

**BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN DOĞAL POLİMERLERDEN FİLM
ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

Merve KALAYCI

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Proses ve Reaktör Tasarımı Bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Suzan BİRAN AY

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Eylül 2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Merve KALAYCI'nın BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN DOĞAL POLİMERLERDEN FİLM ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU başlıklı çalışması 01/09/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Mühendisliği Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvan Adı Soyadı

İmza

Üye	: Dr.Öğr. Üyesi Suzan BİRAN AY
Üye	: Doç.Dr. Başar UYAR
Üye	: Doç.Dr. Elif ÖDEŞ AKBAY

Prof. Dr. Murat TANIŞLI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

01/09/2022

DANIşMAN ONAYI

Danişmanlığını yürüttüğüm Yüksek Lisans ğrencisi Merve KALAYCI, BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN DOĞAL POLİMERLERDEN FİLM ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU başlıklı tez çalışmasını tamamlamıştır. Hazırlamış olduğu tez tarafımca incelenmiş ve öğrencinin tez savunma sınavına alınması bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür.

Tez Danişmanı

Dr. Öğr. Üyesi Suzan BİRAN AY

ÖZET

BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN DOĞAL POLİMERLERDEN FİLM ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

Merve KALAYCI

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Proses ve Reaktör Tasarımı Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eylül 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Suzan BİRAN AY

Bu çalışmada, yara örtüsü olarak kullanım potansiyeli taşıyan, farklı doğal polimerler içerikli, ipek proteini serisin (Ser) katkılı biyomedikal filmlerin sentezi çalışılmıştır. Yara iyileştirici özelliği bulunan duman ağacı (*Cotinus coggygia*) yaprağı ekstresi ve AgNO_3 kullanılmış, çözücü döküm yöntemi ile üretilen filmler UV-C ışığına maruz edilerek eşzamanlı gümüş nanopartikül (AgNP) yeşil sentezi sağlanmıştır. İlk aşamadaki biyomedikal filmlerin formülasyon optimizasyonu çalışmalarında karboksilmetil selüloz (CMC), jelatin (JLT), tara gam (TG) polimerleri ve plastikleştirici olarak gliserol (GLY) kullanılmıştır. Farklı gümüş nitrat (0,1 M AgNO_3) miktarları (0, 1, 3 mL) ve UV-C ışınlama süreleri (0, 2, 4 saat) denenmiştir. Sonraki aşamada, serisin katkılı filmler oluşturulmuş, polimer olarak CMC ve ksantan gam (KG) kullanılırken plastikleştirici olarak gliserol eklenmiştir. Son aşamada ise seçilen serisin içerikli film farklı derişimlerdeki CuCl_2 çözeltilerine daldırılarak çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan biyomedikal filmlerin kalınlık, opaklık, yüzde uzama ve çekme mukavemeti, su buhar geçirgenliği, çözünürlük, nem tutma kapasitesi, şişme ölçümleri yapılmış, SEM, TGA, FTIR, toplam fenolik madde tayini, antioksidan ve antimikrobiyal aktivite, protein salınımı ve sitotoksosite analizleriyle karakterize edilmişlerdir. Sonuç olarak, doğal polimerlerden sentezlenen dayanıklı, biyoyumlu, antioksidan ve antimikrobiyal özellik taşıyan bu filmler yara örtüsü olarak kullanım potansiyellerinin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Biyomedikal film, İpek serisin, Duman ağacı, Gümüş nanopartikül, Yeşil sentez.

ABSTRACT

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF FILMS FROM NATURAL POLYMERS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Merve KALAYCI

Department of Chemical Engineering

Programme in Process and Reactor Design

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, September 2022

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Suzan BİRAN AY

In this study, the synthesis of silk protein sericin (Ser) added biomedical films containing different natural polymers, which have the potential to be used as a wound dressing, was studied. Smoke tree (*Cotinus coggygia*) leaf extract, which has wound healing properties, and AgNO₃, were added to the polymer mixtures, and the films produced by the solvent casting method were exposed to UV-C light, resulting in simultaneous green synthesis of silver nanoparticles (AgNP). In the first stage of formulation optimization studies of biomedical films, carboxymethyl cellulose (CMC), gelatin (JLT), tara gum (TG) polymers and glycerol (GLY) as plasticizer were used. In addition, different amounts of silver nitrate (0,1 M AgNO₃) (0, 1, 3 mL) and UV-C irradiation durations (0, 2, 4 hours) were tested. Sericin added films were formed, while CMC and xanthan gum (KG) were used as polymers, glycerol was added as a plasticizer. In the last step, the selected sericin-containing film was immersed in CuCl₂ solutions of different concentrations and cross-linking was carried out. The synthesized biomedical films were characterized by measurements of their thickness, opacity, percent elongation and tensile strength, water vapor permeability, solubility, moisture holding capacity, swelling ability. Furthermore, they were analyzed by scanning SEM, TGA, FTIR, by determination of total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activity, protein release and cytotoxicity analyses. As a conclusion, these durable, biocompatible, antioxidant and antimicrobial films, synthesized from natural polymers, have been shown to have the potential to be used as wound dressings.

Keywords: Biomedical film, Silk sericin, Smoke tree, Silver nanoparticle, Green synthesis.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum, hiçbir zaman bilgisini desteğini esirgemeyen, fikirleri ile yol gösterici olan, beni her daim motive eden değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Suzan BİRAN AY'a

Çalışmalarımız süresince her türlü imkanı ve desteği sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Feridun AY'a,

Laboratuvar çalışmalarım boyunca yardımını ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili arkadaşım Nihal YILMAZ'a,

Hayatım boyunca attığım her adımda bana her türlü desteği veren, beni sevgiyle yetiştiren canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı 2210-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Burs Programı kapsamında destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB)'na katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Merve KALAYCI

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Merve KALAYCI

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
DANIŞMAN ONAYI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xviii
1. GİRİŞ	1
2. YARA VE YARA TÜRLERİ.....	5
2.1. Akut Yaralar	5
2.2. Kronik Yaralar	6
3. YARA İYİLEŞME SÜRECİ VE BASAMAKLARI.....	7
4. YARA ÖRTÜLERİ.....	9
4.1. Yara Örtüsü Çeşitleri	9
4.1.1. Filmler	10
4.1.2. Aljinat örtüler	11
4.1.3. Köpükler.....	11
4.1.4. Hidrokolloid örtüler	12
4.2. Yara Örtüsü Üretim Yöntemleri	13
4.2.1. Çözücü döküm yöntemi	13
4.2.2. Donma-çözülme yöntemi	13
5. YARA İYİLEŞMESİNDE KULLANILAN POLİMERLER	16

5.1. Jelatin	16
5.2. Ksantan gam	17
5.3. Karboksimetil selüloz (CMC)	18
5.4. Tara gam	19
5.5. Gliserol (Gliserin).....	20
5.6. İpek serisin.....	21
5.7. Duman ağacı (<i>Cotinus coggygia</i>)	23
5.8. Gümüş nanopartikül (AgNP).....	25
5.8.1. Yeşil sentez ile AgNP üretimi	26
6. DENEYSEL YÖNTEM.....	28
6.1. Kullanılan Kimyasallar	28
6.2. Kullanılan Kimyasallar	29
6.3. İpek Serisin Sulu Çözeltisinin Hazırlanması	29
6.4. Duman Ağacı Yapraklarından Bitki Özü Hazırlanması	30
6.5. Jelatin Bazlı Biyomedikal Filmin Hazırlanması.....	30
6.6. Jelatin Bazlı, Duman Ağacı Ekstresi ve AgNO ₃ İçerikli Biyomedikal Filmin Hazırlanması	31
6.7. Gümüş Nanopartikül Sentezi.....	32
6.7.1. Yeşil sentez	32
6.7.2. Fotokimyasal AgNP sentezi	34
6.8. CMC-Ksantan Gam İçerikli Biyomedikal Filmin Hazırlanması.....	35
6.9. CMC-Ksantan Gam -Duman Ağacı Biyomedikal Filmlerin Hazırlanması.....	36
6.10. Serisin İçerikli Biyomedikal Filmlerin Hazırlanması.....	37
6.11. Serisin-AgNP İçerikli Biyomedikal Filmin Hazırlanması.....	38
6.12. Çapraz Bağlı Biyomedikal Filmlerin Hazırlanması.....	39
6.13. Hazırlanan Biyomedikal Filmlerin Karakterizasyonu	40
6.13.1. Kalınlık.....	41
6.13.2. Opaklık.....	41
6.13.3. Su buhar geçirgenliği (SBG).....	41
6.13.4. Çözünürlük	42
6.13.5. Nem tutma testi.....	43

6.13.6. Şişme testi.....	43
6.13.7. Biyomedikal filmlerin mekanik özellikleri.....	44
6.13.8. Biyomedikal filmlerin termogravimetrik analizi.....	45
6.13.9.Biyomedikal filmlerin Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) analizi.....	45
6.13.10. Taramalı elektron mikroskop (SEM)	46
6.13.11. Biyomedikal filmlerin antioksidan analizi	46
6.13.12. Toplam fenolik madde analizi	47
6.13.13. Biyomedikal filmlerin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi	47
6.13.14. Protein salınımı.....	47
6.13.15. Sitotoksikite testi	48
7. DENEYSEL ÇALIŞMALARDAN ELDE EDİLEN SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	49
7.1. Jelatin Bazlı Filmlerin Karakterizasyonu.....	49
7.1.1. Kalınlık.....	49
7.1.2. Opaklık.....	50
7.1.3. Su buhar geçirgenliği (SBG).....	51
7.1.4. Çözünürlük	53
7.1.5. Nem Tutma Kapasitesi.....	54
7.1.6. Mekanik Özellikler	55
7.1.7. SEM	57
7.1.8. TGA	59
7.1.9. FTIR	63
7.1.10. Antioksidan Aktivite	65
7.1.11. Toplam Fenolik Madde Tayini.....	66
7.1.12. Antimikrobiyal Aktivite.....	67
7.2. Serisin İçerikli Filmlerin Karakterizasyonu.....	69
7.2.1. Kalınlık.....	70
7.2.2. Opaklık.....	70
7.2.3. Su Buhar Geçirgenliği.....	71
7.2.4. Çözünürlük	73

7.2.5. Nem Tutma Kapasitesi.....	74
7.2.6. Mekanik Özellikler	75
7.2.7. SEM	76
7.2.8. TGA	78
7.2.9. FTIR	81
7.2.10. Antioksidan Aktivite	83
7.2.11. Toplam Fenolik Madde.....	84
7.2.12. Antimikrobiyal Aktivite.....	85
7.2.13. Protein Salınımı	86
7.2.14. Sitotoksosite	87
7.3. Çapraz Bağlı Biyomedikal Filmin Karakterizasyonu	87
7.3.1. Kalınlık.....	88
7.3.2. Opaklık.....	88
7.3.3. Su Buhar Geçirgenliği (SBG)	89
7.3.4. Çözünürlük	90
7.3.5. Nem Tutma Kapasitesi.....	90
7.3.6. Şişme.....	91
7.3.7. FTIR	92
7.3.8. TGA	93
7.3.9. SEM	94
7. SONUÇLAR.....	95
KAYNAKÇA.....	99
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 6.1. Kullanılan kimyasallar	28
Tablo 6.2. Kullanılan cihazlar	29
Tablo 7.1. Sentezlenen biyomedikal filmlerin kalınlık değerleri.....	49
Tablo 7.2. Farklı konsantrasyonlarda AgNO ₃ içeren ve farklı UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin SEM görüntüleri	57
Tablo 7.3. Sentezlenen filmlerin E. coli, S. aureus ve B. pumilus' a karşı antimikrobiyal aktivitenin inhibisyon zonlarının çapları (mm)	68
Tablo 7.4. Sentezlenen serisin içeren biyomedikal filmlerin kalınlık değerleri (mm).....	70
Tablo 7.5. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin E. coli, S. aureus ve C. albicans' a karşı antimikrobiyal aktivitenin inhibisyon zonlarının çapları (mm)	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 3.1. Yara iyileşme aşamaları (Barrientos S, 2008).....	8
Şekil 4.1. Film yara örtüsü görseli (Acar, 2022)	10
Şekil 4.2. Aljinat yara örtüsü görseli (İstanbul Medikal, 2022)	11
Şekil 4.3. Köpük yara örtüsü görseli (Medikal Portalı, 2022).....	11
Şekil 4.4. Hidrokolloid yara örtüsü görseli (İstanbul Medikal, 2022).....	12
Şekil 4.5. Hidrojel yara örtüsü görseli (Lotus Medikal, 2022).....	13
Şekil 4.6. Çözücü döküm yöntemi şematik gösterimi (Zhou, Shen, Liu, & Liu, 2011)	13
Şekil 4.7. Donma-çözülme yönteminin şematik gösterimi (Tsou, Khoneisser, Huang, & Xu, 2016).....	14
Şekil 4.8. Elektrosinning düzeneği (Duygulu, 2020)	15
Şekil 5.1. Jelatinin kimyasal yapısı (Kommareddy, 2007).....	16
Şekil 5.2. Ksantan gamin kimyasal yapısı (Quinten, ve diğerleri, 2011)	17
Şekil 5.3. CMC'nin kimyasal yapısı (Hidayat, Ardiaksa, Rivel, & Rahayu, 2018).....	18
Şekil 5.4. Tara gamin kimyasal yapısı (Wu, Ding, & He, 2018)	19
Şekil 5.5. Tara gam, keçi boynuzu gamı ve guar gam kimyasal yapıları (INEC, 2022)	20
Şekil 5.6. Gliserolün(gliserin) kimyasal formülü (Okimya, 2022).....	20
Şekil 5.7. İpek proteininin yapısı (Pérez-Rigueiro, Elices, Llorca, & Viney, 2001).....	21
Şekil 5.8. Duman ağacı (PlantNet, 2022)	24
Şekil 5.9. Yeşil sentez ile AgNP sentezi	27
Şekil 6.1. Toz serisin üretim aşamaları.....	29
Şekil 6.2. Bitki ekstresi eldesi aşamaları	30
Şekil 6.3. Film üretim aşamaları.....	31
Şekil 6.4. CMC/JLT/TG/GLY içerikli film görseli	31
Şekil 6.5. Film üretim aşaması	32
Şekil 6.6. AgNP içerikli film görseli	32
Şekil 6.7. Yeşil sentez ile Ag ⁺ iyonlarının Ag ⁰ iyonlarına indirgenerek gümüş nanopartikül oluşumu.....	33
Şekil 6.8. Yeşil sentez ile gümüş nanopartikül sentezi.....	33
Şekil 6.9. Fotokimyasal olarak AgNP sentez şeması	34

Şekil 6.10. Farklı sürelerde UV-C ışığına maruz bırakılan 1 mL AgNO ₃ katkılı jelatin içerikli filmler, a) 0 s b) 15 dak c) 30 dak d) 60 dak e) 2 sa f) 4 sa	35
Şekil 6.11. Farklı sürelerde UV-C ışığına maruz bırakılan DA ekstresi ve 1 mL AgNO ₃ katkılı jelatin içerikli filmler, a) 0 s b) 15 dak c) 30 dak d) 60 dak e) 2 sa f) 4 sa	35
Şekil 6.12. CMC-Ksantan gam içerikli biyomedikal filmlerin üretim şeması	36
Şekil 6.13. CMC/KG/GLY içerikli film görseli	36
Şekil 6.14. CMC-Ksantan gam-Duman ağacı biyomedikal filmlerin üretim şeması	37
Şekil 6.15. CMC/KG/GLY/DA içerikli film görseli	37
Şekil 6.16. CMC-Ksantan gam -Duman ağacı-Serisin içerikli biyomedikal filmlerin üretim şeması	38
Şekil 6.17. CMC/KG/GLY/DA/Ser içerikli film görseli	38
Şekil 6.18. CMC-Ksantan gam -Duman ağacı-Serisin- AgNO ₃ içerikli biyomedikal filmlerin üretim şeması	39
Şekil 6.19. CMC/KG/GLY/DA/Ser/AgNO ₃ içerikli film görseli	39
Şekil 6.20. Farklı konsantrasyonlarda CuCl ₂ çözeltisine daldırılmış filmler (a) Saf su b) 0,01 M c) 0,03 M d) 0,05 M e) 0,1 M)	40
Şekil 6.21. Çapraz bağlama işlemi sonrası film görseli	40
Şekil 6.22. Biyomedikal filmlerin karakterizasyonu	41
Şekil 6.23. Su buhar geçirgenliği deney düzeneği	42
Şekil 6.24. Şişme testi deney düzeneği	44
Şekil 6.25. (a) Biyomedikal film örneğinin çekme testi görüntüsü (b) biyomedikal film örneğinin kopma anındaki görüntüsü	44
Şekil 6.26. TGA analizleri için kullanılan STA6000	45
Şekil 6.27. FTIR analizleri için kullanılan Thermo Scientific Nicolet İS10 FTIR-ATR cihazı	45
Şekil 6.28. HITACHI TM3030Plus Masaüstü Tip Taramalı Elektron Mikroskobu (HITACHI, 2022)	46
Şekil 7.1. Sentezlenen filmlerin opaklık değerleri	50
Şekil 7.2. Sentezlenen filmlerin su buhar geçirgenliği (g mm/ kPa s m ²)	52
Şekil 7.3. Sentezlenen filmlerin çözünürlük değerleri (%)	53
Şekil 7.4. Sentezlenen filmlerin nem tutma kapasiteleri (%)	54

Şekil 7.5. Değişen AgNO_3 konsantrasyonu ve UV-C süresine göre sentezlenen filmlerin çekme dayanımı (MPa)	55
Şekil 7.6. Değişen AgNO_3 konsantrasyonu ve UV-C süresine göre sentezlenen filmlerin kopma anındaki uzama değerleri (%)	56
Şekil 7.7. Filmlerin EDX yöntemiyle incelenmiş elementel analizleri a) DA/3Ag/4s UV b) 3Ag/4s UV	59
Şekil 7.8. 0,1,3 mL AgNO_3 içeren ve UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerin kütlelerin türevi eğrileri.....	60
Şekil 7.9. DA ekstresi ve 0,1,3 mL AgNO_3 içeren, UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerin kütlelerin türevi eğrileri	61
Şekil 7.10. DA ekstresi ve 0,1,3 mL AgNO_3 içeren, 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin kütlelerin türevi eğrileri	61
Şekil 7.11. DA ekstresi ve 1 mL AgNO_3 içeren, 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin Termogravimetrik analiz (TGA) ve birinci türev eğrileri	62
Şekil 7.12. 0,1,3 mL AgNO_3 içeren ve UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerin FTIR spektrumları.....	63
Şekil 7.13. DA ekstresi ve 0,1,3 mL AgNO_3 içeren, UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerin FTIR spektrumları.....	63
Şekil 7.14. DA ekstresi ve 0,1,3 mL AgNO_3 içeren, 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin FTIR spektrumları	64
Şekil 7.15. Sentezlenen filmlerin DPPH Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi	66
Şekil 7.16. Sentezlenen filmlerin toplam fenolik madde miktarı (mg gallik asit eşdeğeri (GAE/g film))	67
Şekil 7.17. Disk difüzyon metoduyla a) Escherichia coli b) Staphylococcus aureus c) Bacillus pumilus' a karşı antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi (DA/3Ag, A: 0 UV, B: 2 s UV, C: 4 s UV)	68
Şekil 7.18. Sentezlenen serisin içeren filmlerin opaklık değerleri	71
Şekil 7.19. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin su buhar geçirgenliği (g mm/ kPa s m^2)	72
Şekil 7.20. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin çözünürlük değerleri (%).....	73
Şekil 7.21. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin yüzde nem tutma değerleri (%)	74
Şekil 7.22. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin çekme dayanımı (MPa)	75

Şekil 7.23. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin kopma anındaki uzama değerleri (%).....	75
Şekil 7.24. Serisin içerikli filmlerin SEM görüntüleri a) CMC/KG/GLY b) DA c) DA/Ag/30dkUV d) 0,1 Ser/DA e) 0,1 Ser/DA/Ag/30dkUV	77
Şekil 7.25. 0,1 Ser/DA/Ag/30dkUV filminin EDX yöntemiyle incelenmiş elementel analizleri	78
Şekil 7.26. CMC/KG/GLY ve DA içerikli filmlerin kütleinin türevi eğrileri	78
Şekil 7.27. Serisin ve DA içerikli filmlerin kütleinin türevi eğrileri	79
Şekil 7.28. Serisin ve DA içerikli filmlerin kütleinin türevi eğrileri	80
Şekil 7.29. 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filminin Termogravimetrik analiz (TGA) ve birinci türev eğrileri	80
Şekil 7.30. DA ekstresi ve 1 mL AgNO ₃ içeren 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin FTIR spektrumları	81
Şekil 7.31. DA ekstresi, 0,1 g Ser ve 1 mL AgNO ₃ içeren 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin FTIR spektrumları	81
Şekil 7.32. DA ekstresi, 0,2 g Ser ve 1 mL AgNO ₃ içeren 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin FTIR spektrumları	82
Şekil 7.33. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin DPPH Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi.....	83
Şekil 7.34. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin toplam fenolik madde miktarı (mg gallik/g).....	84
Şekil 7.35. a) Candida albicans b) Escherichia coli c) Staphylococcus aureus' a karşı Antimikrobiyal aktivite (A: CMC/KS/GLY B: DA C: DA/Ag D: DA/Ag/30dkUV).....	85
Şekil 7.36. Disk difüzyon metoduyla a) Escherichia coli b) Staphylococcus aureus c) Candida albicans' a karşı antimikrobiyal aktivite (A) CMC/KG/GLY B) 0,1 Ser/DA C) 0,1 Ser/DA/Ag/30dkUV).....	85
Şekil 7.37. Sentezlenen filmlerin protein salınımı değerleri (mg/mL).....	87
Şekil 7.38. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin kalınlık değerleri karşılaştırması (mm)	88
Şekil 7.39. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin opaklık değerleri karşılaştırması (Abs/mm).....	89

Şekil 7.40. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin su buhar geçirgenliği değerleri karşılaştırması (g mm/ kPa s m ²).....	89
Şekil 7.41. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin çözünürlük değerleri karşılaştırması (%)	90
Şekil 7.42. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin nem tutma değerleri karşılaştırması (%)	91
Şekil 7.43. Çapraz bağlama işlemi uygulanan filmin şişme testi sonucu ağırlık artışı (g).....	92
Şekil 7.44. 0,1 g serisin içeren filmin çapraz bağlama işlemi öncesi ve sonrası FTIR spektrumları.....	93
Şekil 7.45. Çapraz bağlı 0,1 g serisin içeren filmin % ağırlık azalış eğrisi	93
Şekil 7.46. Serisin içerikli filmlerin SEM görüntüleri a) Çapraz bağlama öncesi 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filmi b) Çapraz bağlama sonrası 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filmi.....	94

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Yüzey alanı
a/a	: Ağırlık/ağırlık
a/h	: Ağırlık/hacim
AgNP	: Gümüş nanopartikül
<i>B.pumilus</i>	: <i>Bacillus pumilus</i>
CMC	: Karboksimetil selüloz
°C	: Derece Celsius
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
dak	: Dakika
DA	: Duman ağacı
DPPH	: 1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl %97
<i>E.coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
g	: Gram
GAE	: Gallik asit eşdeğeri
gal	: Gallik asit
GLY	: Gliserol
JLT	: Jelatin
KG	: Ksantan gam
M	: Molar
Mm	: Milimolar
sa	: Saat
<i>S.aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
Ser	: Serisin
TG	: Tara gam
TGA	: Termogravimetrik Analiz
UV	: UV-C ışığı

1. GİRİŞ

İnsan derisi, sürekli olarak çoklu yaralanmalara maruz kalmaktadır (Proksch, Brandner, & Jensen, 2008). Fiziksel veya termal hasar, cildin epidermisinde kusurlara veya kesintilere neden olarak bir yara oluşturabilir. Bir yaranın iyileşme süreci, boyut, derinlik, yaralanma derecesi (Eming, Martin, & Tomic-Canic, 2014) ve kontaminasyon gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Bu nedenlerle deri lezyonları farklı zamanlarda ve farklı sonuçlarla iyileşir (Demidova-Rice, Hamblin, & Herman, 2012; Gonzalez, Andrade, Costa, & Medrado, 2016). Özellikle akut yaralar genellikle kısa sürede iyileşir ve normal anatomik yapı ve fonksiyona kavuşur. Aksine, kronik yaraların onarımı, özellikle iyileşme sürecinde enfeksiyonların ortaya çıkmasıyla komplike olduğunda zordur (Olsson, ve diğerleri, 2019; Negut, Grumezescu, & Grumezescu, 2018). Kronik yaraların başlangıcı, hastaların yaşam kalitesinde net bir düşüşe neden olabilir ve ayrıca sağlık sistemi için önemli bir masraf oluşturur. En yaygın yara enfeksiyonları, sıyrıklar ve cerrahi yaralardan kaynaklanan ve bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardır (Kuwahara, ve diğerleri, 2022). Bu nedenle, yara iyileşme sürecini desteklemenin yanı sıra enfeksiyonları önleyen ve bunlarla mücadele eden yeni, etkili tedavi arayışları son yıllarda artmıştır (Zhao, Liang, Clarke, Jackson, & Xue, 2016; Okur, Karantas, Senyigit, Üstündag Okur, & Siafaka, 2020).

Yara örtüleri genellikle farklı anatomik bölgelere kolayca adapte edilebilen, yüksek mukavemet ve elastikiyete sahip iyileştirici malzemelerdir (Las Heras, Igartua, Santos-Vizcaino, & Hernandez, 2020; Rezvani Ghomi, Khalili, Nouri Khorasani, Esmacely Neisiany, & Ramakrishna, 2019). Filmlere dayalı sistemler, özellikle kapsam için etkili olduklarından, terapötik olarak gelişmiş yara bakımı yönetiminde son yıllarda dikkat çekmiştir (Saghazadeh, ve diğerleri, 2018). Filmler, yapısal bütünlüğü polimer zincirleri arasındaki fiziksel veya kimyasal moleküller arası ve moleküller arası çapraz bağlarla sağlanan yüksek oranda hidratlı polimerik malzemeler olarak tanımlanabilir. Bu özellik, bu polimer ağlarının yara eksüdasını emmesini ve nemli bir ortamı korumasını, kronik yaraların onarılmasını ve tersine çevrilmesini destekleyen temel özellikler olan gaz değişimine ve ısı yalıtımına izin vermesini sağlar. Genellikle güvenlidirler ve yaralanma yüzeyinden kolayca ve acısız bir şekilde çıkarılabilirler. Ayrıca yara örtüleri, özellikle film şeklinde üretildiğinde, modern yara örtüleri için kriterlerin çoğunu karşılamaktadır (Brumberg, Astrelina, Malivanova, & Samoilov, 2021; Leyva-Gómez, ve diğerleri, 2021).

Yara pansuman filmleri, esnek, kolay uygulanabilir ve bakteri geçişini engelleyici fiziksel bir bariyer görevi görmesi gibi özellikleri sebebiyle yara bakımı için uygun materyallerdir. Ayrıca gaz değişiminin düzenlenmesine ve yara sıvısının absorplanmasına izin verirler. Bunun yanı sıra filmlerin bileşenleri iyileşme sürecini desteklemeye aktif olarak katılabilir (Savencu, Iurian, Porfire, Bogdan, & Tomută, 2021; Li, ve diğerleri, 2022). Yara örtüleri, enfeksiyonları önleyebilen ve yok edebilen organik veya inorganik nano boyutlu malzemeler dahil aktif maddelerle yüklenebilir.

Nanomalzemelerin, kimyasal, fiziksel, mekanik ve optik özellikleri nedeniyle biyomedikal alanlarda geniş uygulamaları mevcuttur. Metal bazlı NP'ler üzerine yapılan araştırmalar son yıllarda büyük ölçüde artmıştır ve hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı yüksek antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle önemli rol oynarlar (Mihai, Dima, Dima, & Holban, 2019). Araştırılan tüm metal bazlı NP'ler arasında, en çok tercih edilen gümüş nanopartiküllerdir (AgNP). Gümüşün antibakteriyel ve antioksidan aktivitesi ile yaraların tedavisindeki etkinliği uzun zamandan beri iyi bilinmekte ve bakteri direnci sorunlarının üstesinden gelmek için geleneksel antibiyotiklere bir alternatif olarak kullanılmaktadır (Nqakala, ve diğerleri, 2021; Nowak & Bara 'nska-Rybak, 2021).

AgNP'lerin polimer ağlarına dahil edilmesi, yara örtülerinin iyileştirici potansiyellerini geliştirebilir (Shi, ve diğerleri, 2019). Bu nedenle, nano-gümüş yara örtüleri, yara onarım tedavisinde büyük umutlar göstermektedir. Bakteriyel enfeksiyonlu ve kronik yaraların tedavisinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak, AgNP'leri yara pansumanlarına yüklemenin iki yolu vardır. Birincisi, önceden oluşturulmuş AgNP'leri doğrudan pansumanlara karıştırarak veya ikinci bir seçenek olarak yara örtülerinin üretimi sırasında simultane şekilde gerçekleştirilebilir. Her iki durumda da AgNP'ler, hücreler için toksik olan hidrazin ve sodyum borohidrit gibi güçlü indirgeyici reaktifler kullanılarak kimyasal olarak sentezlenir (Kalantari, ve diğerleri, 2020; Krishnan, ve diğerleri, 2020). Bunun aksine, bitki ekstraktları ve UV-C ışığı kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle yapılan AgNP üretimi toksik olmayan, daha çevreci, etkili ve ekonomik bir yöntemdir.

DA yaprakları sahip olduğu esansiyel yağlar ve fenolik bileşenler sayesinde antimikrobiyal, antiseptik, antiinflamatuvar, antihemamorfik ve cilt yaralarının iyileştirilmesinde kullanılır (Marčetić, ve diğerleri, 2013; Aksoy, ve diğerleri, 2016).

Bitkisel tedaviler düşük maliyetli olması, doğal olması, yan etkilerinin az olması ve kolaylıkla temin edilebilmesi gibi özellikleri sebebiyle oldukça avantajlıdır. Aynı zamanda DA yapraklarından elde edilen ekstre yeşil sentez ile yara örtüsü içerisinde toksik olmayan AgNP oluşumu sağlar. Ayrıca, gümüş tuzları çözeltilerinin indirgenmesi UV-C ışığı ile desteklendiğinde daha hızlı, güvenli ve verimli AgNP sentezi gerçekleştirilebilir (Pangli, Vatanpour, Hortamani, Jalili, & Ghahary, 2021; Roppolo, ve diğerleri, 2016).

Bu çalışmada, doğal polimerler kullanılarak yeşil sentez ile üretilen AgNP içeren, serisin katkılı, yara örtüsü potansiyeli taşıyan filmlerin çözücü döküm tekniği ile sentezi, optimizasyonu ve karakterizasyonu yapılmıştır. Filmler, yeşil sentez için yara iyileştirici özelliği olduğu bilinen DA yaprak ekstresi kullanılmış ve buna ek olarak yeşil sentez UV-C ışığı ile desteklenmiştir. Böylece film içeriğinde daha verimli AgNP sentezi gerçekleştirilmiştir. Film sentezi iki aşamalı olarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak sentezlenen filmlerin içeriğinde biyoyumlu polisakkaritlerden karboksilmetil selüloz (CMC), jelatin (JLT) ve tara gam (TG) kullanılmıştır. Ayrıca plastikleştirici olarak gliserol (GLY) kullanılmıştır. Seçilen polimerler için yapılan optimizasyon çalışmaları sonrasında film içeriğindeki oranları belirlenmiştir. Aynı zamanda filmlerin tek aşamalı üretimi, farklı konsantrasyonlarda AgNP sentezi için DA yaprak ekstresi ve farklı sürelerde UV-C ışığı ile birleştirilerek sağlandı. Böylece polimerik matrisin eş zamanlı oluşumu ve Ag^+ iyonlarının Ag^0 'a indirgenmesiyle AgNP'lerin yerinde üretilmesi sağlandı.

İkinci aşamada sentezlenen filmlerde önceki çalışmalar dikkate alınarak öncelikle filmlerin bileşimi optimize edilmiştir. Filmlerin içeriğinde biyoyumlu polisakkaritlerden karboksilmetil selüloz (CMC) ve ksantan gam (KG) kullanılırken plastikleştirici olarak gliserol (GLY) kullanılmıştır. Önceki çalışma ile belirlenen optimum $AgNO_3$ konsantrasyonu ve UV-C ışığı süresi ile filmler içerisinde AgNP sentezi gerçekleştirilmiştir. Buna ek olarak film içeriğine eklenecek ipek serisin miktarı için denemeler yapılarak ipek serisin miktarı optimize edilmiştir. Sentezlenen filmler, kalınlık ölçümü, opaklık, su buhar geçirgenliği, çözünürlük, nem tutma kapasitesi, antioksidan, toplam fenolik madde, antimikrobiyal aktivite, sitotoksikite, TGA, FTIR, SEM ve çekme mukavemeti testleri ile karakterize edilmiştir.

Karakterizasyon işlemi sonrası seçilen serisin içerikli filme CuCl_2 çözeltisiyle çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. Çapraz bağlı filmler kalınlık ölçümü, opaklık, su buhar geçirgenliği, çözünürlük, nem tutma kapasitesi, TGA, FTIR ve SEM analizleri ile karakterize edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı çözücü döküm yöntemi kullanılarak doğal polimerlere serisin katkısı ile yara örtüsü potansiyeli olan biyomedikal filmlerin sentezini gerçekleştirmektir. Serisin miktarının kısıtlı olmasından kaynaklı ön çalışmalarda jelatin bazlı filmlerin ve bitki ekstresi indirgeyici ajan olarak kullanılarak yeşil sentez yöntemi ve UV-C ışığı desteği ile film solüsyonu içerisinde eşzamanlı olarak AgNP sentezi amaçlanmaktadır. Sentezlenen jelatin içerikli filmlerin karakterizasyonu gerçekleştirilerek optimum koşulların belirlenmesinin ardından serisin içerikli filmlerin içeriğinde bitki ekstresi ve UV-C ışığı destekli AgNP sentezi amaçlanmaktadır. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin de karakterizasyonu gerçekleştirilerek karakteristik özellikleri en iyi olan filme CuCl_2 solüsyonu kullanılarak çapraz bağlama işleminin uygulanarak sentezlenen filmin karakterizasyonu amaçlanmaktadır.

Yapılan tüm çalışmalar sonucunda, atık ipek kozaları değerlendirilerek sentezlenen biyomedikal filmler yara örtüsü olma potansiyeli taşıması ve bitki özütleri kullanımı gibi ülke ekonomisine katkı sağlayacak katma değer özellikleriyle umut verici etkiler göstermesi amaçlanmaktadır.

2. YARA VE YARA TÜRLERİ

Yara, travma ya da farklı etkenler sonucunda dokuların yapısında meydana gelen tahribat veya doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır (Yazdanpanah, Nasiri, & Adarvishi, 2015). Yaraların sınıflandırılmasında çeşitli kriterler vardır. Yara  e itleri, açık ve kapalı yaralar, şekillerine göre yaralar, iyileşme sürelerine göre yaralar gibi birçok şekilde sınıflandırılabilir.

Açık yaralar, deri ve deri altı dokular zedelenmiş ve deri bütünlüğü değişik boyutlarda bozulmuş yaralardır (Waldron, 1993). Açık yara çeşitlerine örnek olarak kesik, delici, yırtık, sıyrık ve kopma gibi şekillerine göre sınıflandırılan yara türleri verilebilir. Kesik yaralar, bıçak veya cam parçası gibi keskin nesnelerce oluşturulan düzgün şekli yaralardır. Yırtık yaralar, fiziksel bir travma sonucu oluşan düzensiz, yırtık benzeri yaralardır. Sıyrık yaralar, derinin üst katmanının (epidermis) soyuldu u yüzeysel bir yaralardır. Delici-kesici yaralar, bıçak, makas veya i ne, çivi gibi kesici veya delici keskin nesnelerce oluşturulan yara türleridir. Kopma sonucu olan yara türleri de vücuttaki bir yapının zorla koparılmasıyla oluşan yaralardır (Merlin-Manton, 2017).

Kapalı yaralar, fiziksel travmalar sonucu oluşan, deri bütünlüğünün bozulmadığı yaralardır (Lozier, 1993). Kapalı yara türlerine örnek olarak bere ve ezik gibi şekillerine göre sınıflandırılan yara türleri verilebilir. Bere (kontüzyon veya çürük) yaraları, fiziksel travma sonucu küçük damarların yırtılması ve bunun sonucunda doku aralıklarına sızan kanın pıhtıla masıyla oluşan yara türleridir. Ezik yaraları, büyük bir kuvvetin doku üzerine etkisiyle dokunun sıkışması sonucu oluşan yara türleridir (Merlin-Manton, 2017).

Yaralarda iyileşme sürecinin dinamikli i sebebiyle yaraların onarılmasında önemli bir değişken olan zaman faktöründen dolayı yaygın olarak yaralar iyileşme sürelerine ve yara yapılarına göre yaralar akut ve kronik olarak sınıflandırılır (Gizaw, ve diğerleri, 2018).

2.1. Akut Yaralar

Fonksiyonel ve anatomik onarım sonucunda kendini onarabilen, zamanında ve düzenli bir iyileşme aşamaları sonrasında kapanan yaralar akut yaralar olarak adlandırılır. Akut yaralar yırtılma ve sıyrık gibi travmalardan, cerrahi müdahalelerden ve yanıklardan kaynaklanabilir. Bu tür yaralarda iyileşme süresi genellikle be  ya da otuz gün arasında

değişir. Ancak dört haftadan uzun süren iyileşme süresi akut yaranın kronik yara haline gelmesine sebep olabilir (Yazdanpanah, Nasiri, & Adarvishi, 2015).

2.2. Kronik Yaralar

Kronik yaralar akut yaralarla karşılaştırıldıklarında iyileşme süresi daha uzun olan yaralardır. Kronik yaraların iyileşme süresi altı hafta sonrasında bile tamamlanamaz. İyileşme süresi uzun olan bu yaralarda yara temizliğinin sağlanması ve yaranın enfekte olmasını engellemek için pansumanın sık değiştirilmesi gerekir ve hastaların yaşam kalitesinin düşmesine sebep olur (Fife, 2012). Diyabetik yaralar kronik yara türlerindendir ve sıklıkla tekrar ederler. Dünya çapında yaklaşık 37 milyon hasta bu tür yaralardan etkilendiğinden kronik yaralar büyük bir sorunu temsil etmektedir (Ågren, 2016).

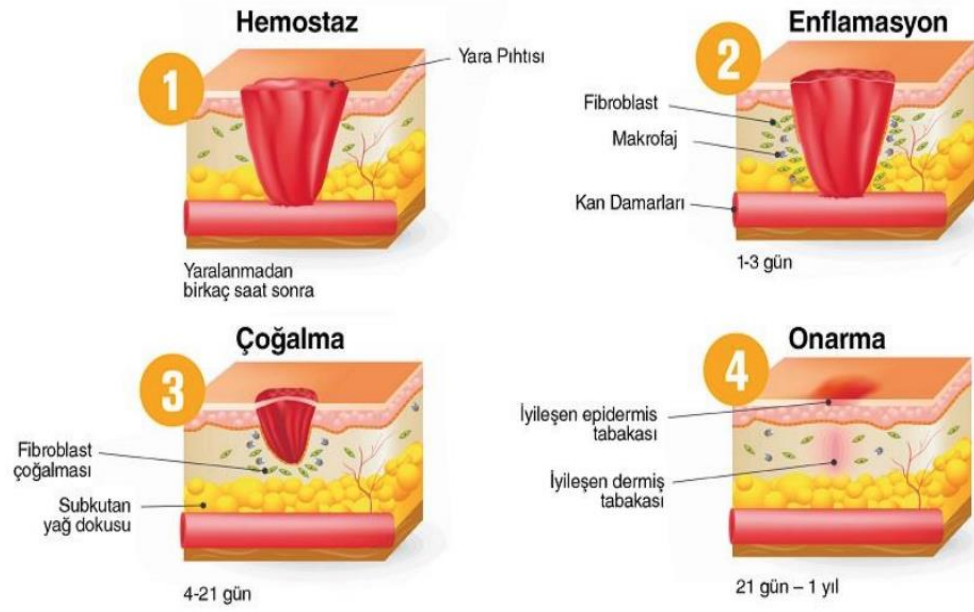
3. YARA İYİLEŞME SÜRECİ VE BASAMAKLARI

Kesik, yanık veya hastalık gibi etmenlerle oluşan yara sonucunda hasar gören cilt dokusu tekrar sağlıklı hale gelebilmek için biyokimyasal olaylardan oluşan bir süreçten geçer. Bu sürece yara iyileşmesi adı verilir ve hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon (çoğalma), maturasyon (onarım ve olgunlaşma) olmak üzere üç aşamadan oluşur (Degreef, 1998).

Deride meydana gelen yaralanma kan damarlarının bütünlüğünü bozduğundan kanama meydana gelir. Hemostaz, yara iyileşme sürecinin ilk basamağıdır. Bu evrede kan damarları daralarak oluşan kanama durdurulur. Kan hücresi olan trombositler birleşir ve büyüme faktörleri salgılanır (Singer, 1999). Ardından pıhtılaşmanın başlaması için pıhtılaşmayı uyaran faktörler salınır. Kanamanın durdurulmasının ardından inflamasyon evresi başlar. Normal koşullarda 3-5 gün içinde görülür. Bu fazda yara bölgesinde oluşabilecek enfeksiyonun önlenmesi ve bölgede bulunan hasarlı hücrelerde onarımın başlamasından sorumlu olan hücreler yaralanma bölgesine ulaşır. İnflamasyon aşamasında deride ısı artışı, ödem ve ağrı oluşabilir. Bu sürecin doğal bir parçasıdır (Velmar, 2009).

Yara iyileşmesindeki bir diğer aşama olan çoğalma olarak da bilinen proliferasyon fazı yaralanma olduktan yaklaşık dört gün sonra başlar ve iki-üç hafta sürer. Bu evrede doku yeniden oluşur. Deride bulunan ve yara iyileşmesinde görev alan fibroblastlar tarafından kolajen sentezlenir. Proliferasyon evresinin sonunda yara bölgesinin küçülmesiyle sonuçlanan granüllerin doku oluşumu meydana gelir. Yara yüzeyinin adım adım küçülmesiyle yara büyüklüğünün azalmasına yara kontraksiyonu denir. Granüllerin doku oluşturmaları sonrası proliferasyon aşaması sona erer. Granüller tarafından oluşturulan yeni doku pembe veya kırmızı renklidir ve doku düzensizdir.

Yara iyileşme sürecinin son aşaması olan maturasyon (onarım ve olgunlaşma) evresi en uzun süren evredir. Bu evrede epitel doku oluşumu gözlenir. Maturasyon süresi yaş, genetik yapı ve yara türü gibi çeşitli faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Bir önceki faz olan çoğalma aşamasında üretilen kolajen bu fazda giderek güçlenir. Daha düzenli bir yapı oluşturmak için çapraz bağlanırlar. Tüm aşamalar tamamlanıp yara iyileşme süreci sona erdiğinde güçlü ve dirençli skar dokusu oluşur (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Yara iyileşme aşamaları (Barrientos S, 2008)

Günümüzde deride oluşan yaraların daha hızlı ve kozmetik iyileşmesi için farklı yara örtüleri kullanılmaktadır. Yara örtüleri özellikle iyileşme süreci çok daha uzun olan kronik yaraların bakımında önemli bir yöntemdir. Yaraya yapılan pansumanın düzenli olarak değişmesi enfeksiyonu engeller ve iyileşme sürecine katkı sağlar. Ayrıca yara bölgesinde yara sıvısı ve kanı absorblar ve yara iyileşmesinin hızlandırır (Forster, 2015; Saleh & Sönnnergren, 2016).

4. YARA ÖRTÜLERİ

Yara iyileşmesinde yara bakımı ve pansuman önemli bir etkidir. Yara iyileşmesini desteklemek, yara bölgesini enfeksiyon ve dış etkenlerden korumak amacıyla yara örtüleri kullanılabilir. Günümüzde farklı yara örtüleri üretilmektedir. Bu örtüler yarayı dış etkenlerden korumasının yanında yara ortamını nemli tutan, hava geçirgenliğine izin veren, toksik olmayan ve antibakteriyel aktivite gösteren farklı malzemelerden üretilmektedirler. Yara örtüleri kolajen sentezinin yapılmasını sağlayarak yara yüzeyinde damar oluşumunu destekler ve derinin daha hızlı yenilenmesi ve enfeksiyonun azalmasını sağlar (Lei, ve diğerleri, 2019).

İdeal bir yara örtüsü bazı özelliklere sahip olmalıdır:

- Biyouyumluluk ve biyoparçalanabilirlik: Yara örtüsü toksik veya alerjik reaksiyonlar göstermemeli ve biyolojik olarak parçalanabilmelidir. Yara bölgesinde hücre yenilenmesine katkıda bulunmalıdır.
- Mikrobiyal kontrol: Yara örtüsü dış ortamdan gelebilecek mikroorganizmlardan ve bakteriyel enfeksiyonlardan koruyabilmeli ve antibakteriyel olmalıdır.
- Sıvı kontrolü: Yara örtüsü yara bölgelerindeki nemi sağlamalı ve bakteri üremesini engellemek için vücut sıvısını absorplayabilmelidir.
- Fiziksel bariyer: Yara örtüsü dışarıdan gelebilecek her türlü etkene karşı bariyer görevi görmelidir. Yara bölgesinin nefes almasına izin vermek için su buharı ve gaz geçişine izin vermelidir.
- Düşük yapışkanlık: Yaraya zarar vermeyecek şekilde kolay bir değişim yapılabilmesi için yara yüzeyine yapışmamalıdır.
- Elastikiyet: Bütünlüğü sağlayabilmek için kuru halde bile elastikiyetini koruyabilmeli ve istenilen mekanik ve fiziksel koşulları sağlayabilmelidir.
- Raf ömrü uzun ve ekonomik olmalıdır (Andreu, Mendoza, Arruebo, & Irusta, 2015; MacEwan, MacEwan, Kovacs, & Batts, 2017; Sood, Granick, & Tomaselli, 2014 ; Jones V. J., 2006).

4.1. Yara Örtüsü Çeşitleri

Günümüzde deride oluşan yaraların bakımında kullanılmasıyla amacıyla üretim malzemelerine, fiziksel şekillerine ve etken maddelerine göre pasif, interaktif ve biyoaktif örtüler olarak sınıflandırılırlar.

Pasif yara örtüleri kuru yapılıdır bu nedenle yaranın sıvı dengesini kontrol altında tutamamaktadırlar. Yaraya yapışabilirler ve kaldırılırken mekanik travmalara sebep olabilirler. Yara bölgesini mekanik travmalardan ve bakterilerden korunmasını sağlayabilirler (Jones, Grey, & Harding, 2006; Lionelli & Lawrence, 2003).

Etkileşimli yara örtüleri pasif yara örtülerinin aksine su buharı ve oksijen geçişine izin veren polimerik film ya da köpük formlarında üretilen yara örtüleridir. Yara bölgesini dış etkenlerden ve mikroorganizmalardan koruyan bir bariyer görevi görmektedirler. Gelişmiş yara örtüleri hidrokolloidler ve aljinatlar gibi malzemelerden üretilirler. Yara bölgesinin korunmasını sağlarlar ve nemli bir ortam oluşturarak yara iyileşmesini desteklerler (Weller & Sussman, 2006; Skórkowska Telichowska, Czemplik, Kulma, & Szopa, 2013).

Biyoaktif yara örtüleri yara iyileşmesini destekleyen ilaç sistemlerini ya da biyolojik esaslı aktif bileşenlere sahip yara örtüleridir (MacNeil, 2007; Boateng, Matthews, Stevens, & Eccleston, 2008).

4.1.1. Filmler

Yara örtüsü olarak kullanılan filmler polimer malzemeler, polyester membran ve akrilik yapışkan maddelerden oluşan elastik ve esnek filmlerdir (Ahmed & Boateng, 2018). Yarı geçirgen yapıda olduklarından oksijen, karbondioksit ve su buharını geçirirler ancak mikroorganizmaların geçişine izin vermezler. Yaranın ürettiği sıvı miktarına, yaranın boyutuna ve konumuna bağlı olarak değişim sıklıkları değişmektedir. Film örtüleri buhar geçirgenlikleri, yapışkanlık özellikler ve mekanik özellikleri bakımından farklılık gösterebilir. Buna ek olarak film örtülerin aşırı sıvı sebebiyle ödeme neden olabilecek yara sıvısını absorblama yeteneğinin sınırlı olması gibi dezavantajları vardır. Filmlerde bu özellikleri geliştirmek amacıyla farklı formülasyonlar ve ikame maddeler üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Şekil 4.1.) (Dhivya, Viswanadha, & Santhini, 2015).



Şekil 4.1. Film yara örtüsü görseli (Acar, 2022)

4.1.2. Aljinat örtüler

Aljinat, polisakkarit esaslı doğal kahverengi alglerden elde edilen bir biyopolimerdir. Bu biyopolimer yara iyileşme etkinliğinin artırılması için yara örtülerinde kullanılmaktadır. Absorbans kabiliyeti yüksek olduğundan yara sıvısını absorbe ederek yara dokusunda nem ve sıcaklık dengesi sağlayabilir. Biyouyumlu olduğundan insan dokusuyla uyum sağlar ve doku mühendisliği uygulamaları ve doku yenilenmesi ve doku onarımı için kullanılabilir (Şekil 4.2.) (Boateng, Joshua, & Catanzano, 2015).



Şekil 4.2. Aljinat yara örtüsü görseli (İstanbul Medikal, 2022)

4.1.3. Köpükler

Yara örtüsü olarak kullanılan köpükler genellikle poliüretan malzemelerden üretilirler. Sıvı absorplama kapasiteleri yüksek olduğundan yara sıvısının yüksek olduğu yaralarda tercih edilir. Dış katmanı hidrofobik olduğundan yara bölgesini sıvıya karşı korur (Dhivya, Viswanadha, & Santhini, 2015). Çoğunlukla alt bacak ülserleri ve yüksek yara sıvısına sahip olan yaralarda kullanılır. Bunların yanı sıra köpük yara örtülerinin sık değiştirme, ikinci bir koruyucu tabakaya ihtiyaç duyma ve yara sıvısı olmayan kuru yaralarda kullanılamaması gibi dezavantajları vardır (Şekil 4.3.) (Mir, ve diğerleri, 2018).



Şekil 4.3. Köpük yara örtüsü görseli (Medikal Portalı, 2022)

4.1.4. Hidrokolloid örtüler

Hidrokolloid yara örtüleri, pektin, kolajen, selüloz, jelatin ve karboksimetil selüloz (CMC) gibi jelleştirici doğal polimerin kullanıldığı yara örtüleridir (Boateng, Matthews, Stevens, & Eccleston, 2008). Toksik özellik göstermemeleri, biyoparçalanabilir ve biyouyumlu olmaları sebebiyle sentetik polimerlere kıyasla daha avantajlıdır (Milani & Golkar, 2019). Hidrokolloid yara örtüleri yara yüzeyi ile temas ettiğinde hidrokolloid kısmı yara sıvısını emer ve jelleşir ve yara nemli bir tabaka ile kaplanır. Bu yara örtüleri su buhar geçirgenliğine sahiptir fakat mikroorganizmalara karşı koruyucu değildir. Bu sebeple enfekte ya da enfeksiyona müsait yaralarda tercih edilmezler (Şekil 4.4.) (Stashak, Farstvedt, & Othic, 2004).



Şekil 4.4. Hidrokolloid yara örtüsü görseli (İstanbul Medikal, 2022)

4.1.5. Hidrojeller

Hidrojeller doğal ya da sentetik polimerler kullanılarak hazırlanabilirler. Kullanımları oldukça kolaydır ve yaradan çıkarılması sırasında yarada ağrı ve acıya sebep olmazlar. Bu tip yara örtüleri yara bölgesinde nemli ve ısı yalıtımlı serin bir ortam oluşmasını sağlar. Bununla birlikte su buhar geçirgenlikleri yüksektir ve mikroorganizmalara karşı antibakteriyel bir bariyer görevi görürler. Hidrojellerin genel olarak yara örtüsü olarak istenilen birçok özelliğe sahip olmalarına rağmen mekanik özellikleri zayıftır. Bu nedenle yara örtüsü olarak kullanılacak hidrojeller katkı maddeleri ve kompozit hidrojeller üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Şekil 4.5.) (Chen, ve diğerleri, 2018).

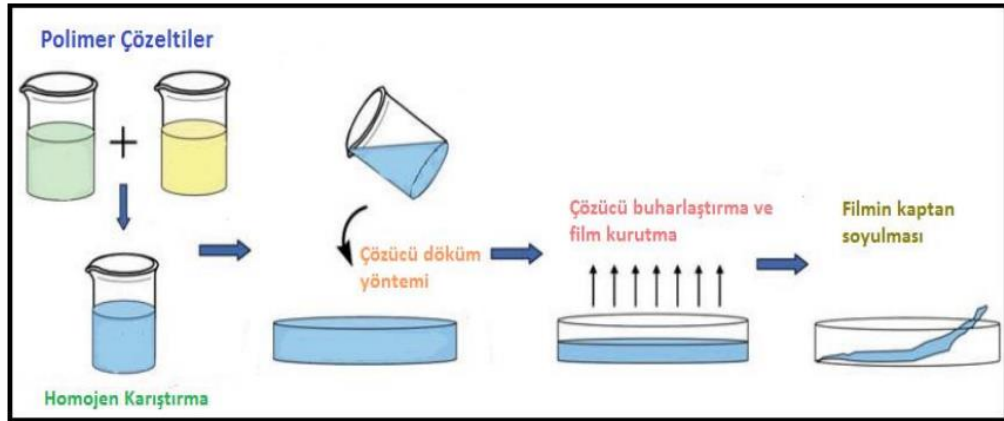


Şekil 4.5. Hidrojel yara örtüsü görseli (Lotus Medikal, 2022)

4.2. Yara Örtüsü Üretim Yöntemleri

4.2.1. Çözücü döküm yöntemi

Yara örtüsü olarak kullanılan filmlerin üretimi için kullanılan en hızlı, basit ve ekonomik yöntem çözücü döküm yöntemidir (Armentano, ve diğerleri, 2009). Bir çözücü içerisinde çözünen polimerler homojen bir şekilde karıştırıldıktan sonra istenilen şekil ve boyutlarda uygun kalıplara dökülür ve sonrasında çözücü buharlaştırılarak kurutulur. Kuruyan filmler kalıptan çıkarılır (Siemann, 2005; Thakur, Rathore, & Narwal, 2012). Çözücü döküm yöntemi kullanılarak termal ve mekanik uygulama olmaksızın homojen dağılmış, sabit ve tekdüze kalınlıkta filmler elde edilebilir (Şekil 4.6.) (Zhou, ve diğerleri, 2013)

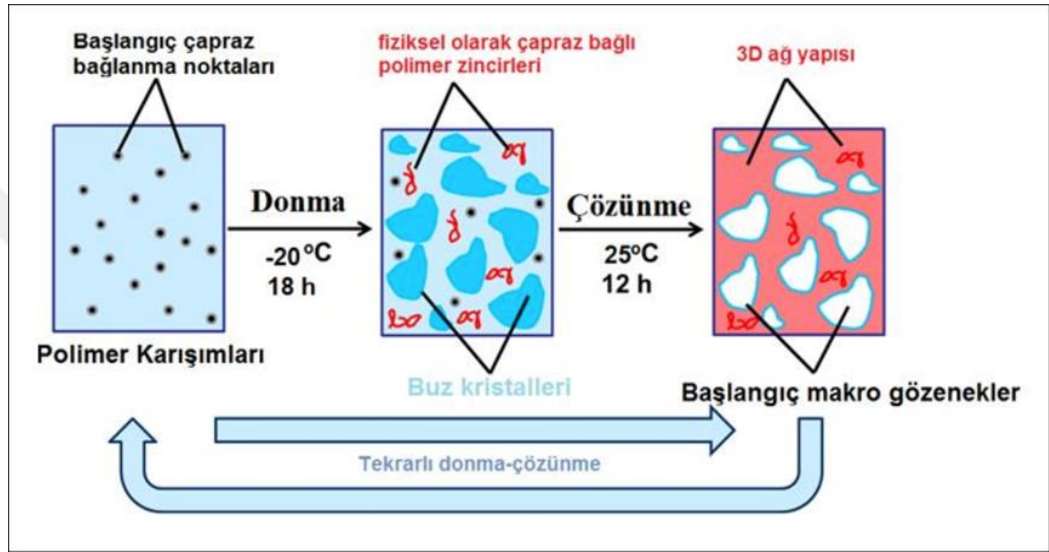


Şekil 4.6. Çözücü döküm yöntemi şematik gösterimi (Zhou, Shen, Liu, & Liu, 2011)

4.2.2. Donma-çözülme yöntemi

Donma-çözülme yöntemi ile film üretimi, kimyasal çapraz bağlayıcılar olmadan sadece fiziksel bağlar ile hidrojel oluşmasının sağlandığı bir yöntemdir. Bu yöntemle

üretileen hidrojelley, kullannılan polimerlerin türüne, bu polimerlerin oranına ve donma hızı, donma sıcaklığı, donma tekrar sayısı gibi donma parametrelerine bağılı olarak, şişme kapasitesi, esneklik gibi karakteristik özellikleri değışmektedir. Donma-çözölme metodunda donma sıcaklığı ve tekrar sayısı polimere göre değışiklik göstermektedir (Figuerola-Pizano, Vélaz, & Martínez-Barbosa, 2020). Donma-çözölme yöntemiyle üretileen yara örtölery, toksik olmadıklarından ve elastik yapıda olduklarından genellikle biyomedikal uygulamalarda kullannılırlar (Şekil 4.7.) (Tamura, ve diğeryleri, 1986).

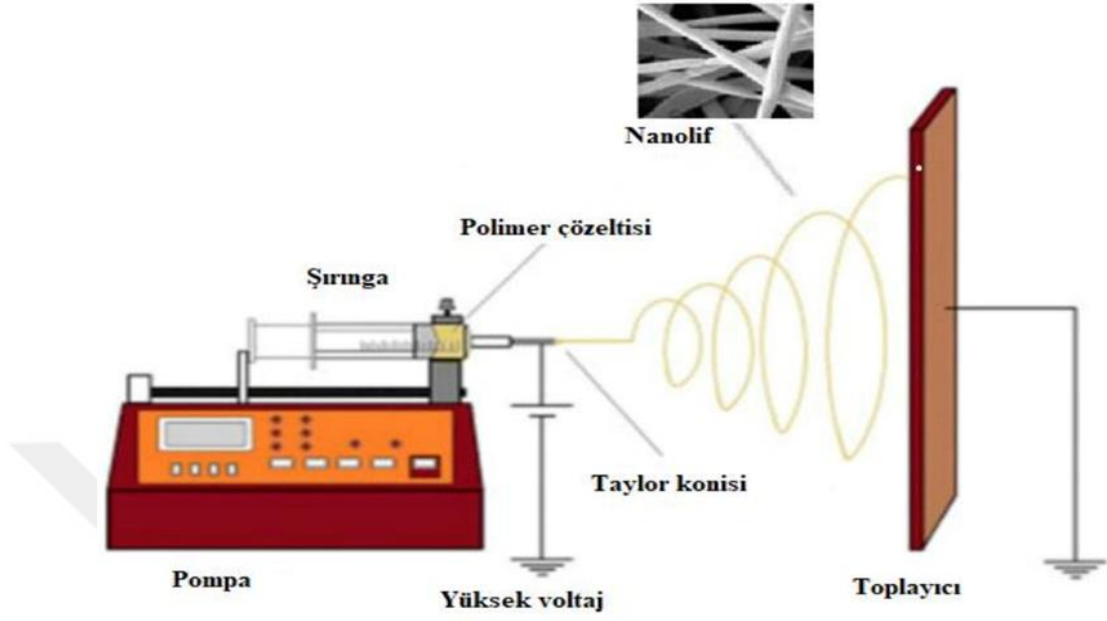


Şekil 4.7. Donma-çözölme yönteminin şematik gösterimi (Tsou, Khoneisser, Huang, & Xu, 2016)

4.2.3. Elektro çekim yöntemi

Elektro çekim yöntemi, yara örtölüsü olarak kullannılan nanoliflerin üretimi için kullannılan bir yöntemdir. Bu yöntemde polimerden elektrik yüklü jetler üretmek amacıyla yüksek voltajlı bir elektrik alanına dayanır. Yüklü olan nanolifler toplamı için pozitif yüklü toplayıcıya doğru yönlendirilir. Lifler toplayıcı kısma ulaşana kadar çözölücü buharlaştırılır. Elektro çekim yöntemiyle etken madde yüklenmiş nanolifler hazırlanabilmektedir (Calamak, Shahbazi, Eroglu, Gultekinoglu, & Ulubayram, 2017). Elektro çekim yöntemi şırınga, yüksek voltajlı bir güç kaynağı, polimer çözöltesi, polimer çözöltesinin iletimi için gerilim oluşturan çekim başlığı ve nanoliflerin toplandığı toplayıcının olduğı bir düzenele gerçekleştirilir (Li, McCann, Xia, & Marquez, 2006). Bu yöntemde eriyik haldeki polimer çözöltesi şırınga ile çekim başlığına ulaşır burada yüzey gerilimi sonucunda bir damla askıda kalır. Gerilim uygulandığında aynı elektrik yükünü taşıyan yükler arasında elektrostatik itme meydana gelir ve damladan yüklü bir jetin çıkarıldığı Taylor konisi oluşur. Jet gittikçe gerilerek düz bir çizgi haline gelir ve

daha ince çaplarda jet oluşur. Çözücünün buharlaştırılmasının ardından oluşan katı, toplayıcı üzerinde toplanır (şekil 4.8.) (Figen, 2020).

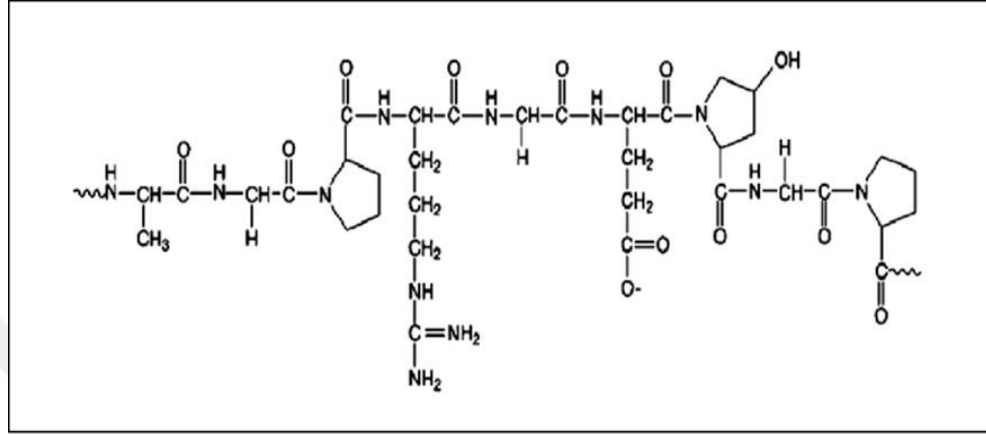


şekil 4.8. Elektrosinning düzeneği (Duygulu, 2020)

5. YARA İYİLEŞMESİNDE KULLANILAN POLİMERLER

5.1. Jelatin

Jelatin hayvansal kökenli kolajen türevi olan bir doğal proteindir. Peptid ve amino aminoasitlerin çapraz bağlanması sonucunda oluşan düz bir polimer zincir yapısına sahiptir (Şekil 5.1.).



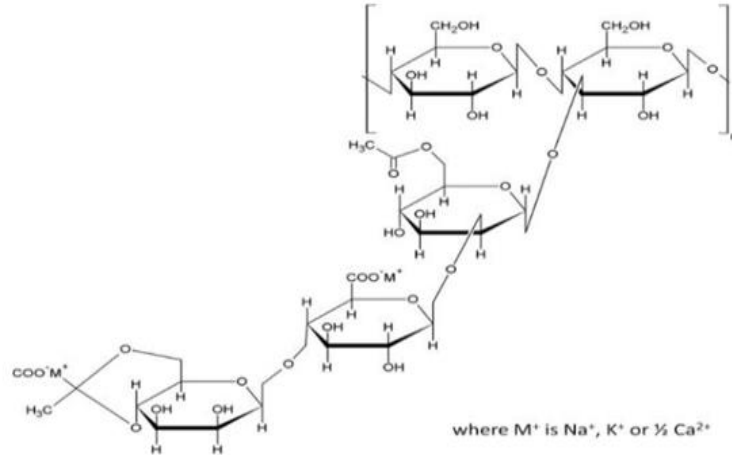
Şekil 5.1. Jelatinin kimyasal yapısı (Kommareddy, 2007)

Jelatinin kaynağı olan kollajen, fibriller ve α -heliks yapıda suda çözünmeyen hayvansal bir proteindir. Hayvansal dokulardan deri, kemik, tendon, kıkırdak ve dişlerde ana element olarak bulunup toplam vücut proteinlerinin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (Aydın & Zorba, 2016). Jelatin, hayvansal bağ dokularındaki kollajen liflerinin kısmi hidrolizi ile üretilmektedir (Aykın & Erbaş, 2016).

Jelatin, suda kolayca çözünme ve biyoyumlu olması gibi özellikleri sebebiyle ilaç taşıyıcı sistemlerde ve yara iyileşmesinde genellikle tercih edilen bir polimerdir. Jelatin yüksek absorblama kapasitesine sahip olduğundan yüksek miktarda suyu emebilir. Su buharı ve oksijen geçirgenliği gibi özellikleriyle yara bölgesindeki ağrı hissinin azalmasına yardımcı olur. Tüm bu avantajlarının yanı sıra jelatinin düşük mekanik özellikleri ve zayıf termal stabilitesi sebebiyle uygulama alanları sınırlanmaktadır. Jelatinin çözünürlüğü ve bozunmasını azaltmak ve mekanik özelliklerini geliştirmek için çapraz bağlayıcılar kullanılabilir. Glutaraldehit en yaygın kullanılan çapraz bağlayıcıdır. Ancak toksik olduğundan çoğu alan için kullanımı uygun değildir. Glutaraldehit gibi aldehitlerin yerine jelatini çapraz bağlamak ve yapının işlevselliğini geliştirmek için farklı fenolik bileşikler veya enzimler kullanılabilir (Eisenbud, Hunter, Kessler, & Zulkowski, 2003; Etxabide, ve diğerleri, 2018; Garcia-Orue, ve diğerleri, 2019).

5.2. Ksantan gam

Ksantan gam, dallanmış yapıda bir polisakkarittir. Ana omurga β -(1-4)-D-glukoz birimlerinden oluşurken, omurgada bulunan her ikinci birime D-mannoz (β -1,4), D-glukuronik asit (β – 1,2) ve D-mannoz içeren bir trisakkarit yan zincirden oluşur (Şekil 5.2.) (Jansson, Kenne, & Lindberg, 1975).



Şekil 5.2. Ksantan gamın kimyasal yapısı (Quinten, ve diğerleri, 2011)

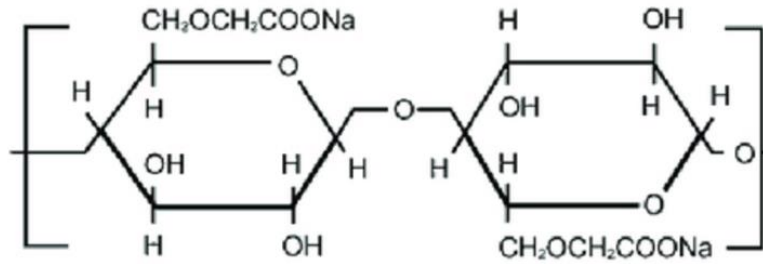
Ksantan gam gram negatif bakterilerin fermentasyonu sonucunda üretilir. Ksantan gamın üretimi için *X. arboricola*, *X. axonopodis* gibi farklı mikroorganizmalar kullanılmaktadır (Petri, 2015). Ksantan gam suda çözünen bir hidrokolloiddir ve hidrasyon süresi karıştırma işlemi yapılarak azaltılabilir. Genellikle hidrasyon süresi iyonik şiddete dayanır ve sıcaklık artışıyla konformasyonel geçişler nedeniyle gam düzensiz bir hal alır. Ksantan gam viskoelastik özelliklere sahiptir. Ksantan gamın davranışı ve özellikleri pH 3 ve pH 10 arasında değişkenlik göstermez. Enzimlere karşı çok daha dirençli ve kararlı yapıda olduğu iddia edilmektedir (Wüstenberg, 2014). Tüm bunların yanında biyoyumludur, düşük konsantrasyonlarda yüksek viskoziteye sahiptir ve hidrolize karşı termal olarak kararlı yapıdadır (Stokke & Christensen, 1996). Fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerin geliştirilmesi için kimyasal işlevselleştirme işlemlerinde kullanılan çok sayıda hidroksil ve serbest karboksil gruplarına sahiptir (Kumar, Rao, & Han, 2018).

Ksantan gam doğal ve biyoyumluluk gibi özellikleri nedeniyle biyomedikal çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Petri, 2015). Ksantan gam ile yapılan ve farklı katkı maddeleri kullanılarak işlevselleştirilmiş yara örtüleri çalışmaları olumlu

sonuçlanmış ve analizleri yapılan yara örtüleri mekanik olarak iyi sonuçlar vermiş antimikrobiyal özellik göstermiştir (Veiga & Moraes, 2012).

5.3. Karboksimetil selüloz (CMC)

Selüloz, bitkilerin yapısal bileşenidir ve doğada en çok bulunan kompleks karbonhidrat kaynağıdır. Selüloz anhidroglukoz monomerlerinin uç uca eklenmesiyle oluşan doğal bir polimerdir. Monomerler birbirine β -1,4 glukozidik bağlarla ve her iki monomer arasında hidrojen bağlarının oluşmasını sağlayacak şekilde bağlanmıştır. Doğrusal yapıdaki selüloz molekülünü oluşturan her monomerde -OH grupları vardır ve bu gruplar başka zincirdeki -OH gruplarıyla bağlanma özelliğine sahiptir (Şekil 5.3.). Bu bağlanmadaki H bağları selülozun hidrofilik özellikte olmasını sağlar (Biswal & Singh, 2004).



Şekil 5.3. CMC'nin kimyasal yapısı (Hidayat, Ardiaksa, Riveli, & Rahayu, 2018)

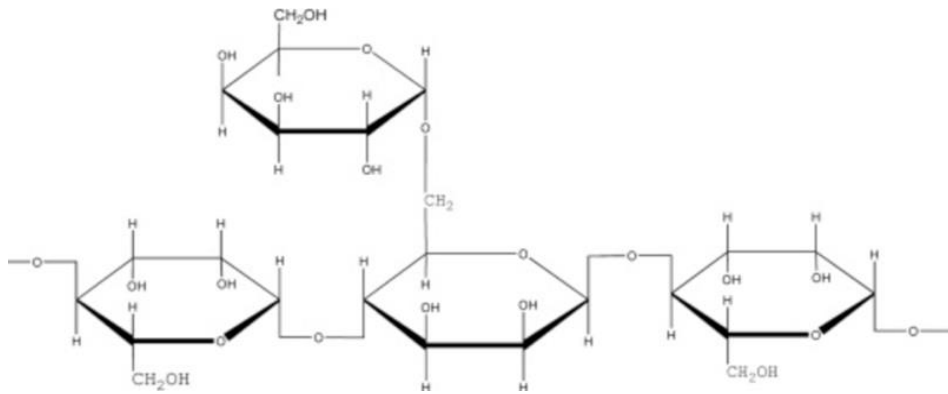
Selüloz kimyasal olarak değişikliklere uğradığında selüloz türevleri oluşur. Selüloz türevleri yapısındaki -OH gruplarının reaksiyona girmesiyle oluşur. Karboksimetil selüloz (CMC), ilk önce selülozun bir baz ile reaksiyona girmesi ve sonrasında Na-monokloroasetat ile reaksiyona sokularak üretilir. Karboksimetil selüloz ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NaO}_8$) beyaz ve sarı arası bir renkte ve lifli yapıdadır. Karboksimetil selüloz suda çözünebilen selülozun karboksile edilmesiyle elde edilir ve selüloz eterleri diye adlandırılan grupta yer alır (Biswal & Singh, 2004). CMC soğuk suda çözünebilir ve ortamın pH' ına göre alkali koşullarda çok daha iyi çözünür ve asidik koşullarda çözünmez. Ürün pH' ı düştüğünde çözünürlük azalır pH 4 ve pH 6'da çözünmez. CMC, üç değerlikli metal iyonlarının varlığında jel oluşturabilir. Jelleşme özellikleri polimerleşme derecesi, polimer derişimi, pH, metal katyonları gibi parametrelerden etkilenir (Murray & Luft, 1973). Suda çözünebilen diğer hidrokolloidlerle karşılaştırıldığında çok yönlü fonksiyona sahip olduğunda CMC farklı sektörlerde farklı amaçlar için kullanılabilir. Eklendiği formülasyonlarda yapının fonksiyonel kalitesini ve hidrofilik özelliklerini olumlu yönde

etkiler. Sıcak ve soğuk suda çözünmesi, tatsız, renksiz ve kokusuz olması gibi özellikleri sebebiyle geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Suda çözünebilen selüloz türevleri toksik olmayan malzemelerdir. CMC, daha iyi özelliklere sahip ürünler elde etmek için uygun ve etkili bir katkı maddesidir. Polimerik yapısı ve yüksek molekül ağırlıkları sebebiyle film üretimi için yaygın olarak kullanılırlar. Bunun yanı sıra CMC ile üretilen filmler suda çözünür ve oksijene karşı bariyer görevi görür ancak polisakkaritlerin hidrofilik doğası sebebiyle su buharı için bariyer görevi görmez ve mekanik özellikler bakımından zayıftır (Ghanbarzadeh, Almasi, & Entezami, 2010).

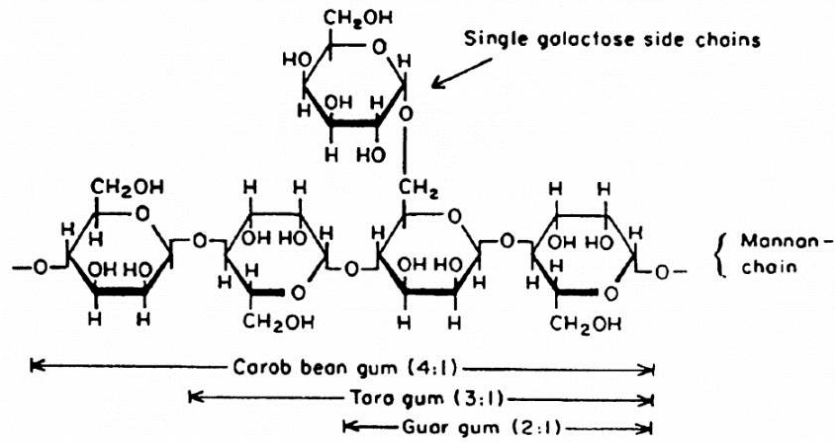
5.4. Tara gam

Tara gam Peru keçi boynuzu olarak da bilinen bir doğal polisakkarittir. Peru kökenli ve genellikle Çin’de yetiştirilmekte olan *Caesalpinia spinosa* ağacının endosperminin öğütülmesi sonucunda beyaz ya da bej renkli olarak elde edilen bir tozdur. Tara gamın ana bileşeni α -D-galaktopiranoz birimleri ve bu birimlere (1-6) glikosidik bağlarla bağlanmış lineer bir ana zincir (1-4) β -D-mannopiranoz monomerlerinden oluşan galaktomannan polisakkaritlerindendir (Şekil 5.4.).



Şekil 5.4. Tara gamın kimyasal yapısı (Wu, Ding, & He, 2018)

Tara gam, keçi boynuzu gamı ve guar gam ile benzer yapı ve fonksiyonel özelliklerle karakterize edilirler (Şekil 5.5.) (Sittikijyothin, Torres, & Gonçalves, 2005; Wu, Li, Cui, Eskin, & Goff, 2012).

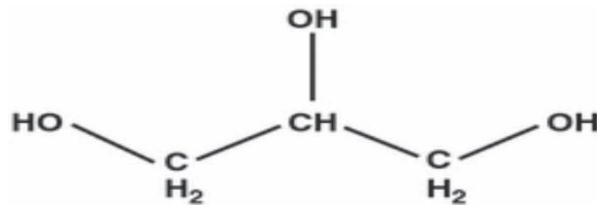


Şekil 5.5. Tara gam, keçiboynuzu gamı ve guar gam kimyasal yapıları (INEC, 2022)

Tara gamın sulu çözeltileri oldukça viskoz ve nötrdür. Soğuk suda çözünebilir ancak belirli bir konsantrasyonda homojen ve tam bir çözünürlük ve maksimum viskozite için sıcaklık verilmesi gerekebilir. Su tutma kapasitesi yüksek ve kolloidal özelliklere sahiptir ve çözeltiler 120°C ısıtıldığında düşük bir viskozite kaybı meydana gelir (Dea, ve diğerleri, 1977).

5.5. Gliserol (Gliserin)

Gliserol trigliseritlerin iskeleti olarak bulunan üç değerlikli bir alkoldür (Bunge, 1971). Gliserin olarak adlandırılır. Oldukça viskoz, biyoyumlu, kokusuz, toksik olmayan ve kolay erişilebilir bir trihidroksi alkoldür. Renksiz, şeffaf ve akışkan bir yapısı vardır. Kaynama noktası 290°C, erime noktası ise 13°C'dir (Speight, 2002). Viskozite ve kaynama noktasının yüksek olması gliserolün yapısındaki moleküller arası hidrojen bağından kaynaklanır. Havadaki nemi adsorblama özelliğine sahiptir (Miner & Dalton, 1953). Gliserol molekülü içerisindeki hidroksil gruplar sayesinde suda ve alkolde tamamen çözünebilir fakat hidrokarbonlarda çözünmez (Şekil 5.6.) (Pagliaro & Rossi, 2008).



Şekil 5.6. Gliserolün(gliserin) kimyasal formülü (Okimya, 2022)

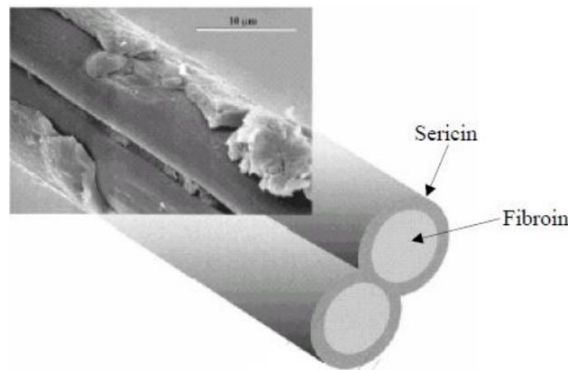
Gliserol sahip olduğu hidroksil grupları nedeniyle fenol, iyot, brom için iyi bir çözücü görevi görmektedir. Normal koşullar altında stabildir fakat KCl gibi oksitlenmiş bir ajanla temas halinde patlayıcı reaksiyon verebilir (Miner & Dalton, 1953). Gliserolün reaktif olmasını birincil ve ikincil alkol grupları sağlar. Ester, amin, eter ve aldehit oluşturmak için reaksiyonlarda yer alabilir (Tan, Abdul Aziz, & Aroua, 2013). Gliserol sahip olduğu özellikleri nedeniyle gıda, kozmetik ve sağlık gibi uygulamalarda büyük ilgi görmektedir (Ayoub & Abdullah, 2012).

Ayrıca gliserol katkılı polimer yapılar biyoyoumlu oldukları, toksik etki göstermediklerinden ve ayarlanabilir formlarda olduklarından ilaç uygulamaları, doku mühendisliği uygulamaları gibi uygulamalarda da kullanılır (Zhang & Grinstaff, 2014).

5.6. İpek serisin

Doğal ipekten türetilen proteinler biyobozunur ve biyoyoumlu olmaları ayrıca kontrol edilebilir yapıda olmaları gibi üstün mekanik ve kimyasal özellikleri sebebiyle ilaç salınımı ve doku mühendisliği gibi uygulamalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (Lamboni, Gauthier, Yang, & Wang, 2015).

İpek proteini, *Bombyx mori* tırtılları tarafından üretilen bir proteindir. İpek proteini yapısal olarak fibroin ve serisinden oluşur (Huang, Valluzzi, Bini, Vernaglia, & Kaplan, 2003). Serisin proteini orta ipek bezinde fibroin ise arka ipek bezinde sentezlenir. Salgılanan fibroin proteini depolanması için bezin arka tarafından orta kısmına doğru hareket eder. Fibroin proteini iki ipek ipliği yapıştırmak amacıyla serisin ile kaplanmıştır (Şekil 5.7.) (Neves & Reis, 2016).



Şekil 5.7. İpek proteininin yapısı (Pérez-Rigueiro, Elices, Llorca, & Viney, 2001)

Doğal lifli bir protein ve yapıya sertlik ve mukavemet sağlayan yarı kristal bir yapıda olan ipek kozasının %70'ten fazlası ipek fibroinden oluşmaktadır (Sinohara, Asano, & Fukui, 1971; Koh, ve diğerleri, 2015).

İpek fibroin yapısında bir ağır (~350 kDa) ve bir hafif (~25 kDa) zincirden oluşur. Bu iki zincir birbirine disülfid bağları ile bağlanır. İpek fibroinin aminoasit bileşimi glisin (%43), alanin (%30) ve serisin (%12) aminoasitlerinden oluşur (Vepari & Kaplan, 2007).

B.mori ipek proteininin ikinci büyük proteini serisindir. Serisin antibakteriyel, UV ışınlarına dayanıklı, oksidatif dirençli ve nemlendirici gibi üstün özelliklere sahiptir. Serisin, biyomalzemeler, polimer malzemeler ve kozmetik gibi birçok alanda kullanılır (Pérez-Rigueiro, Elices, Llorca, & Viney, 2001; Shen, Johnson, & Martin, 1998).

Serisin ipek kozasının ağırlıkça %20-30'unu oluşturur. İki fibroin lifini bir arada tutan hidrofil bir yapışkandır. Bir arada tuttuğu fibroinlerle ipek koza yapısının stabil bir bileşim oluşturması sağlanır (Huang, Valluzzi, Bini, Vernaglia, & Kaplan, 2003; Zhang Y. Q., 2002). Serisinin sahip olduğu bu yapışkanlık özelliği ipek lifinin fibroin yapısal bileşenlerinde serisin arasında kalan serin kalıntılarındaki hidrojen bağlarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Serisinin yapısal bileşimi glisin (%16), glutamik asit, aspartik asit, treonin ve tirozinin yanı sıra yüksek serin (%40) içeriğinden oluşur (Gamo, Inokuchi, & Laufer, 1977). Farklı yöntemlerle ekstrakte edilen serisin, farklı aminoasit bileşimleri ile bile sonuçlanabilir (Aramwit, Damrongsakkul, Kanokpanont, & Srichana, 2010). Bu nedenle serisin ekstraksiyon yöntemi, sıcaklık, pH ve işlem süresi gibi parametrelere bağlı olarak farklı moleküler özelliklere sahiptir. 10 – 400 kDa aralığında geniş bir moleküler ağırlık aralığı vardır (Kato, ve diğerleri, 1998; Takasu, Yamada, & Tsubouchi, 2002; Freddi, Mossotti, & Innocenti, 2003; Vaithanomsat & Kitpreechavanich, 2008).

Serisin yüksek nem adsorpsiyonu ve salımı ve antioksidasyon ve pıhtılaşma önleyici, sindirimin desteklenmesi, antikanser aktiviteler gibi farmakolojik fonksiyonlara sahip olması sebebiyle biyolojik aktivitelerle karakterize edilebilir (Kato, ve diğerleri, 1998). Sahip olduğu özellikler sebebiyle serisin, poliolefin, poliakrilonitril, poliamid, polyester gibi polimer malzemeleri geliştirmek için katkı malzemesi olarak kullanılabilirler. Ayrıca bozunabilir biyomalzemeler, biyomembran materyaller, biyomedikal materyaller gibi biyo materyallere uygulanabilirler (Cao & Zhang, 2016).

Biyobozunurluk, doku mühendisliğinde kullanılan biyomalzemelerin önemli özelliklerindendir. Biyomalzemelerin bozunma hızları, iyileşme sürecinin hızına ve yeni dokunun oluşma hızına karşılık gelmelidir. Kullanılan biyomalzeme bozunduktan sonra ortaya çıkan ürünler toksik olmamalı ve vücut tarafından kolaylıkla emilmelidir.

Serisin, tekstil endüstrisinde atık olarak kabul edilse de kozmetik, ilaç, ilaç taşıyıcılar gibi birçok alanda biyomateriyal olarak kullanılabilir. Doku mühendisliği ve farklı biyomedikal uygulamalarda kullanılan doğal serisinin sulu veya çözücü ile hazırlanmış formülasyonlardan farklı materyal formları oluşturulabilir. Ekstrakte edilen serisin filmler, hidrojel, elektrospun fiberler, süngerler gibi istenilen malzeme formunda işlenirler (Lamboni, Gauthier, Yang, & Wang, 2015).

5.7. Duman ağacı (*Cotinus coggygia*)

Şifalı bitkiler cilt problemlerinin iyileştirilmesi ve yaraların tedavisinde oldukça yüksek potansiyele sahiptirler ve son yıllarda kullanımı yaygındır. Bu tedavilerde bitkilerin kullanılması ucuz olmasının yanı sıra doğal olduğundan güvenlidir (Alam, Singh, & Singh, 2011). Yara tedavisi için kullanılan bitkilerin önemli terapötik potansiyeli olduğu ve bu sebeple tedavi amacıyla geliştirilen ürünlerde kullanılması çalışmaları yapılmaktadır (Serafini, 2014; Fox, ve diğerleri, 2017). Cilt problemlerinin ve yaraların tedavisinde kullanılan bitkilerin alkaloidler, flavonoidler, uçucu yağlar, saponinler, tanenler, terpenoidler ve fenolik bileşenler gibi sahip olduğu biyoaktif fitokimyasal bileşenler bitkilere antimikrobiyal, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve yara iyileştirici aktivite göstermelerini sağlar (Raina, Parwez, P., & Pankaj, 2008; Nagori & R., 2011; Budovsky, Yarmolinsky, & Ben-Shabat, 2015).

Bitkisel tedaviler düşük maliyetli olması, doğal olması, yan etkilerinin az olması ve kolaylıkla temin edilebilmesi gibi özellikleri sebebiyle oldukça avantajlıdır (Thakur, Jain, Pathak, & Sandhu, 2011).

Türkiye’de duman ağacı, peluke çalısı, tetra otu, boyacı sumacı gibi isimlerle anılan *Anacardiaceae* familyasının bir üyesi olan *Cotinus coggygia* Himalaya, Güney Avrupa ve Asya bölgelerinde yetişen, güneş seven, çok yıllık, çalı görünümlü bir ağaçtır (Novaković, ve diğerleri, 2007). Farklı toprak çeşitlerine ve pH değerlerine uyum sağlayabildikleri için çeşitli toprak ve arazilerde büyüebildiğinden geniş bir yayılıma sahiptirler. Yaprakları kuş tüyü şeklinde ve ilkbaharda yeşil renkliken yaz sonuna doğru

300-400 nm UV ışığı ve 4-9°C sıcaklığa karşı antosiyanin birikiminden dolayı mor renkli olur (Oren-Shamir & Levi-Nissim, 1997). *C. coggygia* yaprakları sahip olduğu esansiyel yağlar ve dihidroflavonlar, auronlar ve dihidroflavonollar gibi fenolik bileşenler sayesinde farklı ülkelerde antimikrobiyal, antiseptik, antiinflamatuvar, antihemorifik ve cilt yaralarının iyileştirilmesinde kullanılır (Matić, ve diğerleri, 2011). Bunun yanı sıra halk arasında gastrik ülser ve ishal tedavisinde de etkili olduğu ileri sürülmektedir ve halk arasında iltihap boşaltıcı, kanama durdurucu ve yanık ve yara tedavisinde kullanımları mevcuttur (Demirci & Demirci, 2003). Bitkinin farklı kısımlarından farklı çözücülerle elde edilen ekstraktları farklı fitokimyasal bileşenlere sahip olduğundan çeşitli antifungal, antiviral, antibakteriyel, antioksidan, antiinflamatuvar, antiseptik, antipiretik, antigenotoksik, antikanser gibi uygulamalarda kullanılır (Marčetić, ve diğerleri, 2013; Savikin, ve diğerleri, 2009; Demirci, Demirci, & BaÇer, 2003; Aksoy, ve diğerleri, 2016).



Şekil 5.8. Duman ağacı (PlantNet, 2022)

Son yıllarda uygulamalarda kullanılmak üzere yapay antioksidanların yerini alabilecek doğal antioksidan kaynağı arayışları devam etmektedir. Bu amaç doğrultusunda yapılan çalışmalarda antioksidan etkilerinin incelenebilmesi için yüksek antioksidan aktiviteye sahip bitkilerinin farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktları üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Bitkilerin kullanıldığı tamamlayıcı tedavi olarak adlandırılan tedavi çalışmalarına yönelimin giderek artmasının en büyük sebeplerinden biri de bakterilerin kullanılan antibiyotiklere karşı göstermiş olduğu direncin artmasıdır. *C. coggygia* bitkisi üzerine yapılan çalışmalar bitkinin antioksidan ve antimikrobiyal özelliğe sahip olduğunu ve ilaç endüstrisinde kullanılan, çeşitli hasarlara sebep olduğu

düşünülen yapay antioksidanlar yerine kullanılabileceğini göstermiştir. Aseton, metanol ve etanol gibi çözücü ekstraktlarıyla karşılaştırıldığında su ile hazırlanmış ekstraktının antioksidan aktivitesinin daha yüksek olması, günlük kullanım için bu bitkiyi oldukça iyi bir aday yapmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda *S. aureus* ve *E. coli* gibi patojenlere ve mantarlara karşı antimikrobiyal ve antifungal etki gösterdiği görülmüştür (Baytop, 1999).

5.8. Gümüş nanopartikül (AgNP)

Yara ve cilt problemlerinin tedavisinde kullanılan yara örtülerinin bileşenleri iyileşme sürecini desteklemek üzere aktif olarak sürece katılabilirler (Savencu, Iurian, Porfire, Bogdan, & Tomut, 2021; Li, ve diğerleri, 2022). Ayrıca yara pansumanı için kullanılan filmler yara bölgesinde oluşabilecek enfeksiyonu önleyebilen organik ve inorganik nanoboyutlu malzemeler ile yüklenebilirler (Udayakumar, ve diğerleri, 2021). Bu sebeple metal bazlı nanopartiküller sahip oldukları antimikrobiyal özellikleri nedeniyle nano-biyosit (Sánchez-López, ve diğerleri, 2020) ya da antimikrobiyal ilaçların taşınması için nano-taşıyıcı (Mihai, Dima, Dima, & Holban, 2019) olarak kullanılırlar. Son yıllarda metal bazlı nanopartiküller üzerine yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerine gösterdikleri antimikrobiyal aktiviteleri sebebiyle bu çalışmalar üzerine yoğunlaşılması beklenmektedir.

Metal bazlı nanopartiküller içerisinde sahip oldukları benzersiz optik, elektriksel, termal, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri sebebiyle gümüş nanopartiküller medikal uygulamalarda ön plana çıkmaktadır (Vargas, do Vale Baracho, De Brito, & De Queiroz, 2010). Tüm bu özelliklerin yanında gümüşün yara iyileşmesini teşvik ettiği de bilinmektedir (Beele, 2010). Yaraların tedavisinde gümüşün etkinliği uzun zamandan beri bilinmekte ve antibiyotiklerin keşfiyle kullanımı azalmış da olsa günümüzde bakterilerin göstermiş olduğu direncin üstesinden gelebilmek için geleneksel antibiyotik tedavilerine alternatif olarak gümüş kullanımı tekrar popüler hale gelmeye başlamıştır (Nqakala, ve diğerleri, 2021; Nowak & Bara 'nska-Rybak, 2021).

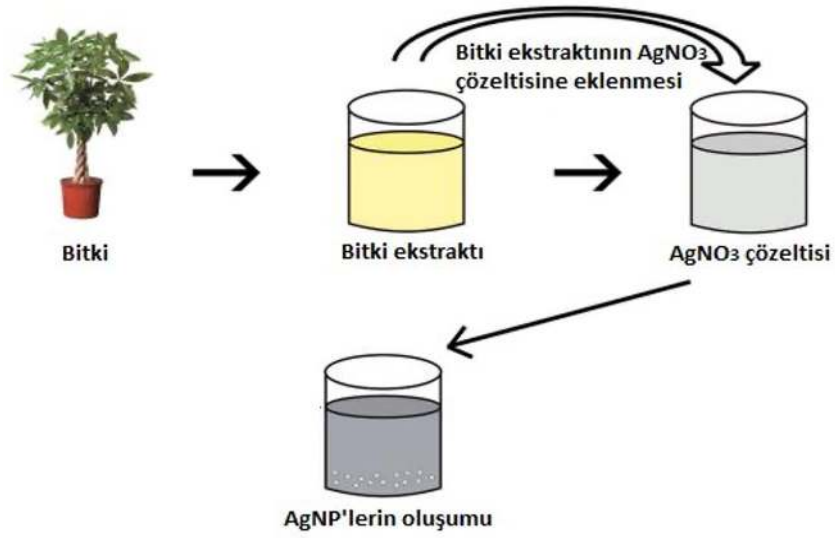
Gümüş nanoteknolojinin yaralarda oluşan enfeksiyonları kontrol altında tutabilmesi gibi sebeplerle yara örtüleri ve tıbbi uygulamalarda kullanımına yönelik talep artmıştır. Gümüş nanopartiküllerin antimikrobiyal özellikleri yara iyileşmesinde kullanılan malzemelerdendir. Gümüş nanopartikül yüklenmiş yara örtüleri, gümüş

sufadiazin içeren yara örtülerindeki düşük biyouyumluluk, zayıf stabilite gibi kısıtlamaların giderilmesini sağlamıştır (Yuan, Zhang, Hwang, & Kong, 2018). Bununla birlikte polimer ağları içerisine dahil edilen gümüş nanopartiküller yara örtülerinin terapötik potansiyellerini geliştirebilirler (Shi, ve diğerleri, 2020).

Genel olarak gümüş nanopartiküllerin yara örtülerine yüklenmesinin iki yolu vardır. Önceden sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin doğrudan yara örtülerine karıştırılmasıyla veya yara örtüsü üretilirken polimer matrisi içerisinde gümüş iyonlarının eklenmesi ve üretim esnasında indirgenerek nanopartikül oluşturulmasıyla yapılabilir. Her iki durumda da gümüş nanopartiküller toksik indirgeyici kimyasallarla oluşturulabileceği gibi farklı bitkilerin ekstraktları kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle doğal olarak sentezlenebilirler. Buna ek olarak gümüş tuzu çözeltisinin UV ışınması ile fotokürleme olarak sentezi de mümkündür (Roppolo, ve diğerleri, 2016).

5.8.1. Yeşil sentez ile AgNP üretimi

Günümüzde gümüş nanopartikül üretimi için kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemler kıyaslandığında toksik olmayan, ekonomik, maliyeti düşük ve çevreci olan sentez yöntemleri ön plana çıkmaktadır (Sepeur, 2008). AgNP üretimi için kullanılan yeşil sentez yöntemi çevre ile uyumlu indirgeyici ve stabilize edici ajanların kullanılarak Ag^+ iyonlarının Ag^0 'a indirgendiği yöntemdir. Bu yöntemde kullanılan indirgeyici ve stabilize edici ajanlar olarak bitki ekstreleri ve mikroorganizmalar kullanılmaktadır. Yeşil sentez yönteminde temel mekanizma bitki ekstrelerinin içeriğinde yer alan biyomoleküllerin gümüş iyonlarını indirgemesidir. Bu yöntem ile gümüş nanopartikül üretiminde çevresel etki azaltılmakta, kontaminasyonlar engellenmekte, boyut dağılımı ve yüzey morfolojisi olarak kaliteli ve büyük miktarlarda üretim yapılabilmektedir (Sharma, Yngard, & Lin, 2009).



Şekil 5.9. Yeşil sentez ile AgNP sentezi

Gümüş nanopartiküller UV ışması yöntemiyle de sentezlenebilirler. Doğrudan foto-indirgeme veya ışığa duyarlılaştırma yaklaşımları polimer matrislerinde yerinde sentez için oldukça güçlü yaklaşımlardır. Fotokimyasal sentezin en önemli özelliği çökelmelerin engellendiği koşullarda nanopartikül üretimidir. Ag^0 , bir gümüş kaynağının doğrudan foto-indirgenmesi veya radikaller gibi ara maddeler kullanılarak Ag^+ iyonlarının indirgenmesi yoluyla oluşturulabilir. Bu sentez yönteminin tek aşaması gümüş katyonlarının gümüş metal atomlarına indirgeyebilen fotojenere geçici türlerle reaksiyonudur. Bu yöntemde UV, ksenon lambası gibi farklı ışık kaynakları kullanılabilir (Courrol, de Oliveira Silva, & Gomes, 2007). Fotoliz döngüsü, gümüş iyonlarının elektron kaybına neden olur ve kaynağın uyarma dalga boyu, gümüş plazmon rezonans fenomeni nedeniyle gümüş nanopartiküllerin şeklinin belirlenmesinde önemli bir parametredir (Kamat, Flumiani, & Hartland, 1998; Maillard, Huang, & Brus, 2003; Abou El-Nour, Eftaiha, Al-Warthan, & Ammar, 2010).

6. DENEYSEL YÖNTEM

6.1. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada, ipek serisin eldesi için *Bombyx mori* ipek böceği kozası (Sarıcakaya Kooperatifi, Eskişehir, Türkiye) temin edilmiştir.

Aynı zamanda çalışmada latince adı *Cotinus coggygia* olarak bilinen yerinden toplanan Duman ağacı bitkisinin yaprakları kullanılmıştır. Toplanan DA yaprakları kurutularak öğütücüde toz haline getirilmiştir. Daha sonraki işlemlerde kullanılmak üzere oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

Tez çalışmasında kullanılan kimyasallar Tablo 6.1.'de listelenmiştir.

Tablo 6.1. Kullanılan kimyasallar

Kimyasal	Formül	Marka
Karboksimetil Selüloz (CMC)	$C_6H_7O_2(OH)_2OCH_2COO_2$	Tito
Glutensiz Ksantan gam	$C_{35}H_{49}O_{29}$	Tito
Gliserol	$C_3H_8O_3$	Carl Roth
Gallik asit	$C_7H_6O_5$	Merek
Metanol	CH_3OH	LabKim
DPPH(1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl %97)	$C_{18}H_{13}N_5O_6$	TCI
Folin-Ciocolteu reaktifi	Sodyum 1,2-naftokinon-4-sülfonat	Merek
Sodyum karbonat	Na_2CO_3	Tekkim
Plate count agar	-	Merek
Maya ekstraktı	-	Tito
Glukoz	$C_6H_{12}O_6$	AFG Bioscience
Gümüş nitrat	$AgNO_3$	AFG Bioscience
Sodyum klorür	$NaCl$	AFG Bioscience
Potasyum fosfat	KH_2PO_4	AFG Bioscience
Magnezyum sülfat	$MgSO_4.7H_2O$	AFG Bioscience
Bovine Serum Albumin	-	Biowest
Di-sodyum hidrojen fosfat dodekahidrat	$Na_2HPO_4. 12(H_2O)$	Sigma-Aldrich
Sodyum di-hidrojen fosfat	NaH_2PO_4	Sigma-Aldrich
Toz sığır jelatini	-	Alfasol

6.2. Kullanılan Kimyasallar

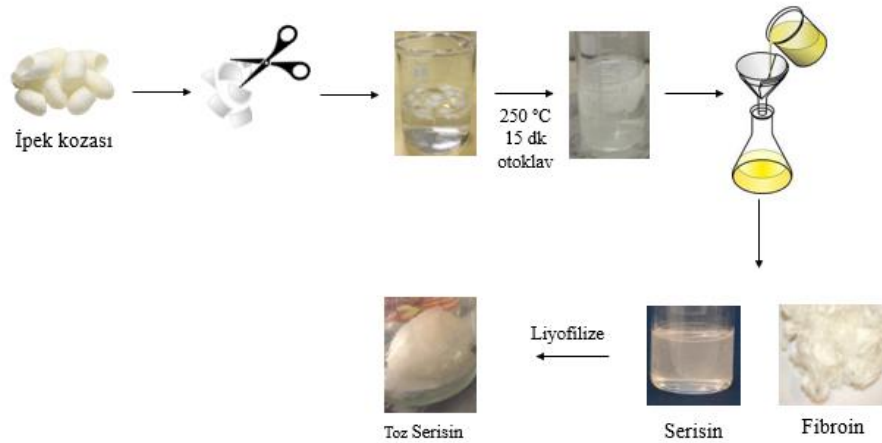
Tez çalışmaları sırasında kullanılan cihazlar ve modelleri Tablo 6.2.'de listelenmiştir.

Tablo 6.2. *Kullanılan cihazlar*

Cihaz	Marka
Hassas Terazı	AXIS/ACN 220
Manyetik Karıştırıcı	Heidolph/MR Hei-Standard
Havalandırılmal Etüv	Mikrotest/MCI-55
Ultra Saf Su Cihazı	Milli-Q _L
Çalkalamalı Su Banyosu	Mikrotest/MCI-55
Fourier Dönüşüm Spektroskopisi (FTIR)	Shimadzu/IRTracer-100
Termogravimetrik Analiz Cihazı (TGA)	Perkin Elmer /STA 6000
Ultrasonik Su Banyosu	ÇalışkanLab/LAB.ULT.4045
Kumpas	ASİMETO 307-06-A

6.3. İpek Serisin Sulu Çözeltilisinin Hazırlanması

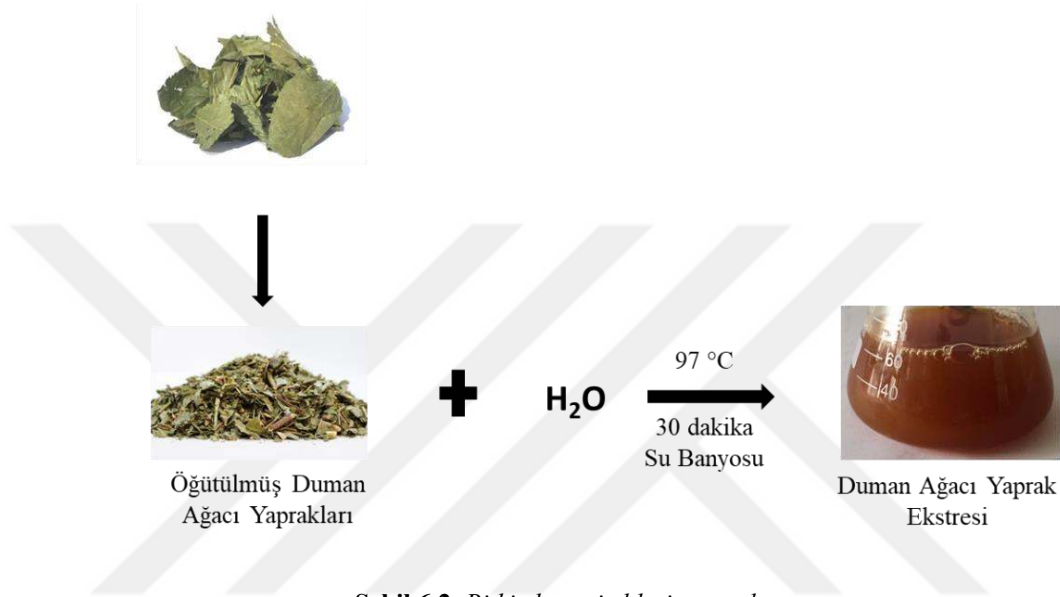
Çalışmada *Bombyx mori* kozasından elde edilen serisin proteini kullanılmıştır. İpek kozaları ekstraksiyon öncesinde makas ile küçük parçalara kesilerek distile su ile 3 kez yıkanmıştır. Sonrasında serisini çözme ve fibroinden ayırma amaçlı saf su içerisinde 121 °C' de 15 dak otoklavlanmıştır. Kaynatma işlemi sonrası elde edilen karışım filtre kağıdı ile süzülerek fibroin solüsyondan ayrılmıştır. Süzülen serisin, liyofilize işlemi ile kurutulmuş ve daha sonra kullanılmak üzere -20 °C' de depolanmıştır. Serisin tozu üretim aşamaları Şekil 6.1.' de gösterilmiştir.



Şekil 6.1. *Toz serisin üretim aşamaları*

6.4. Duman Ağacı Yapraklarından Bitki Özütü Hazırlanması

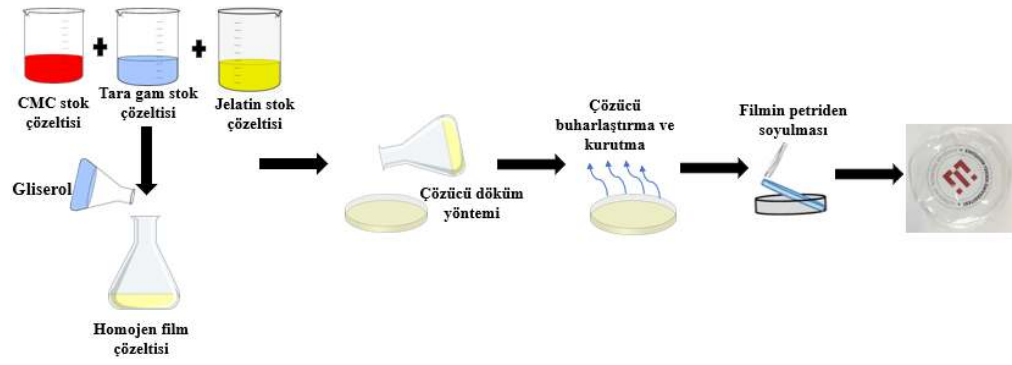
Oda sıcaklığında ve gölgede kurutulan DA yaprakların boyutu el ile küçültülmüş ve ekstraksiyon için 10 g yaprak 100 mL distile su ile karıştırılmıştır. İyileştirici özelliği bilinen DA yaprak özünün suya salınması için 97 °C’ de sıcak su banyosunda 30 dak süreyle bekletilmiştir. Sonra filtre kağıdı kullanılarak süzülüp DA yaprak ekstraktı elde edilmiştir. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.2.’de verilmiştir.



Şekil 6.2. Bitki ekstresi eldesi aşamaları

6.5. Jelatin Bazlı Biyomedikal Filmin Hazırlanması

Biyomedikal filmlerin hazırlanmasında öncelikle optimum formülasyonun belirlenmesi için farklı oranlarda jelatin, CMC ve tara gam polimerleri kullanılmıştır. Filmler, dökme-çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Jelatin, CMC ve tara gam için belirlenen oranlarda stok çözeltiler hazırlanmıştır. Jelatin (%0,4 a/a), CMC (%0,6 a/a), tara gam (%0,1 a/a) ve plastikleştirici olarak gliserol (%40 a/a (jelatin-CMC)), saf su içerisinde homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır. Jelatinin yüksek sıcaklıkta bozulmasından dolayı çözelti 40 °C 30 dak manyetik karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra hava kabarcığı kalmaması için 5 dak ultrasonik su banyosunda bekletilmiştir (Stubbe, Hoeksema, Monstrey, & Dubruel, 2021). Çözelti 85 mm x 15 mm plastik petri kaplarına 30 g dökülerek 35 °C’ de 24 saat etüvde kurutulmuştur. Oluşan filmler petriden soyularak çıkartılmıştır. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.3.’de verilmiştir.



Şekil 6.3. Film üretim aşamaları

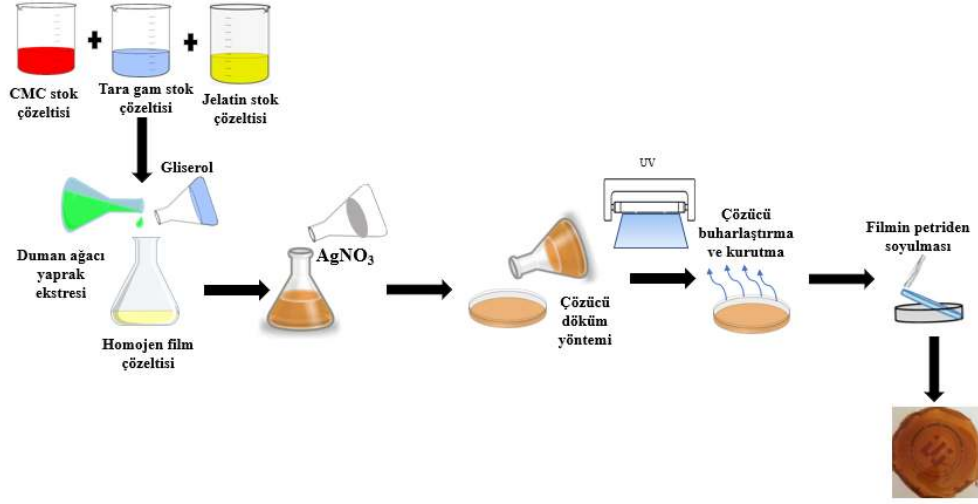


Şekil 6.4. CMC/JLT/TG/GLY içerikli film görseli

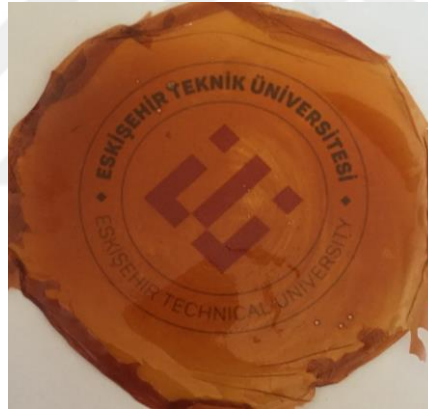
6.6. Jelatin Bazlı, Duman Ağacı Ekstresi ve AgNO_3 İçerikli Biyomedikal Filmin Hazırlanması

Filmlerin mekanik özelliklerine göre polimer konsantrasyonları seçilmiş ve bitki ekstraktlı filmler seçilen konsantrasyona göre hazırlanmıştır. Jelatin, CMC ve tara gam için belirlenen oranlarda stok çözeltiler hazırlanmıştır. Jelatin (%0,4 a/a), CMC (%0,6 a/a), tara gam (%0,1 a/a) ve gliserol (%40 a/a (jelatin-CMC)), saf su içerisinde homojen hale gelene kadar $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de manyetik karıştırıcıda 30 dak karıştırılmıştır. Sonrasında DA yaprak ekstraktı (%20 a/a) $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' ye soğutulduktan sonra eklenmiştir. DA yaprak ekstraktı (%20 a/a) içeren film çözeltisine farklı hacimlerde (0, 1, 3 mL) 0,1 M AgNO_3 eklenmiştir. Böylece bitki ekstraktı indirgeyici ve stabilizatör ajan görevi görerek Ag^+ iyonlarını Ag^0 'a indirgemiş ve yeşil sentez yöntemiyle gümüş nanopartikül sentezlenmiştir. Hazırlanan film solüsyonu homojen olana kadar karıştırılmış ve solüsyonda hava kabarcığı kalmaması için 5 dak ultrasonik su banyosunda bekletilmiştir. Çözelti 85 mm x 15 mm plastik petri kaplarına 30 g dökülerek farklı sürelerde (0, 2, 4 saat) UV-C ışığına maruz bırakılmıştır. UV-C ışığı sonrası $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de 24 saat etüvde

kurutulmuştur. Oluşan filmler petriden soyularak çıkartılmıştır. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.5.'de verilmiştir.



Şekil 6.5. Film üretim aşaması



Şekil 6.6. AgNP içerikli film görseli

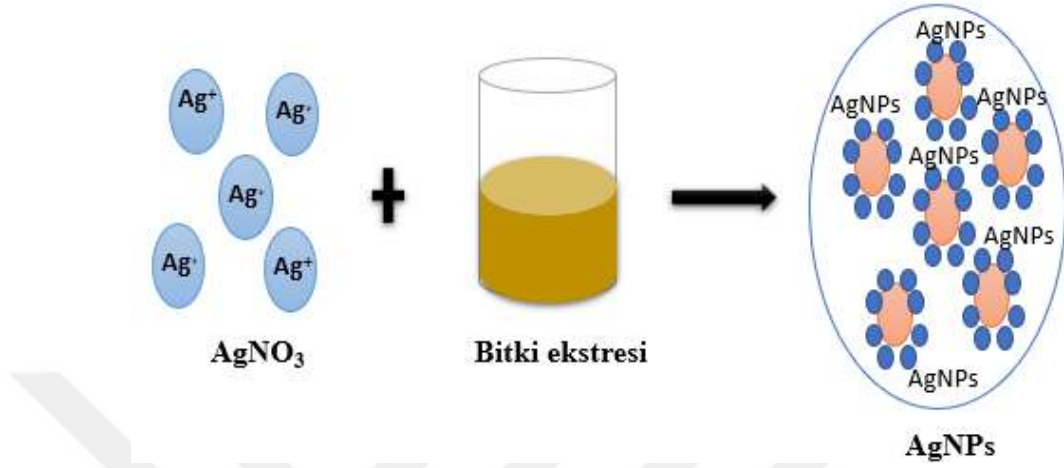
6.7. Gümüş Nanopartikül Sentezi

AgNP sentezinde kullanılmak üzere 250 mL 0,1 M AgNO_3 çözeltisi hazırlandı. İlerleyen işlemlerde kullanılmak üzere $+4^\circ\text{C}$ ' de buzdolabında saklandı.

6.7.1. Yeşil sentez

AgNP' ün yeşil sentezi yöntemiyle sentezlenebilmesi için indirgeyici ve stabilizatör özelliği bilinen hazırlanan DA yaprağı ekstresi kullanıldı. Gümüş nanopartikül sentezi film solüsyonu içerisinde simultane şekilde gerçekleştirildi. Sentez için film solüsyonuna hazırlanan 0,1 M AgNO_3 çözeltisi damla damla olacak şekilde eklendi. Solüsyon içerisindeki optimum AgNO_3 konsantrasyonun belirlenebilmesi için farklı hacimlerde (0,

1, 3 mL) AgNO_3 çözeltisi kullanıldı. Solüsyonlarda meydana gelen renk değişimi AgNP sentezinin kanıtı niteliğindedir. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.7. ve Şekil 6.8.' de verilmiştir.



Şekil 6.7. Yeşil sentez ile Ag^+ iyonlarının Ag^0 iyonlarına indirgenerek gümüş nanopartikül oluşumu



Duman ağacı yaprak
ekstresi



AgNO_3



Film solüsyonu

Homojen karıştırma

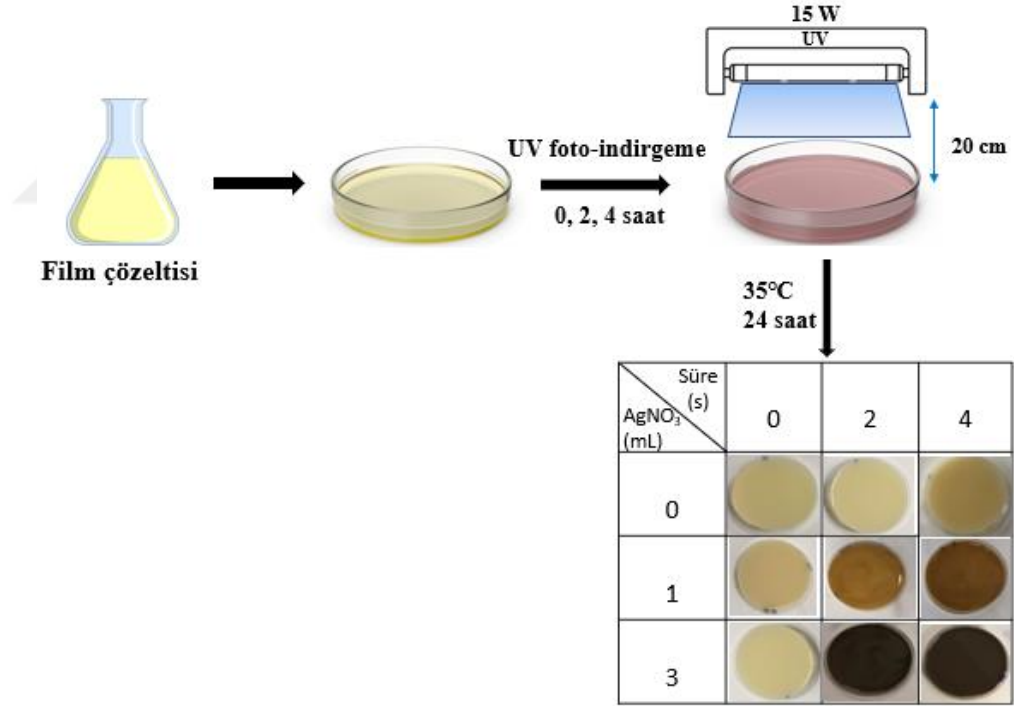


AgNP içeren film
solüsyonu

Şekil 6.8. Yeşil sentez ile gümüş nanopartikül sentezi

6.7.2. Fotokimyasal AgNP sentezi

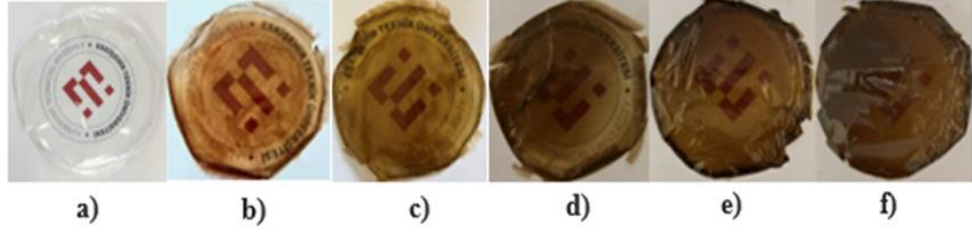
Ag^+ iyonlarının Ag^0 iyonlarına indirgenerek gümüş nanopartikül oluşumu için bitki ekstresine ek olarak foto-indirgeme yöntemi kullanılmıştır. Böylece solüsyon içerisinde DA ekstresiyle sentezlenen gümüş nanopartiküllerin yanı sıra foto-indirgeme yöntemiyle de sentezlenen nanopartiküller ile film solüsyonu içeriğindeki sentezlenen nanopartikül oranı artmıştır. Foto-indirgeme yöntemi için hazırlanan solüsyonlar petrilere dökülmüş ve tamamen kapalı bir ortamda 15 W UV-C ışığı altında 20 cm mesafeyle belirli sürelerde bekletilmiştir. UV-C ışığına maruz bırakılan film solüsyonlarında formülasyonlarına bağlı olarak farklı renk değişimleri gözlenmiştir. Ardından film solüsyonları 35°C 'de 24 saat kurutulmuştur. Filmlerde meydana gelen renk değişimleri ile Ag^+ iyonlarının Ag^0 iyonlarına indirgendiği görsel olarak kanıtlanmış ve film içeriği ile sentezlenen gümüş nanopartikül arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.9.'da verilmiştir.



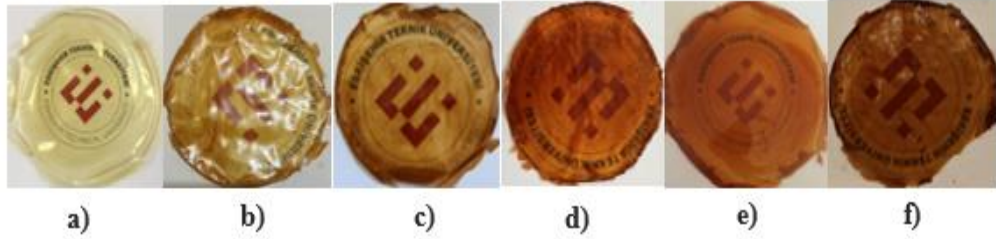
Şekil 6.9. Fotokimyasal olarak AgNP sentez şeması

Jelatin içerikli filmlerin sentezi sırasında farklı parametre denemeleri gerçekleştirilmiştir. Öncelikle farklı hacimlerde AgNO_3 (0, 1, 2, 3 mL) ve DA yaprak ekstresi (0, 20 mL) ilavesiyle farklı sürelerde UV-C ışığına (0, 15, 30, 60 dak, 2, 4 sa) maruz bırakılarak film üretimi gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.10. ve Şekil 6.11. 'de 1 mL AgNO_3 ve DA yaprak ekstrelili 1 mL AgNO_3 içerikli filmlerin 0, 15 dak, 30 dak, 60 dak,

2 sa ve 4 sa süreyle UV-C ışığına maruz bırakılmasıyla sentezlenen filmler örnek olarak gösterilmiştir. Bu denemeler sonrasında minimum ve maksimum parametreler gözetilerek seçilen film formülasyonlarıyla karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.



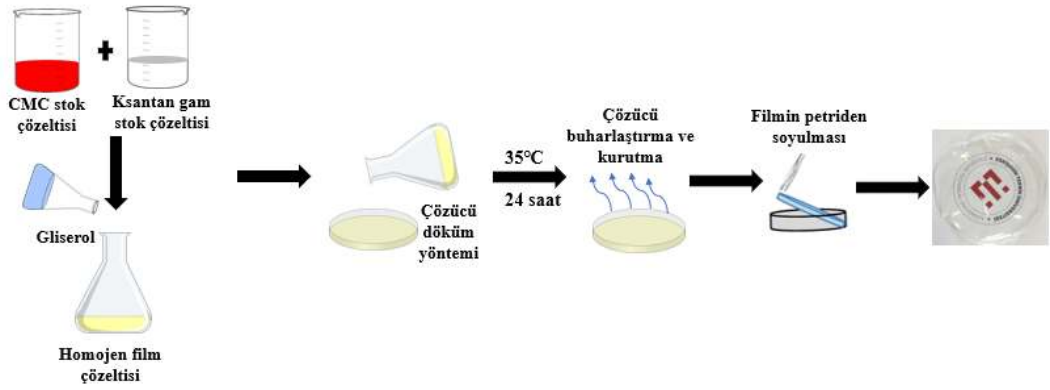
Şekil 6.10. Farklı sürelerde UV-C ışığına maruz bırakılan 1 mL $AgNO_3$ katkılı jelatin içerikli filmler, a) 0 s b) 15 dak c) 30 dak d) 60 dak e) 2 sa f) 4 sa



Şekil 6.11. Farklı sürelerde UV-C ışığına maruz bırakılan DA ekstresi ve 1 mL $AgNO_3$ katkılı jelatin içerikli filmler, a) 0 s b) 15 dak c) 30 dak d) 60 dak e) 2 sa f) 4 sa

6.8. CMC-Ksantan Gam İçerikli Biyomedikal Filmin Hazırlanması

Serisin içeren yara örtülerinin hazırlanmasında öncelikle optimum film formülasyonunun belirlenmesi için CMC ve Ksantan gam polimerleri kullanılmıştır. Filmler, dökme-çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. CMC ve ksantan gam için belirlenen oranlarda stok çözeltiler hazırlanmıştır. CMC (%0,8 a/a), Ksantan gam (%0,2 a/a) ve plastikleştirici olarak gliserol (%40 a/a (CMC-Ksantan gam)), saf su içerisinde homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır. Çözelti 150 °C 30 dak manyetik karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra hava kabarcığı kalmaması için 5 dak ultrasonik su banyosunda bekletilmiştir. Çözelti 85 mm x 15 mm plastik petri kaplarına 30 g dökülerek 35 °C' de 24 saat etüvde kurutulmuştur. Oluşan filmler petriden soyularak çıkartılmıştır. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.10.' de verilmiştir.



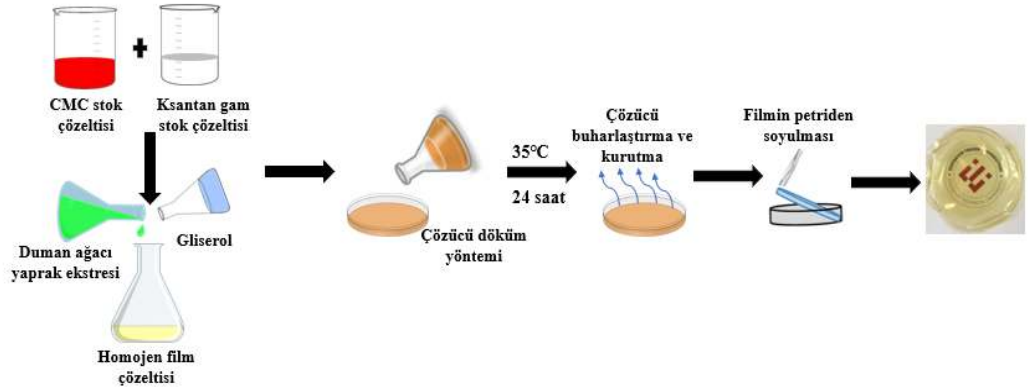
Şekil 6.12. CMC-Ksantan gam içerikli biyomedikal filmlerin üretim şeması



Şekil 6.13. CMC/KG/GLY içerikli film görseli

6.9. CMC-Ksantan Gam -Duman Ağacı Biyomedikal Filmlerin Hazırlanması

Filmlerin mekanik özelliklerine göre polimer konsantrasyonu seçilmiş ve bitki ekstraktlı filmler seçilen konsantrasyona göre hazırlanmıştır. CMC ve ksantan gam için belirlenen oranlarda stok çözeltiler hazırlanmıştır. CMC (%0,8 a/a), Ksantan gam (%0,2 a/a) ve gliserol (%40 a/a (CMC-Ksantan gam)), saf su içerisinde homojen hale gelene kadar 150 °C’ de manyetik karıştırıcıda 30 dak karıştırılmıştır. Sonrasında film solüsyonu içerisine DA yaprak ekstraktı (%20 a/a) ilave edilmiştir. Solüsyon homojen olana kadar karıştırılmış ve hava kabarcığı kalmaması için 5 dak ultrasonik su banyosunda bekletilmiştir. Çözelti 85 mm x 15 mm plastik petri kaplarına 30 g dökülerek 35 °C’ de 24 saat etüvde kurutulmuştur. Oluşan filmler petriden soyularak çıkartılmıştır. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.12.’ de verilmiştir.



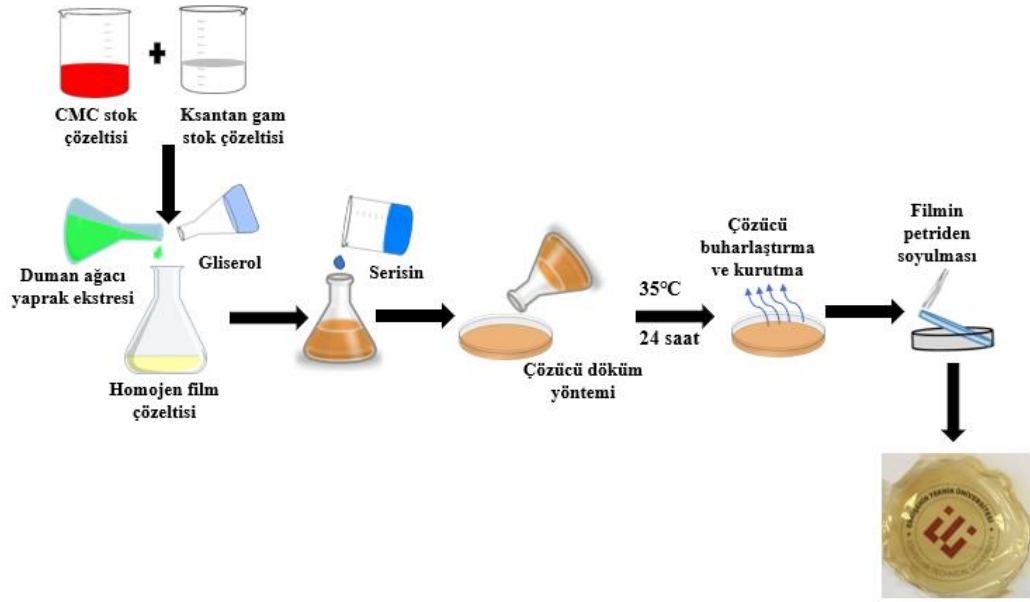
Şekil 6.14. CMC-Ksantan gam-Duman ağacı biyomedikal filmlerin üretim şeması



Şekil 6.15. CMC/KG/GLY/DA içerikli film görseli

6.10. Serisin İçerikli Biyomedikal Filmlerin Hazırlanması

CMC (%0,8 a/a), Ksantan gam (%0,2 a/a), gliserol (%40 a/a (CMC-Ksantan gam)) ve DA yaprak ekstraktı (%20 a/a) ile hazırlanan film çözeltisine 0,1 g ve 0,2 g olarak farklı oranlarda serisin tozu eklenmiştir. Önceden liyofilize edilerek toz haline getirilen serisin, film içeriğinde kullanılacak saf su içerisinde 15 dak otoklavlanarak homojen çözelti haline getirilmiş ve film çözeltisine eklenmiştir. Oluşan karışım homojen olana kadar manyetik karıştırıcıda 30 dak karıştırılmıştır. Solüsyon içerisinde hava kabarcıkları kalmaması için ultrasonik su banyosunda bekletilmiş ve ardından plastik petrilere 30 g dökülerek 35 °C’ de 24 saat havalandırmalı etüvde kurutulmuştur. Oluşan filmler petriden soyularak çıkartılmıştır. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.14.’ te verilmiştir.



Şekil 6.16. CMC-Ksantan gam -Duman ağacı-Serisin içerikli biyomedikal filmlerin üretim şeması

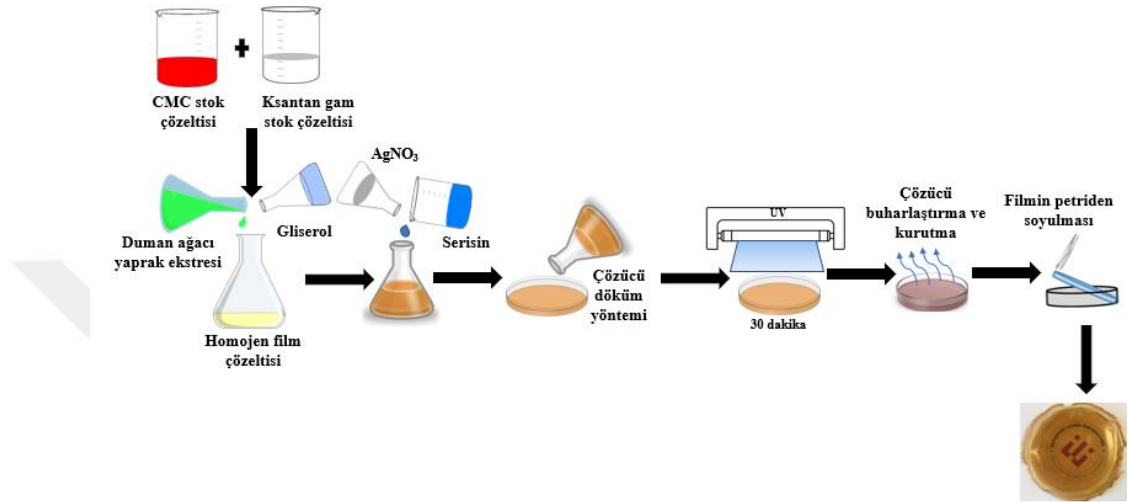


Şekil 6.17. CMC/KG/GLY/DA/Ser içerikli film görseli

6.11. Serisin-AgNP İçerikli Biyomedikal Filmin Hazırlanması

Gümüş nanopartikül yüklenmiş biyomedikal film üretimi için CMC (%0,8 a/a), Ksantan gam (%0,2 a/a), gliserol (%40 a/a (CMC-Ksantan gam)), DA yaprak ekstraktı (%20 a/a) ve serisin içeren film çözeltine 0.1 M AgNO_3 eklenmiştir. Böylece bitki ekstraktı indirgeyici ve stabilizatör ajan görevi görerek Ag^+ iyonlarını Ag^0 'a indirgemiş ve yeşil sentez yöntemiyle gümüş nanopartikül sentezlenmiştir. Eklenen gümüş nitrat hacmi önceki denemelerden yola çıkılarak 1 mL olarak belirlenmiştir. Elde edilen homojen çözelti manyetik karıştırıcıda karıştırılarak plastik petrilere 30 g olarak dökülmüştür. Ardından hazırlanan petriler önceki çalışmalarda optimum süre olarak

belirlenen 30 dak boyunca kapalı bir ortamda UV-C ışığında bekletilmiştir. Bu sayede bitki ekstraktıyla gerçekleşen gümüş nanopartikül sentezi foto-indirgeme yöntemiyle desteklenmiş ve film içeriğindeki gümüş nanopartikül oluşumunun artması sağlanmıştır. Bunun yanı sıra UV-C ışığında bekletilen filmlerin mekanik özelliklerinin de gelişmesi beklenmektedir. Bu işlemin şematik gösterimi Şekil 6.16.' da verilmiştir.



Şekil 6.18. CMC-Ksantan gam -Duman ağacı-Serisin- $AgNO_3$ içerikli biyomedikal filmlerin üretim şeması

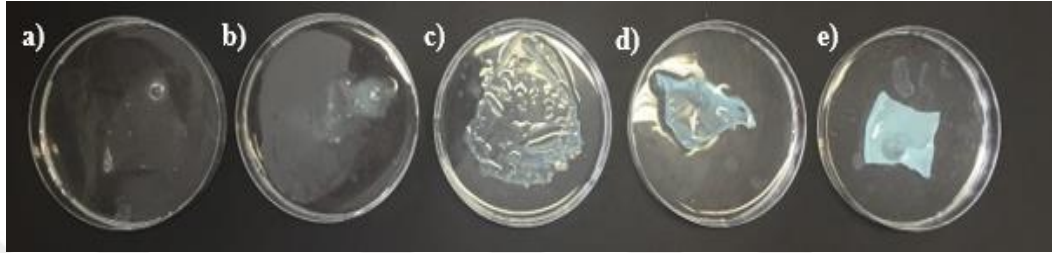


Şekil 6.19. CMC/KG/GLY/DA/Ser/ $AgNO_3$ içerikli film görseli

6.12. Çapraz Bağlı Biyomedikal Filmlerin Hazırlanması

Hazırlanan CMC-Ksantan Gam-Serisin-AgNP filmlerden 0,1 g serisin içeren filmlere literatürde yer alan çapraz bağlama prosedürlerinde değişiklikler yapılarak çapraz bağlama işlemi yapılmıştır (Rezvanian, Ahmad, Amin, & Ng, 2017). Böylece

üretile filmlerin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi ve parçalanmadan stabil olarak kalabilmesi amaçlanmıştır. 0;0,01; 0,03; 0,05; 0,1 M CuCl₂ çözeltileri hazırlanmış ve üretile filmler 15 mL sulu CuCl₂ çözeltileri içersine daldırılmış ve 2 dak bekletilmiştir. Çözeltiden alınan filmler 3 kez saf suyla yıkanmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Şekil 6.18.' de gösterildiği şekilde yapılan denemeler sonucunda optimum CuCl₂ konsantrasyonu 0,03 M olarak belirlenmiştir.



Şekil 6.20. Farklı konsantrasyonlarda CuCl₂ çözeltisine daldırılmış filmler (a) Saf su b) 0,01 M c) 0,03 M d) 0,05 M e) 0,1 M)



Şekil 6.21. Çapraz bağlama işlemi sonrası film görseli

6.13. Hazırlanan Biyomedikal Filmlerin Karakterizasyonu

Sentezlenen filmler petrilerden çıkarılmadan önce %50 bağıl nem ve 25±2 °C ortamında 24 saat bekletilmiştir. Sonrasında biyomedikal filmlerin analizleri yapılmıştır.

Biyomedikal filmlere uygulanan analizler Şekil 6.20.' de gösterilmiştir.



Şekil 6.22. Biyomedikal filmlerin karakterizasyonu

6.13.1. Kalınlık

Sentezlenen filmlerin kalınlık ölçümünde ASIMETO 307-06-A model 0,001 mm hassasiyetli dijital mikrometre cihazı kullanılmıştır. Ölçümler, film yüzeyinin 6 farklı bölgesinden alınmış ve ortalama kalınlık hesaplanmıştır. Bu değerler opaklık ve su buhar geçirgenliği hesaplamalarında kullanılmıştır.

6.13.2. Opaklık

Opaklık ölçümünde Thermoscientific Genesys 180-UV-Vis Spektrofotometre model cihaz kullanılmıştır. Filmler (40 mm x 10 mm) boyutunda kesilerek 600 nm’de absorbans değeri ölçülmüş, bu absorbans değerinin filmlerin kalınlığına bölünmesiyle opaklık değeri bulunmuştur (Eşitlik 6.1.).

$$Opaklık = \frac{Abs}{x} \quad (6.1.)$$

Abs, 600 nm’ de absorbans değeri; x, film kalınlığı (mm)

6.13.3. Su buhar geçirgenliği (SBG)

Deneyde geniş ağızlı cam şişeler kullanılmıştır. Deney tüplerine 20 mL saf su konulmuştur. Filmler yuvarlak kesilerek 1,767 cm²’ lik yüzey alanına sahip I-CHEM kapaklara yerleştirilmiştir (Şekil 6.21.). Hazırlanan deney tüpleri, gliserol çözeltisiyle (25 °C, %50 bağıl nem) birlikte 25 °C ortam sıcaklığında kapalı bir kapta bekletilmiştir. Filmlerin her iki yanında oluşan bağıl nem farkı, su buharı geçişine sebep olarak, şişelerin

kütlelerinde azalmaya sebep olmuştur. Şişelerin ağırlık değişimi, ± 0.0001 g duyarlılığa sahip hassas terazi kullanılarak zamana karşı ölçülmüştür. Ağırlık, zaman, basınç farkı ve filmlerin kalınlığı kullanılarak su buhar geçirgenliği (SBG) hesaplanmıştır (Eşitlik 6.2).

$$SBG = \frac{\Delta m \cdot x}{A \cdot \Delta t \cdot \Delta P} \quad [\text{g mm m}^{-2} \text{s}^{-1} \text{kPa}^{-1}] \quad (6.2)$$

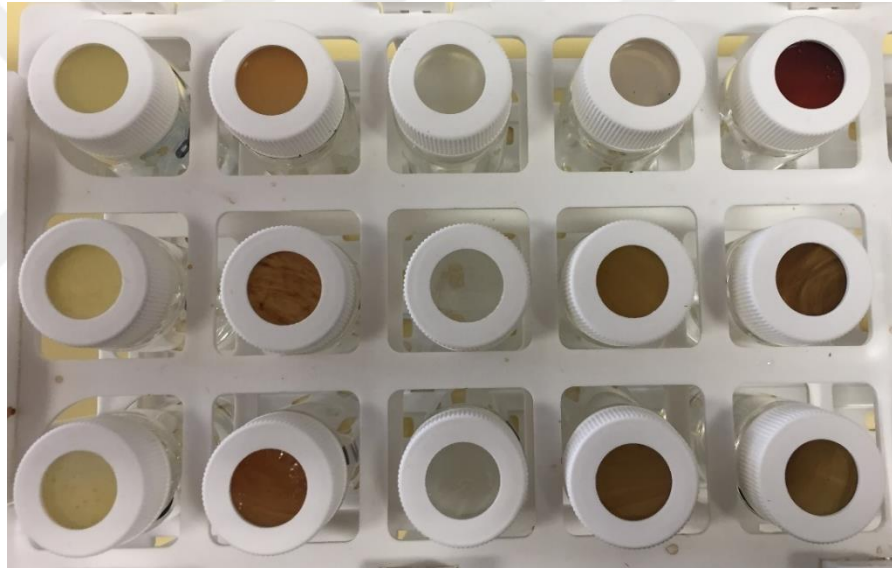
x: Film kalınlığı (mm)

A: Yüzey alanı (m^2)

Δm : Değişen ağırlık (g)

ΔP : Basınç farkı (kPa)

Δt : Zaman (sa)



Şekil 6.23. Su buhar geçirgenliği deney düzeneği

6.13.4. Çözünürlük

Filmlerin sıvı içerisinde çözünürlük oranının belirlemek için çözünürlük testi yapılmıştır. Çözünürlük testi için $2 \times 2 \text{ cm}^2$ 'lik film örnekleri kesilmiştir. Kesilen örneklerin ağırlıkları $\pm 0,0001$ g duyarlılığa sahip hassas terazi kullanılarak başlangıç ağırlıkları not edilmiştir. Sonrasında yara pH' ına (6,5 – 8,5) uygun aralıkta 0,05 M fosfat tampon çözeltisi (@pH 7,4) hazırlanmıştır (Devi & Dutta, 2017). Film örnekleri 20 ml fosfat tampon çözeltisinde 30°C 'de sabit karıştırma hızı ile 24 saat boyunca çalkalamalı inkübatörde bekletilmiştir. Solüsyon 24 saat sonrasında filtre kâğıdı ile süzdürülmüş ve

örnekler 70 °C’ de sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur. % Çözünürlük (Eşitlik 6.3) ile hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Çözünürlük} = \frac{w_0 - w_t}{w_0} * 100 \quad (6.3.)$$

w_0 : Başlangıç film ağırlıkları (g)

w_t : Son kuru ağırlık (g)

6.13.5. Nem tutma testi

Sentezlenen biyomedikal filmlerin nem tutma kapasitelerini belirlemek amacıyla nem tutma testi yapılmıştır. Nem tutma testi için 2x2 cm²’ lik film örnekleri kesilmiştir. Hazırlanan numunelerin ağırlıkları $\pm 0,0001$ g duyarlılığa sahip hassas terazi kullanılarak başlangıç ağırlıkları not edilmiştir. Sonrasında film örnekleri %95 bağıl nem ortamında bekletilerek farklı zaman aralıklarında (2, 4, 6, 24, 48, 72, 144, 168 saat) bağıl nem ortamından çıkartılıp tartımları alınmıştır. Film örneklerinin % nem tutma oranı (Eşitlik 6.4) ile hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Nem tutma} = \frac{m_t - m_0}{m_0} * 100 \quad (6.4.)$$

m_0 : Başlangıç film ağırlıkları (g)

m_t : t anındaki ağırlık (g)

6.13.6. Şişme testi

Filmlerin sıvı tutma kapasitelerini belirlemek amacıyla şişme testi yapılmıştır. Şişme testi için 2x2 cm²’ lik film örnekleri kesilmiştir. Kesilen örneklerin ağırlıkları $\pm 0,0001$ g duyarlılığa sahip hassas terazi kullanılarak başlangıç ağırlıkları not edilmiştir. Sonrasında film örnekleri 10 mL 0,05 M fosfat tampon çözeltisine (@pH 7,4) daldırılmıştır. Daldırılan filmler farklı zaman aralıklarında (1, 2, 4, 6 ve 24 saat) tampon çözeltisinden çıkartılıp fazla sıvı filtre kağıdı ile silinerek tartımları alınmıştır. Film örneklerinin % şişme oranı (Eşitlik 6.5) ile hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Şişme} = \frac{m_t - m_0}{m_0} * 100 \quad (6.5.)$$

m_0 : Başlangıç film ağırlıkları (g)

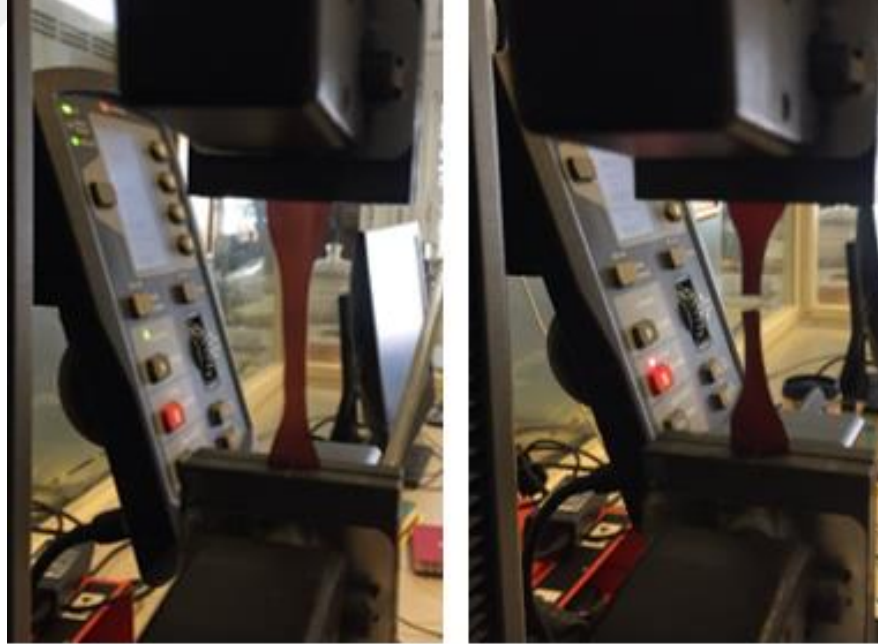
m_t : t anındaki ağırlık (g)



Şekil 6.24. *Şişme testi deney düzeneği*

6.13.7. Biyomedikal filmlerin mekanik özellikleri

Sentezlenen biyomedikal filmlerin uzama ve çekme mukavemeti oranlarının incelenmesinde INSTRON 5944MTS modeli çekme analizi cihazının ISO 527-2-5a standardı baz alınarak uzama ve mukavemet değerleri belirlenmiştir. Kullanılan standarda uygun şekilde hazırlanan film örnekleri, cihaza yerleştirilerek 5 mm/dak çekme hızı ile test edilmiştir. Filmlerin uzama değeri ve mukavemet değerleri kullanılan cihaza bağlı bilgisayar programı yardımıyla hesaplanmıştır.



(a)

(b)

Şekil 6.25. (a) *Biyomedikal film örneğinin çekme testi görüntüsü* (b) *biyomedikal film örneğinin kopma anındaki görüntüsü*

6.13.8. Biyomedikal filmlerin termogravimetrik analizi

Filmlerin termal bozunum davranışları 10 °C/dak ısıtma hızı ile 40 °C - 600 °C sıcaklık aralığında, 50 ml/dak azot gazı akışında Perkin Elmer/STA6000 marka cihazı kullanılarak incelendi (Şekil 6.24.). Film örnekleri yaklaşık 5 – 10 mg tartılarak filmlerin kütleindeki değişim ölçülmüştür.



Şekil 6.26. TGA analizleri için kullanılan STA6000

6.13.9. Biyomedikal filmlerin Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) analizi

Sentezlenen filmlerin yüzey yapısında bulunan fonksiyonel grupların tespit edilmesi amacıyla FT-IR spektrumları incelenmiştir. Biyomedikal filmlerin yapısal analizleri, Thermo Scientific Nicolet İS10 FTIR-ATR cihazı kullanılarak 4000-650 cm⁻¹ aralığında taranarak gerçekleştirildi (Şekil 6.25.).



Şekil 6.27. FTIR analizleri için kullanılan Thermo Scientific Nicolet İS10 FTIR-ATR cihazı

6.13.10. Taramalı elektron mikroskop (SEM)

Filmlerin yüzey morfolojisi, “Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Uygulama Merkezi” (AÜBİBAM) tarafından HITACHI TM3030 Plus Masaüstü Tip Taramalı Elektron Mikroskobu cihazı kullanılarak 15 kV işlem koşulunda 1k ve 5k büyütme oranları ile incelenmiştir (Şekil 6.26.).



Şekil 6.28. HITACHI TM3030Plus Masaüstü Tip Taramalı Elektron Mikroskobu (HITACHI, 2022)

6.13.11. Biyomedikal filmlerin antioksidan analizi

Sentezlenen filmlerin antioksidan potansiyellerinin belirlenmesi amacıyla DPPH testi uygulanmıştır. 50 mg film örneği 5 mL metanol içerisinde 2 dk karıştırılmıştır. Sonrasında film-metanol solüsyonundan 0,1 mL deney tüpüne aktararak üzerine 0,56 mM DPPH – metanol çözeltisinden 3,9 mL ilave edilmiştir. Hazırlanan deney tüpleri tekrar karıştırıldıktan sonra 30 dak karanlık ortamda oda koşullarında inkübe edilmiştir. Kontrol örneği olarak 0,1 mL metanol ve 3,9 mL 0,56 mM DPPH çözeltisi kullanılmıştır. Çözeltiler 30 dak karanlık ortamda bekletildikten sonra 517 nm’ de UV-Vis spektrofotometre kullanılarak metanole karşı absorbans değer ölçümleri alınmıştır. Antioksidan potansiyelleri %inhibisyon olarak Eşitlik 6.6 ile hesaplanmıştır (Lei & Wu, 2019).

$$\%İnhibisyon = \frac{A_K - A_0}{A_K} * 100 \quad (6.6)$$

A_K : Kontrol örneği absorbansı

A_0 : Örneklerin absorbansı

6.13.12. Toplam fenolik madde analizi

Film içeriğindeki fenolik madde tayini amacıyla, 50 mg film örneği 5 mL saf su içerisinde 2 dk vorteks ile karıştırılmıştır. Film-saf su solüsyonundan 0,1 mL deney tüpüne alınarak üzerine 0,5 mL %10 (suda (h/h)) konsantrasyonunda Folin- Ciocalteu reaktifi ve 1,5 mL %20 (suda (a/h)) Na_2CO_3 çözeltisi eklenmiştir. Sonrasında 2 saat oda sıcaklığında karanlık ortamda inkübe edilmiştir. Karanlık ortamda bekleme sonrası 750 nm’ de distile suya karşı absorbans değer ölçümleri alınmıştır (Liu, 2019).

Toplam fenolik madde miktarı hesaplanması için standart olarak gallik asit kullanılmıştır (Ek-1). Sonuçlar mg gallik asit eşdeğeri/mg örnek olarak rapor edilmiştir.

6.13.13. Biyomedikal filmlerin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi

Sentezlenen filmlerin antimikrobiyal özellikleri “Disk Difüzyon” yöntemi ile incelenmiştir. Filmlerin, Gram (-) *Escherichia coli* ATCC 25922 ve Gram (+) *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 bakterilerine ve *Candida albicans* mayasına karşı gösterdiği antimikrobiyal aktivite araştırılmıştır. Öncesinde mikroorganizmalar petrilerde katı besiyeri üzerinde büyütülmüş ve koloni oluşturmaları için petrilerde seyreltme işlemi yapılmıştır. Sterilize edilmiş öze ile oluşturulan kolonilerden alınan mikroorganizmalar hazırlanan sıvı besi yerlerine aşılanmış ve 37°C de 24 saat inkübe edilmiştir. Ardından sıvı besi yerlerinden alınan kültürler agar içeren petrinin yüzeyini kaplayacak şekilde yayılmıştır. Yapılan denemelerde filmlerde meydana gelen yayılmalar sebebiyle filmlerin altına Whatman Paper No.5 filtre kağıdı ile hazırlanan 5 mm çaplı diskler yerleştirilmiştir. Filmlerden kesilen 4,91 mm²’lik parçalar diskler üzerine yerleştirilmiş ve 37°C de 24 saat inkübe edilmiştir. 24 saat sonunda diskler etrafında oluşan, mikroorganizmanın büyüme göstermediği inhibisyon bölgesinin çapı dijital mikrometre ile ölçülmüş ve filmlerin mikroorganizmalar üzerine gösterdiği antimikrobiyal etkileri saptanmıştır.

6.13.14. Protein salınımı

Hazırlanan film içeriğindeki serisin proteininin solüsyon içerisine geçen miktarının nicel olarak belirlenmesi için Bradford metodu (Bradford, 1976) kullanılmıştır. Bradford metodunda kullanmak için fosforik asit ortamında Bradford ayırıcı hazırlanmıştır. Protein içermeyen solüsyonlarda kıvılcık kahve renkli olan bu ayıraç artan protein miktarıyla maviye dönüşür.

Çözünürlük testi için pH 7,4'lük fosfat tamponu çözeltisine koyulan 2x2 cm'lik filmlerin solüsyon içerisine protein salınımları incelenmiştir. Tampon çözeltisinden 1, 3 ve 24 saat sonunda alınan numuneler üzerine Bradford ayırıcı eklenerek 595 nm'de absorbans değerleri okunmuş çözelti içerisindeki protein miktarları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda kullanmak üzere pH 7,4 fosfat tamponu ile Bovine Serum Albumin (BSA) proteininin model protein olarak kullanıldığı standart grafiği oluşturulmuştur (Ek-2).

6.13.15. Sitotoksikite testi

Hazırlanan filmlerin sitotoksik etkileri, bir hücre topluluğunda yer alan canlı hücrelerin oranının nicel olarak saptanmasına dayanan bir yöntem olan MTT testi ile belirlenmiştir (Gök, Yiğitoğlu, Vargel, Şahin, & Alçıgır, 2021). Sitotoksikite testleri “Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Uygulama Merkezi” (AÜBİBAM) tarafından yapılmıştır.

7. DENEYSEL ÇALIŞMALARDAN ELDE EDİLEN SONUÇLAR VE TARTIŞMA

7.1. Jelatin Bazlı Filmlerin Karakterizasyonu

Jelatin bazlı filmleri oluşturan temel solüsyon %0,6 (a/a) CMC, %0,4 (a/a) Jelatin, %40 Gliserol (a/a CMC+Jelatin) ihtiva edecek şekilde hazırlanmıştır. Bu temel karışıma daha sonra 20 mL duman ağacı (DA) ekstresi ve farklı miktarlarda (0 mL, 1 mL ve 3 mL) 0,1 M gümüş nitrat eklenmiştir. Film solüsyonları petrilere döküldükten sonra, kurutmaya konulmadan önce, farklı sürelerde (0, 2, 4 saat) UV-C ışığına maruz bırakılmıştır. Film içeriği ve UV-C maruziyet süresine bağlı olarak açıklayıcı kodlama kullanılmıştır. Örneğin, AgNO₃ içermeyen ve UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmler için “0Ag/0sUV”, DA ekstresi, 3 mL AgNO₃ içeren ve 4 saat süreyle UV-C ışığına maruz bırakılan filmler için “DA/3Ag/4sUV” şeklinde kodlamalar belirlenmiştir.

7.1.1. Kalınlık

Farklı konsantrasyonlarda AgNO₃ içeren ve farklı sürelerde UV-C ışığına maruz bırakılan biyomedikal filmlerin kalınlık değerleri Tablo 7.1.’de gösterilmiştir. Film içeriğinde kullanılan materyallerin yapısı, homojenlik, sıcaklık ve kurutma koşulları yara örtülerinin kalınlığını etkileyen faktörlerdendir (Tenorová, ve diğerleri, 2022).

Tablo 7.1. Sentezlenen biyomedikal filmlerin kalınlık değerleri

Örnek	Kalınlık (mm)
0Ag/0sUV (CMC/JLT/TG/GLY)	0,050±0,006
0Ag/2sUV (CMC/JLT/TG/GLY)	0,064±0,005
0Ag/4sUV (CMC/JLT/TG/GLY)	0,064±0,005
1Ag/0sUV	0,070±0,006
1Ag/2sUV	0,082±0,006
1Ag/4sUV	0,083±0,007
3Ag/0sUV	0,068±0,003
3Ag/2sUV	0,070±0,004
3Ag/4sUV	0,060±0,001
DA/0Ag/0sUV	0,120±0,011
DA/0Ag/2sUV	0,119±0,005
DA/0Ag/4sUV	0,119±0,005
DA/1Ag/0UV	0,122±0,004
DA/1Ag/2sUV	0,120±0,006
DA/1Ag/4sUV	0,112±0,002

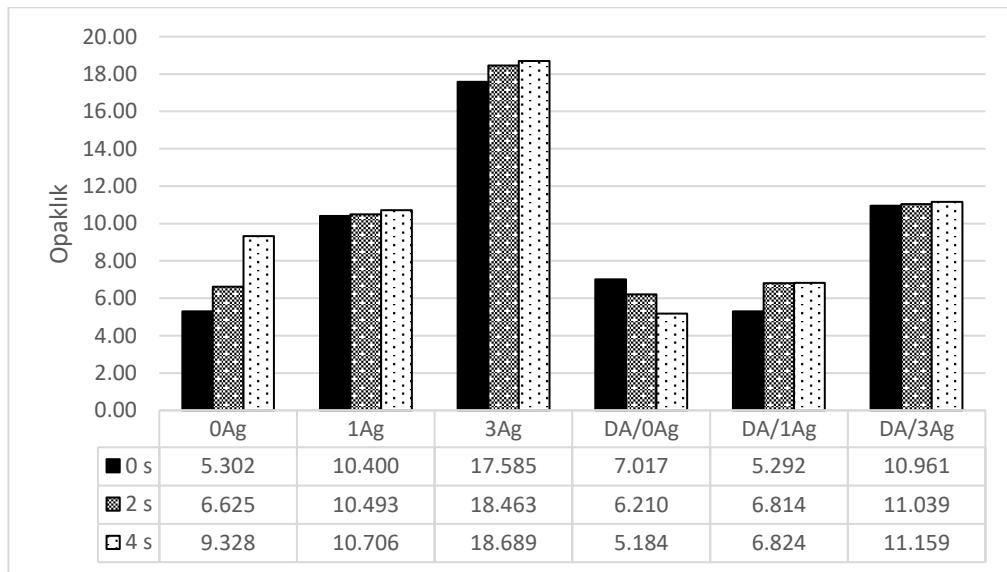
Tablo 7.1. (Devam) Sentezlenen biyomedikal filmlerin kalınlık değerleri

DA/3Ag/0sUV	0,123±0,004
DA/3Ag/2sUV	0,112±0,008
DA/3Ag/4sUV	0,102±0,008

Ölçülen filmlerin kalınlık değerleri 0,050 ve 0,123 mm aralığında değişmektedir. Film içeriğine DA yaprak ekstresi eklenmesi ile filmlerin kalınlığında artış gözlemlenmiştir. Bununla birlikte değişen AgNO_3 konsantrasyonu ve UV-C ışığına maruz kalma süresinin filmlerin kalınlıkları üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır (Kavas, ve diğerleri, 2020).

7.1.2. Opaklık

Biyomedikal filmlerin şeffaflığının belirlenmesi amacıyla opaklık değerleri incelenmiştir. Filmlerde opaklık değeri ne kadar yüksekse filmlerin şeffaflığı o kadar düşük olur (Hosseini, Rezaei, Zandi, & Farahmandghavi, 2015). Yara örtülerinde opaklığın temel avantajı UV ışığına karşı bariyer özellik göstermesidir (Samsi, Kamari, Din, & Lazar, 2019). Yara örtülerinin şeffaflığının temel avantajı, yara örtüsünü çıkarmadan yara iyileşmesi sürecini gözlemlemeyi ve takip etmeyi mümkün kılmaktır (Eskandarinia, ve diğerleri, 2019). Farklı içerikte ve UV-C ışığa maruz edildikten sonra oluşan filmlerin opaklık değerleri Şekil 7.1’ de gösterilmiştir. Tüm filmler için 600 nm dalga boyunda görünür ışığın absorbans değerleri ölçülmüş ve film kalınlığına bölünerek opaklık değeri hesaplanmıştır (Samsi, Kamari, Din, & Lazar, 2019).

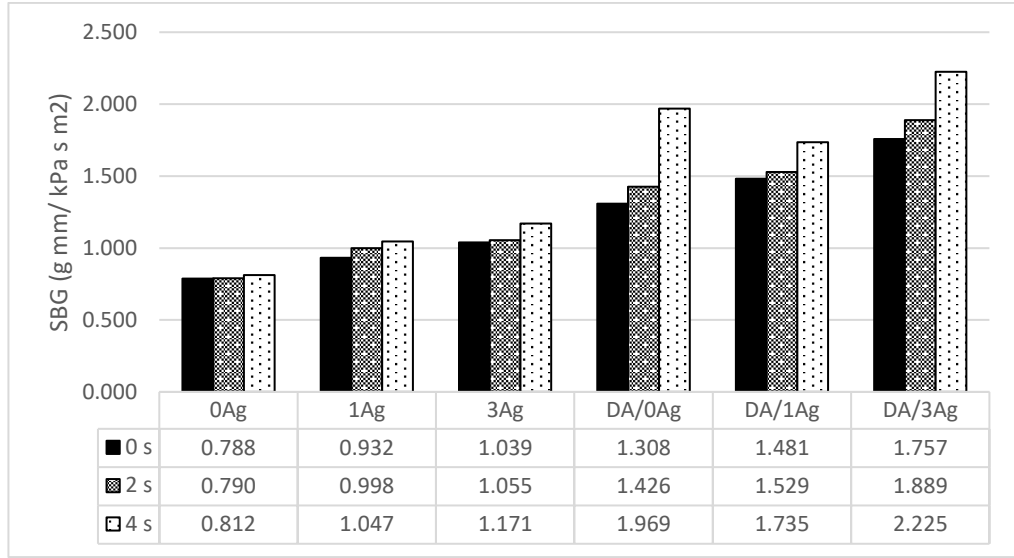
**Şekil 7.1. Sentezlenen filmlerin opaklık değerleri**

Filmlerde bitki ekstresi, AgNO_3 konsantrasyonu ve UV-C ışığına maruz kalma sürelerinin opaklık değerine etkileri incelenmiştir. Film çözeltilerine bitki ekstresinin eklenmesi diğer film formülasyonlarıyla karşılaştırıldığında UV-C ve görünür ışık bölgesindeki geçirgenlik değerlerini azaltmıştır. Bu durum, bitki ekstresinin içeriğinde bulunan fenolik bileşiklerin, maruz bırakılan UV-C ışığından etkilenmesinden kaynaklanmaktadır (Shojaee-Aliabadi, ve diğerleri, 2013). Bunun yanısıra, film solüsyonlarına eklenen farklı AgNO_3 konsantrasyonları da filmlerin opaklık değerlerini etkilemiştir. Eklenen AgNO_3 çözeltisindeki Ag^+ iyonları eklenen bitki ekstresi ve UV ışığının etkisiyle Ag^0 iyonlarına indirgenmektedir. Bu indirgenme sonucunda film solüsyonu içerisinde gümüş nanopartikülleri oluşmaktadır. Oluşan AgNP'ler solüsyon rengini AgNO_3 konsantrasyonuna ve UV-C süresine bağlı olarak açık sarı renkten koyu kahverengine doğru dönüştürmektedir (Di Muzio, ve diğerleri, 2022). 3 mL AgNO_3 eklenerek 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan formülasyonda görülen en yüksek AgNP oluşumu filmlerin en koyu renkli film olmasıyla sonuçlanmıştır. Bu sebeple opaklık değeri en yüksek olan filmler, 17,585-18,689 değerlerinde 3 mL AgNO_3 eklenerek 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmler olarak belirlenmiştir (Hazeri, Tavanai, & Moradi, 2012).

Samsi ve arkadaşlarının (2019) yaptığı benzer çalışmada farklı hacimlerde CMC ve jelatin içerikli filmlerin opaklık değerleri incelenmiştir. Yaptığımız çalışmada elde edilen sonuçlar literatürde yer alan bu çalışmadaki opaklık değerleriyle benzer olmakla birlikte çalışmamızda daha yüksek değerler de mevcuttur. Bunun nedeni çalışmamızda film içeriğinde AgNP oluşumu ile koyu renkli filmlerin olmasından kaynaklı olabilir (Samsi, Kamari, Din, & Lazar, 2019).

7.1.3. Su buhar geçirgenliği (SBG)

Su buhar geçirgenliği, biyomedikal film uygulamalarında büyük önem taşır. Yaranın çok kuru olması durumunda iyileşme süreci gecikebileceğinden nem seviyesi yara iyileşme süreci için önemli bir etkidir. Diğer yandan yara sıvılarının fazla birikmesi yarada enfeksiyon oluşumuna neden olabilir (Feiz, Navarchian, & Jazani, 2018). Bu nedenle SBG, yara örtüsünün uygunluğunun belirlenmesinde çok önemli bir özelliktir. Hazırlanan filmlerin su buhar geçirgenlikleri belirlenmiş ve sonuçlar Şekil 7.2.' de verilmiştir.



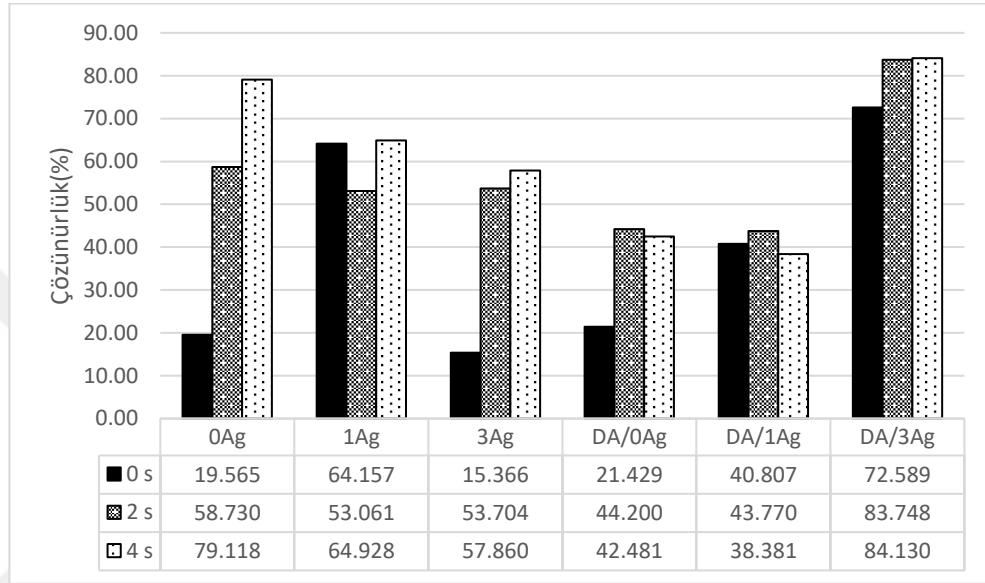
Şekil 7.2. Sentezlenen filmlerin su buhar geçirgenliği (g mm/ kPa s m²)

Filmlerde su buhar geçirgenliğinin filmlerin kalınlığı ve içerdiği AgNP miktarından etkilendiği gözlemlenmiştir. Eklenen DA ekstresinin film kalınlığını arttırdığı görülmüştür. Artan film kalınlıkları ile bitki ekstresi içeren filmlerde su buhar geçirgenliği olumlu yönde etkilenmiştir. Bunun yanı sıra, AgNP' lerin hidrofobik özellikleri sebebi ile su tutma kapasitelerinin az iken su buhar geçirgenliklerinin fazla olduğu bilinmektedir. AgNP oluşumunun artan UV-C ışığına maruz bırakma ve bitki ekstresi ilavesiyle arttığı önceki analizlerde kanıtlanmıştır (Di Muzio, ve diğerleri, 2022). Bu sebeple DA ekstresi eklenen ve artan sürelerde UV-C ışığı maruz bırakılan filmlerde su buhar geçirgenliklerinin giderek arttığı görülmüştür. DA, 3 mL AgNO₃ ve 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerde AgNP oluşumu en yüksek oranda olduğundan maksimum SBG değeri 2,225 g mm/ kPa s m² olarak belirlenmiştir (Akter, ve diğerleri, 2014).

Nazmi ve arkadaşları (2017) yaptığı CMC ve jelatin içerikli filmlerinin su buhar geçirgenlik incelenmiş ve 1,36-1,62 g mm/ kPa s m² aralığında bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada bu değerlere göre daha yüksek su buhar geçirgenlik değerleri bulunmuştur. Bunun sebebi film kompozisyon ve kalınlığı, katkı maddeleri, kullanılan kimyasalların yapısından ve CMC/jelatin konsantrasyonunun farklı olmasından kaynaklanabilir (Nazmi, Isa, & Sarbon, 2017).

7.1.4. Çözünürlük

Filmlerin çözünürlük oranı, bir yara örtüsü için önemli bir faktördür. Çünkü bozunma veya hidroliz hızı, yara iyileşme süreci ile aynı anda gerçekleşmelidir. Bir yara örtüsü iyileşmeden önce bozulursa, birkaç kez (günde 2 veya 3 kez) uygulanmalıdır. Sentezlenen filmlerin hazırlanan yara pH' ına uygun pH 7,4' lük tampon çözeltilerde 24 sa sonundaki çözünürlük oranları Şekil 7.3.' te gösterilmiştir.



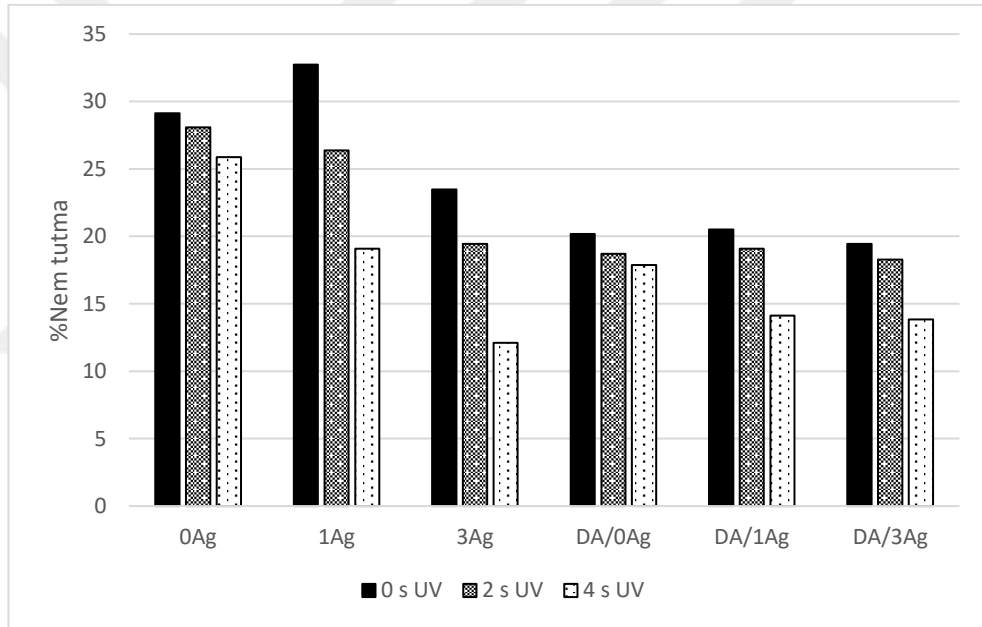
Şekil 7.3. Sentezlenen filmlerin çözünürlük değerleri (%)

Sentezlenen farklı hacimlerde AgNO_3 içerikli ve farklı sürelerde UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin çözünürlük oranları birbirinden farklı değerlerde bulunmuştur. Genel olarak, AgNO_3 eklenmesiyle çözünürlük değerlerinde artış gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, artan radyasyon süresi de çözünürlüğün artışına sebep olduğu görülmüştür. Riboz, ihtiva eden ve sade balık jelatini ile yapılan filmler de UV-C ışığına maruz edildiğinde çözünürlüklerinin arttığı belirtilmiştir (Bhat & Karim, 2014). Ek olarak, nişasta ile yapılan çalışmalarda, UV-C ışınlama süresinin filmlerin çözünürlüğünü arttırdığı, sebep olarak ise uzun radyasyonun nişasta zincirlerinin kırılması olarak ifade edilmiştir (Shahabi-Ghahfarrokhi, Goudarzi, & Babaei-Ghazvini, 2019). Yine de, uzun UV-C maruziyetinin peynir altı suyu proteinlerinden oluşturulan filmlerin sudaki çözünürlüğünü düşürdüğünü belgeleyen çalışmalar da rapor edilmiştir (Díaz, Candia, & Cobos, 2016). Bu farklı etkilerin nedeni, film yapımında kullanılan polimerlerin çeşidi, filmlerin hazırlanma yöntemi ve gerçekleşen gelişigüzel fotokatalitik reaksiyonlar görülmektedir (Shahabi-Ghahfarrokhi, Goudarzi, & Babaei-Ghazvini, 2019).

Şekil 7.3. incelendiğinde en yüksek çözünürlük oranı %84,130 değeriyle DA/3Ag/4sUV filminde görülürken en düşük çözünürlük oranı %15,366 değeriyle 3Ag/0sUV filminde görülmüştür.

7.1.5. Nem Tutma Kapasitesi

Bir yara örtüsünün önemli bir özelliği, yara sıvısını emme ve yarada nemli bir ortam sağlama yeteneğini gösteren nem tutma davranışdır. Filmin sıvı alımı kurumayı önler ve nemli yara iyileşmesi için en uygun koşulları oluşturur (Dong&Li, 2018). Sentezlenen filmler yara pH' ına uygun 7,4 pH değerinde tampon çözelti içerisinde şişme testine tabii tutulmuştur fakat film yapılarında meydana gelen form bozulmaları sebebiyle nem tutma testi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 7.4.' te gösterilmiştir.



Şekil 7.4. Sentezlenen filmlerin nem tutma kapasiteleri (%)

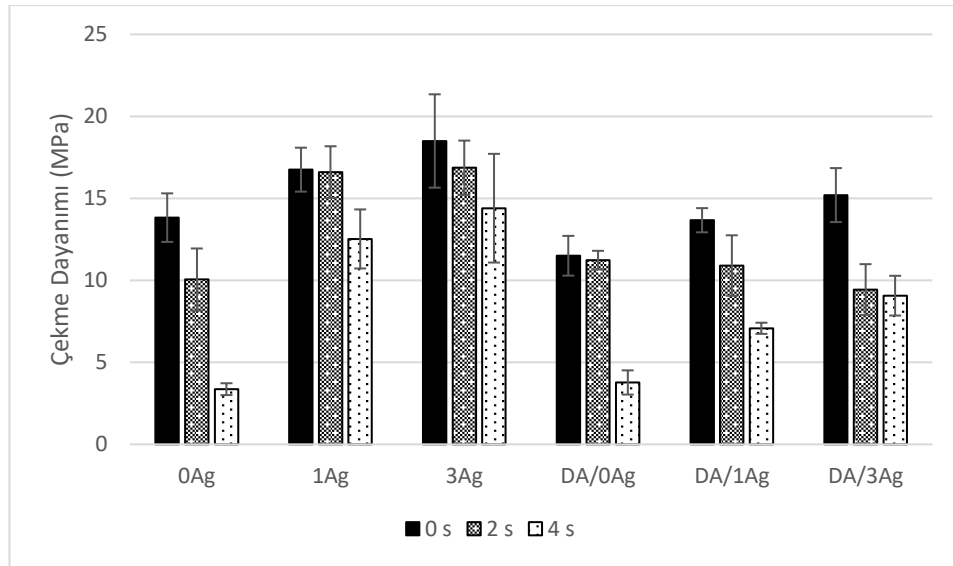
Nem tutma değerleri incelendiğinde DA ekstresi içermeyen filmlerin, ekstreli filmlere nazaran daha yüksek su buharı absorplama kapasitesi olduğu görülmüştür. Ayrıca, UV-C ışığına maruz kalma da nem tutma kapasitesini önemli derecede düşürdüğü görülmektedir. Radyasyonun film polimerlerindeki zincirler arasında oluşan reaksiyonlarla çapraz bağlamayı (BenBettaieb, Karbowiak, Bornaz, & Debeaufort, 2015), filmin hidrofobik özelliğini ve yapısal yoğunluğunu arttırdığı, polimerler arasındaki boşlukların azalttığı rapor edilmiştir (Shahabi-Ghahfarrokhi, Goudarzi, & Babaei-Ghazvini, 2019). Buna ek olarak, artan AgNP konsantrasyonları içeren filmlerin nem tutma kapasitesi azalmıştır ve bunun sebebi AgNP' lerin hidrofobik yapısıyla ilgili

olabilir. En düşük nem tutma kapasitesi %13,83 olarak DA ekstresi içermeyen, 3 mL AgNO_3 içeren ve 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerde görülürken en yüksek nem tutma kapasitesi %32,73 olarak 1 mL AgNO_3 içeren ve UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerde görülmüştür. Ayrıca ağ oluşumuna gümüşün de dahil olması daha yoğun çapraz bağlı bir yapı ve dolayısıyla daha düşük bir nem tutma kapasitesine sebep olur. Bunların yanı sıra artan UV-C ışığına maruz bırakma süreleri ve bitki ekstresi ilavesi ile polimer matrisinde meydana gelen çapraz bağlanmalar da nem tutma kapasitesinde düşüşe sebep olabilir (Di Muzio, ve diğerleri, 2022; Tenorová, ve diğerleri, 2022)

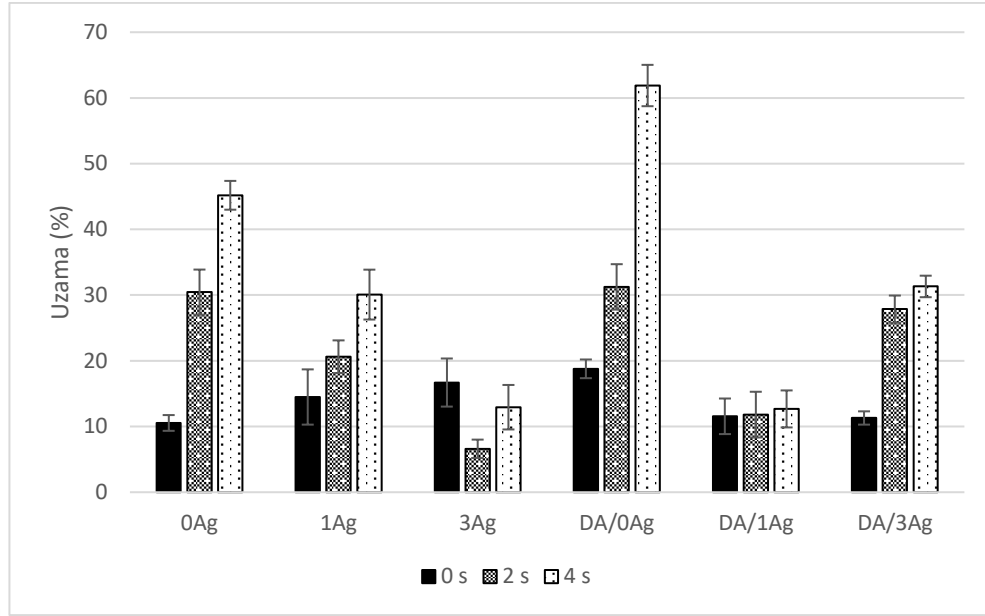
Verma ve arkadaşlarının (2021) yaptığı benzer çalışmada magnezyum oksit (MgO) nanoparçacık içeren CMC ve poli vinil alkol (PVA) katkılı kompozit filmlerin nem tutma kapasitesi %92-%94 aralığında bulunmuştur. Bu sonuçlar elde ettiğimiz sonuçlardan yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni benzer çalışmada CMC' ye ek olarak farklı kimyasal yapı değişiklikleri ve nem tutma kapasitesini etkileyen yapılar arası çapraz bağlayıcı bir işlemin uygulanmamasından kaynaklı olabilir (Verma, Pramanik, Singh, & Biswas, 2022).

7.1.6. Mekanik Özellikler

Sentezlenen yara örtülerinin mekanik özellikleri üzerindeki etkisini araştırmak için çekme ve uzama testleri yapılmıştır. Çekme mukavemetleri ve yüzde uzama değerleri Şekil 7.5. ve Şekil 7.6.' da gösterilmiştir.



Şekil 7.5. Değişen AgNO_3 konsantrasyonu ve UV-C süresine göre sentezlenen filmlerin çekme dayanımı (MPa)



Şekil 7.6. Değişen AgNO_3 konsantrasyonu ve UV-C süresine göre sentezlenen filmlerin kopma anındaki uzama değerleri (%)

DA ekstresi içermeyen filmler göreceli olarak daha yüksek çekme dayanımı göstermişlerdir. Bu filmlere AgNO_3 ilavesi filmlerin dayanıklılığını arttırdığı görülmüştür. Fakat, UV-C ışığının bu filmlere olumsuz etkisi olmuş ve çekme dayanımında bariz bir düşüş ölçülmüştür. Benzer düşüş buğday nişastası ile üretilen filmlerde gözlemlenmiştir (Shahabi-Ghahfarrokhi, Goudarzi, & Babaei-Ghazvini, 2019). Fakat, balık jelatini (Bhat & Karim, 2014) ve peyniraltı suyu proteini (Díaz, Candia, & Cobos, 2016) ile oluşturulan filmlerde UV-C ışığının çekme dayanımına etkisi olumlu olmuştur. Her iki durumda, radyasyonun polimer zincirleri arasında yeni bağlantı oluşumuna (çapraz bağlanma) sebep olabileceği ifade edilmiştir. Bu yeni bağların etkisiyle, filmlerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin değiştiği gösterilmiştir. Özelliklerin aynı yönde ve oranda değişmemesinin sebebi farklı radyasyon ışınlarının ve değişik film oluşturma yöntemlerin uygulanması, çeşitli biyopolimerler kullanılması ve meydana gelen gelişigüzel fotokimyasal reaksiyonların olması gösterilmiştir (Shahabi-Ghahfarrokhi, Goudarzi, & Babaei-Ghazvini, 2019). Ayrıca, radyasyon süresinin olumsuz etkisinin AgNP içeren filmlerde daha az gözlemlenmiş olması, farklı katkı maddelerin de film dayanıklılığına önemli derecede katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur.

Farklı hacimlerde AgNO_3 içeren ve farklı sürelerde UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerde AgNP konsantrasyonu arttıkça çekme mukavemetinin de arttığı görülmüştür.

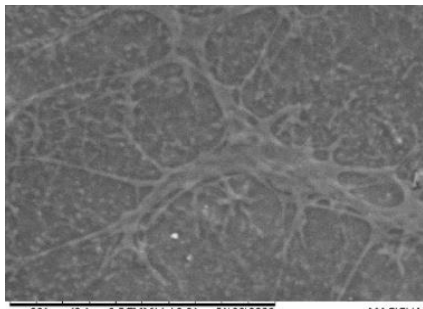
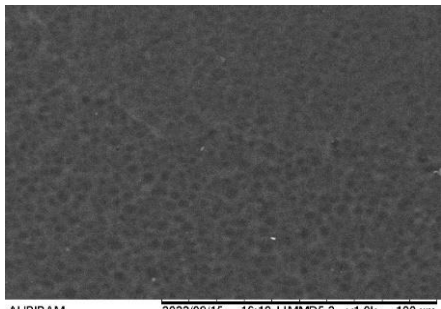
AgNO₃ çözeltilerinin çekme kuvvetini önemli ölçüde arttırırken kopma uzamasını azalttığı görülmüştür. Sonuçlar, film içerisinde sentezlenen AgNP' nin mekanik özellikleri iyileştirirken esnekliği azalttığını göstermiştir (Di Muzio, ve diğerleri, 2022; Fan, ve diğerleri, 2020). Fakat sentezlenen filmlere UV-C ışığı müdahalesi ile çekme mukavemetinde azalma görülmüştür. Bunun sebebi UV-C ışığının filmlerde polimer zincirleri arasında çapraz bağlı yapılar oluşturarak film yapılarını daha tok ve sert hale getirmiş olması olabilir (Stubbe, Hoeksema, Monstrey, & Dubruel, 2021). Aynı zamanda film içeriğine DA yaprak ekstresi ilavesiyle çekme mukavemetinde azalma görülmüştür. Film çözeltilerine bitki ekstresinin ilavesiyle filmlerin kalınlığında ve içeriklerinin yoğunluğunda artış meydana gelmiştir. Bu durumda filmlerin daha tok ve daha sert olduğu görülmüştür (Nayak & Kundu, 2014).

Sentezlenen filmlerde çekme mukavemeti değeri en yüksek 3Ag/0sUV filminde 18,50±2,85 MPa görülürken en düşük 0Ag/4sUV filminde 3,37±0,36 MPa olarak bulunmuştur. %Uzama değerlerinde ise en yüksek değer %61,89±3,15 olarak DA/0Ag/4sUV filminde görülürken en düşük değer %6,61±1,39 olarak 3Ag/2sUV filminde görülmüştür.

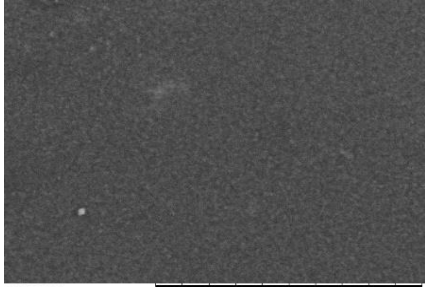
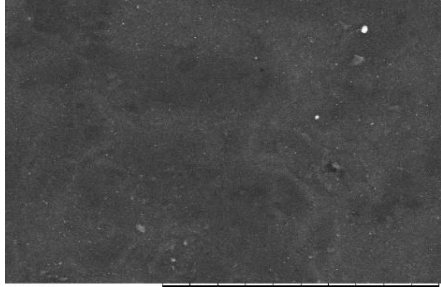
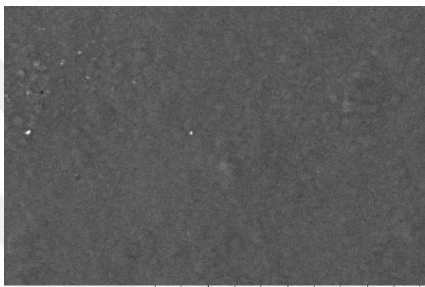
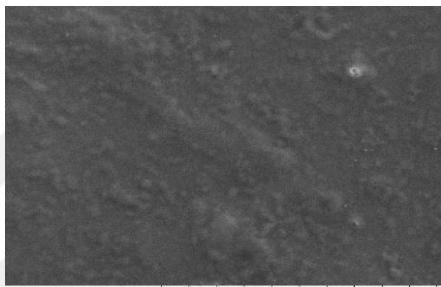
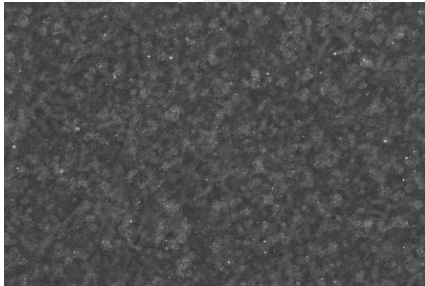
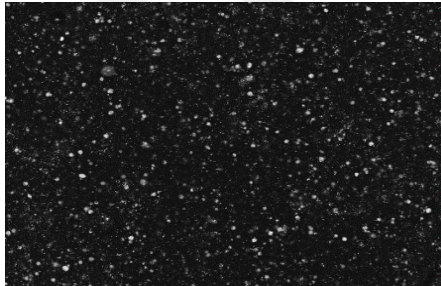
7.1.7. SEM

Sentezlenen filmlerin SEM görüntüleri Tablo 7.2.' de gösterilmiştir. Numunelerin yüzey morfolojisini incelemek amacıyla filmlerin parlak yüzeyleri kullanılmıştır.

Tablo 7.2. Farklı konsantrasyonlarda AgNO₃ içeren ve farklı UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin SEM görüntüleri

UV süresi (sa) AgNO ₃ (mL)		
	0 sa	4 sa
0	a)  5055 08/18 16:34 HMMDS.2 x1.0k 100 µm	b)  AUBIBAM 2022/08/15 16:19 HMMDS.2 x1.0k 100 µm

Tablo 7.2. (Devam) Farklı konsantrasyonlarda $AgNO_3$ içeren ve farklı UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin SEM görüntüleri

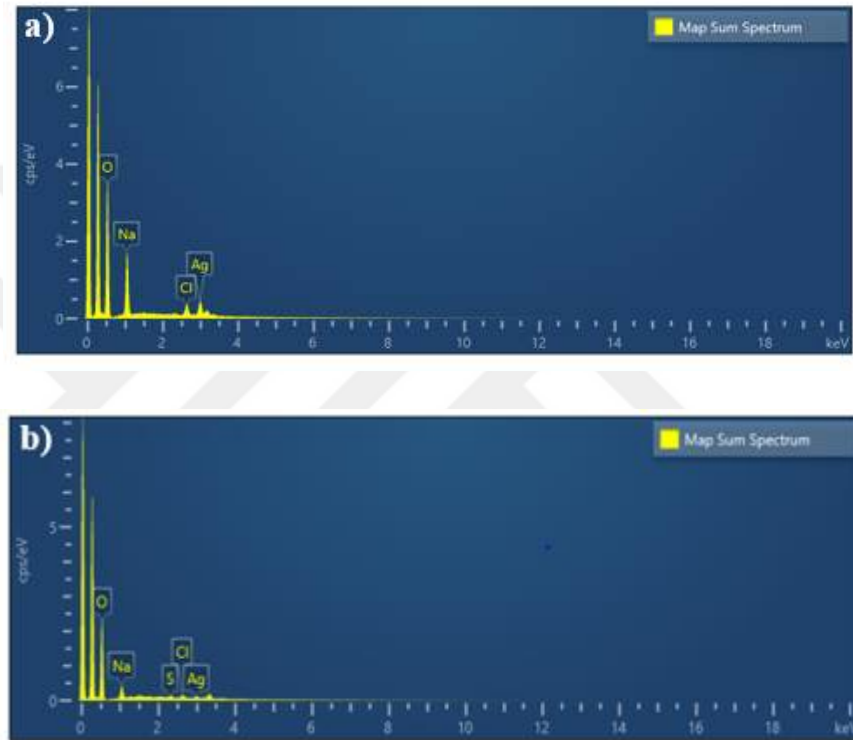
3	c) 	d) 
DA/0	e) 	f) 
DA/3	g) 	h) 

Numunelerin yüzey morfolojisini incelemek amacıyla filmlerin parlak yüzeyleri kullanılmıştır. Sentezlenen bütün filmlerin gözenek ve çatlak içermeyen homojen yapılara sahip olduğu gözükmemektedir. Farklı katkı maddeleri ve işlemlerin filmlerin morfolojisine etkisi SEM fotoğraflarında da ortaya konmuştur. Gümüş ve DA ekstresi içermeyen ve UV-C ışığına maruz edilmemiş filmin (a) yüzeyinde lifli ağ yapısı görünürken, 4 saat radyasyon altında tutulmuş filmin (b) oldukça homojen olduğu görülmektedir. Benzer şekilde aynı temel polimer karışımına 3 mL $AgNO_3$ eklenmesiyle daha düz bir film (c) elde edilmiştir. Ayrıca, DA ekstresinin ilavesi de filmin (e) morfolojisinin homojen olmasına katkıda bulunduğu görülmüştür. Bütün bu ek işlem ve

malzemeler, film yapısındaki yeni bağların oluşumuna sebep olduğu ve lifli yapıyı daha homojen hale getirdiği düşünülmektedir.

Filmlerin içeriğinde artan AgNO_3 hacmi ve UV-C süresi ile AgNP sentezine ve miktarında artışa sebep olduğu görülmüştür (c-h) (Di Muzio, ve diğerleri, 2022).

3Ag/4sUV (d) ve DA/3Ag/4sUV (h) film çeşitlerinin EDX yöntemiyle incelenmiş elementel analizler ve içerdikleri elementler Şekil 7.7.'de gösterilmiştir.



Şekil 7.7. Filmlerin EDX yöntemiyle incelenmiş elementel analizleri a) DA/3Ag/4s UV b) 3Ag/4s UV

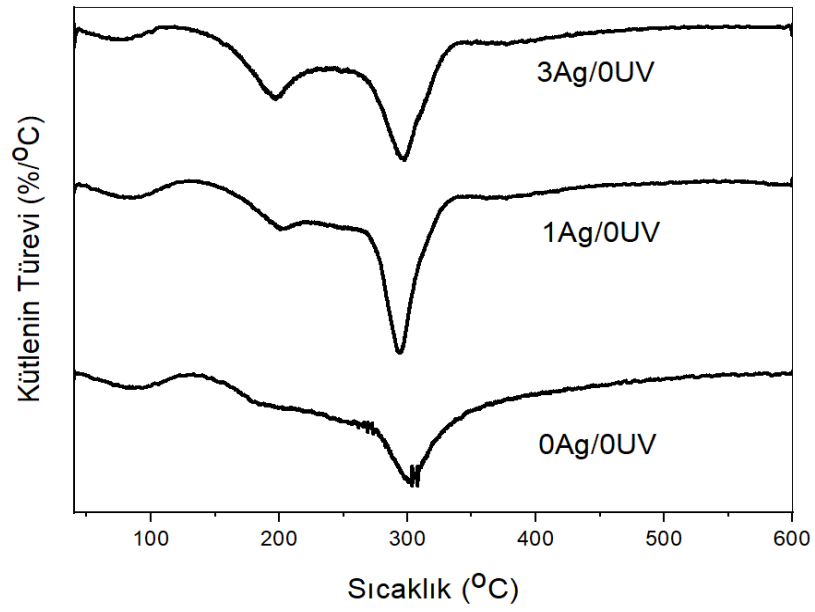
Elementel analiz sonucunda gözlenen karbon(C) ve oksijene(O) ait pikler filmlerin polimerik yapısını oluşturan CMC, jelatin, tara gam ve gliserolden kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra gözlenen Ag pikinde gözlenen yükselişin sebebi AgNP miktarındaki artıştır. Bununla DA ekstresinin AgNP oluşumuna olumlu etkisi ortaya konmuştur.

7.1.8. TGA

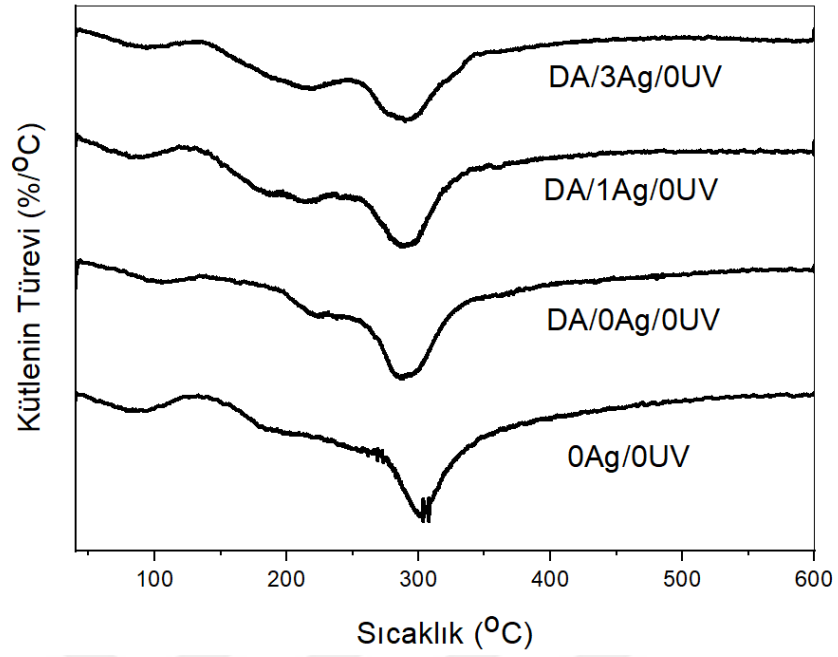
Termogravimetrik analiz (TGA), polimer filmlerin ısı kararlılığını belirlemede güçlü bir araçtır. Bu teknik, filmlerin kontrollü bir ortamda, sıcaklık artışı ile kütle kaybına dayanır. Genellikle ilk aşamada 0-150 °C arasında gerçekleşen kütle kaybı suyun buharlaşmasından kaynaklanmaktadır. İkinci aşamada kararlı olmayan oksijen içeren

fonksiyonel gruplar, düşük moleküllere sahip plastikleştirici, protein, polisakkarit bileşenlerin bozulmasıdır. Üçüncü aşamada ise yüksek moleküllü bozulmalardan kaynaklanmaktadır (Vargas, Costa, Oliveira Rios, & Flôres, 2017).

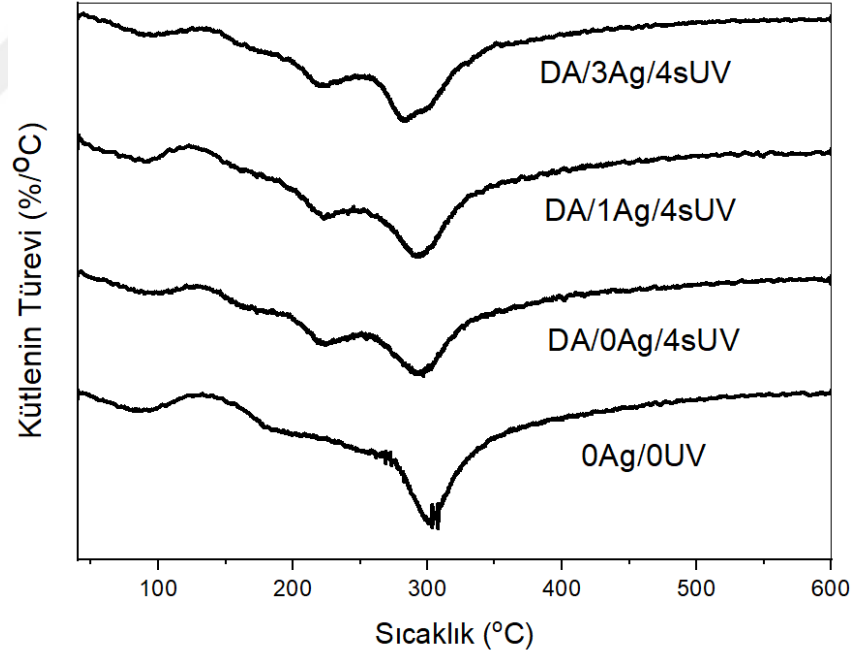
Hazırlanan filmlerin termal davranışları incelenmiş ve analiz sonuçları diferansiyal termogramlarla filmlerin sıcaklığa bağlı ağırlık ve birinci türevindeki kütle değişimleri gösterilmiştir.



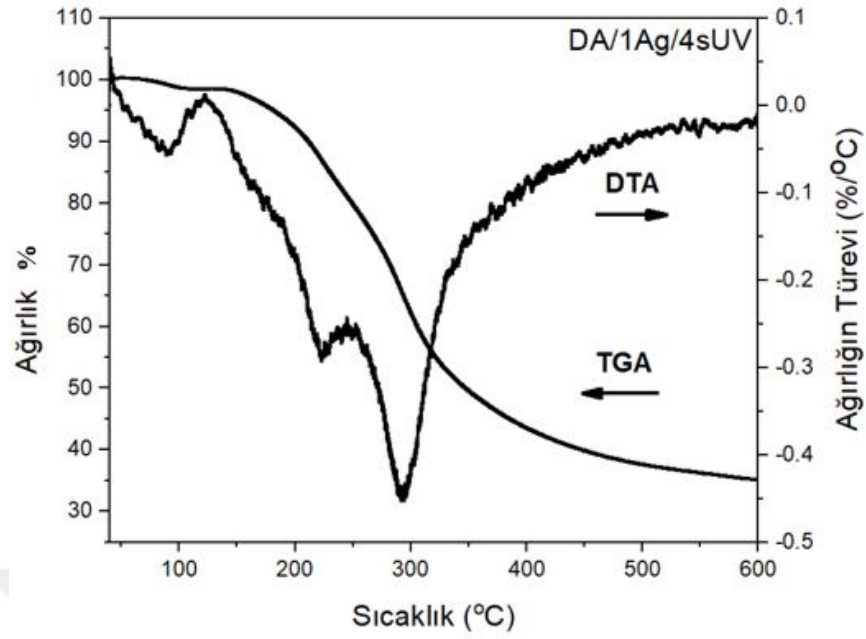
Şekil 7.8. 0,1,3 mL $AgNO_3$ içeren ve UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerin kütlenin türevi eğrileri



Şekil 7.9. DA ekstresi ve 0,1,3 mL AgNO₃ içeren, UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerin kütlenin türevi eğrileri



Şekil 7.10. DA ekstresi ve 0,1,3 mL AgNO₃ içeren, 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin kütlenin türevi eğrileri



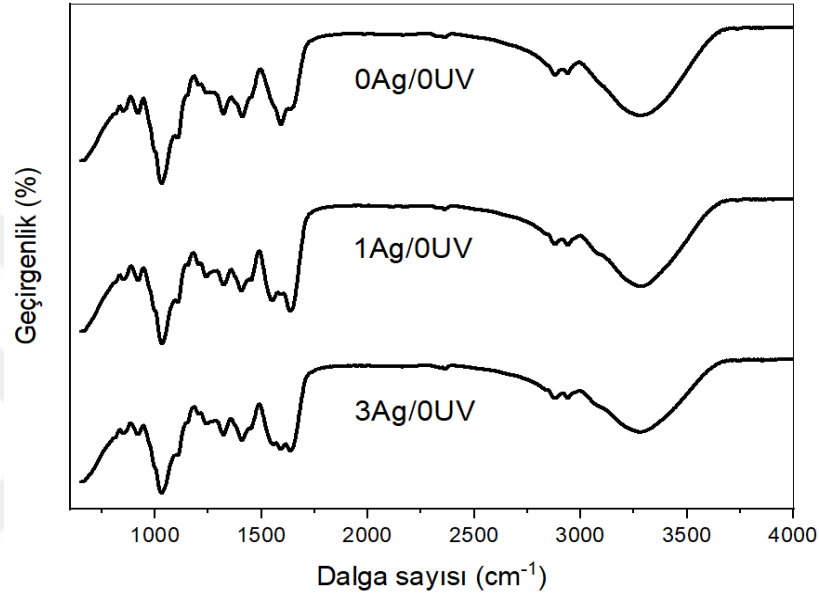
Şekil 7.11. DA ekstresi ve 1 mL AgNO₃ içeren, 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin Termogravimetrik analiz (TGA) ve birinci türev eğrileri

Bütün termogramlarda görünen 0-130°C arasındaki kütle kaybı filmlerin yapısında bulunan serbest suyun buharlaşmasından kaynaklanmaktadır. 280°C' nin üzerindeki geniş endotermikler, film içeriğinde plastikleştirici olarak bulunan jelatinin bozunması ile ilgilidir (Subramanian & Vijayakumar, 2013). Bunun yanı sıra 280-320°C aralığındaki %17-20 kütle kaybının sebebi filmin yapısını oluşturan tara gamdan kaynaklanan polisakkarit bozunmasından kaynaklanmaktadır (Ma, Du, & Wang, 2017). 400°C'den sonra polimer bozunmasının neden olabileceği kütle kaybı stabil hale gelmiştir (Ayala, Agudelo, & Vargas). Gümüş nanopartikül içeren filmlerin bozunma sıcaklıklarının daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun sebebi gümüş nanopartiküllerin termal iletkenliği artırmasıdır (Khalil, Fouad, Elsarnagawy, & Almajhdi, 2013). Filmlerin içeriğindeki gümüş nanopartikül miktarının artmasıyla termal bozunma sıcaklıkları düşmüş ve polimer yapının bozunmasını gösteren 280-320°C aralığındaki kütle kaybında artış gözlenmiştir. Yapılan termal analizler sonrasında tüm filmlerde artık madde kalmıştır. AgNP'ler yüksek termal stabiliteye sahip olduklarından gümüş nanopartikül içeren filmler en çok artık madde bırakan filmler olmuştur.

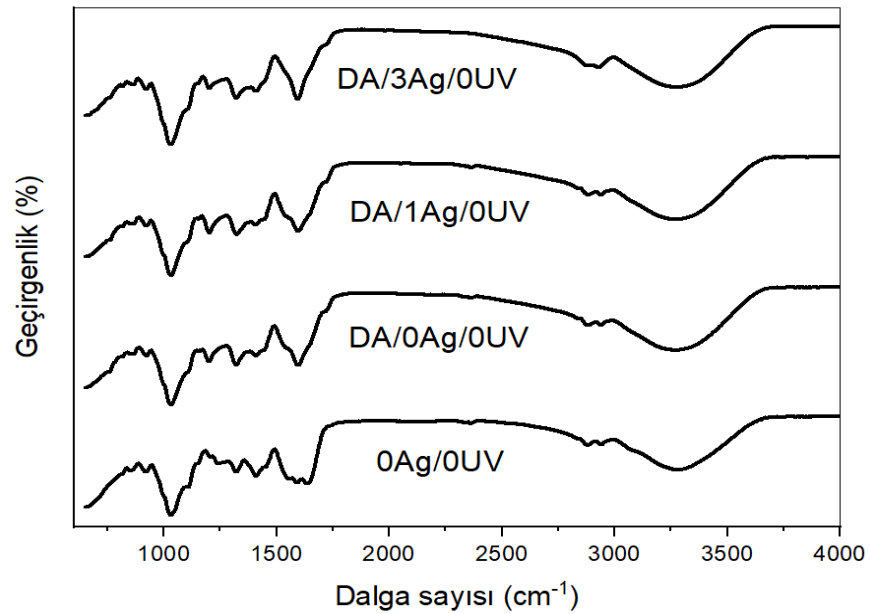
Literatürde yer alan diğer çalışmalarda da CMC filmler ve AgNP katkılı CMC filmler üzerine TGA analizi yapılmış ve bu çalışmada da önce bozunmaya başlayan ve artık madde miktarı fazla olan filmler AgNP içeren filmler olmuştur (Varaprasad, ve diğerleri, 2011).

7.1.9. FTIR

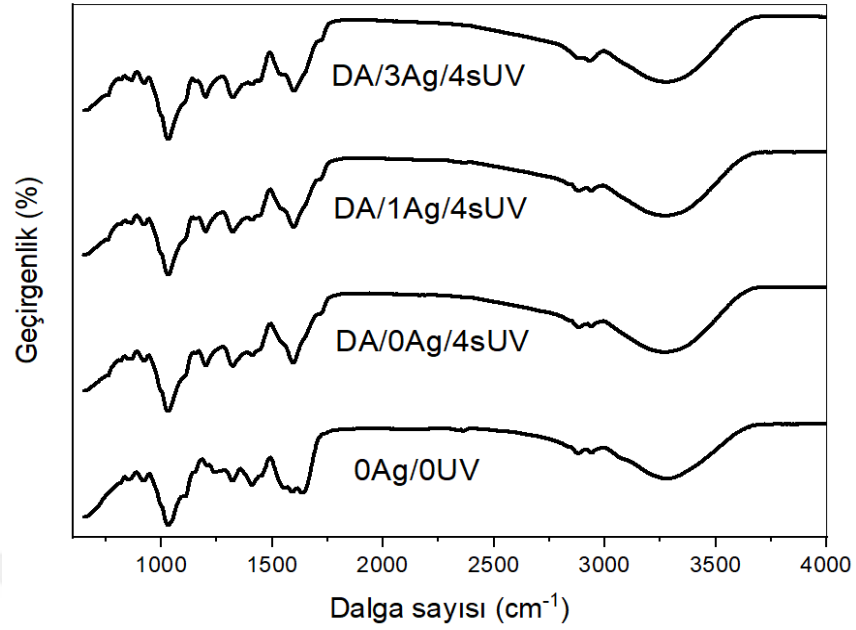
Her maddenin kendisine ait bir spektrumu vardır. Spektrum, maddeyi oluşturan atomların birbiri ile arasındaki bağların titreşiminde oluşan frekanslardır. 2000 cm^{-1} ' den sonraki kısım parmak izi bölgesidir ve madde hakkında ayrıntılı bilgiyi burası verir (Erdoğan & Mazlum, 2020). Şekil 6.13-15'te sentezlenen filmlerin FTIR spektrumları gösterilmiştir.



Şekil 7.12. 0,1,3 mL AgNO₃ içeren ve UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerin FTIR spektrumları



Şekil 7.13. DA ekstresi ve 0,1,3 mL AgNO₃ içeren, UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerin FTIR spektrumları



Şekil 7.14. DA ekstresi ve 0,1,3 mL AgNO_3 içeren, 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin FTIR spektrumları

Filmlere ait FTIR sonuçları incelendiğinde, filmlerin spektrumları birbirine benzer spektrumlar göstermiştir. Bunun sebebi filmlerin polimer matrisinde yer alan kimyasal bağlarda değişiklik meydana gelmemesinden kaynaklanabilir.

Spektrumlarda gözlenen 3450 cm^{-1} 'de $=\text{NH}$ sekonder amid gerilmesi, $2900\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$ 'de alifatik CH gerilmesi, $1680\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ 'de $=\text{C}=\text{O}$ gerilmesi, $1550\text{-}1500 \text{ cm}^{-1}$ 'de $=\text{NH}$ gerilmesi, $1250\text{-}1000 \text{ cm}^{-1}$ 'de C-N gerilmesi, $900\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ 'de NH düzlem dışı gerilmesini temsil eden pikler jelatin molekülüne ait spesifik piklerdir (Pal, Banthia, & Majumdar, 2007).

Bununla birlikte 1585 cm^{-1} , 1410 cm^{-1} ve 1317 cm^{-1} 'de gözlenen pikler sırasıyla CMC içeriğindeki karbonilin $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşmesinden, COO^- 'nin karakteristik pikinden ve C-O gerilmesinden kaynaklanmaktadır (Ge, Yue, Chi, Liang, & Gao, 2018).

3300 cm^{-1} civarlarında gözlenen bant tara gamın -OH germe titreşimini, $2800\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen pik C-H gerilme titreşimine karşılık gelir. 1040 , 1065 , 1120 ve 1168 cm^{-1} dalga sayısında gözlenen pikler tara gamdaki anhidroglikoz birimindeki -C-O-C- bağlarını temsil etmektedir (Chi, ve diğerleri, 2018).

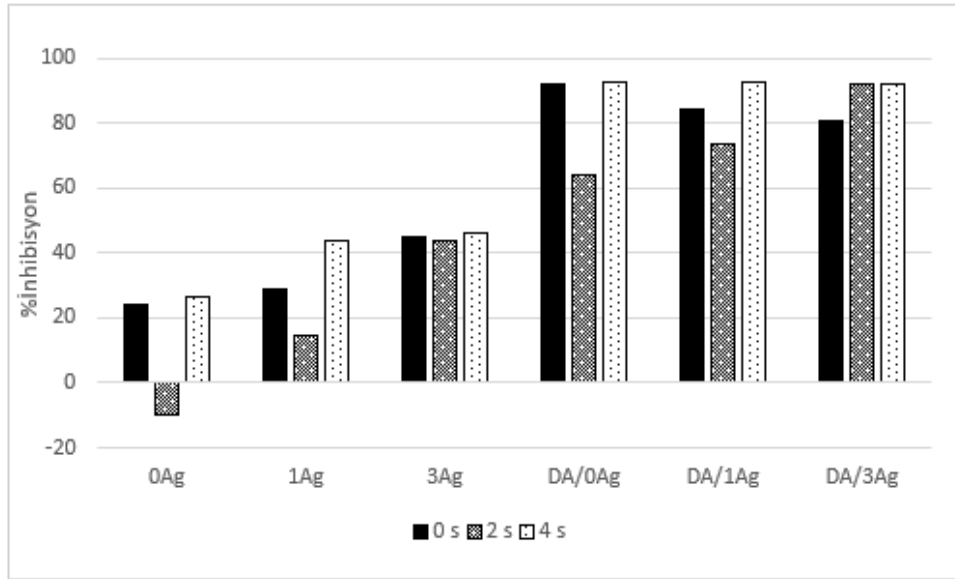
Bütün spektrumlarda gözlenen ve 3265 cm^{-1} 'deki pik filmlerin içeriğinde bulunan gliserolün O-H gerilmesini, $2810\text{-}2950\text{ cm}^{-1}$ bandında yer alan tepeler yine gliserolün C-H gerilmesini gösterir (Danish, Mumtaz, Fakhar, & Rashid, 2017).

Ayrıca AgNP içeren numunelerde 564 cm^{-1} dalga sayısındaki hassas pikleri oluşmuştur. Bu pikler gümüş 49 titreşimi olarak tanımlanmaktadır (Renu, Shivashangari, & Ravikumar, 2020).

Bununla birlikte DA bitki ekstresinin kullanıldığı filmlerde 3266, 1630, 1349, 1041 ve 608'de görülen pikler bitki ekstresinde bulunan 3',4',7-trihidroksiflavanon, gallik asit ve mirisetin gibi biyomoleküllerin varlığından kaynaklanmaktadır (Ustun Ozgur, Ortadogulu, & Erdemir, 2021).

7.1.10. Antioksidan Aktivite

Reaktif oksijen türleri (ROS), yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar. Reaktif Oksijen Türleri (ROS), hidrojen peroksit H_2O_2 , süperoksit anyon O_2^- veya peroksit O_2^{-2} 'dir. Bu oksitleyici ajanlar hücre hasarına sebep olurlar (Scialò, Fernández-Ayala, & Sanz, 2017; Zhao, Jiang, Zhang, & Yu, 2019) ancak aynı zamanda faydalı rollere sahiptirler ve özellikle normal yara iyileşme yanıtının hazırlanmasında çok önemli bir rol oynarlar (Beckman & Ames, 1998). Bu sebeple, düşük veya yüksek reaktif oksijen türleri seviyeleri arasında bir denge kurulması gerekmektedir. Bu denge antioksidanlar ile düzenlenir. Antioksidanlar, elektronlarını reaktif oksijen türleri gibi moleküllere elektron verebilir ve böylece proteinler veya DNA gibi biyolojik olarak önemli diğer moleküllerden elektron almalarını engeller. Yara dokularında toksik olmayan ROS seviyelerini koruyan antioksidan maddeler iyileşmeyi hızlandırabilir (Dunnill, Barrett, Dryden, Cooke, & Georgopoulos, 2017). Şekil 7.15.' te filmlerin DPPH serbest radikal temizleme aktiviteleri gösterilmiştir.

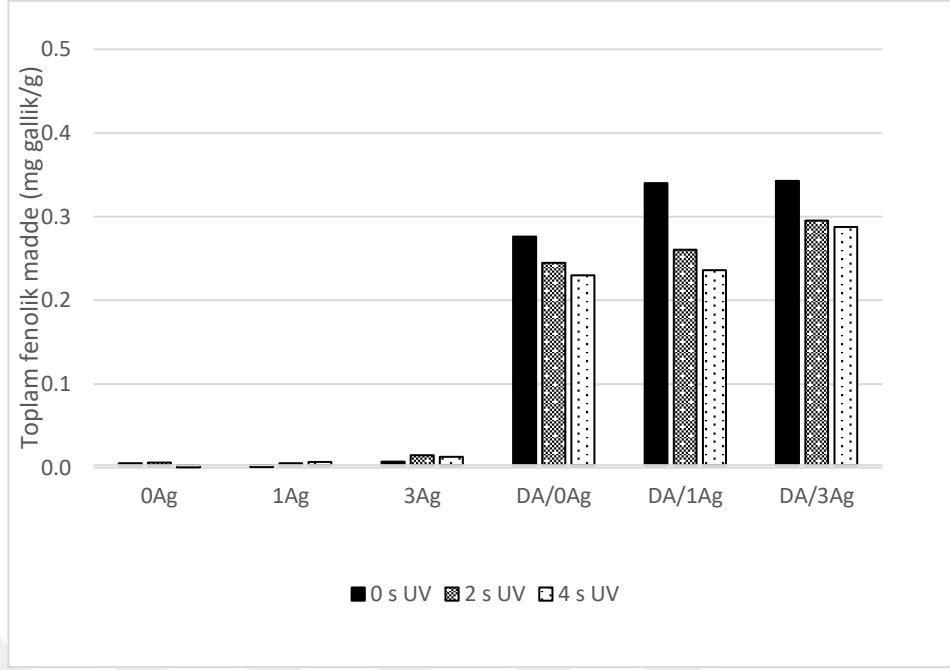


Şekil 7.15. Sentezlenen filmlerin DPPH Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi

Sentezlenen filmlere DA yaprak ekstresi ilavesi ile antioksidan etkinin arttığı miktarının arttığı görülmüştür. En yüksek antioksidan aktivite gösteren film, birbirine çok yakın değerler bulunmakla birlikte %92,766 değeriyle DA ekstresi ve 1 mL AgNO₃ içeren 4 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerdir. En düşük antioksidan aktivite gösteren film ise sıfırın altında kalarak antioksidan aktivite göstermeyen 0 mL AgNO₃ içerikli ve 2 saat UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerdir. Genel olarak DA yaprak ekstresi içermeyen filmlerde antioksidan aktivite daha düşüktür. Fakat film içeriğinde artan AgNP miktarı ile antioksidan aktivitenin düşük oranda arttığı söylenebilir. AgNP' nin bilinen bir antioksidan özelliği yoktur fakat literatürde benzer çalışmalarda yer aldığı gibi film içeriğinde yer alan biyosentezlenerek elde edilen AgNP' lerin artışı ile antioksidan aktivite artmaktadır (Syty & Camacho, 2018; Abdel-Aziz, Shaheen, El-Nekeety, & Abdel-Wahhab, 2014). *Lippia alba* ekstresi ile AgNP oluşturulan metilselüloz filmlerde de gümüş içermeyenlere nazaran yüksek antioksidan özellik ölçülmüş, bu artışın partiküllere bağlanan indirgeyici grupların sebep olabileceği belirtilmiştir (Nunes, ve diğerleri, 2018).

7.1.11. Toplam Fenolik Madde Tayini

Fenolik bileşikler, tıbbi bitkilerde birincil antioksidanlar olarak görev yapan en önemli gruplardan biridir (Agar, ve diğerleri, 2015). Sentezlenen filmlerin toplam fenolik madde tayinleri Folin-Ciocalteu kolorimetrik yöntemi ile belirlenmiştir. Filmlerin toplam fenolik madde miktarları Şekil 7.16.' da verilmiştir.



Şekil 7.16. Sentezlenen filmlerin toplam fenolik madde miktarı (mg gallik asit eşdeğeri (GAE/g film))

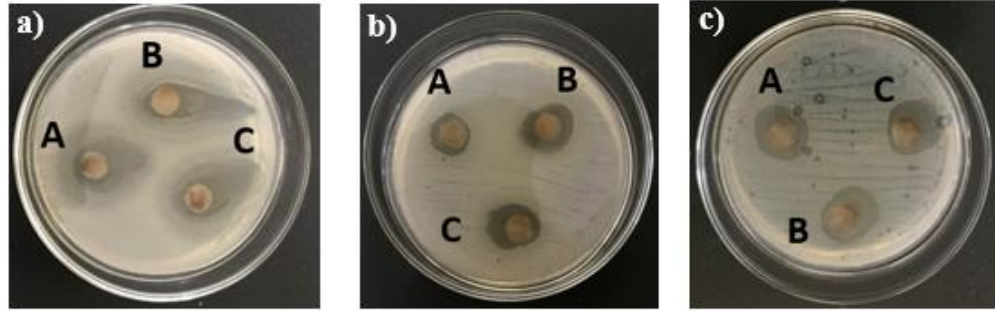
Jelatin bazlı filmlerin sadece ana polimerlerinden oluşan kompozitlerde fenolik madde cüzi miktarda ölçülmüştür. Sentezlenen filmlere DA yaprak ekstresi ilavesi ile toplam fenolik madde miktarının önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Eklenen DA ekstre hacminin sabit olmasına rağmen, filmlerde farklı toplam fenolik madde değerleri ölçülmüştür. En yüksek toplam fenolik madde içeren film 0,339 mg GAE/g değeriyle DA ekstresi ve 1 mL AgNO₃ içeren UV-C ışığına maruz bırakılmayan filmlerdir. En düşük toplam fenolik madde değerine sahip filmler de DA ekstresi içermeyen filmlerdir. Aynı zamanda artan UV-C ışığına maruz bırakma sürelerine göre filmlerin içeriğinde bulunan toplam fenolik madde giderek azalmıştır. Bununla ilgili literatürde benzer çalışmalar yer almaktadır. Filmlerin UV-C ışığına maruz bırakılması sonucu toplam fenolik madde miktarının azalmasının sebebi UV-C ışık şiddetinin fazla olması sonucu bazı fenolik maddelerin indirgenmesinden kaynaklanabilir (Bravo, ve diğerleri, 2012; Papoutsis, ve diğerleri, 2016; Surjadinata, Jacobo-Velázquez, & Cisneros-Zevallos, 2017).

7.1.12. Antimikrobiyal Aktivite

Yara örtülerinin antimikrobiyal etkisi, yara üzerinde oluşabilecek bakteri büyümelerinin yara enfeksiyonu ile sonuçlanan yara kontaminasyonlarının önlenmesi üzerinde etkili olduğundan önemlidir (Koosha, ve diğerleri, 2021). Farklı konsantrasyonlarda AgNO₃ içeren ve farklı sürelerde UV-C ışığına maruz bırakılan

filmlerin antimikrobiyal analizi, Bölüm 6.13.13’ de belirtildiği gibi Disk Difüzyon yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. İnkübasyon süresi bitiminde petrilerin fotoğrafları çekilmiştir, film disklerin etrafında oluşan boşluk bölgelerin çapı kumpas ile ölçülmüştür.

Sentezlenen filmlerin gram (+), gram (-) bakterilerine karşı gösterdiği etki Şekil 7.17.’de gösterilmiştir. İnhibisyon zonlarının çapları Tablo 7.3.’te gösterilmiştir.



Şekil 7.17. Disk difüzyon metoduyla a) *Escherichia coli* b) *Staphylococcus aureus* c) *Bacillus pumilus*’ a karşı antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi (DA/3Ag, A: 0 UV, B: 2 s UV, C: 4 s UV)

Tablo 7.3. Sentezlenen filmlerin *E. coli*, *S. aureus* ve *B. pumilus*’ a karşı antimikrobiyal aktivitenin inhibisyon zonlarının çapları (mm)

Film	<i>E. coli</i> (Gram(-))	<i>S. aureus</i> (Gram(+))	<i>B. pumilus</i> (Gram (+))
0Ag/0sUV	0	0	0
0Ag/2sUV	0	0	0
0Ag/4sUV	0	0	0
1Ag/0sUV	0,51±0,01	0,40±0,01	2,39±0,39
1Ag/2sUV	3,02±0,72	2,72±0,59	4,80±0,79
1Ag/4sUV	5,25±0,61	4,75±0,66	6,01±0,46
3Ag/0sUV	2,49±0,87	4,95±1,63	6,56±1,03
3Ag/2sUV	6,07±2,08	5,95±2,49	6,59±0,64
3Ag/4sUV	7,11±0,69	6,06±0,95	7,18±0,51
DA/0Ag/0sUV	1,03±0,58	3,62±1,03	6,86±0,13
DA/0Ag/2sUV	1,33±0,06	5,82±0,55	7,69±0,93
DA/0Ag/4sUV	1,43±0,52	7,48±0,48	7,91±0,97
DA/1Ag/0sUV	1,35±0,41	5,81±0,33	6,06±0,23
DA/1Ag/2sUV	1,53±0,71	6,89±0,35	7,82±1,66
DA/1Ag/4sUV	1,54±0,52	7,45±0,64	9,30±1,28
DA/3Ag/0sUV	8,05±2,56	3,91±0,60	4,49±1,01
DA/3Ag/2sUV	11,16±4,16	5,65±0,16	9,57±0,84
DA/3Ag/4sUV	13,32±6,70	6,29±1,06	12,27±5,55

Sadece JLT/CMC/TG/GLY içerikli filmler mikroorganizmaların hiçbirine karşı etki göstermemiştir Jelatin bazlı filmlerin oluşumunda kullanılan ana polimerlerin test edilen organizmalara karşı antimikrobiyal etkisi olmadığı ortaya çıkmıştır. Gümüş nitrat ve DA yapraklarının ekstresinin ilavesiyle, filmlerde gözle görülür şekilde antibakteriyel özelliklerinin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, AgNO₃ ve farklı UV-C ışık süreleri içeren filmler de incelenen tüm mikroorganizmalara karşı etki göstermiştir. Önceki çalışmalarda belirtildiği gibi filmlerde artan UV-C ışığı süresi ile AgNP artışı görülmüştür. AgNP'lerden salınan Ag⁺ iyonları protein ve enzimlerin tiol gruplarına bağlanarak hücrelerin solunum ve taşıma sistemlerine zarar vermektedir. Ayrıca ortama salınan Ag⁺ iyonları bakteri içinde reaktif oksijen türevlerinin (ROS) oluşumunu artırarak hücreler üzerinde oksidatif strese neden olmaktadır. Diğer taraftan gümüş nanopartiküllerin antimikrobiyal aktiviteleri kısıtlıdır, sadece biyomalzemedan ortama salım yaptıkları sürece antimikrobiyal etki gösterirler. Diğer bir deyişle doza bağlı etki göstermektedirler (Esmaili, ve diğerleri, 2020). Buna bağlı olarak Tablo 7.3.'de incelendiğinde aynı film formülasyonlarının değişen UV-C ışık süreleri karşılaştırıldığında maruz bırakma süresinin artmasıyla AgNP oluşumu arttığından Gram + ve Gram – bakteriler üzerine gösterdikleri antimikrobiyal aktivitenin arttığı görülmüştür (Di Muzio, ve diğerleri, 2022). Literatürde AgNP'lerin antimikrobiyal etkilerini açıklayan birkaç mekanizma önerilmiştir. Temel olarak AgNP'lerin hücre zarında birikip, hücre ile çevresi arasındaki moleküler alışverişini engellendiği ve hücre bütünlüğünün bozulduğu mekanizma ele alınmıştır. Bu sürecin ise AgNP'lerin boyutuna son derece bağlı olduğu da ifade edilmiştir (Nunes, ve diğerleri, 2018).

En yüksek antimikrobiyal aktivite 13,32±6,70 mm olarak *E. coli* bakterisinde görülürken en düşük aktivite 0,40±0,01 mm olarak *S. aureus* bakterisinde görülmüştür.

7.2. Serisin İçerikli Filmlerin Karakterizasyonu

Çalışmamızın ikinci bölümünde, film kompozitlerinde doğal bir protein olan, iyileştirici özellikleri bulunan ve ipek kozasından ekstre edilen serisin (Ser) kullanılmıştır. Yapılan ön çalışmalarda, istenilen özellikteki filmler karboksimetil selüloz (CMC), ksantan gam (KG) ve gliserolden (GLY) oluşan karışımından elde edilmiştir. Bu temel kompozite sırasıyla duman ağacı (DA) ekstresi, AgNO₃ ve Ser eklenmiş ve 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılmıştır.

7.2.1. Kalınlık

AgNO₃ ve serisin içerikli biyomedikal filmlerin kalınlık değerleri Tablo 7.4.'te gösterilmiştir.

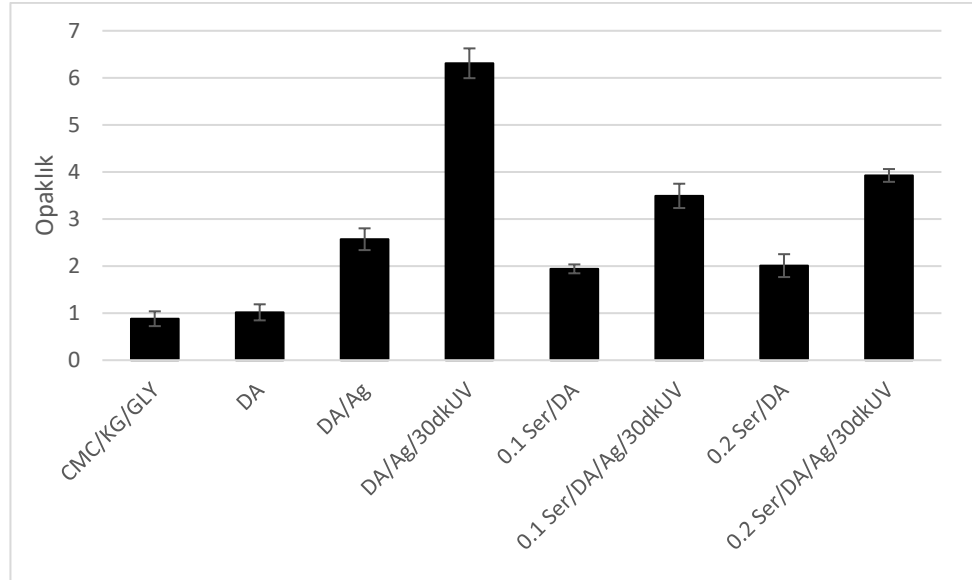
Tablo 7.4. Sentezlenen serisin içeren biyomedikal filmlerin kalınlık değerleri (mm)

Film	Kalınlık (mm)
CMC/KG/GLY	0,064±0,009
DA	0,082±0,005
DA/Ag	0,082±0,004
DA/Ag/30dkUV	0,090±0,006
0,1Ser/DA	0,10±0,009
0,1Ser/DA/Ag/30dkUV	0,094±0,005
0,2Ser/DA	0,112±0,008
0,2Ser/DA/Ag/30dkUV	0,098±0,006

Filmlerin kalınlığı 0,064 ve 0,112 mm aralığında değişmektedir. Film içeriğine DA yaprak ekstresi ve serisin ilavesi ile filmlerin kalınlığında artış gözlemlenmiştir (Kavas, ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte değişen AgNO₃ konsantrasyonu ve UV-C ışığına maruz kalma süresinin filmlerin kalınlıkları üzerinde belirgin bir etkisi olmamakla birlikte film solüsyonlarının UV-C ışığına maruz bırakılması sonucu düşük oranda da olsa bir çapraz bağlama işlemi meydana gelir. Bunun sonucunda film içeriğindeki polimerik yapı bağlarında meydana gelen değişiklikten dolayı film kalınlıklarında düşük oranda azalma görülmüştür (Di Muzio, ve diğerleri, 2022; Rhim, 2004).

7.2.2. Opaklık

Sentezlenen serisin içerikli filmlerin opaklık değerleri Şekil 7.18.' de gösterilmiştir. Tüm filmler için 600 nm dalga boyunda görünür ışığın iletimi değerlendirilmiştir.

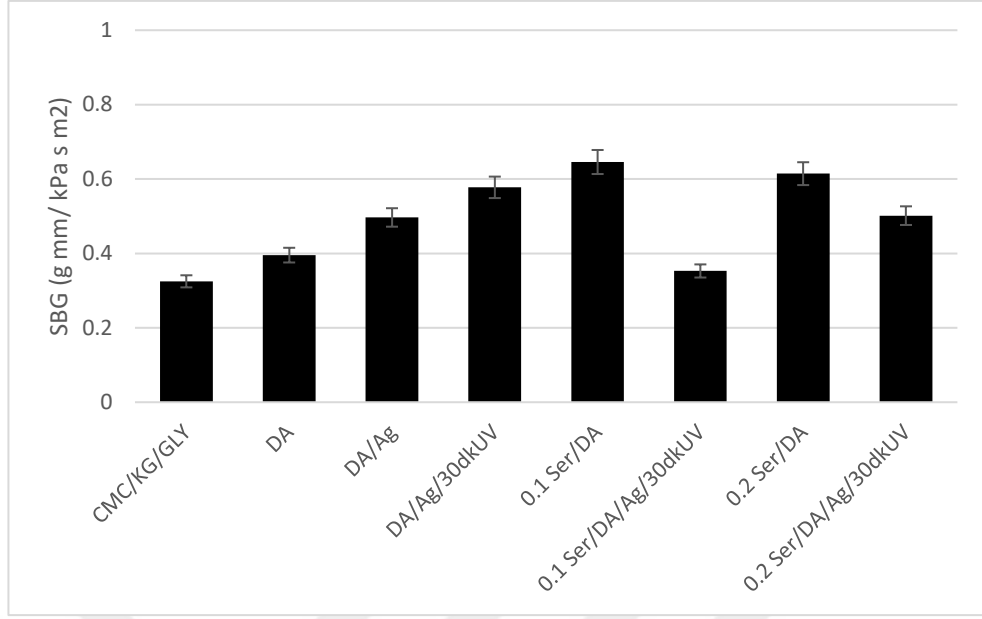


Şekil 7.18. Sentezlenen serisin içeren filmlerin opaklık değerleri

Film içeriklerine eklenen bitki ekstresi, AgNO_3 , serisin ve UV-C ışığına maruz bırakma parametrelerinin opaklık değerlerinin etkileri incelenmiştir. CMC, ksantan gam ve gliserol içeren şeffaf filmin opaklık değeri $0,88 \pm 0,16$ olarak diğer filmlerle karşılaştırıldığında en düşük değere sahiptir. Bu formülasyonan eklenen bitki ekstresinin renkte yaptığı değişiklik filmin opaklık değerinde yaklaşık %16' lık bir artışa sebep olmuştur. Aynı zamanda bu film solüsyonu içerisine AgNO_3 eklenmesiyle simultane şekilde AgNP sentezi gerçekleştirilmesi sonucu opaklık değerinde % artış görülmüştür. Bu aşamadan sonra gerçekleştirilen AgNP sentezinin UV-C ışığıyla desteklenmesi sonucu daha yüksek AgNP oluşumu gözlenmiş ve $6,31 \pm 0,32$ olarak maksimum opaklık değeri elde edilmiştir. Diğer bir parametre olan serisin ilavesi filmlerin opaklık değerlerinde %37-%69 aralığında düşüslere sebep olmuştur. Bu durumun sebebi, serisinin UV-C ışığını absorplamasından sorumlu olan doymamış bağlar açısından zengin olmasıdır (Hazeri, Tavanai, & Moradi, 2012).

7.2.3. Su Buhar Geçirgenliği

Sentezlenen serisin içerikli filmlerin su buhar geçirgenlikleri Şekil 7.19.'da gösterilmiştir.



Şekil 7.19. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin su buhar geçirgenliği (g mm/ kPa s m²)

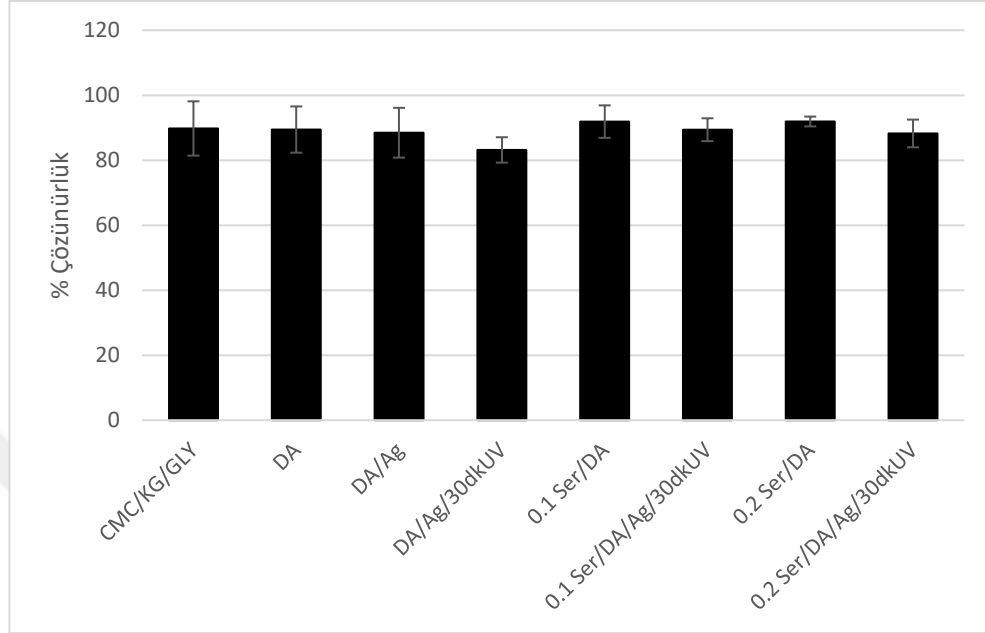
Önceki çalışmada belirtildiği gibi DA ekstresi ve AgNO₃ eklenmesiyle su buhar geçirgenliklerinin arttığı görülmüştür. Bunlara ek olarak film içeriğine serisin eklenmesi ile protein miktarı ve su buhar geçirgenliği arasında doğrudan bir ilişki olmadığı fakat genel olarak incelendiğinde film içeriğine serisin eklenmesiyle filmlerin su buhar geçirgenlik değerlerinde artış görülmüştür (Aktürk, ve diğerleri, 2011). Ancak artan serisin miktarları kendi içinde incelendiğinde film içeriğindeki serisin oranının artırılması film stabilitesini azaltıcı etkide bulunarak su buhar geçirgenlik değerindeki azalışın sebebi olabilir (Aktürk, ve diğerleri, 2011).

Şekil 6.4. incelendiğinde saptanan değerler literatürde yer almakla birlikte en yüksek su buhar geçirgenlik değeri 0,646±0,335 g mm/kPa s m² değeriyle 0,1Ser/DA filminde görülürken en düşük su buhar geçirgenlik değeri 0,325±0,125 g mm/kPa s m² olarak CMC/KG/GLY filminde görülmektedir.

Aktürk ve arkadaşlarının (2011) yaptığı serisin ve kolajen içerikli membranların glutaraldehit destekli çapraz bağlama işlemiyle sentezlendiği benzer çalışmada su buhar geçirgenlik değerleri çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi kullanılan materyallerin yapısal olarak farklı olmasından ve yüksek oranda çapraz bağlama işleminin uygulanmasından kaynaklanabilir (Aktürk, ve diğerleri, 2011).

7.2.4. Çözünürlük

Sentezlenen serisin içerikli filmlerin hazırlanan yara pH' ına uygun pH 7,4' lük tampon çözeltilerde 24 saat sonundaki çözünürlük oranları Şekil 7.20.' de gösterilmiştir.



Şekil 7.20. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin çözünürlük değerleri (%)

Sentezlenen serisin içerikli filmlerin çözünürlük oranları birbirine çok yakın değerlerde bulunmuştur. UV-C ışığının filmlerin yapısını oluşturan zincirler arasında çapraz bağ oluşturma etkisi vardır (Stubbe, Hoeksema, Monstrey, & Dubruel, 2021). Bunun sonucunda filmlerin UV-C ışığına maruz bırakılmasıyla çözünürlük oranında yaklaşık olarak %2' lik bir düşüş görülmüştür. Ayrıca film solüsyonlarına serisin ilavesiyle çözünürlük oranlarında artış görülmüştür (Wang, ve diğerleri, 2018). Aynı zamanda filmlerin yapısında yer alan polimerlerin tampon çözelti içerisinde çözünür olması ve önceki çalışmaya kıyasla UV-C ışığına maruz bırakılma sürelerinin kısa olması filmlerin çözünürlük oranlarında olumlu bir etki oluşturmuştur.

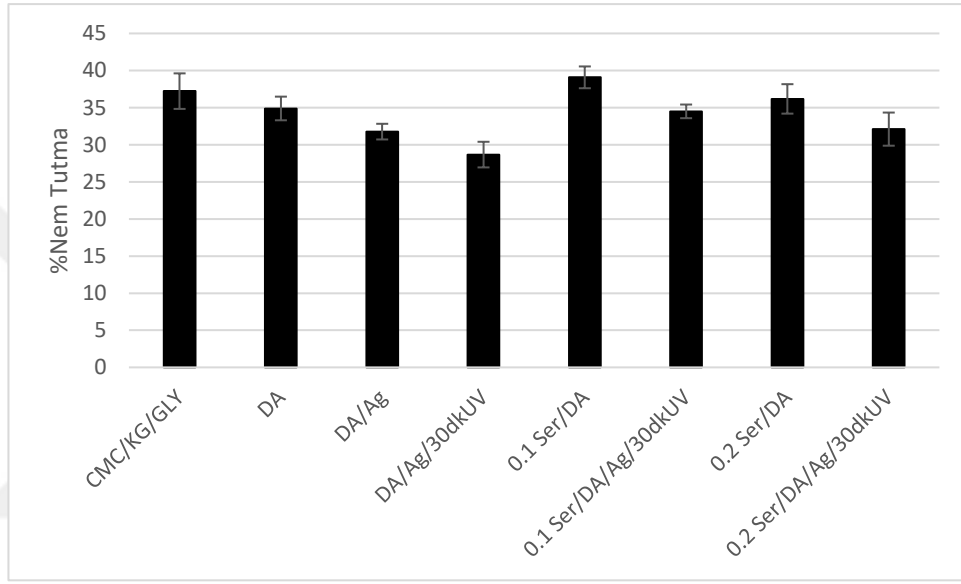
Şekil 7.20. incelendiğinde en yüksek çözünürlük oranı %91,9 değeriyle 0,1 Ser/DA filminde görülürken en düşük çözünürlük oranı %83,2 değeriyle DA/Ag/30dkUV filminde görülmüştür ve bu değerler literatürde yer almaktadır.

Wang ve arkadaşlarının (2018) gerçekleştirdiği serisin/agar/AgNP içerikli benzer çalışmada sentezledikleri filmlere pH 7,4 tampon çözeltisi ile çözünürlük testi

uygulamışlardır ve çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (Wang, ve diğerleri, 2018).

7.2.5. Nem Tutma Kapasitesi

Sentezlenen serisin içerikli filmler yara pH' ına uygun 7,4 pH değerinde tampon çözelti içerisinde şişme testine tabii tutulmuştur fakat film yapılarında meydana gelen form bozulmaları sebebiyle nem tutma testi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 7.21.' de gösterilmiştir.

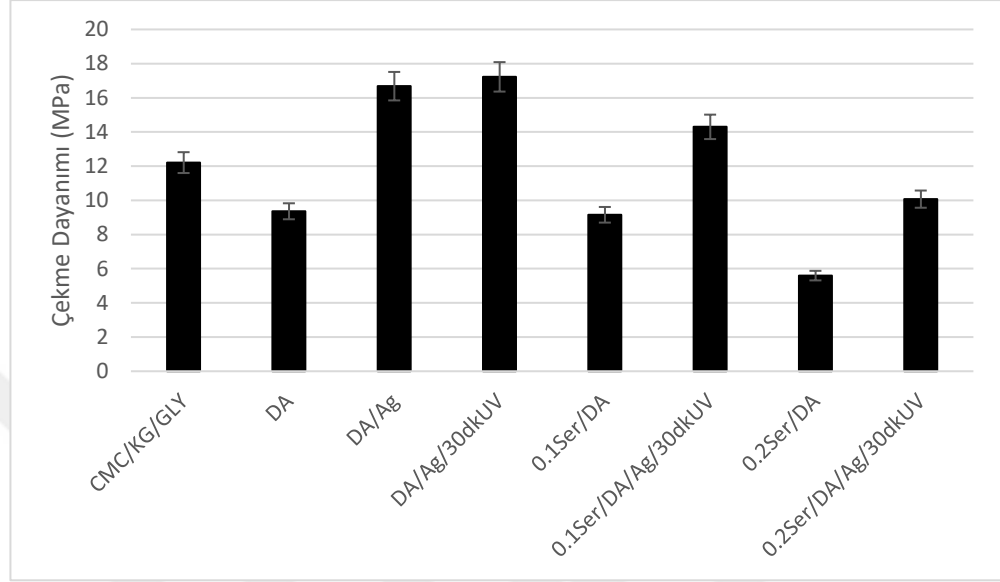


Şekil 7.21. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin yüzde nem tutma değerleri (%)

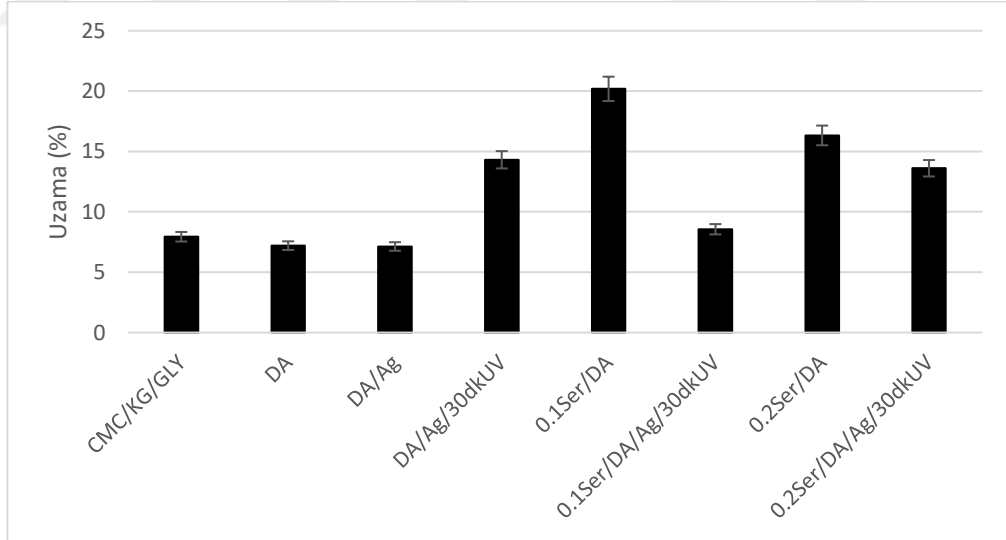
Serisinin nem tutma özelliğinden dolayı serisin içeren filmlerde nem tutma kapasitesi diğer filmlere oranla daha yüksektir (Hazeri, Tavanai, & Moradi, 2012). Önceki çalışmalarda olduğu gibi artan AgNP konsantrasyonları içeren filmlerin nem tutma kapasitesi AgNP içeriğinin artmasıyla azalır. Ayrıca yine ağ oluşumuna gümüşün de dahil olması daha yoğun çapraz bağlı bir yapı ve dolayısıyla daha düşük bir nem tutma kapasitesine sebep olur. Bununla birlikte UV-C ışığına maruz bırakma süreleri ve bitki ekstresi ilavesi ile polimer matrisinde meydana gelen çapraz bağlanmalar da nem tutma kapasitesinde düşüşe sebep olabilir. En düşük nem tutma kapasitesi yaklaşık %29 değeri ile DA ekstresi ve 1 mL AgNO₃ içeren, 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerde görülürken en yüksek nem kapasitesi değeri yaklaşık %40 olan DA ekstresi ve 0,1 g serisin içeren filmlerde görülmüştür (Di Muzio, ve diğerleri, 2022).

7.2.6. Mekanik Özellikler

Sentezlenen serisin katkılı yara örtülerinin mekanik özellikleri üzerindeki etkisini araştırmak için çekme ve uzama testleri yapılmıştır. Çekme mukavemetleri ve yüzde uzama değerleri Şekil 7.22. ve Şekil 7.23.' te gösterilmiştir.



Şekil 7.22. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin çekme dayanımı (MPa)



Şekil 7.23. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin kopma anındaki uzama değerleri (%)

Serisin içerikli filmlerde önceki çalışmalarda olduğu gibi temel film çözeltisine DA yaprak ekstresi ilavesiyle film yapısında meydana gelen yoğunlukla birlikte filmlerin kalınlığı artarken daha tok ve sert yapılı olmaktadır. Bu durum da çekme mukavemetinin düşmesine sebep olmaktadır. Bitki ekstrelili film çözeltisine AgNO_3 ilavesi ile bitki ekstresi indirgeyici ajan görevi görerek AgNP oluşumu sağlanır ve sonrasında UV-C

ışığına maruz bırakılarak daha yüksek konsantrasyonda AgNP elde edilir. Şekil 7.22.' de görüldüğü gibi AgNP miktarının artışı ile çekme mukavemetinde artış görülmüştür. Aynı zamanda önceki çalışmalarda UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin çekme mukavemeti diğerlerine kıyasla daha düşük bulunurken serisin içeren filmlerin 30 dak süre ile UV-C ışığına maruz bırakılması AgNP konsantrasyonu yüksek oranda arttırarak çekme mukavemetinin de artmasına katkıda bulunmuştur (Fan, ve diğerleri, 2020; Di Muzio, ve diğerleri, 2022).

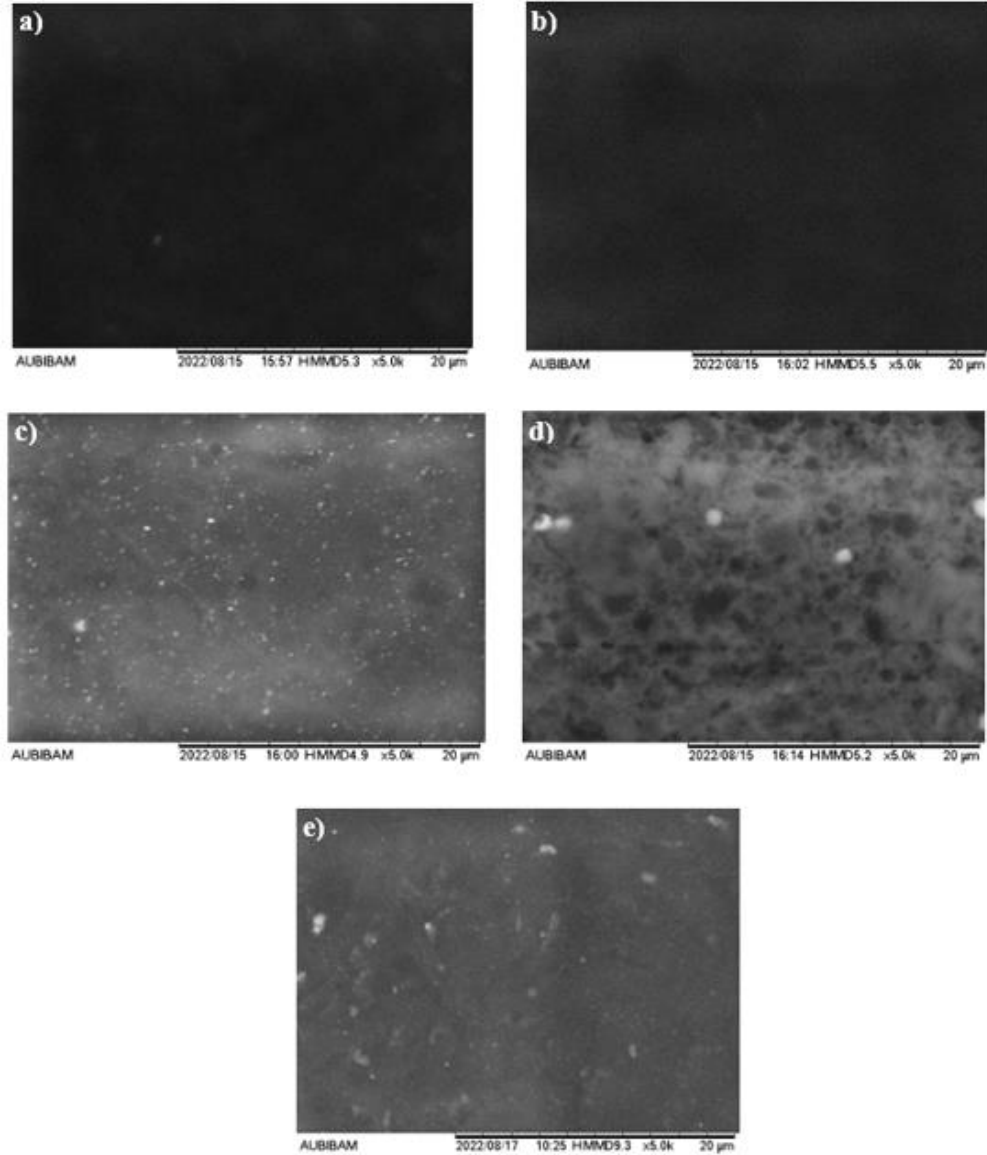
Film solüsyonlarına serisin ilavesiyle çekme mukavemetinde düşüş görülmüştür. Öncelikle film çözeltilerine artan serisin konsantrasyonu ilavesiyle filmlerde yoğunluk artışı görülür. Bu durum filmlerin kalınlıklarının artarak daha tok ve sert olmalarına sebep olurken basınç dayanımı azalır ve elastikiyet özelliklerine katkıda bulunarak yüzde uzama değerleri artar.

UV-C ışığına maruz bırakılan serisin içeren filmlerde ise çekme mukavemeti değerinin arttığı görülmektedir. Serisin proteini doğası gereği amorf ve zayıf yapısal özelliklere sahiptir. Bu nedenle içeriğindeki çapraz bağlanmayı kolaylaştıran aminoasitlerdeki yanıl gruplar sayesinde farklı yöntemlerle gelişmiş özellikler kazandırmak mümkündür (Nayak & Kundu, 2014). Serisin içeren film solüsyonlarına uygulanan UV-C ışığı ile serisin proteininin fonksiyonel grupları arasında çapraz bağlı yapılar oluşması sonucu sahip olduğu amorf yapı kristalize yapıya dönüşerek gelişmiş özellikler kazanmış olabilir (Stubbe, Hoeksema, Monstrey, & Dubruel, 2021). Böylece film yapısını güçlendirerek çekme mukavemetinde artış görülür.

Sentezlenen filmlerde çekme mukavemeti değeri en yüksek DA/Ag/30dkUV filminde $17,3 \pm 5,7$ MPa görülürken en düşük 0,2Ser/DA filminde $5,6 \pm 1,4$ MPa olarak bulunmuştur. Uzama değerlerinde ise en yüksek değer %20,2 $\pm$ 2,7 olarak 0,1Ser/DA filminde görülürken en düşük değer %7,1 $\pm$ 1,7 olarak DA/Ag filminde görülmüştür.

7.2.7. SEM

Sentezlenen serisin içerikli filmlerin SEM görüntüleri Şekil 7.24.'te gösterilmiştir.

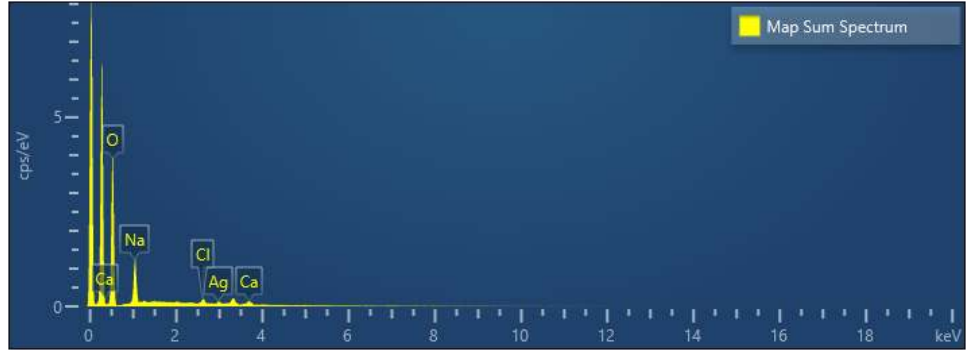


Şekil 7.24. Serisin içerikli filmlerin SEM görüntüleri a) CMC/KG/GLY b) DA c) DA/Ag/30dkUV d) 0,1 Ser/DA e) 0,1 Ser/DA/Ag/30dkUV

Numunelerin yüzey morfolojisini incelemek amacıyla filmlerin parlak yüzeyleri kullanılmıştır. Sentezlenen bütün filmlerde gözenek ve çatlak içermeyen homojen yapılara sahip olduğu gözükmemektedir

Serisin içerikli filmlerin SEM görüntüleri incelendiğinde filmlerin içeriğine eklenen bitki ekstresinin filmlerin morfolojik yapısı değiştirmedikleri görülmüştür. Ayrıca film içeriğine eklenen AgNO_3 ' ın bitki ekstresi ve UV-C ışığıyla indirgenmesi sonucu oluşan AgNP' lerin film içerisindeki dağılımı da görülmektedir. Aynı zamanda filmlere ilave edilen serisinin etkisiyle lifli yapıların oluştuğu görülmüştür.

0,1Ser/DA/1Ag/30dkUV film çeşitlerinin elementel analizleri EDX yöntemiyle yapılmış ve içerdikleri elementler şekil Şekil 7.25.'te gösterilmiştir.

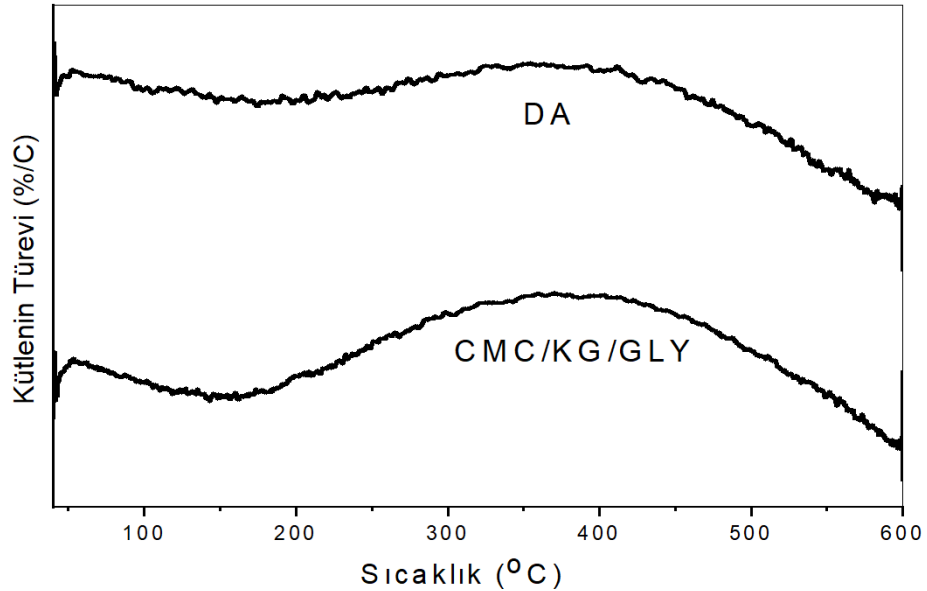


Şekil 7.25. 0,1 Ser/DA/Ag/30dkUV filminin EDX yöntemiyle incelenmiş elementel analizleri

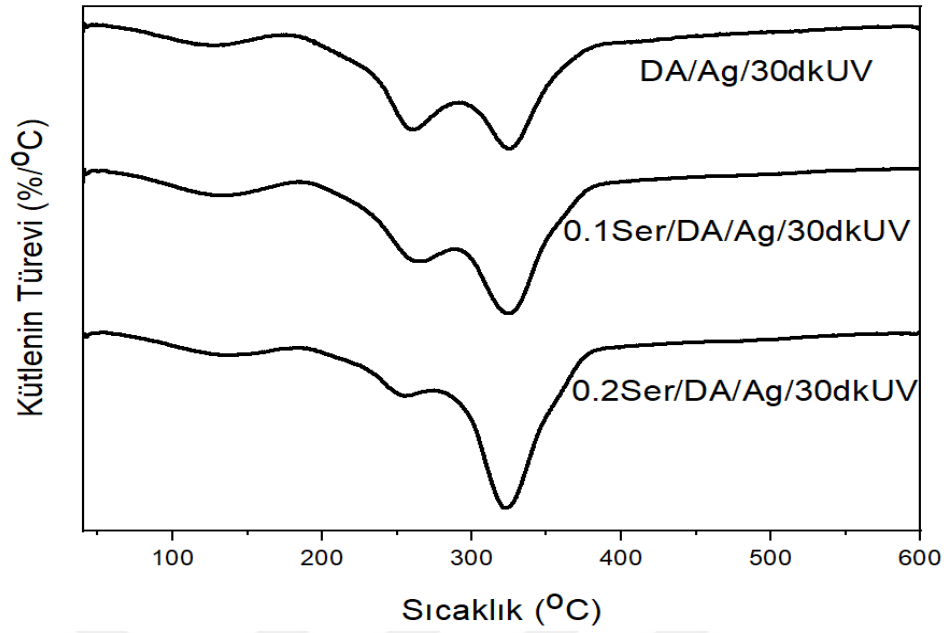
Elementel analiz sonucunda gözlenen karbon(C) ve oksijene(O) ait pikler filmlerin polimerik yapısını oluşturan CMC, ksantan gam ve gliserolden kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra gözlenen Ag pikinin sebebi oluşan AgNP' dir.

7.2.8. TGA

Hazırlanan serisin katkılı filmlerin termal davranışları incelenmiş ve analiz sonuçları Şekil 7.26-7.29 'da gösterilmiştir.



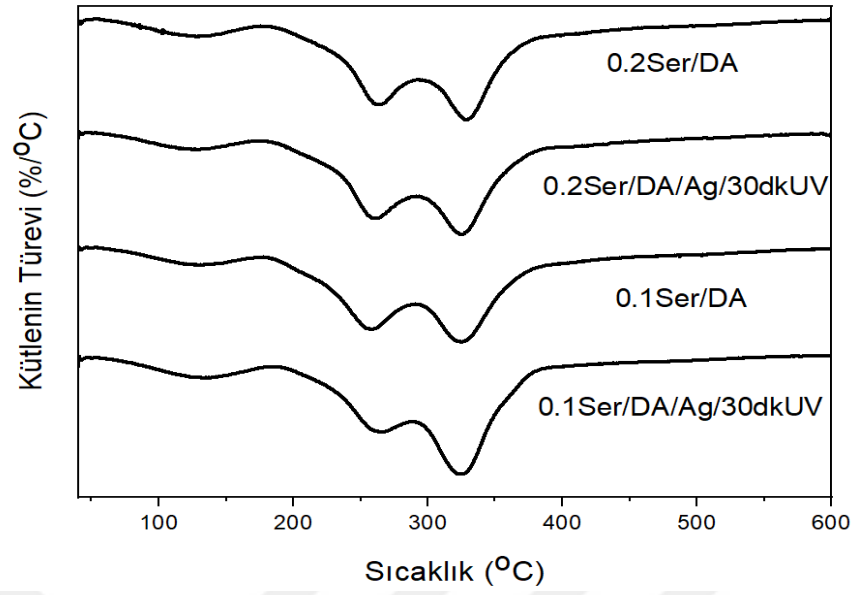
Şekil 7.26. CMC/KG/GLY ve DA içerikli filmlerin kütle türevi eğrileri



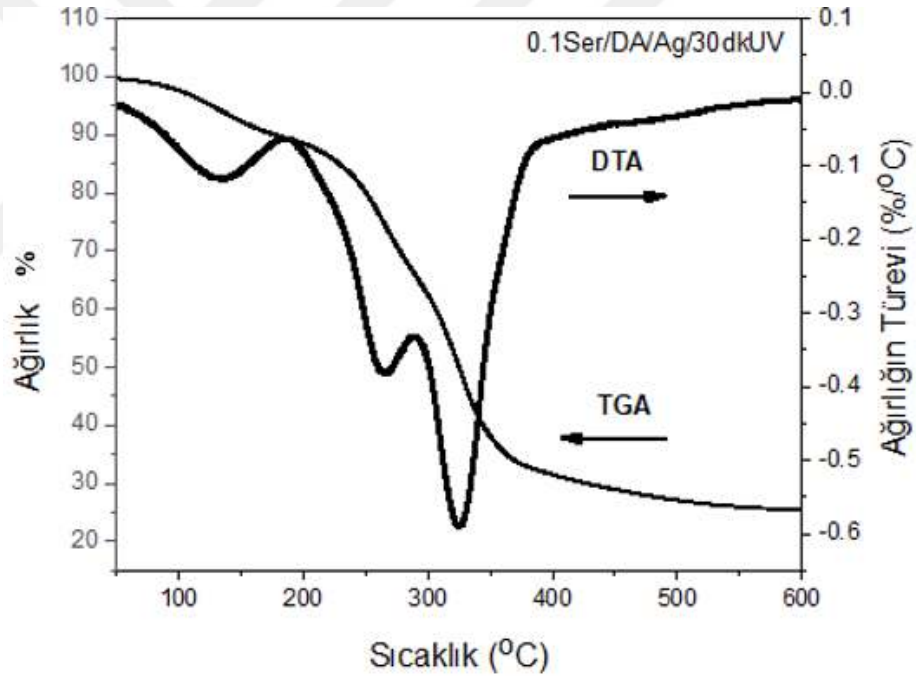
Şekil 7.27. Serisin ve DA içerikli filmlerin kütlenin türevi eğrileri

Yapısını CMC, ksantan gam ve gliserol oluşturan filmlerin termal davranışları ve artan sıcaklıkla gerçekleşen kütle kaybı incelendiğinde termogramların 0-130°C aralığında meydana gelen kütle kaybı filmlerde bulunan serbest suyun buharlaşmasından kaynaklanmaktadır. 280-380°C aralığında filmlerde meydana gelen kütle kaybı filmin yapısını oluşturan polisakkarit ve plastikleştiricilerin bozunmasından kaynaklanmaktadır.

Farklı miktarlarda serisin konsantrasyonu ile hazırlanan filmlerin termal bozunumları incelendiğinde 300-350° aralığında %31-40 kütle kaybı gözlenmiştir, bu aralıkta gözlenen pik derinliği film içeriğindeki serisin konsantrasyonunun doğru orantılı olarak artmıştır. Sıcaklık artmasıyla protein zincirleri arasındaki peptit bağlarının parçalanmasıyla bu sıcaklık aralığında hızlı bir kütle kaybı gözlenmiştir (Duan, Yuan, Yang, Cheng, & Li, 2016).



Şekil 7.28. Serisin ve DA içerikli filmlerin kütlenin türevi eğrileri



Şekil 7.29. 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filminin Termogravimetrik analiz (TGA) ve birinci türev eğrileri

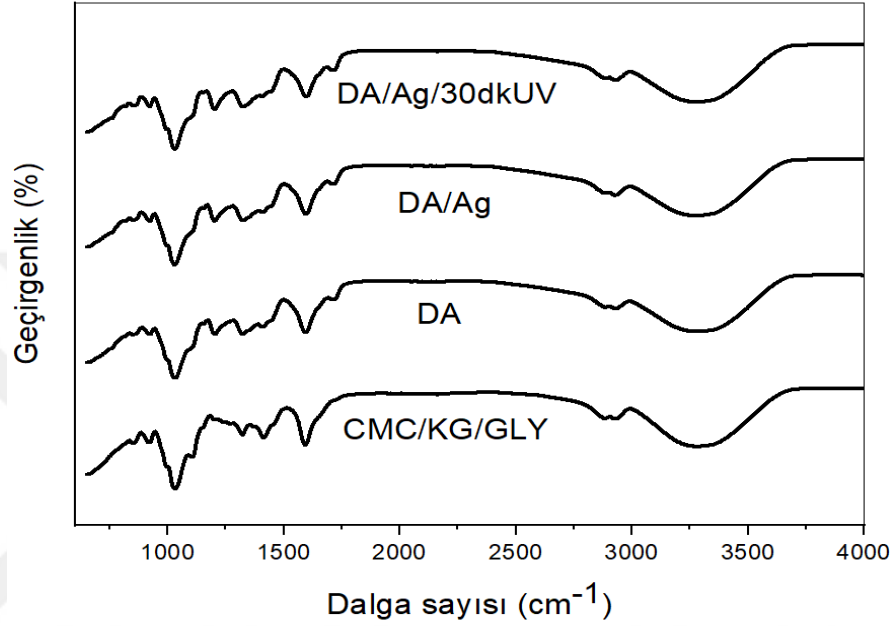
Serisin, CMC, ksantan gam ve gliserol ile hazırlanan filmlerde film içeriğine eklenen AgNO_3 bitki ekstresinin varlığı ve UV-C ışığı etkisiyle AgNP oluşumuna sebep olmuştur.

Film içeriğinde AgNP oluşumu filmlerin termal iletkenliğini artırarak bozunmanın daha düşük sıcaklıklarda başlamasına sebep olmuştur. Film içeriğindeki AgNP miktarının artmasıyla meydana gelen kütle kaybının da arttığı görülmüştür. Bunun sebebi

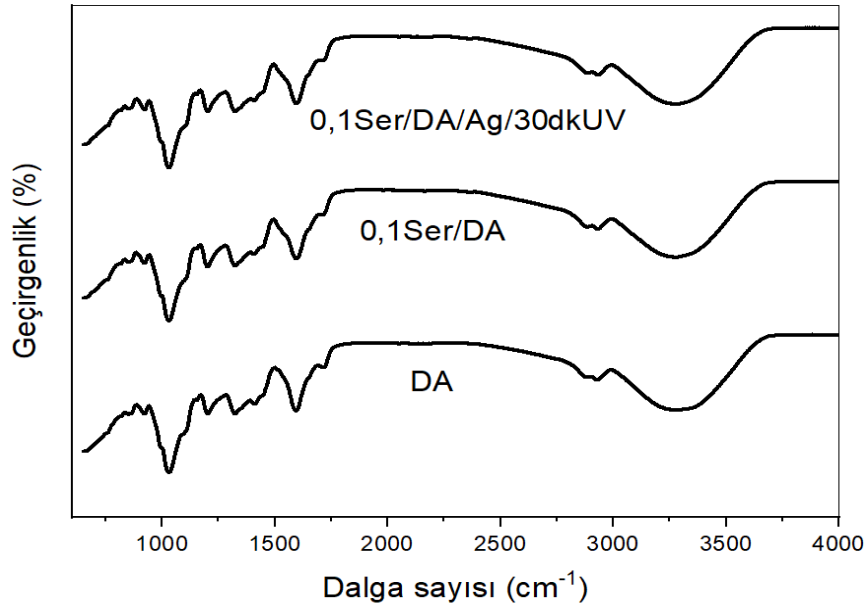
AgNP'lerin termal iletkenliğinin yüksek olmasıdır (Khalil, Fouad, Elsarnagawy, & Almajhdi, 2013).

7.2.9. FTIR

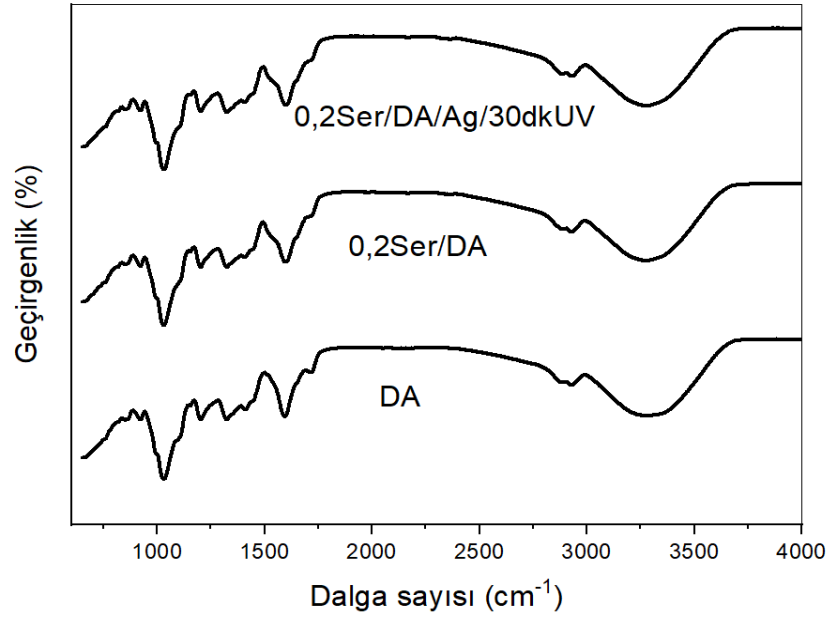
Şekil 7.30. – 7.32.'de sentezlenen serisin katkılı filmlerin FTIR spektrumları gösterilmiştir.



Şekil 7.30. DA ekstresi ve 1 mL AgNO₃ içeren 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin FTIR spektrumları



Şekil 7.31. DA ekstresi, 0,1 g Ser ve 1 mL AgNO₃ içeren 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin FTIR spektrumları



Şekil 7.32. DA ekstresi, 0,2 g Ser ve 1 mL AgNO₃ içeren 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılan filmlerin FTIR spektrumları

Filmlere ait FTIR sonuçları incelendiğinde, filmlerin spektrumları birbirine benzer spektrumlar göstermiştir. Bunun sebebi filmlerin polimer matrisinde yer alan kimyasal bağlarda değişiklik meydana gelmemesinden kaynaklanabilir.

Bununla birlikte 1585 cm⁻¹, 1410 cm⁻¹ ve 1317 cm⁻¹'de gözlenen pikler sırasıyla CMC içeriğindeki karbonilin C=O gerilme titreşmesinden, COO-'nin karakteristik pikinden ve C-O gerilmesinden kaynaklanmaktadır (Ge, Yue, Chi, Liang, & Gao, 2018).

Bütün spektrumlarda gözlenen ve 3265 cm⁻¹'deki pik filmlerin içeriğinde bulunan gliserolün O-H gerilmesini, 2810-2950 cm⁻¹ bandında yer alan tepeler yine gliserolün C-H gerilmesini gösterir (Danish, Mumtaz, Fakhar, & Rashid, 2017).

Ayrıca AgNP içeren numunelerde 564 cm⁻¹ dalga sayısındaki hassas pikleri oluşmuştur. Bu pikler gümüş 49 titreşimi olarak tanımlanmaktadır (Renu, Shivashangari, & Ravikumar, 2020).

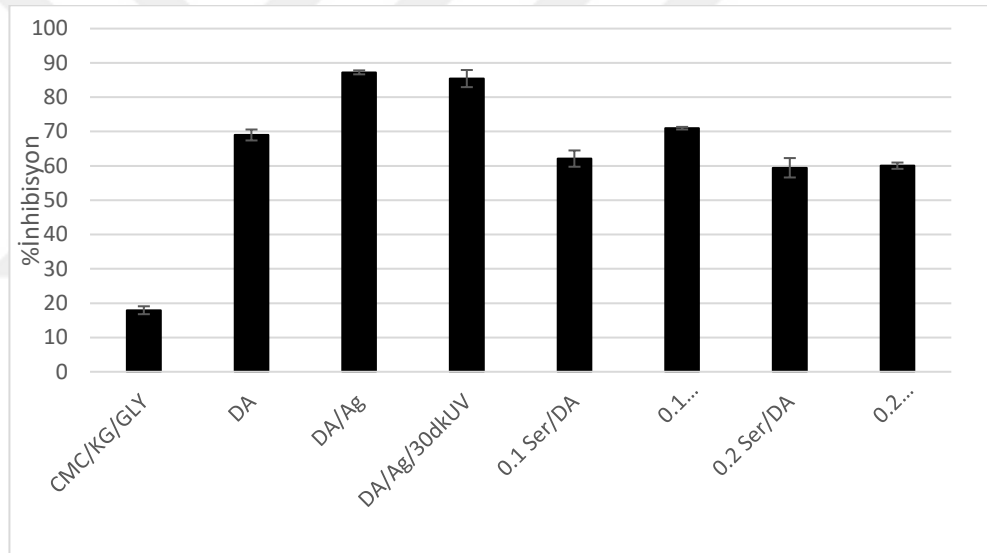
Spektrumlarda 2800 ve 3300 cm⁻¹ dalga sayısında görülen pikler sırasıyla ksantan gamdaki O-H ve C-H gerilmesini temsil etmektedir. Bunun yanı sıra 1750, 1600 ve 1400 civarlarında gözlenen pikler sırasıyla C=O gerilmesini ve COO- simetrik ve asimetrik gerilmesini göstermektedir (Sowunmi, Orodu, Efeovbokhan, & Ogundare, 2020).

Bununla birlikte DA bitki ekstresinin kullanıldığı filmlerde 3266, 1630, 1349, 1041 ve 608'de görülen pikler bitki ekstresinde bulunan 3',4',7-trihidroksiflavanon, galik asit ve mirisetin gibi biyomoleküllerin varlığından kaynaklanmaktadır (Ustun Ozgur, Ortadogulu, & Erdemir, 2021).

Serisin proteinine ait tipik absorpsiyon bantları amit I ($1600-1700\text{ cm}^{-1}$), amit II ($1504-1582\text{ cm}^{-1}$) ve amit III ($1200-1300\text{ cm}^{-1}$)dir (Martínez, Zuluaga, Restrepo-Osorio, & Álvarez-López, 2017). Serisin eklenen filmlerde bu dalga sayılarında, özellikle 1600 cm^{-1} civarlarında gözlenen piklerin şiddetinde artış olduğu görülmüştür.

7.2.10. Antioksidan Aktivite

Sentezlenen serisin içerikli filmlerin antioksidan aktiviteleri Şekil 7.33.' te verilmiştir.



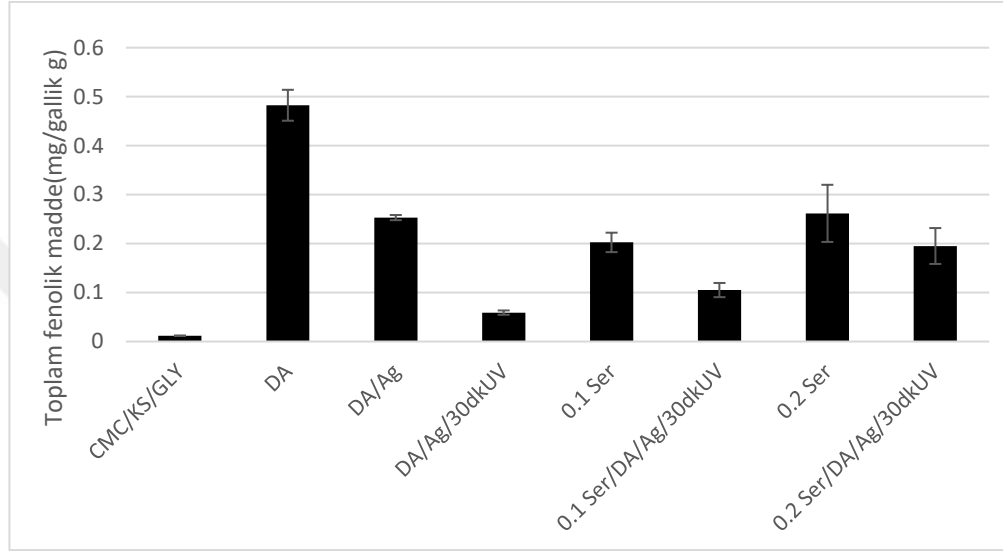
Şekil 7.33. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin DPPH Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi

Sentezlenen serisin içerikli filmlere DA yaprak ekstresi ilavesi ile antioksidan etkinin arttığı miktarının arttığı görülmüştür. En yüksek antioksidan aktivite gösteren film, %87,3 değeriyle DA ekstresi ve 1 mL AgNO_3 içeren filmidir. En düşük antioksidan aktivite gösteren film ise %17,9 değeriyle DA ekstresi içermeyen filmidir. Genel olarak incelendiğinde film içeriğinde artan AgNP miktarı ile antioksidan aktivitenin düşük oranda arttığı söylenebilir. AgNP' nin bilinen bir antioksidan özelliği yoktur fakat literatürde benzer çalışmalarda yer aldığı gibi film içeriğinde yer alan biyosentezlenerek elde edilen AgNP' lerin artışı ile antioksidan aktivite artmaktadır (Abdel-Aziz, Shaheen,

El-Nekeety, & Abdel-Wahhab, 2014; Sytu & Camacho, 2018). Bunlara ek olarak film içeriğine serisin ilavesiyle antioksidan aktivitenin yaklaşık %6 düştüğü görülmüştür.

7.2.11. Toplam Fenolik Madde

Sentezlenen serisin içerikli filmlerin toplam fenolik madde tayinleri Folin-Ciocalteu kolorimetrik yöntemi ile belirlenmiştir. Filmlerin toplam fenolik madde miktarları Şekil 7.34.'te verilmiştir.

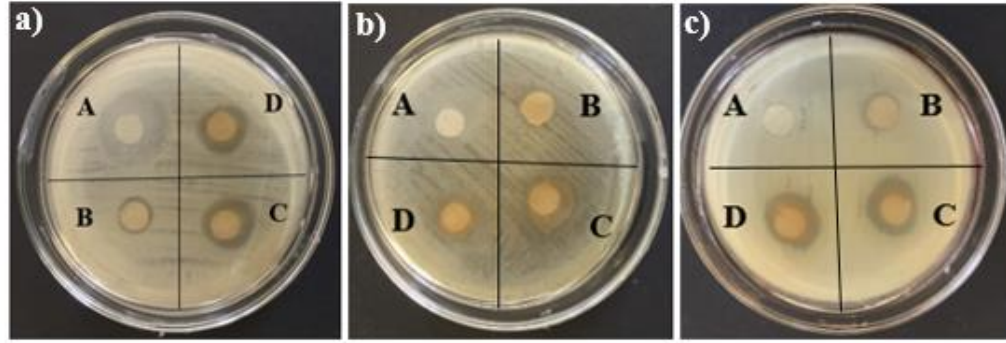


Şekil 7.34. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin toplam fenolik madde miktarı (mg gallic/g)

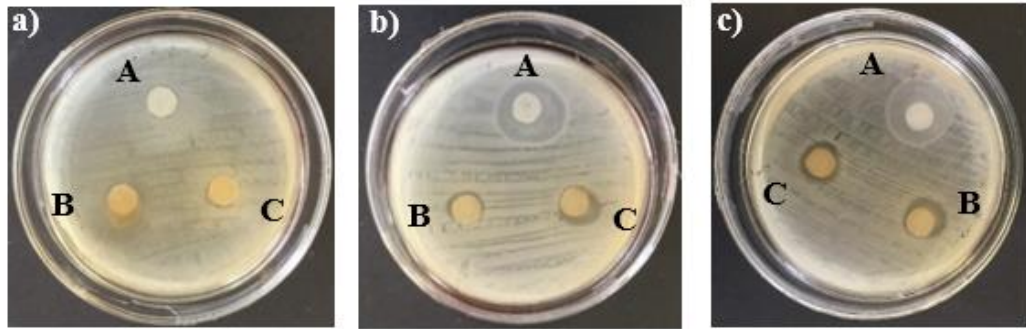
Sentezlenen filmlere DA yaprak ekstresi ilavesi ile toplam fenolik madde miktarının önemli ölçüde arttığı görülmüştür. En yüksek toplam fenolik madde içeren film $0,48 \pm 0,03$ GAE/g değeriyle sadece DA yaprak ekstresi içeren filmlerdir. En düşük toplam fenolik madde değerine sahip filmler de DA ekstresi içermeyen filmlerdir. Aynı zamanda artan UV-C ışığına maruz bırakma sürelerine göre filmlerin içeriğindeki toplam fenolik madde giderek azalmıştır. Bununla ilgili literatürde benzer çalışmalar yer almaktadır. Filmlerin UV-C ışığına maruz bırakılması sonucu toplam fenolik madde miktarının azalmasının sebebi UV-C ışık şiddetinin fazla olması sonucu bazı fenolik maddelerin indirgenmesinden kaynaklanabilir (Bravo, ve diğerleri, 2012; Surjadinata, Jacobo-Velázquez, & Cisneros-Zevallos, 2017; Papoutsis, ve diğerleri, 2016). Bunlara ek olarak film içeriğine serisin ilavesiyle toplam fenolik madde içeriğinin yaklaşık olarak 0,28 mg gallic/g miktarında azaldığı görülmüştür.

7.2.12. Antimikrobiyal Aktivite

Sentezlenen serisin katkılı filmlerin gram (+), gram (-) bakterilerine ve mantarlara karşı gösterdiği etki Şekil 7.35. ve Şekil 7.36.'da gösterilmiştir. İnhibisyon zonlarının çapları kumpas ile ölçülüp Tablo 7.5.'te gösterilmiştir.



Şekil 7.35. a) *Candida albicans* b) *Escherichia coli* c) *Staphylococcus aureus* 'a karşı Antimikrobiyal aktivite (A: CMC/KS/GLY B: DA C: DA/Ag D: DA/Ag/30dkUV)



Şekil 7.36. Disk difüzyon metoduyla a) *Escherichia coli* b) *Staphylococcus aureus* c) *Candida albicans* 'a karşı antimikrobiyal aktivite (A) CMC/KG/GLY B) 0,1 Ser/DA C) 0,1 Ser/DA/Ag/30dkUV)

Tablo 7.5. Sentezlenen serisin içerikli filmlerin *E. coli*, *S. aureus* ve *C. albicans* 'a karşı antimikrobiyal aktivitenin inhibisyon zonlarının çapları (mm)

Film	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
CMC/KG/GLY	0	0	0
DA	1.29±0,03	1.63±0,33	2.29±0,43
DA/Ag	5.99±1,69	4.27±0,79	4,56±0,49
DA/Ag/30dkUV	9.66±0,54	5.94±0,81	5,42±0,39
0.1Ser/DA	1.74±0,52	2.13±0,42	2,51±0,48
0.1Ser/DA/Ag/30dkUV	1.99±0,51	2.84±0,64	2,53±0,30
0.2Ser/DA	1.95±0,57	2,21±0,59	2,34±0,59
0.2Ser/DA/Ag/30dkUV	2.21±0,67	2,99±0,44	2,42±0,29

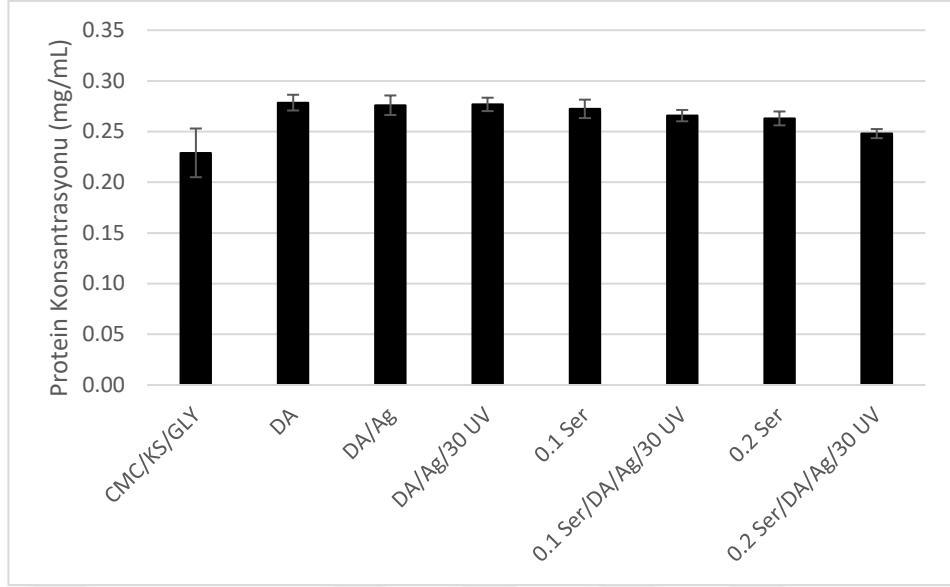
Sadece CMC/KG/GLY içerikli filmler mikroorganizmaların hiçbirine karşı etki göstermemiştir. Diğer film çeşitleri ise incelenen tüm mikroorganizmalara karşı etki göstermiştir. Film solüsyonuna eklenen DA yaprağının tek başına Gram (+), Gram (–) bakteriler ve mantar üzerinde antimikrobiyal etki gösterdiği görülmüştür (Matić, Stanić, Mihailović, & Bogojević, 2016). Ayrıca DA ekstresi içeren film solüsyonlarına AgNO₃ ilavesi ile bitki ekstresi Ag⁺ iyonlarını indirgeyerek AgNP sentezi sağlanmıştır. Bunun sonucunda tüm mikroorganizmalarda antimikrobiyal aktivite artışı görülmüştür. Aynı zamanda önceki çalışmalarda belirtildiği gibi filmlerde bitki ekstresinin yanı sıra UV-C ışığı süresi ile AgNP sentezinde artış görülmüştür. Bu sebeple AgNP sentezinin artışı ile antimikrobiyal aktivitede de artış görülmüştür.

Literatürde yer alan bilgilere göre serisinin antimikrobiyal etkisi olduğu bilinmektedir (Zehra, Yiğitoğlu, & Vargel, 2019). Buna rağmen serisin eklenen filmlerde diğer filmlerine kıyasla daha düşük antimikrobiyal aktivite olduğu görülmüştür. Bunun sebebi antimikrobiyal aktivitenin, bitki ekstresinden ortama salınan fenolik bileşenlerle ilişkili olmasıdır. Antimikrobiyal aktivitelerde gözlenen düşüş bu bitkisel fenoliklerin hidrofobik bir protein olan ipek serisinin yüzeyine adsorplanması olabilir (Basal, Altıok, & Bayraktar, 2010).

Sentezlenen filmlerin en yüksek antimikrobiyal aktiviteleri, *E. coli* (Gram(-)) için 9,66±0,54 mm, *S.aureus* (Gram(+)) için 5,94±0,81 mm ve *C.albicans* için 5,42±0,39 mm olarak DA/Ag/30dkUV filminde görülmüştür.

7.2.13. Protein Salınımı

Serisin ilave edilen filmler için yara pH' ına uygun olarak hazırlanan pH 7,4 tampon çözeltilere film içerisinde bulunan serisinin salınım deneylerinden elde edilen sonuçlar Şekil 7.37.'de gösterilmiştir.



Şekil 7.37. Sentezlenen filmlerin protein salınımı değerleri (mg/mL)

Belirli zaman aralıklarında ve 24 saat sonunda alınan numunelerin protein miktarları incelendiğinde filmlerden tampon çözeltisine salınan serisin miktarının zamanla arttığı görülmüştür. Filmlerden solüsyona serisin salınmasının sebebi film yüzeyine immobilizasyonun kovalent veya iyonik bağdan ziyade elektrostatik etkileşimlerle yapılması olabilir (Gök, Yiğitoğlu, Vargel, Şahin, & Alçığır, 2021). Salınan protein miktarının ilave edilen serisin konsantrasyonu ile çok fazla değişiklik göstermeme sebebi, film yüzeylerinde bir farklılık olmaması sebebiyle yüzeye tutunan serisin miktarlarının birbirine yakın olmasından kaynaklanabilir. 24 saat sonunda salınan protein miktarları yaklaşık olarak 0,28 mg/mL'dir.

7.2.14. Sitotoksiste

Sentezlenen serisin içerikli filmlerin sitotoksiste testi hizmet alımı ile gerçekleştirildi. CMC/KG/GLY, DA, DA/Ag/30dkUV, 0,1Ser/DA ve 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filmlerinin MTT testi kullanılarak sitotoksiste etkisi belirlenecektir. Filmler, 24 saat 37 °C' de ekstrakte edilerek L929 fibroblastı ile 96 oyuklu plaka üzerinde inkübe edilerek hücre canlılığı belirlenir. Sentezlenen yara pansumanı potansiyeli taşıyan filmler hücre çizgisi üzerinde toksik etki göstermemesi beklenmektedir.

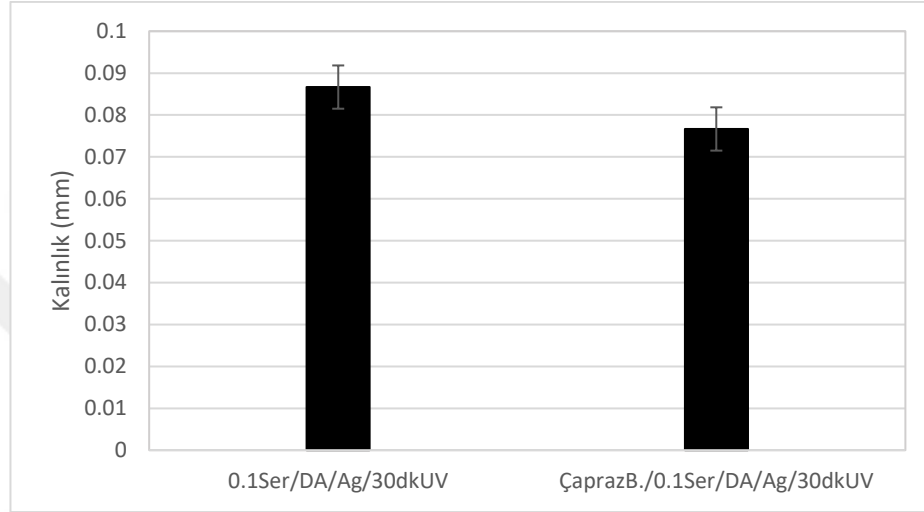
7.3. Çapraz Bağlı Biyomedikal Filmin Karakterizasyonu

0,03 M CuCl_2 çözeltisine daldırıldıktan sonra kurutulan 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filmlerine kalınlık, opaklık, su buhar geçirgenliği, çözünürlük, şişme, nem tutma, FTIR,

TGA analizleri yapılmış ve filmin karakteristik özellikleri incelenmiştir. Film çapraz bağlama işlemi sonrasında oldukça kırılğan bir yapıda olduğundan film üzerinde çekme testi uygulanamamıştır.

7.3.1. Kalınlık

Sentezlenen filmlere uygulanan çapraz bağlama işlemi sonrasında incelenen kalınlık değerleri karşılaştırması Şekil 7.38.' de gösterilmektedir.

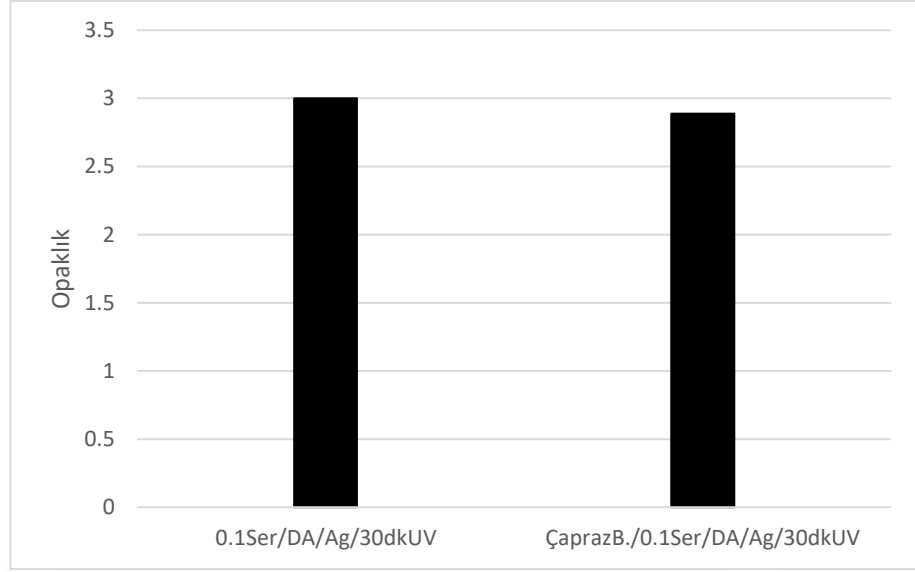


Şekil 7.38. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin kalınlık değerleri karşılaştırması (mm)

Çapraz bağlama işlemi uygulanmayan ve uygulanan filmlerin kalınlıkları sırasıyla $0,087 \pm 0,005$ ve $0,077 \pm 0,005$ mm olarak bulunmuştur. Çapraz bağlama işlemi sonrasında filmin kalınlığında meydana gelen azalmanın sebebi yüzey polimerlerinin CuCl_2 solüsyonu içerisinde çözünmesi olabilir (Rhim, 2004). Aynı zamanda çapraz bağlama işlemi sonucu filmlerin kırılğanlığının arttığı görülmüştür.

7.3.2. Opaklık

Sentezlenen filmlere uygulanan çapraz bağlama işlemi sonrasında incelenen opaklık değerleri karşılaştırması Şekil 7.39' da gösterilmektedir.

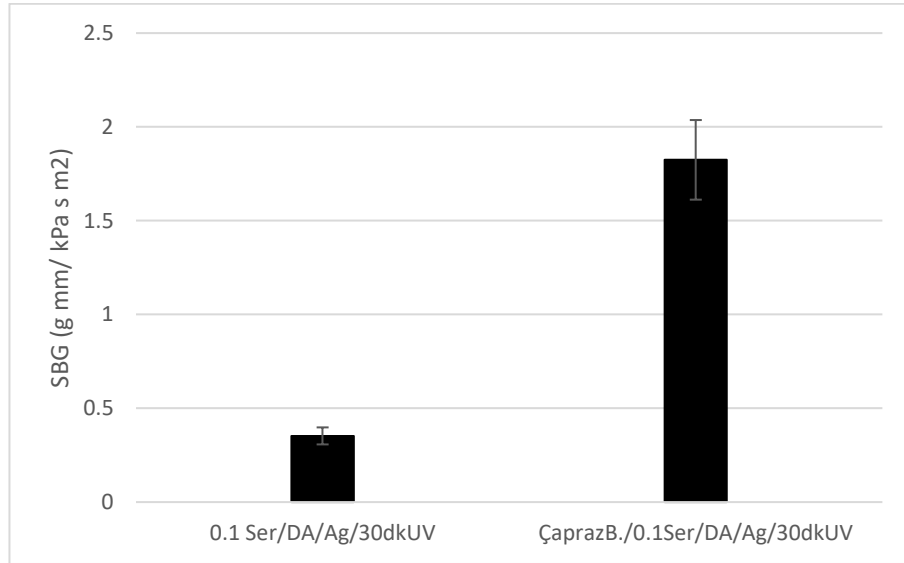


Şekil 7.39. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin opaklık değerleri karşılaştırması (Abs/mm)

Çapraz bağlama işlemi uygulanmayan ve uygulanan filmlerin 600 nm dalga boyunda görünür ışığın iletim değerleri sırasıyla 3,10 ve 2,97 olarak bulunmuştur. Çapraz bağlama işlemi sonrasında filmin kalınlık değerinde meydana gelen azalma ve rengindeki açılma sonucu opaklık değerinde az da olsa bir düşüş görülmüştür.

7.3.3. Su Buhar Geçirgenliği (SBG)

Sentezlenen filmlere uygulanan çapraz bağlama işlemi sonrasında incelenen su buhar geçirgenliği değerleri karşılaştırması Şekil 7.40.' ta gösterilmektedir.

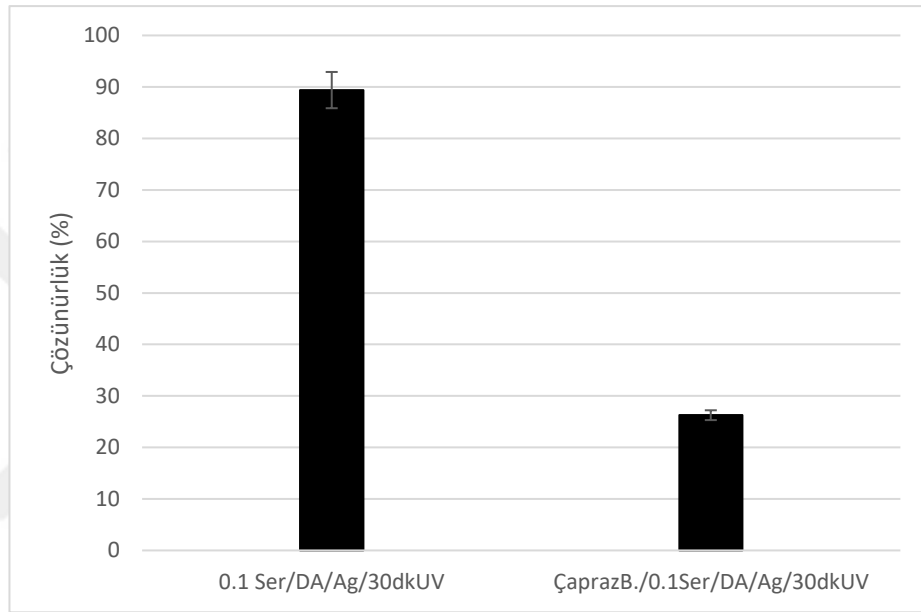


Şekil 7.40. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin su buhar geçirgenliği değerleri karşılaştırması (g mm/ kPa s m²)

Çapraz bağlama işlemi uygulanmayan ve uygulanan filmlerin su buhar geçirgenlikleri sırasıyla $0,35 \pm 0,05$ ve $1,82 \pm 0,21$ g mm/ kPa s m² olarak bulunmuştur. Çapraz bağlı filmin su buhar geçirgenliğinde literatürdeki benzer çalışmalarda da olduğu gibi artış görülmüştür (Rezvanian, Ahmad, Amin, & Ng, 2017; Peles & Zilberman, 2012).

7.3.4. Çözünürlük

Sentezlenen filmlere uygulanan çapraz bağlama işlemi sonrasında incelenen çözünürlük değerleri karşılaştırması Şekil 7.41.' de gösterilmektedir.

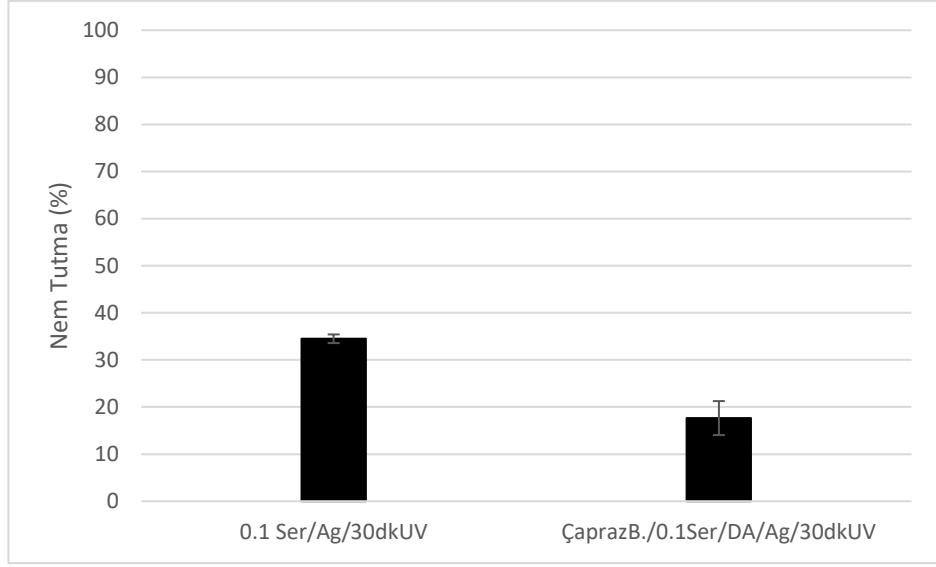


Şekil 7.41. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin çözünürlük değerleri karşılaştırması (%)

Çapraz bağlama işlemi uygulanmayan ve uygulanan filmlerin çözünürlük değerleri sırasıyla $89,4 \pm 3,5$ ve $26,3 \pm 0,9$ olarak bulunmuş ve %63'lük bir azalma görülmüştür. Literatürdeki benzer çalışmalarda da olduğu gibi azalma görülmüştür (Koosha, ve diğerleri, 2021; Peles & Zilberman, 2012).

7.3.5. Nem Tutma Kapasitesi

Sentezlenen filmlere uygulanan çapraz bağlama işlemi sonrasında incelenen nem tutma değerleri karşılaştırması Şekil 7.42.' de gösterilmektedir.



Şekil 7.42. Çapraz bağlama işleminden öncesi ve sonrası filmin nem tutma değerleri karşılaştırması (%)

Çapraz bağlama işlemi uygulanmayan ve uygulanan filmlerin nem tutma kapasitesi değerleri 168 saat sonunda sırasıyla %34,5±0,9 ve %17,7±3,6 olarak bulunmuş ve literatürdeki benzer çalışmalarda da olduğu gibi azalış (%17) görülmüştür (Kianfar, Ayensu, & Boateng, 2014). Çapraz bağlama işlemi yapılan filmlerde filmlerin CuCl_2 ' ye daldırılması sonrası ağ oluşumunda meydana gelen çapraz bağlı yapı sonucunda yapıdaki polimer zincirlerin hareketindeki kısıtlamalar sebebiyle filmin nem tutma hızı azalmıştır. Bu sebeple analiz süresi sonunda çapraz bağlama işlemi yapılmayan filmlerin daha yüksek nem tutma kapasitesine sahip olduğu görülmüştür (Di Muzio, ve diğerleri, 2022; Rezvanian, Ahmad, Amin, & Ng, 2017; Peles & Zilberman, 2012).

7.3.6. Şişme

Sentezlenen filmlere uygulanan çapraz bağlama işlemi sonrasında incelenen şişme testi sonucu ağırlık artışı grafiği Şekil 7.43.' te gösterilmektedir.

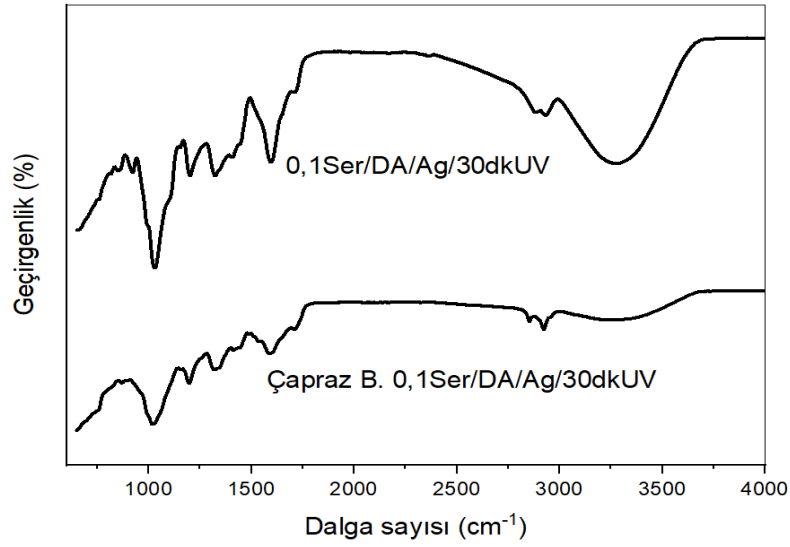


Şekil 7.43. Çapraz bağlama işlemi uygulanan filmin şişme testi sonucu ağırlık artışı (g)

Çapraz bağlama işlemi yapılmayan filmlerde filmler bütünlüklerini koruyamadıklarından numunelerin ağırlıkları ölçülememiştir. Bu sebeple şişme analizi yapılamamıştır. Literatürde de yer alan çalışmalarda çapraz bağlama işlemi yapılmayan filmlerin hidrofilik polimer özellikleri sebebiyle hızla şiştiği bu yüzden de filmlerin şeklini kaybederek parçalandığı görülmüştür (Rezvanian, Ahmad, Amin, & Ng, 2017). Çapraz bağlama işlemi sonrasında film solüsyon içerisinde bütünlüklerini koruyabildiği için ağırlıkları ölçülebilmiş ve filmin şişme oranları saptanabilmiştir. 72 saat sonunda filmin şişme oranı %1666 olarak hesaplanmıştır.

7.3.7. FTIR

Şekil 7.44.' te 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filminin çapraz bağlama işlemi öncesi ve sonrası FTIR spektrumları gösterilmiştir.



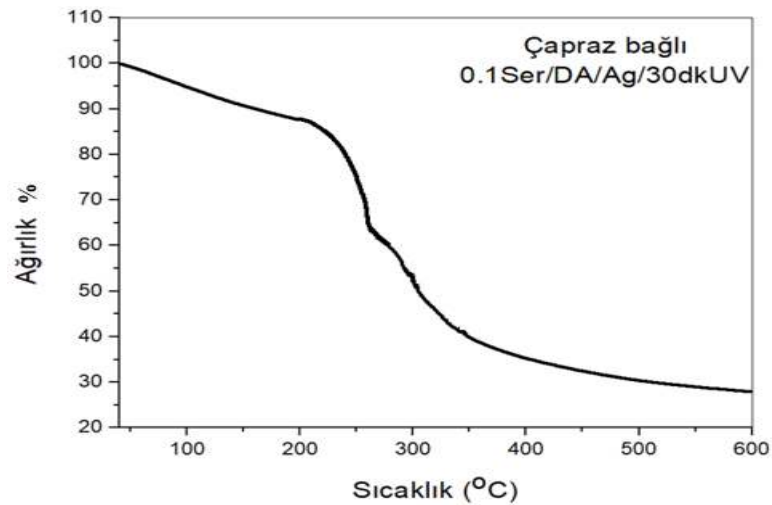
Şekil 7.44. 0,1 g serisin içeren filmin çapraz bağlama işlemi öncesi ve sonrası FTIR spektrumları

Çapraz bağlama işlemi yapılan filmlerin FTIR spektrumları incelendiğinde spektrumların birbirine benzer olduğu görülmüştür. Spektrumların birbirine benzer çıkması çapraz bağlama işleminin filmlerin polimer matrisinde yer alan kimyasal bağlarda değişiklik meydana gelmediğini göstermektedir.

Yapılan çapraz bağlama işlemi sonrasında filmlerin yüzde geçirgenliğinin azalması spektrumda gözlenen bütün piklerin şiddetinin de azalması ile sonuçlanmıştır.

7.3.8. TGA

Şekil 7.45.' te 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filminin çapraz bağlama işlemi sonrası sıcaklık karşısında %ağırlık azalış eğrisi gösterilmiştir.

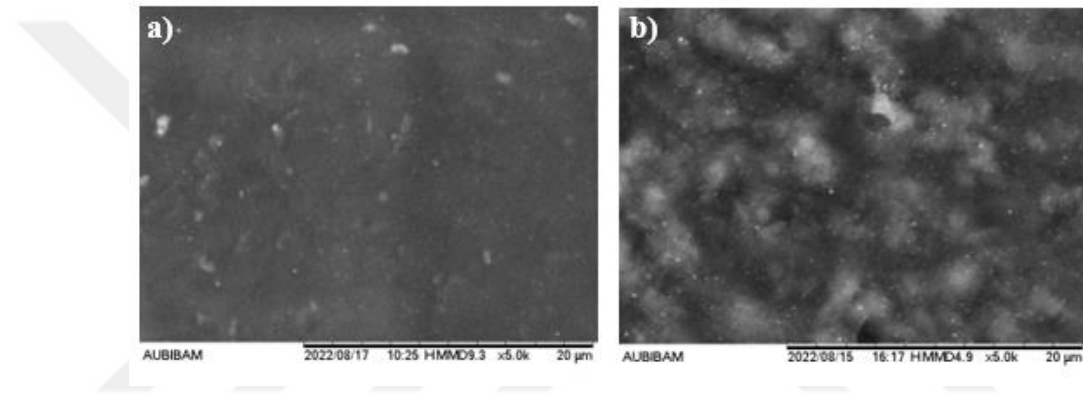


Şekil 7.45. Çapraz bağlı 0,1 g serisin içeren filmin % ağırlık azalış eğrisi

CuCl_2 solüsyonuna daldırılarak çapraz bağlama işlemi yapılan 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filmlerinin termal davranışları incelendiğinde 250-360°C’de gözlenen kütle kaybı %26 olarak gözlenmiştir. Aynı aralıkta çapraz bağlı olmayan filmlerde %44 kütle kaybı olduğu görülmüştür. Yapılan çapraz bağlama işlemi sonrasında filmlerin termal stabiliteleri artmış ve termal bozunma sıcaklıklarının yükseldiği görülmüştür (Pereira, ve diğerleri, 2013).

7.3.9. SEM

Şekil 7.46.’da 0,1Ser/DA/Ag/30dk filminin çapraz bağlama işlemi öncesi ve sonrası SEM görüntüleri verilmiştir.



Şekil 7.46. Serisin içerikli filmlerin SEM görüntüleri a) Çapraz bağlama öncesi 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filmi b) Çapraz bağlama sonrası 0,1Ser/DA/Ag/30dkUV filmi

Yapılan çapraz bağlama işlemi sonrasında filmlerde çatlak olmaksızın homojen ve sağlam bir yapıda olduğu gözükmemektedir. Çapraz bağlama işlemi ile filmlerin mikro yapısında lifleri iyileştirdiği ve iskelet yapısını güçlendirerek görülmüştür. Film içeriğindeki liflerin birbirine daha sıkı bağlanmasıyla daha sağlam film yapıları oluşturduğu görülmüştür (Mandal, Priya, & Kundu, 2009).

7. SONUÇLAR

Bu çalışmada, çözücü döküm yöntemiyle ipek serisin proteini katkılı farklı doğal polimerlerden yara örtüsü potansiyeli taşıyan biyomedikal filmlerin üretimi ve analizleri gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen temel filmlerin içeriğinde yara iyileştirici özelliği bulunan *Cotinus coggygia* ekstresi ve UV-C ışığı kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile AgNP sentezi sağlanmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında biyomedikal filmlerin formülasyonunun optimizasyonu için oran denemeleri gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada sentezlenen filmlerin içeriğinde belirlenen oranlarda stok çözeltileri hazırlanarak jelatin (%0,4 a/a), CMC (%0,6 a/a), tara gam (%0,1 a/a) polimerleri ve plastikleştirici olarak gliserol (%40 a/a (jelatin-CMC)) kullanılmıştır. Aynı zamanda filmlerin yara iyileştirici özelliklerinin geliştirilmesi ve film içinde indirgeyici ajan olarak kullanılması amaçlı *Cotinus coggygia* ekstresi ilave edilmiştir. Sonrasında farklı hacimlerde (0, 1, 3 mL) gümüş nitrat (AgNO_3) ve UV-C ışık süreleri (0, 2, 4 saat) uygulanmıştır. Böylece *Cotinus coggygia* ekstresi ve UV-C ışığı kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile AgNP sentezi sağlanmıştır. Bu koşullar altında sentezlenen biyomedikal filmler, taramalı elektron mikroskobu (SEM), termogravimetrik analiz (TGA), Fourier dönüşümlü infrared (kızılötesi) (FTIR), kalınlık, yüzde uzama ve çekme mukavemeti, su buhar geçirgenliği, çözünürlük, nem tutma kapasitesi, toplam fenolik madde tayini, antioksidan ve antimikrobiyal aktivite testleriyle karakterize edilmiştir.

Sentezlenen jelatin içerikli filmlerde, değişen AgNO_3 konsantrasyonu ve UV-C ışığına maruz kalma süresinin filmlerin kalınlıkları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı fakat artan AgNP konsantrasyonu ile opaklık ve çözünürlük değerlerinin arttığı görülmüştür. Aynı zamanda artan bitki ekstresi ve UV-C ışığı süresi ile filmlerin su buhar geçirgenlik değerlerinde artış görülmüştür. Radyasyonun film polimerindeki zincirler arasında oluşan reaksiyonlarla çapraz bağlamayı ve polimerler arasındaki boşlukları azaltmasından kaynaklı artan UV-C ışığı süresiyle birlikte filmlerin nem tutma kapasitesini düşürdüğü tespit edilmiştir. Filmlere uygulanan UV-C ışığının filmlerde polimer zincirleri arasında çapraz bağlı yapılar oluşturarak film yapılarını daha tok ve sert hale getirmesinden kaynaklı çekme mukavemeti azalırken yüzde uzama değerleri artan UV-C ışığına bağlı olarak artmıştır. SEM görüntüleri ile değişen parametreler

doğrultusunda film yüzeyinde meydana gelen değişimler gösterilmiştir. TGA analizi ile filmlerin sıcaklık artışı karşısında gösterdiği kütle değişimi incelenmiştir. FTIR analizi ile sentezlenen jelatin içerikli filmlerin yapısında bulunan fonksiyonel grupların tespiti gerçekleştirilmiştir. DA ekstresi içerikli filmlerin antioksidan ve fenolik aktivitelerinin yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda DA ekstresi ve AgNP içerikli tüm filmler *E.coli*, *S.aureus* ve *B.pumilus* patojenlerine karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında önceki sentezlenen biyomedikal filmlerin fiziksel ve mekanik özelliklerini geliştirmek için doğal polimerlerden CMC (%0,8 a/a), ksantan gam (%0,2 a/a) polimerleri ve plastikleştirici olarak gliserol (%40 a/a (jelatin-CMC)) kullanılmıştır. Aynı zamanda filmlerin yara iyileştirici özelliklerinin geliştirilmesi ve film içinde indirgeyici ajan olarak kullanılması amaçlı *Cotinus coggygria* ekstresi ilave edilmiştir. İlk aşamada elde edilen sonuçlar doğrusunda 1 mL AgNO₃ ve 30 dak UV-C maruziyet süresinin yeterli olduğuna karar verilerek bu aşamada hazırlanan filmlerin içerisine *Cotinus coggygria* ekstre, 1 mL AgNO₃ ilavesi ve 30 dak UV-C ışığına maruz bırakılmasıyla AgNP sentezi sağlanmıştır. Aynı zamanda film içeriğine artan miktarlarda ipek serisin (0; 0,1; 0,2 g) ilave edilerek film özellikleri geliştirilmiştir. Bu koşullar altında sentezlenen biyomedikal filmler, taramalı elektron mikroskobu (SEM), termogravimetrik analiz (TGA), Fourier dönüşümlü infrared (kızılötesi) (FTIR), kalınlık, yüzde uzama ve çekme mukavemeti, su buhar geçirgenliği, çözünürlük, nem tutma kapasitesi, şişme, toplam fenolik madde tayini, sitotoksitesite, antioksidan ve antimikrobiyal aktivite testleriyle karakterize edilmiştir.

Sentezlenen serisin içerikli filmlerde, artan serisin miktarıyla film kalınlığında artış olduğu görülmüştür. Ayrıca film içeriğine serisin ilavesi filmlerin opaklık değerlerinde %37-%69 aralığında düşüslere sebep olmuştur. Aynı zamanda artan serisin miktarı ile film stabilitesinde azalma meydana geldiğinden su buhar geçirgenliğinde azalma görülmüştür. Sonrasında gerçekleştiren çözünürlük analizinde serisinin filmlerin çözünürlük oranını arttırdığı ve filmlerin yaklaşık %83-%92 aralığında çözünürlük oranına sahip olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda filmlerde artan AgNP konsantrasyonu ile nem tutma kapasitesinin azaldığı görülürken serisin ilavesiyle yaklaşık %10' luk artış görülmüştür. Bunlara ek olarak film formülasyonuna serisin ilavesiyle temel film yapısında meydana gelen yoğunlukla birlikte filmler daha tok ve sert yapılmaktadır. Bu durumda filmlerin mekanik özellikleri incelendiğinde serisin ilavesiyle çekme

mukavemetinde düşüş görülürken yüzde uzama değerlerinde artış görülmüştür. Ayrıca, SEM görüntüleri ile serisin içerikli filmlerin lifli yapıda olduğu görüntülenmiştir. TGA analizi ile filmlerin sıcaklık artışı karşısında gösterdiği kütle değişimi incelenmiştir. FTIR analizi ile sentezlenen serisin içerikli filmlerin yapısında bulunan fonksiyonel grupların tespiti gerçekleştirilmiştir. DA ekstresi içerikli filmlerin antioksidan ve fenolik aktivitelerinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda serisin içerikli filmlerin *E.coli*, *S.aureus* ve *C.albicans*' a karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Son aşama olarak serisin içerikli filmlerin karakterizasyon işlemleri sonrasında seçilen optimum filme farklı konsantrasyonlarda CuCl_2 (0; 0,01; 0,03; 0,05; 0,1 M) çözeltisine daldırılarak çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilmiştir. En uygun konsantrasyon 0,03 M olarak belirlenerek seçilen biyomedikal filme uygulanmıştır. Sonrasında çapraz bağlama işlemi uygulanan film çeşidi, taramalı elektron mikroskobu (SEM), termogravimetrik analiz (TGA), Fourier dönüşümlü infrared (kızılötesi) (FTIR), kalınlık, su buhar geçirgenliği, çözünürlük, nem tutma kapasitesi ve şişme analizleri ile karakterize edilmiştir.

Çapraz bağlama işlemi sonrasında yüzey polimerlerinin CuCl_2 solüsyonunun içerisinde çözünmesi sonucu film kalınlığının incelenerek daha kırılgan olduğu görülmüştür. Su buhar geçirgenlik değerinde yaklaşık %420' lik bir artış görülmüştür. Aynı zamanda çapraz bağlama işlemi sonrası film yapısındaki polimerler arası boşlukların azalmasından kaynaklı filmin çözünürlük değerinde yaklaşık %63' lük bir azalma görülmüştür. Aynı doğrultuda polimer zincirlerin hareketindeki kısıtlamalar sebebiyle filmin nem tutma kapasitesinde yaklaşık %17'lik bir azalma görülmüştür. Çapraz bağlama işlemi uygulanmayan filmlere sıvı içerisinde parçalanmasından kaynaklı şişme testi uygulanamazken çapraz bağlama işlemi sonrası film bütünlüğünü koruyarak 72 saat sonunda %1666'lık bir şişme potansiyeli göstermiştir. FTIR analizi ile çapraz bağlama işlemi öncesi ve sonrası spektrumların birbirine benzer olduğu ve geçirgenliğin azalması sonucu sadece pik şiddetinde düşüş görülmüştür. TGA analizi ile filmde çapraz bağlama işlemi sonrasında filmin termal stabilitesi artmış ve termal bozunma sıcaklığının yükseldiği görülmüştür. SEM analizi ile çapraz bağlama işlemi sonrası film yüzeyleri incelendiğinde film içeriğindeki liflerin daha sıkı bağlanmasıyla daha sağlam film yapıları oluşturduğu görülmüştür.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda sentezlenen biyomedikal filmler yara örtüsü olma potansiyeli taşımaktadır. Bu alışma, atık ipek kozalarının değerlendirilmesi, bitki özütleri kullanımı gibi ülke ekonomisine katkı sağlayacak katma değer özellikleriyle umut verici etkiler göstermiştir.

Gelecekteki çalışmalarda, sentezlenen biyomedikal filmlerin yara üzerinde etkisini daha iyi anlayabilmek için yara iyileşme mekanizmalarında *in vitro* ve *in vivo* alışmalarda test edilebilir. Aynı zamanda sentezlenen yara örtüsü filmleri geliştirilerek ilaç taşıyıcı özellikler entegre edilebilir.



KAYNAKÇA

- Abdel-Aziz, M. S., Shaheen, M. S., El-Nekeety, A. A., & Abdel-Wahhab, M. A. (2014). Antioxidant and antibacterial activity of silver nanoparticles biosynthesized using *Chenopodium murale* leaf extract. *Journal of Saudi Chemical Society*, 356-363.
- Abou El-Nour, K. M., Eftaiha, A. A., Al-Warthan, A., & Ammar, R. A. (2010). Synthesis and applications of silver nanoparticles. *Arabian journal of chemistry*, 3(3), 135-140.
- Acar, T. (2022, Ağustos 21). <https://www.drbioengineer.com/post/yara-%C3%B6rt%C3%BCleri-adresinden-alindi>
- Agar, O. T., Dikmen, M., Ozturk, N., Yilmaz, M. A., Temel, H., & Turkmenoglu, F. P. (2015). Comparative studies on phenolic composition, antioxidant, wound healing and cytotoxic activities of selected *Achillea* L. species growing in Turkey. *Molecules*, 17976-18000.
- Ågren, M. (2016). *Wound Healing Biomaterials-Volume 2: Functional Biomaterials*. Woodhead Publishing.
- Ahmed, A., & Boateng, J. (2018). Calcium alginate-based antimicrobial film dressings for potential healing of infected foot ulcers. *Therapeutic delivery*, 9 (3), 185- 204.
- Aksoy, H., Sen, A., Sancar, M., Sekerler, T., Akakin, D., Bitis, L., . . . Izzettin, F. (2016). Ethanol extract of *Cotinus coggygria* leaves accelerates wound healing process in diabetic rats. *Pharm Biol.*, 54(11):2732-36.
- Akter, N., Khan, R. A., Tuhin, M. O., Haque, M. E., Nurnabi, M., Parvin, F., & Islam, R. (2014). Thermomechanical, barrier, and morphological properties of chitosan-reinforced starch-based biodegradable composite films. *Journal of Thermoplastic Composite Materials*, , 27(7), 933-948.
- Akturk, O., Tezcaner, A., Bilgili, H., Deveci, M. S., Gecit, M. R., & Keskin, D. (2011). Evaluation of sericin/collagen membranes as prospective wound dressing biomaterial. *Journal of bioscience and bioengineering*, 279-288.

- Alam, G., Singh, M. P., & Singh, A. (2011). Wound healing potential of some medicinal plants . *International journal of Pharmaceutical sciences Review and Research*, vol. 9, no. 1, pp. 136–145.
- Andreu, V., Mendoza, G., Arruebo, M., & Irusta, S. (2015). Smart dressings based on nanostructured fibers containing natural origin antimicrobial, antiinflammatory, and regenerative compounds. *Materials*, 8(8), 5154–5193.
- Aramwit, P., Damrongsakkul, S., Kanokpanont, S., & Srichana, T. (2010). Properties and antityrosinase activity of sericin from various extraction methods. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 55(2), 91–98.
- Armentano, I., Del Gaudio, C., Bianco, A., Dottori, M., Nanni, F., Fortunati, E., & Kenny, J. M. (2009). Processing and properties of poly(ϵ -caprolactone)/carbon nanofibre composite mats and films obtained by electrospinning and solvent casting. *Journal of Material Science*, 44 (18), 4789-4795.
- Ayala, G., Agudelo, A., & Vargas, R. (tarih yok). Effect of glycerol on the electrical properties and phase behavior of cassava starch biopolymers. *Dyna*, 138-147.
- Aydın, E. R., & Zorba, Ö. (2016). Jelatin ve fizikokimyasal özellikleri. *Akademik Gıda*, 431-440.
- Aykın, E., & Erbaş, M. (2016). FARKLI KAYNAKLARDAN ÜRETİLEN JELATİNİN ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ. *GIDA/The Journal of FOOD*.
- Ayoub, M., & Abdullah, A. Z. (2012). Critical review on the current scenario and significance of crude glycerol resulting from biodiesel industry towards more sustainable renewable energy industry. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 16(5), 2671–2686.
- Barrientos S, S. O.-C. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 16(5):585-601.
- Basal, G., Altıok, D., & Bayraktar, O. (2010). Antibacterial properties of silk fibroin/chitosan blend films loaded with plant extract. *Fibers and Polymers*, 21-27.

- Baytop, T. (1999). Therapy with Medicinal Plants in Turkey-Past and Present. *Publication of the istanbul University*, 146-147.
- Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*.
- Beele, H. M. (2010). A prospective randomised open label study to evaluate the potential of a new silver alginate/carboxymethylcellulose antimicrobial wound dressing to promote wound healing. 7(4), 2.
- BenBettaieb, N., Karbowiak, T., Bornaz, S., & Debeaufort, F. (2015). Spectroscopic analyses of the influence of electron beam irradiation doses on mechanical, transport properties and microstructure of chitosan-fish gelatin blend films. *Food Hydrocolloids*, 37-51.
- Bhat, R., & Karim, A. A. (2014). Towards producing novel fish gelatin films by combination treatments of ultraviolet radiation and sugars (ribose and lactose) as cross-linking agents. *Journal of Food Science and Technology*, 1326-1333.
- Biswal, D., & Singh, R. (2004). Characterisation of Carboxymethyl Cellulose and Polyacrylamide Graft Copolymer. *Carbohydrate Polymers*, 57, 379–387.
- Boateng, J., Matthews, K., Stevens, H., & Eccleston, G. (2008). Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(8), 2892–2923.
- Boateng, Joshua, & Catanzano, O. (2015). Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing - a Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), 3653–3680.
- Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein. *Analytical Biochemistry*, 248-254.
- Bravo, S., García-Alonso, J., Martín-Pozuelo, G., Gómez, V., Santaella, M., Navarro-González, I., & Periago, M. (2012). The influence of post-harvest UV-C hormesis on lycopene, β -carotene, and phenolic content and antioxidant. *Food Res. Int.*, 296–302.

- Brumberg, V., Astrelina, T., Malivanova, T., & Samoilov, A. (2021). Modern wound dressings: Hydrogel dressings. *Biomedicines*.
- Budovsky, A., Yarmolinsky, L., & Ben-Shabat, S. (2015). Effect of medicinal plants on wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, vol. 23, no. 2, pp. 171–183.
- Bunge, R. P. (1971). Myelin degeneration in tissue culture. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 9(4), 496–498.
- Calamak, S., Shahbazi, R., Eroglu, I., Gultekinoglu, M., & Ulubayram, K. (2017). An overview of nanofiber-based antibacterial drug design. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12(4), 391–406.
- Cao, T. T., & Zhang, Y. Q. (2016). Processing and characterization of silk sericin from *Bombyx mori* and its application in biomaterials and biomedicines . *Materials Science and Engineering C*, 61, 940–952.
- Chen, T., Chen, Y., Rehman, H. U., Chen, Z., Yang, Z., Wang, M., . . . Liu, H. (2018). Ultratough, Self-Healing, and Tissue-Adhesive Hydrogel for Wound Dressing. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(39), 33523–33531.
- Chi, M., Liu, C., Shen, J., Dong, Z., Yang, Z., & Wang, L. (2018). Antibacterial superabsorbent polymers from Tara gum grafted poly (acrylic acid) embedded silver particles. *Polymers*.
- Courrol, L. C., de Oliveira Silva, F. R., & Gomes, L. (2007). A simple method to synthesize silver nanoparticles by photo-reduction. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 305(1-3), 54-57.
- Danish, M., Mumtaz, M. W., Fakhar, M., & Rashid, U. (2017). Response surface methodology based optimized purification of the residual glycerol from biodiesel production process. *Chiang Mai Journal of Science*, 1570-1582.
- Dea, I. C., Morris, E. R., Rees, D. A., Welsh, E. J., Barnes, H. A., & Price, J. (1977). Associations of like and unlike polysaccharides: Mechanism and specificity in galactomannans, interacting bacterial polysaccharides, and related systems. *Carbohydrate Research*, 57, 249-272.

- Degreef, H. J. (1998). How to heal a wound fast. *Dermatologic clinics*, vol. 16, no. 2, pp 365-375.
- Demidova-Rice, T., Hamblin, M., & Herman, I. (2012). Acute and impaired wound healing: Pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: Normal and chronic wounds: Biology, causes, and approaches to care. *Adv. Skin Wound Care*, 304-314.
- Demirci, B., & Demirci, F. (2003). Composition of the essential oil of *Cotinus coggygia* Scop. from Turkey. *Flavour Frag. J.*, 18: 43–44.
- Demirci, B., Demirci, F., & BaÇer, K. (2003). Composition of the essential oil of *Cotinus coggygia* Scop. from Turkey. *Flavour Frag J*, 18:43-44.
- Devi, N., & Dutta, J. (2017). Preparation And Characterization Of Chitosan-Bentonite Nanocomposite Films For Wound Healing Application. *International Journal Of*, 104:1897-1904.
- Dhivya, S., Viswanadha, V. P., & Santhini, E. (2015). Wound Dressings – a Review. *BioMedicine* 5, (4): 22.
- Di Muzio, L., Simonetti, P., Carriero, V. C., Brandelli, C., Trilli, J., Sergi, C., & Casadei, M. A. (2022). Solvent Casting and UV Photocuring for Easy and Safe Fabrication of Nanocomposite Film Dressings. *Molecules*, 27(9), 2959.
- Díaz, O., Candía, D., & Cobos, Á. (2016). Effects of ultraviolet radiation on properties of films from whey protein concentrate treated before or after film formation. *Food Hydrocolloids*, 189-199.
- Duan, L., Yuan, J., Yang, X., Cheng, X., & Li, J. (2016). Interaction study of collagen and sericin in blending solution. *International journal of biological macromolecules*, 468-475.
- Dunnill, C. P., Barrett, J., Dryden, M., Cooke, J., & Georgopoulos, N. T. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International wound journal*, 89-96.

- Duygulu, N. E. (2020). Elektro Eğirme Yöntemiyle Nano Boyutlu TiO₂ Parçacık katkılı PLA Nano Fiber Üretimi. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 10(1), 7-18.
- Eisenbud, D., Hunter, H., Kessler, L., & Zulkowski, K. (2003). Hydrogel wound dressings: where do we stand in 2003? *Ostomy/Wound Management*, 49(10), 52–57.
- Eming, S., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Sci. Transl. Med.*
- Erdoğan, A. E., & Mazlum, S. (2020). *Ayva Çekirdeği Müsilajı ve Kitosanla Yenilebilir Film Elde Edilmesi Ve Özelliklerinin Belirlenmesi*.
- Eskandarinia, A., Kefayat, A., Rafienia, M., Agheb, M., Navid, S., & Ebrahimpour, K. (2019). Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: In vitro and in vivo studies. *Carbohydrate polymers*, 216, 25-35.
- Esmaeili, E., Eslami-Arshaghi, T., Hosseinzadeh, S., Elahirad, E., Jamalpoor, Z., Hatamie, S., & Soleimani, M. (2020). The biomedical potential of cellulose acetate/polyurethane nanofibrous mats containing reduced graphene oxide/silver nanocomposites and curcumin: Antimicrobial performance and cutaneous wound healing. *International journal of biological macromolecules*, 418-427.
- Etxabide, A., Ribeiro, R. D., Guerrero, P., Ferreira, A. M., Stafford, G. P., Dalgarno, K., . . . Gentile, P. (2018). Lactose-crosslinked fish gelatin-based porous scaffolds embedded with tetrahydrocurcumin for cartilage regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 117, 199-208.
- Fan, L., Zhang, H., Gao, M., Zhang, M., Liu, P., & Liu, X. (2020). Cellulose nanocrystals/silver nanoparticles: In-situ preparation and application in PVA films. *Holzforschung*, 523-528.
- Feiz, S., Navarchian, A. H., & Jazani, O. M. (2018). Poly (vinyl alcohol) membranes in wound-dressing application: microstructure, physical properties, and drug release behavior. *Iranian Polymer Journal*, 27(3), 193-205.

- Fife, C. E. (2012). Wound care outcomes and associated cost among patients treated in US outpatient wound centers: Data from the US wound registry. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 24(1), 10-17.
- Figen, A. K. (2020). History, Basics, and Parameters of Electrospinning Technique. *Electrospun Materials and Their Allied Applications*, 53– 69.
- Figuerola-Pizano, M. D., Vélaz, I., & Martínez-Barbosa, M. E. (2020). A Freeze-Thawing Method to Prepare Chitosan-Poly (vinyl alcohol) Hydrogels Without Crosslinking Agents and Diflunisal Release Studies. *Journal of visualized experiments: JoVE* , 155.
- Forster, R. P. (2015). Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (s. Vol. 2015, Issue 6). içinde John Wiley and Sons Ltd.
- Fox, L. T., Mazumder, A., Dwivedi, M., Gerber, J., Du Plessis, J., & H., H. J. (2017). In vitro wound healing and cytotoxic activity of the gel and whole leaf materials from selected aloe species. *J. Ethnopharmacol.*, vol. 200, pp. 1– 7.
- Freddi, G., Mossotti, R., & Innocenti, R. (2003). Degumming of silk fabric with several proteases. 106, 101–112.
- Gamo, T., Inokuchi, T., & Laufer, H. (1977). Polypeptides of fibroin and sericin secreted from the different sections of the silk gland in *Bombyx mori* . *Insect Biochemistry*, 7(3), 285–295.
- Garcia-Orue, I., Santos-Vizcaino, E., Etxabide, A., Uranga, J., Bayat, A., Guerrero, P., . . . Hernandez, R. (2019). Development of Bioinspired Gelatin and Gelatin/Chitosan Bilayer Hydrofilms for Wound Healing. *Pharmaceutics*, 11(7), 314.
- Ge, J., Yue, P., Chi, J., Liang, J., & Gao, X. (2018). Formation and stability of anthocyanins-loaded nanocomplexes prepared with chitosan hydrochloride and carboxymethyl chitosan. *Food Hydrocolloids*, 23-31.

- Ghanbarzadeh, B., Almasi, H., & Entezami, A. (2010). Physical properties of edible modified starch/carboxymethylmethyl cellulose films. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 11, 697-702.
- Gizaw, M., Thompson, J., Faglie, A., Lee, S. Y., Neuenschwander, P., & Chou, S. F. (2018). Electrospun fibers as a dressing material for drug and biological agent delivery in wound healing applications. *Bioengineering*.
- Gonzalez, A., Andrade, Z., Costa, T., & Medrado, A. (2016). Wound healing—A literature review. *An. Bras. Dermatol.*, 614-620.
- Gök, Z. G., Yiğitoğlu, M., Vargel, İ., Şahin, Y., & Alçıgır, M. E. (2021). Synthesis, characterization and wound healing ability of PET based nanofiber dressing material coated with silk sericin capped-silver nanoparticles. *Materials Chemistry and Physics*, 259, 124043.
- Hazeri, N., Tavanai, H., & Moradi, A. (2012). Production and properties of electrosprayed sericin nanopowder. *Sci Technol Adv Mater*, 13(3): 035010.
- Hidayat, S., Ardiaksa, P., Raveli, N., & Rahayu, I. (2018). Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose (CMC) from salak-fruit seeds as anode binder for lithium-ion battery. *Journal of Physics: Conference Series*, (Vol. 1080, No. 1, p. 012017). IOP Publishing.
- HITACHI. (2022, Ağustos 22). https://www.hitachi-hightech.com/eu/product_detail/?pn=em-q75&version= adresinden alındı
- Hosseini, S. F., Rezaei, M., Zandi, M., & Farahmandghavi, F. (2015). Fabrication of bio-nanocomposite films based on fish gelatin reinforced with chitosan nanoparticles. *Food hydrocolloids*, 172-182.
- Huang, J., Valluzzi, R., Bini, E., Vernaglia, B., & Kaplan, D. L. (2003). Cloning, Expression, and Assembly of Sericin-like Protein. *Journal of Biological Chemistry*, 278(46), 46117–46123.
- INEC. (2022, Ağustos 22). https://inec.biz/?page_id=36 adresinden alındı
- İstanbul Medikal. (2022, Ağustos 22). <http://www.istanbul-medikal.com/urunler/parris-alginat-yara-ortusu-104.html> adresinden alındı

- İstanbul Medikal*. (2022, Ağustos 22). <http://www.istanbul-medikal.com/urunler/parris-hidrokolloid-yara-ortusu-102.html> adresinden alındı
- Jansson, P., Kenne, L., & Lindberg, B. (1975). Structure of the extracellular polysaccharide from *Xanthomonas campestris*. *Carbohydrate Research*, 45(1), 275–282.
- Jones, V. J. (2006). The use of gauze: Will it ever change? *International Wound Journal*, 3(2), 79–88.
- Jones, V., Grey, J. E., & Harding, K. G. (2006). Wound dressings. *BMJ*, 332(7544), 777–780.
- Kalantari, K., Mostafavi, E., Afifi, A., Izadiyan, Z., Jahangirian, H., Rafiee-Moghaddam, R., & Webster, T. (2020). Wound dressings functionalized with silver nanoparticles: Promises and pitfalls. *Nanoscale*, 2268-2291.
- Kamat, P. V., Flumiani, M., & Hartland, G. V. (1998). Picosecond dynamics of silver nanoclusters. Photoejection of electrons and fragmentation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 102(17), 3123-3128.
- Kato, N., Sato, S., Yamanaka, A., Yamada, H., Fuwa, N., & Nomura, M. (1998). Silk protein, sericin, inhibits lipid peroxidation and tyrosinase activity. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*.
- Kavas, E., Terzioğlu, P., Meltem, T. A., Parın, F. N., Çiğdem, K. U., 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 Sciences*, 3(2), 121-129.
- Khalil, K. A., Fouad, H., Elsarnagawy, T., & Almajhdi, F. N. (2013). Preparation and characterization of electrospun PLGA/silver composite nanofibers for biomedical applications. *Int J Electrochem Sci*, 3483-3493.
- Kianfar, F., Ayensu, I., & Boateng, J. (2014). Development and physico-mechanical characterization of carrageenan and poloxamer-based lyophilized matrix as a potential buccal drug delivery system. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 361-369.

- Koh, L. D., Cheng, Y., Teng, C. P., Khin, Y. W., Loh, X. J., Tee, S. Y., & Han, M. Y. (2015). Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials. *Progress in Polymer Science*, 46, 86–110.
- Kommareddy, S. &. (2007). Biodistribution and pharmacokinetic analysis of long-circulating thiolated gelatin nanoparticles following systemic administration in breast cancer-bearing mice . *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(2), 397-407.
- Koosha, M., Aalipour, H., Sarraf Shirazi, M. J., Jebali, A., Chi, H., Hamed, S., & Moravvej, H. (2021). Physically Crosslinked Chitosan/PVA Hydrogels Containing Honey and Allantoin with Long-Term Biocompatibility for Skin Wound Repair: An In Vitro and In Vivo Study. *Journal of Functional Biomaterials*.
- Krishnan, P., Banas, D., Durai, R., Kabanov, D., Hosnedlova, B., Kepinska, M., . . . al., e. (2020). Silver Nanomaterials for Wound Dressing Applications. *Pharmaceutics*.
- Kumar, A., Rao, K. M., & Han, S. S. (2018). Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review. *Carbohydrate Polymers*, 180, 128–144.
- Kuwahara, R., Uchino, M., Ikeuchi, H., Bando, T., Sasaki, H., Yasuhara, M., . . . al., e. (2022). Effect of Changing surgical instruments before wound closure to prevent wound infection in lower GI surgery: A randomized controlled trial. *Dis. Colon Rectum*, 100-107.
- Lamboni, L., Gauthier, M., Yang, G., & Wang, Q. (2015). Silk sericin : A versatile material for tissue engineering and drug delivery . *Biotechnology Advances*, 33(8), 1855–1867.
- Lamboni, L., Gauthier, M., Yang, G., & Wang, Q. (2015). Silk sericin: a versatile material for tissue engineering and drug delivery. *Biotechnology Advances*, 33(8), 1855–1867.
- Las Heras, K., Igartua, M., Santos-Vizcaino, E., & Hernandez, R. (2020). Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *J. Control. Release*, 532-550.

- Lei, J., Sun, L., Li, P., Zhu, C., Lin, Z., Mackey, V., . . . ve He, Q. (2019). The wound dressings and their applications in wound healing and management. *Health Science Journal*, 13 (4), 1-8.
- Lei, Y., & Wu, H. (2019). Preparation and characterization of bioactive edible packaging films based on pomelo peel flours incorporating tea polyphenol. *Food Hydrocolloids*, 90:41-49.
- Leyva-Gómez, G., González-Torres, M., Alcalá-Alcalá, S., Bernal-Chávez, S., Morales-Morfin, J., González-Del Carmen, M., . . . al., e. (2021). Development of films from natural sources for infections during wound healing. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 96-100.
- Li, D., McCann, J. T., Xia, Y., & Marquez, M. (2006). Electrospinning: A simple and versatile technique for producing ceramic nanofibers and nanotubes. *Journal of the American Ceramic Society*, 89(6), 1861– 1869.
- Li, R., Liu, K., Huang, X., Li, D., Ding, J., Liu, B., & Chen, X. (2022). Bioactive Materials Promote Wound Healing through Modulation of Cell Behaviors. *Adv. Sci.* , 9.
- Lionelli, G. T., & Lawrence, W. (2003). Wound dressings. *Surgical Clinics of North America* , 83(3), 617–638.
- Liu, J. (2019). Effect of gallic acid grafted chitosan film packaging on the postharvest quality of white button mushroom (*Agaricus bisporus*). *Postharvest Biology and Technology*, 147:39-47.
- Lotus Medikal. (2022, Ağustos 22). <https://www.lotusmdc.com/aquagel-hidrojel,2,10329#.YwI1dv1BzIU> adresinden alındı
- Lozier, S. (1993). *Topical wound therapy. Surgical Complications and Wound Healing in the Small Animal Practice*. Philadelphia: Ed. PA Saunders.
- Ma, Q., Du, L., & Wang, L. (2017). Tara gum/polyvinyl alcohol-based colorimetric NH₃ indicator films incorporating curcumin for intelligent packaging. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 759-766.

- MacEwan, M. R., MacEwan, S., Kovacs, T. R., & Batts, J. (2017). What makes the optimal wound healing material? A review of current science and introduction of a synthetic nanofabricated wound care scaffold. *Cureus* , 9(10).
- MacNeil, S. (2007). Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature*, 445(7130), 874–880.
- Maillard, M., Huang, P., & Brus, L. (2003). Silver nanodisk growth by surface plasmon enhanced photoreduction of adsorbed [Ag⁺]. *Nano letters*, 3(11), 1611-1615.
- Mandal, B. B., Priya, A. S., & Kundu, S. C. (2009). Novel silk sericin/gelatin 3-D scaffolds and 2-D films: fabrication and characterization for potential tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*, 3007-3020.
- Marčetić, M., Božić, D., Milenković, M., Malešević, N., S., R., & Kovačević, N. (2013). Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory activity of young shoots of the smoke tree, *Cotinus coggygia* Scop. *Phytother Res.*, 27(11):1658-63.
- Martínez, D. C., Zuluaga, C. L., Restrepo-Osorio, A., & Álvarez-López, C. (2017). Characterization of sericin obtained from cocoons and silk yarns . *Procedia Engineering*, 377-383.
- Matić, S., Stanić, S., Bogojević, D., Vidaković, M., Grdović, N., Arambašić, J., . . . Mihailović, M. (2011). Extract of the plant *Cotinus coggygia* Scop.attenuates pyrogallol-induced hepatic oxidative stress in Wistar rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 89: 401–411.
- Matić, S., Stanić, S., Mihailović, M., & Bogojević, D. (2016). *Cotinus coggygia* Scop.: An overview of its chemical constituents, pharmacological and toxicological potential. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 452-461.
- Medikal Portalı*. (2022, Ağustos 22). <https://www.medikalportali.net/yatan-hasta-yarabakimi-ortusu-silikon-pu-kopuk-suprasorb-p-ozellikleri-ne-ise-yarar-nereden-nasil-satin-alinir-fiyatlari-satis-noktasi-kullanimi-uygulamasi/> adresinden alındı
- Merlin-Manton, E. (2017). Wound care: Selecting the right dressings. *Pract. Nurse*, 47, 28-32.

- Mihai, M., Dima, M., Dima, B., & Holban, A. (2019). Nanomaterials for wound healing and infection control. *Mater.*, 2176.
- Milani, J. M., & Golkar, A. (2019). Health Aspects of Novel Hydrocolloids . *Emerging Natural Hydrocolloids*, 601–622.
- Miner, C., & Dalton, N. (1953). Glycerine: An Overview. *Chem Soc Monogr*, 117(212), 1–27.
- Mir, M. A., Barakullah, A., Gulzar, A., Arshad, M., Fatima, S., & Asad, M. (2018). Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review . *Progress in Biomaterials*, 7(1), 1–21.
- Murray, D. G., & Luft, L. (1973). Low D.E. Corn Starch Hydrolysates: Multi-Functional Carbohydrates Aid in Food Formulation. *Food Technology*, 27, 32–40.
- Nagori, B. P., & R., S. (2011). Role of medicinal plants in wound healing. *Research Journal of Medicinal Plant*, vol. 5, no. 4, pp. 392–405.
- Nayak, S., & Kundu, S. C. (2014). Sericin–carboxymethyl cellulose porous matrices as cellular wound dressing materia. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 1928-1940.
- Nazmi, N. N., Isa, M. I., & Sarbon, N. M. (2017). Preparation and characterization of chicken skin gelatin/CMC composite film as compared to bovine gelatin film. *Food Bioscience*, 149-155.
- Negut, I., Grumezescu, V., & Grumezescu, A. (2018). Treatment strategies for infected wounds. *Molecules*.
- Neves, N. M., & Reis, R. L. (2016). *Biomaterials from nature for advanced devices and therapies*. John Wiley & Sons.
- Novaković, M., Vučković, I., Janačković, P., Soković, M., Filipović, A., V., T., & Milosavljević, S. (2007). Chemical composition, antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Cotinus coggygia* from Serbia. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(11), 1045-1051.
- Nowak, M., & Barańska-Rybak, W. (2021). Nanomaterials as a successor of antibiotics in antibiotic-resistant, biofilm infected wounds? *Antibiotics*, 10, 941.

- Nqakala, Z., Sibuyi, N., Fadaka, A., Meyer, M., Onani, M., & Madiehe, A. (2021). Advances in nanotechnology towards Development of silver nanoparticle-based wound-healing agents. *Int. J. Mol. Sci*, 22, 11272.
- Nunes, M. R., Castilho, M. D., de Lima Veeck, A. P., da Rosa, C. G., Noronha, C. M., Maciel, M. V., & Barreto, P. M. (2018). Antioxidant and antimicrobial methylcellulose films containing Lippia alba extract and silver nanoparticles. *Carbohydrate polymers*, 37-43.
- Okimya. (2022, Ağustos 22). [https://okimya.com.tr/yaglayicilar/gliserin/ adresinden alındı](https://okimya.com.tr/yaglayicilar/gliserin/adresinden-alindi)
- Okur, M., Karantas, I., Senyigit, Z., Üstündag Okur, N., & Siafaka, P. (2020). Recent trends on wound management: New therapeutic choices based on polymeric carriers. *Asian J. Pharm. Sci.*, 661-684.
- Olsson, M., Järbrink, K., Divakar, U., Bajpai, R., Upton, Z., Schmidtchen, A., & Car, J. (2019). The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen*, 114-125.
- Oren-Shamir, M., & Levi-Nissim, A. (1997). Temperature effects on the leaf pigmentation of *Cotinus coggygria* ‘Royal Purple’. *Journal of Horticultural Science*, 72(3):425-432.
- Pagliaro, M., & Rossi, M. (2008). The Future of Glycerol. *RSC Green Chemistry Book Series*. içinde
- Pal, K., Banthia, A. K., & Majumdar, D. K. (2007). Preparation and characterization of polyvinyl alcohol-gelatin hydrogel membranes for biomedical applications. *Aaps Pharmscitech*, E142-E146.
- Pangli, H., Vatanpour, S., Hortamani, S., Jalili, R., & Ghahary, A. (2021). Incorporation of silver nanoparticles in hydrogel matrices for controlling wound infection. *J. Burn Care Res.*, 785-793.
- Papoutsis, K., Vuong, Q. V., Pristijono, P., Golding, J. B., Bowyer, M. C., Scarlett, C. J., & Stathopoulos, C. E. (2016). Enhancing the total phenolic content and

antioxidants of lemon pomace aqueous extracts by applying UV-C irradiation to the dried powder. *Foods*.

Peles, Z., & Zilberman, M. (2012). Novel soy protein wound dressings with controlled antibiotic release: mechanical and physical properties. *Acta biomaterialia*, 209-217.

Pereira, R., Carvalho, A., Vaz, D. C., Gil, M. H., Mendes, A., & Bártolo, P. (2013). Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications. *International journal of biological macromolecules*, 221-230.

Pérez-Rigueiro, J., Elices, M., Llorca, J., & Viney, C. (2001). Tensile properties of silkworm silk obtained by forced silking. *Journal of Applied Polymer Science*, 82(8), 1928–1935.

Petri, D. F. (2015). Xanthan gum: A versatile biopolymer for biomedical and technological applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(23).

PlantNet. (2022, Ağustos 22). <https://identify.plantnet.org/tr/the-plant-list/species/Cotinus%20coggygria%20Scop./data adresinden alındı>

Proksch, E., Brandner, J., & Jensen, J. (2008). The skin: An indispensable barrier. *Exp. Dermatol*, 1063-1072.

Quinten, T., De Beer, T., Onofre, F. O., Mendez-Montevalvo, G., Wang, Y. J., Remon, J. P., & Vervaet, C. (2011). Sustained-release and swelling characteristics of xanthan gum/ethylcellulose-based injection moulded matrix tablets: in vitro and in vivo evaluation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100(7), 2858-2870.

Raina, R., Parwez, S., P., V., & Pankaj, N. (2008). Medicinal plants and their role in wound healing. *Online Veterinary J*, vol. 3, no. 1, p. 21.

Renu, S., Shivashangari, K. S., & Ravikumar, V. (2020). Incorporated plant extract fabricated silver/poly-D, l-lactide-co-glycolide nanocomposites for antimicrobial based wound healing. *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*.

Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R., & Ramakrishna, S. (2019). Wound dressings: Current advances and future directions. *J. Appl. Polym. Sci*.

- Rezvanian, M., Ahmad, N., Amin, M. C., & Ng, S. F. (2017). Optimization, characterization, and in vitro assessment of alginate-pectin ionic cross-linked hydrogel film for wound dressing applications. *International journal of biological macromolecules*, 97, 131-140.
- Rhim, J. W. (2004). Physical and mechanical properties of water resistant sodium alginate films. *LWT-Food science and technology*, 323-330.
- Roppolo, I., Doriguzzi Bozzo, A., Castellino, M., Chiappone, A., Perrone, D., Bejtka, K., . . . Chiolerio, A. (2016). Dual step irradiation process for in situ generation and patterning of silver nanoparticles in a photocured film. *RSC Advances*, 6, 14832–14843.
- Saghazadeh, S., Rinoldi, C., Schot, M., Kashaf, S., Sharifi, F., Jalilian, E., . . . al., e. (2018). Drug delivery systems and materials for wound healing applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 138-166.
- Saleh, K., & Sönnergren, H. H. (2016). Control and treatment of infected wounds. *Wound Healing Biomaterials* (s. Vol. 2, pp. 107–115). içinde
- Samsi, M. S., Kamari, A., Din, S. M., & Lazar, G. (2019). Synthesis, characterization and application of gelatin–carboxymethyl cellulose blend films for preservation of cherry tomatoes and grapes. *Journal of food science and technology*, 3099-3108.
- Samsi, M. S., Kamari, A., Din, S. M., & Lazar, G. (2019). Synthesis, characterization and application of gelatin–carboxymethyl cellulose blend films for preservation of cherry tomatoes and grapes. *Journal of food science and technology*, 56(6), 3099-3108.
- Sánchez-López, E., Gomes, D., Esteruelas, G., Bonilla, L., Lopez-Machado, A., Galindo, R., . . . Camins, A. (2020). Metal-Based nanoparticles as antimicrobial agents: An overview. *Nanomater.* , 292.
- Savencu, I., Iurian, S., Porfire, A., Bogdan, C., & Tomut, ă. I. (2021). Review of advances in polymeric wound dressing films. *React. Funct. Polym.*, 168.
- Savencu, I., Iurian, S., Porfire, A., Bogdan, C., & Tomută, I. (2021). Review of advances in polymeric wound dressing films. *React. Funct. Polym.*

- Savikin, K., Zdunic, G., Jankovic, T., Stanojkovic, T., Juranic, Z., & Menkovic, N. (2009). In vitro cytotoxic and antioxidative activity of *Cornus mas* and *Cotinus coggygria*. *Nat Prod Res.*, 23(18):1731-9.
- Scialò, F., Fernández-Ayala, D. J., & Sanz, A. (2017). Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: potential roles in health and disease. *Frontiers in physiology*.
- Sepeur, S. (2008). *Nanotechnology: technical basics and applications*. Vincentz Network GmbH & Co KG.
- Serafini, M. R. (2014). Recent patents on medicinal plants/natural products as a therapeutic approach to wounds and burns healing. *Recent Pat Biotechnol*, vol. 8, pp. 231–239.
- Shahabi-Ghahfarrokhi, I., Goudarzi, V., & Babaei-Ghazvini, A. (2019). Production of starch based biopolymer by green photochemical reaction at different UV region as a food packaging material: Physicochemical characterization. *International journal of biological macromolecules*, 201-209.
- Sharma, V. K., Yngard, R. A., & Lin, Y. (2009). Sharma, V. K., Yngard, R. A., & Lin, Y. (). Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. *Advances in colloid and interface science*, 145(1-2), 83-96.
- Shen, Y., Johnson, M. A., & Martin, D. C. (1998). Microstructural characterization of *Bombyx mori* silk fibers. *Macromolecules*, 31(25), 8857–8864.
- Shi, C., Wang, C., Liu, H., Li, Q., Li, R., Zhang, Y., . . . Wang, J. (2020). Selection of appropriate wound dressing for various wounds. *Front. Bioeng. Biotechnol.* , 8, 182.
- Shi, G., Chen, W., Zhang, Y., Dai, X., Zhang, X., & Wu, Z. (2019). An Antifouling hydrogel contained silver nanoparticles for modulating therapeutic immune response in chronic wound healing. *Langmuir*, 1837-1845.
- Shojaee-Aliabadi, S., Hosseini, H., Mohammadifar, M. A., Mohammadi, A., Ghasemlou, M., Ojagh, S. M., & Khaksar, R. (2013). Characterization of antioxidant-

- antimicrobial κ -carrageenan films containing *Satureja hortensis* essential oil. *International journal of biological macromolecules*, 52, 116-124.
- Siemann, U. (2005). Solvent cast technology - a versatile tool for thin film production. *Progress in Colloid and Polymer Science*, 130, 1-14.
- Singer, A. J. (1999). Cutaneous Wound Healing. *New England Journal of Medicine*, 341 (10): 738-46.
- Sinohara, H., Asano, Y., & Fukui, A. (1971). Glycopeptides from silk fibroin of *Bombyx mori*. *BBA - General Subjects*, 237(2), 273-279.
- Sittikijyothin, W., Torres, D., & Gonçalves, M. P. (2005). Modelling the rheological behaviour of galactomannan aqueous solutions. *Carbohydrate Polymers*, 59(3), 339-350.
- Skórkowska Telichowska, K., Czemplik, M., Kulma, A., & Szopa, J. (2013). The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(4), 117-126.
- Sood, A., Granick, M. S., & Tomaselli, N. L. (2014). Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data. *Advances in Wound Care*, 3(8), 511-529.
- Sowunmi, A., Orodu, O., Efeovbokhan, V., & Ogundare, S. (2020). Comparative dataset on the characterization of natural polymers and nanocomposites for enhanced oil recovery. *Data in Brief*.
- Speight, J. (2002). *Chemical Process and Design Handbook*. McGraw-Hill Companies.
- Stashak, T. S., Farstvedt, E., & Othick, A. (2004). Update on Wound Dressings: Indications and Best Use. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 3 (2): 148-63.
- Stokke, B. T., & Christensen, B. E. (1996). Release of disordered xanthan oligomers upon partial acid hydrolysis of double-stranded xanthan. *Food Hydrocolloids*, 10(1), 83-89.
- Stubbe, B. M., Hoeksema, H., Monstrey, S., & Dubruel, P. (2021). Photo-Crosslinked Gelatin-Based Hydrogel Films to Support Wound Healing. *Macromolecular Bioscience*, 21(12), 210024.

- Subramanian, K., & Vijayakumar, V. (2013). Evaluation of isophorone diisocyanate crosslinked gelatin as a carrier for controlled delivery of drugs. *Polymer bulletin*, 733-753.
- Surjadinata, B. B., Jacobo-Velázquez, D. A., & Cisneros-Zevallos, L. (2017). UVA, UVB and UVC light enhances the biosynthesis of phenolic antioxidants in fresh-cut carrot through a synergistic effect with wounding. *Molecules*.
- Sytu, M. R., & Camacho, D. H. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles (AgNPs) from *Lenzites betulina* and the potential synergistic effect of AgNP and capping biomolecules in enhancing antioxidant activity. *BioNanoScience*, 835-844.
- Takasu, Y., Yamada, H., & Tsubouchi, K. (2002). Extraction and chromatographic analysis of cocoon sericin of the silkworm, *Bombyx mori*. *Journal of Insect Biotechnology and Sericology*, 71(3), 151–156.
- Tamura, K., Ike, O., Hitomi, S., Isobe, J., Shimizu, Y., & Nambu, M. (1986). A new hydrogel and its medical application. *ASAIO Journal*, 32(1), 605-608.
- Tan, H. W., Abdul Aziz, A. R., & Aroua, M. K. (2013). Glycerol production and its applications as a raw material: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 27, 118–127.
- Tenorová, K., Masteiková, R., Pavloková, S., Kostelanská, K., Bernatoniienė, J., & Vetchý, D. (2022). Formulation and Evaluation of Novel Film Wound Dressing Based on Collagen/Microfibrillated Carboxymethylcellulose Blend. *Pharmaceutics*, 14(4), 782.
- Thakur, R. R., Rathore, D. S., & Narwal, S. (2012). Orally disintegrating preparations: recent advancement in formulation and technology. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2(3), 87–96.
- Thakur, R., Jain, N., Pathak, R., & Sandhu, S. S. (2011). Practices in wound healing studies of plants. *Evidence-based Complement. Altern. Med*, vol. 2011.
- Tsou, Y. H., Khoneisser, J., Huang, P. C., & Xu, X. (2016). Hydrogel as a bioactive material to regulate stem cell fate. *Bioactive materials*, 1(1), 39-55.

- Udayakumar, G., Muthusamy, S., Selvaganesh, B., Sivarajasekar, N., Rambabu, K., Banat, F., . . . Show, P. (2021). Biopolymers and composites: Properties, characterization and their applications in food, medical and pharmaceutical industries. *J. Environ. Chem. Eng*, 9.
- Ustun Ozgur, M., Ortadogulu, E., & Erdemir, B. (2021). Greener Approach to Synthesis of Steady Nano-sized Gold with the Aqueous Concentrate of *Cotinus Coggygria* Scop. Leaves. *Gazi University Journal of Science*.
- Vaithanomsat, P., & Kitpreechavanich, V. (2008). Sericin separation from silk degumming wastewater. 59, 129–133.
- Varaprasad, K., Vimala, K., Ravindra, S., Narayana Reddy, N., Venkata Subba Reddy, G., & Mohana Raju, K. (2011). Fabrication of silver nanocomposite films impregnated with curcumin for superior antibacterial applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1863-1872.
- Vargas, C. G., Costa, T. M., Oliveira Rios, A., & Flôres, S. H. (2017). Comparative study on the properties of films based on red rice (*Oryza glaberrima*) flour and starch. *Food Hydrocolloids*, 96-106.
- Vargas, E. T., do Vale Baracho, N., De Brito, J., & De Queiroz, A. J. (2010). Hyperbranched polyglycerol electrospun nanofibers for wound dressing applications. 1069-1078.
- Veiga, I. G., & Moraes, Â. M. (2012). Study of the swelling and stability properties of chitosan-xanthan membranes. *Journal of Applied Polymer Science*, 124(S1), E154–E160.
- Velnar, T. T. (2009). The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms . *Journal of International Medical Research*, 37(5): 1528–42.
- Vepari, C., & Kaplan, D. L. (2007). Silk as a biomaterial. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 32(8–9), 991–1007.
- Verma, N., Pramanik, K., Singh, A. K., & Biswas, A. (2022). Design of magnesium oxide nanoparticle incorporated carboxy methyl cellulose/poly vinyl alcohol composite

- film with novel composition for skin tissue engineering. *Materials Technology*, 706.
- Waldron, D. R. (1993). Management of superficial skin wounds. *Textbook of small animal surgery* (s. 269). içinde
- Wang, Y., Cai, R., Tao, G., Wang, P., Zuo, H., Zhao, P., & He, H. (2018). A novel AgNPs/sericin/agar film with enhanced mechanical property and antibacterial capability. *Molecules*.
- Weller, C., & Sussman, G. (2006). Wound Dressings Update. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 36(4), 318–324.
- Wu, Y., Ding, W., & He, Q. (2018). The gelation properties of tara gum blended with κ -carrageenan or xanthan. *Food Hydrocolloids*, 77, 764–771.
- Wu, Y., Li, W., Cui, W., Eskin, N. A., & Goff, H. D. (2012). A molecular modeling approach to understand conformation–functionality relationships of galactomannans with different mannose/galactose ratios. *Food Hydrocolloids*, 26(2), 359–364.
- Wüstenberg, T. (2014). *Cellulose and cellulose derivatives in the food industry: fundamentals and applications*. John Wiley & Sons.
- Yazdanpanah, L., Nasiri, M., & Adarvishi, S. (2015). Literature review on the management of diabetic foot ulcer WJD 5 th Anniversary Special Issues (4): Diabetes-related complications . *World Journal of Diabetes*, 6(1), 37.
- Yuan, Y. G., Zhang, S., Hwang, J. Y., & Kong, I. K. (2018). Silver nanoparticles potentiates cytotoxicity and apoptotic potential of camptothecin in human cervical cancer cells . *Oxidative Med. Cell. Longevity*,.
- Yürekli, A. (2019). Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu. *Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*, 1-12.
- Zehra, G. Ü., Yiğitoğlu, M., & Vargel, İ. (2019). İpek Serisin ve Potansiyel Uygulama Alanları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 450-459.
- Zhang, H., & Grinstaff, M. W. (2014). Recent advances in glycerol polymers : chemistry and biomedical applications. 35(22), 1906–1924.

- Zhang, Y. Q. (2002). Applications of natural silk protein sericin in biomaterials. *Biotechnology Advances*, 20(2), 91–100.
- Zhao, R. Z., Jiang, S., Zhang, L., & Yu, Z. B. (2019). Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *International journal of molecular medicine*, 3-15.
- Zhao, R., Liang, H., Clarke, E., Jackson, C., & Xue, M. (2016). Inflammation in chronic wounds. *Int. J. Mol. Sci.*
- Zhou, C. H., Shen, Z. F., Liu, L. H., & Liu, S. M. (2011). Preparation and functionality of clay-containing films. *Journal of Materials Chemistry*, 21(39), 15132-15153.
- Zhou, Y., Gao, B., Zimmerman, A. R., Fang, J., Sun, Y., & Cao, X. (2013). Sorption of heavy metals on chitosan-modified biochars and its biological effects. *Chemical Engineering Journal*, 231, 512–518.

EKLER

EK-1 Toplam Fenolik Madde Analizi

EK-1.1. Toplam Fenolik prosedürü

- %10 (v/v suda) Folin-Ciocalteu reaktifi
- %20 (a/h suda) Sodyum karbonat [Na_2CO_3]

Kullanımından hemen önce çözeltilerin hazırlanması tavsiye edilir.

1. Deney tüplerine; 0,1 ml numune, 0,5 ml Folin çözeltilisinden, 1,5 ml Sodyum karbonat çözeltilisinden alınır. 2 saat karanlık ortamda bekletilir.

2. 750 nm dalga boyunda absorbans değerleri okunur.

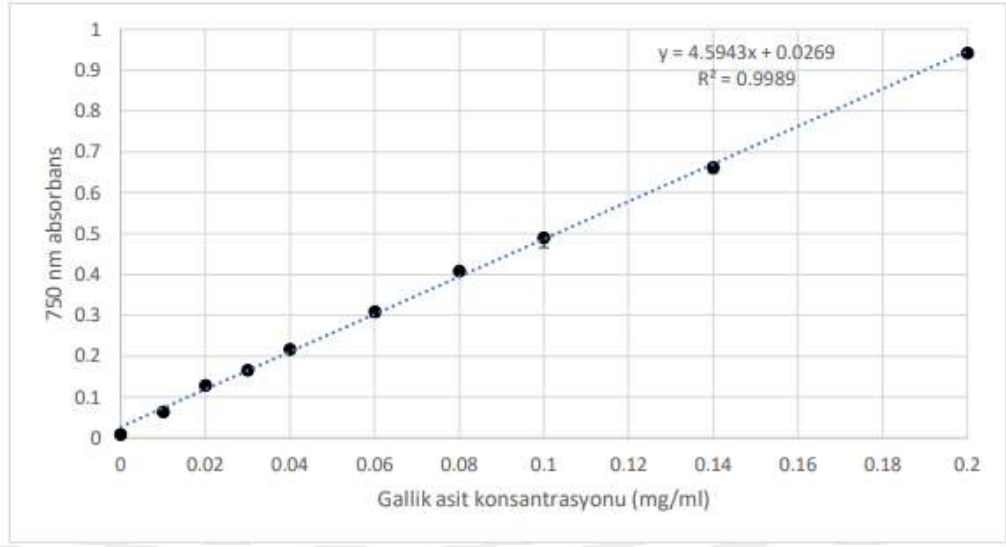
EK-1.2. Gallik asit standardının hazırlanması

200 µg/ml stok (gallik asit+ saf su) solüsyonu hazırlanır, tabloya göre saf su ile seyreltmeler yapıldıktan sonra 750 nm dalga boyunda önce havaya karşı sonra saf su karşı referans alınarak absorbans değerleri okunur.

Tablo E.1.1. Gallik asit standardının hazırlanması

Gallik asit (mg/mL)	Gallik asit solüsyonu (µL)	Saf su (µL)	750 nm absorbans
0	0	1000	0,009±0,004
0,01	50	950	0,064±0,004
0,02	100	900	0,13±0,004
0,03	150	850	0,165±0,005
0,04	200	800	0,216±0,002
0,06	300	700	0,308±0,013
0,08	400	600	0,408±0,009
0,1	500	500	0,489±0,023
0,14	700	300	0,66±0,014
0,2	1000	0	0,941±0,005

EK-1.3. Gallik asit standart eğrisi



Şekil E.1.1. Gallik asit standart eğrisi

EK-2 Protein Salınımı Analizi

EK-2.1. Bradford reaktifinin bileşimi

- 0,5 g Coomassie Brilliant Blue G-250
- 250 ml %95 etanol
- 500 ml %85 (a/h) fosforik asit

Kullanımından 1 gün önce 1 litreye seyreltme yapılır.

Hazırlanan reaktif, buz dolabında kahverengi kapalı cam şişe içerisinde saklanır.

EK-2.2. Bradford reaktifinin prosedürü

1. Deney tüplerine 0,2 ml numune, 0,3 ml saf su ve 1 ml Bradford reaktifin eklenir.
2. 10 dak karanlıkta bekletilir.
3. 575 nm dalga boyunda önce havaya karşı sonra saf su+ Bradford karışımına karşı referans alınarak absorbans değerleri okunur.

EK-2.3. Bradford standardının hazırlanması

50 µg/ml stok (sığır serum albümin + saf su) solüsyonu hazırlanır, tabloya göre saf su ile seyreltmeler yapıldıktan sonra 595 nm dalga boyunda önce havaya karşı sonra saf su+ Bradford karışımına karşı referans alınarak absorbans değerleri okunur.

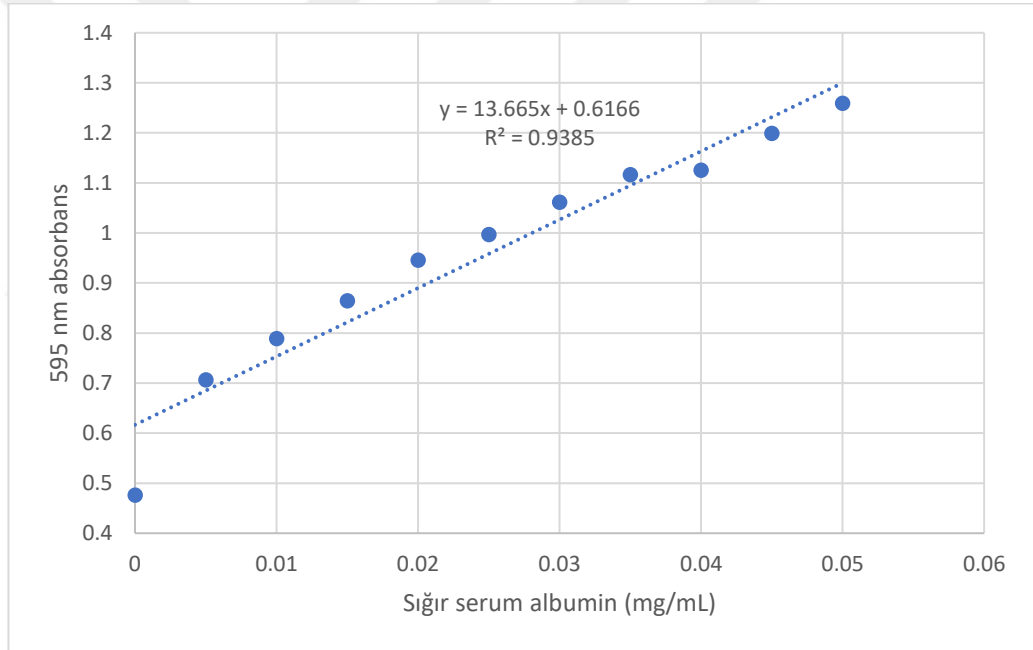
Tablo E.2.1. *Bradford standardının hazırlanması*

Sığır serum albümin (mg/mL)	Sığır serum albümin solüsyon (µL)	Tampon çözeltisi pH 7,4 (µL)	Bradford (mL)	595 nm Absorbans
0	0	500	1	0,4763±0,0275
0,005	50	450	1	0,7063±0,0075
0,01	100	400	1	0,789±0,0167
0,015	150	350	1	0,8647±0,0306
0,02	200	300	1	0,9453±0,0316

Tablo E.2.1. (Devam) *Bradford standardının hazırlanması*

0,025	250	250	1	0,9967±0,0168
0,03	300	200	1	1,0617±0,0225
0,035	350	150	1	1,1167±0,01061
0,04	400	100	1	1,1257±0,0050
0,045	450	50	1	1,199±0,0526
0,05	500	0	1	1,2593±0,0582

EK-2.4. Bradford yöntemi için sığır albümin standart eğrisi



Şekil E.2.1. *Bradford yöntemi için sığır albumin standart eğrisi*

ÖZGEÇMİŞ

ORCID NO: 0000-0002-8693-3703

Adı Soyadı: Merve KALAYCI

Eğitim Bilgileri

- 2008-2012: Trabzon Arsin Anadolu Lisesi
- 2013-2018: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü
- 2019-2022: Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Proses ve Reaktör Tasarımı Bilim Dalı

Yayınları ve Bilimsel Faaliyetler

Bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

- Kalaycı M., Yılmaz N., Kosku Perkgöz N., Biran Ay S., “Effect of Different Green Synthesis Methods on Antimicrobial Efficacy of Metallic Nanoparticles”, 1st International Conference on Experimental Sciences and Biotechnology, Muğla, Türkiye, Eylül 8-10, 2021, Abstract Book, s. 56. ISBN: 978-605-74044-0-4.
- Kalaycı M., Yılmaz N., Kosku Perkgöz N., Biran Ay S., “Photocatalytic and HeatInduced Biological Synthesis of Silver Nanoparticles and Their Catalytic and Antimicrobial Properties”, International Symposium on Engineering, Natural and Social Sciences (ISENS 2021), Batman, Türkiye, Kasım 25-28, 2021, Proceedings Book, s. 127-134.
- Kalaycı M., Biran Ay S., “Doğal Polimerlerden Gümüş Nanopartikül Katkılı Tedavi Edici Medikal Filmler”, ESTEKFEST-2022, Eskişehir, Mayıs 2022. (Poster Sunumu)

- Kesim M., Yılmaz N., Kalaycı M., Biran Ay S., “Gıdalar İçin Yenilebilir Akıllı Paketleme Malzemesi”, ESTEKFEST-2022, Eskişehir, Mayıs 2022. (Poster Sunumu)

Burslar

- TÜBİTAK 2210-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurtiçi Yüksek Lisans Burs Programı

