

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSAN PAPİLLOMA VİRÜSÜ TEDAVİSİNDE
KULLANILMAK ÜZERE NANOFİBER
FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ

Ayşenur ARSLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Biyomühendislik Anabilim Dalı
Biyomühendislik Programı

Danışman
Doç. Dr. Alper YILMAZ

Eş-Danışman
Dr. Özgür YILMAZ

Mart, 2025

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSAN PAPİLLOMA VİRÜSÜ TEDAVİSİNDE
KULLANILMAK ÜZERE NANOFİBER
FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ

Ayşenur ARSLAN tarafından hazırlanan tez çalışması 11.03.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı Biyomühendislik Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Alper YILMAZ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Dr. Özgür YILMAZ
TÜBİTAK Marmara Araştırma
Merkezi
Eş-Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Alper YILMAZ, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Ceren
ÇALIKOĞLU KOYUNCU, Üye
Marmara Üniversitesi

Danışmanım Doç. Dr. Alper YILMAZ sorumluluğunda tarafımda hazırlanan “İnsan Papilloma Virüsü Tedavisinde Kullanılmak Üzere Nanofiber Formülasyonlarının Geliştirilmesi” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Ayşenur ARSLAN

İmza



Bu alışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)
tarafından 20AG041 proje numarasıyla finanse edilmiştir.

*Aileme
ve
dostlarıma*



TEŞEKKÜR

Öncelikle Yıldız Teknik Üniversitesi'ne ve danışman hocam Doç. Dr. Alper Yılmaz hocama ve çok kıymetli akademisyen hocalarıma, üniversite hayatım boyunca bana kattıkları bilgilere ve hayat boyu öğrenmeyi amaçlama bakış açıları için teşekkür ederim.

TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Biyomalzeme, Biyoelektronik, Biyomekanik Mükemmelliyet Merkezi Malzeme Teknolojileri'ne ve eş danışman hocam kıdemli araştırmacı Dr. Özgür Yılmaz, kıdemli araştırmacı Dr. Sevgi Gülyüz'e bana sundukları imkanlar için teşekkür ederim. TÜBİTAK bünyesinde bana sağladığı destek ve yardımları için kıymetli doktora öğrencisi hocam Kübra Arancı Çiftçi'ye ve yine TÜBİTAK bünyesinde doktora yapan hocam Sümeyra Ayan'a teşekkürler ederim.

Yüksek lisansım boyunca her zaman beni destekleyen anneme, babama, kardeşime ve dostlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca İstanbul'a, Yıldız Teknik Üniversitesi kampüsüne ve bünyesinde bulunan öğrenci kulüplerine; üniversite yıllarım boyunca gerek akademik gerek sosyal hayatımda yarattığı katkılar için minnettarım.

Ayşenur ARSLAN

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xii
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Hipotez	2
1.3 Tezin Amacı	2
2 MATERYAL VE YÖNTEM	4
2.1 Elektroğırme Yöntemi	4
2.1.1 Elektroğırme Yönteminde Kullanılan Polimerler	5
2.1.2 Elektroğırme Yöntemini Etkileyen Faktörler	5
2.1.3 Elektroğırme Yönteminin Uygulama Alanları	6
2.1.4 Elektroğırme Yöntemiyle Üretilen Nanofiber Yamalarda Kullanılan Polimerler	10
2.1.5 İnsan Papilloma Virusu (HPV)	10
2.1.6 Omega-3 Ethyl Ester	12
3 DENEYSEL YÖNTEM	15
3.1 Kullanılan Polimerler ve Optimizasyon Parametreleri	15
3.1.1 PAA Polimer Çözeltisinin Hazırlanması	16
3.1.2 PAA/sALG Polimer Çözeltisinin Hazırlanması	18
3.1.3 PAA/sALG/K-KG Polimer Çözeltisinin Hazırlanması	21
3.1.4 PAA/sALG/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester Yüklü Polimer Çözeltisinin Hazırlanması	41

4 SONUÇLAR VE TARTIŞMA	43
4.1 Kompozit Nanofiberlerin Karakterizasyonu	43
4.2 SEM Karakterizasyonu	43
4.2.1 PAA Polimer Çözeltisinin Karakterizasyonu	43
4.2.2 PAA/sALG Polimer Çözeltisinin Karakterizasyonu	43
4.2.3 PAA/sALG/K-KG Polimer Çözeltisinin Karakterizasyonu .	47
4.2.4 Omega-3 Acid Ethyl Ester Yüklü PAA/sALG/K-KG Polimer Çözeltisinin Karakterizasyonu	48
4.3 Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopi (FT-IR) Karakterizasyonu	49
4.4 Termal Analiz Testi (DSC)	50
4.5 Mekanik Özelliklerin Belirlenmesi (Çekme Testi)	52
4.6 Yüzey Temas Açısı Testi	52
5 SONUÇ	54
KAYNAKÇA	57
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	61

SİMGELİSTESİ

T_g	Camsı Geçiş Sıcaklığı
ESEM	Çevresel Taramalı Elektron Mikroskobu
T_m	Erime Sıcaklığı
EtOH	Etanol
kN	Kilonewton
kV	Kilovolt
MPa	Megapascal
μL	Mikrolitre
mg	Miligram
mL/sa	Mililitre/Saat
mm^2	Milimetre kare
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
cm	Santimetre
H_2O	Su
%	Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
EPA	Eikosapentaenoik Asit
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FT-IR	Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HPV	İnsan Papilloma Virüs
KK-G	Kappa Karagenan
PAA	Poliakrilik Asit
sALG	Sodyum Aljinat
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopisi
TRX-100	Triton X 100

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Elektroegirme yönteminin şematik gösterimi	5
Şekil 2.2	Elektroegirme yöntemini etkileyen parametreler	7
Şekil 2.3	Elektroegirme yöntemiyle üretilen nanofiberlerin kullanım alanları	7
Şekil 2.4	Nanofiber üretimi şematik gösterimi	13
Şekil 2.5	Nanofiber karakterizasyonu şematik gösterimi	14
Şekil 3.1	Elektroegirme cihazı	16
Şekil 3.2	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) nanofiberlerin SEM görüntüleri	17
Şekil 3.3	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [5:1] nanofiberlerin SEM görüntüleri	18
Şekil 3.4	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %3 sALG [8:1] nanofiberlerin SEM görüntüleri	33
Şekil 3.5	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri	34
Şekil 3.6	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [5:1] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri	34
Şekil 3.7	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O:EtOH) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100 ve %0,5 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri	35
Şekil 3.8	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [7:1] + %0,5 KK-G][8:2 nanofiberlerin SEM görüntüleri	35
Şekil 3.9	%5 PAA (a/h)(50°C (dH ₂ O) + %2 sALG [4:1] + %1 KK-G][9:1] nanofiberlerin SEM görüntüleri	35
Şekil 3.10	[%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [5/6/7/8/9:1] + %1 KK-G][9:1] nanofiberlerin SEM görüntüleri	36
Şekil 3.11	[[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][1:1]] + %0,2/%0,5 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri	36
Şekil 3.12	[[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][2:1]] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri	36
Şekil 3.13	[[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][5:1]] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri	37
Şekil 3.14	[[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][7:3]] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri	37

Şekil 3.15	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][7:3]] + %0,5 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri .	39
Şekil 3.16	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][9:1]] + %0,2/%0,5 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri	39
Şekil 3.17	[[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 mL solüsyon + 0,3 µL Omega-3 Acid Ethyl Ester (1 saat/gece karıştırılan çözelti)] nanofiberlerin SEM görüntüleri	42
Şekil 4.1	PAA/sALG/ K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester’li nanofiberlere ait FT-IR grafiği	49
Şekil 4.2	PAA/sALG/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester’li nanofiberlere ait DSC grafiği	51
Şekil 4.3	Sırası ile PAA, PAA/sALG, PAA/sALG/K-KG, PAA/sALG/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiberlerine ait yüzey temas açısı değerleri	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	HPV tipi ve ilişkili olduğu lezyonlar	11
Tablo 2.2	HPV'ye yönelik aşılar ve etkinliği bulunan HPV tipleri	12
Tablo 3.1	PAA/sAlg/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiber üretimi için uygulanan optimizasyon parametreleri	15
Tablo 3.2	PAA/sAlg/ K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiber üretimi için uygulanan polimer karışım parametreleri	15
Tablo 3.3	PAA/sAlg/ K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiber üretimi için uygulanan proses parametreleri	16
Tablo 3.4	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	17
Tablo 3.9	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [5:1] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	18
Tablo 3.5	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [5:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	22
Tablo 3.6	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %3 sALG [8:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	23
Tablo 3.7	%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	24
Tablo 3.8	%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O)) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	24
Tablo 3.10	%5 PAA (a/h)(dH ₂ O:EtOH) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100 ve %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	25
Tablo 3.11	[%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [5:1] + %1 KK-G][6:4] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	25
Tablo 3.12	[%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [7:1] + %0,5 KK-G][8:2] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	26
Tablo 3.13	[%5 PAA (a/h)(dH ₂ O) + %2 sALG [8:1] + %1 KK-G][6:4] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	26
Tablo 3.14	[%5 PAA (a/h))(50°C (6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][6:4] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	26

Tablo 3.15	[%5 PAA (a/h))(50°C (6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %1 KK-G] [9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	27
Tablo 3.16	[%5 PAA (a/h))(50°C (dH ₂ O) + %2 sALG [4:1] + %1 KK-G] [9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	27
Tablo 3.17	[%5 PAA (a/h))(dH ₂ O) + %2 sALG [5:1] + %1 KK-G] [9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	28
Tablo 3.18	[%5 PAA (a/h))(dH ₂ O) + %2 sALG [6:1] + %1 KK-G] [9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	28
Tablo 3.19	[%5 PAA (a/h))(dH ₂ O) + %2 sALG [7:1] + %1 KK-G] [9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	29
Tablo 3.20	[%5 PAA (a/h))(dH ₂ O) + %2 sALG [8:1] + %1 KK-G] [9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	29
Tablo 3.21	[%5 PAA (a/h))(dH ₂ O) + %2 sALG [9:1] + %1 KK-G] [9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	29
Tablo 3.22	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [1:1]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	30
Tablo 3.23	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [1:1]] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	30
Tablo 3.24	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [2:1]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	31
Tablo 3.25	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [5:1]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	32
Tablo 3.26	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [7:3]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	33
Tablo 3.27	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [7:3]] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	38
Tablo 3.28	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [9:1]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	38
Tablo 3.29	[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [9:1]] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	40

Tablo 3.30	[[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 mL solüsyon + 0,3 µL Omega-3 Acid Ethyl Ester (1 saat karıştırılan çözelti)] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	41
Tablo 3.31	[[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH ₂ O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 mL solüsyon + 0,3 µL Omega-3 Acid Ethyl Ester (1 gece karıştırılan çözelti)] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri	42
Tablo 4.1	PAA polimer solüsyonu ile elde edilen optimum fiber denemeleri ve SEM sonuçları	44
Tablo 4.2	PAA: sAlg polimer solüsyonu ile elde edilen optimum fiber denemeleri ve SEM sonuçları	45
Tablo 4.3	PAA: sAlg: TRX-100 polimer solüsyonu ile elde edilen optimum fiber denemeleri ve SEM sonuçları	46
Tablo 4.4	PAA: sAlg: Triton X-100: K-KG polimer solüsyonu ile elde edilen optimum fiber denemeleri ve SEM sonuçları	47
Tablo 4.5	%5 PAA(a/h) 6:4(H ₂ O:EtOH(h/h)) + %2 sALG + %0.5 K-KG + %0,5 TRX-100 + Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiberlerin SEM görüntüleri	48
Tablo 4.6	PAA nanofiberlerinin çekme dayanımı ve kopmada uzama sonuçları	52

İnsan Papilloma Virüsü Tedavisinde Kullanılmak Üzere Nanofiber Formülasyonlarının Geliştirilmesi

Ayşenur ARSLAN

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Alper YILMAZ

Eş-Danışman: Dr. Özgür YILMAZ

Elektroeğirme yöntemi, düşük maliyetli ve basit bir yaklaşım olarak kabul edilen, üretebildiği çeşitli fonksiyonel özelliklere sahip nanofibröz malzemeler sayesinde son 20 yılda tıp, ilaç ve kozmetik gibi çeşitli alanlarda geniş uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Elektroeğirme yöntemiyle üretilen nanofiberler, yüksek yüzey alanı ve gözenekli yapısı sayesinde hem laboratuvar hem de endüstriyel alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca özellikle kontrollü ve hedefli ilaç salımı ile tedavi etkinliğini artırır ve yan etkileri azaltırlar. Bu nedenle, nanofiber bazlı ilaç tedavileri ileri tedavi yöntemlerinde giderek daha fazla tercih edilen bir seçenek haline gelmektedir. Bu çalışmada, daha önce çalışılmamış poliakrilik asit (PAA), sodyum aljinat (sALG) ve kapa karragenan (K-KG) bazlı, biyouyumlu ve özgül nanofiber ilaç taşıyıcı sistemler kontrollü salım ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. PAA, yüksek su tutma kapasitesi sayesinde hücrelerin canlı kalmasını sağlayarak gerekli hidrasyon ortamını sağlarken; sALG polimeri ilaç veya büyüme faktörleri için taşıyıcı yapı olarak kullanıldığında kontrollü salımı sağlar; belirli sıcaklıklarda jelleşebilen K-KG, termojelleşme özelliği ve yüksek viskozitesi sayesinde mekanik dayanıklılık sağlamaktadır. Ayrıca, çalışmada Triton X-100 ilavesinin nanofiber karışımların morfolojisi üzerindeki etkisi incelendi. Nanofiberlerin morfolojisi ve boyut dağılım eğrileri Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile belirlendi. Nanofiberlerin kimyasal yapısı Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR)

analizi ile incelendi. Deneysel sonuçlar, incelenenler arasında % 2 (a/h) sALG, % 0.5 (a/h) K-KG ve % 0.5(h/h) Triton X-100 ile karıştırılan % 5 (a/h) PAA nanofiberlerin optimum olduğunu gösterdi. Elektroeğirme yöntemiyle geliştirilen PAA/NaALG/K-KG bazlı, kompozit nanofiberlerin kontrollü salımı sağlayarak terapötik etkinliği artırması doku mühendisliği uygulamalarında mevcut tedavi yöntemlerine alternatif sunması açısından büyük umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Elektroeğirme, Kappa-karragenan(K-KG), Nanofiber, Poli(akrilik asit), Sodyum Aljinat(sALG).



ABSTRACT

Development of Nanofiber Formulations For Human Papilloma Virus Treatment

Ayşenur ARSLAN

Department of Bioengineering
Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Alper YILMAZ

Co-supervisor: Dr. Özgür YILMAZ

In the past 20 years, electrospinning, regarded as a low-cost and simple approach, has attracted great attention due to its wide applications in various fields such as medicine, pharmaceuticals, and cosmetics, thanks to the nanofibrous materials with diverse functional properties it can produce. Nanofibers produced by the electrospinning method are frequently used in both laboratory and industrial fields due to their high surface area and porous structure. They enhance treatment efficacy and reduce side effects through controlled and targeted drug release. Therefore, nanofiber-based drug therapies are becoming an increasingly preferred option in advanced treatment methods. In this study, novel nanofiber-based drug delivery systems, which have not been studied before and are based on a blend of polyacrylic acid (PAA), sodium alginate (NaALG), and kappa carrageenan (K-KG), were developed to provide biocompatibility, controlled release, and suitability for tissue engineering applications. PAA, thanks to its high-water retention capacity, helps cells stay alive and provides the necessary hydration environment; NaALG polymers provide controlled release when used as a carrier structure for drugs or growth factors; K-KG 's thermogelation feature, which can gel at certain temperatures, and its high viscosity will provide mechanical durability. In addition, the effect of the addition of Triton X-100 on the morphology of nanofiber blends was investigated in the study. The morphology and size distribution curves of nanofibers were determined by Scanning electron microscopy (SEM). The chemical structure of nanofibers was investigated by Fourier transform infrared spectroscopy

(FTIR) analysis. Experimental results showed that 5% (w/v) PAA nanofibers blended with 2% (w/v) NaALG, 0.5% (w/v) K-KG and 0.5% (v/v) Triton X-100 was found to be optimum among the examined. Composite nanofibers based on PAA/NaALG/K-KG developed by electrospinning show great promise as an alternative to existing treatment methods in tissue engineering applications by providing controlled release and enhancing therapeutic efficacy.

Keywords: Electrospinning, Kappa-carrageenan (K-KG), Nanofiber, Poly (acrylic acid), Sodium Alginate (NaALG).



1.1 Literatür Özeti

Son yıllarda biyomedikal alanındaki yenilikler, kontrollü ilaç salımı ve doku mühendisliği uygulamaları için nanofiber bazlı sistemlerin geliştirilmesine yönelmiştir. Elektroğirme yöntemiyle üretilen nanofiberler, yüksek yüzey alanı/hacim oranı, gözenekli yapı ve biyouyumluluk gibi avantajları sayesinde ilaç taşıyıcı sistemlerde ve doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [1, 2]. Elektroğirme yöntemi, polimer çözeltilerinin voltaj etkisi ile nanofiber yapı oluşturmalarını sağlayan bir yöntemdir. Literatürde, elektroğirme yöntemiyle biyomedikal alanda kullanılabilecek fonksiyonel nanofiberlerin geliştirilmesi üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle, biyobozunur ve biyouyumlu polimerler kullanılarak üretilen nanofiberler, kontrollü ilaç salımı, yara iyileştirme ve hücre iskeleleri gibi çeşitli alanlarda araştırılmaktadır [3, 4]. Poliakrilik Asit (PAA), güçlü su tutma kapasitesi ve iyonik özellikleri sayesinde biyomedikal ve endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılan sentetik, suda çözünebilen bir polimerdir. Karboksil (-COOH) grupları açısından zengin yapısı, PAA'nın biyouyumluluğunu ve hidrojel oluşturma kapasitesini artırarak doku mühendisliği, ilaç salımı ve biyosensör gibi alanlarda kullanımını mümkün kılmaktadır. Ayrıca, pH duyarlılığı, kontrollü ilaç salımı ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında PAA'yı ideal bir taşıyıcı sistem haline getirmektedir [5, 6]. Sodyum aljinat (Na-ALG), kahverengi deniz yosunlarından elde edilen doğal, biyouyumlu ve biyobozunur bir polisakkarittir. Jelleşme kabiliyeti ve viskoz yapısı, özellikle doku mühendisliği, ilaç salımı ve yara örtüleri gibi biyomedikal uygulamalarda kullanım sıklığını etkilemektedir. İyonik çapraz bağlanma özelliği, kontrollü salım sistemleri için uygun bir yapı sunarak ilaç veya büyüme faktörlerinin salımlarını düzenlemeye yardımcı olur ve doku rejenerasyon süreçlerinde önemli avantajlar sunar. Kappa karragenan (K-KG), kırmızı deniz yosunlarından elde edilen sülfatlanmış bir polisakkarit olup termojelleşme ve yüksek viskozite gibi eşsiz özellikleriyle dikkat çeker. Isıya duyarlı jel oluşturma kapasitesi,

biyomedikal alanda ilaç taşıma sistemleri, yara örtüleri ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanımını yaygın hale getirmiştir. Ayrıca mukoadhezif yapısı ve biyobozunurluğu, biyoyumlu malzemeler geliştirilmesine katkı sağlarken, hücre kültürü ve doku rejenerasyonu için uygun bir mikro ortam yaratır [7–9]. Daha önce yapılan çalışmalarda, PAA ve NaALG bazlı nanofiberlerin ilaç salımı uygulamalarında kullanılabilir olduğu gösterilmiştir. Ancak, PAA/NaALG/K-KG bazlı nanofiber sistemlerine dair sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Özellikle K-KG'nin nanofiber yapı içindeki rolü ve mekanik dayanıklılığı artırma potansiyeli literatürde yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışma, literatürde eksikliği hissedilen PAA/NaALG/K-KG bazlı nanofiber sistemlerinin geliştirilmesi ve karakterizasyonu üzerine odaklanarak, biyomedikal uygulamalara yönelik yeni bir yaklaşıma katkı sunmayı hedeflemektedir. Ayrıca, Triton X-100 ilavesinin nanofiberlerin morfolojisi üzerindeki etkisi daha önce detaylı bir şekilde incelenmemiştir. Bu çalışma ile nanofiber yapılarının morfolojik ve kimyasal özelliklerinin iyileştirilerek kontrollü ilaç salımı için optimize edilmesi amaçlanmaktadır.

1.2 Hipotez

PAA, NaALG ve K-KG bazlı nanofiberler biyoyumlu olup, elektroegirme yöntemiyle üretililebilir. PAA'nın yüksek su tutma kapasitesi sayesinde nanofiber yapılar, hücre canlılığını destekleyerek doku mühendisliği uygulamalarına uygun bir mikroçevre sağlayacaktır. sALG polimeri, ilaç veya büyüme faktörlerini taşıyarak salım kinetiğini düzenleyecek ve hedeflenen bölgede kontrollü ilaç salımı sağlayacaktır. K-KG'nin termojelleşme özelliği ve yüksek viskozitesi sayesinde mekanik dayanıklılığı artırarak nanofiber yapılarının stabilitesini arttıracakı öngörülmektedir. Triton X-100 ilavesinin nanofiberlerin morfolojik özelliklerini değiştirerek, fiber çapı, gözeneklilik ve yüzey düzgünlüğü üzerinde etkili olacağı düşünülmektedir. Geliştirilen nanofiber sistemlerin FTIR, SEM, DSC, çekme testi ve yüzey temas açısı analizleri ile karakterize edilmesi sonucunda, nanofiberlerin yüzey kimyasal yapısının ve morfolojik özelliklerinin optimize edilebileceği hipotez edilmektedir. Bu çalışmanın sonunda geliştirilen sistemin biyomedikal uygulamalarda, özellikle doku mühendisliği ve ilaç salımı için potansiyel bir alternatif sunacağı öngörülmektedir.

1.3 Tezin Amacı

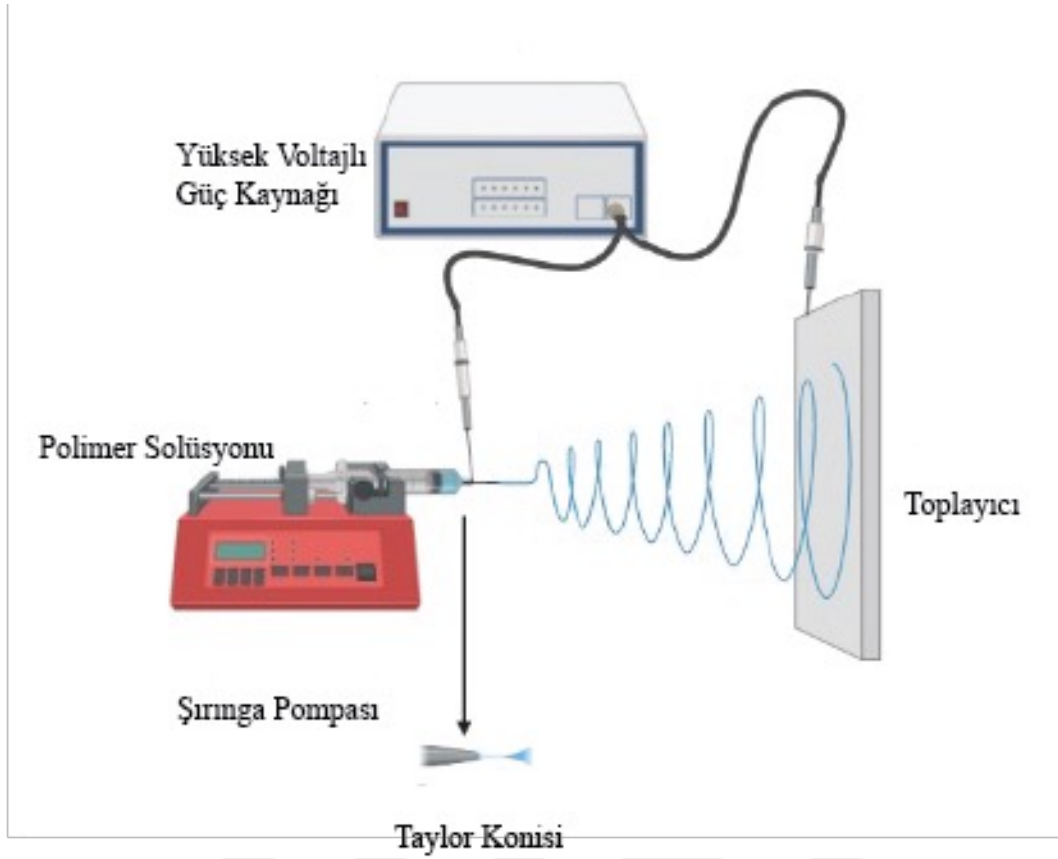
Nanofiber bazlı ilaç taşıyıcı sistemler, son yıllarda ilaç salımında kontrollü ve hedefe yönelik tedavi sağlayan önemli biyomalzemeler arasında yer almaktadır. Elektroegirme yöntemiyle üretilen nanofiberler, yüksek yüzey alanı, gözenekli

yapısı ve biyoyumlulukları sayesinde doku mühendisliği, yara örtüleri ve ilaç salımı gibi birçok biyomedikal uygulamada tercih edilmektedir. Bu çalışmanın temel amacı, poliakrilik asit (PAA), sodyum aljinat (sALG) ve kappa karragenan (K-KG) bazlı biyoyumlu nanofiber ilaç taşıyıcı sistemler geliştirmek ve bu sistemlerin yapısal, morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini detaylı bir şekilde incelemektir. Bu amaç doğrultusunda, PAA, NaALG ve K-KG polimerleri elektroğirme yöntemi ile üretilerek nanofiber formunda üretilen ve ilaç taşıyıcı sistemler olarak değerlendirilerek potansiyel biyomedikal uygulamaları araştırılacaktır. PAA'nın yüksek su tutma kapasitesi sayesinde hücresel hidrasyonu destekleyerek doku mühendisliği uygulamalarına uygun bir mikroçevre sağlaması hedeflenmektedir. sALG, ilaç veya büyüme faktörlerini taşıyarak kontrollü salımı düzenleyici bir rol üstlenirken, K-KG'nin termojelleşme özelliği ve mekanik dayanıklılığı artırarak nanofiber formülasyonunda gereken fiber stabilitesini destekleyeceği beklenmektedir. Ayrıca, çalışmada yüzey aktif madde olarak Triton X-100'ün nanofiberlerin morfolojik yapısına olan etkisi incelenecek, fiber boyut dağılımı, gözeneklilik ve yüzey düzgünlüğü üzerindeki değişimler karakterize edilecektir. Son olarak, üretilen nanofiberlerin yüzey kimyasal yapısı Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ile analiz edilecek, morfolojik incelemeler ise Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile gerçekleştirilecektir. Nanofiberlerin termal kararlılığı Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) ile belirlenerek polimerlerin cam geçiş sıcaklığı (T_g) ve erime sıcaklığı (T_m) incelenecektir. Bu analiz, nanofiber bileşenlerinin sıcaklık karşısındaki davranışlarını anlamak için kritik öneme sahiptir. Nanofiberlerin mekanik dayanıklılığı, çekme testi ile değerlendirilecek ve elastik modül, kopma uzaması ve maksimum gerilme değerleri ölçülecektir. Bu test, nanofiberlerin biyomedikal uygulamalardaki stabilitesini ve mukavemetini belirlemek için gereklidir. Nanofiberlerin hidrofilik veya hidrofobik özellikleri, su teması ölçümleri ile belirlenecektir. Bu test, nanofiberlerin biyomedikal uygulamalarda hücre tutunabilirliği ve ilaç taşıma kapasitesi açısından önemli olan yüzey ıslanabilirliği hakkında bilgi verecektir. Bu çalışmanın sonuçları, nanofiber bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerin ilaç salımında kullanılabilirliği ve doku mühendisliği uygulamalarındaki etkinliğini ortaya koyarak, literatüre katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2 MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Elektroğirme Yöntemi

Nanoteknolojinin gelişmesi ile nanoboyutlu yapılar elde etmek için kullanılan yöntemler sürekli gelişmektedir. Elektroğirme yöntemi ile sağlık, tıp, biyoteknoloji, gıda, ilaç, kozmetik, enerji, malzeme, elektronik, tekstil, tarım, çevre gibi birçok alanda farklı çalışmalar sürdürülmektedir. Filtrasyon uygulamaları, gıda ambalaj malzemeleri ve ilaç taşıyım sistemleri gibi farklı amaçlarda elektroğirme yöntemi ile karşılaşılmaktadır. Elektrik alan kuvveti sayesinde, polimerlerin nanolif yapılarının oluşumu farklı uygulama alanlarında tercih edilmesini sağlamaktadır. Elektroğirme yönteminde uygulama alanına bağlı olarak seçilen polimer veya polimer kombinasyonları, uygun görülen konsantrasyona sahip çözeltiler olarak hazırlanır. Polimerler belirli sıcaklıklarda uygun olan çözücü içerisinde homojen solüsyonlar halinde hazırlanır. Elde edilen solüsyon bir şırınga içerisinde elektroğirme cihazında kullanılır. Cihaz, şırıngada bulunan polimer çözeltisinin şırınga pompasının itici gücüyle besleme ucuna ulaşması prensibi ile çalışır. Besleme ucu ile toplayıcı plaka arasında elektrik alan oluşturan yüksek voltajlı bir güç kaynağı mevcuttur [7]. Uygulanan elektriksel kuvvet ile çözeltinin viskoelastik kuvvetleri eşitlendiği anda iğne ucunda Taylor konisi olarak betimlendirilen konik bir akış gözlenir. Taylor konisi sırasında çözücü buharlaşır ve toplayıcı üzerinde nano boyutta lifler elde edilir. Şekil 2.1’de elektroğirme yönteminin şematik gösterimi görülmektedir.



Şekil 2.1 Elektroëirme yönteminin şematik gösterimi

2.1.1 Elektroëirme Yönteminde Kullanılan Polimerler

Moleküler parametreleri, işlem parametrelerini ve ortam parametresini ayarlayarak, elektroëirme için yaklaşık olarak tüm çözüner veya eriyebilir polimerler (doğal polimerler, sentetik polimerler veya her ikisinin bir karışımı) kullanılabilir [10]. Bu geniş polimer yelpazesi proteinleri, nükleik asitleri ve polisakkaritleri içerir [11]. PLA (Polilaktik Asit), PVA (Polivinil Alkol), PAA (Poliakrilik Asit), kollajenler, jelatin, kitosanlar ve aljinatlar gibi birçok farklı polimer veya polimer karışımları ile üretilen nanofiber çalışmaları mevcuttur [1, 12].

2.1.2 Elektroëirme Yöntemini Etkileyen Faktörler

Elektroëirme yöntemi ile farklı sektörlerde kullanılacak farklı uygulama amaçlarına sahip nanolifler morfolojik olarak geliştirilebilmektedir. Nanofiber üretimini etkileyen birden çok etmen mevcuttur. Bu parametreler polimer çözeltisinin moleküler ağırlığına, konsantrasyonuna, viskozitesine, yüzey gerilimine, çözücünün dielektrik sabitine ve pH'ına bağlıdır. Elektroëirme yönteminde kullanılan polimerlerin farklı moleküler ağırlıkları mevcuttur. Bir polimerin kullanılacağı uygulama göz önünde bulundurularak uygun moleküler

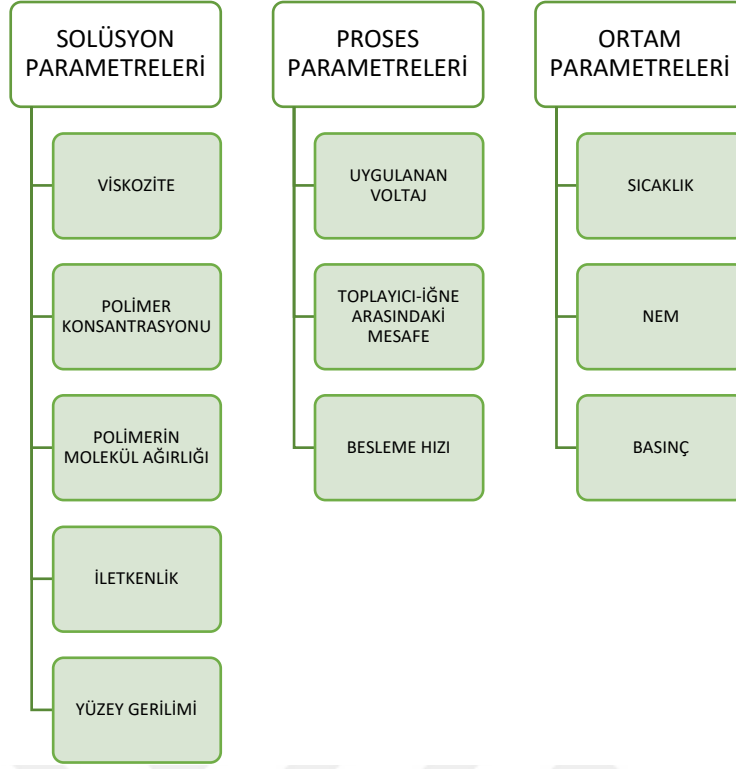
ağırlığa sahip olan tercih edilmelidir. Molekül ağırlığı, polimer zincir uzunluğu sebebiyle konsantrasyon ve viskozitenin değişmesine ve dolayısıyla fiberlerin çapını etkilemektedir. Düzenli ve sürekli bir proses için konsantrasyon ve viskozitenin optimum ve sabit olması gerekir. Ayrıca elektroğirme sırasında uygulanan voltaj, toplayıcı-iğne arasındaki mesafe, polimer çözeltisinin besleme hızı, kullanılan iğnenin çapı ve ortam koşullarına bağlıdır. Elektroğirme yönteminde voltaj önemli bir parametredir. Polimer çözeltisinin elektrik iletkenliği ve dielektrik sabiti göz önünde bulundurulmalıdır. Bu parameter ile nanoliflerin çapı etkilenmektedir. Voltaj arttırılarak veya azaltılarak daha ince lifler elde edileceği her çözelti için genel bir sonuç değildir. Kullanılan polimer çözeltisinin özelliklerine göre uygulanması gereken voltaj değişiklik göstermektedir [13]. Polimer çapı, toplayıcı ve iğne arasındaki mesafeye bağlı olarak değişir. Olması gerekenden daha az mesafede proses gerçekleşirse boncuklu yapıda lifler elde edilir. Daha ince lifler elde etmek için mesafe arttırılarak çözücünün buharlaşması sağlanır. Çözeltinin akış hızı da lif yapısını etkileyen proses parametrelerindendir. Kullanılan iğnenin çapı ve besleme hızı da elde edilen liflerin morfolojik özelliklerini değiştirmektedir. Aynı besleme hızına sahip olsa bile farklı çaplarda iğne kullanımı farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olur. Farklı çaplarda iğne kullanımı solüsyonun uygulanan voltaja bağlı olarak yüzey gerilimini etkiler. Elektroğirme yöntemi ile nanofiber üretimi sırasında ortam koşullarındaki değişiklikler elde edilen nanoliflerin morfolojik özelliklerine etki etmektedir. Sıcaklık, nem ve basınç ortam koşulları için etki eden parametrelerdir. Polimer solüsyonundan nanolifler elde edilirken, solüsyonun çözücüsünün buharlaşması sağlanmalıdır. Bu sebeple sıcaklık ve nem değişimi, liflerin benekli veya pürüzsüz nanolifler halinde oluşmasını etkiler [5, 10].

2.1.3 Elektroğirme Yönteminin Uygulama Alanları

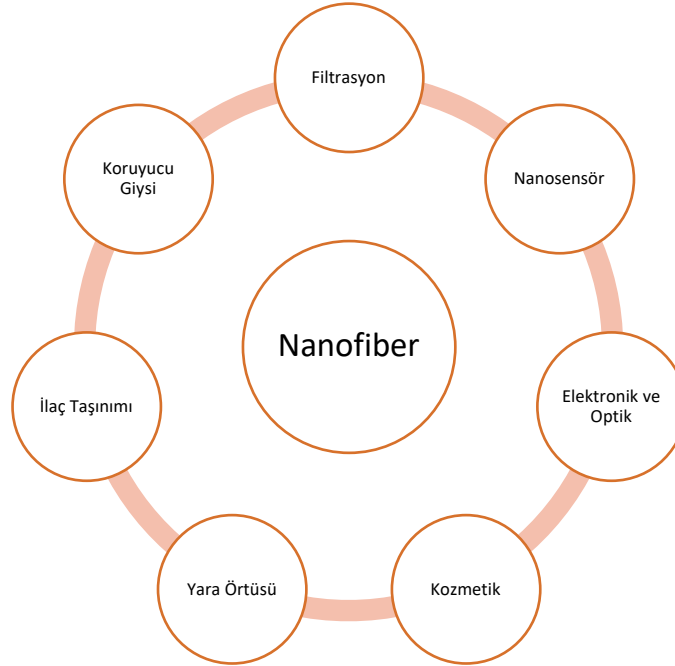
Elektroğirme yöntemi ile üretilen nanofiberler, akademik araştırmalardan endüstriyel uygulamalara kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Biyomedikal uygulamalarda, tıbbi tedavilerde, ilaç taşınımı, yara örtüsü gibi doku mühendisliği araştırmalarında kullanılmaktadır. Şekilde 2.3'de görülen filtrasyon uygulamaları, nanosensörler, elektronik ve optik uygulamalar, kozmetik ve koruyucu giysi gibi farklı sektörlerde de nanofiberler kullanılmaktadır.

2.1.3.1 Filtrasyon Uygulamaları

Filtrasyon, katı maddeleri havadan veya sıvıdan uzaklaştırmak için hem evlerde hem de endüstrilerde yaygın olarak kullanılan bir işlemdir. Yüksek yüzey



Şekil 2.2 Elektroğirme yöntemini etkileyen parametreler



Şekil 2.3 Elektroğirme yöntemiyle üretilen nanofiberlerin kullanım alanları

alanı/hacim oranı, yüksek gözeneklilik ve birbirine bağlı geniş gözenekler gibi özelliklerinden dolayı nanolifler avantajlı filtrasyon özelliği sağlar. Ayrıca, su arıtmadan hava filtreleme ortamına kadar çok çeşitli uygulamalarda kullanılabilirler. Kimyasal ve fiziksel çapraz bağlama işlemleri kullanılarak, nanolifli matın gözenekli yapısı stabilize edilebilir ve böylece uzun süreli filtrasyon performansı sağlanır [7].

2.1.3.2 Nanosensörler, Elektronik ve Optik Uygulamalar

Nanolifler, çok yönlü bir iletkenlik özelliğine sahiptir ve elektronik cihazların, özellikle sensörlerin imalatında kullanılır. Elektrokimya mühendisliği alanında, fotovoltaiik cihazlar, sıvı kristal, korozyon koruması, elektronik dağılım ve elektromanyetik ekranlama için iletken nanofiber membranlar kullanılır. Su arıtımı için birçok lifli membran kullanılmaktadır. Sistem hassasiyeti ve elektrotlar arasındaki kırılma indeksi gibi özellikler nanosensörler ve elektronik uygulamalarda nanoliflerin gözenek boyutu ve yüzey alanı gibi avantajları ile sağlanır [14].

2.1.3.3 Kozmetik

Günümüzde kozmetik endüstrisinde daha fazla yönelim bulunmaktadır. Nanoliflerden üretilen maskeler, kozmetik endüstrisi için müşteri talebi yüksek araştırma alanıdır. Nanolifler, yüksek yüzey alanları ve gözenekli yapıları sayesinde kimyasal içerikli maske üretiminde tercih edilmektedir. Uygulama kolaylığı sağladığı için geleneksel krem ve losyonların yerine, elektroöğirme yöntemi ile üretilen maskeler tercih edilmeye başlanmıştır [5].

2.1.3.4 Giysiler

Elektroöğirme yöntemiyle üretilen nanofiberler, hafif, geniş yüzey alanı, yüksek gözenekli yapı, yüksek filtrasyon verimliliği, toksik maddelere karşı direçli olabilme kapasiteleri sayesinde koruyucu giysilerin üretiminde verimli üretim yöntemi olarak tercih edilmektedir [6, 15]. Elektroöğirme yöntemi ile üretilen nanolifler, kimyasal nötralizasyon özellikleri sayesinde koruyucu giysi üretiminde kullanılmaktadır. Bu özellikleri hava direnci ve su geçirgenliği etkilerini değıştirebilmektedir. Kimyasal yüzey modifikasyonları ve oksimler, siklodekstrinler ve kloraminler gibi reaktif grupların bağlanması gibi çeşitli yüzey modifikasyonları uygulayarak toksinlere karşı gelişmiş koruma elde edilmesi sağlanır [16]. Koruyucu giysiler bilim insanlarının kullanımına yönelik olarak eldiven, yüz maskesi, gözlükler ve ayakkabılar olarak çeşitli amaçlarla

kullanılabilirler. Elektroeğirme yöntemi ile daha verimli malzeme üretimi için çok sayıda ve farklı araştırmalar yapılmaktadır [3, 15].

2.1.3.5 Yara Örtüsü

Elektroeğirme yöntemi ile üretilen biyolojik olarak parçalanabilen polimerik nanolifler, derinin yara veya yanık tedavisinde geniş uygulamalara sahiptir. Özellikle trombositler ve kan pıhtılaşma proteinleri arasında kanamayı durdurmak için bir pıhtı oluşturmak üzere etkileşimler geliştirerek kan yaralanması veya kanamaya yanıt olarak önemli bir rol oynarlar. Bu tekniğin faydası, liflerin elektrik alan yoluyla doğrudan cilde püskürtüldüğünde yara oluşumunu ortadan kaldırmasıdır. Bu alanda liflerin gözenek boyutu, yaranın boyutuna bağlı olarak değişir, çünkü yaranın bakteriyel penetrasyondan ve hava parçacıklarından korunmasını sağlamalıdır [17].

2.1.3.6 İlaç Taşınımı

Elektroeğirme yöntemi ile üretilen nanofiberlerin benzersiz morfolojik özellikleri sayesinde ilaç taşınım uygulamalarında kullanımları sürekli olarak artmaktadır. İlaç molekülleri içeren nanofiber üretim yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemler kullanılarak matris malzemeleri ile ilaçlar arasındaki afinite artırılarak ilaç salınımını en verimli şekilde sağlamak amaçlanmaktadır. Bu yöntemde aslında nanofiber ağ yapısında bulunan boşluk alanlara yüklenen ilacın, polimer bozunması ile ilişkilidir [13]. İlaç salınım uygulamaları, kullanılan polimerin özelliği veya kullanılan polimerlerin farklı kombinasyonları, yüklenen ilaç moleküllerinin durumu gibi parametreler ile bağlantılıdır. Polisakkaritler, proteinler, büyüme faktörleri, kanser önleyici ilaçlar ve antibiyotikler gibi birçok terapötik ajan kimyasal ve fiziksel olarak formülasyonlara dahil edilmektedirler. İlaç yüklü nanolifler doku iyileştirme malzemeleri ve yara iskeleleri gibi doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmaktadır. İlaç ve gen taşıma uygulamaları için elektroeğirilmiş nanofiberler, terapötik etkinliği arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Nanofiberlerin lifli yapısı sayesinde, yapışkanlık göstermesi özelliğinden faydalanılmaktadır [18]. Koaksiyel elektroeğirme ile hedef ilaç moleküllerinin kapsüllenmesi sağlanmaktadır. Bu yöntemi ile yüksek ilaç yüklemesine ve çözünmeyen ilaçlarında çözünmesine alternatif bir yöntem olmuştur [19]. Elektroeğirme yöntemi ile üretilen nanoliflerin, üstün morfolojik yapıları sayesinde, ilaç taşınımı uygulamalarında tercih edilmesini sağlar.

2.1.4 Elektroğirme Yöntemiyle Üretilen Nanofiber Yamalarda Kullanılan Polimerler

2.1.4.1 Poliakrilik Asit (PAA)

Poliakrilik asit biyoyumlu bir polimerdir. Hidrofilik yapısı ile yüksek miktarda emici özelliği ve yüksek çözünürlüğü bulunur. Hedef doku ile temas ettiğinde biyo-yapışkan özelliği sayesinde ilaç penetrasyonu için ideal bir kullanım alanı yaratmaktadır. Yüksek hidrofilik özelliği ilaç taşıyıcı sistemlerde kısıtlama yaratsada süper emici özelliği sayesinde ilaçların hedef bölgede lokalizasyonuna olumlu etkisi vardır. Hidrofilik özelliğinin yarattığı sınırlamaları azaltmak için ultraviyole (UV) kullanılarak üretilen nanofiberlerin vücutta teması sırasında mekanik stabilitesinin artırılması sağlanmıştır [20].

2.1.4.2 Sodyum Aljinat (sALG)

Aljinat, antibakteriyel, hidrofilik, biyoyumlu bir doğal anyonik polimerdir. Aljinat'ın yara iyileşme sürecinde hızlandırıcı etkisi vardır. Genellikle düşük maliyeti sebebiyle deneysel olarak sALG kullanılır. sALG, biyoyumlu ve düşük toksisitesi sebebiyle biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılır [21].

2.1.4.3 Kappa Karagenan (K-KG)

Jel oluşturucu özelliği bulunan karragenan bazı kırmızı yosun türlerinden elde edilir. K-KG, %15-40 ester sülfat içeren, ortalama 100 kDa'un üzerinde olarak bilinen karragenan, sülfatlanmış bir poligalaktandır. Sülfat gruplarındaki tekrar sayısına göre; lambda, kappa, ve iota olarak üç ana K-KG türü vardır.

2.1.5 İnsan Papilloma Virüsü (HPV)

İnsan Papilloma Virüsü (Human Papilloma Virus), HPV, cinsel yolla bulaşan bir DNA virüsüdür. İnsan papilloma virüsü tipleri kanser oluşumuna etkilerine yönelik olarak üçe ayrılmaktadır. HPV'nin sebep olduğu bilinen en çok rastlanan kanser türü Rahim ağzı kanseridir [22, 23]. Kanser açısından düşük riskli HPV'ler (6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81), orta riskli HPV'ler (26,34,53,57,66,83) ve yüksek riskli HPV'ler (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82) olarak gruplandırılır. HPV virüsünün tipi ve ilişkili olduğu lezyonlar Tablo 2.1'de özetlenmiştir [24]. Düşük riskli HPV tipleri genital siğillere ve tekrarlayan benign lezyonlara sebep oluyorken; yüksek riskli HPV tipleri servikal, vulva, vajinal, penil, anal, ve orofarengeal karsinomayı da içine alan çeşitli kanserlerin gelişimine sebep olabilir.

Tablo 2.1 HPV tipi ve ilişkili olduğu lezyonlar

HPV TİPİ	İLİŞKİLİ OLDUĞU LEZYONLAR
6, 11, 42, 44, 51, 53, 83	Genital Siğil
6, 11, 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35...	Kanser Öncesi Lezyonlar
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54...	Rahim ağzı ve diğer anogenital kanserler

Düşük riskli tipler (özellikle HPV 6 ve HPV 11) genital siğiller ve düşük dereceli genital anormallikleri içeren benign lezyonlara sebep olur. Yüksek riskli tipler (özellikle HPV 16 ve HPV 18) hem düşük hem de yüksek dereceli prekanseröz lezyonlara ve invaziv kanserlere sebep olurlar [24]. HPV 6 ve HPV 11 anogenital bölgede, el ve ayak gibi organlarda enfeksiyona sebep olabilir. HPV'nin sebep olduğu bu enfeksiyonlara siğil denir [25]. HPV'nin sebep olduğu anogenital siğiller, kişi üzerinde yüksek psikolojik etkisi olan bir duruma sebep olur. Cinsel yolla bulaşan zarfsız bir kapsid DNA virüsü olan insan papilloma virüsü (HPV) kişinin epitel hücrelerini enfekte eder. En sık görülen siğiller kondiloma (condyloma acuminata) olarak tanımlanır. Kondiloma, vücutta en yaygın olarak genital bölgede (vulva, vajinal penis ve anüs) bulunur. Bazı hastalarda bağışıklıkları baskılanarak kondilomların tekrarlı olarak oluşması durumu gözlenebilir [26]. Kişi cinsel yolla HPV virüsü ile enfekte olduktan sonra 3 aşama (1. Latent, 2. Sub-Klinik, 3. Klinik) ile sınıflandırılabilir. İlk aşama Latent döneminde virus bazal laminada hücreleri enfekte eder. Sitolojik ve morfolojik herhangi bir bulguya sebep olmaz. Kişide morfolojik bir bulgu gözlenmemesine rağmen yapılabilen PCR teknikleri ile HPV DNA'sı var olması durumunda öğrenilebilir. Bu sebeple kişilerin düzenli olarak kontrol yaptırması, virüsün erken teşhisi sebebiyle tedavide daha hızlı yanıt alınmasını sağlar. HPV'nin sebep olduğu invaziv kanser ve genital kondilom gibi gözle görülebilen belirtileri olduğu dönem klinik dönem içerisinde kategorize edilir [27]. Bu tezin amacı klinik olarak tespit edilebilen ve düşük riskli tipler (HPV 6 ve HPV 11) kaynaklı genital kondilomlara direkt temas yöntemi ile uygulanabilecek lokal olarak etkili etken madde yüklü nanolif yama geliştirmektir. Piyasada bulunan HPV virüsüne karşı uygulanan en bilindik aşılar Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Gardasil isimli aşı HPV enfeksiyonlarına karşı etkili bir korunma yöntemidir. HPV 6 ve HPV 11'in sebep olduğu genital siğillere ve HPV 16 ve HPV 18'in sebep olduğu Rahim ağzı kanserine karşı koruma sağlamıştır [28]. Gardasil üç doz şeklinde kişiye uygulanır. Dozlama 0, 2 ve 6. aylarda yapılır. 9-26 yaş aralığında aşı yapılması önerilmektedir. Özellikle cinsel yönden aktif olmadan önce aşılama yapılması gerekmektedir. Bunun yanında cinsel olarak aktif olan bireylerde de aşılama yapılabilir; çünkü birden fazla HPV tipine karşı koruma sağlayacaktır [29]. HPV 16 ve 18 virüslerinin major antijenik proteinini

içeren Food and Drug Administration (FDA) onaylı Cervarix bir başka aşıdır. 9-25 yaş arası kadınlarda HPV 16 ve HPV 18 kaynaklı servikal kanser olgularından korunmak için üretilmiştir. Dozlama 0, 1 ve 6. aylarda yapılır. Gardasil 9, 2014 yılında FDA onayı almıştır. Gardasil'e ek olarak HPV 31, HPV 33, HPV 45, HPV 52 ve HPV 58 tiplerine karşı da koruma sağlamaktadır. Serviks, vajina, vulva, ve anal kanserlerine karşı dört valanlı Gardasil aşısı %70 koruma sağlarken dokuz valanlı Gardasil 9 %90 koruma sağlar [30]. Kadınlar için 9-26 yaş aralığında, erkekler için 9-15 yaş aralığında uygulanması önerilir. Hamilelerde aşı uygulanması tavsiye edilmez. Günümüzde kondilom tedavi yöntemleri mevcuttur. Topikal tedavi yöntemlerinde podofilotoksin, podofilin, 5-florourasil gibi antimitotik ilaçlar kullanılarak siğil üzerine uygulanarak yapılır. Bu yöntemde siğil alanı 10 cm²'yi geçmemeli ve günlük doz maksimum 0,5 mL olmalıdır [31]. İnterferon indükleyici olarak imikimod içerikli Aldara Krem kullanılır. İmikimod diğer sitokinlerin gelişimini uyaran aktif bir bağışıklık arttırıcıdır. Haftada 3 kere kullanılması durumunda en fazla 16 hafta kullanılması önerilmektedir. Kullanım sonrası kızarma yaygın bir yan etki olarak gözlemlenir [31]. Yeşil çaydan elde edilen kateşinler kullanılarak üretilen sinekateşin merhem kullanılır. Ayrıca kriyoterapi yöntemiyle ısı yoluyla siğillerin tahrip edilmesi de mümkündür [32]. Kriyoterapi ve lazer tedavisi kullanılarak yapılan fiziksel tedavi yaklaşımlarında tedavi oranı yüksek olmasına rağmen siğillerin nüks etme ihtimali vardır. Elektrokoter kullanılarak cerrahi yöntem ile lokal anestezi sonrası kondilomlar tahrip edilebilir. Fakat bu yöntemde daha uzun ve ekipman gerektirir [31]. Bütün genel tedavi yöntemlerinde, yan etki olarak hastanın mukuzal dokularında lokal tahrişe sebep olabilir.

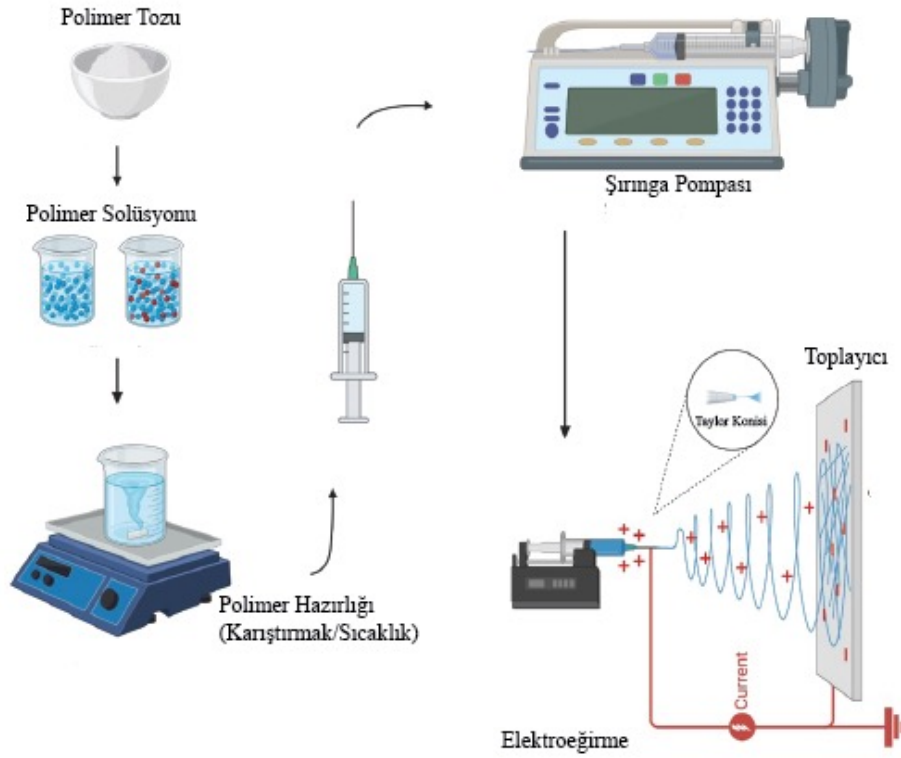
Tablo 2.2 HPV'ye yönelik aşılar ve etkinliği bulunan HPV tipleri

Aşı	Koruma (HPV tipleri)
Cervarix (bivalan)	HPV 16, 18
Gardasil (quadrivalan)	HPV 6, 11, 16, 18
Gardasil 9 (dokuz valanlı)	HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

2.1.6 Omega-3 Ethyl Ester

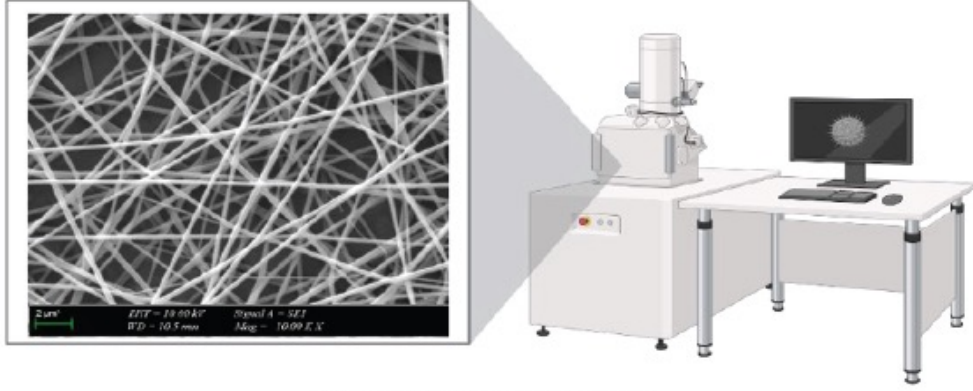
Omega-3 etil ester, somon ve morina gibi soğuk su balıklarının yağından elde edilen bir omega-3 yağ asidi formudur. Kötü huylu meme hücreleri gibi birçok kanserli hücrenin çoğalmasını ve metastazını engeller [33]. Vücutta antiinflamatuvar etki gösteren Dokosaheksaenoik asit (DHA) ve Eikosapentaenoik asit (EPA) içerir [34]. HPV virüsü rahim ağzı kanserine sebep olmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin kanser hücrelerinin büyümesini baskılayıcı etkileri üzerine bazı çalışmalar bulunmaktadır [35]. Ancak, bağışıklık sistemini destekleyici özellikleri nedeniyle HPV (Human Papillomavirus) enfeksiyonu ve buna bağlı yaralar üzerinde de dolaylı etkileri

olabilir. HPV enfeksiyonu, özellikle rahim ağzı, genital bölge ve ağız mukozasında iltihaplanmaya yol açar. HPV enfeksiyonu sebebiyle hücresel stres artar ve bu durum enfeksiyonun şiddetlenmesine neden olabilir. Omega-3 yağ asitleri, vücutta proinflatuar sitokinlerin üretimini baskılayarak iltihabı azaltabilir. Üstelik omega-3 yağ asitleri, sedef hastalığı gibi epitelyal inflamatuvar hastalıklar da dahil olmak üzere inflamatuvar hastalıkların tedavisinde faydalıdır [36]. Güçlü antioksidan özelliği ile oksidatif stresi azaltarak hücre sağlığına olumlu etki sağlar. Omega-3, T hücrelerinin ve makrofajların aktivitesini destekleyerek bağışıklık yanıtını artırır [34]. Cilt bariyerini güçlendirir ve deri/mukoza hücrelerinin yenilenmesini hızlandırarak bağışıklık istemini destekleyici etkisi vardır. Bu sebeple özellikle HPV sebepli genital yaraların daha hızlı iyileşmesine katkı sağlayabilir [9].

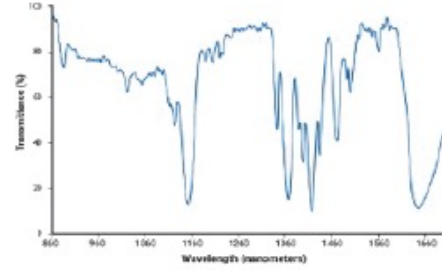
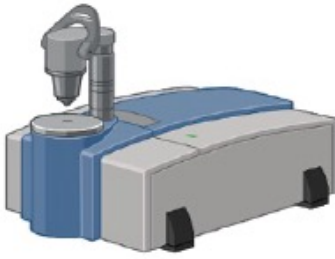


Şekil 2.4 Nanofiber üretimi şematik gösterimi

Bu tez çalışmasının amacı, cinsel yolla bulaşan İnsan Papilloma Virüsünün (HPV) sebep olduğu genital siğillerin lokal tedavisinde kullanımına yönelik etken madde yüklü, kompozit polimerik nanofiber yapıları yamanın elektroegirme yöntemi ile geliştirilmesidir. Geliştirilecek olan biyoadeziv, deri ile uyumlu ve biyomekanik özelliklere sahip elektroegirilmiş nanofiber formülasyonlar sayesinde etkin maddenin kontrollü salımı ile hedef bölgede yüksek konsantrasyonda lokalizasyon sağlanacaktır. Sağlıklı dokulara zarar vermeden, yan etkiler azaltılarak hastaların yaşam kalitesi iyileştirilecektir. Şekil 2.4 ve Şekil 2.5’de proje



Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)



Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

Şekil 2.5 Nanofiber karakterizasyonu şematik gösterimi

kapsamında üretilcek biyoadeziv ve etken madde yüklü nanofiber yamaların üretim ve karakterizasyon adımları şematik olarak gösterilmiştir.

3 DENEYSEL YÖNTEM

3.1 Kullanılan Polimerler ve Optimizasyon Parametreleri

Tablo 3.1’de özetlendiği gibi PAA, sAlg, K-KG, ve Omega-3 Acid Ethyl Ester içeren tekli, ikili, üçlü ve dörtlü kombinasyonların olduğu nanofiber yamalar elektroğirme cihazı ile üretilmiştir. Tekli kombinasyon optimize edildikten sonra ikili formülasyon çalışılmıştır. Ardından üçlü ve dörtlü polimer solüsyonları da optimize edilmiştir.

Tablo 3.1 PAA/sAlg/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiber üretimi için uygulanan optimizasyon parametreleri

KONSANTRASYON	POLİMER
%5 - %6 - %8 - %10 (a/h)	PAA (H ₂ O) (Poliakrilik Asit) PAA (H ₂ O:EtOH) (Poliakrilik Asit)
%1 - %2 - %3 - %4 (a/h)	Sodyum Aljinat (sALG)
%0,5 - %1 - %5 (a/h)	Kappa Karagenan (K-KG)
%6 - %8 - %10 - %12 (a/h)	Omega-3 Acid Ethyl Ester

Tablo 3.2’de aktarılan farklı karışım oranlarında polimer solüsyonları karıştırılmıştır. Farklı oranlarda karıştırılan polimer solüsyonları Tablo 3.3’de gösterilen farklı ortam parametreleri uygulanarak karakterize edilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen optimum polimer solüsyonu ve uygulanması gereken parametreler belirlenerek optimizasyon çalışması tamamlanmıştır.

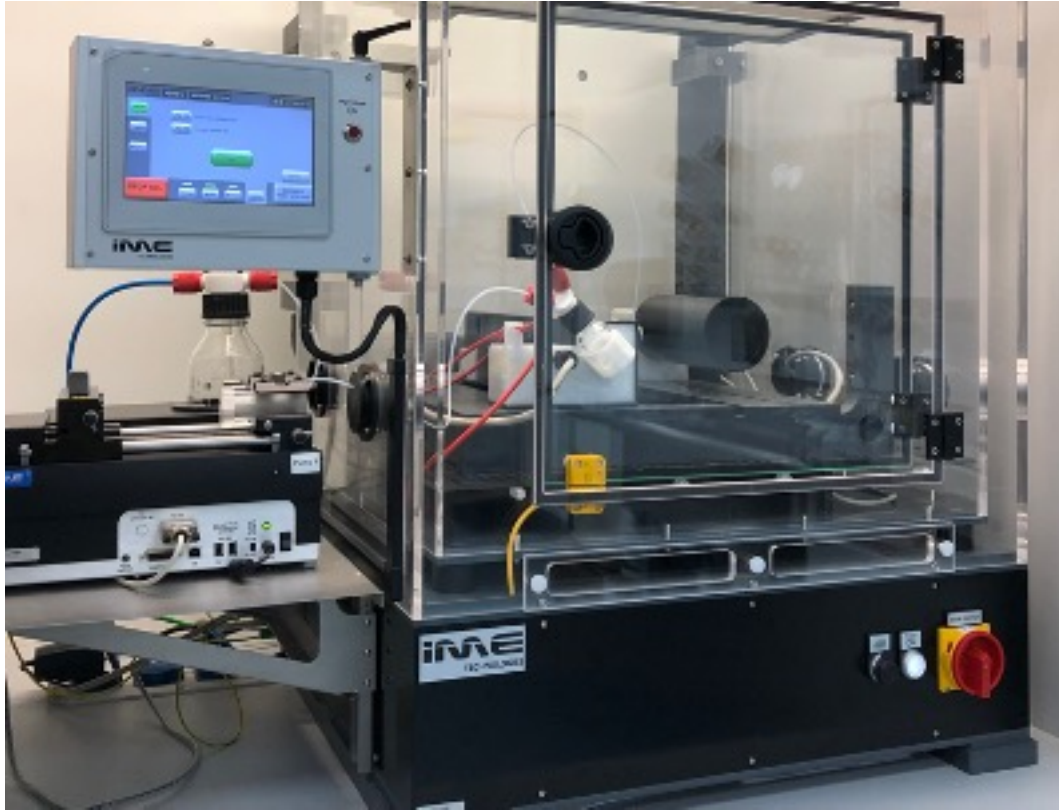
Tablo 3.2 PAA/sAlg/ K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiber üretimi için uygulanan polimer karışım parametreleri

Polimer Karışımları	Oranlar
PAA:sALG	1:1 / 2:1 / 3:1 / 4:1 / 5:1 / 6:1
PAA:sALG:TRX-100	%0.1 / %0.2 / %0.3 / %0.4/ %0.5
PAA:sALG:TRX-100:K-KG	1:1 / 2:1 / 5:1 / 7:3 / 9:1 / 5:2

Tablo 3.3 PAA/sAlg/ K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiber üretimi için uygulanan proses parametreleri

Akış Hızı	0,1 mL/sa – 2,0 mL/sa
Toplayıcı ve Şırınga Arasındaki Mesafe	10 cm – 28 cm
Voltaj	10 kV - 20 kV
Sıcaklık	25(±5) (°C)
Nem	35(±5) (%)

Şekil 3.1’da çalışma sürecinde TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Biyomalzeme, Biyoelektronik, Biyomekanik Mükemmelliyet Merkezi Malzeme Teknolojileri laboratuvarında kullanılan elektroğirme cihazının fotoğrafı mevcuttur.



Şekil 3.1 Elektroğirme cihazı

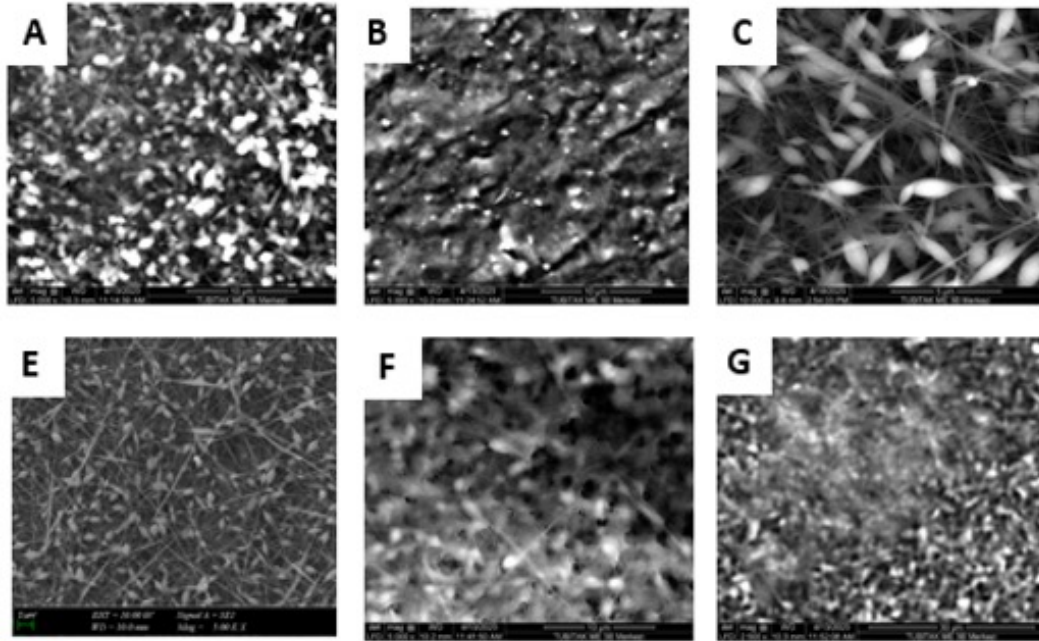
3.1.1 PAA Polimer Çözeltisinin Hazırlanması

PAA polimeri için kullanılacak çözelti H₂O ve EtOH çözücüleri kullanılarak hazırlanmıştır. Konsantrasyon hesabı yapılarak çözeltiler hazırlanmıştır. PAA (H₂O:EtOH) çözeltisi distile su ve etanol ile birlikte manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında ve yüksek sıcaklıkta karıştırılıp, homojen çözelti elde edilmiştir. PAA çözeltisi ise konsantrasyon hesabı yapılarak sadece distile su içerisinde manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında ve ısı verilerek karıştırılıp, homojen çözelti

elde edilmiştir. Farklı akış hızı, mesafe ve voltaj uygulanarak optimizasyon yapılmıştır. Çevresel Taramalı Elektron Mikroskobu (ESEM) analiz sonuçları ile seçilen optimum parametrelerde üretilen nanofiberlerin karakterizasyon işlemleri tamamlanmıştır. PAA polimeri için yapılan optimizasyon işlemleri yapılmıştır (Tablo 3.4, Şekil 3.2).

Tablo 3.4 %5 PAA (a/h)(dH₂O) polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

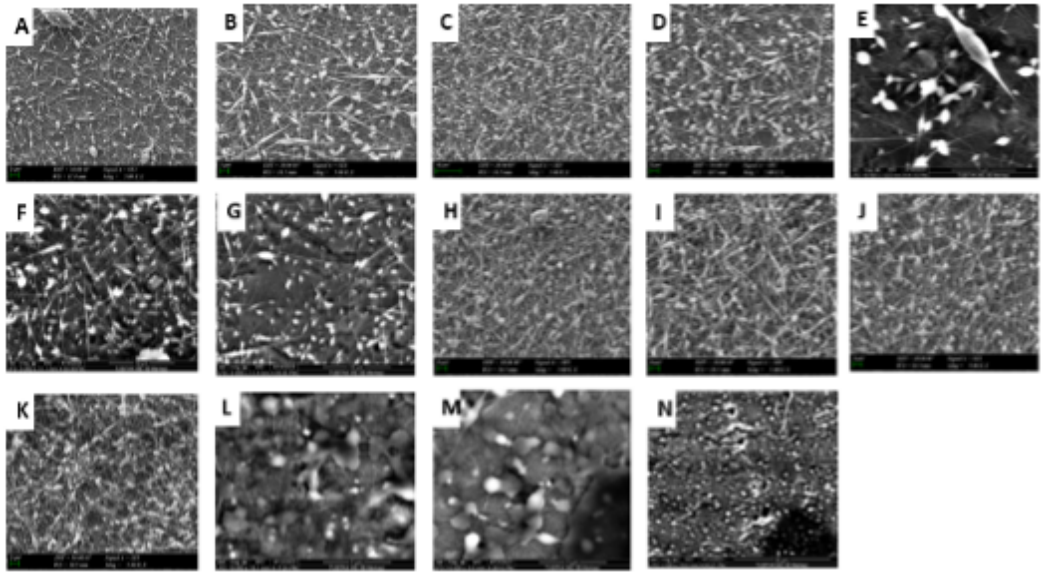
Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A	0,6	25	18	35,0	24,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,4	25	17	35,0	24,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,2	25	17	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,4	25	17	35,1	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,2	25	17	35,0	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
F	0,4	25	17	33,9	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,2	25	17	35,0	24,0	Boncuk nanofiberler gözlendi



Şekil 3.2 %5 PAA (a/h)(dH₂O) nanofiberlerin SEM görüntüleri

3.1.2 PAA/sALG Polimer Çözeltisinin Hazırlanması

PAA polimerini destekleyici bir polimer olan sodyum aljinat (sALG) doğal polimeri ile harmanlanması sonucunda daha uygun fiber yapısı ve dağılımı elde edileceğinden PAA+sALG kombinasyonları optimizasyon çalışmalarına devam edilmiştir. 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 oranında hazırlanan farklı solüsyonlar optimize edilmiştir. Kombinasyon çalışmaları için PAA çözeltisi ve sALG hazırlanmıştır. Çözeltiler distile su veya etanol ile oda sıcaklığında veya yüksek sıcaklıkta karıştırılarak hazırlanmıştır. Manyetik karıştırıcıda karıştırılarak farklı oranlarda homojen çözeltiler elde edilmiştir. Her çözelti için 20 dakika spin atılmıştır. Fiberlerin yapı ve dağılımı için SEM görüntüleme karakterizasyonu yapılmıştır. Tablo 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10'da solüsyonların optimizasyon parametreleri özetlenmektedir. SEM karakterizasyon sonuçları Şekil 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7'de görülmektedir. Damlacık halinde elde edilen nanofiber yapılarında SEM ile morfolojilerine bakılmamıştır.



Şekil 3.3 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [5:1] nanofiberlerin SEM görüntüleri

Tablo 3.9 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [5:1] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A	0,3	25	14	35,1	25,2	Boncuk nanofiberler gözlemlendi

Tablo 3.9 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [5:1] + %0,2 TRX-100 Polimer Solüsyonunun Optimizasyon Parametreleri (Devamı)

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,3	25	18	35,1	25,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	20	35,1	25,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,5	25	14	35,2	25,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	18	35,2	25,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,2	25	20	35,4	25,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,3	14	25	35,3	22,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	18	25	34,8	23,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	20	25	34,8	23,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,5	14	25	35,1	25,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,5	18	25	34,9	24,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	14	25	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	18	25	34,0	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	10	25	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
F	0,5	14	25	35,1	24,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,3	14	25	35,1	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
H	0,5	14	25	35,2	25,1	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.9 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [5:1] + %0,2 TRX-100 Polimer Solüsyonunun Optimizasyon Parametreleri (Devamı)

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
I	1,0	14	25	34,9	25,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
J	1,0	18	25	35,3	25,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
K	0,5	18	25	34,3	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
L	0,8	14	25	34,2	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
M	0,3	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	18	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
N	0,5	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	18	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
O	0,8	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	1,0	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
R	0,3	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
S	0,3	25	15	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	18	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
T	0,3	25	16	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.9 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [5:1] + %0,2 TRX-100 Polimer Solüsyonunun Optimizasyon Parametreleri (Devamı)

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
U	0,5	25	16	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
V	0,8	25	16	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Y	0,8	25	18	34,8	23,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
Z	0,5	25	18	35,5	24,1	Boncuk nanofiberler gözlendi

3.1.3 PAA/sALG/K-KG Polimer Çözeltilisinin Hazırlanması

PAA+sALG çalışmalarına Kappa Karragenan polimeri eklenerek nanofiber optimizasyon çalışmalarına devam edilmiştir. Farklı oranlarda kappa Karagenan çözeltisi distile su ile birlikte manyetik karıştırıcıda çözülmüştür. Karragenan kullanılan formülasyonlarda damlacıklı nanofiber oluşumu gözlenmiştir. PAA/sALG çözeltisinin en iyi sonuç elde edilen formülasyon oranlarına Kappa Karragenan eklenmiştir. 1:1, 2:1, 5:1, 7:3, 9:1 oranında hazırlanan solüsyonlar optimize edilmiştir. Farklı akış hızı, mesafe ve voltaj uygulanarak optimizasyon yapılmıştır. ESEM analiz sonuçları ile seçilen optimum parametrelerde üretilen nanofiberlerin karakterizasyon işlemleri tamamlanmıştır. Yapılan denemeler Tablo 3.11,3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.28, 3.29'da solüsyonların optimizasyon parametreleri özetlenmektedir. SEM karakterizasyon sonuçları Şekil 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16'da görülmektedir.

Tablo 3.5 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [5:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A	0,3	25	14	36,4	25,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,3	25	18	34,9	25,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,5	25	14	33,6	25,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,5	25	18	35,2	25,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,3	25	14	34,6	22,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,3	25	18	34,9	24,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,5	25	14	35,2	23,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,5	25	18	35,0	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
F	0,3	25	14	35,0	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,5	25	14	35,0	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
H	0,5	25	18	35,1	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
I	0,3	25	18	35,0	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
J	0,3	25	18	35,0	23,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
K	0,5	25	20	35,0	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,3	25	14	34,9	22,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
L	0,3	25	16	35,0	23,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
M	0,3	25	18	35,0	24,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,5	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
N	0,5	25	16	35,0	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,5	25	18	35,3	24,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,8	25	18	35,0	24,5	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.6 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %3 sALG [8:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Polimer	0,3	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,3	25	21	34,9	22,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,4	25	23	35,0	22,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,6	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
A	0,6	25	16	34,7	23,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,5	25	18	34,7	23,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,3	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,3	25	18	34,6	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,5	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,5	25	18	35,1	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,8	25	18	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,8	25	20	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,3	25	17	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Polimer	0,3	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
F	0,3	20	15	34,7	24,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,5	20	15	34,9	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
H	0,5	25	18	35,0	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
I	0,3	25	18	34,7	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
J	0,5	25	18	34,8	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
K	0,5	25	20	34,9	24,8	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.7 %5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	1,0	25	18	35,0	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	15	14	30,7	23,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	14	35,1	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	30,8	22,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	14	35,0	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	14	34,9	23,9	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.8 %5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O)) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A	0,3	25	14	34,9	22,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,5	15	14	34,7	23,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,3	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,5	28	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,5	28	18	35,7	25,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
F	0,3	25	18	34,9	25,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,3	28	18	34,4	26,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
H	0,5	28	20	35,3	26,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
I	0,2	28	20	36,1	24,4	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.10 %5 PAA (a/h)(dH₂O:EtOH) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100 ve %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A:%5 PAA (a/h) (dH ₂ O:EtOH) + %2 sALG [4:1]	0,5	25	14	34,7	25,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
B:%5 PAA (a/h) (dH ₂ O:EtOH) + %2 sALG [4:1] + %0,5 TRX-100	0,8	25	14	37,1	24,6	175,68
C:%5 PAA (a/h) (dH ₂ O:EtOH) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100	0,8	25	14	35,1	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.11 [%5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [5:1] + %1 KK-G][6:4] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,3	25	18	38,2	22,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	18	34,8	23,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	20	38,0	23,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	20	35,1	25,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	16	35,1	24,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,2	25	18	35,1	24,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	18	35,0	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	1,0	25	18	35,0	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	20	35,0	24,1	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.12 [%5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [7:1] + %0,5 KK-G][8:2] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,3	25	18	35,0	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	18	32,5	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	18	33,5	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	16	32,9	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
A	0,5	25	16	33,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,3	25	16	34,0	24,0	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.13 [%5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [8:1] + %1 KK-G][6:4] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,3	25	16	35,1	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	16	34,9	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	18	35,0	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.14 [%5 PAA (a/h))(50°C (6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][6:4] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,3	25	14	37,0	21,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	36,6	21,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	16	35,8	21,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	16	36,1	21,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	18	35,3	22,0	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.15 [%5 PAA (a/h))(50°C (6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %1 KK-G][9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağlı Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,5	25	14	34,8	25,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	14	34,7	25,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	14	34,2	25,6	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.16 [%5 PAA (a/h))(50°C (dH₂O) + %2 sALG [4:1] + %1 KK-G][9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağlı Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,5	25	14	36,0	25,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	14	34,7	25,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	14	37,8	25,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
A	0,3	25	14	34,9	24,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	14	35,1	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,3	25	14	35,0	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.17 [%5 PAA (a/h))(dH₂O) + %2 sALG [5:1] + %1 KK-G][9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A	0,3	25	14	35,1	25,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,5	25	14	35,1	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,8	25	14	34,9	25,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,3	25	18	34,9	25,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,2	25	16	34,8	26,8	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.18 [%5 PAA (a/h))(dH₂O) + %2 sALG [6:1] + %1 KK-G][9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
F	0,2	25	16	34,9	27,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,5	25	14	32,8	28,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
H	0,8	25	14	35,1	28,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
I	0,8	25	18	33,2	28,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
J	0,3	25	18	35,5	30,6	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.19 [%5 PAA (a/h))(dH₂O) + %2 sALG [7:1] + %1 KK-G][9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
K	0,3	25	14	35,1	30,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
L	0,3	25	18	37,0	31,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
M	0,5	25	14	41,8	31,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
N	0,5	25	18	46,6	31,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
O	0,2	25	16	28,7	30,8	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.20 [%5 PAA (a/h))(dH₂O) + %2 sALG [8:1] + %1 KK-G][9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,2	25	18	38,0	30,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
P	0,5	25	18	30,7	29,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
R	0,6	25	18	33,0	23,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
S	0,3	25	14	35,0	24,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
T	0,5	25	14	35,0	24,5	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.21 [%5 PAA (a/h))(dH₂O) + %2 sALG [9:1] + %1 KK-G][9:1] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
U	0,5	25	14	35,1	25,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
V	0,3	25	14	34,9	25,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
Y	0,2	25	18	35,1	25,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
Z	0,5	25	18	35,3	25,5	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.22 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [1:1]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A	0,3	25	14	35,1	25,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,3	15	14	35,0	25,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	14	30,0	25,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,5	25	14	32,5	26,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,5	25	18	32,7	26,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,3	25	20	30,4	26,7	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.23 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [1:1]] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

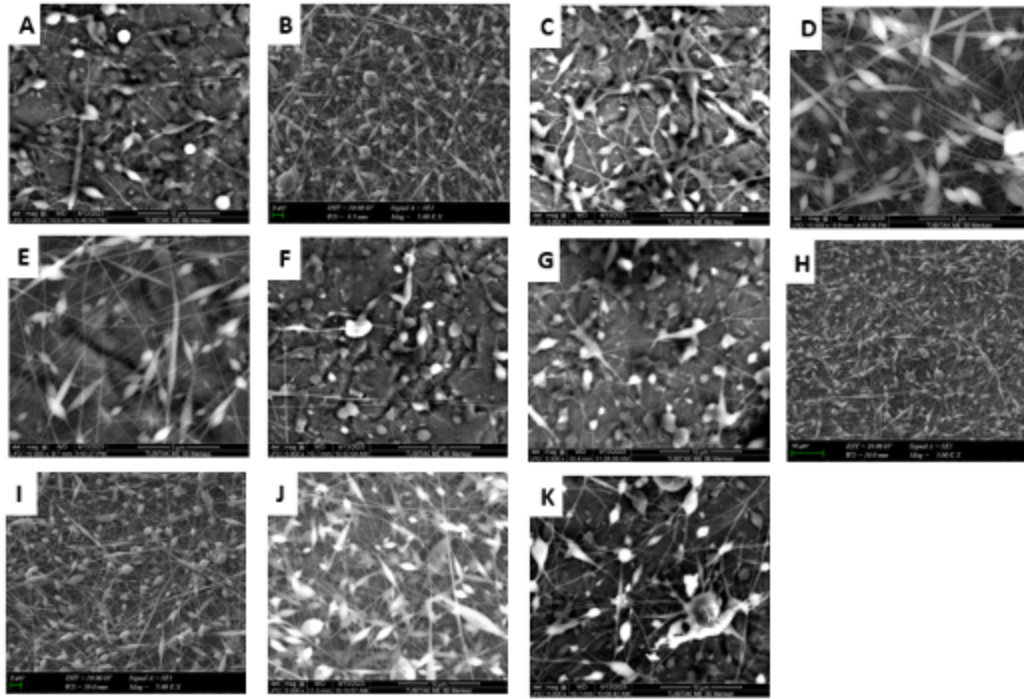
Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
F	0,8	25	15	38,0	22,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,5	25	15	34,8	22,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
H	0,3	25	15	34,2	23,4	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.24 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [2:1]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağlı Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,3	25	14	35,5	20,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	35,0	21,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	16	35,6	21,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	44,6	21,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
A	0,8	25	14	48,1	22,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	16	47,3	22,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,5	25	12	48,1	22,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	12	44,4	24,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,3	25	14	40,4	25,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	39,3	25,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	14	36,1	26,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	15	14	33,7	25,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	12	33,7	26,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	18	34,9	26,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	12	31,9	26,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	25	14	35,5	20,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	35,0	21,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	16	35,6	21,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	44,6	21,9	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.25 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [5:1]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

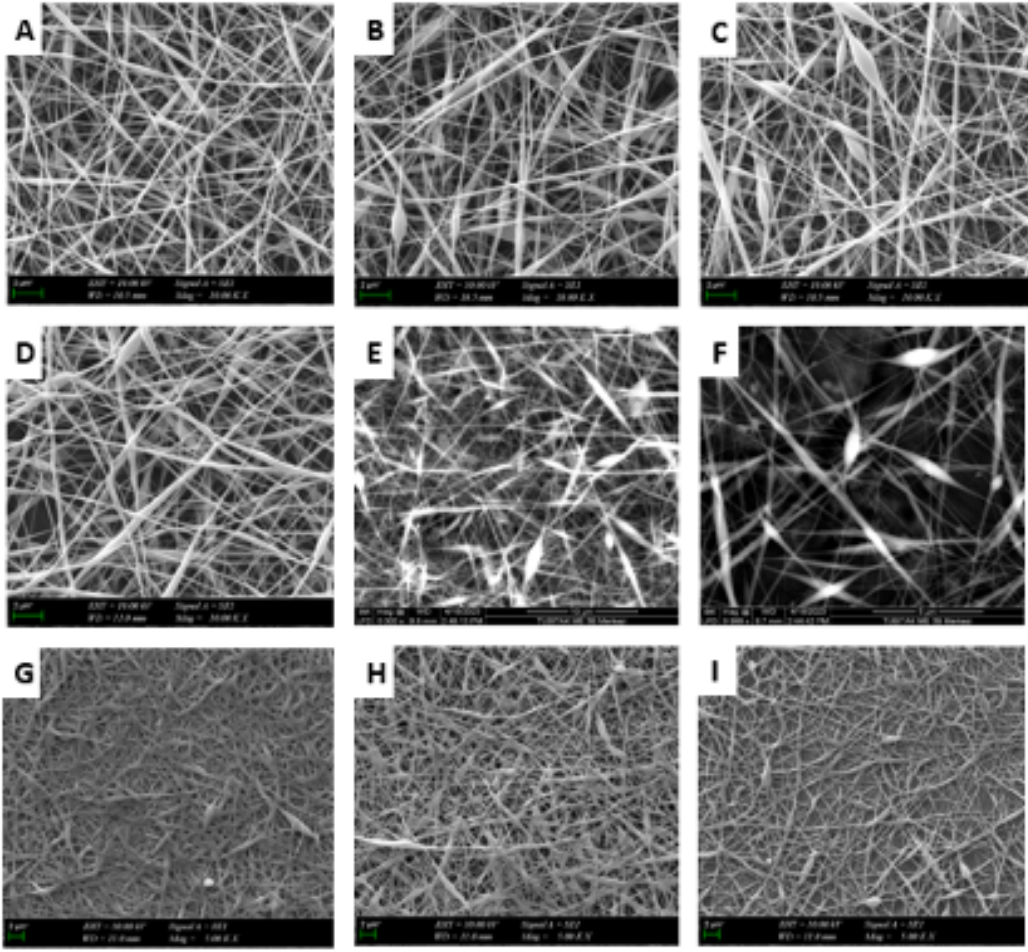
Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,5	28	15	35,6	27,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	28	13	36,0	27,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	28	17	35,4	27,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	28	15	35,7	27,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	28	15	28,0	27,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	20	15	34,9	27,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
A	0,5	28	13	49,7	22,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	28	15	49,4	23,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	28	17	49,0	23,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	28	15	45,3	24,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	28	15	43,4	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,5	28	15	41,4	27,5	Boncuk nanofiberler gözlendi



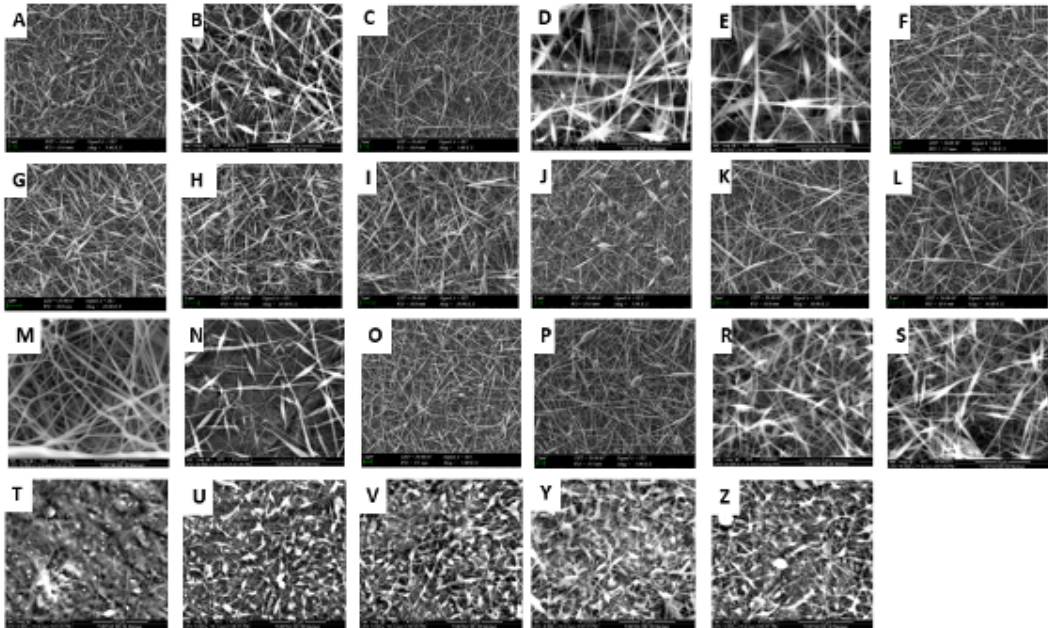
Şekil 3.4 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %3 sALG [8:1] nanofiberlerin SEM görüntüleri

Tablo 3.26 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [7:3]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

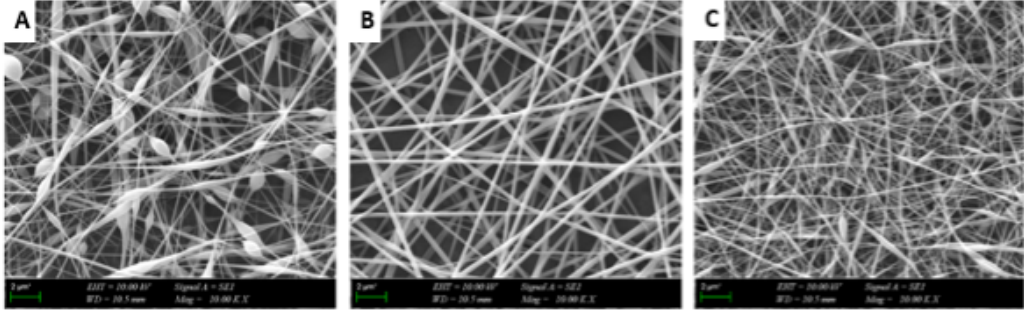
Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağlı Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A	1,0	25	14	35,7	19,9	Boncuk nanofiberler gözlemlendi
B	0,8	25	14	31,3	20,5	Boncuk nanofiberler gözlemlendi
C	0,5	25	14	34,8	21,1	Boncuk nanofiberler gözlemlendi
D	0,5	25	15	35,1	22,5	Boncuk nanofiberler gözlemlendi
E	0,5	25	16	35,4	23,0	Boncuk nanofiberler gözlemlendi
F	0,3	25	14	36,5	23,7	Boncuk nanofiberler gözlemlendi
G	0,5	19	14	33,3	24,0	Boncuk nanofiberler gözlemlendi
H	0,3	28	13	35,0	21,9	Boncuk nanofiberler gözlemlendi
I	0,5	28	13	35,1	25,0	Boncuk nanofiberler gözlemlendi



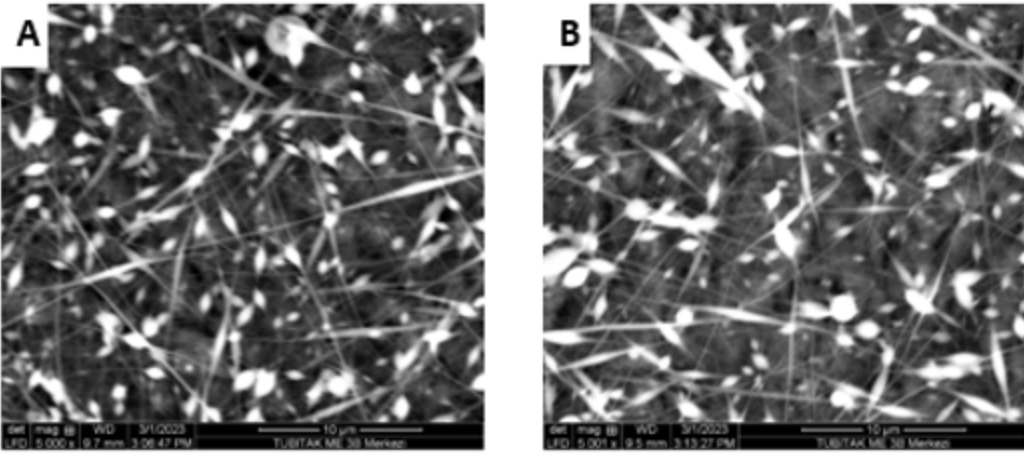
Şekil 3.5 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri



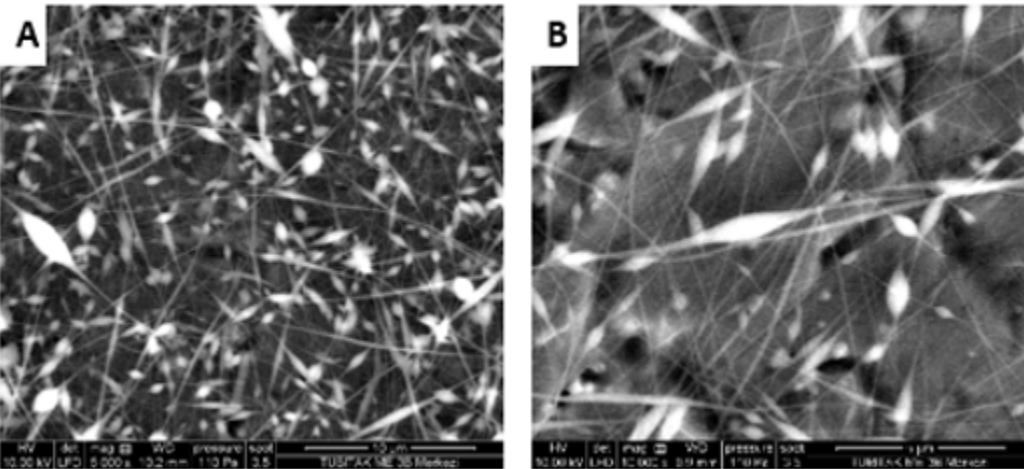
Şekil 3.6 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [5:1] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri



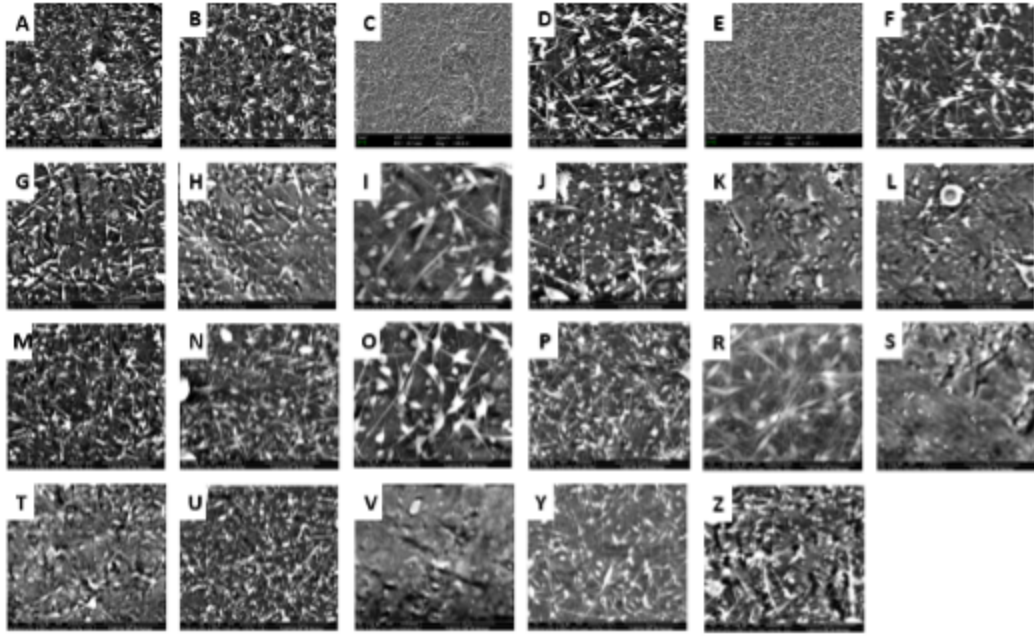
Şekil 3.7 %5 PAA (a/h)(dH₂O:EtOH) + %2 sALG [4:1] + %0,2 TRX-100 ve %0,5 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri



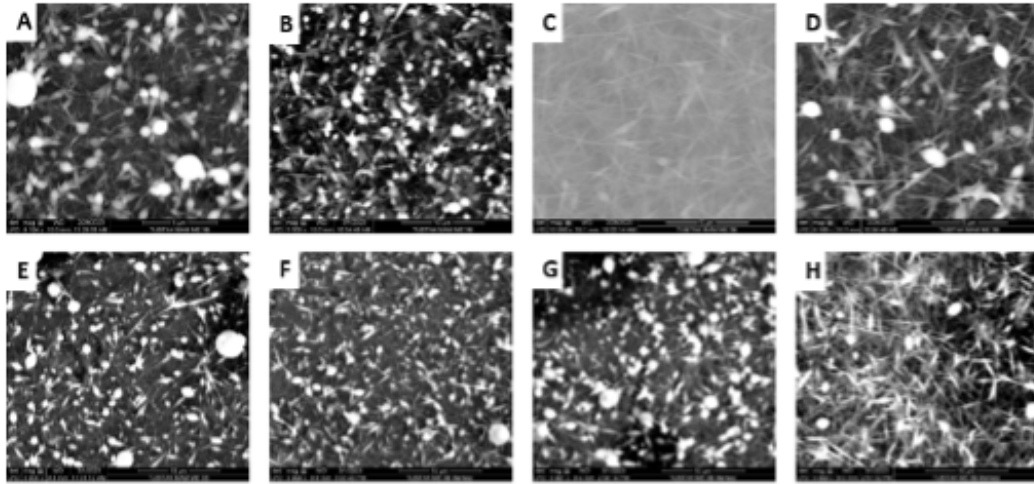
Şekil 3.8 %5 PAA (a/h)(dH₂O) + %2 sALG [7:1] + %0,5 KK-G [[8:2 nanofiberlerin SEM görüntüleri



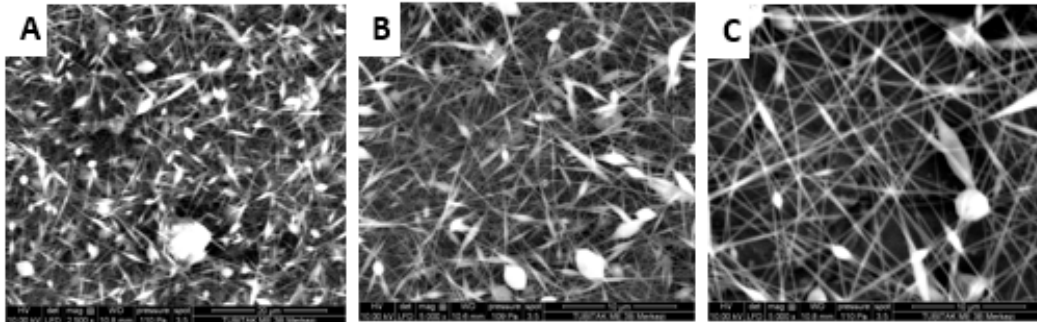
Şekil 3.9 %5 PAA (a/h))(50°C (dH₂O) + %2 sALG [4:1] + %1 KK-G [[9:1] nanofiberlerin SEM görüntüleri



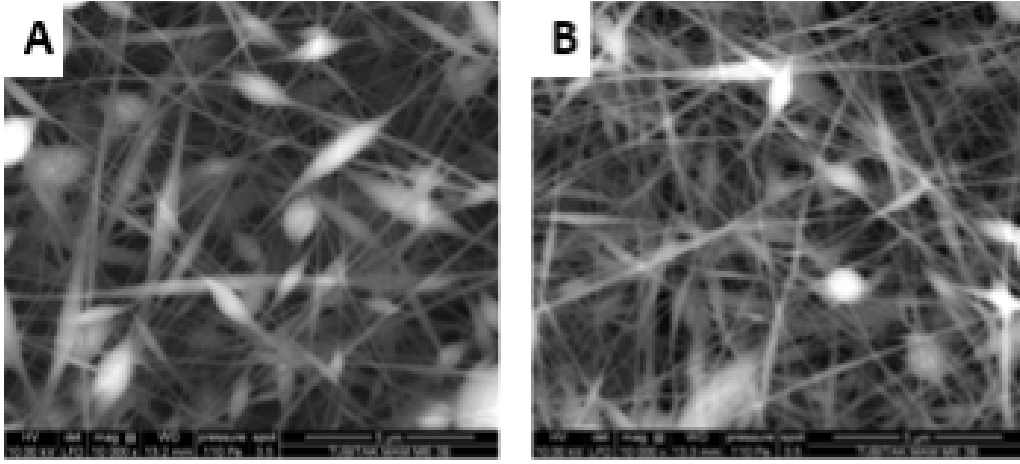
Şekil 3.10 [%5 PAA (a/h))(dH₂O) + %2 sALG [5/6/7/8/9:1] + %1 KK-G][9:1] nanofiberlerin SEM görüntüleri



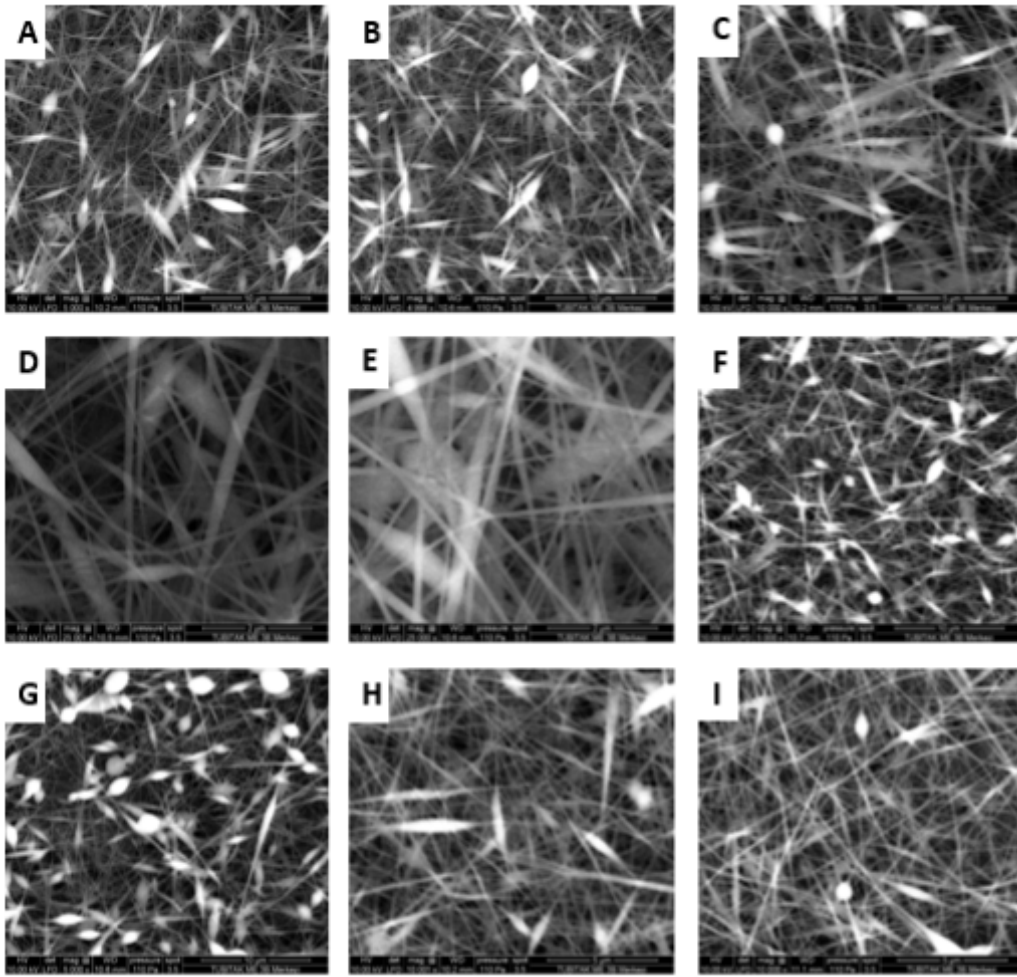
Şekil 3.11 [[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][1:1]] + %0,2/%0,5 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri



Şekil 3.12 [[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G][2:1]] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri



Şekil 3.13 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [[5:1]] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri



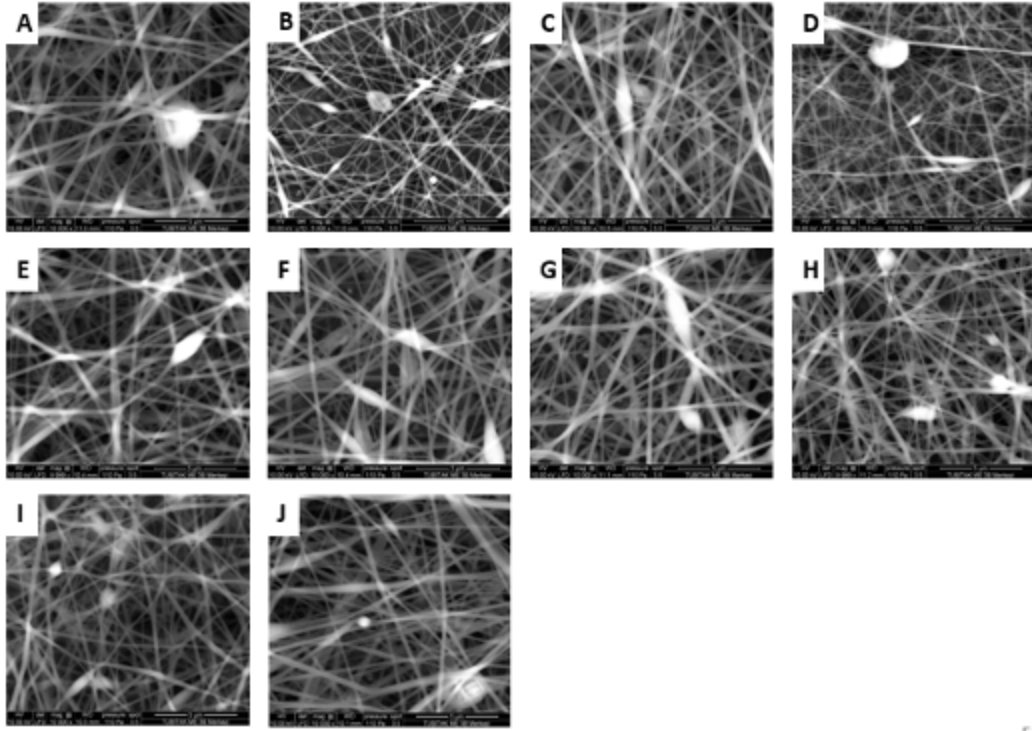
Şekil 3.14 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [[7:3]] + %0,2 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri

Tablo 3.27 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [7:3]] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,8	25	14	38,4	21,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
A	1,0	25	14	35,3	22,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	25	14	35,4	22,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	1,0	25	15	35,1	22,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	1,0	28	14	34,3	22,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,9	28	14	33,8	23,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,9	28	13	33,6	23,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
F	0,8	28	13	34,5	23,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,8	28	14	35,0	23,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
H	0,7	28	13	34,7	23,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
I	0,5	28	13	34,6	23,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
J	0,3	28	13	35,0	24,5	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,8	25	14	38,4	21,6	Boncuk nanofiberler gözlendi

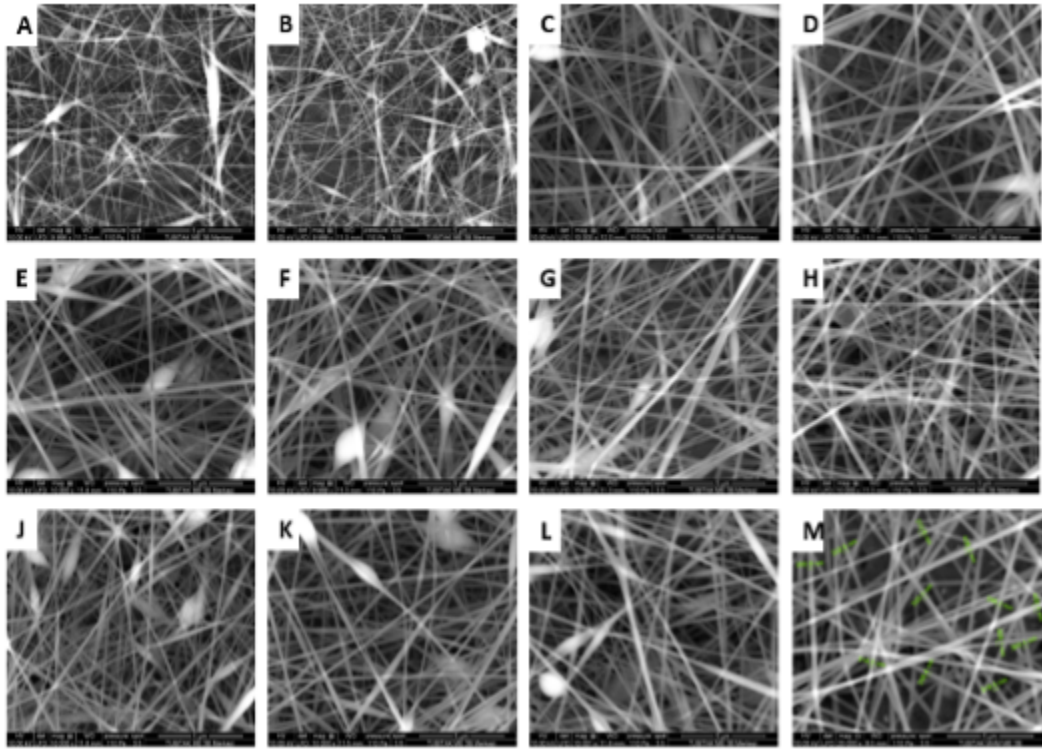
Tablo 3.28 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [9:1]] + %0,2 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
A	0,3	28	13	37,0	24,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,8	28	14	35,0	24,2	Boncuk nanofiberler gözlendi



53

Şekil 3.15 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [[7:3]] + %0,5 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri



Şekil 3.16 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [[9:1]] + %0,2/%0,5 TRX-100 nanofiberlerin SEM görüntüleri

Tablo 3.29 [[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G [9:1]] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,5	28	14	36,7	21,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	28	15	33,9	21,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,5	28	13	35,2	21,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,4	28	13	36,2	22,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,3	28	13	34,9	23,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
F	0,2	28	12	34,7	24,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
G	0,1	28	12	34,4	24,7	Boncuk nanofiberler gözlendi
H	0,1	28	11	35,0	25,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	1,0	28	18	34,7	26,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
J	1,0	28	14	33,2	26,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
K	0,8	28	14	35,1	26,6	Boncuk nanofiberler gözlendi
L	0,5	25	14	35,8	26,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,1	28	11	35,7	27,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
M	0,5	28	13	35,0	25,0	347,13

3.1.4 PAA/sALG/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester Yüklü Polimer Çözeltisinin Hazırlanması

Optimize edilen PAA/sALG/K-KG çözeltisine farklı miktarlarda Omega-3 Acid Ethyl Ester yüklenmiş ve farklı akış hızı, mesafe ve voltajlarda optimizasyon çalışmaları yapılmıştır.

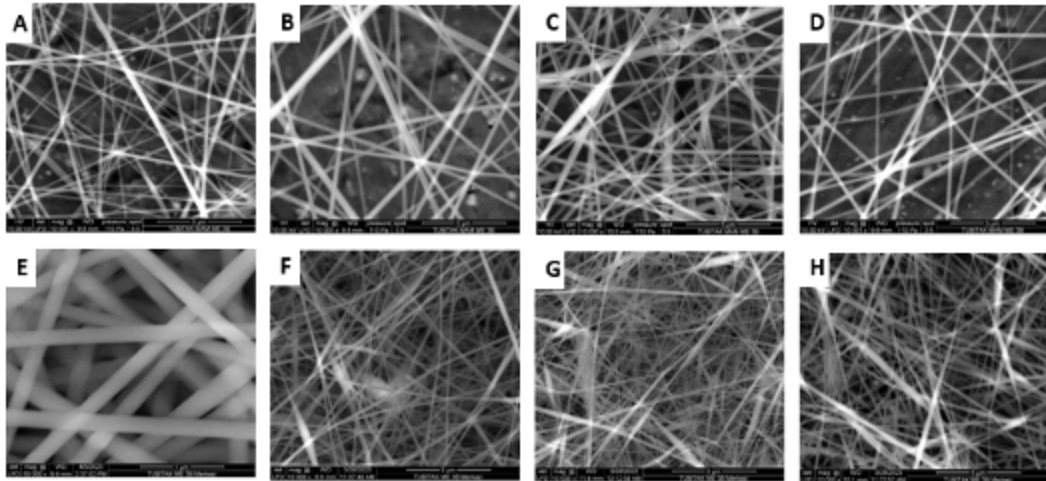
ESEM analizleri sonucunda fiber yapı ve dağılımı uygun bulunan nanofiberlerin karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen optimum parametreye Omega-3 Acid Ethyl Ester eklenerek etken madde yüklü nanofiber yapıları elde edilmiştir. Omega-3 Acid Ethyl Ester yüklü nanofiberlerin optimizasyon parametreleri Tablo 3.31, 3.31’de özetlenmiştir. Elde edilen nanofiberlerin SEM görüntüleri Şekil 3.17’de görülmektedir.

Tablo 3.30 [[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 mL solüsyon + 0,3 µL Omega-3 Acid Ethyl Ester (1 saat karıştırılan çözelti)] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,5	28	13	36,4	25,9	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	28	13	34,1	26,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	28	14	36,5	26,3	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	28	12	34,2	26,4	Boncuk nanofiberler gözlendi
A	0,3	28	11	25,0	26,2	Boncuk nanofiberler gözlendi

Tablo 3.31 [[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 mL solüsyon + 0,3 µL Omega-3 Acid Ethyl Ester (1 gece karıştırılan çözelti)] polimer solüsyonunun optimizasyon parametreleri

Polimer	Akış Hızı (mL/sa)	Mesafe (cm)	Voltaj (kV)	Bağıl Nem (%)	Sıcaklık (°C)	Ortalama Fiber Çapı (nm)
Deneme	0,5	28	13	36,0	17,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,3	28	13	35,0	17,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
B	0,2	28	12	35,0	18,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,4	28	14	35,1	20,0	Boncuk nanofiberler gözlendi
C	0,5	28	17	35,4	20,8	Boncuk nanofiberler gözlendi
Deneme	0,5	28	13	35,8	21,2	Boncuk nanofiberler gözlendi
D	0,1	28	11	35,1	22,1	Boncuk nanofiberler gözlendi
E	0,5	28	13	35,0	25,0	204,70
F	0,5	28	13	35,1	25,0	222,81
G	0,5	28	13	32,7	28,0	225,51
H	0,5	28	13	34,0	22,0	262,77



Şekil 3.17 [[[%5 PAA (a/h)(6:4(dH₂O:EtOH)) + %2 sALG [4:1] + %0,5 KK-G] [9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 mL solüsyon + 0,3 µL Omega-3 Acid Ethyl Ester (1 saat/gece karıştırılan çözelti)] nanofiberlerin SEM görüntüleri

4 SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1 Kompozit Nanofiberlerin Karakterizasyonu

Proje kapsamında Omega-3 Acid Ethyl Ester yüklü PAA/sALG/K-KG/ nanofiberlerin morfolojisi ESEM ile görüntüleme analizi yapılmıştır. Analiz sonucuna göre fiber yapı ve dağılımı uygun bulunan nanofiberlerin karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

4.2 SEM Karakterizasyonu

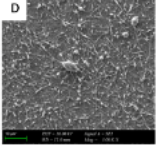
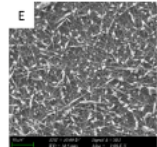
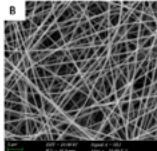
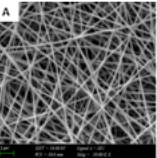
4.2.1 PAA Polimer Çözeltisinin Karakterizasyonu

Optimizasyon denemeleri sırasında çözelti hazırlamada kullanılan çözücülere ek olarak farklı sıcaklıklar uygulanarak veya uygulanmayarak çözeltiler hazırlandı. Tablo 4.1’de görüldüğü gibi PAA için H₂O:EtOH çözeltisi kullanılarak yapılan denemelerde optimum sonuç alınmıştır. Elde edilen polimerlerin SEM karakterizasyonlarında elde edilen görüntülerde Tablo 4.1’de görülmektedir. Sadece sulu çözeltiyle hazırlanan polimer çözeltisindeki nanolif oluşumu, H₂O:EtOH çözeltisiyle hazırlanan polimer çözeltisine kıyasla yetersizdi. Optimum kullanılan çözelti farklı akış hızları denenerek daha küçük nanolif çaplarına ulaşıldı. Sonuç olarak %5 (a/h) 6:4 (h/h), H₂O:EtOH), 50 °C’de hazırlanan solüsyon PAA solüsyonu olarak optimum formülasyon seçilmiştir.

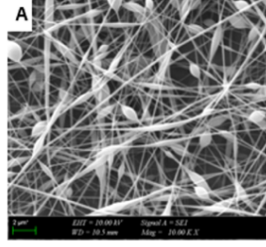
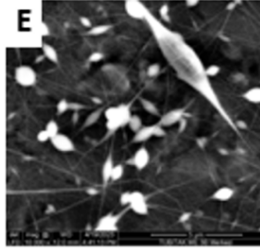
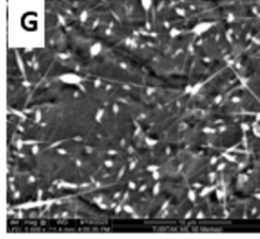
4.2.2 PAA/sALG Polimer Çözeltisinin Karakterizasyonu

Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de PAA:sAlg ve PAA:sAlg:TRX-100 içeren farklı solüsyonlar için yapılan denemeler sonucunda elde edilen optimum analiz sonuçları verilmiştir. Formülasyon içeriğine TRX-100 yüzey aktif maddesi eklenerek optimize edilmiştir.

Tablo 4.1 PAA polimer solüsyonu ile elde edilen optimum fiber denemeleri ve SEM sonuçları

Konsantrasyon	Akış Hızı (mL/sa)	Fiber Çapı (nm)	Fiber Görüntüsü	SEM Görüntüsü
%5 PAA (a/h) (H ₂ O) 50 °C	<1	Fiber Oluşumu Gözlenmedi		
%5 PAA (a/h) (H ₂ O) 50 °C	≥1	Fiber Oluşumu Gözlenmedi	-	
%5 (a/h) (6:4(h/h),H ₂ O:EtOH) 50 °C	<1	158		
%5 (a/h) (6:4(h/h),H ₂ O:EtOH) 50 °C	≥1	156	-	

Tablo 4.2 PAA: sAlg polimer solüsyonu ile elde edilen optimum fiber denemeleri ve SEM sonuçları

Konsantrasyon	Fiber Çapı	SEM Görüntüsü
A: %5 PAA(6:4(h/h), H ₂ O:EtOH) + %2 sAlg (4:1)	Boncuk nanofiberler gözlendi	
E: %5 PAA (6:4(h/h), H ₂ O:EtOH) + %2 sAlg (7:1)	Boncuk nanofiberler gözlendi	
G: %5 PAA (6:4(h/h), H ₂ O:EtOH) + %2 sAlg (8:1)	Boncuk nanofiberler gözlendi	

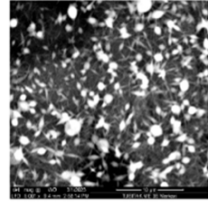
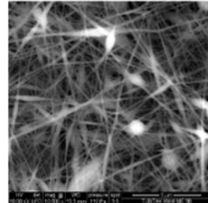
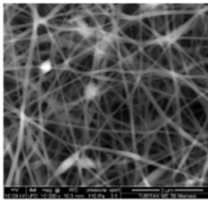
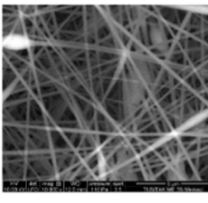
Tablo 4.3 PAA: sAlg: TRX-100 polimer solüsyonu ile elde edilen optimum fiber denemeleri ve SEM sonuçları

Konsantrasyon	Fiber Çapı (nm)	SEM Görüntüsü
D: %5 PAA (6:4(h/h) H₂O:EtOH) + %2 sALG [4:1] (50°C) + %0.2 TRX-100	120,475	
B: %5 PAA (6:4(h/h) H₂O:EtOH) + %2 sALG (4:1) + %0.5 TRX-100	175,68	

4.2.3 PAA/sALG/K-KG Polimer Çözeltisinin Karakterizasyonu

Tablo 4.4’de PAA:sAlg:K-KG içeren farklı solüsyonlar için yapılan denemeler sonucunda elde edilen optimum analiz sonuçları verilmiştir.

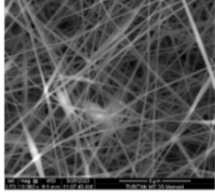
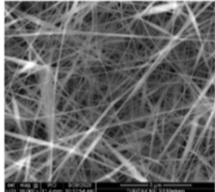
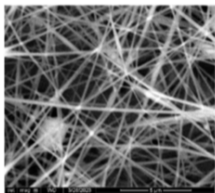
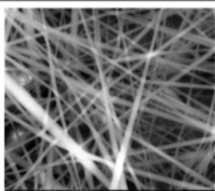
Tablo 4.4 PAA: sAlg: Triton X-100: K-KG polimer solüsyonu ile elde edilen optimum fiber denemeleri ve SEM sonuçları

Konsantrasyon	Fiber Çapı (nm)	SEM Görüntüsü
[[%5 PAA(6:4-H ₂ O:EtOH) + %2 sALG (4:1)] + %0.5 K-KG [1:1]] + %0,5 TRX-100	-	
[[%5 PAA(6:4-H ₂ O:EtOH) + %2 sALG (4:1)] + %0.5 K-KG [5:1]] + %0,5 TRX-100	-	
[[%5 PAA(6:4-H ₂ O:EtOH) + %2 sALG (4:1)] + %0.5 K-KG [7:3]] + %0,5 TRX-100	-	
[[%5 PAA(6:4-H ₂ O:EtOH) + %2 sALG (4:1)] + %0.5 K-KG [9:1]] + %0,5 TRX-100	347,133	

4.2.4 Omega-3 Acid Ethyl Ester Yüklü PAA/sALG/K-KG Polimer Çözeltisinin Karakterizasyonu

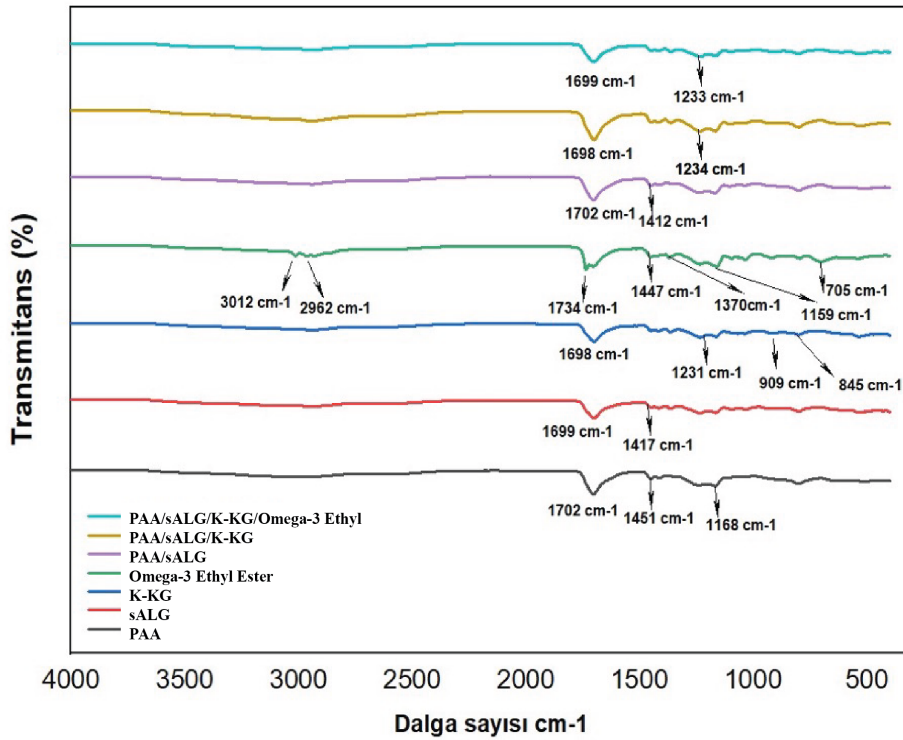
Tablo 4.5’de Omega-3 Ethyl Ester yüklü PAA:sAlg: K-KG farklı solüsyonlar için yapılan denemeler sonucunda elde edilen optimum analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.5 %5 PAA(a/h) 6:4(H₂O:EtOH(h/h)) + %2 sALG + %0.5 K-KG + %0,5 TRX-100 + Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiberlerin SEM görüntüleri

Konsantrasyon	Fiber Çapı (nm)	SEM Görüntüsü
[[[%5 PAA(6:4-H ₂ O:EtOH) + %2 sALG (4:1)] + %0.5 K-KG [9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 ml solüsyon+0,3uL Omega-3 Acid Ethyl Ester (1 gece karıştırılan çözelti)]	204,70	
[[[%5 PAA(6:4-H ₂ O:EtOH) + %2 sALG (4:1)] + %0.5 K-KG [9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 ml solüsyon+0,3uL Omega-3 Acid Ethyl Ester	222,81	
[[[%5 PAA(6:4-H ₂ O:EtOH) + %2 sALG (4:1)] + %0.5 K-KG [9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 ml solüsyon+0,3uL Omega-3 Acid Ethyl Ester	225,51	
[[[%5 PAA(6:4-H ₂ O:EtOH) + %2 sALG (4:1)] + %0.5 K-KG [9:1]] + %0,5 TRX-100] [5 ml solüsyon+0,3uL Omega-3 Acid Ethyl Ester	262,77	

4.3 Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopi (FT-IR) Karakterizasyonu

Nanofiberlerde kullanılan polimer ve etken maddelerin fonksiyonel grupları arasındaki etkileşimi incelemek için Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopi cihazı (FT-IR, Perkin Elmer Two FT-IR Spectrometer), kullanılarak $4000-500\text{ cm}^{-1}$ aralığında ölçüm yapılmıştır. Nanofiberler ve etken maddeye ait karakteristik pikler incelenmiştir.



Şekil 4.1 PAA/sALG/ K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester’li nanofiberlere ait FT-IR grafiği

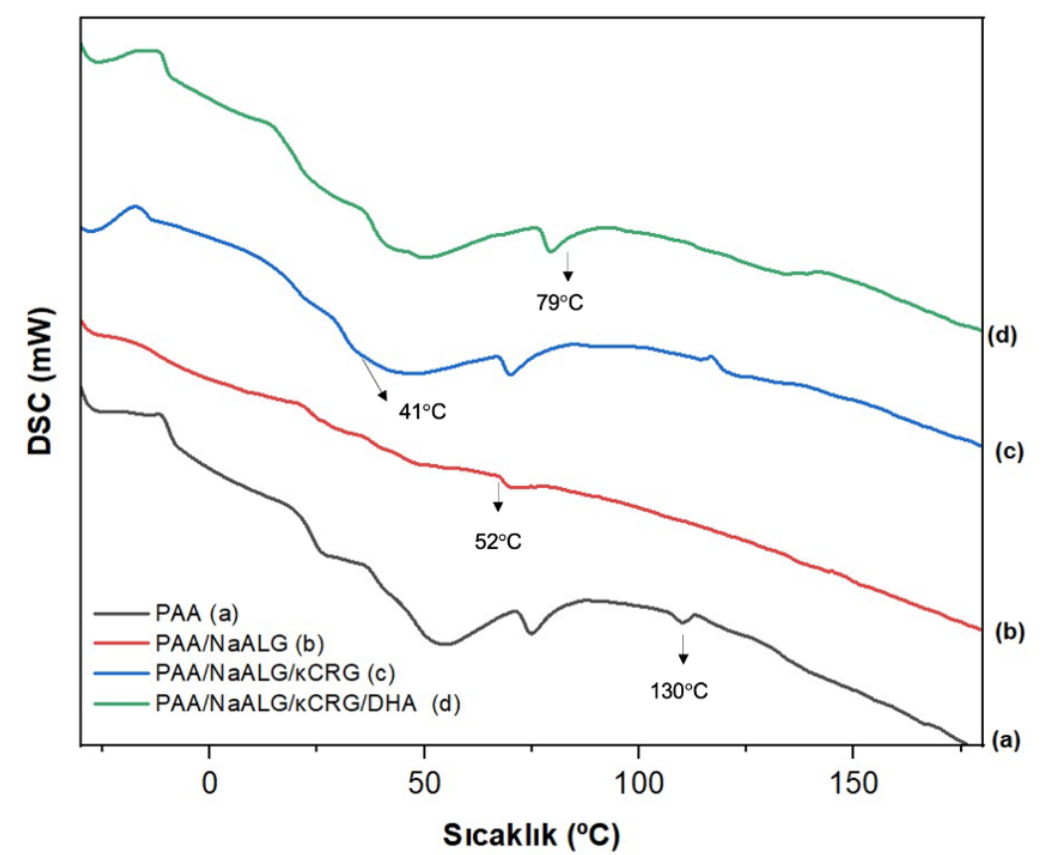
PAA, sALG, K-KG ve Omega-3 Acid Ethyl Ester temelli polimer çözeltileri kullanılarak elde edilen nanofiberlerin kimyasal karakterizasyon ve fonksiyonel gruplarını gösteren FT-IR spektroskopisi sonuçları Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Spektrumlar karşılaştırıldığında sadece küçük değişiklikler gözlemlenmiştir. PAA, PAA/sALG ve PAA/sALG/K-KG nanofiber yamalarına ait spektrumlar benzerdir. Spektrumlar ana polimer olan PAA’nın karakteristik piklerini baskın olarak göstermişlerdir. Şekil 4.1’de gösterilen PAA, sALG, K-KG, ve Omega-3 Acid Ethyl Ester temelli nanofiberlere ait FT-IR spektrumu incelendiğinde $3012, 2962, 1698-1702$ aralığında, $1734, 1451, 1447, 1417, 1412, 1231-1234$ aralığında, $1370, 1159, 909, 845, 705\text{ cm}^{-1}$ ’de polimer karışımlarının bantları görülmektedir. PAA yapılarında bulunan H bağı yapmamış serbest -OH gruplarına ait gerilme bandı

3447 cm^{-1} 'de, PAA yapılarında bulunan H bağı yapmış -OH gruplarına ait gerilme bandı 3012 cm^{-1} ve 2962 cm^{-1} aralığındaki geniş bölgede, PAA'nın karboksil grubunda bulunan karakteristik >C=O ya ait gerilme bandı 1702 cm^{-1} 'de, PAA'nın -CH₃ eğilme bantları 1451 cm^{-1} 'de, PAA'nın -CH eğilme bantları 1370 cm^{-1} 'de, PAA'nın C-O gruplarına ait gerilme bandı 1231 cm^{-1} 'de görülmektedir. PAA nanofiber yüzeye ait karakteristik bantlar literatürle uyumluluk göstermektedir [8, 37, 38]. 2953 cm^{-1} -2935 cm^{-1} arasındaki pikler, PAA ve ALG'deki -OH gruplarının gerilmesine karşılık gelir. 1710 cm^{-1} - 1696 cm^{-1} arasında olanlar -COOH gruplarının gerilmesine karşılık gelir. PAA, etkileşime girebilecek büyük miktarda karboksilik asit grubu içerdiğinden, yüksek yoğunluklu bir tepe gözlemlenmiştir. PAA/sALG'de bu tepe noktasının azalması ve genişlemesi hidrojen bağı oluşumunu gösterir. Bununla birlikte, aljinatta bulunan sodyumun varlığı, PAA'da ki karboksilik grupların gerilmesini kısmen bozabilir. 1800 cm^{-1} -1500 cm^{-1} arasındaki bölge karboksilik asitler ve amid gruplarına karşılık gelir fakat sadece 1700 cm^{-1} civarında yoğun bir pik gözlenir. 1447 cm^{-1} civarındaki pikler, tüm numunelerde mevcut olan C-H bağlarının bükülmesine karşılık gelir; 1412 cm^{-1} civarında olanlar, karboksilik asitlerde -OH bükülmesine karşılık gelir. Son olarak, 1168 cm^{-1} civarında görülen pikler, PAA'nın karboksilik asitlerindeki C-O bağı ile ilişkilendirilebilir. Kalan tepe noktaları arasındaki benzerlik, yalnızca hepsinin PAA'ya ait olduğunu gösterebilir [26–28]. K-KG'nın karakteristik pikleri ise (Şekil 4.1), ester sülfat gruplarından dolayı 1210 cm^{-1} ve 1260 cm^{-1} arasındaki 1231 cm^{-1} dalga boyunda gözlenmiştir. 909 cm^{-1} ve 845 cm^{-1} 'de ise sırasıyla 3,6-anhidridgalaktoz ve D-galaktoz-4-sülfat gruplarından dolayı pikler gözlenmiştir. K-KG'nın hidrofilik karakterine karşılık gelen geniş adsorpsiyon spektrumu ise 3100-3600 cm^{-1} arasında O-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır [29, 30, 39]. Omega-3 Acid Ethyl Ester yapısında bulunan triasil gliserit ester (TG) bağlarına ait gerilme bandı 3012, 1447, 1159 cm^{-1} 'deki piklerde, Omega-3 Acid Ethyl Ester yapılarında bulunan etil ester (EE) bağlarına ait gerilme bandı 2962, 1734, 1370, 705 cm^{-1} 'de ki piklerde görülmektedir. Omega-3 Acid Ethyl Ester yapısında bulunan karakteristik triasil gliserit ester ve etil ester karakteristik bantlar literatürle uyumluluk göstermektedir [40].

4.4 Termal Analiz Testi (DSC)

Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), yaygın olarak kullanılan bir termal analiz ölçüm yöntemidir. DSC ölçümü ile yapıların ısı kapasiteleri, faz değişimi, camı geçiş sıcaklıkları, termal kararlılıkları analiz edilebilir [41]. Üretilen nanofiberlerin termal özelliklerini ve kristal davranışını incelemek için bir diferansiyel taramalı kalorimetre cihazı (DSC, Seiko DSC6200 / EXSTAR

6000 DSC, Japan) kullanılmıştır. 5-6 mg'lık numuneler, alüminyum kaplara (pan) yerleştirilip ve -30°C'den 200°C'ye ısıtılarak uygulanan bir yöntemdir. Tüm testler azot gazı altında gerçekleştirildi ve referans olarak boş bir alüminyum kap kullanıldı. Isıtma hızı tüm örnekler için 10°C/dk olarak sabit tutulmuştur. Şekil 4.2, PAA, sALG, K-KG, ve Omega-3 Acid Ethyl Ester temelli nanofiberlerinin DSC termogramlarından elde edilen analiz sonuçlarını göstermektedir. DSC analizi, nanofiberlerin termal davranışlarını incelemek için yapılmıştır. Polimer yapılı nanofiberlerin DSC analiz sonuçlarında elde edilen ilk endotermik pikler nanofiberlerin camsı geçiş sıcaklıklarını (T_g) ifade eder. İkinci endotermik pik ise erime sıcaklığını (T_m) belirtir.



Şekil 4.2 PAA/sALG/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester'li nanofiberlere ait DSC grafiği

DSC termogramlarına göre PAA bazlı nanofiberlerin (Şekil 4.2) camsı geçiş sıcaklığı 130°C'de gözlenmiştir [32]. Şekil incelendiğinde PAA polimerine sALG polimeri eklenmesi ile üretilen nanofiberlerin camsı geçiş sıcaklığı 52°C, erime sıcaklığının ise 100°C iken [42]; K-KG eklenmesi ile nanofiberlerin camsı geçiş 41°C olarak ölçüldüğü görülmektedir. Omega-3 Acid Ethyl Ester etken maddesinin de yapıya girmesi ile PAA/sALG/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester içeren nanoliflerin camsı geçiş sıcaklığı 79°C olarak kaydedilmiştir. Literatürde yapılan çalışmaya göre Omega-3 Acid Ethyl Ester eklenen nanolipozomlarda erime

sıcaklığının ve camsı geçiş sıcaklığının düştüğü gözlenmiştir [43]. Literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

4.5 Mekanik Özelliklerin Belirlenmesi (Çekme Testi)

Üretilen nanofiber yapılarının kuvvet altındaki mekanik davranışlarının incelenmesi için mekaniksel çekme testi gerçekleştirilmiştir. Çekme test cihazı (Shimadzu Corporation, EZ-LX, Kyoto, Japonya) kullanılmıştır. Analiz için $10 \times 50 \text{ mm}^2$ dikdörtgen boyutunda nanofiberler kesilir. Teste başlamadan önce, nanofiberlerin kalınlığı bir dijital mikrometre (Mitutoyo MTI Corp., ABD) kullanılarak ölçülür. Test hızı 5 mm/dk olarak ayarlanır ve test sırasında 5 kN uygulanır. Ölçüm her grup için 3 kez tekrarlanır. Elde edilen çekme dayanımı (MPa) ve kopmada uzama (%) değerleri tablo 4.6'de verildi.

Tablo 4.6 PAA nanofiberlerinin çekme dayanımı ve kopmada uzama sonuçları

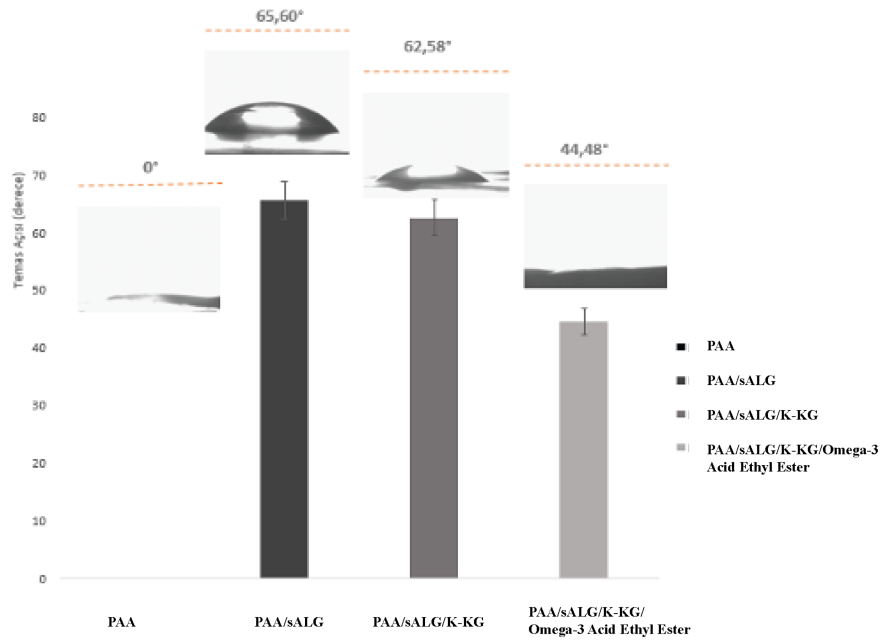
Numune Adı	Çekme Dayanımı(MPa)	Kopmada Uzama(%)
PAA	$4,75 \pm 1,29$	$2,06 \pm 1,42$
PAA/sALG	$4,48 \pm 4,01$	$0,12 \pm 0,09$

%5 PAA içeren nanofiber, %5 PAA/%2 sALG(4:1) içeren nano yapılarından daha yüksek mukavemet değerine ($4,75 \pm 1,29 \text{ MPa}$) sahiptir. Sodyum Aljinat eklenmesinin nanofiberlerin mekanik özelliklerini iyileştirmediği söylenebilir. sAlg çözeltisinin elektrik iletkenliğini düşürmesi ile çözelti viskozitesini artırıp elektroerilmesini geliştirdiği literatürde mevcuttur. Fakat sALG oranı arttıkça nanolifli yüzey yapısındaki boncuk oluşumunun arttığı ve yüzeyin çekme mukavemetinin düştüğü sonucuna varılmıştır [44, 45]. PAA ve PAA/sALG polimer solüsyonları kullanılarak üretilen nanofiber yapıları yapılan çekme dayanımı analizi sonucunda %5 PAA solüsyonun kopmadaki uzama miktarı $2,06 \pm 1,42 \text{ MPa}$ iken solüsyona %2 sALG polimeri eklenmesi ile üretilen nanofiberlerin kopmadaki uzama miktarı $0,12 \pm 0,09 \text{ MPa}$ a düşmüştür.

4.6 Yüzey Temas Açısı Testi

Nanofiberlerin ıslanabilirliğini ve yüzeyde su tutma özelliklerini belirlemek için Krüss marka DSA 100 model damla şekil analiz cihazı kullanılarak nanofiberlerin temas açıları ölçülmüştür. Nanofiberler, $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ boyutlarında kesilerek üzerlerine 2-5 mL deiyonize su damlatılır. Kamera yardımıyla damlacıkların görüntüleri çekilir, görüntünün etrafındaki açılar analiz edilir ve ortalama, nihai temas açısı değeri hesaplanır. Yüzey temas açısı, katı bir yüzeyin ıslanabilirlik özelliğini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Hidrofiliklik, daha düşük su temas açısı

ile artar. Tez kapsamında üretilen PAA, sALG, K-KG, ve Omega-3 Acid Ethyl Ester temelli nanofiber yamaların yüzey temas açısı ölçüm sonuçları Şekil 4.3’da gösterilmektedir. PAA hidrofilik bir polimerdir. Yapılan temas açısı analizleri sonucunda, PAA yapılı nanofiberin ıslanabilirlik derecesi 0 çıkmıştır [46]. PAA/sALG, PAA/sALG/ K-KG, ve PAA/sALG/ K-KG/ Omega-3 Acid Ethyl Ester kullanılarak üretilen nanofiber yamaların yüzey temas açısı ölçümleri sırasıyla 65.60; 62.58 ve 44.48 olarak ölçülmüştür. PAA solüsyonuna sALG eklenmesi ıslanabilirlik derecesini arttırmıştır. Yapıya kırmızı deniz yosunundan elde edilen doğal K-KG polimerinin eklenmesi ile büyük bir farklılık olmasa da yüzey temas açısı düşmüştür. K-KG’nın hidrofilik doğası ve yapısındaki hidroksi grupları nedeniyle eklendiği PAA/sALG/K-KG bazlı nanofiberlerin hidrofilikliğini arttırdığı için temas açılarını düşürmüştür [2]. Omega-3 Acid Ethyl Ester etken maddesi yüklü nanofiber yamaların yüzey temas açısı Omega-3 Acid Ethyl Ester yüklü olmayan nanofiber yamalara göre daha düşük ölçülmüştür.



Şekil 4.3 Sırası ile PAA, PAA/sALG, PAA/sALG/K-KG, PAA/sALG/K-KG/Omega-3 Acid Ethyl Ester nanofiberlerine ait yüzey temas açısı değerleri

İnsan papilloma virüsü (HPV), cinsel yolla bulaşan ve dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen bir virüstür. HPV, birçok farklı türü bulunan bir virüs grubunu temsil eder ve bu türler, genital siğillerden, rahim ağzı kanserine kadar çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Günümüzde HPV kaynaklı siğiller, özellikle genç yetişkinler arasında yaygın bir sorun haline gelmiştir. Birçok insan, HPV enfeksiyonu nedeniyle siğillerden şikayetçi olmakta, bu durum hem fiziksel hem de psikolojik sıkıntılara neden olmaktadır [10, 12]. Mevcut tedavi yöntemleri, HPV kaynaklı siğillerin ortadan kaldırılmasında kısmen etkili olsada, bu siğillerin yeniden ortaya çıkma oranı oldukça yüksektir. Tedavi süreçleri genellikle ağrılı ve rahatsız edici olabilir. Ayrıca, bazı tedavi yöntemleri, hastalarda irritasyona neden olarak hastalığın psikolojik yükünü artırabilmektedir. Bu bağlamda, HPV ile enfekte bireylerin psikolojik destek almaları ve durumlarının yönetiminde daha bütünsel bir yaklaşım benimsemeleri önem kazanmaktadır [24]. Son yıllarda, tıp ve mühendislik alanındaki gelişmeler, HPV ve benzeri virüslerin tedavisinde yeni umutlar sunmaktadır. Bu yeniliklerden biri de elektroëğirme teknolojisidir. Elektroëğirme, nano boyutta lifler üreten bir yöntemdir ve bu lifler, doku mühendisliği, yara iyileşmesi, ilaç taşıma sistemleri gibi birçok alanda kullanılma potansiyeline sahiptir. Elektroëğirme sürecinde, çeşitli parametrelerin (viskozite, moleküler ağırlık, polimer konsantrasyonu, uygulanan voltaj, iğne ile kolektör arasındaki mesafe) değiştirilmesi, elde edilen liflerin morfolojisini ve özelliklerini önemli ölçüde etkiler [29]. Bu parametrelerin doğru bir şekilde ayarlanması, spesifik uygulamalar için gerekli olan özelliklerin elde edilmesine olanak tanır. Örneğin, doku mühendisliği alanında, nanolifler, hücrelerin büyümesi ve farklılaşması için uygun bir ortam sağlar. Ayrıca, yara iyileşmesi süreçlerinde, bu nanolifler, yaranın daha hızlı iyileşmesine yardımcı olacak özellikler taşır. Nanoliflerin kullanımı, aynı zamanda ilaç taşıma sistemlerinde de devrim niteliğinde sonuçlar doğurabilir. İlaçların kontrollü bir şekilde salınmasını sağlamak, tedavi süreçlerinin etkinliğini artırmakta ve yan etkileri azaltmaktadır. Ayrıca, biyosensörlerde ve filtrasyon uygulamalarında, nanolifler,

yüksek performans göstererek, daha güvenilir ve etkili çözümler sunmaktadır. Yapılan çalışma sonucunda HPV sebepli siğil tedavisinde lokal olarak hızlı tedavi amaçlanmıştır. Bu çalışmada elektroğirme tekniği ile nanolif üretimi için üç farklı polimer kullanılmıştır. PAA, sALG, K-KG polimerleri ile nanofiber karakterizasyonları tamamlanmıştır. Elektroğirme yöntemi sürecinde nanofiber karakterizasyonu yapılırken çözelti konsantrasyonu, çözücü, akış hızı, mesafe, voltaj, nem, sıcaklık gibi parametreler değiştirilerek optimum çözelti parametreleri belirlenmiştir. Optimizasyon denemeleri sırasında çözelti hazırlamada kullanılan çözücülere ek olarak farklı sıcaklıklar uygulanarak çözeltiler hazırlanmıştır. PAA için H₂O ve H₂O:EtOH çözeltileri kullanılarak yapılan denemelerde sadece sulu çözeltiyle hazırlanan polimer çözeltisindeki nanolif oluşumu, H₂O:EtOH çözeltisiyle hazırlanan polimer çözeltisine kıyasla yetersizdi. Optimum kullanılan çözelti farklı akış hızları denenerek daha küçük nanolif çaplarına ulaşıldı. Sonuç olarak [[%5 PAA(a/h)(6:4(H₂O:EtOH(h/h))) 50°C’de hazırlanan solüsyon PAA solüsyonu olarak optimum formülasyon seçilmiştir. Optimum formülasyon 1 ml/sa akış hızı, 22,5 cm mesafe, 14 kV voltaj, 31,6 % nem ve 24°C optimum parametreler olarak karakterize edilmiştir. PAA polimeri için optimum koşullarda 148 nm fiber çapına sahip nanolifler elde edilmiştir. PAA:sAlg ve PAA:sAlg:TRX-100 içeren farklı solüsyonlar için yapılan denemelerde formülasyon içeriğine TRX-100 yüzey aktif maddesi eklenerek optimize edilmiştir. Triton X-100, çözelti içerisindeki yüzey gerilimini azaltarak jet oluşumunu kolaylaştırır. Bu, daha stabil ve sürekli bir fiber oluşumuna olanak tanımıştır. Triton X-100, elektroğirme sırasında fiberlerin daha düzgün bir şekilde oluşmasına yardımcı olmuştur. Damlacık oluşumunu azaltarak fiberlerin daha ince ve homojen olmasını sağladığı için formülasyonda kullanılmıştır. [[%5 PAA(a/h)(6:4(H₂O:EtOH(h/h))) + %2 sALG][4:1,50°C] + %0,5 TRX-100 polimer solüsyonu ikili formülasyon için optimum nanofiber formülasyonu olarak seçilmiştir. Optimum formülasyon 0,3 ml/sa akış hızı, 25 cm mesafe, 14 kV voltaj, 34,9 % nem ve 23,9°C optimum parametreler olarak karakterize edilmiştir. PAA:sALG polimeri için optimum koşullarda 120,475 nm fiber çapına sahip nanolifler elde edilmiştir. PAA:sAlg:TRX-100:K-KG içeren solüsyonu için farklı oranlarda K-KG formülasyona dahil edilerek optimizasyon yapılmıştır. TRX-100 oranında da değişiklik yapılarak üçlü formülasyonda da daha küçük çaplı nanofiberler üretilmiştir. Nihai olarak optimum formülasyon [[%5 PAA(a/h)(6:4(H₂O:EtOH(h/h))) + %2 sALG][4:1] + %0.5 K-KG][9:1] + %0,5 TRX-100 olarak seçilmiştir. Optimum formülasyon 0,5 ml/sa akış hızı, 28 cm mesafe, 13 kV voltaj, 35,2 % nem ve 21,2°C optimum parametreler olarak karakterize edilmiştir. PAA:sALG:K-KG polimeri için optimum koşullarda 347,133 nm fiber çapına sahip nanolifler elde edilmiştir. Omega-3 Acid Ethyl Ester yüklü nanofiberlerin geliştirilmesine yönelik yapılan bu çalışmada [[%5

PAA(a/h)(6:4(H₂O:EtOH(h/h))) + %2 sALG][4:1] + %0.5 K-KG][9:1] + %0,5 TRX-100 + [5 mL solüsyon + 0,3 µL Omega-3 Acid Ethyl Ester Nanofiberleri optimum polimer konsantrasyonları olarak belirlenmiştir. Optimum formülasyon 0,5 ml/sa akış hızı, 28 cm mesafe, 13 kV voltaj, 32,7 % nem ve 28°C optimum parametreler olarak karakterize edilmiştir. PAA:sALG:K-KG:Omega-3 Acid Ethyl Ester yüklü polimer solüsyonu için optimum koşullarda 204,70 nm fiber çapına sahip nanolifler elde edilmiştir. Sonuç olarak, elektroğirme teknolojisi, doku mühendisliği ve diğer sağlık uygulamaları için büyük bir potansiyele sahip görünmektedir. Bu teknoloji sayesinde, HPV gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde yeni ve etkili yöntemlerin geliştirilmesi mümkün olabilir. Gelecek çalışmalar, elektroğirme süreçlerinin daha da optimize edilmesi ve yeni nanomateriallerin keşfi ile, sağlık alanında önemli gelişmelere yol açabilir. Böylece, HPV ve benzeri virüslerin neden olduğu sağlık sorunlarının üstesinden gelinmesi, hem fiziksel hem de psikolojik açıdan bireylerin yaşam kalitesini artırma hedefi doğrultusunda önemli bir adım olacaktır.

- [1] B. Ding, M. Yamazaki S. Shiratori, “Electrospun fibrous polyacrylic acid membrane-based gas sensors,” *Sensors and Actuators B: Chemical*, c. 106, no. 1, ss. 477–483, Nis. 2005. doi: 10.1016/j.snb.2004.09.010.
- [2] F. Roshanfar, S. Hesarakı A. Dolatshahi-Pirouz, “Electrospun Silk Fibroin/kappa-Carrageenan Hybrid Nanofibers with Enhanced Osteogenic Properties for Bone Regeneration Applications,” *Biology*, c. 11, no. 5, s. 751, 2022.
- [3] L. Deng, R. J. Young, I. A. Kinloch, Y. Zhu S. J. Eichhorn, “Carbon nanofibres produced from electrospun cellulose nanofibres,” *Carbon*, c. 58, ss. 66–75, Tem. 2013. doi: 10.1016/j.carbon.2013.02.032.
- [4] J. Santiago-Morales, G. Amariei, P. Letón R. Rosal, “Antimicrobial activity of poly(vinyl alcohol)-poly(acrylic acid) electrospun nanofibers,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, c. 146, ss. 144–151, Ekim 2016. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.052.
- [5] S. De Vrieze, T. Van Camp, A. Nelvig, B. Hagström, P. Westbroek K. De Clerck, “The effect of temperature and humidity on electrospinning,” *Journal of Materials Science*, c. 44, no. 5, ss. 1357–1362, Mar. 2009. doi: 10.1007/s10853-008-3010-6.
- [6] P. W. Gibson, *Electrochemical Effects of Depositing Iridium Oxide Nanoparticles onto Conductive Woven and Nonwoven Flexible Substrates View project*, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/216777346>, 2002.
- [7] J. M. Corey ve diğ., “Aligned electrospun nanofibers specify the direction of dorsal root ganglia neurite growth,” *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, c. 83A, no. 3, ss. 636–645, May. 2007. doi: 10.1002/jbm.a.31285.
- [8] E. Erdik, *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Ankara: Gazi Kitabevi, 2007, s. 530.
- [9] A. Cruz-Gregorio, A. K. Aranda-Rivera J. Pedraza-Chaverri, “HPV Proteins as Therapeutic Targets for Phytopharmaceuticals Related to Redox State in HPV-Related Cancers,” *Future Pharmacology*, c. 4, no. 4, ss. 716–730, 2024.
- [10] A. Greiner J. H. Wendorff, “Electrospinning: A Fascinating Method for the Preparation of Ultrathin Fibers,” *Angewandte Chemie International Edition*, c. 46, no. 30, ss. 5670–5703, Tem. 2007. doi: 10.1002/anie.200604646.

- [11] W. K. Son, J. H. Youk W. H. Park, "Preparation of Ultrafine Oxidized Cellulose Mats via Electrospinning," *Biomacromolecules*, c. 5, no. 1, ss. 197–201, Kas. 2003. doi: 10.1021/bm034312g.
- [12] R.-Y. Zhang, E. Zaslavski, G. Vasilyev, M. Boas E. Zussman, "Tunable pH-Responsive Chitosan-Poly(acrylic acid) Electrospun Fibers," *Biomacromolecules*, c. 19, no. 2, ss. 588–595, Ocak 2018. doi: 10.1021/acs.biomac.7b01672.
- [13] J. Yan, Y. Huang, Y.-E. Miao, W. W. Tjiu T. Liu, "Polydopamine-coated electrospun poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) membranes as efficient dye adsorbent with good recyclability," *Journal of Hazardous Materials*, c. 283, ss. 730–739, Şub. 2015. doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.10.040.
- [14] C. Shao, H.-Y. Kim, J. Gong, B. Ding, D.-R. Lee S.-J. Park, "Fiber mats of poly(vinyl alcohol)/silica composite via electrospinning," *Materials Letters*, c. 57, no. 9–10, ss. 1579–1584, Şub. 2003. doi: 10.1016/s0167-577x(02)01036-4.
- [15] P. W. Gibson, H. L. Schreuder-Gibson D. Rivin, "Electrospun fiber mats: Transport properties," *AIChE Journal*, c. 45, no. 1, ss. 190–195, Ocak 1999. doi: 10.1002/aic.690450116.
- [16] S. Ramakrishna, *An Introduction to Biomaterials*. CRC Press, 2006.
- [17] H.-J. Jin, S. V. Fridrikh, G. C. Rutledge D. L. Kaplan, "Electrospinning Bombyx mori Silk with Poly(ethylene oxide)," *Biomacromolecules*, c. 3, no. 6, ss. 1233–1239, Ağus. 2002. doi: 10.1021/bm025581u.
- [18] R. Spolenak, S. Gorb E. Arzt, "Adhesion design maps for bio-inspired attachment systems," *Acta Biomaterialia*, c. 1, no. 1, ss. 5–13, Ocak 2005. doi: 10.1016/j.actbio.2004.08.004.
- [19] H. Jiang, Y. Hu, Y. Li, P. Zhao, K. Zhu W. Chen, "A facile technique to prepare biodegradable coaxial electrospun nanofibers for controlled release of bioactive agents," *Journal of Controlled Release*, c. 108, no. 2–3, ss. 237–243, Kas. 2005. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.08.006.
- [20] M. Pegoraro, "Puntura ad occhiello: risposte alle domande più frequenti," *Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi*, c. 26, no. 4, ss. 368–373, 2014.
- [21] I. S. Hwang, J. H. Hwang, H. Choi, K. J. Kim D. G. Lee, "Synergistic effects between silver nanoparticles and antibiotics and the mechanisms involved," *Journal of Medical Microbiology*, c. 61, no. 12, ss. 1719–1726, 2012. doi: 10.1099/jmm.0.047100-0.
- [22] E. M. D. Villiers, C. Fauquet, T. R. Broker ve diğ., "Classification of papillomaviruses," *Journal of Virology*, c. 324, ss. 17–27, 2004.
- [23] C. L. Satterwhite, E. Torrone, E. Meites ve diğ., "Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008," *Sexually Transmitted Diseases*, c. 40, no. 3, ss. 187–193, 2013. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53.
- [24] V. R. Yanofsky, R. V. Patel G. Goldenberg, "Genital warts: a comprehensive review," *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, c. 5, no. 6, s. 25, 2012.

- [25] A. Jemal, E. P. Simard, C. Dorell ve diğ., “Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels,” *Journal of the National Cancer Institute*, c. 105, no. 3, ss. 175–201, 2013. doi: 10.1093/jnci/djs491.
- [26] K. R. Beutner A. Ferenczy, “Therapeutic approaches to genital warts,” *The American Journal of Medicine*, c. 102, no. 5, ss. 28–37, 1997.
- [27] S. A. Gall, “Female genital warts: global trends and treatments,” *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, c. 9, no. 3, ss. 149–154, 2001.
- [28] L. E. Markowitz, E. F. Dunne, M. Saraiya ve diğ., “Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP),” *Morbidity and Mortality Weekly Report*, c. 56, ss. 1–23, 2007.
- [29] E. Petrosky, J. A. Bocchini, S. Hariri ve diğ., “Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices,” *Morbidity and Mortality Weekly Report*, c. 64, no. 11, ss. 300–304, 2015.
- [30] S. M. Garland, M. Steben, H. L. Sings ve diğ., “Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine,” *Journal of Infectious Diseases*, c. 199, ss. 805–814, 2009.
- [31] E. P. Gotovtseva, A. S. Kapadia, M. H. Smolensky ve diğ., “Optimal frequency of imiquimod (Aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: meta-analysis,” *Sexually Transmitted Diseases*, c. 35, ss. 346–351, 2008.
- [32] A. Nofal ve diğ., “An Overview of Various Lines in The Treatment of Warts,” *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, c. 86, no. 1, ss. 570–573, 2022.
- [33] M. Noguchi, D. P. Rose, M. Earashi I. Miyazaki, “The role of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors in breast carcinoma,” *Oncology*, c. 52, ss. 265–271, 1995.
- [34] D. Chen, “Fish oil constituent docosahexa-enoic acid selectively inhibits growth of human papillomavirus immortalized keratinocytes,” *Carcinogenesis*, c. 20, no. 2, ss. 249–254, Şub. 1999. doi: 10.1093/carcin/20.2.249.
- [35] S. Shen et al., “Metabolomic and microbiota profiles in cervicovaginal lavage fluid of women with high-risk human papillomavirus infection,” *Scientific Reports*, c. 15, no. 1, s. 796, 2025.
- [36] P. Ping, J. Li X. Xu, “The value of plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids in predicting the response and prognosis of cervical squamous cell carcinoma patients to concurrent chemoradiotherapy,” *Frontiers in Pharmacology*, c. 15, s. 1 379 508, 2024.
- [37] W. Kam, C.-W. Liew, J. Y. Lim S. Ramesh, “Electrical, structural, and thermal studies of antimony trioxide-doped poly(acrylic acid)-based composite polymer electrolytes,” *Ionics*, c. 20, no. 5, ss. 665–674, Ekim 2013. doi: 10.1007/s11581-013-1012-0.

- [38] A. Bahattin T. Tincer, "Radiat Phys Chem," *Radiation Physics and Chemistry*, c. 62, s. 337, 2001.
- [39] S. Stokley, T. Vogt A. Shefer, "Increasing adolescent vaccination coverage: the challenges that remain," *Archives of Pediatrics Adolescent Medicine*, c. 165, no. 6, ss. 568–570, 2011.
- [40] T. I. B. Lopes, E. S. Pereira, D. d. S. Freitas, S. L. Oliveira G. B. Alcantara, "Spectral profiles of commercial omega-3 supplements: an exploratory analysis by ATR-FTIR and ¹H NMR," *Journal of Food Science and Technology*, c. 57, no. 4, ss. 1251–1257, Kas. 2019. doi: 10.1007/s13197-019-04157-y.
- [41] M. I. Diana, P. C. Selvin, S. Selvasekarapandian M. V. Krishna, "Investigations on Na-ion conducting electrolyte based on sodium alginate biopolymer for all-solid-state sodium-ion batteries," *Journal of Solid State Electrochemistry*, c. 25, no. 7, ss. 2009–2020, Haz. 2021. doi: 10.1007/s10008-021-04985-z.
- [42] P. Kirby, A. Dunne, D. H. King L. Corey, "Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts," *American Journal of Medicine*, c. 88, no. 5, ss. 465–469, 1990.
- [43] Z. Hadian, M. A. Sahari, H. R. Moghimi M. Barzegar, "Formulation, characterization and optimization of liposomes containing eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids; a methodology approach," *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, c. 13, no. 2, s. 393, 2014.
- [44] H. Nie, A. He, J. Zheng, S. Xu, J. Li C. C. Han, "Effects of Chain Conformation and Entanglement on the Electrospinning of Pure Alginate," *Biomacromolecules*, c. 9, no. 5, ss. 1362–1365, 2008.
- [45] Y. J. Lee ve diğ., "Preparation of Atactic Poly(vinyl alcohol)/Sodium Alginate Blend Nanowebs by Electrospinning," *Journal of Applied Polymer Science*, c. 106, no. 2, ss. 1337–1342, 2007.
- [46] B. Chee ve diğ., "Effect of thermal annealing on a bilayer polyvinyl alcohol/polyacrylic acid electrospun hydrogel nanofibres loaded with doxorubicin and clarithromycin for a synergism effect against osteosarcoma cells," *Materials Today Chemistry*, c. 22, s. 100549, Ara. 2021. doi: 10.1016/j.mtchem.2021.100549.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirisi

1. Ayşenur Arslan, Kübra Arancı, Sümeyra Ayan, Sevgi Gülyüz, Alper Yılmaz, Özgür Yılmaz. "Optimization and Characterization of Composite Nanofibers for Tissue Engineering Applications" in VIII. INTERNATIONAL HALICH CONGRESS ON MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC RESEARCH, December 3-5, 2024, Istanbul, Türkiye

