

BURSA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ❖ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YAŞLANMA GECİKTİRİCİ B₉ VİTAMİNİ İÇEREN FARKLI NON-WOVEN
KUMAŞLARIN ÜRETİMİ VE KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Fatma Nur PARIN

Polimer Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

ŞUBAT 2021

BURSA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ❖ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YAŞLANMA GECİKTİRİCİ B₉ VİTAMİNİ İÇEREN FARKLI NON-WOVEN
KUMAŞLARIN ÜRETİMİ VE KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

**Fatma Nur PARIN
(171081001)
ORCID: 0000-0003-2048-2951**

Polimer Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kenan YILDIRIM
ORCID: 0000-0002-1640-6035
Eş Danışman: Doç. Dr. Ali KILIÇ
ORCID: 0000-0001-5915-8732**

ŞUBAT 2021

BTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 171081001 numaralı Doktora Öğrencisi Fatma Nur PARIN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “YAŞLANMA GECİKTİRİCİ B₉ VİTAMİNİ İÇEREN FARKLI NON-WOVEN KUMAŞLARIN ÜRETİMİ VE KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Kenan YILDIRIM**
Bursa Teknik Üniversitesi

Eş Danışman : **Doç. Dr. Ali KILIÇ**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Ömer KOZ**
Bursa Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ali DEMİR
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. E. Kenan ÇEVEN
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Meral AKKOYUN
Bursa Uludağ Üniversitesi

Teslim Tarihi : **20.01.2021**

Savunma Tarihi : **22.02.2021**



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, Bursa Teknik Üniversitesi’nin aboneliği olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, Bursa Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 190D003 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

İNTİHAL BEYANI

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belgelediğimi, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Fatma Nur PARIN

İmzası :

X X X X



Işık saçmak için önce yanmak gerekir...

ÖNSÖZ

Doktora çalışmalarım boyunca beni yönlendiren, bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, kendimi geliştirmemde büyük paya sahip, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Kenan YILDIRIM'a,

Tezimi değerlendiren değerli jüri üyeleri Prof. Dr. Ali DEMİR, Prof. Dr. Ömer KOZ, Prof. Dr. Kenan ÇEVEN, Doç. Dr. Ali KILIÇ ve Dr. Öğr. Üyesi Meral AKKOYUN'a,

Tez çalışmam sırasında verdiği manevi destek ve deneyim, tecrübelerinden faydalandığım hocam Dr. Öğr. Üyesi Pınar TERZİOĞLU'na,

Hayatımın her anında yanımda olan, atacağım her adımda beni cesaretlendirerek bana güven ve güç veren sevgili aileme ve beni yalnız bırakmayan, bana güç ve destek veren sevgili Ali ORHAN'a,

Ter çözeltilerinin temininde yardımcı olan TÜBİTAK BUTAL Malzeme ve Tekstil Laboratuvarı çalışanları Başuzman Fatma Filiz YILDIRIM ve Kimyager Yağmur ÇETİZ'e,

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan Arş. Gör. Gökçe BORAND, Uzman Ayşe SEZER HİÇYILMAZ ve Arş. Gör. Ömer Faruk ÜNSAL'a,

Çalışmam sırasında melt blown ve spunbond dokusuz kumaşların teminini sağlayan Mogul Tekstil'e, polimer teminini sağlayan Veskim Kimyevi Madde İthalat ve İhracat Sanayi ve EPSAN Plastik'e,

Çalışmalarımın bir bölümünde sağlanan kimyasal ve sarf temini için Bursa Teknik Üniversitesi ÖYP Kurum Koordinatörlüğü'ne,

190D003 nolu proje ile destekleyen Bursa Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne,

Analizlerimin yapılmasında yardımcı olan Bursa Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı yönetimi ve çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Ocak 2021

Fatma Nur PARIN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
SEMBOLLER	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xxi
SUMMARY	xxii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Tezin Amacı	3
1.2 Dokusuz Yüzeyleyler	3
1.3 Elektroçekim Prosesi ve Nanolifler.....	5
1.3.1 Genel bilgi.....	5
1.3.2 Elektroçekim prosesinin çalışma prensibi.....	5
1.3.3 Elektroçekim prosesini etkileyen parametreler.....	5
1.3.3.1 Konsantrasyon.....	6
1.3.3.2 Polimerin molekül ağırlığı	6
1.3.3.3 İletkenlik	6
1.3.3.4 Viskozite	7
1.3.3.5 Akış hızı	7
1.3.3.6 Voltaj.....	7
1.3.3.7 Düze-toplayıcı arasındaki mesafe	8
1.3.3.8 Toplayıcı çeşidi	8
1.3.3.9 Çevresel faktörler (sıcaklık ve nem)	8
1.4 Elektrosprey	8
1.5 Kontrollü İlaç Salımı	10
1.6 Transdermal İlaç Salımı	11
1.7 İlaç Salımını Etkileyen Faktörler	12
1.8 Elektroçekimle İlaç Yükleme Metotları.....	12
1.8.1 Geleneksel elektroçekim	13
1.8.2 Çekirdek/kabuk (koaksiyal) elektroçekim	13
1.8.3 Emülsiyon elektroçekim	14
1.8.4 Yüzey modifikasyonu	14
1.9 Deri Anatomisi ve Genel Özellikler.....	15
1.9.1 Derinin katmanları	15
1.9.1.1 Epidermis	15
1.9.1.2 Dermis	16
1.9.1.3 Hipodermis.....	16
1.10 Deriden İlaç Moleküllerinin Geçişi ve Emilimi.....	16
1.11 İlaç Salım Kinetik Modelleri.....	17
1.11.1 Difüzyon kontrollü sistemler	18

1.11.2 Sıfırıncı dereceden kinetik model	19
1.11.3 Birinci dereceden kinetik model	20
1.11.4 Higuchi kinetik model.....	20
1.11.5 Hixson-Crowell kinetik model.....	21
1.11.6 Korsmeyer-Peppas kinetik model	21
1.12 Folik Asit.....	21
1.13 Elektroçekim ile Üretilen Nanoliflerden Aktif Madde Salımına Yönelik Çalışmalar.....	23
2. MALZEME VE YÖNTEM.....	35
2.1 Malzemeler.....	35
<i>Elektroçekim Cihazı</i>	35
2.2 Yöntem	35
2.2.1 Polimer çözeltilerinin hazırlanması	36
2.2.2 Elektroçekim prosesi - nanolif üretimi.....	36
2.2.3 Polimer çözeltilerine katkı (folik asit) yüklenmesi	41
2.2.3.1 Pro-1 prosedürü.....	42
2.2.3.2 Pro-2 prosedürü	47
2.2.3.3 Pro-3 prosedürü.....	52
2.2.3.4 Pro-4 prosedürü.....	55
2.3 Etken Madde ve Nanoliflerin Karakterizasyonu	56
2.3.1 ATR-FTIR analizi	56
2.3.2 TGA analizi.....	56
2.3.3 DSC analizi	57
2.3.4 SEM analizi.....	57
2.3.5 H-NMR analizi.....	57
2.3.6 UV-Vis analizi – salım çalışmaları	57
2.3.7 Nanolif formülasyonlarının vitamin yükleme etkinliğinin belirlenmesi... 62	
2.3.8 <i>In-vitro</i> sitotoksosite testleri	62
2.3.8 İstatistiksel analiz	64
3. BULGU VE TARTIŞMA	65
3.1 Folik Asitin Karakterizasyonu.....	65
3.1.1 ATR-FTIR analizi	65
3.1.2 TGA analizi.....	66
3.1.3 DSC analizi	66
3.1.4 SEM analizi.....	69
3.2 Nanoliflerin karakterizasyonu	70
3.2.1 FTIR analizi	70
3.2.2 TGA analizi.....	80
3.2.3 DSC analizi	91
3.2.4 SEM analizi.....	93
3.3 Dokusuz Yüzeylerin (Melt blown ve Spunbond) Karakterizasyonu	112
3.3.1 FTIR analizi	112
3.3.2 TGA analizi.....	113
3.3.3 SEM analizi.....	116
3.4 H-NMR analizi	117
3.5 UV-Vis analizi / Salım Çalışmaları ve Kinetik Analiz	124
3.5.1.1 Pro-1 ve Pro-2 metotlarıyla üretilen keçelerin salım davranışları ve kinetiği	125
3.5.2 Enkapsülasyon veriminin hesaplanması	146
3.5.3 <i>In vitro</i> sitotoksosite testleri.....	149

4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	150
KAYNAKLAR	153
EKLER.....	174
ÖZGEÇMİŞ.....	205



KISALTMALAR

Alg	: Aljinat
CA	: Selüloz asetat
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
DMF	: Dimetil formamid
EHDA	: Elektrohüdrodinamik atomizasyon
FA	: Folik asit
FTIR	: Fourier Dönüfümlü Infrared Spektrofotometre
Gel	: Jelatin
Kit	: Kitosan
MB	: Melt blown
NaAlg	: Sodyum aljinat
NaHCO₃	: Sodyum bikarbonat
NL	: Nanolif
NW	: Non-woven
PA	: Poliamid
PA6	: Poliamid 6, naylon 6
PCL	: Polikaprolakton
PP	: Polipropilen
PVA	: Polivinilalkol
PVP	: Polivinil pirolidon
SC	: Korun tabakası (Stratum corneum)
SD	: Standart sapma
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
sFA	: Spreylenen folik asit
SPB	: Spunbond
TGA	: Termal Gravimetrik Analiz
UV	: Ultraviyole

SEMBOLLER

D	: Difüzyon katsayısı
Da	: Dalton
dc/dx	: Konsantrasyon gradyanı
g	: Gram
J	: Zaman başına birim yüzey alanı boyunca dikey olarak geçen madde miktarı.
k₀	: Sıfırinci derece salım katsayısı
kV	: Kilovolt
L	: Litre
LogP	: Yağ su partision katsayısı
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mol/L	: Molar (M)
µm	: Mikrometre
µg	: Mikrogram
nm	: Nanometre
Q_t	: t zamanında çözünen ilaç miktarı
Q₀	: Başlangıçta çözeltide bulunan ilaç miktarı
R²	: Regresyon katsayısı
rpm	: Dakikadaki dönüş sayısı
t	: Salım süresi

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.1 : Transdermal uygulamalar için yapılan çalışmalar.....	30
Çizelge 2.1 : Kullanılan kimyasal maddeler.....	34
Çizelge 2.2 : Polimer çözeltilerinin hazırlanması.....	36
Çizelge 2.3 : PVA nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	37
Çizelge 2.4 : PVP nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	37
Çizelge 2.5 : Jelatin nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	38
Çizelge 2.6 : PCL nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	38
Çizelge 2.7 : PA6 nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	39
Çizelge 2.8 : Selüloz asetat nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	39
Çizelge 2.9 : PVA-PVP nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	39
Çizelge 2.10 : PVA-jelatin nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	40
Çizelge 2.11 : PVA-kitosan nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	40
Çizelge 2.12 : PVA-aljinat nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	41
Çizelge 2.13 : PVA-jelatin-kitosan nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	41
Çizelge 2.14 : PVA-aljinat-kitosan nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.....	41
Çizelge 2.15 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-FA nanolif için proses parametreleri.....	43
Çizelge 2.16 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVP-FA nanolif için proses parametreleri.....	43
Çizelge 2.17 : Pro-1 yöntemi ile üretilen Jelatin-FA nanolif için proses parametreleri.....	43
Çizelge 2.18 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PCL-FA nanolif için proses parametreleri.....	44
Çizelge 2.19 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PA6-FA nanolif için proses parametreleri.....	44
Çizelge 2.20 : Pro-1 yöntemi ile üretilen Selüloz asetat-FA nanolif için proses parametreleri.....	44
Çizelge 2.21 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-PVP-FA nanolif için proses parametreleri.....	44
Çizelge 2.22 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-jelatin-FA nanolif için proses parametreleri.....	45
Çizelge 2.23 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-kitosan-FA nanolif için proses parametreleri.....	45
Çizelge 2.24 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-aljinat-FA nanolif için proses parametreleri.....	46
Çizelge 2.25 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-jelatin-kitosan-FA nanolif için proses parametreleri.....	46
Çizelge 2.26 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-aljinat-kitosan-FA nanolif için proses parametreleri.....	46

Çizelge 2.27 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-sFA nanolif için proses parametreleri.	48
Çizelge 2.28 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVP-sFA nanolif için proses parametreleri.	48
Çizelge 2.29 : Pro-2 yöntemi ile üretilen Jelatin-sFA nanolif için proses parametreleri.	48
Çizelge 2.30 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PCL-sFA nanolif için proses parametreleri.	49
Çizelge 2.31 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PA6-sFA nanolif için proses parametreleri.	49
Çizelge 2.32 : Pro-2 yöntemi ile üretilen Selüloz asetat-sFA nanolif için proses parametreleri.	49
Çizelge 2.33 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-PVP-sFA nanolif için proses parametreleri.	50
Çizelge 2.34 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-jelatin-sFA nanolif için proses parametreleri.	50
Çizelge 2.35 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-kitosan-sFA nanolif için proses parametreleri.	50
Çizelge 2.36 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-aljinat-sFA nanolif için proses parametreleri.	51
Çizelge 2.37 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-jelatin-kitosan-sFA nanolif için proses parametreleri.	51
Çizelge 2.38 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-aljinat-kitosan-sFA nanolif için proses parametreleri.	51
Çizelge 2.39 : PVA/PCL çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.	53
Çizelge 2.40 : PVA-FA/PCL çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.	53
Çizelge 2.41 : PVA/PA6 çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.	53
Çizelge 2.42 : PVA-FA/PA6 çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.	54
Çizelge 2.43 : PVA/CA çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.	54
Çizelge 2.44 : PVA-FA/CA çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.	55
Çizelge 3.1 : PVA-PVP ve PVA-PVP-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri.	88
Çizelge 3.2 : PVA-Gel ve PVA-Gel-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri.	88
Çizelge 3.3 : PVA-Kit ve PVA-Kit-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri.	90
Çizelge 3.4 : PVA-Alg ve PVA-Alg-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri.	90
Çizelge B.1 : Pro-1 yöntemi ile üretilen tek nanoliflerden pH 5,44'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).	212
Çizelge B.2 : Pro-1 yöntemi ile üretilen blend nanoliflerden pH 5,44'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).	213
Çizelge B.3 : Pro-1 yöntemi ile üretilen tek nanoliflerden pH 8,04'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).	213
Çizelge B.4 : Pro-1 yöntemi ile üretilen blend nanoliflerden pH 8,04'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).	214
Çizelge B.5 : Pro-2 yöntemi ile üretilen tek nanoliflerden pH 5,44'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).	215
Çizelge B.6 : Pro-2 yöntemi ile üretilen blend nanoliflerden pH 5,44'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).	216
Çizelge B.7 : Pro-2 yöntemi ile üretilen tek nanoliflerden pH 8,04'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).	216
Çizelge B.8 : Pro-2 yöntemi ile üretilen blend nanoliflerden pH 8,04'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).	217

Çizelge B.9 : Pro-3 yöntemi ile üretilen nanoliflerden salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).....	217
Çizelge B.10 : Pro-3 yöntemi ile üretilen nanoliflerden salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).....	218
Çizelge B.11 : Pro-4 yöntemi ile üretilen dokusuz yüzeylerden salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).....	218
Çizelge B.12 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen nanoliflerin salım kinetiği ve mekanizması.....	219
Çizelge B.13 : Pro-3 yöntemine göre üretilen nanoliflerin salım kinetiği ve mekanizması.....	219
Çizelge B.14 : Pro-4 yöntemine göre üretilen nanoliflerin salım kinetiği ve mekanizması.	220



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : Dokusuz yüzeylerin tipik örneği.	4
Şekil 1.2 : Elektrosprey prosesinin şematik gösterimi.....	10
Şekil 1.3 : İlaç salımını etkileyen faktörler.....	12
Şekil 1.4 : Geleneksel elektroçekim yöntemiyle ilaç yüklü nanolif.	13
Şekil 1.5 : Nanofiberlerin içine farklı ilaç yükleme metotları. a. geleneksel elektroçekim; b. Co-axial elektroçekim; c. Emülsiyon elektroçekim; d. yüzey modifikasyonu (fiziksel adsorpsiyon); e. yüzey modifikasyonu (kimyasal immobilizasyon).....	14
Şekil 1.6 : Derinin katmanları.....	16
Şekil 1.7 : Deriden geçiş yollarının şematik gösterimi.....	17
Şekil 2.1 : a) Folik asitin kimyasal yapısı ve b) 3 boyutlu yapısı.	35
Şekil 2.2 : Nanolif üretiminde kullanılan elektroçekim cihazı.	35
Şekil 2.3 : Nanoliflerin elektroçekim yöntemi ile üretiminin şematik gösterimi.	37
Şekil 2.4 : Pro-1 yönteminin şematik gösterimi.	42
Şekil 2.5 : Pro-2 yönteminin şematik gösterimi.Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
Şekil 2.6 : Saf PCL nanolif ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PCL-sFA nanolif.	47
Şekil 2.7 : Pro-3 yönteminin şematik gösterimi.	51
Şekil 2.8 : Pro-3 yöntemi ile üretilençekirdek/kabuk nanolif üretimi.	52
Şekil 2.9 : Pro-4 metodunun şematik gösterimi.	54
Şekil 2.10 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan FTIR cihazı.	55
Şekil 2.11 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan TGA cihazı.	56
Şekil 2.12 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan DSC cihazı.	56
Şekil 2.13 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan SEM cihazı.	57
Şekil 2.14 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan UV-Vis cihazı.	58
Şekil 2.15 : Folik asitin absorpsiyon spektrumu.	58
Şekil 2.16 : Folik asitin a) asidik ve b) alkali ter çözeltilerinde oluşturulan kalibrasyon eğrileri.	59
Şekil 2.17 : Çalkalamalı inkübatörde gerçekleşen salım prosesi.....	60
Şekil 2.18 : Nanoliflerden FA salım testlerinin şematik gösterimi.	61
Şekil 2.19 : Nanolif ekstraktlarının hazırlanması.	61
Şekil 2.20 : XTT tetrazolyum tuzunun dehidrojenaz enzimi ile formazana dönüşmesi.....	63
Şekil 2.21 : 96 kuyucuklu plaklarda hücrelerin nanoliflere maruz bırakılması.	63
Şekil 3.1 : Folik asitin FTIR spektrumu.	65
Şekil 3.2 : Folik asitin ısıl bozunması sonucu oluşan ürünler.	67
Şekil 3.3 : Folik asitin TGA ve DTG termogramı. ($N_{2(g)}$ ortamında).....	67
Şekil 3.4 : Folik asitin TGA ve DTG termogramı. ($O_{2(g)}$ ortamında).....	68
Şekil 3.5 : Folik asitin DSC termogramı.	68

Şekil 3.6 : Folik asitin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri (a,b,c: 1.00 kX, 5.00 kX, 10.00 kX).....	69
Şekil 3.7 : PVA, PVA-FA ve PVA-sFA nanoliflerinin FTIR spektrumları.	71
Şekil 3.8 : Gel, Gel-FA ve Gel-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	72
Şekil 3.9 : PVP, PVP-FA ve PVP-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	73
Şekil 3.10 : PCL, PCL-FA ve PCL-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	74
Şekil 3.11 : PA6, PA6-FA ve PA-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.....	75
Şekil 3.12 : Selüloz asetat, Selüloz asetat-FA ve Selüloz asetat-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.....	76
Şekil 3.13 : PVA-PVP, PVA-PVP-FA ve PVA-PVP-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	76
Şekil 3.14 : PVA-Alg, PVA-Alg-FA ve PVA-Alg-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	77
Şekil 3.15 : PVA-Gel, PVA-Gel-FA ve PVA-Gel-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	78
Şekil 3.16 : PVA-Kit, PVA-Kit-FA ve PVA-Kit-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	78
Şekil 3.17 : PVA-Alg-Kit, PVA-Alg-Kit-FA ve PVA-Alg-Kit-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	79
Şekil 3.18 : PVA-Gel-Kit, PVA-Gel-Kit-FA ve PVA-Gel-Kit-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.	79
Şekil 3.19 : Pro-3 metoduna göre üretilen PVA-FA/PCL CS, PVA/PCL CS, PVA ve PCL nanoliflerin FTIR spektrumları.....	81
Şekil 3.20 : Pro-3 metoduna göre üretilen PVA-FA/PA6 CS, PVA/PA6 CS, PVA ve PA6 nanoliflerin FTIR spektrumları.....	82
Şekil 3.21 : Pro-3 metoduna göre üretilen PVA-FA/CA CS, PVA/CA CS, PVA ve CA nanoliflerin FTIR spektrumları.....	83
Şekil 3.22 : PVA ve PVA-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.....	83
Şekil 3.23 : Gel ve Gel-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.	84
Şekil 3.24 : PVP ve PVP-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.	86
Şekil 3.25 : PCL ve PCL-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.	87
Şekil 3.26 : PA6 ve PA6-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.....	87
Şekil 3.27 : Selüloz asetat (CA) ve Selüloz asetat-FA (CA-FA) nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.....	88
Şekil 3.28 : PVA-PVP ve PVA-PVP-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.	89
Şekil 3.29 : PVA-Gel ve PVA-Gel-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları... ..	89
Şekil 3.30 : PVA-Kit ve PVA-Kit-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları... ..	90
Şekil 3.31 : PVA-Alg ve PVA-Alg-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları. .	91
Şekil 3.32 : Pro-3 yöntemine göre üretilen çekirdek/kabuk nanolifler ile PVA, PCL, PVA/PCL CS ve PVA-FA/PCL CS nanoliflerinin DSC termogramı.....	92
Şekil 3.33 : Pro-3 yöntemine göre üretilen çekirdek/kabuk nanolifler ile PVA, PA6, PVA/PA6 CS ve PVA-FA/PA6 CS nanoliflerinin DSC termogramı.....	92
Şekil 3.34 : Pro-3 yöntemine göre üretilen çekirdek/kabuk nanolifler ile PVA, CA, PVA/CA CS ve PVA-FA/CA CS nanoliflerinin DSC termogramı.....	93
Şekil 3.35 : Üretilen PVA nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b,c: 1.00 kX, 3.00 kX, 5.00 kX).	94
Şekil 3.36 : Üretilen jelatin nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b,c: 3.00 kX, 10.00 kX, 30.00 kX)	95

Şekil 3.37 : Üretilen PVP nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b,c: 1.00 kX, 3.00 kX, 10.00 kX).	95
Şekil 3.38 : Üretilen PCL nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b: 1.00 kX ve 5.00 kX).	96
Şekil 3.39 : Üretilen PA6 nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b: 1.00 kX ve 5.00 kX).	97
Şekil 3.40 : Üretilen selüloz asetat nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b: 1.00 kX ve 5.00 kX).	97
Şekil 3.41 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf PVA, b) PVA-FA ve c) PVA-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (5.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri.....	99
Şekil 3.42 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf jelatin, b) jelatin-FA ve c) jelatin-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (5.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri.....	100
Şekil 3.43 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf PVP, b) PVP-FA ve c) PVP-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (3.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri.....	101
Şekil 3.44 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf PCL, b) PCL-FA ve c) PCL-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (1.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri ve histogram grafikleri.	103
Şekil 3.45 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf PA6, b) PA6-FA ve c) PA6-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (5.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri.....	104
Şekil 3.46 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf selüloz asetat, b) selüloz asetat-FA ve c) selüloz asetat-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (10.00 kX büyütme).	105
Şekil 3.47 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-PVP nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.	106
Şekil 3.48 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Gel nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.....	108
Şekil 3.49 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Kit nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.	109
Şekil 3.50 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Alg nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.	109
Şekil 3.51 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Gel-Kit nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.	110
Şekil 3.52 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Alg-Kit nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.	110
Şekil 3.53 : Eş zamanlı elektroçekim ve spreysel prosesleri ile üretilen PVC/MgO nanoliflerin SEM görüntüleri (Krupa ve diğ., 2008).	111
Şekil 3.54 : Pro-3 yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk nanoliflerin SEM görüntüleri. (sırasıyla a) PVA/PCL CS, b) PVA-FA/PCL CS, c) PVA/PA6 CS, d) PVA-FA/PA6 CS, e) PVA/CA CS, PVA-FA/CA CS, tüm nanolifler 10.00 kX büyütme).	113
Şekil 3.55 : Pro-4 yönteminde kullanılan Polyester SPB ve üretilen Polyester SPB-sFA FTIR spektrumları.	114
Şekil 3.56 : Pro-4 yönteminde kullanılan PP SPB ve üretilen PP SPB-sFA FTIR spektrumları.	114
Şekil 3.57 : Pro-4 yönteminde kullanılan PP MB ve üretilen PP MB-sFA FTIR spektrumları.	115
Şekil 3.58 : Pro-4 yönteminde kullanılan Polyester MB ve üretilen Polyester MB-sFA TGA ve DTG termogramları.	115

Şekil 3.59 : Pro-4 yönteminde kullanılan PP MB ve üretilen PP MB-sFA TGA ve DTG termogramları.....	116
Şekil 3.60 : Pro-4 yönteminde kullanılan (a) polyester SPB ve üretilen (b) polyester SPB-sFA SEM görüntüleri (1.00 kX büyütme).....	117
Şekil 3.61 : Pro-4 yönteminde kullanılan (a) PP SPB ve üretilen (b) PP SPB-sFA SEM görüntüleri (1.00 kX büyütme).	118
Şekil 3.62 : Pro-4 yönteminde kullanılan (a) PP MB ve üretilen (b) PP MB-sFA SEM görüntüleri (1.00 kX büyütme).	118
Şekil 3.63 : PU filtre (sol) ve sofora ekstraktı ile kaplı PU filtrenin (sağ) SEM görüntüleri.....	119
Şekil 3.64 : PVA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.....	119
Şekil 3.65 : PVA-FA nanoliflerinin H-NMR analizi.....	121
Şekil 3.66 : Folik asitin (FA) H-NMR spektrumu.....	121
Şekil 3.67 : PVP-FA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.....	122
Şekil 3.68 : Gel-FA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.....	122
Şekil 3.69 : CA-FA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.....	123
Şekil 3.70 : PCL-FA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.....	123
Şekil 3.71 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	127
Şekil 3.72 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen Jelatin esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	128
Şekil 3.73 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVP esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	130
Şekil 3.74 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PCL esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	131
Şekil 3.75 : PA6 ile folik asit arasındaki H bağı etkileşimleri.....	132
Şekil 3.76 : PA6'nın NaOH ile etkileşimi.....	132
Şekil 3.77 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PA esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	133
Şekil 3.78 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen Selüloz asetat esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	134
Şekil 3.79 : PVA, PVP ve folik asit arasındaki H bağı etkileşimleri.....	135
Şekil 3.80 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-PVP esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	136
Şekil 3.81 : PVA/jelatin karışımının pH bağımlı özelliği için mekanizmanın şematik gösterimi.....	137
Şekil 3.82 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Gel esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	138
Şekil 3.83 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Kit esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	139
Şekil 3.84 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Alg esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	141
Şekil 3.85 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Gel-Kit esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	142
Şekil 3.86 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Alg-Kit esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.....	144
Şekil 3.87 : Pro-3 yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk nanoliflerden FA salım grafiği.....	145
Şekil 3.88 : Pro-4 yöntemi ile üretilen dokusuz yüzeylerden FA salım grafiği.....	145

Şekil 3.89 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre tekli nanolif sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.....	146
Şekil 3.90 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre tekli nanolif sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.....	146
Şekil 3.91 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre ikili blend nanolif sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.....	147
Şekil 3.92 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üçlü blend nanolif sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.....	147
Şekil 3.93 : Pro-3 yöntemine göre çekirdek/kabuk nanolif sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.....	148
Şekil 3.94 : Pro-4 yöntemine göre dokusuz yüzeylerin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.	148
Şekil 3.95 : Seçilen nanolif ekstrakt çözeltilerinin XTT testi ile Beas-2B hücrelerinin hücre canlılığı üzerindeki etkileri.	149
Şekil A.1 : PVA-FA nanoliflerin pH 5,44 'teki Hixson-Crowell kinetik modeli. ...	175
Şekil A.2 : PVA-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.	175
Şekil A.3 : PVA-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.	175
Şekil A.4 : PVA-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.	176
Şekil A.5 : Gel-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.	176
Şekil A.6 : Gel-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli. ..	176
Şekil A.7 : PVP-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli.	177
Şekil A.8 : PVP-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli..	177
Şekil A.9 : PVP-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Hixson-Crowell kinetik modeli. ...	177
Şekil A.10 : PCL-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.	178
Şekil A.11 : PCL-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.	178
Şekil A.12 : PCL-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.	178
Şekil A.13 : PA-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli....	179
Şekil A.14 : PA-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Sıfırıncı dereceden kinetik modeli..	179
Şekil A.15 : PA-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Sıfırıncı dereceden kinetik modeli.	179
Şekil A.16 : CA-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Sıfırıncı dereceden kinetik modeli.	180
Şekil A.17 : CA-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Sıfırıncı dereceden kinetik modeli.	180
Şekil A.18 : CA-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Sıfırıncı dereceden kinetik modeli.	180
Şekil A.19 : PVA-PVP-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	181
Şekil A.20 : PVA-PVP-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	181
Şekil A.21 : PVA-Gel-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	181
Şekil A.22 : PVA-Gel-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.	182
Şekil A.23 : PVA-Gel-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Sıfırıncı dereceden kinetik modeli.....	182
Şekil A.24 : PVA-Gel-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.....	182
Şekil A.25 : PVA-Kit-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.	183

Şekil A.26 : PVA-Kit-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli.	183
Şekil A.27 : PVA-Alg-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	183
Şekil A.28 : PVA-Alg-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	184
Şekil A.29 : PVA-Alg-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Hixson-Crowell kinetik modeli.	184
Şekil A.30 : PVA-Alg-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.....	184
Şekil A.31 : PVA-Gel-Kit-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli...	185
Şekil A.32 : PVA-Gel-Kit-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.....	185
Şekil A.33 : PVA-Gel-Kit-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli.....	185
Şekil A.34 : PVA-Gel-Kit-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.	186
Şekil A.35 : PVA-Alg-Kit-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli. .	186
Şekil A.36 : PVA-Alg-Kit-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.....	186
Şekil A.37 : PVA-Alg-Kit-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Sıfırncı dereceden ve Hixson-Crowell kinetik modeli.....	187
Şekil A.38 : PVA-Alg-Kit-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.....	187
Şekil A.39 : PCL-PVA-FA CS nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	187
Şekil A.40 : PCL-PVA-FA CS nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli..	188
Şekil A.41 : PA6-PVA-FA CS nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	188
Şekil A.42 : PA6-PVA-FA CS nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.	188
Şekil A.43 : CA-PVA-FA CS nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	189
Şekil A.44 : CA-PVA-FA CS nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	189
Şekil A.45 : Polyester-FA SPB pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli.	189
Şekil A.46 : PP-FA SPB pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli.....	190
Şekil A.47 : PP-FA MB pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.	190

YAŞLANMA GECİKTİRİCİ B₉ VİTAMİNİ İÇEREN FARKLI NON-WOVEN KUMAŞLARIN ÜRETİMİ VE KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ

ÖZET

Bu tez çalışmasında nem, sıcaklık ve UV altında bozunma olasılığı yüksek olan folik asit (FA)-vitamin B₉ 'un nanoliflerin içine enkapsüle edilmesi ve dokusuz yüzeylere spreyleneşmesi ile farklı bileşimlere sahip nanoliflerin üretilmesi yoluyla koruyucu bir kalkan oluşturulması ve bu şartlarda salım davranışları incelenerek kozmetik cilt maskesi olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Pro-1, Pro-2 ve Pro-3 olarak adlandırılan yöntemlerle üretilen folik asit içeren nanolifler için elektroçekim cihazı kullanılmıştır. Pro-4 yönteminde ise elektrosprey ile hazır dokusuz yüzeylere (melt blown ve spunbond) etken madde olarak folik asit yüklenmiştir. Üretilen her bir dokusuz yüzeylerin etken madde salım davranışları *in-vitro* ortamında (ISO 105-E04 metoduna göre hazırlanan iki farklı pH ortamı) UV-Vis analizi ile belirlenmiştir.

Folik asitin eklenmesi sonucunda SEM analizi ile nanoliflerin çaplarındaki değişiklik ve keçe yüzey morfolojisi, FTIR ve NMR analizleri ile nanolifli yapılarda folik asit yüklemesinin varlığı ve moleküler yapıdaki değişiklik, DSC analizi ile etken madde ve polimer malzemelerin ısıl davranışları ve TGA analizleri ile ısıl bozunma davranışlarında farklılık belirlenmiştir. Biyouyumluluk analizleri ile üretilen dokusuz yüzeylerin hücreye zarar verip vermediği test edilmiştir.

FA katkısız PVA-PVP polimeri dışındaki tüm dokusuz yüzey kumaşların hücreye zarar vermediği görülmüştür. Üretilen tüm dokusuz yüzeylerin yapısında FA molekülünün olduğu, çekirdek/kabuk ve FA'nın polimer içine karıştırılması ile üretilen keçelerde FA'nın tespit edilemediği, bu durumun ise polimerin FA'yı gizlemesinden dolayı olduğu tespit edilmiştir. FA katkılı tüm dokusuz yüzeylerin ısıl bozunma davranışlarında FA'nın etkisi görülmüştür.

Salım davranışları 2 farklı perspektifte değerlendirilmiş olup, bunlardan birisi ani salım diğer ise kontrollü salımdır. Ani salımda en iyi performansı Pro-1 metodu ile üretilen PVA-FA (asidik ter ortamı, %95 salım oranı) nanolif yapıları göstermiştir. Kontrollü salımda ise en yüksek salımın %95,2 salım oranı ile PVA-Kit-FA (alkali ter ortamında), en uzun süreli salımın %93,4 salım oranı ile Pro-1 metodu ile üretilen PCL-FA (alkali ter ortamı) olduğu görülmüştür. En az salımın ise Pro-2 ile üretilen PVA-Alg-Kit-sFA nanolif yüzeylerinde olduğu ve ani salım karakteri gösterdiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Nanolif, elektroçekim, folik asit, ilaç salımı, cilt maskesi

PRODUCTION OF DIFFERENT NON-WOVEN FABRICS CONTAINING AGING RETARDANT VITAMIN B₉ AND INVESTIGATION OF CONTROLLED RELEASE

SUMMARY

In this thesis work, the aim was to produce a protective shield by encapsulating folic acid (FA) - vitamin B₉, which can decompose under humidity, temperature and UV, and spraying it on nonwoven surfaces, as well as fabricating nanofibers with different compositions, and to investigate its use as a cosmetic skin mask by studying its release behaviour under these conditions.

An electrospinning device was used to produce nanofibers containing folic acid by the Pro-1, Pro-2 and Pro-3 methods. In Pro-4 method, folic acid as an active ingredient was loaded onto prefabricated nonwoven surfaces (melt blown and spunbond) using electrospray. The active substance release behaviour of each nonwoven surface was determined by UV-Vis analysis in an *in-vitro* environment (two different pH environments prepared according to the method ISO 105-E04).

The addition of folic acid was used to determine changes in the diameters of the nanofibers with SEM analysis, the presence of folic acid loading in the nanofiber structures with FTIR and NMR analysis and changes in molecular structure, the thermal behaviour of the active substances and polymeric materials with DSC analysis, and differences in thermal decomposition behaviour with TGA analysis. It was tested whether the nonwoven surfaces produced by biocompatibility analysis damage the cell.

It was found that all nonwoven fabrics, except PVA-PVP without FA polymer, did not damage the cell. It was found that all nonwoven surfaces prepared have FA molecule in their structure, FA can not be detected in core/shell and Pro-1 method and this is due to the fact that the polymer shields FA. The effect of FA was observed in the thermal degradation behaviour of all nonwoven surfaces with FA. The effects of release were evaluated from two different points of view, one is sudden release and the other is controlled release. PVA-FA (acid sweat medium, 95% release rate) nanofiber structures fabricated by Pro-1 method showed the best performance in sudden release. In controlled release, the highest release was PVA-kit-FA (alkaline sweat medium) with a release rate of 95.2% and the longest sustained release was PCL-FA (alkaline sweat medium) prepared by Pro-1 method with a release rate of 93.4%. It was observed that the lowest release occurred on the PVA Alg-Kit -sFA nanofiber surfaces prepared by Pro-2 and exhibited a sudden release character.

Keywords: Nanofibers, electrospinning, folic acid, drug release, skin mask.

1. GİRİŞ

Telomer; kromozomların uçlarında bulunan, özelleşmiş DNA dizinlerinden oluşan eşsiz bölgenin adıdır ve kromozomların uç kısımlarını koruyan bölgelerde yer almaktadır. İnsan vücudundaki hücreler bir günlük periyot içinde yaklaşık on bin kez hücreyi hasara uğratan birçok zararlı maddelerin saldırısına uğramaktadır. Bu saldırılar hücrelerde zedelenmeye ya da aktivitesini kaybetmeye sebep olmaktadır ve hücrelerin bu zedelenmeyi gidermesi için bazı onarım mekanizmalarının devreye girmesi gerekmektedir. Bazen bu durumdan telomerler de etkilenebilmektedir. Sonuçta telomer uzunluğunda azalma meydana gelmekte ve bu durumda yaşlanma hızlanmaktadır (Miroğlu ve diğ., 2011; Şen, 2016).

Cilt yaşlanması normal yaşlanma sürecine ek olarak çevresel faktörlere bağlı olan (serbest radikaller, UV ışınları, stres, kirli hava) karmaşık biyolojik bir süreçtir. Cilt yaşlanması sadece ciltte oluşan kırışıklıklardan kaynaklanmayabilir. Yaşlanma ile oluşan telomer kısalmasında vücut yeterli enerjiyi üretmez ve yaş ilerledikçe kas güçsüzlüğü artar, nöronların işlem hızı düşer, vücut ısısı azalır ve geri dönüşümsüz yaşlanma hızı maksimuma ulaşır (Şen, 2016; Burçak ve Andican, 2004).

Folik asit (B₉ vitamini) suda çözünen vitaminlerin önemli bir üyesidir ve insan vücudunda nükleik asit metabolizması, hücre bölünmesi ve gen ekspresyonu için önemli olan nükleotitlerin biyosentezinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle folik asit vücutta kırmızı kan hücresi ve doku oluşum sürecini hızlandırması bakımından cilt için önemli antioksidan ve yaşlanma geciktirici (anti-aging) görevini görmektedir (Jiao ve diğ., 2018; Ammar ve diğ., 2015). Yüksek ısıtma sıcaklıkları ve uzun ısıtma süreleriyle biyoaktif folatların bozunduğu bu nedenle de endüstriyel proseslerde ve evlerde gıdaların hazırlanması aşamasında folat stabilitesi üzerine negatif etkilerinin olduğuna yönelik bilimsel bulgular mevcuttur. Bu tip bozunmanın önlenmesine yönelik bir çok çalışma yapılmış olup, genel olarak polimer bir matriks kaplayıcının içine aktif bileşenin (folat) enkapsülasyon tekniğinin uygulanmasıyla folik asit olumsuz çevresel şartlarından korunmasına katkı sağladığı görülmüştür (Shrestha ve diğ., 2003; Wigertz ve diğ., 1997). Bu özelliğinden dolayı bir vitamin ve iyileştirici

bileşen olarak folik asitin çevresel koşullara karşı korunması gerekmekte olup, aynı zamanda kontrollü salım özelliği göstermesi de önemlidir (Shrestha ve diğ., 2003; Assadpour ve diğ., 2016). Dolayısıyla, folik asitin (B₉ vitamini) yüksek sıcaklık, pH ve oksidatif ajanlardan etkilenmesi nedeniyle taşıyıcı bir matris ile enkapsüle edilmesini gerektirir.

Son yıllarda tıp ve biyomedikal alandaki hızlı gelişmelerle beraber vitaminlerin iyileştirici etkisi giderek artan bir önem teşkil etmiştir. Bu sebeple antioksidan özellikli, bakım yapan vitamin esaslı tekstil malzemelerinin geliştirilmesi ilgi çeken bir konu olmuştur. Medikal tekstil endüstrisinde çeşitli ilaç, vitamin ya da farklı ajanlar yüklenmiş olarak film, sünger, hidrojel, nanolif formlarda mevcuttur (Kurtoğlu ve Karataş, 2009). Cilt bakımında rol oynayan aktif içeriklerin (antibiyotikler, vitaminler, minerallerin) taşıyıcı sistemlerden kontrollü salımı ile hücre bozunmasını engelleyen hücrelerin onarımı için öncelikle uygun bir formda fonksiyonel hücrelerin geliştirilmesi ile sağlanabilmektedir (Kurtoğlu ve Karataş, 2009; Shi ve Xin, 2007). Bunun için hücre yenilenmesine katkı sağlayan aktif ajanların biyouyumlu polimerik bir matris üzerine ya da içine entegre edilmesi ile mümkün olmaktadır. Bu sebeple de cilt bakım ürününün (taşıyıcı matris) fizikokimyasal özellikleri ve hücrenin biyolojik davranışı ile uyumlu olması beklenmektedir. Medikal tekstil uygulamalarında kullanılan nanoliflerden kontrollü vitamin ve mineral salımı ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda, vitamin içerikli medikal tekstiller çok sayıda potansiyel uygulama alanına sahiptir (Lazovic ve diğ., 2005; Holme 2003; Cheng ve diğ., 2009; Singh ve diğ., 2011; Chandrasekaran ve Senthilkumar, 2010). Nanolifler çapı < 1 µm liflerdir ve geleneksel liflerle kıyaslandığında yüksek yüzey alanı/hacim oranı, düşük yoğunluk ve sıkı gözeneklilik gösterirler. Uzunlukları çaplarına kıyasla oldukça fazla olan nanolifler, sahip oldukları yüksek yüzey/hacim oranı ile ilaç taşıyıcı sistemler ve doku mühendisliği de dahil olmak üzere birçok alanda kullanım potansiyeline sahiptir. Melt-blown, eriyik elektroçekim (melt-elektrospinning), denizde adacıklar (islands in the sea), elektroçekim (elektrospinning), fibrilasyon ile nanolif üretimi (fiber production by fibrillation), faz ayrılması (phase separation), kendiliğinden toplanma (self-assembly) ve arayüzey polimerizasyonu (interface polymerization) gibi birçok yöntemle nanolif üretilebilmektedir (Greiner ve Wendorff, 2008). Elektroçekim sistemin ayar kolaylığı, ucuz, lif çapını, yapısını ve dizilimini kontrol etmeye izin veren yüksek beceri ve geniş malzeme seçeneği sağlaması

bakımından nanofiber üretiminde diğer yöntemlerden daha avantajlıdır. Farklı yöntemlerle üretilme imkanı olan nanoliflerin en cazip üretim metodu elektroçekim yöntemidir. Ancak bu metodun organik çözücülerin kullanımı, gözenek kontrolünün sınırlı olması ve proses sırasında jet kararsızlığının olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Dahlin ve diğ., 2011).

Elektroçekilmiş mikro ve nanolifler doku mühendisliği, transdermal ilaç salımı, yara örtüsü ve stent gibi biyomedikal uygulamalarda potansiyel kullanım alanına sahiptir.

1.1 Tezin Amacı

Bu tez çalışmasının amacı medikal tekstillerde yaşlanma geciktirici özelliğe sahip folik asit katkılı polimerik keçe malzemeler üretmektir. Üretilen dokusuz yüzeyler geleneksel elektroçekim yöntemi, çekirdek/kabuk, koaksiyal (core/shell) elektroçekim yöntemi, tek proseste beraber elektroçekim ve elektrosprey yöntemi ve ticari olarak satılan dokusuz yüzeylere (melt blown ve spunbond) elektrosprey yöntemi ile folik asit bağlanması ile elde edilecektir. Sistemde elektrosprey ve elektroçekim yönteminin birlikte çalışabilirliği ve melt blown ve spunbond dokusuz kumaşlarına uygulanabilirliği belirlenecektir. Elde edilen nanoliflerin morfolojik ve ısıl özellikleri ile biyouyumluluk ve salım davranışını incelenmiştir. Bu kapsamda;

- 1) Kontrollü folik asit salımının sağlanmasının uygulanacak farklı metotlar içinden hangisinde başarıya ulaşılabileceği (en uygun üretim metodu)
- 2) Üretim metodu ve kullanılacak polimer/polimer karışımlarının (taşıyıcı matris) salım davranışına etkisi,
- 3) Nanoliflerin *in vitro* testi ile vücuda uyumluluğu,
- 4) Polimer/polimer karışımlarının folik asit için uygulanabilirliğinin araştırılması belirlenmiş olacaktır.

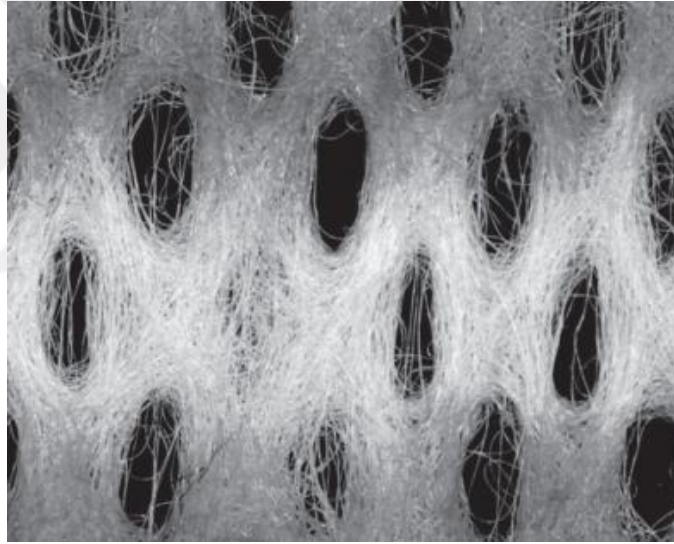
1.2 Dokusuz Yüzeyler

Dokusuz yüzey (non-woven) terimi genellikle dokuma veya örme işlemi ile üretilmeyen bir kumaşın genel bir tanımı olarak kullanılır, daha geniş anlamda, geleneksel bir tekstil kumaşından farklı bir kumaş yapısındadır. Dokusuz yüzeyler, doğrudan liflerin uzunlamasına, enine veya gelişigüzel oryante olarak sıcaklık, basınç

ve bağlayıcıyla şekillenerek bir amaca uygunluğu sağlamak için işlev gören ağ yapılarıdır (Şekil 1.1). Dolayısıyla çoğu dokusuz yüzeyler tek kullanımlık olsun veya olmasın fonksiyonel tekstil sınıfındandır ve geleneksel tekstiller gibi düşük maliyet ve üretim sürecini içeren esneklik, gözeneklilik ve belli kalınlığa sahiptir (Dhanabalan ve Karthik, 2013; Carr, 2017).

Dokusuz yüzeylerin Avrupa'da ilk üretimi 1930'lu yıllara dayanırken, ticarileşmesi 1960'lı yılların ortasına uzanmaktadır. O zamandan günümüze kadarki süreçte non-woven üretimi hızla genişlemiştir, hijyen ve sağlık hizmetlerinde, inşaat mühendisliği, ev ve otomotiv, temizlik, filtrasyon, giyim, gıda ambalajı ile yaşamın birçok alanına nüfuz etmiştir.

Bu tez kapsamında ticari olarak satılan dokusuz yüzeyler (melt blown ve spunbond) aşağıdaki şekilde açıklanmıştır.



Şekil 1.1 : Dokusuz yüzeylerin tipik örneği (Carr, 2017).

Melt blown (eriyik üfleme) yöntemi; eriyik haldeki polimerin sıcak hava ve yüksek basınca maruz kalması sonucunda oluşan liflerin bir araya gelmesinden oluşur. Üretilen liflerin çapı genellikle 2-4 μm arasında değişebilmektedir (Mandagor, 2017).

Spunbond, polimer eriyiklerinin binlerce delikten oluşan düzelerden geçirilip hızlı şekilde soğutulması sonucunda oluşur. Ara basamakları ortadan kaldırdığı için polimerden dokusuz yüzey eldesine giden en kısa yoldur. 15-35 μm çaplara sahip lifler elde edilebilmektedir. Genelde polipropilen (PP), poliamid (PA), polietilen (PE), polietilen teraftalat (PET), polibütülen teraftalat (PBT), ve poliüretan (PU) gibi polimerler kullanılmaktadır.

Dokusuz yüzeylerin bir diğer sınıfı olan nanolifler bir sonraki bölümde detaylı olarak incelenmiştir.

1.3 Elektroçekim Prosesi ve Nanolifler

1.3.1 Genel bilgi

Elektroçekim, 20. yy başlarından beri mikro-nano boyutlarda çaplara sahip lif üretiminde kullanılan, kabul görmüş bir yöntemdir. Özellikle son 15 yılda bu tekniğin birçok araştırmada konu olması; sistemin ucuz, uygulaması kolay bir proses olması, geniş aralıkta polimer kullanım çeşitliliğinden dolayı diğer tekniklerden daha ön plana çıkmasını sağlar (Zamani ve diğ., 2013; Agrahari ve diğ., 2017). Bu metot ile polimer eriyik ve polimer çözeltileri ile çalışılabilmesi mümkündür. Fakat literatürde eriyik polimerlerden bu yöntemle lif üretimi ile ilgili az sayıda araştırma bulunmaktadır.

Nano boyutlu lifler geleneksel lifler ile karşılaştırıldığında yüksek yüzey alanı/hacim oranı, çapı $< 1 \mu\text{m}$ ile ince yapısı, düşük yoğunluk ve küçük gözeneklilik gösterirler. Uzunlukları çaplarına kıyasla oldukça fazla olan nanolifler, sahip oldukları yüksek yüzey/hacim oranı ile adsorpsiyon, filtre sistemleri, kataliz/fotokataliz, yara örtüsü, doku mühendisliği için doku iskelesi üretimi ve ilaç taşıyıcı sistemler de dahil olmak üzere birçok alanda kullanım potansiyeline sahiptir (Yılmaz ve diğ., 2016).

1.3.2 Elektroçekim prosesinin çalışma prensibi

Elektroçekim prosesi, polimer çözeltisi, proses ve çevresel koşullara bağlı birçok faktörden etkilenmektedir. Polimer çözelti parametreleri; konsantrasyon, viskozite, iletkenlik, molekül ağırlığı ve yüzey gerilimini içermektedir. Proses parametreleri; elektriksel alan (voltaj), düze-toplayıcı arasındaki mesafe, akış hızını ve toplayıcı türünü içerirken, sıcaklık ve nem gibi ortam koşullarına bağlı olarak düşük yoğunluk, yüksek porozite ve yüksek spesifik yüzey alanına (yüzey alanı/hacim) sahip farklı morfoloji, çap ve kalitelerde nanolifler elde edilebilmektedir. Bu özellikler sayesinde elde edilen nanolifler ilaç salım uygulamalarında dermal keçe olarak kullanılmaya potansiyel bir aday olabilmektedirler.

1.3.3 Elektroçekim prosesini etkileyen parametreler

Elektroçekim prosesi; polimer çözeltisi, proses ve çevresel koşullara bağlı birçok faktörden etkilenmektedir. Polimer çözelti parametreleri; konsantrasyon, viskozite,

iletkenlik, molekül ağırlığı ve yüzey gerilimini içermektedir (Agrahari ve diğ., 2017). Proses parametrelerine göre elde edilen nanolifler ilaç salım uygulamalarında dermal keçe olarak kullanılmaya potansiyel bir aday olabilmektedirler. Elektroçekim sistemine etki eden parametreler aşağıdaki şekilde açıklanmıştır.

1.3.3.1 Konsantrasyon

Konsantrasyon, viskozite ve yüzey gerilimi ile doğrudan bağlantılı önemli bir parametredir. Her polimer optimum bir konsantrasyon aralığı içerir. Bu kapsamda, polimer konsantrasyonunun artmasıyla lif çapı da artış gösterecektir. Konsantrasyonun çok fazla artması da yüksek viskoziteden dolayı lif formunu oluşturamaz. Eğer çözelti çok seyreltikse, yüzey gerilimine bağlı olarak sıvı jet damlalara parçalanarak elektroçekim prosesi yerine elektrosprey prosesi gerçekleşir. Sonuçta boğumlu/boncuklu lif (beaded like fibers) veya boncuk ve lif karışımı (mixture of bead and fibers) meydana gelir (Sharma ve diğ., 2014).

1.3.3.2 Polimerin molekül ağırlığı

Polimer çözeltilerinde molekül ağırlığı, polimer zincir dolaşıklığını gösteren sıvı jetin yüzey gerilimini yenmesi sonucu pürüzsüz nanolif formunun oluşmasını sağlamaktadır. Polimerin molekül ağırlığı elektriksel ve reolojik özellikleri şekillendirir (Klossner ve diğ., 2008).

Polimerin molekül ağırlığı arttıkça viskozitesi de artmaktadır. Polimer çözeltisinin düzeden toplayıcıya hareketi esnasında sıvı jetin dağılmasını önleyen etken, molekül zincirlerinin birbirine dolanmasıdır (Agrahari ve diğ., 2017).

Konsantrasyonda olduğu gibi yüksek molekül ağırlığı mikroşerit (microribbon) oluşumunu destekler. Daha uzun polimer zincirleri daha yüksek molekül ağırlığı demektir ve monomer ve oligomer yapısındaki küçük zincirler şerit oluşturmadan boncuk yapısında kalır.

1.3.3.3 İletkenlik

Polimer çözeltisinin iletkenliği lif çapının dağılımını etkiler. Çözeltiden lif çekilebilmesi için hem kullanılan polimerin hem de çözücüsünün belli bir iletkenliğe sahip olması gerekir. Düzeden jetin oluşması için yüklerin yüzeyde akması ve uzaması ile mümkündür. Düşük elektrik iletkenliğine sahip bir çözeltiden elektrolif çekilemez,

bunun yerine herhangi bir Taylor konisi (Taylor cone) oluşmadan toplama yüzeyinde damlacık oluşur. Çözeltinin iletkenliği yüksek olursa, jet ile daha fazla yük taşınır ve jet daha fazla uzayarak daha düşük çaplara sahip lif elde edilir (Agrahari ve diğ., 2017). Fakat iletkenliğin kritik bir değeri geçmesi sonucunda güçlü elektrik alan altında çok farklı dağılımlı lif çaplarına sebep olan kararsız durum oluşur.

Organik asitlerin kullanımıyla çözelti iletkenliği daha da artırılabilir (Ding ve diğ., 2014). Ayrıca sodyum klorür (NaCl) ve potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) gibi tuzların çözeltiliye eklenmesiyle de iletkenlik ayarlanabilir (Bhardwaj ve diğ., 2010).

1.3.3.4 Viskozite

Lif çapı ve morfolojisi polimer çözeltisinin viskozitesinden doğrudan etkilenebilmektedir. Çok düşük viskozitelerde çözücü moleküllerinin fazlalığı sebebiyle düşük zincir düğümlenmeleri meydana gelir, sürekli lif formu oluşamaz ve boncuklu yapılar oluşur. Viskozitenin çok yüksek olduğu durumda ise elektrostatik kuvvetler polimer sıvısından bir jet oluşturamaz veya büyük çaplara (mikron boyutlarında) sahip lifler meydana gelir (Klossner ve diğ., 2008; Agrahari ve diğ., 2017).

1.3.3.5 Akış hızı

Kararlı Taylor konisi oluşabilmesi uygun bir besleme hızı ile mümkündür. Akış hızı arttığında lif çapında artış gözlenir. Eğer akış hızı çok fazla artarsa düzeden toplayıcıya ulaşan polimer çözeltisi içindeki çözücü tamamıyla buharlaşamaz ve sonuçta boncuklu morfolojiler meydana gelebilir (Agrahari ve diğ., 2017; Dehghani ve diğ., 2011).

1.3.3.6 Voltaj

Proseste uygulanan voltajın değeri kritik voltaj değerinden yüksek olduğu zaman elektrostatik kuvvet yüzey gerilimini yener ve lif çekimi gerçekleşir. Elektriksel kuvvetlerin artmasıyla viskoelastik çözelti daha çok uzar ve yük miktarı artarak jet hızlanır. Dolayısıyla düzenin ucundan daha fazla yük çekilerek daha ince lif oluşumu sağlanır (Ding ve diğ., 2014).

1.3.3.7 Düzle-toplayıcı arasındaki mesafe

Çözücünün buharlaşma süresinin göz önünde bulundurulması uygun bir mesafe belirleme açısından önemlidir. Düzle ile toplayıcı arasındaki mesafe azaldığında buharlaşma süresi kısalmış ve kurumayan lifler toplayıcı yüzeyinde birbiriyle birleşir. Sonuçta boncuklu lif yapısı oluşur. Mesafe artırıldığında ise gereken elektrostatik kuvvetler oluşmaz ve dolayısıyla lif çekimi gerçekleşmez (Agrahari ve diğ., 2017; Bhardwaj ve diğ., 2010).

1.3.3.8 Toplayıcı çeşidi

Düz, iğneli, boncuklu zincir, döner disk, spiral halka ya da levha şeklinde farklı lif çekim silindiri geometrileri kullanılarak nanolif üretimi gerçekleştirilir. Genellikle düz levha kullanılan toplayıcı sistemlerde liflerin yönlendirilmesi gerçekleşmeden rastgele nanolifler üretilmektedir. Döner disk halinde hareketli levhalarda liflere uygulanan elektrik akımı sayesinde belli bir yönlendirme ile elektroçekim gerçekleşir. Buna ek olarak, yüzey alanı fazla olduğu için silindir kullanıldığında, elde edilen nano ağ yapıdaki lif yoğunluğu çok daha fazla olur (Agrahari ve diğ., 2017; Bhardwaj ve diğ., 2010).

1.3.3.9 Çevresel faktörler (sıcaklık ve nem)

Proses ve çözelti parametrelerinin yanı sıra, lif çekiminin gerçekleştirildiği ortamın neminin lif çekim performansı, lif çapı ve lifin morfolojik özellikleri üzerine önemli etkilere sahiptir. Yapılan birçok çalışma lif çekim performansı ve lif çapının sıcaklığa bağlı olduğunu ve sıcaklığın artmasıyla lif çekim performansı ve lif çapının azaldığı belirlenmiştir. Buna karşılık, bağıl nemin artmasıyla da polimer çözeltisinin yüzeyinde oluşan elektrostatik yüklenmeye problemlerinden dolayı lif çapı da artış göstermektedir.

1.4 Elektrosprey

Elektrohidrodinamik atomizasyon (EHDA) yöntemlerinden biri olan elektrosprey, (e-spray) elektriksel kuvvetler aracılığıyla düşük viskoziteli sıvıların elektrik alan aracılığıyla mikron altı veya nano boyutlarda düzenli yapıları oluşturmak için aktif maddelerin taşıyıcı malzeme ile kaplandığı veya iletken plakalara doğrudan püskürtüldüğü bir enkapsülleme yöntemidir (Bock ve diğ., 2012; He ve diğ., 2018). Yüksek sıcaklık, basınç ya da toksik solvent gerekmeden daha iyi boyut dağılımına

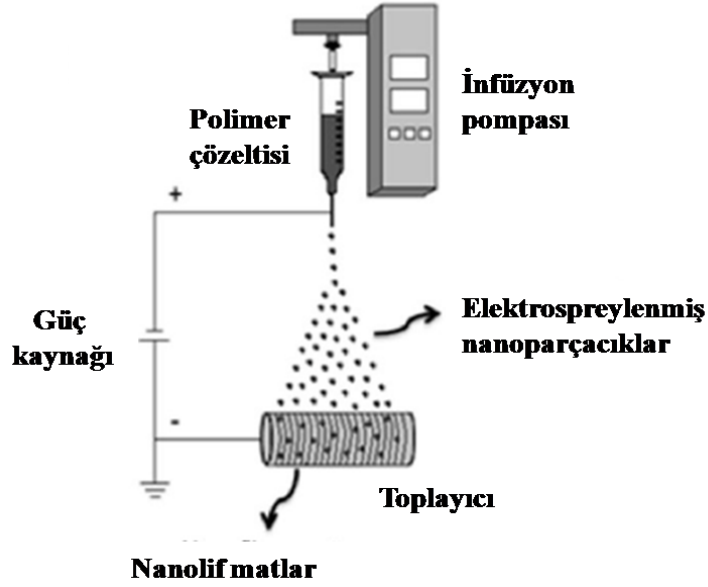
sahip, yüksek aktif madde içerikli aglomere olmayan kapsül yapıların oluşumu ile püskürtmeli kurutma, koaservasyon ve emülsiyon gibi diğer yöntemlere göre daha avantajlıdır (Bock ve diğ., 2012). Gıda, kozmetik ve özellikle ilaç endüstrisinde kullanılacak hidrofobik ve hidrofilik yapıları biyoaktif moleküller veya terapötikler %100'e yakın verim ile polimer matrislerin kullanımıyla enkapsülenebilmektedir (Alehosseini ve diğ., 2017). Literatürde de bu konuya ilişkin mevcut çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Naqvi ve diğ., Alehosseini ve diğ., 2017; Sridhar ve Ramakrishna, 2013). Elektrosprey yönteminin çalışma prensibi elektroçekim yöntemi ile benzerlik göstermektedir. Elektroçekimi etkileyen parametrelerin hepsi bu proseste de önem taşımaktadır (Bhushani ve Anandharamakrishnan, 2014; Peltonen ve diğ., 2010).

Vitchuli ve diğ. (2011) elektroçekim-elektrosprey proseslerini birlikte kullanarak naylon 6 nanolif matlar üzerine ZnO nanoparçacıkların dispers etmişlerdir. ZnO'nun sağladığı antibakteriyal özellikten ötürü de gram-negatif *E.coli* ve gram-pozitif *B.cereus* bakterileri öldürmede %99'un üzerinde verim sağladıkları tespit edilmiştir. Böylece koruyucu giysilerde iyi hava geçirgenliğine sahip fonksiyonel nanoliflerin potansiyel birer aday olabileceği belirlenmiştir.

Tapia-Hernández ve diğ. (2019) tarafından gallik asit yüklü zein nanoparçacıklar elektrosprey prosesi ile hazırlanmıştır. Çalışmada, proses parametrelerinin üretilen nanoparçacıklar üzerine etkisi üzerine araştırılmıştır. Buna göre, uygulanan voltajın azalması, akış hızının artması ve toplayıcı-düze mesafesinin azalması ile değişen morfolojide büyük çaplı kapsüllerin oluştuğu gözlenmiştir. Ayrıca, saf zein tozu ve zein partikülleri arasında konformasyonel değişimlere rastlanmıştır.

Düşük yoğunluklu polimerlerin elektrosprey ile üretilmesi mümkündür (Xie ve diğ., 2006). Safran yüklü zein yapıların elektroçekim ve sprej prosesleri ile ayrı ayrı üretilmiştir (Alehosseini ve diğ., 2019). Bu çalışmada iki farklı pH ortamından (pH 7,4 ve pH 2) enkapsülennmiş yapılardan safran salım davranışı incelenmiştir. Etkin maddenin difüzyon mekanizması ile matristen salındığı ve aynı zamanda termal ve UV stabilitesinin morfolojiden bağımsız olduğu belirlenmiştir. Böylece bu malzemelerin gıda paketlemesinde kullanılacak bir aday olabileceği ileri sürülmüştür.

Şekil 1.2'de nanolifler üzerine yapılan elektrosprey prosesi şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 1.2 : Elektrosprey prosesinin şematik gösterimi (Schmatz ve diğ., 2019).

Son yıllarda elektronik, enerji ve fotokatalitik uygulamalarında elektrosprey kullanımına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Qomariyah ve diğ. (2020) ZnO–SiO₂ kompozit nanopartikülleri üretmek, SiO₂'nin yapıda meydana getirdiği fotokatalitik aktivite ve morfoloji değişimlerini incelemiştir. Darzi ve diğ. (2018) kaprik asit, palmitik asit ve laurik asitten oluşan faz değıştiren malzeme (PCM) içeren PLA nanoliflerinin ve karbon fiber ve grafenin eş zamanlı elektroçekim ve elektrospreylenmesi ile nanolif kompozitleri üretmiştir. Karbon fiber ve grafen spreyleneşinin nihai ürünün termal ve elektriksel iletkenliğı önemli ölçüde artırdığı ve enerji depolamada potansiyel aday olabileceğı tespit edilmiştir.

1.5 Kontrollü İlaç Salımı

Sağlığı iyileştirmek ve yaşam kalitesini artırmak için uygulanan farmasötik tedavilerin katı ve sıvı ilaçların oral uygulaması neredeyse aspirinin keşfiyle (1828) başladığı bilinmektedir (Jain, 2019; Coelho ve diğ., 2010). Etkin madde ve taşıyıcıdan oluşan ilacın geliştirilmesi neredeyse 10-12 yıl gibi uzun süreler ve yüksek maliyetler gerektirmektedir (Jayaraman ve diğ., 2015). Kontrollü ilaç taşıma sistemleri, bir diğerk adıyla kontrollü ilaç salım sistemleri kapsüllenmiş terapötik ajanların vücuda salınmasını, etkinliğini arttırmayı ve ilacın salım yerini, hızını ve zamanını kontrol etmeyi içerir. Serbest bırakılmamış ilaçların bozulma olmadan yeterli bir süre içinde kontrollü olarak verilmesi, terapötik etkinlik için gereklidir. Optimum konsantrasyon

aralığındaki ilaçlar maksimum faydaya sahip olur ve konsantrasyon bu aralığın dışındaysa toksik veya sınırlı terapötik fayda sağlayabilirler. Daha az yan etkiye sahip ilaçların verimli bir şekilde verilmesine duyulan ihtiyaç, araştırmacıları yeni teknolojilere iterek, yeni ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesine yönlendirmiştir. Esas olarak ilaç bozulmasını veya kaybını en aza indirmeye, ilacın biyoyararlanımını arttırmaya, yan etkileri önlemeye ve hedeflenen bölgede ilaç birikimini iyileştirmeye odaklanılır. İlaç salım sistemleri, ilacın etkinliğini artırmak ve hasarlı bölgenin tedavi edilmesini hedeflemektedir. Sentetik veya doğal polimerlerden oluşan bu sistemler lipozom, mikro/nanopartiküller, dendrimer, misel, hidrojel ya da nanolif formlarından oluşabilmektedir (Jayaraman ve diğ., 2015). Polimerik mikro/nanoyapılar kullanılarak ilaç dağıtımı, ilaç taşıyıcısının artan yüzey alanının ilaç çözünme oranını arttırdığı prensibine dayanır.

İlaç salımı yaygın olarak kullanılan oral, parental, rektal, intravenöz ve transdermal gibi çeşitli anatomik yollarla gerçekleştirilmektedir (Jain, 2019).

1.6 Transdermal İlaç Salımı

Oral yolla alındığında sindirim sisteminde etkinliğini kaybeden veya karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçların deriden emilerek sistemik dolaşıma karışacak şekilde uygulanması fikri aslında oldukça eskidir (Jain, 2008). Transdermal yoldan ilaç uygulanması oral ve intravenöz yol ile ilaç verilmesine alternatif bir yoldur. Ancak bu klasik uygulamada kullanılan ilacın uygun miktarı ve uygulanan yüzey alanının değişmesi sonucu ilacın tekrarlanabilir dozda verilmesi zorlaşmaktadır. Fakat transdermal terapötik sistemlerde ilaç depolanmış sistem, deri üzerine yerleştirilmekte ve sistemin taşıdığı ilaç, kontrollü bir şekilde serbestleştirilerek deri üzerinden sistemik kan dolaşımına ulaşmaktadır. Etkin maddeler, deriye lokal etki veya sistemik etki göstermesi için uygulanırlar. Etkin maddelerin transdermal yoldan (deriden) uygulanmasına ilişkin çalışmalar da gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmalarla ilaç dağıtım hızının sistem tarafından kontrol edilmesi amaçlanmaktadır.

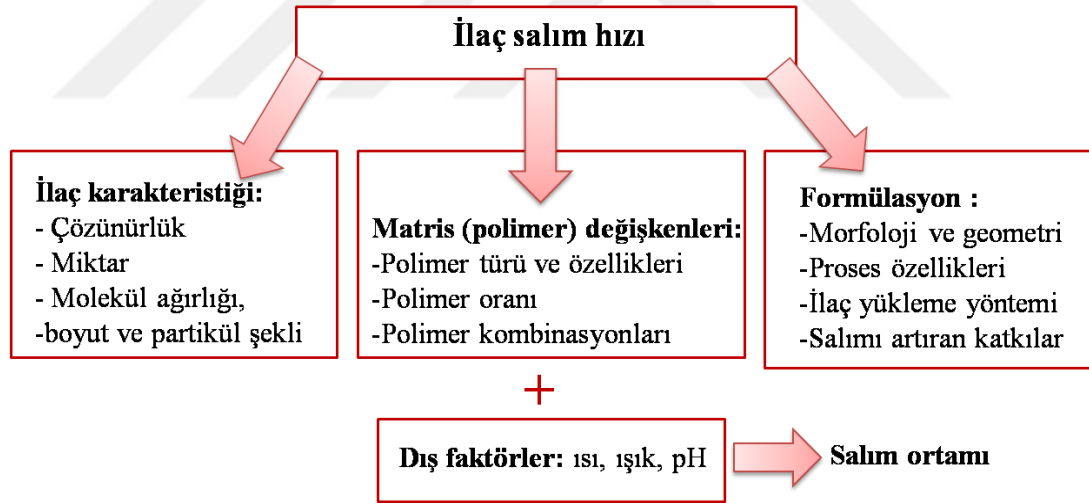
Aynı zamanda, ilaç formülasyonu sağlam ve sağlıklı bir cilde ağrısız olarak uygulanabilir. İlaç başlangıçta korun tabakasına nüfuz eder ve ardından dermal tabakada ilaç birikimi olmadan daha derin epidermis ve dermisten geçer. İlaç dermal tabakaya ulaştığında, dermal mikrosirkülasyon yoluyla sistemik emilim için

kullanılabilir hale gelir ve ilaçların toksik yan etkileri en aza indirgenmiş olur, biyoyoarlanımı artar (Alkilani ve diğ., 2015).

Son zamanlarda nanoliflerin cilt bakım maskeleri, yara tedavileri veya cilt yenileyici ürünler gibi kozmetik uygulamalarda kullanımı pek çok araştırmaya konu olmuştur (Yılmaz, ve diğ., 2016). Nanoliflerin yüksek yüzey alanına ve nano boyutlarda lif çaplarına sahip olması vitamin gibi biyoaktif maddelerin transdermal yolla taşınmasına imkan tanır. Böylece, aktif madde sadece ilgili bölgeye taşınmakla kalmaz, en düşük seviyede kontrollü salımı gerçekleşir.

1.7 İlaç Salımını Etkileyen Faktörler

Nanoliflerden ilaç salımı hızı esas olarak polimer ve ilacın karakteristiği, ilacın yüklenme şekli ve dış faktörlere bağlı olarak değişmektedir (Varma ve diğ., 2004). Buna bağlı olarak proses esnasında oluşan polimer-ilaç arasındaki etkileşim ile salım ortamındaki etkileşimler de göz önünde bulundurularak salım kinetiği değerlendirilebilmektedir. Şekil 1.3'te ilaç salımını etkileyen faktörler belirtilmiştir.



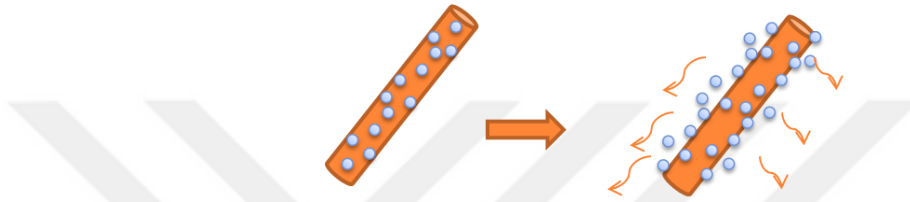
Şekil 1.3 : İlaç salımını etkileyen faktörler.

1.8 Elektroçekimle İlaç Yükleme Metotları

Farklı yaklaşımlar kullanılarak ilaç yüklü nanoliflerin üretilmesi mümkündür. Bu yaklaşımlar aşağıdaki gibi açıklanmıştır.

1.8.1 Geleneksel elektroçekim

Bu yöntemde ilaç polimer matriste çözünür veya dağılır (Şekil 1.4). Diğer yöntemlere göre uygulaması çok daha kolay bir yöntemdir. Ancak ilaç salım profili, ilaç moleküllerinin lif içindeki dağılım ve morfolojisinden güçlü bir şekilde etkilenir. Ayrıca ilacın ve polimerin hidrofilik/hidrofobik yapısı yöntemde önemlidir. Bu nedenle, nanoliflerde optimum bir kapsülleme etkinliği elde edilebilmesi için hidrofilik yapılı ilaçların hidrofilik polimerlerle veya hidrofobik yapılı ilaçların hidrofobik polimerlerle elektroçekim işlemine tabi tutulması gerekmektedir (Rahmani ve diğ., 2017).



Şekil 1.4 : Geleneksel elektroçekim yöntemiyle ilaç yüklü nanolif.

1.8.2 Çekirdek/kabuk (koaksiyal) elektroçekim

Çekirdek/kabuk morfolojisi ile nanofiberlerin üretilmesine izin veren geliştirilmiş bir elektroçekim versiyonu koaksiyel işlemdir (Mohammadian ve Eatemadi, 2017). Yöntemde, ilaç veya biyolojik molekül içeren çözelti iç çaptan ve polimer çözeltisi de dış çaptan verilir (Şekil 1.5 b). Kabuk görevini üstlenen polimer çözeltisi içine ilaç molekülleri kaplanmış olur ve böylece polimer matris şablon görevi görür. Kabuk polimeri ilacın sadece yavaş ve gecikmeli salımına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda ilacın ısı, ışık, pH gibi çevresel faktörlerden de korunmasını destekler (Luu ve diğ., 2003). Ancak koaksiyal düze üzerinde çekirdek ve kabuk yapısının kararlılığını koruması oldukça zordur.

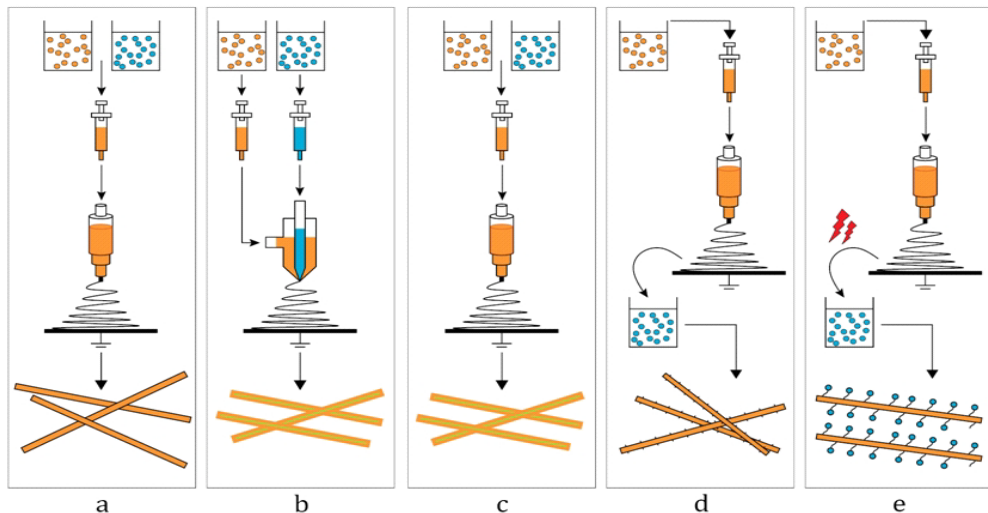
Çekirdek ve kabuk kısmındaki polimer çözeltilerinin başlığın çıkışında temas halinde iken aynı jet ile hareket etmek zorundadır. Bu çözeltilerin birbiri içinde kolayca çözünmemeleri gerekir. Ayrıca, kabuk çözeltinin elektroçekilebilir olması, viskozitesinin ve iletkenliğinin çekirdek polimer çözeltisine göre daha yüksek olması gerekir. Bir diğer önemli faktör ise polimer çözeltileri hazırlanırken düşük buhar basıncına sahip çözücüler kullanılmalıdır.

1.8.3 Emülsiyon elektroçekim

Bu yöntem çeşitli ilaçların nanofiberlere kapsüllemesi için esnek ve potansiyel bir yöntemdir. Hidrofilik bir ilaç çözeltisi polimer çözeltisi ile karıştırılır ve yağ fazı olarak adlandırılarak, bir emülsiyon oluşturulur (Şekil 1.5 c) ve ardından elektroçekim yapılır (Rahmani ve diğ., 2017; Mohammadian ve Eatemadi, 2017). Bu yöntemin geleneksel elektroçekim yöntemine göre avantajı, ilaç ve polimer uygun çözücüler içinde çözüldüğü için ortak bir çözücüye olan ihtiyacın ortadan kaldırılmasıdır. Aynı zamanda, organik çözücü ile ilaç arasındaki etki en düşük seviyeye inmiş olur. Ancak, koaksiyal elektroçekim ile karşılaştırıldığında, bu yöntem, organik ve sulu faz arasındaki arayüz gerginliği nedeniyle emülsiyonun fazlarının bozulmasına dolayısıyla kararsız makromoleküllerin oluşmasına veya hasar görmesine neden olabilir (Mohammadian ve Eatemadi, 2017; Yang ve diğ., 2011).

1.8.4 Yüzey modifikasyonu

Bir ilacın nanofiberlere yüklenmesi için bir diğer yöntem kimyasal veya fiziksel değişiklik yapılmasıdır (Şekil 1.5 d ve e). Bu teknikte, ilaç nanofiberlerin yüzeyinde kimyasal olarak immobilize edilir, bu da ilacın salımının azalmasına ve güçlü bağlanma nedeniyle nanofiberlerin yüzeyinde stabilitesine neden olur. Bu yöntem daha çok enzim, gen, büyüme faktörleri gibi biyoaktiflerin yüklenmesinde tercih edilmektedir (Rahmani ve diğ., 2017).



Şekil 1.5 : Nanofiberlerin içine farklı ilaç yüklemeye metotları. a. geleneksel elektroçekim; b. Co-axial elektroçekim; c. Emülsiyon elektroçekim; d. yüzey modifikasyonu (fiziksel adsorpsiyon); e. yüzey modifikasyonu (kimyasal immobilizasyon) (Rahmani ve diğ., 2017).

1.9 Deri Anatomisi ve Genel Özellikler

İnsan vücudunun en büyük organı olan deri vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını ve 1,8-2 m²'lik yüzey alanı oluşturmaktadır (Kamble ve diğ., 2017; Esentürk, 2018). Deri üzerinde kıl folikülleri, yağ bezleri ve ter bezleri gibi yapıların bulunması ile kalınlığı vücuttaki bölgeye göre 1,5-4 mm arasında farklılık gösterir. Deri, insan vücudu ve çevre arasında bir arayüzdür ve UV, mikroorganizmalar ve hava kirliliği, kimyasallar gibi fiziksel, kimyasal ve biyolojik etmenlere karşı korumada ilk bariyerdir (Geerligs, 2009; Esentürk, 2018). Ayrıca, vücut ısısının ayarlanması, vücuttaki sıvı kaybının önlenmesi, ter bezleri yardımıyla toksinlerin vücuttan atılması ve D vitamininin sentezini sağlamaktadır. Esnek ve iyi organize edilmiş morfolojik yapısı sayesinde deri, kendini yenileyen bir duyu organıdır. Derinin pH'ı 4,2-6,5 arasında değişmektedir (Schmid-Wendtner ve Korting, 2006). Bu asidik manto yapısı, cildin dış katmanlarını saran hidrolipid filmin su kısmı tarafından oluşur ve yapı cildi alkali esaslı kimyasalların nötralize edilmesini ve bakterilerin büyümesini engeller, cildin doğal florasının korunmasını sağlar.

Derideki gözenek, gazların veya sıvıların girişini veya çıkışını sağlayan açıklık olarak tanımlanır. Çıplak gözle görülebilen insan derisindeki gözeneklerin boyutu 250 ile 500 µm arasında değişiklik gösterebilmektedir (Flament ve diğ., 2015).

1.9.1 Derinin katmanları

Deri, farklı hücresel ve epidermal farklılaşma seviyelerine sahip üç temel katmandan oluşan karmaşık bir yapıdır (Şekil 1.6). Bu katmanlar dıştan içe doğru aşağıdaki gibi açıklanmıştır.

1.9.1.1 Epidermis

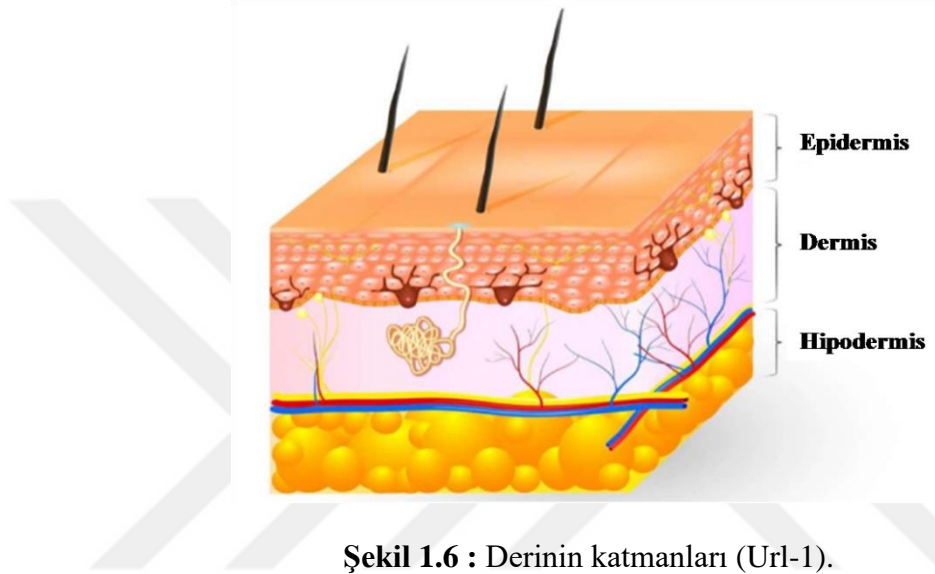
Derinin en dış tabakası korun tabakası (stratum corneum, SC) olarak bilinen epidermis, yağlı bir matris içinde dağılmış yoğun miktarda ölü hücreler (keratinositler) içerir (Ağabeyoğlu ve Ulusoy, 1985). Bu nedenle bu katman seçici geçirgenlik sağlar ve hidrofilik bileşiklerin iç katmanlara nüfuz etmesini sınırlandırır. Ayrıca pigment oluşumunu ve UV'ye karşı koruma sağlar, mikrobiyal ataklara ve toksinlere karşı korumada görevlidir (Kamble ve diğ., 2017).

1.9.1.2 Dermis

Dermis; fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar gibi birçok hücreyi barındıran lenfatik, vasküler ve sinir ağlarından oluşan entegre bir sistemdir (Esentürk, 2018).

1.9.1.3 Hipodermis

Hipodermis ise çok sayıda damar ve siniri içerir ve mekanik ve fizyolojik olarak destekler (Zeybek, 2014).



Şekil 1.6 : Derinin katmanları (Url-1).

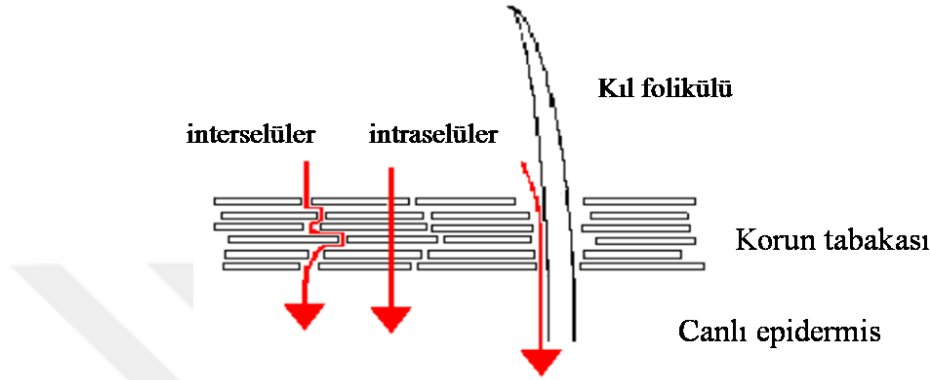
1.10 Deriden İlaç Moleküllerinin Geçişi ve Emilimi

Deriye dışarıdan uygulanan ilaçların etkilerini gösterebilmeleri için deriden az veya çok emilmeleri gerekmektedir. Deriden ilaç moleküllerinin emilimi esas olarak ilaç moleküllerinin deriden geçmesine ve ardından hücrelerarası ortamdan kan dolaşımına geçmesi ile olmaktadır. Deriden ilaç moleküllerinin emiliminde ana bariyer korun tabakasıdır. Korun tabakası, hidrofobik bir membran gibi davranarak pasif difüzyon yolu ile ilaç moleküllerinin geçişini sağlar. *Deriye etkin salım için korun tabakasının içinden geçen ilaç molekülünün molekül ağırlığının <500 Dalton (Da) olması, yeterli dağılım katsayısına (yağ-su partiyon katsayısı, LogP) (1-3 aralığında) sahip olması ve erime noktası <200°C olması gerekmektedir* (Kamble ve diğ., 2017; Prausnitz ve Langer, 2008).

İlaç deriye uygulandığında ilacın emilebilmesi, taşıyıcısından ayrılan ilaç moleküllerinin deriye tutunması ve derinin diğer katmanlara geçmesi ile mümkün olmaktadır. Deriden ilaç gibi biyolojik moleküllerin geçişi üç farklı şekilde

gerçekleşmektedir: Paraselüler (interselüler), transselüler (intraselüler) ve yan geçitlerden (porlardan) geçiş şeklindedir (Şekil 1.7).

- İnterselüler yol (Hücreler arasından geçiş)
- İnterselüler yol (Hücre içinden geçiş)
- Yan geçitlerden;



Şekil 1.7 : Deriden geçiş yollarının şematik gösterimi (Url-2).

Deriye nüfuz eden ilaç moleküllerinin deriden geçişi zordur. Bu yüzden ilaç moleküllerinin boyutu transdermal salım için önem teşkil eder. Moleküler boyut ve transdermal geçiş arasında ters bir ilişki söz konusudur (N'Da, 2014). 100-500 Dalton (Da) arasında molekül ağırlığına sahip ilaçların transdermal taşıma için uygun olduğu bilinmektedir (Naik ve diğ., 2000). Ancak 500 Da'nın üzerinde molekül ağırlığına sahip bir molekül üzerinde yapılan bir çalışma, etken madde moleküllerinin bu üst sınırın (500 Da) üzerinde pasif difüzyon yoluyla cilde etkili bir şekilde nüfuz edebileceğini göstermiştir (Billich, ve diğ., 2005).

Hidrofobik yapılı ilaçlar interselüler yolla, hidrofilik yapılı ilaçlar ise intraselüler yolla 500 µm kalınlığındaki korun tabakasından geçmektedir (N'Da, 2014).

1.11 İlaç Salım Kinetik Modelleri

İlaç salımında yer alan salım mekanizmalarının incelenmesi için ilaç salım kinetiğinin matematiksel modellenmesi gerekmektedir. Polimer matristen ilaç salımı esas olarak 3 farklı mekanizma ile gerçekleşir. Bunlar; difüzyon kontrollü, erozyon kontrollü ve şişme kontrollü sistemlerdir. Bu mekanizmalara dayanan matematiksel modeller,

1. Difüzyon Modeli

2. Sıfırncı Dereceden Kinetik Model
3. Birinci dereceden kinetik model
4. Higuchi kinetik Model
5. Hixson-Crowell kinetik Model
6. Korsmeyer-Peppas kinetik Model
7. Peppas-Sahlin kinetik model
8. Baker-Lonsdale Modeli
9. Weibull Modeli
10. Hopfenberg Modeli
11. Gompertz Modeli

olarak literatürde bulunmaktadır. Bu modeller belli deneysel kurallara bağılı kalarak salım mekanizmalarını açıklamaya yardımcı olabilmektedir. Daha karmaşık bir salım mekanizması hakkında ek bilgiler sağlamaz ve belirli fizikokimyasal süreçlerin düşünülmesi gerektiği durumlarda da yetersiz kalabilmektedir. Daha karmaşık bileşimlere sahip malzemeler için de modifiye modeller hala tartışma konusudur (Fu ve Kao, 2010).

Bu doktora tezi kapsamında; sıfırncı derece, birinci derece, Higuchi, Hixson-Crowell, ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri incelenmiştir.

1.11.1 Difüzyon kontrollü sistemler

Difüzyon, bir maddenin serbest moleküllerinin kütle transferinin rastgele moleküler hareket tarafından getirildiği ve bir konsantrasyon gradyanı ile ilişkili olduğu süreçtir. Çözünen molekülün transferi, basit moleküler nüfuz veya gözenek ve kanallar boyunca hareketiyle mümkündür. Difüzyon, çözünen molekülün hareketi ile ilişkili olup, konsantrasyon sabitlenene kadar sürer. (Shaikh ve diğ., 2015). Moleküllerin difüzyonu kinetik bir olaydır ve Fick difüzyon yasasına göre açıklanabilir.

1. Fick Yasası

Yasa, kararlı durum varsayımı altında konsantrasyona difüzyon akı ile ilgilidir. Akının daha yüksek ilaç konsantrasyon bölgesinden, konsantrasyon gradyanı ile orantılı olan

daha düşük ilaç konsantrasyon bölgesine gittiği varsayılır. Denklem 1.1'de *1.Fick yasasına* ait denklem gösterilmiştir.

$$J = -D \left(\frac{dc}{dx} \right) \quad (1.1)$$

J : zaman başına birim yüzey alanı boyunca dikey olarak geçen madde miktarı.

D : Difüzyon katsayısı

dc/dx : konsantrasyon gradyanı

2. Fick Yasası

İlaç konsantrasyonu zamanla değişim gösteriyorsa yani, difüzyon alanı ile hacimdeki konsantrasyon hızı orantılı ise, bu yasa nanoliften ilaç salımı mekanizmasını açıklamak için yeterlidir (Denklem 1.2).

$$dc/dt = Dd^2c/dx \quad (1.2)$$

İlaç difüzyonunda hareketli heterojen yapılarda non-Fick ve iyonik türlere sahip bazı kısıtlamalar meydana gelir. Heterojen yapıya sahip her katman farklı malzemeden oluşur ve bu durumda difüzyon katsayısı sistem boyunca sabit kabul edilemez (Shaikh ve diğ., 2015).

1.11.2 Sıfırıncı dereceden kinetik model

İlaç salım hızı ilaç konsantrasyonuna bağlı olmayıp, zamana karşı % ilaç salımı doğrusal bir grafik verir. Bu model, yavaş salınan ilaçlardan farmakolojik etki elde etmek için ideal ilaç salım modelidir. Düşük çözünürlüğe sahip matris tabletler, kapsüller, osmatik ve transdermal sistemlerin kinetiği bu model ile açıklanabilmektedir (Salome ve diğ.,2013, Shaikh ve diğ., 2015). Denklem 1.3'te sıfırıncı dereceden kinetik modele ait denklem gösterilmektedir.

$$Q_t = k_0 t + Q_0 \quad (1.3)$$

Q_t : t zamanında çözünen ilaç miktarı

Q_0 : Başlangıçta çözüntide bulunan ilaç miktarı (genellikle, $Q_0=0$)

k_0 : Sıfır derece salım katsayısı (konsantrasyon/zaman)

1.11.3 Birinci dereceden kinetik model

İlaç salım hızı konsantrasyona bağlı olarak değişir. Kalan ilaç yüzdesinin logaritması zamana karşı bir doğru grafiği verir. Bu modeli teorik olarak anlamak biraz güçtür. Gözenekli yapıya sahip hidrofilik yapılı ilaçları içeren sistemler, matriks difüzyon kontrollü salım sistemleri bu modelle açıklanabilir (Salome ve diğ., 2013, Shaikh ve diğ., 2015). Denklem 1.4'te birinci dereceden kinetik modele ait denklem gösterilmektedir.

$$\log Q_t = \log Q_0 - kt / 2,303 \quad (1.4)$$

Q_0 : Başlangıç ilaç konsantrasyonu

K : Birinci derece hız sabiti

t : Zaman

1.11.4 Higuchi kinetik model

Katı ve yarı-katı matrise yerleştirilen düşük çözünür ve hidrofilik ilaçların salımını inceleyen ilk kinetik modeldir. Higuchi, ilaç salımının zamanın kareköküne karşı Fick yasasına dayanan bir difüzyon süreci olarak açıklanır (Denklem 1.5). Hidrofilik yapılı ilaçları içeren matriks tabletler ve transdermal sistemler bu model ile açıklanabilir. Bu modelde bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar;

- Matristeki ilacın başlangıç konsantrasyonu, ilacın çözünürlüğünden çok daha yüksektir.
- İlaç parçacıkları sistem kalınlığından daha çok küçüktür.
- İlaç difüzyon katsayısı sabittir.
- İlacın difüzyonu sadece bir boyutta gerçekleşir.
- Matrisin şişmesi ve çözünmesi önemsiz kabul edilir.

$$Q_t = kh t_2^1 \quad (1.5)$$

k_h : Higuchi sabiti

Q_t : t zamanında çözünen ilaç miktarı

1.11.5 Hixson-Crowell kinetik model

Bu modelde, çözünme sırasında ilaç parçacıklarının yüzeyinin azaldığını varsayılarak salım profili açıklanır. Parçacıkların (% kalan ilacın) küp köküne dayalı çözünme oranını ifade bir denklem elde etmek mümkündür (Denklem 1.6).

$$Q_0^{1/3} - Qt^{1/3} = k_h \quad (1.6)$$

Q_0 : Başlangıçta çözeltide bulunan ilaç miktarı

Q_t : t zamanında çözünen ilaç miktarı

k_h : Hixson-Crowell model için hız sabiti

1.11.6 Korsmeyer-Peppas kinetik model

Zamanın logaritmasına karşı salınan ilaç yüzdesinin logaritması arasında çizilen grafik, Korsmeyer-Peppas kinetik modelini açıklamada kullanılmaktadır. Model, matrisin şekline bakılmaksızın (silindirik, kübik, film, nanolif) salım profilinin ancak ilk %60'ını açıklamada yeterlidir. Matrislerden salınan ilacın tam olarak hangi mekanizmayla gerçekleştiğinin bilinmediği durumlarda bu modelden faydalanılır. Denklem 1.7'de Korsmeyer-Peppas kinetik modele ait denklem gösterilmektedir.

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = kt^n \quad (1.7)$$

Q_t / Q_∞ : t zamanında salınan ilaç fraksiyonu

k : Salım hız sabiti

n : Salım üsteli

1.12 Folik Asit

Folik asit (folat) B₉ vitamini olarak da bilinen ve suda çözünebilen bir B-kompleks vitaminlerinin önemli bir üyesidir. Folik asit (C₁₉H₁₉N₇O₆) 441,40 g.mol⁻¹ ağırlığında, 4-((pteridin-6-metil)-amino) benzoik asitin bir veya daha fazla L-glutamat üniteleri konjugasyonundan meydana gelmektedir (Hamed ve diğ., 2009; Jankovic, 2010). Esas olarak pteridin halkası, paraamino benzoikasit (PABA) ve L-glutamik asitten oluşan heterosiklik yapıya sahiptir (Şekil 1.7). Bununla beraber, folik asit hücre metabolizmasının fizyolojik süreçlerinde önemli bir faktördür; hücre büyümesi ve

gelişimi, DNA sentezi ve onarımı ile birçok metabolik olayda rol alan bir koenzimdir (Rucker, 2001; Zhou ve diğ., 2010; Knott ve diğ., 2007; Gisoni ve diğ., 2007).

Yaşlılar üzerinde yapılan çalışmalarda, Alzheimer ve vasküler hastalıkları içeren homosistein, yaşlanma, depresyon ve demans ile folik asit eksikliği arasında bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra, folik asit koenzimlerinin DNA sentezinde görev alması ve kolay modifiye edilebilmesi folik asitin birçok klinik uygulamada antikanser teşhis ajanı olarak kullanımını da sağlar (Reynolds, 2002).

UV-A ve UV-B radyasyonu genetik hasarlara sebep olur ve vücutta folik asit eksikliği sonucunda cilt hücresi ölümleri gerçekleşir (Off ve diğ., 2005). Folik asitin cilt bariyeri boyunca nüfuz ettiği ve insan derisinde biyoyararlanım sağladığı saptanmıştır. Debowska ve diğ. (2005) tarafından yapılan bir araştırmada, % 0,01 folik asitin UV'ye maruz kalan fibroblastların canlılığını %58 arttırdığı görülmüştür. Ammar ve diğ. (2016) folik asit yüklü nanoyapıların serbest radikallerin gelişimini önleyen bir potansiyel formülasyon geliştirmiştir ve kontrollü salımını uygulamışlardır.

Sentetik folik asit (FA) doğal form halindeki folatlardan deride daha kolay emilir. Hasar görmüş veya yaşlı cildin tedavisinde hücre yenileyici ve fotoyaşlanma karşıtı madde olarak folik asit içeren birçok kişisel bakım ürünü (krem ve jel gibi topikal formülasyonlar) piyasada bulunmaktadır. Fakat FA'nın retinol (A vitamini), tiamin (B₁), riboflavin (B₂) ve niasin (B₃) vitaminlerine göre UV'ye karşı daha hassas olduğu genellikle göz ardı edilmektedir (Pagano ve diğ., 2019). FA'nın UV'ye maruz kalması sonucunda 2-amino-4-hidroksi-6-formil pteridin (pterin-6-karboksilat) ve paraminobenzoil-L-glutamik asitten oluşan iki reaktif ürün açığa çıkar. Belli bir zamandan sonra pterin-6-karboksialdehit, pterin-6-karboksilik asite (PCA) ve sonra dekarboksillenmiş 2-amino-4-hidroksi pterid'e dönüşür (Butzbach ve diğ., 2013). Pterin-6-karboksialdehit ve PCA, DNA hasarı ve sitotoksiteden sorumlu reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine sebep olabilir. Bu sebep ile folik asitin eczacılık, kozmetik ve biyolojik uygulamalarda enkapsüle edilerek kullanılması özellikle UV'ye karşı kullanımını kolaylaştıracaktır.

1.13 Elektroçekim ile Üretilen Nanoliflerden Aktif Madde Salımına Yönelik Çalışmalar

Biyoaktif madde yüklü nanoliflerin üretimine ve biyomedikal, eczacılık, gıda uygulamalarında kullanımına yönelik çalışmalar son yıllarda yeni trendler arasına girmiştir.

Ancak bilgi dahilinde bu çalışmalara ilk olarak Taepaiboon ve diğ. (2007) başlayarak, A ve E vitamini içeren selüloz asetat nanolifleri dermal ve transdermal uygulamalarda kullanmak üzere üretmişlerdir. CA/A vitamininanoliflerin ilk 24 saat boyunca kümülatif salımında kademeli bir artış gösterdiği, ve 6 saatlik test süresinde ise CA/A vitaminin %34, CA/E vitaminin %52 salım oranı ile maksimum sınıra ulaştığı tespit edilmiştir (Taepaiboon ve diğ., 2007).

Azərbayjani ve diğ. (2010) yaptığı bir çalışmada, farklı oranlarda askorbik asit (C vitamini), retinoik asit (A vitamini) ve altın nanoparçacıkları içeren PVA nanolifleri üretmiş ve karakterize etmiştir. Altının yapıya eklenmesi ile lif çapındaki düşüşün meydana geldiği gözlenmiş ve bu durumun polimer çözeltisindeki yük yoğunluğundaki artış ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. 240 dk'lık cilt penetrasyon testinden elde edilen sonuç altın-askorbik asit ve sadece askorbik asit içeren PVA nanoliflerin neredeyse aynı oranda ve retinoik asit içeren muadillerine göre daha fazla salındığı saptanmıştır. Aynı zamanda bu nanoliflerin yüksek yüzey alanı sayesinde kırışıklık karşıtı ticari güzellik maskelerine alternatif olabileceği ortaya konmuştur.

Fathi ve diğ. (2017) E vitamini yüklü dekstran nanoliflerini üreterek mide (pH 1,2) ve bağırsak (pH 7,4) ortamında salım çalışmalarını uygulamışlardır. Bu nanoliflerin asidik alkali ortamdaki salımlarının sırasıyla %6 ve %35 seviyelerinde olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın salım kinetiği değerlendirildiğinde, her iki salım ortamında da sıfırıncı dereceden en uygun modele uyduğu belirlenmiştir. Ayrıca diğer SEM, FTIR, XRD ve DSC gibi diğer karakterizasyon çalışmaları da vitaminin liflerin amorf yapısına kimyasal bağlanma olmadan dahil olduğunu ve etkin şekilde nanoliflerin içine enkapsüle olabildiğini göstermektedir. Araştırmacılar bu nanoliflerin gıda uygulamalarında potansiyel olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür.

Hidrofilik yapılu ilaçlar yüksek çözünürlüğü sebebiyle PBS tamponunda veya *in vivo* koşullarda ani patlama gösterebilmektedir (Simancas-Herbada ve diğ., 2020). Bu özellik kısa süreli uygulamalar için avantaj sağlamaktadır. Madhaiyan ve diğ. (2013)

B₁₂-yükü PCL nanolifleri üretmiş ve ardından nanoliflere 5,20, 40 ve 60 sn sürelerle plazma ile yüzey modifikasyonu uygulamıştır (Madhaiyan ve diğ., 2013). Modifiye edilmemiş nanoliflerin PBS ortamında ilk 4 saatte %18 ani salım gösterdiği ve 48 saatlik salım analizi sonucunda %39 salıma sahip olduğu görülmüştür. 60 sn süre ile hidrofilleştirilen (modifiye edilmiş) nanoliflerin ise analiz süresince toplam %95 oran ile en yüksek salım değerine sahip olduğunu saptamışlardır.

Heydari ve diğ. (2018) B₂ vitamini içeren hidrofobik perasetil-siklodekstrin (AcCDP) nanoliflerinin iki farklı salım ortamında (pH 1,2 ve pH 7,4) yaptıkları analiz sonucunda her iki ortamda da patlama ve sürekli salımı içeren iki fazlı salım profili sergilediği 170 saat boyunca sırasıyla %60 ve %40 oranında salım gösterdikleri belirlenmiştir. Patlama fazının varlığı, inklüzyonsuz (siklodekstrin olmayan kısım) etkileşimler yoluyla nanofiber yapısına katılan serbest vitamin moleküllerinin salımından kaynaklanabileceği öngörülmüştür. Yapılan bu çalışma ile nanoliflerin doku iskelesi olarak kullanılabilirliği amaçlanmıştır. Çözelti içindeki süspansiyon veya polimerlerdeki parçacıkların boyut dağılımları sulu ortamda B₂ vitamininin (AcCDP) ile agregat oluşturmadan uyumlu şekilde kompleks oluşturduğunu gösterir.

PVA polimeri hızlı çözünen salım sistemlerinde hidrofilik yapısı sebebiyle sıklıkla kullanılmaktadır. Riboflavin ve kafein PVA nanoliflerinin elektroçekimle üretilen bir çalışmada ise saf sudaki salım profilleri incelenmiştir (Li ve diğ., 2012). PVA/kafein membranların ilk 30 sn'de %60 salım yaptığı ve aynı süre içinde PVA/riboflavin nanoliflerinin %40 salım gösterdiği gözlenmiştir. Higuchi (matris sistem) kinetik modelinin her iki membran için uyumlu olduğu belirlenmiştir. Saf ve etken madde yüklü membranların FTIR sonuçları karşılaştırıldığında ise kafein ve riboflavine ait fonksiyonel grupların PVA matris tarafından perdelendiği için azaldığı ve kaybolması ile PVA ile bu iki etken madde arasında herhangi bir fiziksel veya kimyasal etkileşimlerinin gözlenmediği sonucuna ulaşılmıştır.

Li ve diğ. (2016) A vitamini ve E vitamini yüklü jelatin nanolifleri elektroçekimle üretmişlerdir. Üretilen bu nanolifler 72 saat glutaraldehit (GA) buharına maruz bırakılarak çapraz bağlama yapılmıştır. pH 7,4 fosfat tampon çözeltileri kullanılarak yapılan salım testlerinde nanoliflerden A vitaminin ilk 8 saatte %20 oranında patlama salımı yaptığı ve 60 saat sonunda toplamda %64'lük salım, E vitaminin ise ilk 10 saatte %30 oranında patlama salımı yaptığı ve 68 saatlik toplam sürede %72 salım gerçekleştiği görülmüştür. SEM analizi glutaraldehit ile çapraz bağlamanın lif

kalınlıklarını artırdığını, vitamin eklemenin viskoziteyi artırarak bazı bölgelerde boncuklaşmaya sebep olduğunu göstermiştir. Proses sırasında vitaminlerin lif yapısına dahil olduğu, FTIR spektrumlarından vitaminlerin karakteristik pikleri görülerek jelatin pik şiddetlerinin daraldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, jelatin/vitamin A ve jelatin/vitamin E'nin *E.coli* ve *S. aureus* bakterilerinin büyümesinin önüne geçerek, fibroblast çoğalması ve kolajen üretimini artırdığı sonucu ortaya konmuştur.

Agarwal ve diğ. (2016) oral uygulamalarda kullanılmak üzere nano ZnO, B₂ ve C vitaminlerini içeren selüloz asetat nanolifler ile filmleri asetat tampon çözelti ortamlarında 8 saatlik salımlarını incelemiştir. Buna göre B₂ ve C vitaminlerinin nanoliflerden salım oranı sırasıyla %25 ve %95 olarak belirlenmiştir. Salım çalışması yapılmadan önce bu vitaminlerin salım ortamındaki kararlılığı araştırılmıştır. Buna göre, B₂ vitamini ortamda kararlı haldeyken C vitamininin dehidroaskorbik asite geri dönüşümlü ve sonrasında 2,3-diketo-L-gulonik aside oksitlenen geri dönüşümsüz reaksiyon verdiği görülmüştür. Ancak C vitamininin selüloz asetat nanolif ve filmlere eklendikten sonra salım ortamının bu vitamin için stabilite için önemli olmadığını göstermektedir. Bu araştırmacılar deri rahatsızlıkları için önem teşkil eden B₂ vitamini ve kolajen oluşumunu destekleyen C vitamininden yararlanımda selüloz asetatın taşıyıcı olarak kullanılabilmesine de işaret etmiştir.

Llorens ve diğ. (2013) B₆ vitamini içeren polilaktik asit (PLA) nanoliflerini üretmişler ve salım çalışmasını hidrofilik yapılı Sörensen-etanol ve hidrofobik yapılı Tris/Borate/EDTA (TBE) salım ortamında gerçekleştirmişlerdir. Buna göre, TBE ortamında ilk 8 saat içinde ilacın nanoliflerden hızlı şekilde salındığını; ancak hidrofilik ortamda ilacın yavaş ve sürekli salınarak birkaç gün boyunca devam ettiği tespit edilmiştir. SEM görüntülerine göre, PLA nanoliflerinde oluşan çıkıntı yapılar, B₆ vitamin kristallerinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir ve vitamin yüklenmesi ile nanolif çaplarının 92±1 nm'den 101±3 nm'ye artarak porozitenin %69'dan %85±5'e arttığını bulmuşlardır. Hücre proliferasyon sonuçları da hücre hasarından sorumlu serbest radikallere karşı elde edilen bu nanoliflerin yüksek antioksidan aktivite sağlamasıyla artış göstermesi ile ilişkilendirilmiştir.

Sheng ve diğ. (2013) E vitamininin suda çözünebilir formu olan RRR- α -tokoferol polietilen glikol 1000 süksinat (VE TPGS) içeren ipek fibroin matlarını elektroçekimle hazırlamış ve farklı oranlarında (%2, %4 ve %8) hazırlanan bu matların 3 günlük salımları incelenmiştir. Farklı oranlarda hazırlanan bu matların salım karakteristikleri

arasında dikkat çekici bir farkın olmadığı ilk 30 dakikada ani patlamanın gerçekleşerek platoya ulaştığı ve ardından salımın yavaşlayarak devam ettiği görülmüştür. VE TPGS'nin hem hidrofobik (-tokoferol süksinat) hem de hidrofilik polietilen glikol (PEG) yapıları bulundurması, miseller arası etkileşime yol açan hidrofobik-hidrofilik mikro yapının oluşumuna neden olabileceği veya hidrofilik PEG grubu ipek fibroindeki amit grupları ile hidrojen bağı kurabilir olması bu matlardan E vitamininin sürekli salıma sebep olacağı saptanmıştır. Matlar üzerinde hücre büyümesinin gözlenmesi ve biyouyumluluk SEM analizi ile doğrulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada hücreleri reaktif oksijen türlerinin (ROS) hasarından etkili şekilde korumasına yönelik başarılı sonuçlar elde edilmesi ile matların cilt bakımı, doku rejenasyonu ve antikanser alanında uygulama potansiyeli olabileceği ileri sürülmüştür. Aynı araştırma grubu L-askorbik asit 2-fosfat (VC-2-p)-yükü ipek fibroin nanoliflerin ultra saf suda salım davranışını incelemiştir. %1 ve %3 oranında VC-2-p yükü nanoliflerin 20 dk boyunca patlama salımı ve sonrasında sırasıyla 240 dk'da toplam %60 ve %70 salım oranı ile kademeli salım sergilemelerinin sebebinin nanoliflerin yüzeyinde veya yüzeyine yakın yerlerde etken maddenin bulunması ile ilişkilendirilmiştir (Fan ve diğ., 2012). Ayrıca %3 oranındaki nanoliflerin difüzyon için itici güç olabileceği ortaya konmuştur. Hücre kültür çalışmaları ve SEM analizi sonuçları da %3 VC-2-p içeren ipek nanoliflerinde hücre büyümesinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Akut yaralanmalar ve yara tedavisinde herhangi bir yan etki olmadan enfeksiyonların kontrolü, aktif bileşenlerin hızlı salımını gerektirir. Kataria ve diğ. (2014) yaygın olarak kullanılan PVA ve sodyum aljinattan (NaAlg) oluşan polimer karışımlarına siprofloksasin antibiyotiğini ekleyerek kompozit nanolifleri elde etmiştir. Salım testi sonuçları, NaAlg eklemenin siprofloksasin salımını yavaşlattığı ve bu durumun sebebinin PVA, NaAlg ve siprofloksasin arasındaki moleküler arası H bağından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, PVA nanoliflerindeki kümülatif ilaç salımının daha yüksek olması, nanolif yüzeyinde belli miktarda ilaç kalması veya nanolifteki ilacın düzenli şekilde dağılmamasından kaynaklanan ilk saatte meydana gelen patlama salımının sebep olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Yapılan bir başka çalışmada, Tran ve diğ. (2015) ibuprofenin nanoliflerden salım davranışını araştırmıştır. Termo-duyarlı transdermal salım sistemleri için polikaprolakton (PCL), poli(N-izopropilakrilamid) pNIPAM ve pNIPAM/PCL

karışımlarının birlikte kullanımının sıcaklığa ve polimer cinsine göre değişebildiği tespit edilmiştir.

Avizheh ve diğ. (2019) ait bir çalışmada, yara iyileşmesine yönelik topikal uygulamalarda kullanılmak üzere askorbik asit ve kafein içeren PVA nanolifleri geleneksel elektroçekimle üretilerek PBS (pH 7,4) salım davranışları incelenmiştir. 60 dk sonunda nanoliflerden askorbik asit ve kafein salımlarının yaklaşık %65 ve %69 oranına ulaşarak patlama davranışı gösterdiği saptanmıştır. PVA/kafein örneklerinin 90 dk ve PVA/askorbik asit örneklerinin ise 150 dk sonunda yapılarındaki aktif malzemelerin tümünü saldıgı görülmüştür. Bununla birlikte, FTIR analizi sonuçlarına göre etken maddelerin elektroçekim sırasında iyi bir şekilde enkapsüle edildiği, spektrumda görülen pik kaymalarının ve bazı bölgelerde etken madde piklerine rastlanmasıyla açıklanmıştır. PVA/askorbik asit/kafein örneklerinin ise antifungal etki gösterdiği; ancak 15 gün sonunda epidermal rejenerasyon ve yara kapanma hızının PVA/askorbik asit örneğinde daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir. Bu durum, askorbik asitin iyi bir antioksidan olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Dermal yara iyileşmesine yönelik yapılan bir çalışmada karboksimetil kitosan/polietilen oksit/C vitamini nanoliflerinin glteraldehitte çapraz bağlanmasının ardından 48 saatlik periyotta PBS ortamında nanoliflerden Fick difüzyon mekanizmasına göre toplamda yaklaşık %70 C vitamini salındığı tespit edilmiştir (Zarandi ve diğ., 2015).

Su ve Hsu (2020) yaptığı çalışmada PVA/jelatin/magnezyum askorbil fosfat/traneksamik asit çözeltilerinden elektroçekim ile 600-850 nm arasında değişen çaplara sahip nanolifler elde edilmiştir. Bu çalışmada, üretilen bu nanoliflerin ticari maskelere alternatif olabileceği ileri sürülmüştür. SEM analizi ile nm seviyesindeki çaplara sahip bu nanoliflerin 15-30 µm lif çapındaki ticari maskelere kıyasla daha yüksek spesifik yüzey alanı nedeniyle yapısındaki aktif bileşenleri daha hızlı salabileceği sonucuna varılmıştır. PBS ortamında bu nanoliflerin ilk 10-15 dk içinde magnezyum askorbil fosfat ve traneksamik asiti aniden saldıgı ve 60 dk'da doyum noktasına ulaşarak salımın sona erdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, %10 oranında PVA çözeltilerine farklı oranlarda (% 1,3 ve 5) jelatin çözeltisi eklenmesiyle hazırlanan çözeltilerden çekilen nanoliflerin mekanik sonuçları ise %1 jelatin içeren nanoliflerin ticari maskelere göre daha yüksek uzama gösterdiği belirlenmiştir.

Wongkanya ve diğ. (2020) tarafından plai yağı yüklü PLA nanoliflerden (E)-1-(3,4-dimethoxyphenyl) bütadien (DMPBD) salımını incelenmiştir. Farklı PLA konsantrasyonlarının (%8, 10 ve 12) ve farklı plai yağı oranının (%15, 20 ve 30) lif morfolojisini önemli derecede etkilediği ve saptanan en uygun PLA (%12) konsantrasyonuna göre kullanılan farklı konsantrasyonlarındaki plai yağlarının DMPBD salımlarının birbirine benzer oranda, Higuchi kinetik modeline uydukları saptanmıştır.

PVA/beta-siklodekstrin/C vitamini nanoliflerinde farklı oranlarda polimer kullanımının lif morfolojisi üzerine etkisi Okur ve diğ. (2019) tarafından araştırılmıştır. Çalışmada, PVA oranının artması ile lif çaplarında artış meydana geldiği gözlenmiştir.

Esentürk ve diğ. (2020) antifungal ilaç sertakonazol nitrat (SCZ) içeren karışım nanolifleri hazırlamışlar ve hazırlanan bu nanoliflerde yöntem farklılığının ve kullanılan polimerlerin ilaç salım profili üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, poliüretan/PVP/SCZ'den oluşan nanolifler üretilmiş ardından daldırma (dip-coating) yöntemi ile 5 dk boyunca ipek fibroin çözeltilerine batırılmıştır. Diğer yöntemde ise, ipek fibroin/PU/PVP'den oluşan çözeltilere doğrudan SCZ eklenerek geleneksel elektroçekim yöntemi uygulanmıştır. Temas açısı sonuçları ipek fibroin kaplı poliüretan/PVP/SCZ örneklerinin geleneksel elektroçekimle üretilen nanolife göre daha hidrofobik yapıda olduğunu ve ilacın da hidrofobikliğe katkı sağladığını göstermiştir. *In vitro* salım çalışmalarından ilk 30 dk'da proses ve polimer karışımları arasında ciddi bir farkın olmadığını; ancak 7 günlük sürede ipek fibroinle kaplı nanoliflerden ilaç salımının en düşük değerde olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte üretim yönteminin salım mekanizmasını değiştirmede; ancak kinetik modellemeyi etkilediği tespit edilmiştir. Hücre kültür çalışmaları ise, antifungal aktivite ve SEM sonuçları ise yüksek miktarda ilaç kullanımının toksisiteye bağlı hücre canlılığındaki düşmeye neden olduğunu ve mantarın neden olduğu transdermal uygulamalarda bu nanoliflerin kullanılabilceğini göstermiştir.

Barbak ve diğ. (2020) elektroçekim yöntemi ile gümüş sülfadiazin (SSD) yüklü poli(kaprolakton)/poli(etilen oksit) (PCL/PEO) nanolif yapılar elde etmişlerdir. Bu yapıların lokal ilaç salımında yama olarak kullanılabilirliği analiz edilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda SSD'nin polimer matristeki çözünürlüğü optimize edilmesine bağlı olarak çözünürlüğü en yüksek oran ile SEM, XRD, FTIR ile karakterize

edilmiştir. Çalışmada SEM analizi ile pürüzsüz ve düzenli yapıda nanolifler görülmüştür. Bu düzenli yapının sebebi, polimer matrislerin faz farkı olmadan homojen olarak karışması ile açıklanmıştır. Aynı zamanda ilaç içeren nanoliflerdeki fiziksel etkileşimler FTIR spektrumları ile desteklenmiştir. *In vitro* salım analiz sonuçları, karışım nanoliflerinden SSD salımının tek fazlı salım profili olduğunu göstermiştir. Homojen olarak karışan nanoliflerin aslında tek salım profili gösterdiği literatürde bilinmektedir. Nanoliflerden SSD ilk 8 saat sonunda %60 oranında, 24 saat sonunda ise yaklaşık %82 oranında kontrollü bir şekilde salınmıştır. Toplam salım eğrisine göre en uygun kinetik modelin Korsmeyer-Peppas olduğu belirlenmiştir.

Bir başka çalışmada, Galkina ve diğ. (2015) 3 farklı ilaç içeren (diklofenak sodyum, penisilamin-D ve fosfomisin) selüloz nanoliflerinin dermal uygulamalarda kullanılabilirliğini araştırmıştır. Çalışmada, nanoTiO₂ ile ilaç molekülleri arasındaki fiziksel etkileşimin salım hızını etkilediği ve kinetik profilin ilaç türüne göre değiştiği gözlemlenmiştir.

Antibiyotik yüklü nanoliflerin cilt tedavisinde kullanımına yönelik araştırmalar mevcuttur. Abdoli ve diğ. (2020) PVA, gam taragant, grafen oksit ve tetrasiklin hidroklorür nanoliflerini üreterek, fizikokimyasal özelliklerini incelemiştir. 100 nm'den düşük çaplara sahip nanoliflerin içindeki antibiyotiğin varlığı FTIR ile belirlenmiş olup, nanoliflerin hiçbirinde toksisite görülmediği *in-vitro* sitotoksisite testleri ile ortaya konmuştur. Aynı zamanda, grafen oksit eklenmesinin antibiyotik salımını yavaşlatarak salımın kontrollü bir şekilde gerçekleşmesini sağlamıştır. Bu kontrollü salımın sebebinin elektroçekim prosesi boyunca PVA ve grafen oksit arasındaki elektrostatik çekimden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ek olarak çalışmada, grafen oksit içeren nanoliflerin antibakteriyal etkinliğinin daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Benzer bir çalışmada Nematpour ve diğ. (2020) transdermal yama olarak kullanmak üzere tetrasiklin yüklü dekstran, PCL ve grafen oksit içeren nanolifleri elektroçekimle üretmişlerdir. Çalışmada, grafen oksitin ilaç salım profiline etkisi değerlendirilmiştir. Buna göre, 50 nm'den küçük çaplı bu nanoliflerden tetrasiklin salımı grafen oksit eklenmesi ile daha kontrollü olmuştur ve aynı miktarda salıma rağmen salım süresini iki kat artırmıştır. Bu yamaların *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine antibakteriyal aktivite gösterdiği ve dolayısıyla kronik enfeksiyonlarda 3

güne kadar sürekli ve kontrollü şekilde ilaç salımı yapabilen ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür.

Manatuga ve diğ. (2020) kozmetik yüz maskesi olarak nano altın (Au) içeren nanolifleri üretmiştir. Çalışmada taşıyıcı matris olarak polietilen oksit (PEO), jelatin, kolajen ve askorbik asitin kullanılmasıyla yeşil çay ekstresi-Au ve portakal kabuğu ekstresi-Au aktif malzeme olarak kullanılmıştır. 30 dk uygulanan salım testleri, portakal kabuğu-Au içeren nanoliflerin yeşilçay-Au içeren nanoliflere göre daha yüksek bir Au salımını sağladığı ve bu durumun sebebinin daha küçük boyutlu yeşil çay-Au nanopartiküllerinin polimer matrisle etkileşime girerek salımı engelleyebildiği, yüksek partikül boyutlu portakal kabuğu-Au nanopartiküllerle polimerler arasında zayıf etkileşimden kaynaklandığı varsayılmıştır.

Literatürdeki bu çalışmaların dışında transdermal uygulamalarda kullanılacak nanoliflerle alakalı diğer çalışmalar Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1 : Transdermal uygulamalar için yapılan çalışmalar.

Çalışma grubu	Matriks	Kullanılan Aktif Bileşen
Mendes ve diğ. (2016)	Kitosan/fosfolipit	Kurkumin, diklofenak, vitamin B ₁₂
Song ve diğ. (2016)	PLGA	Daidzein yüklü nanotaşıyıcılar
Wang ve diğ. (2015)	PVP	Kurkumin
Shen ve diğ. (2014)	PVA	Prazosin hidroklorür
Tammaro ve diğ. (2015)	PCL	Linezolid
Akduman ve diğ. (2016)	PU	Naproxen
Opanasopit ve diğ. (2013)	PVA/CA	Biber ekstresi
Rramaswamy ve diğ. (2018)	PCL-PEG	Tetrahidrokurkumin
Rezai ve diğ. (2019)	PEO/Aljinat	C vitamini
Byeon ve diğ. (2017)	PCL/Aljinat	Spirulina
Sangnim ve diğ. (2018)	PVA ve demirhindi	Klindamisin

Folik asitin mikro-nanokapsül, lipozom, hidrojel hatta az sayıda da olsa nanolif uygulamalarında kullanımına yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur (Li ve diğ.,

2018; Fonseca ve diğ., 2020; Alborzi ve diğ., 2014;). Yapılan bir çalışmada, farklı pH koşullarında (pH 1,2, pH 3 ve pH 7,8) sodium aljinat-pektin-poly(etilen oksit)/FA nanoliflerinden folik asitin salımı incelenmiştir. pH 1,2 (64%), pH 3 (21%) ve pH 7,8'de (%97) oranda FA salındığı belirlenmiştir. pH 7,8'deki salım değerinin diğer iki ortama göre daha yüksek olmasının sebebinin, nanoliflerin şişmesi ve kısmi çözünmesinden kaynaklanabileceği ortaya konmuştur. Alborzi ve diğ. (2014) tarafından yapılan bu çalışmada Madziva ve diğ. (2005) yaptığı aljinat-pektin/folik asit mikrokapsüllerinin asidik pH'ta folik asit salımının düşük; ancak alkali pH'ta yüksek olduğu çalışma ile tutarlı olduğu ispatlanmıştır. Sonuçta salım ortamının hem polimer matrisi hem de etken maddeyi etkileyerek salım profilini değiştirebileceği sonucuna varılmıştır. Aynı araştırma grubu, aynı folik asiti aynı matris içine elektroçekimle enkapsüle ederek stabilitesini araştırmıştır ve karakterize etmiştir. FTIR ve NMR spektrum sonuçları nanolifleri oluşturan polimer matris ve folik asit arasında kimyasal bağlanma olmadan fiziksel etkileşimlerin meydana geldiğini ortaya koymuştur.

Fonseca ve diğ. (2020) tarafından folik asitin biyoyararlanımını artırmak üzerine bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, matris olarak nişasta kullanılmış ve farklı oranlarda (%5, 10 ve 15) FA içeren nanoliflerin morfolojileri ile salım davranışları incelenmiştir. 100 nm altında üretilen nanoliflerin çapları belirgin bir değişiklik göstermese de %5 oranda FA yüklü liflerde boncuklanmanın diğer örneklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca TGA ve UV-A ışımaya verileri nişastanın FA enkapsüllemesinde etkin bir matris olduğunu göstermiştir.

Evangelho ve diğ. (2019) elektroçekim yöntemi ile folik asit yüklü zein nanolifleri, elektrosprey yöntemi ile de folik asit yüklü zein kapsüllerini elde etmiştir. Çalışma ile gıda uygulamalarında kullanılabilirliği için folik asitin termal ve radyasyona karşı dayanımı incelenmiştir. Ayrıca, folik asit eklenmesinin nanolif ve kapsüllerin morfolojisini etkilemediğini; ancak üç farklı konsantrasyon (kütlece %0,5, 1 ve 1,5) kullanılarak hazırlanan örneklerin lif/kapsül çaplarını değiştirdiği saptanmıştır. 1 ve 24 saatte UV-A ışımaya maruz kalan FA yüklü zein nanoliflerin, ışımaya maruz kalmayan nanoliflere göre ciddi bir direnç gösterdiği tespit edilmiştir. %1 FA içeren zein kapsüllerin de UV-A'ya karşı dirençli olduğu görülmüştür. Folik asit C9 ve N10 arasındaki bağın uyarılması nedeniyle UV ışınlarına duyarlıdır, bu da bağın parçalanmasına ve fotodegradasyon ürünleri olarak p-aminobenzoil-L-glutamik asit, 6-formilpterin veya 6-karboksipterin oluşumuna yol açmaktadır. Folik asitin hem zein

liflerde hem de kapsül yapılarıdaki direnci, vitaminin zein proteinin yapısında prolin, izolösin, alanin, fenilalanin, metionin, valin ve lösin gibi amino asitlerle etkileşimi ile alakalı olabileceği ve bu etkileşimin de folik asitin C9-N10 bağıının parçalanmasını zorlaştıracakı çıkarımında bulunulmuştur. TGA sonuçları ile toz haldeki saf folik asitin nanolif ve kapsül formundaki folik asite göre çok daha erken bozunmaya başladığı ispatlanmıştır.

Aceituno-Medina ve diğ. (2015) amaranth protein/pullulan nanolif yapıları içine folik asiti elektroçekimle üretilmiştir. Model biyoaktif madde olan folik asitin bu yapılar içine enkapsüle edilerek fotokorunması amaçlanmıştır. İyonik jelasyon, koaservasyon ve sprey kurutma gibi geleneksel yöntemler ve saf formunun aksine nanoliflerin içine hapsolan folik asitin fotostabilitesinin daha iyi olabileceği ileri sürülmüştür. Optik ve elektron mikroskop sonuçları folik asitin viskozite artışına sebep olduğunu ve dolayısıyla daha kalın lifler elde edildiğini göstermiştir. UV-Vis analizi için, PBS kullanılarak elektroçekilmiş lif yapılarından folik asit ekstrakte edilmiştir. UV lambasına 120 dk maruz kalan kapsüllenmiş ve kapsüllenmemiş folik asitin UV-Vis sonuçları kapsüllenmemiş saf folik asitin 60 dk'lık UV maruziyetinden sonra maksimum absorpsiyon piklerinin kısa piklere parçalanma gibi absorpsiyon spektrumunda değişikliklere sebep olduğu görülmüştür. Fotodegradasyon ürünleri olan *p*-aminobenzoil glutamik asit (PGA) 275 nm'de ve 6-formilpterinin (FPT) ise 278, 310 ve 365 nm'de küçük piklerle UV bölgesinde emildiği literatürle ilişkilendirilmiştir.

Gıda uygulamalarının dışında folik asit içeren nanoliflerin elektronik uygulamalarda da kullanımına yönelik son yıllarda çalışmalar yapılmıştır. Polidopamin-folik asit kompleksleri hazırlanarak üretilen nanoliflerin morfolojik yapılarında polimer biyoaktif malzeme arasında oluşan π - π etkileşimleri sayesinde grafen benzeri yapının organik yarı iletken malzeme gibi enerji uygulamalarında kullanımı öngörülmüştür (Fan ve diğ., 2015). Aynı grup araştırmacı folik asit modifiye PVA-polietileniminden oluşan elde edilmiş nanolifleri kanser hücresi tanılama uygulamalarında kullanılabilirliğini araştırmıştır (Fan ve diğ., 2016).

Şimşek ve diğ., (2016) PVP/Dekstran/oktadesil amin-montmorillonit/FA konjugatları oluşturarak biyouyumlu nanolifler üretmiştir. Bu nanoliflerin sitotoksosite sonuçları folik asitin vero hücrelerini (karaciğer hücresi) olumsuz etkilemediğini göstermiştir ve nanoliflerin karaciğer kanseri çalışmalarına ve doku mühendisliğine ışık tutabileceği saptanmıştır. Aynı araştırma grubu; dekstran, PVP ve folik asitten oluşan fonksiyonel

nanoliflerin elektrik özelliklerini incelemiştir. Sonuçta, polimer karışımlarının daha düşük kristallik ve kolloidal formdaki amorf yapılarının moleküller arası H bağına oluşturma eğilimi görülmüştür (Rzayev ve diğ., 2017).

Sonuç olarak elektroçekim yöntemi ile folik asitin nanoliflere enkapsüle edilmesi ile ilgili farklı çalışmalar literatürde mevcuttur; ancak bu çalışmalarda folik asitin termal ve fotokoruma, biyoyararlanımı için farklı pH denemelerinde FA enkapsülasyon etkinliği ve salımı üzerine gıda, kanser tanılama ve doku mühendisliği alanlarına yöneliktir. Bu tez çalışması folik asitin farklı yaklaşımlarla biyoyumlu dokusuz yüzeylere entegre edilerek transdermal uygulamalarda kullanılmak ve salım özelliklerinin araştırılarak literatüre katkı sağlayacaktır.



2. MALZEME VE YÖNTEM

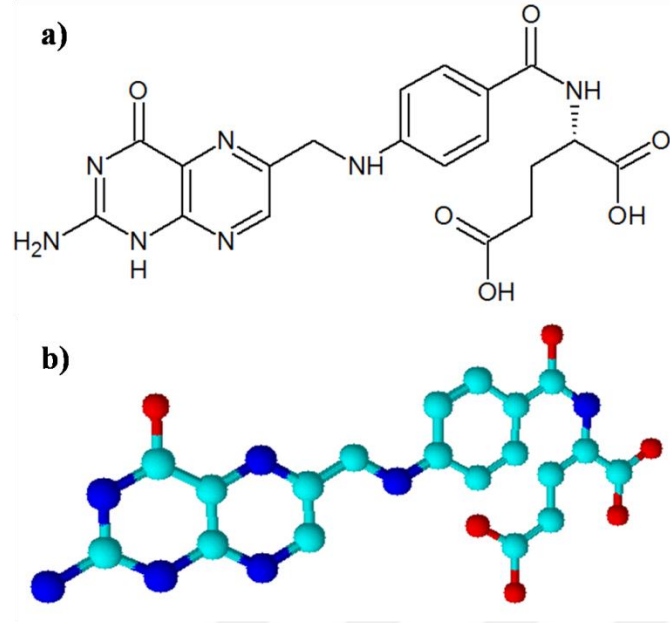
2.1 Malzemeler

Bu tez çalışması kapsamında kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1 : Kullanılan kimyasal maddeler.

Kimyasallar	Özellik	Firma
PVA	Yoğunluk 0,4-0,6 g/cm ³ , saflık %87,8 (M _w 80,000)	ZAG Endüstriyel kimyasalları (İstanbul, Türkiye)
PVP	K-30 (PVP, K-30)	Veskim Kimyasal Malzemeler Co., Ltd. (İstanbul, Türkiye).
Jelatin	bovine skin (225 Bloom, type B)	Sigma-Aldrich
Kitosan	(M _n 100,000-300,000)	Alfa Aesar
Aljinat	Aljinik asit sodyum tuzu	Sigma-Aldrich
PCL	Ortalama (M _n 80,000)	Sigma-Aldrich
Naylon 6		EPSAN Plastik Ltd.
Selüloz asetat	M _w 100,000	Alfa Aesar
Sodyum bikarbonat (NaHCO ₃)	%99,7 saflık	Sigma-Aldrich
Asetik asit (CH ₃ COOH)	>%80 saflık	ZAG Endüstriyel kimyasalları (İstanbul, Türkiye)
Formik asit		
Dimetil formamid (DMF)	>%80 saflık	ZAG Endüstriyel kimyasalları (İstanbul, Türkiye)
Etanol		
Aseton		
Folik asit (C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆)	%98-102 saflık Biochemistry	ChemSolute
L-Histidin monohidroklorür monohidrat (C ₆ H ₉ O ₂ N ₃ .HCl.H ₂ O)	(>% 99 saflık)	Sigma-Aldrich
Sodyum klorür (NaCl)	(>%99,5 saflık)	Sigma-Aldrich
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat (NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O)	(>% 99 saflık)	Sigma-Aldrich
Polyester spunbond	50 g/m ²	Mogul Tekstil
Polipropilen (PP) spunbond	50 g/m ²	Mogul Tekstil
Polipropilen (PP) melt blown		Mogul Tekstil

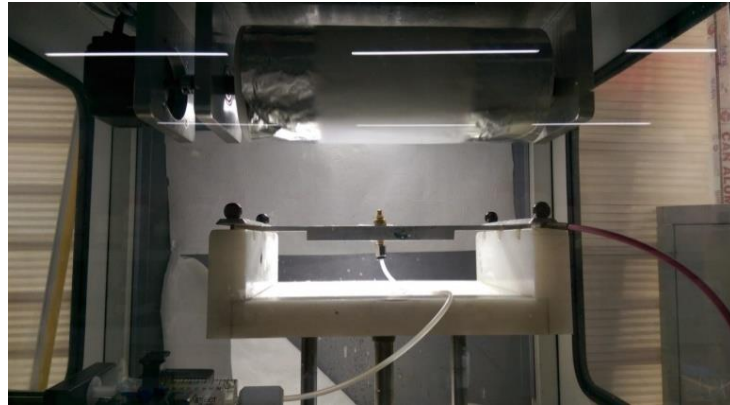
Ortalama molekül ağırlığı 441,40 g/mol olan folikasitin kimyasal yapısı Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1 : a) Folik asitin kimyasal yapısı ve b) 3 boyutlu yapısı.

Elektroçekim Cihazı

Nanoliflerin üretiminde Bursa Teknik Üniversitesi Polimer Malzeme Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan INOVENSO Nanospinner24 elektroçekim cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz ile 0-40 kV arasında potansiyel gerilim farkı uygulanabilmektedir (Şekil 2.2). Polimer çözeltileri 0,001 mL/sa ile 100 mL/sa aralığındaki akış hızına sahip NE-300 şırınga pompası yardımı ile sisteme beslenmiştir.



Şekil 2.2 : Nanolif üretiminde kullanılan elektroçekim cihazı.

2.2 Yöntem

Tez çalışmasında sentetik ve doğal polimer ve polimer karışımları kullanılarak elektroçekim prosesi ile üretilen nanoliflere folik asit (B₉ vitamini) yüklenerek dermal

keçe olarak kullanım olanakları *in vitro* test çalışmaları incelenmiştir. Farklı vitaminler ve folik asitin farklı tekniklerle yüklenmesine yönelik literatürde birçok çalışılma mevcut olmasına karşın, folik asit vitaminin elektroçekim ile tez çalışmasına konu olan tekniklerle yüklenmesine yönelik veriler bulunmamaktadır. Bu boşluğun doldurulması amacıyla çalışmalar sürdürülmüştür.

2.2.1 Polimer çözeltilerinin hazırlanması

Tez çalışmasında, elektroçekim prosesi için hazırlanan polimer çözeltileri Çizelge 2.2'de verilmiştir. Polimer/çözücü karışım çözeltilerinin hazırlanmasında ağırlık/ağırlık (w/w) esaslı göz önünde bulunulmuştur.

Çizelge 2.2 : Polimer çözeltilerinin hazırlanması.

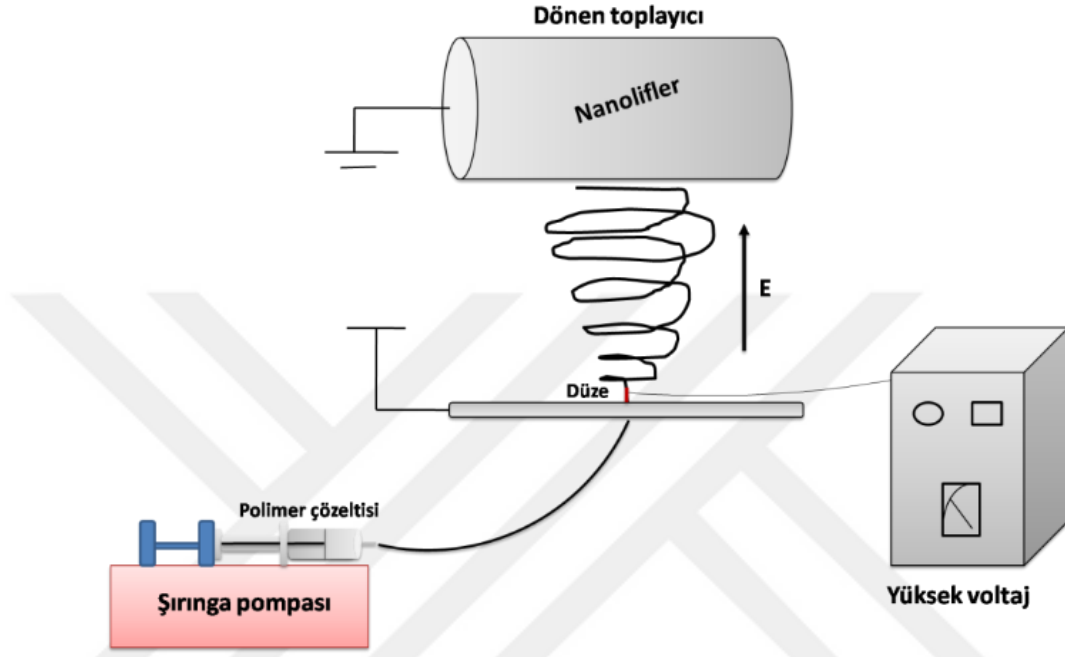
Tekli Polimerler	İkili Polimer Karışım Sistemi	Üçlü Polimer Karışım Sistemi
PVA çözeltisi: konsantrasyon %10 olacak şekilde saf su içinde 90°C'de PVA çözülerek	PVA-PVP çözelti karışımı: Tekli polimerde hazırlanan çözeltilerin 25 °C'de (3:2 w/w) oranda karıştırılmasıyla	PVA-kitosan-jelatin çözelti karışımı: Tekli polimerde hazırlanan çözeltilerin (3:1:1 w/w) oranda karıştırılmasıyla
PVP çözeltisi: konsantrasyon %30 olacak şekilde etil alkol içinde çözülerek	PVA-jelatin çözelti karışımı: Tekli polimerde hazırlanan çözeltilerin 25 °C'de (4:1 w/w) oranda karıştırılmasıyla	PVA-aljinat-kitosan çözelti karışımı: Tekli polimerde hazırlanan çözeltilerin (3:1:1 w/w) oranda karıştırılmasıyla
Jelatin çözeltisi: konsantrasyon %20 olacak şekilde (7:3 w/w) asetik asit/su çözeltisinde çözülerek	PVA-kitosan çözelti karışımı: Tekli polimerde hazırlanan çözeltilerin 25 °C'de (4:1 w/w) oranda karıştırılmasıyla	
PCL çözeltisi: konsantrasyon %10 olacak şekilde (7:3 w/w) aseton/DMF çözeltisinde çözülerek	PVA-aljinat çözelti karışımı: Tekli polimerde hazırlanan çözeltilerin 25 °C'de (4:1 w/w) oranda karıştırılmasıyla	
PA6 çözeltisi: konsantrasyon % 16 olacak şekilde (1:1 w/w) formik asit/asetik asit çözeltisinde çözülerek		
Selüloz Asetat çözeltisi: konsantrasyon %10 olacak şekilde (7:3 w/w) aseton/DMF çözeltisinde çözülerek		

2.2.2 Elektroçekim prosesi - nanolif üretimi

Elektroçekim prosesinden viskoz polimer çözeltilerine yüksek elektriksel gerilim/elektrostatik kuvvet uygulanır ve bu gerilimle polimer çözeltileri elektrik yüklenir. Bu elektrostatik kuvvetler çözeltilerin yüzey gerilimini yendiğinde, düze ucunda bir çözelti jeti oluşur ve elektroçekim prosesi başlar. Çözelti jeti iletken

toplayıcıya doğru ilerlerken içindeki çözücü buharlaşarak toplayıcı yüzeyinde katı polimer lifler meydana gelir (Şekil 2.3).

Keçe olarak kullanılması planlanan nanoliflerin morfolojisi ve lif inceliği önemlidir. Proses parametreleri lif morfolojisini doğrudan etkilemektedir. Tez kapsamında folik asit aktif madde içeren keçelerin üretilmesi amacı ile öncelikli olarak ilk aşamada



Şekil 2.3 : Nanoliflerin elektroçekim yöntemi ile üretiminin şematik gösterimi.

Çizelge 2.3 : PVA nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	86-90
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	19-23
	Nem (%)	52

vitamin içermeyen, saf (kontrol) keçelerin üretimi gereklidir. Bu nedenle kullanılan polimer ve polimer karışımları için en uygun konsantrasyon ve polimer karışım oranları ve elektroçekim prosesi parametrelerinin belirlenmesi amacı ile çok sayıda ön denemeler yapılmıştır. Bu denemeler sonucunda PVA ve PVP nanolif keçeler için belirlenen optimum proses parametreleri sırasıyla Çizelge 2.3'te ve Çizelge 2.4'te

verilmiştir. Polimer çözeltileri 10 mL'lik şırıngalara alınarak elektroçekimi ile kontrol numuneler üretilmiştir.

Çizelge 2.4 : PVP nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVP	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	88
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	22
	Nem (%)	50

Çizelge 2.5'te jelatin nanolif keçelerine ait elektroçekim parametreleri verilmiştir.

Çizelge 2.5 : Jelatin nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer Çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
Jelatin	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	96
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	45

Çizelge 2.6 : PCL nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PCL	Uygulanan voltaj (kV)	23
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	72
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2,5
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	45

PCL, PA6 ve selüloz asetat nanolif keçeler için belirlenen optimum proses parametreleri Çizelge 2.6 - Çizelge 2.8 arasında verilmiştir. Toplayıcı silindir hızı her proses için aynı olmasına rağmen, kullanılan polimer türüne göre uygulanan elektrik alan (voltaj) ve düze-döner silindir arası mesafe değişmiştir.

Çizelge 2.7 : PA6 nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PA6	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	97
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	21
	Nem (%)	56

Çizelge 2.8 : Selüloz asetat nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
Selüloz asetat	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	78
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	3
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	50

Çizelge 2.9 : PVA-PVP nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-PVP	Uygulanan voltaj (kV)	27
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	179
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	14
	Nem (%)	50

Çizelge 2.10 : PVA-jelatin nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-jelatin	Uygulanan voltaj (kV)	27
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	88
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	28
	Nem (%)	51

Çizelge 2.11 : PVA-kitosan nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-kitosan	Uygulanan voltaj (kV)	24
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	97
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	22
	Nem (%)	60

Çizelge 2.9 - Çizelge 2.14 arasında PVA-PVP, PVA-jelatin, PVA-kitosan, PVA-aljinat, PVA-jelatin-kitosan, PVA-aljinat-kitosan karışım nanoliflere ait proses parametreleri verilmiştir.



Şekil 2.4 : Pro-1 yöntemine göre üretilen PVA-FA nanolifler.

Çizelge 2.12 : PVA-aljinat nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-aljinat	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	144
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	22
	Nem (%)	65

Çizelge 2.13 : PVA-jelatin-kitosan nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-jelatin-kitosan	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	78
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	60

Çizelge 2.14 : PVA-aljinat-kitosan nanolif üretimi için elektroçekim parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-aljinat-kitosan	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	78
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	60

2.2.3 Polimer çözeltilerine katkı (folik asit) yüklenmesi

Hazırlanan polimer çözeltileri ile folik asit yüklü keçelerin oluşumu üç farklı prosedüre göre gerçekleştirilmiştir. Bunlar;

1. Folik asitin direkt polimer çözelti içerisinde karıştırılması ve sonrasında elektroçekim prosesi ile keçe yüzeyler oluşturma; Pro-1.

2. Folik asitin elektrosprey ve polimer çözeltisinin elektroçekimi gerçekleşecek şekilde eş zamanlı olarak farklı besleme iğnelerinden püskürtülmesi ile keçe yüzeyler oluşturma; Pro-2.

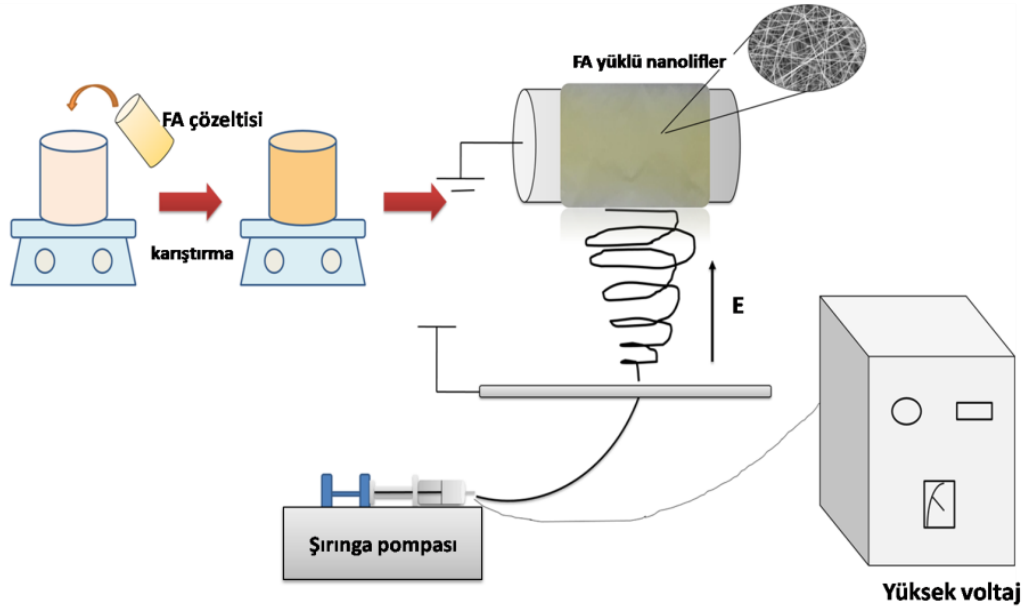
3. Folik asitin öz, polimerin kabuk olacak şekilde C/S, çekirdek-kabuk formunda elektroçekim prosesi ile keçe yüzeyleri oluşturma; Pro-3.

İkili ve üçlü polimer çözeltileri ile Pro-1 ve Pro-2 prosedürüne göre deneme çalışmaları yapılırken, tekli polimerlerde her üç prosedüre göre çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmalara ilave olarak melt blown ve spunbond tekniğine göre üretilmiş dokusuz yüzeylere üzerine elektrosprey metodu kullanılarak folik asit püskürtülmesi yapılmıştır (Pro 4).

2.2.3.1 Pro-1 prosedürü

Bu proses kapsamında toplam 12 adet nanolif keçe üretimi gerçekleştirilmiştir. Toz formdaki 22 mg folik asit 1 M 1 mL NaHCO₃ çözeltisinde çözülmüştür ve ardından her bir polimer çözeltisine (10 mL) ayrı ayrı eklenmiştir. Çözeltiler oda



Şekil 2.4 : Pro-1 yönteminin şematik gösterimi.

sıcaklığında yaklaşık 15 saat boyunca manyetik karıştırıcıda homojen bir şekilde karıştıktan sonra 10 mL'lik şırıngalara aktarılarak 0,3-0,5 mm arasında değişen iç çapa sahip metal düzeler sayesinde 0-30 kV arasında değişen DC voltaj üreten güç

kaynağına bağlanmıştır. Bu sayede geleneksel/ko-elektroçekim (karıştırma) yöntemi ile folik asit içeren nanolif üretimi gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.4'te Pro-1 yönteminin şematik gösterimi ve Çizelge 2.15 - Çizelge 2.20 arasında FA yüklü tekli polimer sistemine ait nanolif keçelerin proses parametreleri verilmiştir.

Çizelge 2.15 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-FA	Uygulanan voltaj (kV)	24
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	78
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	5
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	21
	Nem (%)	51

Çizelge 2.16 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVP-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVP-FA	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	88
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	22
	Nem (%)	77

Çizelge 2.17 : Pro-1 yöntemi ile üretilen Jelatin-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
Jelatin-FA	Uygulanan voltaj (kV)	23,5-26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	77-82
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	17-25
	Nem (%)	46-52

Çizelge 2.18 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PCL-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PCL-FA	Uygulanan voltaj (kV)	23
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	91
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	3
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	28
	Nem (%)	47

Çizelge 2.19 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PA6-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PA6-FA	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	93
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	27
	Nem (%)	52

Çizelge 2.20 : Pro-1 yöntemi ile üretilen Selüloz asetat-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
Selüloz asetat-FA	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	78
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	3
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	24
	Nem (%)	46

Çizelge 2.21 - Çizelge 2.24 arasında PVA-PVP-FA, PVA-jelatin-FA, PVA-kitosan-FA ve PVA-aljinat-FA ikili karışım nanolif keçelere ait proses parametreleri verilmiştir.

Çizelge 2.21 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-PVP-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-PVP-FA	Uygulanan voltaj (kV)	27
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	89
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	24
	Nem (%)	46

Çizelge 2.22 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-jelatin-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-jelatin-FA	Uygulanan voltaj (kV)	27
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	68
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	20
	Nem (%)	50

Çizelge 2.23 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-kitosan-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-kitosan-FA	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	75
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	27
	Nem (%)	41

Çizelge 2.24 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-aljinat-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-aljinat-FA	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	81
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	30
	Nem (%)	48

Çizelge 2.25 ve Çizelge 2.26’da PVA-jelatin-kitosan-FA ve PVA-aljinat-kitosan-FA üçlü karışım nanolif keçelere ait proses parametreleri verilmiştir.

Çizelge 2.25 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-jelatin-kitosan-FA nanolif için proses parametreleri.

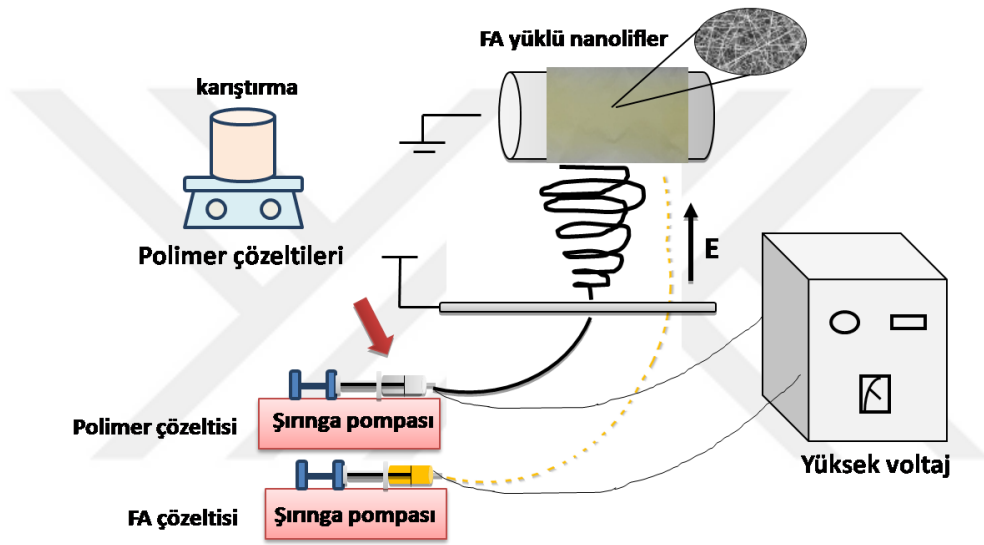
Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-jelatin-kitosan-FA	Uygulanan voltaj (kV)	27
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	76
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	55

Çizelge 2.26 : Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-aljinat-kitosan-FA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-aljinat-kitosan-FA	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	66
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	0,5
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	55

2.2.3.2 Pro-2 prosedürü

Bu proste 22 mg folik asit üzerine 10 mL'lik kütlece (2/1, w/w) etanol/su çözeltisi eklenmiştir. Ardından folik asit bu çözelti karışımında 30 dk boyunca %60 güç ile ultrasonik homojenizatörde (Bandelin/Sonoplus HD3200) sonike edilmiştir. Elektroçekim prosesinin çalışma prensibi ile benzerlik gösteren elektrosprey yönteminde de proses parametreleri önem arz eder. Bu nedenle katkı ve aktif bileşenler içeren düşük viskoziteli sıvıların elektrik alandan etkilenebilmesi öncelikli olarak uygulanan elektriksel potansiyele bağlıdır. Folik asit çözeltisinin püskürtülebilmesi ve iletken toplayıcı üzerinde kararlı damlalar oluşturabilmesi için



Şekil 2.5 : Pro-2 yönteminin şematik gösterimi.

farklı besleme hızları (1-40 mL/sa) ve farklı voltaj aralıklarında (23-30 kV) ön denemeler yapılmıştır. İki farklı elektrohodinamik atomizasyon (EHDA) prosesinin tek bir cihazda eş zamanlı olarak gerçekleştirilebilmesi için kontrol numunelerinin proses parametreleri göz önünde bulundurulmuştur. Aynı cihazda tek bir elektrik akımı kullanılarak yüzeylerine folik asit püskürtülerek üretilecek nanolif keçeler için kontrol nanolif keçe ve Pro-1'deki proses parametreleri kullanılmıştır. Buna göre, her bir nanolif keçe üretimi için optimize edilen elektrik akımları ve akış hızları ile folikasitin elektrosprey prosesi gerçekleşmiştir. Saf polimerlerin elektroçekim prosesindeki besleme hızları farklı olması nedeniyle eş zamanlı hibrit sisteme (elektroçekim-elektrosprey) başlamadan önce yaklaşık 6 mL'lik folik asitli alkol/su karışımı elektrosprey ile dönen folyo üzerine birikmesi sağlanmıştır.

Ardından kalan karışım eş zamanlı sistemde entegre olarak sisteme elektrosprey yöntemi ile beslenmiştir (Şekil 2.5).

Çizelge 2.27 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	98
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	29
	Nem (%)	56

Çizelge 2.28 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVP-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVP-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	23
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	89-98
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	63

Çizelge 2.29 : Pro-2 yöntemi ile üretilen Jelatin-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
Jelatin-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	81
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	27
	Nem (%)	59

Çizelge 2.27 – Çizelge 2.32 arasında Pro-2 prosesi ile üretilen tekli nanolif keçelere ait proses parametreleri verilmiştir.

Çizelge 2.30 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PCL-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PCL-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	23
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	91
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	5
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	18
	Nem (%)	57

Çizelge 2.31 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PA6-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PA6-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	88
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1-1,5
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	28
	Nem (%)	52

Çizelge 2.32 : Pro-2 yöntemi ile üretilen Selüloz asetat-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
Selüloz asetat-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	78
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	24
	Nem (%)	46

Çizelge 2.33 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-PVP-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-PVP-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	91
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	31
	Nem (%)	50

Çizelge 2.34 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-jelatin-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-jelatin-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	27
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	75
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	4
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	30
	Nem (%)	50

Çizelge 2.35 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-kitosan-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-kitosan-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	24
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	98
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	28
	Nem (%)	55

Çizelge 2.33 – Çizelge 2.36 arasında Pro-2 prosesi ile üretilen PVA-jelatin-kitosan-sFA ve PVA-aljinat-kitosan-sFA nanolif keçelerin proses parametreleri verilmiştir.

Çizelge 2.36 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-aljinat-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-aljinat-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	90
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	51

Çizelge 2.37 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-jelatin-kitosan-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-jelatin-kitosan-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	27
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	76
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	23
	Nem (%)	50



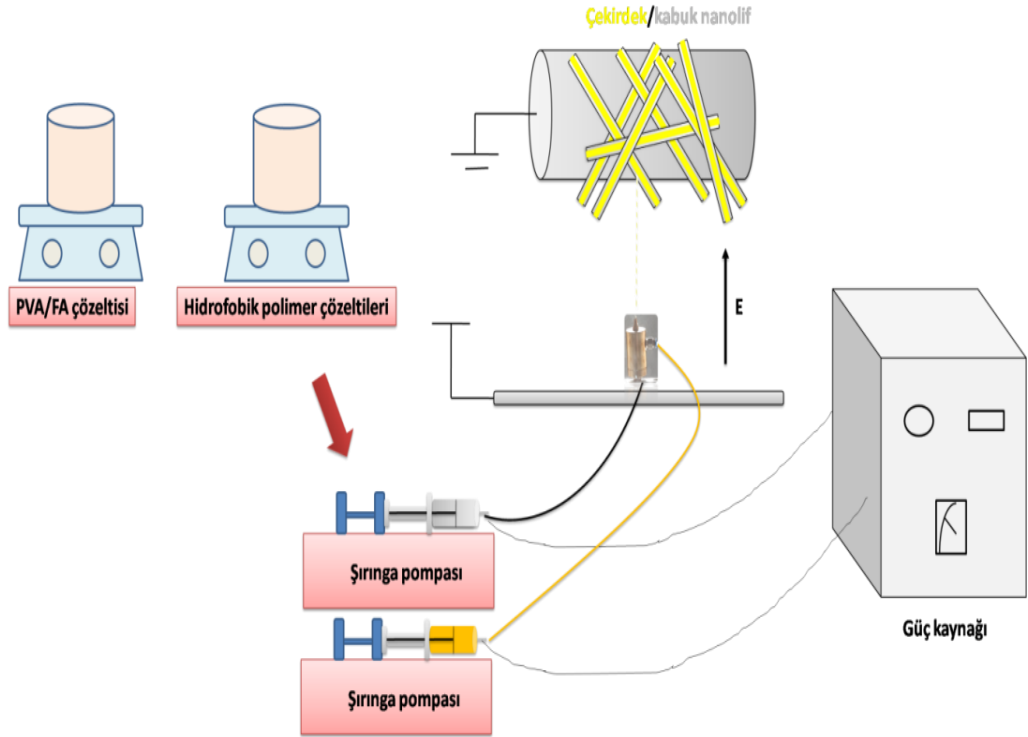
Şekil 2.6 : Saf PCL nanolif ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PCL-sFA nanolif.

Çizelge 2.38 : Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-aljinat-kitosan-sFA nanolif için proses parametreleri.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-aljinat-kitosan-sFA	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	63
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	0,5
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	29
	Nem (%)	56

2.2.3.3 Pro-3 prosedürü

11 mg FA içeren %5'lik PVA çözeltileri (5 mL) hazırlanmıştır. %10 PCL, %16 PA6 ve %10 CA çözeltileri 10'ar mL'lik şırıngalara aktarılmıştır. Bu proste geleneksel elektroçekimden (karıştırma yöntemi) farklı olarak iki girişe sahip besleme ünitesi ve iki girişli koaksiyal bir düze tasarlanmıştır (Şekil 2.7). Düzenin ortadaki besleme ünitesinden folik asit içeren hidrofilik (core, çekirdek) polimer ve yan besleme ünitesinden suda çözünmeyen polimer çözeltileri (shell, kabuk) yapıyı oluşturacak şekilde ayrı şırınga pompaları ile birlikte sisteme yüklenmiştir.



Şekil 2.7 : Pro-3 yönteminin şematik gösterimi.

Çizelge 2.39 : PVA/PCL çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA/PCL	Uygulanan voltaj (kV)	23
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	86
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	60

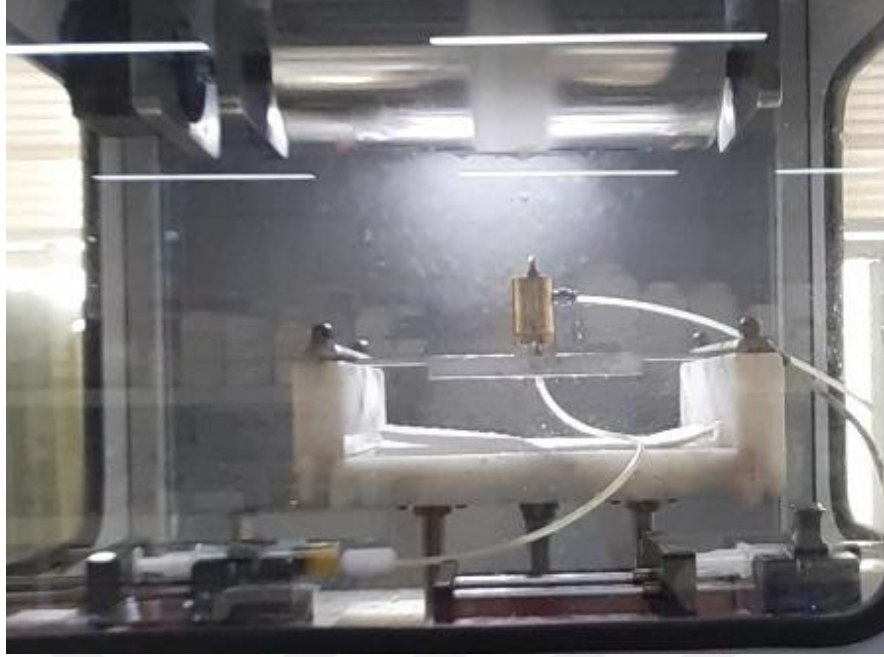
Çizelge 2.40 : PVA-FA/PCL çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-FA/PCL	Uygulanan voltaj (kV)	23
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	86
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	23-26
	Nem (%)	56-62

Çizelge 2.41 : PVA/PA6 çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA/PA6	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	88
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1-2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	26-30
	Nem (%)	58-61

0,8 mm iç çap ve 12,4 mm dış çapa sahip bikomponent düze sayesinde 0-26 kV arasında değişen DC voltaj üreten güç kaynağına bağlanmıştır (Şekil 2.8). Proses parametreleri Çizelge 2.39 ile Çizelge 2.44 arasında verilmiştir.



Şekil 2.8 : Pro-3 yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk nanolif üretimi.

Çizelge 2.42 : PVA-FA/PA6 çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-FA/PA6	Uygulanan voltaj (kV)	26
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	88
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1-2
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	60

Çizelge 2.43 : PVA/CA çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.

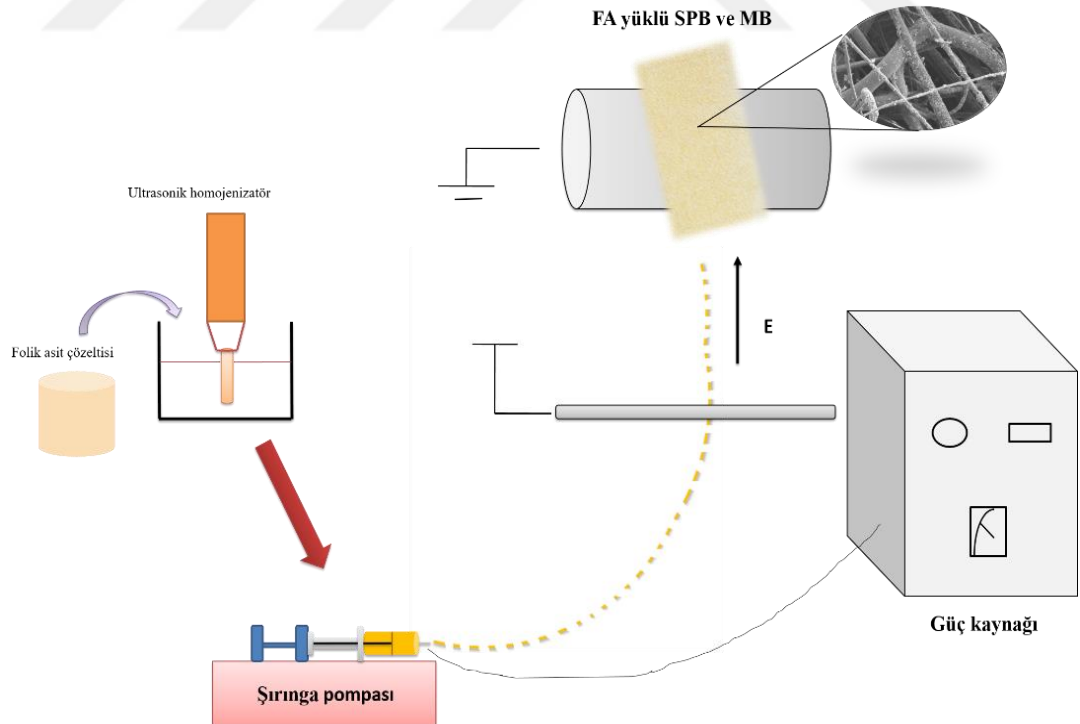
Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA/CA	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	88-90
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1-1,5
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	25
	Nem (%)	58-63

Çizelge 2.44 : PVA-FA/CA çekirdek/kabuk elektroçekim düzeneği.

Polimer çözelti sistemi	Parametreler	Kullanılan değerler
PVA-FA/CA	Uygulanan voltaj (kV)	25
	Düze-tambur arası mesafe (cm)	88-90
	Polimer çözelti akış hızı (mL/s)	1-1,5
	Döner silindir hızı (devir/dk)	150
	Sıcaklık (°C)	27
	Nem (%)	57-60

2.2.3.4 Pro-4 prosedürü

Tez çalışmasının bu bölümünde, 10 mL'lik folik asit (22 mg) çözeltisi kütlece 2/1 etil alkol-su çözücülerinin karışımı ile hazırlanmıştır. Folik asit çözeltisi Pro-2'de olduğu gibi ultrasonik homojenizatörde 30 dk süre ile %60 güç uygulanarak sonike edilmiştir. Ardından 1-1,5 mL/sa arasında değişen akış hızında 23 kV güç, 100 mm mesafe (tambur-düze ucu) ve 150 rpm tambur hızı ile polyester spunbond, PP spunbond ve PP melt blown dokusuz kumaşların yüzeylerine püskürtülmüştür (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 : Pro-4 yönteminin şematik gösterimi.

2.3 Etken Madde ve Nanoliflerin Karakterizasyonu

2.3.1 ATR-FTIR analizi

İlacın, saf nanoliflerin ve ilaç yüklü nanoliflerin ilaç-polimer ve polimer-polimer arası etkileşimleri FTIR cihazı (Thermo Nicolet, IS50) ile belirlenmiştir. Analizler 4000-500 cm^{-1} frekans aralığında 16 taramanın ortalaması alınarak 4 cm^{-1} çözünürlükteki Smart Orbit Diamond model ATR ünitesi ile elde edilmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan FTIR cihazı.

2.3.2 TGA analizi

Elde edilen nanolif keçelerin termal karakterizasyonu (TGA-STA, TA6000) kullanılarak 30-600°C sıcaklık aralığında 20°C/dk ısıtma hızı ile azot gazı ortamında, 600-900°C sıcaklık aralığında 20°C/dk ısıtma hızı ile oksijen gazı ortamında yaklaşık 2-5 mg ağırlığında numuneler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu analizler neticesinde ısıl etkiye bağlı olarak numunelerde meydana gelen ağırlık kayıpları ve bozunma sıcaklıkları tespit edilmiştir(Şekil 2.11).



Şekil 2.11 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan TGA cihazı.

2.3.3 DSC analizi

Nanolif keçelerin ve etken maddenin camsı geçiş, erime sıcaklıkları ve kristalizasyon sıcaklıklarının belirlenmesi amacı ile yapılan termal analizde TA/Discovery DSC 251 model DSC cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.12). 40-350°C sıcaklık aralığında 10°C/dk ısıtma hızı ile azot gazı ortamında, 5-10 mg ağırlığındaki numuneler kullanılmıştır.



Şekil 2.12 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan DSC cihazı.

2.3.4 SEM analizi

Tüm elektroçekim prosesleri ile üretilen nanolif keçelerin yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile Carl Zeiss/Gemini 300 (ZEISS Ltd., Germany) ile görüntülenmiştir (Şekil 2.13). Analizden 20 dakika önce tüm nanoliflerin yüzeyi numunelerin yüzeyinde fazla yük oluşumunun engellenmesi amacıyla altın tabakası ile kaplanmıştır. Ortalama lif çapları ve porozite değerleri Image J, 1.520 programı ile hesaplanmıştır. Her bir nanolif için 100 adet lif çapının ortalaması alınıp, ardından histogram grafikleri çizilmiştir.

2.3.5 H-NMR analizi

Folik asit ile nanolif keçelerin H-NMR analizleri 400 MHz'lik Agilent marka NMR spektrometresi ile belirlenmiştir. NMR spektrumları 32 (1H) tarama ile kaydedilmiştir.

2.3.6 UV-Vis analizi – salım çalışmaları

Nanolif keçelere yüklenen folik asit salımını incelemek için UV-Vis spektrofotometresi (Scinco/NEOYSY 2000) ile in-vitro salım testleri yapılmıştır.



Şekil 2.13 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan SEM cihazı.

Bu testler için çözünme ortamı olarak pH'ı 5,44 ve 8,04 olan asidik ve alkali ter çözeltileri hazırlanmıştır. Öncelikle salım testlerinin yapılması için aktif maddenin (model vitaminin) kalibrasyon eğrisi çizilmesinde asidik ve alkali ter çözeltileri kullanılmıştır. Şekil 2.14'te salım testlerinde kullanılan UV-Vis spektrofotometre gösterilmektedir.



Şekil 2.14 : Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan UV-Vis cihazı.

Folik asitin salım ortamında sahip olduğu piklerin bulunması amacı ile 200-800 nm dalga boyu aralığında tarama gerçekleştirilmiştir. Yapılan spektrum çekimi ve literatür taraması sonucunda folik asite ait karakteristik pikin 282 nm olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.15).

Ter Çözeltilerinin Hazırlanması

Asidik ter çözeltileri ISO 105-E04 metoduna göre hazırlanmıştır. Buna göre;

-0,5 g of L-histidin monohidroklorür monohidrat ($C_6H_9O_2N_3.HCl.H_2O$),

-5 g of sodyum klorür (NaCl),

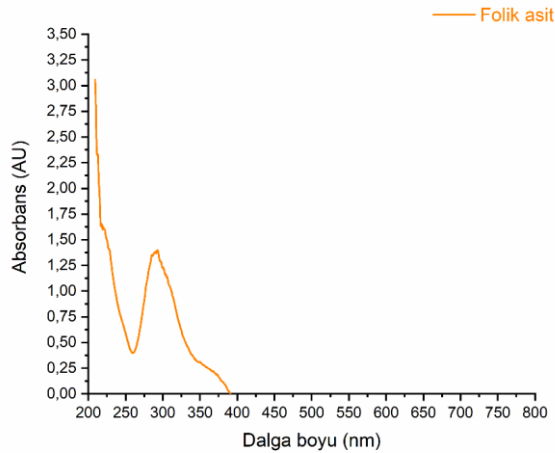
-2,2 g of sodyum dihidrojen ortofosfat dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) tartılmış ve 1 L distile su ile tamamlanmıştır. Çözeltinin pH'ı 5,44 olacak şekilde (0,1 mol/L) NaOH eklenmiştir. Asidik ter çözeltisi 1000 mL'lik balon jodelere alınarak buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Alkali ter çözeltileri de ISO 105-E04 metoduna göre hazırlanmıştır. Buna göre;

-0,5 g L-histidin monohidroklorür monohidrat ($\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$),

-5 g of sodyum klorür (NaCl),

-2,5 g of disodyum hidrojen ortofosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) tartılarak 1 L distile su ile tamamlanmıştır. Çözeltinin pH'ı 8,04 olacak şekilde (0,1 mol/L) NaOH eklenmiştir. Alkali ter çözeltisi de asidik ter çözeltileri gibi 1000 mL'lik balon jodelere alınarak buzdolabında muhafaza edilmiştir.



Şekil 2.15 : Folik asitin absorpsiyon spektrumu.

Folik Asite Ait Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

10 mg folik asit folik asit 200 mL stok asidik ter çözeltisinde çözülmüştür. Ardından bu çözelti, beş farklı referans çözelti hazırlamak amacı ile 100 kez seyreltilmiştir. Hazırlanan referans çözeltilerin absorpsiyon değerleri asidik (pH 5,44) ve alkali (pH 8,04) çözeltilerinin kör olarak kullanılması ile 282 nm'de ölçülmüştür. Konsantrasyona karşılık gelen absorpsiyon değerlerine karşı grafik çizilmiştir (Şekil 2.16) ve denklem, absorpsiyon ve konsantrasyon arasındaki regresyon (R^2) ilişkisi analiz edilerek hesaplanmıştır.

Asidik ter çözeltisi için kalibrasyonstandartı aşağıda denklemde verilmiştir, analiz için 5 farklı konsantrasyon kullanılmıştır:

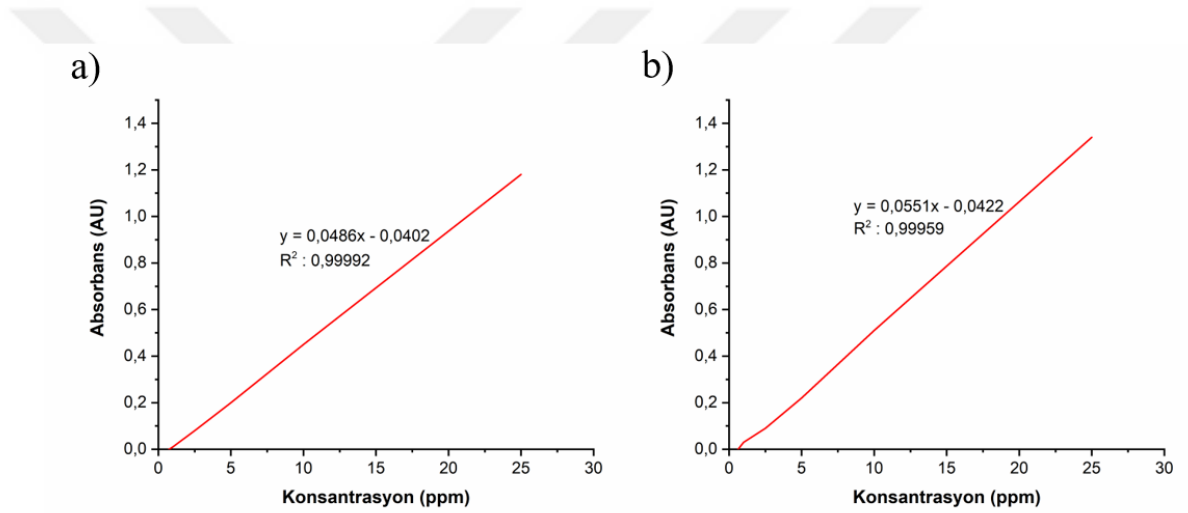
$$Y = 0,0486X + (-0,0402) \quad (R^2 = 0,99992) \quad (2.1)$$

Alkali ter çözeltisi için kalibrasyon standartı aşağıda denklemde verilmiştir, analiz için 5 farklı konsantrasyon kullanılmıştır:

$$Y = 0,0551X + (-0,0422) \quad (R^2 = 0,99959) \quad (2.2)$$

Y= 282 nm'deki çözelti absorbansı (0,5-25 mg/L doğrusal aralıkta)

X= FA konsantrasyonu ($\mu\text{g}/\text{mL}$)



Şekil 2.16 : Folik asitin a) asidik ve b) alkali ter çözeltilerinde oluşturulan kalibrasyon eğrileri.

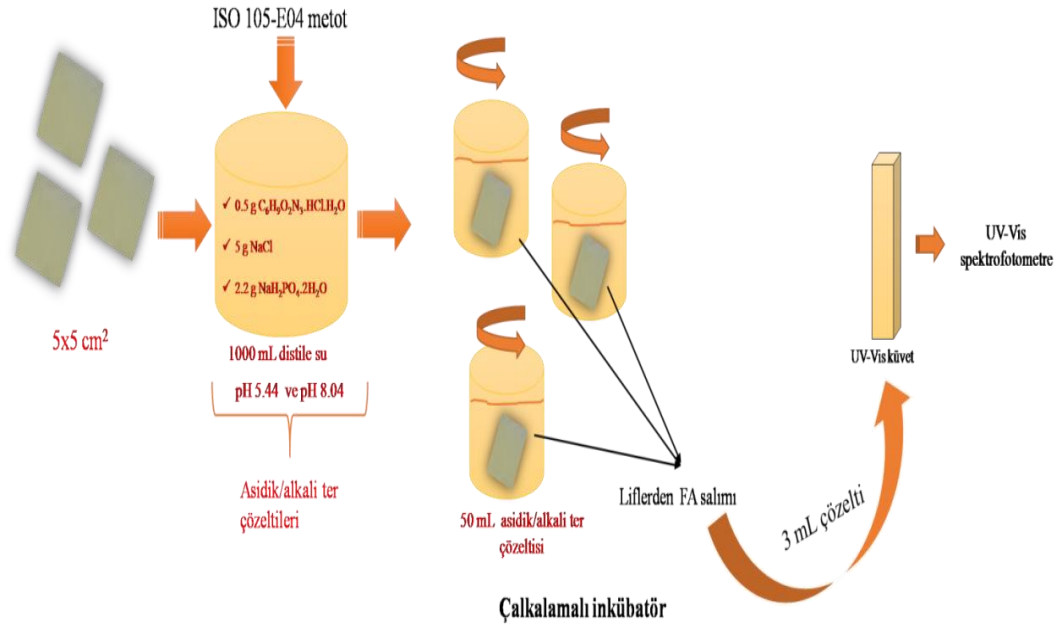
Folik asit (FA) Salım Testleri

Yöntem, folik asit yüklenmiş nanolif keçelerden asidikve alkali ter çözelti ortamlarından vitamin salım davranışının ‘‘toplam daldırma yöntemi’’ne dayanmaktadır (Madhaiyan ve diğ., 2013). Nanolif yapılı keçeler, ortalama 3x3 ile 5x5 cm boyut aralığında kesilmiştir ve alan hesaplamaları yapılmıştır. Çözelti miktarları keçelerin alanlarına karşılık teorik FA miktarlarına göre 80-100 mL arasında belirlenmiştir. Asidik ve alkali ter çözeltileri ayrı ayrı borosilikat şişelere alınarak 37°C'de 200 rpm hızla bulunan çalkalamalı inkübatöre alınarak teste başlanmıştır (Şekil 2.17). Test 0-480 dk zaman aralığında ilk 5 dk'ya kadar her dakika ve sonrasında 60 dakikadan test bitimine kadar her yarım saatte bir ölçüm alınarak yapılmıştır (Zaman aralıkları 1-2-3-4-5-10-15-20-30-45-60-90-.....480. dk şeklindedir).



Şekil 2.17 : Çalkalamalı inkübatörde gerçekleşen salım prosesi.

Belirlenen zaman aralıklarında nanolif keçelerden FA salımı 282 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometresinde ölçülmüştür. Asidik ve alkali ter çözeltileri ayrı ayrı kör/referans çözelti olarak kullanılmıştır. Kalibrasyon eğrisi üzerinden UV-Vis’de ölçülen absorpsiyon değerleri okunmuş ve salınan FA miktarları Denklem 2.1 ve 2.2 kullanılarak hesaplanmıştır. Nanoliflerden salınan FA miktarının grafikleri zamana karşılık gelecek şekilde çizilmiştir. FA salım testlerinin şematik gösterimi Şekil 2.18’de verilmiştir.



Şekil 2.18 : Nanoliflerden FA salım testlerinin şematik gösterimi.

2.3.7 Nanolif formülasyonlarının vitamin yükleme etkinliğinin belirlenmesi

Hidrofilik nanoliflerin bilinen bir alanı (3x3 cm) - (5x5 cm) asidik ve alkali ter çözeltileri içinde tamamen çözülmüştür. Daha sonra, bu çözeltilerin 3 mL'si folik asidin karakteristik dalga boyunda bir UV-Vis spektrofotometre ile analiz edilmiştir.

$$EE = \frac{\text{Maksimum FA miktarı}}{\text{Nanoliflere yüklenen teorik FA miktarı}} \quad (2.3)$$

2.3.8 In-vitro sitotoksikite testleri

Hücre kültür ortamının hazırlanması

Nanoliflerin sitotoksikite testi için referans hücre hattı olarak Beas-2B hücre hatları kullanılmıştır. Beas-2B hücreleri (ATCC® CRL-9609™) 37°C ve %5 CO₂ içeren ortama sahip inkübatörlerde, havalandırılmalı T75 flasklar içerisinde steril ortamda çoğaltılmıştır. Kültür ortamı olarak kullanılan besiyeri içeriği; RPMI 1640 medyum, %10 fetal calf serum, 1mM sodyum pürivat, 1 mM L-glutamin, 100µg/mL penisilin-100 µg/mL streptomisin ile oluşturulmuştur.

Nanolif ekstrat çözeltilerinin hazırlanması

Her bir nanolif yukarıda açıklanan besi yeri içerisinde 0,03 gr/mL olacak şekilde, 24 saat süre ile oda sıcaklığında, manyetik karıştırıcıda 800 rpm hızda karıştırılmıştır (Şekil 2.19). Süre sonunda besi yerleri süzülerek kalıntılardan arındırıldıktan sonra hücrelerin maruziyetinde kullanılmıştır.

2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sülfenil)-2H-tetrazolyum-5-karboksianilid (XTT)

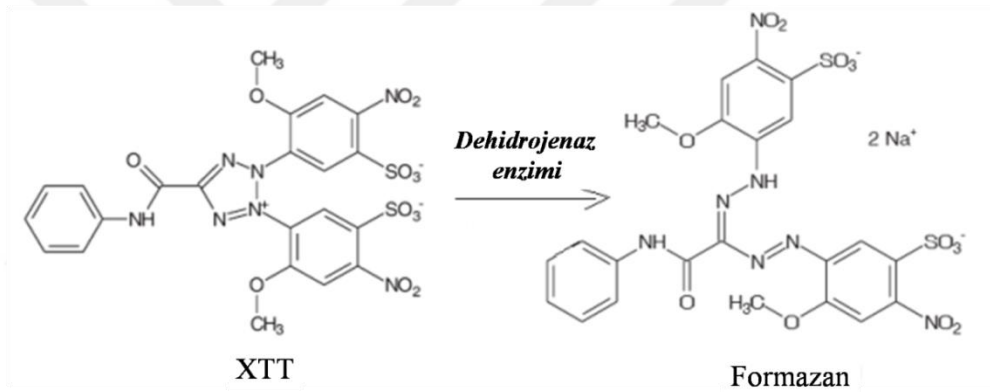
Yöntemi

Kültüre edilen hücreler T75 flaskların %80'ini kapladıktan sonra tripsinize edilerek süspanse hale getirilmiştir. Trypan Blue solüsyonu ile canlılıkları belirlenen hücrelerden 96 kuyucuklu plaklara 8000 canlı hücre/kuyucuk şeklinde ekim yapılmış ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Hücrelerin büyümesi sağlandıktan sonra besi yerleri aspire edilerek uzaklaştırılmıştır. Ardından, hücreler numunelere maruz bırakılmış besi yerlerinde 24 saat inkübasyona konmuştur (Şekil 2.21). Süre sonunda, hücrelerin canlılıkları "XTT cell proliferation kit" kullanılarak belirlenmiştir. Yöntem sarı renkli bir tetrazolium tuzu olan XTT'nin canlı hücrelerin mitokondrial suksinat dehidrogenaz enzim aktivitesi ile elektron eşleştirici reaktif varlığında portakal renkli

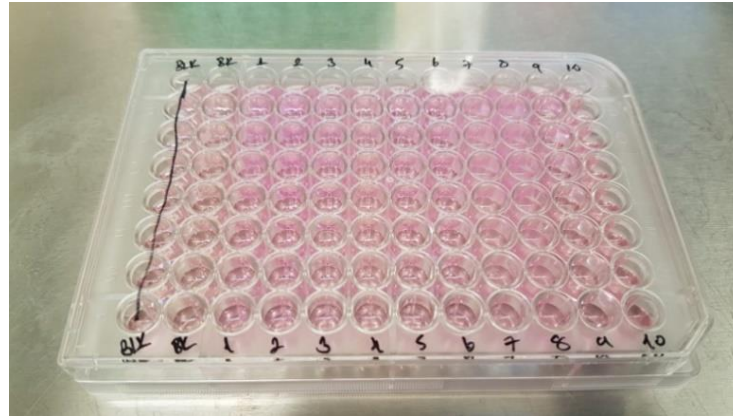


Şekil 2.19 : Nanolif ekstraktlarının hazırlanması.

formazan kristallerine dönüşmesi esasına dayanmaktadır (Roehm ve diğ., 1991) (Şekil 2.20). XTT uygulaması muamele süreleri sonrasında üreticinin önerdiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, her bir kuyucuktaki 450 nm'de absorbans değerleri mikropilaka okuyucu kullanılarak belirlenmiştir.



Şekil 2.20 : XTT tetrazolyum tuzunun dehidrojenaz enzimi ile formazana dönüşmesi (Sukhramani ve diğ., 2011).



Şekil 2.21 : 96 kuyucuklu plaklarda hücrelerin nanoliflere maruz bırakılması.

Absorbans değerlerinden aşağıdaki formül kullanılarak hücrelerin % canlılık değerleri belirlenmiştir (İnci ve diğ., 2015).

$$\% \text{ Canlılık} = \frac{\text{Absorbans muamele grubu}}{\text{Absorbans kontrol grubu}} \times 100 \quad (2.4)$$

XTT yöntemi üç tekrar olarak uygulanmış ve % canlılık değerlerinin ortalamaları verilmiştir. Yöntemde pozitif kontrol olarak H₂O₂ kullanılmıştır.

2.3.8 İstatistiksel analiz

Sitotoksisite deneyleri sonrasında elde edilen % canlılık değerlerinin istatistiksel analizi SPSS 22.0 Paket programı ile One-Way ANOVA, Tukey testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Numunelerin % hücre canlılık değerleri Büyüme Kontrol (BK) grubu ile karşılaştırılmıştır p ≤ 0,05 anlamlılık sınırı olarak alınmıştır.

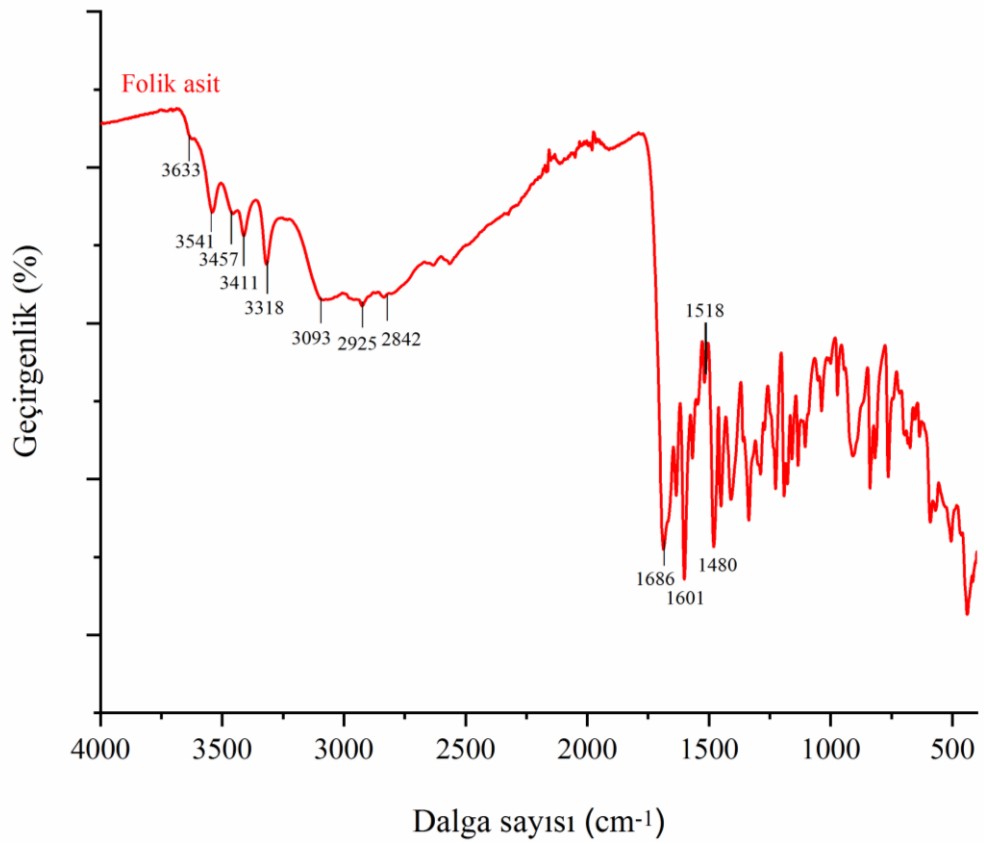


3. BULGU VE TARTIŞMA

3.1 Folik Asitin Karakterizasyonu

3.1.1 ATR-FTIR analizi

Toz formdaki folik asitin FTIR analizine ait spektrum Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 : Folik asitin FTIR spektrumu.

3633, 3541, 3411 ve 3318 cm^{-1} 'deki piklerin folik asitin kristalin yapısındaki su molekülü yapısındaki (-OH) gruplarına ait olduğu düşünülmektedir. 3600 ile 2400 cm^{-1} bandında yayvan pikin glutamik asitten kaynaklı (-OH) gerilimleri ve OH-OH etkileşim gerilimlerine ait olduğu bilinmektedir (He ve diğ., 2009; İnci ve diğ., 2020). Pterin halkası molekül yapısında bulunan -NH grubu gerilimi pikinin yayvan pik içinde kaybolduğu; ancak 3093 cm^{-1} noktasında pik görüldüğü tespit edilmiştir (İnci ve diğ., 2020). Pterin yapısında olan karboksil yapıdaki (-C=O) grubun 1686 cm^{-1} piki

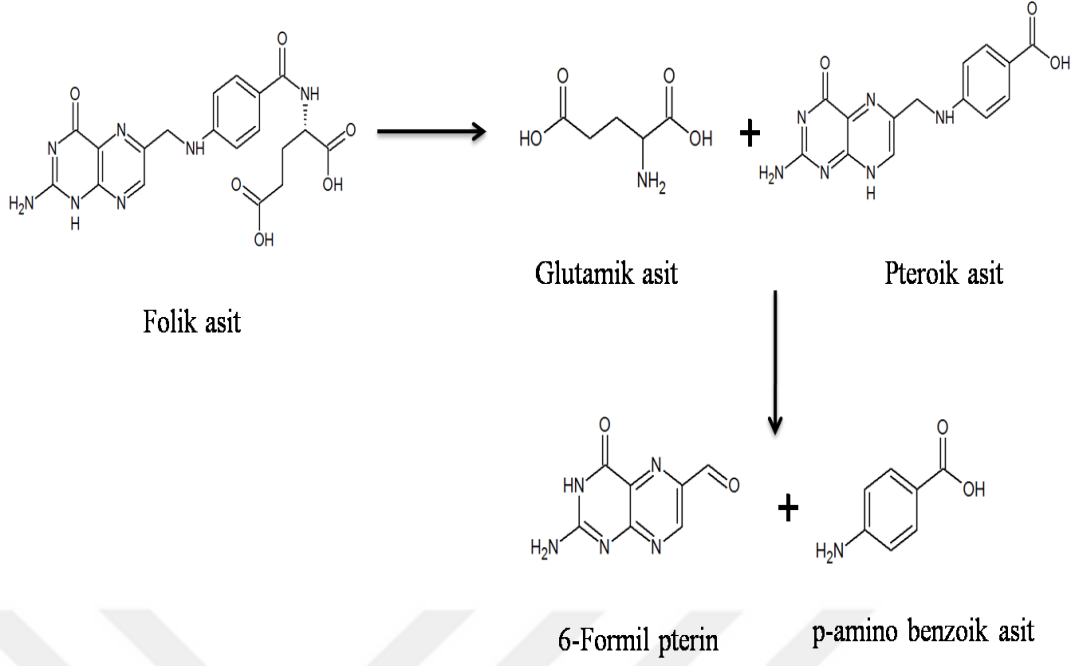
görülmektedir (He ve diğ., 2009; Jalilian ve diğ., 2011). 1635 ve 1535 cm^{-1} amid bükülmesi (Raouf ve diğ., 2014), 1635 cm^{-1} C=N gerilimi (Raouf ve diğ., 2014), 1601 cm^{-1} de -NH bükülmesi (Raouf ve diğ., 2014), 1517 cm^{-1} ile 1480 cm^{-1} arasında ise aromatik fenil ve pterin halkalarından kaynaklanan -C=C gerilim pikleri bulunmaktadır (Raouf ve diğ., 2014). 2925 ve 2842 cm^{-1} piki -CH₃ ve -CH₂ gerilim pikleri ile alakalıdır.

3.1.2 TGA analizi

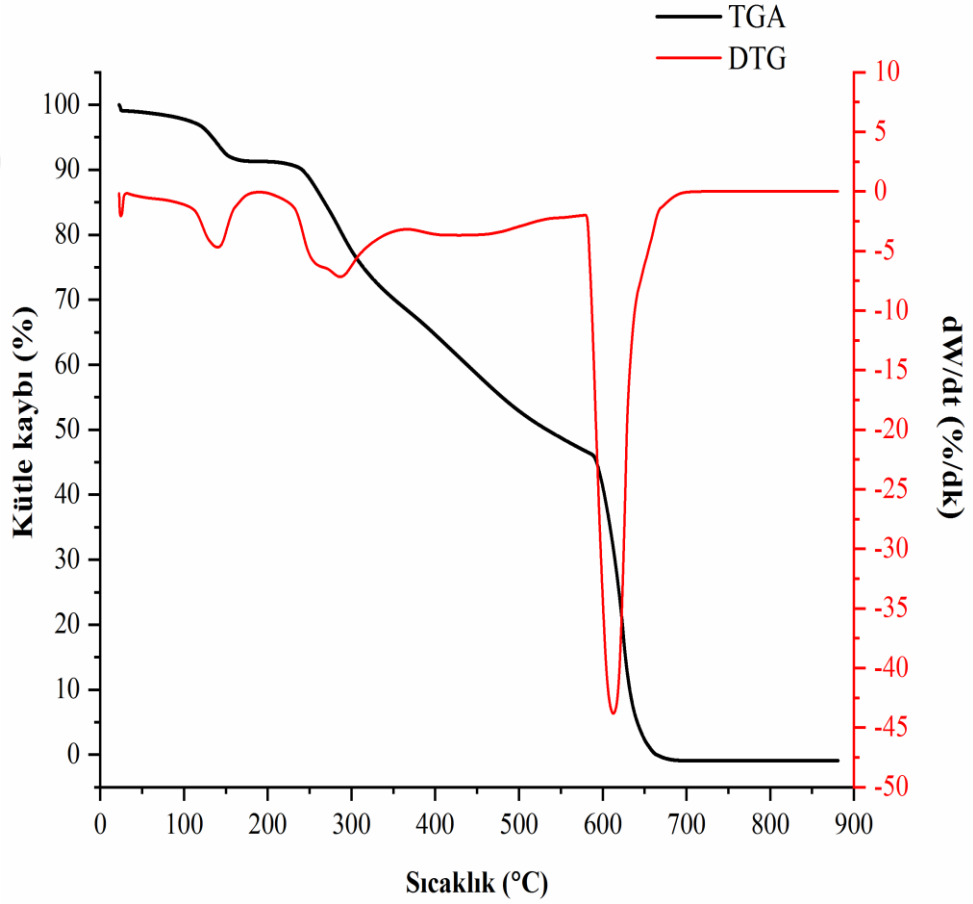
Folik asitin ısıl stabilitesinin belirlenmesi amacıyla N_{2(g)} ve O_{2(g)} atmosferinde TGA analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4). Folik asitin TGA termogramı literatürden de bilindiği üzere Şekil 3.3'te görüldüğü üzere 4 basamaklı kütle kaybı sergilemektedir (Hamed ve diğ., 2009). 100-170°C arasındaki ilk bölgede meydana gelen %7,54 kütle kaybının sebebi su buharlaşmasıdır (Janković, 2010; Bandara ve diğ., 2017). (170-240°C) aralığındaki ikinci bölgedeki %2,34 kütle kaybı folik asitin yapısında bulunan glutamik asitin bozunmasından kaynaklanmakta olup, hızlı bir bozunma davranışı göstermektedir (Janković, 2010; Bandara ve diğ., 2017). Yaklaşık %49'luk kütle kaybı ile 240-600°C aralığında daha yavaş bir bozunma davranışı sergilemektedir. Bu aralıktaki kütle kaybı ise organik yapılu pterin ve p-aminobenzoik asit fonksiyonel gruplarının bozulmasını ve pirolize uğramasını kapsamaktadır (Janković, 2010; Vora ve diğ., 2004; Vora ve diğ., 2002). Son bölgedeki %41,29 kütle kaybının (600-700°C) ise 2.ve 3. aşamadaki pirolize uğramış folik asitin bozunması ile ilgilidir. Bir çalışmada folik asitin bozunma sıcaklığının 257°C olarak saptanmış ve nanolif ve kapsül formunda termal bozunma dayanımının arttığı belirlenmiştir. Bu çalışmada ise glutamik asitten kaynaklı bozunma yaklaşık olarak 240°C'de başlamıştır. Dolayısıyla yapılan çalışmalar maksimum kütle kaybının olduğu sıcaklığı folik asitin ısıl bozunması olarak gösterse de bu bilginin hatalı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Evangelho ve diğ., 2019).

3.1.3 DSC analizi

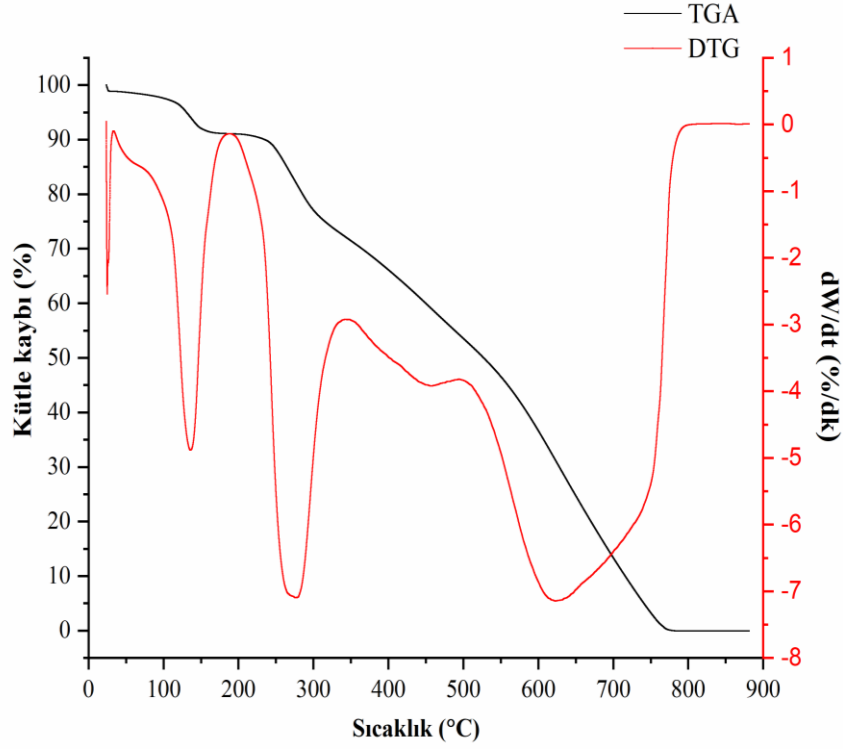
Folik asitin DSC termogramı Şekil 3.4'te gösterilmektedir. Folik asit kristalleşebilen bir molekül olup SEM görüntülerinden de görüldüğü üzere (Şekil 3.5) söz konusu kristalin yapıdaki moleküller arası ikincil bağların kopmasını sağlayan endotermik ısı olayı erime piki olarak DSC'de görülmektedir (Yıldırım ve diğ., 2014).



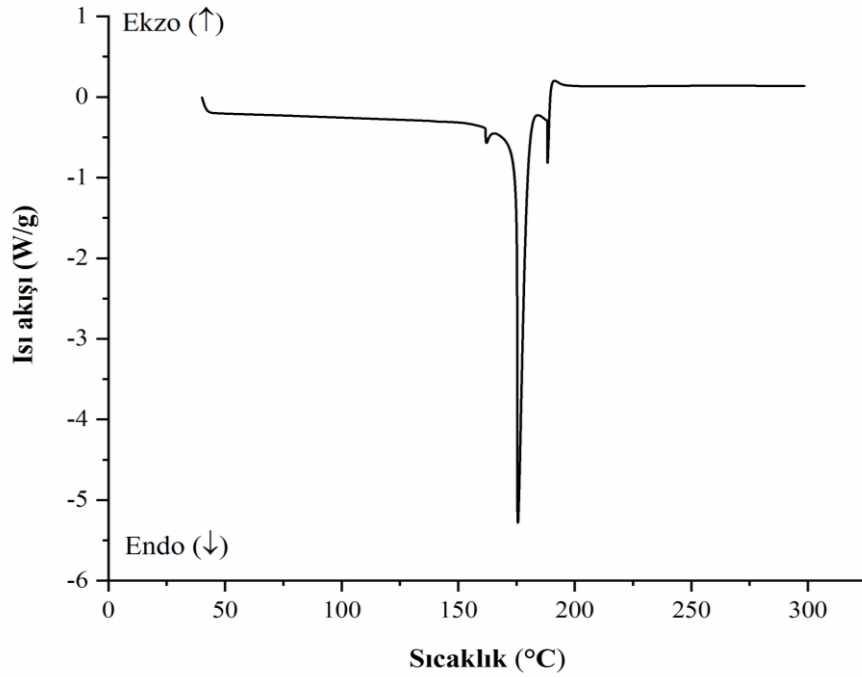
Şekil 3.2 : Folik asitin ısıl bozunması sonucu oluşan ürünler.



Şekil 3.3 : Folik asitin TGA ve DTG termogramı. ($N_{2(g)}$ ortamında).



Şekil 3.4 : Folik asitin TGA ve DTG termogramı. ($O_2(g)$ ortamında).



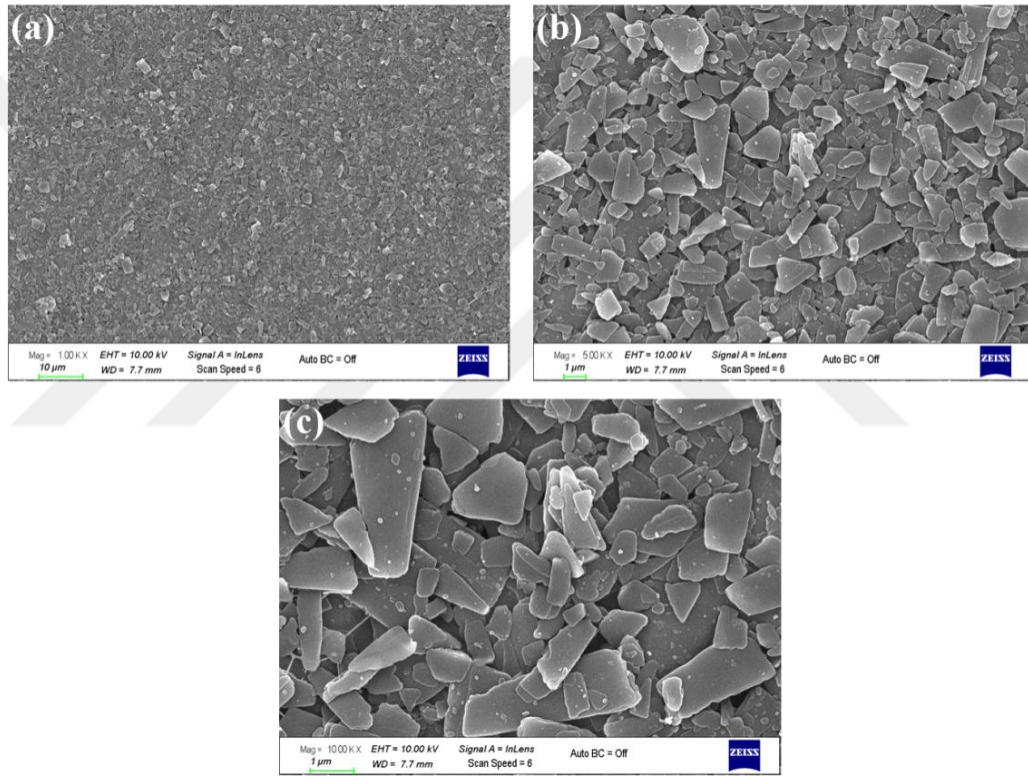
Şekil 3.5 : Folik asitin DSC termogramı.

Şekil 3.5'teki termogramdan folik asitin erime sıcaklığının $176^\circ C$ 'de olduğu görülmektedir. Termogramda bunun dışında farklı ısıl olayları görülmemiş olup, erime piki çevresinde oluşan küçük piklerin ise kristalin yapı bozukluklarından

kaynaklandığı düşünülmektedir. Folik asitin 176°C'deki pikin keskin olduğu 69 görülmüştür. Söz konusu pik folik asitin erime entalpi değişiminden kaynaklanmakta olup, keskin olması, kristal büyüklük değişiminin çok az olduğunu göstermektedir. Pik yapısı gereği folik asitin tek bir büyüklüğe sahip kristal yapıdan oluştuğu söylenebilir (Yıldırım ve diğ., 2014; Kumara ve diğ., 2016 ve Şekil 3.6).

3.1.4 SEM analizi

Alüminyum folyo üzerine püskürtülen FA parçacıkların görüntüleri SEM analizi ile gerçekleştirilmiştir. 3 farklı büyütme oranına ait SEM görüntüleri Şekil 3.6'da sunulmuştur.



Şekil 3.6 : Folik asitin farklı büyütmelerdeki SEM görüntüleri (a,b,c: 1.00 kX, 5.00 kX, 10.00 kX).

Folyo üzerine püskürtülen folik asitin 5 kX ve 10 kX büyütmedeki SEM görüntülerinden fiziksel durumlarının heterojen ve farklı şekillere sahip olduğu tespit edilmiştir. Püskürtme sonrasında farklı boyutta kristalleşme göstererek katılaştığı görülmektedir.

Düşük viskoziteli folik asit içeren polimer çözeltilerinin elektrosprey yöntemi kullanılarak enkapsülendiği çalışmalar mevcuttur (Pérez-Masiá ve diğ., 2015; Evangelho ve diğ., 2019; Pamunuwa ve diğ., 2020). Bu çalışmalarda küresel ve

nanopartiküllerin düzensiz şekilleri mevcuttur. Ancak folik asitin doğrudan iletken bir plakaya püskürtüldüğü bir çalışmaya rastlanmamıştır.

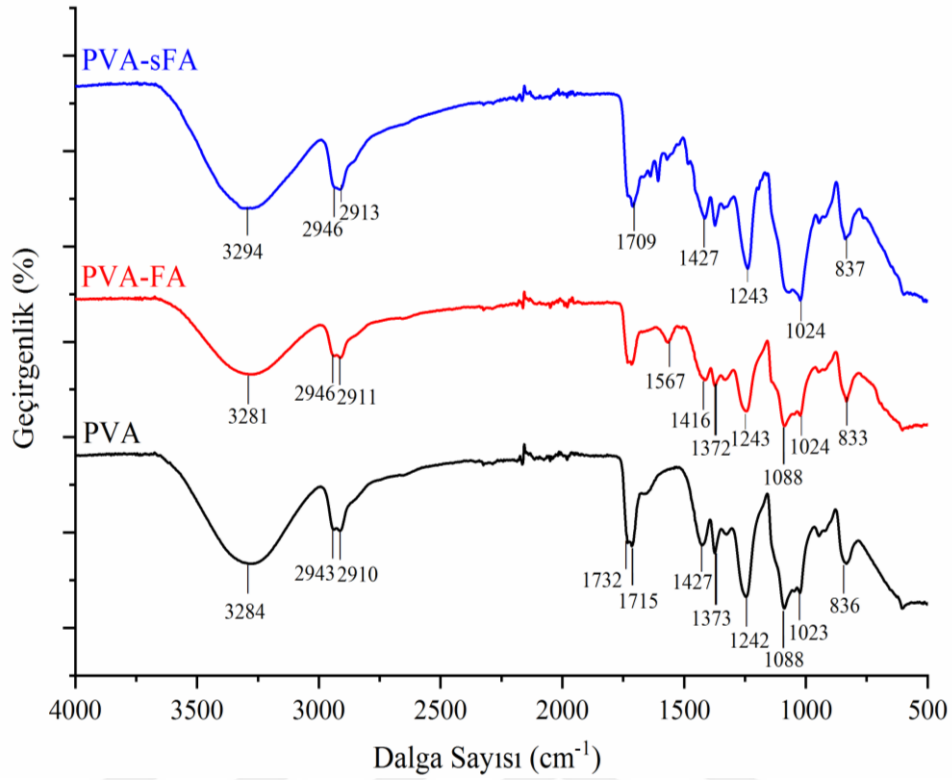
3.2 Nanoliflerin karakterizasyonu

3.2.1 FTIR analizi

Nanolifleri oluşturan polimerlerin kimyasal yapıları ve polimer-folik asitin etkileşimlerinin yapısında bir değişikliği gözlemlemek amacı ile FTIR analizi uygulanmıştır.

Bölüm 2.2'de belirtildiği şekilde katkısız PVA, Pro-1 ve Pro-2 yöntemleri ile üretilen PVA-FA ve PVA-sFA nanoliflerinin FTIR spektrumları Şekil 3.7'de gösterilmektedir. Katkısız PVA nanoliflerin karakteristik pikleri; 3284 cm^{-1} (-OH) gerilimi, 2943 cm^{-1} ve 2910 cm^{-1} (-CH₂) gerilim, 1732 cm^{-1} (-C=O) gerilim (alkolleştirme sonrası yapıda kalan asetat grubuna ait), 1427 cm^{-1} (CHOH grubuna bağlı -CH₂) bükülme, 1373 cm^{-1} -CH₃ bükülme (alkolleştirme sonrası yapıda kalan asetat grubuna ait), 1088 cm^{-1} ve 1023 cm^{-1} ise (-C-O) gerilme pikleridir (Kuo ve diğ., 2017; Lee ve diğ., 2010; Sasipriya ve diğ., 2013). PVA-FA ve PVA-sFA nanolifli yapıların ait spektrumlarında hem PVA hem de FA'nın karakteristik piklerinin olduğu görülmüştür. Spektrum incelendiğinde, her üç spektrumda da PVA polimerine ait karakteristik piklerin FA piklerine göre daha şiddetli olduğu, bunun da katkı miktarının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Pro-2 metoduna göre yapılan çalışmadaki FA piklerinin Pro-1'deki çalışmalardaki FA piklerine göre şiddetin daha yüksek olduğu da görülmektedir. Söz konusu spektrumlardan nanolif yüzeyine ve içine FA katkısının olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 3.8'de saf jelatin, Pro-1 ve Pro-2 yöntemleri ile üretilen Gel-FA ve Gel-sFA nanoliflerinin FTIR spektrumları gösterilmektedir. 3281 cm^{-1} civarında yayvan pik yapıdaki -OH grubuna ait olup, pik kısmı amid piki (N-H) grubunun gerilimine aittir (Ji ve diğ., 2016; Laha ve diğ., 2019). 2949 cm^{-1} ve 2872 cm^{-1} sırasıyla asimetrik ve simetrik -CH₂ gerilimini gösterir (Laha ve diğ., 2019). 1634 cm^{-1} 'te ve 1531 cm^{-1} 'de bulunan pikler amid yapıdaki -NHCO grubuna aittir (Parin ve diğ., 2021). Amid grubunun varlığı hem düzensiz sargı (random coil) hem de α -helix oluşumu ile ilgilidir (Li ve diğ., 2013). 1448 cm^{-1} 'deki pik CH₂ bükülme titreşimine aittir.



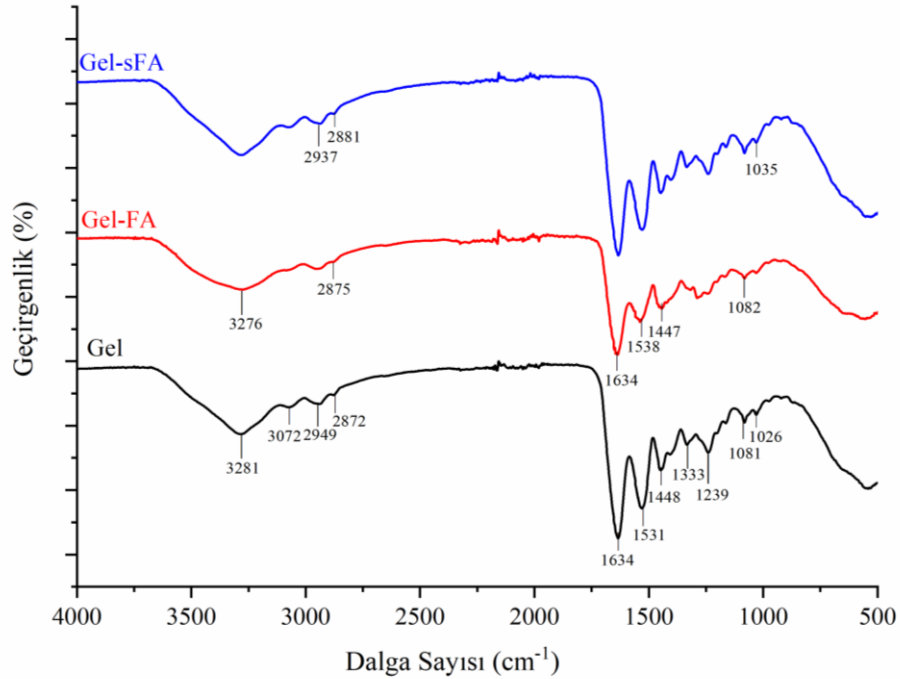
Şekil 3.7 : PVA, PVA-FA ve PVA-sFA nanoliflerinin FTIR spektrumları.

Gel-FA ve Gel-sFA nanolifli yapıların ait spektrumlarında hem jelatin hem de FA'nın karakteristik piklerinin olduğu görülmüştür. Spektrum incelendiğinde her üç spektrumda da jelatine ait karakteristik piklerin FA piklerine göre daha şiddetli olduğu, bununla katkı miktarının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Saf jelatinin pik şiddetlerinin de FA yüklü jelatin nanoliflerine göre daha yüksek olduğu açıkça görülmektedir. Pro-2 metoduna göre yapılan çalışmadaki FA piklerinin Pro1'deki çalışmalardaki FA piklerine göre şiddetin daha yüksek olduğu da görülmektedir. Söz konusu spektrumlardan da anlaşılacağı üzere nanolif yüzeyine ve içine FA katkısının yerleştirilmiştir.

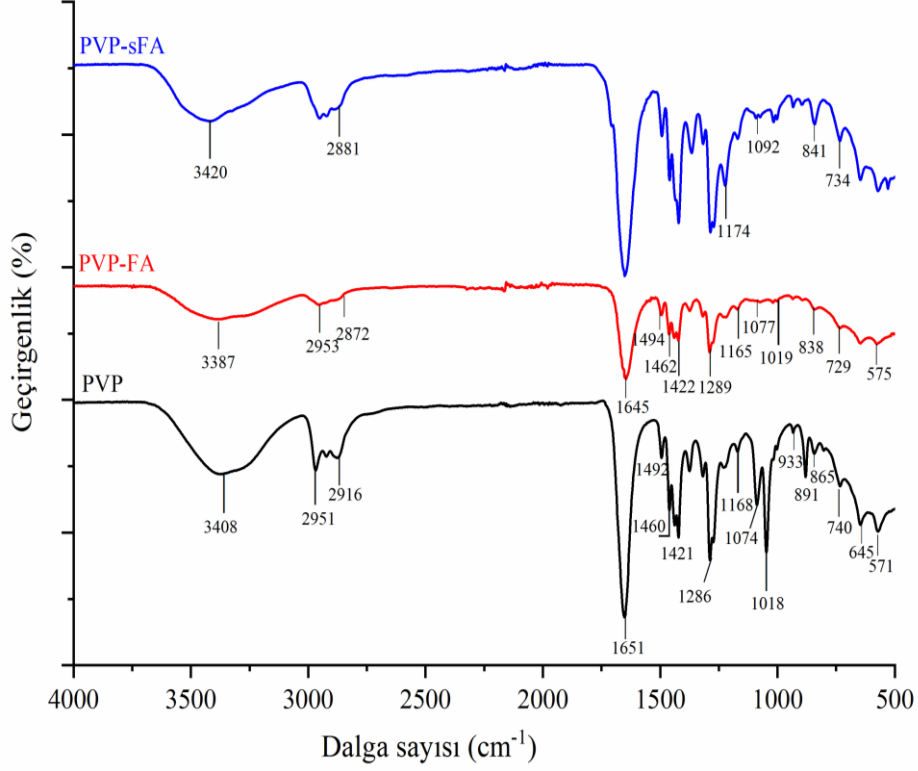
Saf PVP, PVP-FA ve PVP-sFA nanoliflerinin FTIR spektrumları Şekil 3.9'daki gibidir. 3600-3200 cm^{-1} bandında (-OH) gerilim, 2951 cm^{-1} 'de pirol halkasından kaynaklı asimetrik (-CH₂) gerilimi, 2916 cm^{-1} simetrik (-CH₂) gerilimi mevcuttur. 1651 cm^{-1} deki yoğun ve sivri pik (-C=O) ile ilişkili iken, 1450 cm^{-1} civarındaki çoklu pikler (1492, 1460 ve 1421 cm^{-1}) (-CH₂) grup piklerini temsil etmektedir (Li ve diğ., 2020; Jia ve diğ. 2016; Sriyanti ve diğ., 2018; Deniz ve diğ., 2011; Asawahame ve diğ., 2015; Yıldız ve diğ., 2019). 1373 cm^{-1} 'de (-CH) bükülme, 1286 cm^{-1} 'de amid grubundan kaynaklı (-CN) gerilme (Akhgari ve diğ., 2016; Edikresnha ve diğ., 2017),

1018 cm^{-1} 'de $-\text{CH}_2$ salım piki ve 572 cm^{-1} 'de (N-C=O) bükülme pikleri bulunmaktadır (Edikresnha ve diğ., 2017).

PVP-FA nanoliflerindeki pikler kısmen yayvanlaşarak yoğunluklarında düşme gözlenmektedir. Özellikle 3600-3200 cm^{-1} bandındaki (-OH) gerilim piki gözle görülür şekilde genişlemiştir. Aynı zamanda pik kaymaları gözlenmiştir. PVP-FA ve PVP-sFA nanolifli yapıların ait spektrumlarında hem PVA hem de FA'nın karakteristik piklerinin olduğu görülmüştür. Spektrum incelendiğinde, her üç spektrumda da PVP'ye ait karakteristik piklerin FA piklerine göre daha şiddetli olduğu, bunun da katkı miktarının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı zamanda FA yüklü PVP nanoliflerde de pik şiddeti saf PVP'ye göre düşüktür. Pro-2 metoduna göre yapılan çalışmadaki FA piklerinin Pro-1'deki çalışmalardaki FA piklerine göre şiddetin daha yüksek olduğu da görülmektedir. Söz konusu spektrumlardan da anlaşılacağı üzere nanolif yüzeyine ve içine FA katkısının yerleştirilmiştir. Li ve diğ. (2020) hipertansiyon tedavisi amacı ile ürettikleri karvedilol yüklü PVP nanoliflerin FTIR spektrumunda artan ilaç miktarına bağlı olarak PVP'nin karakteristik pik yoğunluğunda düşme gözlemiştir. Benzer bir çalışmada Sriyanti ve diğ. (2018) de mangostan yüklü PVP nanoliflerinde 1651 cm^{-1} 'de (-C=O) geriliminin farklı oranlarda mangostan eklenmesi ile mangostan ve PVP arasındaki moleküller arası etkileşim sonucu 1649 ve 1644 cm^{-1} 'e kaydığı saptamıştır.



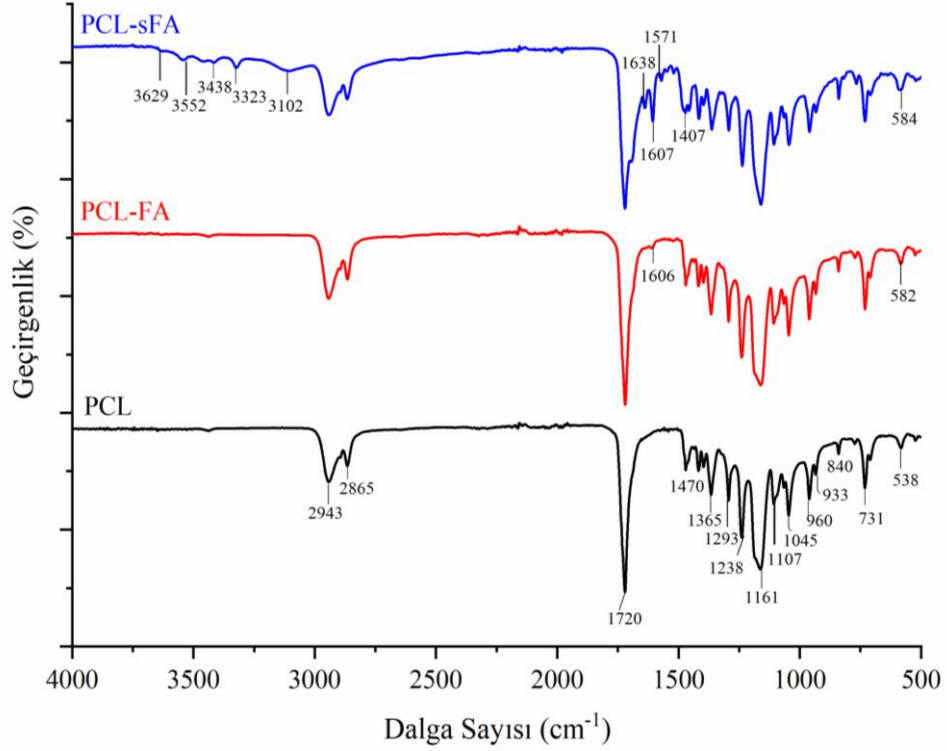
Şekil 3.8 : Gel, Gel-FA ve Gel-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.



Şekil 3.9 : PVP, PVP-FA ve PVP-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.

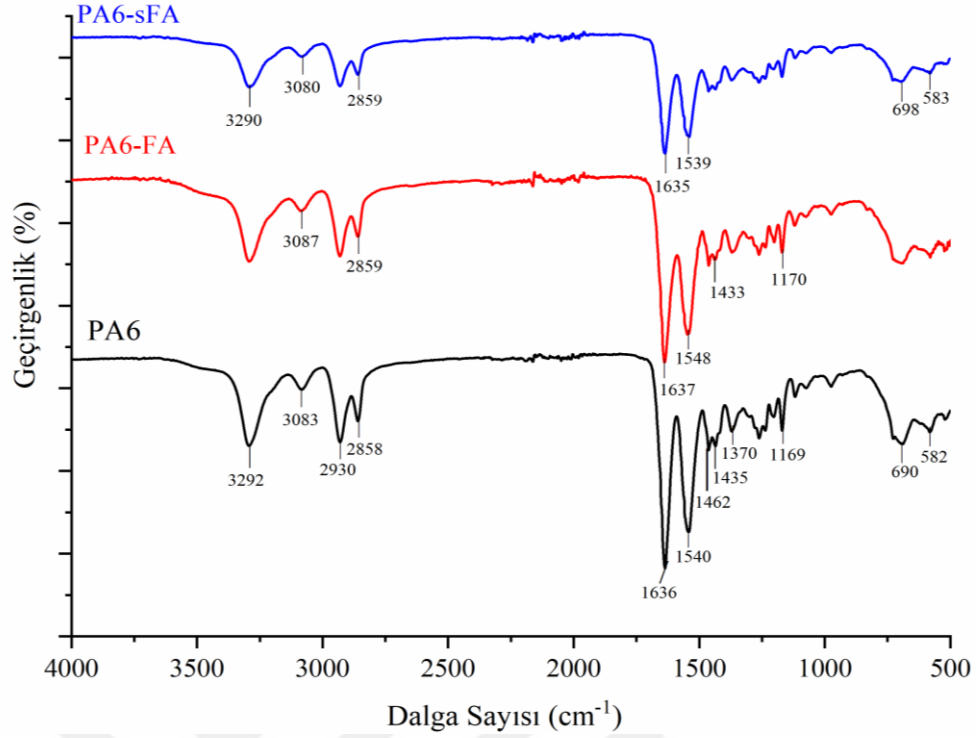
PCL, PCL-FA ve PCL-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları Şekil 3.10'da gösterilmektedir. 2943 ve 2865 cm^{-1} 'de asimetrik ve simetrik (-CH₂) gerilimi (Jia ve diğ., 2016), 1720 cm^{-1} 'deki sivri ve yoğun pik (-C=O) gerilimi (Jia ve diğ., 2016; Khoshtakht ve diğ., 2020), 1470 ve 1365 cm^{-1} 'de (-CH₂) bükülme (Bhullar ve diğ., 2017), 1293 cm^{-1} asimetrik (C-O) ve (C-C) gerilimleri (Shitole ve diğ., 2019), 1238 cm^{-1} 'de asimetrik (C-O-C) gerilimi (Shitole ve diğ., 2019), 1161 cm^{-1} 'de de simetrik (C-O) ve (C-C) gerilimleri görülmektedir (Shitole ve diğ., 2019). PCL-FA örneklerinde saf örnekten farklı olarak 1606 cm^{-1} 'de folik asitten gelen ((-NH) bükülmesinden kaynaklanan) yeni bir pik oluşumu gözlenmektedir. PCL-sFA nanolifinde ise 3600-3100 cm^{-1} bandında folik asitten gelen karakteristik pikler açıkça görülmektedir. Ayrıca, 1638 cm^{-1} 'de C=N gerilimi, 1607 cm^{-1} 'de -NH bükülmesi, 1571 ve 1407 cm^{-1} 'de folik asitten kaynaklanan yeni pikler gözlenmiştir. PCL nanolifine ait 1720 cm^{-1} 'deki (-C=O) gerilimine ait yoğun pikte FA yüklenmesi ile azalma meydana gelmiştir. Elde edilen tüm PCL nanoliflerin (FA yüklü ve yüksüz) FTIR spektrumlarında polimerin karakteristik pikleri görülmektedir. Özellikle PCL-sFA nanoliflerinde hem polimer hem de yüklenen FA için karakteristik pikleri görülmektedir. Bu durum, FA'nın lif yüzeyinde ve içinde varlığını doğrulamaktadır. FTIR spektrumlarındaki pik yoğunluğundaki azalmalar ve meydana gelen bazı pik kaymaları da hidrofobik

etkileşim, H bağı ve elektrostatik kuvvetler gibi etkileşimlerin ilaç polimer uyumluluğunu artırması ile açıklanabilmektedir (Rychter ve diğ., 2018).



Şekil 3.10 : PCL, PCL-FA ve PCL-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.

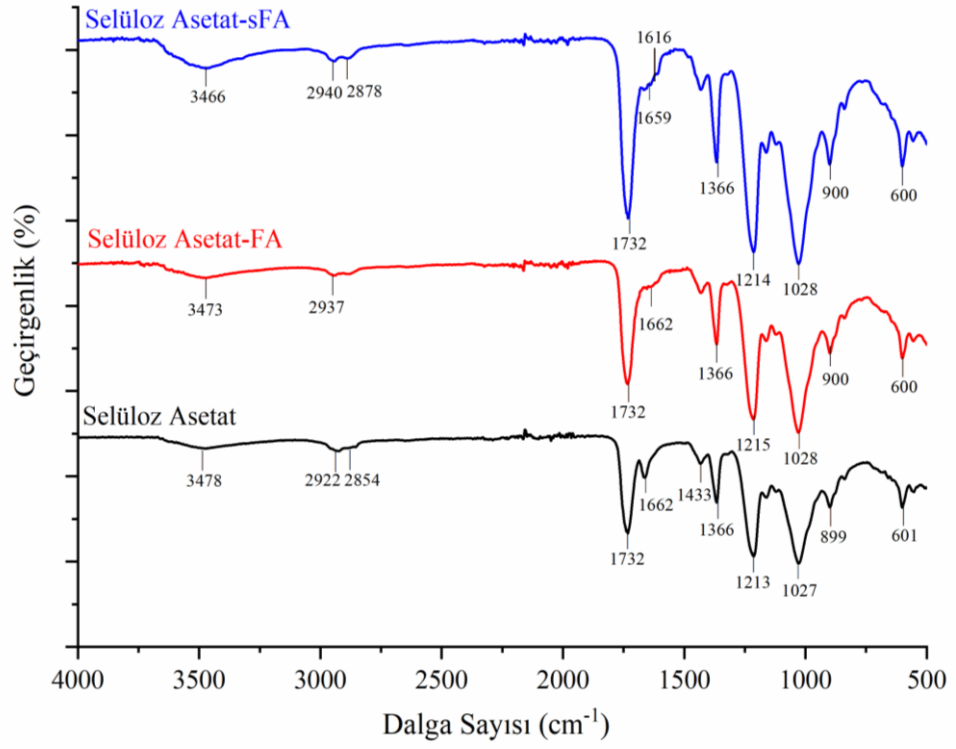
Şekil 3.11'de FTIR spektrumu gösterilen PA6 nanoliflerin karakteristik pikleri şu şekildedir: 3292 cm^{-1} 'de (-NH) gerilimi, 2930 ve 2858 cm^{-1} 'de sırasıyla asimetrik ve simetrik (-CH₂) grubunun titreşimleri bulunmaktadır (Uslu ve diğ., 2009). 1636 cm^{-1} 'de bulunan sivri amid piki (-C=O) gerilim titreşimleri ile alakalıdır (Zhang ve diğ., 2014). 1540 cm^{-1} 'de civarındaki karakteristik amid piki (-NH) gerilimi ve (-C-N) gerilimi ile ilişkilidir (El-Newehy ve diğ., 2011). 1462 cm^{-1} 'de (-CH₂) grup bükülmesi görülmüştür (El-Newehy ve diğ., 2011). 1370 cm^{-1} 'de (-CH₂) bükülme ve 1261 cm^{-1} (C-N) geriliminden kaynaklanan pikler mevcuttur (Vasanthan ve Salem, 2000; Liu ve diğ., 2018). PA6-FA liflerinde pik yoğunluklarının düştüğü ve polimer-FA arasındaki fiziksel etkileşimden dolayı (H bağı) bazı piklerde kaymalar görülmektedir. Benzer şekilde Pro-2 yöntemi ile üretilen PA6-sFA örneklerinde de kaymalar mevcuttur; ancak lif yüzeylerine püskürtülen FA ile polimer arasındaki etkileşimin lif içine direkt eklenen FA ile polimer arasında oluşan fiziksel etkileşimlerden daha düşük olması pik şiddetlerinin düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



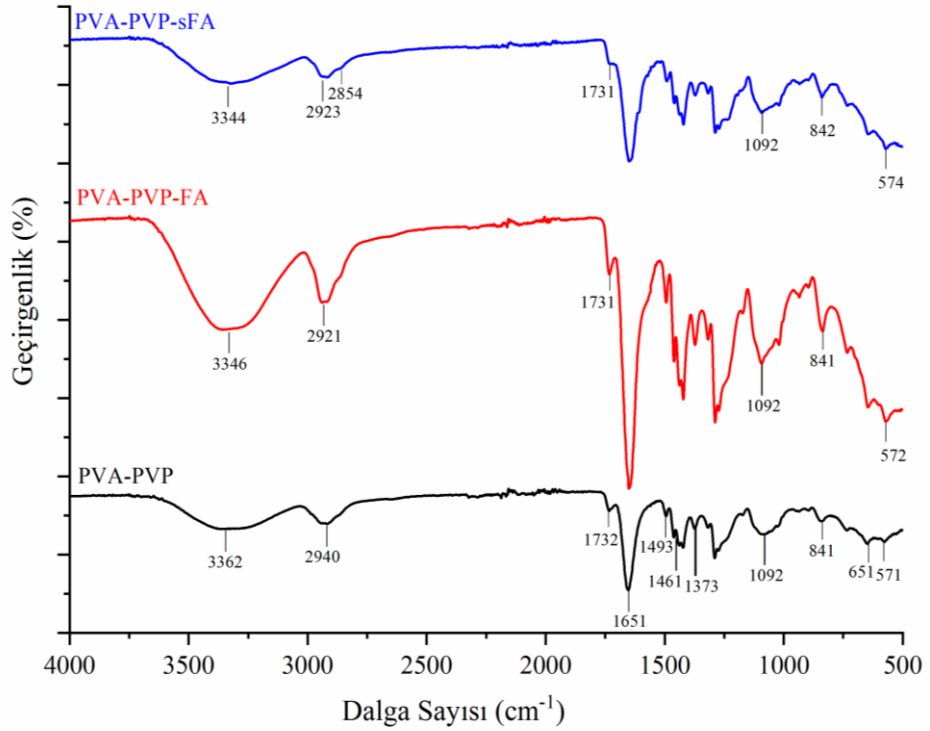
Şekil 3.11 : PA6, PA6-FA ve PA-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.

Selüloz asetat nanolifler 3478 cm^{-1} 'de (-OH) gerilim piki, 2922 ve 2854 cm^{-1} 'de asimetrik ve simetrik (-CH₂) gerilim titreşimleri, 1732 cm^{-1} 'deki pik asetil gruplarından kaynaklanan (-C=O) gerilimi, 1662 cm^{-1} 'de ise eter grupları sebebi ile oluşan (-C-O-C) gerilim titreşimleri ile alakalıdır (Pereira ve diğ., 2020; Gaydhane ve diğ., 2020). Ayrıca, asetat yapısındaki metil gruplarından kaynaklanan asimetrik ve simetrik (-CH₃) bükülme titreşimleri 1433 ve 1366 cm^{-1} 'deki piklere aittir (Gaydhane ve diğ., 2020; Santos ve diğ., 2021; Cheng ve diğ., 2015). 1213 cm^{-1} 'de asimetrik ester (C-O-C) grup gerilim titreşimi, 1159 cm^{-1} (esterden kaynaklanan C-O-C köprü bağı), 1027 cm^{-1} 'deki (selüloz halkasındaki (-C-O-C) gerilimi) ve 899 cm^{-1} 'da ise (C-O) gerilim ile (-CH₂) gruplarının salım pikleri birlikte gözlenmektedir (Cheng ve diğ., 2015; Soares ve diğ., 2020). Selüloz asetat-FA ve selüloz asetat-sFA liflerinde 1732 cm^{-1} 'deki sivri (-C=O) gerilimpikinin şiddeti saf selüloz asetat örneklerine göre daha yoğundur. Ayrıca 1662 cm^{-1} 'de yer alan (-C-O-C) gerilim titreşim pikinin şiddeti azalarak yayvanlaşmıştır (Şekil 3.12).

Katkısız karışım nanolif ve bunların Pro-1 ve Pro-2 yöntemleri kullanılarak üretilen FA içeren nanoliflere ait FTIR spektrumları Şekil 3.13 - Şekil 3.18 arasındadır ve geçirgenlik değerleri gösterilmiştir.

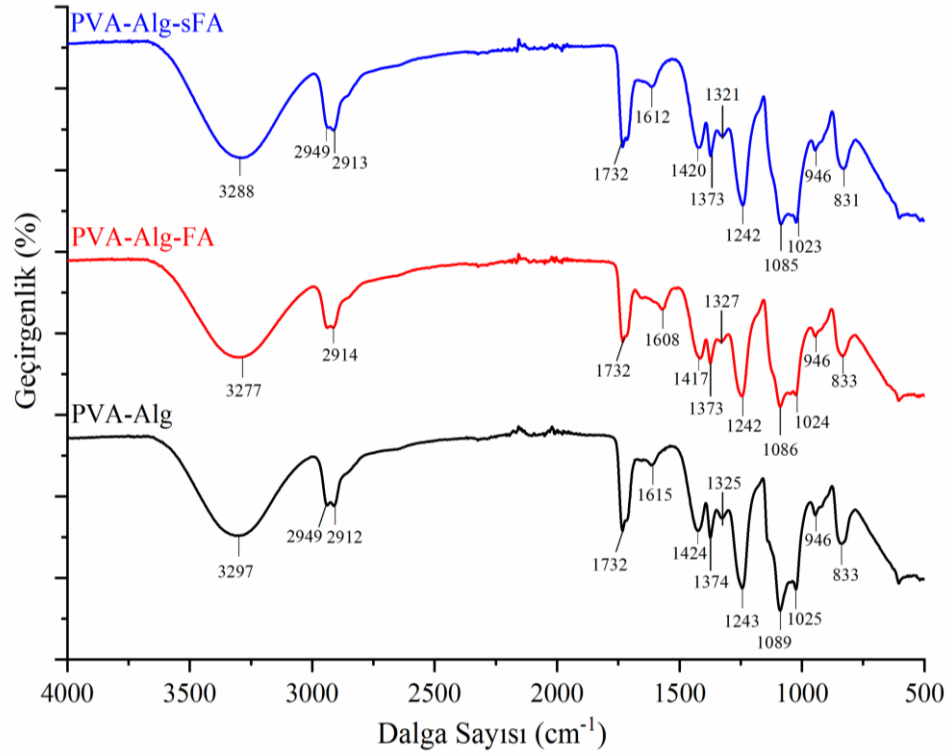


Şekil 3.12 : Selüloz asetat, Selüloz asetat-FA ve Selüloz asetat-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.



Şekil 3.13 : PVA-PVP, PVA-PVP-FA ve PVA-PVP-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.

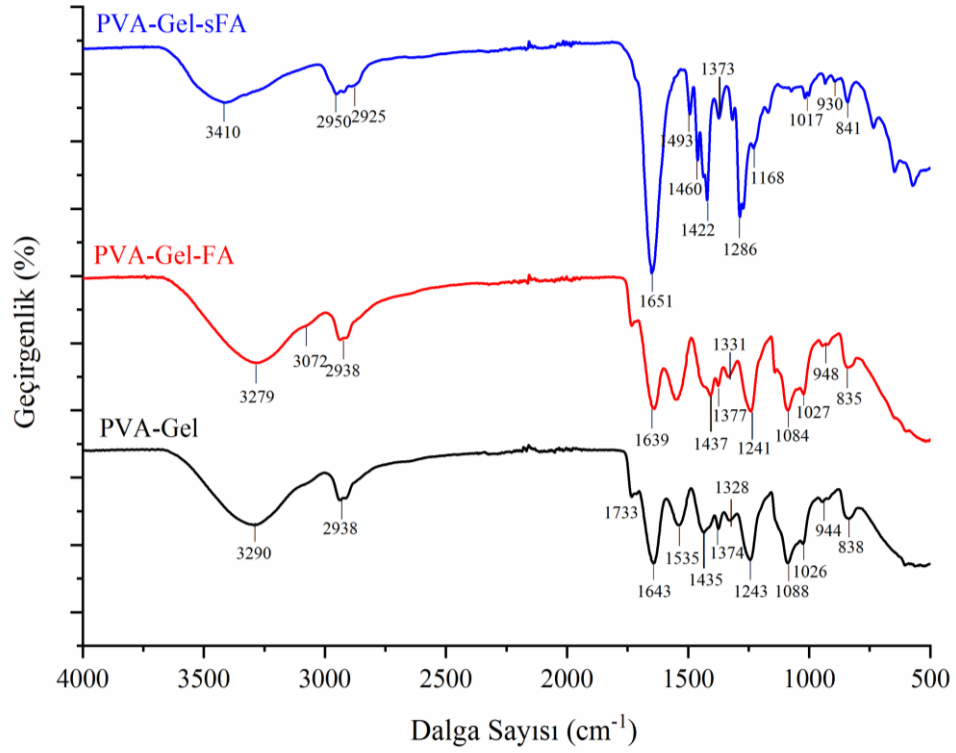
PVA-Alg nanoliflerine ait FTIR spektrumu Şekil 3.14'te verilmiştir. Aljinatın 1615, 1417 ve 3430 cm^{-1} 'de görülen önemli karakteristik pikleri PVA-Alg karışım nanolifinde de görülmektedir. Katkısız PVA nanolifinin 3284 cm^{-1} 'de gözlenen (-OH) piki 3297 cm^{-1} 'ye kaymıştır. 2949 ve 2912 cm^{-1} 'de asimetrik (-CH₂) gerilmesi, 1732 cm^{-1} 'de (-C=O) gerilimi, 1089 ve 1025 cm^{-1} ise(-C-O) gerilme pikleri ile alikalıdır (Arthanari ve diğ., 2016; Rafiq ve diğ., 2018; Sharma ve diğ., 2013, Kataria ve diğ., 2014; Islam ve diğ., 2010; Han ve diğ., 2019). PVA-Alg-FA örneğinin FTIR spektrumunda ise karışım nanoliflere FA eklenmesi polimer-FA arasında etkileşimlere sebep olarak 1600 cm^{-1} civarında küçük piklerin oluşumunu sağlamıştır. PVA-Alg-sFA'da 1023 cm^{-1} 'deki pik şiddeti ise liflere eklenen FA yapısında bulunan (-C-OH) grubundan olduğu düşünülmektedir.



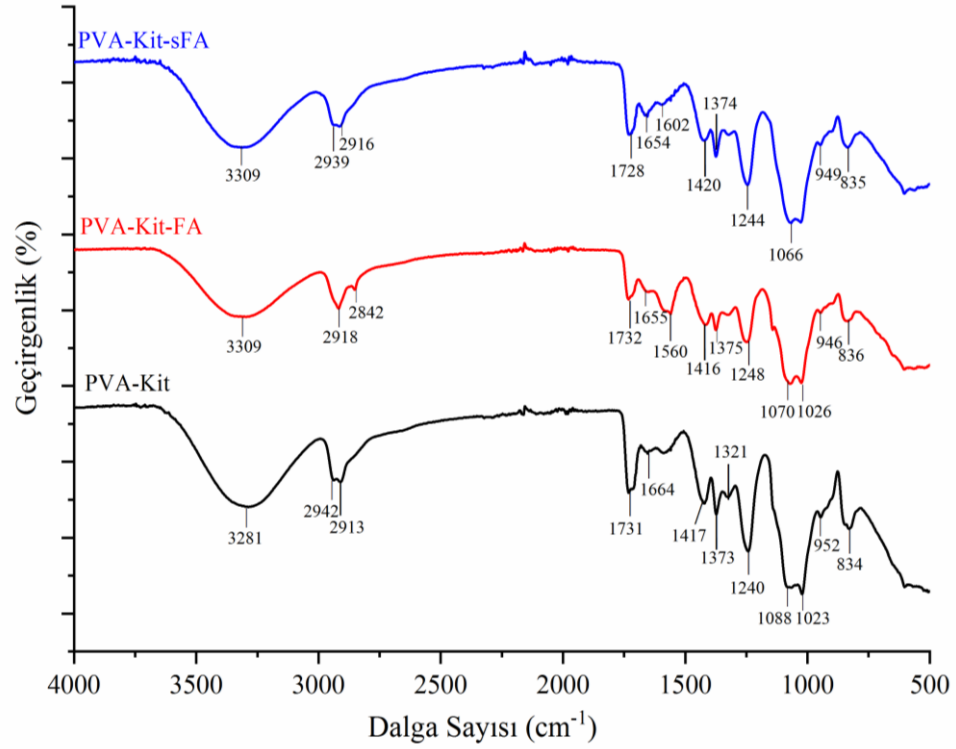
Şekil 3.14 : PVA-Alg, PVA-Alg-FA ve PVA-Alg-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.

PVA-Gel-FA nanolifinde 1535 cm^{-1} 'de görülen pik yoğunluğu artmıştır (Şekil 3.15). Bunun sebebi FA yapısında bulunan amid gruplarının lif ile etkileşime girmesinden kaynaklanmaktadır. PVA-Gel-sFA örneklerinde püskürtülen FA piklerinin polimer piklerini baskıladığı görülmektedir. 3290 cm^{-1} 'deki pik 3410 cm^{-1} 'a kaymış ve genişlemiştir. 1733 cm^{-1} 'de (-C=O) gerilim titreşiminden kaynaklanan pik şiddeti neredeyse kaybolmuştur. Ayrıca, 1651 cm^{-1} 'de (-C=O) amid pikinin fark edilir şekilde

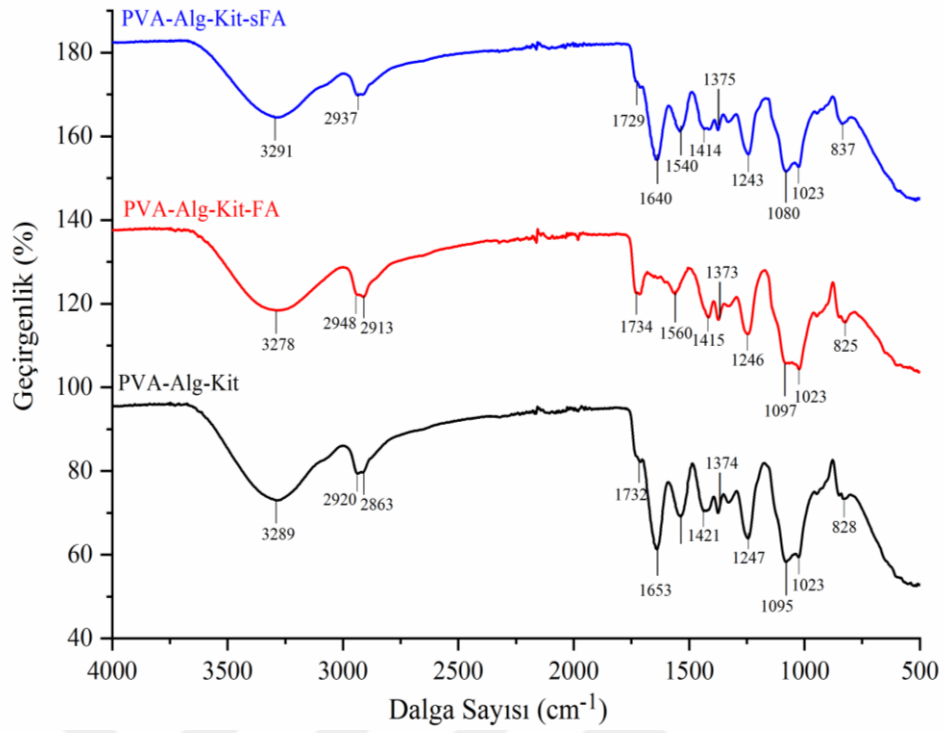
yoğunluğu artmıştır (Parin ve diğ., 2021; Perez-Puyana ve diğ., 2018; Jain ve diğ., 2011; Ahlawat ve diğ., 2019).



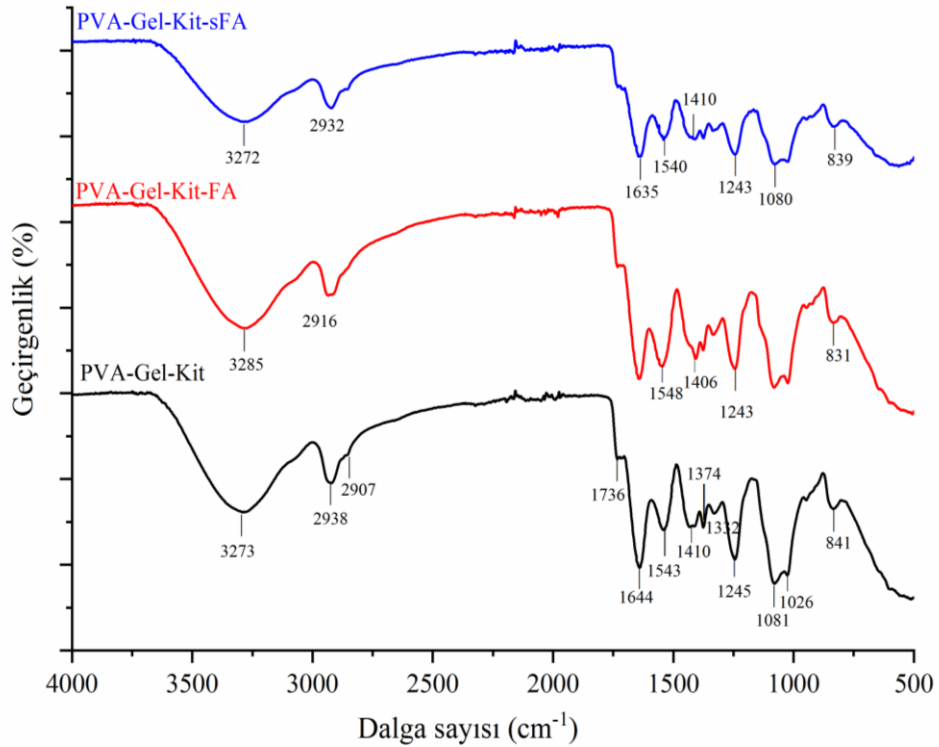
Şekil 3.15 : PVA-Gel, PVA-Gel-FA ve PVA-Gel-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.



Şekil 3.16 : PVA-Kit, PVA-Kit-FA ve PVA-Kit-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.



Şekil 3.17 : PVA-Alg-Kit, PVA-Alg-Kit-FA ve PVA-Alg-Kit-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.



Şekil 3.18 : PVA-Gel-Kit, PVA-Gel-Kit-FA ve PVA-Gel-Kit-sFA nanoliflerin FTIR spektrumları.

Pro-3 yöntemine göre üretilen çekirdek/kabuk yapısındaki nanoliflerin FTIR spektrumları Şekil 3.19 ile Şekil 3.21 arasında gösterilmektedir.

Şekil 3.19'da PCL ve PVA'nın karakteristik pikleri gösterilmiş olup PVA/PCL çekirdek/kabuk nanoliflerin FTIR spektrumundan her iki polimere ait piklere rastlandığı ve dolayısıyla başarılı bir şekilde çekirdek/kabuk nanoliflerinin üretilbildiği söylenebilir. Ancak FA katkılı çekirdek kabuk nanoliflerin spektrumunda PVA'nın karakteristik pikleri gözlenmemiştir. Chen ve diğ. (2019) hidroksiapatit içeren jelatin çekirdek çözeltisi ve kitosan-PEO'dan oluşan kabuk çözeltisinden elde ettikleri CS nanoliflerin FTIR spektrumlarında hem çekirdek hem de kabuk polimerine ait karakteristik piklerin görüldüğünü belirlemiştir. Benzer olarak, PCL/PVA-jelatin CS'lerin FTIR spektrumlarında da PCL'nin karakteristik piki 1725 cm^{-1} 'te görülen (-C=O) kaynaklı pikin görüldüğü ve 3300 cm^{-1} bandındaki (-OH) kaynaklı pik şiddetinde azalma meydana geldiği gözlenmiş ve çekirdek/kabuk yapının başarılı şekilde elde edildiği SEM görüntüleri ile de ispatlanmıştır (Akbarzadeh ve diğ., 2019). Ancak bazı çalışmalarda FTIR spektrumlarında kabuk polimerin çekirdek polimeri düzgün bir şekilde sarmasından dolayı çekirdek polimerin karakteristik piklerinin görülemeyeceği ileri sürülmüştür. Hatta klorokin yüklü hiyaluronik asit (çekirdek) ve PLLA'dan oluşan kabuk yapıdan oluşan nanoliflerin FTIR spektrumunda saf PLLA nanoliflerine göre bir fark olmadığı ve bu durumun PLLA nanoliflerin yüzeyinde çekirdek maddenin kalmadan PLLA içine iyi bir şekilde enkapsüle olduğu bir çalışmada ileri sürülmüştür (Zhou ve diğ., 2014). pH'a duyarlı PVA/PCL CS nanoliflerin kanser uygulamalarına yönelik çalışma Yan ve diğ. (2019) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada da CS nanoliflerde hem PVA hem de PCL'ye ait karakteristik piklerin gözlemlendiği ve bu piklerin yerlerinde bir değişiklik olmamasının nedeni ise kimyasal bağlanma olmadan çekirdek-kabuk arasında fiziksel bağlanmanın meydana gelmesi ile açıklanmıştır.

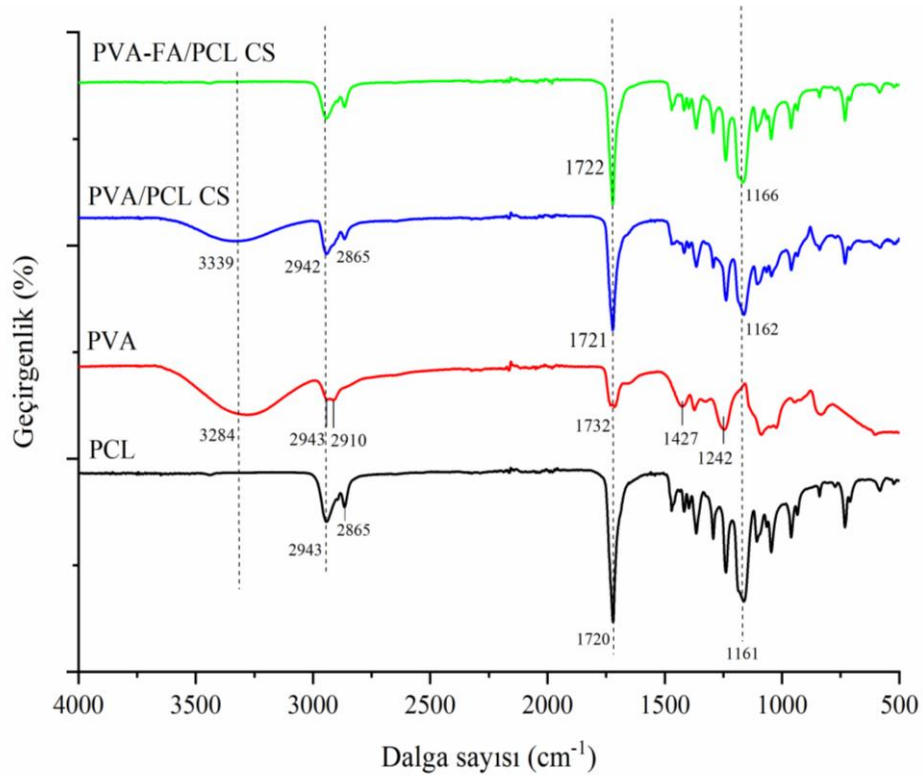
Şekil 3.20'de FA katkılı ve katkısız PVA/PA6 çekirdek/kabuk nanoliflerin FTIR spektrumundan hem PA6 ve hem de PVA'nın karakteristik pikleri görülmüştür.

Şekil 3.21'de FA katkılı ve katkısız PVA/CA çekirdek/kabuk nanoliflerin FTIR spektrumundan hem CA ve hem de PVA'nın karakteristik pikleri görülmüştür.

3.2.2 TGA analizi

Saf nanolifler ve Pro-1 yöntemine göre üretilen FA yüklü nanoliflerin TGA termogramları Şekil 3.22 ile Şekil 3.31 arasında verilmiştir. İlk olarak saf PVA nanoliflerinin TGA termogramı incelendiğinde, beş basamaklı kütle kaybı profili

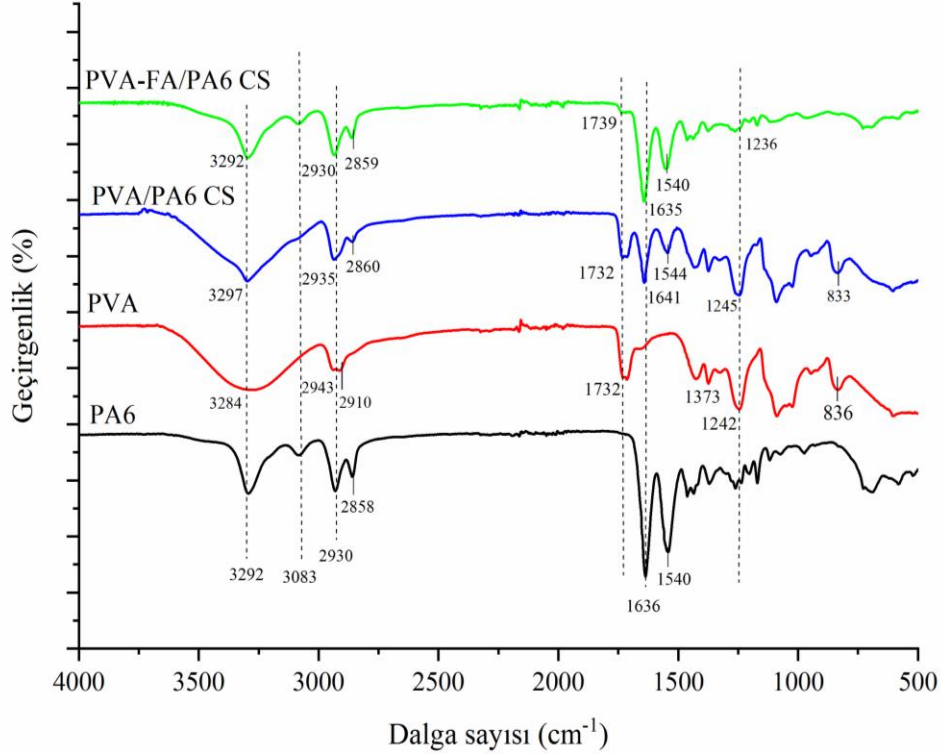
gözlenmiştir. İlk basamakta (30-100°C) gerçekleşen %6,36'lık kütle kaybı nedeninin yapıdaki suyun buharlaşması olduğu bilinmektedir (Wei ve diğ., 2010). 210°C-350°C aralığında yaklaşık %43'lük çok kütle kaybının ise PVA'daki yan grupların ana zincirden ayrılmasından kaynaklandığı, 350-425°C aralığında %33,57 kütle kaybının PVA ana zincir yapısının bozunması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. 425-600°C aralığında yaklaşık %13'lük kütle kaybının ise PVA zincir yapısındaki asetat yan grubu bağlı kısımların bozunmasından kaynaklandığı bilinmektedir (Lee ve diğ., 2010). 600°C'den sonraki son basamak ise pirolize uğramış PVA'nın oksijen ortamında bozunması ile ilişkilidir. Kalıntı oluşmamıştır.



Şekil 3.19 : Pro-3 metoduna göre üretilen PVA-FA/PCL CS, PVA/PCL CS, PVA ve PCL nanoliflerin FTIR spektrumları.

Folik asit katkılı PVA-FA nanoliflerinin TGA termogramı incelendiğinde; 30-100°C bölgesinde PVA yapısındaki suyun uzaklaşması ile %6,84 kütle kaybı olurken, 100-150°C arasında FA yapısındaki suyun uzaklaşmasıyla %3,12 kütle kaybının olduğu görülmektedir. FA katkısı PVA'nın iki aşamalı bozunma karakterini değiştirerek tek adımda bozunmanın gerçekleştiği termogramın 3. bölgesindeki (250-350°C) %55,33'lük kütle değişiminden görülmektedir. 350-500°C arasındaki %16,04'lük kütle değişimi düzensizlik içermekte olup, hem PVA yapısındaki asetat safsızlık grubundan hem de yapıdaki FA moleküler yapıdaki bozunmadan kaynaklanan kütle değişimini

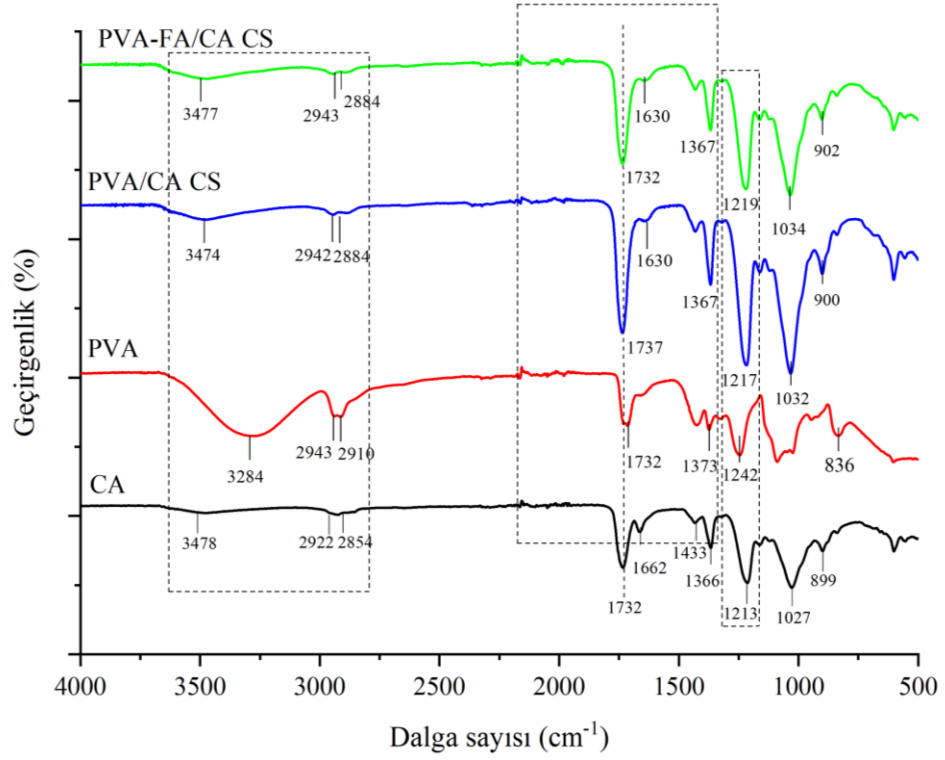
içerdiği düşünülmektedir. Ayrıca PVA-FA liflerinde yaklaşık %4'lük kalıntı belirlenmiştir. Bunun sebebinin ise FA'nın sodyum bikarbonat (NaHCO_3)'ta çözünmesinden dolayı yapıda kalmış inorganik Na elementi olduğu düşünülmektedir. (Parın ve diğ., 2020).



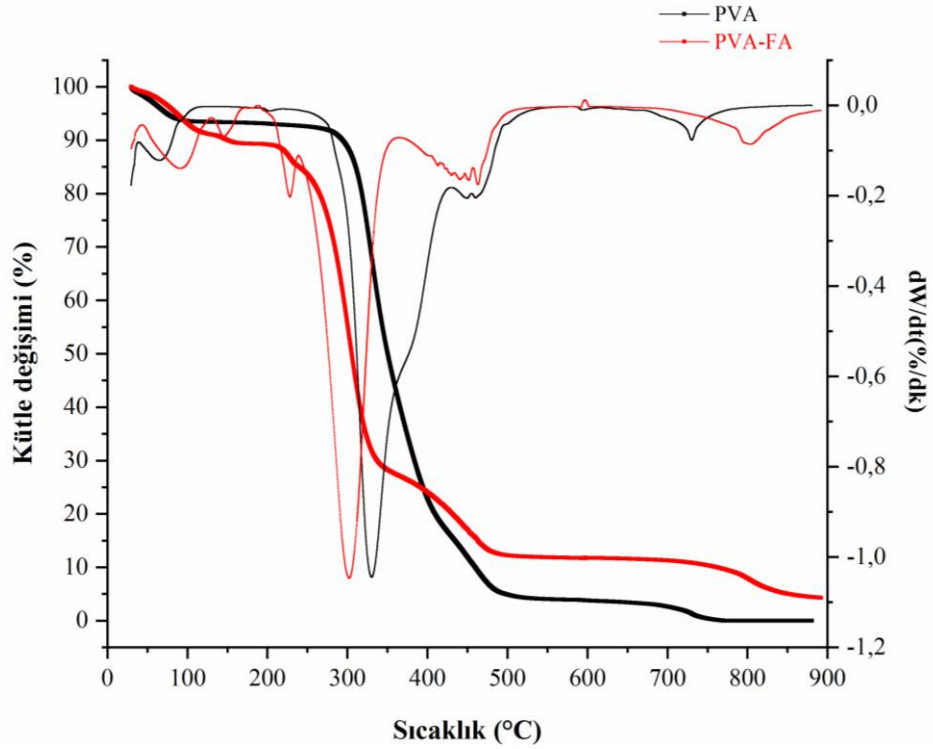
Şekil 3.20 : Pro-3 metoduna göre üretilen PVA-FA/PA6 CS, PVA/PA6 CS, PVA ve PA6 nanoliflerin FTIR spektrumları.

Şekil 3.23'te jelatin ve FA içeren jelatin nanoliflerinin TGA termogramı gösterilmektedir. Su buharlaşması nedeniyle oluşan ilk kütle kaybı (%10,16) 30-140°C arasında gerçekleşmiştir. 250°C'de bozunmaya başlayan 590°C'ye kadar sürmüştür (%77,09). Nanoliflerin kütle kaybının yarısı 353°C'de görülmektedir. Jelatinin hidrolizi ve oksidasyonuna bağlı olarak protein moleküllerinin yapısındaki $-\text{C}=\text{N}$ bağlarının ayrışması ile ilişkilendirilir. 590-660°C'deki son basamakta jelatinin pirolizi ile ilgilidir (%7,52). Gel-FA nanolifinin TGA termogramı incelendiğinde; 30-100°C bölgesinde jelatinin yapısındaki suyun uzaklaşması ile %14,1 kütle kaybı olurken, 100-220°C arasında FA'nın yapısındaki %1,84'lük su kaybının olduğu görülmektedir. 220-550°C olan 3. bölgede %53,8 kütle kaybı ile saf jelatinde olduğu gibi tek adımda bozunma görülmüştür. 550°C'den sonra oluşan yaklaşık %21 kütle kaybı jelatinin oksidasyonu sonucu oluşan radikallerin pirolizi ile ilgili olduğu

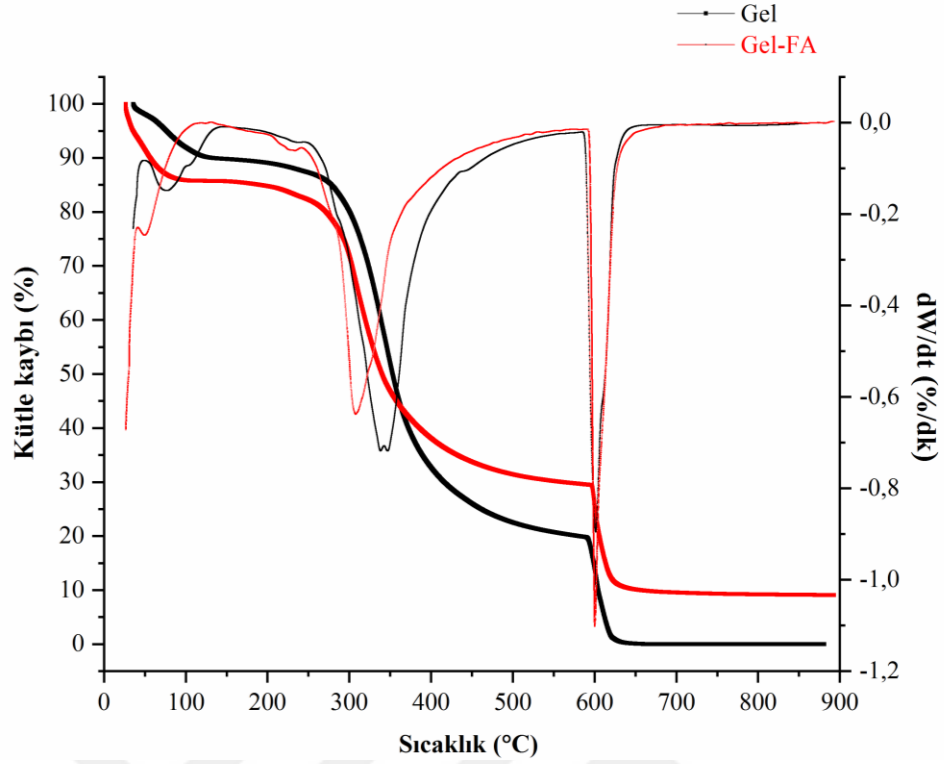
düşünülmektedir. Ek olarak, %9'luk kalıntı sebebinin (NaHCO_3) yapısından gelen inorganik Na elementinden kaynaklandığı söylenebilir.



Şekil 3.21 : Pro-3 metoduna göre üretilen PVA-FA/CA CS, PVA/CA CS, PVA ve CA nanoliflerin FTIR spektrumları.



Şekil 3.22 : PVA ve PVA-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.



Şekil 3.23 : Gel ve Gel-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.

Saf PVP ve Pro-1 yöntemi ile üretilen PVP-FA nanoliflerinin TGA termogramları Şekil 3.24'teki gibidir. İlk basamakta (30-125°C) gerçekleşen %14,5'lik kütle kaybı nedeninin yapıdaki suyun buharlaşması olduğu bilinmektedir (Chai ve diğ., 2013). Yaklaşık 350-550°C arasında görülen geniş bozunma basamağında maksimum %84'lük kütle kaybı meydana gelmiştir. Son bölge olan (550-650°C) arasında %1,3'lik kütle kaybı ile bozunma bu adımda tamamlanmıştır. PVP-FA nanoliflerinin TGA termogramında ise 30-110°C bölgesinde PVP yapısındaki suyun uzaklaşması ile %17,3 kütle kaybı olurken, 110-200°C arasında FA yapısındaki suyun uzaklaşması ile yaklaşık %1,3 kütle kaybının olduğu görülmektedir. Termogramın 3. bölgesindeki (200-500°C) %74'lük kütle değişiminden görülmektedir. Bu bölgedeki kütle değişiminin sebebi hem PVP hem de FA'nın bozunmasını içerdiği düşünülmektedir. 600°C'den sonraki %6,8'lik kütle kaybının sonucu oluşan yan ürünlerin pirolizi ile ilişkilendirilebilir.

Saf PCL ve PCL-FA nanoliflerinin termogram eğrileri Şekil 3.25'te gösterilmektedir. 100°C'ye kadar olan kütlece %0,55 nem kaybı ve 600°C'den sonraki piroliz adımları haricinde her iki nanolif örneği tek basamaklı bozunma sergilemektedir. 300-550°C arasında görülen bozunma basamağında yaklaşık %97'lik ester gruplarının hidrolizi gerçekleşmiştir (Ceylan ve diğ., 2017). 550°C'den sonra ise %2,6'lık kütle

kaybı ise hidroliz sonucu oluşan ürünlerin pirolizi ile ilgili olabilmektedir. PCL-FA nanoliflerinin TGA termogramı incelendiğinde 30-110°C bölgesinde PCL yapısındaki suyun uzaklaşması ile %0,03 kütle kaybı olurken, 2. bölgedeki 250-500°C arasında %95,45'lik kütle değişiminden görülmektedir. 600°C'den sonraki basamakta ise yaklaşık %3,4'lük kütle sonucu oluşan yan ürünlerin pirolizi ile ilişkilendirilebilir. Pro-1 yöntemi ile üretilen FA içeren diğer nanoliflerden farklı olarak PCL-FA örneği NaHCO₃ içermemektedir. Ancak görülen %1,15'lik kalıntının inorganik safsızlıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Şekil 3.26'daki grafik incelendiğinde saf PA6 nanoliflerin TGA termogramından üç basamaklı kütle kaybı profili gözlemlendiği görülmektedir. İlk basamakta (25-100°C) gerçekleşen %3,31'lik kütle kaybı nedeni yapıdaki suyun ve kalan çözücülerin buharlaşması olduğu bilinmektedir. İkinci basamakta (280-550°C) %80'lik ciddi oranda yüksek kütle kaybı öncelikle naylonun yapısal bozunmasına yol açan fonksiyonel gruplar arasındaki moleküler arası bağların kopması ve ardından naylonun ana zincirinin bozunması ile açıklanabilir (Tegginamata ve diğ., 2020). 550-650°C bölgesindeki %1,07'lik kütle kaybının ana zincirin bozunması ile oluşan ürünlerin pirolizi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık %15 oranında kalan kül miktarı naylonun yapısındaki inorganik safsızlıklar ile alakalı olabilir. PA-FA nanoliflerinin TGA termogramı incelendiğinde ise 30-100°C bölgesinde naylonun yapısındaki suyun ve diğer çözücülerin uzaklaşması ile %6,5 kütle kaybı olurken, 180-250°C arasında FA yapısındaki suyun uzaklaşmasıyla %1,4 kütle kaybının olduğu görülmektedir. FA PA6'nın bozunma karakterini değiştirerek tek adımda bozunmanın gerçekleştiği termogramın 3. bölgesindeki (250-500°C) yaklaşık %90'lık kütle değişiminden görülmektedir. Bu bölgedeki kütle değişimi naylon ve FA'nın bozunmasından kaynaklı düzensizlik içermektedir. 560°C'den sonraki %1,9'lük kütle değişimi ise naylonun pirolizi ile ilişkilendirilebilir.

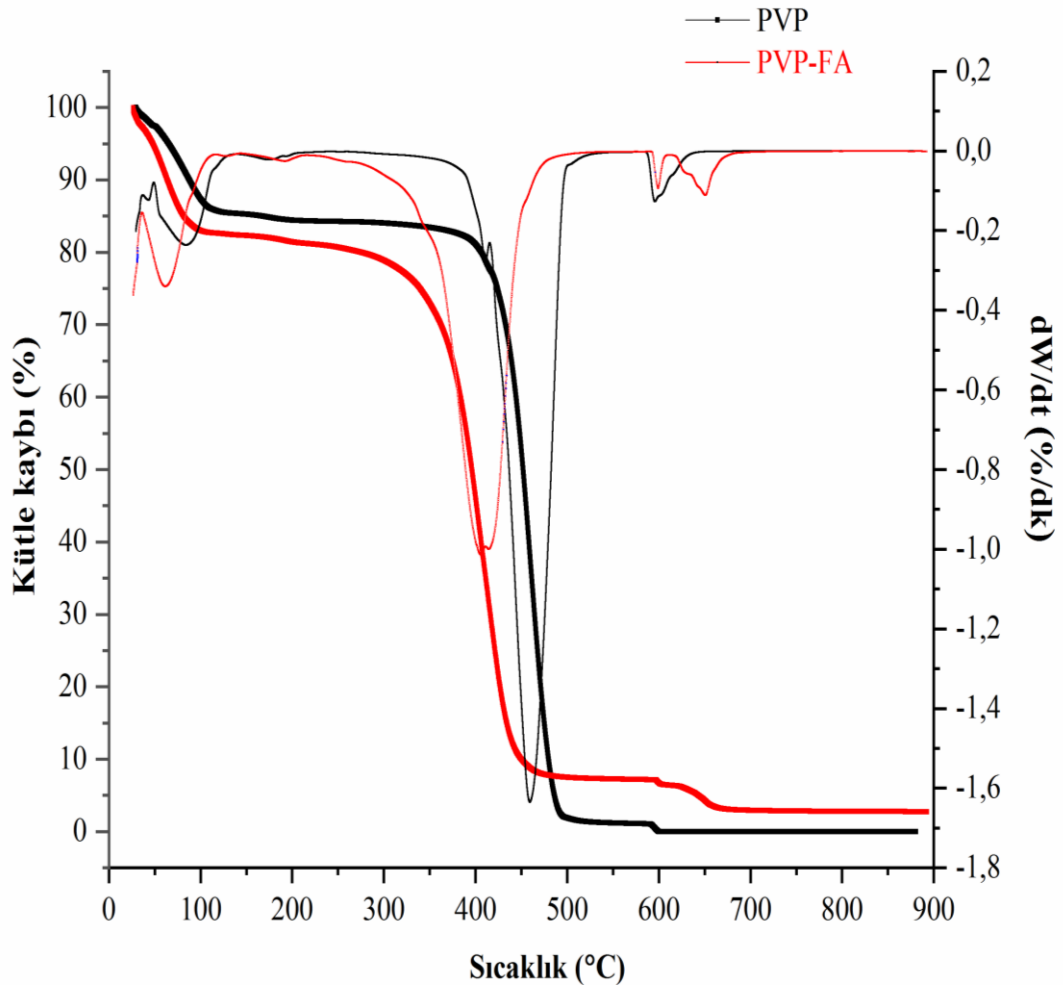
Saf selüloz asetat nanolifleri literatürden de bilindiği üzere üç basamaklı bozunmaya sahiptir (Rosdi ve diğ., 2018). 25-180°C olan ilk basamakta meydana gelen (%6,3) kütle kaybının nedeni nem kaybı (yapısında bulunan (-OH) gruplarının havadaki nem ile H bağı yapması) ve çözücülerin uzaklaşması ile meydana gelmiştir. İkinci bozunma basamağı (200-450°C) arasında yaklaşık %79,3'lük kütle kaybı selüloz asetatın yapısındaki glikozidik ünitelerin bozunması ve C=C bağların artmasından dolayı doymamış kalıntılar oluşmaya başlar (Pinto ve diğ., 2019). Son basamakta ise (450-650°C) %14,4 oranındaki kütle kaybı selüloz asetatın karbonize olması/piroliz olması

tamamen bozunması ile ilgilidir. FA katkılı selüloz asetat-FA nanoliflerinin TGA termogramı incelendiğinde; 30-110°C bölgesinde selüloz asetat yapısındaki suyun uzaklaşması ile %4,53 kütle kaybı görülmektedir. 2. bölgedeki (150-600°C) %86,06'lık kütle değişimi görülmektedir. 600°C'den sonraki son basamakta ise yaklaşık %9,5'lik kütle kaybı görülmüştür. Nanoliflerin yapısında NaHCO_3 olmadığından inorganik kalıntı gözlenmemiştir (Şekil 3.27).

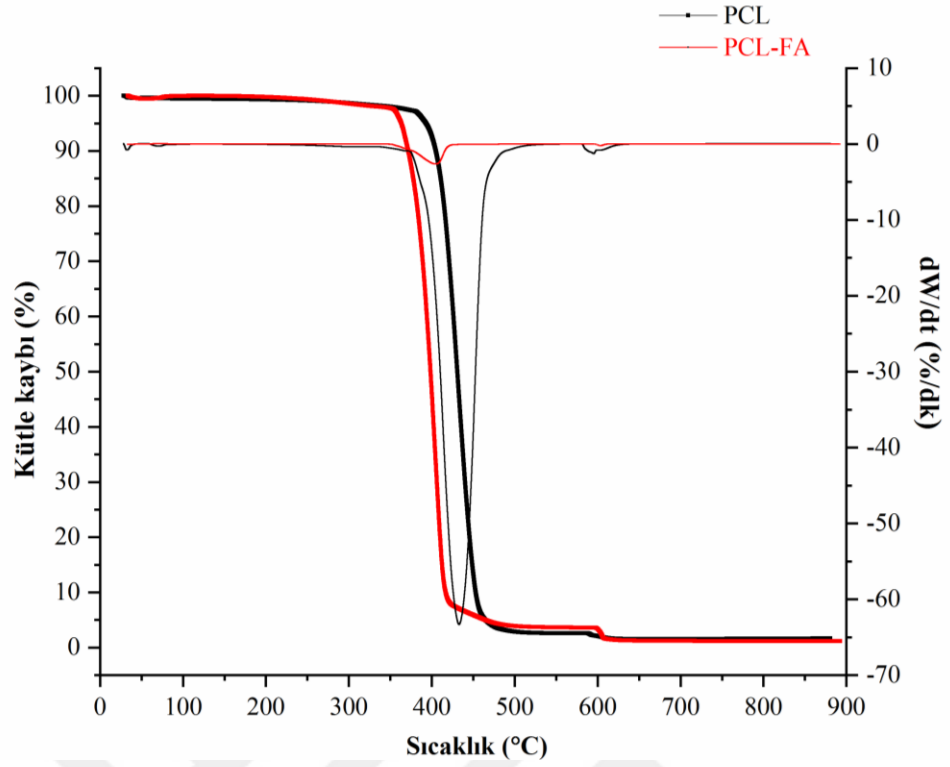
Saf PVA-PVP ve Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-PVP-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri Çizelge 3.1'deki gibi verilmiştir.

Saf PVA-Gel ve Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-Gel-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri Çizelge 3.2'de verilmiştir.

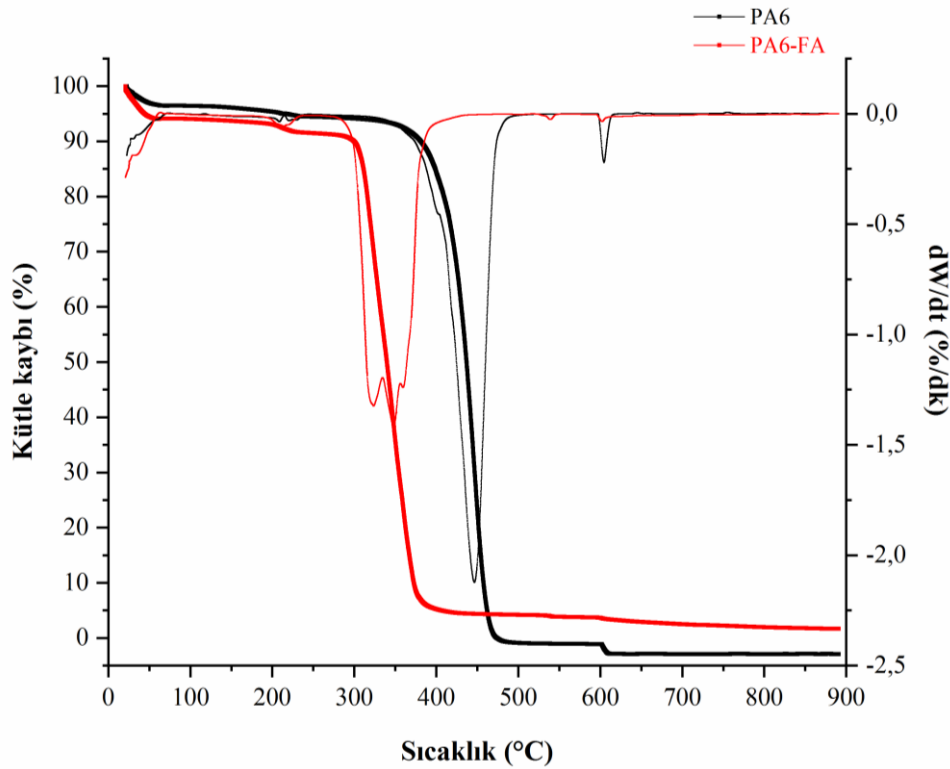
Saf PVA-Kit ve Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-Kit-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri Çizelge 3.3'te verilmiştir.



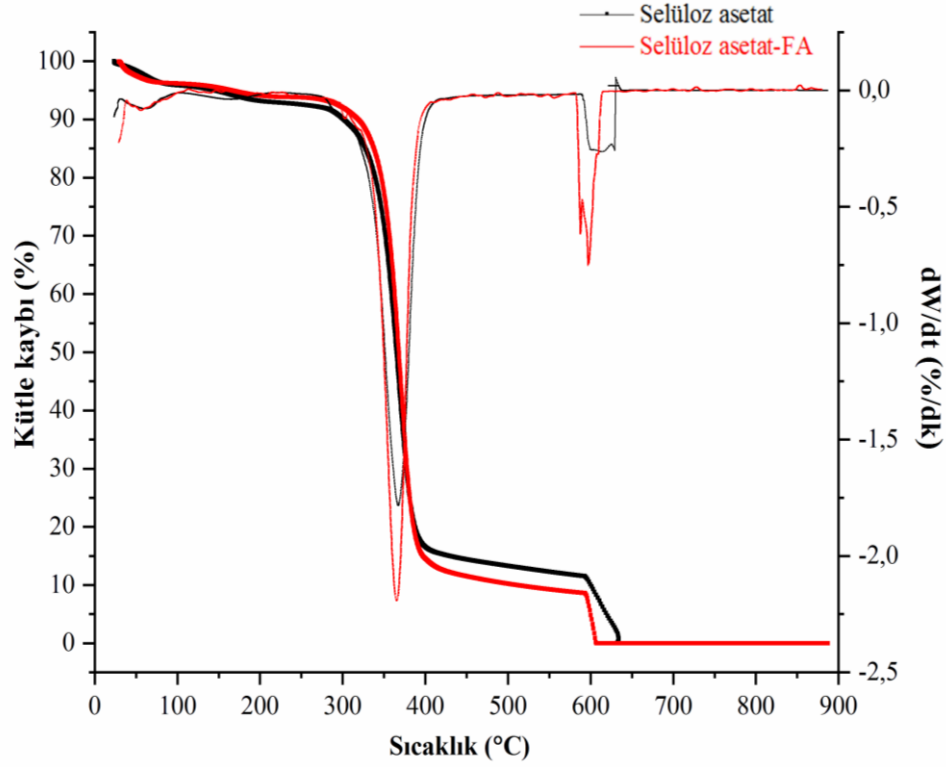
Şekil 3.24 : PVP ve PVP-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.



Şekil 3.25 : PCL ve PCL-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.



Şekil 3.26 : PA6 ve PA6-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.



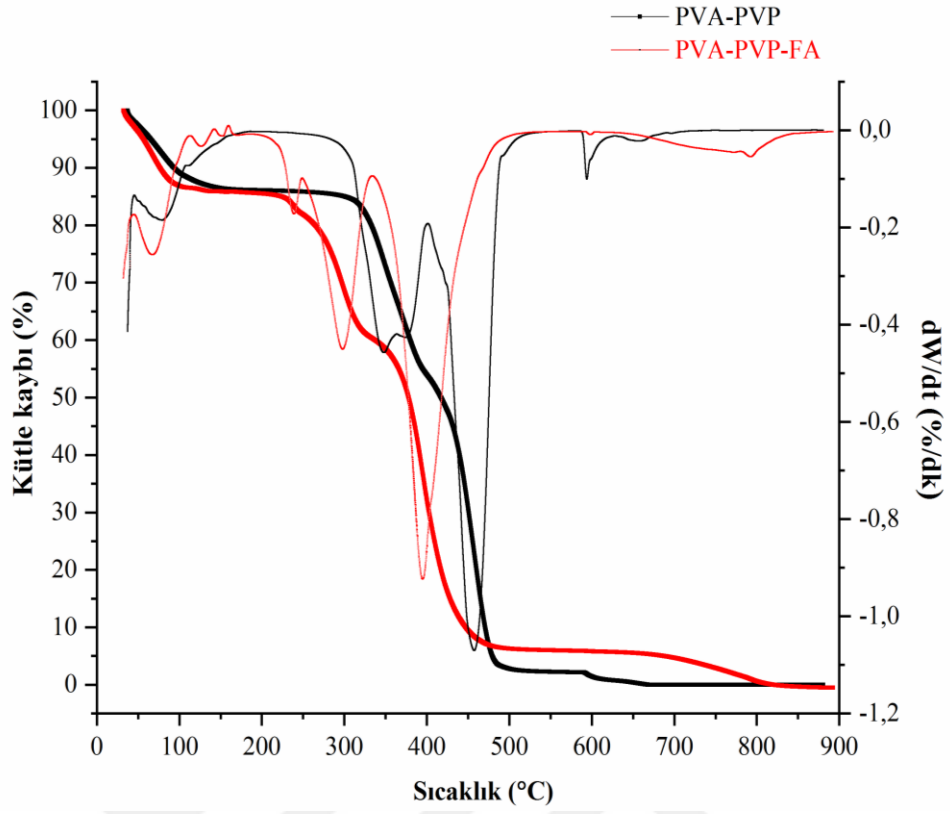
Şekil 3.27 : Selüloz asetat (CA) ve Selüloz asetat-FA (CA-FA) nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.

Çizelge 3.1 : PVA-PVP ve PVA-PVP-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri.

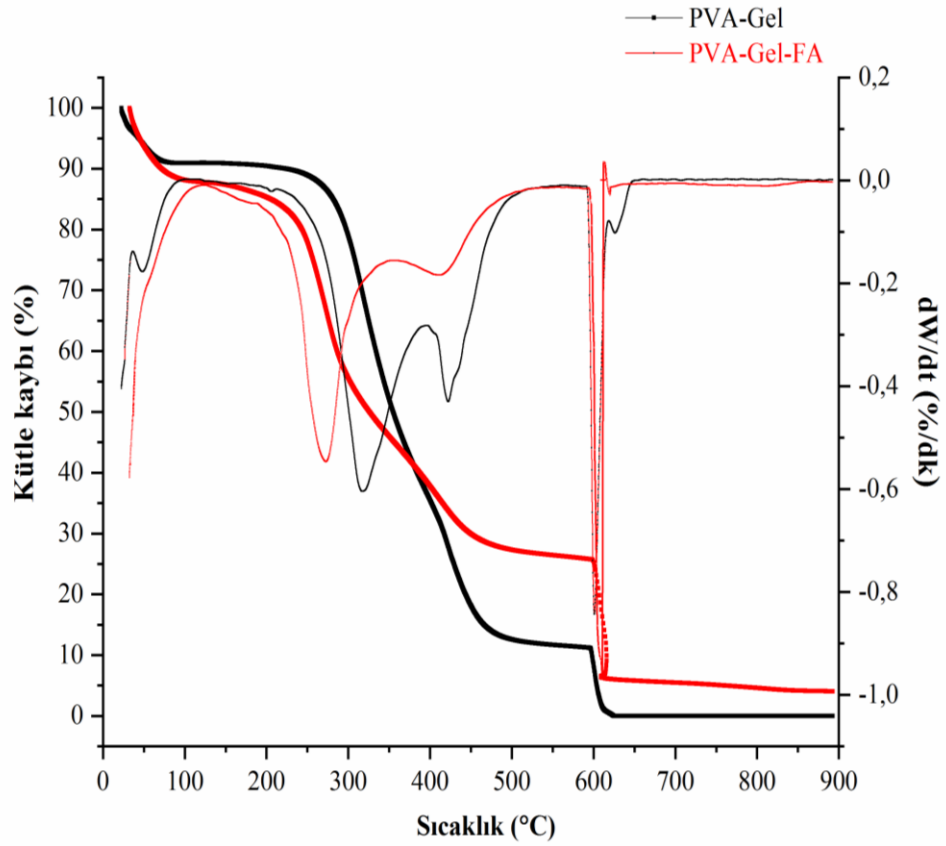
Numune	Bozunma Basamağı	Bozunma Sıcaklığı (°C)	Kütle Kaybı (%)
PVA-PVP	1	30-150	13,4
	2	150-400	32,3
	3	400-550	52,2
	4	580-900	2,1
PVA-PVP-FA	1	30-105	13,4
	2	105-150	0,76
	3	150-340	26,14
	4	340-580	53,8
	5	580-900	5,9

Çizelge 3.2 : PVA-Gel ve PVA-Gel-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri.

Numune	Bozunma Basamağı	Bozunma Sıcaklığı (°C)	Kütle Kaybı (%)
PVA-Gel	1	30-110	8,04
	2	200-425	63,1
	3	425-580	19,5
	4	580-900	8,5
PVA-Gel-FA	1	30-110	12,01
	2	110-350	41,93
	3	350-600	20,75
	4	600-900	25,3



Şekil 3.28 : PVA-PVP ve PVA-PVP-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.



Şekil 3.29 : PVA-Gel ve PVA-Gel-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.

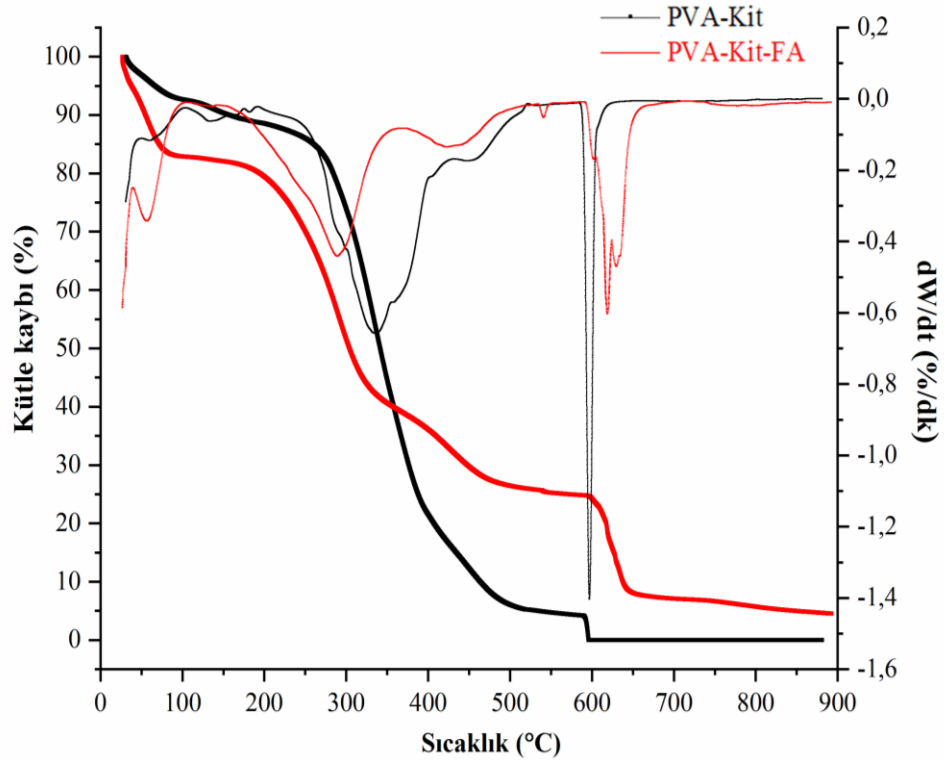
Çizelge 3.3 : PVA-Kit ve PVA-Kit-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri.

Numune	Bozunma Basamağı	Bozunma Sıcaklığı (°C)	Kütle Kaybı (%)
PVA-kit	1	30-100	9,00
	2	100-150	3,48
	3	150-350	54,61
	4	350-550	18,6
	5	550-900	14,31
PVA-kit-FA	1	30-110	17,2
	2	110-350	44,3
	3	375-580	13,6
	4	580-700	17,8
	5	700-900	7,00

Çizelge 3.4 : PVA-Alg ve PVA-Alg-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri.

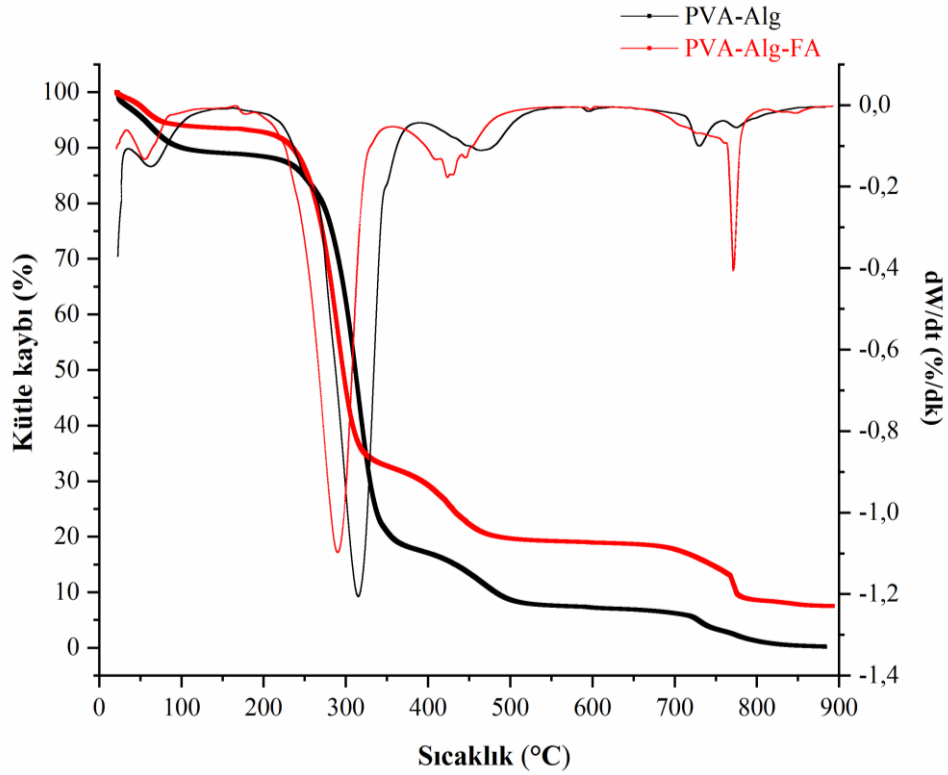
Numune	Bozunma Basamağı	Bozunma Sıcaklığı (°C)	Kütle Kaybı (%)
PVA-Alg	1	30-150	11,00
	2	150-400	72,00
	3	400-550	10,8
	4	600-900	6,2
PVA-Alg-FA	1	30-150	6,5
	2	150-350	60,77
	3	350-500	12,15
	4	600-900	11,5

*Kalan kül %7,5



Şekil 3.30 : PVA-Kit ve PVA-Kit-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.

Saf PVA-Alg ve Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-Alg-FA nanoliflerinin ısıl bozunma verileri Çizelge 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.31 : PVA-Alg ve PVA-Alg-FA nanoliflerin TGA ve DTG termogramları.

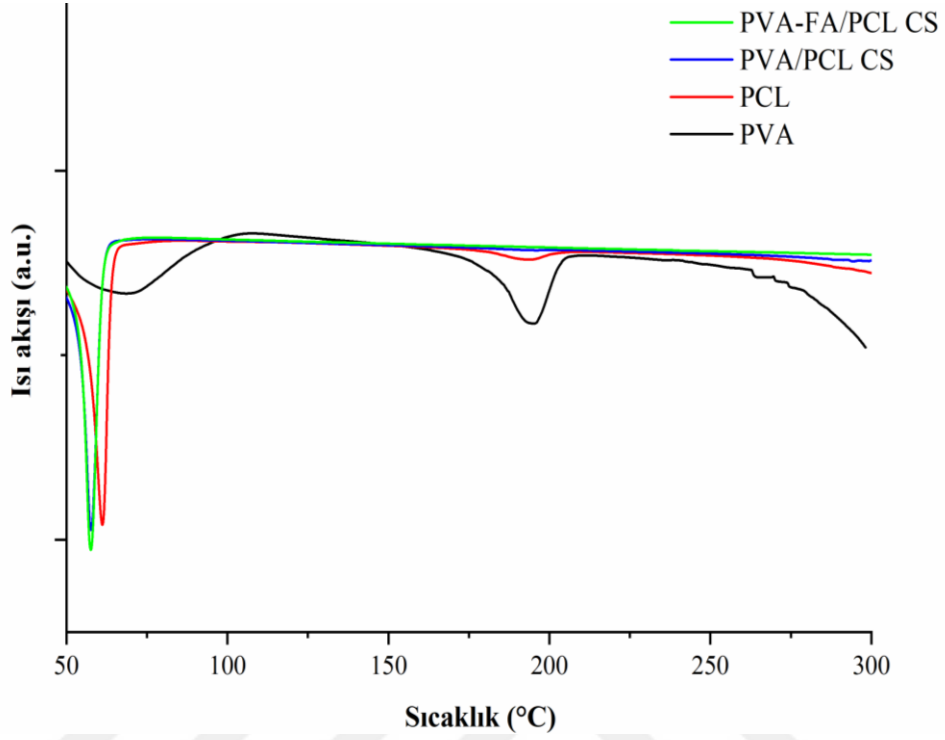
3.2.3 DSC analizi

Pro-3 yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk nanolifler ile saf PVA, PCL, PA6 ve CA nanoliflerin DSC termogramları Şekil 3.32 ile Şekil 3.34 arasında gösterilmiştir. Saf PVA nanoliflerinin camsı geçiş sıcaklığı 67°C olarak belirlenmiştir ve 75-80°C arasında su kaybı meydana gelmiştir. 193°C'de endotermik erime piki gözlenmiştir.

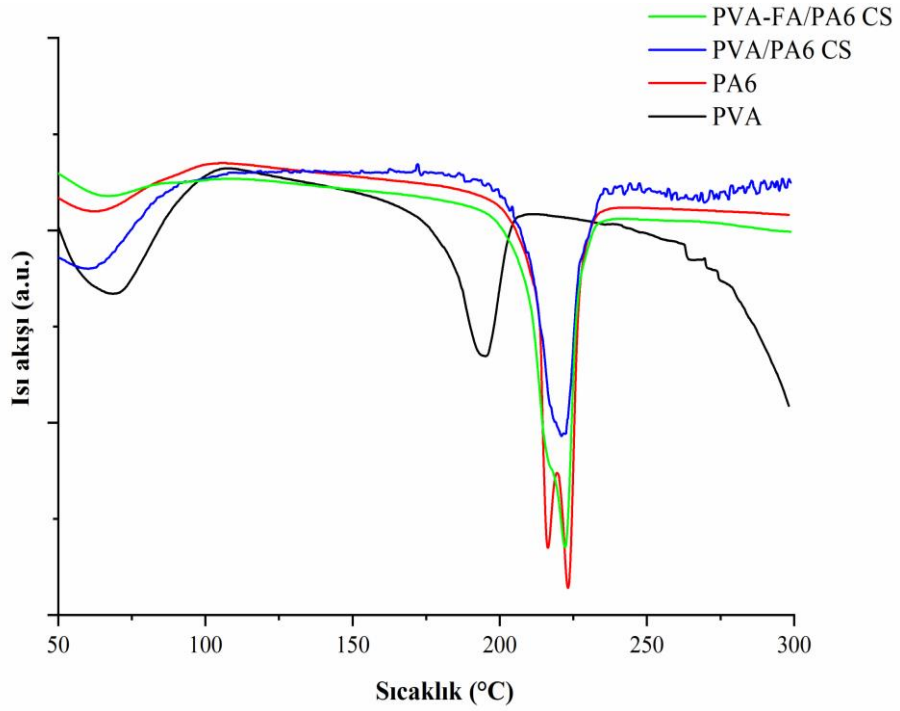
Saf PCL nanolifinin erime noktası (T_m) 57°C olarak ölçülmüştür. Yapıya PVA'nın ve PVA-FA'nın dahil olmasıyla oluşan PVA/PCL ve PVA-FA/PCL çekirdek/kabuk erime pikleri 58°C olarak tespit edilmiştir.

Saf PA6 nanoliflerinin 222°C'de endotermik erime pikleri mevcuttur. Yapıya PVA ve PVA-FA katılmasıyla oluşan yeni çekirdek/kabuk nanoliflerin termogramında sırasıyla 221,4 ve 222,3°C'lerde yayvanlaşan erime pikleri meydana gelmiştir. PVA/PA6 CS nanoliflerinde kristal fazların PVA nedeniyle bozulduğu ve nispeten yayvanlaştığı düşünülmektedir. PVA-FA/PA6 CS nanoliflerinde ise az miktarda da olsa FA'nın kristal yapısı çift tepeli erime piki gösterme eğiliminde görülmektedir.

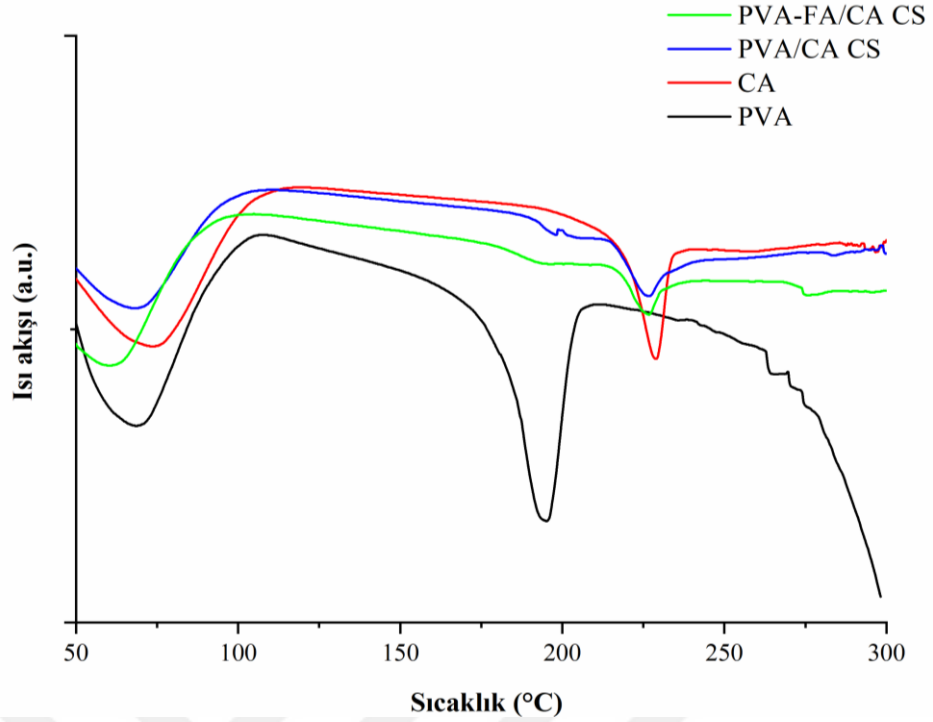
Saf CA nanoliflerinin geniş erime piki 228,1°C'de gözlenirken PVA ve PVA-FA'nın yapıya katılmasıyla oluşan çekirdek/kabuk nanoliflerin erime pikleri 226 ve 226,8°C'lere düşmüştür.



Şekil 3.32 : Pro-3 yöntemine göre üretilen çekirdek/kabuk nanolifler ile PVA, PCL, PVA/PCL CS ve PVA-FA/PCL CS nanoliflerinin DSC termogramı.



Şekil 3.33 : Pro-3 yöntemine göre üretilen çekirdek/kabuk nanolifler ile PVA, PA6, PVA/PA6 CS ve PVA-FA/PA6 CS nanoliflerinin DSC termogramı.



Şekil 3.34 : Pro-3 yöntemine göre üretilen çekirdek/kabuk nanolifler ile PVA, CA, PVA/CA CS ve PVA-FA/CA CS nanoliflerinin DSC termogramı.

3.2.4 SEM analizi

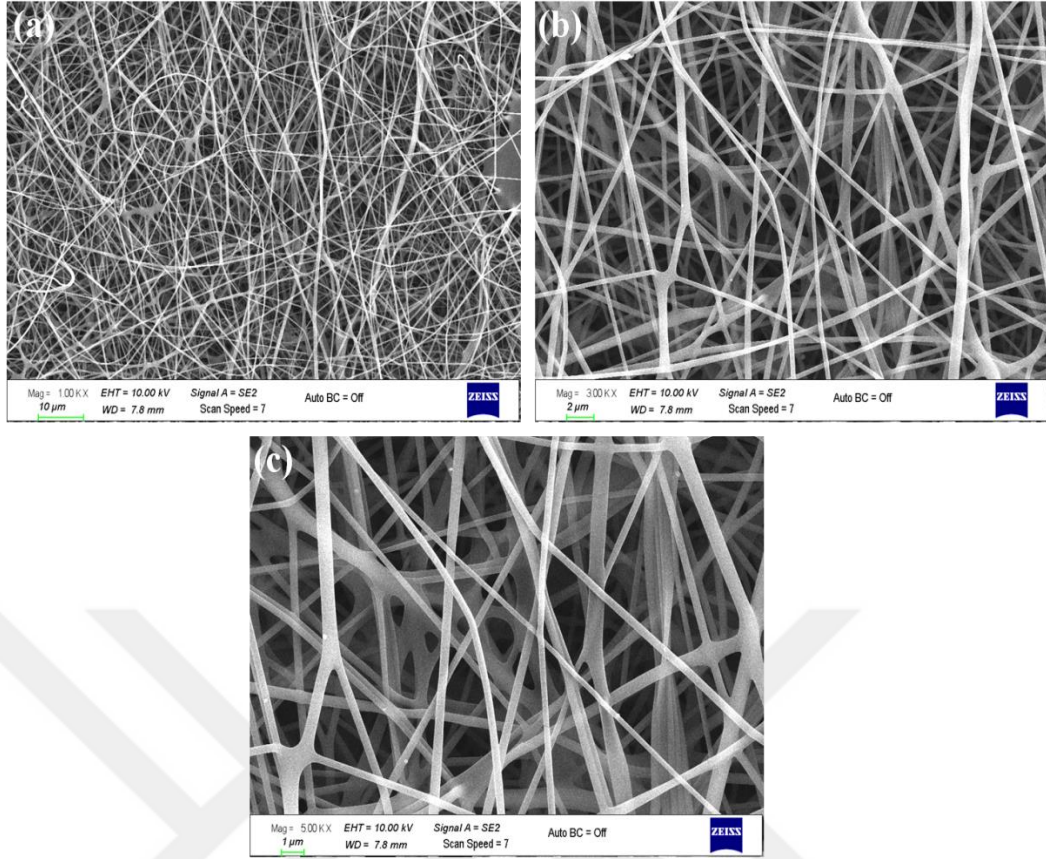
Polimer çözelti viskozitesi, akış hızı, uygulanan voltaj lif morfolojisini doğrudan etkileyen ana unsurlardır (Kim ve Kim, 2011). Düzgün yapılı nanoliflerin eldesi için elektroçekim parametreleri optimize edilip birçok deneme yapılmıştır.

Şekil 3.35'te üretilen PVA nanoliflerinin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri verilmiştir. PVA nanolifleri rastgele dağılım gösteren, homojen ve boncuksuz yapıya sahiptir. Image J programı ile SEM görüntülerinden gelişigüzel alınan nanoliflerin ortalama çapı $74,5 \pm 15,4$ nm olarak hesaplanmıştır. Nanoliflerin aynı program ile olarak hesaplanan teorik porozite değerleri ise $\%44,78 \pm 6,5$ olarak ölçülmüştür.

Abd El-Aziz ve diğ. (2017) yaptığı bir çalışmada da $\%10$ 'luk PVA nanoliflerinin 15 kV ve 30 kV ile ürettikleri nanoliflerin çapları da sırasıyla ($231,5 \pm 80$ nm) ve ($172,5 \pm 45$ nm) olarak bulmuştur.

Şekil 3.36'da üretilen jelatin nanoliflerin düzenli, kusursuz ve çubuk benzeri (rod-like) yapısı görülmektedir. Ortalama lif çapları $515,82 \pm 100,36$ nm olarak hesaplanmıştır. Teorik porozite değerleri ise $\%25,58 \pm 2,72$ 'dir.

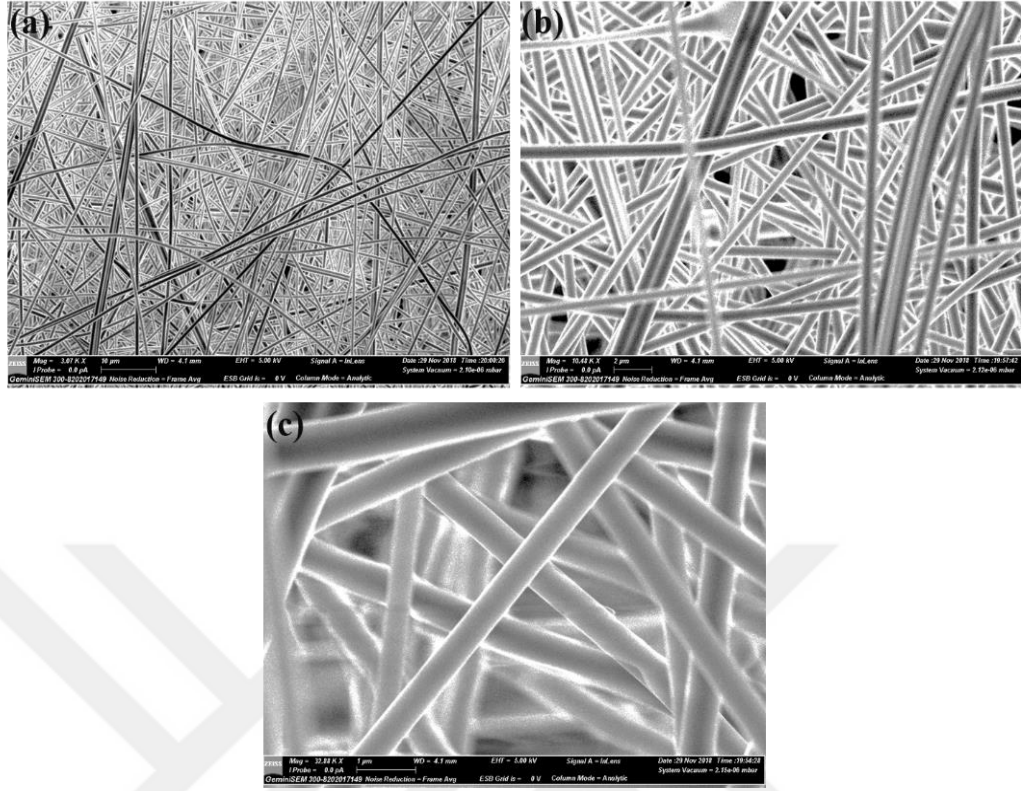
Azizi ve diğ. (2018) yaptıkları çalışmasında $\%12$ 'lik jelatin çözeltisinden (20 kV, 13 cm mesafe) elde edilen nanoliflerin çapları da 529 nm olarak ölçülmüştür.



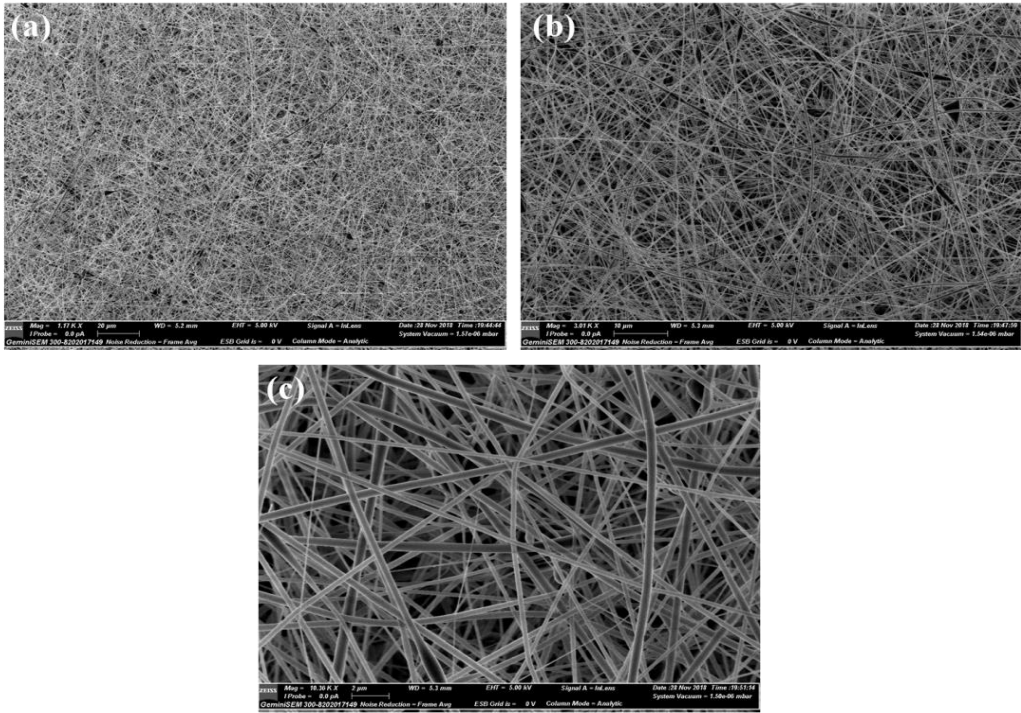
Şekil 3.35 : Üretilen PVA nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b,c: 1.00 kX, 3.00 kX, 5.00 kX).

PVP nanolifleri Şekil 3.37'deki SEM görüntülerinden de görüldüğü üzere homojen, boncuksuz yapıya sahip olup $301,23 \pm 114,3$ nm ortalama lif çapı ve sık lif yapısına rağmen $\%35,17 \pm 7,76$ 'lık bir poroziteye sahiptir. Maslakçı ve diğ. (2017) ibuprofen ve asetil salisilik asit salımı için ürettikleri PVP nanoliflerin çapı $462,3 \pm 67,2$ nm ve Tort ve diğ. (2019) de ornidazol yüklü PVP nanoliflerin çapını 445 ± 93 nm olarak tespit etmiştir.

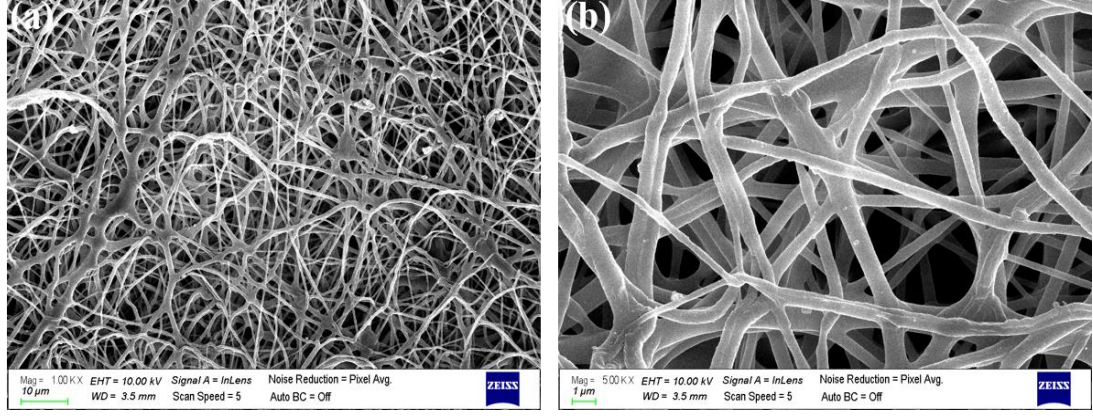
Şekil 3.38'de PCL nanoliflerin iki ayrı büyütmedeki SEM görüntüleri verilmiştir. Buna göre birbirine bağlı ağ yapısı (interconnected network) ve bazı bölgelerde kusurlu yapılar mevcuttur. Şerit yapılı (ribbon shaped) nanoliflerin düşük voltajlarda (10 kV gibi) oluşabileceği dikkat çekilse de (Ghosal ve diğ., 2017) Şekil 38 a'da bazı kısımlarda bu yapıya rastlanmaktadır. Yaklaşık 250 ile 975 nm arasında değişen lif çaplarına sahiptir. PCL nanoliflerin teorik porozitesi ortalama $\%36,14 \pm 7,11$ olarak hesaplanmıştır. Safaeijavan ve diğ. (2014) yaptıkları çalışmada geniş aralıkta değişen (450-800 nm) PCL nanolif çaplarını saptamıştır.



Şekil 3.36 : Üretilen jelatin nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b,c: 3.00 kX, 10.00 kX, 30.00 kX).



Şekil 3.37 : Üretilen PVP nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b,c: 1.00 kX, 3.00 kX, 10.00 kX).



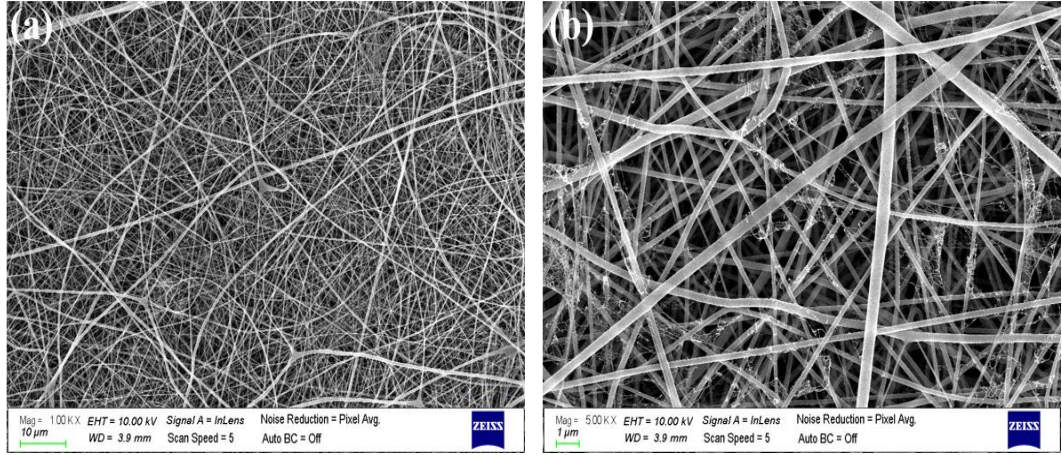
Şekil 3.38 : Üretilen PCL nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b: 1.00 kX ve 5.00 kX).

Şekil 3.39'da kesiksiz yapıda rastgele dağılım sergileyen PA6 nanoliflerin tipik SEM görüntüleri verilmiştir. Bu nanoliflerin yüzeyleri çözeltili-polimer arasındaki fiziksel etkileşimlerden (hidrojen bağı) ötürü pürüzlü bir yapıya sahiptir. Lifler arasında görülen örümcek ağı (spider network) benzeri yapı genel olarak PA6'da gözlenen yapıdır. Bu yapıya sahip PA6'larda daha yüksek açık gözeneklilik, iyi ara bağlantılılık ve yüksek spesifik yüzey alanı içerir (Pant ve diğ., 2010).

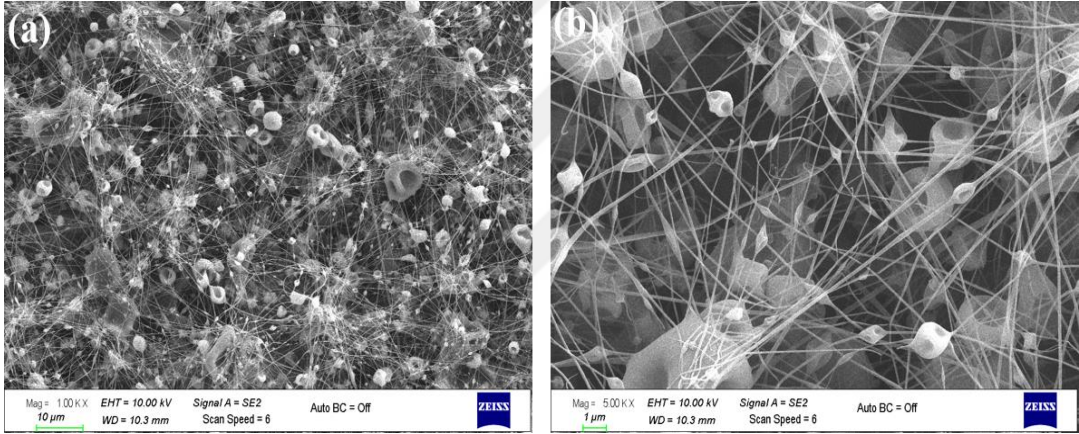
Min 66,25 nm ve max 525 nm'ye sahip lif çaplarına sahip PA6 nanoliflerin ortalama lif çapları $217,61 \pm 80,22$ nm olarak ölçülmüştür. PA6 nanoliflerin teorik porozitesi $\%52,19 \pm 4,69$ olarak hesaplanmıştır. PA6'nın formik asit veya asetik asit, DCM gibi çözücüler içerisindeki polielektrolitik davranışı polimer zincirleri boyunca amit gruplarının kısmi iyonizasyonu ile açıklanmaktadır (Wang ve diğ., 2013). PA6 nanoliflerinde formik asitin kullanımı ile daha ince lif morfolojisinin elde edilebildiği literatürde mevcuttur (Pant ve diğ., 2010). Bununla bağlantılı çözücü karışımlarında formik asit oranının artması ile porozitede ciddi bir artış sağladığı saptanmıştır (Yanılmaz, 2019). Bu çalışmada en yüksek porozite değerlerine PA6 nanoliflerinin sahip olduğu bu durumu doğrulamaktadır.

Tek veya karışım çözücü sistemi kullanılarak çok sayıda CA çözeltilerinin elektroçekimi bir grup araştırmacı tarafından denenmiştir (Tungprapa ve diğ., 2007; Celebioglu ve Uyar, 2011; Han ve diğ., 2008). Selüloz asetat nanolifler üretilirken asetik asit, asetik asit/su, aseton, aseton/DMF gibi çözeltilerin değişen oranlarında kullanılmasıyla $\%10$ ile $\%20$ konsantrasyonlarda değişen nanoliflerin elektroçekimi için çeşitli ön denemeler yapılmıştır. Makroskobik olarak aseton/DMF çözücü karışımında $\%10$ 'luk CA çözeltileri düzgün şekilde elektroçekimi yapılabilir de Şekil 3.40'ta SEM görüntüleri incelendiğinde boncuksuz lif yapısına sahip homojen

morfolojide nanolifler elde edilememiştir. Selüloz asetat nanoliflerin porozitesi %43,40±0,85 olarak saptanmıştır.



Şekil 3.39 : Üretilen PA6 nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b: 1.00 kX ve 5.00 kX).



Şekil 3.40 : Üretilen selüloz asetat nanoliflerin SEM görüntüleri (a,b: 1.00 kX ve 5.00 kX).

Şekil 3.41b ve Şekil 3.41c'de PVA-FA ve PVA-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri görülmektedir. Buna göre nanoliflerin çapları artış göstermektedir. Çizelge 2.3, Çizelge 2.4 ve Çizelge 2.5 incelendiğinde, saf PVA ve PVA-sFA nanoliflerine uygulanan voltajlar aynı ve mesafeler farklıdır. Aynı voltaj değerlerinde mesafenin artmasına bağlı olarak daha ince lif oluşumu beklenmiştir. Ek olarak, artan sıcaklık değeri çözelti viskozitesini artıracığından daha ince lif oluşumu meydana gelir. Ancak uygulanan yöntem gereği PVA-sFA nanolifleri için yüzeye püskürtülen FA lif yapısına katılarak lif çapının kalınlaşmasına sebep olmuştur. Nanoliflerin rastgele oryantasyonu da tüm liflerde benzerlik gösterirken yine yöntem gereği lif yüzeyinde FA tutunmasından dolayı pürüzlü yapı oluşmuştur. Püskürtülen FA parçacıkları aynı zamanda liflerin yapısına dahil olması lif kalınlığını artırması ile doğrulanmaktadır.

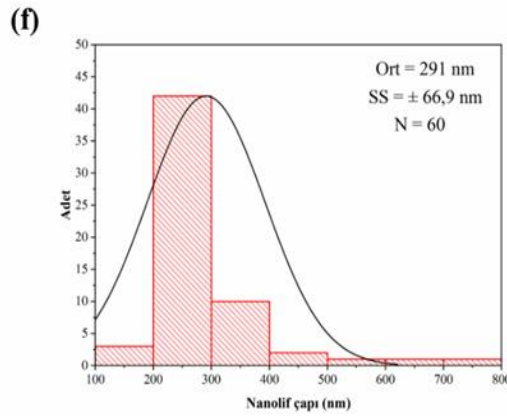
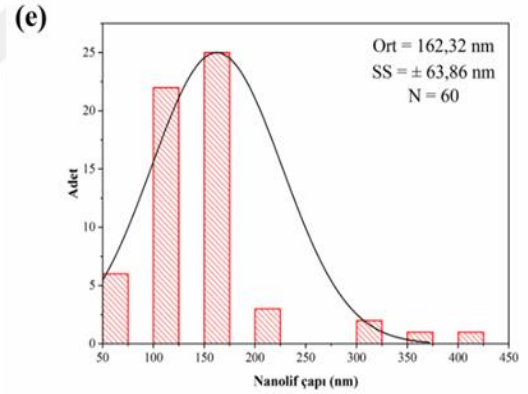
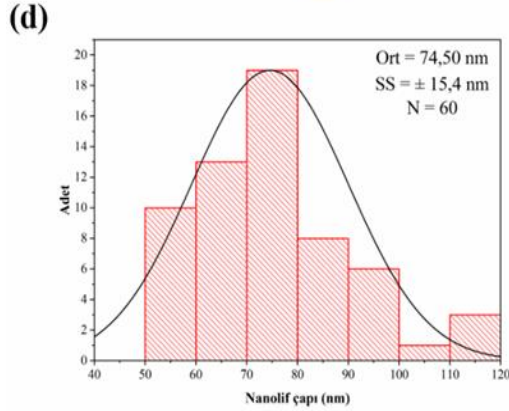
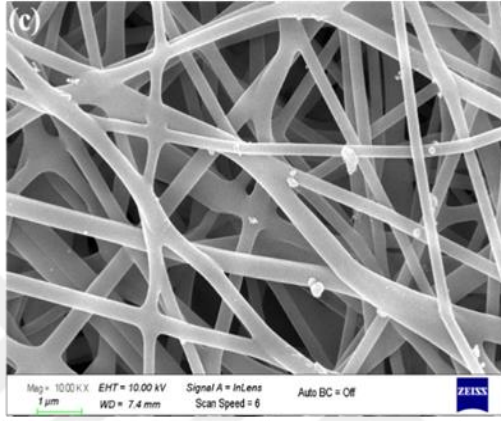
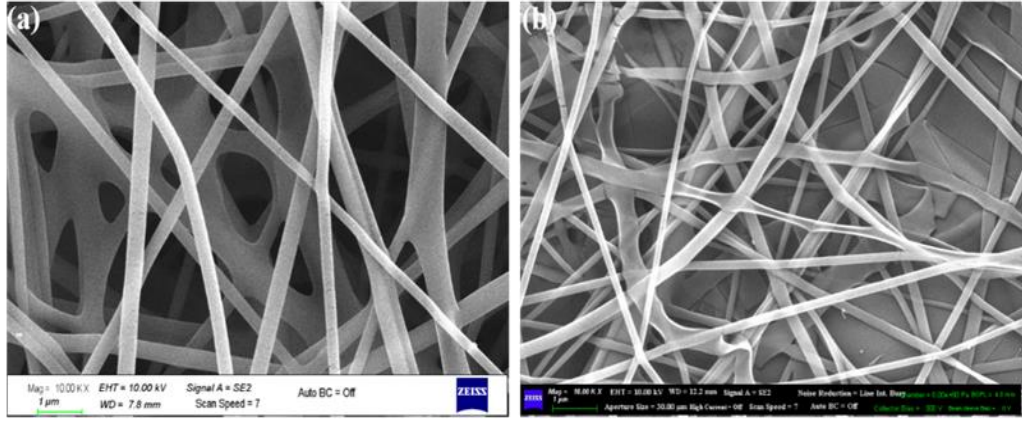
PVA-FA nanoliflerinin ortalama porozitesi $50,66 \pm 2,27$ iken, PVA-sFA nanoliflerinin ortalama porozitesi $43,1 \pm 2,27$ 'dir.

Şekil 3.42'de jelatin, jelatin-FA ve jelatin-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri ile histogram grafikleri gösterilmektedir. Pro-2 yöntemi ile üretilen nanolifler heterojen bir lif dağılımına sahiptir. Jelatin çözeltisine FA'nın NaHCO_3 ile eklenmesi ile çözelti viskozitesinde düşüşe, böylece Pro-1 yöntemi ile üretilen liflerin çaplarında azalmaya sebep olmuştur (Yeni polimer çözeltilerinin viskozitelerindeki düşüş liflerin çaplarını azaltmıştır). Şekil 3.42c'de lif yüzeylerine tutunan FA partikülleri açıkça görülmektedir. Gel-FA nanoliflerinin teorik porozitesi $49,88 \pm 3,43$ iken Gel-sFA nanoliflerinin porozitesi ise $37,86 \pm 3,33$ olarak hesaplanmıştır.

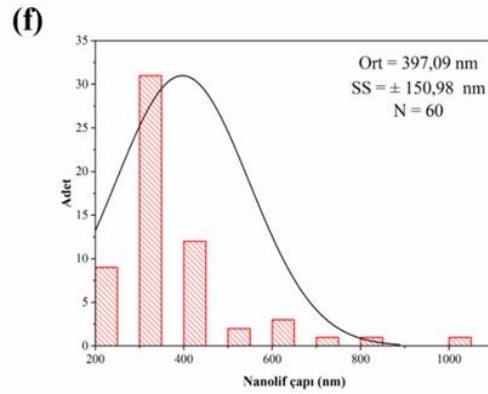
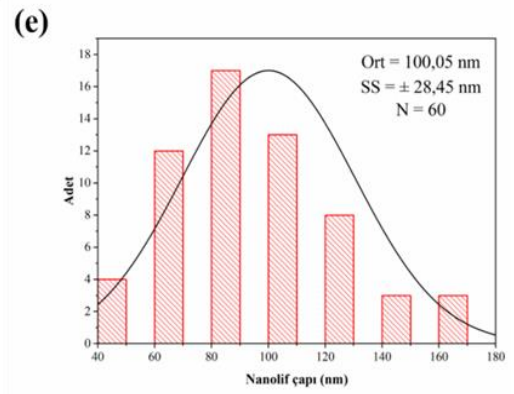
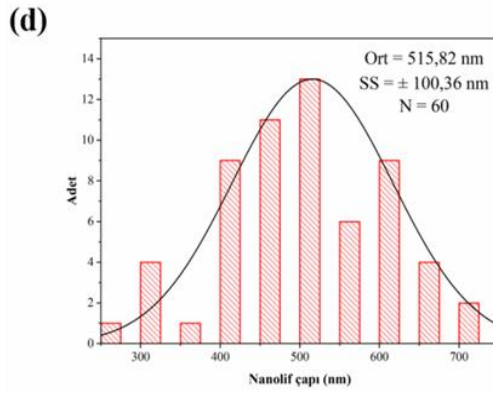
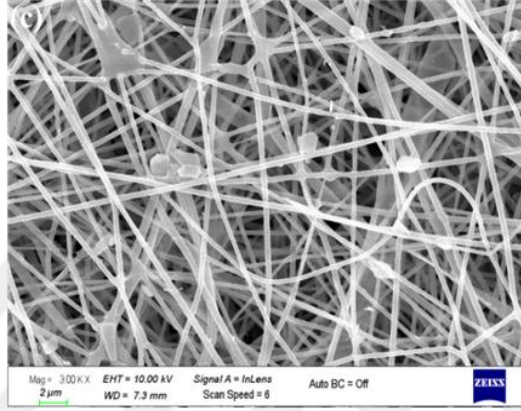
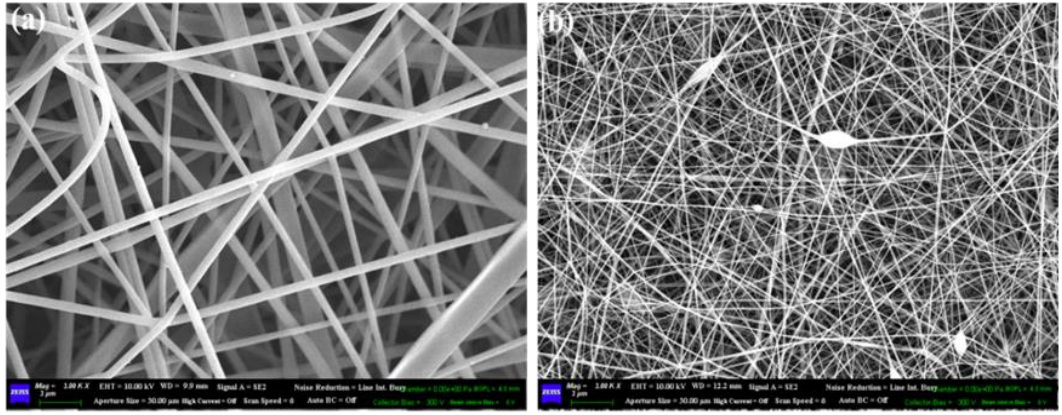
PVP-FA ve PVP-sFA nanoliflerin SEM görüntülerinden görüldüğü üzere (Şekil 3.43) viskozitenin düşmesine rağmen artış gösteren lif çapları ilgi çekmektedir. Bu durumun sebebinin bağıl nem olduğu düşünülmektedir. Aynı gerilim değerleri ile üretilen nanoliflerde ortamın bağıl nemi arttıkça lif çapının azaldığı Cai ve Gevelber (2013) tarafından yapılan çalışmada da doğrulanmıştır. PVP-FA lifleri genel olarak çubuk benzeri yapı sergilemektedir. Pro-2 yöntemine göre üretilen PVP-sFA nanoliflerin yüzeyleri püskürtülen FA çözeltisi ile polimer çözeltilerinin aynı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PVP-FA nanoliflerinin ortalama porozitesi $41,53 \pm 9,2$ iken, PVP-sFA nanoliflerinin porozitesi ortalama $35,98 \pm 1,43$ olarak hesaplanmıştır.

Radasci ve diğ. (2018) eş zamanlı elektroçekim ve sprej ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, matris olarak PVP yerine PVA kullanmanın nanopartiküllerin sadece polimer yüzeyinde oluştuğunu saptamıştır. Böylece polimer tipinin nanopartikül oluşumunu etkilediği ileri sürülmüştür.

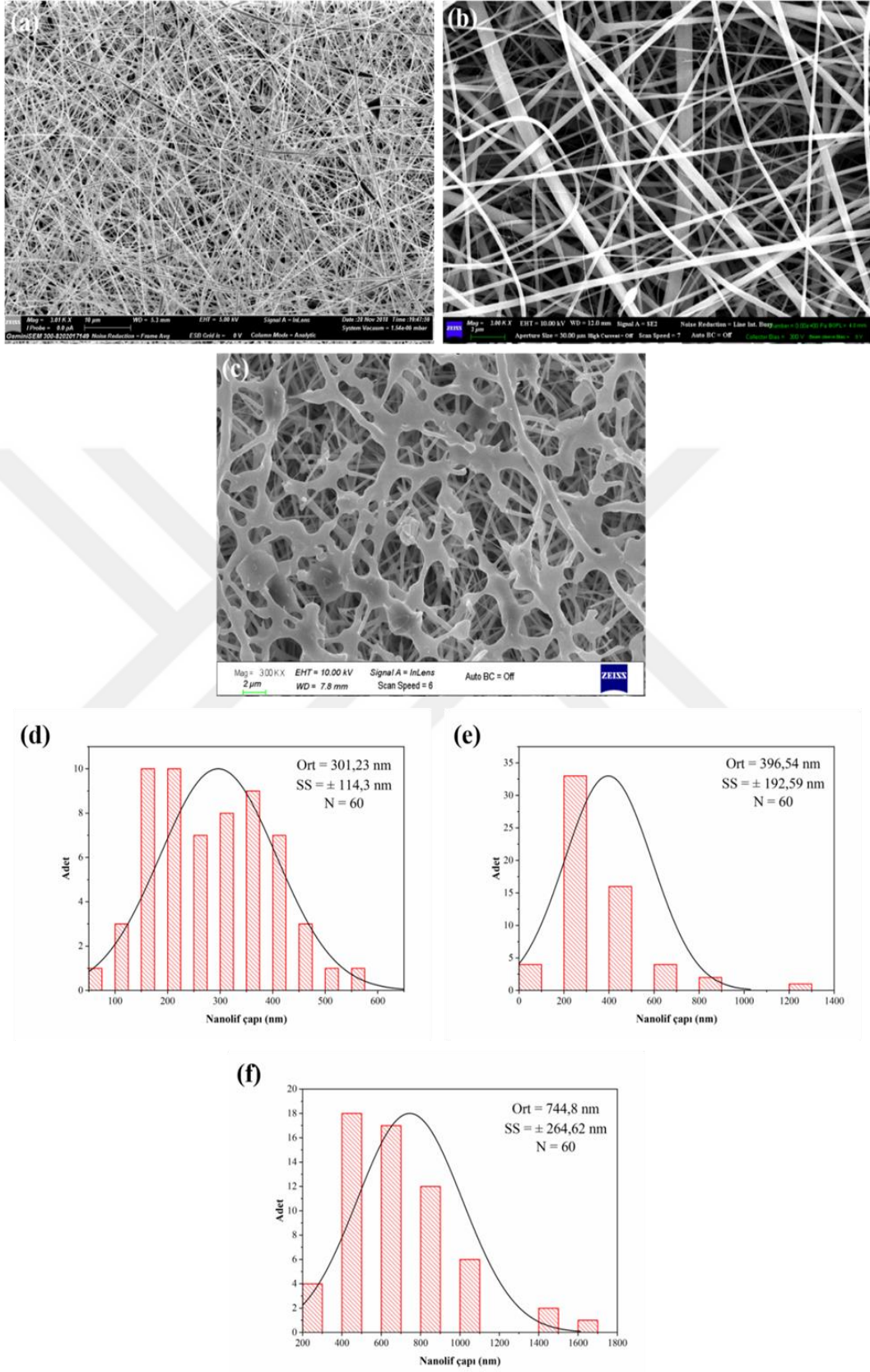
Şekil 3.44'te PCL-FA ve PCL-sFA nanoliflerin SEM görüntüleri ile histogram grafikleri verilmiştir. Pro-1 yöntemi ile üretilen PCL-FA nanoliflerin çapları polimer çözeltisine eklenen FA'nın viskoziteyi artırması sebebi ile gözle görülür bir artışa sebep olmuştur. Pro-2 yöntemi ile üretilen nanoliflerin yüzeyi ise kısmen kaplanmıştır. FA çözeltisi liflerin aralarına nüfuz etmekten ziyade lif yüzeyinde kaplamaya sebep olmuştur. Ayrıca, PCL-FA nanoliflerin ortalama porozitesi $27,13 \pm 9,08$ iken, lif yüzeylerindeki kaplama porozitede düşüşe sebep olarak PCL-sFA nanoliflerin ortalama porozitesi $22,85 \pm 5,39$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.41 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf PVA, b) PVA-FA ve c) PVA-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (5.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri.



Şekil 3.42 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf jelatin, b) jelatin-FA ve c) jelatin-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (5.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri.



Şekil 3.43 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf PVP, b) PVP-FA ve c) PVP-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (3.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri.

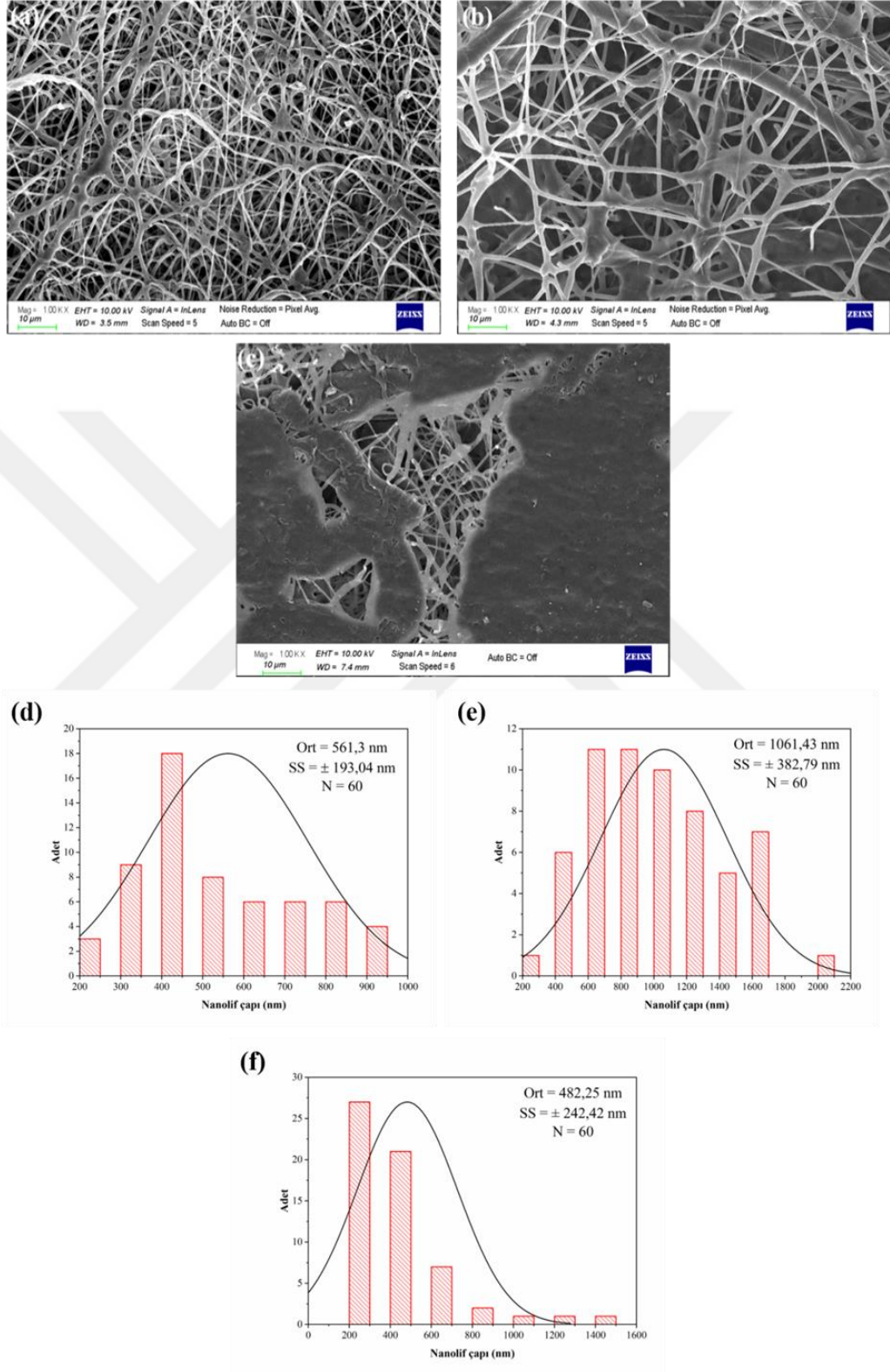
Schmatz ve diğ. (2019) elektroçekimle ürettikleri PCL ve PLA nanoliflerin üzerine fikosiyanın/PVA'dan oluşan nanopartikülleri elektrospreylemiştir. Her iki nanolifin SEM görüntüleri nanopartiküllerin küresel yapılarını bozmadan nanoliflerin aralarındaki boşluklara nüfuz ettiğini ve yüzeylerine tutunduğunu göstermiştir.

Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen FA içeren PA6 nanoliflerin lif karakteristiği benzer eğilim göstermektedir (Şekil 3.45). Tambur ile düze arasındaki mesafenin azalması ile daha kalın lif çapına sahip ($282,26 \pm 108,76$ nm) PA-sFA nanoliflerini meydana getirmiştir. Pro-1 yöntemi ile üretilen PA6-FA nanoliflerinin porozitesi $\%50,7 \pm 3,06$ olarak hesaplanmıştır. Pro-2 yönteminde liflerin çapında artış meydana gelirken buna bağlı olarak PA6-sFA nanoliflerinin porozitesi $\%44,94 \pm 2,39$ hesaplanarak bir düşme meydana gelmiştir.

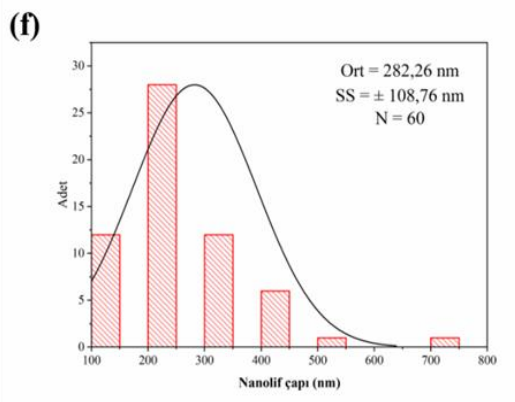
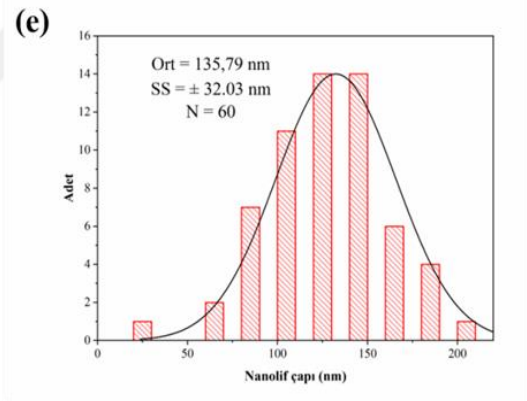
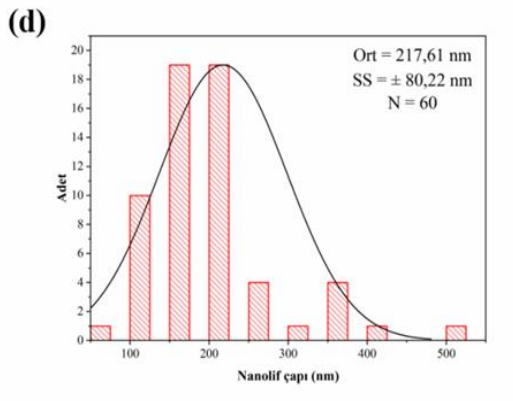
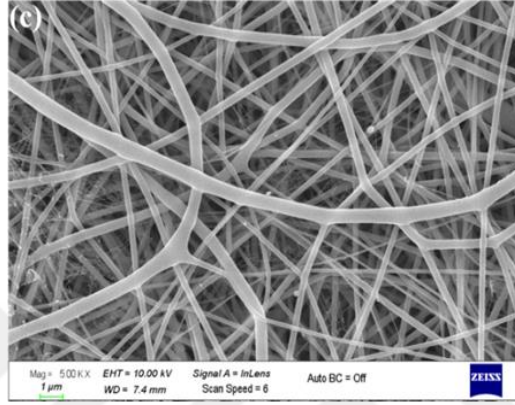
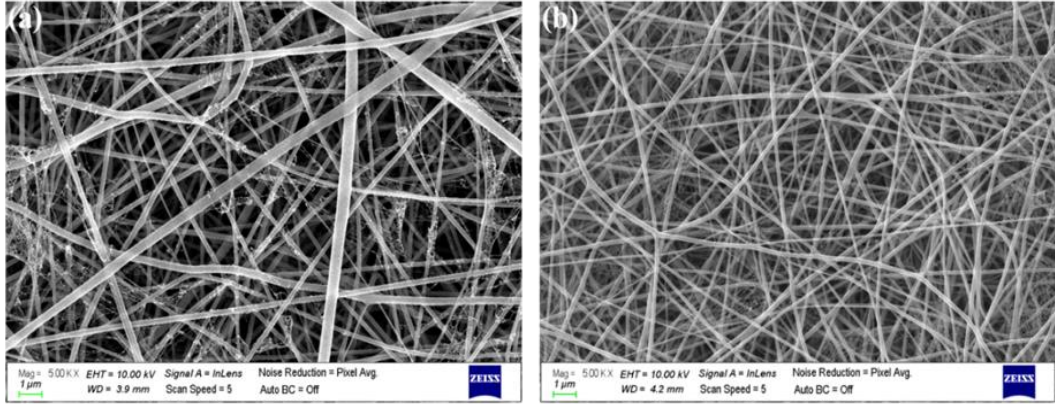
Vitchuli ve diğ. (2011) da eş zamanlı elektroçekim ve elektrosprey kullanarak ZnO/Naylon 6 nanoliflerini üretmişlerdir. Elektroçekimle ürettikleri Naylon 6 nanoliflerin çaplarını 210 ± 30 nm iken, ZnO spreyleneşmesi ile üretilen hibrit nanoliflerin çaplarında düşme gözlenmiştir (190 ± 40 nm). ZnO partiküllerinin nanolifler tarafından kapsüllenmeyip liflerin yüzeylerine tutunduğu ve nanolif boyunca dağılma eğilimi gösterdiği saptanmıştır. Bu durumun üretilen nanoliflerin antibakteriyal aktivitesini artırması bakımından önem taşıdığını ileri sürülmüştür. Benzer bir çalışmada, Gholamhosseini ve diğ. (2020) aynı yöntemle ZnO/Naylon 6 nanoliflerini üreterek prosese beslenen ZnO'nun akış hızı ve miktarının artışının ZnO partiküllerinin uzayan yapısının küreselleştiği dolayısıyla nanolifler yüzeyindeki morfolojisinin değiştiği tespit edilmiştir.

Şekil 3.47'de PVA-PVP nanoliflerin SEM görüntüleri ile histogram grafikleri incelendiğinde birbirine birbirine bağlı lif yapısı, Pro-1 yöntemi ile üretilen lifler kemik benzeri yapı sergilemektedir. Ali ve diğ. (2020) çift kabarcık elektroçekim yöntemi kullanarak ürettikleri PVA/PVP nanoliflerin SEM görüntülerinde dallı lif morfolojisi görülmüştür. Bu tür polimerlerin spesifik koşullar altında kombinasyonunun dallı bir yapıya neden olabileceği ileri sürülmüştür. Pro-1 yöntemi ile üretilen nanoliflerde lifler arası dallanmaların gözlenmesi de alkali yapıdaki NaHCO_3 ve asidik yapıyla FA'nın etkileşimi sonucunda tuz ve $\text{CO}_{2(g)}$ dallı ve birbiriyle

bağlantılı (interconnected) morfolojiye sebep olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, PVA-PVP-FA liflerinin tambur-düze mesafesinin kısılması lif çapında artışın ana



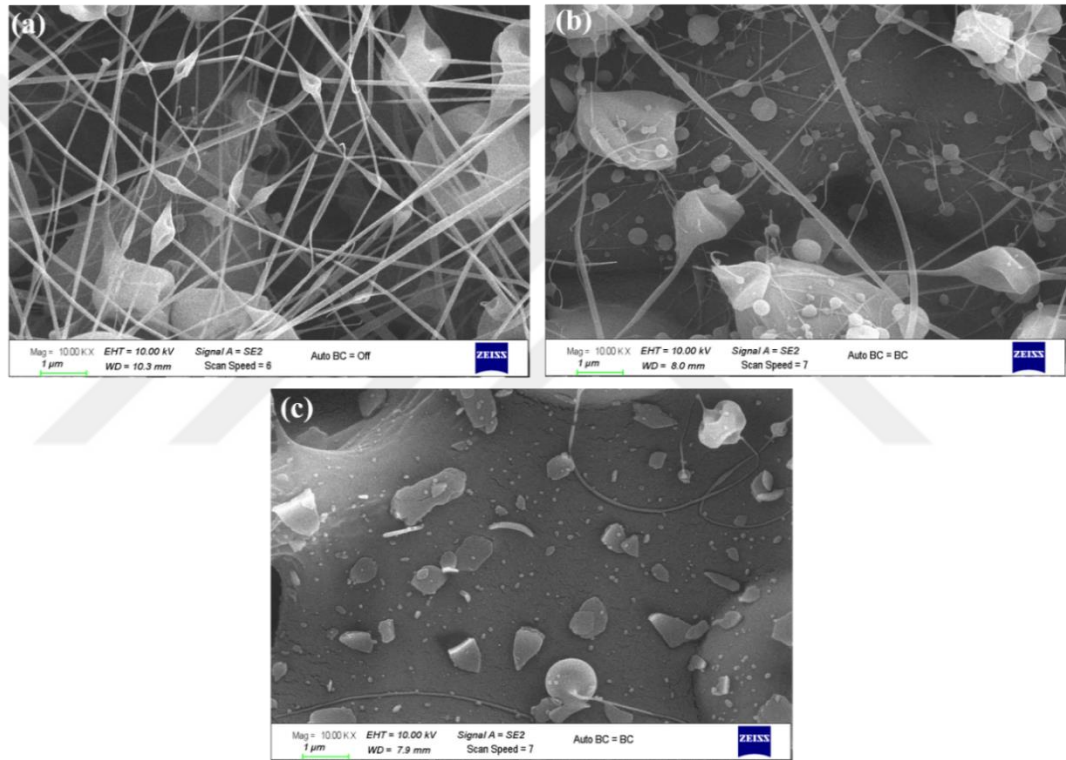
Şekil 3.44 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf PCL, b) PCL-FA ve c) PCL-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (1.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri ve histogram grafikleri.



Şekil 3.45 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf PA6, b) PA6-FA ve c) PA6-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (5.00 kX büyütme) ve histogram grafikleri.

etkenidir. Sırasıyla PVA-PVP nanoliflerinin porozitesi $\%41,75\pm4,82$, PVA-PVP-FA nanoliflerinin porozitesi $\%11,48\pm1,72$ ve PVA-PVP-sFA nanoliflerinin porozitesi $\%15,5\pm8,75$ olarak hesaplanmıştır.

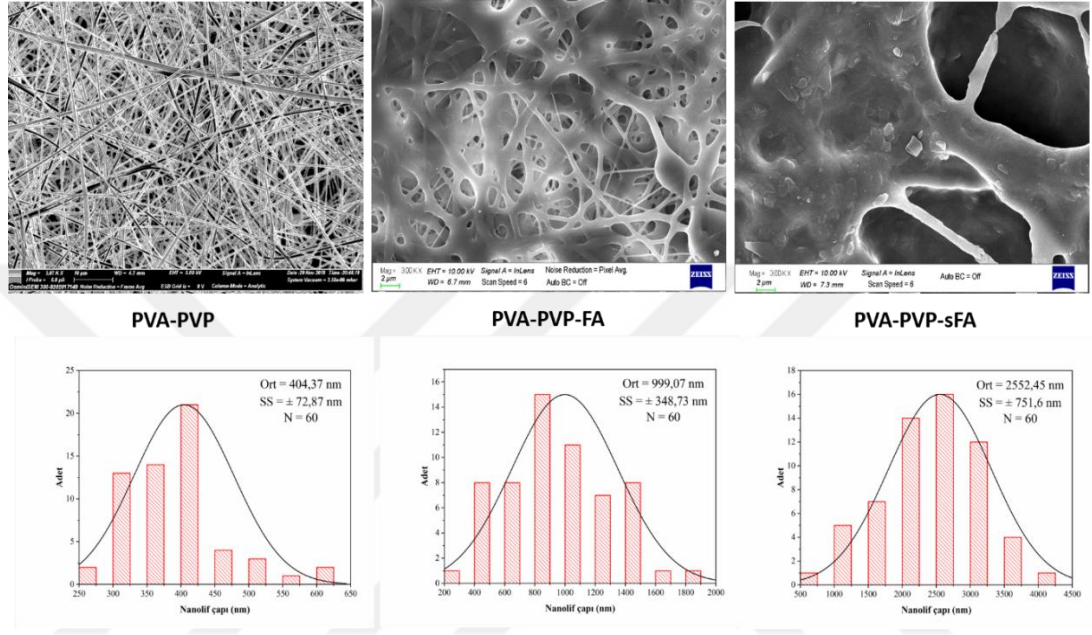
Şekil 3.46 a,b ve c'de selüloz asetat nanoliflerine ait SEM görüntüleri verilmiştir. Bu görüntülerde özellikle Pro-1 ve Pro-2 ile üretilen FA içeren selüloz asetat nanoliflerinden ziyade film yapısı hakim görülmüştür. Bu yüzden bu nanolifler film benzeri yapı sergilediği için porozite hesaplanması uygun görülmemiştir. Şekil 3.46 c'deki selüloz asetat-sFA nanoliflerinde FA'ya ait kristal yapılar açık bir şekilde görülmektedir.



Şekil 3.46 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen a) saf selüloz asetat, b) selüloz asetat-FA ve c) selüloz asetat-sFA nanoliflerinin SEM görüntüleri (10.00 kX büyütme).

Şekil 3.48'de PVA-Gel nanolifleri ince ve homojen bir lif yapısına sahipken, Pro-1 ve Pro-2 yöntemleri ile üretilen FA içeren nanoliflerin çaplarında önemli bir artış gözlenmemiştir. Buna karşın PVA-Gel-FA nanolifleri saf PVA-Gel ve PVA-Gel-sFA nanoliflerine göre farklı morfoloji sergilemektedir. Bu morfoloji porozite değişimlerinde açıkça gözlenmektedir. Sırasıyla PVA-Gel nanoliflerinin porozitesi $\%46,55\pm2,30$ iken, PVA-Gel-FA nanolifleri $\%34,88\pm4,93$ ve PVA-Gel-sFA nanolifleri $\%43,46\pm1,16$ porozitelere sahiptir. Pro-1 ile üretilen PVA-Gel-FA

nanolifleri de benzer Şekil 3.47'deki PVA-PVP-FA liflerine birbirine bağlı yapısı itibari ile benzemektedir. Bu nanoliflerin aynı gerilim uygulanmasına rağmen saf örneklerine göre çaplarının bir miktar artışının ana sebebi tambur-düze mesafesinin daha az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Gel-sFA liflerinin SEM görüntülerinde yüzeye tutunan FA parçacıkları oldukça azdır ve püskürtülen FA'nın nanolifin yapısına dahil olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3.47 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-PVP nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.

Kitinin alkali ortamda kısmen ya da tamamen deasetilasyonu sonucu elde edilen kitosan, yapısındaki β -(1 \rightarrow 4)-D-glukozamin grupları bulunan hidrofilik özellikli biyobozunur bir polisakarittir. Antimikrobiyal, biyoyumlu ve toksik olmayan özellikleri sayesinde jel, mikropartikül, film ve özellikle de nanolif çalışmalarında sık kullanılmaktadır (Vega-Cázarez ve diğ., 2018). Kitosanın polikatyonik karakteri asidik çözeltilerde yapısındaki birçok amino grubundan ileri gelmektedir. Bu polikatyonik yapı çözeltinin yüzey gerilimini artırdığından dolayı da kitosanın tek başına elektroçekilebilirliğini sınırlamaktadır (İbrahim ve diğ., 2015). PEO, PA6 ve PVA gibi sentetik polimerlerle karışım olarak doku iskelesi, yara örtüsü, transdermal ilaç salımı uygulamalarında kullanılan birçok çalışma literatürde mevcuttur (Alhosseini ve diğ., 2012; Charernsriwilaiwat ve diğ., 2011; Mendes ve diğ., 2016; Nokhasteh ve diğ., 2020; Kuntzler ve diğ., 2018). Şekil 3.49 a'da SEM görüntüsü verilen PVA-kit nanoliflerin lif morfolojileri literatürle benzerlik göstermektedir. Alhosseini ve diğ. (2012) elde ettikleri PVA nanoliflerin çaplarını 395-1105 nm

aralığında, PVA/kitosan (9/1 w/w) nanoliflerin ise ortalama lif çaplarını 221 nm (94-410 nm değişen aralıkta) hesaplamıştır. Buna göre kitosan içeren nanoliflerin çaplarındaki azalma literatürle bağlantılı olarak başka çalışmalarla da doğrulanmaktadır (Fathollahipour ve diğ., 2015).

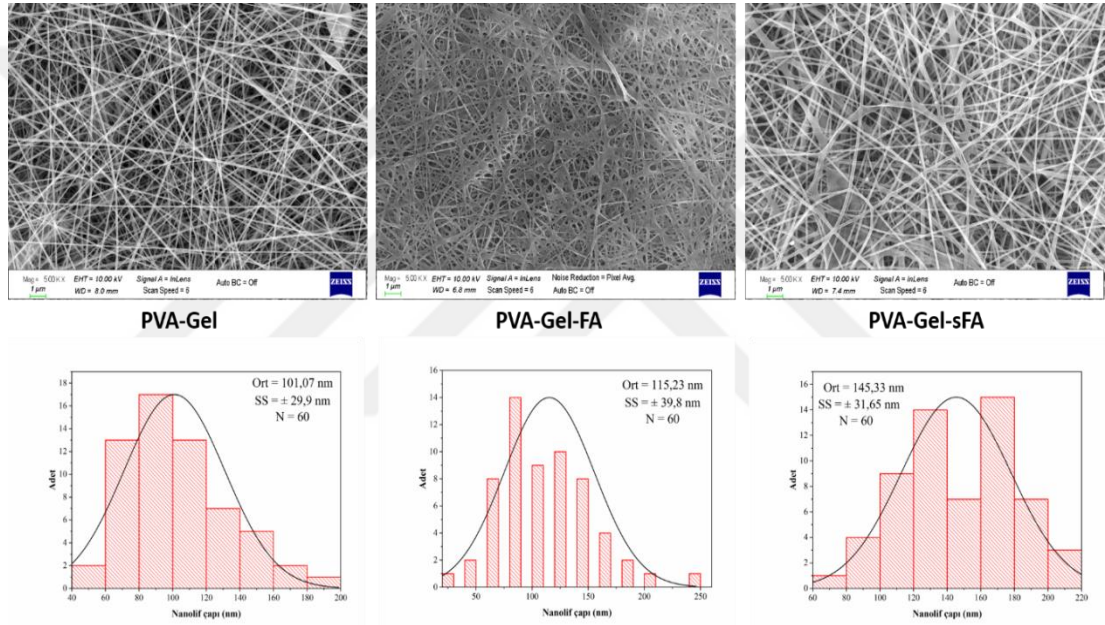
Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-kit-FA nanoliflerinin çapları viskozitedeki azalmadan dolayı ve uygulanan voltajın artışından dolayı azalmıştır. Pro-2 yöntemiyle üretilen PVA-kit-sFA nanoliflerinin SEM görüntülerinden FA'nın lif yapısına dahil olduğu düşünülmektedir. PVA-kit-FA nanoliflerinin porozitesi $52,09 \pm 3,47$ ile Pro-2 yöntemi ile üretilen ve saf örneklerine göre daha yüksek porozite göstermektedir (PVA-kit nanoliflerinin porozitesi $48,93 \pm 0,82$ ve PVA-kit-sFA nanoliflerinin porozitesi $42,97 \pm 1,22$ dir).

(1,4)-b-D mannuronik asitle alfa L-glukuronik asit ünitelerinden oluşan sodyum aljinat, kolaylıkla modifiye edilebilirliği, biyouyumlu ve biyozunur yapısı ile sürekli salım çalışmaları için kullanılmasını mümkün kılar. Ancak aljinatın sulu çözeltisinde uygun zincir dolaşıklıklarını kısıtlayan sert ve genişletilmiş molekül zincirleri çoğu doğal polimerde de olduğu gibi elektroçekilebilirliğini kısıtlamaktadır (Rafiq ve diğ., 2018; Arthanari ve diğ., 2016). Bu sebeple aljinat sentetik polimerlerle beraber kullanılır.

Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-Alg-FA nanolifler ve saf örnekleri homojen görümlü pürüzsüz yapıya sahiptir (Şekil 3.50). Nanolif çaplarının $269,51 \pm 70,25$ nm'den (PVA-Alg) $208,2 \pm 47,32$ nm'ye (PVA-Alg-FA) azalması viskozitenin direkt olarak etkilediğinin bir kanıtıdır. Buna karşın Pro-2 yöntemi ile üretilen örneklerde lif yüzeyleri kaplamadan kaynaklı bozulmaya sebep olmuştur. Ayrıca sırasıyla, PVA-Alg nanoliflerinin porozitesi $44,31 \pm 2,35$, PVA-Alg-FA $48,97 \pm 2,66$ ve PVA-Alg-sFA $43,97 \pm 7,49$ 'luk porozitelere sahiptir.

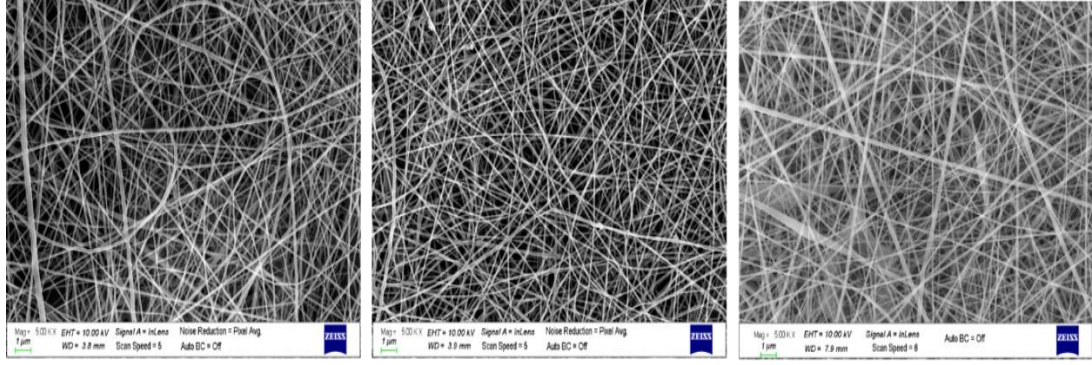
PVA-Gel-Kit lifler ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Gel-Kit-sFA lifler genel olarak düz, pürüzsüz ve çubuk benzeri lif morfolojisine sahip iken Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-Gel-Kit-FA nanolifler birbiriyle bağlantılı bir yapı göstermiştir (Şekil 3.51). $54,3 \pm 3,79$ 'luk poroziteye sahip PVA-Gel-Kit nanolifler Pro-1 yönteminde yaklaşık 7 'lik bir düşüş ($47,15 \pm 1,03$) göstermiştir. Birbiriyle bağlantılı bu yapı porozitede düşüşe sebep olmuştur. PVA-Gel-Kit-sFA nanoliflerinin porozitesi $52,2 \pm 2,14$ 'dir.

PVA-Alg-Kit nanolifleri Şekil 3.52'de görüldüğü üzere ince ve yer yer boncuklu yapıya sahiptir. 100 nm'nin altında olan bu lifler %52,2±2,13 porozite hesaplanmıştır. Pro-1 yöntemi ile üretilen PVA-Alg-Kit-FA nanoliflerin morfolojileri PVA-Gel-Kit-FA örneklerinde olduğu gibi kısmen birbiriyle bağlantılı yapı sergilemektedir. Ancak Pro-2 yöntemi ile üretilen örneklerde lif morfolojisinde bozulmalar meydana gelmiştir. Lif oluşumu sırasında çözücü uçması gerçekleşmeden püskürtülen FA çözeltisi lif oluşumunu kısmen engellemiştir. Buna karşılık bu yapısal bozulma hem saf örneklerde hem de Pro-1 ve Pro-2 yöntemleri ile üretilen liflerin porozitelerinde çarpıcı bir fark oluşturmamıştır (PVA-Alg-Kit-FA nanoliflerin porozitesi %51,21±0,94 iken PVA-Alg-Kit-sFA %51,34±2,01 olarak hesaplanmıştır).



Şekil 3.48 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Gel nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.

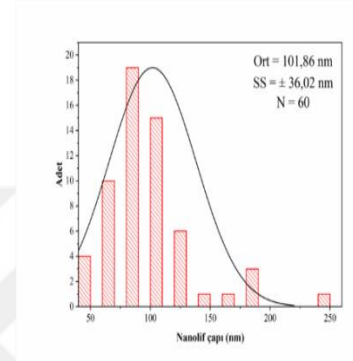
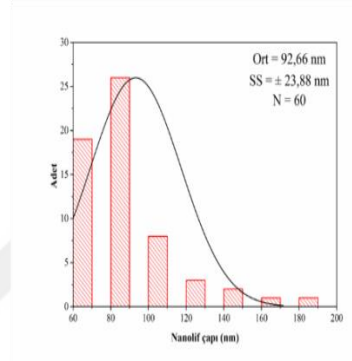
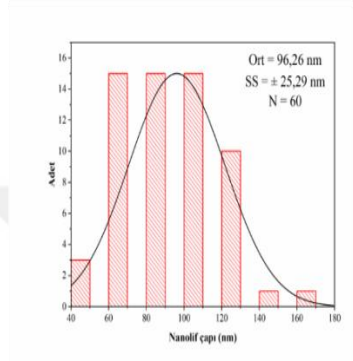
Krupa ve diğ. (2008) yaklaşık 800 nm PVC nanolifler üzerine 20-100 nm arasında değişen çaplara sahip MgO, TiO₂ and Al₂O₃ nanopartiküllerle kaplamıştır. Elektroçekim ve sprej tekniklerinin eş zamanlı kullanılması ve nanolifler üzerine bu metal oksit partiküllerinin kaplanması ile morfolojide ciddi bir fark gözlenmiştir. Eş zamanlı prosesin SEM görüntüleri özellikle MgO nanopartiküllerinin nanolif yüzeyinde daha yoğun aglomeratların birikimine yol açtığı ve morfolojiyi bozduğu; ancak elektroçekim sonrası kaplamada bu partiküllerin lif içine düzenli olarak dağıldığını göstermiştir (Şekil 3.53).



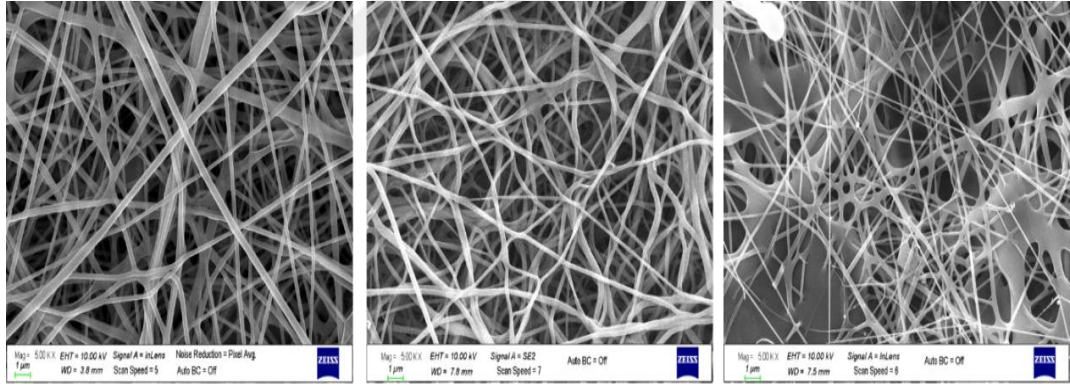
PVA-Kit

PVA-Kit-FA

PVA-Kit-sFA



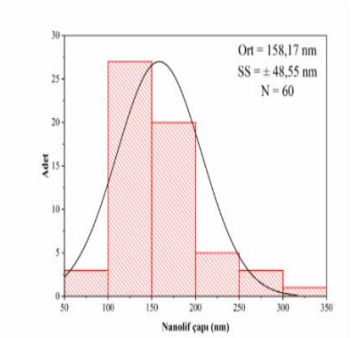
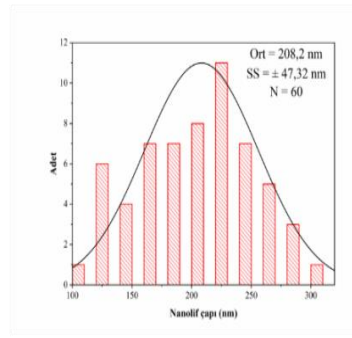
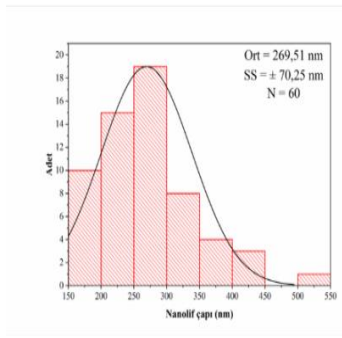
Şekil 3.49 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Kit nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.



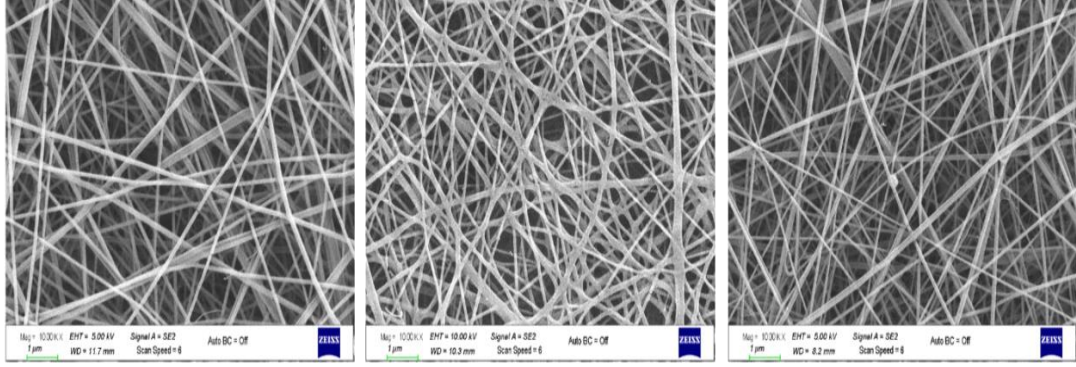
PVA-Alg

PVA-Alg-FA

PVA-Alg-sFA



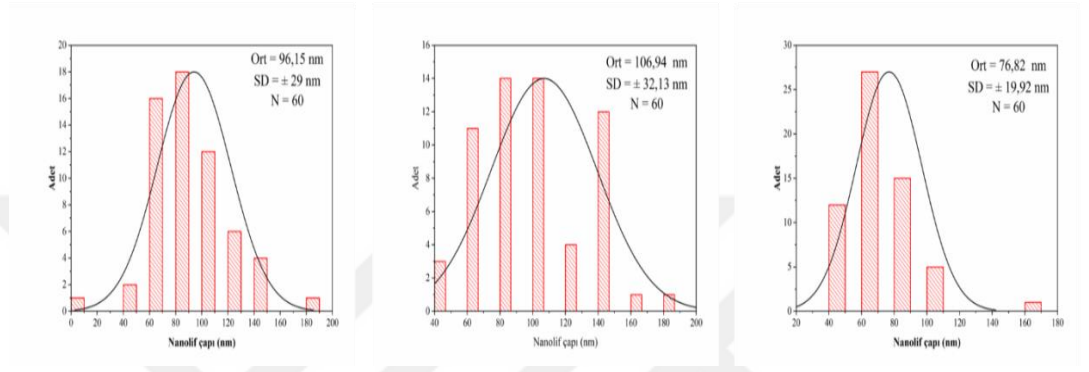
Şekil 3.50 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Alg nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.



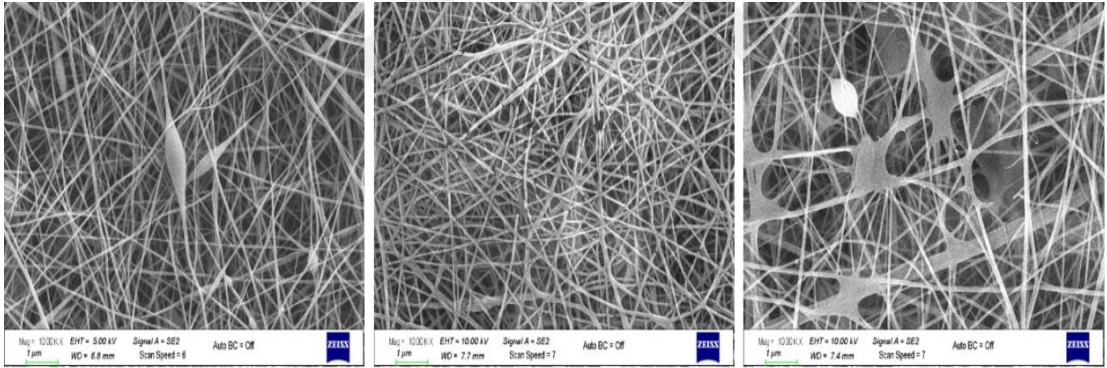
PVA-Gel-Kit

PVA-Gel-Kit-FA

PVA-Gel-Kit-sFA



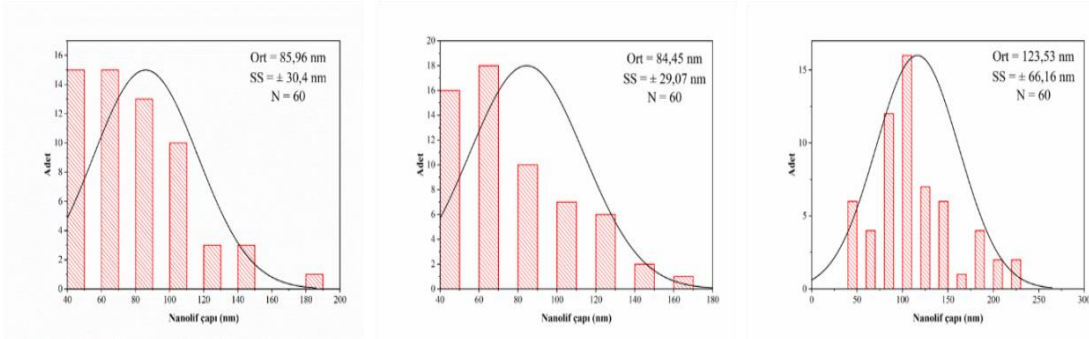
Şekil 3.51 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Gel-Kit nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.



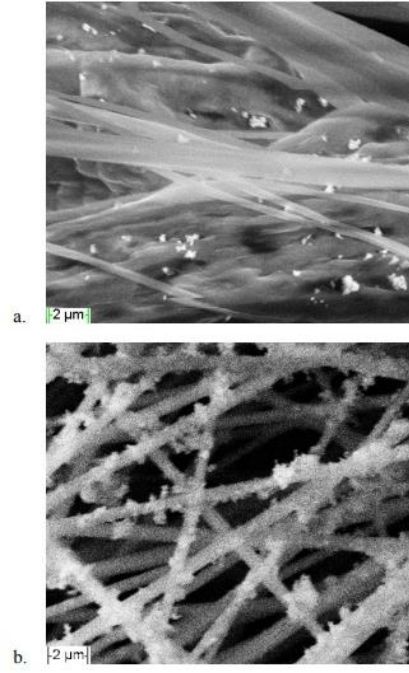
PVA-Alg-Kit

PVA-Alg-Kit-FA

PVA-Alg-Kit-sFA



Şekil 3.52 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen FA yüklü PVA-Alg-Kit nanoliflerin SEM görüntüleri ve histogram grafikleri.



Şekil 3.53 : Eş zamanlı elektroçekim ve spreysel prosesleri ile üretilen PVC/MgO nanoliflerin SEM görüntüleri (Krupa ve diğ., 2008).

Şekil 3.54'te FA yüklü ve yüksüz çekirdek/kabuk yapısındaki nanoliflerin SEM görüntüleri verilmiştir.

PVA/PCL CS ve PVA-FA/PCL CS nanoliflerin yüzeyinde pürüzlülük meydana gelmiştir; ancak herhangi bir boncuk veya kusurlu bölgeler bulunmamaktadır. Bu durum, elektroçekilemeyen düşük viskozitedeki çekirdek fazın (%5 PVA) kabuk faza yerleştiğini göstermektedir. Bir grup araştırmacının tarafından SEM görüntülerinde meydana karanlık ve aydınlık bölgelerin çekirdek/kabuk yapısını ispatladığı ileri sürülmüştür (Surucu ve Sasmazel, 2019). Benzer bir çalışmada kolajen içeren kabuk PCL fazı ve hidroksiapatit içeren PVA çekirdek fazından elde edilen nanoliflerin yüzey pürüzlülüğüne bağlı olarak enkapsüle edilen nano-hidroksiapatit çapı hesaplanmıştır (Song ve diğ.,2013). Başarılı bir çekirdek/kabuk nanolif oluşturmada ortak çözücü kullanımının fazlar arasında arayüzey gerginliğini azaltan önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Çekirdek çözeltinin düşük akış hızı arafazda bozulmalara sebep olarak aynı zamanda kabuk polimerin de bozulmasına sebep olur. Bu sebeple her bölgede düzgün çekirdek/kabuk nanolif yapılarının görülmemesine sebep olmaktadır. Çekirdek çözeltiyeye FA eklemenin morfolojiyi etkilemediği görülmüştür; ancak nanolif çapları PVA/PCL CS 1124,7±355 nm'den PVA-FA/PCL CS nanoliflerinde 588±162 nm ile düşme meydana gelmiştir.

Şekil 3.54 c ve Şekil 3.54 d'de çekirdek kabuk yapıları PVA/PA6 ve PVA-FA/PA6 CS nanoliflerin ortalama lif çapları sırasıyla $140\pm 38,7$ nm ve $162,55\pm 43,1$ nm olarak hesaplanmıştır. Sohrabi ve diğ. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada çekirdek/kabuk yapısında ampisilin yüklü poli(metil metakrilat)/nylon 6 nanolifleri üretilmiştir. Ürettikleri nanoliflerin SEM görüntülerinde çekirdek ve kabuğun yakınında meydana gelen kontrast farklılıklarının faz farkına bağlı olarak çekirdek/kabuk oluşumunu doğruladığı ileri sürülmüştür.

PVA/CA ve PVA-FA/CA çekirdek/kabuk nanoliflerinin morfolojisinin saf selüloz asetat nanoliflerinden oldukça farklı olduğu görülmektedir. PVA/CA nanolifleri için çekirdek/kabuk yapının boncuk oluşumunun önüne geçerek düzgün lif oluşumunu sağladığı; ancak çekirdek çözeltisine (PVA) FA eklemenin bazı bölgelerde kusurlara yol açtığı saptanmıştır. FA yüksüz ve FA yüklü CS nanoliflerin ortalama lif çapları sırasıyla 273 ± 99 ve 145 ± 95 nm olarak hesaplanmıştır. Ayrıca PVA/CA CS örneklerinde birkaç noktada liflerde ayrılma görülmüştür. Şengör ve diğ. (2018) yaptığı bir çalışmada, PVA/jelatin çekirdek/kabuk nanoliflerinde proses esnasında oluşan dış tabakanın soyulmasına çekirdek çözeltinin (PVA) kabuk çözeltinin (jelatin) absorplama kapasitesinin önüne geçmesi olarak tespit edilmiştir.

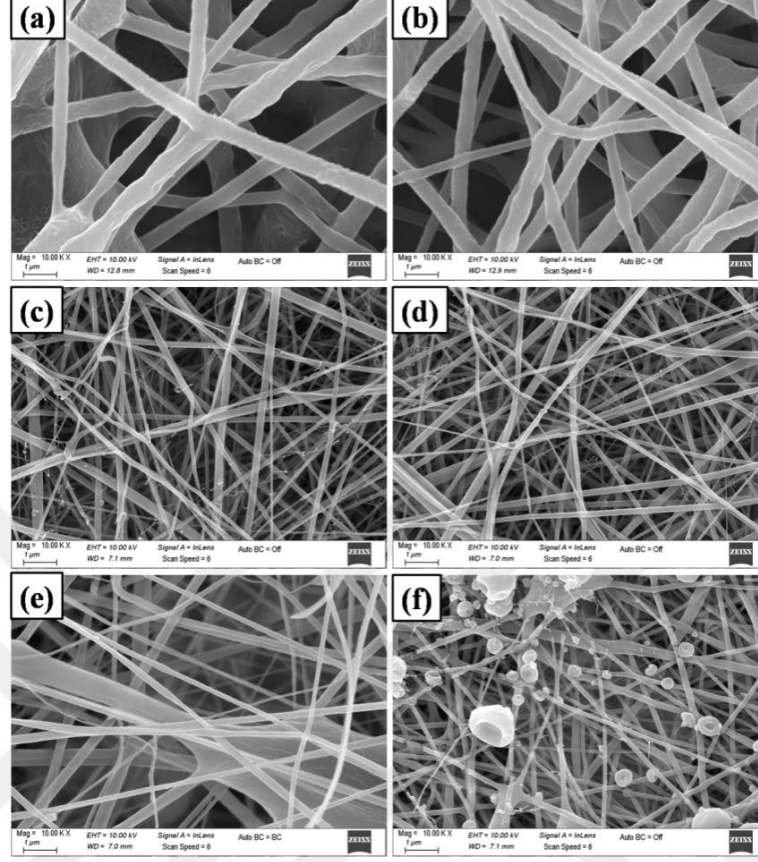
3.3 Dokusuz Yüzeylerin (Melt blown ve Spunbond) Karakterizasyonu

3.3.1 FTIR analizi

Şekil 3.55'te Pro-4 yöntemi kullanılarak dokusuz yüzeylere FA'nın elektropüskürtülmesi sonucu üretilen polyester SPB-FA ve saf polyester SPB-sFA numunelerinin FTIR spektrumları gösterilmektedir. Polyesterin FTIR spektrumuna ait karakteristik pikler; 1712 cm^{-1} 'de (-C=O) gerilim ve 1615 cm^{-1} 'de benzen halkası gerilim titreşimlerini gösterir (Xiao ve diğ., 2009). Metilen grubundaki (C-H) deformasyon titreşimi 1565 cm^{-1} ve metilen grubuna ait (-CH_2) titreşimi 1340 cm^{-1} 'de bulunmaktadır (Alma ve diğ., 2017). 1240 cm^{-1} 'de ise (-C-O-C) gerilim titreşimi yer almaktadır (Alma ve diğ., 2017). Folik asite ait karakteristik pikler $3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ bandında doğrulanmaktadır. Ayrıca $1700\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ band aralığında bazı pikler kaymış ve yoğunluklarında da değişiklikler FA'nın varlığını kanıtlamaktadır.

Şekil 3.56 ve Şekil 3.57'de PP SPB, PP SPB-sFA, PP MB ve PP MB-sFA dokusuz yüzeylerine ait FTIR spektrumları sırasıyla gösterilmektedir. Buna göre PP esaslı SPB

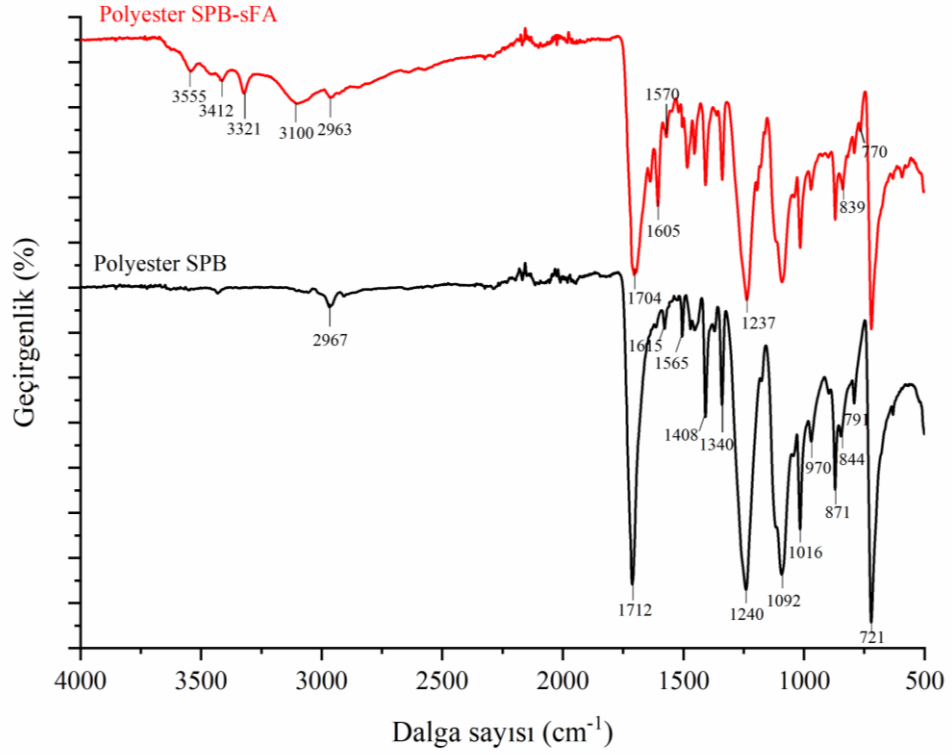
dokusuz yüzeyler 2948, 2916 ve 2836 cm^{-1} 'de (-CH) gerilme, 1455, 1376 cm^{-1} ve 840 cm^{-1} civarında (-CH₂) bükülmeye işaret etmektedir (Wagh, 2020).



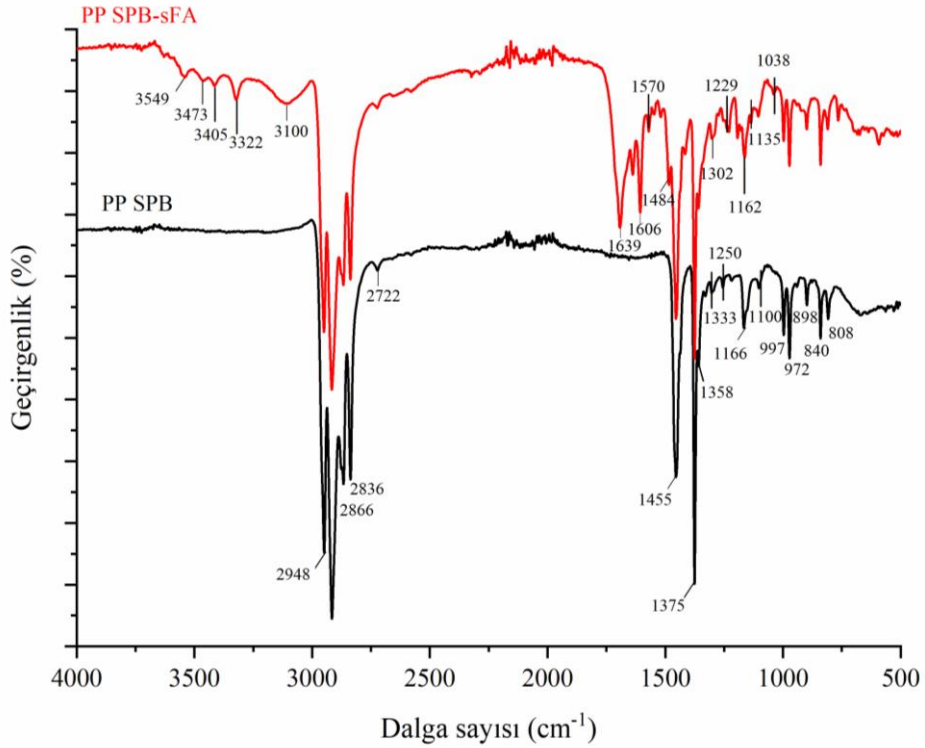
Şekil 3.54 : Pro-3 yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk nanoliflerin SEM görüntüleri. (sırasıyla a) PVA/PCL CS, b) PVA-FA/PCL CS, c) PVA/PA6 CS, d) PVA-FA/PA6 CS, e) PVA/CA CS, PVA-FA/CA CS, tüm nanolifler 10.00 kX büyütme).

3.3.2 TGA analizi

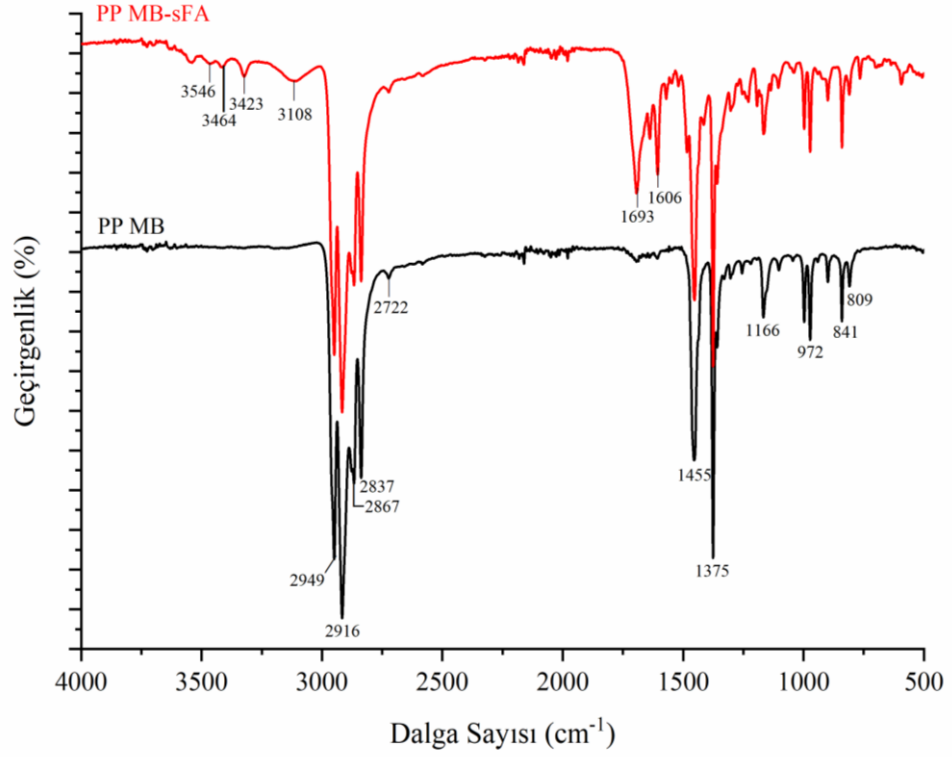
Polyester SPB ve polyester SPB-sFA dokusuz yüzeylerine ait TGA termogramları Şekil 3.58'de gösterilmiştir. İki kademeli bozunmaya sahip saf polyester kumaşların yaklaşık 380°C'de ilk bozunma adımı başlamıştır. Bu adımda yapıdaki ester bağlarının zincir ayrılmasını ve vinil ester ve karboksilik asit grupları oluşmaya başlamıştır ve 525°C'de sona ermiştir (Berendjchi ve diğ., 2016). İkinci bozunma adımı ise 590 °C civarından başlayarak 630 °C'ye kadar sürmüştür. Bu adımda ise ester bağlarının tamamen kırılması sonucunda düşük molekül ağırlıklı uçucu bileşenler meydana gelmiştir. Polyester SPB-sFA kumaşların TGA termogramları incelendiğinde ise 100°C'ye kadar nem kaybı ve sonrasında 370°C civarında başlayan ilk bozunma adımı yaklaşık 560°C'de tamamlanmıştır. Bu adımın saf örneklerle göre daha uzun sürmesi az oranda bulunan FA'nın bozunmasını doğrulamaktadır. İkinci adım ise 590°C civarında başlayıp 640°C'de son bulmuştur.



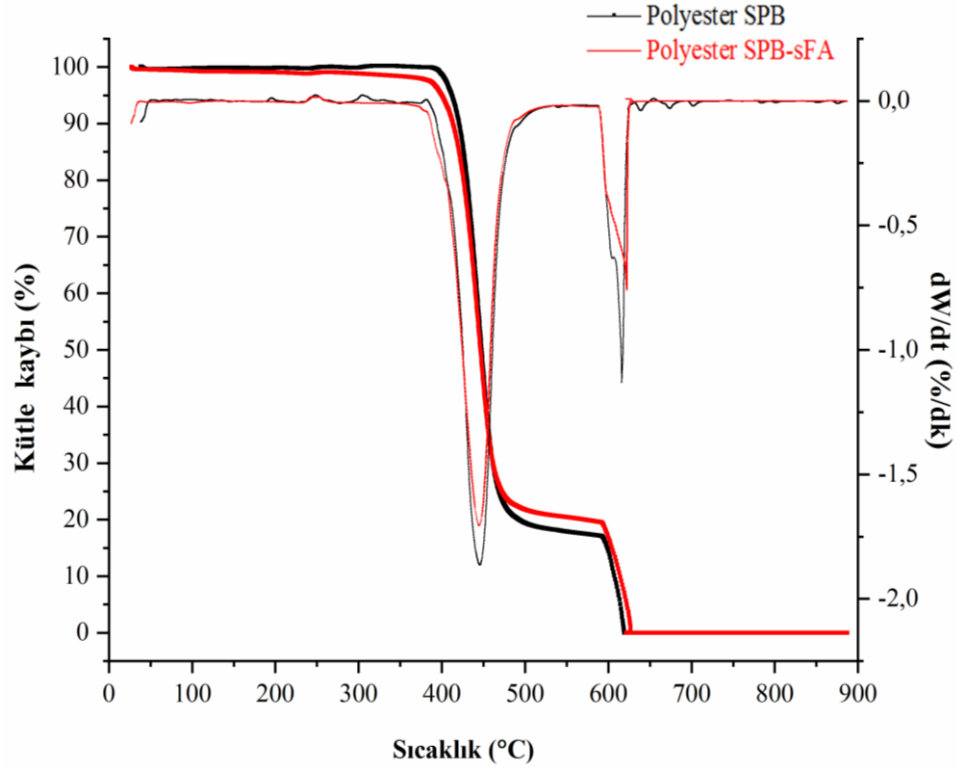
Şekil 3.55 : Pro-4 yönteminde kullanılan Polyester SPB ve üretilen Polyester SPB-sFA FTIR spektrumları.



Şekil 3.56 : Pro-4 yönteminde kullanılan PP SPB ve üretilen PP SPB-sFA FTIR spektrumları.

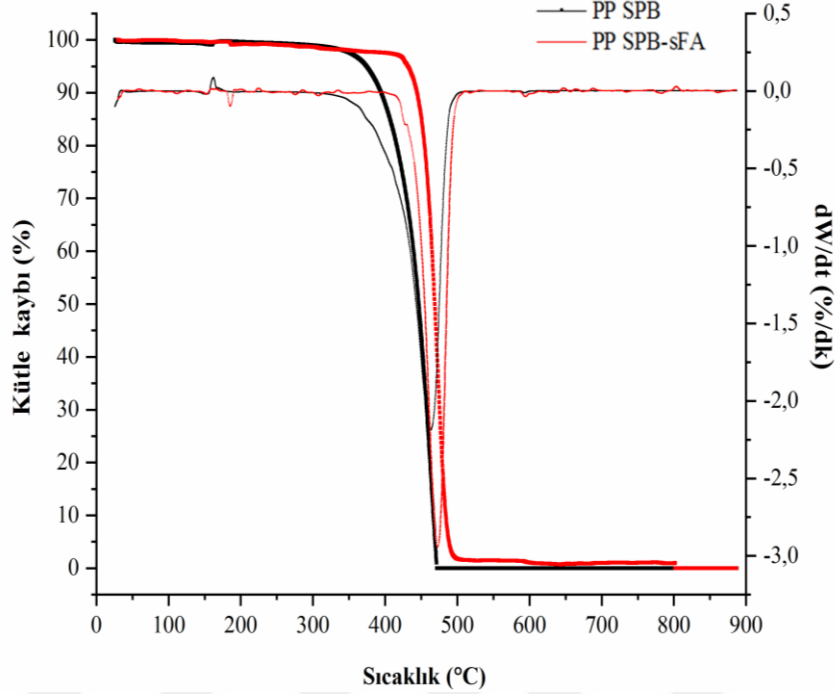


Şekil 3.57 : Pro-4 yönteminde kullanılan PP MB ve üretilen PP MB-sFA FTIR spektrumları.



Şekil 3.58 : Pro-4 yönteminde kullanılan Polyester MB ve üretilen Polyester MB-sFA TGA ve DTG termogramları.

Şekil 3.59'da PP SPB ve PP SPB-sFA dokusuz yüzeylerine ait TGA termogramları gösterilmiştir. 100°C'ye kadar olan nem kaybı dışında her iki örnekte de sırasıyla 350-460°C ve 350-470°C tek adımlı bozunma gözlenmiştir.

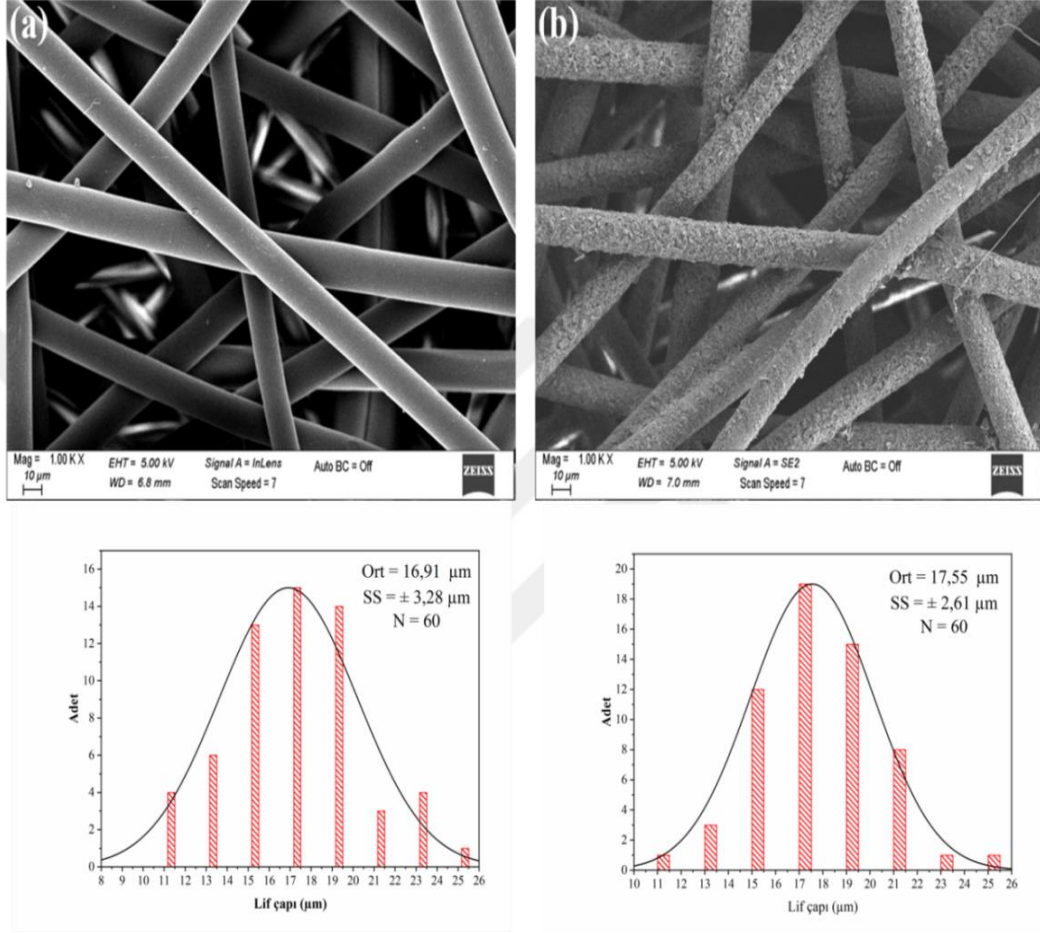


Şekil 3.59 : Pro-4 yönteminde kullanılan PP MB ve üretilen PP MB-sFA TGA ve DTG termogramları.

3.3.3 SEM analizi

Şekil 3.60 ve Şekil 3.62 arasında Pro-4 yöntemine ait saf ve FA spreyleneş dokusuz yüzeylerin SEM görüntüleri ile ortalama lif çapı dağılımı verilmiştir. Sprey uygulanmamış saf polyester SPB, PP SPB ve PP MB'ların fibril yapılı pürüzsüz yüzey morfolojisi sergilerken, sprey uygulanmış örneklerin yüzeylerine tutunmuş FA partikülleri açıkça görülmektedir. Polyester SPB'ların teorik porozitesi $18,23 \pm 0,91$ iken, polyester SPB-sFA örneğinin $7,15 \pm 0,36$ olarak hesaplanmıştır. $22,41 \pm 5,66$ μm ortalama lif çaplarına sahip PP SPB'ların teorik porozitesi $16,33 \pm 0,82$ iken, lif çapının bir miktar artmasıyla $11,36 \pm 0,56$ ile porozitede düşme meydana gelmiştir. PP MB'ların lif çapları SPB'lara göre daha düzensiz olup ortalama lif çapları da oldukça düşüktür ($2,59 \pm 1,14$ μm). FA spreyleme sonucu lif $3 \pm 1,56$ $\mu\text{m}'$ ye yükselirken porozite $20,94 \pm 1,04$ 'dan $16,94 \pm 0,85$ 'ya düşmüştür. Benzer şekilde, Ekabutr ve diğ. (2019) sprey kaplama ile ilgili bir çalışmasında PP MB üzerine %5 (w/v) oranda mangostan ekstraktlarının kaplandığı ve lif çaplarında bir miktar artış gözleendiği tespit edilmiştir.

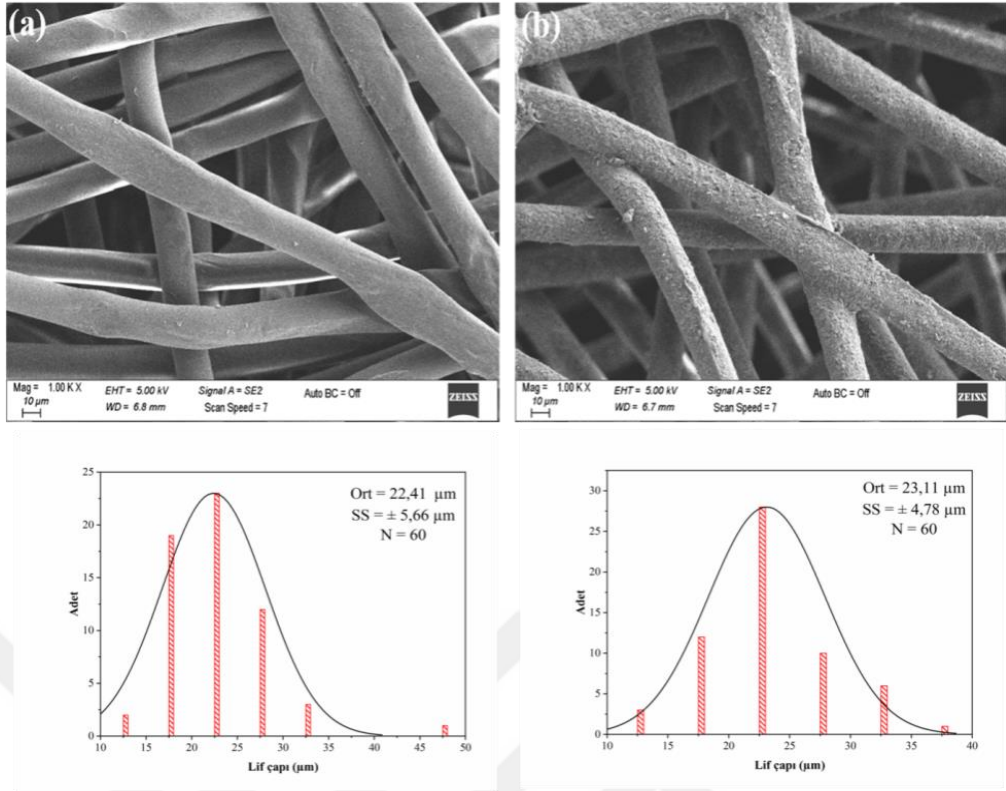
Antibakteriyal filtre üretimine yönelik Jung ve diğ. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, sofora ekstraktı (*Sophora flavescens*) elektrosprey yöntemi ile 10-20 μm lif çapına sahip poliüretan filtrelere yüklenmiştir. SEM görüntüleri 14 ile 673 nm arasında değişen çaplarda ekstraktın başarılı şekilde PU filtrelere tutunduğunu göstermiştir (Şekil 3.63).



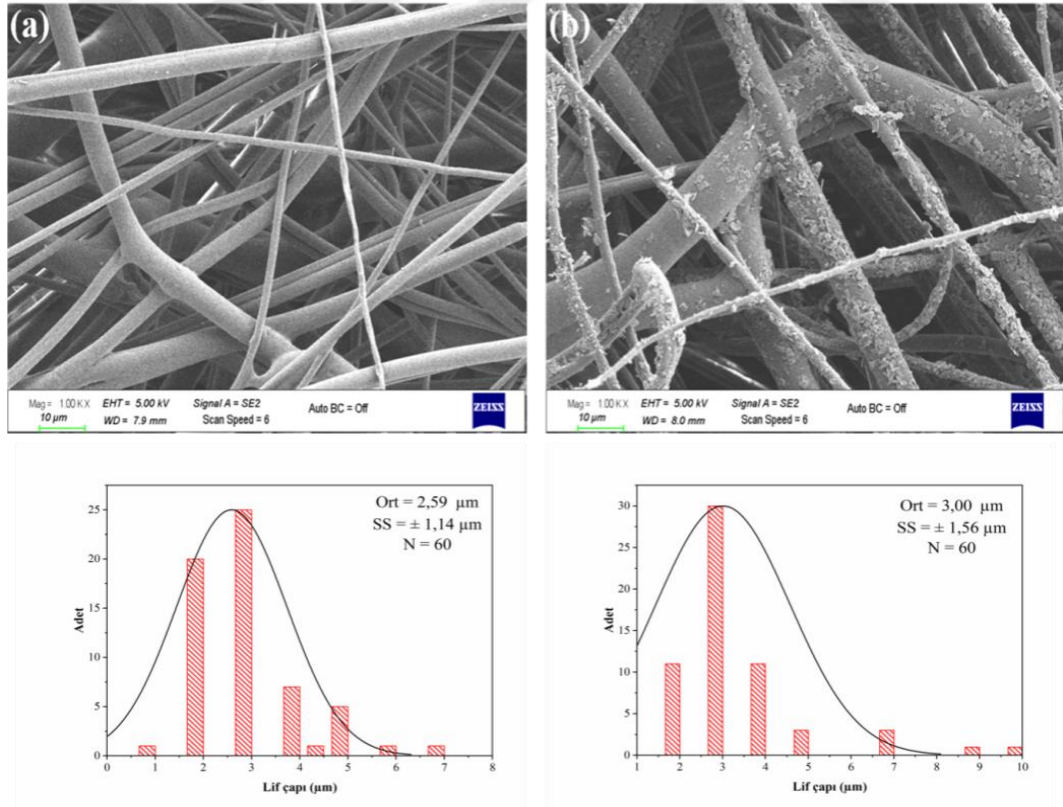
Şekil 3.60 : Pro-4 yönteminde kullanılan (a) poly(ester) SPB ve üretilen (b) poly(ester) SPB-sFA SEM görüntüleri (1.00 kX büyütme).

3.4 H-NMR analizi

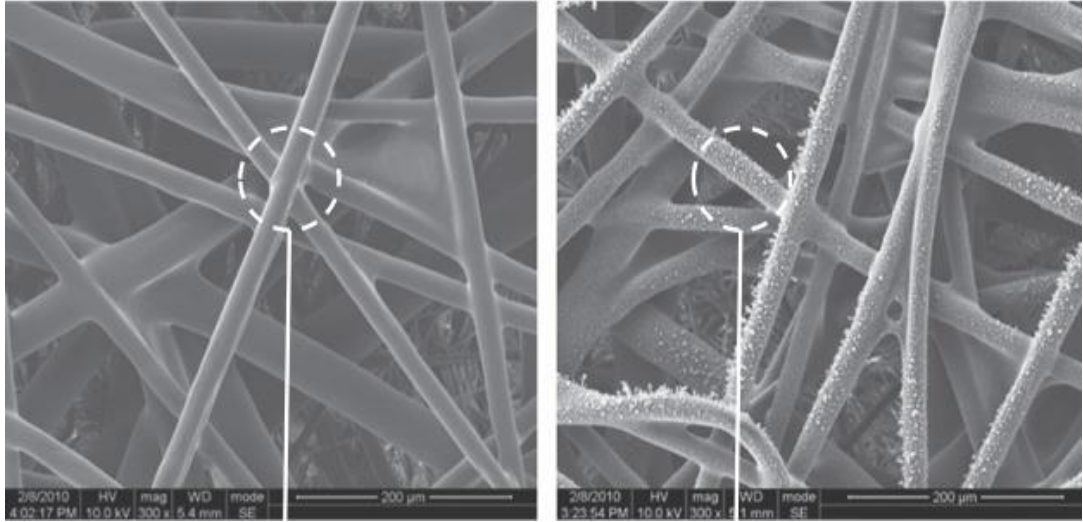
Elektroçekim prosesi sırasında yüksek elektriksel potansiyelin uygulanması FA içeren polimer çözeltilerinde FA'nın kimyasal bütünlüğünün korunup korunmadığının doğrulanması gerekmektedir (Taepaiboon ve diğ., 2006). Bu nedenle, FA içeren polimerik nanolifler dDMSO ve kloroformda çözülerek, FA içeren çözeltinin H-NMR analizi yapılmıştır. Pro-1 metoduna göre üretilen tekli nanoliflerin H-NMR spektrumları Şekil 3.64 ile Şekil 3.70 arasında gösterilmektedir.



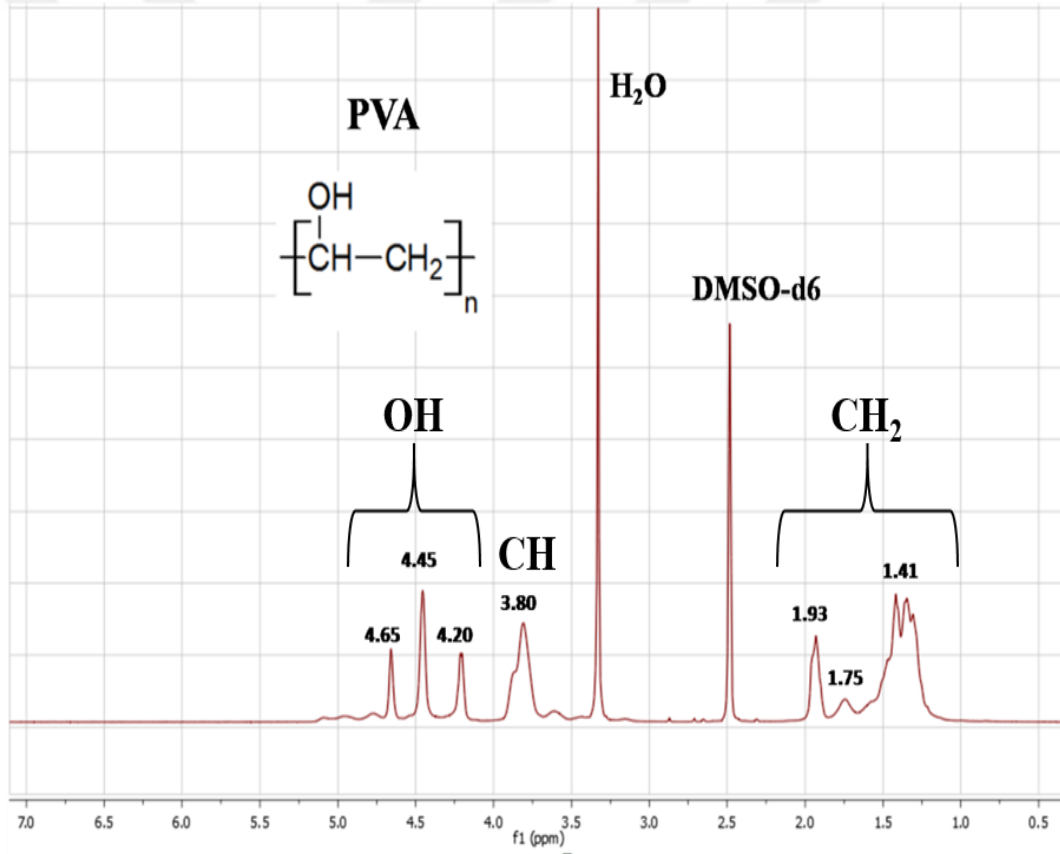
Şekil 3.61 : Pro-4 yönteminde kullanılan (a) PP SPB ve üretilen (b) PP SPB-sFA SEM görüntüleri. (1.00 kX büyütme.)



Şekil 3.62 : Pro-4 yönteminde kullanılan (a) PP MB ve üretilen (b) PP MB-sFA SEM görüntüleri (1.00 kX büyütme.)



Şekil 3.63 : PU filtre (sol) ve sofrası ekstraktı ile kaplı PU filtrenin (sağ) SEM görüntüleri (Jung ve diğ., 2013).



Şekil 3.64 : PVA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.

Saf PVA nanolifine ait H-NMR spektrumunda, 4.65 ve 4.45 ppm (-OH), 3.80 ppm (-CH) ve 1.93, 1.75 ve 1.41 ppm'de -CH₂ bağına aittir (Şekil 3.64). Şekil 3.66'da FA'nın H-NMR spektrumu görülmektedir. Spektrumdaki moleküler gruplar spektrum üzerinde işaretlenmiştir. a ve e; karboksil yapıdaki -OH grubunu, b ve c; -CH₂

grubunu, d ve i; -NH grubuna bağlı -CH₂ grubunu, f, n ve h; -NH grubunu, g; halkalı yapıdaki C=C grubunu, k; N=C grubunu, m; -NH₂ grubunu göstermektedir.

FA yüklü PVA nanoliflerinde 6.5-9 ppm bandında görülen düşük şiddetteki piklerin FA'nın karakteristik piklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun nedeninin FA'nın nanolif içinde az oranda bulunması nedeniyle FA'nın karakteristik piklerinin H-NMR spektrumunda belirgin bir şekilde görülmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

PVP-FA nanolif yapılarına ait H-NMR spektrumu Şekil 3.67'de gösterilmektedir. Buna göre; 1.27 ppm'de PVP'nin ana zincirindeki (-CH₂) grubunu, 1.57-1.84 ppm PVP'nin halkalı yapısındaki -CH₂ grubunu, 2.64 ppm'de karboksil grubuna komşu (-CH₂) grubunu, 3.12 ppm'de PVP halka yapısındaki azota bağlı (-CH₂) grubuna karşılık gelmektedir. 3.52 ppm'de (-CH) ve 3.72 ppm'de ise pirolidon halkasındaki azota bağlı (-CH)'tan kaynaklanmaktadır.

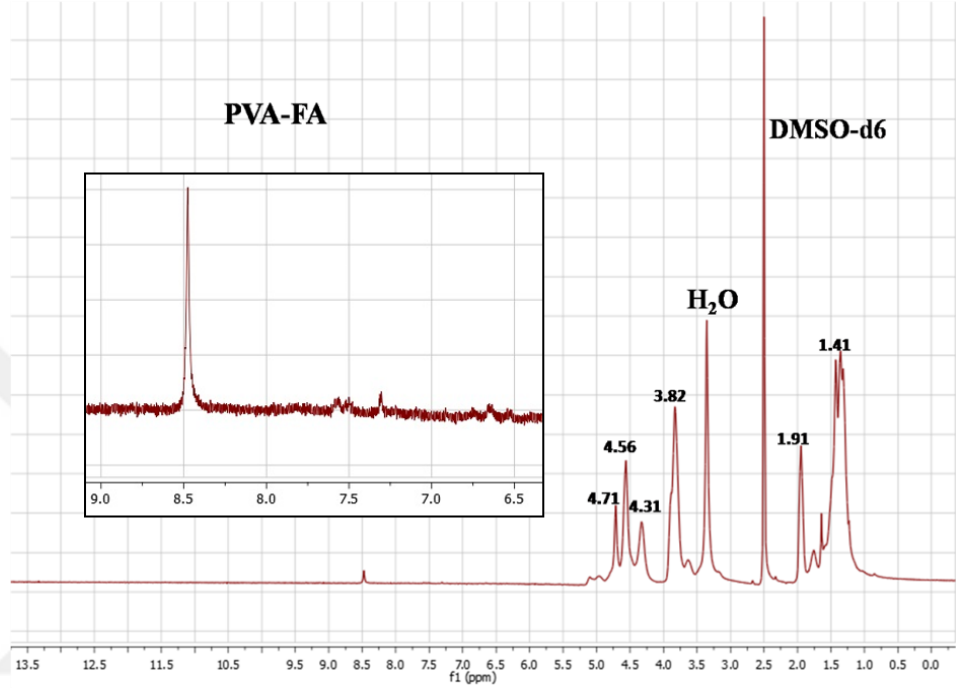
Literatüre göre saf PVP nanolifine ait ilgili grupların piklerinde kaymalar meydana gelmiştir. Bu nedenle FA'nın varlığı kanıtlayabilmektedir (Agarwal ve diğ., 2012). Bu durumu 6.5-9.5 ppm aralığında görülen piklerin FA'ya ait olduğu düşünülmektedir.

Jelatin-FA nanolifli yapıların H-NMR spektrumundaki sinyallerin çoğunun jelatinin yapısında bulunan aminoasitlerden kaynaklandığı Şekil 3.68'de görülmektedir. Lösin (Leu), valin (Val) ve izölösin (Ile) metil rezonansı 0.83 ppm'de görülürken, 1.19 ve 1.49 ppm'deki proton pikleri, treonin (Thr) ve alanin (Ala) metil rezonansına aittir. 1.82 ppm'deki pik, arginin (Arg) metil rezonansından kaynaklanmaktadır. 2.64, 2.94, 3.16 ve 3.58 ppm'deki pikler, amino asitler aspartik asit (Asp), lizin (Lys), Arg ve prolin (Pro) aminoasitleri ile ilgilidir. 7.22 ppm'de ise Tirozin (Phe) aminoasiti ait aromatik protonlarının rezonansı görülmektedir (Ding ve diğ., 2018). 7.25-9 ppm aralığındaki piklerin amid grubundaki N-H protonlarından kaynaklandığı; ancak 6.5-7 ppm aralığında düşük şiddette görülen piklerin ise FA'nın fenil grubuna bağlı -NH₂ grubundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

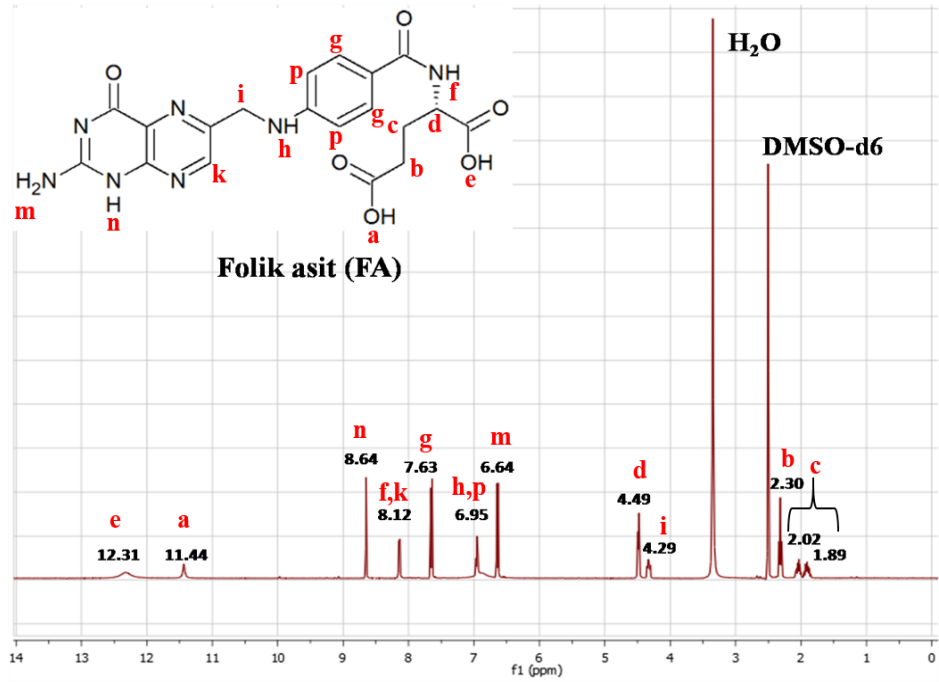
Şekil 3.69'da CA-FA nanoliflerine ait anhidroglikoz (AGU) yapısına ait proton pikleri 3.50 ile 5.30 ppm arasında olduğu görülürken, asetil yapısına ait (Ac₂, Ac₃ ve Ac₆) piklerin sırasıyla 1.84, 1.91, and 2.04 ppm'de oluştuğu görülmektedir. Ayrıca, 0.73-0.77 ppm arasındaki piklerin safsızlıktan kaynaklanabileceği öngörülmektedir.

(Hanabusa ve diğ., 2018). 6.5-10 ppm aralığında görülen çok düşük şiddetteki piklerin ise FA'dan kaynaklanan karakteristik pikler olduğu düşünülmektedir.

PCL-FA nanolif keçelerinin H-NMR spektrumunda 7 ppm ve 7.52 ppm'de görülen piklerin ise FA'dan kaynaklanabileceği ve FA'nın karakteristik piklerinde kaymaların meydana geldiği düşünülmektedir (Şekil 3.70).

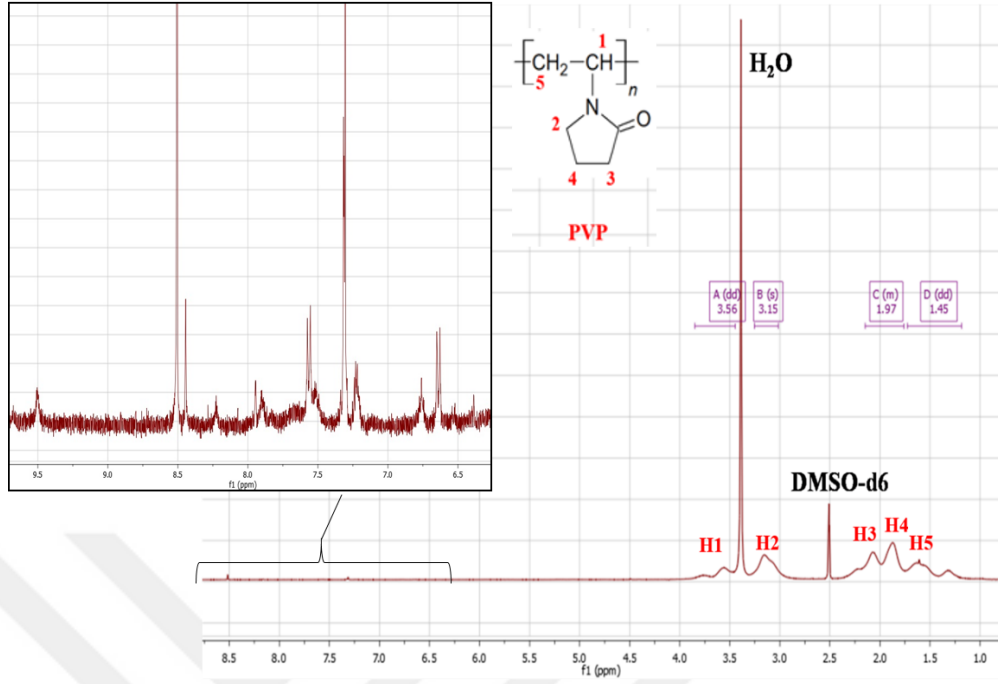


Şekil 3.65 : PVA-FA nanoliflerinin H-NMR analizi.



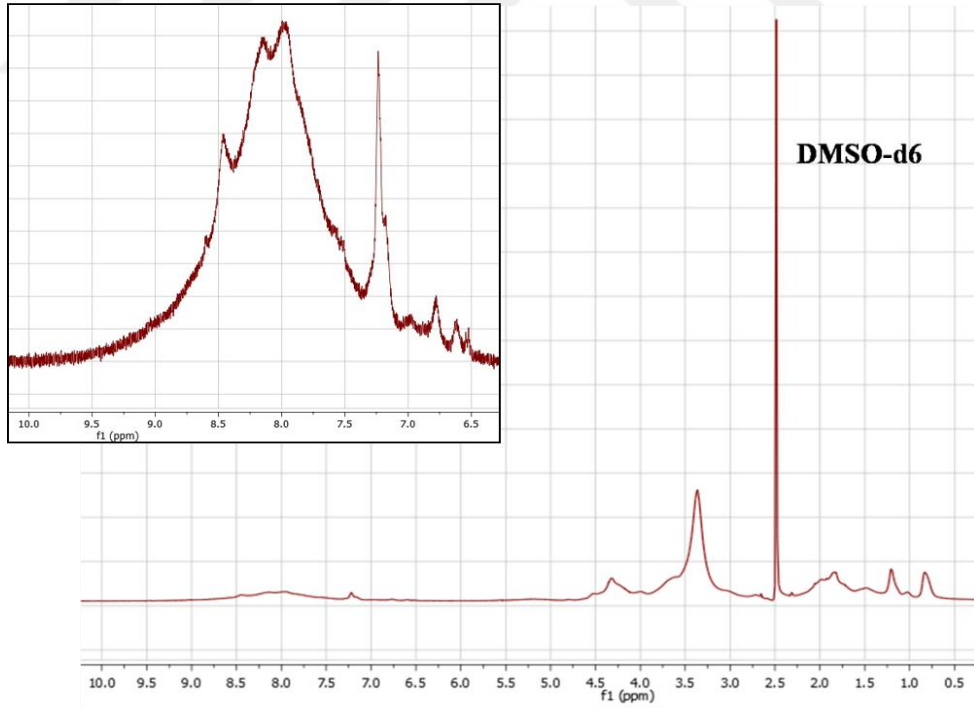
Şekil 3.66 : Folik asitin (FA) H-NMR spektrumu.

PVP-FA



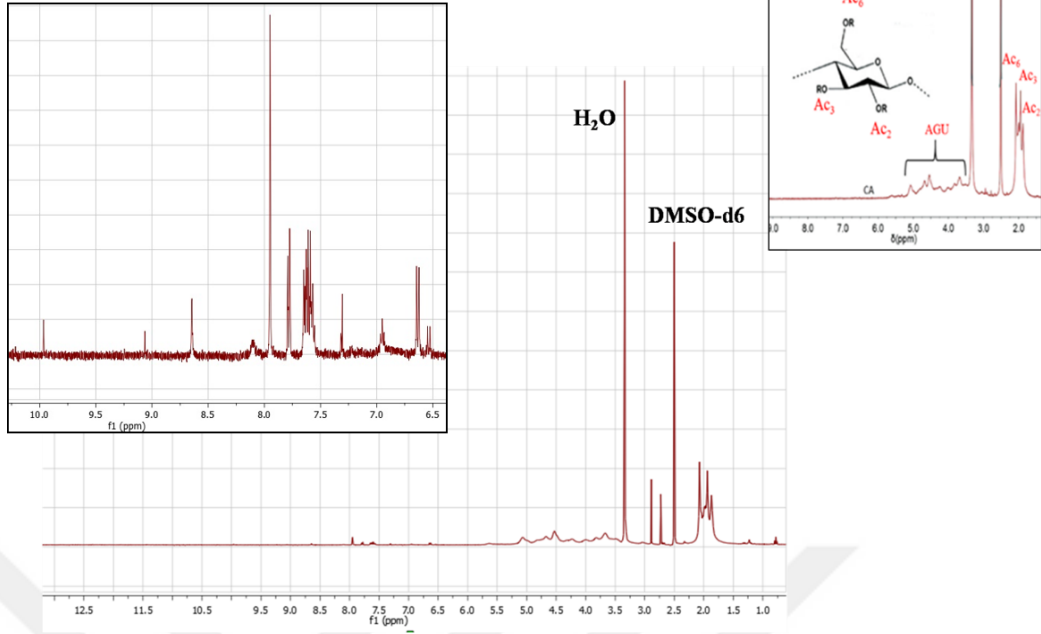
Şekil 3.67 : PVP-FA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.

Gel-FA



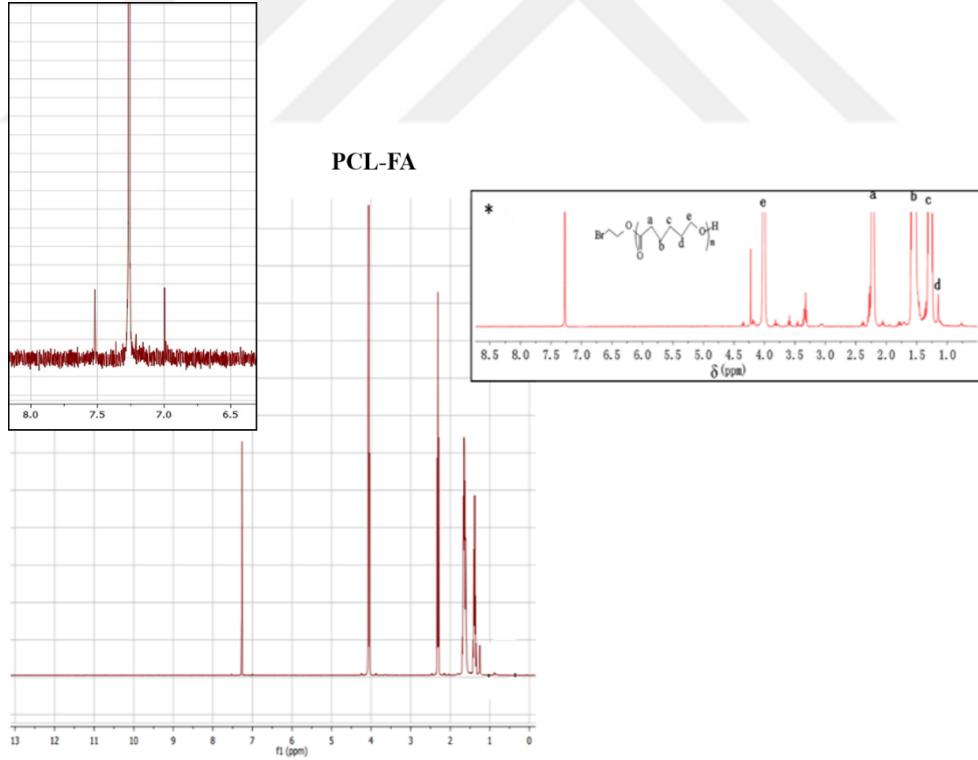
Şekil 3.68 : Gel-FA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.

CA-FA



Şekil 3.69 : CA-FA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.

* (Hanabusa ve diğ., 2018) değiştirilerek alınmıştır.



Şekil 3.70 : PCL-FA nanoliflerinin H-NMR spektrumu.

* (Zhou ve diğ., 2018) alınmıştır.

3.5 UV-Vis analizi / Salım Çalışmaları ve Kinetik Analiz

Nanoliflerden *in-vitro* FA salım çalışmaları Bölüm 2.3.6'da anlatıldığı üzere toplam daldırma yöntemi ile ölçülmüştür. Asidik (pH 5,44) ve alkali (pH 8,04) ter çözelti ortamlarından 480 dk boyunca cm^2 'den salınan μg seviyesinde FA miktarları hesaplanmıştır. FA yüklü nanoliflerin salım profili, zamana karşı % salınan FA miktarı olacak şekilde Şekil 3.71-3.87 ve Çizelge Ek B.1-Ek B.10'da verilmiştir.

Nanoliflerden FA salım davranışları ve mekanizmasının belirlenmesi için sıfırıncı dereceden, birinci dereceden, Higuchi, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri kullanılmıştır. FA yüklü nanolif ve dokusuz yüzeylerin 5 farklı kinetik modele göre ilaç salım miktar regresyon katsayıları (R^2) Çizelge Ek B.12-Ek B.14 arasında gösterilmiştir. Her bir örnek için en yüksek R^2 değerine bağlı olarak en uygun model seçilerek tabloda koyu tonda (bold) belirtilmiştir.

Genel olarak salım profilleri incelendiğinde %100 salımın gerçekleşmemesinin sebebi proses kaynaklı etken madde kayıplarının olabileceği gibi etken maddenin nanolif içinde homojen olarak dağılmamasından da kaynaklanabilmektedir. Aynı zamanda etken madde-polimer matris arasındaki ikincil etkileşimlerin olması tam bir verimle salımın gerçekleşmesini engelleyebilmektedir (Zeng ve diğ., 2011; Manuel ve diğ., 2016,)

FA yüklü selüloz asetat nanoliflerinin haricindeki tüm nanoliflerde ani salımın gerçekleşmesi; hidrofilik FA molekülleri ve hidrofilik/hidrofobik polimer matrisi arasında yetersiz fiziksel ve kimyasal etkileşimlerin olması, FA'nın fiziksel olarak lif yüzeyine tutunmuş olması, keçe yapısının yüksek poroziteye sahip olması ve nanolif morfolojisinin düzensiz yapı arz etmesi nanoliflerin yüzeylerinden FA'nın hızlı şekilde salımına sebep olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

PCL, PA6 ve CA yapıları ter çözeltilinde çözünmediğinden sadece lif yüzeyindeki FA çözeltiye geçmiştir. Bu nedenle ani salım oluşmuştur. CA polimeri ile yapılan nanolifli yapı diğer polimerlerin aksine gerçek bir nanolif yapısından ziyade lif içeren film yapısında oluşmuştur (Şekil 3.46). Söz konusu lif içeren film ter çözeltilinde zamanla parçalanmaya uğramıştır. Yapının hem film olması, hem de filmin zamanla parçalanmaya uğraması CA'nın ani salım yapmasını engellemiş ve zamana olarak bağlı yüksek konsantrasyonda bir salım kinetiğini sağlamıştır.

3.5.1.1 Pro-1 ve Pro-2 metotlarıyla üretilen keçelerin salım davranışları ve kinetiği

PVA ter çözeltisinde çözünen bir polimer olduğundan FA yüklü PVA karışım nanolifli yapılar, saf PVA-FA (Pro-1) ve PVA-sFA (Pro-2) nanolifli yapılara göre ani salım süresinde kısmen gecikme görülmüştür. Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen FA yüklü PCL, PA6 ve selüloz asetat ile Pro-3 yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk yapısındaki örneklerin salım profilleri de çözünen yapıları nanoliflere göre farklılık göstermektedir.

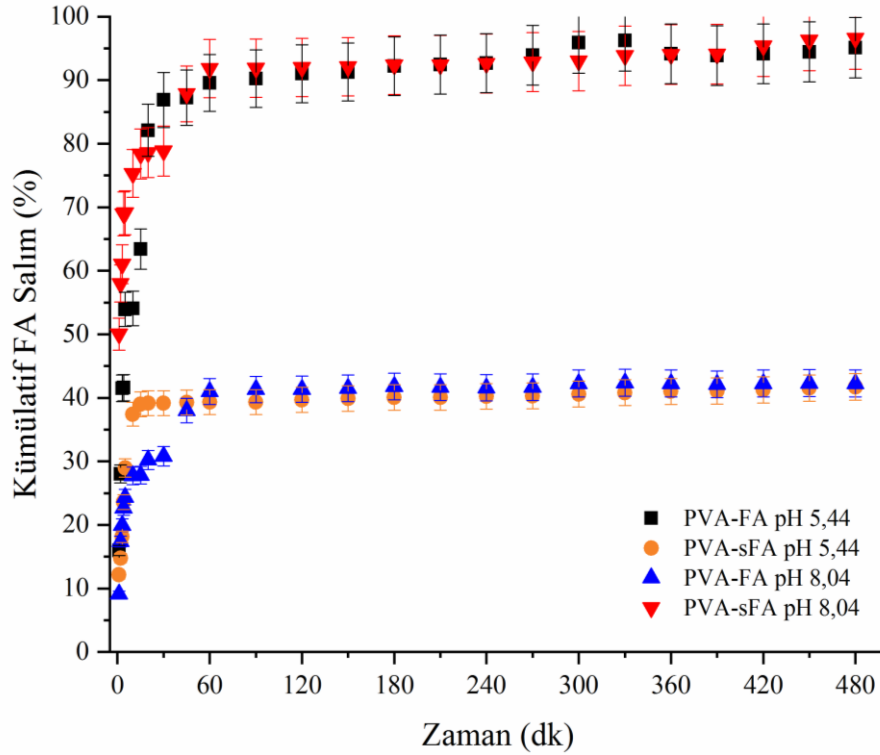
İnce ve diğ. (2019) pH'a duyarlı nanolif üretmek için yaptıkları çalışmada, kematerapötik ajan olarak kullanılan bengal gülü yüklü PVA nanoliflerin pH 4, pH 6,5 ve pH 9 ortamında salım oranlarının çok yakın olduğunu ve matrisin pH'tan etkilenmediğini tespit etmiştir. Ancak, Chu ve diğ. (2007) PVA'da bulunan hidrofobik asetat gruplarının varlığının partikül yüzeyine adsorplanan polimer zincirlerinin konformasyonunu etkilediğini tespit etmiştir ve bu adsorpsiyon mekanizmasının da partiküllere ve pH'a bağlı olarak değişkenlik gösterdiği vurgulanmıştır. Folik asitin nanolif, nanopartikül gibi yapılara enkapsülasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar, alkali ortamda folik asit çözünürlüğünün asidik ortama göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (Younis ve diğ., 2009).

Çizelge Ek B.1 ve Şekil 3.71'de salım değerleri incelendiğinde, asidik ter çözeltisinde PVA-FA nanolifleri ilk 30 dakikaya kadar ani salım gerçekleşmiştir. PVA'nın salım ortamında çözünmesi nedeniyle bu süre içindeki yaklaşık %87'lik FA salımı olmuştur. Bu durum lif yüzeyi ve içinde bulunan FA'nın PVA çözüldüğünden salım ortamına difüze olması ile alakalıdır. Bu nanolifli yapılar 30 dakikadan analiz bitimine kadar (480. dk) olan sürede ise toplamda %95'lik salım sergilemiştir. Bu süre esnasındaki salımın ise PVA makromolekül yapısındaki asetat grubundan dolayı çözünmeyen liflerinde çözünmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Alkali ter çözeltisi ortamındaki PVA-sFA nanolifli yapıların FA salım davranışı asidik ter çözeltisi içindeki PVA-FA nanolifli yapıların davranışına benzemektedir. Asidik ter çözeltisinde PVA-sFA ile alkali ter çözeltisindeki PVA-FA salım davranışları da birbirine benzemekte olup, toplam salım miktarı %41 civarında olmuştur. Her iki nanolifli yapıda her iki ter çözeltisi içinde çözünmesi nedeniyle salım oranındaki düşük miktarın, elektroçekim sürecinde FA katkısının homojen yüklenememesinden kaynakladığı düşünülmektedir. Bu nanolifli yapılarda da ter çözeltisi içinde ilk 20 dakikaya kadar ani salım gerçekleşmiştir (%39).

Şekil 3.71'deki UV-Vis salım grafiklerinden FA yüklü PVA nanoliflerin hepsinin tek fazlı ani salım sergilediği ve belli süre sonra salınan FA miktarının artışı sabit kaldığı ve doyum sınırına ulaştığı görülmektedir. Polimer matriste çözünmeye bağlı gerçekleşen erozyon hızı FA moleküllerinin salım ortamında çözünmesinden daha hızlı meydana gelmiştir. Ayrıca nanolifler salım ortamına konduğu andan itibaren çözelti molekülleri PVA zincirlerine hızla nüfuz ederek (serbest su molekülleri ile hidrojen bağları) şişme mekanizması meydana gelmiştir (Ru-yin ve Dang-sheng, 2008). Çizelge Ek B.12'de $M_t/M_\infty=0.60$ 'lık doğrusallık göz önünde bulundurulduğunda bu süre içinde hesaplanan salım üssel değeri "n" değerleri Pro-1 metodu ile üretilen PVA örnekleri için $0,45 < n < 0,89$ arasında olduğu görülmüştür. Buna göre Fick olmayan salım mekanizması (anormal geçiş) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca en yüksek R^2 katsayısının Hixson-Crowell modeli olduğu tespit edilmiştir. Pro-2 metodu ile üretilen örneklerde en uygun modelin Korsmeyer-Peppas sırasıyla R^2 değerleri (0,958 ve 0,941) olduğu görülmektedir. "n" üssel değerlerinin ise asidik ter ortamındaki salıma bağlı olarak Fick olmayan difüzyon mekanizması, alkali ter ortamında ise $n \leq 0,49$ ($n=129$) olması nedeni ile Fick difüzyon mekanizmasına sahip olduğu görülmüştür (Boris ve diğ., 2019).

Kolajenin kısmi hidrolizinden elde edilen jelatin toksik olmaması bakımından yara örtüsü, ilaç taşıyıcı da dahil olmak üzere farmasötik ve tıbbi amaçlar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Protein yapılı jelatininin suda kolayca çözünebildiği bilinmektedir (Mohiti-Asli ve Lobo, 2016). Bu sebeple alkali ortamdaki Gel-FA hariç, Gel-FA ve Gel-sFA nanolifli yapılar ilk 60 dk'da yapısındaki FA'nın yarısından fazlasını (%60 ve %70) salım ortamına vermiştir (Şekil 3.72). Gel-FA ise alkali ortamda jelatinin çözünmesi zorlaştığı için ani salınım yapmasına rağmen ilk 60. dakikada %33 civarında salım yapabilmiştir. Zamana bağlı olarak alkali ortamda çözünen jelatin miktarının artmasına bağlı olarak salım miktarıda sürekli artmıştır (%55). Asidik ter çözeltisindeki Gel-FA nanolifli yapı 90. dk'dan itibaren analiz sonuna kadar sürekli salım göstererek toplamda %80,2'lik FA salımı yapmıştır. Bu tekrar eden salımın jelatinin alfa zincirindeki helisel bölgelerin kısmi olarak şekil değiştirerek jelleşmesi sonucu ağ yapısı oluşturması ile ilişkilendirilebilir (Sajkiewicz ve Kołbuk, 2014). Dolayısıyla ani salım süresinden sonra yapısında kalan FA'yı hapsederek üç boyutlu bir ağ yapısı meydana gelmiş ve FA salımı azalmıştır. Gel-sFA nanolifli yapıların hem

asit hem de alkali ter çözeltilerindeki salım davranışı aynı olup, FA lif yüzeylerinde deposit olduğundan (üretim metodu gereği) polimer çözünürlüğüne bağlı olmaksızın

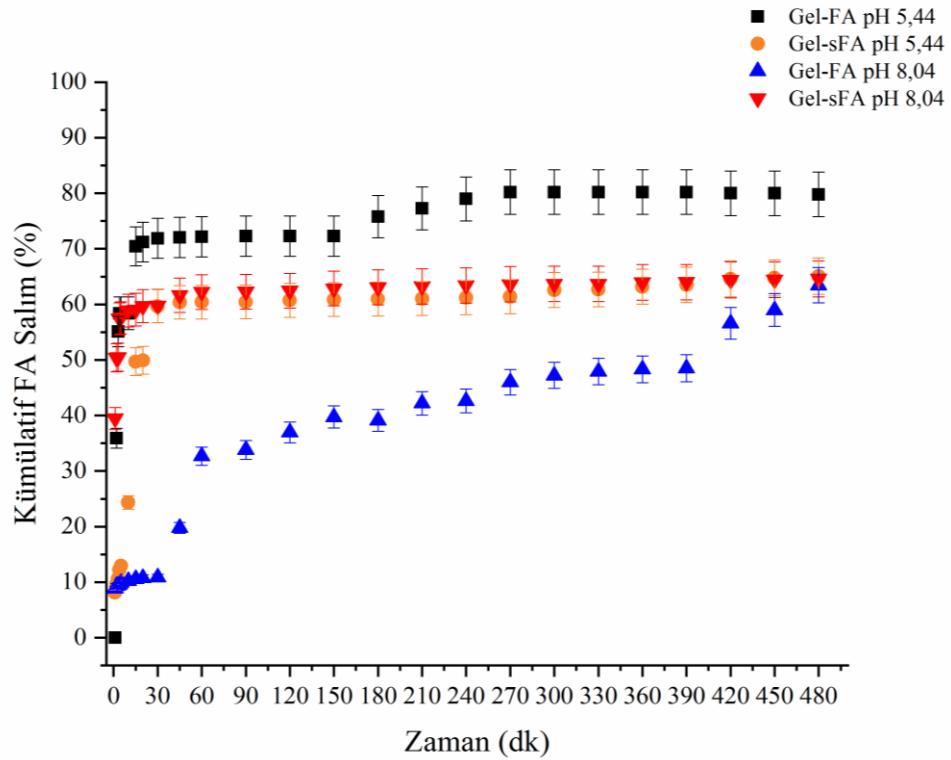


Şekil 3.71 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

lif yüzeyine fiziksel olarak tutunmuş FA partiküllerinin ani çözeltiye geçişi gerçekleşmiş (%60), sonrasında ise lif içinden salım ortamına herhangi bir FA geçişi olmadığından FA'nın lif yüzeyinde olması sebebiyle çözeltideki FA konsantrasyonu sabit kalmıştır.

%60'ın altındaki FA salım değerlerindeki doğrusallığa bağlı olarak örneklerin hesaplanan n değerlerinin Fick olmayan difüzyon mekanizmasına sahip oldukları Çizelge Ek B12'de görülmektedir. Ancak Gel-sFA nanolifli yapının alkali ter ortamındaki salımın Fick difüzyona uyduğu görülmüştür. En uygun kinetik modelin en yüksek R^2 katsayısı ile alkali ter ortamındaki Gel-FA nanolifli yapının Higuchi modeline, asidik ter ortamındaki Gel-sFA nanolifli yapının birinci dereceden kinetik modele uygun olduğu, asidik ter ortamındaki Gel-FA ve alkali ter ortamındaki Gel-sFA nanolifli yapılara uygun bir modelin olmadığı (R^2 düşük olduğundan) görülmektedir.

Sang ve diğ. (2017) jelatin/sodyum bikarbonattan oluşan çözeltilere siprofloksasin eklemiştir. Çalışmada sodyum bikarbonatın (SB) nanolifler üzerindeki ilaç salımının etkisi incelenmiştir. Sodyum bikarbonatın jelatin nanoliflerine eklenmesinin liflere pH duyarlılığı kazandırdığı ve jelatin/SB nanoliflerinin pH 5'teki ilaç salımının pH 7'den daha hızlı ve daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu durumun SB'nin protonlarla reaksiyona girdiğinde CO₂ gazının salınmasına sebep olup nanoliflerin içinde kanallar oluşturarak gözenekli bir yapı haline geldiği ve daha fazla siprofloksasin salımından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Şekil 3.72'de folik asitin Gel-FA nanoliflerinden salım miktarının en yüksek pH 5,44'te salınması yapıdaki sodyum bikarbonatın bu etkisini ispatlamaktadır. Pro-2 metodu ile üretilen Gel-sFA nanoliflerinde ise salım miktarları birbirine yakın değerdedir.



Şekil 3.72 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen Jelatin esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

Jain ve diğ. (2014) glibenklamit yüklü PVP nanolifleri 3 farklı pH ortamında (pH 7,8, 6,4 ve 4) salım oranları sırasıyla (%82, %95 ve 24) olarak hesaplanmıştır. Buna göre salım ortamının ilacın salım profilini belirlemede önemli bir faktör olduğunu belirlenmiştir. Aynı zamanda taşıyıcı matris olarak PVP'nin iyi ıslatma özelliği sebebiyle tüm salım ortamlarında toplam 8 saatlik analiz süresince saf glibenklamit salım miktarından daha yüksek değerler elde edilmiştir. Bir başka çalışmada, PVP-

PEO karışım çözeltisine tadalafil eklenmesiyle elde edilen nanoliflerin 0.1 N HCL ortamında 20 dk sonunda %95 ve saf ilacın ise %5,3 değerinde salım oranı olduğu saptanmıştır. Bu durumun sebebinin elektroçekim sırasında ilacın amorf yapıya dönüşmesi ya da nanoliflerden çözünmeyi ve salınmayı daha da artıran nanolif içindeki moleküler yapı olduğu düşünülmüştür (Mehanna ve diğ., 2020).

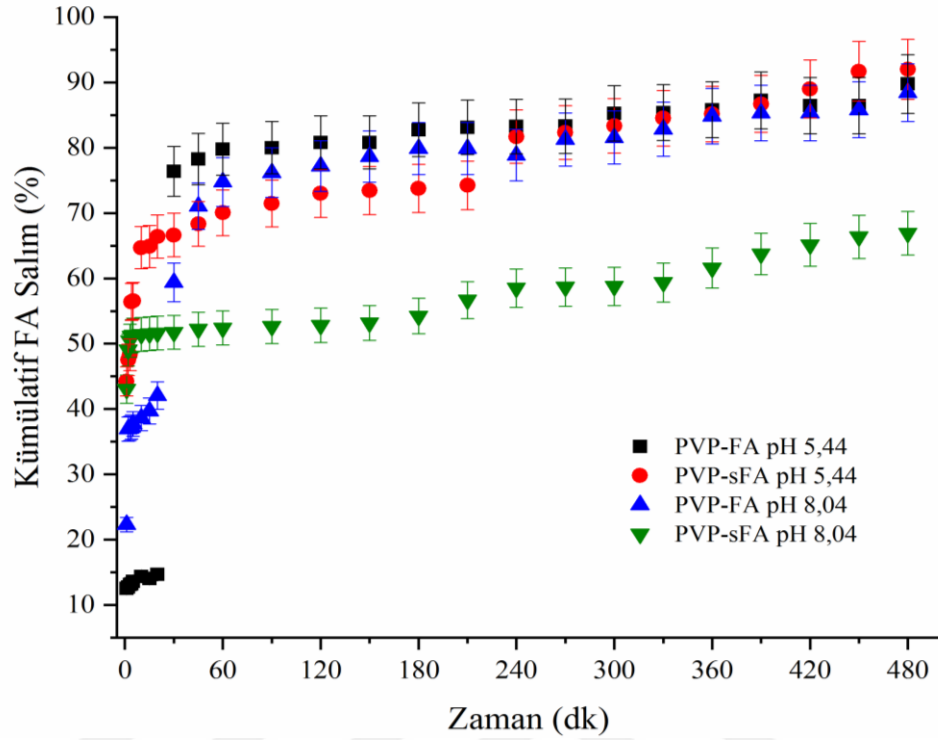
Alkali ter çözeltisi ortamındaki PVP-sFA nanolifli yapı dışında diğer 3 keçenin hem asidik hem de alkali ter çözeltilerinde ilk 30 dakikada yaklaşık %65, 70 ve 75 oranında FA salımı yaptığı görülmüştür (Şekil 3.73). Asidik ter çözeltisinde PVP-FA ilk 30 dk %75 salım yaparken, alkali ter çözeltisinde %70 olmuştur. Asit ter çözeltisinde PVP-sFA %65 salım yapmıştır. Ancak FA'nın polimer içine karıştırılmadığı yöntemde %50 salım yapmıştır (alkali ter çözeltisinde). Her iki ter ortamında da PVP çözünebildiğinden ve ani salım sonrasındaki salım davranışı diğer keçelere benzediğinden söz konusu miktar düşüklüğünün üretim esnasında FA yüklemesindeki değişimden kaynaklanabileceği öngörüsü yapılmıştır.

Ani salım davranışı; çözünür yapıdaki PVP matrisinin parçalanma süresinin bu zaman aralığında gerçekleşerek FA'nın salım ortamına hızlı şekilde difüze olmasıyla açıklanabilir. Analiz sonunda PVP-FA nanoliflerinden toplamda %90 oranında FA salımı elde edilmiştir. Ancak alkali ortamda PVP-sFA keçesinden gerçekleşen salım miktarı %65 civarında kalmıştır. Ani salım sonrasında asitik ter çözeltisinde PVP-sFA keçesindeki salım davranışı diğer 3 keçeden kısmen farklılık göstermektedir. 210. dk'dan sonra salım miktarında artma meydana gelmiştir. Bu nedenle, analiz sonunda en fazla FA salımı yapan keçe konumuna gelmiştir.

Sonuç olarak, tüm PVP nanolifleri için Fick difüzyon mekanizmasına sahip oldukları "n" değerlerine göre belirlenmiştir. Asidik ter ortamındaki PVP-FA'nın salımı Korsmeyer-Peppas kinetik model uyarken, asidik ter ortamındaki PVP-sFA'nın 1. dereceden modele uyduğu, alkali ter ortamındaki PVP-sFA'nın ise Hixson-Crowell modeline uymasına karşın, alkali ter ortamındaki PVP-FA'nın herhangi bir modele uymadığı Çizelge Ek B.12'de görülmektedir.

Alkali ter çözeltisi ortamında çözünmeyen yapıdaki PCL-FA nanoliflerinin dışında diğer 3 keçenin ilk 20 dk'da %48, 52 ve 64 oranında ani salım yaptığı Şekil 3.74'te görülmektedir. Asidik ter çözeltisi ortamında PCL-FA keçenin 20. dk'dan sonra artan

salım profili göstererek toplamda %63 oranında en düşük salıma sahip olduğu saptanmıştır.



Şekil 3.73 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVP esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

Alkali ortamında PCL-sFA 20. dk'dan sonra sürekli artan bir salım profili ile %92 oran ile en yüksek salım yaptığı görülmüştür. PCL-sFA asidik ter çözeltisi ortamında ani salımdan sonra doğrusal şekilde artarak yaklaşık %82 oranına ulaşarak orta dereceli bir salım salıma sahip olduğu tespit edilmiştir. PCL-FA'nın asidik ter çözeltisinde görülen miktar düşüklüğü ve alkali ortamdaki salım profilindeki sürekli artışın sebebi üretim sırasındaki FA yüklemesindeki değişimden kaynaklandığı düşünülmektedir

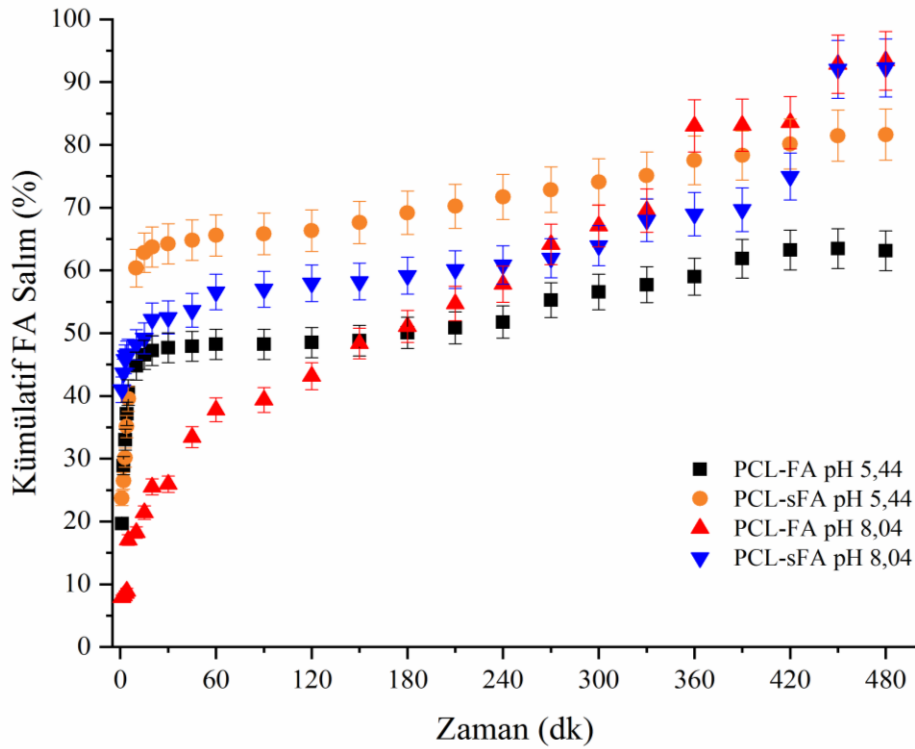
Hem PCL-FA hem de PCL-sFA'da alkali ortamdaki salım oranının yüksek olması, Pro-2 metodunda yüzeyde olduğu için yüklenen tüm FA'ların çözeltiye geçmesi, Pro-1'de ise alkali ortamda PCL içine hapsolan FA'nın çözünerek çözeltiye geçmesi sebebiyle oluştuğu görüşüne varılmıştır. Asidik ortamda PCL-sFA'da yüksek oranda salım olurken, lif içine gömülen metottaki PCL-FA'da en düşük salım gerçekleşmiştir. Bunun sebebinin ise asidik ortamda FA'nın lif içinde çözünmediğinden salım miktarının az olması ile açıklanabilir. FA'nın alkali ortamda çözünmesi de bunu desteklemiştir (Bölüm 2.2.3.1-Pro-1 prosedürü). PCL-sFA keçesi için 210.dk'dan

sonra salımdaki artış, PCL lifi içindeki FA'nın alkali ortamda çözünmesi sonucu oluşmasıyla alakalıdır.

Alkali ter ortamında PCL-FA nanolifli yapılarda ani salım görülmeyerek, aksine diğer örneklerden farklı olarak logaritmik bir artış ile %93 salım yapmıştır. Ani salımın olmaması, lif yüzeyindeki FA'nın ilk 20 dk'da çözültüye geçmesi ve çözücünün lif içine nüfuzu ve akabinde FA'nın çözünerek ortama geçmesiyle açıklanabilir.

Çizelge Ek B.12'de FA yüklü PCL nanoliflerinin her iki salım ortamında da Fick difüzyonu yasasına uyduğu görülmektedir.

Alkali ter ortamındaki PCL-FA ve PCL-sFA keçelerinin Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uyarken, asidik ter ortamındaki PCL-FA ve PCL-sFA'nın herhangi bir modele uymadığı Çizelge Ek B.12'de görülmektedir.



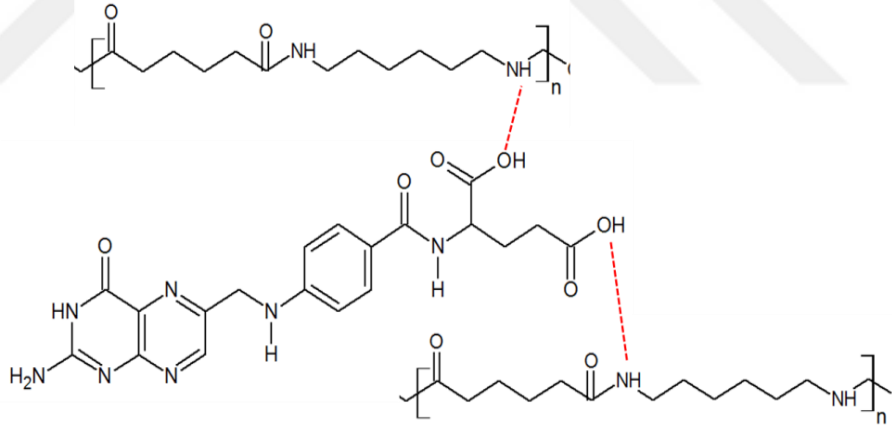
Şekil 3.74 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PCL esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

PA6-sFA nanolifleri alkali ve asidik ter ortamında ilk 20 dk'da yaklaşık %45 oranında salım yaparak benzer bir salım profili göstermiştir (Şekil 3.77). Ortamın pH'ının lif yüzeyinde deposit olan FA'nın salımına etkisi olmamıştır. Bu aşamada, lif yüzeyine tutunmayan; ancak deposit olan FA'ların salımı gerçekleşmiştir. Her iki salım ortamında da 20-420. dk arasında sabit bir salım gözlenmiştir. PA6-sFA keçe, asidik ve alkali ter çözeltisi ortamında %62 oranında salıma sahiptir. Ani salım sonrası oluşan

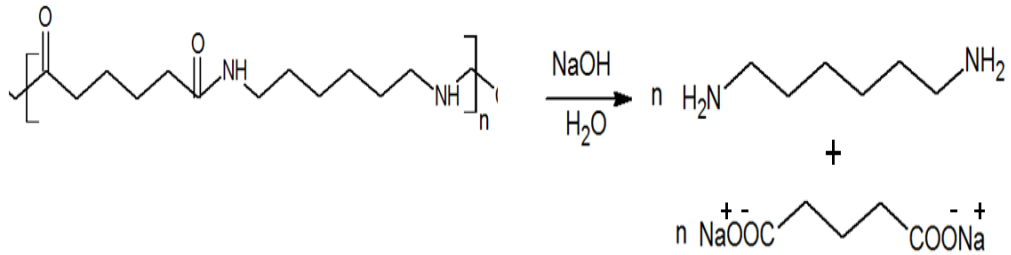
%17'lik salımın ise lif yüzeyine gömülmüş FA'nın (lif yüzeyinin erozyonu sonucunda) ortama salınmasıyla etkili olduğu düşünülmektedir.

PA6-FA nanolif yapılar asidik ter çözeltisinde ilk 20 dk'da yaklaşık %30 oranında FA salımı yapmıştır. PA6-FA nanoliflerin asidik ter ortamında %60 oran ile sürekli artan profil sergilemektedir. Alkali ter çözeltisi ortamında PA6-FA keçe ani salım göstermeyerek %59 oranında salım yapmıştır. PA6-FA'nın asidik ortamda salım miktarının alkali ortama göre daha fazla olmasının sebebi ise PA6'nın asidik ortamdan daha çok etkilenecek parçalanması ve dolayısıyla yapısında hapsediği FA'yı ortama fazla salması ile ilişkilendirilir.

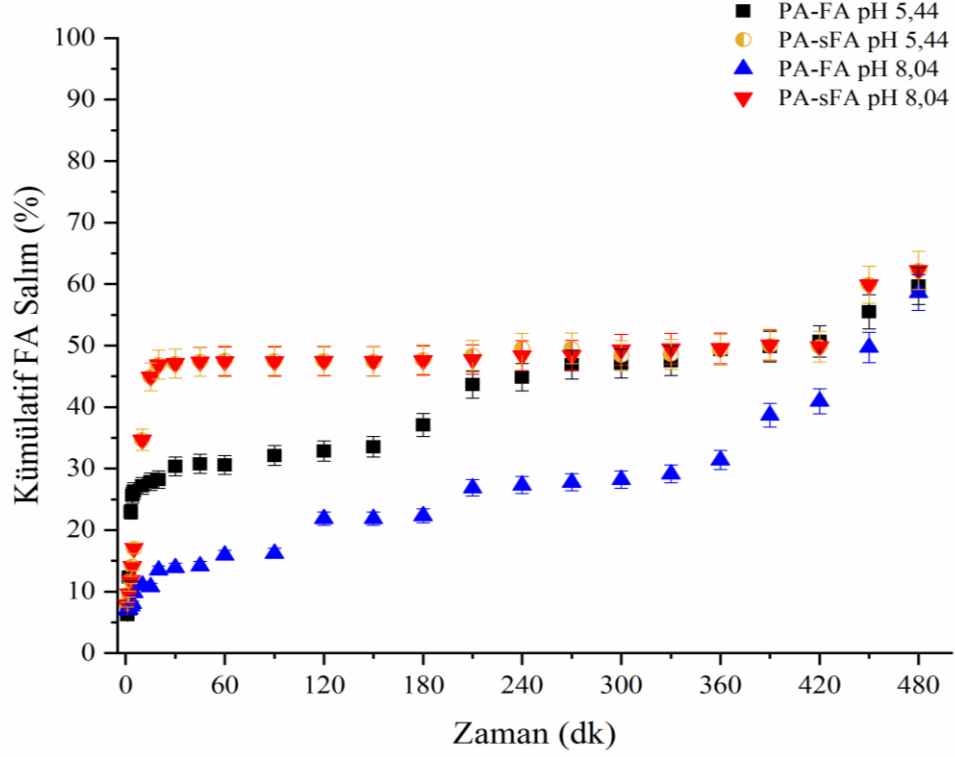
Asidik ter ortamındaki PA6-sFA nanolif yapılar dışındaki diğer örneklerin Fick difüzyon mekanizmasına sahip oldukları Çizelge Ek B12'de görülmektedir. Aynı zamanda PA-sFA nanolifler için de uygun bir model belirlenememiştir. Asidik ter çözeltisi ortamındaki PA6-FA'nın birinci dereceden kinetik modele, PA6-FA ve PA6-sFA'nın alkali ter çözeltisi ortamında sıfırıncı dereceden kinetik modele uygun olduğu Çizelge Ek B12'de görülmektedir.



Şekil 3.75 : PA6 ile folik asit arasındaki H bağı etkileşimleri.



Şekil 3.76 : PA6'nın NaOH ile etkileşimi.



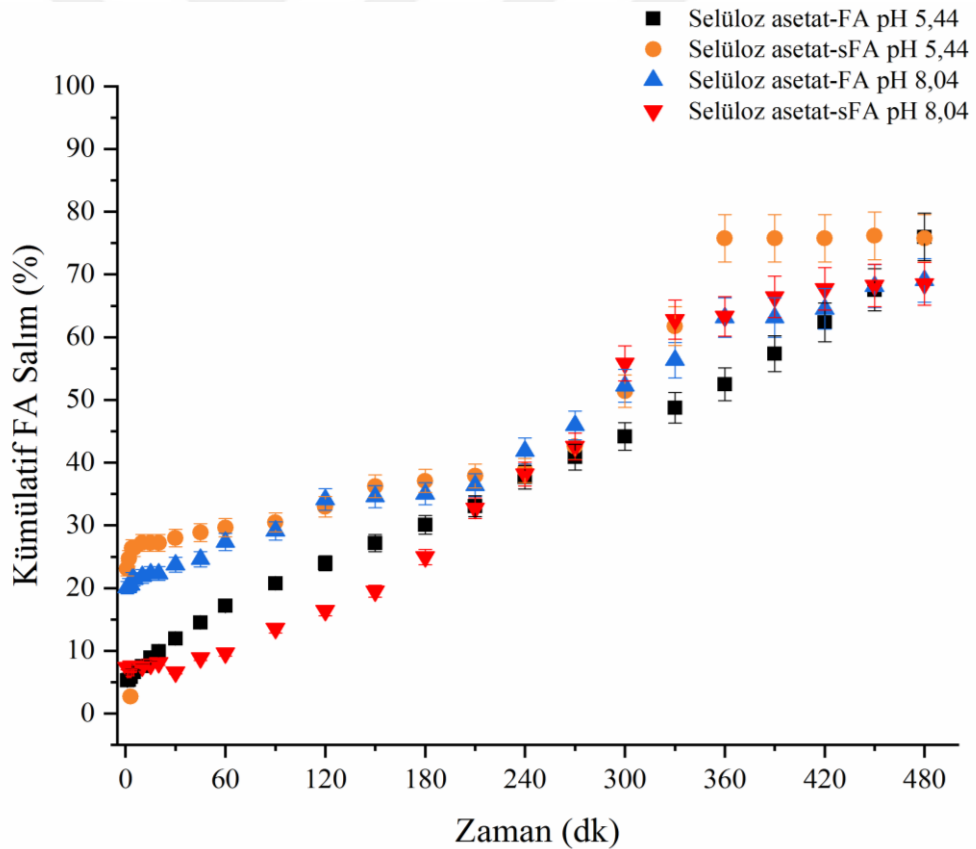
Şekil 3.77 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PA esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

Selüloz asetat-FA nanoliflerinde diğer nanoliflerin aksine ani salım profili görülmemiştir ve ilk 90 dk'da sürekli bir artışla yaklaşık FA salımı yapmıştır. CA-FA ve CA-sFA yapılarında üretim esnasında nanolifli yapıların yanı sıra film yapıları da oluşarak kompozit bir yapı meydana gelmiştir (Şekil 3.46). Bu nedenle salım karakteri diğer nanolifli yapılardan farklılık göstermektedir. CA-FA yapılarda yoğunluklu olarak boncuklu nanolif yapılar oluşurken, kısıtlı bir film yapısı meydana gelmiştir. CA-sFA'da ise yoğun olarak film yapı oluşurken, nanolif oluşumu düşük miktarda kalmıştır. Bundan dolayı, CA-FA yapıları nanolif yapı gibi davranırken, CA-sFA yapıları film gibi davranmıştır. CA-FA yapılarda ani salım görülmezken, hem asidik hem de alkali ter ortamında sürekli bir salım profili sergilemiştir. 270. dk'dan sonra CA-FA yapılarında salım hızı kısmen artmıştır. Analiz sonunda %69 ve 76 oranında salım gerçekleşmiştir.

CA-sFA film yapılarında ise, asidik ortamda ani bir salım gerçekleşirken, alkali ter ortamında yavaş bir salım mekanizması oluşmuştur. Alkali ortamdaki salım davranışı, sürekli artacak şekilde olurken, asidik ortamda CA'nın asitten etkilenmesinden dolayı ani bir salım davranışı olmuştur. Analiz süresi sonunda asidik ortamda %76, alkali ter ortamında ise yaklaşık %68 salım gerçekleşmiştir.

Wang ve diğ. (2015) asetaminofen yüklü (APAP) selüloz asetat liflerinin ilk 12 saatlik UV-Vis profili ile de çalışmamız benzerlik göstermektedir. Sürekli ve yavaş salım davranışı nanolifin merkezinden ilaç difüzyonunu bozan difüzyon mesafesindeki artış ile ilişkilendirilebilir (Karuppuswamy ve diğ., 2015). FA yüklü tüm selüloz asetat nanoliflerden yaklaşık %75 oranında FA salımı olduğu Şekil 3.78'de görülmektedir. Biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere üretilen progesteron yüklü selüloz asetat nanoliflerinin ilk 20 dk'da ani salım ve ikinci aşamada 7 saate kadar olan sürede zamana bağlı azalan hızda salım olarak iki aşamalı salım profili saptanmıştır (Soares ve diğ., 2020).

Çizelge Ek B.12'de CA-FA nanoliflerinden asidik ter ortamı dışındaki örneklerin hepsi Fick difüzyonuna uygun mekanizma ile FA salımına sahiptir. Asidik ter ortamındaki CA-sFA için uygun bir model olmadığı ve alkali ter ortamında CA-sFA, CA-FA asidik ter ortamında, CA-FA'nın da sıfırıncı derece kinetik modele uyduğu görülmektedir.



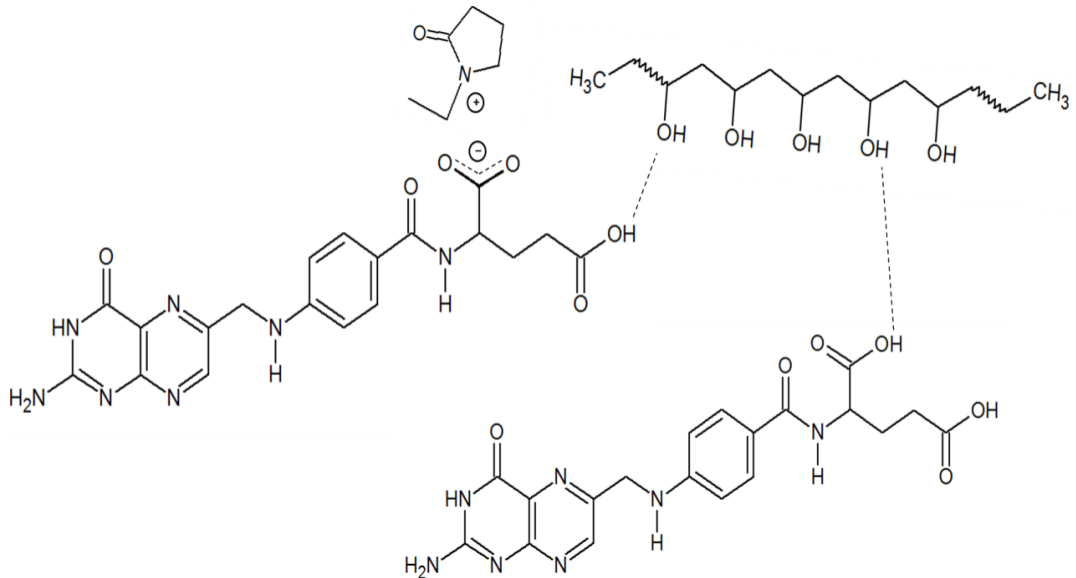
Şekil 3.78 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen selüloz asetat esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

PVA-PVP-FA nanolifli yapıların alkali ve asidik ter ortamlarındaki salım profilleri benzerlik göstermektedir. PVA-PVP-FA her iki salım ortamında da ilk 5 dk'da ani

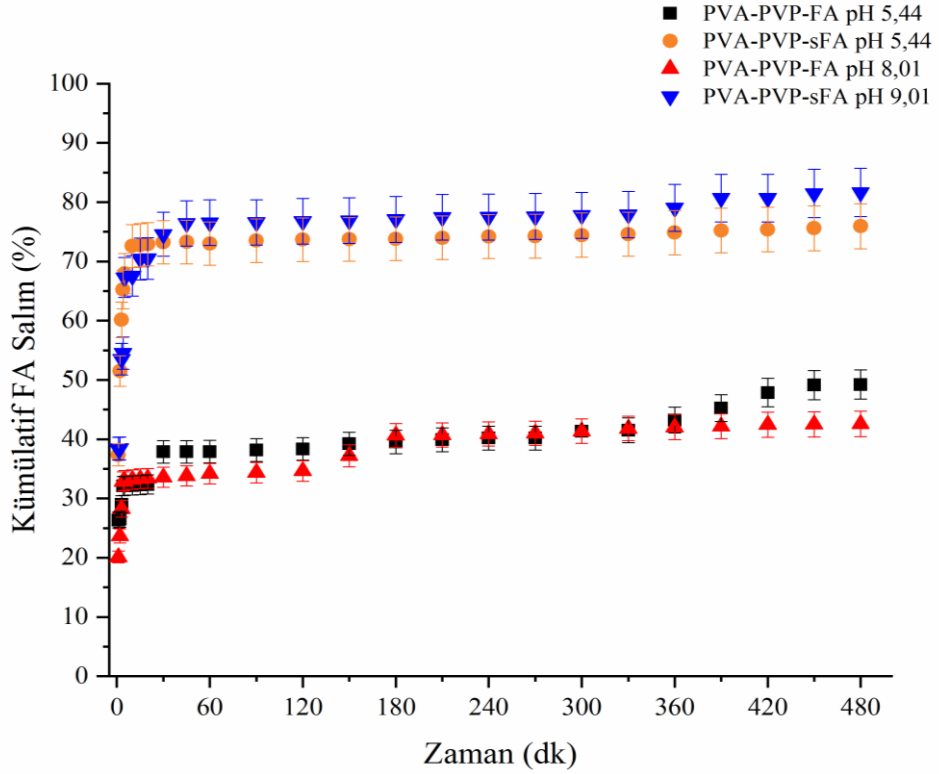
salım profili gösterirken, asidik ter ortamında %42 civarında, alkali ter ortamında ise %49 oranında FA salımı yapmıştır.

PVA-PVP-sFA keçesi de asidik ve alkali ter ortamındaki salım profilleri benzer şekilde olup, FA'nın yükleme prosesine bağlı olarak ilk 5 dakikadaki salım miktarları PVA-PVP-FA'ya göre çok daha fazla olduğu Şekil 3.80'de görülmektedir. Asidik ter çözeltisinde PVA-PVP-sFA nanolifli yapılardan %75 oranında tekrarlı FA salımı olurken, alkali ter çözeltisinde yaklaşık %82 oranında salım gerçekleşmiştir. Sonuç olarak, prosese bağlı olarak salım miktarında değişiklik olduğu görülmektedir. Suda çözünen PVA ve PVP polimerlerin hızlı salım uygulamalarında kullanılabilirliğine yönelik literatürde farklı çalışmalar bulunmaktadır. Anti-diyabetik ilaç içeren PVA-PVP nanolifleri salım çalışmaları ilk 10 dk'da %90 ve 60 dk boyunca da aynı oranda sabit ilaç salımı saptanmıştır (Thakkar ve diğ., 2019).

Çizelge Ek B.12'de asidik ve alkali ter ortamlarında PVA-PVP-FA ve PVA-PVP-sFA nanoliflerin Fick difüzyon yasasına uyduğu görülmektedir. Asidik ter ortamında PVA-PVP-FA nanolifli yapılar için en uygun model sıfırıncı dereceden, alkali ter ortamında ise PVA-PVP-FA nanolifli yapılar için en uygun modelin Korsmeyer-Peppas olduğu görülmektedir. Asidik ve alkali ter ortamında PVA-PVP-sFA için uygun bir model olmadığı görülmektedir.



Şekil 3.79 : PVA, PVP ve folik asit arasındaki H bağı etkileşimleri.



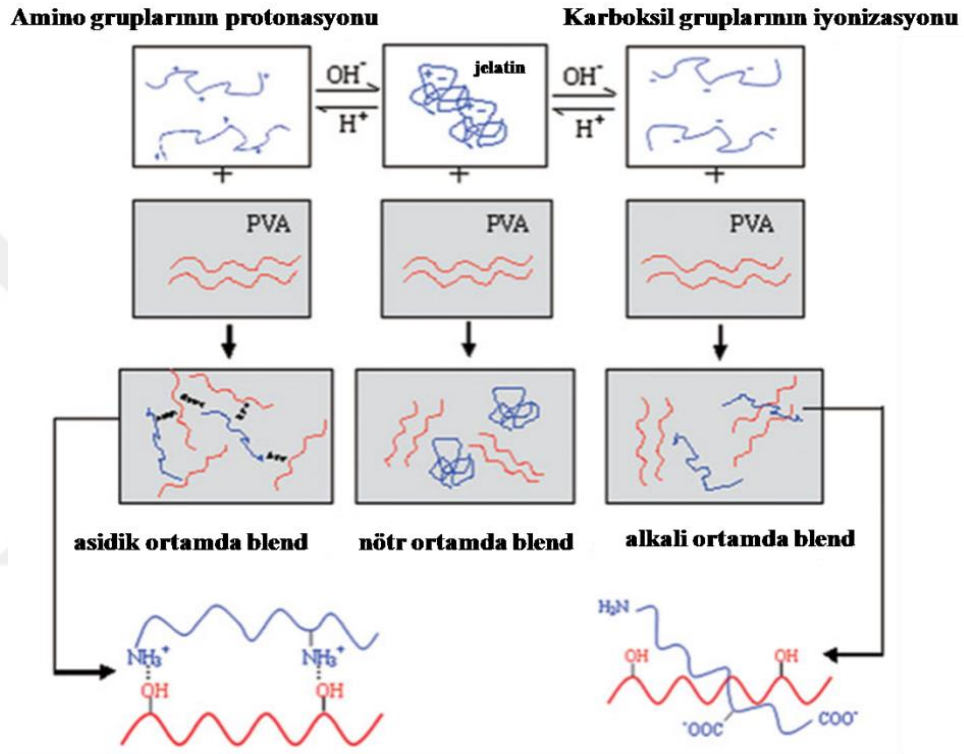
Şekil 3.80 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-PVP esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

Jelatin çözeltisinin pH değeri izoelektronik noktasının altında olduğunda, jelatin amino gruplarının protonasyonu ile pozitif olarak yüklendiği, aksine durumda ise, jelatin karboksil gruplarının iyonizasyonu ile negatif olarak yüklendiği bilinmektedir (Afsal ve diğ., 2018). Asidik ortamda PVA'ya ait (-OH) grupları ile elektrostatik çekime geçen amino grupları tamamen karışabilir bir karışıma neden olur. Jelatin zincirleri alkali ortamda jelatin moleküllerinin H bağı etkileşimlerini ortadan kaldıracak elektrostatik itme kuvvetleri nedeniyle gerilme eğilimindedir. Gerilmiş jelatin zincirleri PVA fazına nüfuz edebilir ve PVA zincirleri ile karışabilir, sonuçta kısmen karışabilir bir karışım meydana gelir. Şekil 3.81'de bu durum şematik olarak gösterilmiştir (Su ve Hu, 2009).

PVA-Gel-sFA nanolifli yapıların asidik ve alkali ter ortamında salım profilleri ile PVA-Gel-FA nanoliflerinin alkali ve asidik ter ortamında salım profilleri birbirine benzemektedir. PVA-Gel-sFA keçede ilk 30 dk'da nanolif yüzeyinde bulunan FA'nın %86'sı oranında asidik ter ortamında salınırken, alkali ter ortamında ise yaklaşık %87 oranında ani FA salımı gerçekleşmiştir. Alkali ter ortamında PVA-Gel-sFA keçe 60. dk'dan sonra zamana bağlı olarak çözünen PVA ve jelatin miktarındaki artış da FA salımını sürekli olarak artmasına neden olmuştur (%98). PVA-Gel-sFA keçenin asidik

ter ortamında da bir miktar artış göstererek yaklaşık %92 oranında FA salımı yapmıştır.

Asidik ter çözeltisi ortamında PVA-Gel-FA nanolifli yapıların ilk 20 dk'da %55 oranında ani FA salımı yapmıştır (Şekil 3.82). PVA-Gel-FA'da görülen kademeli salımın sebebinin yapısındaki amino ve karboksilik asit grupları arasındaki etkileşimin neden olabileceği düşünülmektedir. Alkali ter ortamında ise PVA-Gel-FA, %87 oranında sürekli salım profili sergilemiştir.

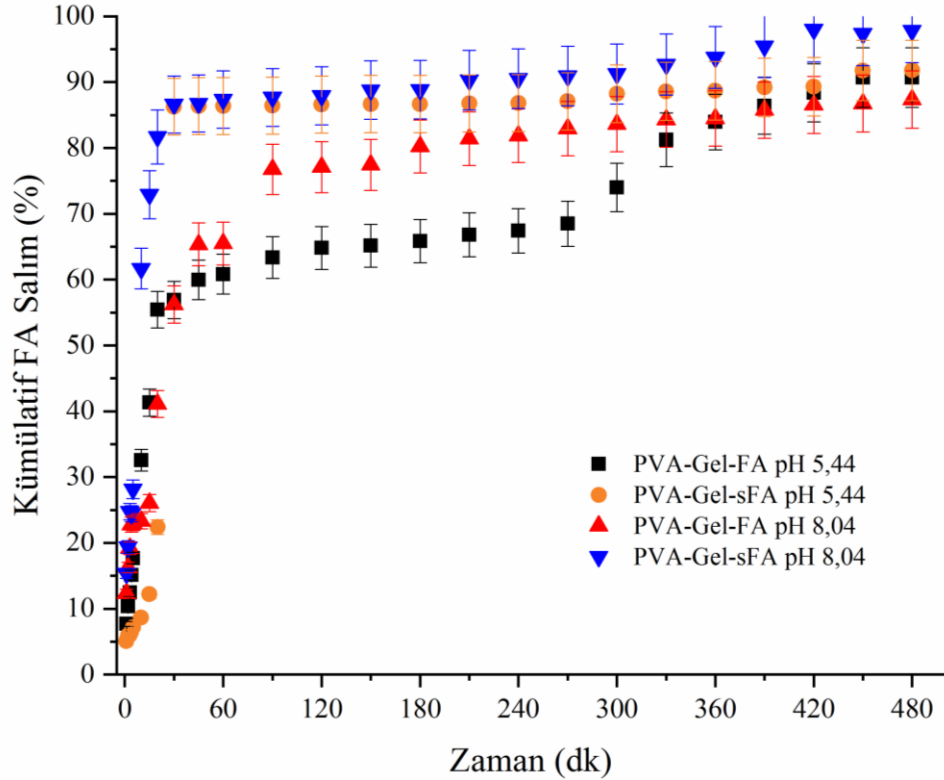


Şekil 3.81 : PVA/jelatin karışımının pH bağımlı özelliği için mekanizmanın şematik gösterimi (Su, 2009, değiştirilerek alınmıştır).

Çizelge Ek B.12'de alkali ortamda PVA-Gel-FA dışındaki keçe örneklerinin Fick difüzyonuna uyduğu görülmektedir. Asidik ter ortamında PVA-Gel-sFA nanolifli yapıların Higuchi kinetik modeline uyduğu, alkali ortamda ise sıfırıncı dereceden kinetik modele uygun olduğu tespit edilmiştir. PVA-Gel-FA nanoliflerin asidik ve alkali ter ortamında herhangi bir modele uygun olmadığı görülmektedir.

Nanoliflerden ilaç salımında ortamın ilacı etkilediği kadar polimer matrisi de etkilediği önceden söz edilmiştir. Farklı pH değerlerinde (pH 5,0 ve pH 7,4) deri simule edilerek kurkumin yüklü kitosan nanopartiküllerden kurkumin salımı yapılmıştır (Nair ve diğ., 2019). İki farklı pH koşulunda gözlenen kurkumin salımındaki farkın kitosanın pH'a bağlı şişme davranışı ile ilişkilendirilmiştir. Kitosanın şişmesi salım çözeltisinin

polimer matris içine nüfuz etmesi ve camsı polimeri daha kauçuğumsu bir yapıya dönüştüren ve sonrasında nanopartikül yapısından geliştirilmiş ilaç salımına yol açan bir plastikleştirici olarak hareket etmesini sağlar (Spinks ve diğ., 2006). Daha da detaylandırmak gerekirse asidik pH'ta kitosanın özellikle pKa değeri 6,2'nin altında üstün şişme davranışı göstermesinin nedeni yüksek oranda protonlanmış amino gruplarının birbirini itmesi ve bu sayede saflık oluşturarak çözücü moleküllerinin partikül içine girmesine izin verir.



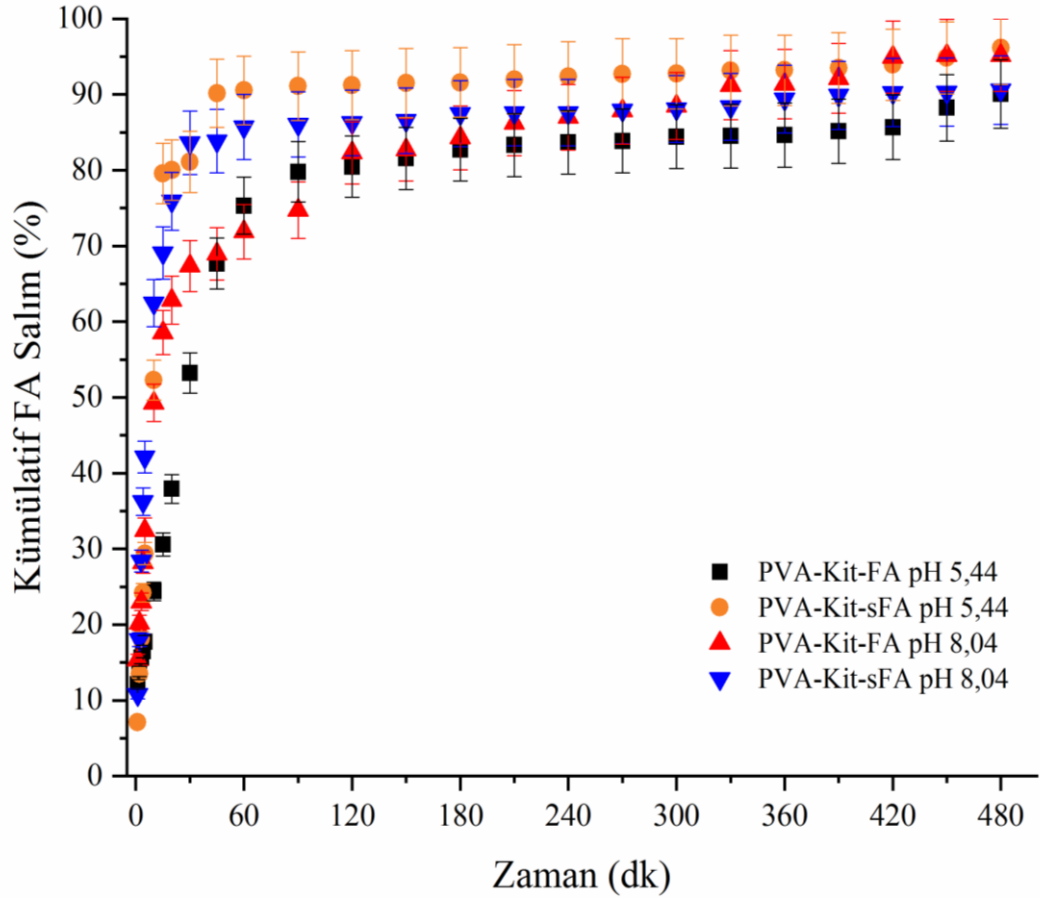
Şekil 3.82 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Gel esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

PVA-Kit-sFA nanolifli yapıların asidik ve alkali ter ortamında salım profilleri ile PVA-Kit-FA nanoliflerinin alkali ve asidik ter ortamında salım profilleri birbirine benzemektedir (Şekil 3.83). Asidik ter ortamında ilk 60 dk'da PVA-Kit-sFA keçe yapısındaki FA'nın %90'ını, 60 dk'dan sonra ise salım oranı bir miktar artarak %96'ya ulaşmıştır. Alkali ter ortamında ilk 60 dk'da PVA-Kit-sFA yaklaşık %86 oranında salım yapmıştır. 60 dk'dan analiz bitimine kadar olan salım oranı %91 olarak tespit edilmiştir.

PVA-Kit-FA asidik ve alkali ter ortamlarındaki sürekli artan bir salım davranışı sergilemektedir. PVA ve kitosan polimerlerinin çözünmesine bağlı olarak PVA-Kit-

FA nanolifler yapısındaki FA'yı salım ortamına vermiştir (%90 ve %95). Cui ve diğ. (2017) PBS ortamında amfisilin içeren PVA-kitosandan oluşan nanoliflerden ilk 20 dk'da %63 oranında ilaç salımını gözlemlemiştir. Bir başka çalışmada mafenit asetat yüklü PVA-kitosan nanoliflerinin PBS ortamında (pH 7,4) ilk 10 dakika içerisinde yapısındaki ilacın %50'sini saldığı saptanmıştır (Abbaspour ve diğ., 2015).

Çizelge Ek B.12'de sadece PVA-Kit-FA'nın asidik ter ortamında, Fick yasasına uyduğu görülmektedir. Alkali ter ortamında PVA-Kit-sFA Hixson-Crowell modeline uyarken, asidik ter ortamında ise birinci dereceden kinetik modele, PVA-Kit-FA'nın da asidik ter ortamında birinci dereceden kinetik modele uygun olduğu belirlenmiştir. PVA-Kit-sFA asidik ter ortamında ve PVA-Kit-FA da alkali ter ortamında herhangi bir modele uymadığı görülmektedir.



Şekil 3.83 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Kit esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

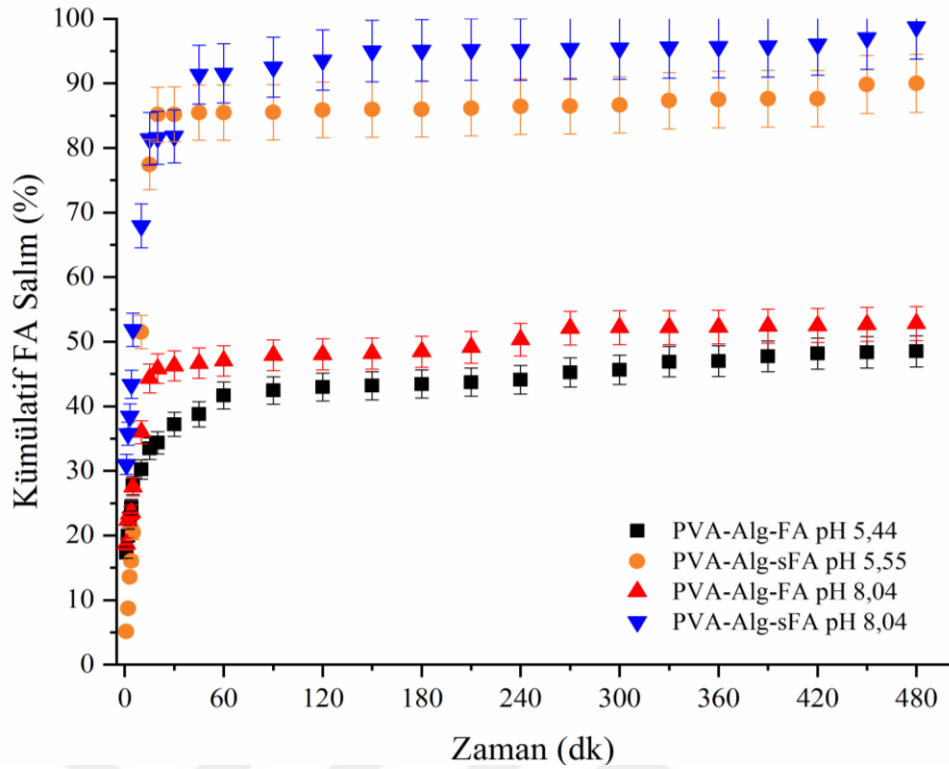
FA'nın sodyum aljinat-pektin-PEO nanolifine enkapsüle edilmesi ile ilgili bir çalışma, jelleşmeden sorumlu aljinat-pektin karışım polimerinin düşük pH seviyelerinde ağ yapının çöktüğünü ve bu yüzden FA salımının azaldığını göstermiştir (Alborzi ve diğ.,

2014). PVA-aljinat nanoliflerinin de pH'ı aljinatın pKa değerinden daha düşük veya yüksek olup olmasına bağlıdır. Aljinatın pKa'sı yapısındaki gluronik ve mannuronik asit gruplarının içeriğine bağlı olarak değişme gösterir. Aljinat pKa değerinden daha düşük pH seviyelerinde protonlanır ve PVA-aljinat ağının çökmesine neden olur. Dolayısıyla düşük pH'ta folik asit PVA-aljinat içinde immobilize olur veya ağ yapı içine hapsolür. Daha yüksek pH seviyeleri aljinat üzerinde negatif bir yük oluşumuna neden olur ve bu da zincirlerin birbirini itmesine, şişmesine ve kapsüllenen folik asitin eş zamanlı olarak salınmasına sebep olmaktadır (Shivakumara ve Demappa, 2019).

PVA-Alg-sFA nanolifli yapıların yüzeyine tutunan FA'nın alkali ve asidik ter ortamındaki salım profilleri ile PVA-Alg-FA nanoliflerinin içine gömülen her iki ortamdaki salımları benzer olduğu Şekil 3.84'te görülmektedir. PVA-Alg-sFA ilk 45 dk'da %85 (asidik) ve %91 (alkali) oranlarında FA salımı yapmıştır. Analiz süresince her iki ortamda da salınan FA miktarı %90'ının üzerinde olduğu görülmektedir. PVA-Alg-FA keçenin asidik ve alkali ter ortamlarındaki salım profilleri benzer şekilde olup, yapı içindeki FA'nın ancak %50'si salım ortamına verildiği görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, lutein yüklü sodyum aljinat/PVA nanoliflerinin çok hızlı salım sergilediği ve 7 dakikada lutein salımının tamamlanarak %92'ye ulaştığı saptanmıştır (Han ve diğ., 2019). İlk dakikalarda gerçekleşen ani salımın sebebinin hidrofilik yapıli aljinat/PVA kompozisyonundan kaynaklanması ile açıklanmıştır. Arthanari ve diğ. (2014) gatifloksasin yüklü PVA-sodyum aljinat nanoliflerinin PBS (pH 7,4) salım ortamında 8 saat sonunda nanoliflerden ilk 1 saatte ani patlama salımı göstermediğini; ancak test süresince toplamda antibiyotiğin %95 oranında salındığını gözlemiştir.

Çizelge Ek B.12'de alkali ter ortamında PVA-Alg-FA ve asidik ter ortamında PVA-Alg-sFA nanolifli yapılar Fick difüzyonuna uyarken, PVA-Alg-FA'nın asidik ortamda Fick difüzyonuna uymadığı görülmektedir. Alkali ter ortamındaki PVA-Alg-sFA'nın ise n değerinin $0,45 < n < 0,89$ arasında olmadığı "anormal durum" un meydana geldiği belirlenmiştir.

Şekil 3.85'te PVA-Gel-Kit-FA keçenin asidik ve alkali ter ortamındaki salım profilleri benzerlik göstermektedir. Asidik ter ortamındaki PVA-Gel-Kit-sFA'nın salım profili Pro-2 ile üretilen diğ er karışım nanolif yapıları ile benzerlik gösterirken, alkali ter ortamında PVA-Gel-Kit-sFA'nın salımı kademeli bir şekilde gerçekleşmiştir.



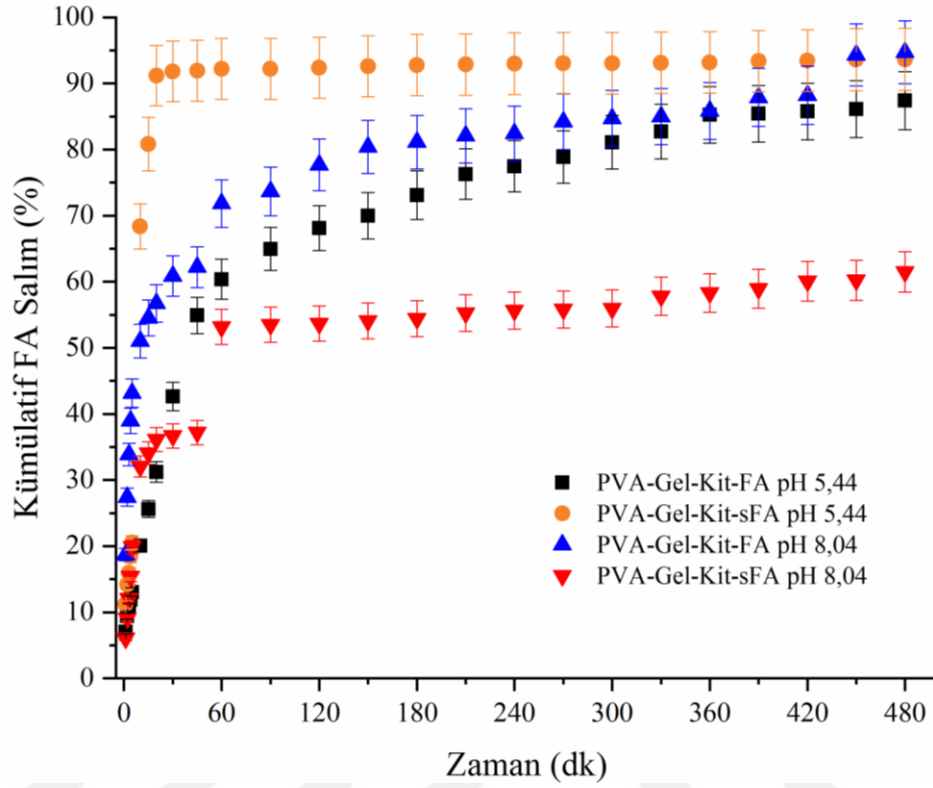
Şekil 3.84 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Alg esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

PVA-Gel-Kit-FA keçe sürekli olarak logaritmik artışa sahiptir. Hidrofilik yapılı PVA, jelatin ve kitosanın çözünmesiyle PVA-Gel-Kit-FA nanolif yapılardan asidik ter ortamında %87 ve alkali ter ortamında ise %94 oranında sürekli FA salımı gerçekleşmiştir. Asidik ter ortamında PVA-Gel-Kit-sFA keçe yüzeyine tutunan FA salımı ilk 30 dk'da yaklaşık %92'ye ulaşarak doyum noktasına yaklaşmıştır. Ancak PVA-Gel-Kit-sFA için alkali ter ortamında %61 oranında FA salımı gözlenmiştir. Bu durum, proses kaynaklı FA yüklemesinden kaynaklanmaktadır.

PVA-Gel-Kit-FA nanoliflerin alkali ter çözeltisi dışındaki diğer örneklerin Fick difüzyonuna uygun olarak salım mekanizması sergiledikleri görülmektedir (Çizelge Ek B.12). Ayrıca PVA-Gel-Kit-sFA keçe alkali ve asidik ter çözeltilerinde birinci dereceden kinetik modele uyarken, alkali ter çözeltisinde PVA-Gel-Kit-FA Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu Çizelge Ek B.12'de görülmektedir.

Asidik ter çözeltisi ortamındaki PVA-Alg-Kit-sFA nanolifli yapı dışında diğer 3 keçenin hem asidik hem de alkali ter çözeltilerindeki salımları birbirine benzer şekilde olup (%86, 92 ve 93), sürekli artan bir salım profili sergilemektedir (Şekil 3.86). PVA-Alg-Kit-sFA keçenin, asidik ter çözelti ortamındaki FA salımının alkali ter

ortamındaki salıma göre oldukça düşük olduğu görülmektedir (%41). Bu durumun prosten kaynaklanan homojenite problemi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 3.85 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Gel-Kit esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.

Pro-3 yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk nanoliflerin salım değerleri Şekil 3.87'de verilmiştir. Bu nanolif yapıların asidik ve alkali ter ortamındaki salım profilleri benzer bir salım profiline sahipken, analiz sonuna kadar logaritmik bir artış göstermektedir. Asidik ter çözeltisinde PVA-FA/PCL keçe %58 oranında FA salımı yaparken, alkali ter ortamındaki FA salımı %63 değerine ulaşmıştır. CS yapısından dolayı FA da çekirdek kısımda hapsedildiğinden ve kabuk kısmının çözünmeyen polimer olmasından dolayı, üretim esnasında yüzeye göç eden FA hızlı bir şekilde salım yapmış; ancak lif içindeki FA'nın çözünerek ortama geçmesi güçleştiğinden uzun süreli salım devam etmiş ve sabit kalmıştır.

PVA-FA/PA6 asidik ve alkali ter çözeltisi ortamında %57 ve %49 salım oranı göstermektedir. Alkali ortamda düşük miktarda ani salımdan sonra, düşük miktarda artışlarla doğrusal bir artış karakteri gösterirken, asidik ortamda 300. dk'dan sonra doğrusal artış miktarında ani bir yükselme meydana gelmiştir. Söz konusu artışın

asidik ortamda kabuk yapıyı oluşturan PA6'nın erozyona uğraması ve lif içine hapsolmuş FA'nın ortama difüzyonuyla alakalı olduğu düşünülmektedir.

Asidik ter ortamında PVA-FA/CA keçe yaklaşık %62 değerle bir miktar daha FA salımı yapmıştır. Alkali ter ortamındaki FA salımı ise %54 değerindedir. Asidik ortamda CA lifleri erozyona uğradığından, ani salım sonrasında daha yüksek miktarda doğrusal bir salım karakteri sergilemiştir. Alkali ortamda ise, 270. dk'dan sonra salım miktarında artma gözlemlenmiştir. Bunun nedeninin ise CA'nın alkali ortamda şişmesi ve sonrasında lif içine hapsolmuş FA'nın çözünmesi sonucu difüzyonun artması olduğu görülmüştür.

Çizelge Ek B.13'te bu nanoliflerin asidik ve alkali ter çözeltisi ortamlarındaki FA salımlarının $M_t/M_\infty = 0.60$ 'lık doğrusallığına göre Fick yasasına uyduğu görülmektedir. Ayrıca, kinetik modeller için en yüksek R^2 değerleri ile Korsmeyer-Peppas kinetik modelinin uygun olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge Ek B.13'te verilen n üssel değerleri $<0,45$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre Fick difüzyon yasasına uygun olduğu ve her iki salım ortamında da sırasıyla Korsmeyer-Peppas ($R^2=0,963$) ve Hixson Crowell ($R^2=0,912$) kinetik modellere uygun olduğu bulunmuştur.

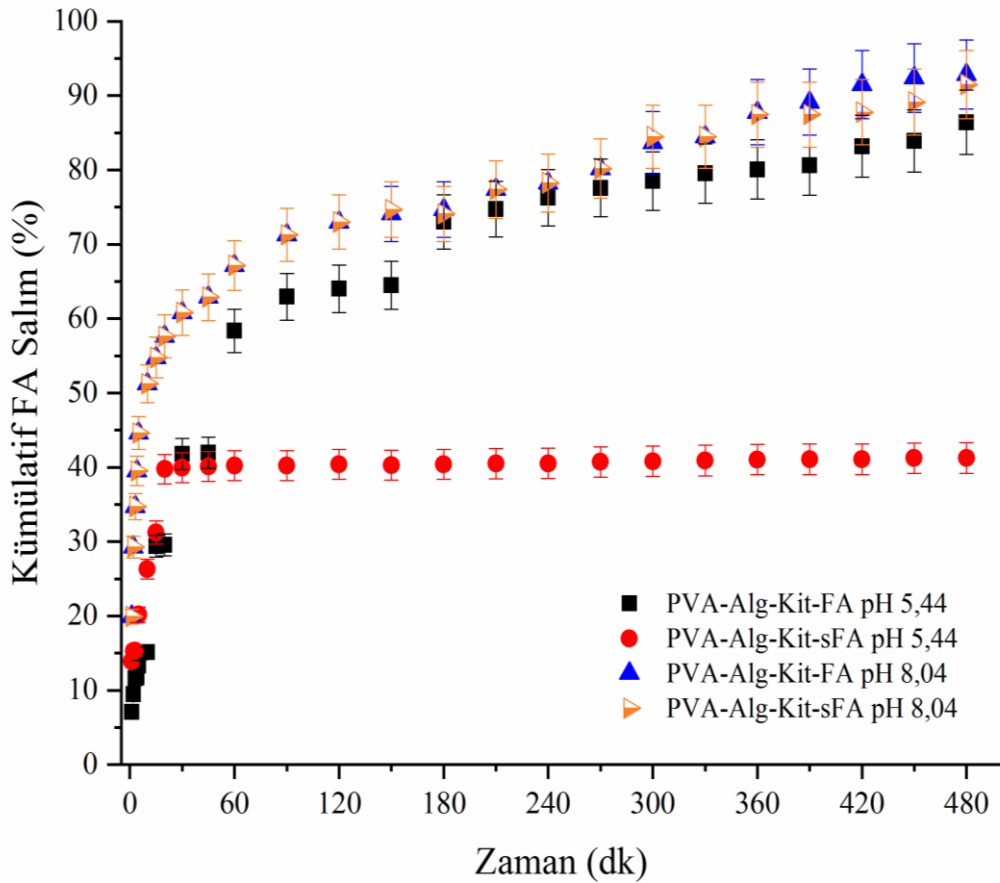
Alkali ortamdaki PP MB haricindeki tüm örneklerin ani salım yaptığı Şekil 3.88'de görülmektedir. Alkali ortamdaki PP MB'nin salımı basamak tipi bir artış şeklinde oluşmuştur. İlk 30 dk'da ani salım karakteri sergilerken %20 salım, 180. dk'ya kadar stabil kalmıştır; ancak bu dakikadan sonra ani bir salım yaparak %40 salıma ulaşmıştır. Bu süreden sonra, sürekli artış şeklinde salım miktarı artarak analiz sonunda %60'lık bir salıma ulaşmıştır. Alkali ortamda böyle bir salım karakteri oluşması, MB'nin ince lif ve küçük gözenek yapısına sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. 180. dk'dan sonraki ani artış ise gözenek yapısına sıkışmış FA'nın alkali ortamda çözünmesi sonucu oluştuğu bilinmektedir (Pro-1 metodu).

SPB yapılar daha kaba lif ve gözenekler içerdiğinden, ani salım her iki ortam ve her iki polimerde ani salım oluşmasını sağlamıştır. Ani salımdan sonra, alkali ortamdaki polyester SPB ve PP SPB dışında diğerlerinde salım miktarında artış minimum seviyede kalmıştır. Alkali ortamdaki PP ve polyesterde ise 330. dk'dan sonra tekrar bir salım miktrında artış olmuştur. Bunun sebebi ise polyesterli yapıda alkali ortamda polyester lifinde yüzey soyulması oluşması (Rostami ve diğ., 2020) ve alkali ortamda

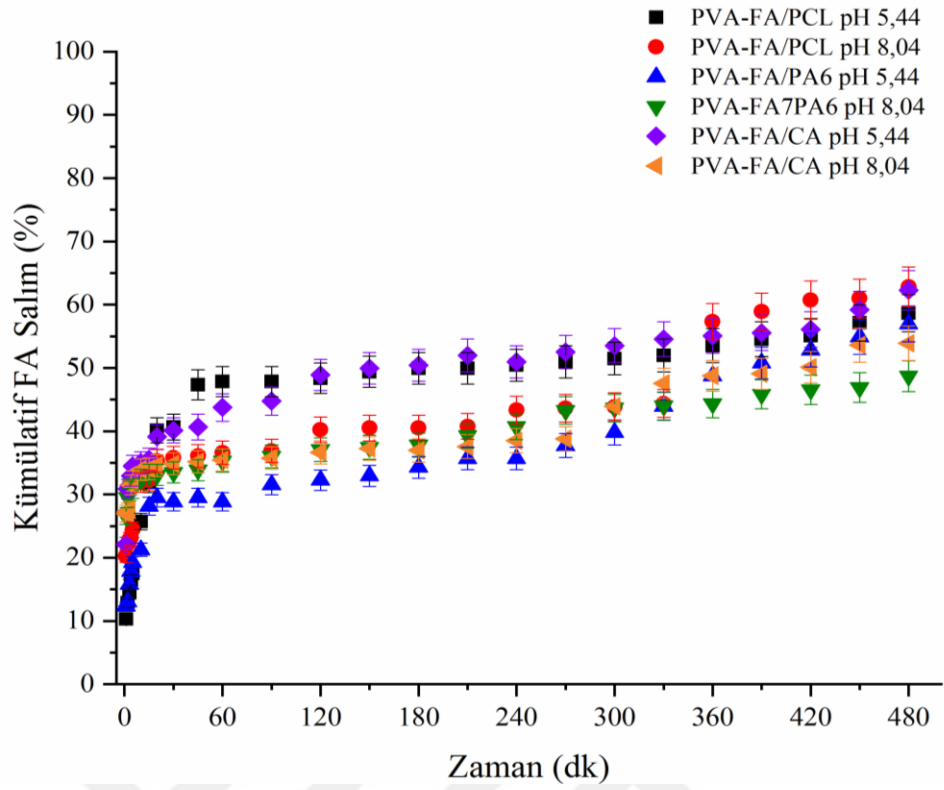
FA'nın çözünmesiyle açıklanırken, PP'deki durum sadece FA'nın alkali ortamda çözünmesiyle ilgilidir.

Tüm SPB yapılarında analiz sonucunda %75-90 arasında salım olmuştur. MB'li yapılarında ise %60 civarında bir salım olmuştur. MB'daki salım miktarının azlığı, daha küçük gözenek yapısıyla ilişkilidir.

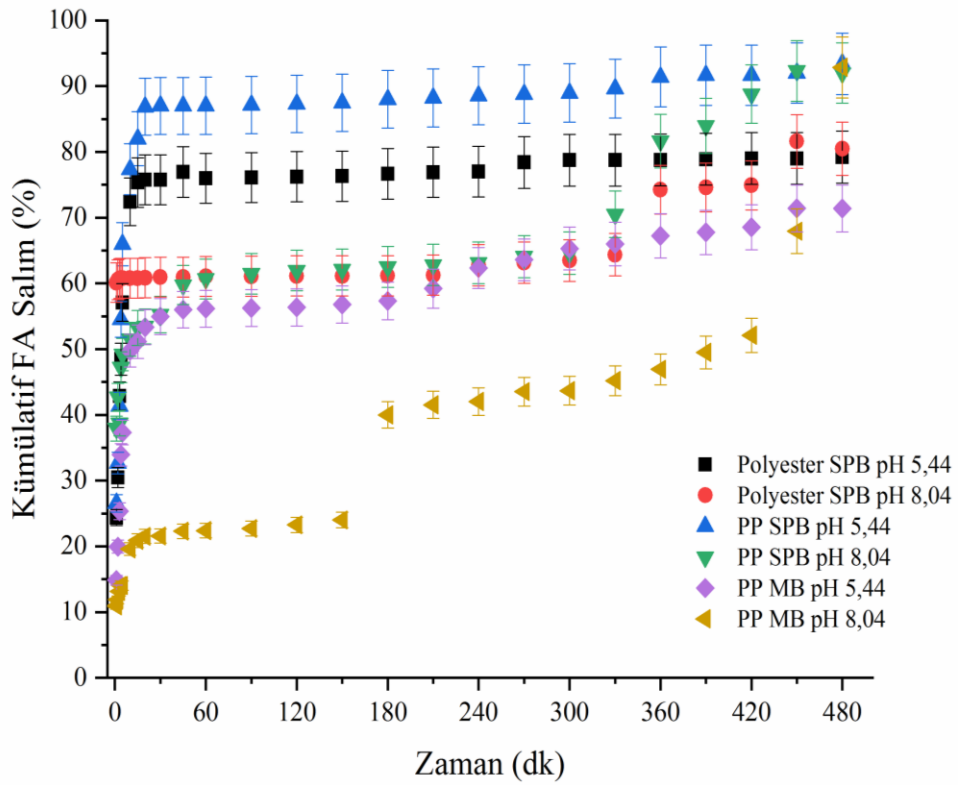
Çizelge Ek B.14'te, PP SPB yüzeylerin asidik ter çözeltisi ortamında $M_t/M_\infty \leq 0,6$ doğrusallığına göre ilk 4 dk'da %54,5 oranında FA salımına sahiptir. En uygun kinetik model $R^2=0,933$ ile birinci dereceden ve Fick olmayan difüzyon mekanizmasına ($n=0,497$) sahiptir. Alkali ter çözeltisi ortamında ise bu örnekler ilk 45 dk'da yaklaşık %59,8'lik FA salımına sahiptir. Bu süre içerisinde $R^2=0,95$ değeri ile en uygun model Korsmeyer-Peppas ve $n \leq 0,45$ olduğundan Fick difüzyon mekanizmasına göre salım yaptığı saptanmıştır.



Şekil 3.86 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemi ile üretilen PVA-Alg-Kit esaslı nanoliflerden FA salım grafiği.



Şekil 3.87 : Pro-3 yöntemi ile üretilen çekirdek/kabuk nanoliflerden FA salım grafiği.

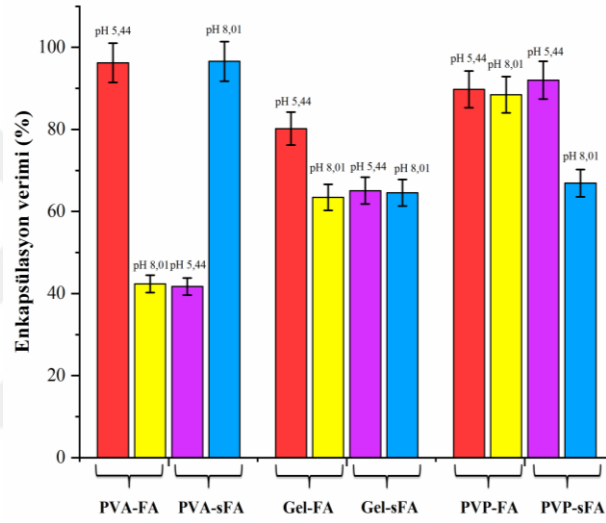


Şekil 3.88 : Pro-4 yöntemi ile üretilen dokusuz yüzeylerden FA salım grafiği.

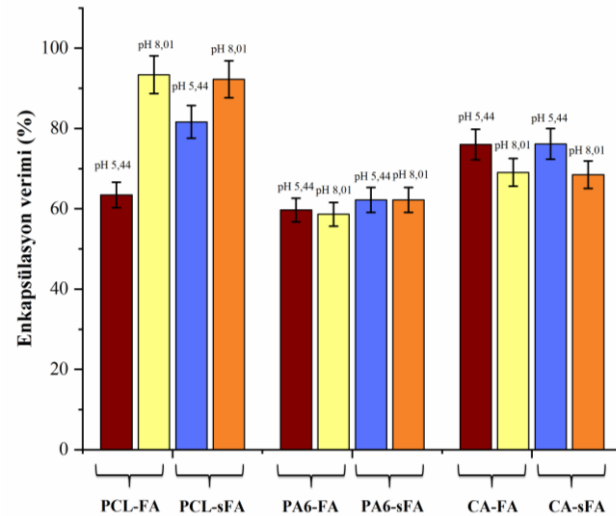
Çizelge Ek B.14'te PP NW yüzeylerin her iki ortamdaki salımlarının kinetik parametreleri görülmektedir. Buna göre n değerlerinin $\leq 0,45$ olması sebebi ile bu örnek her iki ortamda da Fick difüzyon mekanizmasına göre salım yapmaktadır.

3.5.2 Enkapsülasyon veriminin hesaplanması

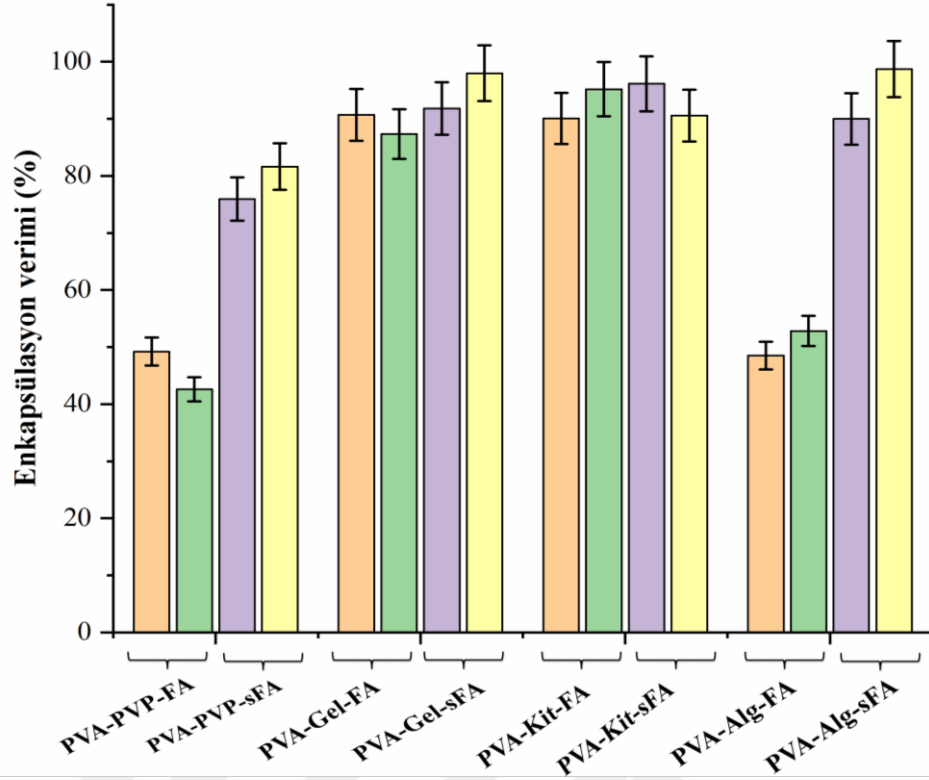
Numunelerin enkapsülasyon verimi hidrofilik yapıda olmalarından dolayı in vitro salım ortamında sahip oldukları maksimum salım miktarı ile aynı değerdedir. Şekil 3.89 ile Şekil 3.94 arasında enkapsülasyon değerleri kullanılan yöntem ve ortam pH'larına göre gösterilmektedir. Kullanılan yöntemin ve ortam pH'ının nanolif grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği belirlenmiştir.



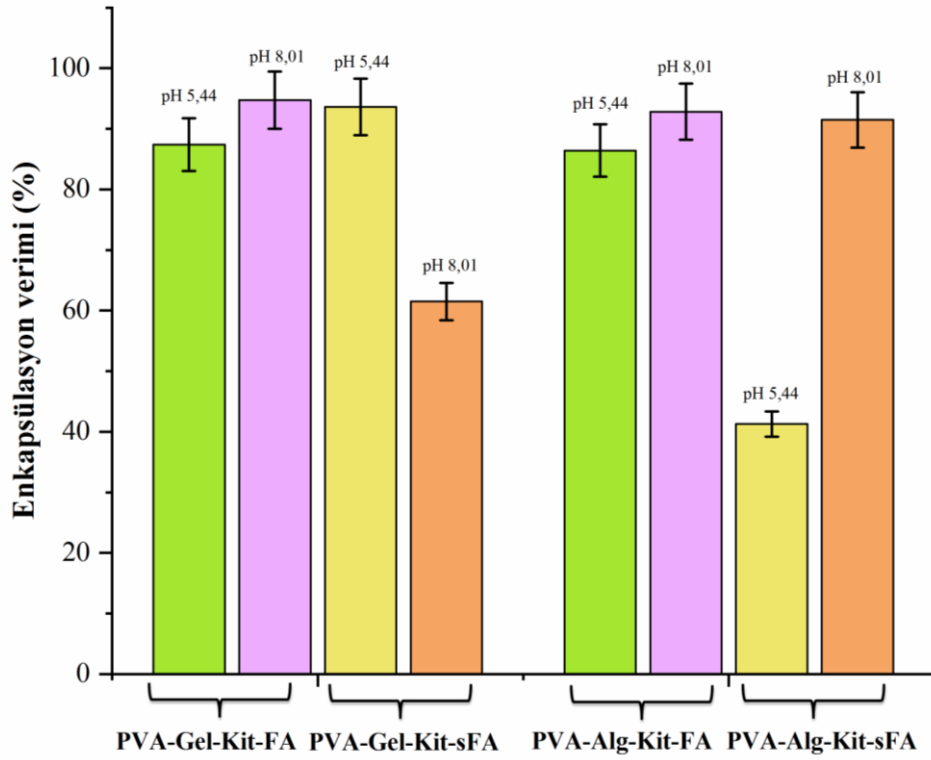
Şekil 3.89 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre tekli nanolif sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.



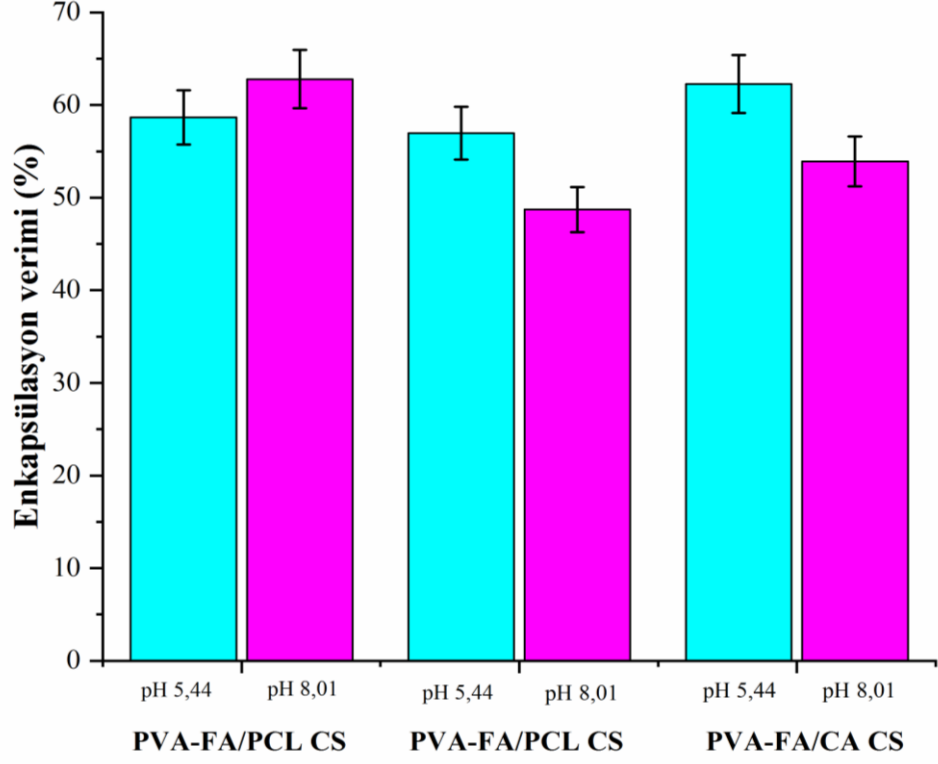
Şekil 3.90 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre tekli nanolif sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.



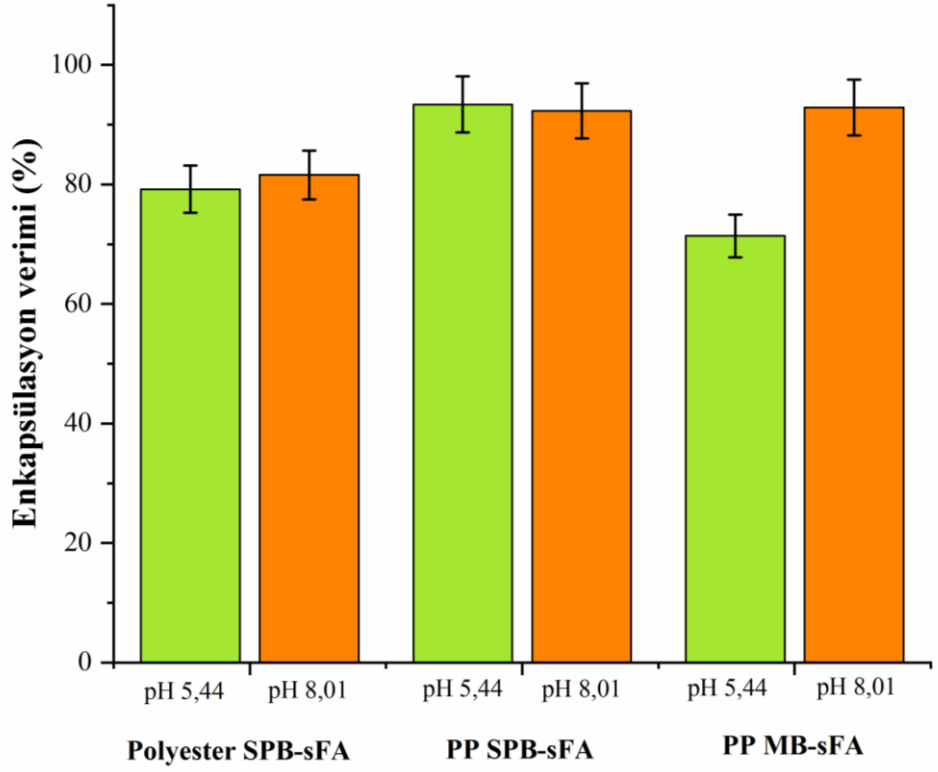
Şekil 3.91 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre ikili blend nanolipid sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.



Şekil 3.92 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üçlü blend nanolipid sistemlerinin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.



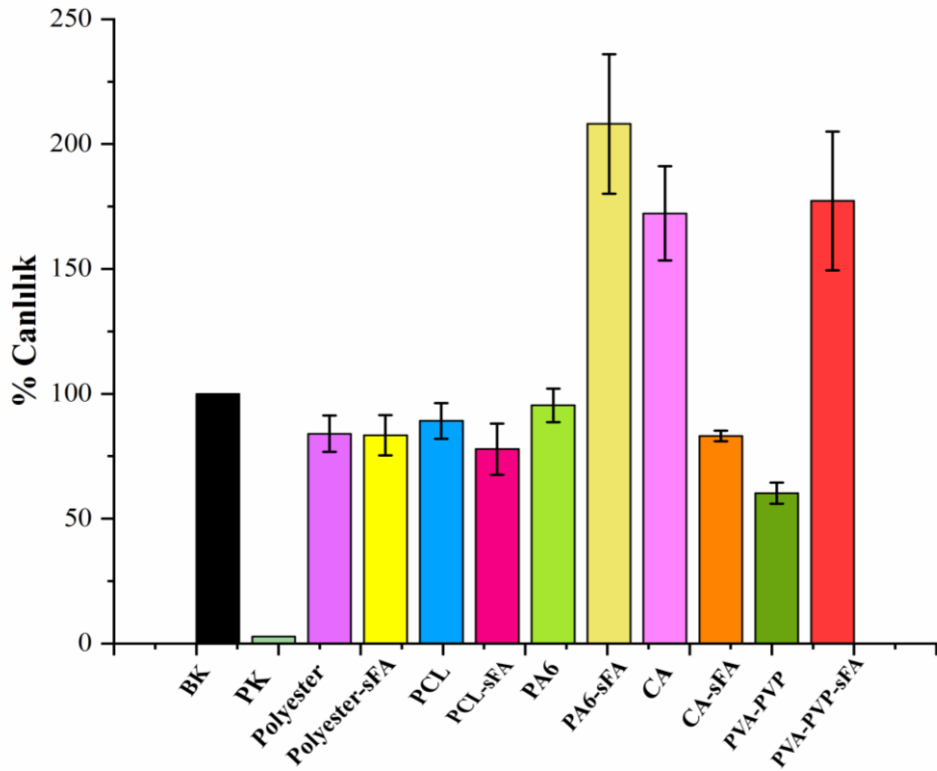
Şekil 3.93 : Pro-3 yöntemine göre çekirdek/kabuk nanolif sistemlerin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.



Şekil 3.94 : Pro-4 yöntemine göre dokusuz yüzeylerin farklı pH'lardaki enkapsülasyon verimleri.

3.5.3 *In vitro* sitotoksosite testleri

% hücre canlılık değerlerinde, sadece PVA-PVP nanolifi istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur ($p \leq 0,001$ Oneway ANOVA, Tukey). PVA-PVP nanoliflerin dışındaki örneklerde ilgili koşullarda Beas-2B hücreleri üzerinde canlılık %70'in altına düşmediğinden sitotoksik etkinliğe sahip olmadıkları belirlenmiştir (Şekil 3.95). Ayrıca PA6, PA6-FA ve CA nanolifleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hücre proliferasyonunu arttırdığı ($p \leq 0,001$ Oneway ANOVA, Tukey) da belirlenmiştir.



Şekil 3.95 : Seçilen nanolif ekstrakt çözeltilerinin XTT testi ile Beas-2B hücrelerinin hücre canlılığı üzerindeki etkileri.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada farklı yöntemler ile yüzeylere FA yüklemesi ve sonrasında yüzeylerin morfolojisindeki değişim, FA yüklemesinin varlığı, polimerlerin termal davranışlarındaki değişim ile yüzeylerin FA salım davranışları, biyouyumluluğu analiz edilmiştir. Çalışmada 4 farklı yöntem ile yüzeylere FA asit yüklemesi yapılmıştır. Bu metotlar aşağıda özetlenmiştir.

Pro-1: FA, polimer çözeltisi içine katkı olarak direkt karıştırılarak elektroçekim yöntemiyle FA katkı içeren nanolifli yüzeylerin oluşumu sağlanmıştır.

Pro-2: Elektroçekim yöntemi ile nanolif üretilirken, ayrı bir düzeden FA çözeltisinin nanolif yapılar üzerine elektrospreylenmesi şeklinde yürütülen eş zamanlı hibrit proses.

Pro-3: İki ayrı besleme ünitesine sahip koaksiyal düze sistemi ile çalışılarak çekirdek kısmında PVA çözeltisi içine karıştırılmış FA, kabuk kısmında diğer polimerler olacak şekilde üretilen bikomponent lif yapısında nanolifli yüzeylerin üretilmesi sağlanmıştır.

Pro-4: Dokusuz yüzey kumaşların (melt blown ve spunbond) yüzeylerinin elektrospreyleme yöntemi ile FA kaplanması.

FA polimer içine karıştırıldığı ve çekirdek/kabuk metoduyla lif çekirdeğindeki polimer içine gömüldüğü metotlarla üretilen yüzeylerin FTIR analizinde FA tespit edilemez iken, diğer metotlarla üretilen FA yüklenmiş keçe yüzeylerinde FA olduğu FTIR spektrumundaki FA'ya ait moleküler yapının piklerinden tespit edilebilmiştir. Diğer iki yöntemle üretilen yüzeylerin FTIR spektrumlarında FA piklerinin görülmesinin ise polimerlerin bünyelerindeki düşük orandaki FA'yı perdelemesinden kaynaklandığı görülmüştür.

FA katkısı ile nanolifli yapılardaki lif çaplarının ve lif düzensizliklerinin (boncuklanma) tüm nanolifli yapılarda değiştiği görülmüştür. 515,82 nm ortalama lif çapına sahip jelatin nanolifleri Pro-1 yöntemi ile üretildiği takdirde nanolif yapıların çapları yaklaşık 5 kat oranda düşüş gösterirken, ortalama lif çaplarında en az değişiklik PVA-Kit nanolif yapılara FA'nın direkt karıştırılmasıyla üretilen PVA-Kit-FA nanolif

yapılarında görülmüştür. Pro-2 metodu ile üretilen selüloz asetat (CA) nanolifli yüzeylerde FA katkısı yüzeyi boğumlu nanolif yapıdan film yapısına dönüştürmüştür. FA kristalleri film yüzeylerinde deposit olmuştur (SEM analizi sonuçları).

H-NMR spektrumlarında FA'nın düşük miktarda kullanılmasına rağmen, FA'nın bazı karakteristik pikleri ve pik kaymalarının olması nanolif yapılar içinde FA'nın varlığını kanıtladığı düşünülmüştür. Ancak polimerlerin moleküler yapılarının literatürdeki H-NMR spektrumları ile benzerlik arz ettiği görülmüştür.

FA katkılı tüm yüzeylerin biyouyumlu olduğu görülmüştür. Bu nedenle, kozmetik cilt maskesi olarak kullanımda herhangi bir toksik etkisinin olmayacağı anlaşılmıştır.

Salım sonuçlarının FA yükleme metoduna bağlı olarak farklı kinetik modellere uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir.

Pro-1, Pro-2 ve Pro-3 yöntemleri ile üretilen nanolif yapıları keçeler ve spreyleme yöntemiyle spunbond ve melt blown keçeler üzerine kaplama şeklinde elde edilen dokusuz yüzeylerin FA salım davranışlarına ait analiz sonuçları şu şekilde olmuştur:

a) Pro-1 metoduyla üretilen nanolif keçelerinden PCL-FA (alkali ortam), PA-FA (alkali ortam), CA-FA (alkali ve asidik ortam), PVA-Gel-FA (asidik ve alkali ortam), PVA-Kit-FA (asidik ortam) ve PVA-Gel-Kit-FA (asidik ortam) haricindeki örneklerde ani salım gözlenmiştir.

b) Pro-2 metoduyla üretilen nanolif yapılardan selüloz asetat haricindeki örneklerin tümünde ani salım görülmüştür.

c) Pro-3 metodundaki çekirdek/kabuk nanoliflerin yüzeylerinde enkapsüle edilmemiş FA'nın olduğu düşünülmüş ve düşük miktardaki ani salımın sebebi olduğu öngörülmüştür. Salım süresince salımın artarak devam ettiği bunun ise kabuk kısmının ter çözeltisi ortamında erozyona uğraması ve veya ter çözeltilerinin çekirdek kısmındaki FA'yı çözmesi ile FA'nın dışarı göç etmesi olduğu düşünülmektedir.

Pro-4 metodunda ise elektrosprey uygulanan dokusuz yüzeylerin gözenek yapısına bağlı olarak salım davranışının değiştiği, büyük gözenekler içeren spunbond yapılarda ani salım yaparken, melt blown gibi küçük gözenekli yapılarda daha düşük miktardaki ani salımdan sonra kısmen kontrollü salım davranışı göstermiştir. Bu yüzeylerde ani salımın sebebinin yüzeyde deposit olan FA'nın çözünerek ortama geçtiği görülmüştür. Küçük gözenekli yapıdaki kontrollü salım davranışı ise gözenek içine hapsolmuş

FA'nın ortama geçmesinin daha uzun süre almasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Asidik ve alkali ter ortamındaki kontrollü salım için en uygun örneklerin PVA-Gel ve PVA-Kit nanolif yapılar olduğu, alkali ter ortamında PCL-FA'nın, sürekli artan salım yapmasına karşın, asidik ter ortamında ise CA-FA nanolifli yüzeylerin sürekli artan salım yaptığı görülmüştür.

Tez çalışmasından elde edilen sonuçlara göre üretilen FA yüklü nanolifli ve dokusuz yüzeylerin kozmetik cilt maskesi olarak kullanılabilme potansiyelinin olduğu görülmüştür. Çalışma kapsamında kullanılan polimerler bazında toksik etkinin olmadığı ve biyouyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmada kullanılan farklı yöntemler ile farklı amaçlar için kozmetik cilt maskesi veya yara örtülerinin üretilebileceği, bu keçelerin ani salım, kontrollü salım ve sürekli artan salım şeklinde salım yapabildiği tespit edilmiştir. Tez çalışmasında *in vitro* metodu ile salım davranışı incelenmiştir. İleriki çalışmalarda benzer keçeler üretilerek *in vivo* çalışmaları yapılarak Sağlık Bakanlığının kriterlerine uygun tıbbi malzeme olarak üretilmesi ile katma değeri yüksek, yerli bir tıbbi malzeme geliştirilmesi sağlanmış olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abbaspour, M., Makhmalzadeh, B. S., Rezaee, B., Shoja, S., Ahangari, Z.** (2015). Evaluation of the Antimicrobial Effect of Chitosan/Polyvinyl Alcohol Electrospun Nanofibers Containing Mafenide Acetate, *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(10), e24239-45.
- Abd El-aziz, A. M., El-Maghraby, A., Taha, N. A.** (2017). Comparison between polyvinyl alcohol (PVA) nanofiber and polyvinyl alcohol (PVA) nanofiber/hydroxyapatite (HA) for removal of Zn^{2+} ions from wastewater, *Arabian Journal of Chemistry*, 10(8), 1052-1060.
- Abdoli, M., Sadrjavadi, K., Arkan, E., Zangeneh, M. M., Moradi, S., Zangeneh, A., Shahlaei, M., Khaledian, S.** (2020). Polyvinyl alcohol/Gum tragacanth/graphene oxide composite nanofiber for antibiotic delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 102044.
- Abrahart, R. J. & See, L.** (2000). Comparing neural network and autoregressive moving average techniques for the provision of continuous river flow forecasts in two contrasting catchments, *Hydrological Processes*, 14 (2), 2157–2172.
- Aceituno-Medina, M., Mendoza, S., Lagaron, J. M., Rubio, A. L.** (2015). Photoprotection of Folic Acid upon Encapsulation in Food-Grade Amaranth (*Amaranthus hypochondriacus* L.) Protein Isolate - Pullulan Electrospun Fibers, *LWT-Food Science and Technology*, 62(2), 970-975.
- Afzal, S., Khan, S., Ranjha, N. M., Jalil, A., Riaz, A., Haider, M. S., Sarwar, S., Saher, F., Naeem, F.** (2018). The Structural, Crystallinity and Thermal Properties of pH responsive Interpenetrating Gelatin/Sodium Alginate Based Polymeric Composites for the Controlled Delivery of Cetirizine HCl, *Turkish Journal of Pharmaceutical Science*, 15(1), 63-76.
- Agabeyoglu, İ., Ulusoy, A.** (1985). Deriden Emilme, *FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi*, 10, 82-94.
- Agarwal, A., Anil, J., Arputharaj, A., Manik, B., Kartick, S., Prasad, S., Charlene D., Nandanathangam, V.** (2016). Performance Characteristics of Electrospun Cellulose Acetate Nanofiber Mat Embedded with Nano-Zno/Vitamins, *International Journal of Nanotechnology and Application*, 6(3), 1-12.
- Agarwal, T., Gupta K. A., Alam, S., Zaidi, M. G. H.** (2012). Fabrication and Characterization of Iron Oxide Filled Polyvinyl Pyrrolidone Nanocomposites, *International Journal of Composite Materials* 2(3), 17-21.

- Ahlawata, J., Kumara, V., Gopinath, P.** (2019). Carica papaya loaded poly (vinyl alcohol)-gelatin nanofibrous scaffold for potential application in wound dressing, *Materials Science & Engineering C*, 103(109834), 1-9.
- Akbarzadeh, M., Pezeshki-Modaress, M., Zandi, M.** (2019). Biphasic, tough composite core/shell PCL/PVA-GEL nanofibers for biomedical application, *Journal of Applied Polymer Science*, 48713, 1-13.
- Akduman, C., Özgüney, I., Akcakoca Kumbasar, E. P.** (2016). Preparation and characterization of naproxen-loaded electrospun thermoplastic polyurethane nanofibers as a drug delivery system, *Materials Science and Engineering C*, 64(1), 383-390.
- Akhgari, A., Dezfuli, A.G., Rezaei, M., Kiarsi, M., Abbaspour, M.** (2016). The Design and Evaluation of a Fast-Dissolving Drug Delivery System for Loratadine Using the Electrospinning Method, *Jundishapur Journal of Natural Pharm Products*, 11(2), e33613.
- Alborzi, S., Lim, L., Kakuda, Y.** (2014). Release of folic acid from sodium alginate-pectin-poly(ethylene oxide) electrospun fibers under in vitro conditions , *LWT - Food Science and Technology*, 59(1), 383-388.
- Alhosseini, S. N., Moztarzadeh, F., Mozafari, M., Asgari, S., Dodel, M., Samadikuchaksaraei A., Kargozar, S., Jalali, N.** (2012). Synthesis and characterization of electrospun polyvinyl alcohol nanofibrous scaffolds modified by blending with chitosan for neural tissue engineering, *International Journal of Nanomedicine*, 7, 25–34.
- Ali, M., Aina, Q. T., He, J. H.** (2020). Branched nanofibers for biodegradable facemasks by double bubble electrospinning, *Acta Chemica Malaysia*, 4(2), 40-44.
- Alehosseini, A., Ghorani, B., Sarabi-Jamab, M., Tucker, N.** (2017). Principles of electrospaying: A new approach in protection of bioactive compounds in foods, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(14), 2346-2363.
- Alehosseini, A., Gómez-Mascaraque, L. G., Ghorania, B., López-Rubio, A.** (2019). Stabilization of a saffron extract through its encapsulation withinelectrospun/electrosprayed zein structures, *LWT - Food Science and Technology*, 113, 108280.
- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., Donnelly, R. F.** (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum, *Pharmaceutics*, 7(4), 438-470.
- Alma, M. H., Yazıcı, M., Yıldırım, B., Salan, T., Tiyek, İ.** (2017). Spunbond Dokusuz Tekstil Yüzeyi Üzerine Elektro Çekim Yöntemi ile Nano Boyutta Grafen Kaplanması ve Karakterizasyonu, *Tekstil ve Mühendis*, 24(108), 243-253.
- Ammar, H. O., Ghorab, M. M., Mostafa, D. M., Ibrahim, E. S.** (2016). Folic acid loaded lipid nanocarriers with promoted skin antiaging and antioxidant efficacy, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 31, 72-82.

- Arthanari, S., Mani, G., Jang, J. H., Choi, J. O., Cho, Y. H., Lee, J. H., Cha, S. E., Oh, H. S., Kwon, D. H., Jang, H.T.** (2016). Preparation and characterization of gatifloxacin-loaded alginate/poly (vinyl alcohol) electrospun nanofibers, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(3), 847–852.
- Asawahame, C., Sutjarittangtham, K., Eitssayeam, S., Tragoolpua, Y., Sirithunyalug, B., Sirithunyalug, J.** (2015). Formation of Orally Fast Dissolving Fibers Containing Propolis by Electrospinning Technique, *Chiang Mai Journal of Science*, 42(2), 469-480.
- Assadpour, E., Maghsoudlou, Y., Jafari, S. M., Ghorbani, M., Aalami, M.** (2016). Evaluation of Folic Acid Nano-encapsulation by Double Emulsions, *Food Bioprocess Technology*, 9(12), 2024-2032.
- Avizheh, L., Peirouvi, T., Diba, K., Fathi-Azarbayjani, A.** (2019). Electrospun wound dressing as a promising tool for the therapeutic delivery of ascorbic acid and caffeine, *Therapeutic Delivery*, 10(12), 757–767.
- Azizi, M., Azimzadeh, M., Afzali, M., Alafzadeh, M., Mirhosseini, S. H.** (2018). Characterization and Optimization of Using Calendula Officinalis Extract in The Fabrication of Polycaprolactone/Gelatin Electrospun Nanofibers for Wound Dressing Applications, *Journal of Advanced Materials and Processing*, 6(2), 34-46.
- Bandara, S., Carnegie C., Johnson, C., Akindoju, F., Williams, E., Swaby, J. M., Oki, A., Carson, L. E.** (2018). Synthesis and characterization of Zinc/Chitosan-Folic acid complex, *Heliyon*, 4(e00737), 1-17.
- Barbak, Z., Karakas, H., Esenturk, I., Erdal, M. S.** (2020). Silver sulfadiazine Loaded Poly(Caprolactone)/Poly(Ethylene Oxide) Composite Nanofibers for Topical Drug Delivery, *NANO: Brief Reports and Reviews*, 15(6), 2050073.
- Bhardwaj, N., Kundu S. C.** (2010). Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*, 28(3), 325e47.
- Bhushani, J. A., Anandharamakrishnan, C.** (2014). Electrospinning and electro spraying techniques: Potential food based applications, *Trends in Food Science & Technology*, 38(1), 21-33.
- Billich, A., Vyplel, H., Grassberger, M., Schmook, F. P., Steck, A., Stuetz, A.** (2005). Novel cyclosporin derivatives featuring enhanced skin penetration despite increased molecular weight, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 13, 3157–3167.
- Bock, N., Dargaville T. R., Woodruf, M. A.** (2012). Electro spraying of polymers with therapeutic molecules: State of the art, *Progress in Polymer Science*, 37, 1510–1551.
- Boris, N., Ebanda, B., Ateba, A.** (2019). Study of the diffusion behavior of water vapor sorption in natural fiber composite: Plaster/ Rhecktophyllum camerunense, *MOJ Applied Bionics and Biomechanics*, 3(1), 12–16.
- Burçak, G., Andican, G.** (2004). Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma, *Ekim-Aralık Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(4), 159-169.

- Butzbach, K., Bernd, E.** (2013). Photogenotoxicity of folic acid, *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 821–827.
- Byeon, S. Y., Cho, M. K., Shim, K. H., Kim, H. J., Song, Shin, H. G., Sung, H.** (2017). Development of a Spirulina Extract/Alginate-Imbedded PCL Nanofibrous Cosmetic Patch, *Journal of Microbiology Biotechnology*, 27(9), 1657–1663.
- Cai, Y., & Gevelber, M.** (2013). The effect of relative humidity and evaporation rate on electrospinning: fiber diameter and measurement for control implications, *Journal of Material Science*, 48, 7812–7826.
- Carr, D. J.** (2017). Forensic Textile Science, D. Carr (Ed.), *Fibres, Yarns and Fabrics*, (1st ed., Vol. 1, pp 3-14). UK: Woodhead Publishing.
- Celebioglu, A., Uyar, T.** (2011). Electrospun porous cellulose acetate fibers from volatile solvent mixture, *Materials Letters*, 65(14), 2291-2294.
- Ceylan, M., Yang, S., Asmatulu, R.** (2017). Effects of gentamicin-loaded PCL nanofibers on growth of Gram positive and Gram negative bacteria, *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, 5, 40-51.
- Chai, J., & Wu, Q.** (2013). Electrospinning preparation and electrical and biological properties of ferrocene/poly(vinylpyrrolidone) composite nanofibers, *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 4, 189–197.
- Chandrasekaran, V., Senthilkumar, M.** (2010). Assessment of vitamin – E finish on knitted fabrics, *Journal of the Textile Association*, 70(6), 284–288.
- Charernsriwilaiwat, N., Opanasopita, P., Rojanarata, T., Ngawhirunpat, T.** (2011). Fabrication and Characterization of Chitosan-Ethylenediaminetetraacetic Acid/Polyvinyl Alcohol Blend Electrospun Nanofibers, *Advanced Materials Research*, 194-196, 648-651.
- Chen, P., Liu, L., Pan, J., Mei, J., Li, C., Zheng, Y.** (2018). Biomimetic composite scaffold of hydroxyapatite/gelatin-chitosan core-shell nanofibers for bone tissue engineering, *Materials Science & Engineering C*, 97, 325-335.
- Cheng, M., Qin, Y., Qian, P., Qin, Z.** (2015). Electrospun Cellulose Acetate Nanofibrous Mat as the Tissue Scaffold, *International Conference on Advances in Energy, Environment and Chemical Engineering (AEECE-2015)*, (pp. 801-804).
- Cheng, S. Y., Chun, M., Yuen, W., Kan, C. W., Cheukk, K. K. L., Chui, C. H., Lam, K. H.** (2009). Cosmetic Textiles with Biological Benefits: Gelatin Microcapsules Containing Vitamin C, *International Journal Of Molecular Medicine*, 24, 411-419.
- Chime, S. A., Onunkwo, G. C., Onyishi, I. I.** (2013). Kinetics and Mechanisms of Drug Release from Swellable and Non Swellable Matrices: A Review, Research, *Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(2), 97-103.
- Chu, W., Yang, J., Liu, T., Tiu, C., Guo, J.** (2007). The effects of pH, molecular weight and degree of hydrolysis of poly (vinyl alcohol) on slot die

coating of PVA suspensions of TiO₂ and SiO₂, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 302(1-3), 1–10.

- Coelho, J. F., Ferreira, P. C., Alves, P., Cordeiro, R., Fonseca, A. C., Góis J. R., Gil, M. H.** (2010). Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments, *EPMA Journal*, 1, 164–209.
- Cui, Z., Zheng, Z., Lin, L., Si, J., Wang, Q., Peng, X., Chen, W.** (2017). Electrospinning and crosslinking of polyvinyl alcohol/chitosan composite nanofiber for transdermal drug delivery, *Advanced Polymer Technology*, 37(6), 1917-1928.
- Dahlin, R. L., F. Kasper, K., Mikos, A. G.** (2011). Polymeric Nanofibers in Tissue Engineering, *Tissue Engineering: Part B*, 17(5), 349-364.
- Dhanabalan, V.,Karthik, D.** (2013). Nonwoven Technologies: A critical analysis, from https://vigneshdhanabalan.weebly.com/uploads/4/6/7/9/46790507/nonwoven_technologies_a_critical_analysys_by_vignesh_dhanabalan.pdf
- Darzi, M. E., Golestaneh, S. I., Kamali, M., Karimi, G.** (2018). Thermal and electrical performance analysis of co-electrospun-electrosprayed PCM nanofiber composites in the presence of graphene and carbon fiber powder, *Renewable Energy*, 135,719-728.
- Debowska, R.,Rogiewicz K., Iwanenko T., Kruszewski M., Eris I.** (2005). Folic Acid (Folacin) – New Application of a Cosmetic Ingredient, *Kosmetische Medizin*, 26(3), 123-129.
- Dehghani, F., Annabi, N.** (2011). Engineering porous scaffolds using gas-based techniques, *Current Opinion in Biotechnology*, 22(5), 661e6.
- Deniz, A. E., Vural, H. A., Ortaç, B., Uyar, T.** (2011). Gold nanoparticle/polymer nanofibrous composites by laser ablation and electrospinning, *Materials Letters*, 65(19-20), 2941–2943.
- Ding, F., Deng H., Du, Y., Shi, X., Wang, Q.** (2014). Emerging chitin and chitosan nanofibrous materials for biomedical applications, *Nanoscale*, 6(16), 9477e93.
- Ding, W., Wei, S., Zhu, J.,Chen, X., Rutman, D., Guo, Z.** (2010). Manipulated Electrospun PVA Nanofibers with Inexpensive Salts, *Macromolecular Materials Engineering*, 295(10), 958–965.
- Ding, W., Sun, J., Lian, H., Xu, C., Liu, X., Zheng, S., Zhang, D., Han, X., Liu, Y., Chen, X., Godospower, B. O., Li, Y.** (2018). The Influence of Shuttle-Shape Emodin Nanoparticles on the Streptococcus suis Biofilm, *Frontiers in Pharmacology*, 9(227), 1-11.
- Ekabutr, P., Chuysinuan, P., Suksamrarn, S., Sukhumsirichart, W., Hongmanee P., Supaphol, P.** (2019). Development of antituberculosis melt-blown polypropylene filters coated with mangosteen extracts for medical face mask applications, *Polymer Bulletin* 76, 1985–2004.
- El-Newehy, M. H., Al-Deyab, S. S., Kenawy, E., Abdel-Megeed, A.** (2011). Nanospider Technology for the Production of Nylon-6 Nanofibers for

Biomedical Applications, *Hindawi Publishing Corporation Journal of Nanomaterials*, 2011(626589), 1-8.

- Esenturk, I., Gumrukcu, S., Özdabak Sert, A. B., Kök, F. N., Döşler, S., Gungor, S., Sedef Erdal, M., Sarac, A. S.** (2020). Silk-fibroin-containing nanofibers for topical sertaconazole delivery: preparation, characterization, and antifungal activity, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 1-18.
- Esentürk, İ.** (2018). Elektroçirime yöntemi ile hazırlanan nanoliflerin deriye uygulanan ilaç taşıyıcı sistemler olarak değerlendirilmeleri. (Doktora tezi). İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Evangelho, J.A., Crizel, R.L., Chaves, F.C., Prietto, L., Pinto, V.Z., Miranda, M. Z., Dias, A.R.G., Zavareze, E.R.** (2019). Thermal and irradiation resistance of folic acid encapsulated in zein ultrafine fibers or nanocapsules produced by electrospinning and electrospraying, *Food Research International*, 124, 137-146.
- Fan, H., Yu, X., Liu, Y., Shi, Z., Liu, H., Nie, Z., Wu, D., Jin, Z.** (2015). Folic acid–Polydopamine Nanofibers Show Enhanced Ordered-stacking via π - π Interactions, *The Royal Society of Chemistry*, 11(23), 4621-4629.
- Fan, L., Wang, H., Zhang, K., Cai, Z., He, C., Sheng, X., Mo, X.** (2012). Vitamin C-reinforcing silk fibroin nanofibrous matrices for skin care application, *RSC Advances*, 2(10), 4110–4119.
- Fan, Z., Zhao, Y., Zhu, X., Luo, Y., Shen, M., Shi, X.** (2016). Folic acid modified electrospun poly(vinyl alcohol)/polyethyleneimine nanofibers for cancer cell capture applications, *Chinese Journal of Polymer Science*, 34(6), 755-765.
- Fathi, M., Nasrabadi, M. N., Jaleh, V.** (2017). Characteristics of vitamin E-loaded nanofibres from dextran, *International Journal of Food Properties*, 20(11), 2665–2674.
- Fathi-Azarbayjani, A., Qun, L., Chan, Y. W., Chan, S. W.** (2010). Novel Vitamin and Gold-Loaded Nanofiber Facial Mask for Topical Delivery, *American Association Pharmaceutical Science and Technology*, 11(3), 1164-1170.
- Fathollahipour, S., Mehrizi, A. A., Ghaee, A., Koosha, M.** (2015). Electrospinning of PVA/chitosan nanocomposite nanofibers containing gelatin nanoparticles as a dual drug delivery system, *Journal of Biomedical Materials Research A*, 103(12), 3852-3862.
- Flament, F., Francois, G., Qiu, H., Ye, C., Hanaya, T., Batisse, D., Cointereau-Chardon, S., Gianeti Seixas, M. D., Dal Belo, S. E., Bazin, R.** (2015). Facial skin pores: a multiethnic study, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8(2015), 85–93.
- Fonsecaa, L. M., Crizela, R. L., Silvaa, F. T., Vaz Fontesa, M. R., Zavarezea, E. R., Guerra Dias, A. R.** (2020). Starch nanofibers as vehicles for folic acid supplementation: thermal treatment, UVA irradiation, and in vitro simulation of digestion, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, <https://doi.org/10.1002/jsfa.10809>.

- Fu, Y. & Kao, W. J.** (2010). Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Nondegradable and Degradable Polymeric Delivery Systems, *Expert Opinion of Drug Delivery*, 7(4), 429–444.
- Galkina, O. L., Ivanov, V. K., Agafonov, A.V., Seisenbaeva, G.A., Kessler, V.G.** (2015). Cellulose nanofibers-titania nanocomposites as potential drug delivery systems for dermal applications, *Journal of Materials Chemistry, B*, 3(8), 1688-1698.
- Gaydhane, M. K., Kanuganti, J.S., Sharma, C. S.** (2020). Honey and curcumin loaded multilayered polyvinylalcohol/cellulose acetate electrospun nanofibrous mat for wound healing, *Journal of Materials Research*, 35(6), 600-609.
- Geerligts, M.** (2009). *Skin layer mechanism*, Universiteitsdrukkerij TU Eindhoven, Netherlands.
- Gholamhosseini, A., Nasouri, K., Shoushtari, A. M., Mirgoli, F.** (2020). UV Protection and Photocatalytic Activity of Novel Polyamide 6/ZnO Hybrid Nanofibers via Electrospinning/Electrospraying Method, *Fibers and Polymers*, 21(8), 1704-1712.
- Ghosal, K., Manakhov, A., Zajíčková, L., Thomas, S.** (2017). Structural and Surface Compatibility Study of Modified Electrospun Poly(ϵ -caprolactone) (PCL) Composites for Skin Tissue Engineering, *American Association of Pharmaceuticals Science and Technology*, 18(1), 72-81.
- Gisondi, P., Fantuzzi, F., Malerba, M., Girolomoni, G.** (2007). Folic acid in general medicine and dermatology, *Journal of Dermatological Treatment*, 18(3), 138–146.
- Greiner, A., Wendorff, J.H.** (2008). Functional Self-assembled Nanofibers by Electrospinning, *Advanced Polymer Science*, 219, 107–171.
- Hamed, E., Attia, M. S., Bassiouny, K.** (2009). Synthesis, Spectroscopic and Thermal Characterization of Copper(II) and Iron(III) Complexes of Folic Acid and Their Absorption Efficiency in the Blood, 2009(979680), 1-6.
- Han, S. O., Youk, J. H., Min, K. D., Kang, Y. O., Park, W. H.** (2008). Electrospinning of cellulose acetate nanofibers using a mixed solvent of acetic acid/water: Effects of solvent composition on the fiber diameter, *Materials Letters*, 62(4-5), 759–762.
- Han, X., Huo, P., Ding, Z., Kumar, P., Liu, B.** (2019). Preparation of Lutein-Loaded PVA/Sodium Alginate Nanofibers and Investigation of Its Release Behavior, *Pharmaceutics*, 11(9), 449-460.
- Han, X., Pan, J.** (2009). A model for simultaneous crystallisation and biodegradation of biodegradable polymers, *Biomaterials* 30(3), 423–430.
- Hanabusa, H., Izgorodina, E. I., Suzuki, S., Takeoka, Y., Rikukawa, M., Yoshizawa-Fujita, M.** (2018). Cellulose-dissolving protic ionic liquids as low cost catalysts for direct transesterification reactions of cellulose, *Green Chemistry*, 20(6), 1412-1422.

- He, L., Zhao, Y., Tian, L., Ramakrishna, S.** (2017). Nanobiomaterials: Classification, Fabrication and Biomedical Applications. I. Wang, M. Ramalingam, X. Kong, L. Zhao (Eds.), *Electrospraying and Electrospinning for Nanobiomaterial Fabrication*, (1st ed., Vol. 6, pp.143-163). New York : Wiley-VCH.
- Hea, Y. Y., Wang, X. C., Jin, P.K., Zhao, B., Fan, X.** (2009). Complexation of anthracene with folic acid studied by FTIR and UV spectroscopies, *Spectrochimica Acta Part A*, 72, 876–879.
- Heydari, A., Mehrabi, F., Shamspur, T., Sheibani, H., Mostafavi, A.** (2018). Encapsulation and Controlled Release of Vitamin B₂ Using Paracetyl-beta-cyclodextrin Polymer-Based Electrospun Nanofiber Scaffold, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 52(1), 19-25.
- Holme, I.** (2003). Versatile Technology Comes of Age, *International Dyer*, 188(8), 9-13.
- Ibrahim, H. M., & El- Zairy, E. M. R.** (2015). Chitosan as a Biomaterial-Structure, Properties, and Electrospun Nanofibers: Concepts, Compounds and the Alternatives of Antibacterials. Intech.
- Inci, D., Aydın, R., Yılmaz, D., Gençkal, H. M., Vatan, Ö., Çinkılıç, N., Zorlu, Y.** (2015). New water-soluble copper (II) complexes including 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline and L-tyrosine: Synthesis, characterization, DNA interactions and cytotoxicities, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136, 761–770.
- Islam, S., Karim, M. R.** (2010). Fabrication and characterization of poly(vinyl alcohol)/alginate blend nanofibers by electrospinning method, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 366(1-3), 135–140.
- İnce, İ., Yıldırım, Y., Güler, G., Medine, E. İ., Ballica, G., Kuşdemir B. C., Göker, E.** (2020). Synthesis and characterization of folic acid-chitosan nanoparticles loaded with thymoquinone to target ovarian cancer cells, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 324,71–85.
- İnci, D., Aydın, R., Yılmaz, D., Mutlu Gençkal, H., Vatan, Ö., Çinkılıç, N., Zorlu, Y.** (2015). New water-soluble copper (II) complexes including 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline and L-tyrosine: Synthesis, characterization, DNA interactions and cytotoxicities, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136, 761–770.
- Jain, D., Carvalho, E., Banthia, A. K., Banerjee, R.** (2011). Development of polyvinyl alcohol–gelatin membranes for antibiotic delivery in the eye, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(2), 167–177.
- Jain, K., Awasthi, S., Kumar, P.** (2014). Formulation and Pharmacokinetic Studies of Rapidly Dissolving Nanofibers, *Middle-East Journal of Scientific Research* 22(8), 1176-1180.
- Jain, K. K.** (2008). Drug Delivery Systems. *An Overview of Drug Delivery Systems*, USA, Springer.
- Jalilian, A. R., Hosseini-Salekdeh, S.L., Mahmoudi, M., Yousefnia, H., Majdabadi, A., Pouladian, M.** (2011). Preparation and biological

evaluation of radiolabeled-folate embedded superparamagnetic nanoparticles in wild-type rats, *Journal of Radioanalytical Nuclear Chemistry*, 287, 119–127.

- Janković, B.** (2010). Thermal Stability Investigation and the Kinetic Study of Folvax® Degradation Process Under Nonisothermal Conditions, *AAPS Pharmaceutical Scientists Technology*, 11(1), 103-112.
- Jaworek, A., Sobczyk, A. T.** (2008). Electrospraying route to nanotechnology: An overview, *Journal of Electrostatics*, 66(3-4), 197-219.
- Jayaraman, P., Gandhimathi, C., Venugopal, J. R., Becker, D. L., Ramakrishna, S., Srinivasan D. K.** (2015). Controlled release of drugs in electrosprayed nanoparticles for bone tissue engineering, *Advanced Drug Delivery Review*, 94, 77-95.
- Ji L., Qiao, W., Zhang, Y., Wu, H., Miao, S., Cheng, Z., Gong, Q., Liang, J., Zhu, A.** (2017). A gelatin composite scaffold strengthened by drug-loaded halloysite nanotubes, *Materials Science and Engineering C*, 78, 362-379.
- Jia, Y., Huang, G., Dong, F., Liu, Q., Nie, W.** (2016). Preparation and Characterization of Electrospun Poly(ϵ -caprolactone)/Poly(vinyl pyrrolidone) Nanofiber Composites Containing Silver Particles, *Polymer Composites*, 37(9), 2847-2854.
- Jiao, Z., Wang, X., Yin, Y., Xia, J., Mei, Y.** (2018). Preparation and evaluation of a chitosan-coated antioxidant liposome containing vitamin C and folic acid, *Journal of Microencapsulation*, 35(3), 272-280.
- Jung, J. H., Lee, J. E., Bae, G.** (2013). Use of electrosprayed *Sophora flavescens* natural-product nanoparticles for antimicrobial air filtration, *Journal of Aerosol Science*, 57, 185–193.
- Kamaruddin, K., Edikresnha, D., Sriyanti, I., Munir, M. M., Khairurrijal.** (2017). Synthesis of Polyvinylpyrrolidone (PVP)-Green Tea Extract Composite Nanostructures using Electrohydrodynamic Spraying Technique, *The 4th International Conference on Advanced Materials Science and Technology, IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 202 (012043), 1-7.
- 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*, 4, 124-133.
- Karuppuswamy, P., Venugopal, J. R., Navaneethan, B., Laiva, A. L., Ramakrishna, S.** (2015). Polycaprolactone nanofibers for the controlled release of tetracycline hydrochloride, *Materials Letters*, 141, 180-186.
- Kataria, K., Gupta, A., Rath, G., Mathur, R. B., Dhakate, S. R.** (2014). In vivo wound healing performance of drug loaded electrospun composite 3 nanofibers transdermal patch, *International Journal of Pharmaceutics*, 469(1), 102-110.

- Kataria, K., Sharma, A., Garg, T., Goyal, A. K., Rath, G.** (2014). Novel Technology to Improve Drug Loading in Polymeric Nanofibers, *Drug Delivery Letters*, 4(1), 79-86.
- Kim, H. G., & Kim, J. H.** (2011). Preparation and Properties of Antibacterial Poly(vinyl alcohol) Nanofibers by Nanoparticles, *Fibers and Polymers*, 12(5), 602-609.
- Klossner, R. R., Queen, H. A., Coughlin, A. J., Krause, W. E.** (2008). Correlation of chitosan's rheological properties and its ability to electrospin, *Biomacromolecules*, 9(10), 2947e53.
- Knott, A., Mielke, H., Koop, U., Wolber, R., Burkhardt, T., Vietzke, J., Stüb, F., Wenck, H., Gallinat, S.** (2007). Folic Acid: Cellular Uptake and Penetration into Human Skin, *Journal of Investigative Dermatology*, 127(10), 2463-2466.
- Krupa, A., Jaworek, A., Sobczyk, A. T., Lackowski, M., Czech, T., Ramakrishna, S., Sundarrajan, S., Pliszka, D.** (2008). Electrospayed Nanoparticles for Nanofiber Coating, ILASS, Como Lake, Italy. September 8-10.
- Kumara, J.B.V., Ravikumara, N. R., Madhusudhan, B.** (2016). Evaluation of Surfactants-Assisted Folic Acid-Loaded Pectin Submicrospheres: Characterization and Hemocompatibility Assay, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 31(4), 390–401.
- Kuntzler, S. G., Costa, J. A. V.** (2018). Michele Greque de Morais, Development of electrospun nanofibers containing chitosan/PEO blend and phenolic compounds with antibacterial activity, *International Journal of Biological Macromolecules*, 117(1),800-806.
- Kuo, T.Y., Jhang, C.F., Lin, C. M., Hsien, T. Y., Hsieh, H. J.** (2017). Fabrication and application of coaxial polyvinyl alcohol/chitosan nanofiber membranes, *Open Physics*, 15(1), 1004–1014.
- Kurtoğlu, A. H., Karataş, A.** (2009). Yara Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Modern Yara Örtüleri, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 38(3), 211-232.
- Laha, A., Gaydhane, M. K., Sharma, C.S., Majumdar, S.** (2019). Compressed nanofibrous oral tablets: An ingenious way for controlled release kinetics of Amphotericin-B loaded gelatin nanofibers, *Nano-Structures & Nano-Objects*, 19, 100367.
- Lazovic, G., Colic, M., Grubor, M., Jovanovic, M.** (2005). The Application of Collagen Sheet in Open Wound Healing, *Annals of Burns and Burn Disaster*, 18(3), 151-160.
- Lee, J., Lee, U., Jeong, K., Seo, Y., Park, S., Kim, H.** (2010). Preparation and characterization of poly(vinyl alcohol) nanofiber mats crosslinked with blocked isocyanate prepolymer, *Polymer International*, 59(12), 1683–1689.
- Lee, J.H., Lee, U.S., Jeong, K.U., Seo, Y. A., Park, S. J., Kim, H.Y.** (2010). Preparation and Characterization of Poly(vinyl alcohol) Nanofiber Mats Crosslinked with Blocked Isocyanate Prepolymer, *Polymer International*, 59(12), 1683–1689.

- Li, H., Gao, J., Shang, Y., Hua, Y., Ye, M., Yang, Z., Ou, C., Chen, M.** (2018). Folic Acid-Derived Hydrogel Enhances the Survival and Promotes Therapeutic Efficacy of iPSC Cells for Acute Myocardial Infarction, *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(29), 24459-24468.
- Li,H.,Wang, M., Williams, G. R., Wu, J., Sun, X., Lv, Y., Zhu, L.** (2016). Electrospun gelatin nanofibers loaded with vitamins A and E as antibacterial wound dressing materials, *RSC Advances*,6,50267-50277.
- Li, J., Panc, H., Yed, Q., Shid, Zhanga, C.X., Pan, W.** (2020). Carvedilol-loaded polyvinylpyrrolidone electrospun nanofiber film for sublingual delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58(101726), 1-7.
- Li, X., Muzafar, A. K., Lin, L., Ioannis, S. C.** (2013). Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and ribofavin, *Colloids and surfaces B: Biointerfaces C*, 103, 182-188.
- Liu, K., Li, Y., Tao, L., Xiao, R.** (2018). Preparation and characterization of polyamide 6 fibre based on a phosphorus-containing flame retardant, *RSC Advances*, 8, 9261–9271.
- Llorens, E., J. del Valle, L., Díaz, A., Casas, M. T., Puiggali, J.** (2013). Polylactide Nanofibers Loaded with Vitamin B6 and Polyphenols as Bioactive Platform for Tissue Engineering, *Macromolecular Research*, 21(7),775-787.
- Luu, Y., Kim, K., Hsiao, B. S., Chu, B., Hadjiargyrou, M.** (2003). Development of a nanostructured DNA delivery scaffold via electrospinning of PLGA and PLA-PEG block copolymers, *Journal of Control Release*, 89, 341–353.
- Madhaiyan, K., Sridhar, R., Sundarrajan, S., Venugopal, J.R., Ramakrishna, S.** (2013). Vitamin B12 loaded polycaprolactone nanofibers: a novel transdermal route for the water soluble energy supplement delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 444(1-2), 70-76.
- Madziva, H., Kailasapathy, K.,Phillips, M.** (2005). Alginate–pectin microcapsules as a potential for folic acid delivery in foods, *Journal of Microencapsulation*, 22(4), 343–351.
- Manatunga, D. C., Godakanda, V. U., Herath, H. M., Silva, R. M., Yeh, C., Chen, J., Silva, A. A. A., Rajapaksha, S., Nilmini, R., Silva, K. M.** (2020). Nanofibrous cosmetic face mask for transdermal delivery of nano gold: synthesis, characterization, release and zebra fish employed toxicity studies, *Royal Society Open Science*, 7(9), 201266-201280.
- Manuel, C. B. J., Luis Jesús, V. G., Aracely, S. M.** (2016). Electrospinning for Drug Delivery Systems: Drug Incorporation Techniques, Electrospinning - Material, Techniques, and Biomedical Applications. Intech.
- Maslakci, N., Ulusoy, S., Uygun, E., Çevikbaş, H., Oksuz, L., Can, H. K. Oksuz, A. U.** (2016). Ibuprofen and acetylsalicylic acid loaded electrospun PVP-dextran nanofiber mats for biomedical applications, *Polymer Bulletin*, 74(8), 3283-3299

- Mehanna, M. M., Alwattar, J. K., Habchi, R.** (2020). Electrohydrodynamic atomization, a promising avenue for fast-dissolving drug delivery system: Lessons from tadalafil-loaded composite nanofibers, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(1), 033-045.
- 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* 510(1), 48-56.
- Miroğlu, Y. Y., Diraman, E., Eren, Z.** (2011). Telomer ve Telomeraz, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 4(2), 41-48.
- Mohammadian, F., & Eatemadi, A.** (2017). Drug loading and delivery using nanofibers scaffolds, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 45(5), 881-888.
- Mohiti-Asli, M., Lobo, E. G.** (2016). Wound Healing Biomaterials. M. S. Agren (Ed.), *Nanofibrous smart bandages for wound care*.(Vol. 2, pp 483-499). Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781782424567000234?via%3Dihub>.
- Naik, A., Kalia, Y. N., Guy, R. H.** (2000). Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function, *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 3(9), 318–325.
- Nair, R. S., Morris, A., Billa, N., Leong, C.** (2019). An Evaluation of Curcumin-Encapsulated Chitosan Nanoparticles for Transdermal Delivery, *American Association of Pharmaceutical Science and Technology*, 20(2), 69-82.
- Naqvi, S. M., Vedicherla, S., Gansau, J., McIntyre, T., Doherty, M., and Buckley, C. T.** “Living Cell Factories”- Electrospayed Microcapsules and Microcarriers for Minimally Invasive Delivery, Electrospayed Injectable Microcapsules and Microcarriers, *Advanced Materials*.
- N'Da, D. D.** (2014). Prodrug Strategies for Enhancing the Percutaneous Absorption of Drugs, *Molecules*, 19(12), 20780-20807.
- Nematpour, N., Farhadian, N., Ebrahimi, Elham, K. S., Seyedi, A., Khaledian, S., Shahlaei, M., Moradi, S.** (2020). Sustained release nanofibrous composite patch for transdermal antibiotic delivery, *Colloids and Surfaces A*, 586, 124267.
- Nokhasteh, S., Molavi, A. M., Khorsand-Ghayeni, M., Sadeghi-Avalshahr, A.** (2020). Preparation of PVA/Chitosan samples by electrospinning and film casting methods and evaluating the effect of surface morphology on their antibacterial behavior, *Materials Research Express*, 7(015401), 1-10.
- Off, M. K., Steindal, A. E., Porojnicu, A. C., Juzeniene, A., Vorobey, A., Johnsson, A., Moan, J.** (2005). Ultraviolet photodegradation of folic acid, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 80(1), 47–55.

- Okur, N., Saricam, C.,Gocek, I., Kalav, B., Sahin, U. K.** (2019). Functionalized polyvinyl alcohol nanofiber webs containing b–cyclodextrin/ Vitamin C inclusion complex, *Journal of Industrial Textiles*, 0(0) 1–13.
- Opanasopit, P., Silaon, W., Rojanarat, T., Ngawhirunpat, T.** (2013). Fabrication and properties of capsicum extract-loaded PVA and CA nanofiber patches, *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(5), 1140–1147.
- Paarakh M. P., Jose, P. A., Setty, C. M., Christoper, G. V. P.** (2018). Release Kinetics-Concepts and Applications, *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 8, 12-20.
- Pagano, C., Perioli, L., Latterini, L., Nocchetti, M., Ceccarini, M. R., Marani, M., Ramella D., Ricci, M.** (2019). Folic acid-layered double hydroxides hybrids in skin formulations: Technological, photochemical and in vitro cytotoxicity on human keratinocytes and fibroblasts, *Applied Clay Science*, 168, 382-395.
- Pamunuwa, G., Anjalee, N., Kukulewa, D., Edirisinghe, C., Shakoor, F., Karunaratne, D. N.** (2020). Tailoring of release properties of folic acid encapsulated nanoparticles via changing alginate and pectin composition in the matrix, *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 1(100008), 1-38.
- Pant, H. R., Bajgai, M. P., Yi, C., Nirmala, R., Nam, K. T., Baek, W., Kim, H. Y.** (2010). Effect of successive electrospinning and the strength of hydrogen bond on the morphology of electrospun nylon-6 nanofibers, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 370(1-3), 87–94.
- Parın, F. N., Şen, İ., Yıldırım, K.,** Pamuk Lifindeki Hasar Seviyesinin FT-IR Cihazı Kullanarak Tespit Edilebilirliği, 6. Uluslararası Lif ve Polimer Araştırmaları Sempozyumu, 2020, Bursa, Türkiye.
- Parin, F. N., Terzioglu, P., Sicak, Y., Yildirim, K., Ozturk, M.** (2021). Pine honey–loaded electrospun poly (vinyl alcohol)/gelatin nanofibers with antioxidant properties, *The Journal of The Textile Institute*, <https://doi.org/10.1080/00405000.2020.1773199>.
- Pasinlioğlu, B.,** *Mikroiğneleme ve Kupa Tedavisinin Birlikte Kullanımının Cilt Üzerindeki Etkilerinin Sadece Mikroiğneleme Tedavisi ile Karşılaştırılması.* (Doktora tezi). Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara.
- Peltonen, L., Valo, H., Kolakovic, R., Laaksonen, T., Hirvonen, J.**(2010). Electrospaying, spray drying and related techniques for production and formulation of drug nanoparticles, *Expert Opinion of Drug Delivery*, 7(6), 705-719.
- Pereira, A.G. B., Fajardo, A. R., Gerola, A. P.,Rodrigues, J. H. S., Nakamura, C. V.,Muniz, E. C., Hsieh, Y. L.** (2020). First report of electrospun cellulose acetate nanofibers mats with chitin and chitosan nanowhiskers: Fabrication, characterization, and antibacterial activity, *Carbohydrate Polymers*, 250(116954), 1-9.

- Pérez-Masiá, R., López-Nicolás, R., Periago, M. J., Ros, G., Lagaron, J.M., López-Rubio, A.** (2015). Encapsulation of folic acid in food hydrocolloids through nanospray drying and electrospraying for nutraceutical applications, *Food Chemistry*, 168, 124-133.
- Perez-Puyana, V., Jiménez-Rosado, M., Romero, A., Guerre, A.** (2018). Development of PVA/gelatin nanofibrous scaffolds for Tissue Engineering via electrospraying, *Materials Research Express*, 5(3), 035401.
- Pinto, M. C. E., Silva, D. D., Gomes, A. L. A., Leite, V. S. A., Moraes, A. R. F., Novais, R. F., Tronto, J., Pinto, F. G.** (2019). Film based on magnesium impregnated biochar/cellulose acetate for phosphorus adsorption from aqueous solution, *RSC Advances*, 9, 5620-5627.
- Prausnitz, M. R., & Langer, R.**(2008). Transdermal drug delivery, *Nature biotechnology*, 26(11), 1261-1268.
- Qomariyah, L., Widiyastuti, W., Kusdianto, K., Nurtono, T., Anggoro, D., Winardi, S.** (2020). Rapid electrospray synthesis and photocatalytic activities inhibition by ZnO–SiO₂ composite particles, *Chemical Papers*, 74, 4115–4123.
- Radacsi, N., Campos, F. D., Chisholm, C. R. I., Giapis, K. P.** (2018). Spontaneous formation of nanoparticles on electrospun nanofibres, *Nature Communications*, 9(4740), 1-8.
- Rafiq, M., Hussain, T., Abid, S., Nazir, A., Masood, R.** (2018). Development of Sodium Alginate/PVA Antibacterial Nanofibers by the 2 Incorporation of Essential Oils, *Material Research Express* 5(3), 0350077.
- Rahmani, M., Bidgoli, S. A., Rezayat, S. M.** (2017). Electrospun Polymeric Nanofibers for Transdermal Drug Delivery, *Nanomaterial Journal*, 4(2), 61-70.
- Rezaei, S., Valipouri, A., Ravandi, S. A. H., Kouhi, M., Mobarakeh, L. G.** (2019). Fabrication, characterization, and drug release study of vitamin C–loaded alginate/polyethylene oxide nanofibers for the treatment of a skin disorder, *Polymers for Advanced Technology*, 30(9), 2447-2457.
- Reynolds, E. H.** (2002). Folic acid, ageing, depression, and dementia, *British Medical Journal*, 324(7352), 1512-1515.
- Roehm, N. W., Rodgers, G. H., Hatfield, S. M., Glasebrook, A. L.** (1991). An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt XTT. *J Immunology Methods*, 142(2), 257-65.
- Rosdi, N. H., Mohd Kanafi, N., Abdul Rahman, N.** (2018). Preparation and Thermal Properties of Cellulose Acetate/ Polystyrene Blend Nanofibers via Electrospinning Technique, *Pertanika Journal of Science and Technology*, 26(3), 979-990.
- Raouf, A. L. M., Hammud, K. K., Mohammed, J. M., Al- Dulimy, E. M. K.** (2014). Qualitative and Quantitative Determination of Folic acid in Tablets by FTIR Spectroscopy, *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 3(3), 773-780.

- Rostami, R., Zarrebini, M., Mandegari, M., Mostofinejad, D., Abtahi, S. M.** (2020). A review on performance of polyester fibers in alkaline and cementitious composites environments, *Construction and Building Materials*, 241, 117998.
- Rramaswamy, R., Mani, G., Venkatachalam, S., Venkata, R. Y., Lavanya, J. S., Choi, E. Y.** (2018). Tetrahydro curcumin loaded PCL-PEG electrospun transdermal nanofiber patch: Preparation, characterization, and in vitro diffusion evaluations, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44,342-348.
- Ru-yin, M., & Dang-sheng, X.** (2008). Synthesis and properties of physically crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogels, *Journal of China University of Mining & Technology*, 18(2), 0271–0274.
- Rychter, M., Baranowska-Korczyk, A., Milanowski, B., Jarek, M., Maciejewska, B. M., Coy, E. L., Lulek, J.** (2018). Cilostazol-Loaded Poly(ϵ -Caprolactone) Electrospun Drug Delivery System for Cardiovascular Applications, *Pharmaceutical Research*, 35(32), 2-20.
- Rodrigues, F., Cadiz-Gurrea, M. L., Nunes, M. A. Pinto, D., Vinha, A. F. Linares, I. B., Beatriz, M., Oliveira, P. P., Carretero, A. S.** (2018). Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications, Cosmetics. In C. Galanakis (Ed), *Cosmetics*, (1st ed., Vol. 12, pp.393-427). USA: Woodhead Publishing.
- Rucker, R. B.** (2007). *Handbook of Vitamins*Newyork: CRC Press.
- Rzayev, Z. M.O., Bunyatova, U., Şimnullek, M.** (2017). Multifunctional colloidal nanofiber composites including dextran and folic acid as electro-active platforms, *Carbohydrate Polymers*, 166, 83-92.
- Safaeijavan R., Soleimani, M., Divsalar, A., Eidi, A., Ardeshiryajimi, A.** (2014). Biological behavior study of gelatin coated PCL nanofibrous electrospun scaffolds using fibroblasts, *Journal of Paramedical Sciences*, 5(1), 2008-4978.
- Sajkiewicz, P. & Kolbuk, D.** (2014). Electrospinning of gelatin for tissue engineering – molecular conformation as one of the overlooked problems, *Journal of Biomaterials Science*, 25(18), 2009-2022.
- Sang, Q.,Williams, G. R., Wu, H.,Liu, K., Li, H., Zhu, L.** (2017). Electrospun gelatin/sodium bicarbonate and poly(lactide-co- ϵ caprolactone)/sodium bicarbonate nanofibers as drug delivery systems, *Materials Science & Engineering C*, 81,359-365.
- Sangnim, T., Limmatvapirat, S., Nunthani, J., Sriamornsak, P., Sittikijyothin, W., Wannachaiyasit, S., Huanbutt, K.** (2018). Design and characterization of clindamycin-loaded nanofiber patches composed of polyvinyl alcohol and tamarind seed gum and fabricated by electrohydrodynamic atomization, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(5), 450–458.
- Santosa, A. E., Santos, F. V., Freitas, K. M., Santos Pimenta, L. P., Andrade, L. O., Marinho, T. A., Avelar, G. F., Silva, A. B., Ferreir, R. V.** (2020). Cellulose acetate nanofibers loaded with crude annatto extract:

- Preparation, characterization, and in vivo evaluation for potential wound healing applications, *Materials Science & Engineering C*, 118(111322), 1-13.
- Sengor, M., Ozgun, A., Corapcioglu, G., Ipekoglu, M., Garipcan, B., Ersoy, N., Altintas, S.** (2018). Core-shell PVA/gelatin nanofibrous scaffolds using co-solvent, aqueous electrospinning: Toward a green approach, *Journal of Applied Polymer Science*, 135(32), 46582-46589.
- Schmatz, D. A., Costa, J. A. V., Morais, M. G.** (2019). A novel nanocomposite for food packaging developed by electrospinning and electrospraying, *Food Packaging and Shelf Life*, 20, 100314.
- Schmatz, D. A., Mastrantonio, S. D. J., Costa, J. A. V., Morais, M. G.** (2019). Encapsulation of Phycocyanin By Electrospraying: A Promising Approach For The Protection Of Sensitive Compounds, *Food and Bioproducts Processing*, 119, 206-215.
- Schmid-Wendtner, M. H., & Korting H.C.** (2006). The Ph of tHE skin surface and its impact on the barrier function, *Skin Pharmacology and Physiology*, 19, 296-302.
- Shaikh, H. K., Kshirsagar, R.V., Patil, S. G.** (2015). Mathematical Models For Drug Release Characterization, *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 4, 324-338.
- Sharma, R, Singh, H, Joshi, M, Sharma, A, Garg, T, Goyal, A. K.** (2014). Recent advances in polymeric electrospun nanofibers for drug delivery, *Critical Reviews in Therapeutic drug Carrier Systems*, 31(3), 187e217.
- Sharma, A., Gupta, A., Rath, G., Goyal, A., Mathura, R. B., Dhakate, S. R.** (2013). Electrospun composite nanofiber-based transmucosal patch for anti-diabetic drug delivery, *Journal of Materials Chemistry B*, 1(27), 3410-3418.
- Sheng, X., Fan, L., He, C., Zhang, K., Mo, X., Wang, H.** (2013). Vitamin E-loaded silk fibroin nanofibrous mats fabricated by green process for skin care application, *International Journal of Biological Macromolecules*, 56, 49-56.
- Sheshala, R., Anuar, N. K., Samah, N. H. A., Wong T. W.** (2019). *In Vitro* Drug Dissolution/Permeation Testing of Nanocarriers for Skin Application: a Comprehensive Review, *AAPS Pharmaceuticals Science and Technology*, 20(5), 1-28.
- Shi, H., Xin, J. H.** (2007). Cosmetic Textiles: Concepts, Application and Prospect, In: *Proceeding of the 9th Asia Textile Conference*.
- Shitole, A. A., Raut, P.W., Sharma, N., Giram, P., Khandwekar, A. P., Garnaik, B.** (2019) Electrospun polycaprolactone/hydroxyapatite/ZnO nanofibers as potential biomaterials for bone tissue regeneration, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30(51), 2-17.
- Shivakumara, L. R., Demappa, T.** (2019). Synthesis and Swelling Behavior of Sodium Alginate/Poly(vinyl alcohol) Hydrogels, *Turkish Journal of Pharmacy Science*, 16(3), 252-260.

- Shrestha, A. K., Arcot, J., Paterson, J.L.** (2003). Edible coating materials-their properties and use in the fortification of rice with folic acid, *Food Research International*, 36(9-10), 921–928.
- Simancas-Herbada, R., Fernández-Carballido, A., Aparicio-Blanco, J., Slowing, K., Rubio-Retama, J., López-Cabarcos, E., Torres-Suárez, A.** (2020). Controlled Release of Highly Hydrophilic Drugs from Novel Poly(Magnesium Acrylate) Matrix Tablets, *Pharmaceutics*, 12(2), 174-189.
- Singh, M. K., Varun, V. K., Behera, B. K.** (2011). Cosmetotextiles: State of Art, *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, 19(87), 27-33.
- Soares, G. O. N., Machado, R. R. L., Diniz, M. M., Silva, A. B.** (2020). Electrospun progesterone-loaded cellulose acetate nanofibers and their drug sustained-release profiles, *Polymer Engineering and Science*, 60(12), 3231-3243.
- Song, J.& Shen, X. F. Q.** (2016). Daidzein-loaded nanostructured lipid carriers-PLGA nanofibers for transdermal delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 501(1–2), 245-252.
- Song, W., Yu, X., Markel, D. C., Shi, T., Ren, W.**(2013). Coaxial PCL/PVA electrospun nanofibers: osseointegration enhancer and controlled drug release device, *Biofabrication* 5(3), 035006-035017.
- Sridhar, R., Ramakrishna, S.** (2013). Electrospayed nanoparticles for drug delivery and pharmaceutical applications, *Biomaterials*, 3(3), e24281.
- Sriyanti, I., Edikresnha, D., Rahma, A., Munir, M. M., Rachmawati, H., Khairurrijal, K.** (2018). Mangosteen pericarp extract embedded in electrospun PVP nanofiber mats: physicochemical properties and release mechanism of α -mangostin, *International Journal of Nanomedicine*, 13, 4927–4941.
- Su W.,& Hsu, M.** (2020). Nanofiber Mask Fabrication by Electrospun and Its Application, *Journal of Physics: Conference Series*, 1637, 012102.
- Sukhramani P. S., Sukhramani P. S., Tirthani, S. R., Desai, S. A., Suthar, M. P.** (2011). Biological cytotoxicity evaluation of spiro(azetidine-2, 3'-indole)-2', 4(1'H)- dione derivatives for anti-lung and anti-breast cancer activity, *Der Pharmacia Lettre*, 3(5), 236-243.
- Sukhwinder, K. B., Ran, D.,Lekesiz, H., Celik Bedeloglu A., Ko, J., Chob, Y., Aytac, Z., Uyar, T., Jun, M., Ramalingam, M.**(2017). Design and fabrication of auxetic PCL nanofiber membranes for biomedical applications, *Materials Science & Engineering C*, 81, 334-340.
- Surucu, S. & Sasmazel, H. T.** (2016). Development of core-shell coaxially electrospun composite PCL/chitosan scaffolds, *International Journal of Biological Macromolecules*, 92, 321–328.
- Spinks, G. M., Lee, C. K., Wallace, G. G., Kim, S. I., Kim, S. J.** (2006). Swelling Behavior of Chitosan Hydrogels in Ionic Liquid-Water Binary Systems, *Langmuir*, 22(22), 9375-9379.

- Stoleru, E., Munteanu, S. B., Dumitriu, R. P., Coroaba, A., Drobotă, M., Zemljic, L. F., Pricope, G. M., Vasile, C.** (2016). Polyethylene materials with multifunctional surface properties by electrospaying chitosan/vitamin E formulation destined to biomedical and food packaging applications, *Iran Polymer Journal*, 25(4), 295-307.
- Şen, T.** (2016). Deri Yaşlanması ve Antioksidanların Önemi, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 40(1), 36-53.
- Şimşek, M., Rzyayev, Z. M. O., Bunyatova, U., Khalilova, S., Türk, M.** (2016). Multifunctional Electrospun Biocompatible Nanofiber Composites from Water Dispersion Blends of Folic Acid Conjugated PVP/Dextran/ODA-MMT Nanocomposites and Their Responses to Vero cells, *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 44(4), 441–450.
- Taepaiboon, P., Rungsardthong, U., Supaphol, P.** (2006). Drug-loaded electrospun mats of poly(vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs, *Nanotechnology Institute of Physics Publishing*, 17(9), 2317–2329.
- Taepaiboon, P., Rungsardthong, U., Supaphol, P.** (2007). Vitamin-loaded electrospun cellulose acetate nanofiber mats as transdermal and dermal therapeutic agents of vitamin A acid and vitamin E, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(2), 387–397.
- Tammaro, L., Saturnino, C., Aniello, S., Vigliotta, G., Vittoria, V.** (2015). Polymorphic solidification of Linezolid confined in electrospun PCL fibers for controlled release in topical applications, *International Journal of Pharmaceutics*, 490(1–2), 32-38.
- Tapia-Hernandez, J. A., Del-Toro-Sánchez, C. L., Cinco-Moroyoqui, F. J., Ruiz-Cruz, S., Juárez, J., Castro-Enríquez, D. D., Barreras-Urbina, C. G., Lopez-Ahumada, G. A., Rodríguez-Félix, F.** (2019). Gallic Acid-Loaded Zein Nanoparticles by Electrospaying Process, *Journal of Food Science*, 84(4), 818-831.
- Tegginamata, P., Ravindrachary V., Mahantesha, B. K., Sahanakumar, R., Ramani, R., Kotresh, T. M., Ananth, S.** (2020). CdO nano-particles induced structural, thermal, surface morphological and electrical properties of Nylon-6, *AIP Conference Proceedings*, 2244(070022), 1-4.
- Thakkar, S., More, N., Sharma, D., Kapusetti, G., Kalia, K., Misra, M.** (2019). Fast dissolving electrospun polymeric films of anti-diabetic drug repaglinide: formulation and evaluation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(12), 1921-1930,
- Tort, S., Yıldız, A., Tuğcu-Demiröz, F., Akca, G., Kuzukıran, Ö., Acartürk, F.** (2019). Development and Characterization of Rapid Dissolving Ornidazole Loaded PVP Electrospun Fibers, *Pharmaceutical Development and Technology*, 24(7), 864-873.
- Tran, T., Hernandez, M., Patel, D., Burns, E., Peterman, V., Wu, J.** (2015). Controllable and switchable drug delivery of ibuprofen from

- temperature responsive composite nanofibers, *Nano Convergence*, 2(1), 2-7.
- Tungprapa, S., Puangparn, T., Weerasombut, M., Jangchud, I., Fakum P., Semongkhon, S., Æ Meechaisue, C., Supaphol, P.** (2007). Electrospun cellulose acetate fibers: effect of solvent system on morphology and fiber diameter, *Cellulose* 14, 563–575.
- Uslu, İ., Altaş, A., Aksu, M.L., Gökmeşe, F.** (2009). Nanofibers by electrospinning of nylon 6 doped with boron, *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 37(1), 55-60.
- Varma, M. V. S., Kaushal, A. M., Garg A., Garg, S.** (2004). Factors Affecting Mechanism and Kinetics of Drug Release from Matrix-Based Oral Controlled Drug Delivery Systems, *Journal of Drug Delivery*, 2(1), 43-57.
- Vasanthan, N. & Salem, D.R.** (2001). FTIR Spectroscopic Characterization of Structural Changes in Polyamide-6 Fibers during Annealing and Drawing, *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 39(5), 536–547.
- Vega-Cázarez, C. A., Sánchez-Machado, D. I., López-Cervantes, J.** (2018). *Overview of Electrospun Chitosan Nanofiber Composites for Wound Dressings*, In Chitin-Chitosan - Myriad Functionalities in Science and Technology. Intech.
- Virovska, D., Paneva, D., Manolova, N., Rashkov, I., Karashanova, D.**(2014). Electrospinning/electrospraying vs. electrospinning: A comparative study on the design of poly(L-lactide)/zinc oxide non-woven textile, *Applied Surfaces Sciences*, 311, 842-850.
- Vitchuli, N., Shi, Q., Nowak, J., Kay, K., Caldwell, J. M., Breidt, F., Bourham, M., McCord, M., Zhang, X.** (2011). Multifunctional ZnO/Nylon 6 nanofiber mats by an electrospinning– electrospinning hybrid process for use in protective applications, *Science and Technology of Advances Materials*, 12(5), 1-7.
- Vora, A., Riga, A., Dollimore, D., Alexander, K.**(2004). Thermal Stability Of Folic Acid in The Solid-State, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 75, 709–717.
- Vora, A., Riga, A., Alexander, K.** (2002). Processes to identify the Degradation Mechanism of a Solid Which Appears to Undergo a Complex Reaction: Folic acid, *Instrumentation Science & Technology*, 30(2), 193–203.
- Wagh, P. P.** (2020), To assess the validity of Fourier transform infra-red spectroscopy (FTIR) for identifying polymer composition of spun bonded nonwoven bags, *International Journal of Multidisciplinary and Current Educational Research*, 2(5), 258-265.
- Wang, C., Ma, C., Wu, Z., Liang, H., Yan, P., Song, J., Ma, N., Zhao, Q.** (2015). Bioavailability and Enhanced Anticancer Effect of Curcumin-Loaded Electrospun Nanofiber: In Vitro and In Vivo Study, *Nanoscale Research Letters*, 10(439), 1-10.

- Wang, X., Ding, B., Sun, G., Wang, M., Yu, J.**(2013). Electro-spinning/netting: A strategy for the fabrication of three-dimensional polymer nano-fiber/nets, *Progress in Materials Science* 58(8), 1173–1243.
- Wigertz, K., Svensson, U. K, Jagerstad, M.** (1997). Folate and folate binding protein content in dairy products, *Journal of Dairy Research*,64(2), 239–252.
- Wongkanya, R., Teeranachaideekul, V., Makarasen, A., Chuysinuan, P., Yingyuad, P., Nooeaid, P., Techasakul, S., Chuenchom, L., Dechtrira, D.**(2020). Electrospun poly(lactic acid) nanofiber mats for controlled transdermal delivery of essential oil from Zingiber cassumunar Roxb, *Material Research Express*, 7, 055305.
- Xiao, X., Chen, F., Wei, Q., Wu, N.** (2009). Surface modification of polyester nonwoven fabrics by Al₂O₃ sol–gel coating, *Journal of Coatings Technology and Research*, 6(4), 537-541.
- Xiaobing, S., Qian, X., Shi, X., Jie, L., Niping, Z., Ling, Z.** (2014). Preparation and Transdermal Diffusion Evaluation of the Prazosin Hydrochloride-Loaded Electrospun Poly(vinyl alcohol) Fiber Mats, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 14(7), 5258-5265.
- Xie, J., Lim, L. K., Phua, Y., Hua, J., Wang, C.** (2006). Electrohydrodynamic atomization for biodegradable polymeric particle production, *Journal of Colloid Interface Science*, 302, 103-12.
- Xu, Y., & Hanna, M. A.** (2006). Electro spray encapsulation of water-soluble protein with polylactide. Effects of formulations on morphology, encapsulation efficiency and release profile of particles, *International Journal of Pharmaceutics*, 320(1-2), 30-36.
- Yan, E., Jiang, J., Yang, X., Fan, L., Wang, Y., An, Q., Zhang, Z., Lu, B., Wang, D., Zhang, D.** (2020). pH-sensitive core-shell electrospun nanofibers based on polyvinyl alcohol/ polycaprolactone as a potential drug delivery system for the chemotherapy against cervical cancer, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, 101455.
- Yang, Y., Li, X., Cheng, L., He, S., Zou, J., Chen, F., Zhang, Z.** (2011). Core–sheath structured fibers with pDNA polyplex loadings for the optimal release profile and transfection efficiency as potential tissue engineering scaffolds, *Acta Biomaterialia*, 7, 2533–2543.
- Yanilmaz, M.** (2019). Effect of the Solvent System on the Morphology and Performance of Nylon 6 Nanofibre Membranes, *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, 27(6), 97-101.
- Yıldırım, K., Köstem, A. M., Aydın, N., Tuna, H., Cenan, A.** (2014). Twist Setting Temperature and Time Effects on Morphology of Polyethylene Terephthalate Yarn, *Tekstil ve Konfeksiyon* 24(2), 186-194.
- Yılmaz, F., Celep, G., Tetik, G.** (2016). *Nanofibers in Cosmetics*. Intech.
- Yildiz, A., Atav, R., Kurc, M.** (2019). Production of Polyvinylpyrrolidone Nanowebs Containing Zinc Cyclohexane Mono Carboxylate via Electrospinning and Investigation of Antibacterial Efficiency, *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, 27, 6(138), 91-96.

- Younis, I. R., Stamatakis, M. K., Callery, P. S., Meyer-Stout, P. J.** (2009). Influence of pH on the dissolution of folic acid supplements, *International Journal of Pharmaceutics* 367(1-2), 97–102.
- Zamani, M., Prabhakaran, M. P., Ramakrishna, S.** (2013). Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials, *International Journal of Nanomedicine*, 8(1), 2997–3017.
- Zarandi, M. A., Zahedi, P., Rezaeian, I., Salehpour, A., Gholami, M., Motealleh, B.** (2015). Drug release, cell adhesion and wound healing evaluations of electrospun carboxymethyl chitosan/polyethylene oxide nanofibres containing phenytoin sodium and vitamin C, *Institution of Engineering and Technology and Nanobiotechnology* 9(4), 191–200.
- Zeng, L., An, L., Wu, X.** (2011). Modeling Drug-Carrier Interaction in the Drug Release from Nanocarriers, *Journal of Drug Delivery*, 2011(370308), 1-15.
- Zeybek, B.** (2014). Three dimensional collagen scaffold for skin tissue engineering (Master Thesis). Ege University, Graduate School of Applied and Natural Sciences, İzmir.
- Zhang, H., Zhang, L., Jia, Q., Shi, C., Yang, J.** (2014). Preparation of Porous Nylon 6 Fiber via Electrospinning, *Polymer Engineering and Science*, 55(5), 1133-1141.
- Zhou, J., Romero, G., Rojas, E., Moya, S., Ma, L., Gao, C.** (2010). Folic Acid Modified Poly(lactide-co-glycolide) Nanoparticles, Layer-by-Layer Surface Engineered for Targeted Delivery, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 211(4), 404–411.
- Zhou, L., Zhu, C., Edmonds, L., Yang, H., Cui, W., Li, B.** (2014). Microsol-electrospinning for controlled loading and release of water-soluble drugs in microfibrinous membranes, *RSC Advances*, 4, 43220-43226.
- Zhou, Z., Guo, F., Wang, N., Meng, M., Li, G.** (2018). Dual pH-sensitive supramolecular micelles from star-shaped PDMAEMA based on β -cyclodextrin for drug release, *International Journal of Biological Macromolecules*, 116, 911–919.
- Url-1** <https://www.tech-worm.com/deri-nedir-derinin-yapisi-fonksiyonlari-ve-katmanlari-nelerdir/>). Erişim 18 Ocak 2021.
- Url-2** <https://avesis.istanbul.edu.tr/resume/downloadfile/yozyoy?key=9fb00975-9de7-4046-9c4c-8d09351a42bc>). Erişim 18 Ocak 2021.

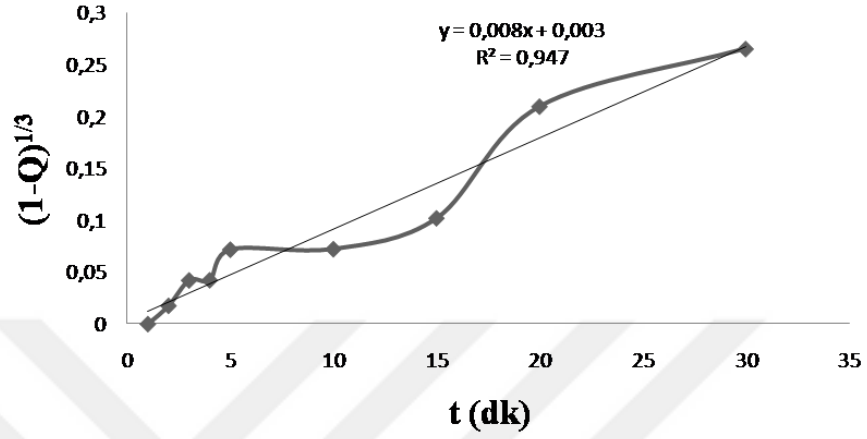
EKLER

EK A:Nanoliflerin en uygun matematiksel modelleri.

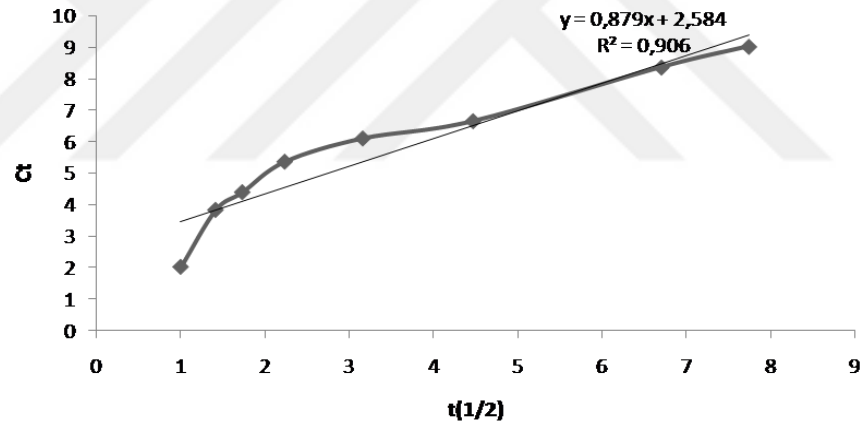
EK B:Nanoliflerin UV-VIS salım değerleri.



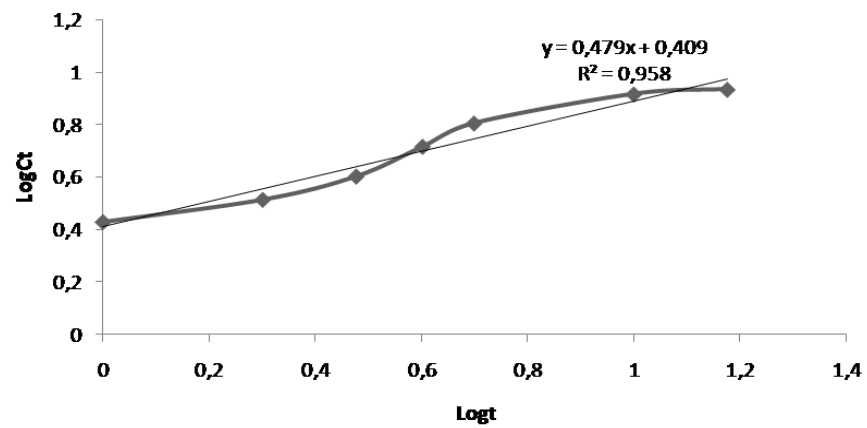
EK A



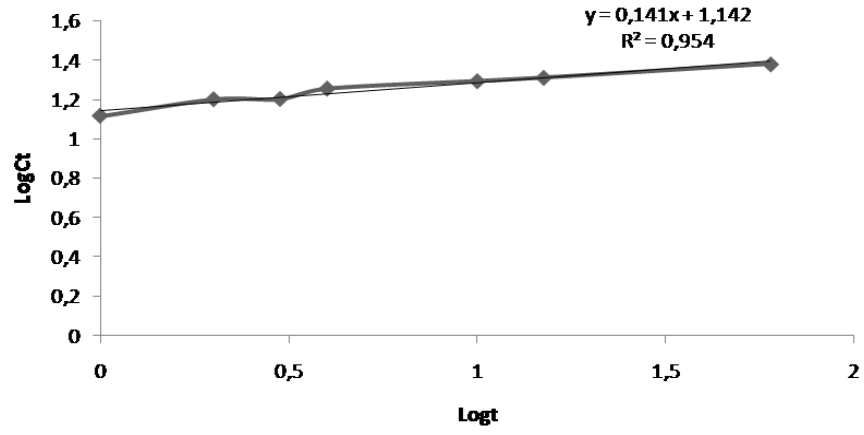
Şekil A.1 : PVA-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Hixson-Crowell kinetik modeli.



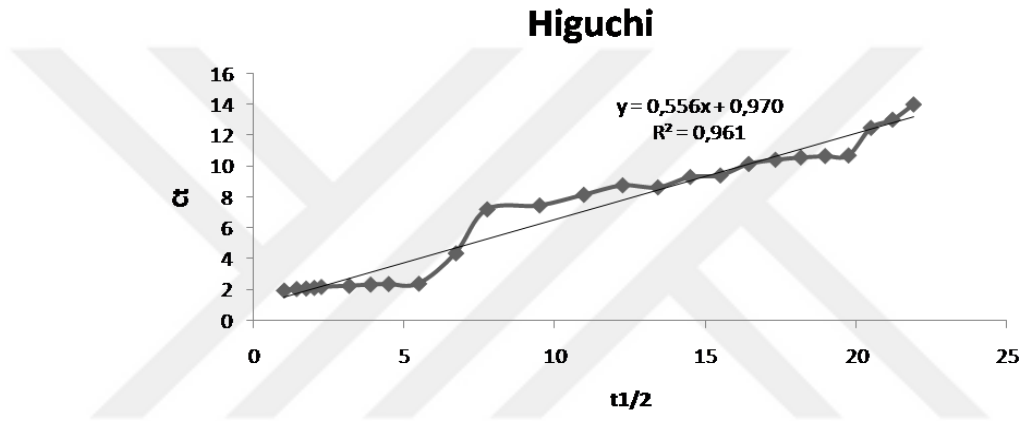
Şekil A.2 : PVA-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.



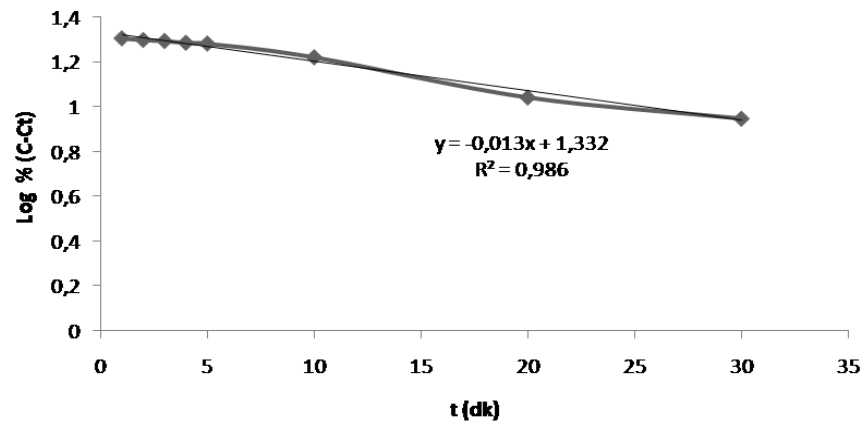
Şekil A.3 : PVA-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



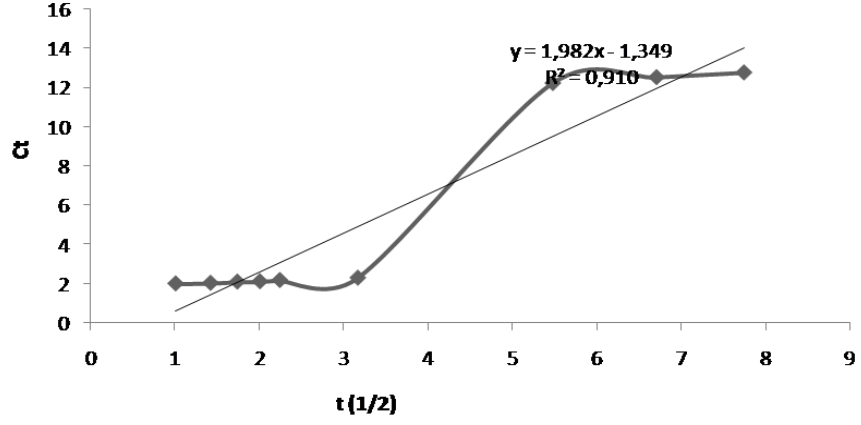
Şekil A.4 : PVA-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



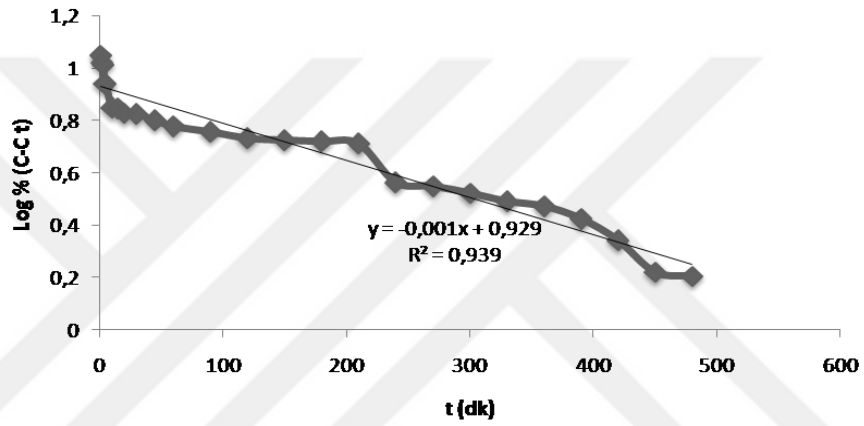
Şekil A.5 : Gel-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.



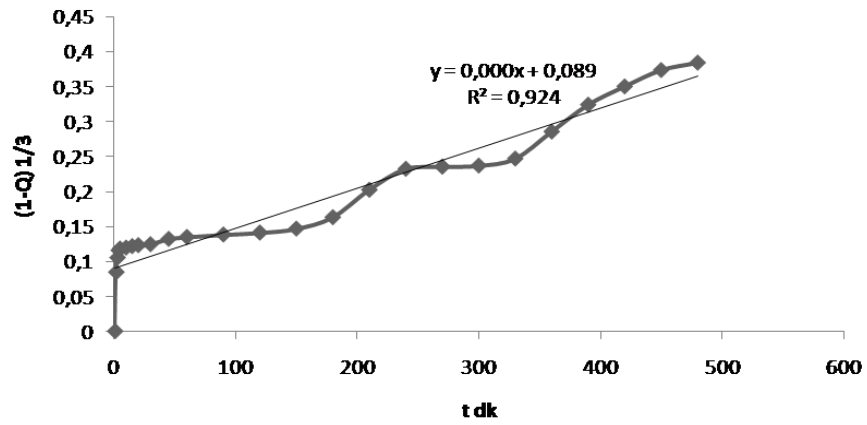
Şekil A.6 : Gel-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



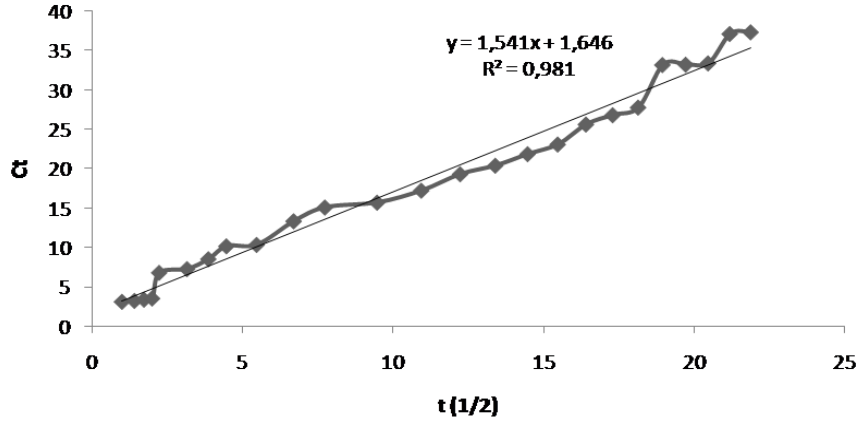
Şekil A.7 : PVP-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli.



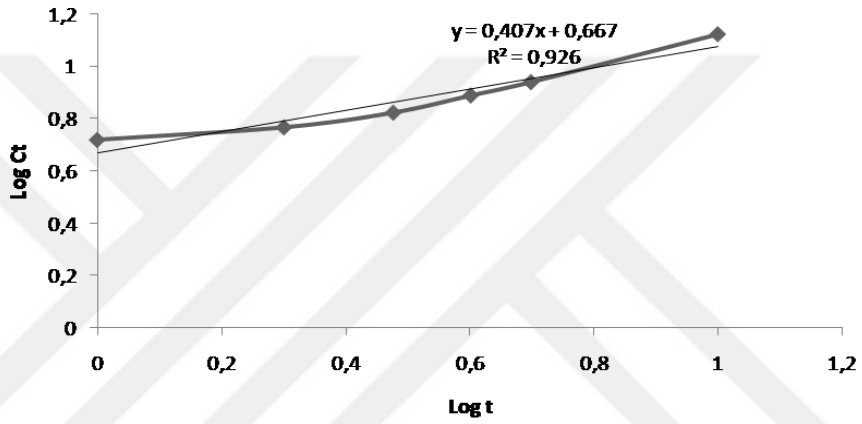
Şekil A.8 : PVP-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



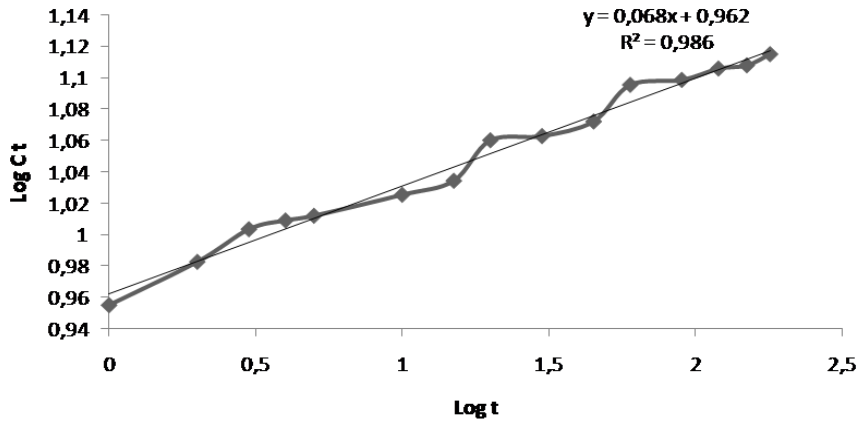
Şekil A.9 : PVP-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Hixson-Crowell kinetik modeli.



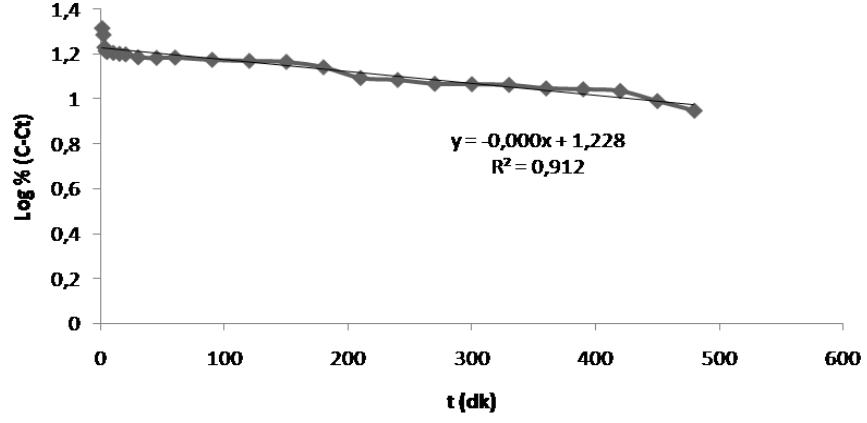
Şekil A.10 : PCL-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.



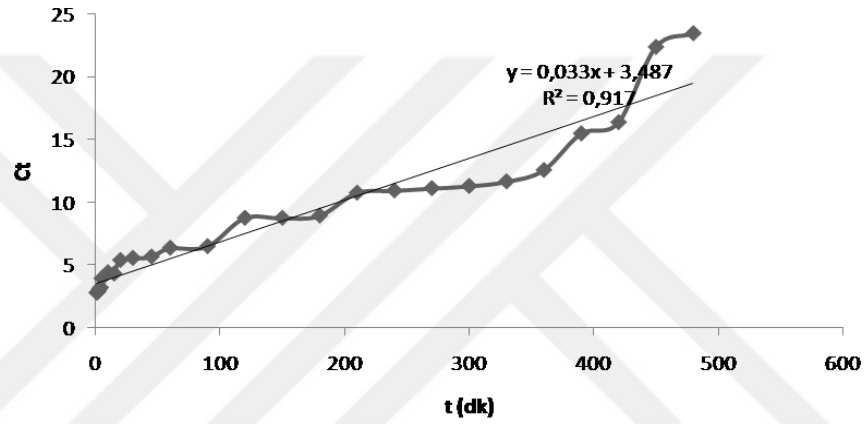
Şekil A.11 : PCL-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



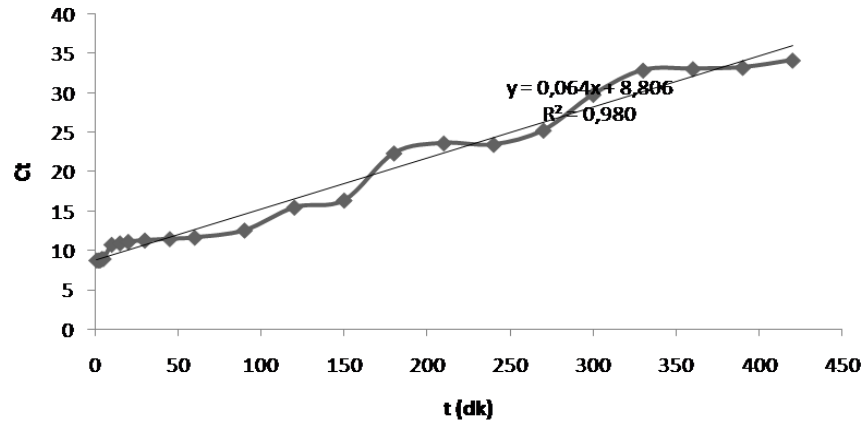
Şekil A.12 : PCL-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



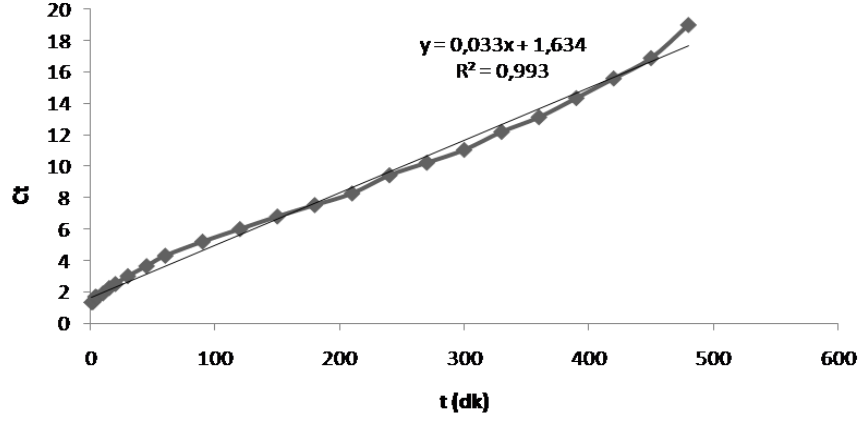
Şekil A.13 : PA-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



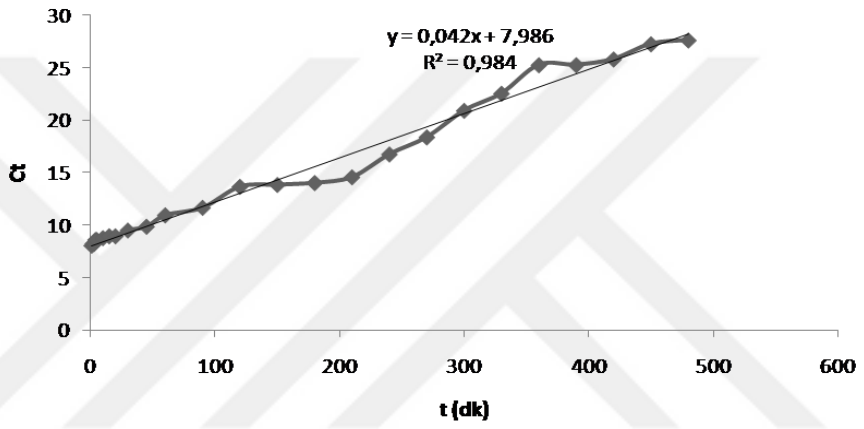
Şekil A.14 : PA-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Sıfırncı dereceden kinetik modeli.



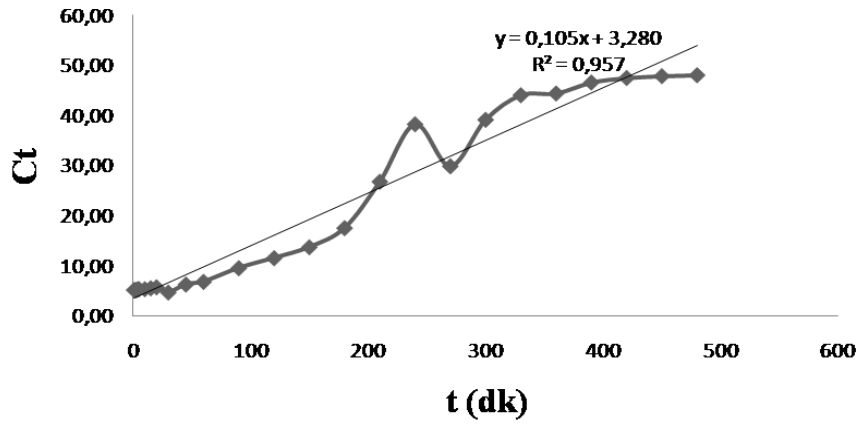
Şekil A.15 : PA-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Sıfırncı dereceden kinetik modeli.



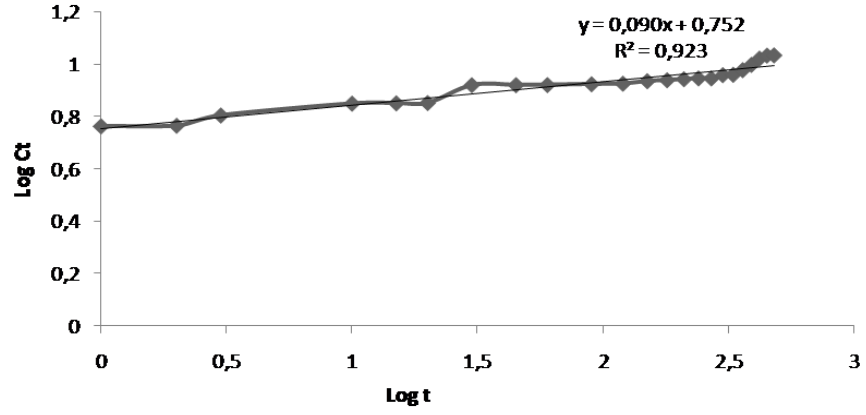
Şekil A.16 : CA-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Sıfırncı dereceden kinetik modeli.



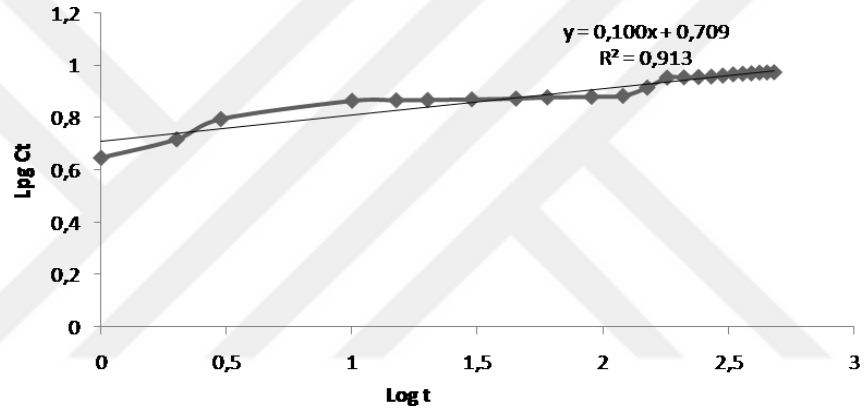
Şekil A.17 : CA-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Sıfırncı dereceden kinetik modeli.



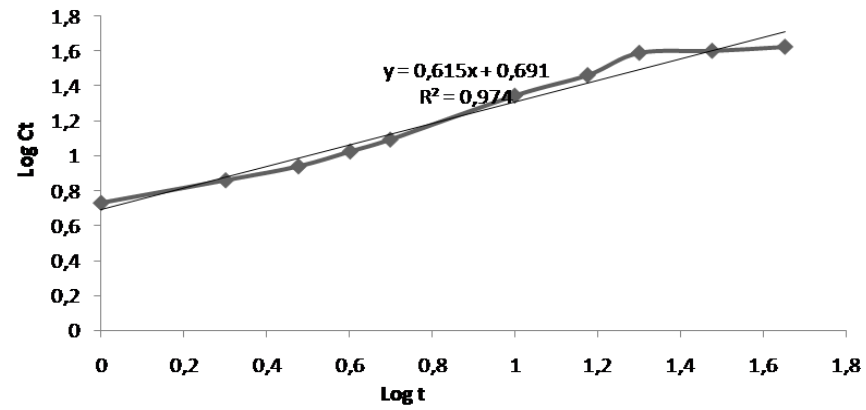
Şekil A.18 : CA-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Sıfırncı dereceden kinetik modeli.



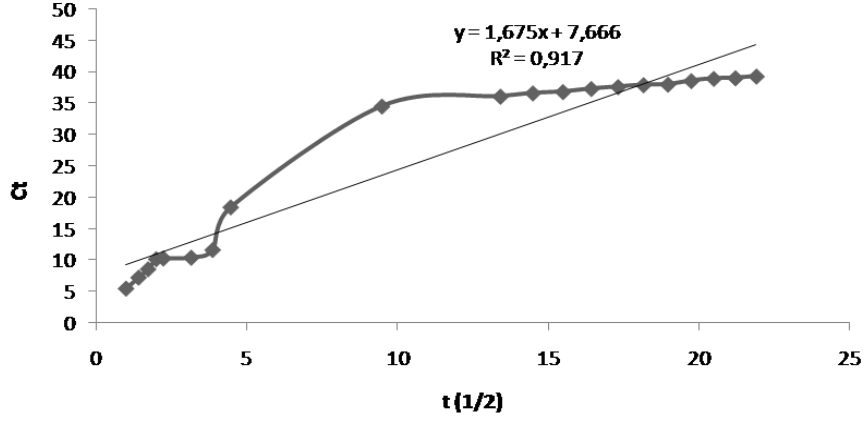
Şekil A.19 : PVA-PVP-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



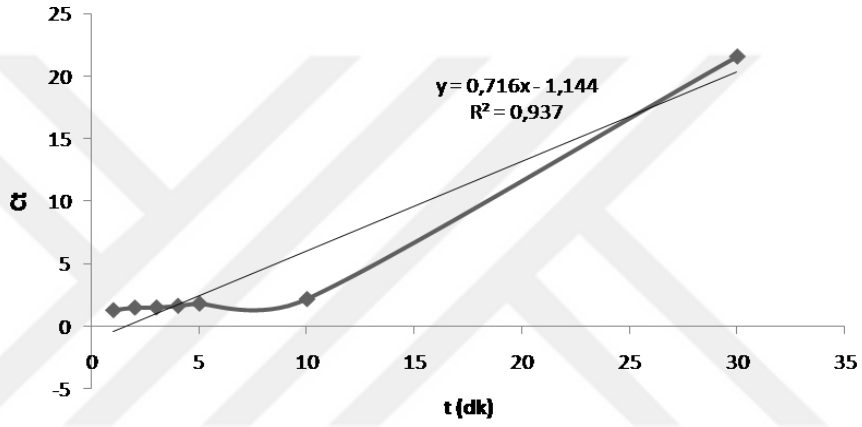
Şekil A.20 : PVA-PVP-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



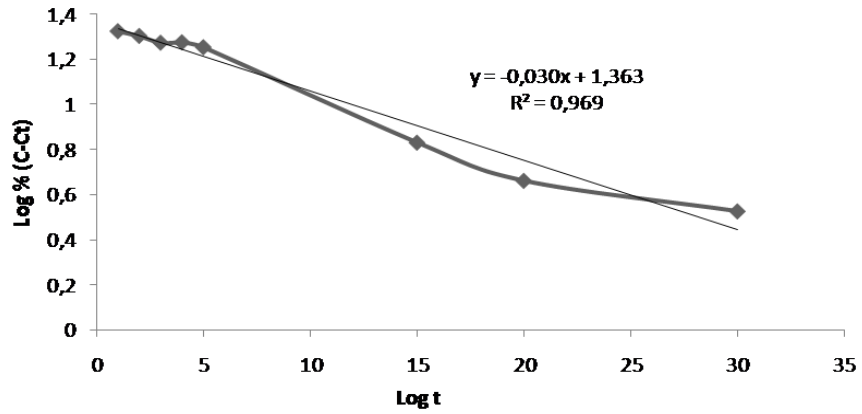
Şekil A.21 : PVA-Gel-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



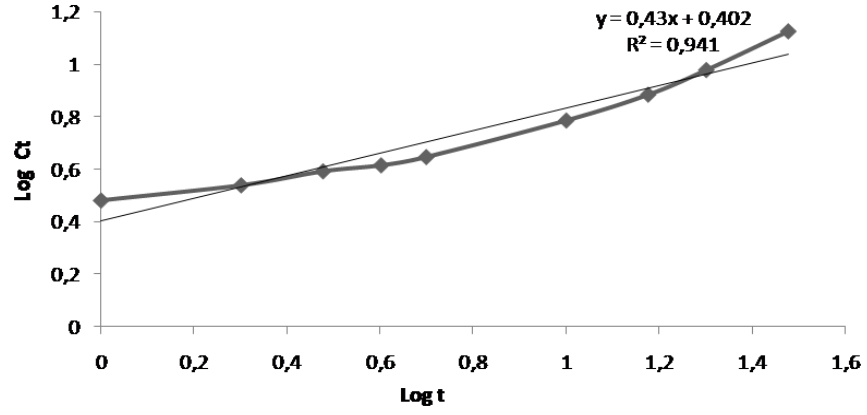
Şekil A.22 : PVA-Gel-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.



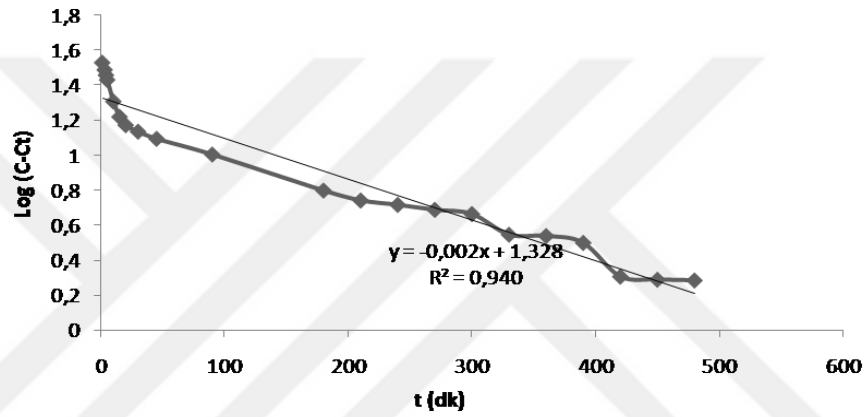
Şekil A.23 : PVA-Gel-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Sıfırıncı dereceden kinetik modeli.



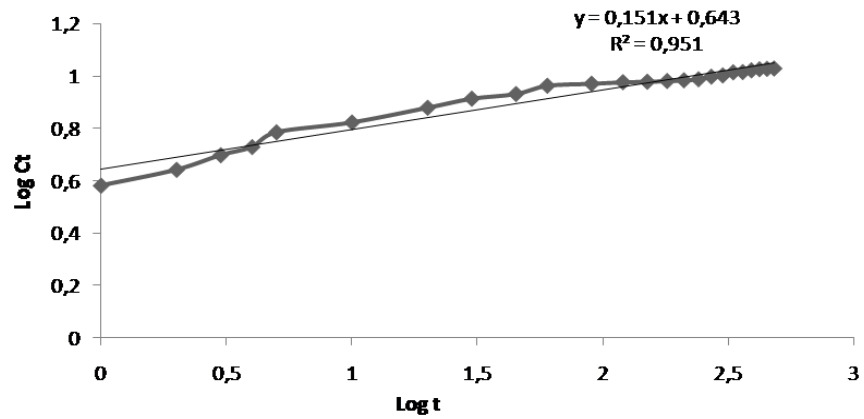
Şekil A.24 : PVA-Gel-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



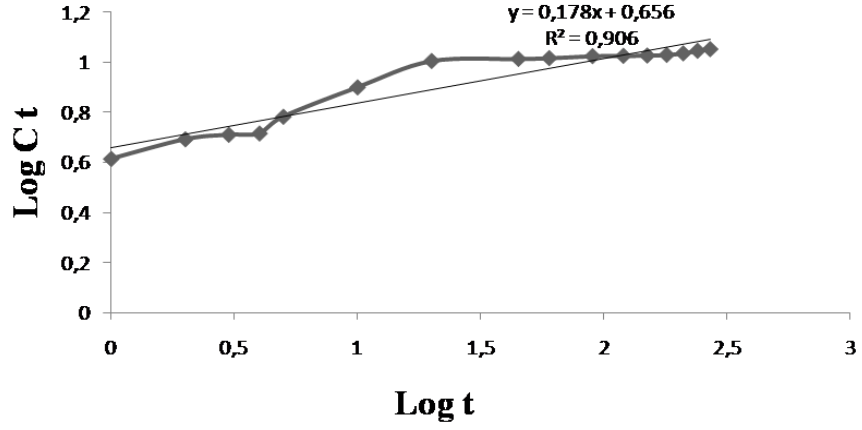
Şekil A.25 : PVA-Kit-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



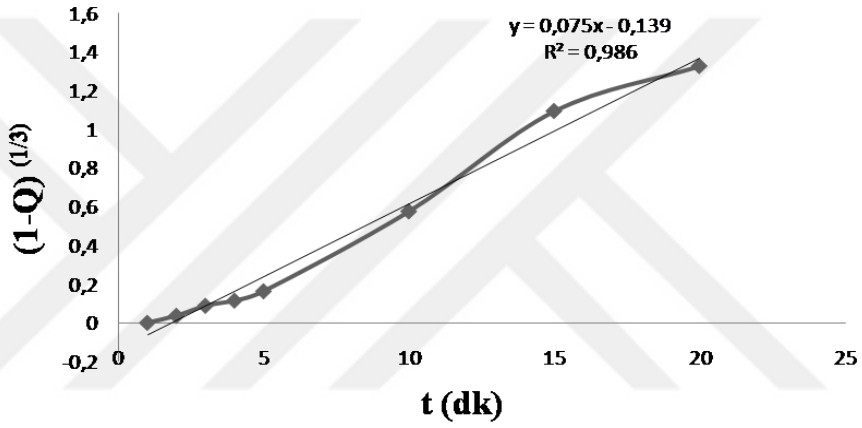
Şekil A.26 : PVA-Kit-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli.



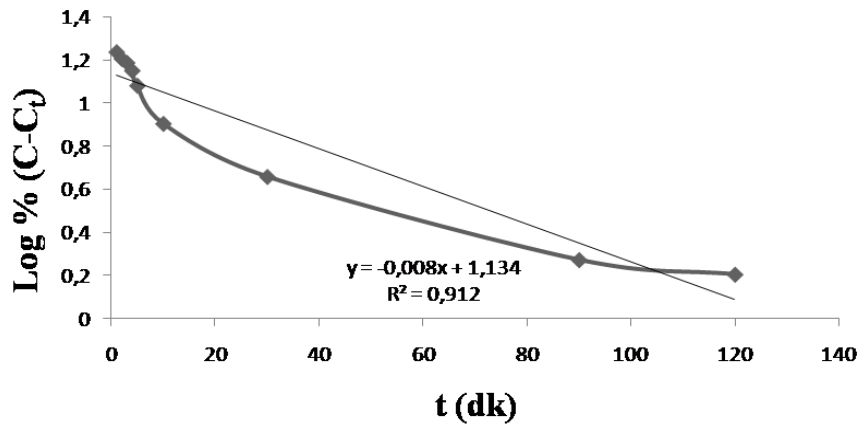
Şekil A.27 : PVA-Alg-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



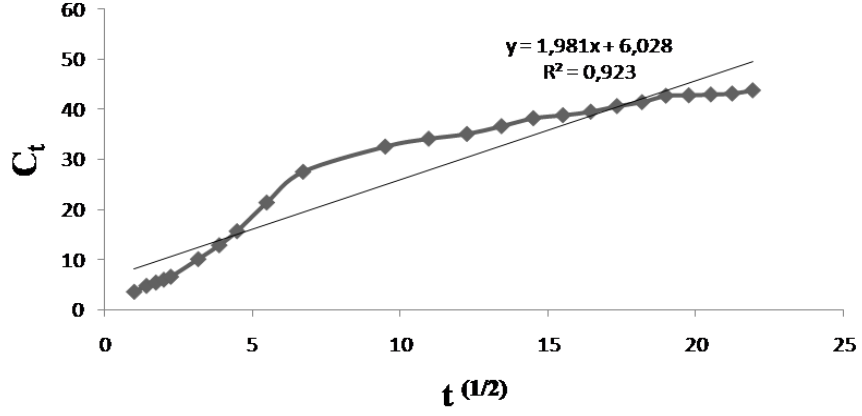
Şekil A.28 : PVA-Alg-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



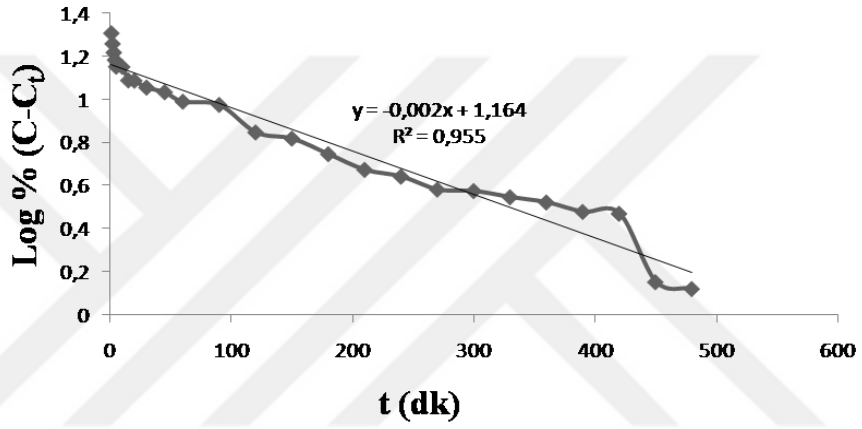
Şekil A.29 : PVA-Alg-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Hixson-Crowell kinetik modeli.



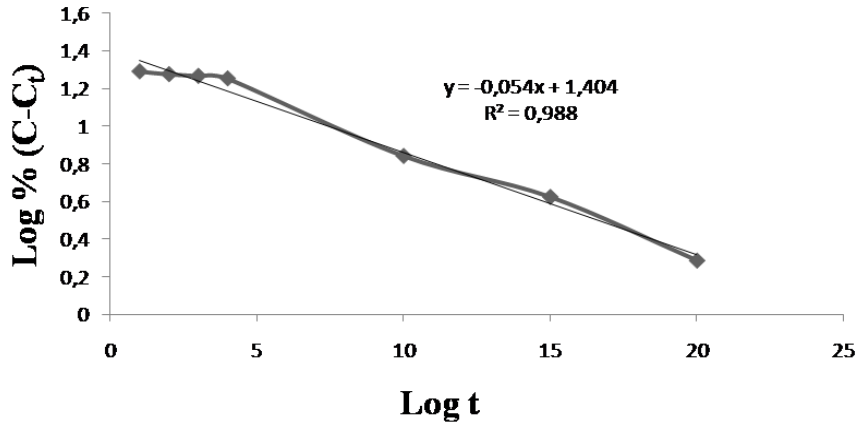
Şekil A.30 : PVA-Alg-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



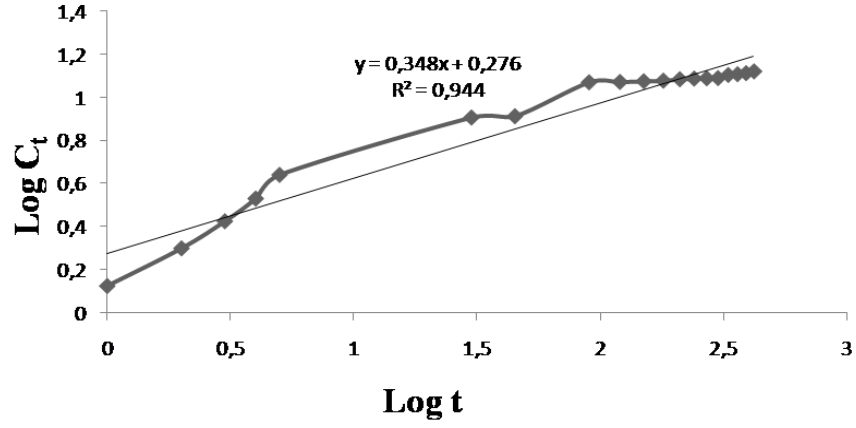
Şekil A.31 : PVA-Gel-Kit-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli.



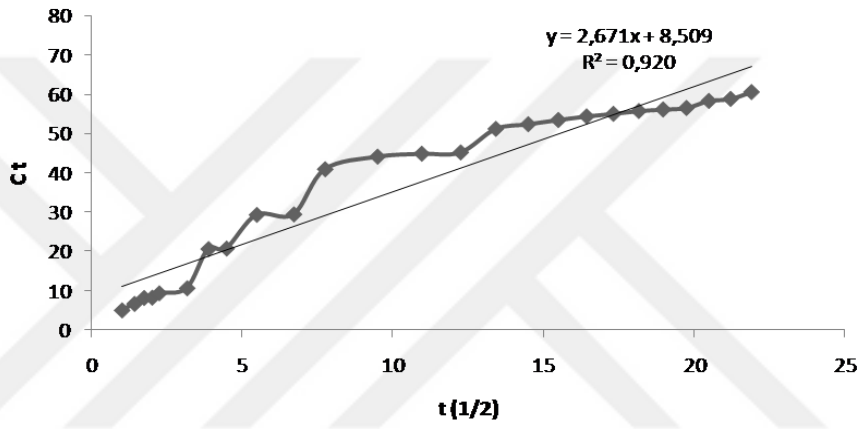
Şekil A.32 : PVA-Gel-Kit-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



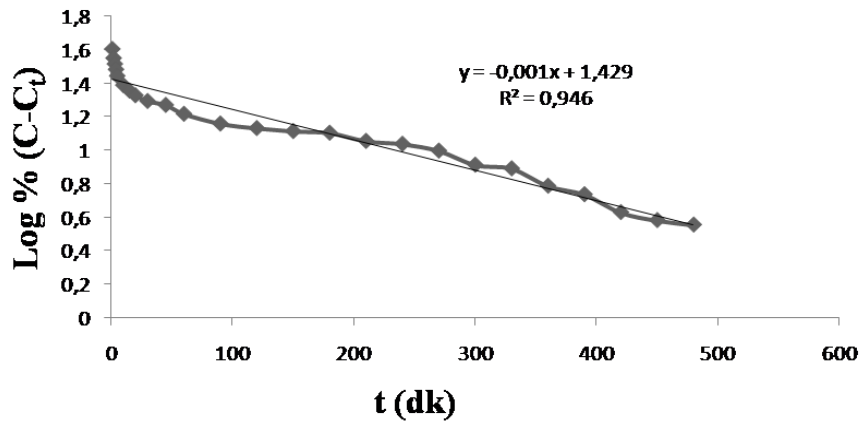
Şekil A.33 : PVA-Gel-Kit-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



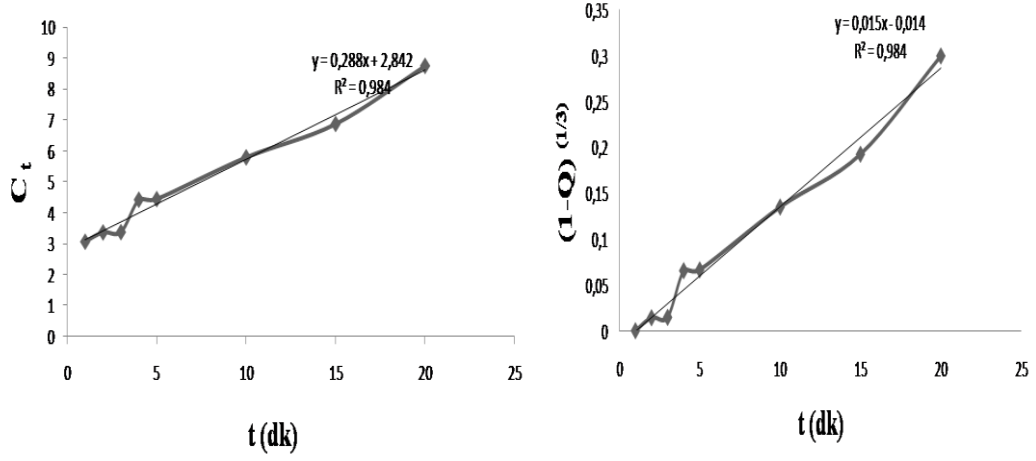
Şekil A.34 : PVA-Gel-Kit-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.



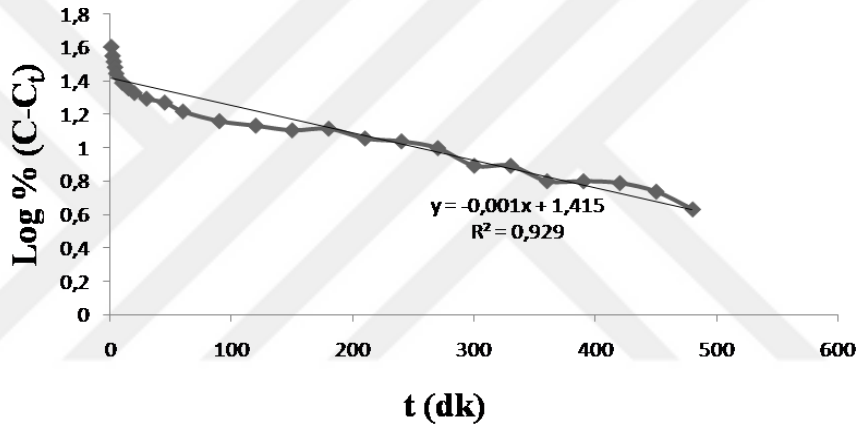
Şekil A.35 : PVA-Alg-Kit-FA nanoliflerin pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli.



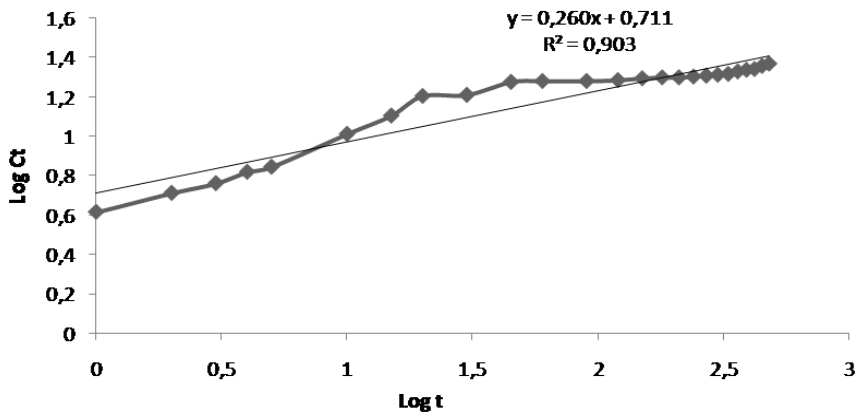
Şekil A.36 : PVA-Alg-Kit-FA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



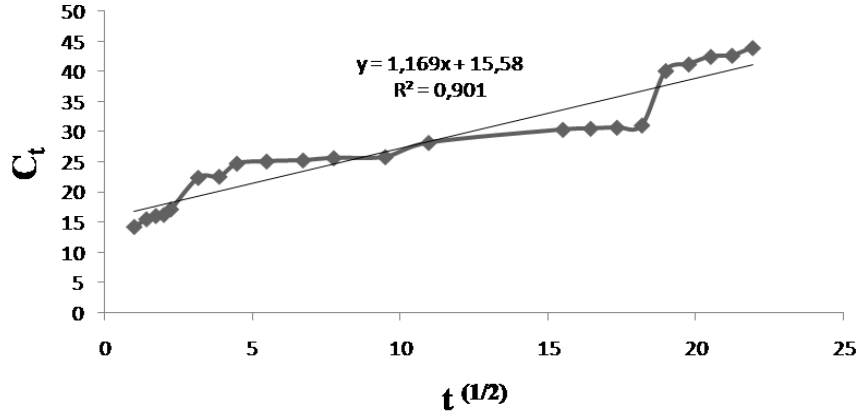
Şekil A.37 : PVA-Alg-Kit-sFA nanoliflerin pH 5,44'teki Sıfırıncı dereceden ve Hixson-Crowell kinetik modeli.



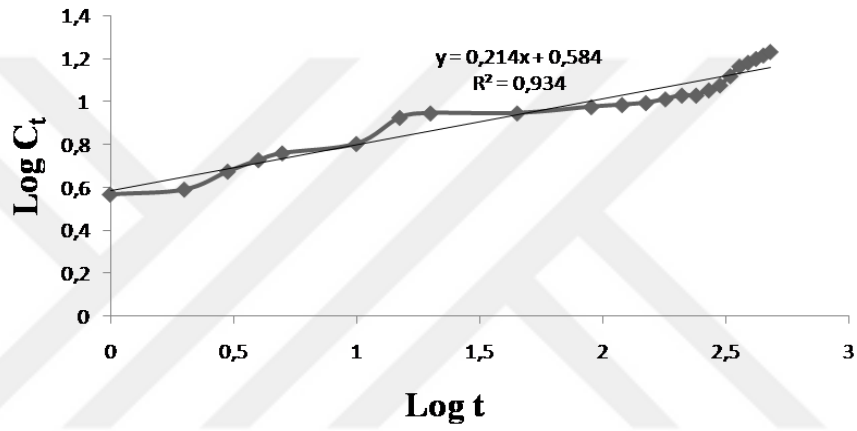
Şekil A.38 : PVA-Alg-Kit-sFA nanoliflerin pH 8,04'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



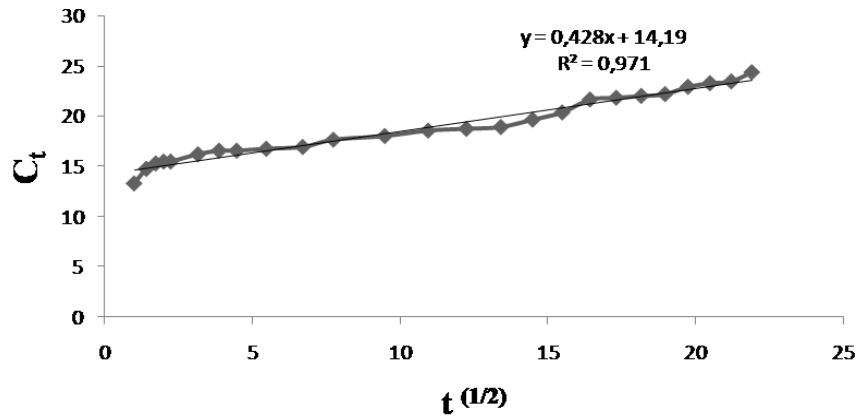
Şekil A.39 : PCL-PVA-FA CS nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



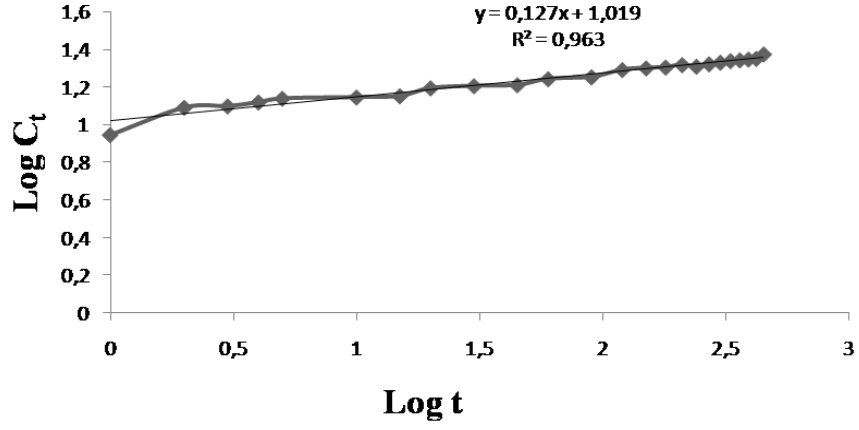
Şekil A.40 : PCL-PVA-FA CS nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.



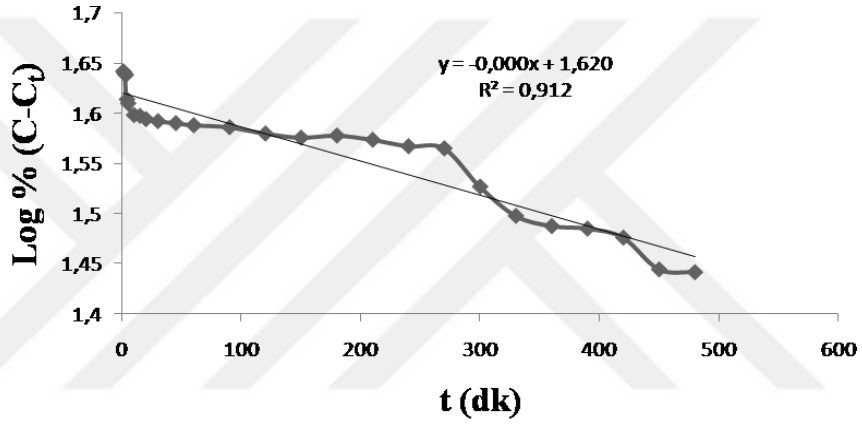
Şekil A.41 : PA6-PVA-FA CS nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



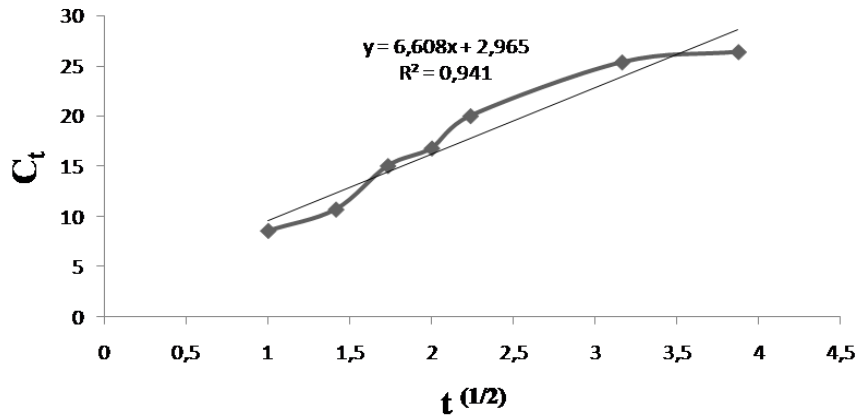
Şekil A.42 : PA6-PVA-FA CS nanoliflerin pH 8,04'teki Higuchi kinetik modeli.



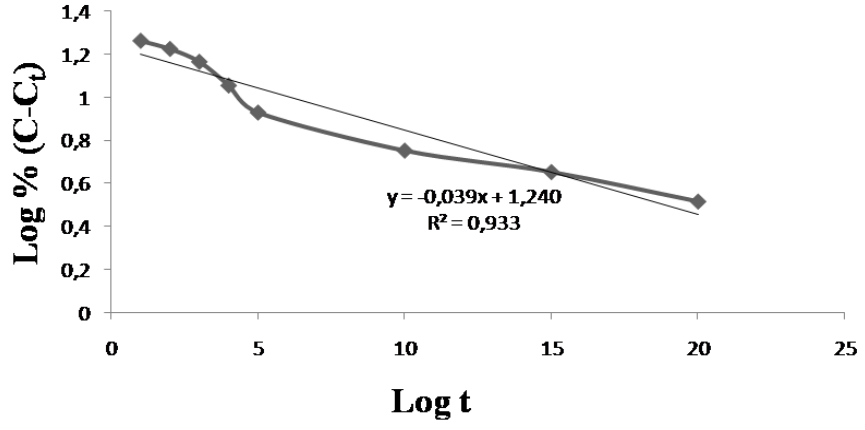
Şekil A.43 : CA-PVA-FA CS nanoliflerin pH 5,44'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



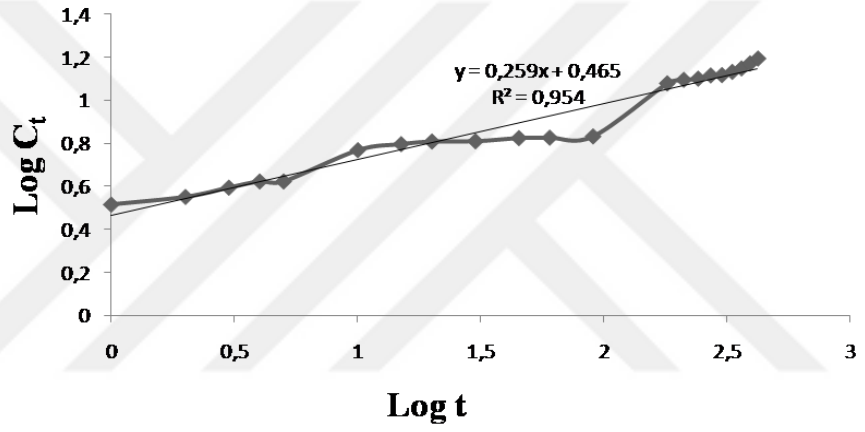
Şekil A.44 : CA-PVA-FA CS nanoliflerin pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.



Şekil A.45 : Polyester-FA SPB pH 5,44'teki Higuchi kinetik modeli.



Şekil A.46 : PP-FA SPB pH 5,44'teki Birinci dereceden kinetik modeli.



Şekil A.47 : PP-FA MB pH 8,04'teki Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.

EK B**Çizelge B.1 :** Pro-1 yöntemi ile üretilen tek nanoliflerden pH 5.44'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	PVA-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Gel-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVP-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PCL-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PA6-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Selüloz asetat-FA NL Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	5,59±0,28	0	2,00±0,1	4,33±0,22	1,37±0,06	1,32±0,06
2	9,81±0,49	7,9±0,39	2,04±0,1	6,36±0,32	2,72±0,14	1,34±0,07
3	14,53±0,73	12,12±0,61	2,1±0,1	7,27±0,36	5,05±0,25	1,46±0,07
4	14,56±0,73	12,85±0,64	2,12±0,1	8,17±0,41	5,65±0,28	1,68±0,08
5	18,87±0,94	12,85±0,64	2,18±0,1	8,92±0,45	5,83±0,29	1,65±0,08
10	18,93±0,95	12,85±0,77	2,3±0,11	9,85±0,49	5,98±0,3	1,89±0,09
15	22,19±1,11	15,5±0,78	2,25±0,11	10,24±0,51	6,13±0,31	2,23±0,11
20	28,74±1,44	15,66±0,79	2,35±0,12	10,39±0,52	6,21±0,31	2,49±0,12
30	30,41±1,52	15,82±0,79	12,22±0,61	10,49±0,52	6,68±0,33	2,99±0,15
45	30,53±1,53	15,85±0,79	12,52±0,63	10,54±0,53	6,77±0,34	3,63±0,18
60	31,35±1,53	15,87±0,79	12,76±0,64	10,61±0,53	6,73±0,34	4,29±0,21
90	31,83±1,57	15,91±0,8	12,8±0,64	10,61±0,53	7,07±0,35	5,19±0,26
120	31,86±1,59	15,91±0,8	12,93±0,65	10,67±0,53	7,23±0,36	5,99±0,3
150	31,95±1,60	15,91±0,8	12,93±0,65	10,74±0,54	7,38±0,37	6,79±0,34
180	32,28±1,61	16,57±0,83	13,24±0,66	11,01±0,55	8,16±0,41	7,52±0,38
210	32,36±1,62	17,00±0,85	13,3±0,67	11,19±0,56	9,6±0,48	8,26±0,41
240	32,44±1,64	17,38±0,87	13,32±0,67	11,39±0,57	9,85±0,49	9,42±0,47
270	32,88±1,68	17,64±0,88	13,33±0,67	12,16±0,61	10,32±0,52	10,22±0,51
300	33,57±1,68	17,64±0,88	13,64±0,68	12,45±0,62	10,36±0,52	11,04±0,55
330	33,68±1,65	17,64±0,88	13,66±0,68	12,7±0,64	10,45±0,52	12,19±0,61
360	32,96±1,65	17,64±0,88	13,73±0,69	12,98±0,65	10,85±0,54	13,12±0,66
390	32,85±1,64	17,64±0,88	13,96±0,70	13,61±0,68	10,96±0,55	14,34±0,72
420	32,96±1,65	17,6±0,888	13,83±0,69	13,91±0,70	11,15±0,56	15,59±0,78
450	33,06±1,65	17,6±0,88	13,83±0,69	13,96±0,70	12,21±0,61	16,89±0,85
480	33,3±1,66	17,56±0,88	14,36±0,72	13,89±0,69	13,13±0,66	19±0,95

Çizelge B.2 : Pro-1 yöntemi ile üretilen blend nanoliflerden pH 5,44'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	PVA-PVP-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Gel-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Kit-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Alg-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Gel-Kit-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Alg-Kit-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	5,8±0,29	5,38±0,27	3,03±0,15	3,82±0,19	3,53±0,18	4,97±0,25
2	5,83±0,29	7,25±0,36	3,46±0,17	4,39±0,22	4,71±0,23	6,62±0,33
3	6,38±0,32	8,71±0,44	3,91±0,2	4,99±0,25	5,37±0,27	8,12±0,41
4	7,06±0,35	10,59±0,53	4,12±0,21	5,36±0,27	5,94±0,3	8,2±0,41
5	7,07±0,35	12,39±0,62	4,43±0,22	6,1±0,31	6,53±0,33	9,32±0,47
10	7,08±0,35	22,08±1,1	6,1±0,31	6,65±0,33	10,04±0,5	10,59±0,53
15	7,1±0,35	28,93±1,45	7,64±0,38	7,36±0,37	12,81±0,64	20,58±1,03
20	7,12±0,36	38,79±1,94	9,48±0,47	7,56±0,38	15,61±0,78	20,69±1,03
30	8,33±0,42	39,83±1,99	13,3±0,66	8,19±0,41	21,32±1,07	29,25±1,46
45	8,33±0,42	41,98±2,1	16,92±0,85	8,53±0,43	27,46±1,37	29,38±1,47
60	8,34±0,42	42,58±2,13	18,83±0,94	9,17±0,46	30,19±1,51	40,86±2,04
90	8,4±0,42	44,37±2,22	19,95±0,99	9,34±0,47	32,48±1,62	44,07±2,2
120	8,44±0,42	45,37±2,27	20,12±1,00	9,46±0,47	34,05±1,7	44,81±2,24
150	8,63±0,43	45,61±2,28	20,39±1,02	9,5±0,48	35±1,75	45,14±2,26
180	8,7±0,43	46,1±2,31	20,68±1,03	9,56±0,48	36,55±1,83	51,12±2,56
210	8,78±0,43	46,77±2,34	20,83±1,04	9,62±0,48	38,14±1,91	52,31±2,62
240	8,84±0,44	47,19±2,36	20,92±1,05	9,71±0,49	38,74±1,94	53,39±2,67
270	8,84±0,44	47,94±2,40	20,97±1,05	9,93±0,5	39,44±1,97	54,31±2,72
300	9,1±0,44	51,8±2,59	21,11±1,05	10,04±0,5	40,55±2,03	54,96±2,75
330	9,13±0,45	56,87±2,84	21,13±1,06	10,32±0,52	41,35±2,07	55,67±2,78
360	9,51±0,46	58,76±2,94	21,16±1,06	10,34±0,52	42,62±2,13	56,06±2,8
390	9,96±0,48	60,49±3,02	21,29±1,06	10,5±0,52	42,71±2,14	56,45±2,82
420	10,53±0,53	61,87±3,09	21,42±1,07	10,6±0,53	42,88±2,14	58,24±2,91
450	10,81±0,54	63,5±3,18	22,06±1,1	10,64±0,53	43,06±2,15	58,75±2,94
480	10,83±0,54	63,5±3,18	22,52±1,13	10,67±0,53	43,7±2,18	60,49±3,02

Çizelge B.3 : Pro-1 yöntemi ile üretilen tek nanoliflerden pH 8,04'de salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	PVA-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Gel-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVP-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PCL-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PA6-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Selüloz asetat-FA NL Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	2,01±0,1	1,95±0,09	3,57±0,18	3,15±0,15	2,79±0,14	8,03±0,4
2	3,825±0,2	2,05±0,1	5,91±0,29	3,27±0,16	2,87±0,14	8,21±0,41
3	4,39±0,23	2,08±0,1	5,93±0,3	3,42±0,17	3,06±0,15	8,21±0,41
4	4,99±0,25	2,12±0,11	5,96±0,3	3,57±0,18	3,21±0,16	8,57±0,43
5	5,36±0,27	2,18±0,11	6,03±0,3	6,83±0,34	3,93±0,2	8,57±0,43
10	6,1±0,31	2,25±0,11	6,18±0,31	7,3±0,36	4,42±0,22	8,75±0,44
15	6,12±0,31	2,33±0,11	6,35±0,32	8,56±0,43	4,31±0,22	8,93±0,45
20	6,65±0,33	2,37±0,12	6,73±0,34	10,2±0,51	5,39±0,27	8,93±0,45
30	6,78±0,34	2,39±0,12	9,5±0,47	10,37±0,52	5,56±0,28	9,48±0,47
45	8,36±0,42	4,35±0,22	11,37±0,57	13,37±0,67	5,67±0,28	9,84±0,49
60	9,02±0,45	7,19±0,36	11,96±0,6	15,12±0,76	6,36±0,32	10,93±0,55
90	9,09±0,46	7,44±0,37	12,19±0,61	15,74±0,79	6,49±0,32	11,65±0,58
120	9,1±0,47	8,13±0,41	12,35±0,62	17,26±0,86	8,75±0,44	13,65±0,68
150	9,13±0,46	8,74±0,44	12,58±0,63	19,34±0,97	8,75±0,44	13,83±0,69
180	9,19±0,46	8,61±0,43	12,78±0,64	20,43±1,02	8,93±0,45	14,01±0,7
210	9,17±0,46	9,28±0,46	12,78±0,64	21,89±1,09	10,75±0,54	14,56±0,73
240	9,15±0,46	9,38±0,47	12,62±0,63	23,12±1,15	10,93±0,55	16,74±0,84
270	9,17±0,46	10,12±0,51	13±0,65	25,66±1,28	11,11±0,56	18,37±0,92
300	9,3±0,47	10,39±0,52	13,05±0,65	26,84±1,34	11,29±0,56	20,91±1,04
330	9,32±0,47	10,54±0,53	13,25±0,66	27,81±1,39	11,65±0,58	22,54±1,13
360	9,3±0,47	10,63±0,53	13,57±0,68	33,21±1,66	12,56±0,63	25,26±1,26
390	9,27±0,46	10,67±0,53	13,63±0,68	33,25±1,66	15,47±0,77	25,26±1,26
420	9,3±0,47	12,45±0,62	13,65±0,68	33,42±1,67	16,37±0,82	25,81±1,29
450	9,31±0,47	12,98±0,65	13,73±0,69	37,15±1,86	22,36±1,12	27,26±1,36
480	9,3±0,47	13,96±0,7	14,15±0,71	37,36±1,87	23,45±1,17	27,62±1,38

Çizelge B.4 : Pro-1 yöntemi ile üretilen blend nanoliflerden pH 8,04'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	PVA-PVP-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Gel-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Kit-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Alg-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Gel-Kit-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Alg-Kit-FA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	4,43±0,22	5,57±0,28	6,14±0,31	4,11±0,21	4,68±0,23	9,96±0,5
2	5,21±0,26	7,32±0,37	8,1±0,41	4,92±0,25	6,85±0,34	14,65±0,73
3	6,22±0,31	8,65±0,43	9,21±0,46	5,13±0,26	8,47±0,42	17,36±0,87
4	7,23±0,36	10,25±0,51	11,28±0,56	5,19±0,26	9,74±0,49	19,76±0,99
5	7,27±0,36	10,36±0,52	12,99±0,65	6,05±0,3	10,78±0,54	22,31±1,12
10	7,3±0,36	10,49±0,52	19,71±0,99	7,92±0,39	10,82±0,54	25,62±1,28
15	7,33±0,37	11,72±0,59	23,43±1,17	9,75±0,49	12,72±0,64	27,39±1,37
20	7,35±0,37	18,5±0,92	25,14±1,25	10,08±0,51	12,77±0,64	28,82±1,44
30	7,39±0,37	25,3±1,27	26,35±1,32	10,18±0,51	13,63±0,68	30,41±1,52
45	7,44±0,37	29,41±1,47	27,58±1,38	10,27±0,51	14,18±0,71	31,44±1,57
60	7,52±0,38	29,47±1,47	28,76±1,44	10,35±0,52	15,22±0,76	33,58±1,68
90	7,56±0,38	34,54±1,73	29,9±1,49	10,54±0,53	15,55±0,78	35,64±1,78
120	7,62±0,38	34,69±1,73	32,92±1,65	10,57±0,53	17,96±0,9	36,5±1,83
150	8,19±0,41	34,85±1,74	33,09±1,65	10,6±0,53	18,41±0,92	37,05±1,85
180	8,94±0,45	36,11±1,8	33,72±1,69	10,66±0,53	19,42±0,97	37,34±1,87
210	8,96±0,45	36,63±1,83	34,49±1,72	10,81±0,54	20,28±1,01	38,69±1,93
240	8,99±0,45	36,84±1,84	34,8±1,74	11,07±0,55	20,61±1,03	39,13±1,96
270	9,02±0,45	37,33±1,87	35,13±1,76	11,24±0,56	21,18±1,06	40,1±2,00
300	9,1±0,45	37,63±1,88	35,39±1,77	11,48±0,57	21,24±1,06	41,84±2,09
330	9,2±0,46	37,94±1,9	36,49±1,82	11,48±0,57	21,48±1,07	42,24±2,11
360	9,25±0,46	38,02±1,9	36,55±1,83	11,5±0,57	21,67±1,08	43,89±2,19
390	9,28±0,46	38,59±1,93	36,85±1,84	11,53±0,58	21,99±1,1	44,57±2,23
420	9,34±0,47	38,95±1,95	37,98±1,9	11,55±0,58	22,05±1,1	45,75±2,29
450	9,35±0,47	39,04±1,95	38,06±1,9	11,59±0,58	23,58±1,18	46,19±2,31
480	9,37±0,47	39,31±1,97	38,08±1,9	11,62±0,58	23,68±1,18	46,42±2,32

Çizelge B.5 : Pro-2 yöntemi ile üretilen tek nanoliflerden pH 5,44'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	PVA-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Gel-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVP-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PCL-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PA6-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Selüloz asetat-sFA NL Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	2,67±0,13	1,79±0,09	8,85±0,44	5,22±0,26	1,73±0,09	5,77±0,29
2	3,25±0,16	2,13±0,1	9,51±0,47	5,83±0,29	2,12±0,1	6,18±0,3
3	3,99±0,2	2,33±0,11	9,66±0,48	6,64±0,33	2,61±0,13	6,38±0,32
4	5,19±0,26	2,69±0,13	11,28±0,56	7,73±0,39	3,11±0,15	6,59±0,33
5	6,37±0,32	2,85±0,14	11,31±0,57	8,7±0,43	3,75±0,19	6,59±0,33
10	8,23±0,41	5,36±0,27	12,94±0,65	13,28±0,66	7,63±0,38	6,8±0,34
15	8,58±0,43	10,93±0,55	12,98±0,65	13,82±0,69	9,88±0,49	6,8±0,34
20	8,61±0,43	10,98±0,55	13,28±0,66	14,02±0,70	10,32±0,51	6,8±0,34
30	8,62±0,43	13,13±0,65	13,32±0,67	14,13±0,71	10,36±0,52	7,0±0,35
45	8,64±0,43	13,28±0,66	13,67±0,68	14,26±0,71	10,43±0,52	7,21±0,36
60	8,65±0,43	13,29±0,66	14,01±0,70	14,43±0,72	10,47±0,52	7,41±0,37
90	8,65±0,43	13,32±0,67	14,29±0,71	14,48±0,72	10,46±0,52	7,62±0,38
120	8,73±0,44	13,36±0,67	14,6±0,73	14,59±0,73	10,46±0,52	8,24±0,41
150	8,78±0,44	13,39±0,67	14,69±0,73	14,88±0,74	10,43±0,52	9,06±0,45
180	8,81±0,44	13,41±0,67	14,75±0,73	15,22±0,76	10,5±0,53	9,27±0,46
210	8,82±0,44	13,43±0,67	14,85±0,74	15,45±0,77	10,65±0,53	9,47±0,47
240	8,85±0,44	13,47±0,68	16,34±0,82	15,78±0,8	10,89±0,54	9,68±0,48
270	8,87±0,44	13,5±0,67	16,46±0,82	16,03±0,8	10,9±0,54	10,65±0,53
300	8,93±0,45	13,77±0,69	16,67±0,83	16,3±0,82	10,64±0,53	12,85±0,64
330	8,98±0,45	13,79±0,69	16,9±0,85	16,52±0,83	10,42±0,52	15,44±0,77
360	9,02±0,45	13,9±0,7	17,03±0,85	17,06±0,85	10,85±0,54	18,94±0,95
390	9,04±0,45	13,98±0,7	17,34±0,87	17,23±0,86	11±0,55	18,94±0,95
420	9,08±0,45	14,21±0,71	17,8±0,89	17,63±0,88	10,96±0,55	18,94±0,95
450	9,14±0,46	14,25±0,71	18,34±0,92	17,92±0,9	13,18±0,66	19,04±0,95
480	9,18±0,46	14,32±0,72	18,4±0,92	17,96±0,9	13,69±0,68	18,94±0,95

Çizelge B.6 : Pro-2 yöntemi ile üretilen blend nanoliflerden pH 5,44'te salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	PVA-PVP-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Gel-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Kit-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Alg-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Gel-Kit-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Alg-Kit-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	8,22±0,41	1,27±0,06	2,85±0,14	1,29±0,06	2,46±0,12	3,06±0,15
2	11,33±0,57	1,48±0,07	5,4±0,27	2,18±0,11	3,12±0,16	3,36±0,17
3	13,23±0,66	1,49±0,07	7,27±0,36	3,4±0,17	3,51±0,18	3,37±0,17
4	14,36±0,72	1,62±0,08	9,68±0,48	4,01±0,20	4,06±0,2	4,42±0,22
5	14,95±0,75	1,8±0,09	11,75±0,59	5,1±0,26	4,52±0,22	4,44±0,22
10	15,97±0,8	2,16±0,11	20,92±1,05	12,87±0,64	15,04±0,75	5,79±0,29
15	16,00±0,8	3,05±0,15	31,83±1,59	19,36±0,97	17,78±0,89	6,87±0,34
20	16,04±0,8	5,6±0,28	32,01±1,6	21,29±1,06	20,06±1,00	8,75±0,44
30	16,11±0,81	21,57±1,08	32,45±1,62	21,3±1,07	20,2±1,01	8,79±0,44
45	16,12±0,81	21,59±1,08	36,07±1,8	21,36±1,06	20,22±1,01	8,83±0,44
60	16,13±0,81	21,59±1,08	36,22±1,81	21,37±1,06	20,28±1,01	8,85±0,44
90	16,17±0,81	21,61±1,08	36,44±1,82	21,38±1,06	20,29±1,01	8,85±0,44
120	16,21±0,81	21,65±1,08	36,5±1,82	21,47±1,07	20,32±1,02	8,89±0,44
150	16,22±0,81	21,67±1,08	36,61±1,83	21,49±1,07	20,37±1,02	8,86±0,44
180	16,24±0,81	21,67±1,08	36,64±1,83	21,5±1,07	20,41±1,02	8,89±0,44
210	16,28±0,81	21,69±1,08	36,8±1,84	21,54±1,08	20,43±1,02	8,91±0,45
240	16,32±0,82	21,71±1,09	36,94±1,85	21,6±1,08	20,46±1,02	8,92±0,45
270	16,34±0,82	21,77±1,09	37,09±1,85	21,62±1,08	20,47±1,02	8,96±0,45
300	16,38±0,82	22,06±1,1	37,1±1,86	21,67±1,08	20,47±1,02	8,98±0,45
330	16,41±0,82	22,15±1,11	37,26±1,86	21,83±1,09	20,49±1,02	9,00±0,45
360	16,47±0,82	22,17±1,11	37,28±1,86	21,88±1,09	20,5±1,02	9,03±0,45
390	16,55±0,83	22,3±1,12	37,41±1,87	21,9±1,09	20,54±1,03	9,04±0,45
420	16,59±0,83	22,33±1,12	37,58±1,88	21,91±1,1	20,56±1,03	9,04±0,45
450	16,63±0,83	22,94±1,15	37,94±1,9	22,46±1,12	20,59±1,03	9,07±0,45
480	16,71±0,84	22,95±1,15	38,46±1,92	22,5±1,13	20,6±1,03	9,08±0,45

Çizelge B.7 : Pro-2 yöntemi ile üretilen tek nanoliflerden pH 8,04'de salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	PVA-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Gel-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVP-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PCL-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PA6-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Selüloz asetat-sFA NL Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	13,01±0,65	8,68±0,43	9,47±0,47	9,02±0,45	8,75±0,44	5,12±0,26
2	15,82±0,79	11,08±0,55	10,79±0,54	9,61±0,48	8,75±0,44	5,12±0,26
3	15,87±0,79	11,11±0,56	11,1±0,55	10,08±0,50	8,75±0,44	5,12±0,26
4	17,93±0,9	12,63±0,63	11,25±0,56	10,21±0,51	8,93±0,45	5,30±0,26
5	17,98±0,98	12,67±0,63	11,29±0,56	10,28±0,51	8,93±0,45	5,30±0,26
10	19,58±0,98	12,96±0,65	11,31±0,57	10,6±0,53	10,75±0,54	5,29±0,26
15	20,38±1,02	12,99±0,66	11,34±0,57	10,82±0,54	10,93±0,55	5,48±0,27
20	20,44±1,02	13,12±0,66	11,36±0,57	11,48±0,57	11,11±0,56	5,67±0,28
30	20,5±1,03	13,14±0,66	11,38±0,57	11,55±0,58	11,29±0,56	4,63±0,23
45	22,84±1,14	13,56±0,68	11,49±0,57	11,8±0,59	11,47±0,57	6,21±0,31
60	23,88±1,19	13,69±0,68	11,53±0,58	12,45±0,62	11,65±0,58	6,75±0,34
90	23,89±1,19	13,7±0,68	11,58±0,58	12,54±0,63	12,56±0,63	9,48±0,47
120	23,92±1,20	13,74±0,69	11,62±0,58	12,75±0,64	15,47±0,77	11,47±0,57
150	23,95±1,20	13,83±0,69	11,7±0,59	12,81±0,64	16,37±0,82	13,65±0,68
180	24,02±1,20	13,88±0,69	11,93±0,60	13,02±0,65	22,36±1,12	17,46±0,87
210	24,03±1,20	13,91±0,69	12,47±0,62	13,23±0,66	23,63±1,18	26,72±1,34
240	24,08±1,20	13,95±0,70	12,87±0,64	13,39±0,67	23,45±1,17	38,17±1,91
270	24,14±1,21	14,00±0,70	12,91±0,65	13,63±0,68	25,26±1,26	29,80±1,49
300	24,18±1,21	14,01±0,70	12,93±0,65	14,07±0,70	29,8±1,49	39,06±1,95
330	24,4±1,22	14,01±0,70	13,06±0,65	14,96±0,75	32,89±1,64	43,96±2,20
360	24,45±1,22	14,07±0,70	13,55±0,68	15,17±0,76	33,07±1,65	44,32±2,22
390	24,47±1,22	14,08±0,70	14,02±0,70	15,33±0,77	33,25±1,66	46,50±2,32
420	24,8±1,24	14,17±0,71	14,33±0,72	16,49±0,82	34,16±1,71	47,40±2,37
450	25,04±1,25	14,18±0,71	14,6±0,73	20,25±1,01	34,34±1,72	47,77±2,39
480	25,11±1,25	14,21±0,71	14,72±0,74	20,3±1,02	34,2±1,71	47,95±2,40

Çizelge B.8 : Pro-2 yöntemi ile üretilen blend nanoliflerden pH 8,04'de salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	PVA-PVP-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Gel-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Kit-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Alg-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Gel-Kit-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-Alg-Kit-sFA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	8,45±0,42	3,84±0,19	3,23±0,16	7,75±0,39	1,33±0,07	9,96±0,5
2	8,46±0,42	4,84±0,24	5,4±0,27	8,94±0,45	1,99±0,1	14,65±0,73
3	11,77±0,59	6,19±0,31	8,52±0,43	9,62±0,48	2,66±0,13	17,36±0,87
4	12,00±0,60	6,11±0,3	10,87±0,54	10,85±0,54	3,39±0,17	19,76±0,99
5	14,8±0,74	7,04±0,35	12,64±0,63	12,96±0,65	4,37±0,22	22,31±1,12
10	14,86±0,74	15,42±0,77	18,74±0,94	16,98±0,85	7,05±0,35	25,62±1,28
15	15,49±0,77	18,23±0,91	20,73±1,04	20,36±1,02	7,5±0,37	27,39±1,37
20	15,51±0,78	20,42±1,02	22,77±1,14	20,39±1,02	7,95±0,40	28,82±1,44
30	16,41±0,82	21,65±1,08	25,09±1,25	20,45±1,02	8,07±0,41	30,41±1,52
45	16,81±0,84	21,69±1,08	25,15±1,26	22,84±1,14	8,18±0,58	31,44±1,57
60	16,84±0,84	21,84±1,09	25,72±1,29	22,89±1,14	11,7±0,59	33,58±1,68
90	16,85±0,84	21,91±1,09	25,81±1,29	23,13±1,16	11,77±0,59	35,64±1,78
120	16,89±0,84	21,98±1,10	25,88±1,29	23,4±1,17	11,81±0,59	36,50±1,82
150	16,92±0,85	22,2±1,11	25,97±1,30	23,75±1,19	11,9±0,59	37,34±1,87
180	16,96±0,85	22,21±1,11	26,24±1,31	23,78±1,19	11,97±0,60	37,05±1,85
210	17,04±0,85	22,58±1,13	26,28±1,31	23,81±1,19	12,16±0,61	38,69±1,93
240	17,05±0,85	22,63±1,13	26,28±1,31	23,81±1,19	12,24±0,61	39,13±1,96
270	17,07±0,85	22,73±1,14	26,37±1,32	23,85±1,19	12,28±0,61	40,10±2,00
300	17,11±0,86	22,81±1,14	26,431,32	23,86±1,19	12,31±0,62	42,24±2,11
330	17,14±0,86	23,17±1,16	26,51±1,33	23,9±1,19	12,72±0,64	42,24±2,11
360	17,39±0,87	23,44±1,17	26,82±1,34	23,92±1,20	12,83±0,64	43,73±2,19
390	17,75±0,89	23,87±1,19	26,97±1,35	23,95±1,20	12,97±0,65	43,73±2,19
420	17,75±0,89	24,5±1,22	27,08±1,35	24,02±1,20	13,22±0,66	43,89±2,19
450	17,93±0,90	24,35±1,22	27,10±1,35	24,26±1,21	13,25±0,67	44,57±2,23
480	17,96±0,90	24,46±1,22	27,17±1,36	24,68±1,23	13,53±0,68	45,75±2,29

Çizelge B.9 : Pro-3 yöntemi ile üretilen nanoliflerden salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	pH 5,44			pH 8,04		
	PVA-FA/PCL NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/PA6 NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/CA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/PCL NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/PA6 NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/CA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	4,12±0,21	3,71±0,18	8,85±0,44	14,19±0,71	13,29±0,66	16,19±0,81
2	5,15±0,26	3,91±0,19	12,35±0,62	15,47±0,77	14,74±0,74	16,37±0,82
3	5,77±0,29	4,74±0,24	12,56±0,63	16,01±0,80	15,28±0,76	16,55±0,83
4	6,59±0,33	5,36±0,27	13,18±0,66	16,19±0,81	15,47±0,77	18,91±0,94
5	7,00±0,35	5,77±0,29	13,79±0,69	17,1±0,85	15,47±0,77	19,28±0,96
10	10,29±0,51	6,38±0,32	14,00±0,70	22,36±1,12	16,19±0,81	20,36±1,02
15	12,76±0,64	8,44±0,42	14,21±0,71	22,54±1,13	16,55±0,83	20,44±1,02
20	16,06±0,80	8,85±0,44	15,65±0,78	24,72±1,24	16,55±0,83	20,73±1,04
30	16,26±0,81	8,65±0,44	16,06±0,80	25,08±1,25	16,74±0,84	20,91±1,04
45	18,94±0,95	8,85±0,44	16,26±0,81	25,26±1,26	16,92±0,85	21,09±1,05
60	19,14±0,96	8,65±0,43	17,5±0,88	25,63±1,28	17,64±0,88	21,27±1,06
90	19,14±0,96	9,47±0,47	17,91±0,89	25,81±1,29	18,01±0,90	21,45±1,07
120	19,35±0,97	9,68±0,48	19,56±0,98	28,17±1,41	18,55±0,93	22,00±1,10
150	19,76±0,99	9,88±0,49	19,97±1,00	28,35±1,42	18,73±0,94	22,36±1,12
180	19,97±1,00	10,29±0,51	20,17±1,00	28,35±1,42	18,91±0,94	22,18±1,11
210	19,97±1,00	10,71±0,53	20,79±1,04	28,53±1,43	19,64±0,98	22,54±1,13
240	20,17±1,00	10,71±0,53	20,38±1,02	30,35±1,52	20,36±1,02	23,09±1,15
270	20,38±1,02	11,32±0,57	21,00±1,05	30,53±1,53	21,64±1,08	23,27±1,16
300	20,59±1,03	11,94±0,60	21,41±1,07	30,71±1,54	21,82±1,09	26,35±1,32
330	20,79±1,04	13,18±0,66	21,82±1,09	31,07±1,55	22,00±1,10	28,53±1,43
360	21,41±1,07	14,62±0,73	22,03±1,10	40,14±2,00	22,18±1,11	29,26±1,46
390	21,82±1,09	15,23±0,76	22,23±1,11	41,23±2,06	22,91±1,15	29,44±1,47
420	22,03±1,10	15,85±0,79	22,44±1,12	42,5±2,12	23,27±1,16	30,06±1,50
450	22,85±1,14	16,47±0,82	23,67±1,18	42,69±2,13	23,45±1,17	32,16±1,61
480	23,47±1,17	17,09±0,85	24,91±1,25	43,96±2,20	24,36±1,22	32,34±1,62

Çizelge B.10 : Pro-3 yöntemi ile üretilen nanoliflerden salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	pH 5,44			pH 8,04		
	PVA-FA/PCL NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/PA6 NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/CA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/PCL NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/PA6 NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PVA-FA/CA NL için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	4,12±0,21	3,71±0,18	8,85±0,44	14,19±0,71	13,29±0,66	16,19±0,81
2	5,15±0,26	3,91±0,19	12,35±0,62	15,47±0,77	14,74±0,74	16,37±0,82
3	5,77±0,29	4,74±0,24	12,56±0,63	16,01±0,80	15,28±0,76	16,55±0,83
4	6,59±0,33	5,36±0,27	13,18±0,66	16,19±0,81	15,47±0,77	18,91±0,94
5	7,00±0,35	5,77±0,29	13,79±0,69	17,1±0,85	15,47±0,77	19,28±0,96
10	10,29±0,51	6,38±0,32	14,00±0,70	22,36±1,12	16,19±0,81	20,36±1,02
15	12,76±0,64	8,44±0,42	14,21±0,71	22,54±1,13	16,55±0,83	20,44±1,02
20	16,06±0,80	8,85±0,44	15,65±0,78	24,72±1,24	16,55±0,83	20,73±1,04
30	16,26±0,81	8,65±0,44	16,06±0,80	25,08±1,25	16,74±0,84	20,91±1,04
45	18,94±0,95	8,85±0,44	16,26±0,81	25,26±1,26	16,92±0,85	21,09±1,05
60	19,14±0,96	8,65±0,43	17,5±0,88	25,63±1,28	17,64±0,88	21,27±1,06
90	19,14±0,96	9,47±0,47	17,91±0,89	25,81±1,29	18,01±0,90	21,45±1,07
120	19,35±0,97	9,68±0,48	19,56±0,98	28,17±1,41	18,55±0,93	22,00±1,10
150	19,76±0,99	9,88±0,49	19,97±1,00	28,35±1,42	18,73±0,94	22,36±1,12
180	19,97±1,00	10,29±0,51	20,17±1,00	28,35±1,42	18,91±0,94	22,18±1,11
210	19,97±1,00	10,71±0,53	20,79±1,04	28,53±1,43	19,64±0,98	22,54±1,13
240	20,17±1,00	10,71±0,53	20,38±1,02	30,35±1,52	20,36±1,02	23,09±1,15
270	20,38±1,02	11,32±0,57	21,00±1,05	30,53±1,53	21,64±1,08	23,27±1,16
300	20,59±1,03	11,94±0,60	21,41±1,07	30,71±1,54	21,82±1,09	26,35±1,32
330	20,79±1,04	13,18±0,66	21,82±1,09	31,07±1,55	22,00±1,10	28,53±1,43
360	21,41±1,07	14,62±0,73	22,03±1,10	40,14±2,00	22,18±1,11	29,26±1,46
390	21,82±1,09	15,23±0,76	22,23±1,11	41,23±2,06	22,91±1,15	29,44±1,47
420	22,03±1,10	15,85±0,79	22,44±1,12	42,5±2,12	23,27±1,16	30,06±1,50
450	22,85±1,14	16,47±0,82	23,67±1,18	42,69±2,13	23,45±1,17	32,16±1,61
480	23,47±1,17	17,09±0,85	24,91±1,25	43,96±2,20	24,36±1,22	32,34±1,62

Çizelge B.11 : Pro-4 yöntemi ile üretilen dokusuz yüzeylerden salınan kümülatif FA miktarları ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Zaman (dk)	pH 5,44			pH 8,04		
	Polyester SPB için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PP SPB için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PP MB için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Polyester SPB için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PP SPB için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	PP MB için Kümülatif FA salım ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	8,53±0,43	6,64±0,33	2,97±0,15	27,05±1,35	9,48±0,47	3,29±0,16
2	10,66±0,53	8,17±0,41	3,99±0,20	27,25±1,36	10,67±0,53	3,57±0,18
3	15,00±0,75	10,34±0,52	5,07±0,25	27,32±1,37	11,62±0,58	3,94±0,20
4	16,76±0,84	13,63±0,68	6,79±0,34	27,35±1,37	11,81±0,59	4,21±0,21
5	19,98±1,00	16,49±0,82	7,46±0,37	27,35±1,37	12,30±0,61	4,21±0,21
10	25,34±1,27	19,34±0,97	9,95±0,50	27,36±1,37	12,88±0,64	5,88±0,29
15	26,37±1,32	20,50±1,02	10,23±0,51	27,36±1,37	13,30±0,66	6,27±0,31
20	26,51±1,32	21,72±1,09	10,67±0,53	27,39±1,37	13,36±0,67	6,45±0,32
30	26,52±1,33	21,75±1,09	10,99±0,55	27,43±1,37	13,82±0,69	6,47±0,32
45	26,59±1,33	21,75±1,09	11,20±0,56	27,43±1,37	14,94±0,75	6,69±0,33
60	26,6±1,33	21,76±1,09	11,23±0,56	27,48±1,37	15,17±0,76	6,72±0,34
90	26,63±1,33	21,78±1,09	11,25±0,56	27,49±1,37	15,37±0,77	6,81±0,34
120	26,68±1,33	21,83±1,09	11,27±0,56	27,51±1,38	15,49±0,77	6,98±0,35
150	26,71±1,34	21,87±1,09	11,36±0,57	27,51±1,38	15,53±0,78	7,20±0,36
180	26,83±1,34	22,00±1,10	11,47±0,57	27,52±1,38	15,63±0,78	12,00±0,60
210	26,92±1,35	22,05±1,10	11,84±0,59	27,56±1,38	15,70±0,78	12,46±0,62
240	26,96±1,35	22,14±1,11	12,47±0,62	28,25±1,41	15,78±0,79	12,61±0,63
270	27,44±1,37	22,2±1,11	12,72±0,64	28,42±1,42	16,02±0,80	13,06±0,65
300	27,56±1,38	22,24±1,11	13,06±0,65	28,57±1,43	16,15±0,81	13,10±0,66
330	27,56±1,38	22,41±1,12	13,2±0,66	28,97±1,45	17,63±0,88	13,56±0,68
360	27,57±1,38	22,85±1,14	13,45±0,67	32,42±1,62	20,41±1,02	14,08±0,70
390	27,61±1,38	22,91±1,15	13,55±0,68	33,57±1,68	20,99±1,05	14,85±0,74
420	27,65±1,38	22,92±1,15	13,71±0,69	33,71±1,69	22,20±1,11	15,63±0,78
450	27,65±1,38	23,00±1,15	14,28±0,71	34,72±1,74	23,08±1,15	20,38±1,02
480	27,72±1,39	23,35±1,17	14,28±0,71	36,22±1,81	23,10±1,16	27,86±1,40

Çizelge B.12 : Pro-1 ve Pro-2 yöntemine göre üretilen nanoliflerin salım kinetiği ve mekanizması.

Nanolifler	0.	1.derece	Higuchi	Hixson-Crowell	Korsmeyer-Peppas	Korsmeyer-Peppas	Salım Mekanizması
	Derece					n (eğim)	
	R ²	R ²	R ²	R ²	R ²		
PVA-FA asit	0,849	0,943	0,927	0,947	0,876	0,553	Non-Fickian
PVA-FA alkali	0,8	0,85	0,906	0,834	0,892	0,308	Non-Fickian
PVA-sFA asit	0,868	0,89	0,943	0,883	0,958	0,479	Non-Fickian
PVA-sFA alkali	0,711	0,92	0,865	0,853	0,954	0,141	Fickian
Gel-FA asit	0,298	0,475	0,442	0,411	0,585	0,696	Non-Fickian
Gel-FA alkali	0,897	0,935	0,961	0,925	0,904	0,362	Non-Fickian
Gel-sFA asit	0,98	0,986	0,96	0,985	0,934	0,643	Non-Fickian
Gel-sFA alkali	0,518	0,568	0,7	0,851	0,551	0,11	Fickian
PVP-FA asit	0,888	0,895	0,91	0,892	0,937	0,060	Fickian
PVP-FA alkali	0,699	0,755	0,862	0,736	0,710	0,185	Fickian
PVP-sFA asit	0,825	0,939	0,911	0,918	0,852	0,159	Fickian
PVP-sFA alkali	0,916	0,913	0,866	0,924	0,766	0,035	Fickian
PCL-FA asit	0,714	0,808	0,796	0,78	0,809	0,123	Fickian
PCL-FA alkali	0,959	0,921	0,981	0,964	0,965	0,393	Fickian
PCL-sFA asit	0,584	0,76	0,727	0,702	-	0,407	Fickian
PCL-sFA alkali	0,875	0,687	0,827	0,765	0,986	0,068	Fickian
PA6-FA asit	0,858	0,912	0,898	0,897	0,803	0,226	Fickian
PA6-FA alkali	0,917	0,854	0,853	0,878	0,910	0,309	Fickian
PA6-sFA asit	0,452	0,513	0,601	0,436	0,76	0,275	Non-Fickian
PA6-sFA alkali	0,98	0,972	0,94	0,973	0,832	0,247	Fickian
Selüloz asetat-FA asit	0,993	0,943	0,945	0,969	0,955	0,424	Non-Fickian
Selüloz asetat-FA alkali	0,984	0,962	0,916	0,972	0,805	0,16	Fickian
Selüloz asetat-sFA asit	0,845	0,725	0,726	0,769	0,798	0,102	Fickian
Selüloz asetat-sFA alkali	0,957	0,952	0,894	0,955	0,684	0,34	Fickian
PVA-PVP-FA asit	0,957	0,952	0,894	0,955	0,684	0,341	Fickian
PVA-PVP-FA alkali	0,823	0,848	0,887	0,84	0,923	0,09	Fickian
PVA-PVP-sFA asit	0,701	0,741	0,834	0,728	0,913	0,1	Fickian
PVA-PVP-sFA alkali	0,333	0,393	0,506	0,373	-	0,436	Fickian

PVA-Gel-FA asit	0,727	0,811	0,864	0,488	-	0,284	Fickian
PVA-Gel-FA alkali	0,725	0,899	0,853	0,88	-	0,615	Non-Fickian
PVA-Gel-sFA asit	0,789	0,873	0,917	0,843	-	0,32	Fickian
PVA-Gel-sFA alkali	0,937	0,927	0,824	0,93	-	0,428	Fickian
PVA-Kit-FA asit	0,919	0,969	0,961	0,95	-	0,371	Fickian
PVA-Kit-FA alkali	0,771	0,864	0,899	0,833	-	0,43	Non-Fickian
PVA-Kit-sFA asit	0,704	0,94	0,843	0,878	-	0,513	Non-Fickian
PVA-Kit-sFA alkali	0,903	0,992	0,976	0,999	-	0,864	Non-Fickian
PVA-Alg-FA asit	0,768	0,859	0,899	0,881	-	0,873	Non-Fickian
PVA-Alg-FA alkali	0,654	0,704	0,828	0,687	0,951	0,151	Fickian
PVA-Alg-sFA asit	0,567	0,598	0,749	0,592	0,906	0,178	Fickian
PVA-Alg-sFA alkali	0,977	0,981	0,967	0,986	-	0,98	Anormal durum
PVA-Gel-Kit-FA asit	0,73	0,912	0,866	0,896	-	0,292	Fickian
PVA-Gel-Kit-FA alkali	0,774	0,920	0,923	0,875	0,982	0,549	Non-Fickian
PVA-Gel-Kit-sFA asit	0,816	0,955	0,938	0,931	-	0,314	Fickian
PVA-Gel-Kit-sFA alkali	0,948	0,988	0,958	0,985	-	0,35	Fickian
PVA-Alg-Kit-FA asit	0,67	0,735	0,857	0,713	0,944	0,348	Fickian
PVA-Alg-Kit-FA alkali	0,769	0,908	0,92	0,865	-	0,519	Non-Fickian
PVA-Alg-Kit-sFA asit	0,762	0,946	0,893	0,905	-	0,340	Fickian
PVA-Alg-Kit-sFA alkali	0,984	0,983	0,965	0,984	0,934	0,354	Fickian
	0,74	0,929	0,881	0,879	-	0,340	Fickian

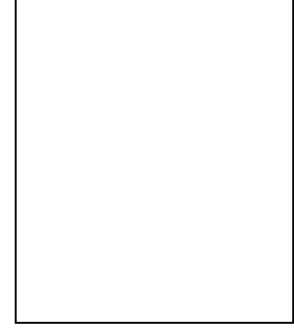
Çizelge B.13 : Pro-3 yöntemine göre üretilen nanoliflerin salım kinetiği ve mekanizması.

Nanolifler	0.	1.derece	Higuchi	Hixson-Crowell	Korsmeyer-Peppas	Korsmeyer-Peppas	Salım Mekanizması
	Derece					n (eğim)	
	R ²	R ²	R ²	R ²	R ²		
PVA-FA/PCL asit	0,602	0,674	0,775	0,649	0,903	0,26	Fickian
PVA-FA/PCL alkali	0,883	0,896	0,901	0,895	0,928	0,152	Fickian
PVA-FA/PA6 asit	0,91	0,929	0,919	0,925	0,934	0,214	Fickian
PVA-FA/PA6 alkali	0,951	0,964	0,971	0,96	0,908	0,082	Fickian
PVA-FA/CA asit	0,833	0,886	0,939	0,87	0,963	0,127	Fickian
PVA-FA/CA alkali	0,911	0,912	0,866	0,912	0,803	0,092	Fickian

Çizelge B.14 : Pro-4 yöntemine göre üretilen nanoliflerin salım kinetiği ve mekanizması.

Dokusuz kumaşlar	0.	1.derece	Higuchi	Hixson-Crowell	Korsmeyer-Peppas	Korsmeyer-Peppas	Salım Mekanizması
	Derece					n (eğim)	
	R ²	R ²	R ²	R ²	R ²		
Polyester-sFA asit	0,849	0,925	0,941	0,904	-	0,535	Non-Fickian
Polyester-sFA alkali	0,755	0,693	0,558	0,703	0,376	0,028	Fickian
PP SPB-sFA asit	0,805	0,933	0,907	0,89	-	0,497	Non-Fickian
PP SPB-sFA alkali	0,879	0,812	0,854	0,85	-	0,104	Fickian
PP MB-sFA asit	0,603	0,742	0,74	0,697	-	0,219	Fickian
PP MB-sFA alkali	0,885	0,592	0,841	0,717	0,954	0,259	Fickian

ÖZGEÇMİŞ



Ad-Soyad : Fatma Nur PARIN

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2014, Yalova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Polimer Mühendisliği
- **Yüksek Lisans** : 2016, Yalova Üniversitesi, Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- Yalova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi 3. lüğü
- Yalova Üniversitesi, Polimer Mühendisliği Bölüm 2.liği
- 2016 – ... Araştırma Görevlisi, Bursa Teknik Üniversitesi, Polimer Malzeme Mühendisliği

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER, SUNUMLAR VE PATENTLER:

Makaleler

- **Parın, F.N., Yıldırım, K.** (2021). Preparation and Characterization of Vitamin-Loaded Electrospun Nanofibers as Promising Transdermal Patches, *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, Doi: 10.5604/01.3001.0014.3148
- **Parın, F.N., Aydemir, Ç.İ., Taner, G., Yıldırım, K.** Co-electrospun-electrosprayed PVA/folic acid nanofibers for transdermal drug delivery: preparation, characterization and *in vitro* cytocompatibility, *Journal of Industrial Textiles* (Doi: 10.1177/1528083721997185).
- **Parın, F.N., Aydemir, Ç.İ., Taner, G., Yıldırım, K.** (2020). Folic acid-containing nanofibers by simultaneous process for transdermal drug delivery: preparation, characterization, and *in vitro* biocompatibility (Preprint) *Researchsquare*, Doi: 10.21203/rs.3.rs-33973/v1.

Sunumlar

- **Parın, F.N,** Yıldırım, K. (2020). Drug loaded hydrophobic electrospun fibers via hybrid process. *3rd International Eurasian Conference on Biological and Chemicals Science*, Ankara-Turkey, (Sözlü Sunum).

Proje

- Folik asit (B₉ Vitamini) İçeren Farklı Dokusuz (non-woven) Kumaşların Yaşlanma Geciktirici (Anti-Aging) Olarak Kullanımının Kontrollü Salıma Etkisinin Araştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: **Parın, Fatma Nur**, Yürütücü: Yıldırım Kenan, 21/01/2019 (Devam Ediyor) (BAP Projesi).

DİĞER ESERLER, SUNUMLAR VE PATENTLER:

Makaleler:

- **Parın, F.N.,** Mert, E.H. (2020). Hydrophilic closed-cell macroporous foam preparation by emulsion templating. *Materials Letters*, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2020.128287>.
- **Parın F.N.,** Terzioğlu, P., Sıcak, Y., Yıldırım, K., Öztürk, M. (2021). Pine honey-loaded electrospun poly (vinyl alcohol)/gelatin nanofibers with antioxidant properties. *The Journal of The Textile Institute*, 1-8, Doi: 10.1080/00405000.2020.1773199.
- **Parın, F.N,** Yıldırım, K., Terzioğlu, P. (2020). Biochar loaded chitosan/gelatin/poly(ethylene glycol) biocomposite beads: Morphological, thermal and swelling properties. *Journal of Innovative Science and Engineering (JISE)*, 4(2), 56-68.
- Terzioğlu, P., **Parın, F.N.** (2020). Biochar Reinforced Polyvinyl Alcohol /Corn Starch Biocomposites. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24(1), 35-42. Doi: 10.19113/sdufenbed.568229.
- Kavas, E., Terzioğlu, P., Taş, M., **Parın, F.N.,** Kuş, Ç., Küçükaydın, S., Duru, M.E.(2020). Biberiye Ekstresi ve Kaolin İçeren Polivinil Alkol/Nişasta Aktif Kompozit Filmler: Yapısal, Mekanik ve Antioksidan Aktivite Özellikleri, *Eurasian Journal of Biological and Chemical Science*, 3(2):121-129.
- Terzioğlu, P., **Parın, F.N.** (2020). "Polyvinyl Alcohol-Corn Starch-Lemon Peel Biocomposite Films as Potential Food Packaging". *Celal Bayar University Journal of Science*, 16(4), 373-378.
- Aydın, G., **Parın, F.N.,**Yıldırım, K., Kalemtaş, A. (2019). Nişastayla Konsolidasyon Yöntemiyle Dikalsiyum Silikat Esaslı Dokuİskelesi Üretim ve Karakterizasyonu. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 19.
- Aydın, G., **Parın, F.N.,** Yıldırım, K., ,Kalemtaş, A. (2019). Sığır Kemliğinden Elde Edilen Hidroksiapatit ile Polimerik SüngerYöntemiyle Doku İskelesi Üretimi ve Karakterizasyonu. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 19.

- Yüce E., **Parın, F.N.**, Krajnc, P., Mert, H.H., Mert, E.H. (2018). Influence of titania on the morphological and mechanical properties of 1,3-butanediol dimethacrylate based polyHIPE composites. *Reactive Functional Polymers*,130, 8-15., Doi: doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2018.05.009.
- Yüce, E., Mert, E.H., Krajnc, P., **Parın, F.N.**, San, N., Kaya, D., Yıldırım, H. (2017). Photocatalytic Activity of Titania/Polydicyclopentadiene PolyHIPE Composites. *Macromolecular Materials and Engineering*, 302(10), 1700091, Doi: 10.1002/mame.201700091.

Kitap Bölümü

- Lignin, Biosynthesis and Transformation for Industrial Applications, Bölüm adı:(Lignin Composites for biomedical applications) (2020). Terzioğlu, P., **Parın F.N.**, Sıcak, Y. Springer International Publishing, Editör: Swati Sharma and Ashok Kumar, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 21, ISBN:978-3-030-40663-9.

Bildiriler:

- **Parın, F.N.**, Yıldırım, K., Kalemtaş, A. (2020). Seramik Takviyeli Epoksi Kompozit Üretim. *7th International Fiber and Polymer Research Symposium* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- **Parın, F.N.**, Yıldırım, K., Kavçak, Ö., Kalemtaş, A., Aydın, G. (2020). Fabrication of Antibacterial Orange Essential Oil–Loaded Gelatin Fibers. *7th International Fiber and Polymer Research Symposium* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- **Parın, F.N.**, Şen, İ., Yıldırım, K. (2020). Pamuk Lifindeki Hasar Seviyesinin FT-IR Cihazı Kullanarak Tespit Edilebilirliği. *6. Uluslararası Lif ve Polimer Araştırmaları Sempozyumu* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- Terzioğlu, P., **Parın, F.N.** Nano calcium carbonate incorporated electrospun chitosan–gelatin–polyvinyl alcohol composites, *3rd International Eurasian Conference on Biological and Chemicals Science*, Ankara-Turkey, (Sözlü Sunum).
- **Parın, F.N.**, Bulut, B., Borand, G., Duman, Ş.,Uzunsoy, D., Yıldırım, K.(2019). Characterization and Production of Mn Doped TiO₂ Nanofibers via Electrospinning Method. *3rd International Materials Technologies And Metallurgy Conference* (MTM) (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- Borand, G., **Parın, F.N.**, Duman, Ş., Uzunsoy, D., Yıldırım, K. (2019). Fabrication and Characterization of Cr Doped ZnO Nanofibers. *3rd International Materials Technologies and Metallurgy Conference* (MTM) (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- **Parın, F.N.**, Borand, G., Duman, Ş., Akçamlı, N.,Yıldırım, K., Uzunsoy, D.(2019). Characterization and Synthesis of Porous Polymers Reinforced with Sepiolite Clay. *17th International Conference on Advanced Nanomaterials (ANM)* (Tam Metin Bildiri/Poster).
- Borand, G., **Parın, F.N.**, Duman, Ş., Akçamlı, N., Uzunsoy, D., Yıldırım, K. (2019). Preparation and Characterization of Novel Hydrogel Reinforced with Sepiolite. *17th International Conference on Advanced Nanomaterials (ANM)* (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).

- Çobanoğlu, B., **Parın, F.N.**, Yıldırım, K. (2019). Antibacterial Polyvinyl Chloride (PVC) Nanofibers Containing N-Halamines. *5. Uluslararası Lif ve Polimer Araştırmaları Sempozyumu* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- **Parın, F.N.**, Sıcak, Y., Terzioğlu, P., Yıldırım, K. (2019). Electrospun Poly (Vinyl Alcohol)/Gelatine Composite Fibers for Wound Dressing Applications. *5th International Fiber and Polymer Research Symposium* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- Yıldırım, F.F., Kaynak, E., **Parın, F.N.**, Yıldırım, K. (2018). Determination of Toxic Combustion Gases in Railway Trim Materials by a Novel Method. *7th International Technical Textiles Congress (ITTC)* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- **Parın, F.N.**, Yıldırım, K., Yörük, H. (2018). Yanması Geciktirilmiş Gözenekli Polimerik Malzeme Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu. *4. Uluslararası Lif ve Polimer Araştırmaları Sempozyumu* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- **Parın, F.N.**, Kanber, A., Yıldırım, K. (2018). Kumaş Fiziksel Özellikleri Bazında Yırtılma ve Kopma Mukavemeti Arasındaki İlişki. *4. Uluslararası Lif ve Polimer Araştırmaları Sempozyumu* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
- Yıldırım, K., **Parın, F.N.**, Teke, Ş. (2017). Stor Perdelerde Solar Özellikler. *2. Uluslararası Lif Ve Polimer Sempozyumu* (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)
- **Parın, F.N.**, Mert, E.H. (2017). High Mechanical Strength Biodegradable Polymer Foams via Colloidal Templating Composites. *3rd International Conference on New Trends in Chemistry* (Özet Bildiri/Poster).
- Yüce, E., **Parın, F.N.**, Mert, E.H. (2016). Emulsion Templated Biodegradable Polymers Tailoring the Morphological Mechanical and Thermal Properties. *2nd International Conference on Engineering and Natural Sciences* (Özet Bildiri/Poster).
- Mert, E.H., Krajnc, P., Yüce, E., **Parın, F.N.**, San, N., Kaya, D. (2016). Emulsion Templating as a Tool for Hierarchical Macroporous Photocatalyst Preparation. *2nd International Conference on Engineering and Natural Sciences* (Özet Bildiri/Poster).
- **Parın, F.N.**, Yüce, E., Mert, E.H., Krajnc, P., San, N., Kaya, D. (2016). Poly Pickering HIPEs as Heterogeneous Photocatalysts. *International Conference and Exhibition on Materials Chemistry* (Özet Bildiri/Poster).
- Yüce, E., **Parın, F.N.**, Çıra, F., Krajnc, P., Mert, E.H. (2016). Novel Macroporous Poly Pickering HIPE Composites for Heterogeneous Photocatalysis. *International Conference and Exhibition on Materials Chemistry* (Özet Bildiri/Poster).
- Yüce, E., **Parın, F.N.**, Mert, E.H., Krajnc, P. (2017). Pickering-Emülsiyonlardan Hazırlanan Disiklopentadien Esaslı Gözenekli Polimerlerin Fotokatalitik Özellikleri. *6. Fiziksel Kimya Kongresi* (Özet Bildiri/Poster).
- **Parın, F.N.**, Mert, E.H. (2017). Kolloidal Kalıplama Yöntemi ile Hazırlanan Yüksek Mekanik Dayanımlı Biyobozunur Polimer Köpükler, *6. Fiziksel Kimya Kongresi* (Özet Bildiri/Poster).

- **Parın, F.N., Mert, E.H.**(2016). Emulsion Templated Biodegradable Polymers Preparation and Characterization. *2nd International Conference on Engineering and Natural Sciences (ICENS 2016)* (Özet Bildiri/Poster).
- Mert, E.H., Yüce, E., **Parın, F.N.**, Yıldırım, H. (2016). Pickering-Emülsiyonlardan Açık Gözenekli Polimer Kompozitlerinin Hazırlanması, *12. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi* (Özet Bildiri/Poster).
- **Parın, F.N.**, Çira, F., Mert, E.H. (2015). Hiyerarşik Makrogözenekli Biyobozunur PoliHIPE lerin Sentezi ve Karakterizasyonu. *5. Fiziksel Kimya Kongresi* (Özet Bildiri/Poster).

Proje:

- Yalova Üniversitesi Bap Projesi, Hiyerarşik Makrogözenekli PoliHIPE Kompozitlerinin Üretimi ve Karakterizasyonu, Araştırmacı, 15/10/2015 - 22/11/2016.
- TÜBİTAK, Slovenya-Türkiye (ARRS 2508) ROMP ve Emülsiyon Kalıplama Yöntemi ile Hiyerarşik Gözenekli Polimerlerin Hazırlanması ve Fotokatalitik Uygulamaları, Bursiyer, 15/10/2015 - 22/11/2016.
- Bursa Teknik Üniversitesi, BAP Projesi, 191N028 / Yara İyileştirme Uygulamaları İçin Farklı Uçucu Yağlar İçeren Antibakteriyel Nanoliflerin Elektro Çekim Yöntemi İle Geliştirilmesi, Araştırmacı, (Devam ediyor).