

Yara Tedavisi ve Nanolif Yapısındaki Yara Örtüleri

Wound Healing and Electrospun Wound Dressings: Review

Serdar TORT,^a
Fusun ACARTÜRK^a

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 14.07.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Fusun ACARTÜRK
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
acarturk@gazi.edu.tr

ÖZET Yara iyileşmesi, birbirini izleyen dönemlerden oluşan dinamik ve kompleks bir süreçtir. Akut yaralarda doku iyileşmesi süreci düzenli ve zamanında gerçekleşmektedir. Kronik yaralarda ise iyileşme normalden daha uzun sürmektedir. Yara iyileşmesi sürecinde uygun yara örtülerinin kullanımı önemli rol oynamaktadır. Yara bakımında günümüzde çok çeşitli yara bakım ürünü kullanılmaktadır. Bunlar arasında kompozit örtüler, transparen film örtüler, hidrokolloidler, aljinat örtüler, yara doldurucular, antibakteriyel örtüler ve hidrojel örtüler sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yara örtülerinin üretiminde elektro-çekim (electrospinning) yöntemi ile nanolif yapısındaki yara örtülerinin üretimi önem kazanmıştır. Çünkü bu yöntemle hazırlanan yara örtüleri diğer yöntemlere göre birçok üstünlük sağlamaktadır. Nanolifler oluşumlarına bağlı olarak geniş yüzey alanı ve 3 boyutlu mikroporöz yapıya sahiptirler. Nanolifler, nanometre boyutunda olmaları ve rastgele yerleşimli yapılarıyla ekstraselüler matris (ECM) yapısını taklit edebilmektedir. Nanoliflerin yüzey alanı/hacim oranlarının yüksek olmasına bağlı olarak absorblama kapasiteleri yüksektir. Yarayı bakteriyel penetrasyondan ve dehidratasyondan korumaktadırlar. Elde edilen nanoliflerin esnek ve kesilip şekillendirilebilir olması bölgeye özgü uygulamalar için avantaj sağlamaktadır. Yara örtüsü için uygun olan dokunmamış (non-woven) formda üretilmektedir. Yararın korunmasının yanı sıra terapötik ajanların lokal uygulanması sağlanmaktadır. Elektro-çekim yöntemi ile, sentetik ve doğal polimerlerin kombinasyonu ile çok-karışumlu nanolifler elde edilmektedir. Sentetik polimerler işlem kolaylığı ve iyi mekanik özellikler sağlarken, doğal polimerler iyileşme sürecinde yer alan biyomoleküllerle aktif olarak etkileşmeyi temin etmektedir. Üretilen yara örtülerinin karakterizasyonları standart test yöntemleri ile yapılmaktadır. Gelecekte kullanılacak olan yara örtülerinin çok fonksiyonlu olması istenmektedir. Geliştirilen yara örtüleri hem iyileşme sürecini hızlandıracak hem enfeksiyonu engelleyecek ve aynı zamanda da yararın durumunu da izleyebilecek özellikte olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi; yara örtüleri; nanolifler; elektro-çekim yöntemi; ekstraselüler matris

ABSTRACT Wound healing is a complex and dynamic process which has some healing periods following each other. Despite chronic wounds take a long time to heal, tissue healing process in acute wounds heal regularly and on time. The use of appropriate wound dressings plays an important role in wound healing process. A wide range of wound care products are currently used in wound care. These include: composite dressings, transparent film dressings, hydrocolloids, alginate dressings, wound fillers, antibacterial dressings and hydrogel dressings. In recent years studies on production of nanofiber based wound dressings made with electrospinning method has been gained importance. Because the wound dressings prepared by this method offers many advantages over other methods. Depending on the formation, nanofibers have large surface area and 3-dimensional microporous structure. Because of nanofibers are nanometer sized and have randomly formation, they can mimic the extracellular matrix (ECM) structure. Nanofibers have high absorption capacity depending on high surface area/volume ratio. Nanofibers protect the wound from bacterial penetration and dehydration. Because of nanofibers are suitable to form a shape and have flexible structures, they provide advantages for specific local applications. Nanofibers are produced in nonwoven forms which are suitable for wound dressings. Nanofibers provide wound protection as well as local application of therapeutic agents. Multi-mixed nanofibers are produced with combination of synthetic and natural polymers by electrospinning method. While synthetic polymers provides simplicity of process and good mechanical properties, natural polymers supply actively interaction with biomolecules which are take part in healing process. Standard test methods are used for characterization of wound dressings. Using multi functional wound dressings are desired in future. Developed wound dressings will accelerate healing process as well as prevent infection and also follow up status of wound.

Key Words: Wound healing; wound dressings; nanofibers; electrospinning; extracellular matrix

doi: 10.5336/pharmsci.2015-45768

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2015;4(2):68-78

Nanoteknolojinin gelişmesiyle birlikte nanoyapıdaki materyallerin üretimi sağlık alanında yeni tedavi yaklaşımları getirmektedir. Nanoteknoloji ile geliştirilen sağlık ürünlerinin gelecekte hem daha uzun hem de daha kaliteli bir yaşam sunabileceği düşünülmektedir. Yara iyileşmesini hızlandıran nanoteknolojik ürünlerin de geleneksel ürünlerin yerini alacağına inanılmaktadır.

YARA VE YARA İYİLEŞMESİ

Doku veya organların çeşitli etkenler tarafından bütünlüğünün ve fonksiyonlarının bozulmasına yara, bu bütünlüğün bir dizi iç içe geçmiş süreçlerle yeniden sağlanmasına ise yara iyileşmesi adı verilmektedir.¹⁻³ Yara iyileşmesi birbirini izleyen dönemlerden oluşan dinamik ve kompleks bir süreçtir.

Akut yara iyileşmesinde birbirinden ayrı, ancak iç içe geçmiş üç basamak bulunmaktadır.¹

1. İnflamasyon fazı: Dördüncü güne kadar sürdüğü kabul edilmektedir. İki basamağa ayrılabilir: a) Başlıca hemostaz ve nötrofil işlevlerinin baskın olduğu erken dönem ve b) Makrofaj işlevlerinin baskın olduğu geç dönem.

2. Proliferasyon fazı: Dördüncü günden sonra yaklaşık bir ay sürmektedir. Granülasyon dokusu gelişimi ile epitelizasyonun tamamlandığı süreçtir.

3. Olgunlaşma ve yeniden şekillenme fazı: Birinci aydan sonra yaranın tamamen kapanmasının ardından yıllarca sürebilmektedir.

Akut yaralarda doku iyileşmesi süreci düzenli ve zamanında gerçekleşmektedir.

Kronik yaralar ise iyileşmenin normalden daha uzun sürdüğü, sıklıkla tekrarlayan ve tedavi edilmezse iyileşme ile sonuçlanmayan yaralardır.⁴ Kabaca bir yaranın üç ay gibi bir süre içinde tamamen iyileşmemiş olması o yaranın kronikleştigiğine işaret etmektedir. Kronik yara kapsamında diyabetik ayak yaraları, bası yaraları, venöz ülserler, iskemik ülserler, çeşitli vaskülitlere bağlı yaralar bulunmaktadır.¹

Kronik yaralar, hastanın hareket kısıtlılığı, ağrı, koku ve yara enfeksiyonu gibi nedenlerle yaşam kalitesini bozmaktadır. Yara bakımı ve te-

davisi hastanın yaşam kalitesinin artırılması açısından önem taşımaktadır.

Yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla çok çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Bunlara örnek olarak; proliferasyonu artıran büyüme faktörleri, antioksidanlar, antimikrobiyal ajanlar, gümüş, bal ve vitaminler verilebilir.⁵⁻²³

YARA ÖRTÜLERİ

Yara iyileşmesi sürecinde uygun yara örtülerinin kullanımı önemli rol oynamaktadır.²³ Yara örtülerinin görevleri, enfeksiyona ve mikroorganizmalara karşı koruyucu özellik sağlamak, kan ve yara sıvısını absorblamak, yara iyileşmesini sağlamak ve bazı durumlarda yara üzerine ilaç tedavisi uygulamaktır. Yara örtülerinin diğer görevleri arasında sıvı kontrolü, koku giderilmesi, mikrobiyal kontrol, fiziksel bariyer, boşluk doldurucu etki, yara-daki yabancı cisimlerle hasarlı ve enfekte olmuş dokuların tamamen temizlenmesi (debridman) bulunmaktadır.²⁴

Yara bakımında günümüzde çok çeşitli yara bakım ürünü kullanılmaktadır. Bunlar arasında kompozit örtüler, transparan film örtüler, hidrokoloidler, aljinat örtüler ve yara doldurucular, antibakteriyel örtüler ve hidrojel örtüler sayılabilir. Her yara için ve her zaman kullanılacak ideal bir yara bakım ürünü bulunmamaktadır. Yara bakım ürünleri yaraya göre seçilmekte ve aynı yaranın değişik dönemlerinde ihtiyaca göre değiştirilmektedir.

Yara iyileşmesinde dermal ve epidermal dokunun rejenere olması ve iyileşmesinde kullanılmaktadır.

Yara örtüsü hazırlanırken kullanılan maddeler yarayı mikroorganizmalara karşı fiziksel bariyer olarak korurken nem ve oksijene geçirgen dirlir.

İdeal bir yara örtüsü aşağıdaki özellikleri taşımalıdır:^{2,23,25}

- Yara iyileşmesini hızlandırmalı,
- Yaraya nemli ortam sağlamalı,
- Yaranın kurummasına izin vermeksizin fazla eksüda ve toksik maddeleri ortamdaki uzaklaştırması,

- Kokuyu önlemeli,
- Yara yüzeyinin ısınısını korumalı,
- Havadan yara yüzeyine mikroorganizma geçişine izin vermemeli,
- Oksijen değişimine ve gaz alışverişine izin vererek hücre göçüne ve bölünmesine yardımcı olmalı,
- Hematom ya da hipertrofik skar oluşumunu önlemeli,
- Pansuman değişimi sırasında yaraya zarar vermemeli,
- Yara kenarındaki ciltte travma ve doku hasarına neden olmamalı,
- Yaranın dışarıdan görünmesini önlemeli,
- Ağrıyı azaltmalı,
- Kolay bulunan, uygulanan ve pahalı olmayan bir ürün olmalıdır.

Yara örtülerinin üretiminde kullanılan materyaller doğal ve sentetik olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.^{26,27}

a) Doğal polimerler biyoyumlu, biyoparçalanabilir ve ekstraselüler matris ile benzer yapıdadır. Bu polimerler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- Nötr yapıda (B-glukan, dekstran, selüloz),
- Asidik (aljinik asit, hiyalüranik asit)
- Bazik (kitin, kitozan),
- Sülfatlı polisakkarid (heparin, kondroitin, dermatan sülfat, keratan sülfat),
- Homoglikanlar: α -glukan, β -glukan, dekstran, selüloz, kitin, kitozan,
- Heteroglikanlar: Agar, karragenan, pektin, hiyalüronik asit, heparin, kondroitin sülfat,
- Glikolipidler: a-galaktoz,
- Peptid-protein: Bitkisel proteinler (soya, sodyum kazeinat), kollajen, keratin, sığır serum albumini, jelatin, enzimler

b) Sentetik polimerler por çapları çok küçük materyaller olup, geniş yüzey alanı sağlamaktadır. Biyo-uyumlu ve biyo-parçalanabilir yapıdadırlar. Bu polimerlere örnek olarak; poliüretan, poliakri-

lamid, polietilen glikol, polietilen oksit, polivinil alkol, poliakrilik asit, polilaktik asit ve polikaprolaktonlar verilebilir.

Yara örtülerini genel olarak pasif, interaktif, gelişmiş ve biyoaktif olmak üzere dört sınıfa ayırmak mümkündür.²⁸

Pasif yara örtüleri: Yarayı mekanik travmalardan ve bakterilerden koruyucu özellik gösterir. Kuru oldukları için yaranın nem seviyesini kontrol edemezler. Yaraya yapıştıkları için çıkartılmaları sırasında ağrı ve mekanik travma yaratırlar. Bu gruptaki yara örtülerine örnek olarak gazlı bez ve tül gras verilebilir.

İnteraktif yara örtüleri: Yarı geçirgen film veya köpük yapısındaki örtülerdir. Dış çevreden bakteri ve diğer mikroorganizmaların permeasyonuna karşı etkili bir bariyer oluştururlar.

Gelişmiş yara örtüleri: Hidrokolloid ve aljinat yapısındaki gelişmiş örtüler, yara çevresinde nem kontrolünü sağlayarak yara iyileşmesini kolaylaştırırlar.

Biyoaktif yara örtüleri: İlaç taşıyıcı sistem veya deri bileşenleri içeren sistemlerdir. Hücre sel yanıtı aktive ederek doku iyileşmesinde aktif rol oynarlar. Biyoaktif yara örtüleri özellikle kronik yara iyileşmesinde etkili bir sistem oluşturmaktadır.

“Food and Drug Administration (FDA)”nın sınıflandırmasına göre de yara örtüleri dört gruba ayrılmaktadır:

1. Rezorbe olmayan pasif örtüler: Gazlı bez, tül gras,
2. Oklüzif örtüler: Su ve nem geçirmeyen sargılara oklüzif örtüler denir. Sentetik yapılı örtülerdir ve altlarında nemli yara ortamı sağlarlar (film, hidrokolloid, köpük),
3. Hidrofilik/absorbe edici örtüler (aljinat, hidrofiber),
4. Hidrojeller.

Yara örtüsü üretiminde hidrokolloidler, aljinatlar ve hidrojeller sıklıkla kullanılmaktadır.²⁹⁻³¹ Aljinat yüksek konsantrasyonda kullanıldığı zaman yara proteazları için substrat olmaktadır. Yara örtüsüne yara sıvısı absorbe olduğu zaman proteazlar aljinat moleküllerine bağlanmakta ve tekrar yaraya döne-

rek kollajenleri parçalaması engellenmektedir. Ayrıca, gümüş, çinko, rubidyum, sitrik asit, kalsiyum, potasyum veya büyüme hormonu içeren ticari yara örtüsü matrisleri de tedavide kullanılmaktadır.

NANOLİF (NANOFİBER) YAPISINDAKİ YARA ÖRTÜLERİ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yara örtülerinin üretiminde elektro-çekim (electrospinning) yöntemi ile nanolif yapısındaki yara örtülerinin üretimi önem kazanmıştır. Çünkü bu yöntemle hazırlanan yara örtüleri diğer yöntemlere göre birçok üstünlük sağlamaktadır. Elektro-çekim yöntemiyle hazırlanan nanolif yapısındaki yara örtülerinin avantajları şöyle sıralanabilir:³²⁻³⁵

1) Nanolifler oluşumlarına bağlı olarak geniş yüzey alanı ve 3 boyutlu mikroporöz yapıya sahiptirler. Nanolifler, nanometre boyutunda olmaları ve rastgele yerleşimli yapılarıyla ekstraselüler matris (ECM) yapısını taklit edebilirler. ECM memeli dokuları içindeki hücrelerin arasında bulunan ve onları destekleyen karmaşık bir yapıdır. Deri, tendonlar, kıkırdak ve kemikte yaygın olarak bulunur ve temel bileşeni kollajendir. ECM, yara iyileşmesi sürecinde fiziksel olarak hücrelere destek yapan iskele görevi yaparak ve hücrelerin tutunması, proliferasyonu, göçü ve farklılaşmasında gerekli koşulları sağlayarak aktif rol alır.²⁸

2) İyileşme için sinyal yolu hızla başlatılarak fibroblastlar dermal tabakaya çekilir. Bu sayede ECM'deki kollajen ve çeşitli sitokinlerin (büyüme faktörleri, anjiyojenik faktörler) hasarlı dokuyu onarımı için salgılanması başlatılır.

3) Nanoliflerin yüzey alanı/hacim oranlarının yüksek olmasına bağlı olarak absorblama kapasiteleri yüksektir. Yaklaşık %17,9-213 oranında su absorblayabilirler. Bu oran klasik bir film yara örtüsü için %2,3 kadardır. Böylece hidrofilik polimerlerden yapılmış nanolif yapısındaki bir yara örtüsü, diğer yara örtüsüne göre daha etkili bir şekilde ek südayı absorbe edebilir.³⁶

4) Nanolifler birbiriyle bağlantılı (interconnected) yüksek (%60-90) porositeye sahiptir. Yarı geçirgen ve mikroporöz yapıda oldukları için oksijene geçirgendirler. Ancak, bu porlar ekzojen bakterilerin yaraya penetrasyonunu engelleyecek ölçüde de küçüktür.

5) Yarayı bakteriyel penetrasyondan ve dehidratasyondan korur.

6) Spesifik yüzey alanının yüksek olması (>5 m²/g) sayesinde yara sıvısının drenajını ve adsorbe olmasını sağlar.

7) Elde edilen nanoliflerin esnek ve kesilip şekillendirilebilir olması bölgeye özgü uygulamalar için avantaj sağlar.

8) Yara örtüsü için uygun olan dokunmamış (non-woven) formda üretilirler.

9) Yaranın korunmasının yanı sıra terapötik ajanların lokal uygulanması sağlanır. Nanoliflerin üretim işlemi sırasında antiseptik, antifungal, vazodilatör (Örneğin; minoksidil) özellikteki maddeler, büyüme hormonları (Örneğin; "fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF)" veya keratonosit hücreleri ilave edilebilir. Nanoliflerin çok katmanlı olarak üretilmeleri terapötik ajanların farklı tabakalara konularak, hepsinin bir arada tek bir yara örtüsü içinde üretimine olanak vermektedir. Bu tarz üretim, yara örtüsünün değiştirme sıklığını azaltarak yenilenen dokunun bozulmasını da engellemektedir.³⁶

10) Nanolif yapısındaki yara örtülerinin bir diğer özelliği de minimum skar dokusu oluşturarak iyileşmenin sağlanmasıdır. Biyoparçalanabilen fibröz yapı deri hücrelerinin kendi kendine iyileşmesi için yol gösterici olmaktadır.

ELEKTRO-ÇEKİM (ELECTROSPINNING) YÖNTEMİNİN NANOLİF VE YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİMİNDE UYGULANMASI

Nanolif terimi, çapları 1,0 mikrondan daha az olan lifler için kullanılmaktadır. Polimerden lif elde etmek için kullanılan geleneksel yöntemler mekanik kuvvetler yardımıyla gerçekleşmektedir. Elde edilen liflerin çapı genellikle 5-500 mikron arasında değişmektedir.³⁷ Son yıllarda önem kazanan lif elde etme yöntemlerinden biri olan elektro-çekim yönteminde ise polimer çözeltisinden lif oluşumu elektriksel alan yardımıyla gerçekleşmektedir.³⁸⁻⁴⁰

Bu yöntemle elde edilen liflerin çapı genellikle 100 nm-1 mikron arasında değişmektedir.³⁷ Elektro-çekim yöntemiyle elde edilen nanolifler, kullanıldığı ürünlere, diğer yöntemlerden farklı olarak daha geniş yüzey alanı, daha çok gözeneklilik,

ayarlanabilir por çapı ve yüzey özellikleri, yüksek permeabilite ve elektriksel yükleri tutma kabiliyeti verebilmektedir.⁴¹⁻⁴⁵ Bu yöntem tek basamaklı bir yöntem olduğundan maliyet ve üretim süresi açısından da oldukça avantajlıdır. Elektro-çekim yöntemi günümüzde filtrasyon, elektronik, tekstil, sensör, kompozit üretimi gibi farklı uygulamalarda kullanılmaktadır.⁴⁶ Son yıllarda ise biyomühendislik ve farmasötik alanda kullanımı önem kazanmıştır.

İlaç taşıyıcı sistem olarak nanolifler kullanıldığında, nanolif formundaki taşıyıcı sistemin yüzeyine etkin madde adsorbe ettirilebilir, hem etkin madde hem de taşıyıcı sistem nanolif formunda olabilir, farklı etkin maddelerin nanolif taşıyıcı sistemleri kombine hâle getirilebilir ve dozaj formu hazırlandıktan sonra nanolif taşıyıcı sistem içine hapsedilebilir.⁴⁷⁻⁴⁹ Basit bir elektro-çekim düzeneği yüksek voltaj güç kaynağı, besleme ünitesi ve toplama kısımlarından oluşmaktadır (Şekil 1).

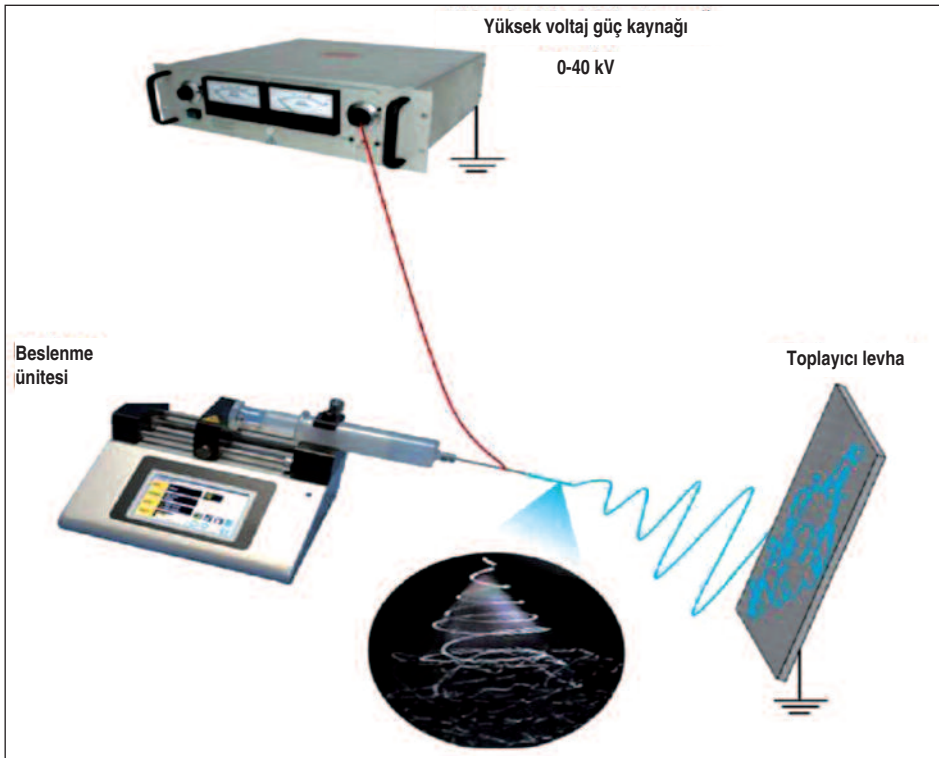
Elektro-çekim yönteminde uygulanan yüksek voltaj yardımıyla besleme ünitesi ve toplama plakası arasında elektriksel alan yaratılır ve besleme

ünitesinde damla hâlindeki polimer çözeltisinden toplama levhasına jet hâlinde fıskırır. Bu olay uygulanan elektriksel alanın, damlanın yüzey gerilimini yendiği anda gerçekleşir.³⁸ Toplayıcı levhaya giden jetin çapı giderek azalır ve çözücünün de buharlaşmasıyla nanometre boyutundaki lifler levhaya toplanırlar.

Nanolifin azalan çapıyla ters orantılı olarak yüzey alanında artış söz konusudur. Geleneksel yöntemlerle elde edilen nanoliflerin yüzey alanı 1 g polimerden 1 m² iken, elektro-çekim yöntemiyle 600 m²/g yüzey alanı elde edilebilmektedir.⁵⁰ Nanoliflerin oluşması oldukça hızlı bir şekilde milisaniye ölçeğinde gerçekleşmektedir. Ancak elektro-çekim mekanizması oldukça karmaşıktır. Nanoliflerin morfolojisini aşağıdaki parametreler etkilemektedir:^{37,38,51}

1. Polimerin özellikleri: Molekül ağırlığı ve dağılımı, camsı geçiş sıcaklığı ve çözünürlüğü.

2. Polimer çözeltisinin özellikleri: Konsantrasyon, viskozite, viskoelastisite, kondüktivite, dielektrik sabiti ve yüzey gerilimi.



ŞEKİL 1: Elektro-çekim yöntemi ile nanolif eldesinin şematik gösterimi.²⁸

3. İşlem koşulları: Uygulanan voltaj, toplayıcı levha ile polimer damlası arasındaki mesafe, elektrodun geometrisi, kullanılan solvanın buhar basıncı, polimer çözeltisi besleme debisi, polimer çözeltisinin geçtiği iğne ucunun çapı ve toplayıcı levhanın hareketi. Toplayıcı levha olarak genellikle sabit plaka ya da döner silindir kullanılmaktadır. Sabit plaka kullanıldığı zaman liflerin birbiri üzerine rastgele (random) yerleşimi (Şekil 2a), döner silindir kullanıldığı zaman ise liflerin birbiri üzerine paralel (aligned) yerleşimi (Şekil 2b) söz konusudur.⁵² Ayrıca, döner silindirde elde edilen nanoliflerin ortalama çapı ve dağılımı daha homojendir ve mekanik özellikleri daha iyidir. Doku mühendisliği açısından değerlendirildiğinde de paralel yerleşimli nanoliflerin hücre tutunmasını ve çoğalmasında olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir.⁵³

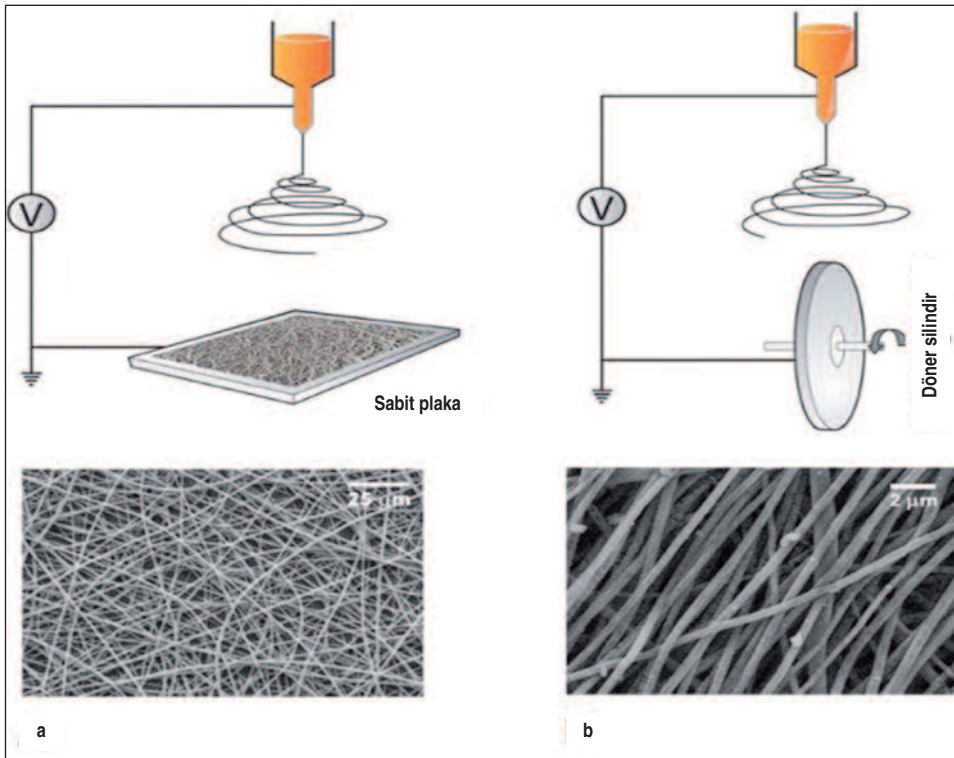
4. Ortam koşulları: Bağıl nem, sıcaklık, hava akımı ve basınçtır.

Tüm bu parametrelerdeki değişimler, elde edilen nanoliflerin yapısında değişikliklere neden olabilmektedir. Nanoliflerin fonksiyonlandırılması için literatürde üç farklı metot önerilmektedir:⁵⁴

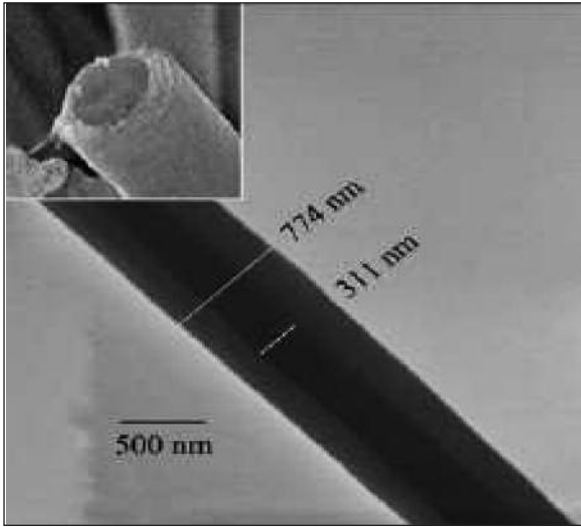
1. Biyoparçalanabilir polimer çözeltisi ile biyoaktif ajanların karıştırılarak biyoaktif kompozit nanoliflerin elde edilmesi.

2. Nanofibröz yapı iskelesine yüzey modifikasyonu yapılması.

3. Koaksiyel elektro-çekim yöntemi kullanılarak nanolif elde edilmesi. Özellikle interaktif yara örtülerinin üretiminde nanoliflere ilaç yüklemesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntemle nanoliflere antibiyotik, antiseptik, antibakteriyel, anestezi, vitamin ve çeşitli büyüme faktörleri yüklenebilir.⁵⁵ Koaksiyel nanolif elde edilmesi yönteminde iki ya da daha fazla polimer çözeltisi elektro-çekim cihazının koaksiyel kapiler besleme ünitesinden geçerek toplama levhasına çekirdek-kabuk (core-shell) yapısında nanolif şeklinde toplanmaktadır (Şekil 3).⁵⁶ Koaksiyel elektro-çekim 2003 yılında bulunmuş ve hızla popüler hâle gelmiştir. Bu şekilde elde edilen nanoliflerde dış kısma ilaç yüklenmesi yapılabilmektedir. Koaksiyel nanolif üretiminde klasik elektro-çekim yönteminden farklı olarak besleme ünitesinde çekirdek-kabuk başlık (core-shell nozzle) kullanılmaktadır. Bu özel



ŞEKİL 2: Sabit plaka üzerine toplanan nanolif görüntüsü (a) Döner silindir üzerine toplanan nanolif görüntüsü (b).⁵²



ŞEKİL 3: Koaksiyel elektro-çekim işlemi ile elde edilmiş nanoliflerin a) Taramalı elektron mikroskobu (SEM) b) Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) görüntüleri.⁵⁶

çift kompartmanlı başlık sayesinde iki farklı çözelti, iki farklı pompa kullanılarak, çekirdek-kabuk yapısında nanolifler elde edilmektedir. Bu yöntemle elektro-çekime uygun olmayan toz ya da nanopartikül süspansiyonlarının enkapsüle edilerek nanolif hâline getirilmesi mümkündür.⁵⁴

Elektro-çekim yöntemiyle elde edilen nanolif yapısındaki matrise ilaç yüklenmesi amacıyla farklı yöntemler kullanılmaktadır (Tablo 1).

Nanoliflerin hazırlanmasında çeşitli doğal ve sentetik polimerler ve çözücüler kullanılmaktadır (Tablo 2).³⁶ Elektro-çekim yöntemiyle yara örtüsü üretiminde özellikle polikaprolakton, poli (L-laktik asit), polivinil alkol, kitozan ve jelatin en çok kullanılan polimerlerdir.

Elektro-çekim yöntemi ile sentetik ve doğal polimerlerin kombinasyonuyla çok-karışımli nanolifler elde edilmektedir. Sentetik polimerler işlem kolaylığı ve iyi mekanik özellikler sağlarken, doğal polimerler iyileşme sürecinde yer alan biyomoleküllerle aktif olarak etkileşmeyi temin etmektedir.

Doğal ve sentetik polimerlerin birlikte kullanımıyla nanolif eldesinde başlıca iki hazırlama yöntemi kullanılmaktadır. Birinci yöntemde, polimerlerin tek bir çözülden çekimi yapılarak nanolifler hazırlanmaktadır. İkinci yöntemde ise önce sentetik polimer içeren çözülden

çekim yapılarak hazırlanan nanoliflerin üzeri doğal polimer ile kaplanmaktadır. İkinci yöntemle çekim işlemi daha kolay olmakta ve mekanik özellikleri daha iyi olan nanolif eldesi mümkün olmaktadır.

Doğal ve sentetik polimerlerin birlikte kullanımı ile elektro-çekim yöntemiyle hazırlanan nanolif yapısındaki yara örtüleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde farklı kombinasyonlar karşımıza çıkmaktadır.⁵⁸⁻⁶¹ Yuan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, keratin ve poli (hidroksibütilat-ko-hidroksivalerat) karışımı kullanılarak hazırlanan yara örtüsünün yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.⁶² Bir diğer çalışmada ise poliüretan-jelatin karışımı ile hazırlanan nanoliflerin karakterizasyonları yapılarak yara tedavisinde potansiyel olarak kullanılacağı belirtilmiştir.⁶³

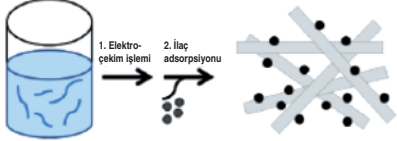

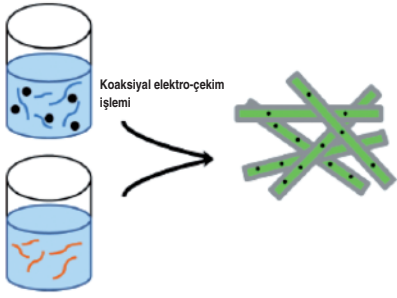
Kitozan, non toksik, biyoparçalanabilir, biyouyumlu olması, antibakteriyel, antimikotik özellik göstermesi ve hemostatik aktivitesi nedeni ile elektro-çekim yöntemiyle hazırlanan nanolif yapısındaki yara örtülerinin hazırlanmasında en çok kullanılan polimerlerden biridir.⁶⁴⁻⁷¹ Kitozanın, polivinil alkol, polikaprolakton, poli (L-laktit), poli(L-laktit)/poli(etilen glikol), polietilenoksit, kollajen kombinasyonları ile hazırlanan nanolif yapısındaki yara örtüleriyle başarılı sonuçlar alınmıştır.⁷²⁻⁷⁷

Elektro-çekim yöntemiyle hazırlanan nanolif yapısındaki yara örtülerinin üretiminde kullanılan biyopolimerler için uygun çözücü seçimi çok önemlidir. Ayrıca, çözücü konsantrasyonunun eşik seviyesinde tutulması gereklidir. Hazırlanan biyopolimer çözeltilerinin viskozitelerinin ölçülmesi amacıyla genellikle Ostwald tipi viskometre kullanılmaktadır.³⁶

NANOLİF YAPISINDAKİ YARA ÖRTÜLERİNİN KARAKTERİZASYONU

Üretilen yara örtülerinin karakterizasyonları standart test yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu amaçla yapılan testler arasında antibakteriyel ve hücresel özellikler, adhezyon, yara iyileşmesinin kantitatif olarak ölçümü, su buharı geçirgenliği, ıslanabilirlik, su tutma kapasitesi, diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) analizleri, termogravimetrik analiz

TABLO 1: Elektro-çekim tekniği ile hazırlanan nanolif matrise ilaç yüklemeye yöntemleri.⁵⁷

Elektro-çekim sonrası modifikasyon	İlaç yüklemeye tekniği	Avantajları	
 <p>1. Elektro-çekim işlemi 2. İlaç adsorpsiyonu</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ İlk önce polimer çözeltisinin elektro-çekimi işlemi gerçekleştirilir. Nanolif matris oluşuktan sonra ilaç yüklemeye basamağına geçilebilir ■ Nanolif matrise ilaç kovalent bağlarla yüklenilebilir ■ Kovalent modifikasyon ilaç adsorpsiyonundan sonra gerçekleştirilebilir 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aynı matrise farklı farklı ilaçların yüklenilebilmesi sağlanabilir ■ İlaç elektro-çekim işleminden etkilenmez ■ Daha az kayıp sağlanabilir ■ Uzatılmış ilaç salımı sağlanabilir ■ Matris-ilaç etkileşimi ile farklı salım profilleri oluşturulabilir 	
İlaç/polimer karışımının elektro-çekimi	 <p>İlaç/polimer karışımının elektro-çekimi</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ İlaç çözeltisinin, emülsiyonunun ya da süspansiyonunun ya da süspansiyonunun, polimer çözeltisi ile karıştırılarak elektro-çekim işlemi gerçekleştirilebilir ■ İlaç ve polimerin elektro-çekim işleminden önce kovalent bağlanması sağlanabilir 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Modifiye ilaç salımı sağlanabilir ■ Elektro-çekim işlemi doğrudan etki görülmesi istenen bölgede gerçekleştirilebilir ■ Uzatılmış ilaç salımı sağlanabilir
Çekirdek-kabuk elektro-çekim	Koaksiyel elektro-çekim ile ilaç/polimer çekirdek ve polimer kabuk	<ul style="list-style-type: none"> ■ Elektro-çekim işleminde ilaç/polimer çekirdek yapısını oluştururken, iç kısım başka bir polimer ile kabuk şeklinde kaplanabilir 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Modifiye ilaç salımı sağlanabilir ■ İlaç elektro-çekim işleminde korunmaktadır ■ Elektro-çekim işlemine uygun olmayan ilaçlar çekirdek kısmına yüklenerek elektro-çekimi sağlanabilir
 <p>Koaksiyel elektro-çekim işlemi</p>			

(TGA) X-ışını saçılımı (XRD) ve mekanik özellikler (sağlamlık, esneklik, gerilme kuvveti vb.) yer almaktadır.

Nanoliflerin %70 etanolla, UV radyasyonla, gama ışını ile benzalkonyum klorür çözeltisiyle, antimikrobiyal çözeltilerle, etilen oksit gazı veya

otoklav ile sterilize edilebildiği görülmüştür.⁷⁸⁻⁸⁴

Elektro-çekim yöntemiyle hazırlanan polietilen tereftalat nanoliflerin etilen oksit, otoklav ve UV sterilizasyonu ile yapılarındaki değişiklik incelenmiş ve UV sterilizasyon yönteminin nanoliflere en az hasarı verdiği sonucuna varılmıştır.⁷⁹

TABLO 2: Elektro-çekim yöntemiyle nanolif üretiminde kullanılan polimerler ve çözücüler.³⁶

Polimer	Çözücü
Polistiren	Dimetil formamit (DMF)
Poli (3-hidroksibütirat-ko-poli (3-hidroksivalerat)	Kloroform
Polikaprolakton	Diklorometan/DMF
Poli (etilen oksit ve polietilen glikol)	Su/kloroform
Poli (metil metakrilat)	Toluen/DMF
Selüloz asetat	Aseton
Naylon 6	DMF, m-krezol, formik asit
Polivinil klorür	DMF, Tetrahidrofur (THF)
Jelatin	Glasiyel asetik asit(AA), AA/2,2,2- trifloroetanol, AA/dimetil sulfoksit, AA/etilen glikol, AA/formamid
Polikarbonat ve poliüretan	İsopropil alkol, DMF, THF
Poliakrilonitril	DMF
Poli (etilen tereftalat)	Diklorometan/trifloro asetik asit
Poli (etilen naftalat)	o-klorofenol/o-klorobenzen
Poli (etilen-ko-vinil asetat)	Kloroform
Polilaktik asit	Kloroform
Dekstran	Su
Poli-l-laktit	Diklorometan
İpek	Formik asit/heksafloro isoprapanol
Polivinilalkol	Su
Kitozan	Trifloroasetik asit
Polibenzimidazol	N,N-dimetil asetamid
Poli (laktik asit)/poli (glikolik asit)	Diklorometan

Gelecekte kullanılacak olan yara örtülerinin çok fonksiyonlu olması istenmektedir. Geliştirilen yara örtüleri hem iyileşme sürecini hızlandıracak hem enfeksiyonu engelleyecek ve aynı zamanda da

yarının durumunu da izleyebilecek özellikte olacaktır. Böyle bir yara örtüsünün hazırlanabilmesi için aktif özellikteki sensörlerin ve nanoliflerin birlikte kullanımı söz konusudur.

KAYNAKLAR

- Braiman-Wiksman L, Solomonik I, Spira R, Tennenbaum T. Novel insights into wound healing sequence of events. *Toxicol Pathol* 2007;35(6):767-79.
- Aktaş Ş. [Local factors and adjunctive therapies for chronic wounds]. *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):217-22.
- Ekmekçi P, Bostancı S. [Wound healing]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2002;12(2):114-20.
- Yapucu Güneş Ü. [Evaluation of chronic wounds]. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2007;11(3):38-44.
- Celebi N, Erden N, Gönül B, Koz M. Effects of epidermal growth factor dosage forms on dermal wound strength in mice. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(5):386-7.
- Alemdaroglu C, Değim Z, Celebi N, Zor F, Oztürk S, Erdoğan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns* 2006;32(3):319-27.
- Coşkun S, Güleç EG, Balabanlı B, Acartürk F. Effects of epidermal growth factor on lipid peroxidation and nitric oxide levels in oral mucosal ulcer healing: a time-course study. *Surg Today* 2007;37(7):570-4.
- Güleç Peker GE, Coskun Ş, Ebeğil M, Acartürk F. Effect of exogenous epidermal growth factor (EGF) on nonenzymatic antioxidant capacities and MPO activity of wound tissue. *Med Chem Res* 2010;19(6):533-40.
- Coşkun Ş, Gülçeri Peker E, Balabanlı B, Ahıska S, Acartürk F. Effect of transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) on nitric oxide production and lipid peroxidation in oral mucosal wound healing. *Med Chem Res* 2011;20(1):23-8.
- Kaltalioglu K, Coskun-Cevher S, Tugcu-Demiroz F, Celebi N. PDGF supplementation alters oxidative events in wound healing process: a time course study. *Arch Dermatol Res* 2013;305(5):415-22.
- Manning CN, Schwartz AG, Liu W, Xie J, Havioglu N, Sakiyama-Elbert SE, et al. Controlled delivery of mesenchymal stem cells and growth factors using a nanofiber scaffold for tendon repair. *Acta Biomater* 2013;9(6):6905-14.
- Karatas F, Akbulut KG, Ozer C, Acarturk F, Omeroglu S, Yildirim Z, et al. The effects of aminoguanidine on the antioxidant mechanisms and nitrate levels in incisional oral mucosal wound healing process. *Turk J Biochem* 2011;36(1):43-9.

13. Kılıç C, Güleç Peker EG, Acartürk F, Kılıçaslan SM, Coşkun Cevher Ş. Investigation of the effects of local glutathione and chitosan administration on incisional oral mucosal wound healing in rabbits. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2013;112:499-507.
14. Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci* 2014;116(1):1-7.
15. Cherreddy KK, Coco R, Memvanga PB, Ucakar B, des Rieux A, Vandermeulen G, et al. Combined effect of PLGA and curcumin on wound healing activity. *J Control Release* 2013;171(2):208-15.
16. Perumal S, Ramadass SK, Madhan B. Sol-gel processed mupirocin silica microspheres loaded collagenscaffold: a synergistic bio-composite for wound healing. *Eur J Pharm Sci* 2014;52:26-33.
17. Archana D, Singh BK, Dutta J, Dutta PK. Chitosan-PVP-nano silver oxide wound dressing: In vitro and in vivo evaluation. *Inter J Biolog Macromol* 2015;73 (1): 49-57.
18. Lu S, Gao W, Gu HY. Construction, application and biosafety of silver nanocrystalline chitosan wound dressing. *Burns* 2008;34(5): 623-8.
19. Anisha BS, Biswas R, Chennazhi KP, Jayakumar R. Chitosan-hyaluronic acid/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds. *Int J Biol Macromol* 2013;62:310-20.
20. Vandamme L, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Monstrey S. Honey in modern wound care: a systematic review. *Burns* 2013;39(8):1514-25.
21. Dryden M, Lockyer G, Saeed K, Cook J. Engineered honey: in vitro antimicrobial activity of a novel topical wound care treatment. *J Global Antimicrob Resistance* 2014;2(3):168-72.
22. Sarhan WA, Azzazy HM. High concentration honey chitosan electrospun nanofibers: biocompatibility and antibacterial effects. *Carbohydr Polym* 2015;122:135-43.
23. Türsen Ü. [Wound dressings for ulcer treatment]. *Turk J Dermatol* 2013;7(1):61-71.
24. Anumolu S, Menjoge AR, Deshmukh M, Gerecke D, Stein S, Laskin J, et al. Doxycycline hydrogels with reversible disulfide crosslinks for dermal wound healing of mustard injuries. *Biomaterials* 2011;32(4):1204-17.
25. Kurtoğlu AH, Karataş A. [Current approaches to wound therapy: modern wound dressings]. *J Fac Pharm Ankara* 2009;38(3):211-32.
26. Mogoşanu GD, Grumezescu AM. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *Int J Pharm* 2014;463(2):127-36.
27. Bertesteanu S, Triaridis S, Stankovic M, Lazare V, Chifiruc MC, Vlad M, et al. Polymicrobial wound infections: pathophysiology and current therapeutic approaches. *Int J Pharm* 2014;463(2):119-26.
28. Abrigo M, McArthur SL, Kingshott P. Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges and future prospects. *Macromol Biosci* 2014;14(6):772-92.
29. Vowden K, Vowden P. Wound dressings: principles and practice. *Surgery* 2014;32(9):462-7.
30. Civelek B, Çelebioğlu S, Erbaş O, Yavuz E. [Wound covering alternatives in burn management]. *Turk Plast Surg* 2007;15(2):67-72.
31. Liakos I, Rizzello L, Scurr DJ, Pompa PP, Bayer IS, Athanassiou A. All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties. *Int J Pharm* 2014;463(2): 137-45.
32. Chen JP, Chang GY, Chen JK. Electrospun collagen/chitosan nanofibrous membrane as wound dressing. *Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects* 2008;313-314(1): 183-8.
33. Cai ZX, Mo XM, Zhang KH, Fan LP, Yin AL, He CL, et al. Fabrication of chitosan/silk fibroin composite nanofibers for wound-dressing applications. *Int J Mol Sci* 2010;11(9):3529-39.
34. Kim HS, Yoo HS. In vitro and in vivo epidermal growth factor gene therapy for diabetic ulcers with electrospun fibrous meshes. *Acta Biomater* 2013;9(7):7371-80.
35. Kanani AG, Bahrami SH. Review on electrospun nanofibers scaffold and biomedical applications. *Trends Biomater Artif Organs* 2010;24(2):93-115.
36. Zahedi P, Rezaeian I, Ranaei-Siadat SO, Jafari SH, Supaphol P. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polym Adv Technol* 2010;21(2):77-95.
37. Chronakis I. Micro-/nano-fibers by electrospinning technology: processing, properties and applications. In: Qin Y, Andrew W, eds. *Micromanufacturing Engineering and Technology*. 1sted. UK: Elsevier Inc; 2010. p.264-86.
38. Abdelgawad AM, Hudson SM, Rojas OJ. Antimicrobial wound dressing nanofiber mats from multicomponent (chitosan/silver-NPs/polyvinyl alcohol) systems. *Carbohydr Polym* 2014;100:166-78.
39. Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A. Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer* 2008;49(26):5603-21.
40. Badıllı U, Tarımcı N. [Applications of electro-spraying method in nanotechnology]. *J Fac Pharm Ankara* 2009;38(2):117-35.
41. Natu MV, Sousa H, Gil MH. Effects of drug solubility, state and loading on controlled release in bicomponent electrospun fibers. *Int J Pharm* 2010;397(1-2):50-8.
42. Luong-Van E, Grøndahl L, Chua KN, Leong KW, Nurcombe V, Cool SM. Controlled release of heparin from poly (epsilon-caprolactone) electrospun fibers. *Biomaterials* 2006; 27(9):2042-50.
43. Aduba DC, Hammer JA, Yuan Q, Yeudall WA, Bowlin GL, Yang H. Semi-interpenetrating network (sIPN) gelatin nanofiber scaffolds for oral mucosal drug delivery. *Acta Biomater* 2013;9(5):6576-84.
44. Gautam S, Dinda AK, Mishra NC. Fabrication and characterization of PCL/gelatin composite nanofibrous scaffold for tissue engineering applications by electrospinning method. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2013;33(3):1228-35.
45. Li M, Mondrinos MJ, Gandhi MR, Ko FK, Weiss AS, Lelkes PA. Electrospun protein fibers as matrices for tissue engineering. *Biomaterials* 2005;26(30):5999-6008.
46. Pham QP, Sharma U, Mikos AG. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: a review. *Tissue Eng* 2006;12(5):1197-211.
47. Loh XJ, Peh P, Liao S, Sng C, Jun Li. Controlled drug release from biodegradable thermoresponsive physical hydrogel nanofibers. *J Control Release* 2010;143(2):175-82.
48. Okuda T, Tominaga K, Kidoaki S. Time-programmed dual release formulation by multi-layered drug-loaded nanofiber meshes. *J Control Release* 2010;143(2):258-64.
49. Park CG, Kim E, Park M, Park JH, Choy YB. A nanofibrous sheet-based system for linear delivery of nifedipine. *J Control Release* 2011;149(3):250-7.
50. Ko FK. Nanofiber technology: bridging the gap between nano and macro world. In: Guçeri S, Gogotsi YG, Kuznetsov V, eds. *Nanoengineered Nanofibrous Materials*. 1st ed. Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2004. p.1-18.
51. Schiffman JD, Schauer CL. Review: electrospinning of biopolymer nanofibers and their applications. *Polymer Reviews* 2008;48(2): 317-52.
52. Li J, Connell S, Shi R. Biomimetic architectures for tissue engineering. In: Mukherjee A, ed. *Biomimetics Learning from Nature*. 1sted. USA: InTech; 2010. p.487-507.
53. Zhong S, Teo WE, Zhu X, Beuerman RW, Ramakrishna S, Yung LY. An aligned nanofibrous collagen scaffold by electrospinning and its effects on in vitro fibroblast culture. *J Biomed Mater Res A* 2006;79(3):456-63.
54. Yarin AL. Coaxial electrospinning and emulsion electrospinning of core-shell fibers. *Polym Advan Technol* 2011;22(3):310-7.

55. Rieger KA, Birch NP, Schiffman JD. Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing-a review. *J Mater Chem B* 2013;1(36): 4531-41.
56. Jiang H, Hu Y, Li Y, Zhao P, Zhu K, Chen W. A facile technique to prepare biodegradable coaxial electrospun nanofibers for controlled release of bioactive agents. *J Control Release* 2005;108(2-3):237-43.
57. Meinel AJ, Gernershaus O, Luhmann T, Merkle HP, Meinel L. Electrospun matrices for localized drug delivery: Current technologies and selected biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2012;81(1):1-13.
58. Panthi G, Park M, Kim HY, Park SJ. Electrospun polymeric nanofibers encapsulated with nanostructured materials and their applications: a review. *J Ind Engineer Chem* 2014;24:1-13.
59. Leung V, Hartwell R, Yang H, Ghahary A, Ko F. Bioactive nanofibers for wound healing applications. *J Fiber Bioeng Inform* 2011;4(1):1-14.
60. Lee KY, Jeong L, Kang YO, Lee SJ, Park WH. Electrospinning of polysaccharides for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61(12):1020-32.
61. Moura LI, Dias AM, Carvalho E, de Sousa HC. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment--a review. *Acta Biomater* 2013;9(7): 7093-114.
62. Yuan J, Geng J, Xing Z, Shim KJ, Han I, Kim JC, et al. Novel wound dressing based on nanofibrous PHBV-keratin mats. *J Tissue Eng Regen Med* 2012. DOI: 10.1002/term.1653.
63. Kim SE, Heo DN, Lee JB, Kim JR, Park SH, Jeon SH, et al. Electrospun gelatin/polyurethane blended nanofibers for wound healing. *Biomed Mater* 2009;4(4):044106.
64. Elsabee MZ, Naguib HF, Morsi RE. Chitosan based nanofibers, review. *Mater Sci Eng C* 2012;32(1): 1711-26.
65. Ignatova M, Manolova N, Rashkov I. Electrospun antibacterial chitosan-based fibers. *Macromol Biosci* 2013;13(7):860-72.
66. Shukla SK, Mishra AK, Arotiba OA, Mamba BB. Chitosan-based nanomaterials: a state-of-the-art review. *Inter J Biol Macromol* 2013;59:46-58.
67. Su P, Wang C, Yang X, Chen X, Gao C, Feng XX, et al. Electrospinning of chitosan nanofibers: the favorable effect of metal ions. *Carbohydr Pol* 2011;84(1):239-46.
68. Li AD, Sun ZZ, Zhou M, Xu XX, Ma JY, Zheng W, et al. Electrospun chitosan-graft-PLGA nanofibers with significantly enhanced hydrophilicity and improved mechanical property. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013;102: 674-81.
69. Upadhyaya L, Singh J, Agarwal V, Tewari RP. Biomedical applications of carboxymethyl chitosans. *Carbohydr Polym* 2013;91(1):452-66.
70. Zhao R, Lia X, Suna B, Zhang Y, Zhang D, Tang Z, et al. Electrospun chitosan/sericin composite nanofibers with antibacterial property as potential wound dressings. *Int J Biol Macromol* 2014;68:92-7.
71. Vasile BS, Oprea O, Voicua G, Ficai A, Andronescu E, Teodorescu A, et al. Synthesis and characterization of a novel controlled release zinc oxide/gentamicin-chitosan composite with potential applications in wounds care. *Int J Pharm* 2014;463(2):161-9.
72. Paipitak K, Pornpra T, Mongkotalang P, Techitdheera W, Pecharapa W. Characterization of PVA-chitosan nanofibers prepared by electrospinning. *Procedia Engineering* 2011;8: 101-5.
73. Spasova M, Paneva D, Manolova N, Radenkov P, Rashkov I. Electrospun chitosan-coated fibers of poly(L-lactide) and poly(L-lactide)/ poly(ethylene glycol): preparation and characterization. *Macromol Biosci* 2008;8(2): 153-62.
74. Desai K, Kit K, Li J, Zivanovic S. Morphological and surface properties of electrospun chitosan nanofibers. *Biomacromolecules* 2008;9(3):1000-6.
75. Min LL, Yuan ZH, Zhong LB, Liu Q, Wu RX, Zheng YM. Preparation of chitosan based electrospun nanofiber membrane and its adsorptive removal of arsenate from aqueous solution. *Chemical Engineering Journal* 2015;267:132-41.
76. Rieger KA, Schiffman JD. Electrospinning an essential oil: cinnamaldehyde enhances the antimicrobial efficacy of chitosan/poly(ethylene oxide) nanofibers. *Carbohydr Polym* 2014;113:561-8.
77. Torres-Giner S, Ocio MJ, Lagaron JM. Novel antimicrobial ultrathin structures of zein/chitosan blends obtained by electrospinning. *Carbohydr Pol* 2009;77(2):261-6.
78. Üstündağ GC, Karaca E, Özbek S, Çavuşoğlu İ. In vivo evaluation of electrospun poly (vinyl alcohol)/sodium alginate nanofibrous mat as wound dressing. *Journal of Textile & Apparel* 2010;4(1):290-8.
79. Düzyer Ş, Koral Koç S, Hockenberger A, Evke E, Kahveci Z, Uğuz A. Effects of different sterilization methods on polyester surfaces. *Journal of Textile & Apparel* 2013;23(4):319-24.
80. Braghirolli DI, Steffens D, Quintiliano K, Acasigua GA, Gamba D, Fleck RA, et al. The effect of sterilization methods on electronspun poly(lactide-coglycolide) and subsequent adhesion efficiency of mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2014;102(4):700-8.
81. Robin NG, Gurm JS, Yang ST. Benzalkonium chloride sterilization of nonwoven fibrous scaffolds for astrocyte culture. *The Open Biotechnology Journal* 2009;3(1):73-8.
82. Hejazian LB, Esmailzade B, Moghanni Ghoroghi F, Moradi F, Hejazian FB, Aslani A, et al. The role of biodegradable engineered nanofiber scaffolds seeded with hair follicle stem cells for tissue engineering. *Iran Biomed J* 2012;16(4):193-201.
83. Mavis B, Demirtaş TT, Gümüşdereiloğlu M, Gündüz G, Colak U. Synthesis, characterization and osteoblastic activity of polycaprolactone nanofibers coated with biomimetic calcium phosphate. *Acta Biomater* 2009;5(8): 3098-111.
84. Şeker Ş, Arslan YE, Elçin YM. Electrospun nanofibrous PLGA/fullerene-C60 coated quartz crystal microbalance for real-time gluconic acid monitoring. *Sensors Journal IEEE* 2010;10(8):1342-8.