



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü



# **ELEKTRO LİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE ÜRETİLEN NANOLİFLERİN YARA ÖRTÜLERİNDE İLAÇ SALIM SİSTEMİ OLARAK KULLANIMI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Büşra ÇAĞLAYAN**

**Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı**

**İzmir  
2019**



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü

**ELEKTRO LİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE ÜRETİLEN  
NANOLİFLERİN YARA ÖRTÜLERİNDE İLAÇ  
SALIM SİSTEMİ OLARAK KULLANIMI**

Büşra ÇAĞLAYAN

Danışman : Prof. Dr. Güldemet BAŞAL BAYRAKTAR

Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans için Tekstil Mühendisliği Yüksek Lisans Programı

İzmir  
2019

Büşra ÇAĞLAYAN tarafından yüksek lisans tezi olarak sunulan “Elektrolif Çekim Yöntemi ile Üretilen Nanolişlerin Yara Örtülerinde İlaç Salım Sistemi Olarak Kullanılması” 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 08.03.2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

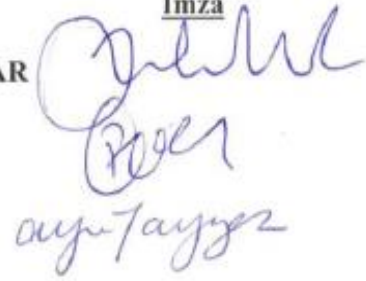
**Jüri Üyeleri:**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Güldemet BAŞAL BAYRAKTAR**

**Jüri Üyesi : Prof. Dr. Pınar ÇELİK**

**Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ayşe Ebru TAYYAR**

**İmza**



## EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi / ~~Doktora Tezi~~ olarak sunduğum “Elektro Lif Çekim Yöntemi İle Üretilen Nanoliflerin Yara Örtülerinde İlaç Salım Sistemi Olarak Kullanımı” 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.

05 / 04 / 2019

İmzası

Büşra ÇAĞLAYAN





**ÖZET****ELEKTRO LİF ÇEKİM YÖNTEMİ İLE ÜRETİLEN NANOLİFLERİN  
YARA ÖRTÜLERİNDE İLAÇ SALIM SİSTEMİ OLARAK KULLANIMI**

ÇAĞLAYAN, Büşra

Yüksek Lisans Tezi, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güldemet BAŞAL BAYRAKTAR

Ocak 2019 99 Sayfa

Bu çalışmada polikaprolakton (PCL) ve ipek fibroin (İF) ile yara iyileştirici özelliği ile bilinen ve doğal bir bileşen olan kurkumin (KR) kullanılarak elektrolif çekim yöntemi ile nanolif eldesi gerçekleştirilip elde edilen nano yüzeylerin karakterizasyonları ve ilaç salım sisteminde kullanım olanakları araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla gerçekleştirilen çalışma basamakları; çalışmada kullanılan biyopolimerlerden önce PCL'in tek başına daha sonra sırayla İF ve KR eklenerek elektro lif çekimlerinin gerçekleştirilmesi, elde edilen nano yüzeylerin karakterizasyonlarının gerçekleştirilmesi, salım profillerinin belirlenmesi adımlarını kapsamaktadır. PCL'in tek başına ve PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/KR nanoliflerinin çeşitli konsantrasyonlarda elektro lif çekimleri gerçekleştirilmiş ve elektro lif çekim için en uygun parametreler belirlenmiştir. Elektro lif çekim sonrası karakterizasyon analizleri yapılmıştır. Temas açısı ölçümleri sonuçlarında, İF eklenmesinin PCL nanolifine hidrofil yapı sağladığı görülmüştür. Çözelti içerisindeki polimer sayısının artmasıyla lif çaplarında belirgin ölçüde artma olduğu görülmüştür. SEM analizleri sonucunda en düzgün morfolojiye %15lik konsantrasyona PCL/İF ve %3 KR konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nanolifleri ile ulaşıldığı görülmüş ve daha sonra kontrollü ilaç salımı testine geçilmiştir. PCL/KR ve PCL/İF/KR nanoliflerinin 240 saatlik kontrollü salımı gerçekleştirilmiş ve salım profili oluşturulmuştur. PCL/KR nanolifinin ilk 4 saatte; PCL/İF/KR nanoliflerinin ise ilk 3 saatte hızlı bir salım gerçekleştirilip daha sonra daha yavaş ve stabil bir salım gerçekleştirdikleri görülmüştür. %100 çözünme ile 240 saat sonunda ilaç salımı sonlanmıştır. Tüm bu çalışmalar sonucunda elde edilen nanoliflerin ilaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere kullanılabilecek yapılara sahip ve yara örtüsü olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** elektro lif çekim, ipek fibroini, polikaprolakton, kurkumin,



## ABSTRACT

### ELECTROSPUN NANOFIBERS FOR DRUG DELIVERY SYSTEM IN WOUND DRESSINGS

Master Degree in Textile Eng.

Supervisor: Prof. Dr. Guldemet BASAL BAYRAKTAR

January 2019, 99 pages

In this study, the production of nanofibers by electrospinning method from silk fibroin (SF) and curcumin (CR) which is known for its wound healing properties since old times, the characterization of these nanofibers and the investigation of their potential applications in drug release are aimed. Studies carried out for this purpose include electrospinning of pure PCL nanofibers, PCL/SF blend nanofibers, and PCL/SF/CR blend nanofibers, characterizations of these nanofibers and determination of their release profiles. Pure PCL, PCL/SF and PCL/SF/CR nanofibers were successfully electrospun and the optimum parameters were detected for electrospinning. PCL has a hydrophobic nature which makes cell adhesion and proliferation difficult. SF was used in this study to improve the hydrophilicity of PCL. CR was added to PCL/SF blend because of its wound healing properties. Characterization analyzes were performed after electrospun. In the results of contact angle analyzes, it was observed that the addition of IF provided the hydrophilic structure to PCL nanofiber. By the way increasing of polymer numbers, a significant increase were determined on the fiber diameters. In the result of SEM analyzes, the most suitable morphology were observed by 15% PCL/SF and 3% PCL/SF/CR nanofibers and then controlled drug delivery tests of PCL/CR and PCL/SF/CR nanofibers were performed. The drug release profiles were determined at the end of a 240 hour release. The burst release was happened by first 4 hours for PCL/CR and 3 hours for PCL/SF/CR nanofibers and on the following period nanofibers released more slowly and stable. Drug releasing was continued during 240 hours period and it ended with 100% dissolving. As a result of all these studies, nanofibers have structures which can be used for drug release studies and have the potential to be used as a wound dressing.

**Key words:** electrospinning, silk fibroin, polycaprolactone, curcumin,



## ÖNSÖZ

Bu projenin amacı yara örtüsü olarak kullanılan tekstil ürünlerinin etkilerini arttırmak ve ilaç salınımıyla ağrıyı azaltması amacıyla elektro lif çekim tekniğiyle düzgün morfolojiye sahip polikaprolakton (PCL) ve ağrı kesici ve yara iyileştirici etkilere sahip polimerlerin karşımından nanolifler üretmek için gerekli parametre çalışmasını yapmak ve elde edilen nanoliflerin salım profillerini çıkarmaktır. Bu çalışma kapsamında polikaprolakton, ipek fibroin ve yara iyileştirici özelliği nedeniyle kullanılan kurkuminin elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen nanoliflerin farklı parametre altındaki morfoloji değişimleri ve ilaç salım profilleri profilleri incelenmiştir.

İZMİR

08/04/2019

BÜŞRA ÇAĞLAYAN

## İÇİNDEKİLER

|                                                  | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------------------------------|--------------|
| ÖZET.....                                        | i            |
| ABSTRACT .....                                   | ix           |
| ÖNSÖZ.....                                       | xi           |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                            | xvii         |
| TABLolar DİZİNİ.....                             | xxii         |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                     | xxiii        |
| I. BÖLÜM .....                                   | 1            |
| 1. NANOLİFLER .....                              | 1            |
| 1.2. Nanolif Üretim Yöntemleri .....             | 2            |
| 1.2.1. Çekim (Drawing) Yöntemi .....             | 2            |
| 1.2.2. Faz Ayrımı .....                          | 3            |
| 1.2.3. Kendiliğinden Düzenleme .....             | 4            |
| 1.2.4. Şablon Sentez .....                       | 5            |
| 1.2.5. Bikomponent.....                          | 5            |
| 1.2.6. Eriyik Üfleme (Meltblowing) Yöntemi ..... | 5            |
| 1.2.7. Ani (Flash) Çekim.....                    | 6            |
| 1.2.8. Elektro Lif Çekim Yöntemi .....           | 6            |
| 1.3. Nanolif Uygulama Alanları.....              | 7            |

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1.3.1. Filtrasyon.....                              | 7  |
| 1.3.2. Çevre Uygulamaları .....                     | 8  |
| 1.3.3. Enerji Uygulamaları.....                     | 9  |
| 1.3.4. Biyomedikal Uygulamalar.....                 | 9  |
| 1.3.5. Doku Mühendisliğinde Uygulama Alanları ..... | 10 |
| 2. ELEKTRO LİF ÇEKİM YÖNTEMİ.....                   | 15 |
| 2.1. Elektro Lif Çekim Yöntemi Tarihçesi .....      | 15 |

### **İÇİNDEKİLER(devam)**

|                                                                               |              |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                                               | <u>Sayfa</u> |
| 2.2. Elektrolif Çekim Düzenegi Çalışma Prensibi .....                         | 17           |
| 2.3. Elektro Lif Çekim Sistemine Etki Eden Parametreler .....                 | 22           |
| 2.3.1. Çözültiden Kaynaklı Parametreler .....                                 | 23           |
| 2.3.2. Süreç Kaynaklı Parametreler .....                                      | 27           |
| 2.3.3. Çevresel Kaynaklı Parametreler .....                                   | 29           |
| 3. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ.....                                       | 32           |
| 3.1. Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları ..... | 33           |
| 3.2. İlaçların Salım Mekanizmaları .....                                      | 34           |
| 3.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler.....                                      | 34           |
| 3.2.2. Su Geçiş Kontrollü Sistemler .....                                     | 35           |
| 3.2.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler .....                                     | 36           |
| 3.2.4. Diğer Sistemler .....                                                  | 36           |
| 4. ÇALIŞMADA KULLANILAN POLİMERLER .....                                      | 37           |
| 4.1. Polikaprolakton Tanımı ve Kullanım Alanları.....                         | 37           |
| 4.1.1. Polikaprolaktonun Tarihçesi.....                                       | 37           |
| 4.1.2. Polikaprolaktonun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....               | 38           |
| 4.1.3. Polikaprolaktonun Sentezi.....                                         | 39           |
| 4.1.4. Polikaprolaktonun Karakterizasyonu .....                               | 41           |

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.5. Polikaprolaktonun Kullanım Alanları .....                                                                      | 43 |
| 4.1.6. PCL Temelli İlaç Salım Sistemlerinde, Doku Mühendisliğinde ve Medikal Cihazlarda Sterilizasyon İşlemleri ..... | 46 |
| 4.2. İpek Fibroin Tanımı ve Kullanım Alanlar.....                                                                     | 47 |
| 4.2.1. İpek Fibroin Yapısı ve Özellikleri.....                                                                        | 47 |
| 4.2.2. İpek Fibroinin Kullanım Alanları.....                                                                          | 48 |
| 4.3. Kurkumin Tanımı Ve Kullanım Alanları .....                                                                       | 50 |

### **İÇİNDEKİLER(devam)**

|                                                                       |              |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                                       | <u>Sayfa</u> |
| 4.3.1. Kurkuminin Özellikleri.....                                    | 51           |
| 4.3.2. Kurkumin Mekanizması .....                                     | 52           |
| 4.3.3. Kurkumin Nanolif Olarak Kullanımı .....                        | 52           |
| 4.4. Literatürde Geçen Önceki Çalışmalar .....                        | 53           |
| II. BÖLÜM.....                                                        | 55           |
| 5. MATERYAL .....                                                     | 55           |
| 5.1. Deneysel Numunelerin Hazırlanmasında Kullanılan Malzemeler ..... | 55           |
| 5.2. Deneysel Numunelerin Hazırlanmasında Kullanılan Makineler .....  | 55           |
| 5.2.1. Manyetik Karıştırıcı .....                                     | 55           |
| 5.2.2. Hassas Terazî .....                                            | 56           |
| 5.2.3. Viskozite Ölçüm Aleti.....                                     | 56           |
| 5.2.4. Elektrolif Çekim Düzenegi .....                                | 56           |
| 5.2.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) .....                       | 57           |
| 5.2.6. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Işın Spektrometresi (FTIR) ..... | 57           |
| 5.2.7. Temas Açî Ölçümü.....                                          | 58           |
| 5.2.8. UV-VIS Spektrofotometre .....                                  | 58           |
| 5.2.9. SPM (Taramalı Uç Mikroskobu) .....                             | 59           |
| 6. YÖNTEM.....                                                        | 59           |

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.1. Polikaprolakton Çözeltilisinin Hazırlanması .....                         | 59 |
| 6.2. İpek Fibroin Eldesi .....                                                 | 60 |
| 6.3. Polikaprolakton/ İpek Fibroin Çözeltilisinin Hazırlanması .....           | 61 |
| 6.4. Polikaprolakton/ İpek Fibroin/ Kurkumin Çözeltilisinin Hazırlanması ..... | 61 |
| 6.5. Çözeltilerin Karakterizasyonları .....                                    | 62 |
| 6.6. Nanoliflerin Elektrolif Çekimleri .....                                   | 62 |
| 6.7. Nanoliflerin Karakterizasyonları .....                                    | 64 |

### **İÇİNDEKİLER(devam)**

|                                                                        |       |
|------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                        | Sayfa |
| 6.7.1. SEM .....                                                       | 64    |
| 6.7.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopise (FTIR) Ölçümü ..... | 64    |
| 6.7.3. Temas Açısı Ölçümleri .....                                     | 65    |
| 6.7.4. Su Tutuculuk .....                                              | 65    |
| 6.7.5. Mekanik Dayanım Ölçümü .....                                    | 65    |
| 6.8. Kontrollü İlaç Salım Testi .....                                  | 66    |
| 6.8.1. Kalibrasyon Eğrisi Oluşturma .....                              | 66    |
| 6.8.2. İlaç Salım Ortamının Hazırlanması .....                         | 67    |
| 7. BULGULAR .....                                                      | 68    |
| 7.1. Çözelti Karakterizasyonları .....                                 | 68    |
| 7.2. Nanoliflerin Karakterizasyonları .....                            | 69    |
| 7.2.1. SEM .....                                                       | 69    |
| 7.2.2. FTIR Sonuçları .....                                            | 74    |
| 7.2.3. Lif Çapları Ölçüm Sonuçları .....                               | 77    |
| 7.2.4. Temas Açısı Ölçüm Sonuçları .....                               | 81    |
| 7.2.5. Mekanik Dayanım Testi Sonuçları .....                           | 83    |
| 7.2.6. Su Tutuculuk .....                                              | 83    |
| 7.2.7. Kontrollü İlaç Salım Sonuçları .....                            | 84    |

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 8. SONUÇ .....           | 87 |
| 9. KAYNAKLAR DİZİNİ..... | 89 |
| TEŞEKKÜR.....            | 96 |
| ÖZGEÇMİŞ.....            | 97 |



## **SEKİLLER DİZİNİ**

| <u>Şekil</u>                                                                                                                                                                          | <u>Sayfa</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 1-Çeşitli büyüklüklerin nano ölçek cinsinden değerlerinin kıyaslanması .1                                                                                                       | .1           |
| Şekil 2-Çekme Yöntemi ile Nano lif Eldesi.....3                                                                                                                                       | 3            |
| Şekil 3-Faz değişimi yönteminin şematik gösterimi ve çözgen değişimi.....3                                                                                                            | 3            |
| Şekil 4-Luo et al.'un kendiliğinden düzenleme yöntemi ile oluşturdukları peptit iskelesinin şematik sıralaması .....4                                                                 | 4            |
| Şekil 5-Bikomponent Yöntemi ile Elde Edilen Nanoliflerin Enine Kesitleri A) Yan-yana B) Kabuk-Öz C) Dış Merkezli D) Denizde Adacık E) Dilimli Pasta.5                                 | 5            |
| Şekil 6-Eriyik üfleme metodunun şematik gösterimi .....6                                                                                                                              | 6            |
| Şekil 7-Elektro lif çekim Uygulama Alanları .....7                                                                                                                                    | 7            |
| Şekil 8- Hız artışı karşısında HEPA ve Naylon 6 filtrelerinin filtrasyon verimliliklerinin değişimi.....8                                                                             | 8            |
| Şekil 9-Membran düzeneğinin şematik görüntüsü .....9                                                                                                                                  | 9            |
| Şekil 10-Doku iskelesinin gözenekli ve fibrilli yapısının hücre işlevselliği üzerine etkisi.....12                                                                                    | 12           |
| Şekil 11-Geleneksel (a) ve Kontrollü (b) İlaç Salınım Sistemlerinin Karşılaştırılması.....13                                                                                          | 13           |
| Şekil 12- Polimer damlacığı üzerinde etki eden kuvvetler .....19                                                                                                                      | 19           |
| Şekil 13- Taylor konisi oluşumu .....19                                                                                                                                               | 19           |
| Şekil 14-Elektro lif çekim sırasında jet üzerinde etkili olan kuvvetler .....20                                                                                                       | 20           |
| Şekil 15- Jet üzerindeki istikrarsızlıkları ve bükülmeleri gösteren diyagram...21                                                                                                     | 21           |
| Şekil 16- Aseton içerisinde çözdürülmüş polikaprolaktonun polimer jeti üzerinde gözlenen dallanmalar .....21                                                                          | 21           |
| Şekil 17- Toplanmış PLLA liflerinin optik görüntüleri a) zigzag b)8şekli c) sinüzoidal d)yinelenen eğriler .....22                                                                    | 22           |
| Şekil 18- Elektro lif çekim parametrelerinin (çözültiden, süreçten ve çevreden kaynaklı) lif morfolojisine etkileri.....23                                                            | 23           |
| Şekil 19-Farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerin düşükten yüksek konsantrasyona doğru SEM görüntüleri .....23                                                                        | 23           |
| Şekil 20-Farklı molekül ağırlıklarına sahip polimerlerin genel SEM görüntüleri a)9000-10000 g/mol b) 13,000- 23,000 g/mol c) 31,000- 50,000 g/mol (çözelti konsantrasyonu %25).....24 | 24           |

## **SEKİLLER DİZİNİ (devamı)**

| <u>Şekil</u>                                                                                                                                                                                                             | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 21-Çözelti konsantrasyonunun artmasıyla lif üzerindeki boncuklanma etkisi .....                                                                                                                                    | 25           |
| Şekil 22- Polikaprolakton eriyi 90 oC 14kV .....                                                                                                                                                                         | 25           |
| Şekil 23-Akış hızının lif üzerindeki boncuklanmaya olan etkisi.....                                                                                                                                                      | 27           |
| Şekil 24-PEO polimerinin farklı voltaj değerleri ile çekimlerin sonucu elde edilen liflerin SEM görüntüleri .....                                                                                                        | 28           |
| Şekil 25- %20 lik Naylon 6 polimerinin formik asitle çözeltisinden farklı uzaklıklardan çekilerek elde edilmiş liflerinin SEM görüntüleri a)5 cm b)8 cm c)11 cm.....                                                     | 29           |
| Şekil 26- %10'luk PVP çözeltisinin farklı nem oranlarında çekilen liflerinin SEM görüntüleri .....                                                                                                                       | 30           |
| Şekil 27-Farklı sıcaklıklarda CA nanolifinin lif çap dağılımı a)12cm mesafeden çekim b)18cm mesafeden çekim.....                                                                                                         | 31           |
| Şekil 28-Kandaki klasik yöntem ve kontrollü ilaç salım sistemleri ile alınan ilaç seviyesinin zamanla değişimi a) Ağızdan normal doz alım b) Ağızdan aşırı doz alım c)Enjeksiyon d)Kontrollü ilaç salımı ideal doz ..... | 32           |
| Şekil 29- Rezervuar (membran) tipi ilaç salım sistemi .....                                                                                                                                                              | 34           |
| Şekil 30- Matriks tipi ilaç salım sistemi.....                                                                                                                                                                           | 35           |
| Şekil 31.Polikaprolaktonun yıllara göre yayın sayısı dağılımı .....                                                                                                                                                      | 37           |
| Şekil 32-Polikaprolaktonun Sentezi .....                                                                                                                                                                                 | 38           |
| Şekil 33-Polikaprolakton sentezi.....                                                                                                                                                                                    | 39           |
| Şekil 34-Endüstriyel boyutta yüksek molekül ağırlıklı PCL üretimi .....                                                                                                                                                  | 40           |
| Şekil 35-Polikaprolaktonun enzimatik sentez mekanizması .....                                                                                                                                                            | 41           |
| Şekil 36-Polimerlerin bozulma modelleri .....                                                                                                                                                                            | 42           |
| Şekil 37-PCL Ameliyat Dikiş İpliği .....                                                                                                                                                                                 | 44           |
| Şekil 38-PCL Yara Örtüsü .....                                                                                                                                                                                           | 44           |
| Şekil 39-Suni iskelet yapının şematik gösterimi.....                                                                                                                                                                     | 45           |
| Şekil 40- Doku mühendisliğinde kullanılmış PCL matrislerinin SEM görüntüleri a)PCL b) PCL/ kollajen matrisi c) PCL (7 gün sonra) d) PCL/kollajen (7 gün sonra) .....                                                     | 46           |

## **ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)**

| <u>Şekil</u>                                                                                                                                                 | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 41-Serisin kaplı bir ipek fibroinin elektron taramalı mikroskop altındaki görüntüsü.....                                                               | 47           |
| Şekil 42- İpek elyafı içerisinde fibroin ve serisin tabakaları yapıları .....                                                                                | 48           |
| Şekil 43-Kurkumin (A), Demethoxycurcumin (B) ve Bisdemethoxycurcumin (C) kimyasal yapısı .....                                                               | 50           |
| Şekil 44- Kurkumin açık formülü.....                                                                                                                         | 51           |
| Şekil 45- Velp Scientifica Manyetik Karıştırıcı .....                                                                                                        | 55           |
| Şekil 46-Denver Instrumnet hassas terazi.....                                                                                                                | 56           |
| Şekil 47-Spectra viskozitemerte ve Lauda E100 ısıtıcı.....                                                                                                   | 56           |
| Şekil 48-New Era Pump System elektrolif çekim düzeneği .....                                                                                                 | 57           |
| Şekil 49-Carl Zeiss 300VP SEM Cihazı .....                                                                                                                   | 57           |
| Şekil 50-Nicolet iS50R FT-IR Spektrofotometresi .....                                                                                                        | 58           |
| Şekil 51-Attension Theta Temas açısı ölçüm düzeneği .....                                                                                                    | 58           |
| Şekil 52-Thermo Scientific Genesys 10s Vis Spektrofotometre.....                                                                                             | 59           |
| Şekil 53-Taramalı Uç Mikroskobu (SPM).....                                                                                                                   | 59           |
| Şekil 54-İpek fibroin elde basamakları.....                                                                                                                  | 61           |
| Şekil 55- %15lik curcumin çözeltisi.....                                                                                                                     | 62           |
| Şekil 56- Altın kaplama işlemi sonrası nanolif yüzeylerin görünüşü.....                                                                                      | 64           |
| Şekil 57-Mekanik dayanım testinde kullanılan numuneler ve ebatları .....                                                                                     | 65           |
| Şekil 58-İlaç salım ortamları .....                                                                                                                          | 67           |
| Şekil 59-İlaç salımı için oluşturulan kalibrasyon eğrisi.....                                                                                                | 68           |
| Şekil 60-%10 Konsantrasyona sahip PCL nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı: 2 ml/h Voltaj:15 Kv ( A)1.00 kx B)10.00 kx C)25.00 kx D) 50.00 kx) .70    | 70           |
| Şekil 61- %15 Konsantrasyona sahip PCL nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı: 2 ml/h Voltaj:20 Kv ( A)1.00 kx B)10.00 kx C)25.00 kx D) 50.00 kx) ..... | 70           |
| Şekil 62-%10 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:2 ml/h Voltaj:15 Kv (A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx) .....           | 71           |
| Şekil 63- %10 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:3 ml/h Voltaj:10 Kv ( A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx) .....         | 71           |

## **SEKİLLER DİZİNİ (devamı)**

| <b><u>Şekil</u></b>                                                                                                                                                                 | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Şekil 64- %10 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri<br>Akış hızı:2 ml/h Voltaj:10 Kv ( A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx).....                              | 71                  |
| Şekil 65- %15 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri<br>Akış hızı:1 ml/h Voltaj:20 Kv ( A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx).....                              | 72                  |
| Şekil 66- %15 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri<br>Akış hızı: 2 ml/h Voltaj:20 Kv ( A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx).....                             | 72                  |
| Şekil 67- %15 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri<br>Akış hızı:2 ml/h Voltaj:15 Kv ( A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx) .....                             | 72                  |
| Şekil 68- %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM<br>görüntüleri Akış hızı:2 ml/h Voltaj:25 Kv Mesafe: 20 cm( A) 500 x B)2.50 kx C)<br>5.00 kx).....     | 73                  |
| Şekil 69- %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM<br>görüntüleri Akış hızı:2 ml/h Voltaj:25 Kv Mesafe: 12-15 cm( A) 500 x B)2.50 kx<br>C) 5.00 kx )..... | 73                  |
| Şekil 70 - %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin<br>SEM görüntüleri Akış hızı:2 ml/h Voltaj:20 Kv Mesafe: 12-15 cm( A) 500 x B)2.50<br>kx C) 5.00 kx)..... | 73                  |
| Şekil 71- %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM<br>görüntüleri Akış hızı:1 ml/h Voltaj:25 Kv Mesafe: 12-15 cm( A) 500 x B)2.50 kx<br>C) 5.00 kx).....  | 74                  |
| Şekil 72- %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM<br>görüntüleri Akış hızı:3 ml/h Voltaj:20 Kv Mesafe: 20 cm( A) 500 x B)2.50 kx C)<br>5.00 kx).....     | 74                  |
| Şekil 73-PCL, PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/KR FTIR analizlerinin birlikte<br>görünüşü .....                                                                                             | 75                  |
| Şekil 74- %15'lik PCL nanolifinin FTIR görüntüsü .....                                                                                                                              | 75                  |
| Şekil 75- %15'lik PCL/İF nanolifinin FTIR görüntüsü.....                                                                                                                            | 76                  |
| Şekil 76- %3'lük PCL/KR nanolifinin FTIR görüntüsü.....                                                                                                                             | 76                  |
| Şekil 77-%3'lük Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nanolifinin FTIR<br>görüntüsü.....                                                                                        | 77                  |

## **ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)**

| <u>Şekil</u>                                                                                                                          | <u>Sayfa</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 78-%10 ve %15 konsantrasyona sahip PCL nano yüzeylerin lif çap dağılımlar .....                                                 | 77           |
| Şekil 79-%10 PCL/İF nano yüzeylerinin lif çap dağılımları .....                                                                       | 78           |
| Şekil 80-%15 PCL/İF nano yüzeylerin lif çap dağılımları .....                                                                         | 79           |
| Şekil 81-%3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nano yüzeylerin lif çap dağılımları (12-15 cm mesafe).....                      | 80           |
| Şekil 82-%3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nano yüzeylerin lif çap dağılımları (20 cm mesafe) .....                        | 81           |
| Şekil 83-Temas Açık Ölçüm Sonuçları A) PCL B) PCL/ İF .....                                                                           | 82           |
| Şekil 84-Temas Açık Ölçüm Sonuçları C) PCL/ KR D) PCL/İF/KR .....                                                                     | 83           |
| Şekil 85-%3 kurkumin yüklü PCL/KR nano liflerinin 10 günlük kontrollü ilaç salım grafiği.....                                         | 85           |
| Şekil 86-%3 kurkumin yüklü PCL/ İF/ KR nano liflerinin 10 günlük kontrollü ilaç salım grafiği.....                                    | 85           |
| Şekil 87-%3 kurkumin yüklü PCL/KR ve PCL/ İF/ KR nano liflerinin 10 günlük kontrollü ilaç salım grafiklerinin karşılaştırılması ..... | 86           |

## TABLOLAR DİZİNİ

| <u>Tablo</u>                                                                                                                       | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tablo 1- Elektro lif çekim yönteminin tarihsel gelişimi .....                                                                      | 15           |
| Tablo 2-Elektrolif çekim işlem basamakları .....                                                                                   | 18           |
| Tablo 3- 190,000 g/mol PS/THF liflerinin farklı nem oranları altında çap dağılımları.....                                          | 30           |
| Tablo 4-Polikaprolaktonun Fiziksel Özellikleri .....                                                                               | 39           |
| Tablo 5- Kurkumin kimyasal yapısı .....                                                                                            | 51           |
| Tablo 6-Ajisawa çözeltisi için kullanılan malzemeler ve miktarları .....                                                           | 60           |
| Tablo 7-%10 ve %15 lik PCL çözeltisi elektro lif çekimlerinde kullanılan parametreler .....                                        | 63           |
| Tablo 8- %10'luk ve %15lik PCL/İF çözeltilerinin elektrolif çekiminde kullanılan parametreler .....                                | 63           |
| Tablo 9- %10'luk ve %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr çözeltilerinin elektrolif çekiminde kullanılan parametreler ..... | 64           |
| Tablo 10- İlk yapılan seyreltme işlemi adımları ve konsantrasyonlar .....                                                          | 66           |
| Tablo 11-Son yapılan seyreltme işlemi adımları ve konsantrasyonlar .....                                                           | 67           |
| Tablo 12- Çalışmada kullanılan numune çözeltilerinin pH değerleri .....                                                            | 68           |
| Tablo 13-Çalışmada kullanılmış numune çözeltilerinin iletkenlik değerleri ...                                                      | 69           |
| Tablo 14-Çalışmada kullanılmış numune çözeltilerinin viskozite değerleri ....                                                      | 69           |
| Tablo 16- PCL - PCL/İF - PCL/ KR - PCL/ İF/ KR nanoyüzeylerinin temas açısı ölçüm değerleri .....                                  | 82           |
| Tablo 17-Nano yüzeylere ait kopma mukavemeti test sonuçları.....                                                                   | 83           |
| Tablo 18- Nano yüzeylerin ilk kütleleri (M1), son kütleleri (M2) ve yüzde su tutuculukları (%SE).....                              | 84           |
| Tablo 19- Salım öncesi numune ağırlıkları .....                                                                                    | 84           |

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

| <b><u>Simgeler ve Kısaltmalar</u></b> | <b><u>Acıklama</u></b>                  |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| G                                     | Gauge                                   |
| kV                                    | kilovat                                 |
| ml                                    | mililitre                               |
| PCL                                   | Polikaprolakton                         |
| İF                                    | İpek Fibroin                            |
| Kr                                    | Kurkumin                                |
| SEM                                   | Taramalı Elektron Mikroskobu            |
| FTIR                                  | Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopi |
| SPM                                   | Taramalı Uç Mikroskobu                  |

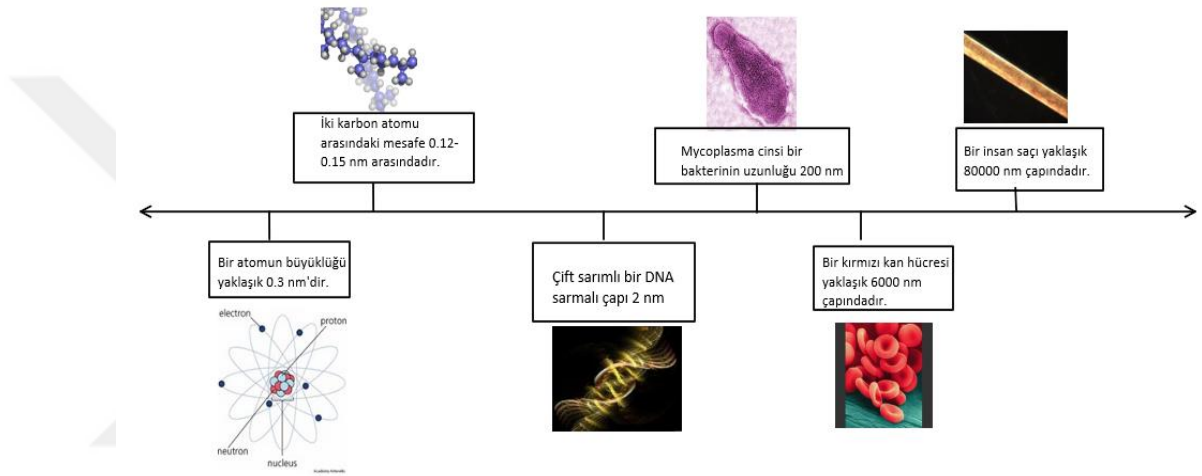


## BÖLÜM I

### 1. NANOLİFLER

Nanolifler en basit tanımları ile boyutlarından en az birinin 100 nm'ye eşit veya daha küçük ölçekli olan materyallerdir. Ancak bu tanım dışında nanolifler ile ilgili birçok tanım daha bulunmaktadır. Örneğin bazı kaynaklar çapı 0,3 mikron ve altındaki lifleri nanolif olarak kabul ederken bazıları çapı 1 mikron ve daha küçük lifleri nanolif olarak adlandırmaktadır (Türk, 2018)

Nanolifler genel olarak 10-1000 nm çaplarına sahip, 1:1000 en /boy oranındaki esnek nanomateriyallerdir. Şekil 1.1'de nanoliflerin boyutlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karşılaştırmalar yer almaktadır (Stokes, 2018)



Şekil 1-Çeşitli büyüklüklerin nano ölçek cinsinden değerlerinin kıyaslanması

Lif çapları mikrometrelerden nanometrelere doğru küçüldüğünde ortaya çıkan liflerin karakteristik özellikleri de değişmiş ve bu da bu polimerlerden nanoteknoloji sayesinde yeni ürünler eldesini sağlamıştır. Son yıllarda nanolifler pek çok uygulama alanı için aranan materyaller olmuştur. Çok geniş yüzeye ve küçük çaplara sahip olmaları nanoliflere çok gözenekli bir yapıya sahip olmalarına imkân vermektedir. Bu özelliklerinin kazandırdığı avantajlar nanoliflere geniş bir kullanım alanı sağlamaktadır.

Nanoliflerin elde edilecek ürüne kazandıracağı bazı özellikler şöyle özetlenebilir (Evcin, 2017; Doğan, 2012);

- ✓ Yüksek yüzey alanı: Bu özellikleri sayesinde fonksiyonel grupların, iyonların veya partiküllerin nanoliflere tutunması kolaylaşmakta bu da yüksek sıvı emilimi, lif ve matris arasında yüksek bağlanma oranı gibi özellikler kazandırmaktadır.
- ✓ İnsan saçıyla kıyaslandığında bile daha ince bir yapıya sahip olma: Çaplarının nano ölçek düzeyinde küçük olması elde edilecek life yüksek mekanik mukavemet, biyolojik veya kimyasal tehditlere karşı koruma ve biyoaktifliğin daha yüksek olması gibi özellikler kazandırmaktadır.

- ✓ Yüksek gözenek oranı ve küçük gözenek boyutu: Elde edilen nanolifler nefes alabilirlik sağlayacak gözenek sayısına ve oksijen ve su buharının geçimine izin vermeyecek kadar küçük gözenek boyutlarına sahiptirler. Bu özellikleri ile özellikle filtrasyon olarak kullanım alanı bulmaktadırlar.
- ✓ Düşük gramajla eldeleri, nanoliflerin eldesinde daha az malzeme kullanımı avantajını sağlamaktadır.
- ✓ Çok katlı, kararlı yapılar.
- ✓ Daha yüksek mukavemet

Sahip olduğu bu avantajlar ve son ürüne kattığı bu özellikler sayesinde nanolifler günümüzde geniş bir kullanım alanına sahiptirler.

## 1.2. Nanolif Üretim Yöntemleri

Nanoliflerin üretimi için genel olarak üç yaklaşım mevcuttur: Aşağıdan-yukarıya yaklaşım, yukarıdan-aşağıya yaklaşım ve birleşik yaklaşım.

Aşağıdan-yukarıya yaklaşımda maddenin en temel birimi esas alınır ve nano materyaller atom atom, molekül molekül oluşturulur. Yoğun emek isteyen, yavaş ve pahalı bir yöntem olmasının yanı sıra, yapısında değişiklik yapılmasına izin vermektedir. Yukarıdan-aşağıya yaklaşım ise mekanik veya kimyasal yöntemlerin kullanıldığı bir diğer yöntemdir. Günümüzde kullanılan yöntemlerin çoğu yukarıdan aşağıya yaklaşımdır. Basit laboratuvar düzenekleri ile nano materyal eldesi gerçekleştirilir. Birleşik yaklaşımda ise hem aşağıdan yukarıya hem yukarıdan aşağıya yaklaşım birlikte kullanılabilir. Yüksek hız/ yüksek hacim oranlarında ekonomik ve çevreci yollarla elde edilirler (Doğan, 2012).

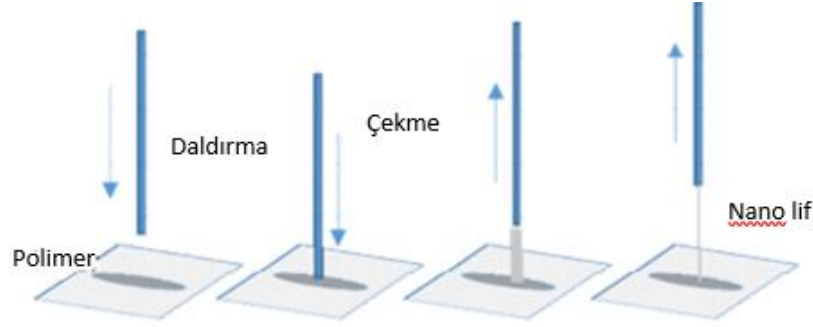
Her üç yaklaşımla da üretilen nanoliflerin elde yöntemlerini genel olarak şöyle başlıklandırabiliriz:

- Çekim (Drawing) yöntemi
- Faz Ayrımı
- Kendiliğinden Düzenleme
- Şablon Sentezi
- Biyokomponent çekim
- Meltblowing
- Ani (Flash) Çekim
- Elektrolif Çekim

### 1.2.1. Çekim (Drawing) Yöntemi

Ortaya çıkışı 1998 yılına dayanan bu yöntemde, lif eldesi bir düzlem üzerinde birikmiş polimer çözeltisinden keskin bir mikro pipet ucu yardımıyla damlacık çekilmesi prensibi ile gerçekleşir. Çekim yöntemi ile lif eldesi için, bir düzlemdeki polimer damlacığına, birkaç nm yarıçapa sahip bir mikro pipet sıvı temas çizgisine kadar batırılır. Ardından 100 mm/s'lik bir hızla çekilir ve nanolif dışarı çekilir. Çekilmiş elyaf daha sonra mikropipetin ucuyla dokunarak başka bir yüzeye bırakılır. Her damlacıktan, nano elyaflar çekimi birkaç defa tekrarlanabilir (Nayak et al., 2012). Lif oluşumu sırasında gerçekleşen yüzey buharlaşması viskozitenin artmasına neden olmaktadır (Evcin, 2017). Bu süreç basittir ancak

nano elyaflar tek tek oluşturulduğundan boyutları laboratuvar ölçekleri ile sınırlıdır (Nayak, Padhye, Kyratzis, Truong, & Arnold, 2012).



Şekil 2-Çekme Yöntemi ile Nano lif Eldesi (Kıyak & Cakmak, 2014)

Çekim yöntemi basit ve düşük maliyetli bir nanolif eldesi sağlar. Bu yöntemle, viskozitesi yüksek deformasyonlara karşı dayanacak seviyede olan ve germe kuvvetine dayanacak yapıya sahip özelliklerde lif eldesi sağlanmaya çalışılır (Doğan, 2012).

Xing et al. (2008), politrimetilen tereftalat (PTT) kullanarak çekim yöntemi ile lif eldesini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada PTT polimerini 250°C de eritmişler ve ardından bir pipet yardımıyla bu eriyikten 0,1 m/s'lik hız ile lif çekimi yapmışlardır. Bu çalışmanın sonunda bir seferde 60 nm çap ve 500 nm uzunluğunda PTT nanolifleri elde etmişlerdir (Xing et al., 2008).

### 1.2.2. Faz Ayrımı

Bu yöntemde temel prensip kullanılan polimerler arasındaki fiziksel uyumsuzluktan yararlanılarak fazların ayrışması, daha sonra bu fazlardan birinin çıkarılıp tek bir faz bırakılmasıdır ve genellikle polimer yüzeylerinin eldesi için kullanılır. Bu yöntemde nano elyaf eldesi için beş temel basamak uygulanır: Polimer çözme, jelleşme, çözücü uzaklaştırma, dondurma, soğuk kurutma (Evcin, 2017). Faz ayrımında, polimer önce uygun bir çözücüde çözülür. Daha sonra jelleşme için uygun kimyasallar eklenerek, bir buzdolabında saklanır ve jelleşme istenilen konsantrasyonda hazırlanır. Ardından jel, çözücü değişimi için saf suya daldırılır ve uzaklaştırma işleminden sonra filtre kâğıdı yardımıyla süzülüp dondurucuda bekletilip matris yapı oluşturulur (Nayak et al., 2012).



Şekil 3-Faz değişimi yönteminin şematik gösterimi ve çözücü değişimi (He et al., 2014)

Bu yöntemin en önemli avantajı en az materyal ve ekipman ile doku mühendisliği için en uygun yapıda üç boyutlu yapıların eldesine imkân vermesidir (Smitha and Ma, 2004). Faz ayırma işlemi çok basit olmasına rağmen, sadece laboratuvar ölçeği ile sınırlıdır. Ayrıca uzun süren bir yöntem ve kullanılabilecek polimerlerin sınırlı oluşu bir diğer dezavantajdır.

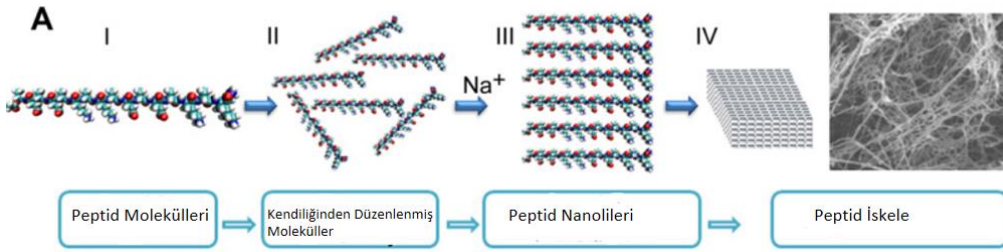
Polimer konsantrasyonunun değiştirilmesi ile nanolifli yapının mekanik özellikleri değiştirilebilirken; kullanılan polimer türü, çözügen türü, uygulanan işlemler gibi parametreler elde edilen fibrilli yapının morfolojisi üzerinde etkili olmaktadır.

### 1.2.3. Kendiliğinden Düzenleme

Kendiliğinden düzenleme yöntemi, küçük yapıları düzensiz bileşenlerin kendiliğinden birleşmeleri ile bloklar oluşturarak nanolif elde edilmesi yöntemidir. Yöntemde insan veya makine kullanımının en az düzeyde olması ve nanolif oluşturacak yapının bileşenler tarafından kendiliğinden oluşturulması “kendiliğinden” sözlüğünden kastedilen olaydır.

Bu yöntemde ilk olarak küçük moleküllerin aralarında bağ oluşturarak eşmerkezli dizimlerini gerçekleştirir. Bu dizimlerin ardından bağ oluşturma işlemi devam eder ve nanolif yapısı bu moleküllerin büyük oranda birleşmelerinin sonucu olarak oluşmaya başlar. Elde edilen nanolifin morfolojik yapısını ise dizilimdeki en küçük birim belirler (Evcin, 2017).

Kendiliğinden düzenleme yöntemi birçok çalışma için kullanılan bir yöntem olmuştur. Bunlardan biri, Luo et al. (2010)’nın peptid moleküllerini kullanarak yaptıkları çalışmadır. Kendiliğinden düzenleme yöntemini kullanan Luo ve ark., bu yöntem sonucunda peptid nanolifleri üretmişlerdir (Luo et al., 2010).



Şekil 4-Luo et al.'un kendiliğinden düzenleme yöntemi ile oluşturdukları peptid iskelesinin şematik sıralaması (Luo et al., 2010)

Herhangi bir insan gücü veya makineye ihtiyaç duyulmamasının yanı sıra, ucuz uygulama kolaylığı bu yöntemin avantajlarındandır. Ancak bunların yanında bazı dezavantajları da vardır (Evcin, 2017). Aşağıdan yukarıya yaklaşımın benimsendiği kendiliğinden düzenleme yönteminde moleküler düzeyde bir üretim vardır ve buna bağlı olarak nano ölçekte lifler elde edilmektedir. Ayrıca prosesin karmaşıklığı ve kontrol edilmesinin zor oluşu en önemli dezavantajlarındandır (Zhang, 2003).

### 1.2.4. Şablon Sentez

Şablon sentezi yöntemi, adından da anlaşılacağı gibi, elde edilmek istenen maddeyi şablon kullanarak üretme yöntemini ifade eder. Şablon sentezi ile nanolifler birçok tekniklerle (elektrokimyasal depolama, elektriksiz depolama, sol-jel, kimyasal depolama ve kimyasal buhar depolama gibi) farklı şablonlar ve hammaddelerle üretilirler (Huczko, 2000).

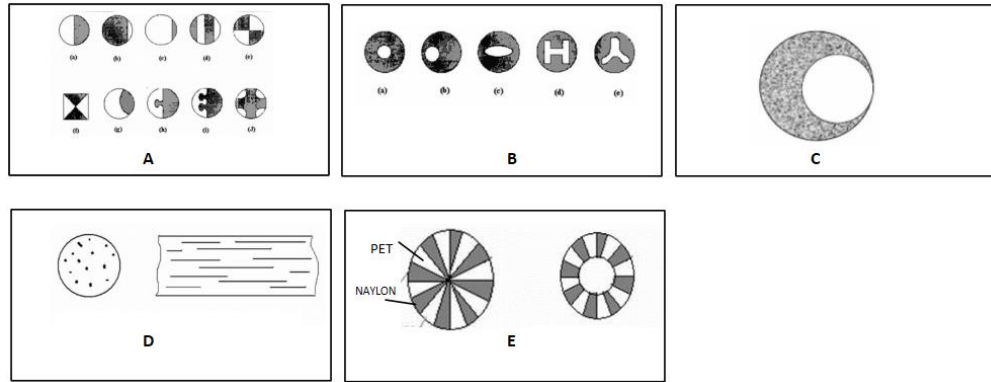
Şablon sentez yöntemi, nano ölçekli lif üretiminin gözenekleri olan metal oksit bir membranın kullanılmasına dayanır. Elde edilecek nanoliflerin çapını belirleyen gözeneklere sahip membrandan polimer çözeltisi geçerken su basıncı ile ekstrüze olur ve katılaşma çözeltisi ile temas eder. Bu yöntem ile çeşitli morfolojilere sahip, nanolifler kontrollü bir şekilde sentezlenebilir (Kıyak ve Cakmak, 2014).

Proses basit ve basit bir laboratuvar ortamıyla gerçekleştirilebilecek bir yoldur. Avantajı malzeme çeşitliliği konusunda geniş bir skalaya sahip olması ve yarı iletken, metal seramik ve polimer nanoliflerin üretiminin sağlanabilmesidir (Evcin, 2017).

### 1.2.5. Bikomponent

Bu yöntemde aynı lif içerisinde bulunacak olan iki ayrı polimerin aynı düze içerisinde beraber çekilmesine dayanır. İşlem iki basamaktan oluşur. Önce iki bileşende birlikte çekilir daha sonra bileşenlerden biri kimyasal veya çözgen yardımıyla, mekanik bir alet yardımıyla veya ısı yardımıyla uzaklaştırılır.

Bikomponent yöntemiyle elde edilen nanolifler genellikle elde sırasında kullanılan tekniklerine göre yan-yana (side by side), kabuk (steath core), dilimli pasta (segmented pie), denizde adacık (island in the sea) ve dış merkezli (exantric) şeklinde sıralanırlar (Evcin, 2017).

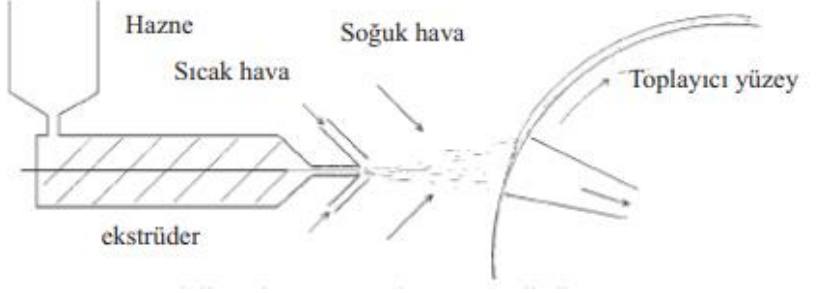


Şekil 5-Bikomponent Yöntemi ile Elde Edilen Nanoliflerin Enine Kesitleri A) Yan-yana B) Kabuk-Öz C) Dış Merkezli D) Denizde Adacık E) Dilimli Pasta (Evcin, 2017)

### 1.2.6. Eriyik Üfleme (Meltblowing) Yöntemi

Günümüzde küçük çaplı lifler oluşturmada birinci kaynak olarak görülen eriyik üfleme metodu gelişimi 150'lerde Deniz Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleşmiştir. Bu teknik bir polimer eriyiğinin ince kapiler borulardan geçirilip,

düzeden çıkma anında sıcak hava akımıyla teması sonucu lif eldesine dayanmaktadır (Zhou and Gong, 2008). Elde edilen liflerin çapları ortalama 2-4 mikron arası olabilmektedir (Doğan, 2012). Lif çekim hızı lifin yapısına ve uygulanan sıcaklığa bağlı olarak 6000-30000 m/dk arasında değişmektedir. Hava sıcaklığı yüksek hızda çekim yapılabilmesi için liflerin erime sıcaklığına göre ayarlanır (Gün vd., 2011).



Şekil 6-Eriyik üfleme metodunun şematik gösterimi (Gün vd., 2011)

Yeterli derecede incelmış lifler elde edebilmek için işlem sıcaklığı arttırılarak erimiş haldeki polimerin viskozitesi düşürülür. Yüksek erime sıcaklığı düşük viskoziteye sebep olur. Herhangi bir çözücü gerektirmeyen bir proses olması bu yöntemi diğer lif elde yöntemlerine göre daha ekonomik ve hızlı bir süreç haline getirmektedir. Bu teknikle daha ucuza daha büyük miktarlarda polimerik nanolif eldesi de bir diğer avantajdır. Üretilen liflerin mukavemetlerinin düşük olması ve lif çaplarının satabil bir dağılım göstermemesi yöntemin dezavantajlarından biridir. Bir dezavantaj ise kullanılan ekipmanların yüksek maliyetli oluşlarıdır (Gün vd., 2011).

#### 1.2.7. Ani (Flash) Çekim

Ani (flash) çekim yönteminde, kullanılan polimer önce kaynama noktasının üzerinde bir sıcaklıkta uygun bir çözücüde çözündürülür. Sonrasında daha düşük atmosfer basıncına sahip ortama püskürtülen polimer çözeltisi, burada buharlaşır. Bu buharlaşma sırasında hareketli bir toplayıcı üzerinde elyaflar toplanır (Doğan, 2012).

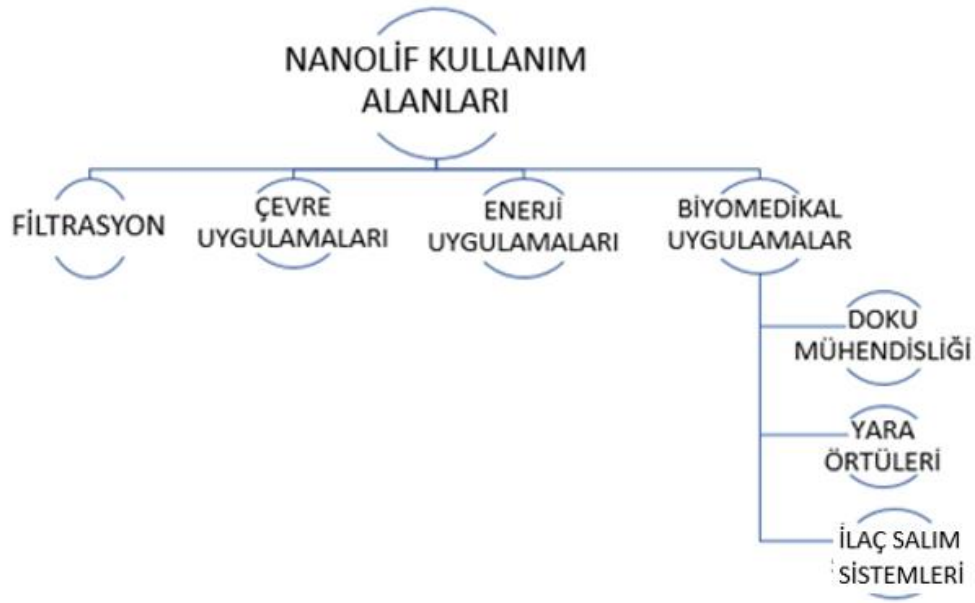
Du Pont firması tarafından organik çözücüler üzerine yapılan bir araştırma sırasında tesadüfen bulunan bu yöntem ile ilgili ilk patent 1963 yılında alınmış ve devamında dünya çapından yaklaşık 90 adet patent alımı gerçekleşmiştir.

#### 1.2.8. Elektro Lif Çekim Yöntemi

Bir sonraki konuda daha detaylı açıklanacak olan elektrolif çekim yöntemi liflerin nanometre çaplarında elde edildiği tek basamaklı bir işlemdir. Bu yöntem kapiler bir uçtan pompalanan polimer çözeltisinin elektrostatik kuvvetlerin yardımı ile küçük jetler halinde hareketli veya hareketsiz kollektörde lifler halinde toplanması esasına dayanır.

### 1.3. Nanolif Uygulama Alanları

Nanoteknoloji, küresel ekonomik faydalar içeren, yaşamsal bilimsel ve ticari girişim olarak tanımlanan yeni gelişen bir teknolojidir (Haider et al., 2015). Nanolifler geleneksel tekstil malzemeleri ile karşılaştırıldıklarında birçok avantaja sahiptirler. Bu farklılıklara bakıldığında yüksek yüzey/hacim oranı, yüksek gözenek oranı ve küçük gözenek boyutu gibi fiziksel özellikler görülebilir. Sahip oldukları bu özellikler onlara kullanım açısından birçok avantaj sağlamaktadır. Özellikle birçok üretim tekniğine sahip olmaları ve birçok polimerle birlikte elde edilebilmeleri gibi kimyasal özellikleri onları birçok farklı uygulama için cazip kılmaktadır. Bu uygulama alanları arasında enerji depolama, enerji iletimi, çevresel uygulamalar, biyomedikal uygulamalar, filtrasyon uygulamaları, kozmetik ve koruyucu giysiler yönünde uygulamalar sayılabilir. Bu alanlarda kullanımları sırasında hammaddeden son ürüne kadar gelişmiş üretim tekniklerinden faydalanıp nanoliflere istenilen ekstra fonksiyonel özellikler kazandırılır.

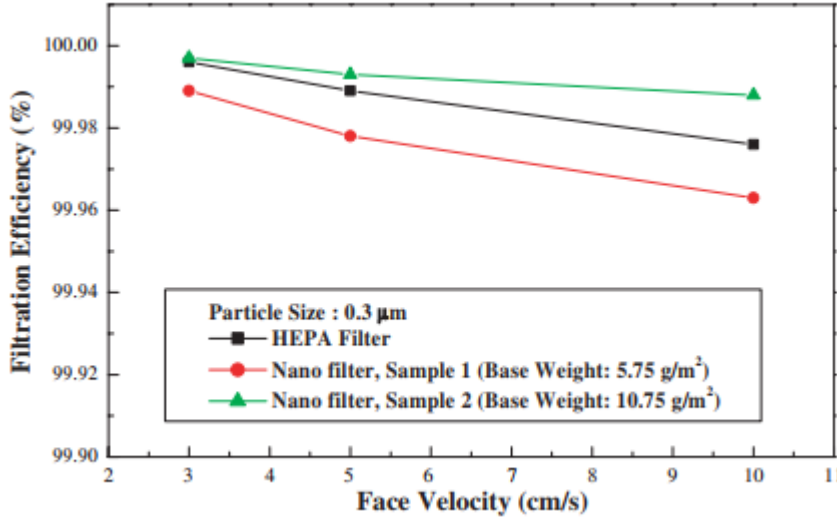


Şekil 7-Elektro lif çekim Uygulama Alanları

#### 1.3.1. Filtrasyon

Polimerik nanolifler 10 yılı aşkın bir süredir hava filtrasyonu uygulamalarında kullanılmaktadırlar. Filtrasyonda, kanallar ve filtrenin yapısını oluşturacak olan elementler filtreye yakalanması amaçlanan parçacıkların veya damlaların büyüklüklerine uygun ölçekte olması gerekmektedir. Bu nedenle nanoliflerin çok küçük çaplı liflerden oluşma özelliği onları filtrasyon uygulamaları için çok uygun hale getirmektedir. Yüksek yüzey alanı/ hacim oranı ve yüksek yüzey geçirgenliğinin bir sonucu olarak 0,5 mm'den ufak parçacıklar nanolif yapılı filtrelerde kolayca ayrılabilir ve bu da filtrasyon verimliliğini arttırmaktadır. Yüksek performanslı hava filtreleri için elektrolif yapılı dokusuz yüzeyler geliştirilmiştir (Bhardwaj and Kundu, 2009).

Elyaf inceliği ile yakından ilişkili olan filtrasyon verimliliği filtre performansı için en önemli kriterdir. Genellikle filtre verimliliği filtrasyon zarının kalınlığının azalması ve uygulanan basıncın artışı ile orantılı olarak artar. Aynı damlama basıncında filtrasyon verimliliğini arttırmak  $0.5 \mu\text{m}$ 'den küçük çapa sahip nanoliflerin kullanılmasıyla mümkündür. Ahn ve ark (2005)'nin yaptıkları bir çalışmada 80-200 nm çapındaki nanoliflere sahip naylon 6 nanoliflerinden üretilmiş bir nanofiltresinin filtrasyon verimliliği ve damlama basınçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 5cm/s hızda ve 0,3 nm'lik parçacıklar karşısında, geleneksel HEPA filtrelerine kıyasla naylon 6 nanofiltresinin %99.993 üstün filtrasyon verimliliğine sahip olduğu görülmüştür (Ahn vd., 2006).

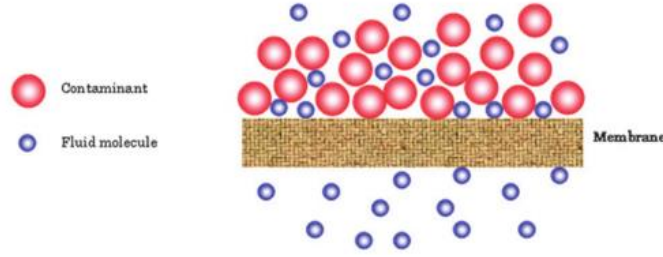


Şekil 8- Hız artışı karşısında HEPA ve Naylon 6 filtrelerinin filtrasyon verimliliklerinin değişimi (Ahn vd., 2006)

Koruyucu giysilerin temel özelliklerinden biri olarak bilinen yüksek nem buharının taşınabilirliği, kumaşın nefes alabilirliğinin ve kimyasal toksinlere karşı direncinin artmasını sağlar. Nanoliflerin yüksek gözenekliliği göz önüne alındığında bu alanlardaki uygulamalar için uygun birer aday oldukları görülebilir. Gibson vd. (2005) koruyucu giysilerde kullanılan geleneksel dokusuz filtrelerin ince nanolif tabakalar ile kaplanmasını incelemişlerdir. Poliüretan ve naylon 6 ile kaplanmış açık hücreli köpüklerin ve karbon boncuklarının hava akışındaki direnci ölçülmüştür. Bunun sonucunda bu dokusuz filtrelerin ince nanolif kaplama işlemi ile gözenek sayısının, filtrasyon verimliliğinin ve hava akış direncinin kolayca değiştirilebileceği sonucuna varmışlardır (Subbiah et al., 2004).

### 1.3.2. Çevre Uygulamaları

Membran, bazı belirli moleküllerin ve bileşiklerin geçişine izin verip diğer parçaların geçişini engelleyen yarı geçirgen bir bariyer olarak tanımlanır. Membran kullanımında en geniş talebi, su ve atık su arıtımı ve bunun yanı sıra hava arındırma gibi çevresel uygulamalar oluşturmaktadır. Membran uygulamalarının yarıdan fazlası atık su arıtımı için kullanılmaktadır.



Şekil 9-Membran düzeneğinin şematik görüntüsü

Aktif gruplu yüzey fonksiyonlu elektro nanolifler içme suyu ve atık sularındaki toksin maddelerin yüzeye absorbe edilmesi yoluyla giderilmesini sağlarlar. Nanolifler sahip oldukları, aktif maddelerin özelliğine bağlı olarak farklı absorpsiyon özellikleri gösterirler.

Ligand molekülleri, biyomakromoleküller veya/hatta hücreler, protein saflaştırma ve atık su arıtımı, enzimatik kataliz veya sentez reaksiyonları gibi uygulamalar için nano lif zarları ile bağlanabilir veya melezleştirilebilir. Bu özelliği ile gelecekte kimyasal analiz ve teşhis uygulamalarında da geniş yer bulacağı düşünülmektedir (Ramakrishna et al., 2006).

### 1.3.3. Enerji Uygulamaları

Polimerik iletken membranların, elektrostatik dağılım, korozyon koruması, fotovoltaiik cihaz, küçük elektronik cihazların, sensörlerin ve aktüatörlerin imalatı gibi alanlarda da kullanımları vardır. Bunun sebebi, elektrokimyasal reaksiyonların oranının elektrodun yüzey alanıyla orantılı olmasıdır. Ayrıca yüksek gözenek sayısına ve geniş yüzey alanı sayesinde, iletken nanolif membranlar, yüksek performanslı pillerin, polimer elektrolit yakıt pillerinin geliştirilmesinde gözenekli elektrotlar olarak da kullanılır.

Nanoteknoloji ile birlikte polimer piller cep telefonları için kullanılan lityum pillerin yerini alması için geliştirilmektedirler. Bunun sebebi iletken nanolif pillerin daha az elektrolit sızıntısı, yüksek boyut esnekliği ve ağırlık başına yüksek enerji yoğunluğu sunmalarıdır. Bunun yanı sıra pazar paylarının artırılması için, halen ağırlık başına düşen yüksek enerji yoğunluklarının artırılması üzerine çalışmalar sürmektedir.

### 1.3.4. Biyomedikal Uygulamalar

Biyolojik açıdan bakıldığında, elektro nanolifler tıp ve eczacılık alanında kullanılan en umut vadeden maddelerdir. Bunun en önemli sebebi, kemik, kıkırdak, dentin, kollajen ve deri gibi hemen hemen tüm insan dokuları ve organların bu boyutlarda yapıları vardır. Son birkaç yılda polimerik nanoliflerin uygulama alanları çok hızlı gelişmiştir ve bu alanlar içerisinde biyomedikal uygulamalar geniş bir yer kaplamaktadır. Proteinler, polisakkaritler, DNA'lar ve lipidler gibi doğal polimerler ve PU, PVA, PEO, PCL ve sentetik kopolimerler gibi sentetik polimerler elektro çekim yöntemi ile nanoliflerin içine konabilmektedirler (Lu et al., 2009).

Nanolifler tıp ve eczacılık alanında doku/organ tamiri ve rejenerasyonu, ilaç taşıma sistemleri, biyoyumlu ve biyobozunur tıbbi implant cihazları, hastanelerde çevredeki mikrop ve bulaşıcı ajanlara karşı koruyucu kumaşlarda, kozmetik ve dişçilik uygulamalarında kullanılırlar (Ramakrishna et al., 2006). Bu uygulama alanı ile ilgili elektro lif çekim yönteminin uygulama alanları başlığında daha detaylı değinilecektir.

### 1.3.5. Doku Mühendisliğinde Uygulama Alanları

Langer ve Vacanti (1993), doku mühendisliğini şöyle tanımlamıştır: “Doku mühendisliği, doku ve organ fonksiyonlarını geliştiren, düzelten ve yerine koyan biyolojik yapıların geliştirilmesine yönelik yaşam bilimi ve mühendislik ilkelerinin uygulandığı disiplinler arası bir alandır. (Mitchell, 2014)

Literatürde doku iskelelerinin üretimi ile ilgili birçok metot bulunmaktadır. Bununla birlikte son on yılda nanolif sistemleri doku iskelelerinin hazırlanmasında tercih edilen bir hedef haline gelmiştir (Haider et al., 2015). Doğal ya da sentetik polimerler kullanılarak hazırlanan nanoliflerin doku mühendisliğinde kullanılabilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir.

**Biyoyumluluk:** IUPAC<sup>1</sup> (2012), biyoyumluluğu “Ters bir etki yaratmadan canlı sistemle temas halinde olabilmek yeteneği” olarak tanımlamıştır (Vert et al., 2012). Bir polimerin biyomalzeme olarak kullanılabilmesi için sahip olması gereken özelliklerin başında biyoyumluluk gelir. Biyomateryalin neden olduğu doku tepkimelerine implantın şekli ve boyutu, mekanizması, parçalanma hızı ve ürünleri, reaktiflik oranı, implantasyon bölgesi gibi birçok özellik etki etmektedir. Doku iskelesi, ilaç salınımı veya yara örtüsü olarak kullanılacak biyomateryelin uygulandığı bölgede istenilen tepkileri sağlaması yani hücreler ortam arasındaki etkileşimlerde herhangi bir ters etki olmamalıdır. Biyomateryallerin implante edildikleri bölgedeki parçalanma hızları yapılarına ve bileşenlerindeki molekül ağırlıklarına göre değişiklik gösterir. Biyomateryal seçimi yapılırken parçalanma sırasında herhangi bir toksin ürün oluşturmayacak ve iltihaplanmaya sebep olmayacak olmasına dikkat edilmelidir (Doğan, 2009).

**Biyobozunurluk:** Bir biyomateryalin biyobozunur olması, materyalin mikroorganizmaların enzimatik reaksiyonları sonucu karbondioksit, su ve inorganik bileşiklere sorunsuz parçalanabilmesi anlamına gelmektedir. Vücuttan filtre edilerek veya metabolize olarak derece atılan iskelelerin parçalanma hızları yapılarına göre değişiklik gösterir. Biyobozunurluğu etkileyen faktörler olarak arasında kullanılan iskelenin kimyasal yapısı, kompozisyonu, molekül ağırlığı, moleküllerin dağılım şekli, morfolojisi, uygulanan işlem koşulları gibi birçok faktör sayılabilir (Doğan, 2012).

<sup>1</sup> IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

**Dokuya uygun parçalanma hızı:** Doku iskelelerinde kullanılan biyomateryalin biyobozunur olmasının yanı sıra parçalanma hızının da istenilen şekilde olması çok önemlidir. Bozunma hızı ne çok hızlı ne de çok yavaş olmalıdır. Doku iskelelerinin çok hızlı bozunması oluşan yeni dokunun tam olarak istenilen düzeye gelmeden iskelenin yok olması bunun sonucunda da yeni doku, üzerinde oluşacak kuvvetleri taşıyamaması anlamına gelir. Tam tersi durumda ise yani doku iskelesinin bozunmasının istenilenden çok uzun sürede gerçekleşmesi ise yeni dokunun taşınması gereken yükün iskele tarafından taşınması bunun sonucunda da yeni dokunun istenilen güce erişememesi anlamına gelir. İlaç salınımı sistemlerinde ilacın kontrollü salımı için parçalanma ve salım hızları üzerinde parametreler ve kimyasal yapılar değiştirilerek gerekli ayarlamalar yapılabilmektedir.

Bu sebeple mekanik özellikler, molekül ağırlığı ve bozunma türü gibi parametreler dikkatli seçilmelidir (Karande and Agrawal, 2008; Liu and Webster, 2007). İlaç salınım sistemlerinin, ilaçları kontrollü bir şekilde istenilen hızlarda salması için; kimyasal yapıları değiştirilerek parçalanma ve salım hızları farklı olacak şekilde üretilmesi mümkündür (Maretschek et al., 2008).

**Doku ile uyumlu mekanik özellikler:** İmplantasyonun yapılacağı doku ve kullanılacak biyomateryalin mekanik özelliklerinin uyumlu olması ilaç salınımı, doku iskelesi veya yara örtüsü alanlarındaki kullanım için önemli kriterlerden biridir. Yeni doku veya hücre oluşumu sırasında yeterli desteklenmenin sağlanabilmesi için ev sahibi doku ile biyomateryal arasındaki mekanik uyumun iyi olması gerekmektedir. Doğal polimerlerin kullanımının yanı sıra, yetersiz geline noktalarla sentetik polimerler kullanılarak mekanik özelliklerin geliştirilmesi sağlanabilir (Doğan, 2012).

**Yapısal özellikler:** İlaç salınımı, doku iskelesi ve yara örtüsü alanlarında istenilen sonuçların alınabilmesi için kullanılan biyomateryalinde hücre tutunmasına, çoğalmasına ve farklılaşmasına izin veren yapıya sahip olması gerekmektedir. Gözenek boyutları, şekilleri, gözeneklerin hücre bağlayabilme yetenekleri ve uygulanacak dokuyla uyumlu olup olmadığı incelenip kullanılacak malzemenin buna göre seçilmesi gerekmektedir.

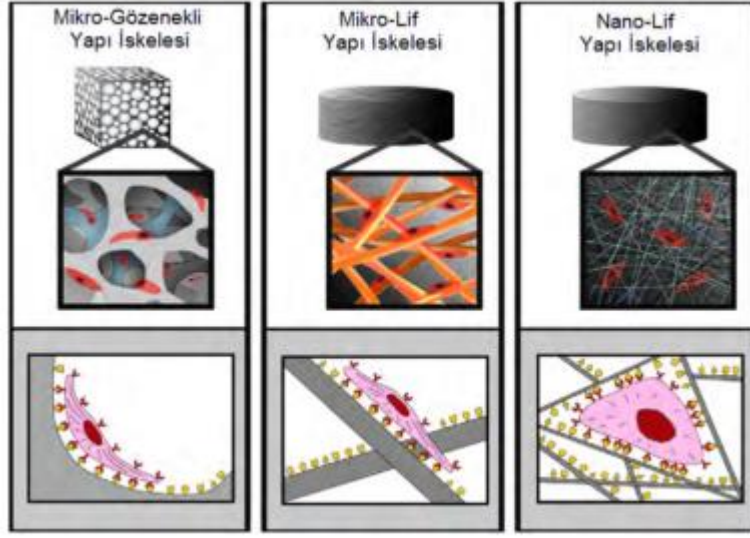
**Sterilize edilebilirlik:** Polimerlerin biyoyumluluğu, biyobozunurluğu, yapısal özellikleri kadar uygulandıkları bölgede iltihaplanma oluşturmaması, parçalanma ürünleri üzerinde ters bir etki yaratmaması ve dokunun kimyasal yapısında değişikliğe neden olmaması da istenilen önemli özelliklerden biridir.

#### 1.3.5.1.Nanoliflerin Doku İskelesi Uygulamaları

Doku iskeleleri, herhangi bir hastalık kaza ya da doğuştan gelen bir hasar nedeniyle işlevini yerine getiremeyen dokunun bağışıklık sistemine herhangi bir ters etki yaratmadan hücre dışı matris oluşturarak yeni hücrelerin oluşumunda destek sağlamak amaçlı kullanılır. Uygulanan dokunun yapısına bağlı olarak çapları 50-150 nm arası değişen hücre dışı matris, dokulardaki hücreleri çevreler ve mekanik olarak bunları desteklerler (Greiner and Wendorff, 2007).

ESM üzerinde hücre zarındaki protein reseptörlerinin bağlanmaları için özel bölgeler vardır ve buralara bağlanarak hücrelerin çoğalıp farklılaşması için gereken hücreler arası sinyal uyumunu sağlarlar.

İç içe geçmiş lifler ve çeşitli protein fibrillerin bir araya gelmesiyle oluşmuş olan doğal hücre dışı matris(ESM), doku iskeleleri tarafından desteklenir, hücrelerin çoğalıp farklılaşması için uygun ortamı sağlar ve hücre içi ve hücre zarı reseptörleri arasında sinyal aktarımında rol alır. Bütün bunlardan dolayı, hücrelerin yapışması ve hücrelerin işlevselliği üzerinde ECM'nin fibriler ve gözenekli yapısı çok önemlidir (Can ve Ersoy, 2014).



Şekil 10-Doku iskelesinin gözenekli ve fibrilli yapısının hücre işlevselliği üzerine etkisi (Can & Ersoy, 2014)

Nanolif iskeleler, yüksek yüzey alanı ve yüksek gözenekliliğe sahip olmalarından dolayı doku mühendisliğinde kullanım için iyi bir adaydır (Lu, Wang, & Wei, 2009). Nanoliflerin ince tabakalı yapısı ve 3D olarak şekillendirilmesi nanoliflerin doku mühendisliğinde kullanılması bakımından bir dezavantaj yaratmaktadır (Doğan, 2012).

### 1.3.5.2.Nanoliflerin Yara Örtüsü Uygulamaları

Yara örtüleri, uygulandıkları bölgedeki hasarlı dokunun yeniden büyümesi ve kendini onarması için gerekli koşulları sağlayarak yaraların iyileşmesine yardımcı olan sentetik veya doğal malzemelerdir. Ayrıca yara iyileşimi sırasında enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. İdeal bir yara örtüsü, mikroskobik büyümelere izin vermemeli, kan durdurucu (hemostatik) etkiye sahip olmalı, toksin madde içermeyen materyallerden oluşmalı, yüksek emiciliğe sahip olmalı, nefes alabilmeli biyoyoumlu olmalı, sıvı ve buhar geçimine izin vermeli ancak mikrop ve bakterilerin geçemeyeceği küçük gözeneklere sahip olmalıdır. Nanolifler yara örtüsü kullanımında sahip oldukları avantajlar nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahiptirler.

İnsan yarası, yapı itibariyle salgı üreten bir yapıdadır. Yaranın iyileşme sırasında yaranın bu salgıları dışarı atması gerekirken aynı zamanda dışarıdaki bakteri ve mikropardan da korunması gerekmektedir. Nanolifler gözenekli yapıları

sayesinde yaranın kurumasını önlerken yara sıvısının dışarı atılımını sağlayarak salgının tabaka altında birikmesini önler. Sahip olduğu nano düzeydeki gözenekleri sayesinde ise oksijen ve hava iletimi sağlarken mikrop ve bakterilerin geçişini engelleyen bir tabaka oluşturarak mikroskobik büyümelerin önüne geçer.

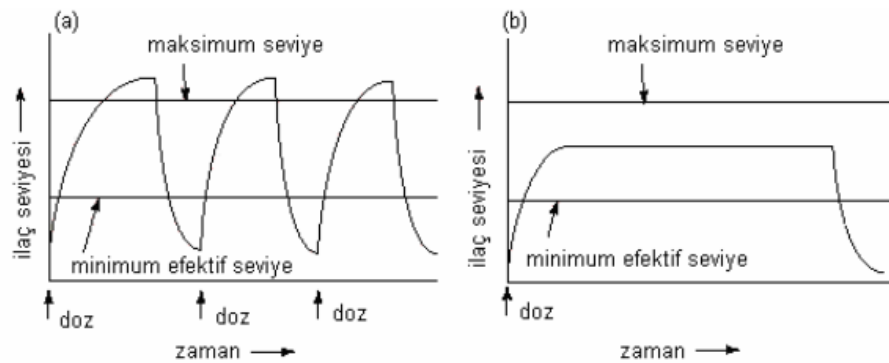
Poliüretan (PU) mükemmel bariyer özelliği ve oksijen geçişine izin veren yapısıyla nano malzeme olarak sıkça kullanılan bir polimerdir. Khil ve ark. PU elektro lif yapısını yara örtüsü olarak domuzlar üzerinde test etmiştir. Yapılan gözlemler sonucunda yaraların üzerinde 15. Günde epitelyum doku hücrelerinin oluştuğu görülmüş ve PU'nun yara örtüsü olarak kullanımında başarılı olunduğu görülmüştür (Sezgin vd., 2015).

PU dışında yara örtüleri konusunda geniş bir kullanıma sahip olan bir diğer polimer ise biyolojik olarak parçalanabilen kollajendir. Rho et al., (2007) Fareler üzerinde yaptıkları bir araştırmada tip I kollajen elektrolif yüzeyini yara örtüsü olarak kullanıp iyileştirme özelliğini incelemiştir. Geleneksel yara örtüleri ile karşılaştırıldığında yara üzerinde, özellikle yaranın ilk aşamalarında, hızlı bir iyileşme performansı göstermiştir (Greiner and Wendorff, 2007).

### 1.3.5.3. Nanoliflerin İlaç Salınım Sistemi Uygulamaları

İlaç dağıtım sistemleri, ilaçların birleştirilerek vücutta dağılımlarının, emilimlerinin ve biyolojik olarak taşınmalarının yönetildiği birimdir. İlaç salınım sistemlerinin en önemli avantajı aynı anda birden fazla ilacın vücuda verilebilmesidir. Bunun yanı sıra vücuda ilaç salınımı kontrollü yapılarak kandaki ilaç seviyesinin zamanla değişimi korunmuş olur (Sezgin vd., 2015). Bu avantajlarının yanında sahip oldukları dezavantaj ise; vücuda alınan ilacın lokal ve sistemik etkilerinin olması, enzimatik ve hidrolitik parçalanmalar nedeniyle etkili konsantrasyonlara ulaşamamalarıdır (Doğan, 2012).

Nanolifli ilaç salım sistemleri kontrollü bir salım imkânı sağlarlar. Biyobozunur polimerlerin kullanıldığı ilaç salım sistemleri, nanopartiküller, mikropartiküller, fibriller, miseller veya hidrojel olarak kategorilere ayrılmaktadırlar. Kontrollü ilaç salımına imkân veren nanolifli ilaç salım sistemlerinde polimer konsantrasyonu ve ilaç/polimer oranı değiştirilerek ilaç salım hızı kolaylıkla kontrol edilebilmektedir.



Şekil 11-Geleneksel (a) ve Kontrollü (b) İlaç Salınım Sistemlerinin Karşılaştırılması (Doğan ve Başal, 2009)

Nanolifli ilaç salımı için operasyon gerektirmesi her ne kadar dezavantaj olsa da bölgeye özel ilaç aktarımının gerçekleştirilebilmesi ve geleneksel ilaç tedavisinde oluşan yan etkilerin giderilmesi onları bu alanda kullanım konusunda ilgi çekmektedir (Doğın ve Başal, 2009).



## 2. ELEKTRO LİF ÇEKİM YÖNTEMİ

### 2.1. Elektro Lif Çekim Yöntemi Tarihçesi

Genel olarak, elektro çekimin hikayesinin 1930'larda Anton Formhals'ın önemli katkıları ile başladığı düşünülür; ancak elektro lif çekim yönteminin ilk ilk kayıtları 17. Yüzyıla kadar dayanmaktadır. Tablo 1'de elektrolif çekim yönteminin tarihsel süreci yer almaktadır.

Tablo 1- Elektro lif çekim yönteminin tarihsel gelişimi

|          |                                                                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1628     | Gilbert tarafından sıvıların elektrostatik kuvvet ile çekilmesini ilk defa gözlenmiştir                                                          |
| 1731     | Elektrostatik kuvvetler altında su damlacıklarının davranışları Gray tarafından incelenmiştir.                                                   |
| 1745     | Elektrohidrodinamik atomizasyonun tanımı Bose tarafından yapılmıştır.                                                                            |
| 1882     | Rayleigh tarafından damlacık kararsızlığı deneysel ve teorik olarak ele alınmıştır.                                                              |
| 1898     | Larmor, dielektrik sıvıların elektrik yükleri altındaki hareketlerini elektrohidrodinamik teorisi ile açıklamıştır.                              |
| 1902     | Cooley ve Morton jeti döner silindire üzerine yönlendirecek yardımcı elektrotlar kullanmıştır. Bu yöntem ile ilgili ilk patenti almıştır.        |
| 1914-17  | Zeleny tarafından, jet oluşumu için gereken elektriksel kuvvetlerin büyüklükleriyle çözeltinin yüzey gerilimi arasındaki ilişki gözlemlenmiştir. |
| 1929     | Hagiwara tarafından, yapay ipek liflerinin üretiminde elektro lif çekim yönteminin kullanılabileceği sistemin patenti alınmıştır                 |
| 1934     | Formhals, bu konularla ilgili patentler almıştır.                                                                                                |
| 1938     | Aerosol tutma özellikleri geliştirilmiş filtrelerin üretiminde elektro lif çekim yöntemini Rozenblum ve Petryanov kullanmıştır.                  |
| 1940     | Gladding, hareketli bant sistemini kollektör olarak kullanmıştır.                                                                                |
| 1955     | Drozin, uygulanan voltaj değişimi ile sıvı damlacıklarının karakteristiklerinin değişimi arasında ilişki kurmuş ve bu değişimi göstermiştir.     |
| 1964     | Taylor, damlacık üzerine elektrik alan uygulanarak damlacığın oluşturduğu koninin modellenmesini gerçekleştirmiştir.                             |
| 1966     | Simons, çözelti viskozitesi ve lif morfolojisi arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yapmıştır.                                                   |
| 1971     | Lif çapını etkileyen parametreler, Baumgarten tarafından hareketli kamera ile gözlemlenmiştir.                                                   |
| 1980     | Elektrostatik kuvvet ve merkezkaç kuvvetinin ortak etkisi Fine ve Tora tarafından incelenmiştir.                                                 |
| 1981     | Larrondo ve Marley, eriyikten lif çekim hakkında çalışmalar yapmışlardır.                                                                        |
| 1990-... | Reneker ve arkadaşlarından sonra akademik alanda ilgi başlamıştır.                                                                               |

Elektrolif çekiminin temelleri, elektromanyetizmanın sıvılar üzerindeki etkisinin Gilbert tarafından incelenmesiyle başlamıştır. Buna göre Gilbert, kuru bir yüzeyde duran su damlacığının bir amber çubuk kullanarak koni oluşturabilecek şekilde çekilebileceği üzerine çalışmalar yapmıştır. Yaptığı çalışmalar sonucunda oluşan koninin damlacık yüzeyinde elektrik alan ile tetiklenen yüklerin, sıvıların yüzey gerilimine direnç gösteren elektrostatik kuvvetleri başlatmasından kaynaklandığını açıklamıştır.

1731 yılında Gray, elektrostatik kuvvetler altında su damlacıklarının davranışlarını incelemiş ve yaptığı deneylerin sonuçlarına dayanarak elektrik alan altındaki akıştan bahsetmiştir. Bunun sonucunda da elektrohidrodinamik atomizasyon denen olguyu açıklamıştır (Doğan, 2012).

Bunun ardından Bose, 1975 yılında ilk elektro püskürtme deneyini gerçekleştirmiştir. Bunu cam bir kapiler tüpe sıvı koyup tüpün ucundan sıvıya yüksek potansiyel uygulayarak yapmıştır (Han, 2007).

Lord Rayleigh, yüklü sıvı damlalarının elektro çekim sırasındaki davranışlarını incelemiştir. Bu çalışmaların sonunda, sıvı damlacığının üzerine etkiyen iki kuvvetten biri olan yüzey gerilimini aşması için gereken yük miktarını araştırmıştır. Uygulanan elektrik kuvvetinin belli bir sınır değeri aştığında yüklü sıvı damlacığının kararsız hale gelerek ince stabil jetlere ayarıldığını açıklamıştır (Han, 2007).

Elektrospinning ile ilgili ilk patentler ise Cooley ve Morton'a (1902) aittir. Cooley, döner başa sahip dört yapılı ilk elektro çekim metodunu sunmuştur. Bu yapılar iletken bir baş, bir koaksiyel başlık, bir hava yardımcı model ve dönen bir distribütöre sahip bir püskürtme memesidir (Tucker et al., 2012).

Zeleny, 1917'de sıvı yüzeylerinde elektrik alanının oluşturduğu kararsızlıkları mikroskop altında inceleyerek elektropüskürtme olayını araştırmıştır (Doğan, 2012).

1930'larda Formhals elektro çekim lifler üretmeye çalıştı. Bu çalışmalarını suni ve sentetik lif üretimini sıvılar üzerinde elektrik alan kullanarak yaptı. 1934'den 1944'e kadar, Formhals bir dizi patent yayınladı ve polimer üretimi için bir dizi deneysel kurulum tarif etti. Bu çalışmaları ile ilgili 11 patenti bulunan Formhals bu sırada birçok aksaklıkla karşılaştı (Bhardwaj and Kundu, 2009). 20. Yüzyılın başlarında oldukça pahalı olan ipek yerine Formhals daha ucuz polimerlerden ipek benzeri lifler elde edebilmek için elektrostatik kuvvetten yararlandığı bir düzenek geliştirmiştir. Bu düzende ilk olarak ise selüloz asetat üzerinde 57 kV ile çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalarıyla birlikte bu süreçte kullanılması gereken voltajın, polimer ağırlığı, viskozite gibi birçok parametre bağlı olduğunu ve ayrıca toplayıcı ve çözelti akışının sağlandığı uç arasındaki mesafenin kısa tutulmasının kuruma süresini olumsuz etkileyeceğini açıklamıştır (Doğan, 2012). Formhals karşılaştığı sorunlara kullandığı kurulumu değiştirdi ve 1940'da cihazı daha da geliştirdi.

Bu sıralarda Gladding (1940), elektrolif çekim sisteminde hareketli bir bantı toplayıcı olarak kullanmıştır. Drozin (1955) ise lif morfolojisini incelemiş ve voltaj değişiminin damlacıkların karakteristik özellikleri üzerindeki etkisini araştırmıştır. Lif morfolojisini inceleyen bir diğer isim Simons (1966), olmuştur ve viskozite değişiminin lif çapı üzerindeki etkisini incelemiştir (Mirjalili and Zohoor, 2016).

Taylor, 1964-1969 yılları arasında elektro-eğirmenin teorik temelini oluşturan çalışmalar yapmıştır. Taylor, sıvı üzerine elektrik alan uygulayarak değişimi gözlemlemiş ve uygulanan bu elektrik alanın belli bir kritik değerden sonra sıvı damlacığının şekli üzerinde bir deforme etkisi yarattığı ve damlacığın koni biçimine geldiğini görmüştür (Doğan, 2012).

1971'de Baumgarten,  $\text{çapları } 0,05-1,1 \text{ }\mu\text{m}$  aralığında olan akrilik elyafların elektro çekimi üzerine çalışmıştır. Elektrolif çekim sırasında jetin toplayıcıya kadar geçtiği yolu izleyebilmek için yüksek hızlı fotoğraf makinesi kullanmıştır. Elde ettiği fotoğraflardan jet hızını hesaplamış ve jet hızının belki de ses hızını bile aşabildiğini görmüştür (Han, 2007).

Martin ve ark (1977), How (1985) ve Bornat (1987) medikal alanında kullanılmak üzere, Simm (1978) ise elektrolif çekimi filtrasyon alanındaki çalışmalarında kullanılacak nanolifler üzerine çalışmalar sürdürürken, Fine ve Tora (1980) ise elektrostatik kuvvetlerden ve merkezkaç kuvvetinden faydalanarak, dönen bir kaba yüksek elektrik alan uygulayarak poliüretan ile çalışmışlardır (Doğan, 2012).

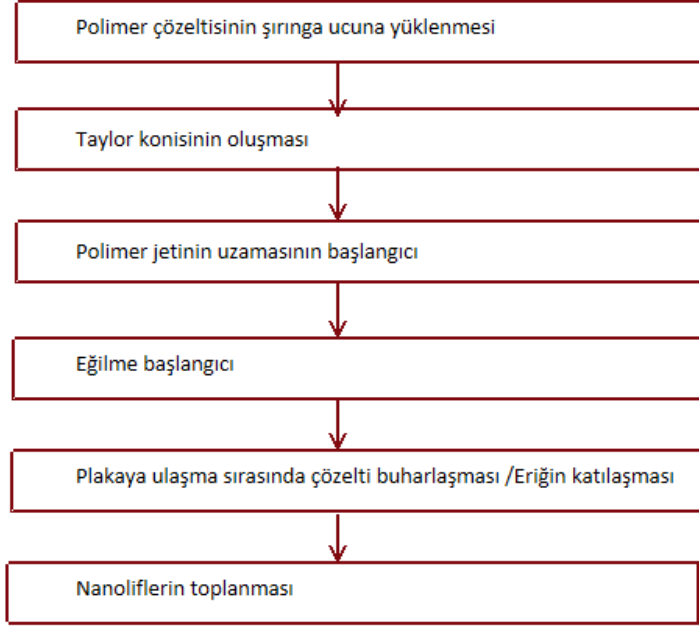
Lorrando ve Manley (1981) çalışmalarını eriyikten lif üretme üzerine çevirmişlerdir ve polietilen ve polipropilen polimerlerini kullanarak eriyikten lif elde etmeye çalışmışlardır. Bu çalışmanın sonunda çok kalın çaplı lifler elde etmişlerdir (Han, 2007).

1990'ların başında Reneeker et al., Elektro lif çekim sürecini yeniden inceleyip bu yöntem üzerinde çeşitli parametreler denemişlerdir. Polietilen oksit ve diğer polimerlerin elyaf oluşumu üzerinde çeşitli parametrelerin etkisini incelemişlerdir. Reneeker ve arkadaşlarının çalışmalarından itibaren elektro lif çekime bilimsel açıdan da gösterilen ilgide artış başlamıştır. Gerek teorik gerekse deneysel açıdan birçok deney ile sürecin gelişmesi açısından katkıda bulunulmuştur (Doğan, 2012).

## **2.2. Elektrolif Çekim Düzenegi Çalışma Prensibi**

Daha önceki başlıklarda da belirtildiği gibi elektro lif çekim işlemi, bir yüksek güç kaynağından üretilen elektrostatik kuvvet yardımıyla lif eğirme işleminin gerçekleştirilmesidir. Elektrolif çekim yönteminde gerçekleşen işlem basamakları sırasıyla Tablo 2-Elektrolif çekim işlem basamakları'deki gibidir.

Tablo 2-Elektrolif çekim işlem basamakları

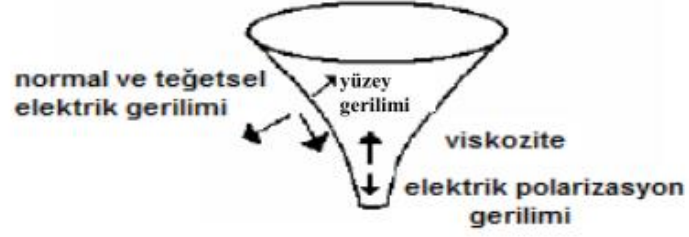


Elektrolif çekim işlemini genel olarak üç aşamaya ayırabiliriz: (1) Jet oluşumu; (2) bükülme başlaması; (3) lif katılması (Behrouz and Nick, 2014)

**Jet Oluşumu:** Elektrolif çekimindeki en önemli noktalardan birisi elektriksel yüklerdir. Çözelti içerisindeki pozitif ve negatif iyonların birbirine eşit olmasından dolayı tüm iyonik çözeltiler içerdikleri yüklü molekül veya iyonlara rağmen nötrdürler.

Henüz güç kaynağı yardımıyla elektrik alan oluşturulmadığı süreçte yüzey geriliminin etkisiyle polimer çözeltisi şırınga ucunda damlacık oluşturur ve birikmenin artmasıyla yerçekimi etkisiyle damlamaya başlar. Çok düşük değerlerde uygulanan elektrik alanda eşik değeri geçemediğinden damlacık oluşma fazı devam eder.

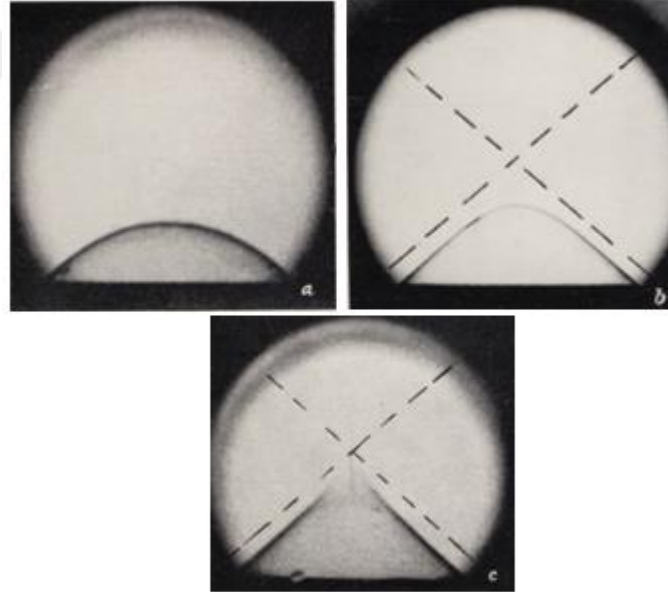
Nötr halde bulunan çözeltinin her bir hacminde aynı sayıda pozitif ve negatif iyonlar bulunduğundan ortada hiçbir elektrik alan oluşmamıştır Çözeltiye harici bir elektrik alan oluşturulduğunda, tüm yüzeyde aynı elektrik potansiyelin sağlanmaya çalışılması sonucu olarak, polimer içerisindeki negatif ve pozitif iyonlar zıt yöne doğru hareket etme eğiliminde olacaktır. Negatif iyonlar pozitif elektroda doğru, pozitif iyonlar da zıt yüklü olan negatif elektroda doğru harekete zorlanırlar ve bunun sonucu olarak belirli bölgelerde pozitif ve negatif iyonlar arasında sayısal farklar oluşmaya başlar (Reneker et al., 2000).



Şekil 12- Polimer damlacığı üzerinde etki eden kuvvetler (Doğan, Elektrolif Çekim Yöntemiyle Elde Edilen Biyopolimer Nanoliflerden Doku Mühendisliği ve İlaç Salımı Uygulamalarında Kullanım Olanaklarının Araştırılması, 2012)

Bu sırada yüzey gerilimi ile iğne ucunda asılı olan damlacığın çapı gerilimin artması sırasında giderek azalır ve koni şeklini almaya başlar. Oluşan bu koni Taylor konisidir. Güç kaynağından gelen elektrik kuvveti arttıkça yeterince elektrik alan kuvveti belli bir eşik değerini geçer ve bunun üzerine bu elektrik alan kuvveti çözeltinin viskoelastik ve yüzey gerilimi kuvvetini aşar. Bunun üzerine polimer moleküllerinin şırınga ucundan toplayıcıya jet halinde olan hareketi başlar.

Şekil 13’de Taylor konisi oluşumu ve tepe açısı görülmektedir. Taylor konisinin tepe açısı ilk olarak  $49,3^\circ$  olarak bulunmuştur ancak saha sonraki araştırmalarda bu açı değeri  $33,5^\circ$  olarak bulunmuştur.

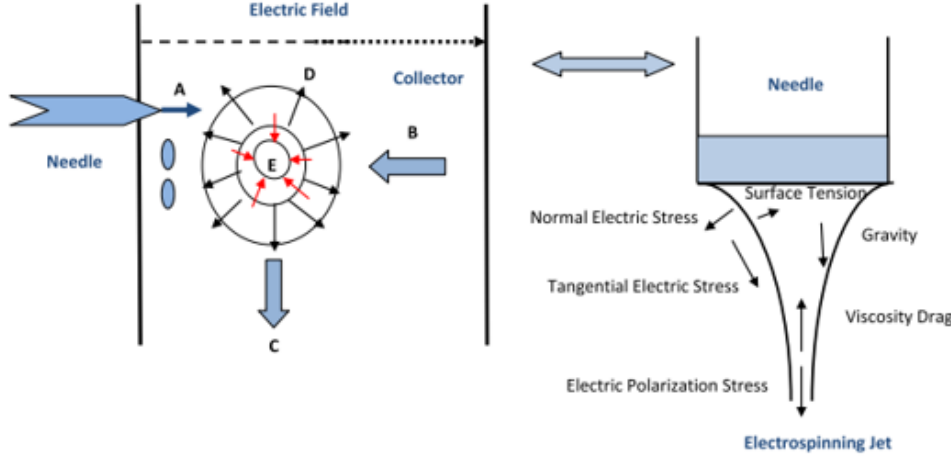


Şekil 13- Taylor konisi oluşumu (Taylor, 1964)

**Bükülme Başlaması:** Jetin toplayıcıya ulaşana dek kat ettiği yolda jet üzerine etki eden kuvvetler şu şekildedir.

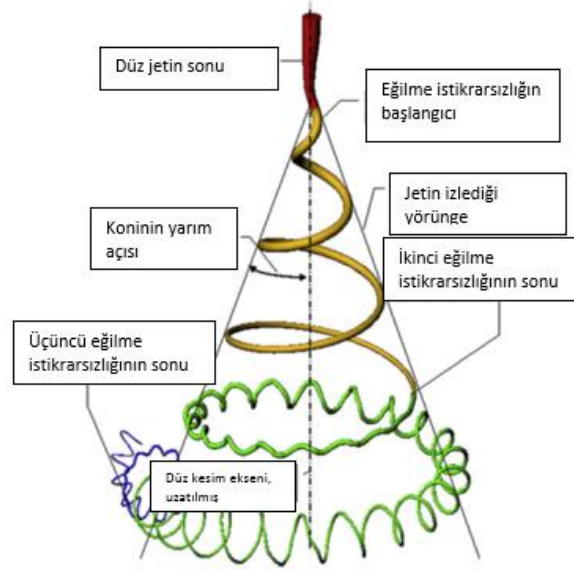
1. Yüzey gerilimi
2. Yerçekimi kuvveti
3. Jetin toplayıcıya gidişi sırasında etki eden Coloumb itme kuvvetleri

4. Viskoelastik kuvvetler. Bu kuvvetler jetin gerilmesine engel olmaya yönelik etki ederler.
5. Elektrostatik kuvvetler. Bu kuvvetler jetin taşınmasını sağlamaktadır.
6. Hava ve jet arasında etki eden sürtünme kuvveti



Şekil 14-Elektro lif çekim sırasında jet üzerinde etkili olan kuvvetler (Ghorani and Tucker, 2015)

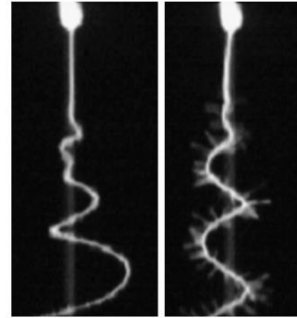
Polimerin şırıngadan püskürtülme anından itibaren sıvı belirli bir süre boyunca düz bir çizgi olarak ilerlemektedir. Bu püskürtülme anından toplayıcıya ulaşana kadar geçen süre zarfında, jet birtakım kararsızlıklara uğrar. Jete uygulanan elektriksel alan ile ortamdaki serbest yükler arasında oluşan eşitsizlik bu kararsızlığa neden olur. Elektriksel kuvvet altında hızı artan polimer jetinin aynı anda viskoz direnci de artma göstermektedir. Viskozite direnci ile elektriksel kuvvet birbirine eşit olduğu noktada jetin izlediği düz yolun bozulmaya ve stabil olmayan hareketler başladığı gözlemlenir (Eminoğlu, 2013). “Bükülme” veya “kırbaçlanma” olarak adlandırılan bu süreç jetin gerilmesine ve bükülmesine neden olur. Gerilme sonucu jetin çapı azalır ve küçük çaplı elyaflardan oluşan dallanmalar ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda, yüksek elektriksel kuvvet uygulanmış polimer jetinin, en az sesin havadaki yayılmasıyla (340 m/s) aynı süratte yol aldığı görülmüştür.



Şekil 15- Jet üzerindeki istikrarsızlıkları ve bükülmeleri gösteren diyagram (Garg and Bowlin, 2011)

Oluşan bu bükülmeler sırasında, her bir bükülme sonrasında yörünge çapında genişlemeler meydana gelir. Bu genişlemeler ilk eğilme kararsızlığı başladığı anda başlar. İlk eğilme kararsızlığı sonrası oluşan spiraller üzerinde artan gerilmeler ikinci eğilmeye neden olur. Artan gerilmeler sonucu spiral çapı daha da artar, lif enine çapı azalır ve üçüncü eğilme meydana gelir. Bu bükülmeler sırasında elektrik alanının artması jet üzerinde birtakım dallanmalara neden olur. Bu dallanmalar uygulanan voltajla doğru orantılı olarak artıp azalabilir (Doğan, 2012).

Yarin vd., (2005) yaptıkları çalışmada kullandıkları yüksek hızda hareketli kamera ile elektro lif çekim sırasında polimer jeti üzerinde oluşan dallanmaları gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada aseton içerisinde çözünmüş olan %15'lik polikaprolaktonun elektro lif çekim sırasındaki polimer jeti 6mm lik karelerle gözlemlenmiştir. İki resim arasında 32 ms'lik zaman farkı vardır. Sol panelde görülen dallar 100 nm den daha kısa iken sağ panelde görülen dalların uzunluğu daha fazladır ve daha rahat görülmektedirler (Reneker and Yarin, 2008).

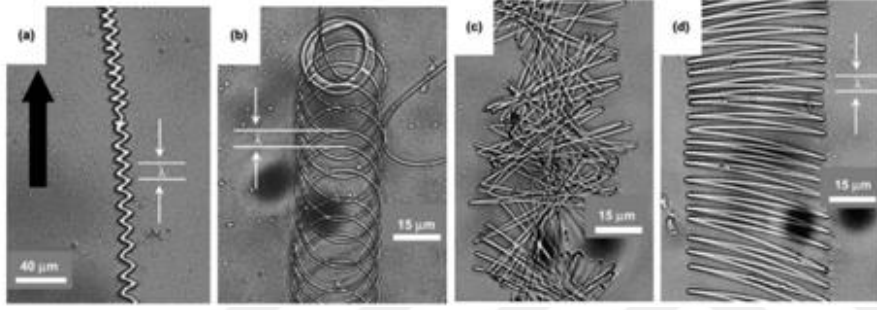


Şekil 16- Aseton içerisinde çözdürülmüş polikaprolaktonun polimer jeti üzerinde gözlenen dallanmalar (Reneker and Yarin, 2008)

**Lif Katılaşması:** Lif katılaşması, çözücü bileşeninin polimer çözeltisinden ayrılması ve dışarı atılması yoluyla gerçekleşen bir kütle transferi işlemidir. Bu

işlem iki yolla gerçekleşebilir: konvensiyonel buharlaşma veya iyon buharlaştırma. Konvensiyonel buharlaştırma, filament yüzeyindeki çözücünün lif çekiminin yapıldığı gaz fazının (genellikle hava) kısmi basıncı ve bunun yanı sıra ortamdaki sıcaklığın etkisiyle buharlaşması olayıdır. İyon buharlaştırma ise iyonize edilmiş çözücünün elektriksel kuvvet yardımıyla uzaklaştırılması yöntemidir (Collins et al., 2012).

Şırıngadan beslenen jet birinci ve ikinci kararsızlık bükülme aşamalarının ardında toplayıcı plakaya ulaşır ve düzensiz bir şekilde toplanır. Toplanan bu liflerin çapları 3 nm'den 1 mikrona kadar değişen bir aralıkta bulunmaktadır. Han et al. (2007), jetin toplayıcı üzerinde zigzag, 8 şeklinde, tekrarlanan eğriler şeklinde ve sinüzoidal gibi çok çeşitli şekillerde toplanabileceğini gözlemlemişlerdir. Bu çeşitlilik toplayıcıya ulaşmadan önce, ilk bükülmenin dalga boyuna bağlı olarak oluşmaktadır (Han et al., 2007).



Şekil 17- Toplanmış PLLA liflerinin optik görüntüleri a) zigzag b) 8şekli c) sinüzoidal d) yinelenen eğriler (Han et al., 2007)

### 2.3. Elektro Lif Çekim Sistemine Etki Eden Parametreler

Polimer çözeltilerinden elektro lif çekim yöntemi ile lif eldesi sırasında bu sürece birçok parametre etki eder. Bu parametreler elde edilecek nanolifin morfolojisini tek başlarına olabileceği gibi birbirleriyle etkileşim halinde olarak da büyük ölçüde etkiler. Bunun yanı sıra bu parametreleri değiştirerek istenilen çap ve morfolojide nanolif elde edilebilir. Elektroçekim sürecine etki eden parametreler genel olarak çözeltiden kaynaklanan parametreler, süreç kaynaklı parametreler ve ortamdan kaynaklanan parametreler olarak üç ana başlıkta toplanır.

Şekil 18'de çeşitli parametreleri ve bunların lif morfolojisi üzerine etkileri görülebilir:

| Parametreler                      | Lif Morfolojisine Etkisi                                                                                               | Referans                                                                                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Çözelti Parametreleri</b>      |                                                                                                                        |                                                                                                   |
| Viskozite                         | Düşük boncuk oluşumu, lif çapında yüksek artış, boncukların yok olması.                                                | (Jiang et al., 2004a; Huang et al., 2001a; Zhao et al., 2005; Zhang et al., 2005b)                |
| Polimer Konsantrasyonu            | Konsantrasyon artışı ve lif çapında artış.                                                                             | (Kim et al., 2005b; Son et al., 2004c; Jun et al., 2003)                                          |
| Polimerin Moleküler Ağırlığı      | Moleküler ağırlık artışı, boncuk ve damlacık sayısında azalma                                                          | (Chen and Ma, 2004; Demir et al., 2002; Gupta et al., 2005)                                       |
| İletkenlik                        | İletkenliğin artışı ile lif çapında azalma                                                                             | (Koski et al., 2004; Jun et al., 2003; Jiang et al., 2004a)                                       |
| Yüzey Gerilimi                    | Lif morfolojisi ile kesin olarak ilişkili değildir, yüksek yüzey gerilimi jetlerin kararsızlığına neden olur.          | (Hohman et al., 2001; Zuo et al., 2005; Zhang et al., 2005b; Mit-uppatham et al., 2004)           |
| <b>Süreç Parametreleri</b>        |                                                                                                                        |                                                                                                   |
| Uygulanan Voltaj                  | Voltajın artışı ile lif çapında azalma                                                                                 | (Demir et al., 2002; Jun et al., 2003; Kim et al., 2005b)                                         |
| Toplayıcı ve Şiringa Arası mesafe | Çok küçük ve çok büyük boncuklu yapılar meydana gelir ve düzgün morfoloji için gerekli olan minimum mesafe ayarlanmalı | (Ki et al., 2005; Geng et al., 2005; Buchko et al., 1999; Zhao et al., 2005; Zhang et al., 2005b) |
| Akış Hızı                         | Akış hızında azalma ile elyaf çapında azalma, akış hızı çok yüksek olduğu durumlarda boncuklanma oluşumu               | (Sill and Recum, 2008; Zuo et al., 2005; Zhang et al., 2005b)                                     |
| <b>Ortam Parametreleri</b>        |                                                                                                                        |                                                                                                   |
| Ortam Nemi                        | Yüksek nem, liflerde dairesel gözeneklere neden olur                                                                   | (Casper et al., 2004; Li and Xia, 2004; Mit-Uppatham et al., 2004)                                |
| Ortam Sıcaklığı                   | Yüksek ortam sıcaklığında lif çapı azalır                                                                              | (Reneker and Chun, 1996; Mit-Uppatham et al., 2004)                                               |

Şekil 18- Elektro lif çekim parametrelerinin (çözeltiden, süreçten ve çevreden kaynaklı) lif morfolojisine etkileri (Bhardwaj and Kundu, 2009)

### 2.3.1. Çözeltiden Kaynaklı Parametreler

#### 2.3.1.1. Konsantrasyon

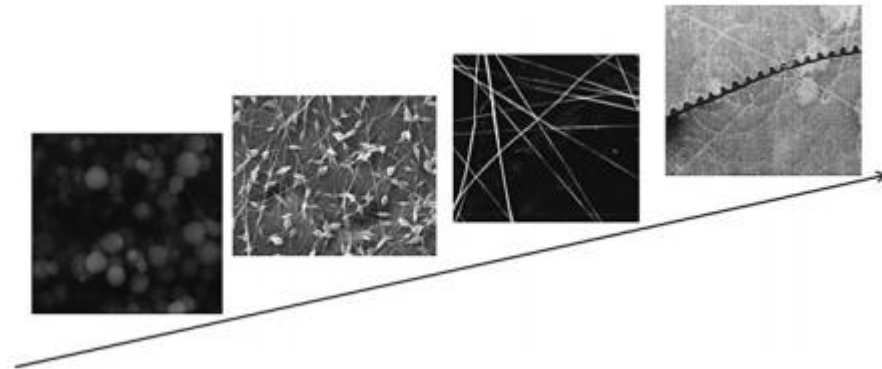
Kullanılan polimerin konsantrasyonu, elektroçekim işlemi sırasında lif üzerinde önemli değişikliklere neden olur. Çözelti konsantrasyonunun etkilerini şöyle sıralayabiliriz: (Deitzel et al., 2000)

\*Konsantrasyon çok düşük olduğu durumlarda elektro lif çekim yerine elektrosprey durumu oluşacaktır.

\*Konsantrasyonun biraz yükselmesiyle bitlenmeler oluşmaya başlar.

\*Konsantrasyon çok yüksek olursa, bu seferde nano boyuttan sapmış, helezonik mikro şeritler oluşmaya başlayacaktır.

Düzgün morfolojiye sahip nanolif eldesi için hazırlanan çözeltinin viskozitesi uygun oranda olmalıdır.



Şekil 19-Farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerin düşükten yüksek konsantrasyona doğru SEM görüntüleri (Lu et al., 2009)

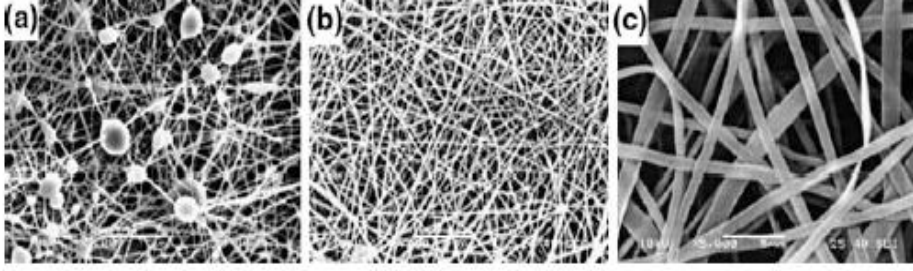
Yukarıdaki SEM görüntülerinde de görüldüğü gibi çok düşük konsantrasyonda yüzey gerilimi etkisiyle elektropüskürtme meydana gelirken, çok yüksek konsantrasyonda ise lif oluşumu gözlemlenmemiştir.

### 2.3.1.2. Moleküler Ağırlık

Molekül ağırlığı da elektro lif çekim sürecini etkileyen önemli parametrelerden biridir. Genel anlamda molekül ağırlığı, çözeltideki polimer zincirlerinin dolaşma sayısı ile ilgilidir. Zincir dolaşımı elektro lif çekim için önemli rol oynamaktadır. Bundan yola çıkarak molekül ağırlığını çözeltinin viskozitesi ile de ilişkilendirebiliriz.

Gupta ve ark. Polimerin molekül ağırlığının etkisini araştırmak için molekül ağırlığının etkisini araştırmak için molekül ağırlığı 12.47 ile 365.7 kDA arasında değişen PMMA sentezledi ve molekül ağırlığı arttıkça boncuk ve damla sayısının azaldığını buldu (Gupta et al.,2005).

Molekül ağırlığının çok düşük olması, lif oluşumun aksine boncuk yapılarının oluşmasına neden olurken molekül ağırlığının çok yüksek olması ise lif çapını yüksek oranda arttırma eğilimi göstermektedir. Ancak molekül ağırlığının yüksek oranda artması ise bir noktadan sonra nanolif formundan sapmalara ve mikroşerit formlarının oluşmasına neden olur.



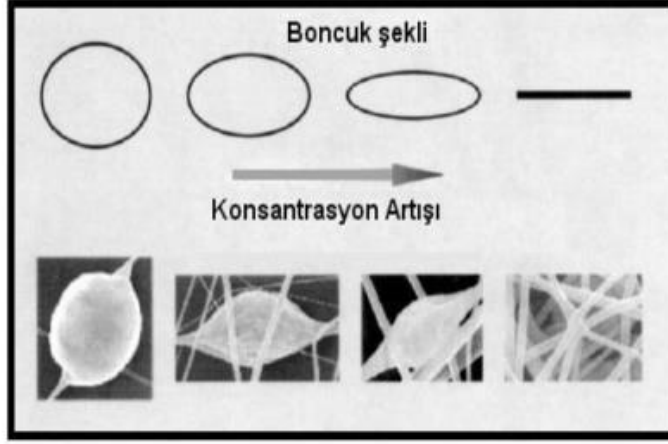
Şekil 20-Farklı molekül ağırlıklarına sahip polimerlerin genel SEM görüntüleri a) 9000-10000 g/mol b) 13,000- 23,000 g/mol c) 31,000- 50,000 g/mol (çözelti konsantrasyonu %25) (Li and Wang, 2013)

### 2.3.1.3. Viskozite

Bir önceki başlıkta anlatıldığı gibi moleküler ağırlığı ve vizkozite birbiriyle ilişkili parametrelerdir. Farklı molekül ağırlıklarında hazırlanan aynı polimerin düşük molekül ağırlığına sahip çözeltisinin viskozitesi diğerine göre daha düşük olacaktır.

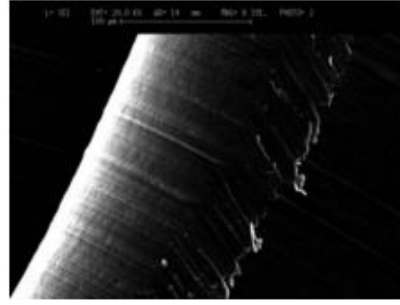
Polimer miktarının arttırılmasıyla viskoziteyi de arttırabiliriz. Artan vizkozite ile birlikte polimer karmaşıklığı da artar ve elektro lif çekim işlemi süresince düzgün ve sürekli jet oluşumunu sağlar. Sürekli jet oluşumuyla birlikte gerilmeye karşı direnç artar ve lif çaplarında artış görülür.

Bu sebeplerden dolayı düşük viskozite düşük zincir karmaşıklığı, düşük gerilim direnci ve düşük lif çapı ve boncuklanma anlamına gelir.

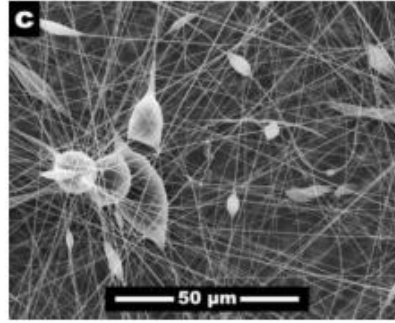


Şekil 21-Çözelti konsantrasyonunun artmasıyla lif üzerindeki boncuklanma etkisi (Eminoğlu, 2013)

Viskozitenin artması, lif çaplarında da artmaya neden olacağından, bir polimerin vizkozite yüksekliğine bakarak o polimerin elektro lif çekime uygun olup olmadığını anlayabiliriz. Bu temele göre, eriyikten elde edilen elyafların nano ölçeğe sahip olma olasılıklarının daha düşük olması beklenebilir; ama Şekil 22'deki poly (kaprolakton) üzerinde yapılmış çalışmada da de görülebileceği gibi iyi kontrollü deneyler sonucunda, özellikle medikal alanda, eriyikten lif eldesi sonucunda da mükemmel sonuçlar elde edilebilmiştir (Mitchell, 2014).



Şekil 1.8 Polycaprolactone Melt 14 kV 90 °C.



Şekil 1.9 Polycaprolactone DCE-MeOH from ref. 40.

Şekil 22- Polikaprolakton eriyi 90 oC 14kV (Mitchell, 2014)

#### 2.3.1.4. Yüzey gerilimi

Yüzey gerilimi, yüzey düzleminin birim uzunluğu başına düşen kuvvettir. Sıvıların yüzeylerinin gergin bir zar gibi davranmasının ya da düşen bir damlanın havada düşme sırasında küresel şekil almasının sebebi yüzey gerilimidir.

Yüzey gerilimi elektro lif çekim işlemini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu faktör polimer ve çözücüyle alakalıdır. Elektro lif çekim işlemini başlatan elektriksel yüklü çözeltinin yüzey gerilimini aşabilmesi durumudur.

Yüzey geriliminin elektro lif çekim üzerindeki etkisini görmek için Yang ve ark. Polivinilpirolidon (PVP) polimerini farklı çözücülerde çözmüş ve bunların karışımlarını kullanmıştır. Bu çalışmada çözücü olarak dimetilformamid (DMF), diklormetan (DCM) ve etanol kullanmıştır. Çözücü olarak etanolün kullanıldığı çözeltinin yüzey gerilimi düşük, DMF ve DCM kullanıldığı çözeltilerin yüzey gerilimleri ise yüksek olmuştur. Bu çalışma sonucunda, etanolün kullanıldığı çözeltide düzgün morfolojiye sahip lifler elde edilirken; DMF kullanılarak oluşturulmuş yüksek yüzey gerilimli çözeltinin elektro lif çekimi sonucunda yüksek oranda boncuklu lifler elde edilmiştir (Yang vd., 2004).

### 2.3.1.5. İletkenlik

Çözelti iletkenliği elektro lif çekim için en önemli parametrelerden biridir. Genel olarak polimerlerin çoğu (dielektrik olanlar hariç) iletkenlerdir. İletkenliğin bu süreçte önemli olmasının sebebi, viskoz polimer çözeltisi yüzeylerindeki yük itme kuvvetleriyle gerilirler ve bu gerilmelerin yüzey gerilimini aştığı anda elektro lif çekim süreci başlamış olur. Polimer üzerindeki iyonlar oluşan jetin yük kapasitesini yükseltirler ve bunun sonucunda daha yüksek voltaj değerlerine dayanabilmelerini sağlar.

Elektro lif çekim sırasında yüzey gerilimi ve uygulanan voltajla olan ilişkisinden dolayı kullanılan polimerin iletkenliğinin iyi olması düzgün lifler elde edilebilmesi için oldukça önemlidir. Düşük iletkenliğe sahip polimerlerin kullanılması boncuklu liflerin oluşmasına sebep olurken; yüksek iletkenliğe sahip polimerlerin kullanılması ise daha düzgün ve ince yapılı nanoliflerin elde edilmesini sağlar. Bunun sebebi iletkenliğin yüksek olmasıyla daha fazla yük taşınabilmesiyle daha fazla gerilime maruz kalır ve lif inceler (Doğan, Elektrolif Çekim Yöntemiyle Elde Edilen Biyopolimer Nanoliflerden Doku Mühendisliği ve İlaç Salımı Uygulamalarında Kullanım Olanaklarının Araştırılması, 2012).

Çözeltinin iletkenliğini arttırmak veya azaltmak için çözeltiye iyonik ya da non-iyonik yüzey aktif maddeleri, organik veya inorganik tuzlar karıştırılarak gerçekleştirilebilir. İnorganik tuzların eklenmesi iletkenliğin artırılması yönünde etki yapmaktadır. Jarusuwannapoom et al. (2005)'lerinin yaptıkları çalışmada NaCl, LiCl, MgCl<sub>2</sub> gibi inorganik tuzların ilavesinin iletkenliği arttırdığı ve bunun yanı sıra artan viskoelastik kuvvet ve kütle miktarı sonucu lif çapını azalttığı görülmüştür (Jarusuwannapoom et al., 2005).

### 2.3.2. Süreç Kaynaklı Parametreler

#### 2.3.2.1. Akış Hızı

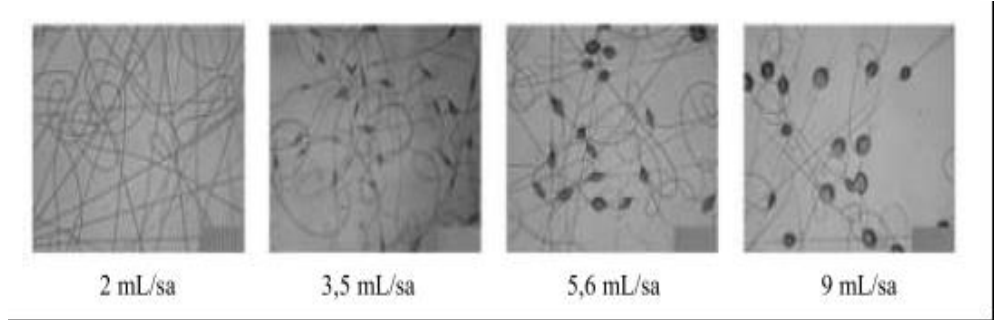
Akış hızı elektro lif çekim sürecini etkileyen önemli faktörlerden biridir ve kullanılan çözelti miktarıyla ilgilidir.

İğne ucunda oluşan çözeltinin damlacık formunun deforme olmaması için beslemenin uygun basınçta olması gerekmektedir (Mitchell, 2014). Bu da uygun akış hızıyla mümkündür. Akış hızının ayarlanması uygulanan voltaj ile uyumlu olacak şekilde yapılmalıdır. Çünkü akış hızına göre düşük voltajda yapılan bir elektro lif çekimde düşük elektriksel kuvvet nedeniyle damlamalar oluşur ve boncuklu yapılar gözlenir.

İğne ucundan çıkan çözelti jetinin karşıdaki toplama plakasına ulaşırken yolda buharlaşmak için yeterli zamanının olması gerekmektedir. Akış hızının yüksek olması iğne ucundan çıkan çözeltinin hacminin fazla olmasıdır; buda çözeltinin buharlaşması için daha fazla zaman demektir. Aynı süre içerisinde iğne ucundan toplayıcı plaka arasındaki mesafede buharlaşmak için yeterli süreyi bulamayan elyaflar, plaka üzerinde birbirleriyle temas ettikleri noktalarda yapışmalar meydana gelir. Bu da boncuklu ve düzgünsüz elyafların oluşmasına neden olur (Eminoğlu, 2013).

Akış hızı uygulanabilecek minimum hızda olmalıdır, böylece lifler plakaya ulaşana kadar buharlaşmak için yeterli zamana sahip olabileceklerdir.

Akış hızının artırılıp azaltılmasıyla lif morfolojilerinde büyük değişiklikler meydana gelir. Bunun bir örneğini Yuan ve ark. Akış hızını 0.40 ml/h dan 0.66 ml/h'a yükseltmek suretiyle elyaf morfolojisi düzgün elyaflardan boncuklu yapılara dönüşen morfolojiye sahip elyaflar elde ederek göstermiştir (Yuan et al., 2004).



Şekil 23-Akış hızının lif üzerindeki boncuklanmaya olan etkisi (Doğan, 2012)

#### 2.3.2.2. Uygulanan Voltaj

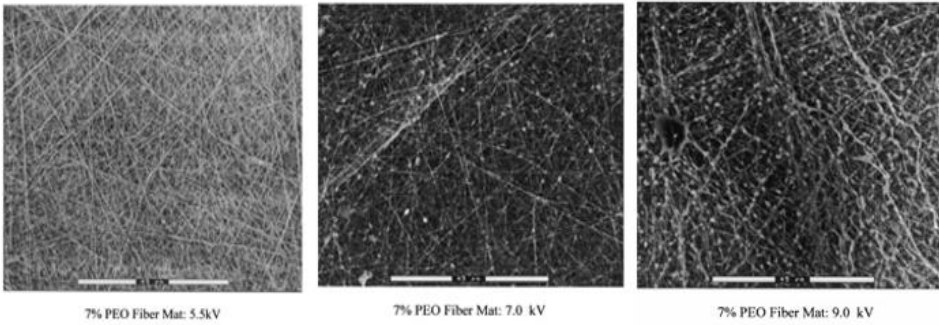
Lif çekimi sırasında uygulanan voltaj, elektro lif çekim yöntemi için lif morfolojisini etkileyen en önemli unsurlardan biridir. Polimer çözeltisinin iğne ucundan topraklanmış toplama plakasına doğru ince bir jet halinde ilerlemesi için belirli bir elektriksel kuvvet tarafından itilmesi gerekmektedir. Bu da bir güç kaynağı tarafından uygulanan voltaj ile polimer çözeltisinin elektriksel olarak

yüklenmesiyle sağlanır. Elektro lif çekim sürecinin başlaması elektriksel kuvvetin aşılması ile gerçekleşir (Eminoğlu, 2013).

Düzgün morfolojiye sahip lif eldesi için en uygun voltaj değeri bulunmalı ve uygulanmalıdır. Voltajın artırılmasıyla lif üzerindeki elektriksel kuvvetin artması bunun sonucu olarakta boncuk oluşumunun azalması sağlanır. Uygulanan voltaj ne çok yüksek ne de çok düşük olmamalıdır. Uygulanan voltaj çok yüksek olursa iğne ucundan çıkan polimer çözeltisinin üzerinde fazla yük birikmesi nedeniyle Taylor konisi düze içerisine geri çekilir ve karasız bir jet oluşumu sonucu boncuklanma artar. Düşük voltajlarda ise elektro lif çekim sürecinin başlaması için gerekli elektriksel kuvvet oluşmayacağından damlamalar oluşur ve boncuklu lifler oluşur. Uygulanan voltaj ile boncuklar küresel formdan iğ benzeri forma ulaşırlar ancak daha yüksek voltajlarda ise küresel forma geri dönerler. Bu nedenle elektro lif çekim sırasında en uygun voltaj değeri uygulanmalıdır (Eminoğlu, 2013).

Uygulanan voltajın lif üzerindeki tek etkisi boncuklanma değildir. Elde edilen lif çapları da voltajın etkisi ile azalıp artabilir. Uygulanan voltaj polimer çözeltisinin toplama plakasına ulaşırken buharlaşmasına izin verecek değerde olmalıdır. Çekim sırasında karşı tarafa iletim sırasında çözgenin buharlaşması ile lif üzerindeki gerilme artar ve lif incelmeye başlar. Bunun sonucunda daha küçük lif çapları elde edilir (Doğan, 2012). İstenilen özelliklere sahip nanoliflerin oluşturulabilmesi için uygulanacak voltajın kullanılan polimer ve çözügene göre üst ve alt limitleri olmalıdır.

Deitzel et al., PEO nanolifleri eldesi sırasında voltajı 5.0 kV ‘dan 9 kV’a arttırmanın lif morfolojisi üzerindeki etkisini incelemişlerdir. 5 kV voltaj altında düz ve kusursuz lifler elde edilmiştir. Voltaj 7 kV ‘a çıkarıldığından elyafların üzerlerinde boncuk oluşumları gözlemlenmiştir. Son olarak voltaj 9 kV değerine arttırıldığında elyafların yüksek oranda boncuklar içerdiği gözlenmiştir. Bu çalışmayla voltaj değerini değiştirerek lif üzerindeki boncuk oluşumunun kontrolünün sağlanabileceği görülmüştür (Deitzel et al., 2001).



Şekil 24-PEO polimerinin farklı voltaj değerleri ile çekimlerin sonucu elde edilen liflerin SEM görüntüleri (Deitzel et al., 2000)

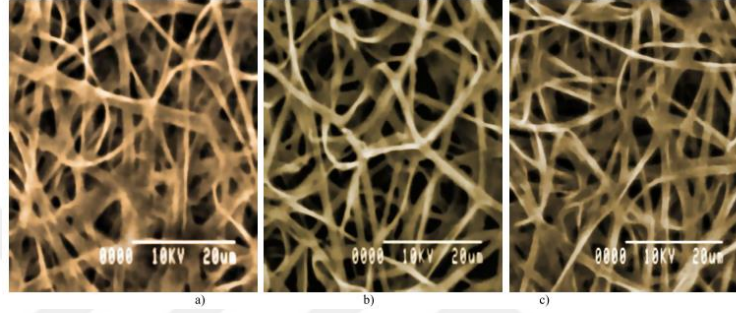
### 2.3.2.3. Toplayıcı ve İğne Arasındaki Mesafe

Toplayıcı ve uç arasındaki mesafe, lif çekim süresi ve uygulanan voltajla ilişkili olarak lif çekimine etki etmektedir. Bu mesafeyi azaltmak lif çekimi sırasında lifin toplayıcı plakaya ulaşma süresini kısaltır ve boncuk oluşumunun

artasına sebep olur. Bir diğer deyişle uç ve toplayıcı arasındaki mesafeyi azaltmak uygulanan voltajı arttırmakla aynı etkiyi yapmaktadır.

Buchko et al., toplayıcı ve iğne arasındaki mesafe değişiklikleriyle lif üzerinde oluşan değişiklikleri incelemişlerdir. Diğer parametreler sabit tutulduğunda toplayıcı-iğne arasındaki mesafenin azalması sonucu daha ıslak ve boncuklu lifler elde edildiği görülmüştür. Mesafe 2 cm den 0,5 cm ye düşürülmesi ile liflerin yuvarlak şekilleri düz bir hal almaya başlamıştır (Buchko et al., 1999).

Şekil 25’de ise %20 konsantrasyonundaki Naylon 6 nanolifi eldesi sırasında toplayıcı-iğne arasındaki mesafenin değişmesiyle lif morfolojisi üzerindeki değişim görülmektedir (Chowdhury and Stylios, 2010):



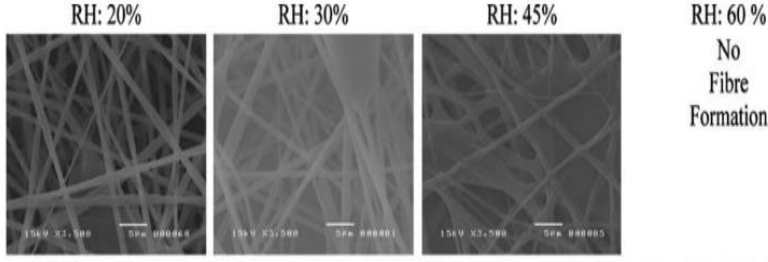
Şekil 25- %20 lik Naylon 6 polimerinin formik asitle çözeltisinden farklı uzaklıklardan çekilerek elde edilmiş liflerinin SEM görüntüleri a) 5 cm b) 8 cm c) 11 cm (Chowdhury and Stylios, 2010)

### 2.3.3. Çevresel Kaynaklı Parametreler

#### 2.3.3.1. Nem

Yukarıda bahsedilen parametrelerin yanında çevresel etmenlerde elektro lif çekimi etkileyen faktörlerdir. Ortam nemi lif çekimi sırasında lif çapını ve morfolojisini etkileyen önemli bir parametredir. Nem oranı düşük olan bir ortam lif çekimi sırasında çözücünün kurumasına neden olup buharlaşma hızını arttırabilir. Yüksek nem ise uçtan çıkan polimeri nötralize edeceğinden ve polimer üzerinde düşük bir germe kuvveti olacağından kalın lif oluşumuna neden olur (Li and Wang, 2013).

Vrieze et al., Ortamdaki nemin lif oluşumu üzerine etkisini incelemek için %10’luk PVP/etanol çözeltisi ile çalışmışlardır. 4 farklı nem yüzdesine sahip ortamda (%20, %30, %45 ve %60) yapılan lif çekimi sonucu alınan SEM görüntüleri incelenmiştir. Nem oranının %60 olduğu ortamda lif oluşumu gözlenmemiştir. Bunun nedeni ise PVP’nin ortamdaki suyu emmesidir. (Vrieze et al., 2009)



Şekil 26- %10'luk PVP çözeltisinin farklı nem oranlarında çekilen liflerinin SEM görüntüleri (Vrieze et al., 2009)

Casper ve arkadaşlarının polistirenin 5 farklı nem yüzdesinden lif çekimi sonucu lif çaplarındaki değişimi Tablo 3'de görülmektedir (Casper et al., 2004):

Tablo 3- 190,000 g/mol PS/THF liflerinin farklı nem oranları altında çap dağılımları (Casper et al., 2004)

| humidity range (%) | range of pore diameters (nm) | most frequent pore diameter (nm) |
|--------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 31–38              | 60–190                       | 85                               |
| 40–45              | 90–230                       | 115                              |
| 50–59              | 50–270                       | 115                              |
| 66–72              | 50–280                       | 135                              |

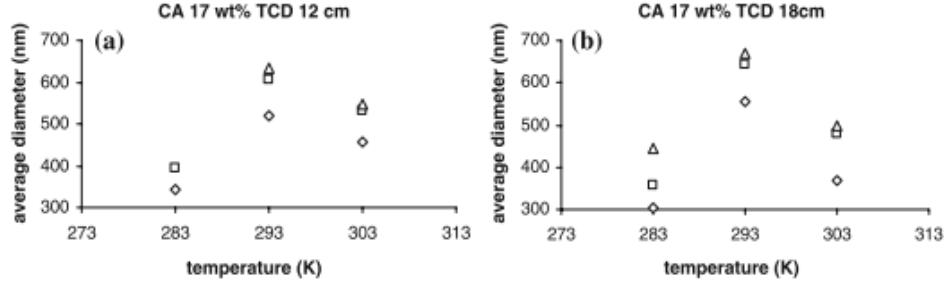
### 2.3.3.2. Sıcaklık

Elektro lif çekim sırasında dikkat edilmesi gereken bir diğer parametre ortam sıcaklığıdır. Ortam sıcaklığını sabit tutmak diğer parametrelerde olduğu kadar kolay olmasa da sıcaklığın çok değiştiği durumlarda lif morfolojisi de etkilenmektedir. Bu nedenle sıcaklığı mümkün olduğunca korumak gerekmektedir.

Sıcaklık ve çözelti viskozitesi arasında tersine bir ilişki söz konusudur. Yüksek sıcaklıkta çözelti viskozitesinin düşmesine sebep olur, bu da lif çekimi sırasında jetin kararsızlığını artırır ve artan germe kuvvetleri ile ince lifler elde edilir.

Bunun yanısıra sıcaklığın bir diğer etkisi ise çözgenin buharlaşma hızını arttırması ve daha hızlı bir katı lif elde edilmesidir. Bunun sonucunda da lif çapları incelmektedir (Doğan, 2012).

Vrieze et al. sıcaklığın lif çapları üzerindeki etkisini incelemek üzere bir çalışma yapmıştır. Farklı sıcaklıklarda elektro lif çekimleri yapılan %17 konsantrasyonundaki selüloz asetat liflerinin sıcaklığa göre lif çapları dağılımı Şekil 27'da görülmektedir. Buna göre diğer parametrelerdeki değişimler hariç tutulduğunda (nem, çekim mesafesi) 293K sıcaklığında yapılan çekimde en yüksek lif çapı elde edilirken 283K ve 303K sıcaklığında buna zıt bir etki görülmüştür (Vrieze et al., 2009).



Şekil 27-Farklı sıcaklıklarda CA nanolifinin lif çap dağılımı a)12cm mesafeden çekim b)18cm mesafeden çekim (Vrieze et al., 2009)

### 2.3.3.3. Basınç

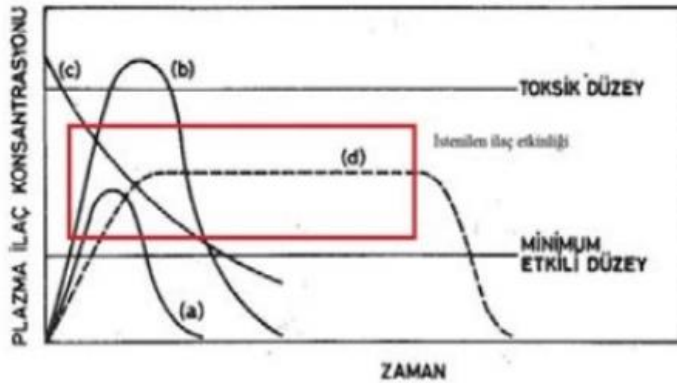
Elektro lif çekimi sırasında ortamdaki basıncın değişmesi iğneden çıkan polimerin toplayıcıya ulaşması sırasındaki stabilitesini bozarak süreci etkilemektedir. Basıncın atmosfer basıncından düşük olması jetin kararsızlaşmasına neden olur. Bu da iğne ucundan çıkan çözeltinin lif oluşturmamadan dışarı akmasına sebep olur. Daha yüksek basınç düşmesinde ise polimer çözeltisi iğne ucunda kabarcık oluşturur ancak elektro lif çekim işlemi gerçekleşmeden dışarıya akma gerçekleşir.

### 3. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

İlaç, canlı hücreler üzerindeki etkileri sayesinde hastalıkların tanısının konulması, cerrahi müdahaleler sırasındaki sürecin kolaylaşmasını, doğum kontrolü vb. gibi durumların değiştirilmesini kontrolünü mümkün kılan, birçok uygulama yöntemi bulunan, doğal, yarı sentetik ve sentetik türevleri bulunan kimyasal tıbbi malzemelerdir.

Günümüze kadar, ilaç alanında birçok hastalığın tedavisini gerçekleştirebilecek bir molekül geliştirmek amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bazı dezavantajlar nedeniyle bu çalışmalardan istenilen sonuçlar alınamamıştır. Bu dezavantajların başında, ekonomik nedenler, yapılan çalışmalar sonucu beklenen sonuçların elde edilememesi ve araştırmaların zaman bakımından uzun bir sürece sahip olması gelmektedir. Bu nedenlerle bu alanda alternatif arayışlara başlanmıştır (Asmaz, 2010). Bu alternatif arayışlarda başlıca istenilen durumlar; ilacının etkisinin uzun süre kalması, etkisinin kontrol edilebilir olması, tüm vücuda değil gerektiğinde tek bir hedef dokuya uygulanabiliyor olmasıdır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, belirli bir sistem içerisindeki bir etken maddenin önceden belirlenen miktarlarda ve istenilen süre ve hızda salım yapılabildiği sistemler olarak, ilaç geliştirme çalışmaları için arayışlara bir cevap olmuştur.

Klasik ilaç uygulama şekillerinde dozlar sık ve tekrarlanacak şekildedir; ancak bu durum zaman içerisinde dozun yeterli miktardan aşağı seviyelere düşmesi ve toksik düzeyin üzerine çıkması gibi durumlara yol açabilir. İstenilen durum ise bunun tam tersi yani kandaki etken madde miktarının zaman içerisinde de konsantrasyonunun sabit tutulup ilaçtan elde edilebilecek olan yararın en üst düzeyde tutulabilmesidir. Bunu klasik yöntemlerdeki ilacın oral yolla uygulanması durumunda elde etmek güçtür (Tüylek, 2017). Kontrollü ilaç salım sistemlerinde polimerlerin taşıyıcı olarak kullanılmasıyla birlikte etken madde salım hızının polimerik taşıyıcı kontrolünde olmasından dolayı ilaç dozu uzun süre boyunca sabit tutulabilmektedir. Farklı salım hızları yakalayabilmek adına farklı polimer-ilâç sistemleri de kullanılabilmektedir (Baker, 2012).



Şekil 28-Kandaki klasik yöntem ve kontrollü ilaç salım sistemleri ile alınan ilaç seviyesinin zamanla değişimi a) Ağızdan normal doz alım b) Ağızdan aşırı doz alım c) Enjeksiyon d) Kontrollü ilaç salımı ideal doz (Bayraktar, 2014)

Şekil 28’de görüldüğü gibi klasik ilaç uygulamalarında kandaki etken madde konsantrasyonu kısa süre içerisinde minimum etkili düzey altına düşebilir. Bu durumda istenilen konsantrasyona çıkabilmek için dozun tekrar alınması gerekmektedir. Diğer yandan güvenilir olarak belirlenmiş düzeyin tani toksik düzeyin de üzerine çıkabilir. Her iki durumda da ilaç hasta için yan etkiler oluşturup zarar verebilir yani boşa alınmış ilaç anlamına gelir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise kandaki ilaç konsantrasyonu bir süre artış gösterir ve istenilen düzey içerisinde bir süre sabit kalır. Bu sayede hastanın bir doz ilaç ile göreceği etki uzun bir zaman dilimine yayılmış olur ve hasta sürekli ilaç almak zorunda kalmaz.

### 3.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları

Kontrollü ilaç salımının birçok yararı ve aynı zamanda göz önünde bulundurulması gereken dezavantajları mevcuttur. Sahip oldukları avantajlara bakacak olursak şunları sıralayabiliriz (Eskici, 2007):

- Klasik ilaç alım şekillerinde kandaki dozajı sabit tutabilmek için ilacın sıklıkla alınmasının tekrarlanması gerekir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise alınan ilacın kandaki seviyesi uzun bir süre sabit kalarak hastayı sık sık ilaç almaktan kurtarır.
- Kontrollü ilaç salım sistemlerinde tüm vücut yerine sadece etki edilmesi istenen doku hücre veya organ hedeflenip etken madde bu hedeflere gönderilebilir.
- Klasik ilaç alım sistemlerinde ilaç ortam şartlarından etkilenebilir ve hastalar arası etki farklılıkları görülebilir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise etki edecek olan madde kapalı bir sistem içerisinde. Hız ve şekilleri önceden ayarlanarak salım gerçekleştirir ve böylece ortamdaki şartlardan etkilenme ortadan kaldırır. Bu durum hastalar arasında görülebilecek farklılıkları da önler (Yetiz, 2009).
- Klasik ilaç alım şekillerinde doz alımı bir kere olur ve alımdan sonra müdahale edilemez. Kontrollü ilaç alım sistemlerinde ise hastanın durumundaki değişmeye bağlı olarak ilaç miktarı artırılıp azaltılabilir.
- Kontrollü ilaç salım sistemlerinde yan etki görülme olasılığı yok denecek kadar azdır ve dozajın sık sık tekrarlanmasına gerek duyulmaması hasta ve hastaya bakan kişi için büyük rahatlık sağlamaktadır.

Sahip oldukları bu avantajlar ile birçok hastalığın tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmalarına rağmen bazı sakıncaları da göz önünde bulundurulmalıdır (Yetiz, 2009):

- Her ilaç kontrollü ilaç salımına uygun olmadığı gibi, her ilaç için de aynı hazırlama sistemi uygulanamaz. Hazırlama yöntemi kullanılacak olan etken maddenin özellikleri göz önünde bulundurularak belirlenir. Sülfonamidler gibi dozu çok yüksek olan ilaçlarda kontrollü ilaç salım sistemi uygulanamaz ve yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için uygun bir dozajlama belirlenmesi mümkün değildir.

- Kontrollü ilaç salım sistemlerinin ana maddesini polimerler oluşturur ve ilaç salım hızları ve dozajları kullanılacak olan polimerlerle belirlenir. Farklı polimerlerin birleştirilmesi ile farklı hız ve dozajlar ile salım gerçekleştirilir. Bu polimerlerde imalat sırasında oluşabilecek çatlaklar nedeniyle vücuda salım başlatıldıktan sonra oluşan bir sorunda salımın durdurulamaması gibi riskler oluşturabilirler.
- İlaç taşıyan malzemelerden veya sistemden kaynaklı herhangi bir sorun veya ilacın vücuda yerleşimi nedeniyle ortaya çıkan bir rahatsızlıktan dolayı sistem maliyetinde artış olabilir.

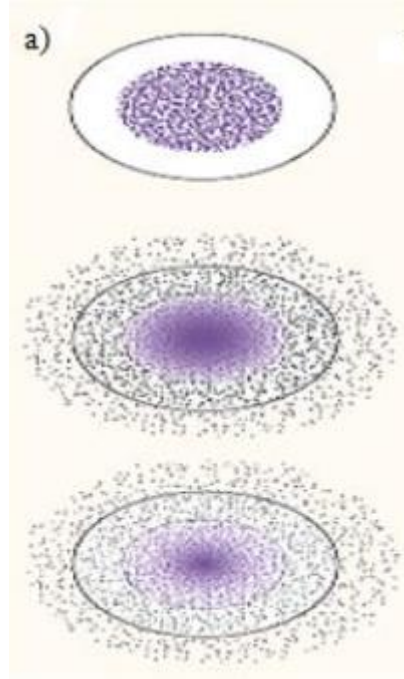
### 3.2. İlaçların Salım Mekanizmaları

#### 3.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Atom veya partiküllerin madde yoğunluğunun fazla olduğu ortamdaki düşük olduğu ortama geçişine difüzyon denir ve iki ortamdaki madde yoğunlukları birbirine eşitlenene kadar devam eder (Anonim, 2008).

Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaç veya etken maddenin salımı, suda çözünmeyen bir polimerik veya seramik madde içerisine gömülmüş maddelerin difüzyonu ile sağlanır. Rezervuar ve matriks sistem olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

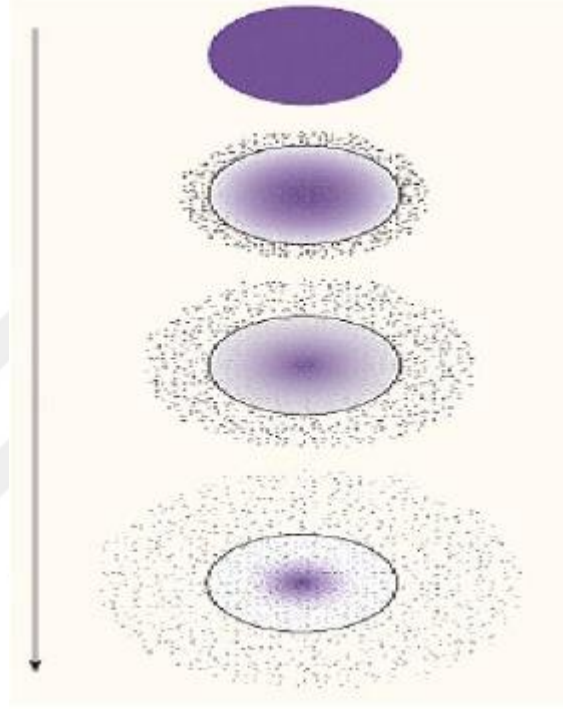
**Rezervuar (Membran) Sistem:** Rezervuar tipi sistemde etken madde suda çözünmeyen geçirgen bir membran ile kaplanmıştır. Etken madde bu membran içerisinde sabit kalacak şekilde dağılmıştır. Burada salım hızı membranın kalınlığına ve geçirgenliğine bağlı olarak değişir.



Şekil 29- Rezervuar (membran) tipi ilaç salım sistemi (Aysan, 2014)

Bu sistemin dezavantajı vücuttan atımının kolay olmamasıdır. Çoğu sistemde, kullanılan dış membran salım sırasında vücutta biyolojik olarak parçalanarak atılmadığı için bunların vücuttan uzaklaştırılmaları için ufak operasyonlar gerekebilir (Tüylek, 2017).

**Matrik ( Monolitik) Sistem:** Bu sistemde ilaç veya etken madde hidrofilik, mumsu ve inert yapıda gözenekli bir matriks yapı içerisinde homojen olarak dağılmış haldedir. Sulu ortamda matriksin çevresindeki porlardan ve granüllerden giren sıvı matriks içerisinde dağılmış olan etken maddeyi çözer ve çözünen madde difüzyon ile dışarı geçer.



Şekil 30- Matriks tipi ilaç salım sistemi (Aysan, 2014)

Matriks tipi ilaç salım sisteminde difüzyon hızı, matriks içindeki konsantrasyonun belirli bir doygunluk seviyesine ulaşmasına yaklaştıkça yavaşlamaya başlar (Yetiz, 2009). Burada da aynı membran sistemlerde olduğu gibi matriks yapı suda parçalanmayan bir yapıda olduğunda vücuttan atılması zordur ve operasyon gerekir.

### 3.2.2. Su Geçiş Kontrollü Sistemler

Su geçiş kontrollü sistemlerde ilaç salım hızı cihazın içerisine giren su yardımıyla kontrol edilir ve şişebilen veya ozmotik sistemler olarak ikiye ayrılırlar.

Şişebilen sistemlerde sulu ortamda olmadığında camsı bir görünüme sahip ve suyu seven bir polimer içerisine ilaç yerleştirilir. Kuru ortamda camsı polimer ilacı dışarıya vermez ancak sulu bir ortama konulduğu zaman polimer suyu içerisine alır, matris şişer ve ilaç dışarı verilmiş olur.

Ozmotik sistemlerde ise, ilaç yarı geçirgen bir membranla çevrili bir sistemde bulunur ve normal şartlarda ilacın dışarı çıkmasına izin vermez. Sulu

ortamda, yarı geçirgen membran, ortamda sistem arasındaki ozmos ile suyun içeri girişine izin verir ve ortam ile membran içerisinde bir basınç farkı oluşur. Oluşan bu basınç farkı sonucu ilaç lazerle açılmış bir delikten dışarıya verilir.

### 3.2.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler

Bu ilaç salım sistemi ikiye ayrılır: Vücutta aşınan sistemler ve polimer zincire takılı sistemler.

Vücutta aşınan sistemlerde salım yapacak olan ilaç etken bir madde içerisinde homojen olarak çözündürülür. Difüzyon yardımıyla vücut içerisinde salınma anında polimer kısım erozyona uğrayarak aşınır ve ilaç salımı gerçekleşir.

Polimer zincire takılı sistemlerde kovalent bağlar görev almaktadır. İlacın salıma yardımcı olacak polimer zincirine kovalent bağlar yardımıyla bağlı olduğu sisteme kimyasal kontrollü ilaç salım sistemi denir. Vücudun herhangi bir yerine yerleştirilen cihaz ile salım yapılacak doku veya organ hedeflenir, ilaç hedefe ulaştığında bağlı olduğu polimerden kimyasal veya enzimatik yollar ile aradaki bağların kopmasıyla ayrılır.

### 3.2.4. Diğer Sistemler

**Manyetik Kontrollü Sistemler:** Manyetik ilaç taşıma sistemleri manyetik taneciklerle birlikte polimerik bir matris içine dağıtılmış ilaç tozundan oluşur. İlaç salım şekli difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerine benzer ve ilaç salımının başlaması için sulu bir ortamla temas gerekmektedir. Bu sistemin en önemli avantajı ilaç salım hızının manyetik taşıyıcılar sayesinde dışarıdan kontrol edilebiliyor olmasıdır.

Biyomedikal uygulamalar için, kullanılacak olan manyetik taşıyıcının su bazlı, biyo-uyumlu, toksik olmayan ve iltihap oluşturmeyen yapıda olması gerekmektedir (Aysan, 2014).

**Ultrasonik Kontrollü Sistemler:** Manyetik kontrollü sistemlerin bir diğer şekli olan ultrasonik kontrollü sistemlerde sistemin hazırlanmasında da aynı polimer kullanılarak ilaç salımını ultra ses dalgaları kullanarak başlatılır.

**Ortama Duyarlı Sistemler:** Bu sistemlerde ortam ve ortamdaki etkenler rol oynar. Buna göre, sıcaklık, pH, ortam türü, ortamdaki etken madde gibi etmenler değiştirilerek ilaç salımı üzerinde kontrol sağlanır (Yılmaz vd., 2018).

## 4. ÇALIŞMADA KULLANILAN POLİMERLER

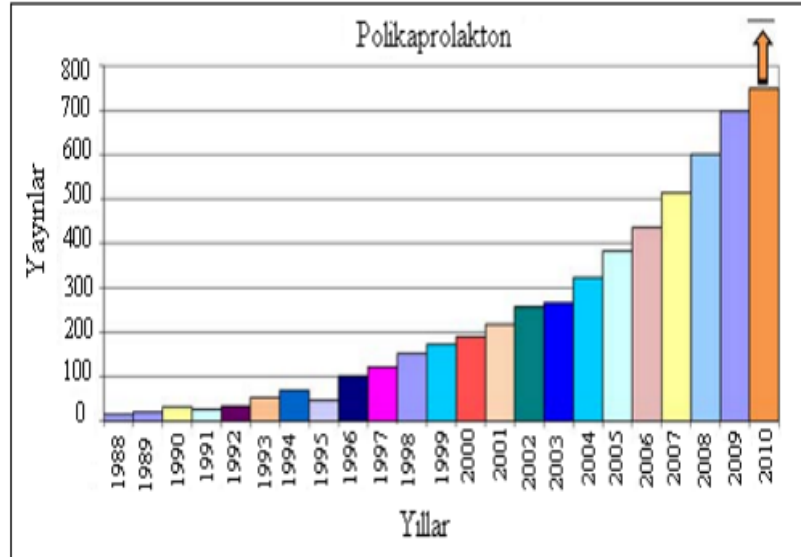
### 4.1. Polikaprolakton Tanımı ve Kullanım Alanları

#### 4.1.1. Polikaprolaktonun Tarihçesi

1970-1980lerdeki emilebilir polimer patlaması sırasında polikaprolakton (PCL) yaygın olarak biyomedikal alanlarda ve birçok ilaç salınım sistemlerinde kullanılmıştır. Popüleritesi, daha uzun süreli bozunan (3-4 yıl kadar) hücre içi emilim yollarıyla ilişkili daha az dezavantaja sahip emilebilir diğer polimerler tarafından bastırıldığı için PCL 20 yıl boyunca neredeyse unutulmuştur. Son zamanlarda PCL'e olan ilgi artışı onu biyomedikal alana tekrar döndürmüştür. Birçok düşük maliyetli üretim yöntemlerine ve FDA onayına sahip olması göz önüne alındığında, fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygulandığı bölgeye göre manipüle edilebilir olan PCL, implant tasarımı ve üretimi alanında umut verici olarak görülmektedir (Woodruff and Hutmacher, 2010).

Polikaprolakton (PCL), 1930'ların başında Carothers Group tarafından sentezlenen ilk polimerlerdendir (Özsağiroğlu, 2011). Sentetik polimerlerin mikroorganizmalar kullanılarak bozundurulabileceğinin görülmesinden sonra PCL ticari olarak yaygınlaşmaya başlamıştır.

Şekil 31'de 20 yılda PCL üzerine yapılmış olan çalışmaların sayısındaki değişim görülmektedir. Görüldüğü üzere PCL yıl geçtikçe çalışma alanlarında yaygın kullanılan bir polimer olmuştur (Chasin and Langer, 1990). Bu artışı sağlayan önemli noktalardan biri PCL'nin iyi bir kopolimer veya karışım (blending) malzemesi olmasıdır.



Şekil 31. Polikaprolaktonun yıllara göre yayın sayısı dağılımı (Özsağiroğlu, 2011)

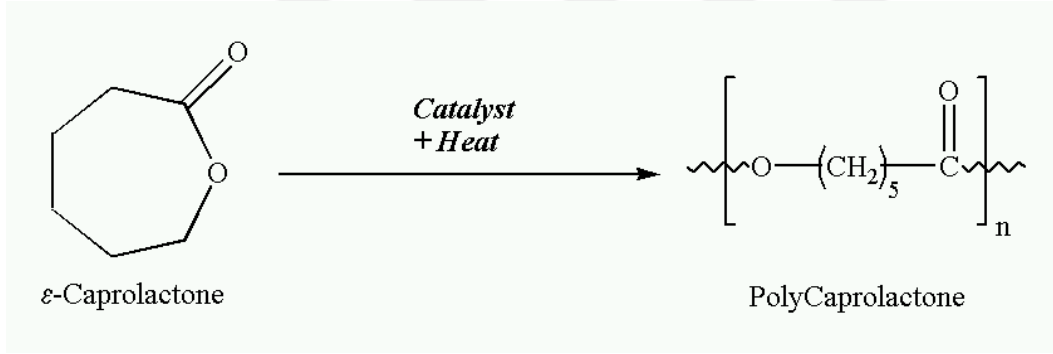
PCL'in, biyoyumlu ve biyobozunur olması nedeniyle medikal uygulamalarda kullanım alanı bulmuştur. Ameliyat ipliklerinde, ilaç salınım sistemi gibi biyolojik alanlar ve kolay şekil almasından dolayı naylon katkılı malzemelerin

içinde ve ambalajlamada kullanılmaktadır. Ancak PCL, biyobozunurluğu çeşitli malzeme veya kopolimer yapılarıyla değiştirilebilir, kolay şekillenebilir ve farklı gözenek boyutunda üretilebilir olmasından dolayı diğer biyopolimerlere göre daha avantajlıdır (Woodruff and Hutmacher, 2010).

#### 4.1.2. Polikaprolaktonun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

(PCL),  $\epsilon$ -kaprolakton monomerinin polimerleşmesi sonucu elde edilir ve hidrofobik, yarı kristalin yapıya sahip bir homopolimerdir. Camsı geçiş sıcaklığı - 60 °C, dir ve 59 °C - 64 °C arası erime sıcaklığına sahiptir. 3000 g/mol'den 100000 g/mol'e kadar değişen molekül ağırlığı ve kolay şekil alan bir yapısı vardır. Kolay şekil alabilme avantajını sağlayan ise düşük erime sıcaklığı ve kristalin yapısıdır. Bu kristal yapı molekül ağırlığıyla ters orantılı olarak artıp azalmaktadır. Örneğin, PCL'nin %40 kristal haldeyken molekül ağırlığı 100.000 g/mol iken kristal yapı %80'e yükseldiğinde molekül ağırlığı 5.000 g/mol'e düşmektedir (Özsağiroğlu, 2011).

Yapısal olarak PCL zincirinin görünümü Şekil 32'de görünmektedir. Lineer zincir yapısı monomerdeki oksijen bağının koparak açılması sonucu oluşmaktadır (Chasin and Langer, 1990).



Şekil 32-Polikaprolaktonun Sentezi (Common.Wikipedia, 2006)

PCL birçok farklı polimerle karıştırılarak (blending) farklı polimerlerin karışımı olarak kullanılabilir. Birçok özelliğinin yanında bu özelliği ona birçok avantaj sağlamaktadır. Örneğin polikaprolaktonun selüloz propiyonat, selüloz asetat, polilaktik asit-ko-glikozit ve polilaktik asit ile karıştırılması ile elde edilen liflerin gerilme ve kırılma direnci yüksek, adezyon kuvveti güçlendirilmiş ve boyanabilirliği artmış olmaktadır. Bu harmanlama işlemi ayrıca birçok kullanım alanı da sağlamaktadır. Örneğin, PCL-poliüretan karışımları kardiyovasküler alanlarda, PCL-kitosan harmanları doku mühendisliğinde kullanım alanı bulmaktadır.

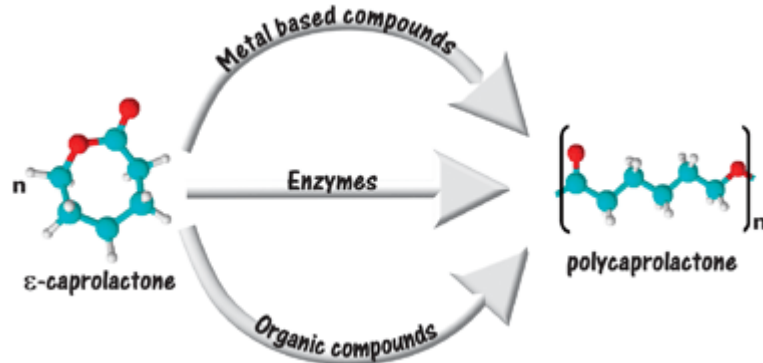
PCL'nin diğer fiziksel özellikleri Tablo 4'te verilmektedir.

Tablo 4-Polikaprolaktonun Fiziksel Özellikleri

|                      |                       |
|----------------------|-----------------------|
| Vizkozite (100 °C)   | 1.500000 mPa.a        |
| Yoğunluk             | 1,1 g/cm <sup>3</sup> |
| Erime Noktası        | 59 °C -64 °C          |
| Parçalanma Sıcaklığı | 200 °C                |
| Parlama Noktası      | 275 °C                |

#### 4.1.3. Polikaprolaktonun Sentezi

PCL halkalı monomer olan E-kaprolaktonun halka açma polimerizasyonu ile hazırlanır ve 1930ların başında çalışılmıştır. PCL oda sıcaklığında kloroform, diklorometan, karbon tetrakloride, benzen, toluene, ksiloheksanon ve 2-nitropropan da çözünür. Aseton, 2-bütanon, etil asetat, dimetilformamid ve asetonitril içerisinde düşük çözünürlüğe sahiptir ve alkol, petrol eteri ve dietil eter içerisinde çözünmez. PCL, stres çatlama dayanımını, boyanabilirliğini ve adhezyonunu iyileştirmek amaçlı diğer polimerlerle karıştırılabilir ve mikrokapsüllerden ilaç salınım oranını değiştirmek için ise selüloz propiyonat, selüloz asetat bütirat, polilaktik asit ve polilaktik asit-ko-glikolik asit gibi polimerler ile kombinasyon halinde kullanılabilir (Woodruff and Hutmacher, 2010).



Şekil 33-Polikaprolakton sentezi (Woodruff and Hutmacher, 2010)

PCL'in diğer polimerlerle uyumluluğu kullanılan oranlara bağlıdır ve genellikle dağıtım sistemlerinin geçirgenliği üzerinde daha iyi bir kontrol sağlamak amaçlı kullanılır. PCL'in kopolimerlerine (blok ve rastgele) çeşitli monomerlerin (örneğin etilenoksit, polivinilklorür, kloropren, polietilen glikol, polistiren,

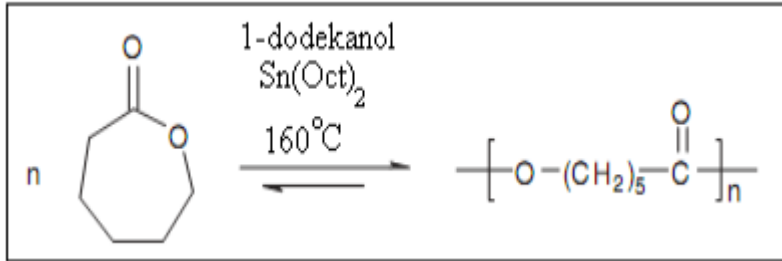
diizosiyanatlar (üretanlar), tetrahidrofuran (THF), diglikolit, dilakit, p-valerlactone, ikame edilmiş kaprolaktonlar, 4 -vinil anisol, stiren, metil metakrilat ve vinil asetat kullanımı ile form verilir (Woodruff and Hutmacher, 2010).

PCL, iki farklı monomerle ve farklı reaksiyonlarla sentezlenebilmektedir. Bunlardan birincisi ve en yaygın olan sentez mekanizması biyolojik veya kimyasal katalizörler yardımıyla halka açılması polimerizasyonu; diğeri ise 2-metil-1,3-dioksepan ile serbest radikal halka açılması polimerizasyonudur (Chasin and Langer, 1990).

#### 4.1.3.1. Kimyasal sentez yöntemleri

PCL'in kimyasal sentez metodunda metal türevi katalizörler kullanılabildiği gibi yeni yapılan çalışmalarda farklı türdeki kimyasal materyallerle de çalışılmaktadır. Ayrıca bazı reaksiyonlarda molekül ağırlığı kontrolünün sağlanması için genellikle alkol türevi başlatıcılar kullanılmaktadır. Reaksiyon için gerekli olan sıcaklık kimyasal sentez yönteminde, enzimatik yöntemde olduğundan daha yüksektir.

Metal türevi katalizörler endüstriyel alanda ve genel araştırmalarda daha fazla kullanım alanı bulmuştur. Bunun sebebi olarak düşük toksisite, yüksek verim ve düşük maliyetleri sayılabilir. Şekil 34'de endüstriyel boyuttaki yüksek molekül ağırlıklı PCL üretiminin kimyasal yöntemle kalay oktoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) ve 1-dodekanol katalizörleri kullanılarak yapılışı görülmektedir (Chasin and Langer, 1990).



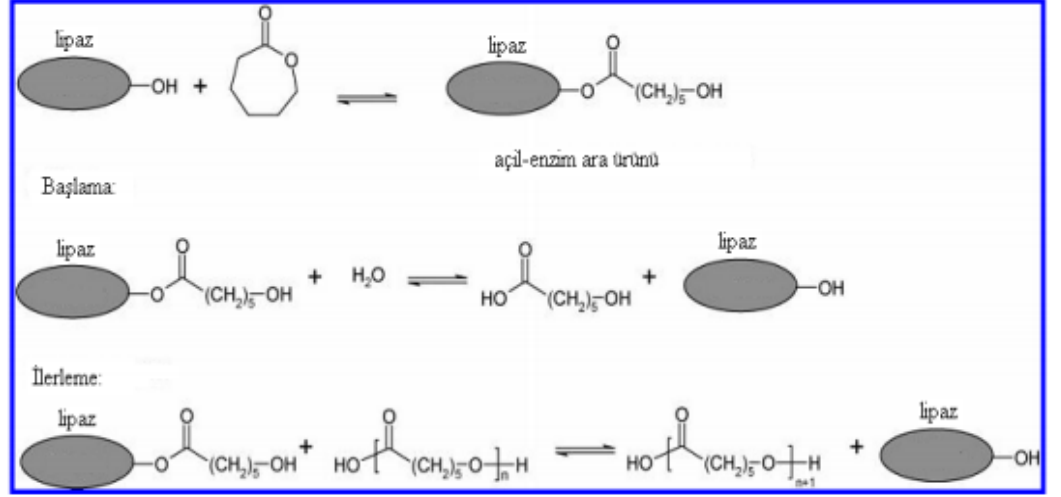
Şekil 34-Endüstriyel boyutta yüksek molekül ağırlıklı PCL üretimi (Özsağiroğlu, 2011)

#### 4.1.3.2. Enzimatik sentez yöntemleri

Reaksiyon sonrasında ortamda suyun kalması istenmemektedir. Bunun nedeni ortamda kalan suyun reaksiyonu tekrardan başlatıcı görevi gerçekleştirip molekül ağırlığının düşmesine sebep olmasıdır. Bu sebeple reaksiyon sonrasında ortam suyunun uzaklaştırılması büyük önem taşır. Hidrofobik çözücüler suyu ortamdan uzaklaştırarak enzimin aktifliğini reaksiyon sonrasında devam ettirmesini engeller ve yüksek dönüşüm oranları ve molekül ağırlıklarının elde edilmesini sağlarlar. Bu nedenlerden dolayı PCL'in enzimatik reaksiyonlarında çözücü olarak hidrofobik özellikteki çözücüler tercih edilmektedir.

Enzimatik katalizörler çevre konusunda metalik katalizörlere göre daha zararsızdır ve daha düşük sıcaklıklarda ve susuz ortamda gerçekleşebilirler. Bu olumlu özelliklere ek olarak halka açılma polimerizasyonunda metalik katalizörlere

kıyasla büyük halkalı yapıları daha hızlı ve verimli dönüştürebilirler. Bunun yanı sıra enzimatik reaksiyonlarda enzim monomer ara yapılar oluşur ve bunun sonucunda zincir uzamaları ve polimer oluşumları gerçekleşir. Şekil3'te görülebileceği gibi bu metot ile herhangi bir başlatıcıya gerek kalmadan daha hızlı ve daha verimli bir polimerizasyon gerçekleştirilebilir (Chasin and Langer, 1990).



Şekil 35-Polikaprolaktonun enzimatik sentez mekanizması (Chasin and Langer, 1990)

Reaksiyonlar gerçekleştirilirken genel olarak farklı sıcaklıklar, çözücü türleri, enzim/monomer konsantrasyonları ve süreler denenerek optimum koşullar araştırılmaktadır.

#### 4.1.4. Polikaprolaktonun Karakterizasyonu

##### 4.1.4.1. Erime noktası ve camsı geçiş sıcaklığı

Camsı geçiş sıcaklığı (T<sub>g</sub>) polimer zincirindeki hareketliliğin hangi sıcaklık değerinde olacağını belirler. Ticari polikaprolakton için camsı geçiş sıcaklığı -60°C'dir. T<sub>g</sub> amorf bölgenin özelliğidir ve polimer T<sub>g</sub>'nin altında hareketsiz moleküller, düzensiz amorf yapı; T<sub>g</sub>'nin üzerinde hareketli moleküller, düzensiz amorf yapıda bulunur. Erime noktası (T<sub>m</sub>) ise kristalin bölgenin özelliğidir ve polimer T<sub>m</sub>'in altında düzenli kristalin yapıda; T<sub>m</sub>'in üstünde düzenli eriyik yapıda olur. Ticari polikaprolaktonun T<sub>m</sub> değeri 60°C'dir. T<sub>m</sub> değeri polimerin endüstriyel uygulamalarda şekil verilirken kullanılan bir parametresidir. Erime noktasının düşük olması şekil verme işleminde kolaylık sağlamaktadır (Chasin and Langer, 1990).

##### 4.1.4.2. Mekanik Dayanıklılık

Polikaprolakton biyomalzeme olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bunu sağlayan özelliği yüksek mekanik dayanımıdır. Mekanik dayanımını belirleyen polimer içerisindeki kristalin yapının yoğunluğudur. Kristalin yapının artması mekanik dayanımını da arttırmaktadır. Bunun sonucunda da zincir düzenliliği, kristalinite molekül ağırlığı artmaktadır.

#### 4.1.4.3. Biyobozunurluk

Biyopolimerler göz önüne alındığında, bir şeyin biyolojik olarak parçalanabilmesi onun biyo-emilebilir olduğu anlamına gelmediğini akılda tutmak önemlidir, yani, vücut içerisinde bozunup hedeften uzaklaşması mutlaka vücuttan atılmasını gerektirmez. Bununla birlikte, biyoemilirlik, başlangıçtaki yabancı maddelerin ve toplu bozunum ürünleri yan ürünlerinin (düşük molekül ağırlıklı bileşikler) tamamen ortadan kaldırılmasını yansıtan bir kavramdır. PCL'ler açık canlı organizmalar (bakteri ve mantar) tarafından biyolojik olarak bozunabilir, ancak uygun enzim eksikliği nedeniyle hayvan ve insan vücudunda biyolojik olarak bozunmazlar (Woodruff and Hutmacher, 2010).

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki polikaprolakton en iyi, lipaz enzimler içerisinde bozunmaktadır. Lipaz türü enzimler polikaprolaktonu hem sentezleyebilmekte hem de bozabilmektedirler yani lipaz türevi enzimlerin kullanıldığı reaksiyonlar çift yönlü ilerleyebilmektedirler. Lipaz türevi enzimlerin polikaprolaktonun biyobozunmasında en çok tercih edilen enzimler olmasının bir diğer nedeni ise polikaprolaktonu yığın olarak (bulk) bozabilmeleridir. Bu şekildeki bozunmalar hem hızlı gerçekleşir hem de bulk bozunmanın gerçekleşemediği durumlarda yüzeysel deformasyon ile yine bozunma gerçekleştirilmiş olur (Chasin and Langer, 1990).

Poli (a-hidroksi) esterlerin hidrolitik bozunmasının, Şekil 39'de şematik olarak gösterilen yüzey ya da toplu bozunma yolları yoluyla ilerleyebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir (Woodruff and Hutmacher, 2010).

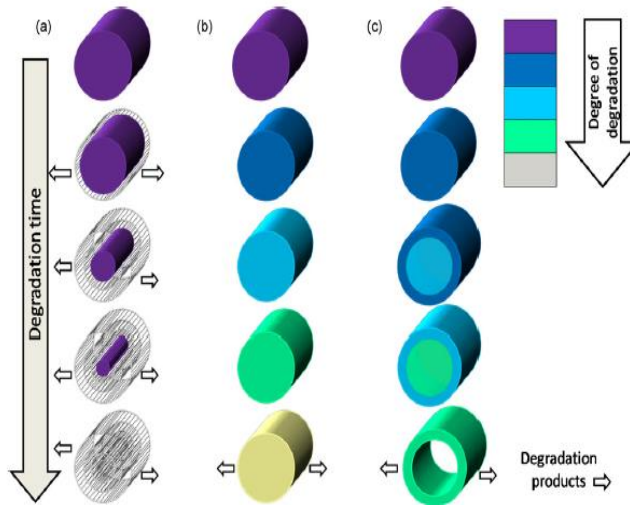


Fig. 3. Degradation modes for degradable polymers: Surface erosion (a), Bulk degradation (b), Bulk degradation with autocatalysis (c).

Şekil 36-Polimerlerin bozulma modelleri (Woodruff and Hutmacher, 2010)

Polimer içerisinde önemli bir role sahip olan kristalin fazın artması geçirgenliği azaltır ve buna bağlı olarak polimerin bir yüzeyinden diğerine su ve diğer madde geçişleri zorlaşır. Kristalin faz arttıkça geçirgenlik azalır ve buna paralel olarak su ve diğer maddelerin polimerin bir yüzeyinden diğerine gitmesi zorlaşır. Polimer bağlarıyla suyun temasının bu şekilde azaltılması ile hidrolitik bozunmalar ve katalizlenme olasılıkları azaltılmış olur.

Bir polimerin biyobozunma hızı yapısındaki ester bağları ile doğru orantılıdır. Ester bağları azaldıkça biyobozunma hızı düşecektir. Polikaprolaktonun bozunma mekanizması ise rastgele herhangi bir hidrolitik zincirdeki ester bağlarının ayrılmasıyla başlar polimerin viskozitesinin ve molekül ağırlığının düşmesiyle devam eder (Özsağıroğlu, 2011).

Sonuç olarak, PCL'nin PLA, PGA, bunların kopolimerleri ve diğer emilebilir polimerlere kıyasla bozunması yavaştır, bu da 1 yıldan uzun bir süre boyunca uzanan kapsüllenmiş moleküllerin verilmesi gibi uzun vadeli bozunum uygulamaları için daha uygun olmasını sağlar (Woodruff and Hutmacher, 2010).

#### 4.1.4.4. Biyouyumluluk

Başlangıçta biyouyumluluk, bir maddenin belirli bir uygulamada uygun bir tepki ile gerçekleştirilme kabiliyeti olarak ele alınmaktaydı. Bununla birlikte, daha yeni tanımlar, bir maddenin biyouyumlu denilebilmesi için biyolojik mekanizmanın da daha ayrıntılı olarak tanımlanmasını söylemektedir.

In vitro biyouyumluluk veya sitotoksite, genellikle hücre kültürü sistemleri vasıtasıyla değerlendirilir (Chasin and Langer, 1990).

Yaşayan ortamın ve materyalin etkileşimi, uzun vadeli terapiler ve performanslar için kabul edilebilir ve istikrarlı olmalıdır. Bunun aksine, biyolojik olarak parçalanabilir ve biyolojik olarak emilebilir polimerler alanında, canlı sistemlerle kuvvetli etkileşime girebilen implantların bozunum ve emilimlerinde durum tam tersidir. Dolayısıyla, biyouyumluluk, tıbbi cihazlar, iskele ve ilaç verme sistemlerinde kullanılacak biyolojik olarak bozunabilir polimerlerin seçiminden önce düşünülmesi gereken bir faktördür (Woodruff and Hutmacher, 2010).

Biyouyumlulukta önemli bir parametre olan toksisite testleri biyomalzemelerin hücre yüzeylerinde ve hücrenin temel yapısındaki etkilerine bakılarak yapılır. Bunun için canlı yapının kan ve hücre boşluklarındaki değerler ölçülür. Her biyomalzemenin canlı yapı içerisinde etkileşimi mutlaka olur. Ancak bunun canlı yaşamına etki etmeyecek düzeyde olması gerekmektedir. Etki düzeyi de canlı dokuda iltihaplanmanın olmaması olarak kabul edilmektedir

#### 4.1.5. Polikaprolaktonun Kullanım Alanları

##### 4.1.5.1. PCL'in İlaç Salınım Sistemlerinde Kullanımı

PCL, yüksek geçirgenliğe, mükemmel biyouyumluluğa ve vücuttan biyolojik olarak tamamen atılabilme özelliklerine sahip olmasından dolayı ilaç salınım sistemlerinde sıkça kullanılmaktadır. Diğer polimerlere kıyasla daha uzun bozunma süresine sahip oluşu nedeniyle (1 yıldan uzun) uzun süreli ilaç salınımları için uygundur (Woodruff and Hutmacher, 2010).

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) ilaç kullanımında onay almış belli sayıdaki polimerlerindendir. (Chasin and Langer, 1990). PCL'in hidrofobik yapısı ilaç salınım sistemlerinde ilaç aktif maddesinin suda çözülüp dağılmasını önlemektedir. Suda hemen çözülmeleri önlemenin yanı sıra nano boyuttaki ilaç yüklü kürecikler hedef seçici özellikte yani sadece vücudun hastalıklı bölgesi

üzerinde salınım yapmaktadırlar. Bu avantajları PCL'i akıllı ilaç üretimi alanında çok tercih edilen bir polimer yapmıştır.

#### 4.1.5.2. PCL'nin Medikal Cihazlarda Kullanımı

##### Ameliyat Dikiş İpliklerinde

Son kırk yılda, alifatik polyesterlerden yapılan dikişlerin biyolojik olarak uygunluğu ile ilgili birkaç çalışma yayınlanmıştır. Ticari olarak temin edilebilen sütürlerin materyal kompozisyonu PGA (Dexon™), PLLGA 10/90 (Vicryl®), poli (glikolit-kotrimetilanbonat) 67.5 / 32.5 (Maxon®) ve polidioksanondur (PDS). Dikiş materyallerinde Dexon™ ve Vicryl® 'de, Maxon® ve PDS'den daha fazla iltihaplanma görülmektedir.

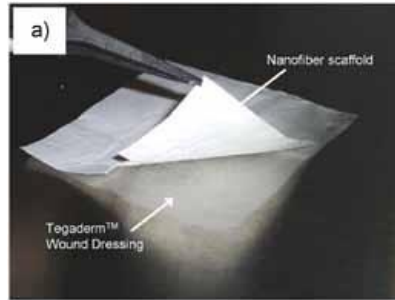
Glikolid ile birlikte PCL'in bir blok kopolimeri saf PCL'e göre sertliği azaltmaktadır ve Monacryl ticari ismi ile Ethicon, Inc. Tarafından monofilament dikiş ipliği olarak satılmaktadır (Woodruff and Hutmacher, 2010).



Şekil 37-PCL Ameliyat Dikiş İpliği (Catgut,2016)

##### Yara Örtülerinde

PCL içerisindeki geri emilebilir polimerlerin uygulamaları ve karakterizasyonu ile ilgili çalışmalarda öncü 1980'lerin başında çalışan Pitt'dir. Pitt ve arkadaşları hem in vitro hem de in vivo'da biyobozunmalar içeren çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Sonraki çalışmalarda alt dermal deri ile ilgili PCL mikrosferden L-metadan taşınması ile ilgili çalışmalar yapmıştır. Daha sonralarında, PCL, deri ile ilgili yaraların örtülerinde çok ince film olarak ve kimyasal antiseptik kloroheksidinin salınımı için bir araç olarak kullanılmıştır. Kabuklaşmayı arttırmayı sağlamak için PCL'nin polivinilpirrolidon gibi diğer biyomedikal polimerlerle karışımları Jones ve arkadaşları tarafından incelenmiştir.



Şekil 38-PCL Yara Örtüsü (Chong et al., 2007)

### Fiksasyon Cihazlarında

Kulkarni et al. (1966) ve Cutright et al. (1971), iç fiksasyon cihazlarının tasarımında alifatik poliestерlerin kullanımına ilişkin ön deneyleri ilk bildirenler arasındaydı. (Kulkarni et al., 1966; Chong et al., 2007). Günümüzde ortopedik uygulamalarda saf PCL kullanılan çalışmalara nadir rastlanmaktadır. Bununla birlikte PCL'in bu alanda zayıf kalmasına neden olan özelliklerini güçlendirme amaçlı diğer polimerlerle karıştırılarak kullanılmasını içeren çalışmalar mevcuttur.

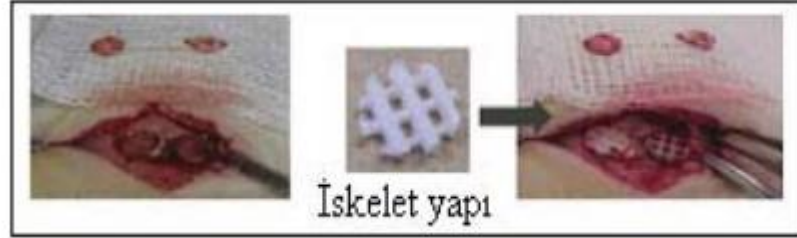
### Diş Hekimliğinde

PCL'in termoplastik yapısı, onu fosfatla kompozit yaparak diş hekimliğinde dolgu malzemesi olarak kullanım alanı bulması avantajını sağlamıştır. Bu alanda tercih edilmesinin bir diğer nedeni ise yüksek dayanımlı, sert ve ortamdaki bakterilerin üremesine imkân vermeyen yapısıdır (Özsağıroğlu, 2011). Özellikle kök kanal tedavisinde kullanılan dolgu malzemelerinde PCL uzun yıllardan beri kullanılmaktadır.

PCL, son zamanlarda biyoaktif cam, bizmut oksiklorür ve baryum sülfat içeren, termoplastik sentetik polimer esaslı kök kanal dolgu malzemesi olan Resilon™ ticari adıyla pazara sunulmaktadır.

#### 4.1.5.3. PCL'nin Doku Mühendisliğinde Kullanımı

PCL'in doku mühendisliğinde kullanılması kemik ve kıkırdak gibi yapıların yerini alacak yapay dokular oluşturmak şeklinde olmaktadır. Şekil 39'da PCL'den üretilmiş doku iskeletinin vücutta eksik olan yere yerleştirilerek kemik dokunun yerini alacak bir yapı olarak kullanılması görülmektedir.

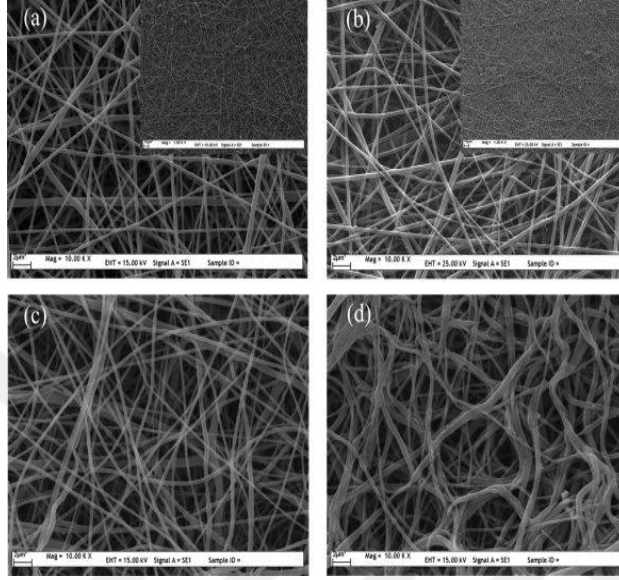


Şekil 39-Suni iskelet yapının şematik gösterimi (Özsağıroğlu, 2011)

PCL kullanılarak yapılan kemik malzemelerin yapısında kalsiyum fosfat katkısı bulunmaktadır. Ayrıca hazırlanan bu kemik ve kıkırdak yapıların kullanılabilmesi için vücutla biyoyumlu, hücre bağlanmasına uygun yüzeye sahip olmaları gerekmektedir. Bunlara ek olarak polimerin yapısının kemiğin gözenekli yapısıyla benzer olması, esnek yapıda olup uzun süre dayanması istenmektedir.

Önceki başlıklarda da söz edildiği gibi PCL farklı polimerler ile karıştırılıp kullanılabilir. Bu kullanımlara polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) verilebilir. Polilaktik asit ve poliglikolik asit biyoyumlu yapılarına rağmen uzun süreli stres dayanımları düşük olması nedeniyle yapay damar olarak kullanılmalarında sorun yaratmaktaydılar. Bunu önlemek için PCL ile karışımları kullanılarak bu dezavantajın önüne geçilmiştir.

Yapay deri üretiminde kullanılan kolajen zayıf mekanik özelliklere sahiptir. Ayrıca deri uygulamalarında kullanılan biyomalzemenin iyi hücre bağlayıcı ve bağlanan hücrelerin yaygınlaşmasını sağlayıcı özellikte olması gerekmektedir. Kolajen ile polikaprolakton harmanlanarak üretilen kompozit malzemenin yüksek germe dayanımı gösterdiği, iyi bir hücre bağlayıcı olduğu ve lifli yapıların ve keratinositlerin yaygınlaşıp çoğalmalarına olanak sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.



Şekil 40- Doku mühendisliğinde kullanılmış PCL matrislerinin SEM görüntüleri a)PCL b) PCL/ kollajen matrisi c) PCL (7 gün sonra) d) PCL/kollajen (7 gün sonra) (Gümüşderelioğlu vd., 2011)

PCL'in poli-L-laktik asit (PLLA) kopolimerleri ile birlikte kullanılan harmanı sinir hücrelerinin yenilenmesi için yapılan çalışmalarda kullanılmaktadır. Sinir hücrelerinin yenilenmesinde ve tedavisinde PCL ve poli-L-laktik asit (PLLA) kopolimerleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda yaklaşık 1cmlik sinir hücresi boşluğuna yerleştirilen PCL/PLLA yapılı malzemenin hücreler arasında yeni sinirlerin oluşumunu sağladığı görülmüştür. Bu süreç içerisinde vücut tarafından az bir tepkiyle karşılanmış aynı zamanda da vücuttaki bozunma esansında herhangi bir iltihaplanmaya veya toksin oluşumuna neden olmamıştır.

#### 4.1.6. PCL Temelli İlaç Salım Sistemlerinde, Doku Mühendisliğinde ve Medikal Cihazlarda Sterilizasyon İşlemleri

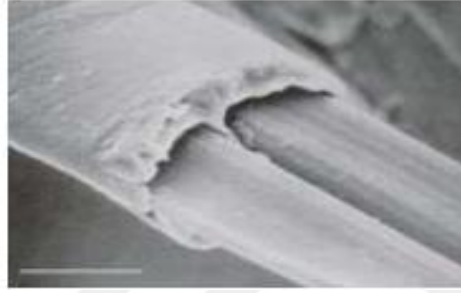
PCL esaslı ürünlerin sterilize edilmesi için rapor edilen iki ana yöntem, termal sterilizasyon ve aseptik işlemdir. Buhar sterilizasyonu genellikle ürünün 121 ° C'de en az 20 dakika veya 115 °C'de 30 dakika süreyle buhara maruz bırakılmasını gerektirir. Bu yöntem alifatik polyester sistemleri ile kullanılamaz; çünkü yüksek sıcaklık / basınç koşullarında polimer yumuşar, erir ve hidroliz işlemine girerek matrisin deformasyonuna yol açar. Isı buhar sterilizasyonu formülasyona zararlı olduğunda, etilen oksit gibi bir gaz kullanarak sterilizasyon gerçekleştirilebilir (Chasin and Langer, 1990). Aseptik işleme, PCL polimerleri içeren formülasyonlar için etkili, ancak biraz pahalı bir tekniktir. Polimerlerin bir

dizi organik çözücünde iyi çözünür olmaları nedeniyle bu yöntemde filtre ile sterilize edilebilirler.

## 4.2. İpek Fibroin Tanımı ve Kullanım Alanlar

### 4.2.1. İpek Fibroin Yapısı ve Özellikleri

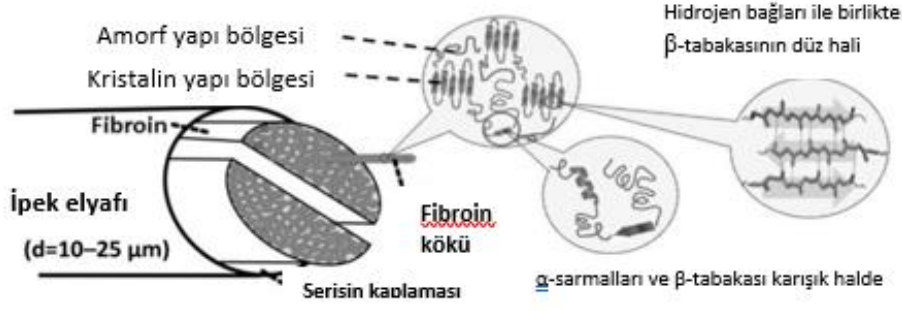
İpek, ipekböceği kozalarından türetilen, yüzyıllardır tekstilde kullanılan doğal bir polimerdir. İyi bir biyoyumluluk, iyi mekanik özellikler, iyi oksijen ve su buharı geçirgenliği ve minimal iltihaplanma reaksiyonu nedeniyle biyomedikal alanda sıkça kullanılan bir polimer olmuştur. Hidrofil bir yapıda olan ipek fibroinin üzeri doğada serisin adında sakız benzeri hidrofob bir protein ile kaplıdır. Bu protein koza sürecinde, kozayı korumaya yönelik bir yapışkan gibi işlev görür. Bunun dışında bu serisel madde, biyomedikal alanda kullanımında ise, implante edildikleri yerde bir bağışıklık reaksiyonuna neden olur. Bu nedenle biyomedikal uygulamalarda önce fibroinin arıtılma işlemi yapılır. İpeğin tuzlu bir suda kaynatılması ile serisin ipeğin üzerinden kolayca uzaklaştırılabilir. (McCool, 2013)



Şekil 41-Serisin kaplı bir ipek fibroinin elektron taramalı mikroskop altındaki görüntüsü (McCool, 2013)

İpek fibroin iki kısımdan oluşmaktadır: birincil ve ikincil yapılar. Birincil yapılar amorf yapıya sahip, düşük moleküller arası bağlarla bağlanabilen  $\alpha$ -sarmalları içerirken; ikincil kısımlar kristalin ev stabil bir yapıya sahip olan  $\beta$ -tabakaları içermektedir. İpek fibroinin kristalinitesi, çekim işlemi, ısıtma işlemleri, kimyasallarla işleme sokulma, elektrik alanına maruz bırakılma gibi işlemlerle değiştirilebilmektedir. Bu işlemler sonucunda ipek fibroindeki  $\alpha$ -sarmalları,  $\beta$ -tabakalarına dönüştürülebilmektedir (Doğan, 2012).

İpek fibroinin kimyasal bileşimi ve yapısına baktığımızda biyoyumluluğu çok yüksek bir biyomateryal olduğu görülebilir.  $\beta$ -tabakasında sahip olduğu hidrojen bağları ipeğe yüksek nem çekim özelliği kazandırmaktadır. Biyoyumluluğunun sonucu olarak bir biyolojik materyal olarak İF'nin rolü ilk olarak 1995 yılında, B. Mori İF matrisleri üzerinde fibroblast hücrelerinin tutunması ve büyümesini göstermek üzere çalışılması olmuştur (Melke et al., 2015).



Şekil 42- İpek elyafı içerisinde fibroin ve serisin tabakaları yapıları (Qi et al., 2017)

Biyobozunurluk özellikle doku mühendisliğinde kullanılacak olan biyomateryaller için önemli bir ihtiyaçtır. Kullanılacak olan materyalin hedef dokuya bağlı olarak yeni doku oluşumu sırasında kontrollü bir biçimde bozunma oranında bozunabilir olması istenmektedir. Bir protein olması nedeniyle İF'nin proteaz XIV, alfa-kimotripsin ve kollajenaz IA gibi çeşitli enzimler tarafından bozunmaya duyarlı olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, İF bozunma ürünleri, in vitro deneylerde sinir hücreleri üzerinde belirgin bir sitoksitise göstermemiştir. Jin et al. (2005), yaptıkları bir çalışmada kullandıkları biyo malzemenin yapısındaki ipek fibroin miktarının artmasıyla bozunma süresinde de artış olduğunu gösterdiğini görmüşlerdir (Jin et al., 2005).

İpek fibroin sahip olduğu mekanik ve kimyasal özellikler nedeniyle, elektrolif çekiminde doğal ve sentetik polimerler ile karıştırılarak bu polimerlerde istenilen dayanım, biyobozunurluk ve biyoyumluluk gibi özelliklerin desteklenmesi sağlanmaktadır. Protein olarak ipek fibroin, kitosan, jelatin ve kolajen gibi doğal polimerler ile ve PCL, PGA, PLA ve bunların kopolimerleri gibi sentetik polimerler ile karıştırılarak biyolojik özelliklerinin geliştirilmesi sağlanır.

#### 4.2.2. İpek Fibroinin Kullanım Alanları

İyi biyoyumluluk, biyobozunabilirlik, çok yönlü işlem kabiliyeti, işlevsel kolaylık, termal stabilite, pürüzsüz doku, parlak görünüm vs. gibi birçok iyi özellikleri sayesinde ipek fibroin çok çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda, ipek fibroinin mükemmel mekanik özelliklerinden yararlanmanın yanı sıra, düşük maliyetinden de yararlanılmaktadır

##### 4.2.2.1. Tekstil

Tekstil olarak kullanılan malzemelerin seçimi tasarım ve çekiciliğinin yanında büyük ölçüde işlevselliğine de bağlıdır. Günümüzde tekstil olarak kullanılan birçok polimerin yanında ipek fibroin elyafları, olanüstü ince ve parlak yapısı, kolay boyanabilirliği, iyi biyoyumluluğu, biyobozunurluğu, güçlü mekanik ve kimyasal özellikleri ve etkileyici nem tutma özelliğiyle tekstil sektöründe geniş bir kullanım alanına sahiptir. Son zamanlarda yapılan ipeğin beslenme sırasında boyanma işlemi, tekstil sektöründe boyama işlemleri sırasında oluşan yüksek miktardaki su ve enerji tüketimini azaltmaktadır.

Yukarıdaki özelliklerin yanısıra ipek, UV koruyucu etkisi ve kendini temizleme yeteneği yanısıra, antibakteriyel ajanlar (örneğin gümüş nanopartikülleri vb. ) ile kaplanarak antibakteriyel özellik kazandırılabilir (Koha et al., 2015). Bütün bu avantajlarının sonucu olarak ipek fibroin, antibakteriyel giysiler, spor giysiler, filtreleme kumaşlarının geliştirilmesi, cerrahi ve tıbbi tekstiller alanlarında aranılan bir polimer olmuştur.

#### 4.2.2.2. Doku Mühendisliği

Doku mühendisliğinde doku iskeleleri olarak kullanılacak olan biyomalzemenin, iyi biyomekanik uygunluk ve destek sağlamak için mekanik özelliklerinin orijinal dokunun özelliklerine benzetilmesini gerektirir. İpek fibroin, biyobzounur yapısı, mükemmel biyouyumluluğu, dikkat çekici mekanik özellikleri ile bu gereksinimleri yeterli olarak karşılamaktadır. Doku mühendisliği için kullanılmak üzere test edilen materyaller arasında ipek fibroin doku iskeleti için umut verici bir malzeme olarak görülmektedir.

Tendon, demik, deri, karaciğer, sinir, kornea, kulak zarı, mesane gibi dokuların yenilenmesinde doku iskelesinin tüm gereksinimlerini kolayca karşılayabilecek üstün mekanik özelliklere sahiptir. (Koha et al., 2015). Ayrıca, bu alanda lif halinde kullanılabildiği gibi sünger, jel ve membran olarak da kullanılabilmektedir (Doğan, 2012).

#### 4.2.2.3. İlaç Salınım Sistemleri

İF, ilaç salınım sistemleri için diğer sentetik ve doğal polimerler arasında aranılan bir polimer olmasını sağlayan birçok özelliğe sahiptir. Bu özelliklerinin arasında kontrol edilebilir bileşimi, mekanik özellikleri, yapısı ve kolay işlenebilirliği sayılabilir. İpeği taşıyıcı olarak kullanmanın en önemli avantajlarından birisi, çözünme , termal ve enzimatik bozunmalara karşı iyi bir direnç sağlamada, protein ve nükleik asit tedavisindeki gibi hassas ilaçların yüklenmelerinin hafif sulu ortamda gerçekleştirilebiliyor olmasıdır (Mottaghitab et al., 2015).

Mekanik gerdirme ve ultrasonik işlemler vasıtasıyla  $\alpha$ -heliks yapıları konformasyonel geçişler ile  $\beta$ -tabakalara dönüştürülerek ilaç yüklenmesi sırasında karşılaşılabilecek engeller önlenmiş olur. Bunların yanısıra İF yapısını gen manipülasyonu ile değiştirerek de kullanılacak ilaca göre özelliklerin ayarlanması mümkündür. Bu yolla ipekte kendiliğinden düzenlenen, işlevsellik kazandırılmış yeni peptid bağları yer alır. Bu özellik, reseptörler, enzimler, ilaçlar metaller ve şekerler için bağlanabilecek fonksiyonel alanlar anlamına gelir.

Bunlarla birlikte doğal bir polimer olarak ipek, yapısal olarak, ilaç salınımını başlatmak için pH değişimlerine yanıt verecek kabiliyete sahiptir. Bu nedenle, pH değişimleri sırasında ilaç salımı herhangi bir kimyasal değişiklik yapılmaksızın başarıyla gerçekleştirilebilir (Mottaghitab et al., 2015).

#### 4.2.2.4. Diğer Uygulamalar

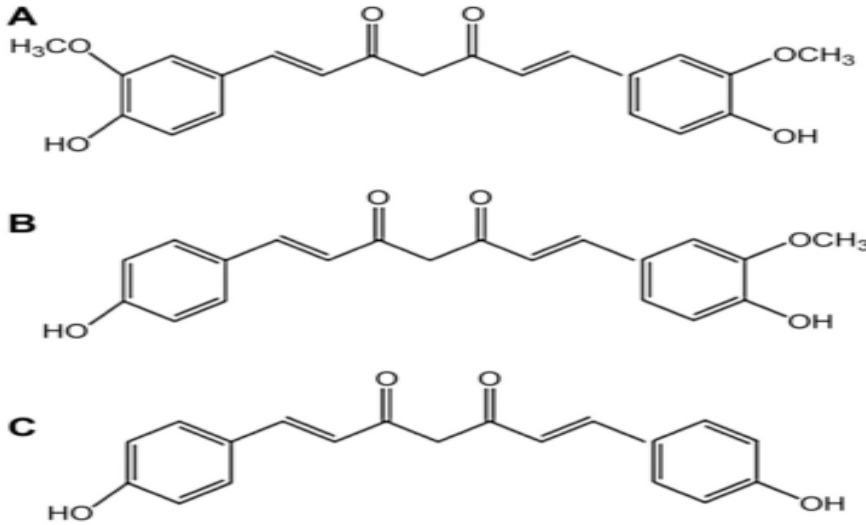
Yukarıda anlatılan alanlar dışında İF birçok alanda daha kullanım olanağı bulunmaktadır. Bu alanların arasında ameliyat iplikleri, optik sensörler, katalizörler için katı destekler, biyomineralizasyon gibi alanlar sayılabilir.

İpek fibroin, yüksek mukavemetli, düşük bakteri yapışkanlığı ve yapısındaki serisinin iyi biyoyapışkan özellikleri ile ameliyat iplikleri olarak yaygın bir kullanım alanı vardır ve 60 gün sonunda vücut tarafından emilebilmektedir (Altman vd., 2003). Biyolojik organizmaların kemik, diyatom, kabuk ve diş gibi mineralize dokuları üretme süreci biomineralizasyon olarak bilinir ve ipek fibroin bu alanda doku iskelesi olarak kullanılır. Bunların yanı sıra, ipek fibroin metal iyonları ile fonksiyonel kompleksler oluşturup katalizörleri destekleyici katılar olarak kullanılabilirler (Hardy et al., 2008)

#### 4.3. Kurkumin Tanımı Ve Kullanım Alanları

Antik çağlardan beri, farklı bitkisel materyaller her zaman yara tedavi işleminde özel bir öneme sahiptir. (Ranjbar-Mohammadia and Bahramib, 2015) Uzun ömürlü bitki *Curcuma longa* L. rizomundan türemiş olan zerdeçal, geleneksel olarak, Hint yarısı insanlar tarafından yüzyıllar boyunca bilinen, zararlı veya ölümcül yan etkileri olmayan ve çok çeşitli rahatsızlıkları tedavi eden bir baharat olarak kullanılmıştır (Kasoku and Bora, 2012).

Zerdeçal, zerdeçöp, safran kökü, hint safranı gibi isimler ile de bilinen polifenolik yapıda bir bileşik olan sarı yapraklı, rizomlu, büyük yapraklı çok yıllık otsu bir bitkidir. Daha çok Hindistan, Pakistan ve Çin olmak üzere Asya'daki birçok tropikal bölgede yetişir. (Orunoğlu, 2014) Zerdeçal bitkisinin üç önemli etken maddesi vardır. Bunlar kurkumin, demetilkurkumin ve bis-desmetilkurkumindir. Bunların içinde birçok hastalığın tedavisinde de kullanılan en önemli etken maddesi kurkumindir. (VURAL, 2018) Gıda boyarmaddesi olarakta kullanılan kurkuminin katkı maddesi E numarası E00dür ve piyasada parmak şeklinde (rizom) veya toz şeklinde bulunmaktadır.



Şekil 43-Kurkumin (A), Demethoxycurcumin (B) ve Bisdemethoxycurcumin (C) kimyasal yapısı (Naksuriya, Okonogi, Schiffelers, & Hennink, 2014)

#### 4.3.1. Kurkuminin Özellikleri

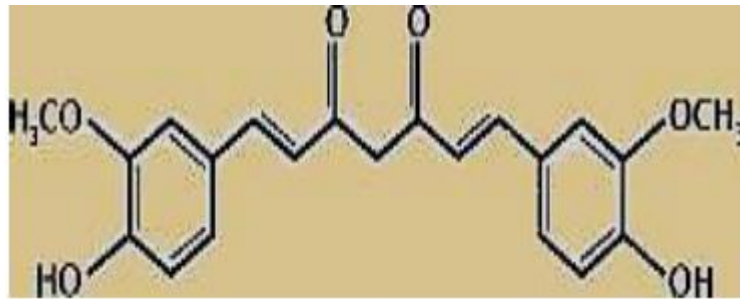
Kurkuminin kimyasal yapısına baktığımızda kapalı formülü  $C_{21}H_{20}O_6$  ; IUPAC ismi ise (1E,6E)-1,7-bis (4-hydroxy- 3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione'dir. Flavonoid kurkumin (diferuloylmethane) ve tumerone, atlantane ve zingiberone olmak üzere aktif bileşenlerinin içerisinde birçok uçucu yağ barındırmaktadır. Bunların dışında yapısında şeker, reçine ve protein içerir. Tablo 5'de zerdeçalın ana maddesi olan kurkuminin kimyasal özellikleri görülmektedir.

Tablo 5- Kurkumin kimyasal yapısı

|               |                                                                            |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Formülü       | $C_{21}H_{20}O_6$                                                          |
| IUPAC İsmi    | (1E,6E)-1,7-bis (4-hydroxy- 3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione'dir |
| Erime Noktası | 183 °C' dir                                                                |
| Molar Kütle   | 368,38 g/mol                                                               |

Zerdeçal içerisinde kurkumin yaklaşık 1:30- 1:100 kadar oranda bulunur. 1 silme tatlı kaşığı kadar zerdeçal (yaklaşık 3 gr) içerisinde ortalama 30-90 mg kadar kurkumin taşır. (Orunoğlu, 2014)Eski yıllardan beri bitkisel tedavi alanında kullanılan kurkumin antioksidan, antiviral, antifungal ve anti-inflammatuar etkiye sahiptir. Bunların yanı sıra cerrahi işlemler sonrasında iltihap önleyici etkiye sahiptir (Akram, ve diğerleri, 2010). Tüm bunların yanında kurkuminin klinik çalışmalar üzerindeki tek dezavantajı sulu çözeltilerdeki düşük çözünürlüğü, fizyolojik olarak kararsız oluşu ve bağırsaklardaki düşük serum konsantrasyonuna yol açan düşük emilimidir. Özellikle çözünürlüğünün düşük olması klinik çalışmalarda sorun yaratmaktadır. Kurkuminin çözünürlük, stabilite ve biyouyumlulukğu üzerindeki bu sorunları çözmek için son zamanlarda yeni ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Kasoju and Bora, 2012).

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışma kurkuminin yüksek doz uygulamalarının bile son derece güvenli olduğunu herhangi bir toksit etki yaratmadığını göstermiştir. Örneğin yapılan bir klinik araştırmasında günde 12 gr alınan kurkuminin vücutta tolere edilebildiği gözlenmiştir (Anand et al., 2007). Benzer şekilde kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda kurkuminin etkisi yapılan çalışmalar ile daha da iyi bilinmektedir. Kurkuminin açık formülü Şekil 44'de gösterilmiştir.



Şekil 44- Kurkumin açık formülü (Çitak vd., 2017)

#### 4.3.2. Kurkumin Mekanizması

Eski zamanlardan bu yana Hintliler tarafından bitkisel tedavi için kullanılmış olan kurkuminin antioksidan, antienflamatuar ve antimikrobiyal etkisi onu birçok hastalıkta ve yara tedavisinde büyük bir avantaj sağlamaktadır.

**Antioksidan Etkisi:** Zerdeçalın en önemli bileşeni olan kurkuminin su ve yağda çözünmüş özlerinin E ve C vitamini ile kıyaslanabilecek ölçüde antioksidan etkisi vardır. Kedigiller üzerinde kalpteki iskemi problemleri ile ilgili yapılan bir çalışmada kurkumin kullanımının kalpteki iskemiye bağlı değişiklikleri azalttığı görülmüştür (Akram vd., 2010).

**Anti-inflammatory Etkisi:** Zerdeçal içerisindeki kurkumin ve uçucu yağlar güçlü anti-enflamatuar etki gösterir. Akut iltihaplanma durumlarında kurkuminin oral yoldan uygulanması, kortizon veya fenilbutazon kadar etkili olduğu, kronik iltihaplanmalarda ise bir buçuk kat kadar etkili olduğu belirlenmiştir (Akram vd., 2010). Hayvanlar üzerinde yapılan çeşitli deneylerle kurkuminin antienflamatuar etkileri araştırılmıştır. Srimal et al. (1979) yaptıkları bir çalışmada, fare ve sıçanlarda carrageenan (karagenen) kaynaklı pençe ödemi tedavisinde kurkuminin antienflamatuar etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonunda farelerde kurkuminin, kortizon ve fenilbutazon ile hemen hemen aynı ölçüde etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca 48 mg/kg vücut ağırlığı dozunda vücutta toplanan ödem miktarında %50'lik bir azalma olduğu görülmüştür (Jurenka, 2009).

**Antimikrobiyal Etkisi:** Bakterilerdeki antibiyotik direnci dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Bu sorunu çözmek için yeni antimikrobiyal ilaçların ve biyomalezemelerin geliştirilmesi için birçok çalışma yürütülmektedir (Gunes vd., 2016). Kurkumin yapısındaki uçucu yağların çeşitli bakteri, parazitler ve patojenik mantarların büyümesini engelleyici özelliği vardır. Eimera maxima parazitleri ile enfekte olmuş civcivler üzerinde yapılan bir çalışmada civcivlere uygulanan dietlerin %11lik zerdeçal ile desteklenmesinin ince bağırsak lezyon sayılarında önemli ölçüde azalmaya ve buna bağlı olarak daha iyi kilo almanın gerçekleştiği görülmüştür (Akram vd., 2010).

#### 4.3.3. Kurkumin Nanolif Olarak Kullanımı

Eski zamanlardan bu yana bitkisel tedavi alanında sıkça kullanılan zerdeçal, son yıllarda biyomedikal alanda da sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bunun en önemli sebeplerinden birisi zerdaçalın kurutulmuş saplarında bulunan fenolik bileşiklerin antioksidan yönünden zengin olmasıdır. Biyomalzeme olarak kurkuminin kullanımını sınırlayan en büyük dezavantajı olan düşük biyoyararlanımı, dünyada nanoteknoloji kullanılarak yapılan çalışmalarla mümkün olduğunca azaltılmaya ve aşılmaya çalışılmaktadır.

Aşağıda, kurkuminin nanoteknoloji alanında kullanımı ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar maddelenmiştir (Karahaliloğlu, 2011).

- ✓ Japon araştırmacıların yapıları bir araştırmada, “Therakurkumin” adıyla geliştirilmiş nanopartikül sıçan modeline oral yolla verilip izlenilmiştir.

Biyoyararlanım konusunda konvensiyonel yolla verilen kurkumine göre 30 kat daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

- ✓ Yapılan bir çalışmada kurkuminin suda çözünen ve DMSO içerisinde çözünen opsiyonları karşılaştırılmış ve suda çözünen kurkuminin diğer çalışmaya göre daha iyi antibakteriyel ve antifungal etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır (Bhawana et al., 2011).
- ✓ Kurkumin yüklenmiş PVP'nin (polivinilprolidon) hidrofilik taşıyıcı olarak kullanımında konvensiyonelle kıyaslandığında antioksidan ve antihepatoma etkilerinin çok daha iyi olduğu görülmüştür.
- ✓ Gupta et al. (2009), meme kanseri üzerine yaptıkları bir çalışmada kurkumin yüklenmiş ipek-kitosan nano lifleri ile yüklü olmayan ipek fibroin liflerini karşılaştırmıştır. Kurkumin yüklenmiş olan nanoliflerin kanserli hücrelerin tedavisinde yüklenmemiş ipek liflerine kıyasla yüksek oranda etkili olduğu görülmüştür (Kasaju and Bora, 2012).

#### 4.4. Literatürde Geçen Önceki Çalışmalar

Luong-Vana et al. (2005), elektro lif çekim yöntemi ile vasküler greft uygulamaları için nanolifler üretmek için çalışmalar yapmıştır. Bunun için %8 lik PCL/diklormetan:metanol (7:3) çözeltisi içerisine ağırlıkça %0,5 ve %0,05 oranında heparin eklenmiş ve elektro lif çekim yöntem ile nanolif eldesi gerçekleştirilmiştir. Nanolif morfolojisi incelendiğinde lif yüzeyleri boyunca heparinin homojen bir dağılım gösterdiği görülmüştür. PCL liflerine yüklenmiş heparinin yaklaşık yarısı ilk 14 günlük süreç sonunda kontrollü bir salım gösterip ortama salındığı gözlemlenmiştir. Elde edilen nano yüzeylerde herhangi bir iltihaplanma görülmemiş bunun yanı sıra artan heparin oranı ile birlikte nanolif çaplarının azaldığı saptanmıştır (Luong-Van et al., 2005).

Kim et al. (2007), doku mühendisliği alanında PCL nanolifleri ile çalışmışlardır. Düşük hidrofiliteye sahip olan PCL nanoliflerine hidrofilik PEO polimeri iki şekilde eklenerek elektro lif çekim gerçekleştirilmiştir. 1. Yapıda PCL ve PEO polimerleri birbirleri ile karıştırılıp bir çözelti hazırlanmış ve bu çözeltinin tek düzenli elektrolif çekim düzeneği ile nanolif üretimi gerçekleştirilmiştir. 2. Yapıda ise PCL ve PEO polimerlerinin ayrı ayrı çözeltileri hazırlanmış ve çift düzenli sistemde elektro lif çekim işlemi gerçekleştirilmiştir. Her iki yapıda da elde edilen PCL nanoliflerin hidrofilitelerinin arttığı saptanmıştır. İnsan dermal fibroblastları ile yapılan SEM analizleri ve hücre kültür testleri sonucunda tek başına PCL nanoliflerine göre PCL/PEO nanoliflerinin insan fibroblastı ile daha iyi oranda etkileşim ve biyoyapışma gösterdiği görülmüştür (Kim et al., 2007).

Merrel et al. (2009), PCL polimerini yara örtüsü uygulamalarında kullanmışlardır. PCL'in yara iyileştirmede ilaç taşıyıcı özelliğini ölçmek amacıyla kurkumin maddesini de ilave ederek diyabetik fareler üzerinde incelemeler yapmışlardır. 10 gün sonunda yapılan gözlemlerde kurkumin ilave edilmiş olan nano yüzeyin yaraların %80'nini kapattığını ancak sadece PCL'in kullanıldığı nano yüzeyin yaraların sadece %60'ını kapatabildiği saptanmıştır. Ayrıca kurkumin ilavesi ile elde edilen liflerdeki boncuk oluşumu azalmış lif morfolojilerinde iyileşme sağlanmıştır. Bunların yanı sıra kurkumin sayesinde oluşturulan nanolifin

yara kapatma süresinin kısaldığı, anti enflamatuar etkinin arttığı ve yüksek antioksidan özellik gösterdiği saptanmıştır (Merrell et al. 2009)

Duan et al. (2007), yara örtüsü uygulamalarında PCL polimerini kullanırken çözeltiye gümüş zirkonyum fosfat ekleyerek elektro lif çekim işleme ile nano lif eldesini gerçekleştirmişlerdir. SEM, XRD ve EDX gibi karakterizasyon işlemleri ile gümüş zirkonyum fosfatın elde edilen nanolifler içerisinde homojen bir dağılıma gerçekleştirdiği görülmüştür. Bunun yanı sıra nano yüzeyden dalının gümüş iyonlarının yara örtücü üzerinde lekelemeye neden olmadığı, güçlü bir antibakteriyal etki gösterdiği ve hücre kültürlerinin nanoliflere tutunarak çoğalma gösterdiği tespit edilmiştir (Duan et al., 2007).

Li et al. (2011), PCL ve ipek fibroin polimerlerinin karışımlarını kullanarak emülsiyon elektrolif çekim yöntemi ile özlü-kabuklu nanolifler elde etmişlerdir. Nanolif iskelelerin salım potansiyellerinin ölçümü için ise in vitro FITC salım çalışması gerçekleştirilmiştir. PCL/İF nanoliflerinde bulunan ipek fibroin konformasyonunun, metanol ile işleme girmesinden sonra  $\beta$ -tabakasına dönüştüğü ve nanolif iskelelerin kristalleşme ve çekme mukavemetinde bir artış yaşadığı görülmüştür. Bunun yanı sıra içerikteki ipek fibroin konsantrasyonunun artmasının hidrofobikliği ve lif çapını azalttığı saptanmıştır. In vitro çalışmalarla yapılan değerlendirmeler sonucunda PCL/ İF iskelelerinin hücre eki ve çoğalma potansiyelini geliştirdiği görülmüştür (Li et al., 2011).

Bahrami and Ranjbar-Mohammadia (2015), 20 gün boyunca kontrollü salım yapan kurkumin yüklü polikaprolakton/sakız nanolif iskeleleri elektrolif çekim yöntemi ile oluşturulmuştur. Nanolif karakterizasyonları için FESEM, FTIR ve DSC ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. Temas açılı ölçümleri sonucunda çözeltiye eklenen sakız ve kurkuminin nanoliflerin hidrofilitelerini arttırdığı gözlenmiştir. Yapılan biyobozunma testi ile görülmüştür ki PCL/sakız, PCL/KR-3% ve PCL/sakız/KR-3% nanolifleri 15 günlük periyod sonunda da yapılarını bozulmadan korumuşlardır. İn vitro yapılan çalışmalarla PCL/Sakız/KR-1%, PCL/Sakız/KR-3% ve PCL-KR-3% nanoliflerinin hızlı salım yüzdeleri sırasıyla %6.86, %14, %30.09 olduğu saptanmıştır. MTS deneyi ile hücre canlılığı üzerinde kurkuminin etkisi incelenmiştir ve PCL/Sakız/KR nanoliflerinin mükemmel mekanik ve biyolojik özelliklere, yavaş ve kontrollü salım konusunda iyi olduğuna ve bozulma ortamında orijinal yapının aynen korunabildiği görülmüştür (Ranjbar-Mohammadia and Bahrami, 2016).

## II. BÖLÜM

### 5. MATERİYAL

#### 5.1. Deneysel Numunelerin Hazırlanmasında Kullanılan Malzemeler

Çalışmada biyobozunur ve biyouyumlu yapısı nedeniyle polikaprolakton (PCL) polimeri kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan polikaprolakton (PCL), polimeri Sigma-Aldrich (St.Louis, MO, USA)’den temin edilmiştir ve ortalama ağırlığı 80,000 g/mol’dür. İpek fibroin yapımında kullanılan ipek filamentleri (Bpmbyx Mori) Bursa İpekböcekçiliği Araştırma Enstitüsü (Bursa, Türkiye)’den temin edilmiştir ve bu deneydeki kullanım amacı biyouyumlu oluşu ve hidrofilliği arttırıcı yapısıdır. Yara iyileştirici etkisi ve antimikrobiyal yapısı sebebiyle kullanılan kurkumin özünün eldesinin sağlandığı zerdeçal aktardan temin edilmiştir.

İpek fibroin eldesinin ilk basamağı olan serisin uzaklaştırma işleminde kullanılan materyallerden biri olan sodyum karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) Sigma Aldrich (Steinheim, Almanya)’dan temin edilmiştir. İpek fibroin hazırlama işleminin ikinci basamağı olan Ajisawa çözeltisi hazırlamada kullanılan kalsiyum klorür dihidrat ( $\text{CaCl}_2$ ) Sigma-Aldrich (Steinheim, Almanya)’dan temin edilmiştir.

Çalışmamızda çözgen olarak kullanılan kimyasallardan biri olan formik asit (%98) Sigma-Aldrich (Steinheim, GERMANY)’den temin edilmiştir. Diğer bir çözgen olan etanol Sigma-Aldrich (Steinheim, GERMANY)’den, fosfat tampon çözeltisi Sigma-Aldrich (Saint Louis, USA)’den temin edilmiştir.

#### 5.2. Deneysel Numunelerin Hazırlanmasında Kullanılan Makineler

##### 5.2.1. Manyetik Karıştırıcı

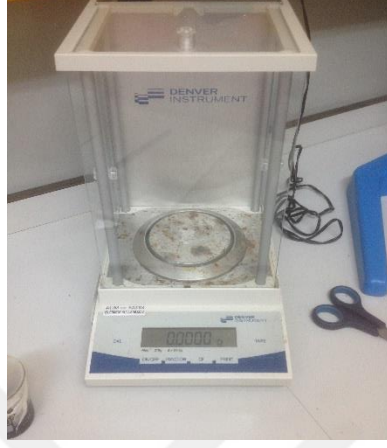
Çözeltilerin hazırlanması sırasında karıştırma işlemleri VELP SCIENTIFICA firması tarafından üretilmiş AGE manyetik karıştırıcı tarafından gerçekleştirilmiştir.



Şekil 45- Velp Scientifica Manyetik Karıştırıcı

### 5.2.2. Hassas Terazi

Numunelerin hazırlık aşamasından madde tartımları için DENVER INSTRUMENT firmasından temin edilen hassas terazi kullanılmıştır. Kullanılan hassas terazide tartılabilecek minimum ağırlık 0,1 mg, maksimum ağırlık ise 210 gramdır.



Şekil 46-Denver Instrumnet hassas terazi

### 5.2.3. Viskozite Ölçüm Aleti

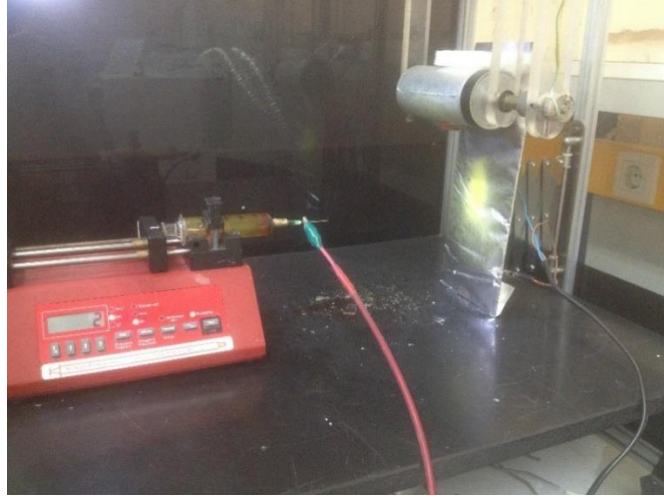
Nanolifleri oluşturacak çözeltilerin dinamik viskoziteleri, Selectra ile ölçülmüş ve paslanmaz çelik haznenin ısıtılma aşaması ise Lauda E100 ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 47-Spectra viskozitemerte ve Lauda E100 ısıtıcı

### 5.2.4. Elektrolif Çekim Düzenegi

Nanoliflerin hazırlanmasındaki en temel adım olan elektro lif çekim aşamasında besleme ünitesi olarak New Era Pump System, Inc'den temin edilen şırınga pompalama sistemi kullanılmıştır. Besleme hızları kullanılacak şırınga türüne ve diğer parametrelere göre ayarlanabilmektedir. Güç kaynağı olarak maksimum 30 Kv voltaj uygulayabilen, pozitif polariteye sahip yüksek güç kaynağı kullanılmıştır.



Şekil 48-New Era Pump System elektrolif çekim düzeneği

Elektro lif çekimi yapılan liflerin toplanması için alüminyum folyo ile kaplı metal plaka kullanılmıştır. Şırınga olarak kullanılacak çözgüde bulunan asitin plastik şırıngaya zarar verme olasılığı nedeniyle cam şırınga tercih edilmiştir. Nanoliflerin çekimi için 20 ml'lik cam şırınga kullanılmıştır. İğne seçiminde hem önceki çalışmalar incelenerek hem de çözgenin en düzgün ve rahat beslenmesinin sağlanması göz önünde bulundurularak seçim yapılmıştır. Bu deney için 21 G kalınlıkta ucu düz kesimli iğne ucu kullanılmıştır.

#### 5.2.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Elektro lif çekim yöntemi ile elde edilmiş nanolif yüzeylerin morfolojileri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir. Tüm nanolif yüzeylerin SEM görüntüleri Carl Zeiss 300VP SEM Cihazı ile incelenmiştir. Nanolif yüzeylerin iletken olmaması nedeniyle, iletkenliği sağlaması ve daha net görüntü alınabilmesi için SEM analiz öncesinde deney numuneleri QUORUM Q150 RES kaplama cihazı ile altın kaplama işlemi yapılmıştır.



Şekil 49-Carl Zeiss 300VP SEM Cihazı

#### 5.2.6. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Işın Spektrometresi (FTIR)

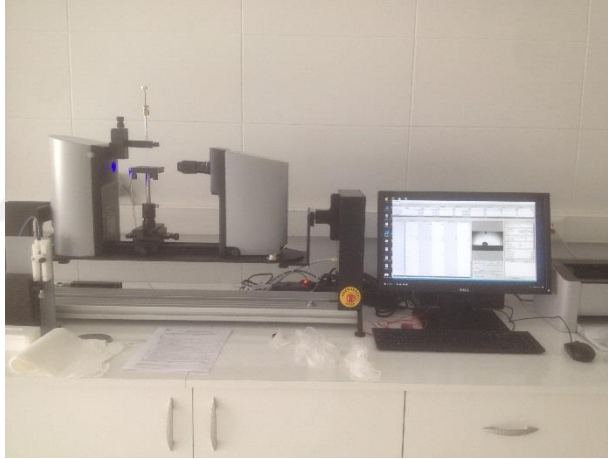
Elektro lif çekimi sonrası numunelerin içerisindeki organik ve inorganik yapıda olan katı, sıvı ve gazların nitel-nicel analizleri için FTIR analizi yapılmıştır. FTIR analizi için Nicolet iS50R FT-IR Spektrofotometresi kullanılmıştır.



Şekil 50-Nicolet iS50R FT-IR Spektrofotometresi

### 5.2.7. Temas Açı Ölçümü

Numunelerin hidrofilliklerinin karşılaştırılabilmesi için yapmış olduğumu temas açısı ölçümleri Attension Theta cihazı ile ölçülmüştür. Yüksek görüntüleme kalitesine sahip ve 3009fps gibi yüksek hızlara çıkabilen kamerası sayesinde nanoliflerin ıslanma kapasiteleri detaylı bir şekilde analiz edilmiştir. (Katip Çelebi Üniversitesi, 2016)



Şekil 51-Attension Theta Temas açısı ölçüm düzeneği

### 5.2.8. UV-VIS Spektrofotometre

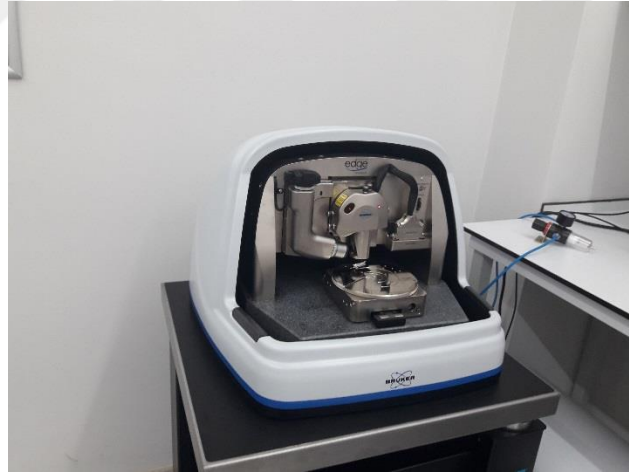
Elektro lif çekimi sonrası elde ettiğimiz numunelerin ilaç salım grafiklerini oluşturabilmek için belirli zaman aralıklarındaki ilaç salım oranlarını belli absorbans değerlerinde ölçümünü Thermo Scientific Genesys 10s Vis Spektrofotometre ile yapılmıştır. Bir defada 6 ölçümün yapılabildiği spektrofotometrede 190-1100 nm arası ölçüm yapılabilmektedir.



Şekil 52-Thermo Scientific Genesys 10s Vis Spektrofotometre

### 5.2.9. SPM (Taramalı Uç Mikroskobu)

Mekanik test analizlerinde kesit alınma düşen yükü hesaplamak için nano yüzeylerin kalınlıklarının ölçümünde Ege Üniversitesi Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı'ndaki BRUKER Taramalı Uç Mikroskobu (SPM) kullanılmıştır. Bu cihazda Taramalı Tünelleme Mikroskobu (STM) ve Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) birlikte yer almaktadır. Cihazda bulunan hassas iğnenin yüzeye teması ile atomlar arası kuvvetler, yüzey yapıları, moleküler büyüklükler ve yerleşimleri ve atomların 3 boyutlu sistemdeki tek başına görüntüleri elde edilebilmektedir. (Ege Üniversitesi Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı, 2018)



Şekil 53-Taramalı Uç Mikroskobu (SPM)

## 6. YÖNTEM

### 6.1. Polikaprolakton Çözeltilisinin Hazırlanması

Oluşturulacak çözeltilerin hazırlanmasında ilk basamak polikaprolakton çözeltilisinin elde edilmesidir. Bu çalışmada kullanılacak çözgen için önceki çalışmalar üzerine bir araştırma yapılmıştır. PCL ve İF üzerinde en çok kullanılan çözgenlerin başında formik asit ve kloroform gelmektedir. Hem kloroform ile hem de formik asit ile PCL sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Her ikisi ile de çözünme konusunda başarılı sonuçlar alınmıştır; ancak kloroformun uçucu yapısı nedeniyle

uzun süreli bekleme durumlarında sorun yaşanmıştır ve uygun çözümler olarak formik asitte karar kılınmıştır.

En uygun konsantrasyonun bulunabilmesi için PCL'in farklı konsantrasyonlarda sulu çözeltileri hazırlanmış ve elektroliz çekim denemeleri yapılmıştır. %10'luk ve %15'lik iki farklı oranlarda hazırlanan PCL sulu çözeltilerin incelenmiştir.

Uygun miktardaki PCL tanecikleri formik asit içerisine eklenerek 27°C'de 2 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmaya bırakılarak çözündürülmüştür ve homojen bir sulu çözelti elde edilmiştir.

## 6.2. İpek Fibroin Eldesi

Elektro lif çekim çözeltisinde kullanacağımız ipeğin önce birtakım işlem basamaklarından geçirilip ipek fibroin haline getirilmesi gerekmektedir. Bu işlem basamaklarından ilki ipeğin üzerindeki serisin tabakasının uzaklaştırılmasıdır. Bu serisin uzaklaştırma işlemi için ipek filamentleri kendi kütlesinin 50 katı hacmindeki kaynar haldeki %0,05'lik sodyum karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) sulu çözeltisinde 30 dk boyunca işleme sokulmuştur. Her 30 dakikada bir distile su ile durulanarak yeniden taze  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sulu çözeltisi ile işleme sokulmuştur. Bu işlem 1.5 saat boyunca tekrar ettirilmiş ve serisini uzaklaştırılmış ipek oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.

İpek fibroin eldesindeki ikinci basamak olan ipek fibroin sulu çözeltisi için Ajisawa çözeltisi (molar oranları 1:8:2 olacak şekilde  $\text{CaCl}_2$ / su/ etanol) hazırlanmıştır. Ajisawa çözeltisi için kullanılan madde ve miktarları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6-Ajisawa çözeltisi için kullanılan malzemeler ve miktarları

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Kalsiyum Klorür Dihidrat | 14,7 gr |
| Su                       | 10,8 gr |
| Etanol                   | 9,2 gr  |

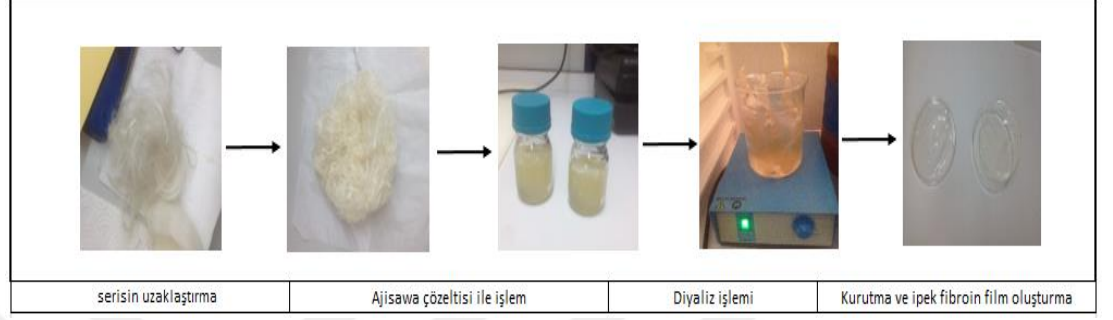
Serisini uzaklaştırılmış ve kurutulmuş ipek fibroinlerin herbirinin 1,2 gr'mı 100 ml'lik vida kapaklı küçük Schott şişelerine konulmuş, üzerlerine kütlesinin 20 katı hacmindeki Ajisawa çözeltileri eklenmiştir. Şişeler çalkalamalı su banyosunda 78°C de 3 saat boyunca 150 devir/dk'da karıştırılmıştır. Bu işlemin sonunda homojen bir ipek fibroin sulu çözeltisi elde edilmiştir. Elde edilen sulu ipek fibroin çözeltilerindeki nötral tuzların giderilmesi için diyaliz işlemine geçilmiştir.

Yaklaşık 20 cm uzunluğundaki diyaliz tüplerine şişelerdeki her bir ipek fibroin çözeltisi doldurulmuştur. Diyaliz tüpleri saf su içerisinde +4°C de 3 gün bekletilmiştir. Diyaliz işleminin etkisini arttırmak için bekletme işlemi manyetik

kariştırıcı kullanarak yapılmıştır. İlk 2 saatteki su değişimleri yarım saatte bir yapılmış, 2 saatten sonrası için ise su değişimleri 12 saatte bir olarak yapılmıştır.

Diyaliz işlemi sonrasında elde edilen ipek fibroin sulu çözeltileri 9 cm'lik petri kaplarına 15'er ml olacak şekilde dökülmüş ve çeker ocak altında kurutulmaya bırakılmıştır.

İpek fibroin eldesinin özeti niteliğindeki işlem basamakları şekil 54'de görölmektedir.



şekil 54-İpek fibroin elde basamakları

### 6.3. Polikaprolakton/ İpek Fibroin Çözeltisinin Hazırlanması

PCL polimerinin hidrofilliğini arttırmak için ikinci adım olarak ipek fibroin ekledik. PCL/İF çözeltisi için %10'luk ve %15'lik iki ayrı karişım hazırlandı.

Bunun için önce %10 ve %15 konsantrasyona sahip olacak şekilde PCL polimer taneleri yeterli miktarda formik asit içerisinde azar azar ilave edilmiş ve 2 saat boyunca manyetik kariştırıcıda kariştırılmaya bırakılmıştır. İlk 1 saat sonrasında ayrı bir beher içerisinde aynı şekilde %10'luk ve %15'lik konsantrasyona sahip olacak şekilde PCL/formik asit ile aynı miktarlarda ipek fibroin film formik asit içerisine eklenecek manyetik kariştırıcıda çözülmeye bırakılmıştır. Son 1 saatlik kariştırmadan sonra PCL/formik asit içerisine İF/formik asit eklenmiş ve tekrar 1 saat kariştırılmaya bırakılarak PCL/İF sulu çözeltisi elde edilmiştir.

Bu çözdürme kariştırma işlemleri 27°C ve %42'lik rutubet ortamında yapılmıştır.

### 6.4. Polikaprolakton/ İpek Fibroin/ Kurkumin Çözeltisinin Hazırlanması

Elektrolif çekiminde kullanacağımız çözeltinin hazırlanmasındaki son basamak olarak PCL / İF sulu çözeltisine kurkumin eklenmiştir.

PCL / İF nanoliflerinin karakterizasyonları ve morfolojileri incelendikten sonra en uygun konsantrasyon oranı olarak %15'lik PCL/İF karişımı görölmüştür. Deneyin bu aşamasından sonra PCL / İF için bu oran üzerinden çalışmalara devam edilmiştir.

Kurkumin eklenmesi için kullanılabilecek en uygun oranı bulmak için önceki çalışmalara başvurulmuştur. Yapılan araştırmalarda kurkuminin minimum ve maksimum oranlardaki kullanım aralıkları üzerinden oranlar belirlenmiştir.

Bunun üzerine %3'lük ve %15'lik kurkumin oranları hazırlanmıştır (Merrell, ve diğerleri, 2009).

Önceki başlıklarda hazırlanış aşamaları anlatılmış olan PCL/İF çözeltisi manyetik karıştırıcıda karışmaya bırakılmıştır. Elektrolif çekiminden 1 saat öncesinde çözelti içerisinde oranları %3 ve %15 olacak miktarlarda kurkumin eklenmiş ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılmaya devam edilmiştir. %3'lük CR/PCL/İF çözeltisinden başarılı bir şekilde homojenlik elde edilirken, %15'lik çözeltide istenilen homojenlik yakalanamamış ve Şekil 55'de görüleceği gibi kurkumin çözünmesi tam olarak gerçekleşmemiştir. Bu sebeple deneyimizde asıl kullanacağımız oran olarak bundan sonraki çalışma aşamalarında %3'lük kurkumin üzerinden devam edilmiştir.



Şekil 55- %15lik curcumin çözeltisi

### 6.5. Çözeltilerin Karakterizasyonları

İlaç salımı profilini inceleyeceğimiz nanolif yüzeyi oluşturmada kullandığımız %15'lik PCL, %3'lük PCL/CR ve %3'lük PCL/İF/CR çözeltilerinin viskoziteleri ölçülmüştür. Ölçüm öncesinde su girişi ve su çıkışı olmak üzere iki hortumu bulunan soğutucu çözeltilerin yerleştirileceği çelik hazneye bağlanmıştır. Ölçüm sırasındaki ortam ısısını sabit tutabilmek için soğutucunun sıcaklığı 25°C'ye ayarlanmıştır. Çelik haznenin çeperleri arasında dolaşan su ısıyı sabit tutarak ortam koşullarının ölçüm sonuçlarını etkilemesi önlenmiştir.

Her bir çözelti sırayla viskozitemetrenin paslanmaz çelik haznesine 10 ml olacak şekilde doldurulmuştur. Spindle olarak SP21 kullanılmıştır.

Çözeltilerin pH ölçümleri için daha önceden de belirtildiği gibi EUTECH Ph 700 cihazı kullanılmıştır. Önceden kalibrasyonu gerçekleştirilmiş cihazın hassas ölçüm kolu çözeltilerin içerisine daldırılarak ölçümler sağlanmıştır.

Elektrik iletkenliği ölçümü için kondüktif ölçüm cihazı kullanılmıştır. Cihazın çalışma prensibi ve ölçüm şu şekilde gerçekleşir: Cihazın kolunda silindirik şeklinde birbirine paralel yerleştirilmiş halde bulunan elektrotlar bulunur. Alternatif gerilim uygulandığında elektrotlar bir akım üretir ve çözeltide bulunan katyonlar eksiye, anyonlar artıya doğru hareket eder. Çalışmamızda kullanılan çözeltilerin iletkenlikleri de bu elektrotların her bir çözeltiye tek tek daldırılması ile çözeltinin sahip olduğu serbest yük miktarları tespit edilerek ölçülmüştür.

### 6.6. Nanoliflerin Elektrolif Çekimleri

Nanolif yüzeylerin eldesi elektro lif çekim yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada iğne ucu olarak dış çapı 0,8 mm olan 21 G şırınga ucu kullanılmıştır. Şırınga olarak asitin verebileceği zararlara karşı cam şırınga kullanılmış, toplayıcı olarak ise alüminyum folyo kaplanmış metal plaka kullanılmıştır.

PCL/İF/CR nanoliflerinin oluşturan polimerlerin ayrı ayrı ve sırasıyla PCL/İF, PCL/CR çözeltilerinin elektro çekimleri gerçekleştirilmiştir. Çekimler sistematik bir parametre çerçevesinde gerçekleşmemiş her birinde en stabil jetin oluşabileceği parametreler denenerek gerçekleştirilmiştir.

İlk olarak PCL polimerinin formik asit içerisindeki %10'luk ve %15'lik çözeltilerinin elektrolif çekim denemeleri gerçekleştirilmiştir. Bu çözeltiler için kullanılan parametreler Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7-%10 ve %15 lik PCL çözeltisi elektro lif çekimlerinde kullanılan parametreler

|           | %10 PCL | %15 PCL |
|-----------|---------|---------|
| VOLTAJ    | 15 kV   | 20 kV   |
| AKIŞ HIZI | 2 mL    | 2 mL    |
| MESAFE    | 15 cm   | 15 cm   |

İkinci aşama olarak PCL/SF çözeltilerinin formik asit içerisindeki %10'luk ve %15'lik çözeltilerinin elektro lif çekim denemeleri gerçekleştirilmiştir. Burada kurkumin yüklenebilecek yüzeyi belirlememiz gerekeceğinden incelenen parametre sayısı daha fazla olmuştur. Her bir konsantrasyon değeri için en stabil jetlerin gözlemlendiği 3 ayrı parametre belirlenip bunlarda çekim denemeleri yapılmıştır. Mesafe olarak %10'luk PCL/İF'nin formik asit içerisindeki çözeltileri için 15 cm de; %15'lik PCL/İF polimerlerinin formik asit içerisindeki çözeltileri için 12 cm de sabit tutulmuştur. %10'luk ve %15'lik PCL/İF çözeltilerinin elektro lif çekimlerinde kullanılan parametreler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8- %10'luk ve %15lik PCL/İF çözeltilerinin elektro lif çekiminde kullanılan parametreler

|           | %10 PCL/İF |          |          | %15 PCL/İF |          |          |
|-----------|------------|----------|----------|------------|----------|----------|
|           | 1.Deneme   | 2.Deneme | 3.Deneme | 1.Deneme   | 2.Deneme | 3.Deneme |
| VOLTAJ    | 15         | 10       | 10       | 20         | 20       | 15       |
| AKIŞ HIZI | 2          | 3        | 2        | 1          | 2        | 2        |
| MESAFE    | 15         | 15       | 15       | 12         | 12       | 12       |

Son aşama olarak morfoloji olarak daha uygun olduğu belirlenen %3'lük kurkumin yüklenmiş olan PCL/İF/CR polimerlerinin formik asit içerisindeki çözeltilerinin elektro lif çekim denemeleri gerçekleştirilmiştir. Bu polimer çözeltileri için 9 farklı deneme yapılmıştır. Tablo 9'da görüleceği gibi, voltaj olarak

20-25 Kv; akış hızı olarak 1 ml ve 2 ml ve 3 ml akış hızları kullanılmış, aradaki mesafe ise 10-20 cm arası değerler kullanılmıştır.

Tablo 9- %10'luk ve %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr çözeltilerinin elektrolif çekiminde kullanılan parametreler

|           | 1.Deneme | 2.Deneme | 3.Deneme | 4.Deneme | 5.Deneme |
|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| VOLTAJ    | 25       | 25       | 20       | 25       | 20       |
| AKIŞ HIZI | 2        | 2        | 2        | 1        | 3        |
| MESAFE    | 20       | 12-15    | 12-15    | 12-15    | 20       |

## 6.7. Nanoliflerin Karakterizasyonları

### 6.7.1. SEM

Elektro lif çekimleri gerçekleştirilen nanolif yüzeylerin morfolojik yapıları taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile analiz edilmiştir. Yüzeyin inceliği ve toplayıcı plakadan çıkarma gücü nedeniyle, alüminyum folyo üzerinden çıkartılmadan işlemler gerçekleştirilmiş, çift taraflı karbon bantlar ile makinelerin tutucularına yerleştirilmiştir. Yaklaşık 0.5cm x 0.5cm ebatlarındaki numunelerin analizleri Carl Zeiss 300VP SEM Cihazı kullanılarak 3 kV altında yapılmıştır. Analize başlamadan önce iletkenliğin sağlanması ve daha net görüntü için numuneler argon atmosferinde altın kaplanmışır.



Şekil 56- Altın kaplama işlemi sonrası nanolif yüzeylerin görünüşü

SEM analizi yapılan numunelerin lif çapları Image-J Görüntüleme ve Ölçüm Programı ile incelenmiştir. Bu program ile yapılan inceleme sonucunda lif çap dağılımı, maksimum ve minimum çap değerleri standart sapma değerleri belirlenip grafikleri oluşturulmuştur.

### 6.7.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopise (FTIR) Ölçümü

Fourier Transform Infrared (FTIR) tekniğinde bir yüzeydeki moleküllere özgü titreşimler yardımıyla belirli frekans değerlerindeki sinyaller yardımıyla moleküllerdeki fonksiyonel gruplar analiz edilir.

Çalışmanın bu bölümünde PCL, PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/ KR nanoliflerinin yapılarında bulunan fonksiyonel grupların (metil, metilen, karbonil, aldehit, keton, amid, hidroksil gibi) karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

### 6.7.3. Temas Açı Ölçümleri

Sıvının katı yüzeyine kolaylıkla yayılıp adhezyon oluşturabilme yeteneğine ıslatma denir. Islatma sırasında sıvının katı yüzey ile arasında oluşan açıya temas açısı ve ıslanılabilirlik ile arasında ters orantılı bir ilişki vardır (ÖZDEMİR, 2017).

Bu çalışmada kullanılan PCL, PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/KR nanolif numunelerin temas açısı ölçümleri Attension Teta ölçüm cihazı ile yerleştirilen damla tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Bu tekniğe göre yaklaşık 5cm x 5cm boyutlarında hazırlanan nano yüzeylerin üzerine mikropipet yardımıyla damlacıklar yerleştirilmiştir. Mikropipetten serbest bırakılan damlanın numune yüzeyine yerleşme anı ve sonrasında yaklaşık 3sn içindeki şekli bilgisayar tabanlı hızlı kamera yardımıyla kaydedilmiş ve bilgisayar monitörüne aktarılmıştır. Damlanın nano yüzeydeki aldığı şekil ve yüzeyle damla arasında oluşan açı incelenmiştir.

### 6.7.4. Su Tutuculuk

Nano lif yüzeylerin suyu emme kabiliyetleri ölçülmüştür. Bunun için PCL, PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/KR nano lif yüzeylerinin her birinden yaklaşık 2 cm x 2 cm boyutlarında numuneler hazırlanmış ve başlangıç ağırlıkları belirlenmiştir. Bir miktar saf su içerisinde yaklaşık 24 saat bekletilmişlerdir. Islak halde ağırlıkları ölçülerek bünyelerinde taşıdıkları su miktarları belirlenmiştir. Bu analiz için kullanılan formül şöyledir:

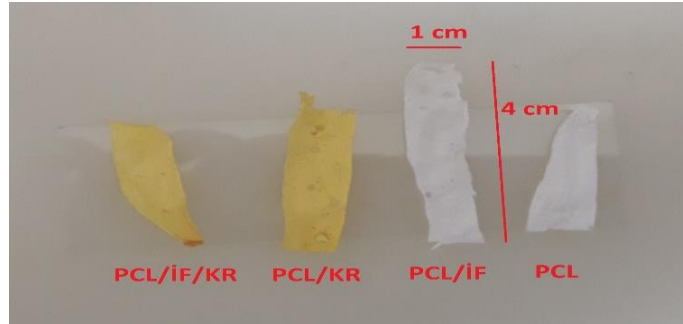
$$\% \text{Su Emicilik} = \frac{M_2 - M_1}{M_1} * 100$$

M<sub>1</sub>: İlk kütle

M<sub>2</sub>: Islak kütle

### 6.7.5. Mekanik Dayanım Ölçümü

Yara örtüsü olarak kullanılacak olan nano yüzeylerin mekanik dayanımları ölçülmüştür. Bunun için 1x4 cm boyutlarında nano yüzeyler sırayla Zwick Roell Z010 cihazında çekme testine sokulmuştur. Ölçüm sırası Şekil 57’de görüleceği gibi PCL- PCL/İF- PCL/KR- PCL/İF/KR olarak yapılmıştır.



Şekil 57-Mekanik dayanım testinde kullanılan numuneler ve ebatları

Cihazın alt-üst çeneleri arasına nano yüzeylerin 1cm'lik kısımları kısırılmıştır.İki çene arasında 2cm'lik nano yüzey serbest halde bırakılmıştır. Başlangıç kuvveti 0N olarak ayarlanıp çekme kuvveti uygulanmıştır. Çekme işlemi nanoyüzeylerin ilk yırtılma anına kadar devam ettirilmiş ve yüzeylerin kopma anlarındaki uzama yüzdeleri, uzama miktarları ve kopma anında uygulanan kuvvetler not edilmiştir. PCL, PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/KR nanoliflerinin her biri için 3 farklı ölçüm yapıp ortalamaları alınmıştır. Kalınlıkları ölçülen numunelerin kopma mukavemetleri MPa cinsinden hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.

## 6.8. Kontrollü İlaç Salım Testi

### 6.8.1. Kalibrasyon Eğrisi Oluşturma

Hassas terazide tartabileceğimiz en küçük değeri tartmaya çalışılmıştır. Daha sonra konsantrasyonu 0.1 mg/ml olacak şekilde üzerine etanol eklenmiştir. Stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bunun için;

Kurkumin → Mstd = 0.0037 g  
Vstd = 0.037 lt = 37 ml  
C = 0.1 mg/ml

Kütle çok fazla olduğu için kütle azaltılmıştır. Buna göre;

Kurkumin → Mstd = 0.0015 g  
Vstd = 0.015 lt = 15 ml  
C = 0.1 mg/ml

Bu aşamadan sonra seyreltme işlemine geçilmiştir. Seyreltme işlemi için %70'lik etanol+su (21 ml etanol + 9 ml su) kullanılmıştır. 0.1 mg/ml konsantrasyondaki kurkumin çözeltisinden 2ml alınıp başka bir kaba konulmuştur. Üzerine seyreltmek için 2ml etanol+su eklenmiştir. Böylece yarı yarıya seyreltmıştır (C2= 0.05 mg/ml) . Ardından seyreltilen çözeltiden 2ml alınıp başka kaba konulmuş ve bunun üzerine 2ml etanol+su eklenmiştir. Böylece yine konsantrasyonu yarı yarıya düşürülmüştür (C3= 0.025 mg/ml). Her seferinde konsantrasyonu yarı yarıya düşürerek seyreltme işlemine devam edilmiştir.

Yapılan seyreltmeler Tablo 10'da listelenmiştir:

Tablo 10- İlk yapılan seyreltme işlemi adımları ve konsantrasyonlar

| SEYRELTME                | KONSANTRASYON  |
|--------------------------|----------------|
| Başlangıç konsantrasyonu | 0.1 mg/ml      |
| 1.seyreltme              | 0.05 mg/ml     |
| 2.seyreltme              | 0.025 mg/ml    |
| 3.seyreltme              | 0.0125 mg/ml   |
| 4.seyreltme              | 0.00625 mg/ml  |
| 5.seyreltme              | 0.003125 mg/ml |

Yapılan seyreltmeler sonunda spektrofotometreye çözeltiler sıra ile yerleştirilmiştir. 1. yuvaya sadece etanol konulmuş; 2. yuvaya başlangıç

konsantrasyonu olan 0.1 mg/ml lik çözelti konulmuştur. Daha sonra sıra ile seyreltilen çözeltiler konulmuş ve ölçüm yapılmıştır. Ölçüm sonunda hazırlanan kalibrasyon eğrisi incelenmiştir.

Kullanılan çözeltilerin konsantrasyonları çok yüksek olduğundan sonuçlar 1 in üzerinde çıktığı görülmüştür. Bu durumda bulunan sonuçlar istenilen aralık dışında olduğundan yeniden seyreltme işlemi yapılmıştır.

Yeni yapılan seyreltme işlemi ile ilgili tablo şu şekildedir:

*Tablo 11-Son yapılan seyreltme işlemi adımları ve konsantrasyonlar*

| SEYRELTE    | KONSANTRASYON    |
|-------------|------------------|
| 1.seyreltme | 0.0015625 mg/ml  |
| 2.seyreltme | 0.00078125 mg/ml |
| 3.seyreltme | 0.00039062 mg/ml |
| 4.seyreltme | 0.00019531 mg/ml |

Bu seyreltmelerin sonunda yine aynı şekilde sıra ile yuvalara çözeltiler yerleştirilip spektrofotometrede ölçüm yapılmıştır. Ölçüm sonunda bulunan sonuçlar ile kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur.

### 6.8.2. İlaç Salım Ortamının Hazırlanması

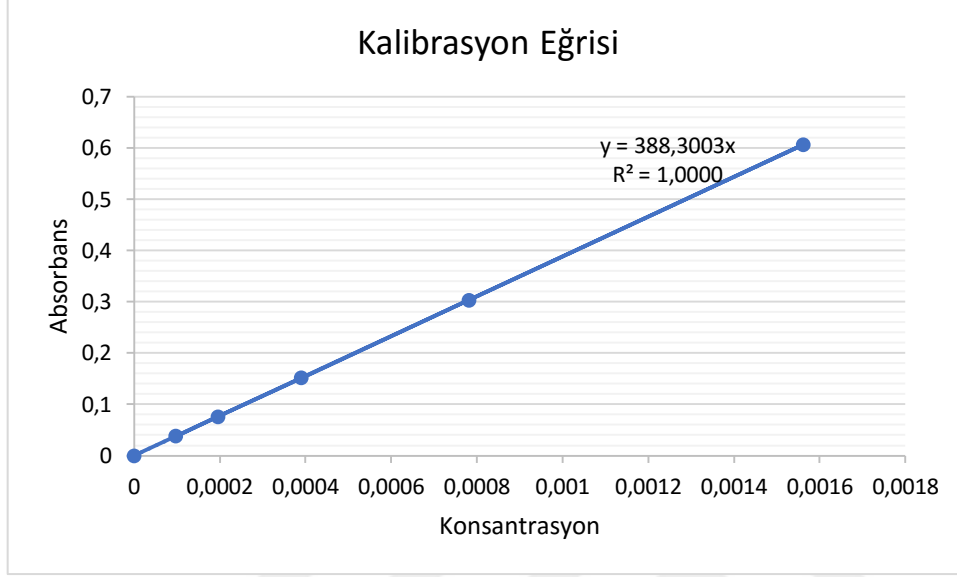
Kesikli salım testleri yaklaşık 20 gün boyunca devam ettirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında alınan örnekler UV-spektrofotometrede ölçüm yapılarak ortama salınan ilaç miktarı tespit edilmiştir.

Salım ortamı olarak 200 ml'lik %70'lik etanol içerisinde pbs tableti atılarak çözelti hazırlanmıştır. Bunun için 140ml etanol 60ml saf su ile seyreltilmiş ve 1 pbs tableti çözdürülmüştür. Salımın etkili bir şekilde gerçekleşebilmesi için şu şekilde bir düzenek oluşturulmuştur: 3 ayrı cam beher içerisinde 10ml'lik salım ortamı içerisinde kütleleri önceden ölçülmüş olan 1x12cm ebatlarında nanolif yüzeyler lifli yüzeyleri iç kısma gelecek şekilde Şekil 58'daki gibi beherin kenarlarına sarılmıştır. Böylece tüm salım ortamının nanolif yüzeyle teması sağlanmıştır. Manyetik karıştırıcıda 150rpm'de bırakılan numunelerden 1, 2, 3, 4, 5 saat, 1 hafta ve 2 hafta sonra örnekler alınarak ölçümler yapılmıştır.



*Şekil 58-İlaç salım ortamları*

Belirli zaman aralıklarında her bir numuneden 1ml örnek alınıp spektrofotometrenin cam küvetlerine konulmuş ve spektrofotometrede 427 dalga boyundaki absorbans değerleri ölçülmüştür. Her ölçüm sonrasında ölçülen çözelti salım ortamına tekrar geri konulmuştur. Böylece yeni numune eklenerek oluşabilecek seyrelme problemi sonucu oluşabilecek ölçüm sapmaları önlenmiş olmuştur. Elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 59’da gösterilmiştir.



Şekil 59-İlaç salımı için oluşturulan kalibrasyon eğrisi

## 7. BULGULAR

### 7.1. Çözelti Karakterizasyonları

Tablo 12’de %10 ve %15 konsantrasyona sahip PCL, %15 konsantrasyona sahip PCL/ İF, %15 ve %3 kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/ İF/ KR çözeltilerinin pH değerleri verilmiştir. Ölçümler 28°C’de yapılmıştır.

Tablo 12- Çalışmada kullanılan numune çözeltilerinin pH değerleri

| NUMUNE           | PH DEĞERİ |
|------------------|-----------|
| %10 PCL          | 0,34      |
| %15 PCL          | 0,37      |
| %15 PCL / İF     | 0,51      |
| %15 PCL / KR     | 0,53      |
| %3 PCL / İF / KR | 0,58      |

Tablo 12’de görüldüğü gibi numune çözeltileri yüksek oranda asidik özellik göstermiştir. Bunun sebebi elektro çekim süreci için hazırlanan çözeltilerde çözgen olarak kullanılmış olan formik asittir. Çözelti konsantrasyonunun artışı ve çözeltiye eklenen polimerlerin artışı numunenin pH değerini bir miktar arttırsa da asidik özellikleri yine de tüm numunelerde çok yüksek oran olarak görülmüştür.

Tablo 13’de %10 ve %15 konsantrasyona sahip PCL, %15 konsantrasyona sahip PCL/ İF, %15 ve %3 kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/ İF/ KR

çözeltilerinin iletkenlik değerleri verilmiştir. Ölçümler 26-28°C arasındaki koşullarda yapılmıştır.

*Tablo 13-Çalışmada kullanılmış numune çözeltilerinin iletkenlik değerleri*

| NUMUNE           | İLETKENLİK<br>( $\mu S/cm$ ) |
|------------------|------------------------------|
| %10 PCL          | 346                          |
| %15 PCL          | 349                          |
| %15 PCL / İF     | 391                          |
| %15 PCL / KR     | 380                          |
| %3 PCL / İF / KR | 411                          |

Tablodan da görüldüğü gibi çözeltiler içerisindeki polimer artışı iletkenlik üzerinde çok azda olsa bir artış etkisi yaratmıştır. PCL çözeltilerinin konsantrasyonlarındaki artış ise iletkenliğin artmasına sebep olmuştur.

Tablo 14’de %10 ve %15 konsantrasyona sahip PCL, %15 konsantrasyona sahip PCL/ İF, %15 ve %3 kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/ İF/ KR çözeltilerinin viskozite değerleri verilmiştir. Ölçümler cihaz üzerinden sabitlenmiş 26°C sıcaklık koşullarında yapılmıştır.

*Tablo 14-Çalışmada kullanılmış numune çözeltilerinin viskozite değerleri*

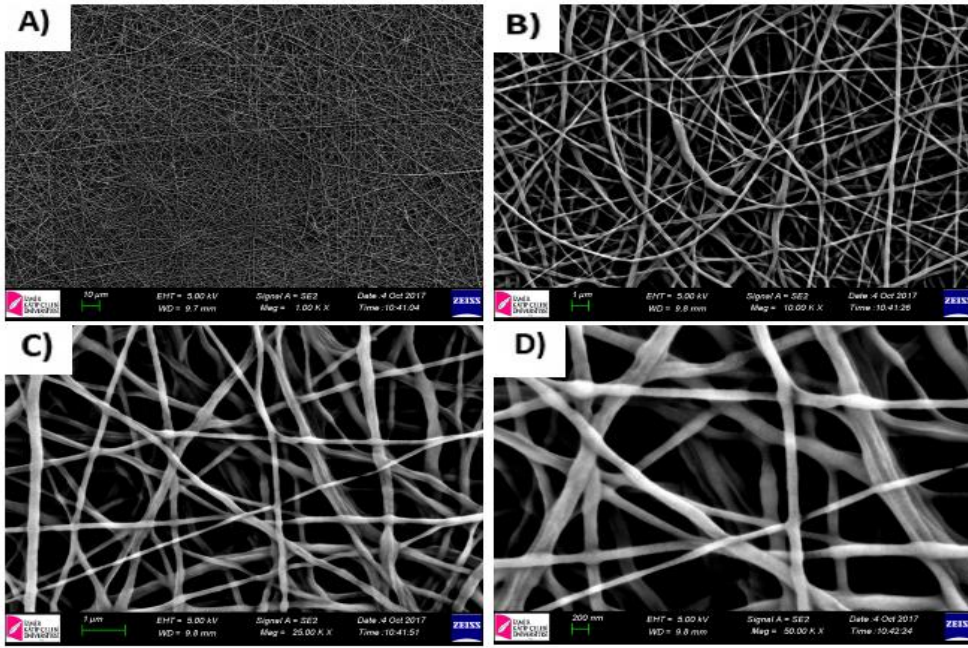
| NUMUNE           | VİSKOZİTE (CP) |
|------------------|----------------|
| %10 PCL          | 2637           |
| %15 PCL          | 2515,7         |
| %15 PCL / İF     | 1802,2         |
| %3 PCL / İF / KR | 955,4          |

PCL çözeltileri arasındaki viskozite değerlerine bakıldığında polimer konsantrasyonunun artışının viskozite değeri üzerinde bir azalmaya yol açtığı görülmektedir. Ayrıca çözelti içerisindeki madde yoğunluğunun artışı direnci arttırdığı, kesme hızını düşürdüğü ve buna bağlı olarak viskozite değeri üzerinde azaltıcı etki yaptığı görülmektedir.

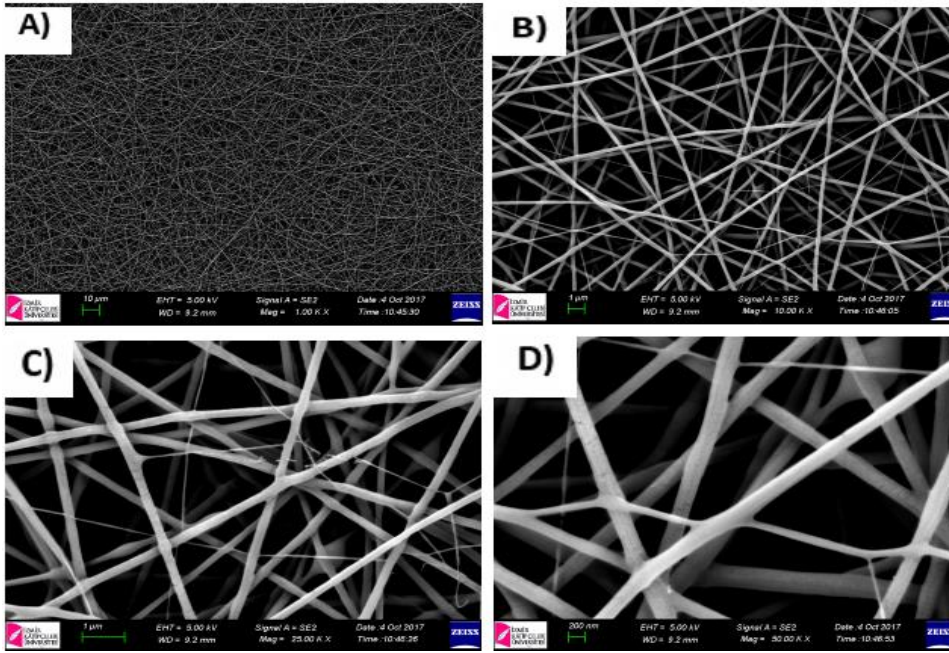
## 7.2. Nanoliflerin Karakterizasyonları

### 7.2.1. SEM

Farklı parametreler denenmesi sonucunda elde edilen nano yüzeyler arasından en düzgün morfolojiyi seçmek ve deneyin bir sonraki basamağına hangi parametrelerle devam edeceğimize karar vermek için elde ettiğimiz her bir numunenin taramalı elektron mikroskobu altındaki görüntüleri incelenmiştir. İlk olarak Şekil 60’da görüleceği gibi %10 ve %15 konsantrasyona sahip PCL nanolif yüzeylerinin SEM görüntüleri incelenmiştir.



Şekil 60-%10 Konsantrasyona sahip PCL nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı: 2 ml/h Voltaj:15 Kv (A)1.00 kx B)10.00 kx C)25.00 kx D) 50.00 kx)

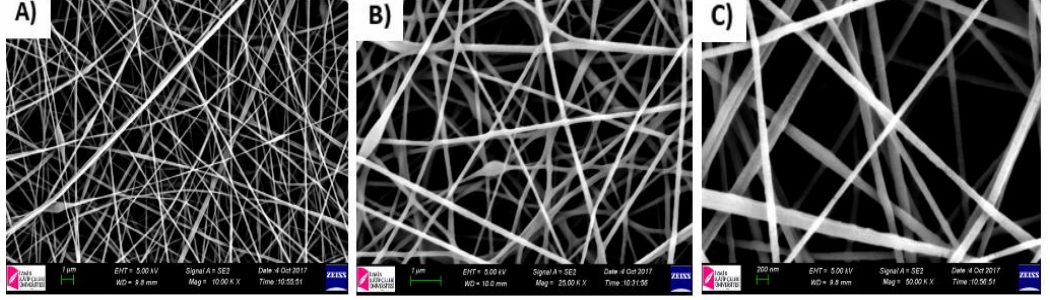


Şekil 61- %15 Konsantrasyona sahip PCL nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı: 2 ml/h Voltaj:20 Kv (A)1.00 kx B)10.00 kx C)25.00 kx D) 50.00 kx)

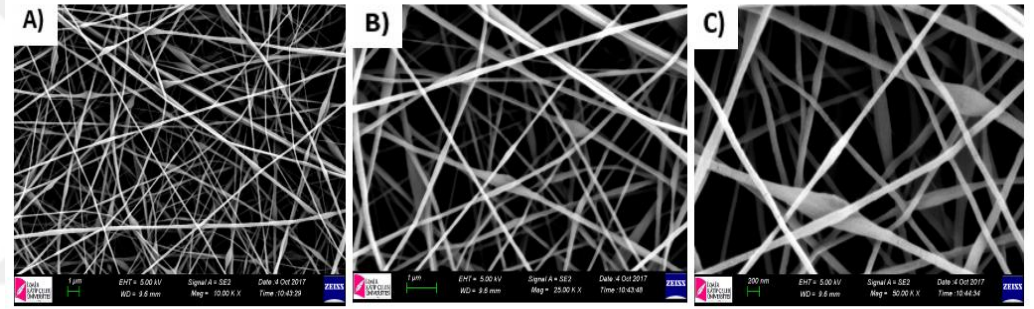
Şekil 61’de gösterilen SEM görüntülerinde de olduğu gibi hem %10 hem de %15 konsantrasyona sahip PCL çözeltilerinin elektro lif çekiminde boncuklanma olmayan nanolifler elde edilmiştir. Ancak daha detaylı incelendiğinde %15 konsantrasyona sahip çözeltiden daha düzgün yapıda nanolifler elde edilmiştir. %10 konsantrasyona sahip nanoliflerde SEM görüntüsünde de görüldüğü gibi boyun oluşumuna rastlanmıştır. Konsantrasyonun %15 e çıkarılmasıyla daha yoğun bir çözelti elde edilmesinden dolayı akış hızı 20 ml/h ‘ye çıkartılmıştır.

Voltajın arttırılması lif çaplarının daha ince ve uniform bir yapı kazanmasını sağlamıştır.

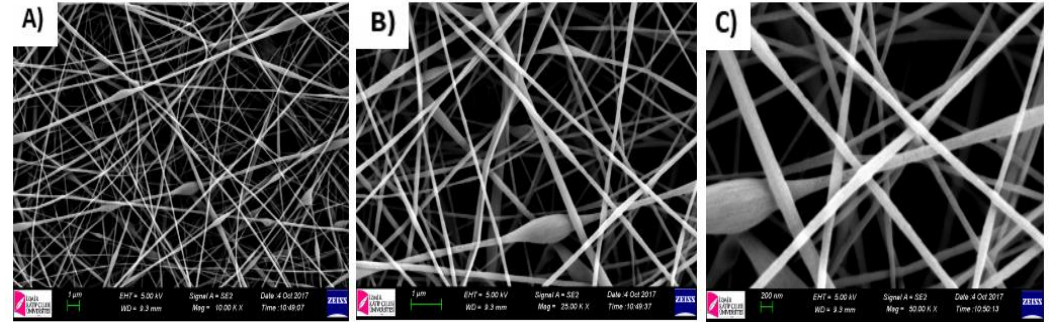
Her iki konsantrasyondaki PCL çözeltisinde de hemen hemen boncuksuz ve uniform yapılar elde edilmesinden sonra bir sonraki aşamada her iki konsantrasyon üzerinden farklı parametreler ile ilerlenmeye devam edilmiştir. 6.6'da bahsedildiği gibi daha fazla parametre ile denemeler gerçekleştirilmiştir.



Şekil 62-%10 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:2 ml/h Voltaj:15 Kv (A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx)



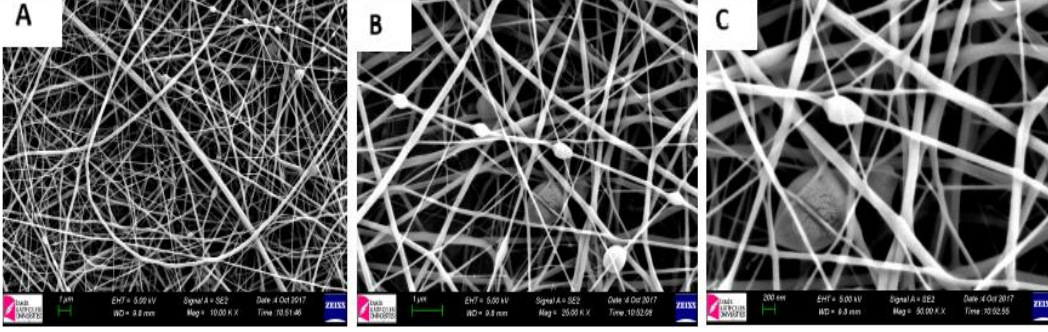
Şekil 63- %10 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:3 ml/h Voltaj:10 Kv (A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx)



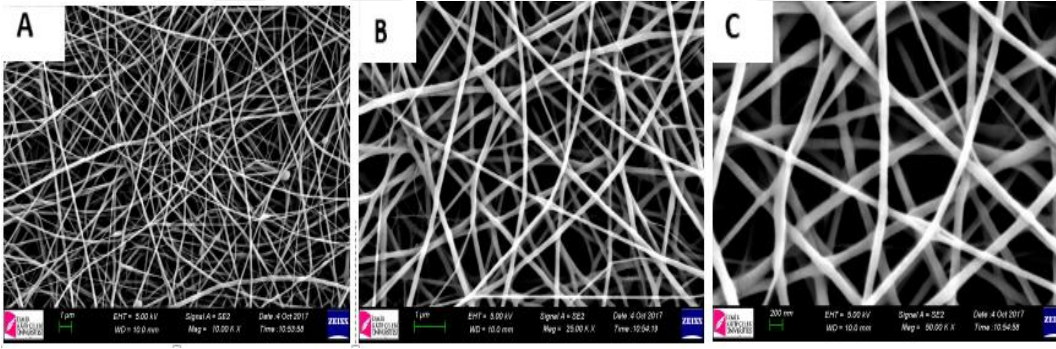
Şekil 64- %10 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:2 ml/h Voltaj:10 Kv (A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx)

%10 konsantrasyona sahip çözeltiden elde edilen nanoliflerin SEM görüntülerine bakıldığında yapıların tamamında boncuklu bir yapı hakim olduğu görülmektedir. Şekil 63 ve Şekil 64'te görüldüğü gibi uygulanan voltajın 15 Kv'tan 10 Kv'a düşürülmesi yapıdaki boncuklanmasının artması yönünde etki yapmıştır. Her bir numune örneğinde boncuklanmanın oluşumunun yanı sıra boncuk yarıçapları incelendiğinde Şekil 64'te görülen numunenin boncuk yarıçapının diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Şekil 62'te elde edilen nano

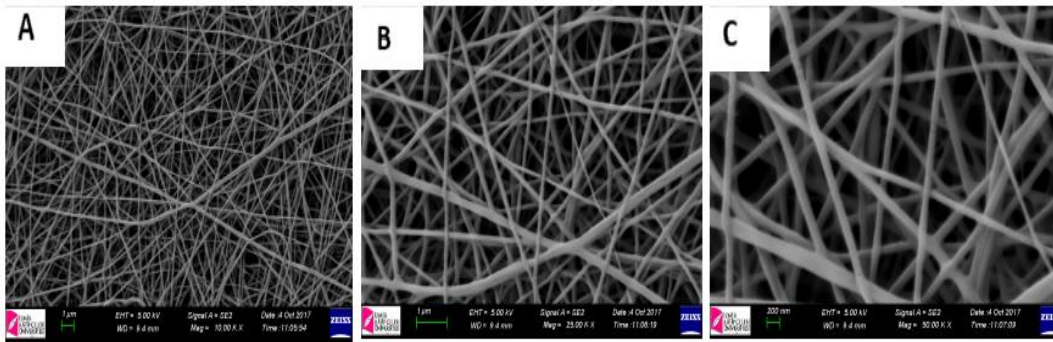
yüzeyde akış hızının 2 ml voltajın ise 15 kv'a çıkarılmasıyla 451 nm ile en düşük yarıçapa sahip boncuklar elde edilmiştir. Şekil 64'te ise aynı akış hızında voltajın 10 kv'a düşürülmesi ile boncuk yarıçapları 616.5 nm'ye çıkmıştır. Bu da uygulanan voltajın akış hızına kıyasla çok düşük kaldığının iğne ucuna pompalanan çözeltinin karşı plakaya ulaşabilmesi için yeterli elektriksel kuvvete sahip olmadığını göstermektedir.



Şekil 65- %15 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:1 ml/h Voltaj:20 Kv (A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx)



Şekil 66- %15 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı: 2 ml/h Voltaj:20 Kv (A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx)

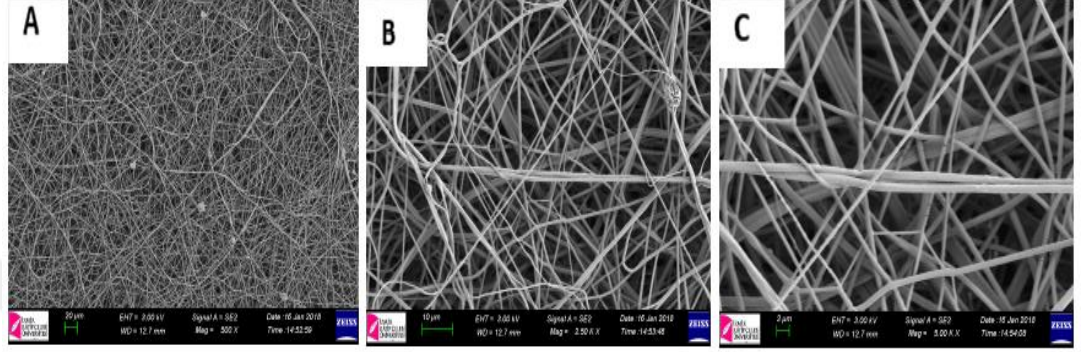


Şekil 67- %15 Konsantrasyona sahip PCL/İF nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:2 ml/h Voltaj:15 Kv (A)10.00 kx B)25.00 kx C) 50.00 kx)

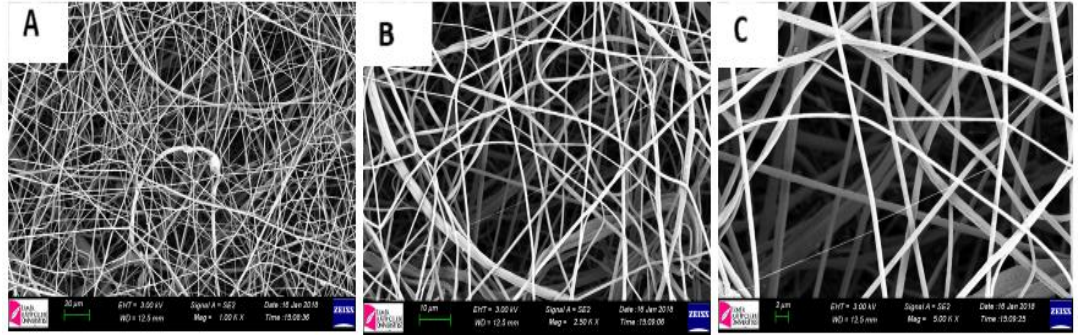
%15 konsantrasyona sahip nano yüzeylerin SEM görüntüleri incelendiğinde bazı parametre denemelerinde boncuklu yapı gözlenirse de düzgün uniform bir yapı üretilebilmiştir. Akış hızının 1 ml olarak denendiği Şekil 65'da boncuklanma oranı en yoğundur. Uygulanan voltajın sabit tutulup akış hızının 2 ml'ye çıkartıldığı durumda (Şekil 66) gözlenen boncuklanma, akış hızının 1 ml olduğu ( Şekil 65) nazaran daha az olmuştur. Bu sorun akış hızının uygulanan voltaja göre fazla

düşük kalması ve şırınga ucundaki çözeltide çok fazla yük birikmesi sonucu kararsız bir yapının oluşmasıyla açıklanabilmektedir.

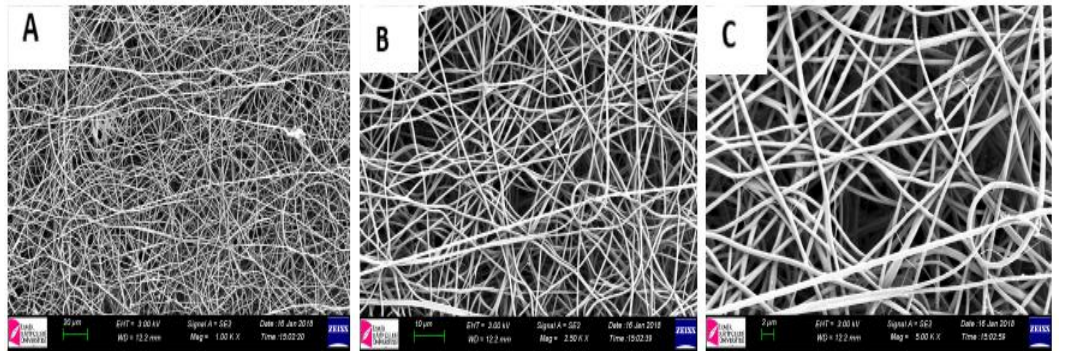
%10 ve %15 konsantrasyona sahip nano yüzeylerin SEM görüntüleri karşılaştırıldığında konsantrasyonun %15'e çıkarılmasıyla daha düzgün yapılar elde edildiği görülmüştür. Konsantrasyonun artırılmasıyla uygulanacak voltajında artırılması gerekmiştir. %10 ve %15 konsantrasyona sahip nanoliflerin yarıçaplarında çok büyük farklar görülmemiş olmasına rağmen en düz morfolojiye sahip lifler Şekil 67'de görüldüğü gibi %15 konsantrasyona sahip PCL/ İF nanoliflerinde elde edilmiştir.



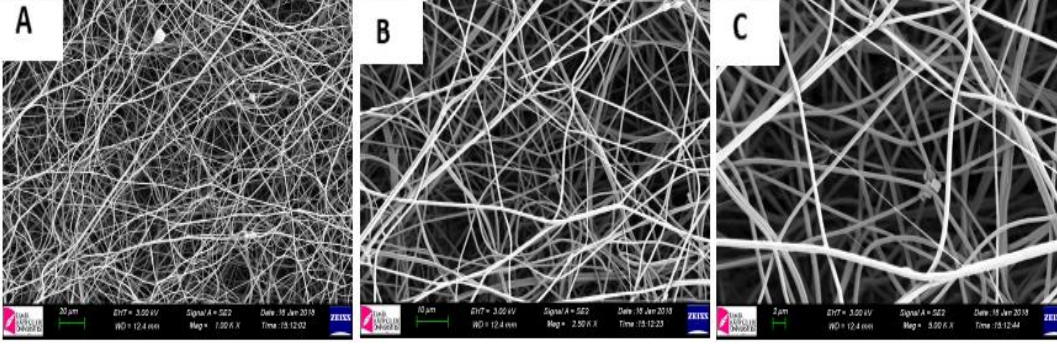
Şekil 68- %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:2 ml/h  
Voltaj:25 Kv Mesafe: 20 cm( A) 500 x B)2.50 kx C) 5.00 kx)



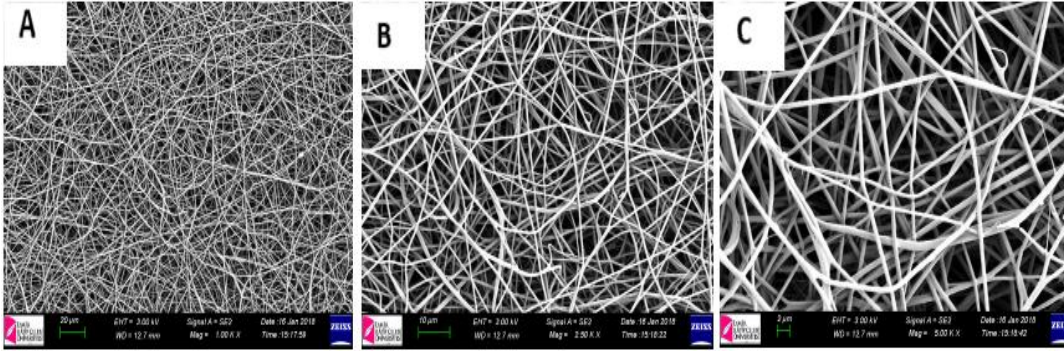
Şekil 69- %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:2 ml/h  
Voltaj:25 Kv Mesafe: 12-15 cm( A) 500 x B)2.50 kx C) 5.00 kx )



Şekil 70 - %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:2 ml/h  
Voltaj:20 Kv Mesafe: 12-15 cm( A) 500 x B)2.50 kx C) 5.00 kx)



Şekil 71- %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:1 ml/h Voltaj:25 Kv Mesafe: 12-15 cm( A) 500 x B)2.50 kx C) 5.00 kx)



Şekil 72- %3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/Kr nanolif yüzeyinin SEM görüntüleri Akış hızı:3 ml/h Voltaj:20 Kv Mesafe: 20 cm( A) 500 x B)2.50 kx C) 5.00 kx)

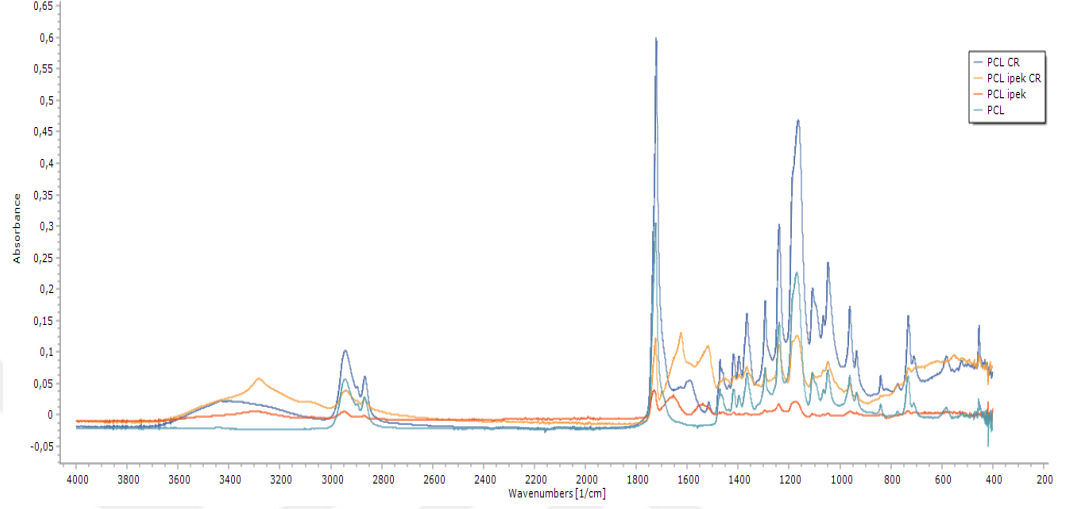
Çalışmamızın son basamağı olarak devam edilecek olan %3 kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nanoliflerinin SEM analizleri incelenmiştir. Kurkumin eklenmesiyle lif çaplarında önemli artışlar olmuştur. 180 – 300 nm arasında değişen lif çaplarına sahip PCL/İF nanoliflerinin yapısına kurkumin katılmasıyla çaplar 800 nme varan bir kalınlığa ulaşmışlardır.

Akış hızının 2 ml olarak çalışıldığı nano yüzeylerde istisnasız boncuklanmalara rastlanmıştır. Voltajın 20 kV'dan 25 kV'a çıkarılmasıyla artan yüzey gerilimi nedeniyle boncuklanmalar azda olsa azaltılsa da 2 ml akış hızının düzgün bir morfoloji için yeterli olmadığı görülmüştür. Voltajın sabit tutulup aradaki mesafenin azaltılması ise morfoloji olarak en kötü liflerin eldesiyle sonuçlanmıştır. Boncuklanmanın yanı sıra azalan mesafeyle, toplayıcıya gönderilen jetteki liflerin kuruması için yeterli zamanın olmaması nedeniyle çok kalın liflerin ve boyunların oluştuğu görülmüştür. Akış hızının 1 ml'ye düşürüldüğü Şekil 71'de lif yapılarının dengesizleştiği ve liflerin çapları arasında büyük farkların oluştuğu görülmüştür.

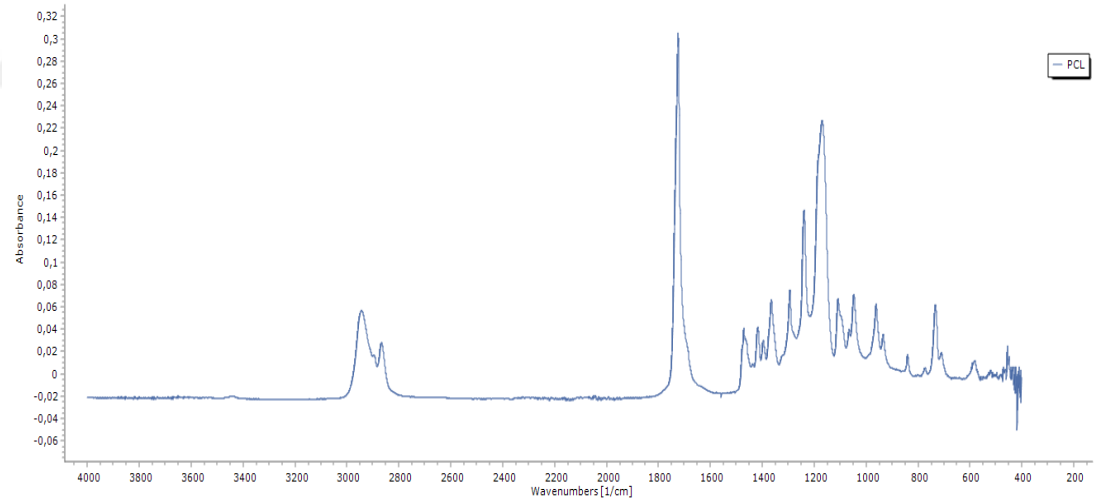
Parametrelerle yapılan denemelerin sonucunda Şekil 72'de görülen mesafenin 20 cm, voltajın 20 kV ve akış hızının 3 ml olarak çalışıldığı nanoyüzeyde en optimal ve düzgün morfolojideki lifler elde edilmiştir. Çalışmanın bundan sonrasında da bu parametrelerin kullanılmasına karar verilmiştir.

## 7.2.2. FTIR Sonuçları

Hazırlanan nano yüzeylerin kimyasal yapılarının tayini için Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopisi kullanılmıştır ve numunelere 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyu aralıklarında analiz yapılmıştır. Bu analiz için daha önce de belirtildiği gibi Nicolet iS50R FT-IR Spektrofotometresi kullanılmıştır. Analiz sonuçlarında her bir nano yüzeydeki pikler incelenmiş ve sahip olunan kimyasal yapı özetlenmiştir. Şekil 73’de PCL, PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/KR nano yapılarının FTIR sonuçları birlikte görülmektedir.

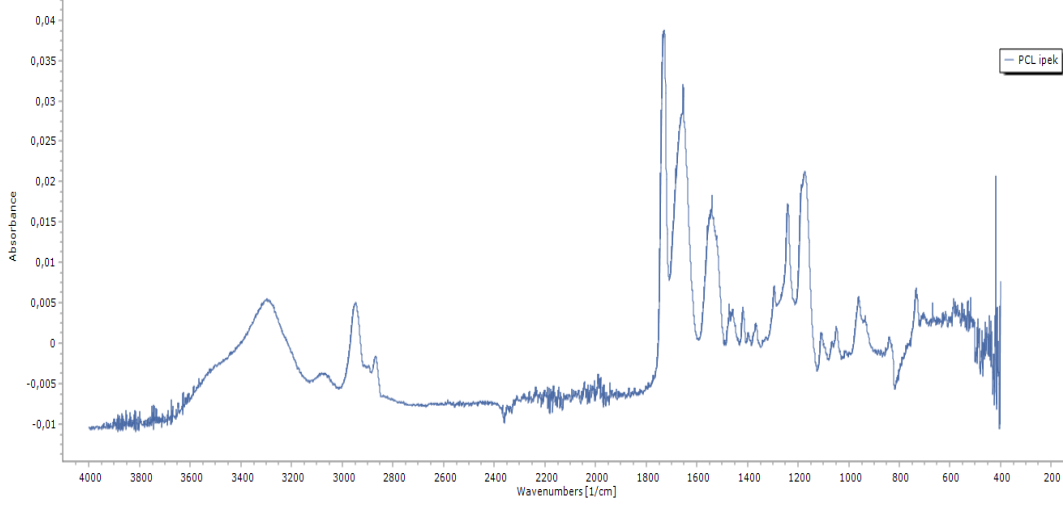


Şekil 73-PCL, PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/KR FTIR analizlerinin birlikte görünüşü



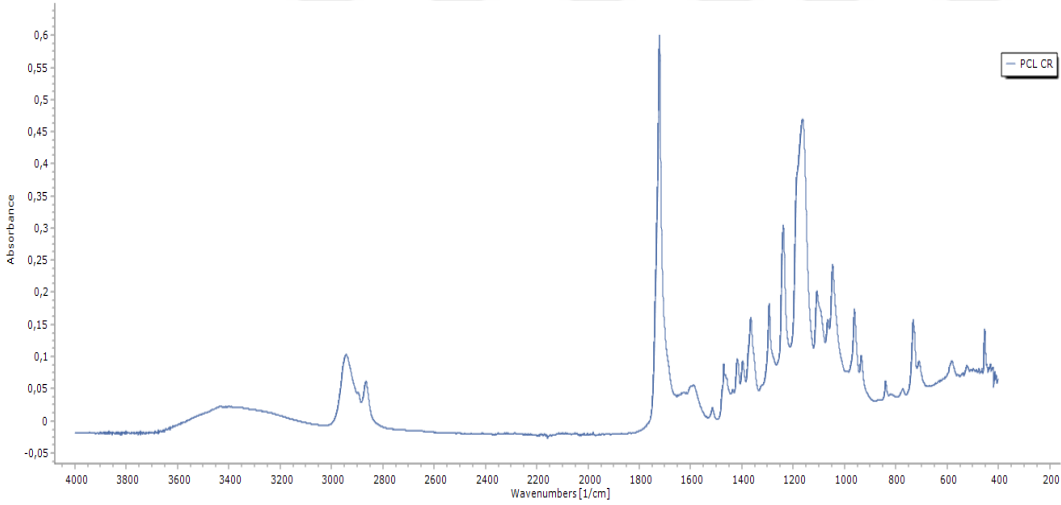
Şekil 74- %15'lik PCL nanolifinin FTIR görüntüsü

PCL nanolif yüzey için yapılan FTIR analizi sonucu oluşan titreşim piklerinden en belirgin olanlar belirlenmiştir. PCL’in FTIR spektrumunda görülen karakteristik pikler; 2867  $\text{cm}^{-1}$ ’de metil grubundan olan CH gerilmesi, 1724  $\text{cm}^{-1}$ ’de yapısındaki ester grubu C=O gerilmesi, 1169  $\text{cm}^{-1}$ ’de ise C-O-C gerilmesidir.



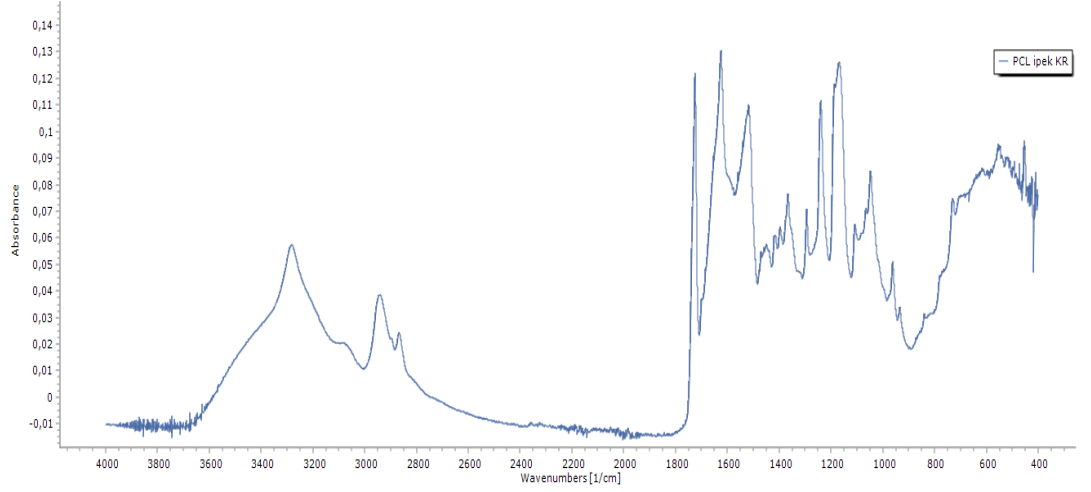
Şekil 75- %15'lik PCL/iF nanolifinin FTIR görüntüsü

Şekil 75'de %15 konsantrasyona sahip olan PCL/ipek fibroin nanolif yüzeyine ait FTIR analiz grafiği görülmektedir. PCL'deki karakteristik pikler burada da aynen görülürken ipek fibroinin de yapısındaki karakteristik yapıların oluşturduğu pikler görülmüştür. Saf PCL'de görülen C=O gerilmesi burada  $1729\text{ cm}^{-1}$ 'de, C-O-C gerilmesi  $1173\text{ cm}^{-1}$ 'de, CH gerilmesi ise  $2879\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. İpek fibroin yapısında bulunan  $\text{CH}_2$  gerilmesi  $1653\text{ cm}^{-1}$ 'de, N-H bağları ise  $3317\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmüştür.



Şekil 76- %3'lük PCL/KR nanolifinin FTIR görüntüsü

Şekil 76'de %3 kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/KR nanolif yüzeyin FTIR analizi sonuçları görülmektedir. Saf PCL nanolifinde görülen CH gerilmesi bu analizde  $2942\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda görülmektedir. Hem kurkuminin hem PCL'in yapısında ortak olarak buluna C=O bağları  $1721\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda pik oluşturmuştur.  $1164\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda ise C-O-C gerilmesi net bir şekilde görülmektedir. Kurkumin yapısında bulunan OH bağlarının  $3200\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$  dalga boyları arasında geniş bir eğim yarattığı gözlemlenmiştir.

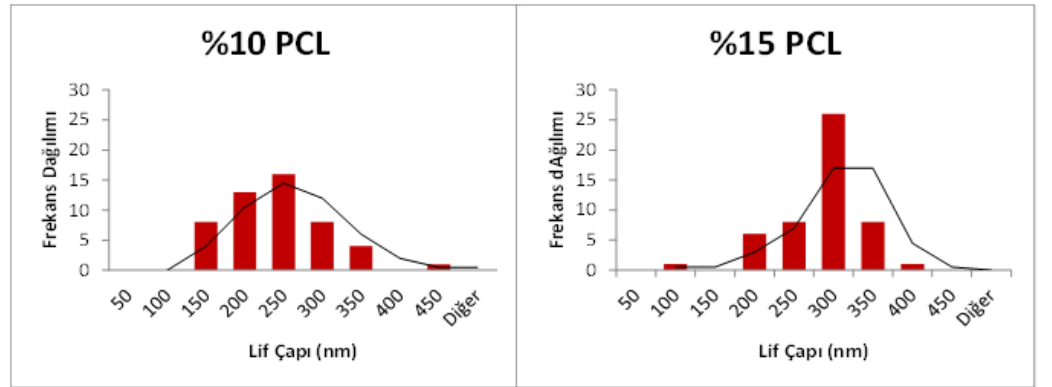


Şekil 77-%3'lük Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nanolifinin FTIR görüntüsü

Son olarak Şekil 77'de %3 kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nanolif yüzeyine ait FTIR analiz grafiği görülmektedir. Grafiği incelediğimizde nanolifimizi oluşturan polimerlerin tüm karakteristik pikleri net olarak görülmektedir. PCL yapısında bulunan C=O ester bağları burada  $1725\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda pik oluşturmuştur.  $2942\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda CH gerilmesi,  $1169\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda C-O-C bağlarının oluşturduğu pik görülmektedir. PCL ve kurkuminin yapısında bulunan  $\text{CH}_2$  bağları  $1624\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda pik oluşturmuştur. Kurkuminin yapısından OH bağları  $3200\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$  dalga boyları arasında bir eğim oluştururken;  $1518\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda ipeğin yapısında bulunan N-H gerilmesi görülmektedir.

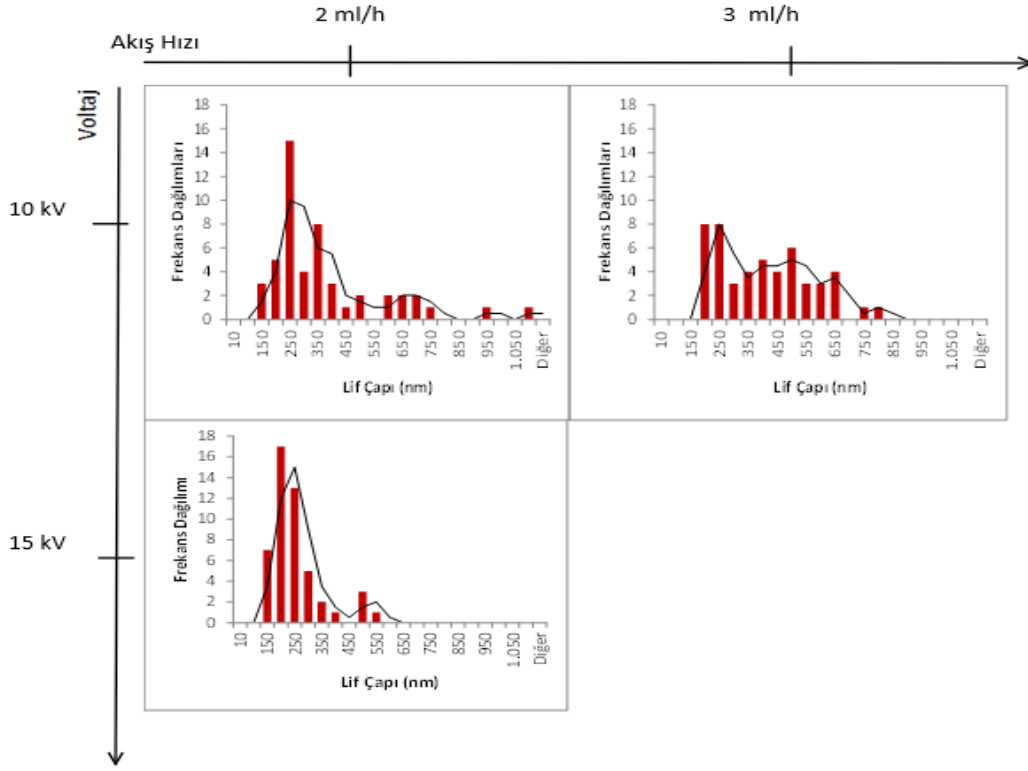
### 7.2.3. Lif Çapları Ölçüm Sonuçları

7.2.1'de SEM görüntü analizleri verilmiş olan deney numunelerinin lif çapları incelenmiştir. Bunun için SEM analizleri alınmış olan numunelerin SEM görüntüleri üzerinden 51 farklı lifin çapı ölçülmüştür.



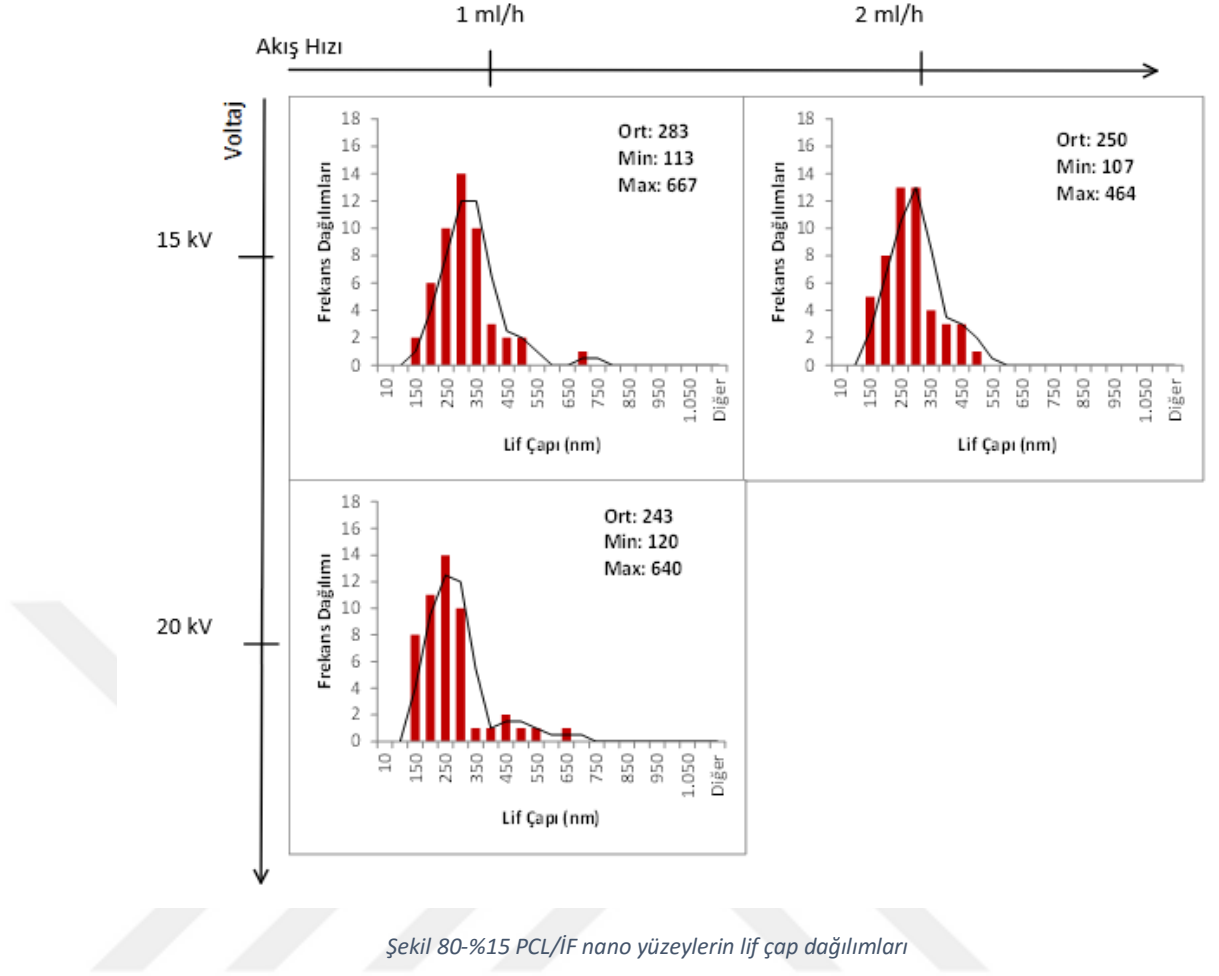
Şekil 78-%10 ve %15 konsantrasyona sahip PCL nano yüzeylerin lif çap dağılımlar

Şekil 78’de gösterilen %10 konsantrasyona sahip PCL nanoliflerinin lif çap dağılımlarına bakıldığında 100-500 nm arası değişen bir çap dağılımına sahip olduğu görülmektedir. %15 konsantrasyona sahip PCL nanoliflerinin lif çap dağılımına bakıldığında ise artan polimer konsantrasyonuna bağlı olarak lif çaplarında bir artış görülmektedir. En küçük lif çapı 100 nm, en büyük nanolif ise 370 nm olarak ölçülmüştür. %10 PCL nano lifinde 217 nm olan ortalama lif çapı %15 PCL nano lifinde 270 nm’ye yükselmektedir. Buradan çıkarılan sonuç artan polimer konsantrasyonunun lif çapını arttırıcı bir etki yaptığıdır.

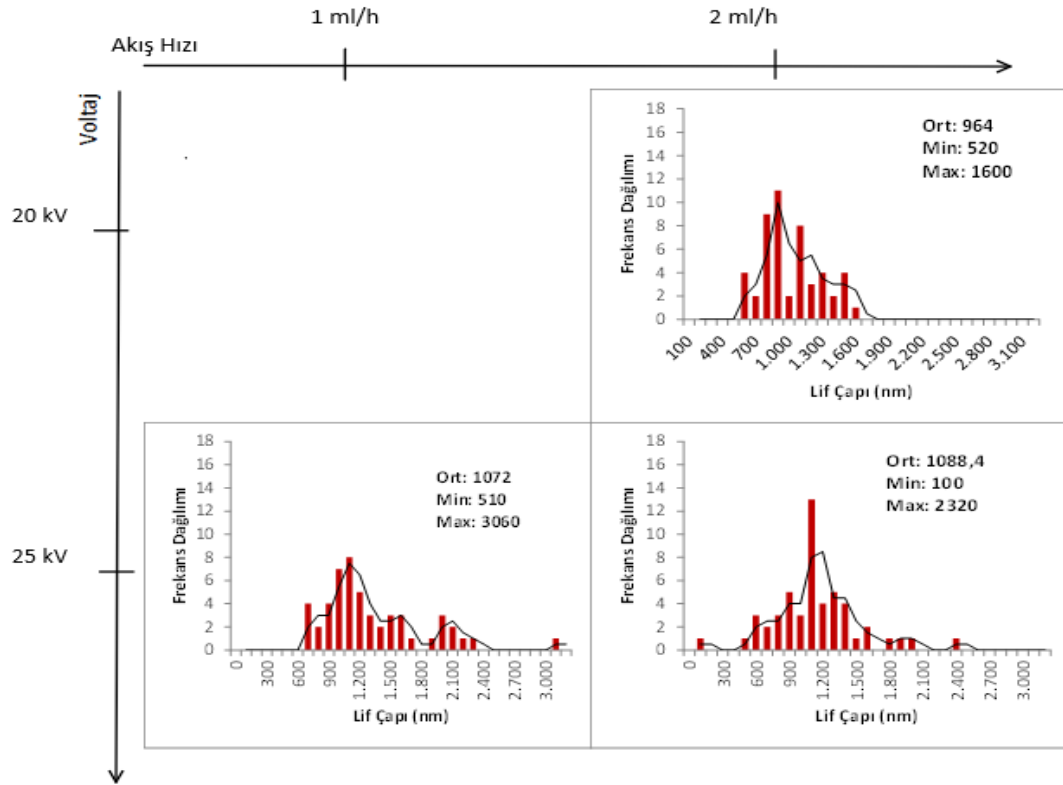


Şekil 79-%10 PCL/İF nano yüzeylerinin lif çap dağılımları

%10’luk PCL/İF nano liflerinin çaplarına bakıldığında farklı parametre denemelerinin lif çapı üzerinde etkili olduğu (Şekil 79) görülmektedir. Aynı akış hızı doğrultusunda voltajın artmasının ortalama lif çapını az bir miktar da olsa azalttığı görülmektedir. Boncuklanmanın fazla olmasından dolayı lif çap dağılımları çok fazla değişkenlik göstermektedir. Voltaj sabit tutulduğunda akış hızının arttırılması ise lif çapında artışa neden olmuştur. 2 ml/s akış hızında ortalama lif çapı 358 nm iken, akış hızının 3ml/s’e çıkarılmasıyla ortalama lif çapı 389 nm’ye yükselmiştir.

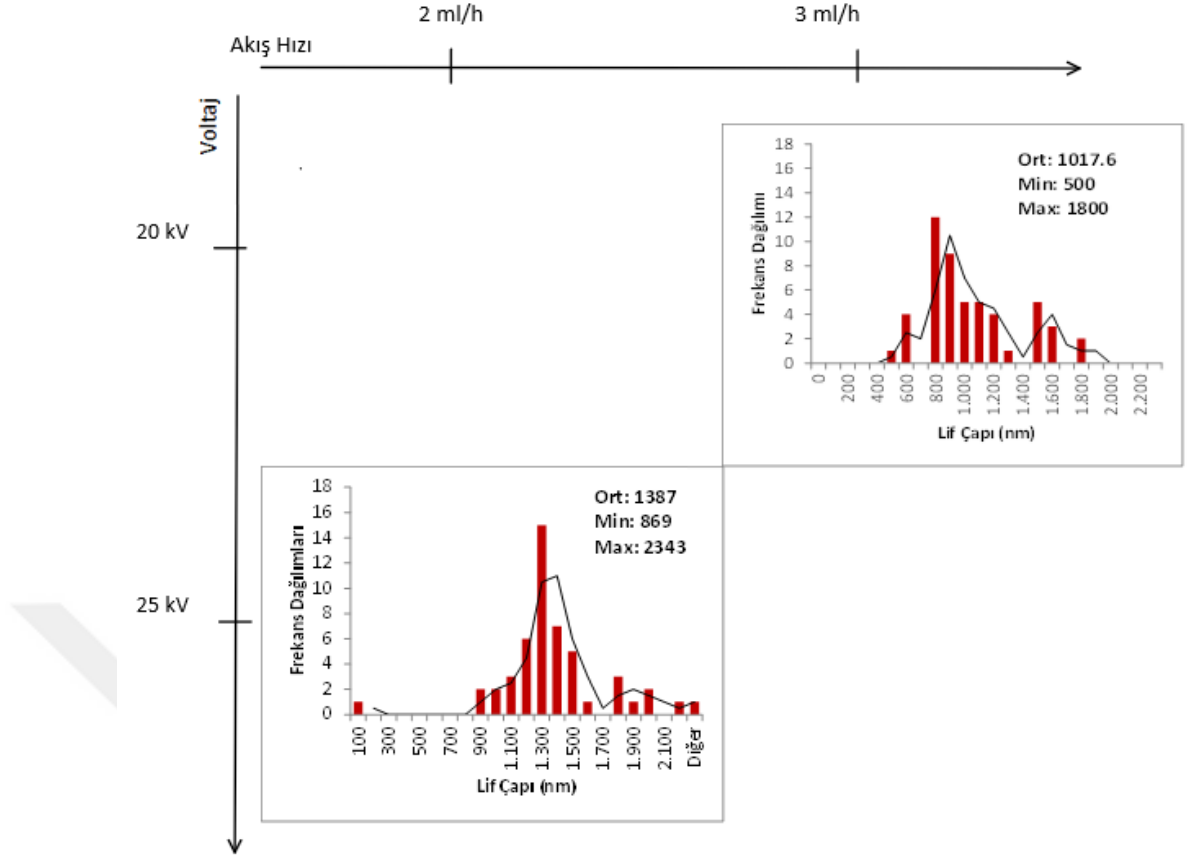


%15'lik PCL/İF nano liflerinin çaplarına bakıldığında burada da farklı parametre denemelerinin lif çapı üzerinde etkili olduğu Şekil 80'de görülmektedir. Akış hızı sabit tutulduğunda voltajın artırılması lif çapının artmasına neden olmuştur. 15 kV voltajda 250nm olan lif çapları voltajın 20 kV'da 283 nm'ye yükselmiştir. Bir diğer parametre olan akış hızına bakıldığında, voltaj sabit iken, akış hızının artırılması polimer miktarının artmasına bağlı olarak lif çaplarını arttırmıştır. Lif çaplarının dengesiz dağılımından dolayı 2ml/s akış hızı ve 20 kV voltajda lif çap dağılımı daha düzensiz olmuştur.



Şekil 81-%3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nano yüzeylerin lif çap dağılımları (12-15 cm mesafe)

Şekil 81’de görüleceği gibi %3 konsantrasyona sahip PCL/İF/KR nano yüzeylerin lif çaplarında voltaj ve akış hızının yanı sıra şırınga ile toplayıcı arasındaki mesafe de değerlendirilmiştir. Önce aradaki mesafenin 12-15cm arası olarak lif çekiminin gerçekleştirildiği nanoyüzeylerin lif çapları incelenmiştir. Akış hızının sabit tutulup voltajın arttırıldığı durumda lif çaplarında düşme meydana geldiği görülmüştür. Nano yüzey yapısında yer alan kalın liflerin etkisiyle grafikte çapı çok yüksek olan lifler meydana gelmiştir. Voltajın sabit olduğu durumlarda ise akış hızının 1ml/s’den 2ml/s’e çıkarılmasıyla lif çap ortalamasının 1072nm’den 1088nm’ye yükseldiği görülmüştür. Minimum ve maksimum lif çaplarının 1ml akış hızında daha yüksek olmasına rağmen ortalama lif çapına bakıldığında artan akış hızıyla ortalama lif çapının da arttığı görülmüştür. Yapılardaki boncuklanmalar nedeniyle grafikte lif çaplarında ani artış gösteren lifler olmuştur.



Şekil 82-%3 Kurkumin konsantrasyonuna sahip PCL/İF/KR nano yüzeylerin lif çap dağılımları (20 cm mesafe)

Şırınga ve toplayıcı plaka arasındaki mesafenin 20 cm olarak ayarlandığı lif çekimi sonucu elde edilen nanoliflerin çap dağılımları Şekil 82’de gösterilmiştir. Aradaki mesafenin 12-15cm’den 20cm’ye çıkarılmasıyla lif çaplarında genel anlamda bir artış meydana gelmiştir. 20cm’lik mesafeden çekim yapılan lifler incelendiğinde akış hızının 2ml/s voltajın 25 kV olduğu durumda ortalama lif çapı 1387nm iken; akış hızının arttırılıp voltajın düşürülmesi ortalama lif çapını 1017nm’ye düşürmüştür. Voltajın yüksek, akış hızının düşük olduğu durumda, boncuklu yapıya sahip liflerin grafikte ani yükselişlere neden olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra akış hızının yüksek voltajın düşük olduğu parametreler bize daha düzenli bir lif çap dağılımı göstermiştir.

#### 7.2.4. Temas Açı Ölçüm Sonuçları

PCL , PCL/ İF ve PCL/İF /KR nanoyüzeyleri üzerine damla metodu ile gerçekleştirilmiş olan temas açısı ölçüm sonuçları incelenmiştir. Literatürle paralel olarak PCL nanolifleri hidrofobik özellik göstererek en yüksek açığı göstermiştir. Bunun nedeni yapısındaki C=O ester bağları nedeniyle PCL polimerinin hidrofob bir yapısının olmasıdır. Hidrofob yapıya sahip PCL çözeltisine hidrofil yapıdaki ipek fibroini eklendiğinde temas açısında gözle görülür bir düşme görülmektedir. İpek fibroin yapısında bulunan amin grubu yüzeyi aktif hale getirerek nanoyüzeyin hidrofilliğinin artmasını sağlamıştır.

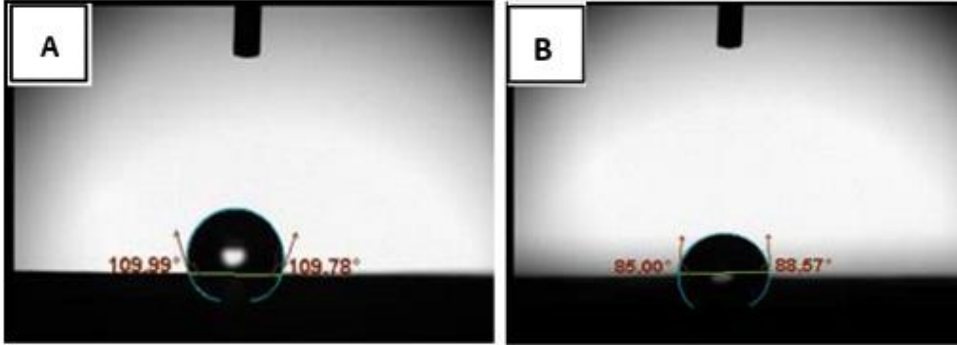
Tablo 15- PCL - PCL/İF - PCL/ KR - PCL/ İF/ KR nanoyüzeylerinin temas açısı ölçüm değerleri

|             | Time [s] | CA mean [°] |
|-------------|----------|-------------|
| PCL         | 2,30364  | 109,7951064 |
| PCL/ İF     | 2,231675 | 85,83866342 |
| PCL/ KR     | 0,287918 | 27,79211351 |
| PCL/ İF/ KR | 2,30365  | 17,13675382 |

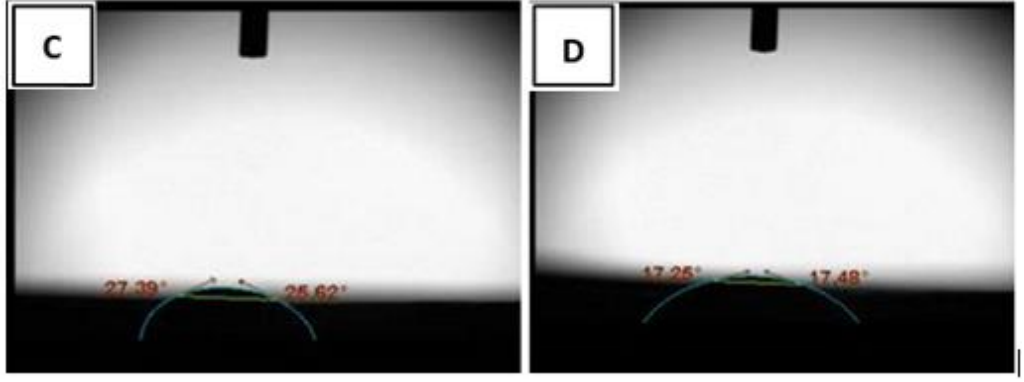
PCL ve kurkuminin karıştırılarak eldesi sağlanan nanoyüzeylerde ipekle olduğundan çok daha fazla hidrofil bir yapı elde edilmiştir. Kurkuminin hidrofil yapısı PCL polimerinin hidrofobluğunu örtterek temas açısının büyük ölçüde azalmasını sağlamıştır.

Deney çalışmamızda kullanılacak olan PCL/ İF/ KR nanoyüzeyinde yapılan analizde ise yüzeye damlatılan su damlasının neredeyse tamamının emilerek temas açısının 0°'ye en yakın ölçüsü elde edilmiştir. İpek fibroindeki amin grupları ve kurkumindeki aromatik yapılarla O-H bağları elde edilen nanolife yüksek oranda hidrofil yapı kazandırmıştır.

Şekil 83 ve Şekil 84'de PCL , PCL/ İF, PCL/KR ve PCL/İF/ KR nanoyüzeylerinin üzerine damlatılan su damlacıklarının hızlı kamera ile aynı saniyelerde çekilmiş temas açısı görüntüleri görülmektedir.



Şekil 83-Temas Açısı Ölçüm Sonuçları A) PCL B) PCL/ İF



Şekil 84-Temas Açısı Ölçüm Sonuçları C) PCL/ KR D) PCL/İF/KR

### 7.2.5. Mekanik Dayanım Testi Sonuçları

6.7.5’de anlatıldığı gibi nano yüzeylerin mekanik dayanım ölçümleri yapılmış ve çekme kuvveti karşısında nanoyüzeylerin kopma anındaki maksimum uzama değerleri ve yüzdeleri belirlenmiştir.

Tablo 16-Nano yüzeylere ait kopma mukavemeti test sonuçları

|           | Maksimum Kuvvet (N) | Kopma Mukavemeti MPa (N/mm <sup>2</sup> ) | Kopma Anındaki Uzama Miktarı % |
|-----------|---------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| PCL       | 1,4                 | 3,5                                       | 63,3                           |
| PCL/İF    | 1,46                | 1,825                                     | 64,53                          |
| PCL/KR    | 0,75                | 0,62                                      | 26,28                          |
| PCL/İF/KR | 0,52                | 0,65                                      | 42,46                          |

Tablo 16’da de görüldüğü gibi ortama eklenen kurkumin nano yüzeylerin mukavemetinde büyük oranda azaltıcı etki yaratmıştır. En düşük mukavemet PCL/İF/KR nano yüzeyinde tespit edilirken en yüksek mukavemet ise PCL/İF nano yüzeyinde görülmüştür. Tabloda PCL nanolifinden PCL/İF/KR nanolifine doğru gidildikçe mukavemette ve kopma anındaki uzama miktarlarında düşüş görülmüştür.

### 7.2.6. Su Tutuculuk

2x2 cm boyutlarında hazırlanmış nano yüzeylerin 24 saat boyunca suda bekletilmeleri sonundaki kütleleri ölçülmüş ve 6.7.4.’teki başlıkta anlatılan denklem sonucu yüzde su tutuculukları belirlenmiştir. Tablo 17’de nano yüzeylerin suda bekletme öncesi kuru kütleleri ( $M_1$ ), 24saat sonundaki kütleleri ( $M_2$ ) ve yüzde su tutuculukları (%SE) verilmiştir.

Tablo 17- Nano yüzeylerin ilk kütleleri (M1), son kütleleri (M2) ve yüzde su tutuculukları (%SE)

|           | M <sub>1</sub> (mg) | M <sub>2</sub> (mg) | % SE |
|-----------|---------------------|---------------------|------|
| PCL       | 31,6                | 31,8                | 0,6  |
| PCL/İF    | 33,7                | 34,5                | 2,4  |
| PCL/CR    | 34,1                | 36,2                | 6,2  |
| PCL/İF/CR | 38,2                | 41                  | 7,3  |

Bu denkleme göre hidrofob yapıda olduğunu bildiğimiz PCL'in ilk ve son kütlesi arasında hemen hemen fark olmadığı ve en düşük su tutuculuğa sahip olduğu görüldü. PCL'e eklenen ipek fibroin ve kurkuminin her biri PCL'e hidrofil bir yapı kazandırmış ve PCL ipek fibroin ve kurkuminin üçünün birlikte bulunduğu nanoyüzeyin %7,3 ile en yüksek su tutuculuğa sahip olduğu görülmüştür.

#### 7.2.7. Kontrollü İlaç Salım Sonuçları

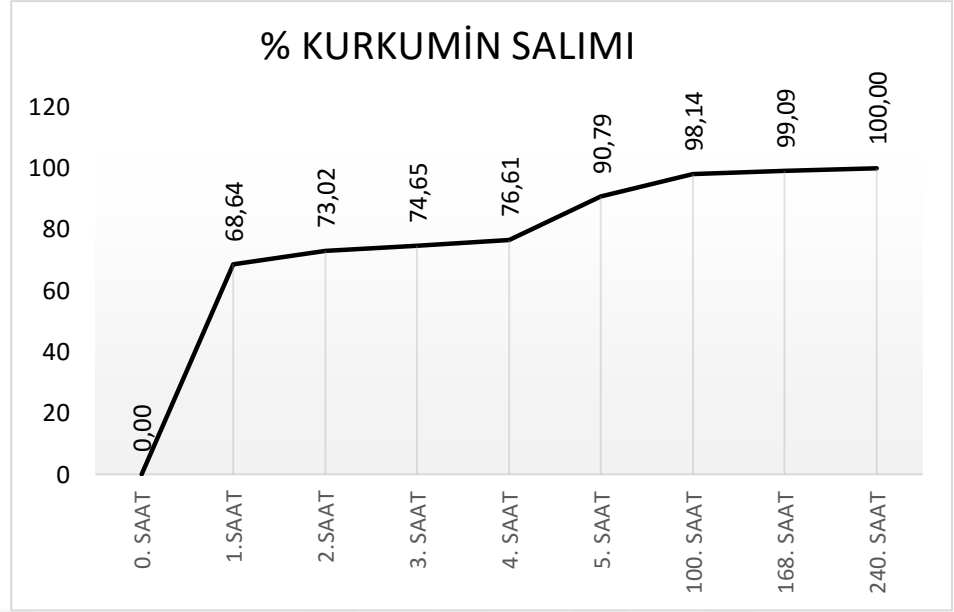
%3 Kurkumin yüklü PCL/İF/KR ve PCL/KR nano yüzeylerinin 10 gün boyunca gerçekleştirdikleri salımın grafiği **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.** e **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**'da gösterilmektedir. Ölçümler 3 tekrarlı gerçekleştirilmiş ve ortalamaları alınarak oluşturulmuştur. Toplam kütle kaybı tayini için herbir nanolifin salım öncesi kütleleri (Tablo 18) ölçülmüştür.

Tablo 18- Salım öncesi numune ağırlıkları

|          | NUMUNE AĞIRLIKLARI (mg) |           |           |
|----------|-------------------------|-----------|-----------|
|          | 1. NUMUNE               | 2. NUMUNE | 3. NUMUNE |
| PCL/KR   | 40,4                    | 37,2      | 38,9      |
| Ortalama | 38,83333333             |           |           |

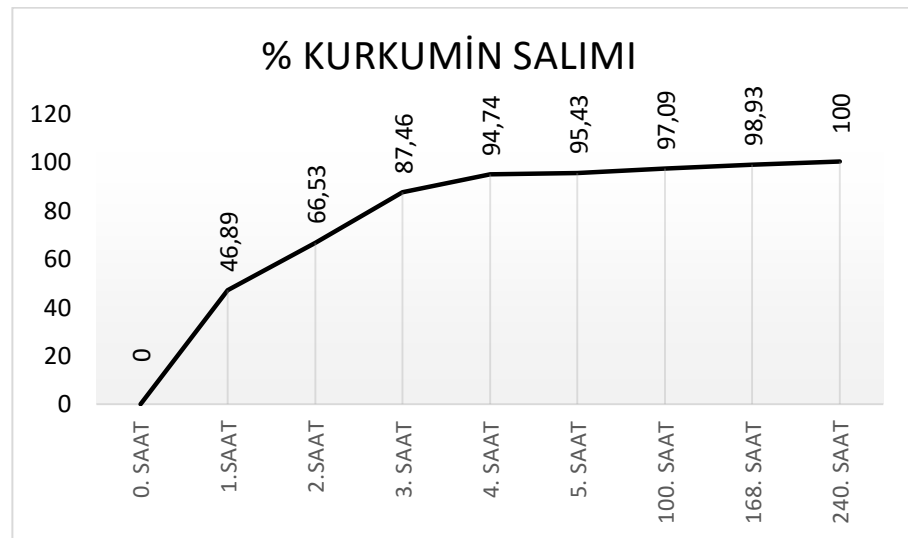
|           | 1. NUMUNE | 2. NUMUNE | 3. NUMUNE |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| PCL/KR/İF | 38,4      | 38,3      | 39,7      |
| Ortalama  | 38,8      |           |           |

Salım ortamı 6.8.2 numaralı başlıkta anlatıldığı gibi hazırlanmış ve salım değeri %100 olana kadar devam edilmiştir. 240 saat sonunda tüm nano yüzeyler %100 çözünmüş ve buna göre %100 kurkumin salımı gerçekleşmiştir.



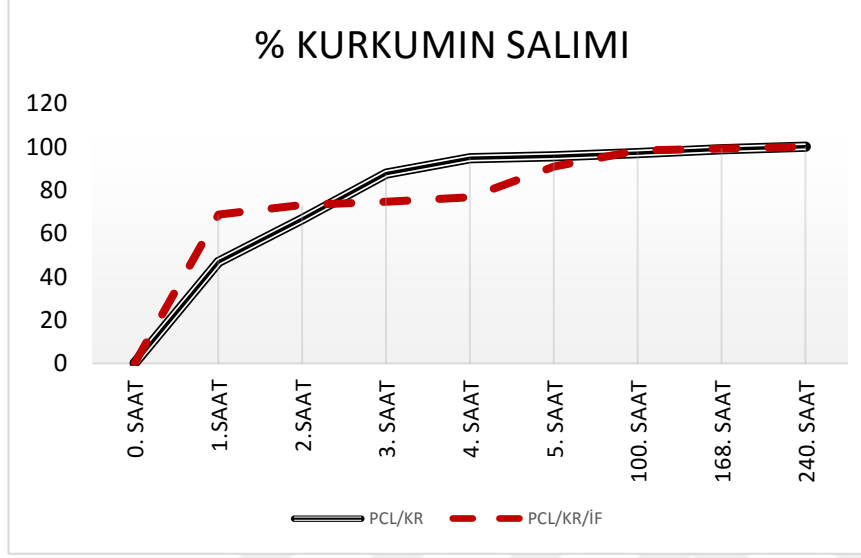
Şekil 85-%3 kurkumin yüklü PCL/KR nano liflerinin 10 günlük kontrollü ilaç salım grafiği

%3 kurkumin yüklü PCL/KR nanoliflerinin salım grafiği Şekil 85’de görülmektedir. İlk 1 saatte %68’lik bir salım gerçekleşmiş daha sonraki 3 saat boyunca salım yavaşlamış 4. Ve 5. Saat aralığında ivmesi artmış ancak daha sonra yavaşlayarak 240 saat boyunca devam etmiştir. İlk 1 saatte nanoliflerden %68 oranında kurkumin salınımı tespit edilmiştir. Devam eden 4. Saatin sonunda yavaş bir salımla %76’lık bir salım gerçekleşmiştir. 4.-5. saat aralıklarında salımda ufak bir hızlanma söz konusu olup salım yüzdesi %90’a çıkmıştır ve sonrasındaki 240 saatlik periyotta kurkumin kontrollü bir salım gerçekleştirerek %100 oranında ortama salınmıştır. İlk bir saat nanoliflerin en dış katmanına yüklenmiş kurkuminlerin ortama hızlı bir şekilde geçmesinden dolayı hızlı bir salım oranı tespit edilmiştir. 240 saatin sonunda tüm nano yüzeyin ortamda çözünmüş olmasından dolayı kütle kaybı %100 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 86-%3 kurkumin yüklü PCL/IF/KR nano liflerinin 10 günlük kontrollü ilaç salım grafiği

%3 kurkumin yüklü PCL/KR nanoliflerinin salım grafiği Şekil 86'da görülmektedir. PCL/KR nanoliflerinin aksine hızlı salım süresi PCL/KR/İF nanoliflerinde daha uzun sürmüştür. İpek fibroin eklenmesi ilaç salımının süresini değiştirmemiş ancak hızlı salım periyodunun daha uzun sürmesini sağlamıştır. İlk 3 saatte %87'lik kurkumin salımı ile hızlı bir salım gerçekleşmiştir. 4. Saatten sonrasında salım yavaşlamış ve 240. Saatin sonunda %100 kurkumin salımı gerçekleşmiştir.



Şekil 87-%3 kurkumin yüklü PCL/KR ve PCL/ İF/ KR nano liflerinin 10 günlük kontrollü ilaç salım grafiklerinin karşılaştırılması

Şekil 87'de her iki nanolifin 10 günlük ilaç salım yüzdeleri karşılaştırılmıştır. İçeriğinde ipek fibroin olmayan PCL/KR nanolifleri ipek fibroin içeren PCL/KR/İF nanoliflerine göre ilk 1 saatte çok daha hızlı bir salım gerçekleştirmiştir. Ancak 2. Saati geçtikten sonraki periyotta PCL/KR nanoliflerinin kurkumin salımı yavaşlamış, PCL/KR/İF nanoliflerinin kurkumin salımı ise hızlı salıma devam etmiştir. 5. Saatten sonra kontrollü salım hızları dengelenmiş ve her iki nanoliflerde de 240. Saatin sonunda kurkumin salımı tamamlanmıştır. Salım sonunda her iki nanolifte tamamen çözünme gerçekleşerek toplam kütle kaybı %100 olmuştur.

## 8. SONUÇ

Bu çalışmada elektrolif çekim yöntemi ile üretilen nanoliflerin ilaç salım sistemi olarak kullanılabilmesi incelenmiştir. Yara örtüsü temelini oluşturacak polimer olarak biyouyumluluğu, yüksek geçirgenliği ve vücuttan kolay atımı avantajları nedeniyle polikaprolakton polimeri kullanılmıştır. PCL'in hidrofob yapısının oluşturabileceği dezavantajları giderebilmek ve hidrofil bir yapı kazandırabilmek amacıyla nano lif üretiminde ipek fibroin kullanılmıştır. Çalışmanın temelini oluşturan ilaç salımı için eskiden beri yara iyileştirici özelliği ile bilindiğinden ve tamamen doğal bir polimer olduğundan zerdeçaldan elde edilen kurkumin kullanılmıştır.

Elektrolif çekim işleminden önce çözeltilerin karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiş ve viskozite, elektrik iletkenliği ve pH ölçüm sonuçları incelenmiştir. PCL polimerine eklenen ipek fibroin ve kurkuminin çözeltinin pH'ını ve elektrik iletkenliğini arttırıcı yönde etki yaptığı görülmüştür. Çözelti içerisindeki madde yoğunluğunun artışı viskozite değeri üzerinde ise azaltıcı etki yaptığı görülmüştür.

Elektro lif çekim yöntemi ile nano liflerin elde başarı ile gerçekleştirilmiştir. Nano liflerin eldesi sürecinde önce %10luk ve %15lik PCL nanoliflerinin elektro lif çekimleri gerçekleştirilmiş, daha sonrasında her iki konsantrasyona ayrı ayrı İF eklenerek nano lif eldesi gerçekleştirilmiştir. En son basamakta ise yapılan karakterizasyon işlemleri ile en düzgün yapıya sahip olan %15lik konsantrasyona sahip çözeltiden devam edilip %3lük PCL/İF/KR nano lifleri elde edilmiştir.

Nanoliflerin karakterizasyon işlemleri için SEM, FTIR, temas açılı ölçümleri, su tutuculuk testi ve mekanik dayanım testleri gerçekleştirilmiştir. Karakterizasyon işlemlerin ilki olarak elde edilen nanoliflerin SEM görüntüleri incelenmiştir. %10luk ve %15lik PCL çözeltisinin ikisinden de düzgün yapıya sahip nanolifler elde edildiği görülmüştür. Hem %10luk hem de %15lik PCL/İF çözeltisinin elektrolif çekiminde en düzgün morfolojiyi elde etmek için çeşitli parametreler denenmiş ve SEM analiziyle yapılar karşılaştırılmıştır. Boncuklanmanın neredeyse olmadığı ve en düzgün lif morfolojisine sahip olan %15lik PCL/İF nanoliflerinden devam edilmesine karar verilmiştir ve son basamak olarak %3lük kurkumin içeren PCL/İF/KR nanolif çekimleri çeşitli parametreler ile denenmiş ve düzgün morfolojide nano yüzey eldesi gerçekleştirilmiştir.

SEM analizi ile çalışmada kullanılan tüm nanoliflerin farklı parametrelerdeki lif çapları hesaplanmıştır. Buna göre %10luk ve %15lik PCL nanoliflerinin çapları incelendiğinde konsantrasyon artışının lif çaplarında artışa neden olduğu görülmüştür. PCL, PCL/İF, PCL/KR ve PCL/İF/KR nanolifleri ayrı ayrı incelendiğinde voltaj ve akış hızının düşürülmesinin lif çapları üzerinde azaltıcı etki yaptığı görülmüştür. Ortalama lif çapı 246 nm olan %15 PCL ve ortalama lif çapı 820 nm olan %3 kurkumine sahip PCL/İF/KR nanoliflerine bakıldığında ise çözelti içerisindeki polimer miktarının artışının lif çapı üzerinde artışa sebep olduğu sonucuna varılmıştır.

FTIR analizinde nanoliflerin yapısında bulunan bileşenler tespit edilmiştir. İki nano yüzeyde de ortak olarak bulunan CH, C=O, C-O-C gruplarının dalga boylarına bakıldığında büyük değişimler olmadığı görülmüştür. Kurkumin eklenmesiyle 3200-3600  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyunda OH gruplarının vibrasyonları görülmüştür. İpek fibroinden kaynaklanan CH<sub>2</sub> grupları ise 1653 $\text{cm}^{-1}$  dalga boyunda pik yaptıkları tespit edilmiştir. Aynı şekilde PCL/İF nano yüzeyinde 3317 $\text{cm}^{-1}$  dalga boyunda görülen NH grubu, PCL/İF/KR nano yüzeyinde gerileme yaşayarak 1518  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyunda tespit edilmiştir.

Temas açısı ölçüm analizleri ile nano yüzeylerin üzerlerine damlatılan su damlasını emme güçleri karşılaştırılmıştır. Yapısındaki C=O bağlarından dolayı hidrofob yapıda olduğunu bildiğimiz PCL nanolifleri en yüksek açıyı vermiştir. İpek fibroin yapısındaki amin yapısı ile temas açısının düşmesinde etki gösterirken kurkuminin eklenmesiyle 0°'ye en yakın açı elde edilmiştir. Bunun sebebi olarak kurkuminin aromatik yapısı ve ipek fibroinin amin yapısının PCL nanoliflerine hidrofil bir yapı kazandırmasıdır.

Bu bilgilerle paralel olarak su emicilik özellikleri de aynı doğrultuda PCL'de en düşük oranı, PCL/İF/KR nano lifinde ise en yüksek oranı vermiştir.

Mekanik dayanım sonuçları incelendiğinde PCL yapısına katılan ipek fibroin kopma dayanımında artışa neden olurken kurkumin ise nano yüzeyin yapısını daha gevrek hale getirerek kopma dayanımının düşmesine sebep olmuştur. Bununla paralel olarak kopma anındaki en yüksek uzama PCL/İF nanoyüzeyine ait olurken, en düşük uzama ise PCL/İF/KR nanoyüzeyinde görülmüştür.

Tezimizin asıl basamağını oluşturan ilaç salım testini yapmak için önce salım ortamı oluşturulmuştur. Salım ortamında kurkuminin en kolay çözüneceği etonel ve vücuda en yakın ortamı yaratmak için pbs kullanılmıştır. Hem PCL/KR nanoliflerinin hem de PCL/İF/KR nanoliflerinin ilaç salım performansları 3 tekrarlı olarak ayrı ayrı incelenmiştir. 240 saat sonunda nano yüzeylerin tamamen çözünmüş olmasıyla sonlandırılan deneyde ilaç salım hızları incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. PCL/İF/KR nanoliflerinin ilaç salım hızına baktığımızda PCL/KR nanoliflerine göre daha düzgün bir ivmeyle salım yaptığı görülmüştür. Her ikisinde de salım hızlanan bir ivmeyle başlamıştır. PCL/KR nanoliflerinin salımı 4. Saatten sonra; PCL/İF/KR nanoliflerinin salımı ise 3. Saatte yavaşlamaya başlamıştır. Çözeltiye eklenen ipek fibroinler hidrofilliği arttırarak kurkuminlerin çözünme hızını arttırmış ve salımı hızlandırmıştır. 240 saatin sonunda %100 kütle kaybı ile salım sonlanmıştır.

Bu çalışmalarında sonunda hidrofilliği yüksek, 240 saate kadar ilaç salımının mümkün olduğu nano yüzeyler elde edilmiştir. Yara iyileştirici olarak kullanılan kurkuminin %100 doğal bir bileşik olması ise herhangi bir yan etki olmadan kullanılabilecek, yara örtülerinin üretilebileceğinin görülmesi için faydalı bir çalışma olmuştur.

## 9. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ahn, Y., Park, S., Kim, G., Hwang, Y., Lee, C., Shin, H., & Lee, J., 2006, Development of high efficiency nanofilters made of nanofibers, *Current Applied Physics* , 1030-1035p.
- Akram, M., Shahab-Uddin, Ahmed, A., Udmanghani, K., Hannan, A., E, M., and Asif, M., 2010, Curcuma Longa and Curcumin : a Review Article. *ROM. J. BIOL. – PLANT BIOL*, 55(2), 65-70p.
- Altman, G. H., Diaz, F., Jakuba, C., Calabro, T., Horan, R. L., Chen, J., . . . Kaplan, D. L., 2003, Silk-based biomaterials, *Biomaterials*, 401-416p.
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., and Aggarwal, B. B., 2007, Bioavailability of Curcumin : Problems and Promises reviews Bioavailability of Curcumin : Problems and Promises, *Molecular Pharmacology*, 4(November), 807-818p.
- Anonim., 2008, "Genel Biyoloji", Biyologlar.com: <http://biyologlar.com/difuzyon> adresinden alındı (Erişim Tarihi: 03 Temmuz 2018)
- Asmaz, A., 2010, Polimer Kaplı Manyetik Nanopartiküller Üzerinde İlaç Salımının İncelenmesi, İstanbul, 23-30s.
- Aysan, A. B., 2014, Controlled Drug Release Applications of Polycaprolactone Composites, İzmir: Ege Üniversitesi Kİmya Mühendisliği.
- Baker, Ş. B., 2012, Kontrollü İlaç Salım Hidrojel Sistemleri ve Uygulama Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir.
- Bayraktar, İ. , 2014, Kontrollü İlaç Salımı, *İnovatif Kimya Dergisi*, 13-15s.
- Behrouz, G., & Nick, T., 2014, Fundamentals of electrospinning as a novel delivery vehicle for bioactive compounds in food nanotechnology, *Food Hydrocolloids*, 227-240p.
- Bhawana, Basniwal, R. K., Buttar, H. S., Jain, V. K., & Jain, N., 2011, Curcumin Nanoparticles: Preparation, Characterization, and Antimicrobial Study, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* , 59, 2056-2061p.
- Buchkoa, C. J., Chena, L. C., Shena, Y., & Martina, D. C., 1999, Processing and microstructural characterization of porous biocompatible\protein polymer thin films, *Polymer*, 7397-7407p.
- Casper, C. L., Stephens, J. S., Tassi, N. G., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2004). Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: Effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process, *Macromolecules*, 573-578p.
- Chowdhury, M., & Stylios, G., 2010, Effect of experimental parameters on the morphology of electrospun Nylon 6 fibres. *International Journal of Basic & Applied Sciences*, 116-131p.
- Collins, G., Federici, J., & University, L. H., 2012, Charge generation, charge transport, and residual charge in the electrospinning of polymers: A review of issues and complications. *Journal of Applied Physics*, 044701p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Deitzel, J., Kleinmeyer, J., Harris, D., & Tan, N. B.,** 2000, The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles, *POLYMER*, 261-272p.
- Deitzel, J., Kleinmeyer, J., Harris, D., & Tan, N. B.,** 2001, The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles, *Polymer*, 261-272p.
- Doğan, G.,** 2012, Elektrolif Çekim Yöntemiyle Elde Edilen Biyopolimer Nanoliflerden Doku Mühendisliği ve İlaç Salımı Uygulamalarında Kullanım Olanaklarının Araştırılması, *Doktora Tezi*, İZMİR: EGE ÜNİVERSİTESİ TEKSTİL MÜHENDİSLİĞİ, 184s.
- Doğan, G., & Başal, G.,** 2009, Elektrolif Çekim Yöntemine Göre Elde Edilen Biyopolimer Nanoliflerin İlaç Salınım Sistemleri Yara Örtüsü ve Doku İskelesi Olarak Kullanımları, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 58-7058s.
- Duan, Y.-y., Jia, J., Wang, S.-h., Yan, W., Jin, L., & Wang, Z.-y.,** 2007, Preparation of Antimicrobial Poly(ε-caprolactone)Electrospun Nanofibers Containing Silver-LoadedZirconium Phosphate Nanoparticles, *Wiley Inter Science*, 1208-1214p.
- E.J.Chong, Phan, T., Lim, I. J., Zhang, Y. Z., Bay, B. H., Ramakrishna, S., & Lim, C. T.,** 2007, Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution, *Acta Biomaterialia*, 321-330p.
- Ege Üniversitesi Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı.,** 2018, *EGE MATAL*, "<https://egematal.ege.edu.tr/files/egematal/icerik/SPM.pdf>" (Erişim Tarihi: 18 Ocak 2018)
- Eminoğlu, E. M.,** 2013, Çapraz bağlı tiyofen esaslı nanofiberlerin hazırlanması ve karakterizasyonu, *Yüksek Lisans Tezi*, İSTANBUL: MARMARA ÜNİVERSİTESİ.
- Eskici, A.,** 2007, Kontrollü İlaç Salımı, "<http://www.odevsel.com/tip/5466/kontrollu-ilac-salimi.html>", (Erişim Tarihi: 21 Eylül 2018)
- Evcin, D. D.,** 2017, Nanolif Üretim ve Uygulamaları, "<http://blog.aku.edu.tr/evcin/files/2017/03/2-Nanolif-%C3%9Cretim-Teknikleri.pdf>", (Erişim Tarihi: 09 Temmuz 2018)
- Garg, K., & Bowlin, G. L.,** 2011, Electrospinning jets and nanofibrous structures, *Biomicrofluidics*, 1-19p.
- Ghorani, B., & Tucker, N.,** 2015, Fundamentals of electrospinning as a novel delivery vehicle for bioactive compounds in food nanotechnology, *Food Hydrocolloids*, 227-240p.
- Greiner, A., & Wendorff, J. H.,** 2007, Electrospinning: A Fascinating Method for the Preparation of Ultrathin Fibers, *Angewandte Chemie - International Edition*, 5670-5703p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Gunes, H., Gulen, D., Mutlu, R., Gumus, A., Tas, T., & Topkaya, A. E.,** 2016, Antibacterial effects of curcumin: An in vitro minimum inhibitory concentration study, *Toxicology and Industrial Health*, 32(2), 246-250s.
- Guptaa, P., Elkins, C., Long, T. E., & Wilkes, G. L.,** 2005, Electrospinning of linear homopolymers of poly(methyl methacrylate): Exploring relationships between fiber formation, viscosity, molecular weight and concentration in a good solvent, *POLYMER*, 4799-4810p.
- Gümüşderelioğlu, e., Dalkıranoglu, S., Aydın, R. S., & Çakmak, S.,** 2011, A novel dermal substitute based on biofunctionalized electrospun PCL nanofibrous matrix. *ournal of biomedical materials* , 461-72s.
- Gün, A. D., Demircan, B., & Şevkan, A.,** 2011, Mikroliflerin Üretim Yöntemleri, Özellikleri ve Kullanım Alanları. *Tekstil ve Mühendis*, 18(83), 38-46s.
- Haider, A., Haider, S., & Kang, I.-K.,** 2015, A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology, *Arabian Journal of Chemistry*, 1878-5352p.
- Han, T.,** 2007, Electrospinning of Nanofibers, *Doktora Tezi*, University of Akron, 120s
- Han, T., Reneker, D. H., & Yarin, A. L.,** 2007, Buckling of jets in electrospinning, *Polymer*, 6064-6076p.
- He, C., Nie, W., & Feng, W.,** 2014, Engineering of biomimetic nanofibrous matrices for drug delivery and tissue engineering, *Journal of Materials Chemistry B*, 2(45), 7828-7848p.
- Huczko, A.,** 2000, Template-based synthesis of nanomaterials, *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, 70(4), 365-376p.
- Jarusuwannapoom, T., Hongrojjanawiwat, W., Jitjaicham, S., Wannatong, L., Nithitanakul, M., Pattamaprom, C., . . . Supaphol, P.,** 2005, Effect of solvents on electro-spinnability of polystyrene solutions and morphological appearance of resulting electrospun polystyrene fibers, *European Polymer Journal*, 409-421p.
- Jin, H. J., Park, J., Karageorgiou, V., Jin, K. U., Valluzzi, R., Cebe, P., & Kaplan, D. L.,** 2005, Water-stable silk films with reduced  $\beta$ -sheet content, *Advanced Functional Materials*, 1241-1247p.
- John G. Hardy, L. M.,** 2008, Polymeric materials based on silk proteins John, *Polymer*, 4309-4327p.
- Jurenka, J. S.,** 2009, Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research, *Alternative Medicine Review*, 14(2), 141-151p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Karahaliloğlu, A. G.**, 2011, Eylül, Nanoteknolojiyle İyileştirilmiş Kurkumin: Modern Medikal Bilimle Batının Eski Zaman Bilgeliğinin Ortaklığı, *Nanobülten*, s. 28-30s.
- Kasoju, N., & Bora, U.**, 2012, Fabrication and characterization of curcumin-releasing silk fibroin scaffold, *Society for Biomaterials*, 100(7), 1854-1866p.
- Katip Çelebi Üniversitesi.**, 2016, Merkezi Araştırma Laboratuvarları Uygulama ve Araştırma Merkezi, "<http://merkeziarastirmalab.ikc.edu.tr/S/15392/temas-acisi-ve-yuzey-gerilim-olcum-cihaz-attension-theta-teknik-ozellikleri>" (Erişim Tarihi: 04 Temmuz 2018)
- Kim, T. G., Lee, D. S., & Park, T. G.**, 2007, Controlled protein release from electrospun biodegradable fiber mesh composed of poly(-caprolactone) and poly(ethylene oxide), *International Journal of Pharmaceutics*, 276-283p.
- Kıyak, Y. E., & Cakmak, E.**, 2014, Nanofiber Production Methods, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 8(3), 49-60p.
- Koha, L.-D., Chengb, Y., Tenga, C.-P., Khina, Y.-W., Loha, X.-J., Teea, S.-Y., . . . Han, M.-Y.**, 2015, Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials, *Progress in Polymer Science*, 86-110p.
- Li, L., Li, H., Qian, Y., Li, X., K.Singh, G., Zhong, L., . . . Yang, L.**, 2011, Electrospun poly ( $\epsilon$ -caprolactone)/silk fibroin core-sheath nanofibers and their potential applications in tissue engineering and drug release, *Elsevier*, 223-232p.
- Li, Z., & Wang, C.**, 2013, Effects of Working Parameters on Electrospinning Abstract, *SpringerBriefs in Materials*, 15-29p.
- Lu, X., Wang, C., & Wei, Y.**, 2009, One-Dimensional Composite Nanomaterials: Synthesis by Electrospinning and Their Applications, *Small*, 2349-2370p.
- Luo, Z., Wang, S., & Zhangb, S.**, 2010, Fabrication of self-assembling D-form peptide nanofiber scaffold d-EAK16 for rapid hemostasis, *Biomaterials*, 32(8), 2013-2020p.
- Luong-Van, E., Grøndahl, L., Chua, K. N., Leong, K. W., Nurcombe, V., & Cool, S. M.**, 2005, Controlled release of heparin from poly(e-caprolactone) electrospun fiber, *Biomaterials*, 2042-2050p.
- McCOOL, J. M.**, 2013, Silk Fibroin-Based Scaffolds for Tissue Engineering Applications, *Frontiers of Materials Science*, 237-247p.
- Melke, J., Midha, S., Ghosh, S., Ito, K., & Hofmann, S.**, 2015, Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering, *Acta Biomaterialia* , 1-16p.
- Merrell, J. G., ShaunWMcLaughlin, Tie, L., Laurencin, C. T., Chen, A. F., & Nair, L. S.**, 2009, Curcumin-loaded poly(e-caprolactone) nanofibres: Diabetic wound dressing with anti-oxidant and anti-inflammatory properties, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1149-1156p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Mirjalili, M., & Zohoor, S.**, 2016, Review for application of electrospinning and electrospun nanofibers technology in textile industry, *J Nanostruct Chem*, 207-213p.
- Mitchell, G. R.**, 2014, Electrospinning Principles, Practice and Possibilities, The Royal Society of Chemistry, 292p.
- Mottaghitlab, F., Farokhi, M., Shokrgozar, M. A., Atyabi, F., & Hosseinkhani, H.**, 2015, Silk fibroin nanoparticle as a novel drug delivery system, *Journal of Controlled Release*, 161-176p.
- Naksuriya, O., Okonogi, S., Schiffelers, R. M., & Hennink, W. E.**, 2014, Curcumin nanoformulations: A review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment, *Biomaterials*, 35(10), 3365-3383p.
- Nandana Bhardwaj, S. C.**, 2009, Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique, *Biotechnology Advances journal*, 325-347p.
- Nanotechnology and Nnanofibers.**, 2018, "<http://slideplayer.com/slide/4762751>" (Erişim Tarihi: 03 Temmuz 2018)
- Nayak, R., Padhye, R., Kyratzis, I. L., Truong, Y. B., & Arnold, L.**, 2012, Recent advances in nanofibre fabrication techniques, *Textile Research Journal*, 2(82), 129-147p.
- Nilay Can, M. S.**, 2014, Nanofiber Structured Polymeric Tissue Scaffolds, *Journal of Textiles and Engineer*, 38-50p.
- Orunoğlu, D. M.**, 2014, Deneysel Sıçan Beyin Tümörü Modelinde Polilaktik-Ko-Glikolik Asit (PLGA) Nanopartikülüne Yüklü Curcuminin Etkisinin İzlenmesi, *Uzmanlık Tezi*, Ankara: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, 73s.
- ÖZDEMİR, G.**, 2017, *İnovatif Kimya Dergisi*, "<http://inovatifkimyadergisi.com/sivilarin-islama-yetenekleri-ve-temas->" (Erişim Tarihi: 21 Nisan 2018)
- Özsağıroğlu, E.**, 2011, Enzimatik Polimerizasyon ile Sentezlenen Polikaprolaktona Reaksiyon Koşullarının Etkisinin ve Polikaprolaktonun Biyobozunurluğunun İncelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 90s.
- Qi, Y., HuiWang, KaiWei, Yang, Y., Zheng, R.-Y., Kim, I. S., & Zhang, K.-Q.**, 2017, A review of structure construction of silk fibroin biomaterials from single structures to multi-level structures, *International Journal of Molecular Sciences*, 237p.
- Ranjbar-Mohammadia, M., & Bahramib, S.**, 2015, *International Journal of Biological Macromolecules*, 84, 448-456p.
- Reneker, D. H., & Yarin, A. L.**, 2008, Electrospinning jets and polymer nanofibers, *Polymer*, 2387-2425p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Reneker, D. H., Yarin, A. L., Fong, H., & Koombhongse, S.**, 2000, Bending Instability of Electrically Charged Liquid Jets of Polymer Solutions in Electrospinning, *Journal of Applied Physics*, 4531-4547p.
- Seeram Ramakrishna, K. F.-E.**, 2006, Electrospun nanofibers: solving global issues, *Materials Today*, 40-50p.
- Sezgin, H., Kızıldağ, N., Enis, İ. Y., & Öztürk, M. K.**, 2015, *Researchgate*, "[https://www.researchgate.net/publication/297204452\\_Tibbi\\_Tekstillerde\\_Nanoteknoloji](https://www.researchgate.net/publication/297204452_Tibbi_Tekstillerde_Nanoteknoloji)" (Erişim Tarihi:05 Temmuz 2018)
- Sir Geoffrey Taylor, F.**, 1964, Disintegration of water drops in an electricfield, *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 22-24p.
- Smitha, L., & Ma, P.**, 2004, Nano-fibrous scaffolds for tissue engineering, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 39(3), 125-131p.
- Subbiah, T., Bhat, G. S., Tock, R. W., Parameswaran, S., & Ramkumar, S. S.**, 2004, Electrospinning of Nanofibers, *Wiley InterScience*, 557-569p.
- Tucker, N., Stanger, J. J., Staiger, M. P., Razzaq, H., & Hofman, K.**, 2012, The History of the Science and Technology of Electrospinning from 1600 to 1995, *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 63-73p.
- Türk, M.**, 2018, Bilgi Ustam, "<http://www.bilgiustam.com/nanoteknoloji-nedir-faydalari-ve-kullanim-alanlari-nelerdir/>" (Erişim Tarihi:03 Haziran 2018)
- TÜYLEK, Z.**, 2017, *İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nnaoteknolojik Etkileşim*, Researchgate, "<https://www.researchgate.net/publication/321824681>" (Erişim Tarihi:03 Haziran 2018).
- Vert, M., Doi, Y., Hellwich, K.-H., Hess, M., Hodge, P., Kubisa, P., . . . Schué, F.**, 2012, Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012), *Pure Appl. Chem.*, 377-410p.
- Vrieze, S. D., A., T. V., Nelvig, & Hagstro, B.**, 2009, The effect of temperature and humidity on electrospinning, *Journal of Materials Science*, 1357-1362p.
- VURAL, p. D.**, 2018, Zerdeçal Curcuma Longa, "<http://www.zerdecal.org/zerdecal-curcuma-longa.php>", ( Erişim Tarihi:04 Ağustos 2018).
- Woodruff, M. A., & Hutmacher, D. W.**, 2010, The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century, *Progress in Polymer Science journal*, 1217-1256p.
- Xing, X., Wang, Y., & Li, B.**, 2008, Nanofiber drawing and nanodevice assembly in poly(trimethylene terephthalate), *Optics Express*, 16(14), 10815-10822p.
- Yang, Q., Li, Z., Hong, Y., Zhao, Y., Shilun, Q., Wang, C., & Wei, Y.**, 2004, Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly(vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning, *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, 3721-3726p.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)**

- YETİZ, E.**, 2009, Gözenekli Hisroksiapatitten İlaç Salımının İncelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*. İstanbul.
- Yılmaz, B., Aydın, D., & Ünal, Y.**, 2018, Kontrollü İlaç Salım Sistemleri, " <http://studylibtr.com/doc/890654/kontroll%C3%BC-i%C3%A7-salim-sistemleri%C3%BC-dif%C3%BCyon-kontroll%C3%BC-s...>", (Erişim Tarihi: 10 Ocak 2018)
- Yuan, X., Zhang, Y., Dong, C., & Sheng, J.**, 2004, Morphology of ultrafine polysulfone fibers prepared by electrospinning, *Polymer International*, 1704-1710p.
- Zhang, S.**, 2003, Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly, *Nano Biotechnology*, 21(10), 1171-1178p.
- Zhou, F.-L., & Gong, R.-H.**, 2008, Manufacturing technologies of polymeric nanofibres and nanofibre yarns, *Polymer international*, 57, 171-180p.

## TEŞEKKÜR

İlk olarak uzun uğraşlar sonucu büyük bir titizlikle meydana gelen bu tez çalışmasının her basamağında bana bilgisi ve öngörülerini ile destek olan danışmanım Prof. Dr. Güldemet BAŞAL BAYRAKTAR'a sonsuz teşekkür ederim. Hem çalıp hem yüksek lisans yapmanın yarattığı zorlukları kendisinin yardımları ile aşmanın minnetini duyuyorum. Kendisinin bilgi deneyimi ve çözüm odaklı yaklaşımları sayesinde bu tez çalışması mümkün kılınmıştır.

Tez çalışmam boyunca bana bilgilerini cömertçe sunan, Ege Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü laboratuvarlarının kapılarını bana açan Prof. Dr. Oğuz BAYRAKTAR'a teşekkürü bir borç bilirim. Aynı zamanda, test süreçlerimde bana Ege Üniversitesi Kimya Mühendisliği Laboratuvarı'nı kullanmamda yardımcı olan, tez sürecinde bana bilgisiyle yardımcı olan Araş. Gör. Merve Deniz KÖSE'ye çok teşekkür ederim.

Elektrolif çekim süreci konusunda bilgilerini benden esirgemeyen ve elektrolif çekim sürecini bana sabırla öğreten Arş. Gör. Çetin AKA'ya çok teşekkür ederim. İpek fibroin eldesi sırasında su banyosunu defalarca kullanmamda bana yardımcı olan Arş. Gör. Seniha ELEMEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam boyunca bana gerekli toleransları sağlayarak hem işi hem okulumu aksatmadan devam edebilmeme olanak sağladıkları için Sun Tekstil'deki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Hepsinden ayrı ve özel olarak, tek başıma atıldığım bu yolda yakınımdaya olamasalar dahi destekleri ile her zaman yanımda olan anneme , babama ve en zor sıkıntılı zamanlarımda bile yanımda olan canım kardeşime tüm kalbimle teşekkür ederim.

05/08/2019

BÜŞRA ÇAĞLAYAN

## **ÖZGEÇMİŞ**

1990 yılında Bursa’da doğdu. Orta öğrenimini 2004-2008 yılları arasında Bursa Şükrü Şankaya Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2013 yılında Ege Üniversitesi Tekstil Mühendisliği’nden mezun oldu. 2015 yılında yüksek lisans eğitimine başladı. 2018 yılından beri Sun Tekstil’de Müşteri Temsilcisi olarak çalışmaktadır.

