

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLON HEDEFLİ POLİMERİK FİBERLERİN ÜRETİMİ VE
KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve KARATAŞ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat ŞİMŞEK

ŞUBAT 2024

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLON HEDEFLİ POLİMERİK FİBERLERİN ÜRETİMİ VE
KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve KARATAŞ
(36203630067)

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat ŞİMŞEK

ŞUBAT 2024

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemedi beni her konuda yönlendiren saygıdeğer danışman hocam Sayın Doç. Dr. Murat ŞİMŞEK'e,

Lisans ve Yüksek lisans eğitimim ve çalışmalarım sürecinde bana her zaman kendimi geliştirmem konusunda destek olan İnönü Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü hocalarına,

Tez çalışması sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli çalışma arkadaşım Diren KARATAŞTAN'a,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi tez çalışmalarım süresince benden maddi ve manevi her türlü desteklerini esirgemeyen canım aileme,

Bu çalışmayı gerçekleştirirken finansal destek sağlayan İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Kolon Hedefli Polimerik Fiberlerin Üretimi ve Karakterizasyonu” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Merve KARATAŞ



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER	2
2.1 Kolona Özgü İlaç Taşıma Sistemleri.....	2
2.2 Kolonun Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.3 Kolona Özgü İlaç Salımını Etkileyen Fizyolojik Faktörler	4
2.3.1 Kolon mikroflorası	4
2.3.2 GI sistemin pH'sı	5
2.3.3 GI sisteminden geçiş.....	6
2.3.4 Kolon hastalıkları	6
2.4 Kolona Özgü İlaç Salım Sistemlerinde Farmasötik Yaklaşımlar	8
2.4.1 Kolonik bakterilere duyarlı sistemler	9
2.4.1.1 Ön ilaçlar.....	9
2.4.1.2 Polisakkarit temelli sistemler	10
2.4.1.3 Matriks tabanlı sistemler.....	11
2.4.2 pH duyarlı sistemler.....	11
2.4.3 Zaman kontrollü sistemler	13
2.4.4 Basınç kontrollü sistemler.....	13
2.4.5 Ozmotik kontrollü sistemler.....	14
2.5 Kolona Özgü İlaç Taşıma Sistemlerinde Nanoteknolojik Yaklaşımlar	14
2.5.1 Nanofiberler	15
2.5.2 Nanofiber üretim yöntemleri.....	17
2.6 Elektroeğirme Yöntemi	19
2.6.1 Elektroeğirme yönteminde fiber üretimine etki eden parametreler.....	22
2.6.1.1 Çözelti Parametreleri	22
2.6.1.2 İşlem parametreleri.....	25
2.6.1.3 Ortam parametreleri	27
2.7 Etken Maddelerin Fiberlere Enkapsülasyonunda Kullanılan Yaklaşımlar	27
2.7.1 Karışım elektroeğirme yöntemi.....	28
2.7.2 Eş-eksenli elektroeğirme yöntemi	29
2.7.3 Emülsiyon elektroeğirme yöntemi	29
2.8 Elektroeğirilmiş Nanofiberlerin Etken Maddelerin Taşınmasındaki Önemi	30
2.9 Elektroeğirme Yönteminde Kullanılan Polimerler	31
2.9.1 Eudragit L100 (EL100).....	32
2.9.2 Kitosan	33
2.9.3 Guar zımkı.....	34
3. MATERYAL VE YÖNTEM	36
3.1 Kullanılan Malzemeler	36
3.1.1 Kimyasal malzemeler	36
3.1.2 Alet ve cihazlar.....	36

3.2 Yöntem	37
3.2.1 Elektroegirme çözeltilerinin hazırlanması	37
3.2.1.1 Gelişigüzel düzende fiberlerin üretimi için hazırlanan çözeltiler	37
3.2.1.2 Hizalanmış düzende fiberlerin üretimi için hazırlanan çözeltiler	41
3.2.2 Elektroegirilmiş fiberlerin üretimi	43
3.2.3 Üretilen fiberlerin karakterizasyonu	71
3.2.3.1 Mikroskop analizi	71
3.2.3.2 SEM analizi	72
3.2.3.3 TEM analizi	74
3.2.3.4 Mekanik test analizi	74
3.2.3.5 FTIR analizi	75
3.2.3.6 XRD analizi	76
3.2.3.7 TGA analizi	78
3.2.3.8 DSC analizi	78
3.2.3.9 Biyobozunurluk analizi	78
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	81
4.1 Morfolojinin Mikroskop ve SEM Analizi ile İncelenmesi	81
4.2 TEM Analizi	109
4.3 Mekanik Test	111
4.4 FTIR Analizi	115
4.5 XRD Analizi	121
4.6 TGA Analizi	124
4.7 DSC Analizi	134
4.8 Biyobozunurluk Analizi	139
5. GENEL SONUÇLAR	143
KAYNAKÇA	144
ÖZGEÇMİŞ	155

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.4.1.2.1 : Kolona özgü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler ve parçalayan bakteri türleri.....	11
Tablo 2.4.2.1 : Eudragit polimeri türleri ve özellikleri	12
Tablo 2.6.1.1 : Elektroegirme yöntemine etki eden parametreler	22
Tablo 2.6.1.1.1 : Bazı çözücülere ait dielektrik katsayıları	24
Tablo 2.9.1 : Elektroegirme yönteminde sıklıkla kullanılan polimerler	31
Tablo 3.2.1.1.1 : Etanol ve metanol ile hazırlanan EL100 çözeltileri.....	38
Tablo 3.2.1.1.2 : DMF ve DMAc içeren EL100 çözeltileri	39
Tablo 3.2.1.2.1 : Hizalanmış düzende fiber üretmek amacıyla hazırlanan çözeltiler	41
Tablo 3.2.1.3.1 : Kolon enzimlerine duyarlı polimerler ile hazırlanan çözeltiler	43
Tablo 3.2.2.1 : Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin elektroegirme koşulları.....	44
Tablo 3.2.2.2 : Hizalanmış düzende üretilen fiberlerin elektroegirme koşulları	59
Tablo 3.2.2.3 : Eş eksenli elektroegirme yöntemi ile fiber üretim koşulları	70
Tablo 3.2.3.2.1 : SEM analizine gönderilen gelişigüzel düzende fiber örnekleri	72
Tablo 3.2.3.2.2 : SEM analizine gönderilen hizalanmış düzende fiber örnekleri	73
Tablo 3.2.3.4.1 : Mekanik test için gelişigüzel düzende üretilen fiber koşulları.....	75
Tablo 3.2.3.4.2 : Mekanik test için hizalanmış düzende üretilen fiber koşulları.....	75
Tablo 3.2.3.4.1 : FTIR Analizi için seçilen gelişigüzel düzende fiber üretim koşulları	76
Tablo 3.2.3.6.1 : XRD analizi için seçilen gelişigüzel düzende üretilen fiber koşulları.....	77
Tablo 3.2.3.6.2 : XRD analizi için seçilen hizalanmış düzende üretilen fiber koşulları.....	77
Tablo 4.1.1 : %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri.....	88
Tablo 4.1.2 : %17 EL100 derişiminde üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri.....	91
Tablo 4.1.3 : %19 EL100 derişiminde üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri	94
Tablo 4.1.4 : %25 EL100 derişiminde ve 7:3 çözücü oranında üretilen fiberlere ait ortalama çap değerleri.....	98
Tablo 4.1.5 : %25 EL100 derişiminde ve 8:2 çözücü oranında üretilen fiberlere ait ortalama çap değerleri.....	100
Tablo 4.1.6 : %25 EL100 derişiminde üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri	101
Tablo 4.1.7 : Gelişigüzel düzende üretilen fiberlere ait çap değerleri	102
Tablo 4.1.8 : Hizalanmış düzende üretilen fiberlere ait çap değerleri	107

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.2.1: Kolonun bölümleri	3
Şekil 2.3.1.1: Kolon mikroflorası ve salgılanan enzimler.	5
Şekil 2.3.2.1: GI sisteminin genel anatomik ve fizyolojik özellikleri	6
Şekil 2.3.4.1: Kolon kanseri kolonoskopi görüntüsü.	7
Şekil 2.4.1.1.1: Kolona hedeflenen ön ilaç tasarımı.....	10
Şekil 2.5.1: Nanopartikül çeşitleri.	15
Şekil 2.5.1.1:Gelişigüzel ve hizalanmış düzendeki PET nanofiberlerinin SEM görüntüsü	16
Şekil 2.5.1.2: Nanofiberlerin biyomedikal uygulamaları	17
Şekil 2.5.2.1: A) Çekme yönteminin şematik gösterimi. B) Çekme yöntemi ile üretilen fiberlerin SEM görüntüsü.....	19
Şekil 2.5.2.2: Kalıp sentezi yönteminin şematik gösterimi	18
Şekil 2.5.2.3: (A) Faz ayırma tekniğinin şematik gösterimi. (B) PLLA/THF çözeltisinden hazırlanan PLLA fiberlerinin SEM görüntüsü	19
Şekil 2.6.1: Elektroeğirme yönteminin tarihsel gelişimi	20
Şekil 2.6.2: Temel bir elektroeğirme düzeneği	21
Şekil 2.6.2: Taylor konisi oluşumunun şematik gösterimi	21
Şekil 2.6.1.1.1: EL100 polimerinin derişimin artışına bağlı fiber morfolojisindeki değişim. (A)%10, (B)%12 ve (C) %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri ..	23
Şekil 2.6.1.1.2: Elektroeğrilmiş fiberlerin çeşitli akış hızlarında SEM görüntüleri; (a) 0,1 mL/sa, (b) 0,5 mL/sa, (c) 1 mL/sa, (d) 1,5 mL/sa.....	26
Şekil 2.7.1: Farklı elektroeğirme yaklaşımları. (A) Karışım, (B) Eş eksenli ve (C) emülsiyon elektroeğirme yöntemlerinin şematik gösterimi	28
Şekil 2.7.2.1: Eş eksenli elektroeğirme yönteminin şematik diyagramı	29
Şekil 2.9.1.1: EL100 polimerinin kimyasal yapısı	32
Şekil 2.9.2.1: Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı	34
Şekil 2.9.3.1: Guar zımkı eldesi	35
Şekil 3.2.1.1: Çözelti hazırlama aşamaları	38
Şekil 3.2.2.1: Tez kapsamında kullanılan elektroeğirme cihazı. (1) plaka şeklindeki toplayıcı (2) silindir toplayıcı, (3) iğne, (4) şırınga pompası ve (5) kontrol panel	44
Şekil 3.2.2.2 (A) Eş eksenli elektroeğirme yönteminin gösterimi (1 çekirdek beslemesi için kullanılan şırınga pompası, 2 kabuk beslemesi için kullanılan şırınga pompası, 3 eş eksenli elektroeğirme aparatı, 4 plaka şeklindeki toplayıcı) (B) Eş eksenli elektroeğirme yönteminin şematik gösterimi	69
Şekil 3.2.3.1.1: Ön deneyler esnasında kullanılan ters mikroskop	71
Şekil 3.2.3.2.1:SEM cihazı.....	72
Şekil 3.2.3.3.1: Geçirimli elektron mikroskobu	74
Şekil 3.2.3.5.1: FTIR cihazı	76
Şekil 3.2.3.6.1: XRD cihazı	77
Şekil 3.2.3.7.1: TGA cihazı.....	78
Şekil 3.2.3.9.1: (A) pH:1.2, (B) pH:6.8, (C) pH:7.4 pH tamponları	79
Şekil 3.2.3.9.2: pH:1.2' de yapılan biyobozunurluk çalışması. (1) Fiber örneğinin 3x3 cm ² (10 mg) kesilmesi. (2) pH:1.2 çözeltisi eklenmeden önce fiber örneğinin görüntüsü. (3) pH:1.2 çözeltisinin fiber örneği üzerine eklenmesi. (4) Fiber örneğinin yaş ağırlığının tartılması. (5) Fiber örneğinin ortamdan alındıktan sonra ortam pH değişiminin ölçümü. (6)	

pH ortamından alınan fiber örneğinin kurutulması amacıyla 37 °C sıcaklıkta 24 saat boyunca etüvde bekletilmesi. (7) Fiber örneğinin kurutulduktan sonra kuru ağırlığının tartılması...	80
Şekil 4.1.2: %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait mikroskop görüntüsü (10KX büyütme oranında). A)G15-MeOH kodlu fiberler, B)G15-EtOH kodlu fiberler	81
Şekil 4.1.3: %12 EL100 derişimi ve 5:5 çözücü oranında üretilen fiberlere ait mikroskop görüntüleri (10KX büyütme oranında). A)G12-5:5 MeOH:DMF kodlu fiberler B)G12-5:5 EtOH:DMF kodlu fiberler	82
Şekil 4.1.4: %12 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait mikroskop görüntüleri (10KX büyütme oranında). A)G12-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberler, B) G12-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberler, C) G12-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberler, D) G12-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler	83
Şekil 4.1.5: Sarmal yapıli fiberlere ait mikroskop görüntüsü. A) G15-5:5 MeOH:DMF kodlu örnek, B) G15-5:5 EtOH:DMF kodlu örnek	83
Şekil 4.1.6: %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri. A)G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, B)G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri, C)G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, D)G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında SEM görüntüleri	84
Şekil 4.1.7: %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri. A)G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında, B)G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında, C)G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında MeOH:DMF SEM görüntüleri, D)G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri	85
Şekil 4.1.8: %17 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri. A) G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, B) G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri, C) G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, D) G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri	87
Şekil 4.1.9: %17 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX , sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında A) G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri B) G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri C) G17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri	89
Şekil 4.1.10: %19 EL100 fiberlerine ait 0.9 mL/sa akış hızı ve 14 kV voltaj mikroskop görüntüleri (10 KX büyütme oranında). A) G15-5:5 MeOH:DMF kodlu fiber (B) G15-5:5 EtOH:DMF kodlu fiber	90
Şekil 4.1.11: %19 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX , sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) G19-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, B) G19-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri C) G19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri D) G19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri (1 KX, sağ üst görüntü 10 KX büyütme oranında)	92
Şekil 4.1.12: %19 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait 0.9 mL/sa akış hızında SEM görüntüleri (2 KX , sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında A) G19-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberler B) G19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler	93
Şekil 4.1.13: %25 EL100 fiberlerine ait 0.9 mL/sa akış hızı ve 14 kV voltaj değerinde mikroskop görüntüleri (10 KX büyütme oranında). (A) G25-5:5 MeOH:DMF kodlu fiberler, (B) G25-5:5 EtOH:DMF kodlu fiber C) G25-5:5 MeOH:DMAc kodlu fiber (D) G25-5:5 EtOH:DMAc kodlu fiberler	94

Şekil 4.1.14: %25 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX , sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında). A) G25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 14 kV voltaj değerinde görüntüleri B) G25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 16 kV voltaj değerinde görüntüleri C)G25-7:3 MeOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 14 kV voltaj değerinde görüntüleri.....	95
Şekil 4.1.15: %25 EL100 derişiminde 0.9 mL/sa akış hızında ve 14 kV voltaj değerinde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında). A) G25-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlerin görüntüleri B) G25-7:3 EtOH:DMAc kodlu fiberlerin görüntüleri	96
Şekil 4.1.16. %25 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX , sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) G25-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 14 kV voltaj değerinde B) G25-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 16 kV voltaj değerinde) G25-8:2 MeOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 14 kV voltaj D) G25-8:2 MeOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 16 kV voltaj değerinde.....	97
Şekil 4.1.17: %25 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX , sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) G25-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında B) G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış C) G25-8:2 EtOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında D) G25-8:2 EtOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında	98
Şekil 4.1.18: %15 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede SEM görüntüleri (2 KX , sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) H15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberler B) H15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler	100
Şekil 4.1.19: %17 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) H17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgüler B) H17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber, C) H17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgüler) D) H17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgüler.....	103
Şekil 4.1.20: %19 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede mikroskop görüntüleri (10KX büyütme oranında). A) H19-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberler B) H19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberler	104
Şekil 4.1.21: %19 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında). A) H19-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgüleri B) H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgüleri	105
Şekil 4.1.22: %25 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede mikroskop görüntüleri (10KX büyütme oranında) A) H25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgüleri B) H25-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgüleri	106
Şekil 4.1.23: Kitosan/EL100 fiberine ait SEM görüntüsü (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında)	106
Şekil 4.1.24: Guar zımkı/EL100 fiberine ait SEM görüntüsü (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında)	109
Şekil 4.2.1: C0.5G-DS/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait TEM görüntüleri	110
Şekil 4.2.2: C1K-7:3 FA:AA/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait TEM görüntüleri	110
Şekil 4.3.1: Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin çekme dayanımı grafiğı.....	112
Şekil 4.3.2: Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin kopmadaki uzamasını gösteren grafik	112
Şekil 4.3.3. Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin elastik modüllerine ait grafik	113

Şekil 4.3.4: Hizalanmış ve gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin karşılaştırılmış çekme dayanımı grafiği	114
Şekil 4.3.5: Hizalanmış ve gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin karşılaştırılmış kopmadaki uzama grafiği	114
Şekil 4.3.6: Hizalanmış ve gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin karşılaştırılmış elastik modül grafiği	115
Şekil 4.4.1: G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fibere ait FTIR spektrumu	116
Şekil 4.4.2: G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait FTIR spektrumları	117
Şekil 4.4.3: G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberlere ait FTIR spektrumları	117
Şekil 4.4.4: G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberlerin FTIR spektrumları	118
Şekil 4.4.5: G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlerin FTIR spektrumları	118
Şekil 4.4.6: G17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlerin FTIR spektrumları	119
Şekil 4.4.7: G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberlerin FTIR spektrumları	119
Şekil 4.4.8: G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberlerin FTIR spektrumları	120
Şekil 4.4.9: Saf EL100 ve eş eksenli elektroegirme yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk fiberlerin FTIR spektrumu	121
Şekil 4.5.1: Gelişigüzel düzende üretilen EL100 fiberlerine ait XRD grafiği	122
Şekil 4.5.2: Hizalanmış düzende üretilen EL100 fiberlerine ait XRD grafiği	123
Şekil 4.5.3: Guar zmkı/EL100 ve kitosan/EL100 fiberlerine ait XRD grafiği	123
Şekil 4.6.1: G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi	124
Şekil 4.6.2: G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.	125
Şekil 4.6.3: G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi	126
Şekil 4.6.4: G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi	127
Şekil 4.6.5: G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi	128
Şekil 4.6.6: G17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi	129
Şekil 4.6.7: G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi	130
Şekil 4.6.8: G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi	131
Şekil 4.6.9: Hizalanmış düzende üretilen EL100 fiberlerine ait TGA grafiği	132
Şekil 4.6.10: Guar zmkı/EL100 ve kitosan/EL100 fiberlerine ait TGA grafiği	133
Şekil 4.7.1: %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait DSC termogramları	134
Şekil 4.7.2: %17 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait DSC termogramları	135
Şekil 4.7.3: %19 EL100 derişiminde üretilen G19-7:3 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı	135
Şekil 4.7.4: %25 EL100 derişiminde üretilen G25-7:3 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı	136
Şekil 4.7.5: %15 EL100 derişiminde üretilen H15-8:2 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı	136
Şekil 4.7.6: %17 EL100 derişiminde üretilen H17-8:2 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı	137
Şekil 4.7.7: %19 EL100 derişiminde üretilen H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı	137
Şekil 4.7.8: Kitosan/EL100 fiberlerine ait DSC termogramı	138
Şekil 4.7.9: Guar zmkı/EL100 fiberlerine ait DSC termogramı	138

Şekil 4.8.1: pH:1.2 ortamında farklı çaplara sahip gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin zamana bağlı şişme davranışı	140
Şekil 4.8.2: pH:1.2 ortamında gelişigüzel ve hizalanmış düzende üretilen fiberlerin zamana bağlı şişme davranışı.....	141
Şekil 4.8.3: pH:1.2 ortamında kitosan/EL100 ve guar zmkı/EL100 fiberlerin zamana bağlı şişme davranışı	142



SEMBOLLER VE KISALTMALAR

C	: Karbon
H	: Hidrojen
O	: Oksijen
COOH	:Karboksil grubu
GI	: Gastrointestinal sistem
EL100	: Eudragit L100
ES100	: Eudragit S100
GZ	: Guar zımkı
PET	: Polietilen tereftalat
EtOH	: Etanol
MeOH	: Metanol
DMF	: Dimetilformamid
DMAc	: Dimetilasetamid
sa	: Saat
mL	: Mililitre
mg	: Miligram
gr	: Gram
kV	: Kilovolt
cm	: Santimetre
nm	: Nanometre
μ	: Mikron
MOX-HCL	: Moksifloksasin hidroklorür
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
TEM	: Geçirimli elektron mikroskobu
XRD	: X-ışını difraktometresi
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetri
TGA	: Termogravimetrik analiz
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi
Tg	: Camı geçiş sıcaklığı
Tm	: Erime sıcaklığı
SS	: Standart sapma

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KOLON HEDEFLİ POLİMERİK FİBERLERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

MERVE KARATAŞ

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

155+XIII sayfa

2024

Danışman: Doç. Dr. Murat ŞİMŞEK

Konvansiyonel ilaç salım sistemleri dar terapötik etki ve sistemik toksisite gibi kısıtlayıcı faktörlerle günümüzde pek çok alanda yetersiz kalmaktadır. Bu kapsamda, ilacın farmakolojik aktivitesini istenilen oranda, istenen bölgeye lokalize etmeyi amaçlayan kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Kolon hedefli ilaç salım uygulamalarında ilacın, dozaj formu kolona ulaşana kadar GI geçiş sırasında korunmasını gerektirmektedir. Tez kapsamında GI geçiş sırasında etken maddenin salımını kolona ulaşmaya kadar engellemek amacıyla kolon pH'sına duyarlı olan Eudragit 100 (EL100) ve kolonik enzimlere duyarlı olan kitosan ve guar zamkı polimerleri kullanılarak fiber tabanlı potansiyel taşıma sistemlerinin üretimi elektroğirme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle nano ve mikro çap dağılımına sahip gelişigüzel ve hizalanmış olmak üzere farklı oryantasyonlarda fiber örgülerin çeşitli çözücü ortamı, bileşileri ve çeşitli elektroğirme parametreleriyle üretimi araştırılmıştır. Ayrıca eş eksenli elektroğirme yöntemi ile kabuk kısmı EL100, çekirdek kısmı kitosan veya guar zamkı polimerlerinden oluşan fiberlerin üretimi gerçekleştirilmiştir. Üretimi gerçekleştirilen fiberlerin, morfolojik, kimyasal, mekanik ve ısı karakterizasyonları yapılmış ve pH:1.2, pH:6.8 ve pH:7.4 ortamlarında şişme ve bozunma davranışları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç salım sistemleri, Kolon, pH'ya duyarlı polimerler, Eudragit L100, Elektroğirme.

ABSTRACT

Master Thesis

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF COLON TARGETED POLYMERIC FIBER

Merve KARATAŞ

Inonu University
Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of Biomedical

155+XIII sayfa

2024

Supervisor: Doç. Dr. Murat ŞİMŞEK

Conventional drug delivery systems are often insufficient in various fields due to limiting factors such as narrow therapeutic effect and systemic toxicity. In this context, controlled drug delivery systems have been developed with the aim of localizing the pharmacological activity of the drug to the desired region in the desired amount. In colon-targeted drug delivery applications, it is necessary to protect the drug during gastrointestinal transit until the dosage form reaches the colon. In the scope of the thesis, fiber-based potential carrier systems were produced using the electrospinning method to prevent the release of the active substance during GI transit until it reaches the colon. Eudragit 100 (EL100), sensitive to colon pH, and chitosan and guar gum polymers sensitive to colonic enzymes were used for this purpose. With this method, the production of fiber meshes with different orientations, including random and aligned, with nano and microscale distributions, was investigated using various solvent environments, compositions, and electrospinning parameters. Furthermore, coaxial electrospinning was employed to produce fibers consisting of an EL100 shell and a core made of chitosan or guar gum polymers. The produced fibers underwent morphological, chemical, mechanical, and thermal characterizations, and their swelling and degradation behaviors were studied in pH: 1.2, pH: 6.8, and pH: 7.4 environments.

Keywords: Drug delivery system, Colon, pH-sensitive polymers, Eudragit L100, Electrospinning.

1. GİRİŞ

Kontrollü ilaç salım sistemleri, terapötik bir ajanın vücuda verilmesini sağlayan ve vücut içindeki salım hızının, süresinin ve vücuttaki salım yerinin kontrol edilmesi yoluyla etkinliğini arttıran yeni bir yaklaşımdır. Günümüzde, ilaç salım sistemleri ve biyomedikal uygulamalar gibi pek çok alanda kullanılan polimerik fiberler, ilaçların etkili bir şekilde taşınması ve salınmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda elektroegirme yöntemi, ilaç salım uygulamalarında kullanılmak üzere özelleştirilmiş ve hedeflenmiş ilaç taşıma sistemlerinin tasarımı ve üretimi için etkili bir yaklaşım sunmaktadır. Elektroegirme, elektrostatik kuvvetlerin kullanılmasıyla sıvı bir polimer çözeltisinin veya eriyiğinin ince bir iplik veya fiber haline getirilmesini sağlayan bir tekniktir. Çeşitli uygulamalarda kullanılabilen özel yapıda ve boyutta fiberlerin üretiminde önemli avantajlara sahiptir. Bu avantajlar arasında yüksek yüzey alanı, ince çap, homojen dağılım ve çeşitli polimer seçenekleri bulunmaktadır. Kolona hedefleme, ilaçların doğrudan kolon bölgesine yönlendirilerek lokal etkinin artırılmasını ve sistemik yan etkilerin minimize edilmesini amaçlamaktadır. Bu bağlamda, pH duyarlı polimerler, ilacın asidik ortamda stabil bir şekilde kalmasını ve buna bağlı olarak ilacın kontrollü salınımını gerçekleştirmesini sağlamaktadır. Eudragit L100, ilaç taşıyıcı sistemler için uygun olan pH duyarlı bir akrilik asit- metakrilik asit kopolimeridir ve bu özelliği, ilacın kolon bölgesine hassas bir şekilde salınmasını mümkün kılmaktadır. Bu çalışma, Eudragit L100 temelli fiberlerinin üretimini ve karakterizasyonunu incelemeyi amaçlayarak, kolona hedefleme uygulamaları için oral yolla kullanım potansiyeline sahip ilaç taşıma sistemlerinin tasarımında yeni bir yaklaşımı değerlendirmeyi hedeflemektedir.

2. KURAMSAL TEMELLER

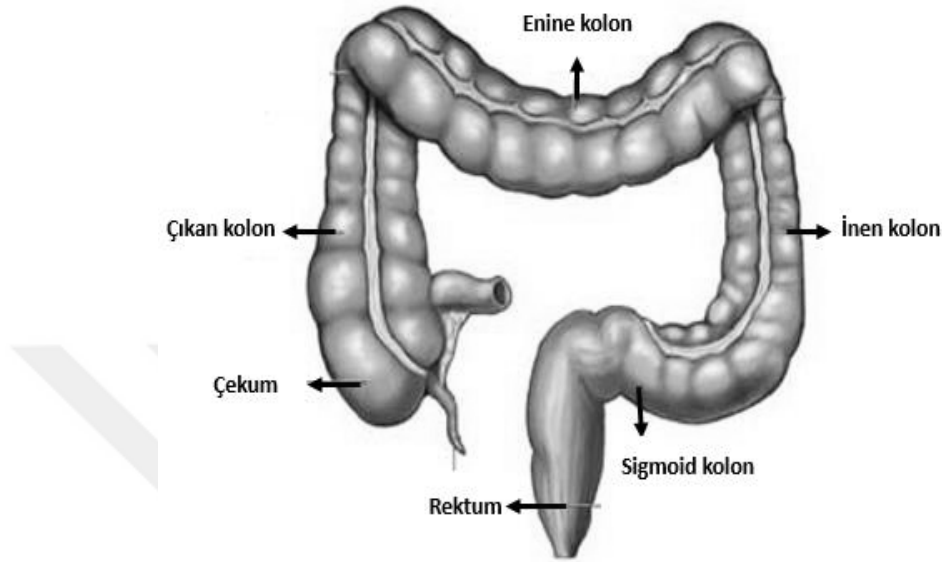
2.1 Kolona Özgü İlaç Taşıma Sistemleri

Kolona özgü ilaç salım sistemleri, Gastrointestinal (GI) sistemde erken ilaç salımı engellenerek kolonik ortama yanıt olarak bir ilacın seçici olarak salınması prensibine dayanır. İlaçların kolona hedefli verilmesi ile kolonik bölgeyi etkileyen çeşitli patolojiler, sistemik absorpsiyonun engellenmesi ve aynı zamanda olası olumsuz yan etkileri de gidererek yerel olarak tedavi edilebilir. Ayrıca, yeni nesil kolona özgü ilaç salım sistemleri, mide ve ince bağırsak arasındaki çevresel pH'daki güçlü değişikliklerden olumsuz etkilenecek olan ilaçların, peptitlerin ve proteinlerin verilmesine de olanak sağlar [1,2]. Kolona ilaç hedeflendirilmesi, rektal uygulama veya oral uygulama yoluyla gerçekleştirilir. Rektal uygulama hedeflemenin zorluğu ve hastalara neden olduğu rahatsızlık nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Oral yol ise, daha yüksek hasta uyuncu, invaziv olmaması, formülasyon tasarımlarında esneklik sağlanması, basitliği ve etkinliği nedeniyle tercih edilmektedir [3]. Bununla birlikte, oral yolla ilaç taşınması bazı zorluklar bulundurmaktadır. Kolon, GI sisteminin en uzak kısmı olduğundan, mide ve ince bağırsakta bozulma ve/veya absorpsiyon olmaksızın maksimum ilaç dozunun verilmesi zordur. Midedeki düşük pH koşulları, pH'a duyarlı ilaçların ve proteinlerin bozulmasını hızlandırırken, hem midede hem de ince bağırsaktaki proteolitik aktivite ilaçları denatüre edebilir [2]. Ayrıca kolondaki hastalık bölgesini çevreleyen mikro ortam, normal ve sağlıklı bölgelerden önemli ölçüde farklılık gösterir. Bu nedenle kolon hedefli ilaç salım sistemlerinin başarılı bir şekilde geliştirilmesi için kolonun fizyolojik özelliklerini ve hastalık bölgelerini çevreleyen mikro çevrenin özellikleri dikkate alınmalıdır. Tüm GI sistem boyunca pH değişiklikleri ve enzimler gibi etkenler kolona etkili bir ilaç taşınması için dikkate alınması gereken diğer ana hususlardır [4].

2.2 Kolonun Anatomisi ve Fizyolojisi

Kolon, mide ile anüs arasında bulunan GI sistemin önemli bir bölümüdür. Yaklaşık 1,5 metre uzunluğa ve 6 cm çapa sahip olan kolon GI sistemin beşte birini oluşturur. Kolon; çekum, çıkan kolon, enine kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere altı ana bölümden oluşur (Şekil 2.2.1) [5].

Çekum: Kolonun başlangıç noktası olan çekum, ince bağırsakla birleşir ve aynı zamanda apendiksi içerir ve 6-8 cm uzunluğunda ve 8-10,5 cm çapında kolonun en geniş kısmını oluşturur. Bu bölge, bağırsak içeriğinin geçişini yavaşlatarak suyun emilimine katkıda bulunur. Apendiks ise bağışıklık sistemi ile ilgili görevlerde rol oynar [5].



Şekil 2.2.1 Kolonun bölümleri.

Çıkan Kolon: Çıkan kolon, çekumu takiben yukarı (karaciğere) doğru çıkan, sindirim sürecinin devam ettiği ve vücudun besin maddelerini emdiği 15- 25 cm uzunluğunda ve 6-7 cm genişliğindeki kolon bölümüdür. Çıkan kolonun temel işlevi, sindirilmeyen materyalden kalan suyu ve diğer önemli besin maddelerini emerek dışkının katılaşmasına katkıda bulunmaktır [5].

Enine Kolon: Çıkan kolonun üst kısmından geçerek karın boşluğunun sol tarafına doğru uzanan kolon bölümüdür. Kolonun en hareketli bölümü olan enine kolon yaklaşık 45 cm uzunluğunda ve 5-6.5 cm genişliğindedir [6].

İnen Kolon: Sol üst karın bölgesinden başlayan ve pelvise doğru uzanan, ardından sigmoid kolonla devam eden kolon bölümüdür. Yaklaşık 25 cm uzunluğunda ve 6-6,8 cm genişliğindedir. Bu bölüm, rektuma boşaltılacak olan dışkıları depolar.

Sigmoid Kolon: Sigmoid kolon, kalın bağırsağın rektuma ulaşmadan önceki kısmıdır. İnen kolonu rektuma bağlar. Uzunluğu 35-40 cm olup kolonun en dar bölümüdür. Sigmoid kolon, kolon içindeki basıncı arttırmak için kasılır ve dışkının rektuma doğru hareket etmesini sağlar.

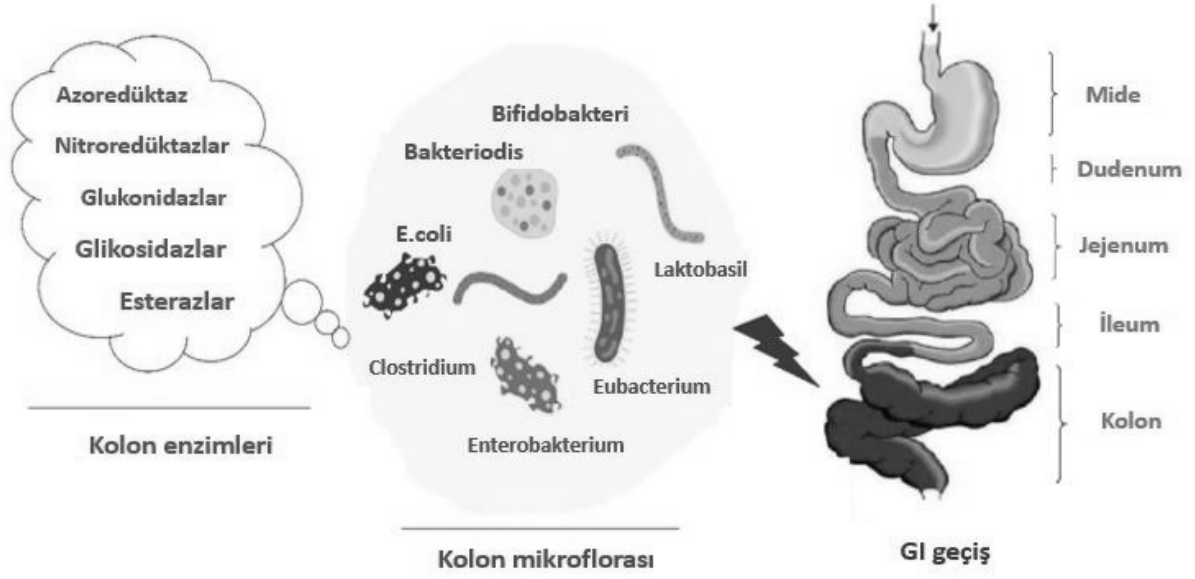
Rektum: Rektum sigmoid kolondan sonra başlar ve anüste biter. Uzunluğu 14 cm ve genişliği 4 cm'dir. Dışkılama yoluyla atılmayı bekleyen dışkıları tutar.

Kolon, sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı yanında sodyum ve kloru emer, potasyum, bikarbonat ve mukus salgılar. Bu da karbonhidratların, proteinlerin sindirimi için ve K vitamininin bakteriyel üretimini sağlayan ortamın oluşturulması için gereklidir [7-9].

2.3 Kolona Özgü İlaç Salımını Etkileyen Fizyolojik Faktörler

2.3.1 Kolon mikroflorası

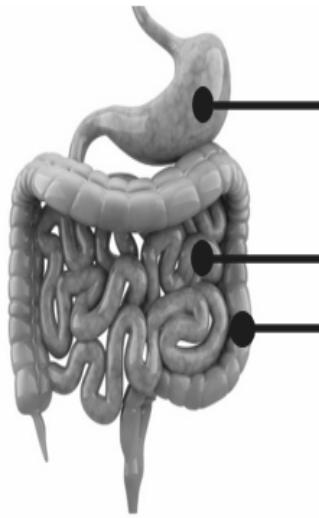
GI sistem çok sayıda anaerobik ve aerobik bakteri türü içerir [10]. GI sistemin ilk bölümü olan mide oldukça asidik bir ortama sahip olduğu için birçok bakteri türü için yaşanabilir bir ortam olmasa da *helicobacter pylori*, *streptococcus* ve *lactobacillus* gibi bazı bakteri türleri midede bulunabilir. GI sistemin bir diğer bölümü olan ince bağırsakta bulunan bakteri konsantrasyonu mideye kıyasla daha fazladır. Bu bakteri türlerinin başlıcaları; *Lactobacillus*, *enterococcus*, *streptococcus*, *clostridium* ve *bacteroides* olarak sıralanabilir [9-12]. Kolon, GI sistemindeki en yüksek bakteri çeşitliliğine sahip olan ve trilyonlarca bakteri hücrelerini barındıran ekolojik bir yaşam alanıdır, bu alan bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılır ve 10^{11} - 10^{12} cfu/mL bakteri konsantrasyonuna sahiptir (Şekil 2.3.1.1). Bu bölge, yaklaşık 200 gram-pozitif bakteri türü içerir, bunlar arasında *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia* gibi bakteri türleri bulunmaktadır. Ayrıca, *Bacteroides*, *Prevotella* gibi yaklaşık 20 gram-negatif bakteri türü de mevcuttur [13]. Kolon bakterileri, çeşitli metabolik reaksiyonları gerçekleştirir ve enerji ihtiyaçlarını çeşitli substrat türlerini fermente ederek karşılarlar. Bu bakteriler, doğal gereği indirgeyici ve hidrolitik olan geniş bir enzim yelpazesi üreterek kolon içinde karbonhidrat ve protein fermentasyonu, safra asidi ve steroid dönüşümü, ksénobiyotik maddelerin metabolizması ve aktivasyonu gibi birçok süreçte etkin bir rol oynamaktadır [11,14].



Şekil 2.3.1.1: Kolon mikroflorası ve salgılanan enzimler.

2.3.2 GI sistemin pH'sı

GI pH, GI yol boyunca değişkenlik gösterir (Şekil 2.3.2.1). Mide, GI sisteminin ilk bölümüdür ve asidik bir ortama sahiptir. Mide pH'ı, açlık durumunda genellikle 1 ila 2 arasında değişirken, tokluk durumunda bu değer pH 6'ya kadar yükselebilir. Mide asidi, çoğunlukla hidroklorik asit (HCl) tarafından üretilir. Bu düşük pH değeri, protein sindirimine yardımcı olur ve aynı zamanda bazı patojenlerin öldürülmesine katkıda bulunur. İnce bağırsak, mide ile kolon arasında yer alan GI sisteminin önemli bir bölümüdür. İnce bağırsak pH'ı, genellikle mide pH aralıklarından daha yüksektir ve nötral bir değere sahiptir. Proksimal bağırsakta pH değerleri genellikle 6.15 ile 7.35 arasında değişirken, distal kısımda bu değer 7.5'e kadar çıkabilir. GI sisteminin son bölümü olan kolonun pH'ı genellikle hafif asidik veya nötraldir, çoğunlukla 6 ile 7 arasında değişir. Çıkan kolon pH'sı 6, enine kolon pH'sı 6.6 ve inen kolon pH'sı ise 7.2'dir. Kolon pH'sı, mikrobiyal fermentasyon süreçleri, safra asidi metabolizması, bikarbonat ve laktat salgıları, bağırsak hacmi ve geçiş süreleri gibi faktörlerden etkilenir. Ancak, mukozal inflamasyon ve epitelyal yaralara sahip olan inflamatuvar bağırsak hastalarında kolonik pH genellikle daha düşüktür [15,16].



	Sıvı ortamın pH'sı	Enzim Salgıları	GI geçiş süresi	Yüzey alanı
Mide	1-2 (aç) 4-6 (tok)	- Pepsin - Gastrik lipaz - HCL	<1 saat (aç) ~2-3 saat (tok)	20 cm 0,053 m ²
İnce bağırsak	6,5 (Proksimal) 7,5 (Distal)	- Amilaz - Lipaz - Tripsin - Peptidaz - Laktaz	3-4 saat	350-700 cm 200 m ²
Kolon	6 (Çıkan) 6,6 (Enine) 7,2 (İnen)	Anaerobik Mikrobiyotik Salgıları: - Azo - Nitroreduktazlar - Glukonidazlar - Glikosiklazlar - Esterazlar - Amidazlar	>20 saat	90-150 cm 0,35 m ²

Şekil 2.3.2.1: GI sisteminin genel anatomik ve fizyolojik özellikleri.

2.3.3 GI sisteminden geçiş

GI geçiş, ağızdan başlayarak mide, ince bağırsak, kolon ve son olarak anüs ile devam eder. Bu süreç, besinlerin sindirilmesi, emilmesi ve atıkların uzaklaştırılması için oldukça önemlidir. Normal bir yetişkinde genellikle ağızdan anüse kadar olan GI geçiş süresi yaklaşık olarak 24 ila 72 saat arasında değişebilir. Mide geçiş süresi açlık durumunda yaklaşık 1 saat, tokluk durumunda ise 2-3 saat arasında değişmektedir. İnce bağırsakta bu süre yaklaşık 3-4 saat iken kolonda 20 saat civarındadır. Bu süre kişinin gelişimine, cinsiyetine, genetik faktörlere ve bağırsak mikrobiyotasına bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. GI sistemden geçiş süresinin değerlendirilmesi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Bu kapsamda birçok çalışma başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir [17-19].

2.3.4 Kolon hastalıkları

Kolona özgü ilaç taşıma sistemlerinden etken madde salımı kolon hastalıklarından etkilenmektedir. Bu hastalıklar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Kabızlık

Toplumda yaygın olarak görülen bağırsak hastalıklarından kabızlık, dışkının düzensiz ve zor bir şekilde atılması veya bağırsak hareketlerinin azalması sonucu ortaya çıkar.

Bu durum, dışkının normalden daha sert ve kuru olması, dışkılama sürecinin zorlaşması ve düzensiz bağırsak hareketleri gibi belirtiler ile tanımlanır [20].

Ülseratif Kolit

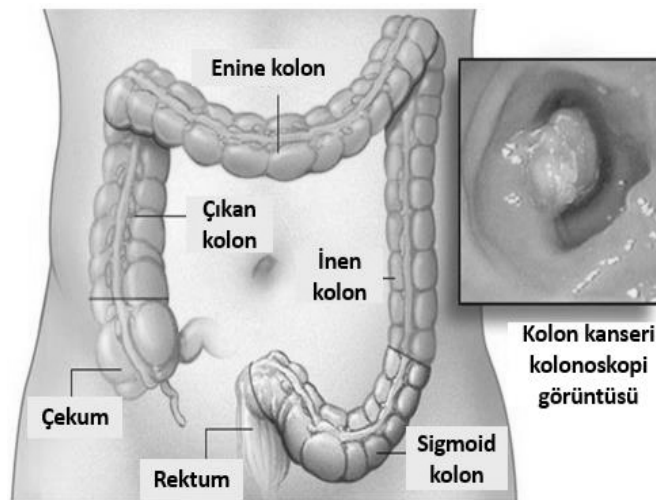
Ülseratif kolit, kolon ve rektumu etkileyen bağırsak iç yüzeyinde iltihaplanma, ülserasyon (yara oluşumu) ve mukozanın (bağırsak iç tabakası) kaybına neden olan inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Ülseratif kolit, bağırsakların iç yüzeyindeki iltihaplanmanın tipik olarak kolon ile sınırlı olduğu bir hastalıktır [21].

Crohn Hastalığı

Crohn, ağızdan anüse kadar GI sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilen, genellikle ince bağırsak ve/veya kolonda görülen inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Bu hastalık, bağışıklık sisteminin normalde zararsız olan maddelere karşı aşırı reaksiyon göstermesi sonucu ortaya çıkan bir otoimmün hastalıktır. Son 50 yılda Crohn hastalığı insidansında önemli bir artış gözlemlenmiş olup genellikle tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte genç, gelişme dönemlerinde ve yirmili yaşların başlarında daha sık görülmektedir [22,23].

Kolon Kanseri

Kolon kanseri, en sık görülen kanser türlerinden biridir ve dünya genelinde yılda yaklaşık yarım milyon yeni kolon kanseri vakası rapor edilmektedir, bu olgularda yüksek morbidite ve mortalite oranları bildirilmektedir. Kolon kanserinin, dünya genelinde görülme riski erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksektir. Aile öyküsü, obezite, alkol ve tütün ürünleri kullanımı, düşük fiziksel aktivite düzeyi ve karbonhidrat açısından zengin beslenme, kolon kanseri riskini arttıran faktörler arasındadır [24]. Bu heterojen hastalık, GI sistemin bir bölümü olan kolon ve rektumda ortaya çıkar ve adenomatöz poliplerden veya adenomlardan gelişir (Şekil 2.3.4.1) [25].



Şekil 2.3.4.1: Kolon kanseri kolonoskopi görüntüsü

Yeni teşhis edilen kolon kanseri vakalarının yaklaşık %80'i lokalize primer tümörlerden oluşur ve tedavi genellikle tümörün cerrahi rezeksiyonunu içerir. Ancak, hastaların yarısı, özellikle karaciğer veya akciğerlerde olmak üzere, tümör nüksü veya metastaz yaşamaktadır. İleri metastatik kanserin tedavisinde sağ kalım süresini artırmak amacıyla sistemik kemoterapi uygulanmaktadır [26].

2.4 Kolona Özgü İlaç Salım Sistemlerinde Farmasötik Yaklaşımlar

Terapötik amaçla kullanılan etkin maddelerin vücutta maksimum etki göstereceği bölgede salımının sağlanması farmasötik teknoloji alanında dozaj formlarının tasarımındaki önemli noktalardan bir tanesidir. Farmakolojik yanıtın en yüksek olduğu bölgeye hedeflendirilmiş dozaj şekilleri ile etkin maddenin sistemik absorpsiyonu ve biyolojik etkinliği artırılmakta, yan etkisi ise azaltılmaktadır [27]. İlaçların oral yoldan uygulanması hasta uyuncunun en fazla olduğu yoldur. Ancak, ilaçların oral yoldan kullanılmasında bazı problemler ile karşılaşmaktadır. Örneğin; bazı ilaçlar mide asidine, mide-bağırsak kanalındaki enzimlere karşı dayanıksızdır veya absorpsiyon problemi bulunmaktadır.

Kolon, ilaçların kalış süresinin uzun olması, geniş yüzey alanı ve enzim aktivitesinin GI sistemin diğer kısımlarına oranla daha düşük olması nedeni ile oral uygulanan ilaçlar için uygun bir hedef bölgedir. Kolona özgü farmasötik formların da oral yoldan verilmesi en çok tercih edilen yoldur. Çünkü rektal uygulamalarda ilacın dağılımında çok fazla değişiklik görülmektedir. Bu nedenlerden dolayı kolona özgü çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Kolon özgü ilaç salım sistemleri, üst GI yolunda erken ilaç salımı olmaksızın kolonik ortama yanıt olarak bir ilacın seçici olarak salınması ilkesine göre tasarlanmaktadır. İlaçların kolona hedefli verilmesi ile kolonik bölgeyi etkileyen çeşitli patolojiler, sistemik absorpsiyonun engellenmesi ve aynı zamanda olası olumsuz yan etkileri de gidererek yerel olarak tedavi edilebilir. Ayrıca, yeni nesil kolona özgü ilaç salım sistemleri, mide ve ince bağırsak arasındaki çevresel pH'daki güçlü değişikliklerden olumsuz etkilenecek olan ilaçların, peptitlerin ve proteinlerin verilmesine de olanak sağlar [28]. Kolon uygulamaları için günümüzde çeşitli özelliklerde tedavi edici yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Bunlar:

- Kolonik bakterilere duyarlı sistemler (ön ilaçlar, polisakkarit temelli sistemler, matriks temelli sistemler)
- pH'a duyarlı sistemler
- Zaman kontrollü sistemler
- Mukoadezif sistemler
- Basınca duyarlı sistemler
- Ozmotik kontrollü sistemler

olarak sınıflandırılabilir [29]. Yapılan çalışmalarda bu stratejiler tek başına kullanılabildiği gibi birden fazla stratejiyi içeren formülasyonlar da kullanılmaktadır. Bu şekilde etken maddenin kolona hedefleme etkinliği artırılabilir.

2.4.1 Kolonik bakterilere duyarlı sistemler

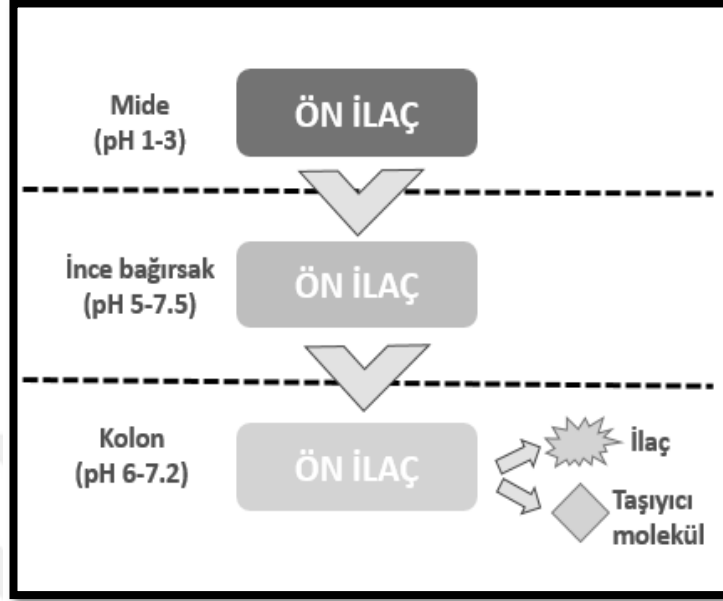
Kolon mikroflorasındaki enzim aktivasyonuna dayanan sistemlerdir. Kolon mikroflorasında yer alan başlıca enzimler; *azoredüktaz*, *değişik glukozidazlar*, *siklodekstrinazlar*, *esterazlar* ve *peptidazlar* olarak sıralanabilir [27].

2.4.1.1 Ön ilaçlar

Ön ilaçlar, vücutta aktif ilaç formuna dönüşme potansiyeline sahip olan, başlangıçta inaktif olan ilaç türevleridir. Genellikle oral yoldan alındıklarında, karaciğerde metabolize edilerek aktif hale dönüşürler. Hem yerel hem de sistemik etki elde etmek amacıyla kullanılabilen ön ilaçlar, tablet veya kapsül formunda verildiğinde, ilacın etki gösterdiği dokudaki reseptörlere ulaşabilmesi için çeşitli engelleri aşması gerektiği göz önüne alındığında, verilen miktarın sadece çok küçük bir kısmı reseptörleri etkiler [30]. Ayrıca ilacın, düşük kimyasal stabilite, çözünürlük sınırlamaları, biyolojik bariyerlerden geçme ve toksisite gibi biyofarmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik engelleri de mevcuttur [31,32]. Bu engellerin üstesinden gelebilmek amacı ile ön ilaç tasarımı gerçekleştirilmektedir. Ön ilaç tasarımı ile ilacın erime noktası, permeabilite, dissolüsyon hızı gibi fiziksel özellikleri de değiştirilebilir [30]. Kolona özgü ön ilaçlar, üst GI kanalda minimum absorpsiyon ve hidrolize uğrarlar.

Kolona ulaştıklarında, kolon içinde bulunan *azoredüktaz*, *glukozidaz*, *siklodekstrin*, *esteraz* ve *peptidaz* gibi enzimler tarafından hidrolize uğrayarak taşıyıcı molekülden ayrılarak etken maddenin serbest kalacağı şekilde özel olarak tasarlanmışlardır (Şekil 2.4.1.1.1).

Ön ilaçların tasarımında, azo konjugatları, amid konjugatları, peptit konjugatları, glikozit konjugatları, glukuronit konjugatları, siklodekstrin konjugatları ve ester konjugatları gibi çeşitli stratejiler bulunmaktadır [27].



Şekil 2.4.1.1.1: Kolona hedeflenen ön ilaç tasarımı.

2.4.1.2 Polisakkarit temelli sistemler

Polisakkaritler, bitki, hayvan, mikrobiyal ve alg kaynaklarından izole edilen biyopolimerlerdir. O-glikosidik bağlarla birbirine bağlanan ondan fazla monosakkarit biriminden oluşurlar. Hidroksil gruplarının fazlalığı sayesinde polisakkaritler, karboksilasyon, esterifikasyon ve aminasyon gibi modifikasyon yollarıyla değiştirilebilir, böylece fonksiyonel özellikleri geliştirilebilir. Doğaları gereği polisakkaritler, mükemmel biyoyoumlulukları ve biyobozunurlukları sebebiyle biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır [29]. Kolonik mikroflora tarafından tetiklenen ilaç salım sistemlerindeki temel mekanizma, bağırsakta gerçekleşen enzimatik bozunmanın ardından ilacın salınmasıdır. Bu amaçla, bağırsak florasında metabolize edilebilen doğal polimerlerden elde edilen polisakkarit yapılardan yararlanılmaktadır (Tablo 2.4.1.2.1) [33]. Kolona hedefleme uygulamalarında bitkisel (guar zımkı, inülin, pektin), hayvansal (kitosan, kondroitin sülfat), alg (aljinatlar) veya mikrobiyal (dekstran) kökenli doğal polimerler sıklıkla tercih edilmektedir. kolon hedefli ilaç dağıtım sistemlerinde sıkça kullanılan doğal polimerler arasındadır. Bu polimerler, üst GI kanalda bütünlüklerini korurken, kolona ulaştıklarında kolon bölgesinde yaşayan çeşitli bakteriler tarafından salgılanan *galaktosidaz*, *glukozidaz*, *pektinaz*, *dekstranaz*, *amilaz*, *ksilosidaz* gibi enzimlerin etkisiyle kolayca parçalanırlar [34].

Tablo 2.4.1.2.1: Kolona özgü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler ve parçalayan bakteri türleri.

Polimer	Mikroflora	Mikroflora tarafından salgılanan parçalayıcı enzim
Pektin	Bakterioidler Bifidobakteriyum	Pektinaz
Dekstran	Bakterioidler	Dekstranaz
Kitosan	Bakterioidler	Kitosanaz ve lizozim
Guar zımkı	Ruminokokus Bakterioidler	Spesifik bir enzim yok
İnülin	Bifidobakteriyum	İnülinaz ve İnülin liyaz

2.4.1.3 Matris tabanlı sistemler

Matris şeklindeki ilaç salım sistemleri, ilacı bir polimer matris içine yerleştirerek ilacın kontrollü bir şekilde serbest bırakılmasını sağlayan sistemlerdir. Matris tipi preparatlarda etkin madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapı içinde çözülmüş veya dağılmıştır. Bu matrisler pH'a duyarlı veya biyolojik olarak parçalanabilir olabilir. Bu sistemden ilaç salım mekanizması, matrisin içindeki ilacın çözülmesi, difüzyonu veya matrisin çözünmesi yoluyla gerçekleşir. İlaç, matrisin içindeki polimerden yavaşça çözünerek dış ortama salınır. Bu süreç, ilacın hedeflenen düzeyde ve sürede serbest bırakılmasını sağlayarak etken maddenin etkinliğini artırır ve yan etkilerini azaltır [35].

2.4.2 pH duyarlı sistemler

Kolona ilaç hedefleme amacıyla kullanılan başka bir strateji, pH'ya duyarlı sistemlerdir. Gastrointestinal kanalın pH değeri mide, ince bağırsak ve kolon bölgelerine doğru artmaktadır. Mide pH'ı asidik iken, ince bağırsak ve kolonda pH değeri yükselmektedir. Bu durum, pH'ya duyarlı sistemler aracılığıyla gastrointestinal kanalın farklı segmentlerine hedefleme olanağı sağlamaktadır. Bu yöntem, etkin maddelerin pH'ya duyarlı polimerlerle kaplanması yoluyla gerçekleştirilir ve bu da pratik uygulama ve düşük maliyeti nedeniyle dikkat çekmektedir [36]. Bu sistemde çok çeşitli formülasyonlar, formülasyon bütünlüğünü korumak ve/veya erken ilaç salımını önlemek için genellikle düşük pH'a sahip mide ortamına

dirençli polimerlerle kaplanırlar. Bu polimerler, formülasyon yüzeyi üzerinde tek bir sürekli katman oluşturarak, etken madde ve ortam arasında fiziksel bir engel oluşturabilir. Bunların arasında özellikle ‘**Eudragit**’ ticari adıyla da bilinen sentetik kopolimerler kolonik uygulama için pH'a bağlı ilaç salım sistemlerinin (başlıca tablet ve kapsül formları olmak üzere) tasarlanmasında kaplama maddeleri olarak kullanılmaktadır [37]. Eudragit polimerleri, dimetilaminoetil metakrilat, metakrilik asit ve metakrilik asit esterlerini içeren katyonik ve anyonik polimerlerdir. Bu polimerler, farklı oranlarda bir araya getirilerek ilaç salımı ve hedefleme özellikleri çeşitlendirilmektedir [38,39]. Eudragit polimerleri temelde dört ana sınıfa ayrılır. Katyonik Eudragit E (tat maskeleyici için kullanılır ve pH 5,5'in altında çözünür), anyonik Eudragit L & S (kolon hedefleme/enterik kaplama için kullanılır ve pH 6 ve 7'nin üzerinde çözünür), nötr Eudragit RL & RS (kuaterner amonyum grubu) polimerleri (her ikisi de pH'tan bağımsız çözünürlüğe sahiptir) ve Eudragit NE & NM, sürekli salım uygulaması için kullanılır (Tablo 2.4.2.1) [40,41]. Eudragit türleri piyasada farklı formlarda bulunmaktadır [42].

Tablo 2.4.2.1: Eudragit polimeri türleri ve özellikleri [57,58].

Kullanım Amacı	Eudragit Türü	Formu	Çözünme Özellikleri
Enterik Kaplama	Eudragit L 100-55	Toz	pH 5.5'in üzerinde çözünür.
	Eudragit L 30 D-55	Sulu dispersiyon	pH 5.5'in üzerinde çözünür.
	Eudragit FS 30 D	Sulu dispersiyon	pH 7.0'ın üzerinde çözünür.
	Eudragit S100	Toz	pH 7.0'ın üzerinde çözünür.
	Eudragit L100	Toz	pH 6.0'in üzerinde çözünür.
Geciktirilmiş Salım	Eudragit RL 30 D	Sulu dispersiyon	pH'dan bağımsız olarak şişer
	Eudragit RL PO	Toz	pH'dan bağımsız olarak şişer
	Eudragit RL 100	Granül	pH'dan bağımsız olarak şişer
	Eudragit RS 30 D	Sulu dispersiyon	pH'dan bağımsız olarak şişer

	Eudragit RS PO	Toz	pH'dan bağımsız olarak şişer
	Eudragit RS 100	Granül	pH'dan bağımsız olarak şişer
	Eudragit NE 30 D	Sulu dispersiyon	pH'dan bağımsız olarak şişer
	Eudragit NM 30 D	Sulu dispersiyon	pH'dan bağımsız olarak şişer
	Eudragit NE 40 D	Sulu dispersiyon	pH'dan bağımsız olarak şişer
Koruyucu Kaplama	Eudragit E 100	Granül	pH 5.0'e kadar çözünür.
	Eudragit E 12,5	Organik Çözelti	pH 5.0'e kadar çözünür.
	Eudragit E PO	Toz	pH 5.0'in üzerinde şişer.

2.4.3 Zaman kontrollü sistemler

İnsan gastrointestinal sisteminin fizyolojik özellikleri ve oral yolla alınan dozaj şekillerinin gastrointestinal kanaldaki davranışları incelendiğinde, bireylerdeki değişik geçiş sürelerinin daha çok mide boşalmasındaki farklılıklardan kaynaklandığı, ince bağırsaklardan geçişte neredeyse bireyler arasında hiçbir farklılığın olmadığı belirlenmiştir. Zaman kontrollü sistemler, ince bağırsaklardan formülasyonların geçiş sürelerinin hemen hemen sabit olması (yaklaşık 3 ± 1 saat) gerçeğinden hareketle geliştirilmiştir. Zaman kontrollü sistemlerin tasarlanmasındaki strateji, midenin asidik ortamından etkilenmeden geçtikten yaklaşık 4-5 saat boyunca etkin madde açığa çıkarmaması üzerine kurulmuştur [45,46]. Kolona ilaç taşınması için zaman kontrollü sistemlerden yararlanılmaktadır.

2.4.4 Basınç kontrollü sistemler

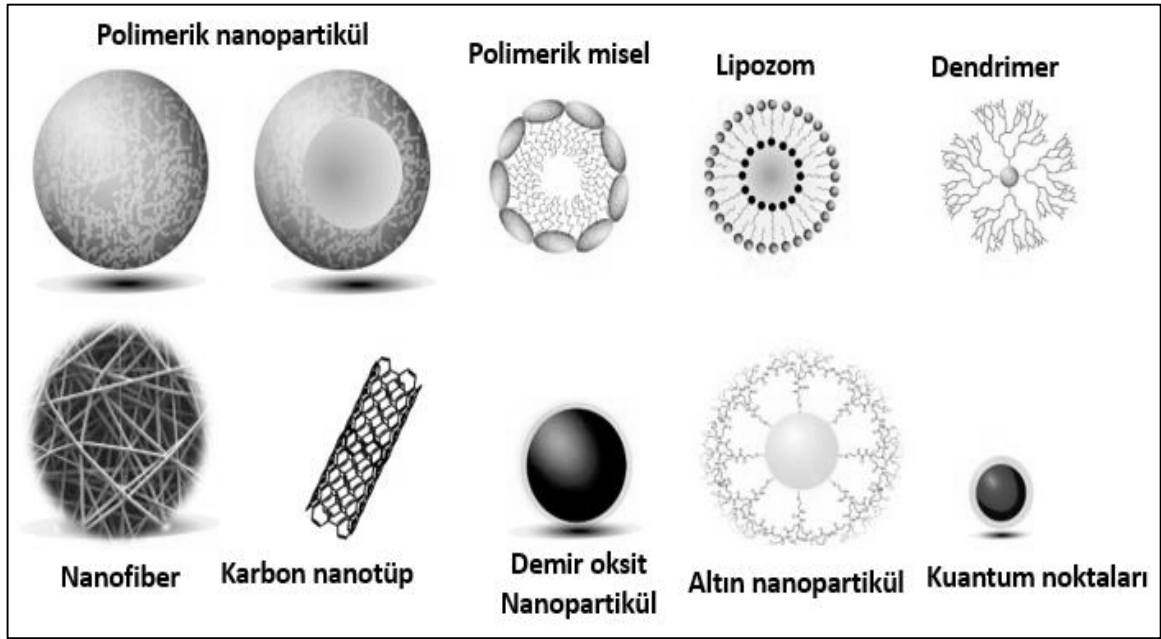
Basınç kontrollü sistemler, genellikle basınç-kontrollü kolona taşıyıcı kapsüller olarak adlandırılan ve kolondaki güçlü peristaltik hareketler sonucunda artan luminal basıncın etkisiyle etkin maddeyi açığa çıkaran sistemlerdir. Bu amaçla ilk geliştirilen sistemler, etilselüloz ile kaplanmış, suppozituar şekilli kapsüllerdir. Artan basınç ile kapsüller kolonda parçalanmakta ve yüklenen etken madde kolon içerisinde açığa çıkmaktadır [45].

2.4.5 Ozmotik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde, ilaç yarı geçirgen bir membran içinde bulunur. Ozmotik sistem, su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen bir membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç, bu membrandan doğrudan difüzyonla salınmadığı için, sistemden çıkış yolu olarak, lazerle açılan bir delikten salınır. Özetle bu sistemde sistemin içerisine giren sıvının yarattığı basınç etkisi ile ilaç salımı kontrollü bir şekilde gerçekleştirilir [47].

2.5 Kolona Özgü İlaç Taşıma Sistemlerinde Nanoteknolojik Yaklaşımlar

21. yüzyılın teknoloji devrimi olarak kabul edilen nanoteknoloji, bilim çevrelerinde ve daha sonrasında sanayi kuruluşlarında önemli bir rol oynamış, zaman içerisinde tıptan tekstile, havacılık ve uzay araştırmalarından tarıma kadar geniş bir uygulama alanına sahip olmuştur. Nanoteknoloji birçok alanda olduğu gibi farmasotik teknolojide de büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Nanoteknoloji ile geliştirilen yeni ilaçlar zamanla klasik uygulanan ilaçların yerini almıştır. Özellikle kanser araştırmalarında ve aşı geliştirme çalışmalarında modifiye edilmiş ve fonksiyonlaştırılmış nano ilaç taşıma sistemlerinin etkinliği konusunda umut verici çalışmalar yapılmıştır. Bu sayede ilaç molekülerinin ulaşması zor olan kanser dokusu, kan-beyin bariyeri gibi engelleri aşması sağlanmış ve tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır [46]. Bu formülasyonlarda ilaç taşıma sistemlerinin boyutu kritik önem taşımaktadır. Nano boyutlu ilaç taşıyıcı sistemler, inflamasyonlu ve kanserli bölgede küçük boyutları nedeniyle geçirgenliği artırıp spesifik olarak inflamasyonlu ve kanserli bölgeye nüfuz ederler [47-49]. Nanoboyutlu ilaç taşıyıcı sistemler ile ilacın spesifik olarak organlara, hücrelere hatta hücresel organellere bozulmadan etkin ve stabil bir şekilde ulaşması ve etki bölgesine ulaştığında ilacın serbest bırakılması hedeflenmektedir. Bu sistemler sayesinde istenilen düzeyde ve süre boyunca etkin madde salımı sağlanarak ilacın etkinliği artırılmakta ve yan etkiler en aza indirilmektedir [50,51]. Sahip oldukları küçük boyutları sayesinde damarlardan kolaylıkla geçebilir ve yüksek yüzey alan/hacim oranı sayesinde ilacın çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırırlar. Nanoboyutlu ilaç taşıma sistemleri lipozomlar ve misellerle başlamıştır. Günümüzde, bunların yanı sıra katı-lipit nanopartiküller, polimerik sistemler, dendrimerler, karbon nanotüpler, fullerener, metalik nanopartiküller, nano boyutlu yarı iletken kristal yapılar (kuantum noktaları), metaloksitler gibi birçok sistem kullanılmaktadır (Şekil 2.5.1) [49].



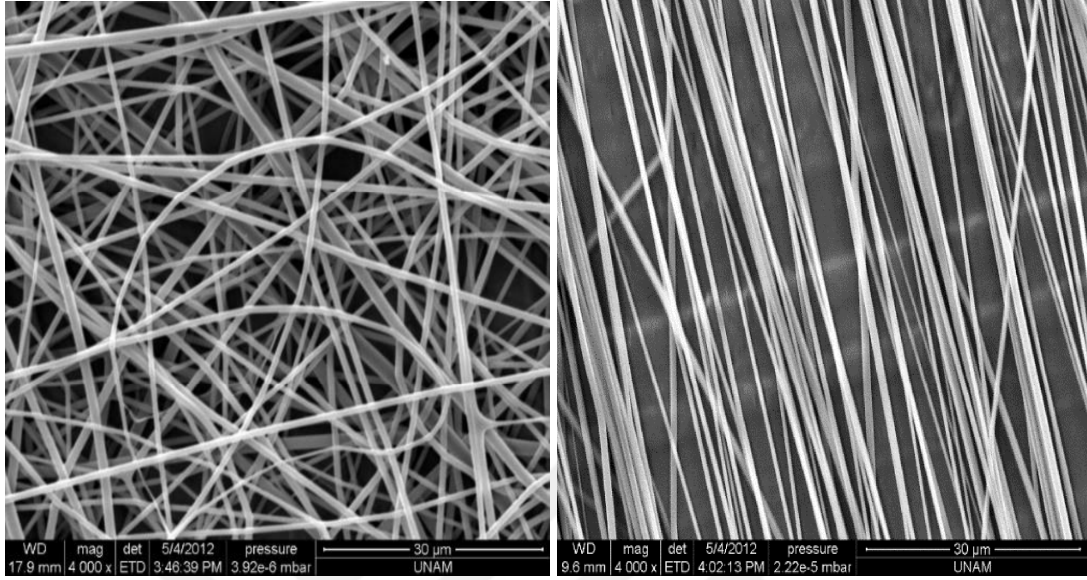
Şekil 2.5.1: Nanopartikül çeşitleri.

Nanopartiküller kimyasal bileşimi, boyutları, şekilleri ve morfolojilerine göre sınıflandırılmaktadır. Kimyasal bileşimine göre nanopartiküller organik ve inorganik olarak sınıflandırılabilir [52]. Organik nanopartiküller miseller, dendrimerler, lipozomlar, nanojeller, polimerik nanopartiküller ve nanofiberler olarak sıralanabilir. Bu yapılar hastalık teşhisi, görüntüleme ve ilaç salımı uygulamalarında biyobozunur ve toksik olmayan yapılarından dolayı tercih edilmektedir [53, 54]. İnorganik nanopartiküller karbon içermeyen biyoyumlu yapılardır. İnorganik nanopartiküllerin stabilitesi organik nanopartiküller ile kıyaslandığında daha yüksektir. Karbon nanotüpler, kuantum noktaları ve altın ve gümüş nanopartikülleri en çok üretilen ve ticari olarak kullanılan nanopartiküllerdir [55].

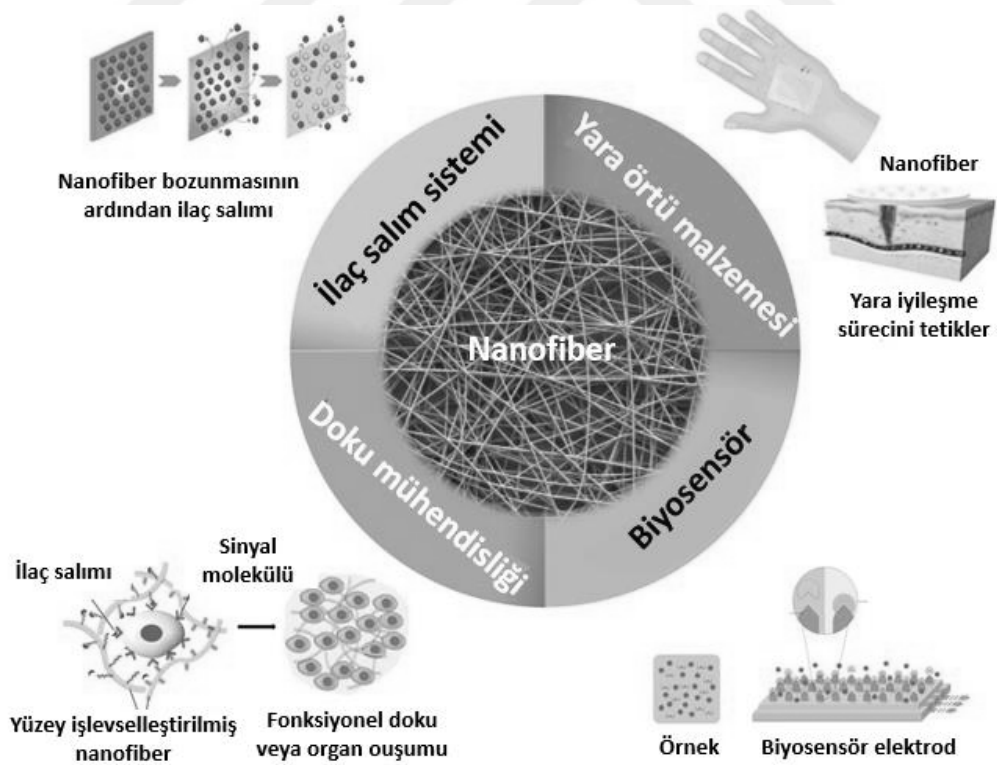
2.5.1 Nanofiberler

Nanoteknolojinin gelişmesi ile birlikte, yeni nesil malzemelerden biri haline gelen nanofiberler 1 ila 100 nm aralığındaki malzemeler olarak tanımlansa da 1 μm 'nin altında çapa sahip fiber yapılar için de bu terim kullanılmaktadır (Şekil 2.5.1.1). Küçük boyutları sayesinde daha yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip olan fiberler düşük yoğunluk, düşük özgül ağırlık, yüksek gözeneklilik, yüksek biyoyumluluk ve mukavemet, pürüzsüz yapısı ve kaplama gibi spesifik özelliklere sahiptir.

Nanofiberler sahip oldukları bu üstün özellikleri sayesinde çeşitli endüstriyel uygulamaların yanında kontrollü ilaç salım/taşıma sistemlerinde ve doku mühendisliği uygulamalarında da sıklıkla kullanılmaktadır (Şekil 2.5.1.2) [56].



Şekil 2.5.1.1: Gelişigüzel ve hizalanmış düzendeki polietilenterefalat (PET) nanofiberlerin SEM görüntüsü [57].

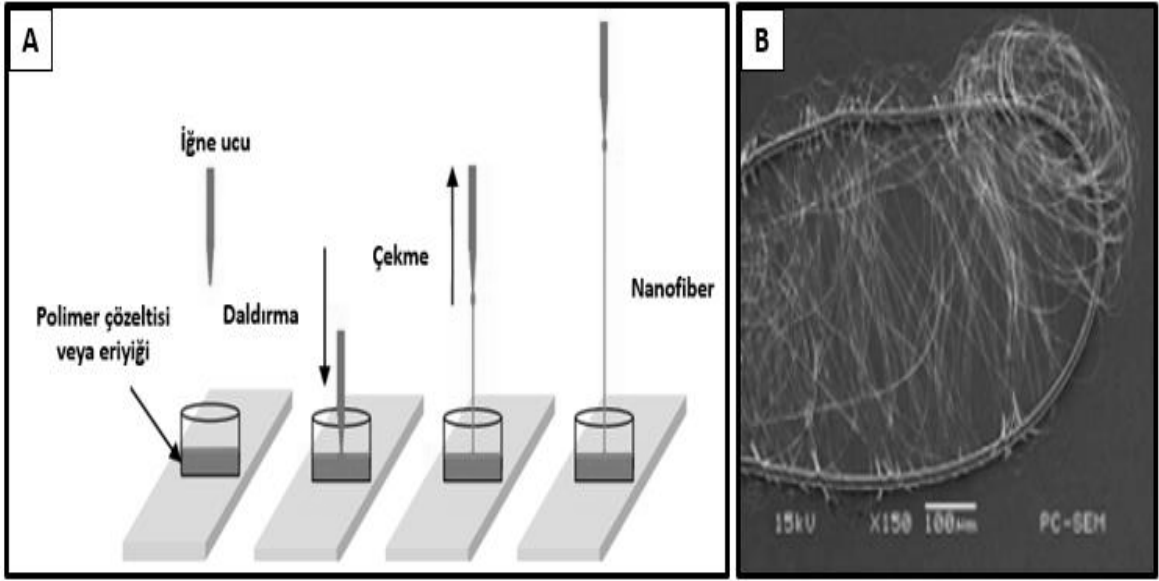


Şekil 2.5.1.2: Nanofiberlerin biyomedikal uygulamaları [58].

2.5.2 Nanofiber üretim yöntemleri

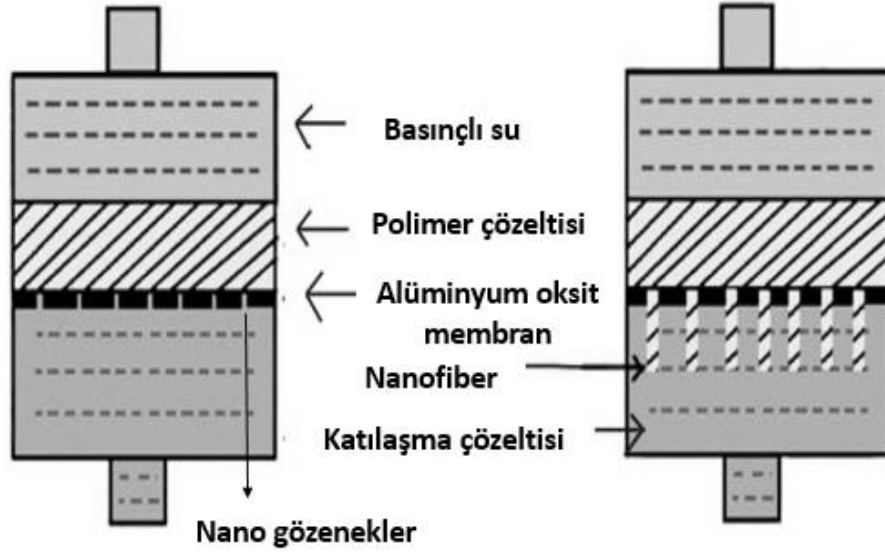
Nanofiber esaslı malzemelerin üretiminde kullanılan yöntemler aşağıda açıklanmıştır.

Çekme Yöntemi: Bu yöntemde polimer çözeltisine daldırılan bir mikropipetin belirli bir hızla çekilmesi sonucu çözücü hızla buharlaşır ve fiber yapı oluşur (Şekil 2.5.2.1). Oldukça basit bir teknik olmasına rağmen fiberler tek tek üretilir bu nedenle seri üretim için uygun bir yöntem değildir. Ayrıca bu yöntemin bir diğer kısıtlaması sadece visko elastik malzemeler için geçerli olmasıdır [59].



Şekil 2.5.2.1: A) Çekme yönteminin şematik gösterimi. B) Çekme yöntemi ile üretilen fiberlerin SEM görüntüsü [60].

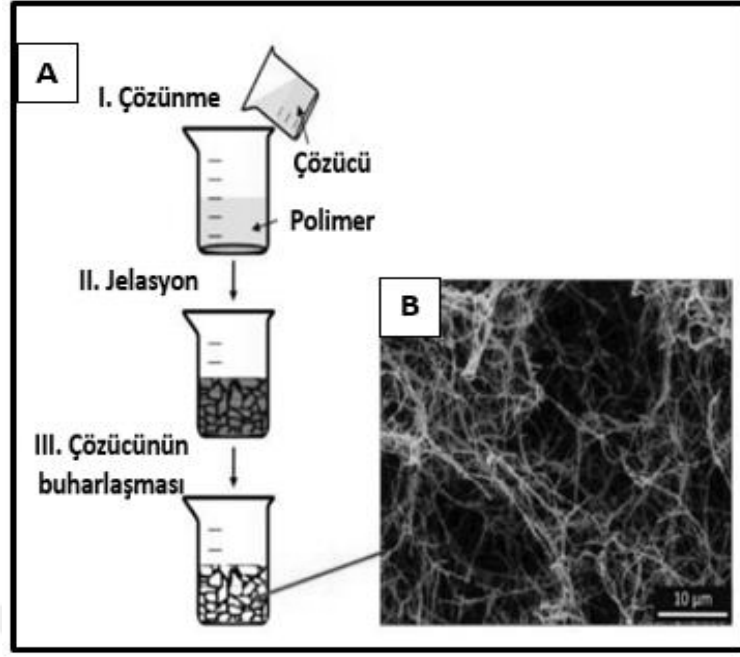
Kalıp Sentezi Yöntemi: Fiber üretmek için nano gözenekli bir alüminyum oksit membranın kalıp olarak kullanıldığı bir yöntemdir. Membranlar içerisinde 5-50 mm çapında silindirik gözenekler bulunur. Polimer çözeltisi uygulanan su basıncının etkisi ile nano gözeneklere sahip membranlara doğru itilir ve diğer tarafta bulunan katılaşma çözeltisi ile temas ettiğinde katılaşır ve gözenek çapına sahip fiber yapılar oluşur (Şekil 2.5.2.2). Farklı kalıplar kullanarak farklı çaplarda fiber yapılar elde etmek bu yöntemde mümkündür. Sınırlı sayıda polimer için geçerli olması yöntemi kısıtlamaktadır [60].



Şekil 2.5.2.2: Kalıp sentezi yönteminin şematik gösterimi [61].

Kendiliğinden Düzenlenme Yöntemi: Kendiliğinden düzenlenme yönteminde; atom ya da moleküller kendi aralarında hidrojen bağı, hidrofobik kuvvetler ve elektrostatik kuvvetlerin etkisi ile düzenlenerek fiber üretimi gerçekleşir. Bu yöntemde daha çok peptid yapılı fiberlerin üretimi gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem, üretim gücünün düşük olması, üretim süresinin uzun ve karmaşık olması sebebiyle kullanımı yaygın değildir [61].

Faz ayırma Yöntemi: Faz ayırma yöntemi, fiziksel anlamda polimerce zengin ve polimerce fakir iki farklı fazın uyumsuzluğuna bağlı olarak ayrışması esasına dayanmaktadır. Karmaşık ve zaman alıcı olan bu yöntem, polimerin çözülmesi, jelleşme, çözücünün uzaklaştırılması, dondurma ve soğuk kurutma aşamalarından oluşmaktadır (Şekil 2.5.2.3). Bu yöntem ile fiber çaplarını kontrol etmek zordur. Yöntem sadece belirli polimerler ile sınırlıdır ve 50-500 nm çap aralığına sahip fiberler üretilmektedir [62].



Şekil 2.5.2.3 (A) Faz ayırma tekniğinin şematik gösterimi. (B) PLLA/THF çözeltisinden hazırlanan PLLA fiberlerinin SEM görüntüsü [63].

2.6 Elektroegirme Yöntemi

Elektroegirme yöntemi, William Gilbert'in bir damlacığa yüksek voltajlı bir elektrik alan uygulandığında elektrostatik alan kuvveti ile etkileşime girip bir koni şeklinde çekildiğini bulmasıyla 1600 yılında başlamıştır [64]. 1882 yılında Lord Rayleigh, elektrik yükü taşıyan damlacıkların elektroegirme sürecinde sergilediği düzensiz hareketler üzerine detaylı bir çalışma yapmıştır. Rayleigh'in bu çalışmaları, elektroegirme sürecindeki temel fiziksel prensiplerin anlaşılmasında büyük ölçüde katkı sağlamıştır [65]. 1934 yılında, Formhals'ın elektroegirme yönteminin ilk patent başvurusunu yapmıştır [66]. 1969 yılında Taylor, elektrik alan uygulandığında iğnenin ucunda oluşan polimer damlacığının şeklini incelemiş ve bunun bir koni olduğunu ve fiber jetlerinin koninin köşelerinden fırlatıldığını bulmuştur. Jetin bu konik şekli daha sonra diğer araştırmacılar tarafından literatürde “Taylor Konisi” olarak anılmıştır (Şekil 2.6.1) [67].

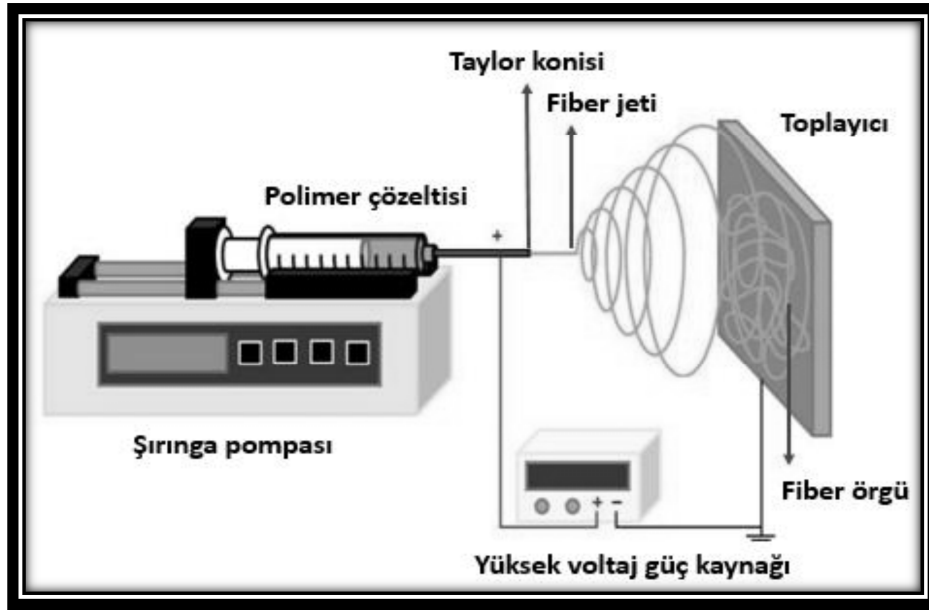


Şekil 2.6.1: Elektroğirme yönteminin tarihsel gelişimi.

Polimerik fibröz örgülerin üretiminde kullanılan diğer tekniklerle (çekme, kalıp sentezi, faz ayrımı ve kendi kendine düzenlenme) karşılaştırıldığında, elektroğirme tekniği sürekli ve farklı morfolojilerdeki fiberlerin üretimine uygun, kullanımı kolay, çok yönlü ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Bu teknikle bir kaç μm 'den 100 nm'ye (ve altı) kadar mikro/nano fiberler üretilmektedir. Diğer ilaç salım sistemlerine kıyasla, elektroğirme tekniği malzeme çeşitliliği ve aktif ilaç içerikleri seçiminde çok esneklik sunmaktadır. Diğer sistemlerin aksine, elektroğirme stratejisinde, fiberlerin bozunma süresi ve dolayısıyla ilacın salım hızı ayarlanabilmektedir.

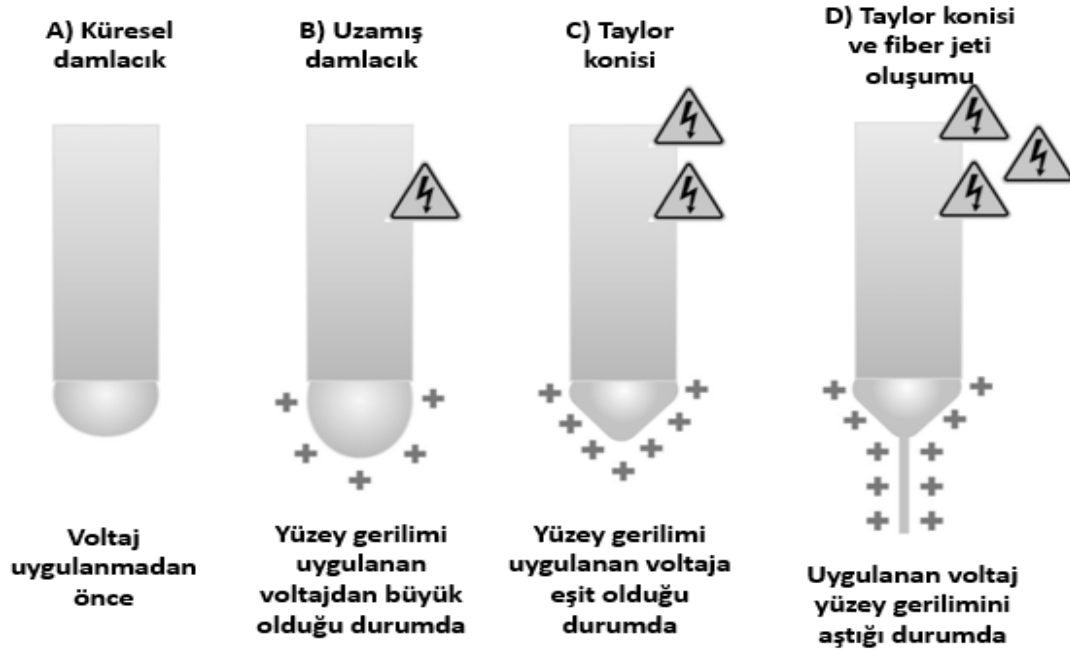
Elektroğirme yöntemi ile elektrostatik kuvvetler kullanılarak polimerlerden fiber yapı elde edilmektedir. Elektroğirme yöntemi için gerekli deney düzeneği temel olarak üç önemli ana bileşenden oluşmaktadır (Şekil 2.6.2):

1. Yüksek voltaj güç kaynağı
2. Besleme ünitesi (örneğin şırınga ve şırınga pompası)
3. Toplayıcı (örneğin iletken bir plaka)



Şekil 2.6.2: Temel bir elektroğirme düzeneği.

Bu teknikte kapiler bir besleme ünitesinde bulunan polimer çözeltisine yüksek voltaj (1-30 kV) uygulanır. Besleyici ünite içindeki iğnenin ucunda asılı durumda duran polimer çözeltisi damlası kritik bir voltaj değerine kadar, yüzey geriliminin uyguladığı kuvvetlerden dolayı, küresel bir biçimde bulunur. Uygulanan potansiyel fark bir eşik değerine ulaştığı anda, elektrostatik kuvvetler yüzey gerilimi kuvvetlerine eşitlenir. Bu noktada polimer damlası şekil değiştirerek koni (Taylor konisi) biçimini alır (Şekil 2.6.3).



Şekil 2.6.3: Taylor konisi oluşumunun şematik gösterimi [68].

Oluşan elektrostatik kuvvetler polimer çözeltisinin yüzey gerilimini yendiğinde fiber jet formunda oluşan akış, toplayıcı görevi gören iletken bir yüzey üzerinde kararsız bir yapıda fiber formunda toplanır [68, 69].

2.6.1 Elektroğirme yönteminde fiber üretimine etki eden parametreler

Elektroğirme yöntemiyle fiber üretimini etkileyen parametrelerin belirlenmesi için birçok araştırmacı detaylı çalışmalar yapmıştır. Bu parametreler temelde 3 grupta incelenmektedir. Çözelti parametreleri; polimer çözeltisinin molekül ağırlığı, viskozitesi ve derişimi, yüzey gerilimi, çözücü dielektrik katsayısı ve çözelti iletkenliği özellikleriyle belirlenir. İşlem parametreleri; uygulanan voltaj, polimer çözeltisinin akış hızı, şırınga ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe ve iğne çapı ile belirlenir. Ortam parametreleri ise sıcaklık ve nem parametrelerinden oluşur (Tablo 2.6.1.1) [70].

Tablo 2.6.1.1: Elektroğirme yöntemine etki eden parametreler.

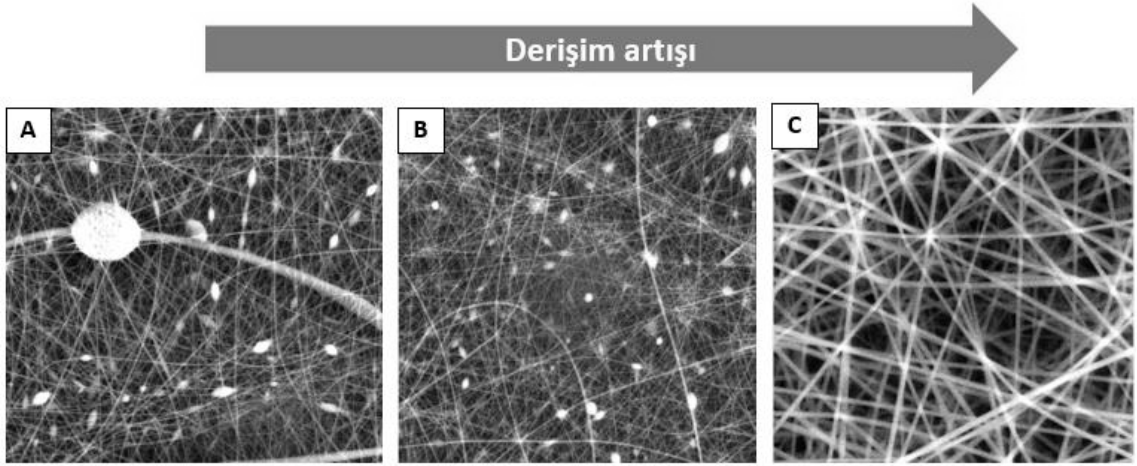
Çözelti parametreleri
• Molekül ağırlığı, çözelti viskozitesi ve derişim • Yüzey gerilimi • Dielektrik katsayı • Çözelti iletkenliği
İşlem parametreleri
• Voltaj • Akış hızı • Mesafe • İğne çapı
Ortam parametreleri
• Sıcaklık • Nem

2.6.1.1 Çözelti Parametreleri

Polimer çözeltisinin özellikleri, elektroğirme yöntemini ve elde edilen fiber morfolojisini en çok etkileyen parametrelerdir ve aşağıda detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

Molekül ağırlığı, çözelti viskozitesi ve derişimi

Polimerin moleküler ağırlığı, polimer zincirinin uzunluğuna ve dolanmasına bağlıdır. Daha yüksek bir dolaşma derecesi, daha fazla sürüklenme ve moleküller arası çekim sunarak yüksek bir viskozite sağlar. Fiber elde etmek için çözelti yeterli molekül ağırlığına sahip bir polimerden oluşmalı ve aynı zamanda çözeltinin yeterli viskoziteye sahip olması gerekmektedir. Elektroğirme işlemi sırasında polimer jeti toplayıcı tabakaya doğru ilerlerken gerilir ve uzar. Bu uzama sırasında polimer zincirlerinin birbirlerine dolanması ile jetin kopması engellenir ve böylece çözelti jetinin sürekliliği sağlanır. Çözelti viskozitesini artırmanın bir diğer yolu polimer derişimini artırmaktır. Artan polimer derişiminde molekül ağırlığının artırılmasına benzer olarak fiber oluşumu sağlanır (Şekil 2.6.1.1.1). Elektroğirme yönteminde fiber oluşumu polimer zincirlerinin birbirine dolanması ile gerçekleşmektedir. Bu bakımdan minimum zincir dolanması için minimum viskozite gereklidir. Fiber oluşumu belirli bir viskoziteye kadar sağlanabilir. Viskozitenin çok yüksek olması durumunda ise çözeltinin şırıngaya doğru pompalanması zorlaşacak ve aynı zamanda, çözelti şırınga ucunda elektroğirme işlemi başlamadan kuruyacaktır [71].



Şekil 2.6.1.1.1: EL100 polimerinin derişimin artışına bağlı fiber morfolojisindeki değışim. (A) %10, (B) %12 ve (C) %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri.

Yüzey gerilimi

Elektroğirmenin başlaması için yüklü çözeltinin kendi yüzey gerilimini aşması gerekmektedir. Oluşan polimer jeti toplayıcıya doğru hareket ederken, yüzey gerilimi jet boyunca boncuk oluşumuna neden olabilir. Eğer çözelti içerisinde yüksek derişimde çözücü molekülleri bulunuyorsa bu çözücü molekülleri kendi yüzey gerilimlerini azaltmak için bir araya gelerek küresel formda boncuklar oluştururlar. Çözücü moleküllerinin bu şekilde bir araya gelmesi daha fazla polimer zincirini ortama katarak viskozitenin artmasına neden olur.

Bu şekilde polimer zincirleri arasında daha az çözücü molekülleri yer alacak ve boncuk oluşumunun önüne geçilebilecektir [72].

Çözücü Dielektrik Katsayısı

Bir çözücünün dielektrik katsayısı, elektroegirme işlemi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Genellikle, yüksek dielektrik katsayısına sahip bir çözücü kullanılması, boncuk oluşumunu ve fiber çapını azaltır. Daha düzgün morfolojiye sahip fiber elde etmek için, polimer çözeltisine yüksek dielektrik katsayısına sahip çözücüler eklenir, örneğin N,N-dimetilformamid bu bağlamda sıklıkla kullanılan çözücülerin başında gelmektedir. Yüksek dielektrik katsayısına sahip çözücülerin kullanılması, elektroegirme jetinin bükülme kararsızlığını artırır. Bu durum aynı zamanda polimer jetinin kat edeceği yolu artırarak fiber çaplarının azalmasını sağlar. Tablo 2.6.1.1.1’de bazı çözücülere ait dielektrik katsayıları verilmiştir.

Tablo 2.6.1.1.1: Bazı çözücülere ait dielektrik katsayıları [73,74].

Çözücü	Dielektrik katsayısı (ε)
Aseton	20.7
N,N-dimetilformamid (DMF)	36.7
N,N-dimetilasetamid (DMAc)	37.8
Dimetil sülfoksit (DMSO)	46.7
Su	80.1
Asetik asit (AA)	6.2
Formik asit (FA)	58
Metanol (MeOH)	32.6
Etanol (EtOH)	22.4
Kloroform	4.8

Çözelti İletkenliği

Polimer çözeltisinin iletkenliğinin arttığı durumda, fiber jetleri üzerinde daha fazla sayıda net yük taşınacaktır. Dolayısıyla iletkenlik artırılarak daha ince fiberler üretililebilecektir.

Yük artışının bir diğer etkisi ise yüklerin birbirlerini itmesiyle meydana gelen bükülme kararsızlığının şırınga ucuna daha yakın bir yerde başlamasıdır. Bu sayede fiberlerin toplayıcı üzerinde biriktiği alan artacaktır [75].

2.6.1.2 İşlem parametreleri

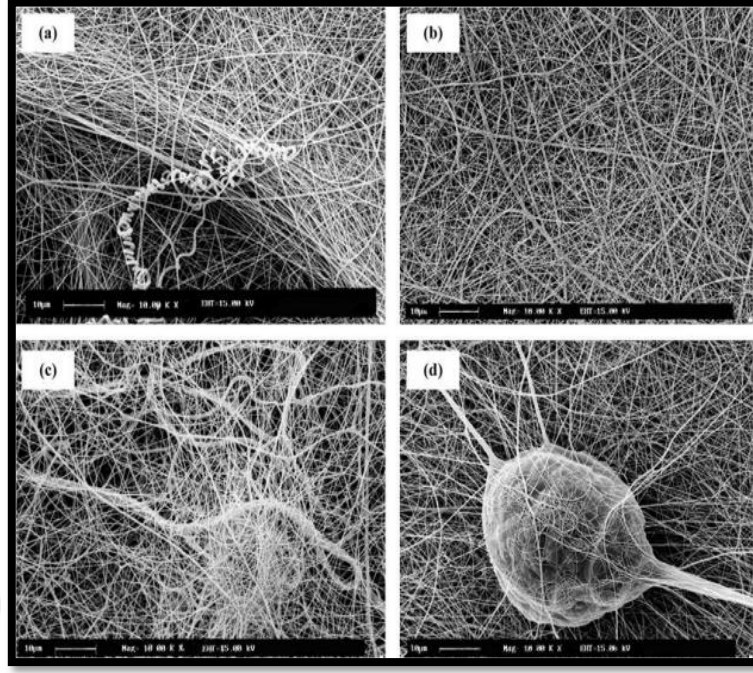
Elektroeğirme yöntemini etkileyen parametrelerden bir diğeri ise işlem parametreleridir. Burada fiber jetleri üzerinde etkili olan dış parametrelerdir. Bu parametreler fiber morfolojisi üzerinde etkili olsa da çözelti parametreleri kadar etkili değildir. Bu parametreler uygulanan voltaj, akış hızı, toplayıcı ve iğne ucu arasındaki mesafe ve iğne çapı olarak sıralanabilir.

Uygulanan voltaj

Polimer çözeltisine uygulanan voltaj, elde edilen fiberlerin morfolojileri ve çapı üzerinde etkilidir. Polimer çözeltisinden elektroeğirme jetinin oluşabilmesi için minimum bir voltaja ihtiyaç vardır. Genellikle bu minimum voltajda elde edilen fiberlerin yapısında boncuklar bulunacağından voltajı belirli bir seviyeye kadar artırarak hem boncuk oluşumu engellenebilir, hem de fiberlerin çaplarında bir miktar azalma gözlemlenir. Teorik olarak elektrik alan kuvvetinin artmasıyla nanofiber çapı azalır. Bu nedenle, voltaj değerinin artırılması daha ince fiberler elde etmek için sıklıkla kullanılır [76]. Ayrıca voltaj değerinin artması ile boncuk oluşumu da azaltılabilir. Fiber yapısında boncuk oluşumu varsa boncuğun şekli küresel formdan iğ formuna geçer ancak voltaj arttırılmaya devam ederse tekrar küresel formda boncuk oluşumu gerçekleşir. Dolayısıyla voltaj değeri kritik bir önem taşımaktadır bu nedenle dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır.

Çözelti akış hızı

Akış hızı, fiber çapının ve dağılımının kontrolünde, koni şeklindeki fiber jetinin yörüngesinde biriktiği alanın belirlenmesinde önemli bir faktördür. Şırıngadan çıkan fiber jeti ile yer değiştirmeyecek bir hızda olan çözelti akışı, şırınga ucundaki koni şeklinin korunamamasına neden olabilir. Aynı şekilde yüksek akış hızlarında polimer jetinin tam olarak kuruyamaması, fiberlerin üzerinde boncuk oluşumuna ve fiber yapılarının küresel formdan yassı forma geçmesine sebep olabilir (Şekil 2.6.1.1.2). Artan akış hızı ayrıca boncuk boyutunun ve fiber çapının artmasına yol açabilir. Diğer taraftan, daha düşük akış hızları, çözücünün buharlaşması için yeterli sürenin oluşmasına izin verdiği için araştırmacılar tarafından daha çok tercih edilmektedir [77].



Şekil 2.6.1.1.2: Elektroeğrilmiş fiberlerin çeşitli akış hızlarında SEM görüntüleri; (a) 0,1 mL/sa, (b) 0,5 mL/sa, (c) 1 mL/sa, (d) 1,5 mL/sa [78].

Mesafe

İğnenin ucundan toplayıcıya olan mesafe, fiber morfolojisi ve boncuk oluşumu üzerinde etkili olan başka bir işlem parametresidir. Mesafe ne kadar yakın olursa, çözelti jeti üzerindeki elektrik alan o kadar artar. İğne ile toplayıcı arasındaki mesafe, elektrik alan üzerinde önemli bir değişiklik yapabilen kritik bir parametredir. İğne ile toplayıcı arasındaki mesafe değiştiğinde, elektrik alan kuvveti de değişir. İğne ile toplayıcı arasındaki mesafe kısaldığında, fiber jetlerinin kat edeceği mesafe azalır. Bu durumda, jet toplayıcıya daha kısa bir sürede ulaşır, bu da elektrik alan kuvvetini artırarak jetin ivmesini yükseltir. İğne ile toplayıcı arasındaki düşük mesafe, ıslak lif oluşumuna ve toplayıcıya daha hızlı çarpmaya da neden olur. Mesafe azaldıkça, çözücünün yapıdan ayrılmadığı gözlemlenir ve liflerin daha kalın çapta olduğu belirlenir. İğne ile toplayıcı arasındaki mesafenin arttığı durumda ise jetin kat edeceği mesafe arttığı için fiberler inceler. Bu esnada lifler kuru bir şekilde toplanmaktadır [79].

İğne Çapı

Kullanılan iğne çapı da diğer işlem parametreleri gibi ikincil önemde olsa da, fiber morfolojisi ve çapı üzerinde etkilidir. Polimer çözeltisinin iğne içerisindeki hareketi önemlidir.

Çözeltinin iğne içinde hareket etmekte zorlandığı durumda yani viskozitenin yüksek olduğu durumda çözelti, iğne ucundan hareket etmekte zorlanacak ve tıkanmaya neden olacaktır. Dolayısıyla hazırlanan polimer çözeltisinin viskozitesine göre farklı çaplara sahip iğne uçları seçilmeli ve çözelti akışına engel olunmamalıdır [80]. Daha küçük çapa sahip olan iğne uçlarının seçimi fiberlerde boncuk görünümünü azaltır. Aynı zamanda, iğnenin çapındaki azalma, daha küçük çapa sahip fiberlerin üretilmesine olanak sağlar.

2.6.1.3 Ortam parametreleri

Fiber morfolojisini etkileyen parametrelerden bir diğeri ise ortam parametreleridir. Polimer çözeltisi ve onu çevreleyen ortam arasındaki etkileşimin fiber morfolojisine etkisini kapsar. Bu parametreler sıcaklık ve nem olarak sıralanabilir.

Sıcaklık

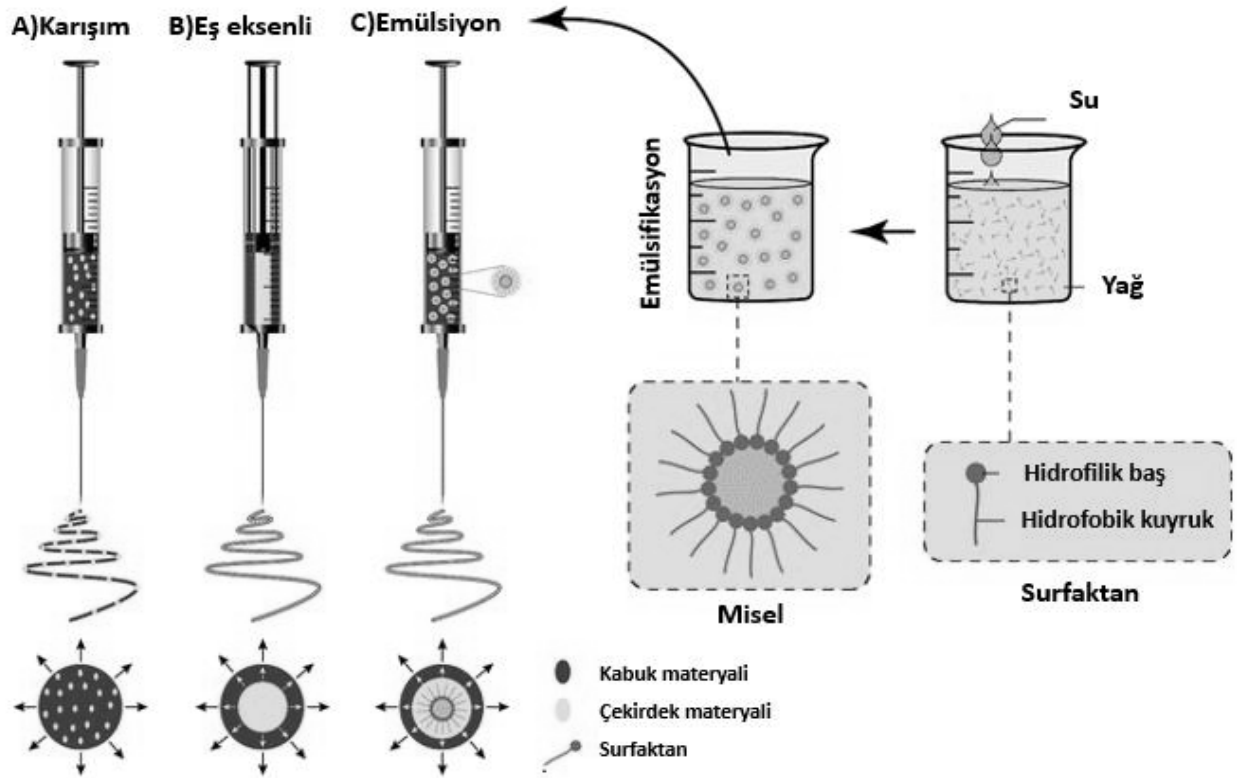
Ortam sıcaklığının fiber morfolojisi üzerinde çok büyük etkisi olmamakla birlikte artan sıcaklık fiberlerin çapının daha ince olmasını sağlar. Bu durum artan sıcaklığın polimer çözeltisinin viskozitesini azaltması ile açıklanabilir [81].

Nem

Fiber örgülerin çapı bağıl nem ile düzenlenebilir, düşük bağıl nem çözücünün daha hızlı buharlaşmasına neden olur ve bu da daha kalın nanofiberlerin oluşmasına neden olur. Buna karşı, yüksek nem, çözücünün hızlı buharlaşmasını engelleyerek daha ince fiberlerin oluşumuna neden olur. Ek olarak nem, gözenekli fiberlerin oluşumunda da etkili bir parametredir. Bazı çalışmalarda bağıl nemin elektroğrılmış fiber yüzeylerinde gözenekler oluşturduğunu ve gözenek boyutunun bağıl nemin artışıyla arttığını bildirilmiştir [82,83].

2.7 Etken Maddelerin Fiberlere Enkapsülasyonunda Kullanılan Yaklaşımlar

Çeşitli aktif ajanların fiber yapısına katılmasını sağlayan bazı elektroğirme yaklaşımları şekil 2.7.1’de özetlenmiştir. Bu yaklaşımlar sırasıyla karışım, eş eksenli ve emülsiyon elektroğirme yöntemi olarak sıralanabilir.



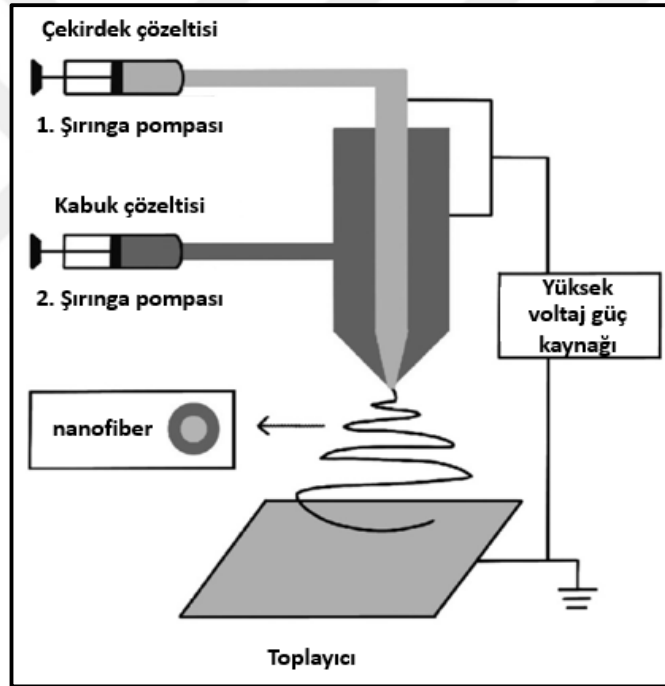
Şekil 2.7.1: Farklı elektroegirme yaklaşımları. (A) Karışım, (B) Eş eksenli ve (C) Emülsiyon elektroegirme yöntemlerinin şematik gösterimi [84].

2.7.1 Karışım elektroegirme yöntemi

Bu yöntemde ilacı enkapsüle etmek için, ilaç polimer çözeltisi içinde çözünür veya dağıtılır. Bu yöntem basit ve kolay uygulanabilir olmasına rağmen, ilacın ve kullanılan polimerin fizikokimyasal özellikleri dikkatli bir şekilde hesaba katılmalıdır. Çünkü bu özellikler enkapsülasyon verimini, ilacın fiber yapı içerisine dağılımını ve ilaç salım kinetiğini etkileyecektir. Örneğin, ilaç salım davranışı büyük oranda ilaç moleküllerinin elektroegirilmiş fiberlerdeki dağılımına ve aynı zamanda fiber morfolojisine bağlıdır. Enkapsülasyonu daha iyi sağlamak için lipofilik ilaçlar (ör: paclitaxel) lipofilik polimerde hidrofilik ilaçlar (ör: doxorubicin hydrochloride) ise hidrofilik bir polimerde çözölmelidir. İlacın polimer çözeltisinde uygun bir şekilde çözünmemesi ilacın çözelti içerisinde yalnızca dağılmasına yol açar ve elektroegirme işlemi süresince, ilaç fiber yüzeyine göç ederek ani bir şekilde (burst release) salınabilir [85]. İlacın elektroegirilmiş fiberlerden sürekli salımını sağlamak, ilaç yükleme verimini arttırmak ve ani salımı azaltmak için farklı kombinasyonlarda hidrofilik ve hidrofobik polimer karışımları kullanılmaktadır [86-88].

2.7.2 Eş-eksenli elektroğirme yöntemi

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, elektroğirilmiş fiber yapılara aktif ajan ilave edilmesinde kullanılan diğer teknik olarak ‘eş-eksenli elektroğirme’ adı verilen yöntemle, çekirdek-kabuk (core-shell) adı verilen ve tek bir fiber yapısı içerisinde iç içe geçmiş bileşenleri içeren nanofiberler üretilebilmektedir [89]. Örneğin iki bileşenli sistemde, biri fiberin iç kısmını (çekirdek) oluşturacak polimer çözeltisini diğeri ise fiberin dış kısmını (kabuk) oluşturacak polimer çözeltisini içeren iki şırınga sistemi kullanılır (Şekil 2.7.2.1). Farklı polimer çözeltileri içeren daha fazla sayıda şırınganın kullanılmasıyla daha fazla bileşenli fiber üretimi gerçekleştirilebilir. Bu teknik normal bir düzenekle eğilemeyen polimerlerin fiber formuna dönüşmesini, organik çözücülerin sert koşullarına karşı hassas olan aktif ajanların korunabilmesini, fonksiyonel ajanların daha kontrollü salınabilmesini ve birden fazla ilacın aynı zamanda enkapsüle edilmesini olanaklı kılar [90,91].



Şekil 2.7.2.1: Eş eksenli elektroğirme yönteminin şematik diyagramı [92].

2.7.3 Emülsiyon elektroğirme yöntemi

Etkin maddelerin enkapsülasyonunda kullanılabilen üçüncü bir teknik olan ‘emülsiyon elektroğirme’ yöntemi çekirdek-kabuk yapıdaki nanofiberleri üretmek için kullanılabilen yenilikçi ve basit bir tekniktir.

Geleneksel elektroegirme tekniği ile karşılaştırıldığında, emülsiyon elektroegirme lipofilik bileşenlerin hidrofilik polimerler veya hidrofilik bileşenlerin lipofilik polimerler kullanılarak enkapsüle edilmesine olanak sağlamasından dolayı ümit verici bir alternatif sunmaktadır. Bu yöntemin uygulanmasının, sürekli salıma ve enkapsüle edilmiş ilaçların biyoaktivitesini ve etkinliğini arttırmasına yol açtığı belirtilmiştir [89]. Emülsiyon temelli sistemler, yağ, surfactant/ko-surfaktant ve su içeren ortamda aktif ajanların enkapsüle edilmesi ve salımı için kullanışlı araçlardır. Emülsiyon temelli sistemler yağ-su içindeki (su içinde yağ) (Y/S) ve su-yağ içindeki (yağ içindeki su) (S/Y) yağ ve su fazlarının organizasyonuna bağlı olarak sınıflandırılabilir. Bir Y/S emülsiyonunda yağ damlacıkları sürekli su fazında dağıtılır, S/Y emülsiyonunda ise yağ fazında su damlacıkları dağıtılır. Emülsiyonda damlacık oluşturan madde ‘dağılmış faz’, çevreleyen sıvı madde ise ‘sürekli faz’ olarak adlandırılır. Bu şekilde elde edilen kolloidal dispersiyonlar parçacık büyüklüğüne göre macroemülsiyonlar, mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonlar olarak sınıflandırılır. S/Y emülsiyonlarını kullanan elektroegirme uygulamaları enkapsüle edilmiş hidrofilik ilaçların salımını iyileştirmektedir [93]. Y/S emülsiyonları ise lipofilik ajanların fiberlere katılmasında kullanılabilir [94].

2.8 Elektroegirilmiş Nanofiberlerin Etkin Maddelerin Taşınmasındaki Önemi

İlaç salım sistemlerini geliştirmenin temel amacı, önerilen terapötik seviye içinde ilaç moleküllerini, belirli bir süre boyunca hedef hücre, doku veya organa etkili bir şekilde iletmektir. Birçok taşıyıcı sistem biçimi arasında, nanofiber kompozitlerin yakın zamanda, yüksek yükleme kapasitesi, yüksek kapsülleme verimliliği, hedefe özgü, uzun süreli ilaç dağıtımı ve kolaylık gibi dikkat çekici özellikleri nedeniyle ilaç dağıtım uygulamaları için çok yönlü bir taşıyıcı sistem olduğu kanıtlanmıştır. Çoğu durumda, polimer nanofiber kompozitler ilaç moleküllerini taşımak için aday bir araç olarak kullanılmaktadır [95]. Elektroegirme tekniğinin çeşitli biyomedikal uygulamaları arasında ilaç taşınmasında/salımında kullanılmasına yönelik çok sayıda araştırma mevcuttur [96, 97-100]. İlaç salım uygulamalarında elektroegirilmiş fiberlerin kullanılması yüksek ilaç yükleme (%60’a kadar) ve enkapsülasyon verimliliği (%100’e kadar) [101,102] sağlanması, fiziko-kimyasal olarak farklı ajanlarla uyumlu polimer çeşitliliği [103,104], salım profilinin ayarlanabilmesi [105], prosesin sadeliği ve uygun maliyet [106] gibi önemli avantajlar sunmaktadır. Elektroegirme yöntemi, ilaçların elektroegirilmiş fiberlere doğrudan enkapsülasyonuna olanak sağlar.

Hem hidrofobik (ör: rifampin, paclitaxel) hem de hidrofilik (doxorubicin hydrochloride) ilaçlar, proteinler ve DNA gibi biyomakromoleküller elektroğrılmış fiberlere enkapsüle edilebilmektedirler. Nanofiberlerin yüksek yüzey alanı ve aynı zamanda üç boyutlu açık gözenekli yapısı ilaç difüzyonuna karşı engellemeleri azaltmaya yardımcı olarak daha etkili bir ilaç salım sistemi sağlamaktadır [107]. Ek olarak yerel ilaç salımının gerektiği durumlarda elektroğrılmış fiberler daha az sistemik absorpsiyona yol açan gerekli minimum ilaç dozunu ve istenmeyen yan etkileri azaltabilmektedirler. Elektroğrılmış membranların yüksek gözenekliliği sebebiyle polimerik malzemelerin bozunmasında ortaya çıkan yan ürünler implantasyon bölgesinde birikme yapmazlar. Ayrıca elektroğrılmış membranlar hedeflenen klinik uygulamaya uygun olarak istenen şekilde ve büyüklükte biçimlendirilebilirler [195].

2.9 Elektroğirme Yönteminde Kullanılan Polimerler

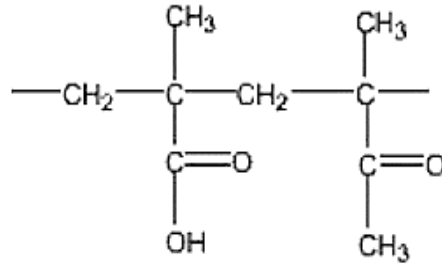
Polimer seçimi, sürekli salım yapabilen elektoreğrılmış fiberlerin geliştirilmesinde kilit bir bileşendir [108, 109]. İlaç salım sistemlerinde kullanılan polimerlerde biyoyumluluk ve çoğunlukla biyobozunurluk özellikleri aranmaktadır. Biyobozunur polimerler fizyolojik ortamda enzimatik, mikrobiyolojik ya da hidrolitik olarak bozunabilen polimerlerdir. Biyobozunur polimerlerin parçalanma ürünlerinin de toksik olmaması gerekmektedir. Tablo 2.9.1’de verilen polimerler sıklıkla ilaç salım uygulamaları için istenen özellikteki fiberlerin üretiminde kullanılmaktadır.

Tablo 2.9.1: Elektroğirme yönteminde sıklıkla kullanılan polimerler [110-115].

Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Kollajen	poli (laktik asit) (PLA)
Jelatin	poli (kaprolakton) (PCL)
Kitosan	polietilen oksit (PEO)
İpek fibroin	poli (l-laktik-ko-kaprolakton) (PLLA)
Hyaluronik asit	poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA)
Guar zımkı	poliglikolik asit (PGA)

2.9.1 Eudragit L100 (EL100)

EL100, metakrilik asit ve metil metakrilat birimlerinden oluşan FDA tarafından farmasötik ürünlerde kullanımı için onaylanmış enterik kaplamada kullanılan polimerlerden biridir. EL100, diğer enterik kaplamada kullanılan polimerlere kıyasla asidik ortamlarda bozulmaya daha az duyarlıdır bu nedenle transdermal ve oral ilaç uygulamaları için enterik kaplama polimeri olarak kullanılır [116,117]. pH:6 ve üzerinde çözünen EL100'ün öncelikli kullanım alanı jejenuma ilaç hedefleme uygulamalarıdır. Molekül ağırlığı yaklaşık 125.000 g/mol, camsı geçiş sıcaklığı 150 °C ve asidik derecesi 315 mg KOH/g'dir. Hafif karakteristik bir kokuya sahiptir ve piyasada toz formunda bulunur [118].



Şekil 2.9.1.1: EL100 polimerinin kimyasal yapısı.

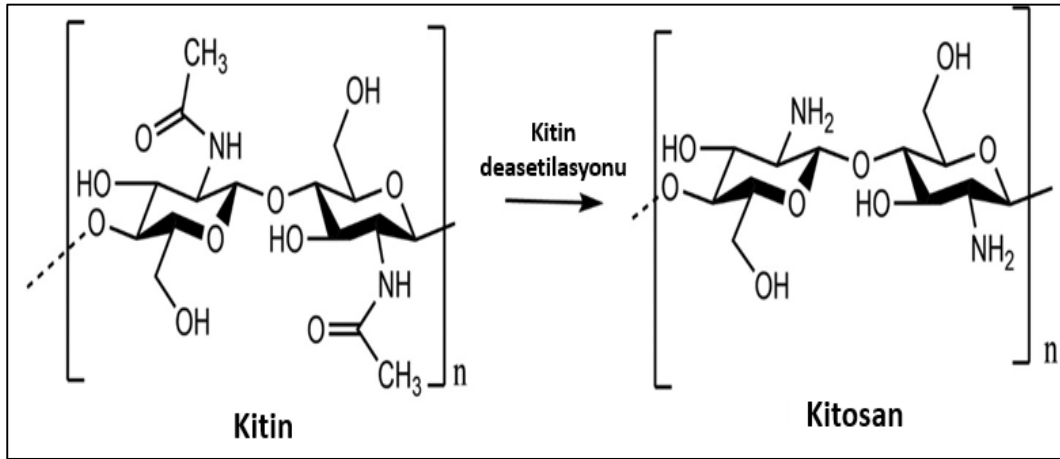
EL100 sahip olduğu üstün özellikler nedeniyle araştırmacıların ilgi odağı olmuş ve birçok çalışmada kullanılmıştır. Bu kapsamda, Shen ve ark. yaptığı çalışmada %25 derişimde EL100 polimeri ve 3 farklı çözücü sistemi ile hazırlanan çözeltilerin elektroegirme davranışı incelenmiştir. Çözücü olarak etanol, metanol, DMAc ve bu çözücülerin farklı oranlarda kombinasyonu ile hazırlanan çözeltiler incelendiğinde, sadece etanol ve metanol içerisinde çözünen fiberlerin çapı yaklaşık 3 µm iken, MeOH:DMAc (80:20 v/v) çözücü bileşiminde hazırlanan çözeltilerin nano boyutta ve en iyi morfolojiye sahip olduğu görülmüştür [120]. Sahle ve ark. [121] yaptığı çalışmada deksametazon yüklü EL100 nanopartikülleri nanoçöktürme tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Cilt yüzeyinde kontrollü bir şekilde salınan ancak kıl folükülünde çözünen farklı boyutlarda deksametazon yüklü pH duyarlı EL100 nanopartikülleri başarılı bir şekilde üretilmiştir. Bir diğer çalışmada ketoprofen yüklü EL100 ve ES100 nanofiberleri oral mukozit için fiberlere yüklenmiştir. EL100 ve ES100 polimeri ağırlıkça %10, %15, %20 ve %25 derişimde etanol içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Derişim %10 ve %15 iken fiberlerde boncuk oluşumu görülürken %20 derişimde boncuk oluşumu görülmemiştir [122].

Giram ve ark [123] yaptığı çalışmada moksifloksasin hidroklorür (MOX-HCL) içeren antimikrobiyal EL100 fiberlerinin 200-600 nm çapında üretilmiştir. pH=1.2' de yavaş bir

salım gerçekleşirken pH=6.8' de hızlı bir salım (30 saniye) profili göstermiştir. Başka bir çalışmada EL100 fiberlerine antiinflamatuvar bir ilaç olan diklofenak sodyum eş eksenli elektroegirme yöntemi ile üretilmiştir. *In vitro* ilaç salım profilleri incelendiğinde pH=1.5'de 2 saat boyunca %5 oranında ilaç salımı gerçekleşirken, pH=6.8' de 5 saatin sonunda %100' e yakın ilaç salımı gerçekleşmiştir [124]. Abdi ve ark. [125] yaptığı çalışmada kronik yaraların tedavisinde kullanılmak üzere EL100 ve hidroksi metil selülozdan oluşan kompozit fiberlere, antibakteriyel ve antioksidan özelliklere sahip propolis yüklenmiştir. pH 5.5 ve pH 7.4' de nanofiberlerden ilaç salımı incelenmiştir. Sonuçlar pH 7.4' de propolis salımının pH 5.5' e göre daha hızlı olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada ülseratif kolit hastaları için EL100 ile kaplanmış mesalazin ve sülfasalazin etkinliği karşılaştırılmıştır [126]. Vlachou ve ark. yaptığı çalışmada suda çözünmeyen furosemidin etkinliğini arttırmak amacıyla eudragit tabanlı nanofiberler elektroegirme yöntemi ile üretilmiştir. Eudragit L100-55, EL100, ES100 ve Eudragit E100 nanofiberlerine yüklenen furosemidin salım profili pH 1.2 ve 6.8' de incelenmiştir. pH 1.2' de salınan furosemid konsantrasyonu 274 nm iken pH 6.8' de 234 nm' dir [127]. EL100 ve ES100 polimerlerinin farklı oranlarda karıştırılarak kolon hedefli oral ilaç salım sisteminin tasarlandığı sistemde mesalazin içeren EL100-ES100 kombinasyonu püskürtülerek mesalazin tabletler kaplanmıştır [128]. Başka bir çalışmada ise teofilinin zamana ve bölgeye özgü salımını sağlamak amacıyla EL100 ve ES100 polimerleri ile farklı oranlarda teofilin içeren mikrokapsüller başarılı bir şekilde üretilmiştir [129].

2.9.2 Kitosan

Kitin, temel olarak poli-[β -(1,4)-2-asetamid-2-deoksi- β -D-glukopiranoz] yapısına sahip bir biyopolimerdir ve aynı zamanda çok düşük oranlarda 2-amino-2-deoksi- β -glukopiranoz monomerlerini içerir. Doğada genellikle deniz yosunları, tek hücreliler (kamçılılar, amip kirpikliler vb.), selentereler, yumuşakçalar, eklembacaklılar, bakteriler, mantarlar, böcekler ve bazı bitkilerde bulunur. Yengeç, karides, ıstakoz ve kerevit kabukları ise en zengin kitin kaynakları olarak bilinir. Kitosan, kitinin alkali ortamda deasetilasyonu sonucu elde edilen β (1-4) bağlı D-glukozamin ünitelerinden oluşan doğada selülozdan sonra en yaygın olarak bulunan lineer bir polisakkarittir. Kitosanın ilk keşfi, 1859 yılında Rouget tarafından kitinin derişik potasyum hidroksit ile kaynatılması sonucunda gerçekleşmiştir. Ortalama moleköl ağırlığı 3.200-2.000.000 g/mol arasında değişir [130,131].



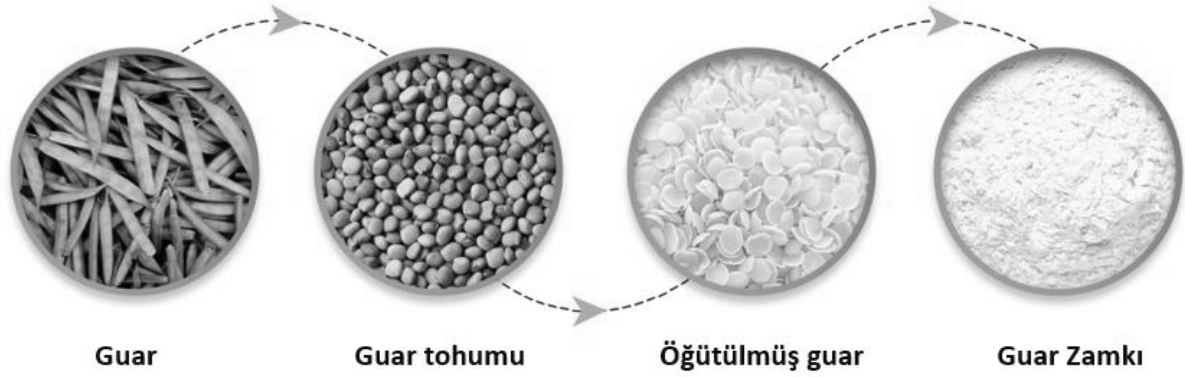
Şekil 2.9.2.1: Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı.

Kitosan, pKa değerleri 6,2 ila 7,0 arasında değişen zayıf bir baz olma özelliğinden dolayı nötr ve alkali pH'ta çözünmez. Ancak, asidik koşullarda polimerin amin grupları protonasyona uğrar ve bu da çözünürlüğünü artırarak yüksek yük yoğunluğuna sahip pozitif yüklü bir polisakkaridin oluşumuna yol açar. Bu pozitif yüklü polimer, GI mukozası ile etkileşime girme yeteneğine sahip olup bölgede uzun süre kalabilir. Kitosan, insanlarda öncelikle lizozim enzimi ve kolondaki bakteroidler tarafından salgılanan kitinazlar gibi bakteriyel enzimler tarafından hidroliz yoluyla parçalanır. GI sistem fizyolojisinin incelenmesi, midedeki asidik pH nedeniyle bakteri konsantrasyonunun düşük olduğunu, ince bağırsak boyunca giderek arttığını ve kolonda belirgin bir artış gösterdiğini göstermektedir. Bu nedenle, kitosanın üst gastrointestinal sistemde metabolize olma olasılığı çok düşüktür. Kitosanın bozunma hızını ve kapsamını kontrol eden başka bir faktör deasetilasyon derecesidir; deasetilasyon derecesi ne kadar yüksekse, bozunma o kadar az olur. Bu durum, kolonik mikrofloranın kitosanı parçalama yeteneği nedeniyle, kitosanın potansiyel bir polimer olarak kolon özgü ilaç dağıtımı için kullanılma olasılığını artırır [132].

2.9.3 Guar zımkı

Doğal zımkılar, glikoz, galaktoz, ramnoz, arabinoz, ksiloz, mannoz ve üronik asitler gibi çeşitli şeker birimlerinden oluşan heterojen bileşime sahip polisakkaritlerdir. Guar zımkı (GZ), *Cyamopsis tetragonoloba* bitkisinden elde edilen, 2:1 oranında (doğrusal $\beta(1-4)$ mannoz ve $\alpha(1-6)$ galaktoz) bulunan, iyonik olmayan, yüksek molekül ağırlıklı ve dallanmış bir polimerdir [133]. 20. yüzyılda keçiyoynuzu zımkının alternatifi olarak gıda endüstrisine girmiştir. Ticari açıdan en değerli guar bitkisi materyali olan galaktomannanlar, %35-45 içeriğiyle guar tohumunun endospermünde bulunmaktadır.

Guar tohumlarının bileşiminde galaktomannanların yanı sıra önemli miktarda protein (%30 civarında) ve lif (%8-10) içeriğinin olduğu rapor edilmiştir. Guar zankı eldesi (şekil 2.9.3.1) için guar tohumlarının kabuğu alınır, su ile karıştırılır, öğütülür ve uygulamaya göre elenir. Genel olarak kirli beyaz bir toz formunda üretilir. Guar zankının elde edildiği guar fasulyesi Hindistan’ da tüm dünya üretiminin %80’ini oluşturmaktadır [134].



Şekil 2.9.3.1: Guar zankı eldesi [135].

Guar zankı genellikle oral uygulamalar için güvenli olarak kabul edildiğinden, ilaç endüstrisinde bağlama, koyulaştırma, süspansiyon haline getirme, stabilize etme maddesi ve emülgatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Guar zankının muko-yapışkan özellikleri ve antioksidan doğası, özellikle ilaç dağıtım uygulamaları için uygun bir malzeme olarak kabul edilmesinin temel nedenlerindendir. Ayrıca, düşük antijenitesi nedeniyle yara iyileştirme uygulamalarında da sıkça tercih edilmektedir. Guar zankı, dokunun mukus astarı ile güçlü bir etkileşim sergileyerek temas bölgesinde lokalizasyonu ve etkileşim süresini artırır. Jelleşme özelliği ve enzimatik bozunma özelliği, Guar zankının potansiyel bir ilaç dağıtım taşıyıcısı olarak tanınmasını kolaylaştırmıştır. Guar zankı, uygun maliyetli bir ilaç salım profili elde etmek için hidrojeller, nanopartiküller, tablet matrisi, nanokompozitler, nanofiberler gibi çeşitli formlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu dağıtım sistemleri, ilaçların bozulmaya karşı korunmasını sağlar, biyolojik aktiviteyi uzatır ve terapötik etkiyi artırır [136,137]. GZ, ilaç salınımını geciktirme özelliği ve kolonda mikrobiyal bozunmaya duyarlılığı nedeniyle genellikle kolona özgü ilaç dağıtım uygulaması için potansiyel bir aday haline getirmiştir [138].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Sunulan tez çalışmasının bu bölümü; karışım ve eş eksenli elektroegirme yöntemleri ile Eudragit L100 (EL100) temelli gelişigüzel ve hizalanmış düzende nano/mikro fiberlerin üretimini, morfolojik, kimyasal, mekanik, ısı karakterizasyonlarını, biyobozunurluk çalışmalarını ayrıca yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal malzemeler ve cihazlar hakkında bilgileri içermektedir.

3.1 Kullanılan Malzemeler

3.1.1 Kimyasal malzemeler

Tez çalışması kapsamında kullanılan pH duyarlı EL 100 (M.A: 125.000 g/mol) polimeri Evonik (Türkiye) firması tarafından hediye edilmiştir. Doğal polimer olan kitosan (orta moleküler ağırlıkta) ve guar zımkı Sigma Aldrich (Almanya) firmasından satın alınmıştır. Çözücü olarak kullanılan etanol Tekkim (Türkiye) firmasından, metanol Honeywell (Almanya) firmasından, N,N-Dimethylformamid (DMF) Isolab (Almanya) firmasından ve N,N-Dimethyacetamid (DMAc) ChemSolute (Fransa) firmasından tedarik edilmiştir. Sırasıyla %99.9 ve %90 saflıkta olan kloroform ve formik asit Carlo Erba (Fransa) firmasından satın alınmıştır. %100 saflıkta olan asetik asit ise Sigma Aldrich (Almanya) firmasından tedarik edilmiştir. pH tamponlarının hazırlanması için tri-Sodium citrate dihydrate, sodyum hidroksit ve sodyum asetat trihidrat Isolab (Almanya) firmasından tedarik edilmiştir.

3.1.2 Alet ve cihazlar

Tez kapsamında İnönü Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü bünyesinde bulunan cihazlar kullanılmıştır. Polimer çözeltilerinin hazırlanması aşamasında tartım işlemleri için RADWAG marka AS 220 model hassas analitik terazi ve karıştırma işlemleri için DLAB marka MS-H280-Pro model ısıtmalı manyetik karıştırıcı kullanılmıştır. Homojen bir şekilde hazırlanan çözeltilerden fiberlerin üretilmesi için INOVENSIO marka NE300 model elektroegirme cihazı ve NEW ERA marka şırınga pompası kullanılmıştır. Üretilen fiber örgülerin kalınlığının ve şırınga çapının ölçülmesinde DASQUA marka dijital mikrometre kullanılmıştır. Tampon çözeltilerinin hazırlanmasında ve biyobozunurluk çalışmalarında OHAUS marka masa tipi pH metre cihazı kullanılmıştır. Fiberlerin bozunma çalışmalarında JSR marka vakumlu etüv kullanılmıştır.

3.2 Yöntem

İlaç taşıma/salın sistemleri olarak, kolon ortamına etkin maddenin yerel olarak salımına olanak sağlama potansiyeline sahip, oral yolla uygulanabilecek hem pH'ya hem de kolon enzimlerine duyarlı fiber esaslı bir katı formülasyon geliştirmek bu tez çalışmasının temel amacıdır. Bu amaç doğrultusunda:

- EL100 fiberlerin üretimi için optimizasyon çalışmalarının yapılması
- 300-600 nm aralığında ve 1-1,5 µm aralığındaki çaplara sahip ve morfolojik açıdan düzgün ve boncuk içermeyen veya minimum düzeyde içeren gelişigüzel ve hizalanmış düzende fiberlerin üretimi
- Eş-eksenli elektroğirme yöntemi ile morfolojik açıdan düzgün gelişigüzel düzende Kitosan/EL100 ve Guar Zamkı/EL100 çekirdek/kabuk fiberlerin üretimi
- Üretilen fiberlerin morfolojik, mekanik, kimyasal ve termal karakterizasyonlarının yapılması
- Fiberlerin pH:1.2, pH:6.8 ve pH:7.4 ortamında bozunma davranışının incelenmesi

yöntem kısmında 3 alt başlıkta açıklanmıştır.

3.2.1 Elektroğirme çözeltilerinin hazırlanması

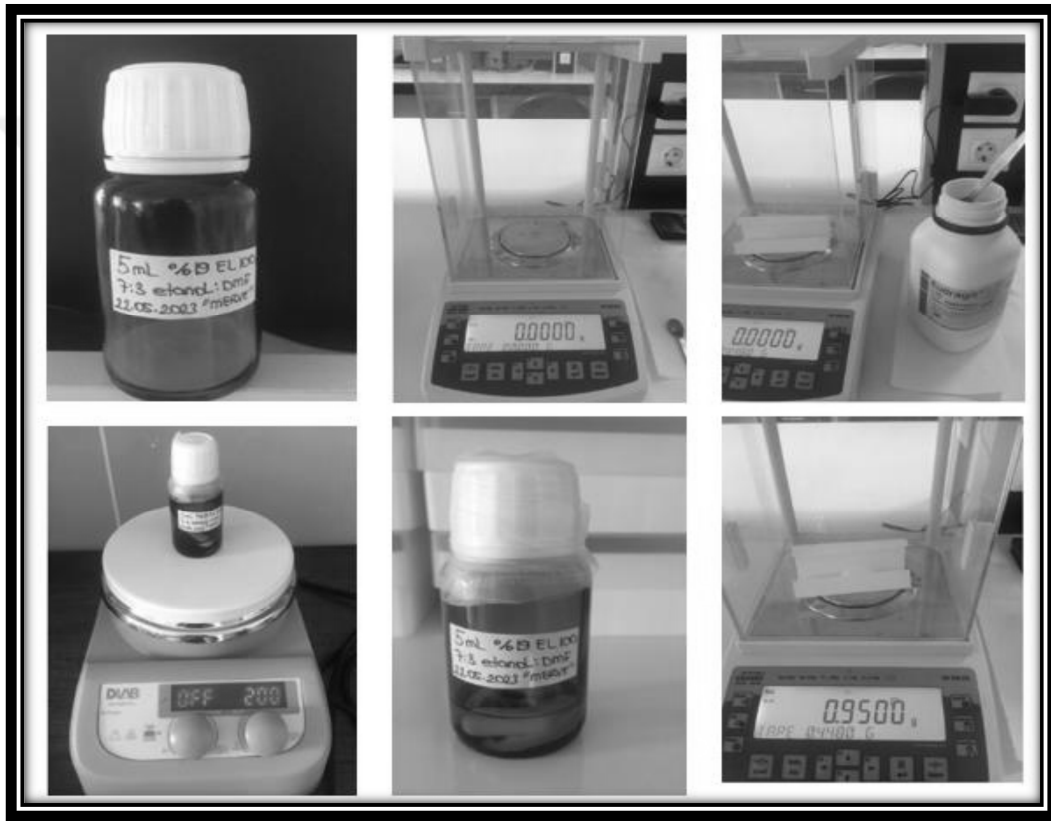
Bu bölümde gelişigüzel ve hizalanmış düzende fiberlerin üretimi ayrıca eş eksenli elektroğirme yöntemi ile fiberlerin üretimi için hazırlanan tüm çözeltiler detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

3.2.1.1 Gelişigüzel düzende fiberlerin üretimi için hazırlanan çözeltiler

Polimer çözeltisinin özellikleri fiber morfolojisini en çok etkileyen parametredir. Bu kapsamda yapılan deneysel çalışmalarının ilk aşamasında EL100 için en uygun derişim ve çözücü sisteminin belirlenmesi amacıyla ön deneyler yapılmıştır. Gelişigüzel düzende fiberlerin üretimi için ilk olarak farklı EL100 derişimleri (%10, %12, %15 ve %20 w/v) belirlenmiş (Eşitlik 1) ve çözücü olarak etanol, metanol ve bu çözücülerin farklı oranlardaki bileşimleri ile çözeltiler hazırlanmıştır (Tablo 3.2.1.1).

$$\% (w/v) = \frac{\text{çözünen maddenin ağırlığı}(g)}{\text{çözeltilinin hacmi (mL)}} \times 100 \quad (\text{Eşitlik 1})$$

Homojen çözeltilerin elde edilmesi amacıyla polimer-çözücü karışımlarına oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı kullanılarak 24 saat boyunca, 200 rpm dönüş hızında karıştırma işlemi uygulanmıştır (Şekil 3.2.1.1). Hazırlanan çözeltiler 1 saat boyunca oda sıcaklığında dinlendirilmiştir. Çalışmalarda kullanılacak tüm çözeltiler, kod numaraları ile kısaltılmıştır. Örneğin %15 EL100 derişimi ve EtOH:DMF (8:2 v/v) çözücü bileşiminde gelişigüzel düzende fiber üretmek amacıyla hazırlanan çözelti G15-8:2 EtOH:DMF olarak kodlanmıştır. Burada ‘G’ gelişigüzel düzende üretilen fiberleri hemen ardında yazan ‘15’ EL100 derişimini ifade etmektedir. Kod numarasının devamında ise çözücü oranının hacimce 8:2 olduğu ve kullanılan çözücülerin ise EtOH:DMF olduğu görülmektedir.



Şekil 3.2.1.1: Çözelti hazırlama aşamaları.

Tablo 3.2.1.1.1: Etanol ve metanol ile hazırlanan EL100 çözeltileri.

Çözelti Kod Numarası	EL100 Derişimi (% w/v)	Çözücü Bileşimi (v/v)
G10-EtOH	10	EtOH
G10-MeOH	10	MeOH
G15-EtOH	12	EtOH

G15-MeOH	12	MeOH
G20-EtOH	15	EtOH
G20-MeOH	15	MeOH
G10-5:5 MeOH:EtOH	10	MeOH:EtOH (5:5)
G12-5:5 MeOH:EtOH	12	MeOH:EtOH (5:5)
G10-7:3 MeOH:EtOH	10	MeOH:EtOH (7:3)
G12-7:3 MeOH:EtOH	12	MeOH:EtOH (7:3)

Çalışmanın devamında Tablo 3.2.1.1.1’de belirtilen çözücülere ek olarak daha yüksek dielektrik katsayılarından dolayı DMF ve DMAc çözücü sistemine eklenmiş ve EL100 derişimi (%12, %15, %17, %19 ve %25 w/v) kademeli olarak arttırılmıştır (Tablo 3.2.1.1.2).

Tablo 3.2.1.1.2: DMF ve DMAc içeren EL100 çözeltileri.

Çözelti Kod Numarası	EL100 Derişimi (% w/v)	Çözücü Bileşimi (v/v)
G12-5:5 EtOH:DMF	12	EtOH:DMF (5:5)
G12-7:3 EtOH:DMF		EtOH:DMF (7:3)
G12-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)
G12-9:1 EtOH:DMF		EtOH:DMF (9:1)
G12-5:5 MeOH:DMF	12	MeOH:DMF (5:5)
G12-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
G12-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)
G12-9:1 MeOH:DMF		MeOH:DMF (9:1)
G15-5:5 EtOH:DMF	15	EtOH:DMF (5:5)
G15-7:3 EtOH:DMF		EtOH:DMF (7:3)
G15-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)
G15-9:1 EtOH:DMF		EtOH:DMF (9:1)
G15-5:5 MeOH:DMF	15	MeOH:DMF (5:5)

G15-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
G15-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)
G15-9:1 MeOH:DMF		MeOH:DMF (9:1)
G17-5:5 EtOH:DMF	17	EtOH:DMF (5:5)
G17-7:3 EtOH:DMF		EtOH:DMF (7:3)
G17-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)
G17-9:1 EtOH:DMF		EtOH:DMF (9:1)
G17-5:5 MeOH:DMF	17	MeOH:DMF (5:5)
G17-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
G17-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)
G17-9:1 MeOH:DMF		MeOH:DMF (9:1)
G19-5:5 EtOH:DMF	19	EtOH:DMF (5:5)
G19-7:3 EtOH:DMF		EtOH:DMF (7:3)
G19-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)
G19-9:1 EtOH:DMF		EtOH:DMF (9:1)
G19-5:5 MeOH:DMF	19	MeOH:DMF (5:5)
G19-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
G19-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)
G19-9:1 MeOH:DMF		MeOH:DMF (9:1)
G25-5:5 EtOH:DMF	25	EtOH:DMF (5:5)
G25-7:3 EtOH:DMF		EtOH:DMF (7:3)
G25-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)
G25-9:1 EtOH:DMF		EtOH:DMF (9:1)
G25-5:5 MeOH:DMF	25	MeOH:DMF (5:5)
G25-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
G25-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)

G25-9:1 MeOH:DMF		MeOH:DMF (9:1)
G25-5:5 EtOH:DMAc	25	EtOH:DMAc (5:5)
G25-7:3 EtOH:DMAc		EtOH:DMAc (7:3)
G25-8:2 EtOH:DMAc		EtOH:DMAc (8:2)
G25-9:1 EtOH:DMAc		EtOH:DMAc (9:1)
G25-5:5 MeOH:DMAc	25	MeOH:DMAc (5:5)
G25-7:3 MeOH:DMAc		MeOH:DMAc (7:3)
G25-8:2 MeOH:DMAc		MeOH:DMAc (8:2)
G25-9:1 MeOH:DMAc		MeOH:DMAc (9:1)

3.2.1.2 Hizalanmış düzende fiberlerin üretimi için hazırlanan çözeltiler

Tez kapsamında hizalanmış düzende fiberlerin karışım elektroegirme yöntemi ile üretilmesi amacıyla farklı EL100 derişimi ve farklı çözücü bileşimleri kullanılarak çözeltiler hazırlanmıştır (Tablo 3.2.1.2.1). Çözeltiler dört farklı çözücü bileşiminde (EtOH:DMF, MeOH:DMF, EtOH:DMAc ve MeOH:DMAc) ve iki farklı çözücü oranında (7:3 ve 8:2 v/v) hazırlanmıştır. Bu kısımda da hazırlanan çözeltiler kod numaraları ile ifade edilmiştir. Hizalanmış düzende fiber üretimi amacıyla hazırlanan çözeltilerin kod numaraları ‘H’ harfi ile başlamaktadır.

Tablo 3.2.1.2.1: Hizalanmış düzende fiber üretmek amacıyla hazırlanan çözeltiler.

Çözelti Kod Numarası	EL100 Derişimi (% w/v)	Çözücü Bileşimi (v/v)
H15-7:3 EtOH:DMF	15	EtOH:DMF (7:3)
H15-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)
H15-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
H15-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)
H17-7:3 EtOH:DMF	17	EtOH:DMF (7:3)
H17-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)

H17-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
H17-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)
H19-7:3 EtOH:DMF	19	EtOH:DMF (7:3)
H19-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)
H19-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
H19-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)
H25-7:3 EtOH:DMF	25	EtOH:DMF (7:3)
H25-8:2 EtOH:DMF		EtOH:DMF (8:2)
H25-7:3 MeOH:DMF		MeOH:DMF (7:3)
H25-8:2 MeOH:DMF		MeOH:DMF (8:2)
H25-7:3 EtOH:DMAc	25	EtOH:DMAc (7:3)
H25-8:2 EtOH:DMAc		EtOH:DMAc (8:2)
H25-7:3 MeOH:DMAc		MeOH:DMAc (7:3)
H25-8:2 MeOH:DMAc		MeOH:DMAc (8:2)

3.2.1.3 Eş-Eksenli elektroğirme yöntemi için hazırlanan çözeltiler

Eş eksenli elektroğirme yöntemi ile çekirdek-kabuk (core-shell) adı verilen tek bir fiber yapısı içerisinde iç içe geçmiş bileşenlerden oluşan fiberleri üretmek amacıyla biri fiberin çekirdek kısmını (Guar zankı veya kitosan) oluşturacak polimer çözeltisi, diğeri ise fiberin kabuk kısmını (EL100) oluşturacak polimer çözeltileri ayrı ayrı hazırlanmıştır.

Kolonik enzimlere duyarlı olan polimerlerden guar zankı distile su içerisinde, kitosan ise formik asit (FA) ve asetik asidin (AA) hacimce farklı oranlardaki bileşimlerinde çözülmüştür.

Tablo 3.2.1.3.1: Kolon enzimlerine duyarlı polimerler ile hazırlanan çözeltiler.

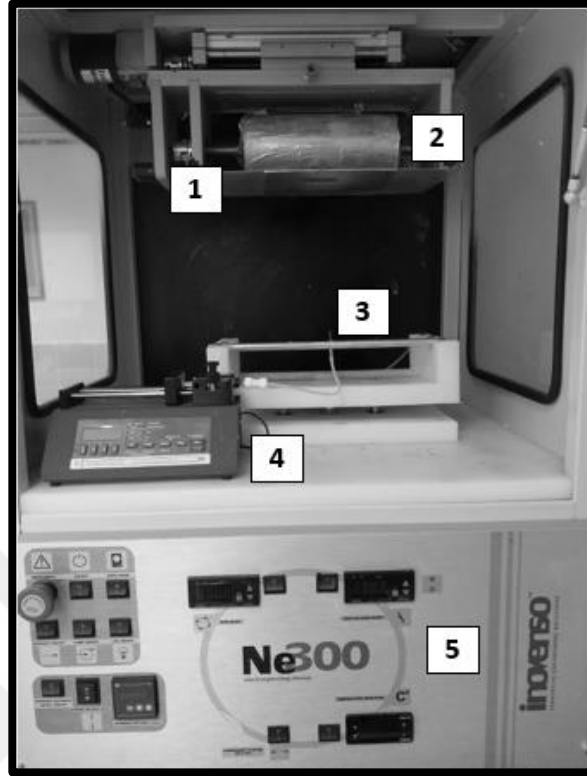
Kullanılan polimer	Derişim (% w/v)	Çözücü Bileşimi (v/v)
Kitosan	1	FA:AA (3:7)
		FA:AA (5:5)
		FA:AA (7:3)
Kitosan	2	FA:AA (3:7)
		FA:AA (5:5)
		FA:AA (7:3)
Kitosan	3	FA:AA (3:7)
		FA:AA (5:5)
		FA:AA (7:3)
Guar Zamkı	0.2	Distile su
Guar Zamkı	0.5	
Guar Zamkı	1	

Fiberlerin kabuk kısmını oluşturmak amacıyla % 15 EL100 derişimi ve hacimce 7:3 EtOH:DMF çözücü ortamında çözeltiler hazırlanmıştır. Fiberlerin çekirdek kısmını oluşturması amacıyla kitosan çözeltileri, üç farklı derişimde (%1, %2, %3 w/v) FA:AA'nın farklı oranlardaki karışımı ile hazırlanmıştır (Tablo 3.2.1.3.1). Guar zamkı çözeltileri ise üç farklı derişimde (%0.2, %0.5, %1 w/v) distile su içerisinde hazırlanmıştır. Çalışmanın bu aşaması için eş eksenli elektroğirme yönteminde kullanılacak çekirdek çözeltisi 'C' harfi ile kodlanmıştır. Örneğin "C1K-7:3 FA:AA" kodlu örnekte 'C' çekirdek, '1K' %1 kitosan, '7:3 FA:AA' hacimce 7:3 oranında FA:AA'yı temsil etmektedir. "C0.5G-DS" kodlu örnekte ise 'C' çekirdek, '0.5G' %0.5 guar zamkı, 'DS' distile suyu temsil etmektedir.

3.2.2 Elektroğrılmış fiberlerin üretimi

Deneyisel çalışmalar sırasında dikey sistem elektroğirme cihazı (NE-300, Inovenso Ltd.) kullanılmıştır (Şekil 3.2.2.1). Üretilen fiberler plaka veya silindirik formdaki iki farklı toplayıcı üzerinde toplanmıştır. Plaka tipi toplayıcıda gelişigüzel düzende, silindir formundaki toplayıcıda ise hizalanmış düzende fiberler üretilmiştir. Cihazın kontrol paneli üzerinden uygulanan voltaj değeri, iğne ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe ve silindir şeklindeki döner toplayıcının devir hızı kontrollü bir şekilde değiştirilebilmektedir. Ayrıca

üretile fiberlerin homojen bir şekilde tüm plaka yüzeyine yayılması amacıyla kullanılan homojenizasyon özelliği de cihazda mevcuttur.



Şekil 3.2.2.1: Tez kapsamında kullanılan elektroğirme cihazı. (1) plaka şeklindeki toplayıcı (2) silindir toplayıcı, (3) iğne, (4) şırınga pompası ve (5) kontrol paneli.

Bu kapsamda çalışmaya başlamadan önce her iki toplayıcının üzeri de alüminyum folyo ile kaplanmıştır. Üretilen fiberlerin genel morfolojilerini incelemek amacıyla fiberler her iki toplayıcı üzerine hamur yapıştırıcı yardımı ile yerleştirilen lamellerde toplanmıştır. Sonraki karakterizasyon çalışmalarında kullanılmak üzere fiberler toplayıcılar üzerine kaplanan alüminyum folyolar üzerinde toplanmıştır. Fiberlerin üretiminde iğne ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe 22.5 cm’de sabit tutulmuştur. Uygulanan voltaj değerleri (10-20 kV) ve bir şırıngaya çekilen çözeltinin akış hızları (0.5-2 mL/sa) değiştirilerek Tablo 3.2.2.1’de belirtilen koşullarda fiberlerin üretimi gerçekleştirilmiştir. Fiber örgüleri, toplayıcı üzerinde beyaz bir görüntü oluşturan kadar elektroğirme işlemine devam edilmiştir.

Tablo 3.2.2.1: Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin elektroğirme koşulları.

Çözelti kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj (kV)
G10-EtOH	0.5	9
	1	12
G10-MeOH	0.5	9

	1	12
G15-EtOH	1	11
	1.2	12
	2	14
G15-MeOH	1	10
	1.5	12
	2	14
G20-EtOH	1	13
	1.5	14
	2	15
G20-MeOH	1	9
	1.5	12
	2	14
G10-5:5 MeOH:EtOH	0.5	9
	1	12
G12-5:5 MeOH:EtOH	0.5	9
	1	12
G10-7:3 MeOH:EtOH	1	11
	1.2	12
	2	14
G12-7:3 MeOH:EtOH	1	10
	1.5	12
	2	14
G12-5:5 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
G12-7:3 EtOH:DMF	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15

	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G12-8:2 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
G12-9:1 EtOH:DMF	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
G12-5:5 MeOH:DMF	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
G12-7:3 MeOH:DMF	0.5	12
		14

	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
G12-8:2 MeOH:DMF	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
G12-9:1 MeOH:DMF	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G15-5:5 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	13
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
G15-5:5 EtOH:DMF	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15

	1.5	14
		16
	2	12
		14
G15-7:3 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G15-8:2 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G15-9:1 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G15-5:5 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13

	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G15-7:3 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	13
		16
	2	12
		14
G15-8:2 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G15-9:1 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14

G17-5:5 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G17-7:3 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G17-8:2 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G17-9:1 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14

	1	12
		15
	1.5	13
		16
	2	12
		14
G17-5:5 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
G17-7:3 MeOH:DMF	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
G17-8:2 MeOH:DMF	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
G17-9:1 MeOH:DMF	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14

	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G19-5:5 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G19-7:3 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G19-8:2 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	13
		14

	2	12
		14
G19-9:1 EtOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G19-5:5 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G19-7:3 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G19-8:2 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15

	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
G19-9:1 MeOH:DMF	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
G25-5:5 EtOH:DMF	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
G25-7:3 EtOH:DMF	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
G25-8:2 EtOH:DMF	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G25-8:2 EtOH:DMF	0.5	12
		14

	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
G25-9:1 EtOH:DMF	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
G25-5:5 MeOH:DMF	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G25-7:3 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15

	1.5	14
		16
	2	12
		14
G25-8:2 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G25-9:1 MeOH:DMF	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G25-5:5 EtOH:DMAc	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G25-7:3 EtOH:DMAc	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13

	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	13
		14
	2	12
		14
G25-8:2 EtOH:DMAc	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
G25-9:1 EtOH:DMAc	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
G25-5:5 MeOH:DMAc	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14

G25-7:3 MeOH:DMAc	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G25-8:2 MeOH:DMAc	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14
G25-9:1 MeOH:DMAc	0.5	12
		14
	0.6	13
		14
	0.7	11
		13
	0.8	12
		15
	0.9	12
		14
	1	12
		15
	1.5	14
		16
	2	12
		14

Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin morfolojileri referans alınarak belirlenen koşullarda (her çözelti için iki farklı akış hızı ve iki farklı voltaj değeri) hizalanmış düzende fiberlerin üretimi gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.2.2.2). Elektroeğirme işlemi sırasında iki farklı akış hızı (0.9 ve 1.5 mL/sa) ve iki farklı voltaj (14 ve 16 kV) değeri kullanılmıştır. İğne ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe 12.5, 17.5 ve 22.5 cm olmak üzere kademeli olarak arttırılmıştır. Ayrıca her mesafe için dört

farklı devir hızında (500, 1000, 1500 ve 2000 rpm) fiberler lamel üzerinde toplanmıştır. Toplayıcının devir hızı değiştirilerek fiber oryantasyonuna katkısı ve fiber çapına etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Tablo 3.2.2.2 Hizalanmış düzende üretilen fiberlerin elektroğirme koşulları.

Çözelti Kod Numarası	Akış hızı (mL/s)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)	Toplayıcı devir hızı (rpm)
H15-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H15-7:3 EtOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H15-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000

				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H15-8:2 EtOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H15-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H15-7:3 MeOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				500

				1000
				1500
				2000
H15-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H15-8:2 MeOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H17-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000

H17-7:3 EtOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H17-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H17-8:2 EtOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H17-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500

				2000
				500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
				2000
H17-7:3 MeOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H17-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H17-8:2 MeOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000

				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H19-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H19-7:3 EtOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H19-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500

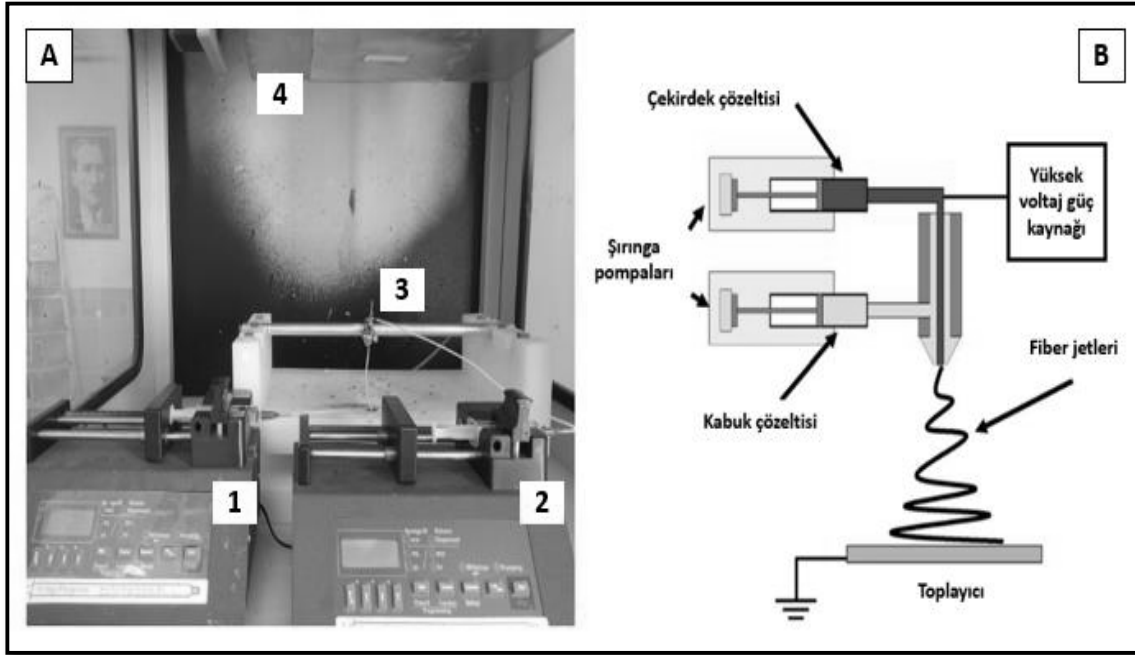
				1000
				1500
				2000
H19-8:2 EtOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H19-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H19-7:3 MeOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000

H19-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H19-8:2 MeOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H25-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H25-7:3 EtOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500

				2000
				500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
				2000
H25-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H25-8:2 EtOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H25-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500

			22.5	2000
				500
				1000
				1500
				2000
H25-7:3 MeOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H25-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000
H25-8:2 MeOH:DMF	1.5	16	12.5	500
				1000
				1500
				2000
			17.5	500
				1000
				1500
				2000
			22.5	500
				1000
				1500
				2000

Tablo 3.2.2.2’de verilen tüm koşullar denenerek her bir çözelti grubu için optimize fiber üretim koşulları belirlenmiştir. Ayrıca hem çözelti koşullarının (derişim, çözücü türü ve oranı) hem de elektroëirme parametrelerinin (uygulanan voltaj, akış hızı ve fiber toplama mesafesi) fiberlerin üretimine ve morfolojisine etkisi değeriendirilmiştir. Eş eksenli elektroëirme yönteminde çekirdek-kabuk adı verilen ve tek bir fiber yapısı içerisinde iç içe geçmiş bileşenleri içeren fiberler üretilebilmektedir. İki bileşenli sistemde, biri fiberin iç kısmını (çekirdek) oluşturacak polimer çözeltisini diğeri ise fiberin dış kısmını (kabuk) oluşturacak polimer çözeltisini içeren iki şırınga sistemi kullanılmıştır (Şekil 3.2.2.2).



Şekil 3.2.2.2 (A) Eş eksenli elektroëirme yönteminin gösterimi (1 çekirdek beslemesi için kullanılan şırınga pompası, 2 kabuk beslemesi için kullanılan şırınga pompası, 3 eş eksenli elektroëirme aparatı, 4 plaka şeklindeki toplayıcı) (B) Eş eksenli elektroëirme yönteminin şematik gösterimi.

Bu yöntemde diğeri yöntemlerden farklı olarak eş eksenli elektroëirme aparatına ihtiyaç duyulmaktadır. İçerisinde farklı çapa sahip (iç iğne çapı 0.7 mm ve dış iğne çapı 1.2 mm) iki adet iğne bulunduran bu aparat eş bir merkezde birleşmiştir. Bu kapsamda dış iğne ucu üretilcek fiberin kabuk kısmını oluşturmak amacıyla kabuk çözeltisini içeren şırıngaya bağlanmış ve çekirdek kısmını beslemek amacıyla çekirdek çözeltisini içeren şırınga, içteki iğneye bağlanmıştır. Tablo 3.2.2.3’de belirtilen koşullar altında fiberlerin üretimi gerçekleştirilmiştir. Elektroëirme işlemi sırasında tüm koşullar için mesafe 22.5 cm’de sabit tutulmuştur.

Tablo 3.2.2.3: Eş eksenli elektroegirme yöntemi ile fiber üretim koşulları.

Kabuk Çözeltisi Kod numarası	Çekirdek Çözeltisi Kod numarası	Kabuk beslemesi (mL/sa)	Çekirdek beslemesi (mL/sa)	Voltaaj (kV)
K15-7:3 EtOH:DMF	C1K-7:3 FA:AA	1	0.5	13
			0.8	16
		1.5	0.5	14
			0.8	18
		2	0.5	15
			0.8	20
K15-7:3 EtOH:DMF	C0.5G-DS	1	0.5	13
			0.8	16
		1.5	0.5	14
			0.8	18
		2	0.5	15
			0.8	20

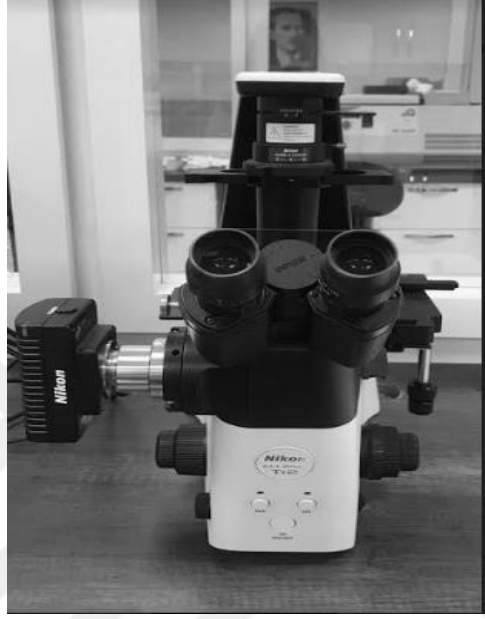
Kabuk çözeltisi için %15 EL100 ve hacimce 7:3 oranında EtOH:DMF (K15-7:3 EtOH:DMF) içeren çözelti kullanılmıştır. Tablo 3.2.2.3’de kabuk çözeltisi için ifade edilen "K15-7:3 EtOH:DMF" kodlamada ‘K’ kabuk çözeltisini ifade etmektedir. Çekirdek çözeltisi olarak ilk formülasyonda "C1K-7:3 FA:AA" kod numaralı çözelti seçilmiştir. Üç farklı dış besleme (kabuk çözeltisi için) ve her dış besleme için iki farklı iç besleme (çekirdek çözeltisi için) belirlenerek fiberler üretilmiştir. İkinci formülasyonda ise "C0.5G-DS" kod numaralı çekirdek çözeltisi seçilmiştir. Üç farklı dış besleme (kabuk çözeltisi için) ve her dış besleme için iki farklı iç besleme (çekirdek çözeltisi için) belirlenerek fiberler üretilmiştir. Kodlamada ‘C’ çekirdek çözeltisini ifade etmektedir.

3.2.3 Üretilen fiberlerin karakterizasyonu

Tez kapsamında elektroegirme yöntemi ile üretilen nano/mikro fiberlerin morfolojik, kimyasal, mekanik ve termal karakterizasyonları ayrıca biyobozunurluk çalışmaları bu bölümde detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

3.2.3.1 Mikroskop analizi

Yapılacak karakterizasyonlar öncesi farklı toplayıcı türleri üzerine yapıştırılan lameller üzerinde biriken fiber örgülerin genel morfolojilerini farklı büyütme oranlarında (4KX,10KX,20KX ve 40 KX) değerlendirmek amacıyla İnönü Üniversitesi Biyomedikal Hücre Kültür Laboratuvarında bulunan NİKON marka eclipse Ts2 model ters mikroskop kullanılmıştır (Şekil 3.2.3.1.1).



Şekil 3.2.3.1.1: Ön deneyler esnasında kullanılan ters mikroskop.

3.2.3.2 SEM analizi

Tez kapsamında üretilen fiberlerin fiziksel yapısının, yüzey morfolojisinin ve ortalama fiber çapı/çap dağılımının belirlenebilmesi amacıyla SEM analizi yapılmıştır. SEM analizleri Tablo 3.2.3.2.1 ve Tablo 3.2.3.2.2'deki örneklerle yürütülmüştür. Deneylerde üretilen fiberlerin yüzey morfolojilerinin incelenmesi amacıyla toplayıcı üzerine bir Alüminyum folyo yerleştirilmiş gelişigüzel düzende fiberler 30 dakika, hizalanmış düzende fiberler ise yaklaşık 1 saat boyunca toplanmıştır. Örnekler SEM analizi öncesi Altın-Paladyum ile kaplanmış, ardından taramalı elektron mikroskobu ile görüntülenmiş ve üç farklı bölgeden, farklı büyütme oranlarındaki (2KX, 5KX ve 10KX) görüntüleri kaydedilmiştir. Görüntüleme için İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi (İBTAM) SEM laboratuvarında bulunan EVO marka LEO model (Şekil 3.2.3.2.1) ve Hacettepe Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi (HÜNİTEK) SEM laboratuvarında bulunan TESCAN marka GAIA3+Oxford XMax 150 EDS model SEM cihazları kullanılmıştır.



Şekil 3.2.3.2.1: SEM cihazı.

Tablo 3.2.3.2.1: SEM analizine gönderilen gelişigüzel düzende fiber örnekleri.

Çözeltili Kod Numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)
G15-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G15-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G15-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G15-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G17-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G17-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5
G17-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G17-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G19-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G19-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5
G19-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		

G19-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5
G25-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5
G25-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G25-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G25-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5
	1.5		
G25-7:3 EtOH:DMAc	0.9	14	22.5
G25-8:2 EtOH:DMAc	0.9	14	22.5
	1.5		
G25-7:3 MeOH:DMAc	0.9	14	22.5
G25-8:2 MeOH:DMAc	0.9	14	22.5
	1.5		

Tablo 3.2.3.2.2: SEM analizine gönderilen hizalanmış düzende fiber örnekleri.

Çözelti Kod Numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)	Devir Sayısı (rpm)
H15-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000
H15-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5	2000
H17-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000
H17-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000
H17-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	22.5	2000
H17-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5	2000
H19-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000
H19-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5	2000

Eş eksenli elektroçirme yöntemi ile üretilen iki adet örnek (C0.5G-DS/ K15-7:3 EtOH:DMF) ve C1K-7:3 FA:AA/K15-7:3 EtOH:DMF) SEM analizinde morfolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Her iki örnek için fiber örgüler yaklaşık 45 dakika boyunca toplanmıştır. Fiberlerin çap ve çap dağılımları SEM görüntüleri kullanılarak ImageJ (NIH, ABD) programı yardımıyla belirlenmiştir.

Fiber çapının belirlenmesi için ImageJ programıyla her bir numuneye ait SEM görüntüsü üzerinden lme işlemi yapılmıştır. Her numune için 100 adet fiber belirlenerek, fiberlerin çapları llmştr.

3.2.3.3 Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizi

Eş eksenli elektroirme yöntemi ile üretilen fiberlerin çekirdek/kabuk yapısını görüntülemek amacıyla Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan JEOL marka JEM-1010 model Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) kullanılmıştır (şekil 3.2.3.3.1). TEM analizi için fiber örgüler 4 saniye boyunca standart grid üzerinde toplanmıştır.



şekil 3.2.3.3.1: Geçirimli elektron mikroskobu.

3.2.3.4 Mekanik test analizi

Seçilen rneklere (Tablo 3.2.3.4.1, 3.2.3.4.2) ekme-germe testleri uygulanmış ve rnekların gerilmeye gösterdikleri dirençleri, elastik modülleri ve uzama miktarları belirlenmiştir.

Tablo 3.2.3.4.1: Mekanik test için gelişigüzel düzende üretilen fiber koşulları.

Çözelti kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)	Toplama süresi (sa)	Fiber örgü kalınlığı (µm)
G15-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	6	60
G17-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	5	80
G19-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	5	80
G25-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	4	70

Tablo 3.2.3.4.2: Mekanik testi için hizalanmış düzende üretilen fiber koşulları.

Çözelti kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)	Devir hızı (rpm)	Toplama süresi (sa)	Fiber örgü kalınlığı (µm)
H15-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	5	30
H17-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	5	38
H19-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	5	50

3.2.3.5 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR)

Bu karakterizasyon yöntemi, molekül içi bağlar üzerine düşürülen kızılötesi ışınların, bağların titreşim ve dönme hareketleri ile soğurulmasına dayanır. Bu kapsamda belirlenen koşullar (Tablo 3.2.3.5.1) için üretilen fiberlerin fonksiyonel gruplarının ve buna bağlı kimyasal yapısının karakterizasyonu amacıyla HÜNİTEK'te bulunan THERMO FİSHER marka Nicolet is50 model ve İBTAM'da bulunan PERKINELMER marka FTIR cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.2.3.5.1). FTIR analizi $450-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2.3.5.1: FTIR cihazı.

Tablo 3.2.3.5.1: FTIR analizi için seçilen gelişigüzel düzende fiber üretim koşulları.

Çözelti kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)	Fiber jeti toplama süresi (sa)
G15-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2
G15-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	22.5	2
G15-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2
G15-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5	2
G17-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2
G17-7:3 MeOH:DMF	0.9	14	22.5	2
G17-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2
G17-8:2 MeOH:DMF	0.9	14	22.5	2

Saf EL100 fiberlerine ek olarak eş eksenli elektroegirme yöntemi ile üretilen kitosan/EL100 ve guar zankı EL100 fiberlerinin de FTIR analizi yapılmıştır.

3.2.3.6 X-ışını kırınımı analizi (XRD)

Fiber örneklerin yapılarındaki çeşitli kristal formlar veya fazlar hakkında bilgi veren analitik bir tekniktir. Belirli bir dalgaboyunda elektromanyetik ışın malzeme yüzeyine çarptırılarak yansıtılır ve yansıyan ışın Bragg Yasası'na göre yorumlanarak malzemenin içerdiği fazlar ve bu fazların konsantrasyonu, kristal olmayan fazların miktarı ve kristal boyutu hakkında bilgi verir. Tez kapsamında FTIR analizine gönderilen optimum koşullar için (Tablo 3.2.6.6.1). XRD analizi İBTAM'da bulunan RİGAKU marka RadB-Dmax II model XRD cihazında yapılmıştır (Şekil 3.2.3.6.1).



Şekil 3.2.3.6.1: XRD cihazı.

Tablo 3.2.3.6.1: XRD analizi için seçilen gelişigüzel düzende fiber üretim koşulları.

Çözelti kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)	Devir hızı (rpm)	Fiber jeti toplama süresi (sa)
G15-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	3
G17-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	3
G19-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	3
G25-7:3 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	3

Tablo 3.2.3.6.2 XRD analizi için seçilen hizalanmış düzende fiber üretim koşulları.

Çözelti kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)	Devir hızı (rpm)	Fiber jeti toplama süresi (sa)
H15-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	3
H17-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	3
H19-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	3
H25-8:2 EtOH:DMF	0.9	14	22.5	2000	3

3.2.3.7 Termogravimetrik analiz (TGA)

TGA analizinde programlı olarak arttırılan veya azaltılan sıcaklık sonucunda analiz edilecek maddenin kütlesinde meydana gelecek olan azalmalar, sıcaklığın veya zamanın fonksiyonu olarak incelenmektedir. Tez kapsamında üretilen fiberlerin TGA analizi, 10°C/dk ısıtma hızında oda sıcaklığından 500°C'ye kadar arttırılarak, nitrojen gazı atmosferinde inert ortam sağlanarak HÜNİTEK'te bulunan TA INSTRUMENTS marka Q600 SDT model TGA cihazı ile yapılmıştır (Şekil 3.2.3.7.1).



Şekil 3.2.3.7.1: TGA cihazı.

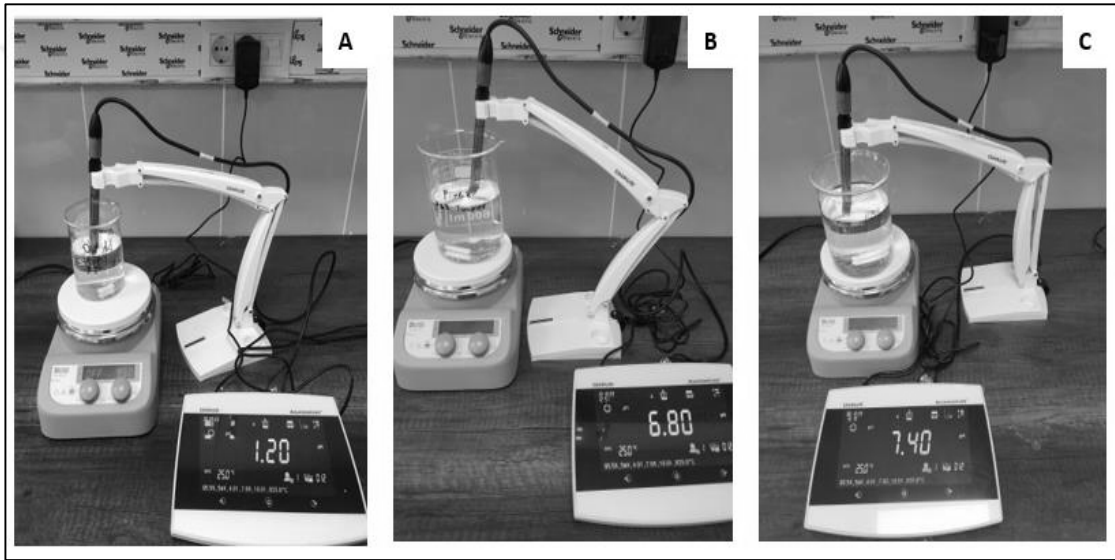
3.2.3.8 Diferansiyal taramalı kalorimetri (DSC)

DSC analizi ile örneğin ısıtılması, soğutulması ve eş sıcaklıkta tutulması ile oluşan enerji farklılıklarının değişimleri analiz edilir. Tez kapsamında belirlenen optimum koşullar için 25 °C ile 400 °C aralığında HÜNİTEK'te bulunan SETARAM SETLINE marka Q600 SDT model DSC cihazı ile ısı karakterizasyon yapılmıştır

3.2.3.9 Biyobozunurluk analizi

Biyobozunurluk çalışmaları öncesi fiber içeriğinin, çapının ve fiber oryantasyonunun farklı pH ortamındaki davranışının analizi için ilgili örneklerin seçimi yapılmıştır. Bu kapsamda kendi içerisinde karşılaştırma yapabilmek amacıyla nano ve mikro çap aralığına sahip gelişigüzel düzende G17-7:3 ETOH:DMF ve G25-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberler seçilmiştir. Fiber oryantasyonunun etkisinin incelenmesi amacıyla gelişigüzel ve hizalanmış düzende mikron çap dağılımına sahip G25-7:3 EtOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF kodlu iki örnek seçilerek farklı pH ortamındaki davranışı karşılaştırılmıştır.

Eş eksenli elektroğirme yöntemi için C1K-7:3 FA:AA/ K15-7:3 EtOH:DMF ve C0.5G-DS/K15-7:3 EtOH:DMF çekirdek/kabuk yapıdaki fiberler seçilmiştir. Biyobozunurluk çalışmaları pH:1.2, pH:6.8 ve pH:7.4 olmak üzere üç farklı pH ortamında yapılmıştır. Mide ortamını simüle etmek amacıyla 0,1 M HCL (pH:1.2) çözeltisi hazırlanmıştır. Kolon pH'sını simüle etmek amacıyla ise pH:6.8 ve pH:7.4 tampon çözeltileri hazırlanmıştır. pH:6.8 ve pH:7.4 tampon çözeltilerinin hazırlanmasında tablet formunda fosfat tamponlu salin (PBS) kullanılmıştır. Kullanılan tablet PBS her 100 mL için 1 adet olacak şekilde hazırlanan tampon çözeltisinin hacmine göre miktarı ayarlanmıştır. pH:6.8 için PBS tamponuna 0,1 M HCL çözeltisi eklenerek pH değeri 6.8'e düşürülmüştür. pH:7.4 için ise PBS tabletleri kullanılarak doğrudan pH:7.4'e ayarlanmıştır (Şekil 3.2.3.9.1).



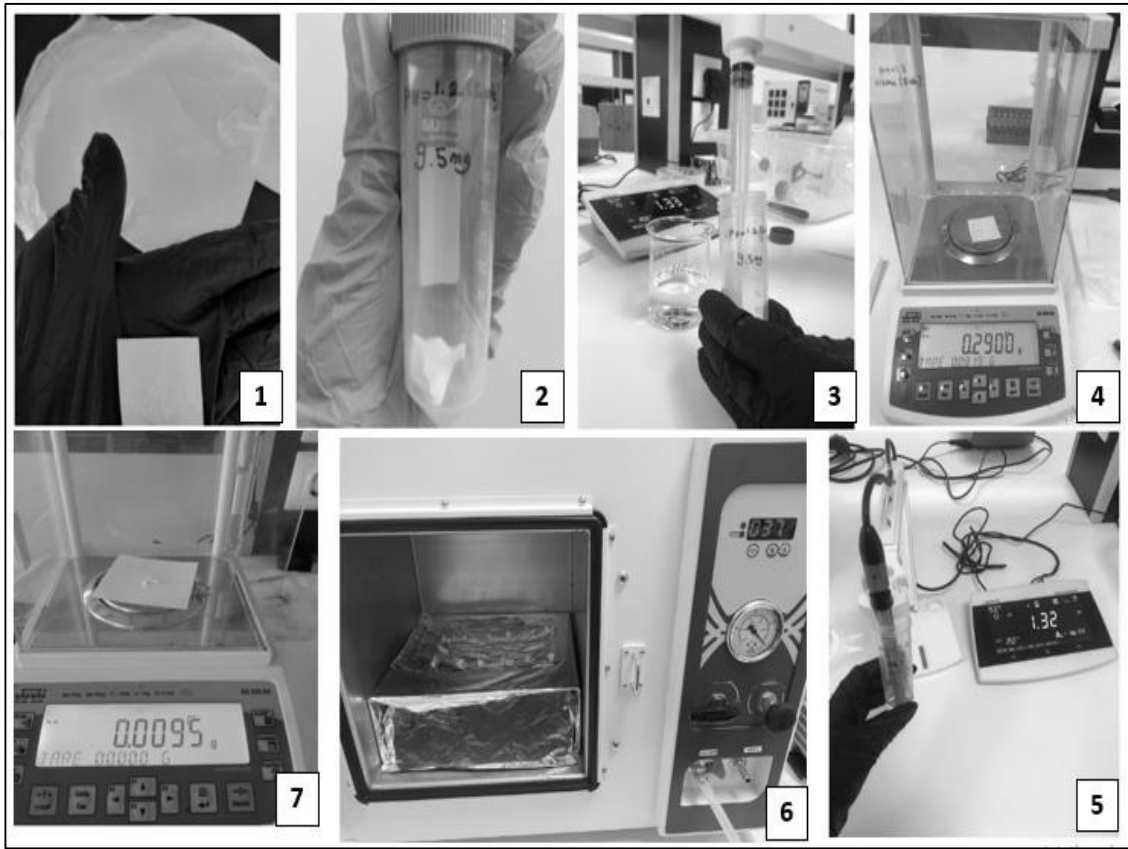
Şekil 3.2.3.9.1: (A) pH:1.2, (B) pH:6.8, (C) pH:7.4 pH tamponları.

Biyobozunurluk çalışmaları için gelişigüzel düzende fiberler yaklaşık 6 saat boyunca, hizalanmış düzende ve eş eksenli elektroğirme yöntemi ile üretilen fiberler yaklaşık 7 saat boyunca toplanmıştır. Üretilen tüm fiberler 3x3 cm² boyutunda kare şeklinde kesilerek 10 mL pH:1.2 ortamına 2 dakika, 5 dakika, 10 dakika, 30 dakika, 60 dakika ve 120 dakika olmak üzere farklı periyotlarda 37 °C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Her periyot için iki farklı paralelde çalışmalar yapılmıştır. pH:6.8 ve pH:7.4 ortamında ise 24 saat boyunca fiberlerin bozunma davranışı incelenmiştir. Bu kapsamda fiberlerin ilk ağırlıkları ortalama 10 mg olarak tartılmıştır. Fiberler ilgili pH ortamında (10 mL) inkübe edildikten sonra belirli periyotlarda pH ortamından alınan fiberlerin hafifçe yüzey nemi alındıktan sonra, ıslak tartımları gerçekleştirilmiştir. Fiberlerin % su alım kapasiteleri (% şişme) aşağıdaki eşitlik yardımı ile hesaplanmıştır (Eşitlik 2).

$$\text{Şişme}(\%) = \frac{\text{Yaş ağırlık} - \text{İlk ağırlık}}{\text{Yaş ağırlık}} \times 100 \quad (\text{Eşitlik 2})$$

Fiberlerin pH ortamından alınmasının ardından ortam pH'sı tekrar ölçülmüştür. Daha sonra 37 °C sıcaklıkta etüvde 24 saat boyunca fiberler kurutulmuş ve ardından kuru ağırlıkları tartılmıştır (Şekil 3.2.3.9.2). Fiberlerin % bozunma miktarı aşağıdaki eşitlik yardımı ile hesaplanmıştır (Eşitlik 3).

$$\text{Bozunma miktarı}(\%) = \frac{\text{İlk ağırlık} - \text{kuru ağırlık}}{\text{ilk ağırlık}} \times 100 \quad (\text{Eşitlik 3})$$



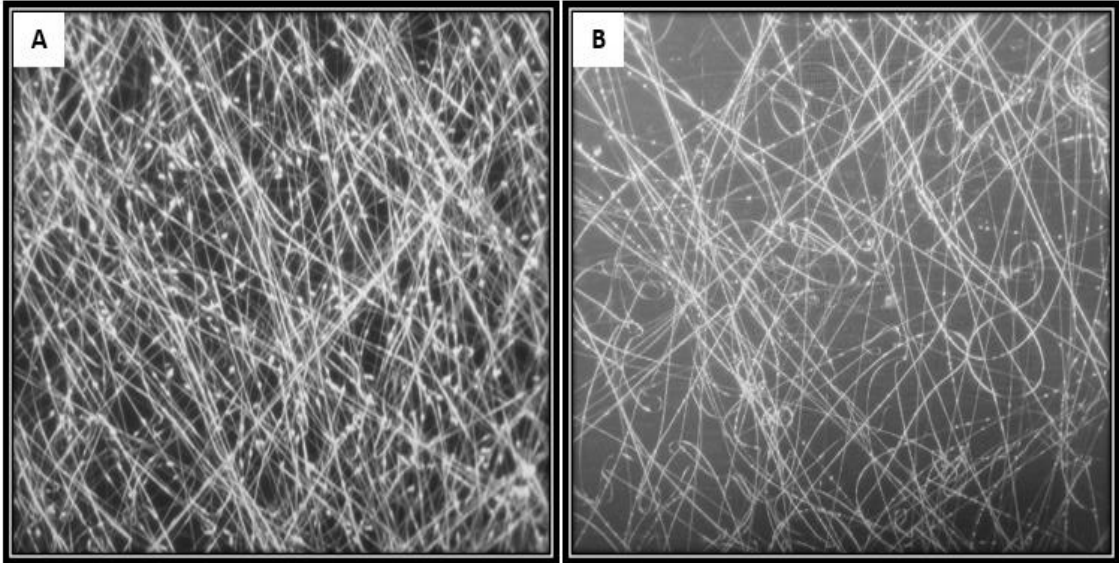
Şekil 3.2.3.9.2: pH:1.2' de yapılan biyobozunurluk çalışması. (1) Fiber örneğinin 3x3 cm² (10 mg) kesilmesi. (2) pH:1.2 çözeltisi eklenmeden önce fiber örneğinin görüntüsü. (3) pH:1.2 çözeltisinin fiber örneği üzerine eklenmesi. (4) Fiber örneğinin yaş ağırlığının tartılması. (5) Fiber örneğinin ortamdan alındıktan sonra ortam pH değişiminin ölçümü. (6) pH ortamından alınan fiber örneğinin kurutulması amacıyla 37 °C sıcaklıkta 24 saat boyunca etüvde bekletilmesi. (7) Fiber örneğinin kurutulduktan sonra kuru ağırlığının tartılması.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1 Morfolojinin Mikroskop ve SEM Analizi ile İncelenmesi

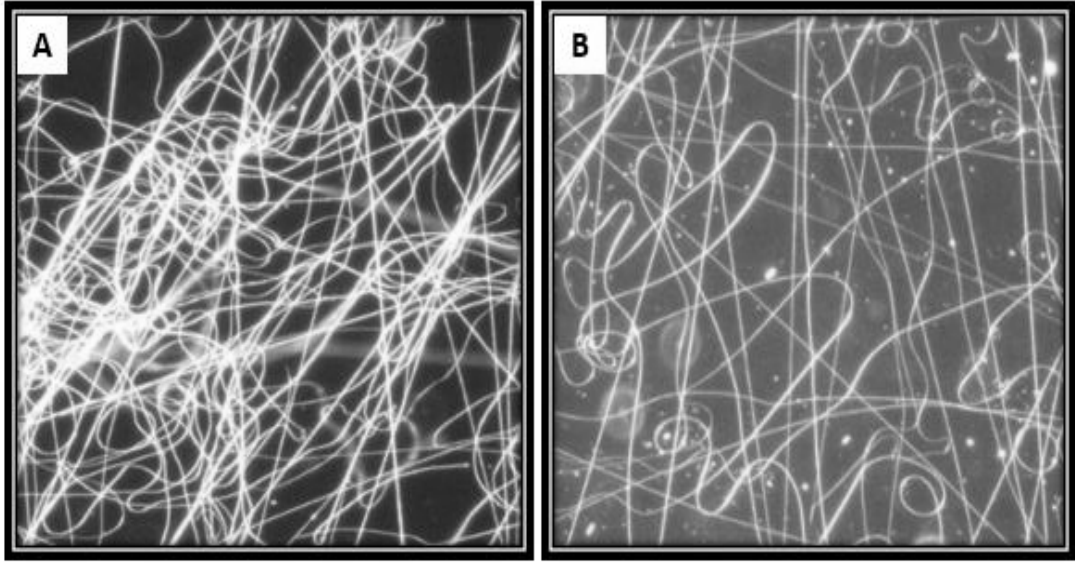
Ön deneyler esnasında EL100 derişiminin, çözücü sistemi ve oranının ve elektroegirme parametrelerinin üretilen fiber morfolojileri üzerindeki etkisi ilk olarak farklı büyütme oranlarında (4KX, 10KX, 20KX ve 40KX) mikroskopta incelenmiş ve düzgün morfolojideki fiberler seçilip SEM analizine gönderilmiştir.

Bu kapsamda çalışmanın ilk aşamasında düzgün morfolojide ve hedeflenen çap aralığına sahip fiber örgüleri üretmek amacıyla %10 EL100 derişimi (w/v) kullanılmış ve çözücü olarak sadece EtOH ve MeOH tercih edilmiştir. Hazırlanan çözeltiler 24 saatin sonunda incelendiğinde EtOH ve MeOH içeren çözeltilerin homojen bir şekilde çözündüğü görülmüştür. Hazırlanan çözeltilerin elektroegirme işlemi sırasında davranışı incelendiğinde iğne ucunda atmalar görülmüştür. Bu koşullarda üretilen fiberlerin morfolojisi mikroskop ile incelendiğinde yoğun damlacık bulunduğu ve boncuklu yapıların oluştuğu görülmüştür (şekil 4.1.1).



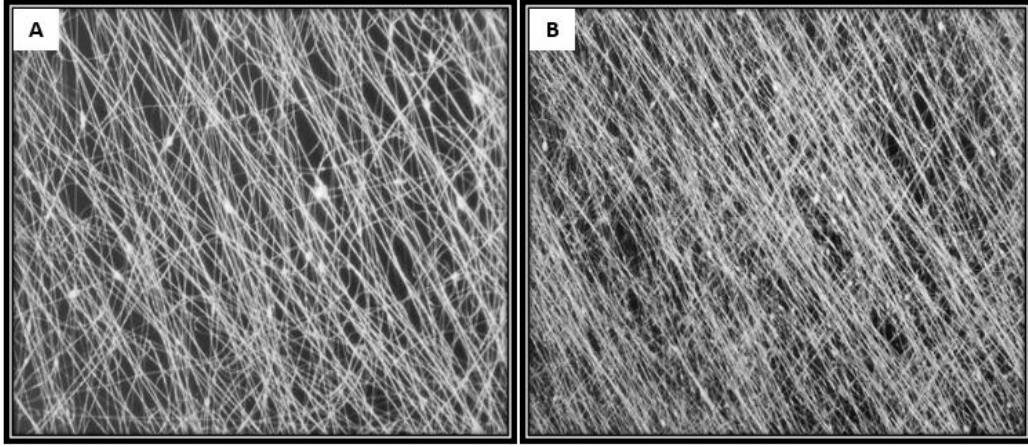
Şekil 4.1.1: %10 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait mikroskop görüntüsü (10KX büyütme oranında). A) G10-MeOH kodlu fiberler, B) G10-EtOH kodlu fiberler

%10 derişimin EL100 için yetersiz olduğu mikroskop incelemeleri ile görülmüş ve derişim bunun üzerine %15'e çıkarılmıştır. Elektroegirme işlemi sırasında fiber jetleri sürekli atış göstermiş ve damlacık atmaları görülmemiştir. Üretilen fiberler incelendiğinde boncuklu fiber yapıları görülmemiştir. Ancak fiberlerde sarmal yapılar görülmüştür (Şekil 4.1.2).



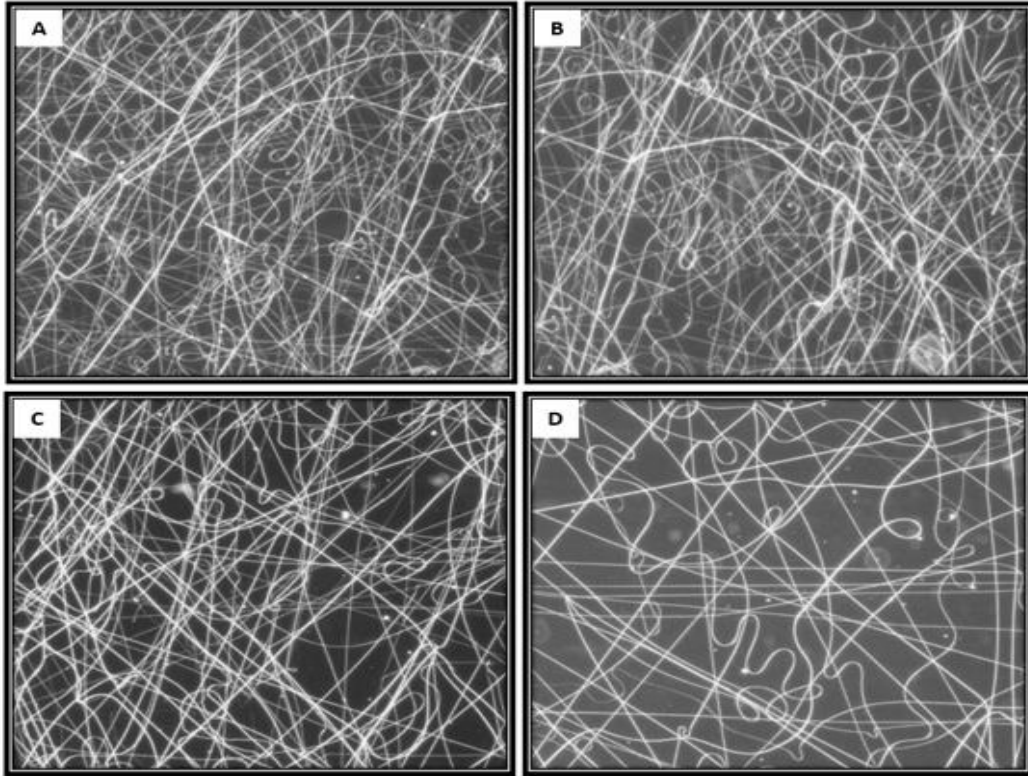
Şekil 4.1.2: %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait mikroskop görüntüsü (10KX büyütme oranında). A)G15-MeOH kodlu fiberler, B)G15-EtOH kodlu fiberler.

Fiberlerde meydana gelen sarmallığı minimum seviyeye indirmek amacıyla EL100 derişimi %20'e çıkarılmıştır. Elektroëirme işlemi sırasında 0.5-2 mL/sa aralığında akış hızı ve 8-20 kV arasında voltaj değeri uygulanmış ve fiber jetlerinin davranışı incelenmiştir. Tüm koşullar için fiberlerin kesik attığı görülmüş ve iğne ucunda polimer birikiminden dolayı tıkanma meydana gelmiştir. Dolayısıyla %20 derişimin, EtOH ve MeOH ile hazırlanan çözeltiler için yüksek bir derişim olduğu görülmüştür. Çalışmaya çözücü sisteminde ayrı ayrı kullanılan MeOH ve EtOH çözücülerini hacimce 5:5 ve 7:3 oranında karıştırılması ile devam edilmiştir. Derişim %10 ve %12 olarak ayarlanmış ve bu koşullarda üretilen fiberlerin morfolojileri mikroskop ile farklı büyütme oranlarında incelenmiştir. %10 EL100 derişiminde üretilen fiberler boncuk içerirken derişim %12'ye çıkarıldığında boncuk miktarı azalmış ancak tamamen boncuk oluşumu engellenememiştir. Yüksek dielektrik katsayısından dolayı çalışmaya çözücü sistemine DMF eklenerek devam edilmiştir. İlk olarak %12 EL100 derişimine sahip fiberlerin üretimi için dört farklı oranda (5:5, 7:3, 8:2 ve 9:1) ve iki farklı çözücü bileşiminde (EtOH:DMF ve MeOH:DMF) hazırlanan çözeltiler ile çalışmalar yürütülmüştür. Tüm koşullar için homojen çözeltiler hazırlanmış ve çözelti içerisine DMF eklenmesi ile çözelti viskozitesinin azaldığı ve çözeltilerin daha akışkan bir hal aldığı gözlemlenmiştir. Çalışmalar 22.5 cm mesafede yürütülmüş ve 0.5-2 mL/sa akış hızı aralığında ve her akış hızı için belirlenen iki farklı voltaj değeri yürütülmüştür. Çözücü bileşimi 5:5 olduğu durumda her iki çözücü bileşimi için elektroëirme işlemi sırasında iğne ucundan atmalar görülmüştür. Üretilen fiberlerin morfolojileri mikroskop ile incelendiğinde bazı fiberlerde boncuklu yapıların bulunduğu görülmüştür (Şekil 4.1.3).



Şekil 4.1.3. %12 EL100 derişimi ve 5:5 çözücü oranında üretilen fiberlere ait mikroskop görüntüleri (10KX büyütme oranında). A)G12-5:5 MeOH:DMF kodlu fiberler B)G12-5:5 EtOH:DMF kodlu fiberler.

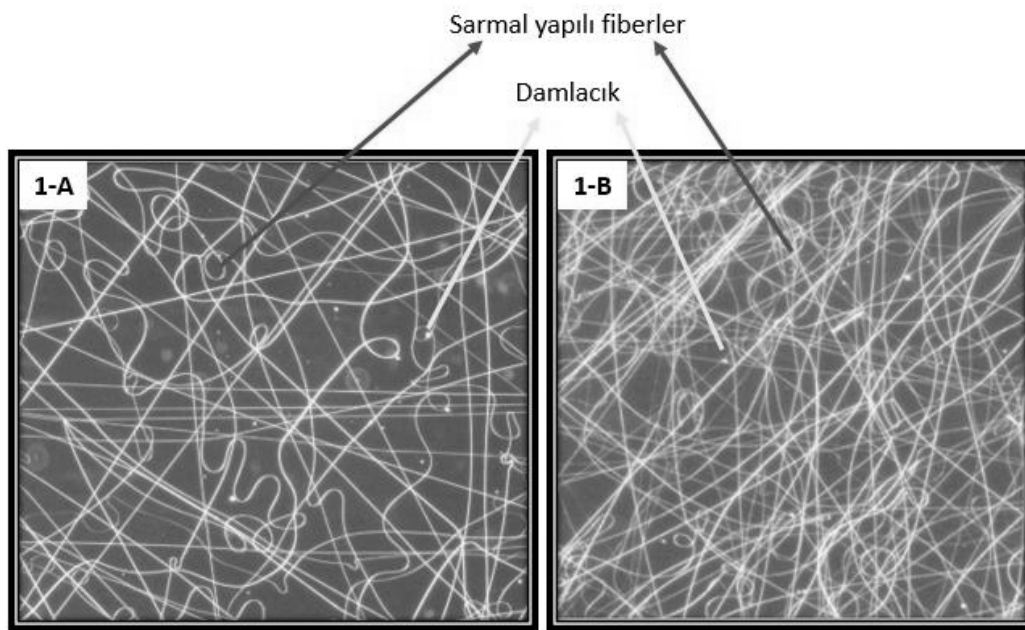
Bu sorunu aşabilmek amacıyla çözücü oranı hacimce 7:3, 8:2 ve 9:1 oranında ayarlanmış ve çözücü içerisindeki etanol veya metanol miktarı artırılmıştır. Dolayısıyla %12 EL100 derişimi ve 5:5, 7:3, 8:2 ve 9:1 çözücü oranı ve EtOH:DMF ve MeOH:DMF çözücü bileşiminde düzgün morfolojide fiberlerin üretimi gerçekleştirilememiştir (Şekil 4.1.4).



Şekil 4.1.4: %12 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait mikroskop görüntüleri (10KX büyütme oranında). A)G12-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberler, B) G12-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberler, C) G12-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberler, D) G12-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler.

EL100 polimeri için %12 derişimin yetersiz olduğu görülmüş ve bu nedenle SEM analizine gönderilmemiştir. Düzgün morfolojide gelişigüzel ve hizalanmış düzende fiber üretmek

amacıyla derişim %15, %17, %19 ve %25 (w/v) olmak üzere kademeli olarak arttırılarak elektroegirme işlemleri gerçekleştirilmiştir. EL100 derişimi %15 olduğu durumda çözücü bileşimi olarak MeOH:DMF ve EtOH:DMF kullanılmıştır. Her çözücü sistemi için dört farklı oranda (5:5, 7:3, 8:2 ve 9:1 v/v) çözeltiler hazırlanmıştır. Her iki çözücü sistemi için çözücü oranı 5:5 olduğu durumda mikroskop incelemelerinde yoğun sarmal yapı ve damlacık atmaları görülürken (Şekil 4.1.5), 9:1 olduğu durumda iğne ucunda saçaklanma görülmüştür. Fiberlerde meydana gelen sarmal yapılar DMF miktarının artması ile ilişkilendirilmiştir. Artan dielektrik katsayısı ile fiberlerin bükülme kararsızlığı artarak sarmal yapıları fiberlerin üretimine neden olmuştur.

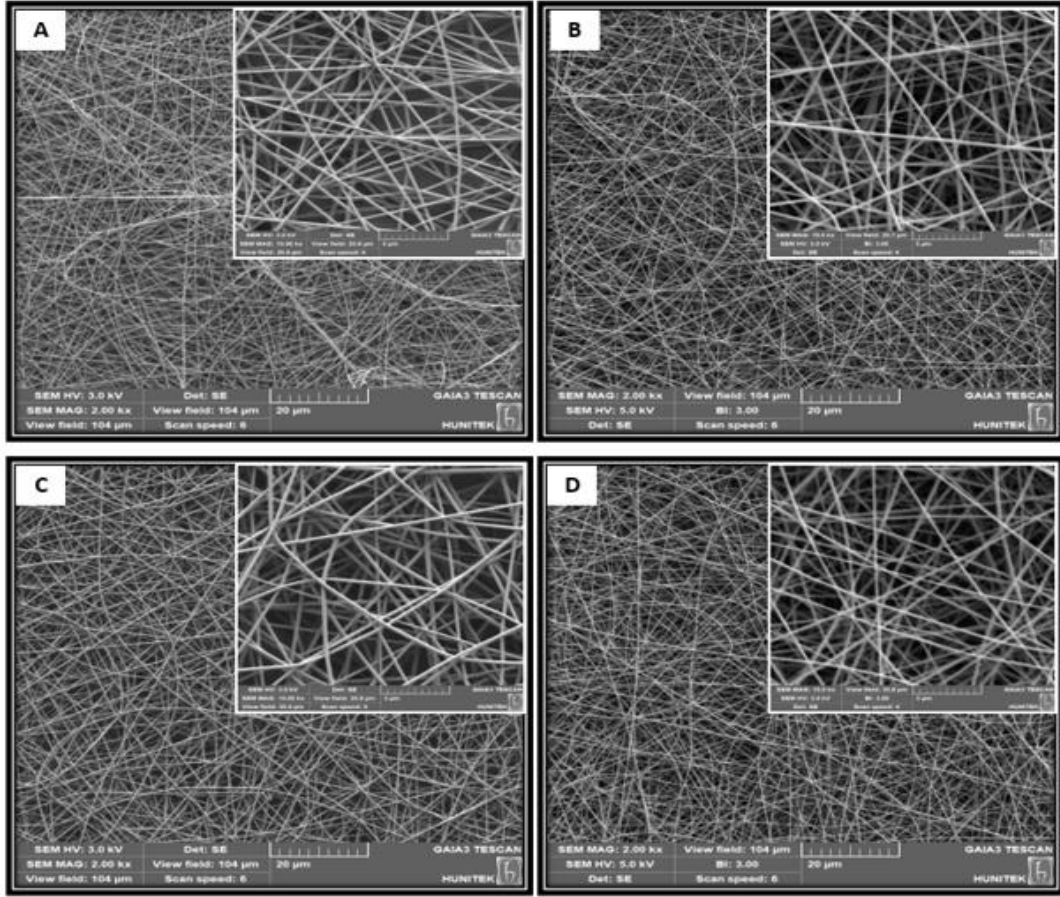


Şekil 4.1.5: Sarmal yapıları fiberlere ait mikroskop görüntüsü. A) G15-5:5 MeOH:DMF kodlu örnek, B) G15-5:5 EtOH:DMF kodlu örnek.

Sarmal yapıları minimuma indirmek amacıyla kademeli olarak her iki çözücü bileşimi için DMF miktarı azaltılmış ve hacimce 7:3 EtOH:DMF ve 7:3 MeOH:DMF çözeltileri hazırlanmıştır. Ön deneyler esnasında voltaj değeri 8 kV olduğu durumda iğne ucundaki damlacıkta koni oluşumu gözlemlenmiş ve fiber jetleri oluşmuştur. Bu voltaj değeri altında ise koni oluşumu gözlemlenmemiş ve iğne ucundan çözelti akışı devam etmiştir. Kritik voltaj değeri belirlendikten sonra voltaj değeri 8-20 kV arasında kademeli arttırılmış ve en uygun voltaj değeri 14 ve 16 kV olarak belirlenmiştir.

Çözelti akış hızını kontrol etmek amacıyla şırınga pompasının hızı ise 0.5-2 mL/sa arasında değiştirilerek fiber üretimi gerçekleştirilmiş ve en uygun akış hızı 0.9 ve 1.5 mL/sa olarak belirlenmiştir. Akış hızı bu değerlerin altında olduğu durumda zaman zaman fiber jetlerinin

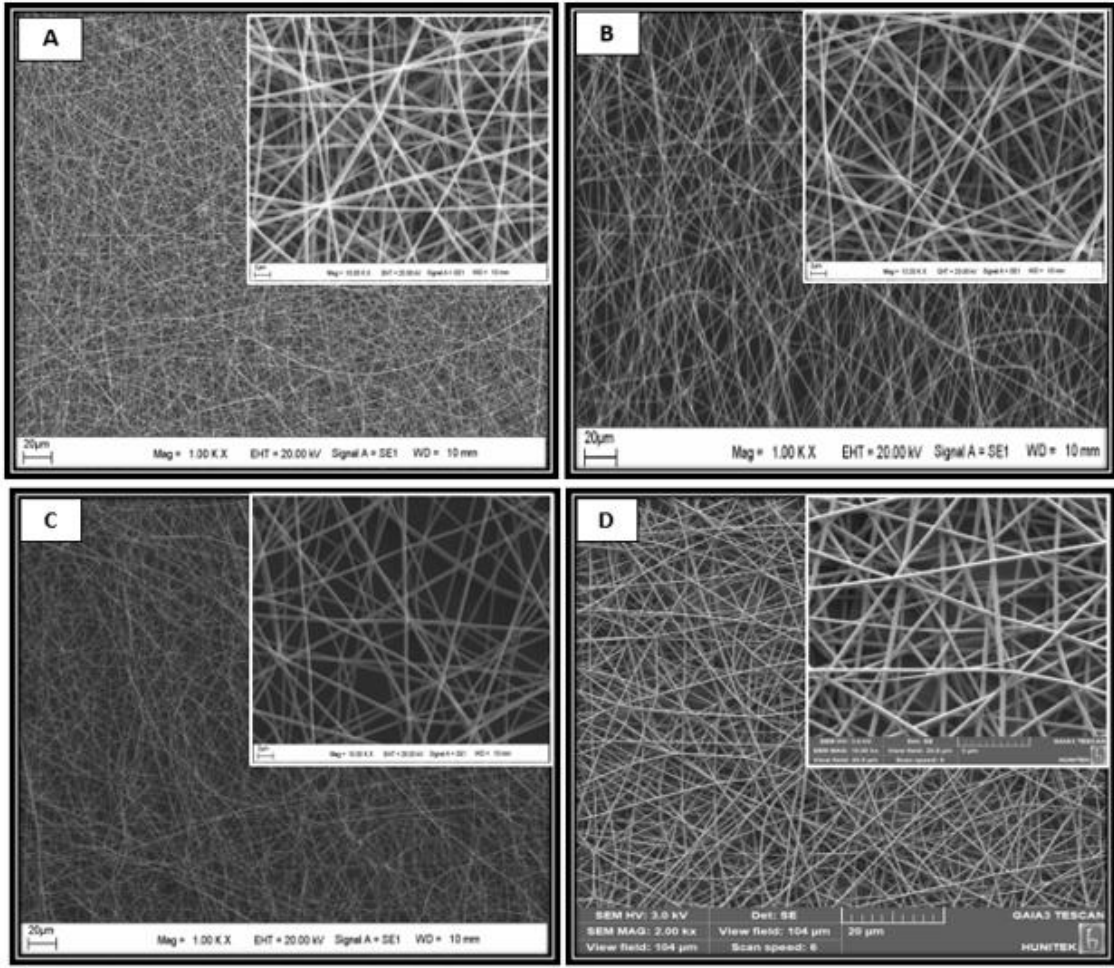
kesik attığı görülmüş, yüksek olduğu durumda ise iğne ucunda damlacık atmaları görülmüştür. %15'lik EL100 (w/v), 7:3 MeOH:DMF (v/v) ve 7:3 EtOH:DMF çözeltileri ile 14 kV voltaj değerinde ve 22.5 cm mesafede 0.9 ve 1.5 mL/sa akış hızlarında fiberler üretilerek morfolojileri SEM analizi ile görüntülenmiştir (Şekil 4.1.6).



Şekil 4.1.6: %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri. A)G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, B)G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri, C)G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, D)G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında SEM görüntüleri.

Fiber morfolojileri incelendiğinde G15-7:3 MeOH:DMF ve G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlerin örgülerin düzgün morfolojide, pürüzsüz ve boncuksuz yapıda olduğu görülmüştür. G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberin 0.9 mL/sa akış hızı ve 14 kV voltaj değerinde üretildiği durumda ortalama fiber çapı 266 ± 36 nm olarak ölçülmüştür. Aynı çözeltide akış hızı 1.5 mL/sa olarak arttırılıp geri kalan tüm elektroegirme parametreleri sabit tutularak akış hızının fiber çapına etkisini gözlemlemek amacıyla üretilen fiberin (Şekil 4.1.6-B) ortalama çapı 273 ± 45 nm olarak ölçülmüştür. Akış hızının artmasına bağlı olarak fiber yapıları kalınlaşmıştır. Çözücü bileşimi değiştirilerek fiber morfolojisi ve çapı üzerinde meydana gelebilecek değişikliklerin gözlemlenebilmesi amacıyla derişim %15'te sabit tutularak çözücü sistemi olarak 7:3 EtOH:DMF kullanılarak fiberler, 14 kV voltaj değerinde ve 0.9

mL/sa ve 1.5 mL/sa akış hızlarında üretilmiştir. Üretilen fiberlerin çapları sırasıyla 304 ± 53 nm ve 310 ± 41 nm olarak ölçülmüştür. G15-7:3 MeOH:DMF formülasyonunda olduğu gibi G15-7:3 EtOH:DMF formülasyonunda da akış hızının artışı fiber çapının artması ile sonuçlanmıştır. Çalışmanın devamında derişim %15'te sabit tutularak çözücü oranı 8:2 olarak değiştirilmiştir. Böylece azalan DMF miktarının fiber çapına etkisinin gözlemlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla %15'lik EL100 (w/v), 8:2 MeOH:DMF (v/v) ve 8:2 EtOH:DMF çözeltileri ile 14 kV voltaj değerinde ve 22.5 cm mesafede 0.9 ve 1.5 mL/sa akış hızlarında fiberler üretilmiş ve morfolojileri SEM analizi ile görüntülenmiştir (Şekil 4.1.7). G15-8:2 MeOH:DMF ve G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait SEM görüntüleri incelendiğinde her iki formülasyon için düzgün morfolojiye sahip fiber örgülerinin başarılı bir şekilde üretildiği görülmüştür. Üretilen fiberlere akış hızının etkisini incelemek amacıyla voltaj değeri 14 kV'de sabit tutularak akış hızı 0.9 mL/sa ve 1.5 mL/sa olarak ayarlanmış ve ilgili fiberlerin üretimi gerçekleştirilmiştir. G15-8:2 MeOH:DMF için üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri akış hızı 0.9 mL/sa ve 1.5 mL/sa olduğu durumda sırasıyla 317 ± 44 nm ve 319 ± 46 nm olarak ölçülürken bu değer G15-8:2 EtOH:DMF için 348 ± 48 nm ve 354 ± 58 nm olarak ölçülmüştür. Akış hızının artmasına bağlı olarak 7:3 oranında olduğu gibi 8:2 oranında üretilen fiber örgülerinde de kalınlaşma olmuştur. Bu çap değerleri literatür ile uyumlu sonuçlar vermiştir [139].



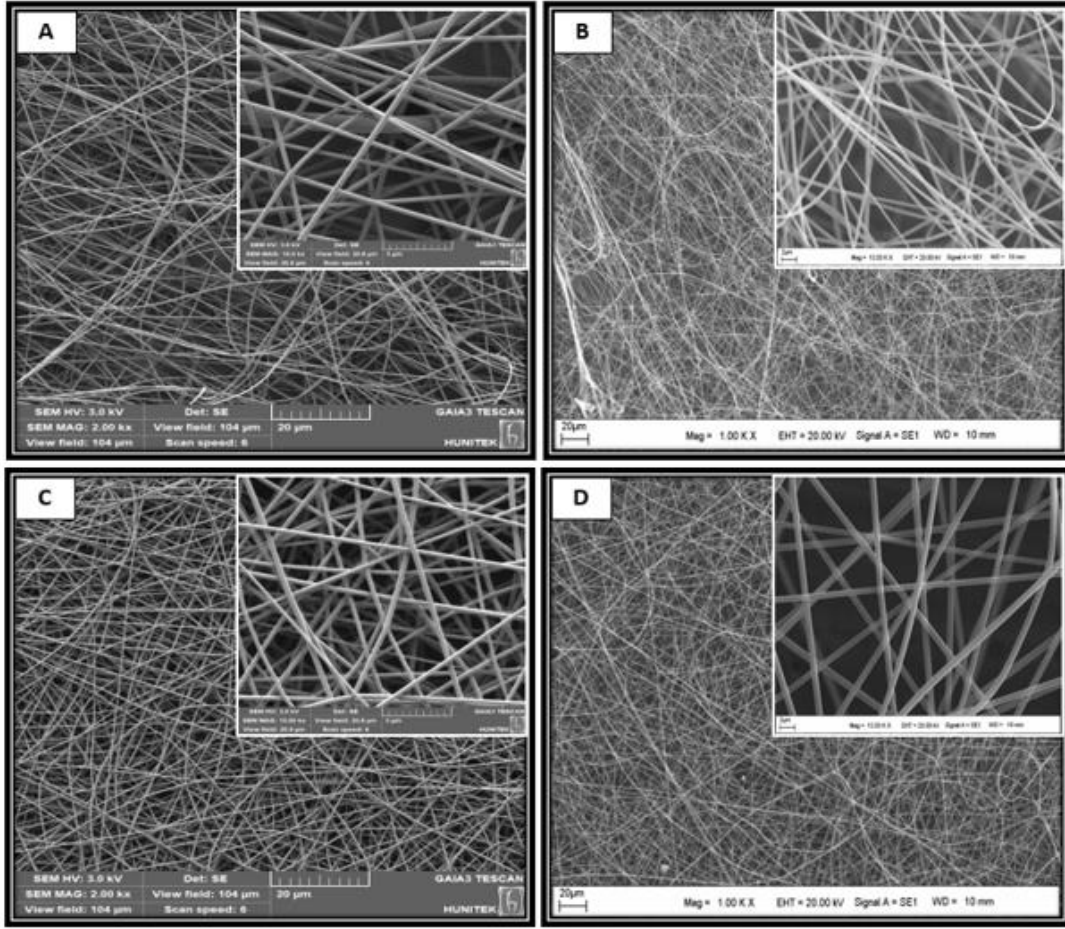
Şekil 4.1.7: %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A)G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında, B)G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında, C)G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında MeOH:DMF SEM görüntüleri, D)G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri.

EL100 derişimi %15 olduğu durumda çözücü bileşimi, çözücü oranı ve akış hızının fiber örgüleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çözücü bileşimi MeOH:DMF olduğu durumda üretilen fiberlerin EtOH:DMF ile üretilen fiberlere kıyasla daha ince olduğu görülmüştür. Çözücü oranının değiştirilmesi ile DMF miktarının azalmasına bağlı olarak fiberler her iki formülasyonda kalınlaşmıştır. Akış hızının artması ise literatürü destekleyici şekilde fiberlerin çaplarının artışına neden olmuştur [140]. Bu bölümde çalışmanın temel hedeflerinden biri olan 300-600 nm aralığında düzgün morfolojide ve boncuk içermeyen fiberlerin üretimi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1: %15 derişimde üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri.

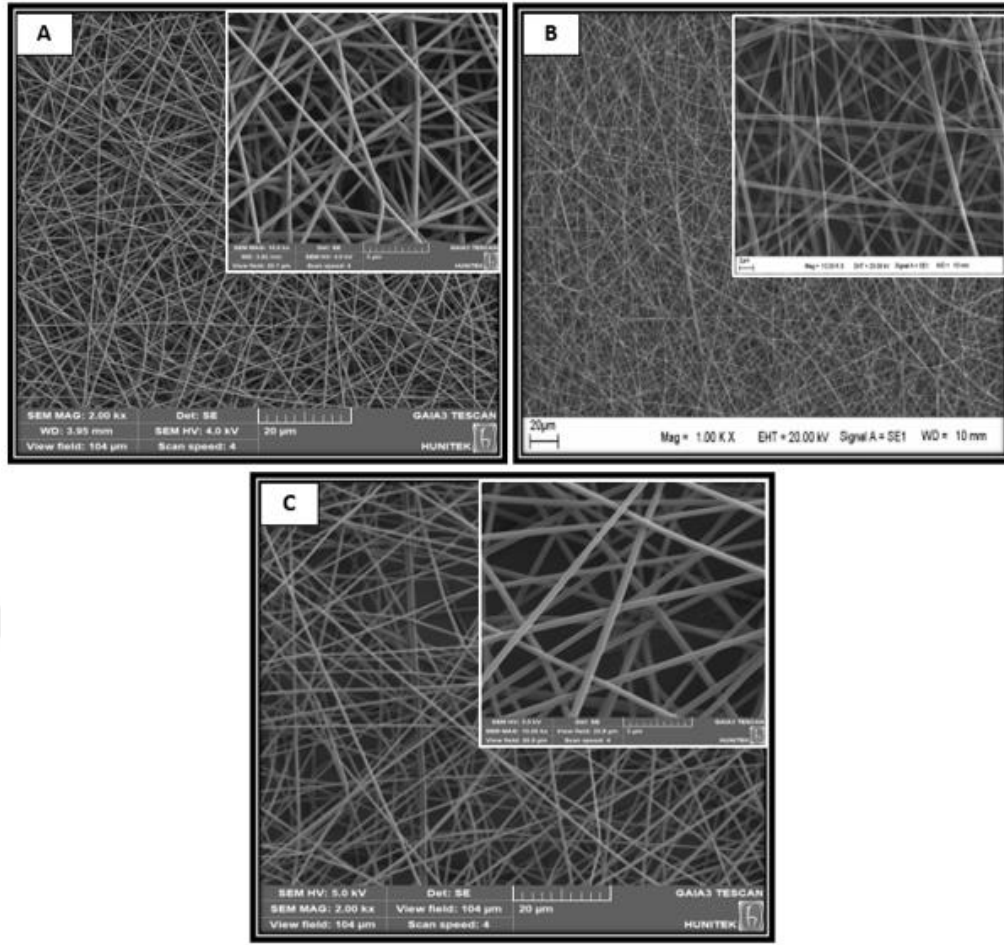
Kod numarası	Uygulanan voltaj (kV)	Akış hızı 0.9 mL/sa olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)	Akış hızı 1.5 mL/sa olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)
G15-7:3 MeOH:DMF	14	266±36	273±45
G15-7:3 EtOH:DMF	14	304±53	310±41
G15-8:2 MeOH:DMF	14	317±44	319±46
G15-8:2 EtOH:DMF	14	348±48	354±58

Çalışmanın devamında EL100 derişimi %17'ye çıkarılmış ve iki farklı çözücü sistemi (EtOH:DMF ve MeOH:DMF) ve her çözücü sistemi için hacimce dört farklı oranda (5:5, 7:3, 8:2 ve 9:1) hazırlanan çözeltiler ile fiber üretimi gerçekleştirilmiştir. Çözücü oranı 5:5 olduğu durumda 0.5-2 mL/sa akış hızı ve 8-20 kV voltaj değeri aralığında Tablo 3.2.2.1'de belirtilen üretim koşullarında fiberler üretilerek mikroskop görüntülemeleri yapılmıştır. %15 derişimde olduğu gibi benzer morfojide sarmal yapılar içerdii görülmüştür. 9:1 çözücü oranında ise iğne ucunda saçaklanmalar meydana gelmiştir. Bu nedenle optimum çözücü oranı olarak 7:3 ve 8:2 seçilmiştir. Ayrıca akış hızının etkisini gözlemlemek ve diğer fiber örgüler ile karşılaştırma yapabilmek amacıyla voltaj değeri 14 kV'de sabit tutularak akış hızı 0.9 mL/sa ve 1.5 mL/sa olarak ayarlanmış ve SEM analizi ile morfolojileri incelenmiştir (Şekil 4.1.8).



Şekil 4.1.8: %17 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında A) G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, B) G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri, C) G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, D) G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri.

Şekil 4.1.9’da G17-7:3 MeOH:DMF ve G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait SEM görüntüleri incelendiğinde akış hızı 1.5 mL/sa olduğu durumda (Şekil 4.1.9-B,D) sarmal yapıli fiberlerin varlığı görölmüştür. Akış hızı 0.9 mL/sa olduğu durumda ise sarmal yapıda olmayan (Şekil 4-C) ve minimum sarmallık içeren (Şekil 4-A) fiberlerin üretimi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberin 0.9 mL/sa akış hızı ve 14 kV voltaj değerinde ortalama çap değeri 433 ± 78 nm olarak ölçölmüş ve akış hızı 1.5 mL/sa olarak arttırıldığında ise fiber çapı akış hızına bağılı olarak artış göstermiş ve 449 ± 73 nm olarak ölçölmüştür. %17 EL100 derişimi için çözücü oranı 7:3 iken DMF miktarı azaltılarak her iki formülasyon için 8:2 oranında çözeltiler hazırlanarak fiber üretimi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.2.5).



Şekil 4.1.9: %17 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri B) G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri C) G17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri:

G17-8:2 MeOH:DMF ve G17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait SEM görüntüleri incelendiğinde düzgün morfolojide boncuksuz fiberlerin üretimi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgüleri 14 kV voltaj değerinde ve iki farklı akış hızında (0,9 mL/sa ve 1.5 mL/sa) SEM analizi için üretilmiştir. Fiber üretimi sırasında fiber jetleri süreklilik gösterirken taylor konisi kararlı bir yapı izlemiş ve fiber üretimi sırasında istenmeyen iğne ucundan akma ve damlacık atmaları görülmemiştir. Üretilen fiberlere ait ortalama çap değerleri sırasıyla 540 ± 80 nm ve 600 ± 82 nm olarak hesaplanmıştır. G17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgüleri ise 14 kV voltaj değerinde ve 0.9 mL/sa akış hızında SEM analizinde incelenmek üzere üretilmiştir. 1.5 mL/sa akış hızında üretilen fiberin ise SEM analizine bakılmamıştır. Fiber üretimi sırasında fiber jetleri kararlılık göstermiş ve ortalama fiber çapı 548 ± 78 nm olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1.2).

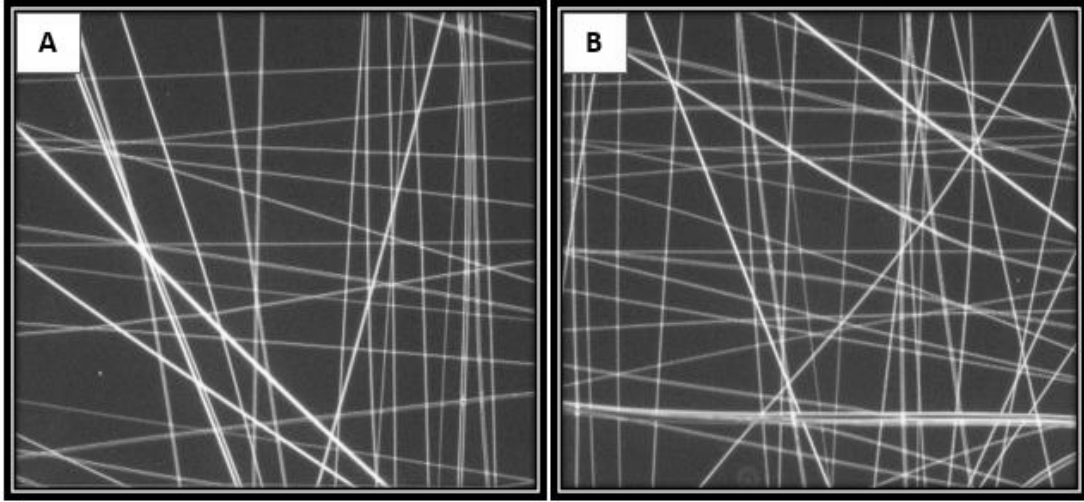
Tablo 4.1.2: %17 derişimde üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri.

Kod numarası	Uygulanan voltaj (kV)	Akış hızı 0.9 mL/sa olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)	Akış hızı 1.5 mL/sa olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)
G17-7:3 MeOH:DMF	14	433±78	449±73
G17-7:3 EtOH:DMF	14	400±33	417±44
G17-8:2 MeOH:DMF	14	540±80	600±82
G17-8:2 EtOH:DMF	14	548±78	-

EL100 derişimi %17 olduğu durumda çözücü bileşimi, çözücü oranı ve akış hızının fiber örgüleri üzerindeki etkisi kendi içerisinde karşılaştırılmıştır. Çözücü bileşimi içerisinde bulunan EtOH ve MeOH'ın fiber çaplar üzerindeki etkisi farklılık göstermiştir. Çözücü oranının değiştirilmesi ile DMF miktarının azalmasına bağlı olarak fiberler her iki formülasyonda kalınlaşmıştır. Akış hızının artması ise %15 EL100 derişiminde olduğu gibi fiberlerin çaplarında artış görölmüştür. Ayrıca %17 EL100 derişiminde 300-600 nm çap aralığına sahip fiberlerin üretimi de başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. %15'ten %17'ye çıkarılan EL100 derişimi literatür ile uyumlu olarak fiber çapının kalınlaşmasına sebep olmuştur [122].

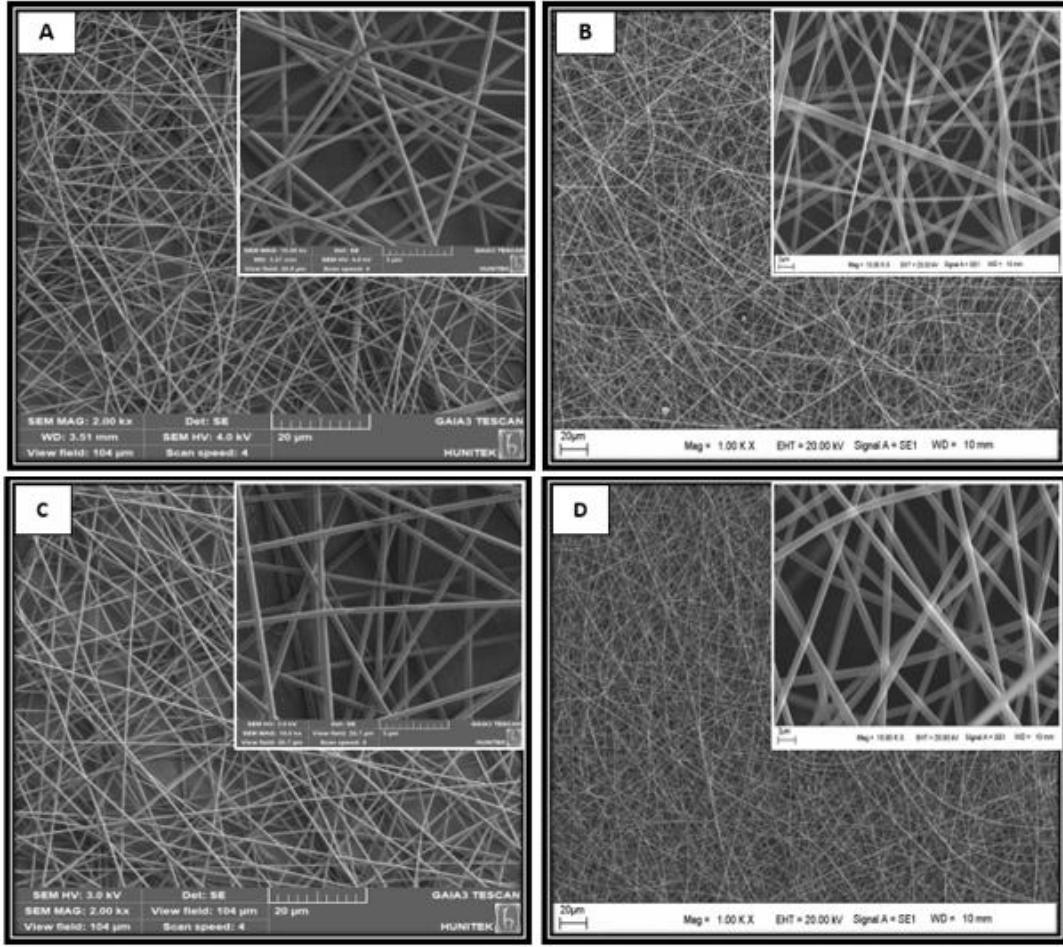
Tez çalışmasının temel hedeflerinden biri olan nano ve mikro çap aralığına sahip fiber örgülerin üretiminin ilk basamağı olan nano boyutta (300-600 nm) fiberlerin üretimi %15 ve %17 derişimde 7:3 ve 8:2 MeOH:DMF ve EtOH:DMF özücü sistemlerinde başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Mikron ap aralığına sahip fiber örgülerin üretimi için çalışmanın devamında fiber çapını ve morfolojisini etkileyen en önemli parametrelerden biri olan derişim arttırılarak %19'a çıkarılmıştır. Böylece kademeli bir şekilde arttırılan derişimin fiber çapına etkisinin gözlemlenmesi de hedeflenmiştir. Yöntem kısmında Tablo 3.2.2.1'de belirtilen koşullar için %19 derişimde hacimce 5:5, 7:3, 8:2 ve 9:1 olmak üzere dört farklı çözücü oranı ve iki farklı çözücü bileşiminde (MeOH:DMF ve EtOH:DMF) fiber

retimi gerçekleştirilmiştir. Tüm formülasyonlar için farklı akış hızları (0.5 mL/sa-2 mL/sa) ve voltaj değerleri (10-20 kV) uygulanarak 22.5 cm mesafede üretim gerçekleştirilmiştir. Çözücü oranı 5:5 olduğu durumda fiber jetleri sürekli bir atış göstermiştir. Üretilen fiberlerin morfolojileri mikroskop ile incelenmiş ve düzgün morfolojiye sahip oldukları grlmştir (şekil 4.1.10).



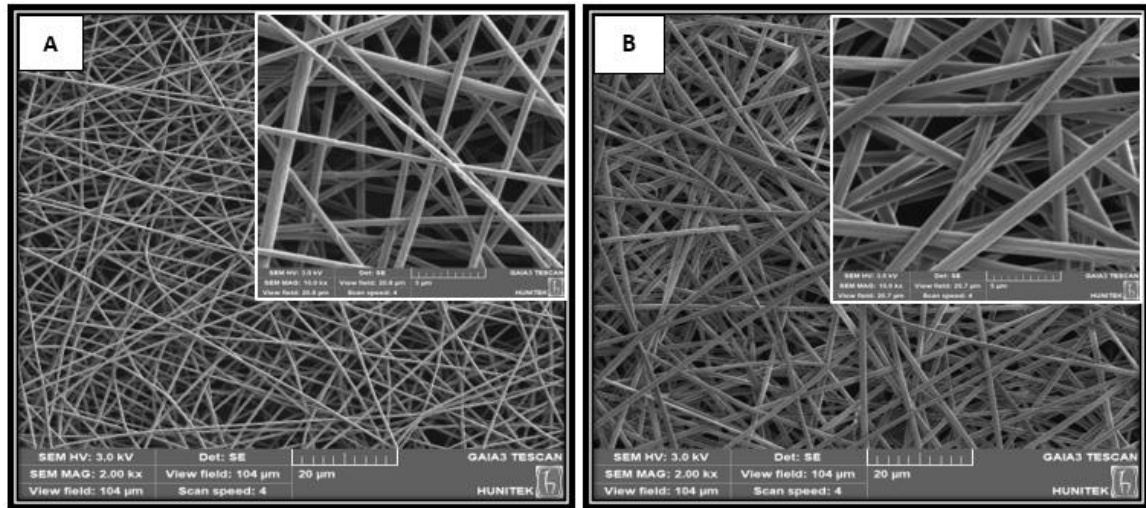
şekil 4.1.10: %19 EL100 fiberlerine ait 0.9 mL/sa akış hızı ve 14 kV voltaj mikroskop görüntüleri (10 KX büyütme oranında). A) G15-5:5 MeOH:DMF kodlu fiber (B) G15-5:5 EtOH:DMF kodlu fiber.

Çözücü oranı 9:1 olduğu durumda fiber jetleri kesik atmaya başlamış ve belirli aralıklarla cihaz durdurulup iğne ucu silinmiştir. Çözücü oranı 7:3 ve 8:2 olduğu durumda ise fiber jetleri kesilmeden atışını sürdürmüş ve elektroğirme sırasında taylor konisi kararlı bir şekilde kalmıştır. Bu nedenle %19 derişim için de 7:3 ve 8:2 çözücü oranı seçilmiş ve akış hızının etkisini gözlemlemek amacıyla voltaj değeri G19-7:3 MeOH:DMF ve G19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber için 14 kV'de sabit tutularak akış hızı 0.9 mL/sa ve 1.5 mL/sa olarak ayarlanmıştır. G19-8:2 MeOH:DMF ve G19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlerin üretiminde ise 14 kV voltaj değerinde 0.9 mL/sa akış hızında fiberler 22.5 cm mesafede toplanmış, 1.5 mL/sa akış hızında üretilen fiberler ise SEM analizine gönderilmemiştir.



Şekil 4.1.11: %19 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) G19-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri, B) G19-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri C) G19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında görüntüleri D) G19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında görüntüleri (1 KX, sağ üst görüntü 10 KX büyütme oranında)

G19-7:3 MeOH:DMF ve G19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberler incelendiğinde Şekil 4.1.11-B’de akış hızının artmasına bağlı fiberlerde bazı bölgelerde minimum düzeyde sarmal yapı görülmüştür. Fiberler genel olarak düzgün morfolojide olup boncuksuz yapıda üretilmiştir. G19-7:3 MeOH:DMF koduyla üretilen fiberlere ait ortalama çap değerleri 0.9 mL/sa ve 1.5 mL/sa akış hızı için sırasıyla 713 ± 96 nm ve 738 ± 88 nm olarak hesaplanmıştır. G19-7:3 EtOH:DMF koduyla üretilen fiberlere ait ortalama çap değerleri ise 0.9 mL/sa ve 1.5 mL/sa akış hızı için sırasıyla 749 ± 84 nm ve 775 ± 92 nm olarak hesaplanmıştır. Akış hızının artmasına bağlı olarak beklenildiği üzere fiber çapları kalınlaşmıştır. Çözücü oranı 7:3 iken DMF miktarı azaltılarak %19 derişimde, 8:2 oranında G19-8:2 MeOH:DMF ve G19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler üretilmiştir (Şekil 4.1.12).



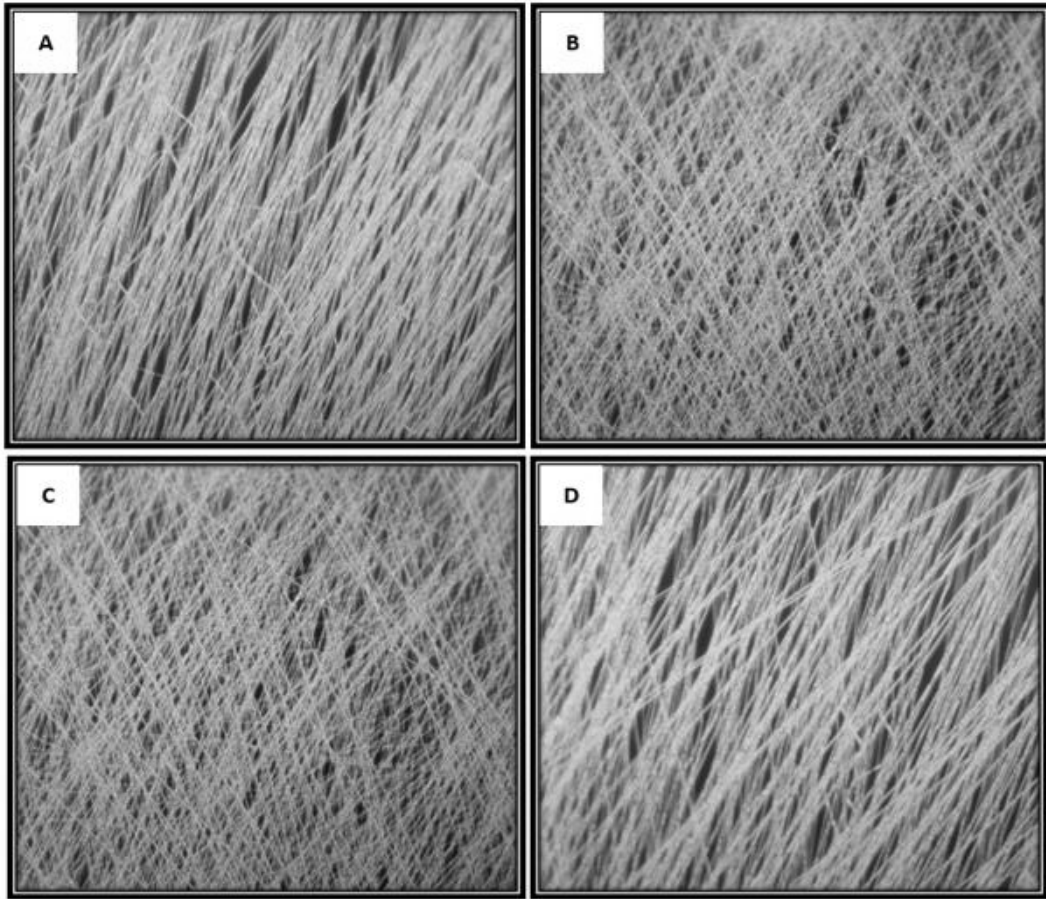
Şekil 4.1.12: %19 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait 0.9 mL/sa akış hızında SEM görüntüleri (2 KX , sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında A) G19-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberler B) G19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler

Şekil 4.1.12’de verilen fiber örgülerinin morfolojileri incelendiğinde boncuksuz ve düzgün morfolojide oldukları görülmüştür. G19-8:2 MeOH:DMF kodu ile 0.9 mL/sa akış hızında ve 14 kV voltaj değerinde üretilen fiberlere ait ortalama çap değeri 1045 ± 106 nm olarak hesaplanmıştır. Aynı derişim ve çözücü oranında sadece çözücü sisteminde bulunan MeOH yerine EtOH kullanılarak hazırlanan çözelti ile üretilen G19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin 0.9 mL/sa akış hızında, 14 kV voltaj değeri ve 22.5 cm mesafede ortalama çap değeri 1130 ± 110 nm olarak hesaplanmıştır. Böylece mikron ($1-1.5 \mu\text{m}$) çap aralığına sahip fiberlerin üretimi de başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.1.3: %19 derişimde üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri.

Kod numarası	Uygulanan voltaj (kV)	Akış hızı 0.9 mL/sa olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm $\pm$ SS)	Akış hızı 1.5 mL/sa olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm $\pm$ SS)
G19-7:3 MeOH:DMF	14	713 $\pm$ 64	738 $\pm$ 78
G19-7:3 EtOH:DMF	14	749 $\pm$ 84	775 $\pm$ 92
G19-8:2 MeOH:DMF	14	1045 $\pm$ 106	-
G19-8:2 EtOH:DMF	14	1130 $\pm$ 110	-

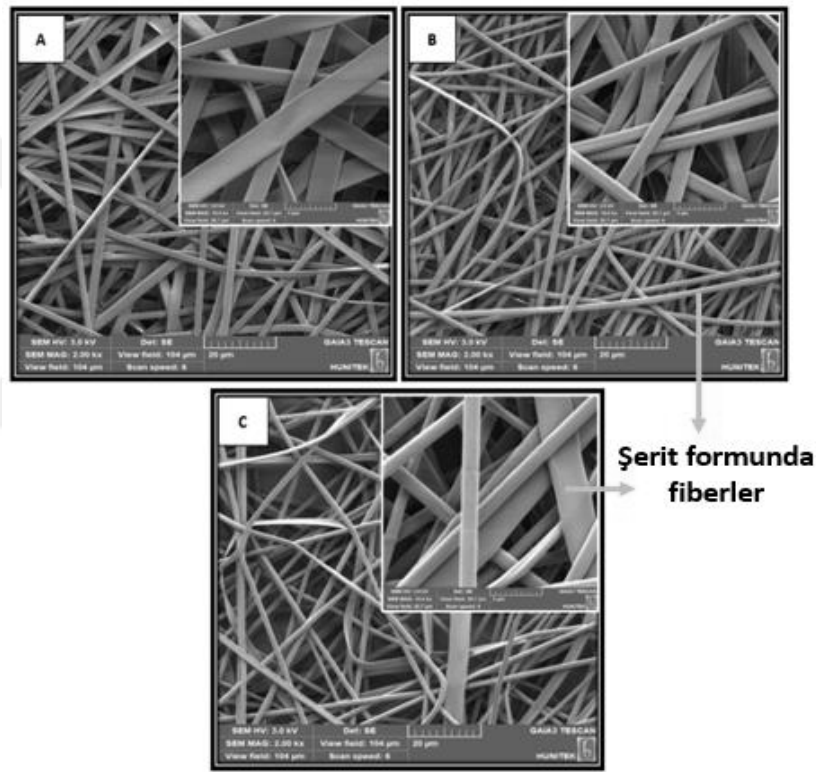
EL100 derişimi son olarak %25'e çıkarılıp çözücü sistemine EtOH:DMF ve MeOH:DMF ek olarak EtOH:DMAc ve MeOH:DMAc eklenmiş ve dört farklı çözücü bileşimi için hacimce dört farklı oranda (5:5, 7:3, 8:2 ve 9:1) hazırlanan çözeltilerin elektroirme işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroirme parametreleri ise diğerk oşullarda olduğu gibi akış hızı ve voltaj değeri sırasıyla 0.5-2 mL/saat ve 10-20 kV arasında değiştirilerek fiber üretimi gerçekleştirilmiştir. Böylece hem çözelti parametrelerinin (derişim, çözücü özellikleri ve oranı) hem de elektroirme parametrelerinin (akış hızı ve voltaj) fiber morfolojisi ve çapına etkisini incelenmiştir. %25 derişim derişimde çözücü oranı 5:5 olduğu durumda fiber jetleri sürekli bir atış göstermiştir. Üretilen fiberlerin morfolojileri mikroskop ile incelenmiş ve düzgün morfolojiye sahip oldukları görülmüştür (şekil 4.1.13).



şekil 4.1.13: %25 EL100 fiberlerine ait 0.9 mL/sa akış hızı ve 14 kV voltaj değerinde mikroskop görüntüleri (10 KX büyütme oranında). (A) G25-5:5 MeOH:DMF kodlu fiberler, (B) G25-5:5 EtOH:DMF kodlu fiber (C) G25-5:5 MeOH:DMAc kodlu fiber (D) G25-5:5 EtOH:DMAc kodlu fiberler.

Çözücü oranı 9:1 olduğu durumda iğne ucunda artan saçaklanmalar zaman zaman jetin sürekliliğini engellemiş ve kesik atmalar görülmüştür. Elektroirme sürecinde istenmeyen bu durum nedeniyle 9:1 oranında üretilen fiberlerin SEM analizine bakılmamıştır.

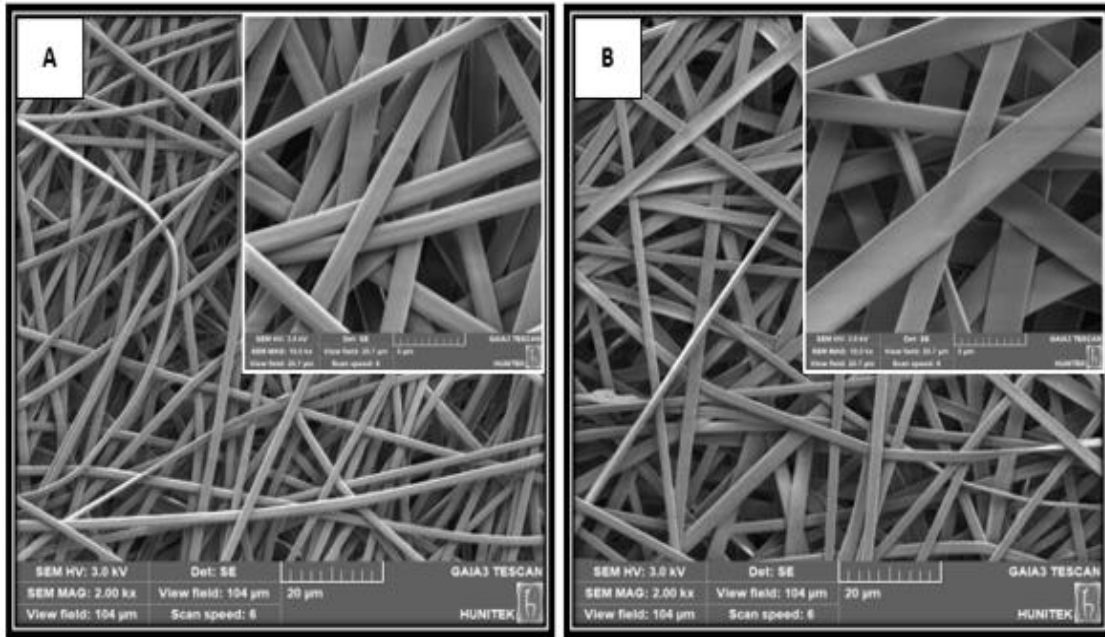
Farklı derişimlerde üretilen EL100 fiberleri arasında anlamlı bir karşılaştırma yapabilmek amacıyla %25 EL100 derişimi içinde 7:3 ve 8:2 çözücü oranı seçilmiştir. Elektroğirme sürecinde fiberler jetleri her iki oran için sürekli atış göstermiştir. %15, %17 ve %19 EL100 derişimlerinde akış hızının fiber çapı üzerindeki etkisi incelenmiş ve literatür ile uyumlu sonuçlar bulunmuştur. Bunun üzerine %25 derişim için akış hızı 0.9 mL/sa'de sabit tutularak voltaj değeri her iki çözücü oranı ve tüm çözücü bileşimleri için 14 kV ve 16 kV olarak değiştirilmiştir. Böylece çalışma kapsamında akış hızına ek olarak voltajın fiber morfolojisi ve çapı üzerindeki etkisi de incelenmiştir. EL100 derişimi %25 olduğu durumda G25-7:3 MeOH:DMF ve G25-7:3 MeOH:DMAc kodlu fiberlerin SEM görüntüleri incelendiğinde boncuksuz ve şerit benzeri yapıda fiberlerin oluştuğu görülmüştür (Şekil 4.1.14).



Şekil 4.1.14: %25 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında). A) G25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 14 kV voltaj değerinde görüntüleri B) G25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 16 kV voltaj değerinde görüntüleri C) G25-7:3 MeOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 14 kV voltaj değerinde görüntüleri.

%25 EL100 derişiminde tüm çözücü oranları ve bileşimlerinde (EtOH:DMF, MeOH:DMF, EtOH:DMAc ve MeOH:DMAc) şerit benzeri fiber yapıları görülmüştür. Şerit formunda fiberlerin üretilmesinin nedeni yüksek EL100 derişimi olarak düşünülmüştür. Yüksek EL 100 derişiminde (%25) yapıdaki çözücülerin tamamen uzaklaşmaması ve elektrik alan kuvveti altında ezilmesinden dolayı şerit görüntüsünü almıştır. G25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerini iki farklı voltaj değerinde SEM analizinde incelenmek üzere toplanmıştır.

Ortalama fiber çapları akış hızı 0.9 mL/sa ve voltaj değeri 14 kV ve 16 kV olduğu durumda sırasıyla 1960 ± 323 nm ve 1551 ± 298 nm olarak hesaplanmıştır. Voltaj değerinin artışı ile birlikte daha ince fiberler elde edilmiştir. Çözücü sisteminde DMF'e ek olarak DMAc eklenerek fiber morfolojisinde meydana gelebilecek değişimlerin gözlemlenmesi hedeflenmiştir. 0.9 mL/sa akış hızı ve 14 kV voltaj değerinde üretilen G25-7:3 MeOH:DMAc kod numaralı fiber morfolojisi incelendiğinde silindir ve şerit formunda fiberlerin birlikte bulunduğu görülmüştür (Şekil 4.1.14-C). Fiber çapları karşılaştırıldığında ise DMF içeren fibere kıyasla DMAc içeren fiberlerin incelendiği ve çapının 1336 ± 282 nm olduğu görülmüştür. Çalışmaya çözücü sisteminde bulunan MeOH yerine EtOH eklenerek hazırlanan çözeltiler ile devam edilmiş ve 0,9 mL/sa akış hızı ve 14 kV voltaj değerinde G25-7:3 EtOH:DMF ve G25-7:3 EtOH:DMAc kodlu fiberlerin üretimi 22.5 cm mesafede gerçekleştirilmiştir. Fiberlerin ortalama çap değerleri SEM görüntüleri kullanılarak sırasıyla 1695 ± 189 ve 1753 ± 251 nm olarak hesaplanmıştır. Fiberler pürüzsüz, boncuksuz ve şerit formunda üretilmiştir (Şekil 4.1.15)

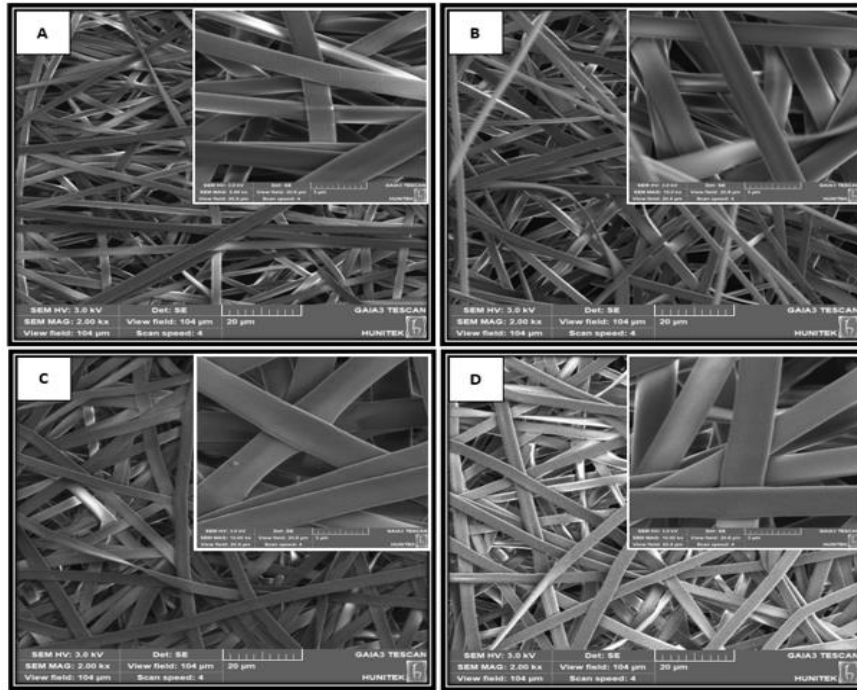


Şekil 4.1.15: %25 EL100 derişiminde 0.9 mL/sa akış hızında ve 14 kV voltaj değeriinde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında). A) G25-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlerin görüntüleri B) G25-7:3 EtOH:DMAc kodlu fiberlerin görüntüleri.

Tablo 4.1.4: %25 EL100 derişiminde ve 7:3 çözücü oranında üretilen fiberlere ait ortalama çap değerleri

Kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj 14 kV olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)	Voltaj 16 kV olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)
G25-7:3 MeOH:DMF	0.9	1960±323	1551±298
G25-7:3 MeOH:DMAc	0.9	1336±282	-
G25-7:3 EtOH:DMF	0.9	1695±189	-
G25-7:3 EtOH:DMAc	0.9	1753±251	-

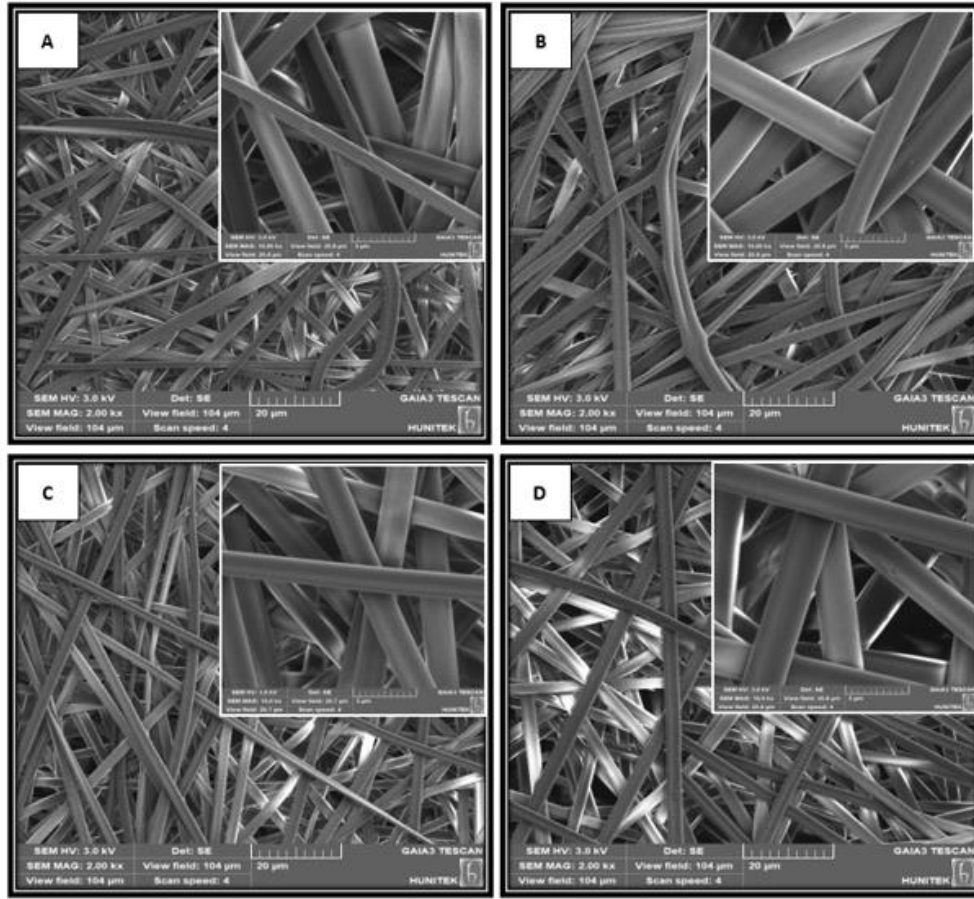
EL100 derişimi %25 olduğu durumda DMF ve DMAc miktarı azaltılarak çözücü oranlarının 8:2 olduğu çözeltiler ile elektroğirme sürecine devam edilmiştir. Böylece çözücü oranının fiber morfolojisi ve çapına etkisi %25 EL100 derişimi için de incelenmiştir. İşlem parametrelerinden voltaj değerinin etkisini incelemek amacıyla akış hızı 0.9 mL/sa olarak sabit tutulmuş ve voltaj değeri 14 kV ve 16 kV olarak değıştirilmiştir. Böylece hem çözelti(çözücü türü ve oranı) hem de işlem parametrelerinin (akış hızı ve voltaj) fiber morfolojisi ve çap dağılımı üzerindeki etkisi incelenmiştir.



Şekil 4.1.16. %25 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) G25-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 14 kV voltaj değerinde B) G25-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 16 kV voltaj değerinde C) G25-8:2 MeOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 14 kV voltaj D) G25-8:2 MeOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 16 kV voltaj değerinde.

Çözücü oranı 8:2 olduğu durumda G25-8:2 MeOH:DMF ve G25-8:2 MeOH:DMAc kodlu fiberlerin 14 kV ve 16 kV voltaj değerinde 7:3 oranında olduğu gibi şeritli yapıda fiberlerin oluştuğu görülmüş ve azalan DMF ve DMAc miktarına bağlı olarak fiberler kalınlaşmıştır. Ortalama çap değerleri voltaj 14 kV olduğu durumda, G25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberde 1960 ± 323 nm iken G25-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberde bu değer 2375 ± 412 nm olmuştur. Voltaj 16 kV olduğu durumda ise ortalama çap değeri G25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber için 1551 ± 298 nm iken G25-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber için bu değer 2153 ± 404 nm olmuştur. G25-7:3 MeOH:DMAc kodlu fiberlerin 14 kV voltaj değerinde ortalama çap değeri 1336 ± 282 nm iken G25-8:2 MeOH:DMAc fiberlerinde bu değer 2904 ± 514 nm olarak hesaplanmıştır. G25-7:3 MeOH:DMAc kodlu fiberlerin 16 kV voltaj değerinde SEM görüntülerine bakılmamıştır. G25-8:2 MeOH:DMAc için ise bu voltaj değerinde ortalama fiber çapı 2693 ± 505 nm olarak hesaplanmıştır. Tüm formülasyon için artan voltaj değerine bağlı olarak literatürü destekler nitelikte fiber örgüler incelenmiştir [142].

Çalışmaya çözücü sisteminde bulunan MeOH yerine EtOH eklenerek hazırlanan çözeltiler ile devam edilmiş ve 0.9 mL/sa akış hızı ve 14 kV ve 16 kV voltaj değerlerinde G25-8:2 EtOH:DMF ve G25-8:2 EtOH:DMAc kodlu fiberlerin üretimi 22.5 cm mesafede gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.1.17). Fiberlerin ortalama çap değerleri SEM görüntüleri kullanılarak incelenmiş ve boncuksuz ancak şerit benzeri yapıya sahip fiberlerin üretildiği görülmüştür. Ortalama fiber çapları G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber için 14 kV ve 16 kV voltaj değerlerinde sırasıyla 2500 ± 442 nm ve 2000 ± 425 nm olarak hesaplanmıştır. G25-8:2 EtOH:DMAc kodlu fiberlerde ise bu değer sırasıyla 2640 ± 414 nm ve 2232 ± 406 nm olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1.5).



Şekil 4.1.17: %25 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) G25-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında B) G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış C) G25-8:2 EtOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 0.9 mL/sa akış hızında D) G25-8:2 EtOH:DMAc kodlu fiber örgülerin 1.5 mL/sa akış hızında.

Tablo 4.1.5: %25 EL100 derişiminde ve 8:2 çözücü oranında üretilen fiberlere ait ortalama çap değerleri.

Kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj 14 kV olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)	Voltaj 16 kV olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)
G25-8:2 MeOH:DMF	0.9	2375±412	2153±404
G25-8:2 MeOH:DMAc	0.9	2904±514	2693±505
G25-8:2 EtOH:DMF	0.9	2500±442	2000±425
G25-8:2 EtOH:DMAc	0.9	2640±414	2232±406

Tablo 4.1.6: %25 EL100 derişiminde üretilen fiberlerin ortalama çap değerleri.

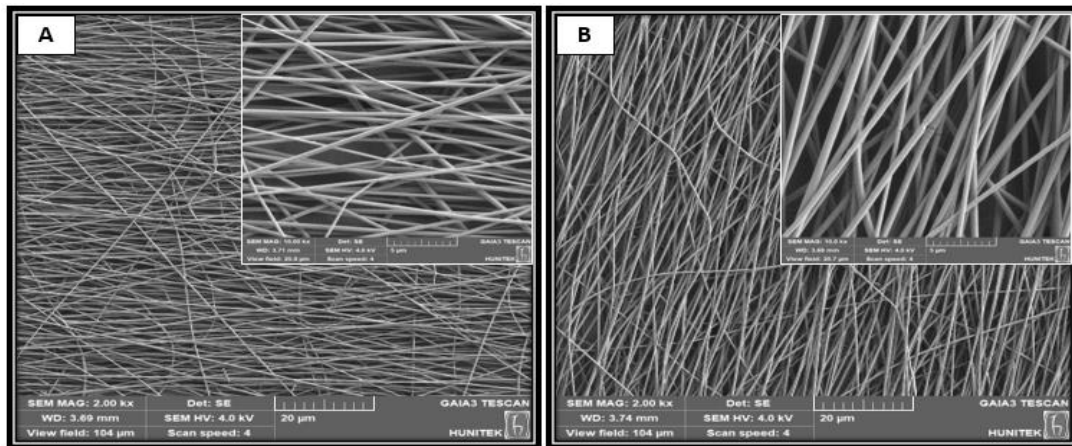
Kod numarası	Akış hızı (mL/sa)	Voltaj 14 kV olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)	Voltaj 16 kV olduğu durumda ortalama fiber çapı (nm±SS)
G25-7:3 MeOH:DMF	0.9	1960±323	1551±298
G25-8:2 MeOH:DMF	0.9	2375±412	2153±404
G25-7:3 MeOH:DMAc	0.9	1336±282	-
G25-8:2 MeOH:DMAc	0.9	2904±514	2693±505
G25-7:3 EtOH:DMF	0.9	1695±189	-
G25-8:2 EtOH:DMF	0.9	2500±442	2000±425
G25-7:3 EtOH:DMAc	0.9	1753±251	-
G25-8:2 EtOH:DMAc	0.9	2640±414	2232±406

Sonuç olarak bu bölümde dört farklı derişim ve iki farklı çözücü oranı ve bileşiminde SEM analizi için üretilen fiberler kendi içerisinde karşılaştırılmıştır. Üretilen fiberlerin derişimin artışına bağlı olarak fiber çapları beklenildiği üzere kalınlaşmıştır (Tablo 4.1.6). Derişimin fiber çapına etkisinin yanı sıra çözücü oranının da etkisi incelenmiş ve dielektrik katsayısı yüksek olan DMF ve DMAc miktarının azalmasına bağlı olarak fiber çapları kalınlaşmıştır. Ayrıca özelti parametreleri kadar büyük etkisi olmasa da fiber çapı ve morfolojisini etkileyen voltaj değeri ve akış hızını incelemek amacıyla voltaj değeri sabit tutularak akış hızının fiber çap değerine etkisi, akış hızı sabit tutularak voltaj değeri değiştirilip voltaj değerinin fiber çapına etkisi incelenmiştir. Tüm veriler literatür ile uyumlu sonuçlar vermiştir. Ayrıca çalışmanın başarı ölçütü olarak belirtilen 300-600 nm ve 1-1.5 µm çap aralığına sahip gelişigüzel düzende fiberlerin üretimi de başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.1.7).

Tablo 4.1.7: Gelişigüzel düzende üretilen fiberlere ait ortalama çap değerleri.

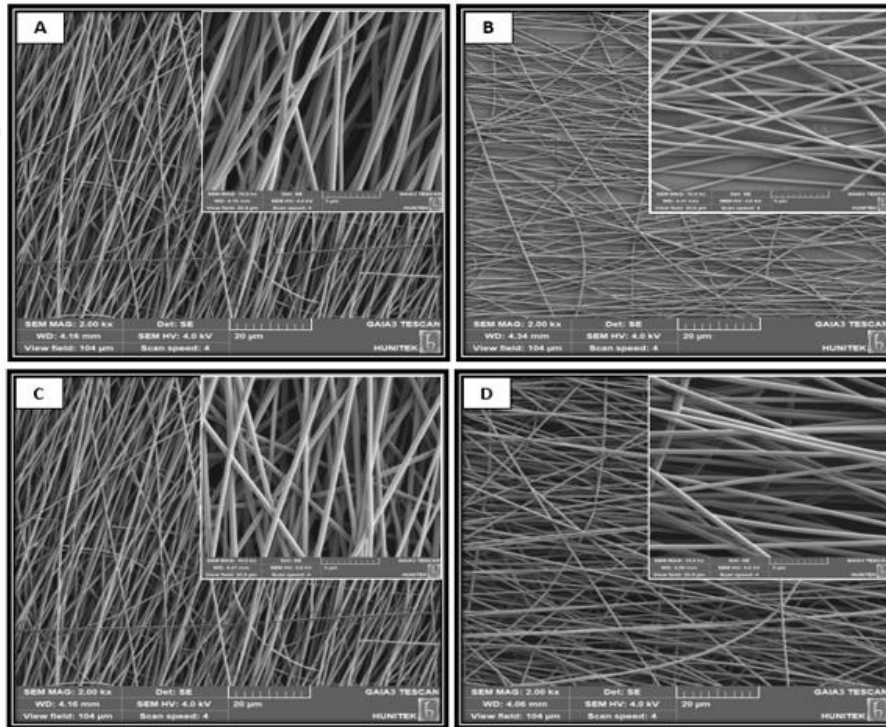
Fiberlere ait kod numarası	Ortalama Fiber Çapı (nm±SS)
G15-7:3 MeOH:DMF	266±36
G15-7:3 EtOH:DMF	304±53
G15-8:2 MeOH:DMF	317±44
G15-8:2 EtOH:DMF	348±48
G17-7:3 MeOH:DMF	433±78
G17-7:3 EtOH:DMF	400±33
G17-8:2 MeOH:DMF	540±80
G17-8:2 EtOH:DMF	548±78
G19-7:3 MeOH:DMF	713±64
G19-7:3 EtOH:DMF	749±84
G19-8:2 MeOH:DMF	1045±106
G19-8:2 EtOH:DMF	1130±110
G25-7:3 MeOH:DMF	1960±323
G25-7:3 MeOH:DMAc	1336±282
G25-7:3 EtOH:DMF	1753±251
G25-7:3 EtOH:DMAc	1695±189
G25-8:2 MeOH:DMF	2375±412
G25-8:2 MeOH:DMAc	2904±514
G25-8:2 EtOH:DMF	2500±442
G25-8:2 EtOH:DMAc	2640±414

Çalışmanın ikinci aşamasında nano ve mikro ortalama çap değerine sahip hizalanmış düzende fiberlerin üretimi için optimizasyon çalışmalarına devam edilmiştir. Bu kapsamda gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin optimize koşulları üzerinde fiberler yöntem kısmında açıklanan Tablo 3.2.2.2’ de belirtildiği gibi üretilmiştir. Gelişigüzel düzende %12 EL100 derişiminin fiber üretimi için yetersiz olduğu yapılan çalışmalar sonucunda görülmüştür. Bu nedenle hizalanmış düzende fiber üretiminde %12 EL100 derişimi denenmemiştir. Fiberler, %15, %17, %19 ve %25 EL100 derişiminde, 500, 1000, 1500 ve 2000 rpm gibi farklı devir sayılarında ve farklı mesafelerde (12.5, 17.5 ve 22.5 cm) üretilmiştir. Böylece mesafenin ve devir sayısının fiber oryantasyonuna etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışma boyunca akış hızı 0.9 mL/sa ve voltaj değeri 14 kV’de sabit tutulmuştur. % 15 EL100 derişiminde 7:3 çözücü oranında üretilen gelişigüzel düzende fiberlerin hedeflenen çap aralığının altında veya sınırında olması sebebiyle hizalanmış düzende fiberlerin SEM analizi için üretilmemiştir. Aynı derişimde 8:2 çözücü oranında EtOH:DMF ve MeOH:DMF çözücü bileşiminde hazırlanan çözeltiler ile üretilen fiberler SEM analizine gönderilmek üzere optimize edilmiştir. Üretilen fiberler incelendiğinde devir sayısı 500 rpm olduğu durumda tüm mesafe değerleri için üretilen fiberler mikroskop ile incelenmiş ve hizalanma görülmemiştir. Bu nedenle 500 rpm devir sayısında fiberler SEM analizine gönderilmemiştir. Hizalanmış düzende fiber üretimi için devir sayısı 1000 rpm’e çıkarılmış ve 500 rpm’e benzer sonuçlar görülmüş ve hizalanma görülmemiştir. Bunun üzerine devir sayısı 1500 ve 2000 rpm’e çıkarılmıştır. En iyi sonuçlar H15-8:2 EtOH:DMF ve H15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberler için 22.5 cm mesafe ve 2000 rpm devir sayısında elde edilmiştir (Şekil 4.1.18).



Şekil 4.1.18: %15 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) H15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberler B) H15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler

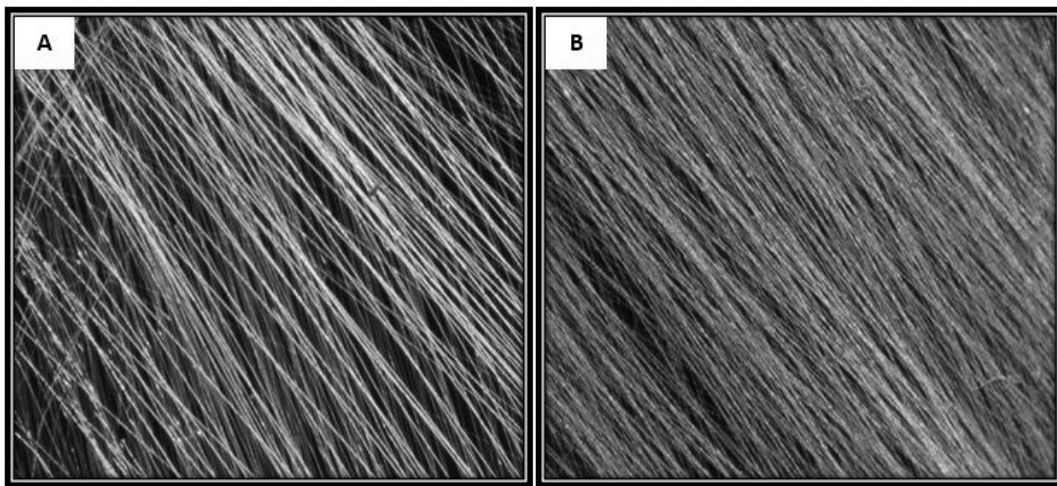
H15-8:2 MeOH:DMF ve H15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait SEM görüntüleri incelendiğinde hizalanmış düzende fiberlerin üretildiği görülmüştür (Şekil 4.1.18-A,B). Fiberlere ait ortalama çap değerleri ise sırasıyla 344 ± 53 nm ve 372 ± 82 nm olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak hedeflenen çap aralığına sahip (300-600 nm) fiberlerin üretimi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın devamında mikron çap aralığına sahip fiberlerin üretimi amacıyla EL100 derişimi %17'ye çıkarılmış ve aynı çözücü sistemi için iki farklı çözücü oranında (7:3 ve 8:2 v/v) fiberler SEM analizi için üretilmiştir (Şekil). Fiberlerin üretimi esnasında toplayıcı devir sayısı 500,1000,1500 ve 2000 rpm olarak değiştirilmiş ve mesafe 12.5, 17.5 ve 22.5 cm'de kademeli olarak arttırılmıştır. Devir sayısı 500 ve 1000 rpm olduğu koşulda tüm mesafe değerleri için üretilen fiberlerin mikroskop görüntüleri incelenmiş ve hizalanma olmadığı görülmüştür. Bunu üzerine devir sayısı 1500 ve 2000 rpm'e çıkarılmış ve farklı mesafelerde fiber düzeni incelenmiştir. Mikroskop incelemeleri sonucunda artan devir sayısı ve mesafenin fiberlerin hizalanmasına katkı sağladığı görülmüş ve bu nedenle 2000 rpm devir hızı ve 22.5 cm mesafede fiberler SEM analizine gönderilmek için üretilmiştir (Şekil 4.1.19).



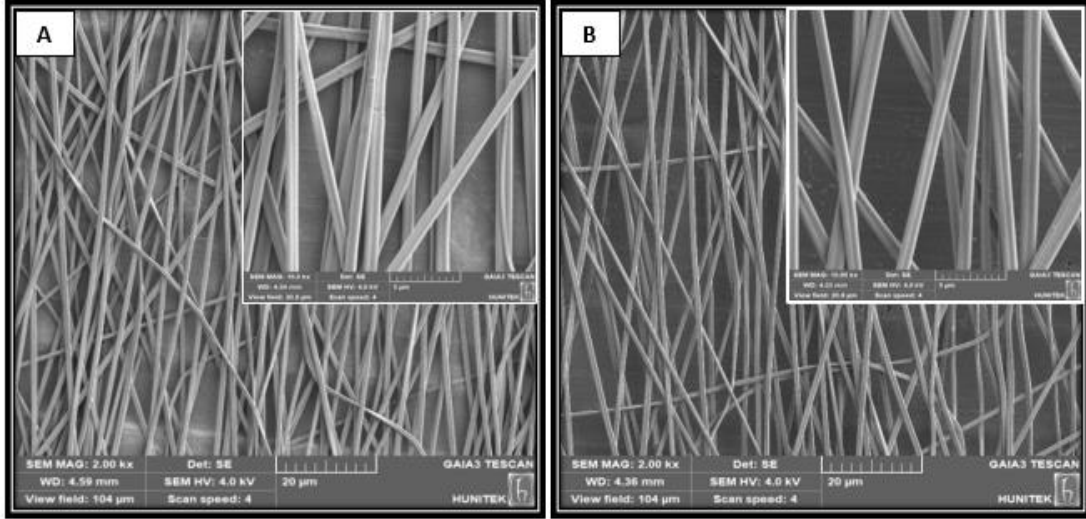
Şekil 4.1.19: %17 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında) A) H17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgüler B) H17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber, C) H17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgüler D) H17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgüler.

H17-7:3 MeOH:DMF, H17-8:2 MeOH:DMF ve H17-7:3 EtOH:DMF, H17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait SEM görüntüleri incelendiğinde DMF miktarının fazla olduğu 7:3 oranındaki MeOH:DMF ve EtOH:DMF çözeltileri ile üretilen fiberlerde hizalanmanın daha iyi olduğu görülmüş ve DMF'in azaldığı durumda ise (8:2 çözücü oranında) yeteri hizalanma görülmemiştir (Şekil-B,D). Fiberlere ait ortalama çap değerleri ise H17-7:3 MeOH:DMF ve H17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberler için sırasıyla 401 ± 74 nm ve 470 ± 61 nm olarak hesaplanmıştır. H17-8:2 MeOH:DMF ve H17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait çap değerleri ise 501 ± 86 ve 580 ± 53 nm olarak hesaplanmıştır. Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerde olduğu gibi hizalanmış düzende üretilen fiber örgülerinde DMF miktarının azalmasına bağlı olarak fiberler kalınlaşmıştır. Bunun sebebi DMF'in sahip olduğu yüksek dielektrik katsayısı olarak açıklanmıştır. Sonuç olarak hedeflenen çap aralığına sahip (300-600 nm) nano fiberlerin üretimi %17 EL100 derişimde de başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Mikron çap aralığına sahip fiberlerin üretimi amacıyla derişim %19'a (w/v) çıkarılarak çalışmalara devam edilmiştir. Çözücü oranı 7:3 olduğu durumda üretilen H19-7:3 MeOH:DMF ve H19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberler 2000 rpm devir hızında ve 22.5 cm mesafede üretilmiştir. Üretilen fiberler mikroskop ile incelenmiş ve hizalanmanın istenilen düzeyde olduğu görülmüştür (Şekil 4.1.20). Fiberlerin SEM analizine bakılmamıştır. 8:2 çözücü oranı için de optimum koşul olarak belirlenen 2000 rpm devir hızı ve 22.5 cm mesafede üretilen H19-8:2 MeOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlerin SEM analizi ile morfolojileri incelenmiş (Şekil 4.1.21) ve ortalama çap değerleri hesaplanmıştır.

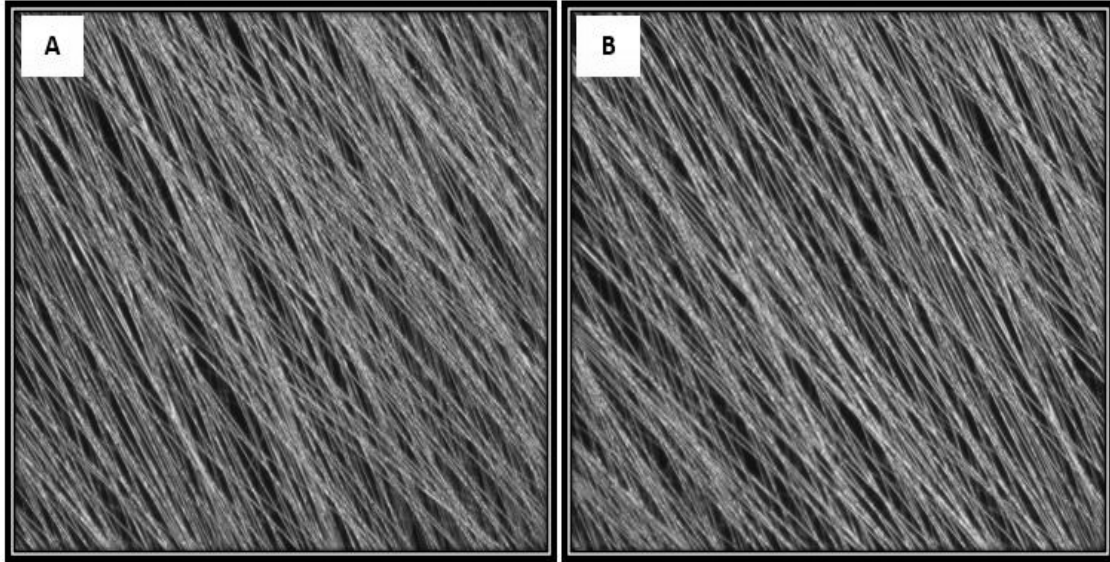


Şekil 4.1.20: %19 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede mikroskop görüntüleri (10KX büyütme oranında). A) H19-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberler B) H19-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberler.



Şekil 4.1.21: %19 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede SEM görüntüleri (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında). A) H19-8:2 MeOH:DMF kodlu fiber örgüleri B) H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgüleri.

H19-8:2 MeOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örgülerine ait SEM görüntüleri incelendiğinde hizalanmanın istenilen düzeyde olduğu ve fiberlerin silindirik formunda şerit benzeri fiber formunu aldığı görülmüştür. Fiberlere ait ortalama çap değerleri ise H19-8:2 MeOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler için sırasıyla 1061 ± 105 nm ve 1088 ± 179 nm olarak hesaplanmıştır. Derişim son olarak %25'e çıkarılmış ancak üretilen fiberler mikroskop ile incelenmiş SEM analizleri yapılmamıştır (4.1.22).



Şekil 4.1.22: %25 EL100 derişiminde üretilen hizalanmış düzende fiberlere ait 2000 rpm devir sayısı ve 22.5 cm mesafede mikroskop görüntüleri (10KX büyütme oranında) A) H25-7:3 MeOH:DMF kodlu fiber örgüleri B) H25-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgüleri.

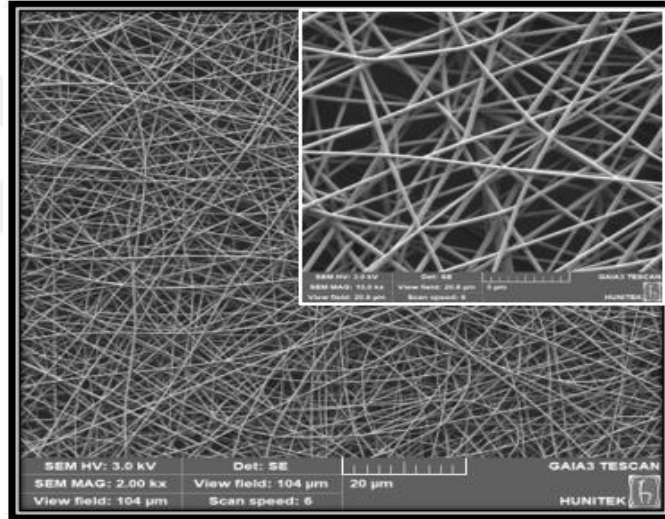
Bu bölümde çalışmanın bir diğer başarı ölçütü olan hizalanmış düzende 300-600 nm ve 1-1.5 μm ϕ aralığında fiberlerin üretimi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Fiber morfolojileri incelendiğinde 7:3 çözücü oranının tüm derişim ve çözücü bileşimleri için daha iyi hizalanma sağladığı görülmüştür. Ayrıca derişimin fiber ϕ na etkisi incelenmek üzere arttırılmış ve artan EL100 derişimine bağılı olarak fiberlerin kalınlaştığı görülmüştür (Tablo 4.1.8).

Tablo 4.1.8: Hizalanmış düzende üretilen fiberlere ait ortalama ϕ değerleri.

Fiberlere ait kod numarası	Ortalama Fiber ϕ (nm $\pm$ SS)
H15-8:2 MeOH:DMF	344 $\pm$ 53
H15-8:2 EtOH:DMF	372 $\pm$ 82
H17-7:3 MeOH:DMF	401 $\pm$ 74
H17-7:3 EtOH:DMF	470 $\pm$ 61
H17-8:2 MeOH:DMF	501 $\pm$ 86
H17-8:2 EtOH:DMF	580 $\pm$ 53
H19-8:2 MeOH:DMF	1061 $\pm$ 105
H19-8:2 EtOH:DMF	1088 $\pm$ 179

Çalışmanın devamında eş eksenli elektroegirme yöntemi ile çekirdek/kabuk yapıda fiberlerin üretimi için çalışmalar yürütülmüştür. EL100/kitosan çekirdek/kabuk yapıdaki fiberlerin çekirdek kısmını oluşturmaları amacıyla kitosan derişimi ilk olarak %1 olarak belirlenmiş ve hacimce 3:7 FA:AA bileşiminde çözelti hazırlanmıştır. 24 saatin sonunda kitosanın tamamen çözünmediği görülmüş ve bunun üzerine FA miktarı arttırılarak 5:5 oranında FA:AA bileşiminde çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerde 24 saat sonunda bir miktar partikül kaldığı görülmüştür. Son olarak FA:AA hacimce 7:3 oranında kullanıldığında 24 saatin sonunda çözeltilerin homojen bir şekilde çözündüğü görülmüştür.

Kitosan derişimi çalışmanın devamında %2'ye çıkarıldığında daha viskoz çözeltilerin elde edildiğı ve %3'e çıkarıldığında ise elektroğirme işlemini gerçekleştiremeyecek kadar yüksek viskoziteye sahip çözeltilerin hazırlandığı görülmüştür. Bu nedenle optimum koşul olarak %1 derişimde kitosan ve hacimce 7:3 oranında karıştırılan FA:AA bileşimi seçilmiştir. Kabuk çözeltisi için ise daha önce optimize edilen K15-7:3 EtOH:DMF çözeltisi seçilmiştir. Fiber üretimi sırasında çekirdek beslemesi 0.5 mL/sa ve 0.8 mL/sa olarak ayarlanmış ve kabuk beslemesi 1, 1.5 ve 2 mL/sa olarak değiştirilmiştir. Akış hızı 1 olduğu durumda fiber jetlerinin sürekli atışı görülmüştür. En iyi fiber üretim koşulu iç besleme için 0.5, dış besleme için 1.5 mL/sa olarak belirlenmiştir. Voltaj değeri 10-20 kV arasında değiştirilmiş ve 15 kV voltaj değeri optimum değer olarak belirlenmiştir. Optimum koşullar için üretilen kitosan/EL100 fiberlerinin morfolojisi ve çapı SEM analizi ile incelenmiştir (Şekil 4.1.23).

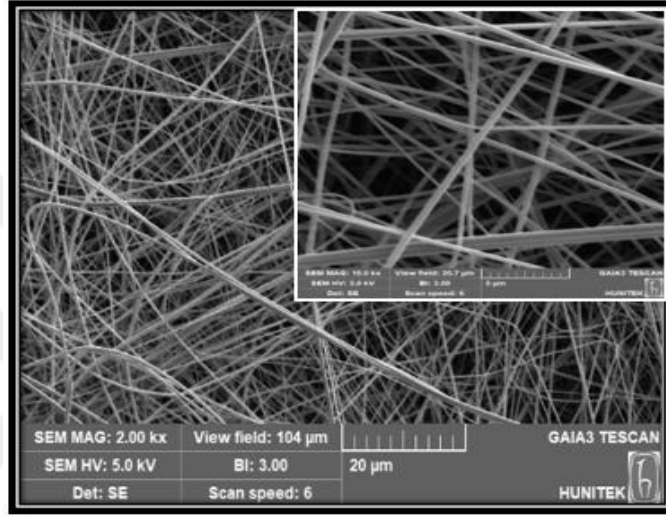


Şekil 4.1.23: Kitosan/EL100 fiberine ait SEM görüntüsü (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında).

Kitosan/EL100 fiberlerine ait SEM görüntüsü incelendiğinde düzgün morfolojide, pürüzsüz ve boncuk içermeyen fiberlerin başarılı bir şekilde üretildiğı görülmüştür. Fiberlere ait ortalama çap değeri ise 268 ± 38 nm olarak hesaplanmıştır.

Guar zankı çözeltileri ise üç farklı derişimde (0.2, 0.5, 1 w/v) distile su içerisinde hazırlanmıştır. Derişim ilk olarak %0.2 olarak seçilmiş ve çözücü olarak distile suda 4 saat karıştırılarak hazırlanan çözelti homojen bir şekilde çözünmüştür. Daha sonra guar zankı derişimi %0.5'e çıkarılmış ve 4 saat boyunca oda koşullarında karıştırılan çözelti homojen bir şekilde çözünmüştür. Son olarak guar zankı derişimi %1' çıkarıldığında çözeltinin elektroğirme işlemini gerçekleştiremeyecek kadar yüksek viskozitede olduğu görülmüştür. Bu kapsamda çalışmanın devamında %0.5 derişimde guar zankı içeren çözelti optimum

koşul olarak seçilmiştir. Kabuk çözeltisi için daha önce optimize edilen K15-7:3 EtOH:DMF çözeltisi seçilmiştir. Fiber üretimi sırasında çekirdek beslemesi 0.5 mL/sa ve 0.8 mL/sa olarak ayarlanmış ve kabuk beslemesi 1, 1.5 ve 2 mL/sa olarak değiştirilmiştir. Akış hızı 1 olduğu durumda fiber jetlerinin süreksiz atışı görülmüştür. En iyi fiber üretim koşulu iç besleme için 0.5 mL/sa ve dış besleme için 1.5 mL/sa olarak ayarlanmıştır. Voltaj değeri 10-20 kV arasında değiştirilmiş ve 15 kV voltaj değeri optimum değer olarak belirlenmiştir. Bu koşullarda üretilen guar zmkı/EL100 fiberlerinin SEM analizi ile morfolojisi incelenmiş ve ortalama çap değeri hesaplanmıştır (Şekil 4.1.24).

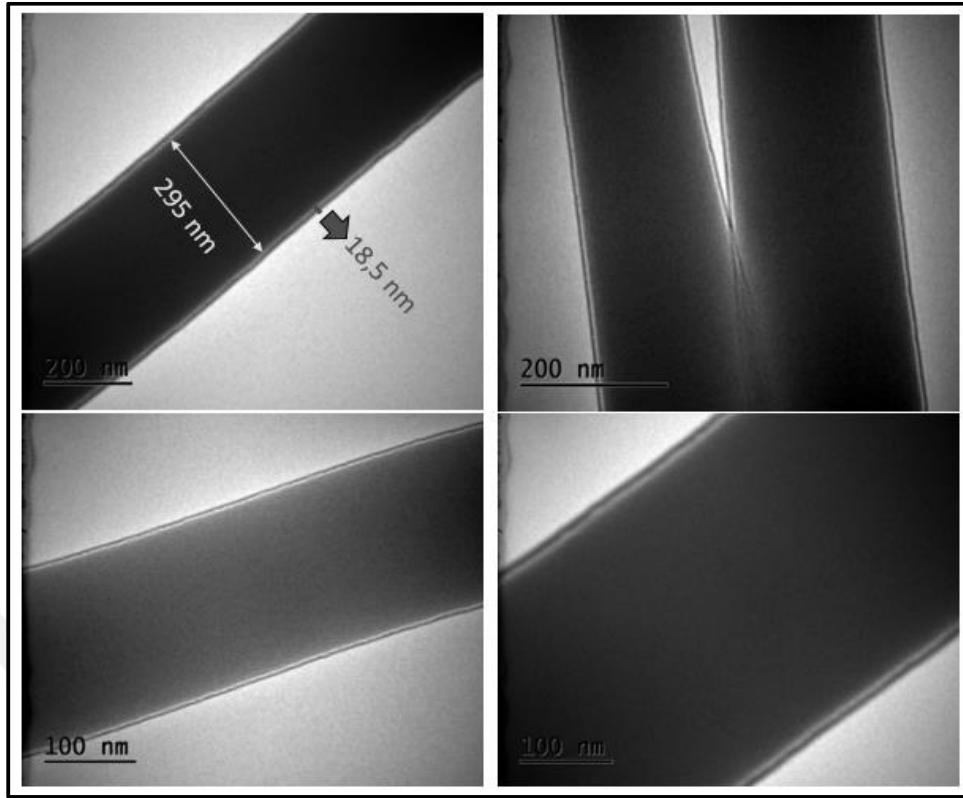


Şekil 4.1.24: Guar zmkı/EL100 fiberine ait SEM görüntüsü (2 KX, sağ üst görüntü 10KX büyütme oranında).

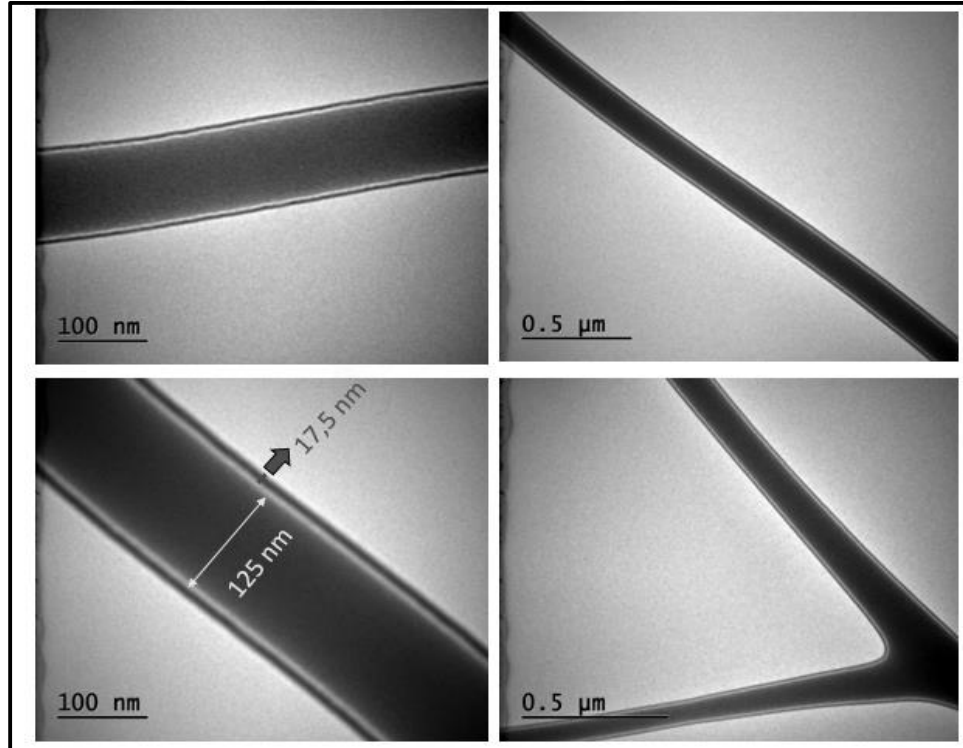
Guar zmkı/EL100 fiberlerine ait SEM görüntüsü incelendiğinde düzgün morfolojide, minimum düzeyde sarmal yapı içeren ve boncuk içermeyen fiberlerin başarılı bir şekilde üretildiği görülmüştür. Fiberlere ait ortalama çap değeri ise 414 ± 86 nm olarak hesaplanmıştır. Çekirdekte kitosan içeren fiberlere kıyasla daha kalın fiberlerin üretimi gerçekleştirilmiştir.

4.2 TEM Analizi

Eş eksenli elektroegirme yöntemi ile kolon pH'sı ve kolonik enzimlere duyarlı formülasyon geliştirmek amacı ile üretilen fiberlerin morfolojik karakterizasyonu TEM analizi ile gerçekleştirilmiştir. Üretilen fiberlerin çekirdek/kabuk yapısı incelenmek amacı ile ilk olarak C0.5G-DS/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgüleri daha sonra C1K-7:3 FA:AA/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiber örgüleri yöntem kısmında bahsedildiği gibi grid üzerinde toplanarak TEM analizi ile görüntülenmiştir (Şekil 4.2.1, 4.2.2).



Şekil 4.2.1: C0.5G-DS/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait TEM görüntüleri.



Şekil 4.2.2: C1K-7:3 FA:AA/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait TEM görüntüleri.

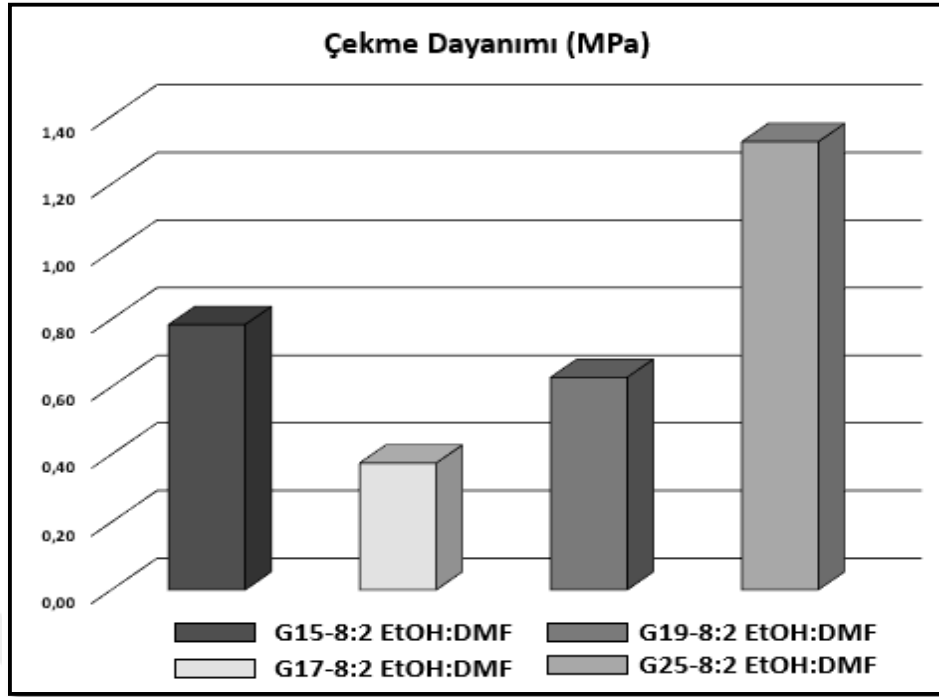
C0.5G-DS/ K15-7:3 EtOH:DMF ve C1K-7:3 FA:AA/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait TEM görüntüleri incelendiğinde çekirdek ve kabuk yapısında yüksek kontrastın sağlandığı görülmüştür. Guar zankı ve kitosan içeren çekirdek yapısı fiber ekseni boyunca

düzgün dağılım göstermiştir. Fiberlerin kabuk çapı C0.5G-DS/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu örnek için yaklaşık 18,5 nm, çekirdek çapı ise yaklaşık 295 nm iken C1K-7:3 FA:AA/ K15-7:3 EtOH:DMF kodlu örnek için kabuk çapı yaklaşık 17,5 nm iken çekirdek çapı yaklaşık 125 nm olarak ölçülmüştür. Böylece kabuk kısmında pH duyarlı bir katman oluşturmak amacı ile EL100 polimeri, çekirdek kısmında ise kolon ezimlerine duyarlı polimerler olan guar zankı ve kitosan hapsedilerek kolona hedefleme uygulamaları için yenilikçi bir formülasyon başarılı bir şekilde üretilmiştir.

4.3 Mekanik Test

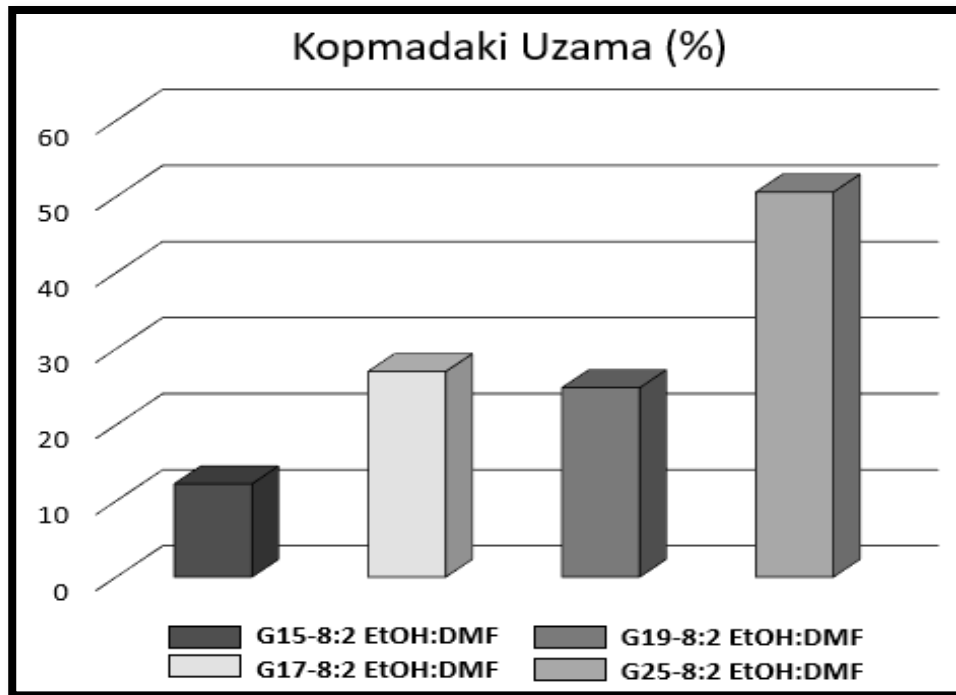
İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanılma potansiyeline sahip fiberlerin çekme dayanımı yüksek ve iyi derecede mekanik özelliklere sahip olması beklenir. Bu nedenle tez kapsamında üretilen EL100 temelli fiberlerin elastik modülü, çekme dayanımı ve kopma uzaması incelenmiştir. Ayrıca fiber çapı ve oryantasyonunun fiber dayanımı, kopma uzaması ve elastik modülüne etkisi de farklı oryantasyonlarda üretilen fiberler için karşılaştırılmıştır. Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin ortalama çap değerlerinin fiber dayanımına etkisini incelemek amacıyla nano ve mikro ölçekte çap dağılımına sahip silindir ve şerit formunda fiber örgüler seçilmiş ve mekanik test için yaklaşık 7 saat toplanmıştır. G15-8:2 EtOH:DMF, G17-8:2 EtOH:DMF, G19-8:2 EtOH:DMF ve G25-8:2 EtOH:DMF fiberlerine ait ortalama çap değerleri sırasıyla 348 ± 48 nm, 548 ± 78 nm, 1130 ± 110 nm ve 2500 ± 442 nm olarak hesaplanmıştır.

Çekme dayanımı, malzemenin kopuncaya kadar dayanabileceği en yüksek çekme gerilimini ifade etmekte ve literatür incelendiğinde fiber çapındaki artışın çekme dayanımını azalttığı ifade edilmektedir. Bu bilgiler ışığında üretilen fiberlere ait çekme dayanım grafiği incelendiğinde çekme dayanımlarının G15-8:2 EtOH:DMF, G17-8:2 EtOH:DMF, G19-8:2 EtOH:DMF ve G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler için sırasıyla 0,89 MPa, 0,84 MPa, 0,57 Mpa ve 1,09 MPa olduğu görülmüştür (Şekil 4.3.1). Artan fiber çapına bağlı olarak çekme dayanımı azalmış ve G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin gerilme dayanımının en yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebi %25 EL100 derişiminde fiberlerin silindir formundan şerit formunu alması ile açıklanmıştır. Silindir formundaki fiberler ile kıyaslandığında ise G15-8:2 EtOH:DMF kodlu örneğin en yüksek çekme dayanımına sahip olduğu görülmüştür. Bu duruma düşük çap değerlerinde artan fiberler arası boşluk neden olmuştur.



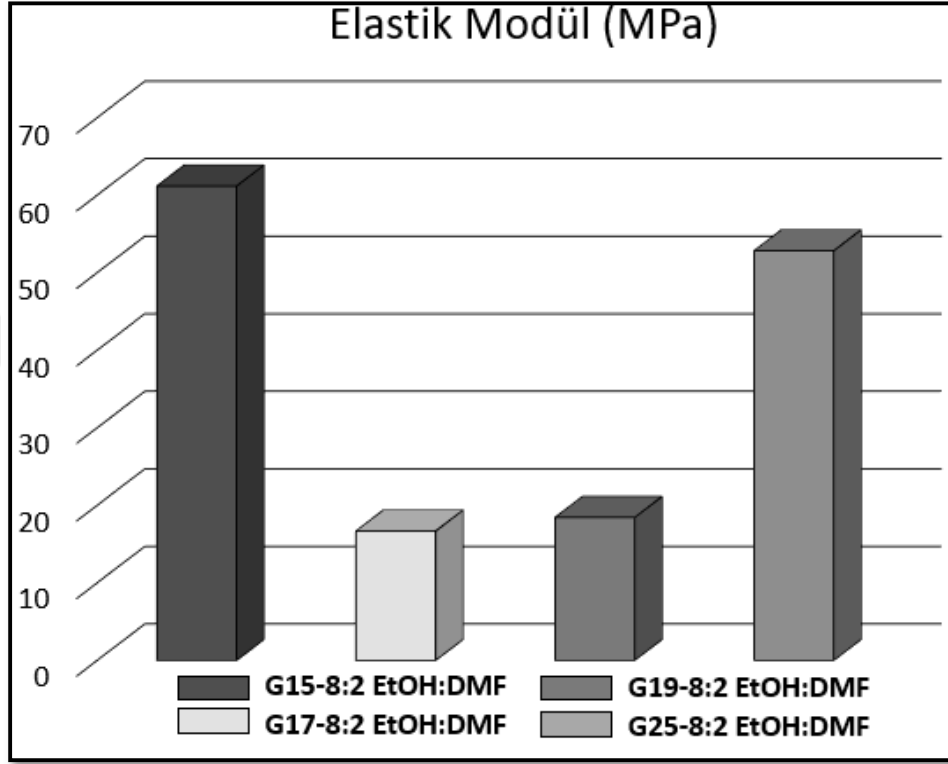
Şekil 4.3.1: Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin çekme dayanımı grafiği.

Fiberlerin ayrıca mekanik test sırasındaki kopma uzamaları da incelenmiş ve G15-8:2 EtOH:DMF, G17-8:2 EtOH:DMF, G19-8:2 EtOH:DMF ve G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler için sırasıyla %12,24, %27,01, %24,87 ve %50,59 olarak ölçülmüştür (Şekil 4.3.2). Bu değer en fazla G25-8:2 EtOH:DMF kodlu şerit yapılı fiberlerde görülmüş ve buna bağlı olarak en fazla plastik deformasyona uğrayan örnek olmuştur.



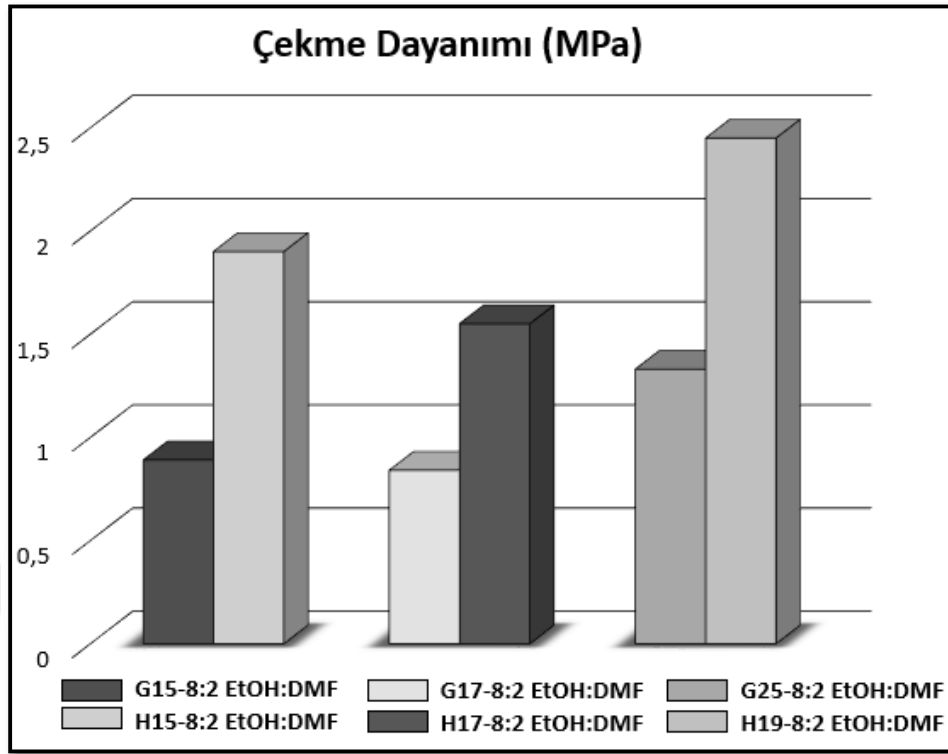
Şekil 4.3.2: Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin kopmadaki uzamasını gösteren grafik.

G15-8:2 EtOH:DMF, G17-8:2 EtOH:DMF, G19-8:2 EtOH:DMF ve G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait elastik modüller ise sırasıyla 61,17 MPa, 16,67 MPa, 18,43 MPa ve 52,83 MPa olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.3.3). Malzemenin dayanımının bir ölçütü olan elastik modülün yüksekliği malzemenin o ölçüde dayanıklı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin dayanımının daha yüksek olduğu görülmüştür.



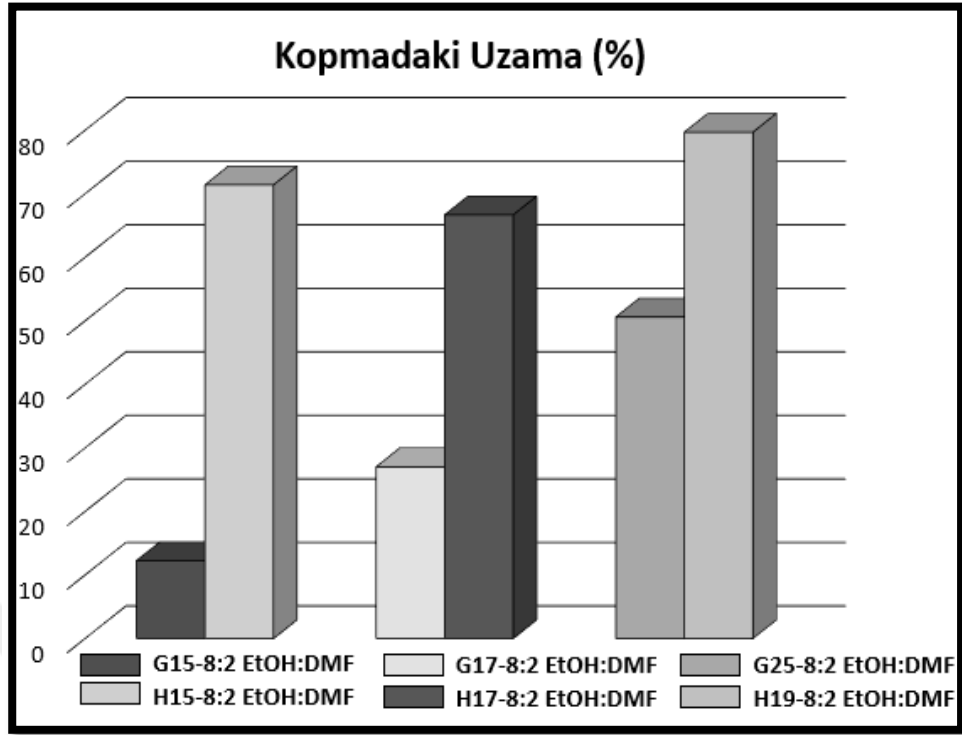
Şekil 4.3.3. Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin elastik modüllerine ait grafik.

Gelişigüzel düzende üretilen fiberlere ek olarak hizalanmış düzende fiberler nano ve mikro ölçekte çap değerlerine sahip olma durumlarına göre seçilmiştir. H15-8:2 EtOH:DMF, H17-8:2 EtOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF fiberlerine ait ortalama çap değerleri sırasıyla 372 ± 82 nm, 580 ± 53 nm ve 1088 ± 179 nm olarak hesaplanmıştır. Üretilen fiberler hem kendi içerisinde hem de gelişigüzel düzende üretilen fiberler ile karşılaştırılmıştır. Böylece fiber oryantasyonunun fiber dayanıklılığı üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Çekme dayanım grafiği incelendiğinde çekme dayanımlarının H15-8:2 EtOH:DMF, H17-8:2 EtOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler için sırasıyla 1,90 MPa, 1,55 MPa, ve 2,45 MPa olduğu görülmüştür. Gelişigüzel düzende üretilen fiberler ile kıyaslandığında tüm koşullar için hizalanmış fiberlerin çekme dayanımı artmıştır (Şekil 4.3.4). Bu durum hizalanmaya bağlı olarak tüm fiberlerin belirli yönde istiflenmesi ve buna bağlı olarak çekme kuvvetinin tüm fiberlere eşit şekilde dağılması ile açıklanabilir.

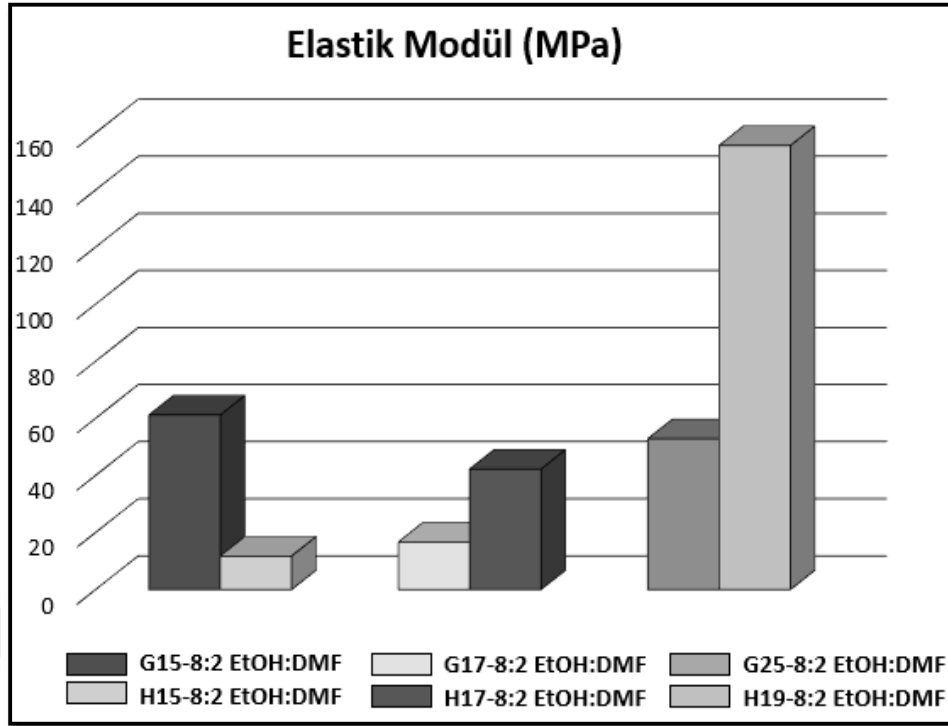


Şekil 4.3.4: Hizalanmış ve gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin karşılaştırılmış çekme dayanımı grafiği.

Hizalanmış düzende fiberlere ait kopma uzamaları; H15-8:2 EtOH:DMF, H17-8:2 EtOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler için sırasıyla %71,40, %66,67 ve %79,70 olarak ölçülmüştür (Şekil 4.3.5). Bu değer en fazla H19-8:2 EtOH:DMF kodlu şerit yapılı fiberlerde görülmüş ve buna bağlı olarak en fazla deformasyona uğrayan örnek olmuştur. Gelişigüzel düzende üretilen fiberler ile karşılaştırıldığında tüm örnekler için kopmadaki uzama miktarının arttığı görülmüştür.



Şekil 4.3.5: Hizalanmış ve gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin karşılaştırılmış kopmadaki uzama grafiği. Son olarak hizalanmış düzende üretilen fiberlere ait elastik modülü değerleri incelenmiş ve H15-8:2 EtOH:DMF, H17-8:2 EtOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait elastik modüller sırasıyla 11,76 MPa, 42,2 MPa ve 133,56 MPa olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.3.6). Artan fiber çapına bağlı olarak elastik modül kademeli olarak artmıştır. Elastik modülün artışı fiber dayanımının arttığını göstermiştir. Gelişigüzel düzende üretilen fiberler ile kıyaslandığında ise %15 EL100 derişiminde gelişigüzel düzende üretilen fiberin daha dayanıklı olduğu görülmüştür. %17 derişim ve şerit formunda üretilen fiberler için ise hizalanmış düzende üretilen fiberin daha dayanıklı olduğu sonucuna varılmıştır.

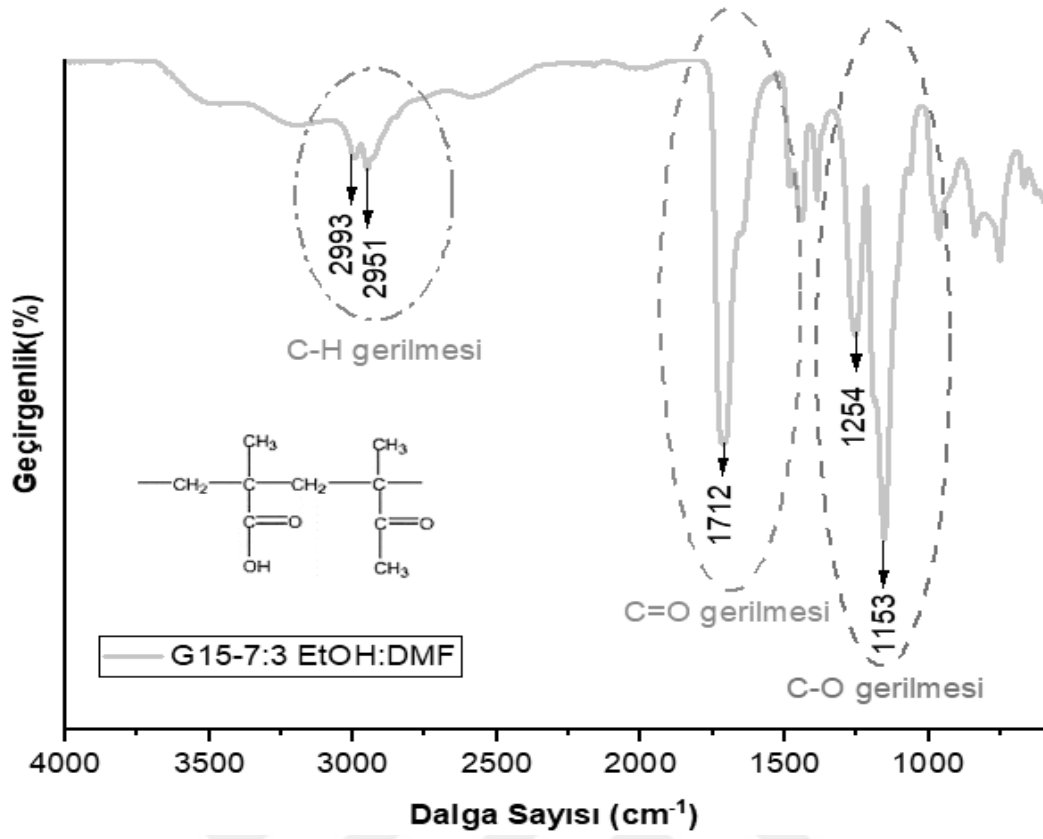


Şekil 4.3.6. Hizalanmış ve gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin karşılaştırılmış elastik modül grafiği.

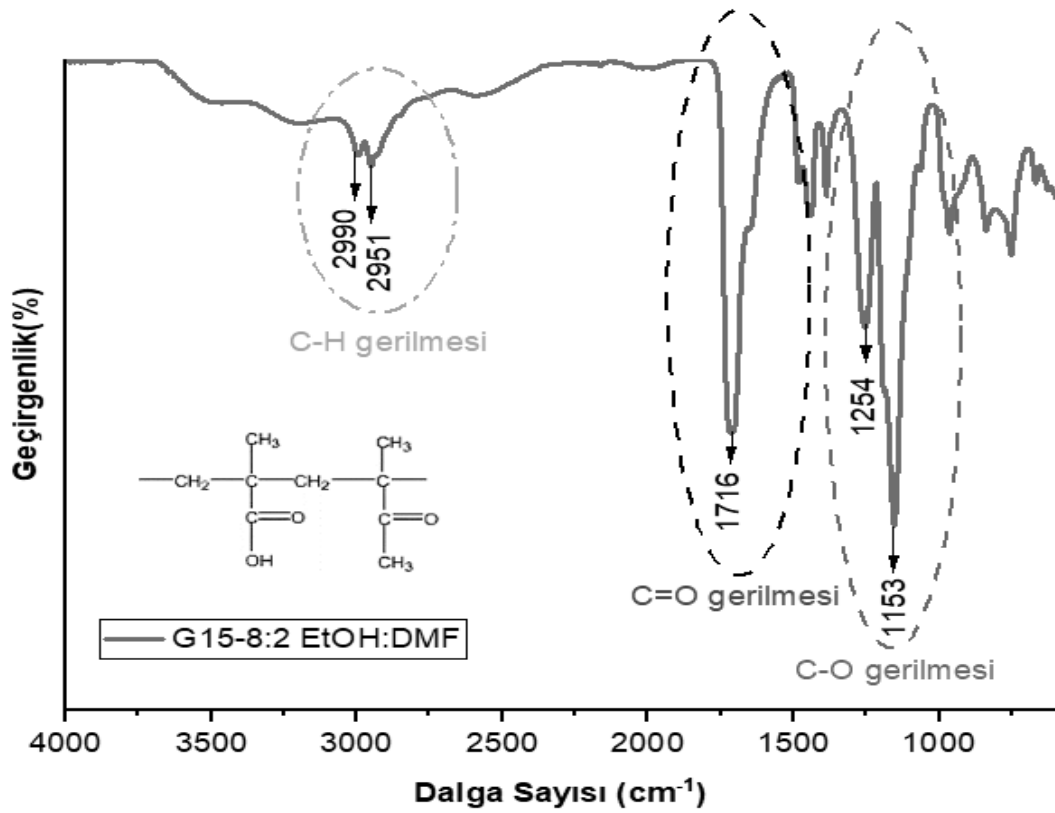
4.4 FTIR Analizi

Gelişigüzel düzende üretilen saf EL100 fiberlerinde ve eş eksenli elektroegirme yöntemi ile üretilen EL100/kitosan ve EL100/guar zankı fiberlerinde meydana gelen etkileşimleri incelenmek amacıyla ATR-FTIR spektrumu ile fonksiyonel gruplar 600-4000 cm^{-1} dalga sayıları arasında incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 1-10 arasındaki FTIR grafikleri ile gösterilmiştir. Farklı koşullarda üretilen EL100 fiberlerine ait FTIR spektrumları incelendiğinde tüm fiber örgülerinde benzer karakteristik gerilim bantları (pikler) görülmüştür. Saf EL100 fiberlerinde 2999 ve 2950 cm^{-1} 'de metil ($-\text{CH}_3$) ve metilen ($-\text{CH}_2$) gruplarına ait simetrik ve asimetrik alifatik C-H gerilim bantları görülmüştür.

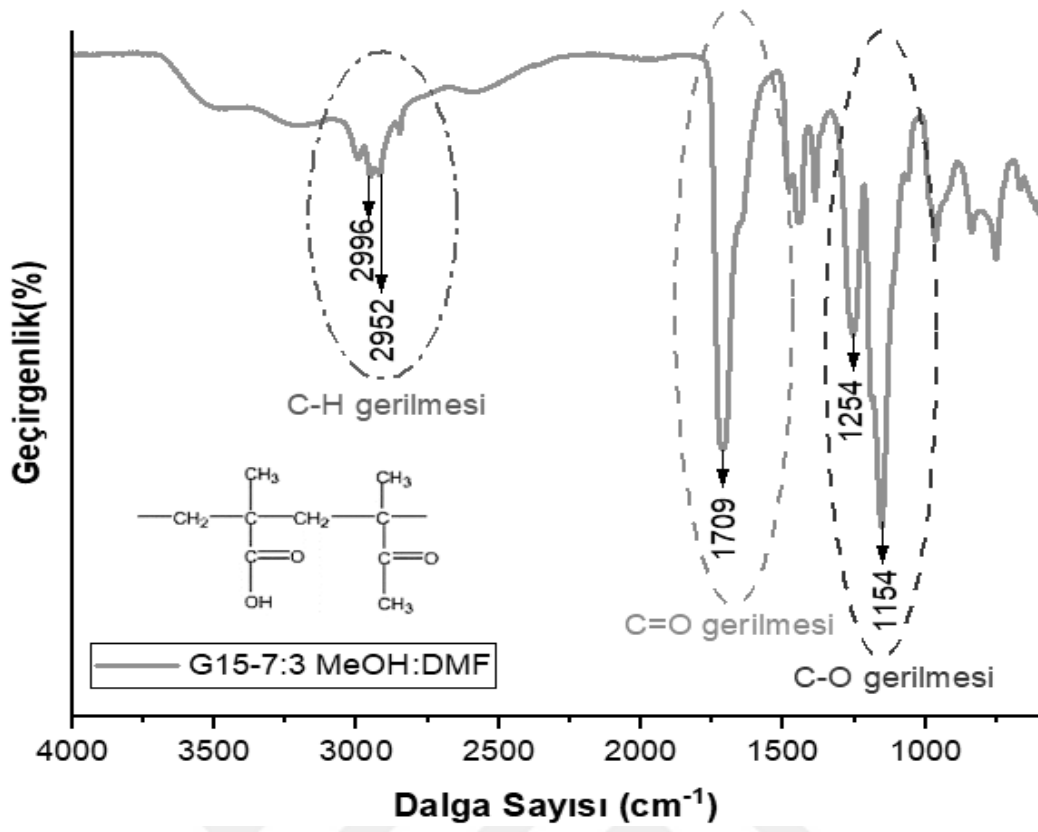
1720-1709 cm^{-1} dalga boyunda ise karbonil gruplarına ait güçlü karakteristik C=O gerilim bantları görülmüştür. 1254 ve 1153 cm^{-1} 'de ester gruplarından dolayı karakteristik C-O gerilim bantları görülmüş ve C-O-C gerilmelerinden dolayı bu dalga sayısı aralığında iki pik görülmüştür (Şekil 4.4.1-Şekil 4.4.8).



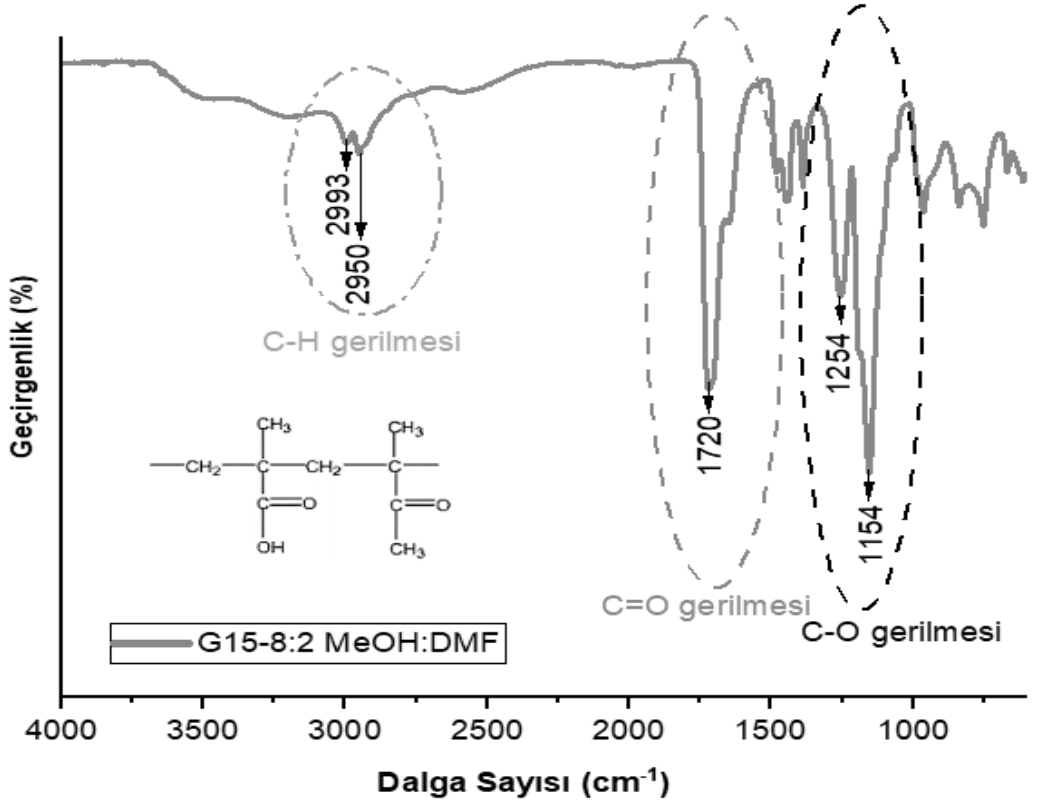
Şekil 4.4.1: G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fibere ait FTIR spektrumu.



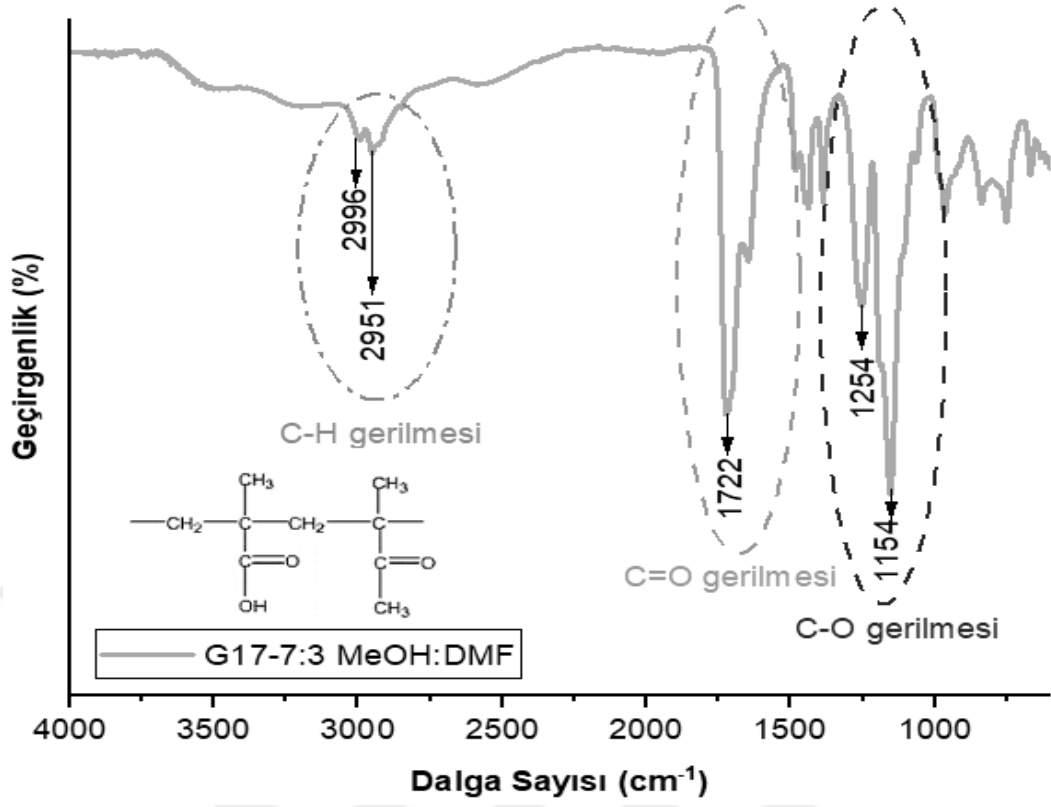
Şekil 4.4.2: G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait FTIR spektrumları.



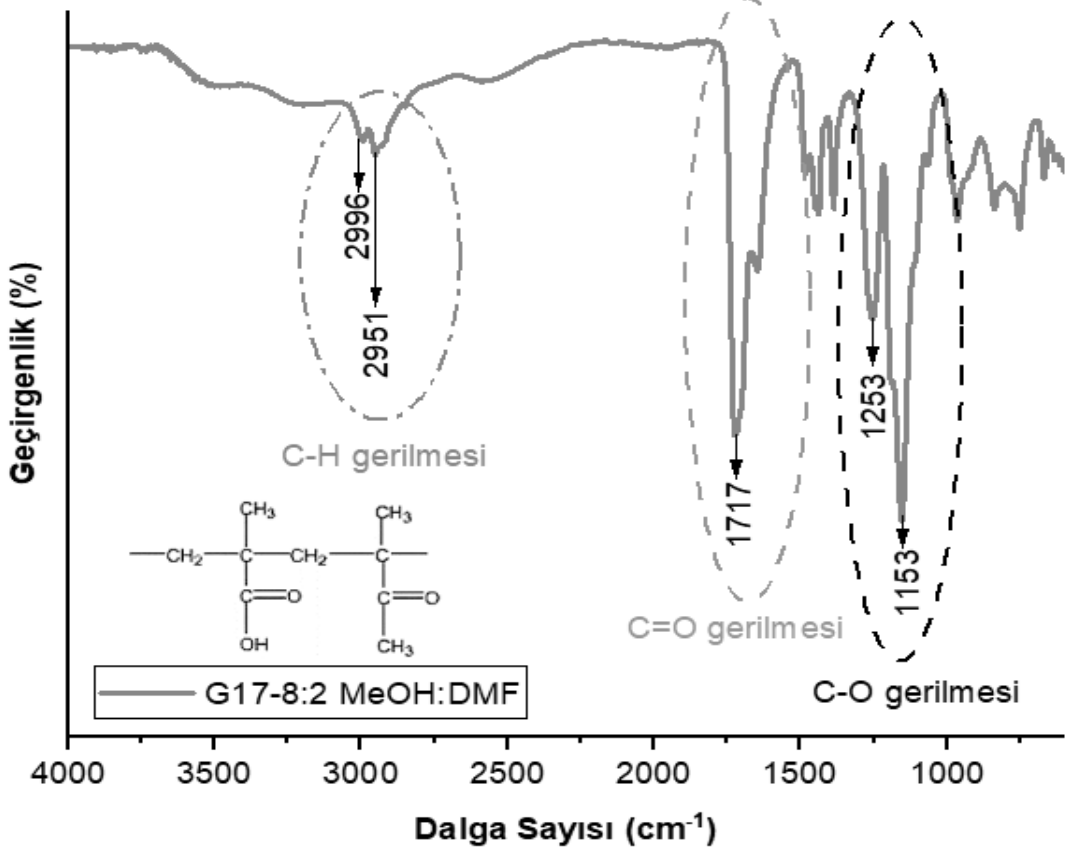
Şekil 4.4.3: G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberlere ait FTIR spektrumları.



Şekil 4.4.4: G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberlerin FTIR spektrumları.

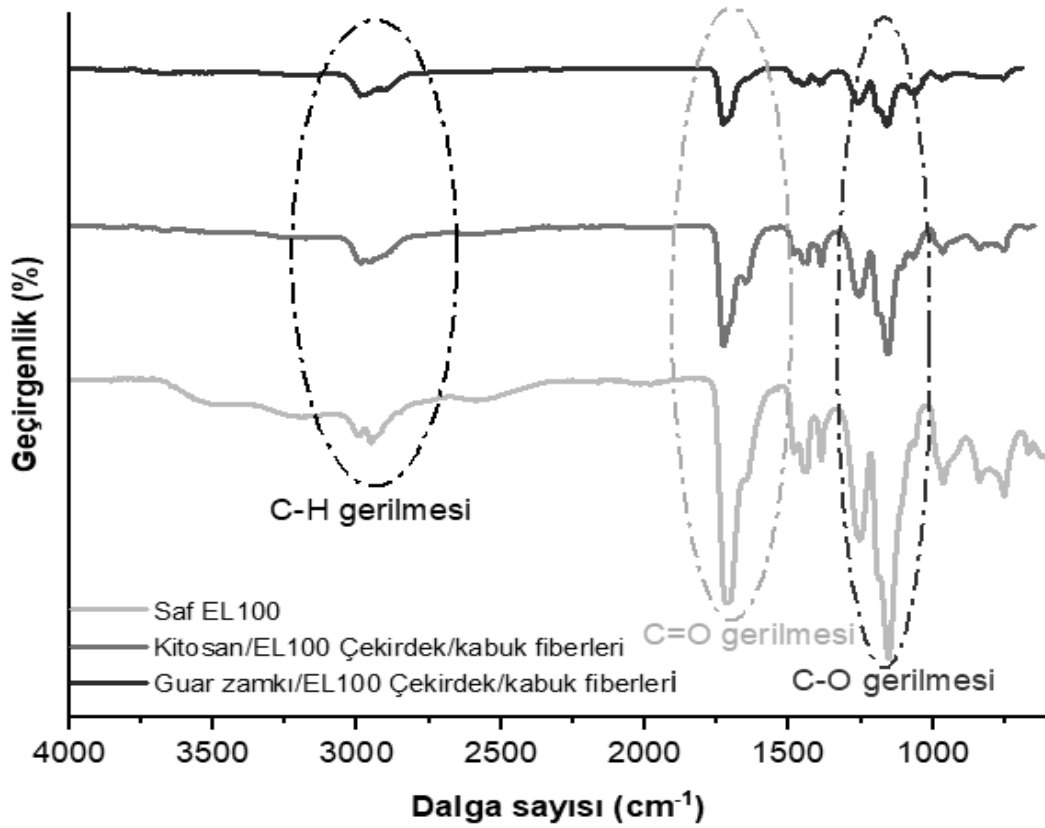


Şekil 4.4.7: G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberlerin FTIR spektrumları.



Şekil 4.4.8: G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberlerin FTIR spektrumları.

Eş eksenli elektroğirme yöntemi ile üretilen EL100/kitosan ve EL100/guar zatkı çekirdek/kabuk yapıdaki fiberlerin FTIR grafikleri incelendiğinde kitosan ve guar zatkına ait karakteristik pikler görülmemiştir (Şekil 4.4.9). Bunun sebebi FTIR-ATR tekniğinin doğası gereği IR ışığının malzemenin sadece yüzeyinde bulunan fonksiyonel gruplar için karakteristik dalga boylarını absorbe etmesinden dolayı malzemenin sadece yüzey kompozisyonunun incelenebilmesidir. Dolayısıyla bir kabuk ile çevrelenen çekirdek yapısına ait piklerin görülmemesi guar zatkı ve kitosanın EL100 içersine başarılı bir şekilde enkapsüle edildiğini göstermiştir.

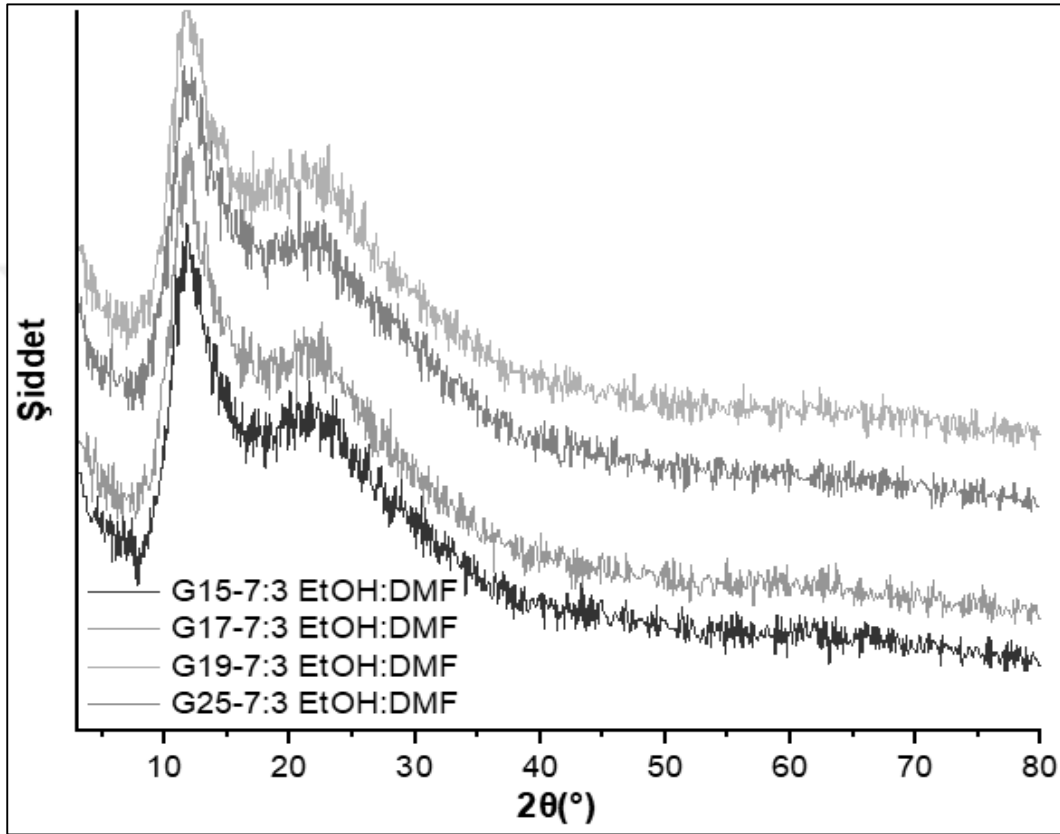


Şekil 4.4.9: Saf EL100 ve eş eksenli elektroğirme yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk fiberlerin FTIR spektrumu.

4.5 XRD Analizi

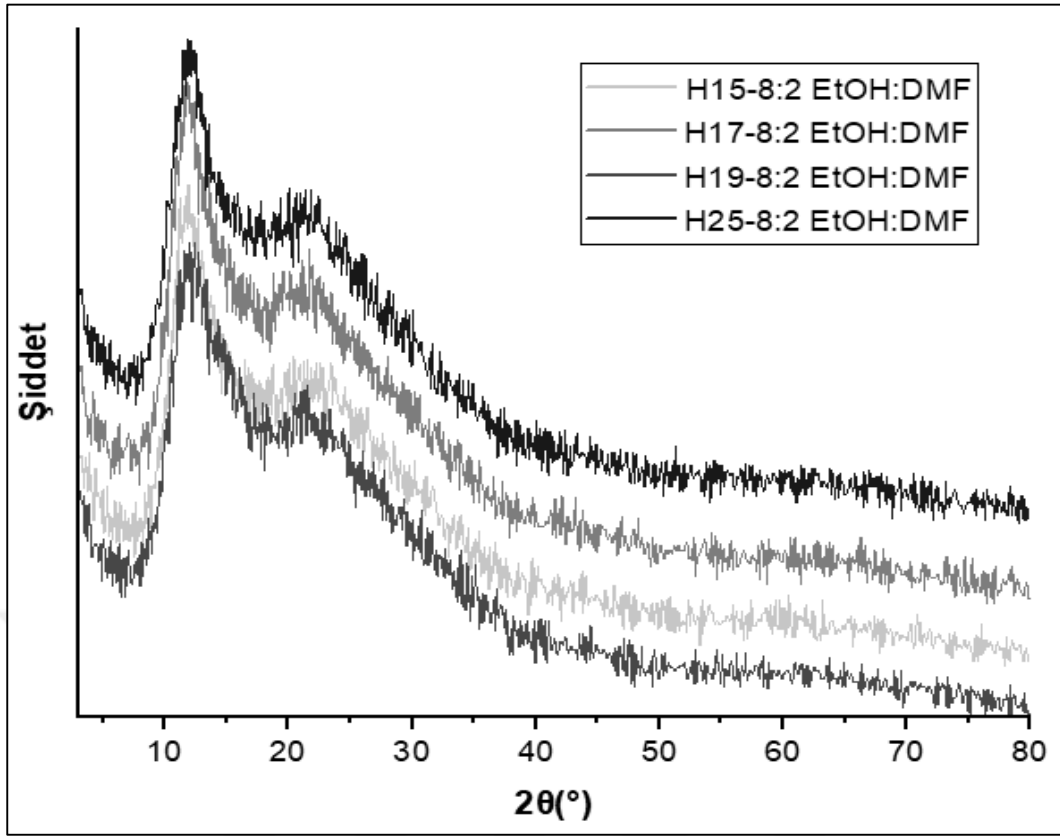
Katı ve toz numunelerin yapılarındaki kristal formlar hakkında bilgi veren bu teknikte yüksek frekanslı, nanometre mertebesinde x ışınları malzemeye gönderilir. Gönderilen tüm ışınlar kırınıma uğramazken kırınıma uğrayan ışınlar belirli açılarda yansır. Her düzlemde bu şekilde yansıyan ışınlar toplanır ve Bragg Yasası'na göre yorumlanarak malzemenin yapısı ve kimliği hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Kristal yapılar ile birlikte amorf yapıların tespitinde de kullanılan bu yöntem ile Tablo 3.2.3.6.1 ve Tablo 3.2.3.6.2’de belirtilen koşullarda üretilen fiberlerin kırınımı incelenmiş ve fiberlere ait grafikler Şekil 4.5.1-4.5.3 arasında verilmiştir. Farklı üretim koşullarına sahip olan saf EL100 fiberlerine ait XRD grafikleri incelendiğinde 2θ açısı 14.4° , 14.6° ve 14.7° olan pik kırınım zirvesi vermiştir (Şekil 4.5.1). Farklı derişimlere sahip gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin yarı kristalin yapısı tüm koşullar için gösterilmiştir.

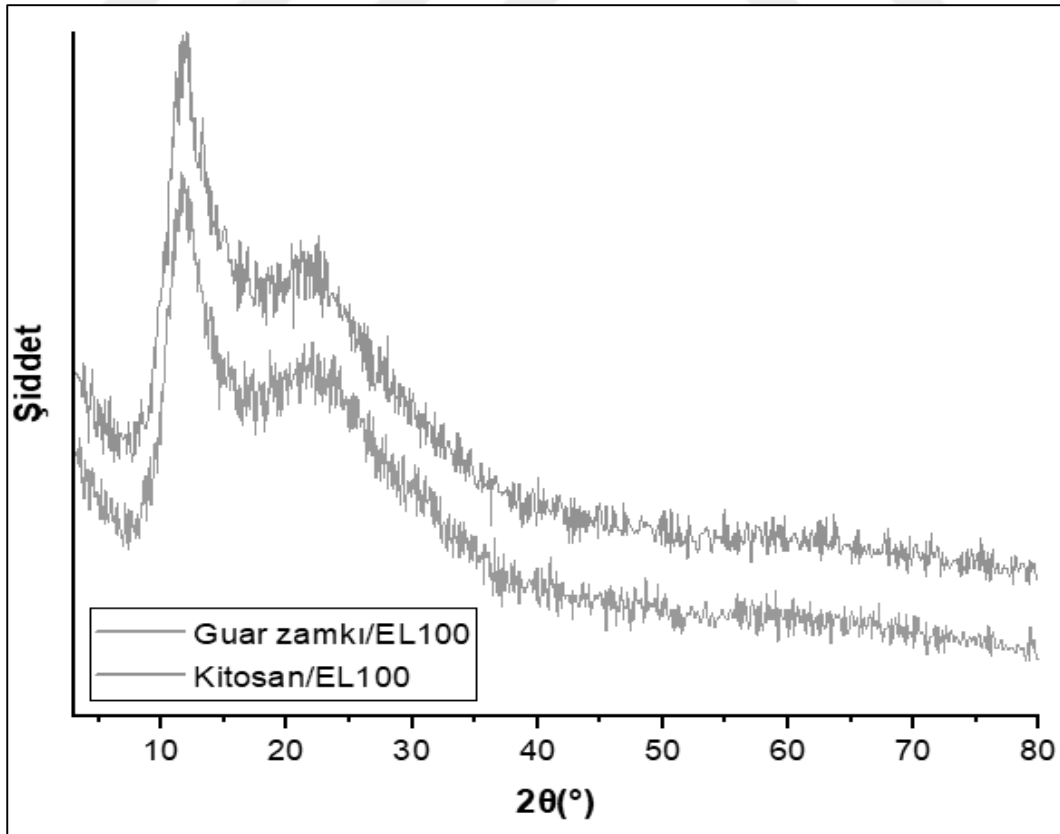


Şekil 4.5.1: Gelişigüzel düzende üretilen EL100 fiberlerine ait XRD grafiği.

Hızalanmış düzende üretilen EL100 fiber örgülerine ait pik kırınım zirvelerinin analiz edilmesi amacı ile dört farklı derişimde ve her derişim için aynı çözücü oranı ve iki farklı çözücü bileşiminde (EtOH:DMF ve MeOH:DMF) fiberler üretilmiştir. Fiberlerin XRD grafikleri incelendiğinde 2θ açısı H15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber için 14.4° ’de pik kırınım zirvesi gösterirken H17-8:2 EtOH:DMF, H19-8:2 EtOH:DMF ve H25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberler için bu değer 14.6° olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.5.2). Hızalanmış düzende üretilen fiberlerin XRD pik kırınım zirveleri gelişigüzel düzende elde edilen fiberler ile benzer pikler vermiş ve EL100 fiberlerinin yarı kristalin yapıda olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.5.2: Hizalanmış düzende üretilen EL100 fiberlerine ait XRD grafiği.

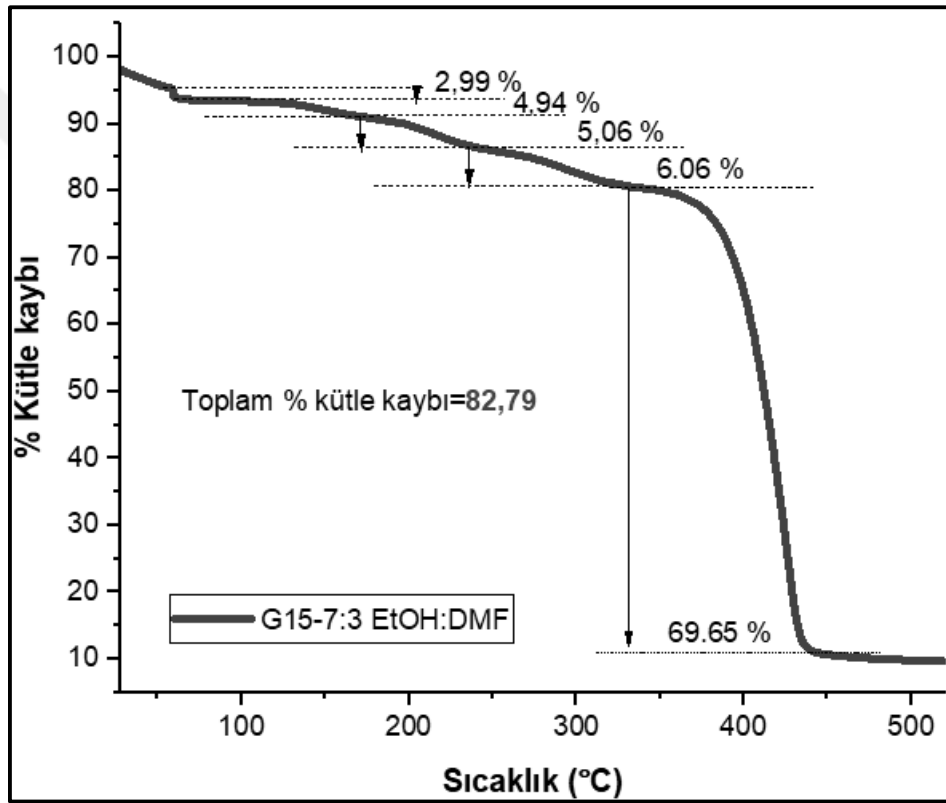


Şekil 4.5.3: Guar zamkı/EL100 ve kitosan/EL100 fiberlerine ait XRD grafiği.

Eş eksenli elektroegirme yöntemi ile üretilen guar zankı/EL100 ve kitosan/EL100 çekirdek/kabuk yapıdaki fiberlerin grafikleri incelendiğinde ise benzer şekilde 2θ açısı her iki fiber için 14.6° 'de pik kırınım zirvesi vermiştir (Şekil 4.5.3). Tüm koşullar için keskin pik veren grafiklerin kırınım açıları EL100 fiberlerinin yarı kristalin yapıya sahip olduğunu göstermiştir.

4.6 TGA Analizi

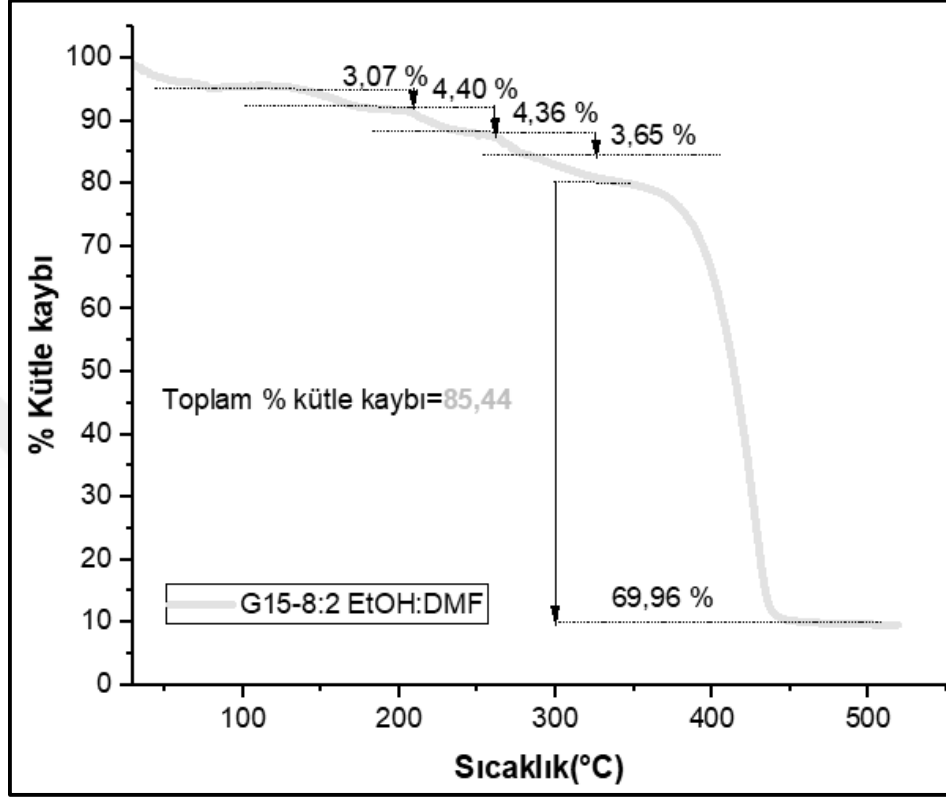
Farklı derişim ve çözücü oryantasyonunda üretilen fiberlere ait TGA grafikleri aşağıda verilmiştir. (Şekil 4.6.1-4.6.10).



Şekil 4.6.1: G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.

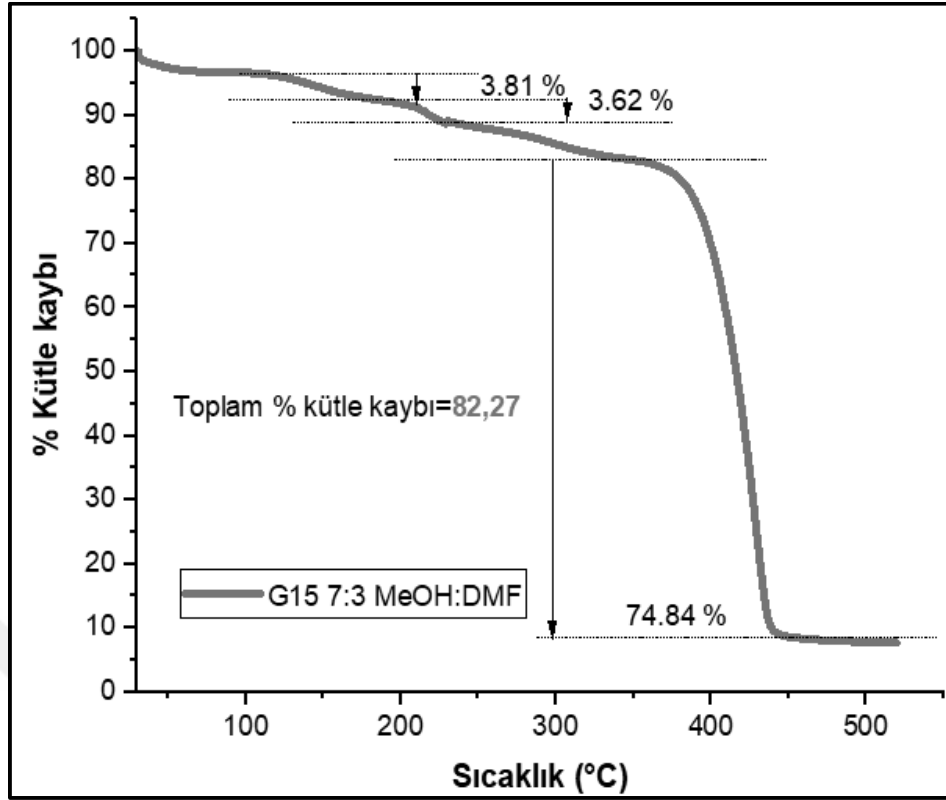
Şekil 4.6.1'de belirtilen G15-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberin bozunması dört basamakta gerçekleşmiştir. İlk bozunma $58,00^\circ\text{C}$ 'de başlamış ve $59,08^\circ\text{C}$ 'ye kadar devam etmiştir. Bozunma sıcaklığı aralığında %2,99 kütle kaybı olmuştur. İlk basamakta meydana gelen kütle kaybına, fiber yapısından uzaklaşmayan EtOH çözücüsünün buharlaşmasının neden olduğu düşünülmüştür. İkinci bozunma basamağı ise $196,67^\circ\text{C}$ 'de başlamış ve $240,39^\circ\text{C}$ 'ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında %4,94 olmuştur. 3. bozunma basamağı $272,09^\circ\text{C}$ 'de başlamış $320,26^\circ\text{C}$ 'ye kadar devam etmiştir.

4. bozunma basamağında polimer zincirinin bozunmasına bağlı en yüksek kütle kaybı olan %69,65 olarak görülmüştür. Bu kütle kaybı 401,15°C-435,79°C bozunma sıcaklığı aralığında gerçekleşmiştir. Bozunma esnasında toplam kütle kaybı ise %82,79 olarak hesaplanmıştır.



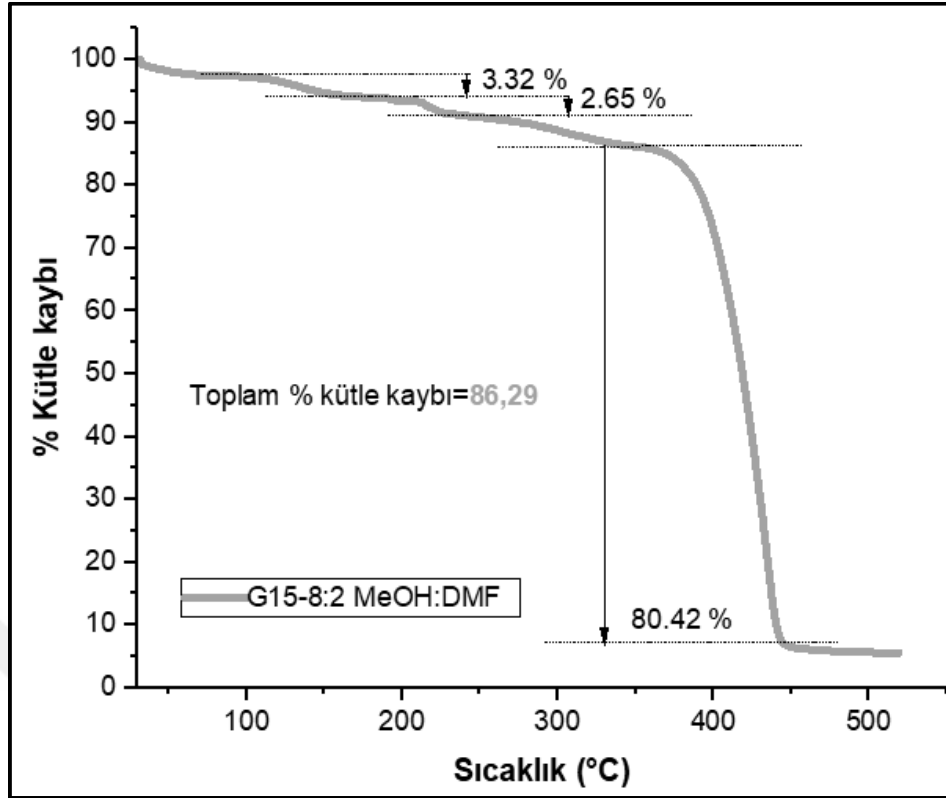
Şekil 4.6.2: G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.

G15-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin bozunması beş basamakta gerçekleşmiştir (Şekil 4.6.2). İlk bozunma 72,92°C'de başlamış ve 79,97°C'ye kadar devam etmiştir. Bozunma sıcaklığı aralığında kütle kaybı %3,07 olmuştur. İlk basamakta meydana gelen kütle kaybına, fiber yapısından uzaklaşmayan EtOH çözücüsünün buharlaşmasının neden olduğu düşünülmüştür. İkinci bozunma basamağı ise 146,43°C'de başlamış ve 168,63°C'ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında %4,40 olmuştur. 3. bozunma basamağı 207,02°C'de başlamış 220,21°C'ye kadar devam etmiş ve bozunma miktarı %4,46 olmuştur. 4. bozunma basamağı 263,22°C'de başlamış 272,09°C'ye kadar devam etmiş ve bozunma miktarı %3,65 olmuştur. 5. bozunma basamağında ise polimer zincirinin bozunmasından dolayı %69,96'lık kütle kaybı gerçekleşmiştir. Bu kütle kaybı 401,15°C-428,06°C bozunma sıcaklığı aralığında görülmüştür. Bozunma esnasında toplam kütle kaybı ise %85,44 olarak hesaplanmıştır.



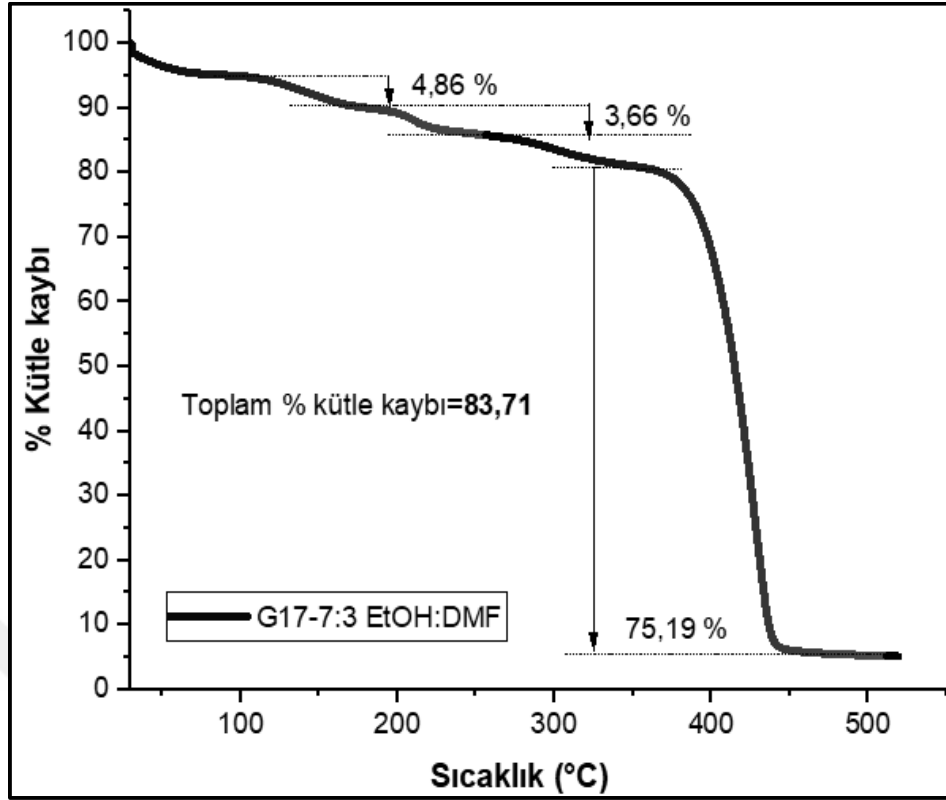
Şekil 4.6.3: G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.

G15-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberin bozunması üç basamakta gerçekleşmiştir (Şekil 4.6.3). İlk bozunma 127,00°C’de başlamış ve 168,22°C’ye kadar devam etmiştir. Bozunma sıcaklığı aralığında %3,81 kütle kaybı olmuştur. İkinci bozunma basamağı ise 228,21°C’de başlamış ve 236,76°C’ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında %3,62 olmuştur. 3.bozunma basamağı 402,98°C’de başlamış 437,07°C’ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında polimer ana zincirinin bozunmasından kaynaklı %74,84 olmuştur. Bozunma esnasında toplam kütle kaybı ise %82,27 olarak hesaplanmıştır.



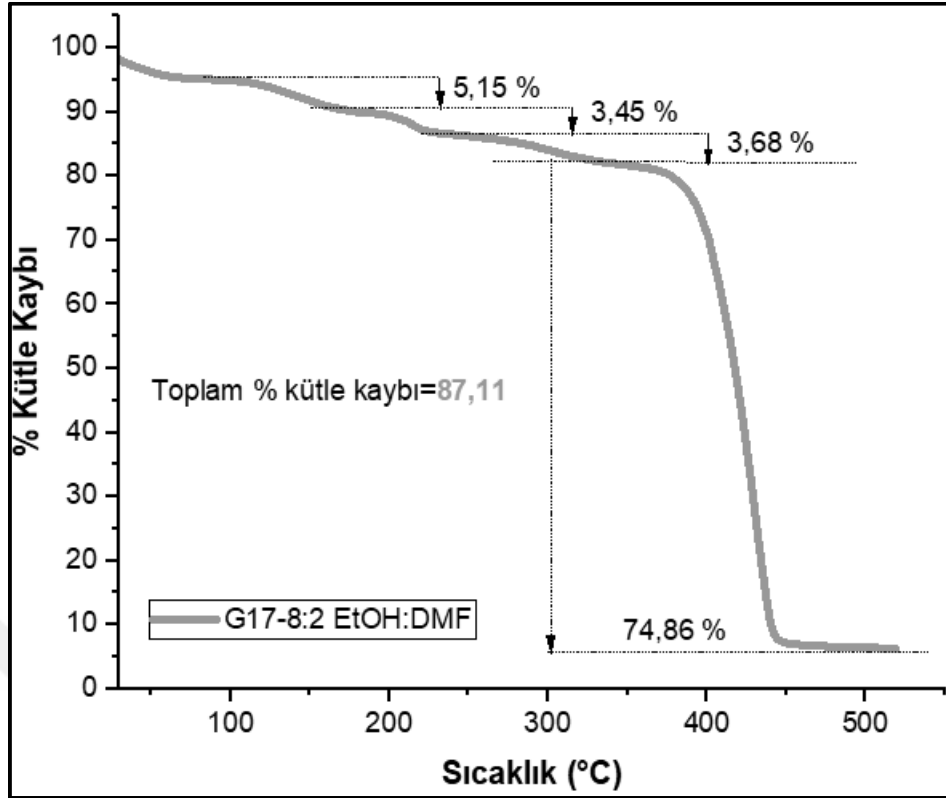
Şekil 4.6.4: G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.

G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi incelendiğinde bozunma üç basamakta gerçekleşmiştir (Şekil 4.6.4). İlk bozunma 113,88°C’de başlamış ve 154,24°C’ye kadar devam etmiş ve bu bozunma sıcaklığı aralığında %3,22 kütle kaybı olmuştur. İkinci bozunma basamağı ise 214,62°C’de başlamış ve 220,86°C’ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında %2,64 olmuştur. 3.bozunma basamağı 403,52°C’de başlamış 434,47°C’ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında polimer ana zincirinin kopmasından kaynaklı %80,42 olmuştur. Bozunma esnasında toplam kütle kaybı fiber örneği için %86,29 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.6.5: G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.

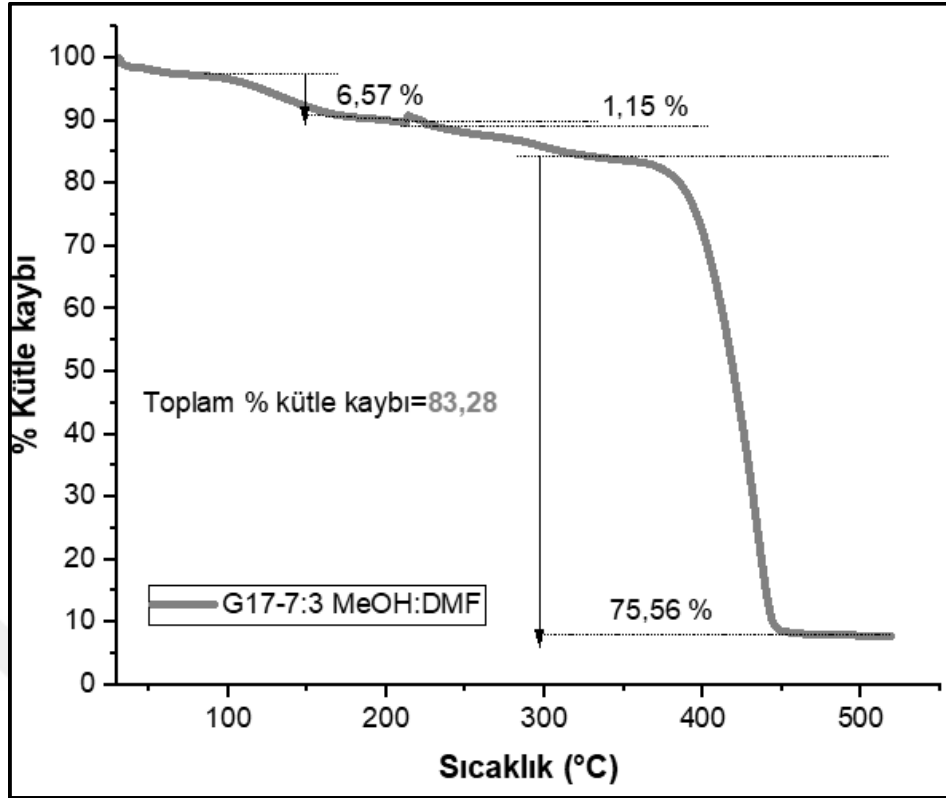
G17-7:3 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi incelendiğinde bozunma üç basamakta gerçekleşmiştir (Şekil 4.6.5). İlk bozunma 117,15°C’de başlamış ve 167,40°C’ye kadar devam etmiş ve bu bozunma sıcaklığı aralığında %4,86 kütle kaybı olmuştur. 2. bozunma basamağı ise 197,07°C’de başlamış ve 224,36°C’ye kadar devam etmiş ve kütle kaybı %3,66 olmuştur. 3.bozunma basamağı 401,40°C’de başlamış 437,86°C’ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında polimer ana zincirinin bozunması nedeniyle %75,19 olmuştur. Bozunma esnasında toplam kütle kaybı ise %83,71 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.6.6: G17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.

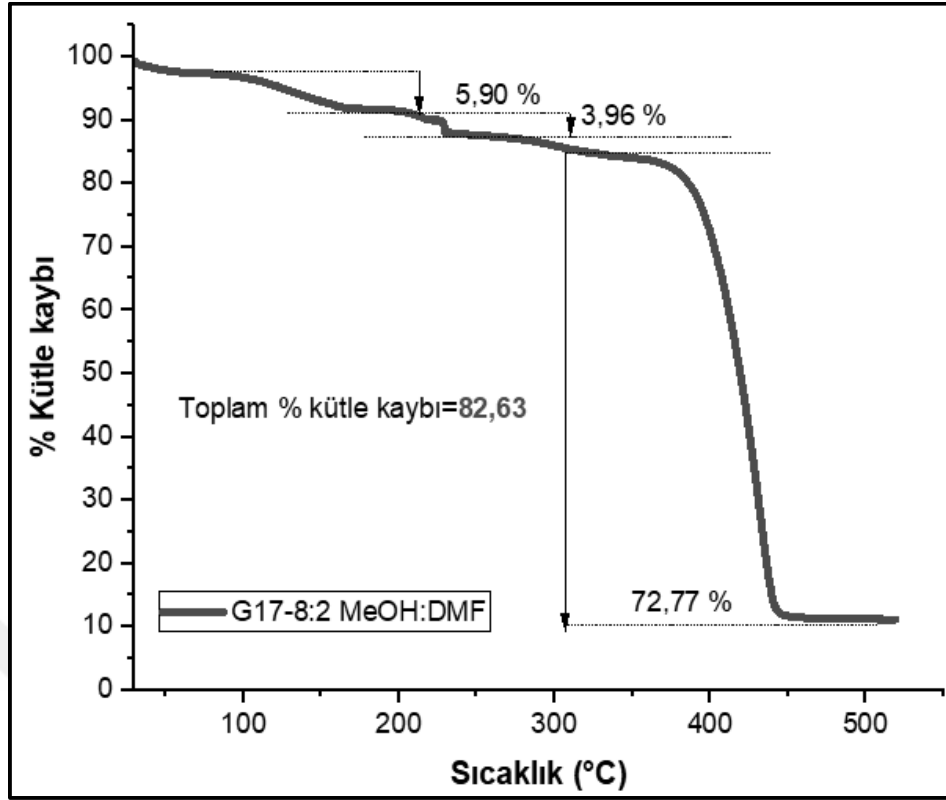
G17-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin bozunması dört basamakta gerçekleşmiştir (Şekil 4.6.6).

1. bozunma basamağı 114,84°C’de başlamış ve 169,26°C’ye kadar devam etmiş ve bu bozunma sıcaklığı aralığında %5,15 kütle kaybı olmuştur. İkinci bozunma basamağı ise 206,62°C’de başlamış ve 223,81°C’ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında %3,45 olmuştur. 3. bozunma basamağı 278,37°C’de başlamış ve 325,99°C’ye kadar devam etmiştir. Bu sıcaklık değerleri arasında kütle kaybı 3,68 olmuştur. 4. bozunma basamağında polimer zincirinin bozunmasına bağlı en yüksek kütle kaybı %74,85 olarak görülmüştür. Bu kütle kaybı 403,08 °C-440,95°C bozunma sıcaklığı aralığında gerçekleşmiştir. Bozunma esnasında toplam kütle kaybı ise %87,11 olarak hesaplanmıştır.



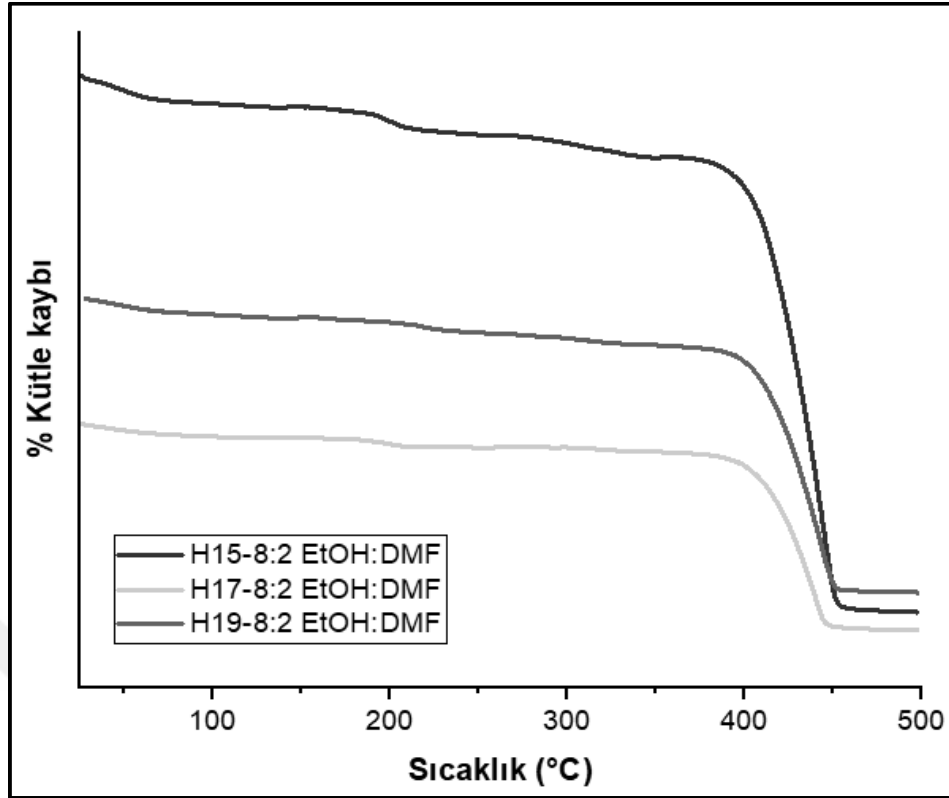
Şekil 4.6.7: G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.

G17-7:3 MeOH:DMF kodlu fiberin bozunması üç basamakta gerçekleşmiştir (Şekil 4.6.7). İlk bozunma 106,15°C'de başlamış ve 160,22°C'ye kadar devam etmiş ve bu bozunma sıcaklığı aralığında %6,57 kütle kaybı olmuştur. İkinci bozunma basamağı ise 211,55°C'de başlamış ve 212,60°C'ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında %1,15 olmuştur. 3.bozunma basamağı ise 403,20°C'de başlamış 443,40°C'ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında polimer ana zincirinin kopmasından kaynaklı %75,56 olmuştur. Bozunma esnasında toplam kütle kaybı %83,28 olarak hesaplanmıştır.



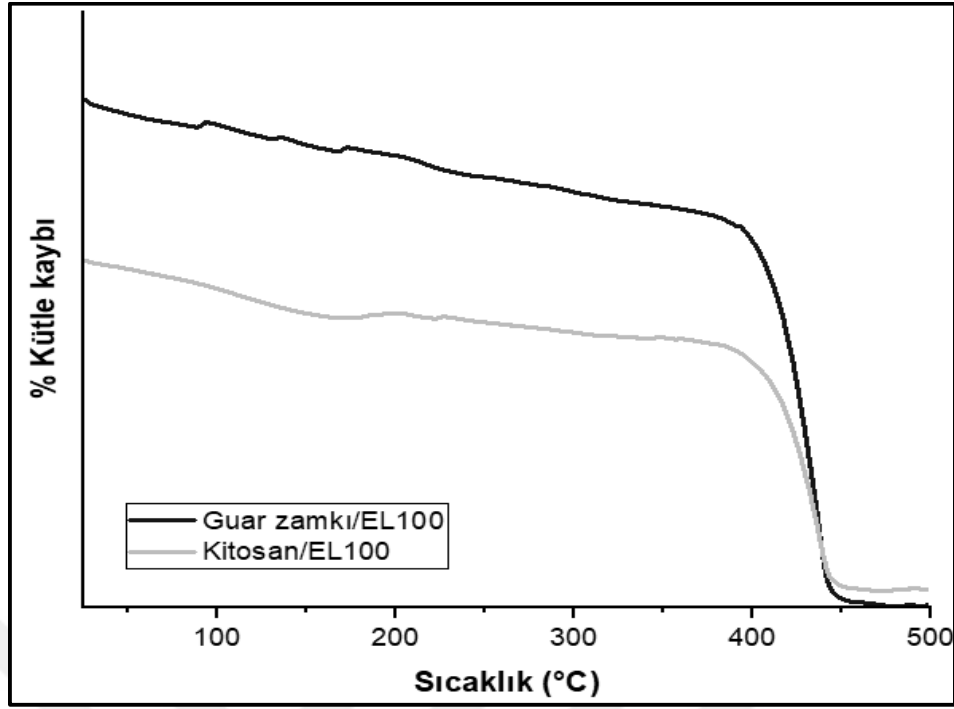
Şekil 4.6.8: G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberin TGA eğrisi.

G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberin bozunması üç basamakta gerçekleşmiştir (Şekil 4.6.8). İlk bozunma 140,27°C'de başlamış ve 161,19°C'ye kadar devam etmiş ve bu bozunma sıcaklığı aralığında %5,90 kütle kaybı olmuştur. İkinci bozunma basamağı ise 227,89°C'de başlamış ve 229,79°C'ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında %3,96 olmuştur. 3.bozunma basamağı 402,88°C'de başlamış 440,77°C'ye kadar devam etmiştir. Kütle kaybı bu sıcaklık aralığında EL100 polimerinin ana zincirinin bozunmasından kaynaklı %72,77 olmuştur. Bozunma esnasında toplam kütle kaybı ise %82,63 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.6.9: Hizalanmış düzende üretilen EL100 fiberlerine ait TGA grafiği.

Hizalanmış düzende üretilen fiberlere ait TGA eğrilerini incelemek amacıyla üç farklı derişimde ve 8:2 EtOH:DMF çözücü oranı ve bileşiminde fiberler üretilmiştir (Şekil 4.6.9). Tüm fiber örgüleri için polimer ana zincirinin kopmasından kaynaklanan bozunma basamağında hızlı bir kütle kaybı gerçekleşmiştir. H15-8:2 EtOH:DMF, H17-8:2 EtOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF fiberlerine ait toplam kütle kayıpları sırasıyla %83,47, %86,33 ve %80,49 olarak hesaplanmıştır. Fiberlerin tamamen bozunmama sebebi analizin inert atmosfer ortamında yapılması olarak açıklanmıştır.

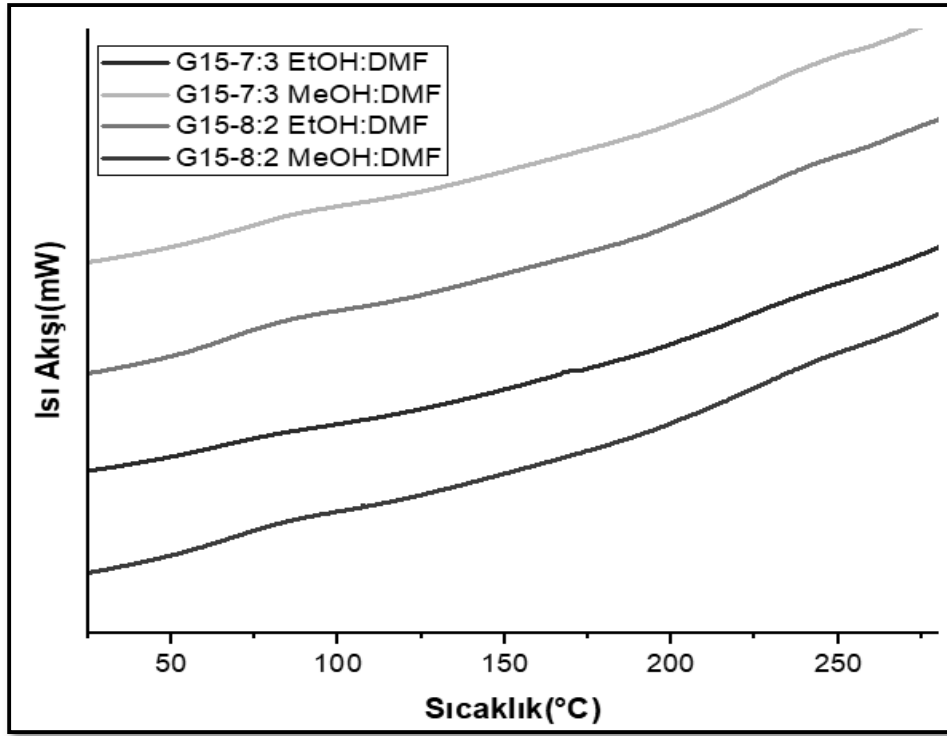


Şekil 4.6.10: Guar zımkı/EL100 ve kitosan/EL100 fiberlerine ait TGA grafiği.

Çekirdek/kabuk yapıda kitosan/EL100 ve guar zımkı/EL100 ve fiberlerine ait TGA grafikleri incelendiğinde bozunma sırasıyla üç ve beş basamakta gerçekteşmiştir (Şekil 4.6.10). Kitosan/EL100 fiberleri 25°C-150°C arasında saf EL100 ile kıyaslandığında yüksek miktarda kütle kaybına uğramıştır. Bu sıcaklık değeri arasında yaklaşık %17.6 kütle kaybı görölmüştür. 150°C-300°C arasında ise kütle kaybı daha yavaş gerçekteşmiş ve %4.34 olarak ölçölmüştür. Son olarak en yüksek kütle kaybı 300°C-450°C aralığında gerçekteşmiş ve bu değeri %75.12 olarak rapor edilmiştir. Keskin düşüşe neden olan kütle kaybı polimer ana zincirinin kopması sonucu oluşmuş ve toplam kütle kaybı kitosan/EL100 fiberleri için %97,06 olarak hesaplanmıştır. Guar zımkı/EL100 fiberlerinin TGA grafiği incelendiğinde ise toplam kütle kaybı %100 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 470°C’de fiber yapısı tamamen bozunmuş ve atık kalmamıştır. Grafiğin 0’a inme sebebi çalışmada kullanılan inert atmosfer ortamında guar zımkı içeren fiberin kimyasal yapısında yeterince oksijen bulunması ile açıklanmıştır. Saf EL100 ile kıyaslandığında çekirdek/kabuk yapıda üretilen fiberlerde bozunma miktarı artmıştır. Gelişigüzel düzende üretilen saf EL100 için bozunmanın en yüksek olduğu örnek G17-8:2 EtOH:DMF kodlu örnek olup bozunma %87.11 olarak ölçölmüştür. Hizalanmış düzende üretilen saf EL100 fiberleri için ise %86,33 oranında bozunmanın gerçekteştiği H17-8:2 EtOH:DMF örneği olmuştur. Fiber yapısına eklenen kitosan ve guar zımkı beklenildiği üzere termal direnci düşürmüş ve bozunma miktarını arttırmıştır.

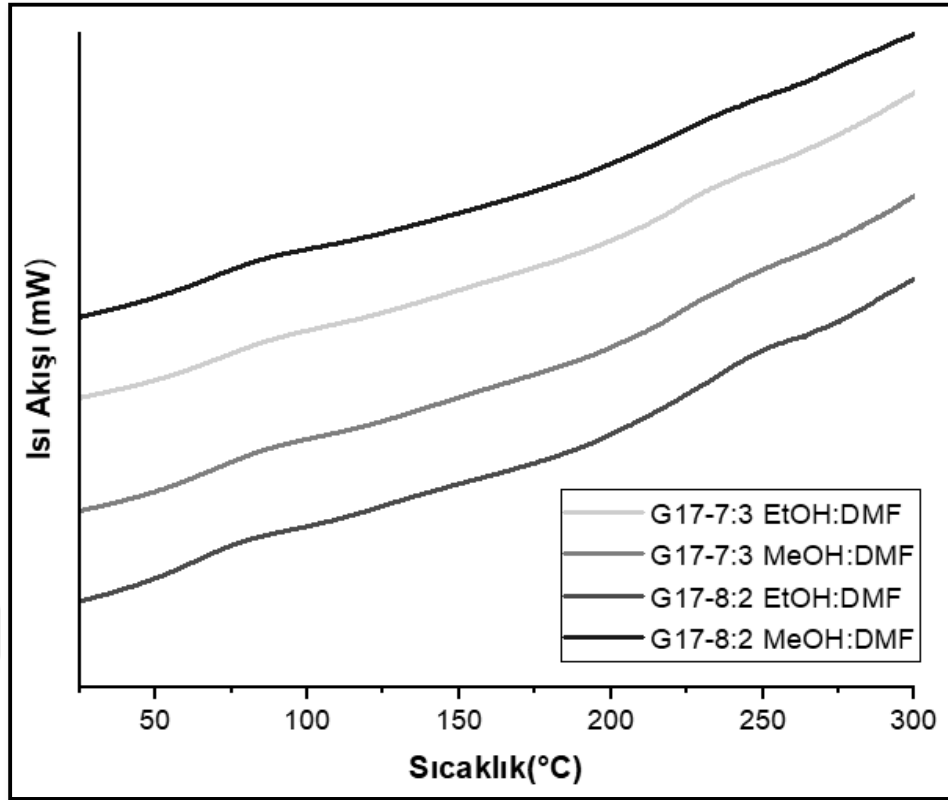
4.7 DSC Analizi

Tez kapsamında DSC analizi ile fiber örgülerin camsı geçiş sıcaklığı ve erime noktası gibi ısı özellikleri oda koşulları ile 400°C arasında analiz edilmiştir. %15 derişimde EL100 içeren farklı çözücü oranı ve çözücü bileşimine sahip gelişigüzel düzende fiberlere ait DSC termogramı incelendiğinde G15-7:3 EtOH:DMF, G15-7:3 MeOH:DMF, G15-8:2 EtOH:DMF ve G15-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberlere ait camsı geçiş sıcaklıkları (T_g) sırasıyla; 80.46°C, 87.28°C, 83.54°C ve 83.91°C olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.7.1). EL100 amorf yapısından dolayı bu sıcaklık değerlerinin altında geniş dehidrasyon endotermik bantları göstermiştir. Yukarıda belirtilen fiberlere ait erime sıcaklıkları (T_m) ise sırasıyla 272.63°C, 274.94°C, 260.49°C ve 269.24°C olarak hesaplanmıştır.



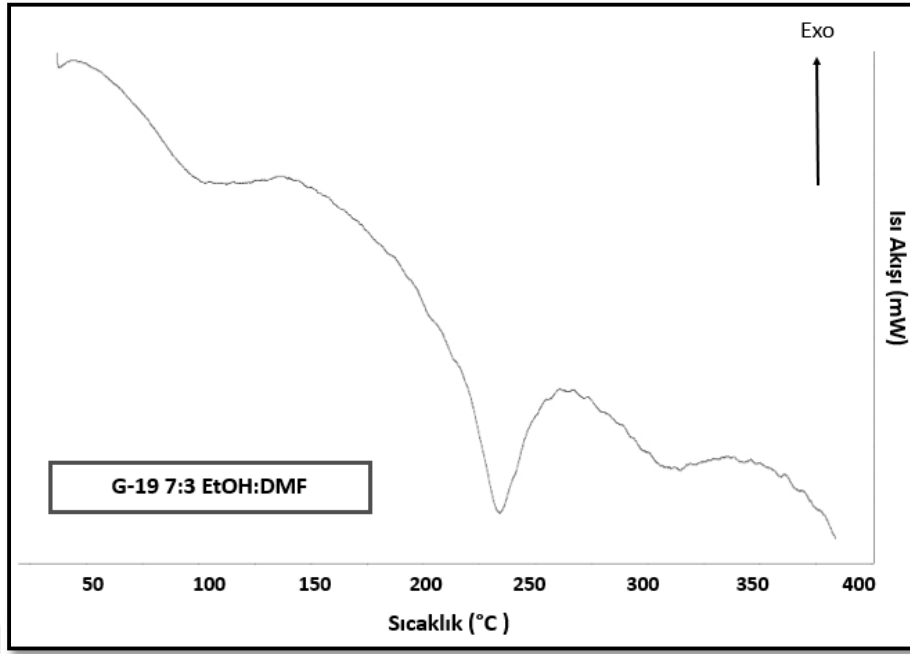
Şekil 4.7.1: %15 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait DSC termogramları.

EL100 derişimi çalışmanın devamında %17'e çıkarılmış ve farklı çözücü oranı ve çözücü bileşimine sahip gelişigüzel düzende fiberler DSC analizi ile incelenmek üzere üretilmiştir. DSC termogramı incelendiğinde G17-7:3 EtOH:DMF, G17-7:3 MeOH:DMF, G17-8:2 EtOH:DMF ve G17-8:2 MeOH:DMF kodlu fiberlere ait camsı geçiş sıcaklıkları (T_g) sırasıyla; 88.96°C, 85.72°C, 85.66°C ve 81.43°C olarak hesaplanmıştır. EL100 amorf yapısından dolayı bu sıcaklık değerlerinin altında geniş dehidrasyon endotermik bantları göstermiştir. Yukarıda belirtilen fiberlere ait erime sıcaklıkları (T_m) ise sırasıyla 283.94°C, 279.08°C, 248.00°C ve 238.09°C olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.7.2).

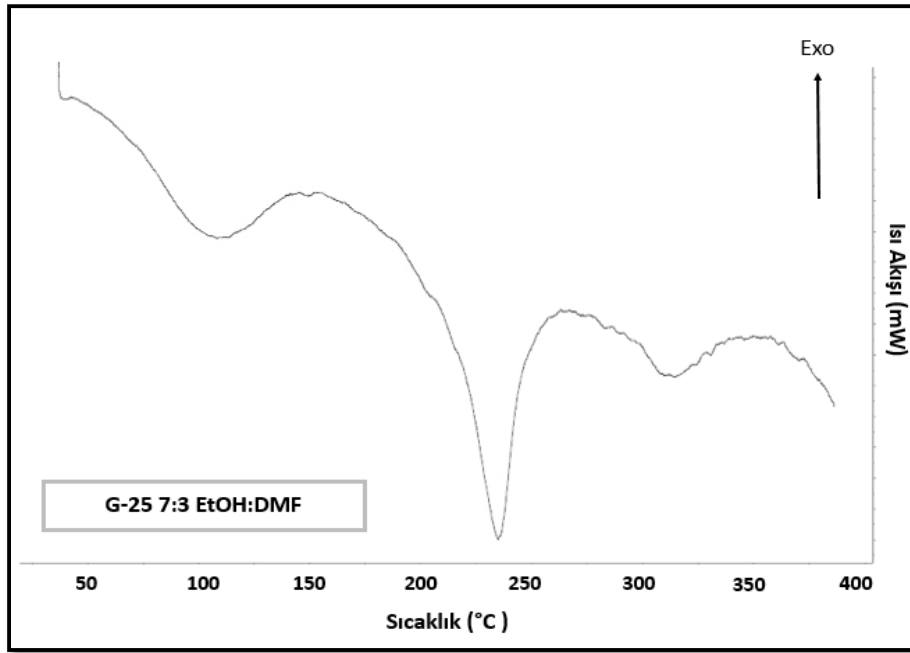


Şekil 4.7.2: %17 EL100 derişiminde üretilen fiberlere ait DSC termogramları.

%15 ve %17 EL100 derişimlerinin DSC termogramlarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Derişim artışı T_g ve T_m üzerinde doğrudan bir etki yaratmamış olsa da EL100 derişimi çalışmanın devamında %19 ve %25'e kademeli olarak arttırılıp DSC termogramları incelenmiştir. Her iki derişimde üretilen EL100 fiberleri için 50°C-100°C arasında geniş endotermik bantlar görülmüştür. T_m ise benzer şekilde 200°C-250°C arasında keskin endotermik pikler vermiştir (Şekil 4.7.3, 4.7.4).

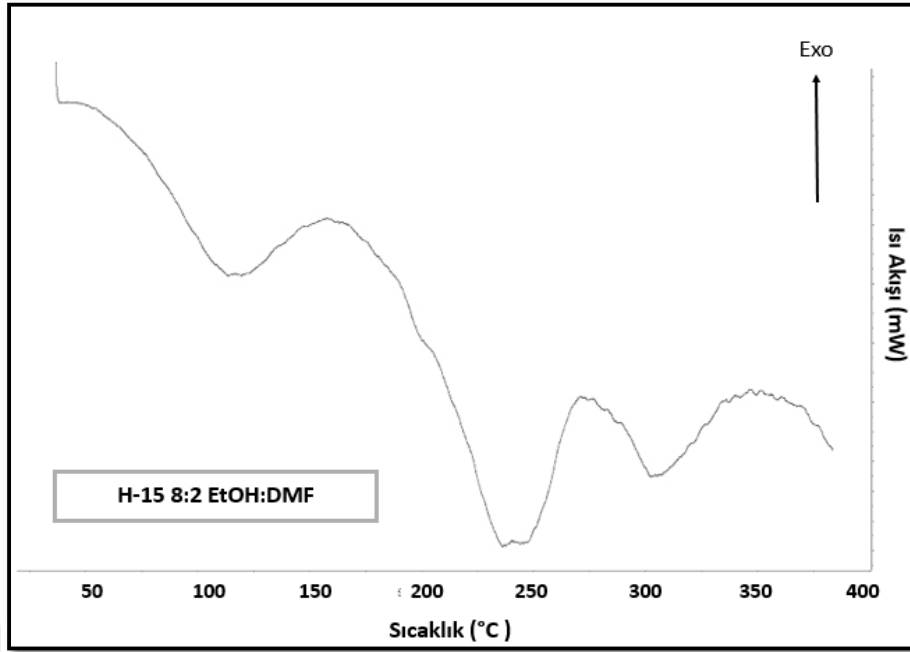


Şekil 4.7.3: %19 EL100 derişiminde üretilen G19-7:3 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı.



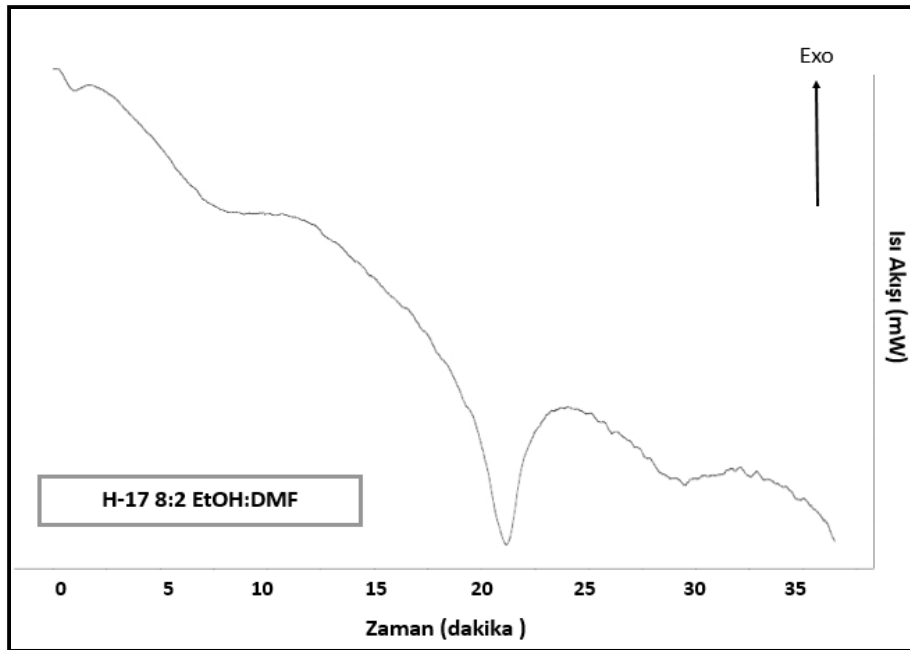
Şekil 4.7.4: %25 EL100 derişiminde üretilen G25-7:3 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı.

Gelişigüzel düzende üretilen fiberlere ek olarak tez kapsamında hizalanmış düzende fiberlere ait DSC termogramları da incelenmiştir. Hizalanmış düzende fiberlerin üretimi sırasında çözücü bileşimi ve oranı sabit tutularak EL100 derişimi %15, %17 ve %19 olmak üzere kademeli olarak arttırılmıştır.

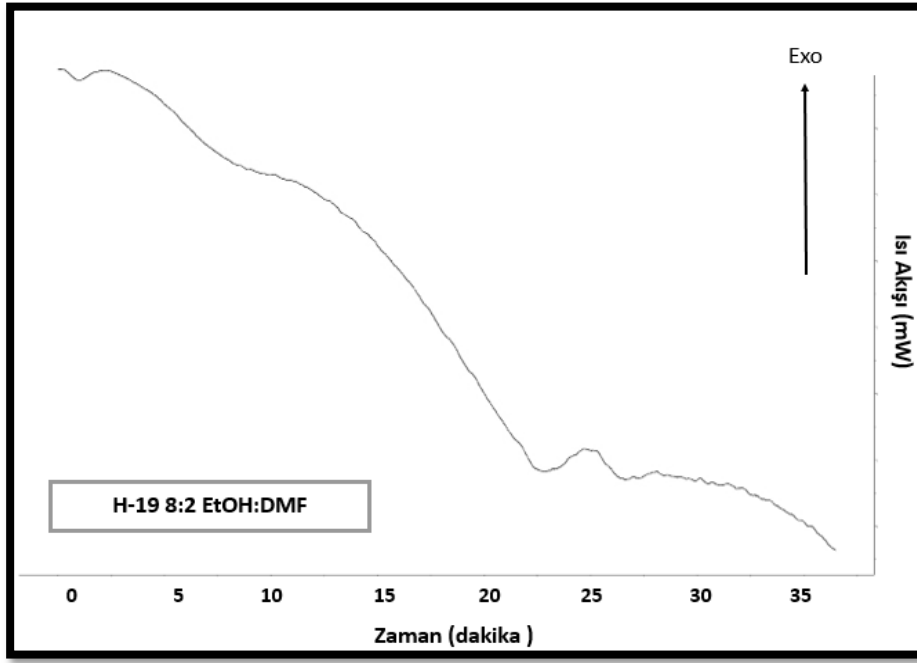


Şekil 4.7.5: %15 EL100 derişiminde üretilen H15-8:2 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı.

Yaklaşık 100°C civarında tüm fiberlerin gelişigüzel düzende üretilen fiberlere benzer bir şekilde geniş endotermik pik göstermiştir. Tg’de olduğu gibi Tm’de de tüm fiber koşulları için benzer ve yaklaşık 250°C’de endotermik bantlar görülmüştür (Şekil 4.7.6-4.7.7).

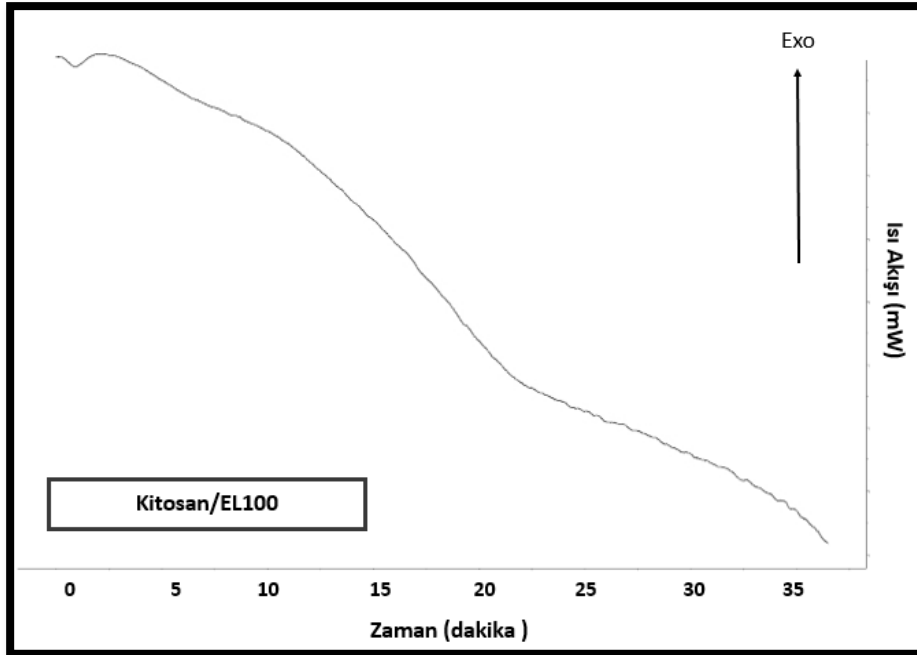


Şekil 4.7.6: %17 EL100 derişiminde üretilen H17-8:2 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı.

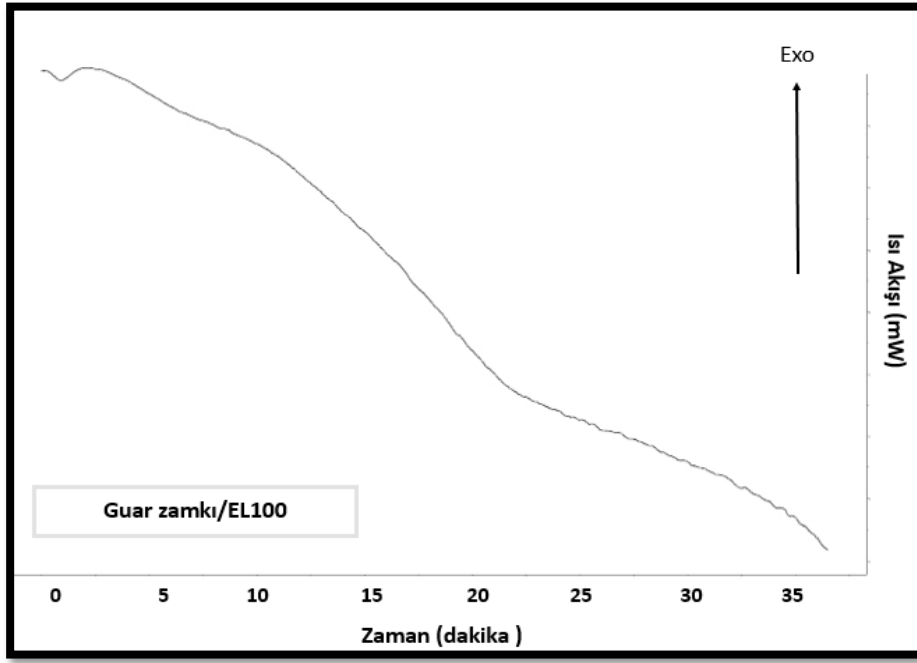


Şekil 4.7.7: %19 EL100 derişiminde üretilen H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fibere ait DSC termogramı.

Son olarak eş eksenli elektroğirme yöntemi ile üretilen kitosan/EL100 ve guar zamkı/EL100 fiberlerine ait DSC termogramları incelendiğinde saf EL100 fiberlerinde bulunan keskin endotermik pikler doğal polimerlerin yapıya eklenmesi ile zayıflamıştır. Tm değeri ise 150°C-200°C’de görülmüştür. Bu sonuçlar kitosan ve guar zımkının fiber yapısına katılması ile birlikte erime sıcaklığında düşüşe yol açtığını göstermiştir.



Şekil 4.7.8: Kitosan/EL100 fiberlerine ait DSC termogramı.



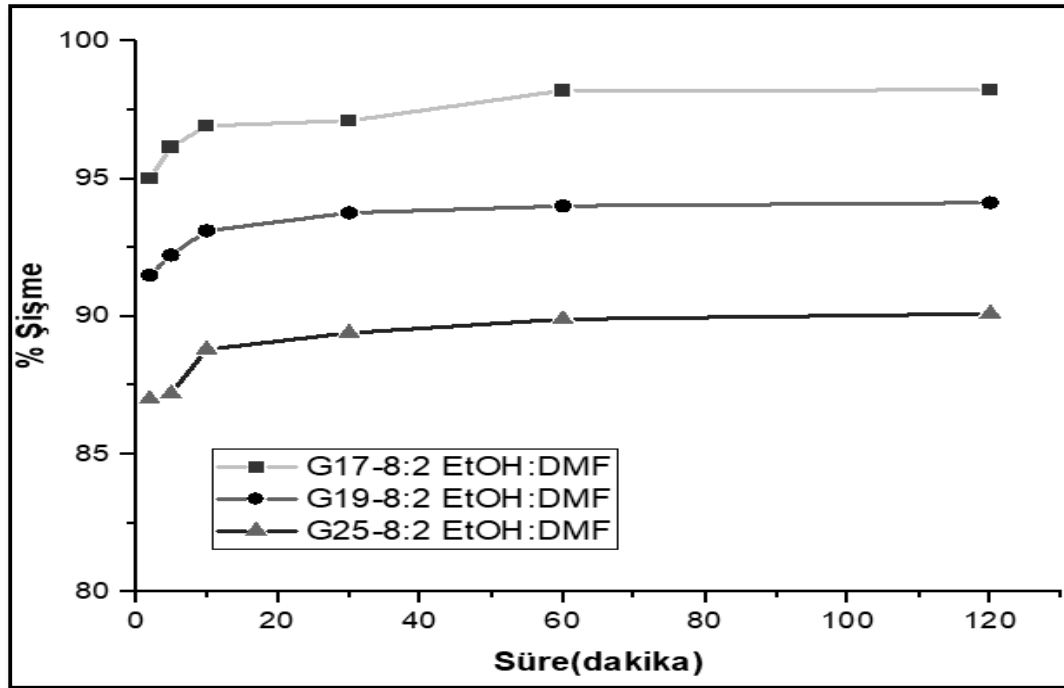
Şekil 4.7.9: Guar zamkı/EL100 fiberlerine ait DSC termogramı.

4.8 Biyobozunurluk Analizi

Biyobozunurluk çalışmaları pH:1.2, pH:6.8 ve pH:7.4 olmak üzere üç farklı pH ortamında yapılmıştır. Mide ortamını simüle etmek amacıyla pH:1.2 ortamında ve kolon ortamını simüle etmek amacıyla pH:6.8 ve pH:7.4 ortamında çalışmalar yürütülmüştür. Bozunma çalışmaları sırasında gelişigüzel, hizalanmış ve çekirdek/kabuk yapıda fiberlerin pH ortamındaki davranışları ayrı ayrı incelenmiştir.

Gelişigüzel düzende üretilen fiberler için düzgün morfolojide ve nano-mikro çap aralığına sahip fiberler seçilip fiber kalınlığının bozunma davranışını nasıl etkileyeceği incelenmiştir. Bu kapsamda seçilen G17-8:2 EtOH:DMF (548 ± 78 nm), G19-8:2 EtOH:DMF (1130 ± 110 nm) ve G25-8:2 EtOH:DMF (2500 ± 442 nm) kodlu fiberlerin şişme ve bozunma davranışları incelenmiştir. Mide ortamını taklit etmek amacıyla hazırlanan pH:1.2 ortamında 2 sa boyunca farklı periyotlarda (2dk, 5dk, 10dk, 30dk, 60 dk ve 120 dk) muamele edilen fiber örgüleri incelendiğinde muamele sırasında fiberlerde bir miktar büzülme görülmüştür. Farklı periyotlarda ortamdan çıkarılıp 37°C etüvde kurutulan örnekler 24 saat sonra tartılmıştır. Tüm koşullar için fiberlerde ağırlık kaybı görülmemiş ve fiberler bütünlüğünü korumuştur. Üretilen fiberlerin pH:6.8 ortamında bozunma davranışı incelendiğinde ise 2 dk içerisinde G17-8:2 EtOH:DMF ve G19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberin tamamen parçalandığı ancak G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber için bu sürenin yaklaşık 5 dk olduğu görülmüştür.

pH:7.4 ortamında ise tüm fiberlerin yaklaşık 40 sn içerisinde parçalandığı görülmüştür. EL100 pH:6 ve üzerinde parçalanma özelliğine sahip bir polimerdir. Dolayısıyla üretilen fiberlerin bu pH değeri üzerinde parçalanması altında ise kararlılığını koruması beklenir. Sonuçlar bu durumu desteklemekte ve literatür ile uyumlu veriler sunmaktadır. Fiberler pH:6.8 ve pH:7:4 ortamında hızlı bir bozunma sergilediği için şişme davranışları incelenememiştir. pH:1.2 ortamında ise G17-8:2 EtOH:DMF, G19-8:2 EtOH:DMF ve G25-8:2 EtOH:DMF kodlu fiberlere ait şişme miktarları sırasıyla %98,22, %94,13 ve %90,1 olarak ölçülmüştür (Şekil 4.8.1). Artan fiber derişimi ve buna bağlı olarak artan fiber çaplarının şişme davranışına etkisi incelendiğinde fiber çapının artışı şişme kapasitesini azaltmıştır. Fiber çapının artışı fiberler arasında bulunan gözenek miktarını azaltmış ve buna bağlı olarak pH ortamına daha az maruz kalan fiberler daha ince fiberlere kıyasla daha az şişmiştir.

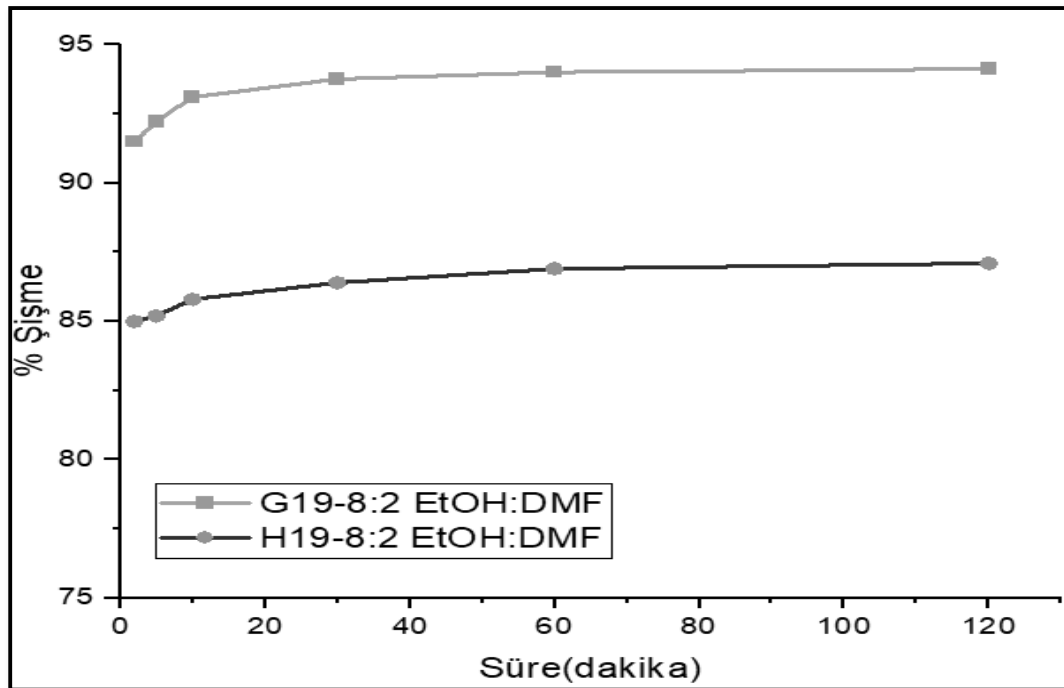


Şekil 4.8.1: pH:1.2 ortamında farklı çaplara sahip gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin zamana bağlı şişme davranışı.

Çalışmanın devamında gelişigüzel ve hizalanmış olmak üzere farklı fiber oryantasyona sahip örneklerin pH:1.2, pH:6.8 ve pH:7.4 ortamındaki davranışları incelenmiştir. Karşılaştırma yapabilmek amacıyla her iki düzen için 1-1.5 μm çap aralığına sahip G19-8:2 EtOH:DMF ve H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber örnekleri seçilmiştir. pH:1.2 ortamında her iki fiber oryantasyonunu için 2 sa sonunda bozunma meydana gelmemiş ve fiberler bütünlüğünü korumuştur.

pH:6.8 ortamında G19-8:2 EtOH:DMF kodlu örnek 2 dk içerisinde parçalanırken, hizalanmış düzende üretilen H19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber için bu süre yaklaşık 10 dk olmuştur (Şekil 4.10.2). pH:7.4 ortamında ise G19-8:2 EtOH:DMF kodlu fiber yaklaşık 40 sn içerisinde parçalanırken H19-8:2 EtOH:DMF kodlu örneğin parçalanma süresi yaklaşık 2 dk olmuştur. Fiberler pH:6.8 ve pH:7.4 ortamında hızlı bir bozunma sergilediği için şişme davranışları incelenememiştir. pH:1.2 ortamında ise hizalanmış düzende fibere ait şişme miktarı yaklaşık %87,11 olarak ölçülürken bu değer gelişigüzel fiber oryantasyonuna sahip fiberler için %94,13 olarak ölçülmüştür. Gelişigüzel düzende üretilen fiberlerin hizalanmış düzende üretilen fiberlere kıyasla daha çok şiştiği görülmüştür. Gelişigüzel düzende fiber üretimi sırasında fiberler toplayıcı üzerinde yöntemin doğası gereği gelişigüzel düzende toplanacağı için fiberler arası boşluklar yapıyı gözenekli kılmaktadır.

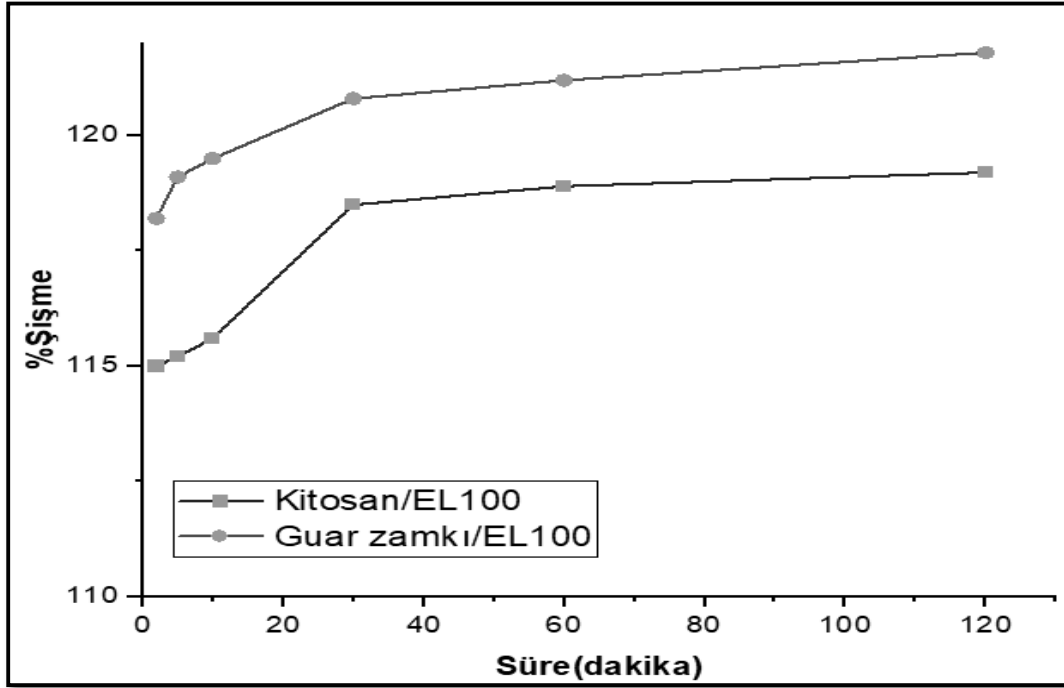
Ancak hizalanmış düzende fiberler belirli bir düzende toplanacak ve tek bir yönde istifleneceği için bu boşluklar görülmemektedir. Dolayısıyla pH ortamı gelişigüzel düzende fiberlerde gözenekten de fiber yapıya ortam girişi olduğundan daha hızlı bozunma ve daha fazla şişme görülmüştür (Şekil 4.8.2).



Şekil 4.8.2: pH:1.2 ortamında gelişigüzel ve hizalanmış düzende üretilen fiberlerin zamana bağlı şişme davranışı.

Doğal polimerlerin fiber yapısına katılmasının bozunma ve şişme üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda fiberlerin saf EL100 fiberlerine benzer şekilde bozunma davranışı gösterdiği ancak şişme miktarının guar zamkı/EL100 fiberleri için

%121,8'e kitosan/EL100 fiberleri için de %119.2'ye yükseldiği görülmüştür (Şekil 4.8.3). Şişmede meydana gelen bu artışın sebebi doğal polimerlerin yapısında bulunan hidrojen bağları sebebiyle daha fazla ortam emilimi olarak açıklanmıştır.



Şekil 4.8.3: pH:1.2 ortamında kitosan/EL100 ve guar zamkı/EL100 fiberlerin zamana bağlı şişme davranışı.

5. GENEL SONUÇLAR

Tez kapsamında, pH ve kolonik enzimlere duyarlı bir formülasyon geliştirmek amacıyla EL100 tabanlı nano ve mikro boyutta fiberlerin üretimi araştırılmıştır. Üretim sırasında farklı çözücü oranları çözücü türü ve bileşimi ile birlikte farklı işlem parametreleri (akış hızı ve voltaj) denenerek elektroegirme sürecine ve fiber morfolojisi etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca farklı toplayıcı türleri kullanılarak gelişigüzel ve hizalanmış düzende fiberlerin üretimi de çalışma kapsamında gerçekleştirilmiştir. Böylece farklı fiber oryantasyonunun mekanik dayanıma, pH ortamında şişme ve bozunma davranışına etkisi incelenmiştir. Ayrıca çekirdek/kabuk yapıda fiberlerin üretimi gerçekleştirilmiş ve pH ortamında şişme ve bozunma davranışları incelenmiştir. Tüm üretim koşulları için morfolojik, mekanik, kimyasal ve termal karakterizasyonlar yapılmıştır.

- Çözücü bileşimleri (EtOH, MeOH, EtOH:DMF, MeOH:DMF, EtOH:DMAc ve MeOH:DMAc) değiştirilerek gelişigüzel ve hizalanmış düzende fiberler üretilmiştir.
- Çözücü oranı değiştirilerek (5:5, 7:3, 8:2 ve 9:1) fiber üretimi gelişigüzel ve hizalanmış düzende gerçekleştirilmiştir.
- Eş eksenli elektroegirme yöntemi ile kitosan/EL100 ve guar zmkı/EL100 çekirdek kabuk yapıdaki fiberler başarılı bir şekilde üretilmiştir.
- Morfolojik açıdan düzgün ve boncuk içermeyen gelişigüzel ve hizalanmış düzende nano ve mikro çap aralığına sahip fiberlerin üretimi gerçekleşmiştir.
- TEM analizi ile fiberlerin çekirdek/kabuk yapısı görüntülenmiş ve guar zmkı ve kitosanın enkapsülasyonu başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir.
- Üretilen fiberlerin mekanik dayanımı incelenmek amacıyla çekme-germe testi uygulanmış ve hizalanmanın fiberlerin mekanik dayanımını arttırdığı görülmüştür.
- Fiberlerin XRD analizi ile içerdikleri polimerlerin (EL100, guar zmkı ve kitosan) yarı kristalin yapıda olduğu görülmüştür.
- Fiberlerin ısı karakterizasyonları TGA ve DSC analizi ile yapılmış endotermik bantlar gösterdiği görülmüş ayrıca camsı geçiş sıcaklığı ve erime sıcaklığı analiz edilmiştir.
- Üretilen fiberlerin pH:1.2, pH:6.8 ve pH:7.4 ortamında şişme ve bozunma davranışlarının incelenmiş ve şişmenin en fazla guar zmkı ve kitosan içeren fiberlerde olduğu görülmüştür.

KAYNAKÇA

- [1] **Sinha, V. R., & Kumria, R.** (2001). Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 224(1-2), 19-38.
- [2] **Amidon, S., Brown, J. E., & Dave, V. S.** (2015). Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. *Aaps Pharmscitech*, 16, 731-741.
- [3] **Griffin, B. T., Guo, J., Presas, E., Donovan, M. D., Alonso, M. J., & O'Driscoll, C. M.** (2016). Pharmacokinetic, pharmacodynamic and biodistribution following oral administration of nanocarriers containing peptide and protein drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 106, 367-380.
- [4] **Kotla, N. G., Rana, S., Sivaraman, G., Sunnapu, O., Vemula, P. K., Pandit, A., & Rochev, Y.** (2019). Bioresponsive drug delivery systems in intestinal inflammation: State-of-the-art and future perspectives. *Advanced drug delivery reviews*, 146, 248-266.
- [5] **Cho, K., Wang, X. U., Nie, S., Chen, Z., & Shin, D. M.** (2008). Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research*, 14(5), 1310-1316.
- [6] **Tarhan, Ö.R.** Erişim: 15.11.2023. <<https://www.turkcerrahi.com/makaleler/kolon-rektum-ve-anus/kolon-anatomisi/>>
- [7] **Nightingale, J. M., & Spiller, R.** (2023). Normal intestinal anatomy and physiology. In *Intestinal Failure* (pp. 13-33). Cham: Springer International Publishing.
- [8] **Harkins, J. M., & Sajjad, H.** (2019). Anatomy, abdomen and pelvis, sigmoid colon.
- [9] **Bazira, J.P.** (2023). Anatomy of the caecum, appendix, and colon, *Surgery* (Oxford) 41(1), 1-6.
- [10] **Eray, İ.C.** (2009). DENEYSEL KOLİT MODELİ ÜZERİNE GLUTAMİN, N-ASETİL SİSTEİN VE İNTRAREKTAL METOTREKSAT'IN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ, Çukurova Üniversitesi, Adana.
- [11] **Feng, K., Wei, Y. S., Hu, T. G., Linhardt, R. J., Zong, M. H., & Wu, H.** (2020). Colon-targeted delivery systems for nutraceuticals: A review of current vehicles, evaluation methods and future prospects. *Trends in Food Science & Technology*, 102, 203-222
- [12] **Matsuzaki, T., Takagi, A., Ikemura, H., Matsuguchi, T., & Yokokura, T.** (2007). Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. *The Journal of nutrition*, 137(3), 798S-802S
- [13] **Müller, M., Canfora, E. E., & Blaak, E. E.** (2018). Gastrointestinal transit time, glucose homeostasis and metabolic health: modulation by dietary fibers. *Nutrients*, 10(3), 275
- [14] **Yang, L.** (2008). Biorelevant dissolution testing of colon-specific delivery systems activated by colonic microflora. *Journal of Controlled Release*, 125(2), 77-86

- [15] **Xiao, M., Wang, Z., Li, C., Zhang, K., Hou, Z., Sun, S., & Yang, L.** (2024). Recent advances in drug delivery systems based on natural and synthetic polymers for treating obesity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 129311.
- [16] **Hua, S., Marks, E., Schneider, J. J., & Keely, S.** (2015). Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*, 11(5), 1117-1132.
- [17] **Lee, Y. Y., Erdogan, A., & Rao, S. S.** (2014). How to assess regional and whole gut transit time with wireless motility capsule. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 20(2), 265
- [18] **Song, B. K., Cho, K. O., Jo, Y., Oh, J. W., & Kim, Y. S.** (2012). Colon transit time according to physical activity level in adults. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 18(1), 64
- [19] **Arhan, P., Devroede, G., Jehannin, B., Lanza, M., Faverdin, C., Dornic, C., ... & Pellerin, D.** (1981). Segmental colonic transit time. *Diseases of the Colon & Rectum*, 24, 625-629.
- [20] **Korkmaz, M.** (2011). Kabızlık yakınması olan hastanın birinci basamakta yönetimi. *Konuralp Medical Journal*, 3(3), 35-41
- [21] **Yalaki, S., YALÇIN, M. S., Pulat, H., & İlhan, A.** (2020). Ülseratif kolit hastalarında değişen ne? Yeni tanı almış 99 vakanın retrospektif değerlendirilmesi. *Acta Medica Nicomedia*, 3(1), 20-24.
- [22] **OFLUOĞLU, D., KORAY, M. K., Baran, A., & TANYERİ, H.** (2010). CROHN HASTALIĞI: BİR OLGU NEDENİYLE. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 42(1-2), 35-39.
- [23] **Güner, A.** (2004). Crohn Hastalığının Etiyolojisinde Mycobacterium Paratuberculosis (Mycobacterium Avium SBSP Paratuberculosis)'in Rolü ve Besinlerle Bulaşma Riski. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(1), 48-54.
- [24] **Üçüncü, M. Z.** (2019). Kolorektal Kanserlerin Tanı ve Prognostik Takibinde Eski ve Yeni Serum Biyobelirteçleri: Sistematik İnceleme ve Meta-Analiz. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (9), 902-919.
- [25] **Aran, V., Victorino, A. P., Thuler, L. C., & Ferreira, C. G.** (2016). Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clinical colorectal cancer*, 15(3), 195-203
- [26] **Poláková, L., Širc, J., Hobzová, R., Cocârță, A. I., & Heřmánková, E.** (2019). Electrospun nanofibers for local anticancer therapy: Review of in vivo activity. *International journal of pharmaceutics*, 558, 268-283
- [27] **Şengel Türk, C. T., Hasçıçek, C., & Gönül, N.** (2006). Kolona hedeflenen ilaç taşıyıcı sistemler.

- [28] **Bak, A., Ashford, M., & Brayden, D. J.** (2018). Local delivery of macromolecules to treat diseases associated with the colon. *Advanced drug delivery reviews*, 136, 2-27.
- [29] **Meng, Y., Qiu, C., Li, X., McClements, D. J., Sang, S., Jiao, A., & Jin, Z.** (2024). Polysaccharide-based nano-delivery systems for encapsulation, delivery, and pH-responsive release of bioactive ingredients. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(1), 187-201.
- [30] **Kahraman, G.** Design of polymeric carrier containing boron for boron neutron capture therapy and its use in tissue cultures.
- [31] **Markovic, M., Ben-Shabat, S., & Dahan, A.** (2020). Prodrugs for improved drug delivery: lessons learned from recently developed and marketed products. *Pharmaceutics*, 12(11), 1031.
- [32] **Özdemir, Z., & Karakurt, A.** (2016). İlaç metabolizması ve farmasötik kimyada önemi. *Annals of Health Sciences Research*, 5(2), 35-46.
- [33] **Arévalo-Pérez, R., Maderuelo, C., & Lanao, J. M.** (2020). Recent advances in colon drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 327, 703-724.
- [34] **Lee, S. H., Bajracharya, R., Min, J. Y., Han, J. W., Park, B. J., & Han, H. K.** (2020). Strategic approaches for colon targeted drug delivery: an overview of recent advancements. *Pharmaceutics*, 12(1), 68.
- [35] **Simonsen, L., Hovgaard, L., Mortensen, P. B., & Brøndsted, H.** (1995). Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. V. Degradation in human intestinal incubation models. *European journal of pharmaceutical sciences*, 3(6), 329-337.
- [36] **Sharma, R., Kuche, K., Thakor, P., Bhavana, V., Srivastava, S., Mehra, N. K., & Jain, S.** (2022). Chondroitin Sulfate: Emerging biomaterial for biopharmaceutical purpose and tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*, 286, 119305.
- [37] **Naik, J. B., & Waghulde, M. R.** (2018). Development of vildagliptin loaded Eudragit® microspheres by screening design: In vitro evaluation. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 48, 627-637.
- [38] **Rashid, M., Kaur, V., Hallan, S. S., Sharma, S., & Mishra, N.** (2016). Microparticles as controlled drug delivery carrier for the treatment of ulcerative colitis: A brief review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(4), 458-472.
- [39] **Patra, C. N., Priya, R., Swain, S., Jena, G. K., Panigrahi, K. C., & Ghose, D.** (2017). Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 33-45.
- [40] **Moustafine, R. I., Kabanova, T. V., Kemenova, V. A., & Van den Mooter, G.** (2005). Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E100 with Eudragit L100. *Journal of controlled release*, 103(1), 191-198.

- [41] **Nikam, A., Sahoo, P. R., Musale, S., Pagar, R. R., Paiva-Santos, A. C., & Giram, P. S.** (2023). A Systematic Overview of Eudragit® Based Copolymer for Smart Healthcare. *Pharmaceutics*, 15(2), 587.
- [42] **AY, E. E.** (2008) ROMATİZMAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILACAK MODİFİYE SALIM SAĞLAYAN ORAL İLAÇ FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ.
- [43] **Qelliny, M. R., Elgarhy, O. H., Khaled, K. A., & Aly, U. F.** (2019). Colon drug delivery systems for the treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 164-184.
- [44] **Kamaly, N., Yameen, B., Wu, J., & Farokhzad, O. C.** (2016). Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chemical reviews*, 116(4), 2602-2663.
- [45] **Sardou, H. S., Vosough, P. R., Abbaspour, M., Akhgari, A., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A.** (2023). A review on curcumin colon-targeted oral drug delivery systems for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflammopharmacology*, 1-11.
- [46] **Patır, İ.** (2023). Polielektrolit nanolipozomlar ile havlıcan (*Alpinia officinarum* Hance) ekstraktının enkapsülasyonu, karakterizasyonu ve biyoerişilebilirliğinin analitik yöntemler ile araştırılması (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
- [47] **Naeem, M., Awan, U. A., Subhan, F., Cao, J., Hlaing, S. P., Lee, J., ... & Yoo, J. W.** (2020). Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: challenges and solutions. *Archives of pharmacal research*, 43, 153-169.
- [48] **Elumalai, K., Srinivasan, S., & Shanmugam, A.** (2024). Review of the efficacy of nanoparticle-based drug delivery systems for cancer treatment. *Biomedical Technology*, 5, 109-122.
- [49] **Karayeğen, G.** (2016). "Elektrik eğirme yöntemini kullanarak nanofiberlerin elektrik alan ile yönlendirme olasılığının araştırılması" Master's thesis, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [50] **Ünal, S.** (2020). Kolorektal Kanserlerin Lokal Tedavisinde Oral Uygulanabilen Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistem Geliştirilmesi ve İn Vitro/İN Vivo Değerlendirilmesi.
- [51] **ÇOBANOĞLU, E., & ŞENEL, S.** (2023). Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerinin İncelenmesinde Kullanılan İn Vitro Salım Testi Yöntemlerine Genel Bir Bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 43(1), 78-98.
- [52] **Brigger, I., Dubernet, C., & Couvreur, P.** (2012). Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 24-36.
- [53] **Fang, F., Li, M., Zhang, J., & Lee, C. S.** (2020). Different strategies for organic nanoparticle preparation in biomedicine. *ACS Materials Letters*, 2(5), 531-549.

- [54] **Alshammari, B. H., Lashin, M. M., Mahmood, M. A., Al-Mubaddel, F. S., Ilyas, N., Rahman, N., ... & Khan, R.** (2023). Organic and inorganic nanomaterials: fabrication, properties and applications. *RSC advances*, 13(20), 13735-13785.
- [55] **Bhatti, R., Shakeel, H., Malik, K., Qasim, M., Khan, M. A., Ahmed, N., & Jabeen, S.** (2022). Inorganic Nanoparticles: Toxic Effects, Mechanisms of Cytotoxicity and Phytochemical Interactions. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 12(4), 757.
- [56] **ÖZCAN, B., Esengül, K. I. R., BEZİR, N. Ç., KÖSEOĞLU, T. S., ÖZMEN, İ., & EVCİN, A.** (2022). Gümüş Nitrat Katkılı Modifiye Nanofiber Membranların Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Antibakteriyel Özellikleri. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 22(1), 57-67.
- [57] **Arslan, A., Şimşek, M., Aldemir, S. D., Kazaroğlu, N. M., & Gümüşderelioğlu, M.** (2014). Honey-based PET or PET/chitosan fibrous wound dressings: effect of honey on electrospinning process. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 25(10), 999-1012.
- [58] **Abadi, B., Goshtasbi, N., Bolourian, S., Tahsili, J., Adeli-Sardou, M., & Forootanfar, H.** (2022). Electrospun hybrid nanofibers: Fabrication, characterization, and biomedical applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 986975.
- [59] **Demirel, R. B.** (2018). *Elektroçekim yöntemi ile nanofiber üretimi ve uygulamaları* (Doctoral dissertation, Anadolu University (Turkey)).
- [60] **Üstündağ, G. Ç.** (2009). *Elektrospinning yöntemi ile biyomedikal kullanıma yönelik nanolif yüzey üretimi ve uygulaması* (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
- [61] **Rakhi, T., Pragati, M., Prerna, B., & Jyoti, S.** (2023). Multifaceted approach for nanofiber fabrication. In *Fiber and Textile Engineering in Drug Delivery Systems* (pp. 253-283). Woodhead Publishing.
- [62] **Şimşek, M.** (2018). *Elektroçekim Yöntemi ile Fibröz Doku İskelelerinin Üretimi*. *Natural and Applied Sciences Journal*, 1(1), 31-34.
- [63] **Yu, D. G., & Huang, C.** (2023). Electrospun biomolecule-based drug delivery systems. *Biomolecules*, 13(7), 1152.
- [64] **Zhao, K., Kang, S. X., Yang, Y. Y., & Yu, D. G.** (2021). Electrospun functional nanofiber membrane for antibiotic removal in water. *Polymers*, 13(2), 226.
- [65] **Nasufbeyoğlu, R. M.** (2022). *Bir Dizi Yeni Aşı Kopolimerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Elektroçekim Yöntemi İle Nano/Mikrofiberlerinin Elde Edilmesi* (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [66] **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*, 7(2_suppl), 155892501200702S10.

- [67] Subbiah, T., Bhat, G. S., Tock, R. W., Parameswaran, S., & Ramkumar, S. S. (2005). Electrospinning of nanofibers. *Journal of applied polymer science*, 96(2), 557-569
- [68] Uhljar, L. É., & Ambrus, R. (2023). Electrospinning of Potential Medical Devices (Wound Dressings, Tissue Engineering Scaffolds, Face Masks) and Their Regulatory Approach. *Pharmaceutics*, 15(2), 417.
- [69] Yılmaz, M., & Altan, A. (2017). ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİNE DAYALI NANOSENSÖRLERİN GIDA ALANINDAKİ UYGULAMALARI. *GIDA/The Journal of FOOD*, 42(6).
- [70] Gümüşderelioğlu, M. (2010). Doku mühendisliği ve ürünleri. *Bilim. Tek.*, 516, 71.
- [71] Gaydhane, M. K., Sharma, C. S., & Majumdar, S. (2023). Electrospun nanofibres in drug delivery: advances in controlled release strategies. *RSC advances*, 13(11), 7312-7328
- [72] Guo, Y., Wang, X., Shen, Y., Dong, K., Shen, L., & Alzalab, A. A. A. (2022). Research progress, models and simulation of electrospinning technology: A review. *Journal of Materials Science*, 1-47.
- [73] Chou, C. M., Liu, Y. T., Wei, P. C., Li, Y. J., Kung, Y. H., Hsiao, V. K., & Chu, C. C. (2022). Scalable and Blue Photoluminescence Emissions of (C₄H₉NH₃)₂PbBr₄ 2D Perovskite Fabricated by the Dip-Coating Method Using a Co-Solvent System. *Crystals*, 12(3), 418.
- [74] Mirbagheri, M., Mohebbi-Kalhari, D., & Jirofti, N. (2017). Evaluation of mechanical properties and medical applications of polycaprolactone small diameter artificial blood vessels. *International Journal of Basic Science in Medicine*, 2(1), 58-70.
- [75] Li, H., & Yang, W. (2016). Electrospinning technology in non-woven fabric manufacturing. *Non-woven fabrics*, 33.
- [76] Liu, Z., Ju, K., Wang, Z., Li, W., Ke, H., & He, J. (2019). Electrospun jets number and nanofiber morphology effected by voltage value: Numerical simulation and experimental verification. *Nanoscale research letters*, 14, 1-9.
- [77] Zdraveva, E., & Mijovic, B. (2018, April). Parameters dependence of fibers diameter and pores area in electrospinning. In *Advanced Engineering Forum* (Vol. 26, pp. 67-73). Trans Tech Publications Ltd.
- [78] Tajanlangit, G. M. A., & Diaz, L. J. L. (2020). Effect of Processing Parameters on the Diameter and Morphology of Electrospun Iron-Modified Montmorillonite (Fe-MMT)/Polycaprolactone Nanofibers. *Key Engineering Materials*, 846, 14-22.
- [79] Doğan, Y. K., Demirural, A., & Baykara, T. (2019). Single-needle electrospinning of PVA hollow nanofibers for core-shell structures. *SN Applied Sciences*, 1, 1-7.

- [80] **He, H., Kara, Y., & Molnar, K.** (2019). Effect of needle characteristic on fibrous PEO produced by electrospinning. *Resolution and Discovery*, 4(1), 7-11.
- [81] **Gündüz, G., Çolak, Ü., & Maviş, B.** (2009). Elektroegirme yöntemi ile nanokablo üretimi.
- [82] **Raksa, A., Numpaisal, P. O., & Ruksakulpiwat, Y.** (2021). The effect of humidity during electrospinning on morphology and mechanical properties of SF/PVA nanofibers. *Materials Today: Proceedings*, 47, 3458-3461.
- [83] **Park, B. K., & Um, I. C.** (2021). Effect of relative humidity on the electrospinning performance of regenerated silk Solution. *Polymers*, 13(15), 2479.
- [84] **Nikmaram, N., Roohinejad, S., Hashemi, S., Koubaa, M., Barba, F. J., Abbaspourrad, A., & Greiner, R.** (2017). Emulsion-based systems for fabrication of electrospun nanofibers: Food, pharmaceutical and biomedical applications. *RSC advances*, 7(46), 28951-28964.
- [85] **Aytac, Z., & Uyar, T.** (2018). Applications of core-shell nanofibers: Drug and biomolecules release and gene therapy. In *Core-shell nanostructures for drug delivery and theranostics* (pp. 375-404). Woodhead Publishing.
- [86] **Meng, Z. X., Xu, X. X., Zheng, W., Zhou, H. M., Li, L., Zheng, Y. F., & Lou, X.** (2011). Preparation and characterization of electrospun PLGA/gelatin nanofibers as a potential drug delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 84(1), 97-102.
- [87] **Kim, K., Luu, Y. K., Chang, C., Fang, D., Hsiao, B. S., Chu, B., & Hadjiargyrou, M.** (2004). Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly (lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds. *Journal of controlled release*, 98(1), 47-56.
- [88] **Jannesari, M., Varshosaz, J., Morshed, M., & Zamani, M.** (2011). Composite poly (vinyl alcohol)/poly (vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. *International journal of nanomedicine*, 993-1003.
- [89] **Mateo, C., Palomo, J. M., Fernandez-Lorente, G., Guisan, J. M., & Fernandez-Lafuente, R.** (2007). Improvement of enzyme activity, stability and selectivity via immobilization techniques. *Enzyme and microbial technology*, 40(6), 1451-1463.
- [90] **Llorens, E., Ibañez, H., Del Valle, L. J., & Puiggali, J.** (2015). Biocompatibility and drug release behavior of scaffolds prepared by coaxial electrospinning of poly (butylene succinate) and polyethylene glycol. *Materials Science and Engineering: C*, 49, 472-484.
- [91] **Sun, Z., Zussman, E., Yarin, A. L., Wendorff, J. H., & Greiner, A.** (2003). Compound core-shell polymer nanofibers by co-electrospinning. *Advanced materials*, 15(22), 1929-1932.
- [92] **Li, J., Liu, Y., & Abdelhakim, H. E.** (2022). Drug delivery applications of coaxial electrospun nanofibres in cancer therapy. *Molecules*, 27(6), 1803.

- [93] **Zhu, T., Chen, S., Li, W., Lou, J., & Wang, J.** (2015). Flurbiprofen axetil loaded coaxial electrospun poly (vinyl pyrrolidone)–nanopoly (lactic-co-glycolic acid) core–shell composite nanofibers: Preparation, characterization, and anti-adhesion activity. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(22).
- [94] **Tian, L., Prabhakaran, M. P., Ding, X., & Ramakrishna, S.** (2013). Biocompatibility evaluation of emulsion electrospun nanofibers using osteoblasts for bone tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 24(17), 1952-1968.
- [95] **Li, X., Su, Y., Liu, S., Tan, L., Mo, X., & Ramakrishna, S.** (2010). Encapsulation of proteins in poly (l-lactide-co-caprolactone) fibers by emulsion electrospinning. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 75(2), 418-424.
- [96] **Morie, A., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G.** (2016). Nanofibers as novel drug carrier—an overview. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(1), 135-143.
- [97] **Aytac, Z., Ipek, S., Erol, I., Durgun, E., & Uyar, T.** (2019). Fast-dissolving electrospun gelatin nanofibers encapsulating ciprofloxacin/cyclodextrin inclusion complex. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 178, 129-136.
- [98] **Sundararaj, S. C., Thomas, M. V., Peyyala, R., Dziubla, T. D., & Puleo, D. A.** (2013). Design of a multiple drug delivery system directed at periodontitis. *Biomaterials*, 34(34), 8835-8842.
- [99] **Yang, Y., Chen, W., Wang, M., Shen, J., Tang, Z., Qin, Y., & Yu, D. G.** (2023). Engineered Shellac Beads-On-The-String Fibers Using Triaxial Electrospinning for Improved Colon-Targeted Drug Delivery. *Polymers*, 15(10), 2237.
- [100] **Huang, Z. X., Wu, J. W., Wong, S. C., Qu, J. P., & Srivatsan, T. S.** (2018). The technique of electrospinning for manufacturing core-shell nanofibers. *Materials and Manufacturing Processes*, 33(2), 202-219.
- [101] **Ball, C., & Woodrow, K. A.** (2014). Electrospun solid dispersions of maraviroc for rapid intravaginal preexposure prophylaxis of HIV. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(8), 4855-4865.
- [102] **E.A. Krogstad, K.A. Woodrow,** Manufacturing scale-up of electrospun poly(vinyl alcohol) fibers containing tenofovir for vaginal drug delivery, *International journal of pharmaceutics* 475(1-2) (2014) 282-91.
- [103] **Ball, C., Krogstad, E., Chaowanachan, T., & Woodrow, K. A.** (2012). Drug-eluting fibers for HIV-1 inhibition and contraception. *PloS one*, 7(11), e49792.

- [104] **Blakney, A. K., Ball, C., Krogstad, E. A., & Woodrow, K. A.** (2013). Electrospun fibers for vaginal anti-HIV drug delivery. *Antiviral research*, 100, S9-S16.
- [105] **Falde, E. J., Freedman, J. D., Herrera, V. L., Yohe, S. T., Colson, Y. L., & Grinstaff, M. W.** (2015). Layered superhydrophobic meshes for controlled drug release. *Journal of controlled release*, 214, 23-29.
- [106] **Su, Z., Ding, J., & Wei, G.** (2014). Electrospinning: A facile technique for fabricating polymeric nanofibers doped with carbon nanotubes and metallic nanoparticles for sensor applications. *Rsc Advances*, 4(94), 52598-52610.
- [107] **Luo, X., Xie, C., Wang, H., Liu, C., Yan, S., & Li, X.** (2012). Antitumor activities of emulsion electrospun fibers with core loading of hydroxycamptothecin via intratumoral implantation. *International journal of pharmaceutics*, 425(1-2), 19-28.
- [108] **Xie, C., Li, X., Luo, X., Yang, Y., Cui, W., Zou, J., & Zhou, S.** (2010). Release modulation and cytotoxicity of hydroxycamptothecin-loaded electrospun fibers with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inoculations. *International journal of pharmaceutics*, 391(1-2), 55-64.
- [109] **Ranjbar-Mohammadi, M., Zamani, M., Prabhakaran, M. P., Bahrami, S. H., & Ramakrishna, S.** (2016). Electrospinning of PLGA/gum tragacanth nanofibers containing tetracycline hydrochloride for periodontal regeneration. *Materials Science and Engineering: C*, 58, 521-531.
- [110] **Ma, G., Liu, Y., Peng, C., Fang, D., He, B., & Nie, J.** (2011). Paclitaxel loaded electrospun porous nanofibers as mat potential application for chemotherapy against prostate cancer. *Carbohydrate polymers*, 86(2), 505-512.
- [111] **Xu, H., Lu, X., Li, J., Ding, D., Wang, H., Li, X., & Xie, W.** (2017). Superior antitumor effect of extremely high drug loading self-assembled paclitaxel nanofibers. *International journal of pharmaceutics*, 526(1-2), 217-224.
- [112] **McDonald, P. F., Lyons, J. G., Geever, L. M., & Higginbotham, C. L.** (2010). In vitro degradation and drug release from polymer blends based on poly (dl-lactide), poly (l-lactide-glycolide) and poly (ϵ -caprolactone). *Journal of materials science*, 45, 1284-1292.
- [113] **Neuse, E. W.** (2008). Synthetic polymers as drug-delivery vehicles in medicine. *Metal-based drugs*, 2008.
- [114] **Chan, J. M., Valencia, P. M., Zhang, L., Langer, R., & Farokhzad, O. C.** (2010). Polymeric nanoparticles for drug delivery. *Cancer Nanotechnology: Methods and Protocols*, 163-175.
- [115] **Aravamudhan, A., Ramos, D. M., Nada, A. A., & Kumbar, S. G.** (2014). Natural polymers: polysaccharides and their derivatives for biomedical applications. In *Natural and synthetic biomedical polymers* (pp. 67-89). Elsevier.

- [116] Tokunaga, S., Ono, K., Ito, S., Sharmin, T., Kato, T., Irie, K., ... & Mishima, K. (2021). Microencapsulation of drug with enteric polymer Eudragit L100 for controlled release using the particles from gas saturated solutions (PGSS) process. *The Journal of Supercritical Fluids*, 167, 105044.
- [117] Elmowafy, M., Alhakamy, N. A., Shalaby, K., Alshehri, S., Ali, H. M., Mohammed, E. F., ... & Zafar, A. (2021). Hybrid polylactic acid/Eudragit L100 nanoparticles: A promising system for enhancement of bioavailability and pharmacodynamic efficacy of luteolin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 65, 102727.
- [118] Thakral, S., Thakral, N. K., & Majumdar, D. K. (2013). Eudragit®: a technology evaluation. *Expert opinion on drug delivery*, 10(1), 131-149.
- [119] Widjaja, M., Gan, J., Talpaneni, J. S. R., & Tjandrawinata, R. R. (2018). Determination of eudragit® L100 in an enteric-coated tablet formulation using size-exclusion chromatography with charged-aerosol detection. *Scientia Pharmaceutica*, 86(3), 38.
- [120] Shen, X. X., Yu, D. G., Zhu, L. M., & Branford-White, C. (2009). Preparation and characterization of ultrafine Eudragit L100 fibers via electrospinning. In *2009 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering* (pp. 1-4). IEEE.
- [121] Sahle, FF, Balzus, B., Gerecke, C., Kleuser, B. ve Bodmeier, R. (2016). PH'a bağlı hedefleme potansiyeline sahip dermal taşıyıcılar olarak polimerik enterik nanopartiküllerin formülasyonu ve in vitro değerlendirilmesi. *Avrupa Farmasötik Bilimler Dergisi* , 92 , 98-109.
- [122] Reda, R. I., Wen, M. M., & El-Kamel, A. H. (2017). Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis. *International journal of nanomedicine*, 2335-2351.
- [123] Han, D., & Steckl, A. J. (2017). Selective pH-responsive core-sheath nanofiber membranes for chem/bio/med applications: targeted delivery of functional molecules. *ACS applied materials & interfaces*, 9(49), 42653-42660.
- [124] Yu, D. G., Xu, Y., Li, Z., Du, L. P., Zhao, B. G., & Wang, X. (2014). Coaxial electrospinning with mixed solvents: from flat to round eudragit L100 nanofibers for better colon-targeted sustained drug release profiles. *Journal of Nanomaterials*, 2014.
- [125] Abdi, M., Zakeri-Milani, P., & Ghorbani, M. (2023). Designing and Evaluating pH-Responsive Electrospun Eudragit® L-100/Hydroxypropyl Methyl Cellulose Composite Mats for Release of Propolis as a Novel Wound Dressing. *Journal of Polymers and the Environment*, 1-15.
- [126] Rachmilewitz, D. (1989). Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *British Medical Journal*, 298(6666), 82-86.

- [127] Vlachou, M., Kikionis, S., Siamidi, A., Kyriakou, S., Tsotinis, A., Ioannou, E. ve Roussis, V. (2019). Eudragit® bazlı elektrospun nanolifli matların geliştirilmesi ve karakterizasyonu ve bunların, furosemidin değiştirilmiş salınımı için nanofiber tabletler halinde formülasyonu. *Eczacılık*, 11 (9), 480.
- [128] Khan, M. Z. I., Štedul, H. P., & Kurjaković, N. (2000). A pH-dependent colon-targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. II. Manipulation of drug release using Eudragit® L100 and Eudragit S100 combinations. *Drug Development and industrial pharmacy*, 26(5), 549-554.
- [129] Mastiholimath, V. S., Dandagi, P. M., Jain, S. S., Gadad, A. P., & Kulkarni, A. R. (2007). Time and pH dependent colon specific, pulsatile delivery of theophylline for nocturnal asthma. *International journal of pharmaceutics*, 328(1), 49-56.
- [130] Belli, A., & Çelik, Y. G. (2012). Biyopolimerik kitosan ve kullanım alanları. *Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri*.
- [131] KUZGUN, N. K., & İNANLI, A. G. (2013). Kitosan üretimi ve özellikleri ile kitosanın kullanım alanları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (2), 16-21.
- [132] Kulkarni, N., Jain, P., Shindikar, A., Suryawanshi, P., & Thorat, N. (2022). Advances in the colon-targeted chitosan based multiunit drug delivery systems for the treatment of inflammatory bowel disease. *Carbohydrate Polymers*, 288, 119351.
- [133] George, A., Shah, P. A., & Shrivastav, P. S. (2019). Guar gum: Versatile natural polymer for drug delivery applications. *European Polymer Journal*, 112, 722-735.
- [134] Krstonošić, V., Jovičić-Bata, J., Maravić, N., Nikolić, I., & Dokić, L. (2021). Rheology, structure, and sensory perception of hydrocolloids. In *Food structure and functionality* (pp. 23-47). Academic Press.
- [135] Mudgil, D., Barak, S., & Khatkar, B. S. (2014). Guar gum: processing, properties and food applications—a review. *Journal of food science and technology*, 51, 409-418.
- [136] Verma, D., & Sharma, S. K. (2021). Recent advances in guar gum based drug delivery systems and their administrative routes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 181, 653-671.
- [137] Garg, S. S., & Gupta, J. (2023). Guar gum-based nanoformulations: Implications for improving drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*.
- [138] Prabakaran, M. (2011). Prospective of guar gum and its derivatives as controlled drug delivery systems. *International journal of biological macromolecules*, 49(2), 117-124.
- [139] Giram, P. S., Shitole, A., Nande, S. S., Sharma, N., & Garnaik, B. (2018). Fast dissolving moxifloxacin hydrochloride antibiotic drug from electrospun Eudragit L-100 nonwoven nanofibrous Mats. *Materials Science and Engineering: C*, 92, 526-539.
- [140] Zargham, S., Bazgir, S., Tavakoli, A., Rashidi, A. S., & Damerchely, R. (2012). The effect of flow rate on morphology and deposition area of electrospun nylon 6 nanofiber. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 7(4), 155892501200700414.
- [141] Samadian, F., & Beygi-Khosrowshahi, Y. (2024). Development of wound healing scaffold using ZnO and TiO₂ nanoparticles.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Merve KARATAŞ

Öğrenim Durumu:

- **Lisans:** İnönü Üniversitesi/Biyomedikal Mühendisliği (2020)

Mesleki Deneyimler:

- Linatek Teknoloji / Stajyer Mühendis (2019)
- Linatek Teknoloji / İntör Mühendis (2020)

