

**B12 VİTAMİNİNİN KONTROLLÜ
SALINIMI İÇİN NANOLİFLER
GELİŞTİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi
Zeynep İdil TURGUT
ESKİŞEHİR 2018

**B12 VİTAMİNİNİN KONTROLLÜ SALINIMI İÇİN NANOLİFLER
GELİŞTİRİLMESİ**

Zeynep İdil TURGUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2018

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1706F393 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

B12 VİTAMİNİNİN KONTROLLÜ SALINIMI İÇİN NANOLİFLER GELİŞTİRİLMESİ

Zeynep İdil TURGUT

Kimya Anabilim Dalı

Analitik Kimya Bilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2018

Danışman: Doç. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Bu çalışmada, biyouyumlu polikaprolakton (PCL) ve jelatin (Gel) maddelerinin asetik asit/formik asit (9:1) çözücü karışımı ile hazırlanan çözeltileri aracılığıyla suda çözünebilen B12 vitamininin kontrollü salınımı incelenmiştir. Bu amaçla; PCL, PCL/Gel, PCL/Gel/B12, PCL/jelatin/jelatin nanopartikül (GelNP)/B12 nanolifleri elektroçekim yöntemi ile hazırlanmıştır. PCL/Gel ve PCL/Gel/B12 nanoliflerine suda çözünürlüğünü azaltmak amacıyla N-Hidroksi süksinimid (NHS) ve N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etil karbondiimid (EDC) ile çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. Yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiş, nanolif çapları ölçülmüştür. Nanoliflerin yapısal özellikleri Fourier Çevirimli İnfrared Spektroskopisi (FTIR) analizleri ile elde edilmiştir. Nanoliflerin kristalografleri X-ışını difraktometresi (XRD) cihazı ile yapılan analizler ile, yüzey ıslanabilirliği ise temas açısı ölçüm cihazı ile karakterize edilmiştir. Nanolif yapılarından ilaç etken maddesinin salınımı UV-görünür bölge spektroskopisi (UV-Vis) spektrofotometresi ile incelenmiştir. Nanoliflerden B12 vitamini salınımının 480 dakika boyunca devam ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca; ilaç salınımını kontrollü olarak azaltmak amacıyla jelatin nanopartiküller içerisine B12 vitamini ilave edilerek polikaprolakton ile hazırlanan nanolifler denenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektroçekim, nanolif, B12 vitamini, siyanokobalamin, kontrollü ilaç salınımı

ABSTRACT

NANOFIBER FOR CONTROLLED RELEASE OF B12 VITAMIN IMPROVING

Zeynep İdil TURGUT

Department of Chemistry

Programme in Analytical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Sciences, August 2018

Supervisor: Doç.Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

In this study, controlled release of water-soluble vitamin B12 has investigated by biocompatible polycaprolactone (PCL) and gelatin (Gel) materials via solutions prepared with acetic acid / formic acid (9: 1). For this purpose, PCL, PCL / Gel, PCL / Gel / B12, PCL / gelatin / gelatin nanoparticles (GelNP) / B12 nanofibers have prepared by electrospinning. N-Hydroxy succinimide (NHS) and N- (3-Dimethylaminopropyl) -N'-ethyl carbodiimide (EDC) have cross-linked to reduce the water solubility of PCL / Gel and PCL / Gel / B12 nanofibers. Surface morphologies have been examined by scanning electron microscopy (SEM), and nanofibers diameters have measured. Structural properties of the nanofibers have been obtained by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) analyses. The crystallographies and the surface wettability of the nanofibers have been characterized by X-ray diffractometer (XRD), and the contact angle meter, respectively. The release of the drug substance from the nanofiber structures has been examined by UV-vis spectroscopy (UV-vis). It has been determined that the release of Vitamin B12 from nanofiber continues for 480 minutes. In order to reduce drug release, nanoparticles prepared with polycaprolactone were examined by adding vitamin B12 to the gelatin nanoparticles.

Keywords: Electrospinning, nanofiber, B12 vitamin, cyanocobalamin, controlled drug release

06/08/2018

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

Zeynep İdil TURGUT

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca çalışmalarında sonsuz katkıları bulunan yardımlarını ve sevgisini esirgemeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ'e

Deneysel çalışmalarında bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, her zaman destek olan Prof. Dr.Arzu ERSÖZ'e, Doç .Dr.Filiz YILMAZ'a, Dr. Özlem BİÇEN ÜNLÜER'e,

Çalışmalarında sonsuz katkıları bulunan manevi olarak da hiç yalnız bırakmayan değerli laboratuvar arkadaşlarım, Serçin CEVİZLİDERE'ye, Dr. Semra KÖSE'ye, Kardelen ECEVİT'e,

Öğretim hayatım boyunca yanımda olan her zaman dostluğunu ve desteğini benden esirgemeyen sevgili arkadaşım Zuhal Arzu ŞENER'e,

Maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan, ilgilerini desteklerini güvenlerini benden hiçbir zaman esirgemeyen en değerli varlığım aileme,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Zeynep İdil TURGUT

Haziran 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. TEORİK BİLGİ.....	3
2.1. Nanoteknoloji ve Nanobilim.....	3
2.2. Nanolifler.....	3
2.3. Nanolif Üretim Yöntemleri.....	4
2.3.1. Çekme yöntemi ile nanolif üretimi.....	4
2.3.2. Kalıp sentezi ile nanolif üretimi.....	5
2.3.3. Faz Ayrımı ile nanolif üretimi.....	6
2.3.4. Kendiliğinden düzenlenme ile nanolif üretimi.....	7
2.3.5. Elektroçekim ile nanolif üretimi.....	7
2.4. Elektroçekim ve Nanolifler	7
2.4.1. Elektroçekim yönteminin tarihçesi.....	7
2.4.2. Elektroçekim ile nanolif üretimi.....	8

2.5. Elektroçekim Parametreleri.....	13
2.5.1. Çözelti parametreleri.....	13
2.5.1.1. Konsantrasyon.....	13
2.5.1.2. Molekül ağırlığı.....	14
2.5.1.3. Çözelti viskozitesi.....	14
2.5.1.4. Yüzey gerilimi.....	14
2.5.1.5. İletkenlik.....	14
2.5.2. Proses parametreleri.....	15
2.5.2.1. Uygulanan voltaj.....	15
2.5.2.2. Akış hızı.....	15
2.5.2.3. Şırınga ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe.....	15
2.5.2.4. Toplayıcı plaka türü.....	16
2.5.3. Ortam parametreleri.....	19
2.6. Elektroçekim ile Üretilen Nanoliflerin Kullanım Alanları	19
2.7. Nanoliflerden İlaç Salınımı.....	22
2.8. B12 Vitamini (Siyanokobalamin).....	24
3. MATERYAL METOD.....	26
3.1. Materyal.....	26
3.1.1. Kullanılan kimyasallar.....	26
3.1.2. Kullanılan cihazlar.....	26
3.2. Metod	27
3.2.1. Elektroçekim.....	27
3.2.2. Elektroçekim çözeltilerinin hazırlanması.....	29
3.2.3. Jelatin nanopartiküllerin fabrikasyonu.....	29

3.2.4. Polikaprolakton jelatin nanopartikül İçeren nanoliflerin Hazırlanması.....	29
3.2.5. Nanoliflerin çapraz bağlanması.....	29
3.2.6. Nanoliflerin karakterizasyonu.....	29
3.2.6.1. Nanoliflerin yüzey morfolojisinin SEM cihazı ile incelenmesi.....	30
3.2.6.2. FT-IR analizi.....	30
3.2.6.3. XRD analizi.....	30
3.2.6.5. Şişme testi.....	30
3.2.7. B12 Vitamini stok çözeltisinin hazırlanması ve kalibrasyon grafiğinin çizilmesi.....	31
3.2.8. PCI-Gel-B12 nanoliflerden B12 vitamini ilaç salınımının incelenmesi.....	31
3.2.8.1. B12 vitamininin ilaç salınımının zamana karşı değişiminin incelenmesi.....	31
3.2.8.2. B12 vitamininin ilaç salınımının farklı pH'lara göre değişiminin incelenmesi.....	31
3.2.8.3. B12 vitamininin ilaç salınımının farklı lif miktarına göre değişiminin incelenmesi	31
3.2.9 PCI-GelNP-B12 nanoliflerden B12 vitamini ilaç salınımının incelenmesi.....	32
3.2.10. Kümülatif ilaç salınımının incelenmesi.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Nanoliflerin Karakterizasyonu.....	34
4.1.1. Nanoliflerin yüzey morfolojisinin SEM cihazı ile incelenmesi.....	34
4.1.2. Nanoliflerin FT-IR spektrumu.....	41

4.1.3. Nanoliflerin XRD spektrumu.....	42
4.1.4. Nanoliflerin temas açısı ölçüm cihazı ile incelenmesi.....	43
4.1.5.Şişme testi.....	45
4.2. B12 Vitamini İlaç Salınımının İncelenmesi.....	46
4.2.1. B12 Vitamininin kalibrasyon grafiği.....	46
4.2.3. PCl-Gel-B12 nanoliflerden B12 vitamini ilaç salınımı.....	47
4.2.4.1. <i>B12 vitamininin ilaç salınımının zamana karşı değişimi.....</i>	<i>47</i>
4.2.4.2. <i>B12 vitamininin ilaç salınımının farklı pH'lara göre değişimi....</i>	<i>48</i>
4.2.4.3. <i>B12 vitamininin ilaç salınımının farklı lif miktarına göre değişimi.....</i>	<i>48</i>
4.2.4. PCl-Gel-GelNP-B12 nanoliflerden B12 vitamini ilaç salınımının incelenmesi.....	49
4.2.5.Kümülatif ilaç salınımının incelenmesi.....	49
5. SONUÇ VE YORUM.....	52
KAYNAKÇA.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Çekme yöntemi ile nanolif üretimi (“Aylık Nanoteknoloji ve Naotıp Bilim Dergisi,” 2011)	5
Şekil 2.2. Kalıp sentezi ile nanolif üretim şeması (Şafak, 2012).....	6
Şekil 2.3. Faz ayrımı ile nanolif üretim şeması (Şafak, 2012).....	6
Şekil 2.4. Kendiliğinden düzenlenme ile nanolif üretim şeması (Luo, Wang, & Zhang, 2011).....	7
Şekil 2.5. Elektroçekim sistemi.....	9
Şekil 2.6. Şırınga ucundaki polimer çözeltisinin giderek artan voltaj değerine göre oluşturduğu Taylor konisi (Taylor, 1964)	10
Şekil 2.7. Elektroçekim yönteminde Whipping kararsızlığı.....	11
Şekil 2.8. Donaldson tarafından geliştirilen katmanlı nanolif hava filtresi.....	20
Şekil 2.9. Plazmadaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin klasik salınım sistemi ve kontrollü salınım sistemi ile karşılaştırılması (Liechty, Kryscio, Slaughter, & Peppas, 2010).....	23
Şekil 2.10. B12 Vitamininin kimyasal yapısı.....	25
Şekil 3.1. Elektroçekim Sistemi.....	28
Şekil 4.1. Polikaprolakton nanoliflerinin SEM görüntüsü.....	34
Şekil 4.2. PCL-Gel Nanoliflerinin SEM görüntüsü.....	35
Şekil 4.3. PCL-Gel-Dodex Nanoliflerinin SEM Görüntüsü.....	35
Şekil 4.4. PCL-Gel-B12 Nanoliflerinin SEM görüntüsü.....	36
Şekil 4.5. PCL nanolifinin lif çap grafiği.....	36
Şekil 4.6. PCL-Gel nanolifinin lif çapı grafiği.....	37
Şekil 4.7. PCL-Gel-B12 nanolifinin lif çapı grafiği.....	37

Şekil 4.8. PCL-Gel-Dodex nanolifinin lif çapı grafiği.....	38
Şekil 4.9. PCL-Gel Çapraz bağlı nanoliflerinin SEM Görüntüsü.....	38
Şekil 4.10. PCL-Gel-Dodex Çapraz bağlı nanoliflerinin SEM görüntüsü.....	39
Şekil 4.11. PCL-Gel-B12 Çapraz bağlı nanoliflerinin SEM görüntüsü.....	39
Şekil 4.12. SEM görüntüleri PCL-Gel-GelNPs.....	40
Şekil 4.13. Nanoliflerin FT-IR spektrumu.....	42
Şekil 4.14. Nanoliflerin XRD spektrumu.....	43
Şekil 4.15. A) PCL-Gel-Dodex B) PCL-Gel-Dodex çapraz bağlı nanoliflerinin temas açısı ölçüm görüntüleri.....	44
Şekil 4.16. PCL-Gel-B12 ve PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanoliflerinin zamana karşı kütlece % şişme grafiği.....	45
Şekil 4.17. B12 vitamininin UV absorbands kalibrasyon grafiği.....	47
Şekil 4.18. B12 Vitaminin ilaç salınımının zamana karşı değişim grafiği.....	47
Şekil 4.19. B12 vitamini ilaç salınımının farklı pH'lara karşı absorbands grafiği.....	48
Şekil 4.20. B12 vitamini ilaç salınımının farklı lif miktarlarındaki absorbands değişim grafiği.....	48
Şekil 4.21. PCL-Gel-GelNP nanoliflerinden B12 vitamini ilaç salınımının zamana karşı değişim grafiği.....	49
Şekil 4.22. PCL-Gel-B12 nanolifinden B12 vitamini kümülatif ilaç salınımının zamana karşı değişimi.....	50
Şekil 4.23. PCL-Gel-B12 nanolifinden B12 vitamini ilaç salınımının % kümülatif değerlerinin zamana karşı değişimi.....	51

TABLÖLAR DİZİNİ

sayfa

Tablo 2.1. Nanoliflerin uygulama alanlarından bazıları.....	4
Tablo 2.2. Elektroçekim yönteminin kronolojik tarihçesi.....	8
Tablo 2.3. Bazı polimer nanoliflerin SEM görüntüsü.....	12
Tablo 2.4. Elektroçekim parametreleri.....	13
Tablo 2.5. Toplayıcı Plaka Türleri (Teo & Ramakrishna, 2006).....	17
Tablo 2.6. Nanoliflerin uygulama alanları.....	19
Tablo 3.1. Deneysel süreçlerde kullanılan kimyasallar.....	26
Tablo 3.2. Tez çalışması kapsamında kullanılan cihazların adı, marka ve modeli ve kullanım amaçları.....	27
Tablo 4.1. Nanoliflerin şişme testi için yapılan ölçümler.....	45
Tablo 4.2. B12 vitamininin UV absorbanans verileri.....	46
Tablo 4.3. B12 vitamininin kümülatif ilaç salınımı verileri.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PCL	: Polikaprolakton
Gel	: Jelatin
GelNP	: Jelatin Nanopartikül
NHS	: N-hidroksi süksinimid
EDC	: N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etil karbodiimit
XRD	: X-Işını Difraktometresi
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
UV-vis	: UV-Vis spektrofotometresi
PLA	: Polilaktik asit
PLGA	: Poli (laktik asit-ko-glikolik asit)
PU	: Poliüretan
PVP	: Polivinilpirolidon
PVA	: Polivinil alkol

1.GİRİŞ

Nanolif, bir fiziksel büyüklüğün milyonda biri mertebesinde çapa sahip farklı üretim yöntemleriyle üretilen liflere denmektedir (Seventekin, Özdoğan, & Demir, 2006). Somutlaştırmak gerekirse bir saç teli yaklaşık olarak 100000 nm iken nanolifler genel olarak 50-800 nm aralığındadır. Nanolif üretiminde kullanılan birçok yöntem vardır. Bunlardan bazıları çekme yöntemi ile nanolif üretimi, kalıp sentezi ile nanolif üretimi, faz ayrımı ile nanolif üretimi, kendiliğinden düzenlenme ile nanolif üretimi, elektroçekim ile nanolif üretimidir. Bu yöntemlerden en avantajlı olan elektroçekim ile nanolif üretimi, düşük maliyeti, çok çeşitli polimer malzemelerden nanolif üretilmesi, sürekli nanolif oluşumu ve basit olması nedeniyle en çok tercih edilen yöntemdir.

Elektroçekim 100 yıl aşkın süredir var olan kontrollü yüzey morfolojisine sahip mikro-nano metre çaplı liflerin üretiminde kullanılan basit bir yöntemdir. Elektrik alan altında, şırınga içerisine doldurulmuş polimer çözeltisi pompa yardımı ile dışarı atılır ve çözücünün hızla buharlaşması ile nanolifler oluşur. Son yıllarda, elektroçekim ile polimer bazlı nanoliflerin üretimi biyomedikal alanda oldukça dikkat çekmiştir. Yüksek yüzey alanı, yüksek gözeneklilik ve kontrol edilebilir lif çapı gibi üç boyutlu elektroçekim nanolif yapı iskelelerinin bu önemli avantajları, doku mühendisliği, yara sargı ürünleri, ilaç taşıyıcıları olarak yaygın bir şekilde kullanılmasına yol açmıştır (Meng et al., 2011).

Çeşitli uygulamalar arasında ilaç taşıyıcı olarak nanoliflerin kullanılması en umut verici uygulamalardandır. Yüksek yükleme kapasitesi, kapsüllenme verimliliği, çeşitli tedavilerin eş zamanlı uygulanabilmesi, operasyon kolaylığı, maliyetinin düşük olması elektroçekim yöntemi ile üretilen nanoliflerin bu alanda kullanımını çekici hale getiren özelliklerindendir (Hu et al., 2014).

Kontrollü ilaç salınımı, etkin maddenin istenilen sürede sistem içerisinde belirli bir hızla, istenilen miktarda verilecek şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir (ÖNER, 2002). Klasik ilaç salınımında ise etken madde ani bir şekilde salınarak plazmadaki toksik ilaç derişimi değerinin üzerine çıkar ve bu da hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Nanolifler ile ilaç salınımında ilaç etkin maddesi elektroçekim çözeltisi içerisine eklenebilir veya kapsüllenme ile üretilir. Nanolifler böylece hem ilaç taşıyıcı hem de ilaç salınım sistemi olarak kullanılabilir (Çelik, 2013).

Bu çalışmada siyanokobalaminin yani daha çok bilinen adıyla B12 vitaminin kontrollü salınımı nanolifler aracılığıyla incelenmiştir. B12 vitamini, balık, et, kümes hayvanları, yumurta, süt ve süt ürünleri dahil olmak üzere hayvansal ürünlerde doğal olarak bulunur. B12 vitamini eksikliğinde, pernisiyöz anemi, B12 vitamininin emilim eksikliği, ameliyat sonrası emilim eksikliği ve beslenme yetersizliği ortaya çıkar (Drugbank, 2005).

Nanoliflerden ilaç salınımının incelenebilmesi ve insan vücuduna uyum sağlaması için nanolif üretiminde kullanılan polimerlerin doğal polimer (kitosan, jelatin, kolajen, aljinat, vb.) veya biyobozunur sentetik polimerler (polikaprolakton, polilaktik-ko-glikolik asit, polietilenglikol, polivinilalkol ve poliüretan vb.) olmalıdır. Bu tez kapsamında biyobozunur olan polikaprolakton ve doğal bir polimer olan jelatin karışımı, B12 vitamini ilaç salınımında kullanılmıştır.

2.TEORİK BİLGİ

2.1. Nanobilim ve Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, maddenin milyarda birinin incelendiği ve işlendiği bilim dalıdır (Tevfik, 2005). Nano, Yunanca “Nannos” kelimesinden gelip cüce, küçük demektir (Birgül, 2008). Nano ölçek, ölçü birimi metrenin milyarda biri olan nanometre ile ifade edilir ve nanoteknolojinin çalışma aralığı 1-100 nanometre arasındır.

Nanoteknolojinin tarihçesine bakacak olursak ilk olarak Richard Feynman 1959’daki konuşmasında “aşağıda daha çok yer var” demiş ve atomları istediğimiz gibi düzenleyebileceğimizi söylemiştir (Feynman, 1959). Bu konuşmasıyla nano boyutta materyaller üretilmesi, kontrol edilmesi ve bu materyallerin incelenmesinden bahsederek nanobilim ve nanoteknolojinin temel taşlarını atmıştır. 1974 yılında Tokyo’da endüstriyel ürünler konulu uluslararası konferansta N. Taniguchi nano boyutta mükemmel malzemeler üretmek amacıyla ilk defa nanoteknoloji kelimesini kullanmış ve bu sayede nanoteknoloji bilim dünyasına tanıtılmıştır (Tolochko, 2009). 1981 yılında Binning ve Rohrer tarafından bulunan taramalı tünelleme mikroskobu sayesinde nano ölçekte yapılar incelenmiştir (Birgül, 2008). Bu yıllardan günümüze kadar nanoteknoloji alanında birçok gelişme sağlanmış ve nanoteknoloji hayatımızın her alanına dahil olmuştur. Nanoteknoloji bilim ve mühendislik disiplinlerinden birçoğunda uygulama alanı bulmuştur. Malzeme mühendisliği, polimer mühendisliği, elektronik vb.

Makro boyuttan nano boyuta geçildiğinde elektrik ve ısı iletkenliği, sürtünme gibi özelliklerin değişmesi ile birçok avantaj sağlanmaktadır. Nanoteknoloji tarihinden bir örnek vermek gerekirse ünlü IBM firması tarafından Ksenon atomları ile nano ölçekte IBM logosu çizilmiştir (1989).

2.2. Nanolifler

Bir mikrometreden daha küçük çapı olan, polimerlerden elde edilen liflere nanolif adı verilir. Nano boyuta inildiğinde liflerin artan yüzey alanı boşluklu yapısı sayesinde bir çok farklı uygulama alanında avantaj sağlamaktadır (Süpüren, 2007). Nano boyutlardaki sistemlerin makro boyutlardaki sistemlere göre farklı fiziksel davranışlar göstermektedir. Nano boyutta makro boyuta oranla nanolifler birim hacimde artan yüzey alanı, mekanik dayanıklılık, yüksek elastiklik gibi avantajlar sağlar. Nanolif üretiminde kullanılabilen çeşitli polimer maddeler sayesinde farklı özellikte materyaller

oluşturulabilir. Biyouyumlu polimer maddeler sayesinde hücre gömülmesi, ilaç salınımı, yara örtücüler gibi biyomedikal uygulamalara olanak sağlanır. Ayrıca nanolifler, mikroorganizma ve küçük partiküllere bariyer oluşturmak amaçlı kullanılabilir. Nanoliflerin uygulama alanlarından bazıları Tablo 2.1. da verilmiştir.

Tablo 2.1. *Nanoliflerin uygulama alanlarından bazıları*

Nanoliflerin Uygulama Alanlarından Bazıları
• İlaç salınımı • Yara bandı uygulamaları • Savunma sanayi • Tarım • Filtrasyon • Tekstil • Sensörler

Nanolifler doğal polimerlerden, sentetik polimerlerden veya bunların kombinasyonlarından sentezlenebilir. Doğal polimerlere kolajen, fibronektin, jelatin, kitosan, ipek, etil selüloz; Yapay polimerlere polilaktik asit (PLA), poliglolikolik asit (PLGA), polikarbonatlar, poli-kaprolakton (PCL), poliüretan (PU), polivinil pirolidon (PVP), polivinil alkol (PVA) örnek olarak verilebilir (Kamble, Sadarani, Majumdar, & Bhullar, 2017).

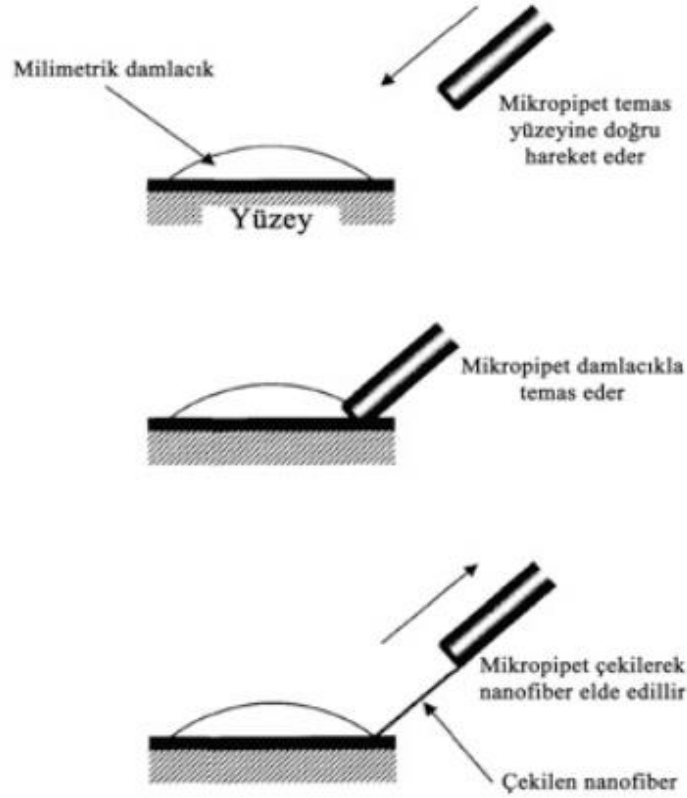
2.3. Nanoliflerin Üretim Yöntemleri

Nanolif üretimi için; çekme, kalıp sentezi, faz ayrımı, kendiliğinden düzenlenme, elektroçekim gibi birçok yöntem vardır. Bu tez kapsamında nanolif üretiminin en avantajlı yöntemi olan elektroçekim yöntemi kullanılmıştır. Diğer yöntemlerin prensipleri aşağıda anlatılmıştır.

2.3.1. Çekme Yöntemi ile Nanolif Üretimi

Çekme yöntemiyle nanolif üretiminde polimer damlacığı birkaç mikro metre çapa sahip bir mikropipet manipülatör sayesinde daldırılır. Mikropipet polimer damlacıktan yaklaşık 10^{-4} m/s hızla çekilir ve lifler toplanır (Ramakrishna, Fujihara, Teo, Lim, & Ma,

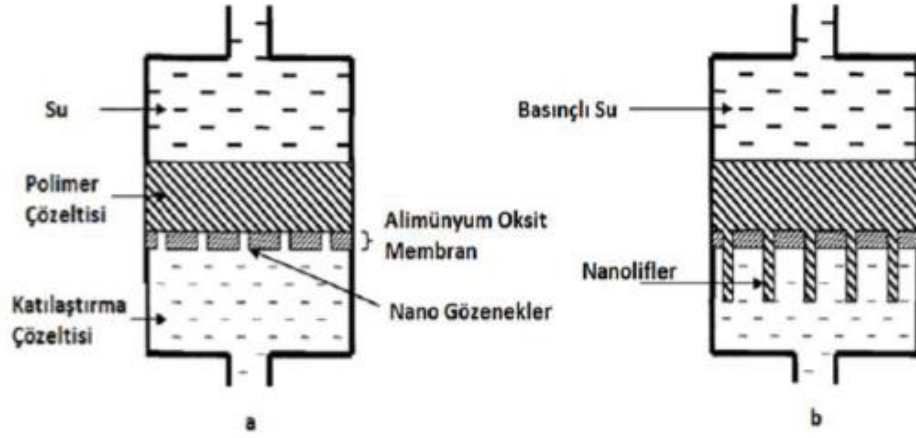
2005). Aynı damlacıktan lif toplama işlemi birkaç defa tekrarlanır. Damlacığın viskozitesi yüzeyin buharlaşması nedeniyle artar. Bu teknik ile üretilen nanolifler düşük optik özelliklerinin yanında iyi esneklik özelliğine sahiptir (Emre Kiyak & Cakmak, 2014). Bu yöntemin avantajı minimum ekipman ihtiyacıdır, dezavantajı ise prosesin devamlı olmamasıdır.



Şekil 2.1. Çekme yöntemi ile nanolif üretimi (“Aylık Nanoteknoloji ve Naotıp Bilim Dergisi,” 2011)

2.3.2. Kalıp Sentezi ile Nanolif Üretimi

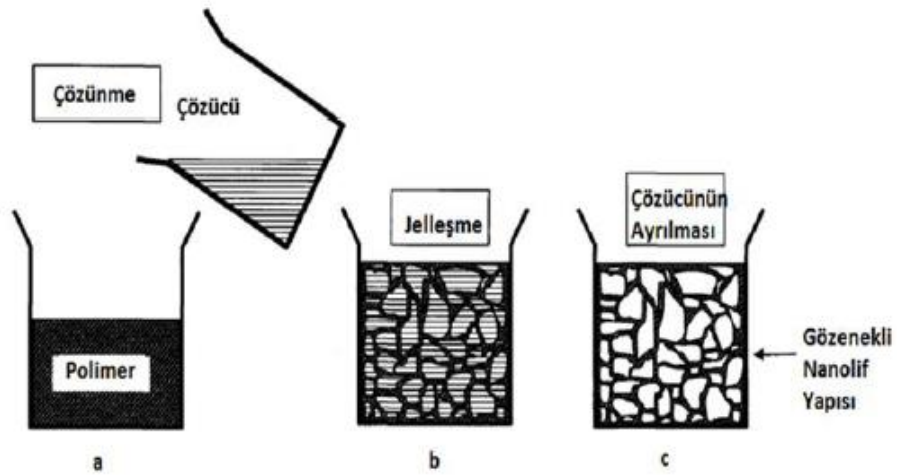
Bu yöntemde nano ölçekli gözeneklere sahip genelde metal oksit membran kalıp sayesinde nanolifler üretilir (Ramakrishna et al., 2005). Polimer çözeltisi kalıp içerisine yerleştirilir ve basınç uygulanır. Bu basınç ile polimer çözeltisi nano gözenekler içerisine yerleşir ve katılaşır (Doğan & Başal, 2009). Kalıp sentezi ile nanolif üretim şeması Şekil2.2.’de verilmiştir. Üretilen nanoliflerin çapını kullanılan nano ölçekli gözeneklerin boyutu belirler (Ramakrishna et al., 2005). Teknik olarak basit, hızlı ve düşük maliyetli bir yöntem olan kalıp sentezi ile nanolif üretiminde nanolif morfolojisi kontrol edilebilir aynı zamanda karmaşık desenler elde edilebilir (Tao & Desai, 2007).



Şekil 2.2. Kalıp sentezi ile nanolif üretim şeması (Şafak, 2012)

2.3.3. Faz Ayrımı ile Nanolif Üretimi

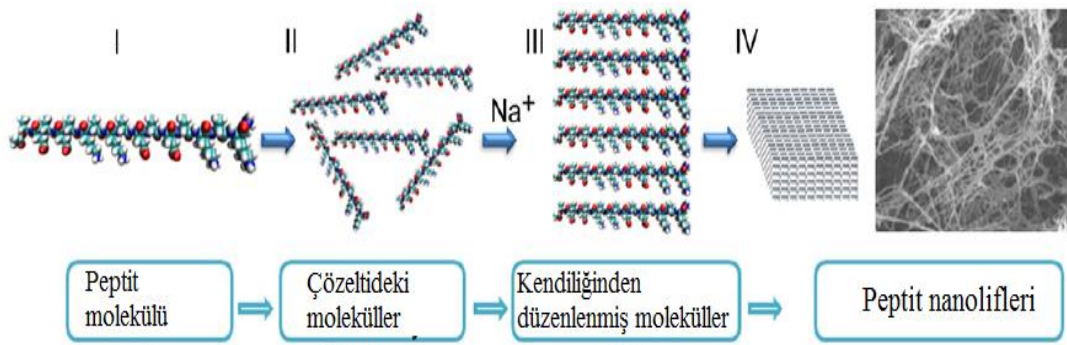
Faz ayrımı ile nanolif üretiminde temel, adından da anlaşıldığı üzere fiziksel farklı iki fazın birbirinden ayrılmasıdır (Ramakrishna et al., 2005). Aşamaları sırasıyla; polimer çözeltisinin hazırlanması, jelleşme, çözücünün uzaklaştırılması, dondurma ve dondurarak kurutmadır (Ma & Zhang, 1999). Faz ayrımı ile nanolif üretim şeması şekil 2.3.'te verilmiştir. Bu yöntemde kullanılabilecek özellikteki polimer malzemelerin azlığı yöntemin kullanımını kısıtlamıştır.



Şekil 2.3. Faz ayrımı ile nanolif üretim şeması (Şafak, 2012)

2.3.4. Kendiliğinden Düzenlenme ile Nanolif Üretimi

Atom veya moleküller arasında hidrojen bağı, hidrofobik kuvvetler ve elektriksel etkileşimler gibi kovalent olmayan zayıf etkileşimler vardır. Bu yöntemde bu zayıf etkileşimler kullanılarak atom veya moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi esas alınmıştır. Bu yöntem küçük çaplı nanolif üretimi için oldukça avantajlı olmasına rağmen, prosesin karmaşıklığı bir dezavantajdır (Ramakrishna et al., 2005). Şekil 2.4.'te peptit moleküllerinin kendiliğinden düzenlenme yöntemi ile nanolif oluşum şeması verilmiştir (Luo et al., 2011).



Şekil 2.4. Kendiliğinden düzenlenme ile nanolif üretim şeması(Luo et al., 2011)

2.3.5. Elektroçekim ile Nanolif Üretimi

Polimer çözeltisine elektrik alan uygulanması ile nanolif oluşturulması temeline dayanır. Nanolif üretiminde kullanılan en avantajlı yöntem olan elektroçekim sisteminin basit düzeneği, kullanılabilen polimer malzeme çeşitliliği, düşük maliyetli olması, prosesin uzun süre devam edebilmesi, endüstride kullanıma açık olması gibi birçok özelliği vardır. Bu üretim yöntem sonraki bölümlerde detaylı olarak anlatılacaktır.

2.4. Elektroçekim ve Nanolifler

2.4.1. Elektroçekim Yönteminin Tarihçesi

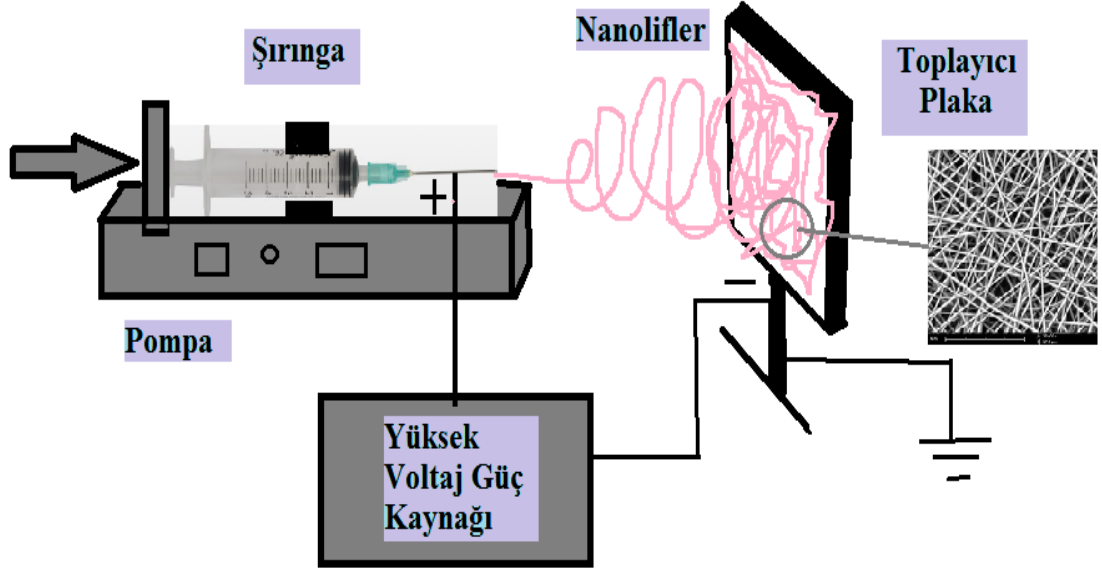
Elektroçekim ile lif üretimi yeni bir teknoloji değildir. 16.yy'ın sonlarında William Gilbert elektro-manyetizma hakkında yaptığı çalışmalarda bir su damlasına elektrostatik kuvvet uygulandığında koni şekli alarak çekildiğini bularak elektroçekim yönteminin temelini atmıştır (Siegel, Richard W; Hu, Evelyn; Cox, 1999). Elektroçekim yönteminin elektrik hakkında yapılan keşifler sayesinde gelişen karmaşık bir tarihi vardır. Elektroçekim yönteminin tarihçesi Tablo 2.2'de kronolojik bir şekilde verilmiştir.

Tablo 2.2. Elektroçekim yönteminin kronolojik tarihçesi

1	16.yy da William Gilbert’ın manyetizma çalışmaları
2	1882’de Lord Rayleigh damlalara elektrik yükleyerek elektro üretim sırasındaki düzensiz hareketlerini incelemiştir.
3	1900 yılında elektro çekim prosesinin ilk patentini J.F. Cooley almıştır.
4	1914 yılında John Zeleny metal kılcallardan çıkan sıvıların davranışını inceledi.
5	Elektroçekim yöntemiyle ilgili Anton Formhals tarafından 1934 yılından itibaren bir dizi patent alınmıştır.
6	1944 ve 2004 yılları arasında elektroçekim yöntemi hakkında 50 patent alınmıştır.
7	Taylor yaptığı çalışmalarda, elektrikle yüklenmiş sıvıların teorik olarak temel prensipleri açıklanmıştır (1960, Taylor konisi).
8	Elektro çekim yöntemi 1980’lerde nanoteknolojiye artan ilgi ve nano boyutta lif üretiminin artmasıyla popüler hale geldi.
9	1981’de Larrondo ve Manley eriyik polimer kullanarak elektroçekim sistemini incelemiştir.
10	1990’lı yıllarda Reneker ve arkadaşlarının farklı polimer malzemeler üzerinde yaptığı çalışmalar ile birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir.

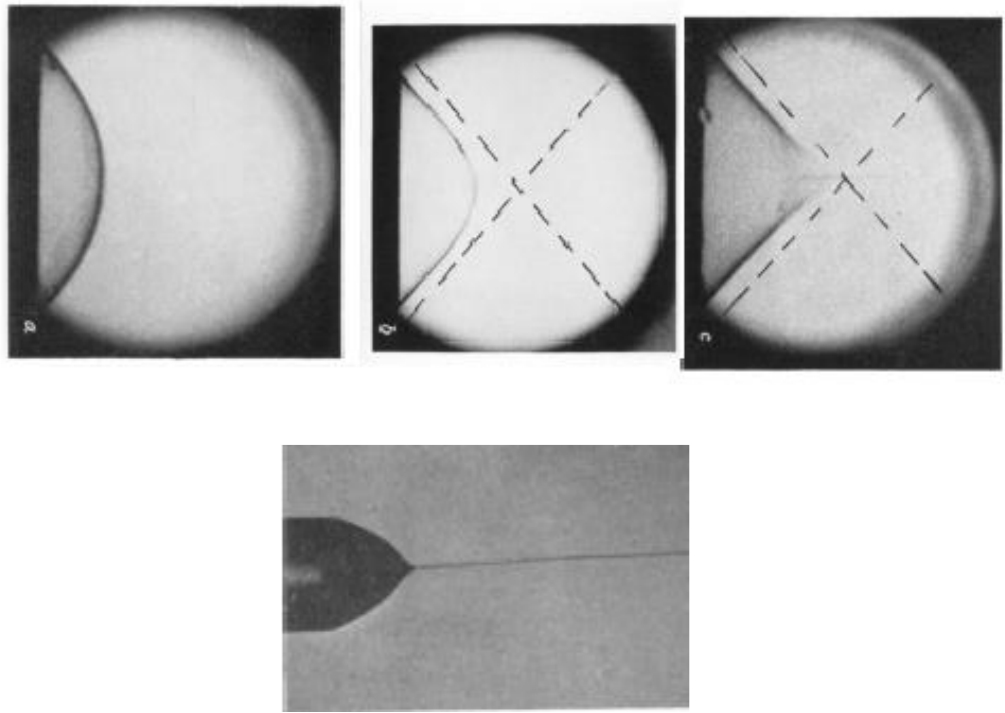
2.4.2. Elektroçekim ile Nanolif Üretimi

Elektro çekim, nanolif üretimi için basit ve düşük maliyetli olması ile öne çıkan en çok kullanılan yöntemdir. Tipik bir elektro çekim cihazında bulunması gereken elemanlar; polimer çözeltisinin içerisine doldurulduğu bir şırınga, bu polimer çözeltisinin dipten uca doğru ilerlemesini sağlayan şırınga pompası, nanoliflerin toplanacağı topraklanmış bir toplayıcı plaka ve nanolif üretiminin sağlanması için şırınganın iğnesi ve toplayıcı plaka arasına gerilim uygulanması amacıyla birbirine bağlayan yüksek voltaj güç kaynağıdır. Elektroçekim sisteminin basit bir şeması ve ana elemanları Şekil 2.5.’te verilmiştir.



Şekil 2.5. Elektroçekim sistemi

Öncelikle elektroçekim ile nanolif üretmek için istenilen amaca uygun polimer veya polimer karışımı seçilir (Biyouyumlu, sentetik, doğal vb.). Uygun bir çözücünde çözülerek elektroçekim şırıngası içerisine doldurulur. Daha sonra şırınganın ucu ve toplayıcı plaka arasına gerilim uygulanır. Şırınganın ucunda damla şeklinde bulunan polimer çözeltisi uygun bir voltaj değerine geldiğinde elektrostatik kuvvetlerin yüzey gerilim kuvvetlerine eşitlenmesi ile koni şeklini alır. Bu koni şekli 1969’da Sir Geoffrey Ingram Taylor tarafından incelenmesi ardından Taylor konisi olarak adlandırılmıştır (Taylor, 1964). Koni şeklindeki polimer damlası ufak bir voltaj artışı ile karşıdaki toplayıcı plakaya doğru fışkırmaya başlar. Fışkıran polimer çözeltisi elektrik alan ile bir kararsızlığa uğrar (whipping kararsızlığı) bu aşamada çözücü buharlaşır ve çapı azalarak ilerle yen nanolifleri oluşturur (Reneker & Chun, 1996). Sonuç olarak oluşan bu nanolifler toplayıcı plaka üzerinde birikirler.

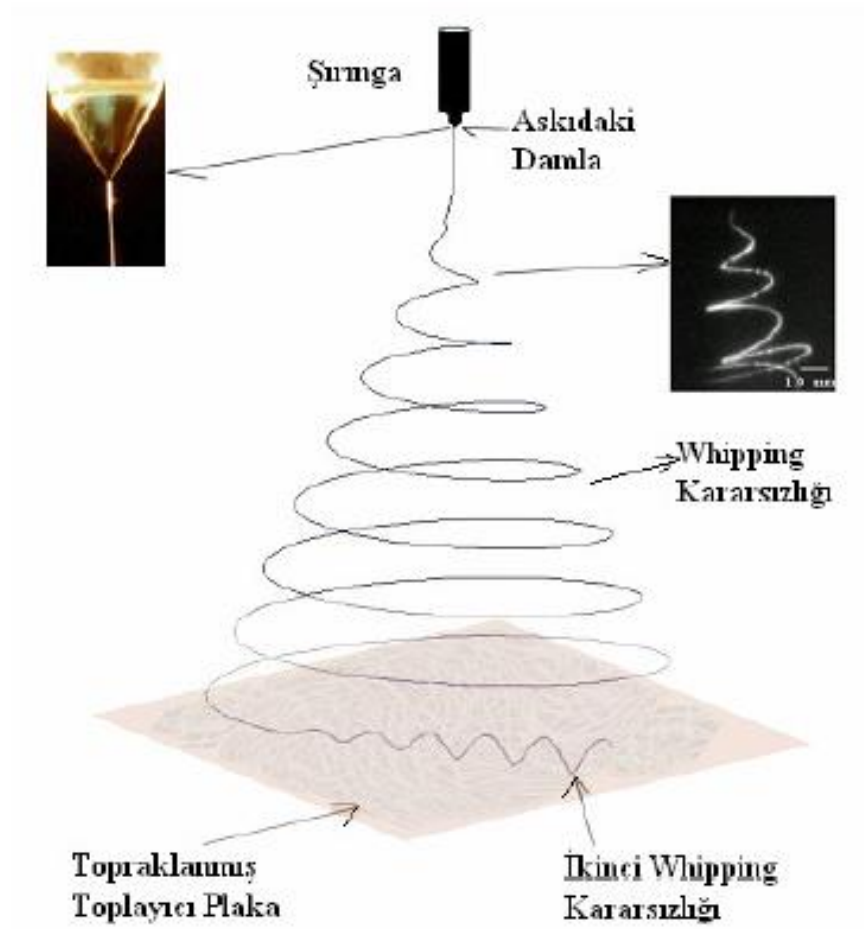


Şekil 2.6. Şırınga ucundaki polimer çözeltisinin giderek artan voltaj değerine göre oluşturduğu Taylor konisi (Taylor, 1964)

Elektroçekim yönteminde polimer çözeltisinin türüne ortamın şartlarına göre üç tip kararsızlık vardır:

- 1) Klasik Rayleigh kararsızlığı
- 2) Eksenel simetrik elektrik alan akımlanması
- 3) Whipping kararsızlığıdır (Shin, Hohman, Brenner, & Rutledge, 2001).

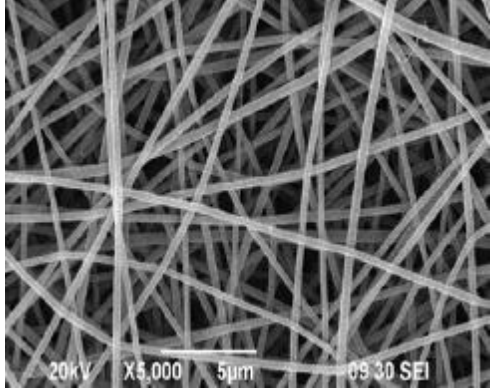
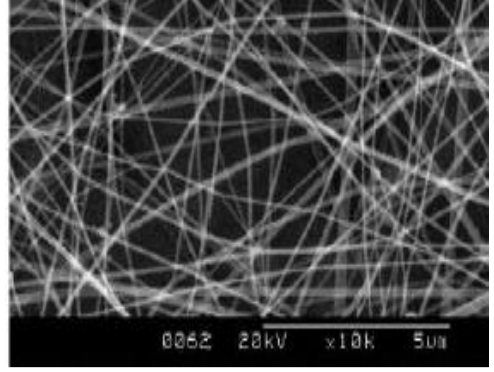
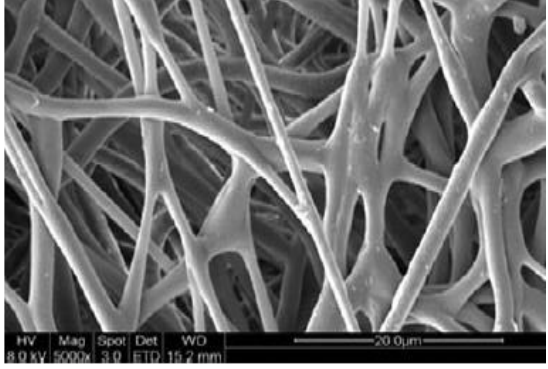
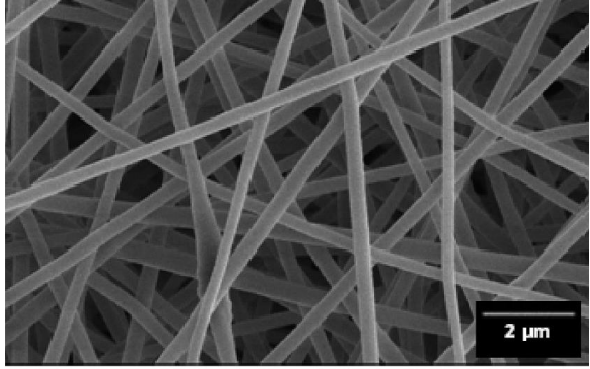
Elektroçekim çözeltisinin en çok uğradığı kararsızlık tipi Whipping kararsızlığıdır. Polimer çözeltisi yüzeyindeki yüklerin karşılıklı olarak birbirlerini itmesi ile meydana gelen ve yüklerin bir arada olamamalarından dolayı çözeltinin merkezden radyal bir şekilde dağılması Whipping kararsızlığına neden olur (Kozanoğlu, 2006). Polimer çözeltisi toplayıcı plakaya yaklaştığında çözeltideki radyal yüklerin birbirini itmesi sonucu ise çözeltiden ayrılan küçük jetler ortaya çıkar ve bu kararsızlık haline de ikinci Whipping kararsızlığı adı verilir. Elektroçekim sırasında oluşan Whipping kararsızlıkları Şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2.7. Elektroçekim yönteminde Whipping kararsızlığı

Toplayıcı plaka üzerinde biriken nanoliflerde, lif yapısının oluşup oluşmadığı, boncuklu lif yapısı veya lif çapını incelemek amacıyla kullanılan en genel görüntü sistemi taramalı elektron mikroskobu (SEM) dur. Taramalı elektron mikroskobunun temel prensibi numune üzerine gönderilen bir elektron demetinin numunenin yüzeyini taraması ve numune üzerinden saçılan elektronların görüntü haline getirilip yüzey morfolojisinin incelenmesine dayanır. Nanoliflerin zarar görmeden görüntülenebilmesi için ilk olarak altın kaplanır. SEM’ de görüntü almak amacıyla elektronların ortamda bulunan moleküllerle daha az etkileşmesi için nanolifler vakum altında incelenir. Bazı polimer malzemelerden oluşan nanoliflerin SEM görüntüleri Tablo 2.3.’te verilmiştir

Tablo 2.3. Bazı polimer nanolişlerin SEM görüntüsü

Polimer adı	SEM görüntüsü
Poli (N-isopropilakrilamit)/polietilen oksit	
Kitosan	
Polikaprolakton	
Polivinilalkol	

2.5. Elektroçekim Parametreleri

Elektroçekim ile nanolif üretiminde sistem parametrelerinin ayarlanması nanolif morfolojisi açısından oldukça önemlidir. Bir polimer malzemeden üretilen nanoliflerin çapının homojen olması, sürekli nanolif üretilebilmesi, lif morfolojisinin hatasız olması gerekir. Bunun için sistem parametrelerinin hassas olarak ayarlanması gerekir. Nanolif üretiminde oluşabilecek en büyük kusurlar boncuklu ve gözenekli nanolif oluşumudur.

Tablo 2.4. Elektroçekim parametreleri

çözelti parametreleri	proses parametreleri	Ortam parametreleri
• Konsantrasyon • Molekül ağırlığı • Çözelti viskozitesi • Yüzey gerilimi • İletkenlik	• Uygulanan voltaj • Akış hızı • Şırınga ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe • Toplayıcı plaka türü	• Nem ve sıcaklık • Hava akışı

2.5.1. Çözelti parametreleri

2.5.1.1. Konsantrasyon

Elektroçekim prosesinde lif oluşumu için minimum bir çözelti konsantrasyonu gereklidir. Ancak düşük konsantrasyon sonucu kütle-yüzey alanını azalması ile boncuklu lif yapısı gözlenebilir. (Haghi & Akbari, 2007). Konsantrasyonun artmasıyla öncelikle lif çapı artar, konsantrasyonun daha fazla artması ile viskozite artar. Bunun sonucu olarak elektroçekim çözeltisinin akış hızının azalmasıyla nanolif oluşumunu engeller. Polimer çözeltisinin konsantrasyonu ve lif çapı doğru orantılıdır. Konsantrasyon arttıkça lif çapı artar fakat her polimer çözeltisi için optimum bir konsantrasyon değeri vardır.

2.5.1.2. Molekül ağırlığı

Molekül ağırlığı parametresi denildiğinde elektroçekim çözeltisinde kullanılan polimer malzemenin molekül ağırlığı anlaşılır. Malzemenin Molekül ağırlığı, viskozite, yüzey gerilimi ve iletkenliği etkilediği için bir diğer önemli parametrelerden biridir. Çok düşük molekül ağırlıklı nanoliflerde boncuk oluşturma eğiliminde olduğu, yüksek molekül ağırlığına sahip nanoliflerin ise lif çapında artış olduğu gözlenmiştir (Haghi & Akbari, 2007).

2.5.1.3. Çözelti viskozitesi

Viskozite, herhangi bir sıvının akmaya karşı gösterdiği dirençtir. Çözelti viskozitesi çözeltinin polimer konsantrasyonunu değiştirerek atarlanabilir. (Karakas, 2014) Her polimer malzemeden nanolif oluşabilmesi için gereken viskozite aralığı farklıdır. Nanolif çapını etkileyen en önemli parametrelerden biri viskozitedir. Viskoz çözeltelerde boncuklu nanolif oluşma olasılığı daha azdır (Haghi & Akbari, 2007). Çok düşük viskozitede lif oluşumu zorlaşırken, çok yüksek viskozitede ise polimer çözeltisinin sırınga içerişinden çekilmesi zorlaşır.

2.5.1.4. Yüzey gerilimi

Yüzey gerilimi, bir sıvının yüzeyindeki herhangi bir birim uzunluğa dik açıda hareket eden kuvvet olarak tanımlanır (Haghi & Akbari, 2007). Bir akışkanın birim kütlesi başına yüzey alanını azaltma isteğidir. Sıvı molekülleri yüzey gerilimi ile küresel hale geçme isteğindedir. Yüzey gerilimi, elektroçekim çözeltisinde kullanılan polimer malzemeden çok kullanılan çözücü ile alakalıdır. Nanoliflerde artan yüzey gerilimi nedeniyle boncuklu lif yapısı gözlenebilmektedir (Seyma sirin, Suat cetiner, 2013). Bunun engellenmesi için viskozite düşürülmeli, konsantrasyon arttırılmalı veya başka bir çözücü seçilmelidir.

2.5.1.5. İletkenlik

Elektroçekim çözeltisinin iletkenliği esas olarak kullanılan polimer tipi, kullanılan çözücü ve iyonize edilebilir tuzların varlığı ile belirlenir (Karakas, 2014). Çözeltinin iletkenliği artarsa elektroçekim jeti ile daha fazla yük taşıyabilir. Genellikle iletkenlik arttıkça daha küçük çaplı nanolifler oluşurken iletkenlik azaldığında ise boncuklu yapı gözlenebilir (Haghi & Akbari, 2007).

2.5.2. Proses Parametreleri

2.5.2.1. Uygulanan voltaj

Uygulanan voltaj değeri, elektroçekim çözeltisinin şırınganın ucundan topraklanmış plakaya doğru Taylor konisini yenerek ilerlemesi için kritik bir parametredir. Bir eşik voltaj değerine ulaşıldığında elektro çekim çözeltisi toplayıcı plaka üzerinde birikerek nanolifleri oluşturur (Karakas, 2014). Her elektroçekim çözeltisi için optimum bir voltaj aralığı vardır. Bu hassas voltaj aralığının ayarlanması oldukça önemlidir.

Voltaj değeri arttıkça polimer çözeltisinin toplayıcı plaka üzerinde toplanma hızı artar fakat lif çapında büyük bir değişikliğe neden olmamaktadır (Karakas, 2014). Yüksek voltaj değerlerinde çözelti fazla çekildiğinden nanolif oluşumunu engellemektedir. Yine voltaj değeri çok arttırıldığında polimer çözeltisi daha çok çekildiğinden prosese uygulanan akış hızı yeterli olmayabilir. Düşük voltaj değerlerinde şırınga ucunda elektroçekim çözeltisi birikme yapar ve çözeltinin bir kısmı damlacık halinde toplayıcı plakaya geçebilmektedir ve bu da nanolif yapısında bozukluklara neden olmaktadır.

2.5.2.2. Akış hızı

Şırınga içerisinde bulunan elektroçekim çözeltisinin akış hızı, malzeme transfer oranını büyük oranda etkilediği için önemlidir. Nanolif oluşabilmesi için olabilecek en düşük akış hızı tercih edilir. Akış hızının artışı elektroçekim çözeltisinin şırınga ucuna gönderilme oranı arttırır. Eğer kullanılan elektroçekim çözeltisi için uygun akış hızı kullanılmıyorsa, akış hızı artışında çözelti şırınga ucunda birikerek boncuklu nanolif yapısını oluşturur.

2.5.2.3. Şırınga ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe

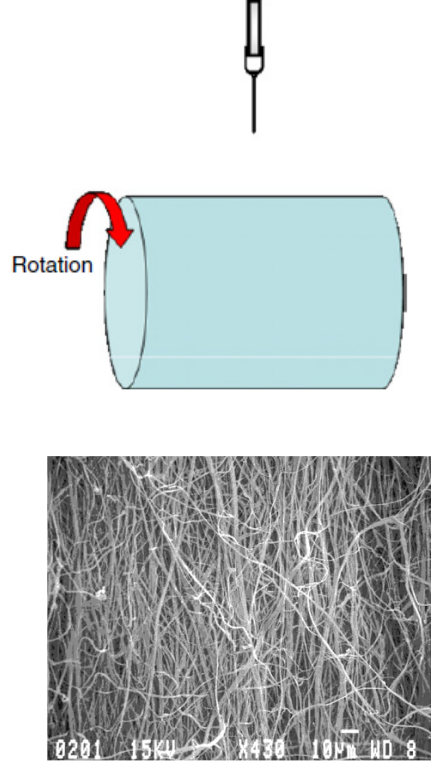
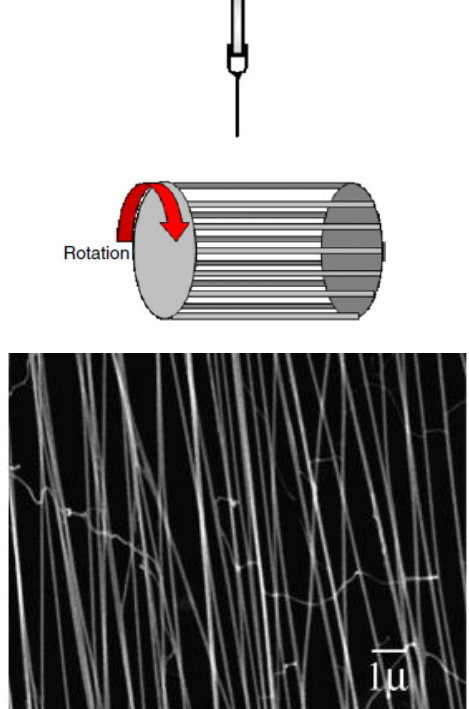
Nanoliflerin üretiminde şırınga ucu ve toplayıcı plaka arasındaki mesafe lif üretimi için önemli bir parametredir. Şırınga ucu ve nanolif arasındaki mesafe elektroçekim çözeltisinde kullanılan çözücünün uçuculuğuna bağlı olarak optimum bir değerde ayarlanmalıdır. Eğer mesafe optimum değerden daha az ise şırıngadan fırlatılan elektroçekim çözeltisi çözücüsü tamamen buharlaşmadan toplayıcı plakaya yapışır ve boncuk yapısı gözlenir (Subbiah, Bhat, Tock, Parameswaran, & Ramkumar, 2005).

Şırınga ucu ve toplayıcı plaka arasındaki mesafe arttığında ise nanolif çapının azaldığı gözlenmiştir.

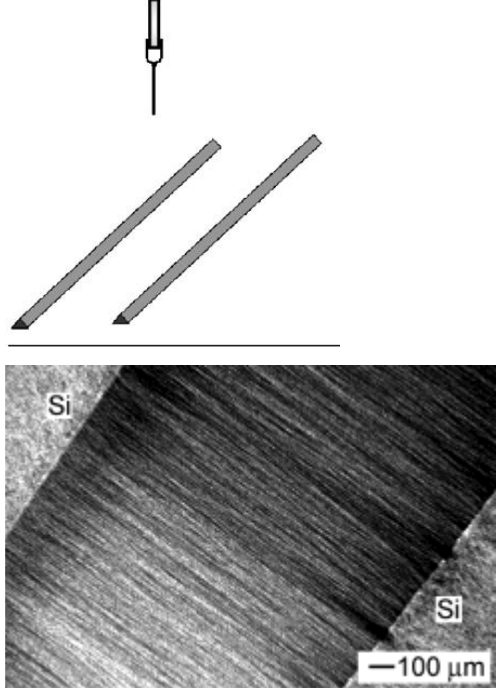
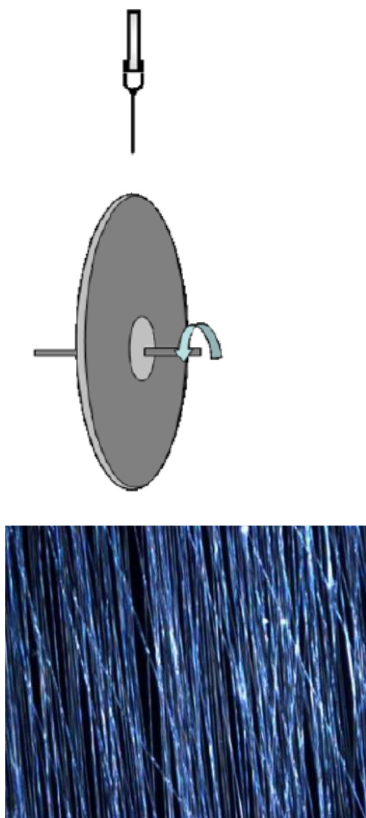
2.5.2.4. Toplayıcı plaka türü

Elektroçekim işleminin bir diğer önemli parametresi kullanılan toplayıcı türüdür. Genellikle iletkenliği arttırmak amacıyla toplayıcı plaka üzerine sarılan alüminyum folyo ile kullanılır. Fakat toplanan nanoliflerin aktarılmasındaki zorluk, çeşitli uygulamalar için hizalanmış nanolifler ihtiyaç gibi amaçlarla iletken kağıt, iletken bez veya tel örgü gibi malzemeler de kullanılmaktadır (Bhardwaj & Kundu, 2010). Farklı uygulama alanları için istenilen yönelimde düzenli nanolif oluşturmak amacıyla farklı toplayıcı plaka çeşitleri kullanılmıştır. Düz plaka şeklindeki toplayıcı plaka yerine kullanılan farklı toplayıcı çeşitlerinden bazıları, bunların avantajları/ dezavantajları ve oluşan nanoliflerin SEM görüntüleri Tablo 2.4.'de verilmiştir.

Tablo 2.5. *Toplayıcı Plaka Türleri (Teo & Ramakrishna, 2006)*

Döner silindir • Avantajları: Basit kurulum ve geniş alanlı nanolif oluşumu • Dezavantajlar: Yüksek oranda hizalanmış nanolif üretme zorluğu ve dönme hızı yüksek olduğunda nanoliflerin kırılabilmesi (Matthews, Wnek, Simpson, & Bowlin, 2002)	 The diagram shows a light blue cylinder rotating, indicated by a red curved arrow labeled 'Rotation'. Above the cylinder is a spinneret. Below the diagram is a scanning electron micrograph (SEM) showing a dense, non-aligned network of nanofibers. The SEM image includes technical data at the bottom: '0201 15KV X430 10µm WD 8'.
Döner boşluklu silindir • Avantajları: Basit kurulum ve hizalanmış nanolif üretimi • Dezavantajları: Kalın bir lif tabakası üretimi mümkün değildir. (Katta, Alessandro, Ramsier, & Chase, 2004)	 The diagram shows a hollow cylinder with horizontal lines representing the wall thickness, rotating as indicated by a red curved arrow labeled 'Rotation'. Above it is a spinneret. Below the diagram is an SEM image showing highly aligned nanofibers. A scale bar in the bottom right corner of the SEM image is labeled '1µ'.

Tablo 2.5. (Devam) *Toplayıcı Plaka Türleri (Teo & Ramakrishna, 2006)*

Paralel elektrotlar • Avantajları: Kolay kurulum ve başka bir substrata nanoliflerin kolay aktarılabilmesi • Dezavantajları: Hizalanmış nanoliflerin uzunluğundaki sınırlama (Li, Wang, & Xia, 2003)	 The top part of the image is a schematic diagram showing a spinneret at the top, with two parallel electrodes below it. Nanofibers are being collected between the electrodes. The bottom part is a scanning electron micrograph (SEM) showing a dense array of nanofibers. The image is labeled with 'Si' in two locations and a scale bar indicating '100 μm'.
Döner disk • Avantajları: Basit kurulum, hizalanmış nanolif üretimi ve Disk döndürülerek devamlı nanolif üretimi gerçekleştirilebilir. • Dezavantajları: Elyaf hizalama alanının dar olması	 The top part of the image is a schematic diagram showing a spinneret at the top, with a rotating disk below it. Nanofibers are being collected on the surface of the disk. The bottom part is a scanning electron micrograph (SEM) showing a dense array of nanofibers.

2.5.3. Ortam parametreleri

Nem, sıcaklık gibi ortam parametrelerinin lif morfolojisi ve lif çapına etkisi vardır. Artan sıcaklık ile elektroçekim çözeltisinin viskozitesi düşer, akışkanlığı artar bu da lif çapını düşürür. Sıcaklığın artması ile değişen bir başka özellik ise, küçük çaplı liflerin verimini sağlamasıdır. Düşük nem elektroçekim çözeltisinde kullanılan çözücünün tamamen kurumasını sağlarken artan nem lif yüzeyinde gözeneklerin oluşmasına neden olabilir.

2.6. Elektroçekim ile Üretilen Nanoliflerin Kullanım Alanları

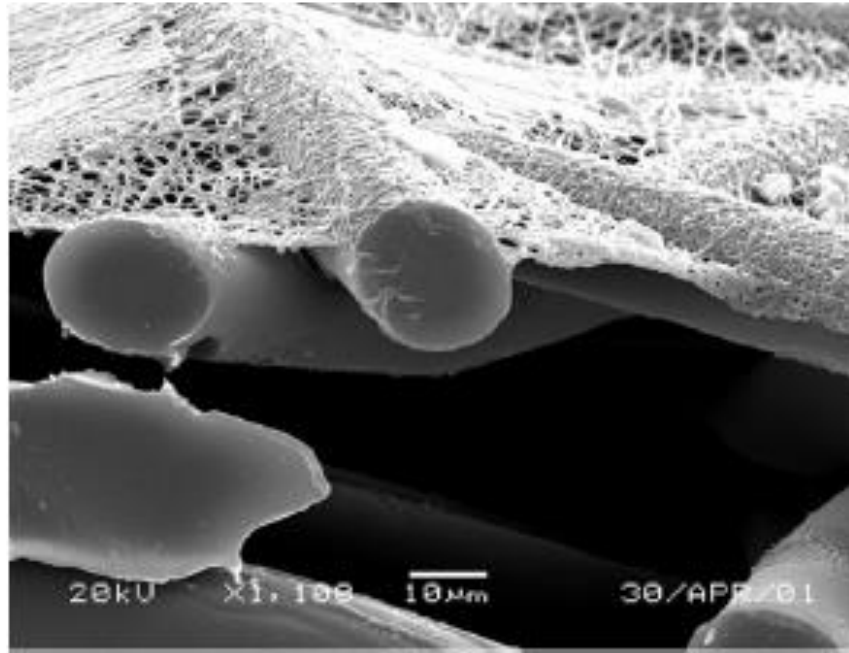
Elektroçekim prosesinde kullanılabilen polimer malzemelerin çeşitliliği, doğal veya yapay polimerlerin kullanılabilmesi nanoliflerin kullanım alanının oldukça geniş olmasına yol açmıştır. Ayrıca nanoliflerin nano boyutta artan yüzey alanı, mukavemeti, esnekliği, boşluklu yapısı gibi özellikleri sayesinde de birçok alanda avantaj sağlamaktadır. Nanoliflerin uygulama alanlarından bazıları Tablo 2.6. 'da verilmiştir.

Tablo 2.6. *Nanoliflerin uygulama alanları*

Kompozit Uygulamaları	• Malzeme kuvvetlendiriciler
Filtrasyon Uygulamaları	• Kimyasal gaz • Hava • Kan
Biyomedikal Uygulamalar	• Tıbbi protezler • İlaç taşıma • Yara örtücüler • Doku mühendisliği • Kozmetik
Elektriksel ve Optik Uygulamalar	• Elektrotlar • Algılayıcılar • Sensörler
Savunma Sanayi Uygulamaları	• Koruyucu giysiler
Tarım Uygulamaları	• Bitki koruma örtüleri • Gübre vericiler
Diğer Uygulamalar	• Enzim taşıyıcılar

Nanoliflerin küçük ve hafif malzemeler olması kompozit endüstrisinde kullanımına olanak sağlamıştır. Yüksek elastiklikleri ve mukavemet/ ağırlık oranı gibi özellikleri kompozit malzemelerin üretiminde avantaj sağlamaktadır. Nanolifler kompozit malzemelerde kullanıldığında mikro liflerden daha iyi mekanik özelliklere sahiptir. Güncel kaynaklarda kompozit malzemelere karbon nanolif ve nanotüp takviyeleri hakkında bir çok araştırma bulunmaktadır (Karakas, 2014). Nanoliflerle güçlendirilmiş kompozit malzemelerde matris ile lif arasındaki yansıma indekslerinde bir farklılık var ise, üretilen kompozitte ışık saçılması yüzünden opak bir yapı oluşur. Bundan görünen ışığın dalga boyundan daha küçük çaplı bir nanolif kullanılarak kaçınılabılır (Huang, Zhang, Kotaki, & Ramakrishna, 2003).

Elektroçekim ile üretilen nanolifler sahip oldukları geniş yüzey alanı sayesinde fiziksel adsorpsiyon ve kirleticileri uzaklaştırmak amacıyla kullanılabilirler. Bu nedenle nanolifler çevreyi korumak amacıyla filtrasyon sistemlerinde kullanılabilmektedir. Hava partiküllerini filtrelemede bir Amerikan şirketi (Donaldson) nanolifleri otomotiv, giyim, savunma gibi alanlara 20 yılı aşkındır kullanmaktadır (Chung, Hall, Gogins, Crofoot, & Weik, 2004). Nanolif çapının azalmasıyla yapı daha az gözenekli hale gelecek ve daha küçük partiküllerin tutunmasına ve filtrasyon işleminin daha verimli olmasını sağlayacaktır (Fang, Niu, Lin, & Wang, 2008).



Şekil 2.8. Donaldson tarafından geliştirilen katmanlı nanolif hava filtresi

Ayrıca elektroçekim nanolifler bir çözeltiden metal iyonlarını toplamak için kullanılabilir. Elektroçekim nanolifler üzerine metal iyonlarının adsorpsiyonu, yüzey kimyasalları veya kaplama teknikleri kullanılarak lif yüzeyine fonksiyonel materyallerin katılması ve adsorpsiyon kabiliyetinin artırılması için yüzey alanının artırılması ile geliştirilebilir (Karakas, 2014).

İletken nanolifler çeşitli elektrik ve optik uygulama alanlarında kullanılabilirler. Örneğin; sensörler, aktüatörler, piller vb. Nanoliflere algılama yeteneği kazandırmak için elektrik iletkenliği önemli bir özelliktir. İletken nanolifler bu açıdan ilgi çekicidir. İzolasyon polimerlerine iletkenliği arttırmak amacıyla iyonlar ve nano doldurucular eklenerek de kullanılabilirler. Nanofiberlere algılama kabiliyeti kazandırmak için çeşitli uygulamalar kullanılmıştır. Elektroçekim işleminde nanolif üretimi için polimerik bir algılama malzemesi kullanılabilir, nanoliflere algılayıcı malzemeler eklenebilir veya algılayıcı materyal nanolif üzerine kaplama/ aşılama ile uygulanabilir (Fang et al., 2008).

Savunma sanayi uygulamalarında hayatta kalma, uzun süre sıcaktan soğuktan vb. koruma, nükleer, kimyasal ve biyolojik etkilere karşı dayanıklı olma koruyucu kıyafetlerde beklenen özelliklerdendir. Koruyucu giysiler kullanılan materyallerden dolayı aşırı ağırdır ve nefes alabilen, su buharı ve hava geçirebilen giysiler üretmek zordur. Nanolif teknoloji ile birlikte yüksek yüzey alanı sayesinde kimyasal maddelerin filtrasyonunu sağlarken hava ve su buharı geçişine izin veren hafif giysiler üretilmektedir (Çakmak, 2011).

Polimerik nanolifler, doku mühendisliği, ilaç teslimi ve yara iyileşmesi gibi biyomedikal uygulamalarda, dokularda bulunan doğal hücre dışı matriksin işlevini taklit etme ve geri yükleme yeteneklerinden dolayı büyük ilgi görmektedir (Boakye, Rijal, Adhikari, & Bhattarai, 2015). Gelişen teknoloji ve artan araştırmalar sayesinde hastalıkların erken teşhisi, tanısı, önlenmesi, tedavisi zor olan hastalıkların tedavisinde nanolifler büyük avantaj sağlamaktadır. Elektroçekim polimerik lifler ile kemiğin doğal hücre dışı matris bileşenindeki kolajen lif düzenlemesi arasındaki yapısal benzerlik nedeniyle, elektroçekim ile üretilen nanolifler doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmaktadır (Linh & Lee, 2012). Nanoliflerin üretiminde kullanılan materyal çeşitliliği sayesinde çok çeşitli ilaç maddeleri (antibiyotikler, antikanser ilaçlar, proteinler ve DNA) nanoliflerden ilaç salınımı için kullanılabilir. İlaç yüklü nanolifler farklı elektroçekim yöntemleri kullanılarak (kaplama, kapsülleme veya gömülme) üretilir

ve bu sayede ilaç salınım kinetiklerinin kontrolünün sağlanması için kullanılabilir (Sill & Von Recum, 2008). Yara örtülerinin; bakterileri uzak tutan hemostatik (kan durdurucu) etkiye sahip, mantarların üremesini ve gelişmesini önleyecek yapıda, toksik madde içermeyen yapıda olması istenir. Hasarlı dokunun iyileşmesi ve yenilenmesi için yara örtüsü olarak elektro çekim ile üretilen nanoliflerin kullanılabilir (Doğan & Başal, 2009). Antibakteriyal özelliğiyle bilinen gümüş iyonlarıyla üretilen nanoliflerin yara örtüsü olarak kullanılması bakterilere karşı etkin koruma sağladığı bildirilmiştir (Rujitanaroj, Pimpha, & Supaphol, 2008).

Nanoliflerin tarım alanında da uygulamaları vardır. Bitki üzerine nanoliflerden oluşan bir örtü kaplanmasıyla zararlı kimyasallardan ve böceklerden korunması sağlanmaktadır. Ayrıca nanoliflere ilave edilmiş gübrenin zamanla salınması da sağlanabilmektedir.

2.7. Nanoliflerden İlaç Salınımı

İlaç salınım sistemleri fizyolojik ve kimyasal bir uyarıcı ile tedavi yöntemini kontrol edebilen bir ortam içerisinde istenilen vücut bölümüne ilacın salınmasını sağlayan sistemlerdir. İlaç salınım sistemleri, birleştirildikleri ilaçların biyolojik olarak dağıtımını ve farmakokinetiğini değiştirmek için tasarlanırlar. İlaç deposu fonksiyonu görürler. İlaç salınım sistemi ile ilaç uyumlu olmalıdır. İlaç salınım sistemlerinin hastada olumsuz bir etkisinin olmaması istenir. Yüksek dozajlarda ilaç verilmesine izin veren yapıda ve sistemden kolay olmalıdır (Doğan & Başal, 2009).

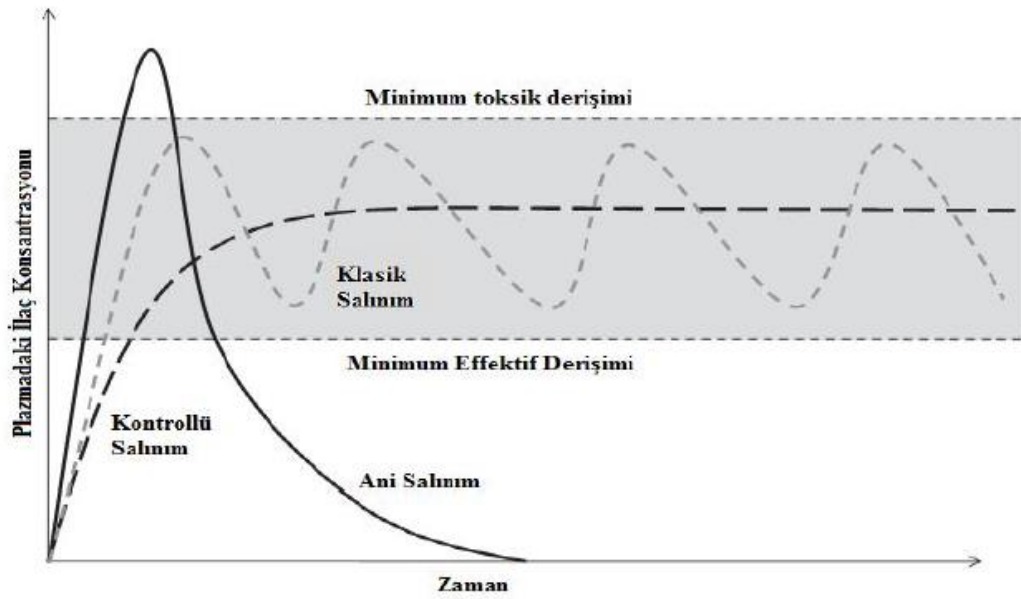
Nanoliflerden ilaç salınımı farklı yöntemler kullanılarak yapılabilir;

- Nanoliflerin üzerine tutunmuş parçacıklar şeklinde olabilir,
- Hem ilaç hem de taşıyıcı nanolif formunda olabilir,
- Her iki bileşeni de içeren lif çeşidi ile birleştirilmiş ilaç ve taşıyıcı madde karışımları şeklinde olabilir,
- İlaçların nanoliflerin içine hapsedildiği kapsül formunda bir taşıyıcı şeklinde olabilir (Kozanoğlu, 2006).

Geleneksel ilaç salınım sistemleri ağızdan, damar içine enjekte edilen, soluma yoluyla üzere farklıdır. Bu klasik salınım sistemleri ilaçları taşıması için vücuda güvenen pasif sistemlerdir. Öncelikle, moleküller vücut içerisinde belirli bir biçimde dağılmazlar. Pek çok ilacın bölgesel etkisinden çok sistemik etkileri olduğundan,

istenmeyen yan etkileri uygulamaları sınırlayabilir. Bir diğer engel, ilaçlar hidrolize olabilir, pH değişikliklerine veya enzimatik parçalanmalara maruz kalabilirler. Bu nedenle etkili bir derişime ulaşamayabilir veya hasarlı bölgede uzun süre aktifliğini koruyamayabilir. Bunu telafi etmek ilaç dozu arttırılır ki, bu da istenmeyen yan etkilerin artması anlamına gelir (Doğan & Başal, 2009)

Klasik yani geleneksel ilaç salınım sistemleri yerine geliştirilen kontrollü salınım sistemleri organizma için gerekli olan etkin maddenin salınım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştırır. Kontrollü salım sistemleri ilacı taşıyan ve taşınan ilacın istenilen hız ve sürede salınmasını sağlayan uygulamadır (Çelik, 2013).



Şekil 2.9. Plazmadaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin klasik salınım sistemi ve kontrollü salınım sistemi ile karşılaştırılması (Liechty et al., 2010)

Elektroçekim ile üretilen nanoliflerden oluşturulan ilaç salınım sistemleri ile ilaç dozunu minimuma indirerek, yan ve zararlı etkilerini ekarte ederek, ilacın uzun süreli, ilk patlama salınımının engellenerek, minimum toksik derişim sınırını aşmadan, hedeflenen bölgeye iletilerek salınımının sağlandığı ve başarıyla sonuçlanan birçok araştırma bulunmaktadır.

Doğal ya da sentetik polimer malzemelerin kullanıldığı nanoliflerde ilaç salınımı için polimer malzemelerden beklenen bazı özellikler vardır. Kullanılan polimer malzeme Biyouyumlu olmalı, insan vücudunda parçalanabilir yani biyobozunur olmalı, nanolif iskelesi uygun parçalanma hızına sahip olmalı, doku ile uyumlu mekanik

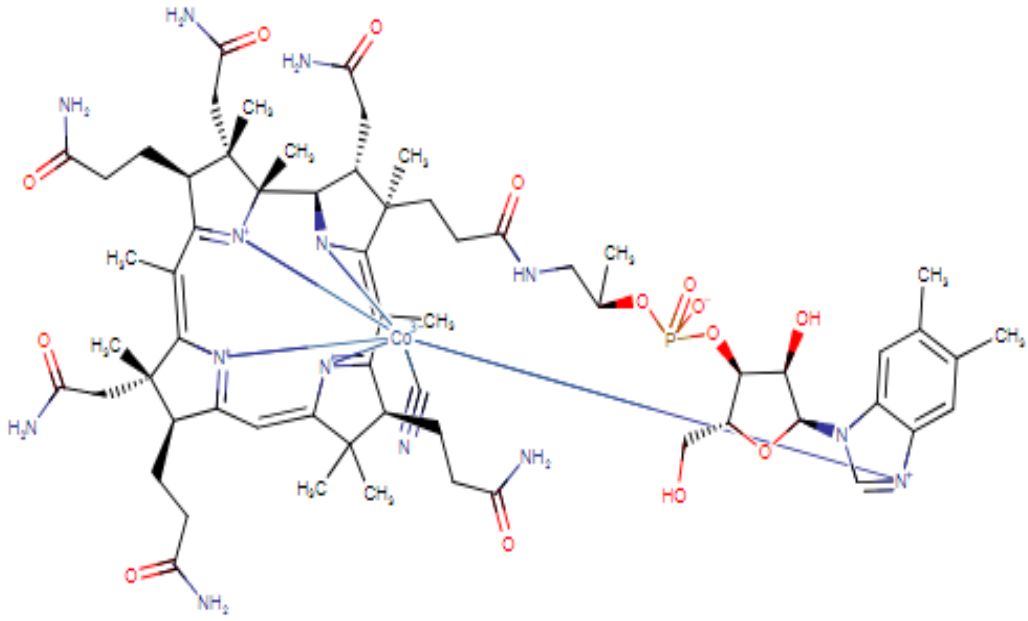
özelliklere sahip olmalı, enfeksiyona neden olmayan ve sterilize edilebilir yapıda olmalıdır.

2.8. B12 Vitamini

B12 vitamini suda çözülebilen 1355,22 Dalton ağırlığında olan B vitaminleri arasında en izole olan vitamindir. Siyanokobalamin olarak adlandırılan B12 vitamini iki kısımdan ibarettir. Bunlardan birisi, kobalt iyonunun bağlı olduğu porfirin halka sistemine benzeyen korrin halka sistemidir ve grubundan farklı olarak dört pirrol halkasından ikisi birbirine metenil köprüsü olmadan doğrudan bağlıdır. Halka sisteminin içinde merkezde bulunan kobalt atomu, dört pirrol halkasının azot atomlarından birindeki hidrojenin yerine geçmiş ve diğer üç azot atomu ile koordine kovalent bağ meydana getirmiştir. B12 vitamininin ikinci bileşeni, D-riboza a-N-glikozid bağıyla bağlanmış 5,6-dimetil benzimidazol bazıdır (Keha & Küfrevioğlu, 2011).

B12 vitamini bitkiler ve hayvanlar tarafından üretilemez siyanokobalamin sentezi için gerekli olan enzimlerin bulunduğu organizmalar sadece bakteriler ve arkealardır. B12 vitamini, balık, et, kümes hayvanları, yumurta, süt ve süt ürünleri dahil olmak üzere hayvansal ürünlerde doğal olarak bulunur. B12 vitamini genellikle bitkisel besinlerde bulunmaz, ancak zenginleştirilmiş kahvaltılık tahıllar, vejeteryan tüketiciler için yüksek biyoyararlanım ile kolayca elde edilebilen bir B12 vitamini kaynağıdır. Çeşitli besleyici maya ürünleri de B12 vitamini içerir (Drugbank, 2005).

B12 vitamini eksikliğinin başlıca nedenleri arasında vitamin B12 malabsorpsiyonu, pernisiyöz anemi, cerrahi sonrası malabsorpsiyon ve son olarak da diyet yetersizliği yer alır. Bununla birlikte, çoğu durumda, eksikliğin nedeni bilinmemektedir (Drugbank, 2005).



Şekil 2.10. B12 Vitamininin kimyasal yapısı

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal, cihaz ve amaçları aşağıda bölümler halinde verilmiştir.

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler Tablo 3.1’de listelenmiştir.

Tablo 3.1. Deneysel süreçlerde kullanılan kimyasallar

Kimyasal adı	Markası ve Üretim Yeri
B12 vitamini (siyanokobalamin)	Sigma Aldrich
Dodex Ampul	Deva Holding A.Ş. (İstanbul)
Polikaprolakton (PCL)	Sigma Aldrich (Birleşik Krallık)
Jelatin	ChemCruz (Dallas, ABD)
Formik asit (%98-100)	Merck (Finlandiya)
Glasiyal asetik asit (CH₃COOH)	Labkim (İstanbul)
N-hidroksi süksinimid (NHS)	Merck (Almanya)
N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etil karbodiümit (EDC)	Fluka (Slovakya)
Gluteraldehit	Sigma Aldrich (ABD)
Etanol	Sigma Aldrich (Almanya)
Potasyum Di Hidrojen Fosfat (KH₂PO₄)	Riedel-de Haen (Almanya)
Di Potasyum Hidrojen Fosfat (K₂HPO₄)	VWR BDH Prolabo (Belçika)
Sodyum Hidroksit (NaOH) pelet	Acros Organics (New Jersey, ABD)
Hidroklorik Asit (HCl)	Merck (Darmstadt, Almanya)
Aseton	Sigma Aldrich (Almanya)

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Tez çalışması kapsamında kullanılan cihazlar ve kullanım amaçları Tablo 3.2’de özetlenmiştir.

Tablo 3.2. Tez çalışması kapsamında kullanılan cihazların adı, marka ve modeli ve kullanım amaçları

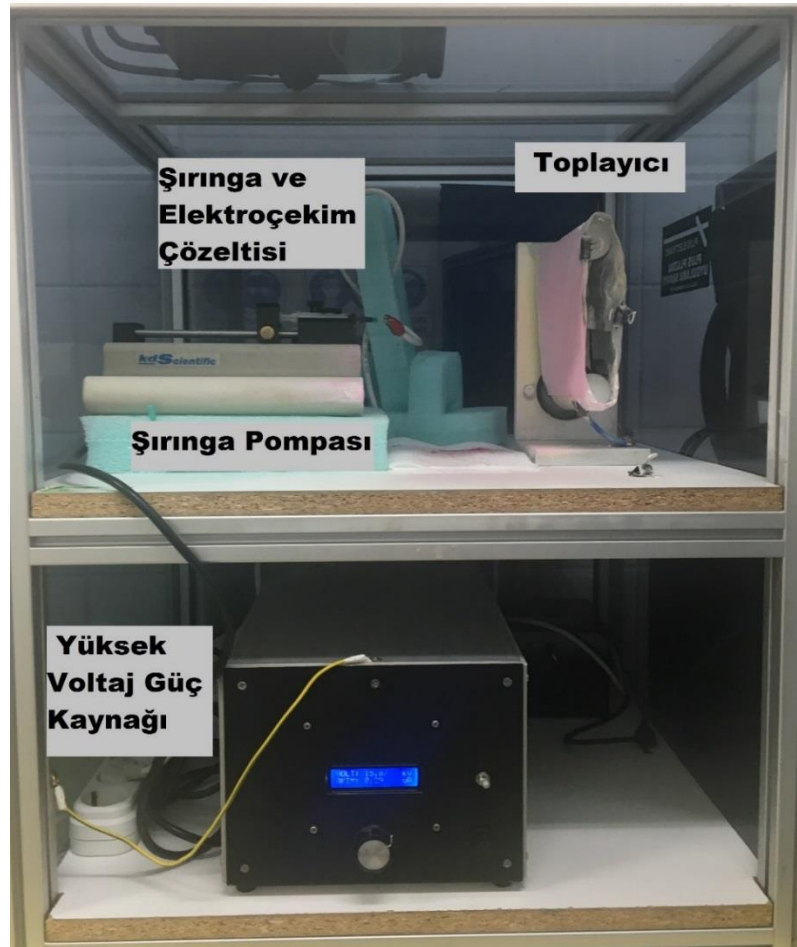
Cihaz Adı	Marka ve Model	Kullanım Amacı
Elektroçekim Cihazı	Plus Electronic Elektroçekim Sistemi	Nanoliflerin Üretimi
Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM)	Zeiss Ultra Plus SEM Cihazı	Nanoliflerin yüzey morfolojisinin karakterizasyonunda
Fourier Dönüştümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi (FT-IR)	Perkin Elmer Spektrum 100 FT-IR spektrometresi	Nanoliflerin karakterizasyonu
X-Işını Difraktometresi (XRD)	XRD Difraktogramı D8 Advance X-Işını Kırınımı cihazı	Nanoliflerin Kristalograflerinin karakterizasyonunda
Temas Açısı Ölçüm Cihazı	Attension, Biolin Scientific Temas Açısı Ölçüm Cihazı	Nanoliflerin yüzey ıslanabilirliklerinin Ölçülmesi
pH metre	Seven excellence, Mettler Toledo Multiparameter pH metre	Tamponların Hazırlanmasında
UV-Vis Spektrofotometresi	Shimadzu UV-3150	B12 vitamininin tayininde ve ilaç salınımının incelenmesinde
Ultrasonik Banyo	ISOLAB	Çözünürleştirme işleminde kullanılmıştır.
Manyetik Karıştırıcı	ISOLAB	Karıştırma işlemlerinde kullanılmıştır.
Analitik Terazî	OHAUS	Tartım işlemlerinde kullanılmıştır
Çalkalayıcı	JEIO TECH	Karıştırma işlemlerinde kullanılmıştır.

3.2. Metod

Deneyisel çalışmalarda kullanılan yöntem, sentez ve karakterizasyon işlemleri aşağıda bölümler halinde açıklanmıştır.

3.2.1. Elektroçekim

Elektroçekim için hazırlanan elektroçekim çözeltileri 5 ml'lik plastik şırınga içerisine doldurulmuş ve şırınga elektroçekim düzeneğinde var olan şırınga pompası üzerine yerleştirilmiştir. Çözelti için uygun akış hızı seçilmiş ve çözeltinin şırınganın ucuna doğru ilerlemesi sağlanmıştır. Buradaki amacımız pompanın karşısında bulunan toplayıcı üzerinde nanoliflerin oluşumunu sağlamaktır. Bu amaç doğrultusunda şırınganın ucu ve toplayıcı arasına yüksek gerilim uygulanmıştır. Bu işlem sonucunda şırınganın ucunda bulunan polimer çözeltisi toplayıcı üzerine sardığımız folyoda nanolif halinde birikmiştir. Bu çalışmada uygulanan akış hızı 0,4 ml/dk, uygulanan voltaj 15-17 kV aralığındadır.



Şekil 3.1. Elektroçekim Sistemi

3.2.2. Elektroçekim çözeltilerinin hazırlanması

Bu çalışmada ağırlıkça %10 PCL çözeltisini hazırlamak amacıyla 0,2 g PCL tartılarak asetik asit/formik asit (9:1) çözücü karışımı ile ısıtılarak karıştırılmıştır. PCL-Gel çözeltisi ise ağırlıkça %10 PCL ve %10 Gel'nin asetik asit/formik asit (9:1) çözücü karışımı içerisinde ısıtılarak karıştırılması ile elde edilmiştir. İlaç salınımını incelemek için ise ağırlıkça %1 oranında B12 vitamini ilave edilmiştir (PCL-Gel-B12).

3.2.3. Jelatin nanopartiküllerin üretimi

Jelatin nanopatikülleri (GelNPs) hazırlamak için öncelikle 0,5 g jelatin 10 ml saf su içerisinde 50 °C'de çözülmüştür. Ardından çözeltiye 10 ml aseton ilave edilmiş ve 15 dakika karıştırıldıktan sonra santrifüj edilmiş, süpernatant ayrılmıştır. 10 ml saf su 50°C'de çözeltiye ilave edilmiştir. 0,1 M HCl ile pH'ı 3'e ayarlanmıştır. B12 vitamini ilave edildikten sonra yavaş yavaş 20 ml aseton ilave edilerek 500 rpm de karıştırılmıştır. Daha sonra 50 µl %25 gluteralehit ilave edilmiş ve 12 saat boyunca karıştırılmıştır. Ardından çökelek Santrifüj edilmiş ve %30 aseton ile yıkanmıştır.

3.2.4. Polikaprolakton/Jelatin/Jelatin nanopartikül içeren nanoliflerin hazırlanması

Polikaprolakton GelNP karışımı çözeltisinin (PCL-GelNPs) hazırlanması için öncelikle %10 PCL'un asetik asit/formik asit (9:1) ile çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan GelNP'lerden 500 µl çözeltiye ilave edilerek tamamen homojen olacak şekilde karıştırılmıştır.

3.2.5. Nanoliflerin çapraz bağlanması

Nanoliflerin çapraz bağlanması için 75 mM EDC ve 25 mM NHS'in %90 etanol içerisinde çözeltisi hazırlanmıştır. Folyo üzerinde bulunan PCL-Gel ve PCL-Gel-B12 nanolifleri üzerine NHS-EDC çözeltisi eklenmiş ve +4°C'de 12 saat boyunca çapraz bağlamaya bırakılmıştır.

3.2.6 Nanoliflerin karakterizasyonu

Nanoliflerin karakterizasyonu SEM, FT-IR, XRD, Temas açısı ölçüm ve Şişme testleri ile yapılmıştır.

3.2.6.1. Nanoliflerin yüzey morfolojisinin SEM cihazı ile incelenmesi

Elektroçekim sistemi ile hazırlanan PCL, PCL-Gel, PCL-Gel-B12, PCL-Gel çapraz bağlı, PCL-Gel-B12 çapraz bağlı, PCL-GelNPs nanoliflerinin vakum ortamında üzeri altın kaplanarak SEM cihazı ile yüzey morfolojileri incelenmiş ve lif yarıçapları ölçülmüştür.

3.2.6.2. FT-IR analizi

Nanoliflerin karakterizasyonu için, örnek hazırlama safhasında Potasyum Bromür (KBr) pelet hazırlamak yerine daha pratik bir yöntem olan ATR (Attenuated Total Reflectance) kullanılmıştır. PCL, PCL-Gel, PCL-Gel-B12, PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanoliflerin infrared spektrumu incelenmiştir.

3.2.6.3. XRD analizi

PCL, PCL-Gel, PCL-Gel-B12, PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanoliflerin XRD cihazı ile kristalografik yapıları incelenmiştir.

3.2.6.4. Temas açısı ölçüm analizi

Nanoliflerin ıslanabilirliklerini incelemek amacıyla Temas Açısı Ölçüm Cihazı kullanılmıştır. Folyodaki nanolif numuneleri üzerine mikrometre pipet ile saf su damlatılmış ve her bir damlanın şekli bilgisayar tabanlı görüntü sistemine bağlı kamera ile çekilmiştir. Elde edilen görüntülerin temas açısı, düz bir zeminde bulunan numune yüzeyine su damlaları yerleştirildikten sonraki 10 saniye içerisinde 120 görüntü olarak One Attension yazılımıyla kaydedilmiştir.

3.2.6.5. Şişme testi

Şişme testi yapmak amacıyla PCL-Gel-B12 ve PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanoliflerden 0,03 g tartılarak 10 ml deiyonize su içerisine ilave edilmiştir. 4 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmış ve nanoliflerin üzerindeki su süzgeç kağıdı yardımı ile uzaklaştırıldıktan sonra her gün bir tartım alınarak nanoliflerin su tutma kapasitesi denklem (3.1) ile hesaplanmıştır.

$$\text{Şişme Oranı (\%S)} = \left[\frac{W_s - W_i}{W_i} \right] \times 100 \quad (3.1)$$

W_i : Nanoliflerin şişmeden önceki ağırlığı

W_s : Nanoliflerin şişmeden sonraki ağırlığını ifade etmektedir.

3.2.7. B12 vitamini stok çözeltisinin hazırlanması ve kalibrasyon grafiğinin çizilmesi

B12 vitamini ilaç salınımı UV spektrometresi ile incelenmiştir. B12 vitaminin UV absorbansı literatürden bakılan değerler ve yapılan analizler ile teyit edilerek 360 nm olarak belirlenmiştir. B12 vitamini stok çözeltisinin hazırlanması için ise Dodex ampuller kullanılmıştır. Ampulden 100 µl alınıp 10 ml saf su ile tamamlayarak 10 ppm stok çözelti hazırlanmıştır. 10 ppm'den 0,1 ppm'e kadar farklı derişimlerde çözeltilerin 360 nm'deki UV absorbansları okunarak kalibrasyon grafiğı oluşturulmuştur.

3.2.8. PCl-Gel-B12 nanoliflerden B12 vitamini ilaç salınımının incelenmesi

3.2.8.1. B12 vitamininin ilaç salınımının zamana karşı değışiminin incelenmesi

B12 vitamini ilaç salınımını incelemek için 0,01 g PCl-Gel-B12 çapraz bağı nanolifi 10 ml saf su ile bir karıştırıcıda karıştırılmıştır. 5, 30, 60, 120, 240, 480'inci dakikalarda 600 µl doğrudan alınıp yerine 600 µl su ilave edilerek UV absorbansı ölçülmüştür. Bu sayede zamana karşı ilaç salınımı incelenmiştir.

3.2.8.2. B12 vitamininin ilaç salınımının farklı pH'lara göre değışiminin incelenmesi

B12 vitamininin ilaç salınımının farklı pH'lara göre değışimini incelemek amacıyla üç farklı pH'ta (pH=3, 7, 10) fosfat tamponu hazırlanmıştır. 0,01 g PCl-Gel-B12 çapraz bağı nanolifi tartılarak 10 ml fosfat tamponu içerisinde 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra ise 360 nm'de UV absorbansları ölçülmüştür.

3.2.8.3. B12 vitamininin ilaç salınımının farklı lif miktarına göre değışiminin incelenmesi

B12 vitamininin ilaç salınımının farklı lif miktarlarına göre değışimini incelemek amacıyla 0,001-0,015 g aralığında beş farklı PCl-Gel-B12 nanolifi tartılarak 10 ml pH=10 fosfat tamponu içerisine ilave edilmiştir. 3 saat boyunca karıştırılarak UV absorbansları alınmıştır.

3.2.9 PCl-Gel-GelNP-B12 nanoliflerden B12 vitamini ilaç salınımının incelenmesi

B12 vitamini ilaç salınımını incelemek için 0,01g PCl-Gel-GelNP -B12 nanolifi 10 ml saf su ile bir karıştırıcı üzerinde karıştırılmıştır. 5, 30, 60, 120, 240'ıncı dakikalarda 600 µl doğrudan alınıp yerine 600 µl su ilave edilerek UV absorbansı ölçülmüştür. Bu sayede zamana karşı ilaç salınımı incelenmiştir

3.2.10. Kümülatif ilaç salınımının incelenmesi

Kümülatif ilaç salınımının incelenmesi için PCl-Gel-B12 nanolifinin zamana karşı ilaç salınımlarına karşılık gelen absorbans değerleri kullanılmıştır. B12 vitamini kalibrasyon grafiği denkleminde (3.2) Y değeri yerine absorbans değerleri yazılarak X değerleri bulunmuştur. Burada bulunan X değerleri absorbans değerlerine karşılık gelen derişim miktarlarını vermektedir.

$$1) \quad Y = mX \pm C \quad (3.2)$$

Y : Absorbans değeri

m : Eğim

X : Derişim (mcg/ml)

C : Y - kesim noktası

- 2) Sonrasında 0,01g PCL-Gel-B12 nanolifinde mg cinsinden ne kadar B12 Vitamini olduğu formül (3.3) ile bulunmuştur. Yani bu değer 0,01g nanolifin başlangıçta içerdiği gerçek ilaç miktarıdır.

$$\text{Başlangıçta bulunan ilaç miktarı} \left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \right) = \frac{\text{Konsantrasyon} \left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \right) \times \text{Seyreltme faktörü} \times \text{Çözünme ortamının hacmi (ml)}}{1\text{ml}} \quad (3.3)$$

- 3) Kümülatif ilaç salınımı değerleri aşağıdaki formül (3.4) ile hesaplanmıştır.

$$\text{kümülatif salınan ilaç miktarı} = \frac{\text{Çekilen numune hacmi (ml)}}{\text{Banyo hacmi (ml)}} \times P(t - 1) + Pt \quad (3.4)$$

Çekilen numune hacmi : suda karıştırılan nanoliflerin bulunduğu sıvıdan çekilen miktar (0,6ml)

Banyo Hacmi : Nanoliflerin karıştırıldığı sıvı miktarı (10 ml)

P(t – 1) : t zamanından bir önceki kümülatif salınım

Pt : t zamanındaki kümülatif salınım

4) Sonrasında ise % kümülatif ilaç salınımı formül (3.5) ile hesaplanmıştır.

$$\% \text{kümülatif ilaç salınımı} = \frac{\text{kümülatif salınan ilaç miktarı (mg)}}{0,01g \text{ nanolifin başlangıçta içerdiği ilaç miktarı (mg)}} \times 100$$

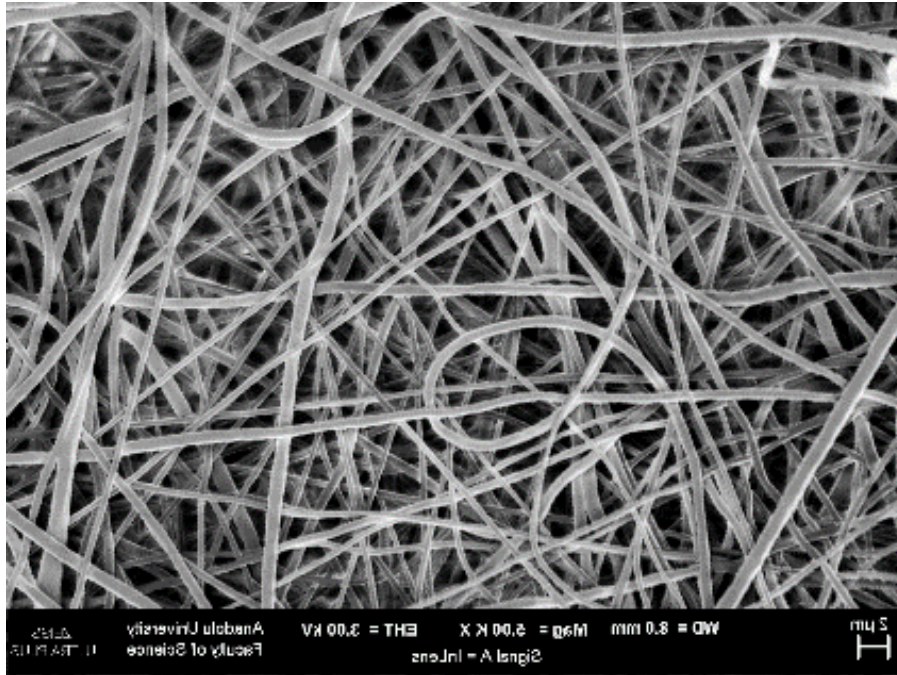
(3.5)

4.BULGULAR

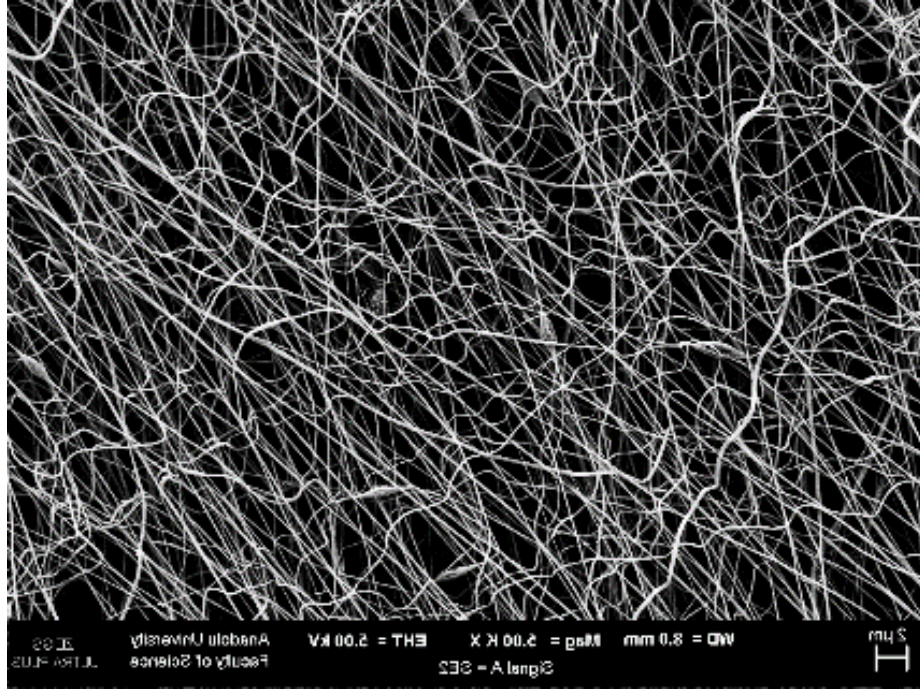
4.1. Nanoliflerin Karakterizasyonu

4.1.1. Nanoliflerin Yüzey Morfolojisinin SEM Cihazı ile İncelenmesi

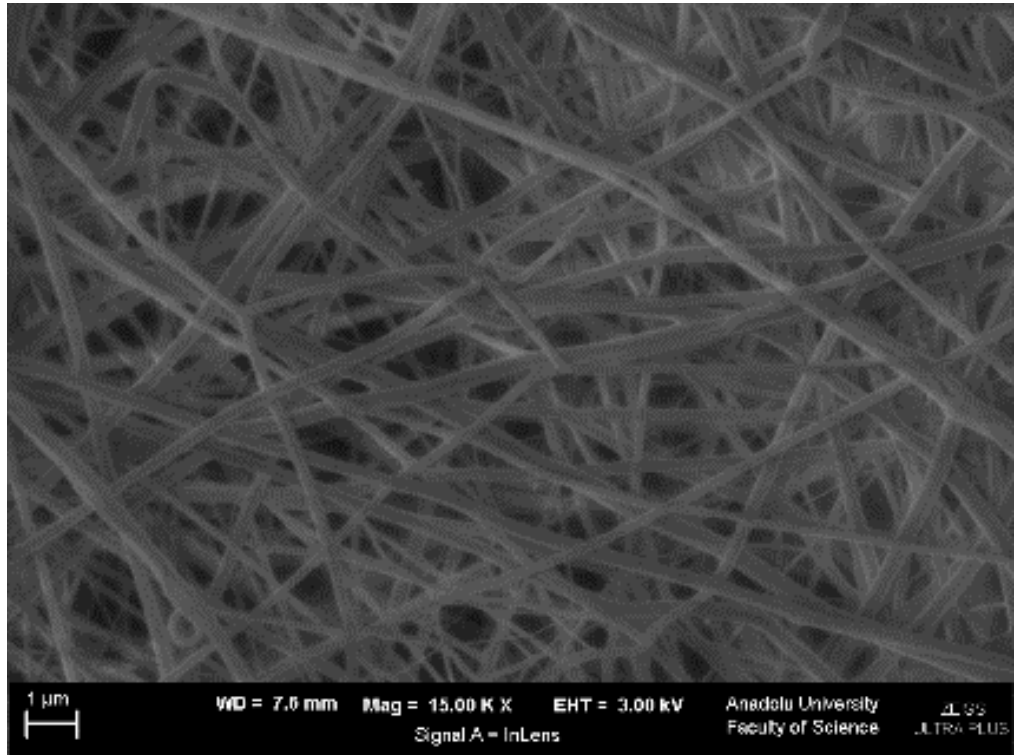
Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3. ve Şekil 4.4’de sırasıyla PCL, PCL-Gel, PCL-Gel-Dodex, PCL-Gel-B12 nanoliflerinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) resimleri görüntülenmiştir. Nanoliflerin morfolojileri incelendiğinde lif oluşumunun gerçekleştiği ve genel olarak lif çaplarının homojen bir şekilde dağıldığı gözlenmiştir. Ayrı ayrı incelemek gerekirse ortalama lif çapları PCL nanolifinin 671 nm (Şekil4.5), PCL-Gel nanolifinin 104 nm (Şekil 4.6), PCL-Gel-B12 nanolifinin 120 nm (Şekil 4.7), PCL-Gel-Dodex nanolifinin 182 nm (Şekil 4.8) olduğu bulunmuştur. Ortalama çap 671 nm olan PCL nanoliflerin çapı jelatin ilavesiyle 95 nm ’ye düşmüştür. Dodex ampul çözeltisi eklendiğinde ise nanoliflerin çapı artmıştır. Dodex ampul yerine B12 vitamini ilave edildiğinde ise polimer çözeltisi içerisinde dağılarak nanolif yapısı oluştururken bir kısmı boncuklu yapı oluşmasına yol açmıştır (Şekil4.4.).



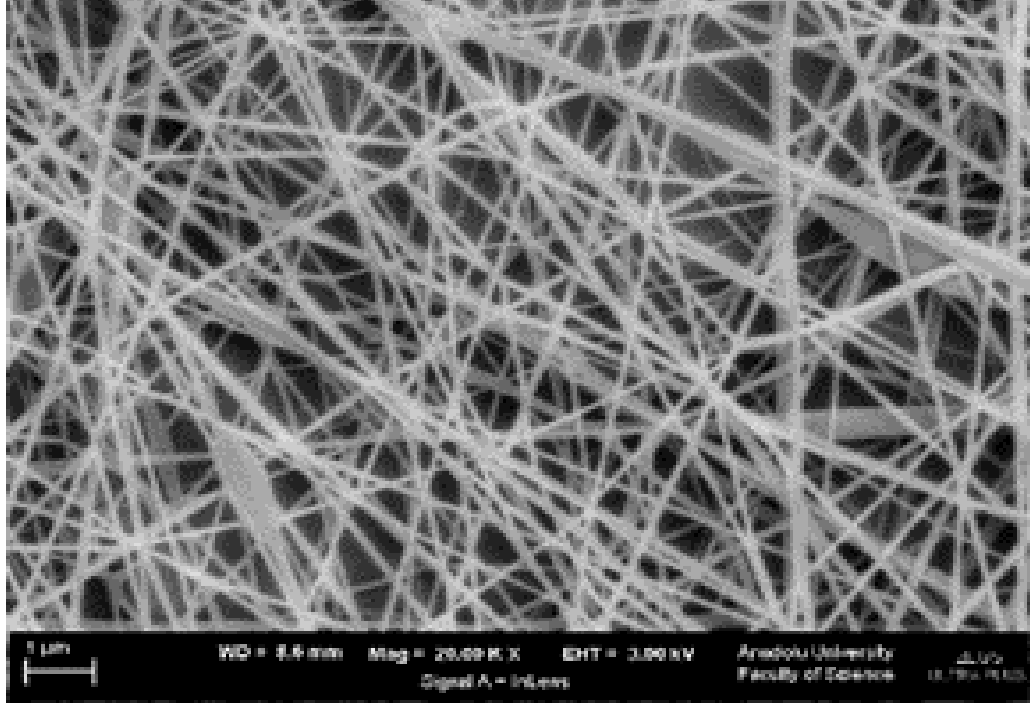
Şekil 4.1. Polikaprolakton nanoliflerinin SEM görüntüsü



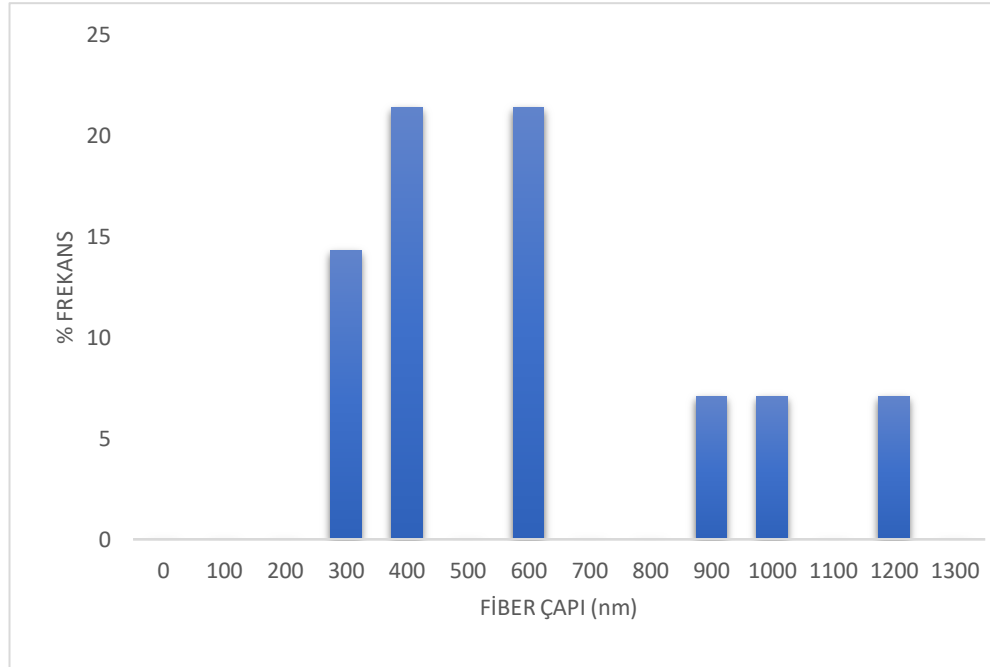
Şekil 4.2. PCL-Gel Nanoliğerinin SEM görüntüsü



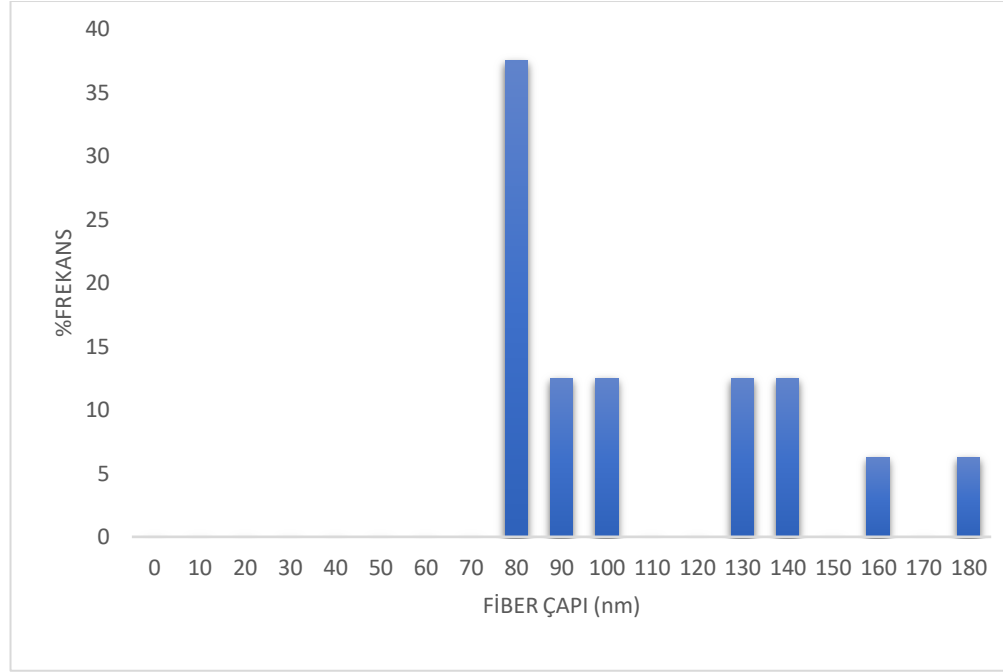
Şekil 4.3. PCL-Gel-Dodex Nanoliğerinin SEM Görüntüsü



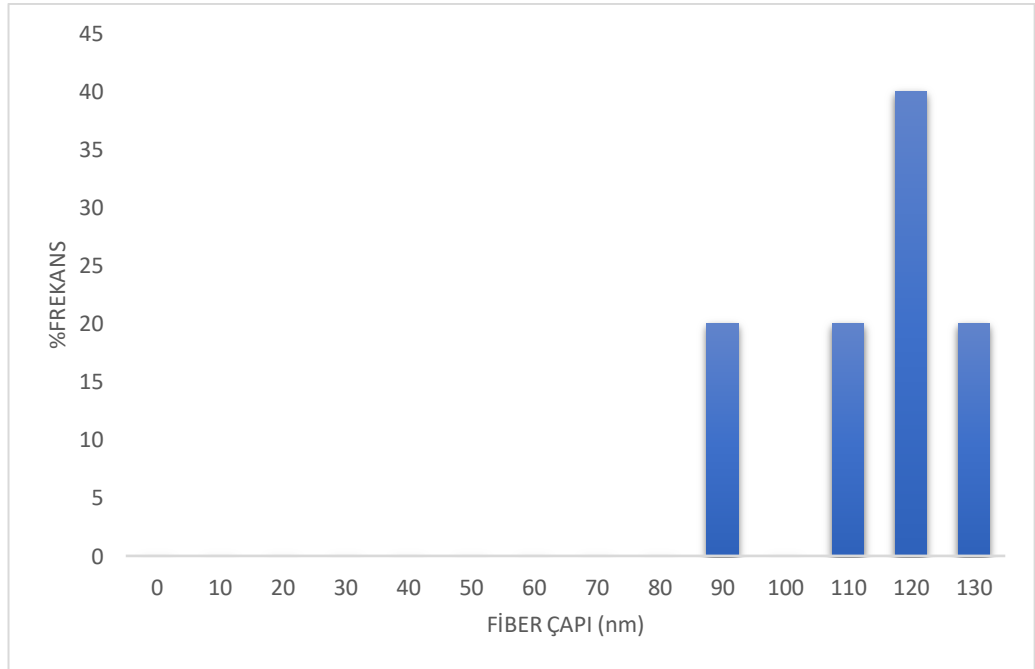
Şekil 4.4. PCL-Gel-B12 Nanoliflerinin SEM görüntüsü



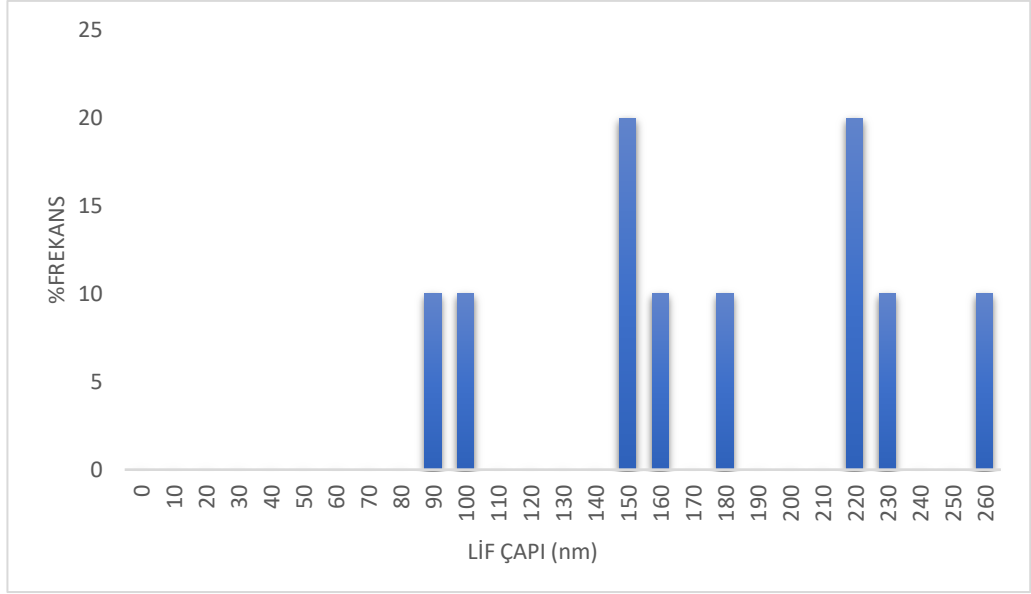
Şekil 4.5. PCL nanolifinin lif çap grafiği



Şekil 4.6. *PCL-Gel nanolifinin lif çapı grafiği*

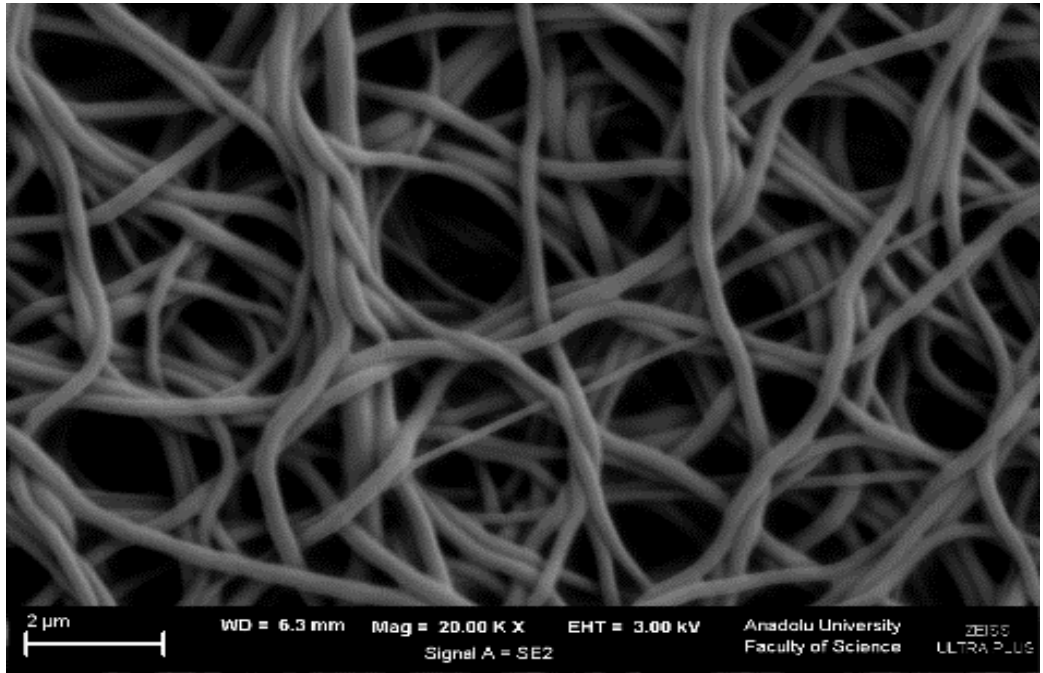


Şekil 4.7. *PCL-Gel-B12 nanolifinin lif çapı grafiği*

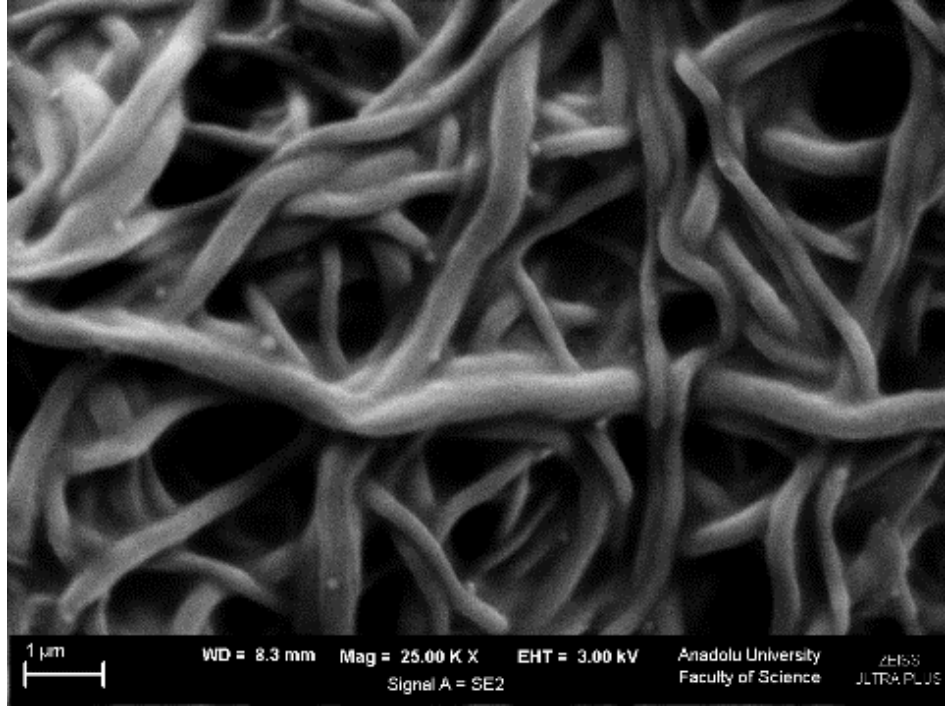


Şekil4.8 PCL-Gel-Dodex nanolifinin lif çapı grafiği

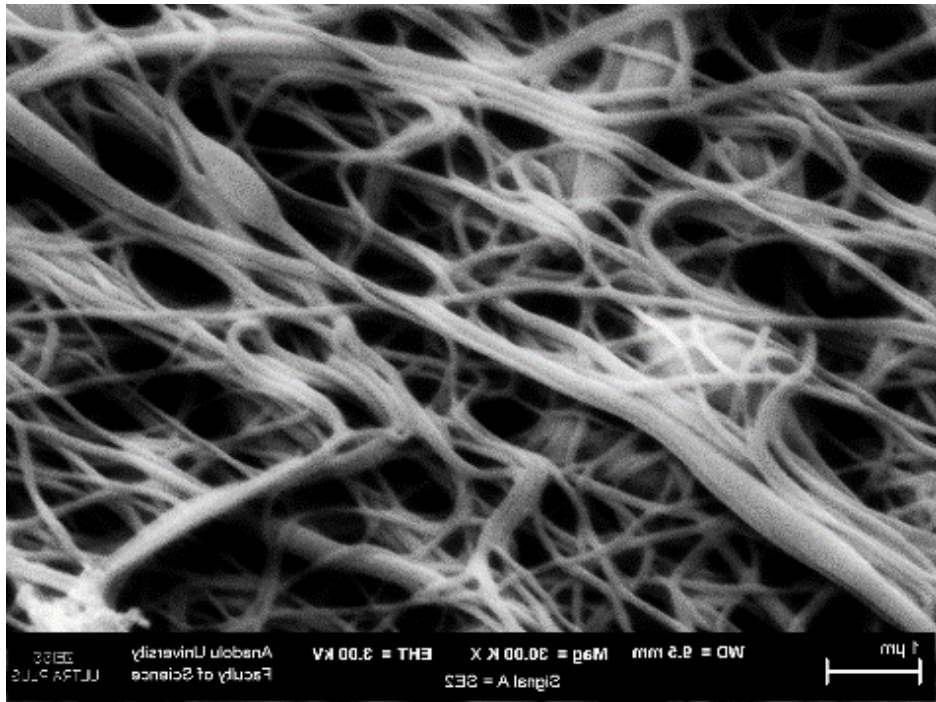
Aşağıdaki Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11 NHS-EDC ile çapraz bağlanmış sırasıyla PCl-Gel, PCl-Gel-Dodex, PCl-Gel-B12 nanoliflerinin SEM görüntüleri verilmiştir. Çapraz bağlama işlemi suda çözünen hidrofilik polimerlerin çözünürlüğünü azaltmak için uygulanan bir işlem olup, sadece hidrofobik karakterli PCl nanolifine uygulanmamıştır.



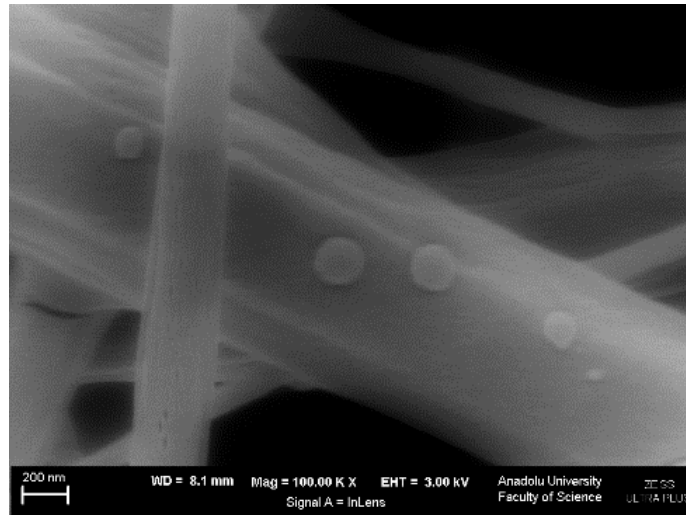
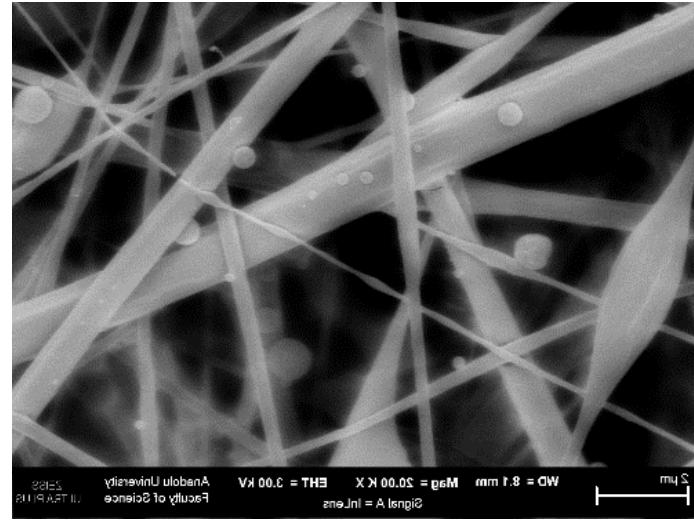
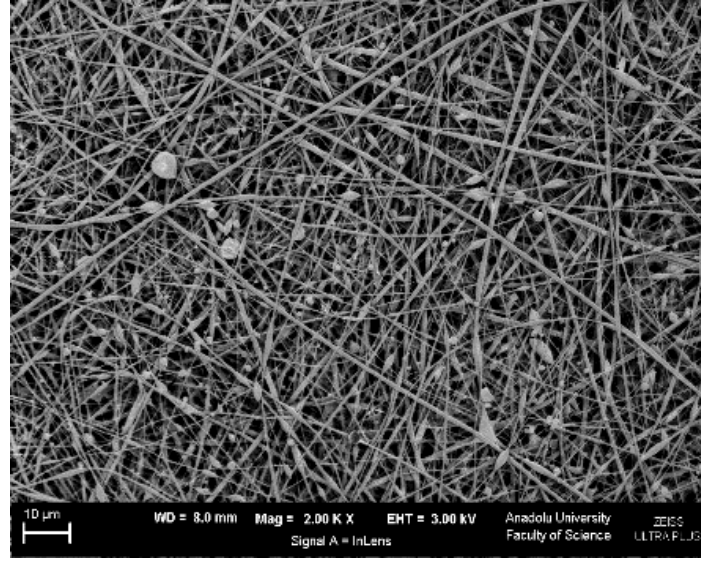
Şekil 4.9. PCL-Gel Çapraz bağlı nanoliflerinin SEM Görüntüsü



Şekil 4.10. PCL-Gel-Dodex Çapraz bağlı nanoliflerinin SEM görüntüsü



Şekil 4.11. PCL-Gel-B12 Çapraz bağlı nanoliflerinin SEM görüntüsü



Şekil 4.12. PCL-Gel-GelNPs'in SEM görüntüleri

Şekil 4.12'deki jelatin nanopartiküller ile hazırlanan PCL-Gel nanoliflerinin farklı büyütme ölçeklerindeki SEM görüntüleri verilmiştir. Buradaki amaç nanopartiküller içerisine ilave edilen B12 vitamini ile hazırlanan nanolifler sayesinde ilk patlama ilaç salınımını azaltmaktır. Görüntüler incelendiğinde nanopartikül oluşumu sağlanmış, fakat boyutları homojen olarak elde edilememiştir. Nanolif yüzeyine tutunmuş halde olan nanopartiküller SEM ile incelenebilmiştir.

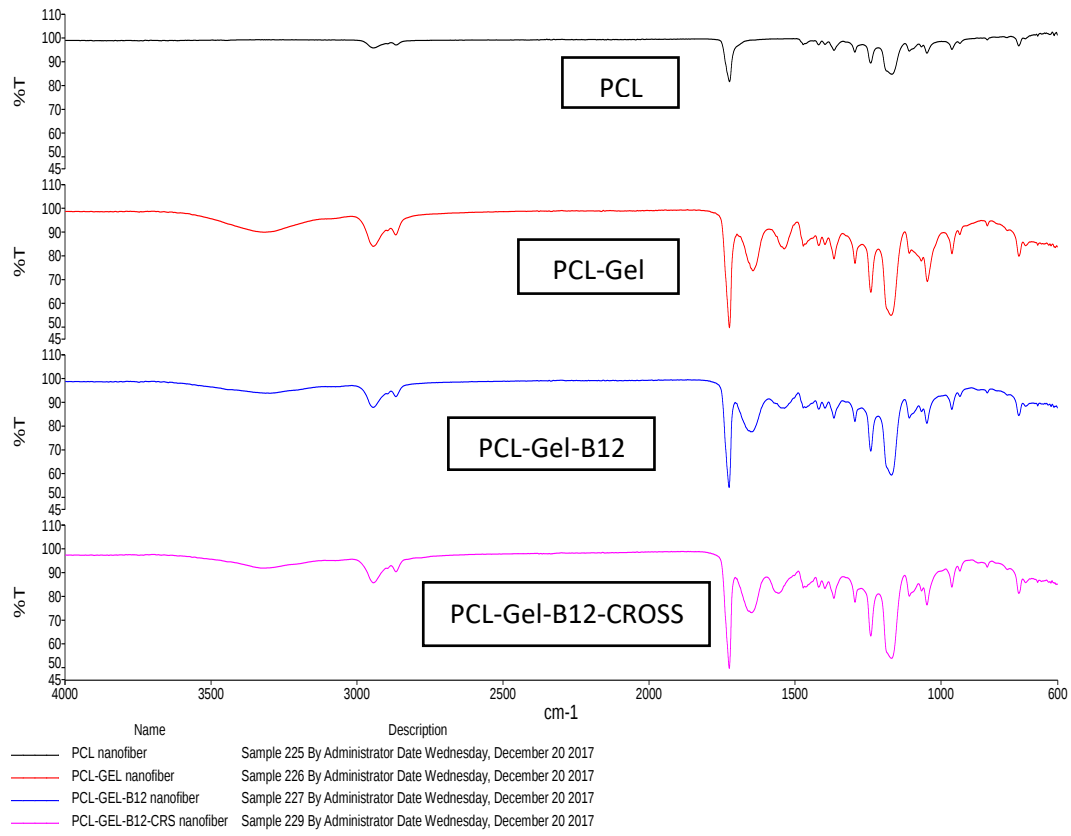
4.1.2. Nanoliflerin FT-IR spektrumu

PCL nanolifinde (Şekil 4.13.) polimer materyal olarak kullanılan polikaprolakton'un fonksiyonel gruplarına ait karakteristik asimetric CH_2 gerilme piki 2949 cm^{-1} de, simetric CH_2 gerilme piki 2865 cm^{-1} de, 1726 cm^{-1} de karbonil gerilme piki, 1293 cm^{-1} de C-O ve C-C bağlarının gerilme piki, 1240 cm^{-1} de ise asimetric C-O-C gerilme piki görülmektedir.

PCL-Gel nanolifinin FT-IR spektrumuna baktığımızda ise, polikaprolaktonun karakteristik piklerinin dışında jelatinin fonksiyonel gruplarına ait pikler görüntülenmiştir. 3443 cm^{-1} civarında bulunan N-H gerilme (amit bağı) yayvan piki, 1640 cm^{-1} de C=O gerilme, 1543 cm^{-1} de N-H gerilme piki jelatinin nanolif içerisindeki karakterizasyonunu sağlamıştır.

PCL-Gel-B12 nanolifinin FT-IR spektrumunda ise B12 molekülüne ait korrin halkasından gelen 1667 cm^{-1} deki C=O gerilme ve 1725 cm^{-1} deki C=O gerilme pikleri jelatin piklerinin altında kalmıştır.

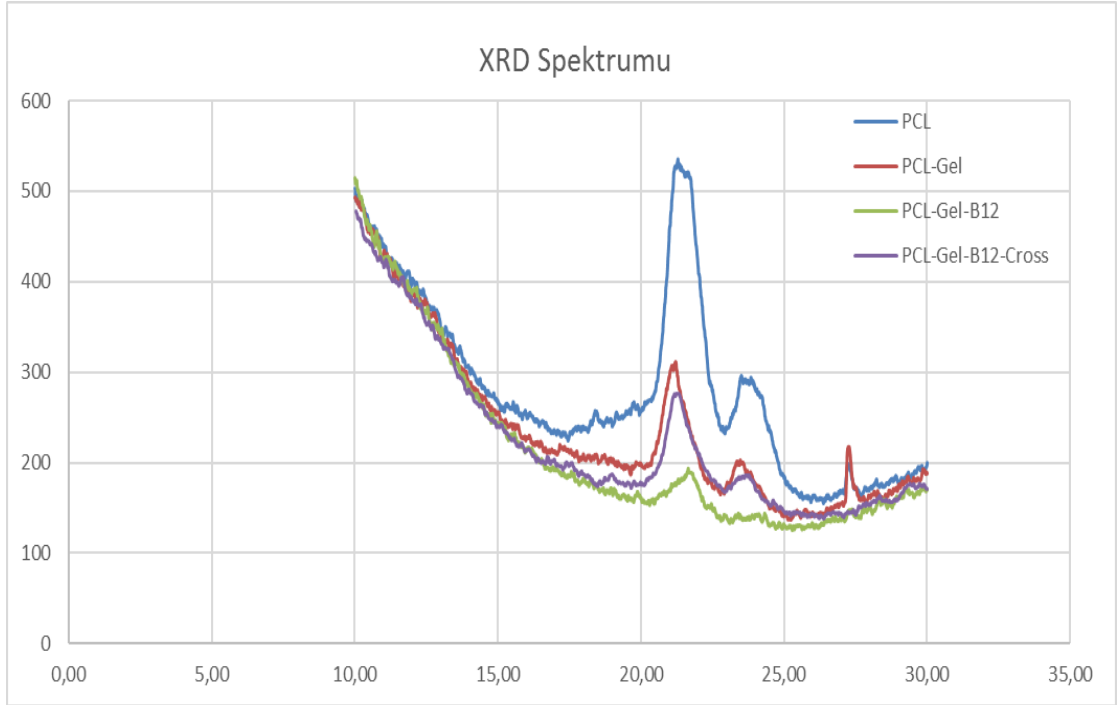
PCL-Gel-B12 çapraz bağı nanolifinin (PCL-GEL-B12-CROSS) FT-IR spektrumuna baktığımızda 3400 ve 1540 cm^{-1} civarındaki azalan N-H piki şiddeti ve 1720 cm^{-1} civarındaki azalan karbonil pik şiddeti bu fonksiyonel grupların azalarak yeni bağlar oluşturduğunu ve bu sayede PCL-Gel-B12 nanolifinin çapraz bağlanma işleminin gerçekleşmiş olduğunu gösterir niteliktedir.



Şekil 4.13. Nanoliflerin FT-IR spektrumu

4.1.3. Nanoliflerin XRD spektrumu

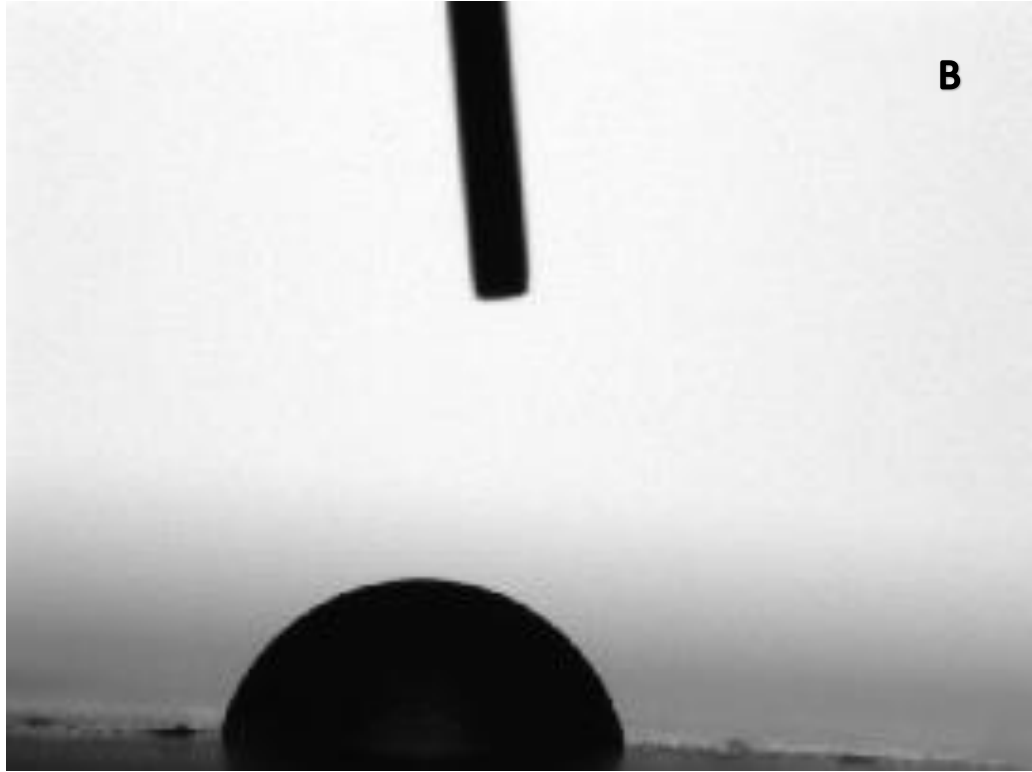
Nanoliflerin XRD spektrumuna (Şekil 4.14) baktığımızda, polikaprolakton nanolifine ait $21,1^\circ$ lik keskin pik ve $23,4^\circ$ lik düşük yoğunluklu pik görüntülenmektedir. PCL-Gel nanolifinde ise amorf yapıda bulunan bir polimer olan jelatinin yapıya eklenmesiyle görüntülenen düşük yoğunluklu pik kristal yapının azaldığını göstermektedir. Bu PCL ve amorf jelatinin molekülleri arasındaki bazı etkileşimlere bağlı olabilir. Kompleks organometalik bir bileşik olan B12 vitamininin yapıya ilave edilmesiyle nanolif kristalografisini değiştirerek oldukça amorf bir yapı oluşturduğu görüntülenmiştir. Nanoliflerin çapraz bağlanması sonucu oluşan bağlar ise rijiditeyi arttırmıştır.



Şekil 4.14. Nanoliflerin XRD spektrumu

4.1.4. Nanoliflerin temas açısı ölçüm cihazı ile incelenmesi

PCL-Gel-Dodex ve PCL-Gel-Dodex çağraz bağlı nanolifi ile yapılan temas açısı ölçümlerinde nanolif üzerine saf su damlatıldıktan sonraki ilk saniyede maksimum açığı gösteren resimler Şekil 4.15'te verilmiştir. Çapraz bağlama işlemi nanolifler arasındaki bağları arttırarak suda çözünmesini engelleyen yani nanolifi hidrofobik hale getiren bir işlemdir. Temas açısı araştırılacak yüzey üzerine saf su damlatıldıktan sonra ölçülen açı ile yüzeyin hidrofilikliği be ya hidrofobikliği anlaşılır. Ölçülen temas açısı arttıkça yüzeyin hidrofobikliğinin arttığı, temas açısı azaldıkça yüzeyin daha hidrofilik olduğu anlaşılır. Temas açısı değerleri PCL-Gel-Dodex nanolifinin 65,3°, PCL-Gel-Dodex çapraz bağlı nanolifinin 78,1° 'dir. PCL-Gel-Dodex nanolifine göre çapraz bağlı PCL-Gel-Dodex nanolifinin, çapraz bağlama işlemi sonrasında artan hidrofobikliği sonucu temas açısı da fazla ölçülmüştür.



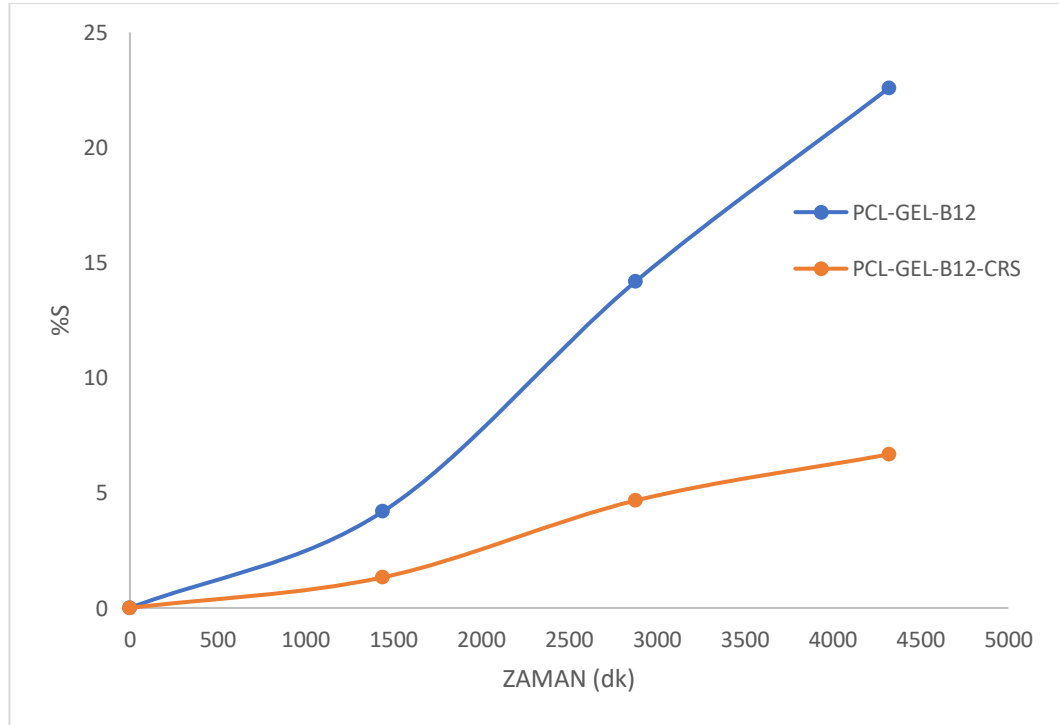
Şekil 4.15. A) *PCL-Gel-Dodex* B) *PCL-Gel-Dodex* çapraz bağlı nanoliğerlerinin temas açısı ölçüm görüntüleri

4.1.5.Şişme testi

PCL-Gel-B12 ve PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanoliflerin şişme davranışları da incelenmiştir. Tartım sonuçları (Tablo 4.1) kullanılarak hesaplanan kütlece % şişme oranlarının zamana karşı grafiği çizilmiştir (Şekil 4.16.). Çapraz bağlı nanoliflerin çapraz bağlama işlemi sonucunda moleküller arası bağları arttığından içerisine alabileceği su miktarı da azalmıştır. Bu nedenle PCL-Gel-B12 nanolifi, PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanolifine oranla içerisine daha fazla su alarak şişmiştir.

Tablo 4.1. Nanoliflerin şişme testi için yapılan ölçümler

Zaman (Dk)	PCL-Gel-B12	PCL-Gel-B12 çapraz bağlı
0	31,0 mg	30,0 mg
1440	32,3 mg	30,4 mg
2880	35,4 mg	31,4 mg
4320	38,0 mg	32,0 mg



Şekil 4.16. PCL-Gel-B12 ve PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanoliflerinin zamana karşı kütlece % şişme grafiği

4.2. B12 Vitamini İlaç Salınımının İncelenmesi

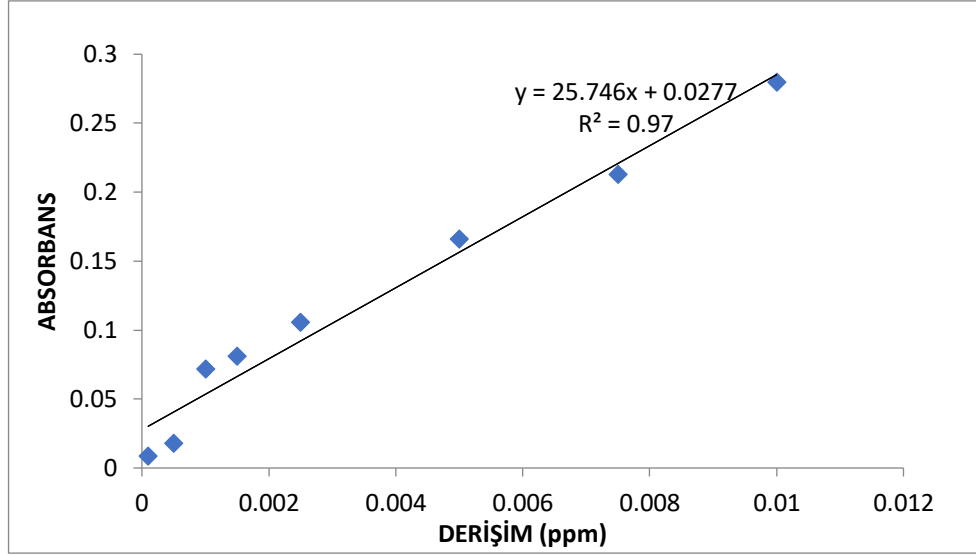
B12 vitamininin ilaç maddesinin nanolif yapılarından salınımı UV-vis spektrofotometre yöntemiyle incelenmiştir. B12 vitamininin karakteristik olarak görünür bölgede verdiği maksimum pik 360 nm civarındadır.

4.2.1. B12 vitamininin kalibrasyon grafiği

Farklı derişimlerde hazırlanan B12 vitamini çözeltilerinin UV-Vis Spektrofotometresi ile 360 nm de yapılan analiz sonucu elde edilen absorbans değerleri tablo 4.2.'de verilmiştir. Bu absorbans değerleri kullanılarak derişime karşı kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 4.17.). Çizilen kalibrasyon grafiğinin R^2 değeri 0,97 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. B12 vitamininin UV absorbans verileri

DERİŞİM (ppm)	ABSORBANS
0,0001	0,009
0,0005	0,018
0,001	0,072
0,0015	0,081
0,0025	0,106
0,005	0,166
0,0075	0,213
0,01	0,280

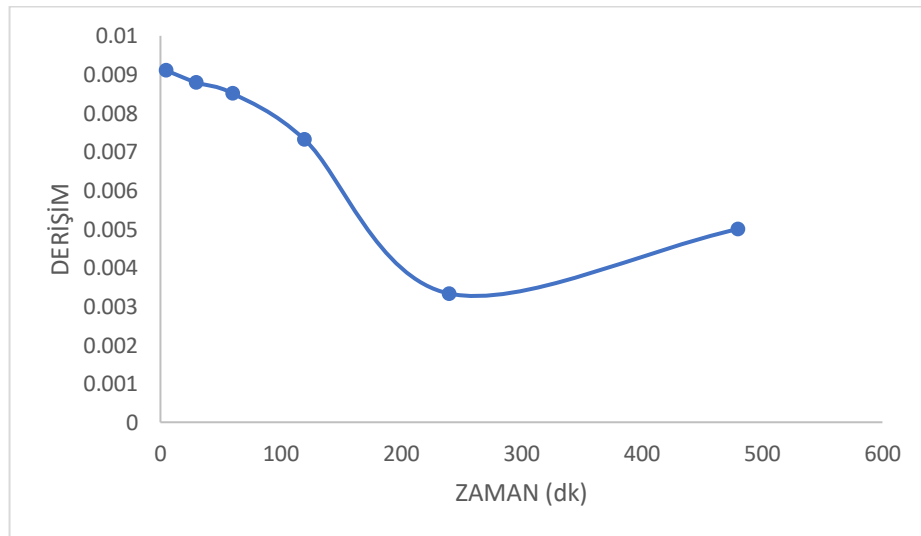


Şekil 4.17. B12 vitamininin UV absorbans kalibrasyon grafiği

4.2.3. PCL-Gel-B12 nanoliflerden B12 vitamini ilaç salınımı

4.2.4.1. B12 vitamininin ilaç salınımının zamana karşı değişimi

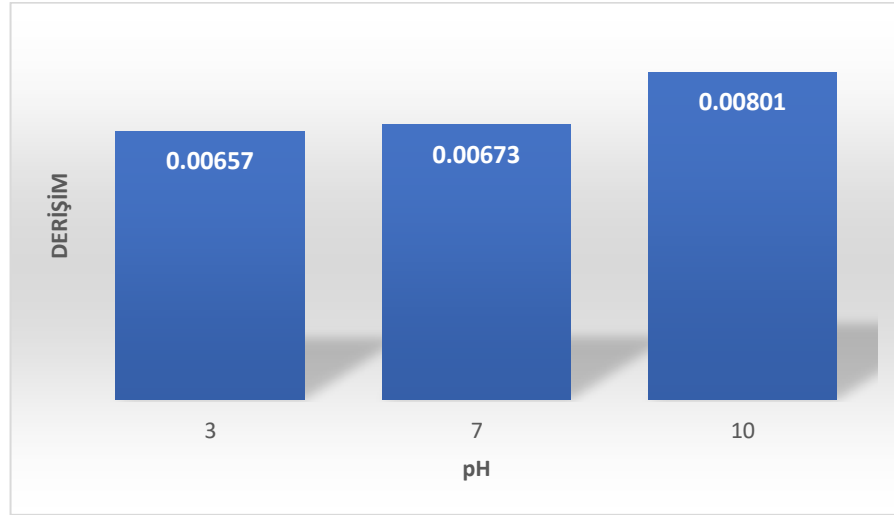
PCL-Gel-B12 nanolifinden B12 vitamini ilaç salınımı 480 dakika boyunca incelenmiştir. Aşağıdaki grafikten B12 vitaminin salınımı 480 dakika boyunca devam ettiği anlaşılr. Derişim değerlerinin zamana göre azalmasının nedeni; UV absorbansı ölçerken, PCL-Gel-B12 nanolif çözeltisinden belli zaman aralıklarında doğrudan 600 µl alınıp çözeltiye 600 µl su ilave edilmesinden dolayı çözelti derişiminin seyrelmesinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.18. B12 Vitaminin ilaç salınımının zamana karşı değişim grafiği

4.2.4.2. B12 vitamininin ilaç salınımının farklı pH'lara göre değişimi

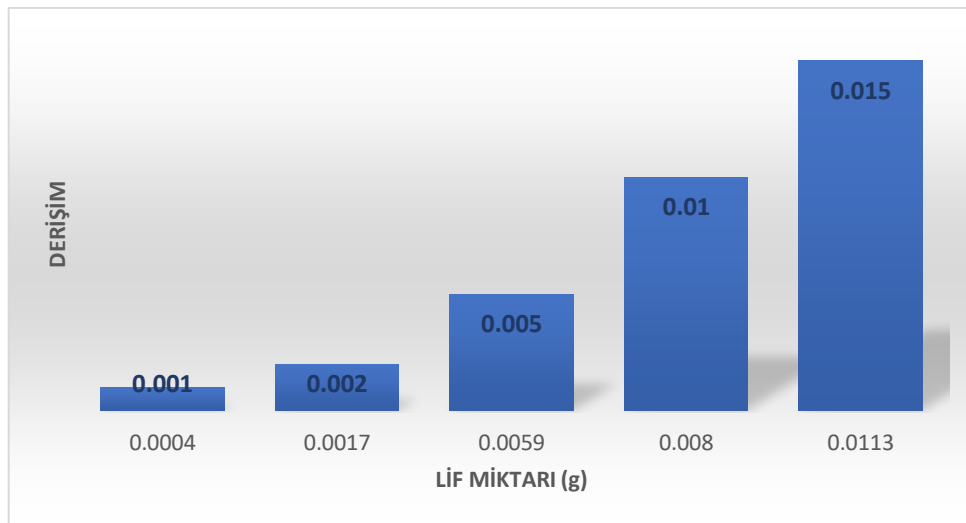
Eşit miktarlardaki PCL-Gel-B12 nanoliflerinin üç farklı pH 'ta B12 vitamini ilaç salınımı UV-vis spektrofotometresi ile 360 nm'de incelenmiştir. Şekil 4.19.'da da görüldüğü üzere B12 vitamini ilaç salınımı en fazla pH=10 fosfat tamponunda gerçekleşmiştir.



Şekil 4.19. B12 vitamini ilaç salınımının farklı pH'lara karşı absorbans grafiği

4.2.4.3. B12 vitamininin ilaç salınımının farklı lif miktarına göre değişimi

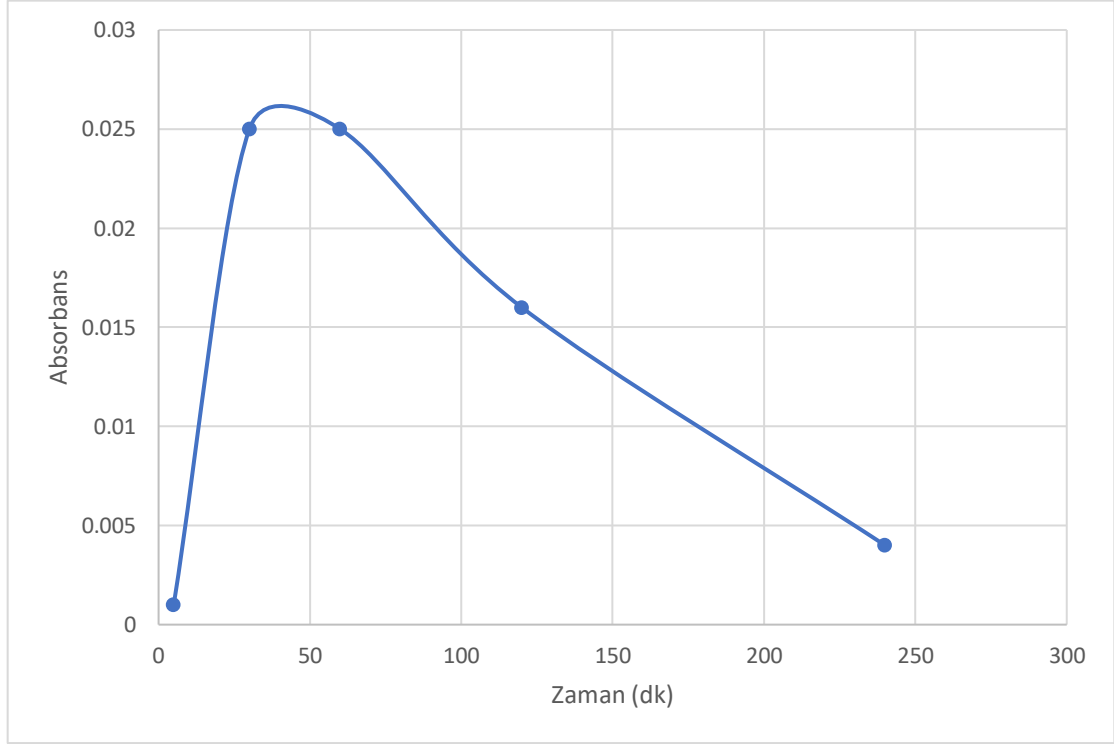
Farklı miktarlardaki PCL-Gel-B12 nanoliflerinden B12 vitamininin ilaç salınımı UV-vis spektrofotometresi ile 360 nm'de incelenmiştir (Şekil 4.20). Beklenen üzerine nanolif miktarı arttıkça, nanolif içerisindeki B12 vitamini miktarı arttığından 360 nm'deki ölçülen derişim değerleri de artmıştır.



Şekil 4.20. B12 vitamini ilaç salınımının farklı lif miktarlarındaki absorbans değişim grafiği

4.2.4. PCl-Gel-GelNP-B12 nanoliflerden B12 vitamini ilaç salınımının incelenmesi

PCl-Gel-GelNP-B12 nanolifinden B12 vitamini ilaç salınımı 240 dakika boyunca incelenmiştir (Şekil 4.21). Maksimum salınımı yani nanolif içerisindeki B12 vitamininin neredeyse %100'ü ilk 50 Dakika içerisinde salınımının gerçekleşmesi sonucu ilaç salınımı giderek azalmıştır.



Şekil 4.21. PCL-Gel-GelNP nanoliflerinden B12 vitamini ilaç salınımının zamana karşı değişim grafiği

4.2.5. Kümülatif İlaç Salınımının İncelenmesi

PCl-Gel-B12 nanolifinin kalibrasyon grafiği denkleminde (formül (3.2), sy.32) başlanarak sırasıyla formül (3.3), (3.4), (3.5) kullanılarak Tablo 4.3'teki değerler bulunmuştur. Bu değerler ile PCl-Gel-B12 nanolifinin zamana karşı kümülatif ilaç salınımı grafiği (Şekil 4.22) ve % kümülatif ilaç salınımının zamana karşı grafiği (Şekil 4.23) çizilmiştir.

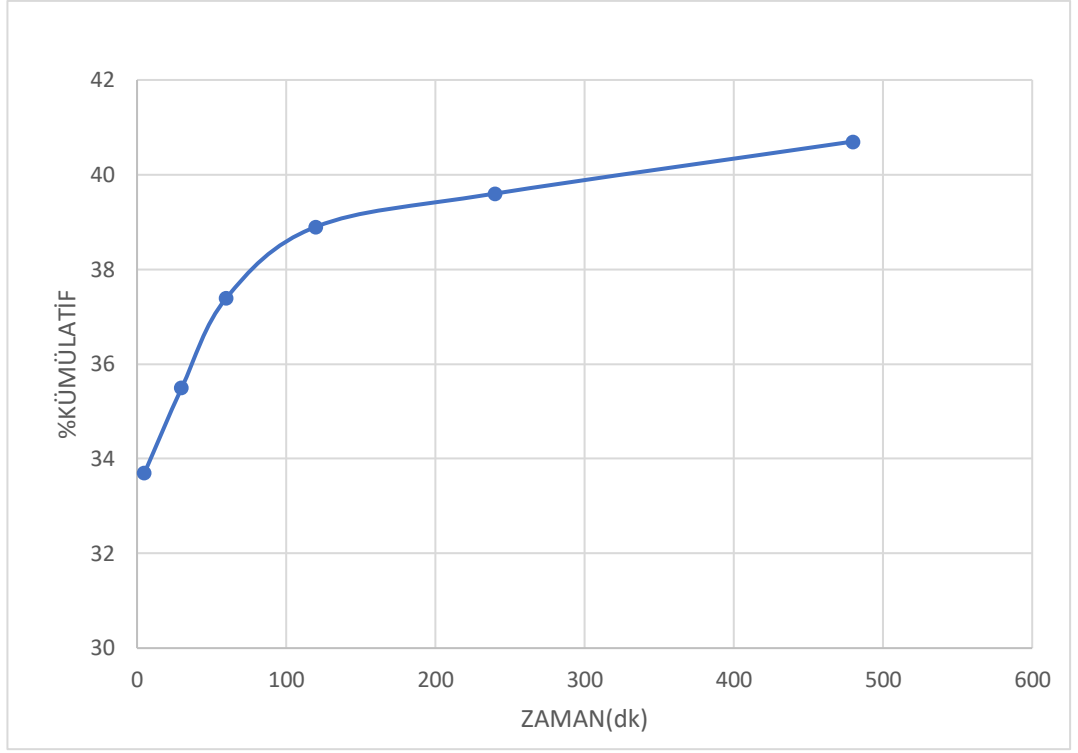
Tablo 4.3. B12 vitamininin kümülatif ilaç salınımı verileri

Zaman	Absorbans	X değeri	Kümülatif	%Kümülatif
5	0,262	0,00910	0,0091	33,7
30	0,254	0,00879	0,0096	35,5
60	0,247	0,00851	0,0101	37,4
120	0,216	0,00731	0,0105	38,9
240	0,113	0,00333	0,0107	39,6
480	0,156	0,00500	0,0110	40,7

Şekil 4.22 ve şekil 4.23 incelendiğinde PCL-Gel-B12 nanolifinden B12 vitamini kümülatif ilaç salınımının başlangıçtaki maksimum salınımı engellenerek yani ilaç salınımı süresini uzatarak 480 dakika boyunca kontrollü salınım devam etmiştir.



Şekil 4.22. PCL-Gel-B12 nanolifinden B12 vitamini kümülatif ilaç salınımının zamana karşı değişimi



Şekil 4.23. *PCL-Gel-B12 nanolifinden B12 vitamini ilaç salınımının % kümülatif değerlerinin zamana karşı değişimi*

5.SONUÇ VE YORUM

Biyobozunur polimer PCL ve doğal bir polimer olan jelatin kullanılarak elektroçekim sistemi ile B12 vitamininin kontrollü salınımı bu tez kapsamında incelenmiştir. Suda çözünebilen bir vitamin olan B12 vitamini, oral veya damar içine enjeksiyon ile insan vücuduna alındığında maksimum salınımı ardından kısa sürede etkinliği kaybetmektedir. Bu amaçla ya ilacın dozunu arttırmalı ya da kontrollü ilaç salınım sistemleri ile ilacın etkin süresi uzatılmalıdır. İlacın dozajını arttırma teröpatik sınırın geçilmesine ve yan etkilere neden olabileceği için kontrollü salınım sistemlerinin geliştirilmesi daha avantajlıdır.

Bu çalışmada PCL, PCL-Gel, PCL-Gel-Dodex, PCL-Gel-B12 nanolifleri elektroçekim ile hazırlandı. PCL-Gel, PCL-Gel-Dodex, PCL-Gel-B12 nanoliflerine NHS-EDC ile çapraz bağlama işlemi uygulandı ve lif morfolojileri SEM görüntüleri ile incelendi. Çapraz bağlanmanın gerçekleştiği SEM görüntüleri ile kanıtlanmıştır. PCL-Gel çözeltisine içerisinde B12 vitamini kapsüllenmiş jelatin nanopartiküller eklenerek nanolif üretilmiştir. Nanopartiküllerin oluşumu SEM cihazı ile görüntülenmiştir. Nanopartiküller oluşmuş fakat homojen çaplı nanopartikül üretimi gerçekleştirilememiştir. Buradaki amaç B12 vitamininin maksimum salınımını azaltarak kontrollü salınmasını sağlamaktır.

Nanoliflerin FT-IR ile karakteristik pikleri, XRD ile kristalografileri, Temas Açısı Ölçüm cihazı ile ıslanabilirlikleri incelenmiştir. Aynı zamanda Mekanik bir test olan şişme testi ile PCL-Gel-B12 nanolifi ve çapraz bağlı PCL-Gel-B12 nanolifi karşılaştırılmıştır. Beklenen üzerine çapraz bağlı nanolifin artan bağ yoğunluğu ile içerisine alabileceği su miktarının çapraz bağlı olmayan nanolife göre azaldığı gözlenmiştir.

PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanolifinden B12 vitamini ilaç salınımı UV-vis spektrofotometresi ile incelenmiştir. Nanolifler farklı pH, derişim ve zaman değişkenlerine göre incelenmiştir. pH=10' da PCL-Gel-B12 çapraz bağlı nanolifi diğer pH değerlerine kıyasla B12 vitamini salınımının arttığı bir ortam olmuştur. Artan nanolif miktarı ile incelenen derişim taramasında nanolif miktarının artmasıyla B12 vitamini ilaç salınım miktarı da artmıştır. B12 vitamini salınımının zaman taraması ise 480 dakika boyunca incelenmiştir. PCL-Gel nanolif sistemi üzerinden salınım B12 vitamininin

kümülatif olarak %40,7'si 480 dakika sürede önce artarak bir noktadan sonra ise sabitlenerek devam etmiştir. Yani klasik salınımda gerçekleşen ani salınım nanolif sistemi ile engellenmiştir.

Bu çalışmaların paralelinde sürdürülen bir diğer çalışma ise nanopartiküllerin nanolif içerisine eklenerek ilaç salınımının incelenmesidir. PCL-Gel-GelNP-B12 nanolifinde B12 vitamini ilaç salınımı incelendiğinde nanopartiküllerin olduğu fakat ilk 50 dakika içerisinde B12 vitaminin büyük bir kısmının salınımının gerçekleştiği incelenmiştir.

B12 vitamini salınımı için literatür çalışmalarına bakıldığında, farklı polimerler üzerinden geliştirilen nanolif sistemlerden B12 vitamini salınımı incelendiği görülmektedir. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda literatürden farklı olarak biyoyumluluğu arttırmak amacıyla biyobozunur bir polimer olan polikaprolaktonun yanında doğal bir polimer olan Jelatin ile geliştirilen nanolifler üzerinden B12 vitamini salınımı incelenmiştir. Günümüzde B12 vitamininin kontrollü salınımı için pek çok çalışma bulunmaktadır (Mendes, Gorzelanny, Halter, Schneider, & Chronakis, 2016)(Baskakova et al., 2016). Bu çalışmada nanolifler sayesinde B12 vitamininin kümülatif olarak %40,7'si 480 dakika gibi başarılı bir sürede nanoliflerden salınımı kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKÇA

- Aylık Nanoteknoloji ve Naotıp Bilim Dergisi. (2011, May). *Nanobülten*, 13, 12–20.
- Baskakova, A., Awwad, S., Jiménez, J. Q., Gill, H., Novikov, O., Khaw, P. T., ... Williams, G. R. (2016). Electrospun formulations of acyclovir, ciprofloxacin and cyanocobalamin for ocular drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 502(1–2), 208–218. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2016.02.015>
- Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004>
- Birgül, B. (2008). Nanoteknoloji ve antik çağlara uzanan killi nanoyapılar, 1(3), 143–162. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Birguel_Benli/publication/275246112_Nanoteknoloji_ve_antik_caglara_uzanan_killi_nanoyapilar_Nanotechnology_with_clay_based_nanostructures_since_ancient_ages/links/553611780cf218056e92bb0b.pdf
- Boakye, M., Rijal, N., Adhikari, U., & Bhattarai, N. (2015). Fabrication and Characterization of Electrospun PCL-MgO-Keratin-Based Composite Nanofibers for Biomedical Applications. *Materials*, 8(7), 4080–4095. <https://doi.org/10.3390/ma8074080>
- Çakmak, S. (2011). Elektroeğrilmiş Nanofiberlerin Uygulama Alanları. *Aylık Nanoteknoloji ve Naotıp Bilim Dergisi*.
- Çelik, G. (2013). İlaç Yüklü Nanolif Sistemlerden Kontrollü İlaç Salınımı. *Yüksek Lisans Tezi Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı*, 2017.
- Chung, H. Y., Hall, J. R. B., Gogins, M. A., Crofoot, D. G., & Weik, T. M. (2004, May 31). Polymer, polymer microfiber, polymer nanofiber and applications including filter structures. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US6743273B2/en>
- Doğan, G., & Başal, G. (2009). Elektrolif Çekim Yöntemine Göre Elde Edilen Biyopolimer Nanoliflerin İlaç Salınım Sistemleri, Yara Örtüsü ve Doku İskelesi Olarak Kullanımları. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2009(2), 58–70.

- Drugbank. (2005). Cyanocobalamin. Retrieved from <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00115>
- Emre Kiyak, Y., & Cakmak, E. (2014). Nanofiber Production Methods. *Electronic Journal of Textile Technologies Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi Kiyak E.Y., Cakmak E. Electronic Journal of Textile Technologies*, 8(83), 49–6049. Retrieved from http://teknolojikarastirmalar.com/pdf/tr/04_2014_8_3_1169_1945.pdf
- Fang, J., Niu, H. T., Lin, T., & Wang, X. G. (2008, August 2). Applications of electrospun nanofibers. *Chinese Science Bulletin*. Science China Press. <https://doi.org/10.1007/s11434-008-0319-0>
- Feynman, R. P. (1959). There's Plenty of Room at the Bottom. Retrieved from <http://calteches.library.caltech.edu/1976/1/1960Bottom.pdf>
- Haghi, A. K., & Akbari, M. (2007). Trends in electrospinning of natural nanofibers. *Physica Status Solidi (A) Applications and Materials Science*, 204(6), 1830–1834. <https://doi.org/10.1002/pssa.200675301>
- Hu, X., Liu, S., Zhou, G., Huang, Y., Xie, Z., & Jing, X. (2014). Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Controlled Release*. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.018>
- Huang, Z. M., Zhang, Y. Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*, 63(15), 2223–2253. [https://doi.org/10.1016/S0266-3538\(03\)00178-7](https://doi.org/10.1016/S0266-3538(03)00178-7)
- Kamble, P., Sadarani, B., Majumdar, A., & Bhullar, S. (2017). Nanofiber based drug delivery systems for skin: A promising therapeutic approach. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.003>
- Karakas, H. (2014). Electrospinning of Nanofibers and Their Applications, 3, 126–131. Retrieved from [http://www.2bfuntex.eu/sites/default/files/materials/Electrospinning of nanofibers_h karakas.pdf](http://www.2bfuntex.eu/sites/default/files/materials/Electrospinning%20of%20nanofibers_h%20karakas.pdf)
- Katta, P., Alessandro, M., Ramsier, R. D., & Chase, G. G. (2004). Continuous electrospinning of aligned polymer nanofibers onto a wire drum collector. *Nano*

- Letters*, 4(11), 2215–2218. <https://doi.org/10.1021/nl0486158>
- Keha, E. E., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2011). *Biyokimya*.
- Kozanoğlu, G. S. (2006). *Elektrospinning Yöntemiyle Nanolif Üretim Teknolojisi*. Retrieved from <https://polen.itu.edu.tr/bitstream/11527/4631/1/3923.pdf>
- Li, D., Wang, Y., & Xia, Y. (2003). Electrospinning of Polymeric and Ceramic Nanofibers as Uniaxially Aligned Arrays. *Nano Letters*, 3(8), 1167–1171. <https://doi.org/10.1021/NL0344256>
- Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., & Peppas, N. A. (2010). Polymers for Drug Delivery Systems. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1(1), 149–173. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847>
- Linh, N. T. B., & Lee, B.-T. (2012). Electrospinning of polyvinyl alcohol/gelatin nanofiber composites and cross-linking for bone tissue engineering application. *Journal of Biomaterials Applications*. <https://doi.org/10.1177/0885328211401932>
- Luo, Z., Wang, S., & Zhang, S. (2011). Fabrication of self-assembling D-form peptide nanofiber scaffold d-EAK16 for rapid hemostasis. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.11.049>
- Ma, P., & Zhang, R. (1999). *Synthetic Nano-Scale Fibrous Extracellular Matrix*. *J Biomed Mater Res* (Vol. 46). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199907\)46:13.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199907)46:13.0.CO;2-H)
- Matthews, J. A., Wnek, G. E., Simpson, D. G., & Bowlin, G. L. (2002). Electrospinning of collagen nanofibers. *Biomacromolecules*, 3(2), 232–238. <https://doi.org/10.1021/bm015533u>
- Mendes, A. C., Gorzelanny, C., Halter, N., Schneider, S. W., & Chronakis, I. S. (2016). Hybrid electrospun chitosan-phospholipids nanofibers for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.016>
- Meng, Z. X., Xu, X. X., Zheng, W., Zhou, H. M., Li, L., Zheng, Y. F., & Lou, X. (2011). Preparation and characterization of electrospun PLGA/gelatin nanofibers as a potential drug delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 84(1), 97–

102. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.12.022>
- ÖNER, filiz. (2002). Biyomalzemeler, Biyoetkin Moleküller ve Kontrollü Salım. Yeni Ufuklar: Biyomalzemeler. *Bilim ve Teknik Dergisi*, 416. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/217991>
- Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.-E., Lim, T.-C., & Ma, Z. (2005). *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*. WORLD SCIENTIFIC. <https://doi.org/10.1142/5894>
- Reneker, D. H., & Chun, I. (1996). Nanometre diameter fibres of polymer, produced by electrospinning. *Nanotechnology*, 7(3), 216–223. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/7/3/009>
- Rujitanaroj, P., Pimpha, N., & Supaphol, P. (2008). Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun gelatin fiber mats containing silver nanoparticles. *Polymer*, 49(21), 4723–4732. <https://doi.org/10.1016/J.POLYMER.2008.08.021>
- Şafak, Ş. (2012). Tekstilde nanolifler, kullanım alanlari ve nanolif üretim yöntemleri. *Uludağ Üniversitesi, Tekstil Mühendisliği Bölümü, Bursa*.
- Seventekin, N., Özdoğan, E., & Demir, A. (2006). Nanotechnology and Its Applications In Textile Industry. *TEKSTİL VE KONFEKSİYON*. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/217991>
- Seyma sirin, Suat cetiner, A. S. sarac. (2013). Polymer Nanofibers Via Electrospinning : Factors Affecting Nanofiber Quality. *KSU. Journal of Engineering Sciences*, 16(2), 1–12. <https://doi.org/10.17780/KSUJES.32065>
- Shin, Y. M., Hohman, M. M., Brenner, M. P., & Rutledge, G. C. (2001). Electrospinning: A whipping fluid jet generates submicron polymer fibers. *Applied Physics Letters*, 78(8), 1149–1151. <https://doi.org/10.1063/1.1345798>
- Siegel, Richard W; Hu, Evelyn; Cox, D. M. E. A. (1999). Nanostructure Science and Technology. *WTEC Panel*, 1–362. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4605-7>
- Sill, T. J., & Von Recum, H. A. (2008). Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.01.011>

- Subbiah, T., Bhat, G. S., Tock, R. W., Parameswaran, S., & Ramkumar, S. S. (2005). Electrospinning of nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 96(2), 557–569. <https://doi.org/10.1002/app.21481>
- Süpüren, G. ve diğ. (2007). Nanolifler. *Tekstil ve Konfeksiyon Dergisi*, 1, 83-89, 83–89. Retrieved from <http://dspace.itu.edu.tr/bitstream/11527/13651/1/10040710.pdf>
- Tao, S. L., & Desai, T. A. (2007). Aligned arrays of biodegradable poly(ε-caprolactone) nanowires and nanofibers by template synthesis. *Nano Letters*, 7(6), 1463–1468. <https://doi.org/10.1021/nl0700346>
- Taylor, G. (1964). Disintegration of Water Drops in an Electric Field. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 280(1382), 383–397. <https://doi.org/10.1098/rspa.1964.0151>
- Teo, W. E., & Ramakrishna, S. (2006). A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology*, 17(14), R89–R106. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/17/14/R01>
- Tevfik, H. (2005). *Pamuk Prenses ve Katrilyonlarca Cüce - Hasan Tevfik | kitappyurdu.com*. Retrieved from <http://www.kitapyurdu.com/kitap/pamuk-prenses-ve-katrilyonlarca-cuce/75813.html>
- Tolochko, N. K. (2009). HISTORY OF NANOTECHNOLOGY. *Nanoscience and Nanotechnology. Encyclopaedia of Life Support Systems (EOLSS), Developed under the Auspices of the UNESCO, SEolss Published, Oxford, 2009, 3-4.*