



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**EPİLEPSİ TEDAVİSİNE YÖNELİK
ETOSÜKSİMİD İÇEREN POLİLAKTİK
ASİT/BİZMUT FERRİT FİBER YAPILARIN
ÜRETİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU**

İZEL YİĞİT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

EŞ-DANIŞMAN

Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN

İSTANBUL, 2024



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**EPİLEPSİ TEDAVİSİNE YÖNELİK
ETOSÜKSİMİD İÇEREN POLİLAKTİK
ASİT/BİZMUT FERRİT FİBER YAPILARIN
ÜRETİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU**

İZEL YİĞİT
(533320018)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

EŞ-DANIŞMAN

Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN

İSTANBUL, 2024

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi İzel YİĞİT' in “**Epilepsi Tedavisine Yönelik Etosüksimid İçeren Polilaktik Asit/Bizmut Ferrit Fiber Yapıların Üretilmesi ve Karakterizasyonu**” başlıklı tez çalışması, tarihinde savunulmuş ve jüri üyeleri tarafından başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

(Danışman)

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

(Üye)

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

(Üye)

Yıldız Teknik Üniversitesi

ONAY

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile İzel YİĞİT' in Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programında Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Bülent EKİCİ

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım sürecinde bilgi birikimini, deneyim ve hoşgörüsünü esirgemeyen, tezimin her aşamasında tecrübesiyle yönlendirerek destek olan, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Songül Ulağ'a ve tezimin tamamlanmasına olan katkılarından ve desteğinden dolayı eş danışmanım Prof. Dr. Rezzan Gülhan' a teşekkür ederim.

Bu sürece girmeme vesile olan ve tarafıma sunulan laboratuvar imkânlarından dolayı sayın Prof. Dr. Oğuzhan Gündüz' e teşekkür ederim.

Çalışmalarım için hücre testi konusunda sağlamış olduğu imkanlardan, güler yüzü, samimiyeti ve desteğinden dolayı sevgili Doç. Dr. Banu Aydın' a ve Zehra Kanlı' ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans süresince yanımda olduğunu hissettiren ve bu süreçte bana destek olan değerli arkadaşlarım Kudret İrem Deniz ve Gözde Yılmaz' a teşekkür ederim.

Şişme ve degradasyon testlerimde yardımcı olan Yeliz Göyük' e teşekkür ederim.

Tez sürecimde manevi olarak desteklerini hep hissettiğim, canım arkadaşlarım Mehmet Gürsoy, Alparslan Yarıktaş ve Burcu Demirci' ye çok teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca desteklerini eksik etmeyen, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, bana mutluluk ve güç veren Annem' e, Babam' a ve canım kardeşlerime varlıkları için çok teşekkür ederim.

“Epilepsi Tedavisine Yönelik Etosüksimid İçeren Polilaktik Asit/Bizmut Ferrit Fiber Yapıların Üretilmesi ve Karakterizasyonu” konusu üzerine çalıştığım tezime maddi destekleri dolayısı ile Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: 10943) teşekkür ederim.

Şubat 2024

İzel YİĞİT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SEMBOLLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
TABLO LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Nörolojik Hastalıklar	2
1.1.2. Alzheimer	3
1.1.3. Demans	3
1.1.4. Epilepsi	4
1.2. Epilepsi Tedavi Yöntemleri.....	5
1.3. Anti-Epileptik İlaçlar	6
1.3.1. Etosüksimid	6
1.4. Doku Mühendisliği Uygulamaları, Alternatif Çözümler.....	7
1.5. Polilaktik Asit (PLA).....	8
1.6. Bizmut Ferrit	9
1.7. İlaç Taşıma Yönteminde Fiber Kullanımı	10
1.8. Epilepsi Tedavisinde Fiber Kullanımı	11
1.9. Fiber Oluşum Yöntemleri	12
1.9.1. Elektroegirme	12
2. MATERYAL VE YÖNTEM	13
2.1. Kullanılan Malzemeler	13
2.2. Bizmut Ferrit (BFO) Sentezi	14
2.3. PLA, BFO ve İlaç Yüklü Çözeltilerin Hazırlanması	14
2.4. Elektro-Eğirme Yöntemi ile BFO ve Etosüksimid Yüklü PLA Fiberlerin Üretimi	15
2.5. Üretilen Fiberlerin in Vitro karakterizasyonu	16
2.5.1. Üretilen fiberlerin morfolojik analizi (sem)	16
2.5.2. Üretilen fiberlerin kimyasal analizi (ftır).....	16
2.5.3. Üretilen fiberlerin termal analizi (dsc)	16
2.5.4. Üretilen fiberlerin mekanik analizi.....	16
2.6. İlacın Fiberlerden In Vitro Ortamda Salımının İncelenmesi	17

2.6.1. Elektrik kontrolsüz ilaç salımın incelenmesi.....	17
2.6.2. Elektrik kontrolü altında ilaç salımın incelenmesi	17
2.7. Üretilen Fiberlerin Biyouyumluluk Testinin Yapılması.....	17
2.7.1. MTT testi	17
2.7.2. Floresan boyama tekniği.....	18
2.8. Üretilen Fiberlerin Şişme ve Bozunma Testlerinin Yapılması.....	18
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	19
3.1. Fiberlerin Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi	19
3.2. Fiberlerin Kimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	22
3.3. Fiberlerin Termal Özelliklerinin Analiz Edilmesi.....	24
3.4. Fiberlerin Mekanik Özelliklerinin Analiz Edilmesi	25
3.5. İlaç Yüklü Fiberlerin In Vitro Ortamda Elektrik Kontrolsüz İlaç Salımının Analizi	28
3.6. İlaç Yüklü Fiberlerin In Vitro Ortamda Elektrik Kontrol Altında İlaç Salımının Analizi	30
3.7. Fiberlerin Biyouyumluluk Test Sonuçlarının İncelenmesi.....	31
3.8. Fiberlerin Şişme ve Bozunma Davranışlarının İncelenmesi	34
4.SONUÇLAR.....	36
KAYNAKLAR.....	37
ÖZGEÇMİŞ	44

ÖZET

EPILEPSİ TEDAVİSİNE YÖNELİK ETOSÜKSİMİD İÇEREN POLİLAKTİK ASİT/BİZMUT FERRİT FİBER YAPILARIN ÜRETİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin yoğun ve tekrarlayan deşarjı nedeniyle beynin farklı bölgelerindeki sinir iletiminin bozulması sonucu ortaya çıkan ve belirtilerin bir kısmının nöbetlerle ortaya çıktığı bir hastalıktır. Tedavi için kullanılan antiepileptik ilaçların (AEİ) biyoyararlanımının düşük olması ve nöbet sırasında ilaçların ağız yoluyla uygulanamaması; yeni ilaç dağıtım sistemlerine olan ihtiyacı ortaya çıkarmıştır.

Bu çalışmada polilaktik asit (PLA)/bizmut ferrit (BFO, BiFeO₃) karışımına etosüksimid ilaç takviyesi sonrası yapılan testler ile epileptik nöbetler üzerine potansiyeli incelenmiştir. Öncelikle PLA ve farklı oranlarda BFO ile hazırlanan çözeltiye belirli oranda çözücü eklenerek elektroçirme yöntemi ile fiber üretilmiştir. PLA çözüldükten sonra elektroçirme yöntemi ile fiber oluşumu için optimum olacak şekilde belirli oranlarda 5 mg, 7,5 mg ve 10 mg BFO ilave edilerek bir çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerden elektroçirme ile elde edilen fiberlerin test sonuçları değerlendirilerek 5 mg BFO katkılı fiber seçilmiştir. İlaç yüklü fiberler, etosüksimid (ETX) ilacının farklı oranlarda (10 mg, 15 mg ve 20 mg) aynı prosedürlerle eklenmesiyle oluşturulmuştur. Fiberlerin morfolojik yapısı, taramalı elektron mikroskop (SEM) kullanılarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda gerek rahat üretim yapılabilmesi gerekse fiber boyutlarının homojen dağılımına bakıldığında, 5 mg BFO katkılı numune ile çalışmaya devam edilmiştir. Diferansiyal taramalı kalorimetre (DSC) kullanılarak fiberlerin termal özelliklerine bakıldığında, saf PLA' ya nazaran BFO ve ETX ilavesiyle birlikte T_g sıcaklıklarında bir azalma (40 °C), T_m sıcaklıklarında ise artış (155 °C) gözlenmiştir. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ile fiberlerin kimyasal özellikleri incelenmiş ve oluşan ana pik tüm numunelerde yaklaşık olarak 1750-1770 cm⁻¹ aralığında bir dalga boyu ölçülmüştür fakat oluşma sürelerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Çekme testi sonucunda mekanik özellikleri, en yüksek çekme dayanımı (2.04 ± 0.64 Mpa) % 10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX olarak karakterize edilmiştir. Vücut içi ortamı, fosfat tampon çözeltisi ile sağlanarak farklı zaman aralıklarında Ultraviyole (UV) -

Spektrofotometre ile elektrik kontrollü ve elektrik kontrolsüz ilaç salım özellikleri irdelenmiş ve ETX konsantrasyonu yükseldikçe ilaç salımda yavaşlama olduğu gözlenmiştir. Şişme davranışı ve son olarak insan nöroblastoma hücre hattı kültürü (SH-SY5Y) ile hücre canlılığı testi başarıyla tamamlanmıştır. Hücre canlılığı ve çoğalmasında artış ve aynı zamanda 8 günün sonunda en yüksek şişme oranı (%340) , %10 PLA/5 mg BFO/10 mg ETX (10) numunesinde gözlenmiştir. Sonuç olarak üretilen fiberlere, BFO ve etosüksimid ilavesi ile çekme mukavemetinde artış (sırasıyla; 2.49 ± 1.01 MPa ve 2.04 ± 0.64 MPa), elektrik kontrollü ve elektrik kontrolsüz ilaç salımını yavaşlatmış, şişme ve hücre test sonlarında kabul edilebilir (sırasıyla; %340 ve %120) sonuçlara ulaşılmıştır.



ABSTRACT

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF ETHOSUXIMIDE CONTAINING POLYLACTIC ACID / BISMUTH FERRITE FIBER STRUCTURES FOR EPILEPSY TREATMENT

Epilepsy is a disease that arises from the disruption of nerve conduction in different parts of the brain due to intense and repetitive discharge of nerve cells, and some of the symptoms manifest through seizures. The low bioavailability of antiepileptic drugs (AEDs) used for treatment and the inability to administer drugs orally during seizures have highlighted the need for new drug delivery systems.

Based on the results of a literature review, the objectives and goals of the thesis have been determined. In this study, the effect of ethoxysuccinimide drug supplementation to polylactic acid (PLA)/bismuth ferrite (BFO, BiFeO₃) mixture on epileptic seizures was investigated through tests conducted. Initially, fibers were produced using the electrospinning method by adding a certain amount of solvent to a solution prepared with PLA and different ratios of BFO. A solution was prepared by mixing 10% PLA into 20 ml of chloroform as the solvent. After dissolving PLA, a solution was prepared by adding 5 mg, 7.5 mg, and 10 mg of BFO in specific ratios to achieve optimum fiber formation using the electrospinning method. The test results of the fibers obtained by electrospinning from the prepared solutions were evaluated, and the fiber with 5 mg BFO addition was selected. Drug-loaded fibers were created by adding ethoxysuccinimide drug in different ratios (10 mg, 15 mg, and 20 mg) through the same procedures. The morphological structure of fibers was examined using scanning electron microscopy (SEM). Based on the examination results, both for ease of production and the homogeneous distribution of fiber sizes, the study continued with a sample containing 5 mg of BFO additive. When the thermal properties of fibers were investigated using differential scanning calorimetry (DSC), a decrease in T_g temperatures (40 °C) and an increase in T_m temperatures (155 °C) were observed with the addition of BFO and ETX compared to pure PLA. The chemical properties of fibers were examined using Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), and the resulting main peak was measured at approximately 1750-1770 cm^{-1} in all samples. However, differences were detected in the formation times. Mechanical properties were characterized through tensile testing, with

the highest tensile strength (2.04 ± 0.64 MPa) identified in the sample with 10% PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX. In an in vitro environment provided with a phosphate buffer solution, UV-Spectrophotometry was employed to examine the drug release properties at different time intervals, both electrically controlled and uncontrolled. It was observed that as the ETX concentration increased, there was a slowdown in drug release. Swelling behavior was investigated, and finally, a cell viability test with the human neuroblastoma cell line (SH-SY5Y) was successfully completed. An increase in cell viability and proliferation, along with the highest swelling ratio (%340), was observed in the sample with 10% PLA/5 mg BFO/10 mg ETX (10). In conclusion, the addition of BFO and ethosuximide to the produced fibers resulted in increased tensile strength (Successively; 2.49 ± 1.01 MPa and 2.04 ± 0.64 MPa.), slowed electrically controlled and uncontrolled drug release, and acceptable results in swelling and cell tests.

SEMBOLLER

g/mol	: Molar Ktle
T_c	: Curie Sıcaklığı
T_N	: Neel Sıcaklığı
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
°C	: Santigrad Derece
Hz	: Hertz
MHz	: Megahertz
Kv	: Kilovolt
cm	: Santimetre
kV/cm	: Kilovolt/santimetre
M	: Molar
g	: Gram
ml/h	: Mililitre/saat
°C/dk	: Santigrad derece/dakika
mm	: Milimetre
µg/mL	: Mikrogram/mililitre
nm	: Nanometre
V	: Volt
µl	: Mikrolitre
CO₂	: Karbondioksit
C	: Karbon
O	: Oksijen
CH₃	: Metil

T_m : Erime Sıcaklığı

T_g : Camlı Geçiş Sıcaklığı

MPa : Mega paskal

sn : Saniye



KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
İDE	: İlaça Dirençli Epilepsi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
PLA	: Polilaktik Asit
BFO	: Bizmut Ferrit
ETX	: Etosüksimid
PH	: Parkinson Hastalığı
LB	: Lewy cisimciği
A-SİN	: A sinüklein
AH	: Alzheimer Hastalığı
A β	: Amiloid β
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NÖİ	: Nöbet Önleyici İlaç
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
VSS	: Vagal Sinir Stimülasyonu
HDM	: Hücre Dışı Matris
RT	: Oda Sıcaklığında
SH-SY5Y	: Nöroblastoma Hücre Hattı Kültürü
UV	: Ultraviyole
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
XRD	: X-ışını Kırınımı
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
TEM	: Transmisyon Elektron Mikroskobu

1D	: Tek Boyutlu
NH	: Nörodejeneratif Hastalıklar
HH	: Huntington Hastalığı
PEO	: Polietilen Oksit
USES	: Elektrospinning Cihazı
PBS	: Fosfat Tampon Çözeltisi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kıızıl Ötesi
DSC	: Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi



ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1. Parkinson hastalığı tipik semptomları.....	3
Şekil 2. PLA' nın molekül yapısı.....	9
Şekil 3. BFO' nun kristal yapısı.....	10
Şekil 4. Elektroegirme yöntemi.....	13
Şekil 5. Sentez Sonucu Bizmut Ferrit partikülleri.....	154
Şekil 6. PLA, BFO ve İlaç Yüklü Çözeltilerin Hazırlanması.....	15
Şekil 7. Elektroegirme yöntemi ile üretime hazırlık ve yöntem.....	15
Şekil 8. %10 PLA (a), %10 PLA / 5 mg BFO (b), %10 PLA / 7.5 mg BFO (c), %10 PLA / 10 mg BFO (d) fiberlerinin sem sonuçları.....	221
Şekil 9. %10 PLA / 5 mg BFO / 10 mg ETX (e), %10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX (f), %10 PLA / 5 mg BFO / 20 mg ETX (g) fiberlerinin sem sonuçları.....	22
Şekil 10. %10 PLA, %10 PLA/5 mg BFO ve ETX yüklü fiberlerin FTIR spektrumları: %10 PLA (a), %10 PLA/5 mg BFO (b), %10 PLA/5 mg BFO/10 mg ETX (c), %10 PLA/5 mg BFO/15 mg ETX (d), %10 PLA/5 mg BFO/20 mg ETX (e).....	24
Şekil 11. a) %PLA, b) %10PLA/5 mg BFO, c) %10PLA/5 mg BFO/10 mg ETX, d) %10PLA/5 mg BFO/15 mg ETX, e) %10PLA/5 mg BFO/20 mg ETX numunelerinin grafiğin alt kısmından itibaren sırasıyla DSC analiz sonuçları.....	25
Şekil 12. Çekme testi sonucunda oluşan gerilme-uzama eğrileri; a) %10 PLA, b) %10 PLA / 5 mg BFO, c) %10 PLA / 7,5 mg BFO, d) %10 PLA / 10 mg BFO.....	27
Şekil 13. Çekme testi sonucunda oluşan gerilme-uzama eğrileri; a) %10 PLA, b) %10 PLA / 5 mg BFO, e) %10 PLA / 5 mg BFO / 10 mg ETX, f) %10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX, g) %10 PLA / 5 mg BFO / 20 mg ETX.....	27
Şekil 14. ETX yüklü (10 mg, 15mg ve 20 mg) Fiberlerin ilaç salım kalibrasyon eğrisi (a), absorbans eğrisi (b) ve ETX yüklü fiberlerin kümülatif ilaç salım (kontrollü) grafiği (c).....	29
Şekil 15. ETX yüklü fiberlerin elektrik kontrol altında kümülatif ilaç salım grafiği.....	31
Şekil 16. Üretilen fiberlerin SH-SY5Y hücresinde 1,3 ve 7 günlük süreçte hücre canlılığı analiz sonuçları.....	32
Şekil 17. Üretilen fiberlerin SH-SY5Y hücresinde 1,3 ve 7 günlük süreçte floresan boyama tekniği kullanılarak hücre canlılığı ve hücre dağılımı analiz sonuçları.....	33

Şekil 18. PBS’ de 8 gün boyunca teste tabi tutulan fiberlerin şişme davranışları..... 35



TABLO LİSTESİ

SAYFA

Tablo 1. Etosüksimid' in kimyasal özellikleri (Meenakshi et al., 2013; SÜTÇÜ, 2019).	6
Tablo 2. % 10 PLA ve % 10 PLA / (5, 7.5, 10 mg) BFO fiberlerinin çekme dayanım ve kopma uzama değerleri.....	26
Tablo 3. % 10 PLA / 5 mg BFO ve % 10 PLA / 5 mg BFO / (10, 15, 20 mg) ETX fiberlerinin çekme dayanım ve kopma uzama değerleri.....	26



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, dünya çapında 50 milyondan fazla insanı etkileyen, spontan ve tekrarlayan nöbetlerin varlığı ile karakterize yaygın (Wang et al., 2022), provoke edilmemiş nöbetler veya altta yatan bir epilepsi sendromu ile tanımlanan, yaşamları boyunca 26 kişiden 1'ini etkileyen (Boßelmann et al., 2023) ve 10 kişiden birinin nöbet geçireceği tahmin edilen yaygın ve ciddi bir nörolojik hastalıktır. Epilepsi hastalarının karşılaştığı diğer riskler ve sonuçlara ek olarak bu yaygınlık, epilepsiyi Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'n deki en külfetli dördüncü nörolojik hastalık haline getirmektedir (Fitzsimmons et al., 2023).

Antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler) epilepsi tedavisinin temel taşıdır (Jiang et al., 2023a). Son yirmi yılda çoklu AEİ'lerin artmasına rağmen, epilepsili hastaların yaklaşık üçte biri uygun AEİ tedavisinden sonra nöbetsiz veya tatmin edici terapötik etki elde edememekte ve ilaca dirençli epilepsi (İDE) haline gelmektedir (J. Wang et al., 2022). Sistemik nöbet önleyici farmakoterapideki en büyük engellerden biri, çoğu ilacın merkezi sinir sistemine (MSS) geçişini kısıtlayan kan-beyin bariyeridir (KBB) (Buschhoff et al., 2022a). İDE genellikle hastalar ve bakıcıları için yıkıcı sonuçlar doğurur; bunlar, erken ölüm riskinin artması, bedensel yaralanma riskinin artması, psikolojik problemler, düşük yaşam kalitesi ve artan ekonomik yükü içerir (Asadi-Pooya et al., 2023). Epilepsili hastalar sıklıkla konsantre olma güçlüğü, yavaş işleme hızı ve hafıza bozuklukları gibi bilişsel sorunlarla başvururlar. Bu problemler, daha yüksek nöbet sıklığı yaşayan, sıklıkla çoklu AEİ kullanan, daha uzun hastalık süresi ve daha yüksek psikiyatrik bozukluk prevalansı olan İDE hastalarında daha belirgindir (Au Yong et al., 2023). Epilepsi farmakolojik tedaviye oldukça dirençlidir, hastaların üçte birinden fazlası birden fazla AEİ almasına rağmen nöbet geçirmeye devam etmektedir (Halliday et al., 2012). Tüm bu sebeplerden dolayı epilepsi tedavisi için alternatif yöntemler geliştirmek gerekmiştir.

Epilepsi hastalığına yönelik diğer çalışmalardan farklı olarak, elektroğirme tekniğiyle fiber oluşturma özelliği yüksek olan, diğer polimerlerle kolay etkileşime girip, çapraz bağlanma oluşturabilen, kimyasal ve termal dayanımı yüksek, biyoyumlu bir polimer olan Polilaktik Asit (PLA) kullanılmış, iletkenlik ve manyetik özelliği sebebiyle bizmut

ferrit (BFO) çözdürülmüştür. Belirli oranlarda etosüksimid (ETX) ilavesi yapılmıştır. AEİ tedavisi ile nöbetleri kontrol edilmesi güç olan, dirençli (refrakter) epilepsi hastalarının tedavisi için farklı bir yaklaşım ortaya koyulmuştur.

1.1. Nörolojik Hastalıklar

1.1.1. Parkinson

Parkinson hastalığına (PH) sahip çok sayıda hasta vardır ve klinik bulgular olarak statik titreme, bradikinezi ve miyotoni görülmektedir. Erken tanı ve tedaviyle yaşanan zorlukların yanı sıra, mevcut tıbbi müdahalelerin nöron ölümünün etkilerini yalnızca kısmen tersine çevirebildiği ve hastalığı kısmen iyileştirebildiği gerçeği nedeniyle Parkinson hastaları için beklenen sonuç olumlu değildir (Gong et al., 2023). Yaşlanma, PH için bir risk faktörüdür ve bunun belirleyici özellikleri, substantia nigra'da nörodejenerasyon ve ciddi motor fonksiyon bozukluğudur (Mukherjee, 2021). PH' nin evrimi yaş, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilidir ve genellikle dopaminerjik nöronların dejeneratif nekrozu, Lewy cisimciğinin (LB) oluşumu esas olarak tüm beyin seviyesinde birden fazla beyin bölgesinde a sinükleinden (a-sin) oluşur ve dopamin nörotransmitterlerinin azalması, PH oluşumunun ana patolojik özellikleri olarak kabul edilir. Çeşitli bilimsel teoriler vardır ancak kesin patogenezi hala belirsizdir. Çok sayıda çalışma, a-sin fonksiyonunun PH gelişimi için gerekli olduğunu göstermiştir. Asin birikmesiyle sonuçlanan protein homeostazisinin düzensizliği, beyin nöronal fonksiyon bozukluğuna ve PH' ye yol açar. Claessens'in ekibi, SH-SY5Y hücrelerinde ve nöronlarda a-sin' in dahil edilmesini sağlamak için denenen farklı yöntemleri karşılaştırdı (Gong et al., 2023).



Şekil 1. Parkinson hastalığı tipik semptomları.

1.1.2. Alzheimer

Alzheimer hastalığı (AH), hücre dışı amiloid β ($A\beta$) peptidleri ve hücre içi nörofibriller yumaklarla karakterize edilen en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir (Xu et al., 2023). AH, bilişsel, hafıza ve yürütücü işlev bozukluklarıyla karakterize, sinir sisteminin sinsi, yavaş ilerleyen dejeneratif bir hastalıdır. Şu anda mevcut anti-AH ilaçları yalnızca patolojik semptomların ilerlemesini geciktirebilir, ancak hastalık sürecini etkili bir şekilde durduramaz ve tersine çeviremez, tedavinin kesilmesinden sonra nüksetmeye eğilimlidir (Gong et al., 2023). Birçok çalışma Alzheimer hastalarında oksidatif stres düzeyinde, katalaz gibi antioksidan enzimlerde ve peroksizomal ilişkili proteinlerde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Örneğin, demans semptomları, insan beyin dokusunun farklı bölgelerindeki beyaz ve gri maddenin yanı sıra girus frontalis'teki plazmalojen seviyelerindeki dramatik azalma ile ilişkilendirilmiştir (Xu et al., 2023).

1.1.3. Demans

Demans öncelikle yaşlanmaya bağlı bir hastalıktır ve ileri yaş gruplarında daha yüksek oranda görülür. 1980'lerin başında “sessiz salgın” olarak tanımlanmış olmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından halk sağlığı önceliği olarak kabul edilmiştir (Stevenson-Hoare et al., 2023). Bilişsel gerileme ve fonksiyonel bozulma ile karakterize nörodejeneratif bir hastalık olan demans, klinik uygulamada büyük bir zorluktur. Demansın ana nedenleri arasında AH ve vasküler ve frontotemporal demans yer alır. Demans, dil, algısal ve yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevleri ve sıklıkla bireylerin

davranışlarını etkiler. Demans, 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde nispeten yaygın bir durumdur ve tedavisi henüz keşfedilmemiştir (Shi et al., 2023).

1.1.4. Epilepsi

Epilepsi, merkezi sinir sisteminin sık görülen kronik bir hastalıklarından biridir: 1000 kişiden 7-7.60' ın da epilepsi görülür ve prevalans açısından felçten sonra ikinci sıradadır. Tekrarlanan nöbetler bireylere, ailelere ve topluma hem psikolojik hem de ekonomik açıdan ağır bir yük getirmektedir. Yüksek sakatlık oranı ve epilepsinin uzun seyri, WHO' nun bu nöropsikiyatrik hastalığa odaklandığı anlamına gelmektedir (Sun et al., 2023). Bununla birlikte, vakaların coğrafi dağılımında bariz bir eşitsizlik vardır; düşük ve orta gelirli ülkeler, yüksek gelirli ülkelere kıyasla daha büyük bir epilepsi yükü taşımaktadır. Özellikle Sahraaltı Afrika'da medyan epilepsi prevalansı %1,4'tür; bununla birlikte bazı toplumlarda epilepsi prevalansının %7'nin üzerinde olduğu rapor edilmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada Kamerun'un bazı bölgelerinde yıllık epilepsi görülme sıklığının 100.000 kişi başına 171 olduğu bulunmuştur (Ngarka et al., 2023). AEİ' ler epilepsi tedavisinin temel taşıdır (Jiang et al., 2023a). 30'dan fazla nöbet önleyici ilaç (NÖİ) bulunmasına rağmen, epilepsi hastalarının üçte biri farmakolojik tedaviyle nöbetten kurtulamıyor. Her ne kadar bu bireylerin kayda değer bir kısmı epilepsi cerrahisi veya daha az sıklıkta diğer tıbbi müdahalelerle nöbetten kurtulabiliyorsa da diyet terapileri ve nöromodülasyon gibi farmakolojik tedaviler, büyük bir çoğunluğun uzun yıllar boyunca, çoğunlukla da ömür boyu, kontrol edilemeyen, sakatlığa yol açan nöbetlerden muzdariptir. İlaça dirençli epilepsi, doğrudan fiziksel ve psikososyal etki de dahil olmak üzere birçok faktörden dolayı düşük yaşam kalitesiyle ilişkilidir. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, büyük araştırma çabaları İDE ve mekanizmaları hakkındaki anlayışı geliştirmeye ve ilaca dirençli epilepsinin öngörülebileceği, önlenilebileceği ve üstesinden gelinebileceği stratejiler geliştirmeye odaklanıyor (Perucca et al., 2023). Epilepsi, önceki 5 yıl boyunca NÖİ alınmadan, nöbetsiz geçen 10 yılın ardından çözülmüş olarak kabul edilir. Nüfusun yaklaşık %0,5-1'inde aktif epilepsi, %5'inde ateşli nöbet vardır ve diğer nöbetlerin yaşam boyu prevalansı %5-10'dur (Harris & Angus-Leppan, 2023). Hastalıktan etkilenenlerin çoğunluğu sistemik ilaç tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken, hastaların yaklaşık %20-30'u farmakodirenç göstermektedir ve bunların

yalnızca küçük bir azınlığı cerrahi müdahaleden fayda görmektedir. Buna göre hastalığın etkili tedavisi büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir. Sistemik antinöbet farmakoterapisindeki en büyük engellerden biri, çoğu farmasötüğün MSS geçişini kısıtlayan KBB' dir. Uygulama şekliyle ilgili olarak yeni araştırma alanları, kronik ve lokalize ilaç uygulamasına veya talep üzerine dağıtımına izin verebilecek gelişmiş materyaller ve dağıtım sistemlerini araştırmıştır. Çeşitli epilepsi modelleri için beyin omurilik sıvısı (BOS) yoluyla ilaç dağıtımının etkili bir tedavi alternatifi olabileceği ileri sürülmüştür; ancak BOS ile interstisyel sıvı arasındaki değişimi yönlendiren mekanizmalar karmaşıktır ve hala tam olarak anlaşılammıştır (Buschhoff et al., 2022b). AEİ' leri doğrudan nöbet odağına ulaştırmak için pratik ve klinik olarak uygulanabilir yöntemler son on yılda ortaya çıkmış ve hızla gelişmiştir. Fokal nörolojik bozuklukların tedavisinde kanıtlanmış potansiyele sahip bir ilaç dağıtım çözümü, AEİ' leri uzun süreler boyunca doğrudan nöbet odağına salma kapasitesine sahip, intrakraniyal olarak implante edilebilir bir cihaz bulunmuştur. Bugüne kadar bu cihazların pek çok türü geliştirilmiş ve en fazla ilerleme polimer bazlı cihazları araştıran araştırmacılar tarafından sağlanmıştır (Halliday et al., 2012).

1.2. Epilepsi Tedavi Yöntemleri

Epilepsi tanısı konulan kişilerin çoğu, AEİ' ler ile tedavi edilir ve bunların %60-70'inde, nöbetlerde iyileşme sağlanır. Geriye kalanlar ise nöbet geçirmeye devam ediyor olup kronik sakatlayıcı ve potansiyel olarak damgalayıcı bir durumun sonuçlarını deneyimlemektedir. Bununla birlikte, remisyonun sağlanması, kilo alımı veya düşük ruh hali gibi doza bağlı yaygın etkiler, psikoz gibi nadir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden olaylar ve hafıza sorunları gibi uzun vadeli etkiler dahil olmak üzere olumsuz ilaç etkilerine maruz kalırlar. AEİ' ler epilepsinin klinik tedavisinin temelini oluştururken, önemi artan diğer potansiyel ilaç dışı müdahaleler arasında cerrahi ve vagal sinir stimülasyonu (VSS) yer almaktadır. Son zamanlarda dirençli nöbetlerin diyetle kontrolüne olan ilgi yeniden canlanmıştır. Gevşeme Terapisi, Bilişsel Davranışçı Terapi ve Biofeedback gibi nöbet kontrolüne yönelik psikolojik tedavi programlarının rolü de araştırılmakta olup, yoga ve geleneksel Çin tıbbı gibi alternatif terapiler de araştırılmıştır (Ring et al., 2019).

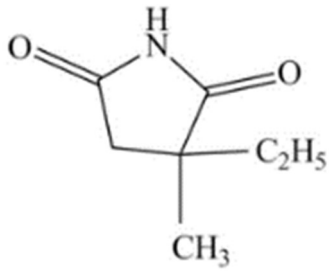
1.3. Anti-Epileptik İlaçlar

AEİ' ler epilepsi tedavisinin temel taşıdır. Birçok AEİ, belirli bir serum konsantrasyonu aralığında istenen terapötik etkiyi üretiyor olup; daha düşük konsantrasyonların yetersiz etki yaratma olasılığı daha yüksektir ve daha yüksek konsantrasyonlar, olumsuz etkilerle daha sık ilişkilendirilir (Jiang et al., 2023b). Çeşitli AEİ' ler epilepsi tedavisi için onaylanmıştır. Çoğu zaman, durumun klinik tedavisinde AEİ' leri birleştirme ihtiyacı vardır ve yaygın olanları karbamazepin, klobazam, fenitoin, valproat, lamotrijin ve levetirasetamı içerir (Opuni et al., 2021).

1.3.1. Etosüksimid

ETX, absans epilepsi tedavisinde tercih edilen ilaçlardandır (Greenhill et al., 2012). AEİ' ler arasında ETX esas olarak bilinç kaybıyla ilişkili saniyede üç döngü paroksizmal diken-dalga aktivitesi ile karakterize edilen absans (petit mal) epilepsi üzerindeki seçici etkisi için kullanılır, ancak diğer epilepsilerin tedavisi için kullanılmaz. ETX' in ayrıca nöroprotektif, anti nöroseptif ve yaşam süresini uzatıcı etkilere sahip olduğu ve çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukları tedavi etme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. (Kobayashi et al., 2009). Ethosuximide, yeni nesil antiepileptik ilaçların süksinimit grubuna aittir. Süksinimidler arasında en az toksik olan basit absans nöbetinin tedavisi için tercih edilen bir ilaçtır (Meenakshi et al., 2013).

Tablo 1. Etosüksimid' in kimyasal özellikleri (Meenakshi et al., 2013; SÜTÇÜ, 2019).

Formül	C ₇ H ₁₁ NO ₂
Molar Kütle	141,168 g/mol
Moleküler Yapı	

İlacın vücut sıvısında doğru ölçümü, ilaçlarla tedavinin optimizasyonu ve ayrıca özellikle bebek ve çocuklarda aşırı dozdan kaynaklanan toksisitenin ve ciddi yan etkilerin önlenmesi için son derece faydalıdır (Zhang et al., 2020).

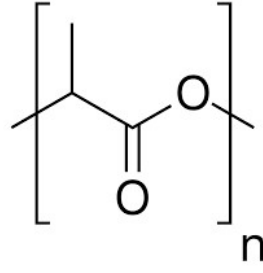
1.4. Doku Mühendisliği Uygulamaları, Alternatif Çözümler

Biyomedikal bilimlerde, özellikle yara iyileşmesinde, doku mühendisliğinde ve rejeneratif tıpta, doğal bazlı biyomateryallerin taşıyıcı olarak geliştirilmesi, çeşitli avantajları ortaya çıkarmıştır. Doku mühendisliği, hasar görmüş dokuyu yenilemek için kullanılan tedavi yaklaşımlarından biridir. Polimerler, hücrelerle yararlı etkileşimleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür ancak zayıf mekanik özellikler gibi bazı dezavantajları da vardır. Nispeten geniş yüzey alanları nedeniyle nanopartiküller polimerlerde önemli değişikliklere neden olabilir ve mekanik özelliklerini geliştirebilir (Habibzadeh et al., 2022). Biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, mekanik ve yüzey özellikleri gibi ideal özelliklere sahip iskelelerin tasarım ve üretimindeki hassasiyet, doku mühendisliği uygulamaları için çok önemlidir. Ayrıca bu teknikler, üretilen iskeleleri tezgahtan potansiyel uygulamalara dönüştürebilmelidir. Nihai biyolojik tepkiyi elde etmek amacıyla kontrollü nano-mikro yapılara sahip ideal üç boyutlu yapı iskelelerini tasarlamak için çok sayıda üretim teknolojisi kullanılmıştır (Suamte et al., 2023). Son yıllarda çeşitli polimer bazlı nanokompozitler üzerinde çalışılmış ve kullanılmış veya doku mühendisliği uygulamaları yapılmıştır. Bu biyolojik olarak parçalanabilen nanokompozitlerin kemik dokusu ekimi ve üretimi için avantajlı olduğu kanıtlanmıştır. Biyomateryallerin üretiminde polimerler, metaller ve seramikler yaygın olarak kullanılmıştır. Her ne kadar bazı polimerik malzemeler kemik dokusu mühendisliği uygulamalarında biyolojik olarak parçalanabilir ve biyoaktif olsa da kemiğin dayanımına uymamaktadır (Sagadevan et al., 2023). Doku mühendisliği alanında yapılan başka bir çalışmada ise; sinir rejenerasyonunun, yaşam kalitesini doğrudan etkilediği için araştırmacıların her zaman büyük ilgisini çekmesi konusu irdelenmiştir. Nörolojik bozuklukların birincil nedeni aksonal bozulma ve asosiasyon dejenerasyonudur. Yaralanan sinirleri onarmak için çeşitli geleneksel ve yeni tedaviler geliştirilmiştir. Sinir yaralanmalarına yönelik tedaviler son zamanlarda fonksiyonel yapı iskelelerinin geliştirilmesi yoluyla hücre dışı mikro ortamın taklit edilmesine odaklanmıştır. Nöral gelişimin birçok yönü, uzun süredir üzerinde çalışılan hücre dışı

matris (HDM) tarafından düzenlenmiştir. Buna nöronal hücre proliferasyonu, farklılaşması, morfolojisi, aksonal ve dendritik uzama, göç ve bağlantı dahildir. HDM nano ölçekteki kurallara uyduğu için, sinirsel işlemler için tasarlanmış nano ölçekte özelliklere sahip yapı iskeleleri geliştirmek için önemli bir çaba sarf edilmiştir (Habibzadeh et al., 2022).

1.5. Polilaktik Asit (PLA)

PLA' nın molekül yapısı Şekil 2 de gösterilmiş olup; PLA, yıllar boyunca ambalaj endüstrisinde kullanımından yararlanılan biyolojik olarak parçalanabilen doğal bir polimerdir. PLA, selüloz, mısır, şeker kamışı ve diğer polisakkaritler gibi tarım ürünlerinin fermantasyonu ile elde edilir. PLA, karşılaştırılabilir mekanik özellikleri, yüksek şeffaflığı ve kolay işlenebilirliği nedeniyle polipropilen ve polietilen gibi petrol bazlı polimerlerin yerini hızla almaktadır. Bununla birlikte, PLA filmin düşük termal stabilitesi ve zayıf gaz bariyeri özelliği, ticari gıda ambalajlama alternatifi olarak kullanımını engellemektedir (Gulzar et al., 2022). Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, herhangi bir zararlı madde oluşturmadan bakteri, mantar veya alg gibi doğal olarak oluşan mikroorganizmalar tarafından karbondioksit ve suya ayrışır (Lo et al., 2022). PLA, insan klinik uygulamaları için Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmış, biyoyumlu bir sentetik polimerdir. Son yıllarda büyük ölçüde cerrahi ve implante edilebilir cihazların bir bileşeni olarak kullanılmıştır. PLA başarılı bir şekilde eğrilmiş ve elde edilen iskelelerin çeşitli kimyasal ve biyolojik yönleri araştırılmıştır (Pitarresi et al., 2010). Ham maddesi bitkilerden elde edilen PLA, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve biyoyumluluğu ile ünlüdür. PLA' nın düşük hidrofobikliği, su/yağın ayırma uygulamalarından engellemektedir ve daha sonra elektrospinning PLA fiber membranına çeşitli nanomateryaller dahil edilmiştir (X. Chen et al., 2023). PLA toksik olmayan, doğal ve biyolojik olarak parçalanabilen doğrusal, alifatik termoplastik bir polyesterdir. Bununla birlikte, PLA' nın kendisi zayıf bir hidrofilikliğe sahiptir ve bazı uygulamalar için pratik gereklilikleri karşılamamaktadır (Liu et al., 2019).

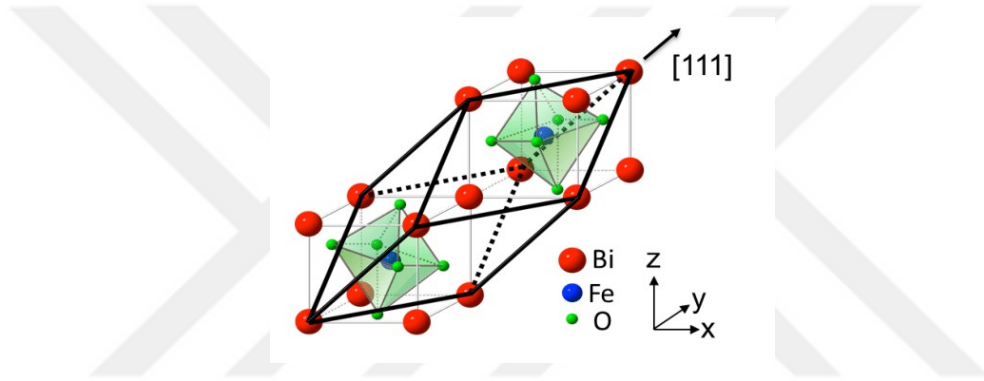


Şekil 2. PLA' nın molekül yapısı.

1.6. Bizmut Ferrit

Son on yılda manyetoelektrik malzemelere olan talepte büyük bir artış yaşanmıştır. Gerçek malzemelerden oluşan bir sınıftaki elektrik ve manyetizma arasındaki bu etkileşim, son yıllarda birçok bilim insanını ve mühendisi büyülemiştir. Multiferroikler orijinal olarak ferromanyetizma, ferroelektriklik ve ferroelastisite gibi iki veya daha fazla temel ferroik düzen parametresine sahip tek fazlı bir malzemeyi ifade eder. Manyetizma ve ferroelektrikliğin yakından bağlantılı olduğu multiferroikler olarak adlandırılan bu tür malzemelerin araştırılması, büyük teknolojik ve temel öneme sahiptir. BFO, doğal olarak oluşan en umut verici kurşunsuz oda sıcaklığında (RT) multiferroiklerden biridir. Mevcut tüm tek fazlı multiferroikler arasında, perovskit yapılı bizmut ferrit (BiFeO_3 , BFO olarak kısaltılır), yüksek Curie sıcaklığına ($T_c = 850^\circ\text{C}$) sahip ferroelektrik özellikleri ve Neel sıcaklığının ($T_N \approx 370^\circ\text{C}$) altındaki antiferromanyetik özellikleri nedeniyle çekici bir çoklu ferroik malzemedir. En önemlisi kurşunsuz bir malzemedir ve çevre dostudur (Anilkumar Singh & Basantakumar Sharma, 2023). BFO fiberleri, elektrospınleme tekniğinin sol-jel kimyası ile birleştirilmesiyle hazırlanmıştır. Hazırlanan fiberlerin yapısal özellikleri, X-ışını kırınımı (XRD), taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile karakterize edilmiştir. Elde edilen BiFeO_3 nanolifleri argon atmosferinde tavlandıktan sonra eşkenar dörtgen perovskit yapı sergilemiştir. Hem SEM hem de TEM sonuçları BiFeO_3 liflerinin nanokristalin parçacıklardan oluştuğunu göstermiştir. BiFeO_3 fiberleri RT' de ferromanyetik bir davranış sergilemiş ve bu, BiFeO_3 parçacıklarının nanometre boyutuyla ilişkilendirilmiştir. Bu, harici bir manyetik alan uygulayarak BiFeO_3 fotokatalizörlerini süspansiyon sisteminden geri kazanmanın kolay ve etkili bir yolunu sağlamıştır (W. Wang et al., 2013). Bu yapı (BiFeO_3) aynı

zamanda antiferro manyetik ve ferroelektrik özelliklere de sahiptir. Bu malzemenin nano parçacıkları sol-jel tekniği ile hazırlanabildiği gibi, hidrotermal teknikler gibi yöntemlerle de hazırlanabilir. BFO multiferroik olduğundan spintronik ve fotovoltaik cihazların üretiminde kullanılabilir. Ayrıca dielektrik malzeme BiFeO_3 , bir elektrik alanı uygulanarak polarize edilebilen bir ferroelektrik yalıtkandır (Salehi & Gholizadeh, 2023). Perovskit yapılı bir ferroelektrik oksit yarı iletken olan BiFeO_3 (BFO), daha dar bant aralığı (2,1~2,7 eV) sayesinde güneş enerjisinin %48'inin fotokatalitik faaliyetler için kullanılmasına olanak tanıyan görünür ışık altında yeni ortaya çıkan bir fotokatalitik malzemedir. Ayrıca BFO nanoparçacıklarının zayıf ferromanyetizması, katalizörün sulu çözeltiden ayrılmasını ve yeniden kullanılmasını kolaylaştıracaktır (Li et al., 2023).



Şekil 3. BFO' nun kristal yapısı.

1.7. İlaç Taşıma Yönteminde Fiber Kullanımı

Nanofiberler olarak adlandırılan tek boyutlu (1D) nanomalzemeler, çeşitli bilimsel ve endüstriyel kullanımlarla ünlü hale gelmiştir. Nanofiberler, insan saçından bin kat daha küçük çapa ve yaygın olarak kullanılan diğer temel malzemelere göre daha mükemmel mekanik özelliklere (sertlik ve çekme gücü gibi) sahiptir (Hiwrale et al., 2023). Aktif madde yüklü nanofiberler, yara iyileşmesi, cilt mühendisliği ve ilaç salınımı gibi birçok alandaki uygulamaları nedeniyle daha da önem kazanmaktadır (Can Suner et al., 2022). Nanofiberler, enerji depolama ve üretim alanları, su arıtma ve çevresel iyileştirme ile biyomedikal ve sağlık hizmetleri alanları dahil olmak üzere çeşitli uygulamalara sahiptir. Nanofiberlerin pillerde ve yakıt hücrelerinde, süper kapasitörlerde, güneş pillerinde ve hidrojen depolama cihazlarında aşırı kullanımları rapor edilmiştir. Kimyasal ve gaz sensörleri olarak hareket etmenin yanı sıra, nanofiberler şu anda doku mühendisliği ve rejeneratif tıp, yara pansumanı ve ilaç ve terapötik ajan dağıtımlarında

önemli bir rol oynamaktadır. Son birkaç on yıl boyunca nanofiberler, benzersiz fizikokimyasal özellikleri ve oluşumları için biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin seçimi nedeniyle ilaç dağıtım alanında büyük ilgi kazanmıştır. Elektrospun nanofiberlerin en önemli alanlarından biri, antikanser ilaçlardan ve antibiyotiklerden DNA, RNA ve proteinler gibi makromoleküllere kadar çeşitli biyolojik olarak aktif materyallerin vücuda kontrollü ve sürekli salınımıdır. Nanofibröz yapı iskeleleri, sistemik perfüzyonun dezavantajlarını azaltabilmiş ve ilacın terapötik etkilerini kontrollü bir şekilde artırabilecek hedefli ilaç dağıtımını sağlayabilmiştir (Thakur & Sankar, 2023).

Nanofiberler, geleneksel lifli malzemelerle karşılaştırıldığında küçük çap, yüksek gözeneklilik, geniş spesifik yüzey alanı ve mekanik özellikler gibi avantajlara sahiptir ve böylece, bu özellikler fiberlerin çok çeşitli ilaçlarla ve yeni ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılmasına olanak tanımıştır. Ancak ölçek büyütme ve sanayileşme standardına ulaşmak için nanotaşıyıcıların hazırlama verimliliğinin ve ortalama ürün kalitesinin nasıl iyileştirileceği sorusu, araştırmacılar ve nano şirketler için en acil sorunlardan biri olmuştur. Elektrospinning, nano ilaç endüstrisinin verimliliğini büyük ölçüde geliştiren esnek, verimli, homojen, tekdüze bir nano elyaf hazırlama teknolojisidir. Son yirmi yıldır giderek daha fazla araştırmacı, elektrospinning teknolojisiyle ilaç nanotaşıyıcılarının hazırlanmasına odaklanmış ve dikkate değer sonuçlar elde etmiştir. Saf ilaç moleküllerinin polimerlerle elektrospinning yoluyla birleştirilmesi, sürekli salım etkisine sahip ilaç dağıtım sistemleriyle sonuçlanmıştır (Shangguan et al., 2022). Nanofiberler, HDM' ye benzeyen ve hizalanan yapı iskeleleri oluşturma kapasiteleri nedeniyle doku mühendisliğinde kullanılır. İnsan dokularının nano ölçekli özelliklerini kopyalamak için nanofiberlerin çapına, gözenek boyutuna ve yönüne dikkat edilmelidir. Tıbbi cihazlarda ve ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan fiberler birçok amaca hizmet etmiştir. Hastalıkları önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmek, sağlık amacıyla vücudun işleyişini tespit etmek, ölçmek, onarmak, düzeltmek veya değiştirmek için kullanılmışlardır. Yapışkanlı bandajlar, protezler, daha karmaşık cihazlar ve kalp pilleri fiber tıbbi cihazlara yönelik uygulamalardır (Hiwrale et al., 2023).

1.8. Epilepsi Tedavisinde Fiber Kullanımı

Nanoteknolojinin tıp alanında uygulanması, ekipmanların hassasiyetini ve ilaçların

çeşitli parametrelerini artırarak birçok hastalığın tespitine ve tedavisine yardımcı olmakta ve dolayısıyla ilaçların etkinliğini arttırmaktadır. Nanopartiküller KBB'yi geçme yeteneğine sahip olduklarından, uzun yıllardır teşhis ve tedavisi zor olan beyin hastalıklarının ve bozukluklarının teşhis ve tedavisinde kullanılabilirler. Bununla birlikte, kullanışlılıklarını ve etkinliklerini doğrulamak amacıyla bu parçacıkların klinik ortamlardaki toksisitesini ve biyobirikimini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Kumar et al., 2023). Nanopartiküllerin benzersiz temel özellikleri ve şekil, boyut, biyolojik aktivite vb. gibi karakteristik özellikleri nedeniyle, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar (NH' ler) dahil yara iyileşmesi gibi farklı hastalık türleri için yoğun olarak çalışılmaktadır. Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH) ve epilepsi gibi çeşitli nörodejeneratif hastalık türleri vardır (Haque & Patra, 2022).

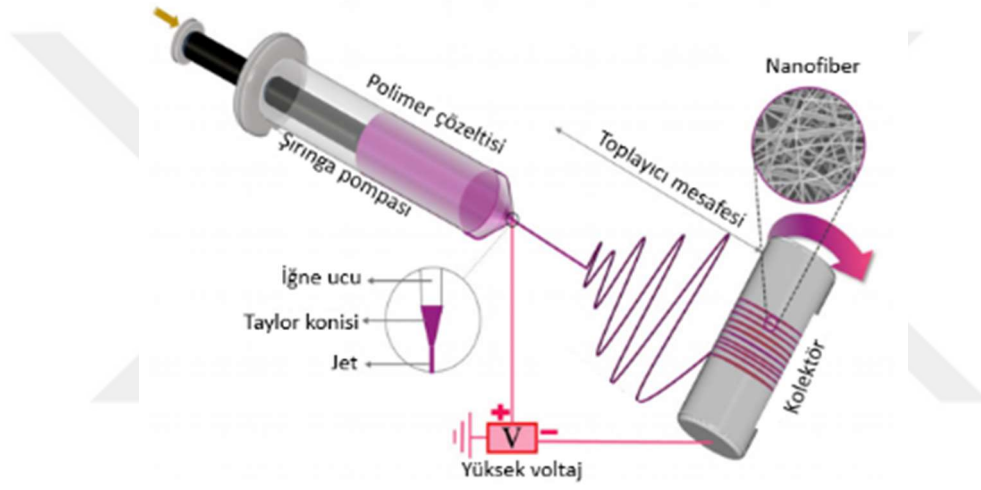
1.9. Fiber Oluşum Yöntemleri

İlk önce %4 Polietilen Oksit (PEO)'in ortam koşullarında manyetik karıştırma ile deiyonize su içerisinde gece boyunca çözülmesiyle bir eğirme çözeltisi elde edilmiştir. Daha sonra fiberler, geliştirilen bir ultrasonla geliştirilmiş elektrospinning cihazı (USES) kullanılarak üretilmiştir (Nieminen ve diğerleri, 2018). Çözüm USES sistemine eklenmiştir. 2,7 MHz sürüş frekansına, 100-300 Hz darbe tekrarlama frekansına, %11 görev döngüsüne ve patlama başına 2970-990 döngü karşılık gelen döngü hızlarına sahip darbeleri sinüzoidal bir sinyalle akustik bir çeşme oluşturulmuştur. Elektrospinleme, eğirme çözeltisi ile toplayıcı plaka arasına 9 kV'luk bir voltaj uygulanarak başlatılmıştır. Toplayıcı plaka çözeltinin üzerinde 16 cm'lik sabit bir mesafede tutulmuştur ($E \approx 0.56$ kV/cm). USES %20–40 RH ve 20–25 °C'de gerçekleştirilmiştir. PEO fiber matları, 2 saatlik döndürme işleminden sonra alüminyum folyo üzerinde toplanmıştır (Valoppi et al., 2023).

1.9.1. Elektroğirme

Çeşitli mikro veya nanofiberli malzemelerin mühendisliğinde çok yönlü, basit ve uygun maliyetli bir yöntem olan elektroğirme, biyomedikal alanda önemli gelişmelere katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte, tek malzemenin geleneksel elektroğirmesi yalnızca sınırlı işlevsel özelliklere sahip homojen lifli düzenekler üretebilir ve bu çoğu zaman biyomedikal uygulamaların giderek artan gereksinimlerini karşılamakta başarısız

olmuştur. Bu nedenle, iki veya daha fazla türde malzemenin mühendisliğine atıfta bulunan çok malzemeli elektroegirme, biyomedikal gelişmeyi büyük ölçüde teşvik etmek için gelişmiş performansa sahip çeşitlendirilmiş karmaşık lifli yapıların üretilmesini sağlamak üzere yakın zamanda geliştirilmiştir. Bu inceleme ilk olarak çok malzemeli elektroegirme yöntemlerine genel bir bakış sunarak, farklı karmaşık lifli yapılar oluşturmak için bunların özelliklerini ve erişilebilirliğini vurgulamıştır. Çok malzemeli elektroegirmenin belirli biyomedikal uygulamalar, yani doku mühendisliği ve ilaç dağıtımı için nasıl yeni fırsatlar açtığına dair bir bakış açısı da sunmuştur (Xing et al., 2023).



Şekil 4. Elektroegirme yöntemi.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Malzemeler

Kloroform ($M = 119,380 \text{ g/mol}$) Sigma-Aldrich'ten (İstanbul, Türkiye), kullanılan polimer PLA 2003D, Nature Works LLC, ABD' den temin edilmiştir. Bizmut (III) nitrat ($\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$, $\text{MW}=1.461,99 \text{ g/mol}$), Demir (III) nitrat nonahidrat ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, $\text{MW}=403.95 \text{ g/mol}$) ve Nitrik asit (%65) Merck KGaA (Almanya)' dan temin edilmiştir. Fosfat tampon çözeltisi (PBS) (pH 7.4), Chembio'dan (İstanbul, Türkiye) satın alınmıştır. Anti-epileptik ETX ilacı Sigma-Aldrich' ten temin edilmiştir.

2.2. Bizmut Ferrit (BFO) Sentezi

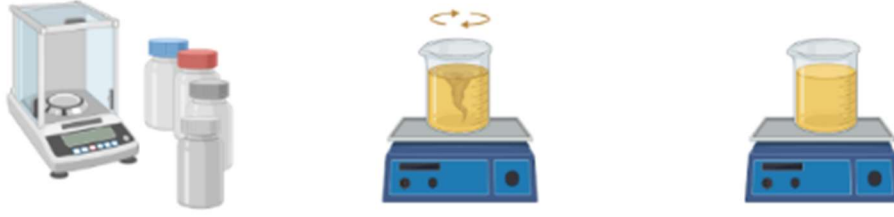
İlk olarak 10 mL nitrik asit içinde, 1,86 g $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ manyetik karıştırıcıda 30 dakika 300 rpm'de karıştırılmıştır. Sonrasında 10 mL distile su içinde, 2,58 g demir nitrür ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 15 dakika 300 rpm'de karıştırılmıştır. Her iki solüsyonun tamamı çözüldükten sonra, önceden hazırlanan bizmut ve demir nitrür çözeltileri aynı beherde karıştırılmıştır. Bir filtre kağıdı yardımıyla süzülerek, birkaç kez distile su ile yıkanmıştır. Elde edilen tozlar 100 °C'de 24 saat etüvde kurularak BFO partikülleri elde edilmiştir (İLGAR. Ş. Ocak 2023).



Şekil 5. Sentez Sonucu Bizmut Ferrit partikülleri.

2.3. PLA, BFO ve İlaç Yüklü Çözeltilerin Hazırlanması

İlaç yüklü PLA fiberleri elektrospindleme ile üretilmiştir. Her bir polimer ve antiepileptik ilaç (Precisa XB 220A SCS (Almanya)) tartılarak kullanılmıştır. Daha önce optimize edilmiş olan %10 (2g) PLA, önce 20 ml kloroform ($M = 119,380 \text{ g/mol}$) içinde eritilmiş ve solüsyon manyetik karıştırıcıda (Wise Stir®, MSH-20A, Wertheim, Almanya) sıcaklık olmadan 350 rpm' de iki saat homojenize edilmiştir. 4-5 damla Tween 80 eklenmiş ve 15 dakika daha karıştırılmıştır. Kloroformun berrak ve homojen çözeltileri elde edildikten sonra 3 farklı konsantrasyonda BFO karıştırılmıştır. Kloroformun berrak ve homojen çözeltileri elde edildikten sonra polimer çözeltileri elde etmek için 5 mg, 7,5 mg ve 10 mg olmak üzere 3 farklı konsantrasyonda BFO ayrı ayrı ilave edilmiş ve aynı karıştırma koşullarında 30 dakika daha karıştırılmıştır. Son olarak %10 PLA / 5 mg BFO polimer solüsyonuna farklı oranlarda 10, 15 ve 20 mg antiepileptik ilaç ETX ilave edilerek 40 dakika daha karıştırılmıştır. Solüsyonlar elektrospin cihazında fiber üretimi için 10 ml' lik şırıngalara alınmıştır.



Şekil 6. PLA, BFO ve İlaç Yüklü Çözeltilerin Hazırlanması.

2.4. Elektro-Eğirme Yöntemi ile BFO ve Etosüksimid Yüklü PLA Fiberlerin Üretimi

Fiberlerin üretimi için topraklanmış alüminyum elektrot plakalı ve metalik iğneli elektrospin cihazı (Inovenso, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır (Şekil 1). Her çözeltiden 10 ml hazırlanmış ve bir şırınga pompası (IPS-12, Inovenso, Türkiye) ile akıtılmıştır. Nanometre boyutunda fiberler elde etmek için iletkenlik ve akış hızı optimize edilmiştir. PLA, PLA/BFO ve PLA/BFO/ETX solüsyonları şırıngaya ayrı ayrı aktarılmıştır; İğne ile toplayıcı arasındaki mesafe 15 cm, akış hızı 1-3 ml/h arasında değerler denenmiştir. İğne ucunda tıkanıklık yaşanmayacak şekilde 2 ml/h olarak ayarlanmış, 19 numaralı iğne ucu kullanılmış ve voltaj parametreleri 25-30 kV homojen fiberler üretecek şekilde tasarlanmıştır. Sonuçları daha iyi yorumlayabilmek adına, farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltiler için belirlenen proses parametreleri değiştirilmemiştir.



Şekil 7. Elektroegirme yöntemi ile üretime hazırlık ve yöntem.

2.5. Üretilen Fiberlerin in Vitro karakterizasyonu

2.5.1. Üretilen fiberlerin morfolojik analizi (sem)

İlaç yüklü veya ilaç yüklü olmayan fiber yapılarının morfolojik analizi, fiberlerin yüzeyleri altınla kaplandıktan sonra taramalı elektron mikroskobu (SEM, EVA MA 10, ZEISS, Almanya) kullanılarak yapılmıştır. Her fiberin ortalama gözenek boyutu ve dağılımı, her örnek fiberin SEM görüntülerinden rastgele 100 fiber seçilmiş ve görüntüleme yazılımı (Olympus AnalySIS, Waltham, MA, ABD) ile analiz edilmiştir. Çap dağılım grafikleri SPSS yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur.

2.5.2. Üretilen fiberlerin kimyasal analizi (ftır)

Fiberlerin kimyasal özelliklerini 400 ve 4000 cm^{-1} tarama aralığında ve 4 cm^{-1} çözünürlükte analiz etmek için Fourier Dönüşümlü Kıızıl Ötesi (FT-IR) Spektrometresi (Jasco, FT-IR 4700, Shimadzu) kullanılmıştır. Spectra Manager→ yazılımı kullanılarak analiz sonuçları kaydedilmiştir.

2.5.3. Üretilen fiberlerin termal analizi (dsc)

Fiber yapıların termal davranışı, 10 $^{\circ}\text{C}/\text{dk}$ tarama hızı ile 25 $^{\circ}\text{C}$ ila 200 $^{\circ}\text{C}$ arasındaki sıcaklıklarda diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC, Shimadzu, Tokyo, Japonya) kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz sonucu tüm veriler, kullanılan yazılım ile grafiğe dönüştürülmüştür.

2.5.4. Üretilen fiberlerin mekanik analizi

Fiber yapıların kopma mukavemeti ve uzaması bir Shimadzu (EZ-X, Tokyo, Japonya) çekme test cihazı ile belirlenmiştir. Çekme testi öncesinde fiberler ilk olarak 10 mm genişliğinde ve 50 mm uzunluğunda olacak şekilde hazırlanmıştır. Her bir fiberden üç numune hazırlanmış olup, bir dijital mikrometre (Mitutoyo MTI Corp., ABD) kullanılarak üst ve alt bölgelerden ölçülmüş ve tüm numuneler, mekanik gerilme test cihazında tek eksenli olarak doğrudan çenelerin arasına konumlandırılmıştır. Ölçülen tüm fiber yapıların test sonuçları özel bir bilgisayar programına girilerek test başlatılmış ve analiz sonuçları ile fiberlerin gerilme-gerinim eğrisi oluşturulmuştur.

2.6. İlacın Fiberlerden In Vitro Ortamda Salımının İncelenmesi

2.6.1. Elektrik kontrolsüz ilaç salımının incelenmesi

İlaç salım analizindeki ilk adım, ilaç yüklü fiberler 5 mg tartılmış ve bunları 1 ml PBS (pH 7.4) içeren Eppendorf tüplerine yerleştirilmiştir. Üretilen her bir fiber küçük parçalar (10 mm x 10 mm) halinde kesilmiş, bunlar daha sonra 1 ml PBS (pH 7.40)'a daldırılmış ve numuneler daha sonra 37 °C bir termal çalkalayıcıda (BIOSAN TS 100) yıkanmıştır. 360 rpm'de inkübe edilmiştir. Anti-epileptik ilaç ETX' in salım profilini ölçmek için çeşitli zaman aralıkları kullanılmıştır: 15 dakika, 30 dakika, 60 dakika, 120 dakika, 7 saat ve 12 saat. Her zaman aralığından sonra PBS'yi ölçmek için bir UV 1280 spektrofotometre (SHIMADZU, 190–300 nm) kullanılmıştır. Her ölçümden sonra, sonraki ölçümler için mevcut fiberlere 1 ml taze PBS ilave edilmiştir. Tahliye edilen çözeltinin konsantrasyonları, bir grafik ve standart bir kalibrasyon eğrisi kullanılarak belirlenmiştir. Anti-epileptik ETX ilacının önceden belirlenmiş konsantrasyonları (0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1 µg/mL) hazırlanmış ve bir UV-1280 spektrofotometre kullanılarak analiz edilmiştir. Kalibrasyon eğrisinden elde edilen en yüksek absorbans değerleri, absorbans grafiğini oluşturmak için kullanılmıştır.

2.6.2. Elektrik kontrolü altında ilaç salımının incelenmesi

Elektrikle kontrol edilen ilaç salım çalışmasında kurulu bir salım devresi kullanılmıştır. İlaç yüklü fiberler 5 mg tartılmış ve 1 ml PBS pH 7.40 ile eppendorf tüplerine yerleştirilmiştir. Eppendorf tüpüne elektrik aktarmak için bir Ag/Pt elektrodu kullanılmıştır. Deneyler 10 V sabit voltaj ve 50 Hz frekansta gerçekleştirilmiş ve fiberler sırasıyla ve belirlenen aralıklarda, 5 saniye ile 120 dakika arasında elektrik akımına maruz bırakılmıştır. Elektrik alan uygulandıktan sonra PBS eppendorf tüplerine alınmış ve UV absorbans ölçümleri ile bir (190-400 nm aralıklarında) dalga boyundaki absorbans değerleri belirlenmiştir.

2.7. Üretilen Fiberlerin Biyouyumluluk Testinin Yapılması

2.7.1. MTT testi

Üretilen fiber yapıların biyouyumluluk özellikleri human neuroblastoma hücre hattı (SH-SY5Y ((CRL-2266), ATCC, Maryland) ile test edilmiştir. Tüm fiberler, testten

önce 24 saat UV ile sterilize edilmiştir. Hücre sayımı için MTT (CyQUANT™ MTT Cell Viability Assay, Waltham, Massachusetts) testi yapılmıştır. SH-SY5Y hücreleri 96-kuyulu plakalara her deney dört kez tekrarlanacak şekilde 2×10^4 hc/ml olarak %10 fetal sığır serumu ve 10,000 units/ml penisilin ve streptomisin içeren 100 µl hacimli hücreler DMEM besiyerine ekilmiş ve fiberler gruplarına göre ayrılarak kuyulara eklenmiştir. Hücreler %5 CO₂ varlığında 37°C' de kültüre edilmiştir. Ekimin 1., 3. ve 7. günlerinde MTT deneyleri yapılmıştır. Sayımın yapılacağı günlerde besiyeri atılmış ve her kuyuya 100 µl taze besiyeri eklenmiştir. Ardından kuyulara 10 µl MTT stok solüsyonu (12 mM) eklenerek 2,5 saat 37°C' de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her kuyuda 25 µl kalacak şekilde geri kalan besiyeri, üzerine 50 µl DMSO eklenmiş ve yukarı aşağı karıştırılarak 37°C' de 10 dakika daha inkübe edilmiştir. Daha sonra örnek dolu kuyular tekrar hafifçe karıştırılmış ve Snergy H1 Biotek cihazında (Santa Clara, USA) 540 nm' de spektroskopik ölçümü yapılmıştır.

2.7.2. Floresan boyama tekniği

DAPI boyaması için yukarıda açıklandığı gibi büyütülen SH-SY5Y hücreleri belirtilen süreler boyunca ETX' e maruz bırakılmıştır. İşlemden sonra hücreler PBS ile yıkanmış ve ardından 30 dakika boyunca buz soğukluğunda asetonda sabitlenmiştir. Hücreler daha sonra iki kez PBS ile yıkanmış ve karanlıkta 10 dakika boyunca DAPI (300 nM) ile boyanmıştır. Hücreler floresan mikroskop altında tanımlanmış ve görüntüler bir Leica DMI 6000B floresans mikroskobu (Wetzlar, Almanya) kullanılarak çekilmiştir.

2.8. Üretilen Fiberlerin Şişme ve Bozunma Testlerinin Yapılması

Üretilen fiber yapıların, vücut ortamında şişme ve bozunma davranışları in vitro ortamda yapılan şişme ve bozunma testleri ile analiz edilmiştir. Her fiber yapıdan 3 er adet numune tartılarak not edilmiş ve fiberler 1 ml fosfat tamponlu çözelti (PBS, pH:7.4) bulunan eppendorf tüplerinin içerisine yerleştirilmiştir. Hazırlanan numuneler, sıcaklığı 37 °C olan ve karıştırma hızı 270 rpm e ayarlanan termal karıştırıcıya koyulmuş ve 24 saatte bir numuneler tartılarak ölçüm sonuçları not edilmiş ve aynı PBS içine tekrar yerleştirilerek aynı şartlarda termal karıştırıcıda çalkalama işlemine maruz bırakılmıştır. Bu test 7 gün boyunca aynı şekilde devam etmiştir. Numunelerin ilk (kuru) ağırlıkları üzerinden şişme yüzdeleri belirlenmiştir.

Bozunma davranışları ise hazırlanan numunelerin PBS içerisinde 8 gün bekletilmesi ve haftada 2 defa ölçüm alınması ile belirlenmiştir. Test sırasında her ölçüm sonrası PBS değiştirilmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

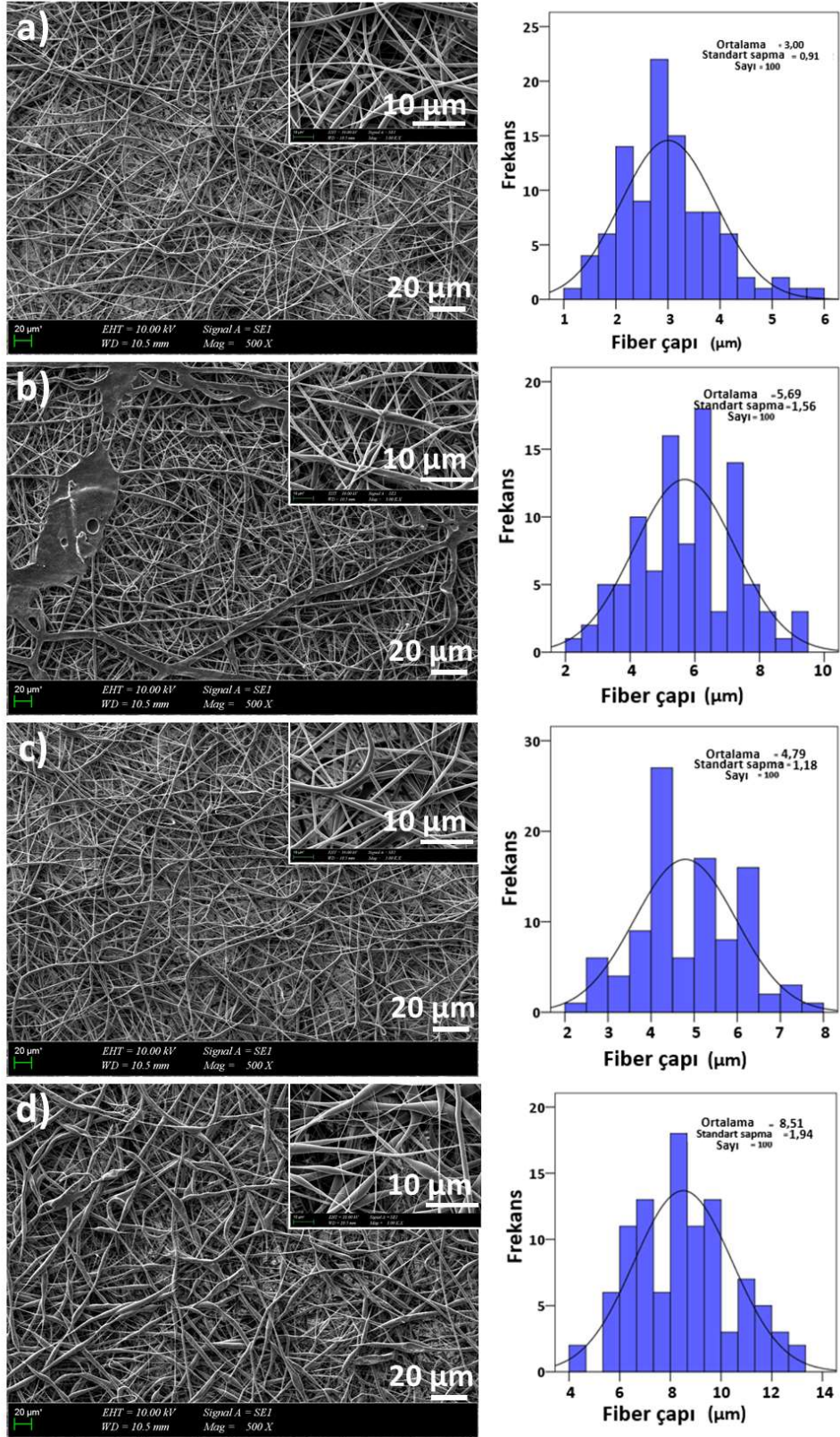
3.1. Fiberlerin Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Üretilen fiberlerin mikroyapı, kesit ve yüzey morfolojileri SEM analizi ile incelenmiştir. %10 PLA içeren solüsyona 5 mg, 7,5 mg ve 10 mg BFO eklenmiş olan fiberler de ayrı ayrı analiz edilmiştir. SEM görüntülerinin incelenmesi sonucunda en uygun konsantrasyona ve üretim esnasında uygulanan parametrelere karar verilmiştir. Şekil 8 ve Şekil 9 da görülen SEM görüntülerinin her birinden 100 farklı fiber çap ölçümleri yapılmış olup, ölçülerin sonucunda her numunenin SEM görüntülerine istinaden alınan çap ölçümlerinin grafikleri oluşturulmuştur. Şekil 8 (a) da %10 PLA'nın hem 500X hem de 3.00 kX büyütme ile homojen ve temiz bir görüntü elde edilmiştir. %10 PLA'nın ortalama fiber çapı, Şekil 8 (a) da grafikte de görüldüğü üzere $3,00\pm 0,91$ μm olarak ölçülmüştür. Şekil 8 (b) de %10 PLA / 5 mg BFO hem 500X hem de 3.00 kX büyütme görüntülerinde de görüldüğü üzere genel olarak homojen ve temiz bir görüntü olmasıyla birlikte fiberlerin ortalama çapında bir artış gözlenmiştir. Grafikte de görüldüğü gibi ortalama fiber çapı $5,69\pm 1,56$ μm olarak ölçülmüş ve Şekil 8 (c) de %10 PLA / 7,5 mg BFO hem 500X hem de 3.00 kX büyütme görüntülerinde görüldüğü gibi fiberler arasında gözenek, boşluklu bir yapı vs. gözlenmemiştir. Fiberlerin ortalama çapında %10 PLA'ya göre artış meydana gelmiş ve $4,79\pm 1,18$ μm olarak ölçülmüştür. Şekil 8 (d) de %10 PLA / 10 mg BFO hem 500X hem de 3.00 kX büyütme ile alınan görüntülerde gözenekli yapı görülmemiş olmakla birlikte fiber çaplarının kendi içlerinde homojen olmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte ölçülen ortalama fiber çapında diğer 3 numuneye istinaden artış gözlenmiştir. Fiber çapındaki artışın sebebi, BFO ilavesi ile birlikte yoğunlukta artış meydana gelmiş ve viskozite de artmıştır şeklinde yorumlanmıştır.

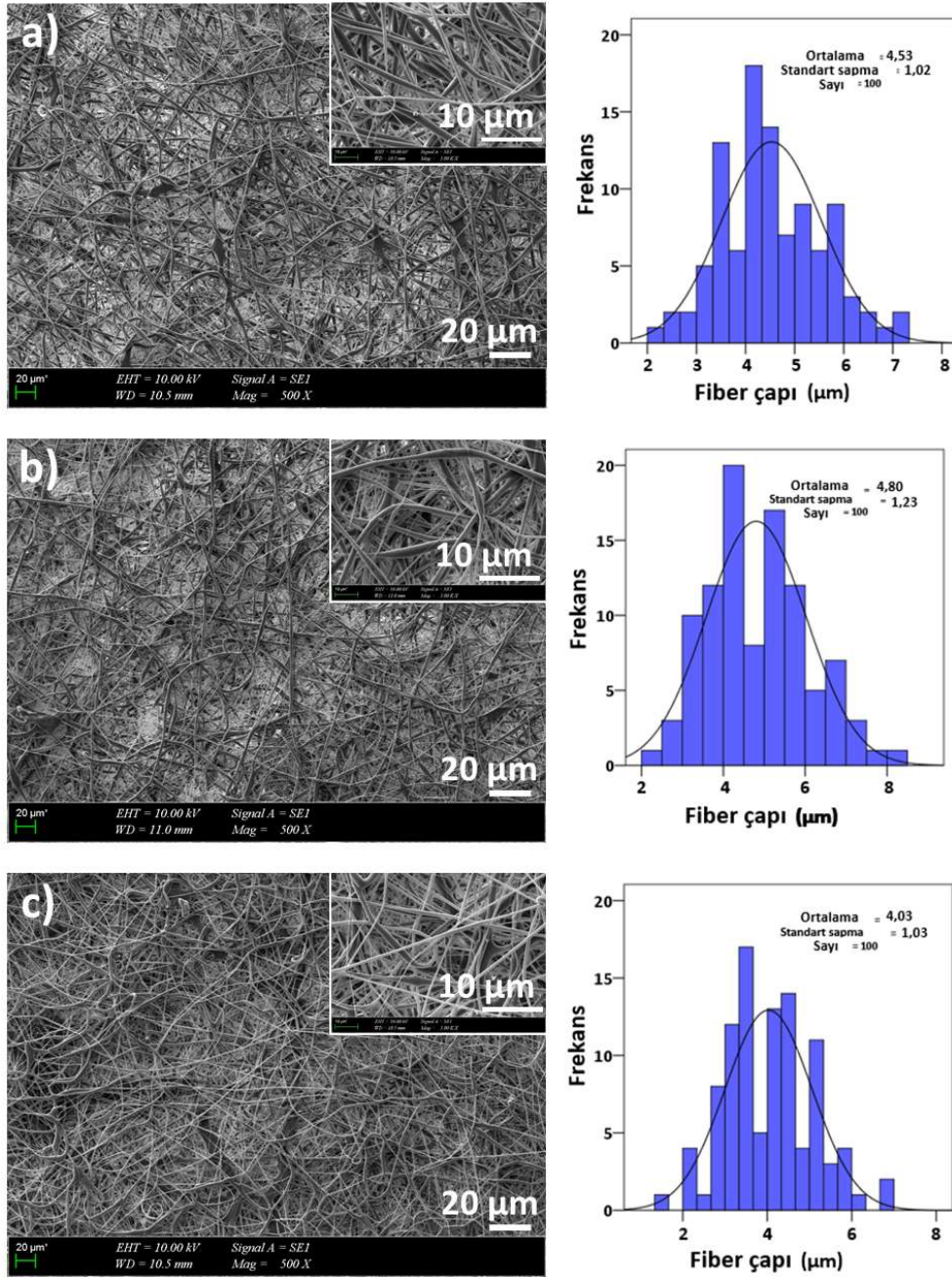
Tüm görüntüler ve sonuçlar ele alındığında, gerek fiberlerin homojen dağılımı, pürüzsüz oluşu gerekse fiberlerin ortalama çaplarına göre minimum ve maksimum değerdeki numunelerin uygun olmadığı düşünülmüş ve elenmiştir. %10 PLA / 7,5 mg BFO'dan elde edilen fiberlerin ortalama çapının, minimum değerde olan %10 PLA'dan elde

edilen fiberlerinin ortalama çapına yakın değerde olması sebebiyle elenmiştir. Ortalama değerde olan %10 PLA / 5 mg BFO numunesi ile çalışmaya karar verilmiştir.

Çalışmaya karar verilen %10 PLA / 5 mg BFO solüsyonuna farklı oranlarda (10 mg, 15 mg, 20 mg) ETX ilave edilerek fiberler üretilmiştir. Üretilen fiberlerin yüzey morfolojileri, SEM analizi ile alınan görüntüler üzerinde incelenmiştir. 10% PLA/5mg BFO/10mg ETX olan fiberin Şekil 9 (a) SEM görüntüsü incelendiğinde fiber çaplarının $4,53\pm 1,02 \mu\text{m}$, 10% PLA/5mg BFO/15mg ETX (b) incelendiğinde $4,80\pm 1,23 \mu\text{m}$, 10% PLA/5mg BFO/20mg ETX (c) incelendiğinde ise $4,03\pm 1,03 \mu\text{m}$ olarak gözlenmiştir. ETX miktarının artışı ile birlikte fiber çaplarında büyük farklılıklar olmamakla birlikte, ETX konsantrasyonu en yüksek olan fiberin çapı en düşük olarak gözlenmiştir. Aynı zamanda ETX yüklü olan fiberlerin çapı, kontrol grubuna (%10 PLA / 5 mg BFO) göre daha düşük olduğu görülmüştür.



Şekil 8. %10 PLA (a), %10 PLA / 5 mg BFO (b), %10 PLA / 7.5 mg BFO (c), %10 PLA / 10 mg BFO (d) Fiberlerinin sem sonuçları.

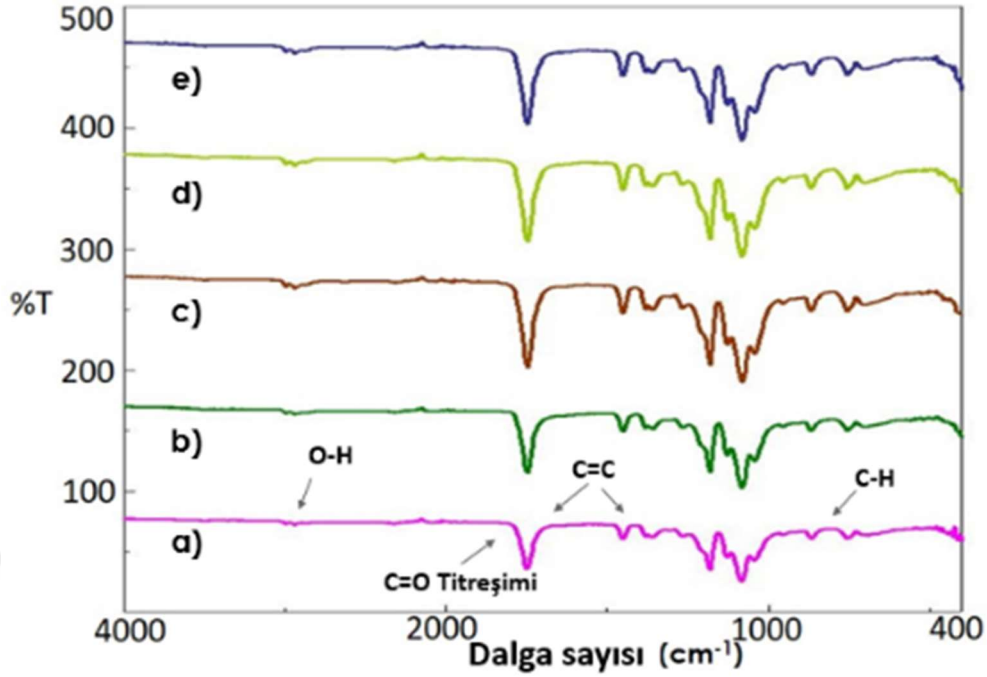


Şekil 9. %10 PLA / 5 mg BFO / 10 mg ETX (a), %10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX (b), %10 PLA / 5 mg BFO / 20 mg ETX (c) Fiberlerinin sem sonuçları.

3.2. Fiberlerin Kimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

%10 PLA, %10 PLA / 5 mg BFO ve ilaç yüklü fiberlerin kimyasal özelliklerinin incelenmesi için fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR) kullanılmıştır. Şekil 10 da ana polimer olan PLA' nın ve farklı konsantrasyonlar bulunan ilaç yüklü fiberlerin oluşan absorpsiyon pikleri gösterilmiştir. PLA fiberinin FTIR spektrumunu Şekil 10 (a)

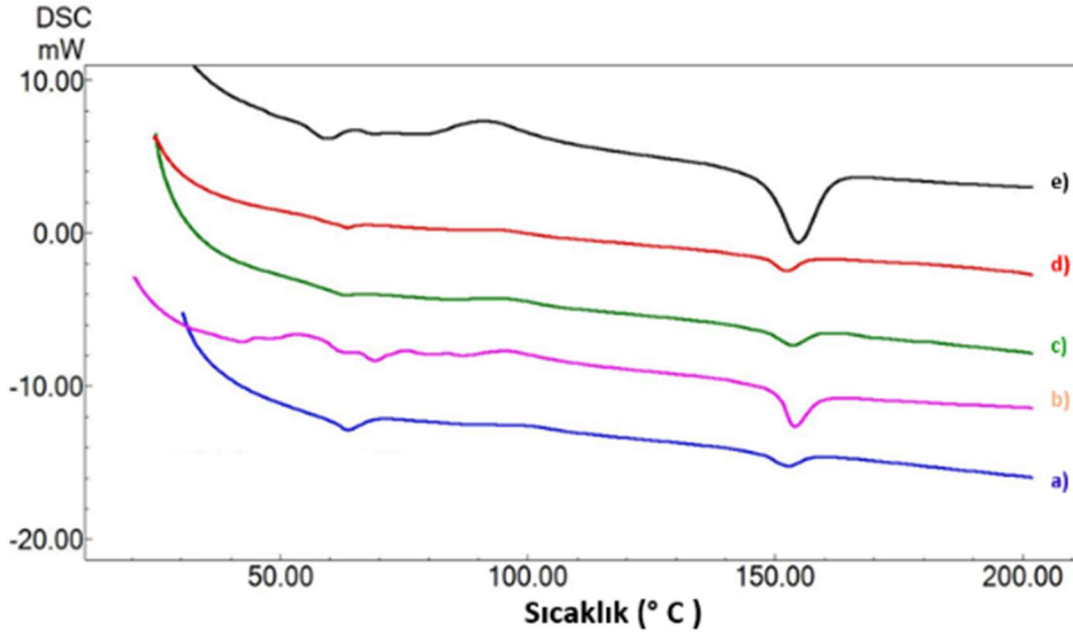
da gösterilmiştir. Ana absorpsiyon pikleri $\sim 1770 \text{ cm}^{-1}$ (C=O titreşimi), $\sim 1450 \text{ cm}^{-1}$ (CH_3 asimetrik makaslama), $\sim 1080 \text{ cm}^{-1}$ (C-O-C gerilmesi), $\sim 1040 \text{ cm}^{-1}$ (C- CH_3 gerilmesi) ve $\sim 860 \text{ cm}^{-1}$ (C-COO gerilmesi) olarak açıklanmıştır (Croitoru et al., 2021). Farklı bir çalışmada elde edilen sonuçlar incelendiğinde; dalga boyu 1500 ila 1000 cm^{-1} bölgesindeki bantlar PLA kristalizasyon sürecine oldukça duyarlı ve asimetrik CH_3 deformasyon titreşimlerine atfedilebilen 1456 cm^{-1} 'deki bant yoğunlukları PLA kristalleşmesiyle birlikte artmıştır. 1700 cm^{-1} 'den 1800 cm^{-1} 'e kadar olan bant, izotermal kristalleşme sırasında C—O'nun esneyen titreşim bölgesi olarak belirlenmiştir (D. Chen & Zhen, 2021). Şekil 10 da görüldüğü üzere ana pik 1750-1770 cm^{-1} aralığında bir dalga boyu ölçülmüştür. Yapılan analiz sonuçları literatürle karşılaştırıldığında da benzer sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir. Şekil 10 (b) de %10 PLA ve 5 mg BFO bulunan nanaofiberin absorpsiyon zirveleri gösterilmiştir. %10 PLA'nın olduğu fibere nazaran piklerin oluştuğu dalga boylarında çok farklılık meydana gelmemiştir. Piklerin oluşma sürelerinde farklılıklar gözlenmiştir. Şekil 10 (c, d, e) de ise %10 PLA ve 5 mg BFO olan fiberde, sırasıyla 10 mg ETX, 15 mg ETX ve 20 mg ETX ilavesi sonucu oluşan dalga boyu ve süreleri görülmüştür. Grafikler genel olarak birbirine benzer sonuçlar göstermiş ve tek fark ETX ilavesinin dalga boylarını oluşturma süreleri olarak tespit edilmiştir.



Şekil 10. %10 PLA, %10 PLA/5 mg BFO ve ETX yüklü fiberlerin FTIR spektrumları: %10 PLA (a), %10 PLA/5 mg BFO (b), %10 PLA/5 mg BFO/10 mg ETX (c), %10 PLA/5 mg BFO/15 mg ETX (d), %10 PLA/5 mg BFO/20 mg ETX (e).

3.3. Fiberlerin Termal Özelliklerinin Analiz Edilmesi

Elde edilen fiberlerin termal özelliklerinin analiz edilmesi için DSC yöntemi kullanılmıştır. Şekil 11 de görüldüğü gibi hem %10 PLA ve referans seçilen 5 mg BFO içerikli fiber hemde farklı konsantrasyonlarda ETX ilavesi yapılan fiberlerin erime sıcaklıkları (T_m) ve camsı geçiş sıcaklıklarının (T_g) grafiği ortaya çıkmıştır. Saf PLA yarı kristal veya amorf bir polimer olmakla birlikte, yaklaşık olarak 55 °C camsı geçiş sıcaklığına ve 180 °C erime sıcaklığına sahiptir. (Hamad k. ve Ark.) Yapılan çalışma sonucu Şekil 11 (a) de görüldüğü üzere T_g sıcaklığı yaklaşık olarak 62 °C ve T_m sıcaklığı ise 153 °C de gözlemlenmiştir. T_g sıcaklığı tipik PLA nın T_g sıcaklığına çok da uzak olmayan bir değer olarak analiz edilmiştir. %10 PLA/5 mg BFO olan numunenin sonuçlarına bakıldığında, T_g sıcaklığının saf PLA ya göre düşük olduğu (40°C) ve T_m sıcaklığının ise artış gösterdiği (155°C) gözlenmiştir. %10 PLA/5 mg BFO olan fiberlerin 3 farklı konsantrasyonda (10 mg, 15 mg ve 20 mg) ETX eklenmesiyle birlikte T_g sıcaklıklarında bir azalma, T_m sıcaklıklarında ise artış meydana gelmiştir. Bu durumun sebebi olarak, karışımda artan hacim oranı olarak düşünülmüştür.



Şekil 11. a) %PLA, b) %10PLA/5 mg BFO, c) %10PLA/5 mg BFO/10 mg ETX, d) %10PLA/5 mg BFO/15 mg ETX, e) %10PLA/5 mg BFO/20 mg ETX numunelerinin grafiğin alt kısmından itibaren sırasıyla DSC analiz sonuçları.

3.4. Fiberlerin Mekanik Özelliklerinin Analiz Edilmesi

Elektroçirme yöntemi ile üretilen fiberlerin nerede ve ne sebeple kullanılacağına göre belirli bir mekanik davranış göstermesi beklenmiştir. Mekanik özelliklerini belirleyebilmek için, fiberlerin belirli bir kuvvet altında gösterdiği mekanik davranışları incelenmiştir. Fiberin kullanılacağı yere uygun özelliklerde olması beklenmiş ve gereğinden fazla yumuşak veya sert olmaması istenmiştir. Gerek uygun sertlikte olması gerek mekanik özelliklerinin geliştirilebilmesi için farklı malzemelerin bir araya getirilmesiyle kompozit malzemeler üretilmiştir. Tek eksenli çekme testi uygulanarak %10 PLA ve %10 PLA / (5 mg, 7,5 mg, 10 mg) BFO fiberlerin gerilme dayanımları ölçülmüş olup, sonuçlar Tablo 2 de gösterilmiştir.

Şekil 12 ve Tablo 2 de bulunan veriler incelendiğinde, çekme mukavemetinin %10 PLA / 5 mg BFO fiberlerinde en yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda en düşük gerilme dayanımına sahip olan yapı ise %10 PLA / 10 mg BFO olarak tespit edilmiştir. % 10 PLA' ya artan konsantrasyonla 2 yapı daha teste tabi tutulmuştur. Fakat çekme dayanımlarında azalma tespit edilmiştir. %10 PLA / 7.5 mg BFO ve % 10 PLA / 10 mg BFO yapıları sırasıyla 1.44 MPa ve 1.29 MPa olarak çekme mukavemetleri ölçülmüştür. Kontrol grubu olarak mukavemetin en yüksek olduğu %10 PLA / 5 mg BFO fiberi

seçilmiştir.

Seçilmiş olan fiberin (%10 PLA / 5 mg BFO) içerisine farklı oranlarda ilaç (ETX) ilavesi yapılmıştır. ETX oranları 10 mg, 15 mg ve 20 mg olarak 3 farklı fiber yapı üretilmiştir. Üretilen fiberlere tek eksenli çekme cihazında gerilme mukavemetleri analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 3 de gösterilmiştir.

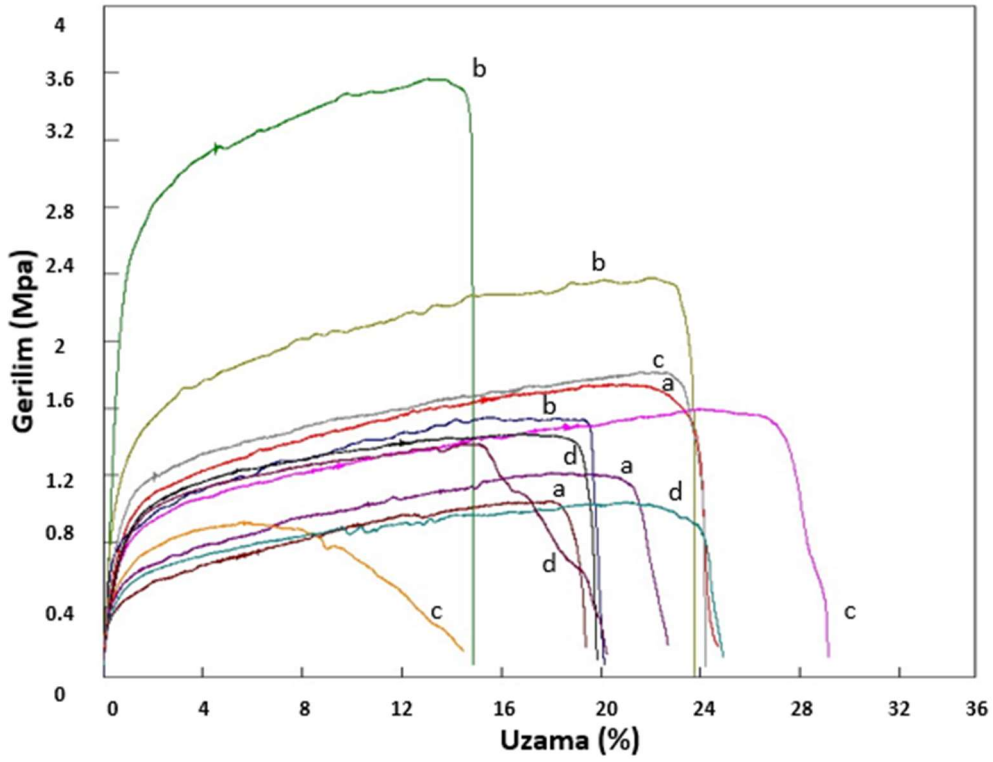
Tablo 3 deki değerler ve Şekil 13 incelendiğinde, en yüksek çekme dayanımına sahip olan fiber % 10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX olan fiber olarak belirlenmiştir. İlaç oranının gerek azalması gerekse artması sonucunda fiberlerin çekme dayanımlarında düşüş gözlenmiştir. Aynı zamanda en yüksek kopma uzamasına sahip olan numune yine % 10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX olarak gözlenmiştir.

Tablo 2. % 10 PLA ve % 10 PLA / (5, 7.5, 10 mg) BFO fiberlerinin çekme dayanım ve kopma uzama değerleri.

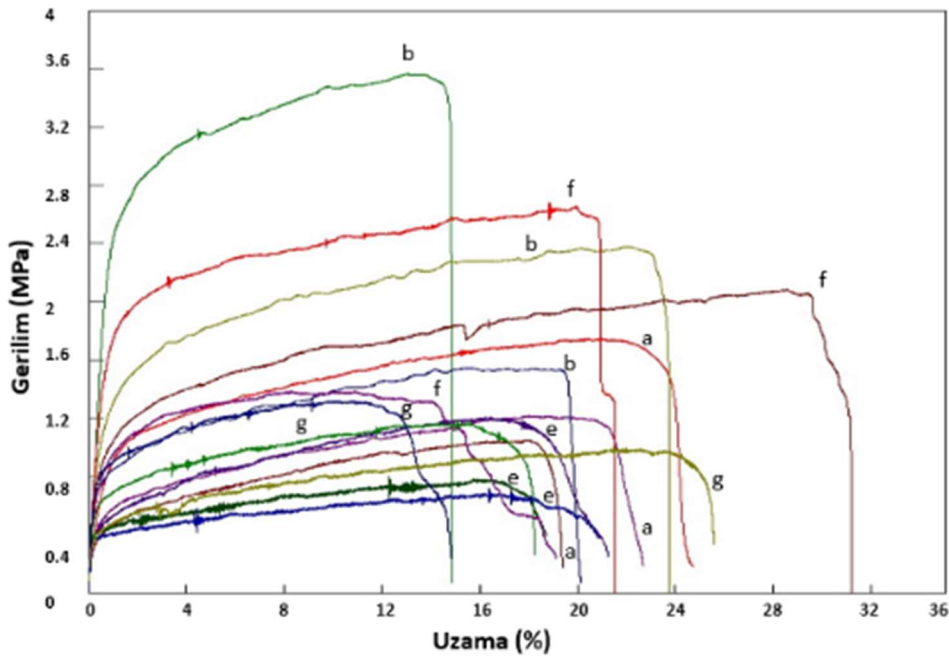
Fiberler	Çekme Dayanımı (MPa)	Kopma Uzaması (%)
%10 PLA	1.33 ± 0.36	22.25 ± 2.68
%10 PLA / 5 mg BFO	2.49 ± 1.01	19.57 ± 4.45
%10 PLA / 7,5 mg BFO	1.44 ± 0.46	22.58 ± 7.45
%10 PLA / 10 mg BFO	1.29 ± 0.22	21.65 ± 2.81

Tablo 3. % 10 PLA / 5 mg BFO ve % 10 PLA / 5 mg BFO / (10, 15, 20 mg) ETX fiberlerinin çekme dayanım ve kopma uzama değerleri.

Fiberler	Çekme Dayanımı (MPa)	Kopma Uzaması (%)
%10 PLA / 5 mg BFO / 10 mg ETX	0.90 ± 0.26	20.24 ± 1.35
%10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX	2.04 ± 0.64	23.93 ± 6.37
%10 PLA / 5 mg BFO / 20 mg ETX	1.17 ± 0.16	19.55 ± 5.48



Şekil 12. Çekme testi sonucunda oluşan gerilme-uzama eğrileri; a) %10 PLA, b) %10 PLA / 5 mg BFO, c) %10 PLA / 7,5 mg BFO, d) %10 PLA / 10 mg BFO



Şekil 13. Çekme testi sonucunda oluşan gerilme-uzama eğrileri; a) %10 PLA, b) %10 PLA / 5 mg BFO, e) %10 PLA / 5 mg BFO / 10 mg ETX, f) %10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX, g) %10 PLA / 5 mg BFO / 20 mg ETX

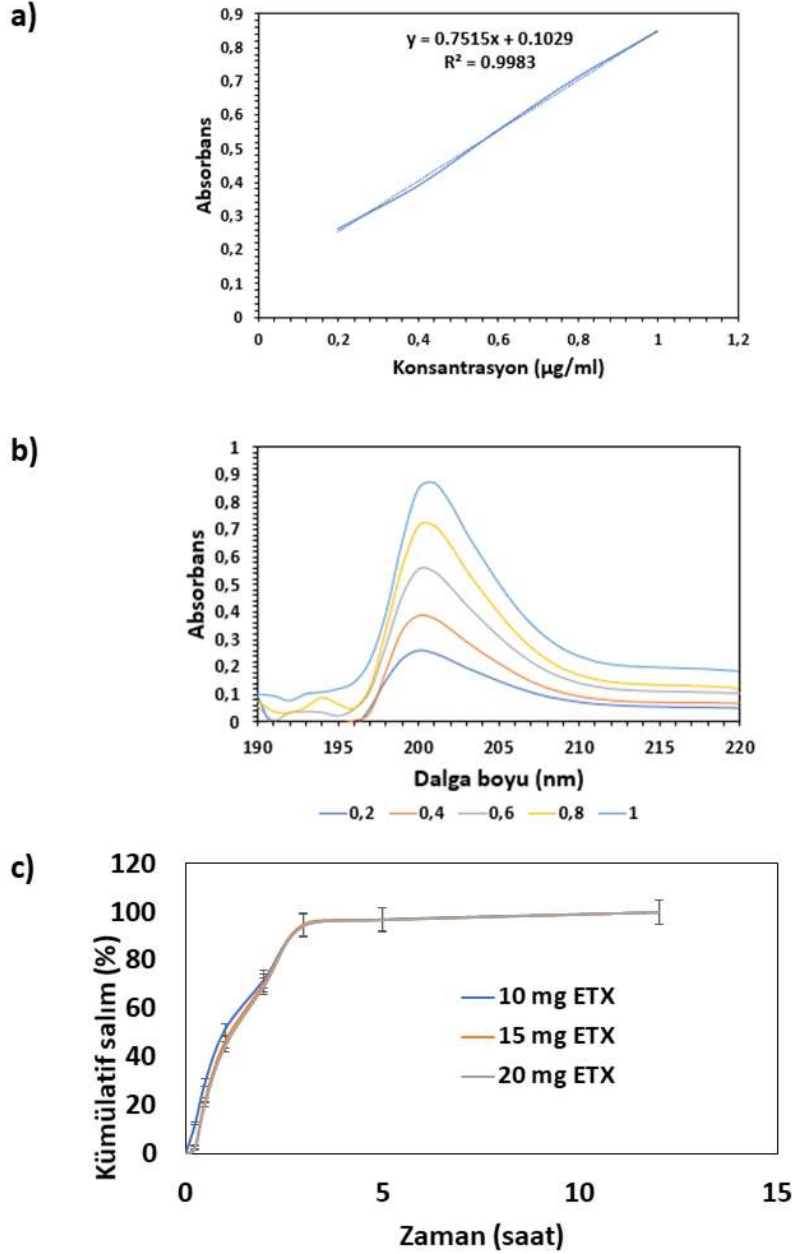
3.5. İlaç Yüklü Fiberlerin In Vitro Ortamda Elektrik Kontrolsüz İlaç Salımının Analizi

Polimerik sistemler yoluyla kontrollü ilaç salım kinetiği, parçacıkların boyutu, gözenekliliği, gözeneklerin birbirine bağlantısı, gözeneklerin erişilebilirliği ve parçalanabilirliği gibi parametrelerin bir kombinasyonundan etkilenmiştir. Polimerik sistemde difüzyon, hem matrisin yüzeyinde adsorbe edilen ilaçtan hem de matris içindeki hidratlanmış gözeneklerden gerçekleştiği düşünülmüştür. Yüzeydeki adsorbe edilen ilaç molekülleri veya parçacıkları hızla PBS' ye maruz kalmıştır. Daha sonra, çözücü sonunda gözenekler içinde hapsolmuş ilaç moleküllerine ulaştığında, ilaç salımı gözenekler yoluyla gerçekleşmiştir (Ebrahimifar & Taherimehr, 2021). Yapılan bu çalışmada; farklı oranlarda ETX yüklü fiberlerin elektrik kontrolsüz olarak ilaç salım kinetiği, pH:7.4 olan PBS' de in vitro olarak analiz edilmiştir. Şekil 14 (a) ilaç salımın kalibrasyon eğrisi, beş ayrı konsantrasyon değerleri ile hazırlanan solüsyonlarla çizilmiştir. Şekil 14 (b) de absorbans eğrisinde görüldüğü üzere, pikin yapmış olduğu absorbans değeri 200 nm olarak bulunmuştur. Analiz yapılmak üzere hazırlanan her fiber için önceden belirlenmiş olan zaman aralıklarında (0.25, 0.50, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0 ve 12.0 saat) ilaç salımları analiz edilmiş ve ulaşılan sonuçlarla birlikte Şekil 14 (c) çizilmiştir. Grafikte de görüldüğü üzere; fiberler de bulunan ETX ilacı, yaklaşık olarak aynı zamanlarda ve aynı oranlarda kümülatif salım meydana gelmiştir. Gözlemlenen diğer konu ise 10 mg ETX içerikli fiber en yüksek ilaç salımını ve 20 mg içerikli fiber ise en düşük ilaç salımını gerçekleştirmiştir. Buradan çıkan sonuca göre ilaç miktarındaki artış, salım hızını düşürmüştür. Üç farklı ETX oranındaki fiberlerin tamamında bulunan ETX' in, %95 salımın tamamlanmasına yaklaşık olarak 3.3 saat sonra ulaşılmıştır. İlk 15 dakikadaki aniden gerçekleşen hızlı salım, ETX' in fiber yüzeyinde bulunmasından kaynaklı olabileceği yorumlanmıştır. 3 saat sonrasında, üç fiberde daha kontrollü ve yavaş ilaç salım göstermiştir. Bu süreçte her bir fiberde bulunan ilacın yaklaşık %90' ı salınmıştır. %100 ilaç salımın tamamlanması için 2 saate kadar test devam etmiştir. 3 – 12 saat aralığında ise üç fiberde bulunan ilaç salımın stabil kaldığı ve kontrollü bir şekilde salımın gerçekleştiği Şekil 14 (c)' de çizilmiştir.

Elektrik kontrol altında gerçekleştirilen %100 ilaç salım, Şekil 15 de görüldüğü üzere yaklaşık 2 saat içinde tamamlanmıştır. Elektrik kontrolü altında olmadan ise ilaç salımı %100 ünü Şekil 14 (c) de görüldüğü üzere ortalama 2 saatte gerçekleştirmiştir. Elektrik

kontrol altında ilaç salımın %100 gerçekleşmesi elektrik kontrolsüz ilaç salım süresinden 6 kat daha hızlı olduğu gözlenmiştir.

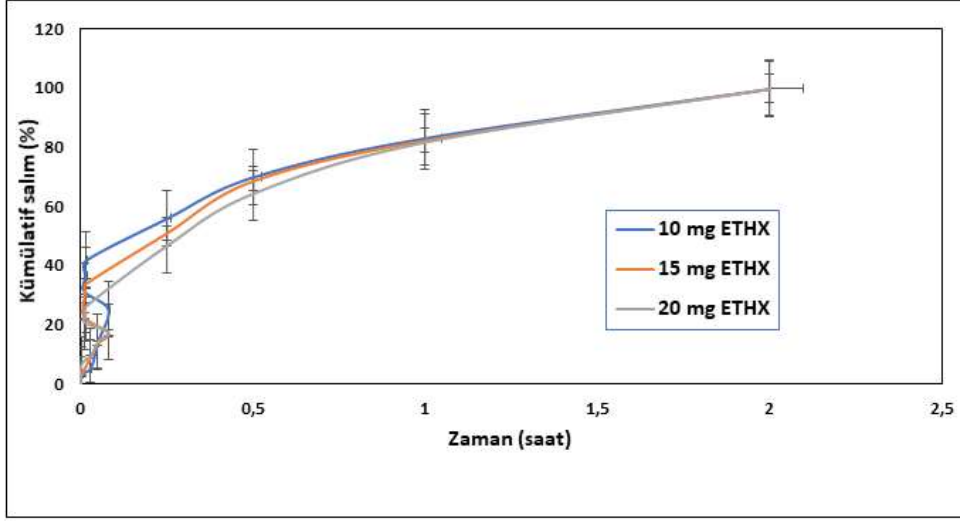
Bu sonuçlar incelendiğinde, %10 PLA / 5 mg BFO fiber yapılarının ilaç salımda kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 14. ETX yüklü (10 mg, 15mg ve 20 mg) fiberlerin ilaç salım kalibrasyon eğrisi (a), absorbans eğrisi (b) ve ETX yüklü fiberlerin kümülatif ilaç salım (kontrollü) grafiği (c).

3.6. İlaç Yüklü Fiberlerin In Vitro Ortamda Elektrik Kontrol Altında İlaç Salımının Analizi

%10 PLA / 5 mg BFO / ETX (10 mg, 15 mg ve 20 mg) içeren fiberler, elektrik kontrol altında ilaç salım analizi için hazırlanmıştır. Elektrik akımının ilaç salım davranışı özelindeki etkisini inceleyebilmek adına %10 PLA / 5 mg BFO / ETX (10 mg, 15 mg ve 20 mg) içeren fiber yapıların her birinden 5 mg tartılmış ve 1 ml PBS (pH 7.4) eppendorf tüplerine yerleştirilmiştir. Tüplerin içinde mevcut olan PBS' lere, Ag/Pt elektrotu kullanılarak elektrik aktarımı sağlanmıştır. Analizler 10 V sabit gerilim ile 100 Hz frekansta gerçekleştirilmiş olup, parametreler sabit bırakılmıştır. Elektrik akımı 5 sn ile 60 sn, devamında 15 dk ile 2 saat arasında, fiberlerinde bulunduğu eppendorf tüplerinin içinde bulunan PBS' lere verilmiştir. %10 PLA / 5 mg BFO fiber yapılarında, elektrik alan etkisi altında ETX in salımı Şekil 15 de gösterildiği gibi 10 V sabit gerilim ile 100 Hz frekansta değerlendirilmiştir. İlk 5 saniyelik elektrik alan etkisi altında ilaç salımların davranışları (Şekil 15) incelendiğinde, kümülatif salımda %10 PLA / 5 mg BFO / 10 mg ETX fiber yapının yaklaşık %40 ile en yüksek ilaç salım yüzdesine sahip olduğu tespit edilmiştir. %10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX fiber yapı ise %35 salım değeriyle ikinci yüksek değere sahip olduğu okunmuştur. %10 PLA / 5 mg BFO / 20 mg ETX fiber yapısının ilaç salım hızı en düşük olarak belirlenmiştir. Grafikte de okunacağı üzere, ilk 5 saniyede %25 oranında salıma ulaşmıştır. 5.saniyeden itibaren ilaç salım hızları her üç fiber içinde, ortalama 1 saate kadar kontrollü ve yavaş olacak şekilde kademeli olarak ilerlemiştir. Yaklaşık 1 saat sonrasında üç farklı oranda ETX bulunan fiber yapıların tamamı yaklaşık 2 saate kadar aynı oranda salım yapmaya devam etmişlerdir. Yaklaşık 2 saat sonunda her biri %100 salıma ulaşmıştır. Sonuçlardan anlaşılacağı üzere, ETX miktarı arttıkça ilaç salım hızında yavaşlama tespit edilmiştir.

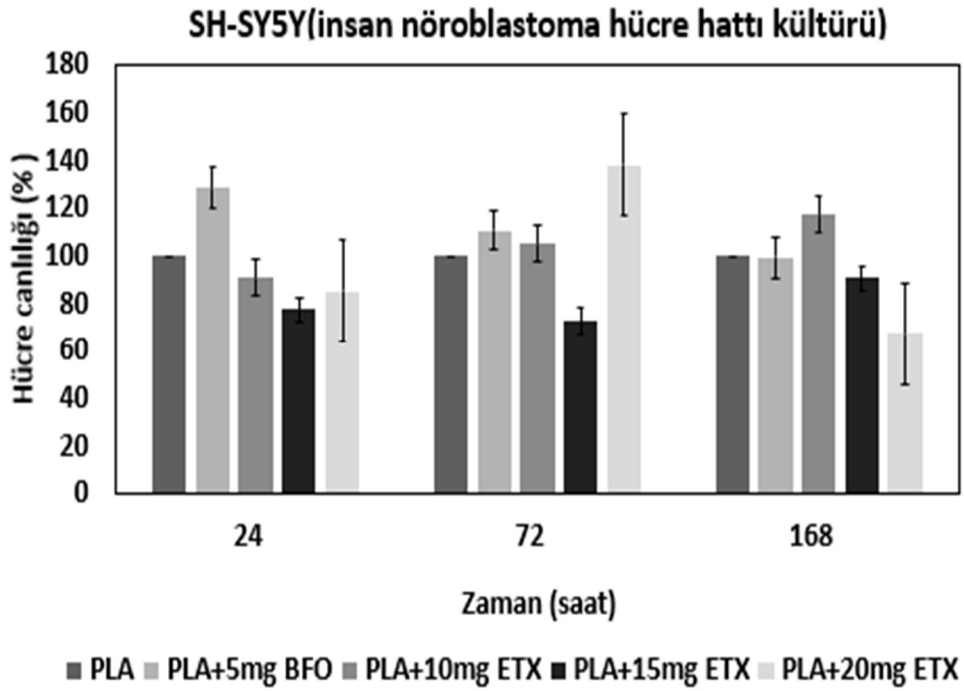


Şekil 15. ETHX yüklü fiberlerin elektrik kontrol altında kümülatif ilaç salım grafiği.

3.7. Fiberlerin Biyoyumluluk Test Sonuçlarının İncelenmesi

Elektroçirme yöntemi ile üretilen fiber yapıların sitotoksisite özelliklerini analiz edebilmek için MTT testi yapılmıştır. Human neuroblastoma cell line, SH-SY5Y (CRL-2266, ATCC) hücre olarak kullanılmıştır. Üretilen fiberler ve test edilecek hücre arasındaki etkileşim ve üretilen yapılarla hücrenin biyoyumluluk sonucu bu noktada önemli kılınmıştır. Test sırasında kontrol grubu olarak %10 PLA seçilmiştir. Bunun yanında diğer analiz yöntemleri sonucunda seçilmiş olan fiber %10 PLA / 5mg BFO nunda hücre ile etkileşimi test edilmiştir. Yine seçilmiş olan numune, %10 PLA / 5mg BFO ya farklı oranlarda ETHX (10 mg, 15 mg ve 20 mg) ilave edilen fiber yapılarında MTT testi gerçekleştirilmiştir. Hem Şekil 16 da MTT test sonucu grafiği ve tanımlanmış olan numunelerin isimleri gösterilmiştir. MTT ölçümleri 1,3 ve 7 gün sonunda yapılmış ve grafik buradan çıkan sonuçlara göre oluşturulmuştur. Kontrol grubu dışındaki numunelerin hücre canlılık değerleri sırasıyla tanımlanmıştır. İlk olarak %10 PLA / 5mg BFO fiber yapısının hücre canlılık değeri 1,3 ve 7 gün sonunda sırasıyla yaklaşık olarak %125, %110 ve %95 olarak gözlenmiştir. %10 PLA / 5mg BFO / 10 mg ETHX yapısının hücre canlılık değerleri 1,3 ve 7 gün sonunda sırasıyla, yaklaşık olarak %90, %100 ve %120 civarlarında bulunmuştur. Görüldüğü üzere canlılık değerlerinde artış gözlenmiştir. ETHX ilavesi yapılan fiberlerden bir diğeri %10 PLA / 5mg BFO / 15 mg ETHX in 1,3 ve 7 gün sonunda hücre canlılık değerleri sırasıyla yaklaşık olarak %70,

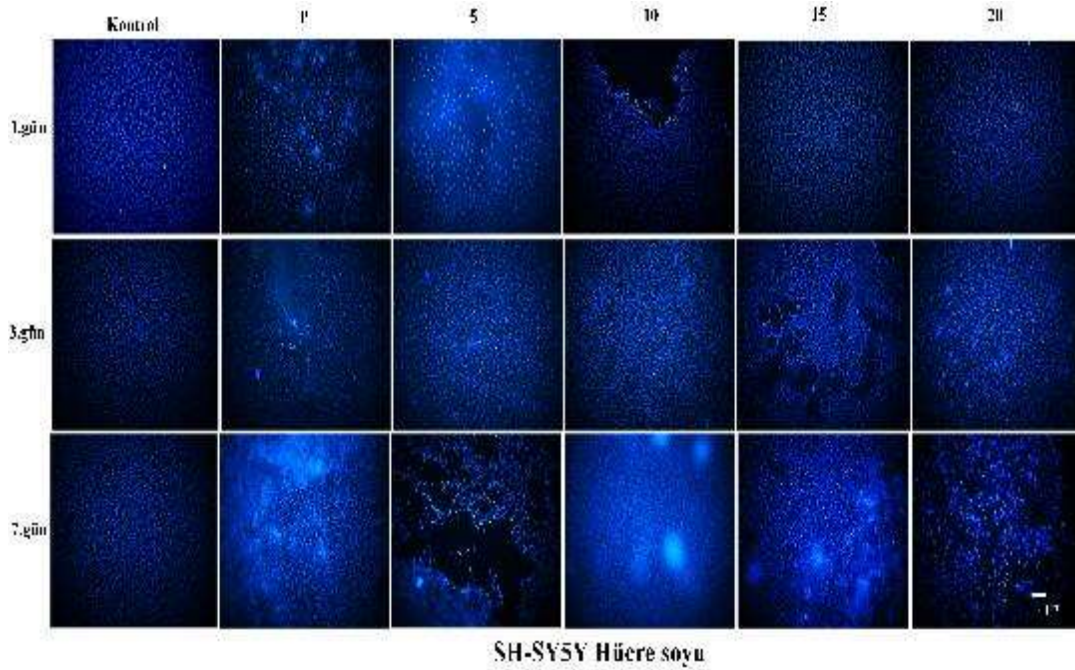
%65 ve %90 olarak gözlenmiştir. Bu fiber yapıda 3.günde bir azalma görülmüş olup, 7.günde tekrar artış gözlenmiştir. ETX ilave edilmiş olan son numune %10 PLA / 5mg BFO /20 mg ETX dir ve 1,3 ve 7 gün sonunda hücre canlılık değerleri sırasıyla yaklaşık olarak %80, %130 ve %65 olarak hesaplanmıştır. Burada da görüleceği üzere 3.gün canlılık değerinin en fazla olduğu gün olarak belirlenmiştir. 7 gün sonunda ise canlılık değerinde düşüş gözlenmiştir. İlk gün sonunda hücre canlılık değeri en yüksek olan, ETX ilaveli numuneler dışında %10 PLA / 5mg BFO fiber yapısı seçilmiştir. Genel olarak hücre canlılık değerlerinde grafikte de görüldüğü üzere %10 PLA / 5mg BFO /10 mg ETX yapısında düzenli bir artış tespit edilmiş olsada, %10 PLA / 5mg BFO /15 mg ETX ilaveli hücrelerin canlılık değerlerinde 7.günde bir artış söz konusu olması sebebi ile olumlu yorum yapılmıştır. İlgili numune için başarılı bir hücre canlılık oranı ve biyoyumluluk söz konusu sonucu çıkarılmıştır.



Şekil 16. Üretilen fiberlerin SH-SY5Y hücresinde 1,3 ve 7 günlük süreçte hücre canlılığı analiz sonuçları.

Hücrelerin üretilen fiberler üzerindeki etkilerinin incelenmesi MTT testi dışında floresan boyama tekniği kullanılarak hücre canlılık değerleri Şekil 17 de gösterilmiştir. Hücre davranışları 1, 3 ve 7 günlük inkübasyonla incelenmiştir. İncelenen floresan görüntülemelerinde görüldüğü üzere 1, 3 ve 7 günde de hücreler canlılığını korumuştur.

Beklenen bir sonuç olan, biyoyumluluk özelliğine sahip fiber yapılarıdaki hücre sayısında genel olarak artış gözlenmiş ve bu sayede de SH-SY5Y hücrelerine uygun ortam sağlanmıştır. Aşağıdaki Şekil 17 de görüldüğü üzere, saf %10 PLA (P) da 1,3 ve 7 günlük süreçte hücre sayısında artış gözlenmiştir. %10 PLA / 5 mg BFO (5) de ise 3.günde 1.güne göre hücre sayısında artış olmuş fakat 7.günde hücre sayısında azalma meydana gelmiştir. %10 PLA / 5 mg BFO / 10 mg ETX (10) de ise 1.günde ilacın hücre içine tam anlamı ile yayılmadığı görülmüştür. 3 ve 7 günlük süreçte ise ilacın hücre içerisine yayıldığı ve hücre canlılığında artış olduğu tespit edilmiştir. %10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX (15) in görüntülemesinde de görüleceği üzere, 1.gün ilaç hücre içerisinde yayılmış ve hücre sayısında fazlalık ve canlılık tespit edilmiştir. 3.günde ise hücre sayısında azalma meydana gelse de 7.günde tekrar artış göstermiştir. Fakat 1.gündeki hücre canlılığı yine de daha fazla olarak belirlenmiştir. %10 PLA / 5 mg BFO / 20 mg ETX (20) için 3.günde hücre sayısında artış gözlenmiş olsa da 7.günde hücre sayısı ve canlılığında azalma tespit edilmiştir. İlaçlı olan fiberler dikkate alındığında “10” ve “15” ETX içerikli yapılarda 7.günde hücre sayısında ve canlılığında artış olduğu gözlenmiştir. 7 günlük süreçte hücre canlılığında düzenli artış gösteren yapı “10” olarak belirlenmiştir.

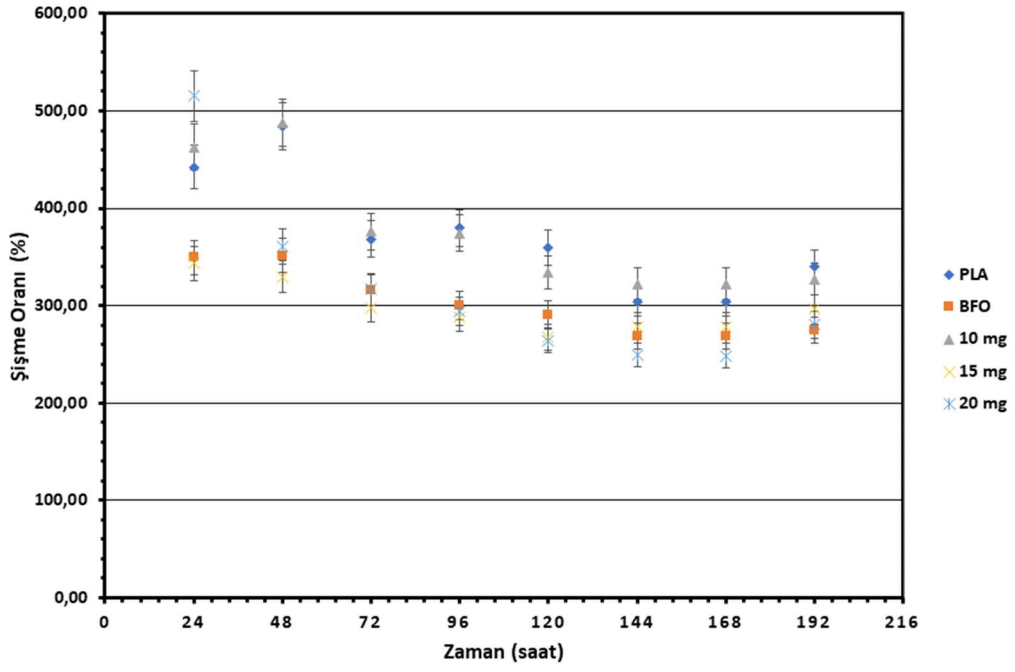


Şekil 17. Üretilen fiberlerin SH-SY5Y hücrelerinde 1,3 ve 7 günlük süreçte floresan boyama tekniği kullanılarak hücre canlılığı ve hücre dağılımı analiz sonuçları.

3.8. Fiberlerin Şişme ve Bozunma Davranışlarının İncelenmesi

Fiberlerin şişme davranışlarını inceleyebilmek için test süresi boyunca gerekli ölçümler yapılmış ve tespit edilen sonuçlara istinaden Şekil 18 de bulunan grafik oluşturulmuştur. Fiberin şişmesi genellikle malzemenin nem emme kapasitesi ile ilişkilidir (Nazrin et al., 2020). Literatür verilerine göre, PLA molekülleri arasında güçlü moleküller arası hidrojen bağları geliştiren kimyasal yapıdaki çok sayıda hidrofobik grup nedeniyle PLA'nın su emme kapasitesi düşüktür. Sonuç olarak, su ile hidrojen bağları oluşturabilmeleri, PLA moleküllerinin ayrılmasının nadiren ve çok yavaş gerçekleşmesini sağlar (Croitoru et al., 2021) Şekil 18 incelendiğinde; İlk 24 saat içinde %10 PLA / 5 mg BFO ve %10 PLA / 5 mg BFO / 15 mg ETX içerikli fiberlerin şişme oranının, saf PLA ve farklı oranlarda ETX içeren fiberlerin şişme oranı altında kaldığı görülmüştür. 2.günde ise 15 mg ve 20 mg içerikli fiberlerin şişme oranında diğer numunelere nazaran bir düşüş gözlenmiştir. Özellikle ETX oranı en yüksek olan (20 mg) numunenin ilk 24 saatte en fazla şişme oranına sahip olduğu görülmüş olsa da, 2.günde şişme oranında ani bir düşüş yaşanmış ve 8.güne kadar yavaş bir düşüş izlenmiştir. Grafik incelendiğinde çok tutarlı yorum yapılamasa da, “saf PLA’ nın kimyasal yapısında bulunan hidrofobik gruplar nedeniyle su emme kapasitesi düşüktür” şeklinde yorumlanmıştır. 5 mg BFO eklenmesiyle birlikte su emme oranında daha da düşüş yaşanmıştır. Sebebinin, fiber yapının gözeneklerinin tıkanması sonucu su emme kapasitesinin düştüğü ve bozunma gerçekleştiği düşünülmüştür. Genel olarak % 10 PLA / 5 mg BFO / 10 mg ETX içerikli numunenin 2.gününe kadar şişme oranında artış gözlenmiş ve 6.güne kadar şişme oranında yavaş bir azalma gözlenmiştir. 8. Güne kadar şişme oranı sabit kalmıştır. Testin son gününde en yüksek şişme oranına sahip ETX içerikli numune olarak not edilmiştir.

Fiberlerin yüksek şişme oranı, doku mühendisliğinde polimerik yapıların uygulanması için çok avantajlı olmasına ve hücre yapışmasını artırabilmesine rağmen, kontrollü ve uzun süreli ilaç salım kinetiği sağlamak için polimerik bileşim matrisinin şişme ve bozunma kapasitesi kontrol edilmelidir (Karabulut et al., 2023) .



Şekil 18. PBS' de 8 gün boyunca teste tabi tutulan fiberlerin şişme davranışları

4.SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında; elektroğirme yöntemi en uygun şekilde kullanılmış olup, öncelikle PLA ve 3 farklı oranda BFO ile hazırlanan solüsyonlardan fiber malzeme üretilmiştir. Üretilen 3 farklı numunenin SEM görüntüleri, çekme test sonuçları ve elektroğirme yöntemi ile rahat çalışabilme durumları incelenmiş ve 5 mg BFO katkılı numune tercih edilmiştir. Sonrasında üç farklı konsantrasyonda ETX ilave edilmiş solüsyonlardan fiberler üretilmiştir. Üretilen fiberlerin, morfolojik, kimyasal, termal, mekanik testleri yapılmıştır. Daha sonra ilaç salımı, hücre testi ve şişme analizleri yapılmış ve sonuçları incelenmiştir. Yapılan çalışma incelendiğinde, üretilen iskelelerin biyouyumluluk ve mekanik özellikler bakımından umut verici sonuçlara sahip oldukları söylenebilir. Fiber yapıların biyouyumluluk test sonucu insan nöroblastoma hücre hattı SH-SY5Y ile kültürlenmesi incelendiğinde belirlenmiştir. Fiber yapılar BFO ve ETX ilavesi, yapıların çekme dayanımını arttırmıştır. Elektroğirme yöntemi ile elde edilen fiber yapıların şişme analiz sonucu davranışları incelendiğinde, BFO ve ETX' in bu şişme profilini az da olsa olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir. Elektrik kontrollü ve elektrik kontrolsüz ilaç salım sonuçları incelendiğinde ETX ilaç konsantrasyonunun yükseldikçe fiber yapılarda ilaç salımının daha yavaş olduğu ilaç salım grafiklerinde gözlenmiştir. 3 farklı oranda ETX ilaç içeren fiber yapılarında elektrik kontrolsüz ilaç salımı ortalama 12 saat, elektrik kontrollü ilaç salımında ise yaklaşık olarak 2 saat içinde salım gerçekleşmiş ve sonrasında dengeli bir ilaç salım devam etmiştir. SH-SY5Y hücreleri üzerinde yapılan in vitro testler, üretilen tüm fiber yapıların birden fazla zaman aralığında hücre sayısında artış ve hücrenin hayatta kalması için en uygun ortamı sağladığını göstermiş olsa da, %10 PLA/5 mg BFO/10 mg ETX (10) ve %10 PLA/5 mg BFO/15 mg ETX (15) numunelerinde diğerlerine kıyasla daha fazla hücre çoğalması ve canlılığı gözlenmiştir. Fiber yapıların biyouyumlulukları biyomalzemenin uygulanabilirliği açısından umut vadeder. Bu çalışma, epilepsi için fiber yapıların kullanılacağı gelecekteki çalışmalara yol açmaktadır.

Çalışmalara ek olarak; hücre testleri farklı bir hücre hatları üzerinde test edilmesi, kullanılan %10 PLA'nın ve/veya ETX' in farklı konsantrasyonlarda da uygulanması ve in vitro testler ile birlikte in vivo epileptik hayvan modelleri üzerinde çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Anilkumar Singh, S., & Basantakumar Sharma, H. (2023). Analysis of structural and optical properties in co doped Mn,Gd in bismuth ferrite (BiFeO₃) thin films prepared by sol-gel technique. *Materials Today: Proceedings*.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.06.466>
- Asadi-Pooya, A. A., Shafaei, R., Abdolrezaee, M., Mohammad Ali Razavizadegan, S., & Ashjazadeh, N. (2023). Opinions about epilepsy surgery in adults with epilepsy. *Epilepsy and Behavior, 142*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109176>
- Au Yong, H. M., Clough, M., Perucca, P., Malpas, C. B., Kwan, P., O'Brien, T. J., & Fielding, J. (2023). Ocular motility as a measure of cerebral dysfunction in adults with focal epilepsy. *Epilepsy and Behavior, 141*.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109140>
- Boßelmann, C. M., Leu, C., & Lal, D. (2023). Technological and computational approaches to detect somatic mosaicism in epilepsy. *Neurobiology of Disease, 184*.
<https://doi.org/10.1016/J.NBD.2023.106208>
- Buschhoff, A. S., Scherließ, R., de Mooij-van Malsen, J. G., Schiffelholz, T., Stephani, U., & Wulff, P. (2022a). Intrathecal application of ethosuximide is highly efficient in suppressing seizures in a genetic model of absence epilepsy. *Epilepsy Research, 184*. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106967>
- Buschhoff, A. S., Scherließ, R., de Mooij-van Malsen, J. G., Schiffelholz, T., Stephani, U., & Wulff, P. (2022b). Intrathecal application of ethosuximide is highly efficient in suppressing seizures in a genetic model of absence epilepsy. *Epilepsy Research, 184*. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106967>
- Can Suner, S., Yildirim, Y., Yurt, F., Ozel, D., Oral, A., & Ozturk, I. (2022). Antibiotic loaded electrospun poly (lactic acid) nanofiber mats for drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology, 71*.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103263>
- Chen, D., & Zhen, W. (2021). Performance, interfacial compatibility testing and rheonaut technology analysis for simultaneous rheology and FTIR of poly(lactic acid)/modified saponite nanocomposites. *Polymer Testing, 100*.
<https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107232>
- Chen, X., Song, X., Chen, J., Chen, Y., Yu, W., & Liu, Y. (2023). A novel

- polyurethane-polydimethylsiloxane/poly(lactic acid) electrospinning nanofiber membrane for oil/water separation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 668. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.131445>
- Croitoru, A. M., Karaçelebi, Y., Saatcioglu, E., Altan, E., Ulag, S., Aydoğan, H. K., Sahin, A., Motelica, L., Oprea, O., Tihauan, B. M., Popescu, R. C., Savu, D., Trusca, R., Ficai, D., Gunduz, O., & Ficai, A. (2021). Electrically triggered drug delivery from novel electrospun poly(Lactic acid)/graphene oxide/quercetin fibrous scaffolds for wound dressing applications. *Pharmaceutics*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070957>
- Ebrahimifar, M., & Taherimehr, M. (2021). Evaluation of in-vitro drug release of polyvinylcyclohexane carbonate as a CO₂-derived degradable polymer blended with PLA and PCL as drug carriers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102491>
- Fitzsimmons, M., Sher, T., & Benbadis, S. (2023). Online seizure first aid certification program is an effective means of improving student knowledge and self efficacy surrounding epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 145. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109318>
- Gong, J., Jin, Z., Chen, H., He, J., Zhang, Y., & Yang, X. (2023). Super-resolution fluorescence microscopic imaging in pathogenesis and drug treatment of neurological disease. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 196). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114791>
- Greenhill, S. D., Morgan, N. H., Massey, P. V., Woodhall, G. L., & Jones, R. S. G. (2012). Ethosuximide modifies network excitability in the rat entorhinal cortex via an increase in GABA release. *Neuropharmacology*, 62(2), 807–814. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.09.006>
- Gulzar, S., Tagrida, M., Nilsuwan, K., Prodpran, T., & Benjakul, S. (2022). Electrospinning of gelatin/chitosan nanofibers incorporated with tannic acid and chitooligosaccharides on poly(lactic acid) film: Characteristics and bioactivities. *Food Hydrocolloids*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.107916>
- Habibzadeh, F., Sadraei, S. M., Mansoori, R., Singh Chauhan, N. P., & Sargazi, G. (2022). Nanomaterials supported by polymers for tissue engineering applications: A review. In *Heliyon* (Vol. 8, Issue 12). Elsevier Ltd.

- <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12193>
- Halliday, A. J., Moulton, S. E., Wallace, G. G., & Cook, M. J. (2012). Novel methods of antiepileptic drug delivery - Polymer-based implants. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 64, Issue 10, pp. 953–964).
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.004>
- hamad k. ve ark. (n.d.).
- Haque, S., & Patra, C. R. (2022). Metal nanoparticles for neurodegenerative diseases. In *Nanomaterial Drug Delivery for Neurodegenerative Diseases* (pp. 183–206). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85544-0.00012-5>
- Harris, L., & Angus-Leppan, H. (2023). Epilepsy update: diagnosis, classification and management. In *Medicine (United Kingdom)* (Vol. 51, Issue 8, pp. 545–551). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpm.2023.05.011>
- Hiwrale, A., Bharati, S., Pingale, P., & Rajput, A. (2023). nanofibers: A current era in drug delivery system. In *Heliyon* (Vol. 9, Issue 9). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18917>
- Jiang, R., Zhang, D., Zhao, Z., & Mei, S. (2023a). Simultaneous determination of 24 antiepileptic drugs and their active metabolites in human plasma by UHPLC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 232.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115437>
- Jiang, R., Zhang, D., Zhao, Z., & Mei, S. (2023b). Simultaneous determination of 24 antiepileptic drugs and their active metabolites in human plasma by UHPLC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 232.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115437>
- Karabulut, H., Dutta, A., Moukbil, Y., Cisen Akyol, A., Ulag, S., Aydin, B., Gulhan, R., Us, Z., Kalaskar, D. M., & Gunduz, O. (2023). Fabrication of ethosuximide loaded alginate/polyethylene oxide scaffolds for epilepsy research using 3D-printing method. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1244323>
- Kobayashi, T., Hirai, H., Iino, M., Fuse, I., Mitsumura, K., Washiyama, K., Kasai, S., & Ikeda, K. (2009). Inhibitory effects of the antiepileptic drug ethosuximide on G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Neuropharmacology*, 56(2), 499–506. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.10.003>

- Kumar, P., Dwivedi, A., Plaimas, K., Sagar, K., & Chauhan, L. (2023). Nanoengineering and nanotechnology for diagnosis and treatment of CNS and neurological diseases. In *Emerging Nanotechnologies for Medical Applications* (pp. 55–94). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91182-5.00006-1>
- Liu, Y., Wang, S., Lan, W., & Qin, W. (2019). Fabrication of polylactic acid/carbon nanotubes/chitosan composite fibers by electrospinning for strawberry preservation. *International Journal of Biological Macromolecules*, *121*, 1329–1336. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.042>
- Li, X., Jia, F., Chen, J., Jin, D., Ren, W., & Cheng, J. (2023). Enhanced photocatalytic activity of tourmaline modified BiFeO₃ nanoparticles by efficient charge transfer. *Ceramics International*. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2023.08.121>
- Lo, J. S. C., Daoud, W., Tso, C. Y., Lee, H. H., Firdous, I., Deka, B. J., & Lin, C. S. K. (2022). Optimization of polylactic acid-based medical textiles via electrospinning for healthcare apparel and personal protective equipment. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, *30*. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2022.100891>
- Meenakshi, C., Sangeetha, P., & Ramaksishnan, V. (2013). Molecular recognition study of ethosuximide by the supramolecular probe, p-t-butyl calix(8)arene. *Journal of Luminescence*, *138*, 129–132. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2012.12.055>
- Mukherjee, S. (2021). Immune gene network of neurological diseases: Multiple sclerosis (MS), Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) and Huntington's disease (HD). *Heliyon*, *7*(12). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08518>
- Nazrin, A., Sapuan, S. M., & Zuhri, M. Y. M. (2020). Mechanical, physical and thermal properties of sugar palm nanocellulose reinforced thermoplastic starch (Tps)/poly (lactic acid) (pla) blend bionanocomposites. *Polymers*, *12*(10), 1–18. <https://doi.org/10.3390/polym12102216>
- Ngarka, L., Siewe Fodjo, J. N., Ambomatei, C., Njamnshi, W. Y., Taryunyu Njamnshi, J. N., Nfor, L. N., Mengnjo, M. K., & Njamnshi, A. K. (2023). Epidemiology of epilepsy and relationship with onchocerciasis prevalence in villages of the Ntui Health District of Cameroon. *Epilepsy and Behavior*, *142*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109184>
- Opuni, K. F. M., Boadu, J. A., Amponsah, S. K., & Okai, C. A. (2021). High

- performance liquid chromatography: A versatile tool for assaying antiepileptic drugs in biological matrices. In *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* (Vol. 1179). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122750>
- Perucca, E., Perucca, P., White, H. S., & Wirrell, E. C. (2023). Drug resistance in epilepsy. In *The Lancet Neurology* (Vol. 22, Issue 8, pp. 723–734). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00151-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00151-5)
- Pitarresi, G., Palumbo, F. S., Fiorica, C., Calascibetta, F., & Giammona, G. (2010). Electrospinning of α,β -poly(N-2-hydroxyethyl)-dl-aspartamide-graft-poly(lactic acid) to produce a fibrillar scaffold. *European Polymer Journal*, 46(2), 181–184. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2009.09.001>
- Ring, A., Jacoby, A., Baker, G., Holmes, E., Hughes, D., Kierans, C., & Marson, A. (2019). What really matters? A mixed methods study of treatment preferences and priorities among people with epilepsy in the UK. *Epilepsy and Behavior*, 95, 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.033>
- Sagadevan, S., Schirhagl, R., Rahman, M. Z., Bin Ismail, M. F., Lett, J. A., Fatimah, I., Mohd Kaus, N. H., & Oh, W. C. (2023). Recent advancements in polymer matrix nanocomposites for bone tissue engineering applications. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (Vol. 82). Editions de Sante. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104313>
- Salehi, V., & Gholizadeh, A. (2023). Electrospinning of PVP-based multilayered graphene oxide/BiFeO₃/SrFe₁₂O₁₉ composite nanofibers. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 587. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2023.171378>
- Shangguan, W., Li, S., Cao, L., Wei, M., Wang, Z., & Xu, H. (2022). Electrospinning and nanofibers: Building drug delivery systems and potential in pesticide delivery. In *Materials Today Communications* (Vol. 33). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.104399>
- Shi, M., Cheung, G., & Shahamiri, S. R. (2023). Speech and Language Processing with Deep Learning for Dementia Diagnosis: A Systematic Review. *Psychiatry Research*, 115538. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115538>
- Stevenson-Hoare, J., Schalkamp, A. K., Sandor, C., Hardy, J., & Escott-Price, V. (2023). New cases of dementia are rising in elderly populations in Wales, UK.

- Journal of the Neurological Sciences*, 451.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120715>
- Suamte, L., Tirkey, A., Barman, J., & Jayasekhar Babu, P. (2023). Various manufacturing methods and ideal properties of scaffolds for tissue engineering applications. *Smart Materials in Manufacturing*, 1, 100011.
<https://doi.org/10.1016/j.smmf.2022.100011>
- İLGAR Ş. (2023) Kontrollü salım yapan ilaç sistemlerinin 3 boyutlu yazıcılarla üretimi. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 30-31.
- Sun, M., Lu, P., Luo, Y., Lu, J., Xu, Z., & Guo, Y. (2023). Evaluation of the knowledge, awareness, and attitudes toward epilepsy among general practitioners in Eastern China. *Epilepsy and Behavior*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109267>
- SÜTÇÜ, K. (2019). Gama ile Işınlanmış Etosüksimid Numunesinin Radyasyon Duyarlılığının Elektron Paramanyetik Rezonans Spektroskopisi Yöntemiyle İncelenmesi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(2), 800–810.
<https://doi.org/10.21597/jist.483268>
- Thakur, P. S., & Sankar, M. (2023). nanofibers for drug delivery. In *Advanced and Modern Approaches for Drug Delivery* (pp. 493–514). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91668-4.00018-6>
- Valoppi, F., Schavikin, J., Lassila, P., Laidmäe, I., Heinämäki, J., Hietala, S., Haeggström, E., & Salmi, A. (2023). Formation and characterization of oleogels obtained via direct dispersion of ultrasound-enhanced electrospun nanofibers and cold milling. *Food Structure*, 37. <https://doi.org/10.1016/j.foostr.2023.100338>
- Wang, J., Fu, J., Sun, W., Yin, X., Lv, K., & Zhang, J. (2022). Functionalized PEG-PLA nanoparticles for brain targeted delivery of ketoconazole contribute to pregnane X receptor overexpressing in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, 186. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107000>
- Wang, W., Li, N., Chi, Y., Li, Y., Yan, W., Li, X., & Shao, C. (2013). Electrospinning of magnetical bismuth ferrite nanofibers with photocatalytic activity. *Ceramics International*, 39(4), 3511–3518. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2012.10.175>
- Xing, J., Zhang, M., Liu, X., Wang, C., Xu, N., & Xing, D. (2023). Multi-material electrospinning: from methods to biomedical applications. In *Materials Today Bio* (Vol. 21). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100710>

Xu, W., Yan, J., Shao, A., Lenahan, C., Gao, L., Wu, H., Zheng, J., Zhang, J., & Zhang, J. H. (2023). Peroxisome and pexophagy in neurological diseases. *Fundamental Research*. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2023.04.016>

Zhang, X. L., Qi, J. L., Feng, F., & Yang, G. J. (2020). Study of ethosuximide detection using a novel molecularly imprinted electrochemiluminescence sensor based on tris(2,2'-bipyridyl) ruthenium(II)@nitrogen doped graphene quantum dots. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 874.

<https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114455>



ÖZGEÇMİŞ

İzel YİĞİT

Hali hazırda özel bir şirkette Kalite Mühendisi olarak çalışırken, Marmara Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği programında yüksek lisansımı sürdürmekteyim. Karadeniz Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümünden 2016 yılında mezun oldum. Hedefim, eğitimim süresince aldığım bilgiler ve tamamlamış olduğum staj dönemlerinde kendime kattıklarım sayesinde, olabildiğince ve kendi istek ve azmim ile alanımda ilerlemek ve o yolda alabileceğim tüm bilgileri alıp bir o kadarını da vererek faydalı olmak.

İş Deneyimleri

Kasım 2022 – devam	Tekno Metal Kaplama A.Ş. Kalite Mühendisi
Aralık 2019 – Kasım 2022	Certest Kontrol ve Belgelendirme Hizmetleri A.Ş. Kalite Yöneticisi
Ocak 2019 – Aralık 2019	UGC Uğur Gürbüz Civata San. ve Tic. Ltd. Şti. Üretim Mühendisi
Aralık 2017 – Ekim 2018	Nazkaya Ambalaj San. Ve Tic. Ltd. Şti. Üretim Mühendisi
Mart 2017 – Haziran 2017	Certest Kontrol ve Belgelendirme Hizmetleri A.Ş. Belgelendirme Asistanı

Eğitim Bilgileri

2021-devam	Marmara Üniversitesi (Yüksek Lisans) Metalurji ve Malzeme Mühendisliği (Türkçe)
2011-2016	Karadeniz Teknik Üniversitesi (Lisans) Metalurji ve Malzeme Mühendisliği
2014-2015	Yıldız Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği (Farabi öğrenci değişim programı)

Kişisel Yetkinlikler

İngilizce (orta seviye)
Autocad (orta seviye)
Solidworks (orta seviye)
Microsoft Office

EPİLEPSİ TEDAVİSİNE YÖNELİK ETOSÜKSİMİD İÇEREN POLİLAKTİK
ASİT/BİZMUT FERRİT FİBER YAPILARIN ÜRETİLMESİ VE
KARAKTERİZASYONU



2024 - YL