



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü



FOTON DUYAR NANOLİF-METAL KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNİN HAZIRLANMASI VE AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Doktora Tezi

Salih Can SUNER

Kimya Anabilim Dalı

İzmir
2025

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

**FOTON DUYAR NANOLİF-METAL KONTROLLÜ
İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNİN HAZIRLANMASI VE
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Salih Can SUNER

Danışmanlar:
Doç. Dr. Yeliz YILDIRIM
Prof. Dr. Ayhan ORAL

Kimya Anabilim Dalı
Fizikokimya Doktora Programı

İzmir
2025

KABUL ONAY SAYFASI

Salih Can SUNER tarafından Doktora Tezi olarak sunulan “**Foton Duyar Nanolif-Metal Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Hazırlanması ve Aktivitelerinin İncelenmesi**” başlıklı bu çalışma EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi’nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 20/01/2025 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Yeliz YILDIRIM

Raportör Üye: Prof. Dr. Armağan KINAL

Üye : Prof. Dr. Uğur AVCIBAŞI

Üye : Prof. Dr. Kamil ŞİRİN

Üye : Prof. Dr. Ercüment KARASULU

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum **“Foton Duyar Nanolif-Metal Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Hazırlanması ve Aktivitelerinin İncelenmesi”** başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

20/01/2025

İmzası

Salih Can SUNER

ÖZET**FOTON DUYAR NANOLİF-METAL KONTROLLÜ İLAÇ SALIM
SİSTEMLERİNİN HAZIRLANMASI VE AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

SUNER, Salih Can

Doktora Tezi, Kimya Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yeliz YILDIRIM

İkinci Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayhan ORAL

Ocak 2025, 194 sayfa

Dünya çapında kadınlarda en sık görülen meme kanserinin tedavisinde kullanılan kemoterapik ilaçlardan biri olan Dozetaksel (Doc)'in yan etkilerini azaltıp, etkinliğini arttırmak için Dozetaksel, Heparin (HP) ve Fe_3O_4 nanopartikülleri yüklü PLA:Gel bikomponent çekirdek:kabuk nanoliflerinin hazırlanması bu tez çalışmasında hedeflenmiştir. Elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanma koşulları optimize edilerek akış hızı PLA için 0,4 ml/sa, Gel için 1,2 ml/sa, voltaj 10 kV ve toplayıcıya uzaklığı 10 cm olarak belirlenmiştir.

Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerine kütlece % 2, 3 ve 5 oranlarında Doc (nanolifin çekirdek kısmı) ve HP (nanolifin kabuk kısmı) etkin maddeleri tekli ve ikili yüklenerek pH 3, 5,5 ve 7,4 ortamlarında, 37 °C'de *in-vitro* salım çalışmaları yapılmıştır. Nanoliflerin çekirdek kısmında bulunan Dozetaksel'in yaklaşık 80 saat gibi uzun bir sürede yavaş yavaş saldıdığı, buna karşın kabuk kısmındaki HP etkin maddesinin yaklaşık 10 saatte maksimum salım kapasitesine ulaştığı gözlemlenmiştir. İkili ilaç yüklü (DocHP) nanoliflerinin ilaç salımının, tekli ilaç yüklenmiş nanolifler ile benzer olduğu ve nanolif yapısındaki ilaç yükleme yüzdesi arttıkça daha fazla etkin madde salabildiği tespit edilmiştir. Nanoliflerin ilaç salım profillerini radyofrekans (RF) ile kontrol edebilmek için Doc ve HP yüklü nanolif yapısına kütlece % 30 Fe_3O_4 nanopartikülleri nanolifin çekirdek ve kabuk kısımlarına yüklenerek hazırlanmıştır. 15 dk RF uygulanarak Doc ve HP salımları incelenmiş ve RF uygulaması sonucu nanoliflerin ısınması ile yapılarındaki ilaç etkin maddelerinin salım hızlarının arttığı belirlenmiştir.

Hazırlanan ilaç yüklü % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin MCF-7 meme kanser hücresi üzerindeki toksisitesi belirlenmiştir ve 72 saat sonunda 2 mg % 5 DocHP yüklü nanolifin en fazla kanser hücrelerini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Poli (laktik asit), Jelatin, Nanolifler, Bikomponent sistemler, İlaç salım sistemler



ABSTRACT**PREPARATION OF PHOTON-SENSITIVE NANOFIBER-METAL
CONTROLLED DRUG RELEASE SYSTEMS AND INVESTIGATION OF
THEIR ACTIVITIES**

SUNER, Salih Can

PhD in Chemistry

Supervisors 1: Assoc. Prof. Dr. Yeliz YILDIRIM

Supervisors 2: Prof. Dr. Ayhan ORAL

January 2025, 194 pages

The aim of the thesis is to prepare PLA:Gel bicomponent core:shell nanofibers loaded with Dozetaxel (Doc), Heparin (HP) and Fe₃O₄ nanoparticles to reduce the side effects and increase the effectiveness of Doc, which is used in the treatment of breast cancer. Electrospinning conditions were determined as flow rate 0.4 ml/h for PLA, 1.2 ml/h for Gel, voltage 10 kV and distance to the collector 10 cm. In-vitro release studies were carried out at 37 °C at pH 3, 5.5 and 7.4 by single and dual loading of Doc (core part of nanofiber) and HP (shell part of nanofiber) active substances at 2 %, 3 % and 5 wt % into 45:55 wt % PLA:Gel nanofibers. It was observed that Doc in the core part of the nanofibers was released slowly over a long period of about 80 hours, whereas the HP in the shell part reached its maximum release capacity in about 10 hours. It was found that the drug release of dual drug loaded (DocHP) nanofibers was similar to that of single drug loaded nanofibers and as the percentage of drug loading in the nanofiber structure increased, more active substance could be released. In order to control the drug release profiles of nanofibers by radiofrequency (RF), 30 wt % Fe₃O₄ nanoparticles were loaded into the core and shell parts of the nanofibers. It was determined that the release rates of the drugs increased with the heating of the nanofibers by applied RF for 15 minutes. The toxicity of the prepared drug loaded 45:55% PLA:Gel nanofibers on MCF-7 breast cancer cells was determined and it was concluded that 2 mg of 5% DocHP loaded nanofiber inhibited the most cancer cells at the end of 72 hours.

Key words: Poly (lactic acid), Gelatin, Nanofibers, Bicomponent Systems, Drug Delivery Systems.



ÖNSÖZ

Ağızda dağılma veya yutma yoluyla ilaç alımı gibi geleneksel yöntemlere göre ilaç taşıyıcı sistemlerin birçok avantajı vardır. Belirli hedef bölgeye ilaç dağıtımını kontrollü olarak hızlandırıp yavaşlatmak, terapotik etkiyi en üst düzeye çıkarmak ve vücutta istenilen düzeyin dışında birikimi en aza indirmek vb... özellikleri sayesinde günümüzde sıkça kullanılmaktadır. Elektro-eğirme yöntemi ile elde edilen akıllı nanolifler ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılan en yeni materyallerin başında gelmektedir.

Poli (laktik asit) ve Jelatin gibi doğal kaynaklardan elde edilen polimerler kullanılarak elde edilen Nanolifler insan sağlığı açısından zararsızdır. Literatürde bu polimerler kullanılarak oluşturulan nanoliflerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılması oldukça yaygındır.

Tez çalışmasında, dozetaksel ve heparin iki ilaç etkin maddesi ve Demir (II,III) oksit nanopartikülleri elektro-eğirme yöntemi ile elde edilen çekirdek:kabuk nanoliflerine başarıyla yüklenerek dışarıdan radyofrekans etkisiyle oluşan salım profillerindeki değişimler incelenmiştir. Çalışmadaki amacımız radyofrekans altındaki salım çalışmalarında dozetakselin salım hızının kontrollü bir şekilde artması, elde edilen ilaç ve nanopartikül yüklü nanoliflerinin meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksitesinin incelenmesidir.

Tez çalışmamda Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (FM-DKT-2022-23966) desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İZMİR

20/01/2025

Salih Can SUNER

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK	(ii)
KABUL ONAY SAYFASI	(iii)
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI.....	(v)
ÖZET	(vii)
ABSTRACT	(ix)
ÖNSÖZ	(xi)
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	(xiii)
ŞEKİLLER DİZİNİ	(xx)
TABLolar DİZİNİ.....	(xxxii)
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	(xxxv)
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	23
2.1 Nanolifler	23
2.1.1 Elektro-eğirme metodu	25
2.1.2 Bikomponent sistemler	29
2.1.3 Kompozit malzemeler ve kullanımı.....	30

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

2.1.4 Doğal ve sentetik biyopolimerler	31
2.1.5 Nanolif teknolojisinde polimerlerin kullanımı	33
2.1.6 Poli (laktik asit) (PLA)	34
2.1.7 Jelatin (Gel)	36
2.1.8 Nanoliflerin biyomedikal uygulama alanları	38
2.1.9 Dozetaksel (Doc)	44
2.1.10 Heparin (HP)	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Kullanılan kimyasal madde, araç ve gereçler	48
3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler	48
3.1.2 Kullanılan cihazlar	48
3.2. Nanoliflerin hazırlanması	49
3.2.1 PLA, Gel ve bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin hazırlanması	49
3.2.2 İlaç içeren bikomponent çekirdek:kabuk kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin hazırlanması	50
3.2.3 İlaç ve Fe_3O_4 nanopartikülü (NP) içeren bikomponent çekirdek:kabuk % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin hazırlanması	51

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

3.3. Hazırlanan % 45:55 PLA:Gel çekirdek-kabuk nanoliflerinin Karakterizasyonları.....	52
3.3.1 Taramalı elektron mikroskobu enerji dağıtıcı X-Işını (SEM-EDX)	52
3.3.2 Geçirimli elektron mikroskobu (TEM).....	52
3.3.3 Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi (FT-IR)	52
3.3.4 X-Işını difraktometresi (XRD)	53
3.3.5 Temas açısı analizi.....	53
3.3.6 Termogravimetrik analiz (TGA).....	53
3.3.7 Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)	53
3.3.8 Dinamik mekanik analiz (DMA).....	54
3.3.9 X-Işını fotoelektron spektrometresi (XPS).....	54
3.3.10 İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektroskopisi (ICP-MS) analizi	54
3.4. Tampon çözeltilerin hazırlanması.....	55
3.4.1 pH 3 fosfat tamponu hazırlanması.....	55
3.4.2 pH 5,5 fosfat tamponu hazırlanması.....	55
3.4.3 pH 7,4 fosfat tamponu hazırlanması.....	55

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

3.5. Dozetaksel'in sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-MSMS) cihazı ile miktar tayin yöntemi.....	55
3.5.1 Dozetaksel etkin maddesinin kalibrasyon eğrisinin çizilmesi (Doğrusallık)	55
3.5.2 Seçicilik.....	57
3.5.3 Doğruluk	57
3.5.4 Kesinlik	58
3.5.5 Saptama sınırı (LOD) ve tespit sınırı (LOQ)	58
3.5.6 Metot stabilitesi.....	59
3.6. Heparin etkin maddesinin kalibrasyon eğrisinin çizilmesi	59
3.6.1 pH ortamlarında kalibrasyon eğrisinin çizilmesi	60
3.7. Kütlece % 45:55 PLA:Gel, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin <i>in-vitro</i> koşullarda stabilite testleri.....	60
3.8. İlaçların nanoliflere yükleme verimlerinin saptanması.....	60
3.9. Dozetaksel yüklü nanoliflerde <i>in-vitro</i> salım çalışmaları	61
3.10. Heparin yüklü nanoliflerde <i>in-vitro</i> salım çalışmaları	61
3.11. Doc, HP ve NP yüklü nanoliflerde <i>in-vitro</i> salım çalışmaları	62

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

3.12. Kütlece % 45:55 PLA:Gel, ilaç ve NP yüklü nanoliflerin sitotoksitesi	63
4. BULGULAR.....	66
4.1. Hazırlanan % 45:55 PLA:Gel çekirdek-kabuk nanoliflerinin karakterizasyon çalışmaları	66
4.1.1. SEM-EDX çalışmaları	66
4.1.2. TEM görüntüleri	75
4.1.3. FT-IR spektrumları	78
4.1.4. XRD analizi	83
4.1.5. Temas açısı analizi.....	85
4.1.6. TGA-DTG çalışmaları	87
4.1.7. DSC analizi.....	94
4.1.8. DMA çalışmaları	95
4.1.9. XPS analizi	97
4.1.10. ICP-MS analizi	99
4.1.11. Stabilitate çalışmaları	100
4.2. Dozetaksel etkin maddesinin LC-MSMS cihazı ile miktar tayin yöntemi	116

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4.2.1. Dozetaksel etkin maddesinin LC-MSMS cihazında optimizasyon çalışmaları	116
4.2.2. Dozetaksel etkin maddesinin kalibrasyon eğrisi çizim çalışmaları	117
4.2.3. Seçicilik parametresi için çalışmalar.....	120
4.2.4. Doğruluk parametresi için çalışmalar	123
4.2.5. Kesinlik parametresi için çalışmalar	126
4.2.6. Saptama sınırı (LOD) ve tespit sınırı (LOQ) değerleri	127
4.2.7. Metot stabilitesi çalışmaları	127
4.3. Heparin etkin maddesinin UV spektrofotometresi cihazında kalibrasyon eğrisi çizim çalışmaları.....	129
4.3.1. Heparin etkin maddesinin TFE:Su (hacimce 3:2) çözücüsünde kalibrasyon eğrisinin çizilmesi.....	129
4.4. İlaçların nanoliflere yükleme verimlerinin hesaplanmasına ait çalışmalar	131
4.5. Dozetaksel yüklü nanoliflerin <i>in-vitro</i> salım çalışmaları	132
4.6. Heparin yüklü nanoliflerin <i>in-vitro</i> salım çalışmaları.....	136
4.7. Doc, HP, DocHP ve NP yüklü nanoliflerin <i>in-vitro</i> salım çalışmaları	140

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4.8. Sitotoksosite çalışmaları	151
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	157
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	161
TEŞEKKÜR	191
ÖZGEÇMİŞ	193

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Nanolif SEM görüntüsü	23
2.2. Elektro-eğirme yöntemi şematik çizimi.....	25
2.3a 7 kV voltaj ile elde edilen PEO nanolif SEM görüntüsü	26
2.3b 9 kV voltaj ile elde edilen PEO nanolif SEM görüntüsü.....	26
2.4a Ağırlık-hacimce % 7,5 PLA çözeltisi ile elde edilen PLA nanolif	27
2.4b Ağırlık-hacimce % 20 PLA çözeltisi ile elde edilen PLA nanolif	27
2.5a 0,5 ml/sa akış hızı kullanılarak elde edilen Nylon 6 nanolifi	28
2.5b 1,5 ml/sa akış hızı kullanılarak elde edilen Nylon 6 nanolifi	28
2.6a Toplayıcı ile iğne ucu arasında 15 cm uzaklık ayarlanarak elde edilen Poli(viniliden florür) nanolifi	28
2.6b Toplayıcı ile iğne ucu arasında 16 cm uzaklık ayarlanarak elde edilen Poli(viniliden florür) nanolifi	28
2.7a Yan-yana nanolif SEM görüntüsü	29
2.7b Yan-yana nanolif TEM görüntüsü	29
2.8 Biyopolimerlerin çeşitleri	32
2.9 L-laktik asit ve D-laktik asit üzerinden PLA sentezi.....	35
2.10 Jelatinin moleküler yapısı	37

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
2.11 Nanoliflerin biyomedikal uygulamaları	38
2.12 İlaç salım profilleri	42
2.13 Dozetaksel molekül yapısı.....	44
2.14 Heparin molekül yapısı.....	46
4.1 DMF’te hazırlanan PLA, % 90 AA+EA çözücüsünde hazırlanan Gel ve DMF:AA+EA çözücülerinde hazırlanan kütlece % 60:40, % 50:50 ve % 45:55 oranlarında hazırlanan PLA:Gel nanoliflerinin SEM görüntüleri.....	67
4.2 Farklı çözücülerde hazırlanan kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin SEM görüntüleri a) HFIP:AA+EA ve b) TFE:TFE	68
4.3a TFE:TFE çözücüsünde hazırlanan PLA, Gel, kütlece % 30:70,% 50:50, % 45:55 ve % 60:40 % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin SEM görüntüleri.....	69
4.3b TFE:TFE çözücüsünde hazırlanan PLA, Gel, kütlece % 30:70, % 50:50, % 45:55 ve % 60:40 % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin Enine kesit alınmış SEM görüntüleri	69
4.3c TFE:TFE çözücüsünde hazırlanan PLA, Gel, kütlece % 30:70, % 50:50, % 45:55 ve % 60:40 % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin Nanoliflerin boyut dağılımları	69
4.4a PLA ve Gel’in moleküler yapıları	71

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.4b TFE:TFE’de hazırlanan PLA, Gel, kütlece % 30:70, % 50:50, % 45:55 ve % 60:40 % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin EDX görüntüleri.....	71
4.5a Doc ve HP’nin moleküler yapıları	72
4.5b Kütlece % 5 HP, % 5 DocHP ve % 5 Doc nanoliflerinin SEM görüntüleri	72
4.6a Kütlece % 5 HP, % 5 DocHP ve % 5 Doc nanoliflerinin EDX görüntüleri	73
4.6b Kütlece % 5 DocHP nanolifinin element haritası görüntüleri ..	73
4.7a Kütlece % 45:55 PLA:Gel ile % 5 DocHPNP nanoliflerinin dijital kamera görüntüleri	74
4.7b Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin SEM görüntüleri	74
4.8a Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin SEM görüntüsü	75
4.8b O elementi için haritalama görüntüsü	75
4.8c Fe elementi için haritalama görüntüsü	75
4.8d Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin EDX görüntüsü	75
4.9a DMF:AA+EA çözücüler ile hazırlanan kütlece % 60:40, % 50:50 ve % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri	76
4.9b HFIP:AA+EA çözücüler ile hazırlanan kütlece % 50:50 ile elektro-eğirme koşulları değiştirilerek hazırlanan % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri	76

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.10a TFE:TFE çözücülerini ile hazırlanmış kütlece % 30:70 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri.....	77
4.10b TFE:TFE çözücülerini ile hazırlanmış kütlece % 60:40 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri.....	77
4.10c TFE:TFE çözücülerini ile hazırlanmış kütlece % 45:55 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri.....	77
4.10d TFE:TFE çözücülerini ile hazırlanmış kütlece % 50:50 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri.....	77
4.11 Kütlece % 5DocHPNP nanolifinin TEM görüntüleri.....	78
4.12 TFE:TFE çözücülerinde hazırlanan bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin FT-IR spektrumları	79
4.13 Kütlece % 2 Doc, % 2 HP, % 2 DocHP, % 2 DocNP, % 2 HPNP ve % 2 DocHPNP nanoliflerinin FT-IR Spektrumları.....	80
4.14 Kütlece % 3 Doc, % 3 HP, % 3 DocHP, % 3 DocNP, % 3 HPNP ve % 3 DocHPNP nanoliflerinin FT-IR Spektrumları.....	81
4.15 Kütlece % 5 Doc, % 5 HP, % 5 DocHP, % 5 DocNP, % 5 HPNP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin FT-IR Spektrumları.....	82
4.16 Doc etkin maddesinin ve kütlece % 5 Doc, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin XRD spektrumları	83

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.17 HP etkin maddesinin ve kütlece % 5 HP, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin XRD spektrumları.....	84
4.18a PLA nanolifinin temas açısı analizleri.....	85
4.18b Kütlece % 60:40 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin temas açısı analizleri.....	85
4.18c Kütlece % 50:50 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin temas açısı analizleri.....	85
4.18d Kütlece % 45:55 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin temas açısı analizleri.....	85
4.18e Kütlece % 30:70 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin temas açısı analizleri.....	85
4.18f Gel nanolifinin temas açısı analizleri.....	85
4.19a Kütlece % 5 Doc nanolifinin temas açısı analizleri.....	86
4.19b Kütlece % 3 Doc nanolifinin temas açısı analizleri T	86
4.19c Kütlece % 2 Doc nanolifinin temas açısı analizleri.....	86
4.19d Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin temas açısı analizleri.....	86
4.20a PLA nanolifi, Gel nanolifi, kütlece % 30:70, % 45:55, % 50:50 ve % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin TGA termogramları	87
4.20b PLA nanolifi, Gel nanolifi, kütlece % 30:70, % 45:55, % 50:50 ve % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin DTG termogramları	87

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.21a % 2, % 3 ve % 5 Doc ve DocNP nanoliflerine ait TGA termogramları.....	89
4.21b % 2, % 3 ve % 5 Doc ve DocNP nanoliflerine ait DTG termogramları.....	89
4.22a % 2, % 3 ve % 5 HP ve HPNP nanoliflerine ait TGA termogramları.....	90
4.22b % 2, % 3 ve % 5 HP ve HPNP nanoliflerine ait TGA termogramları.....	90
4.23a % 2, % 3 ve % 5 DocHP ve DocHPNP nanoliflerine ait TGA termogramları.....	91
4.23b % 2, % 3, ve % 5 DocHP ve DocHPNP nanoliflerine ait DTG termogramları.....	91
4.24 PLA nanolifi, Gel nanolifi, kütlece % 30:70, % 45:55, % 50:50 ve % 60:40 PLA:Gel nanoliflerinin DSC grafikleri....	94
4.25a PLA nanolifi, Gel nanolifi, kütlece % 30:70, % 45:55, % 50:50 ve % 60:40 PLA:Gel nanoliflerinin saklama modülü grafikleri.....	96
4.25b PLA nanolifi, Gel nanolifi, kütlece % 30:70, % 45:55, % 50:50 ve % 60:40 PLA:Gel nanoliflerinin Tan Delta grafikleri	96
4.26a Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanolifinin XPS spektrumu	99
4.26b Kütlece % 5 DocHP nanolifinin XPS spektrumu.....	99
4.26c Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin XPS spektrumu	99

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.27a Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin 25 ± 2 °C’de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları TGA termogramları	101
4.27b Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin 25 ± 2 °C’de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları DTG termogramları	101
4.28a Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin 40 ± 2 °C’de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları TGA termogramları	102
4.28b Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin 40 ± 2 °C’de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları DTG termogramları	102
4.29a Kütlece % 5 DocHP nanoliflerinin 25 ± 2 °C’de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları TGA termogramları	104
4.29b Kütlece % 5 DocHP nanoliflerinin 25 ± 2 °C’de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları DTG termogramları	104
4.30a Kütlece % 5 DocHP nanoliflerinin 40 ± 2 °C’de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları TGA termogramları	105
4.30b Kütlece % 5 DocHP nanoliflerinin 40 ± 2 °C’de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları DTG termogramları	105
4.31a Kütlece % 5 DocHPNP nanoliflerinin 25 ± 2 °C’de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları termogramları TGA	107
4.31b Kütlece % 5 DocHPNP nanoliflerinin 25 ± 2 °C’de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları DTG termogramları	107
4.32a Kütlece % 5 DocHPNP nanoliflerinin 40 ± 2 °C’de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları TGA termogramları	108

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.32b Kütlece % 5 DocHPNP nanoliflerinin 40 ± 2 °C'de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları DTG termogramları	108
4.33 25 ± 2 °C'de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 45:55 PLA:Gel nanolifinin stabilite çalışmaları FT-IR spektrumları	110
4.34 40 ± 2 °C'de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 45:55 PLA:Gel nanolifinin stabilite çalışmaları FT-IR spektrumları	111
4.35 25 ± 2 °C'de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 5 DocHP nanolifinin stabilite çalışmaları FT-IR spektrumları	112
4.36 40 ± 2 °C'de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 5 DocHP nanolifinin stabilite çalışmaları FT-IR spektrumları	113
4.37 25 ± 2 °C'de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin stabilite çalışmaları FT-IR spektrumları	114
4.38 40 ± 2 °C'de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin stabilite çalışmaları FT-IR spektrumları	115
4.39 Doc için ana iyon optimizasyonu	116
4.40 Doc için yavru iyon optimizasyonu	117
4.41 Doc için TFE çözücüsünde hazırlanan kalibrasyon grafiği	118

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.42 Doc için PBS pH 7,4 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği	118
4.43 Doc için PBS pH 5,5 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği	119
4.44 Doc için PBS pH 3 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği...	119
4.45a pH 7,4 PBS çözeltisinin LC-MSMS kromatogramı.....	121
4.45b pH 5,5 PBS çözeltisinin LC-MSMS kromatogramı.....	121
4.45c pH 3 PBS çözeltisinin LC-MSMS kromatogramı.....	121
4.46a pH 7,4 PBS çözeltisi içerisinde hazırlanmış 25 µg/ml Dozetaksel'e ait LC-MSMS kromatogramı	122
4.46b pH 5,5 PBS çözeltisi içerisinde hazırlanmış 25 µg/ml Dozetaksel'e ait LC-MSMS kromatogramı	122
4.46c pH 3 PBS çözeltisi içerisinde hazırlanmış 25 µg/ml Dozetaksel'e ait LC-MSMS kromatogramı	122
4.47 Heparin'in hacimce TFE:su (3:2) çözücüsünde hazırlanan kalibrasyon grafiği	130
4.48 Heparin'in PBS pH 7,4 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği.....	130
4.49 Heparin'in PBS pH 5,5 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği....	131
4.50 Heparin'in PBS pH 3 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği	131

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.51a Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 7,4 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı	133
4.51b Doc ve DocHP nanoliflerinden hacimce % 0,025 Tween 80 içeren pH 7,4 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı. ...	133
4.52a Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 5,5 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı	134
4.52b Doc ve DocHP nanoliflerinden hacimce % 0,025 Tween 80 içeren pH 5,5 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı. ...	134
4.53a Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 3 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı	136
4.53b Doc ve DocHP nanoliflerinden hacimce % 0,025 Tween 80 içeren pH 3 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı.	136
4.54 HP ve DocHP nanoliflerinden pH 7,4 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak HP salımı	137
4.55 HP ve DocHP nanoliflerinden pH 5,5 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak HP salımı	138
4.56 HP ve DocHP nanoliflerinden pH 3 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak HP salımı.....	139
4.57 RF cihazı ve termal kamera	141
4.58 DocNP nanoliflerinin 1., 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde RF uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki sıcaklık değişimleri...	142

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.59 DocNP ve % 3 Doc nanoliflerinin RF uygulaması sonucu pH 5,5 ortamındaki % ve mg/g olarak Doc salımı.....	143
4.60 DocHPNP nanoliflerinin 1., 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde RF uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki sıcaklık değişimleri...	145
4.61 DocHPNP ve % 3 DocHP nanoliflerinin RF uygulaması sonucu pH 5,5 ortamındaki % ve mg/g olarak Doc salımı.....	146
4.62 HPNP nanoliflerinin 1., 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde RF uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki sıcaklık değişimleri	148
4.63 HPNP ve % 3 HP nanoliflerinin RF uygulaması sonucu pH 5,5 ortamındaki % ve mg/g olarak HP salımı	149
4.64 DocHPNP ve % 3 DocHP nanoliflerinin RF uygulaması sonucu pH 5,5 ortamındaki % ve mg/g olarak HP salımı	150
4.65 Kütlece % 3 Doc, % 3 HP ve % 3 DocHP nanoliflerinin 1., 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde RF uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki sıcaklık değişimleri.....	151
4.66a Doc etkin maddesinin 72 saat inkübasyon süresinde MCF-7 kanser hücresi üzerindeki sitotoksitesisi	152
4.66b HP etkin maddesinin 72 saat inkübasyon süresinde MCF-7 kanser hücresi üzerindeki sitotoksitesisi	152
4.67 Boş PLA:Gel (plasebo) ve % 5 Doc, % 5 HP ve % 5 DocHP nanoliflerinin 72 saat inkübasyon süresinde MCF-7 kanser hücresi üzerindeki sitotoksitesisi	154

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
4.68 Boş PLA:Gel (plasebo) ve % 5 DocNP, % 5 HPNP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin 72 saat inkübasyon süresinde MCF-7 kanser hücresi üzerindeki sitotoksitesi	155



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 Bazı doğal, sentetik ve kompozit polimerlerden elde edilen nanolifler, çözücüler ve kullanım alanları	34
2.2 PLA'nın fiziksel özellikleri.....	36
3.1 Bikomponent çekirdek:kabuk PLA: Gel nanoliflerinin hazırlanma parametreleri	50
3.2 LC-MSMS koşulları.....	56
4.1 PLA nanolifi, Gel nanolifi, farklı oranlarda hazırlanan bikomponent çekirdek:kabuk PLA: Gel Nanoliflerinin, Doc, HP ve NP yüklü nanoliflerin termal bozunma davranışları.....	93
4.2 PLA nanolifi, Gel nanolifi ve farklı oranlarda hazırlanan bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerine ait Tg, Tm, Tcc ve Td sıcaklık değerleri	95
4.3 PLA nanolifi, Gel nanolifi ve bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerine ait DMA analizinden elde edilen saklama modülü ve Tan Delta değerleri	97
4.4 Kütlece % 45: 55 PLA:Gel, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanoliflerine ait XPS değerleri	97
4.5 Nanoliflere yüklenen Fe ₃ O ₄ NP miktarları	100
4.6 Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanolifinin 25 ± 2 °C' de, % 60 ± 5 bağıl nem ve 40 ± 2 °C' de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamlarında 1., 2., 3. ve 6. ay sonundaki termal bozunma davranışları	103

TABLOLAR DİZİNİ (devam)

Tablo	Sayfa
4.7 Kütlece % 5 DocHP nanolifinin 25 ± 2 °C' de, % 60 ± 5 bağıl nem ve 40 ± 2 °C' de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamlarında 1., 2., 3. ve 6. ay sonundaki termal bozunma davranışları.....	106
4.8 Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin 25 ± 2 °C' de, % 60 ± 5 bağıl nem ve 40 ± 2 °C' de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamlarında 1., 2., 3. ve 6. ay sonundaki termal bozunma davranışları.....	109
4.9 25 µg/ml Doc standartlarının pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 tampon ortamlarında alıkonma zamanı ve alanları.....	123
4.10 Doc'un pH 7,4 PBS tampon ortamındaki doğruluk parametresi.....	123
4.11 Doc'un pH 5,5 PBS tampon ortamındaki doğruluk parametresi.....	124
4.12 Doc'un pH 3 PBS tampon ortamındaki doğruluk parametresi.....	124
4.13 Doc'un pH 7,4 ortamındaki doğruluk (% GK) değerleri.....	125
4.14 Doc'un pH 5,5 ortamındaki doğruluk (% GK) değerleri.....	125
4.15 Doc'un pH 3 ortamındaki doğruluk (% GK) değerleri.....	125
4.16 Sistem kesinliğine ait sonuçlar	126
4.17 Tekrarlanabilirlik için Rss değerleri	127
4.18 Akış değerleri değiştirilerek yapılan çalışmalar	128
4.19 Kolon sıcaklık değerleri değiştirilerek yapılan çalışmalar	128
4.20 Aynı özellikte farklı kolon ile yapılan stabilite çalışmaları.....	130

TABLÖLAR DİZİNİ (devam)

Tablo

Sayfa

4.21 İlaçların yükleme miktarları.....132



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
%	Yüzde
°C	Derece Celsius
≥	Büyük eşittir

Kısaltmalar

nm	Nanometre
PLA	Poli (laktik asit)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
PU	Poliüretan
PCL	Polikaprolakton
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
PAN	Poliakrilonitril
Gel	Jelatin
EO	Esansiyel yağ
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
TFE	2,2,2-Trifloroetanol

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

Kısaltmalar

PVA	Poli (vinil alkol)
PVP	Polivinilpropilen
PLGA	Poli (laktik-ko-glikolik asit)
RhB	Rhodamin B
FITC-BSA	Fluorescein İzotiyosiyonat Bovin Serum Albumin
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Bürosu
ml	Mililitre
mg	Miligram
g	Gram
µg	Mikrogram
µM	Mikromolar
nM	Nanomolar
sa	Saat
dk	Dakika
rpm	Dakikadaki devir sayısı
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hegzafloroizopropanol
DMF	Dimetilformamit

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

Kısaltmalar

Dox	Doksorubisin
PEO	Polietilen oksit
mm	Milimetre
μm	Mikrometre
RB	Gül Bengal
ROS	Reaktif oksijen türleri
poliNIPAAm	poli(N-izopropilakrilamid)
HMAAm	N-hidroksimetilmetakrilat
EDC	1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)-1-karbodiimid hidroklorür
PTX	Paklitaksel
NP	Nanopartikül
kHz	Kilohertz
kV	Kilovolt
mA	Miliamper
eV	Elektronvolt
Doc	Dozetaksel
AA	Glasiyel Asetik Asit

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

Kısaltmalar

HP	Heparin
% 2 Doc	Kütlece % 2 Dozetaksel yüklü % 45:55 PLA:Gel çekirdek:kabuk nanolifi
% 3 Doc	Kütlece % 3 Dozetaksel yüklü % 45:55 PLA:Gel çekirdek:kabuk nanolifi
% 5 Doc	Kütlece % 5 Dozetaksel yüklü % 45:55 PLA:Gel çekirdek:kabuk nanolifi
% 2 HP	Kütlece % 2 Heparin yüklü % 45:55 PLA:Gel çekirdek:kabuk nanolifi
% 3 HP	Kütlece % 3 Heparin yüklü % 45:55 PLA:Gel çekirdek:kabuk nanolifi
% 5 HP	Kütlece % 5 Heparin yüklü % 45:55 PLA:Gel çekirdek:kabuk nanolifi
DocHP	Dozetaksel ve heparin yüklü % 45:55 PLA:Gel çekirdek:kabuk nanolifi
DocNP	Dozetaksel ve kütlece % 30 Fe ₃ O ₄ nanopartikülü yüklü % 45:55 PLA:Gel nanolifi
HPNP	Heparin ve kütlece % 30 Fe ₃ O ₄ nanopartikülü yüklü % 45:55 PLA:Gel nanolifi
DocHPNP	Dozetaksel/Heparin ve kütlece % 30 Fe ₃ O ₄ nanopartikülü yüklü % 45:55 PLA:Gel nanolifi
EA	Etil asetat

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

Kısaltmalar

TBO	Toluidin Mavisi O
LOD	Saptama sınırı
LOQ	Tespit sınırı
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7 Cells
RF	Radyofrekans
SEM-EDX	Taramalı Elektron Mikroskobu Enerji Dağıtıcı X-Işını
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
XRD	X-Işını Difraktometresi
TGA	Termogravimetrik Analiz
DTA	Diferansiyel Termal Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
DMA	Dinamik Mekanik Analiz
XPS	X-Işını Fotoelektron Spektrometresi
LC-MSMS	Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi
ICP-MS	İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi
Doc-T	PBS içerisine hacimce % 0,025 oranında Tween 80 eklenerek yapılan salım çalışması

1. GİRİŞ

Nanoteknoloji, bilim ve mühendisliğin nano ölçekte tasarım, üretim ve karakterizasyon gibi uygulamalarda kullanılan bir terimdir. İlk kez 1959 yılında atomik ve moleküler düzeyde çalışmalar ile ilgili sunum yapan fizikçi Richard Feynman tarafından ortaya atılmıştır. Nanoteknoloji prosesleri 1900'lü yıllardan itibaren kimya, biyoloji, fizik ve bilgisayar teknolojileri gibi değişik alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle kimya alanındaki nano boyuttaki malzemeler ve fizik alanındaki görüntüleme cihazlarının medikal uygulamalarında öne çıkan teknolojiler arasındadır (Bayda et al., 2020).

Günümüzde nanoteknolojinin hızlı gelişmesi ile çok iyi kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip nanomateriyaller üretilmiş ve birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Boyutları genellikle 1-100 nm arasında olan nanomateriyaller, sıfır boyutlu nanopartiküller (kuantum noktaları), bir boyutlu nanomateriyaller (nanoçubuk, nanolif), iki boyutlu nanomateriyaller (nanofilmler) ve üç boyutlu nanomateriyaller (nanopartiküller) olarak çeşitli amaçlar için üretilebilirler (Tiwari et al., 2012). Bir boyutlu nanomateriyaller biyomedikal uygulamalar dışında, nanokompozit malzeme, nanocihaz ve alternatif enerji kaynakları olarak kullanılabilirler. Genellikle membran malzemesi olarak kullanılan iki boyutlu nanomalzemeler, enerji üretimi ya da enerji depolama sektöründe ve biyosensor malzemesi olarak da karşımıza çıkarlar (Baig, 2023). Üç boyutlu nanomateriyaller ise biyomedikal uygulamalarda, enerji, biyosensör, çevresel uygulamalar ve korozyon önleyici materyaller olarak kullanılabilirler (Verma et al., 2023). Kuantum noktaları olarak bilinen yarı iletken nanokristaller biyomedikal ve çevre uygulamalarında kullanılırlar. Ayrıca diğer teknoloji alanlarında fotovoltaiik, fotodedektör ve ışık yayan diotlar olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Cotta, 2020).

Nanotel, nanoçubuk ve nanolif gibi bir boyutlu malzemelerin büyük yüzey alanlarının olmasından dolayı diğer nanomateriyallere göre termal stabilite, mekanik özellik ve elektron iletme gibi özellikleri daha iyidir (Xia et al., 2003). Örneğin, Ahn ve arkadaşları (Ahn et al., 2012) yaptıkları bir çalışmada gümüş

nanotellerin elektrot olarak kullanıldıklarında gelişmiş termal oksidasyon ve kimyasal stabiliteye sahip olduklarını bulmuşlardır. Uygulama alanları genellikle düşük sıcaklıklarda bulunan sensörlerin, yüksek sıcaklıklarda da kullanılmalarını sağlamak amacıyla altın nanoçubuklar kullanılmış ve sıcaklık 600 °C' ye kadar çıkarıldığında sensör çubukların özelliğini koruduğu gözlemlenmiştir (Joy et al., 2013).

Elektro-eğrilmiş nanolifler diğer tüm nanomateryaller gibi neredeyse tüm sektörlerde çeşitli amaçlar için kullanılmışlardır. Katalizör, sensör, enerji depolama hücreleri, yakıt hücreleri, piller, koruyucu giysiler, filtreler, yara kaplama ve ilaç taşıyıcı sistemler bunlara örnek verilebilir (Thenmozhi et al., 2017). Yoon ve arkadaşlarının (Yoon et al., 2009) yaptıkları bir çalışmada elektroegirik nanolif içerisine polidiasetilen ve aminobütirik asit türevi olan diasetilen monomeri eklenmiştir. Bu mat şeklinde yapılan nanolifler çeşitli organik çözücülere koyulduğunda farklı renklere büründükleri tespit edilmiştir. Bu sayede lif matlar ile organik çözücülerin kolorimetrik sensörlerinin geliştirilmesi ve birbirinden ayrılması amaçlanmıştır.

Bir başka çalışmada sensör olarak polianilin/poliamid-6 nanolifi hazırlanmıştır. Polianilinin oksidasyonuna dayanan mekanizamaya göre Cu^{+2} iyonlarının sudaki kolorimetrik görüntüleri incelenmiş ve Cu^{+2} iyonlarının varlığında sensörün 435 nm ve 650 nm bantlarında çıplak gözle görülebilecek şekilde beyazdan maviye döndüğü gözlemlenmiştir (Ding et al., 2011).

Li ve arkadaşları, Biotin yüklü Poli (laktik asit) (PLA) nanolifi hazırlamış ve streptavidin üzerine biosensör etkisini araştırmışlardır. Refraktometre ile kolorimetrik değişime dayanan ve Sentetik *Escherichia coli* (*E. coli*) bakterisinin DNA' sını kullanarak yapılan bu deneyde nanolif membranı başarılı bir şekilde streptavidini immobilize etmiştir (Li et al., 2006).

Güneş enerji panellerinin yüzeylerine yosun tutmaması için zehirli boyalar sürülür. Ancak bu durum enerji verimini düşürür. Bunun için nanoliften yapılmış yosun tutmayan ve hidrofobik malzemelerden üretilen sistemler geliştirilmiştir.

Abe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada nanoliflerde kaygan sıvı katkılı gözenekli yüzeyler elde etmek amacıyla polimerin içerisine perfloro-polieter infuse edilmiştir. Geçirgenliğin artmasıyla enerji veriminin de arttığı görülmüştür (Abe et al., 2016).

Süperkapasitörler en önemli elektrokimyasal enerji depolama araçları arasında yer almaktadır. Nanoliflerin gözenek boyutları süperkapasitörlerin enerji ve güç yoğunlukları ile ilişkilidir. Doğal pamuğun karbonizasyonu ve KOH kullanılarak kimyasal aktivasyon ile süperkapasitörler için çok yüksek yüzey alanına sahip karbon-nanolif aerojelleri üretilmiştir (Li et al., 2019).

Elektrokimyasal su bölme reaksiyonları hidrojen üretimi için ideal reaksiyonlardan biridir. Nanolif takviyeli aerojeller yüksek elektriksel iletkenlik ve yüzey alanlarına sahip oldukları için bu tür reaksiyonlarda kolayca kullanılabilirler. Zhang ve arkadaşları (Zhang et al., 2016), pamuk yünü karbon nanolif ve metal içermeyen elektrokatalist görevi gören MoSe_2 takviyeli aerojeller hazırladı. Hazırlanan malzemenin olağanüstü elektrokimyasal iletkenlik sergilediği ve hidrojen üretiminde katalizör olarak kullanılabileceği görüldü.

Lityum-İyon pilleri yüksek enerji yoğunluğuna sahip, çevre dostu enerji depolama ünitesidir. Bu pillerde katot olarak nanolifler kullanıldığında gözenekli ve lif-lif yapılarından dolayı yük aktarım kanallarındaki elektrokimyasal performansların arttığı görülmüştür. Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, LiMn_2O_4 /Karbon nanolifleri katot olarak kullanılmış ve LiMn_2O_4 nanopartikülleri ile yük aktarım verimleri karşılaştırılmıştır. Nanolif katotun çok daha iyi yük-döngü kapasitesine sahip olduğu görülmüştür (Zhou et al., 2014).

Bir başka çalışmada heterojen Tungsten Sülfid/Tungsten Oksit çekirdek kabuk nanolifleri potansiyel anot malzemesi olarak üretilip, Sodyum-İyon pillerinde kullanılmıştır. Sade Tungsten Sülfid nanolifine kıyasla Tungsten Sülfid/Tungsten Oksit çekirdek kabuk nanolifleri yük-döngü kapasitesindeki enerji kaybını minimuma indirmiştir. Ayrıca yük-döngü performansının sade Tungsten Sülfid nanolifine göre 100 kat daha iyi olduğu görülmüştür (Ryu et al., 2016).

Tekstil sektöründe mekanik açıdan sağlam, basınç, esneme, bükülme gibi uyarıları ayırt eden poliüretandan (PU) elektro-eğirme yöntemi ile elde edilen nanoliflerin içine yerleştirilen karbon nanotüplerden yapılmış giysiler üretilmiştir. Bir boyutlu malzemelerin özelliklerinden yararlanılarak yapılan bu giysi insan derisine yapıştırılabilir özelliğe sahiptir. Bu sayede hareket esnasında uygulanan basınç ve geriliminin haritası çıkarılabilir hale gelmiştir (Qi et al., 2020).

Nanoliflerin birbirine bağlı gözenekli yapıları, geniş yüzey/hacim oranları ve geçirgenlikleri çok iyi olduğundan analit difüzyonu artar. Bu yüzden biyomedikal uygulamalarda çok geniş yelpazeye sahip ve son yıllarda göze en çok çarpan malzemeler olmuşlardır. Nanolifler çeşitli modifikasyonlar ile neredeyse bütün medikal sektöründe çeşitli amaçlar için kullanılabilirler. Örneğin, biyosensör amacıyla kullanılan nanolifler, medikal teşhislerde ve ilaç geliştirici olarak tasarlanabilirler (Halicka and Cabaj, 2021).

Örneğin dopamin saptanması için polianilin/karbon kuantum noktalarından elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanan hem elektrokimyasal hem de floresans özellikte biyosensörler yapılmıştır. Elektrokimyasal biyosensörün kalibrasyon eğrisi, sıklık amperometre ve voltametre ile 10-90 μM aralığında çizilerek tayin limiti 0,1013 μM ve floresans özellikteki biyosensör için kalibrasyon eğrisi 0,1-100 μM aralığında çizilerek tayin limiti 0,0801 μM gibi iyi bir hassasiyete ve aynı zamanda seçiciliğe sahip değer bulunmuştur (Ratlam et al., 2020).

Ghanbari ve arkadaşlarının (Ghanbari et al., 2008) yaptıkları bir çalışmada, DNA tayini için platin bir elektrot üzerine normal puls voltametre ile elektropolimerizasyon yöntemi kullanılarak iletken bir polimer olan polipirol polimerinden nanolif elde edilmiştir. Bir poliamin çeşidi olan spermidin DNA'ya bağlanarak diferansiyel puls voltametresi ile ölçümleri alınmıştır. Alınan ölçümlerde kalibrasyon eğrisi 0,05-1 μM aralığında çizilerek tayin limiti 0,02 μM bulunmuştur.

PU/Polidiasetilen polimerlerinden elektro-eğirme yöntemi ile biyosensör olarak kullanmak amacıyla maviden kırmızıya kolorimetrik geçiş esasına dayanan

(*E. coli*) bakterisini tespit etmek amacıyla reseptör içermeyen bir nanolif üretilmiştir. Lizojen suyu ortamında yetiştirilen bakteriler bu nanolif sayesinde 0,5-3 dk arasında çıplak gözle görülen renk değişimleri sergileyerek tespit edilmiştir. Ayrıca nanolifin, değişik organik çözücülerde değişik renk değişimlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu sayede organik çözücülerin tanınması açısından da kullanabilecek bir materyal olduğu tespit edilmiştir (Bhattacharjee et al., 2020).

Glukoz seviyesinin fazlalığı insan vücudundaki insulin salgısının azalmasına bağlı olarak metabolik bozukluklara yol açar. Bu amaçla glukoz sensörler geliştirilmiştir. Rani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada poliakrilonitril polimerinden elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanan (Rani et al., 2020) karbon nanolifler glukozun algılanmasını hızlandırmak amacıyla NiMoO_4 nanopartikülleri eklenerek hazırlanmıştır. Alınan ölçümlerde kalibrasyon eğrisi 0,0003 mM-4,5 mM aralığında çizilerek tayin limiti 50 nM bulunmuştur.

Doku mühendisliğinin temel bileşenleri arasında en önemlileri hücreler ve biyomateryallerdir. Bu temel bileşenler organların işlevsel fonksiyonlarını onarmada veya sağlam tutmada kullanılabilir ya da kombine edilebilirler. Özellikle biyobozunur materyallerden elde edilen nanolifler spesifik yüzey alanları ve esnek yapısından dolayı hücre dışı matrikslere çok iyi uyum sağlayabilirler (Guo et al., 2019). Örneğin kemiklerin biyoaktif kompozisyonunu ve ara yüzey yapısını taklit eden elektro-eğirilmiş kollojen/kondroitin polimerlerinden elde edilen nanolifler geliştirilmiştir. Hidrofilik, biyobozunur, biyouyumlu ve çok iyi mekanik özelliklere sahip bu materyal, farelerin hücrelerinin *in-vitro* çoğalmasını ve osteojenik farklılaşmasını sağlamıştır (Zheng et al., 2021).

Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kemik benzeri apatit tabakası oluşturmak amacıyla Polikaprolakton (PCL) polimerinden elektro-eğirme yöntemiyle nanolif hazırlanmış ve kalsiyum fosfat ile 6 saat inkübasyonu sonunda tamamen mineralize edildiği ve kalsiyum ile tamamen kaplandığı gözlemlenmiştir. Apatit tabakası oluşturmak için ise tampon pH 7,4 çözeltisine 7

gün boyunca batırılmış ve oluşum sağlanmıştır. Mineralize nanolifin daha hidrofilik ve doğal kemik yapısına daha yakın bir materyal olduğu rapor edilmiştir (Yang et al., 2008).

Diş tedavisinde kullanılmak üzere bir yüzü kitin diğer tarafı çürüme önleyici özelliğe sahip 2-Metakriloiloksietil fosforilkolin içeren polimerik yüzey olmak üzere iki yüzü (Janus) nanolif üretilmiştir. Hücre analizlerinin sonunda fosforil kolin içeren polimerik tarafın kirlenme önleyici özelliği sayesinde kitin tarafı yüzeyinde alkalın fosfatazın artışının gözlemlenmesi ile osteojenik hücrelerin çoğaldığı ve farklılaştığı rapor edilmiştir (Prajatelistia et al., 2021).

Li ve arkadaşlarının (Li et al., 2018) yaptıkları çalışmada askorbik asit ve β -gliserofosfat disodium tuzu ile modifiye edilmiş jelatin (Gel)/hidroksiapatit nanolifleri elektro-eğirme yöntemiyle, kaynamayan kemik yapılarının onarımı için hazırlanmıştır. Daha sonra bu yapı ya N-hidroksisülfosüksinimid sodium tuzu ve 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorür ile çapraz bağlama yapılmıştır. Yapılan araştırmada 6 haftada kemiklerin $\% 94,28 \pm 5$ 'inin iyileştiği saptanmıştır.

Biyobozunur, zehirli olmayan, yara-çevre arasındaki nem oranını iyi ayarlayabilen, enfeksiyon önleyici, kolay çıkan, oksijen geçişini sağlayan ve iyi mekanik özelliklere sahip nanolifler günümüzde ideal yara iyileştirme malzemesi olarak bir çok yerde kullanılmaktadırlar (Adamu et al., 2022). Örneğin selüloz nanokristalleri ve polivinil alkol polimerinden elektro-eğirme yöntemi ile elde edilen nanolifin içerisine trombosit, fibrin miktarlarını arttırmak ve pıhtılaşmayı hızlandırmak amacıyla peptit eklenmiştir. Yapılan çalışmada malzemenin, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) bakterisine karşı ilk saatte etki ettiği ve ayrıca fibroblast ve keratinosit hücreleri ile mükemmel uyumluluk sağladığı gözlemlenmiştir (Teixeira et al., 2022).

Bouhajib ve arkadaşları ülser yarasının iyileştirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, kırk boğum diye adlandırılan bir bitkiden elde ettikleri hidroetanolik ekstraktı PLA nanolif içerisine eklemişler ve fareler üzerinde *in-vivo* deney

yapmışlardır. Hidroetanolik ekstrakt içeren PLA nanolif ile içermeyen PLA nanolif kıyaslandığında ekstraktlı nanolif yarayı bir hafta önce iyileştirmiştir. Ayrıca yaranın yüzey alanını normal nanolife göre daha küçük hale geldiği sonucuna varmışlardır (Bouhajib et al., 2022).

Geleneksel pansuman malzemeleri yara ile band arasındaki aşırı biyosiviyı (yaradan çıkan kan, idrar, ter vb...) salamaz ve tutar. Bunu engellemek için hidrofobik bir nanolif hidrofobik bir nanolife yüz yüze gelecek şekilde elektro-eğirme yöntemiyle iki paralel toplayıcı kullanılarak hazırlanmıştır. Bu sayede aşırı biyosiviyı yaralarda tek yönlü uzaklaştırabilen ve yara iyileşme sürecini hızlandıran bir yara kaplayıcı malzeme yapılmıştır. Fareler üzerinde yapılan *in-vivo* denemeler sonucunda hidrofilik kısım aşırı biyosiviyı nanolif dizisi boyunca kendi kendine pompalayarak boşalttığı görülmüştür (Shi et al., 2019).

Yaradaki kanamayı durdurmak için 3 boyutlu (3D) nanolif hazırlanan ve kan pıhtılaşma testi yapılan bir çalışmada, nanolifi hazırlamak için ilk önce kitosan ve polivinil alkol belirli oranlarda karıştırılmış ve elektro-eğirme yöntemi ile 2 boyutlu (2D) fiber elde edilmiştir. Daha sonra çapraz bağlama işlemi yapılarak 3 boyutlu yapı kazandırılmıştır. Pıhtılaşma testine göre süngerimsi yapıya sahip olan 3D nanolif, kan hücrelerini daha iyi yakalayarak hemostazın artmasına sebep olmuştur (Zhang et al., 2019).

Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada elektro-eğirme sistemi taşınabilir şekilde geliştirilmiş ve yerinde eğirme yöntemiyle nanolifler doğrudan yaranın üzerine gelecek şekilde hazırlanmıştır. Polivinil alkol/ ipek lifi/ sodium aljinat/ Gel metakrilol maddelerinden, yerinde elektro-eğirme yöntemiyle üretilen nanoliflerin yarayı, geleneksel elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanan nanoliflerden iyi sardığı, yara bölgelerine ve şekillerine daha uyum sağladığı ve daha pratik olduğu raporlanmıştır (Liu et al., 2023).

Farklı özelliklerde iki polimerden elde edilen nanolifler çeşitli amaçlarla kullanılabilirler. Örneğin hidrofobik bir polimer olan PLA ile hidrofilik polimer olan Poliakrilonitril (PAN) polimeri iki yüzölçü (Janus) olarak elektro-eğirme

yöntemi ile hazırlanmıştır. PLA kısmına antimikrobiyel özellik kazandırmak amacıyla antibiyotik ve PAN kısmına da yaranın pH'ını ölçmek amacıyla fenol kırmızısı eklenmiştir. İslanabilirlik farkı nedeniyle yaradaki biyosıvı daha etkin bir şekilde uzaklaştırdığı görülmüştür (Zhang et al., 2022).

Bu tarz farklı polimerlerin farklı amaçlar doğrultusunda oluşturduğu nanolif çeşidinden biri de çekirdek-kabuk (koaksiyel) bikomponent nanolif sistemleridir. Xia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çekirdek-kabuk nanolifleri PCL çekirdek ve Gel kabuk olmak üzere elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanmıştır. Çekirdek kısma ödem ve ağrıyı azaltmak için kurkumin ve kabuk kısma antibakteriyel özellik kazandırmak amacıyla tetrasilin hidroklorür eklenmiştir. Bikomponent yapıların en önemli özelliği farklı amaçla kullanılacak ilaç veya ajanların kontrollü bir şekilde yaraya gönderilmesidir. In vitro yapılan çalışmada bikomponent nanolifin, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı iyi bir antibakteriyellik özellik gösterdiği ve ayrıca materyalin % 45,93 oranında antioksidan özellik gösterdiği raporlanmıştır (Xia et al., 2022).

Nanolifler sayesinde aktif farmasotiklerin, doz ayarı, aynı anda veya farklı zamanlarda birden fazla salım, uygulanacak bölgeye hedefli, uyaranlara duyarlı, kontrollü ve akıllı ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir (Alam et al., 2023). Suner ve arkadaşlarının (Suner et al., 2022) yaptıkları çalışmada vankomisin, seftriakson ve sefpodoksim antibiyotiklerinin salım ve antibakteriyellik özellikleri incelenmek üzere elektro-eğrilmiş PLA nanolif içerisine yüklenmişlerdir. Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı yapılan çalışmada antibiyotik miktarı arttıkça zone çaplarının büyüdüğü görülmüştür.

Doğal antibakteriyel özellik gösteren maddeler de nanoliflere yüklenerek yapıya antibakteriyel özellik katabilirler. Örneğin çay saponini ile çay lipozomu elektro-eğrilmiş β -siklodekstrin polimerine yüklenmiş ve salım verimliği karşılaştırılmıştır. Çay saponinin salım oranı % 81,16 civarlarında ölçülürken lipozomunki % 69,3'lerde kalmıştır. Buna rağmen her ikisinin de *E.coli* ve *S.aureus* bakterilerine karşı antibakteriyellik özelliği % 95 in üzerinde çıkmıştır (Chen et al., 2023).

Argui ve arkadaşlarının (Argui et al., 2021) yaptıkları çalışmada, selvi ağacından ekstrakte edilen esansiyel yağı (EO), elektro-eğirme yöntemi ile elde edilmiş PLA nanoliflerin içerisine yüklemiş ve salım profilini incelemişlerdir. Yapay vücut sıvısı örneği olan pH'ı 7,4 PBS içerisinde farklı oranlarda yükledikleri EO'ların salım çalışmasında % 50 ile % 100 oranında salım verimine ulaştıkları gözlemlenmiştir. Ayrıca *E. coli*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri de incelenmiştir. *E. coli* ile *S. aureus* bakterilerine karşı iyi antibakteriyellik göstermesine karşın *E. faecalis* ve *P. aeruginosa* bakterilerine bu özelliği gösteremediği rapor edilmiştir.

Nanolife yüklenen ve hidrofilikleri farklı iki ilacın PBS (pH 7,4) içerisinde salım profilleri incelenen çalışmada, oleik asit ile modifiye edilmiş kitosan mini ara yüzey çapraz bağlama prosedürü ile nanokapsüllere dönüştürülmüştür. Ardından nanokapsüllere hidrofobik özellikte kurkumin yüklenmiştir. Nanokapsüllerde elektro-eğirme yöntemiyle elde edilen ve içerisine hidrofobik özellikte antibiyotik olan Tetrasiklin Hidroklorür yüklenmiş kitosan/Polivinil alkol (PVA) nanoliflerinin içerisine eklenmişlerdir. PBS'ye salınan iki ilaç, *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı iyi antibakteriyellik özellik göstermiştir. Ayrıca *in-vivo* çalışmalarda yaranın 14 günde iyileştiği rapor edilmiştir (Lin et al., 2023).

Wang ve arkadaşlarının (Wang et al., 2020) yaptıkları çalışmada, mısır proteini ve Polivinil propilen (PVP)'den elektro-eğirme yöntemiyle janus (yan yana) nanolif elde etmişler ve her iki polimere de ferulik asit (FA) yüklemişlerdir. İlaç salım profiline bakıldığında ilk önce PVP'nin hızlı bozunmasından kaynaklı FA'nın hızlı salımı olduğu görülmüştür. Daha sonra mısır proteinin yavaş bozunmasından dolayı uzun bir salım sergilediği, böylece aynı etkin maddenin iki nanolif matriksinden farklı sürelerde salındığı rapor edilmiştir.

Elastik özelliğini arttırmak amacıyla iç içe geçen üç farklı katmanlı (çekirdek-iç kabuk-dış kabuk) nanolif elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. PCL çekirdek, Gel iç kabuk ve poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) dış kabuk olarak seçilmiştir. İç ve dış kabuk içerisine Rhodamin B (RhB) ve Fluorescein

İzotiyosiyonat Bovin Serum Albumin (FITC-BSA) yüklemişlerdir. PLGA'dan hazırladıkları tek katman, PLGA/Gel'den (Çekirdek-kabuk) hazırladıkları bikomponent ve ilk hazırladıkları 3 katmanlı nanolif yapılarından salınan RhB ve FITC-BSA'ların salım profillerini karşılaştırmışlardır. Küçük molekül olan RhB'nin varlığının, büyük molekül olan BSA'nın salımında artışa sebep olduğu rapor edilmiştir (Nagiah et al., 2020).

Yara iyileştirme malzemesi olarak kullanılacak materyallerin PLA veya Gel polimerleri gibi Amerika Gıda ve İlaç Bürosu'ndan (FDA) izinli olmaları gerekmektedir. FDA' dan izinli demek bu tarz malzemelerin zehirli yapıda olmadığı anlamına gelmektedir. Çekirdek-kabuk bikomponent nanolif sistemleri için PLA ve Gel seçilmesi bu yüzden önemlidir. Örneğin, hidrofilik özellikte olan kolajen ile PLA çekirdek-kabuk bikomponent nanolif sistemi elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanmıştır. Kolajen içerisine iltihap önleyici ve aynı zamanda kanser tedavisinde kullanılan Berberin Klorür yüklemişlerdir. Kabuk kısmının hidrofobik olması ilaç salımını 190 saat civarlarına çıkarmıştır. Ayrıca baz ortamında salımın arttığı görülmüştür (Huang et al., 2021).

Bir başka çalışmada, polikasyonik ve yüksek molekül ağırlığa sahip kitosan çözüldüğünde viskozitesi yüksek olduğundan elektro-eğirme yöntemi ile nanolif oluşmamıştır. Bu olumsuzluğu ortadan kaldırmak amacıyla PLA polimeri çekirdek kısmında kullanılmıştır. TEM görüntülerine bakıldığında kitosanın elektro-eğirme esnasındaki akış hızı arttırıldığında kabuk kısmın daha incelendiği ve daha da arttırıldığında Janus fibere dönüştüğü gözlemlenmiştir (Nguyen et al., 2011).

Viscusi ve arkadaşlarının (Viscusi et al., 2021) yaptıkları çalışmada, PLA ve PCL'dan elde edilen monoaksiyel nanolifler ile PLA/PCL çekirdek-kabuk bikomponent nanolifleri elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. Kütlece % 1 oranında kurkumin, sade PLA, sade PCL, PLA/PCL çekirdek-kabuk içerisindeki çekirdek ve kabuk kısımlarına ayrı ayrı yüklenerek salım profilleri hacimce % 70: 30 PBS:etanol ortamında incelenmiştir. Çekirdek-kabuk sisteminden kurkumin salımının daha yavaş olduğu rapor edilmiştir.

Polietilen glikol (PEG)/PLA çekirdek-kabuk bikomponent nanolifleri elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanarak yapılan çalışmada, ağrı kesici ve iltihap önleyici olan salisilik asit çekirdek kısmına yüklenmiş ve salım profili incelenmiştir. Çalışmada farklı hızlarda akış hızı ile elektro-eğrilmiş nanoliflerden salım çalışmaları yapılmıştır. Salım veriminin en iyi olduğu nanolifin akış hızı 0,4 ml/sa ile hazırlanan olduğu gözlemlenmiştir. (Nguyen et al., 2012).

Gel'in olduğu çalışmalar da literatürde sıkça karşımıza çıkmaktadır. Yang ve arkadaşlarının (Yang et al., 2015) yaptıkları çalışmada Doksorubisin (Dox) anti-kanser ilacı PCL-PEG kopolimerlerinden hazırlanmış misel içerisine yüklenmiştir. Daha sonra miseller PVA'nın içerisine eklenmiş ve elektro-eğirme yöntemi ile çekirdek yapı oluşturulmuştur. Gel, genipin ile çapraz bağlanmış ve kabuk yapısını oluşturmak üzere elektro-eğirme yöntemi ile nanolif hazırlanmıştır. Dox salımı misel ve misel-nanolif içerisinden olmak üzere iki şekilde yapılmış ve karşılaştırılmıştır. Nanolif içerisinden yapılan salımın daha uzun zamanda tamamlandığı rapor edilmiştir.

Gel/PVA çekirdek, aloe vera/ arabinoz/ poli(vinilprolidon) kabuk oluşturmak üzere bikomponent nanolifler elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. Kimyon tarzı bir bitki olan *Trachyspermum Ammi* (Ajwain)'dan elde edilen EO, nanolife antibakteriyel özellik kazandırmak amacıyla çekirdek kısmına yüklenmiştir. EO'nun salım profiline göre 50. saatte % 80 civarında salındığı gözlemlenmiştir (Zare et al., 2021).

Martin ve arkadaşlarının (Martin et al., 2022) yaptıkları çalışmada, çekirdek-kabuk bikomponent nanoliflerindeki kabuk kısmını oluşturmak için Gel, poli (dopamin) ve poli (etilenimin) ile çapraz bağlanmıştır ve elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. Çekirdek kısmı için ise mısır proteini ve Polietilen oksit (PEO) seçilmiştir. Çekirdek kısmının antibakteriyel özellik kazanması amacıyla tetrasilin hidroklorür yüklenmiştir. İlaç salımının 48 saatte % 90'lara ulaştığı görülmüştür.

Bir iltihap önleyici ajan olan metronidazole PCL:Gel çekirdek:kabuk bikomponent nanolif sisteminin çekirdek ve kabuk bölgelerine yüklenerek ilacın salım profili incelenmiştir. Çekirdek-kabuk bikomponent nanoliflerindeki kabuk kısmını Gel, çekirdek kısmını ise PCL oluşturacak şekilde elektro-eğrilmiştir. Genipin ile çapraz bağlı, çapraz bağlı olmayan ve monokomponent PCL sistemlerinin ilaç salım miktarlarının 7 saat sonunda aynı olduğu görülmesine rağmen salımın yavaştan hızlıya gittiği ve kademeli ilerlediği raporlanmıştır (He et al., 2015).

PLA ve Gel diğer polimer veya malzemelerle çekirdek-kabuk bikomponent nanoliflerini elektro-eğirme yöntemiyle oluşturabildikleri gibi ikisi bir arada kullanılarak da bikomponent sistemler oluşturulabilirler. Ortega ve arkadaşlarının (Castillo-Ortega et al., 2022) yaptıkları çalışmada PLA/Elastin çekirdek ve PLA/Gel kabuk olarak seçilmiş ve çekirdek kısma klindamisin yüklenmiştir. Klindamisinin % 69'unun 450 dk da salındığı rapor edilmiştir. Ayrıca *S.aureus* bakterisine karşı yapılan testte zone çaplarının 8 mm civarlarına kadar çıktığı gözlemlenmiştir.

Gel/(PLGA) çekirdek-kabuk bikomponent nanolifleri elektro-eğirme yöntemiyle hazırlandığı çalışmada, çözünürlüğün ve biyoyararlılığın artırılması için kullanılan kobalt nanopartiküllerin içerisine, antibakteriyel özellikte kurkumin yüklenerek salım profili incelenmiştir. Kurkuminin ilk salımı 7 saatte % 14 iken, 4. Günde % 58 oranında sonlanmış (Govindarajan et al., 2019).

Wang ve arkadaşlarının (Wang et al., 2021) yaptıkları çalışmada, Dox'un çeşitli oranlarda sulu çözeltileri hazırlanarak çekirdek yapısını oluşturmak üzere elektro-eğrilmiştir. Kabuk yapısını oluşturmak için Poli (L-laktid-ko-ε-kaprolakton)/Gel polimerleri kütlece 3:1 oranında karıştırılarak elektro-eğrilmiştir. Salım profiline bakıldığında, 2 saatlik hızlı salım oranının nanolifteki ilaç miktarı ile doğru orantılı olduğu görülmektedir. Ayrıca ilacın tamamının salım süresinin uzadığı görülmüştür.

Günümüzde ilaç salım sistemleri geliştirilerek yüklenen ajanların istenilen zamanda ve istenilen değerlerde kontrollü salımları sağlanabilmektedir. pH, sıcaklık, ışık, manyetik alan, ultrason ve reaktif oksijen türleri gibi dışarıdan verilen uyarılara karşı değişiklik gösteren sistemler ilaçların salımlarında istenilen farklılıkları oluşturabilirler (Chen et al., 2023). Örneğin, poli (4-vinilbenzoik asit-ko-(ar-vinilbenzil) trimetilamonyum klorür [poli (VBA-ko-VBTAC)] polimeri içerisine antibiyotik özelliği taşıyan siprofloksasin ilacı yüklenmiş ve elektro-eğirme yöntemi ile nanolif elde edilmiştir. pH 5,2, pH 7,4 ve pH 8,8 değerlerinde ilacın salım profili incelenmiştir. pH değeri azaldıkça ilacın salım veriminin arttığı gözlemlenmiştir (Demirci et al., 2014).

Yuan ve arkadaşlarının (Yuan et al., 2014) yaptıkları çalışmada, ibuprofen yüklü PLA nanolifleri sodyum bikarbonat (PLA-IBU-SB) eklenerek elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. pH 5 ve pH 7,4 değerlerinde SB eklenmiş ve eklenmemiş nanoliflerin içerisindeki ilacın salım profilleri incelenmiştir. pH 7,4 değerinde PLA-IBU ve PLA-IBU-SB arasında salım verimlerinin çok değişmediği gözlemlenirken, asidik ortamda SB'nin varlığının ilacın salımında artışa neden olduğu görülmüştür.

Aside duyarlı gruplar içeren poli (D, L-laktid) (PDLLA)-poli (etilen glikol) kopolimerlerinin içerisine sodyum azit yüklenerek elektro-eğirme yöntemiyle nanolif hazırlanmıştır. pH 4, pH 5,5 ve pH 7,4 değerlerinde sodyum azit için salım profili incelenmiştir. Asidik ortama doğru gidildikçe ilacın salım veriminin % 25'lerden % 75 civarlarına çıktığı saptanmıştır (Cui et al., 2008).

Sayin ve arkadaşlarının (Sayin et al., 2019) yaptıkları çalışmada, kemoterapi ilaçlarında etkin madde olarak kullanılan Gül Bengal (RB), suda çözülebilen PVA'nın içerisine yüklenerek elektro-eğirme yöntemiyle nanolif elde edilmiştir. Daha sonra pH duyarlı özellik katmak için nanolifin yüzeyi poli (4-vinilpiridin-ko-etilen glikol dimetakrilat) poli(4VP-ko-EGDMA) ile ince bir şekilde kaplanmıştır. PVA-RB ile poli(4VP-ko-EGDMA)-PVA-RB içerisindeki etkin maddenin salım profili pH 4, pH 6,5 ve pH 9 değerlerinde incelenmiştir. Kaplama yapılmayan lif içerisindeki RB'nin her üç pH değerinde 1 saat gibi hızlı

bir sürede salındığı gözlemlenmiştir. poli(4VP-ko-EGDMA)-PVA içerisindeki RB'nin ise, asitlik değeri arttıkça salım süresi uzamış ancak salım verimi azalmıştır.

Çekirdek-kabuk bikomponent nanolif sistemleri de pH duyarlı olarak kullanılabilirler. Örneğin, çekirdek olarak PVP, etilselülöz, Eudragit (ES-100) ve kabuk olarak da ES-100 polimerlerinin seçildiği ve kabuk kısmına bir anti-kanser ilacı olan 5-florourasil'in yüklendiği bir nanolif sistemi elektro-eğirme yöntemi ile oluşturularak farklı pH değerlerinde ilacın salım profili incelenmiştir. pH 1 değerinde salımın yavaş olduğu ve verimin % 40 ile % 80 olduğu görülürken, pH 6,8 değerine çekildiğinde salımın hızlandığı ve ilacın tamamının yaklaşık 8 saatte salındığı tespit edilmiştir (Illangakoon et al., 2015).

Sıcaklığa duyarlı kontrollü salım sistemlerinde genellikle sıcaklığa duyarlı polimerler nanolif elde etmek için seçilirler. Li ve arkadaşlarının (Li et al., 2018) yaptıkları çalışmada, sıcaklığa duyarlı poli(N-izopropilakrilamid) (pNIPAAm) -b- poli(L-laktid) (PNLA) blok kopolimeri içerisine antibakteriyel özellikte olan rifampisin ilacı eklenerek elektro-eğirme yöntemi ile nanolif elde edilmiştir. 25 °C ve 40 °C değerlerinde yapılan çalışmada ilaç salım veriminin sıcaklık arttıkça arttığı rapor edilmiştir.

Bir başka çalışmada pNIPAAm ve N-hidroksimetilmetakrilat (HMAAm) polimerlerinden poli(NIPAAm-ko-HMAAm) kopolimeri serbest radikal polimerizasyonu ile elde edilmiştir. İçerisine belirli oranlarda dekstran eklenmiş ve 110 °C de 1, 3, 5 ve 7 saat boyunca inkübatörde bekletilerek çapraz bağlama yapılmıştır. Kopolimer-dekstran sistemi belirli aralıklarla ısıtılmıştır. Salım profili 10 °C'den 45 °C'ye çıkana kadar izlenmiştir. Isı verildiği esnada salım değerinin yükseldiği, kapatıldığı zaman ise sabit kaldığı gözlemlenmiştir. Salım veriminin 45 °C de % 100 civarlarına ulaştığı rapor edilmiştir (Kim et al., 2012).

Slemming-Adamsen ve arkadaşları (Slemming-Adamsen et al., 2015) yaptıkları çalışmada, poli(NIPAAm-N-hidroksisüksinimid) (NHS)/Gel nanolifleri elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanıp, çapraz bağlayıcı olan 1-etil-3-(3-dimetil-

aminopropil)-1-karbodiimid hidroklorür (EDC) ile çapraz bağlamışlardır. Nanolifin içerisine Dox eklenerek salım profili incelenmiştir. 40 °C'ye kadar ısıtılan ve belirli zamanlarda ölçülen salım değerleri sonucunda ilk 10 dk'da hızlı bir yükseliş görülürken 5.gün sonunda oda sıcaklığında salınan Dox miktarının yaklaşık 3 katı fazla olduğu rapor edilmiştir.

Işığa duyarlı kontrollü salım sistemleri için nanolifler modifiye edilerek ışık ile ısınması veya ilaç salması sağlanır. Örneğin, rahim ağzı kanserinin tedavisi için silika nanopartikülünün içerisine Dox ve ışığa duyarlı indosiyanin yeşili yüklenmiş ve partiküller Kitosan/PVA polimerlerinden elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmış nanolifler içerisine yüklenmiştir. 808 nm de lazer ışığı gönderilen sistemde suyun ısınmadığı fakat nanopartikül yüklü nanoliflerin ısındığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu nanolifin üzerine lazer ışığı gönderildiği zaman Dox'un salımının hızlı arttığı, gönderilmediği durumlarda ise yavaş şekilde artış olduğu ve salım veriminin % 20'lerden % 50'lere çıktığı gözlemlenmiştir (Wang et al., 2019).

Park ve arkadaşları (Park et al., 2019) yaptıkları çalışmada altın nanokafes içerisine Dox yüklenmiş ve faz değiştirebilen yağ asidi ile birlikte PCL polimerinden elde edilen nanolifleri hazırlanmıştır. 808 nm de lazer ışığı gönderilen sistemde nanokafesin ısınması sayesinde sıcaklık yaklaşık 40 °C'ye kadar çıkmıştır. Yağ asitleri sıcaklıkla iyi çözündüğünden liflerden salınması kolaylaşır. Dox'un salım profili incelendiğinde, 4. saatte verilen ışın ile salım veriminin % 50 civarlarına çıktığı rapor edilmiştir.

Yapısında hem negatif hem pozitif yük barındıran (zwitteriyonik) poli (2-methakriloliksetil fosforilikolin)-b-poli (ε-kaprolakton) (PMPC-b-PCL) polimerinin içerisine ışığa duyarlı indosiyanin yeşili ve Dox yüklenmiş nanolifler elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. 808 nm de lazer ışığı gönderilen sistemde PBS sıcaklığının 45 °C'ye kadar çıktığı görülmüştür. Dox'un salım profili incelendiğinde ışın gönderilmesi ile salım veriminin % 15 civarından % 45 civarına yükseldiği rapor edilmiştir (Li and Chen, 2022).

Çekirdek-kabuk bikomponent nanolifleri de ışığa duyarlı salım sistemleri olarak kullanılabilirler. Bayan ve arkadaşlarının (Bayan et al., 2023) yaptıkları çalışmada, Rodamin B boyası hidrofilik PVA içerisine eklenmiş ve sistemin çekirdek kısmını oluşturmuşlardır. Kabuk kısmı için ise hidrofobik PLGA içerisine altın nanoçubuklar eklenmiş ve elektro-eğirme yöntemiyle bikomponent sistem elde edilmiştir. Ayrıca Rodamin B'nin salım profilini karşılaştırmak amacıyla monokomponent PVA ve PLGA nanolifleri de elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanmıştır. Nanolif sistemlerine 808 nm de ışın gönderilmiş ve sıcaklık değişimi gözlemlenmiştir. Gönderilen ışın sayesinde bikomponent nanolifin sıcaklığı 10 saatte 80 °C civarlarına kadar çıkmıştır. Aynı nanolif PBS ortamına koyulmuş ve 808 nm de ışın gönderilmiştir. PBS ortamındaki nanolifin sıcaklığının 80 °C civarına kadar çıkması için geçmesi gereken sürenin 130 saat olduğu rapor edilmiştir. Radomin B salımının en fazla monokomponent PLGA nanolif sisteminden, en düşük ise PVA-PLGA bikomponent sistemden salındığı görülmüştür.

Poli (tetrametilen eter) glikol-PU (PTMG-PU) ve kitosan polimerleri ile çekirdek:kabuk bikomponent nanolif sistemi elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. Bir anti-kanser ilacı olan Paklitaksel (PTX) ve ışığa duyarlı grafen oksit/altın nanoçubukları nanolifin çekirdek kısmını oluşturan, poli (tetrametilen eter) glikol-PU (PTMG-PU) içerisine yüklenmiştir. İlaç salım profilini incelemek amacıyla 808 nm de gönderilen ışının salım çözeltisi PBS'nin 50 °C'lere kadar ısındığı belirlenmiştir. PTX'in salım veriminin 150 saat sonunda % 80 civarında olduğu tespit edilirken, ışın gönderildiğinde verimin değişmediği ancak ışın ile salımın keskin bir şekilde yükseldiği, ışın gönderilmediği anlarda ise 80 saat sonunda aynı düzeyde salım verimine ulaştığı tespit edilmiştir (Azerbaijan et al., 2021).

Günümüzde spesifik bir bölgeye tedavi amaçlı uygulanmak üzere geliştirilen en önemli kontrollü salım sistemleri arasında manyetik alan enerjisi ile etki ettirilerek salım yaptırılan sistemler yer almaktadır. Perera ve arkadaşlarının (Perera et al., 2018) yaptıkları çalışmada sitrik asit ile kaplanmış Fe₃O₄ manyetik nanopartikülleri PVA içerisine koyularak nanolif elde edilmiştir. Ağrı kesici ve

ateş düşürücü etkiye sahip olan Asetaminofen, manyetik alan uygulanacak nanolifin içerisine yüklenerek salım profili incelenmiştir. Neodiyum magnetlerin yaklaştırılmasıyla elektromanyetik alan elde edilen sistemde, magnetleri yaklaştırmadan önceki ilaç salımı 25. dk da % 25 civarındayken, manyetik alan uygulandığında salım aynı sürede % 90 civarlarına yükselmiştir.

poli(NIPAAm-ko-HMAAm) polimeri içerisine PTX ve manyetik özellik kazanması amacıyla Fe_2O_3 manyetik nanopartikülleri eklenerek elektro-eğirme yöntemi ile nanolif elde edilmiştir. Dışarıdan alternatif manyetik alan üretmek için 480 Amper, 192 kHz frekansta ve 362 watt güce sahip bir cihaz kullanılmıştır. Nanolifin her bölgesine manyetik alan uygulamak için nanolif bir bakır bobinin ortasına yerleştirilmiş ve bu bakır bobin cihaza bağlanmıştır. 15 dk uygulanan manyetik alan sonunda PBS'nin sıcaklığının $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar çıktığı görülmüştür. PTX'in salım verimi manyetik alan yokken % 15 civarlarında iken, alan uygulandığında bu değerin % 25'lerin üzerine çıktığı rapor edilmiştir (Niiyama et al., 2018).

Wei ve arkadaşlarının (Wei et al., 2022) yaptıkları çalışmada poli(NIPAAm-ko-HMAAm) polimeri içerisine anti-kanser özellikte olan kurkumin yüklenmiş ve manyetik özellik kazanması amacıyla Fe_3O_4 manyetik nanopartikülleri eklenerek elektro-eğirme yöntemi ile nanolif elde edilmiştir. Deri kanserine karşı yapılan bu çalışmada 20 mg nanolif 200 μL PBS içerisine yerleştirilmiştir. Kap daha sonra cihaza bağlı bakır bobinin ortasına yerleştirilmiş ve manyetik alan kuvveti 12,57 Oersted (Oe) ve 293 kHz frekans olacak şekilde ayarlanmıştır. Manyetik alan uygulandığında sıcaklığın $46\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'lere kadar çıktığı manyetik alan uygulanmadığı zamanda oda sıcaklığına döndüğü belirtilmiştir. Kurkumin salımında ilk manyetik alan uygulandığında ilacın % 40'ının salındığı 5. kez manyetik alan uygulandığında ise ilacın yaklaşık % 97'sinin salındığı rapor edilmiştir. Ayrıca manyetik alan uygulanmadığında ilacın salımının sabit olduğu gözlemlenmiştir.

poli(NIPAAm-ko-HMAAm) polimeri içerisine Dox yüklenmiş ve manyetik özellik kazanması amacıyla Fe_2O_3 - Fe_3O_4 manyetik nanopartikülleri belirli oranda karıştırılarak sisteme eklenmiş ve elektro-eğirme yöntemi ile nanolif elde

edilmiştir. 5 mg, 15 mg ve 25 mg Dox, 300 µL PBS içerisine yerleştirilmiştir. Manyetik alan uygulandığında sıcaklığın 50 °C civarına kadar çıktığı manyetik alan uygulanmadığında oda sıcaklığına döndüğü belirtilmiştir. Dox salımında ise ilk manyetik alan uygulandığında ilacın % 45'inin salındığı 4. kez manyetik alan uygulandığında ise ilacın yaklaşık % 90'ının salındığı rapor edilmiştir. Ayrıca manyetik alan uygulanmadığında ilacın salımının sabit olduğu gözlemlenmiştir (Kim et al., 2013).

Chen ve arkadaşlarının (Chen et al., 2021) yaptıkları çalışmada PCL içerisine anti-kanser ilacı Dox ve 17-allilamino-17-demetoksigeldanamisin (17AAG) yüklenerek elektro-eğirme yöntemiyle nanolif elde edilmiş ve yüklenen bu iki ilacın salım çalışmaları incelenmiştir. 17AAG bir protein inhibitörüdür. Bazı proteinlerin kanser hücrelerinin çoğalmasında rol aldığı bilinmekte olduğundan protein inhibitörü çalışmaya katkı sağlamak amacıyla eklenmiştir. Nanolife manyetik özellik kazanması amacıyla Fe₂O₃ manyetik nanopartikülleri eklenerek 480 Amper, 281 kHz frekansa ayarlı cihaza bağlı bakır bobinin ortasına yerleştirilmiştir. Bu çalışmada örnekler hergün 15 dk süreyle manyetik alana maruz bırakılmışlardır. Manyetik alan uygulandığında nanoliflerdeki sıcaklık 50 °C civarlarına kadar yükselmiştir. Manyetik alan uygulanmayan nanolif içerisindeki 17AAG anti kanser ilacının salım miktarı yaklaşık % 30 civarlarında ölçülmüştür. 30 gün boyunca manyetik alan uygulanan nanolifteki ilacın salım miktarı değişmemiş ve % 30 civarlarında bulunmuştur.

Dox, PTX, Kurkumin gibi ilaçların yanı sıra Dozetaksel (Doc) de kansere karşı oldukça etkili ilaçların arasındadır. Nanolif içerisine Doc yüklenerek salım çalışmaları yapılmış sistemler mevcuttur. Örneğin, PCL içerisine anti-kanser ilacı Doc ve antibakteriyel özellik kazandırmak amacıyla ZnO yüklenmiş ve elektro-eğirme yöntemiyle nanolif elde edilmiştir. pH'ı 5,5 olan 10 ml PBS içerisine koyulan yaklaşık 10 mg örnekte ilaç salım çalışması yapılmıştır. 600 saat sonunda ilacın yaklaşık % 89'unun salındığı gözlemlenmiştir (Ekambaram et al., 2022).

Singh ve arkadaşlarının (Singh et al., 2015) yaptıkları çalışmada PVA nanolifi elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmış ve içerisine Doc yüklenmiştir.

pH'ı 6,8 olan PBS içerisine hidrofobik olan ilacın salımını hızlandırmak amacıyla hacimce % 0,5 Tween 80 eklenmiş ve salım profili incelenmiştir. İlacın ilk 1 saatte % 30'u salınırken salım yavaşlayarak artmış ve yaklaşık tamamı 7saat sonunda salınmıştır.

Diğer bir çalışmada PVA nanolif içerisine bir mantardan elde edilen Lentinan polisakkariti ile Doc yüklenmiştir. Anti-kanser özellikte olan bu polisakkarit Doc'den gelebilecek yan etkileri azaltmak ve anti-kanser etkisini arttırmak için nanolif içerisine yüklenmiştir. Aynı şekilde pH'ı 6,8 olan PBS içerisine Doc'in salımını arttırmak amacıyla hacimce % 0,5 Tween 80 eklenmiş ve salım profili incelenmiştir. İlacın ilk 1 saatte % 30'u salınırken tamamı 72 saat sonunda salınmıştır (Ataollahi and Larypoor, 2022).

PDLLA polimerinden elektro-eğirme yöntemiyle nanolif hazırlanan ve içerisine Doc yüklenen bir çalışmada, pH 7,4 fosfat tamponunda salım profili incelenmiştir. Kütlece % 5, % 10 ve % 20 oranından yüklenen ilacın miktarı arttıkça salım veriminin arttığı raporlanmıştır. Yaklaşık 250 saat sonunda ilacın % 0,3'ünün salındığı görülmüştür. 24 günün sonunda ise salım oranlarının sırasıyla % 23,3, % 25,3 ve % 29,6 civarlarında olacağı öngörülmüştür (Ding et al., 2016).

Gel/PLA çekirdek-kabuk nanolifi emülsiyon elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanmıştır. Anti kanser ilacı olan Doc çekirdek ve kabuk bölgelerine yüklenerek salım profili incelenmiştir. pH 7,4 ve 6,5 olan iki PBS'de yapılan çalışmada asitlik oranının artması ile salımın % 30'lardan % 60 civarlarına çıktığı raporlanmıştır (Khatami et al., 2023).

Heparin (HP) kanın pıhtılaşmasına yarayan bir antikoagülant çeşidi olup, salımı ile birlikte yaralarda kanamayı durdurma özelliğine sahiptir. Gel içerisine belirli oranlarda HP yüklenerek elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanan nanoliflerden pH 7,4 olan fosfat tamponunda heparinin salım profili incelenmiştir. 14 gün sonunda % 33 civarlarında salım gözlemlenmiştir (Wang et al., 2011).

PCL polimerinden elektro-eğirme yöntemi ile nanolif elde edilen ve içerisinde HP yüklenen bir çalışmada, PBS (pH 7,4) tamponunda nanoliften HP salım profili incelenmiştir. % 0,05 (wt) ve % 0,5 (wt) oranlarında yüklenen HP'nin herhangi bir farklılık göstermeden, 14 gün sonunda yaklaşık % 58 civarlarında salım gösterdiği bulunmuştur (Luong-Van et al., 2006).

Zhang ve arkadaşlarının (Zhang et al., 2023) yaptıkları çalışmada elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanan Poli (ester-eter-üretan) üre (PEEUU) nanolifi içerisinde graft (H-PHNF) ve blend (B-PHNF) olarak HP yüklenmiş ve pH'ı 6,8 olan PBS içerisinde salım profilleri incelenmiştir. Buradaki amaç, fiziksel ve kimyasal olarak nanoliflere bağlanan HP'nin salım oranlarını karşılaştırmaktır. 14 gün sonunda B-PHNF'nin % 90'ı salınırken, bu oran H-PHNF'te % 70' lerde kalmıştır.

Bir başka çalışmada PLGA/graft-polietilenimin/PEO (PgP) nanolifleri içerisindeki polietilenimin miktarı değiştirilerek elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanmışlardır. İçerisine yükledikleri HP için PBS (pH 7,4) solüsyonunda salım profili incelemişlerdir. Nanolif içerisindeki PgP miktarı arttırıldığında HP'nin salım verimini düşüğü gözlemlenmiştir. 20 gün sonunda PgP miktarı fazla olan nanolifte salım % 65, PgP miktarı az olan nanolifte salım % 70 ve sadece PLGA/PEO polimerlerinden elde edilmiş nanolifteki HP'nin salımı ise % 92 civarlarında olduğu rapor edilmiştir (Bae et al., 2018).

Çekirdek-kabuk nanoliflerinde de HP'nin salım kinetiği mevcuttur. Örneğin, Poli (L-laktid-ko-ε-kaprolakton) kabuk, HP çözeltisi çekirdek olacak şekilde bikomponent nanolif elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. Kütlece % 0,5, % 1 ve % 2 oranlarında yüklenen HP için PBS (pH 7,4) içerisinde yapılan salım çalışmalarında 14 gün sonunda sırasıyla % 80, % 60 ve % 50 civarlarında salım olduğu raporlanmıştır (Su et al., 2011).

Tez çalışması kapsamında PLA/Gel bikomponent çekirdek-kabuk nanoliflerinin hazırlanması için farklı çözücülerde ve farklı nanolif koşullarında optimizasyon çalışması yapıldı. Optimizasyon çalışmasının kontrolü için SEM,

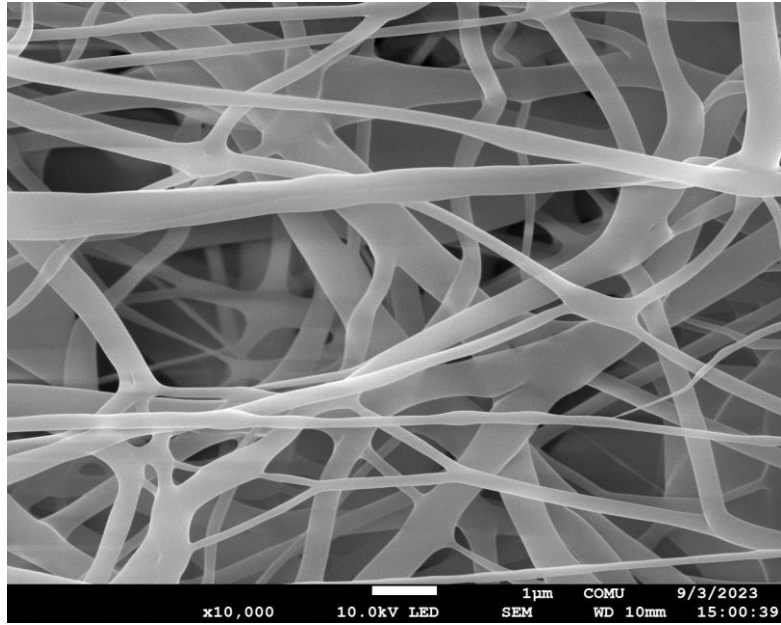
TEM, FT-IR, Temas Açısı, XRD, TGA, DMA, DSC ve XPS karakterizasyon tekniklerinden yararlanıldı. Optimizasyon yapıldıktan sonra çekirdek kısmına Doc, kabuk kısmına HP farklı oranlarda yüklenerek farklı pH düzeylerinde PBS çözeltilerinde salım çalışmaları gerçekleştirildi. Doc'ın salım çalışması için LC-MSMS ve HP'nin salım çalışması için ise UV Spektrofotometre cihazlarından yararlanıldı. Salım çalışmalarına geçilmeden önce Doc için LC-MSMS cihazında validasyon çalışmaları yapıldı. Salım çalışmaları tamamlandıktan sonra ilaç-çekirdek-kabuk nanolif yapısının içerisine manyetik özellik kazandırmak amacı ile Fe_3O_4 nanopartikülü (NP) yüklendi. Karakterizasyonlar tamamlandıktan sonra Radyo Frekans (RF) altında ısınma kapasitelerine bağlı olarak salım çalışmaları gerçekleştirildi. Sonuçlar bir öncekiler ile karşılaştırılarak değerlendirmeler yapıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nanolifler

Örümcek ağları ve ipek böceklerinin kozaları gibi doğada örnekleri bulunan liflerden esinlenen araştırmacılar nanoteknolojinin gelişmesinde önemli rol oynamışlardır. Nanolifler, insan saçından 1000 kat daha küçük çaplı, geniş yüzey alanı ve ayarlanabilir gözenekliliğe sahip, esnek ve mekanik özellikleri iyi olan nanomateriyallerdir (Barhoum et al., 2019). Nanolifler, polimerler (Xu et al., 2011), metaller (Kim et al., 2019), seramikler (Homaeigohar et al., 2017) ve alaşımlar (Nie et al., 2019) gibi daha birçok malzemeden çeşitli yöntemlerle üretilirler. Eriyik üfleme (Gao et al., 2021), ıslak eğirme (Sharifi et al., 2016), çizme metodu (Beachley and Wen, 2010), santrifuj eğirme (Zhang and Lu, 2014), faz ayırma (Ma and Zhang, 1999), kalıp sentezi (Ikegame et al., 2003) ve elektro-eğirme yöntemleri nanolif üretiminde kullanılan başlıca tekniklerdir. Laboratuvarımızda elektro-eğirme yöntemi ile elde edilen PLA'ya ait örnek nanolif Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Nanolif SEM görüntüsü

Eriyik üflemede, polimer eriyiği çok sayıda küçük kılcak damar içeren bir kalıptan çıkarılır ve ardından bir sıcak hava jeti yoluyla gerilir. Yüksek hızlı

havanın düşük hızlı polimere oranı, oluşan lifleri hızla zayıflatan bir sürüklenme kuvveti sağlar. Daha sonra lifler bir toplayıcının yüzeyinde rastgele bir ağ şeklinde toplanır (Kara and Molnár, 2022).

Islak eğirmede, elde edilen nanolif deiyonize suda çözölür ve viskoz bir çözelti oluşturmak için yüksek hızda karıştırılır. Çözelti daha sonra pıhtılaşma banyosuna alınarak ekstrüde edilir ve kurutulur (Sharifi et al., 2016).

Çizme metodunda, ince bir nanoproben ucundan damla şeklinde çıkan polimer çözeltisi yüzeye damlatılır ve kopmadan çok ince bir şekilde çekilerek ikinci damlacık tekrar yüzeye temas ettirilir. İki yüzey arasında askıda kalan lif hızlı buharlaşma tekniğıyle buharlaştırılır (Nain et al., 2006).

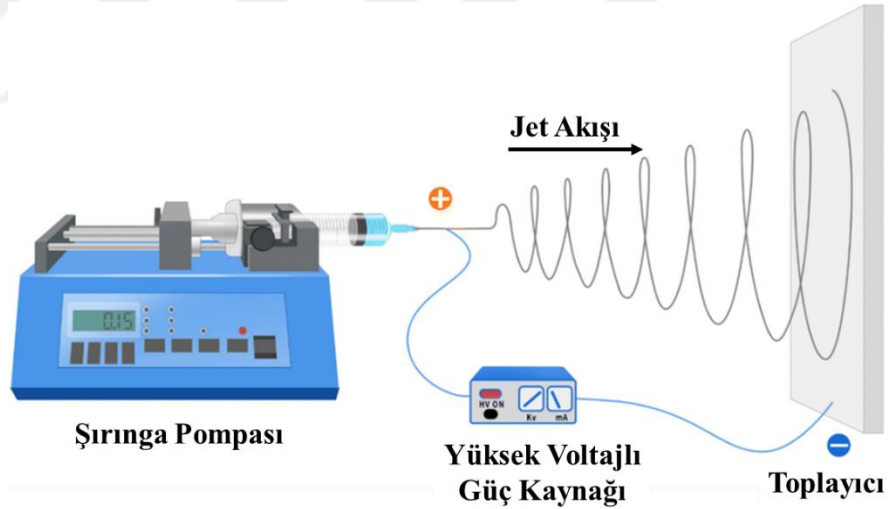
Santrifüj eğirmede, hızla dönebilen bir eğirme silindirine nano boyutta delikler açılır. Dönme esnasında merkezkaç kuvveti silindirin içindeki polimer sıvısının yüzey gerilimini yenerek jet oluşturur. Merkezkaç kuvveti ve havanın sürtünme kuvveti ile jetler uzayarak nanolif oluşumuna sebep olur (Zhang and Lu, 2014).

Faz ayırma metodunda, polimerler çözöldükten sonra fiziksel özelliklerine bağılı olarak ayrışması sağlanır. Ayrışma olduktan sonra ısıl işlem uygulanarak veya çözöcü özellikte olmayan maddeler eklenerek bir faz jelleştirilir. Jelleşme gerçekleştikten sonra dondurma-kurutma yöntemi uygulanarak çözöcü uzaklaştırılır. Böylece jelleşen kısımda gözenekli nanoliflerin oluştuğı gözlemlenir (Anusiya and Jaiganesh, 2022).

Kalıp sentezi yönteminde genellikle yardımcı metot olarak sol-jel metodu kullanılır. Polimer çözeltisi alkol veya su içerisinde hidroliz/alkoliz yoluyla ısıtılıp karıştırılarak jele dönüştürölür ve kalıp üzerine nano-gözeneklerden akması sağlanır. Daha sonra kurutularak kalıptan çıkarılır (Gugulothu et al., 2018).

2.1.1. Elektro-eğirme metodu

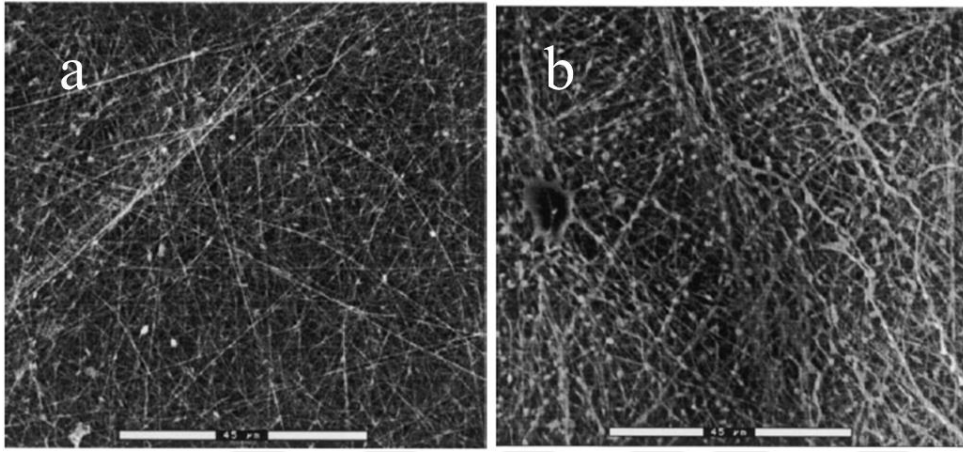
Yukarıda bahsedilen teknikler arasında en çok kullanılan teknik elektro-eğirme tekniğidir. Günümüzde Web of Scince'ta elektro-eğirme ve nanolif hakkında 10000'in üzerinde çalışma görülmektedir. Elektro-eğirme yöntemi elektrik yükü kullanarak sıvılardan eğirme yapar, diğer yöntemlere göre kolay ve maliyeti azdır. (Eatemadi et al., 2016). Genellikle bir polimer çözücü içerisinde çözülerek bir şırınga içerisine yerleştirilir. Sonra pompalar yardımıyla çözelti belirli hızda şırınganın ucuna doğru itilir. Şırınga ucu ile belirli bir mesafeye toplayıcı yerleştirilir ve belirli miktarda elektrik voltajı şırınganın ucuna uygulanır. Elektro-eğirme yönteminin şematik çizimi şekil 2.2'de gösterilmiştir. Uygulanan voltajın giderek artması ile elektrik kuvvetleri yüzey geriliminden yüksek hale gelir. Oluşan jet damlacığın tepe noktasını andıran bir şekil alır. Taylor Konisi adını alan bir yapıya dönüşür ve lif şeklinde toplayıcıda toplanır (Haider et al., 2018).



Şekil 2.2 Elektro-eğirme yöntemi şematik çizimi (Liu and Wu, 2023)

Elektro-eğirme yöntemi ile nanolif eldesinde çözeltinin viskozitesi ve konsantrasyonu, elektrik iletkenliği, uygulanan voltaj, şırınga ucunun toplayıcıya uzaklığı ve akış hızı gibi birçok parametre lifin özelliklerini etkileyebilir. (Doshi and Reneker, 1993).

Voltaj arttırıldığında oluşan Taylor konisinin incelendiği ve nanoliflerin çaplarında azalma olduğu ancak voltaj oranı daha da yükseltildiğinde boncuk (bead) yapılarının oranının arttığı gözlemlenir. Boncuklu yapı oluştuğunda içerisinde çözücü kalabilir ve çözücünün uzaklaşması daha zor olur. Bu yüzden bu tür oluşumlar nanolif yapısında istenmemektedir. Ayrıca yapısal olarak lifler düz yapı yerine kıvrımlı yapıda olabilir (Deitzel et al., 2001).

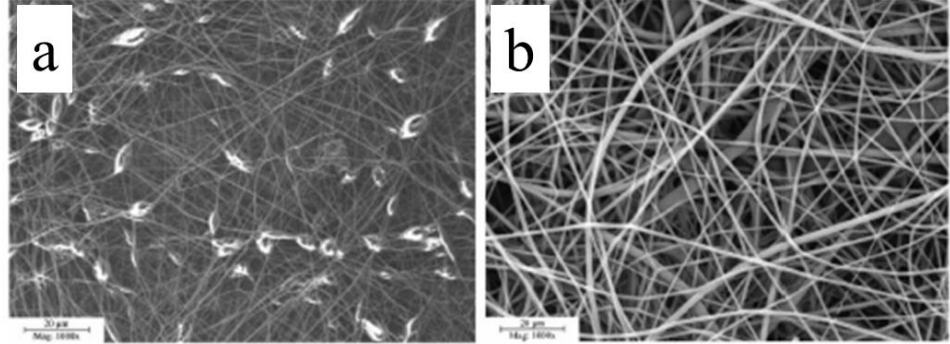


Şekil 2.3 a) 7 kV voltaj ile elde edilen PEO nanolif SEM görüntüsü, b) 9 kV voltaj ile elde edilen PEO nanolif SEM görüntüsü (Deitzel et al., 2001)

Şekil 2.3'te aynı konantrasyonda PEO polimerininin suda çözülerek, sırasıyla 7 kV ve 9 kV voltajlarda elektro-eğirme yöntemiyle hazırlanmış nanoliflerinin SEM görüntüleri verilmiştir. 9 kV ile hazırlanan nanolifin boncuklu yapıda olduğu, diğer yandan 7 kV ile hazırlanan lifte ise boncuk yapılarında azalma olduğu görülmektedir.

Polimer çözeltisinin viskozitesi ve konsantrasyonu nanolif yapımı için optimum koşulda olmalıdır. Polimer çözeltisinin konsantrasyonu çok düşük olursa oluşacak lifler mikro ölçekte olabilir. Konsantrasyon olması gerekenden yüksek ise makro yada nanolif olabileceği gibi boncuklu yapılar da oluşabilir. Eğer gereken konsantrasyon çok daha yüksek düzeyde seçilirse sarmal yapıda mikro şeritli yapılar gözlemlenebilir. Düşük viskoziteli polimer çözeltisi ile üretilen nanoliflerde ise sürekli ve pürüzsüz lifler hazırlanamaz, bunun yanı sıra çok

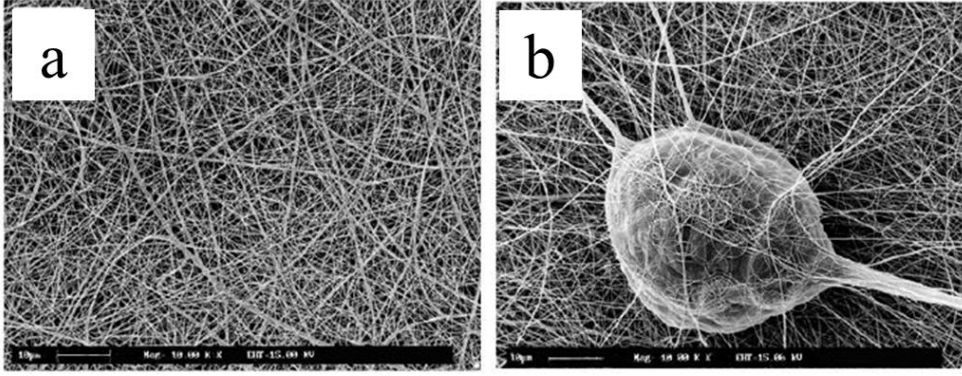
yüksek viskozitede ise şırınga ucunda oluşan jetler çözelti ortamından çok hızlı dışarı atılır ve düzgün lif elde edilemez (Chinnappan et al., 2022).



Şekil 2.4 a) Ağırlık-hacimce % 7,5 PLA çözeltisi ile elde edilen PLA nanolif, b) % 20 PLA çözeltisi ile elde edilen PLA nanolif (Lo et al., 2022)

Şekil 2.4'te elektrik iletkenliği, uygulanan voltaj, şırınga ucunun toplayıcıya uzaklığı ve akış hızı gibi parametreler sabit tutulup, yalnızca konsantrasyonu artırılarak oluşturulmuş nanolifler görülmektedir. PLA nanoliflerinde konsantrasyon belirli bir seviyeye kadar arttırıldığında lif oluşumu boncuksuz ve pürüzsüz bir yapı halini almıştır (Lo et al., 2022).

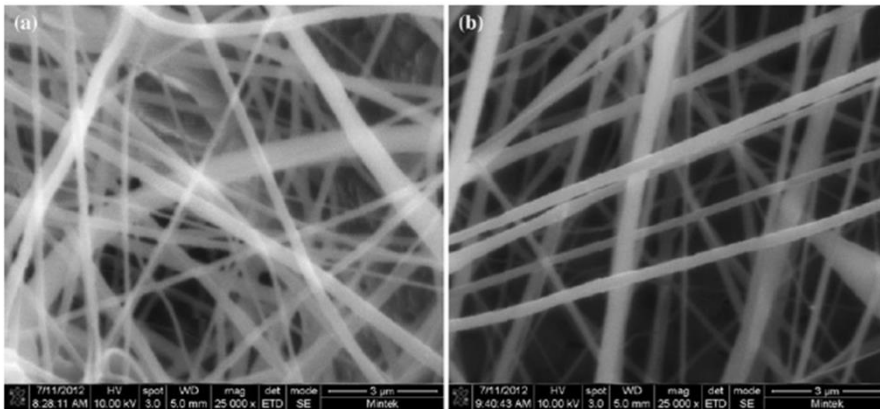
Elektro-eğirme sırasında optimum akış hızından fazla akış verildiğinde iğne ucunda damlacığın oluştuğu jetin oluşma hızının damlacığın oluşma hızından az olduğu görülür. Bunun sonucunda polimer çözeltisi nanolif oluşturmada akar ve madde kaybı oluşur. Ayrıca akış hızının gereğinden fazla arttırılması boncuk oluşumuna ve optimum koşullardan az veya fazla akış hızı olması lif çap boyutlarında çeşitliliğe neden olur (Zargham et al., 2012).



Şekil 2.5 a) 0,5 ml/sa akış hızı kullanılarak elde edilen Nylon 6 nanolifi, b) 1,5 ml/sa akış hızı kullanılarak elde edilen Nylon 6 nanolifi (Zargham et al., 2012)

Şekil 2.5 (a) ve (b)'de 0,5 ml/sa ve 1,5 ml/sa akış hızlarında ayarlı pompa ile hazırlanmış Nylon 6 nanoliflerinin SEM görüntüleri verilmiştir. Görüntüler karşılaştırıldığında akış hızının fazla olması boncuk oluşumuna yol açmıştır. Diğer yandan 0,5 ml/sa akış hızı ile hazırlanan Nylon 6 nanolifinde boncuk oranı çok azdır.

Toplayıcı ile iğne ucu arasındaki uzaklığın artırılması ile nanolif çaplarında hem artma, hem azalma veya herhangi bir değişim olmaması gibi etkilerin olduğu literatürde görülmektedir (Matabola and Moutloali, 2013).

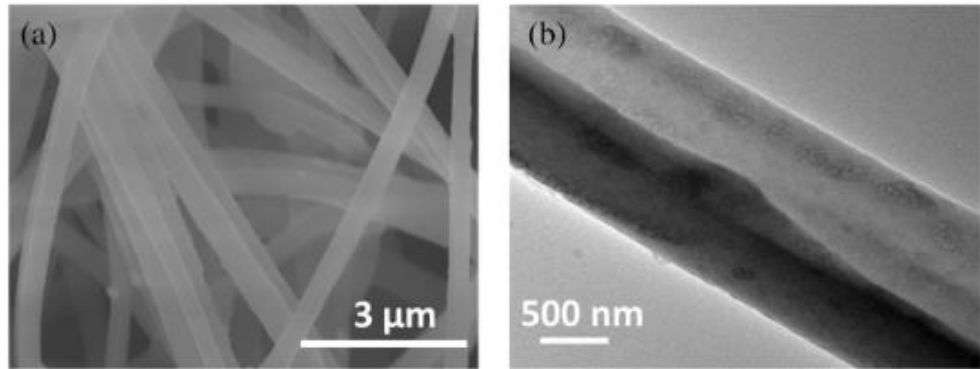


Şekil 2.6 a) Toplayıcı ile iğne ucu arasında **15 cm** uzaklık ayarlanarak elde edilen Poli (viniliden florür) nanolifi, b) Toplayıcı ile iğne ucu arasında **16 cm** uzaklık ayarlanarak elde edilen Poli (viniliden florür) nanolifi (Matabola and Moutloali, 2013)

Şekil 2.6’da toplayıcı ile iğne ucu arasında uzaklığın etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmaya ait SEM görüntüleri verilmiştir. 15 cm uzaklık ayarlanmış Poli (viniliden florür) nanolifin çapının, 16 cm uzaklık ayarlı nanolifin çapından küçük olduğu görülmektedir.

2.1.2. Bikomponent sistemler

Elektro-eğirme yöntemi nanolif üretiminde en çok kullanılan tekniktir. Bu yöntem sayesinde birden fazla çıkışı olan özel iğne uçları kullanılarak yapıları farklı nanolifler üretilir. Yan-yana (side-by-side) (janus), koaksiyel ve triaksiyel yapıda bikomponent sistem denilen nanolif yapıları kullanım amaçlarına göre farklı şekillerde oluşturulabilir (Tan et al., 2022). Janus ve koaksiyel sistemlerde 2 adet ayrı pompa kullanılarak polimer çözeltilerinin hızları ayarlanabilir. Triaksiyel sistemde ise 3 pompa kullanılmalıdır. Janus yapıdaki nanoliflerde yapıyı oluşturan polimerler birbirine sırt sırta yapışıktır. Yani lifin bir yanı ile diğer yanı birbirinden farklıdır (Yang et al., 2020). İlaç salım sistemleri olarak kullanıldığında monoaksiyel iğneli sistemlere oranla salınan ilacın terapötik etkisinin daha hızlı olduğu gözlemlenmiştir (Yu et al., 2016). Şekil 2.7’de janus yapıdaki nanoliflerin SEM ve TEM görüntüleri verilmiştir.



Şekil 2.7 a) Yan-yana nanolif SEM görüntüsü b) Yan-yana nanolif TEM görüntüsü (Hu et al., 2022)

Koaksiyel adı verilen bikomponent çekirdek:kabuk tipi nanoliflerin iç ve kabuk kısmında ayrı ayrı polimerler kullanılabilir. En önemli özelliklerinden bir tanesi birbiri içerisinde karışmayan iki sıvının aynı jet üzerinden elektro-eğirme

işlemi yapılabilmesidir. Ayrıca seramikler, metal oksitler ve yarı iletken malzemeler gibi polimer olmayan materyaller koaksiyel sistemlerle elektro-eğirme yapılabilirler (Yoon et al., 2018). İki malzeme kullanılarak yapılan koaksiyel nanoliflerin dışında çekirdek kısmı boş bırakılarak üretilen sistemler de mevcuttur. Bu yapıyı elde etmenin amacı içlerine yerleştirilen malzemeleri izole etmektir (Feng et al., 2013). Koaksiyel nanolif sistemlerinde çekirdek kısmındaki polimere ve kabuk kısmındaki polimere farklı ilaçlar yüklenebilir. Böylece ilaçların hızlı veya sürdürülebilir salım profilleri ayarlanabilir (Su et al., 2012).

2.1.3. Kompozit malzemeler ve kullanımı

Kompozit malzemeler iki veya daha fazla bileşenden oluşan ve fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri farklı olan malzemelerdir. Uygulamalarda kullanılmak üzere bu malzemeler belirli geometrik yapıda, elastik ve diğer fiziksel özelliklerine bağlı olarak farklı amaçlar için üretilebilirler (Egbo, 2021). İnsan vücuduna entegre edilen bu biyo-kompozit malzemeler doku iyileşmesi çalışmalarında veya doku yerine geçen malzeme uygulamalarında sıkça kullanılmaktadır (Williams, 2008). İmplant olarak kullanılabilen bu malzemeler gözler için lens (Ishihara et al., 2023), dişçilik için kaplama malzemesi, yapıştırıcı, yara iyileştirme (Chojnacka et al., 2023), ortopedik uygulamalarda kemik yenileme, onarma, alçıya alma gibi birçok uygulama alanlarında kullanılmaktadır (Mahmud et al., 2023).

Metal ve biyomateryaller ile yapılan kompozit malzemeler sağlık sektöründeki uygulama yelpazesini genişletmiştir. Örneğin polimer ile çelik, titanyum, kobalt gibi metallerin kompozitleri kalp damarlarındaki stentler için kullanılmaktadır (Serruys et al., 2006). Metal-polimer kompozitleri günümüz hastalıklarından Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılan kompozitler ilacın uzun süreli etki etmesini sağlamaktadır (García-Pardo et al., 2021; Prades et al., 2012). Ayrıca altın gibi bazı metallerin biyopolimerlerle kompozit oluşturmalarında biyouyumluluğu arttırdıkları rapor edilmiştir (Kim et al., 2017). Titanyum ve gümüş gibi elementler biyopolimerlerin içine yüklenerek kompozit oluştururlar. Bu tarz antimikrobiyel elementler yapıya bu özelliği kazandırarak ameliyat

edilmiş bölgelerde ve yara etrafında bakterilerin çoğalmasını engeller (Wong et al., 2022).

Doğal polimerlerden elde edilen lifler çeşitli materyeller ile bir araya getirilerek biyokompozit malzemeler oluşturabilirler. Özellikle nanopartikül ile nanoliflerin oluşturduğu biyokompozit malzemeler medikal uygulamalarda sıkça kullanılmaktadır. Doku yenilenmesi, antimikrobiyel uygulamalar, yara iyileşmesi, kanser tedavisi, kardiyovasküler bozukluklar, göz hastalıkları uygulamaları, vajinal ilaç salımı, biyosensör uygulamaları, biyomedikal filtre uygulamaları gibi yelpazesi geniş biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır (Elsherbini and Sabra, 2022).

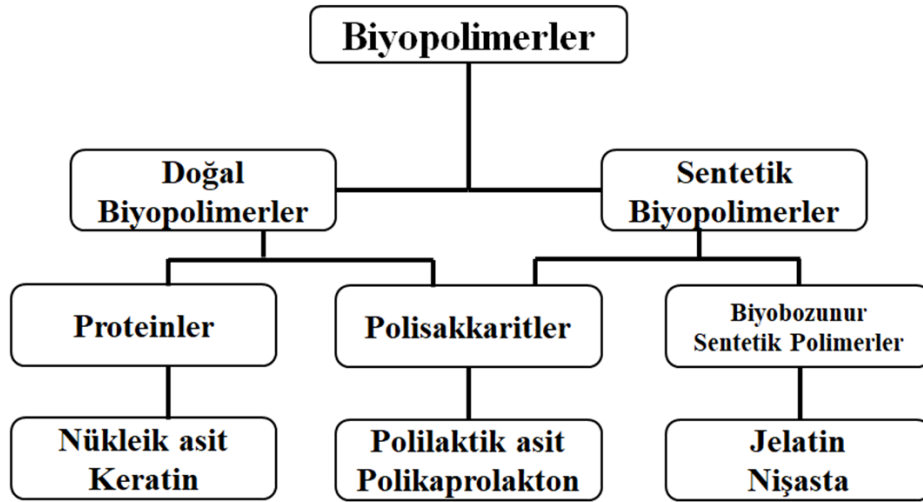
Nanoliflerin içerisine yüklenmiş Au ve Fe_3O_4 nanopartikülleri kanser tedavisi uygulamalarında en çok karşımıza çıkan nanokompozit malzemelerdir. Özellikle termal ablasyon yani açık ameliyata ihtiyaç duymadan tümörleri veya hasarlı dokuları ısıyla yok etmek için kullanılan yöntemlerde kullanılırlar. Bu yöntemler için nanoliflerin içerisine metaller yüklenip, dışarıdan bir etki ile titreşerek ısınmaları sağlanır. Bu yöntem sayesinde ilaçsız ve ameliyatsız doğrudan kanserli bölgeye spesifik uygulama yapılarak hızlı ve daha iyi sonuçlar alınmaktadır (Deniz et al., 2011; Kim et al., 2013).

2.1.4. Doğal ve sentetik biyopolimerler

Doğal polimerler yenilenebilir kaynaklardan elde edilen polimerlerdir. Hayvanlar, bitkiler, mikroorganizmalar vb.. organik kaynaklardan üretilirler. Polisakkarit bazlı doğal polimerlere kitin, kitosan, hyaluronik asit, bakteriyel selüloz ve aljinat, poliester bazlı olanlara polihidroksialkanoatlar ve protein bazlı olanlara ise kolajen, jelatin, fibronektin, ipek fibroin, fibrin ve elastin örnek olarak verilebilir (Asadi et al., 2020). Doğal polimerlerin en önemli özelliklerinden biri biyoyumlu olmalarından dolayı doğal dokuların hücre dışı matrikslerine benzer yapıya sahip olmalarıdır. Toksik olmayan bu polimerler göç, farklılaşma, çoğalma ve yapışma gibi hücreler ile aynı özellikleri taşırlar (Mora-Boza et al., 2017). Bu avantajlarının yanında zayıf mekanik özelliklere sahip ve yüksek sıcaklıklara dayanıksızdırlar (Mano et al., 2007).

Sentetik polimerler ise laboratuvar ortamında yapay olarak üretilen polimerlerdir. Doğal polimerler ile sentetik polimerler arasında bazı farklar vardır. Örneğin doğal polimerlerde yinelenen birim özdeş olmayabilir ama yapay üretildikleri için sentetik polimerlerde özdeştir. Doğal polimerlerin genellikle hepsi biyobozunurdur, ancak sentetik polimerlerin bazıları biyobozunur özelliktedir. Doğal polimerlerin ana yapıları karbon, azot ve oksijenden, sentetik polimerler sadece karbondan oluşur. Doğal polimerler çevreye zararsız, sentetik polimerlerin bazıları yine çevreye zararsız olmakla birlikte bazıları zararlı hatta toksik yapıdadır. Doğal polimerler bir kere dönüşüme uğrayabilmelerine rağmen sentetik polimerler birkaç kere geri dönüşüme uğrayabilirler (Satchanska et al., 2024).

Sentetik polimerler termoplastik, termoset ve elastomer olarak sınıflandırılabilirler. En bilinen sentetik polimerlerler, poli(vinil alkol), poli(glikolik asit), poli(laktid-ko-glikolid), poli(kaprolakton), poli(vinil prolidon) ve poli(laktik asit)'tir. Biyopolimerlerin çeşitleri şematik olarak Şekil 2.8'de verilmiştir.



Şekil 2.8 Biyopolimerlerin çeşitleri (Strassburg et al., 2021)

2.1.5. Nanolif teknolojisinde polimerlerin kullanımı

Elektro-eğirme yöntemi ile elde edilen nanolifler genellikle doğal, sentetik ve kompozit/kopolimerler kullanılarak üretilirler. İpek fibroini, kolajen, elastin, kazein, selüloz asetat, jelatin, kitosan, kitin vb... doğal polimerlerden elektro-eğirme yöntemi ile nanolif oluşturabilirler. Sentetik hidrofobik özellikteki biyobozunur polimerlerden ise poli(laktik asit), poli(glikolid) ve poli(kaprolakton) elektro-eğirme uygunluğu için örnek verilebilir (Kai et al., 2014).

Doğal polimerlerin biyouyumluluklarının çok iyi olması, benzersiz bir protein dizilişlerine sahip olmaları doku mühendisliğinde kullanılmaları açısından oldukça önemlidir. Sentetik polimerler ise viskoelastisite, mukavemet ve dayanıklılık gibi üstün mekanik özelliklere sahip olmalarından dolayı nanolif üretiminde çeşitli uygulamalar için kullanılmaktadır (Al-abduljabbar and Farooq, 2023). Bazı doğal, sentetik ve kompozit polimerlerden elde edilen nanolifler ve bunların kullanım alanları Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

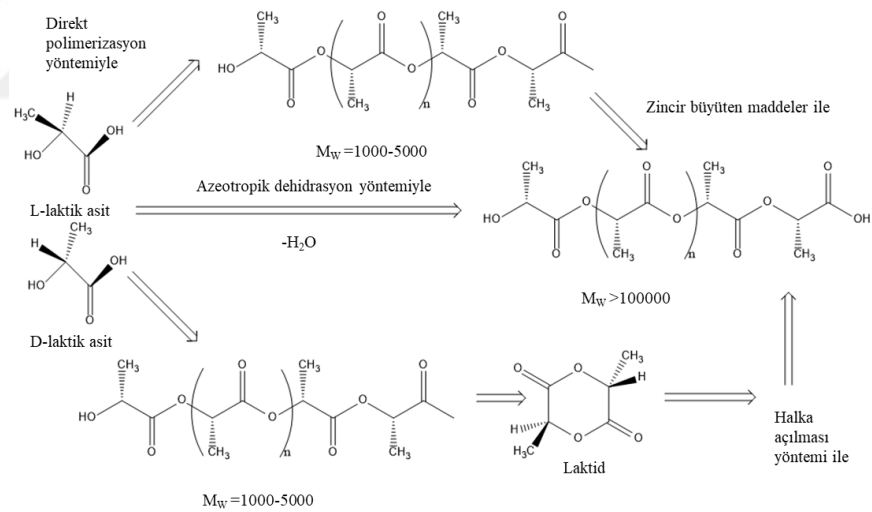
Tablo 2.1 Bazı doğal, sentetik ve kompozit polimerlerden elde edilen nanolifler, çözücüler ve kullanım alanları

Polimer	Çözücü	Uygulama Alanı	Referans
Silk fibroin	Formik asit	Yara iyileştirme	(Min et al., 2004)
Kollojen	Hegzafloropropanol (HFIP)	Yara iyileştirme, doku mühendisliği	(Powell et al., 2008)
Elastin-PLGA	HFIP	Tükürük bezleri, vücut yüzeyindeki hücrelerin yenilenmesi	(Foraida et al., 2017)
Kazein	Su	Doku Mühendisliği	(Selvaraj et al., 2018)
Selüloz Asetat	Dimetilformamit (DMF), DCM, formik asit. Asetik asit/su, metanol	Biyoaktif maddelerin immobilizasyonu, vitamin ve enzim immobilizasyonu, hücre kültürü, doku mühendisliği, ilaç taşıyıcı sistem, biyosensör	(Konwarh et al., 2013)
Kitosan	Formik asit, asetik asit	Yara iyileşmesi, antibakteriyellik, ilaç taşıyıcı sistem	(Augustine et al., 2020)
Polikaprolakton (PCL)	HFIP	Kanser tedavisi	(Garrett et al., 2015)
Polikaprolakton/Poliakrilik acid/Grafen oksit	Asetik asit	İçme suyu ve meyve suyundan toksik metal uzaklaştırma	(Rostami et al., 2024)
Polisiopropil akrilamit/Polihidroksimetil akrilamit	HFIP	Kanser tedavisi	(Kim et al., 2013)
Nylon 6,6, PA-6,6	Formik asit	Akıllı giysi	(Hekmati et al., 2013)
Poliakrilonitril	Dimetil asetamit, DMF, Etilen karbonat	Filtre, süper kapasitör, yüksek enerjili piller, elektromanyetik koruma	(Aslam et al., 2022)
Polivinil alkol	Su, Dimetilsulfoksit (DMSO), etilen glikol, Metil prolidon	Filtre, gaz sensörü, biyosensör, doku mühendisliği, yara örtüsü, ilaç taşıyıcı sistem, kanser tedavisi,	(Gupta et al., 2016; Türkoğlu et al., 2024)
Kitosan/Polietilen oksit/Silika	Asetik asit	Yara iyileşmesi	(Hashemikia et al., 2021)
PLA/Gel	Trifloroetanol (TFE)	Kemik yenileme, doku mühendisliği	(Kim et al., 2007)
PLA/PCL/Gel	1,4-dioksan, % 75 sulu asetik asit	Kemik yenileme	(Samadian et al., 2020)
Gel/PCL	HFIP	İlaç salım sistemleri	(Papa et al., 2017)

2.1.6. Poli(laktik asit) (PLA)

PLA, 2-Hidroksipropanoik asit bloklarından oluşan alifatik bir polyesterdir. Laktik asit 1700' lü yıllarda ilk defa İsveçli bilim adamı Schelee tarafından izole edilmiş ve PLA ilk defa köpeklerin çene kırıklarının onarımında kullanılmıştır

(Tyler et al., 2016). Endüstriyel kullanımları arasında hem dayanıklı tüketim malları hem de esnek filmler, ambalajlar, içecek bardakları, giyim malzemeleri ve elyaflar gibi ürünler yer almaktadır. Ayrıca nanopartiküller, filmler, miseller ve nanolifler gibi bir çok yapıya dönüştürülebilirler (Khouri et al., 2024). İyi çekme, gerilme mukavemetine ve esnekliğe sahip olmasından dolayı erime-ekstrüzyon kalıplama, enjeksiyon kalıplama, üfleli film kalıplama, köpük kalıplama ve vakumla kalıplama gibi çok sayıda yöntem ile üretilebilirler. PLA'nın kullanım alanının belirlenmesinde molekül ağırlığının etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin yüksek moleküler ağırlıklı PLA cerrahi sökülemeyen iplikler için, düşük moleküler ağırlıklı PLA ise ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmaktadır. PLA sentezlenmesinde genellikle doğrudan kondenzasyon polimerizasyonu, azeotropik dehidrasyon polimerizasyonu ve halka açılma polimerizasyonu olmak üzere üç metot kullanılır (Li et al., 2020). L-laktik asit ve D-laktik asit'ten yola çıkılarak sentezlenen PLA'nın şematik olarak gösterimi Şekil 2.9'da gösterilmektedir.



Şekil 2.9 L-laktik asit ve D-laktik asit üzerinden PLA sentezi (Auras et al., 2004)

PLA, yüksek yağ ve gres direncine sahip parlak ve saydam bir polimerdir. Düşük sıcaklıklarda stabil kalır, orta düzeyde oksijen ve su geçirgenliğine sahiptir (Pantani et al., 2014). PLA'nın fiziksel özellikleri Tablo 2.2'de gösterilmektedir.

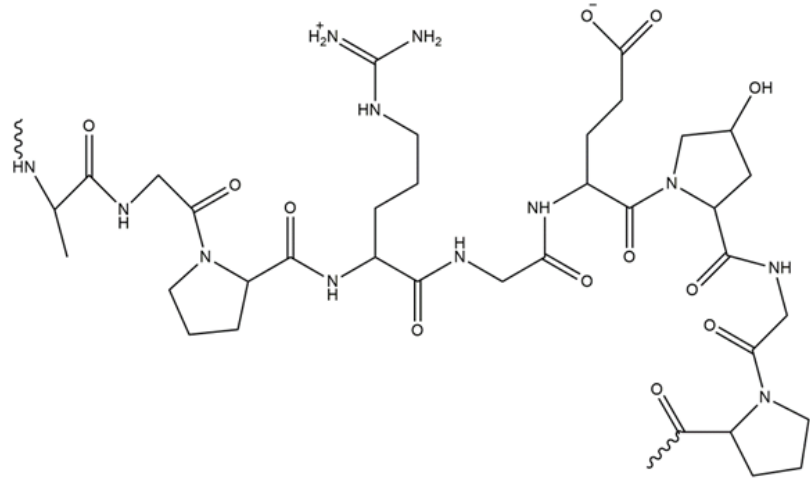
Tablo 2.2 PLA'nın fiziksel özellikleri (Ranakoti et al., 2022)

Özellikler	Değerler
Yüzey enerjisi (dyne)	36-40
Erime Sıcaklığı (C°)	140-210
Molekül Ağırlığı (Dalton)	Yaklaşık $1,6 \times 10^5$
Eriyik Akış İndeksi	4-22
Kristallik (%)	5-35
Camsı Geçiş Sıcaklığı (C°)	50-75

PLA mekanik özelliklerinin amaca uygun geliştirilmesi için bazı malzemelerle birleştirilerek kompozit hale getirilebilir. Örneğin diğer lifler ile birleştirildiğinde esneklik ve kopma uzaması özelliklerinin değiştiği, ayrıca çekme-gerilme mukavemetinin az da olsa arttığı gözlemlenmiştir. Bunların yanı sıra kopolimer yapılarak saklama modülü ve kayıp modülünde gelişme, biyobozunmasında ve kristallik özelliklerinde artma gözlemlenmektedir. Ayrıca bazı katkı maddeler ile yapışma özelliği ve erime sıcaklığı artırılabilir (Ranakoti et al., 2022).

2.1.7. Jelatin (Gel)

Hayvan vücudunda bulunan yapısal proteinler ve deri gibi doğal kolajenlerin hidrolizi ile elde edilen Jelatin (Gel) bir protein polimerdir. Biyobozunur, immünojen olmama, biyouyumlu ve ticari olarak düşük fiyatlarda bulunabilme gibi özelliklerinden dolayı medikal alanda sıkça kullanılmaktadır. Damar protezleri için dolgu malzemesi (Marois et al., 1995), ilaç taşıyıcı sistem (Desai et al., 2024) ve yara kaplama malzemesi olarak tıpta kullanımları mevcuttur (Ndlovu et al., 2021). Jelatinin sol-jel geçiş sıcaklığı (T_t) insan vücudunun sıcaklığına yakın olması nedeni ile oral olarak alındığında hızla çözünür ve aktif maddesini salar, böylece farmasotik açıdan çiğnenebilen ürünler olarak kullanılabilirler (Baydin et al., 2022). Jelatinin moleküler yapısı şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10 Jelatinin moleküler yapısı

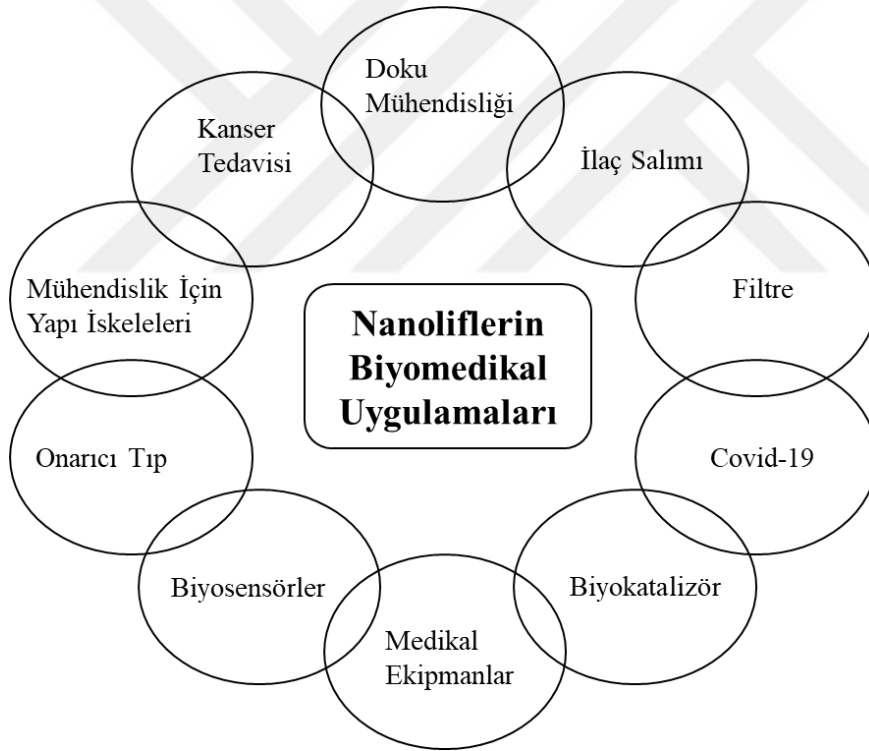
Sığır ve domuzdan üretilen Gel, düşük fiyat ve bulunabilirlik açısından dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak Yahudi ve Müslüman ülkelerde domuz ürünlerine kısıtlamalar getirildiği, bununla birlikte sığır etinin bazı hastalıklar taşıdığı ortaya çıkınca balıktan Gel üretimi de yaygınlaşmaya başlamıştır (Karim and Bhat, 2009).

Ön işlemlerine dayalı olarak genellikle kolajen tip A ve tip B adında iki farklı Gel tipi bulunur. Tip A pH'ı 6-9 arasında olan daha çok domuz derisinden elde edilen jelatin türüdür. Tip B ise pH'ı 5 olan büyükbaş hayvanlardan elde edilir (Lv et al., 2019).

Gel suda fiziksel olarak termo-geridönüşümlü bir jel oluşturma yeteneğine sahiptir. Suyu atıldığında soğuma ile birlikte Gel zincirleri düzensiz haldeyken konformasyonel geçiş ile kolajenin üçlü sarmal yapısını oluşturur ve sonuçta jelleşme gerçekleşir (Cheng et al., 2021; Netter et al., 2020). Bir jelatinin jelleşme gücü yani viskozitesi veya sertlik derecesi “Bloom Gücü” veya “Bloom Kapasitesi” ile ölçülür. Jelatinin Bloom gücü, yapısına ve molekül ağırlığına bağlı olarak 50 ile 300 g arasında olabilir (Zambuto et al., 2024). Üretim esnasında düşük sıcaklık kullanılan jelatinlerin sertlikleri fazla olur ve Bloom değerleri yüksektir (Usta et al., 2003).

2.1.8. Nanoliflerin biyomedikal uygulama alanları

Nanoliflerin çapları, dağılımları, yüzey morfolojisi, biyouyumluluğu, mekanik özellikleri ve biyobozunurluğu gibi özelliklerine bağlı olarak biyomedikal alanda kullanılmaları oldukça yaygındır (Goyal et al., 2017). Ekstraselüler matriks (ECM) olarak diş, göz, kemik, kıkırdak, sinir ve damar gibi yapılardaki dokuların onarımı için veya bu yapıların yerine yenilerinin yapılması amacıyla uygulamalar literatürde mevcuttur (Nayl et al., 2022). Çürükten koruma, diş eti rejenerasyonu, onarıcı tedavi, çene kemiği onarımı, kanal tedavisi, implant modifikasyonu, oral mukoza tedavisi ve oral kanser tedavisi gibi dental uygulamalarda kullanılmaktadır (Jin et al., 2022). Nanoliflerin biyomedikal uygulamaları şematik olarak Şekil 2.11’de verilmiştir.



Şekil 2.11 Nanoliflerin biyomedikal uygulamaları (Garkal et al., 2021)

Günümüzde kemiklerin ve kıkırdakların yapılarını düzeltmek yada dokularını onarmak amacıyla nanolifler kullanılmaktadır. Dokuların farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin olmasından dolayı kemik dokusu mühendisliğinde bu nanolifler çok katmanlı, koaksiyel ve janus olarak çoklu performans için

üretirler. Nanolifler tasarlanırken kemik ve yumuşak doku gibi farklı yüzeyler için hem mekanik özelliklere hem de biyoaktiviteye dikkat edilmelidir. Çok katmanlı nanolif malzemelerin kemik hücrelerinin büyümesini ve bağlanmasını kolaylaştırması, aynı zamanda kemiğin hasarlı kısmına kanalize olarak istenmeyen bakterilerin çoğalmasını engellemesi gerekmektedir (Huang et al., 2024).

Kuantum noktaları, metal nanopartiküller, nanotüpler ve nanolifler gibi nanomateriyaller sensör olarak kullanılmaktadır. Sensörlerde tanıma işlemleri biyokimyasal reaksiyonlar üzerinden yani enzimler, antikorlar ve nükleik asitlerin immobilizasyonu ile yapılıyorsa bu tür sensörlere biyosensörler denir (Halicka and Cabaj, 2021). Biyosensörlerin algılama performansı için yüksek gözeneklilik ve yüzey-hacim oranı çok önemlidir. Elektro-eğirme tekniği ile elde edilen nanoliflerde eğirme koşulları değiştirilerek istenilen nitelikte nanolifler elde edilebilir. Özellikle büyük yüzey alanına sahip nanoliflere yüksek miktarda biyomoleküller yüklenebilir, böylece analit ile verimli bir etkileşime girer ve biyosensörün duyarlılığı artar. Bunun yanında yüksek gözeneklilik sayesinde moleküllere erişebilirlik artar ve analitin difüzyonu daha da kolaylaşır (Zhang et al., 2017).

Nanoliflerden elde edilen filtreler ve yüz maskeleri yüksek yüzey/hacim oranına sahip oldukları için yüzeyde kirletici madde tutma olasılıkları diğer filtrelerle kıyasla nispeten yüksektir (Wang et al., 2016). Covid-19 virüsünün boyutu yaklaşık olarak 80-150 nm civarında ölçülmüştür. Bu durumdan dolayı gözenek boyutu 0,3 µm olan klasik yüz maskelerinin, inkübasyon süresi 2-14 gün olan virüsü geçirebilme ihtimali vardır (Backer et al., 2020; Ruiz-Hitzky et al., 2020). Ancak nanoliflerin boyutları elektro-eğirme yöntemi ile parametreler değiştirilerek ayarlanabilmekte olduğundan yüz maskesi olarak kullanılması son derece önem taşımaktadır (Essa et al., 2021).

2.1.8.1. Nanoliflerin yara örtüsü materyali olarak kullanımı

Biyomedikal uygulama alanları arasında nanolifler en çok yara örtüsü materyali ve ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmaktadır. Kitosan gibi polimerlerden elde edilen bazı nanolifler kendiliğinden antimikrobiyal özellik gösterirler (Confederat et al., 2021). Diğer nanoliflerin içerisine antimikrobiyal ajanlar yüklenerek bu özellik kazandırılır, böylece pansuman şeklinde uygulandıklarında yaranın enfeksiyon kapmamasını veya enfeksiyon kapan yerlerdeki bakterilerin yavaş yavaş yok edilmesini sağlarlar (Wang et al., 2012). Ayrıca Au, Ag, ZnO, CuO ve TiO₂ gibi metal nanopartiküller nanoliflerin içerisine yüklenerek antibakteriyel özellikte yapı oluşturulmaktadır (Zhang et al., 2022).

Yara oluşumundan sonra insan dokularındaki metabolik süreçlerin düzenlenmesi için gerekli olan, trombositler de dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin salgıladığı küçük molekülü aktif maddelere “Büyüme Faktörü” denir (Zhang et al., 2022). Elektro-eğirme işlemi sırasında büyüme faktörleri nanoliflerin içerisine yüklenerek devamlı ve uzun süreli salım sağlanabilir. Ayrıca çekirdek-kabuk sistemlerinde olduğu gibi farklı büyüme faktörleri farklı salım profilleri gösterebilir (Sahoo et al., 2010).

Antioksidanlar yarada oluşan istenmeyen serbest radikalleri uzaklaştırmaya yarayan maddelerdir. Pansumanların içerisine antioksidan koyulduğunda yaraların daha hızlı iyileştiği bilinmektedir. Vitamin C, vitamin E, tannik asit, kuersetin ve kurkumin başlıca antioksidan maddelerdir (Zheng et al., 2024). Elektro-eğirme işlemi sırasında antioksidan maddeler nanoliflerin içerisine yüklenerek antioksidan bir yapı oluşturulmaktadır (Vilchez et al., 2020).

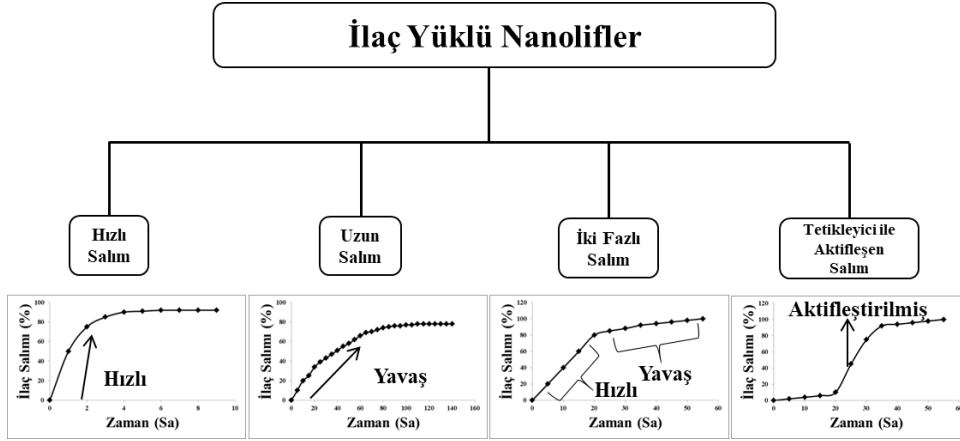
Yara örtüsü olarak kullanılacak ideal bir pansuman malzemesi nem geçirgenliğine sahip olmalı, cilde yapışabilmeli ve hücrelerin rejenerasyonu için hava alabilir özellikte olmalıdır. Bu özelliklerin iyileştirilebilmesi için nanoliflerin hazırlanmasında çapraz bağlanma ile nanolifin mekanik özelliklerinin istenilen

düzeye ayarlanması, demir nanopartikülleri yüklenerek yapışma özelliklerinin artırılması gibi modifikasyonlar yapılabilir (Liu et al., 2021).

2.1.8.2. Nanoliflerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımı

Bir ilacın salım süresi ve salım hızı mümkün olduğu ölçüde ilacın terapötik hedefine uygun halde olmalıdır. Maalesef ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı söz konusu olduğunda ilaçların salım süresi ve hızı istenilen düzeyde olmayabilir. Büyük yüzey alanı, değişebilen gözenekli yapısı, yüksek kütle taşınım kapasitesi ve eşsiz mekanik özelliklere sahip olması bakımından nanolifler mükemmel ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Farhaj et al., 2023; Niu et al., 2021). İlaçlar nanoliflere enkapsülleme, kimyasal immobilizasyon ve fiziksel adsorbsiyon yöntemleri ile yüklenirler. Enkapsülleme işlemin polimer çözeltisi içerisine koyulan ilacın kimyasal bir reaksiyona girmeden nanolif ile kaplanmasıdır (Singh et al., 2021). Immobilizasyon tekniğinde ilaç, taşıyıcı sistem ile kovalent bağlanarak immobilize edilir. Bağlanma ve stabilite arttığı için kompozit nanolif sistemlerinde daha çok uygulanır. Fiziksel adsorbsiyon yönteminde adsorbsiyon van der Waals kuvvetleri ile yapılır. Bağlanma kuvveti çok düşük olsa da nanoliflerin yüksek spesifik yüzey alanlarının hacimlerine oranı çok büyük olduğundan bu yöntemle ilaç yüklenme miktarları diğer yöntemlere göre oldukça fazladır (Duan et al., 2022).

İlaç taşıyıcı nanolifler tek katmanlı, çok katmanlı ve çok bileşenli sistemler olarak amaca uygun şekilde tasarlanabilirler. Çok katmanlı sistemler yan yana (janus), koaksiyel ve triaksiyel şeklinde üretilirler (Muratoglu et al., 2024). Çok bileşenli sistemler ise polimer bazlı, seramik bazlı ve metal matriks içeren olarak sınıflandırılabilir. Polimer matriks ile elde edilen kompozit nanolifler daha çok yumuşak dokuların rejenerasyonu için kullanılmaktadır (Cui et al., 2018). Seramik bazlı olan nanolif kompozit malzemelerin mekanik özellikleri iyi olduğundan diş implantı gibi dayanıklı implant sistemlerinde kullanılması gerekmektedir. (Anjum et al., 2024). Metalik matriksle elde edilenlerin ise toksikliğin az olması gereken bölgelerde kullanılabilmektedir (Hiwrale et al., 2023).



Şekil 2.12 İlaç salım profilleri (Kajdič et al., 2019)

Şekil 2.12’de nanolif bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerinden salınan ilaçların çeşitli salım profilleri gösterilmiştir. Bunlar hızlı salım, yavaş salım, hem hızlı hem yavaş salım ve dışarıdan bir tetikleyici yardımıyla hızlandırılan veya yavaşlatılan salım profilleri olarak görülmektedir. İlacın hızlı salınmasının amacı farmakolojik etkinin bir an önce elde edilmek istenmesidir. Uzun süreli salımların uygulanmasının amacı ise dozlanmanın azaltılması ve etkinin uzun süreli olmasıdır.

2.1.8.3. Tetikleyici etki ile kontrollü ilaç salım sistemleri

Dışarıdan bir tetikleyici veya uyarıcı sayesinde ilaçların kontrollü salımlarını gerçekleştirmek için kullanılan yöntemdir. Tetikleyicilere veya uyarılara duyarlı nanolifler olduğu gibi nanoliflere belirli uyaranlara duyarlı maddeler de eklenerek bu çeşit nanolifler elde edilebilir. Dışarıdan bir etki ile kontrollü salım yapılabilen bu tür ilaç taşıyıcı sistemlere aynı zamanda “Akıllı İlaç Salım Sistemleri” de denir. Bu malzemeler dış uyaranlara nasıl tepki verdiklerine bağlı olarak şekil değiştiren, algılayan, hareket eden ve kendi kendini iyileştiren olarak sınıflandırılabilir (Chamanehpour et al., 2024; Khrystonko et al., 2023).

pH, sıcaklık, reaktif oksijen türleri, ışın ve manyetik duyarlı nanolifler ile akıllı ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Sıcaklık duyarlı polimerler genellikle düşük kritik çözelti sıcaklığının (LCST) üzerinde veya yüksek kritik çözelti

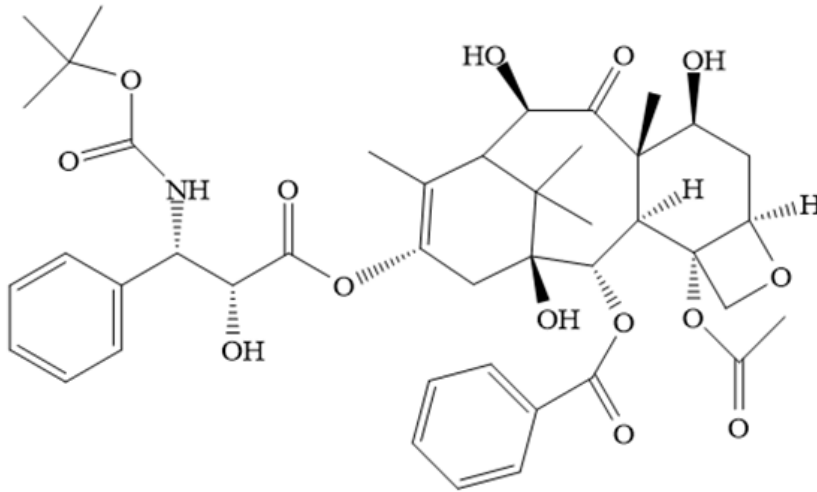
Reaktif oksijen türleri (ROS) hücre sinyal yollarında önemli rol oynar. ROS üretiminin artması bir dizi hastalığa neden olur. Bazı polimerler ROS gibi hücre tarafından üretilen bu tarz türlere karşı duyarlıdırlar. Bu polimerler kanser hedefli ilaç dağıtım sistemleri ve iltihaplanma ile ilgili hücre terapisi sistemleri gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Poli(propilen sülfid), Selenyum ve Telleryum içeren polimerler, poli(tioketal), fenilboronik asit/ester içeren polimerler, poli(L-metionin) ve poli(L-prolin) ROS'a duyarlı polimerlere örnek gösterilebilirler (Xu et al., 2016).

Işığa duyarlı malzemelerin mekanizmaları ışığa duyarlı ester ve ışıkla parçalanabilen amit bağları gibi kimyasal bağların fototermal etki ile kırılması

esasına dayanır. Bunun dışında ışı altında lokal ısınma ile termal genişleme, termal bozunma gibi değişiklikler gözlemlenebilir. Böylece yapı parçalanarak içindeki ilacın daha hızlı salınması sağlanır (Jiang et al., 2023). Literatürde Doc, Dox, Kamptotesin... gibi antikanser ilaçlarının tetikleyici sistemler ile ilaç salımları mevcuttur (Anugrah et al., 2019; Lu et al., 2008; Sasikala et al., 2016).

2.1.9. Dozetaksel (Doc)

Porsuk ağacı (*Taxus brevifolia*) bitkisinden ekstarkte edilerek elde edilen taksan bazlı bir ekstrakt ve anti-kanser ilacı olan Doc, Pakliatekselin (PTX) yarı sentetik farklı bir türüdür. Moleküler yapısı Şekil 2.13'te gösterilmiştir. Meme, boyun, başta oluşan tümör, mide, akciğer, prostat, yumurtalık ve deri gibi kanser türlerinde kullanılabilir. Hücrenin hareketi ve kasılmasında rol oynayan mikrotübüllerin bozulmasını veya çoğalmasını önleyerek hücrelerin ölmesine, kanserin oluşmasına ve yayılmasına engel olurlar (Cocoş et al., 2024; Jo et al., 2021; Tan et al., 2012). Oda sıcaklığında çözeltisi 8 saat gibi az bir süre stabildir. Bunun nedeni çökeltme potansiyelinin fazla olmasıdır (Zhang and Zhang, 2013).



Şekil 2.13 Dozetaksel molekül yapısı

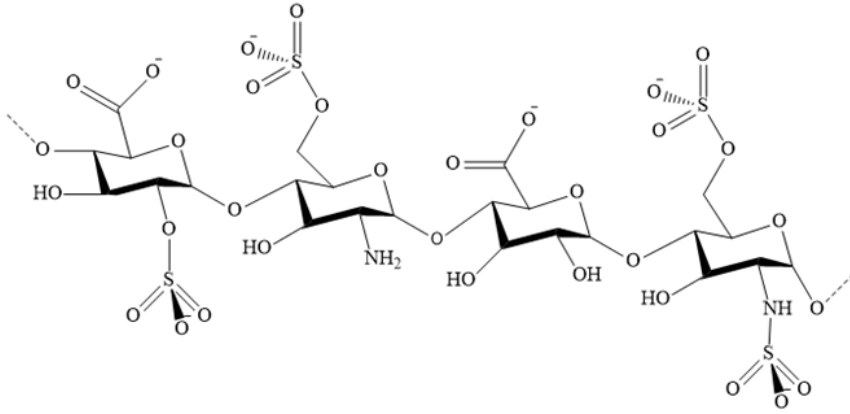
Sanofi firmasının ürettiği Taxotere isimli ilaç piyasada tek Doc etkin maddesi kullanan antikanser ilacıdır. Suda çözünürlüğü 6-7 µg/ml civarlarındadır. Çözünürlüğünün ve geçirgenliğinin az olması oral emilimin azalmasına ve

teropatik etkinin sınırlanmasına yol açar. Tedavinin sürmesi için Doc miktarı arttırılmalıdır. Bu durum toksisitesini ve kanserin ilaca direncini arttırır. İlaç salımını arttırmak için ilaç nanomiseller, lipozomlar ve nanopartiküller gibi ilaç taşıyıcı sistemlere yerleştirilir. Bu sistemler ile ilacın daha fazla salındığı rapor edilmiştir Özellikle nanomisel veya siklodekstrin gibi moleküllerin iç kısımları hidrofobik, dış kısımları ise hidrofilik yapıları barındırırlar. Böylece iç kısma yüklenen Doc'un stabilitesi, geçirgenliği ve çözünürlüğü artar (Alshamrani et al., 2022; Chen et al., 2021).

2.1.10. Heparin (HP)

Bir polisakkarit olan ve suda iyi çözünen HP, antikoagülant ve antitrombotik ilaç olarak kullanılmaktadır. Ana zincir üzerinde kovalent bağ ile bağlı bulunan hidroksil ve karboksil grupları antikoagülant aktivitesine etki eden gruplardır (Şekil 2.14) (Park et al., 2010). Fazla kullanıldığında kanama, trombosit düşüklüğü ve kemik erimesi gibi yan etkileri bulunmaktadır (Rajgopal et al., 2008). Koyun, sığır ve domuz derisinden ekstrakte edilerek elde edilen HP, terapotik ajan olarak kullanılan insüliniden sonra ikinci sırada gelmektedir (Monakhova et al., 2018). Diyaliz, amliyat, kalp-invaziv prosedürler, kalp krizi tedavisi, ritim bozukluğu, akciğer pıhtısı, inme ve bacak damarları tıkanıklığı gibi kanın genel olarak pıhtılaşmasını önlemek amacıyla kullanılırlar (Al-Hakim, 2021).

HP için bazı çözeltilerde antikoagülant aktivitesinin değerine göre stabilite çalışmaları yapılmıştır. Plastik şişede % 0,9 tuzlu su içerisinde oda sıcaklığında 24 saat boyunca aktivitesini yitirmemiştir. pH'ı 3, 5 ve 10 olan çözeltilerde bekletilmiş ve aktivitede çok az bir azalma gözlenmiştir (Goodall et al., 1980).



Şekil 2.14 Heparin molekül yapısı



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Deneyisel çalışmalarda kullanılmak için satın alınan tüm kimyasal maddeler analitik saflıktadır. Poli (laktik asit) (PLA) (4043 D, 160000 g/mol) Natureworks LLC (Nebraska, Amerika), Jelatin (Gel) (domuz derisi 300 bloom Type-A), dimetilformamit (DMF, % 99,8), Glasiyel Asetik Asit (AA, % 99), Formik asit (FA, % 95), Etil asetat (EA, % 95) ve Heparin (HP, ≥ 180 USP units/mg) Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. 1,1,1,3,3,3-Hegzafloroizopropanol (HFIP, % 99) AFG Bioscience firmasından satın alınmıştır. 2,2,2-Trifloroetanol (TFE, % 99) Thermo Scientific firmasından temin edilmiştir. Toluidin Mavisi O (TBO) İsolab firmasından satın alınmıştır. Dozetaksel (Doc, % 99) ve Demir (II,III) oksit nanopartikülleri (NP, Fe_3O_4 % 97, 50-100nm) Thermo Scientific firmasından ve diyaliz membranı (MWCO 12000-14000, $\varnothing$ 29 mm) Serva firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Nanolifleri hazırlamak amacıyla elektro-eğirme (NE 100, Inovenso LLC. İstanbul) cihazı kullanılmıştır. Deneyler sırasında hassas terazi (Radwag, AS82), santrifüj (Hermle, Z36HK), karıştırıcı (TOFO, MS300HS), çalkalayıcı (Daihan Scientific, SHO-2D), LC-MSMS (Shimadzu, LC-8040), UV Spektrofotometre (Shimadzu UV-1800), SEM (JEOL, JSM 7100 F, Japonya), TEM (JEOL, JEM 1400 Plus, Japonya), FT-IR (Spektrum 100), Temas Açısı (Attention Theta), TGA (Perkin Elmer, Diamont TG/DTA), DMA (Perkin Elmer DMA 8000,), DSC (Shimadzu, DSC-60, Japonya), XRD (Malvern PANalytical, İngiltere), ICP-MS (7800 Agilent), Mikrodalga (Anton Paar), XPS (Model K-Alpha, Thermo Scientific, İngiltere) RF Jeneratör (ev yapımı), Termal Kamera (GTC 600 C, Bosch) cihazları kullanılmıştır.

3.2. Nanoliflerin Hazırlanması

3.2.1. PLA, Gel ve bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin Hazırlanması

PLA nanolifleri kütlece % 8 (0,4 g) oranında toplam 5 ml (DMF, HFIP ve TFE) içerisinde 300 rpm de karıştırılarak 24 saat boyunca oda sıcaklığında çözülmüştür. Elektro-eğirme koşulları toplayıcı ile paslanmaz iğne ucu (1,2 mm çap) arasındaki mesafe 10 cm olacak şekilde, 20 kV voltaj altında, akış hızı 0,5 ml/saat olacak şekilde ayarlanmıştır.

Gel nanoliflerinin hazırlanması için oran kütlece % 10 (0,5 g) olacak şekilde seçilmiştir. Polimer, 4,5 ml % 90 AA ve 0,5 ml EA karışımı içerisinde veya 5 ml TFE içerisinde 300 rpm de karıştırılarak 24 saat boyunca oda sıcaklığında çözülmüştür. Elektro-eğirme koşulları toplayıcı ile paslanmaz iğne ucu (1,2 mm çap) arasındaki mesafe 15 cm olacak şekilde, 20 kV voltaj altında, akış hızı 0,6 ml/saat olacak şekilde ayarlanmıştır. Her iki nanolifte ileride kullanılmak üzere kapalı kaplara koyularak buzdolabında saklanmıştır.

PLA: Gel nanolifleri hazırlanırken PLA kütlece % 8 oranında DMF, HFIP ve TFE içerisinde, Gel kütlece % 4, % 8, % 10 konsantrasyonlarında 4,5 ml % 90 AA ve 0,5 ml EA karışımı içerisinde hazırlanmıştır. Ayrıca 5 ml FA, HFIP ve TFE çözücülerinde de 300 rpm karıştırma hızında 24 saat boyunca oda sıcaklığında hazırlanmıştır. Polimerlerin birbirlerine göre kütlece oranları sırasıyla % 60:40, % 50:50 ve % 45:55 şeklindedir. Ayrıca TFE çözeltisi ile sonradan kütlece % 30:70 oranında nanolif hazırlanmıştır. Çekirdek:kabuk bikomponent PLA:Gel nanoliflerin elde edilmesi için iğne iç çapı 1,2 mm ve iğne dış çapı 2,2 mm olan bikomponent paslanmaz iğne seçilmiştir. Optimum nanolif yapısı için değişik polimer konsantrasyonları, iğne-toplayıcı uzaklığı, voltaj, akış hızı ve çözücüler ile çalışmalar yapılmıştır. Bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin elektro-eğirme koşulları ve çalışılan çözücüler Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Bikomponent çekirdek:kabuk PLA: Gel nanoliflerinin hazırlanma parametreleri

Çözücü	PLA Kütlece % (Çekirdek)	Gel Kütlece % (Kabuk)	Uzaklık (cm)	Voltaj (kV)	Gel Akış Hızı (ml/sa)	PLA Akış Hızı (ml/sa)	Çap (mm)
DMF	100	0	10	20	-	0,5	359± 113
*AA+EA	0	100	15	20	0,6	-	276± 75
DMF:AA+EA	60	40	10	20	0,5	0,4	106± 43
	50	50	10	20	0,4	0,4	89± 23
	45	55	10	20	0,8	0,4	96± 39
DMF:FA	45	55	10	20	0,6	0,5	-
HFIP	100	0	10	20	-	0,4	-
HFIP:HFIP	45	55	10	20	0,8	0,4	-
HFIP:AA+EA	50	50	15	14	0,5	0,4	-
	45	55	10	17,5	0,6	0,4	-
	45	55	10	12	1,2	0,5	160± 43
TFE:TFE	0	100	10	20	0,6	-	62± 17
	100	0	10	20	-	0,5	451± 151
	60	40	10	20	0,5	0,4	65± 14
	50	50	10	20	0,4	0,4	289± 138
	45	55	10	10	1,2	0,4	683± 206
	30	70	10	10	1,2	0,4	339± 64

* Tabloda yazan AA+EA için asetik asit kısmı hacimce % 10 su içermektedir ve EA ile 9:1 oranında karıştırılmıştır

3.2.2. İlaç içeren bikomponent çekirdek:kabuk kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin hazırlanması

Bölüm 3.2.1’de yapılan çalışmalar sonucu optimum nanolif yapısı TFE çözücüsünde çözülerek hazırlanan toplam polimer miktarı kütlece % 45:55 PLA:Gel olan nanolif seçilmiştir. Dozetaksel içeren % 45:55 PLA:Gel nanolifler için kütlece % 2, % 3 ve % 5 oranlarında ilaç çekirdek kısmındaki PLA polimerine yüklenmiştir. Heparin içeren % 45:55 PLA:Gel nanolifleri için ise HP, kütlece % 2, % 3 ve % 5 oranında kabuk kısmındaki Gel içerisine yüklenmiştir. % 45:55 PLA:Gel nanolifi içerisine ilaçlar tek (Doc ve HP ayrı) olarak yüklendiği gibi, yine % 45:55 PLA:Gel nanolifi içerisine ilaçların ikisi de (DocHP aynı anda) yüklenerek nanolifler hazırlanmıştır. Dozetaksel yüklü kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerin kısaltmaları sırasıyla % 2 Doc, % 3 Doc ve % 5 Doc, Heparin yüklü kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerin ise kısaltmaları sırasıyla % 2 HP, % 3 HP

ve % 5 HP olarak tezin ilerleyen bölümlerinde kullanılmıştır. Ayrıca Dozetaksel ve Heparin'in aynı anda yüklü olduğu kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerin kısaltmaları % 2 DocHP, % 3 DocHP ve % 5 DocHP olarak kullanılmıştır.

Yukarıda belirtilen miktarlarda Doc ile PLA (0,4 g) 5 ml TFE içerisinde 300 rpm de 24 saat boyunca oda sıcaklığında çözülerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Başka bir kapta HP ilk önce 2 ml su ile 300 rpm de 24 saat boyunca oda sıcaklığında çözülmüştür. Daha sonra içerisine 3 ml TFE ilave edildiğinde çökme olmadığı görülmüştür. TFE ilavesinden sonra 0,5 g Gel eklenmiş ve 300 rpm de 24 saat boyunca oda sıcaklığında çözülerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Elektro-eğirme koşulları toplayıcı ile paslanmaz iğne ucu arasındaki mesafe 10 cm, 10 kV voltaj altında, akış hızı çekirdekte bulunan PLA için 0,4 ml/saat ve kabukta bulunan Gel için ise 1,2 ml/saat olacak şekilde ayarlanmıştır.

3.2.3. İlaç ve Fe₃O₄ nanopartikülü (NP) içeren bikomponent çekirdek:kabuk kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin hazırlanması

Çalışmada ticari olarak satın alınan 50-100 nm arasında boyutlara sahip Fe₃O₄ nanopartikülleri (NP) seçilmiştir. NP'ler kütlece toplam % 30 oranında çekirdek ve kabuk kısımlarına eşit miktarlarda eklenmiştir. Dozetaksel, Heparin ve kütlece % 30 Fe₃O₄ nanopartikül yüklü kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin ileri ki bölümlerde kısaltmaları sırasıyla % 2 DocNP, % 3 DocNP, % 5 DocNP, % 2 HPNP, % 3 HPNP, % 5 HPNP, % 2 DocHPNP, % 3 DocHPNP ve % 5 DocHPNP olarak kullanılmıştır. Çekirdek kısmı için 5 ml TFE içerisine 67,5 mg NP eklenmiş ve ultrasonik banyoda 8 saat boyunca homojenize edilerek dağılması sağlanmıştır. Daha sonra bölüm 3.2.1'de belirtilen miktarlarda PLA ve bölüm 3.2.2'de belirtilen miktarlarda Doc eklenmiştir. Karışım 24 saat boyunca 300 rpm de oda sıcaklığında homojenize olması için karıştırılmıştır. Kabuk kısmı için 2 ml su ve 3 ml TFE karışımı içerisine 67,5 mg NP eklenmiş ve ultrasonik banyoda 8 saat boyunca homojenize edilerek dağılması sağlanmıştır. Daha sonra bölüm 3.2.1'de belirtilen miktarlarda Gel ve bölüm 3.2.2'de belirtilen miktarlarda HP eklenmiştir. Karışım 24 saat boyunca 300 rpm de oda sıcaklığında homojenize olması için karıştırılmıştır. Elektro-eğirme koşulları toplayıcı ile paslanmaz iğne

ucu arasındaki mesafe 10 cm, 10 kV voltaj altında, akış hızı çekirdekte bulunan PLA için 0,4 ml/saat ve kabukta bulunan Gel için ise 1,2 ml/saat olacak şekilde ayarlanmıştır. Elde edilen nanoliflere morfolojik yapılarını gözlemlemek üzere SEM-EDX ve TEM analizleri, bağ yapılarını incelemek için FT-IR ve XRD analizleri, hidrofilik özelliklerini incelemek amacıyla temas açısı analizi, termal bozunma davranışlarını belirlemek üzere TGA ve DSC analizleri ve mekanik özelliklerini ölçmek amacıyla DMA analizleri yapılmıştır.

3.3. Hazırlanan % 45:55 PLA:Gel çekirdek-kabuk nanoliflerinin karakterizasyonları

3.3.1. Taramalı elektron mikroskobu enerji dağıtıcı X-Işını (SEM-EDX)

Elde edilen nanoliflerin morfolojik yapılarını incelemek için SEM analizleri 15 kV hızlandırıcı voltaj uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Nanolifler çift taraflı karbon bant yapıştırılmış stabların üzerine yerleştirilip % 80:20 Au:Pd ile kaplanarak iletken hale getirilmişlerdir. Nanoliflerin çap boyutlarının analizi İmageJ programı ile ortalamaları alınarak gerçekleştirilmiştir. EDX analizi ile ilaçsız, ilaçlı ve NP yüklü nanoliflerdeki elementlerin tayini, haritalama analizleri ile de elementlerin dağılımı belirlenmiştir.

3.3.2. Geçirimli elektron mikroskobu (TEM)

Bikomponent çekirdek:kabuk yapısını ve NP'lerin lif içerisindeki dağılımını göstermek amacıyla TEM analizi 80 kV hızlandırıcı voltaj uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Nanolifler elektro-eğirme esnasında direkt olarak karbon film destekli bakır gridlerin üzerine spinlenmiştir.

3.3.3. Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi (FT-IR)

Hazırlanan ilaçlı, ilaçsız, ve NP yüklü nanoliflerin bağlarından yararlanarak yapılarını aydınlatmak amacıyla FT-IR analizi ATR yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. 4000 cm^{-1} ile 650 cm^{-1} dalga boyları arasında gerçekleştirilen analizin çözünürlüğü 4 cm^{-1} olarak ayarlanmıştır.

3.3.4. X-ışını difraktometresi (XRD)

Kristal fazda olan malzemelerin üzerine X-ışınları göndererek bu ışınların karakteristik olarak kırılmaları sağlanır. Her bir kristal faz için kırınım profilleri spesifiktir. Böylece bu kırılımlar sayesinde atomik dizilimler belirlenir. Cu-K_α radyasyonu ile çalışan cihaz 0,154 nm dalga boyuna ayarlanmıştır. 45 kV tüp voltajında ve 40 mA tüp akımında iletim modunda çalışılmıştır. Saçılan radyasyon 5° ile 50° arasındaki açısal aralıkta (2θ) ölçülmüştür.

3.3.5. Temas açısı analizi

Hazırlanan ilaçlı, ilaçsız, ve NP yüklü nanoliflerin hidrofilik ve hidrofobik özelliklerini karşılaştırmak için temas açısı ölçümü yapılmıştır. Motorlu şırınganın ucundaki su 5 µL damla oluşturulacak şekilde ve ±1° hassasiyetle oda sıcaklığında ölçüm yapılmıştır.

3.3.6. Termogravimetrik analiz (TGA)

Hazırlanan ilaçlı, ilaçsız, ve NP yüklü nanoliflerin termal bozunma oranlarını karşılaştırmak için TGA ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Azot gazı altında yaklaşık 5 mg örnekler tartılarak analiz yapılmıştır. Akış hızı 10 ml/dk ayarlanan analiz, başlangıç anında oda sıcaklığında 1 dk boyunca bekletildikten sonra 600 °C'ye 10 °C ml/dk'lık artışlarla yükseltilmiştir. 600 °C'ye geldiğinde yine 1 dk boyunca sabit sıcaklıkta tutulmuştur.

3.3.7. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)

Bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerine ait camsı geçiş sıcaklığı (T_g), erime sıcaklığı (T_m) ve soğuk kristallenme sıcaklıklarını karşılaştırmak amacıyla DSC analizi yapılmıştır. Numuneler alüminyum potalara yerleştirilip akış hızı 20 ml/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Sıcaklık 10 °C ml/dk'lık artışlarla 30 °C'den 300 °C'ye yükseltilmiştir.

3.3.8. Dinamik mekanik analiz (DMA)

DMA analizi bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerindeki elastisiteyi ve camsı geçiş sıcaklığı (T_g) değerlerinin karşılaştırılması için yapılmıştır. Analiz 1 Hz frekans altında 3 °C ml/dk'lık ısıtma artışları ile 140 °C'ye kadar ısıtılarak yapılmıştır.

3.3.9. X-ışını fotoelektron spektrometresi (XPS)

Hazırlanan ilaçlı, ilaçsız, ve NP yüklü nanoliflerin yüzeyleri hakkında kimyasal bilgi almak için XPS analiz gerçekleştirilmiştir. Numune tutucusu olarak karbon bant kullanılan XPS cihazında monokromatik X-ışınları herbiri 300 μ m çapında olacak şekilde örneklerin yüzeylerine gönderilmiştir. Çözünürlüğü iyileştirmek için 10 kez tarama, 0,05 eV adım boyutunda ve 50 eV geçiş enerjisi kullanılarak yapılmıştır. Spektrumlar 1 eV adım boyutunda 200 eV geçiş enerjisine sahip analizör kullanılarak elde edilmiştir.

3.3.10. İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi (ICP-MS) analizi

Nanopartiküllerin nanoliflerin içerisine ne kadarının yüklendiğinin ölçülmesi amacıyla ICP-MS'te Fe miktarı tayini yapılmıştır. NP yüklü nanolifler yaklaşık 10 mg tartılarak kesilmiş ve yakma işlemi için mikrodalga cihazındaki kapların içerisine yerleştirilerek üzerlerine 8 ml HNO_3 eklenmiştir. 10 dk boyunca 130 °C de ön yakma işlemi yapıldıktan sonra sıcaklık 180 °C ye yükselttilerek 15 dk sabit tutulmuştur. Daha sonra iyice yakılan numuneler su ile 50 ml ye seyreltilerek ICP-MS cihazında Fe elementi miktarını tayin etmek üzere analiz edilmiştir. Ayrıca % 5 DocNP, % 5 HPNP ve % 5 DocHPNP nanoliflerini içeren pH 5,5 PBS çözeltilerinden salım sonunda 10 ml alınıp ICP-MS cihazı ile ölçümleri yapılmıştır.

3.4. Tampon Çözeltilerin Hazırlanması

3.4.1. pH 3 fosfat tamponu hazırlanması

0,7 ml Fosforik asit 100 ml su ile karıştırılmıştır. 3 M Sodyum hidroksit çözeltisi kullanılarak pH 3'e ayarlanmıştır.

3.4.2. pH 5,5 fosfat tamponu hazırlanması

Çözelti 1 için 13,61 g potasyum dihidrojen fosfat 1000 ml suda çözölmüştür. Çözelti 2 için 35,81 g disodyum hidrojen fosfat 1000 ml suda çözölmüştür. Çözelti 1 den 96,4 ml ve çözelti 2 den 3,6 ml alınarak karıştırılıp pH 5,5 fosfat tamponu hazırlanmıştır.

3.4.3. pH 7,4 fosfat tamponu hazırlanması

2,38 g disodyum hidrojen fosfat, 0,19 g potasyum dihidrojen fosfat ve 8 g sodyum klorür 1000 ml suda çözölmüş ve pH ölçümü yapılmıştır.

3.5. Dozetaksel'in Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometresi (LC-MSMS) Cihazı ile Miktar Tayin Yöntemi

Dozetaksel etkin maddesine ait metot validasyonu ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) Quality Guide Q2(R1) dokümanına göre doğrusallık, seçicilik, kesinlik, doğruluk, tespit sınırı (LOQ), saptama sınırı (LOD) ve stabilite parametreleri analiz edilerek yapılmıştır.

3.5.1. Dozetaksel etkin maddesinin kalibrasyon eğrisinin çizilmesi (Doğrusallık)

LC-MSMS cihazında çizilen grafik için Mobil Faz A % 0,05 Asetik asit ve 20 µM Sodyum asetat 1000 ml suda çözölerek hazırlanmıştır. Mobil Faz B ise metanol olarak belirlenmiştir. Elektrosprey iyonizasyon (ESI) sistemi ile C18 kolon kullanılarak yapılan analizde akış hızı 1,2 ml/dk ve kolon sıcaklığı 30 °C

olarak ayarlanmıştır. Çoklu reaksiyon izleme (MRM) değeri ana iyon için 830,4 m/z ve yavru iyon için 549,3 m/z olarak kaydedilmiştir (Yang et al., 2020).

LC-MSMS cihazına ilişkin ölçüm koşulları Tablo 3.2’de gösterilmektedir.

Tablo 3.2 LC-MSMS koşulları

Koşullar	
Akış Gradienti	Mobil Faz A: Mobil Faz B % 30:70
Kolon	C18 150 x 2,1 mm, 3,5 μ m
DL Sıcaklığı	220 °C
Isı Bloğu Sıcaklığı	400 °C
Kurutucu Gaz Akışı	15 L/dk

3.5.1.1. TFE çözücüsünde kalibrasyon eğrisinin çizilmesi

5 mg Doc 5 ml TFE içerisinde homojen oluncaya kadar karıştırılmış ve 1000 μ g/ml çözelti ana stok olarak hazırlanmıştır. Ana stoktan 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2, 5, 10 ve 25 μ g/ml konsantrasyonlarında kalibrasyon noktaları hazırlanmıştır. R^2 değerini ve doğru denklemini belirlemek amacıyla bulunan alan değerlerine karşı konsantrasyon grafiği çizilmiştir.

3.5.1.2. pH 7,4 ortamında kalibrasyon eğrisinin çizilmesi

Doc pH 7,4 ortamında çok az çözülmemektedir. Bu yüzden TFE ile hazırlanan ana stoktan 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2, 5, 10 ve 25 μ g/ml konsantrasyonlarında kalibrasyon noktaları pH 7,4 çözeltisi ile seyreltilerek hazırlanmıştır. R^2 değerini ve doğru denklemini belirlemek amacıyla bulunan alan değerlerine karşı konsantrasyon grafiği çizilmiştir.

3.5.1.3. pH 5,5 ortamında kalibrasyon eğrisinin çizilmesi

Doc pH 5,5 ortamında çok az çözölmektedir. Bu yüzden TFE ile hazırlanan ana stoktan 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2, 5, 10 ve 25 µg/ml konsantrasyonlarında kalibrasyon noktaları pH 5,5 çözeltisi ile seyreltilerek hazırlanmıştır. R² değerini ve doğru denklemini belirlemek amacıyla bulunan alan değerlerine karşı konsantrasyon grafiğı çizilmiştir.

3.5.1.4. pH 3 ortamında kalibrasyon eğrisinin çizilmesi

Doc pH 3 ortamında çok az çözölmektedir. Bu yüzden TFE ile hazırlanan ana stoktan 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2, 5, 10 ve 25 µg/ml konsantrasyonlarında kalibrasyon noktaları pH 3 çözeltisi ile seyreltilerek hazırlanmıştır. R² değerini ve doğru denklemini belirlemek amacıyla bulunan alan değerlerine karşı konsantrasyon grafiğı çizilmiştir.

3.5.2. Seçicilik

Seçicilik parametresi numunede olabilecek etkileşimlerin varlığında bir etkin maddeyi ya da analiti ölçme yeteneğidir. Bunun için Doc pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 ortamlarında 25 µg/ml olacak şekilde hazırlanmış ve LC-MSMS cihazında analiz edilmiştir. Seçicilik parametresinde piklerde herhangi bir girişim olup olmadığı belirlenmiş ve alıkonma zamanları karşılaştırılmıştır.

3.5.3. Doğruluk

Doğruluk parametresi için gerçek değerle test sonuçları karşılaştırılır ve gerikazanım değeri hesaplanır. Bunun için TFE çözöcüsünde çözölmek üzere hazırlanan 1000 µg/ml Dozetaksel ana stoktan pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 çözeltileri ile gerekli seyreltme yapılarak hazırlanan 2 µg/ml konsantrasyonu % 100 olarak seçilmiş ve 3 farklı paralel hazırlanmıştır. Ayrıca % 80 (1,6 µg/ml) ve % 120 (2,4 µg/ml) olacak şekilde 3'er adet farklı paralel hazırlanmış ve ölçömler yapılmıştır. Cihaza verilen değerlerden gerikazanım aşğıdaki formöle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Gerikazanım} = \frac{\text{Cihazda okunan konsantrasyon}}{\text{Teorik konsantrasyon}} \times 100 \quad (1)$$

3.5.4. Kesinlik

Bir yöntemin kesinliği tek kişinin aynı konsantrasyon ile yaptığı birden fazla tekrarlı test çalışmalarının uyumuna bakmak için yapılır. Bunun için TFE çözücüsünde çözülerek hazırlanan 1000 µg/ml dozetaşsel ana stoktan pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 çözeltileri ile gerekli seyreltme yapılarak hazırlanan 2 µg/ml konsantrasyonundaki standart, 6 adet paralelli olacak şekilde cihaza enjekte edilmiş, alıkonma zamanları ve alanları karşılaştırılmıştır. Tekrarlanabilirlik için ise 2 µg/ml konsantrasyonundaki standart, 6 adet paralelli olacak şekilde cihaza enjekte edilmiş birbirlerine göre sapma olup olmadığı belirlenmiştir.

3.5.5. Saptama sınırı (LOD) ve tespit sınırı (LOQ)

Gürültü sinyal oranının 1:3 olarak ölçüldüğü LOD terimi, cihazın tespit edebildiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır. Gürültü sinyal oranının 1:10 olarak ölçüldüğü LOQ terimi ise cihazın tespit edebildiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır. LOD ve LOQ değerlerinin tespiti için TFE çözücüsünde çözülerek hazırlanan 1000 µg/ml Doc ana stoktan pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 çözeltileri ile gerekli seyreltme yapılarak hazırlanan 2 µg/ml konsantrasyonundaki standart, 10 adet paralelli olacak şekilde cihaza enjekte edilmiş ve LOD ve LOQ değerleri aşağıdaki formüllerle hesaplanmıştır.

$$\text{Saptama Sınırı (LOD)} = \frac{3,3 \times \sigma}{s} \quad (2)$$

$$\text{Tespit Sınırı (LOQ)} = \frac{10 \times \sigma}{s} \quad (3)$$

Eşitlik 2 ve eşitlik 3'te bulunan S terimi kalibrasyon eğrisindeki eğimi, σ terimi ise standart sapmayı göstermektedir.

3.5.6. Metot stabilitesi

Metot stabilitesini belirlemek amacıyla kolon sıcaklığı değiştirilerek analizler yapılmıştır. Kolon sıcaklığı 30 °C olan metotta sıcaklık 25 °C ve 35 °C (± 5 °C) olacak şekilde ayarlanarak enjeksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Akış hızı 1,2 ml/dk olan metotta akış hızı 1,1 ml/dk ve 1,3 ml/dk ($\pm 0,1$ ml/dk) olacak şekilde ayarlanarak enjeksiyonlar yapılmıştır. Ayrıca aynı özellikte farklı bir kolon kullanılarak, 2 µg/ml konsantrasyonda hazırlanmış olan standart, 6 adet paralelli olacak şekilde cihaza enjekte edilmiş ve gerçek metot parametreleri ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

3.6. Heparin Etkin Maddesinin Kalibrasyon Eğrisinin Çizilmesi

HP salım çalışmalarında HP miktarını belirlemek için Toluidin Mavisi O (TBO) ile boyama yöntemi ön işlem olarak kullanılmıştır. TBO çözeltisi hazırlamak amacıyla kütlece 0,01 M HCl/% 0,2 NaCl karışımı hazırlanmıştır. 4 g TBO, 100 ml 0,01 M HCl/% 0,2 NaCl karışımı içerisinde çözülmüştür. Ana stok standartı hazırlamak amacıyla HP, TFE:su (hacimce 3:2) karışımı içerisinde homojen oluncaya kadar karıştırılmış ve 1000 µg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan bütün standartlar HP-TBO kompleks çözeltisi şekline getirilmiş ve bu şekilde UV Spektrofotometresi cihazında analiz edilmiştir. HP-TBO kompleks çözeltisini hazırlamak ve cihazda 530 nm dalga boyunda analiz gerçekleştirmek için aşağıdaki adımlar uygulanmıştır;

- Hacimce eşit miktarlarda, 1000 µg/ml ana stoktan uygun miktarda alınarak TFE:su (3:2) karışımı ile seyreltilerek hazırlanan HP standartı ve TBO çözeltisi (750 µL: 750 µL) karıştırıldıktan sonra vortekslendi ve 37 °C de etüvde 4 saat boyunca 30 dk aralıklarla çalkalanarak kompleksin oluşması beklendi.
- Oluşan kompleksin ayrılması için 6000 rpm de 10 dk boyunca santrifüj yapıldı ve süpernatant kısmı atıldı.

- Çöken kısım kütlege 0,01 M HCl/% 0,2 NaCl karışımı ile 2 kez yıkandı ve santrifüjlenerek üst kısım uzaklaştırıldı.
- Yıkama işleminden sonra çöken kısım, önceden hazırlanan 4 ml % 80 etanol/0,1 M NaOH çözeltisi ile tekrardan çözüldü ve 530 nm de absorbansa karşı kalibrasyon grafikleri çizildi.

Ana stoktan pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 ortamlarında belirli seyreltmeler yapılarak 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ve 60 µg/ml konsantrasyonlarında kalibrasyon noktaları hazırlanmıştır. R^2 değerini ve doğru denklemini belirlemek amacıyla kalibrasyon grafikleri çizilmiştir.

3.6.1. pH ortamlarında kalibrasyon eğrisinin çizilmesi

HP için 1000 µg/ml konsantrasyonunda hazırlanan ana stok çözeltisinden 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ve 60 µg/ml konsantrasyonlarında kalibrasyon noktaları pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 ortamlarında gerekli seyreltmeler yapılarak hazırlanmıştır. Yukarıda belirtilen HP-TBO kompleks oluşturma işlemleri tüm standart noktalarında uygulanmıştır. R^2 değerini ve doğru denklemini belirlemek amacıyla bulunan alan değerlerine karşı konsantrasyon grafikleri çizilmiştir.

3.7. Kütlege % 45:55 PLA:Gel, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP İçeren

Nanoliflerin *in-vitro* Koşullarda Stabilite Testleri

Elde edilen nanoliflerin stabilite çalışmaları, stabilite rehberi doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Nanolifler 25 ± 2 °C' de, % 60 ± 5 bağıl nem ve 40 ± 2 °C' de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamlarında bekletilmiştir. Stabilite çalışmasında nanolifler 6 ay süreyle $t=0$ yani başlangıç anında ve 1., 2., 3. ve 6. aylar olmak üzere kontrol edilmiştir.

3.8. İlaçların Nanoliflere Yüklenme Verimlerinin Saptanması

İlaç yüklü nanoliflerin herbirinden belirli miktarlarda kesilerek tartımları alınmıştır. TFE çözücüsünde tamamen çözülen kesilmiş nanoliflerin içerisindeki Doc miktarı, LC-MSMS cihazı ile ölçülmüştür. Hacimce TFE:su (3:2) içerisinde

tamamen çözülen kesilmiş nanoliflerin içerisindeki HP miktarı ise UV Spektrofotometre cihazı ile saptanmıştır. Etkin maddelerin nanoliflere yüklenme verimleri aşağıdaki eşitlik ile hesaplanmıştır.

$$\% \text{Yüklenme Verimi} = \frac{\text{Cihazda okunan konsantrasyon}}{\text{Nanolife yüklenen konsantrasyon}} \times 100 \quad (4)$$

3.9. Dozetaksel Yüklü Nanoliflerde *in-vitro* Salım Çalışmaları

Doc içeren her bir nanolif kesilerek tartımları kaydedilmiştir. Kesilen nanolifler diyaliz membranlarının içerisine dikkatli bir şekilde yerleştirilmiştir. Nanolif içeren membranlar 20 ml pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 tampon çözeltilerinin içerisine tamamen batacak şekilde yerleştirilmiştir. Tampon çözeltiler salım çalışmaları boyunca 100 rpm karıştırma hızında ve 37 °C de su banyosunda tutulmuştur. Salım çalışmaları için 1., 3., 6., 24., 48., 72., 96. ve 192. saatlerin sonunda tampon çözeltilerden 100 µL alınarak LC-MSMS cihazında okumalar yapılmıştır. Alınan her tampon çözelti yerine 100 µL yenisi ilave edilerek tazeleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Doc'un salım verimini arttırmak amacıyla pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 tampon çözeltilerine hacimce % 0,025 Tween 80 eklenmiş ve salım çalışmaları aynı metot ile gerçekleştirilmiştir (Liu et al., 2011). Salım çalışmaları her saat için çözeltilerden 3 paralel okutularak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca 6. saat sonunda tampon çözeltilerin herbiri yenilenerek nanolif içerisindeki ilacın salımının devam etmesi sağlanmıştır.

3.10. Heparin Yüklü Nanoliflerde *In-vitro* Salım Çalışmaları

HP içeren herbir nanolif kesilerek tartımları kaydedilmiştir. Kesilen nanolifler diyaliz membranlarının içerisine dikkatli bir şekilde yerleştirilmiştir. Nanolif içeren membranlar 20 ml pH 3, pH 5,5 ve pH 7,4 tampon çözeltilerinin içerisine tamamen batacak şekilde yerleştirilmiştir. Tampon çözeltiler salım çalışmaları boyunca 100 rpm karıştırma hızında ve 37 °C de su banyosunda tutulmuştur. Salım çalışmaları için 1., 3., 6., 24. ve 48. saatlerin sonunda tampon çözeltilerden 750 µL alınarak LC-MSMS cihazında okumalar yapılmıştır. Alınan her tampon çözelti yerine 750 µL yenisi ilave edilerek tazeleme işlemi

gerçekleştirilmiştir. Ayrıca 6. saat sonunda tampon çözeltilerin herbiri yenilenerek nanolif içerisindeki ilacın salımının devam etmesi sağlanmıştır.

- Eppendorf tüplerindeki örneklere 750 µL TBO çözeltisi eklenerek vortekslendi ve 37 °C de etüvde 4 saat boyunca 30 dk aralıklarla çalkalanarak kompleksin oluşması beklendi.
- 6000 rpm de 10 dk boyunca santrifüj yapıldı ve süpernatant kısmı atıldı.
- Çöken kısım kütlece 0,01 M HCl/% 0,2 NaCl karışımı ile 2 kez yıkandı ve santrifüjlenerek üst kısım uzaklaştırıldı.
- Yıkama işleminden sonra çöken kısım, önceden hazırlanan 4 ml % 80 etanol/0,1 M NaOH çözeltisi ile tekrardan çözüldü ve 530 nm de absorbansa karşı okumalar yapıldı.

3.11. Doc, HP ve NP Yüklü Nanoliflerde *In-vitro* Salım Çalışmaları

Kütlece % 30 Fe₃O₄ nanopartikül (NP) içeren nanoliflerin 25 watt güçte ve 400 kHz radyo frekans (RF) altında yüklenen ilaçlar için salım profilleri incelenmiştir. Doc ve HP içeren herbir nanolif kesilerek tartımları kaydedilmiştir. Kesilen nanolifler diyaliz membranlarının içerisine dikkatli bir şekilde yerleştirilmiştir. Nanolif içeren membranlar falkon tüp içerisindeki 20 ml pH 5,5 tampon çözeltisine tamamen batacak şekilde yerleştirilmiştir. Tampon çözeltisi salım çalışmaları boyunca 100 rpm karıştırma hızında ve 37 °C de su banyosunda tutulmuştur. Radyofrekansın tampon çözeltinin her yerine eşit olarak etki etmesi için falkon tüp boyutlarında bakır bobin dizayn edilmiştir. RF altında ölçüm yapılmadan önce tampon çözelti içeren falkon tüpler su banyosundan çıkartılarak her birinin termal kamera ile fotoğrafı çekilmiş ve bakır bobine yerleştirilmiştir. İçerisinde nanolif bulunan tampon çözeltiye 15 dk boyunca 400 kHz'te radyo frekans gönderilmiş ve sonunda ısınma miktarlarını kıyaslamak amacıyla tekrar termal kamera ile fotoğrafları çekilmiştir. Fotoğraflar çekildikten sonra tekrar su banyosunda karıştırılmaya bırakılmıştır. Salım çalışmaları her saat için

3.12. Kütlege % 45:55 PLA:Gel, İlaç ve NP Yüklü Nanoliflerin Sitotoksitesisi

İlaç etkin maddesi olarak nanoliflere yüklenmiş olan Doc ve HP etkin maddelerinin MCF-7 hücre hattı üzerindeki yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC_{50}) değerini belirlemek amacı ile MTT testi yapılmıştır. HP ve Doc etkin maddelerinin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri 24., 48. ve 72. inkübasyon sürelerindeki IC_{50} değerleri ile belirlenmiştir. MCF-7 kanser hücreleri, 96 kuyulu plaklara kuyucuk başına 5000 hücre olacak şekilde ekilmiştir. Ekilen hücreler kuyucukların yüzeyine tutunmaları için 24 saat 37 °C, % 5 CO₂ içeren inkübatörde inkübe edilmiştir. Ardından, HP etkin maddesi besiyeri ortamında 0,001, 0,01, 0,05, 0,1, 1 ve 5 mg/mL derişimlerde olacak şekilde hazırlanarak, kuyucuklara 4'er paralel olarak eklenmiştir. Aynı şekilde, Doc etkin maddesinden ise DMSO ortamında stok çözelti hazırlanarak, 0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 1, 10 ve 100 µM derişimde besiyeri ortamında gerekli seyreltmeler yapılarak kuyucuklara 4'er paralel olarak eklenmiştir. 24., 48. ve 72. saatlerde 5 mg/mL MTT stok çözeltisinden 15'er µL eklenmiştir. Yaklaşık 4 saat % 5 CO₂ ve 37

°C’de inkübe edilmiş ve süre sonunda tüm besiyeri kuyucuklardan uzaklaştırılmıştır. Ardından DMSO eklenip, 10 dk çalkalayıcıda bekletilmiş ve 570 nm ELISA plak okuyucuda (POLAR star Omega) spektrofotometrik olarak elde edilen absorbans değerleri kaydedilmiştir. Hücre canlılığı yüzdesi Eşitlik 5 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Canlılık} = \frac{\text{İlaç Uygulanmış Kuyucuk Absorbansı} - \text{Blank Absorbansı}}{\text{İlaç Uygulanmamış Kuyucuk Absorbansı} - \text{Blank Absorbansı}} \times 100 \quad (5)$$

İlaç etkin maddelerinden elde edilen veriler göz önünde bulundurularak ilaç taşıyıcı sistemler olan % 45:55 PLA:Gel ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi incelenmiştir. Toksisite çalışmaları için % 5 oranında Doc, HP, ve DocHP ilaç etkin maddelerini içeren kütlece % 45:55 PLA:Gel oranındaki nanolifler kullanılmıştır. Hazırlanan % 45:55 PLA:Gel esaslı nanoliflerin MCF-7 kanser hücrelerine uygulanması için uygun bir deney tasarımı oluşturulmuştur. Bu amaçla aynı tabaka üzerinde, % 45:55 PLA:Gel, % 5 ilaç yüklü PLA:Gel ve % 5 ilaç ve NP yüklü % 45:55 PLA:Gel nanolifleri her bir kuyucukta 2 mg olacak şekilde uygulanarak MTT çalışması yapılmıştır. Kısaca 96-kuyucuklu hücre kültürü tabakasında 24 saat inkübe edilmiş MCF-7 hücreleri üzerine nanolifler 4 paralelli olacak şekilde eklenmiştir. Ardından 72 saat inkübasyon süresi sonunda 5 mg/mL MTT stok çözeltisinden 15’er µL eklenmiştir. Yaklaşık 4 saat % 5 CO₂ ve 37 °C’de inkübe edilmiş ve süre sonunda tüm besiyeri kuyucuklardan uzaklaştırılmıştır. Ardından DMSO eklenip, 10 dk. çalkalayıcıda bekletilmiş ve 570 nm ELISA plak okuyucuda (POLAR star Omega) spektrofotometrik olarak elde edilen absorbans değerleri kaydedilmiştir. Hücre canlılığı yüzdesi Eşitlik 5 kullanılarak hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism (sürüm 8.0) istatistik yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İki grup arasındaki farklar t-testi, üç veya daha fazla grup arasındaki karşılaştırmalar ise, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Hazırlanan % 45:55 PLA:Gel Çekirdek-Kabuk Nanoliflerinin

Karakterizasyon Çalışmaları

Doc, HP ve Fe_3O_4 nanopartikülü yüklü nanolifler elektro-eğirme yöntemiyle hazırlandı. Elde edilen nanolif sistemlerinin karakterizasyon çalışmaları SEM-EDX, TEM, FT-IR, XRD, Temas açısı, TGA, DSC, DMA, XPS ve ICP-MS yöntemleri ile gerçekleştirildi.

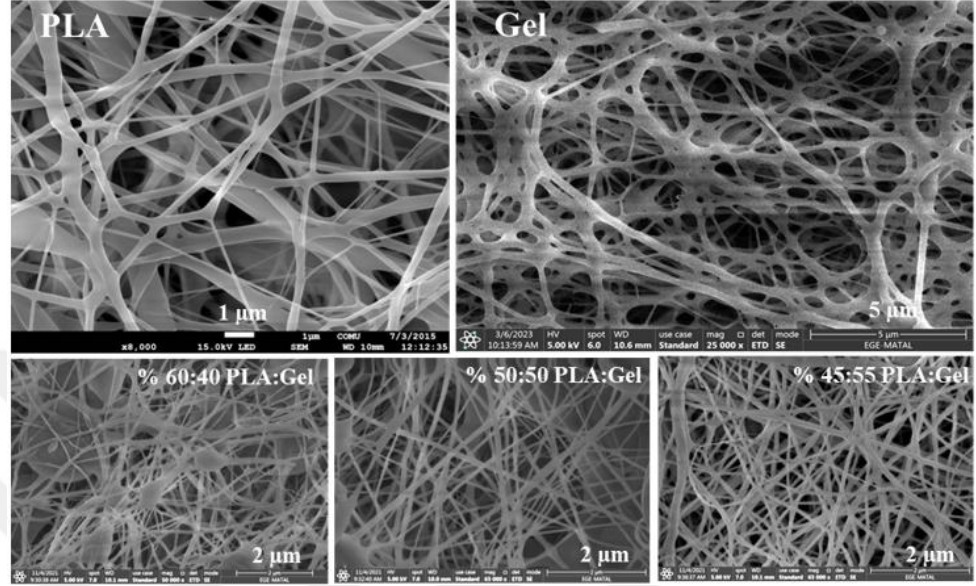
4.1.1. SEM-EDX çalışmaları

SEM çalışmaları nanoliflerin morfolojik yapılarını aydınlatmak, pürüzsüz bir yapıya sahip olup olmadıklarını ve lif çaplarını belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Literatüre de kütlege % 8 PLA, 5 ml DMF içerisinde çözülerek, elektro-eğirme koşulları toplayıcı-iğne arası uzaklık 10 cm, voltaj 20 kV ve akış hızı 0,5 ml/sa olacak şekilde ayarlanarak nanolif hazırlanmıştır (Amirah Md Zubir et al., 2020). Gel kütlege % 10 olacak şekilde, % 90 Asetik asit-su karışımında çözülerek elektro-eğirme koşulları toplayıcı-iğne arası uzaklık 10 cm, voltaj 20 kV ve akış hızı 0,5 ml/sa olarak ayarlanıp nanolif elde edilmiştir (Gu et al., 2009).

Ayrıca asetik asite su ilavesi yapıldığında çözeltinin yüzey geriliminin arttığı bu sayede polimerin çözülmesinin zorlaştığı bilinmektedir. Bu yüzden yüzey gerilimini azaltmak amacıyla etil asetat ile belirli bir oranda karıştırılması gerekebilir (Binulal et al., 2014).

Bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin optimum koşullarda hazırlanmasını belirleyebilmek amacıyla Tablo 3.1’de görüldüğü gibi, çözücü, uzaklık, voltaj ve akış hızları parametreleri değiştirilerek hazırlanmaya çalışılmıştır. PLA nanolifi, Gel nanolifi, kütlege % 60:40, % 50:50 ve % 45:55 oranlarında hazırlanan PLA:Gel nanoliflerinin SEM görüntüleri şekil 4.1’ de görülmektedir. Görüntülerde PLA ve Gel nanoliflerinin çapları yaklaşık 200-500 nm arası çıkmış ve Tablo 3.1’de ortalamaları ve sapmaları gösterilmiştir. Kütlege % 60:40, % 50:50 oranlarında çalışılan liflerde boncukların oluştuğu ve çaplarının

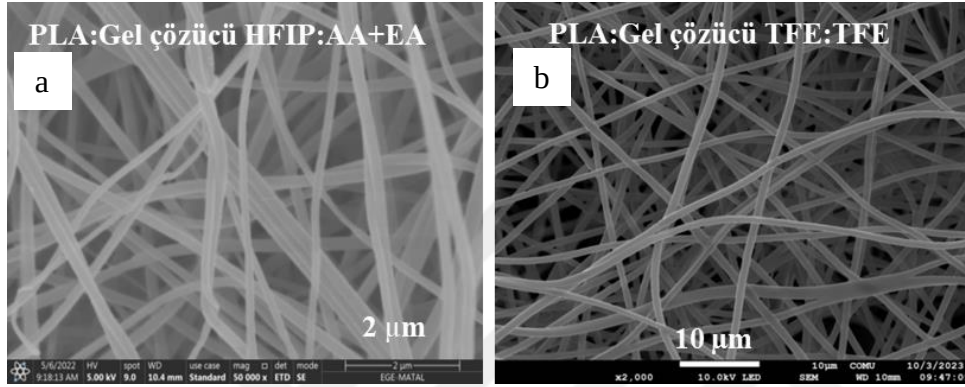
yaklaşık 90-100 nm arası olduğu belirlenmiştir. Diğer polimer oranlarının yanında kütlece % 45:55 oranında çalışılan PLA:Gel nanolifi için ise boncuksu yapıların oluşmadığı ve liflerin pürüzsüz olduğu görülmektedir.



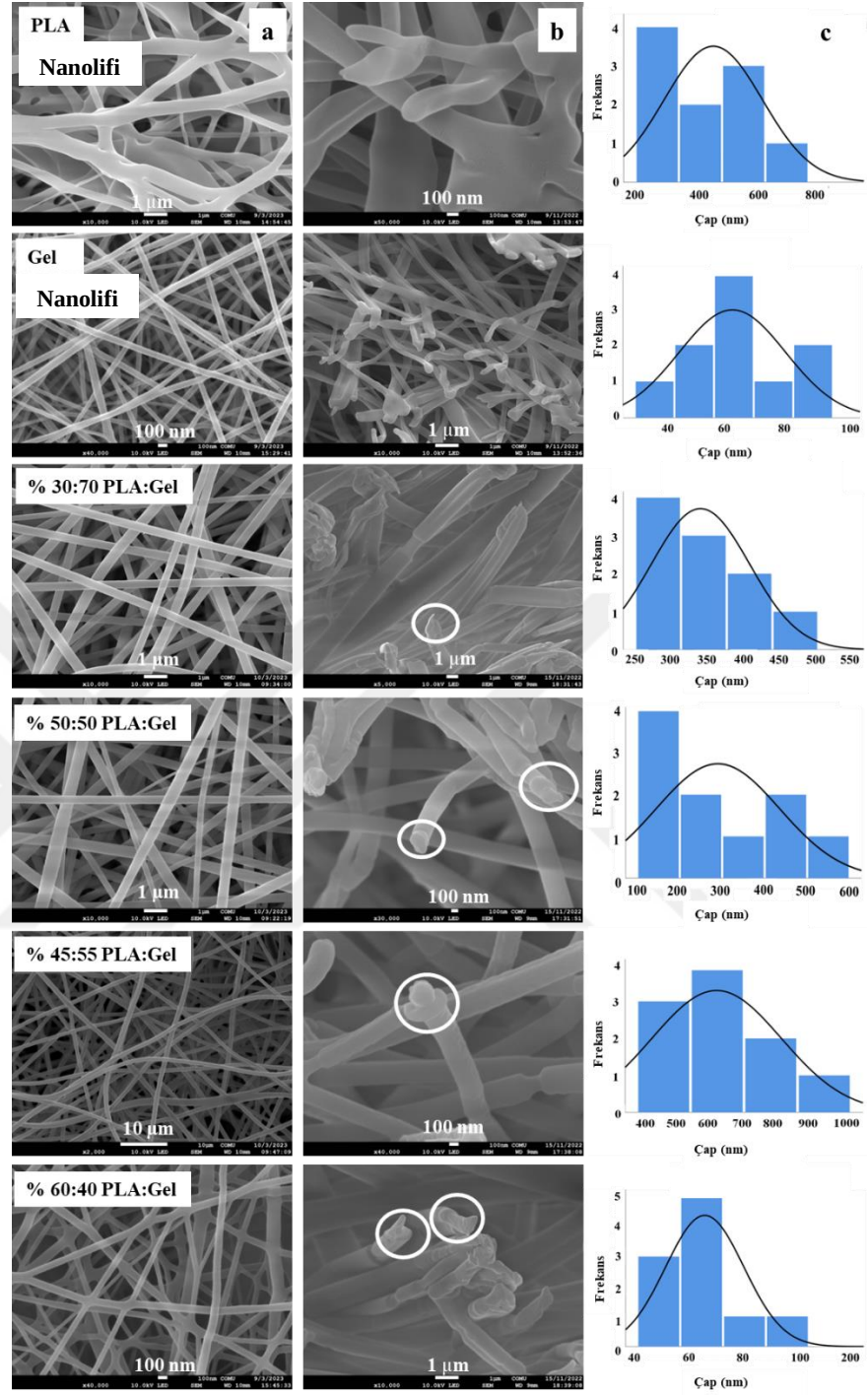
Şekil 4.1 DMF’te hazırlanan PLA, % 90 AA+EA çözütüsünde hazırlanan Gel ve DMF:AA+EA çözütülerinde hazırlanan kütlece % 60:40, % 50:50 ve % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin SEM görüntüleri (Suner et al., 2024)

DMF çözütüsü ile hazırlanmış PLA nanolifine ait SEM görüntüsü, % 90 AA+EA çözütüsü ile hazırlanmış Gel nanolifi ve DMF:AA+EA çözütüleri ile kütlece % 60:40, % 50:50 ve % 45:55 oranlarında hazırlanan PLA:Gel nanoliflerinin SEM görüntüleri şekil 4.1’de görülmektedir. Bir çözeltinin viskozitesi ve iletkenliği polimerlerin iyi çözülmesinde önemli rol oynamaktadır (Tiwari and Venkatraman, 2012; Angamma and Jayaram, 2011). Bu yüzden farklı çözütülerle çalışılma gereği duyulmuştur. DCM, HFIP, DMF, THF ve TFE çözütülerinde PLA polimerinin çözünürlüğünün yüksek olduğu literatürde kayıtlıdır (Casasola et al., 2014; Maleki et al., 2022; Natarajan et al., 2014; Prabhakaran et al., 2011). Gel ise yukarıda belirtildiği gibi % 90 Asetik asit sulu çözeltisi, FA, HFIP ve TFE çözütüleri içerisinde çözünmektedir (Chen et al., 2009; Dulnik et al., 2018; Slemming-Adamsen et al., 2015). SEM görüntülerine bakıldığında kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin diğer PLA:Gel oranlarına

göre daha düzgün yapıda çıkması nedeni ile ilaçların yüklenmesi gereken oran olarak seçilmiştir (Şekil 4.1). Çalışmalarda Gel bütün çözücülerde iyi çözünmesine rağmen, bikomponent çekirdek:kabuk nanolif yapmak üzere elektro-eğirme cihazına konulduğunda FA ve HFIP içerisinde çözülmüş Gel'in tıkanma yaparak nanolif oluşturmadığı gözlemlenmiştir. HFIP:AA+EA ve TFE:TFE çözücülerinde çözülen PLA:Gel polimerleri nanolif oluşturmaktadır (Şekil 4.2).



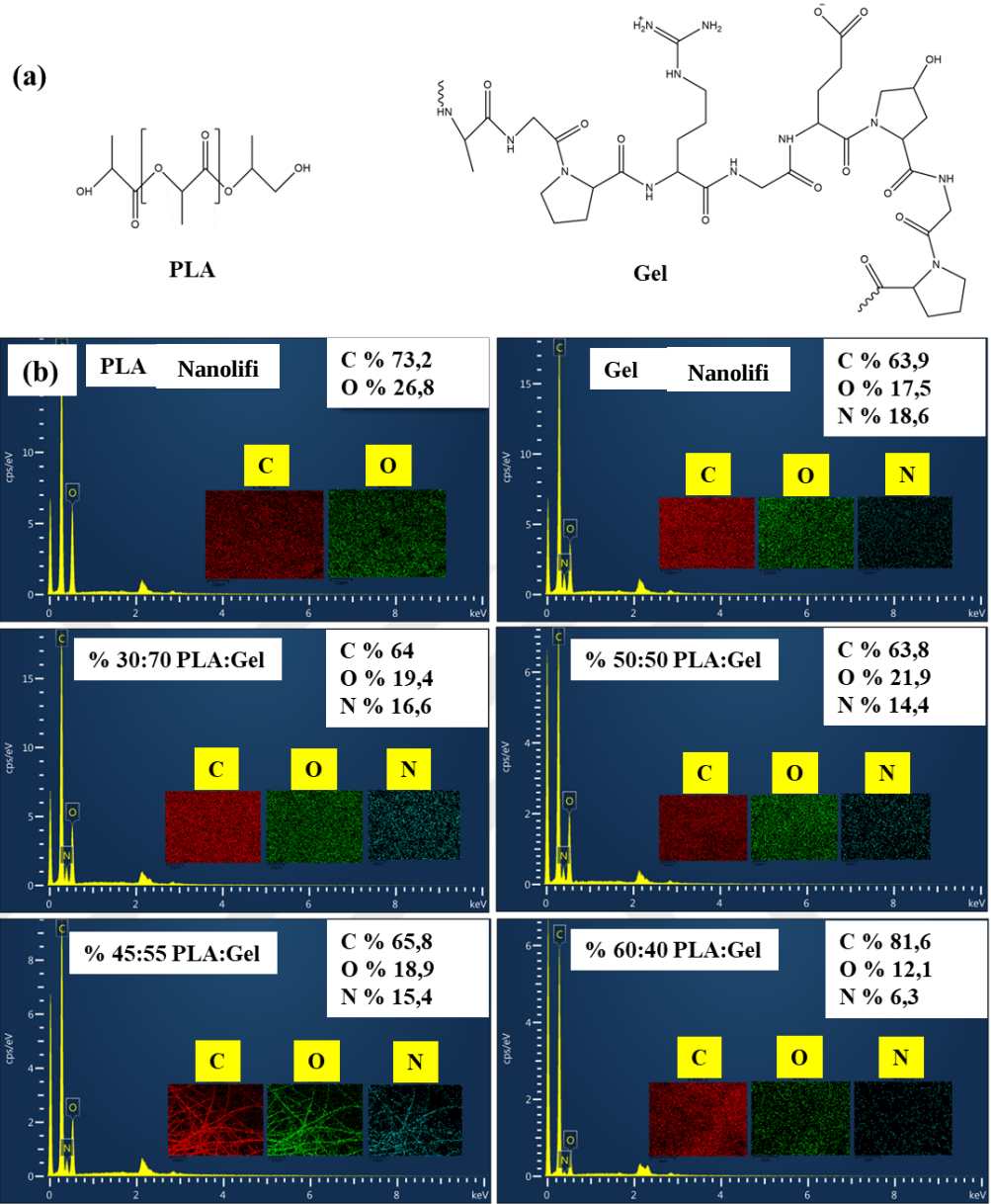
Şekil 4.2 Farklı çözücülerde hazırlanan kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin SEM görüntüleri
a) HFIP:AA+EA ve **b)** TFE:TFE (Suner et al., 2024)



Şekil 4.3 a) TFE:TFE çözücüsünde hazırlanan PLA, Gel, kütlece % 30:70, % 50:50, % 45:55 ve % 60:40 % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin SEM görüntüleri. b) Enine kesit c) Nanoliflerin boyut dağılımları (Suner et al., 2024)

TFE çözücüsünde hazırlanan PLA, Gel nanolifi, , kütlece % 30:70, % 50:50, % 45:55 ve % 60:40 % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin Şekil 4.3 (a), (b) ve (c)'de

sırası ile SEM görüntüleri, enine kesit görüntüleri ve lif boyutlarının istatistik verileri verilmiştir. Şekil 4.3'te görüldüğü gibi belirli oranlarda TFE çözücüsünde çözülerek hazırlanan bikomponent çekirdek:kabuk nanoliflerinin hepsinde homojen dağılım, boncuksuz ve düzgün yapı elde edilmiştir. Sistemin bikomponent olup olmadığı anlamak amacıyla enine kesitleri alınmıştır. Enine kesilmiş nanoliflerden PLA ve Gel nanoliflerinin uç kısımlarına bakıldığında sadece bir katman görülmektedir. PLA:Gel çekirdek:kabuk nanoliflerinin uç kısımlarının ise iç kısımdan dışarıya sarkan/çıkan kısımların PLA, dışta kalan ve iç kısmı kaplayan kısmın ise Gel olduğu anlaşılmakta ve literatür ile örtüşmektedir (Arvidson et al., 2012). Nanoliflerin çap boyutları PLA nanolifi için 451 ± 151 nm, Gel nanolifi için 62 ± 17 nm, kütlece % 60:40 PLA:Gel için 65 ± 14 nm, kütlece % 50:50 PLA:Gel için 289 ± 138 nm, kütlece % 45:55 PLA:Gel için 683 ± 206 nm ve % 30:70 PLA:Gel için ise 339 ± 64 nm olarak ImageJ programı ile ölçülmüştür.

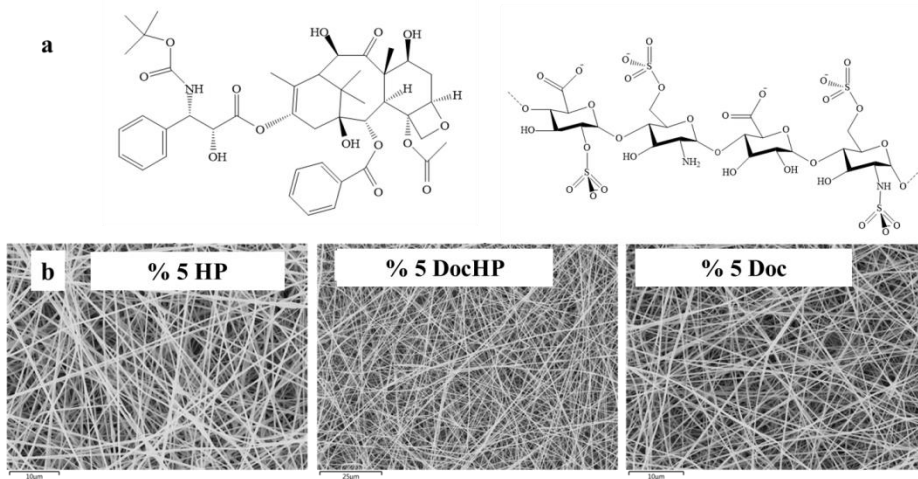


Şekil 4.4 a) PLA ve Gel'in moleküler yapıları b) TFE:TFE'de hazırlanan PLA, Gel, kütlece % 30:70, % 50:50, % 45:55 ve % 60:40 % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin EDX görüntüleri

PLA ve Gel polimerlerinin moleküler yapıları Şekil 4.4 (a)'da, TFE çözücüsünde hazırlanan PLA nanolifi ve Gel nanolifi, Şekil 4.4 (b)' de ise kütlece % 30:70, % 50:50, % 45:55 ve % 60:40 % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin EDX ve haritalama görüntüleri verilmektedir. PLA'nın yapısında karbon ve oksijen, Gel yapısında ise karbon, oksijen ve azot elementleri bulunmaktadır. Hazırlanan nanoliflerdeki Gel oranına bağlı olarak değişen azot miktarını belirlemek amacıyla EDX analizi yapılmıştır. Şekil 4.4'ten de anlaşıldığı gibi PLA:Gel nanoliflerinde

ise Gel miktarı arttıkça azot oranı arttığı görülmektedir. PLA nanolifinde azot elementinin bulunmadığı görülmüştür. Ayrıca EDX analizinin yanı sıra elementlerin nanoliflerde dağılımını gözlemlemek amacıyla haritalama görüntüleri çekilmiştir. Karbon için kırmızı, Oksijen için yeşil ve Azot için turkuaz renkleri seçilmiştir. Haritalama işlemi ile elementlerin nanoliflerin üzerinde oldukları anlaşılmaktadır.

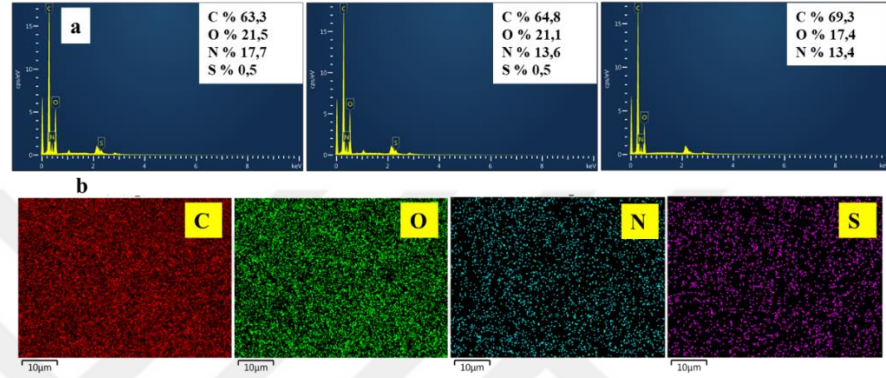
Dozetaksel suda çok az, TFE’de iyi çözünen bir ilaçtır. HP ise bunun tam tersi olarak suda iyi çözünürken TFE’de çöker. Bu yüzden HP içeren bikomponent çekirdek:kabuk nanolif sistemi hazırlanırken çekirdek kısmını oluşturan PLA, TFE çözücüsünde ve kabuk kısmını oluşturan HP içeren Gel hacimce TFE (3:2) karışımında çözülerek hazırlanmıştır. Doc ve HP etkin maddelerinin moleküler yapıları şekil 4.5 (a)’da görülmektedir. İlaç yüklü bikomponent çekirdek:kabuk nanolif sisteminin yapısını incelemek amacıyla alınan kütlece % 5 HP, % 5 DocHP ve % 5 Doc nanoliflerinin SEM görüntüleri Şekil 4.5 (b)’de verilmektedir. Liflerin hepsi homojen dağılıma sahip, boncuksuz ve düzgün yapıda elde edilmiştir.



Şekil 4.5 a) Doc ve HP’nin moleküler yapıları b) Kütlece % 5 HP, % 5 DocHP ve % 5 Doc nanoliflerinin SEM görüntüleri

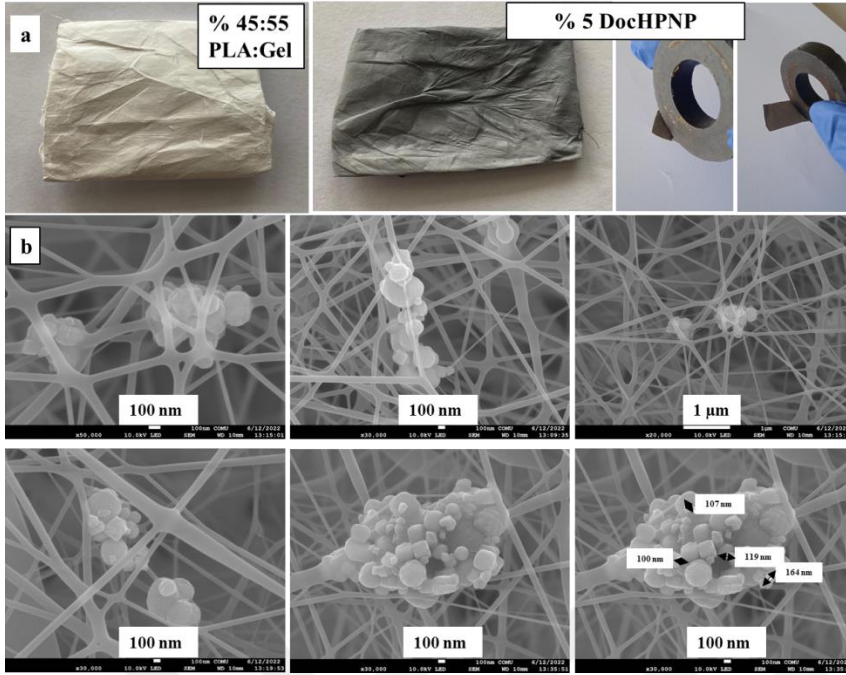
Nanoliflerin çapları sırasıyla 445 ± 46 nm, 428 ± 73 nm ve 565 ± 76 nm ölçülmüştür. İlaç yüklü nanoliflerin çapları ile ilaç yüklü olmayan nanoliflerin

çapları kıyaslandığında ilaç yüklü nanoliflerin çaplarının daha düşük boyutta olduğu gözlemlenmiştir. Bu ilaçları çözmek için fazladan çözücü koyulması ile polimer çözeltilerinin viskozitelerinin düşürülmesinden kaynaklanabilmektedir (Suner et al., 2022). Viskozite ile yüzey gerilim kuvveti doğru orantılı olarak değişmektedir. Azalan viskozite elektro-eğirme prosesindeki eğirme kararlılığını düşürmekte ve liflerin çap boyutlarını azaltmaktadır (Zeng et al., 2005).



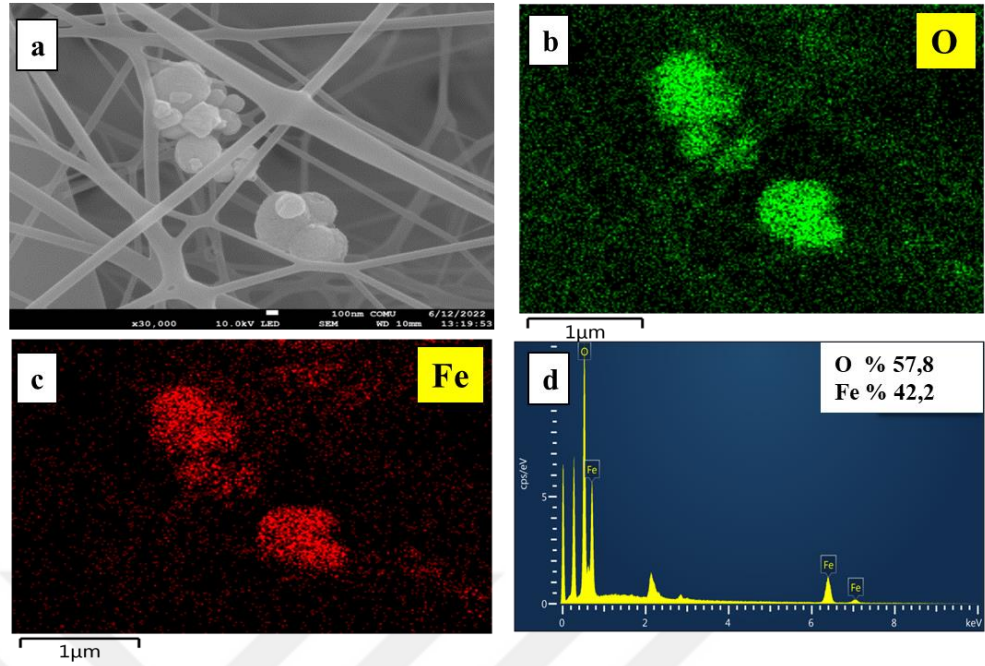
Şekil 4.6 a) Kütlege % 5 HP, % 5 DocHP ve % 5 Doc nanoliflerinin EDX görüntüleri b) Kütlege % 5 DocHP nanolifinin element haritası görüntüleri

Kütlege % 5 HP, % 5 DocHP ve % 5 Doc nanoliflerinin EDX spektrumları Şekil 4.6 (a)'da, % 5 DocHP nanolifinin haritalama görüntüleri ise şekil 4.6 (b)'de verilmektedir. Yapısında kükürt bulunan, HP yüklenmiş nanolifler için S elementi değeri % 0,5 olarak belirlenmiştir. Ayrıca EDX spektrumlarında Gel ve Doc'den gelen azot elementi de tüm nanoliflerde görülmektedir. Şekil 4.6. (b)'deki element haritasına göre % 5 DocHP nanolifinde bulunan karbon, oksijen, azot ve kükürt elementlerinin dağılımlarının homojen olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 4.7 a) Kütlege % 45:55 PLA:Gel ile % 5 DocHPNP nanoliflerinin dijital kamera görüntüleri b) Kütlege % 5 DocHPNP nanolifinin SEM görüntüleri

Kütlege % 45:55 PLA:Gel ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin dijital kamera görüntüleri Şekil 4.7 (a)'da ve % 5 DocHPNP nanolifinin SEM görüntüsü Şekil 4.7 (b)'de gösterilmektedir. Şekil 4.7 (a)'ya bakıldığında liflerin hepsi homojen dağılıma sahip, boncuksuz ve düzgün yapıda elde edilmiştir. Kütlege % 45:55 PLA:Gel ve % 5 DocHPNP nanoliflerin dijital kamera ile fotoğrafları çekilmiş ve Fe_3O_4 nanopartiküllerinden kaynaklanan siyah rengin lifin her yerinde homojen olarak dağıldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca lifin, farklı yerlerinden mıknatısa tutulduğunda çekilmesi, Fe_3O_4 nanopartikülünün lifte homojen dağıldığını göstermektedir. SEM görüntülerine bakıldığında nanopartiküllerin liflerin arasına yerleştiği boyutlarının 100 nm ile 160 nm arasında olduğu gözlemlenmiştir. ImageJ programıyla liflerin çapları ölçülmüş ve ortalamalarının yaklaşık olarak 470 ± 57 nm olduğu görülmüştür. Nanopartikül eklenmesiyle çapların boyutlarında herhangi bir değişim olmadığı kaydedilmiştir. Bu durum literatürle örtüşmektedir (Matos et al., 2018).

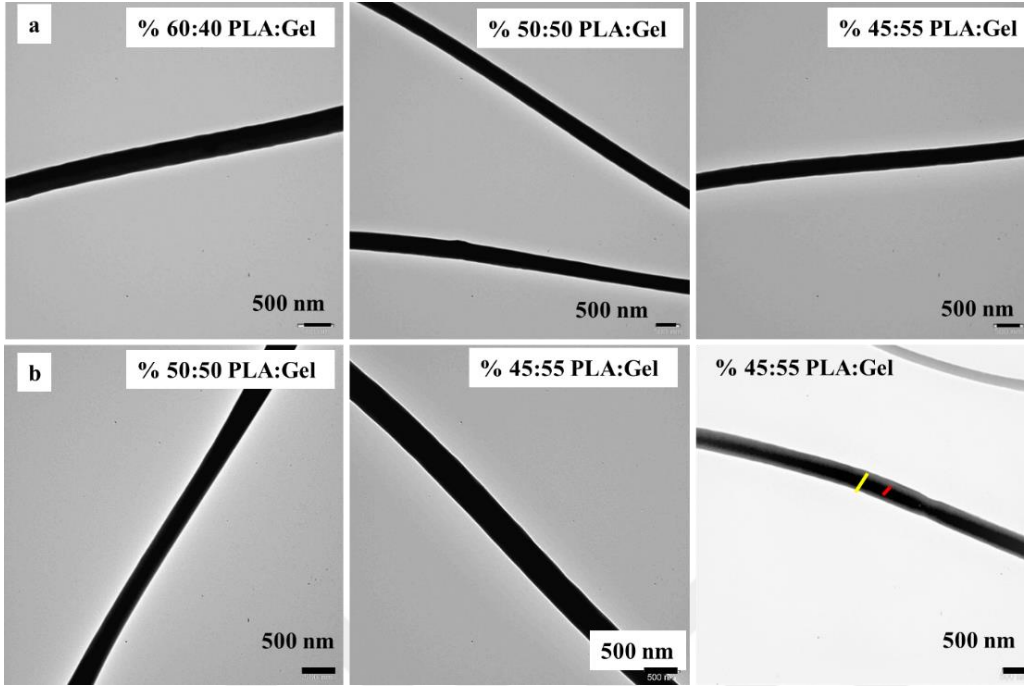


Şekil 4.8 a) Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin a) SEM görüntüsü b) O elementi için haritalama görüntüsü c) Fe elementi için haritalama görüntüsü d) Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin EDX görüntüsü

Şekil 4.8’de SEM görüntüsü haritalama görüntüleri ile yan yana koyularak demir ve oksijen elementlerinin partiküller üzerinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca partikül üzerinde EDX spektrumu alınarak oksijen ve demir elementleri için sırasıyla % 57,8 ve % 42,2 oranları elde edilmiştir. % 57,8’lik oksijen yüzdesi, SEM cihazında ölçümler vakum ortamında alındığı için sadece Fe_3O_4 nanopartikülünden kaynaklanmaktadır.

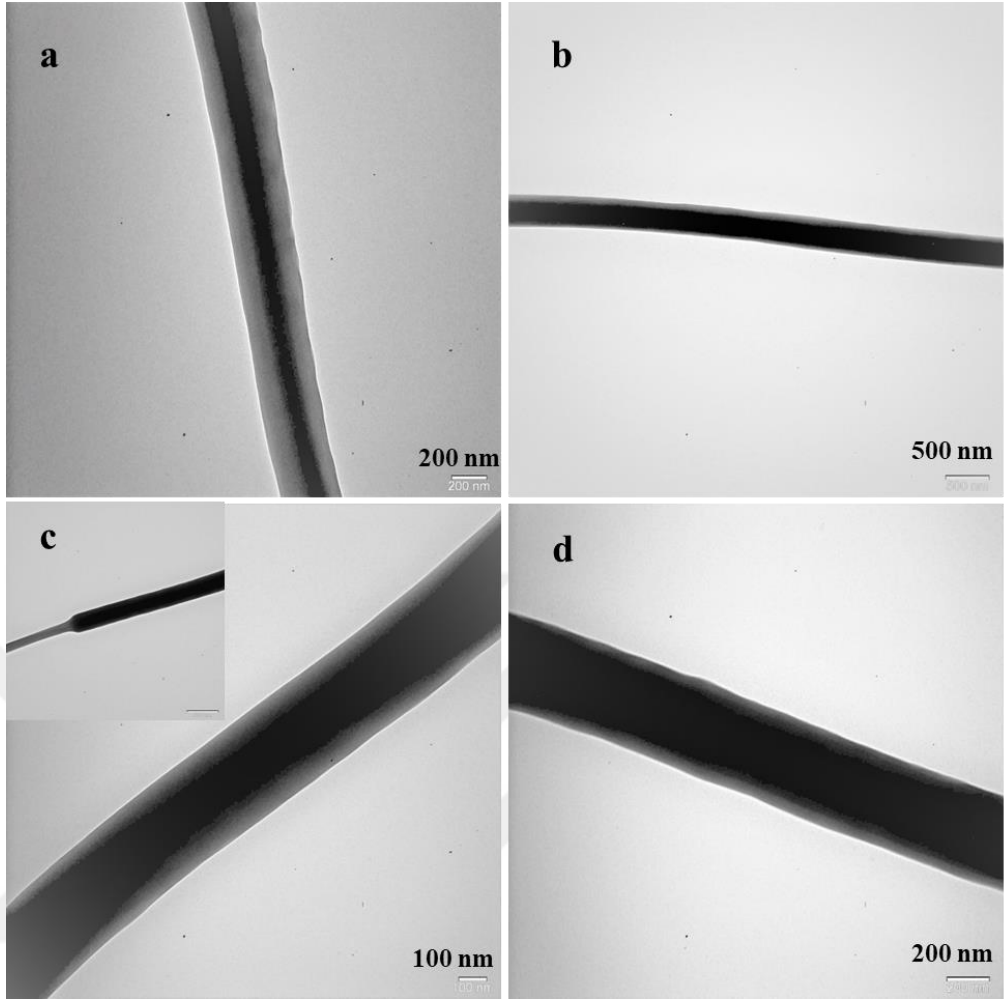
4.1.2. TEM görüntüleri

Bikomponent çekirdek:kabuk nanolif yapılarının aydınlatılmasında TEM analizi kullanılmıştır. Rashedi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (Rashedi et al., 2021), PLA çekirdek kısmını oluşturmak üzere DMF çözücüsünde çözülmüştür. Gel ise kabuk kısmını oluşturmak için % 90 Asetik asit-su karışımında çözülerek hazırlanmıştır. Literatür ile benzer yöntem kullanarak hazırlanan nanoliflerin TEM görüntüleri Şekil 4.9’da gösterilmiştir.



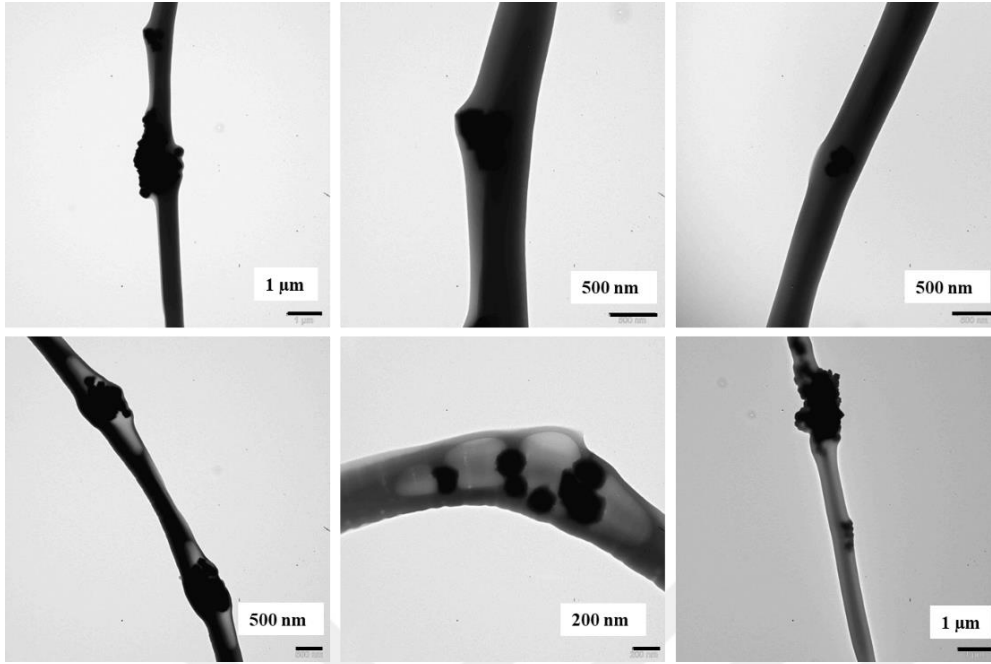
Şekil 4.9 a) DMF:AA+EA çözücülerini ile hazırlanan kütlece % 60:40, % 50:50 ve % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri b) HFIP:AA+EA çözücülerini ile hazırlanan kütlece % 50:50 PLA:Gel ile elektro-eğirme koşulları değiştirilerek hazırlanan % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri

Şekil 4.9 (a)'da DMF:AA+EA çözücülerini ile hazırlanan nanoliflerin TEM görüntüleri görülmektedir. DMF:AA+EA çözücülerini ile hazırlanan nanoliflerde bikomponent çekirdek:kabuk nanolif yapılarının oluşmadığı anlaşılmaktadır. Şekil 4.9 (b)'de TEM görüntüleri görülen HFIP:AA+EA çözücülerini ile hazırlanan nanoliflerin koşulları Tablo 3.1'de verilmiştir. Elektro-eğirme koşulları (Tablo 3.1) değiştirilerek elde edilen % 45:55 PLA:Gel nanolifinde çekirdek:kabuk yapısı gözlemlenmektedir. Ancak görüntü dikkatli incelendiğinde üstteki lifte çekirdek:kabuk yapısı oluşmadığı görülmektedir. HFIP:AA+EA çözücülerini ile hazırlanan nanoliflerde homojen çekirdek:kabuk bikomponent PLA:Gel yapısının oluşmadığı söylenebilir. Buradan yola çıkarak TFE çözücüsü ile çalışmalar yapılmış ve TEM görüntüleri alınmıştır (Şekil 4.10).



Şekil 4.10 TFE:TFE çözücülerini ile hazırlanmış bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin TEM görüntüleri a) Kütlece % 30:70, b) % 60:40, c) % 45:55 ve d) % 50:50

Şekil 4.10’da TFE:TFE çözücüsüyle yapılan PLA:Gel nanoliflerin yapılarının bikomponent çekirdek:kabuk şeklinde oldukları açıkça görülmektedir. TEM görüntüsünden elde edilen PLA’dan oluşan çekirdek kısımdaki nanolif çapları ImageJ programı ile ölçülerek sırasıyla 99 ± 16 nm, 384 ± 11 nm, 106 ± 4 nm ve 349 ± 9 nm bulunmuştur. Gel’den oluşan kabuk kısmı çapları için ise sırasıyla 348 ± 19 nm, 399 ± 5 nm, 398 ± 6 nm ve 417 ± 7 nm olarak ölçülmüştür. TEM görüntülerine göre çözeltideki Gel miktarı azaltıldıkça kabuk kalınlığının, PLA miktarının azaltılması ile ise çekirdek kalınlığının azaldığı anlaşılmaktadır. Ayrıca c görüntüsündeki kesit görüntüsüne bakıldığında kabuk kısmındaki Gel uç kısımdan uzamaya uğramış geri kalan kısım ise PLA:Gel çekirdek:kabuk özelliğinde kalmıştır (Suner et al., 2024).

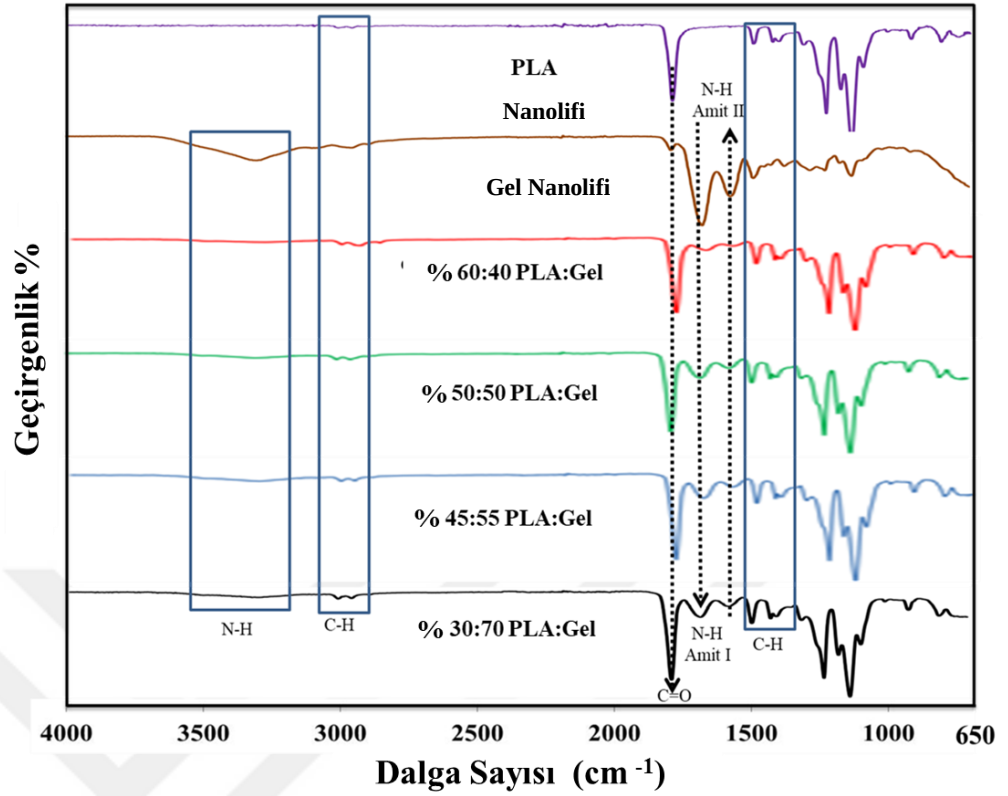


Şekil 4.11 Kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin TEM görüntüleri

Şekil 4.11’de kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin TEM görüntüleri görülmektedir. Liflerin içerisindeki nanopartiküller tamamen ayırt edilebilmekte ve yine çekirdek:kabuk yapı gözlemlenmektedir. ImageJ programı yardımıyla nanopartiküllerin çapları yaklaşık 193 ± 36 nm ve liflerin çapları yaklaşık 595 ± 41 nm olarak ölçülmüştür. TEM görüntüleri literatür verileri ile uyum göstermektedir (Li and He, 2019).

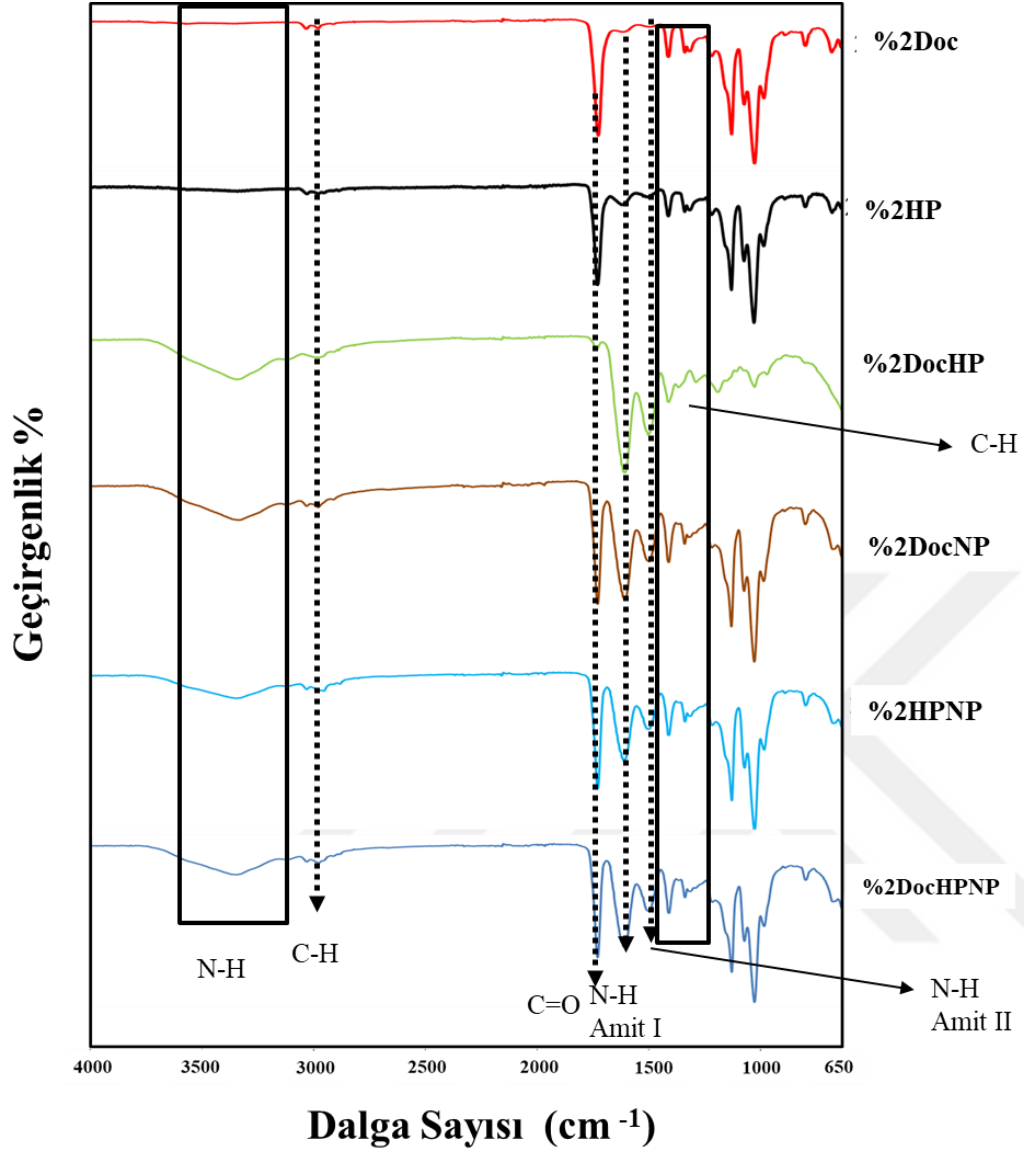
4.1.3. FT-IR spektrumları

FT-IR spektrumları bileşiklerdeki moleküler bağ yapılarını aydınlatmak ve fonksiyonel grupları belirlemek amacıyla yapılır. Şekil 4.12’de TFE:TFE çözücüsü ile hazırlanan PLA nanolifi, Gel nanolifi, kütlece % 60:40, % 50:50, % 45:55 ve % 30:70 bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerine ait FT-IR spektrumları görülmektedir.

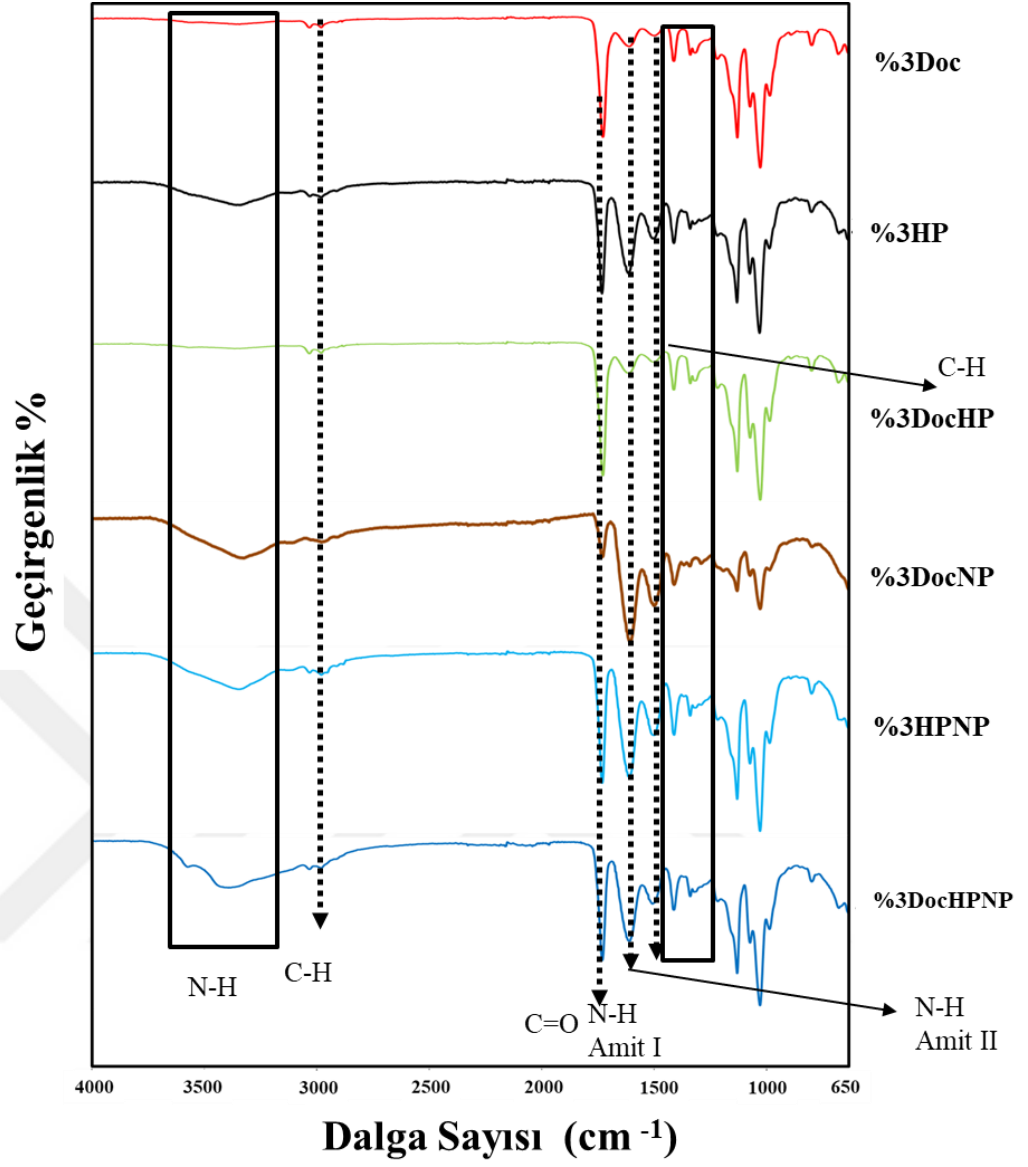


Şekil 4.12 TFE:TFE çözücülerinde hazırlanan bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin FT-IR spektrumları

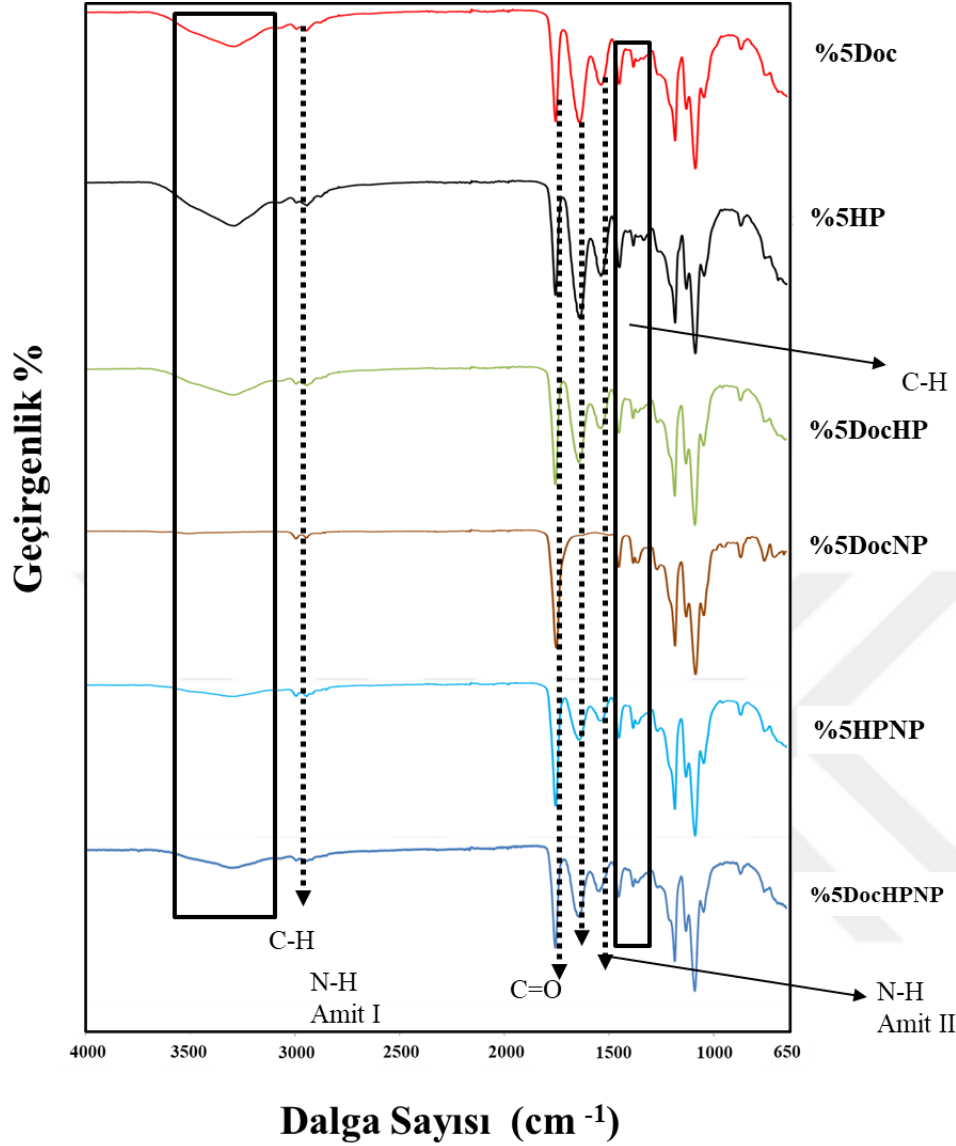
PLA için 2990 cm^{-1} ile 2940 cm^{-1} bantları arasında CH_3 grubuna ait asimetric ve simetric C-H esneme titreşimi görülmektedir. 1750 cm^{-1} 'de C=O grubu ve hiperkonjuge α -hidrojen atomuna ait karakteristik esneme titreşim pikleri elde edilmiştir. 1450 cm^{-1} ve 1380 cm^{-1} bantlarındaki pikler ise C-H bağına bağlı asimetric ve simetric bükülme titreşimleridir. Gel polimerinin yapısına ait pikler incelendiğinde 3280 cm^{-1} 'de Amit A grubuna ait N-H bağının esneme titreşimi görülmektedir. Ayrıca Amit 1 ve Amit 2 gruplarının sırasıyla 1630 cm^{-1} ve 1535 cm^{-1} 'de pikleri elde edilmiştir (Suner et al., 2024). Doc, HP ve NP yüklü bikomponent nanolif yapılarının FT-IR spektrumları Şekil 4.13, Şekil 4.14 ve Şekil 4.15'te verilmiştir.



Şekil 4.13 Kütlece % 2 Doc, % 2 HP, % 2 DocHP, % 2 DocNP, % 2 HPNP ve % 2 DocHPNP nanoliflerinin FT-IR spektrumları



Şekil 4.14 Kütlece % 3 Doc, % 3 HP, % 3 DocHP, % 3 DocNP, % 3 HPNP ve % 3 DocHPNP nanoliflerinin FT-IR spektrumları



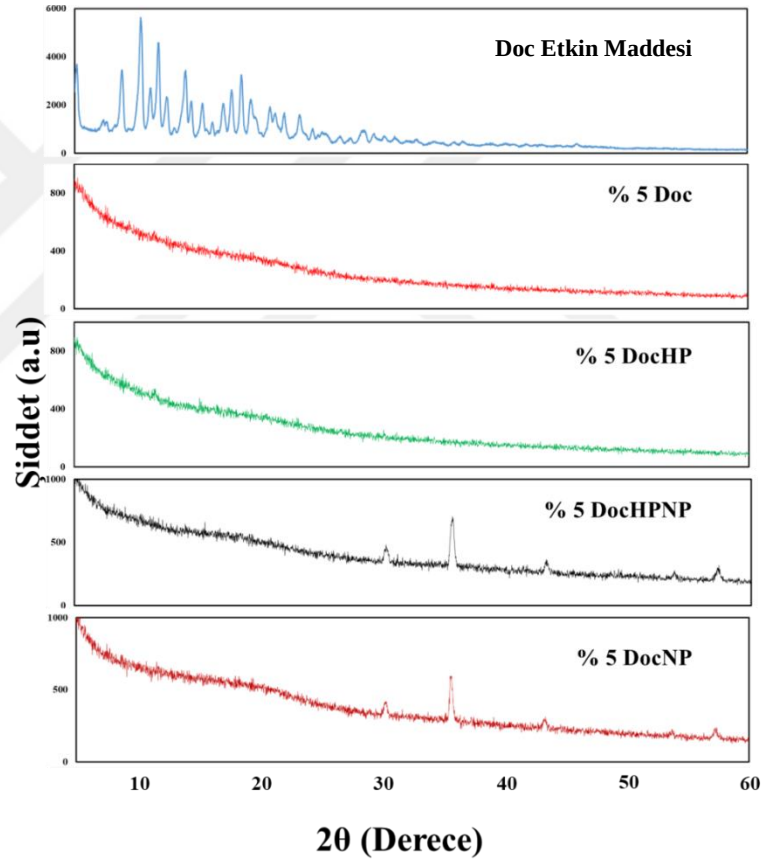
Şekil 4.15 Kütlece % 5 Doc, % 5 HP, %5 DocHP, % 5 DocNP, % 5 HPNP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin FT-IR spektrumları

Kütlece % 2, % 3 ve % 5 oranında Doc, HP ve DocHP yüklü nanoliflerin spektrumlarında Doc için karakteristik 3400 cm⁻¹ ve 3300 cm⁻¹'deki pikler, N-H ve O-H ve 1750 cm⁻¹'de C=O grubuna ait esneme titreşim pikleridir. 1625 cm⁻¹'de N-H pikleri PLA ve Gel polimerlerine ait pikler ile çakışmaktadır (Guo et al., 2020; Rizvi et al., 2022). HP için karakteristik pikler 3400 cm⁻¹'de O-H, 2950 cm⁻¹ C-H, 1650 cm⁻¹ de C=O, 1535 cm⁻¹'de N-H ile NH-SO₃⁻ grubuna ait 1240 cm⁻¹ bandında ki S=O pikleri PLA ve Gel polimerleri ile çakışmaktadır (Bogdan et al., 2012). Literatürde Fe₃O₄ nanopartikülü için Fe-O bandı titreşimi yaklaşık

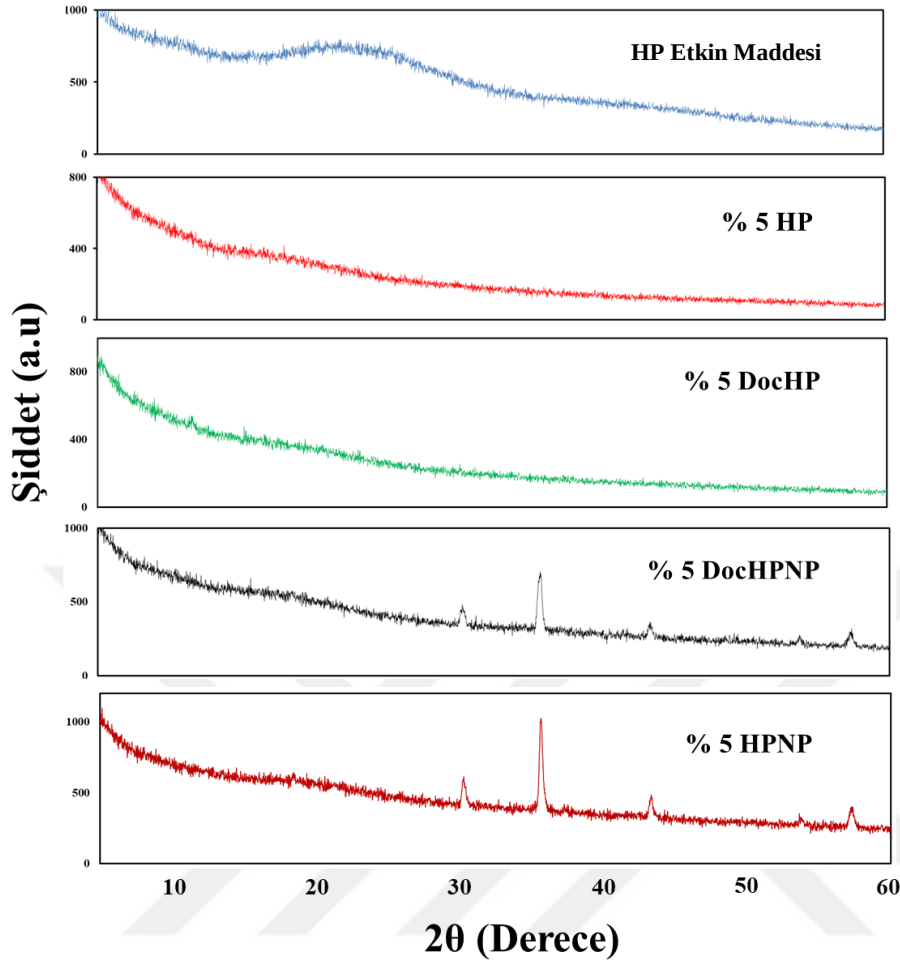
590 cm^{-1} 'de görülmektedir (Si et al., 2014). Cihazımız 4000 cm^{-1} ile 650 cm^{-1} dalga sayısı aralığını ölçtüğü için pik elde edilememiştir. Bu karışıklığı gidermek amacıyla XRD analizi yapılmıştır.

4.1.4. XRD analizi

Doc ve HP ilaçlarının belirleyici karakteristik özelliklerini görmek amacıyla Doc etkin maddesi ile % 5 Doc ve HP etkin maddesi ile % 5 HP nanolifleri ayrı grafiklerde (Şekil 4.16 ve Şekil 4.17) çizilmiştir. % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanolifleri ise her iki şekle de eklenerek kıyaslama yapılmıştır.



Şekil 4.16 Doc etkin maddesinin ve kütlece % 5 Doc, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin XRD spektrumları



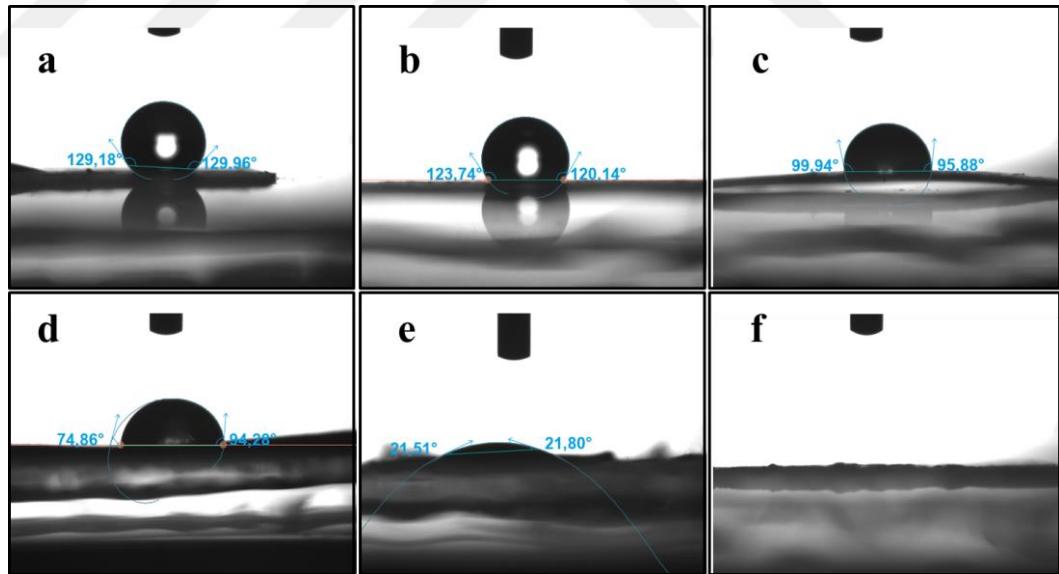
Şekil 4.17 HP etkin maddesinin ve kütlece % 5 HP, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin XRD spektrumları

Doc etkin maddesi için 5-30 ° 2θ aralığında yüksek kristallik belirlenmiştir. Ancak nanolif içerisine giren Doc'un kristallik özelliği polimerler tarafından baskılanarak amorf hale dönüşmüştür (Gaikwad et al., 2023; Ibrahim et al., 2019). HP etkin maddesi ise 17° ile 26° arasında yayvan pik göstererek çok az kristallik özellik göstermiştir. HP için amorf özellikte olarak yorumlanabilir (Harris et al., 2010; He et al., 2011) PLA ve Gel polimerleri ise amorf formda olduklarından kristallik özellik göstermemişlerdir (Aydogdu Emir et al., 2023). Ayrıca Leyva-Verduzco ve arkadaşlarının yaptıkları PLA:Gel çekirdek:kabuk nanolif çalışmasında Jelatinin PLA ile nanolif oluşturması, sistemin amorf özelliğini arttırmıştır (Leyva-Verduzco et al., 2020). % 5 DocHPNP nanolifi içerisindeki Fe₃O₄ NP'lerinin XRD spektrumuna bakıldığında 30°, 36°, 43°, 54° ve 57° de

kristalliğe ait pikler gözlemlenmiştir. Fe_3O_4 NP'lerine ait spektrum literatürle örtüşmektedir (Gong and Lin, 2003; Shagholani et al., 2015).

4.1.5. Temas açısı analizi

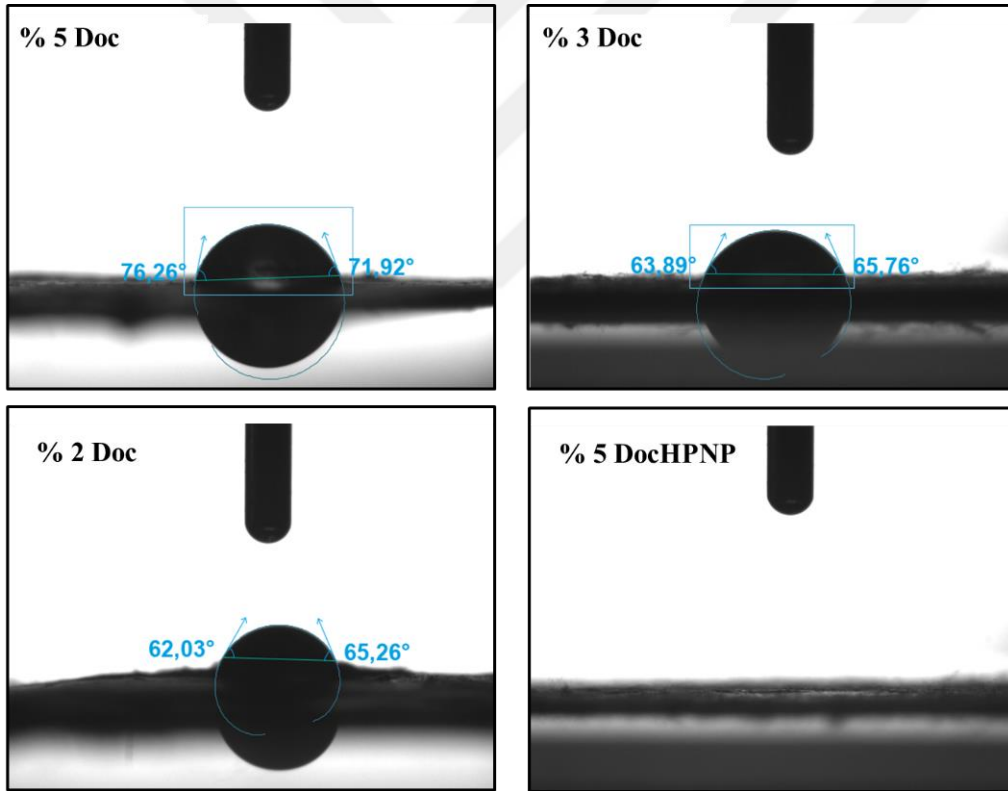
Superhidrofobik olan PLA (Hendrick and Frey, 2014) ile superhidrofilik olan Gel (Chen et al., 2018) belirli oranlarda karıştırılarak bikomponent çekirdek:kabuk nanolifler elde edildiği için miktarlarına bağlı olarak ıslanabilirlik analizi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca ilaç ve NP yüklendiğindeki hidrofiliklik oranları karşılaştırılmıştır. Literatürde temas açısı 90° den düşük materyaller hidrofilik, büyük olanlar ise hidrofobik materyal olarak adlandırılır (Drelich et al., 2011). Değişik ıslanabilirlik özellikte çekirdek:kabuk nanoliflerinin üretilmesi bu nanoliflerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılması açısından büyük önem taşımaktadır (Pan et al., 2023). İlaçlar çekirdek ve kabuk kısımlara ayrı ayrı yüklenebilirler ve alıcı ortama ıslanabilirlik özelliklerinden dolayı hızlı veya yavaş salınabilirler.



Şekil 4.18 Bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin temas açısı analizleri a) PLA nanolifi b) kütlece % 60:40 c) % 50:50 d) % 45:55 e) % 30:70 f) Gel nanolifi

Şekil 4.18 (a)'da PLA nanolifi, (b) kütlece % 60:40 PLA:Gel nanolifi, (c) kütlece % 50:50 PLA:Gel nanolifi, (d) kütlece % 45:55 PLA:Gel nanolifi, (e)

kütlece % 30:70 PLA:Gel nanolifi ve (f) kısmında Gel nanolifine ait temas açısı analizleri verilmektedir. Şekil 4.18’de süperhidrofobik PLA’nın temas açısı yaklaşık $129 \pm 0,39^\circ$ olarak ölçülmüştür. Superhidrofilik Gel için ise temas açısı bulunmamaktadır. Çekirdek:kabuk nanolifinde Gel oranı arttıkça temas açısının azaldığı görülmektedir. Temas açıların % 60:40 PLA:Gel için yaklaşık $121 \pm 1,8^\circ$, % 50:50 PLA:Gel için yaklaşık $98 \pm 2^\circ$, % 45:55 PLA:Gel için yaklaşık $85 \pm 9,7^\circ$ ve % 30:70 PLA:Gel nanolifleri için yaklaşık $21 \pm 0,15^\circ$ olarak ölçülmüştür (Suner et al., 2024). HP ve Fe_3O_4 nanopartikülleri süperhidrofilik özellikte moleküllerdir (Banik et al., 2021; Chen et al., 2016). Nanoliflere HP ve NP yüklenince hidrofilik özelliklerinin artması nedeniyle HP ve NP yüklü nanoliflerde temas açısı görüntülenememiştir (Dragar et al., 2024).



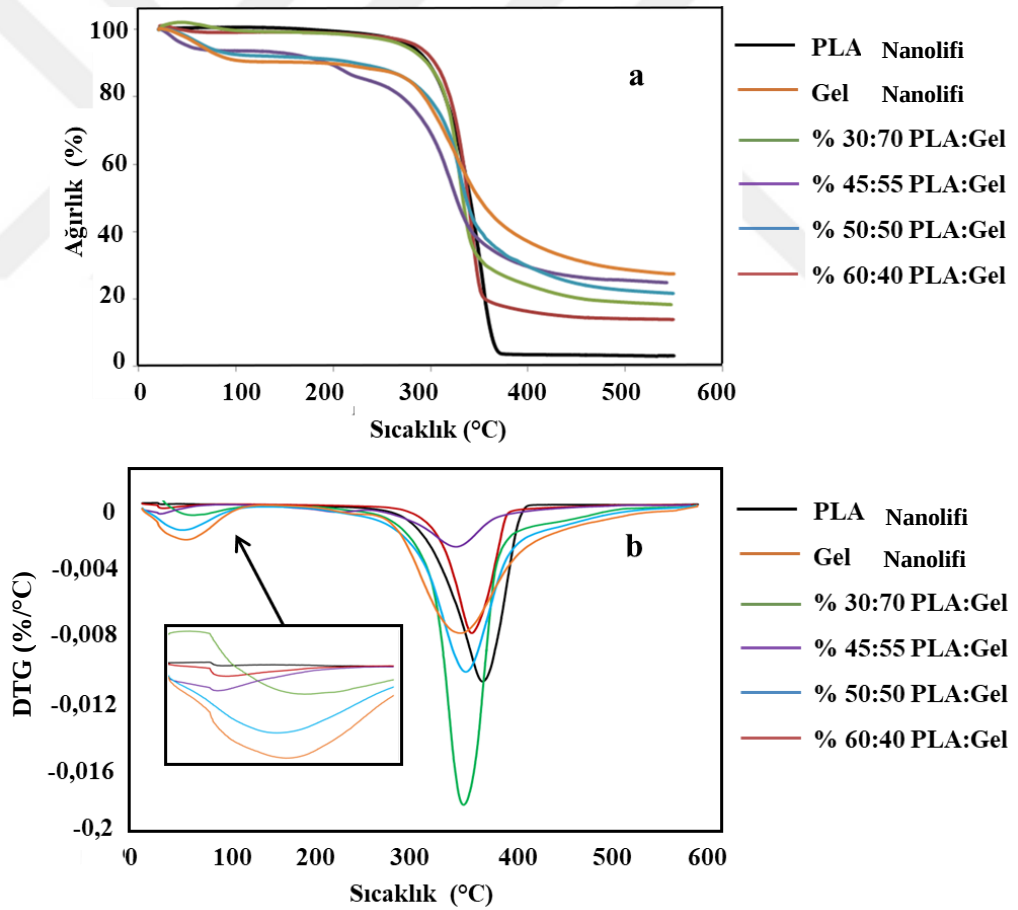
Şekil 4.19 a) Kütlece % 5 Doc b) % 3 Doc c) % 2 Doc d) % 5 DocHPNP nanoliflerinin temas açısı analizleri

Şekil 4.19 (a) kütlece % 5 Doc nanolifi, (b) % 3 Doc nanolifi (c) % 2 Doc nanolifi ve (d) % 5 DocHPNP nanolifine ait temas açısı analizleri görülmektedir. Temas açısı görülmeyen HP ve NP yüklü nanoliflere örnek olması açısından % 5

DocHPNP nanolifine ait görüntüler de şekile eklenmiştir. Doc yüzdesi artışı ile temas açısının $63,5 \pm 2,3^\circ$, $64,8 \pm 1,3^\circ$ ve $74,1 \pm 3,1^\circ$ olarak arttığı gözlemlenmiştir (Chen et al., 2018).

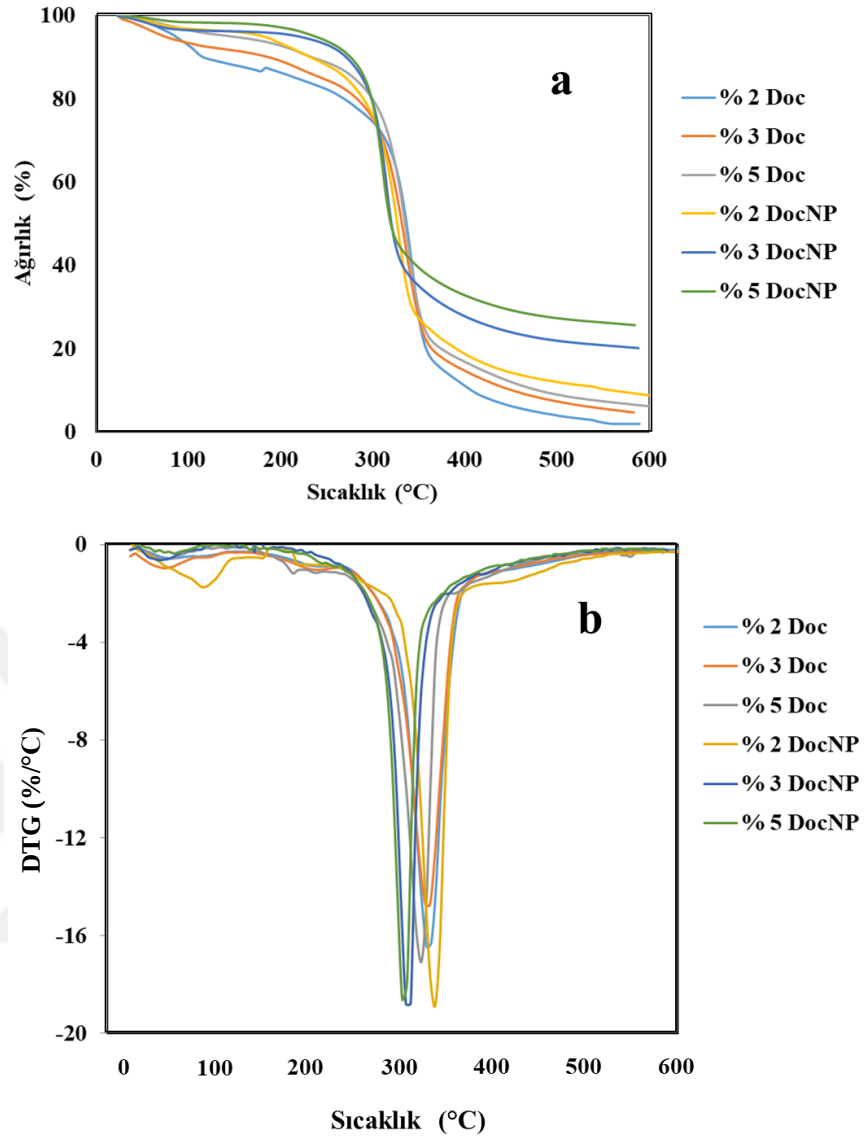
4.1.6. TGA-DTG çalışmaları

TFE çözücüsü kullanılarak elde edilen bikomponent çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinin termal kararlılıklarını karşılaştırmak amacıyla termogravimetrik analiz yapılmıştır. Şekil 4.20 (a)'da PLA nanolifine, Gel nanolifine kütlece % 30:70 PLA:Gel, kütlece % 45:55 PLA:Gel, kütlece % 50:50 PLA:Gel ve kütlece % 60:40 PLA:Gel nanoliflerine ait TGA termogramları, (b)'de ise DTG termogramları verilmiştir.



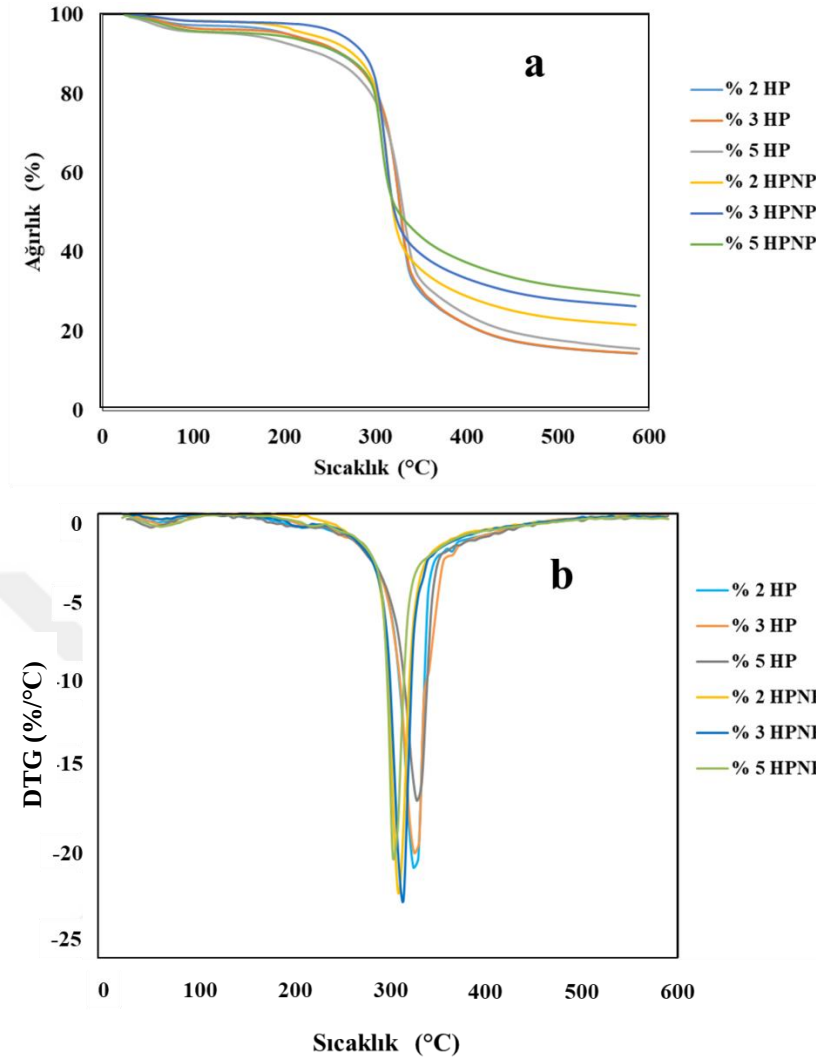
Şekil 4.20 PLA nanolifi, Gel nanolifi, % 30:70 PLA:Gel, % 45:55 PLA:Gel, % 50:50 PLA:Gel ve % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.20’de hidrofofik PLA nanolifinin termal bozunma grafiğinin tek basamaklı olduğu görölmektedir. Çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerinde ise 2 basamakta bozunma gerçekleşmektedir. Tablo 4.1’ de PLA nanolifi, Gel nanolifi, farklı oranlarda hazırlanan bikomponent çekirdek:kabuk PLA: Gel Nanoliflerinin, Doc, HP ve NP yüklü nanoliflerin termal bozunma davranışları gösterilmektedir. Tablo 4.1’de görülen T_{on1} derecesi kaynama noktası 78 °C olan TFE çözücü kaybını göstermektedir. Gel nanolifi için çözücü kaybının 70 °C, kütlece % 30:70 PLA:Gel nanolifinin 66 °C, % 45:55 PLA:Gel nanolifinin 61°C, % 50:50 PLA:Gel nanolifinin 31°C de ve % 60:40 PLA:Gel nanolifinin ise 31°C’de başladığı belirlenmiştir. 201°C civarı Gel’deki ester bağlarının parçalandığı sıcaklıktır (Rahman et al., 2011). T_{50} derece malzemenin yarısının bozunması için gereken sıcaklığı göstermektedir. Nanoliflerin T_{50} sıcaklıkları yaklaşık 335 °C civarında ölçülmüştür. Maximum bozunma basamağı (T_{max}) ve 2. Bozunma basamağı (T_{on2}) değerleri, çekirdek:kabuk PLA:Gel nanoliflerindeki Gel miktarı arttıkça azalmaktadır. T_{on2} bozunması PLA ve Gel arasında meydana gelen hidrojen bağlarından kaynaklanabileceği literatür kayıtlarında bulunmaktadır (Nagiah et al., 2015).



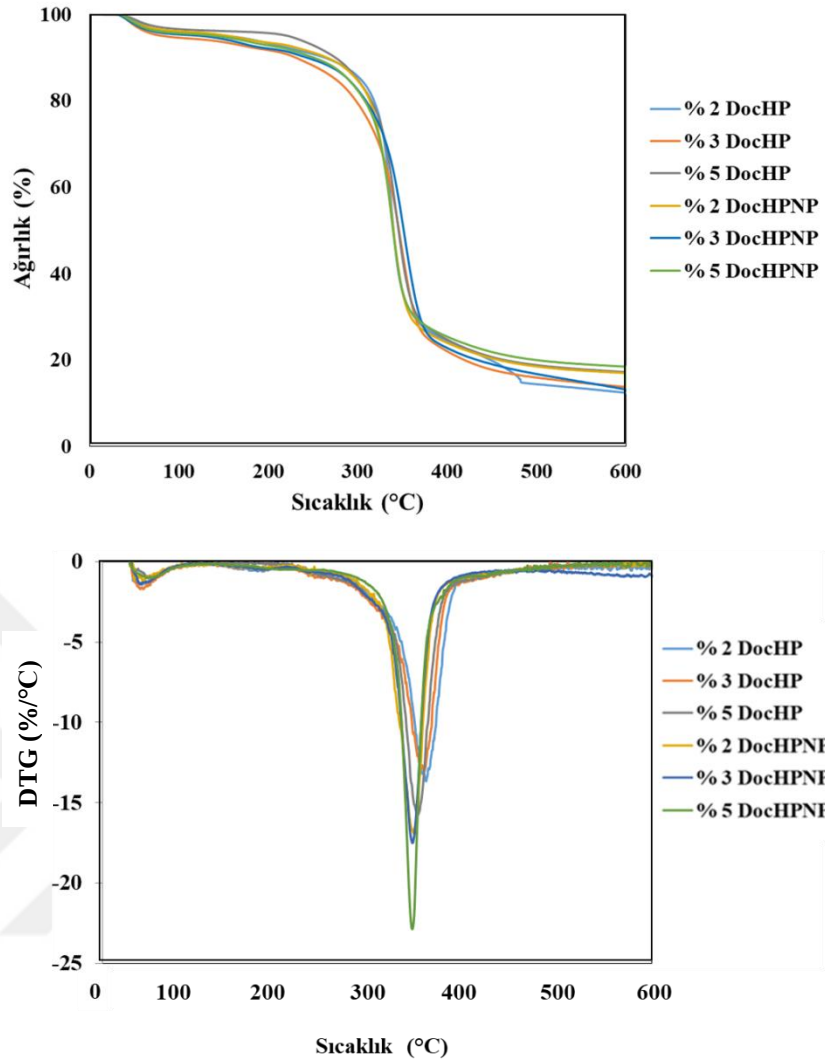
Şekil 4.21 % 2, 3, 5 Doc ve DocNP içeren nanoliflere ait a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.21’de Doc ve DocNP içeren nanoliflere ait termal bozunma davranışları karşılaştırılmıştır. İki basamaklı gerçekleşen termal bozunmada çözücü kaybı için başlangıç sıcaklıkları 60 °C ile 65 °C arasında değişmektedir. T_{50} basamak değeri 325 °C ile en düşük % 5 Doc ve 345 °C ile en yüksek % 2 DocNP nanolifine aittir. T_{on2} basamak değeri 222 °C ile en düşük % 5 Doc ve 240 °C ile en yüksek % 2 DocNP yüklü nanolifine aittir. T_{max} değeri 315 °C ile en düşük % 5 DocNP ve 344 °C ile en yüksek % 2 DocNP yüklü nanolife aittir.



Şekil 4.22 % 2, 3, 5 HP ve HPNP içeren nanoliflere ait a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.22’de HP ve HPNP nanoliflerine ait termal bozunma davranışları karşılaştırılmıştır. İki basamaklı gerçekleşen termal bozunmada çözücü kaybı için başlangıç sıcaklıkları 59 °C ile 65 °C arasındadır ve T_{50} basamak değeri 325 °C ile en düşük % 2 HP nanolifine aittir. En yüksek T_{50} basamak değeri ise 335 °C ile % 2 HPNP yüklü nanolife aittir. T_{on2} basamak değeri 210 °C ile en düşük % 5 HP ve % 3 HPNP nanoliflerine aittir. En yüksek T_{on2} basamak değeri ise 225 °C ile % 2 HPNP yüklü nanolife aittir. T_{max} basamak değeri 314 °C ile en düşük % 5 HPNP ve 330 °C ile en yüksek % 2 HP yüklü nanolife aittir.



Şekil 4.23 % 2, 3, 5 DocHP ve DocHPNP içeren nanoliflere ait a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.23'te DocHP ve DocHPNP nanoliflerine ait termal bozunma davranışları karşılaştırılmıştır. İki basamaklı gerçekleşen termal bozunmada çözücü kaybı başlangıç sıcaklıkları 55 °C ile 58 °C arasında değişmektedir. T_{50} değeri 318 °C ile en düşük % 5 DocHP ve 340 °C ile en yüksek % 2 DocHPNP nanolifine aittir. T_{on2} basamak değeri 225 °C ile en düşük % 5 DocHP ve 237 °C ile en yüksek % 2 DocHPNP yüklü nanolife aittir. T_{max} basamak değeri 335 °C ile en düşük % 5 DocHPNP ve 345 °C ile en yüksek % 2 DocHP nanolifine aittir.

Tablo 4.1 incelendiğinde % 45:55 PLA:Gel nanoliflerine ilaç ve nanopartikül yüklendiğinde T_{on1} 'in 56 °C ile 65 °C arasında, T_{on2} 'nin 210 °C ile

240 °C arasında, T_{50} 'nin 318 °C ile 346 °C arasında ve T_{max} 'ın 315 °C ile 345 °C arasında değiştiği görülmektedir. Doc yüklü nanolif sistemlerinde ise Doc miktarındaki artış T_{on2} değerlerinde düşüşe sebep olmaktadır. Literatürde Doc için T_{on2} değerlerinin yaklaşık 220 °C olduğu kaydedilmiştir (Fouladian et al., 2020). HP yüklü nanolif sistemlerinde değişme olmamıştır.

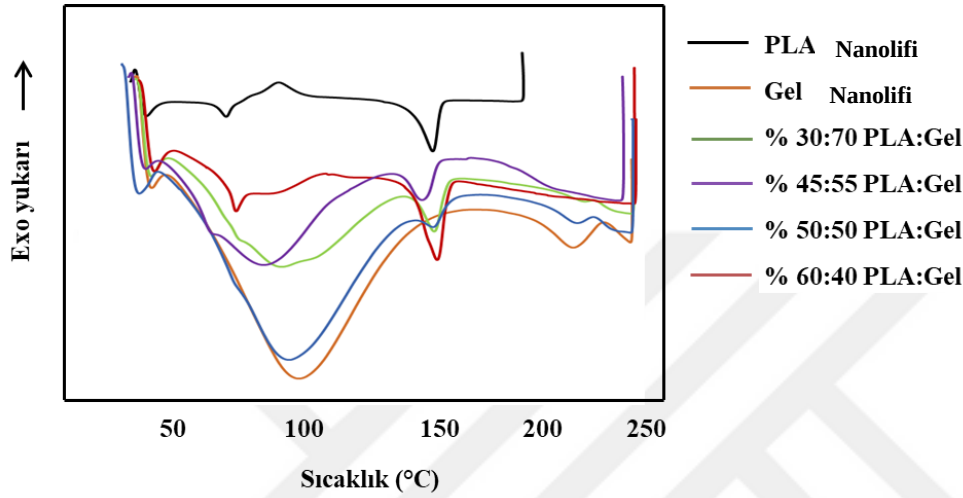
Ayrıca Şekil 4.21, 4.22 ve 4.23 incelendiğinde 600 °C sonunda NP yüklü nanoliflerde bozunmadan kalan madde miktarının NP yüklenmemiş olanlara kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun sebebi Fe_3O_4 nanopartiküllerinin 850 °C civarlarına kadar % 10 kadarının bozunma davranışı göstermesidir (Ghamari kargar and Bagherzade, 2021).

Tablo 4.1 PLA nanolifi, Gel nanolifi, farklı oranlarda hazırlanan bikomponent çekirdek:kabuk PLA: Gel Nanoliflerinin, Doc, HP ve NP yüklü nanoliflerin termal bozunma davranışları

Nanolifler	T _{on1} (°C)	T _{on2} (°C)	T ₅₀ (°C)	T _{max} (°C)
PLA	-	281	339	354
Gel	70	201	349	321
30:70 PLA:Gel	66	213	335	327
45:55 PLA:Gel	61	242	333	324
50:50 PLA:Gel	31	242	336	328
60:40 PLA:Gel	31	259	339	343
% 2 Doc	60	230	330	338
% 3 Doc	64	227	329	339
% 5 Doc	60	222	325	330
% 2 DocNP	65	240	345	344
% 3 DocNP	64	230	342	323
% 5 DocNP	65	224	339	315
% 2 HP	62	215	325	330
% 3 HP	61	216	326	325
% 5 HP	59	210	326	329
% 2 HPNP	65	225	335	319
% 3 HPNP	65	210	333	315
% 5 HPNP	65	224	333	314
% 2 DocHP	56	231	320	345
% 3 DocHP	58	228	319	343
% 5 DocHP	56	225	318	343
% 2 DocHPNP	57	237	340	338
% 3 DocHPNP	55	230	339	336
% 5 DocHPNP	56	229	337	335

4.1.7. DSC analizi

DSC analizi malzemelerin termal davranışlarını incelemek ve karakterize etmek için kullanılan bir tekniktir. Polimerlerin camısı geçiş (T_g °C), erime (T_m °C), soğuk kristallenme (T_{cc} °C), bozunma sıcaklıkları (T_d °C) ve polimorfik özellikleri bu yöntem kullanılarak incelenir (Drzeżdżon et al., 2019).



Şekil 4.24 PLA nanoifi, Gel nanolifi, kütlece % 30:70, % 45:55, % 50:50 ve % 60:40 PLA:Gel nanoliflerinin DSC grafikleri

PLA nanolifi, Gel nanolifi, kütlece % 30:70 PLA:Gel nanolifi, % 45:55 PLA:Gel nanolifi, % 50:50 PLA:Gel nanolifi ve % 60:40 PLA:Gel nanolifinin DSC diyagramları Şekil 4.24'te ve T_g , T_m , T_{cc} , T_d karakteristik sıcaklık değerleri de Tablo 4.2'de verilmiştir. PLA'nın karakteristik T_g değeri yaklaşık 60°C de ve T_m değeri ise yaklaşık 150 °C civarlarında olduğu görülmüştür. Amorf bir polimer T_g sıcaklığının üzerine yavaşça ısıtıldığında kinetik enerji kristal çekirdeklerini hareketlendirir ve ideal olmayan kristal bir yapı haline getirir. Bu olay T_g ile T_m arasındaki sıcaklıklarda gerçekleşir ve soğuk kristalizasyon adını alır (Xin et al., 2019). Tablo 4.2'ye bakıldığında PLA için T_{cc} değeri yaklaşık 84 °C de iken % 60:40 PLA:Gel nanolifinde 105 °C civarlarında ölçülmüştür. Diğer nanoliflerde PLA oranı az olduğu için T_{cc} değerleri ölçülememiştir. Gel nanolifinde ise absorblanan havadaki nem oranına karşılık gelen ve maximum endotermik pik olan T_m değeri yaklaşık 93 °C olarak ölçülmüştür. Gel'e ait T_d değeri ise yaklaşık

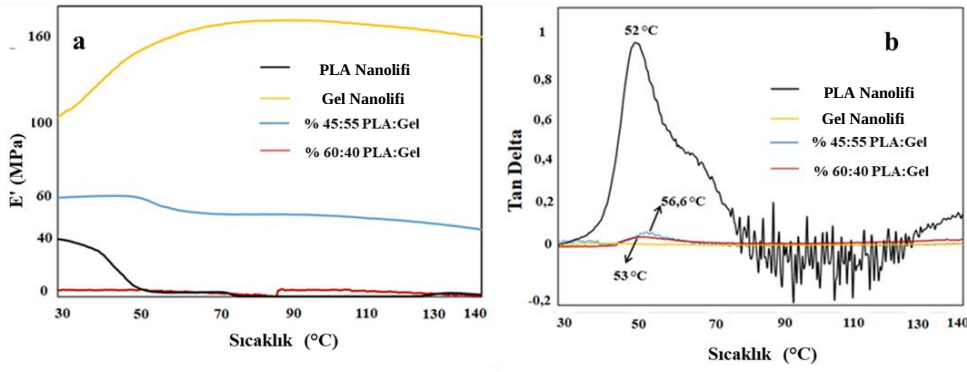
210°C civarlarında ölçülmüştür. Bozunma sıcaklığı (T_d) TGA analizindeki T_{on2} değeri ile doğrulanmaktadır (Correia et al., 2013). Nanoliflerdeki Gel miktarı arttıkça T_{cc} değerinin belirlenmesi zorlaşırken buna nazaran T_d değerinin görülmesi kolaylaşmıştır. PLA miktarının artması ise T_g değerinin görülmesini sağlamıştır (Sahraee et al., 2017).

Tablo 4.2 PLA nanolifi, Gel nanolifi ve farklı oranlarda hazırlanan bikomponent çekirdek:kabuk PLA: Gel nanoliflerine ait T_g , T_m , T_{cc} ve T_d sıcaklık değerleri

Nanolifler	T_g °C	T_m °C	T_{cc} °C	T_d °C
PLA	59.7	149.9	84	-
Gel	-	93	-	213
% 30:70 PLA:Gel	64	84	-	216
% 45:55 PLA:Gel	53	77	-	206
% 50:50 PLA:Gel	63	88	-	213
% 60:40 PLA:Gel	64.4	152	105	-

4.1.8. DMA çalışmaları

DMA çalışmaları elde edilen nanoliflerin mekanik özelliklerini incelemek ve DSC analizindeki T_g değerini doğrulamak için kullanılmaktadır. Termoset polimerlerin viskoelastik özellikleri 3 ana bölgede incelenir. Bunlar camsı bölge, camsı geçiş bölgesi ve kauçuksu elastik bölgedir. Bunların dışında kauçuksu elastik akış ve sıvı akış bölgeleri de gözlemlenebilir (Herzog et al., 2005).



Şekil 4.25 PLA nanolifinin, Gel nanolifinin, kütlece % 45:55 ve % 60:40 PLA:Gel nanoliflerinin a) Saklama modülü grafikleri b) Tan Delta Grafikleri

PLA nanolifinin, Gel nanolifinin , kütlece % 45:55 PLA:Gel ve % 60:40 PLA:Gel nanoliflerinin mekanik özellikleri Şekil 4.25 (a)'da saklama modülü, (b)'de Tan Delta grafikleri ve Tablo 4.3'te E' 40 °C, E' 80 °C, E' 120 °C ve Tan δ Pik değerleri gösterilmiştir. Tablo 4.3 incelendiğinde, Gel miktarı arttıkça saklama modülünün tüm sıcaklıklar için (E') arttığı söylenebilir. Ancak Gel için aynı koşullarda E' değeri saptanamamıştır. Camsı bölgede polimer zincirlerinin hareket kabiliyetleri kısıtlı olduğundan E' değerleri yüksektir. Ayrıca polimer karışımlarında hidrofilik özellik arttıkça örneğin PVA'ya Gel eklendikçe E' değerinin arttığı rapor edilmiştir (Salem et al., 2015). Şekil 4.25 (a) grafiklerinde kabuk kısmındaki yani Gel polimerinin miktarı artırıldığında nanolif kompleksinde E' değerinin arttığı 3 bölgede arttığı görülmektedir. Şekil 4.25 (b)'de ise Gel eklenmesi ile Tan Delta değerinin yaklaşık 5°C arttığı gözlemlenmiştir. Vu ve arkadaşlarının (Vu et al., 2022) hazırladıkları PLA:selülöz kompozit nanolifinde hidrofilik selülozun eklenmesi ile Tan Delta değerinde artış olduğunu rapor etmişlerdir. Tan Delta değerindeki artış PLA ile hidrofilik Gel arasındaki fiziksel etkileşimlerin polimer zincirlerinin hareketliliğini kısıtlamasından kaynaklandığı söylenebilir.

Tablo 4.3 PLA nanolifi, Gel nanolifi ve Bikomponent çekirdek:kabuk PLA: Gel nanoliflerine ait DMA analizinden elde edilen saklama modülü ve Tan Delta değerleri

Nanolifler	E' 40 °C (MPa)	E' 80 °C (MPa)	E' 120 °C (MPa)	Tan δ Piki
PLA	25,5	2,2	0,2	52
Gel	-	-	-	-
45:55 PLA:Gel	55,5	45,3	41,9	56,6
60:40 PLA:Gel	36,1	8,95	23,7	53

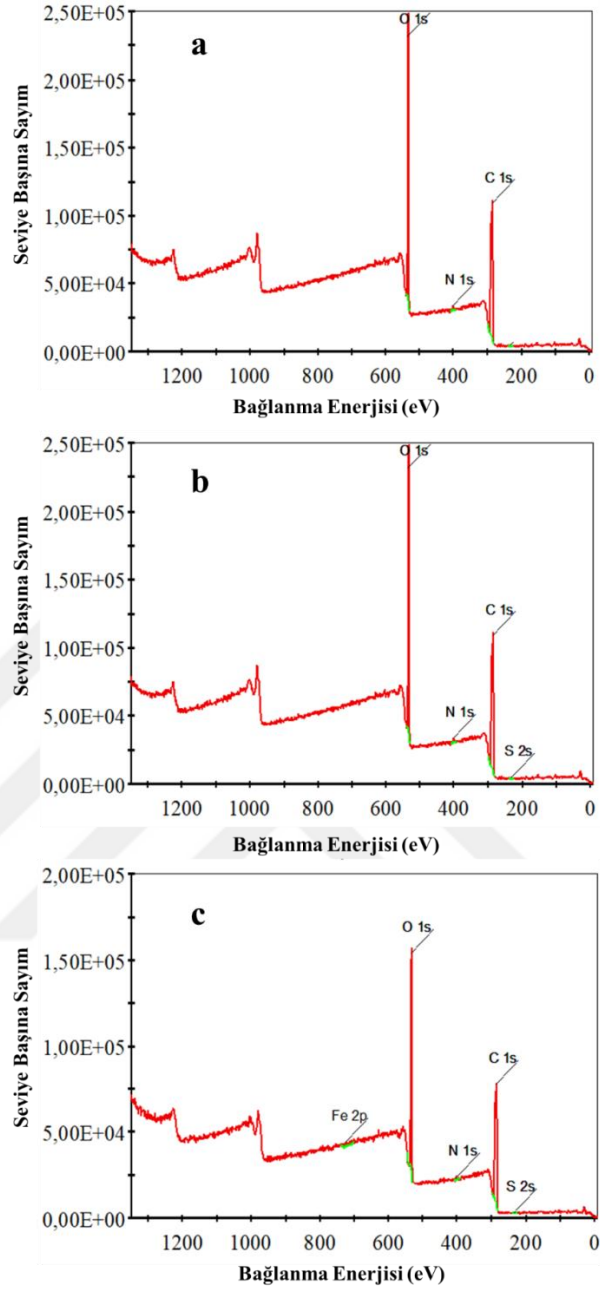
4.1.9. XPS analizi

Şekil 4.26 (a)'da kütlece % 45:55 PLA:Gel, (b)'de % 5 DocHP ve (c)'de % 5 DocHPNP nanoliflerine ait XPS grafikleri gösterilmiştir. Hazırlanan nanoliflerin yüzey kimyasını anlamak amacıyla oksijen, azot ve karbon elementlerinin bağlanma enerjilerine bakılmıştır. % 5 DocHP içeren nanolif için ise bu elementler dışında Heparinden gelen S elementinin bağlanma enerjisi ölçülmüştür. % 5 DocHPNP nanolifi için ise Fe elementinin bağlanma enerjisi XPS analizinde belirlenmiştir. Tüm elementlerin bağlanma enerjileri Tablo 4.4'te özetlenmektedir.

Tablo 4.4 Kütlece % 45: 55 PLA:Gel, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanoliflerine ait XPS değerleri

XPS Pikleri	% 45:55 PLA:Gel		% 5 DocHP		% 5 DocHPNP	
	Bağlanma Enerjisi (eV)	Element Bileşimi (%)	Bağlanma Enerjisi (eV)	Element Bileşimi (%)	Bağlanma Enerjisi (eV)	Element Bileşimi (%)
O1s	532,4-533,8	21,7	532,3-533,8	18,9	532,3-533,7	22,9
N1s	400	2,4	400	0,7	399,5	0,4
C1s	285,2-287,2- 289,3	23,8	285,1-287,2- 289,2	28,5	284,9-286,8-288,9	28,3
S2p	-	-	168,2	0,2	167,2	0,1
Fe2p	-	-	-	-	707,7-712,3-724,2	3,4

285,2 eV'ta gelen pikler C-C ya da C-H yapılarındaki C atomlarının 1s orbitalindeki elektronların bağlanma enerjileri, 287,2 eV'ta gelen pikler C=O karbonil veya PLA'da bulunan C-O-C grubuna ait C atomlarının 1s orbitalindeki elektronların bağlanma enerjileri ve 289,2 eV'ta gelen pikler ise O-C=O karboksil grubuna ait C atomlarının 1s orbitalindeki elektronların bağlanma enerjilerini göstermektedir. Oksijen atomunun bulunduğu bağlara bakıldığında yaklaşık 532,4 eV'ta pikler C-O bağlarındaki O atomlarının 1s orbitalindeki elektronların bağlanma enerjilerini ve 533,8 eV'ta O atomlarının 1s bağlanma enerjilerinin pikleri ise C=O grubuna karşılık gelmektedir (Şeker et al., 2022). N1s bağlanma enerji bölgesi 400 eV'ta görülmekte ve C-N karakteristik piklerine karşılık gelmektedir (Joo et al., 2021). S elementinin bağlanma enerjisine ait S2p sinyalleri 167,2-168,2 eV bandında nanolif tarafından baskılandığı için çok düşük şiddette gelmiştir. Bunlar heparindeki -OSO₃ ve NSO₃ gruplarının yapısında bulunan N1s'teki elektronların bağlanma enerjisi pikleridir (Brubert et al., 2016). Fe₃O₄ nanopartikülündeki Fe elementinin 2p bağlanma enerjilerinin pikleri yine nanolif tarafından baskılanmak suretiyle 707,7 eV, 712,3 eV ve 724,2 eV'ta çok düşük şiddette görülmüştür (Chou et al., 2019). Element bileşimlerine bakıldığında S elementi PLA ve Gel yapısında bulunmadığından kütlece % 45:55 PLA:Gel nanolifinde gözlemlenmemiştir. Aynı şekilde Fe elementi sadece % 5 DocHPNP nanolifinde gözlemlenmiştir.



Şekil 4.26 a) Kütlece % 45:55 PLA:Gel, b) % 5 DocHP ve c) % 5 DocHPNP nanoliflerinin XPS Spektrumları

4.1.10. ICP-MS analizi

Kütlece % 30 oranında Fe_3O_4 nanopartikülü yüklenen nanoliflerdeki nanopartikül yükleme oranını belirlemek amacıyla ICP-MS cihazı ile Fe miktarı tayini $\mu\text{g/ml}$ olacak şekilde yapılmıştır. pH 5,5 PBS çözeltilerinden salım sonunda 10 ml alınıp ICP-MS cihazı ile ölçümlerinin yapılmasının sebebi PBS'lere

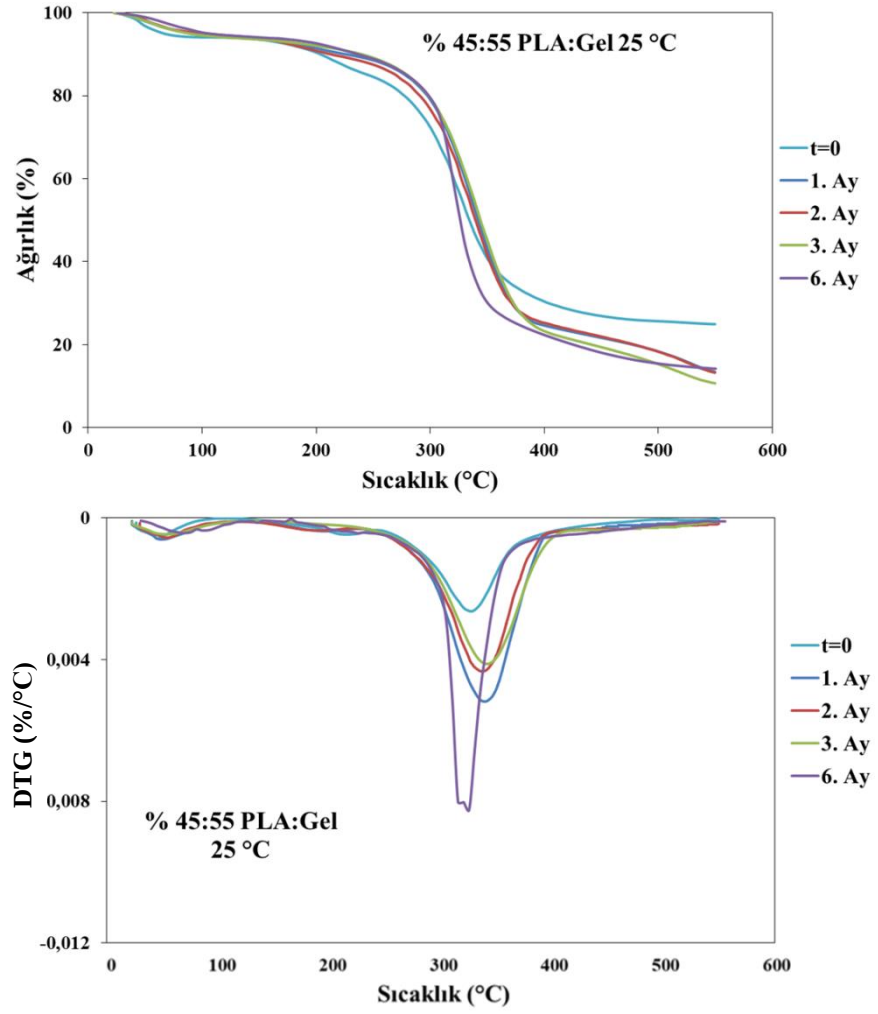
nanopartiküllerin ne kadar geçtiğini gözlemlemektir. Son olarak bütün nanoliflerdeki Fe_3O_4 miktarları % olarak hesaplanmış ve Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Tabloya bakıldığında nanoliflere yükleme oranları % 50,27 ile % 73,59 oranında değişmiştir. PBS' lere bakıldığında ise çok düşük miktarlarda NP'ler salım ortamına geçmiştir.

Tablo 4.5 Nanoliflere yüklenen Fe_3O_4 NP miktarları

Nanolifler	%
% 2 DocNP	62,90
% 3 DocNP	69,99
% 5 DocNP	72,20
% 2 HPNP	50,27
% 3 HPNP	54,14
% 5 HPNP	70,29
% 2 DocHPNP	65,72
% 3 DocHPNP	70,78
% 5 DocHPNP	73,59
% 5 DocNP (PBS)	0,00079 (Yaklaşık 0)
% 5 HPNP (PBS)	0,00055 (Yaklaşık 0)
% 5 DocHPNP (PBS)	0,00054 (Yaklaşık 0)

4.1.11. Stabilite çalışmaları

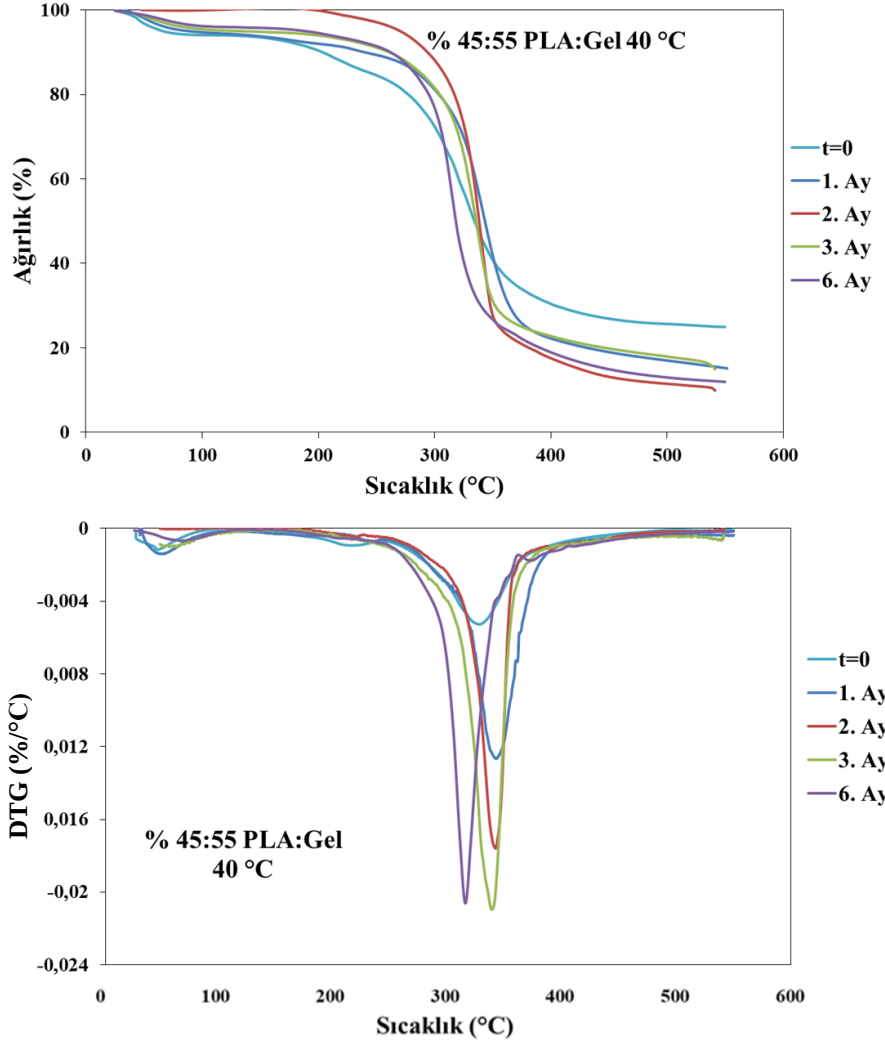
Kütlece % 45:55 PLA:Gel, % 5 DocHP ve % 5 DocHPNP nanolifleri 25 ± 2 °C' de, % 60 ± 5 bağıl nem ve 40 ± 2 °C' de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamlarında 1., 2., 3. ve 6. ay boyunca bekletilip bu süreler sonunda TGA ve FT-IR analizleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.27 Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin 25 ± 2 °C’ de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.27’de görüldüğü gibi termal bozunma 2 basamakta gerçekleşmiştir. Nanolif hazırlanmasında kullanılan THF çözücüsünün kaybı 61 °C ile 71 °C arasında gerçekleşmiştir. T_{50} basamak değeri 326 °C ile en düşük 6. ay sonunda ve 344 °C ile en yüksek 3. ay sonunda görülmüştür. T_{on2} basamak değeri 261 °C ile en düşük 6. ay sonunda ve 276 °C ile en yüksek 3. ay sonunda görülmüştür. T_{max} basamak değeri 326 °C ile en düşük % 6. ay sonunda ölçülmüştür. En yüksek basamak değerleri ise 341 °C ile 2. ay ve 3. ay sonunda ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre 6 ay boyunca 25 ± 2 °C’ de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında bekletilen % 45:55 PLA:Gel nanolifinin 2. bozunma basamağı (T_{on2}) Tablo 4.1’de belirtilen (kısım 4.1.6.) değerinden yaklaşık 20 °C fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca en

düşük T_{50} , T_{on2} ve T_{max} basamak değerleri 6. ay sonunda gözlemlenmesi iç yapının 3. aydan sonra bozunduğunu göstermektedir.



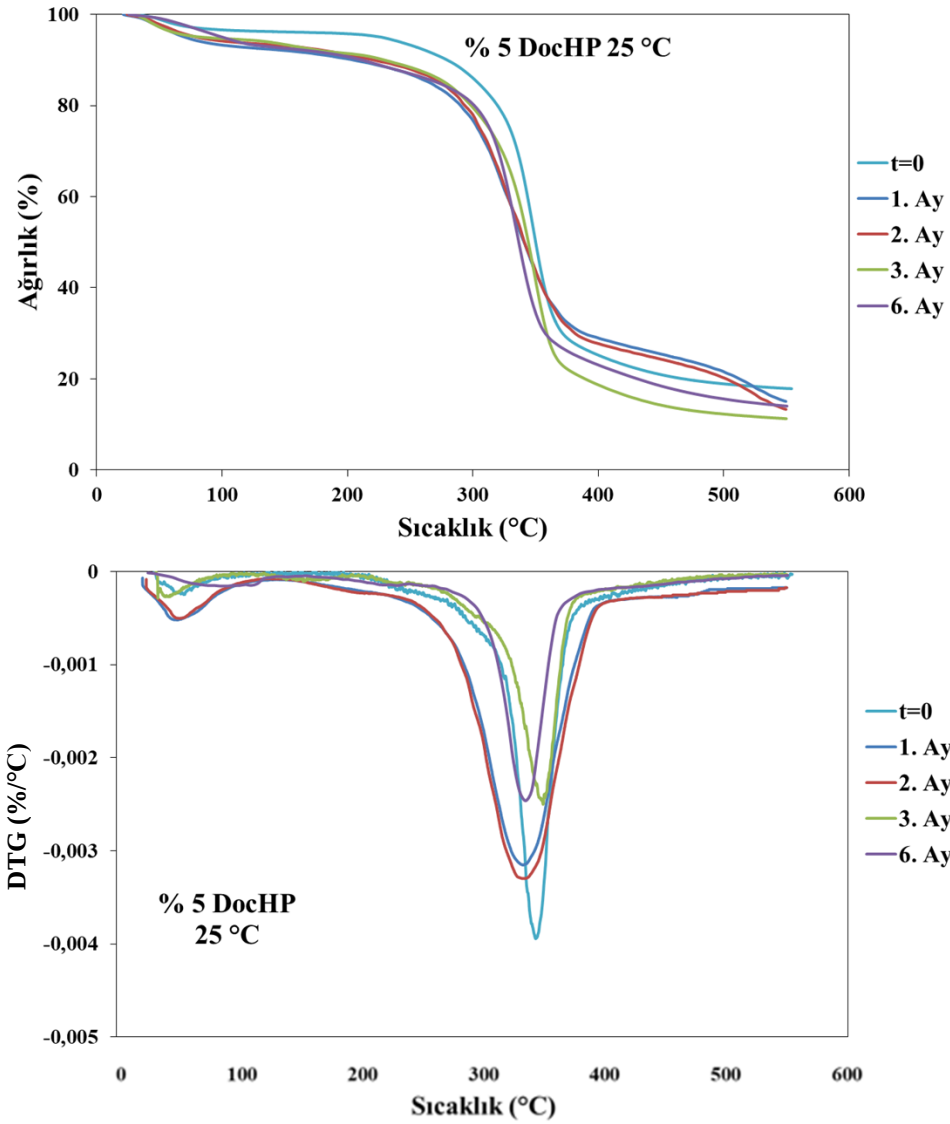
Şekil 4.28 Kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin 40 ± 2 °C’ de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.28’de görüldüğü gibi termal bozunma 2 basamakta gerçekleşmiştir. Nanolif hazırlanmasında kullanılan THF çözücüsünün kaybı 54 °C ile 65 °C arasında gerçekleşmiştir. Ancak 2. ay sonundaki çözücü kaybı gözlenmemiştir. T_{50} basamak değeri 318 °C ile en düşük 6. ay sonunda ve 349 °C ile en yüksek 1. ay sonunda görülmüştür. T_{on2} basamak değeri 260 °C ile en düşük 6. ay sonunda ve 279 °C ile en yüksek 2. ay sonunda görülmüştür. T_{max} basamak değeri 315 °C ile en düşük 6. ay sonunda ölçülmüştür. En yüksek basamak değerleri ise 343 °C

ile 1. ay ve 2. ay sonunda ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre 40 ± 2 °C’ de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamında 6 ay boyunca bekletilen $\% 45:55$ PLA:Gel nanolifinin 2. bozunma basamağı (T_{on2}) Tablo 4.1’de belirtilen (kısım 4.1.6.) değerinden yaklaşık 20 °C fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca en düşük T_{50} , T_{on2} ve T_{max} basamak değerleri 6. ay sonunda gözlemlenmiştir.

Tablo 4.6 Kütlece $\% 45:55$ PLA:Gel nanolifinin 25 ± 2 °C’ de, $\% 60 \pm 5$ bağıl nem ve 40 ± 2 °C’ de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamlarında 1., 2., 3. ve 6. ay sonundaki termal bozunma davranışları

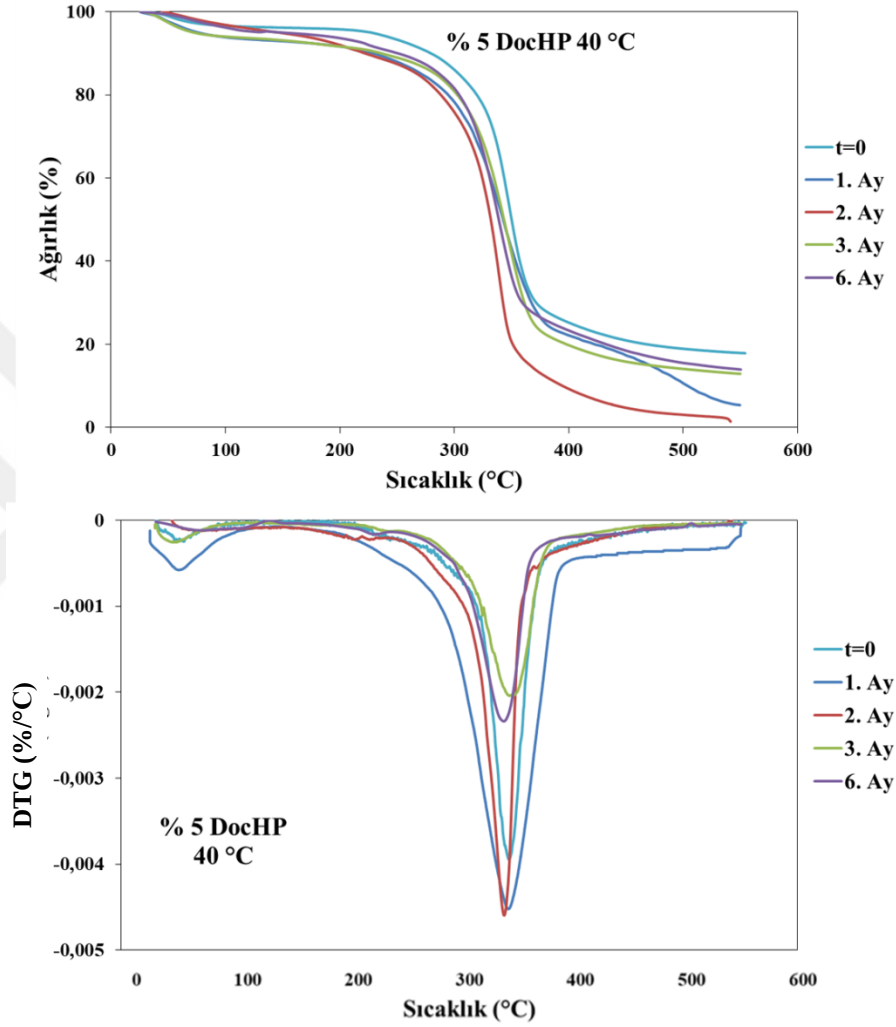
% 45:55 PLA:Gel Nanolifi				
Süre	T_{on1} (°C)	T_{on2} (°C)	T_{50} (°C)	T_{max} (°C)
1. ay (25 °C)	61	272	342	336
2. ay (25 °C)	61	266	340	341
3. ay (25 °C)	59	276	344	341
6. ay (25 °C)	71	261	326	326
1. ay (40 °C)	54	261	349	343
2. ay (40 °C)	-	279	337	343
3. ay (40 °C)	64	266	335	339
6. ay (40 °C)	65	260	318	315



Şekil 4.29 Kütlece % 5 DocHP nanoliflerinin 25 ± 2 °C’ de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.29’da görüldüğü gibi % 5 DocHP nanolifinin 25 ± 2 °C’ de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında termal bozunması 2 basamakta gerçekleşmiştir. Nanolif hazırlanmasında kullanılan THF çözücüsünün kaybı 52 °C ile 55 °C arasında gerçekleşmiştir. Ancak 6. ay sonundaki çözücü kaybı gözlenememiştir. T_{50} basamak değeri 331 °C ile en düşük 6. ay sonunda ve 343 °C ile en yüksek 2. ay sonunda görülmüştür. T_{on2} basamak değeri 232 °C ile en düşük 2. ay sonunda ve 272 °C ile en yüksek 6. ay sonunda görülmüştür. T_{max} basamak değeri 333 °C ile en düşük oranda 1. ay sonunda ölçülmüştür. En yüksek basamak değeri ise 340 °C

ile 2. ay ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre 25 ± 2 °C’ de, $\% 60 \pm 5$ bağıl nem ortamında bekletilen $\% 5$ DocHP nanolifinin çözücü kaybı sıcaklık değeri, T_{50} ve T_{max} basamak değerleri Tablo 4.1’de belirtilen (kısım 4.1.6.) değer ile aynı bulunmuştur.



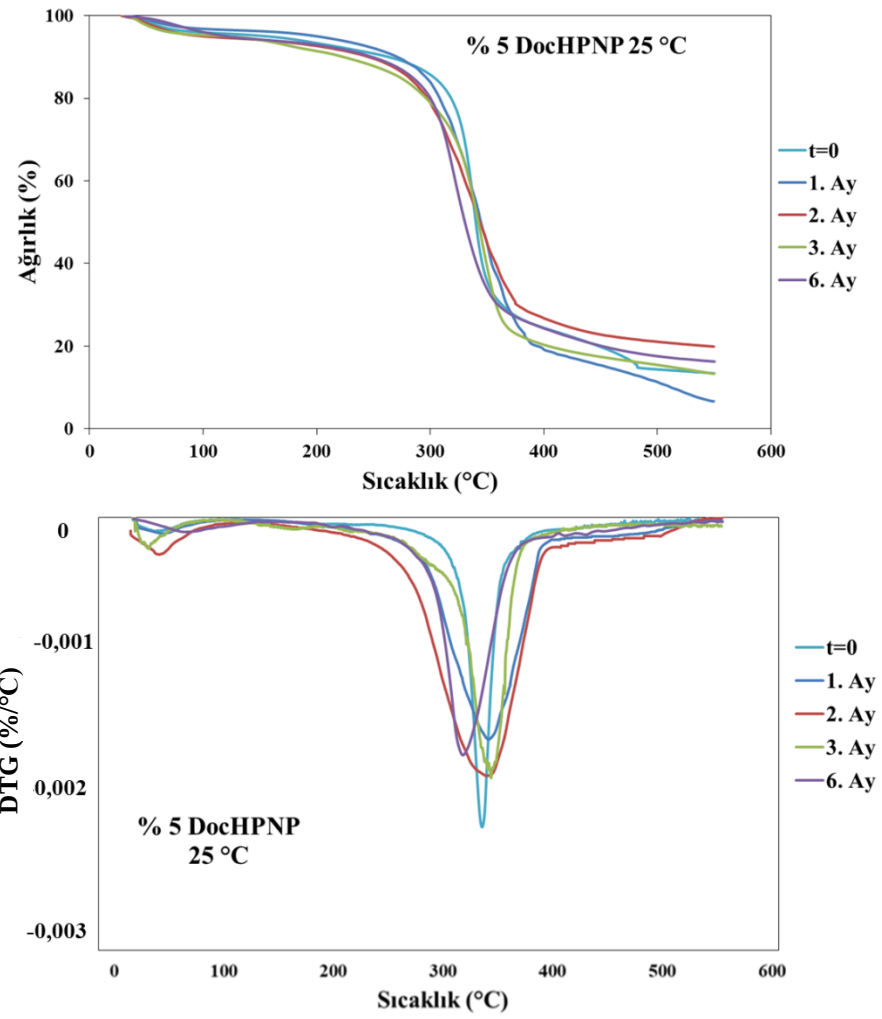
Şekil 4.30 Kütlece $\% 5$ DocHP nanoliflerinin 40 ± 2 °C’ de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.30’da görüldüğü gibi $\% 5$ DocHP nanolifinin 40 ± 2 °C’ de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nemde ortamındaki termal bozunması 2 basamakta gerçekleşmiştir. Nanolif hazırlanmasında kullanılan THF çözücüsünün kaybı 49 °C ile 80 °C arasında geniş bir aralıkta gerçekleşirken, 6. ay sonunda çözücü kaybı gözlenmemiştir. T_{50} basamak değeri 335 °C ile en düşük 3. ay sonunda ve 344 °C

ile en yüksek 1. ay sonunda görülmüştür. T_{on2} basamak değeri 262 °C ile en düşük 2. ay sonunda ve 285 °C ile en yüksek 3. ay sonunda olduğu belirtilmiştir. T_{max} basamak değeri 335 °C ile en düşük % 3. ay sonunda görülmüştür. En yüksek basamak değerleri ise 349 °C ile 1. ay ve 2. ay sonunda ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre 40 ± 2 °C’ de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamında 6 ay boyunca bekletilen % 5 DocHP nanolifinin çözücü kaybı sıcaklık değerleri birbirinden çok farklı ölçülmüştür. 1. ay ve 2. ay sonundaki çözücü kaybı değeri Tablo 4.1’de belirtilen (kısım 4.1.6.) değerden az, 3. ay sonundaki çözücü kaybı değeri fazla bulunmuştur. T_{on2} değeri artmış, T_{50} ve T_{max} basamak değerleri ise aynı kalmıştır.

Tablo 4.7 Kütlece % 5 DocHP nanolifinin 25 ± 2 °C’ de, $\% 60 \pm 5$ bağıl nemde ve 40 ± 2 °C’ de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamlarında 1., 2., 3. ve 6. ay sonundaki termal bozunma davranışları

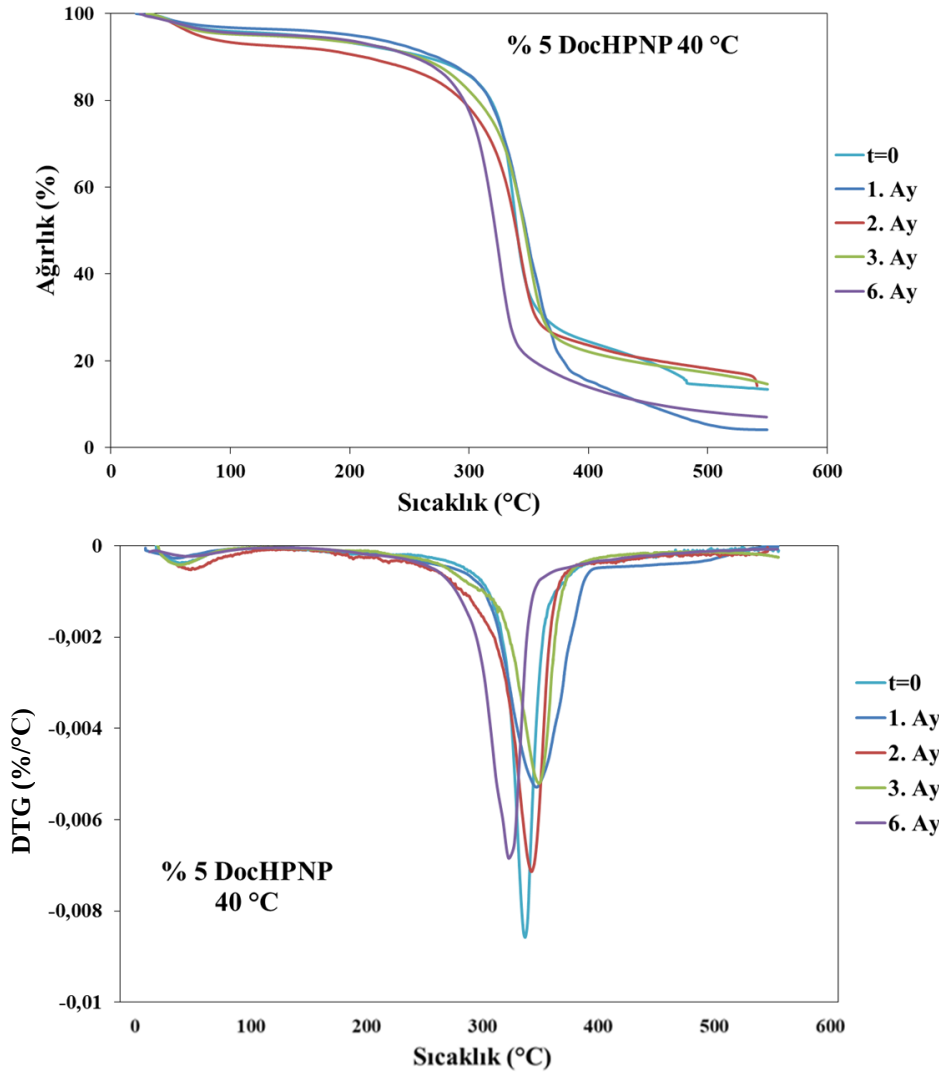
% 5 DocHP				
Süre	T_{on1} (°C)	T_{on2} (°C)	T_{50} (°C)	T_{max} (°C)
1. ay (25 °C)	55	251	340	333
2. ay (25 °C)	52	232	343	340
3. ay (25 °C)	52	255	341	335
6. ay (25 °C)	-	272	331	339
1. ay (40 °C)	49	274	344	349
2. ay (40 °C)	51	262	343	349
3. ay (40 °C)	80	285	335	335
6. ay (40 °C)	-	268	338	340



Şekil 4.31 Kütlece % 5 DocHPNP nanoliflerinin 25 ± 2 °C’ de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları a) TGA termogramları b) DTG termogramları

Şekil 4.31’de görüldüğü gibi % 5 DocHPNP nanolifinin 25 ± 2 °C’ de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında termal bozunması 2 basamakta gerçekleşmiştir. Nanolif hazırlanmasında kullanılan THF çözücüsünün kaybı 51 °C ile 58 °C arasında ölçülmüştür. T_{50} basamak değeri 339 °C ile en düşük 6. ay sonunda ve 347 °C ile en yüksek 2. ay sonunda görülmüştür. T_{on2} basamak değeri 253 °C ile en düşük 3. ay sonunda ölçülmüştür. En yüksek T_{on2} basamak değeri ise 278 °C ile 2. ay ve 6. ay sonunda belirlenmiştir. T_{max} basamak değeri 337 °C ile en düşük % 1. ay sonunda görülmüştür. T_{max} basamak değeri 349 °C ile 2. ay sonunda ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre 25 ± 2 °C’ de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında bekletilen % 5 DocHPNP nanolifinin çözücü kaybı sıcaklık değeri Tablo 4.1’de

belirtilen (kısım 4.1.6.) değer ile aynı bulunmuştur. T_{on2} değeri yükselmiş, T_{50} ve T_{max} basamak değerleri değişiklik gözlemlenmemiştir.



Şekil 4.32 Kütlece % 5 DocHPNP nanolifflerinin 40 ± 2 °C’ de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında stabilite çalışmaları a) TGA termogramları b) DTG termogramları

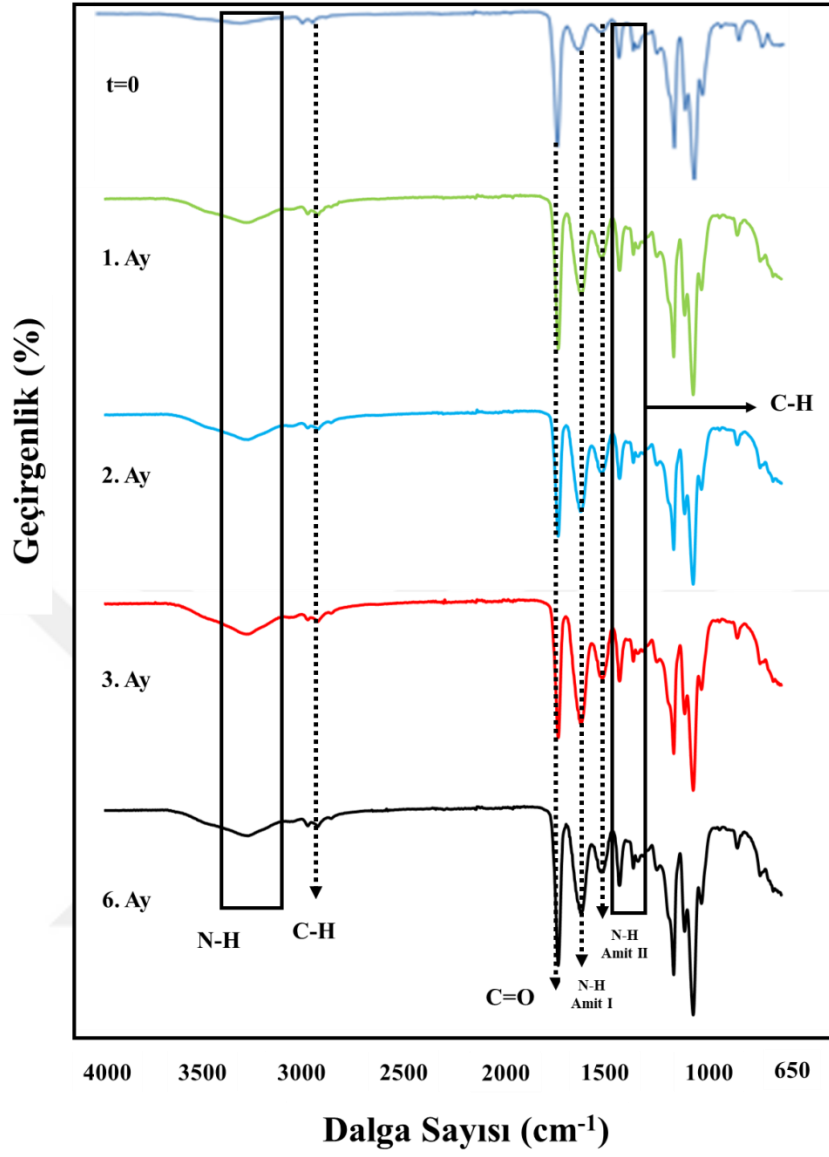
Şekil 4.32’de görüldüğü gibi % 5 DocHPNP nanolifflerinin 40 ± 2 °C’ de, % 75 ± 5 bağıl nemde ki termal bozunması 2 basamakta gerçekleşmiştir. Nanoliffler hazırlanmasında kullanılan THF çözücüsünün kaybı 47 °C ile 75 °C arasında ölçülmüştür. T_{50} basamak değeri 324 °C ile en düşük 6. ay sonunda ve 346 °C ile en yüksek 2. ay sonunda belirlenmiştir. T_{on2} basamak değeri 257 °C ile en düşük 1. ay sonunda ve 278 °C ile en yüksek 6. ay sonunda görülmüştür. T_{max} basamak değeri 320 °C ile en düşük % 3. ay sonunda ölçülmüştür. En yüksek basamak

değerleri ise $349\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile 2. ay sonunda ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre göre $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamında 6 ay boyunca bekletilen $\% 5$ DocHPNP yüklü nanolifin çözücü kaybı sıcaklık değeri Tablo 4.1'de belirtilen (kısım 4.1.6.) değer ile aynı bulunmuştur. T_{on2} değeri yükselmiş, T_{50} ve T_{max} basamak değerleri değişiklik gözlemlenmemiştir.

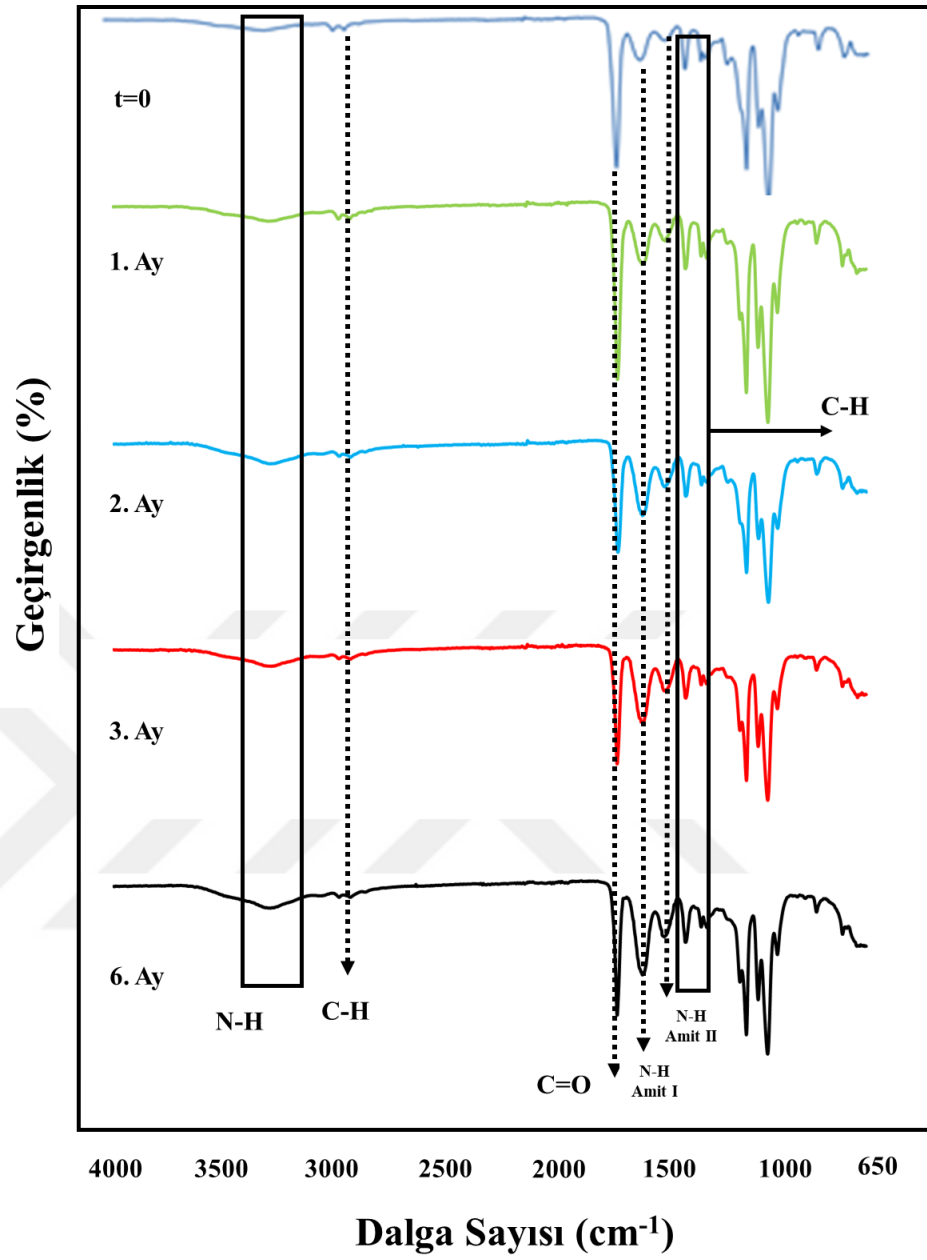
Tablo 4.8 Kütlece $\% 5$ DocHPNP nanolifinin $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 60 \pm 5$ bağıl nemde ve $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamlarında 1., 2., 3. ve 6. ay sonundaki termal bozunma davranışları

% 5 DocHPNP				
Süre	T_{on1} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{on2} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{50} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{max} ($^{\circ}\text{C}$)
1. ay ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)	58	268	344	337
2. ay ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)	51	278	347	349
3. ay ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)	56	253	342	346
6. ay ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)	54	278	339	343
1. ay ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$)	47	257	342	346
2. ay ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$)	50	268	346	349
3. ay ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$)	75	270	330	320
6. ay ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$)	59	278	324	324

1., 2., 3. ve 6. aylarda kontrol edilmek üzere $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 60 \pm 5$ bağıl nem ve $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamlarında bekletilen nanoliflerin FT-IR analizleri aşağıda verilmiştir.



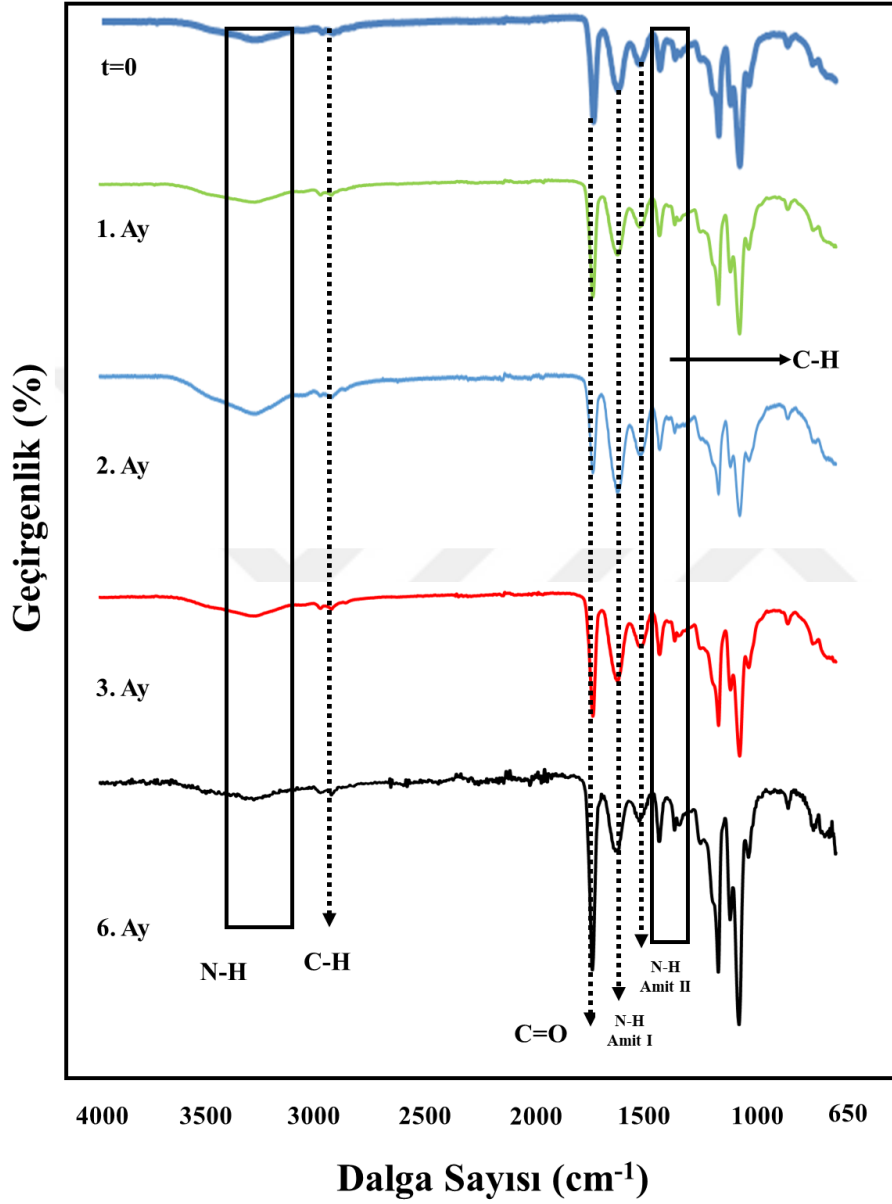
Şekil 4.33 25 ± 2 °C’ de, $\% 60 \pm 5$ bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece $\% 45:55$ PLA:Gel nanolifinin FT-IR spektrumları



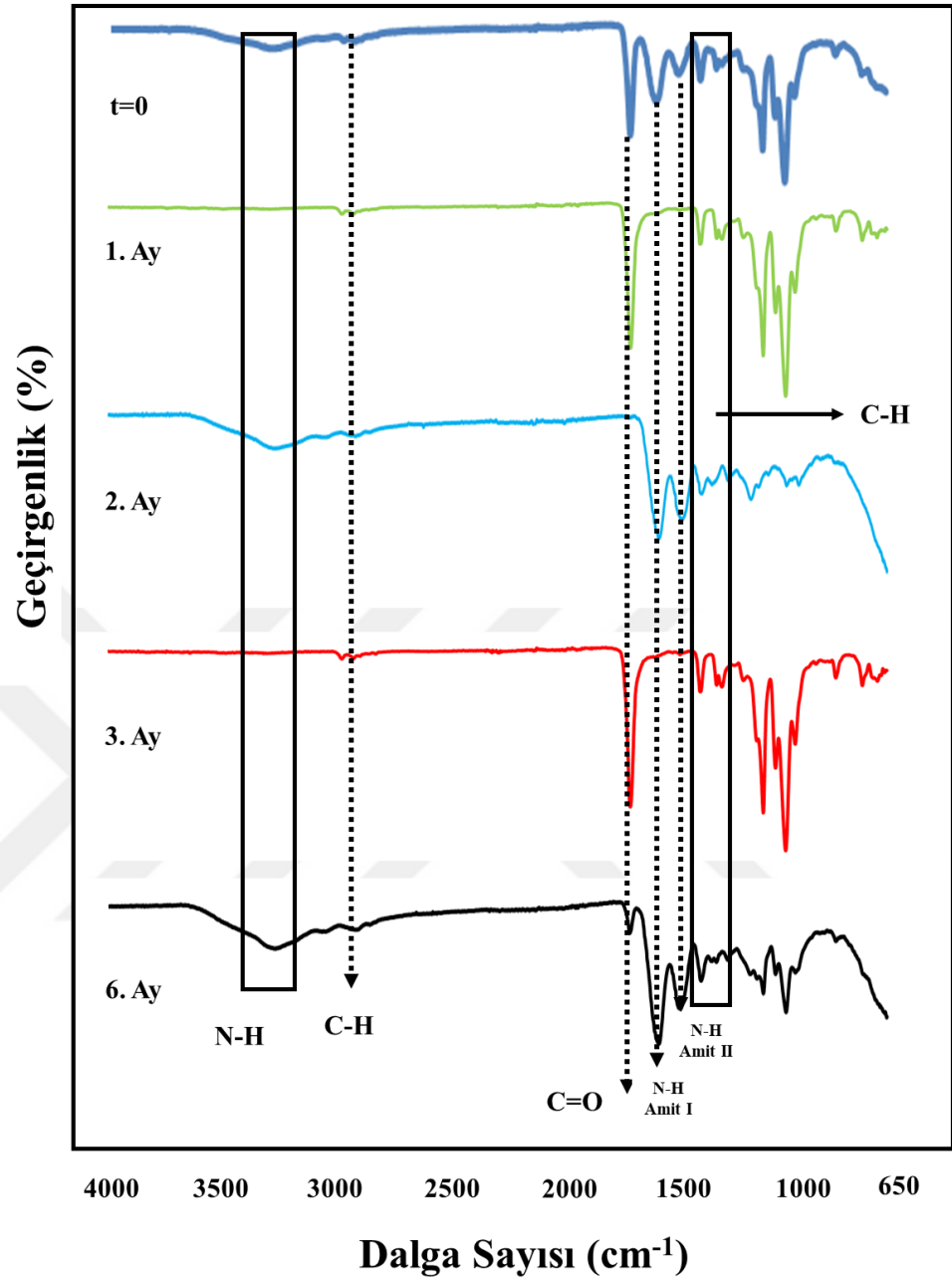
Şekil 4.34 40 ± 2 °C' de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 45:55 PLA:Gel nanolifinin FT-IR spektrumları

Şekil 4.33 ve şekil 4.34 incelendiğinde PLA için 2990 cm^{-1} ile 2940 cm^{-1} bantları arasında ki C-H esneme titreşimi pikinin t=0 anındaki ile aynı yerde olduğu görülmüştür. Aynı şekilde 1750 cm^{-1} C=O grubu, 1450 cm^{-1} ve 1380 cm^{-1} bantları da ki C-H bağına bağlı asimetric ve simetric bükülme titreşim piklerinin değişmediği gözlemlenmektedir. Gel için ise 3280 cm^{-1} 'de Amit A grubuna ait N-H bağı, 1630 cm^{-1} ve 1535 cm^{-1} 'deki Amit 1 ve Amit 2 gruplarının piklerinin

değişmediği görülmektedir. Bu sonuçlara göre 6 ay boyunca 25 ± 2 °C' de, % 60 ± 5 ve 40 ± 2 °C' de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında bekletilen % 45:55 PLA:Gel nanolifinin bağ yapısının değişmediği söylenebilir.



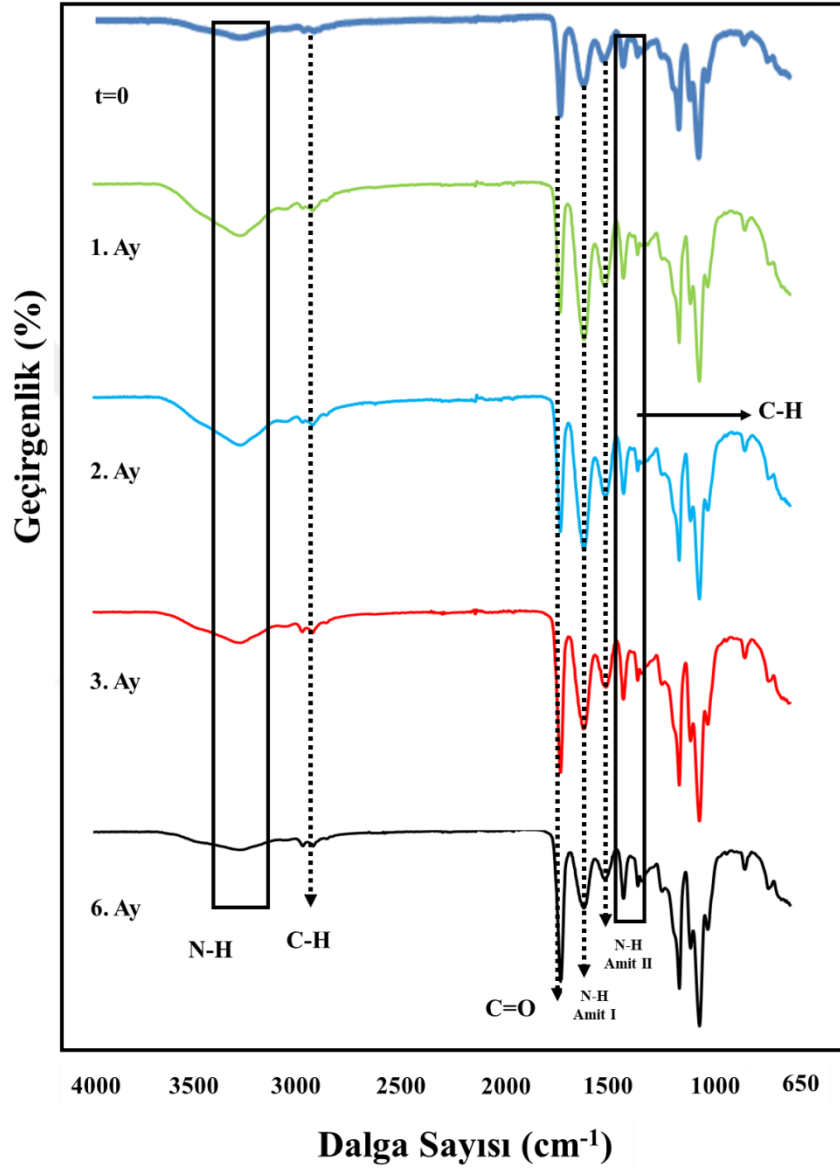
Şekil 4.35 25 ± 2 °C' de, % 60 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 5 DocHP nanolifinin FT-IR spektrumları



Şekil 4.36 40 ± 2 °C’ de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 5 DocHP nanolifinin FT-IR spektrumları

Şekil 4.35 ve şekil 4.36 incelendiğinde Doc için 3400 cm^{-1} ve 3300 cm^{-1} arasında N-H ve O-H piklerinin $t=0$ anındaki ile aynı yerde olduğu görülmüştür. 1750 cm^{-1} ’de C=O grubu ve 1625 cm^{-1} ’de N-H pikleri PLA ve Gel polimerlerinin karakteristik pikleri ile çakışmaktadır. HP için karakteristik 3400 cm^{-1} bandında ki O-H, 2950 cm^{-1} C-H, 1650 cm^{-1} de C=O, 1535 cm^{-1} ’de N-H ile NH-SO_3^-

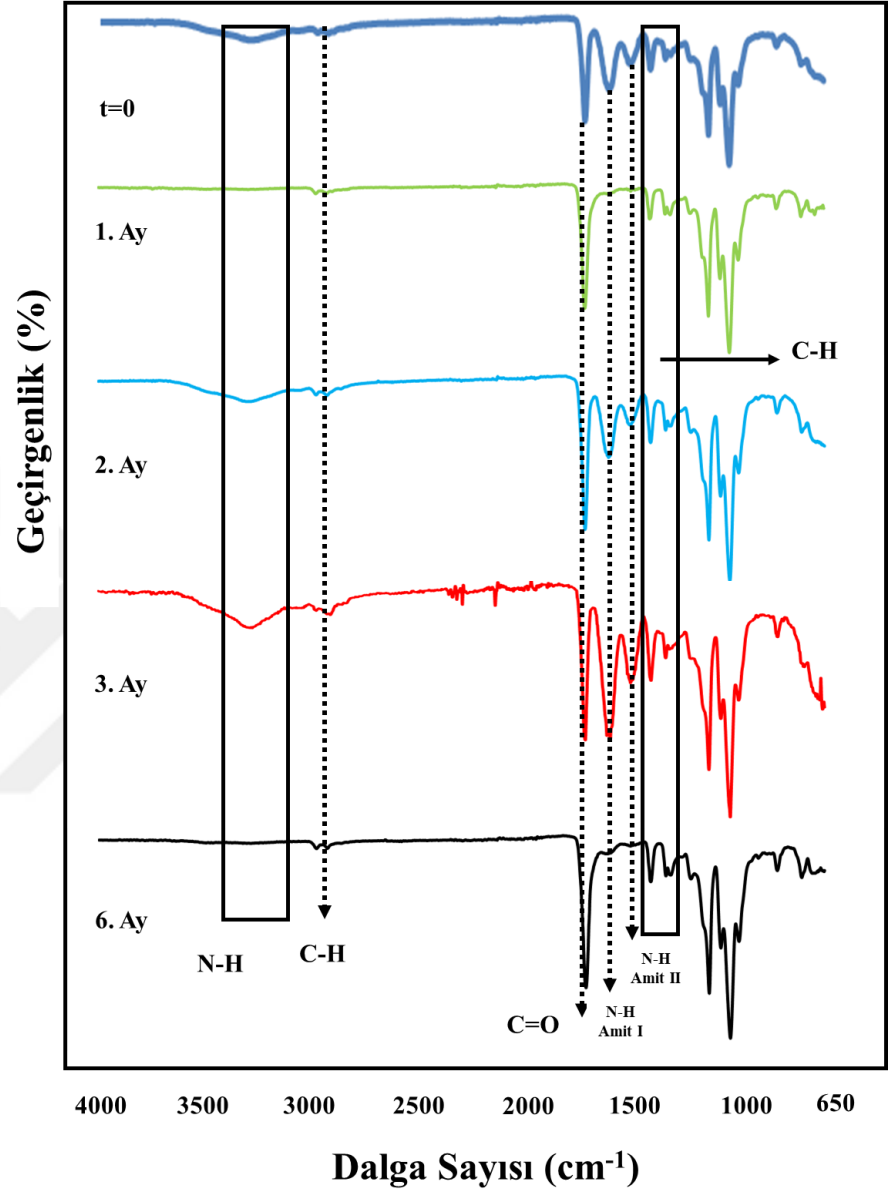
grubuna ait 1240 cm^{-1} 'deki S=O pikleri PLA ve Gel polimerleri ile çakışmaktadır. Bu sonuçlara göre 6 ay boyunca $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 60 \pm 5$ ve $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 75 \pm 5$ bağıl nem ortamında bekletilen $\% 5$ DocHP nanolifinin bağ yapısının değişmediği söylenebilir.



Şekil 4.37 $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 60 \pm 5$ bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece $\% 5$ DocHPNP nanolifinin FT-IR spektrumları

Şekil 4.37 ve şekil 4.38 incelendiğinde Doc ve HP ilaçlarındaki karakteristik pikler PLA ve Gel polimerlerinin pikleri ile çakışarak $t=0$ anındaki ile aynı yerde olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre 6 ay boyunca $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de, $\% 60 \pm 5$ ve

40 ± 2 °C’ de, % 75 ± 5 bağıl nemde bekletilen % 5 DocHPNP nanolifinin bağ yapısının değişmediği söylenebilir.



Şekil 4.38 40 ± 2 °C’ de, % 75 ± 5 bağıl nem ortamında 6 ay bekletilen kütlece % 5 DocHPNP nanolifinin FT-IR spektrumları

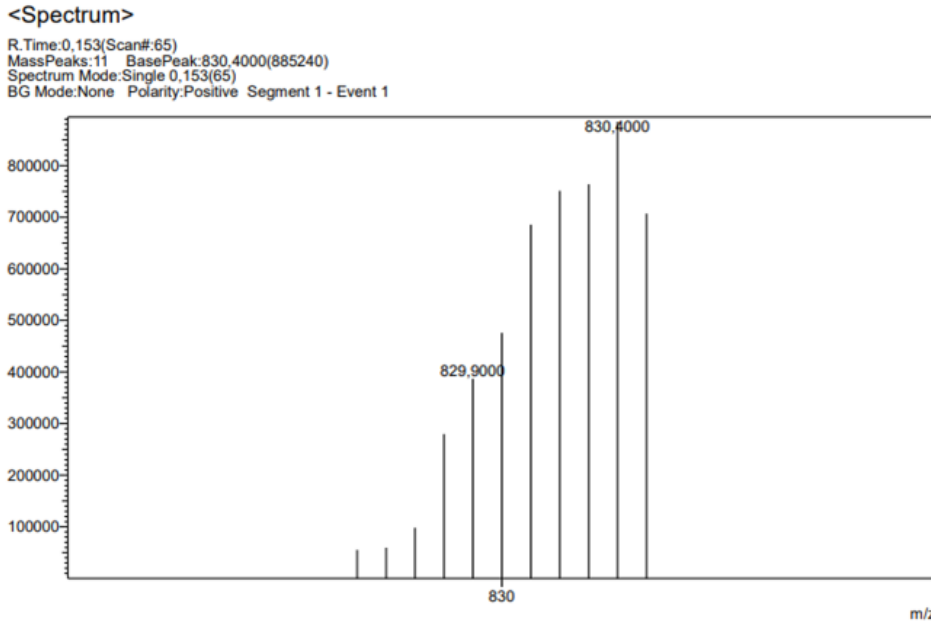
4.2. Dozetaksel etkin maddesinin LC-MSMS Cihazı ile Miktar Tayin

Yöntemi

Analiz süresi 15 dk ve alıkonma süresi yaklaşık 12 dk olacak şekilde metot validasyonu seçicilik, doğruluk, kesinlik, LOQ, LOD e metot stabilitesi parametreleri incelenerek oda sıcaklığı ortamı koşullarında oluşturulmuştur.

4.2.1. Dozetaksel etkin maddesinin LC-MSMS cihazında optimizasyon çalışmaları

Cihaz pozitif iyonlaşma moduna ayarlanarak Doc için, ana iyon değeri 830 m/z ve yavru iyon (geçiş iyon) değeri 549 civarlarında olduğu bulunmuştur (Yang et al., 2020). Ana iyon optimizasyonu yapmak amacıyla 10 µg/ml konsantrasyonda Doc standartı hazırlanmış ve cihaza enjekte edilerek çoklu reaksiyon izleme (mrm) değerinin 830 m/z olduğu doğrulanmıştır.

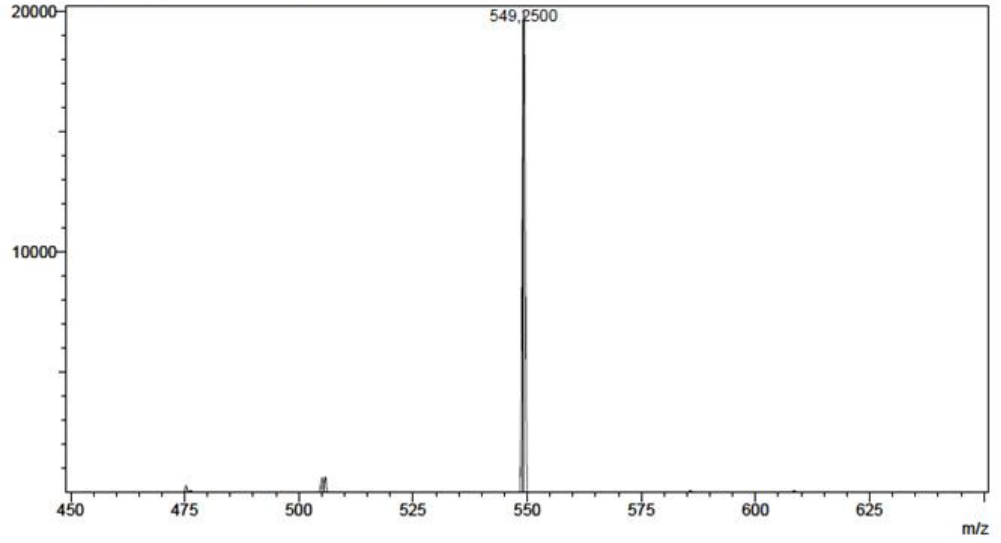


Şekil 4.39 Doc için ana iyon optimizasyonu

Yavru iyon optimizasyonunu yapmak amacıyla, ana iyon değeri olan 830 m/z cihaza girilip yavru iyon değeri belirlenmiş ve değer yaklaşık 549 m/z olarak bulunmuştur.

<Spectrum>

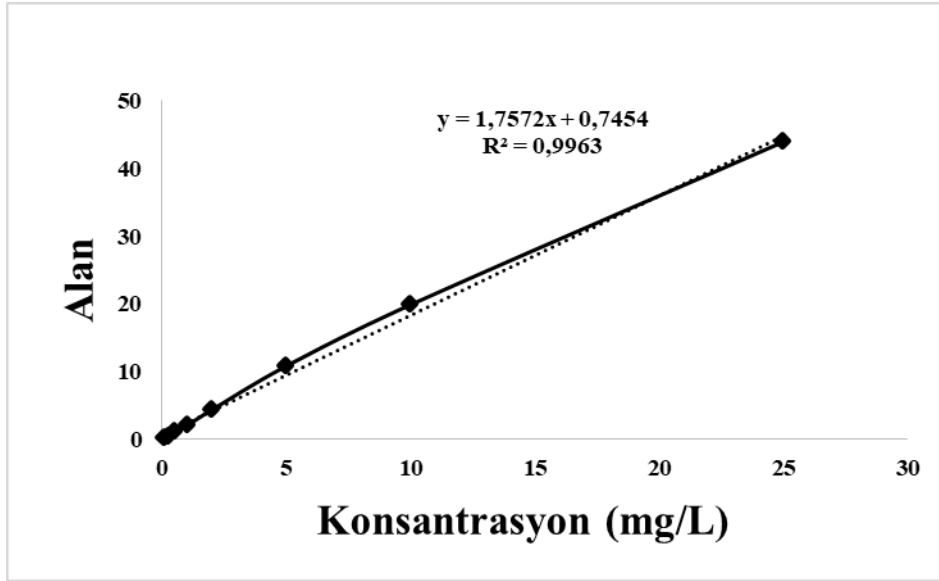
R.Time:---(Scan#:---)
 MassPeaks:1 BasePeak:549,2500(19574)
 Spectrum Mode:Averaged 0,117-0,150(8-10)
 BG Mode:Calc Polarity:Positive Segment 1 - Event 1



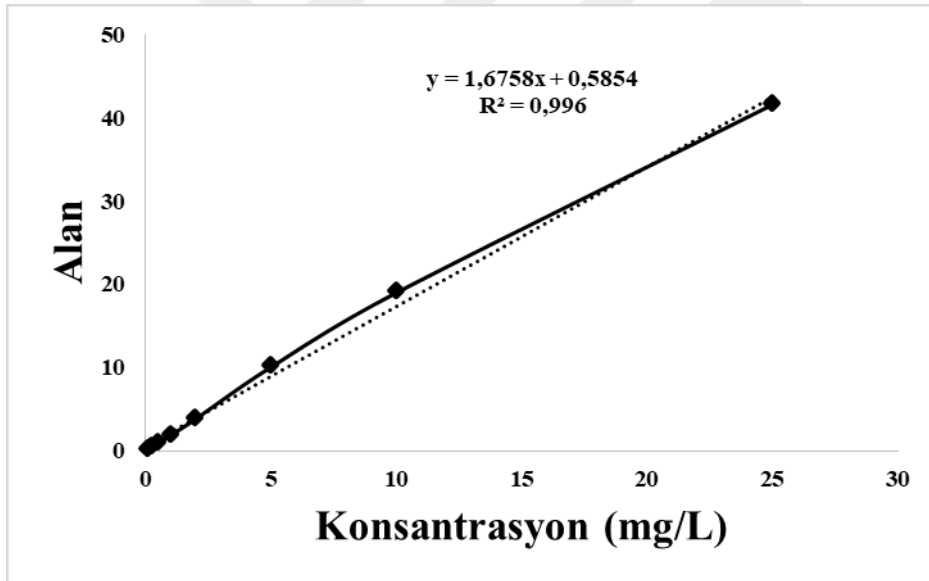
Şekil 4.40 Doc için yavru iyon optimizasyonu

4.2.2. Dozetaksel etkin maddesinin kalibrasyon eğrisi çizim çalışmaları

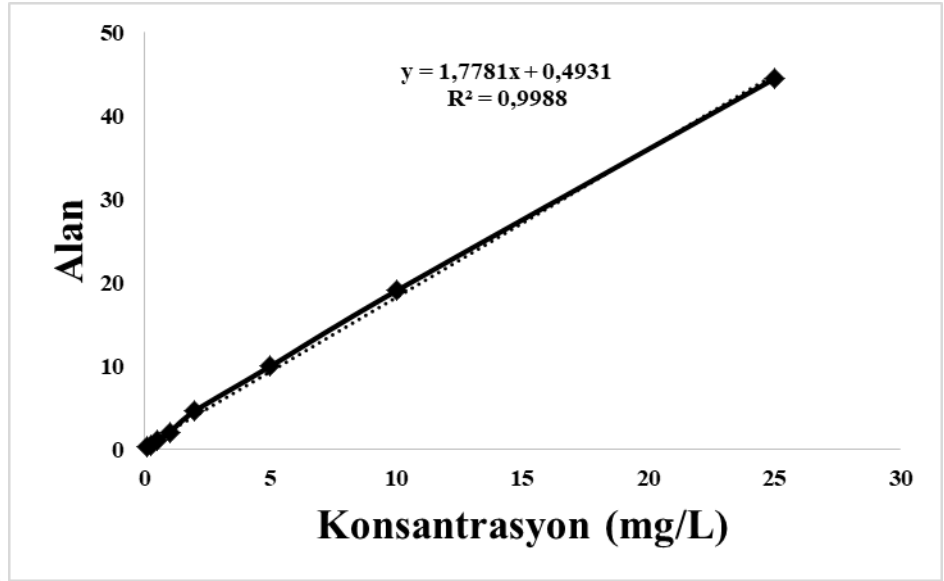
Dozetaksel'in kütlece % 45:55 PLA:gel nanoliflerine yükleme verimini bulmak amacı ile TFE çözücüsünde 0-25 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyon aralığında kalibrasyon eğrisi çizdirilmiştir. Salım profilinin inceleneceği pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 tampon ortamlarında kalibrasyon eğrileri çizdirilmiştir.



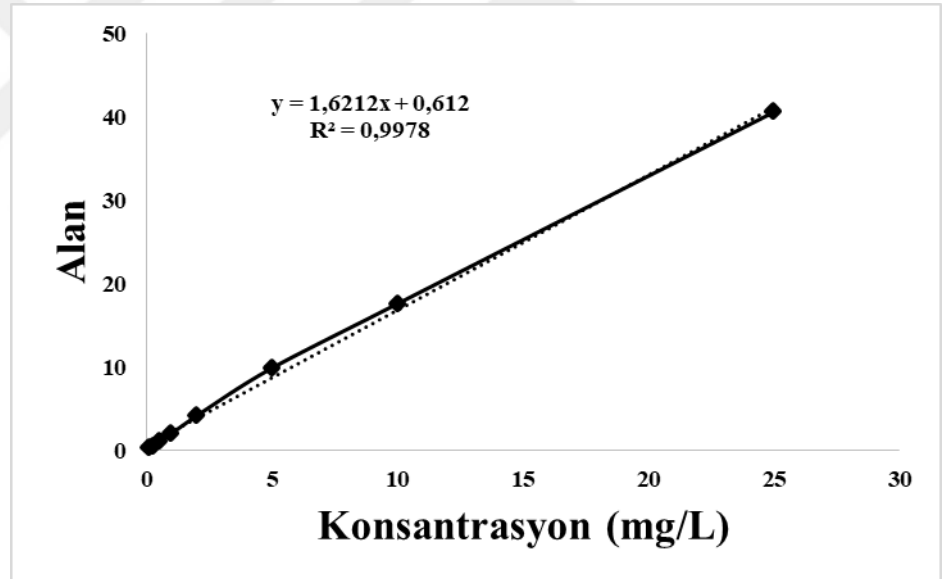
Şekil 4.41 Doc için TFE çözücüsünde hazırlanan kalibrasyon grafiği



Şekil 4.42 Doc için pH 7,4 PBS tampon ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği



Şekil 4.43 Doc için pH 5,5 PBS tampon ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği



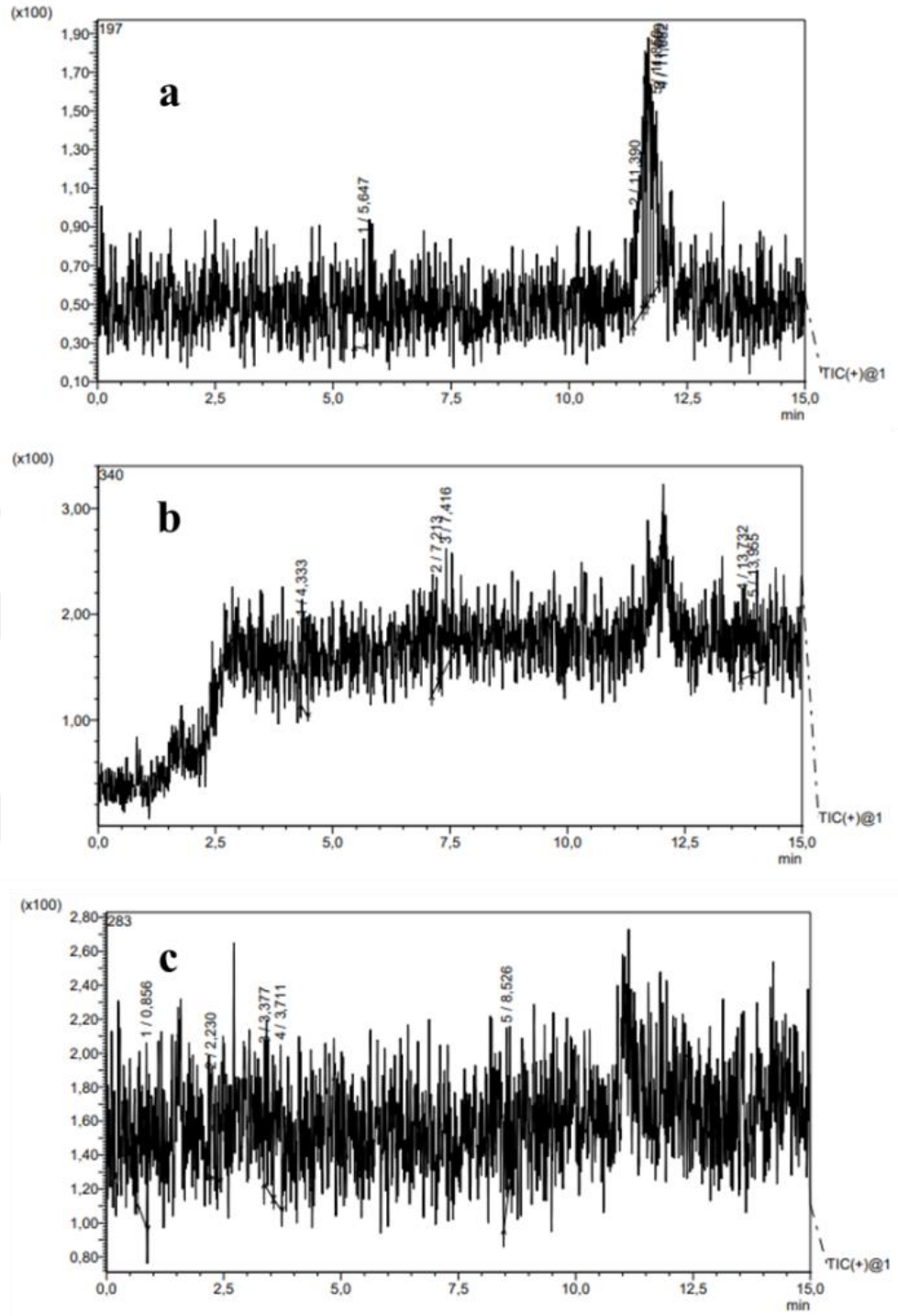
Şekil 4.44 Doc için pH 3 PBS tampon ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği

Şekil 4.41’de TFE çözücüsünde 0-25 µg/ml konsantrasyon aralığında hazırlanan Doc standartlarından elde edilen kalibrasyon grafiğinin R^2 değeri 0,9963 olduğu görülmektedir. pH 7,4 PBS tampon ortamında hazırlanan Doc standartlarından elde edilen kalibrasyon grafiğinin R^2 değeri 0,9960 (Şekil 4.42), pH 5,5 PBS tampon ortamında 0-25 µg/ml konsantrasyon aralığında hazırlanan Doc standartlarından elde edilen kalibrasyon grafiğinin için R^2 değeri 0,9988

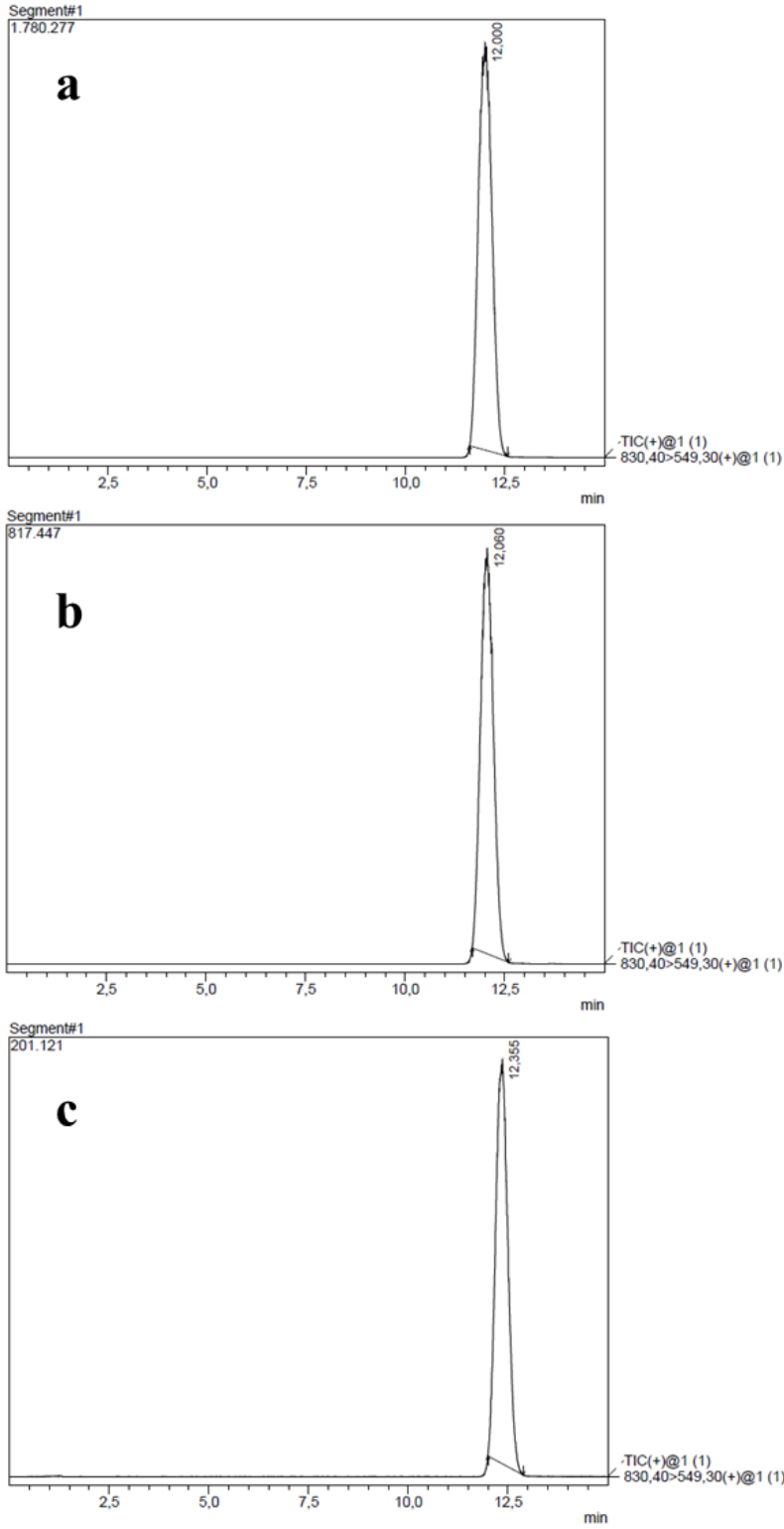
(Şekil 4.43) ve pH 3 PBS tampon ortamında 0-25 µg/ml konsantrasyon aralığında hazırlanan Doc standartlarından elde edilen kalibrasyon grafiğinin R^2 değeri 0,9978 olarak bulunmuştur (Şekil 4.44).

4.2.3. Seçicilik parametresi için çalışmalar

pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS tampon çözeltileri ile Doc ilacının LC-MSMS pikleri arasında herhangi bir girişim olup olmadığını anlamak için tampon çözeltiler cihaza enjekte edilerek kromatogramlar alınmıştır. Şekil 4.45'te pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS tampon çözeltilerinin kromatogramları görülmektedir. Şekil 4.45 (a)'daki kromatogramda pH 7,4 PBS tamponu için çok küçük şiddette bir pik gelmiş olmasında rağmen ihmal edilebilecek düzeyde olması nedeni ile girişim olarak değerlendirilmemiştir. Diğer çalışma ortamları pH 5,5 ve pH 3 tampon çözeltilerinden gelen herhangi bir girişim gözükmemektedir. Ayrıca pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 tampon çözeltilerinde 25 µg/ml konsantrasyonlarında hazırlanan Doc standartları ile karşılaştırma yapılmıştır. Şekil 4.46'da pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 tampon çözeltilerinde hazırlanan 25 µg/ml konsantrasyonlarında ki Doc standartlarının kromatogramları görülmektedir. Tablo 4.9'da Doc standartlarına ait alıkonma zamanları ve piklerin alanları verilmektedir.



Şekil 4.45 PBS çözeltilerinin LC-MSMS kromatogramları a) pH 7,4, b) pH 5,5 c) pH 3



Şekil 4.46 PBS çözeltileri içerisinde hazırlanmış 25 µg/ml Dozetaksel'e ait LC-MSMS kromatogramları a) pH 7,4, b) pH 5,5 c) pH 3

Tablo 4.9 25 µg/ml Doc standartlarının pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS tampon ortamlarında alıkonma zamanı ve alanları

Örnek Adı	Alıkonma Zamanı (dk)	Alan
pH 7,4 (25 µg/ml)	12,00	41698814
pH 5,5 (25 µg/ml)	12,06	44370378
pH 3,0 (25 µg/ml)	12,35	40558810

4.2.4. Doğruluk parametresi için çalışmalar

Doğruluk parametresi için 2 µg/ml (% 100), 1,6 µg/ml (% 80) ve 2,4 µg/ml (% 120) konsantrasyonlarında Doc standartları pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 tampon çözeltilerinde hazırlanmıştır. Hazırlanan standartlar için alan relative standart sapma (Rss) değerleri sırasıyla Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de verilmektedir.

Tablo 4.10 Doc’un pH 7,4 PBS tampon ortamındaki doğruluk parametresi

Alan Değerleri (pH 7,4)			
Numune No	1,6 µg/ml (80%)	2 µg/ml (100%)	2,4 µg/ml (120%)
1	3,298561	3,847951	4,685220
2	3,364211	3,894761	4,551963
3	3,174850	4,011210	4,751485
ort	3,279207	3,917974	4,662889
std	0,078508	0,068641	0,082970
Rss	0,023941	0,017519	0,017793

Tablo 4.11 Doc'un pH 5,5 tampon ortamındaki doğruluk parametresi

Alan Değerleri (pH 5,5)			
Numune No	1,6 µg/ml (80%)	2 µg/ml (100%)	2,4 µg/ml (120%)
1	3,498561	4,032511	5,023561
2	3,304211	3,994761	4,851963
3	3,374850	4,011210	4,596562
ort	3,392540	4,012827	4,824028
std	0,080323	0,015453	0,175437
Rss	0,023676	0,003851	0,036367

Tablo 4.12 Doc'un pH 3 tampon ortamındaki doğruluk parametresi

Alan Değerleri (pH 3)			
Numune No	1,6 µg/ml (80%)	2 µg/ml (100%)	2,4 µg/ml (120%)
1	3,124750	3,749685	4,539566
2	3,102555	3,741999	4,400050
3	3,254445	3,941293	4,495625
ort	3,160583	3,810992	4,478413
std	0,066985	0,092189	0,058242
Rss	0,021194	0,024190	0,013005

1,6 µg/ml, 2 µg/ml ve 2,4 µg/ml konsantrasyonlarında pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 gibi farklı pH ortamlarında hazırlanan standartlar için doğruluk parametresi sonuçları sırasıyla Tablo 4.13, Tablo 4.14 ve Tablo 4.15'te verilmiştir. Çalışılan her bir konsantrasyon için % gerikazanım (% GK) değerleri belirlenmiştir.

Tablo 4.13 Doc'un pH 7,4 ortamındaki doğruluk (% GK) değerleri

Numune No	Derişim Değerleri (µg/ml)		
	1,6 µg/ml (80%)	2 µg/ml (100%)	2,4 µg/ml (120%)
1	1,62	1,95	2,45
2	1,66	1,97	2,37
3	1,55	2,04	2,49
ort	1,61	1,99	2,43
%GK	100,47	99,43	101,38

Tablo 4.14 Doc'un pH 5,5 ortamındaki doğruluk (% GK) değerleri

Numune No	Derişim Değerleri (µg/ml)		
	1,6 µg/ml (80%)	2 µg/ml (100%)	2,4 µg/ml (120%)
1	1,69	1,99	2,55
2	1,58	1,97	2,45
3	1,62	1,98	2,31
ort	1,63	1,98	2,44
%GK	101,91	98,97	101,49

Tablo 4.15 Doc'un pH 3 ortamındaki doğruluk (% GK) değerleri

Numune No	Derişim Değerleri (µg/ml)		
	1,6 µg/ml (80%)	2 µg/ml (100%)	2,4 µg/ml (120%)
1	1,61	1,99	2,48
2	1,59	1,99	2,39
3	1,69	2,11	2,45
ort	1,63	2,03	2,44
%GK	101,77	101,42	101,63

pH 7,4 ortamında 1,6 µg/ml için % GK 100,47, 2 µg/ml için % GK 99,43, 2,4 µg/ml için % GK 101,38, pH 5,5 ortamında 1,6 µg/ml için % GK 101,91, 2 µg/ml için % GK 98,97, 2,4 µg/ml için % GK 101,49 ve pH 3 ortamında 1,6 µg/ml için % GK 101,77, 2 µg/ml için % GK 101,42, 2,4 µg/ml için % GK

101,63 olarak ölçülmüştür. Sonuçların hepsi % 95 güven (k=2) limit aralığına uygundur.

4.2.5. Kesinlik parametresi için çalışmalar

Sistem kesinliğini belirlemek amacıyla pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS tampon ortamlarında 2 µg/ml'lik (% 100) konsantrasyonlar cihaza 6 kez enjekte edilmiş ve standart sapma (ss) ile Rss değerleri belirlenmiştir. Tablo 4.16'da sistem kesinliği için hesaplanan alanlar ve % Rss değerleri verilmiştir.

Tablo 4.16 Sistem kesinliğine ait sonuçlar

pH 7,4			pH 5,5			pH 3		
Numune No	Alıkonma Zamanı (dk)	Alan	Numune No	Alıkonma Zamanı (dk)	Alan	Numune No	Alıkonma Zamanı (dk)	Alan
1	12,026	3,859	1	12,035	4,613	1	11,950	4,216
2	11,950	3,956	2	11,946	4,512	2	12,031	4,103
3	11,933	3,948	3	11,932	4,574	3	12,027	4,08
4	12,047	3,875	4	11,958	4,581	4	12,113	4,237
5	12,126	3,795	5	12,141	4,623	5	12,127	4,008
6	12,056	3,850	6	12,048	4,596	6	11,934	4,128
ort	12,023	3,880	ort	12,010	4,583	ort	12,030	4,128
ss	0,070	0,060	ss	0,080	0,040	ss	0,080	0,090
% Rss	0,600	1,590	% Rss	0,670	0,860	% Rss	0,660	1,080

pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS tampon ortamlarında % Rss değeri alıkonma zamanlarına bakılarak sırasıyla % 0,6, % 0,67 ve % 0,66 olarak belirlenmiştir. Sonuçların hepsi % 95 güven (k=2) limit aralığına uygundur.

Sistem kesinliğini belirlemek amacıyla tekrarlanabilirlik çalışması yapılmıştır. pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS tampon ortamlarında 2 µg/ml'lik (% 100) konsantrasyonlar cihaza 6 kez enjekte edilmiş standart sapma (ss) ile % Rss ve % gerikazanım değerleri hesaplanmıştır. Tablo 4.17'de tekrarlanabilirlikten gelen ve alan değerlerinden hesaplanan % Rss ve % gerikazanım değerleri verilmiştir.

Tablo 4.17 Tekrarlanabilirlik için Rss değerleri

pH 7,4			pH 5,5			pH 3		
Numune	Alan Değerleri	% GK	Numune	Alan Değerleri	% GK	Numune	Alan Değerleri	% GK
1	3,888	99,25	1	4,559	101,18	1	4,182	100,81
2	4,008	98,70	2	4,575	98,62	2	4,133	99,27
3	4,012	98,40	3	4,622	98,96	3	4,101	99,49
4	3,896	99,46	4	4,589	99,83	4	4,272	99,18
5	3,799	99,89	5	4,478	103,24	5	4,055	98,84
6	3,842	100,21	6	4,613	99,63	6	4,175	98,87
Ort	3,941	99,32	Ort	4,623	100,24	Ort	4,203	99,41
ss	0,068	0,627	ss	0,088	1,564	ss	0,048	0,665
%Rss	1,7	0,632	%Rss	1,9	1,560	%Rss	1,1	0,669

pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS tampon ortamlarında tekrarlanabilirlikten gelen % Rss değeri alıkonma zamanlarına bakılarak sırasıyla % 1,7, % 1,9 ve % 1,1 olarak ölçülmüştür. Sonuçların hepsi % 95 güven (k=2) limit aralığına uygundur.

4.2.6. Saptama sınırı (LOD) ve tespit sınırı (LOQ) değerleri

LOD ve LOQ değerlerini belirlemek amacıyla pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS tampon ortamlarında hazırlanan 2 µg/ml'lik (% 100) konsantrasyonlar cihaza 10 kez enjekte edildi. pH 7,4 için LOD değeri 0,11 µg/ml ve LOQ değeri 0,34 µg/ml, pH 5,5 için LOD değeri 0,037 µg/ml ve LOQ değeri 0,11 µg/ml ve pH 3 için LOD değeri 0,20 µg/ml ve LOQ değeri 0,62 µg/ml olarak belirlendi.

4.2.7. Metot stabilitesi çalışmaları

Metotta kolon sıcaklığı, akış hızı ve kolon değiştirilerek yapılan çalışmalarda alan ölçümleri yapılır ve gerçek metot ile karşılaştırma yapılarak limit değerlere bakılır. Tablo 4.18'de 30 °C sıcaklıkta akış hızı 1,2 ml/sa olan metot için akış hızları 1,1 ml/sa ve 1,3 ml/sa olmak üzere değiştirilmiş ve birbirleri ile karşılaştırılarak gerikazanım üzerinden sapma oranları incelenmiştir. Sonuçların hepsi % 95 güven (k=2) limit aralığına uygundur.

Tablo 4.18 Akış değerleri değiştirilerek yapılan çalışmalar

1,2 ml/sa akış hızı/30°C		1,1 ml/sa akış hızı/30°C		1,3 ml/sa akış hızı/30°C	
	Alan		Alan %		Alan %
1. std	4,285962	1. std	4,222963 98,28	1. std	4,258742 99,11
2. std	4,389965	2. std	4,352612 101,30	2. std	4,236532 98,59
3. std	4,349512	3. std	4,21563 98,11	3. std	4,323652 100,62
4. std	4,202485	4. std	4,274515 99,48	4. std	4,253222 98,98
5. std	4,296560	5. std	4,362654 101,53	5. std	4,326663 100,69
6. std	4,255874	6. std	4,315959 100,44	6. std	4,355480 101,36

Tablo 4.19’da 30 °C sıcaklıkta akış hızı 1,2 ml/sa olan metot için kolon sıcaklıkları 25 °C ve 35 °C olarak değiştirilmiş ve birbirleri ile karşılaştırılarak gerikazanım üzerinden sapma oranları incelenmiştir. Sonuçların hepsi % 95 güven (k=2) limit aralığına uygundur.

Tablo 4.19 Kolon sıcaklık değerleri değiştirilerek yapılan çalışmalar

1,2 ml/sa akış hızı/30°C		1,2 ml/sa akış hızı/25°C		1,2 ml/sa akış hızı/35°C	
	Alan		Alan %		Alan %
1. std	4,285962	1. std	4,326114 100,68	1. std	4,296566 99,99
2. std	4,389965	2. std	4,274855 99,49	2. std	4,222541 98,27
3. std	4,349512	3. std	4,248632 98,88	3. std	4,213630 98,06
4. std	4,202485	4. std	4,379478 101,93	4. std	4,217369 98,15
5. std	4,296560	5. std	4,369620 101,70	5. std	4,316999 100,47
6. std	4,255874	6. std	4,327488 100,72	6. std	4,322589 100,60

Tablo 4.20’de 30 °C sıcaklıkta akış hızı 1,2 ml/sa olan metot için tüm özellikleri aynı farklı bir kolon kullanılmış ve diğer kolon çalışmaları ile karşılaştırılarak gerikazanım üzerinden sapma oranları incelenmiştir. Sonuçların hepsi % 95 güven (k=2) limit aralığına uygundur.

Tablo 4.20 Aynı özellikte farklı kolon ile yapılan stabilite çalışmaları

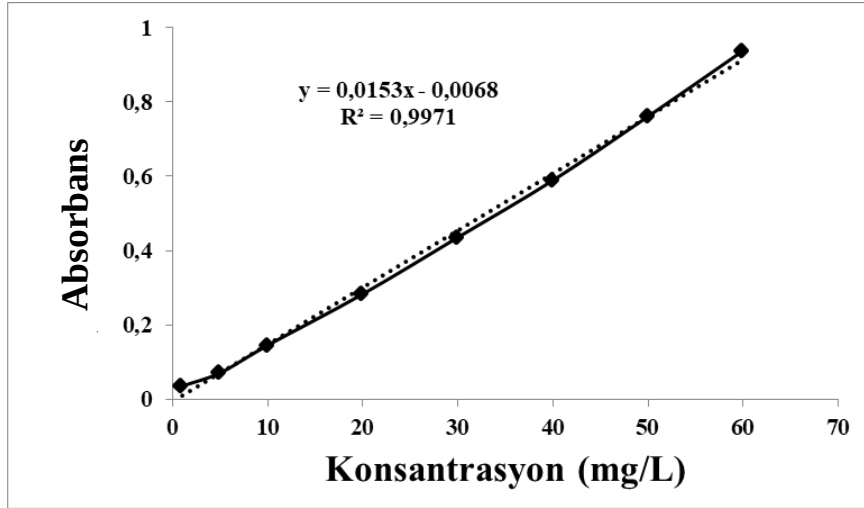
1,2 ml/sa akış hızı/30°C		1,2 ml/sa akış hızı/30°C Farklı kolon		
	Alan		Alan	%
1. std	4,285962	1. std	4,292953	99,91
2. std	4,389965	2. std	4,274193	99,47
3. std	4,349512	3. std	4,325100	100,66
4. std	4,202485	4. std	4,359632	101,46
5. std	4,296560	5. std	4,290704	99,85
6. std	4,255874	6. std	4,271003	99,40

4.3. Heparin etkin maddesinin UV Spektrofotometresi Cihazında Kalibrasyon Eğrisi Çizim Çalışmaları

TBO ile boyanan Heparinin UV bölgesinde dalga boyu 530 nm olarak alınmış ve ana stok çözeltisi bölüm 3.6’ da anlatıldığı gibi 1000 µg/ml konsantrasyon olacak şekilde hazırlanmıştır.

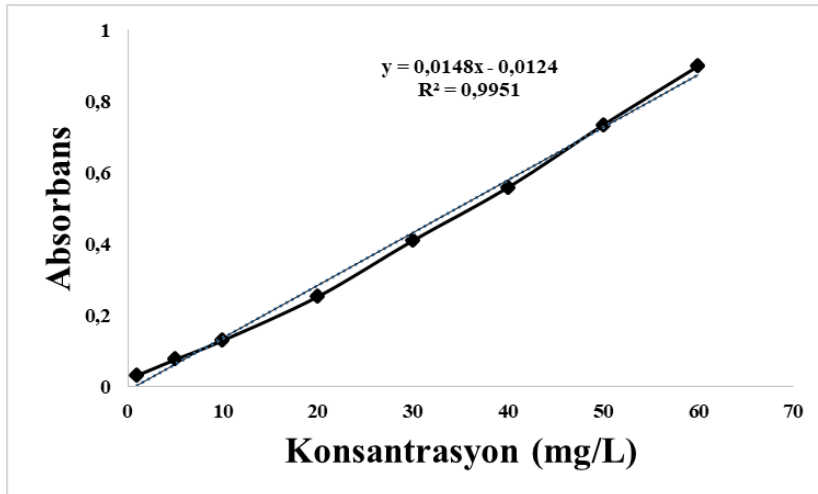
4.3.1. HP etkin maddesinin TFE:su (hacimce 3:2) çözücüsünde kalibrasyon eğrisinin çizilmesi

Bu metodun seçilmesinin amacı absorbans okuması için dalga boyunun 530 nm civarlarına getirilmesidir (Liu et al., 2014). HP’in yükleme verimini bulmak için hacimce TFE:su (3:2) çözücüsünde 0-60 mg/L konsantrasyon aralığında, salım profilini incelemek için ise pH 7,4, pH 5,5 ve pH 3 PBS salım ortamlarında 0-60 mg/L konsantrasyon aralığında kalibrasyon eğrileri çizdirilmiştir.

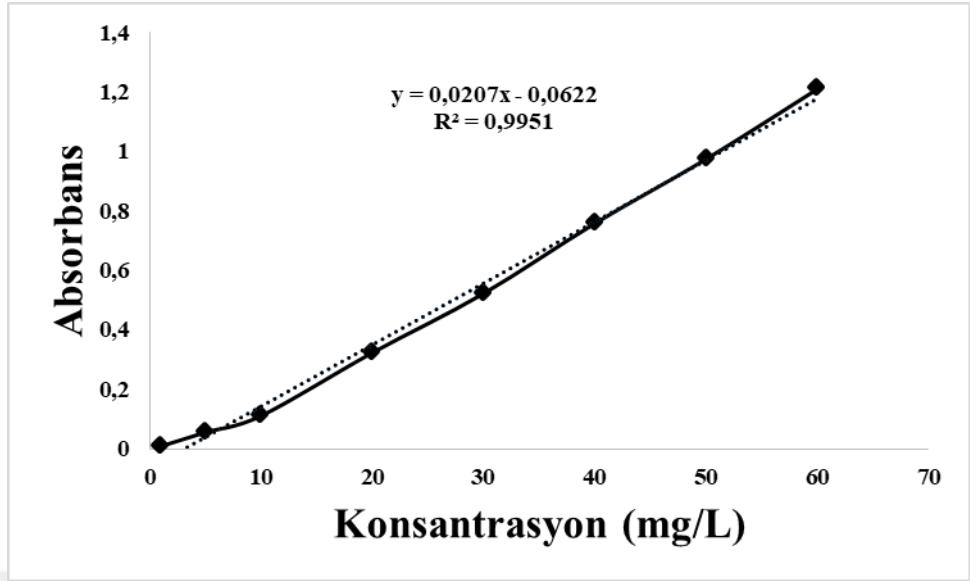


Şekil 4.47 Heparinin TFE:su (3:2) çözütüsünde hazırlanan kalibrasyon grafiği

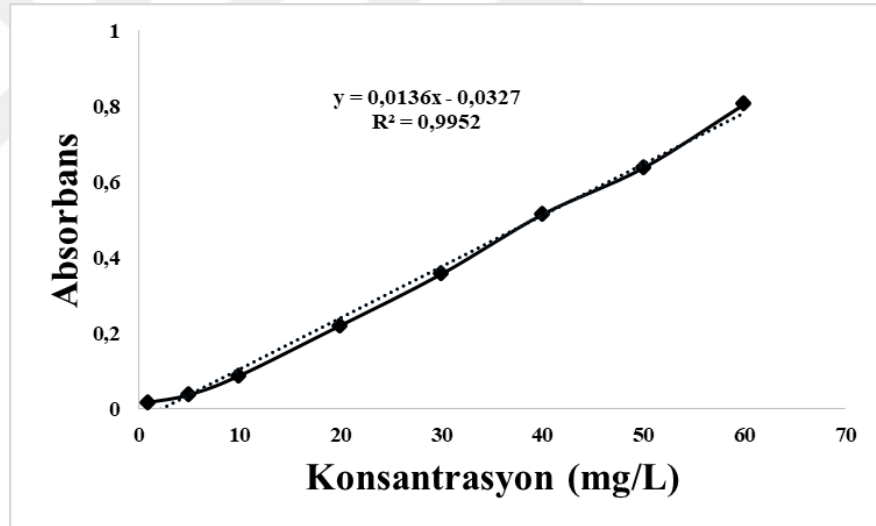
Şekil 4.47'ye bakıldığında TFE:su (3:2)'da hazırlanan HP standartlarından elde edilen kalibrasyon grafiğinin R^2 değeri 0,9971 olduğu görülmektedir. pH 7,4 ortamında hazırlanan HP standartlarından elde edilen kalibrasyon grafiğinin R^2 değeri 0,9951 (Şekil 4.48), pH 5,5 ortamında hazırlanan HP standartlarından elde edilen kalibrasyon grafiğinin için R^2 değeri 0,9951 (Şekil 4.49) ve pH 3 ortamında hazırlanan HP standartlarından elde edilen kalibrasyon grafiğinin R^2 değeri 0,9952 olarak bulunmuştur (Şekil 4.50).



Şekil 4.48 Heparinin PBS pH 7,4 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği



Şekil 4.49 Heparinin PBS pH 5,5 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği



Şekil 4.50 Heparinin PBS pH 3 ortamında hazırlanan kalibrasyon grafiği

4.4. İlaçların Nanoliflere Yüklene Verimlerinin Hesaplanmasına Ait

Çalışmalar

İlaç yüklü nanoliflerin farklı bölgelerinden 3 adet parça kesilerek tartılmıştır. Doc içeren nanoliflerden kesilen parçalar 1 ml TFE çözücüsünde çözülmüş ve LC-MSMS cihazında Doc miktarları belirlenmiştir. HP içeren nanoliflerden kesilen parçalar TFE:su (hacimce 3:2) çözücüsünde çözülmüş ve

UV Spektrofotometre cihazında HP miktarları belirlenmiştir. Tablo 4.21’de nanoliflere yüklenen ilaçların yükleme verimlerinin değerleri görülmektedir.

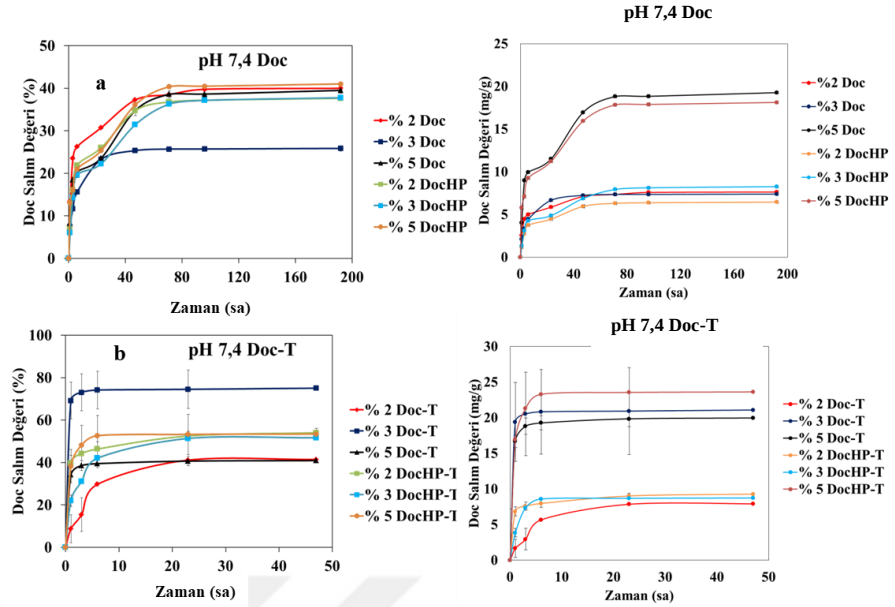
Tablo 4.21 İlaçların yükleme miktarları

İlaç	Nanolifler	Yüklenen Miktar (mg/g)	% Yükleme Miktarı
Doc	% 2 Doc	19,12	95,62 $\pm$ 2,64
	% 3 Doc	28,67	95,54 $\pm$ 1,64
	% 5 Doc	48,23	97,65 $\pm$ 0,51
	% 2 DocHP	17,2	86,02 $\pm$ 4,15
	% 3 DocHP	21,93	73,10 $\pm$ 1,94
	% 5 DocHP	44,24	88,48 $\pm$ 1,12
HP	% 2 HP	17,22	86,10 $\pm$ 1,90
	% 3 HP	23,88	79,60 $\pm$ 1,30
	% 5 HP	41,37	82,74 $\pm$ 1,16
	% 2 DocHP	16,68	83,38 $\pm$ 1,41
	% 3 DocHP	24,25	80,84 $\pm$ 4,25
	% 5 DocHP	33,38	66,75 $\pm$ 1,37

Tablo 4.21’e göre en düşük yükleme verimi % 66,75 $\pm$ 1,37 ile kütlece % 5 DocHP olurken en yüksek verim % 97,65 $\pm$ 0,51 ile kütlece % 5 Doc yüklü nanolife aittir.

4.5. Dozetaksel Yüklü Nanoliflerde *İn-vitro* Salım Çalışmaları

İlaç miktarlarının salım profiline etkisini incelemek amacı ile kütlece % 2, 3 ve 5 oranlarında Doc ilacı kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerine yüklenmiştir. Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 7,4 ve tween 80 içeren pH 7,4 tampon ortamlarında ki (37 °C sıcaklıkta) Doc kanser ilacı salımı Şekil 4.51 (a) ve 4.51 (b)’de gösterilmiştir.



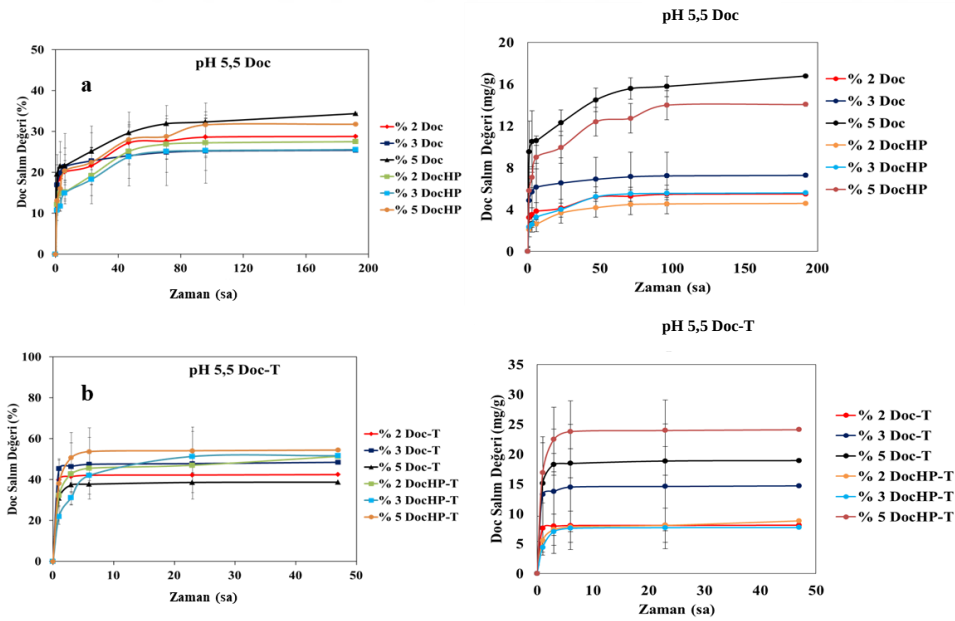
Şekil 4.51 a) Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 7,4 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı b) Doc ve DocHP nanoliflerinden hacimce % 0,025 Tween 80 içeren pH 7,4 tampon ortamındaki % ve mg/g olarak Doc salımı

% 2 Doc nanolifinin pH 7,4 ve 37 °C sıcaklık olan fizyolojik koşullarda ilacın ortalama % $39,7 \pm 0,8$ ini yaklaşık 100 saat gibi uzun bir sürede yavaş yavaş saldıgı bulunmuştur. % 3 Doc nanolifi dışında Doc ve DocHP nanoliflerinin hepsi pH 7,4 tampon ortamında benzer salım profili sergilemiş, sadece % 3 Doc nanolifi yapısındaki ilacın % 24'ünü 40 saatte salmıştır. Aynı malzemelerin mg/g olarak ilaç salım profillerine bakıldığında % 2 ve % 3 Doc nanolifleri ortalama 7 mg/g Doc salarak benzer salım profili sergilediği görülmüştür. Bu sonuçlara göre % 2 Doc ve % 3 Doc nanolifleri için ilaç salımının anlamlı bir değişime neden olmadığı söylenebilmektedir. Yüklenen ilaç miktarı % 5'e arttırıldığında ise beklendiği gibi 18,8 mg/g ilaç 70 saatte linear bir şekilde salınmıştır. Bu sonuçlara göre yüklenen ilaç miktarının % 5'lere çıkartılması ile ilaç salım miktarının 2,5 kat arttırılabildiği gösterilmiştir. Benzer şekilde ikili ilaç etkin maddesi içeren DocHP nanoliflerinde de yüklenen ilaç konsantrasyonu arttırıldığında ilaç salımının Doc nanolifleri ile hemen hemen aynı olduğu tespit edilmiştir.

Doc ilacının hidrofobik bir ilaç olmasından dolayı sulu çözeltilerde salım miktarının arttırılabilmesi için ortama tween 80 eklenerek ilacın salım miktarının arttırılması amaçlanmaktadır (Tran et al., 2021). Bu amaçla farklı miktarlarda Doc

ve DocHP nanoliflerinden tween 80 içeren pH 7,4 tampon ortamında 37 °C sıcaklıkta elde edilen Doc salım profilleri Şekil 4.51 (b)'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde tween 80 içeren pH 7,4 tampon ortamında % 2 Doc nanoliflerinin ilacın % $41,1 \pm 0,7$ 'sini 24 saatte hızlı bir şekilde saldıgı görülmektedir. % 3 Doc nanoliflerinde ilaç salım değeri % 75'lere kadar arttırılmış olsa bile yüklediği ilacı 10 saat gibi çok kısa bir sürede salmıştır. İlaç yükleme miktarına göre mg/g olarak Doc salım miktarları incelendiğinde, yüklenen ilaç miktarı arttırıldığında, alınan ilaç miktarının arttığı ve 23,6 mg/g Doc salımı ile en yüksek miktarda ilacın % 5 DocHP nanoliflerinde görüldüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre tween 80'in Doc etkin maddesinin çözünme kapasitesini arttırarak ilaç taşıyıcı sistemden hızlı ve fazla miktarda salmasına neden olduğu sonucuna varılmaktadır. Bu sonuçların Doc salım miktarını arttırmak için literatürde yapılmış olan çalışmalara benzerlik gösterdiği görülmektedir (Tran et al., 2021).

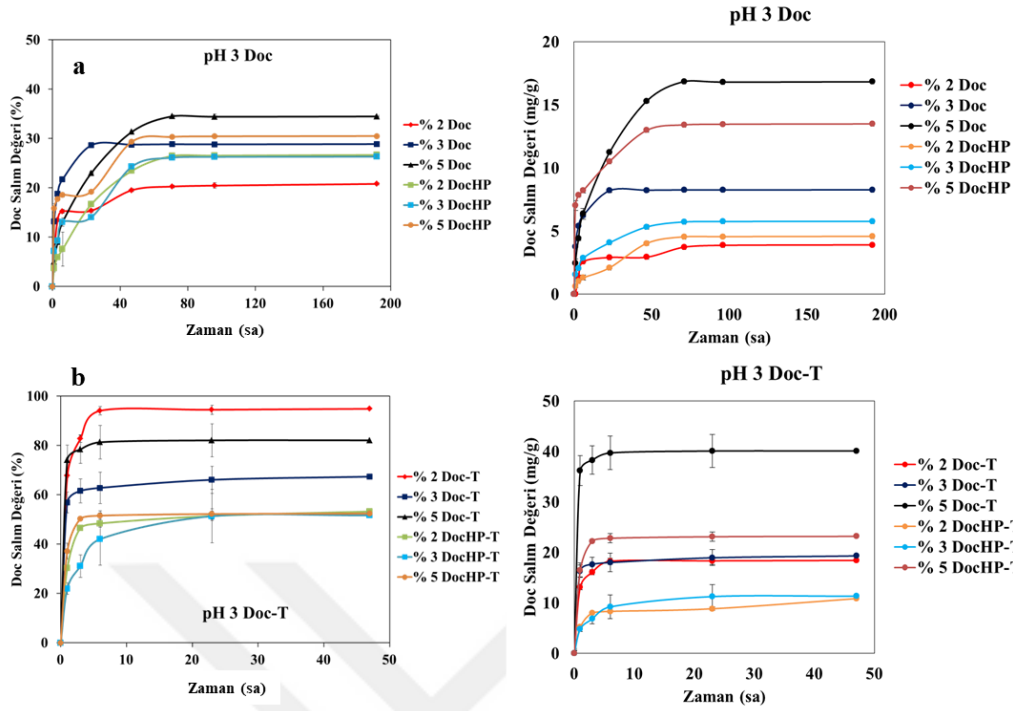
Benzer şekilde farklı miktarlarda Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 5,5 ve tween 80 içeren pH 5,5 tampon ortamlarında, 37 °C sıcaklıkta Doc kanser ilacı salımı Şekil 4.52 (a) ve 4.52 (b)'de gösterilmiştir.



Şekil 4.52 a) Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 5,5 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı b) Doc ve DocHP nanoliflerinden hacimce % 0,025 Tween 80 içeren pH 5,5 tampon ortamındaki % ve mg/g olarak Doc salımı

Cilt pH değeri olan pH 5,5 tampon ortamında yüklenen Doc ilacı, en fazla % 5 Doc nanoliflerinden yaklaşık % 32' sini 100 saatte saldığı görölmüştür. Tween 80 içeren pH 5,5 tamponunda ise sadece 8 saatte yüklenen ilacın maksimum % 50' sini saldığı tespit edilmiştir. Doc ilacının mg/g olarak nanoliflerden salım miktarları incelendiğinde ilaç yükleme miktarı arttırıldıkça ilaç salım miktarının da arttığı ve % 5 Doc ve % 5 DocHP nanoliflerinden pH 5,5 ortamında sırasıyla 16,7 ve 14,1 mg/g Doc etkin maddesini 100 saat gibi uzun bir sürede giderek artan bir şekilde saldığı tespit edilmiştir. Buna karşın aynı nanolifler tween 80 içeren pH 5,5 ortamında sırasıyla 18,9 ve 24,1 mg/g gibi daha yüksek miktarda Doc salsı bile, bu salımın yaklaşık 3 saatte tamamlandığı görölmüştür. pH 7,4 tampon ortamındaki verilere benzer şekilde pH 5,5 cilt pH değeri de hemen hemen aynı miktarda ilaç saldığı ve tampon ortamına tween 80 eklenmesi ile salım miktarının arttırılabildiği sonucuna varılmıştır. Buna karşın uzun süreli bir salım gerçekleştirilebilmesi için tween 80 eklenmesinin gerekli olmadığı görölmektedir.

Farklı miktarlarda Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 3,0 ve tween 80 içeren pH 3,0 tampon ortamlarında, 37 °C sıcaklıkta Doc kanser ilacı salımı Şekil 4.53 (a) ve 4.53 (b)'de gösterilmiştir.

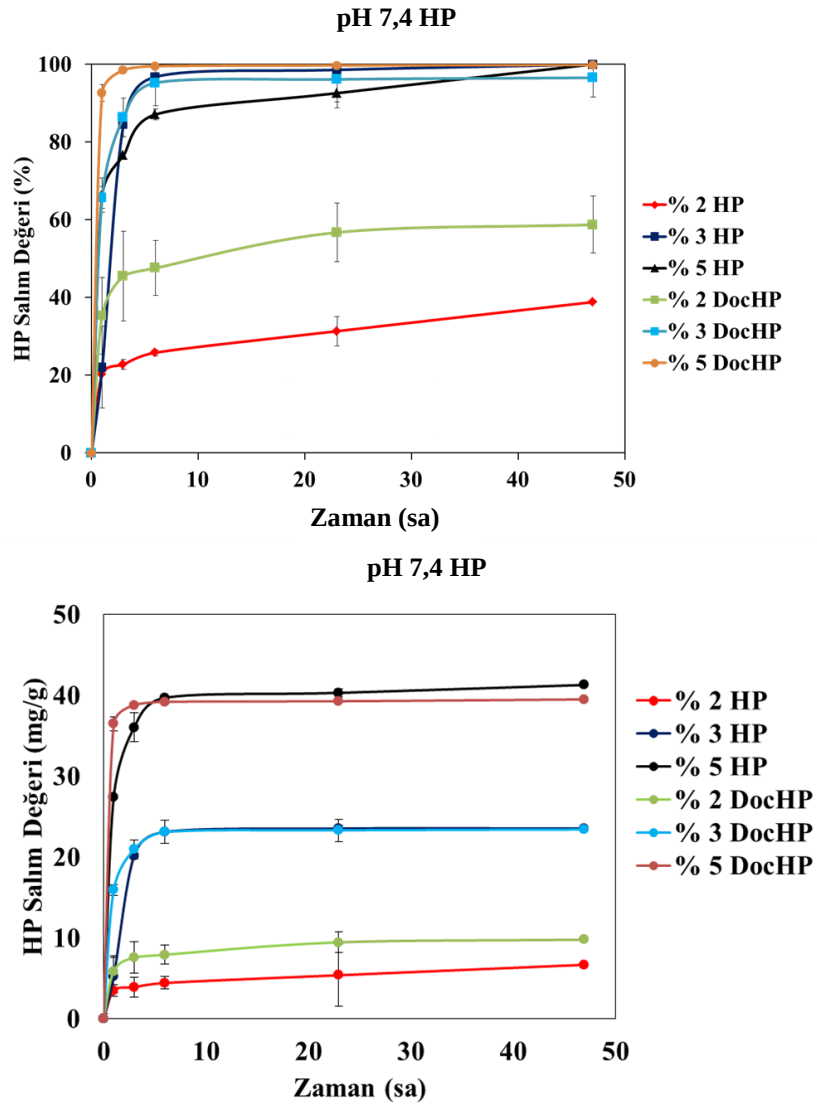


Şekil 4.53 a) Doc ve DocHP nanoliflerinden pH 3 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak Doc salımı b) Doc ve DocHP nanoliflerinden hacimce % 0,025 Tween 80 içeren pH 3 tampon ortamındaki % ve mg/g olarak Doc salımı

Mide pH değerinde olan pH 3 tampon ortamında Doc ve DocHP nanoliflerinin Doc ilacının maksimum % 35' ini 80 saatte saldıgı görülmektedir. Asidik koşullardaki ilaç salımında % 5 Doc yüklü nanoliflerin 16,8 mg/g Doc salımı ile en fazla miktarda ilaç saldıgı tespit edilmiştir. Buna karşın Tween 80 içeren pH 3,0 tamponunda ise % 50' si ile % 95' i arasında değişen miktarlarda Doc ilacını 6 saat gibi kısa bir sürede saldıgı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde ilaç salım miktarının Tween 80 içeren pH 3,0 ortamında % 2 Doc içeren nanoliflerde 18,4 mg/g iken, % 5 Doc içeren nanoliflerde 40,1 mg/g ilaç salım miktarlarına yükseldiği görülmüştür.

4.6. Heparin Yüklü Nanoliflerde *In-vitro* Salım Çalışmaları

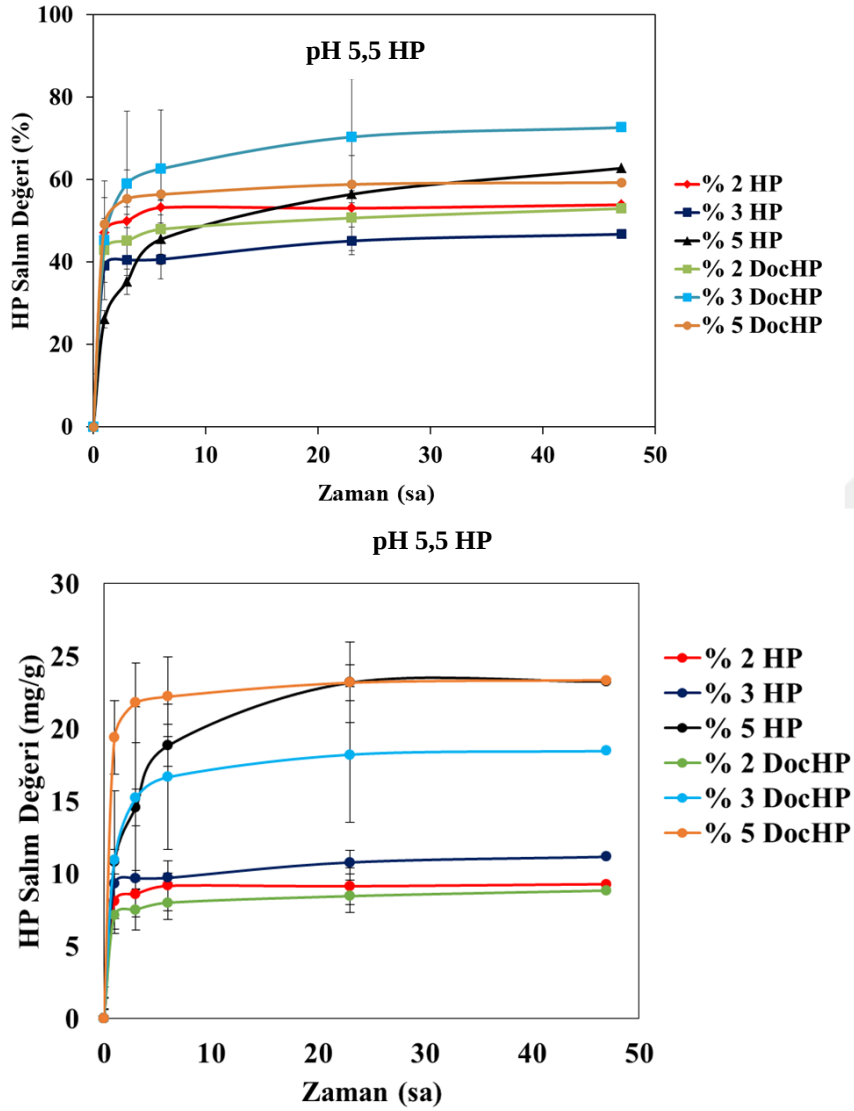
HP ve DocHP yüklenen PLA:Gel nanoliflerinden HP salım miktarları, pH 7,4, pH 5,5, pH 3,0 tampon ortamlarında ve 37 °C sıcaklıkta belirlenmiştir. HP ve DocHP nanoliflerinden pH 7,4 tampon ortamındaki (37 °C sıcaklıkta) HP salımı Şekil 4.54 (a) ve 4.54 (b)'de gösterilmiştir.



Şekil 4.54 HP ve DocHP nanoliflerinden pH 7,4 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak HP salımı

Şekil 4.54 incelendiğinde, % 2 HP ve % 2 DocHP nanoliflerinin pH 7,4 ortamında HP ilacının sırasıyla % 37 ve % 50'sini 48 saatte saldıgı bulunmuştur. Buna karşın % 3 ve % 5 HP nanoliflerinin HP'nin tamamını maksimum 10 saat gibi çok kısa bir sürede saldıgı tespit edilmiştir. İlaç salım miktarı mg/g olarak incelendiğinde ise, % 2, 3 ve 5 HP yüklü nanoliflerin sırasıyla 6,7, 23,5 ve 41,6 mg/g HP saldıgı görülmektedir. Benzer şekilde HP salımı DocHP nanoliflerinde de hemen hemen aynı miktarlarda olacak şekilde bulunmuştur. Böylece HP yükleme miktarı artırıldıkça, ilaç salım miktarının da aynı oranda arttığı söylenebilir.

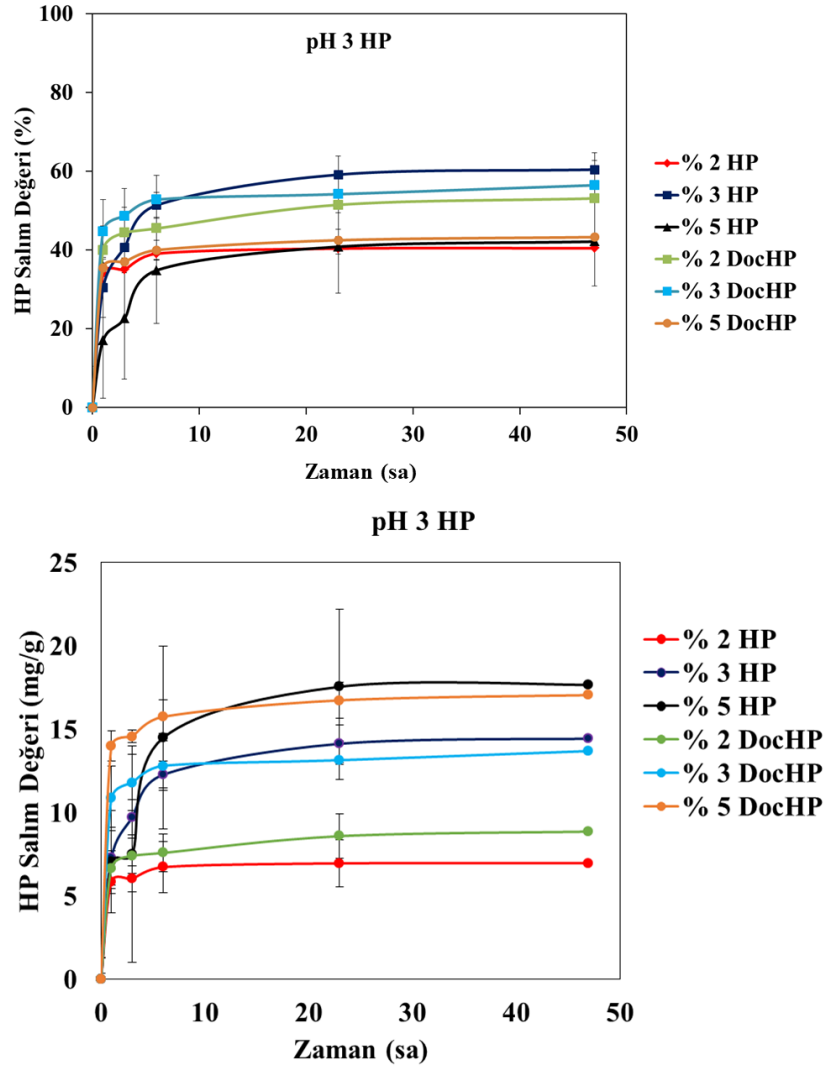
Benzer şekilde farklı oranlarda HP ve DocHP yüklenen nanoliflerin pH 5,5 ortamında ilaç salım profilleri Şekil 4.55'te verilmiştir.



Şekil 4.55 HP ve DocHP nanoliflerinden pH 5,5 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak HP salımı

Sonuçlar incelendiğinde yüklenen HP ilacının maksimum % 66'sının 24 saat içerisinde pH 5,5 ortamına salındığı tespit edilmiştir. Malzeme değişimine bağlı ilaç salım miktarlarına bakıldığında ise % 2 HP nanoliflerinden 9,2 mg/g ilaç, % 3 HP nanoliflerinden 11,4 mg/g ilaç ve % 5 HP nanoliflerinden ise 23,3 mg/g ilaç 24 saat içerisinde hızlı bir şekilde salmıştır. Sonuçlara göre yüklenen ilaç arttığında ilaç salım miktarı da giderek artmıştır ve DocHP nanoliflerinde de benzer salım profilleri elde edilmiştir.

HP ve DocHP yüklenen nanoliflerin pH 3,0 ortamındaki ilaç salım sonuçları ise Şekil 4.56'da gösterilmiştir.



Şekil 4.56 HP ve DocHP nanoliflerinden pH 3 tampon çözeltisinde % ve mg/g olarak HP salımı

Sonuçlara göre HP yüklü tüm nanoliflerden ilacın % 38-60 gibi değişen bir oranda yaklaşık 10 saat gibi kısa bir sürede salındığı ve ilaç yükleme miktarına bağlı olarak ilaç salım miktarının mg/g olarak giderek arttığı tespit edilmiştir. Maksimum ilaç salımının 17,7 mg/g HP salımı ile % 5 HP nanoliflerinde görüldüğü ve 17,0 mg/g HP salımı ile % 5 DocHP nanoliflerinde de benzer salım profili sergilediği bulunmuştur.

Bae ve arkadaşlarının (Bae et al., 2018) yaptıkları çalışmada pH 7,4 PBS tampon ortamından salınan HP'nin ilk 8 saatte % 80 civarlarına geldiği ve 20 gün sonunda pek değişmediği gözlemlenmiştir. Bir başka çalışmada kitosan-hyaluronik asit nanopartiküllerine yüklenen HP'nin salım profili incelenmiş ve pH 7,4 içerisinde 12 saat içerisinde % 80 oranında HP salındığı rapor edilmiştir (Oyarzun-Ampuero et al., 2009). Ayrıca şekillere bakıldığında pH değeri azaltıldığında HP'nin salım değerlerinin de azaldığı görülmüştür. Bunun nedeni pH değeri azaldıkça HP'nin yapısındaki sülfatların desülfasyona uğrayarak kopmaları ve HP'nin yapısının bozulmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Kozłowski et al., 2023, 2021). Yapılan çalışmada benzer sonuçlar elde edilerek pH değerinin 7,4'den 3,0'e düşmesi ile salım miktarı önemli ölçüde azalmıştır.

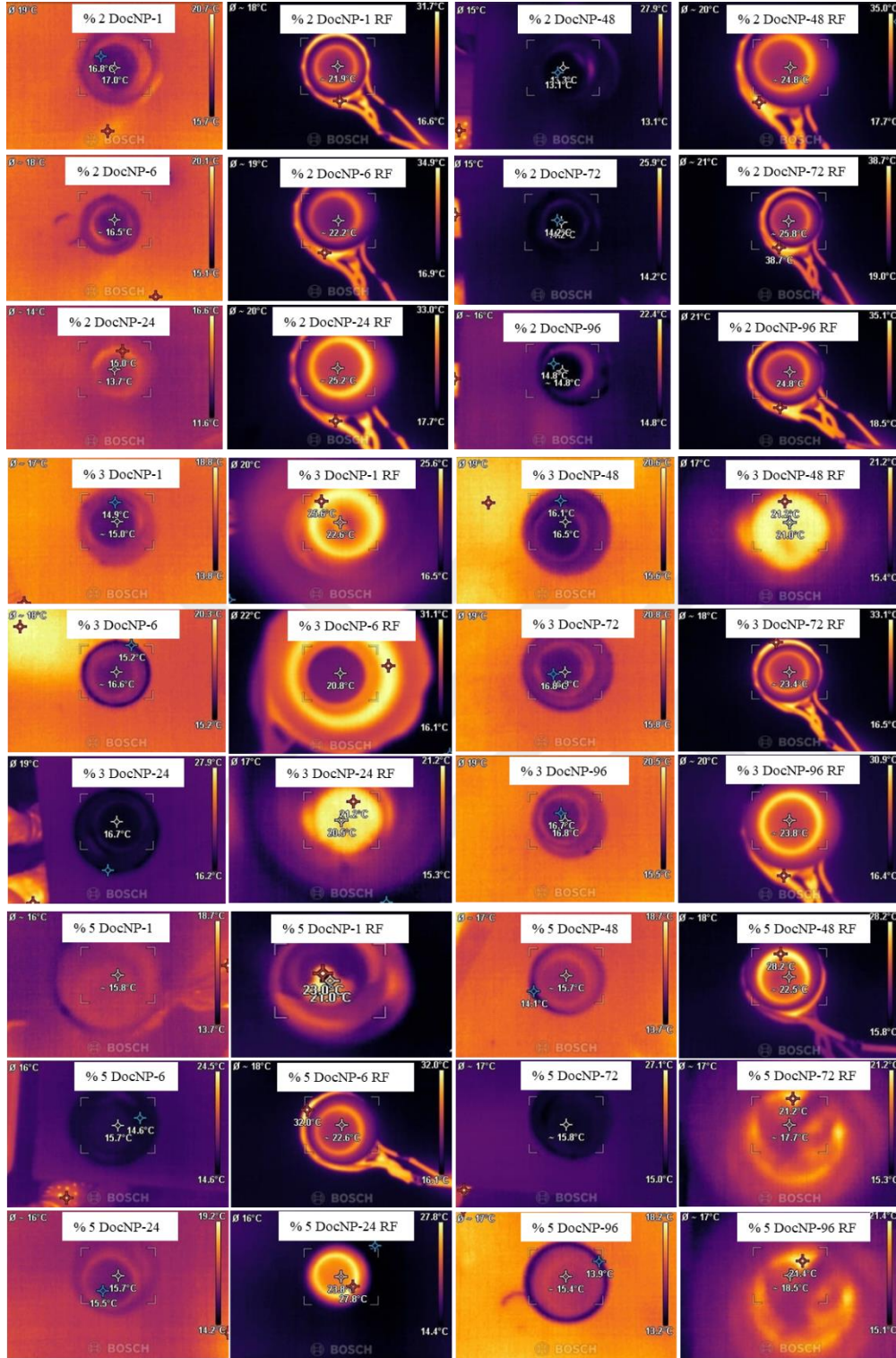
4.7. Doc, HP, DocHP ve Fe₃O₄ Nanopartikülü Yüklü Nanoliflerde *In-vitro* Salım Çalışmaları

NP içeren nanoliflere 15'er dakikalık sürelerde 25 watt güçte ve 400 kHz radyofrekans (RF) uygulanarak ilaç salım ölçümleri alınmıştır. Ayrıca kütleye % 3 oranında Doc, HP ve DocHP nanoliflerine de bir farklılık olup olmadığı anlamak amacıyla aynı şekilde RF uygulanmıştır. Bu çalışmanın amacı RF altında Fe₃O₄ NP'lerinin ısınması ile ilaçların salım profillerindeki değişimlerin gözlemlenmesidir. Nanolifler pH 5,5 tampon ortamına konmuş ve 1, 6, 24, 48, 72 ve 96 saatlerde 15 dk RF uygulanarak numuneler alınmış ve LC-MSMS ve UV spektrofotometrelerinde salım profilleri incelenmiştir. Çalışmada kullanılan RF cihazının ve termal kameranın görüntüleri Şekil 4.57'de verilmiştir.



Şekil 4.57 RF cihazı ve termal kamera

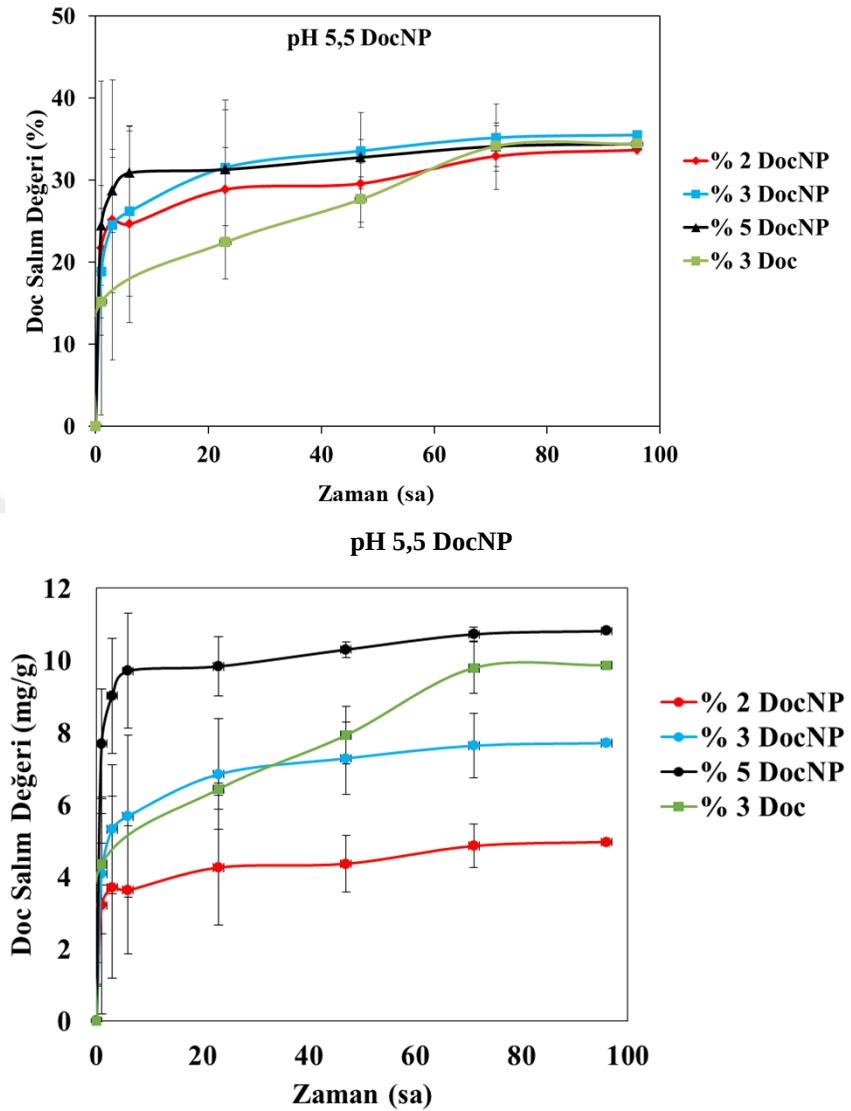
RF uygulaması ile salım ortamındaki sıcaklık değişimini gözlemlemek için RF uygulaması öncesi ve sonrası termal kamera ile falkon tüp içerisindeki nanoliflerin fotoğrafları çekilmiştir. DocNP nanoliflerinin 1, 6, 24, 48, 72 ve 96 saatte RF uygulaması öncesi ve sonrası termal kamera görüntüleri Şekil 4.58’de verilmiştir.



Şekil 4.58 DocNP nanoliflerinin 1., 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde RF uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki sıcaklık değişimleri

Görüntülerden de anlaşıldığı gibi RF uygulaması öncesi ortalama 15 ± 2 °C sıcaklıktaki salım ortamı, 15 dk RF uygulanması sonucu 21 ± 4 °C sıcaklıklara

yükseldiği görülmüştür. RF uygulanan DocNP ve NP içermeyen % 3 Doc nanoliflerinin pH 5,5 tampon ortamındaki Doc salımı Şekil 4.59'da verilmiştir.



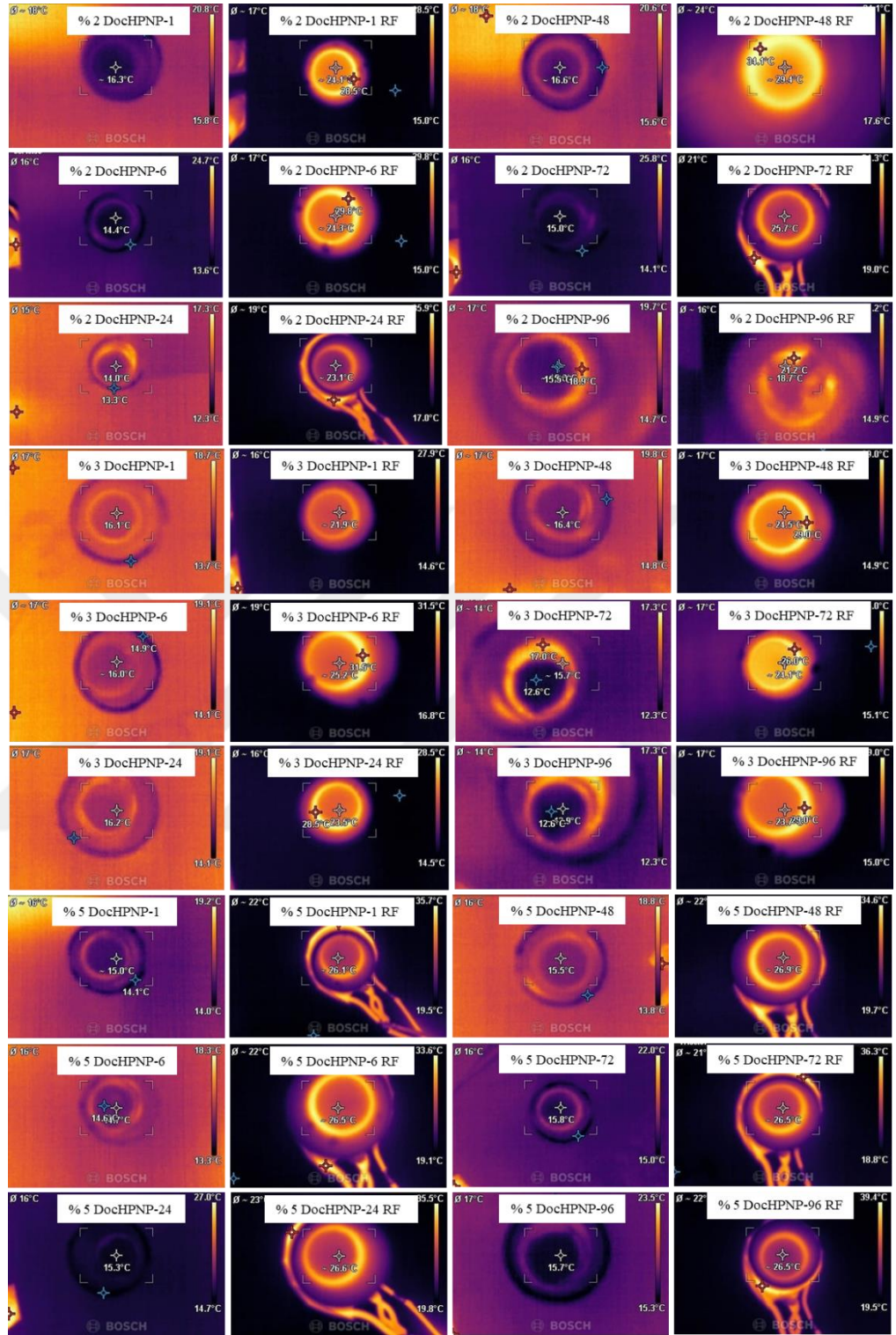
Şekil 4.59 DocNP ve % 3 Doc nanoliflerinin RF uygulaması sonucu pH 5,5 ortamındaki % ve mg/g olarak Doc salımı

Salım sonuçları incelendiğinde RF uygulanmış DocNP nanolifleri ilacın yaklaşık % 35'ni 6 saat gibi kısa bir sürede salmıştır. Kontrol amaçlı RF uygulanan NP içermeyen nanoliflerin ilaç etkin maddesini 70 boyunca saat yavaş yavaş saldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca mg/g olarak salım sonucuna bakıldığında nanoliflere yüklenen ilaç miktarı arttıkça ilaç salım miktarının arttığı ve RF'ın nanolif yapısındaki NP'lere etkisi ile ilacın 6 saat içinde hızlı bir şekilde saldığı bulunmuştur. Buna karşın kontrol olarak yapılan NP içermeyen % 3 Doc

nanoliflerine RF uygulandığında 10 mg/g Doc ilacını yaklaşık 70 saat gibi uzun bir sürede yavaşça salmıştır. Bu sonuçlara göre RF uygulamasının yapılması ile nanolif yapısındaki NP'lerin ısınması ile yüklenmiş olan ilacın NP içermeyenlere kıyasla çok hızlı bir şekilde saldığı açıkça görülmektedir.

DocHPNP nanoliflerinin 1, 6, 24, 48, 72 ve 96 saatte RF uygulaması öncesi ve sonrası termal kamera görüntüleri Şekil 4.60'ta verilmiştir.

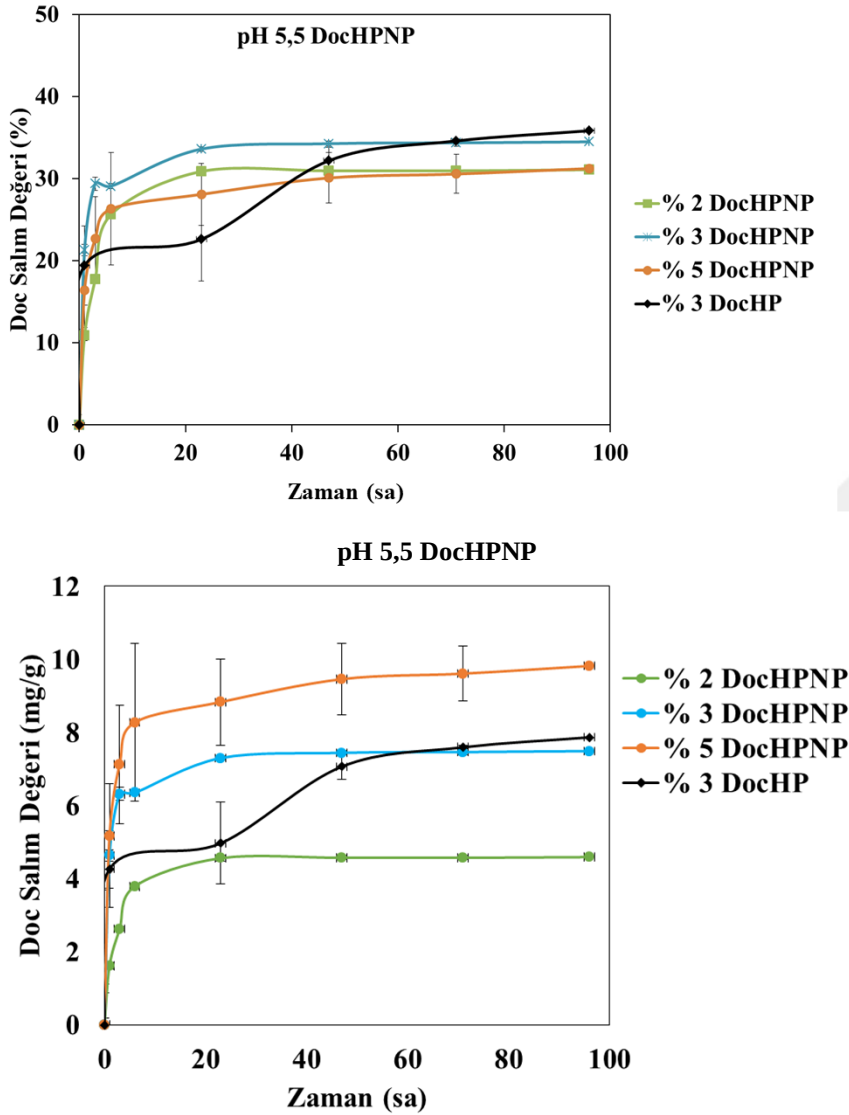




Şekil 4. 60 DocHPNP nanofiblerinin 1., 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde RF uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki sıcaklık değişimleri

Görüntüler incelendiğinde RF uygulaması öncesi ortalama 15 ± 2 °C sıcaklıktaki salım ortamı, 15 dk RF uygulanması sonucu 25 ± 4 °C sıcaklıklara

yükseldiği görülmüştür. RF uygulanan DocHPNP ve NP içermeyen % 3 DocHP nanoliflerinin pH 5,5 tampon ortamındaki Doc salımı Şekil 4.61’de verilmiştir.



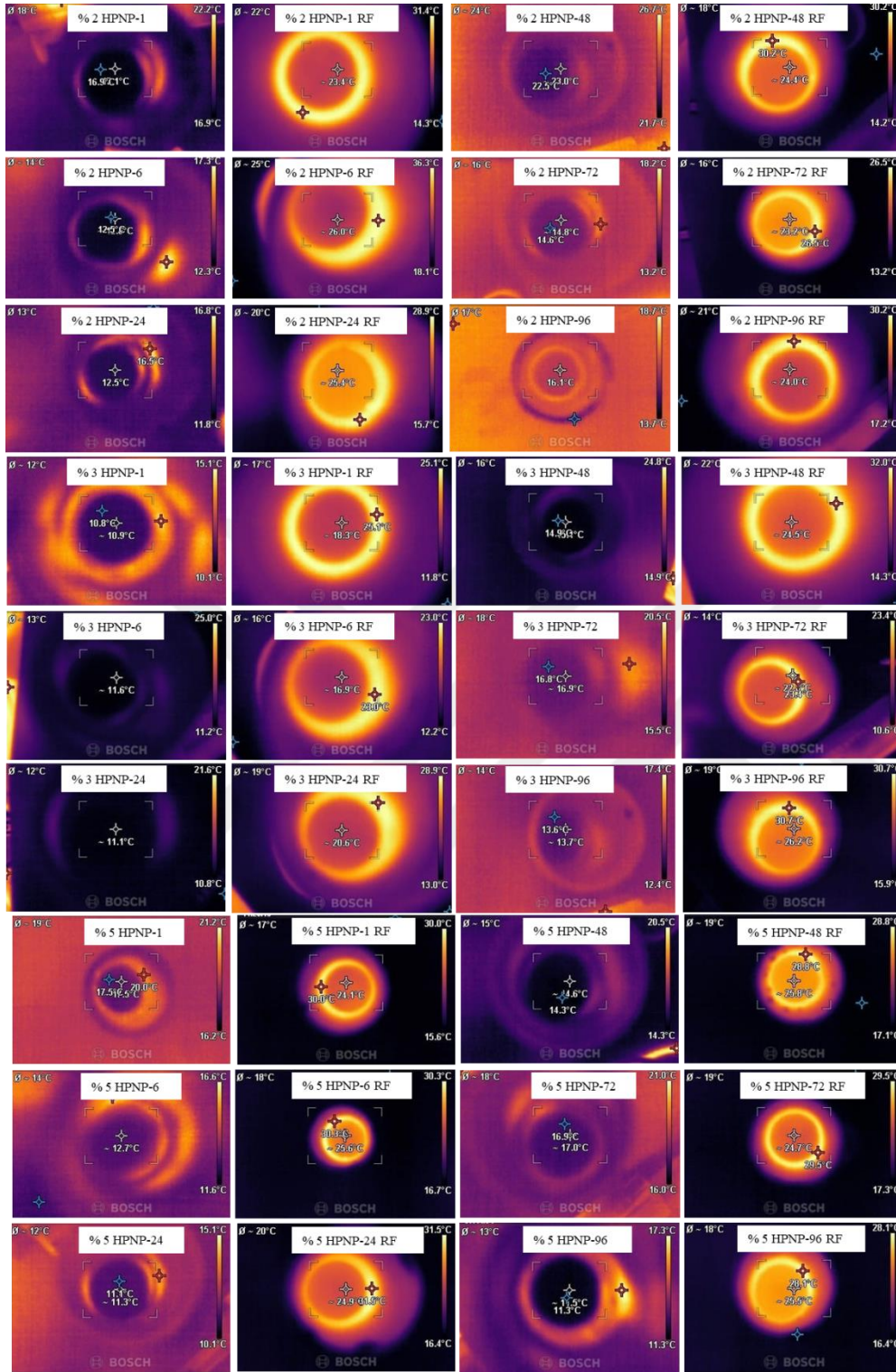
Şekil 4.61 DocHPNP ve % 3 DocHP nanoliflerinin RF uygulaması sonucu pH 5,5 ortamındaki % ve mg/g olarak Doc salımı

Sonuçlar RF uygulanmış DocNP nanolifleri ile benzer şekilde çıkarak, DocHPNP nanoliflerindeki Doc ilacının yaklaşık % 35’nin 24 saat gibi kısa bir sürede saldığı tespit edilmiştir. Kontrol amaçlı NP içermeyen nanoliflerdeki ilaç etkin maddesinin 100 saat boyunca yavaş yavaş saldığı bulunmuştur. Ayrıca mg/g olarak salım sonuçları incelendiğinde nanoliflere yüklenen Doc miktarı arttıkça ilaç salım miktarının arttığı ve RF’ın nanolif yapısındaki NP’lere etkisi ile ilacın 24 saat içinde hızlı bir şekilde saldığı görülmüştür. Kontrol olarak yapılan NP

içermeyen % 3 DocHP nanoliflerine RF uygulandığında ise yaklaşık 7,8 mg/g Doc ilacını 96 saat gibi uzun bir sürede yavaşça saldığı bulunmuştur. Sonuç olarak RF uygulanmış ikili ilaç yüklü nanolifleri de yüklediği Doc ilacını kısa bir sürede yapısından saldığı tespit edilmiştir.

HPNP nanoliflerinin 1, 6, 24, 48, 72 ve 96 saatte RF uygulaması öncesi ve sonrası termal kamera görüntüleri Şekil 4.62’de gösterilmiştir.

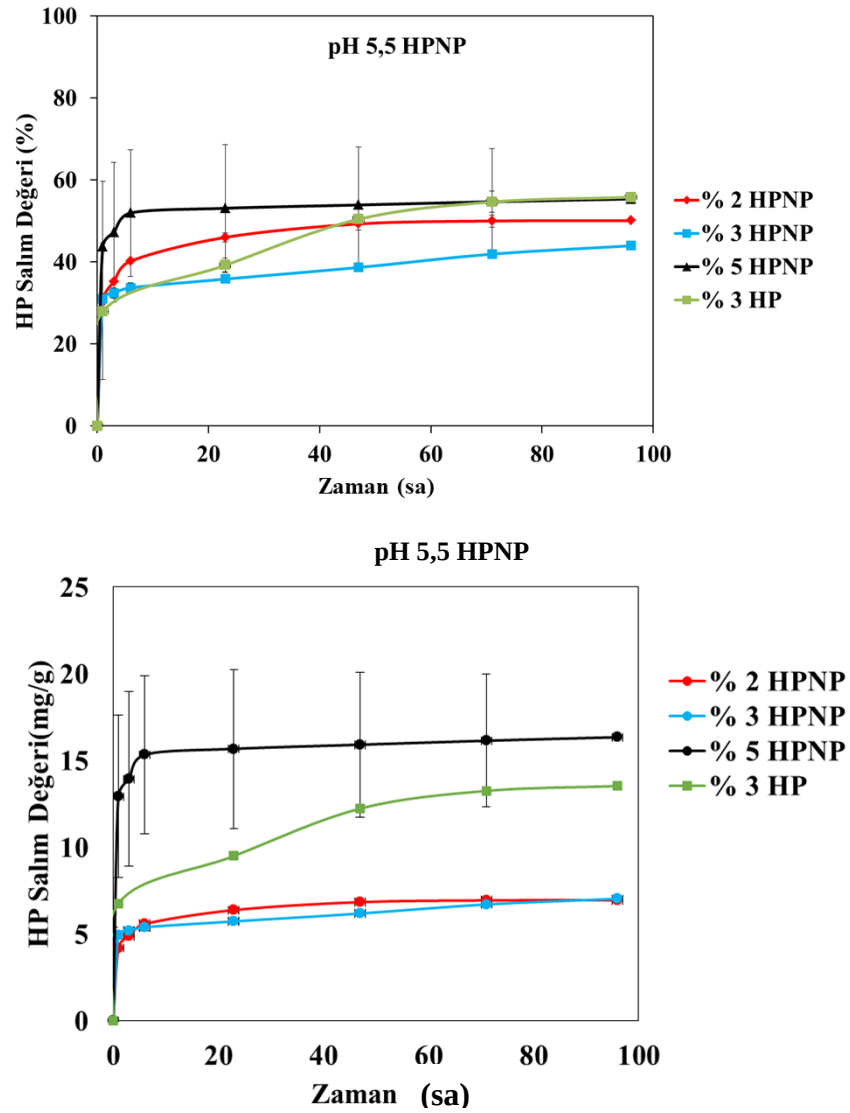




Şekil 4.62 HPNP nanoliflerinin 1., 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde RF uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki sıcaklık değişimleri

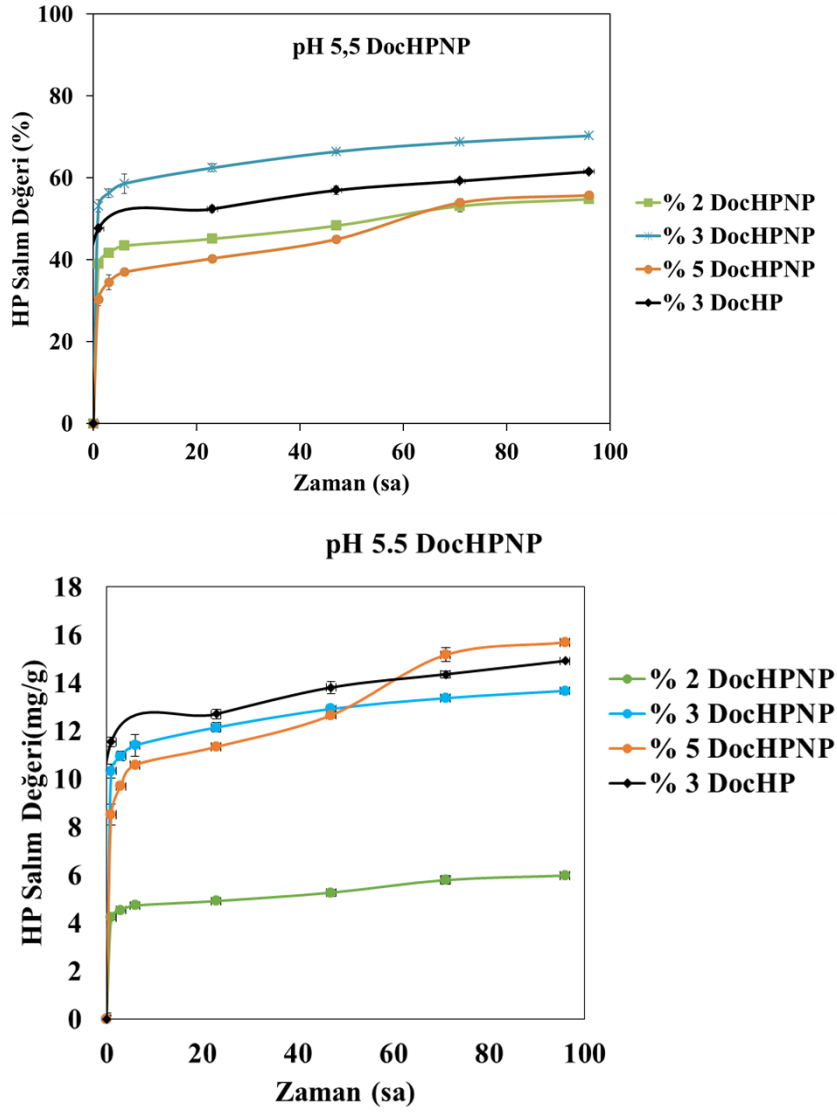
Termal kamera görüntülerine göre RF uygulaması öncesi ortalama 12 ± 5 °C sıcaklıktaki salım ortamı, 15 dk RF uygulanması sonucu 22 ± 4 °C sıcaklık

değerine yükseldiği bulunmuştur. RF uygulanan HPNP ve NP içermeyen % 3 HP nanoliflerinin pH 5,5 tampon ortamındaki HP salımı Şekil 4.63'te verilmiştir.



Şekil 4.63 HPNP ve % 3 HP nanoliflerinin RF uygulaması sonucu pH 5,5 ortamındaki % ve mg/g olarak HP salımı

Salım sonuçlarına göre RF uygulanmış HPNP nanoliflerindeki ilacın maksimum % 57'sinin 6 saat gibi kısa bir sürede saldıgı bulunmuştur. Benzer şekilde ikili ilaç içeren DocHPNP ve NP içermeyen % 3 DocHP nanoliflerine RF uygulanması ile pH 5,5 tampon ortamındaki HP salımı Şekil 4.64'te verilmiştir.

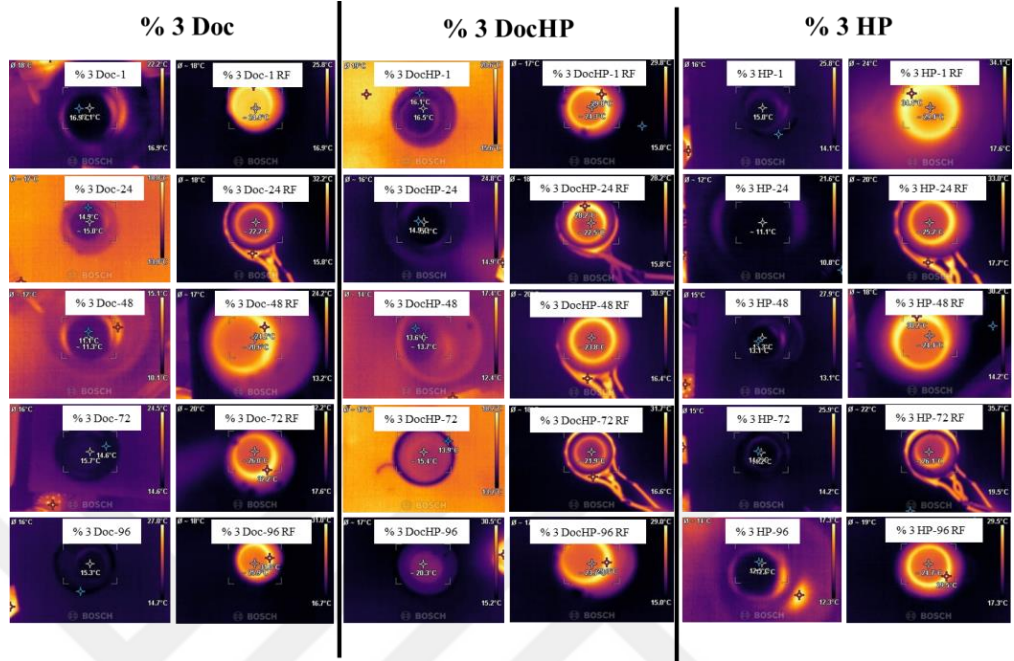


Şekil 4.64 DocHPNP ve % 3 DocHP nanoliflerinin RF uygulaması sonucu pH 5,5 ortamındaki % ve mg/g olarak HP salımı

İkili ilaç taşıyıcı sistemlere de RF uygulanması sonucu benzer sonuçlar elde edilerek, ilaç konsantrasyonuna göre HP ilacı salım miktarının arttığı ve RF uygulanmış NP içeren ve içermeyen DocHP yüklü nanoliflerden HP ilacının genel olarak 6 saat gibi kısa bir sürede salındığı bulunmuştur. Bu sonuçlara göre RF uygulamasının HP salımına önemli bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Bunun nedeni hidrofilik bir ilaç olan HP'in NP içermeyen nanolif sistemlerinden de hızlı bir şekilde salmasıdır.

RF etkisi ile ilaç yüklü nanolif sistemlerin ısınma etkisinin içeriğindeki Fe_3O_4 NP'lerinden olup olmadığını belirlemek amacı ile NP içermeyen ilaç yüklü

nanoliflere aynı metod ile belirli sürelerde RF uygulanmış ve termal kamera görüntüleri alınmıştır. Görüntüler Şekil 4.65'te verilmiştir.

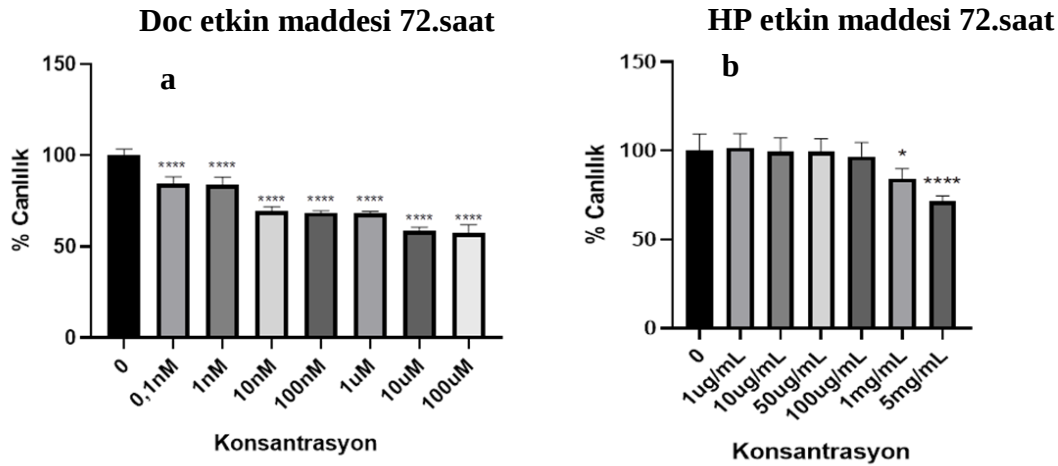


Şekil 4.65 Kütlece % 3 Doc, % 3 HP ve % 3 DocHP nanoliflerinin 1., 6., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde RF uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki sıcaklık değişimleri

Sonuçlara göre NP içermeyen nanoliflerde RF uygulaması öncesi ortalama 15 ± 2 °C sıcaklıktaki salım ortamının, 15 dk RF uygulanması sonucu 24 ± 3 °C sıcaklıklara yükseldiği görülmüştür. NP içeren ve içermeyen ilaç yüklü nanoliflerin RF öncesi ve sonrası termal kamera görüntüleri kıyaslandığında, RF uygulaması ile ortamın sıcaklığının yaklaşık 8-10 °C civarında artış gösterdiği tespit edilmiştir. Termal kamera ile elde edilen sıcaklık değişiminde anlamlı bir farklılık gözlemlenmez iken, bu sıcaklık artışı sonucu NP içeren sistemlerde yüklenmiş olan ilacın hızlı bir şekilde salındığı sonucuna varılmıştır.

4.8. Sitotoksite Çalışmaları

Doc ve HP etkin maddelerinin MCF-7 hücre hattı üzerindeki hücre canlılık sonuçları Şekil 66'da verilmektedir. Şekillerin içerisindeki “*” işaretleri istatistiksel olarak birbirleri arasında anlamlı fark olup olmadığını göstermektedir.



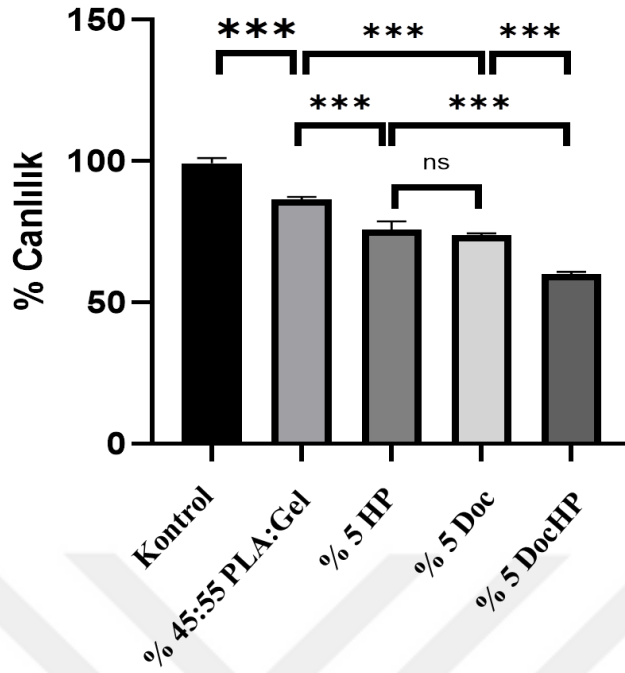
Şekil 4.66 (a) Doc ve (b) HP etkin maddelerinin 72 saat inkübasyon süresinde MCF-7 kanser hücresi üzerindeki sitotoksitesi

Şekil 4.66 (a)'daki verilere göre ilaç etkin maddesinin 0,1 nM gibi çok düşük bir derişimde bile hücre canlılığı ile kanser hücrelerini inhibe ettiği görülmektedir. İlaç derişimi arttırıldıkça ilacın kanser hücrelerinin canlılığı üzerine inhibisyon etkisi giderek artmaktadır ve 100 µM derişimde Doc etkin maddesi uygulanan hücrelerde hücre canlılığı % 57,4 olduğu tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde Doc kanser ilacının MCF-7 meme kanser hücrelerini 200 µM derişimde bile yaklaşık % 65 hücre canlılığı ile etkili miktarda yok edemediği ve ilaç uygulamasının yanında radyasyon uygulaması yapıldığında kanser hücrelerinin inhibisyonunda başarılı olunabildiği rapor edilmiştir (Fard et al., 2017).

HP etkin maddesinin MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki toksisitesi Şekil 4.66 (b)'de verilmiştir. % 45:55 PLA:Gel nanoliflerine yüklenmiş diğer bir ilaç olan HP etkin maddesinin 72. saat inkübasyon sonucunda 100 µg/mL konsantrasyona kadar hücre canlılığında bir azalmaya neden olmazken, 5 mg/mL gibi yüksek bir derişimde ise % 71,3 hücre canlılığı ile kanser hücresi üzerinde önemli bir toksik etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada HP etkin maddesi nanolifler içerisine kan pıhtılaştırma mekanizmasına etkisinden dolayı konmuştur ve kanser hücrelerini inhibe etme gibi bir etki oluşturmaması beklenmemektedir. Bulunan sonuçlara göre HP etkin maddesinin kanser hücreleri üzerinde düşük derişimlerde hiçbir inhibisyon etkisinin olmadığı, ancak yüksek

derişimlerde hücre canlılığını azalttığı tespit edilmiştir. 5 mg/mL gibi yüksek bir derişimde meydana gelen hücresel azalmanın nedeni MCF-7 meme kanserinde HP molekülünde bulunan sülfat gruplarının tümöre neden olan proteinlere bağlanması ve sinyal iletim mekanizmasında değişime yol açabileceği literatürde rapor edilmiştir (Chen and Scully, 2023). Dolayısı ile Doc ve HP etkin maddelerinin uygulandığı dozajlarda MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerinde IC_{50} değerleri tespit edilememiştir ve bu sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Sonuçlar incelendiğinde standart sapmanın ve proliferasyonun gözlemlenmediği 72. saat karşılaştırılacak zaman olarak kabul edilmiştir.

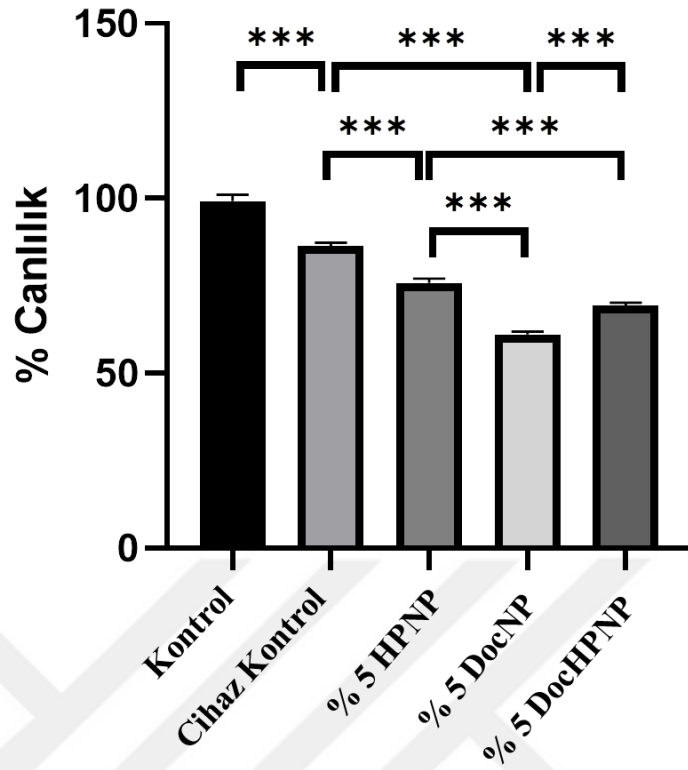
Hazırlanan ilaç yüklü nanoliflerin kanser hücresi üzerindeki sitotoksitesinin belirlenmesi için, % 5 Doc, % 5 HP, % 5 DocHP ve NP yüklü nanoliflerin 72 saat inkübasyon sonucu MCF-7 kanser hücrelerinin canlılığına etkileri araştırılmıştır. Şekil 4.67’de 2 mg ilaç yüklü % 45:55 PLA:Gel nanolifleri ile etkileştirilmiş MCF-7 hücrelerinin hücre canlılıkları verilmektedir. Boş nanoliflerin kanser hücresi üzerinde herhangi bir toksitesinin olup olmadığını belirlemek amacı ile kontrol grubu olarak ilaç etkin maddesi içermeyen boş % 45:55 PLA:Gel nanolifleri hücreler ile etkileştirilmiş ve plasebo etkisi olarak sonuçlar şekil 4.67’ye eklenmiştir.



Şekil 4.67 Boş PLA:Gel (plasebo) ve % 5 Doc, % 5 HP ve % 5 DocHP nanoliflerinin 72 saat inkübasyon süresinde MCF-7 kanser hücresi üzerindeki sitotoksitesi

Sonuçlar incelendiğinde, ilaç içermeyen % 45:55 PLA:Gel nanolifi uygulanmış MCF-7 hücrelerinin canlılığı % 85'in üzerinde olduğu tespit edilmiştir. % 5 Doc nanolifleri ise hücre canlılığı ile kanser hücrelerini yaklaşık % 20 inhibe etmiştir. Buna karşın % 5 DocHP nanolifleri kanserli hücrelerin canlılığını önemli ölçüde azaltarak hücre canlılığına neden olmuştur. Bu sonuçlara göre % 5 Doc ve % 5 HP ilaçlarını bir arada içeren PLA:Gel nanoliflerinin, tek başına Doc veya tek başına HP yüklü PLA:Gel nanoliflere kıyasla daha fazla hücre canlılığını baskıladığı bulunmuştur.

Fe_3O_4 nanopartikülleri içeren % 5 DocNP, % 5 HPNP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin 72 saat inkübasyon süresi sonunda MCF-7 kanser hücreleri üzerindeki toksisitesi Şekil 4.68'de gösterilmektedir.



Şekil 4.68 Boş % 45:55 PLA:Gel (plasebo) ve % 5 DocNP, % 5 HPNP ve % 5 DocHPNP nanoliflerinin 72 saat inkübasyon süresinde MCF-7 kanser hücresi üzerindeki sitotoksitesisi

% 5 DocNP ve % 5 DocHPNP nanolifleri ile etkileşmiş kanser hücrelerinde sırasıyla hücre canlılığı gözlemlenmesi ile kanser inhibisyonunda etkili malzemeler oldukları bulunmuştur. % 5 HP ve % 5 Doc etkin maddenin kombine yüklenerek hazırlanan % 5 DocHPNP nanoliflerinin uygulanması, tek başına % 5 HPNP yüklü nanoliflere göre hücre canlılığını anlamlı olarak azaltırken, tek başına % 5 DocNP nanoliflerinde bu etki görülmemektedir. Dahası, % 5 DocNP nanolifleri, kombine ilaç yüklenerek uygulanan % 5 DocHPNP nanoliflerine göre daha fazla toksik olduğu görülmektedir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

PLA ve Gel gibi iki farklı polimer kullanılarak çekirdek:kabuk şeklinde olan bikomponent PLA:Gel nanolifleri hazırlanmış ve ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanım potansiyelleri araştırılmıştır. Bikomponent sistemlerin birden fazla ilacı farklı zamanlarda kontrollü olarak salmaları ve birbirine karışmayan polimerler ile aynı anda elektro-eğirme yapılabilmesi bu sistemlerin en önemli özelliklerinden biridir. Bu amaçla hidrofobik PLA ve hidrofilik Gel polimerleri seçilerek farklı oranlarda, farklı çözücülerde ve farklı elektro-eğirme koşullarında çekirdek:kabuk PLA:Gel nanolifi hazırlanmış ve optimum koşullar belirlenmiştir. Elektro-eğirme koşulları PLA için akış hızı 0,4 ml/sa ve Gel için 1,2 ml/sa, iğne ucu ile toplayıcı arasındaki uzaklık 10 cm ve voltaj 10 kV olarak ayarlandığında boncuksuz ve bikomponent nanolif sistemin olduğu görülmüştür. SEM görüntülerine bakıldığında TFE çözücüsünün her iki polimer için uygun bir çözücü olduğu tespit edilmiş ve elektro-eğirme işleminde bu çözücü ile hazırlanmış PLA ve Gel çözeltileri ile bikomponent yapısında PLA:Gel nanolifleri hazırlanmıştır. HFIP çözücüsü ile yapılan elektro-eğirme yönteminde ise çekirdek:kabuk yapısı bulunsa da homojen olmadığı TEM görüntülerinden anlaşılmıştır. TEM cihazında bikomponent çekirdek:kabuk nanoliflerine bakıldığında polimer çözeltilerindeki Gel oranı arttıkça kabuk kısmının genişlediği görülmüştür. Aynı durum çekirdek kısmındaki PLA için de söylenebilir. SEM cihazı ile elde edilen enine kesit görüntülerine bakıldığında PLA:Gel polimerlerinin kütlece % 45:55 oranı ile hazırlanan PLA:Gel nanoliflerin bikomponent yapısının belirgin bir şekilde gözlemlenmesi sonucu ilaç salım çalışmaları bu oranda hazırlanan nanolifler ile yapılmıştır. Ayrıca temas açısı ölçümleri ile Gel miktarı arttıkça hidrofilik özelliğin artması sonucu PLA:Gel bikomponent sistemlerde Gel polimerinin kabuk, PLA'nın ise çekirdek yapısını oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Bikomponent yapısındaki kütlece % 45:55 PLA:Gel nanoliflerine hidrofobik yapıda Doc kanser ilacı, hidrofilik yapıda HP ilacı kütlece % 2, 3 ve 5 oranlarında yüklenmiştir. Benzer şekilde bu nanolifler içerisine Fe₃O₄ NP'leri eklenerek kompozit yapıda ilaç yüklü % 45:55 PLA:Gel nanolifleri hazırlanmıştır. Nanoliflere ilaç ve Fe₃O₄ nanopartikülleri yüklendikten sonraki SEM

görüntülerine bakıldığında, nanoliflerin boncuk içermeyen pürüzsüz yapıda oldukları görülmektedir. SEM-EDX analizinde HP'e ait S elementinin oranı % 0,5 olarak ölçülmüştür. Ayrıca nanoliflerin arasındaki kristal yapılar incelendiğinde bunların Fe_3O_4 nanopartikülleri olduğu anlaşılmaktadır. Aynı görüntülerden elde edilen haritalama görüntülerinde Fe ve O elementinin varlığı kanıtlanmaktadır. Ayrıca NP yüklü nanoliflerin SEM ve TEM görüntülerinde, yapısındaki NP'lerin siyah renkte olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre Doc ve HP ilaçları ile Fe_3O_4 nanopartiküllerinin nanoliflere başarılı ve homojen bir şekilde yüklendikleri anlaşılmaktadır. Ayrıca ilaç etkin maddelerinin ve Fe_3O_4 nanopartiküllerinin % 45:55 PLA:Gel nanoliflerine başarılı bir şekilde yüklendiği, FT-IR spektrum, XRD, TGA/DTA, temas açısı sonuçlarıyla desteklenmiştir.

İlaç salım sonuçlarına göre hazırlanan % 45:55 PLA:Gel nanoliflerine yüklenen ilaçların miktarları % 2'den % 5'e kadar arttırılmış ve ilaç salım miktarının nanolifin içerdiği ilaç %'sine göre giderek arttığı görülmektedir. Ayrıca Doc ilacının pH 7,4 değerinde pH 5,5 ve pH 3 değerlerine göre fazla miktarda saldığı ve yaklaşık 100 saatte linear bir salım profili gösterdiği görülmüştür. Hidrofobik bir ilaç olan Doc salımını arttırmak amacı ile tampon ortamına tween 80 eklenmiş ilacın 1-6 saat gibi çok kısa sürelerde hızlı bir şekilde saldığı tespit edilmiştir. Klinik tedavilerde başarılı bir tedavi yapılabilmesi için ilaç etkin maddesinin bir hafta gibi uzun süreli ve etkin konsantrasyonlarda salımının gerçekleştirilmesi istenmektedir. Dolayısı ile ilaç salım miktarının yüklenen ilaç miktarının arttırılması ile arttırılabileceği yüklenen ilacı uzun sürede yavaş yavaş salabilmesi ile *in-vivo* çalışmalarda başarılı olabilecek ilaç taşıyıcı bir sistem geliştirildiği sonucuna varılmıştır. Diğer bir ilaç olan HP salım sonuçlarına göre ise ilaç salım miktarının ilaç yükleme miktarının arttırılması ile arttırılabileceği ve hidrofilik özellikteki HP ilacının nanolif yapısından çok hızlı bir şekilde maksimum 24 saat içerisinde saldığı bulunmuştur. Bikomponent yapısındaki % 45:55 PLA:Gel nanolifleri çekirdek:kabuk yapısındadır ve çekirdek kısmında hidrofobik bir molekül olan PLA, kabuk yapısında ise hidrofilik bir molekül olan Gel vardır. Dolayısı ile bu nanolif yapısına yüklenen hidrofobik Doc ilacı nanoliflerin çekirdeğine yani PLA yapısında, hidrofilik HP ise kabuk kısmında Gel polimerde taşınmaktadır. İlaç salım sonuçlarından da görüldüğü gibi

% 45:55 PLA:Gel nanolifleri tampon çözelti ortamına konulduklarında kabuk kısmındaki Gel yapısındaki HP ilacını hızlıca salmakta, buna karşın çekirdek yapısındaki Doc ilacını 100 saat gibi uzun bir sürede yavaş yavaş salmaktadır. Bu sonuçlar ileride uygulanacak klinik çalışmalar için oldukça başarılıdır ve ikili ilaç taşıyıcı PLA:Gel nanoliflerinin *in-vivo* uygulamalar için uzun süreli tedavilerde potansiyel bir malzeme olabileceği sonucuna varılmaktadır.

Doc ve HP ilaçlarının yanında % 45:55 PLA:Gel nanoliflerine Fe_3O_4 NP eklenerek radyo frekans (RF) altında ilaç salımının kontrol edilmesi amaçlanmıştır. 15 dk boyunca RF uygulaması sonucu vücut sıcaklığından farklı olmayan sıcaklık değerlerine ulaşılması oldukça önemlidir. Fe_3O_4 NP içeren ilaç taşıyıcı nanoliflere RF uygulaması sonucunda Doc ve HP salımları kıyaslandığında, Doc salımının RF uygulaması ile hızlı bir şekilde gerçekleştiği ve yapısındaki ilacı çok kısa sürede bıraktığı sonucuna varılmıştır. RF etkisi ile HP ilacının salımı benzer şekilde oldukça hızlı gerçekleşmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Doc gibi hidrofobik yapıdaki kanser ilaçlarının nanolif sistemindeki Fe_3O_4 NP varlığında RF uygulaması ile ilaç salım hızlarının artırılabilirdiği sonucuna varılmaktadır.

Hazırlanan ilaç taşıyıcı malzemelerin MCF-7 meme kanser hücreleri üzerindeki toksisiteleri incelendiğinde Doc ilacının 100 μM derişimde kanser hücresinin % 43'ünü inhibe ettiği görülmüştür. Benzer şekilde 2 mg % 5 Doc, % 5 DocHP, % 5 DocNP ve % 5 DocHPNP nanolifleri 72 saat MCF-7 kanser hücreleri ile etkileştiğinde hücre canlılığının ortalama % 50 ile 60 arasında değişerek kanser hücresinin canlılığını 100 μM Doc kanser ilacı ile benzer şekilde minimum % 40 azalttığı sonucuna varılmaktadır. Böylece hazırlanan kanser ilacı yüklü % 45:55 PLA:Gel nanoliflerinin yapısındaki ilacı yavaşça salarak *in-vivo* kanser tedavilerinde kullanılabilecek potansiyel bir malzeme olduğu görülmüştür.



KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abe, J., Tenjimbayashi, M. and Shiratori, S.**, 2016, Electrospun nanofiber SLIPS exhibiting high total transparency and scattering, *RSC Adv.*, 6: 38018–38023pp.
- Adamu, B.F., Gao, J., Gebeyehu, E.K., Beyene, K.A., Tadesse, M.G. and Liyew, E.Z.**, 2022, Self-Responsive Electrospun Nanofibers Wound Dressings: The Future of Wound Care, *Adv. Mater. Sci. Eng.*, 2022.
- Ahn, Y., Jeong, Y. and Lee, Y.**, 2012, Improved thermal oxidation stability of solution-processable silver nanowire transparent electrode by reduced graphene oxide, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 4: 6410–6414pp.
- Al-abduljabbar, A. and Farooq, I.**, 2023, Electrospun Polymer Nanofibers: Processing, Properties, and Applications.
- Al-Hakim, A.**, 2021, General Considerations for Diversifying Heparin Drug Products by Improving the Current Heparin Manufacturing Process and Reintroducing Bovine Sourced Heparin to the US Market, *Clin. Appl. Thromb.*, 27.
- Alam, A., Karmakar, R., Rengan, A.K. and Khandelwal, M.**, 2023, Nanofiber-Based Systems for Stimuli-Responsive and Dual Drug Delivery: Present Scenario and the Way Forward, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, doi: 10.1021/acsbiomaterials.3c00363.
- Alshamrani, M., Ayon, N.J., Alsalhi, A. and Akinjole, O.**, 2022, Self-Assembled Nanomicellar Formulation of Docetaxel as a Potential Breast Cancer Chemotherapeutic System, *Life*, 12: 1–15pp.
- Amirah Md Zubir, A., Khairunnisa, M.P., Atiqah Surib, N., Norruwaida, J., Halim Bin Md Ali, A. and Rashid, M.**, 2020, Electrospinning of PLA with DMF: Effect of polymer concentration on the bead diameter of the electrospun fibre, *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, 778.
- Angammana, C.J. and Jayaram, S.H.**, 2011, Analysis of the effects of solution conductivity on electrospinning process and fiber morphology, *IEEE Trans. Ind. Appl.*, 47: 1109–1117pp.
- Anjum, S., Wang, Y., Xin, Y., Li, X., Li, T., Zhang, H., Quan, L., Li, Y., Arya, D.K., Rajinikanth, P.S. and Ao, Q.**, 2024, Bioinspired core-shell

nanofiber drug-delivery system modulates osteogenic and osteoclast activity for bone tissue regeneration, *Mater. Today Bio*, 26.

Anugrah, D.S.B., Ramesh, K., Kim, M., Hyun, K. and Lim, K.T., 2019, Near-infrared light-responsive alginate hydrogels based on diselenide-containing cross-linkage for on demand degradation and drug release, *Carbohydr. Polym.*, 223: 115070pp.

Anusiya, G. and Jaiganesh, R., 2022, A review on fabrication methods of nanofibers and a special focus on application of cellulose nanofibers, *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.*, 4: 100262pp.

Argui, H., Suner, S.C., Periz, Ç.D., Ulusoy, S., Türker, G., Ben-Attia, M., Büyükkaya, F., Oral, A., Coşkun, Y. and Said, H., 2021, Preparation of cypress (*Cupressus sempervirens* L.) essential oil loaded poly(lactic acid) nanofibers, *Open Chem.*, 19: 796–805pp.

Arvidson, S.A., Wong, K.C., Gorga, R.E. and Khan, S.A., 2012, Structure, molecular orientation, and resultant mechanical properties in core/ sheath poly(lactic acid)/polypropylene composites, *Polymer (Guildf.)*, 53: 791–800pp.

Asadi, N., Del Bakhshayesh, A.R., Davaran, S. and Akbarzadeh, A., 2020, Common biocompatible polymeric materials for tissue engineering and regenerative medicine, *Mater. Chem. Phys.*, 242: 122528pp.

Aslam, M., Khan, T., Basit, M., Masood, R. and Raza, Z.A., 2022, Polyacrylonitrile-based electrospun nanofibers – A critical review, *Materwiss. Werksttech.*, 53: 1575–1591pp.

Ataollahi, H. and Larypoor, M., 2022, Fabrication and investigation potential effect of lentinan and docetaxel nanofibers for synergistic treatment of breast cancer in vitro, *Polym. Adv. Technol.*, 33: 1468–1480pp.

Augustine, R., Rehman, S.R.U., Ahmed, R., Zahid, A.A., Sharifi, M., Falahati, M. and Hasan, A., 2020, Electrospun chitosan membranes containing bioactive and therapeutic agents for enhanced wound healing, *Int. J. Biol. Macromol.*, 156: 153–170pp.

Auras, R., Harte, B. and Selke, S., 2004, An overview of polylactides as packaging materials, *Macromol. Biosci.*, 4: 835–864pp.

Aydogdu Emir, A., Akgun, M. and Kirtil, E., 2023, Effect of mastic gum

integration on improvement of polylactic acid biodegradable films, *Polym. Eng. Sci.*, 63: 1539–1550pp.

Azerbaijan, M.H., Bahmani, E., Jouybari, M.H., Hassaniazardaryani, A., Goleij, P., Akrami, M. and Irani, M., 2021, Electrospun gold nanorods/graphene oxide loaded-core-shell nanofibers for local delivery of paclitaxel against lung cancer during photo-chemotherapy method, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 164: 105914pp.

Backer, J.A., Klinkenberg, D. and Wallinga, J., 2020, The incubation period of 2019-nCoV infections among travellers from Wuhan, China, *medRxiv*, 1–6pp.

Bae, S., Dibalsi, M.J., Meilinger, N., Zhang, C., Beal, E., Korneva, G., Brown, R.O., Kornev, K.G. and Lee, J.S., 2018, Heparin-Eluting Electrospun Nanofiber Yarns for Antithrombotic Vascular Sutures, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 10: 8426–8435pp.

Baig, N., 2023, Two-dimensional nanomaterials: A critical review of recent progress, properties, applications, and future directions, *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf.*, 165: 107362pp.

Banik, N., Yang, S. Bin, Kang, T.B., Lim, J.H. and Park, J., 2021, Heparin and its derivatives: Challenges and advances in therapeutic biomolecules, *Int. J. Mol. Sci.*, 22.

Barhoum, A., Pal, K., Rahier, H., Uludag, H., Kim, I.S. and Bechelany, M., 2019, Nanofibers as new-generation materials: From spinning and nano-spinning fabrication techniques to emerging applications, *Appl. Mater. Today*, 17: 1–35pp.

Bayan, M.A., Dias, Y.J., Rinoldi, C., Nakielski, P., Rybak, D., Truong, Y.B., Yarin, A.L. and Pierini, F., 2023, Near-infrared light activated core-shell electrospun nanofibers decorated with photoactive plasmonic nanoparticles for on-demand smart drug delivery applications, *J. Polym. Sci.*, 61: 521–533pp.

Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M. and Rizzolio, F., 2020, The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine.

Baydin, T., Aarstad, O.A., Dille, M.J., Hattrem, M.N. and Draget, K.I., 2022,

Long-term storage stability of type A and type B gelatin gels: The effect of Bloom strength and co-solutes, *Food Hydrocoll.*, 127: 107535pp.

Beachley, V. and Wen, X., 2010, Polymer nanofibrous structures: Fabrication, biofunctionalization, and cell interactions, *Prog. Polym. Sci.*, 35: 868–892pp.

Bhattacharjee, A., Clark, R., Gentry-Weeks, C. and Li, Y.V., 2020, A novel receptor-free polydiacetylene nanofiber biosensor for detecting: *E. coli* via colorimetric changes, *Mater. Adv.*, 1: 3387–3397pp.

Binulal, N.S., Natarajan, A., Menon, D., Bhaskaran, V.K., Mony, U. and Nair, S. V., 2014, PCL-gelatin composite nanofibers electrospun using diluted acetic acid-ethyl acetate solvent system for stem cell-based bone tissue engineering, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 25: 325–340pp.

Bogdan, N., Rodríguez, E.M., Sanz-Rodríguez, F., Iglesias De La Cruz, M.C., Juarranz, Á., Jaque, D., Solé, J.G. and Capobianco, J.A., 2012, Bio-functionalization of ligand-free upconverting lanthanide doped nanoparticles for bio-imaging and cell targeting, *Nanoscale*, 4: 3647–3650pp.

Bouhajib, R., Abreu, A.C., Selmi, S., Gerke, C., Bellalah, A., Alvear-Jiménez, A., Lozano Chamizo, L., Marciello, M., Villaverde, G., Tristán, A.I., Chekir-Ghedira, L., Fernández, I. and Contreras-Caceres, R., 2022, Implantable Electrospun Nanofibers with Wound-Healing Capabilities in the Reduction of Pressure Ulcers, *ACS Appl. Polym. Mater.*, doi: 10.1021/acsapm.2c01585.

Brubert, J., Krajewski, S., Wendel, H.P., Nair, S., Stasiak, J. and Moggridge, G.D., 2016, Hemocompatibility of styrenic block copolymers for use in prosthetic heart valves, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 27: 1–12pp.

Casasola, R., Thomas, N.L., Trybala, A. and Georgiadou, S., 2014, Electrospun poly lactic acid (PLA) fibres: Effect of different solvent systems on fibre morphology and diameter, *Polymer (Guildf)*, 55: 4728–4737pp.

Castillo-Ortega, M.M., López-Peña, I.Y., Rodríguez-Félix, D.E., Del Castillo-Castro, T., Encinas-Encinas, J.C., Santacruz-Ortega, H., Cauich-Rodríguez, J. V., Quiroz-Castillo, J.M., Chan-Chan, L.H., Lagarda-Diaz, I., Plascencia-Martínez, D.F. and Leyva-Verduzco, A.A., 2022, Clindamycin-loaded nanofibers of polylactic acid, elastin and gelatin for use in tissue engineering, *Polym. Bull.*, 79: 5495–5513pp.

- Chamanehpour, E., Thouti, S., Rubahn, H.G., Dolatshahi-Pirouz, A. and Mishra, Y.K.**, 2024, Smart Nanofibers: Synthesis, Properties, and Scopes in Future Advanced Technologies, *Adv. Mater. Technol.*, 9: 1–28pp.
- Chen, H.C., Jao, W.C. and Yang, M.C.**, 2009, Characterization of gelatin nanofibers electrospun using ethanol/formic acid/water as a solvent, *Polym. Adv. Technol.*, 20: 98–103pp.
- Chen, K., Li, Yonghui, Li, Youbin, Tan, Y., Liu, Y., Pan, W. and Tan, G.**, 2023, Stimuli-responsive electrospun nanofibers for drug delivery, cancer therapy, wound dressing, and tissue engineering, *J. Nanobiotechnology*, 21: 1–15pp.
- Chen, L., Fujisawa, N., Takanohashi, M., Najmina, M., Uto, K. and Ebara, M.**, 2021, A smart hyperthermia nanofiber-platform-enabled sustained release of doxorubicin and 17aag for synergistic cancer therapy, *Int. J. Mol. Sci.*, 22: 1–11pp.
- Chen, M., Shao, L.L., Li, J.J., Pei, W.J., Chen, M.K. and Xie, X.H.**, 2016, One-step hydrothermal synthesis of hydrophilic Fe₃O₄/carbon composites and their application in removing toxic chemicals, *RSC Adv.*, 6: 35228–35238pp.
- Chen, N., Zhu, Y., Feng, Z., Wang, Q., Qin, S., Quan, K., Huang, J., Liu, J., Yang, X. and Wang, K.**, 2018, Selection of Aptamers for Hydrophobic Drug Docetaxel to Improve Its Solubility, *ACS Appl. Bio Mater.*, 1: 168–174pp.
- Chen, T., Huang, C., Ye, C., Li, L., Liu, Z., Huang, W., Lin, L., Li, C. and Ye, Y.**, 2023, Controlled release and antibacterial properties of nanofiber membrane loaded with tea saponin, *Ind. Crops Prod.*, 191.
- Chen, X.Y., Yang, H.W., Chi, S.M., Yue, L.L., Ruan, Q., Lei, Z., Zhu, H.Y. and Zhao, Y.**, 2021, Solubility and biological activity enhancement of docetaxel via formation of inclusion complexes with three alkylendiamine-modified β -cyclodextrins, *RSC Adv.*, 11: 6292–6303pp.
- Chen, Y., Lu, W., Guo, Y., Zhu, Y., Lu, H. and Wu, Y.**, 2018, Superhydrophobic coatings on gelatin-based films: Fabrication, characterization and cytotoxicity studies, *RSC Adv.*, 8: 23712–23719pp.
- Chen, Y. and Scully, M.**, 2023, The Tumorigenicity of Breast Cancer Cells Is

Reduced upon Treatment with Small Extracellular Vesicles Isolated from Heparin Treated Cell Cultures, *Int. J. Mol. Sci.*, 24.

Cheng, Y., Wang, W., Zhang, R., Zhai, X. and Hou, H., 2021, Effect of gelatin bloom values on the physicochemical properties of starch/gelatin–beeswax composite films fabricated by extrusion blowing, *Food Hydrocoll.*, 113: 106466pp.

Chinnappan, B.A., Krishnaswamy, M., Xu, H. and Hoque, M.E., 2022, Electrospinning of Biomedical Nanofibers/Nanomembranes: Effects of Process Parameters, *Polymers (Basel)*, 14: 1–20pp.

Chojnacka, K., Moustakas, K. and Mikulewicz, M., 2023, Multifunctional cellulose-based biomaterials for dental applications: A sustainable approach to oral health and regeneration, *Ind. Crops Prod.*, 203: 117142pp.

Chou, C.Y., Loiland, J.A. and Lobo, R.F., 2019, Reverse water-gas shift iron catalyst derived from magnetite, *Catalysts*, 9.

Cocoş, F.I., Anuţa, V., Popa, L., Ghica, M.V., Nica, M.A., Mihăilă, M., Fierăscu, R.C., Trică, B., Nicolae, C.A. and Dinu-Pîrvu, C.E., 2024, Development and Evaluation of Docetaxel-Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Skin Cancer Therapy, *Pharmaceutics*, 16.

Confederat, L.G., Tuchilus, C.G., Dragan, M., Sha’at, M. and Dragostin, O.M., 2021, Preparation and Antimicrobial Activity of Chitosan and Its Derivatives: A Concise Review, *Molecules*, 26.

Correia, D.M., Padrão, J., Rodrigues, L.R., Dourado, F. and Lanceros-méndez, S., 2013, Thermal and hydrolytic degradation of electrospun fish gelatin membranes, *Polym. Test.*, 32: 995–1000pp.

Cotta, M.A., 2020, Quantum Dots and Their Applications: What Lies Ahead?, *ACS Appl. Nano Mater.*, 3: 4920–4924pp.

Cui, L., Wang, X., Liu, Z., Li, Z., Bai, Z., Lin, K., Yang, J., Cui, Y. and Tian, F., 2023, Metal-organic framework decorated with glycyrrhetic acid conjugated chitosan as a pH-responsive nanocarrier for targeted drug delivery, *Int. J. Biol. Macromol.*, 240: 124370pp.

Cui, W., Qi, M., Li, X., Huang, S., Zhou, S. and Weng, J., 2008, Electrospun fibers of acid-labile biodegradable polymers with acetal groups as potential drug carriers, *Int. J. Pharm.*, 361: 47–55pp.

- Cui, Z., Zheng, Z., Lin, L., Si, J., Wang, Q., Peng, X. and Chen, W.,** 2018, Electrospinning and crosslinking of polyvinyl alcohol/chitosan composite nanofiber for transdermal drug delivery, *Adv. Polym. Technol.*, 37: 1917–1928pp.
- Deitzel, J.M., Kleinmeyer, J., Harris, D. and Beck Tan, N.C.,** 2001, The effect of processing variables on the morphology of electrospun, *Polymer (Guildf)*., 42: 261–272pp.
- Demirci, S., Celebioglu, A., Aytac, Z. and Uyar, T.,** 2014, PH-responsive nanofibers with controlled drug release properties, *Polym. Chem.*, 5: 2050–2056pp.
- Deniz, A.E., Vural, H.A., Ortaç, B. and Uyar, T.,** 2011, Gold nanoparticle/polymer nanofibrous composites by laser ablation and electrospinning, *Mater. Lett.*, 65: 2941–2943pp.
- Desai, S.K., Bera, S. and Mondal, D.,** 2024, Gelatin Nanoparticles as Carrier for Effective Antituberculosis Drug Delivery in Combination Therapy, *Bionanoscience*, doi: 10.1007/s12668-024-01317-z.
- Ding, B., Si, Y., Wang, X., Yu, J., Feng, L. and Sun, G.,** 2011, Label-free ultrasensitive colorimetric detection of copper(ii) ions utilizing polyaniline/polyamide-6 nano-fiber/net sensor strips, *J. Mater. Chem.*, 21: 13345pp.
- Ding, Q., Li, Z., Yang, Yi, Guo, G., Luo, F., Chen, Z., Yang, Ying, Qian, Z.Y. and Shi, S.,** 2016, Preparation and therapeutic application of docetaxel-loaded poly(d,l-lactide) nanofibers in preventing breast cancer recurrence, *Drug Deliv.*, 23: 2677–2685pp.
- Dong, Y., Fu, S., Yu, J., Li, X. and Ding, B.,** 2024, Emerging Smart Micro/Nanofiber-Based Materials for Next-Generation Wound Dressings, *Adv. Funct. Mater.*, 34: 1–27pp.
- Doshi, J. and Reneker, D.H.,** 1993, Electrospinning process and applications of electrospun fibers, *Conf. Rec. - IAS Annu. Meet. (IEEE Ind. Appl. Soc.)*, 3: 1698–1703pp.
- Dragar, Č., Roškar, R. and Kocbek, P.,** 2024, The Incorporated Drug Affects the Properties of Hydrophilic Nanofibers, *Nanomaterials*, 14.
- Drelich, J., Chibowski, E., Meng, D.D. and Terpilowski, K.,** 2011, Hydrophilic

and superhydrophilic surfaces and materials, *Soft Matter*, 7: 9804–9828pp.

Drzeżdżon, J., Jacewicz, D., Sielicka, A. and Chmurzyński, L., 2019, Characterization of polymers based on differential scanning calorimetry based techniques, *TrAC - Trends Anal. Chem.*, 110: 51–56pp.

Duan, X., Chen, H. Ian and Guo, C., 2022, Polymeric Nanofibers for Drug Delivery Applications: A Recent Review, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 33.

Dulnik, J., Kołbuk, D., Denis, P. and Sajkiewicz, P., 2018, The effect of a solvent on cellular response to PCL/gelatin and PCL/collagen electrospun nanofibres, *Eur. Polym. J.*, 104: 147–156pp.

Eatemadi, A., Daraee, H., Zarghami, N., Yar, H.M. and Akbarzadeh, A., 2016, Nanofiber: Synthesis and biomedical applications, *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.*, 44: 111–121pp.

Egbo, M.K., 2021, A fundamental review on composite materials and some of their applications in biomedical engineering, *J. King Saud Univ. - Eng. Sci.*, 33: 557–568pp.

Ekambaram, R., Saravanan, S., Babu, V.P.S. and Dharmalingam, S., 2022, Fabrication and evaluation of Docetaxel doped ZnO nanoparticles incorporated PCL nanofibers for its hemocompatibility, cytotoxicity and apoptotic effects against A549, *Materialia*, 21: 101278pp.

Elsherbini, A.M. and Sabra, S.A., 2022, Nanoparticles-in-nanofibers composites: Emphasis on some recent biomedical applications, *J. Control. Release*, 348: 57–83pp.

Essa, W.K., Yasin, S.A., Saeed, I.A. and Ali, G.A.M., 2021, Nanofiber-based face masks and respirators as covid-19 protection: A review, *Membranes (Basel)*, 11: 1–14pp.

Fard, A.E., Tavakoli, M.B., Salehi, H. and Emami, H., 2017, Synergetic effects of Docetaxel and ionizing radiation reduced cell viability on MCF-7 breast cancer cell, *Appl. Cancer Res.*, 37: 1–12pp.

Farhaj, S., Conway, B.R. and Ghor, M.U., 2023, Nanofibres in Drug Delivery Applications, *Fibers*, 11: 21pp.

Feng, C., Khulbe, K.C., Matsuura, T., Tabe, S. and Ismail, A.F., 2013, Preparation and characterization of electro-spun nanofiber membranes and their possible applications in water treatment, *Sep. Purif. Technol.*, 102: 118–

135pp.

- Foraida, Z.I., Kamaldinov, T., Nelson, D.A., Larsen, M. and Castracane, J.,** 2017, Elastin-PLGA hybrid electrospun nanofiber scaffolds for salivary epithelial cell self-organization and polarization, *Acta Biomater.*, 62: 116–127pp.
- Fouladian, P., Afinjuomo, F., Arafat, M., Bergamin, A., Song, Y., Blencowe, A. and Garg, S.,** 2020, Influence of polymer composition on the controlled release of docetaxel: A comparison of non-degradable polymer films for oesophageal drug-eluting stents, *Pharmaceutics*, 12.
- Gaikwad, D.S., Chougale, R.D., Patil, K.S., Disouza, J.I. and Hajare, A.A.,** 2023, Design, development, and evaluation of docetaxel-loaded niosomes for the treatment of breast cancer, *Futur. J. Pharm. Sci.*, 9.
- Gao, Y., Zhang, J., Su, Y., Wang, H., Wang, X.X., Huang, L.P., Yu, M., Ramakrishna, S. and Long, Y.Z.,** 2021, Recent progress and challenges in solution blow spinning, *Mater. Horizons*, 8: 426–446pp.
- García-Pardo, J., Novio, F., Nador, F., Cavaliere, I., Suárez-García, S., Lope-Piedrafita, S., Candiota, A.P., Romero-Gimenez, J., Rodríguez-Galván, B., Bové, J., Vila, M., Lorenzo, J. and Ruiz-Molina, D.,** 2021, Bioinspired theranostic coordination polymer nanoparticles for intranasal dopamine replacement in parkinson's disease, *ACS Nano*, 15: 8592–8609pp.
- Garkal, A., Kulkarni, D., Musale, S., Mehta, T. and Giram, P.,** 2021, Electrospinning nanofiber technology: A multifaceted paradigm in biomedical applications, *New J. Chem.*, 45: 21508–21533pp.
- Garrett, R., Niiyama, E., Kotsuchibashi, Y., Uto, K. and Ebara, M.,** 2015, Biodegradable nanofiber for delivery of immunomodulating agent in the treatment of basal cell carcinoma, *Fibers*, 3: 478–490pp.
- Ghamari kargar, P. and Bagherzade, G.,** 2021, The anchoring of a Cu(ii)-salophen complex on magnetic mesoporous cellulose nanofibers: green synthesis and an investigation of its catalytic role in tetrazole reactions through a facile one-pot route, *RSC Adv.*, 11: 19203–19220pp.
- Ghanbari, K., Bathaie, S.Z. and Mousavi, M.F.,** 2008, Electrochemically fabricated polypyrrole nanofiber-modified electrode as a new electrochemical DNA biosensor, *Biosens. Bioelectron.*, 23: 1825–1831pp.

- Gong, J. and Lin, X.**, 2003, Facilitated electron transfer of hemoglobin embedded in nanosized Fe₃O₄ matrix based on paraffin impregnated graphite electrode and electrochemical catalysis for trichloroacetic acid, *Microchem. J.*, 75: 51–57pp.
- Goodall, K.T., Chooi, C.C. and Gallus, A.S.**, 1980, Heparin stability: Effects of diluent, heparin activity, container, and pH, *J. Clin. Pathol.*, 33: 1206–1211pp.
- Govindarajan, D., Lakra, R., Korapatti, P.S., Ramasamy, J. and Kiran, M.S.**, 2019, Nanoscaled Biodegradable Metal-Polymeric Three-Dimensional Framework for Endothelial Cell Patterning and Sustained Angiogenesis, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 5: 2519–2531pp.
- Goyal, R., Vega, M.E., Pastino, A.K., Singh, S., Guvendiren, M., Kohn, J., Murthy, N.S. and Schwarzbauer, J.E.**, 2017, Development of hybrid scaffolds with natural extracellular matrix deposited within synthetic polymeric fibers, *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, 105: 2162–2170pp.
- Gu, S.Y., Wang, Z.M., Ren, J. and Zhang, C.Y.**, 2009, Electrospinning of gelatin and gelatin/poly(l-lactide) blend and its characteristics for wound dressing, *Mater. Sci. Eng. C*, 29: 1822–1828pp.
- Gugulothu, D., Barhoum, A., Nerella, R., Ajmer, R. and Bechlany, M.**, 2018, *Fabrication of Nanofibers: Electrospinning and Non-Electrospinning Techniques*.
- Guo, L.M., Xu, X.M., Zhao, D., Cai, X.G. and Zhou, B.**, 2020, Biosynthesis, characterization of PLGA coated folate-mediated multiple drug loaded copper oxide (CuO) nanoparticles and its cytotoxicity on nasopharyngeal cancer cell lines, *AMB Express*, 10.
- Guo, Y., Pan, L., Yang, X., Ruan, K., Han, Y., Kong, J. and Gu, J.**, 2019, Simultaneous improvement of thermal conductivities and electromagnetic interference shielding performances in polystyrene composites via constructing interconnection oriented networks based on electrospinning technology, *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf.*, 124: 105484pp.
- Gupta, D., Jassal, M. and Agrawal, A.K.**, 2016, The electrospinning behavior of poly(vinyl alcohol) in DMSO-water binary solvent mixtures, *RSC Adv.*, 6: 102947–102955pp.

- Haider, A., Haider, S. and Kang, I.K.,** 2018, A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology, *Arab. J. Chem.*, 11: 1165–1188pp.
- Halicka, K. and Cabaj, J.,** 2021, Electrospun nanofibers for sensing and biosensing applications—a review, *Int. J. Mol. Sci.*, 22: 1–24pp.
- Harris, R., Lecumberri, E. and Heras, A.,** 2010, Chitosan-genipin microspheres for the controlled release of drugs: Clarithromycin, tramadol and heparin, *Mar. Drugs*, 8: 1750–1762pp.
- Hashemikia, S., Farhangpazhouh, F., Parsa, M., Hasan, M., Hassanzadeh, A. and Hamidi, M.,** 2021, Fabrication of ciprofloxacin-loaded chitosan/polyethylene oxide/silica nanofibers for wound dressing application: In vitro and in vivo evaluations, *Int. J. Pharm.*, 597: 120313pp.
- He, J., Zhou, Z., Fan, Y., Zhou, X. and Du, H.,** 2011, Sustained release of low molecular weight heparin from PLGA microspheres prepared by a solid-in-oil-in-water emulsion method, *J. Microencapsul.*, 28: 763–770pp.
- He, M., Xue, J., Geng, H., Gu, H., Chen, D., Shi, R. and Zhang, L.,** 2015, Fibrous guided tissue regeneration membrane loaded with anti-inflammatory agent prepared by coaxial electrospinning for the purpose of controlled release, *Appl. Surf. Sci.*, 335: 121–129pp.
- Hekmati, A.H., Rashidi, A., Ghazisaeidi, R. and Drean, J.Y.,** 2013, Effect of needle length, electrospinning distance, and solution concentration on morphological properties of polyamide-6 electrospun nanowebs, *Text. Res. J.*, 83: 1452–1466pp.
- Hendrick, E. and Frey, M.,** 2014, Increasing surface hydrophilicity in poly(lactic acid) electrospun fibers by addition of Pla-B-Peg co-polymers, *J. Eng. Fiber. Fabr.*, 9: 153–164pp.
- Herzog, B., Gardner, D.J., Lopez-Anido, R. and Goodell, B.,** 2005, Glass-transition temperature based on dynamic mechanical thermal analysis techniques as an indicator of the adhesive performance of vinyl ester resin, *J. Appl. Polym. Sci.*, 97: 2221–2229pp.
- Hiwrale, A., Bharati, S., Pingale, P. and Rajput, A.,** 2023, Nanofibers: A current era in drug delivery system, *Heliyon*, 9: e18917pp.

- Homaeigohar, S., Davoudpour, Y., Habibi, Y. and Elbahri, M.,** 2017, The electrospun ceramic hollow nanofibers, *Nanomaterials*, 7.
- Hu, K., Feng, J., Lv, N., Jiang, W., Lyu, Z. and Hai, Q.,** 2022, Novel flexible piezoelectric-conductive Janus nanofibers integrated membrane with enhanced pressure sensing performance, *J. Appl. Polym. Sci.*, 139: 1–10pp.
- Huang, T., Zeng, Y.E., Li, C., Zhou, Z., Xu, J., Wang, L., Yu, D.G. and Wang, K.,** 2024, Application and Development of Electrospun Nanofiber Scaffolds for Bone Tissue Engineering, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 10: 4114–4144pp.
- Huang, W.Y., Hibino, T., Suye, S.I. and Fujita, S.,** 2021, Electrospun collagen core/poly-l-lactic acid shell nanofibers for prolonged release of hydrophilic drug, *RSC Adv.*, 11: 5703–5711pp.
- Ibrahim, M.A., Shazly, G.A., Aleanizy, F.S., Alqahtani, F.Y. and Elosaily, G.M.,** 2019, Formulation and evaluation of docetaxel nanosuspensions: In-vitro evaluation and cytotoxicity, *Saudi Pharm. J.*, 27: 49–55pp.
- Ikegame, M., Tajima, K. and Aida, T.,** 2003, Template synthesis of polypyrrole nanofibers insulated within one-dimensional silicate channels: Hexagonal versus lamellar for recombination of polarons into bipolarons, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 42: 2154–2157pp.
- Illangakoon, U.E., Yu, D.G., Ahmad, B.S., Chatterton, N.P. and Williams, G.R.,** 2015, 5-Fluorouracil loaded Eudragit fibers prepared by electrospinning, *Int. J. Pharm.*, 495: 895–902pp.
- Ishihara, K., Shi, X., Fukazawa, K., Yamaoka, T., Yao, G. and Wu, J.Y.,** 2023, Biomimetic-Engineered Silicone Hydrogel Contact Lens Materials, *ACS Appl. Bio Mater.*, 6: 3600–3616pp.
- Jiang, Z., Zheng, Z., Yu, S., Gao, Y., Ma, J., Huang, L. and Yang, L.,** 2023, *Nanofiber Scaffolds as Drug Delivery Systems Promoting Wound Healing*.
- Jin, S., Yeung, A.W.K., Zhang, C. and Tsoi, J.K.H.,** 2022, A Bibliometric Analysis of Electrospun Nanofibers for Dentistry, *J. Funct. Biomater.*, 13.
- Jo, M.J., Lee, Y.J., Park, C.W., Chung, Y.B., Kim, J.S., Lee, M.K. and Shin, D.H.,** 2021, Evaluation of the physicochemical properties, pharmacokinetics, and in vitro anticancer effects of docetaxel and osthol encapsulated in methoxy poly(Ethylene glycol)-b-poly(caprolactone) polymeric micelles, *Int.*

J. Mol. Sci., 22: 1–16pp.

- Joo, H., Park, J., Sutthiwanjampa, C., Kim, H., Bae, T., Kim, W., Choi, J., Kim, M., Kang, S. and Park, H.**, 2021, Surface coating with hyaluronic acid-gelatin-crosslinked hydrogel on gelatin-conjugated poly(Dimethylsiloxane) for implantable medical device-induced fibrosis, *Pharmaceutics*, 13: 1–21pp.
- Joy, N.A., Janiszewski, B.K., Novak, S., Johnson, T.W., Oh, S.H., Raghunathan, A., Hartley, J. and Carpenter, M.A.**, 2013, Thermal stability of gold nanorods for high-temperature plasmonic sensing, *J. Phys. Chem. C*, 117: 11718–11724pp.
- Kai, D., Shy, S. and Jun, X.**, 2014, Biodegradable polymers for electrospinning : Towards biomedical applications, *Mater. Sci. Eng. C*, 45: 659–670pp.
- Kajdič, S., Planinšek, O., Gašperlin, M. and Kocbek, P.**, 2019, Electrospun nanofibers for customized drug-delivery systems, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 51: 672–681pp.
- Kara, Y. and Molnár, K.**, 2022, A review of processing strategies to generate melt-blown nano/microfiber mats for high-efficiency filtration applications, *J. Ind. Text.*, 51: 137S-180Spp.
- Karim, A.A. and Bhat, R.**, 2009, Fish gelatin: properties, challenges, and prospects as an alternative to mammalian gelatins, *Food Hydrocoll.*, 23: 563–576pp.
- Khatami, F., Baharian, A., Akbari-Birgani, S. and Nikfarjam, N.**, 2023, Tubular scaffold made by gelatin/polylactic acid nanofibers for breast ductal carcinoma in situ tumor modeling, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 85: 104606pp.
- Khoury, N.G., Bahú, J.O., Blanco-Illamero, C., Severino, P., Concha, V.O.C. and Souto, E.B.**, 2024, Polylactic acid (PLA): Properties , synthesis , and biomedical applications – A review of the literature, *J. Mol. Struct.*, 1309: 138243pp.
- Khrystonko, O., Rimpelová, S., Burianová, T., Švorčík, V., Lyutakov, O. and Elashnikov, R.**, 2023, Smart multi stimuli-responsive electrospun nanofibers for on-demand drug release, *J. Colloid Interface Sci.*, 648: 338–347pp.
- Kim, H., Yu, H. and Lee, H.**, 2007, Nanofibrous matrices of poly (lactic acid)

and gelatin polymeric blends for the improvement of cellular responses, ,
doi: 10.1002/jbm.a.31677.

Kim, M.J., Cruz, M.A., Yang, F. and Wiley, B.J., 2019, Accelerating electrochemistry with metal nanowires, *Curr. Opin. Electrochem.*, 16: 19–27pp.

Kim, M.J., Rehman, S.U., Amin, F.U. and Kim, M.O., 2017, Enhanced neuroprotection of anthocyanin-loaded PEG-gold nanoparticles against A β 1-42-induced neuroinflammation and neurodegeneration via the NF-KB/JNK/GSK3 β signaling pathway, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, 13: 2533–2544pp.

Kim, Y.-J., Ebara, M. and Aoyagi, T., 2013, A Smart Hyperthermia Nanofiber with Switchable Drug Release for Inducing Cancer Apoptosis, *Adv. Funct. Mater.*, 23: 5753–5761pp.

Kim, Y.J., Ebara, M. and Aoyagi, T., 2013, A smart hyperthermia nanofiber with switchable drug release for inducing cancer apoptosis, *Adv. Funct. Mater.*, 23: 5753–5761pp.

Kim, Y.J., Ebara, M. and Aoyagi, T., 2012, Temperature-responsive electrospun nanofibers for “on-off” switchable release of dextran, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 13: 1–9pp.

Konwarh, R., Karak, N. and Misra, M., 2013, Electrospun cellulose acetate nanofibers: The present status and gamut of biotechnological applications, *Biotechnol. Adv.*, 31: 421–437pp.

Kozlowski, A.M., Dinu, V., MacCalman, T., Smith, A.M., Roubroeks, J.P., Yates, E.A., Harding, S.E. and Morris, G.A., 2023, Heparin in Acid and Alkaline Environments—A Study of the Correlations between Hydrodynamic Properties and Desulphation, *Polysaccharides*, 4: 88–98pp.

Kozlowski, A.M., Yates, E.A., Roubroeks, J.P., Tømmeraas, K., Smith, A.M. and Morris, G.A., 2021, Hydrolytic Degradation of Heparin in Acidic Environments: Nuclear Magnetic Resonance Reveals Details of Selective Desulfation, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 13: 5551–5563pp.

Leyva-Verduzco, A.A., Castillo-Ortega, M.M., Chan-Chan, L.H., Silva-Campa, E., Galaz-Méndez, R., Vera-Graziano, R., Encinas-Encinas, J.C., Del Castillo-Castro, T., Rodríguez-Félix, D.E., Santacruz-Ortega,

- H. del C. and Santos-Sauceda, I.**, 2020, Electrospun tubes based on PLA, gelatin and genipin in different arrangements for blood vessel tissue engineering, *Polym. Bull.*, 77: 5985–6003pp.
- Li, D., Frey, M.W. and Baeumner, A.J.**, 2006, Electrospun polylactic acid nanofiber membranes as substrates for biosensor assemblies, *J. Memb. Sci.*, 279: 354–363pp.
- Li, D., Zhang, K., Shi, C., Liu, L., Yan, G., Liu, C., Zhou, Y., Hu, Y., Sun, H. and Yang, B.**, 2018, Small molecules modified biomimetic gelatin/hydroxyapatite nanofibers constructing an ideal osteogenic microenvironment with significantly enhanced cranial bone formation, *Int. J. Nanomedicine*, 13: 7167–7181pp.
- Li, G., Zhao, M., Xu, F., Yang, B., Li, X., Meng, X., Teng, L., Sun, F. and Li, Y.**, 2020, Synthesis and Biological Application of Polylactic Acid, *Molecules*, 25.
- Li, J., Peng, C., Wang, Z. and Ren, J.**, 2018, Preparation of thermo-responsive drug-loaded nanofibrous films created by electrospinning, *RSC Adv.*, 8: 17551–17557pp.
- Li, X.X. and He, J.H.**, 2019, Nanoscale adhesion and attachment oscillation under the geometric potential. Part 1: The formation mechanism of nanofiber membrane in the electrospinning, *Results Phys.*, 12: 1405–1410pp.
- Li, Y., Xu, R., Wang, B., Wei, J., Wang, L., Shen, M. and Yang, J.**, 2019, Enhanced n-doped porous carbon derived from koh-activated waste wool: A promising material for selective adsorption of CO₂/CH₄ and CH₄/N₂, *Nanomaterials*, 9.
- Li, Y.L. and Chen, C.Y.**, 2022, Near-Infrared Light-Remote Localized Drug Delivery Systems Based on Zwitterionic Polymer Nanofibers for Combination Therapy, *Polymers (Basel)*, 14.
- Lin, X., Tang, D., Yu, Z. and Feng, Q.**, 2014, Stimuli-responsive electrospun nanofibers from poly(N-isopropylacrylamide)- co-poly(acrylic acid) copolymer and polyurethane, *J. Mater. Chem. B*, 2: 651–658pp.
- Lin, Z.I., Tsai, T.H., Yu, K.C., Nien, Y.H., Liu, R.P., Liu, G.L., Chi, P.L., Fang, Y.P., Ko, B.T., Law, W.C., Zhou, C., Yong, K.T., Cheng, P.W. and Chen, C.K.**, 2023, Creation of Chitosan-Based Nanocapsule-in-Nanofiber

Structures for Hydrophobic/Hydrophilic Drug Co-Delivery and Their Dressing Applications in Diabetic Wounds, *Macromol. Biosci.*, 2300145: 1–17pp.

Liu, S., Wu, G., Wang, W., Wang, H., Gao, Y. and Yang, X., 2023, In Situ Electrospinning of “Dry-Wet” Conversion Nanofiber Dressings for Wound Healing, *Mar. Drugs*, 21.

Liu, T., Liu, Y., Chen, Y., Liu, S., Maitz, M.F., Wang, X., Zhang, K., Wang, J., Wang, Y., Chen, J. and Huang, N., 2014, Immobilization of heparin/poly-L-lysine nanoparticles on dopamine-coated surface to create a heparin density gradient for selective direction of platelet and vascular cells behavior, *Acta Biomater.*, 10: 1940–1954pp.

Liu, X., Liu, Y., Du, J., Li, X., Yu, J. and Ding, B., 2021, Breathable, stretchable and adhesive nanofibrous hydrogels as wound dressing materials, *Eng. Regen.*, 2: 63–69pp.

Liu, Y. and Wu, F., 2023, Synthesis and application of polypyrrole nanofibers: a review, *Nanoscale Adv.*, 5: 3606–3618pp.

Liu, Z., Liu, D., Wang, L., Zhang, J. and Zhang, N., 2011, Docetaxel-Loaded pluronic P123 polymeric micelles: In vitro and in vivo evaluation, *Int. J. Mol. Sci.*, 12: 1684–1696pp.

Lo, J.S.C., Daoud, W., Tso, C.Y., Lee, H.H., Firdous, I., Deka, B.J. and Lin, C.S.K., 2022, Optimization of polylactic acid-based medical textiles via electrospinning for healthcare apparel and personal protective equipment, *Sustain. Chem. Pharm.*, 30: 100891pp.

Lu, J., Choi, E., Tamanoi, F. and Zink, J.I., 2008, Light-activated nanoimpeller-controlled drug release in cancer cells, *Small*, 4: 421–426pp.

Luong-Van, E., Grøndahl, L., Chua, K.N., Leong, K.W., Nurcombe, V. and Cool, S.M., 2006, Controlled release of heparin from poly(ϵ -caprolactone) electrospun fibers, *Biomaterials*, 27: 2042–2050pp.

Lv, L.C., Huang, Q.Y., Ding, W., Xiao, X.H., Zhang, H.Y. and Xiong, L.X., 2019, Fish gelatin: The novel potential applications, *J. Funct. Foods*, 63.

Ma, P.X. and Zhang, R., 1999, Synthetic nano-scale fibrous extracellular matrix, *J. Biomed. Mater. Res.*, 46: 60–72pp.

Mahmud, M.Z. Al, Mobarak, M.H., Hossain, N., Islam, M.A. and Rayhan,

- M.T.**, 2023, Emerging breakthroughs in biomaterials for orthopedic applications: A comprehensive review, *Bioprinting*, 36: e00323pp.
- Maleki, H., Azimi, B., Ismaeilimoghadam, S. and Danti, S.**, 2022, Poly(lactic acid)-Based Electrospun Fibrous Structures for Biomedical Applications, *Appl. Sci.*, 12: 3192pp.
- Mano, J.F., Silva, G.A., Azevedo, H.S., Malafaya, P.B., Sousa, R.A., Silva, S.S., Boesel, L.F., Oliveira, J.M., Santos, T.C., Marques, A.P., Neves, N.M. and Reis, R.L.**, 2007, Natural origin biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine: Present status and some moving trends, *J. R. Soc. Interface*, 4: 999–1030pp.
- Marois, Y., Chakfé, N., Deng, X., Marois, M., How, T., King, M.W. and Guidoin, R.**, 1995, Carbodiimide cross-linked gelatin: a new coating for porous polyester arterial prostheses, *Biomaterials*, 16: 1131–1139pp.
- Martin, A., Nyman, J.N., Reinholdt, R., Cai, J., Schaedel, A.L., van der Plas, M.J.A., Malmsten, M., Rades, T. and Heinz, A.**, 2022, In Situ Transformation of Electrospun Nanofibers into Nanofiber-Reinforced Hydrogels, *Nanomaterials*, 12.
- Matabola, K.P. and Moutloali, R.M.**, 2013, The influence of electrospinning parameters on the morphology and diameter of poly(vinylidene fluoride) nanofibers- Effect of sodium chloride, *J. Mater. Sci.*, 48: 5475–5482pp.
- Matos, R.J.R., Chaparro, C.I.P., Silva, J.C., Valente, M.A., Borges, J.P. and Soares, P.I.P.**, 2018, Electrospun composite cellulose acetate/iron oxide nanoparticles non-woven membranes for magnetic hyperthermia applications, *Carbohydr. Polym.*, 198: 9–16pp.
- Min, B.M., Lee, G., Kim, S.H., Nam, Y.S., Lee, T.S. and Park, W.H.**, 2004, Electrospinning of silk fibroin nanofibers and its effect on the adhesion and spreading of normal human keratinocytes and fibroblasts in vitro, *Biomaterials*, 25: 1289–1297pp.
- Monakhova, Y.B., Diehl, B.W.K. and Fareed, J.**, 2018, Authentication of animal origin of heparin and low molecular weight heparin including ovine, porcine and bovine species using 1D NMR spectroscopy and chemometric tools, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 149: 114–119pp.
- Mora-Boza, A., Puertas-Bartolomé, M., Vázquez-Lasa, B., San Román, J.,**

- Pérez-Caballer, A. and Olmeda-Lozano, M.,** 2017, Contribution of bioactive hyaluronic acid and gelatin to regenerative medicine. Methodologies of gels preparation and advanced applications, *Eur. Polym. J.*, 95: 11–26pp.
- Muratoglu, S., Inal, M., Akdag, Y., Gulsun, T. and Sahin, S.,** 2024, Electrospun nanofiber drug delivery systems and recent applications: An overview, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 92: 105342pp.
- Nagiah, N., Johnson, R., Anderson, R., Elliott, W. and Tan, W.,** 2015, Highly Compliant Vascular Grafts with Gelatin-Sheathed Coaxially Structured Nanofibers, *Langmuir*, 31: 12993–13002pp.
- Nagiah, N., Murdock, C.J., Bhattacharjee, M., Nair, L. and Laurencin, C.T.,** 2020, Development of Tripolymeric Triaxial Electrospun Fibrous Matrices for Dual Drug Delivery Applications, *Sci. Rep.*, 10: 1–11pp.
- Nain, A.S., Wong, J.C., Amon, C. and Sitti, M.,** 2006, Drawing suspended polymer micro-/nanofibers using glass micropipettes, *Appl. Phys. Lett.*, 89: 2–5pp.
- Natarajan, L., New, J., Dasari, A., Yu, S. and Manan, M.A.,** 2014, Surface morphology of electrospun PLA fibers: Mechanisms of pore formation, *RSC Adv.*, 4: 44082–44088pp.
- Nayl, A., Abd-Elhamid, A., Awwad, N., Abdelgawad, M., Wu, J., Mo, X., Gomha, S., Aly, A. and Brase, S.,** 2022, Recent Progress and Potential Biomedical Applications of Electrospun Nanofibers in Regeneration of Tissues and Organs, *Polymers (Basel)*, 14.
- Ndlovu, S.P., Ngece, K., Alven, S. and Aderibigbe, B.A.,** 2021, Gelatin-based hybrid scaffolds: Promising wound dressings, *Polymers (Basel)*, 13.
- Netter, A.B., Goudoulas, T.B. and Germann, N.,** 2020, Effects of Bloom number on phase transition of gelatin determined by means of rheological characterization, *Lwt*, 132: 109813pp.
- Nguyen, T.T.T., Chung, O.H. and Park, J.S.,** 2011, Coaxial electrospun poly(lactic acid)/chitosan (core/shell) composite nanofibers and their antibacterial activity, *Carbohydr. Polym.*, 86: 1799–1806pp.
- Nguyen, T.T.T., Ghosh, C., Hwang, S.G., Chanunpanich, N. and Park, J.S.,** 2012, Porous core/sheath composite nanofibers fabricated by coaxial

electrospinning as a potential mat for drug release system, *Int. J. Pharm.*, 439: 296–306pp.

- Nie, S., Liu, L., Liu, J., Xia, J., Zhang, Y., Xie, J., Li, M. and Wang, X.**, 2019, TiO₂-Sn/C composite nanofibers with high-capacity and long-cycle life as anode materials for sodium ion batteries, *J. Alloys Compd.*, 772: 314–323pp.
- Niiyama, E., Uto, K., Lee, C.M., Sakura, K. and Ebara, M.**, 2018, Alternating magnetic field-triggered switchable nanofiber mesh for cancer thermo-chemotherapy, *Polymers (Basel)*, 10: 1–13pp.
- Niu, X., Wang, L., Xu, M., Qin, M., Zhao, L., Wei, Y., Hu, Y., Lian, X., Liang, Z., Chen, S., Chen, W. and Huang, D.**, 2021, Electrospun polyamide-6/chitosan nanofibers reinforced nano-hydroxyapatite/polyamide-6 composite bilayered membranes for guided bone regeneration, *Carbohydr. Polym.*, 260: 117769pp.
- Oyarzun-Ampuero, F.A., Brea, J., Loza, M.I., Torres, D. and Alonso, M.J.**, 2009, Chitosan-hyaluronic acid nanoparticles loaded with heparin for the treatment of asthma, *Int. J. Pharm.*, 381: 122–129pp.
- Pan, L., Yang, J. and Xu, L.**, 2023, Electrospun core-shell bead-on-string nanofibers for sustained release of simvastatin, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, 678: 132516pp.
- Pantani, R., Volpe, V. and Titomanlio, G.**, 2014, Foam injection molding of poly(lactic acid) with environmentally friendly physical blowing agents, *J. Mater. Process. Technol.*, 214: 3098–3107pp.
- Papa, A., Guarino, V., Cirillo, V., Oliviero, O. and Ambrosio, L.**, 2017, Optimization of Bicomponent Electrospun Fibers for Therapeutic Use : Post-Treatments to Improve Chemical and Biological Stability, , doi: 10.3390/jfb8040047.
- Park, I.K., Kim, Y.J., Tran, T.H., Huh, K.M. and Lee, Y. kyu**, 2010, Water-soluble heparin-PTX conjugates for cancer targeting, *Polymer (Guildf)*, 51: 3387–3393pp.
- Park, J.H., Seo, H., Kim, D.I., Choi, J.H., Son, J.H., Kim, J., Moon, G.D. and Hyun, D.C.**, 2019, Gold Nanocage-Incorporated Poly (ϵ -Caprolactone) (PCL) Fibers for Chemophotothermal Synergistic Cancer Therapy, *Pharmaceutics*, doi: 10.3390/pharmaceutics11020060.

- Perera, A.S., Zhang, S., Homer-Vanniasinkam, S., Coppens, M.O. and Edirisinghe, M.,** 2018, Polymer-Magnetic Composite Fibers for Remote-Controlled Drug Release, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 10: 15524–15531pp.
- Powell, H.M., Supp, D.M. and Boyce, S.T.,** 2008, Influence of electrospun collagen on wound contraction of engineered skin substitutes, *Biomaterials*, 29: 834–843pp.
- Prabhakaran, M.P., Ghasemi-Mobarakeh, L., Jin, G. and Ramakrishna, S.,** 2011, Electrospun conducting polymer nanofibers and electrical stimulation of nerve stem cells, *J. Biosci. Bioeng.*, 112: 501–507pp.
- Prades, R., Guerrero, S., Araya, E., Molina, C., Salas, E., Zurita, E., Selva, J., Egea, G., López-Iglesias, C., Teixidó, M., Kogan, M.J. and Giralt, E.,** 2012, Delivery of gold nanoparticles to the brain by conjugation with a peptide that recognizes the transferrin receptor, *Biomaterials*, 33: 7194–7205pp.
- Prajatelistia, E., Sanandiya, N.D., Nurrochman, A., Marseli, F., Choy, S. and Hwang, D.S.,** 2021, Biomimetic Janus chitin nanofiber membrane for potential guided bone regeneration application, *Carbohydr. Polym.*, 251: 117032pp.
- Qi, K., Zhou, Y., Ou, K., Dai, Y., You, X., Wang, H., He, J., Qin, X. and Wang, R.,** 2020, Weavable and stretchable piezoresistive carbon nanotubes-embedded nanofiber sensing yarns for highly sensitive and multimodal wearable textile sensor, *Carbon N. Y.*, 170: 464–476pp.
- Rahman, M., Dey, K., Parvin, F., Sharmin, N., Khan, R.A., Sarker, B., Nahar, S., Ghoshal, S., Khan, M.A., Billah, M.M., Zaman, H.U. and Chowdhury, A.M.S.,** 2011, Preparation and characterization of gelatin-based PVA film: Effect of gamma irradiation, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, 60: 1056–1069pp.
- Rajgopal, R., Bear, M., Butcher, M.K. and Shaughnessy, S.G.,** 2008, The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone, *Thromb. Res.*, 122: 293–298pp.
- Ranakoti, L., Gangil, B., Misha, S.K., Singh, T., Sharma, S., A., I.R. and El-khatib, S.,** 2022, Critical Review on Polylactic Acid : Properties , Structure, Materials (Basel)., 15: 1–29pp.

- Rani, S.D., Ramachandran, R., Sheet, S., Aziz, M.A., Lee, Y.S., Al-Sehemi, A.G., Pannipara, M., Xia, Y., Tsai, S.Y., Ng, F.L., Phang, S.M. and kumar, G.G.,** 2020, NiMoO₄ nanoparticles decorated carbon nanofiber membranes for the flexible and high performance glucose sensors, *Sensors Actuators, B Chem.*, 312: 127886pp.
- Rashedi, S., Afshar, S., Rostami, A., Ghazalian, M. and Nazockdast, H.,** 2021, Co-electrospun poly(lactic acid)/gelatin nanofibrous scaffold prepared by a new solvent system: morphological, mechanical and in vitro degradability properties, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, 70: 545–553pp.
- Ratlam, C., Phanichphant, S. and Sriwichai, S.,** 2020, Development of dopamine biosensor based on polyaniline/carbon quantum dots composite, *J. Polym. Res.*, 27.
- Rizvi, S.S.B., Akhtar, N., Minhas, M.U., Mahmood, A. and Khan, K.U.,** 2022, Synthesis and Characterization of Carboxymethyl Chitosan Nanosponges with Cyclodextrin Blends for Drug Solubility Improvement, *Gels*, 8.
- Rostami, M., Jahed-khaniki, G., aghaee, E.M., Shariatifar, N., Sani, M.A., Azami, M., Rezvantlab, S., Ramezani, S. and Ghorbani, M.,** 2024, Polycaprolactone/polyacrylic acid/graphene oxide composite nanofibers as a highly efficient sorbent to remove lead toxic metal from drinking water and apple juice, *Sci. Rep.*, 14: 1–20pp.
- Ruiz-Hitzky, E., Darder, M., Wicklein, B., Ruiz-Garcia, C., Martín-Sampedro, R., del Real, G. and Aranda, P.,** 2020, Nanotechnology Responses to COVID-19, *Adv. Healthc. Mater.*, 9: 1–26pp.
- Ryu, W.H., Wilson, H., Sohn, S., Li, J., Tong, X., Shaulsky, E., Schroers, J., Elimelech, M. and Taylor, A.D.,** 2016, Heterogeneous WS_x/WO₃ Thorn-Bush Nanofiber Electrodes for Sodium-Ion Batteries, *ACS Nano*, 10: 3257–3266pp.
- Sahoo, S., Ang, L.T., Goh, J.C.H. and Toh, S.L.,** 2010, Growth factor delivery through electrospun nanofibers in scaffolds for tissue engineering applications, *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, 93: 1539–1550pp.
- Sahraee, S., Milani, J.M., Ghanbarzadeh, B. and Hamishehkar, H.,** 2017, Physicochemical and antifungal properties of bio-nanocomposite film based on gelatin-chitin nanoparticles, *Int. J. Biol. Macromol.*, 97: 373–381pp.

- Salem, K.S., Lubna, M.M., Rahman, A.M., Nurnabi, M., Islam, R. and Khan, M.A.,** 2015, The effect of multiwall carbon nanotube additions on the thermo-mechanical, electrical, and morphological properties of gelatin-polyvinyl alcohol blend nanocomposite, *J. Compos. Mater.*, 49: 1379–1391pp.
- Samadian, H., Farzamfar, S., Vaez, A., Ehterami, A. and Bit, A.,** 2020, A tailored polylactic acid / polycaprolactone biodegradable and bioactive 3D porous scaffold containing gelatin nanofibers and Taurine for bone regeneration, 1–12pp.
- Sasikala, A.R.K., Unnithan, A.R., Yun, Y.H., Park, C.H. and Kim, C.S.,** 2016, An implantable smart magnetic nanofiber device for endoscopic hyperthermia treatment and tumor-triggered controlled drug release, *Acta Biomater.*, 31: 122–133pp.
- Satchanska, G., Davidova, S. and Petrov, P.D.,** 2024, Natural and Synthetic Polymers for Biomedical and Environmental Applications.
- Sayin, S., Tufani, A., Emanet, M., Genchi, G.G., Sen, O., Shemshad, S., Ozdemir, E., Ciofani, G. and Ozaydin Ince, G.,** 2019, Electrospun Nanofibers With pH-Responsive Coatings for Control of Release Kinetics, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 7: 1–12pp.
- Şeker, M.E., Erdoğan, A., Korkmaz, S.D. and Küplülü, Ö.,** 2022, Bee pollens as biological indicators: An ecological assessment of pollution in Northern Turkey via ICP-MS and XPS analyses, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 29: 36161–36169pp.
- Selvaraj, S., Thangam, R. and Fathima, N.N.,** 2018, Electrospinning of casein nanofibers with silver nanoparticles for potential biomedical applications, *Int. J. Biol. Macromol.*, 120: 1674–1681pp.
- Serruys, P.W., Kutryk, M.J.B. and Ong, A.T.L.,** 2006, Coronary-Artery Stents, 483–495pp.
- Shagholani, H., Ghoreishi, S.M. and Mousazadeh, M.,** 2015, Improvement of interaction between PVA and chitosan via magnetite nanoparticles for drug delivery application, *Int. J. Biol. Macromol.*, 78: 130–136pp.
- Sharifi, F., Sooriyarachchi, A.C., Altural, H., Montazami, R., Rylander, M.N. and Hashemi, N.,** 2016, Fiber Based Approaches as Medicine Delivery

Systems, ACS Biomater. Sci. Eng., 2: 1411–1431pp.

- Shi, L., Liu, X., Wang, W., Jiang, L. and Wang, S.**, 2019, A Self-Pumping Dressing for Draining Excessive Biofluid around Wounds, Adv. Mater., 31: 1–9pp.
- Si, J.C., Xing, Y., Peng, M.L., Zhang, C., Buske, N., Chen, C. and Cui, Y.L.**, 2014, Solvothermal synthesis of tunable iron oxide nanorods and their transfer from organic phase to water phase, CrystEngComm, 16: 512–516pp.
- Singh, B., Kim, K. and Park, M.H.**, 2021, On-demand drug delivery systems using nanofibers, Nanomaterials, 11.
- Singh, H., Sharma, R., Joshi, M., Garg, T., Goyal, A.K. and Rath, G.**, 2015, Transmucosal delivery of Docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers, Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol., 43: 263–269pp.
- Slemming-Adamsen, P., Song, J., Dong, M., Besenbacher, F. and Chen, M.**, 2015, In Situ Cross-Linked PNIPAM/Gelatin Nanofibers for Thermo-Responsive Drug Release, Macromol. Mater. Eng., 300: 1226–1231pp.
- Strassburg, S., Mayer, K. and Scheibel, T.**, 2021, Functionalization of biopolymer fibers with magnetic nanoparticles, Magn. Hybrid-Materials Multi-scale Model. Synth. Appl., 167–193pp.
- Su, Y., Li, X., Liu, Y., Su, Q., Qiang, M.L.W. and Mo, X.**, 2011, Encapsulation and controlled release of heparin from electrospun poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) nanofibers, J. Biomater. Sci. Polym. Ed., 22: 165–177pp.
- Su, Y., Su, Q., Liu, W., Jin, G., Mo, X. and Ramakrishn, S.**, 2012, Dual-drug encapsulation and release from core-shell nanofibers, J. Biomater. Sci. Polym. Ed., 23: 861–871pp.
- Suner, S., Yildirim, Y., Yurt, F., Ozel, D., Oral, A. and Ozturk, I.**, 2022, Antibiotic loaded electrospun poly (lactic acid) nanofiber mats for drug delivery system, J. Drug Deliv. Sci. Technol., 71: 103263pp.
- Suner, S.C., Oral, A. and Yildirim, Y.**, 2024, Design of Poly(lactic) acid/gelatin core-shell bicomponent systems as a potential wound dressing material, J. Mech. Behav. Biomed. Mater., 150: 106255pp.
- Tan, Q., Liu, X., Fu, X., Li, Q., Dou, J. and Zhai, G.**, 2012, Current development in nanoformulations of docetaxel, Expert Opin. Drug Deliv., 9: 975–990pp.

- Tan, S.M., Teoh, X.Y., Le Hwang, J., Khong, Z.P., Sejare, R., Almashhadani, A.Q., Assi, R.A. and Chan, S.Y.,** 2022, Electrospinning and its potential in fabricating pharmaceutical dosage form, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 76: 103761pp.
- Teixeira, M.A., Antunes, J.C., Seabra, C.L., Fertuzinhos, A., Tohidi, S.D., Reis, S., Amorim, M.T.P., Ferreira, D.P. and Felgueiras, H.P.,** 2022, Antibacterial and hemostatic capacities of cellulose nanocrystalline-reinforced poly(vinyl alcohol) electrospun mats doped with Tiger 17 and pexiganan peptides for prospective wound healing applications, *Biomater. Adv.*, 137: 212830pp.
- Thenmozhi, S., Dharmaraj, N., Kadirvelu, K. and Kim, H.Y.,** 2017, Electrospun nanofibers: New generation materials for advanced applications, *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.*, 217: 36–48pp.
- Tiwari, J.N., Tiwari, R.N. and Kim, K.S.,** 2012, Zero-dimensional, one-dimensional, two-dimensional and three-dimensional nanostructured materials for advanced electrochemical energy devices, *Prog. Mater. Sci.*, 57: 724–803pp.
- Tiwari, S.K. and Venkatraman, S.S.,** 2012, Importance of viscosity parameters in electrospinning: Of monolithic and core-shell fibers, *Mater. Sci. Eng. C*, 32: 1037–1042pp.
- Tran, P., Nguyen, T.N., Lee, Y., Tran, P.N. and Park, J.S.,** 2021, Docetaxel-loaded PLGA nanoparticles to increase pharmacological sensitivity in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells, *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 25: 479–488pp.
- Türkoğlu, G.C., Khomarloo, N., Mohsenzadeh, E., Gospodinova, D.N., Neznakomova, M. and Salaün, F.,** 2024, PVA-Based Electrospun Materials—A Promising Route to Designing Nanofiber Mats with Desired Morphological Shape—A Review, *Int. J. Mol. Sci.*, 25.
- Tyler, B., Gullotti, D., Mangraviti, A., Utsuki, T. and Brem, H.,** 2016, Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 107: 163–175pp.
- Usta, M., Piech, D.L., MacCrone, R.K. and Hillig, W.B.,** 2003, Behavior and properties of neat and filled gelatins, *Biomaterials*, 24: 165–172pp.

- Verma, C., Berdimurodov, E., Verma, D.K., Berdimuradov, K., Alfantazi, A. and Hussain, C.M.,** 2023, 3D Nanomaterials: The future of industrial, biological, and environmental applications, *Inorg. Chem. Commun.*, 156: 111163pp.
- Vilchez, A., Acevedo, F., Cea, M., Seeger, M. and Navia, R.,** 2020, Applications of electrospun nanofibers with antioxidant properties: A review, *Nanomaterials*, 10: 1–25pp.
- Viscusi, G., Lamberti, E., Vittoria, V. and Gorrasi, G.,** 2021, Coaxial electrospun membranes of poly(ϵ -caprolactone)/poly(lactic acid) with reverse core-shell structures loaded with curcumin as tunable drug delivery systems, *Polym. Adv. Technol.*, 32: 4005–4013pp.
- Vu, T.H.N., Morozkina, S.N. and Uspenskaya, M. V.,** 2022, Study of the Nanofibers Fabrication Conditions from the Mixture of Poly(vinyl alcohol) and Chitosan by Electrospinning Method, *Polymers (Basel)*, 14.
- Wang, H., Feng, Y., Behl, M., Lendlein, A., Zhao, H., Xiao, R., Lu, J., Zhang, L. and Guo, J.,** 2011, Hemocompatible polyurethane/gelatin-heparin nanofibrous scaffolds formed by a bi-layer electrospinning technique as potential artificial blood vessels, *Front. Chem. Eng. China*, 5: 392–400pp.
- Wang, L., Huang, Y., Xin, B. and Li, T.,** 2021, Doxorubicin hydrochloride-loaded electrospun poly(l-lactide-co- ϵ -caprolactone)/gelatin core-shell nanofibers for controlled drug release, *Polym. Int.*, 70: 1717–1724pp.
- Wang, M., Li, D., Li, J., Li, S., Chen, Z., Yu, D.G., Liu, Z. and Guo, J.Z.,** 2020, Electrospun Janus zein–PVP nanofibers provide a two-stage controlled release of poorly water-soluble drugs, *Mater. Des.*, 196: 109075pp.
- Wang, S.-X., Yap, C.C., He, J., Chen, C., Wong, S.Y. and Li, X.,** 2016, Electrospinning: a facile technique for fabricating functional nanofibers for environmental applications, *Nanotechnol. Rev.*, 5: 51–73pp.
- Wang, S., Zheng, F., Huang, Y., Fang, Y., Shen, M., Zhu, M. and Shi, X.,** 2012, Encapsulation of amoxicillin within laponite-doped poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibers: Preparation, characterization, and antibacterial activity, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 4: 6393–6401pp.
- Wang, X., Wang, L., Zong, S., Qiu, R. and Liu, S.,** 2019, Use of multifunctional composite nanofibers for photothermalchemotherapy to treat

cervical cancer in mice, *Biomater. Sci.*, 7: 3846–3854pp.

Wei, W., Zarghami, N., Abasi, M., Ertas, Y.N. and Pilehvar, Y., 2022, Implantable magnetic nanofibers with ON–OFF switchable release of curcumin for possible local hyperthermic chemotherapy of melanoma, *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, 110: 851–860pp.

Williams, D.F., 2008, On the mechanisms of biocompatibility, *Biomaterials*, 29: 2941–2953pp.

Wong, W.K., Lai, C.H.N., Cheng, W.Y., Tung, L.H., Chang, R.C.C. and Leung, F.K.C., 2022, Polymer–Metal Composite Healthcare Materials: From Nano to Device Scale, *J. Compos. Sci.*, 6: 1–38pp.

Xia, B.Y., Yang, P., Sun, Y., Wu, Y., Mayers, B., Gates, B., Yin, Y., Kim, F. and Yan, H., 2003, One-Dimensional Nanostructures: Synthesis , Characterization , and Applications **, 353–389pp.

Xia, D., Liu, Y., Cao, W., Gao, J., Wang, D., Lin, M., Liang, C., Li, N. and Xu, R., 2022, Dual-Functional Nanofibrous Patches for Accelerating Wound Healing, *Int. J. Mol. Sci.*, 23.

Xin, J., Meng, X., Xin, J., Meng, X., Xu, X., Zhu, Q., Naveed, H.B. and Ma, W., 2019, Cold Crystallization Temperature Correlated Phase Separation , Performance , and Stability of Polymer Solar Cells Cold Crystallization Temperature Correlated Phase Separation , Performance , and Stability of Polymer Solar Cells, *Matter*, 1: 1316–1330pp.

Xu, J., Jiao, Y., Shao, X. and Zhou, C., 2011, Controlled dual release of hydrophobic and hydrophilic drugs from electrospun poly (l-lactic acid) fiber mats loaded with chitosan microspheres, *Mater. Lett.*, 65: 2800–2803pp.

Xu, Q., He, C., Xiao, C. and Chen, X., 2016, Reactive Oxygen Species (ROS) Responsive Polymers for Biomedical Applications, *Macromol. Biosci.*, 16: 635–646pp.

Yang, F., Wolke, J.G.C. and Jansen, J.A., 2008, Biomimetic calcium phosphate coating on electrospun poly(ϵ -caprolactone) scaffolds for bone tissue engineering, *Chem. Eng. J.*, 137: 154–161pp.

Yang, G., Wang, J., Wang, Y., Li, L., Guo, X. and Zhou, S., 2015, An implantable active-targeting micelle-in-nanofiber device for efficient and safe cancer therapy, *ACS Nano*, 9: 1161–1174pp.

- Yang, Jia, Li, X., Li, W., Xi, X., Du, Q., Pan, F. and Liu, S.,** 2020, An improved LC–MS/MS method for determination of docetaxel and its application to population pharmacokinetic study in Chinese cancer patients, *Biomed. Chromatogr.*, 34: 1–12pp.
- Yang, Jinke, Wang, K., Yu, D.G., Yang, Y., Bligh, S.W.A. and Williams, G.R.,** 2020, Electrospun Janus nanofibers loaded with a drug and inorganic nanoparticles as an effective antibacterial wound dressing, *Mater. Sci. Eng. C*, 111: 110805pp.
- Yoon, J., Jung, Y.S. and Kim, J.M.,** 2009, A combinatorial approach for colorimetric differentiation of organic solvents based on conjugated polymer-embedded electrospun fibers, *Adv. Funct. Mater.*, 19: 209–214pp.
- Yoon, J., Yang, H.S., Lee, B.S. and Yu, W.R.,** 2018, Recent Progress in Coaxial Electrospinning: New Parameters, Various Structures, and Wide Applications, *Adv. Mater.*, 30: 1–23pp.
- Yu, D.G., Yang, C., Jin, M., Williams, G.R., Zou, H., Wang, X. and Annie Bligh, S.W.,** 2016, Medicated Janus fibers fabricated using a Teflon-coated side-by-side spinneret, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, 138: 110–116pp.
- Yuan, Z., Zhao, J., Zhu, W., Yang, Z., Li, B., Yang, H., Zheng, Q. and Cui, W.,** 2014, Ibuprofen-loaded electrospun fibrous scaffold doped with sodium bicarbonate for responsively inhibiting inflammation and promoting muscle wound healing in vivo, *Biomater. Sci.*, 2: 502–511pp.
- Zambuto, S.G., Kolluru, S.S., Ferchichi, E., Rudewick, H.F., Fodera, D.M., Myers, K.M., Zustiak, S.P. and Oyen, M.L.,** 2024, Evaluation of gelatin bloom strength on gelatin methacryloyl hydrogel properties, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, 154: 106509pp.
- Zare, M.R., Khorram, M., Barzegar, S., Asadian, F., Zareshahrabadi, Z., Saharkhiz, M.J., Ahadian, S. and Zomorodian, K.,** 2021, Antimicrobial core–shell electrospun nanofibers containing Ajwain essential oil for accelerating infected wound healing, *Int. J. Pharm.*, 603: 120698pp.
- Zargham, S., Bazgir, S., Tavakoli, A., Rashidi, A.S. and Damerchely, R.,** 2012, The effect of flow rate on morphology and deposition area of electrospun nylon 6 nanofiber, *J. Eng. Fiber. Fabr.*, 7: 42–49pp.
- Zeng, J., Yang, L., Liang, Q., Zhang, X., Guan, H., Xu, X., Chen, X. and Jing,**

- X., 2005, Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation, *J. Control. Release*, 105: 43–51pp.
- Zhang, H., Zhang, Q., Du, J., Zhu, T., Chen, D., Liu, F. and Dong, Y.**, 2023, Nanofibers with homogeneous heparin distribution and protracted release profile for vascular tissue engineering, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 11: 1–15pp.
- Zhang, K., Bai, X., Yuan, Z., Cao, X., Jiao, X., Li, Y., Qin, Y., Wen, Y. and Zhang, X.**, 2019, Layered nanofiber sponge with an improved capacity for promoting blood coagulation and wound healing, *Biomaterials*, 204: 70–79pp.
- Zhang, L. and Zhang, N.**, 2013, How nanotechnology can enhance docetaxel therapy, *Int. J. Nanomedicine*, 8: 2927–2941pp.
- Zhang, M., Zhao, X., Zhang, G., Wei, G. and Su, Z.**, 2017, Electrospinning design of functional nanostructures for biosensor applications, *J. Mater. Chem. B*, 5: 1699–1711pp.
- Zhang, X. and Lu, Y.**, 2014, Centrifugal spinning: An alternative approach to fabricate nanofibers at high speed and low cost, *Polym. Rev.*, 54: 677–701pp.
- Zhang, X., Lv, R., Chen, L., Sun, R., Zhang, Y., Sheng, R., Du, T., Li, Y. and Qi, Y.**, 2022, A Multifunctional Janus Electrospun Nanofiber Dressing with Biofluid Draining, Monitoring, and Antibacterial Properties for Wound Healing, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 14: 12984–13000pp.
- Zhang, Y., Yu, J., Zhang, H., Li, Y. and Wang, L.**, 2022, Nanofibrous dressing: Potential alternative for fighting against antibiotic-resistance wound infections, *J. Appl. Polym. Sci.*, 139: 1–19pp.
- Zhang, Y., Zuo, L., Zhang, L., Huang, Y., Lu, H., Fan, W. and Liu, T.**, 2016, Cotton Wool Derived Carbon Fiber Aerogel Supported Few-Layered MoSe₂ Nanosheets As Efficient Electrocatalysts for Hydrogen Evolution, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8: 7077–7085pp.
- Zheng, J., Rahman, N., Li, L., Zhang, J., Tan, H., Xue, Y., Zhao, Y., Zhai, J., Zhao, N., Xu, F., Zhang, L., Shi, R., Lvov, Y. and Xue, J.**, 2021, Biofunctionalization of electrospun fiber membranes by LbL-collagen/chondroitin sulfate nanocoating followed by mineralization for bone

regeneration, Mater. Sci. Eng. C, 128: 112295pp.

Zheng, Q., Xi, Y. and Weng, Y., 2024, Functional electrospun nanofibers: fabrication, properties, and applications in wound-healing process, RSC Adv., 14: 3359–3378pp.

Zhou, H., Ding, X., Yin, Z., Xu, G., Xue, Q., Li, J., Jiao, S. and Wang, X., 2014, Fabrication and electrochemical characteristics of electrospun LiMn_2O_4 nanofiber cathode for Li-ion batteries, Mater. Lett., 117: 175–178pp.





TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her zaman desteğiyle yanımda olan, deneyim ve önerilerinden faydalandığım, tez çalışmamın planlanması, gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesi sırasında bana yol gösteren ve destekleyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Yeliz YILDIRIM'a ve tez çalışmalarım esnasında desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın planlanması, gerçekleştirilmesi değerlendirilmesi sırasında bana yol gösteren, ilgi ve yardımlarıyla bana her zaman destek olan ikinci danışmanım Prof. Dr. Ayhan ORAL'a ve tez çalışmamın analitik kısmında bilimsel katkılarıyla yardımcı olan, Dr. Ayça MEHMETOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamda Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (FM-DKT-2022-23966) desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Nilay TEZEL ve Mert AGÜN'e teşekkürü borç bilirim.

Yaşamım boyunca hep arkamda olup desteklerini esirgemeyen annem Gürsel KOYUNCU'ya, babam İsmail SUNER'e ve kardeşim Berkcan SUNER'e teşekkürlerimi sunarım.

En son olarak hayatımın her anında yanımda olup desteğini esirgemeyen, bana canım kızım Derin Parla SUNER'i hediye eden biricik eşim Selin SAĞBAŞ SUNER'e sonsuz bir sevgiyle şükranlarımı sunuyorum.

20 / 01 / 2025

İmzası

Adı-Soyadı



ÖZGEÇMİŞ

Adı: Salih Can Suner

E-Posta:

Telefon:

Eğitim Bilgisi:

Yüksek Lisans: 08.07.2014 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalı

Tez Adı: Antibakteriyel poli(laktik asit) hazırlanması (2014) Tez Danışmanı: (Ayhan ORAL)

Lisans: 15.06.2007 Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

Akademik Görevler: 2018- Öğretim Görevlisi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lapseki Meslek Yüksekokulu Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü Laboratuvar Teknolojisi Programı

2018- Kalite Sistem Yöneticisi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

Projelerde Yaptığı Görevler:

Kronik Yaraların Tedavisi İçin Anti-bakteriyel ve Anti-Biyofilm Özellikte Doğal Polimer ve Bitkisel Etkin Madde içeren Nanofiber Yerli Yara Örtüsü Üretimi, TÜSEB,

Çanakkale Boğazı Mikroplastik Kirliliğinin Kalitatif ve Kantitatif Yönden Araştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi,

İdrar Kaçırma Tedavisi için Kullanılabilecek Mirabegron İçeren Transdermal Bantların Üretilmesi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

Design of Poly(lactic) acid/gelatin coreshell bicomponent systems as a potential wound dressing material. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 150, Doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.106255 (Yayın No: 8962357)

Cinnamaldehyde-poly (lactic acid)/gelatin nanofibers exhibiting antibacterial and antibiofilm activity. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, Doi: 10.1080/00914037.2024.2395879 (Yayın No: 9231429)

Development of melatonin embedded PLGA-PEG6000 nanofiber biomaterial, and investigation of the effects on abdominal adhesion formation. *SAGE Publications*, 1(1), Doi: 10.1177/08839115231218732 (Yayın No: 8757669)

Antibiotic loaded electrospun poly (lactic acid) nanofiber mats for drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 71, Doi: 10.1016/j.jddst.2022.103263 (Yayın No: 7659983)

Preparation of cypress (*Cupressus sempervirens* L.) essential oil loaded poly(lactic acid) nanofibers. *Open Chemistry*, 19, Doi: 10.1515/chem-2021-0065 (Yayın No: 7512140)

First record of straight-needle pteropod *Creseis acicula* Rang, 1828 bloom in the Çanakkale Strait (NE Aegean Sea, Turkey). *Oceanological and Hydrobiological Studies*, 50, Doi: 10.2478/oandhs-2021-0026 (Yayın No: 7512048)

Isolation, Chemical Composition, Physicochemical Properties, and Antibacterial Activity of *Cupressus sempervirens* L. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 24, Doi: 10.1080/0972060X.2021.1924083 (Yayın No: 7511938)

Fabrication, Characterization, In Vitro Release, and Some Biological Activities of Eucalyptus Essential Oil Loaded Poly (Lactic Acid) Nanofibers. *Acta Scientific Microbiology*, 4, Doi: 10.31080/ASMI.2020.04.0768 (Yayın No: 7512247)

Anticancer activity of Turkish marine extracts: a purple sponge extract induces apoptosis with multitarget kinase inhibition activity. *Investigational New Drugs*, 38, Doi: 10.1007/s10637-020-00911-8 (Yayın No: 7512522)

Geraniol and cinnamaldehyde as natural antibacterial additives for poly(lactic acid) and their plasticizing effects. *Journal of Polymer Engineering*, 40, Doi: 10.1515/polyeng-2019-0198 (Yayın No: 7512547)