shao, Z.Q., Lu, S.Y. 2012. Preparation of AlNPs/CMCN Composite Nanofibers by Electrospinning. *Applied Mechanics and Materials*, 130: 1266-1269.

Xu, S., Li, J., He, A., Liu, W., Jiang, X., Zheng, J., Han, C.C., Hsiao, B.S., Chu, B., Fang, D. 2009. Chemical Crosslinking and Biophysical Properties of Electrospun Hyaluronic Acid Based Ultra-thin Fibrous Membranes. *Polymer*, 50(15): 3762-3769.

Yang, Q., Li, Z., Hong, Y., Zhao, Y., Qiu, S., Wang, C. E., Wei, Y. 2004. Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly (vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 42(20): 3721-3726

Yang, D., Li, Y., Nie, J. 2007. Preparation of Gelatin/PVA Nanofibers and Their Potential Application in Controlled Release of Drugs. *Carbohydrate Polymers*, 69(3): 538-543.

Yao, C., Li, X., Song, T. 2007. Fabrication of Zein/Hyaluronic Acid Fibrous Membranes by Electrospinning. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 18(6): 731-742.

Yeğenoğlu, A. 2006. Postoperatif İntraperitoneal Adezyonların Önlenmesinde Heparin, Seprafilm, Heparin ve Seprafilm’in Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Yoo, H.S., Kim, T.G., Park, T.G. 2009. Surface-Functionalized Electrospun Nanofibers for Tissue Engineering and Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(12): 1033-1042.

Yuan, X., Zhang, Y., Dong, C., Sheng, J. 2004. Morphology of ultrafine polysulfone fibers prepared by electrospinning. *Polymer International*, 53(11): 1704-1710.

Zhang, X., Reagan, R.M., Kaplan D.L. 2009. Electrospun Silk Biomaterial Scaffolds for Regenerative Medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, (61): 988–1006.

Zhang, X.X., Sun, J., Wang, J.J., Dai, L.X. 2013. Preparation and Characterization of pH-Responsive Poly (Vinyl-Alcohol)/Sodium Carboxymethylcellulose Nanofibers. *Advanced Materials Research*, 796: 132-135.

Zong, X., Li, S., Chen, E., Garlick, B., Kim, K.S., Fang, D., Chu, B. 2004. Prevention of Postsurgery-Induced Abdominal Adhesions by Electrospun Bioabsorbable Nanofibrous Poly (Lactide-Co-Glycolide)-Based Membranes. *Annals of Surgery*, 240(5): 910-915.

Zong, X., Kim, K., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B. S., Chu, B. 2002. Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer*, 43(16): 4403-4412.

EKLER

EK-1: Deneme Çalışmaları

Çizelge 1. Gliserin/saf su içerisinde NaAlg polimer çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

Polimer 1 (P1)	NaAlg	NaAlg	NaAlg
Polimer 2 (P2)	-	-	-
P1 için çözücü1 (Ç1)	Saf su	Saf su	Saf su
P1 için çözücü2 (Ç2)	Gliserin	Gliserin	Gliserin
Ç1/Ç2 karışım oranı (v/v)	1/1	1/2	2/1
P1 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2
P2 konsantrasyon (% w/w)	-	-	-
P1/P2 karışım oranı (v/v)	-	-	-
Yüzey aktif madde (YAM)	-	-	-
(P1/P2)/YAM karışım oranı (v/v)	-	-	-
Yardımcı kimyasal madde (YKM)	-	-	-
(P1/P2)/YKM karışım oranı (v/v)	-	-	-
pH	7,25	7,30	7,20
İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	1623	816	2438
Viskozite (cP)	1174440	122560	25280
Yüzey gerilimi (mN/m)	-	-	-
Elektro çekim	Başarısız	Başarısız	Başarısız
Mesafe (cm)	5-20	5-20	5-20
Voltaj (kV)	15-35	15-35	15-35
Besleme miktarı (ml/saat)	0,1-2	0,1-2	0,1-2

Çizelge 2. NaAlg/CMC polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri

Polimer 1 (P1)	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg
Polimer 2 (P2)	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC
P1 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
P1 konsantrasyon (% w/w)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
P2 konsantrasyon (% w/w)	1	1	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
P1/P2 karışım oranı (v/v)	1/1	1/2	2/1	1/1	1/1	1/2	2/1	3/1	1/1	1/2	2/1	1/3	3/1
Yüzey aktif madde (YAM)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(P1/P2)/YAM karışım oranı (v/v)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yardımcı kimyasal madde (YKM)	-	-	-	Gliserin	-	-	-	-	Gliserin	Gliserin	Gliserin	Gliserin	Gliserin
(P1/P2)/YKM karışım oranı (v/v)	-	-	-	2/1	-	-	-	-	2/1	2/1	2/1	2/1	2/1
pH	7,19	7,30	7,26	7,45	7,22	7,22	7,15	7,01	7,38	7,09	7,15	7,03	6,98
İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	2540	2852	2357	594	3177	2905	3298	3214	715	663	756	682	770
Viskozite (cP)	204,8	294,4	147,2	272,2	323,2	240	403,2	387,2	329,6	256,0	380,6	214,4	374,4
Yüzey gerilimi (mN/m)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektro çekim	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız
Mesafe (cm)	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20
Volтаж (kV)	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35
Besleme miktarı (ml/saat)	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2

Çizelge 2. NaAlg/CMC polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri (devamı)

Polimer 1 (P1)	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	
Polimer 2 (P2)	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	
P1 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	
P1 konsantrasyon (% w/w)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
P1/P2 karışım oranı (v/v)	1/1	1/2	2/1	1/3	1/1	1/1	1/2	1/2	1/2	1/3	1/1	1/1	1/1	
Yüzey aktif madde (YAM)	-	-	-	-	Triton X-100	Triton X-100	Triton X-100	Triton X-100	Triton X-100	Triton X-100	Triton X-100	Triton X-100	-	-
(P1/P2)/YAM karışım oranı (v/v)	-	-	-	-	4/1	3/1	4/1	3/1	2/1	4/1	4/1	4/1	-	-
Yardımcı kimyasal madde (YKM)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Gliserin	Gliserin	Gliserin	
(P1/P2)/YKM karışım oranı (v/v)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2/1	2/1	3/1	
pH	7,31	7,24	7,04	7,21	6,44	6,38	6,48	6,52	6,27	6,21	6,38	7,24	7,14	
İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	3552	3621	3471	3330	2312	1988	2150	2025	1877	2298	651	936	786	
Viskozite (cP)	470,4	528,0	476,8	454,4	425,6	419,2	422,4	380,8	400	400,0	352	444,8	390	
Yüzey gerilimi (mN/m)	73,57	-	-	73,56	-	-	-	-	-	-	-	66,9	-	
Elektro çekim	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız
Mesafe (cm)	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20
Voltaj (kV)	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35
Besleme miktarı (ml/saat)	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2

Çizelge 2. NaAlg/CMC polimer karışımı çözelti parametreleri ve elektro çekim denemeleri (devamı)

Polimer 1 (P1)	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg	NaAlg
Polimer 2 (P2)	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC	CMC
P1 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
P2 için çözücü	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su	Saf su
P1 konsantrasyon (% w/w)	1	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	4
P2 konsantrasyon (% w/w)	2	2	2	4	2	2	2	4	4	4	2	4	4
P1/P2 karışım oranı (v/v)	1/2	2/1	3/1	1/1	1/1	1/2	2/1	1/1	1/2	2/1	1/1	1/1	1/1
Yüzey aktif madde (YAM)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(P1/P2)/YAM karışım oranı (v/v)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yardımcı kimyasal madde (YKM)	Gliserin	Gliserin	Gliserin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(P1/P2)/YKM karışım oranı (v/v)	2/1	2/1	2/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	7,19	7,20	6,92	6,97	7,15	7,17	7,26	7,90	7,10	7,09	6,90	6,74	7,10
İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	800	707	1179	7770	4860	4760	4419	6795	5150	3018	5340	5943	18582
Viskozite (cP)	400	441	416	1680	867,2	1895	652,8	2781	3736	6960	1456	4800	70400
Yüzey gerilimi (mN/m)	-	-	67,28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektro çekim	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız	Başarısız
Mesafe (cm)	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20	5-20
Volтаж (kV)	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35
Besleme miktarı (ml/saat)	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2	0,1-2

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Şerife ŞAFAK
Doğum Yeri ve Tarihi : Konya-14.09.1981
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Fatih Sultan Mehmet Süper Lisesi (1999)

Lisans : Süleyman Demirel Üniversitesi
Mühendislik- Mimarlık Fakültesi
Tekstil Mühendisliği Bölümü (2004)

Yüksek Lisans : Selçuk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü,
Makine Mühendisliği Bölümü (2009)

Doktora : Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü,
Tekstil Mühendisliği Bölümü(2010-2016)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl :

Namık Kemal Üniversitesi/Çorlu Mühendislik Fakültesi/Tekstil Mühendisliği Bölümü /
2010-2011

Uludağ Üniversitesi/Mühendislik Fakültesi/Tekstil Mühendisliği Bölümü/ 2011-2016

İletişim (e-posta) : serifesafak@uludag.edu.tr

Yayınları* :

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

Şafak Ş., Düzyer Ş., Karaca E. (2016). Evaluation of biocompatibility of fibroin-based electrospun nanofibrous mats for medical applications. *Industria Textila*, 67(1), 3-9. (Yayın No: 2733170)

Şafak Ş., Karaca E. (2016). Production and Characterization of Poly(ethylene terephthalate) Nanofibrous Mat Including Tourmaline Additive. *Textile Research Journal*, Doi: 10.1177/0040517515617418 (Yayın No: 1687089)

Şafak Ş., Şaka Z., Özçelik Z. (2012). Modification of the Classical Needle Bar and Thread Take-Up Lever Mechanism in Sewing Machines. *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, 20(93), 108-111. (Yayın No: 1687067)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler

Şafak Ş., Karaca E. (2016). The Effect of Solution Concentration on the Morphological Properties of Electrospun Hyaluronic Acid Nanofibrous Mats. *NANOTR 12 (Özet bildiri)*(Yayın No:2861930)

Şafak Ş., Karaca E. (2014). Effect of Flow Rate And Distance on Electrospun Bombyx Mori Silk Fibroin/Poly(Ethylene Oxide) Nanofiber Properties. *AUTEX 2014 (Tam metin bildiri)*(Yayın No:1688878)

Şafak Ş., Karaca E. (2014). Bombyx Mori Silk Fibroin/Poly(Ethylene Oxide) Nanofiber Production by Electrospinning. *AUTEX 2014 (Poster)*(Yayın No:1688887)

Şafak Ş., Şaka Z. (2011). A New Thread Take-Up Lever Mechanism Design In Sewing Machines. *ICONTEX 2011*, 213-218. (Tam metin bildiri)(Yayın No:1687113)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

Şafak Ş., Göktepe F. (2011). Tekstilde Nanolifler, Kullanım Alanları Ve Nanolif Üretim Yöntemleri. III. Ulusal Konya Ereğli Kemal Akman Meslek Yüksekokulu, (Yayın No:1688890)

Araştırma projeleri

Biyobozunur Polimerlerden Elektro Çekim Yöntemiyle Üretilmiş Nanolifli Yüzeylerin Abdominal Dokuda Adezyon Bariyeri Olarak Kullanım Performansının in vitro ve in vivo Çalışmalarla Değerlendirilmesi, TÜBİTAK PROJESİ, Bursiyer, , 01/05/2015

Biyobozunur Polimerlerden Üretilmiş Nanolifli Adezyon Bariyerinin Ticari Adezyon Bariyeri İle Karşılaştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, , 01/07/2016- 22/11/2016

Elektro Çekim Cihazının Modifikasyonu ve Yönlenmiş Nanolifli Yüzey Üretimi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, , 08/07/2015 - 18/11/2015

Elektro Çekim Yöntemi İle İpek-Fibroin Esaslı Nanolifli Yüzey Üretimi ve In Vitro Deneylerle Suni Deri Olarak Kullanımının Araştırılması, TÜBİTAK PROJESİ, Araştırmacı, , 08/08/2011 - 01/02/2016

Hyaluronik Asit Esaslı Adezyon Bariyeri Kullanımına Yönelik Nanolifli Yüzey Üretimi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, , 30/12/2014 - 08/07/2015

Fibroin Esaslı Nanolifli Yüzey Üretimi ve Özelliklerinin Geliştirilmesi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, , 02/05/2012 - 02/05/2013

Ödüller

Tıbbi Tekstiller ve Teknik Giysiler Kategorisi Birincilik Ödülü, Uludağ Tekstil İhracatçıları Birliği (UTİB) , 2015

Patentler

Karaca, E., Şafak Ş., Özalp R.G., “Nanolifli Adezyon Bariyeri,” PT 2016-10544 referans no’lu Ulusal Patent Başvurusu.

