



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ TAŞINABİLİR GYROSPUN YOLUYLA YARA İYİLEŞMESİ İÇİN
PIEZOELEKTRİK/MÜR NANOFİBER İSKELELERİNİN
BİYO-KOMPOZİT İMALATI**

ENFAL ESER ALENEZİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. TİMUÇİN UĞURLU
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ TAŞINABİLİR GYROSPUN YOLUYLA YARA İYİLEŞMESİ İÇİN
PIEZOELEKTRİK/MÜR NANOFİBER İSKELELERİNİN
BİYO-KOMPOZİT İMALATI**

ENFAL ESER ALENEZİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. TİMUÇİN UĞURLU
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ENFAL ESER ALENEZI

TEŞEKKÜR

Bu tez Marmara Üniversitesi (İstanbul), UiTM Üniversitesi (Malezya) ve PAAET (Kuveyt) arasında gerçekleşen üçlü anlaşma sonucunda oluşturulmuştur.

Danışmanlığımı üstlenen ve tez çalışmasının gerçekleşmesi için her aşamasında bana destek olan, konu seçiminden araştırmanın yürütülmesine dek beni sınırlamayıp özgür bırakan, öğrencisinin yeterliliğini göstermesine olanak tanıyan sevgili hocam Prof. Dr. Timuçin UĞURLU'ya rehberliği için çok teşekkür ediyorum.

Yüksek Lisans ders dönemim boyunca değerli bilgilerini bana aktaran sayın ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Oya KERİMOĞLU'na,

Ayrıca ana bilim dalımızdaki çok değerli hocalarım Doç. Dr. Emine Alarçin ve Dr. Öğr. Üyesi Sevinç Şahbaz'a,

Uluslararası bir çalışma olan tezimin Malezya ayağında, ekibimize rehberlik eden tüm sorunları çözmeme yardım eden ve deneylerin gerçekleşmesinde ve sonrasında desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen sayın Dr. Amelina Amir'e,

Ayrıca, araştırmalarım sırasında sağladıkları kaynaklar ve olanaklardan yararlandığım Universiti Teknologi MARA Üniversitesi'ne ve orada bulunan sevgili labaratuvar arkadaşlarıma,

Bunun yanında tez savunmama katılarak kritik noktalarda yapıcı eleştiriler getirerek tezin son şeklini almasını sağlayan değerli hocalarıma,

Bu günlere gelmemi sağlayan, her şeyi benimle öğrenen ve tüm bildiklerini bana öğreten, bana okumayı, araştırmayı sevdiren, bana benden çok inanan, her konuda destekleyen ve motive eden canım babam ve anneme; her zaman destekçim olan kardeşlerime,

Son olarak, çalışmanın Kuveyt ayağındaki bütün sorumluluklarını üstlenmekle kalmayıp, maddi ve manevi her anlamda çalışmamızdan desteğini esirgemeyen, her daim çalışma azmiyle yoluma ışık tutan, hayatın her anında da beni sonuna kadar destekleyen, biricik kocam Dr. Hussain Alenezi'ye, bitmeyen sevgisi, desteği ve anlayışı için teşekkür etmek istiyorum.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
TABLO LİSTESİ	v
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Deri ve Deri Yapısı	7
4.1.1. Epidermis	7
4.1.2. Dermis	8
4.1.3. Hipodermis	9
4.2. Yaralar	9
4.2.1. Yaraların sınıflandırılması	9
4.2.2. Klinik ihtiyaç: kronik yaralar	12
4.3. Yara İyileşmesi	13
4.3.1. Fizyolojik süreç	13
4.3.2. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	18
4.4. Mevcut Yara İyileşme Seçenekleri: Yara Pansumanları	19
4.4.1. Yara pansumanları.....	21
4.5. Yara Pansumanları Olarak Nanofiberler.....	23
4.6. Monoaksiyal Polimerik Nanofiberlerin Üretimi	25
4.6.1. Faz ayırma yöntemi	26
4.6.2. Şablon sentez tekniği.....	26
4.6.3. Elektrospinning tekniği	27
4.6.4. Eritme tekniği	30
4.6.5. Gyrospinning teknikleri.....	30
4.7. Piezoelektriklenme.....	33
4.7.1. Piezoelektrik polimerler	34
4.7.2. PVDF-TrFE.....	34
4.8. Antimikrobiyal Özellikli Doğal Bitki Özlerinin Nanofiber Malzemelere Dahil Edilmesi	36
4.8.1. Yara bakımında antibiyotik direnci.....	37
4.8.2. Ham bitki özütü.....	37
4.8.3. Mür	39
5. GEREÇ ve YÖNTEM	41

5.1. Malzemeler	41
5.1.1. PVDF-TrFE ve bitki özü çözücülerini	41
5.1.2. Antimikrobiyal çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalar	41
5.2. Mür/ PVDF-TrFE Nanofiberlerin İmalatı.....	43
5.2.1. Mür'ün ekstraksiyonu	43
5.2.2. Mür, PVDF-TrFE ve Mür/PVDF-TrFE solüsyonlarının hazırlanması	44
5.2.3. Gyrospining ile iskele üretimi	45
5.3. Kompozit Fiberlerin Karakterizasyonu.....	51
5.3.1. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM)	51
5.3.2. Fiberlerin elemental karakterizasyonu (EDX)	52
5.3.3. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR)	52
5.3.4. Termogravimetrik analiz (TGA)	52
5.3.5. X ışını kırınımı (XRD)	52
5.4. Kapsülleme Verimliliği.....	53
5.5. In Vitro İlaç Salınımı	53
5.6. Elektriksel Direnç ve İletkenlik	54
5.7. Antimikrobiyal Aktivite.....	54
5.7.1. Antimikrobiyal değerlendirme için disk diffüzyon yaklaşımı	54
6. BULGULAR	55
6.1. Fiberlerin Morfolojik Karakterizasyonu (SEM).....	55
6.1.1. Saf PVDF-TrFE, %18, 20 ve 25 olmak üzere üç farklı konsantrasyonda	55
6.1.2. %10, 15 ve 20 (v/v) Mür ile enkapsüle edilmiş PVDF-TrFE Bio-kompoziti	58
6.2. Fiberlerin Elemental Karakterizasyonu (EDX)	61
6.2.1. Saf PVDF-TrFE, %18, 20 ve 25 olmak üzere üç farklı konsantrasyonda	61
6.2.2. %10, 15 ve 20 (v/v) Mür ile enkapsüle edilmiş PVDF-TrFE Bio-kompoziti	62
6.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)	64
6.4. X-Işını Kırınımı (XRD)	64
6.5. Termogravimetrik Analiz (TGA).....	65
6.6. Kapsülleme Verimliliği (EE)	65
6.7. In Vitro İlaç Salınımı	66
6.8. Elektriksel Direnç ve İletkenlik	66
6.9. Antimikrobiyal Aktivite.....	67
7. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	68
8. KAYNAKLAR.....	76
9. BİLİMSEL FAALİYETLER	97

KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltma	:	Tanım
PBS	:	Fosfat- Tamponlu Tuz
SEM	:	Taramalı Elektron Mikroskopisi
SD	:	Standart Sapma
TGA	:	Termogravimetrik Analiz
Tg	:	Cam Geçiş Sıcaklığı
Tm	:	Erime Sıcaklığı
UV	:	Ultraviyole
µm	:	Mikrometreler
nm	:	Nanometre
EDX	:	Enerji Dağıtıcı X Işını
FTIR	:	Fourier Dönüşümü Kızılötesi
XRD	:	X Işını Kırınımı
PVDF-TrFE	:	Polivinilen Florür – Trifloroetilen
EE	:	Kapsülleme Verimliliği
DMF	:	Dimetilformamid
E. coli	:	Escherichia coli
DC	:	Doğru Akım
ECM	:	Hücre Dışı Matris
S. typhimurium	:	Salmonella typhimurium
S. aureus	:	Staphylococcus aureus
S. mutans	:	Streptococcus mutans
C. albicans	:	Candida albicans
DEV/DAK	:	Devir/Dakika
HMI	:	İnsan-Makine Arayüzü
TGF	:	Dönüşüm Büyüme Faktörü
PDGF	:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
EGF	:	Epidermal Büyüme Faktörü
IGF	:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Cilt katmanlarına genel bakış, ana katmanları ve dermal ekleri tasvir eder (Mescher, 2018).....	7
Şekil 2. Epidermis tabakaları ve hücre tiplerinin lokalizasyonu (Karim et al., 2019).	8
Şekil 3. Kronik yaraların çeşitleri: A. Basınç ülseri (Inui et al., 2010), B. Venöz bacak ülseri (Pannier & Rabe, 2013) ve C. Diyabetik ayak ülseri (Olea et al., 2014).	12
Şekil 4. Yara iyileşmesinin ana unsurları ve aşamaları (Govind Patil, 2024).....	13
Şekil 5. Yara iyileşmesinin fizyolojik süreci (Werner & Grose, 2003).	14
Şekil 6. Yara iyileşmesinin hemostaz aşaması.	15
Şekil 7. Yara iyileşmesinin iltihaplanma aşaması (Singer & Clark, 1999).	16
Şekil 8. En uygun yara iyileştirici pansumanları sağlayan özellikler (Mutenure & Asseburg, 2022).....	21
Şekil 9. Nanafiber çapı ve nanofiberin spesifik yüzey alanı arasındaki ilişki (Bosworth & Downes, 2011).....	24
Şekil 10. Polimerik elyaflar üretim teknikleri: A) Faz Ayırma, B) Şablon sentezi, C) Elektrospinning, D) Çok iğneli elektrospinning ve e) Erime-üfleme.....	27
Şekil 11. Çok nozullu elektrospinning sisteminin bileşenlerini gösteren şema, A) üst bölüm ve nanofiberlerin seri üretimi için bir sistem, B) alt bölüm (Kim et al., 2015).....	29
Şekil 12. Polimerik elyaf üretim teknikleri: A) Forcespinning, B) Basınçlı gyration, C) Basınçlı gyration geliştirilmesi ve D) Monoaksiyal ve core-sheath basınçlı gyration.	31
Şekil 13. PVDF α -, β - ve γ -fazların zincir konfigürasyonu (Martins et al., 2014).....	35
Şekil 14. Tekrarlanan birimlerin PVDF-TrFE'de temsili (Martins et al., 2014).	36
Şekil 15. Mür ekstraksiyon işlemi.	44
Şekil 16. Gyrospun parçaları (a) inşa edilen Gyrospun tam görünümü, (b) cihaz parçaları ile tasarlanmış model, (c) şeffaf görünüm, (d) cihaz yan görünümü, (e) pot sökme, (f) pot ana parçaları, (g) pot kapağı boyutları ve (h) pot ayrıntılı boyutları.....	46
Şekil 17. Gyrospun cihazındaki kontrol panelinin test modu	47
Şekil 18. Gyrospun cihazındaki kontrol panelinin kalibrasyon modu.	48
Şekil 19. Kalibrasyon sayfası aracılığıyla girilen mil hızı değerleri ile ölçülen gerçek hız karşılaştırması.....	49
Şekil 20. Gyrospun cihazındaki kontrol panelinin program modu.	50
Şekil 21. Çift taraflı iletken karbon bant kullanarak SEM numune ucuna nanofiber numunelerin eklenmesi.....	51
Şekil 22. SEM farklı büyütme konsantrasyonlarında %18 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.....	55

Şekil 23. SEM farklı büyütme konsantrasyonlarında %20 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.....	56
Şekil 24. SEM farklı büyütme konsantrasyonlarında %25 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.....	57
Şekil 25. %10 (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE Bio-kompozitinin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.....	58
Şekil 26. 15% (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE Bio-kompozitinin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.....	59
Şekil 27. 20% (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE Bio-kompozitinin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x 20.0 k, ve (F) fiber çapı dağılımları.....	60
Şekil 28. %18 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE nanofiberlerin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.	61
Şekil 29. %20 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE nanofiberlerin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.	61
Şekil 30. %25 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE nanofiberlerin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.	62
Şekil 31. %10 (v/v) mür ile kapsüllenmiş biyo-kompozit PVDF-TrFE'nin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.	62
Şekil 32. %15 (v/v) mür ile kapsüllenmiş biyo-kompozit PVDF-TrFE'nin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.	63
Şekil 33. %20 (v/v) mür ile kapsüllenmiş biyo-kompozit PVDF-TrFE'nin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.	63
Şekil 34. FTIR spektrumları (a) saf PVDF-TrFE nanofiberler ve (b) %10, %15 ve %20 Mür/PVDF-TrFE nanofiberler (kırmızı daireler β fazını gösterir ve mavi oklar α fazını gösterir).	64
Şekil 35. XRD desen grafikleri: (A) PVDF-TrFE ve (b) Mür/PVDF-TrFE iskelesi. (XRD modelindeki kırmızı eğri, Mür ile kapsanmış PVDF-TrFE çalışması sırasında elde edilen deneysel verileri gösterir. Yeşil eğri, zirveleri izole etmek için deneysel verilerden elimine edilen arka plan sinyalini gösterir. Mavi eğri, mevcut kristal fazların tanımlanmasına ve ölçülmesine yardımcı olan takılı verileri temsil eder.).....	64
Şekil 36. Mür/ PVDF-TrFE iskelesinin TGA analizi.....	65
Şekil 37. Mür'ün kalibrasyon eğrisi.....	65
Şekil 38. Mür/ PVDF-TrFE nanofibröz iskelelerin in vitro ilaç salınım profili.....	66
Şekil 39. Fotoğraflar, M Ω cinsinden bir multimetrede %10 (v/v) (A) 63.1, (B) 52.9, (C) 60.1 ve (D) 53.1 ile kapsanmış PVDF-TrFE için kaydedilen direnci göstermektedir.	66

Şekil 40. Üç konsantrasyonda mür özütü yüklenmiş PVDF–TrFE nanofiberler için disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite değerlendirmeleri: 1 (kontrol-PVDF-TrFE serbest ekstraktı), 2 (% 10 mür ekstraktı), 2 (% 15 mür ekstraktı) ve 3 (% 20 mür ekstraktı), beş farklı patojenik mikroplara karşı test edilmiştir.67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut ve kronik inflamasyonun değerlendirilmesi (Haskó & Cronstein, 2010).....	11
Tablo 2. Faydaları ve dezavantajları da dahil olmak üzere mevcut cilt ikameleri.	22
Tablo 3. Mür ile karışık çözelti PVDF-TrFE için numune hazırlama.	45
Tablo 4. Kalibrasyon sayfası aracılığıyla girilen mil hızı değerleri ile ölçülen gerçek hız karşılaştırması.....	48
Tablo 5. Mil hızı denklemi için elde edilen katsayı değerleri.....	49
Tablo 6. Saf PVDF-TrFE'nin %18 konsantrasyondaki 100 adet lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları taramalı elektron mikroskobu görüntüsünden elde edildi.	55
Tablo 7. Saf PVDF-TrFE'nin %20 konsantrasyondaki 100 adet lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları taramalı elektron mikroskobu görüntüsünden elde edildi.	56
Tablo 8. Saf PVDF-TrFE'nin %25 konsantrasyondaki 100 adet lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları taramalı elektron mikroskobu görüntüsünden elde edildi.	57
Tablo 9. % 10 (v/v) mür ile kapsüllenmiş 100 adet PVDF-TrFE lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları bir taramalı elektron mikroskopi görüntüsünden elde edildi.	58
Tablo 10. %15 (v/v) mür ile kapsüllenmiş 100 adet PVDF-TrFE lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları bir taramalı elektron mikroskopi görüntüsünden elde edildi.	59
Tablo 11. % 20 (v/v) mür ile kapsüllenmiş 100 adet PVDF-TrFE lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları bir taramalı elektron mikroskopi görüntüsünden elde edildi.	60
Tablo 12. Üç farklı Mür ekstraktı konsantrasyonu ile yüklenen PVDF-TrFE'nin antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon yaklaşımı ile değerlendirilmiştir.	67

1. ÖZET

Tezin başlığı: Yeni Taşınabilir Gyrospun Yoluyla Yara İyileşmesi İçin Piezoelektrik/Mür Nanofiber İskelelerinin Biyo-Kompozit İmalatı

Öğrencinin Adı Soyadı: Enfal Eser Alenezi

Danışmanın Adı Soyadı: Prof. Dr. Timuçin Uğurlu

Programın Adı: Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans Programı

Amaç: Polimerik tek eksenli nanofiberler, özellikle yara yönetimi gibi işlevsel senaryolardaki sayısız uygulamaları nedeniyle önem kazanmaktadır. Bu çalışma, polimerik nanofiberlerin üretimi için özel amaçlı bir kap ve cihazı başarıyla geliştirmiş ve inşa etmiştir. Mür özü ile kapsüllenmiş piezoelektrik poli(vinilidene florür-trifloroetilen) kopolimer (PVDF-TrFE) nanoliflerden kompozit iskelelerin üretimi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Gyrospun nanofiberler, kompozit malzemelerin özelliklerini değerlendirmek için SEM, EDX, FTIR, XRD ve TGA kullanılarak karakterize edilmiştir. Çalışmada ayrıca mür özütünün nanoliflerden salınım profili incelenerek sürekli ilaç salınımı için potansiyeli ortaya çıkarılmıştır. Kompozitin antimikrobiyal özellikleri çeşitli patojenik mikroplara karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş ve etkinliği gösterilmiştir.

Bulgular: %18'lik (w/v) PVDF-TrFE konsantrasyonunun %20 ve %25'e kıyasla en iyi fiber iskeleleri ürettiği ve ortalama fiber çapının 411 nm olduğu bulunmuştur. Mür özütü değişen miktarlarda (%10, %15 ve %20) eklenmiş ve en iyi ortalama fiber çapı 436 nm ölçülerek %10 olarak belirlenmiştir. Sonuçlar, kompozit nanofiberlerin tek tip, boncuksuz ve mür olmadan hizalanmış olduğunu göstermiştir. Çalışmada 72 saat boyunca %79,66 oranında kümülatif mür salınımı gözlemlenmiştir. Salım profili, ilk altı saat içinde %46,85'lik bir ilk salım patlaması ve ardından sürekli bir salım fazı göstermiştir. Kapsülleme verimliliği %89,8, ilaç yükleme verimliliği ise %30 olmuştur. Antibakteriyel aktivite %20 mür ekstraktında zirve yapmıştır. *S. mutans* mür ekstraktına karşı en hassas patojen olmuştur.

Sonuç: PVDF-TrFE' nin piezoelektrik etkisi ve mürün önemli antibakteriyel aktivitesi nedeniyle, hazırlanan biyohibrit nanolifler doku mühendisliği ve yara iyileştirme uygulamalarına yönelik yeni yollar açacaktır.

Anahtar Kelimeler: PVDF-TrF, mür, nanofiber, yara iyileşmesi, gyrospun

2. SUMMARY

Title of Thesis: Fabrication of Bio-Composite of Piezoelectric/Myrrh Nanofiber Scaffolds for Wound Healing Via Novel Portable Gyrospun

Student Name, Surname: Enfal Eser Alenezi

Supervisor Name: Prof. Dr. Timuçin Uğurlu

Program Name: Pharmaceutical Technology Master's Program

Objective: Polymeric monoaxial nanofibers are gaining prominence due to their numerous applications, particularly in functional scenarios such as wound management. The study successfully developed and built a special-purpose vessel and device for fabricating polymeric nanofibers. Fabrication of composite scaffolds from piezoelectric poly(vinylidene fluoride-trifluoroethylene) copolymer (PVDF-TrFE) nanofibers encapsulated with myrrh extract was investigated.

Materials and Methods: The gyrospun nanofibers were characterized using SEM, EDX, FTIR, XRD, and TGA to assess the properties of the composite materials. The study also investigated the release profile of myrrh extract from the nanofibers, demonstrating its potential for sustained drug delivery. The composite's antimicrobial properties were evaluated using the disc diffusion method against various pathogenic microbes, showcasing their effectiveness.

Results: It was found that an 18% (w/v) PVDF-TrFE concentration produces the best fiber scaffolds compared to 20% and 25%, resulting in an average fiber diameter of 411 nm. Myrrh extract was added in varying amounts (10%, 15%, and 20%), with the best average fiber diameter identified at 10%, measuring 436 nm. The results indicated that the composite nanofibers were uniform, bead-free, and aligned without myrrh. The study observed a cumulative release of 79.66% myrrh over 72 hours. The release profile showed an initial burst release of 46.85% within the first six hours, followed by a sustained release phase. Encapsulation efficiency was 89.8%, with a drug loading efficiency of 30%. Antibacterial activity peaked at 20% myrrh extract. *S. mutans* was the most sensitive pathogen to myrrh extract.

Conclusions: Due to the piezoelectric effect of PVDF-TrFE and the significant antibacterial activity of myrrh, the prepared biohybrid nanofibers will open new avenues toward tissue engineering and wound healing applications.

Keywords : PVDF-TrFE, myrrh, nanofiber, wound healing, gyrospun

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Vücudun en büyük organı olan deri, iç (dermis) ve dış (epidermis) katmanlardan oluşur ve yetişkinlerde vücut ağırlığının yaklaşık % 16'sından sorumludur (Muniandy et al., 2018). Cilt dokusu, çeşitli mikrobiyal, mekanik, termal ve kimyasal maddelerden doğrudan etkilenir; Bu nedenle, organların enfeksiyonlara ve çevresel değişikliklere karşı korunmasında barikat olarak hayati bir konuma sahiptir (Gottrup, 2004). Cildin diğer fizyolojik süreçleri vücut ısısını düzenlemek, D vitamini oluşturmak ve saklamak, ayrıca periferik kan dolaşımını kontrol etmektir (Hazrati et al., 2022). Nöronları bir ağ olarak içermek de cildin önemli rollerinden biridir, çünkü bozulma, yetersiz duyuşsal algı ile sonuçlanan nöropati verebilir (Maver et al., 2015). Hücrelerin farklı dokulara ayrılması ve anatomik bütünlüğün bozulması yara olarak tanımlanır (Pereira & Bartolo, 2016).

Çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilecek yaralar, tiplerine ve boyutlarına göre akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir (Thomson, 2000). Yüzeysel kalınlıktaki cilt kusurlarının oluşumu akut bir yara olarak kabul edilir ve hücre büyümesi ile yenilenebilir (McGuire et al., 2006). Öte yandan, yetersiz ve uygunsuz yara iyileşmesi kronik yaralar olarak karakterize edilir, derin ve kapsamlı cilt kusurlarından sorumludur (James et al., 2008). Örneğin, yara iyileşme aşamasında enfeksiyona bağlı bir duraklama nedeniyle kronikleşir ve bu durum böbrek hastalıkları, bağışıklık eksikliği ve diyabet gibi faktörler tarafından tetiklenir (Zhao et al., 2016). Ayrıca, kronik yaralar daha uzun hastane gözetimi ve pahalı yara iyileştirme ürünleri gerektirir. Kronik yaraların artan insidansı, gelişmiş ülkelerde yaraları önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir (Sen et al., 2009).

Dünya çapında yıllık milyonlarca dolar talep eden yara tedavisi ücreti, Avrupa'da kişi başına yaklaşık 6650 - 10.000 \$ 'dır ve Avrupa sağlık finansmanının % 2-4' ünü kapsamaktadır (Sayampanathan, 2016). Diyabetli hastaların kronik yara enfeksiyonlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir; ayrıca, diyabetik hasta sayısının 2035 yılına kadar 600 milyona çıkması beklenmektedir. Buna ek olarak, 2027 yılına kadar, yara iyileştirme ürünleri pazarının yıllık yaklaşık 18.7 milyar dolarlık bir ekonomik değere ulaşması beklenmektedir (Sen, 2021).

Doğal, sentetik otoplastlar ve allograftlar cilt yaralanmalarını tedavi etmek için kullanılır (Eisenburg, 2004). Ancak, çoğu pahalı bakım ve maliyet gerektirdiğinden, bunları kullanmak her zaman mümkün değildir (Khil et al., 2003). İlâveten, büyük bir vücut yüzey alanı söz konusu olduğunda tam işlevsellik gösteremez (Zhong et al., 2010).

Yara iyileşme mekanizması karmaşıktır ve hasarlı veya bozulmuş hücresel bileşenleri ve dokuları yenileyen mekanik bir prosedür içerir (Eming et al., 2014). Bu mekanizma hücre dışı

matris (ECM) etkileşimleri ve büyüme faktörleri boyunca meydana gelir (Brem & Tomic-Canic, 2007). Yara iyileşme prosedürü hemostaz ile başlar, ardından iltihaplanma ve çoğalma aşamaları takip eder ve sonunda süreç yeniden modelleme ile sona erer (Moeini et al., 2020). Dermise veya altına nüfuz eden herhangi bir yara kanamaya neden olur, bu nedenle kanama meydana gelen ilk şeylerden biridir (Guo & DiPietro, 2010). Hemostaz kanamayı önler ve vandalize damardaki kanı korur; Trombositler bu aşamada pıhtı oluşumunu indükler (George Broughton et al., 2006).

Yara pansumanlarının optimal olarak kabul edilmesi için karşılaması gereken özel gereksinimler vardır, bunların çoğu nem verme eğilimine sahip olmalıdır (Ribeiro et al., 2024). Özellikle, yara bölgesinde bakteriyel büyümeyi inhibe etmenin yanı sıra, sıcaklığı düzenleme ve gaz değişimini kolaylaştırma yeteneğine sahip olmalıdırlar. Göçü zenginleştiren ve aynı zamanda kolayca çıkarılabilir ve yaralara yapışmayan özellikler yara pansumanlarından beklenir. Ayrıca, bu tür pansumanların hızlı dağılımı, aktif bileşenler içeriyorsa korunmalıdır (Vowden & Vowden, 2017).

Geleneksel ilaçlar, yaban hayatı ve bitkilerden elde edilen doğal bileşikler büyük ölçüde kullanmıştır. Terapötik botanikler uzun zamandır birçok toplulukta yaralanmaların iyileştirilmesi için bir araç olarak kullanılmaktadır. Çok sayıda araştırma çalışması, bitki özlerinin yara iyileşmesinin tedavisinde ve kolaylaştırılmasında potansiyel kullanımını göstermiştir (Maver et al., 2015; Shedoeva et al., 2019). Ekstraktlardan elde edilen aktif bileşiklerin terapötik değeri araştırılmaktadır. Örneğin, çalışmalar, bakterilerin bitkisel kimyasallara karşı antibiyotik direncinin azalmış seviyelerde etki gösterebileceğini kanıtlamıştır (Herman & Herman, 2023). Bu avantaj, ekstraktın bakteriyel organizma içindeki sayısız rotayı seçici olarak etkileme kapasitesine atfedilirken, antibiyotikler genellikle belirli bir yola doğru özgüllük sergiler (Oladunjoye et al., 2022). Bu nedenle, direnç genlerinde çeşitli değişiklikler elde etme olasılığı azalır ve potansiyel olarak antibiyotik direnci sorununu ortadan kaldırır.

Mür (Myrrh) olarak bilinen madde, Commiphora cinsinden, yani Commiphora myrrha'dan türetilen özsuyu andıran kırmızımsı-kahverengi bir eksüdatır (Van Beek, 1958). Bu reçineli malzeme, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antifungal ve hipoglisemik etkiler de dahil olmak üzere kayda değer niteliklere sahiptir (Suliman et al., 2022). Sakız bazlı reçine, bir kez suya dahil edildiğinde kolayca bir emülsiyon oluşturma yeteneğine sahiptir. Yaklaşık yüzde kırk ila altmış oranında suda çözünen sakız, yüzde iki ila sekiz oranında uçucu yağ ve yüzde yirmi üç ila kırk oranında alkolde çözünen reçinelerden oluşur. (Alfotawi, 2023). Çoklu araştırmalar,

intrinsik antimikrobiyal özelliklerin, Mür'de bulunan flavonoidlerin varlığına atfedilebileceğini göstermiştir (Rahmani et al., 2022). Mür topikal olarak yaralar ve ülserler üzerinde kullanılması, hızlı kuruluğu ve cilt hasarının temizlenmesini kolaylaştırarak iyileşmeyi teşvik etmede etkinlik göstermiştir (Ajiteru et al., 2022). Ayrıca, Mür jinekolojik maligniteler, ülserler, ateş, yüksek kan şekeri seviyeleri, şistosomiasis ve rahatsızlığı etkili bir şekilde yönetmiştir (Abukhader & Al Tawaha, 2021).

Bununla birlikte, bitki bazlı kimyasalların yara pansumanları olarak uygulanmasının, stabilite ve tıbbi ürün formülasyonlar açısından birçok zorluğu olduğu gösterilmiştir (Lopes et al., 2024). Bu zorlukları ele almak için araştırmacılar, aynı anda optimal kontrol ve teslimatı sağlarken, çözünürlüğü ve etkinliği arttırmak için birçok dağıtım yöntemi geliştirdiler (Hajialyani et al., 2018). Antibakteriyel ve anti-inflamatuar aktivite sergileyen bitkisel özlerle zenginleştirilmiş yara pansumanları, yara iyileşmesini teşvik etmek için uygun bir yaklaşım olarak umut vaat etmektedir. Birçok avantajlı özelliklerinden dolayı, bitkisel özlerin formülasyonunda polimerik nanofiberlerin kullanılması, yara pansumanlarında önemli ilgi görmüştür (Adamu et al., 2021). Polimerik nanofiberler, hassas bir şekilde ayarlanabilen üretim parametrelerinin varlığı nedeniyle, gelişmiş kapsülleme performansı ile sonuçlanan önemli bir ilgi kazanmıştır (Mouro & Gouveia, 2024).

Yara iyileşmesini teşvik etmek için hücre dışı matriks (ECM) ile karşılaştırılabilir yenilikçi ve ucuz tedavi yaklaşımları geliştirmeye yönelik terapötik ihtiyaç zorunludur (Yadav et al., 2022). Nanofiberler yüksek yüzey alanları ve gözenekli doğaları ile karakterizedir. Nanofiberler, biyolojik dokuların ECM'sinde bulunan elli ila beş yüz nm kollajen fibrilleri arasındaki çap aralığını yakından taklit eden farklı topografik özelliklere sahiptir (Sarma et al., 2024). Nanofibröz membranlar yara pansumanları olarak olağanüstü bir etkinlik gösterir ve yara iyileşme mekanizmasını yürütmek için gerekli kriterleri yerine getirir; ayrıca, cilt yara iyileşmesi için uygun çeşitli özellikler sundukları için uygun bir iskele görevi görürler (Shariatzadeh et al., 2024). Genellikle gözeneklilik, hidrofilik karakter, kontrollü biyolojik parçalanabilirlik ve kabul edilebilir biyouyumluluk gibi özellikler gösterir. Bu avantajların sonucunda, nanofiberler yara bölgesinden eksüdatları çıkarmayı, bölgeden su kaybını kontrol etmeyi ve yaralı dokuya oksijen geçişini ve çıkışını teşvik etmeyi kolaylaştırır (Parham et al., 2022).

Mikro ve nano ölçekli lifler, faz ayırma, eriyik üfleme, çekme, elektrospinning, kuvvet eğirme ve şablon sentezi kullanılarak üretilir (Xue et al., 2019). Öte yandan, bu yöntemlerin zayıf üretim verimleri veya aşırı enerji kullanımı gibi bazı dezavantajları vardır (Lim, 2017). Bu

nedenle, yara pansuman yamaları imalatı, kabul edilebilir bir üretim verimi, daha az üretim süresi ve fiber çapı ve çap dağılımını kontrol eden etkili bir polimerik elyaf üretim yöntemi gerektirir (Alenezi et al., 2019).

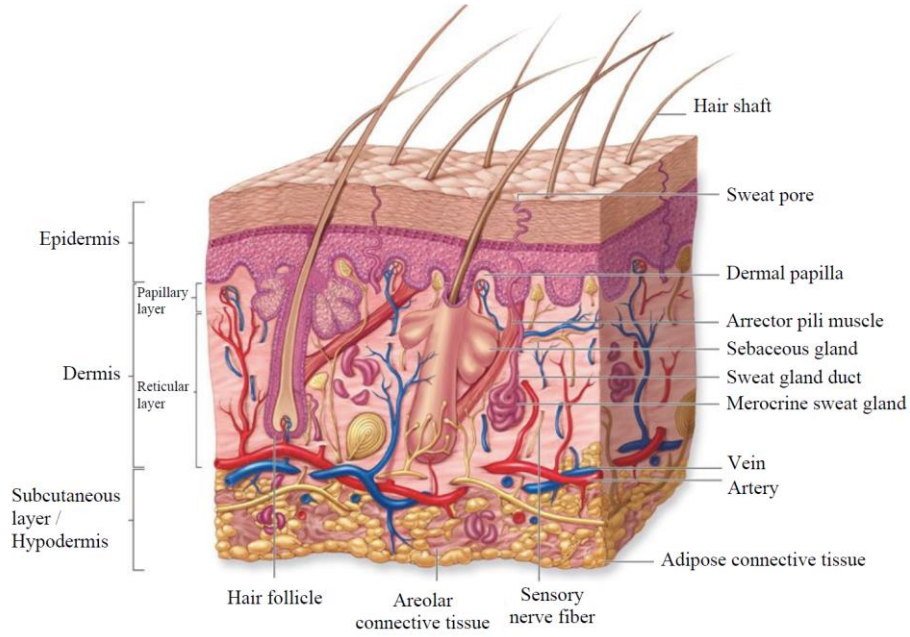
Bu tez, şu anda geleneksel yöntemlerle tedavi edilemeyen cilt yaralanmalarında yara pansuman yamaları üretmek için nanoteknoloji bilimi ve farmasötik teknolojinin uygulanmasını inceleyecektir. Nanoteknoloji perspektifinden, yeni monoaksiyel gyrospinning, submikron ve nano ölçekte lifli malzemeleri kompozit malzemelerle kısa sürede yeterli bir üretim verimi ile üretmek için kullanılacaktır. Ayrıca, antibakteriyel ve anti-inflamatuar maddeler içeren doğal Mür bitkisinin, PVDF-TrFE gyrospun lifleri ile kaplanması, farmasötik teknolojiye ışık tutacaktır. Yara pansumanları olarak kullanılan gyrospun nanofiber iskeleleri, yara iyileşme mekanizmasını iyileştirerek ve antibiyotik direnci sorununu çözerek yara iyileşme sürecini hızlandırmaya çalışmaktadır. Dahası, kapsüllenmiş ekstraktın optimal salınımı, nanoteknoloji ile geliştirilen bu yeni farmasötik form ile birlikte, yara alanlarının tedavisine yepyeni bir bakış açısı getirecektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Deri ve Deri Yapısı

Cilt, tüm vücudu kaplayan en önemli organdır. Toplam vücut ağırlığının ortalama %15-16'ini oluşturur. Cilt, vücudun sıcaklığını düzenlemekten, aşırı su kaybını önlemekten ve ağrı ve dokunma gibi duyguları algılamaktan sorumlu dinamik bir organdır (Walters & Roberts, 2002).

Şekil 1'de gösterildiği gibi, üç katmandan oluşur: Epidermis, dermis ve hipodermis.

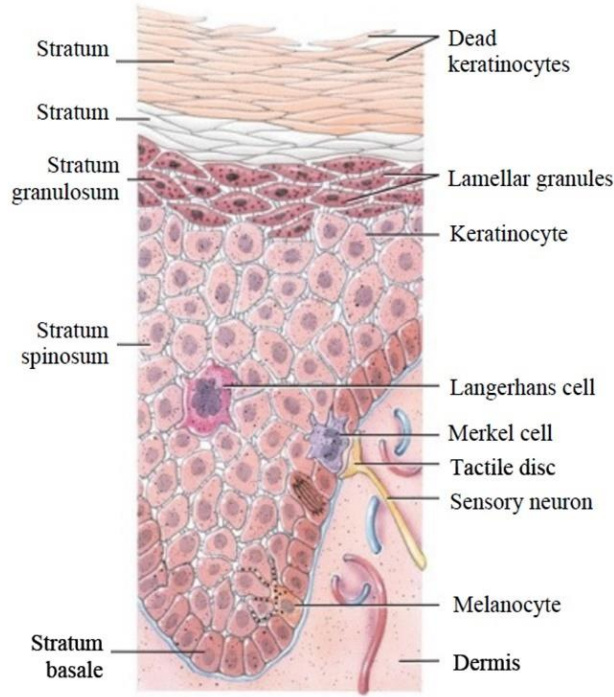


Şekil 1. Cilt katmanlarına genel bakış, ana katmanları ve dermal ekleri tasvir eder (Mescher, 2018).

4.1.1. Epidermis

Epidermis, koruyucu bir bariyer görevi gören cildin en dış kaplamasıdır (Mauro et al., 1990). Beş tabakadan oluşur (Şekil 2), incelenen cildin spesifik bölgesine bağlı olarak değişebilir. Farklı katmanlar aşağıya doğru bir dizide düzenlenir: Stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve stratum basale. Epiderminin üst tabakası olan stratum corneum, yağlı bir çerçeveye demirlenmiş korneositler, ölü, sıkıştırılmış hücrelerden oluşur (Lim, 2021). Cildin bariyer fonksiyonunu oluştururlar. Bu keratine tabaka, epidermis bazal tabakasından kaynaklanan sabit bir farklılaşma prosedürü nedeniyle oluşur. Epiderminin iç katmanları, küboidal yapıya sahip keratinositlerden oluşur. Epidermis kan kaynağından yoksun olduğundan, keratinositlerin devamlılığı, altta yatan dermisteki iyi tedarik edilen vasküler ağdan difüzyona dayanır. Stratum bazaldaki keratinositler hızlı hücre bölünmesine uğrar ve daha sonra cildin yüzeyine doğru göç eder. Yeni doğan hücreler böylece onları dış

tabakaya doğru ve dermisteki besin kaynaklarından uzağa yerleştirerek eski hücrelerin bölgesini işgal edecektir. Bu işlemin birleşik etkisi ve cildin üst tabakalarındaki sabit basınç, eski hücreleri öldürür ve düzleştirir, stratum korneuma ulaştıklarında korneositlere dönüştürür. Eksfoliyasyon, korneositleri stratum korneumdan sürekli olarak uzaklaştırır ve yenileri keratinositleri farklılaştırarak sürekli olarak üretilir. Vücudun bir alanının maruz kaldığı basınç miktarı, keratine edilmiş tabakasının kalınlığını belirler. Keratine edilmiş katman, su ve diğer temel bileşenlerin kaybını kontrol eder ve çoğu dış maddeyi vücuttan uzak tutmak için bir bariyer görevi görür. Melanositler renklendirmede rol oynar; önemli immünolojik rolleri olan Langerhans hücreleri; sinir hücreleri olan Merkel hücreleri de epidermiste keratinositler ve korneositlerle birlikte bulunur.



Şekil 2. Epidermis tabakaları ve hücre tiplerinin lokalizasyonu (Karim et al., 2019).

4.1.2. Dermis

Dermis, epidermisin temel membranının altındadır ve kollajen ve elastik lifler içeren kalın, süreksiz bağ dokusundan oluşur. Cilt, kolayca gerilmesini ve büzülmesini sağlayan karmaşık bir geçmeli lif yapısına sahiptir. Dermis tabakası vücudun dolaşım sistemini, sinirlerini ve kıl kökleri, yağ bezleri ve ter bezleri gibi deri uzantılarını içerir. Dermisin birincil rolü, cildi desteklemek ve korumak, ayrıca duyuşal algı ve sıcaklık kontrolüne yardımcı olmaktır. Papiller tabaka ve retiküler tabaka olarak genellikle iki katmana ayrılır, bu bölünme dermisin doku yapısından kaynaklanır.

Papiller dermis cildin en üst tabakasıdır ve epidermise yakındır. Kolajen ve elastin lifleri bu maddede ince ve gevşek bir şekilde düzenlenmiştir. Kollajen lifleri cildin güçlenmesine katkıda bulunmasına ve dermisin üzerinde bulunan epidermise bağlamasına rağmen, elastin lifleri cildin yapısının önemli bir bileşenidir, çünkü cildi desteklerken esnek kalmasına da izin verirler. Dermal papillalar, papiller tabakanın çevresini güçlendiren dermal membrandan çıkan minik çıkıntılardır; bu güçlendirilmiş dermal-epidermal temas, besin maddelerinin epidermise iletilmesini kolaylaştırır ve dermal papillaların minik kılcak damarlarından stratum bazale hücrelerine moleküler difüzyonu teşvik eder. Retiküler dermis olarak bilinen alan, dermisin içinde, deri altı tabakasına bağlı olarak daha derindedir. Bu yapının bileşimi öncelikle yoğun kollajen lifleri, fibroblastlar ve makrofajlar dahil olmak üzere diğer göçmen hücre türlerini de içerir. Kalın kollajen liflerinin tutarlı bir şekilde hizalanması ve daha mükemmel bir yapısal organizasyon, cildin gerilmeye dayanma kapasitesini artırır (Yousef et al., 2017).

4.1.3. Hipodermis

Dermis, areolar ve yağ hücrelerini içeren bir subkutan tabaka olan hipodermis tarafından desteklenir. Dermal liflerden oluşan bir ağ, kasları ve kemikleri çevreleyen bağ dokusuna bağlanan hipodermise uzanır. Yağ dokusu, cildi besleyen ve yağ depolama rezervi olarak hareket eden büyük kan arterlerinden oluşur. (Gilaberte et al., 2016).

4.2. Yaralar

Yaralar yaşam boyunca kaçınılmaz, işlevsellikte bir düşüşe yol açan olaylardır ve cildin yapısının ve bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanabilir. Bir yaranın kökeni amaçlı veya kasıtsız olabilir veya tıbbi bir durumun sonucu olabilir. Özellikle travma kaynaklı yanık ve hasarlara karşı en hassas vücut dokularından biri de deridir. Optimal doku iyileşmesi, gecikmiş ve kusurlu onarımın cilt kaybına, enfeksiyon yayılmasına, vasküler hasara ve önemli nekrotik dokuya neden olabileceğinden, hızlı hücre yenilenmesi gerektirir (Palanga, 2000).

4.2.1. Yaraların sınıflandırılması

Yaralar, üretimleri sırasında altta yatan nedene bağlı olarak açık ve kapalı yaralar olarak kategorize edilir. Ayrıca, yara iyileşmesinin fizyolojik sürecine dayanan akut veya kronik yaralar olarak sınıflandırılırlar(Armstrong et al., 1998).

4.2.1.1. Açık ve kapalı yaralar

Kan, açık yara yoluyla vücuttan akabilir ve kanama açıkça görülür. Altı farklı açık yara türü aşağıdaki gibi kategorize edilebilir; kesiler, yüzeysel yaralar, yırtıklar, delinmeler ve kurşun yaraları (Li et al., 2003). İlk olarak, kesik yaralar, küçük doku hasarı ve doku kaybı ile

karakterize edilen, envanter gibi sivri bir kesme aleti oluşan bir tür yaralanmadır. Bu gibi durumlarda kanama çok çeşitli olabilir; bu nedenle hızlı müdahale zorunludur. İkinci olarak, aşınmalar veya yüzeysel yaralar, kaba veya engebeli bir yüzeye kayarken veya düşerken ortaya çıkar (Koster, 2009). Aşınma, sinir köklerini ortaya çıkaran ve ağrılı bir yaralanmaya neden olan epidermis olarak bilinen cildin en dış tabakasını kazıma işlemi ifade eder. Şiddetli sıyrıklar, yanık ile karşılaştırılabilir kan kaybına neden olabilir. Ek olarak, gözyaşı veya ağlama yaraları, ameliyat gerektirmeyen, ancak yine de travma nedeniyle dokulara zarar veren yaralanmalardır (Boulais & Misery, 2008). Delinme yaraları, çivi veya iğne gibi bir alet cilde nüfuz ettiğinde ortaya çıkar. Bu vakalarda bakterilerin kesi derinlerine nüfuz etme potansiyeli nedeniyle enfeksiyonların sıklıkla meydana gelmesi muhtemeldir. Kurşun yaraları, vücuda giren veya geçen bir merminin etkisinden kaynaklanırken, bıçak gibi bir öge cilde girip çıktığında penetrasyon yaraları meydana gelir (Dougherty et al., 2009).

4.2.1.2. Akut ve kronik yaralar

Akut bir yara, sıklıkla hızlı ve organize bir iyileşme sürecine giren ve etkilenen bölgenin yapısının ve işlevinin tam olarak iyileşmesiyle sonuçlanan bir tür doku yaralanmasını ifade eder. Akut yaralar genellikle kesme veya cerrahi insizyonlardan kaynaklanır ve genellikle beklenen süre içinde iyileşir (Whitney, 2005).

Kronik bir yaranın iyileşmesi ya uzun zaman alır ya da sık sık geri gelir, çünkü iyileşmenin olağan aşamalarından geçmemiştir ve patolojik iltihaplanma durumundadır. Kronik yaraların en yaygın nedenleri arasında lokal enfeksiyonlar, oksijen eksikliği, travma, yabancı maddeler ve diyabet, yetersiz beslenme, yetersiz bağışıklık sistemi veya ilaçlar gibi sistemik sorunlar yer alır (Falanga et al., 2022). Hem sistemik hem de bölgesel faktörler hastalık durumlarını ve iyileşme oranını etkiler. Yabancı cisimler ve iskemi bölgesel değişkenlerin örnekleriyken, yaşlanma ve komorbiditeler ise sistemik etkilerin örnekleridir. Yara iyileşmesini engelleyen diğer değişkenler arasında büyüme hormonlarının eksikliği, proteinazlarda dengesizlik ve eski hücreler bulunur (Frykberg & Banks, 2015). Kronik yaralar, bakteri varlığındaki dengesizlikler nedeniyle ortaya çıkar ve kalıcı bakteriyel enfeksiyona yol açar. Bu enfeksiyon, proinflamatuvar sitokinlerde sürekli bir artışa ve büyüme faktörlerinin sentezinde azalmaya neden olur. Gelişmemiş ülkelerde kronik yaraların temel etiyolojileri belirli enfeksiyonlar, vasküler yetmezlik ve travmatik yaralanmalardır (Bowers & Franco, 2020). Kronik yaralar, büyük çaplı kan damarlarını veya küçük çaplı kan damarlarını etkileyen hastalıkları etkilemekten kaynaklanabilir. Büyük boyutlu arterleri veya damarları etkileyen alt ekstremitte bozuklukları iskemi ile sonuçlanabilir. İskemi nedeniyle doku nekrozu oluştuğunda, kesin iskemik nedenlerden dolayı tam yara iyileşmesi mümkün değildir (Izadi & Ganchi, 2005). Alt ekstremitte ateromasının gelişimine katkıda bulunan başlıca faktörler tütün kullanımı, obezite,

yüksek kolesterol seviyeleri, diabetes mellitus ve hipertansiyondur. Venöz yetmezliğin katkıda bulunan faktörleri arasında genetik yatkınlık, kadınlarda çoklu gebelikler, aşırı kilolu olma ve uzun süreli ayakta durma süreleri bulunmaktadır (Anderson, 2016). Bazen, mikroanjyopatiler, küçük kan arterlerini etkileyen hastalıklar nedeniyle iskemi oluşabilir. Bunlar öncelikle diyabetli bireylerde ve daha az sıklıkla nöropati, diyet eksiklikleri, bazı kalıtsal hastalıklar ve sistemik otoimmün bozukluğu olanlarda yaygındır (Atiyeh et al., 2002).

Tablo 1. Akut ve kronik inflamasyonun değerlendirilmesi (Haskó & Cronstein, 2010).

Faktörler	Akut yaralar	Kronik yaralar
Neden	Bakteriyel enfeksiyon ve hasarlı dokular	Parçalanmayan mikroorganizmalar, viral enfeksiyonlar, kalıcı yabancı cisimler veya otoimmün yanıtlar sonucu oluşan kalıcı şiddetli inflamasyon
Ana hücre katılımı	Nötrofiller, bazofiller ve eozinofiller	Monositler, makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri, fibroblastlar
Başlama	Hemen	Gecikmiş
Süre Uzunluğu	Birkaç gün	Birkaç ay veya yıl
Sona Erme	Çözüm veya geçiş kronik inflamasyon	Doku bozulması, nekroz, fibroz

Daha önce de belirtildiği gibi, diyabet tekrarlayan gecikmiş yara iyileşmesinin nedenidir. Diyabet, ana kan arterlerinde ateroma gelişimini teşvik ederek doku hipoksemisine neden olabilir, bu da nöropati kaynaklı ülserlere ve enfeksiyonlara karşı savunmasızlığın artmasına neden olabilir (Burgess et al., 2021). Kronik ülserler, mağdurlar için potansiyel olarak ciddi sonuçlara yol açabilir. Bunlar cilt enfeksiyonları, subkutan fibroz, yakındaki eklemlerin işlevinin azalmasına neden olabilir ve potansiyel stres veya duygudurum sorunları ile kalıcı rahatsızlık içerebilir. Bu sorunlar, fonksiyonel bozulma ile birlikte, psikolojik sonuçlara yol açar ve etkilenen bireylerin genel yaşam kalitesinde bir düşüşe sebep olur (Walburn et al., 2009).



Şekil 3. Kronik yaraların çeşitleri: A. Basınç ülseri (Inui et al., 2010), B. Venöz bacak ülseri (Pannier & Rabe, 2013) ve C. Diyabetik ayak ülseri (Olea et al., 2014).

4.2.2. Klinik ihtiyaç: kronik yaralar

Dünya çapında önemli sayıda birey, tedavi edilmesi çok zor olabilecek ve acı verici ağrı ve zorluklarla sonuçlanabilecek kronik veya karmaşık yaralardan etkilenmektedir (Norman et al., 2016). Kronik yaralardan muzdarip insanların sayısı son birkaç yılda sürekli artmaktadır. Kronik yaraların küresel yaygınlığı, bu sorunun ele alınmasının aciliyetini daha da vurgulamaktadır. Kronik yaraların gelişmiş ülkelerdeki nüfusun yaklaşık% 1-2'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde, yılda 8 milyondan fazla insan etkilenmekte ve 25 milyar doları aşan sağlık masraflarına katkıda bulunmaktadır (Sen, 2019). Artış, popülasyondaki yaşlı insanların oranına ve diyabet, venöz hipertansiyon ve periferik vasküler hastalıklar gibi komorbiditelerin ve yaşam tarzı ile ilgili bozuklukların prevalansındaki artışa atfedilebilir (Moore et al., 2019).

Kronik yaralar sadece ciddi bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda bir kişinin hayatının finansal ve psikolojik yönlerini de önemli ölçüde etkiler. Hastalar genellikle yaralarının kalıcı doğası nedeniyle hareketlilikte azalma, sosyal izolasyon ve duygusal sıkıntı yaşarlar. Sağlık açısından bakıldığında, kronik yaraların tedavisi kaynağa dayalı, sık klinik ziyaretler, özel pansumanlar ve bazen cerrahi müdahaleler gerektirir. Bu, özellikle gelişmiş yara bakım teknolojilerine sınırlı erişime sahip bölgelerde sağlık sistemlerine önemli bir yük getirmektedir (Petropoulos et al., 2016).

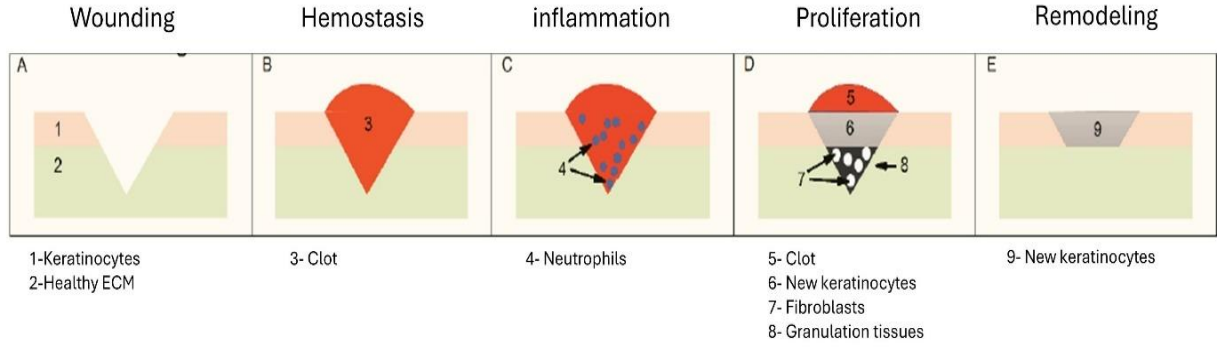
Dahası, enfeksiyonlar, amputasyonlar ve hatta ölüm gibi komplikasyon riski, bu klinik ihtiyacı ele almanın aciliyetini daha da vurgulamaktadır. Yara bakımındaki yenilikler, biyolojik mühendislik ürünü cilt ikameleri, gerçek zamanlı izleme yetenekleri olan yenilikçi pansumanlar ve rejeneratif tedaviler, umut verici çözümler olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, yaygın uygulama, maliyet, erişilebilirlik ve özel eğitim ihtiyacı nedeniyle bir zorluk olmaya devam etmektedir. Bu nedenle kronik yaralar, klinik uygulama, araştırma ve sağlık

politikasında koordineli çabalar gerektiren çok yönlü bir zorluğu temsil etmeye devam etmektedir (Kondej et al., 2024).

4.3. Yara İyileşmesi

4.3.1. Fizyolojik süreç

Kutanöz yara iyileşmesi, çeşitli hücreler tarafından yönlendirilen birbirine bağlı olayların sıkı bir şekilde kontrol edildiği bir dizi olay içerir. Bu süreçteki olayların basamakları, farklı hücre türlerinin, iyileşme sürecinin farklı aşamalarında meydana gelen yaranın yerine taşınması ile gelişir (Peña & Martin, 2024). Süreç cilt hasarı üzerine derhal başlatılır ve genellikle birbiriyle ilişkili dört aşamada sınıflandırılır: Hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillendirme (Şekil 4). Şekil 5, yara iyileşmesinin ayrıntılı fizyolojik sürecini göstermektedir.

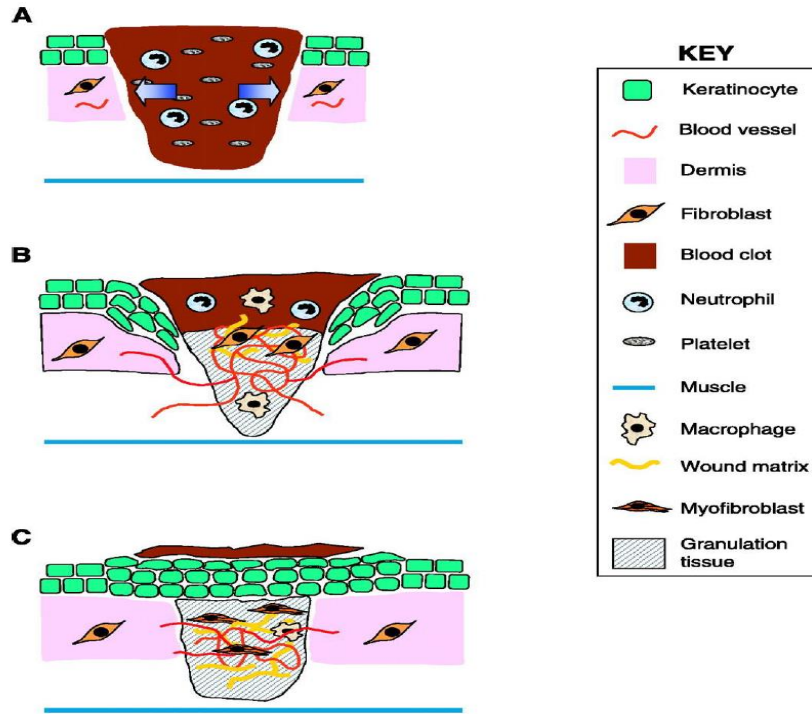


Şekil 4. Yara iyileşmesinin ana unsurları ve aşamaları (Govind Patil, 2024).

Trombositler epidermal büyüme faktörleri de dahil olmak üzere büyüme faktörleri ve sitokinler içerir (Enoch & Leaper, 2008). Aktif mast hücreleri (Theoharides et al., 2012) histamin gibi vazoaktif biyomolekülleri boşaltır, kılcal damarların geçirgenliğini artırır (Gutowska - Owsiak et al., 2014). Yaralanmaya tepki olarak, hasarlı doku hücreleri sitokinleri salgılar ve yerleşik makrofajlar sitokinler tarafından tetiklenir (Fujiwara & Kobayashi, 2005). Çoğunlukla, sitokinlerin etkisi hiçbir zaman iyileşme sürecinin tek bir aşamasıyla sınırlı değildir (Werner & Grose, 2003). Kılcal geçirgenliğin artması sonucunda, monositler diapedez yoluyla göç eder (Filippi, 2016); Bundan sonra, makrofajlara ayrılırlar ve patojenleri yok ederler (Olingy et al., 2017). Trombositler ve makrofajlar gibi hücreler, fibroblastların etkili bir öncüsü olan TGF β 1'i uyarır (Kim et al., 2018). Ayrıca, TGF β 1, fibroblastları ve nötrofilleri yaralanma bölgesine teşvik eder (Lichtman et al., 2016). Böylece nötrofiller yaralanmadan sonra yirmi dört ila otuz altı saat içinde yara bölgesine hızla sızarak bakteriyel enfeksiyonu azaltır (Wilgus et al., 2013). Makrofajlar anahtar düzenleyici hücreler olarak hizmet eder ve nötrofillerden daha uzun süre

yaşar (Flanagan, 2000). Nötrofiller tüm kirletici mikroorganizmaları ve atık bileşenleri ortadan kaldırdıktan sonra, apoptoz yoluyla parçalanırlar (Phillipson & Kubes, 2019). Yara makrofajları, yaralanmadan sonraki 48-72 saat içinde fagositoz operasyonuna devam eder (Brancato & Albina, 2011). Şiddetli inflamasyon bastırıldıktan sonra, proliferatif faz süreçleri başlatılır (Wallace et al., 2017). Fibroplazi, epitelizasyon ve anjiyogenez proliferatif fazda ortaya çıkar, Ek olarak, fibroblastlar, özellikle bu aşamada, tüm fazlarda hakim hücrelerdir (Ellis et al., 2018). Fibroblastlar, TGF β 1 tarafından uyarılmasının bir sonucu olarak miyofibroblastlara farklılaşır, böylece fibroblastların gelişiminde ve çeşitliliğinde rol oynarlar (Darby et al., 2014).

Ekstraselüler matris (ECM) bazal membranının onarımı ve yeniden şekillenmesinde yer alan birincil hücre tipi olgun kollajen fibrillerdir (White et al., 2002) (Tracy et al., 2016). Fibroblastlar, olgun kollajen fibrilleri, fibronektin ve kollajen oluşumunu tetikleyen ve aynı zamanda miyofibroblastlarla işbirliği yaparlar (Lenselink, 2015). Anjiyogenez ve epitelizasyon sırasında hayati önem taşıyan ve TGF β 1 ile birlikte çalışan VEGF faktörü, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, trombositler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir (Bao et al., 2009). Yeniden modelleme derecesinde, VEGF kollajen birikimi için cilt fibroblastlarını teşvik eder ve skar dokusu inşasını teşvik eder (Frantz et al., 2009). Sonuçta, granüler doku oluşur ve yaranın kenarı mühürlenmeye başlar (Schultz et al., 2011).

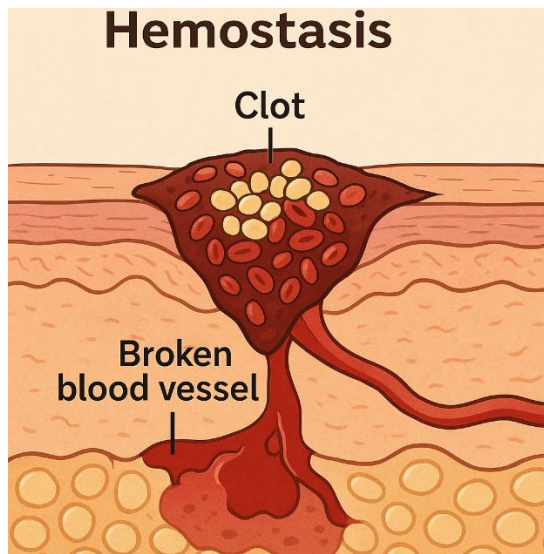


Şekil 5. Yara iyileşmesinin fizyolojik süreci (Werner & Grose, 2003).

4.3.1.1. Hemostaz

Hemostaz, yara iyileşmesinde ilk adımdır. Doku hasar görür görmez sürece başlanır. Bir kesim bölgesinde kan akışını durduran süreçlere hemostaz denir (Young & McNaught, 2011). Kılcal kan ve lenfatik sıvı, kan damarlarının pıhtılaşma ve daralma sürecini başlatan yara yatağından sızar. Kılcal tabaka hasar gördüğünde, von Willebrand faktörü olarak bilinen bir plazma proteini, lifli dokudaki görünür kolajene yapışır (Flanagan, 2000).

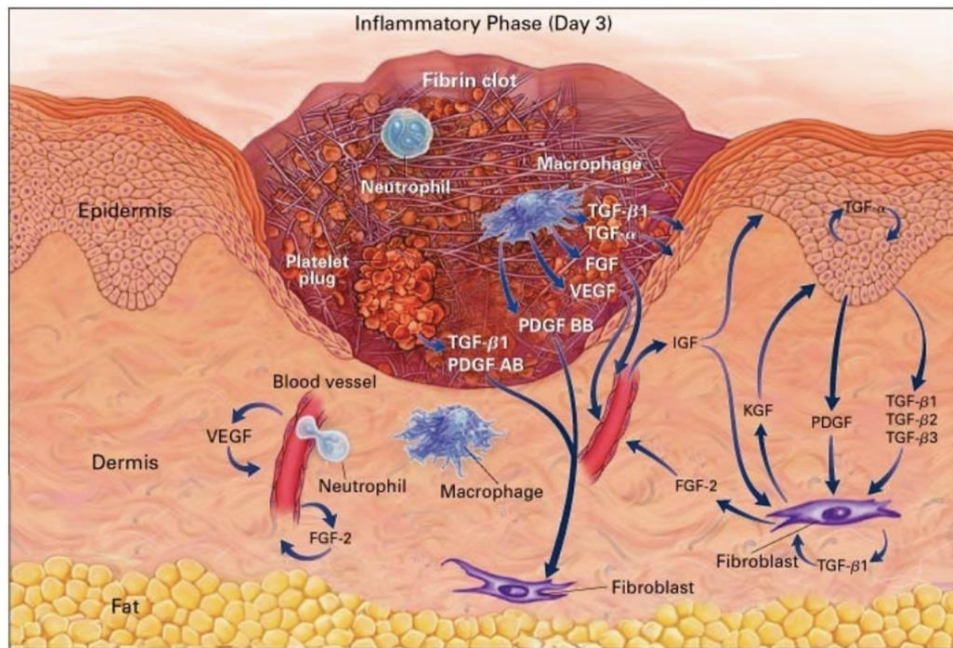
Trombositlerin bir pıhtısı, trombositler proteinler üzerindeki belirli yerlere bağlandığında bir yara bölgesinde oluşur. Bu trombositler, kolajen tarafından aktive edildikten sonra kollajen ve birbirlerine daha yapışkan hale gelir. Tetiklenen trombositler, tromboksan A2 ve adenzin difosfat (ADP) gibi depolama granüllerinden temel molekülleri serbest bıraktığında, daha fazla trombosit agregasyonu ve tıkaç oluşumu uyarımı meydana gelir (Ellis et al., 2018). Tıkaç, fibrinojen fibrine dönüştürüldüğünde pıhtılaşmayı iyileştiren maddeler salgılar. Fibrin proteinleri kan damarının yaralı yüzeyine yapıştığında bir pıhtı oluşur (Şekil 6). Hemostatik ve enflamatuar fazlar sırasında, pıhtı hücre göçü için geçici bir matris sağlar ve maruz kalan yaralı bölgeyi korumak için bir bariyer görevi görür (George Broughton et al., 2006). Kan pıhtısı ayrıca sitokinler ve uyarılmış trombositler degranülasyona uğradığında salınabilen sitokinler ve büyüme faktörleri için bir depolama alanı olarak hizmet eder. Trombositler, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β , trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) dahil olmak üzere büyüme faktörleri ve sitokinlerle dolu alfa granüllere sahiptir. Bu kimyasallar, nötrofilleri, makrofajları, endotel hücrelerini ve fibroblastları uyararak yara iyileşmesini teşvik etmede çok önemlidir (Rodrigues et al., 2019).



Şekil 6. Yara iyileşmesinin hemostaz aşaması.

4.3.1.2. İnflamasyon

Enflamatuar faz, istilacı mikroplara karşı korunmak için immünolojik bir bariyer oluşturmayı amaçlamaktadır. Polimorfonükleer hücreler, özellikle nötrofiller, yaralanma bölgesine göç eden birincil enflamatuar hücrelerdir (Landén et al., 2016). Birincil rolü yaranın bakteriyel enfeksiyonunu azaltmaktır. Nötrofiller, bir yaranın çevresindeki yabancı cisimlerin ve bakterilerin fagositlenmesinden sorumludur. Bu maddeleri yara içinde proteolitik enzimler ve reaktif oksijen bileşikleri üreterek ortadan kaldırırlar (Gethin, 2012). Buna ek olarak, nötrofiller, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 beta (IL-2011 α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) (Turabelidze & Dipietro, 2011) dahil olmak üzere önemli bir proinflamatuar sitokin kaynağıdır. Nötrofillerin işlevi tipik olarak birkaç gün sonra kesilir ve gereksiz hücreler yara yüzeyine ekstrüzyon yaparak veya makrofajlar tarafından emilerek lezyondan çıkarılır. Bu işlem nötrofil klirensi işlemi olarak bilinir. İki ila üç gün sonra, monositler yarada toplanmaya başlar, burada aktive edilirler ve daha sonra makrofajlara farklılaşırlar (Şekil 7). Bu, nötrofillerin görünümü ile birlikte ortaya çıkacaktır. Tetiklenen makrofajlar, tedavi edildikten sonra hala mevcut olan zararlı organizmaları, elementleri ve nötrofilleri fagositoz edecektir (Singer & Clark, 1999). Buna ek olarak, makrofajlar keratinositlerin, fibroblastların ve endotel hücrelerinin büyümesini ve gelişimini teşvik etmekten sorumlu olan büyüme faktörlerinin başlıca üreticileridir. Bu hücreler hücre dışı matrisin yeniden inşa edilmesinde ve anjiyogenez teşvik edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Henry & Garner, 2003).



Şekil 7. Yara iyileşmesinin iltihaplanma aşaması (Singer & Clark, 1999).

4.3.1.3. Çoğalma

Gelişim s¼recinin proliferatif fazının birincil hedefleri, epitel h¼creleri tarafından oluşturulan bariyerin işlevini geri y¼klemek, replasman gran¼lasyon dokusu ¼retmek ve vask¼ler ağı yeniden kurmaktır. Yeniden epitelizasyon s¼reci boyunca, cildin uzantılarından kaynaklanan epidermal h¼creler, yaradan pıhtılaşan tahrip olmuş stroma ve kanı uzaklaştırabilir. Aynı zamanda, h¼cre içi filamentlerin yok edilmesi ve h¼crelerin hareket etmesini m¼mk¼n kılan aktin filamentlerinin ¼retimi gibi h¼creler fenotipik değişikliklerden geçer (Guo & DiPietro, 2010). Cildin bazal zarı ve epidermis arasındaki bazı bağlantılar bozulmuştur, bu nedenle epidermal ve dermal h¼creler artık birbirine yapışmaya eğilimli değildir. Bu nedenle, integrin resept¼rlerini eksprese eden epidermal h¼creler yanal olarak g¼ edebilir ve çok çeşitli h¼cre dışı matris proteinleri ile etkileşime girebilirler. Bu resept¼rlerin varlığı, h¼crelerin birbirine ve onları çevreleyen h¼cre dışı matrise (ECM) yapışmasını kolaylaştırır. Epidermal h¼creler, skar oluşumunda canlı olan dokuyu ayırt ederek yarayı b¼lme g¼revini yerine getirir. Ayrıca, yakındaki b¼y¼me fakt¼rleri tarafından çoğalmaya teşvik edilirler, sonuçta katmanlı epitelyumu geri kazanırlar (Nissen et al., 1998). Yara b¼lgesi tipik olarak iyileşmek için yaklaşık d¼rt g¼n s¼rer. Yaraya girdikten sonra, fibroblastlar hızla çoğalır ve fibronektin ve hyaluronan gibi proteinlerin yanı sıra proteoglikanlar ve kollajen ¼retir. Bu maddeler gran¼lasyon dokusunda yeni ECM'nin temelini oluşturur (MC, 2001). H¼cre g¼¼, ECM zaman içinde bol miktarda biriktiğinde daha da desteklenir. Myofibroblastlar, plazma zarı altında yoğun aktin demetleri ile farklılaşmış fibroblastlar oluşur. ECM, bu h¼crelerin sıkıca bağlandığı ve aktif olarak genişlediği fibronektin ve kollajen içerir. Bu h¼cre uzantıları uzaklaştııa yara kapanmaya başlar. Bu işlemi gereksiz fibroblastların apoptoz ile ortadan kaldırılması takip eder (Singh et al., 2017).

Yeni oluşan kan damarı s¼reci olan anjiyogenez, yeni geliştirilen gran¼lasyon h¼crelerini desteklemek için gereklidir. Bu s¼re, b¼y¼me fakt¼rleri, ¼nceden var olan kan damarlarının endotel h¼crelerindeki spesifik resept¼rlere bağlandığında başlar (Eming et al., 2007). Bu bağlanma daha sonra bir dizi h¼cre içi sinyal dizisini tetikler. Aktive edilen endotel h¼creleri bazal laminayı parçalayan enzimler ¼retir; h¼crelerin çoğalmasına ve yara boyunca hareket etmesine izin verir, bu işlem sıklıkla “filizlenme” olarak adlandırılır. Mikrovask¼ler ağ oluşturmak için, oluşan filizler, diğer kanallarla iletişim kuran k¼¼k kanallar oluşturmak için bir araya gelir (Veith et al., 2019). Ven¼ller ve arterler, gemilerin farklılaşması ve olgunlaşması nedeniyle oluşur ve bunların her birine damar duvarlarının stabilitesi eşlik eder. Kan akışı nihayet başlatıldığında, anjiyojenik s¼recin tamamlandığı s¼ylenir.

4.3.1.4. Yeniden modelleme

Yara iyileşme sürecindeki son adım, yeni epitel ve yara dokusunun yaratılmasını teşvik eden yeniden modelleme olarak adlandırılır (Li et al., 2007). Yaranın olgunluğuna ulaştığı zaman ECM, devam eden kollajen üretimi ve parçalanması ile karakterize bir dönüşüm geçirir. Fibroblastlar tarafından üretilen tip III kollajen, dokunun gerilme mukavemetini artıran daha sağlam tip I kollajen ile değiştirilir. Fibroblastlar, makrofajlar ve yara bölgesindeki nötrofiller tarafından üretilen özel matris enzimleri, kollajenin yok edilmesini kolaylaştırmaktan sorumludur. Son fazlarda, kollajenden oluşan matris, fibroblastların yardımcı olduğu yara kasılması yoluyla yapılandırılır (Cialdai et al., 2022). Bu süreç gerçekleşirken, bağ dokusu büzülür, bu da yara sınırlarının daha yakından aralıklı olmasına ve büyüyen yara izinin yüzey alanında bir azalmaya sebep olur. Apoptoz ayrıca makrofaj ve fibroblastların sayısını, kılcal damarların oluşumunun durmasını, metabolik aktivitede bir düşüşü ve yara bölgelerine dolaşan kan konsantrasyonunda düşüşü azaltır. Nihai amaç, tam olgunluğuna ulaşmış ve tüm deriden daha düşük bir çekme mukavemetine sahip gibi görünen yara izinin üretilmesidir (Dulmovits & Herman, 2012).

4.3.2. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

İnsan olmanın doğal bir parçası olarak, vücut yaraları iyileştirir. Yanlış veya bozulmuş yara iyileşmesi, bu süreci bozan çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Yara iyileşmesi gibi anabolik süreçler beslenme kaynaklarına ve güce ihtiyaç duyar (Guo & DiPietro, 2010). Raporlara göre, yaraların doğru şekilde iyileşmesi için serum albümin seviyeleri 3.5 mg/dl veya daha yüksek olmalıdır. Bir yaranın bulunduğu yerde kollajen oluşumu protein gerektirir. Yetersiz beslenme protein alımını, kollajen oluşum oranını ve yara elastikiyetini azaltarak enfeksiyon riskini artırır. Streptococcus aureus, Streptococcus patojenleri, Escherichia coli ve Pseudomonas aeruginosa'nın neden olduğu yara enfeksiyonu muhtemelen zayıf yara iyileşmesinin birincil nedenidir (Hess, 2011).

Ayrıca, yeterli kan dolaşımı ve optimal doku perfüzyonu, yara iyileşmesi sürecinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Uzun süreli ağrı, soğuk algınlığı ve endişe, lokalize vazokonstriksiyona neden olabilir ve uzun iyileşme süresine yol açabilir (Bereznicki, 2012). Sigara ve tütün kullanımı, kan akışını ve yaralar için mevcut oksijen miktarını azaltır. Yara iyileşmesi bazı ilaçlar tarafından engellenebilir. Kanseri tedavi etmek için kullanılan kemoterapötik ilaçların yaraların iyileşme sürecini yavaşlatabileceği bilinmektedir. Sistemik glukokortikoidler, kollajen üretimini ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek doğal iyileşme sürecini engeller (Guo & DiPietro, 2010). Dahası, fibroblast gelişimi ve aktivitesinin azaldığına, kollajen oluşumunun durgun olduğuna ve yaşlı insanlarda yara kasılmasının daha yavaş olduğuna dair

kanıtlar vardır, bunların hepsi gecikmiş yara iyileşmesine katkıda bulunur. Son olarak, diyabet ve diğer kronik hastalıkları olan bireyler yaraları daha yavaş iyileştirme eğilimindedir. Yara enfeksiyonu oranları, diyabet hastaları arasında genel popülasyona kıyasla % 11 daha yüksektir. Yara iyileşmesindeki gecikmeler, akut ve kronik karaciğer rahatsızlıkları olan hastalarda da görülebilir. Yara enfeksiyonları, bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler için daha şiddetli olabilir (Boucek, 1984).

4.4. Mevcut Yara İyileşme Seçenekleri: Yara Pansumanları

Hastanın uygun tıbbi yardım almasını sağlamak, bir tedavi stratejisi formüle etmek için kapsamlı bir yara değerlendirmesi yapılır. Yara ortamının değerlendirilmesi, iyileşme seviyesinin, yaranın yerinin, büyüklüğünün, sıvı akıntısının miktarının, kokunun varlığının, rahatsızlığın, yara kenarlarının durumunun ve yarayı çevreleyen cildin durumunun değerlendirilmesini içerir (Boynton & Paustian, 1996). Yaralar derinden küçüğe ve görünüş olarak nekrozdan kabuklu hale kadar değişebilir. İyileşme alanının doğru tanımlanması, uygun pansumanların seçimi için çok önemlidir. Dahası, araştırmalar kronik yaraların tipik yara iyileştirme fizyolojisinden saptığını göstermiştir. Bu yaraların karmaşık doğası, tam iyileşme sürecini geliştirmek için belirli bir terapinin seçilmesinde zorluk oluşturmaktadır (Rodrigues et al., 2019). Etkili yara pansumanları, enfeksiyonları yönetme, hücresel göç ve fenotipik uyarım yoluyla sağlıklı doku oluşumunu teşvik etme ve uygun bir bozunma spesifikasyonuna sahip olma gibi yara iyileşmesini başlatma ve sürdürme kriterlerini karşılamalıdır (Jones et al., 2006).

Yara, eski bir kültüre ait tabletlerde bulunan belgelere göre, M.Ö. 2000 civarında bandajlanmaya başladı. En eski yara pansuman şekli, keşfedilen arkeolojik kalıntılara göre, Mısırlılar tarafından icat edildi. Bandajlama, sıva oluşturma ve yaraları temizleme, geleneksel yara tedavi tekniğini oluşturan üç prosedürdü (Forrest, 1982). Bir diğer aşama ise sıva üretimi idi. Sağlık hizmetlerinde öncülerdi, bal uyguladı ve yapışkan bir yara pansumanı fikrini ortaya koydular. Sıva, modern günlerde yara pansuman amacına hizmet eder. Sıvanın temeli, yağ ve kil gibi çeşitli bileşenlerin tıbbi bitkilerle birleştirilmesiyle oluşturulmuştur (Davis & McLister, 2016).

Bandajlar, pamuk, sıva ve gazlı bez, öncelikle yarayı korumak için kullanılan geleneksel yara pansumanlarıydı. Öte yandan, yara pansumanı kavramı, zaman içinde, şimdi çağdaş yara pansumanı olarak bilinen şeye dönüştü. Sterilize gazlı bezler, geleneksel pansumanların fibriller doğası nedeniyle yaralardan salınan eksüdeleri toplamak için kullanılır. Bununla birlikte, enfeksiyondan kaçınmak için sık sık pansuman değişiklikleri ve yara eksüdelerinin emilimi nedeniyle sargının yaraya yapışması eğilimi, geleneksel pansuman ile ilişkili birincil

zorluklardır ve bu da onları artık daha az çekici hale getirir. Ayrıca, geleneksel yara sargıları, yara iyileşmesi için en uygun nemli koşulları yaratmada sınırlamalara sahiptir (Rezvani Ghomi et al., 2023). Genel olarak, konvansiyonel pansumanlar temiz ve kuru yaraların tedavisinde etkilidir, ancak yara iyileşmesini hızlandırmak için gerekli koşulları sunmazlar. Sonuç olarak, sofistike özelliklere sahip çağdaş pansumanlar geliştirilmiştir. Köpük, hidrojel, filmler ve hidrokolloidler gibi çeşitli formlarda doğal ve sentetik polimerlerin bir kombinasyonu, geleneksel pansumanların dezavantajlarını ele almak ve yara etrafındaki nemli koşulları teşvik etmek için oluşturulan formlar iyileşme sürecini iyileştirebilir. Lezyonun çevresindeki proinflamatuvar sitokinlerin yüksek konsantrasyonu kronik yaraları karakterize eder, bu nedenle yaranın koşullarını etkili bir şekilde rahatlatılabilecek bir pansuman oluşturmak çok önemlidir (Rezvani Ghomi et al., 2019).

Malzeme bilimi ve teknolojisindeki gelişmelerin bir sonucu olarak, akıllı yara sargısı, yara bakımı yönetimini geliştirmek için potansiyel olarak işlevsel bir teknik olarak ortaya çıkmıştır. Başlangıçtan günümüze kadar, iyileşme sürecinin hızlanmasını kolaylaştıran bir atmosfer yaratmak için yara pansuman uygulanmıştır. Zamanında ve düzenli bir şekilde tedavi edilemeyen kronik yaralar söz konusu olduğunda, yara sargısı, iyileşme sürecinin istenen durumuna geri getirilmesinde önemli bir bileşendir (Dong & Guo, 2021). Bilim adamları, daha iyi iyileşme sonuçları elde etmek için gelişmiş yara pansumanları oluşturmak için biyomateryallerin özelliklerini ve üretim yöntemlerini geliştirmek için yeni taktikler oluşturmaları istenmiştir. Bu stratejiler, yara iyileşmesinin dayattığı finansal ve psikolojik yükümlülükler tarafından teşvik edilmiştir. Mevcut yara pansumanlarının yara ortamında nemi koruma ve üretme kapasitesi genellikle bu pansumanların en kritik özelliği olarak kabul edilir. Önemli ölçüde iyileştirilmiş yara iyileşme oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (Farahani & Shafiee, 2021). İlk olarak, oklüzif pansumanlar, sıvıların, gazların ve su buharının yara alanından ve çevredeki ortama akışını kontrol etmekten sorumludur. Bu, sargıların yeterli oksijen içeriğini ve yaranın yüzeyinde orta derecede asidik bir pH'ı korumasını sağlayan nemli yara koşullarının oluşmasına yardımcı olur (Dabiri et al., 2016). Ana hatları çizilen özellikler, yara ortamının erken evrelerinde görülenlere benzerdir. Anjiyogenezi uyarır ve fibroblastların çoğalması ve granülasyon dokusunun oluşturulması için avantajlı koşullar sağlar. Islak yara ortamlarında sıklıkla görülen sitokinlerin varlığı, bu aktiviteleri daha da uyarır.

Ek olarak, yarada nem bulunması, kuruma, iltihaplanma ve yara kabuğu oluşumu riskini azalttığı ve epitelizasyona katkıda bulunan büyüme unsurları açısından zengin olan eksüdanın birikimini artırdığı için iyileşme süreci için faydalıdır. (Pastar et al., 2014). Öte yandan, bir denge durumu elde etmekte nem seviyeleri önemlidir, çünkü aşırı miktarda yara sıvısı

mikropların gelişimini teşvik edebilir. Ayrıca, kronik yaralar tarafından üretilen eksüdatın dokular için tehlikeli olduğu gösterilmiştir, çünkü yüksek ve düzenlenmemiş miktarda proteaz içerir. Bu proteazlar nötrofil elastazları, matris metaloproteazları ve Pro-inflamatuar sitokinleri içerir. Tüm bu zararlı bileşenlerin bir arada bulunması, yara yatağına ve yaranın etrafındaki alana zarar verme potansiyeline sahiptir (Lei et al., 2019).

Optimum yara iyileşmesini sağlayan uygun pansuman özellikleri

- Bakteriyel enfeksiyona karşı koruma.
- Steril, toksik olmayan ve alerjik olmayan.
- Nemli bir ortamın sürdürülmesi ve iyileştirilmesi.
- Eksüdatın atılması.
- Epidermal hareketin iyileştirilmesi.
- Anjiyogenez ve bağ dokusu oluşumunun teşvik edilmesine yardımcı olmak.
- Yara ile çevre arasında gaz alışverişine izin vermek.
- Kan akışını desteklemek için uygun doku sıcaklığının sağlanması.
- Yaraya yapışmasını önlemek ve kolayca çıkarılabilir olmak.
- Lökosit göçünü iyileştirmek için debridman eylemi sunmak.
- Ağrıyı azaltmak.

Şekil 8. En uygun yara iyileştirici pansumanları sağlayan özellikler (Mutenure & Asseburg, 2022).

4.4.1. Yara pansumanları

4.4.1.1. Pasif yara pansumanları

Genel olarak, pasif yara pansumanlarının birincil işlevi, yarayı mekanik stres ve bakteriyel istiladan korumak için gizlemektir. Tipik olarak, bu tür pansumanlar kurudur ve yara bölgesindeki nem miktarını düzenlemelerini imkansız hale getirir (Farahani & Shafiee, 2021). Bu nedenle, genellikle yaraya yapışırlar, bu da rahatsızlığa ve çıkarıldığında zarar görme olasılığına neden olur. Bu nedenle, yara eksülasyonunun sızmasına izin vermek için bu tür pansumanların formülasyonunda düşük yapışkan malzemeler kullanılmalıdır, aynı zamanda yapışma olasılığını azaltırken nemin korunmasına yardımcı olur. (Boateng et al., 2008).

4.4.1.1. Gelişmiş yara pansumanları

Aktif yara pansumanları oklüzif özellikte olduğundan, yara için nemli bir ortam sağlayabilirler. Genellikle, bu tür pansumanlar önemli ölçüde esnekliğe sahiptir, bu da onları ciddi germe ve katlanmaya duyarlı vücut bölümlerindeki yaralar için uygun hale getirir. Örneğin, köpükler, filmler ve hidrojeller, bugün mevcut olan birçok aktif pansumanın örnekleridir (Ovington, 2007). Köpükten yapılmış pansumanlar, yapışkan ve emici olmanın yanı sıra, yaranın yapısına genişleyebilir, büzülebilir ve ayarlanabilir. Öte yandan, bu malzemeler bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı sınırlı bir savunma derecesi sunar ve yaranın azaltılmış boyutlarını karşılamak için düzenli olarak değiştirilmeleri gerekir (Alberts et al., 2025). Film sargıları suya

karşı geçirmezdir, ancak su buharı, oksijen ve karbondioksitin çevredeki ortama geçmesine izin verir. İncelikleri, esneklikleri ve şeffaflıkları nedeniyle, yaranın durumunu kolayca görmek mümkündür (Abudula et al., 2019).

Öte yandan, film sargıları emici olmadığından, önemli miktarda eksüdasyon üreten yaralar için önerilmeyebilirler. Yara bölgesindeki cilt, filmin iyi yapışması için sağlam kalmalıdır, bu da film pansumanlarının uygulanması için ek bir ön koşuldur. Bu gereklilik nedeniyle, film sargıları yanıkları yönetmek için genellikle uygun değildir (Dhivya et al., 2015). Hidrojeller, önemli miktarda su, polimer ve destek sağlayan bir örgü veya film kombinasyonundan oluşur. Kuru yaralara uygulandığında, formülasyonlar öncelikle nemlendirici maddelerin rolünü yerine getirir, bu nedenle tıkanık bir ortam oluşturur. Yaraya yapışmaması ve yaranın dışını soğutması, ağrının azalmasına katkıda bulunabilecek başka bir faktördür (Wang et al., 2020). Hidrojeller, içerdikleri önemli miktarda su nedeniyle sadece sınırlı miktarda eksüdatı emebilirler. Hafif ila orta miktarda eksüdasyon üreten bu yaralar, uygulamalarının birincil hedefidir. Dikkate alınması gereken bir başka nokta, hidrojellerin mekanik olarak sınırlı bir güce sahip olmasıdır, bu da uyumluluğu manipüle etmeyi ve etkilemeyi zorlaştırabilir (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2019).

Tablo 2. Faydaları ve dezavantajları da dahil olmak üzere mevcut cilt ikameleri.

Cilt Değişimi	Elemanlar	Avantajlar	Dezavantajları
Alloderm®(Singer & Clark, 1999)	Allojenik insan cildi	Hemen erişilebilir	Bulaşıcı hastalıklar
Apligraf®(Waymack et al., 2000)	Sığır kollajen, allojenik fibroblast	Hemen erişilebilir	Kısıtlı erişilebilirlik, yüksek maliyetler
Dermagraft®(Naderi-Meshkin et al., 2018)	Fibroblastlar	Hemen erişilebilir düşük tekrarlama sıklığı	Çeşitli uygulamaların gerekmesi, yüksek masraflar, hastalık tehlikesi veya reddedilme olasılığı
Epichel®(Yano et al., 2015)	Epidermal otogreft, hasta cilt örneklerinden kültürlenmiştir	Geniş bir bölge veya kalıcı yara kaplaması	Uzatılmış üretim süresi, kabarcıklara karşı savunmasız, hassas birbirine bağlı katmanlar

Tablo 2 (Devamı). Faydaları ve dezavantajları da dahil olmak üzere mevcut cilt ikameleri.

Cilt Değişimi	Elemanlar	Avantajlar	Dezavantajları
Integra®(Moiemen et al., 2011)	Sığır kollajen, kondroitin 6 - sülfat	Hemen erişilebilir, en aza indirilmiş yara izi	Eksizyon, artan enfeksiyon riski ve önemli masraf gerektirir.
OrCel®(Still et al., 2003)	Sığır kolajeni sünger, keratinositler, insan allojenik fibroblastlar	Konak hücre göçü için elverişli ortam	Hastalık ve reddedilme olasılığı

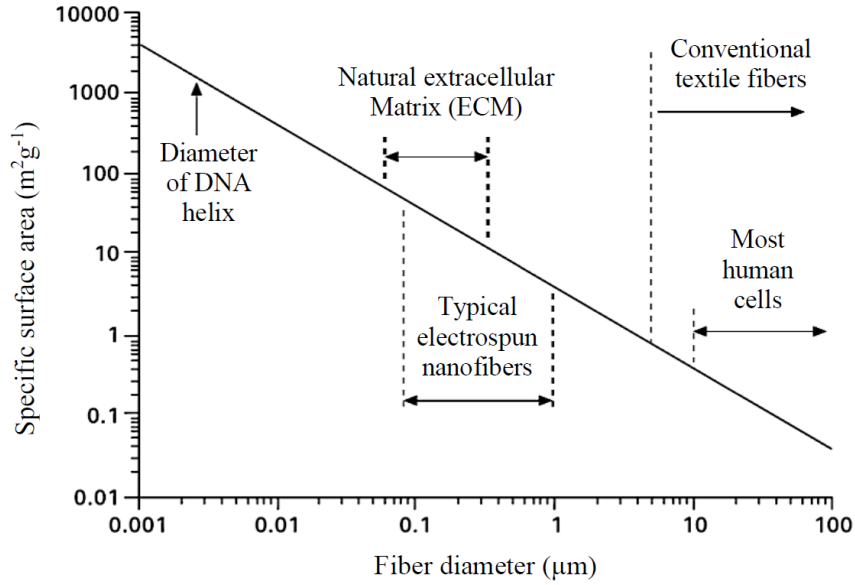
Neme sahip bir yara, yaraların iyileşme sürecini kolaylaştırmaya yardımcı olan hidrokolloidler ve aljinatlardan oluşan gelişmiş yara pansumanları tarafından kurulur ve sürdürülür. Bir hidrokolloid matrisi içeren sargılar hidrokolloidler olarak bilinir (O'Callaghan et al., 2020). Bu pansumanlar etkili bir şekilde suyu emer ve yara eksüdasına yaklaştıklarında genişleyerek ıslak bir maddeye dönüşebilir. Emici kapasiteleri sayesinde bu pansumanlar, kronik veya yanık yaraları gibi hafif ila makul miktarda eksüda üreten yaralar için mükemmeldir (Pang et al., 2023). Ek bir fayda olarak, hidrokolloid pansumanlar mikroplara karşı geçirimsizdir ve yalnızca sınırlı sayıda gaz ve sıvının geçmesine izin verir. Bu pansuman yönteminin, sızıntı veya maserasyon süreci de dahil olmak üzere çeşitli dezavantajları vardır, bu da aşırı eksüd birikmesine ve jellere bağlı hoş olmayan bir kokuya yol açabilir (Brumberg et al., 2021). Polisakkaritler, yara pansumanları olan aljinatların yapı taşlarıdır. Aljinatlar, alginik asidin kalsiyum tuzu ile üretilir. Yara eksüdları ile temas ettikten sonra, aljinatlar hidrofilik jeller yaratma potansiyeline sahiptir, bu da onlara mükemmel emilim sağlar ve yaşanan yara akıntısı ve bakteriyel kontaminasyon miktarını azaltır. Buna ek olarak, jel, yaraların iyileşme sürecini güçlendiren oklüzif bir ortam yaratır. Hemostatik özelliklerine ek olarak, bu pansumanlar bir başka yararlı özellik olan pıhtılaşma zincir reaksiyonunu teşvik edebilir. Aljinattan yapılan pansumanlar genellikle kronik ülserasyonlar gibi orta ila yoğun sızıntılı yaralar için kullanılır. Aljinat pansumanların en önemli dezavantajı, işlevlerini doğru şekilde yerine getirebilmeleri için neme ihtiyaç duymaları nedeniyle yalnızca ıslak yaralara uygulanabilmeleridir (Barbu et al., 2021).

4.5. Yara Pansumanları Olarak Nanofiberler

Yara bakım teknolojisinde, nanofibröz ağlarda yara pansumanları oluşturmak, takip edilen birincil araştırma alanlarından biridir. Nanofiberler olarak bilinen yeni bir yara pansumanı kategorisi ortaya çıkmıştır (Chen et al., 2022). Bu nanofiberler, faydalı içsel özellikleri nedeniyle birkaç farklı fayda sağlar. Nanofiberler, çapı sadece birkaç mikrometreden birkaç

yüz nanometreye kadar değişen katı polimer liflerdir (Abrigo et al., 2014). Nanofiber pansumanların yapı taşı, birbirleriyle kesişen çoklu nanofiberlerdir. Bu ultra ince lifler, yenilikçi yara pansumanlarının geliştirilmesinde kullanılmak üzere cazip bir aday haline getiren birçok avantajlı içsel özelliğe sahiptir (Parham et al., 2022).

Hizalanmaları ve nano ölçekli boyutlarının bir sonucu olarak, nanofibröz pansumanlar doğal hücre dışı matrisin (ECM) form ve işlevini taklit edebilir, bu da hücrelerin bağlanmasını, büyümesini ve olgunlaşmasını teşvik eder (Rezvani Ghomi et al., 2023). ECM, tipik cilt dokusunun ana bileşenidir ve cildin elastik modül, çekme mukavemeti ve sıkıştırılabilir özellikleri içeren ayırt edici özelliklerinden sorumludur. Yara iyileşme sürecinde (Yadav et al., 2022) ECM, hücrelere fiziksel destek vermektten ve hücresel bağlanma, büyüme, göç ve farklılaşmaya elverişli koşulları teşvik etmektten sorumlu bir iskeletin işlevini yerine getirerek önemli rol oynar. Doğal ECM çerçevesini çoğaltabilen sentetik bir yapının inşası, temel olarak nanofibröz iskeleler kullanılarak kolaylaştırılabilir. Lifler, ağı nano yapıları ve ağı içinde meydana gelen rastgele hizalamalar nedeniyle doğal ECM'nin lifli morfolojisine benzeme eğilimindedir (Park et al., 2024).



Şekil 9. Nanofiber çapı ve nanofiberin spesifik yüzey alanı arasındaki ilişki (Bosworth & Downes, 2011).

Ek olarak, formülasyonlar arzu edilen gözeneklilik, gaz geçirgenliği, mekanik bütünlük ve yara iyileşme sürecine fayda veren yüksek bir yüzey-hacim oranı alanına sahip olacak şekilde değiştirilebilir. Nanofiberlerin geleneksel yara pansumanlarına göre çeşitli faydaları vardır. Bu olumlu yönler azalmış lif çapından ve geleneksel yara pansumanlarından daha büyük spesifik yüzey alanından kaynaklanmaktadır (Shariatzadeh et al., 2024). Nanofibröz yara

pansumanlarının kullanımının ilk faydası, vücuttaki kan atardamarı veya organı yoluyla kan dağıtımını durduran hemostazı indükleyebilmeleridir. Bunun nedeni, daha küçük gözenek boyutları ve daha büyük belirli yüzey alanlarıdır; bu, vücudun yaraları iyileştirme doğal sürecini hızlandırmaya yardımcı olur. Geniş yüzey alanı hacim oranı aynı zamanda daha büyük miktarda suyu emmelerini sağlar, bu da yaralardan sıvıları emme yeteneklerini artırabilir (El-Ghoul et al., 2024). Liflerin gözenekli doğası, hücrelerin solunumu için faydalıdır, çünkü yaranın kurumasını önlemeye yardımcı olur. Ek olarak, daha küçük bir gözenek boyutu, artan gaz geçirgenliğine izin verir ve mikroorganizmaların çevredeki ortamdan sızmasına karşı bir bariyer görevi görür. Nanofibröz pansumanlar, nanometre boyutundaki lifleri nedeniyle yüksek uyumluluk sağlar ve yaranın yerinin daha iyi korunmasını ve örtülmesini sağlar (Liu et al., 2022).

Ayrıca, nanofiberler ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılır. Pansumanlar, terapötik maddelerin etkili bir şekilde entegrasyonunu sağlar ve çok yönlü ilaç dağıtım sistemlerinin oluşturulmasına izin verir. Bu yetenek, etkili ve uzun süreli ilaç uygulamasını sağlayan geniş boyutlarından ve küçük coğrafi difüzyon mesafesinden kaynaklanmaktadır (Hiwrale et al., 2023). İki tipik dağıtım tasarımı vardır: Matris yapıları ve rezervuarlar. İlaç, matris taşıyıcılarındaki nanofiber malzeme boyunca eşit olarak dağıtılır ve ilaç ya katı hal difüzyonu ya da bir desorpsiyon işlemi ile salınır. Bu tür bir ilaç yüklü sistem genellikle ilk birkaç saat içinde ilacın başlangıçta hızlı bir şekilde salınmasını, ardından kalan ilacın kademeli olarak salınmasını sergiler (Pang et al., 2023). İkinci konsept, ilacı içeren bir çekirdek ve onu kaplayan bir dış polimer kabuğundan oluşan rezervuar yapılarına sahiptir. Çekirdek-kabuk yapısı, mikro yapı, kalınlık ve parçalanabilirlik dahil olmak üzere kabuk parametrelerini değiştirerek ilaç salma profilinin hassas bir şekilde gerçekleşmesine olanak tanır. Çekirdek kılıf nanofiberleri, iyileşme süreçlerini iyileştirebilecek büyüme uyarıcıları, vitaminler ve diğer biyolojik molekülleri içerme potansiyeline sahiptir (Shariatzadeh et al., 2024).

4.6. Monoaksiyal Polimerik Nanofiberlerin Üretimi

Geleneksel üretim tekniklerini kullanarak mikro ve nano ölçekli liflerin üretimi artık olasılık dahilindedir. Eriyik üfleme, faz ayırma, elektrospinning, şablon sentezi ve forcesspinning, bu üretim sürecinde de kullanılan yöntemlerden bazılarıdır. Öte yandan, bu yöntemlerin birçoğu, önemsiz bir üretim oranı veya lif üretmek için önemli miktarda enerji talebi gibi potansiyel dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle, polimerik nanofiberler yapmak için, daha yüksek üretim oranları ve azaltılmış güç kullanımı ile sonuçlanacak daha verimli bir süreç gereklidir.

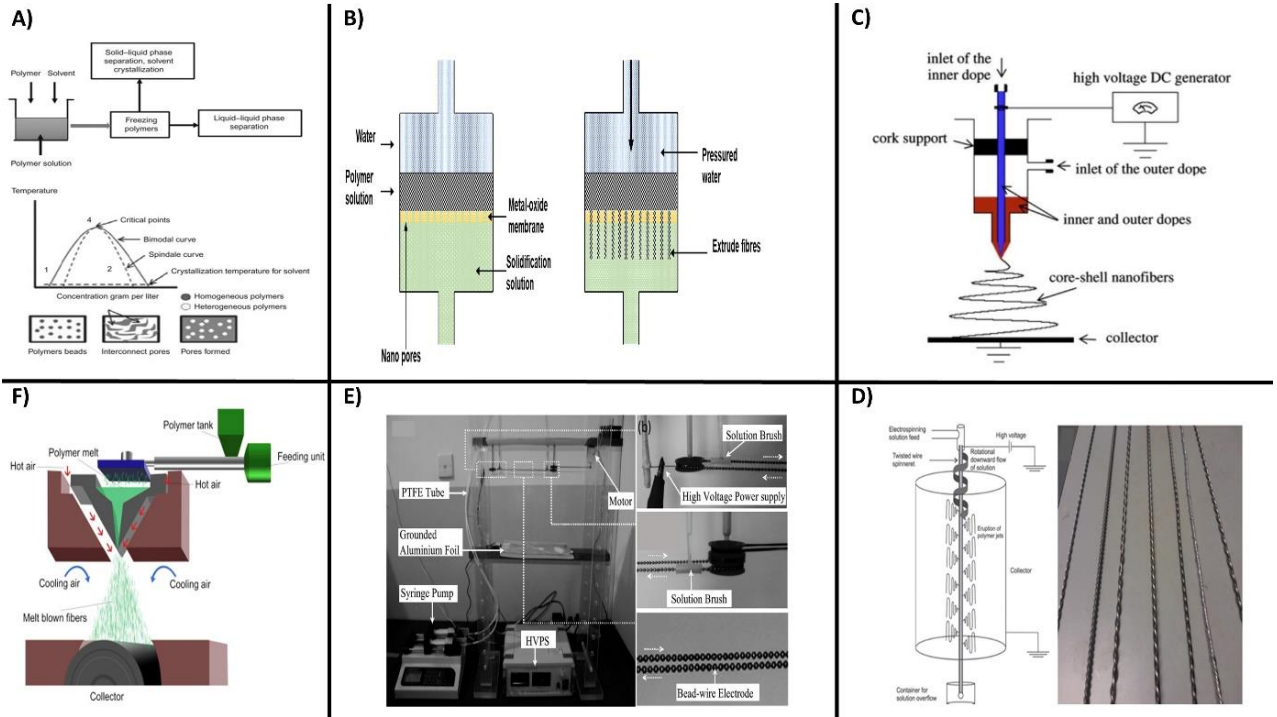
4.6.1. Faz ayırma yöntemi

Faz ayırma tekniği, Şekil 10A'da gösterildiği gibi polimerik elyaflar üretmek için bir yöntemdir. Bu yöntemin önemli bir yönü, solvent ayrımı sırasında sıcaklığı azaltarak polimerlerin çözünürlüğünü düzenlemeyi gerektiren termal kaynaklı çözünmedir (Katti et al., 2012). Bu yöntem, çözücünün donma noktasına bağlı olarak katı-sıvı faz ayrımı (SLPS) veya sıvı-sıvı faz ayrımı (LLPS) kullanır. SLPS'de, polimer önce bir çözücü içinde çözülmalıdır (Ma & Zhang, 1999). Polimerler, homojen bir karışım elde etmek için erime noktalarını aşan sıcaklıklarda çözünürler. Jelleşme sırasında gözeneklilik ve morfolojinin düzenlenmesi en zorlu aşamayı temsil eder. Polimer çözeltisi liflere ekstrüde edilmeli ve çözücü çıkarıldıkça soğutulmalıdır (Kim et al., 2016). Dondurarak kurutma sırasında, kristalize çözücü süblimleşme yoluyla çıkarılır ve bu da çözücü kristalitlerin yapısını kopyalayan gözeneklere neden olur. Bu nedenle, gözenek yapısı benzersiz donma özelliklerine sahip çözücüler kullanılarak ayarlanabilir. Yöntemin önemli enerji talepleri, sıcaklık manipülasyonundan, malzeme jelleşmesinden ve daha sonra gözeneklilik elde etmek için dondurularak kurutulmasından kaynaklanmaktadır. Yüksek çözünürlüğe sahip sentetik polimerler, dimetilformamid (DMF) ve dimetillaketamid (DMAc) dahil olmak üzere sıklıkla kullanılmaktadır (Dong & Guo, 2021). Şu anda, fiber iskeleler, faz ayrımı yoluyla sınırlı sayıda polimerden, özellikle PLLA ve PLGA'dan yapılabilir ve bu işlem laboratuvar ölçekli uygulamalarla sınırlıdır (Zhang & Lu, 2014).

4.6.2. Şablon sentez tekniği

Şablon sentezi tekniği, katı veya içi boş submikron boyutunda ve yönlendirilmiş nanofiberlerin yapımını kolaylaştırır. Bu lifler; polimerler, metaller, seramikler ve karbondan yapılabilir ve gözenekli bir zarın veya diğer kalıp kanallarının içine konabilir. Bir şablon olarak da adlandırılan nanoporöz membran, nanofiberleri doğru şekilde yapmak için kurulmuştur (Amarakoon et al., 2022). Şekil 10B, şablon üretim sürecinin temel adımlarını gösterir. Dışarı itmek için polimer çözeltisinin üst kısmına yüksek su basıncı uygulanır. Çözelti, elyafları yapmak için bir milimetreden daha küçük deliklere sahip bir metal oksit şablonundan veya membrandan geçer ve bunlar daha sonra bir katılaştırma çözeltisine yerleştirilir. Öte yandan, üretim ve kimyasal işlemler uzun zaman alır ve üretimi daha az verimli hale getirir (Alghoraibi & Alomari, 2018). Bununla birlikte, Feng ve ark. tarafından sunulduğu gibi, kontrollü lif morfolojisi ve homojenliği ve liflerin nano ölçekte, yaklaşık 104 nm'de üretilebilmesi gibi avantajlar sunulabilir (Feng et al., 2002).

Bu yöntem, yapısal ve mekanik olarak güçlü, çok fazla yüzey alanına sahip ve kimyasal olarak kararlı oldukları için içi boş karbon lifleri yapmak için de sıklıkla kullanılır; bu lifler ilaçlar, antikorlar ve enzimler gibi farklı tıbbi molekülleri alabilir (Liang et al., 2012). Ayrıca ilaç dağıtımını için de mükemmeldirler, çünkü hücrelere girebilir ve vücuttan geçerken ilaçları parçalamadan sağlam tutabilirler.



Şekil 10. Polimerik elyaflar üretim teknikleri: A) Faz Ayırma, B) Şablon sentezi, C) Elektrosprinning, D) Çok iğneli elektrosprinning ve E) Erime-üfleme.

4.6.3. Elektrosprinning tekniği

Elektrosprinning (ES) aparatının 1900 yılında J.F. Cooley tarafından ilk patentlenmesine rağmen (Patent GB 06385), Şekil 10C' de gösterildiği gibi son yıllarda önemli bir ilgi ortaya çıkmıştır. Geleneksel bir elektrosprinning kurulumu tipik olarak bir elektroda, bir kolektöre ve yüksek voltajlı bir güç kaynağına bağlı bir şırınga iğnesinden oluşur (Ghosal et al., 2018). Polimer çözeltisi yüksek elektrik gerilimine maruz kalır ve bu da iğnenin ucunda çözelti damlacığının önemli ölçüde elektrifikasyonuna neden olur. Sonuç olarak, damlacık, onu karşıt elektroda doğru çeken elektriksel kuvvetler yaşar ve bu da "Taylor konisi" olarak bilinen konik bir şekle dönüşmesine yol açar. Uygulanan elektrik alanının kritik değerine ulaştıktan sonra, itici elektrik kuvvetleri çözeltinin yüzey gerginlik kuvvetlerini aşar ve Taylor konisinin ucundan yüklü bir jetin çıkarılmasına yol açar (Keirouz et al., 2023). Güçlü elektrik kuvveti bunu ince bir filamana uzatır. Çözücünün filaman içindeki buharlaşması, kuru liflerin toplayıcı üzerinde rastgele birikmesine neden olabilir. Çeşitli faktörler elyafın özelliklerini ve elektrosprinning işlemini etkiler. Faktörler, çözünürlük, moleküler ağırlık ve yapı gibi polimer

özelliklerini; dielektrik özellikler ve kaynama noktası gibi çözücü özelliklerini; yüzey gerilimi, iletkenlik, konsantrasyon ve viskozite gibi çözücü özelliklerini; akış hızı, toplama mesafesi ve uygulanan voltaj gibi çalışma koşullarını; ve nem, gaz ortamı ve sıcaklık gibi ortam faktörlerini kapsar (Keirouz et al., 2020). Tek bir iğne konfigürasyonuna bağlı olarak, geleneksel elektroiplik aparatı, tipik olarak 0.01 ila 1 g/s arasında değişen düşük bir üretim verimi sergiler (Omer et al., 2021).

Nanofiberler öncelikle sınırlı bir laboratuvar çalışmasında kullanılmıştır, daha geniş endüstriyel uygulamaları büyük ölçüde kısıtlanmıştır. Sonuç olarak, araştırmacılar son zamanlarda, iğne sayısını artıran çok iğneli elektrospinning ve iğneler olmadan çalışan iğneli elektrospinning de dahil olmak üzere üretim verimini artırmak için çeşitli yenilikler getirmişlerdir (Niu et al., 2012).

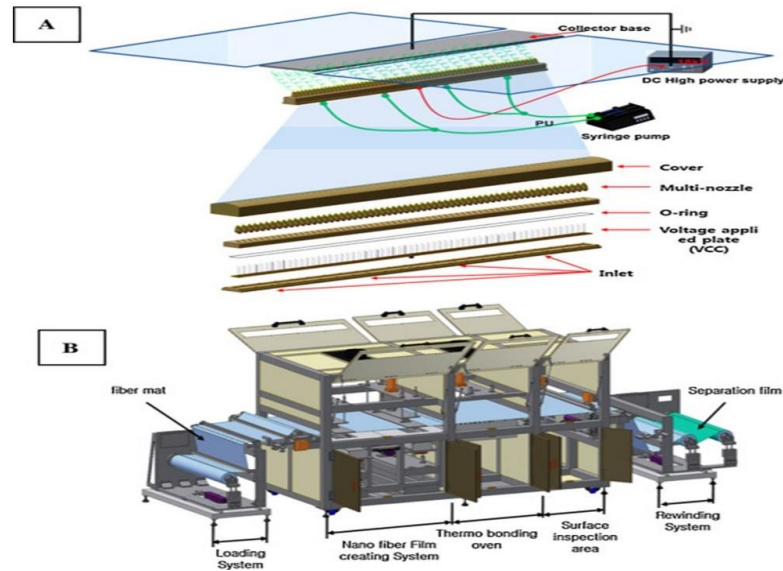
4.6.3.1. İğnesiz elektrospinning

Son zamanlarda tek iğneye alternatif olarak birkaç iğnesiz elektrospinning spinnereti kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Çeşitli iğnesiz elektrospinning prosesleri kullanılarak birkaç jet üretilerek nanofiberlerin seri üretim potansiyeli açılabilir. Şekil 10D, Holopainen ve ark.'nın elektrospinning yöntemini göstermektedir, (Holopainen et al., 2015) lif üretimini artırmak için kullanılır. Bu yöntem, iğne olarak bükümlü tel spinneretlerin kullanılmasını içerir. Yerçekimi, polimer çözücüsünün tele yerleştirildiğinde ve daha sonra yüksek voltaja maruz kaldığında yokuş aşağı akmasına neden olur. Birden fazla bağımsız Taylor konisi, telin bükülmesiyle ortaya çıkan sıvı iplikçiliğinden ortaya çıkar. Bükülmüş tel, bu yaklaşımın bir dezavantajı olan polimer çözücüsünü kurutur. Şekil 10E'ye göre, Liu ve ark. tarafından yaratılan iğnesiz spinneret (Liu et al., 2014) dairesel bir döner boncuk teli kullanmak elektrobün olabilir ve birkaç jet üretebilir. Bununla birlikte, bu iplikçikleri kullanarak nanofiberler inşa etmek hala zordur. Çözücü içermeyen yüzey banyoları çok hızlı buharlaştığında, gereksiz elektrospinning yöntemlerinde sorunlar ortaya çıkar ve bu da boşa harcanan polimer çözücülerine neden olur. Bu nedenle, mevcut yaklaşımların sınırlamalarını ele almak için iğnesiz elektrospinnerets keşfetmek gereklidir (Partheniadis et al., 2020).

4.6.3.2. Çoklu iğneli elektrospinning

Çok iğneli elektrospinning geliştirmenin ardındaki motivasyon, jetlenmiş polimer ve verimi iyileştirmektir, çünkü tek bir iğne ile geleneksel elektrospinning düşük üretim verimi ile sonuçlandı (He & Zhou, 2019). Bu iğnelerin en uygun şekilde düzenlenmesi, jet stabilitesini sağlamak ve tek tip bir elektrik alanı uygulayarak üretim çıktısını en üst düzeye çıkarmak için birincil odak noktasıydı. 2-4 iğne içeren doğrusal bir düzenlemenin araştırılmasında,

Angammana ve ark. tek bir iğne kullanmaya kıyasla iğne sayısı arttıkça üretim veriminin arttığını gözlemledi. Bununla birlikte, çözeltiyi çekmek için gereken voltajın arttığını ve çoklu iğneler arasındaki elektrik alanından gelen parazitin daha belirgin hale geldiğini de belirttiler. Tomaszewski ve Szadkowski (Tomaszewski & Szadkowski, 2005) tarafından yapılan bir çalışma, eliptik ve dairesel düzenlemelere sahip 10-26 iğne içeren doğrusal çoklu jet elektroiplik başlıklarını karşılaştırdı. Bulgular, dairesel iğne düzenlemesinin en iyi verim ve lif morfolojisi sonuçlarını verdiğini ve eliptik düzenlemenin yakından takip ettiğini gösterdi. Doğrusal bir düzenlemede, merkezin her iki tarafındaki iğneler lif oluşumuna katkıda bulunurken, merkeze en yakın iğneler herhangi bir lif üretmedi. Şekil 11, Kim ve ark. tarafından seri üretimde kullanım için tasarlanan, çok iğneli elektrospinning tekniğinin sonuçlarını göstermektedir (Kim et al., 2015). Cihaz, model olarak hidrofobik bir polimer olan poliüretanı kullanır. Toplayıcı tabanına doğru itilen iki sıra iğneye bağlı 1 metrelik iletken bir plakaya sahiptir. Sonuçlar, ortalama lif çapının yaklaşık 290 nm olduğunu göstermektedir. İğne düzenlemesinin dezavantajlarını ele almanın bir yolu, iğneler arasındaki boşluğu artırmak ve açılarını ayarlamaktır. Çoklu iğnelerin kullanılması, elektrik alanının dağılımını büyük ölçüde zorlaştırır (Zhou et al., 2010). Ek bileşenlerin ve bölgelerin cihaza entegre edilmesi, özellikle çeşitli polimer malzemelerle uğraşırken çok önemlidir; bu, üretim, enerji ve bakım maliyetlerini artırır. Ek sınırlamalar, iğne nozulünün tıkanma potansiyeli, çoklu iğnelerin temizlenmesi gereksinimi ve fiberler arasındaki boyut ve şekildeki önemli değişkenliği içerir (Khalf & Madihally, 2017).



Şekil 11. Çok nozullu elektrospinning sisteminin bileşenlerini gösteren şema, A) üst bölüm ve nanofiberlerin seri üretimi için bir sistem, B) alt bölüm (Kim et al., 2015).

4.6.4. Eritme tekniği

En önemli endüstriyel işlemlerden biri olan dokusuz mikrofiberlerin üretimi, erime üfleme kullanılarak gerçekleştirilir. Son birkaç on yılda, bu teknolojinin temel yönleri hakkında önemli miktarda derinlemesine çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın arkasındaki itici güçlerden biri, izolasyon, emilim ve filtreleme yeteneğine sahip daha gelişmiş malzemelere duyulan ihtiyaçtır. Şekil 10F'de görülen erime-üfleme işlemi sırasında, ekstrüze edilen erimiş polimer, Uppal ve arkadaşlarına göre, hem sıcak hem de yüksek hızlı olan hava jetleri tarafından gerilir (Uppal et al., 2013). Bu işlem, ortalama çapı 1–2 mikrometre olan liflerin üretilmesini içerir. Bu prosedür elyafları katılara dönüştürür ve bunlar daha sonra nozullardan önemli bir mesafede bulunan bir toplayıcı üzerinde toplanır. Van Wente'nin eriyik üfleme operasyonuna öncülük eden ilk kişi olduğu 1950'li yıllarda kuruluşundan bu yana (Wente, 1956), süreç önemli yeniliklere yol açan muazzam bir ilerleme kaydetti.

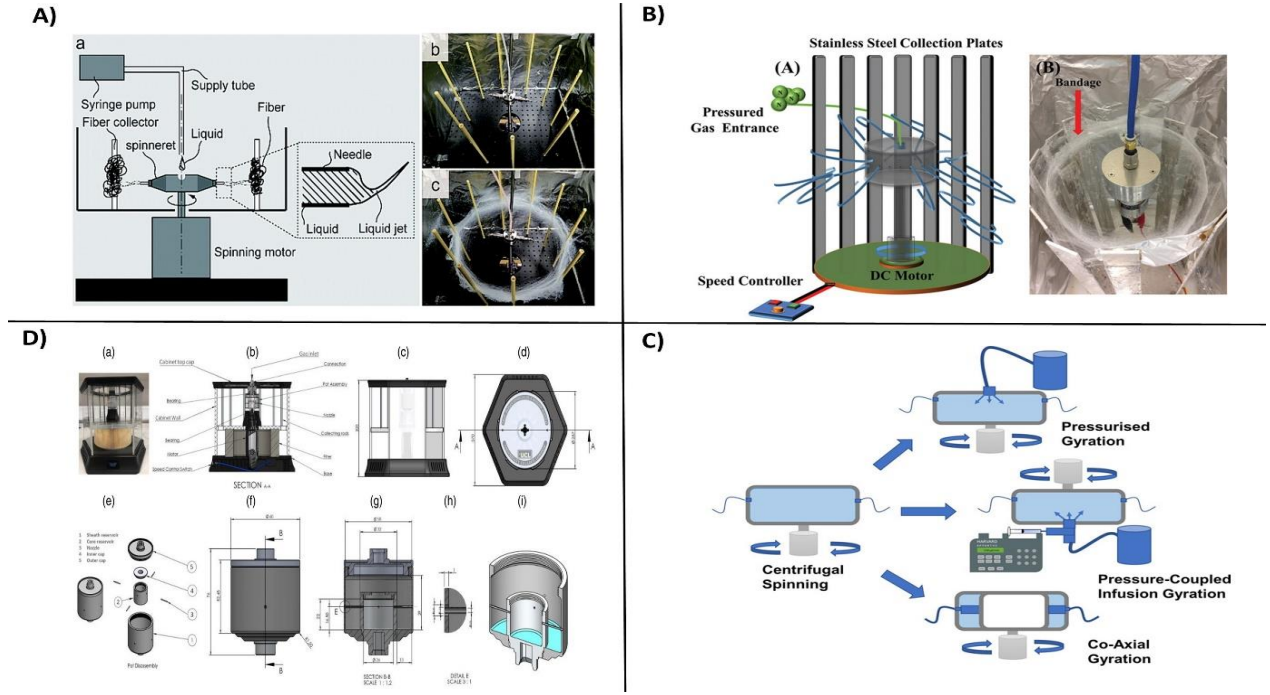
Erimiş ürünlerin üretim süreci sırasında, çoğu hammadde sentetik polimerlerdir ve poliolefinler en sık kullanılanlardır. 1988 itibariyle, Choi ve diğerleri polipropilenin (PP) eriyik üfleme dokunmamış ürünler için tercih edilen polimer haline geldiğini bildirdi. Bunun nedeni, ideal bir ağ üretebilmesi ve kullanılan reçinelerin oldukça uygun fiyatlı bulunmasıdır. Bununla birlikte, sıvıdan lifleri çıkarmanın diğer yolları, çevre için kötü bir durum olarak çok daha fazla enerji kullanabilir. Bu erime işleme süreçleri, termal stabilizörler kullanılarak ısı bozulmasına karşı korunabilir (Nayak, 2017).

4.6.5. Gyrospinning teknikleri

4.6.5.1. Santrifüj eğirme tekniği

Santrifüjlü eğirme (CS) ve döner jetli eğirme (RJS) aynı prensibi tanımlar; eğirme kuvvetini oluşturan bir motora bağlı polimer çözeltileri haznesi. Bu yöntem Şekil 12A'da gösterilmiştir. Polimer çözeltilisini kılcal veya nozülde jet formunda zorlamak için, polimer jeti gerilir ve dışarıya doğru radyal santrifüj kuvveti tarafından toplayıcı duvara doğru itilir, ancak rotası dönüşe bağlı atalet nedeniyle bükülür. Diyaframdan toplayıcıya doğru hareket ederken, ekstrüde edilmiş polimer jetinin çapı gerilme ile azaltılır. Çözücünün buharlaşma oranı, jet sabit toplayıcının duvarlarına ulaşana kadar uçuculuğuna bağlıdır. Hızla buharlaşan çözücü hızlı katılaşmayı teşvik ettiğinden, uygulanması jetlerin lifleri geliştirmesine ve toplanmasını kolaylaştırmasına yol açar. Bu yöntem, kuvvet iplikçiliğinin doğruluğu ve kontrolü nedeniyle güvenilir olacağını garanti eder (Alghoraibi & Alomari, 2018; Rogalski et al., 2017; Zhang & Lu, 2014).

Merkezkaç kuvveti polimer çözeltisinin yüzey gerilimini aşamayacağından ve bir polimer jeti mevcut olmadığından, elyaf oluşturmak için kabın kritik minimum dönüş hızı karşılanmalıdır. Kap düşük dönüş hızlarında ivme kazandığında, çözücü düşük yüzey gerilimi nedeniyle polimerden ayrılabilir. Etrafındaki toplama duvarları nedeniyle çözücü kaybolur ve bir polimer jetinin oluşması pek olası değildir. Elyafların geometrisi dönüş hızından etkilendiği için, bir polimer jeti yaparken ve elyaf oluştururken uygun hızı elde etmek çok önemlidir (Alenezi et al., 2019).



Şekil 12. Polimerik elyaf üretim teknikleri: A) Forcespinning, B) Basınçlı gyration, C) Basınçlı gyration geliştirilmesi ve D) Monoaksial ve core-sheath basınçlı gyration.

4.6.5.2. Basınçlı dönme yöntemi

Şekil 12B'de gösterildiği gibi basınçlı gyration (PG), santrifüj eğirme, elektroiplik ve erime üfleme gibi geleneksel yöntemlerin sınırlamalarını aşmak için geliştirilen polimerik liflerin üretimi için forcespinning için benzer bir tekniktir. Bu işlem, polimer çözeltilerinden veya eriyiklerden elyaflar üretmek için basınçlı gaz ile birlikte yüksek hızlı rotasyon kullanır (Mahalingam & Edirisinghe, 2013). Fiber oluşumunu etkileyen temel parametreler arasında dönme hızı, gaz basıncı ve polimer çözeltisinin viskozitesi bulunur. Bu parametreleri ayarlayarak, araştırmacılar üretilen liflerin çapını ve morfolojisini kontrol edebilirler. PG'nin, nanometrelerden mikrometrelere kadar değişen çaplara sahip lifler ürettiği gösterilmiştir ve bu da onu çeşitli uygulamalar için çok yönlü bir yöntem haline getirmektedir (Heseltine et al., 2018).

Şekil 12C'de gösterildiği gibi, kuruluşundan bu yana basınçlı gyration'da çeşitli ilerlemeler yapılmıştır. Bunlar basınçlı eriyik gyration, infüzyon gyration ve basınç bağlantılı infüzyon gyration gelişimini içerir. Bu yöntemlerin her biri fiber üretimi için benzersiz avantajlar sunar. Örneğin, basınçlı erime ekstrüzyonu, lifleri doğrudan polimer eriyiklerinden üretir ve çözücülere olan ihtiyacı ortadan kaldırır. İnfüzyon gyration, polimer çözeltisinin jiroskop içine sürekli olarak infüzyonunu içerir ve daha yüksek üretim oranları ve daha düzgün lif çapları sağlar. Basınç bağlantılı infüzyon gyration, basınçlı ve infüzyon gyration faydalarını bir araya getirerek fiber özellikleri ve üretim verimliliği üzerinde daha fazla kontrol sağlar (Hong et al., 2017; Xu et al., 2016; Zhang et al., 2015).

Basınçlı gyration tarafından üretilen elyafın uygulamaları geniş ve çeşitlidir. Bu lifler doku mühendisliği, ilaç dağıtımı, filtrasyon ve yara iyileşmesi gibi alanlarda kullanılmıştır. Örneğin, basınçlı gyration kullanılarak selüloz türevlerinden yapılan lifler, tıbbi uygulamalar için çevre dostu ve biyolojik olarak parçalanabilir malzemeler yaratmada umut vadetmiştir. Basınçlı gyration tarafından üretilen elyafların üretim oranı ve ayarlanabilir özellikleri, ölçeklenebilir üretim için onu umut verici bir teknik haline getirmektedir. Araştırma devam ettikçe, süreç ve uygulamalarında daha fazla gelişme beklenmektedir ve bu da fiber imalatında yenilikçi çözümlerin önünü açmaktadır (Qosim et al., 2024).

2021 yılında Hussain Alenezi ve iş arkadaşları, basınçlı gyration kullanarak monoaksiyel ve çekirdek kılıflı polimer nanofiberler üretmek için yeni bir yöntem geliştirerek fiber imalatında önemli ilerlemeler kaydettiler. Bu yenilikçi teknik, Şekil 12D'de gösterildiği gibi, monoaksiyel ve çekirdek kılıf yapısına sahip lifler oluşturmak için özel olarak tasarlanmış bir kap içinde yüksek hızlı rotasyon ve basınçlı gazın eşzamanlı uygulanmasını içerir. Çekirdek-kabuk konfigürasyonu özellikle avantajlıdır, çünkü bir malzemenin bir diğeri içinde kapsüllenmesine izin vererek çekirdek malzeme için gelişmiş işlevsellik ve koruma sağlar. İşlem, liflerin çekirdeğini ve kabuğunu oluşturmak için çeşitli polimer kombinasyonları kullanmayı içerir. Örneğin, polietilen oksit ve polivinil alkol çekirdek malzemeler olarak kullanılırken, poli (laktik asit) ve poli (kaprolakton) kabuk malzemeleri olarak kullanılmıştır. Basınçlı gyration tekniği, fiber morfolojisi ve çapı üzerinde hassas kontrol sağlar; bu, spesifik lif özellikleri gerektiren uygulamalar için çok önemlidir. Elde edilen lifler, çekirdek-kabuk yapısının başarılı bir şekilde oluşumunu doğrulayan gelişmiş görüntüleme teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir (Alenezi et al., 2019, 2021; Green, 2021).

4.7. Piezoelektriklenme

"Piezoelektrik" terimi, mekanik enerjiyi doğrudan elektrik enerjisine dönüştüren bir elektromekanik etkileşim faktörünü ifade eder. Bu fenomen bazen "doğrudan piezoelektrik etki" olarak adlandırılır. Paul Jacques ve Pierre Curie 1880 yılında piezoelektriği keşfettiler (Shung et al., 2007). Asimetrik bir yapıya sahip olan kuvars gibi bazı minerallerin, stresli olduğunda elektrik yükü yaydığını gösterdiler. Burr ve meslektaşları, cerrahi prosedürler geçiren kişilerde iyileşme bölgesi üzerinde bir yüzey elektropotansiyelinin meydana geldiği çığır açıcı keşfini 1940'a kadar yapamadılar. Fukada ve meslektaşları ilk olarak 1950'lerin sonlarında kemiklerde piezoelektriği tanımladılar. Becker, 1960'lerde, rejenerasyon yapan doku ile amfibilerde yenilenmeyen doku arasında meydana gelen bir doğru akım (DC) olduğunu keşfetti (Davis et al., 1978). Assimacopoulos, 1960'ların sonlarında tavşan kulaklarında DC ile tedavi edilen bir cilt defektinin, defekti olan ve tedavi edilmeyen cilt kısımlarıyla karşılaştırıldığında yara iyileşmesinde %25'lik bir hızlanma gösterdiğini keşfetti. O zamandan beri, yara iyileşmesi potansiyeli ve hücre büyümesini indüklemek için elektrik yüklerinin uygulanması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, piezoelektrik malzemelerin, geniş bir hücre yelpazesinin çoğalmasını veya farklılaşmasını teşvik etmek için yeterli yüzey yükü üretmek için kullanılabilirliğini göstermiştir (Anwar et al., 2021).

In vitro nöronların gelişimi ve yönünün, daha önceki bazı araştırmaların bulgularına göre elektrotlar kullanılarak oluşturulan elektrik alanlarından etkilendiği gösterilmiştir. Ayrıca, elektrik yüklü yüzeylerin, çeşitli hücre tiplerinin çoğalmasını, sinir rejenerasyonunu ve hücre morfolojisini artırarak hücrelerin davranışını etkileme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Wang et al., 2019). Elektrik yüklü hücre dışı matris (ECM) bileşenleri tarafından oluşturulan alanlar, doku oluşumu veya rejenerasyonu boyunca büyüme veya yeniden modelleme için sinyaller vererek sisteme destek sağlar. Buna rağmen, bu araştırmaların her biri iki boyutlu polimer kaplamalar ve filmler üzerinde yapılmıştır. Öte yandan, hücrelerin kendilerini kapsamlı dokulara yerleştirebilmelerini sağlamak için üç boyutlu bir ortamın gerekli olduğu yaygın bir bilgidir (Chen et al., 2016). Bu nedenle, elektrik yüklü bir lifli iskele, diğerleri arasında sinirlerin, cildin, kemiğin ve kıkırdağın yenilenmesi de dahil olmak üzere çeşitli doku mühendisliği uygulamaları için etkili bir yöntem olma potansiyeline sahiptir. Bu lifli ağlara bağlanarak hücrelerin elektrikselsel olarak uyarılması, piezoelektrik malzeme içermeyen iskelelere kıyasla gelişmiş hücresel etkileşim ve doku oluşumuyla sonuçlanabilir (Zheng et al., 2007).

4.7.1. Piezoelektrik polimerler

Piezoelektrik polimerler, herhangi bir ek enerji veya elektrot kaynağı olmadan hücrelerin yüzey yükünde anlık bir değişikliğe neden olabilir. Ek olarak, hücrelerde artan farklılaşma ve gelişme derecelerini kolaylaştırır (Harrison et al., 2001). Seramik ve polimerler, mühendislik endüstrisinde kullanılan iki ana piezoelektrik malzemedir (Ramadan et al., 2014). Seramikler, bir malzemenin piezoelektrik yeteneklerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan daha yüksek bir piezoelektrik yük sabitine sahip olsa da, seramikler kırılmaya duyarlı olduklarından belirli güç toplama uygulamaları için ideal değildir (Fukada, 2000). Ek olarak, kurşun zirkonat titanat gibi birçok seramik, zehirli bir madde olan kurşun içerir. Sonuç olarak, biyo-uyumluluğa ihtiyaç duyan piezoelektrik seramiklerin potansiyel kullanımları kısıtlanmıştır. Öte yandan, polimerlerin piezoelektrik yetenekleri, farklı malzemelerinkiler kadar gelişmiş değildir; Bununla birlikte, esnek ve biyo-uyumlu olmaları, onları daha geniş bir uygulama yelpazesi için daha uygun hale getirir (Smith & Kar-Narayan, 2022).

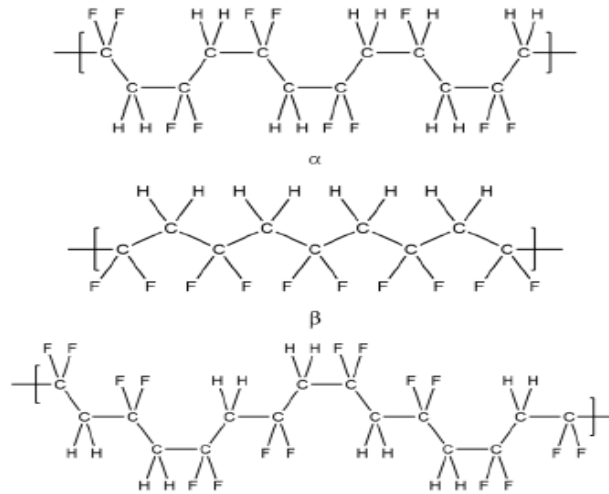
4.7.2. PVDF-TrFE

Polivinilden florür – trifloroetilen (PVDF – TrFE) kopolimer, mekanik deformasyonlara yanıt olarak elektrik akımının üretildiği, önemli sinyal olaylarını taklit eden ve sırayla belirli hücrelerde rejeneratif fenotipleri indüklemeye potansiyeline sahip olan bir piezoelektrik kapasitesi sergiler (Legrand, 1989). Piezoelektrik polivinilden florür (PVDF) ve PVDF-TrFE, elektriksel stimülasyon ile hücre rejenerasyonunun arttırıcıları olarak araştırılmıştır (Meng et al., 2017). Yerel elektrik alanları hücre gelişimi sırasında ve çok sayıda omurgalı sisteminde hücre hasarından sonra ölçülmüştür (Hitscherich et al., 2016). Elektrik alanlarının in vitro hücre büyümesini ve yönelimini etkilediği gösterilmiştir (Lee et al., 2017). Buradaki çalışmalarda, elektrik alanı elektrotlar aracılığıyla üretilirken, PVDF-TrFE piezoelektrik polimer, dış enerji kaynakları veya elektrotlar gerektirmeden yüzey yükünde geçici bir değişime neden olur. Biyoelektrik kontrol mekanizmaları, hücre rejenerasyon sistemi için özellikle önemlidir, çünkü bazı gelişmekte olan ve yenilenen hücrelerde rejeneratif fenotipleri indüklemeye potansiyeline sahiptirler. Doku gelişimi veya rejenerasyonu sırasında elektrik yüklü ECM malzemeleri tarafından oluşturulan alanlar, büyüme veya yeniden şekillenme için sinyaller sağlayabilir (Orkwis et al., 2020).

PVDF-TrFE farklı yapısal formlara karşılık gelen α -, β - ve γ -fazları içeren yarı kristalli bir polimer olan PVDF'nin yaygın olarak çalışılan bir kopolimeridir (Jia et al., 2017). Şekil 13, β -faz yapısında, tüm hidrojen ve flor atomlarının moleküler zincirin karşıt uçlarına yerleştirildiğini ve polimer zincirinin çekilmesini ve bükülmesini indükleyen net bir dipol momenti ile sonuçlandığını göstermektedir. Diğer bir deyişle, karşılıklı itiş flor atomları

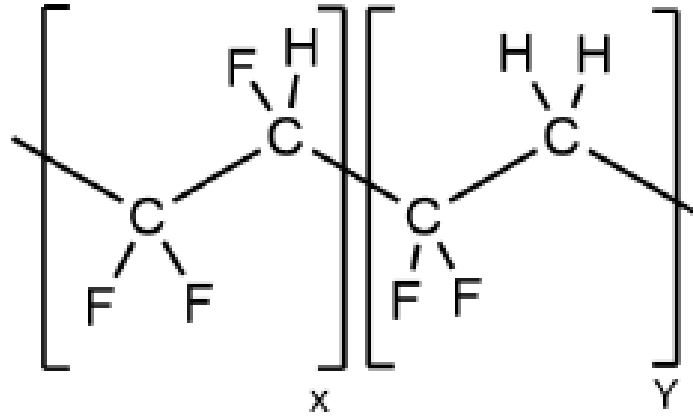
arasında β -faz yapısında bozukluk indükler. Martins ve ark. β fazının en büyük dipol momentini ürettiğini gösterir (Martins et al., 2014). Sonuç olarak, üç ana kristal form arasında, β fazı PVDF'nin olağanüstü piezoelektrik yeteneklerinden sorumludur (Li et al., 2019). PVDF, farmasötik kullanım için geniş bir potansiyel yelpazesi sunan iyi biyo-uyumluluk ve termal dayanıklılık gösterir.

Ayrıca, PVDF mükemmel mekanik özellikler, işleme kolaylığı ve benzer özelliklere sahip polimerlere kıyasla nispeten uygun bir maliyet sergiler; bu nedenle, bu malzeme çeşitli endüstrilere hitap etmektedir (Sukumaran et al., 2021). Bununla birlikte, PVDF'deki kristallik derecesi ve β fazı nispeten düşüktür; kristal düzenini iyileştirmek için bazı düzenlemeler gereklidir. Elektriksel kutuplama, ısı işlem ve mekanik germe, bu malzemenin β -faz kompozisyonunu geliştirmek için kullanılan işlemlere örneklerdir (Dallaev et al., 2022).



Şekil 13. PVDF α -, β - ve γ -fazların zincir konfigürasyonu (Martins et al., 2014).

PVDF-TrFE (Şekil 14), PVDF'nin en kapsamlı incelenen kopolimerleri arasındadır. PVDF polimer zincirindeki Trifloroetilen varlığı, flor atomlarının birleşmesi nedeniyle önemli sterik kısıtlamalar getirmektedir. Sonuç olarak, PVDF-TrFE, katılaşma sonrası tutarlı bir β -faz içeriği koruyan ve ek kutuplama veya germe ihtiyacını ortadan kaldıran bir kopolimer olarak kurulmuştur (Jia et al., 2017). Bununla birlikte, kendinden oluşmuş yüksek kristalize bir β fazı oluşturmak için, PVDF-TrFE'deki TrFE bileşimi polimerin yüzde 20 ila 50'ini içermelidir (Martins et al., 2014). PVDF-TrFE üstün performans göstermesine rağmen, maliyeti birçok ticari uygulama için aşırı yüksektir ve PVDF'nin on katıdır (Porter et al., 2017).



Şekil 14. Tekrarlanan birimlerin PVDF-TrFE'de temsili (Martins et al., 2014).

4.8. Antimikrobiyal Özellikli Doğal Bitki Özlerinin Nanofiber Malzemelere Dahil Edilmesi

Bakterilerin yara sızmasını engellemek ve iyileşme sürecini kolaylaştırmak için yara örtüsü polimerlerinin bileşimine antimikrobiyal özelliklere sahip çeşitli biyoaktif kimyasallar entegre edilmiştir (El-Aassar et al., 2021). Bu bileşikleri nanofibröz polimerlere entegre etmek için çeşitli yaklaşımlar araştırılmıştır. Emülsiyon ve koaksiyel elektrospinning gibi ön-eğirme yöntemleri, ayrıca kimyasal immobilizasyon, fiziksel adsorpsiyon ve katman-katman montajı gibi post-eğirme yöntemleri, nanofiberlerden birleştirilmiş bileşiklerin salınımını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılmıştır (Huesca-Urióstegui et al., 2022; Partheniadis et al., 2022; Sarma et al., 2024). Bununla birlikte, bu yaklaşımlardan herhangi birinin seçimi ve/veya kombinasyonu, geri kazanımdaki biyoaktif kimyasalların işlevlerinden, istenen oranlardan ve salım modellerinden etkilenir.

Nanofiber yara pansumanları, biyolojik etkinliğini artırmak için çeşitli biyoaktif maddeler içermektedir. Bu bileşikler, gentamisin, tetrasiklin hidroklorür, siprofloksasin ve gümüş sülfadiazin gibi antibiyotikler gibi antimikrobiyal ajanları içerir (Su et al., 2015). Metalik nanopartiküller (gümüş, çinko oksit, titanyum dioksit, demir oksit ve bakır) gibi nanopartiküller, şifalı otlar ve uçucu yağlar gibi doğal maddelerin yanı sıra, yara bölgesindeki enfeksiyonları önlemek ve iyileşme sürecini geliştirmek için kullanılmıştır (Su et al., 2014). Bu arada, çok sayıda çalışma bu biyoaktif ajanların olumlu etkilerini belgelemiştir; potansiyel terapötik tedavi alternatifleri olarak doğal ürün odaklı bileşiklerin, özellikle bitkilerden elde edilenlerin kullanılmasına ilgi artmaktadır. Bu bileşikler, etkili antimikrobiyal aktivite sunma ve komplikasyonların iyileşme süreci üzerindeki zararlı etkilerini hafifletme konusunda umut vaat etmektedir (Mousavi et al., 2021).

Son zamanlarda, antibakteriyel ajanların anti-inflamatuar ilaçlarla bütünleştirilmesine büyük önem verilmiştir. Özellikle, çalışmalar, bitki kaynaklı ekstraktların kullanımı yoluyla enflamatuar mekanizmaların faydalı modülasyonunu göstermiştir (Zhang et al., 2017). Doğal kimyasallar, NF-κB sinyal yolunu bozma yetenekleri nedeniyle anti-inflamatuar ajanlar olarak hizmet edebilir. Bu sinyal yolları, bazı proteinlerin aktive edilmesini içerir ve interlökin 1 b de dahil olmak üzere Pro-inflamatuar genlerin daha sonraki transkripsiyonuna yol açar. Bu sitokin sentezi, iltihaplanmanın ilk aşamalarında meydana gelir ve interlökin 10, COX-2, interlökin 6 ve diğer birkaç molekülün aktivasyonuna yol açan sıralı sinyal yollarını başlatır. Enflamatuar bir reaksiyonu başlattıktan sonra, parakrin kimyasalları serbest bırakılır ve yaralanma bölgesine daha fazla efektör hücre çeker. Efektör ünitelerin bu işe alınması, inflamasyonun doku onarımı ve rejenerasyonuna doğru ilerlemesini kolaylaştırır (Salminen et al., 2008).

4.8.1. Yara bakımında antibiyotik direnci

Bakteriyel enfeksiyonlar için tedavi ihtiyacı giderek artmaktadır. Antibiyotik direnci, yara iyileşmesinin uzamasına, tıbbi ve sağlık masraflarının artmasına neden olmuştur (Bowler, 2018). Artan bakteriyel antibiyotik direnci göz önüne alındığında, araştırmacılar bitki özlerine, dirençli mikroorganizmalar ve bulaşıcı bozukluklarla mücadele için olası antimikrobiyaller olarak önemli ilgi göstermişlerdir (Atef et al., 2019). Bitkiler, insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan doğal bileşiklerin sağlanmasındaki değerli rolleri nedeniyle uzun süredir araştırılmaktadır. Son yıllarda, bu doğal ilaçların potansiyelini keşfetmeye odaklanan araştırmalarda önemli bir artış olmuştur. Bu yaklaşımın etkinliğini göstermek için çeşitli ülkelerde araştırmalar yapılmıştır. Antibakteriyel özellikler sergileyen bitki özleri, terapötik müdahalelerde değerli olarak değerlendirilir (Ghosh et al., 2008). Ekstraktlardan elde edilen aktif bileşiklerin terapötik değeri, antibakteriyel özellikleri nedeniyle araştırılmaktadır. Örneğin, çalışmalar, bakterilerin belirli kimyasallara karşı antibiyotik direncinin azalmış seviyelerini gösterebileceğini ispatlamıştır. Bu avantaj, ekstraktın bakteriyel organizma içindeki sayısız rotayı seçici olarak etkileme kapasitesine atfedilirken, antibiyotikler genellikle belirli bir yola doğru özgüllük sergiler. Bu nedenle, direnç genlerinde çeşitli değişiklikler elde etme olasılığı azalır ve böylece antibiyotik direnci sorununun potansiyel olarak ortadan kaldırılmasına yol açar (Radulovic et al., 2013).

4.8.2. Ham bitki özütü

Binlerce yıl boyunca, bitkilerin faydalı özellikleri giderek daha belirgin hale geldikçe, çeşitli medeniyetler uygulamalarını birden fazla alanda keşfetmeye başladı. Birçok kültür, belirli bitki

bileşenlerini toz haline getirip, daha sonra merhem veya kremler haline getirdi. Bu preparatlar, cilde veya yaralara uygun topikal uygulamaya olanak sağladı (Sarawagi, 2008). Daha fazla etkinlik peşinde, bireyler daha sonra tamamlayıcı terapötik özelliklere sahip olduğuna inanılan farklı bitkileri birleştirmeyi denediler.

Çok sayıda kişi, yara yönetimi için etkili bitkisel ilaçlar olarak tıbbi bitkileri kullanmanın faydalarının ve pratikliğinin farkına varıyor. Antimikrobiyal özelliklere sahip yara örtüleri, tamamlayıcı ve alternatif tedaviler alanındaki araştırmacıların ilgisini önemli ölçüde çekmiştir ve bu da yeni ve etkili yara iyileştirme terapilerini incelemeye olan ilginin arttığını göstermektedir (Parham et al., 2022). Önemli bir süre için, tıbbi bitkiler iyice araştırılmış ve yaraların iyileşme sürecini iyileştirebilecek önemli bir terapötik bileşik kaynağı olarak kabul edilmiştir. Flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler, yağ asitleri, fenolikler, uçucu yağlar, tıbbi bitkilerde bulunan fizyolojik olarak aktif ve faydalı bileşenlerden bazılarıdır. Bu bileşenler antibakteriyel, antioksidan, anti-inflamatuar, analjezik, anestezi, antiviral ve antikanser özellikler kazandırır. Ek olarak, şifalı bitkiler fibroblastların çoğalmasını, yeni kan damarlarının oluşumunu ve kolajen birikimini teşvik ederek yaraların iyileşme sürecini hızlandırabilir. Dahası, bu bitkisel ajanların uygun fiyatlı olmaları, ekolojik sürdürülebilirlikleri, minimum yan etkileri, kolay erişilebilirlikleri, çıkarımları ve etkinlikleri nedeniyle yara pansuman malzemelerinde uygulanan farklı mevcut biyoaktif bileşiklerin belirli kısıtlamalarını ele almak için tamamlayıcı bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda, araştırmacılar bitkilerin temel bileşenlerini izole etmeye daha fazla önem verdiler. İstenen bileşikler elde etmek için çeşitli çözücüler ve sıvılar kullanılmıştır. Bu noktada, bitkilerin farklı kısımları - tohumlar, kökler, çiçekler, meyveler ve yapraklar dahil - benzersiz kimyasal özellikleri için kullanıldı (Gupta et al., 2012). Ekstraksiyon terimi, çeşitli fiziksel ve kimyasal teknikler uygulayarak biyoaktif bileşiklerin bitki dokularından izole edilmesi işlemi ifade eder. Bu prosedür, ilgili maliyetleri en aza indirirken ekstraksiyon verimliliğini en üst düzeye çıkarmak için sürekli optimizasyon gerektiren karmaşık işlemleri kapsar. Ekstraksiyon işleminin önemi, yüksek verim elde etmek ve istenen biyolojik veya farmakolojik aktivite ile hedef bileşiklerin seçici olarak geri kazanılmasını sağlamaktır. Bu nedenle, ham bir ekstrakt elde etmek için çeşitli geleneksel ve modern ekstraksiyon süreçleri kullanılır. Maserasyon, hidro distilasyon ve Soxhlet ekstraksiyonu gibi geleneksel yöntemler, basitlikleri ve maliyet etkinliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak genellikle daha uzun işlem süreleri ve daha yüksek çözücü tüketimi gerektirmektedir (Jha & Sit, 2022). Buna karşılık, ultrason destekli ekstraksiyon (BAE), mikrodalga destekli ekstraksiyon (MAE) ve süperkritik sıvı

ekstraksiyonu (SFE) gibi gelişmekte olan teknolojiler, gelişmiş verimlilik, daha az ekstraksiyon süresi ve ısıya dayanıklı bileşikler için daha fazla seçicilik sunar (Zaky et al., 2024).

Ham bitkisel özler, birçok terapötik özelliğe sahip bitki bileşiklerinin kombinasyonlarıdır. Bu özler çevresel olarak sürdürülebilirdir ve yara iyileşmesine yardımcı olma potansiyeline sahiptir (Amara et al., 2008). Bu özler, toz haline getirilmiş taze veya kurutulmuş bitkilerden elde edilebilir ve çeşitli prosedürler kullanılarak kolayca çıkarılabilir (Fatehi & Abbasi, 2020; Zhang et al., 2017). Ek olarak, biyoaktif bileşenleri arasındaki potansiyel sinerjik etkileşimler nedeniyle, ham bitki özleri, bitkinin bileşenleri arasında meydana gelen biyolojik etkileşimler nedeniyle, aynı bitkilerden izole edilen belirli kimyasallardan daha önemli etkiler sergiler (Pilehvar-Soltanahmadi et al., 2018), Bu yararlı etkileşimler, enzimatik bozulmaya karşı savunmayı geliştirir ve hücre bariyerleri arasında ulaşımı kolaylaştırır. Patojenik bakterilerde çoklu ilaç direncinin üstesinden gelmek söz konusu olduğunda, ham bitki özleri genellikle uygulanabilir olarak kabul edilir (Choo et al., 2006). Ham bitki ekstraktlarındaki aktif metabolitler, öncelikle bu ekstraktların antibakteriyel özelliklerinden sorumludur. Bu metabolitler potansiyel olarak bakteri zarlarının geçirgenliğini değiştirebilir ve sonuçta bakteri hücre duvarlarının parçalanmasına ve yok olmasına neden olabilir (Hajjalayani et al., 2018).

Bu ekstraktlar, enfekte yaraları tedavi etmek ve enfeksiyonları önlemek için terapiler olarak daha iyi bir potansiyele ulaşmıştır. Yara pansuman malzemeleri, bakterisidal özelliklere sahip bitkilerden elde edilen doğal olarak oluşan bir dizi kimyasal içerecek şekilde modifiye edilmiştir. Birçoğu Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (ABD FDA) ve diğer uyuşturucu düzenleyici kurumlar tarafından yetkilendirilmiştir. Bunlar arasında Gentell® Hidrojel Aloe vera yara pansumanı ve Johnson & Johnson'ın Band Aid® ürünlerinde kullandığı *Curcuma longa* L. (zerdeçal) bazlı bandaj (patentler) bulunmaktadır. Başarılı yara iyileşmesine yönelik çok sayıda araştırma, bir veya daha fazla katmanlı doğal biyoaktif kimyasalların ve mimarilerin avantajları ile birlikte nanofiberlerin benzersiz özelliklerine odaklanmıştır. Ek olarak, bitki özleri hücre için hayati olan fizyolojik süreçleri ve metabolik yolları etkileyebilir. Çeşitli yaklaşımlar kullanarak, güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip birkaç tıbbi bitkinin ham özleri, nanofiber pansuman malzemeleri olarak kullanılmıştır (Gonelimali et al., 2018).

4.8.3. Mür

Doğal alternatif ilaçlara olan ilginin artması, çeşitli hastalıkları ele almayı amaçlayan bitkisel çalışmaların genişlemesini kolaylaştırmıştır (Ahamad et al., 2017). Mür, antik çağlarda, özellikle Arap Yarımadasında, çok sayıda rahatsızlığı gidermek için kullanılan önemli bir tıbbi bitkidir (Abukhader & Al Tawaha, 2021; Van Beek, 1958). Bu organizma, uçucu yağ bileşimi,

alkolde çözünen reçineler ve suda çözünen zank ile karakterize edilen Commiphora cinsi ve Burseraceae familyası içinde sınıflandırılır (El Ashry et al., 2003; Fatani et al., 2016).

Ek olarak, Mür reçinesinde altmış iki farklı bileşen vardır ve bazılarının biyolojik etkileri olduğu bilinmektedir. Mür ekstraktında bulunan inorganik elementler arasında en yaygın iki tanesi kalsiyum (yaklaşık konsantrasyon: 183.35 ppm) ve fosfordur (99.87 ppm) (Hamodi & Younis, 2023). Kahverengimsi-sarı ince parçacıkların bir tabakasında sarılı kırmızımsı-kahverengi bir madde olarak ortaya çıkar. Geleneksel olarak, yaralardan kurtulma ve inflamatuvar koşullar sırasında ağrıyı hafifletme yeteneği de dahil olmak üzere sayısız sağlık yararı ile tanınır (Batiha et al., 2023). Mür'ün sulu özü, bir tedavi ilacı olarak kullanılmak üzere Gıda ve İlaç İdaresi'nden onay almıştır (Abukhader & Al Tawaha, 2021).

Son birkaç on yılda, birçok çalışma mür'ün antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antifungal ve antikanser ajanı olarak etkinliğini belirlemeye ve doğrulamaya çalışmıştır (Suliman et al., 2022). Mür'ün saygın farmakolojik özellikleri, sakızda bulunan bileşenlere ve birçok fitokimyasal ve metabolit grubuna atfedilir (Koriem, 2021). Örneğin, mür'ün içsel antibakteriyel aktiviteleri, seskiterpenlerin ve furan sesquiterpenoidlerin içeriğine atfedilir (Kuck et al., 2023).

Ayrıca, birkaç çalışma mür özütünün kullanımının iltihaplanmayı azalttığını (Elia et al., 2014), bir kendi kendini birleştirme ajanı olduğunu (Zhao et al., 2018) ve nanopartiküllerin montajı için bir kaplama elemanı olduğunu (Atta et al., 2014) göstermiştir. Başka bir araştırmada, ağız ülserleri (Alfotawi, 2023) ve farenjit ve sinüzit ile ilişkili katarrhal durumları dahil olmak üzere ağız bozukluklarını tedavi etmek için bir gargara (Al Eid, 2021) olarak kullanılır. Mür, çeşitli terapötik özellikler sergilemek için kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir ve sayısız hastalığı tedavi etmek için geleneksel tıpta araştırılmıştır (Ajiteru et al., 2022). Nitekim, hem in vitro hem de in vivo olarak yapılan çeşitli araştırmalar, mür ve ilişkili bileşiklerin antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu ve çeşitli malign hücrelere karşı sitotoksik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Abd-ELrahman et al., 2024; Lebda et al., 2021; Shehata & Elsewedy, 2022; Soliman et al., 2021).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Malzemeler

Bu araştırmada Poly (vinilden florür-trifloroetilen) (PVDF-TrFE), (MW = 450 kg mol⁻¹), PVDF-TrFE bileşimi 55/45 (mol) ve 66 ° C Curie sıcaklığı ile bir piezoelektrik ko-polimer toz reçinesi, Arkema (Fransa) ve Piezotech (Fransa) tarafından satın alındı. Mür Esmail Alattar'dan satın alındı (Rawda, Kuveyt). Dimetilformamid (DMF) (C₃H₇NO), etanol (% 99,9 v/ v) ve aseton gibi organik çözücüler Fisher Scientific'ten (Shah Alam, Malezya) satın alındı. Tüm malzemeler daha fazla işlem veya saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

5.1.1. PVDF-TrFE ve bitki özü çözücöleri

Etkili eğirme için çözücü seğiminin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir. Çözücü tipi, bükölmüş lifler için uygun polimer konsantrasyonunu ve çözeltilinin iletkenliğini ve yüzey gerilimini etkiler. Bu daha sonra polimer çözeltilisinin iplik yapabilme potansiyelini ve üretilen liflerin morfolojisini etkileyecektir (Veleirinho et al., 2008). Nanofiber çözeltilerde kullanılan standart çözücöler arasında damıtılmış su, aseton, etanol, kloroform, asetik asit, tetrahidrofuran ve dimetilformamid bulunur (Moheman et al., 2016). Ayrıca, uçucu çözücölerin dahil edilmesi, çözücünün buharlaşma oranını artırmak ve böylece deşarj noktasından toplayıcıya kadar gereken mesafeyi azaltmak için önemli olabilir (Al-Abduljabbar & Farooq, 2023).

Bu projede, çözücünün dipol momentini arttırmak için DMF ve aseton kullanıldı ve bu durum potansiyel olarak PVDF-TrFE'de alfa'dan beta fazına geçişi kolaylaştırdı (Wang & Li, 2018). Önemli çözünlörlüğü ve yükseltilmiş dipol momentini nedeniyle, DMF yaygın organik çözücöler arasında PVDF-TrFE'yi çözmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Sonuç olarak, iplik için PVDF-TrFE'yi çözmek için DMF'nin kullanılması, karakterizasyon ve yama üretimi için verimli bir şekilde nanofiberler üretmek için etkili bir yöntemdi. Etanol, mür ekstraktı solösyonunun etkili gyrospinning için volatilitesini arttırarak bir çözücü olarak hizmet ederken, organik bileşikleri mürden çözer (Kumar et al., 2010).

5.1.2. Antimikrobiyal çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalar

5.1.2.1. Escherichia coli (ATCC 25,922)

Escherichia coli (*E. coli*), memelilerin alt bağırsağında yaşayan ve 37° C'lik optimal bir sıcaklıkta yaşayabilen, çubuk şeklinde, gram negatif bir bakteridir. Bunlar aerobik solunum veya fermentasyon yoluyla çoğalan fakultatif anaeroblardır. Benign suşlar bağırsak mikrobiyotasının içinde bulunur ve konakçı ile simbiyotik bir etkileşim sürdürür. *E. coli*, zararlı bakteriyel proliferasyonu ve K2 vitamininin sentezini inhibe eder. Tersine, *E. coli*, bağışıklık

bozukluğu olan bireylerde enfeksiyonları indükleyebilen fırsatçı bir patojendir. Ek olarak, *E. coli*'nin patojenik suşları, sağlam bir bağışıklık sisteminin varlığında bile insanları enfekte edebilir. Başlangıçta, *E. coli* mukozal yeri kolonize eder, bağışıklık tepkisinden kaçınır ve konakçıya zarar verir. *Escherichia coli*, yaralar da dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonları indükleyebilen çok işlevli bir bakteridir. Açık yaralar yoluyla vücuda sızabilir ve çoğalabilir, bu da iltihaplanmaya ve iyileşmenin uzamasına neden olabilir (Wang et al., 2025).

5.1.2.2. Salmonella typhimurium (ATCC 14,028)

Gram boyamada negatif lekelenme gösteren çubuk şeklindeki bir bakteridir. Peritrik kamçıların varlığı nedeniyle hareketlilik gösterir. Hem aerobik hem de anaerobik ortamlarda gelişebilir. Gıda kaynaklı enfeksiyonlara, özellikle gastroenterite neden olduğu bilinmektedir. *S. typhimurium* genellikle birincil yara enfeksiyonlarıyla bağlantılı değildir. Bununla birlikte, özellikle de yara kirli su veya yüzeylerle temas ederse, yaralarda ikincil enfeksiyonlara neden olabilir. Bazı durumlarda, enfekte olmuş bir yaradan dolaşıma sızabilir ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilir (Taddeo et al., 2024).

5.1.2.3. Staphylococcus aureus (ATCC 25,923)

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), Staphylococcus cinsi içinde sınıflandırılmış gram-pozitif, küresel bir bakteridir. Bunlar aerobik solunum veya fermantasyon ile çoğalan fakultatif anaeroblardır. *Staphylococcus aureus*, insan derisinin ve nazal mukozal floranın bir bileşenidir. İnsan nüfusunun %20'i *S. aureus*'u bir kommensal organizma olarak barındırır. *S. aureus*'ün çoğalması insanlarda çeşitli hastalıklara yol açabilir. Cilt enfeksiyonlarına, özellikle cerrahi yara enfeksiyonlarına veya toksin aracılı hastalıklara yol açabilir. *S. aureus*'ün antibiyotiğe dirençli formları önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturabilir (Choudhary et al., 2025).

5.1.2.4. Streptococcus mutans (ATCC 25,175)

Gram boyamada pozitif lekelenme gösteren kokkus şeklindeki bir bakteridir. Hem aerobik hem de anaerobik koşullarda çoğalabilir. İnsan oral boşluğundaki tipik mikrobiyotanın bileşenleridir. Biyofilm oluşturma ve asit üretme kapasitesi nedeniyle diş çürüklerine önemli katkıda bulunur. Bununla birlikte, endokardit ve bakteremi de dahil olmak üzere belirli koşullar altında diğer enfeksiyonlarla da bağlantılı olabilir. *S. mutans* genellikle cilt enfeksiyonları için ana bir patojen değildir; bununla birlikte, steril vücut bölmelerine veya bağışıklık sistemi zayıflamış bireylere sokulduğunda enfeksiyonlara katkıda bulunabilirler (Xiao & Li, 2025).

5.1.2.5. Candida albicans (ATCC 10,231)

Candida albicans (*C. albicans*) bir diploid mantardır. İnsan nüfusunun % 80'i tipik olarak oral kavite ve gastrointestinal sistemde olumsuz etkilere neden olmadan bulunan *C. albicans*'ı barındırır. Oral ve mukozal yüzeylerde enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir.

Tersine, *S. aureus*'un çoğalması, bağışıklık bozukluğu olan bireylerde kandididiazisin ortaya çıkmasına yol açabilir. Cilt ve mukozal yüzeylerin enfeksiyonları, yeterince tedavi edilmezse şiddetli ve ölümcül olabilir (Short et al., 2023).

5.1.2.6. Bu mikroorganizmalar neden kullanılır?

Bu çalışma, daha önce tartışılan mikroorganizmaların önemini vurgulamaktadır, çünkü bunlar özellikle kutanöz yaralarda yaygındır. *Staphylococcus aureus*, epidermal dokularda bulunan baskın türdür. Tersine, *E. coli*, iltihaplanma veya hasar bölgelerinde yaşayabilen zararlı bir bakteridir. *S. mutans* genellikle yaralar için patojenik olarak kabul edilmese de, üzerlerinde hayatta kalabilir. *P. aeruginosa* öncelikle gastroenteritten sorumlu öldürücü bir bakteri olarak kabul edilir; bununla birlikte, fırsatçı bir patojen olarak da hareket edebilir ve potansiyel olarak insan sağlığına önemli zararlar verebilir. *C. albicans* en tehlikeli bakteridir. Çeşitli yan etkilere ek olarak, bu mantar özellikle ayaklarda ve parmaklarda ciddi cilt iltihabına neden olabilir. Bu mantarın mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için yıllar boyunca çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bu patojenlerin baskılanması bu çalışma için çok önemlidir.

5.2. Mür/ PVDF-TrFE Nanofiberlerin İmalatı

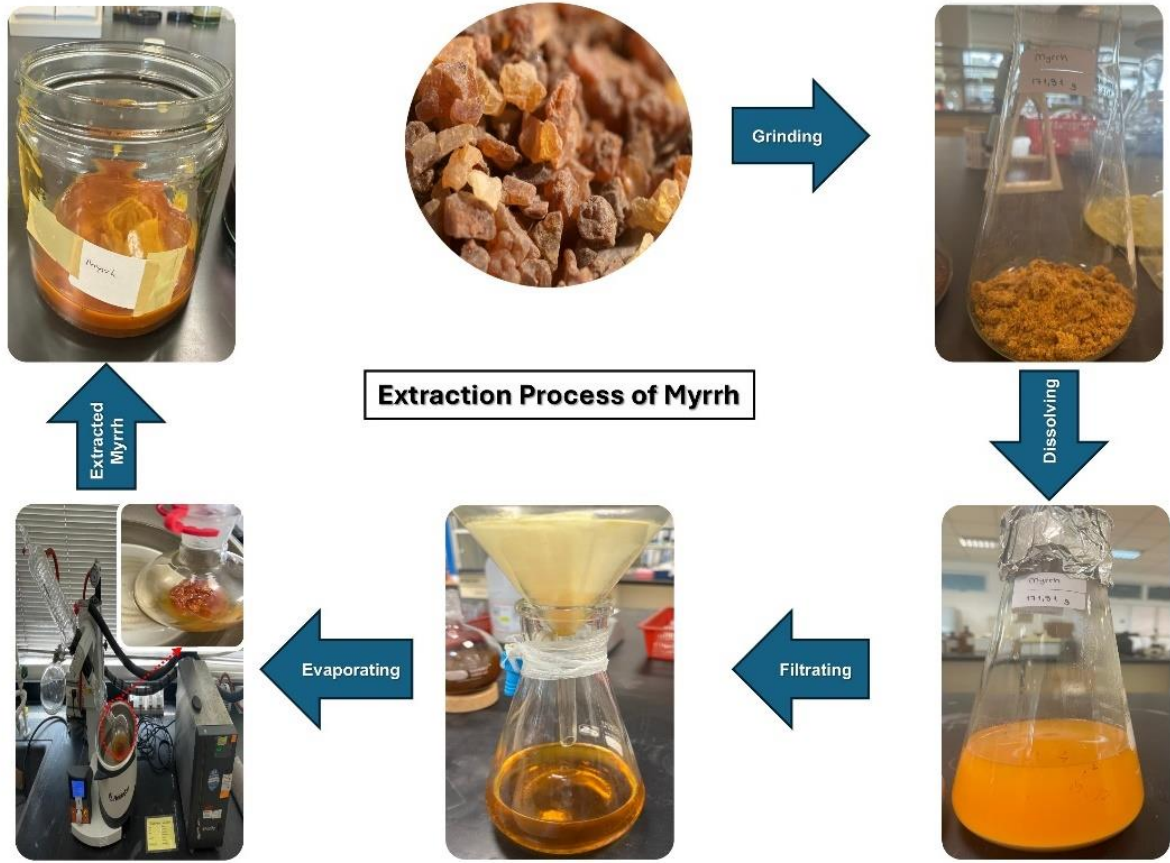
5.2.1. Mür'ün ekstraksiyonu

Mür reçinesi damıtılmış su ile yıkandı ve temizlendi ve daha sonra bir toz haline getirilmeden önce kurumasına izin verildi. 172 g toz mür, 1000 cc etanolde 24 saat boyunca maserasyona bırakıldı. Sakızlı ekstrakt, çözücünün Heidolph döner buharlaştırıcı (Hei-vap Precision modeli, Schwabach, Almanya) kullanılarak 3 saat boyunca 40°C'de buharlaştırılmasıyla elde edilmiştir. Bundan sonra, Whatman filtre kağıdı 1 numarası kullanılarak bir vakum pompası (MZ2CNT modeli, Wertheim, Almanya) altında filtrelendi. Kullanılncaya kadar, elde edilen ekstrakt -4°C'de depolanmıştır.

Ekstraksiyon verimi aşağıdaki denklem (1) kullanılarak hesaplandı ve tüm hesaplamalar üçe katlandı:

$$\text{Verim \%} = (W1/W2) \times 100 \quad (1)$$

Burada W1, elde edilen ekstraktın ağırlığıdır ve W2, ekstraksiyon işlemi için kullanılan Mür'ün ağırlığıdır. Mür için ekstraksiyon verimi %21,36 w/w idi.



Şekil 15. Mür ekstraksiyon işlemi.

5.2.2. Mür, PVDF-TrFE ve Mür/PVDF-TrFE solüsyonlarının hazırlanması

PVDF-TrFE'nin üç konsantrasyondaki çözeltileri, sırasıyla %18, %20 ve %25 w/v olarak hazırlandı, PVDF-TrFE'yi (sırasıyla 5,4, 6 ve 7,5 g) dimetilformamid (DMF) ve aseton (18 mL: 12 mL) (Abdullah et al., 2023; Azimi et al., 2024; Kim et al., 2020; Kuhn et al., 2020; Prasad et al., 2021), karışım çözücüsünde çözerek, 6 saat karıştırarak hazırlandı ve ortam/oda sıcaklığında (25 °C) tutuldu. Mür/PVDF-TrFE çözeltisini hazırlamak için, 400 mg sakızlı mür özütü 10 mL etanolde çözüldü (Auda et al., 2017). PVDF-TrFE çözeltisine ayrı ayrı 1, 1,5 ve 2 mL mür özütü eklenerek dört saat karıştırıldı ve açık kahverengi renkte homojen bir çözelti elde edildi. Mür/PVDF-TrFE çözeltileri, mür özütünün PVDF-TrFE'ye (v) oranına göre sırasıyla %0,0, %10, %15 ve %20 v/v olarak değerlendirilip 0% Mür/PVDF-TrFE, 10% Mür/PVDF-TrFE, 15% Mür/PVDF-TrFE, and 20% Mür/PVDF-TrFE olarak kodlandı. Tüm ölçümler ortam sıcaklığında üç kez tekrarlandı.

Tablo 3. Mür ile karışık çözelti PVDF-TrFE için numune hazırlama.

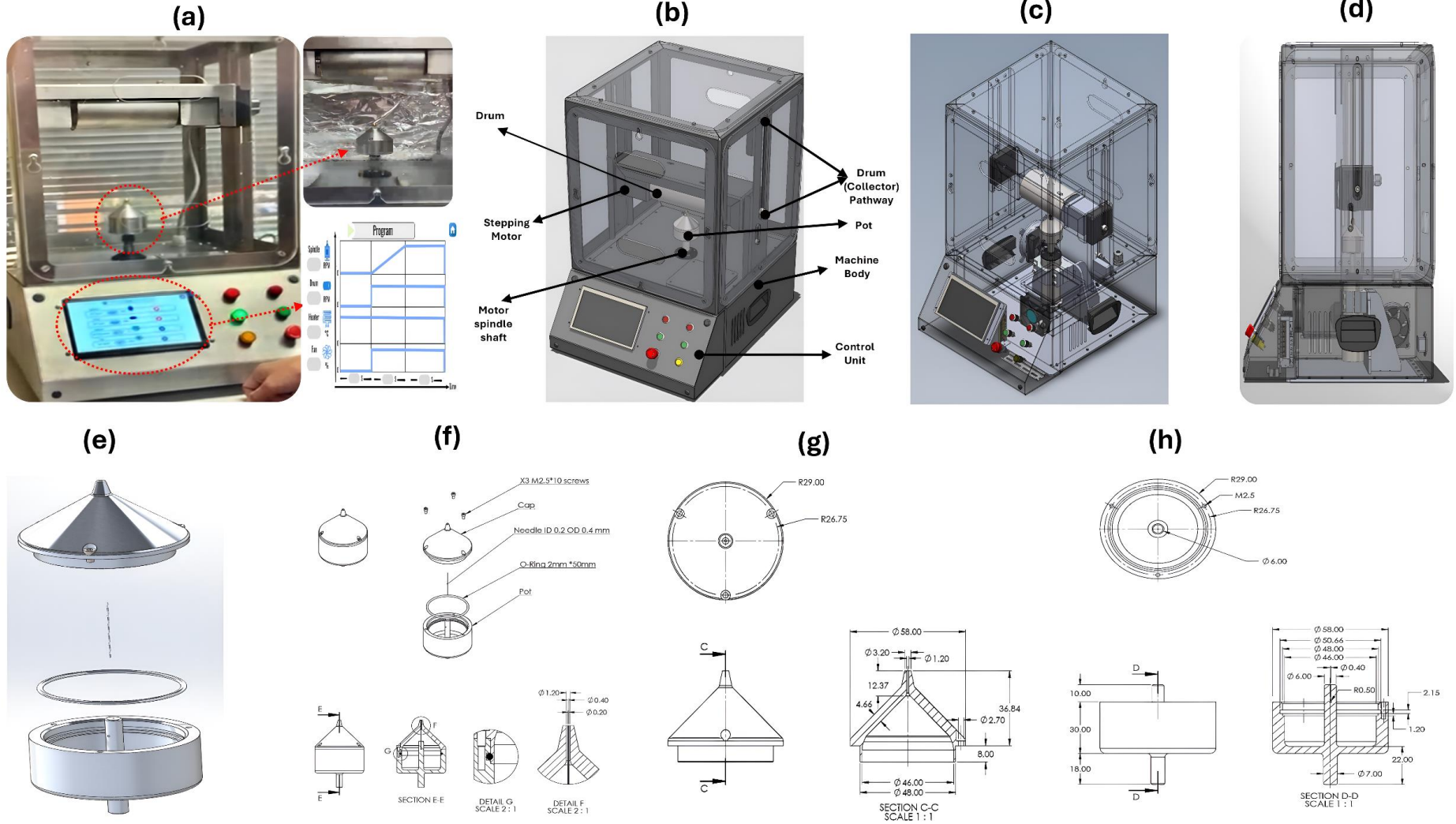
Numune No	Yüzde (%)	PVDF-TrFE çözeltisi (mL)	Mür çözeltisi (mL)	Toplam
1	10%	9 mL	1 mL	10 mL
2	15%	8.5 mL	1.5 mL	10 mL
3	20%	8 mL	2 mL	10 mL

5.2.3. Gyrospining ile iskele üretimi

Şekil 16a ve b, bu araştırma için tasarlanmış ve inşa edilmiş önerilen taşınabilir tek eksenli cihazı göstermektedir. Şekil 16c'de gösterildiği gibi, cihaz aşağıdaki ana parçalardan oluşur: 374 × 466 × 604 mm boyutlarında cihaz gövdesi; 323 × 82 × 83 mm boyutlarında tambur (toplayıcı) tutucu, 76 mm çapında ve 144 mm uzunluğundaki toplayıcı tamburunu tutar. Ayrıca, tambur, Şekil 16d'de gösterildiği gibi, dikey bir yol üzerinden 0 mm'den 225 mm'ye hareket edecek şekilde ayarlanabilir. Buna ek olarak, Şekil 16e'de gösterildiği gibi, cihazın önemli kısmı, potun motor miline bağlanmasına izin veren, dakikada 10 k dönüşe kadar dönen bir şafta sahip bir tabandan oluşan pot veya polimer çözelti haznesidir ve figür 16f'de gösterildiği gibi pota kapağı, demonte bir görünümü ve şekil 5.2 g ve h'de temsil edilen potun tüm boyutlarını gösterir.

Nanofiberler için üretim yöntemi oldukça hassastır ve milisaniyelerin hafif bir değişimi bile sonucu önemli ölçüde etkileyebilir. Eğirme hızı, tambur (toplayıcı) hızı ve kabin sıcaklığı gibi tüm düzenlenmiş ve izlenen parametreler, elektronik entegre devreleri (IC) tarafından denetlenmelidir. Makinenin temeli, 22 giriş/ çıkış pimi ve 16 MHz saat hızına sahip bir Arduino Nano'dur. Şekil 5.2 A'da gösterildiği gibi bir İnsan-Makine Arayüzü (HMI) kullanarak, Arduino kullanıcı talimatlarını toplayabilir; bu yapılandırma, geleneksel kontrol anahtarlarına ve zamanlayıcılara olan ihtiyacı ortadan kaldırarak, kontrol ayarlarını ayarlarken ve değiştirirken çok zaman kazandırır. Dokunmatik ekrana ek olarak, cihaz standart başlatma, durdurma ve acil durum düğmelerine sahiptir. Tüm bu anahtarlar bir mandal devresinin parçasıdır.

Deneyler, polimer çözeltisinin 2 ml'sini tencereye dökerek ve 8000 rpm olarak belirlenen optimum hızda döndürerek gerçekleştirildi. Toplayıcı mesafesi 160 mm ve tambur devri 100 rpm idi. Ayrıca, nanofiberlerin imalatı için optimum bağıl nem (% RH)% 45-49'dir.

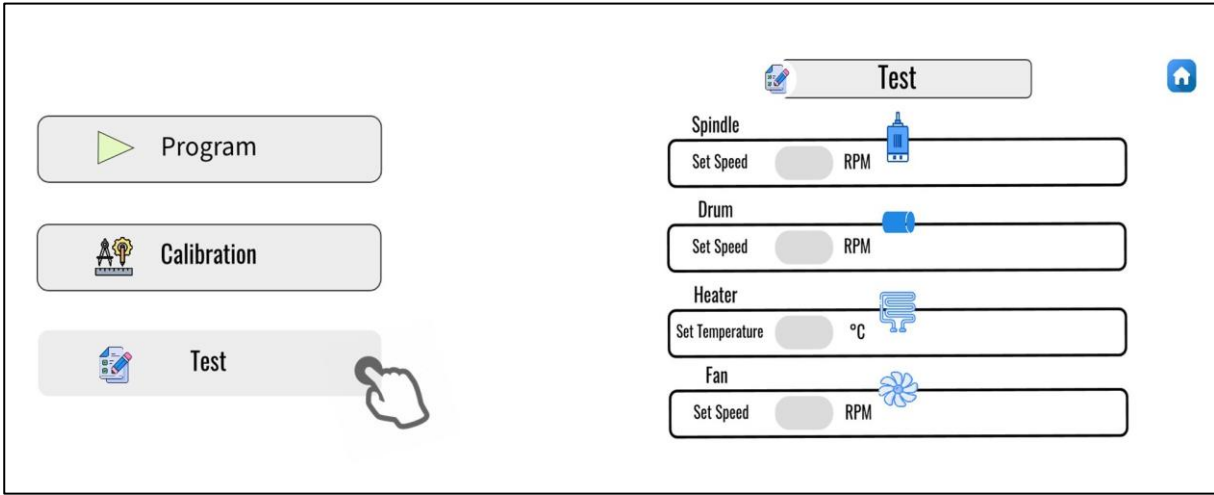


Şekil 16. Gyrospin parçaları (a) inşa edilen Gyrospin tam görünümü, (b) cihaz parçaları ile tasarlanmış model, (c) şeffaf görünüm, (d) cihaz yan görünümü, (e) pot sökme, (f) pot ana parçaları, (g) pot kapağı boyutları ve (h) pot ayrıntılı boyutları.

5.2.3.1. Gyrospun cihazını kontrol panelinden çalıştırmak için komutlar

5.2.3.1.1. Test modu

Test sayfası, Şekil 17'de gösterildiği gibi makinedeki her sistemi ayrı ayrı test etmeye ayrılmıştır. Bu, her bir bileşenin kontrol edilmesine yardımcı olur, doğru çalışmasını sağlar ve kalibrasyon sürecine yardımcı olur. Test sayfası, şekilde gösterildiği gibi, dört bölümden oluşur. Birincisi, 12000 dev/dak'ya kadar devir değerini gösteren bir giriş kutusu bulunan mil testi içindir. İkinci seçenek, 600 dev/dak'ya kadar ayarlanabilen toplayıcı devri (tambur) için kullanılır. Nanofiberlerin üretiminde çevresel kontrol çok önemli olduğundan, ısıtıcı, kabinin içindeki sıcaklığı 50 ° C'ye kadar ayarlayarak kabinin bağıl nemini kontrol etmek için kullanılır. Son olarak, kabin içindeki aerodinamik, test sayfasındaki son seçenek olan bir fan tarafından kontrol edilir ve 5000 rpm'ye kadar ayarlanabilir.

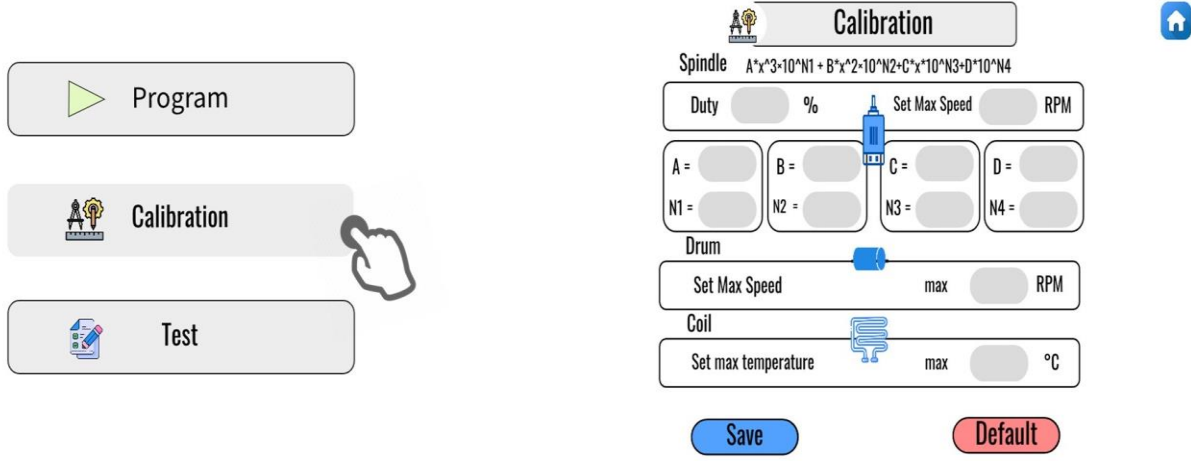


Şekil 17. Gyrospun cihazındaki kontrol panelinin test modu

5.2.3.1.2. Kalibrasyon modu

Kalibrasyon modu önemli bir adımdır; sonuçların doğruluğundan emin olmak için makineyi kullanmadan önce kontrol edilmesi gerekir. Makinenin üç ana kontrollü çıktısı, milin dönüş hızı, tambur hızı ve kabin içindeki sıcaklıktır.

Önceki bölümde belirtildiği gibi makineyi başlattıktan sonra (test modu), operatör kalibrasyon sayfasını açmak için Kalibrasyon düğmesine basar. Şekil 18, sayfanın üç ana bölüme sahip olduğunu göstermektedir: hız-voltaj denklemini ve katsayılarını gösteren mil bölümü ve tambur hızı ve sıcaklığı için ikinci bölüm. Güvenlik için bu sayfada maksimum değerler de ayarlanabilir.



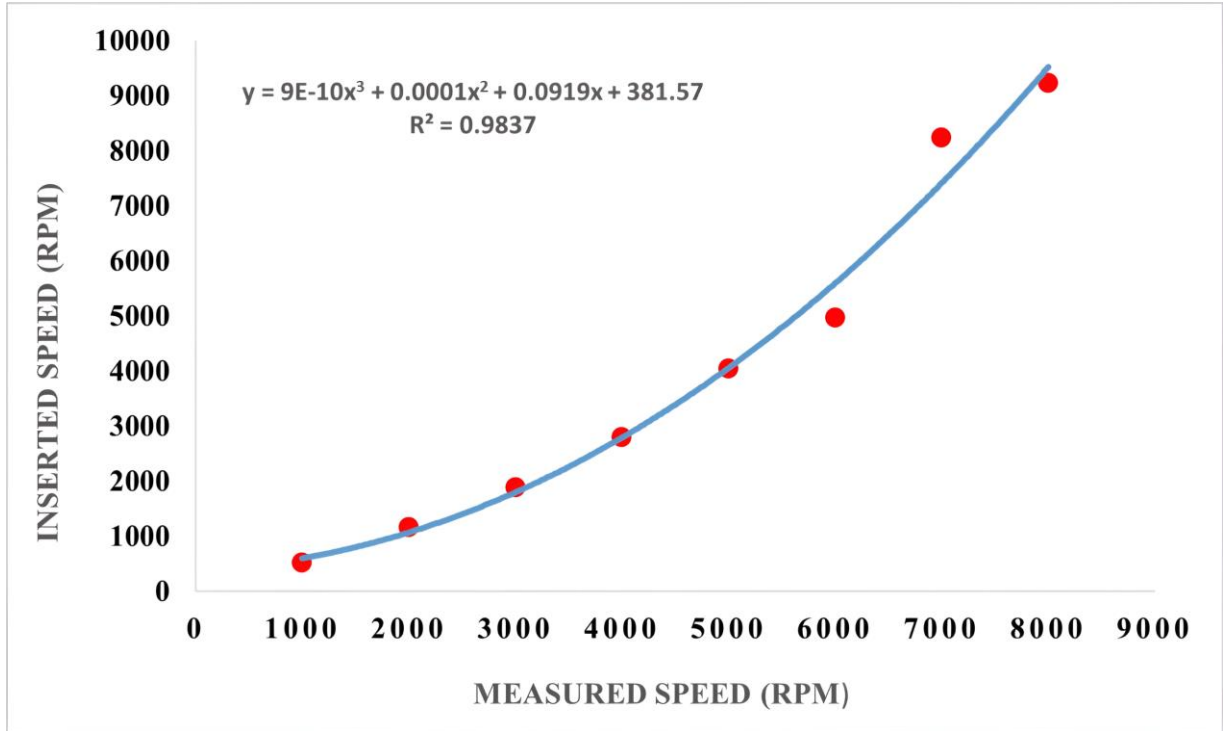
Şekil 18. Gyrospun cihazındaki kontrol panelinin kalibrasyon modu.

Kalibrasyon prosedürü aşağıdaki adımları izler: Önce makineyi açın ve test sayfasını açın. Ardından, doğru bir lazer takometre kullanarak milin gerçek dönüşünü yedi farklı hızda ölçün: 1000, 2000, ... ve 8000 RPM.

Tablo 4. Kalibrasyon sayfası aracılığıyla girilen mil hızı değerleri ile ölçülen gerçek hız karşılaştırması

Girilen Hız (dev/dak)	Ölçülen Hız (dev/dak)
1000	520
2000	1160
3000	1884
4000	2800
5000	4040
6000	4960
7000	8230
8000	9230

Toplanan gerçek değerler Şekil 19'da gösterildiği gibi Excel gibi eğri-sabitleme yazılımına eklenecektir.



Şekil 19. Kalibrasyon sayfası aracılığıyla girilen mil hızı değerleri ile ölçülen gerçek hız karşılaştırması.

Yukarıdaki grafikten, üçüncü derece bir polinom denklemi, kabul edilebilir hatalarla çoğu noktaya uyacaktır. Aşağıda gösterildiği gibi eğri denklemi altı katsayıya sahiptir.

$$\text{Mil Hızı} = Ax^3 \times 10^{N1} + Bx^2 \times 10^{N2} + Cx \times 10^{N3} + 381.57$$

Katsayı değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir

Tablo 5. Mil hızı denklemi için elde edilen katsayı değerleri.

Katsayı	A	N1	B	N2	C	N3
Değer	9.0	-10	1.24	-4	9.19	-2

Mil hızı denkleminin yerine kullanılır.

$$\text{Mil Hızı} = 9.0x^3 \times 10^{-10} + 1.24x^2 \times 10^{-4} + 9.19x \times 10^{-2} + 381.57$$

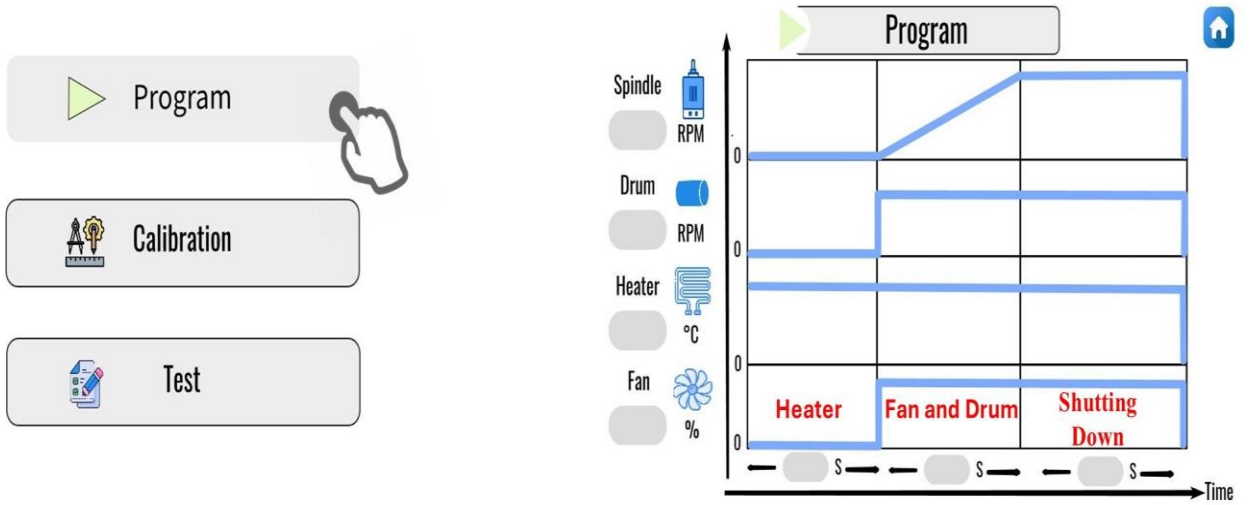
R² değeri 0,9837 olarak elde edildi.

5.2.3.1.3. Deneme programı kurulumu

Deneylerin yürütülmesi, Şekil 20'de gösterildiği gibi yedi giriş kutusundan oluşan program düğmesinin seçilmesi gerekti. Mil ve tambur (toplayıcı) hızı gibi ana parametreler, cihaz tarafından sağlanan en yüksek hız dikkate alınarak gerekli hıza ayarlandı. Bağlı nemi kontrol altında tutmak için, kabin içinde aerodinamik amaçlar için bir fanın yardımıyla hedef kabin sıcaklığını ayarlayarak gerekli değeri elde etmek için bir ısıtıcı uygulanır; fan görevinin yüzdesi olarak ayarlanabilir.

Zamanlama, deneylerin yürütülmesinde çok önemli bir rol oynar; bu nedenle, araştırmacı cihazı çalıştırırken aşağıdaki gibi üç zamanlama aşaması eklendi:

- İlk fazın zamanı: Sadece ısıtıcı çalışır ve ayarlanan süre saniye cinsindedir.
- İkinci fazın zamanı: Fan ve tambur çalışır ve hedef hızlarına ulaşır ve mil hızlanmaya başlar ve üçüncü fazın başında gerekli hıza ulaşır.
- Üçüncü fazın zamanı: Cihazın kapanması gereken süre, cihaz kapanmadan önce liflerin üretilmesidir.



Şekil 20. Gyrospin cihazındaki kontrol panelinin program modu.

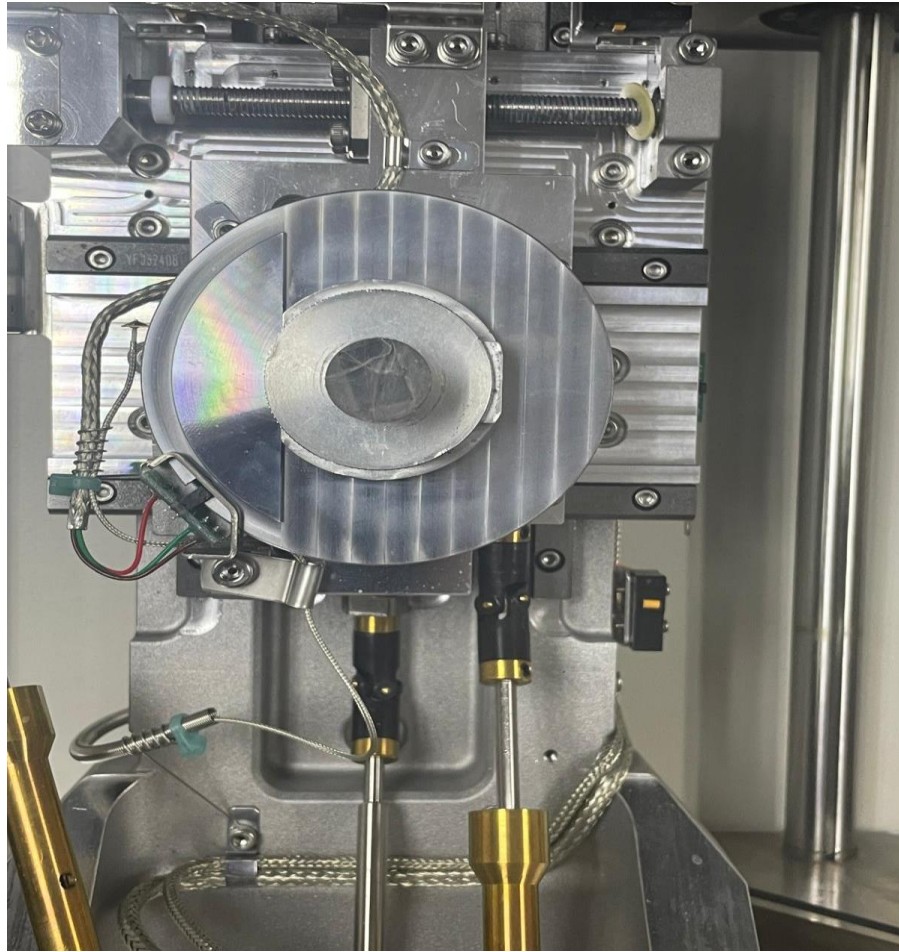
5.3. Kompozit Fiberlerin Karakterizasyonu

5.3.1. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM)

Nanofiberlerin büyüklüğü ve morfolojisi taramalı elektron mikroskobu kullanılarak incelenmiştir (Hitachi SU3500, Tokyo, Japonya). Görüntümeden önce, numunelerin yüzeyleri bir sputter kaplama makinesi (JFC-1600, JEOL) kullanılarak yaklaşık 60 saniye boyunca altınla (Au) kaplandı. Uygulanan hızlanma voltajı 15 kV ve çalışma mesafesi 10 mm idi. Ortalama fiber çapı ve boyut dağılımı, ImageJ (Brocken Simetri Yazılımı) kullanılarak rastgele kaydedilen SEM mikrograflarında 100 fiberin ölçülmesiyle belirlendi.

5.3.1.1. Numunelerin hazırlanması

SEM incelemesinde, tüm nanofiber numuneler işleme sırasında bozulmayı önlemek için titizlikle toplandı. Numuneler SEM numune saplamasına çift taraflı iletken karbon bant ile yapıştırılmıştır. İşlendikten sonra, bu örnekler kontaminasyonu önlemek için kapalı bir cam kaptaki taşınmıştır.



Şekil 21. Çift taraflı iletken karbon bant kullanarak SEM numune ucuna nanofiber numunelerin eklenmesi.

5.3.1.2. ImageJ yazılımını kullanarak çap ölçümleri

Nanofiberlerin çapları, SEM mikrograflarında gösterilen nanofiberlerin çubuklarını ölçerek ImageJ yazılımı kullanılarak nicelendi. Her numune için hassasiyeti sağlamak ve numunenin en önemli alanını kapsayacak şekilde yüzlerce rasgele ölçüm yapılmıştır. ImageJ yazılımı nanofiberlerin ortalama çaplarını ve standart sapmayı (SD) hesapladı.

5.3.2. Fiberlerin elemental karakterizasyonu (EDX)

Üretilen enerjiyi değerlendirmek için elementel analiz kullanıldı ve P(VDF-TrFE) ve P(VDF-TrFE)/Mür nanofiberlerinin yoğunluk dağılımı, birleştirilmiş SEM/EDX (Hitachi SU3500) haritalama teknikleri ile analiz edildi.

5.3.3. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR)

FTIR ölçümleri PerkinElmer Spectrum One spektrometresi (CT, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi ve elde edilen spektrogramlar lifli yamaların moleküler bileşimini değerlendirmek ve bu yamalar içinde mür varlığını doğrulamak için OPUS Viewer sürüm 6.5 yazılımıyla analiz edildi. Analiz oda sıcaklığında (24 °C) iletim modunda, özellikle 4000 cm⁻¹ ila 515 cm⁻¹ aralığında gerçekleştirildi. Deneylede 4 cm⁻¹ çözünürlüğe sahip 32 tarama kullanıldı. Spektremler OPUS Viewer versiyon 6.5 (MA, ABD) kullanılarak analiz edildi.

5.3.4. Termogravimetrik analiz (TGA)

Termogravimetrik numune analizi, sıcaklık ve zamana göre ağırlık değişimini ölçerek mür/PVDF-TrFE nanofiber termal kararlılığını değerlendirdi. Bir Pyris STA 6000 eş zamanlı termal analiz cihazı (PerkinElmer, IL, ABD) kullanıldı. Yaklaşık 5 mg mür/PVDF-TrFE nanofiber bir numune tepsisine yerleştirildi ve terazi cihazı ısıtmadan önce ve sonra ağırlığı ölçtü. Sıcaklık aralığı 10 °C/dakika ısıtma hızıyla 20 ila 500 °C arasına ayarlandı ve numune 70 ml/dakika akış hızında nitrojen gazı kullanılarak kontrollü bir ortamda ısıtıldı. Ölçümler ikişer kez yapıldı.

5.3.5. X ışını kırınımı (XRD)

Liflerin kristalin formunu ve yapısını incelemek için bir D/Max-BR difraktometresi (RigaKu, Tokyo, Japonya) kullanılarak XRD gerçekleştirildi. Analizler 2°/dakika hızında 5–90°'lik 2θ aralığında 40 kV ve 40 mA'da gerçekleştirildi. Elde edilen verileri difraktogramlara dönüştürmek için OriginPro 2024.b yazılımı (OriginLab Corporation, MA, ABD) kullanıldı.

5.4. Kapsülleme Verimliliği

Kapsülleme verimliliği (EE), gyrospun nanofiber yamaları içindeki dahil edilmiş ilacın, formülasyonda kullanılan bitki ekstraktının başlangıç miktarına olan ağırlık oranı olarak tanımlanır. Aşağıdaki standart test yöntemi, gyrospun nanofiberlerindeki mür içeriğini belirler. Nanofiberler tamamen çözücü içinde çözünür, UV algılama mür için 415 nm'de meydana gelir. 5 mg ağırlığındaki PVDF-TrFE/mür nanofiberleri, hacimsel bir şişede 10 ml mür çözücü içinde çözüldü. Şişe, mür'ün nanofibröz iskelelerden çözücüye tam olarak çözünmesini sağlamak için 4 saat boyunca hafifçe çalkalandı. Üç mililitre çözelti elde edildi ve 415 nm'de bir UV-vis/NIR spektrofotometre kullanılarak analiz edildi (JASCO UV-VIS/ NIR Spektrofotometre V-670, Tokyo, Japonya). Denklemler (1) ve (2) kullanılarak yamalardaki kapsülleme verimliliği ve ilaç yükleme yüzdesi, mürün PVDF-TrFE gyrospun lifli ağlardan kontrollü salınımı kullanılarak belirlendi.

$$DL (\%) = 100 \times (\text{nanofiber iskelesine yakalanan mür ağırlığı} / \text{nanofiber toplam ağırlığı}) \quad (1)$$

$$EE (\%) = 100 \times (\text{belirlenen mür içeriği} / \text{teorik mür içeriği}) \quad (2)$$

5.5. In Vitro İlaç Salınımı

Yükleme ve salım araştırmaları için JASCO UV-Vis/NIR Spektrofotometre V-670 Serisi kullanıldı. Mür özütü birçok bileşikten oluştuğu için, yazarlar araştırmalarını, TF içeriğinin absorbans zirvesine karşılık gelen 415 nm dalga boyunda, toplam flavonoidler (TF) olarak adlandırılan mür özütünün biyoaktif bileşimini elde etmek için bir UV-Vis spektrofotometresi kullanarak yürüttüler (Auda et al., 2017). Ayrıca, TF antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve Mür'ün bakteri ve mantarlar da dahil olmak üzere çeşitli patojenlere karşı savaşma yeteneğine katkıda bulunur. Ek olarak, toplam flavonoidlerin de anti-enflamatuar etkileri vardır ve artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklar gibi durumlar için faydalı olan iltihabı azaltabilir (Rahmani et al., 2022). Her bir fiber numunesinin 1 mg'ı mikrotüplere yerleştirildi ve 3 ml PBS eklendi. Her örnek, deney boyunca çalkalayıcıda hafif sallanma ile sürekli olarak karıştırıldı. Her numune için toplam süre 72 saattir ve bu süre zarfında 30 dakikalık, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 ve 72 saat dilimlerinde 1 ml eluent (çözücü) çıkarıldı ve daha sonra 1 ml taze PBS (37 °C'de pH 7,4) ile değiştirildi. Bir mililitre eluent, 415 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometreye enjeksiyon için küvetlere aktarıldı. Absorbans değerleri, her bir fiber numunesi için belirlenen zaman aralıklarında ölçülmüştür. Mür'ün absorbans değerlerine dayalı bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur.

5.6. Elektriksel Direnç ve İletkenlik

İletkenlik testi, malzemelerin güvenilirliğini ve PVDF-TrFE/mür piezoelektrik nanofiberleri kullanarak yara pansumanlarının işlevselliğini doğrulamak için çok önemlidir. PVDF-TrFE/Mür fiber iskeleleri, mekanik strese maruz kaldıklarında piezoelektrik tepkilerini göstermek için etkili şarj transferine bağlıdır. İletkenlik testi, elektrot arayüzlerinin bütünlüğünü ve optimum piezoelektrik çıkışı elde etmek için gerekli olan fiber yapısının sürekliliğini doğrular. Bir dijital multimetre, UNI-T UT33D (Uni-Trend Teknolojisi, Çin), 200 M Ω uygulayarak, %10 (v/ v) Mür nanofiberlerle kapsanmış PVDF-TrFE direnç değerini ölçmek için kullanılmıştır. Örnek 10 cm'ye kesildi ve tel şeklinde yuvarlandı. Proplar, numunenin ortasında, 4 cm aralıklarla konumlandırıldı. Elyafalara uygulanan direnç, kompozit malzemelerin piezoelektrik (elektrik iletkenliği) olma kabiliyetini yansıtır ve elyaf imalatından sonra bu özelliği kaybetmediklerini doğrular.

5.7. Antimikrobiyal Aktivite

5.7.1. Antimikrobiyal değerlendirme için disk difüzyon yaklaşımı

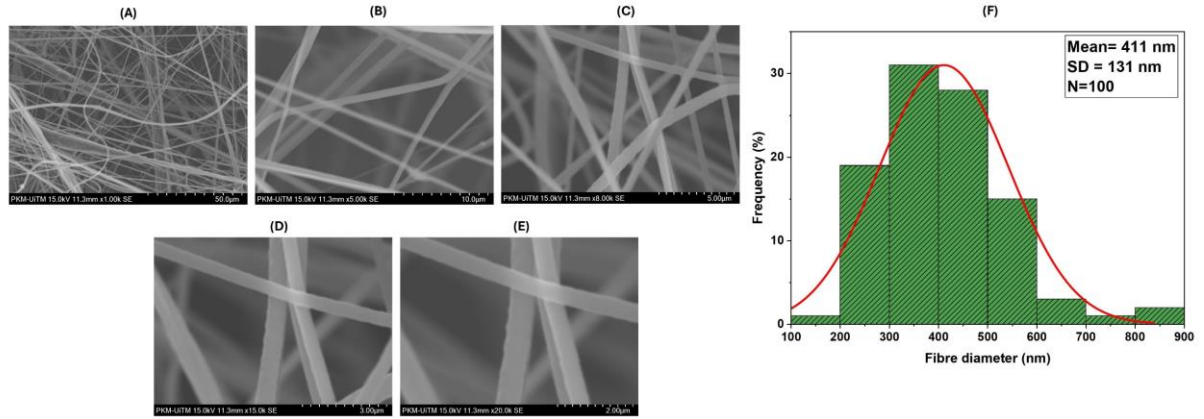
İki Gram-pozitif bakteri, *Staphylococcus aureus* ATCC 25,923 (*S. aureus*) ve *Streptococcus mutans* ATCC 25,175 (*S. mutans*) ve iki Gram-negatif bakteri: *Escherichia coli* ATCC 25,922 (*E. coli*) ve *Salmonella typhimurium* ATCC 14,028 (*S. typhimurium*) olmak üzere beş uygulamalı patojen kullanıldı; tek hücreli mantarları ise *Candida albicans* ATCC 10,231 (*C. albicans*) temsil ediyordu. Patojenlerin ön kültürü, her bir patojenin 37 ° C'de sallanma koşulları altında (150 rpm) inkübe edilmesiyle bir gecede hazırlandı. %20, %15 ve %10 mür ekstresi yüklü PVDF-TrFE nanofiberler'inin antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Spesifik olarak, 100 μ L seri olarak seyreltilmiş patojenik kültürler Mueller-Hinton agar plakalarına eşit olarak aşılandı. PVDF-TrFE/mür nanofiber kompozit membranından hazırlanan diskler (3 mm çapında), farklı ekstrakt konsantrasyonları ile işlevlendirilmiş ve agar yüzeyine yerleştirilmiştir. Testten önce, tüm membranlar sterilite sağlamak için 30 dakika boyunca ultraviyole (UV) ışık altında sterilize edildi. Plakalar, mür ekstraktının tam difüzyonuna izin vermek için 2 saat boyunca 4 ° C'de saklandı. Bunu takiben, aşılanmış plakalar 37 ° C'de statik koşullar altında 24 saat boyunca inkübe edildi. Mür ekstraktının inhibitör etkisi, agar kuyusu da dahil olmak üzere gelişmiş halo-bölge çapını ölçerek değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. Fiberlerin Morfolojik Karakterizasyonu (SEM)

6.1.1. Saf PVDF-TrFE, %18, 20 ve 25 olmak üzere üç farklı konsantrasyonda

6.1.1.1. Saf PVDF-TrFE %18 konsantrasyonda

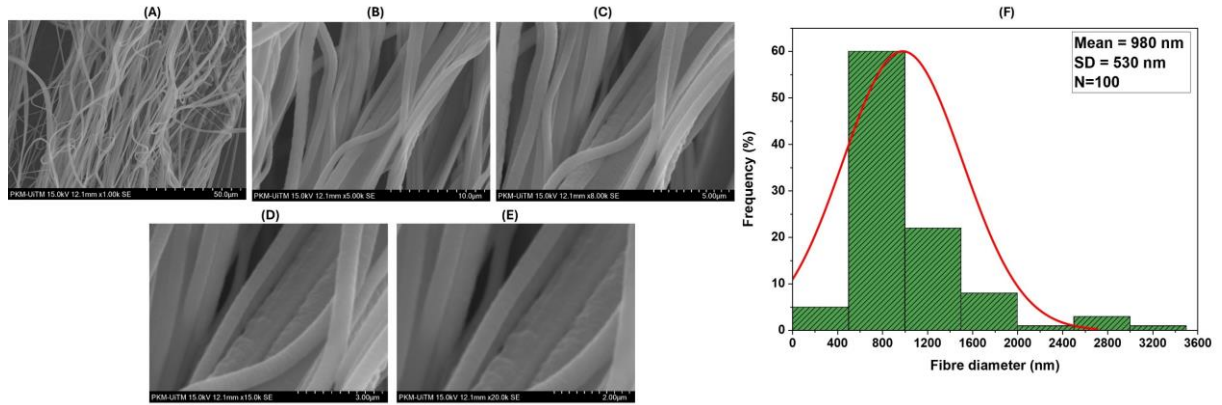


Şekil 22. SEM farklı büyütme konsantrasyonlarında %18 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.

Tablo 6. Saf PVDF-TrFE'nin %18 konsantrasyondaki 100 adet lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları taramalı elektron mikroskobu görüntüsünden elde edildi.

No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)
1	456.112	26	211.185	51	559.715	76	466.429
2	445.251	27	233.215	52	593.668	77	356.75
3	650.706	28	373.143	53	407.959	78	349.822
4	221.247	29	373.143	54	356.75	79	407.959
5	469.335	30	356.75	55	504.52	80	265.906
6	346.306	31	459.38	56	576.941	81	296.834
7	247.361	32	594.583	57	884.987	82	458.194
8	525.898	33	443.721	58	279.858	83	536.9
9	407.959	34	384.627	59	442.494	84	373.143
10	425.577	35	324.83	60	221.247	85	294.996
11	818.912	36	395.778	61	559.715	86	458.194
12	356.75	37	304.075	62	279.858	87	540.937
13	603.886	38	362.797	63	494.723	88	422.37
14	442.494	39	362.797	64	633.555	89	419.786
15	447.991	40	407.959	65	312.89	90	443.721
16	576.941	41	440.028	66	559.715	91	237.833
17	595.725	42	350.598	67	419.786	92	397.15
18	546.439	43	425.577	68	494.723	93	376.047
19	398.858	44	252.26	69	203.979	94	459.38
20	703.133	45	247.361	70	356.75	95	384.627
21	312.89	46	288.471	71	296.834	96	265.906
22	395.778	47	579.058	72	407.959	97	339.566
23	569.349	48	346.306	73	356.75	98	233.215
24	475.666	49	209.893	74	395.778	99	384.627
25	118.917	50	300.928	75	419.786	100	339.566

6.1.1.2. Saf PVDF-TrFE %20 konsantrasyonda

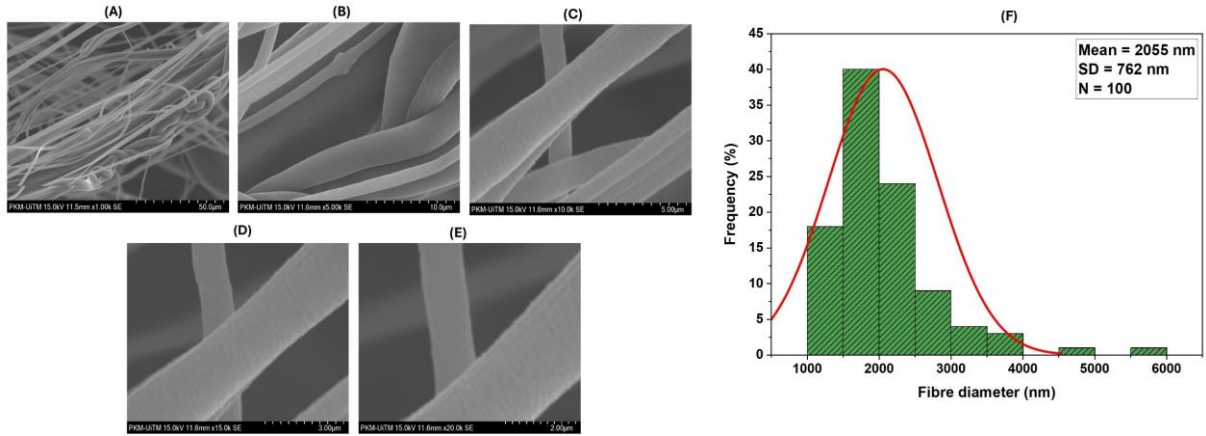


Şekil 23. SEM farklı büyütme konsantrasyonlarında %20 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.

Tablo 7. Saf PVDF-TrFE'nin %20 konsantrasyondaki 100 adet lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları taramalı elektron mikroskobu görüntüsünden elde edildi.

No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)
1	1025.492	26	603.175	51	1338.727	76	738.189
2	543.076	27	673.172	52	1082.677	77	1034.636
3	501.872	28	676.362	53	1814.871	78	530.036
4	557.743	29	757.441	54	1809.525	79	688.976
5	1610.622	30	594.185	55	811.635	80	484.688
6	692.094	31	820.21	56	530.036	81	440.171
7	1650.641	32	3272.463	57	556.777	82	726.615
8	1304.366	33	591.462	58	880.342	83	935.039
9	1058.357	34	794.207	59	1122.22	84	561.11
10	865.428	35	737.277	60	885.827	85	656.578
11	1107.283	36	843.501	61	598.697	86	523.137
12	1562.839	37	793.529	62	573.913	87	955.536
13	1402.775	38	984.799	63	984.252	88	1082.677
14	699.442	39	742.369	64	974.36	89	738.189
15	2840.722	40	1102.382	65	974.36	90	541.339
16	2615.222	41	581.366	66	928.541	91	501.872
17	1018.647	42	1384.188	67	709.754	92	887.193
18	2156.638	43	1081.434	68	1681.891	93	814.613
19	1068.164	44	1370.904	69	907.435	94	1105.916
20	2700.93	45	590.551	70	1453.231	95	669.364
21	1663.227	46	749.584	71	811.635	96	492.126
22	1188.824	47	1064.631	72	501.872	97	506.675
23	1074.694	48	1782.556	73	492.126	98	669.364
24	749.584	49	787.402	74	751.198	99	641.654
25	812.298	50	1185.196	75	393.701	100	501.872

6.1.1.3. Saf PVDF-TrFE %25 konsantrasyonda



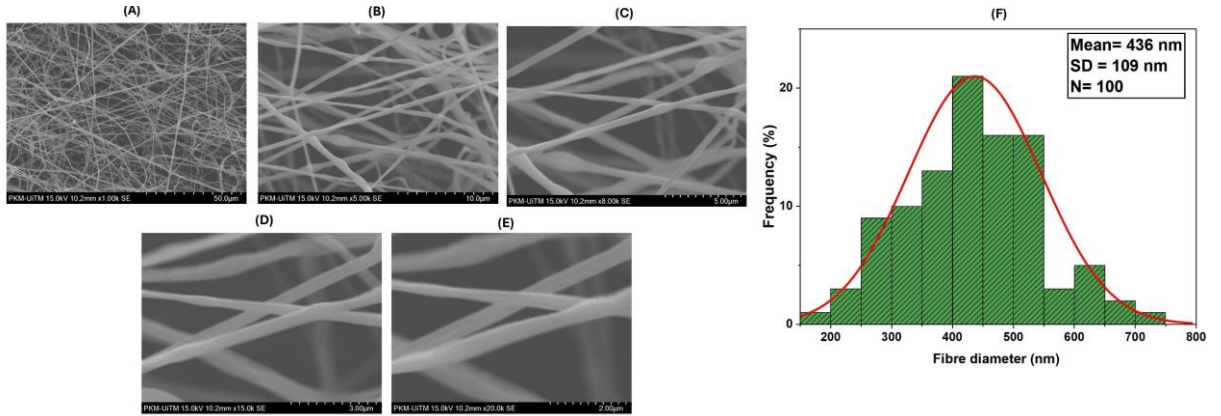
Şekil 24. SEM farklı büyütme konsantrasyonlarında %25 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.

Tablo 8. Saf PVDF-TrFE'nin %25 konsantrasyondaki 100 adet lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları taramalı elektron mikroskobu görüntüsünden elde edildi.

No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)
1	1749.818	26	2139.918	51	2798.354	76	3625.138
2	1646.091	27	1876.832	52	1163.962	77	3026.301
3	1876.832	28	1840.385	53	1749.818	78	1678.69
4	4773.663	29	1018.051	54	2339.534	79	1561.619
5	3162.037	30	1932.404	55	1678.69	80	1749.818
6	1416.021	31	3760.876	56	1517.62	81	1988.979
7	1919.655	32	1660.941	57	2518.034	82	2447.09
8	1041.079	33	1609.68	58	2208.462	83	2339.534
9	1152.263	34	1546.909	59	1876.832	84	2912.231
10	2146.239	35	2431.817	60	2374.026	85	2358.639
11	1163.962	36	2374.739	61	1876.832	86	2124.031
12	3377.495	37	1527.076	62	1517.62	87	2225.649
13	3610.158	38	1745.943	63	1772.894	88	1335.389
14	2165.094	39	2793.508	64	2009.31	89	1138.215
15	1629.546	40	1171.214	65	2339.534	90	2616.002
16	1041.079	41	2043.574	66	5946.466	91	1728.395
17	1327.121	42	1678.69	67	2699.789	92	2499.809
18	1678.69	43	1780.519	68	1416.021	93	1329.67
19	2507.25	44	1552.919	69	1988.979	94	1797.558
20	3292.181	45	2196.159	70	2238.925	95	1380.289
21	1982.155	46	1982.155	71	1472.308	96	1111.111
22	2576.539	47	1919.655	72	2108.024	97	1335.389
23	1975.309	48	1840.385	73	1621.211	98	1880.438
24	2447.09	49	2214.588	74	1780.519	99	2276.431
25	2196.159	50	1357.401	75	1517.62	100	2650.73

6.1.2. %10, 15 ve 20 (v/v) Mür ile enkapsüle edilmiş PVDF-TrFE Bio-kompoziti

6.1.2.1. %10 (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE kompoziti

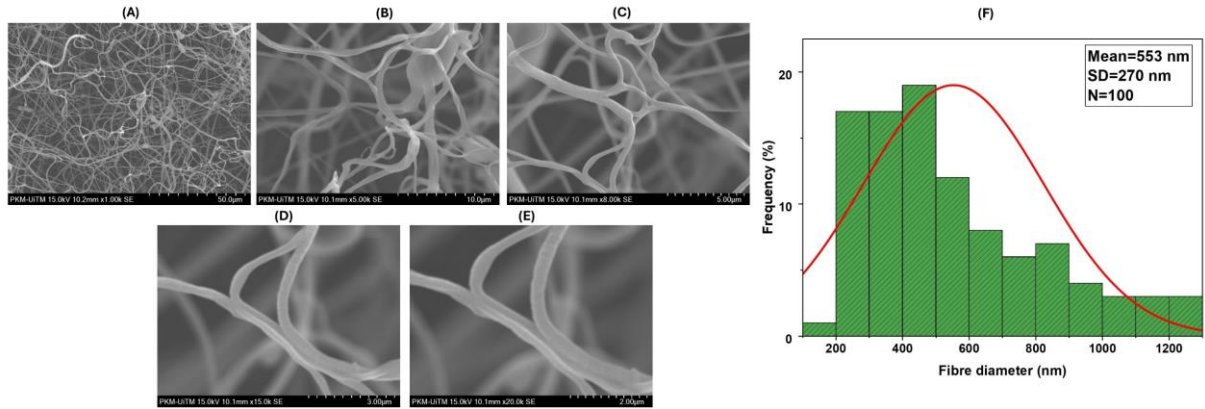


Şekil 25. %10 (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE Bio-kompozitinin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.

Tablo 9. %10 (v/v) mür ile kapsüllenmiş 100 adet PVDF-TrFE lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları bir taramalı elektron mikroskopi görüntüsünden elde edildi.

No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)
1	312.74	26	456.643	51	474.705	76	277.617
2	534.41	27	672.79	52	435.596	77	296.691
3	363.64	28	748.749	53	628.599	78	379.95
4	505.44	29	535.507	54	558.396	79	302.566
5	433.796	30	296.691	55	269.029	80	336.25
6	504.277	31	419.584	56	350.985	81	415.367
7	554.176	32	475.529	57	456.643	82	169.794
8	475.529	33	514.264	58	527.78	83	356.578
9	476.351	34	405.839	59	338.569	84	510.446
10	686.604	35	349.933	60	341.445	85	337.99
11	297.349	36	433.796	61	396.082	86	504.277
12	422.835	37	451.039	62	391.612	87	534.41
13	484.898	38	238.175	63	646.935	88	549.924
14	424.377	39	277.617	64	537.33	89	380.464
15	431.988	40	481.253	65	439.174	90	488.515
16	422.835	41	415.838	66	341.445	91	319.546
17	394.102	42	318.933	67	468.901	92	648.812
18	435.596	43	442.281	68	539.872	93	237.353
19	444.486	44	481.253	69	380.464	94	260.157
20	549.924	45	426.978	70	515.783	95	403.422
21	435.596	46	397.561	71	534.41	96	363.64
22	556.993	47	435.596	72	427.894	97	281.118
23	547.071	48	643.97	73	380.464	98	407.763
24	484.898	49	494.485	74	463.024	99	244.658
25	637.866	50	358.22	75	476.351	100	294.042

6.1.2.2. %15 (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE kompoziti

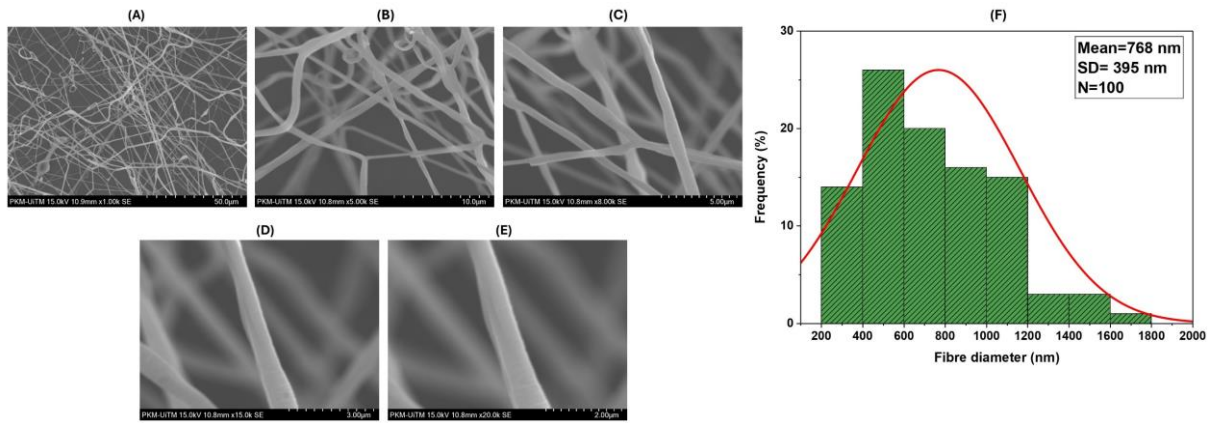


Şekil 26. 15% (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE Bio-kompozitinin farklı büyütmelerdeki SEM görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x20.0k, ve (F) fiber çapı dağılımları.

Tablo 10. %15 (v/v) mür ile kapsüllenmiş 100 adet PVDF-TrFE lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları bir taramalı elektron mikroskopi görüntüsünden elde edildi.

No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)
1	1105.916	26	1230.315	51	396.765	76	418.307
2	739.828	27	811.635	52	859.461	77	345.366
3	859.461	28	484.688	53	924.621	78	781.398
4	561.11	29	592.598	54	838.06	79	464.271
5	405.817	30	405.817	55	1132.959	80	798.937
6	641.654	31	299.349	56	622.496	81	140.277
7	1082.677	32	836.614	57	393.701	82	626.804
8	247.29	33	246.063	58	639.764	83	460.488
9	519.07	34	295.276	59	246.063	84	427.769
10	313.187	35	311.248	60	907.435	85	411.088
11	352.309	36	220.085	61	440.171	86	591.462
12	243.59	37	347.986	62	532.316	87	591.462
13	233.436	38	246.063	63	550.214	88	631.082
14	345.366	39	278.388	64	487.18	89	399.131
15	1008.858	40	1234.246	65	487.18	90	463.981
16	915.407	41	1074.819	66	256.897	91	704.426
17	990.69	42	795.054	67	242.344	92	466.295
18	1185.196	43	501.872	68	344.488	93	426.509
19	530.036	44	887.193	69	323.645	94	297.093
20	541.339	45	464.271	70	617.123	95	669.163
21	550.214	46	669.364	71	865.428	96	427.769
22	358.273	47	347.986	72	375.599	97	560.63
23	731.598	48	347.986	73	376.404	98	256.242
24	420.994	49	358.273	74	270.669	99	417.583
25	1218.447	50	453.718	75	296.299	100	280.315

6.1.2.3. %20 (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE kompoziti



Şekil 27. 20% (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE Bio-kompozitinin farklı büyütmelerdeki SEM görüntüleri (A) x1.00k, (B) x5.00k, (C) x8.00k, (D) x15.0k, (e) x 20.0 k, ve (F) fiber çapı dağılımları.

Tablo 11. %20 (v/v) mür ile kapsüllenmiş 100 adet PVDF-TrFE lifi ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi ve çapları bir taramalı elektron mikroskopi görüntüsünden elde edildi.

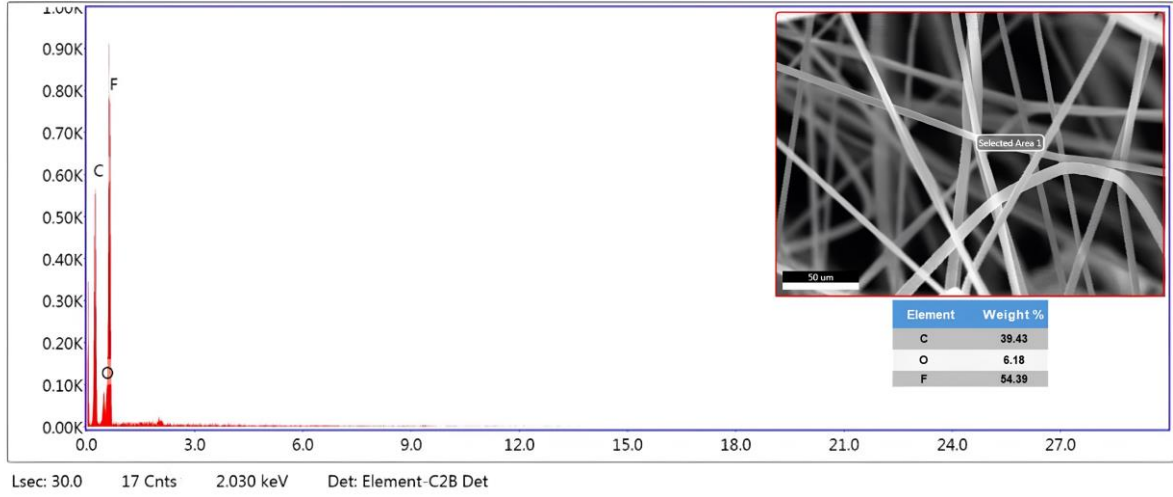
No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)	No. of Fibres	Diameter (nm)
1	1628.404	26	1290.931	51	770.47	76	429.043
2	885.571	27	933.474	52	693.855	77	362.285
3	990.099	28	606.758	53	732.792	78	433.149
4	1471.888	29	1496.473	54	1143.744	79	737.976
5	1050.159	30	817.123	55	1354.342	80	1192.237
6	1148.259	31	699.327	56	266.081	81	642.082
7	1106.964	32	1138.016	57	900.815	82	495.05
8	2621.634	33	845.941	58	442.786	83	713.971
9	1472.303	34	587.607	59	442.786	84	744.588
10	475.653	35	620.295	60	526.245	85	376.296
11	421.103	36	713.971	61	811.942	86	376.296
12	1073.605	37	1002.399	62	1015.757	87	537.255
13	821.997	38	1155.705	63	490.074	88	1002.127
14	494.56	39	645.466	64	1093.6	89	331.679
15	569.281	40	1070.956	65	579.441	90	325.045
16	1070.956	41	982.645	66	720.803	91	283.905
17	442.786	42	313.097	67	386.646	92	910.437
18	980.148	43	356.985	68	533.185	93	815.121
19	626.194	44	490.074	69	425.858	94	845.297
20	495.05	45	2216.694	70	469.645	95	528.053
21	533.185	46	885.571	71	310.148	96	686.754
22	602.254	47	1002.399	72	330.033	97	562.026
23	633.973	48	1369.239	73	311.353	98	888.641
24	373.39	49	793.453	74	567.81	99	794.825
25	459.683	50	851.715	75	442.786	100	693.069

6.2. Fiberlerin Elemental Karakterizasyonu (EDX)

6.2.1. Saf PVDF-TrFE, %18, 20 ve 25 olmak üzere üç farklı konsantrasyonda

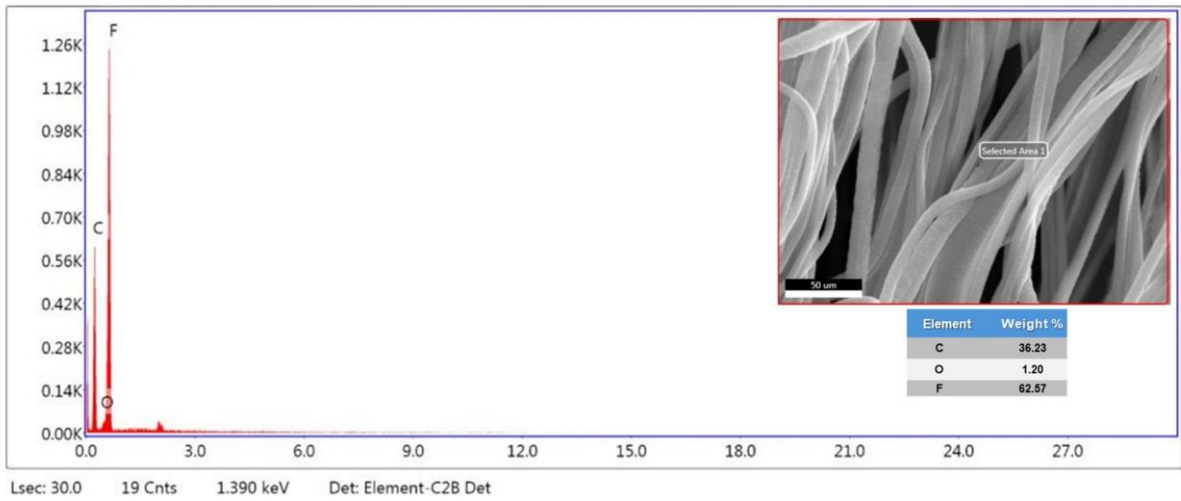
6.2.1.1. Saf PVDF-TrFE, %18 konsantrasyonda

Y eksenindeki sayımlar, numunedeki her bir elementin konsantrasyonuna karşılık gelen her enerji seviyesinde tespit edilen X-ışını fotonlarının sayısını temsil eder. Tepe ne kadar yüksekse, o elementin konsantrasyonu da o kadar yüksektir.



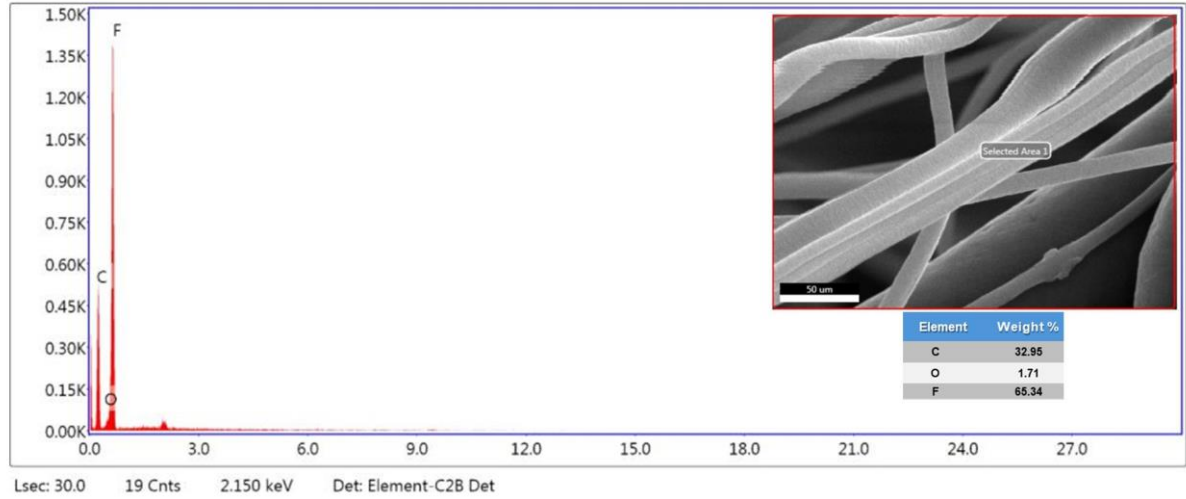
Şekil 28. %18 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE nanofiberlerin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.

6.2.1.2. Saf PVDF-TrFE, %20 konsantrasyonda



Şekil 29. %20 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE nanofiberlerin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.

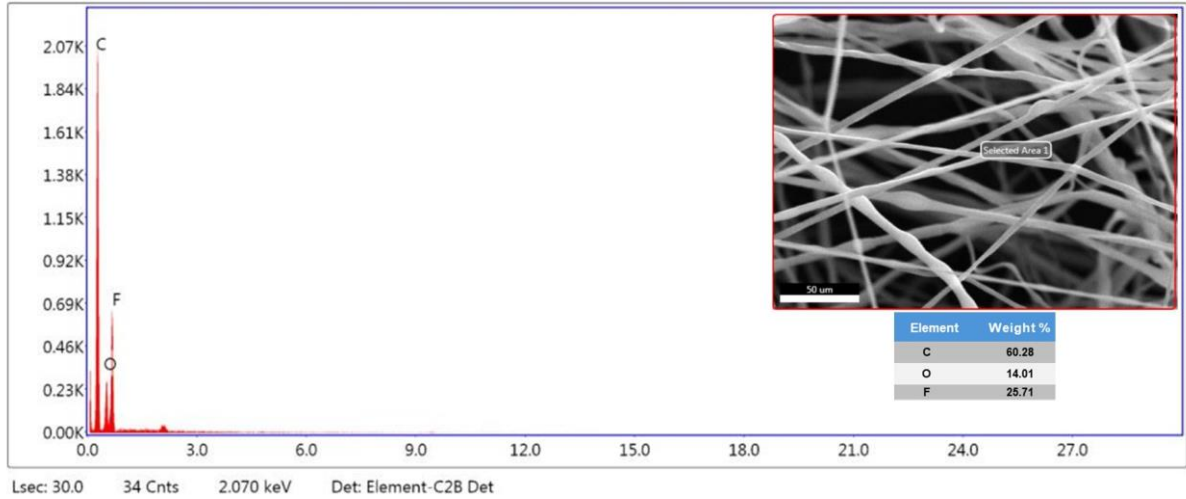
6.2.1.3. Saf PVDF-TrFE, %25 konsantrasyonda



Şekil 30. %25 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE nanofiberlerin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.

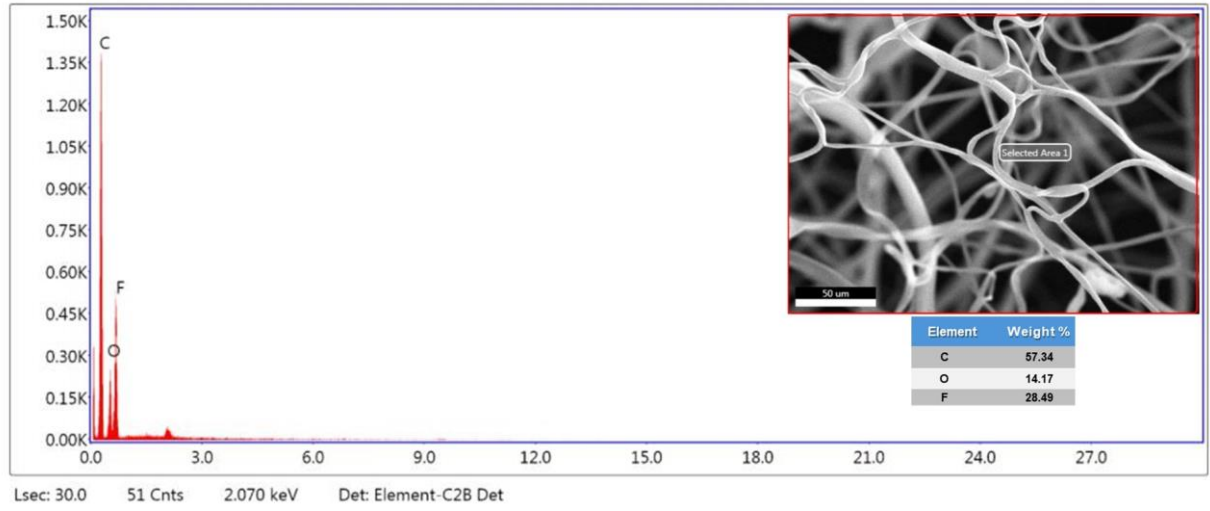
6.2.2. %10, 15 ve 20 (v/v) Mür ile enkapsüle edilmiş PVDF-TrFE Bio-kompoziti

6.2.2.1. %10 (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE kompoziti



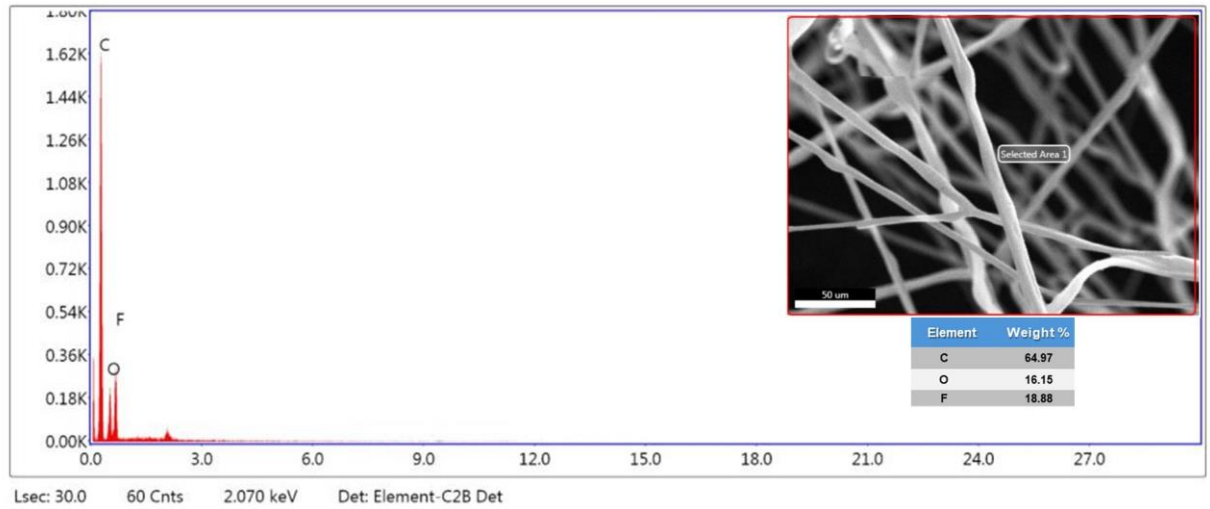
Şekil 31. %10 (v/v) mür ile kapsüllenmiş biyo-kompozit PVDF-TrFE'nin SEM görüntüsü ve elementel dağılım spektrumu.

6.2.2.2. %15 (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE kompoziti



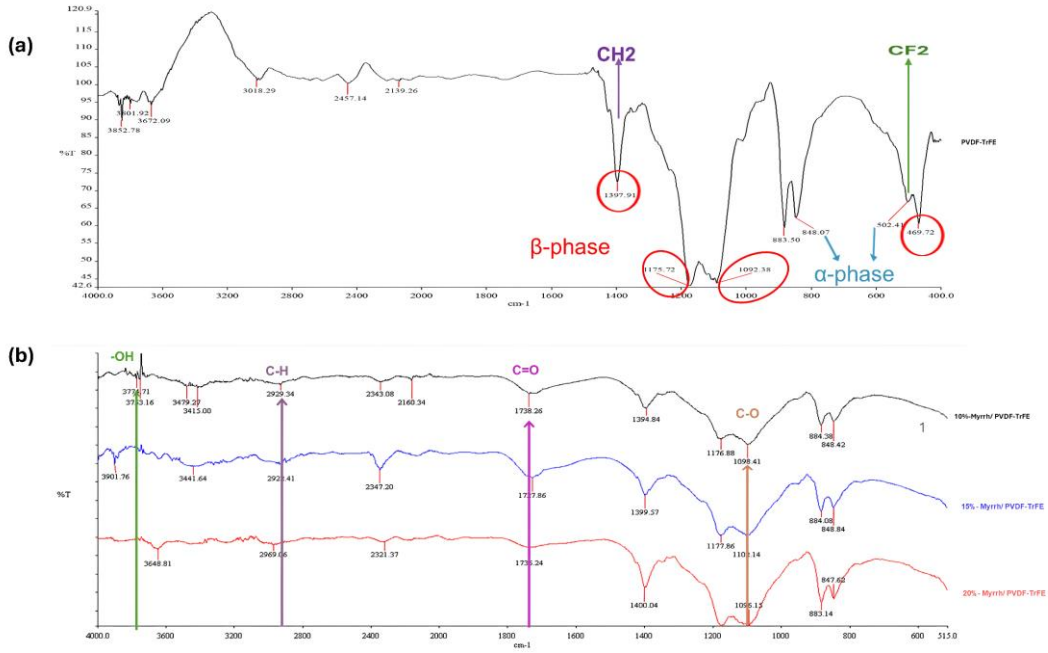
Şekil 32. %15 (v/v) mür ile kapsüllenmiş biyo-kompozit PVDF-TrFE'nin SEM görüntüsü ve elemental dağılım spektrumu.

6.2.2.3. %20 (v/v) Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE kompoziti



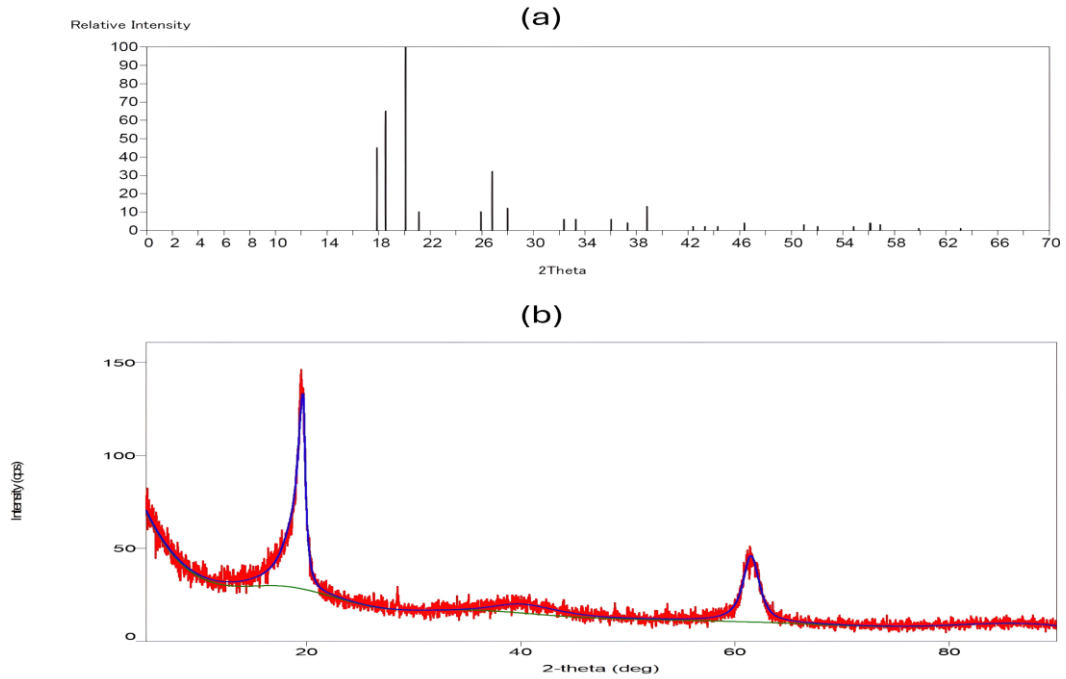
Şekil 33. %20 (v/v) mür ile kapsüllenmiş biyo-kompozit PVDF-TrFE'nin SEM görüntüsü ve elemental dağılım spektrumu.

6.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)



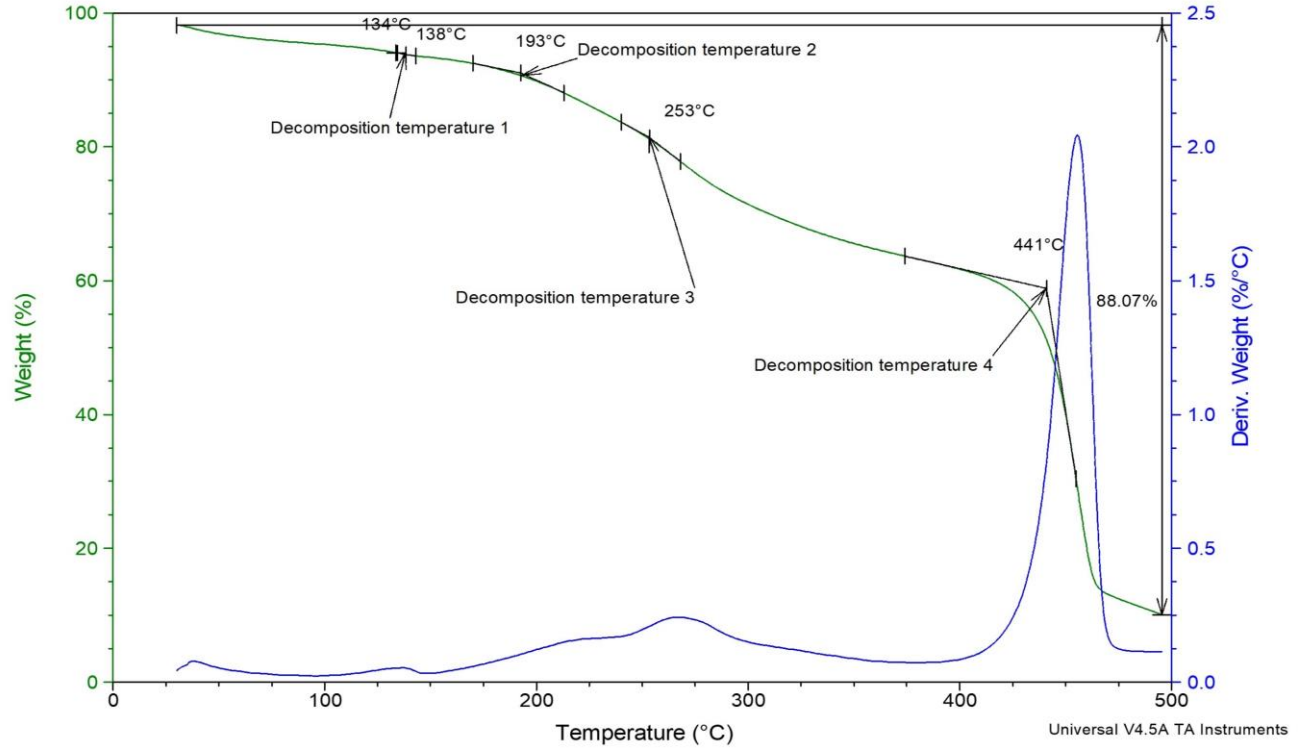
Şekil 34. FTIR spektrumları (a) saf PVDF-TrFE nanofiberler ve (b) %10, %15 ve %20 Mür/PVDF-TrFE nanofiberler (kırmızı daireler β fazını gösterir ve mavi oklar α fazını gösterir).

6.4. X-Işını Kırınımı (XRD)



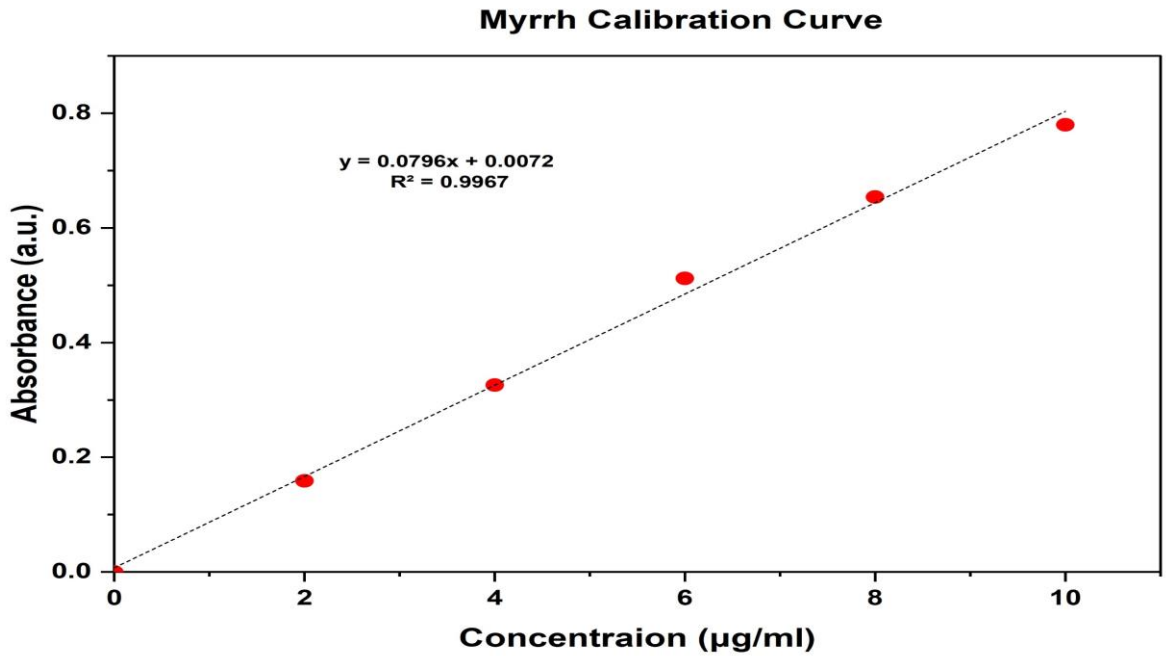
Şekil 35. XRD desen grafikleri: (A) PVDF-TrFE ve (b) Mür/PVDF-TrFE iskelesi. (XRD modelindeki kırmızı eğri, Mür ile kapsanmış PVDF-TrFE çalışması sırasında elde edilen deneysel verileri gösterir. Yeşil eğri, zirveleri izole etmek için deneysel verilerden elimine edilen arka plan sinyalini gösterir. Mavi eğri, mevcut kristal fazların tanımlanmasına ve ölçülmesine yardımcı olan takılı verileri temsil eder.)

6.5. Termogravimetrik Analiz (TGA)



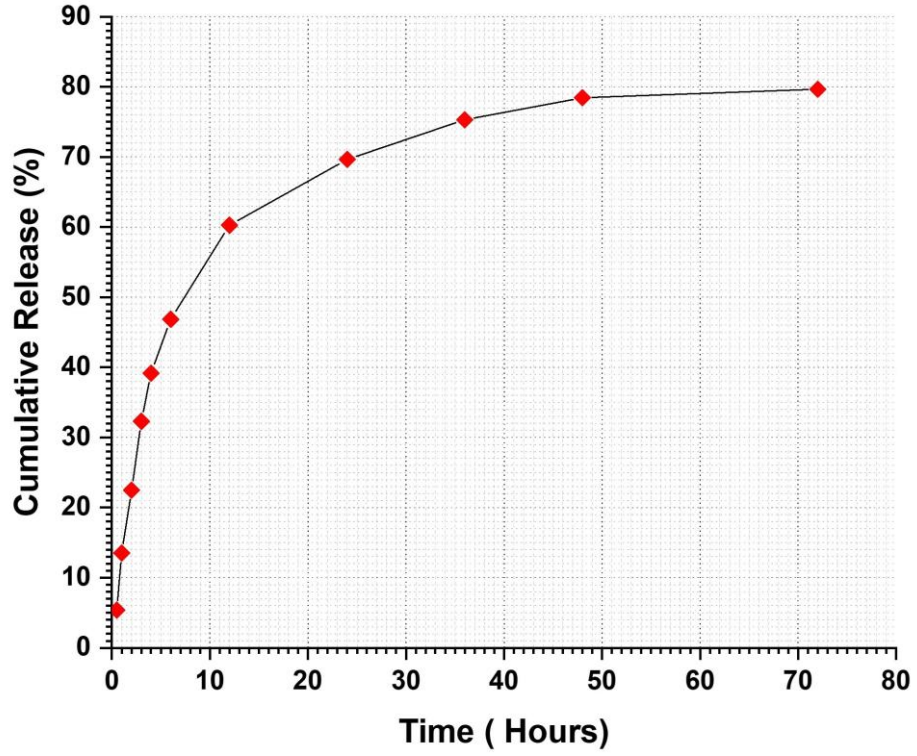
Şekil 36. Mür/ PVDF-TrFE iskelesinin TGA analizi.

6.6. Kapsülleme Verimliliği (EE)



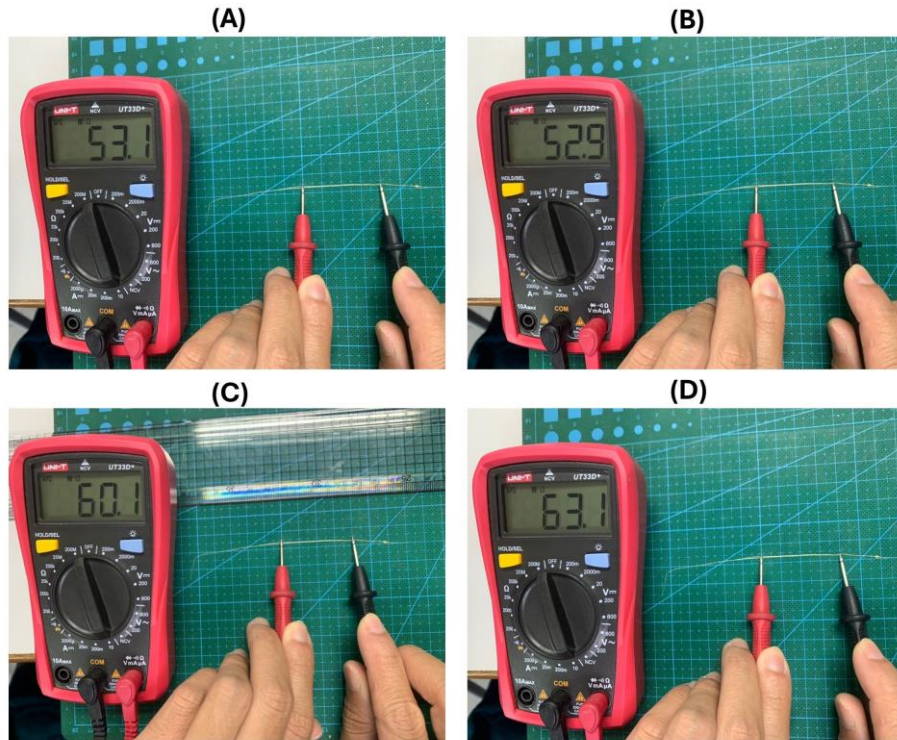
Şekil 37. Mür'ün kalibrasyon eğrisi.

6.7. In Vitro İlaç Salınımı



Şekil 38. Mür/ PVDF-TrFE nanofibröz iskelelerin in vitro ilaç salınım profili.

6.8. Elektriksel Direnç ve İletkenlik

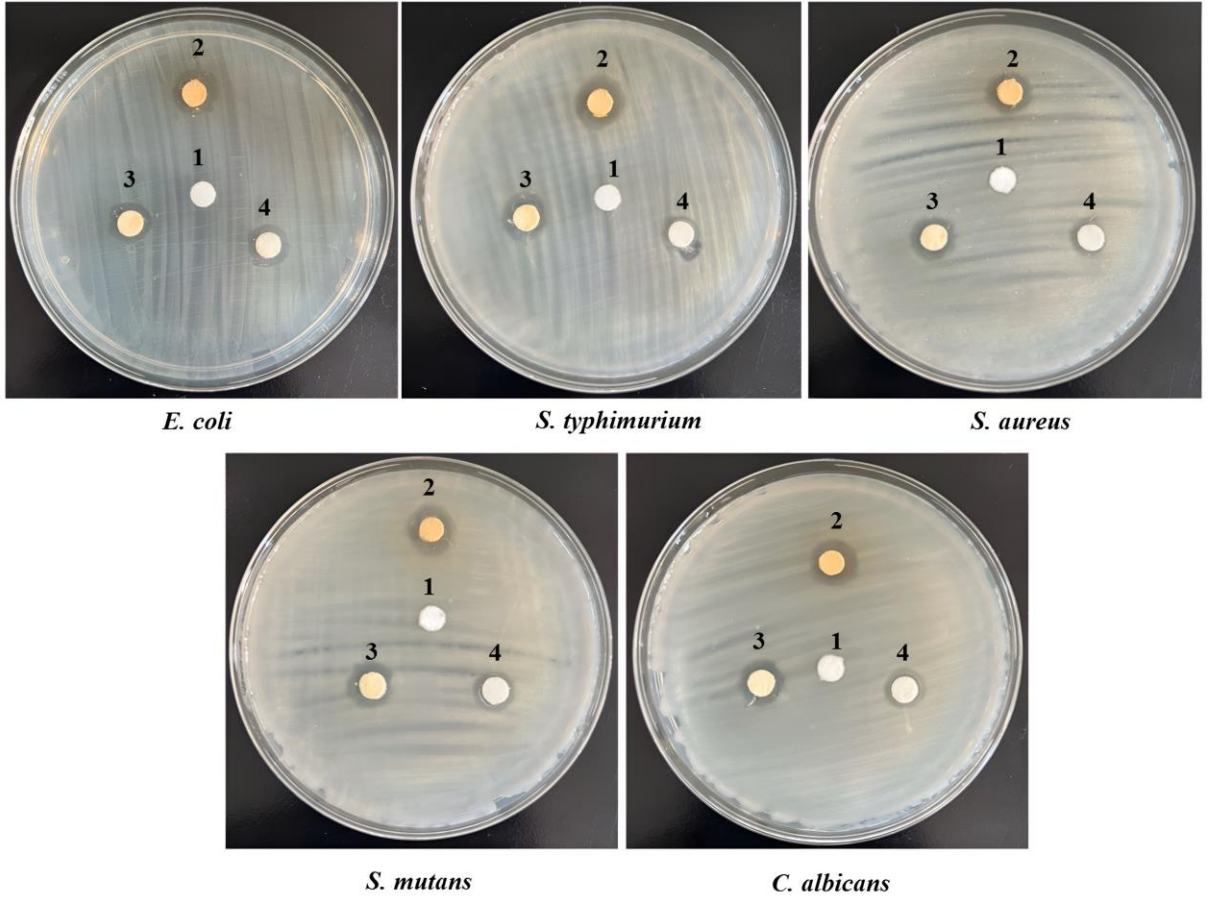


Şekil 39. Fotoğraflar, MΩ cinsinden bir multimetrede %10 (v/v) (A) 63.1, (B) 52.9, (C) 60.1 ve (D) 53.1 ile kapsanmış PVDF-TrFE için kaydedilen direnci göstermektedir.

6.9. Antimikrobiyal Aktivite

Tablo 12. Üç farklı Mür ekstraktı konsantrasyonu ile yüklenen PVDF-TrFE'nin antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon yaklaşımı ile değerlendirilmiştir.

Organism	İnhibisyon bölgesi çapı (mm)			
	Pure PVDF-TrFE	PVDF-TrFE/mür özü (%10)	PVDF-TrFE/mür özü (%15)	PVDF-TrFE/mür özü (%20)
<i>E. coli</i>	0.0±0.0	8±0.8	11±1.2	12±1.8
<i>S. typhimurium</i>	0.0±0.0	7±0.4	11±1.5	13±1.5
<i>S. aureus</i>	0.0±0.0	7±0.2	9±1.04	11±1.3
<i>S. mutans</i>	0.0±0.0	9±1.05	12±1.7	15±1.5
<i>C. albicans</i>	0.0±0.0	8±0.2	10±1.3	12±1.7



Şekil 40. Üç konsantrasyonda mür özütü yüklenmiş PVDF-TrFE nanofiberler için disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite değerlendirmeleri: 1 (kontrol-PVDF-TrFE serbest ekstraktı), 2 (% 10 mür ekstraktı), 3 (% 15 mür ekstraktı) ve 4 (% 20 mür ekstraktı), beş farklı patojenik mikroplara karşı test edilmiştir.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Şekil 22, 23 ve 24, sırasıyla %18, %20 ve %25 konsantrasyonlarında saf PVDF-TrFE için gyrospun ile üretilen liflerin özelliklerini göstermektedir. %18 senaryosunda, rastgele seçilen 100 fiber için Şekil 22F'de gösterilen ortalama çap 411 ± 130 nm idi. Buna karşılık, Tablo 6'de gösterildiği gibi, bu konsantrasyonda ölçülen 100 fiberin maksimum ve minimum çapları sırasıyla 885 nm ve 119 nm idi. Konsantrasyon %20'ye çıktığında, Şekil 23F'de gösterildiği gibi ölçülen ortalama çap 980 ± 530 nm idi ve maksimum çap 3272 ve 394 nm idi. Bu açıkça, liflerin homojen olmayan bir dağılıma sahip olduğunu ve birbirine yapıştığını ve liflerin yarı hizalanmış olduğunu gösterdi. Şekil 24'te sergilenen %25 PVDF-TrFE liflerinin ortalama çapı Şekil 24F'de gösterildiği gibi 2055 ± 762 nm iken, maksimum ve minimum çapları Tablo 8'te gösterildiği gibi sırasıyla 5946 nm ve 1018 nm'dir. Nano ölçeğin ötesine uzanan boyutlara sahip olan bu özel örnekteki liflerin dağılımının oldukça düzensiz olduğu bulunmuştur. Yukarıdaki sonuçlardan, önerilen gyrospun yöntemiyle üretilen lifler, %20 ve %25'e kıyasla %18'de daha küçük bir boyuta ve daha iyi morfoloji ve dağılıma sahipti; bu nedenle, bu konsantrasyon PVDF-TrFE/mür kompozit elyaf üretim çalışmasında kullanılmak üzere seçildi.

Şekil 25, 26 ve 27, PVDF-TrFE/mür'ün lif dağılımının homojenliğini ve elyafların morfolojisini sırasıyla %10, %15 ve %20 (v/ v) mür konsantrasyonlarında göstermektedir. Şekil 25F'de gösterildiği gibi, ortalama lif çapının %10 mür numunesinde 436 ± 109 değeriyle en küçük olduğu gözlenmiştir; maksimum ve minimum fiber çapları Tablo 9'de gösterildiği gibi sırasıyla 749 ve 170 nm idi. Buna karşılık, Şekil 26'te gösterildiği gibi, ortalama lif çapı %15 konsantrasyonda %10'a kıyasla 553 ± 270 nm'ye yükselirken, Tablo 10'te gösterildiği gibi sırasıyla 1234 ve 140 nm'lik maksimum ve minimum lif çapları gözlenmiştir. Şekil 27'de sergilenen %20 mür ile kapsüle edilmiş PVDF-TrFE liflerinin Şekil 27F'de gösterildiği gibi ortalama çapı 768 ± 395 nm'ye çıkarken, maksimum ve minimum çap değeri Tablo 11'da gösterildiği gibi 1628 nm 266 nm'dir. Sonuç olarak, gözlemlenen bulgular, lif çapının mür konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğunu açıkça göstermektedir. Mür içeriği arttıkça, fiber çapı da artmıştır. Çünkü konsantrasyonu artan ve viskozitesi artan bitki özütü (mür), polimer çözelti çözücüsünün buharlaşmasını yavaşlatabilir ve onu sıvı fazdan katı faza dönüştürebilir, bu da çözeltinin işlemler sırasında daha ince liflere doğru esnemesini zorlaştırır. Örneğin, forcespinning, elektrospinning ve basınçlı gyration tekniklerinde, akış dinamikler konsantrasyondan etkilenir; bu nedenle, daha yüksek bir konsantrasyon daha kararlı ve daha kalın lif oluşumuna yol açabilir (Hong et al., 2018; Rogalski et al., 2017; Tarus et al., 2016).

EDX analizi, üretilen PVDF-TrFE ve PVDF-TrFE/mür nanofiber örneklerinin elementel değerlendirmesi ve kimyasal doğrulaması için kullanılan bir yöntemdir. Karbon (C), flor (F) ve oksijen (O) atomlarının konsantrasyonlarını belirlemek için bir elementel analiz yürütülmüştür. Üretilen nanofiber yapısının elementel bileşimi ve atom ağırlığı yüzdesi analizi, sırasıyla %18, %20 ve %25 olmak üzere üç konsantrasyondaki saf PVDF-TrFE fiber örnekleri için Şekil 28, 29 ve 30'da sunulmuştur. Şekil 31, 32 ve 33, sırasıyla %10, %15 ve %20 (v/v) mür ile kapsüllenmiş biyo-kompozit PVDF-TrFE'yi göstermektedir.

Ayrıca, saf PVDF-TrFE senaryolarında, Şekil 28 %18 konsantrasyonda saf PVDF-TrFE nanofiberlerinin SEM görüntüsünü ve elemental dağılım spektrumunu sunmaktadır. Bu analiz, sırasıyla 0,3 ve 0,1 civarında karbon ve oksijen pikleri ile birlikte flor için yaklaşık 0,7 keV'de tespit edilen güçlü bir sinyali ortaya koyarak, bunların düzgün dağılımlarını ve yüksek saflıklarını doğrulamaktadır. Ek olarak, saf PVDF-TrFE nanofiberindeki flor içeriği %25,71 olarak belirlenirken, oksijen ve karbon sırasıyla %14,01 ve %60,28 olarak bulunmuştur. Şekil 29'da gösterildiği gibi konsantrasyon %20'ye çıktığında, flor içeriği %62,57'ye yükselirken, karbon ve oksijen seviyeleri sırasıyla %36,23 ve %1,2'ye düşmüştür. Benzer şekilde, Şekil 30'da gösterildiği gibi %25 konsantrasyon senaryosunda flor içeriği %65,34'e yükselirken, karbon ve oksijen sırasıyla %32,95 ve %1,71'e düştü.

%10 (v/v) mür nanofiberlerle kapsüllenmiş biyo-kompozit PVDF-TrFE (Şekil 31) homojen bir dağılım sergiler. Karbon, yaklaşık 0,28 keV'de tespit edilen bir tepe ve yaklaşık 2,07K sayım yüksekliğine sahip numunedeki en bol bulunan elementtir. Buna karşılık, oksijen (O) yaklaşık 0,52 keV'de yaklaşık 0,23K sayım tepe yüksekliğine sahip olarak tespit edilir. Flor (F) yaklaşık 0,68 keV'de yaklaşık 0,46K sayım tepe yüksekliğine sahip olarak görünür. Şekil 28'de gösterilen %18'lik saf PVDF-TrFE ile karşılaştırıldığında, (F)'nin ağırlık yüzdesi saf PVDF-TrFE'nin yaklaşık yarısı olan %25,71'e düşerken, (C) ve (O) sırasıyla %60,28 ve %14,01'e yükselerek mür varlığını doğruladı. Şekil 32'te sunulan %15'lik (v/v) mür senaryosunda, (C) önemli bir tepe noktasıyla yaklaşık 0,28 keV'de tespit edilirken, (O) orta düzeyde bir tepe noktasıyla yaklaşık 0,52 keV'de tespit edildi. Flor (F) belirgin bir tepe noktasıyla yaklaşık 0,68 keV'de gözlemlendi ve (C) ve (O) için saf PVDF-TrFE ile karşılaştırıldığında ağırlık bileşimi yüzdeleri sırasıyla %57,34 ve %14,17'ye yükselirken, (F) %28,48'e düştü. Son olarak, Şekil 33'te tanıtılan %20 (v/v) mür senaryosunda, (C) önemli bir tepe ile 0,3 keV'de tespit edildi. Aynı zamanda, (O) orta düzeyde bir tepe ile 0,5 keV'de kaydedildi ve (F) yaklaşık 0,7 keV'de fark edilir bir tepe ile tespit edildi. Saf PVDF-TrFE ile karşılaştırıldığında (C) ve (O) için ağırlık kompozisyon yüzdeleri sırasıyla %64,97 ve %16,15'e yükselirken, (F) %18,88'e düştü.

Sonuç olarak, EDX element analizi, mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE'nin bir bileşiğinin varlığını doğrulamak için kullanıldı ve analiz edilen numunede yüksek saflıkta özdeş atomların varlığını doğruladı. EDX element analizi, nanofiberlerdeki tüm bileşenlerin varlığını doğrulayarak olağanüstü saflık gösterdi.

FTIR analizi, Mür özütü ve PVDF-TrFE'nin moleküler yapılarını ve gyrospun ile üretilen Mür yüklü PVDF-TrFE nanolifli yamalarını tanımlamak için gerçekleştirildi. Tüm mür konsantrasyonlarında (%10, 15 ve 20), Şekil 34b'de 3000 ile 3700 cm^{-1} arasında bantlar gözlemlendi; bu bantlar, mür özütünün karakteristiği olan alkol ve fenollerdeki hidroksil gruplarının gerilme titreşimlerine atfedilen geniş tepe noktalarına karşılık gelir. 2.920 ile 2.930 cm^{-1} aralığına atanan bir diğer karakteristik bant, alifatik C-H bağlarının simetrik ve asimetrik gerilmesine karşılık gelir (Mohamed et al., 2022). %10 Mür/PVDF-TrFE nanofiberleri (NF) için C=O'ya (karbonil grupları) karşılık gelen 1738 cm^{-1} 'de keskin ve zayıf bir tepe gözlemlendi ve bu hem ester hem de karboksil gruplarının varlığını göstermektedir (Atta et al., 2014). Yaklaşık 1050 cm^{-1} deki emilim zirvesi C-O gerilmesine karşılık gelmektedir (El-Sherbiny et al., 2013).

PVDF-TrFE kopolimeri karakteristik bir FTIR spektrumu gösterir. Flor atomlarının bolluğuna ilişkin olarak, PVDF-TrFE için önemli kızılötesi-aktif titreşimler, Şekil 34a'da gösterildiği gibi 400 ila 1500 cm^{-1} arasında nispeten dar bir aralıkta yoğunlaşmıştır. Yayımlanmış literatürdeki emilim tepe atamaları hakkında bilgi edinmek mümkündür (Kim et al., 1989; Kobayashi et al., 1975; Mao et al., 2011; Reynolds et al., 1989).

PVDF-TrFE NF'leri ve %10-mür/PVDF-TrFE NF'leri için FTIR spektrumları neredeyse aynıydı ve 502 ve 848 cm^{-1} 'de alfa fazı ve 469, 883, 1092, 1175 ve 1397 cm^{-1} 'de beta fazı ile ilgili belirgin emilim bantları gösterdi. 502 cm^{-1} ve 1397 cm^{-1} 'deki bantlar sırasıyla CF₂ bükülme moduna ve CH₂ sallanma titreşimine karşılık gelirken, 850 cm^{-1} 'deki bant CF₂ simetrik gerilme moduna atfedilir (Fukada & Yasuda, 1957; Harris et al., 2014).

Mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE'nin X-ışını kırınımı (XRD) analizi, malzemenin kristal yapısı ve kapsüllemenin etkileri hakkında önemli bilgiler sağlar. Şekil 35a, sırasıyla Şekil 35b'de PVDF-TrFE nanofiber yamasının XRD spektrumunu ve %10 mür/PVDF-TrFE nanofiber yamasının spektrumunu göstermektedir. PVDF-TrFE'nin karakteristik zirveleri, özellikle 20 derece civarında, her iki XRD modelinde de belirgindir, bu da kristalin fazlarının varlığını gösterir. Bu zirve, PVDF-TrFE'nin yarı kristal doğasının bir işaretidir ve piezoelektrik özellikleri için hayati önem taşır. Bu zirvenin tutulması, kapsülleme işleminin PVDF-TrFE'nin

temel kristal yapısını bozmadığını ve fonksiyonel özelliklerini korumasına izin verdiğini göstermektedir.

Şekil 35a'da, 2Theta'ya göre bağıl yoğunluk, saf PVDF-TrFE nanofiberinin 20.11°'de bir tepe gösterdiğini ve bunun β-faz kristalinin 200/110 yansımalarını gösterdiğini göstermektedir. Bu zirve, malzemenin piezoelektrik kapasitesinden sorumlu olan belirgin β fazıyla örtüşmektedir. Literatüre göre, β fazı, PVDF-TrFE'nin bilinen kristal fazına karşılık gelen (1 1 0) ve (2 0 0) düzlemlerinde yaklaşık $2\theta = 20^\circ$ 'deki belirgin zirvesi ile tanımlanabilir. Kristal yapının (1 1 0/2 0 0) düzlemleri ile ilişkili olarak $2\theta = 20, 11^\circ$ 'de bir tepe tespit edildi. Yaklaşık 17,86° ve 18,56°'de (0 2 0) düzlemine karşılık gelen tepe noktalarıyla karakterize edilen α fazı, PVDF-TrFE nanofiberlerinde de tespit edildi. Bu tepe noktasının yoğunluğu, sensörler ve aktüatörler gibi uygulamalarda malzemenin performansı için kritik öneme sahip olan yüksek derecede kristalliliği gösterir.

Şekil 35b, %10-mür/PVDF-TrFE nanofiberleri için yoğunluğun (cps) 2Theta'ya göre daha ayrıntılı bir analizini sunar ve 19,65° ve 61,42°'de iki önemli tepe noktasını vurgular. 19,65°'deki tepe noktası, bitki özütü nedeniyle kayan PVDF-TrFE'nin kristal fazını doğrularken, 61,42° ve 40,21°'deki tepe noktaları, mür kapsüllemesi nedeniyle yeni fazların veya etkileşimlerin oluşumunu önerir. Mavi ve yeşil renkteki uyumlu eğriler, bu tepe noktalarının çözülmesine yardımcı olarak kristallik ve faz bileşimi hakkında içgörüler sağlar. Kapsülleme işlemi, yeni kristal alanlar oluşturabilir veya mevcut olanları değiştirebilir ve malzemenin mekanik ve elektriksel özelliklerini etkileyebilir.

PVDF-TrFE'nin olağanüstü piezoelektrik özellikleri, en önemli dipol momentini üreten β fazından türetilir. Moleküler zincirlerin hizalanması, malzemenin piezoelektrik tepkisini en üst düzeye çıkararak bu fazı karakterize eder. β fazının varlığı, enerji toplama, sensörler ve aktüatörler de dahil olmak üzere piezoelektrik etkiye dayanan uygulamalar için çok önemlidir. XRD analizi, mür ile kapsüllemenin β-fazını olumsuz etkilemediğini ve malzemenin yüksek piezoelektrik performansını korumasını sağladığını göstermektedir. Spektrumlar ayrıca nanofiber matrisin doğal olarak kristalin olan mür özütü içerdiğini göstermektedir. Son olarak, Mür ile kapsüllemiş PVDF-TrFE'nin XRD analizi, kapsülleme işleminin PVDF-TrFE'nin temel kristal yapısını sürdürdüğünü ve muhtemelen faydalı modifikasyonlar getirdiğini göstermektedir. Karakteristik zirvelerin korunması ve yeni zirvelerin ortaya çıkması, mür kapsüllemenin malzemenin temel yapısını tehlikeye atmadan özelliklerini artırabileceğini ima etmektedir.

Mür ile kaplanmış PVDF-TrFE'nin Termogravimetrik Analizi (TGA), malzemenin termal stabilitesi ve ayrışma davranışı hakkında kritik bilgiler sağlar. TGA grafiği, farklı sıcaklıklarda çoklu ayrışma olaylarını ortaya çıkarır ve çeşitli termal bozulma fazlarının varlığını gösterir.

Şekil 36, termogramın ağırlık kaybını ve türevlerini %10-Mür/PVDF-TrFE nanofiberler için bir sıcaklık fonksiyonu olarak göstermektedir. TGA'ya göre, poli (viniliden trifloroetilen) (P(VDF-TrFE)) olağanüstü termal kararlılığa sahiptir. Ayrışma genellikle 420-430 °C'de başlar ve bu da malzemenin önemli bir bozulmadan önce yüksek sıcaklıklara dayanabileceğini gösterir. Ağırlık kaybı, hidrojen florür (HF) salınması ve polimer omurgasının kopmasına neden olan dehidroklorinasyondan kaynaklanan 430 °C ile 500 °C arasında en yüksektir (Shehzad & Wang, 2020).

Nanofiber yama ısı altında dört aşamada bozuldu. Örnek, PVDF-TrFE polimerinin erime noktasına denk gelen 150 °C'ye kadar %0.25'den daha az bir türev ağırlık kaybı sergiledi.

İlk adım 138 °C'lik bir zirve sıcaklığına ulaşırken, sonraki adım 193 °C'lik bir zirveye ulaştı ve bu noktaya kadar nanofiber yamanın %10'undan daha az bir kilo kaybına neden oldu. Üçüncü kırılma sıcaklığı 200 °C ile 300 °C arasında, 253 °C'de zirve yaparken, nanofiber yamalar için türev kayıp ağırlıkça yaklaşık %0.5 idi. En önemli gözlemlenebilir değişiklik, 400 °C ile 500 °C arasında meydana geldi ve 441 °C'de bir ayrışma zirvesine sahipti. Ekstrakt yüklü PVDF-TrFE nanofiberini saf olanla karşılaştırırken, 420 °C civarında bozulmaya başlayan saf P(VDF-TrFE) nedeniyle sıcaklıkta hafif bir artış vardır. Bu kayma, mürün polimerin termal stabilitesini arttırması, muhtemel moleküller arası etkileşimler, artan kristallik veya bariyer etkileri nedeniyle, ekstraktın PVDF-TRFE matrisi içinde fiziksel bir bariyer olarak hareket edebileceğinden kaynaklanabilir (André et al., 2024). Ayrıca, mür ekstraktının içerdiği fonksiyonel gruplar nedeniyle, polimeri termal bozulmaya karşı stabilize edebilir (Disnan et al., 2024). Daha sonra, gyrospun nanofiber yamaları türev ağırlıkta %2.25 azalma gösterdi. Termogravimetrik analiz (TGA), bitkisel ilaç mürün nanofiber yama içindeki gelişmiş termal stabilitesini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, polimer mürü termal bozulmaya karşı korur.

İn vitro ilaç salınımı analizleri PVDF-TrFE/Mür gyrospun nanofiber yama örnekleri kullanılarak yapılmıştır. İlk olarak, 2 ila 10 µg/ mL arasında değişen mür konsantrasyon aralığını belirlemek için UV spektrumları kullanıldı ve bu da mür absorpsiyon değerlerine ($R^2 = 0.9967$) dayanan doğrusal bir standart kalibrasyon eğrisi oluşturulmasına neden oldu. Denklem $y = 0,0796x + 0.0072$ 'dir, burada x absorbansı temsil eder ve y µg/mL cinsinden konsantrasyonu temsil eder. Bu spektrum, ilaç salınımını kantitatif olarak değerlendirmek için kullanılmıştır (Şekil 37).

İlaç salınım profillerinin uzun bir süre boyunca izlenmesi, ilaç performansını artırmak, advers reaksiyonları en aza indirmek ve ilaç uygulama sıklığını azaltmak için gereklidir. Sonuç olarak, kümülatif ilaç salınımı analizleri, pH 7.4 ve 37 ° C'de fosfat tamponlu salin (PBS) içindeki mür salınım profilini incelemek için ilaç yüklü numuneler kullanılarak 72 saatlik bir süre boyunca gerçekleştirildi ve canlı organizmaların fizyolojik koşullarını simüle etti.

Serbest bırakma eğrisi öncelikle iki aşamadan oluşuyordu: İlk “patlama salınımı” ve ardından “yavaş salınım”, Şekil 38’de gösterildiği gibi sürekli salınım fazının ortaya çıkmasına yol açtı. Mür, 6 saat sonunda patlama şeklinde serbest bırakıldı ve % 46, 85'lik bir serbest bırakma elde etti, ardından test süresinin geri kalanında % 79, 66'lik sürekli bir serbest bırakma izledi. İlk patlama fenomeni, nanofiberden mür özütü salınımı ile tanımlanır ve bu salınım, salınım ortamıyla temas ettiğinde hızla parçalanarak lif yüzeyinde veya yakınında bulunan özüt moleküllerine atfedilir. Bu salınım, gyrospinning üretim süreci sırasında ortaya çıkmış olabilir, burada ekstraktın bir kısmı tamamen polimer matrisi içinde kapsüllenmeyebilir, daha ziyade yüzeysel olarak dağılır. Ayrıca, nanofiberlerin yüksek yüzey alanı-hacim oranı ve gözenekli mimarisi, yüzeye bağlı ekstraktın serbest bırakma ortamına yayılmasını kolaylaştırır.

İlk patlama salınımı, antimikrobiyal ilaçların uygulanması için avantajlıdır, çünkü çoğalan bakterileri çoğalmaya başlamadan önce ortadan kaldırmak çok önemlidir (Gimeno et al., 2015). Bu nedenle, ilk salınımı geçiren çeşitli organizmaların kalıntı popülasyonunu korumak için sürekli antimikrobiyal ajanların uygulanması gereklidir (Kasiakou et al., 2005). Patlama salınım fazını takiben, yamalarda mür konsantrasyonuna atfedilen ilaç salınımında bir artış gözlemlendi. Bu artışlar üç gün boyunca doğrusal ve sürekli bir model sergiledi.

Daha sonra, kapsülleme verimliliği (EE), mür'ün nanofiberlere başarılı bir şekilde dahil edilmesini doğrulamak için değerlendirildi ve %10- Mür/ PVDF-TrFE nanofiberler için %89, 8'lik bir değer verdi. %10 PVDF-TrFE/Mür nanofiber yamaları için ilaç yükleme verimliliği sonuçları, ilacın taşıyıcı matriste etkili entegrasyonunu gösteren %30 ilaç yüklemesi sergiledi.

İletkenlik ölçümleri, iletken lif malzemelerinin erken tespitini sağlayarak yalnızca yüksek kaliteli liflerin daha ileri karakterizasyon ve uygulamaya geçmesini sağlar. Mür ile kapsüllenmiş önerilen biyo-kompozit PVDF-TrFE için de bir temel elektriksel özellik belirlemek önemlidir; bu, yara iyileşme sürecini kolaylaştırabilir. Şekil 39, %10 (v/v) mür ile kapsüllenmiş PVDF-TrFE'ye 200 MΩ yük uygulandığında bir multimetre tarafından kaydedilen direnç okumalarını göstermektedir; lifler yaklaşık 53 ila 63 MΩ arasında değişen direnç değerlerine ulaşmıştır. Bu, üretilen kompozit liflerin elektriksel olarak iletken

olabileceğini ve yara pansuman yamaları için mükemmel özellikler sağlayan bitki özütü (mür) dahil edildiğinde bile piezoelektrik özelliklerini koruyabileceğini açıkça göstermektedir.

Geliştirilmiş PVDF-TrFE/mür nanofiber yamalarının antimikrobiyal aktivitesi, çeşitli mür ekstraktı konsantrasyonları ile işlevselleştirildi, Tablo 12 ve Şekil 40'ta gösterildiği gibi beş patojenik mikroplara karşı test edildi. Antimikrobiyal aktivite, kullanılan mür ekstraktının konsantrasyonuna bağlı olarak 7 ± 0.2 ila 15 ± 1.5 mm arasında değişen inhibisyon bölgeleri sergiledi. Sonuçlar, PVDF-TrFE/mür ekstraktının geniş spektrumlu antibakteriyel aktivitesinin, test edilen tüm patojenlere karşı farklı konsantrasyonlarda kaydedildiğini göstermiştir. Özellikle, %20 mür ekstrakt konsantrasyonuna sahip PVDF-TrFE, önemli ölçüde daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdi, bunu %15 ve daha sonra %10 mür ekstraktı izledi ve bu da daha yüksek mür ekstrakt seviyelerinin artan antimikrobiyal etkinliğe karşılık geldiğini düşündürdü. Buna karşılık, Mür özü olmayan PVDF-TrFE, test edilen tüm patojenlere karşı negatif kontrol olarak hizmet ederek hiçbir aktivite göstermedi. Sonuçlar, *S. mutans*'ın, diğer test edilen patojenlerle karşılaştırıldığında gözlenen önemli bir farklılık olmaksızın, mür özütüne yüksek hassasiyet gösterdiğini gösterdi.

Bu çalışma kapsamında, optimum parametrelerde alt mikron ve nano ölçekli lifler üretmek için bir polimer çözeltisini yukarı akışa püskürtebilen özel amaçlı tek eksenli gyrospun cihazı tasarlandı ve inşa edildi. Ayrıca, bitki bazlı bir terapötik ajan olan *Commiphora myrrh* (mür), başarılı bir şekilde elde edildi. Üç farklı PVDF-TrFE konsantrasyonu (sırasıyla %18, %20 ve %25), önerilen gyrospinning yöntemi kullanılarak eğrildi ve liflendirildi. %18'lik saf PVDF-TrFE konsantrasyonunda en düşük ortalama çapı (411 ± 13 nm) elde edildiğinden, mür ekstraktı için matris olarak seçildi. Buna karşılık, elyafların en homojen olmayan dağılımı %25 oranındaki saf PVDF-TrFE fiber matrislerinde gözlemlenirken; özellikle, en yüksek konsantrasyonda daha hizalanmış lifler verildi, ancak lif çapı önemli ölçüde arttı. PVDF-TrFE ve Mür'ün biyo-kompozit iskelesi, üç farklı Mür konsantrasyonunda (%10, %15 ve %20 v/v) başarıyla üretildi ve homojen lif dağılımıyla %10'da daha ince bir ortalama çap elde edildi. FTIR spektrumları Mür özü ve fonksiyonel gruplar aracılığıyla PVDF-TrFE arasındaki etkileşimi doğruladı. Dahası, XRD, gyrospun PVDF-TrFE nanofiberlerinin piezoelektrik özelliklerini, özellikle β -faz kristallerinin artan içeriğiyle koruduğunu gösterdi. Nanofiberlerin kristallliği ve termal stabilitesi, sırasıyla XRD ve TGA tarafından teyit edildiği gibi, polimer ve ekstraktın kalıcılığını gösterirken, aynı zamanda verimli bir şekilde hazırlanmış gyrospun nanofiber iskelelerin Mür'ü etkili bir şekilde kapsüllediğini göstermektedir. Ek olarak, ilaç salınımı çalışmasından elde edilen sonuçlar, Mür'ün nanofiberlerden sürekli salınımının yara tedavisi için önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bulgular, transdermal

doğum için yenilikçi tedavi stratejileri sunan nano boyutlu boncuksuz kompozit yamaların potansiyelini vurgulamaktadır. Mür ekstresi içeren piezoelektrik polimer PVDF-TrFE'nin işlevselleştirilmesi, özellikle yüksek konsantrasyonlarda artmış antimikrobiyal etkinlik sergilemiştir: sırasıyla %20, ardından %15 ve daha sonra %10 konsantrasyonlarında. Son olarak, gelecekteki çalışmalar, cihazın kapsamlı biyo-uyumluluğunu ve in vitro/in vivo işlevsellik araştırmalarını ve serbest bırakılan ekstraktın biyoaktivitesinin analizini kapsayacaktır.

8. KAYNAKLAR

- Abd-ELrahman, S. M., Dyab, A. K., Mahmoud, A. E.-s., Mohamed, S. M., Fouad, A. M., Gareh, A., Asseri, J., Dahran, N., Alzaylaee, H., & Albisihi, H. M. (2024). Therapeutic effects of myrrh extract and myrrh-based silver nanoparticles on *Trichinella spiralis*-infected mice: parasitological, histopathological, and immunological (IFN- γ , IL-10, and MMP-9) investigations. *Frontiers in Veterinary Science*, *11*, 1433964. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1433964>
- Abdullah, M. H., Syed Bakar, S. S., & Yahud, S. (2023, 03 July). Investigation on the Mixing Ratio of Dimethylformamide (DMF) and Acetone Binary Solvent on the Electrospun Polyvinylidene Fluoride (PVDF) Fiber. Proceedings of the Green Materials and Electronic Packaging Interconnect Technology Symposium, Singapore.
- Abrigo, M., McArthur, S. L., & Kingshott, P. (2014). Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects. *Macromolecular bioscience*, *14*(6), 772-792. <https://doi.org/10.1002/mabi.201300561>
- Abudula, T., Mohammed, H., Navare, K. J., Colombani, T., Bencherif, S., & Memic, A. (2019). Latest progress in electrospun nanofibers for wound healing applications. *ACS Appl. Bio Mater*, *2*, 952. <https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00637>
- Abukhader, R., & Al Tawaha, A. R. (2021). Amazing benefits of myrrh. *International Journal of Pharmaceutical Research*, *13*(2). <https://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.02.069>
- Adamu, B. F., Gao, J., Jhatial, A. K., & Kumelachew, D. M. (2021). A review of medicinal plant-based bioactive electrospun nano fibrous wound dressings. *Materials & Design*, *209*, 109942. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109942>
- Ahamad, S. R., Al-Ghadeer, A. R., Ali, R., Qamar, W., & Aljarboa, S. (2017). Analysis of inorganic and organic constituents of myrrh resin by GC-MS and ICP-MS: An emphasis on medicinal assets. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *25*(5), 788-794. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.10.011>
- Ajiteru, O., Lee, O. J., Kim, J.-H., Lee, Y. J., Lee, J. S., Lee, H., Sultan, M. T., & Park, C. H. (2022). Fabrication and characterization of a myrrh hydrocolloid dressing for dermal wound healing. *Colloid and Interface Science Communications*, *48*, 100617. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2022.100617>
- Al-Abduljabbar, A., & Farooq, I. (2023). Electrospun Polymer Nanofibers: Processing, Properties, and Applications. *Polymers*, *15*(1), 65. <https://www.mdpi.com/2073-4360/15/1/65>
- Al Eid, R. A. (2021). Efficacy of Commiphora myrrh mouthwash on early wound healing after tooth extraction: A randomized controlled trial. *The Saudi Dental Journal*, *33*(1), 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.11.011>
- Alberts, A., Tudorache, D.-I., Niculescu, A.-G., & Grumezescu, A. M. (2025). Advancements in Wound Dressing Materials: Highlighting Recent Progress in Hydrogels, Foams, and Antimicrobial Dressings. *Gels*, *11*(2), 123. <https://www.mdpi.com/2310-2861/11/2/123>

- Alenezi, H., Cam, M. E., & Edirisinghe, M. (2019). Experimental and theoretical investigation of the fluid behavior during polymeric fiber formation with and without pressure. *Applied Physics Reviews*, 6(4). <https://doi.org/10.1063/1.5110965>
- Alenezi, H., Cam, M. E., & Edirisinghe, M. (2021). Core–sheath polymer nanofiber formation by the simultaneous application of rotation and pressure in a novel purpose-designed vessel. *Applied Physics Reviews*, 8(4). <https://doi.org/10.1063/5.0071257>
- Alfotawi, R. A. (2023). Myrrha and Oral Health. *Pharmacological Studies in Natural Oral Care*, 485-498. <https://doi.org/10.1002/9781394167197.ch25>
- Alghoraibi, I., & Alomari, S. (2018). Different Methods for Nanofiber Design and Fabrication. In A. Barhoum, M. Bechelany, & A. Makhlof (Eds.), *Handbook of Nanofibers* (pp. 1-46). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42789-8_11-2
- Amara, A., El-Masry, M., & Bogdady, H. (2008). Plant crude extracts could be the solution: extracts showing in vivo antitumorigenic activity. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 21(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390447/>
- Amarakoon, M., Alenezi, H., Homer-Vanniasinkam, S., & Edirisinghe, M. (2022). Environmental Impact of Polymer Fiber Manufacture. *Macromolecular Materials and Engineering*, 307(11), 2200356. <https://doi.org/10.1002/mame.202200356>
- Anderson, D. (2016). Open Wounds. *Complications in Small Animal Surgery*, 543-553. <https://doi.org/10.1002/9781119421344.ch77>
- André, A. D., Teixeira, A. M., & Martins, P. (2024). Influence of DMSO Non-Toxic Solvent on the Mechanical and Chemical Properties of a PVDF Thin Film. *Applied Sciences*, 14(8), 3356. <https://doi.org/10.3390/app14083356>
- Anwar, S., Hassanpour Amiri, M., Jiang, S., Abolhasani, M. M., Rocha, P. R., & Asadi, K. (2021). Piezoelectric nylon-11 fibers for electronic textiles, energy harvesting and sensing. *Advanced Functional Materials*, 31(4), 2004326. <https://doi.org/10.1002/adfm.202004326>
- Armstrong, D. G., Lavery, L. A., & Harkless, L. B. (1998). Validation of a Diabetic Wound Classification System: The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*, 21(5), 855-859. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.5.855>
- Atef, N. M., Shanab, S. M., Negm, S. I., & Abbas, Y. A. (2019). Evaluation of antimicrobial activity of some plant extracts against antibiotic susceptible and resistant bacterial strains causing wound infection. *Bulletin of the National Research Centre*, 43(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0184-9>
- Atiyeh, B. S., Ioannovich, J., Al-Amm, C. A., & El-Musa, K. A. (2002). Management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing. *Current pharmaceutical biotechnology*, 3(3), 179-195. <https://doi.org/10.2174/1389201023378283>
- Atta, A. M., Al-Lohedan, H. A., & Al-Hussain, S. A. (2014). Synthesis of stabilized myrrh-capped hydrocolloidal magnetite nanoparticles. *Molecules*, 19(8), 11263-11278. <https://doi.org/10.3390/molecules190811263>

- Auda, S. H., Salem-Bekhit, M. M., Alanazi, F. K., Alsarra, I. A., & Shakeel, F. (2017). Antimicrobial evaluation of novel buccoadhesive films containing Myrrh extract. *Polymer bulletin*, 74, 4041-4054. <https://doi.org/10.1007/s00289-017-1946-x>
- Azimi, B., Labardi, M., Sorayani Bafqi, M. S., Macchi, T., Ricci, C., Carnicelli, V., Scarpelli, L., Hussain, I., Matino, F., Scaglione, M., Pisignano, D., Lazzeri, A., Uddin, M. J., Persano, L., & Danti, S. (2024, 2024/05/01/). Remnant polarization and structural arrangement in P(VDF-TrFE) electrospun fiber meshes affect osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells. *Materials & Design*, 241, 112973. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2024.112973>
- Bao, P., Kodra, A., Tomic-Canic, M., Golinko, M. S., Ehrlich, H. P., & Brem, H. (2009). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*, 153(2), 347-358. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.04.023>
- Barbu, A., Neamtu, B., Zăhan, M., Iancu, G. M., Bacila, C., & Mireșan, V. (2021). Current trends in advanced alginate-based wound dressings for chronic wounds. *Journal of personalized medicine*, 11(9), 890. <https://doi.org/10.3390/jpm11090890>
- Batiha, G. E.-S., Wasef, L., Teibo, J. O., Shaheen, H. M., Zakariya, A. M., Akinfe, O. A., Teibo, T. K. A., Al-Kuraishy, H. M., Al-Garbee, A. I., & Alexiou, A. (2023). Commiphora myrrh: a phytochemical and pharmacological update. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 396(3), 405-420. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02325-0>
- Bereznicki, L. (2012). Factors affecting wound healing. *Australian Pharmacist*, 31(6), 484-487. <https://doi.org/0.3316/informit.371549689093518>
- Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N., & Eccleston, G. M. (2008). Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(8), 2892-2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>
- Bosworth, L., & Downes, S. (2011). *Electrospinning for Tissue Regeneration* (1 ed.). Woodhead Publishing, Cambridge, UK. <https://books.google.com.kw/books?id=hyFtAgAAQBAJ>
- Boucek, R. J. (1984). Factors affecting wound healing. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 17(2), 243-264. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(20\)31963-0](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(20)31963-0)
- Boulais, N., & Misery, L. (2008). The epidermis: a sensory tissue. *European Journal of Dermatology*, 18(2), 119-127. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0348>
- Bowers, S., & Franco, E. (2020). Chronic wounds: evaluation and management. *American family physician*, 101(3), 159-166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003952/>
- Bowler, P. G. (2018). Antibiotic resistance and biofilm tolerance: a combined threat in the treatment of chronic infections. *Journal of wound care*, 27(5), 273-277. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.5.273>
- Boynton, P. R., & Paustian, C. (1996). Wound assessment and decision-making options. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 8(2), 125-139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8716382/>
- Brancato, S. K., & Albina, J. E. (2011). Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. *The American journal of pathology*, 178(1), 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.08.003>

- Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2007). Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 117(5), 1219-1222. <https://doi.org/10.1172/JCI32169>
- Brumberg, V., Astrelina, T., Malivanova, T., & Samoilov, A. (2021). Modern wound dressings: hydrogel dressings. *Biomedicines*, 9(9), 1235. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091235>
- Burgess, J. L., Wyant, W. A., Abdo Abujamra, B., Kirsner, R. S., & Jozic, I. (2021). Diabetic wound-healing science. *Medicina*, 57(10), 1072. <https://doi.org/10.3390/medicina57101072>
- Chen, H.-J., Han, S., Liu, C., Luo, Z., Shieh, H.-P. D., Hsiao, R.-S., & Yang, B.-R. (2016). Investigation of PVDF-TrFE composite with nanofillers for sensitivity improvement. *Sensors and Actuators A: Physical*, 245, 135-139. <https://doi.org/10.1016/j.sna.2016.04.056>
- Chen, K., Hu, H., Zeng, Y., Pan, H., Wang, S., Zhang, Y., Shi, L., Tan, G., Pan, W., & Liu, H. (2022). Recent advances in electrospun nanofibers for wound dressing. *European Polymer Journal*, 178, 111490. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111490>
- Choo, J. H., Rukayadi, Y., & Hwang, J. K. (2006). Inhibition of bacterial quorum sensing by vanilla extract. *Letters in Applied Microbiology*, 42(6), 637-641. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2006.01928.x>
- Choudhary, P., Ramalingam, B., Bose, S., & Das, S. K. (2025). Antibacterial and safe chitosan-graphene hydrogel films: a promising nanotherapeutic for Staphylococcus aureus wound infections. *Biomaterials Science*. <https://doi.org/10.1039/d4bm01276c>
- Cialdai, F., Risaliti, C., & Monici, M. (2022). Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 958381. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.958381>
- Dabiri, G., Damstetter, E., & Phillips, T. (2016). Choosing a wound dressing based on common wound characteristics. *Advances in wound care*, 5(1), 32-41. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0586>
- Dallaev, R., Pisarenko, T., Sobola, D., Orudzhev, F., Ramazanov, S., & Trčka, T. (2022). Brief review of PVDF properties and applications potential. *Polymers*, 14(22), 4793. <https://doi.org/10.3390/polym14224793>
- Darby, I. A., Laverdet, B., Bonté, F., & Desmoulière, A. (2014). Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 301-311. <https://doi.org/10.2147/CCID.S50046>
- Davis, G., McKinney, J., Broadhurst, M., & Roth, S. (1978). Electric-field-induced phase changes in poly (vinylidene fluoride). *Journal of Applied Physics*, 49(10), 4998-5002. <https://doi.org/10.1063/1.108804>
- Davis, J., & McLister, A. (2016). History and Evolution of Bandages, Dressings, and Plasters. *Smart Bandage Technologies: Design and Application*, 63-92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803762-1.00003-5>

- Dhivya, S., Padma, V. V., & Santhini, E. (2015). Wound dressings—a review. *BioMedicine*, 5(4), 22. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>
- Disnan, D., Bacher, F., Berger, S., Schneider, M., & Schmid, U. (2024, 2024/04/09/). Microstructural influence on thermal stability of ferroelectric properties in P(VDF-TrFE) spin cast thin films. *Polymer*, 298, 126894. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2024.126894>
- Dong, R., & Guo, B. (2021). Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today*, 41, 101290. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290>
- Dougherty, P. J., Najibi, S., Silverton, C., & Vaidya, R. (2009). Gunshot wounds: epidemiology, wound ballistics, and soft-tissue treatment. *Instr Course Lect*, 58(131), e139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19385526/>
- Dulmovits, B. M., & Herman, I. M. (2012). Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 44(11), 1800-1812. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.06.031>
- Eisenburg, D. (2004). Skin substitutes and wound healing: current status and challenges. *Wounds*, 16, 1-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10498286/>
- El-Aassar, M., Ibrahim, O. M., & Al-Oanzi, Z. H. (2021). Biotechnological applications of polymeric nanofiber platforms loaded with diverse bioactive materials. *Polymers*, 13(21), 3734. <https://doi.org/10.3390/polym13213734>
- El-Ghoul, Y., Altuwajjiri, A. S., & Alharbi, G. A. (2024). Synthesis and characterization of new electrospun medical scaffold-based modified cellulose nanofiber and bioactive natural propolis for potential wound dressing applications. *RSC advances*, 14(36), 26183-26197. <https://doi.org/10.1039/D4RA04231J>
- El-Sherbiny, I. M., Salih, E., & Reicha, F. M. (2013). Green synthesis of densely dispersed and stable silver nanoparticles using myrrh extract and evaluation of their antibacterial activity. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 3, 1-7. <https://doi.org/10.1186/2193-8865-3-8>
- El Ashry, E., Rashed, N., Salama, O., & Saleh, A. (2003). Components, therapeutic value and uses of myrrh. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58(3), 163-168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12685809/>
- Elia, E. F., Mutula, S., & Stilwell, C. (2014). Indigenous knowledge use in seasonal weather forecasting in Tanzania: The case of semi-arid central Tanzania. *South African Journal of Libraries and Information Science*, 80(1), 18-27. <https://doi.org/10.520/EJC156011>
- Ellis, S., Lin, E. J., & Tartar, D. (2018). Immunology of wound healing. *Current dermatology reports*, 7, 350-358. <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9>
- Eming, S. A., Brachvogel, B., Odorisio, T., & Koch, M. (2007). Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Progress in histochemistry and cytochemistry*, 42(3), 115-170. <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2007.06.001>
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science translational medicine*, 6(265), 265sr266-265sr266. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>

- Enoch, S., & Leaper, D. J. (2008). Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 26(2), 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.11.005>
- Falanga, V., Isseroff, R. R., Soulika, A. M., Romanelli, M., Margolis, D., Kapp, S., Granick, M., & Harding, K. (2022). Chronic wounds. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00377-3>
- Farahani, M., & Shafiee, A. (2021). Wound healing: from passive to smart dressings. *Advanced Healthcare Materials*, 10(16), 2100477. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100477>
- Fatani, A. J., Alrojaye, F. S., Parmar, M. Y., Abuohashish, H. M., Ahmed, M. M., & Al-Rejaie, S. S. (2016). Myrrh attenuates oxidative and inflammatory processes in acetic acid-induced ulcerative colitis. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(2), 730-738. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3398>
- Fatehi, P., & Abbasi, M. (2020). Medicinal plants used in wound dressings made of electrospun nanofibers. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 14(11), 1527-1548. <https://doi.org/10.1002/term.3119>
- Feng, L., Li, S., Li, H., Zhai, J., Song, Y., Jiang, L., & Zhu, D. (2002, Apr 2). Super-hydrophobic surface of aligned polyacrylonitrile nanofibers. *Angew Chem Int Ed Engl*, 41(7), 1221-1223. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020402\)41:7<1221::aid-anie1221>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020402)41:7<1221::aid-anie1221>3.0.co;2-g)
- Filippi, M.-D. (2016). Mechanism of diapedesis: importance of the transcellular route. *Advances in immunology*, 129, 25-53. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2015.09.001>
- Flanagan, M. (2000). The physiology of wound healing. *Journal of wound care*, 9(6), 299-300. <https://doi.org/10.12968/jowc.2000.9.6.25994>
- Forrest, R. D. (1982). Early history of wound treatment. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 75(3), 198-205. <https://doi.org/10.1177/014107688207500>
- Frantz, S., Bauersachs, J., & Ertl, G. (2009). Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation. *Cardiovascular research*, 81(3), 474-481. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn292>
- Frykberg, R. G., & Banks, J. (2015). Challenges in the treatment of chronic wounds. *Advances in wound care*, 4(9), 560-582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>
- Fujiwara, N., & Kobayashi, K. (2005). Macrophages in inflammation. *Current Drug Targets- Inflammation & Allergy*, 4(3), 281-286. <https://doi.org/10.2174/1568010054022024>
- Fukada, E. (2000). History and recent progress in piezoelectric polymers. *IEEE Transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 47(6), 1277-1290. <https://doi.org/10.1109/58.883516>
- Fukada, E., & Yasuda, I. (1957). On the piezoelectric effect of bone. *Journal of the physical society of Japan*, 12(10), 1158-1162. <https://doi.org/10.1143/JPSJ.12.1158>
- George Broughton, I., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7S), 12S-34S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2>

- Gethin, G. (2012). Understanding the inflammatory process in wound healing. *British journal of community nursing*, 17(Sup3), S17-S22. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2012.17.sup3.s17>
- Ghasemiyeh, P., & Mohammadi-Samani, S. (2019). Hydrogels as drug delivery systems; pros and cons. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 7-24. <https://doi.org/10.30476/tips.2019.81604.1002>
- Ghosal, K., Agatemor, C., Tucker, N., Kny, E., & Thomas, S. (2018). Electrical Spinning to Electrospinning: a Brief History. In E. Kny, K. Ghosal, & S. Thomas (Eds.), *Electrospinning: From Basic Research to Commercialization* (pp. 0). The Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781788012942-00001>
- Ghosh, A., Das, B. K., Roy, A., Mandal, B., & Chandra, G. (2008). Antibacterial activity of some medicinal plant extracts. *Journal of natural medicines*, 62, 259-262. <https://doi.org/10.1007/s11418-007-0216-x>
- Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I., & Juarranz, Á. (2016). Anatomy and Function of the Skin. In *Nanoscience in dermatology* (pp. 1-14). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X>
- Gimeno, M., Pinczowski, P., Pérez, M., Giorello, A., Martínez, M. Á., Santamaría, J., Arruebo, M., & Luján, L. (2015). A controlled antibiotic release system to prevent orthopedic-implant associated infections: An in vitro study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 96, 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.08.007>
- Gonelimali, F. D., Lin, J., Miao, W., Xuan, J., Charles, F., Chen, M., & Hatab, S. R. (2018). Antimicrobial properties and mechanism of action of some plant extracts against food pathogens and spoilage microorganisms. *Frontiers in microbiology*, 9, 1639. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01639>
- Gottrup, F. (2004). A specialized wound-healing center concept: importance of a multidisciplinary department structure and surgical treatment facilities in the treatment of chronic wounds. *The American journal of surgery*, 187(5), S38-S43. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00303-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00303-9)
- Govind Patil, K. (2024). Beyond Bandages: Customized First Aid for Different Wound Types. *Medicon Medical Sciences*, 6, 28-34. <https://doi.org/10.55162/MCMS.06.199>
- Green, L. A. (2021). Scalable manufacturing process developed for producing core-sheath nanofibers. *Scilight*, 2021(49). <https://doi.org/10.1063/10.0008948>
- Guo, S. a., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Gupta, A., Naraniwal, M., & Kothari, V. (2012). Modern extraction methods for preparation of bioactive plant extracts. *International journal of applied and natural sciences*, 1(1), 8-26. <https://doi.org/10.4236/fns.2019.104033>
- Gutowska-Owsiak, D., Selvakumar, T., Salimi, M., Taylor, S., & Ogg, G. (2014). Histamine enhances keratinocyte-mediated resolution of inflammation by promoting wound healing and response to infection. *Clinical and experimental dermatology*, 39(2), 187-195. <https://doi.org/10.1111/ced.12256>

- Hajjalyani, M., Tewari, D., Sobarzo-Sánchez, E., Nabavi, S. M., Farzaei, M. H., & Abdollahi, M. (2018). Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: therapeutic targets and drug delivery systems. *International journal of nanomedicine*, 5023-5043. <https://doi.org/10.2147/IJN.S174072>
- Hamodi, M. I., & Younis, M. K. (2023). PREPARATION, CHARACTERIZATION AND RELEASING-SWELLING KINETICS OF MYRRH BASED HYDROGEL. *Science Journal of University of Zakho*, 11(2), 139-152. <https://doi.org/10.25271/sjuoz.2023.11.2.1147>
- Harris, G. M., Piroli, M. E., & Jabbarzadeh, E. (2014). Deconstructing the effects of matrix elasticity and geometry in mesenchymal stem cell lineage commitment. *Advanced Functional Materials*, 24(16), 2396-2403. <https://doi.org/10.1002/adfm.201303400>
- Harrison, J., Ounaies, Z., & Bushnell, D. M. (2001). Piezoelectric polymers. <https://doi.org/10.1002/0471440264.pst427>
- Haskó, G., & Cronstein, B. (2010). Adenosine Receptors: Therapeutic Aspects for Inflammatory and Immune Diseases. In C. N. Serhan, P. A. Ward, & D. W. Gilroy (Eds.), *Fundamentals of Inflammation* (pp. 186-197). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139195737.016>
- Hazrati, R., Davaran, S., & Omid, Y. (2022). Bioactive functional scaffolds for stem cells delivery in wound healing and skin regeneration. *Reactive and Functional Polymers*, 174, 105233. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2022.105233>
- He, J., & Zhou, Y. (2019). Chapter 6 - Multineedle Electrospinning. In B. Ding, X. Wang, & J. Yu (Eds.), *Electrospinning: Nanofabrication and Applications* (pp. 201-218). William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-51270-1.00006-6>
- Henry, G., & Garner, W. L. (2003). Inflammatory mediators in wound healing. *Surgical Clinics*, 83(3), 483-507. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(02\)00200-1](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(02)00200-1)
- Herman, A., & Herman, A. P. (2023). Herbal products and their active constituents used alone and in combination with antibiotics against multidrug-resistant bacteria. *Planta Medica*, 89(02), 168-182. <https://doi.org/10.1055/a-1890-5559>
- Heseltine, P. L., Ahmed, J., & Edirisinghe, M. (2018). Developments in Pressurized Gyration for the Mass Production of Polymeric Fibers. *Macromolecular Materials and Engineering*, 303(9), 1800218. <https://doi.org/10.1002/mame.201800218>
- Hess, C. T. (2011). Checklist for factors affecting wound healing. *Advances in skin & wound care*, 24(4), 192. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000396300.04173.ec>
- Hitscherich, P., Wu, S., Gordan, R., Xie, L. H., Arinze, T., & Lee, E. J. (2016). The effect of PVDF-TrFE scaffolds on stem cell derived cardiovascular cells. *Biotechnology and bioengineering*, 113(7), 1577-1585. <https://doi.org/10.1002/bit.25918>
- Hiwrale, A., Bharati, S., Pingale, P., & Rajput, A. (2023). Nanofibers: A current era in drug delivery system. *Heliyon*, 9(9). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18917>
- Holopainen, J., Penttinen, T., Santala, E., & Ritala, M. (2015, Jan 16). Needleless electrospinning with twisted wire spinneret. *Nanotechnology*, 26(2), 025301. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/26/2/025301>

- Hong, X., Harker, A., & Edirisinghe, M. (2018, 2018/05/31). Process Modeling for the Fiber Diameter of Polymer, Spun by Pressure-Coupled Infusion Gyration. *ACS Omega*, 3(5), 5470-5479. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00452>
- Hong, X., Mahalingam, S., & Edirisinghe, M. (2017). Simultaneous Application of Pressure-Infusion-Gyration to Generate Polymeric Nanofibers. *Macromolecular Materials and Engineering*, 302(6), 1600564. <https://doi.org/10.1002/mame.201600564>
- Huesca-Urióstegui, K., García-Valderrama, E. J., Gutierrez-Urbe, J. A., Antunes-Ricardo, M., & Guajardo-Flores, D. (2022). Nanofiber systems as herbal bioactive compounds carriers: current applications in healthcare. *Pharmaceutics*, 14(1), 191. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010191>
- Inui, S., Konishi, Y., Yasui, Y., Harada, T., & Itami, S. (2010). Successful intervention for pressure ulcer by nutrition support team: a case report. *Case Reports in Dermatology*, 2(2), 120-124. <https://doi.org/10.1159/000317527>
- Izadi, K., & Ganchi, P. (2005). Chronic wounds. *Clinics in plastic surgery*, 32(2), 209-222. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2004.11.011>
- James, G. A., Swogger, E., Wolcott, R., Pulcini, E. d., Secor, P., Sestrich, J., Costerton, J. W., & Stewart, P. S. (2008). Biofilms in chronic wounds. *Wound repair and regeneration*, 16(1), 37-44. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x>
- Jha, A. K., & Sit, N. (2022, 2022/01/01/). Extraction of bioactive compounds from plant materials using combination of various novel methods: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 119, 579-591. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.11.019>
- Jia, N., He, Q., Sun, J., Xia, G., & Song, R. (2017). Crystallization behavior and electroactive properties of PVDF, P(VDF-TrFE) and their blend films. *Polymer Testing*, 57, 302-306. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2016.12.003>
- Jones, V., Grey, J. E., & Harding, K. G. (2006). Wound dressings. *Bmj*, 332(7544), 777-780. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7544.777>
- Karim, N., Phinney, B. S., Salemi, M., Wu, P. W., Naeem, M., & Rice, R. H. (2019, May). Human stratum corneum proteomics reveals cross-linking of a broad spectrum of proteins in cornified envelopes. *Exp Dermatol*, 28(5), 618-622. <https://doi.org/10.1111/exd.13925>
- Kasiakou, S. K., Sermaides, G. J., Michalopoulos, A., Soteriades, E. S., & Falagas, M. E. (2005). Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(9), 581-589. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70218-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70218-8)
- Katti, K. S., Katti, D. R., & Ambre, A. H. (2012). Nanocomposites for Bone Tissue Engineering. In *Nanotechnologies for the Life Sciences*. <https://doi.org/10.1002/9783527610419.ntls0226>
- Keirouz, A., Chung, M., Kwon, J., Fortunato, G., & Radacsi, N. (2020). 2D and 3D electrospinning technologies for the fabrication of nanofibrous scaffolds for skin tissue engineering: A review. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 12(4), e1626. <https://doi.org/10.1002/wnan.1626>

- Keirouz, A., Wang, Z., Reddy, V. S., Nagy, Z. K., Vass, P., Buzgo, M., Ramakrishna, S., & Radacsi, N. (2023). The History of Electrospinning: Past, Present, and Future Developments. *Advanced Materials Technologies*, 8(11), 2201723. <https://doi.org/10.1002/admt.202201723>
- Khalf, A., & Madihally, S. V. (2017, 2017/03/01/). Recent advances in multiaxial electrospinning for drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 112, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.010>
- Khil, M. S., Cha, D. I., Kim, H. Y., Kim, I. S., & Bhattarai, N. (2003). Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 67(2), 675-679. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.10058>
- Kim, I. G., Lee, J.-H., Unnithan, A. R., Park, C.-H., & Kim, C. S. (2015, 2015/11/25/). A comprehensive electric field analysis of cylinder-type multi-nozzle electrospinning system for mass production of nanofibers. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 31, 251-256. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2015.06.033>
- Kim, J. F., Kim, J. H., Lee, Y. M., & Drioli, E. (2016). Thermally induced phase separation and electrospinning methods for emerging membrane applications: A review. *AIChE Journal*, 62(2), 461-490. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/aic.15076>
- Kim, K. J., Reynolds, N. M., & Hsu, S. L. (1989). Spectroscopic analysis of the crystalline and amorphous phases in a vinylidene fluoride/trifluoroethylene copolymer. *Macromolecules*, 22(12), 4395-4401. <https://doi.org/10.1021/ma00202a001>
- Kim, K. K., Sheppard, D., & Chapman, H. A. (2018). TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(4), a022293. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022293>
- Kim, M., Lee, S., & Kim, Y.-i. (2020). Solvent-controlled crystalline beta-phase formation in electrospun P(VDF-TrFE) fibers for enhanced piezoelectric energy harvesting. *APL Materials*, 8(7). <https://doi.org/10.1063/5.0011686>
- Kobayashi, M., Tashiro, K., & Tadokoro, H. (1975). Molecular vibrations of three crystal forms of poly (vinylidene fluoride). *Macromolecules*, 8(2), 158-171. <https://doi.org/10.1021/ma60044a013>
- Kondej, K., Zawrzykraj, M., Czerwiec, K., Deptuła, M., Tymińska, A., & Piękna, M. (2024, Mar 26). Bioengineering Skin Substitutes for Wound Management-Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci*, 25(7). <https://doi.org/10.3390/ijms25073702>
- Korim, K. M. M. (2021). Focus on Phytochemical Screening, Chemical Constituents, Pharmacological Effects and Medical Uses of Gummi myrrha. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12, 5510-5522. <https://doi.org/10.33263/BRIAC124.55105522>
- Koster, M. I. (2009). Making an epidermis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 7-10. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04363.x>
- Kuck, K., Unterholzner, A., Lipowicz, B., Schwindl, S., Jürgenliemk, G., Schmidt, T. J., & Heilmann, J. (2023). Terpenoids from myrrh and their cytotoxic activity against HeLa cells. *Molecules*, 28(4), 1637. <https://doi.org/10.3390/molecules28041637>

- Kuhn, A. I., Gryshkov, O., & Glasmacher, B. (2020, 15-16 Oct. 2020). Effect of Solvents on Thermomechanical Properties and Piezoelectric Beta-phase of PVDF-TrFE Films. 2020 IEEE International Conference on Electrical Engineering and Photonics (EExPolytech),
- Kumar, S., Singh, N., & Prasad, R. (2010). Anhydrous ethanol: A renewable source of energy. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 14(7), 1830-1844. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2010.03.015>
- Landén, N. X., Li, D., & Stähle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73, 3861-3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- Lebda, M. A., Mostafa, R. E., Taha, N. M., Abd El-Maksoud, E. M., Tohamy, H. G., Al Jaouni, S. K., El-Far, A. H., & Elfeky, M. S. (2021). Commiphora myrrha supplementation protects and cures ethanol-induced oxidative alterations of gastric ulceration in rats. *Antioxidants*, 10(11), 1836. <https://doi.org/10.3390/antiox10111836>
- Lee, Y. S., Wu, S., Arinzeh, T. L., & Bunge, M. B. (2017). Enhanced noradrenergic axon regeneration into schwann cell-filled PVDF-TrFE conduits after complete spinal cord transection. *Biotechnology and bioengineering*, 114(2), 444-456. <https://doi.org/10.1002/bit.26088>
- Legrand, J. (1989). Structure and ferroelectric properties of P (VDF-TrFE) copolymers. *Ferroelectrics*, 91(1), 303-317. <https://doi.org/10.1080/00150198908015747>
- Lei, J., Sun, L., Li, P., Zhu, C., Lin, Z., Mackey, V., Coy, D. H., & He, Q. (2019). The wound dressings and their applications in wound healing and management. *Health science journal*, 13(4), 1-8. <https://doi.org/10.36648/1791-809X.1000662>
- Lenselink, E. A. (2015). Role of fibronectin in normal wound healing. *International wound journal*, 12(3), 313-316. <https://doi.org/10.1111/iwj.12109>
- Li, J., Chen, J., & Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*, 25(1), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>
- Li, M., Norton, J. A., Bollinger, R. R., Chang, A. E., Lowry, S. F., Mulvihill, S. J., Pass, H. I., Thompson, R. W., Lorenz, H. P., & Longaker, M. T. (2003). Wounds: biology, pathology, and management. *Essential practice of surgery: basic science and clinical evidence*, 77-88. <https://doi.org/10.1007/b98876>
- Li, Y., Liao, C., & Tjong, S. C. (2019). Electrospun polyvinylidene fluoride-based fibrous scaffolds with piezoelectric characteristics for bone and neural tissue engineering. *Nanomaterials*, 9(7), 952. <https://doi.org/10.3390/nano9070952>
- Liang, H. W., Guan, Q. F., Chen, L. F., Zhu, Z., Zhang, W. J., & Yu, S. H. (2012, May 21). Macroscopic-scale template synthesis of robust carbonaceous nanofiber hydrogels and aerogels and their applications. *Angew Chem Int Ed Engl*, 51(21), 5101-5105. <https://doi.org/10.1002/anie.201200710>
- Lichtman, M. K., Otero-Vinas, M., & Falanga, V. (2016). Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound repair and regeneration*, 24(2), 215-222. <https://doi.org/10.1111/wrr.12398>

- Lim, C. T. (2017). Nanofiber technology: current status and emerging developments. *Progress in polymer science*, 70, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.03.002>
- Lim, K.-M. (2021). Skin epidermis and barrier function. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 3035. <https://doi.org/10.3390/ijms22063035>
- Liu, S. L., Y., H. Y., D., Z. H., B., S., C., Z. J., & Long, Y. Z. (2014, 2014/07/01). Needleless electrospinning for large scale production of ultrathin polymer fibres. *Materials Research Innovations*, 18(sup4), S4-833-S834-837. <https://doi.org/10.1179/1432891714Z.000000000802>
- Liu, Y., Li, C., Feng, Z., Han, B., Yu, D.-G., & Wang, K. (2022). Advances in the preparation of nanofiber dressings by electrospinning for promoting diabetic wound healing. *Biomolecules*, 12(12), 1727. <https://doi.org/10.3390/biom12121727>
- Lopes, A. I., Pintado, M. M., & Tavoria, F. K. (2024). Plant-based films and hydrogels for wound healing. *Microorganisms*, 12(3), 438. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030438>
- Ma, P. X., & Zhang, R. (1999, Jul). Synthetic nano-scale fibrous extracellular matrix. *J Biomed Mater Res*, 46(1), 60-72. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199907\)46:1<60::aid-jbm7>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199907)46:1<60::aid-jbm7>3.0.co;2-h)
- Mahalingam, S., & Edirisinghe, M. (2013). Forming of Polymer Nanofibers by a Pressurised Gyration Process. *Macromolecular Rapid Communications*, 34(14), 1134-1139. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/marc.201300339>
- Mao, D., Gnade, B. E., & Quevedo-Lopez, M. A. (2011). Ferroelectric properties and polarization switching kinetic of poly (vinylidene fluoride-trifluoroethylene) copolymer. *Ferroelectrics-physical effects*, 23. <https://doi.org/10.5772/17147>
- Martins, P., Lopes, A., & Lanceros-Mendez, S. (2014). Electroactive phases of poly (vinylidene fluoride): Determination, processing and applications. *Progress in polymer science*, 39(4), 683-706. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.07.006>
- Mauro, T. M., Pappone, P. A., & Isseroff, R. R. (1990). Extracellular calcium affects the membrane currents of cultured human keratinocytes. *Journal of Cellular Physiology*, 143(1), 13-20. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcp.1041430103>
- Maver, T., Maver, U., Stana Kleinschek, K., Smrke, D. M., & Kreft, S. (2015). A review of herbal medicines in wound healing. *International journal of dermatology*, 54(7), 740-751. <https://doi.org/10.1111/ijd.12766>
- MC, R. (2001). Wound healing; biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Problems Surg*, 38, 61-140. <https://doi.org/10.1067/msg.2001.111167>
- McGuire, L., Heffner, K., Glaser, R., Needleman, B., Malarkey, W., Dickinson, S., Lemeshow, S., Cook, C., Muscarella, P., & Scott Melvin, W. (2006). Pain and wound healing in surgical patients. *Annals of behavioral medicine*, 31(2), 165-172. https://doi.org/10.1207/s15324796abm3102_8
- Meng, N., Zhu, X., Mao, R., Reece, M. J., & Bilotti, E. (2017). Nanoscale interfacial electroactivity in PVDF/PVDF-TrFE blended films with enhanced dielectric and

- ferroelectric properties. *Journal of Materials Chemistry C*, 5(13), 3296-3305. <https://doi.org/10.1039/C7TC00162B>
- Mescher, A. L. (2018). *Junqueira's basic histology: text and atlas*. New York: McGraw Hill. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.101-104>
- Moeini, A., Pedram, P., Makvandi, P., Malinconico, M., & d'Ayala, G. G. (2020). Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: A review. *Carbohydrate polymers*, 233, 115839. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.115839>
- Mohamed, T. M., Attia, M. S., El-Sayyad, G. S., Fathy, R. M., & El-Batal, A. I. (2022). Gamma radiation crosslinking of PVA/myrrh resin thin film for improving the post-harvest time of lemon fruits. *RSC advances*, 12(9), 5619-5628. <https://doi.org/10.1039/D1RA09360F>
- Moheman, A., Alam, M. S., & Mohammad, A. (2016). Recent trends in electrospinning of polymer nanofibers and their applications in ultra thin layer chromatography. *Advances in Colloid and Interface Science*, 229, 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.12.003>
- Moiemen, N., Yarrow, J., Hodgson, E., Constantinides, J., Chipp, E., Oakley, H., Shale, E., & Freeth, M. (2011, Mar). Long-term clinical and histological analysis of Integra dermal regeneration template. *Plast Reconstr Surg*, 127(3), 1149-1154. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31820436e3>
- Moore, Z., Avsar, P., Conaty, L., Moore, D. H., Patton, D., & O'Connor, T. (2019). The prevalence of pressure ulcers in Europe, what does the European data tell us: a systematic review. *Journal of wound care*, 28(11), 710-719. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.11.710>
- Mouro, C., & Gouveia, I. C. (2024). Electrospun wound dressings with antibacterial function: a critical review of plant extract and essential oil incorporation. *Critical Reviews in Biotechnology*, 44(4), 641-659. <https://doi.org/10.1080/07388551.2023.2193859>
- Mousavi, S.-M., Nejad, Z. M., Hashemi, S. A., Salari, M., Gholami, A., Ramakrishna, S., Chiang, W.-H., & Lai, C. W. (2021). Bioactive agent-loaded electrospun nanofiber membranes for accelerating healing process: A review. *Membranes*, 11(9), 702. <https://doi.org/10.3390/membranes11090702>
- Muniandy, K., Gothai, S., Tan, W. S., Kumar, S. S., Mohd Esa, N., Chandramohan, G., Al-Numair, K. S., & Arulsevan, P. (2018). In vitro wound healing potential of stem extract of *Alternanthera sessilis*. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3142073>
- Mutenure, B., & Asseburg, O. (2022). The Effects of Wound Dressings on the Surgical Wound Healing Process-Literature Review. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2022101021055>
- Naderi-Meshkin, H., Amirkhah, R., Heirani-Tabasi, A., & Maqsood, M.-I. (2018). Critical issues in successful production of skin substitutes for wound healing. *Journal of Genes and Cells*, 4(1), 10-32. <https://doi.org/10.15562/gnc.63>
- Nayak, R. (2017). Review of Literature: Meltblowing. In R. Nayak (Ed.), *Polypropylene Nanofibers: Melt Electrospinning Versus Meltblowing* (pp. 111-118). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-61458-8_6

- Nissen, N. N., Polverini, P., Koch, A. E., Volin, M. V., Gamelli, R. L., & DiPietro, L. A. (1998). Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *The American journal of pathology*, *152*(6), 1445. <https://doi.org/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626049/>
- Niu, H., Xungai, W., & Lin, T. (2012, 2012/07/01). Needleless electrospinning: influences of fibre generator geometry. *The Journal of The Textile Institute*, *103*(7), 787-794. <https://doi.org/10.1080/00405000.2011.608498>
- Norman, R. E., Gibb, M., Dyer, A., Prentice, J., Yelland, S., Cheng, Q., Lazzarini, P. A., Carville, K., Innes-Walker, K., & Finlayson, K. (2016). Improved wound management at lower cost: a sensible goal for Australia. *International wound journal*, *13*(3), 303-316. <https://doi.org/10.1111/iwj.12538>
- O'Callaghan, S., Galvin, P., O'Mahony, C., Moore, Z., & Derwin, R. (2020). 'Smart'wound dressings for advanced wound care: a review. *Journal of wound care*, *29*(7), 394-406. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.7.394>
- Oladunjoye, I. O., Tajudeen, Y. A., Oladipo, H. J., & El-Sherbini, M. S. (2022). Planetary Health and Traditional Medicine: A Potential Synergistic Approach to Tackle Antimicrobial Resistance. *Challenges*, *13*(1), 24. <https://www.mdpi.com/2078-1547/13/1/24>
- Olea, M. S., Centeno, N., Aybar, C. A. V., Ortega, E. S., Galante, G. B., Olea, L., & Juri, M. J. D. (2014). First report of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in a diabetic foot ulcer patient in Argentina. *The Korean journal of parasitology*, *52*(1), 89. <https://doi.org/10.3347/kjp.2014.52.1.89>
- Olingy, C. E., San Emeterio, C. L., Ogle, M. E., Krieger, J. R., Bruce, A. C., Pfau, D. D., Jordan, B. T., Peirce, S. M., & Botchwey, E. A. (2017). Non-classical monocytes are biased progenitors of wound healing macrophages during soft tissue injury. *Scientific reports*, *7*(1), 447. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00477-1>
- Omer, S., Forgách, L., Zelkó, R., & Sebe, I. (2021). Scale-up of Electrospinning: Market Overview of Products and Devices for Pharmaceutical and Biomedical Purposes. *Pharmaceutics*, *13*(2), 286. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020286>
- Orkwis, J. A., Wolf, A. K., Shahid, S. M., Smith, C., Esfandiari, L., & Harris, G. M. (2020). Development of a piezoelectric PVDF-TrFE fibrous scaffold to guide cell adhesion, proliferation, and alignment. *Macromolecular bioscience*, *20*(9), 2000197. <https://doi.org/10.1002/mabi.202000197>
- Ovington, L. G. (2007). Advances in wound dressings. *Clinics in dermatology*, *25*(1), 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.003>
- Palanga, V. (2000). Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair & Regeneration*, *8*(5). <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2000.00347.x>
- Pang, Q., Yang, F., Jiang, Z., Wu, K., Hou, R., & Zhu, Y. (2023). Smart wound dressing for advanced wound management: Real-time monitoring and on-demand treatment. *Materials & Design*, *229*, 111917. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2023.111917>
- Pannier, F., & Rabe, E. (2013). Differential diagnosis of leg ulcers. *Phlebology*, *28*(1_suppl), 55-60. <https://doi.org/10.1177/0268355513477066>

- Parham, S., Kharazi, A. Z., Bakhsheshi-Rad, H. R., Kharaziha, M., Ismail, A. F., Sharif, S., Razzaghi, M., RamaKrishna, S., & Berto, F. (2022). Antimicrobial synthetic and natural polymeric nanofibers as wound dressing: a review. *Advanced Engineering Materials*, 24(6), 2101460. <https://doi.org/10.1002/adem.202101460>
- Park, H., Patil, T. V., Dutta, S. D., Lee, J., Ganguly, K., Randhawa, A., Kim, H., & Lim, K. T. (2024). Extracellular Matrix-Bioinspired Anisotropic Topographical Cues of Electrospun Nanofibers: A Strategy of Wound Healing through Macrophage Polarization. *Advanced Healthcare Materials*, 13(12), 2304114. <https://doi.org/10.1002/adhm.202304114>
- Partheniadis, I., Nikolakakis, I., Laidmäe, I., & Heinämäki, J. (2020). A Mini-Review: Needleless Electrospinning of Nanofibers for Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Processes*, 8(6), 673. <https://doi.org/10.3390/pr8060673>
- Partheniadis, I., Stathakis, G., Tsalavouti, D., Heinämäki, J., & Nikolakakis, I. (2022). Essential oil—loaded nanofibers for pharmaceutical and biomedical applications: a systematic mini-review. *Pharmaceutics*, 14(9), 1799. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091799>
- Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N. C., Ramirez, H., Nusbaum, A. G., Sawaya, A., Patel, S. B., Khalid, L., Isseroff, R. R., & Tomic-Canic, M. (2014). Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Advances in wound care*, 3(7), 445-464. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0473>
- Peña, O. A., & Martin, P. (2024). Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>
- Pereira, R. F., & Bartolo, P. J. (2016). Traditional therapies for skin wound healing. *Advances in wound care*, 5(5), 208-229. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0506>
- Petropoulos, I. N., Javed, S., Azmi, S., Khan, A., Ponirakis, G., & Malik, R. A. (2016). Diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy in the Middle East and North Africa (MENA) region: much work needs to be done. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 11(4), 284-294. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.06.002>
- Phillipson, M., & Kubes, P. (2019). The healing power of neutrophils. *Trends in immunology*, 40(7), 635-647. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.001>
- Pilehvar-Soltanahmadi, Y., Dadashpour, M., Mohajeri, A., Fattahi, A., Sheervalilou, R., & Zarghami, N. (2018). An overview on application of natural substances incorporated with electrospun nanofibrous scaffolds to development of innovative wound dressings. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 18(5), 414-427. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170308112147>
- Porter, D. A., Hoang, T. V., & Berfield, T. A. (2017). Effects of in-situ poling and process parameters on fused filament fabrication printed PVDF sheet mechanical and electrical properties. *Additive Manufacturing*, 13, 81-92. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2016.11.005>
- Prasad, G., Liang, J.-W., Zhao, W., Yao, Y., Tao, T., Liang, B., & Lu, S.-G. (2021, 2021/03/01). Enhancement of solvent uptake in porous PVDF nanofibers derived by a water-

- mediated electrospinning technique. *Journal of Materiomics*, 7(2), 244-253. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmat.2020.05.004>
- Qosim, N., Majd, H., Ahmed, J., Williams, G., & Edirisinghe, M. (2024, 2024/03/01). Making fibers from cellulose derivatives by pressurized gyration and electrospinning. *Cellulose*, 31(5), 2815-2832. <https://doi.org/10.1007/s10570-024-05793-0>
- Radulovic, N., Blagojevic, P., Stojanovic-Radic, Z., & Stojanovic, N. (2013). Antimicrobial plant metabolites: structural diversity and mechanism of action. *Current medicinal chemistry*, 20(7), 932-952. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23210781/>
- Rahmani, A. H., Anwar, S., Raut, R., Almatroudi, A., Babiker, A. Y., Khan, A. A., Alsahli, M. A., & Almatroodi, S. A. (2022). Therapeutic Potential of Myrrh, a Natural Resin, in Health Management through Modulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Advanced Glycation End Products Formation Using In Vitro and In Silico Analysis. *Applied Sciences*, 12(18), 9175. <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/18/9175>
- Ramadan, K. S., Sameoto, D., & Evoy, S. (2014). A review of piezoelectric polymers as functional materials for electromechanical transducers. *Smart Materials and Structures*, 23(3), 033001. <https://doi.org/10.1088/0964-1726/23/3/033001>
- Reynolds, N. M., Kim, K. J., Chang, C., & Hsu, S. L. (1989). Spectroscopic analysis of the electric field induced structural changes in vinylidene fluoride/trifluoroethylene copolymers. *Macromolecules*, 22(3), 1092-1100. <https://doi.org/10.1021/ma00193a016>
- Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R., & Ramakrishna, S. (2019). Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(27), 47738. <https://doi.org/10.1002/app.47738>
- Rezvani Ghomi, E., Niazi, M., & Ramakrishna, S. (2023). The evolution of wound dressings: From traditional to smart dressings. *Polymers for Advanced Technologies*, 34(2), 520-530. <https://doi.org/10.1002/pat.5929>
- Ribeiro, M., Simões, M., Vitorino, C., & Mascarenhas-Melo, F. (2024). Hydrogels in cutaneous wound healing: Insights into characterization, properties, formulation and therapeutic potential. *Gels*, 10(3), 188. <https://doi.org/10.3390/gels10030188>
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound healing: a cellular perspective. *Physiological reviews*, 99(1), 665-706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- Rogalski, J. J., M., B. C. W., & and Peijs, T. (2017, 2017/10/02). Rotary jet spinning review – a potential high yield future for polymer nanofibers. *Nanocomposites*, 3(4), 97-121. <https://doi.org/10.1080/20550324.2017.1393919>
- Salminen, A., Lehtonen, M., Suuronen, T., Kaarniranta, K., & Huuskonen, J. (2008). Terpenoids: natural inhibitors of NF-κB signaling with anti-inflammatory and anticancer potential. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 2979-2999. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8103-5>
- Sarawagi, S. (2008). Information extraction. *Foundations and Trends® in Databases*, 1(3), 261-377. <https://doi.org/10.1561/1900000003>

- Sarma, K. N., Thalluri, C., & Mandhadi, J. R. (2024). Nanofibers in Drug Delivery Systems: A Comprehensive Scientific Review of Recent Approaches. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 14(3). <https://doi.org/10.5530/ijpi.14.3.75>
- Sayampanathan, A. (2016). Systematic review of complications and outcomes of diabetic patients with burn trauma. *Burns*, 42(8), 1644-1651. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.06.023>
- Schultz, G. S., Chin, G. A., Moldawer, L., & Diegelmann, R. F. (2011). 23 principles of wound healing. *Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists*, 423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485016/>
- Sen, C. K. (2019). Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Advances in wound care*, 8(2), 39-48. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0946>
- Sen, C. K. (2021). Human wound and its burden: updated 2020 compendium of estimates. *Advances in wound care*, 10(5), 281-292. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0026>
- Sen, C. K., Gordillo, G. M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T. K., Gottrup, F., Gurtner, G. C., & Longaker, M. T. (2009). Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound repair and regeneration*, 17(6), 763-771. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x>
- Shariatzadeh, F. J., Currie, S., Logsetty, S., Spiwak, R., & Liu, S. (2024). Enhancing wound healing and minimizing scarring: A comprehensive review of nanofiber technology in wound dressings. *Progress in Materials Science*, 101350. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2024.101350>
- Shedoeva, A., Leavesley, D., Upton, Z., & Fan, C. (2019). Wound healing and the use of medicinal plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019(1), 2684108. <https://doi.org/10.1155/2019/2684108>
- Shehata, T. M., & Elsewedy, H. S. (2022). Paclitaxel and myrrh oil combination therapy for enhancement of cytotoxicity against breast cancer; QbD approach. *Processes*, 10(5), 907. <https://doi.org/10.3390/pr10050907>
- Shehzad, M., & Wang, Y. (2020, Jun 16). Structural Tailing and Pyroelectric Energy Harvesting of P(VDF-TrFE) and P(VDF-TrFE-CTFE) Ferroelectric Polymer Blends. *ACS Omega*, 5(23), 13712-13718. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00871>
- Short, B., Bakri, A., Baz, A., Williams, C., Brown, J., & Ramage, G. (2023, 2023/03/01). There Is More to Wounds than Bacteria: Fungal Biofilms in Chronic Wounds. *Current Clinical Microbiology Reports*, 10(1), 9-16. <https://doi.org/10.1007/s40588-022-00187-x>
- Shung, K. K., Cannata, J., & Zhou, Q. (2007). Piezoelectric materials for high frequency medical imaging applications: A review. *Journal of Electroceramics*, 19, 141-147. <https://doi.org/10.1007/s10832-007-9044-3>
- Singer, A. J., & Clark, R. A. (1999). Cutaneous wound healing. *New England journal of medicine*, 341(10), 738-746. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>
- Singh, S., Young, A., & McNaught, C.-E. (2017). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 35(9), 473-477. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>

- Smith, M., & Kar-Narayan, S. (2022). Piezoelectric polymers: theory, challenges and opportunities. *International Materials Reviews*, 67(1), 65-88. <https://doi.org/10.1080/09506608.2021.1915935>
- Soliman, W. E., Shehata, T. M., Mohamed, M. E., Younis, N. S., & Elsewedy, H. S. (2021). Enhancement of curcumin anti-inflammatory effect via formulation into myrrh oil-based nanoemulgel. *Polymers*, 13(4), 577. <https://doi.org/10.3390/polym13040577>
- Still, J., Glat, P., Silverstein, P., Griswold, J., & Mazingo, D. (2003). The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns*, 29(8), 837-841. [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(03\)00164-5](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(03)00164-5)
- Su, S., Duan, J., Chen, T., Huang, X., Shang, E., Yu, L., Wei, K., Zhu, Y., Guo, J., & Guo, S. (2015). Frankincense and myrrh suppress inflammation via regulation of the metabolic profiling and the MAPK signaling pathway. *Scientific reports*, 5(1), 13668. <https://doi.org/10.1038/srep13668>
- Su, Z., Ding, J., & Wei, G. (2014). Electrospinning: A facile technique for fabricating polymeric nanofibers doped with carbon nanotubes and metallic nanoparticles for sensor applications. *RSC advances*, 4(94), 52598-52610. <https://doi.org/10.1039/C4RA07848A>
- Sukumaran, S., Chatbouri, S., Rouxel, D., Tisserand, E., Thiebaud, F., & Ben Zineb, T. (2021). Recent advances in flexible PVDF based piezoelectric polymer devices for energy harvesting applications. *Journal of Intelligent Material Systems and Structures*, 32(7), 746-780. <https://doi.org/10.1177/1045389X20966058>
- Suliman, R. S., Alghamdi, S. S., Ali, R., Aljatli, D., Aljammaz, N. A., Huwaizi, S., Suliman, R., Kahtani, K. M., Albadrani, G. M., & Barhoumi, T. (2022). The role of myrrh metabolites in cancer, inflammation, and wound healing: prospects for a multi-targeted drug therapy. *Pharmaceuticals*, 15(8), 944. <https://doi.org/10.3390/ph15080944>
- Tarus, B., Fadel, N., Al-Oufy, A., & El-Messiry, M. (2016, 2016/09/01/). Effect of polymer concentration on the morphology and mechanical characteristics of electrospun cellulose acetate and poly (vinyl chloride) nanofiber mats. *Alexandria Engineering Journal*, 55(3), 2975-2984. <https://doi.org/10.1016/j.aej.2016.04.025>
- Theoharides, T. C., Alysandratos, K.-D., Angelidou, A., Delivanis, D.-A., Sismanopoulos, N., Zhang, B., Asadi, S., Vasiadi, M., Weng, Z., & Miniati, A. (2012). Mast cells and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(1), 21-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.086>
- Thomson, P. (2000). Immunology, microbiology, and the recalcitrant wound. *Ostomy/Wound Management*, 46(1A Suppl), 77S-82S; quiz 83S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10732642/>
- Tomaszewski, W., & Szadkowski, M. (2005). Investigation of Electrospinning with the Use of a Multi-jet Electrospinning Head. *Fibres & Textiles in Eastern Europe*. <https://doi.org/10.1177/155892501300800413>
- Tracy, L. E., Minasian, R. A., & Catterson, E. (2016). Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound. *Advances in wound care*, 5(3), 119-136. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0561>

- Turabelidze, A., & Dipietro, L. A. (2011). Inflammation and wound healing. *Endodontic Topics*, 24(1), 26-38. <https://doi.org/10.1111/etp.12012>
- Uppal, R., Bhat, G., Eash, C., & Akato, K. (2013, 2013/04/01). Meltblown nanofiber media for enhanced quality factor. *Fibers and Polymers*, 14(4), 660-668. <https://doi.org/10.1007/s12221-013-0660-z>
- Van Beek, G. W. (1958). Frankincense and myrrh in ancient South Arabia. *Journal of the American Oriental Society*, 78(3), 141-152. <https://doi.org/10.2307/595284>
- Veith, A. P., Henderson, K., Spencer, A., Sligar, A. D., & Baker, A. B. (2019, 2019/06/01/). Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 146, 97-125. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.09.010>
- Veleirinho, B., Rei, M. F., & Lopes-DA-Silva, J. (2008). Solvent and concentration effects on the properties of electrospun poly (ethylene terephthalate) nanofiber mats. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 46(5), 460-471. <https://doi.org/10.1002/polb.21380>
- Vowden, K., & Vowden, P. (2017). Wound dressings: principles and practice. *Surgery (Oxford)*, 35(9), 489-494. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.005>
- Walburn, J., Vedhara, K., Hankins, M., Rixon, L., & Weinman, J. (2009, 2009/09/01/). Psychological stress and wound healing in humans: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(3), 253-271. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.04.002>
- Wallace, H. A., Basehore, B. M., & Zito, P. M. (2017). Wound healing phases. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262065/>
- Walters, K. A., & Roberts, M. S. (2002). The structure and function of skin. In *Dermatological and transdermal formulations* (pp. 19-58). CRC press. <https://doi.org/10.1016/C2012-0-01604-3>
- Wang, S., & Li, Q. (2018). Design, synthesis and processing of PVDF-based dielectric polymers. *Iet Nanodielectrics*, 1(2), 80-91. <https://doi.org/10.1049/iet-nde.2018.0003>
- Wang, W., Narain, R., & Zeng, H. (2020). Hydrogels. In *Polymer science and nanotechnology* (pp. 203-244). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816806-6.00010-8>
- Wang, W., Zheng, Y., Jin, X., Sun, Y., Lu, B., Wang, H., Fang, J., Shao, H., & Lin, T. (2019). Unexpectedly high piezoelectricity of electrospun polyacrylonitrile nanofiber membranes. *Nano energy*, 56, 588-594. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2018.11.082>
- Wang, X., Wang, H., Zhang, J., Huang, Y., Wu, Y., Wang, Y., & Zhang, R. (2025, 2025/03/31). Morphological variability of Escherichia coli colonizing human wounds: a case report. *BMC Infectious Diseases*, 25(1), 440. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10484-7>
- Waymack, P., Duff, R. G., & Sabolinski, M. (2000, 2000/11/01/). The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. *Burns*, 26(7), 609-619. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(00\)00017-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0305-4179(00)00017-6)

- Wente, V. A. (1956). Superfine thermoplastic fibers. *Industrial & Engineering Chemistry*, 48(8), 1342-1346. <https://doi.org/10.1021/ie50560a034>
- Werner, S., & Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*, 83(3), 835-870. <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>
- White, J. F., Werkmeister, J. A., Darby, I. A., Bisucci, T., Birk, D. E., & Ramshaw, J. A. (2002). Collagen fibril formation in a wound healing model. *Journal of structural biology*, 137(1-2), 23-30. <https://doi.org/10.1006/jsbi.2002.4460>
- Whitney, J. D. (2005). Overview: acute and chronic wounds. *Nursing Clinics*, 40(2), 191-205. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2004.09.002>
- Wilgus, T. A., Roy, S., & McDaniel, J. C. (2013). Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions. *Advances in wound care*, 2(7), 379-388. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0383>
- Xiao, H., & Li, Y. (2025). From Teeth to Body: The Complex Role of *Streptococcus mutans* in Systemic Diseases. *Molecular Oral Microbiology*. <https://doi.org/10.1111/omi.12491>
- Xu, Z., Mahalingam, S., Basnett, P., Raimi-Abraham, B., Roy, I., Craig, D., & Edirisinghe, M. (2016). Making Nonwoven Fibrous Poly(ϵ -caprolactone) Constructs for Antimicrobial and Tissue Engineering Applications by Pressurized Melt Gyration. *Macromolecular Materials and Engineering*, 301(8), 922-934. <https://doi.org/10.1002/mame.201600116>
- Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications. *Chemical reviews*, 119(8), 5298-5415. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00593>
- Yadav, S., Arya, D. K., Pandey, P., Anand, S., Gautam, A. K., Ranjan, S., Saraf, S. A., Rajamanickam, V. M., Singh, S., & Chidambaram, K. (2022). ECM mimicking biodegradable nanofibrous scaffold enriched with curcumin/ZnO to accelerate diabetic wound healing via multifunctional bioactivity. *International journal of nanomedicine*, 17, 6843. <https://doi.org/10.2147/IJN.S388264>
- Yano, K., Watanabe, N., Tsuyuki, K., Ikawa, T., Kasanuki, H., & Yamato, M. (2015). Regulatory approval for autologous human cells and tissue products in the United States, the European Union, and Japan. *Regenerative Therapy*, 1, 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2014.10.001>
- Young, A., & McNaught, C.-E. (2011). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 29(10), 475-479. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2011.06.011>
- Yousef, H., Alhaji, M., & Sharma, S. (2017). Anatomy, skin (integument), epidermis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262154/>
- Zaky, A. A., Akram, M. U., Rybak, K., Witrowa-Rajchert, D., & Nowacka, M. (2024). Bioactive compounds from plants and by-products: Novel extraction methods, applications, and limitations. *AIMS Molecular Science*, 11(2), 150-188. <https://doi.org/10.3934/molsci.2024010>
- Zhang, S., Karaca, B. T., VanOosten, S. K., Yuca, E., Mahalingam, S., Edirisinghe, M., & Tamerler, C. (2015). Coupling Infusion and Gyration for the Nanoscale Assembly of Functional Polymer Nanofibers Integrated with Genetically Engineered Proteins.

Macromolecular Rapid Communications, 36(14), 1322-1328.
<https://doi.org/10.1002/marc.201500174>

- Zhang, W., Ronca, S., & Mele, E. (2017). Electrospun nanofibres containing antimicrobial plant extracts. *Nanomaterials*, 7(2), 42. <https://doi.org/10.3390/nano7020042>
- Zhang, X., & Lu, Y. (2014, 2014/10/02). Centrifugal Spinning: An Alternative Approach to Fabricate Nanofibers at High Speed and Low Cost. *Polymer Reviews*, 54(4), 677-701. <https://doi.org/10.1080/15583724.2014.935858>
- Zhao, G., Ran, X., Zhou, X., Tan, X., Lei, H., Xie, X., Yang, L., & Du, G. (2018). Green synthesis of hydroxylatopillar [5] arene-modified gold nanoparticles and their self-assembly, sensing, and catalysis applications. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6(3), 3938-3947. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b04292>
- Zhao, R., Liang, H., Clarke, E., Jackson, C., & Xue, M. (2016). Inflammation in chronic wounds. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
- Zheng, J., He, A., Li, J., & Han, C. C. (2007). Polymorphism control of poly (vinylidene fluoride) through electrospinning. *Macromolecular Rapid Communications*, 28(22), 2159-2162. <https://doi.org/10.1002/marc.200700544>
- Zhong, S., Zhang, Y., & Lim, C. (2010). Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2(5), 510-525.
- Zhou, F.-L., Gong, R.-H., & Porat, I. (2010). Needle and needleless electrospinning for nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 115(5), 2591-2598. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/app.31282>

9. BİLİMSEL FAALİYETLER

Makale

Eser Alenezi, E., Amir, A., Alenezi, H. A., & Ugurlu, T. (2025). Fabrication of Bio-Composite of Piezoelectric/Myrrh Nanofiber Scaffolds for Wound Healing via Portable Gyrospun. *Pharmaceutics*, 17(6), 717. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17060717>

ALENEZI EE, KERİMOĞLU O, UĞURLU T, . A recent review of the utilization of 3D printing in the development and manufacturing of pharmaceutical dosage forms. *J.Res.Pharm.* 2024; 28(3): 828-843. <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.743>

Bildiri (Poster veya Sözel)

Eser Alenezi, E., 11th ASIA PACIFIC INTERNATIONAL CONGRESS ON CONTEMPORARY SCIENTIFIC RESEARCH, March 12-15, 2025, Ho Chi Minh, Vietnam.