



T.C.
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**BİYOSENTEZLENMİŞ Ag-Fe NANOPARÇACIK KATKILI
KİTOSAN/JELATİN NANOLİFLİ İSKELELERİNİN ELEKTROEĞİRME
TEKNİĞİ İLE ÜRETİMİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Nour Alhuda ASAD

YÜKSEK LİSANS

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Temmuz-2024
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Nour Alhuda ASAD tarafından hazırlanan “BİYOSENTEZLENMİŞ Ag-Fe NANOPARÇACIK KATKILI KİTOSAN/JELATİN NANOLİFLİ İSKELELERİNİN ELEKTROEĞİRME TEKNİĞİ İLE ÜRETİMİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması 02.07.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü kimya mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof.Dr.Ziya Erdem KOÇ

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Fatma SARIİPEK

Üye

Prof.Dr.İlkay ÖZAYTEKİN

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mevlüt Uyan
Enstitü Müdürü

Bu tez çalışması Konya Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından 241016017 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Nour Alhuda ASAD

Tarih:31.05.2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

BİYOSENTEZLENMİŞ Ag-Fe NANOPARÇACIK KATKILI KİTOSAN/JELATİN NANOLİFLİ İSKELELERİNİN ELEKTROEĞİRME TEKNİĞİ İLE ÜRETİMİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Nour Alhuda ASAD

Konya Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Ü. Fatma SARIİPEK

2024, 91 Sayfa

Jüri
Dr. Öğr. Ü. Fatma SARIİPEK
Prof.Dr.Ziya Erdem KOÇ
Prof.Dr.İlkay ÖZAYTEKİN

Küresel dünyada ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu yara veya cihaz enfeksiyonları, tıpta morbidite ve mortalite oranlarını artırmasının yanı sıra sağlık sistemi üzerinde de büyük bir mali yük oluşturan ciddi bir sorundur. Antimikrobiyal üç boyutlu nanolifli iskeleler enfeksiyon riskini azaltmak için yara pansumanı olarak yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Bu çalışmada, sarı kantaron yaprağı (*H. Perforatum* L.) özütü ile yeşil sentezlenmiş bimetalik gümüş-demir nanoparçacıkları (Ag-FeNPs) içeren biyopolimerik nanolifli yapı iskeleleri, yara iyileşme tedavisinde antimikrobiyal materyaller olarak değerlendirildi. İlk olarak bimetalik nanoparçacıkları *H. Perforatum* L. özütü kullanılarak oda sıcaklığında sentezlendi ve sentezlenen nanoparçacıklar daha sonra çeşitli analitik yöntemler kullanılarak analiz edildi. Mikroyapısal analiz, küresel bir şekle ve ortalama 60.98 ± 18.09 nm boyuta sahip olan biyojenik nanoparçacıkların, CTS/GEL nanoliflerine eşit şekilde sabitlendiğini ortaya çıkardı. Daha sonra, çeşitli bileşim oranlarına sahip Ag-FeNPs, ıslanabilme, termal ve antibakteriyel özelliklerini geliştirmek için CTS/GEL matrisine dahil edildi ve elektroegirme tekniği ile GEL/CTS/Ag-Fe nanolifli iskele örnekleri başarılı bir şekilde üretildi. Nano lifli yapı iskeleleri FT-IR, FE-SEM, TGA analizi ve su temas açısı ölçümü ile karakterize edildi. GEL matrisine CTS ve Ag-FeNPs'ın eklenmesi lif çapında düşüşe (171.47 ± 55.96 nm) neden oldu. Ag-FeNP katkılı nanolifli örnekler artan Ag içeriği daha yüksek hidrofilisite (GEL/CTS/Ag-FeNP(2:1) için 60.72° 'lik WCA değeri) sergiledi. Ayrıca Ag-FeNP ve CTS/GEL/Ag-FeNP numunelerinde *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite gerçekleştirildi. Sentezlenen Ag-FeNPs her iki mikroorganizmaya, özellikle *E. Coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite gösterdi. GEL/CTS/Ag-Fe nanolifleri içerisinde en yüksek Ag bileşimine sahip Ag-FeNP örnekleri ile yüklü nanolifli iskele örneği bakteri kolonisi oluşumunda önemli bir azalma sergiledi. Sonuçlar, CTS/GEL/Ag-FeNP nano lifli yapı iskelelerinin, yara iyileşmesi gibi biyomedikal uygulamalar için umut verici bir malzeme olabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel Aktivite, Biyojenik Gümüş-Demir Nanoparçacığı, Biyopolimerik Nanolifli İskeleler, Jelatin, Kitosan, Elektroegirme.

ABSTRACT

MS/PhD THESIS

PRODUCTION OF CHITOSAN/GELATIN NANOFIBROUS SCAFFOLDS INCORPORATED WITH BIOSYNTHESIZED Ag-Fe NANOPARTICLES BY ELECTROSPINNING AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

Nour Alhuda ASAD

Konya Technical University
Institute of Graduate Studies
Department of Chemical Engineering

Advisor: Asst. Prof. Dr. Fatma SARIİPEK

2024, 91 Pages

Jury

Asst. Prof. Dr. Fatma SARIİPEK

Prof.Dr.Ziya Erdem KOÇ

Prof.Dr.İlkay ÖZAYTEKİN

In the global world, wound or device infections caused by drug-resistant microorganisms are a serious problem that not only increases morbidity and mortality rates in medicine, but also creates a large financial burden on the healthcare system. Antimicrobial three-dimensional nanofibrous scaffolds have been widely applied as wound dressings to reduce the risk of infection. In this study, biopolymeric nanofibrous scaffolds containing bimetallic silver-iron nanoparticles (Ag-FeNPs) synthesized in green with *H. Perforatum* leaf extract were evaluated as antimicrobial materials in wound healing treatment. First, bimetallic nanoparticles were synthesized at room temperature using *H. Perforatum* leaf extract, and the synthesized nanoparticles were then analyzed using various analytical methods. Microstructural analysis revealed that biogenic nanoparticles with a spherical shape and an average size of 60.98 ± 18.09 nm were uniformly anchored to CTS/GEL nanofibers. Then, Ag-FeNPs with various composition ratios were incorporated into the CTS/GEL matrix to improve its wettability, thermal and antibacterial properties. The nanofibrous scaffolds were characterized by FT-IR, FE-SEM, TGA analysis and water contact angle measurement. Overall, the addition of CTS and Ag-FeNPs to the GEL matrix resulted in a decrease in fiber diameter (171.47 ± 55.96 nm). Ag-FeNP added nanofibrous samples exhibited higher hydrophilicity (WCA value of 60.72° for GEL/CTS/Ag-FeNP(2:1)) with increasing Ag content. Additionally, antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* was performed on Ag-FeNPs and CTS/GEL/Ag-FeNP samples. The synthesized Ag-FeNPs showed antibacterial activity against both microorganisms, especially *E. coli*. The nanofibrous scaffold sample loaded with Ag-FeNP samples with the highest Ag composition resulted in a significant reduction in bacterial colony formation. The results showed that CTS/GEL/Ag-FeNP nanofibrous scaffolds could be a promising material for biomedical applications such as wound healing.

Anahtar Kelimeler: Antibacterial Activity, Biogenic Silver-Iron Nanoparticle, Biopolymeric Nanofibrous Scaffolds, Electrospinning, Chitosan, Gelatin

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında büyük emeği geçen, değerli bilgi ve tecrübeleri ile çalışmanın gidişatına yön veren, desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgmeden anlayışla yol gösteren, Sayın danışman hocam Dr. Öğr. Ü. Fatma SARIİPEK'e,

Tez kapsamında sentezlenen malzemelerin antibakteriyel testlerinin gerçekleşmesi için NEÜ Fen Fakültesi/Biyoteknoloji Bölümünde her türlü laboratuvar imkânlarını sunan Sayın yardımcı danışman hocam Doç. Dr. Fatih ERCİ'e,

Tez kapsamında gerçekleştirilecek nanolifli malzemelerin üretimi için KTU/Doğa Bilimleri ve Mühendislik Fakültesi/Kimya Mühendisliği Bölümünde her türlü laboratuvar imkanlarını sunan Sayın hocam Prof. Dr. İlkay ÖZAYTEKİN'e,

Gerekli araştırma altyapısını sağlayan Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Geliştirme ve Araştırma Merkezine ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne,

Finansal desteklerinden dolayı Konya Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü'ne ve

Beni hayatım boyunca maddi ve manevi destekleyen, eğitimimin devamı için her türlü fedakârlığı yapan ve desteklerine ömrüm boyunca ihtiyaç duyacağım aileme en içten teşekkürlerimi sunmaktan mutluluk duyuyorum

Nour Alhuda ASAD
KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
1.1.Nanoteknoloji.....	5
1.1.1.Yara Örtü Uygulamaları İçin Antibakteriyel Nanomalzemeler	7
1.2. Nanoparçacıklar ve Üretim Yöntemleri	8
1.2.1.Yeşil sentez	11
1.2.2.Gümüş Nanoparçacıklar.....	15
1.2.3.Demir Nanoparçacıklar	18
1.2.4.Bimetalik Nanoparçacıklar	19
1.2.5.Hypericum perforatum (Sarı Kantaron).....	22
1.3.Nanolifler ve Üretim Yöntemleri	24
1.3.1. Elektroegirme Yöntemi İle Nanolif Üretimi	25
1.3.2. Elektroegirme Yöntemini Etkileyen Proses Parametreleri	26
1.3.2.1.Çözelti Parametreleri.....	26
1.3.2.2. Proses Parametreleri.....	29
1.3.2.3. Çevresel Parametreler	30
1.4.Yara Örtü Malzemeleri Olarak Kullanılan Biyopolimerler	30
1.4.1.Doğal Biyopolimerler	31
1.4.1.1.Kitosan	32
1.4.1.2.Jelatin	33
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	35
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	47
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	47
3.2. Bitki Ekstraktının Hazırlanması	49
3.3. Gümüş-Demir Bimetalik Nanoparçacıklarının Biyosentezi	49

3.4. Biyopolimerik Nanolifli İskelelerin Hazırlanması.....	52
3.5. Üretilen Nanolifli Örneklerin Çapraz Bağlanması.....	54
3.6. Yeşil Sentez Gümüş-Demir Nanoparçacıkların ve Hazırlanan Nanolifli Yapı İskelelerinin Karakterizasyonu	54
3.7. Hazırlanan Gümüş Nanoparçacıkların ve İskele Örneklerinin Antibakteriyel Aktivite Testleri	55
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	56
4.1. Biyojenik gümüş-demir nanoparçacıkların karakterizasyonu.....	56
4.1.1. UV-Vis Analiz Sonuçları	56
4.1.2. Çekirdek-kabuk Ag-Fe Bimetalik Nanoparçacık Oluşumunun Olası Mekanizması	57
4.1.3. FT-IR Analizi Sonuçları.....	59
4.1.4.XRD Analiz Sonuçları	60
4.1.5. HR-TEM Analizi Sonuçları	61
4.2. GEL/CTS/Ag-FeNP Biyonanolifli İskele Örneklerinin Karakterizasyonu .	62
4.2.1. Nanoliflerin Kimyasal Yapıları.....	62
4.2.2. Nanoliflerin Morfolojik Yapıları	65
4.2.3. Nanolifli İskele Yüzeylerinin Islanma Özellikleri	68
4.3. Antibakteriyel Test Sonuçları	70
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	76
6.KAYNAKLAR	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	:celcius
ml	:mikrolitre
µm	:mikrometre
Ag	: gümüş
C	: karbon
Cm	: santimetre
Fe	: demir
Gr	: gram
kV	: kilovolt
M	: molar
m/s	: metre/saniye
Mc	: McFarland
Mg	: miligram
ml	: mililitre
Mm	: milimetre
Nm	: nanometre
N	: azot
O	: oksijen
pH	: power of hydrogen (hidrojen gücü)
rpm	:revolutions per minute (dakikadaki devir sayısı)

Kısaltmalar

3D	:Üç Boyutlu
AgNO ₃	:Gümüş Nitrat
AgNP	:Gümüş nanoparçacık
AgNPs	:Gümüş nanoparçacıklar
CTS	:Kitosan
E. Coli	:Escherichia Coli
ECM	:Hücre dışı matris
FeNO ₃	:Demir Nitrat
FeNP	:Demir nanoparçacık
FeNPs	:Demir nanoparçacıklar
FTIR	:Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
FE-SEM	:Alan Emisyonlu taramalı elektron mikroskopu
HR-TEM	:Yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu
GEL	:Jelatin
PBS	:Fosfat tamponlu tuz çözeltisi
S. Aureus	:Staphylococcus Aureus
TGA	:Termogravimetrik analiz
UV-VIS	:Ultraviyole Görünür Spektroskopi
v/v	: Hacim Başına Hacim Oranı
w/v	: Hacim Başına Ağırlık Oranı
WCA	:Su temas açısı
XRD	: X Işını Kırınımı

1. GİRİŞ

İnsan vücudunun en büyük organı olarak bilinen cilt, yaklaşık 2 metrekare alanı kaplar ve epidermis, dermis ve deri altı doku olmak üzere üç farklı katmandan oluşur. Deri, mekanik hasara, dehidrasyona, ultraviyole radyasyona, aşırı sıcaklıklara ve mikrobiyal istilaya karşı koruyucu bir bariyer görevi görür. Ek olarak cilt, vücut ısısını, duyuşsal algısal süreçleri ve bağışıklık sistemini düzenlemeye yardımcı olur. Yara, derinin epidermal tabakasında meydana gelen herhangi bir hasar veya tahribat olarak tanımlanır. Bu hasar, kas, doku ve sinirlerde daha fazla hasara yol açarak normal fizyolojik fonksiyonların kesintiye uğramasına neden olabilir (Rezvani Ghomi et al., 2019). Cildin İyileşme süresine göre yaralar esas olarak akut yaralar ve kronik yaralar olarak ikiye ayrılır. Akut yaralar iyileşme eğilimindedir ve genellikle dört haftada iyileşirler. Kronik yaraların iyileşme süreci tahmin edilemez. Akut yaralarda enfeksiyon, inflamasyon ve sıvı kaybı gibi birçok faktörün iyileşme sürecini geciktirebildiği ve bu durumun kronik yaraların ortaya çıkmasına neden olabileceğini vurgulamak önemlidir. Bu nedenle yaralı derinin hızla yenilenmesi, kronik yaralara geçiş komplikasyonlarını sınırlar. Yara pansuman malzemeleri, yara bakımı yönetiminde kritik bir role sahiptir (Gurtner et al., 2008). İdeal bir yara pansuman malzemesi; nem kontrolü, gaz geçirgenliği, mekanik koruma, eksüdanın eliminasyonu, mikrobiyal istila ve enfeksiyona karşı koruma, biyouyumluluk, ağrıyı dindirme, kolay değiştirilebilirlik ve uygun fiyat gibi birçok özelliği içermelidir. Bugüne kadar yara bakımı yönetimi için çeşitli yara pansuman malzemeleri geliştirilmiştir (Homaieghar & Boccaccini, 2020). Bu malzemeler arasında filmler, köpükler, hidrojel ve süngerler bulunmaktadır. Son yıllarda ise elektroğirme nanolifler adında yeni bir yara pansuman malzemesi sınıfı geliştirilmektedir. Elektroğirme nanolifler, ideal bir yara pansuman malzemesinin gerektirdiği tüm özellikleri taşımaktadır. Bu yeni sınıfın geliştirilmesiyle birlikte, yara iyileşmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmektedir (Schreml et al., 2010). Elektroğirme nanolifler, çeşitli sentetik polimerlerden, doğal polimerlerden ve kompozit malzemelerden üretilmektedir. Ayrıca bu nanolifler antimikrobiyel maddeler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli aktif maddelerle kapsüllenebilirler. Bu sayede, yara iyileşmesini hızlandırmak ve enfeksiyon riskini azaltmak mümkün olmaktadır (Han & Ceilley, 2017 & Okur et al., 2020).

Yaranın türüne ve hastaya bağlı olarak çeşitli yara tedavileri uygulanır. Bu tedaviler genellikle yaranın temizlenmesi, antibiyotik kullanımı ve doğru pansuman

seçimi gibi temel adımları içerir. Derin yaralar veya tıbbi cihaz implantasyonu yapılan hastaların ameliyatlarından sonra, antibakteriyel kimyasalların etkili bir şekilde lokal olarak uygulanması oldukça önemlidir. Yüzeye yapışan hücreler büyüme faktörlerini serbest bırakabilir. Bu faktörler, cilt hücrelerinin fibrin açısından zengin bir geçici matrikse göç etmesine ve yara izi oluşmasına neden olur. Lokal olarak uygulanan polimerler, bu tür lokal yara iyileştirme aktivitelerine yardımcı olabilir (Homaeigohar & Elbahri, 2014). Ciddi kesikler tipik yara bakımı teknikleriyle tedavi edildiğinde yara izleri oluşabilir. Bu nedenle, doğal cildin yenilenme kapasitesini geri getiren alternatif tedaviler geliştirmek için önemli çabalar harcanmaktadır. İyileşmeyen yaraların iyileşmesini hızlandırmak için hücre tedavisi, büyüme faktörü aktarımı, gen aktarımı ve diğer teknikler kullanılmıştır (Chen & Ma, 2004). Nanoteknoloji, ilaç ve genlerin yarı ömrünü uzatma, biyoyararlanımlarını artırma, farmakokinetiklerini optimize etme ve doz frekanslarını azaltma potansiyeline sahiptir. Nano, mikro ve makro ölçekte ilaç dağıtım sistemleri kullanılarak bu hedeflere ulaşılabilir (Neghlani et al., 2011). Sadece hücre dışı dağıtım gerekliyse, mikropartikül aracılı dağıtım daha uzun süreli bir terapötik etkiye sahip olacaktır. Bu durumda salınım kinetiği, yüzey-hacim oranının azalması nedeniyle yavaşlayacaktır. Protein ve nükleik asit tedavileri ise hücre içi hedeflere ulaşmak için nanoparçacık aracılı taşımayı gerektirecektir. Nanoteknolojinin şu anda kullanılan tıbbi tedavileri, standart bakımı ve yara yönetimini geliştirmek için önemli bir potansiyele sahiptir. Nano ilaç dağıtım yöntemlerinin toksik olmadığı, ciltle tamamen uyumlu olduğu ve yara iyileşme sürecini aktive etmek ve hızlandırmak için faydalı bir nemli ortam oluşturduğu keşfedildi (Yuqing Liang, Baolin Guo , 2022).

Kronik cilt yaralarının görülme sıklığının artmasıyla birlikte, kronik cilt yaraları genellikle bakteriyel enfeksiyon, diyabet, bozulmuş hücre dışı matriks birikimi, artan proteaz kapasitesi vb. nedenlerle uzun süreli inflamasyonla karakterize edilir (Hamdan et al., 2017; Loesche et al., 2017). İlaça dirençli mikroorganizmaların dünya çapında hızla ortaya çıkması, insan sağlığına yönelik giderek daha ciddi bir küresel sağlık tehdidi oluşturmaktadır. Yara iyileşimindeki kusurlar sıklıkla kalıcı bakteriyel enfeksiyonlara neden olur ve bu da ciddi komplikasyonlara ve yara iyileşme sürecinde doku yenilenmesinin gecikmesine yol açar (Tonkin et al., 2021). Bulaşıcı hastalıkların alevlenmesi, dirençli bakterilerin ve hücre dışı matriks birikiminin teşvik edilmesine neden olur (Baker et al., 2017). Bu nedenle, nanoteknoloji tabanlı yara pansuman tedavileri, antibiyotiklere karşı etki yaparak kronik yara iyileşme sürecinin karmaşıklığını

modüle etme fırsatı sunar ve hücre dışı matrisin özelliklerini taklit eder (Worthington & Melander, 2013). Şu anda piyasada bulunan yara pansuman malzemeleri genellikle hidrojel, filmler, süngerler ve köpükler şeklinde bulunmaktadır. Son zamanlarda ortaya çıkan ve belirgin avantajlar sunan bir yara pansuman malzemeleri sınıfı, nanoliflerdir (Neghlani et al., 2011). Boyutları birkaç mikrondan yüzlerce nanometreye kadar değişen nanolar, hücre dışı matriksin yapısını taklit ederek yara yatağındaki hücrelerle etkileşimi kolaylaştırmak için geniş bir açık yüzey alanına ve nanoporoziteye sahip olabilirler (Abrigo et al., 2014). Nanolifler, çizim, şablon birleştirme veya faz ayırma gibi çeşitli yöntemlerle üretilir, ancak basitliği ve maliyet etkinliği nedeniyle elektrospinning en iyi teknoloji olarak kabul edilir (Ondarçuhu & Joachim, 1998; Whitesides & Grzybowski, 2002). Biyopolimerlere dayalı biyolif yara örtüleri de çeşitli antimikrobiyal maddeler katkılanabilmektedir. Antibiyotik dirençli bakterilerin artışıyla ilgili artan endişeler göz önüne alındığında, bu antibakteriyel nanolifli örtüler, ilaç dağıtımı için mevcut rakip nanolifli yapıların yerini alabilir. Bu bağlamda, nanoparçacıklar, makromoleküller (peptitler veya amino asitler), doğadan türetilen bileşikler (örneğin bitkiler), nanokompozitler, biyokompozitler ve karışımlar, antimikrobiyal maddenin türüne bağlı olarak bir araya getirilebilir (Liu et al., 2017; Rodríguez-Tobías et al., 2019).

Son yıllarda, jelatin ve kitosan gibi biyobozunur ve biyouyumlu doğal polimerler, tıp ve farmasötik alanlarda artan ilgi görmektedir. Bu iki polimerin birleştirilmesiyle üretilen jelatin-kitosan pansumanlar, yara iyileşmesini destekleyen ve enfeksiyonu önleyen yenilikçi bir pansuman malzemesi sağlamaktadır. Jelatin, doğal bir polimer olup yüksek su tutma kapasitesi ve mekanik dayanıma sahiptir. Hayvan kemiklerinden ve bağ dokusundan elde edilmektedir. Jelatin yapısı, yaranın nem dengesini korur, iyileşme sürecini hızlandırır ve ayrıca yara enfeksiyonu riskinin azaltılmasına da yardımcı olabilir. Kitosanın biyouyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilirliği, antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu ve yaranın oksijenle temasını artırarak iyileşmeyi hızlandığını göstermektedir. CTS ve GEL bazlı polimerler, özellikle yara pansuman malzemeleri olarak büyük ilgi görmektedir (Parthasarathy et al., 2020; Vijayakumar et al., 2019).

Ayrıca, yara enfeksiyonlarının mikrobiyal kolonizasyonu, iyileşme gecikmesinin veya başarısızlığının nedenlerinden biridir. Bu nedenle, bir yara ortamında mikroorganizmaların büyümesinin kontrol edilmesi, yara iyileşmesini teşvik eder (Kubera Sampath Kumar et al., 2021; Parani et al., 2016). Çoklu ilaca dirençli bakteri

sayısı endişe verici bir hızla artıyor, yani bakteriler doğal ve sentetik antibiyotiklerin tüm bilinen sınıflarına karşı direnç kazanıyorlar, bu da yeni terapötik alternatiflere acil bir ihtiyaç doğuruyor. Nanotıp araçları, özellikle nanoparçacıklar, yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi için umut verici bir yaklaşım oluşturur. Mevcut nanoparçacıklar arasında, gümüş nanoparçacıkları hem gümüş iyonlarının geniş spektrumlu antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri hem de nanoparçacıkların geliştirilmiş özellikleri için ilgi çekmektedir. Gümüş nanoparçacıklarının yara yönetiminde olumlu etkilerinden dolayı, onlar üzerinde yoğun bir araştırma ve geliştirme süreci devam etmektedir (Valeria Ambrogia, Anna Donnad, 2020). Son yıllarda travma tedavisine yönelik antimikrobiyal pansumanların geliştirilmesi büyük ilgi görmektedir. Yara pansumanlarının antimikrobiyal özellikleri, bakteriyel kontaminasyon ve enfeksiyon nedeniyle daha fazla doku hasarını önlemek için gereklidir; bu özellikler, antimikrobiyal ajanların uygulanmasıyla elde edilebilir. Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar sıklıkla yara pansumanlarında kullanılmaktadır; bu ilaçlar, bakteri hücreleriyle etkileşime girecek karmaşık mekanizmalara sahiptir ve böylece ilaca direnç gelişmesini önler. Gümüş nanoparçacıklarının (AgNP'ler), çeşitli bakterilere ve ilaca dirençli patojenlere karşı uzun süreli antibakteriyel etkileri olan etkili bir geniş spektrumlu antibakteriyel madde olduğu düşünülmektedir. AgNP'ler, yüzyıllardır yara pansuman malzemeleri, antiseptikler ve tıbbi cihazlar gibi farklı yara iyileştirme malzemelerinin veya cihazlarının antimikrobiyal aktivitesini belirlemek için kullanılmaktadır (Shella Permatasari Santoso, Artik Elisa Angkawijaya, 2020).

Nanoparçacıklar, bakteriyel hücre duvarı penetrasyonu, iyon kanalları, redoks zinciri enzimleri ve DNA hasarı yoluyla antibakteriyel etkiler sağlayarak birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır (Küp et al., 2020; Nazeruddin et al., 2014). Gümüş nanoparçacıklar, çekirdek parçacıklarının nano boyutlu bir kabuk ile kaplanmasıyla oluşur ve bu kabuk malzemesi stabiliteyi artırabilir. Son dönemde, çekirdek-kabuk nanoparçacıklarının biyomedikal alanda önemi artmıştır. Özellikle çekirdek-kabuk nanoparçacıklarının yara örtüsü olarak kullanılması dış patojenlerin kontaminasyonunu önleyebilir ve iyileşme sürecini hızlandırabilir (Kaur et al., 2018). Nanoparçacıkların nanolifleri entegrasyonu, antimikrobiyal etkiyi artırabilir. Demir ve gümüş bazlı nanoparçacıklar, biyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri nedeniyle biyomedikal alanda büyük ilgi görmektedir. Özellikle, Ag-Fe çekirdek-kabuk

nanoparçacıkları, diğer bileşenlerle karşılaştırıldığında üstün performans sergileyebilir(Chen et al., 2013; Taghizadeh et al., 2019).

NP'lerin sentezi sırasında bitki ekstraktlarındaki antioksidanlar ve proteinler indirgeyici ve stabilize edici ajanlar olarak görev yapar (Erci ve Çakır-Koc, 2020). Örneğin, bu biyolojik formülasyonlardaki ana veya aktif maddenin çay, şarap ve şaraphane atık örneklerinde olduğu gibi polifenoller olduğu düşünülmektedir (S. Patra ve ark., 2015). Son zamanlarda, Sarı Kantaron ekstraktı biyolojik uygulamalarda kullanılmaktadır ve bu ekstrakt nanoparçacıklarda stabilize edici ve indirgeyici bir ajan rolü oynamaktadır. Ayrıca, Sarı Kantaron'un antioksidan, antiinflamatuvar ve antiviral özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler özellikle biyomedikal alanda antimikrobiyal kaplamaların, ilaç taşıyıcılarının ve biyogörüntüleme ajanlarının geliştirilmesinde kullanılabilir.

Bu çalışmada, indirgeyici bir ajan olarak sarı kantaron bitki özütü kullanılarak Ag-Fe NPs'ların yeşil sentezi gerçekleştirildi ve NPs'ın oluşumu, renk değişiklikleri ile gözlemlendi. Ayrıca biyojenik Ag-FeNPs UV-görünür spektral analiz (UV-Vis), Fourier dönüşümü kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi, X-ışını kırınımı (XRD) ve Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) analizleri ile karakterize edildi. Farklı bileşim oranlarına sahip Ag-Fe NPs'ın CTS/GEL matrisine katılanmak suretiyle biyomedikal uygulamalar için biopolimerik nanolifli iskeleler üretildi. Elde edilen nanolifli iskelelerin antibakteriyel özelliklerinin yanısıra yapısal, morfolojik, termal ve ıslanabilirlik özellikleri detaylı bir şekilde incelendi. Antibakteriyel test sonuçları, nanolifli iskelelerin bileşimi ve morfolojisi ile ilişkilendirildi.

1.1.Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, yaklaşık olarak 1 ila 100 nanometre (nm) arasındaki ölçekte, atomik ve moleküler düzeyde maddeyi kontrol etme, yeniden düzenleme yeteneği ile tanımlanır. Bu teknoloji, maddelerin bu ölçekteki bireysel atomlar veya moleküllerle veya bunların kolektif davranışlarıyla ilişkili, ölçeğe özgü farklı özelliklerinden ve olgulardan yararlanmayı amaçlar. Nanoteknolojinin temel hedefi, tamamen yeni özellikler ve işlevler sunabilen malzemeler, cihazlar ve sistemler tasarlayarak küçük yapılar oluşturmaktır. Bu, malzeme özelliklerini ekonomik olarak değiştirebilmenin nihai sınırını temsil eder ve üretim ile moleküler tıp için en verimli uzunluk ölçeği olarak kabul edilir. Nanoteknoloji aynı prensipler ve araçlar kullanılarak ilgili farklı alanlara da uygulanabilir. Bu, nano ölçekli bilim, mühendislik ve teknolojiyi kapsayan birleşik bir platformun

oluşturulmasına yardımcı olur (Lovestam et al., 2010). Nanoteknoloji, nano ölçekli boyutlar nedeniyle yapılarını ve bileşenlerini içerdiği malzeme ve sistemlerin, yeni ve önemli ölçüde geliştirilmiş fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler, olaylar ve süreçler sergilemesini kapsar. Bilim insanları, atom ve moleküllerin nano ölçekli düzeneklerindeki benzersiz özelliklerden yararlandılar. Bu parçacıkların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini manipüle etme yeteneği, araştırmacılara ilaç dağıtımı ve teşhis amacıyla nanoparçacıkları tasarımları ve kullanmaları için olanak tanımaktadır (Quintana et al., 2002). Nanoteknoloji geniş bir araç ve uygulama yelpazesi sunmaktadır. Son uygulamalar arasında ilaç dağıtım platformları, gelişmiş görüntüleme için kontrast maddeleri ve hücrelerle tek moleküllerin hareketlerini takip edebilen nanoprobalar, hücrelerin ve tek moleküllerin çevrelerinde hareket ederkenki izlenmelerini sağlayan teknolojiler yer almaktadır (Morawski et al., 2004). Bu vücuttaki karmaşık sistemleri izleme ve etkileme konusunda benzeri görülmemiş bir yetenek sağlar ve ilaç dağıtımı ile invaziv olmayan ilaç izleme için mevcut araç setini önemli ölçüde genişletir (Kirby et al., 2003; Voura et al., 2004; Lian et al., 2004).

Nanoteknoloji, en az bir boyutu nanometre ölçeğinde olan, yani metrenin milyarda biri düzeyindeki malzeme ve cihazların tasarımı, sentezi, karakterizasyonu ve uygulamasını kapsayan bir bilim ve mühendislik dalı olarak tanımlanabilir. Nanoteknoloji ve nanomühendislik, tıp ve fizyoloji dahil olmak üzere çeşitli alanlarda büyük bilimsel ve teknolojik ilerlemeler sağlaması beklenen disiplinlerdir. Tıp ve fizyoloji uygulamalarında, bu malzemeler ve cihazlar; teknolojik ve biyolojik sistemler arasında daha önce erişilemeyen bir düzeyde entegrasyon sağlayarak, moleküler düzeyde hücreler ve dokularla yüksek işlevsel özgüllükle etkileşim kuracak şekilde tasarlanabilir. Nanoteknolojinin, kimya, fizik, malzeme bilimi ve biyoloji gibi geleneksel bilim dallarının, bu yeni teknolojileri geliştirmek için gerekli kolektif uzmanlığı bir araya getiren, kendi başına ayrı bir bilimsel disiplin olmadığı anlaşılmalıdır (Hu & Shaw, 1999). Nanomalzemeler boyutsal özelliklerine bağlı olarak, daha büyük ölçekli karşılıklarından farklı ve üstün nitelikler sergileme eğilimindedirler. Doğada bulunan fotokimyasal reaksiyon ürünleri, volkanik materyaller ve egzoz dumanı gibi çeşitli nanomalzeme veya nano tanecikler, bu alandaki çeşitliliğin ve uygulama potansiyelinin bir göstergesidir (Margareth, 2017). Nanoteknoloji aracılığıyla, daha sağlam, kaliteli, uzun süre dayanan, maliyet etkin, daha hafif ve daha minyatür cihazların geliştirilmesi mümkün hale gelmektedir. Bu küçültme süreci, çok sayıda mühendislik disiplininde yenilikçi

Çözümlerin temel taşıını oluşturur. Küçültme stratejisi, ham madde ve enerji tkretiminde azalmaya, üretim maliyetlerinde düşüşe, taşınabilirlikte iyileşmelere, işlevsellikte artışa ve kullanım kolaylığında önemli iyileştirmelere yol açar (Kuldell, 2014). Ayrıca, nanoteknoloji; çevresel sürdürülebilirlik, enerji verimliliği ve sağlık bilimleri gibi alanlarda devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Örneğin, nano boyuttaki malzemelerin kullanımı sayesinde, güneş panellerinden ilaç dağıtım sistemlerine kadar geniş bir yelpazede uygulamalarda verimlilik ve etkinlik artışı gözlemlenmektedir. Sonuç olarak, nanoteknolojinin bu heyecan verici evrimi, gelecekteki bilimsel ve teknolojik ilerlemeler için yeni ufuklar açmaktadır (Ateş, 2015; Lines, 2008; Paul M. Muchinsky, 2012). Nano biyoteknoloji, malzeme bilimi, nanoteknoloji ve moleküler biyoteknolojinin birleştiği, şu an gelişmekte olan yeni bir bilim alanıdır. Bu alan, aynı zamanda organik ve inorganik nanometre ölçekli partiküllerin fiziksel ve kimyasal nitelikleriyle, moleküler klonlama, rekombinant DNA, protein teknolojisi ve immünoloji gibi çeşitli disiplinlerle de sıkı bir bağ kurar. Evrimsel süreçten geçmiş biyomoleküller, DNA, proteinler ve bu moleküllerin büyük ölçekli birleşimleri, organik ve inorganik nanometre ölçekli partiküller kullanılarak nano ve mezoevresel yapıların oluşturulmasında temel taşları oluşturur (Niemeyer, 2008). Doğal süreçlerin çoğu da nanometre ölçekli rejimde gerçekleşir. Bu nedenle, nanoteknoloji ve biyolojinin bir araya gelmesi, birçok biyomedikal sorunu ele alabilir. Nanoteknoloji şu anda tıp biliminin en karanlık yönlerini keşfetmek için bir araç olarak çeşitli şekillerde kullanılmaktadır; görüntüleme, hedefe yönelik ilaç teslimatı ve gen teslimat sistemleri gibi. Yeni ağ ilaçları, kanser gibi durumlarla mücadele edebilen ve bakteri gibi insan patojenleriyle savaşabilen polimerlerin, metallerin veya seramiklerin nanoparacıklarıdır (Curtis, 2001). Bakteriler, onları Gram-negatif veya Gram-pozitif olarak genel bir sınıflandırmaya izin veren farklı membran yapılarına sahiptir (MURRAY et al., 2011).

1.1.1.Yara rt Uygulamaları İçin Antibakteriyel Nanomalzemeler

Yara iyileşme süreci, bakterilerin varlığı ile test edilerek sürekli olarak değerlendirilmektedir. Bakterilerin varlığı yarada enfeksiyona neden olabilir ve iyileşme sürecini geciktirebilir. Bu nedenle, biyoaktif yara pansumanları, yeni bir yara pansumanı alanı olarak ortaya çıkmıştır. Yara pansuman malzemeleri, yüzey fonksiyonlu ajanlar, biyo bazlı karışımlar, antibakteriyel nanokompozitler veya nanoparçacıklar ile modifiye edilerek antibakteriyel etki elde edebilirler (Homaeigohar & Boccaccini, 2020).

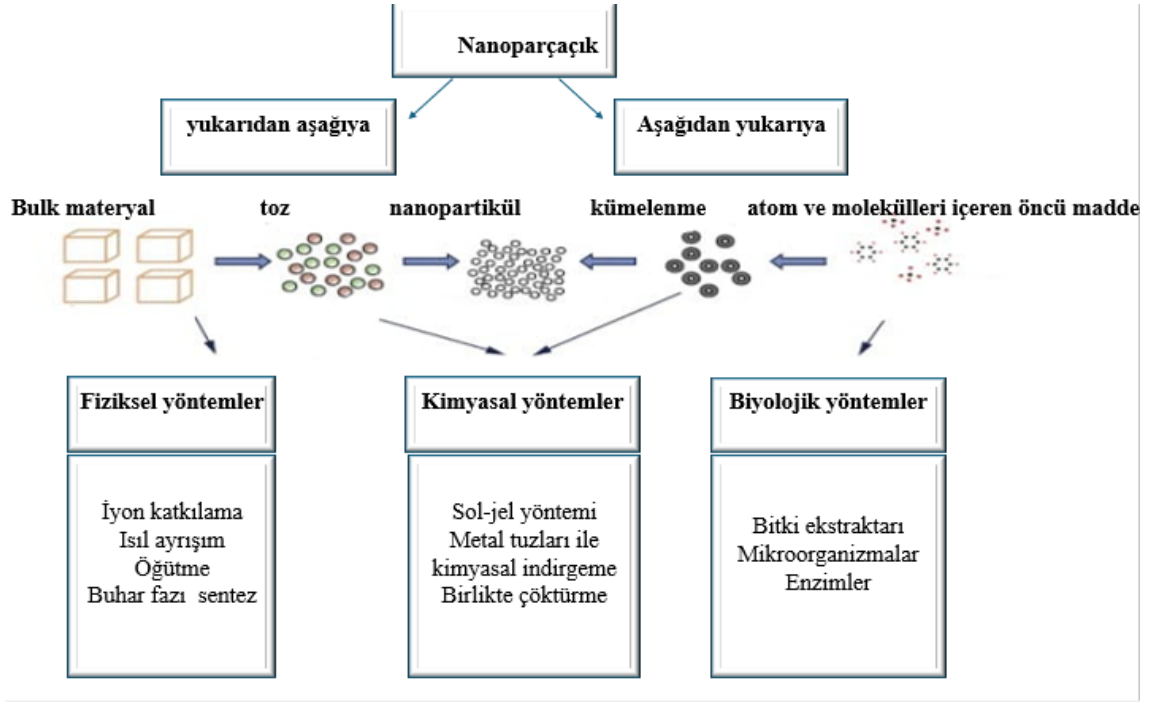
Son yıllarda, gümüş nanoparçacıkların bakteriyel aktiviteye direnç gösterebilme özellikleri nedeniyle polimerik nanoliflerde kullanılmaya başlanmıştır. Bu tür yara pansuman malzemeleri, yaranın fiziksel olarak bakteriyel faaliyetlerden korunmasına ve fibroblastların yara bölgesine farklılaşmasına ve göçüne yardımcı olabilirler (Kalantari et al., 2020). Yükleme yöntemine ve kullanılan antibakteriyel ajanın türüne bağlı olarak, hidrojel, filmler, köpükler veya süngerler gibi farklı tipte yara örtüleri bulunmaktadır (Homaieghar&Boccaccini 2020). Çinko oksit, gümüş, demir ve altın gibi nanoparçacıklar, biyolojik tespit, tıbbi cihazlarda, ilaç dağıtımında ve yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Bu metal nanoparçacıklar, insan patojenleriyle mücadele etme yetenekleri nedeniyle yara pansumanlarının tasarımında kullanılabilirler. Bu nedenle, metal nanoparçacıklar son zamanlarda büyük ilgi görmektedir. Ayrıca, metal nanoparçacıkların ve metal oksidin polimerik membran yapısına dahil edilmesi, antimikrobiyal özelliklere sahip pansumanlar geliştirmek için etkili bir yöntemdir. Yara iyileştirme malzemelerinin tasarımında, çeşitli geleneksel olmayan antimikrobiyal formülasyonların birleştirilmesi, mikrobiyal direncin üstesinden gelmek için sinerjistik etkilerden yararlanmanın en iyi stratejisi olarak kabul edilmektedir. Hidrojel, nanokompozitler veya nanoliflerin nanoparçacıklarla birleştirilmesi, yara iyileştirici materyallerin oluşturulması için uygun bir çözüm olarak görülmektedir (Kumar et al., 2019).

1.2. Nanoparçacıklar ve Üretim Yöntemleri

Nanoparçacıklar, çok küçük boyutları ve geniş yüzey alanı/hacim oranları sayesinde, mekanik, biyolojik, sterik, katalitik etkinlik, ısısal ve elektriksel iletkenlik, optik emilim ve kimyasal tepkime (örneğin, erime derecesi gibi) gibi özelliklerde önemli değişikliklere neden olan büyük bir ilgi alanıdır (De et al., 2008; Heiligttag & Niederberger, 2013). Bu parçacıklar, boyutlarına ve biçimlerine bağlı olarak, biyosensörler ve katalizörlerden optik alanlara, antimikrobiyal faaliyetlerden bilgisayar transistörlerine, elektrometrelerden kimyasal algılayıcılara ve kablosuz elektronik lojik ile hafıza düzeneklerine kadar çok çeşitli uygulamalarda dikkat çekici özellikler gösterirler. Aynı zamanda, bu parçacıkların tıbbi görüntüleme, nanokompozitler, süzgeçler, ilaç nakli ve tümör hipertermisi gibi çeşitli alanlarda da geniş uygulama yelpazeleri vardır (De et al., 2008). Nano teknolojinin temelini oluşturan nanomalzemeler, doğal ve yapay olmak üzere iki ana kategori altında incelenir. Doğal nanomalzemeler, virüsler, proteinler, enzimler ve mineraller gibi doğada bulunan öğeleri

içerirken; yapay nanomalzemeler, üretimleri için özel işlemler gerektiren ve doğada doğal olarak mevcut olmayan malzemelerdir. Nanomalzemeler, büyüklüklerine göre dört temel kategoriye ayrılır: Nanokristaller veya sıfır boyutlu nanomalzemeler, metal ve yarı iletken nanoparçacıkları kapsar; tek boyutlu nanomalzemeler kapsamında nanotel, nanolif ve nanoborular bulunur. İki boyutlu nanomalzemeler arasında nanokompozitler ve nano tabakalar yer alır, üç boyutlu nanomalzemeler ise, aglomerasyonları içerir ve daha karmaşık yapısal özelliklere sahiptirler (Byrappa et al., 2007; Li et al., 2011; Pearce, 2012).

Nanoparçacıkların sentezlenmesinde Şekil 1.1’de gösterildiği gibi "yukarıdan aşağıya" ve "aşağıdan yukarıya" olmak üzere iki temel yaklaşımı kapsar. "Yukarıdan aşağıya" yöntemi, mikro ölçekli sistemlerden başlar ve litografi, gravür veya frezeleme gibi yöntemlerle bu sistemleri küçülterek minyatür hale getirir. Buna karşın, "aşağıdan yukarıya" stratejisi, atom veya molekül seviyesinden başlayarak kimyasal reaksiyonlar veya fiziksel süreçler aracılığıyla sıvı, katı veya gaz halindeki öncüllerden çekirdeklenme ve/veya büyüme yoluyla nesneleri adım adım oluşturur ve bu şekilde doğanın kendi oluşturma yöntemini taklit eder. Bu yaklaşımın örnek teknikleri arasında sol-jel süreci veya epitaksi bulunmaktadır. Bu iki yaklaşımın karşılaştırılması, nanoteknoloji alanındaki ilerlemenin sadece bilimsel anlayışın derinleşmesiyle değil, aynı zamanda imalat tekniklerinin yenilikçiliğiyle de yakından ilintili olduğunu gösterir. Özellikle "aşağıdan yukarı" yöntemi, malzeme biliminde ve nanoteknoloji uygulamalarında sınırları zorlayarak, yeni nesil elektroniklerden ilaç dağıtım sistemlerine kadar geniş bir uygulama yelpazesi vaat eder. Bu, nano ölçekli üretim teknolojilerinin gelecekteki evriminde kritik bir rol oynayacak ve nanoteknolojinin hayatımızın birçok alanında devrim yaratma potansiyelini maksimize edecektir (Şengül et al., 2008). Ayrıca Nanoparçacıkların (NP) elde edilmesinde, seçilen sentez teknikleri büyük oranda arzu edilen boyutlara, tercih edilen yüzey karakteristiklerine ve malzemenin cinsine (metaller, yarı iletkenler, seramikler, polimerler vb.) göre belirlenir. Sentez metodları esasen üç ana kategoriye ayrılır: fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemleri. Biyosentez yöntemi, bitkisel özütler ve bakteri, mantar gibi mikrobiyal kaynakların kullanımıyla nanoparçacık üretimini içerir. Fitonanoteknoloji, nanoparçacık oluşturma süreci için çevre açısından zararsız, basit ve maliyeti düşük bir yaklaşım sunar. Bu metodun getirdiği avantajlar; kolayca genişletilebilir olması, biyolojik uyumluluğu ve nanoparçacıkların, evrensel bir çözücü olan su kullanılarak indirgeyici maddeler olarak üretilmesidir (Ijaz et al., 2020).



Şekil 1.1. Nanoparçacıkların çeşitli sentezlenme yöntemleri (C P & Thalla, 2018).

Nanoparçacıkların (NP) elde edilmesinde, seçilen sentez teknikleri büyük oranda arzu edilen boyutlara, tercih edilen yüzey karakteristiklerine ve malzemenin cinsine (metaller, yarı iletkenler, seramikler, polimerler vb.) göre belirlenir. Sentez metodları fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler olmak üzere üç ana kategoriye ayrılır.

1.2.1.Yeşil sentez

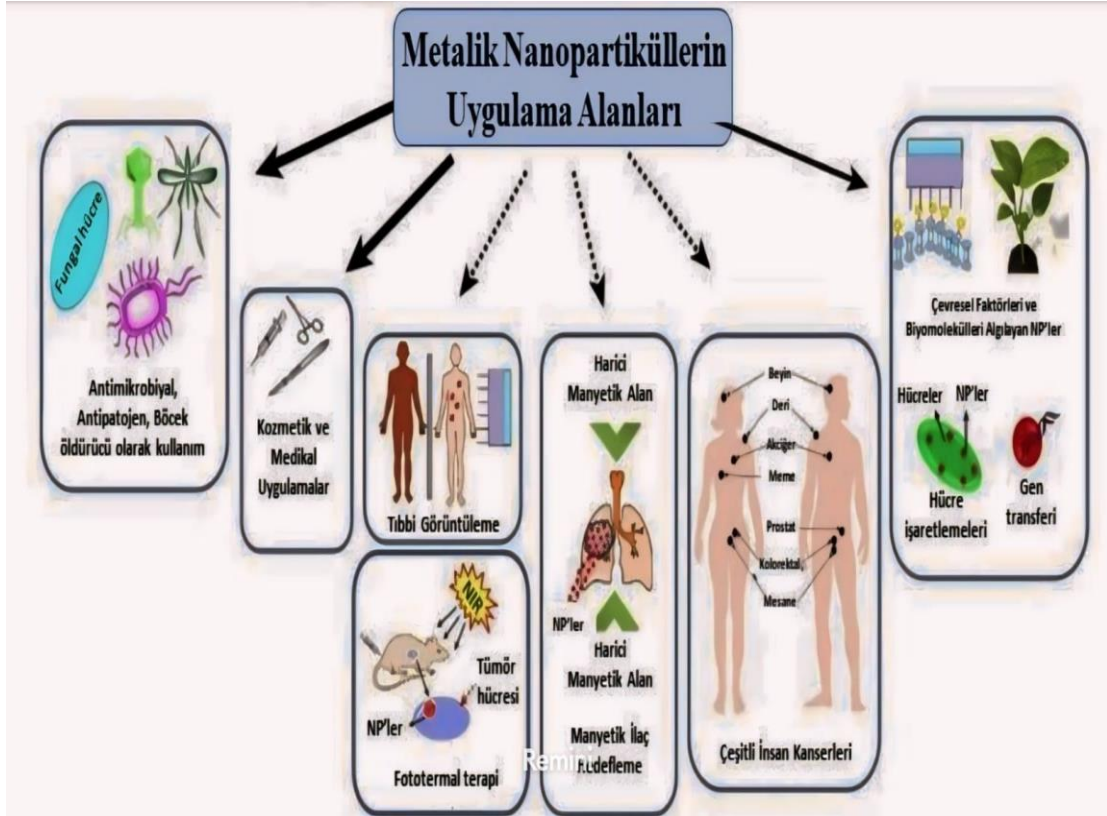
Biyolojik yöntemler, kimyasal ve fiziksel yöntemlere alternatif olarak nanoparçacıkların sentezlenmesi için çevre dostu bir yol sunar (Shah et al., n.d.). Bu yöntemler pahalı, zararlı ve toksik kimyasalların kullanımını gerektirmez. Son yıllarda aktif olarak kullanılan biyolojik yöntemler sayesinde, çeşitli şekil, boyut, kompozisyon ve fizikokimyasal özelliklere sahip metal nanoparçacıklar üretilmektedir. Sentez işlemi, bakteri, aktinomisetler, mayalar, küfler, algler ve bitkiler veya bunların ürünleri gibi biyolojik organizmalar kullanılarak tek adımda gerçekleştirilebilir (Nadaroglu et al., 2017). Bitkiler ve mikroorganizmalar içinde bulunan proteinler, enzimler, fenolik bileşikler, aminler, alkaloidler ve pigmentler gibi moleküller, indirgeme işlemi aracılığıyla nanoparçacık sentezinde kullanılır (Mukhopadhyay & Yadav, 2011).

Temelde, malzemelerin/nanomalzemelerin yeşil sentezi, üretim aşamalarında şartlandırma, kontrol, temizleme ve geri dönüşüm süreçlerinin kullanılmasıyla gerçekleştirilir ve bu da çevre dostu olmalarını sağlar. Bu nedenle, "yeşil sentezin" bazı temel ilkeleri, israfın önlenmesi veya en aza indirilmesi, türevlerin veya kirliliğin azaltılması ve daha güvenli (veya toksik olmayan) çözücülerin veya yardımcı maddelerin ve yenilenebilir hammaddelerin kullanılması gibi çeşitli bileşenlerle açıklanabilir. Yeşil sentez; güvenli, sürdürülebilir ve çevre dostu sentez prosedürleri oluşturularak istenmeyen veya zararlı yan ürünlerin üretiminin önlenmesini gerektirir. Bu hedefe ulaşmak için ideal çözücü sistemleri ve doğal kaynaklar (örneğin, organik sistemler) kullanılmalıdır. Metalik nanoparçacıkların yeşil sentezi, çeşitli biyolojik materyalleri (örneğin, bakteriler, mantarlar, algler ve bitki özleri) içerir. Metal/metal oksit nanoparçacıkları için mevcut yeşil sentez yöntemleri arasında bitki özlerinin kullanılması, bakteri ve/veya mantar aracılı sentezlerden daha büyük ölçekte nanoparçacıkların üretilmesi için oldukça basit ve kolay bir işlem olarak kabul edilir. Bu ürünler genellikle biyolojik nanoparçacıklar olarak adlandırılır (Doble & Kruthiventi, 2007). Çeşitli bitki ekstraktlarında, özellikle yapraklarda, ketonlar, aldehitler, flavonoidler, amidler, terpenoidler, karboksilik asitler, fenoller ve askorbik asit gibi güçlü fitokimyasallar bulunur. Bu fitokimyasalların varlığı, metal/metal oksit nanoparçacıklarının sentezi için çeşitliliğin kapsamlı olarak dikkate alınmasını sağlar. Bu bileşenler, metal tuzlarını metal nanoparçacıklarına indirgeme yeteneğine sahiptir (Doble & Kruthiventi, 2007).

Yeşil veya çevre dostu çözücülerin (en yaygın olanları su, etanol ve bunların karışımları), uygun toksik olmayan indirgeyici ajanların ve güvenli stabilizatörlerin

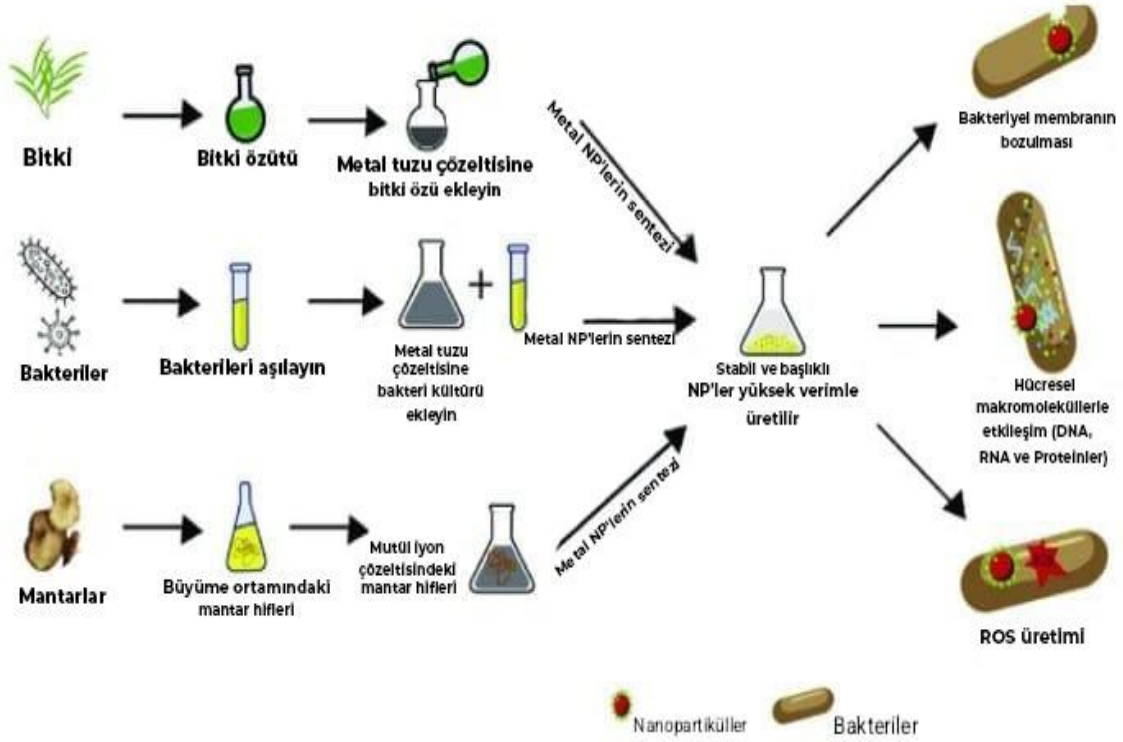
seçimi, nanoparçacıkların yeşil sentezi için en önemli üç gerekliliktir. Aslında, nanoparçacıkların üretilmesi için çeşitli sentetik yöntemler kullanılmıştır. Fiziksel, kimyasal ve biyosentetik yöntemler en popüler olanlardır. Genellikle yüksek maliyetli olan ve çeşitli çevresel riskler oluşturan toksik ve tehlikeli kimyasalların kullanımını içeren kimyasal süreçlerin aksine, yeşil sentez, biyomedikal dahil olmak üzere çeşitli uygulamalarda kullanılabilen güvenli, biyouyumlu ve çevre dostu bir sentez yöntemidir. Bunun için mantarlar, algler, bakteriler ve bitkilerden yararlanılır. Bununla birlikte, yapraklar, meyveler, kökler, gövdeler ve tohumlar da dahil olmak üzere bitki bileşenleri, farklı nanoparçacıkların sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Razavi et al.,2015)(Narayanan & Sakthivel,2011). Aslında, bitki ekstraktları belirli boyutlarda, şekillerde ve bileşimlerde nanoparçacıklar üretme kapasitesine sahiptir. Ayrıca, ekstraktlarında NP üretimi için doğal stabilizatörler ve/veya indirgeyici maddeler olarak görev yapan çeşitli fitokimyasallar mevcuttur. Kimyasal olarak sentezlenmiş nanoparçacıklarla karşılaştırıldığında, bitki kaynaklı nanoparçacıkların insanlarda zararlı yan etkilere neden olma ihtimalinin daha düşük olduğu ve tarım, gıda bilimi ve teknolojisi, biyomühendislik, kozmetik veya nanotıp ve insan biyoteknolojisi alanlarında daha yüksek potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nanoparçacıkların üretimlerinin, biyoaktivitelerinin ve güvenliklerinin tekrarlanabilirliğini sağlamak için doğru ve kapsamlı bir şekilde karakterize edilmesi önemlidir. Bu amaçla, sentezlenen NP'lerin çok hassas bir şekilde karakterize edilmesi için ultraviyole-görünür spektroskopisi, Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), Raman spektroskopisi, fotoluminesans analizi (PL), UV-görünür dağınık yansıma spektroskopisi (UV-DRS), transmisyon elektron mikroskobu (TEM), taramalı elektron mikroskobu (SEM), alan emisyon taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM), X-ışını difraktometresi (XRD) gibi çok çeşitli fizikokimyasal yöntemler kullanılır (Mallikarjuna et al., 2021)(Mickymaray, 2019).

Biyolojik nanoteknolojinin kullanım alanları, Şekil 1.2'de gösterildiği gibi çok geniştir ve sürekli gelişmektedir. Nanoparçacıkların biyolojik yöntemlerdeki farklı uygulama alanları, nanoteknoloji bilimi birden fazla disiplini birleştirir ve fizik, kimya, biyoloji gibi farklı alanlarda etkilidir. Bilgisayar bilimi, malzeme bilimi ve elektronik ve Tıbbın bu alanında giderek önem kazanmaktadır. Ayrıca kozmetik, tarım ve medikal sektörlerinde de çeşitli uygulamaları bulunmaktadır.



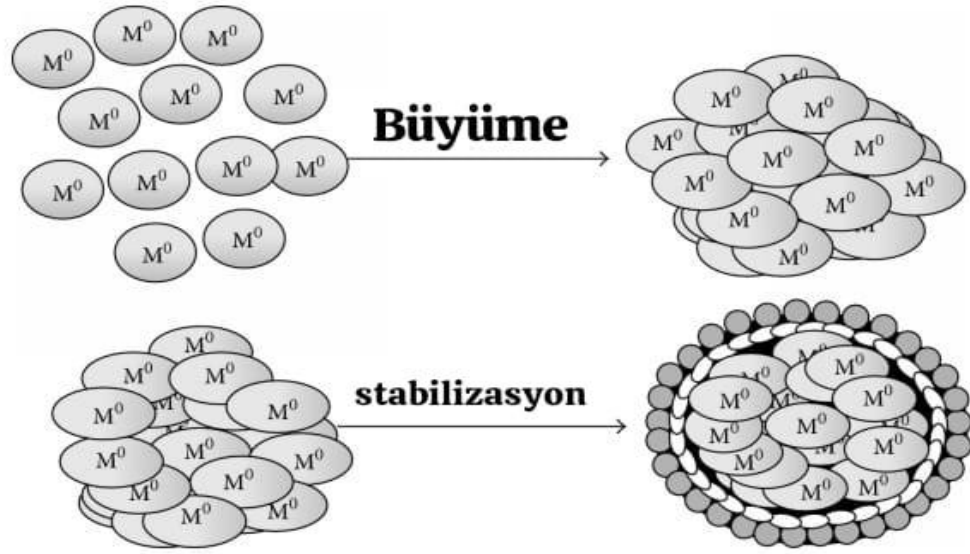
Şekil 1.2..Biyolojik yöntemlerle elde edilen nanoparçacıkların çeşitli kullanım alanları (Yavuz,İrem, 2021).

Yeşil nanoparçacık üretim süreçlerinin çevresel ve terapötik alanlardaki çeşitli uygulamaları, özellikle toksik maddelerin azaltılmasında önemlidir. Yeşil sentez, Şekil 1.3'te gösterildiği gibi üç ana tipte sınıflandırılabilir: Mikroorganizmaları (mantarlar, mayalar, bakteriler ve aktinomisetler gibi) kullananlar; bitki ve bitki özlerini kullananlar; membranları, virüsleri, DNA'yı ve diatomları kullanarak kalıp oluşturanlar. Bitki fitokimyasalları, mikroplardan ziyade yaygın olarak kullanılmaktadır, çünkü bitki fitokimyasalları giderek daha düşük stabilite göstermektedir (Kisimba et al., 2023).



Şekil 1.3. Bitki, bakteri ve mantarlardan elde edilen metalik nanoparçacıkların yeşil sentezinin resimli gösterimi (Singh et al., 2020).

Yeşil sentez, en güvenli yöntem olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda, mineral nanoparçacıkların biyolojik destekli kullanımı daha olası hale gelmiş ve mineral nanoparçacıkların sorumlu ana fitokimyasallarının ve fitokimyasalların rolü belirlenmiştir. Bu fitokimyasallar, terpenoidler, flavonoidler, ketonlar, aldehitler, amidler ve karboksilik asitler gibi bileşiklerdir. Ek olarak, mineral tuzları olan klorürler, sülfatlar, nitratlar ve oksitler, metallerin oksit, klorür ve sülfür kısımlarına bağlı oldukları için yüksek indirgeme potansiyeline sahiptirler ve elektron bağışlama eğilimindedirler, bu da elektron yoğunluğunu artırır (Jha et al., 2009). Sonuç olarak, iyonik formdaki mineraller hızla iyonik parçalarına ayrılır ve kararlı varoluşlarına yol açacak şekilde indirgenirler. Bitki özlerinin kullanımıyla NPs, indirgeyici ve stabilize edici bir madde olarak iki rol oynarlar. NPs mikroskobik olduklarından oksidasyon ve redüksiyon durumlarında stabil bir ortama sahip olmalıdırlar. İyonların biyolojik olarak indirgenmesi, indirgeyici bir madde eklenerek gerçekleşir. Bu işlemde, metal iyonları indirgenir ve metal NPs oluşturulur. Büyüme aşamasında, indirgenmiş metal iyonları çekirdeklenme noktalarında bir araya gelerek çekirdek oluşturur. Oluşan çekirdekler daha sonra büyüyerek metal NPs'in oluşumuna yol açar. Son olarak, elde edilen NPs, çeşitli yüzey aktif maddelerle çevrelenerek stabilize edilir ve nihai şekilleri belirlenir (Suslick, 1988). Şekil 1.4'te metalik NPs'in mekanizmasını göstermektedir.



Şekil 1.4. Metalik nanoparçacıkların sentez mekanizması(Suslick, 1988).

1.2.2.Gümüş Nanoparçacıklar

Gümüş nanoparçacıkları (AgNPs), fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı tıbbi, gıda, sağlık ve endüstriyel alanlarda kullanılmaktadır. Bu özellikler arasında yüksek optik, elektriksel ve termal iletkenlik ile biyolojik etkiler sayılabilir (El-Sonbaty, 2013; Gurunathan et al., 2015). Ayrıca, AgNPs antibakteriyel özellikleri nedeniyle endüstriyel ürünlerden, ev eşyalarına ve sağlık ürünlerine kadar çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Sondi & Salopek-Sondi, 2004). Son dönemlerde ise tekstil ürünlerinden yara örtülerine ve biyomedikal cihazlara kadar çeşitli uygulamalarda sıklıkla karşımıza çıkmaktadırlar. Mineral nanoparçacıkların benzersizliği, yüzey/hacim oranlarından kaynaklanan fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin önemli ölçüde değişebilmesidir (F. Hu et al., 2015; W. R. Li et al., 2010). AgNPs biyolojik aktivitesi, yüzey kimyası, boyut ve dağılımı, şekil, morfoloji, bileşim, kaplama durumu, aglomerasyon, çözünme hızı, çözeltideki reaktivite, iyon salınım etkinliği ve sentezinde kullanılan indirgeyici ajan türü, sitotoksisiteyi belirlemede hayati öneme sahiptir (Carlson et al., 2008). Nanoparçacıkların fizikokimyasal özellikleri, terapötik maddelerin hem sistemik hem de lokal uygulamalarında biyoyararlanımı artırırken (Jo et al., 2015; Staquicini et al., 2021), aynı zamanda hücresel alımı, biyolojik dağılımı, biyolojik bariyerlerin penetrasyonu ve nihayetinde ortaya çıkan terapötik etkileri etkileyebilir (Albanese et al., 2012; Duan & Li, 2013). AgNPs nanometre boyutunda gümüş parçacıklarının kolloidal formu olarak tanımlanabilir ve özellikle antimikrobiyal özellikleri nedeniyle biyomedikal alanda en sık

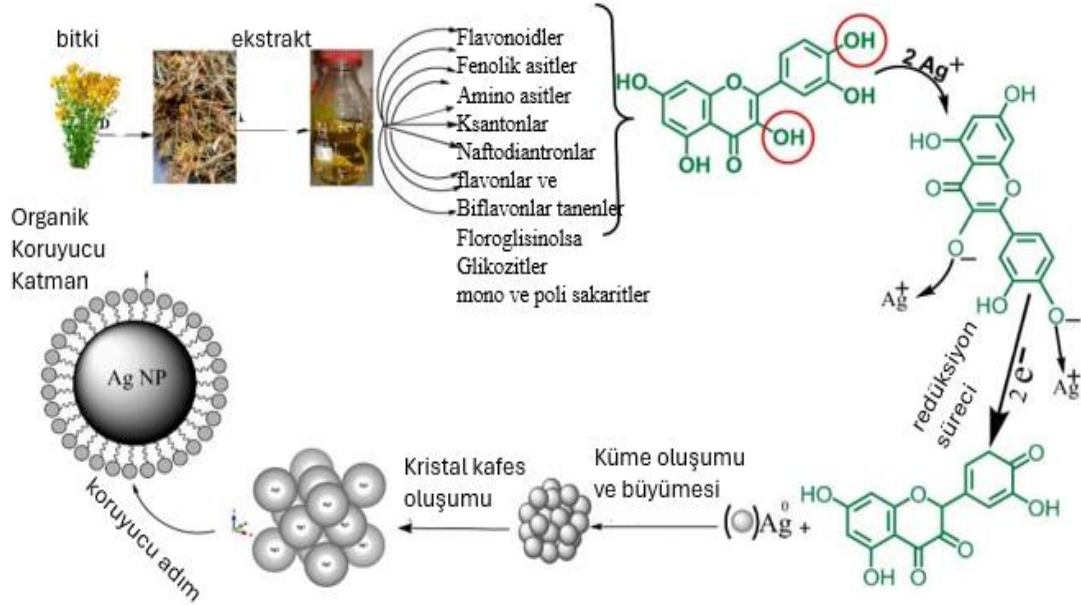
kullanılan metalik nanoparaıklardan biridir (Rai ve diğeri, 2009 ;Prabhu ve Poulse, 2012).

Günümüzde, evre dostu bir yaklaşım olan toksik kimyasalların kullanılmadığı nanoparçacık sentezi yöntemlerine olan talep artmaktadır. Metalik nanoparaıkların mikrobiyal aracılı biyolojik sentezi, nanomalzemelerin madenciliğı için umut verici bir kaynak olarak kabul edilmektedir (Badr et al., 2008). Değerli metallerin mikrobiyal geri kazanımı, geleneksel yöntemlere göre yeşil bir alternatiftir. Bakteriler, mantarlar ve bitkiler aracılığıyla gümüş nanoparaıkların biyosentezi iyi belgelenmiştir. Antibiyotik ve nanoparaıklar arasındaki etkileşim, organizmalara karşı inhibisyon etkisini artırabilir. Antibiyotik molekülleri, nanogümüş ile kolayca reaksiyona girer ve hidroksil, amid gibi aktif grupları içererek etkili inhibisyon sağlar (Brust et al., 1994; Rajeshkumar & Malarkodi, 2017).

Ayrıca, gümüş iyonları mikropları öldürme konusunda büyük bir yeteneğ e sahiptir. Ancak bazı malzemeler uzun süredir tıp alanında kullanılmaktadır, çünkü ideal tıbbi özelliklere sahiptirler (Grandgirard et al., 2002; Slawson et al., 1994). Teknolojilerin ilerlemesi ve gümüşün mikroorganizmaları öldürme mekanizmasının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, gümüş nanoparaıkları 1 ila 100 nm arasındaki nanoyapılarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Özellikle ilaç alanında geleneksel olmayan ve geliştirilmiş biyomedikal uygulamalar için kullanılmaktadırlar, örneğ in doğum, yara pansumanları ve doku iskeleleri. Ayrıca, nanogümüşün etkileyici yüzey varlığı, birçok ligandın koordinasyonuna izin vererek, gümüş nanoparaıkların yüzey işlevselleştirmesi açısından büyük olanaklar sunar. Gümüş, antimikrobiyal aktivite için genellikle $AgNO_3^-$ formunda kullanılır. Bununla birlikte, gümüş nanoparaıkları serbest gümüş e göre daha faydalıdır çünkü daha geniş yüzey alanları mikrobiyal maruziyeti artırır (Hutchison, 2008).

Hypericum perforatum büyük miktarda polifenol içerir. Bu polifenoller hidroksil ve keton grupları içeren fitokimyasallardır. Bu bileşikler gümüş iyonlarıyla reaksiyona girerek Ag iyonlarını nano boyutlu Ag metaline indirger ve onu topaklanmadan korur. Bu süreç gümüş kristallerinin niteliksel büyümesine kadar devam eder. Bitki ekstraktındaki stabilizatörler yüksek enerjili atomik seviyelerin büyümesini engelleyerek NPs'in daha küçük olmasını sağlar (Huang et al., 2011). Bu şekilde, indirgeyici ve koruyucu maddelerin daha yüksek konsantrasyonları NP toplanmasını önler ve daha küçük AgNPs'in oluşumunu sağlar, Şekil 1.5'te Hypericum perforatum'dan AgNP's'in yeşil

sentezi için önerilen mekanizma Bu organik bileşikler gümüş iyonlarını gümüş metale indirger ve küçük kümeler oluşup büyüdüğünde, organik bileşikler ağ yüzeylerine yerleştirilerek onları belirli yönlerde büyümeye zorlayarak belirli bir kristal kafes oranı elde edilir ve NPs'ın birikmesi önlenir (Mirgorod et al., 2013).



Şekil 1.5. AgNP'lerin kimyasal oluşum mekanizması (Mirgorod et al., 2013).

1.2.3.Demir Nanoparçacıklar

Demir nanoparçacıkları (FeNPs), demirin atomik veya moleküler seviyede küçük parçalara bölündüğü yapısal formlardır. Bu parçacıkların boyutları genellikle 1 ila 100 nanometre arasında değişmektedir. Demir nanoparçacıkları, tipik olarak manyetik, elektronik ve optik özelliklerinde makroskobik demir malzemelerinden farklılık gösterirler (Özellikleri ve Akutik Çevreye Etkisi et al., n.d.). Manyetik özellikler açısından, FeNPs boyutlarına göre değişen özellikler sergiler. Özellikle nanometre ölçeğinde, manyetik momentler arasındaki etkileşimler, parçacıkların genel manyetik davranışını belirler. Bu ferromanyetik, antiferromanyetik veya paramanyetik gibi çeşitli manyetik özellikler içerebilir (Tuna, 2020).

Optik özellikler açısından, demir nanoparçacıkları küçük boyutlarından dolayı kuantum etkilerine tabi olabilirler. Özellikle yarı iletken nanoparçacıklarında, elektronik yapılarının enerji seviyeleri boyutlarına bağlı olarak değişir ve optik özellikler üzerinde belirgin etkilere yol açar. Demir nanoparçacıklarının büyük yüzey alanı, kimyasal reaktiviteyi artırıcı bir faktördür. Bu durum, katalizörler veya biyolojik uygulamalarda etkinliklerini artırabilir. Ayrıca, nanoparçacıkların yüzeyindeki kimyasal gruplar, çeşitli uygulamalarda moleküler etkileşimleri düzenleyebilir. Sonuç olarak, FeNPs'in çeşitli uygulama alanları bulunmaktadır. Manyetik veri depolama, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), biyomedikal uygulamalar, katalizörler, sensörler ve optoelektronik cihazlar gibi alanlarda kullanılmaktadırlar. Bu özellikler, demir nanoparçacıklarının sentez yöntemlerine, işleme koşullarına ve çevresel etkileşimlere bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle, belirli uygulamalar için optimize edilmiş nanoparçacık özelliklerinin tasarımı ve sentezi, ilgili uygulamanın gereksinimlerini karşılamak için hayati öneme sahiptir (Tuna, 2020).

Demir doğal olarak yaygın bir elementtir ve yer kabuğunun %4,75'ini oluşturur; Demir, metalik kristal oluşturan metal katyonları ve serbest elektronları içeren Fe atomlarından meydana gelir. Saf demir, yüzeyini kaplayan siyah demir (III) oksit tabakası nedeniyle gümüş beyaz bir görünüme sahiptir ve bu nedenle genellikle "demir metali" olarak adlandırılır. Fe vücudun yara iyileşme sürecinde önemli bir rol oynar ve insan sağlığının korunmasında kritik bir rol oynar. Şeker hastalığı olan kişilerde iyileşme sürecinin yavaşladığı, demir eksikliğinin kan kansızlığına yol açabileceği ve bu durumun yara iyileşmesi üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Demir eksikliği anemisi, diyabetik ayak ülseri ile birlikte olduğunda periferik vasküler hastalığın şiddetini

artırabilir, bu da diyabet hastalarında nekroz ve amputasyon riskini artırabilir. Aynı zamanda, zayıf kan damarları ve hastalıklı sinirler, demir eksikliği anemisinin devam etmesine neden olabilir, böylece diyabetik ayak ülserlerinin devam etmesine neden olan bir bağlantı oluşturulabilir ve FeNPs'in antifungal, antikanser, yara iyileştirici ve antimikrobiyal terapötik etkileri olduğu bilinmektedir (Saif et al., n.d.).

1.2.4.Bimetalik Nanoparçacıklar

Nanometalik malzemeler genellikle monometalik veya bimetalik formülasyonlara sahiptir. Son yıllarda, bimetalik nanoparçacıklar, optik, elektronik ve manyetik özelliklerinden dolayı araştırma ve teknolojide özel ilgi görmeye başlamıştır (Belenov et al., 2017). Bimetalik nanoparçacıklar, iki farklı metalik elementin birleştirilmesiyle oluşturulur ve sonuçta farklı şekil ve yapılar elde edilir. Genel olarak, bimetalik nanoparçacıkların sentezi, iki farklı sulu çözeltinin, örneğin bitki ekstraktı gibi çevre dostu bir indirgeyici madde ile karıştırılmasını içerir. Antioksidan veya indirgeyici özelliklere sahip fitokimyasalların, metal iyonlarını metal nanoparçacıklara indirgediği düşünülmektedir. Daha güçlü indirgeme potansiyeline sahip metal iyonları, daha zayıf indirgeme potansiyeline sahip metal iyonlarından daha hızlı indirgenir (Kuppusamy et al., 2016). Bimetalik nanoparçacıklar, iki farklı metalin optimize edilmiş koşullar altında bir reaksiyon kabında karıştırılmasıyla sentezlenir ve bu da çeşitli yapısal ve morfolojik değişikliklere neden olur. Farklı metal kombinasyonları, soy metallerden geçiş metallerine kadar birçok farklı türde bimetalik nanoparçacık üretebilir. Bu bimetalik nanoparçacıklar, altın, gümüş, bakır, nikel, demir, platin veya paladyum bazlı bimetalik nanoparçacıklar dahil olmak üzere çeşitli formlarda olabilir (Padilla-Cruz et al., 2021).

Bimetalik Ag-Fe nanoparçacıklar, günümüzde birçok alanda önemli bir rol oynamaktadır. Gümüş ve demir elementlerinin bir araya getirilmesiyle oluşturulan bu nanoparçacıklar, kataliz, manyetik malzemeler, biyoteknoloji ve tıp gibi çeşitli alanlarda çeşitli uygulamalara sahiptir. Ancak bu nanoparçacıkların sentezi, geleneksel yöntemlerle gerçekleştirildiğinde çevresel etkiye ve atık üretimine katkıda bulunabilir.

Bu noktada, yeşil sentez yöntemleri önem kazanmaktadır. Yeşil sentez, çevre dostu ve sürdürülebilir bir yaklaşımı temsil ederken, daha az atık üretir ve çevresel etkiyi azaltır. Özellikle, bitki özleri gibi doğal kaynaklardan elde edilen bileşenlerin kullanımı, yeşil sentezde öne çıkan bir unsur olmuştur. Bu bileşenler, metal iyonlarını metal nanoparçacıklara dönüştürebilen antioksidan ve indirgeyici özelliklere sahiptirler.

Dolayısıyla, gümüş-demir bimetallik nanoparçacıkların yeşil sentezi, hem çevresel etkiyi azaltma potansiyeline sahiptir hem de uygulama alanlarını genişletebilir.

Ag-Fe nanoparçacıkları, içerdikleri gümüş (Ag) ve demir (Fe) elementlerinin birleşimi sayesinde güçlü antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahiptir. Gümüş ve demir elementleri mantar hücrelerine zarar verebilir ve mantar gelişimini engelleyebilir. Antioksidan özellikleri, serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltarak hücre hasarı önleyebilir ve anti-enflamatuar etkilere sahip olabilir. Ayrıca, gümüş ve demir arasındaki sinerjistik etki, antibakteriyel aktiviteyi artırır. Bu sinerji, Ag-Fe bimetallik nanoparçacıkların antimikrobiyal etkinliğini güçlendirir, bu da onları çeşitli enfeksiyonlarla mücadelede etkili bir araç haline getirir. Dolayısıyla, bu nanoparçacıkların sağlık alanında potansiyel uygulamaları, sadece antibakteriyel değil, aynı zamanda antifungal ve antioksidan özelliklerinden de kaynaklanmaktadır. Ayrıca gümüş, hücre zarlarına ve mikroorganizmaların hücre içi yapılarına etki ederek bakterilerin ölümüne neden olan özelliklere sahiptir. Örneğin, gümüş iyonları hücre zarlarına nüfuz ederek bakteri hücrelerine zarar verebilir. Ayrıca, gümüş iyonları hücreye girerek DNA replikasyonunu engelleyebilir ve proteinlerin yapısını bozarak bakterilerin büyümesini ve yayılmasını engelleyebilir. Ag-Fe bimetallik nanoparçacıkların antibakteriyel ve antifungal etkileri, nanoparçacık boyutu, yüzey özellikleri ve kimyasal bileşim gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bu etkiler, özellikle biyomedikal ve çevresel alanlar olmak üzere çeşitli uygulama alanlarında mikroorganizmaların kontrolünde önemli olabilir.

Çekirdek-kabuk (core-shell) nanoparçacıkları, bir metal çekirdeğinin (core) başka bir metalin kabuğuyla (shell) kaplanmasıyla oluşan nano ölçekli parçacıklardır. Bu yapı, çekirdek metalin özelliklerini korurken, kabuk metalin yüzey özelliklerini etkileyerek değiştirmek veya geliştirmek için tasarlanır. Çekirdek-kabuk nanoparçacıklarının mantığı, her iki metalin bir araya gelerek birlikte özelliklerini birleştirerek yeni ve özelleştirilmiş özellikler elde etmelerine dayanır (R. Jiang et al., 2017). Çekirdek ve kabuk farklı malzemelerden olabileceği gibi farklı yapılara sahip aynı malzemelerden de olabilir. Şekil 1.6'de farklı türdeki çekirdek/kabuk parçacıklarının şematik gösterimi sunuldu. Çekirdek ve kabuk farklı renklerle ifade edildi. Çekirdek tek bir küre (Şekil 1A) veya birkaç küçük kürenin birleşimi (Şekil 1B) olabilir. İçinde küçük bir küre bulunan içi boş bir kabuğa, çingirak benzeri veya yumurta sarısı kabuğu yapısına sahip olabilir (Şekil 1 C) . Kabuk yapısı sürekli bir katman (Şekil 1 A-C) veya daha küçük

kürelerin büyük bir çekirdek küre (Şekil 1 D ve E) üzerine eklenmesi veya birleştirilmiş çekirdek küreler (Şekil 1 F) olabilir. Karmaşık çekirdek-kabuk yapıları, kabuğa daha küçük kürelerin eklenmesiyle (Şekil 1 G) veya birden fazla kabukla (Şekil 1 H) yapılabilir. Hem çekirdek hem de kabuk gözeneksiz katı olabilir veya arzu edilen gözenekli yapılara sahip olabilir. Kromatografide kullanılan çekirdek-kabuk parçacıkları genellikle aynı malzemeden yapılır, ancak katı bir çekirdek ve gözenekli bir kabuk içerebilir (Şekil 1 I). Çekirdek parçacığının boyutu, kabuk kalınlığı ve kabuktaki gözeneklilik isteğe bağlı ayarlanabilmektedir.

Şekil 1.6. Farklı türdeki çekirdek-kabuk parçacıklarının şematik gösterimi (Hayes et al., n.d.)

Çekirdek-kabuk yapıdaki nanoparçacıkların avantajları şunlardır:

- ✚ Kontrollü Serbest Bırakma: Kabuk, içindeki materyalin serbest bırakılmasını kontrol etmek için bir bariyer görevi görebilir. Bu, ilaç taşıyıcı sistemlerinde ve biyomedikal uygulamalarda önemli bir avantaj sağlar.

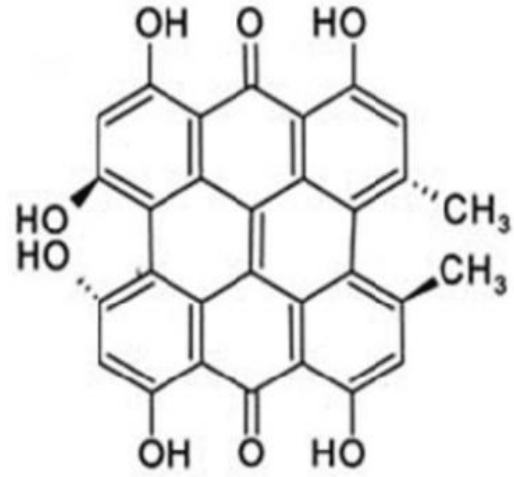
Ag-Fe çekirdek kabuk nanoparçacıkları, antibakteriyel madde olarak potansiyel kullanımları nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Bu kaplamalar bakteri hücre duvarına veya hücre içi bileşenlere zarar vererek hücre fonksiyonunu bozar ve sonunda hücre ölümüne neden olabilir. Ayrıca bu kaplamalarda bulunan önemli bileşenler, bakteri hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak hücre hasarına ve ölüme yol açabilir.

Ag-Fe çekirdek kabuklarının bazı potansiyel avantajları şunlardır:

- Yüksek antibakteriyel aktivite: Ag-Fe bazlı kaplamalar çok çeşitli bakterilere karşı etkilidir ve antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı da kullanılabilir.
- Düşük toksisite: Ag-Fe çekirdek kabukları insan hücreleri için nispeten toksik değildir.
- Çevre dostu: Ag-Fe bazlı kaplamalar biyolojik olarak parçalanabilir ve çevreye zarar vermez(Sharaf et al., 2022).

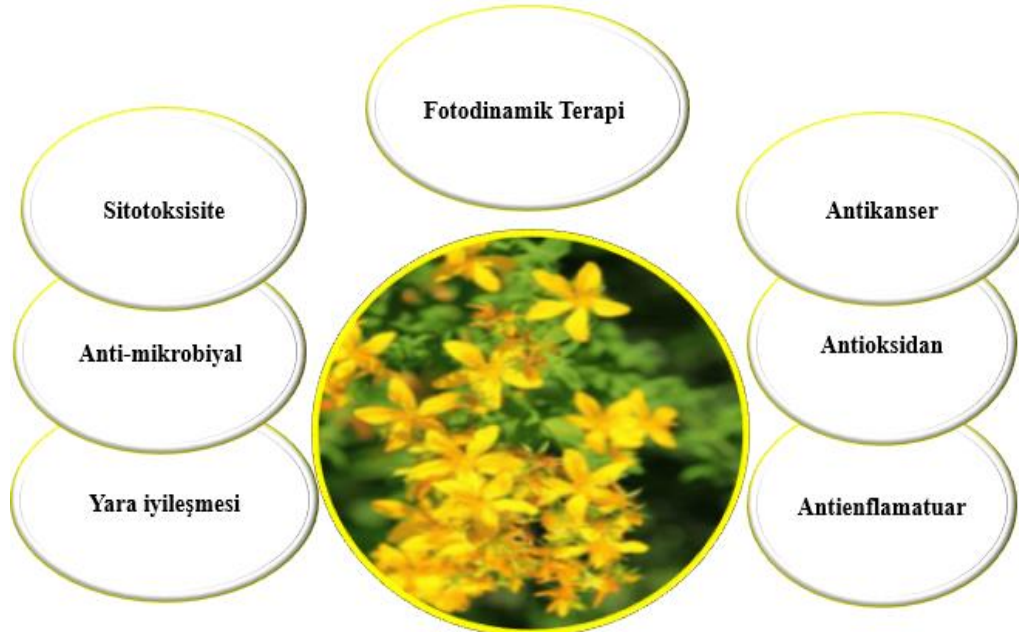
1.2.5.Hypericum perforatum (Sarı Kantaron)

Hypericum perforatum olarak bilinen, genellikle St. John's Wort olarak adlandırılan bitki, çiçekli bir türdür. Doğal olarak Türkiye dahil Asya ve Avrupa ülkelerinde bulunur. Hypericum cinsi, Malpighiales takımına ait Hypericaceae familyasında yer alır ve yaklaşık 55 cins ve 1000'den fazla türü içerir. Dünya genelinde sıcak, ılıman, subtropikal ve dağlık tropikal bölgelerde 450'den fazla türü bulunurken, Türkiye'de 70'ten fazla farklı tür kayıtlıdır. Bu türler Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika'da yaygın olarak bulunur. Türkiye'de ise Hypericum perforatum en yaygın olarak "Sarı Kantaron" olarak bilinir (Hosni et al., 2008). Hypericum perforatum L. (St. John's wort), gastrointestinal sistem, cilt yaraları, yanıklar, kanser, AIDS ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde çare olarak kullanılmıştır. Potansiyel antimikrobiyal, antiviral, antioksidan, antidiyabetik, antiinflamatuvar, analjezik ve antikanser aktiviteleri olan bileşikler içerir. Hiperisin, psödohiperforin, biyoflavonoidler ve flavonoidlerin içeriğine atfedilen aktiviteler bulunmaktadır. H. perforatum'un sulu ekstraktının metal iyonlarını nano elementlere indirgeme ve biyomolekülleri stabilize etmedeki rolü de belirtilmektedir (Alahmad et al., 2022). Şekil 1.7'de sarı kantaron (H. Perforatum) bitkisinin resmi ve kimyasal bileşimi verilmiştir.



Şekil 1.7. Sarı kantaron (*H. Perforatum*) bitkisinin resmi ve kimyasal bileşimi (B. Jiang et al., 2013).

Hypericum perforatum, antidepresan, antiviral ve antibakteriyel etkileri de içeren çok çeşitli farmakolojik aktiviteleri nedeniyle dünyada en çok tüketilen şifalı bitkilerden biridir ve ekstraktları fitomedikal ve nutrasötik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak aynı zamanda antimikrobiyal, anti-kanser ve anti-inflamatuar etkiler de dahil olmak üzere birçok başka farmakolojik özelliği de vardır. Şekil 1.8’de *Hypericum perforatum* bitkisinin özelliklerini göstermektedir (Marrelli et al., 2016).



Şekil 1.8. Sarı kantaron bitkisinin özelliklerinin gösterimi (Şengül et al., 2021).

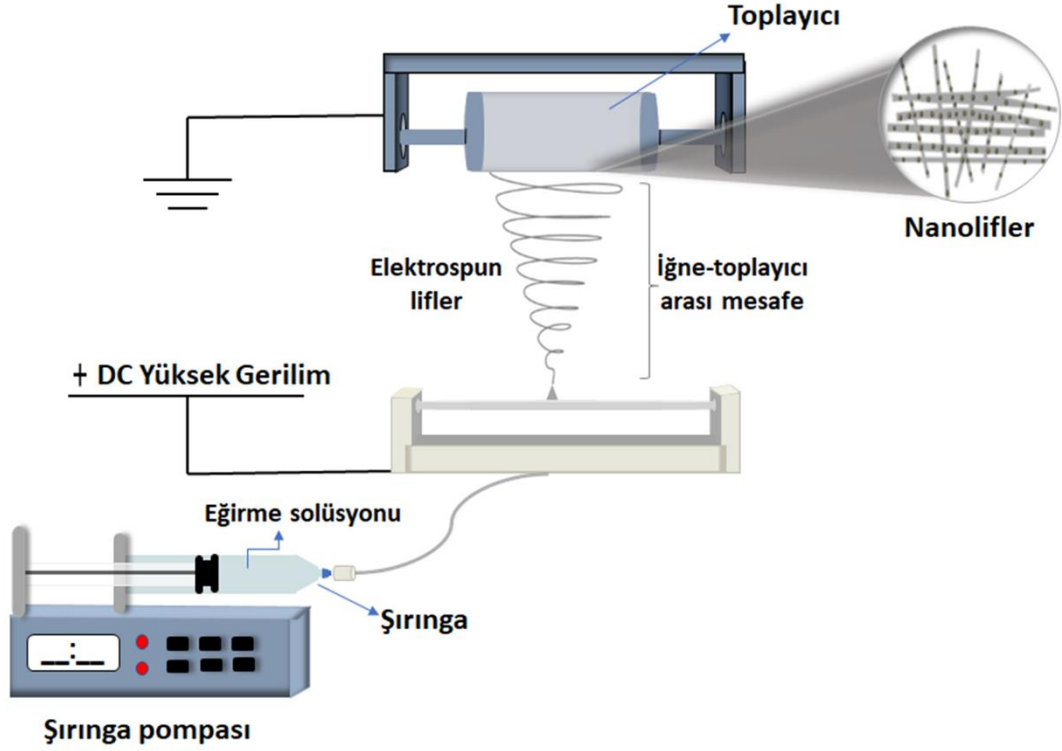
1.3.Nanolifler ve Üretim Yöntemleri

"Nanolifler" terimi, "nano" ve "lif" olmak üzere iki bileşene ayrılabilir. Lifler doğal veya sentetik malzemelerden elde edilen ve iplik haline getirilebilen filamentli yapıları ifade eder. Bir "lif", mühendislik açısından incelikte, uzunlukta ve filamentli bir yapıda birbirine bağlı bir dizi tanecik veya molekül olarak tanımlanır. "Nano" terimi, bir birimin milyarda biri ölçeğini ifade eder. "Nanolif" terimi genellikle, çapı 50 ila 300 nanometre arasında değişen lifler için kullanılır (Ramakrishna et al., 2005). 1 nm tek bir insan saçının çapından yaklaşık 100.000 kat daha küçüktür. Malzemelerin nanoteknolojik özellikleri, boyutları nanometre aralığına küçültüldüğünde önemli ölçüde değişir (Nanotextile- A New Perspective).

Son yıllarda, nanolifler, geleneksel elyaflarla karşılaştırıldığında son derece yüksek yüzey alanı/ağırlık oranı, düşük yoğunluk, yüksek gözenek hacmi, küçük gözenek boyutu, üstün sertlik ve çekme mukavemeti gibi benzersiz özellikleri nedeniyle geniş bir uygulama yelpazesinde kullanılmaktadır. Elektroegirme polimer nanolifler, elyaf çapı nanometre aralığında olduğunda, büyük bir yüzey alanı/hacim oranına sahip olur, esnek bir yüzey işlevselliği sağlar ve üstün mekanik performans sergiler (örneğin, sertlik ve çekme mukavemeti gibi birçok özellik) (Huang et al., 2003). Çekirdekli liflerin benzersiz özellikleri, kompozit malzemelerin izolasyonunda ve güçlendirilmesinde, filtrelemede, iletkenlerde, sensörlerde, ilaç dağıtımında, yara iyileşmesinde, doku mühendisliğinde ve birçok diğer malzemede kullanılmasını sağlar (Hammel et al., 2004). Bugüne kadar, polimer nanolifleri üretmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar arasında çizim, şablon sentezi, faz ayrılma, kendi kendine birleşme, iki bileşenli egirme ve elektroegirme gibi yöntemler bulunmaktadır. Elektroegirme polimerler, kompozitler, seramikler ve diğer birçok malzemeden nanolifler üretmek için basit ve etkili bir yöntem olarak kabul edilir. Sürekli olarak ultra ince lifler üretebilen elektroegirme, elektrostatik kuvvetlerin kullanımına dayanır (Chronakis, 2005). Ancak merkezkaç kuvveti egirme ve elektroegirme gibi yöntemler, nispeten basit kurulumları, çok yönlülükleri, üretim kolaylığı ve maliyet etkinlikleri nedeniyle en çok tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır.

1.3.1. Elektroeğirme Yöntemi İle Nanolif Üretimi

Günümüzde elektroeğirme polimerik nanolifler, benzersiz özelliklerinden dolayı geniş bir uygulama yelpazesinde önem kazanmıştır. Bu nanolifler, yüksek yüzey alanına, yüksek gözenekliliğe ve üstün mekanik, elektriksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Zaman içinde nanoliflere olan ilgi artmış ve üretim süreci gelişmiştir. Nanoliflerin sentezlenmesi için çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bu teknikler genellikle elektroeğirme ve elektroeğirme olmayan teknikler olarak iki ana gruba ayrılabilir. Bunlar liflerin oluşumu için elektrostatik kuvvetin kullanıldığı elektroeğirme teknikleri ve mekanik kuvvetin kullanıldığı elektroeğirme olmayan tekniklerdir. Bu teknikler arasında faz ayrımı, çizim, şablon üretimi, kendi kendine montaj gibi yöntemler bulunmaktadır (Nayak et al., 2012). Elektroeğirme çeşitli malzemelerden, özellikle polimer, kompozit ve seramikten, ultra ince lifler üretmek için basit ve kapsamlı bir yöntemdir. Elektroeğirme düzeneği, üç temel bileşenden oluşur: yüksek voltajlı bir güç kaynağı, metal iğneli bir şırınga ve iletken bir toplayıcı. Nanolif üretimi, oldukça basit bir süreçtir. Elektroeğirme, nanoteknolojideki en potansiyel süreçlerden biri olarak kabul edilir. Çünkü yüksek verimliliği, basit ve düşük maliyetli oluşu onu alternatiflerine üstün kılar. Bu yöntem, milimetrik ölçekli bir iğne aracılığıyla iletilebilen polimerik bir sıvı akışından (çözelti veya erimiş) çok ince liflerin üretilmesini amaçlayan yüksek voltajlı bir elektrik alanının uygulanmasını içerir (Liu et al., 2008). Şekil 1.9'da elektroeğirme prosesinin şematik sunumu verilmiştir.



Şekil 1.9. Elektroğirme prosesinin şematik gösterimi

1.3.2. Elektroğirme Yöntemini Etkileyen Proses Parametreleri

Elektroğirme yöntemiyle üretilen nanoliflerin elektroğirme özelliklerini etkileyen pek çok faktör mevcuttur. Yeni nesil nano elyafların verimli üretimi ve imalatı için elektroğirme çalışma parametreleri sadece sürecin doğasını değil, aynı zamanda polimer çözeltilerinin elektroğirme yoluyla nanoliflere dönüşümünü de anlamak oldukça hayati öneme sahiptir. Bu parametreler genellikle çözelti, süreç ve ortam parametreleri olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir. Her biri, lif morfolojilerini etkileyerek, bu parametrelerin dikkatlice kontrol edilmesiyle istenen morfoloji ve çapta elektroğirme lifler elde edilebilir.

1.3.2.1.Çözelti Parametreleri

✚ Konsantrasyon

Elektroğirme işlemi sırasında polimer çözeltisinin konsantrasyonları lif oluşumunda önemli bir rol oynar. Düşükten yükseğe doğru dört kritik konsantrasyona dikkat edilmelidir:

1. Konsantrasyon çok düşük olduğundan polimerik mikro (nano) parçacıklar elde edilecektir. Bu durumda, çözeltinin düşük viskozitesi ve yüksek yüzey gerilimleri nedeniyle elektroğirme yerine elektrosprey meydana gelir
2. Konsantrasyon biraz daha yüksek olduğundan boncuk ve lif karışımı elde edilir (Eda & Shivkumar, 2007; K. Lee et al., n.d.).
3. Konsantrasyon uygun olduğunda pürüzsüz nanolifler elde edilebilir (Eda & Shivkumar, 2007; K. Lee et al., n.d.).
4. Konsantrasyon çok yüksekse, nano ölçekli lifler değil, sarmal şekilli mikro şeritler gözlemlenebilir (Yang et al., 2004a).

Genellikle çözelti konsantrasyonu arttırıldığında, çözelti konsantrasyonu elektroğirme için uygunsa lif çapı da artacaktır. Ek olarak çözelti viskozitesi, çözelti konsantrasyonunun ayarlanmasıyla da ayarlanabilir (Deitzel et al., n.d.).

Molekül Kütlesi

Polimerin moleküler ağırlığı aynı zamanda elektroğirme liflerin morfolojileri üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Prensip olarak moleküler ağırlığı, çözeltilerdeki polimer zincirlerinin dolanıklığını, yani çözelti viskozitesini yansıtır. Konsantrasyonu sabit tutulduğunda polimerin moleküler kütlesi düştükçe pürüzsüz lifler yerine boncuk yapıların oluşma eğilimi gözlenir. Molekül kütlesi arttırıldığında ise pürüzsüz lif elde edilebilir. Molekül kütlesinin daha da arttırılmasıyla mikro şerit elde edilecektir (Koski et al., n.d.). Çok yüksek moleküler ağırlığı ise düşük konsantrasyonda bile mikro-şerit oluşumunu desteklemektedir. Ek olarak yapılan araştırmalarca moleküler ağırlığın çok yüksek olması nedeniyle bazı desenli liflerin düşük konsantrasyonda da elde edilebileceği rapor edilmiştir (Zhao et al., 2005). Bununla birlikte, oligomerler tarafından yeterli moleküller arası etkileşimler sağlanabiliyorsa, elektroğirme için moleküler ağırlığın her zaman gerekli olmadığını belirtmek de önemlidir. Örneğin, Long ve McKee, elektroğirme yoluyla lesitin çözeltilerinde oligomer boyutlu fosfolipid liflerini başarıyla elde etti. Fosfolipid konsantrasyonunun ağırlıkça %35'den yüksek olduğunu konsantrasyonlarda pürüzsüz elyaf elde edilebildiğini bulmuşlardır (McKee et al., 2006).

Viskozite

Çözelti viskozitesi, lif morfolojisinin belirlenmesinde kritik anahtardır. Çok düşük viskozitede sürekli ve pürüzsüz liflerin elde edilemeyeceği, çok yüksek viskozitenin ise akışların çözeltilerden sert bir şekilde atılmasına neden olduğu, yani elektroğirme için uygun viskoziteye ihtiyaç duyulduğu kanıtlanmıştır (Sukigara et

al.,n.d.). Genel olarak çözeltinin viskozitesi, çözeltinin polimer konsantrasyonu ile ayarlanabilir; böylece farklı ürünler elde edilebilir. Elektroğirme yapıldığı fark bir polimer veya oligomer çözeltisinin viskozite aralığı farklıdır. Viskozitenin, polimer konsantrasyonunun ve polimerik molekül ağırlığının birbiriyle ilişkili olduğuna dikkat etmek önemlidir. Düşük viskoziteli çözelti için yüzey gerilimi baskın faktördür ve sadece boncuklar veya boncuklu lifler oluşur. Eğer çözelti uygun viskoziteye sahip ise sürekli lifler elde edilebilir (Y. Zhang et al., 2004).

✚ Yüzey Gerilimi

Çözeltinin solvent bileşiminin bir fonksiyonu olarak yüzey gerilimi, elektroğirme için oldukça önemli bir faktördür. 2004 yılında Yang ve Wang, model olarak PVP ve solvent olarak etanol, DMF ve MC ile elektrospun ürünlerinin morfolojileri üzerindeki yüzey gerilimlerinin etkisini sistematik olarak araştırdılar (Yang et al., 2004b). Farklı çözücülerin farklı yüzey gerilimlerine katkıda bulunabileceğini buldular. Konsantrasyon sabitlendiğinde, çözeltinin yüzey gerilimi azaltılarak boncuklu lifler pürüzsüz liflere dönüştürülebilir. Temel olarak yüzey gerilimi, diğer tüm koşullar sabitse elektroğirme prosesinin üst ve alt sınırlarını belirler.

✚ İletkenlik/Yüzey Yük Yoğunluğu

Çözelti iletkenliği temel olarak polimer türü, çözücü türü ve tuz tarafından belirlenir. Genellikle, doğal polimerler polielektrolitik yapıdadır; burada iyonlar, polimer akışının yük taşıma kabiliyetini artırır, elektrik alanı altında daha yüksek gerilime maruz kalır ve sentetik muadili ile karşılaştırıldığında zayıf lif oluşumuna neden olur (Zong et al., n.d.). Ayrıca çözeltinin elektriksel iletkenliği, KH_2PO_4 , NaCl ve benzeri iyonik tuzların eklenmesiyle ayarlanabilir. İyonik tuzların yardımıyla küçük çaplı nanolifler elde edilebilmektedir. Bazen çözücü olarak organik asit kullanılarak yüksek çözelti iletkenliği elde edilebilir. Örneğin, Hou ve arkadaşları (Huang et al., 2006), naylonu çözmek için solvent olarak formik asit kullanmış ve ultra ince (3 nm) Elektroğirme boncuklu lifler elde etmiştir. Yaptıkları çalışmada çözeltinin iletkenliğini artırarak boncukları ortadan kaldırmak için çözeltiye az miktarda piridin eklemişler ve pürüzsüz daha düşük çap boyutlarına sahip lif oluşumunu gözlemlemişlerdir. Bu sonuç çözelti iletkenliğindeki artışın daha ince liflerin oluşumunu desteklediğini göstermektedir.

1.3.2.2. Proses Parametreleri

✚ Gerilim

Elektroegirme prosesinde uygulanan voltaj çok önemli bir faktördür. Yalnızca eşik voltajından daha yüksek voltaj uygulandığında Taylor konisinden atılan yüklü jetler meydana gelebilir. Ancak uygulanan gerilimlerin elektroegirme liflerin çapı üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Örneğin, Reneker ve Chun (Reneker & Chun, 1996), elektroegirme polietilen oksit nanoliflerinin çapı üzerinde elektrik alanının çok fazla etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Birkaç grup, daha yüksek voltajların geniş çaplı lif oluşumunu kolaylaştırdığını öne sürdü. Örneğin Zhang ve arkadaşları (C. Zhang et al., 2005), model olarak poli(vinil alkol)/su çözeltisini kullanarak voltajın morfolojiler ve lif çapı dağılımı üzerindeki etkisini araştırdı. Birkaç grup, daha yüksek voltajların, yüklü jet üzerindeki elektrostatik itme kuvvetini artırarak lif çapının daralmasına yardımcı olabileceğini öne sürerken (Yuan et al., 2004a). Bazı gruplar da daha yüksek voltajın boncuk oluşumu olasılığının daha yüksek olduğunu da gös terdi. Tüm bulgular, voltajın lif çapını etkilediğini ancak önem düzeyinin polimer çözeltisi konsantrasyonuna ve uç ile toplayıcı arasındaki mesafeye göre değiştiğini göstermiştir (Yördem et al., 2008).

✚ Akış Hızı

Şırınga içindeki polimer çözeltisinin akış hızı bir diğer önemli proses parametresidir. Genellikle, polimer çözeltisinin polarizasyon için yeterli süreye sahip olması nedeniyle daha düşük akış hızı tavsiye edilir. Akış hızının çok yüksek olması durumunda, toplayıcıya ulaşmadan önce kuruma süresinin kısa olması ve germe kuvvetlerinin düşük olması nedeniyle ince çaplı pürüzsüz lifler yerine kalın çaplı boncuklu lifler oluşabilmektedir. Örneğin Yuan ve arkadaşları (Buchko et al., 1999), çalışmalarında akış hızının etkisini incelemişler ve akış hızı arttıkça olduğundan daha kalın çaplı boncuklu yapıya sahip lifler elde edildiğini göstermişlerdir.

✚ Toplayıcılar

Elektroegirme işlemi sırasında toplayıcılar genellikle yüklü lifleri toplamak için iletken alt tabaka görevi görür. Genel olarak Al folyo toplayıcı olarak kullanılır ancak toplanan nanoliflerin çeşitli uygulamalar için diğer altlıklara aktarılması zordur. Lif aktarımına duyulan ihtiyaç nedeniyle, tel örgü, pim, ızgaralar, paralel veya ızgaralı çubuk, döner çubuklar veya tekerlek, sıvı banyosu dahil olmak üzere çeşitli toplayıcılar geliştirilmiştir (Z. Li & Wang, 2013).

✚ Toplayıcı ile Şırınganın Ucu Arasındaki Mesafe

Toplayıcı ile şırınga ucu arasındaki mesafenin lif çapını ve beraberinde liflerin morfolojilerini de etkileyebileceği kanıtlanmıştır (Ki et al., 2005). Kısaca mesafe çok kısa ise eliflerin toplayıcıya ulaşmadan önce katılaşması için yeterli süre kalmayacaktır ve mesafe çok uzun ise boncuk lif elde edilebilmektedir. Elektroğirme liflerin önemli bir fiziksel yönünün solventten kuruluk olduğu iyi bilinmektedir ki dolayısıyla optimum mesafe tavsiye edilir. Örneğin Yuan ve ark(Yuan et al., 2004b), biraz uzun mesafenin daha ince lif çapına fayda sağladığını gösterdi.

1.3.2.3. Çevresel Parametreler

Nem, sıcaklık gibi ortam parametreleri lif çaplarını ve morfolojilerini de etkileyebilmektedir. Örneğin Mituppatham ve arkadaşları (Mit-uppatham et al., 2004). Solüsyon viskozitesi ile sıcaklık arasındaki ters ilişki dolayısı ile artan sıcaklığın, poliamid-6 liflerle daha ince lif çapı elde edilmesine yardımcı olduğunu kanıtlamıştır. Ortam nemine gelince düşük nem solventi tamamen kurutabilir ve solventin buharlaşma hızını artırabilir. Tam tersine, yüksek nem ise jet üzerindeki yüklerin nötralize edilebilmesi ve germe kuvvetlerinin küçük olması nedeniyle lif çapının kalınlaşmasına yol açacaktır. Son zamanlarda Casper ve arkadaşları (Casper et al., 2004). Nem çeşitliliğinin aynı zamanda elektroğirme PS liflerin yüzey morfolojilerini de etkileyebileceğini göstermiştir.

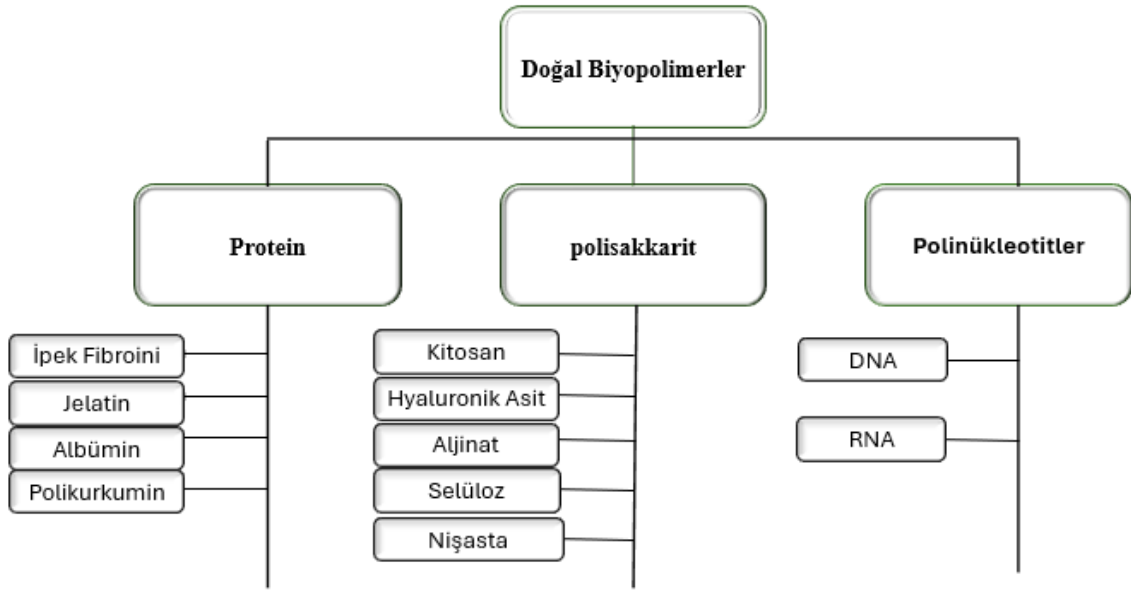
1.4.Yara Örtü Malzemeleri Olarak Kullanılan Biyopolimerler

Yara pansumanları, yarayı dış etkenlerden koruyarak iyileşme sürecini hızlandıran malzemelerdir. Bugüne kadar, gazlı bez, hidrojel, köpük ve diğer çeşitli pansumanlar gibi birçok farklı türde pansuman geliştirilmiştir. Yara pansumanlarının hazırlanmasında hem doğal hem de sentetik polimerler kullanılmıştır. Doğal polimerler, kolay erişilebilir olmaları ve çevre dostu olmaları nedeniyle genellikle sentetik polimerlere tercih edilirler. Yara iyileşmesinde birçok doğal polimerin kullanımı bulunmaktadır (Tiwari et al., 2021). Doğal polimerler veya biyopolimerler, canlı organizmalar tarafından üretilen organik moleküllerdir. Bunlar, amino asitler, monosakkaritler, nükleotitler veya esterler gibi tekrar eden ünitelerden veya monomerlerden oluşur ve kovalent bağlarla bir araya gelirler. Bu polimerler, biyouyumluluk, biyobozunurluk, düşük antijenite ve yenilenebilirlik gibi özellikler sunarak sentetik malzemelere göre avantaj sağlarlar. Kolajen, selüloz, kitosan, aljinat, hiyalüronan, fukoidan, karragen gibi biyopolimerler en yaygın kullanılanlardır. Bu biyopolimerler, antibakteriyel, antiinflamatuvar, proliferatif veya diğer hedefli etkilere

sahip olabilirler (Rehm, 2010).Sonuç olarak, yara pansumanlarının hazırlanmasında kullanılan doğal ve sentetik polimerler, yaranın iyileşme sürecini desteklemek ve enfeksiyon riskini azaltmak için önemli bir rol oynarlar. Bu polimerlerin özellikleri, pansumanın etkinliği ve hastanın iyileşme süreci üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir.

1.4.1.Doğal Biyopolimerler

Doğal biyopolimerler, amino asitler, glikoz ve türevleri gibi çeşitli tekrar eden birimlerden oluşan zincir benzeri polimerik malzemelerdir. Bu biyopolimerler, benzersiz yapıları ile bilinirler ve doğal bolluk, yenilenebilirlik, iyi biyouyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, mükemmel işlenebilirlik, toksik olmama gibi çekici özelliklere sahiptirler. Ayrıca güçlü hiyerarşik yapılar, biyopolimerlere üstün mekanik özellikler ve özel işlevsellik kazandırır (L. Wang et al., 2017). En önemlisi, doğal biyomateryaller, çeşitli kimyasal bileşimleri, çoklu reaktif bölgeleri ve benzersiz yapısal özellikleri nedeniyle genellikle çeşitli stratejilerle modifiye edilip işlevselleştirilebilirler. Bu nedenle biyopolimerlerin modifikasyonu, özel uygulamalara yönelik yapı ve fonksiyonların tasarlanması ve değiştirilmesi için umut verici bir fırsat sağlar. Bu bağlamda, doğal biyopolimerlerin ilaç dağıtım sistemlerinin, doku mühendisliğinin, tıbbi implantların, biyosensörlerin, yara iyileştirmenin, giyilebilir elektroniklerin ve esnek enerji cihazlarının gelişimini büyük ölçüde desteklediği görülmektedir (Azuma et al., 2015). Doğal polimerler, organik bileşiklerin çeşitli kaynaklardan elde edilmesiyle oluşan ve genellikle biyolojik olarak parçalanabilen bileşiklerdir. Selüloz, nişasta, proteinler, arabinoxylan ve alginat gibi doğal polimerler, endüstriyel, gıda ve tıbbi alanlarda çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Şekil 1.9’da doğal polimerlerin bazı örneklerini göstermektedir. Örneğin, Jelatin proteinler doğal biyopolimerlerden biridir ve selüloz bitki hücre duvarlarından elde edilir. Ayrıca, kabuklardan elde edilen kitosan da yara iyileşme sürecinde önemli bir rol oynayan bir doğal biyopolimerdir.



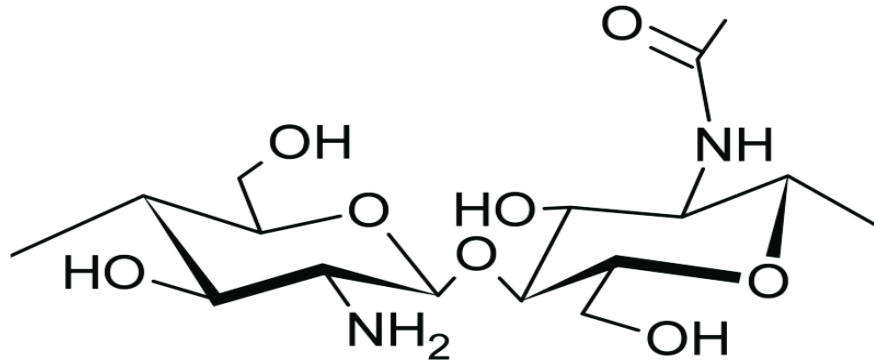
Şekil 1.9. Doğal biyopolimerlere bazı örnekler (Bianca et al .,2023).

1.4.1.1.Kitosan

Kitosan, kitin kısmi deasetilasyonu ile sentezlenen katyonik bir polimerdir. Kitin eklem bacaklıların dış iskeletlerinde, kabuklu hayvanların kabuklarında ve maya ve mantarların hücre duvarlarında bulunur. Öncül kitine göre asidik sulu çözeltilerde daha fazla çözünür, bu da onu daha avantajlı hale getirir. Çözünürlük, kullanılan asit çözeltisinin miktarına bağlıdır. Asidik sulu çözelti, bir dizi NH_2 grubunu protonlaştırır ve böylece çözünürlüğünü artırır. Bu polisakkarit, β (1, 4) bağlantılarıyla bağlanan birden fazla monomerik D-Glukosamin ve N-asetil glukozamin NAG biriminden oluşan bir kopolimerdir. Kitosanın fizikokimyasal özellikleri, asetilasyon derecesine, kristallliğe, moleküler ağırlığa ve bozunma durumuna bağlı olarak değişir (Tan et al., 2016). Kitosan, doku mühendisliği ve yara iyileşmesi gibi çeşitli biyomedikal ve farmasötik alanlarda yaygın olarak kullanılan bir madde haline gelmiştir. Kitosan nanoparçacıkları içeren yara pansumanları, yara iyileşme sürecini hızlandırır ve iyileştirirken, tıbbi sistemlerin geliştirilmesinde ve ilaçların ve ortopedik biyomateryallerin taşınmasında da önemli rol oynar. Kitosan nanoparçacıkları, biyoteknoloji ve biyomedikal alanlarda çeşitli fonksiyonel ve biyolojik özelliklere sahip oldukları için protein taşıyıcıları, yara iyileştirici ajanlar, anti-kanser ajanları ve gen veya antijen taşıyıcıları olarak kullanılabilirler (Kim & Park, 2021).

Kitosanın antibakteriyel özelliği, antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasından kaynaklanır. Kitosan, pozitif yüklü amino grubuna sahiptir ve bakteri hücre zarının

negatif yüklü yüzeyleriyle etkileşime girer. Bu etkileşim, bakteri hücre zarını zararlı bir şekilde etkileyerek bakteriyel büyümeyi ve çoğalmayı engeller. Ayrıca, kitosanın antibakteriyel özelliği, bakteri hücrelerinin duvar ve zar yapısını bozarak hücre bütünlüğünü etkileyebilir. Bu antibakteriyel özellik, kitosanın çeşitli tıbbi ve endüstriyel uygulamalarda kullanılmasını sağlar. Özellikle yara pansumanları, tıbbi kaplamalar, gıda koruyucuları ve ambalaj malzemeleri gibi alanlarda antimikrobiyal özellik gerektiren ürünlerde kitosan sıkça tercih edilir. Kitosanın antimikrobiyal aktivitesi, çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı etkili olduğu için yara iyileşmesini hızlandırmak ve enfeksiyon riskini azaltmak için kullanılabilir. Ayrıca toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen ve immünojenik olmayan bir biyopolimer olan jelatin, gıda katkı maddeleri, biyopaketleme ve çeşitli biyomedikal ve farmasötik alanlarda kullanılmaktadır. Bu nedenle, tıbbi bir malzeme olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir (Islam et al., 2014; Kim et al., 2020). Sonuç olarak, kitosan ve jelatinin bir araya getirilmesi, kozmetik, biyomedikal ve farmasötik alanlar da dahil olmak üzere birçok alanda büyük ilgi görmektedir. Bu biyomateryaller, kaplama, biyofilm, mikrokapsül, biyolojik olarak parçalanabilen yapı malzemeleri ve yara örtüleri gibi farklı uygulamalarda kullanılabilmektedirler. Şekil 1.10'da kitosanın kimyasal bileşiminin bir resmi bulunmaktadır.

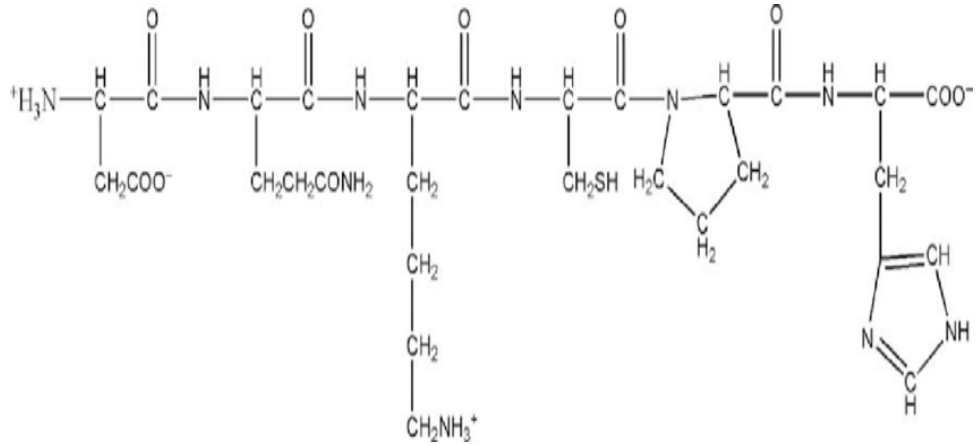


Şekil 1.10. Kitosanın kimyasal yapısı (Teixeira-Costa & Andrade, 2021).

1.4.1.2. Jelatin

Jelatin, kollajenin denatüre bir formu olan bir polimerdir ve nanoliflerin hazırlanması için tercih edilmiştir. Jelatin, doku mühendisliği uygulamalarında tercih edilen bir malzemedir çünkü biyobozunurluk, biyouyumluluk, hücre teşviki, yapışma ve çoğalma gibi benzersiz özelliklere sahiptir. Bu özellikler sayesinde jelatin, yara pansumanları, ilaçlar ve yapıştırıcılar gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Echave et al., 2017). Elektroeğirme yöntemi, jelatin

nanoliflerinin üretimi için etkili bir seçenektir. Elektroğirme ile üretilen jelatin nanolifler, yüksek yüzey alanına sahiplerdir ve fiziksel olarak stabil ve kalınlığı kontrol edilebilir bir tabaka halinde veya boru şeklinde olabilirler. Önceki çalışmalar elektroğirme ile üretilen jelatin yapı iskelelerinin biyouyumlu olduğunu ve kemik doku mühendisliği, yara iyileşmesi ve ilaç dağıtımı gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda başarıyla kullanıldığını göstermektedir (Huang, 2004). Şekil 1.11 jelatinin kimyasal bileşimini göstermektedir. Ayrıca Jelatin nanoliflerinin yara örtüsü olarak kullanımları birkaç avantaj sunar. İlk olarak, nanoliflerin yüksek yüzey alanı, yara yüzeyi ile etkileşimi artırarak yara iyileşme sürecini hızlandırabilir. İkincisi, jelatinin doğal olarak biyobozunur olması, yara iyileşmesi sırasında kendiliğinden ortamdan elimine edilebilen bir malzeme olmasını sağlar. Üçüncüsü, jelatinin biyouyumlu ve düşük immünojenik özellikleri, yara alanında olumsuz reaksiyonlara neden olma riskini azaltır. Ayrıca elektroğirme ile üretilen jelatin nanoliflerinin yara iyileşmesini destekleyici etkilere sahip olduğunu ve yara örtüsü olarak başarıyla kullanılabildiğini göstermektedir. Bu nanolifler, yara yüzeyinde uygun bir ortam oluşturarak hücre iyileşmesine ve antibakteriyel aktivite sunabilmesine olanak sağlayan matrisler olarak kullanılabilirler. Sonuç olarak, jelatin temelli nanoliflerin yara örtüsü uygulamalarında kullanılması, yara iyileşme sürecini hızlandırabilir ve enfeksiyon riskini azaltabilir (Kamble et al., 2018).



Şekil 1.11. Jelatinin kimyasal yapısı (Devi et al., 2016).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Dünyada farklı bakteri ve mantar türlerinin neden olduğu mikrobiyal enfeksiyon, sağlık sistemi için büyük bir problem teşkil etmektedir. Bu durum, giderek daha duyarlı bir popülasyon ve artan çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar nedeniyle daha da karmaşık bir hal almaktadır. Tıbbi cihazlar ve yara bölgelerinde üreyen bakteri veya mantarlar, sağlık sistemi üzerine büyük bir mali yük getirmekte ve enfeksiyon kaynaklı ölüm oranlarını artırabilen rutin antimikrobiyal tedavilere karşı direnç geliştirmektedir. Son yıllarda metalik nanoparçacıklar, geniş spektrumlu antimikrobiyal özelliklerinden dolayı potansiyel alternatif antimikrobiyaller olarak önerilmektedirler. Üstelik son bulgular, geçiş metali bileşiklerinin kombinasyonlarının sinerjistik antimikrobiyal özellikler sergileyebildiğini gösterdi. Bu nedenle, bimetallik nanoparçacıkların sentezi ve tasarımı, metal grupları ile farklı mikrobiyal hedeflerde bulunan organik kompleks yapılar arasındaki etkileşimleri, sinerjistik metallerden oluşan daha verimli antimikrobiyallerin geliştirilmesine yönelik keşfetmeye değer bir alandır.

Nanoyapıyı sentezlemek için çeşitli teknikler olmasına rağmen yeşil sentezlenmiş nanoparçacıklar daha iyi uyumluluk, güvenlik ve maliyet etkinliği nedeniyle tıbbi uygulamalar için kimyasal sentez yöntemlerinden daha uygundur. NPs'ın çevre dostu yeşil sentezi için bitki kaynakları, mikroorganizmalar ve biyomoleküller kullanılmaktadır. Bitkisel kaynak, güvenlik ve maliyet açısından diğer kaynaklara kıyasla daha arzu edilirdir (Iravani, 2011).

Bimetallik NPs'ın bitkisel kaynaklı sentezi, iki farklı sulu metal çözeltisinin, bitki ekstraktı gibi çevre dostu bir indirgeyici madde ile karıştırılmasını içerir. İndirgeyici veya stabilize edici özelliklere sahip bitki fitokimyasallarının, metal iyonlarını metal nanoparçacıklara indirgediğine inanılmaktadır. Bitki ekstraktlarından metal iyonlarının indirgenmesi yoluyla metal nanoparçacık sentezi, diğer biyolojik yöntemlere göre düşük maliyeti, kolay sentezi ve çevre dostu yapısı nedeniyle araştırmacıların oldukça ilgisini çekmektedir. Monometallik nanoparçacıklarla karşılaştırıldığında bimetallik nanoparçacık sentezi, bimetallik nanoparçacıkların monometallik muadillerine göre daha iyi performans gösterme olasılığı nedeniyle büyük önem taşımaktadır.

Singh ve çalışma grubu bu olasılığı araştırmak için, karanfil çiçek tomurcuğu ekstraktı ile farklı oranlarda Ag^+ ve Fe^+ metal iyonlarının sulu fazda birlikte indirgenmesini kullanarak farklı bileşimlerdeki bimetallik Ag-Fe nanoparçacıklarını sentezlediler. Hazırlanan nanoparçacıklar, Ultraviyole görünür spektroskopi, X-ışını

kırınımı ve Taramalı Elektron Mikroskobu çalışmaları ile karakterize edildi. Farklı bileşim oranlarında sentezlenen Ag-Fe nanoparçacıklar antimikrobiyal ajanlar, antioksidanlar ve boya adsorbanları olarak çok yönlü uygulamalar sergiledi. Farklı nanoparçacıklar arasında Ag-Fe oranı 80:20 olan bimetalik nanoparçacıklar, antimikrobiyal ve boya adsorpsiyon aktivitesi açısından mono ve diğer bimetalik nanoparçacıklardan daha iyi performans sundu. XRD analizi ile metaller arasındaki sinerji, demir varlığında gümüşün gümüş okside oksidasyonunun önlenmesine atfedildi. Ayrıca hem gümüş hem de gümüş oksit neredeyse benzer antioksidan özellikler gösterdiğinden, antioksidan aktivite doğrudan gümüş içeriğiyle ilişkilendirildi. Bimetalik nanoparçacıklardaki metaller arasındaki sinerji, maliyetin düşürülmesinin yanı sıra nanomalzemelerin çeşitli uygulamalar için aktivitesinin artırılmasına da olanak sağladı (Singh et al., 2023).

Başka bir çalışmada *Gardenia jasminoides* bitki özütü kullanılarak Ag-Fe bimetalik nanoparçacıklarının yeşil sentezi önerildi. Nanoparçacıkların karakterizasyon sonuçları, sentez metodolojisinin, küresel şekillere ve ortalama çap boyutları 13 nm ($\pm$ 6,3 nm) olan homojen olarak dağıtılmış Ag-Fe NPs yapıları ürettiğini gösterdi. Ayrıca Ag-Fe bimetalik NPs manyetik ve antimikrobiyal özellikler gösterdi. Antibakteriyel test sonuçları, Ag-Fe bimetalik NPs ile mono-metalik NPs'in hem mayaya hem de Gram-pozitif ve Gram-negatif çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı etkileri karşılaştırıldığında bimetalik nanoparçacıkları oluşturan iki metal arasında oluşan antimikrobiyal sinerjistik etki yüzünden daha yüksek performans sergilediğini gösterdi. Tüm bulgular hem endüstriyel süreçlerde hem de klinik olarak ilgili ilaca dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde olası uygulamalarla sinerjistik antimikrobiyaller geliştirmek için yeşil kimya metodolojileri yoluyla sentezlenen bimetalik nanoparçacıkların tasarımına yönelik fikir sağladı (Padilla-Cruz et al., 2021).

Malik ve arkadaşları, *Salvia officinalis* sulu ekstraktında bulunan fitokimyasallar kullanılarak indirgeme işlemi yoluyla Ag-Fe bimetalik nanoparçacıkların kolay, çekirdeksiz ve tek kapta yeşil sentezini rapor etti. Ag-Fe nanoparçacıklarının fito destekli nanofabrikasyonu sırasında, gümüş ve demir iyonlarının Ag-Fe NPs'a indirgenmesi, bu iyonların indirgeme potansiyellerine göre gerçekleşti. UV-Vis spektroskopisi Ag NPs, Fe NPs ve Ag-Fe nanoparçacıkları için sırasıyla 450 nm, 350 nm ve 352 nm'deki absorpsiyon bandının gözlemlendiği Ag-Fe NPs oluşumu için kullanıldı. Morfolojik analiz sonuçları bimetalik Ag-Fe NPs'ın 30 nm'lik ortalama boyutta ve neredeyse küresel bir şekle sahip

olduğunu gösterdi. Sentezlenen Ag-Fe NPs'ın katalitik davranışı, 4-nitrofenolün 4-aminofenole katalitik bozunması için araştırıldı ve gözlemlenen sonuçlar Ag-Fe nanoparçacıklarının, 45 dakikalık tedaviden sonra 4-Nitrofenol'ün (4-NP) 4-Aminofenole (4-AP) etkili bir şekilde indirgendiğini gösterdi (Malik et al., 2021).

Antibakteriyel, yara iyileşmesi, ilaç salınımı ve doku mühendisliğinin de dahil olduğu çeşitli biyomedikal uygulamalar için geliştirilen çok yönlü materyallerin sayısı, farklı davranışlar sergileyen kompozit materyallerin manipülasyonuna dayanmaktadır. Bu yüzden, enfeksiyonların inhibisyonu ve hasarlı dokuların onarımı gibi birçok amaca hizmet eden biyomalzemelerin tasarlanması, medikal ihtiyaçların karşılanması için gerekli bir girişimdir. İnsan vücudu ile uyumlu, biyobozunur, olası enfeksiyon ve iltihaplanma riskini önlemek için antibakteriyel aktiviteye ve hücre dışı matrisi taklit edebilme yeteneğine sahip 3D biyomalzemelerin dizaynı oldukça arzu edilmektedir. Biyomalzemelerin bu uygulamalarda çoklu kullanılmak üzere geliştirilmesi için biyopolimerler içerisine biyojenik olarak sentezlenmiş nanoparçacık katkılarını sağlamak oldukça pratik ve yeşil bir stratejidir. Son yıllarda antibakteriyel madde taşıyan 3D polimerik nanolifli yapı iskeleleri parlak bir gelecek sunmaları nedeniyle bilim ve teknolojiye giderek artan bir ilgi kazanmıştır (Keirouz et al., 2020).

Shalan ve çalışma grubu antibakteriyel polimerik nanolifli membranlar geliştirmek için Ag/Fe bimetallik nanoparçacıkları hidroksiapatit içeren selüloz asetat matrisine katkılarladılar. Bu selüloz asetat membranın yapısında Ag/Fe ile birlikte katkılanan hidroksiapatitin farklı molar oranlı bileşimlerinin kullanımı, farklı uygulamalar dikkate alınarak çeşitli yönlerde dayandırıldı. Ag/Fe NPs ile birlikte katkılanmış hidroksiapatitli işlevselleştirilmiş selüloz asetat nanolif membranlar, iyi mekanik özellikler sergilemesinin yanı sıra, *E. coli* ve *S. aureus* dahil olmak üzere farklı bakteri türlerine karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterdi (Shalan et al., 2021a).

Yara iyileşmesini teşvik edecek bir iskele matrisinin geliştirilmesi, sağlık sisteminin iyileştirilmesi için kritik bir gerekliliktir. Bu amaca yönelik bir araştırma grubu Ag-Fe NPs katkılı biyopolimerik yapı iskeleleri geliştirdiler. Çalışmada polikaprolaktonun (PCL) elektrospun yapı iskeleleri farklı Ag iyon katkılarıyla katkılanmış hidroksiapatit (HAP) ile kapsüllendi. Çeşitli karakterizasyon çalışmaları ile 0.0Ag/Fe-HAP@PCL, 0.4Ag/Fe-HAP@PCL, 0.6Ag/Fe-HAP@PCL ve 0.8Ag/Fe-HAP@PCL iskele örnekleri için yaklaşık 0.6, 0.9, 2.1 ve 2.5 µm çapında çapraz bağlı ağlar olarak yapılandırıldıkları gösterildi. Ek olarak, 0.8Ag/Fe-HAP@PCL bileşimi,

34 nm'lik en yüksek pürüzlülük ortalamasını sergilerken , yardımcı katkı maddesi olan HAP için bu değer 44.8 nm olarak bulundu. Mekanik özellikler araştırılmış ve kopma sırasındaki maksimum gerininin ilave Ag iyonları olmadan yaklaşık $129,31 \pm 5,4$ olduğunu ve 0,2Ag/Fe-HAP@PCL'de en düşük değeri olan $103,02 \pm 3,5$ 'e ulaştığını gösterdi. Öte yandan, hücre canlılığı 0,0Ag/Fe-HAP@PCL ve 0,6Ag/Fe-HAP@PCL için sırasıyla $94,74 \pm 4$ 'ten $98,9 \pm 4$ 'e yükseldi. Ayrıca antibakteriyel aktivite test sonuçları *E. coli*'nin inhibisyon bölgelerinin 0.0Ag/Fe-HAP@PCL'de 0.0'dan 0.8Ag/Fe-HAP@PCL için 7.5 ± 1.3 mm'ye yükseldiğini ortaya çıkardı. Dahası, in vitro hücre bağlanması, fibroblast hücrelerinin liflerin yüzeyinde ve yapı iskelelerinin gözenekliliği boyunca çoğaldığını ve yayıldığını gösterdi (Aly & Ahmed, 2021).

Shalan ve çalışma arkadaşları atık su arıtımı için Ag/Fe ile birlikte katkılanmış hidroksiapatit içeren selüloz asetat nanolif membran üretti. Selüloz asetat membranının yapısında Ag/Fe ile birlikte katkılanan hidroksiapatitin farklı molar oranlı bileşimlerinin kullanımı, farklı uygulamalar dikkate alınarak çeşitli nedenler ile ilişkilendirildi. Ag/Fe ile birlikte katkılanmış hidroksiapatitli işlevselleştirilmiş selüloz asetat nanolif membranlar, iyi mekanik özellikler, güçlü antibakteriyel aktivite ve su arıtma uygulamaları için boyaların bozunmasında yüksek aktivite ile lifli morfolojiyi uygun şekilde korudu. Üretilen malzemeler, $7,19 \pm 0,7$, $6,52 \pm 1,1$, $6,55 \pm 0,8$, $9,57 \pm 1,2$ ve $10,63 \pm 1,4$ gerilme mukavemeti (MPa) ve $6,43 \pm 0,8$, $4,79 \pm 0,6$ tokluk (MJ m⁻³) dahil olmak üzere olağanüstü mekanik özellikler sergiledi. 0,0Ag/Fe-HAP@CA, 0,2Ag/Fe-HAP@CA, 0,4Ag/Fe-HAP@CA, 0,6Ag/Fe-HAP@CA ve 0,8Ag için $3,56 \pm 0,7$, $5,38 \pm 1,1$ ve $9,24 \pm 0,9$ /Fe-HAP@CA, sırasıyla. Elektrostatik çekimleri nedeniyle, lifler, iyi bozunabilirlik ile birlikte pozitif yüklü katyonik boya metilen mavisine karşı güçlü bir adsorpsiyon sergiledi. Ek olarak elde edilen membran, *E. coli* ve *S. aureus* dahil olmak üzere farklı bakteri türlerine karşı güçlü antibakteriyel aktivite sundu (Shalan et al., 2021b).

Nthunya ve çalışma ekibi, biyopolimerler ile Ag ve Fe tuzlarının yerinde (in-situ) elektrogrilmesi ile Ag ve Ag/Fe NPs ile gömülü β -siklodekstrin (β -CD)/selüloz (CA) nano liflerinin sentezini rapor etti. Ag⁺/Fe³⁺ iyonları içeren elektropun nanokompozit lifler daha sonra iyonları sıfır değerlikli duruma indirmek için inert atmosfer altında su buharı varlığında UV fotokimyasal indirgemeye tabi tutuldu. SEM ve TEM, indirgeme sonrasında β -CD/CA nano liflerinin ortalama çapının $382,12 \pm 30,09$ nm olduğunu ve Ag ve Ag/Fe NP's'in çaplarının sırasıyla $38,81 \pm 8,21$ nm ve $56,29 \pm$

12,64 nm olduğunu ortaya çıkardı. XRD ve EDS analizi, nanoliflerin yüzeyinde Ag ve Fe NP'lerin varlığını doğruladı. UV ışınlama süresinin Ag^+ ve Fe^{3+} 'ün indirgenmesi üzerindeki etkisi, indirgenmiş NPs'ın UV-vis absorbansı ölçülerek araştırıldı. Ag ve Ag/Fe'nin biyosidal etkisi 12 farklı bakteri türü kullanılarak araştırıldı. β -CD/CA nanoliflerine gömülü Ag ve Ag/Fe NPs tüm bakteri suşları üzerinde güçlü bir biyosidal etki sergiledi (Nthunya et al., 2017).

Başka bir çalışmada ise yara örtü malzemesi geliştirmek için Ag-Fe NPs katkılı polikaprolakton (PCL) nanolifli iskeleler üretildi. Ag-Fe çekirdek-kabuk NPs, stabilize edici ve indirgeyici madde olarak Ducrosia anethifolia bitkisi özütünün uygulanmasıyla yeşil sentezlendi. Ardından Ag-Fe ve polimerik PCL nanoliflerinin kombinasyonuyla yeni nanokompozitler üretildi. Sentezlenen Ag ve Ag-Fe çekirdek-kabuk NPs'ının ortalama boyutu 4,1 ve 18,4 nm idi. Gümüş nanoparçacıklar Fe kabuk ve neredeyse küresel çekirdek-kabuk şekli ile başarılı bir şekilde kaplandı. SEM görüntüleri PCL nanoliflerinin ortalama 265 nm boyuta sahip olduğunu gösterdi. Sonuçlar, Ag-Fe çekirdek-kabuk NPs'ın konsantrasyonundaki artışın, daha küçük nano lif boyutuna yol açtığını ortaya çıkardı. Ag-Fe çekirdek-kabuk ve PCL/Ag-Fe nanokompozitlerinin antimikrobiyal özellikleri, klinik açıdan önemli bazı bakteri ve mantarlara karşı değerlendirildi. Ayrıca PCL/Ag-Fe nanokompozitlerinin fibroblast hücreleri insan (NHDF) üzerindeki sitotoksitesisi 24, 48 ve 72 saat boyunca değerlendirildi. Çalışmanın sonuçları, yeşil sentezlenmiş PCL/Ag-Fe nanokompozitlerinin minimal hücresel toksitesini ve önemli antimikrobiyal özelliklerini, özellikle de bazı ilaca dirençli patojenlere karşı doğruladı (Jadidi Kouhbanani et al., 2023).

Elektroegirme, doğal veya sentetik biyomalzemeleri ayarlanabilir yapısal özelliklere sahip 3D yapı iskelelerine dönüştürmek için çok yönlü bir teknolojidir. Elektrospun nanolifli iskeleler, hücre dışı matrisinin (ECM) fibriler yapısını taklit edebilme yeteneğine, yüksek esneklik ve gözenekli yapıya ve geniş yüzey/hacim alanına sahip oldukları için birçok biyomedikal uygulamalar için araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yara örtülerinin üretiminde elektroegirme yöntemi ile nanolif yapısındaki yara örtülerinin üretimi daha popüler bir hal kazanmıştır. Nitekim elektroegirme tekniği ile hazırlanan yara örtüleri diğer yöntemlere göre birçok üstün özellik sunmaktadır. Elektroegirme ile üretilen nanolif yapısındaki yara örtü malzemelerinin avantajları şöyle sıralanabilir:

- Nanolifler oluşumlarına bağlı olarak geniş yüzey alanı ve 3 boyutlu mikro-poroz yapıya sahiptirler. Nanolifler nano skalada olmaları ve gelişigüzel yerleşimli yapılarıyla ekstraselüler matris (ECM) yapısını taklit etme yeteneğine sahiptir. ECM, yara iyileşmesi sürecinde fiziksel olarak hücrelere destek yapan iskele görevi görerek ve hücrelerin tutunması, göçü ve farklılaşmasında gerekli koşulları sağlayarak aktif bir rol almaktadır
- Nanoliflerin sahip oldukları yüksek yüzey alanı/hacim oranları dolayısıyla absorplama kapasiteleri de yüksektir. Yaklaşık %17,9-213 oranında su absorplayabilirler. Hidrofilik polimerlerden yapılmış nanolif yapısındaki bir yara örtüsü, diğer yara örtüsüne göre daha etkili bir şekilde eksudayı absorbe etme kapasitesine sahip olacaktır.
- Nanolifler yüksek poroziteye sahiptir. Yarı geçirgen ve mikroporoz yapıda oldukları için oksijene karşı geçirgenken; sahip oldukları gözenekler ekzojen bakterilerin yaraya penetrasyonunu engel olacak ölçüde de küçüktür.
- Nanoliflerin esnek ve kesilip şekillendirilebilir bir yapıya sahip olması yaralı bölgeye özgü uygulamalar için avantaj sağlamaktadır.
- Yara örtüsü için elverişli olan dokunmamış formda üretilebilmektedirler.
- Terapötik ajanların bölgesel uygulaması yapılabilmektedir. Nanoliflerin üretim prosesi sırasında antiseptik, antifungal özellikteki maddeler, büyüme hormonları veya keratınosit hücreleri isteğe bağlı katkılanabilmektedir. Nanoliflerin çok tabakalı olarak üretilebilmeleri terapötik ajanların farklı tabakalara konularak, her birinin bir arada tek bir yara örtüsü içinde üretimine imkan vermektedir. Böylesi bir üretim, yara örtüsünün değiştirme sıklığını azaltmakta ve yenilenen dokunun bozulmasını da engel olmaktadır (Liu et al., 2017).

Biyomedikal uygulamalar için nişasta, selüloz, peptit, kitin, kitosan ve jelatinin dahil olduğu çeşitli doğal polimerlerin nanolifleri yaygın olarak kullanılmaktadır (Rogina, 2014). Doğal polimer kitinin hidrolizinden türetilen kitosan (CTS), lineer bir yapıya ve çok yüzölçü özelliklere sahip deasetillenmiş katyonik bir amino polisakkarittir. CTS, çeşitli avantajlı özellikleri nedeniyle çeşitli biyomedikal

uygulamalarda umut verici bir biyomateryal olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu özellikleri sıralayacak olursak;

- (a) Biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir olması,
- (b) Geniş spektrumlu antiviral ve antimikrobiyal aktiviteler sergilemesi,
- (c) Doku restorasyonunu güçlendirmesi ve uyarıcı olması hücre yapışmasının yanı sıra çoğalma,
- (d) Hemostatik aktiviteye sahip olma,
- (e) Minimal sitotoksikite ve immünojenite gösterme ve
- (f) Karsinojeniteye sahip olmama (Ali et al., 2016).

CTS pozitif yüzeysel yükü sayesinde hücre büyümesini desteklerken hidrofilik yapısı sayesinde de hücre yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyebilmektedir. Antibakteriyel ve antioksidan aktivitesinin yanı sıra biyoyumluluk, biyobozunurluk, yüksek geçirgenlik ve hücre nakli kabiliyeti gibi olağanüstü özellikleri onu rejeneratif tıp, farmasötik ve yara iyileşmesi gibi çeşitli biyomedikal uygulamaları için geliştirilen yapı iskeleleri dizaynı için tercih sebebi yapmaktadır. Ancak elektrospun kitosan nanoliflerinin elde edilmesi, iyonik doğasından dolayı hala çözüme ihtiyaç duyan bir zorluktur (Jayakumar et al., 2011).

Jelatin (GEL) iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan, FDA onaylı, doğal olarak üretilmiş bir biyopolimerdir. Protein yapısında negatif yüklü işlevlere sahip hidrofilik bir malzemedir. Jelatin;

- (a) yüksek derecede biyolojik olarak parçalanabilir ve biyolojik olarak uyumlu olması,
- (b) düşük seviyede antijenite, sinirlilik ve immünojenite sergilemesi ve
- (c) hiçbir karsinojenite veya toksisite göstermemesi ile karakterize edilir.

GEL, alkali veya asidik hidroliz yoluyla başka bir doğal protein olan kolajenden üretilir. GEL, diğer biyopolimer moleküllerine kolayca çapraz bağlanabilir veya kimyasal olarak modifiye edilebilir; bu özellikleri, yapısındaki çeşitli fonksiyonel kısımların bolluğuna atfedilir. Üstelik GEL kolaylıkla sürekli nano liflere dönüştürülebilir.

Kitosan ve jelatinini kombinasyonuyla hazırlanan CTS/GEL'in biyokompozit nanolifleri, yara örtü malzemesi olarak potansiyellerini araştırmak için yoğun bir şekilde incelenmiştir (Hima et al., 2010). Bunun temel nedeni, CTS yüzeyindeki pozitif kısımlar ile GEL yüzeyindeki negatif fonksiyonellikler arasındaki elektrostatik etkileşimler olup,

CTS'in hücresel membran yüzeyleri üzerinde mevcut olan negatif kısımlarla etkileşimini önleyebilmesidir. Böylece biyomateryal yüzeyinde hücresel göç kapasitesi artırılmış olur. Ayrıca, hidrofilik GEL'in varlığı, CTS içeren malzemelerin hidrofilikliğini artırır, bu da hücre yapışmasının artırılmasına ve üretilen biyomateryal yüzeyine yayılmasına neden olur. Ancak CTS/GEL kompozit nanolifleri yüksek gözeneklilik nedeniyle mekanik olarak zayıftır. Yara örüsü için, yarayı yaralanmadan korumak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için yeterli mekanik mukavemet, sertlik vb. zaruridir. Bu nedenle CTS/GEL nanolifli iskelelerin mekanik özelliklerinin geliştirilmesi oldukça talep görmektedir. Ek olarak CTS'dan kaynaklanan CTS/GEL kompozitlerinin antibakteriyel aktiviteleri GEL'in eklenmesiyle dengelenir. Bu nedenle yara pansuman uygulamalarında antibakteriyel özelliklerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Bazmandeh ve araştırma grubu deri ECM'inin lifli/jel yapısının biyo benzetimi için ECM'ine yapısal benzerlik gösteren ve yara iyileştirme özelliklerine sahip CTS, GEL ve hyaluronik asit (HA) kullanılarak çok bileşenli bir yapı iskelesi geliştirdiler. CTS-GEL ve CTS-HA nanolifleri, çift elektroegirme tekniği ile eş zamanlı olarak toplayıcı üzerinde üretildi. CTS-HA liflerinin kompleks olmayan bileşeni, iskele örneği sulu ortama maruz bırakıldığında bir jelleşme meydana gelirken, CTS-GEL iskelelerinin lifli yapısını koruyarak lifli/jel yapısının oluşmasıyla sonuçlandı. CTS-GEL/CTS-HA iskele örneği, CTS (%90) ve CTS-GEL (%96) iskeleleriyle karşılaştırıldığında ilk 24 saatte önemli ölçüde daha yüksek hücre proliferasyonu (%109) gösterdi. Ek olarak, HA'in dahil edilmesiyle başlangıçtaki hücre yapışmasının iyileştirildiği görüldü. *In vivo* yara iyileşmesi sonuçları, sıçanlarda normal cilde en çok benzeyen yeni dokunun oluşturulduğu CTS-GEL/CTS-HA iskelesinin daha fazla yara iyileştirme kabiliyetini ortaya çıkardı (Bazmandeh et al., 2020).

CTS/GEL nanoliflerinin mekanik ve antibakteriyel performanslarının hâlâ geliştirilmeye ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir. Bu amaçla, Cai ve çalışma grubu CTS/GEL kompozit nanolifli iskelelerin mekanik ve antibakteriyel özelliklerini geliştirmek için manyetik biyopolimerik matrisle Fe_3O_4 NPs eklediler. Fe_3O_4 NPs'in eklenmesi, mekanik özelliklerde önemli bir artışa yol açtı. Optimum mekanik performans, ağırlıkça %1 Fe_3O_4 /CTS/GEL nanolifli iskele örneği üzerinde gösterildi; CTS/GEL'in Young modülünde %155 artış, çekme mukavemetinde %128 artış ve toklukta %100 artış elde edildi. Elde edilen bu mükemmel mekanik iyileştirme, CTS/GEL matrisinden Fe_3O_4 nano dolgu maddelerine etkili yük aktarımını sağlayan

dolgu maddelerinin etkili dağılımı ve dolgu matrisi etkileşimleri ile ilişkilendirildi. Ayrıca *E. coli* ve *S. aureus*'a yönelik inhibisyon bölgeleri, Fe₃O₄ NPs'in eklenmesiyle belirgin şekilde genişledi. Çalışmanın bulguları yüksek mekanik ve antibakteriyel özelliklere sahip Fe₃O₄/CTS/GEL nanolifli iskelelerin umut verici bir yara pansuman malzemesi olabileceğini ortaya koydu (Cai et al., 2016).

Yine bir diğer araştırma grubu antibakteriyel ve yara iyileştirici yapı iskelesi üretmek için olarak farklı miktarlarda grafen nano tabakalarla güçlendirilmiş elektrospon kitosan/jelatin nanolif yapı iskeleleri hazırladı. Taramalı elektron mikroskobu ve gözeneklilik, %0,15 grafen nano tabakaları ile güçlendirilmiş nano liflerin, iyi biyolojik olarak parçalanabilirlik ve şişebilirliklerine ek olarak en az çap boyutunu (106 ± 30 nm) ve en yüksek gözenekliliği (%90) ürettiğini ortaya çıkardı. Bununla birlikte grafen nanotabaka miktarındaki aşırı artış, gözenekliliği, şişebilirliği ve biyolojik olarak parçalanabilirliği azalmış boncuklu nanolifler üretti. İlginç bir şekilde, %0,15 grafen nano tabakaları ile güçlendirilmiş nano lifler, *E. coli* ve *S. aureus* büyüme inhibisyon yüzdelерinin sırasıyla %50 ve %80 olduğunu gösterdi. Hücre canlılığı deneyi sonuçları, GO ile güçlendirilmemiş veya güçlendirilmiş nanolifli iskelelerin insan fibroblastları üzerinde sitotoksikite göstermediğini ortaya çıkardı. 24 ve 48 saat sonra güçlendirilmemiş nanoliflerle karşılaştırıldığında, güçlendirilmiş nanoliflerde hücre göçü daha yüksekti. Bu durum büyük ölçüde grafen nano tabakalarının hücre göçü kapasitesi üzerindeki büyük etkisi ile ilişkilendirildi. Takviyesiz ve takviyeli nanolifli örnekler, 48 saat sonra sırasıyla %93,69 ve %97'ye varan hücre göçü sonuçları sergiledi (Ali et al., 2022).

Gelecekte kullanılacak yara örtülerinin çok fonksiyonlu olması istenmektedir. Ancak güncel yara tedavisi yaklaşımına göre, farklı yara tipleri için hasta uyuncunu ve yaşam kalitesini artıran ideal yara örtüleri, nitelikli sistemlerle geliştirilmeye ihtiyacı vardır. Yeni nesil yara örtü malzemelerinin üretilmesi için aşılması gereken pek çok problem göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel polimerik materyallerden veya teknolojilerden farklı özellikte olanları bir araya getirilerek hazırlanan kompozit yara örtüleri mevcut problemlerin üstesinden gelmek için ideal bir yaklaşım olarak görülmektedir. Son yıllarda etken maddelerin yara yüzeyine bölgesel uygulanabilmesi için taşıyıcı olarak kullanılan biyopolimerik nanolifli yara örtülerine yönelik araştırmalar gitgide artmaktadır. Bu polimerik sistemlerin tasarımında matris olarak sundukları çeşitli üstün özelliklerinden dolayı nişasta selüloz, protein, kitosan ve jelatin gibi doğal polimerlerden yararlanılmaktadır. Antibiyotikler, vitamin ve mineraller, doğal yağlar,

metal ve metal oksit nanoparçacıklar gibi yara tedavisinde aktif rol oynayan terapötik ajanların yaraya uygulanmasını sağlayan sistemler üzerinde oldukça çalışmalar mevcuttur, ancak yara örtüsü olarak çok fonksiyonlu bu yeni sistemlerin halen geliştirilmeye ihtiyacı vardır.

Bu tez projesinde, CTS ve GEL, elektroğirme tekniği ile CTS/GEL nanolifli iskeleleri üretmek için temel biyopolimerik matrisler olarak kullanılmıştır. Yeşil sentezlenmiş bimetalik Ag-Fe NPs örnekleri, üretilen elektrospun CTS/GEL nanoliflerinin termal, mekanik ve ıslanma özelliklerini geliştirmek amacıyla CTS/GEL solüsyonları için bir katkı malzemesi olarak kullanılmış ve sentezlenen çeşitli Ag-Fe NPs'ına ait Ag ve Fe metal birleşim oranlarının, incelenmesi planlanan özellikler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Daha sonra üretilen elektrospun CTS/GEL/Ag-Fe biyokompozit nanolifli iskelelerin E. coli ve S. aureus patojenlerine karşı antimikrobiyal etkinliği test edilmiştir.

Son yıllarda terapötik ajan katkılı biyopolimerlerin 3D nanolifli iskeleleri ile ilgili yapılan çalışmalar, onların yara iyileşmesi, antibakteriyel uygulamalar ve doku mühendisliği gibi çeşitli alanlarda kullanılabileceğini göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, bu biyomalzemelerin şu an ticari olarak tıpta kullanılan ameliyat iplikleri, yara örtüleri, yapay doku ve implant malzemelerinin yerine geçebileceğine ve ticarileşebileceğine işaret etmektedir. Ticarileşme potansiyeli olan ve katma değeri yüksek 3D biyokompozit nanolifli iskelelere ait literatür çalışmaları kapsamlı incelendiğinde genelde monometalik ajan katkılı polimerik nanolifli iskelelerin üretildiği gözlenmiştir. Bimetalik NP katkılı nanolifli yapılar üretilmekle birlikte azınlıktadır ve çoğunlukla NPs'ın üretiminde çeşitli toksik solventlerin kullanıldığı kimyasal sentez yolları kullanılmıştır. Yeşil sentez yöntemi ile üretilen NPs'ın diğer tekniklerle sentezlenen NPs'a kıyasla çeşitli biyomedikal ve endüstriyel uygulamalar için etkinliğinin daha yüksek olduğu birçok araştırma rapor edilmiştir. Ayrıca NPs sentezinde kullanılan bitki özütlerinin üretilen NPs'ın antibakteriyel, antioksidan, yara iyileşmesi, sitotoksikite gibi çeşitli uygulamalardaki performansı üzerinde de farklı etkiler doğurduğu görülmüştür. Son yıllarda yeşil sentezlenmiş bimetalik nanoparçacık katkılı 3D biyokompozit nanolifli iskeleler; istenilen uygulamaya özgü geliştirilmiş fonksiyonel özellikleri ve çevre dostu biyo-bazlı malzemeler olmaları nedeniyle oldukça dikkat çekicidir. Buradan yola çıkarak, yeşil sentezlenmiş bimetalik Ag-Fe NPs katkılı biyopolimerik nanolifli iskelelerin yara örtü malzemesi olarak geliştirildiği bir çalışma yapılmıştır ve bu çalışmada

polikaprolakton (PCL) nanoliflerine indirgeyici ve stabilize ajan olarak *Ducrosia anethifolia* bitki özütünü kullanarak üretilen Ag-Fe NPs'ın katkılı olduğu çevre dostu biyokompozit nanolifli iskeleler inşa edilmiştir. Yapılan bu çalışmada Ag NPs ve Ag-Fe NPs üretilmiş ve sırasıyla PCL nanoliflerine katkılanmıştır. Bimetalik nanoparçacık üretiminde demir ve gümüşün bileşim oranları çalışılmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalara göre bimetalik NPs'ı oluşturan bileşenler arasındaki sinerjistik etkinin bu bileşenlerin bileşim oranlarından etkilendiği rapor edilmiştir. Oysa bahsi geçen bu çalışmada sadece aynı bileşim fakat farklı konsantrasyona sahip Ag-Fe NPs'ın yara örtüsüne uygulanabilirliği araştırılmıştır. Ayrıca PCL elektroeğirme çözümü hazırlanırken organik çözücüler kullanılmıştır.

Literatür araştırmasından da görüleceği üzere CTS/GEL bazlı elektrospun nanolifli iskeleler, bir dizi biyoaktif molekül ve terapötik ajan için uygun iskele matrisi tasarımı büyük umut vaat ediyor. Bu tez çalışmasında, herhangi toksik solvent kullanılmaksızın CTS/GEL biyopolimerik nanolifli iskelelerinin üretilmesi ve farklı bileşim oranlarına sahip Ag-Fe NPs katkılı CTS/GEL nanolifli iskelelerin antibakteriyel performansının incelenmesi gerçekleştirilmiş ve bu farklılıkları ile yukarıda bahsi geçen çalışmadan ayrılmıştır. Literatür özeti bölümünde de anlatılanlardan yola çıkarak bu çalışmanın literatüre katkıları maddeler halinde aşağıdaki gibi sıralanabilir:

İstenilen şekil, kalınlık ve boyutlara sahip yeşil sentez metodu ile farklı bileşim oranlarında Ag-Fe NPs'ın üretimi ve üretilen bimetalik NPs'ın kitosan/jelatin nanoliflerine katkılanması ile sonuçlanan biyokompozit iskelelerin yapısal, morfolojik, termal ve ıslanma özelliklerinin yanı sıra antibakteriyel performanslarının incelenmesi ilk defa bu tez kapsamında gerçekleştirilecektir. Tez kapsamında antibakteriyel aktivitesi yüksek olan sarı kantaron bitki ekstraktından Ag-Fe bimetalik nanoparçacık sentezi oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen farklı Ag-Fe bileşim oranlarına sahip Ag-Fe bimetalik nanoparçacık örnekleri CTS/GEL nanoliflerine yüklenerek sonuçlanan kompozit liflerin antibakteriyel etkinlikleri değerlendirilmiştir.

Elektroeğirme metodu ile üretilen bimetalik NPs yüklü nanolifli iskeleler, yara iyileştirme uygulamalarında faydalı olabilecek uzun süre kontrollü ve hedefe yönelik ilaç teslimatı gibi sayısız avantajlara sahiptirler. Tez kapsamında üretilecek iskele örneklerinin sadece antibakteriyel özelliklerinin incelenecek olmasına rağmen, üretilen 3D biyopolimerik nanolifli iskele malzemeleri tıp alanında bilhassa bir ilaç taşıyıcı sistem

olarak ya da yapay doku iskele malzemesi olarak incelenebileceği çalışmaları tetikleyen bir ön çalışma niteliği de taşımaktadır.

CTS/GEL biyobazlı nanokompozit yapı içerisine farklı terapötik ajanlar (antibiyotik, vitamin, doğal yağlar, antibakteriyal ajanlar) katkılanarak farklı biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere biyokompozit malzemelerin üretildiği çalışmaların mevcut olduğu literatür araştırmasında gözlenmektedir. Hedeflenen yeşil sentezlenmiş bimetalik Ag-Fe nanoparçacık katkılı CTS/GEL biyopolimer esaslı yara örtüsü çalışması bilindiği kadarı ile ilk kez gerçekleştirilmiştir. Çalışmada bimetalik NPs için kullanılacak matris için iki doğal polimerin kombinasyonu seçimi ve elektroeğirme prosesi boyunca herhangi bir organik solvent yahut kimyasal madde kullanılmamasını sağlayarak proses tamamen yeşil kimyaya hizmet edecek şekilde tasarlanmıştır. Dahası yeşil elektroeğirme prosesi boyunca hazırlanan nanolifli biyopolimerik iskelelere katkılanacak olan bimetalik Ag-Fe nanoparçacıklar bitki özütü kullanılarak sentezlenecektir. Böylece tamamen yeşil çevre dostu bu yeni yara örtü malzemesinin mikroorganizmalara karşı daha iyi bir savaş ajanı olabileceği düşünülmüştür. Buna istinaden, mevcut yara örtüsü malzemesi daha geniş bir antimikrobiyal etki yelpazesi sunabilecektir. Ek olarak, CTS ve GEL gibi biyo-bazlı doğal polimerlerden ve yeşil sentezlenmiş Ag-Fe NPs'ın kombinasyonundan oluşan tamamen yeşil biyokompozit nanolifli iskelelerinden tek kullanımlık yara örtüleri olarak yararlanımı da çevreyi korumak için yeşil kimya kavramını destekleme girişimidir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Bu çalışma için kullanılan tüm kimyasallar Tablo 3.1’ de ve parçacık sentezi ve nanolifli iskele üretimi için yardım alınan cihazların listesi Tablo 3.2’ de verildi.

Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan kimyasallar

Kullanılan Kimyasallar	Temin edildiği firma
Jelatin (GEL)	Acros organics
Kitosan (CTS, orta molekül ağırlıklı)	Sigma-Aldrich
Sarı kantaron yaprağı (H. Perforatum)	Etken Baharat
Demir nitrat (FeNO ₃)	Sigma-Aldrich
Gümüş nitrat (AgNO ₃)	Sigma-Aldrich
Sitrik asit (SA)	Merck
Asetik asit (AC)	Merck
Etanol	Merck

Tablo 3.2. Deneylerde kullanılan cihazlar

Kullanılan Cihaz	Marka/Model	Kullanım Gerekçesi
Hassas terazi	Balance XPR204S	Nanoparçacık üretimi
Manyetik karıştırıcı	N11150M	Nanoparçacık üretimi
pH metre	PH800	Nanoparçacık üretimi
Santrifüj cihazı	Bechman coulter/optima max-xp	Nanoparçacık üretimi
Vakumlu etüv	Nüve EV 018	Nanoparçacık üretimi
Ultrasonikatör	UP400St	Nanoparçacıkların düzgün dağılımını sağlamak
Elektroegirme cihazı	Inovenso	Nanolifli iskele üretimi
FT-IR	Shimadzu IR Prestige-21	Nanoparçacıkları ve nanolifleri karakterize etmek
XRD	PANalytical Empyrean	Nanoparçacıkları karakterize etmek
UV-vis	Shimadzu UV-1700	Nanoparçacıkları karakterize etmek

TGA	Setaram Labsys Evo	Nanoparçacık ve nanofiberlerin termal davranışlarını incelemek
FE-SEM	Zeiss GeminiSEM 500	Nanolifli örneklerin morfolojilerini analiz etmek
HR-TEM	Jeol-Jem 2100	Nanoparçacıkları karakterize etmek
Temas açısı ölçüm cihazı	Biolin Scientific Attension, Theta Lite	Nanolifli iskele örneklerinin ıslanma davranışını incelemek

3.2. Bitki Ekstraktının Hazırlanması

Hypericum perforatum (sarı kantaron)'un taze kurutulmuş yaprakları, yaprakların yüzeyindeki tüm toz parçacıklarını ve diğer yabancı maddeleri uzaklaştırmak için çift damıtılmış suyla birçok kez iyice yıkandı. Bu yıkanmış *H. perforatum* yaprakları, yüzeydeki suyun tamamı çıkana kadar oda sıcaklığında gölgede kurutuldu. *H. perforatum* bitkisinin sapları çıkarıldı ve sonraki deneyler için bitkinin sadece yaprakları kullanıldı. Kurutulan yapraklar toz haline getirildi ve 6 g yaprak tozu 240 mL sıcak suya batırıldı ve manyetik olarak karıştırılarak 80 °C'de 2 saat boyunca sürekli ısıtıldı. Sonra ekstrakt, bir gece boyunca bekletildi ve akabinde Whatman No. 1 filtre kağıdıyla süzüldü. Ekstrakt buzdolabında düşük sıcaklıkta (4 °C) karanlıkta tutuldu ve Ag-Fe bimetallik nanoparçacıkların sentezi için kullanıldı.

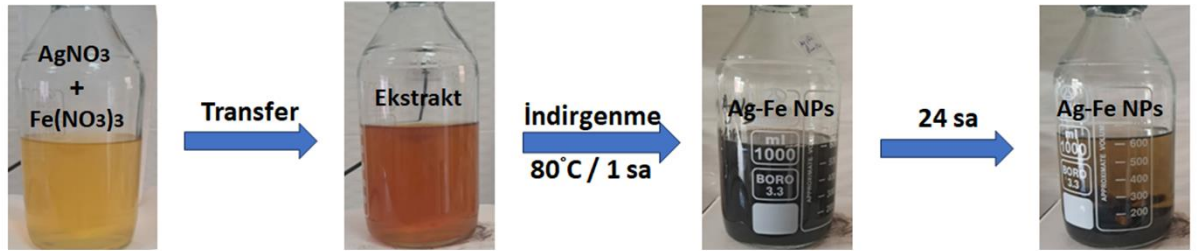
3.3. Gümüş-Demir Bimetallik Nanoparçacıklarının Biyosentezi

Ag-Fe bimetallik nanoparçacıkların tek kaptaki biyosentezi, oda sıcaklığında çekirdeksiz bir sentez yaklaşımı uygulanarak gerçekleştirildi. Yeşil sentez için indirgeyici

ve stabilize edici olarak sarı kantaron bitki özütü kullanıldı. İlk olarak 1 M AgNO₃ ve 1 M Fe(NO₃) öncü çözeltilerinden Tablo 3.3'te verilen oranlarda Ag-Fe çözeltileri hazırlanarak manyetik bir karıştırıcı üzerinde 60 dk boyunca sürekli olarak karıştırıldı. Ardından yaklaşık 2 saat Ag-Fe çözeltisine sürekli karıştırılarak 60 mL taze hazırlanmış sulu *H. perforatum* yaprak ekstraktı ilave edildi. Reaksiyonun ilerlemesi, Ag-Fe nanoparçacıklarının oluşumunu gösteren açık kahverengiden koyu kahverengiye renk değişimi ve UV-Vis analizi gözlemlenerek izlendi. Elde edilen final çözelti 24 sa karanlık ortamda bekletildi. Sentez tamamlandıktan sonra numuneler, büyük parçacık kalıntılarını uzaklaştırmak için 5 numara dereceli 2,5 µm Whatman filtre kağıdı kullanılarak süzüldü. Şekil 3.1'de gösterildiği gibi koyu kahverengi rengine döndüğü gözlemlendi. Bu reaksiyon karışımı, Ag-Fe NPs çözeltiden kazanmak için, 15 dakika boyunca 10.000 rpm'de 20 dk'lık bir santrifüjleme işlemi ile bir kez ultra saf deiyonize su ve üç kez de etanol ile olmak üzere dört kez yıkandı. Son olarak, saflaştırılmış nanoparçacıklar 80°C'de etüvde kurutuldu ve daha sonra kullanılmak üzere 4°C'de karanlık bir şişede saklandı. Biyogenik Ag-Fe NPs'ın sentez sürecine dair görüntü Şekil 3.1'de verildi.

Tablo 3.3. Sentezlenen Ag-Fe NP örneklerinin bileşimi

Örnek	AgNO ₃ içeriği (mM)	FeNO ₃ içeriği (mM)
Ag NP	10 mM	0
Ag-Fe NP (2:1)	10 mM	5 mM
Ag-Fe NP (1:1)	10 mM	10 mM
Ag-Fe NP (1:2)	5 mM	10 mM
Fe NP	0	10 mM



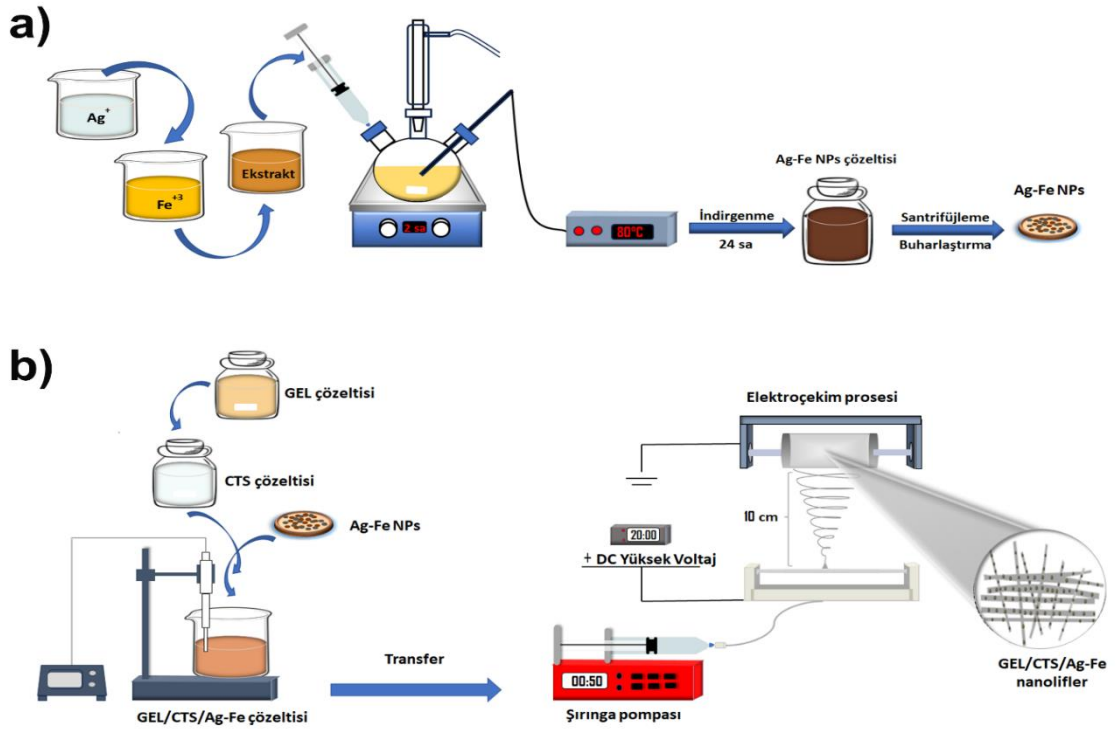
Şekil 3.1. AgNO₃ ve Fe(NO₃)₃ çözelti karışımının sarı kantaron bitki ekstraktı ve saf su karışımına transferi, 80 °C’de 1 saat manyetik karıştırma sonrasında gerçekleşen reaksiyon sonucu oluşan koyu kahverengimsi çözelti ve 24 saat sonra bu çözeltinin görünümü.

3.4. Biyopolimerik Nanolifli İskelelerin Hazırlanması

GEL, GEL/CTS ve GEL/CTS/Ag-FeNP biyopolimerik nanolifli iskeleleri, her bir iskele örneği için eğirme solüsyonları hazırlandıktan sonra üretildi. İlk olarak, %15 w / v saf GEL solüsyonu %50'lik AC çözücüsü içerisinde hazırlandı ve homojen bir çözelti elde etmek için önce 45 °C'de 60 dakika ve ardından oda sıcaklığında 24 sa sürekli olarak karıştırıldı. GEL/CTS nanolifler üretmek için ayrı ayrı GEL ve CTS solüsyonları hazırlandı. Önce CTS çözeltisi (0,01 g/mL) 45 °C'de 4 saat boyunca kuvvetli manyetik karıştırma altında %50 (V / V) asetik asit içerisinde çözündürülerek hazırlandı. Sonra GEL çözeltisi (0.1 g/mL) 45 °C'de 4 saat kuvvetli karıştırma altında %50 (V / V) asetik asit içerisinde çözüldü. Elde edilen CTS ve GEL çözeltileri 1:1 oranında karıştırılarak CTS/GEL karışımı elde edildi ve 48 sa boyunca kuvvetli bir şekilde karıştırıldı. GEL/CTS/Ag-FeNP nanolifli iskeleler üretmek için ise yukarıda elde edilen GEL/CTS karışımına farklı Ag ve Fe bileşimlerine sahip Ag-FeNP örnekleri (toplam polimer ağırlığına oranla %5wt) ilave edildi. Bunun için Ag-Fe NP süspansiyonları AC-su ikili çözücüsü içerisinde hazırlandı ve düzgün bir dağılım elde etmek ve topaklaşmayı önlemek için 60 dk süre ile ultrasonikatöre tabi tutuldu. Sonra bu süspansiyon, GEL/CTS solüsyonuna eklendi ve homojen bir çözelti elde etmek için 48 saat boyunca karıştırıldı. Hazırlanan tüm elektroegirme solüsyonları 5 mL'lik bir şırıngaya çekildi, 21G'lik küt uçlu bir iğneye bağlandı ve şırınga pompasına yerleştirildi. Biyokompozit nanolifleri üretmek için, eğirme çözeltilerini içeren her bir şırınga, 20 kV yüksek voltaj, 0.5 mL/h besleme hızı ve iğne uçları ile toplayıcı arasındaki mesafe 10 cm olacak şekilde elektroegirme prosesi parametreleri ayarlanarak optimize edildi. Çalışmalarda Inovenso marka bir elektroegirme cihazı kullanıldı (Şekil 3.2). Tablo 4.1'de üretilen biyonanolifli örneklerinin bileşimi verildi. Üretilen nanolifler daha sonra çözücü kalıntılarını uzaklaştırmak için gece boyunca 37 °C'de bir vakumlu fırında kurutuldu. GEL/CTS/Ag-FeNPs nanolifli yapı iskelelerinin üretim süreçlerinin şematik gösterimi Şekil 3.3'te sunuldu.



Şekil 3.2. Çalışmalarda kullanılan elektroğirme cihazının görseli



Şekil 3.3. a) Biyojenik Ag-FeNP örneklerinin sentez ve b) GEL/CTS/Ag-FeNP nanolifli iskelelerinin üretim süreçlerinin şematik gösterimi

3.5. Üretilen Nanolifli Örneklerin Çapraz Bağlanması

Üretilen nanolifler, bir desikatör içerisinde 1.0 M sitrik asit çözeltisinin buharı kullanılarak bir gece boyunca çapraz bağlandı. Daha sonra nanolifli örnekler, reaksiyona girmemiş çözücünün ortamdan uzaklaştırılması için 24 saat boyunca çeker ocakta bekletildi.

3.6. Yeşil Sentez Gümüş-Demir Nanoparçacıkların ve Hazırlanan Nanolifli Yapı İskelelerinin Karakterizasyonu

Nanoparçacıklar ve nano lifli yapı iskelesi örneklerinin morfolojileri ve kimyasal bileşimleri çeşitli teknikler kullanılarak incelendi. Her bir teknik için kullanılan spesifik enstrümanlar, FT-IR spektroskopisi için Shimadzu IR Prestige-21, UV-vis spektroskopisi için Shimadzu UV-1700, FE-SEM görüntülemesi için Zeiss GeminiSEM 500 ve TGA analizi için Setaram Labsys Evo (Konya, Türkiye) marka analiz cihazları kullanıldı. AgNPs'ın kristal yapısını analiz etmek için $2\theta = 5^\circ$ ve 80° arasında Cu K-radyasyonuna ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ve güç = 40 W) sahip X-ışını kırınımı (XRD, PANalytical Empyrean) kullanıldı. Sentezlenen AgNPs'ın morfolojisini ve boyutlarını incelemek için Transmisyon Elektron Mikroskopu (TEM; Jeol-Jem 2100) kullanıldı. Ek olarak, AgNPs'ın boyut dağılımını analiz etmek ve PHB/CTS/CUR-AgNPs'dan oluşan nanoliflerin çap boyutlarını ölçmek için ImageJ yazılımından yararlandı. Sentezlenen nanoparçacıkların ortalama parçacık boyutu bir Micromeritics – Nanoplus 3 model bir ölçüm cihazı kullanılarak Dinamik Işık Saçılımı (DLS) ile belirlendi. Zeta potansiyelinin belirlenmesi, aynı ekipmanla lazer doppler mikro-elektroforezi ile gerçekleştirildi. Numuneler analiz için distile su ile 10 kez seyreltildi. Her numune, her biri üç tekrarlı olmak üzere üç bağımsız ölçümle ölçüldü. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

Biyopolimerik nanolifli yapı iskele yüzeylerinin ıslanma özelliklerini incelemek için, oda sıcaklığında bir temas açısı gonyometresi (Biolin Scientific Attension, Theta Lite) kullanılarak su temas açısı (WCA) ölçümleri yapıldı. Temas açısı testleri için nanofiber yüzeylere 4 μL hacimli damıtılmış damlacıklar damlatıldı ve her bir nanolifli iskele örneğinin WCA değerini belirlemek için üç ölçüm yapıldı.

3.7. Hazırlanan Gümüş Nanoparçacıkların ve İskele Örneklerinin Antibakteriyel Aktivite Testleri

Staphylococcus aureus (S. aureus ATCC 25923) ve *Escherichia coli* (E. coli ATCC 25922), sentezlenen gümüş-demir nanoparçacıkların (Ag-FeNPs) antibakteriyel potansiyelini değerlendirmek için sırasıyla Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri suşları olarak seçildi. Ag-FeNPs'ın antibakteriyel özellikleri yaygın olarak kabul edilen bir teknik olan agar difüzyon yöntemi ile değerlendirildi. Başlangıçta, gram-pozitif *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) ve gram-negatif *Escherichia coli* (ATCC 25922) liyofilize kültürleri %20 gliserol içeren Nutrient Broth içinde kültürlenerek stok kültürleri hazırlanmış ve canlılıklarını korumak için -18°C'de saklanmıştır.

Deneyleri gerçekleştirmek için, stok kültürlerden koloniler Nutrient Broth ortamına aktarılmış ve test için taze kültürler elde etmek üzere belirli bir süre büyümeye bırakılmıştır. Standart test koşullarını sağlamak için bakteri süspansiyonları, yaklaşık $1,5 \times 10^8$ koloni oluşturan birime (KOB/mL) karşılık gelen 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlanmıştır. Deneyler boyunca bu bulanıklık seviyesine tutarlı bir şekilde ulaşmak için %1 H₂SO₄ ve %1,175 BaCl₂.2H₂O stok çözeltileri kullanılarak hazırlanan McFarland Standartları kullanılmıştır. Stok çözeltilerden elde edilen bakteri kültürleri canlandırma işlemi için gece boyu 35°C'de inkübe edilerek gerçekleştirilmiştir. Bu taze kültürler daha sonra antibakteriyel duyarlılık testi için standart bir besiyeri olan Mueller Hinton Agar plakalarını aşılama için kullanılmıştır. Agar plakalarında jel delme aleti kullanılarak kuyucuklar oluşturuldu ve 100 µL'lik NP süspansiyonu 30 dakika sonikasyon işleminden sonra kuyulara ilave edildi ve her bir kuyu içindeki konsantrasyon 1 mg olarak ayarlandı. Daha sonra plakalar, bakteriyel büyümeye için 37°C'de 16 saat inkübe edildi. Belirtilen inkübasyon süresinden sonra, numunelerin antibakteriyel etkinliğini belirlemek için kuyucukların etrafındaki inhibisyon bölgelerinin çapları ölçüldü. Bulguların tekrar üretilebilirliğini ve güvenilirliğini garanti etmek için deneyler üç kopya halinde gerçekleştirildi.

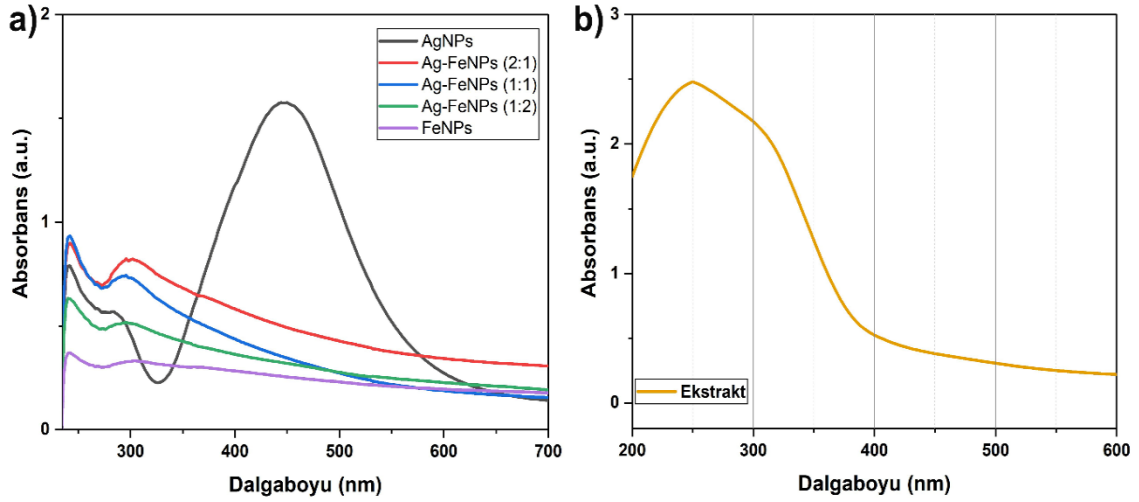
Nanoliflerin S. aureus ve E. coli karşı antibakteriyel aktivitesi değerlendirildi. Her bir nanolifli mat 20 mg ağırlığında ve yaklaşık $0,1 \pm 0,001$ mm kalınlığında olup, 0.17 O.D. değerinde 5 mL Nutrient Broth (NB) bakteri süspansiyonuna maruz bırakıldı. Ardından her bir nanolifli örnek çalkalamalı bir inkübatörde 37 °C'de 6 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, bakteri süspansiyonunun Optik Densiteleri (O.D.) 600 nm'de ölçüldü. Ölçümler üç tekrarlı gerçekleştirildi.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Biyojenik gümüş-demir nanoparçacıkların karakterizasyonu

4.1.1. UV-Vis Analiz Sonuçları

Sarı kantaron özütü kullanılarak yeşil sentezlenen Ag-FeNPs'ı karakterize etmek için çeşitli analitik teknikler kullanıldı. Ag-FeNP solüsyonlarının ve sarı kantaron özütünün absorbansı bir UV-Vis spektrofotometresi ile ölçüldü ve Şekil 4.1 'de tüm örneklerinin UV-Vis spektrumları verildi. Sentezlenen AgNPs için, 447 nm'de maksimum absorpsiyon zirvesi ile geniş bir absorpsiyon bandı gözlemlendi (Şekil 4.1-a). Bu sonuç gümüş nanoparçacıklara karşılık gelen tepe noktasının 390 ile 580 nm arasında olduğu belgelenen önceki raporlarla uyum içerisindedir (Zhang et al., n.d.). Ayrıca bu 50 nm çapından küçük boyutlara ve küresel şekillere sahip Ag NP oluşumunun gözlenebileceği karakteristik bir tepe noktasıdır (Solomon et al., 2007). Fe NPs ve Ag-Fe bimetalik NPs'ın sentezi durumunda, her ikisi de metalik demire karşılık gelen, 356 ve 300 nm'de zirveler ile karakteristik UV-Vis spektrumlarını gösterdi (Şekil 4.1-a). Bu zirve Fe kalıntıları ve Fe yüzey plazmonlarının kolektif salınımıyla ilgili olabilir. Yüzey rezonans plazmonunun bu absorpsiyon bantlarının Fe NPs'ına ait FT-IR spektrumlarında mevcut olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Görülebileceği üzere, Ag ve Fe NPs'ı bağımsız olarak analiz edildiğinde karakteristik bir UV-Vis absorpsiyon spektrumu sergilendi. Bununla birlikte, bimetalik nanoparçacıklar için, Fe NPs'ına benzeyen bir absorpsiyon spektrumu gözlemlenmekle birlikte gümüşün içeriği azaldıkça demire ait absorpsiyon tepe yoğunluğunda artma ile maviye kayma sergiledi. Bu kayma Fe'nin saçılma etkisinden kaynaklanmaktadır; ki bu gümüş-demir çekirdek-kabuk bimetalik nanoparçacıkların oluşumunu düşündürüyor. Çeşitli bimetalik nanoparçacıkların sentezinde de buna benzer bulgular mevcuttur (Fakhri et al.,2017; Padilla-Cruz et al., 2021).



Şekil 4.1. a) AgNPs, FeNPs ve Ag-FeNPs örneklerinin ve b) sarı kantaron bitki ekstraktının UV-Vis spektrumları.

4.1.2. Çekirdek-kabuk Ag-Fe Bimetalik Nanoparçacık Oluşumunun Olası Mekanizması

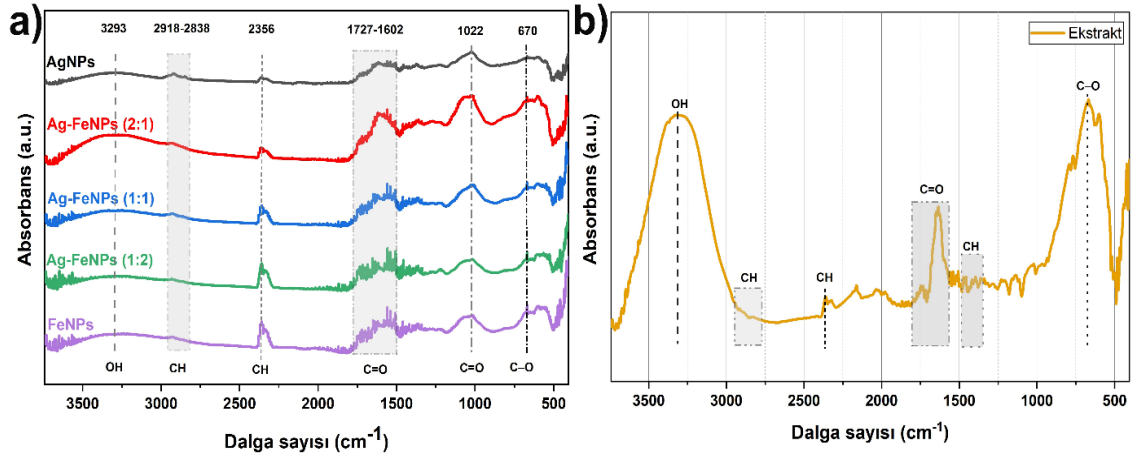
Metalik çekirdek-kabuk nanoparçacıklarının oluşumu, metal iyonlarının çekirdek büyüme ve çekirdeksiz büyüme yöntemleri ile indirgenmesiyle gerçekleştirilir. Çekirdek büyüme yönteminde çekirdek görevi gören ayrı ayrı geliştirilebilecek ve kabuk çekirdeğin yüzeyinde geliştirilecektir (Y. Wang et al., 2018). Bununla birlikte, çekirdeksiz bir yaklaşım durumunda, metal öncülleri, indirgeyici ve stabilize edici/kapatacıcı ajanların varlığında tek kapta karıştırılır (Al-Asfar et al., 2018). Burada, indirgeyici ve kapatma ajanı olarak sarı kantaron ekstraktının varlığında Ag-Fe çekirdek-kabuk bimetalik nanoparçacıklarının hazırlanması için tek kapta çekirdeksiz bir sentez yöntemi gerçekleştirildi. Tek kap çekirdeksiz yöntemde metal iyonlarının indirgenmesi, karşılık gelen indirgeme potansiyellerine göre gerçekleşir. En yüksek indirgeme potansiyeline sahip metal iyonu ilk önce indirgenecek, ardından düşük indirgeme potansiyeline sahip indirgenmiş metal iyonları gelecektir (Chaudhuri et al., 2011). AgNP'lerin bu nanoçekirdekleri reaktiftir ve dış Fe nanokabuklarının büyümesi için katalitik yüzeyler sağlayabilir (Carroll, Hudgins, Spurgeon, Kemner, Mishra, Boyanov, Brown Iii, et al., 2010). Bu nedenle gözlemlenen sonuçlar, sulu bir çözeltide Ag^+ ve Fe^{3+} 'nın indirgeme potansiyellerindeki büyük farklılıklara dayanılarak açıklanabilir. Monometalik yöntemle karşılaştırıldığında ortak indirgeme işleminin temel sorunlarından biri, farklı redoks potansiyellerine ve kimyasal özelliklere sahip iki metal tipinin çekirdeklenme ve indirgeme işlemlerinin aynı anda düzenlenmesinin

$$\begin{array}{c}
 \text{Ag}^+_{(\text{aq})} + \text{Fe}^{3+}_{(\text{aq})} \xrightarrow{\quad\quad\quad} \text{Fe}^0 \\
 \downarrow \qquad\qquad\qquad \searrow \qquad\qquad\qquad \nearrow \qquad\qquad\qquad \swarrow \\
 \text{Ag}^0 \qquad\qquad\qquad \text{Ag}^0\text{-Fe}^0\text{NPs}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{lcl}
 & \text{Fe}^0 & \\
 \text{Ag}^+ + e^- & \longrightarrow & \text{Ag} = +0.80 \text{ V} \\
 \text{Fe}^{3+} + 3e^- & \longrightarrow & \text{Fe} = -0.04 \text{ V}
 \end{array}$$

4.1.3. FT-IR Analizi Sonuçları

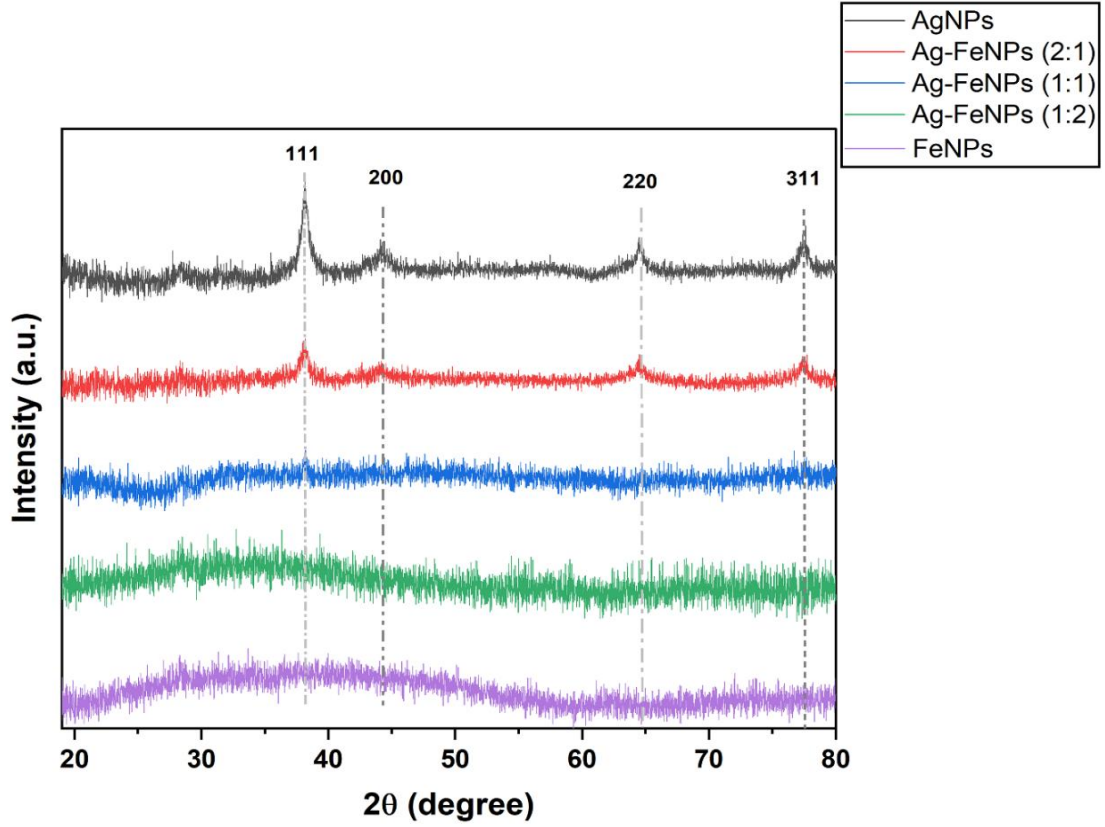
Şekil 4.2 sarı kantaron yaprağı kullanılarak sentezlenen biyojenik Ag, Fe, Ag-Fe NP örneklerinin ve sarı kantaron bitki ekstraktının FT-IR spektrumlarını göstermektedir. FT-IR spektrumları, Ag^+ ve Fe^{+3} iyonlarının indirgenmesinden sorumlu olan sarı kantaron yaprağından ekstrakte edilen bileşiklerin sentezlenen nanoparçacık yüzeylerindeki varlığını doğruladı. Daha önce rapor edilen çalışmalarda bitki ekstraktları kaynaklı flavonoidler ve biyoflavonoid türevlerinden gelen parçaların varlığının elektromanyetik spektrumun kızılötesi bölgesinde hidroksil grupları, alkil kısmı ve aromatik halkaları gibi iyi bilinen sinyallerin ortaya çıktığı bulundu (Alahmad et al., n.d., 2022). Bu bantların FT-IR spektrumundaki pozisyonları, nanoparçacıkların yüzeyleri üzerindeki adsorpsiyonlarından dolayı bitki bileşiklerinin yapısındaki konformasyonel değişikliklerin hassas bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (M.S. 2017). Nanoparçacıkların FT-IR spektrumları incelendiğinde 3293, 2918, 2858, 2356, 1727, 1602, 1022, 670 ve 594 cm^{-1} 'de ortalananmış IR bantları tespit edildi. 3700–3000 cm^{-1} bölgesindeki bant ise hidroksi gruplarının gerilmesine (O–H) karşılık gelir. 2918, 2858 ve 2356 cm^{-1} 'deki tepeler alifatik (C–H) gerilmelerine karşılık gelir. 1727, 1602 ve 1022 cm^{-1} bölgesindeki bantlar C=O gerilmesine atfedilebilir. Son olarak, C-O'nun gerilmesi nedeniyle 670 cm^{-1} bant belirir. Sarı kantaron ekstraktının FT-IR spektrumları daha önce rapor edilenlere benziyordu (Alahmad et al., 2021; Pourhojat et al., 2017). Ag, Fe ve Ag-Fe bimetalik nanoparçacıklarının ekstraktla sentezinden sonra, absorpsiyon tepe noktaları, reaksiyon sentezinden önceki tepe noktalarından daha zayıf görüldü. Bu sonuç, ekstraktın nanoparçacıkları kapladığını, metalik iyonları azalttığını ve sentez sırasında nanoparçacıkları stabilize ettiğini göstermektedir. Çeşitli araştırmacılara göre, bu indirgeyici ve stabilize edici özellikler, sarı kantaron ekstraktında bulunan flavonoidler ve fenolik asitler gibi polifenolik bileşikler ile ilişkilendirilmektedir (Alahmad et al., 2021; Moeinzadeh et al., 2024; Serrano et al., n.d.).



Şekil 4.2. a) AgNP, FeNP ve Ag-FeNP örneklerine ve b) sarı kantaron bitki ekstraktına ait FTIR spektrumları

4.1.4. XRD Analiz Sonuçları

Yeşil sentezlenmiş nanoparçacık örneklerinin kristal yapısını tespit etmek için X-Işını Difraksiyon analizi (XRD) kullanıldı. Bitki kaynağı ile biyosentezlenmiş Ag, Fe ve Ag-Fe NP örneklerinin XRD spektrumları, Şekil 4.2’de verildi. AgNPs’in XRD spektrumu incelendiğinde indeks düzlemleriyle 38.36° , 44.34° , 64.63° ve 77.52° ’de yoğun tepe noktaları görüldü. 2θ değerlerinde bu dört güçlü yansıma, sırasıyla (111), (200), (220) ve (311) olarak kabul edilen karakteristik Bragg kırınım planlarına atfedildi ve TEM yardımıyla doğrulandı. XRD sonuçları yapının yüzey merkezli kübik gümüş kristal olduğunu kanıtladı. FeNPs’in XRD spektrumunda ise sentezlenen FeNPs’in doğası gereği amorf olduğunu açıkça gösteren desende keskin bir kristal tepe noktası gözlenmedi ve yeşil sentezlenmiş FeNPs’in doğası gereği amorf olduğu öngörüldü; bu aynı zamanda daha önce literatürde rapor edilmiş FeNPs’in amorf yapılarını gösteren çalışmalar ile uyumludur (Langmuir et al., 2011; Shahwan et al., 2011). FeNPs’in XRD spektrumunda görülen geniş tepe noktası, sentez sırasında nanoparçacıkların stabilize edilmesinden sorumlu olan reaksiyon ortamındaki kaplanmış organik malzemelere karşılık gelebilir. Ag-FeNPs’in XRD spektrumları incelendiğinde artan Fe içeriği artışı ile AgNPs’a ait zirve şiddetlerinde giderek azalma gözlemlendi. Elde edilen bu bulgu daha önce rapor edilen çalışmalar ile uyumludur (Singh et al., n.d.). Genel olarak, XRD deseninden, Fe içeriğinin artırılmasıyla Ag’ün Ag kübik fazda stabilize edildiği ve yüksek oranda Fe içeren NPs’in amorf yapıda olduğu sonucuna varabiliriz.

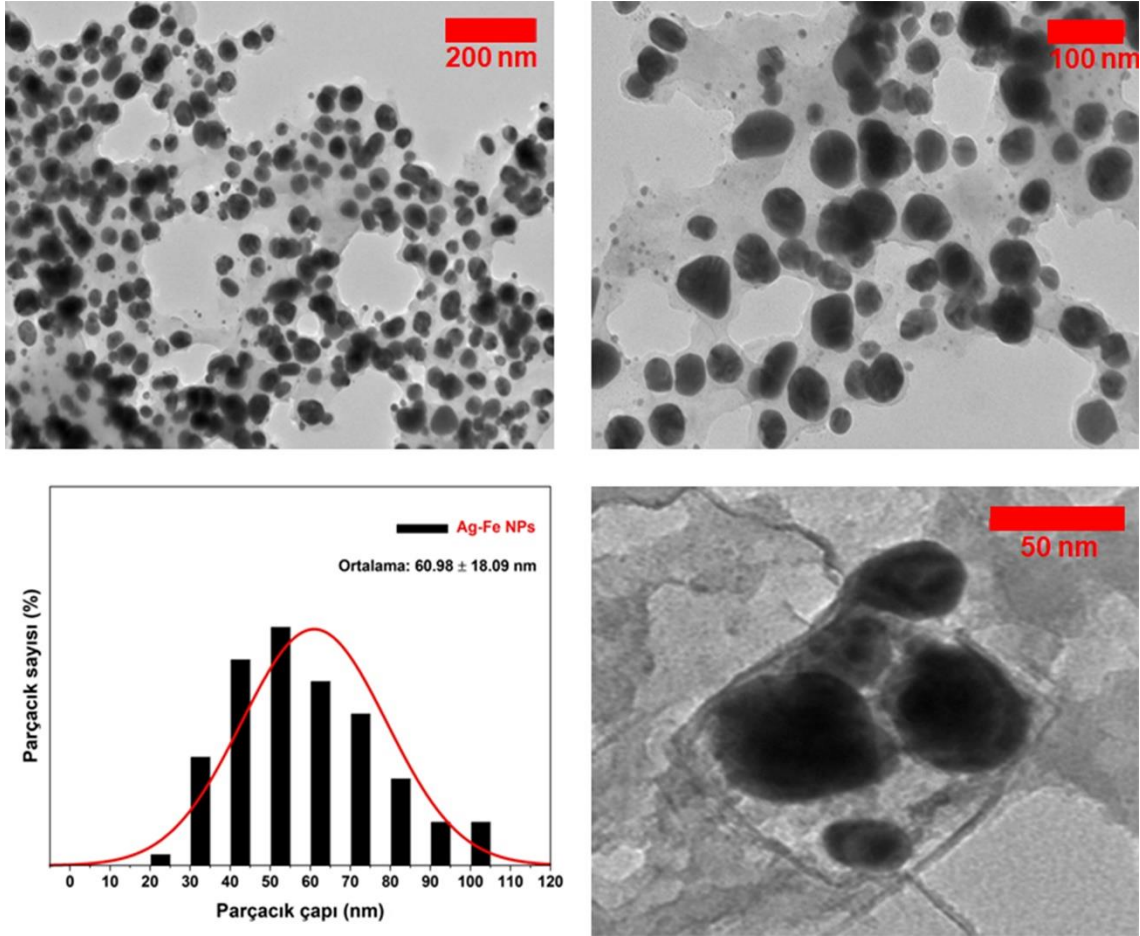


Şekil 4.3. AgNPs, FeNPs ve Ag-FeNPs örneklerinin XRD spektrumları

4.1.5. HR-TEM Analizi Sonuçları

Sarı kantaron özütü kullanılarak sentezlenen Ag-FeNPs'in HR-TEM görüntüleri Şekil 4.4'te verildi. Ayrıca nanoparçacık örneklerinin her biri için 100 parçacığın ortalama parçacık çapı ölçüldü ve ortalama parçacık boyutunu göstermek için histogram kullanıldı (Şekil 4.4). AgNPs'in HR-TEM görüntüsü incelendiğinde topaklanma olmaksızın homojen bir dağılım sunan küresel bir morfolojiye sahip oldukları gözlemlendi. Ag-FeNPs'in ortalama boyutu 60.98 ± 18.09 nm olarak bulundu. Bu çalışmada elde edilen Ag-Fe bimetalik NPs, daha önce bildirilenlerden daha küçük boyuttaydı ve NPs'in boyutlarının yaklaşık 20 ila 110 nm arasında değiştiği tespit edildi. Bu gözlenen boyut farklılığı sentez işlemi (Paszkiewicz et al., n.d.) sırasında kullanılan indirgeyici ve stabilize edici maddenin bitki yaprağı ekstraktı olmasına bağlanabilir. Şekil 4.4'te gösterilen HR-TEM görüntüsü, literatürde bildirildiği gibi bimetalik NPs'in çekirdek-kabuk (Ag-çekirdek ve Fe-kabuk) nano düzenlemesinin oluşumunu öneren yüksek büyütme görüntüde Moiré saçaklarını ve morfolojiyi gösterdi (Carroll, Hudgins, Spurgeon, Kemner, Mishra, Boyanov, Brown, et al., 2010). Moiré saçakları, yer değiştirmiş veya hafifçe döndürülmüş iki veya daha fazla katman arasında meydana gelen girişim nedeniyle üretilir. TEM

mikrografında, üst üste binen iki kristal görüntülendiğinde Moire etkisi saçakları görülebilir; böylelikle bimetalik Ag-FeNPs'in kristallliği doğrulanır.



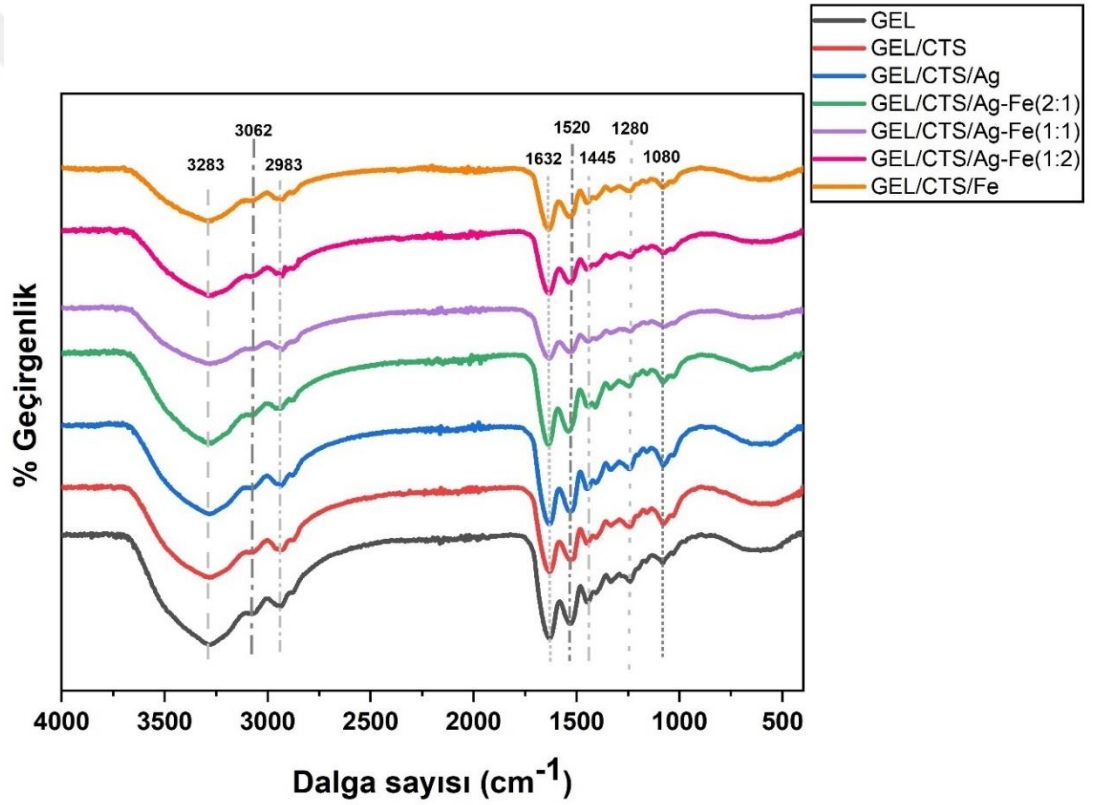
Şekil 4.4. Ag-FeNP (2:1) örneklerinin HR-TEM görüntüleri ve çap dağılım histogramları

4.2. GEL/CTS/Ag-FeNP Biyonanofilili İskele Örneklerinin Karakterizasyonu

4.2.1. Nanoliflerin Kimyasal Yapıları

GEL, GEL/CTS ve GEL/CTS/Ag-FeNP nanofilili iskele örneklerine ait fonksiyonel grupları belirleyebilmek ve tüm bileşenlerin karışımı nasıl etkilendiğini değerlendirebilmek için FT-IR analizi yapıldı. Üretilen nanofilili örneklerin FT-IR spektrumları Şekil 4.5'de sunuldu. Saf GEL ve GEL/CTS nanofilili iskelelerin spektrumu incelendiğinde; kitosan ve jelatine bulunan ortak fonksiyonel gruplar nedeniyle FT-IR spektrumlarında birçok benzer zirveler görüldü. Her iki lifte de OH gruplarından dolayı 3283 cm^{-1} 'de geniş bir bant görüldü. 3085 cm^{-1} 'de ve 2983 cm^{-1} civarında gözlenen zayıf sinyaller sırasıyla alkenil C-H gerilmesi ve CH_2 gerilmesi ile ilişkilendirildi. Amid bağlarından dolayı her iki örnekte de 1632 cm^{-1} civarında yoğun bir karbonil gerilmesi

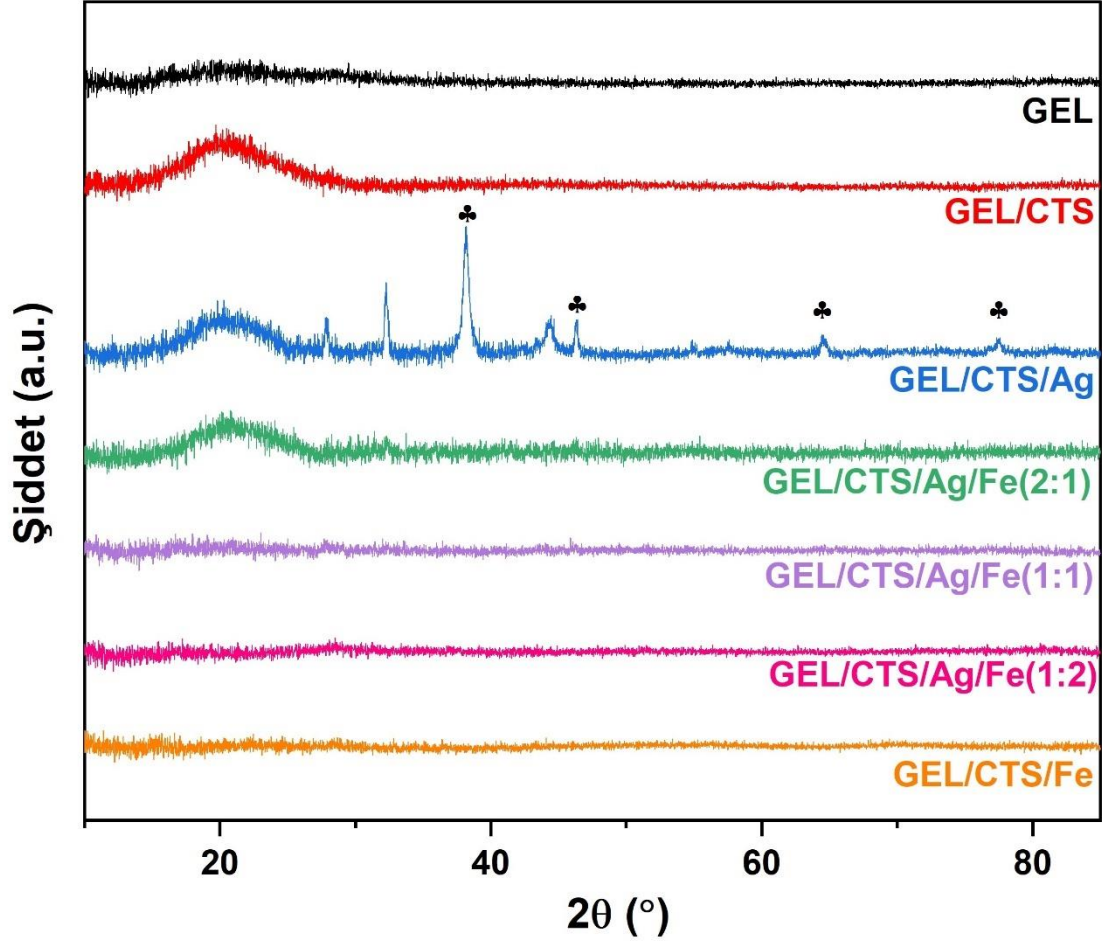
gözlendi. 1520 cm^{-1} 'deki band CN gerilmesi ile ilişkili N-H bükülmesine, 1445 cm^{-1} 'deki band CH_2 gerilmesine, 1280 cm^{-1} 'de NH bükülmesine ve 1078 cm^{-1} 'de C–O gerilmesine atfedildi (Muyonga et al., 2004). GEL/CTS ile NP yüklü GEL/CTS liflerinin spektrumları kıyaslandığında önemli bir değişiklik görülmedi, sadece NP katkılanmasıyla pik yoğunluklarında düşüş ve belli belirsiz kaymalar görüldü. GEL/CTS liflerine katkılanan NPs'ın miktarı, toplam polimer ağırlığıyla karşılaştırıldığında çok küçük (toplam polimer ağırlığına oranla %5) olduğundan, NPs'ın bağlar üzerindeki etkisini açıklamak zordur (Haroosh ve diğerleri, tarihsiz). Ancak GEL/CTS nanoliflerine eklenen NPs'ın fonksiyonel gruplarda herhangi bir bozulmaya neden olmadığı ve nanoliflerde stabil bir yapıyı koruduğu söylenebilir.



Şekil 4.5. GEL, GEL/CTS ve farklı Ag-Fe bileşimine sahip GEL/CTS/Ag FeNP nanolifli yapı iskelelerinin FT-IR spektrumları

Ag-Fe NPs'ın GEL/CTS nanoliflerin kristal yapısı üzerindeki etkisini incelemek için XRD analizi gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 4.6' da gösterildi. Jelatinin deseni Şekil 4.6'da gösterildiği gibi çok zayıf bir geniş profil sergileyerek jelatinin amorf bir malzeme olduğunu doğrulamaktadır (Pereda et al., n.d.). Saf GEL nanoliflerinden farklı olarak,

GEL/CTS nanolifli örnekler sadece tek bir geniş kırınım zirvesine sahip olduğu ve 2θ yaklaşık 15° ila 28° arasında gözlenen bu geniş tepenin şiddetinin arttığı gözlemlendi. Bu sonuç, GEL/CTS nanoliflerindeki iki bileşenin iyi uyumluluğunu yansıtmaktadır. AgNP ile yüklü GEL/CTS liflerinin XRD deseni incelendiğinde 38.23° , 44.41° , 64.63° ve 77.56° yoğun tepe noktaları görüldü. 2θ değerlerinde bu beş güçlü yansıma, sırasıyla (111), (200), (220) ve (311) olarak kabul edilen karakteristik Bragg kırınım planlarına atfedildi. En dar genişliğe sahip (111) ve (200) düzlemlerinin yüksek tepe yoğunlukları GEL/CTS/Ag nanoliflerde AgNPs'in nihai ürün olarak varlığını ve final yapının iyi kristalli doğasını doğruladı. Ayrıca bu kırınım zirvelerinin keskinliği, AgNPs'in sentez sürecine çeşitli biyomoleküllerin dahil olduğunu gösterirken, 27.97° , 32.28° , 46.35° , 54.97° ve 57.53° 'de bulunan ek tepeler, AgNP'lerin yüzeyindeki biyoorganik fazı gösterir. Farklı bileşimlerdeki Ag-Fe yüklü GEL/CTS liflerinin XRD desenleri incelendiğinde artan Fe içeriği ile Ag'e ait kırınım zirvelerinin giderek azaldığı ve GEL/CTS/Fe örneğinde ise herhangi bir tepenin görünmediği amorf bir yapı gözlemlendi. Sentezlenen Fe NPs'in XRD deseninde de Fe'in hidrofobik doğası gereği benzer bir amorf yapı görülmüştü, ki bu her iki XRD sonucu birbiri ile uyum içerisindeydi.



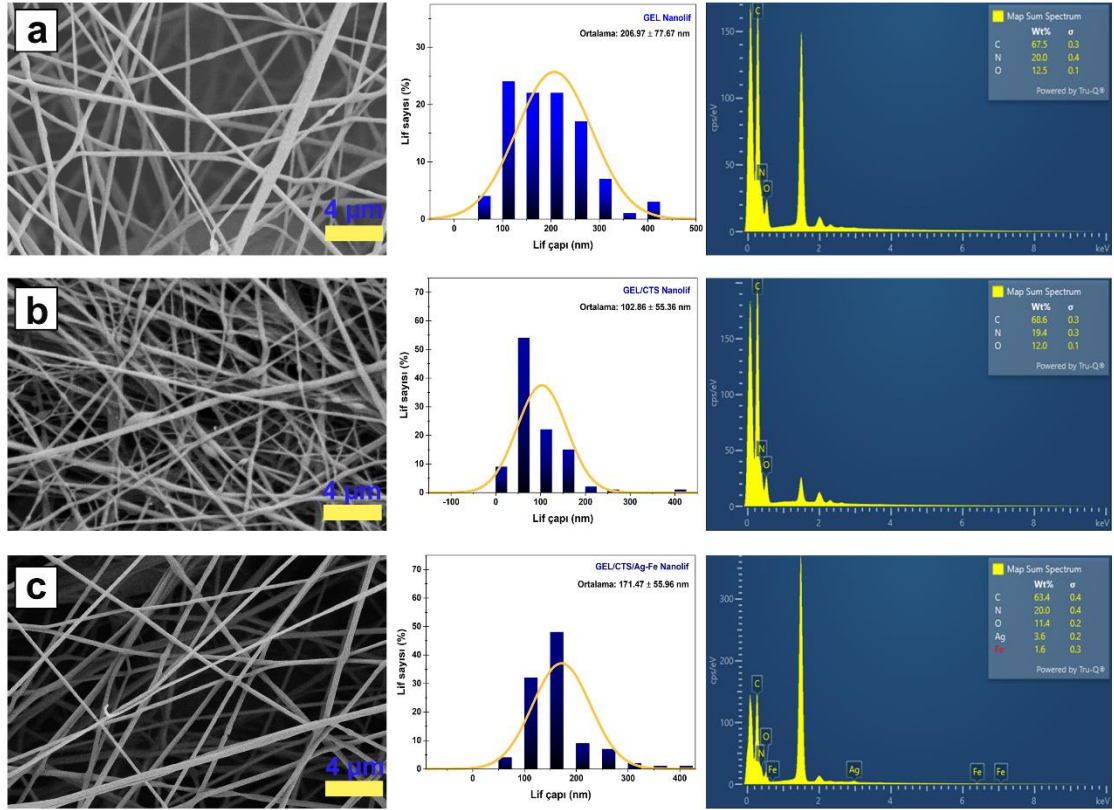
Şekil 4.6. GEL, GEL/CTS ve farklı Ag-Fe bileşimine sahip GEL/CTS/Ag-FeNP nanolifli yapı iskelelerinin XRD spektrumları

4.2.2. Nanoliflerin Morfolojik Yapıları

Doğal bir biyopolimer olarak jelatin, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve biyoyumumluluğu nedeniyle çeşitli biyomedikal uygulamalar için kullanılmıştır ve 2,2,2-trifloroetanol ve heksafluoropropan gibi polar organik çözücüler kullanılarak elektroegirme tekniği ile jelatin esaslı nano lifleri üretmek için birçok girişimde bulunulduğu raporlar mevcuttur. Biyotıp alanında jelatin esaslı çözeltilerin elektroegirilebilirlikleri formik asit, asetik asit, izopropanol ve su gibi çeşitli çözücüler ve çözücü ikilileri kullanılarak geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu tez çalışmasında, tıbbi alanlarda özel uygulamalar için tamamen yeşil elektroegirme stratejisi kullanıldı ve bunun için çözücü olarak asetik asit-su çözücü ikilisi seçildi. Üretilen nanolifli iskele örneklerinin morfolojilerini incelemek için FE-SEM görüntülemesi yapıldı. FE-SEM görüntüsü üzerinde 100 farklı bölgede elde edilen nanoliflerin ortalama fiber çapları

image yazılımı kullanılarak ölçüldü (Tablo 4.1). CTS, CTS/GEL ve CTS/GEL/Ag-FeNP nanolifli iskelelerinin FE-SEM görüntüleri, elemental haritalama sonuçları ve lif çap dağılım histogramları Şekil 4.7’de verildi. Nanoliflerin morfolojileri ve çapları, elektroğirme proses ve çözelti koşulları gibi birçok parametreden etkilenir. Bu araştırmada tüm numuneler için voltaj, çalışma mesafesi ve akış hızı gibi elektroğirme parametreleri sabit tutulmuş; dolayısıyla çözeltilerdeki her polimerin viskoziteleri ve eklenen nanoparçacıkların çeşidi ve oranları üretilen lifli final yapının morfolojilerini belirleyen faktörler olacaktır. GEL lifleri ortalama 206.97 ± 77.67 nm çapında tekdüze ve boncuksuz bir yapı sergiledi (Şekil 4.7-a). GEL/CTS liflerinin FE-SEM görüntüleri incelendiğinde GEL ve CTS polimerlerinin moleküler ağırlıklarının yüksek olması ve dolayısıyla yüksek viskoziteleri ve GEL ile CTS’in birbirine tamamen karışamamalarından kaynaklı homojen bir lif dağılımının olmadığı ve yer yer boncuk atışların olduğu görüldü (Şekil 4.7-b). Ayrıca CTS katkısı ile GEL liflerinin ortalama lif çapı azalarak 102.86 ± 55.36 nm’ye düştüğü bulundu. Kitosanın eğrilebilirliğinin çok zayıf olması sebebiyle jelatin ile kombinasyonlarının kullanılarak bu sorunun üstesinden gelinmeye çalışıldığı birçok çalışmalar rapor edilmiştir (Habibi et al., 2018; Hajinasrollah et al., 2019). Ag-FeNPs katkılı GEL/CTS liflerinin FE-SEM görüntüleri incelendiğinde ortalama 171.47 ± 55.96 nm bir boyuta sahip homojen ve boncuksuz liflerin ortaya çıktığı gözlemlendi. GEL/CTS liflerine kıyasla GEL/CTS/Ag-Fe liflerin boyutlarında artış ve boncuksuz homojen bir lif dağılımı tespit edildi. GEL/CTS liflerine Ag-FeNP katkısı ile lif çaplarının arttığı gözlemlendi. Bu sonuç sarı kantaron bitki ekstraktı ile yeşil sentezlenen Ag-FeNPs’inin enkapsüle olabileceği ve bunun sonucu olarak Ag-FeNPs’in azalan iletkenliği ile ilişkilendirildi. Farklı Ag ve Fe bileşimine sahip aynı konsantrasyonda Ag-FeNP yüklü GEL/CTS lifleri incelendiğinde ortalama lif çapları yaklaşık 150 ila 180 nm arasında değişkenlik gösterirken bu lif çapı değerlerinin azalan Ag oranı ile düştüğü bulundu. Bu durum Ag’ün Fe’e göre iletkenliğinin daha yüksek olması ile ilişkilendirildi. Nitekim elektroğirme prosesi sırasında açığa çıkan jetin yüzeyinde daha yüksek yük yoğunluğunun birikimiyle elektroğirme jetinin taşıdığı elektrik yoğunluğu artacak ve böylelikle jet yükünün artması yerçekimi kuvvetini artırarak itme kuvvetinin üstesinden gelebilecektir. Bu nedenle, yoğunluğun artırılması, nano liflerin ortalama boyut dağılımını azaltabilmektedir (Saripek et al., n.d.). Üretilen iskele örneklerinin EDS spektrumlarında C, O, N, Ag ve Fe elementlerinin pikleri ve kütlece yüzdeleri verildi. EDS spektrumu sonuçları fiber yüzeyinde gümüşün ve demirin varlığını doğruladı.

Ayrıca GEL ve CTS'ın yapısal benzerliklerinden dolayı C, O ve N yüzdeleri çok yakın değerlerde tespit edildi. Ag-FeNP (2:1) ile yüklü nanoliflerinin EDS spektrumunda Ag içeriğinin Fe içeriğinin yaklaşık iki katı olarak bulunması üretilen NP yüklü kompozit lif yüzeylerinde Ag-FeNPs'in homojen olarak dağıldığını gösterdi.



Şekil 4.7. a) GEL, b) GEL/CTS ve c) GEL/CTS/Ag-FeNP(2:1) nanolifli iskele örneklerinin FE-SEM görüntüleri, lif boyutu dağılım histogramları ve FE-SEM element haritalama sonuçları (C, O, N, Ag ve Fe elementleri için FE-SEM element haritalama sonuçları).

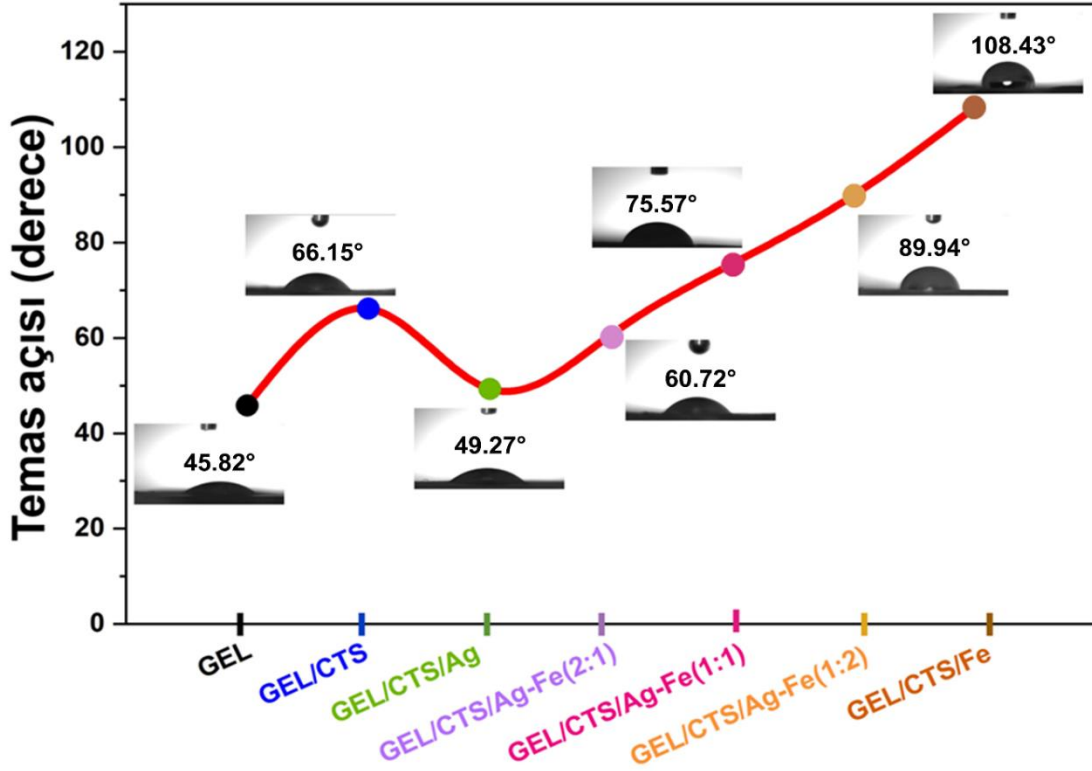
Tablo 4.1. GEL, GEL/CTS ve farklı Ag-Fe bileşim oranlarına sahip GEL/CTS/Ag-FeNP nanoliflerinin WCA ölçümleri ve ortalama lif çapları

Örnek	GEL/CTS kütle oranı (ağırlıkça%)	NP içeriği (toplam polimere oranla ağırlıkça %)	WCA değeri (°)	Ortalama lif çapı (nm)
GEL	15	0	45.82	206.97±77.67
GEL/CTS	10/1	0	66.15	102.86±55.36
GEL/CTS/Ag	10/1	5	49.27	150.34±62.94
GEL/CTS/Ag-Fe(2:1)	10/1	5	60.72	171.47±55.96
GEL/CTS/Ag-Fe(1:1)	10/1	5	75.57	179.34±52.34
GEL/CTS/Ag-Fe(1:2)	10/1	5	89.94	185.34±59.07
GEL/CTS/Fe	10/1	5	108.43	184.34±57.14

4.2.3. Nanolifli İskele Yüzeylerinin İslanma Özellikleri

Üretilen nanolifli iskelelerin ıslanma özelliğini araştırmak için, Şekil 4.9'da gösterildiği gibi su temas açısı ölçümleri gerçekleştirildi. Her bir lifli iskele yüzeyinin ölçülen temas açısı değerleri Tablo 4.1'de sunuldu. Nanolifli iskele örneklerinin ıslanabilirliği, tüm numune yüzeylerindeki su damlacıklarının temas açıları ölçülerek tespit edildi. Raporlara göre, 90°'den düşük bir WCA, gözenekli mimariye sahip, iyi yüzey hidrofilik özelliklerine sahip bir iskeleyi belirtirken, 90°'den büyük bir WCA değeri, biyolojik uygulamalarda kullanıma uygun olmayan, daha az gözenekliliğe sahip hidrofobik bir yüzeyi belirtir (Majhy et al., n.d.; Yuan et al., n.d.). Belirtilen bu parametre,

iskelelerin protein adsorpsiyonu, hücre bağlanması ve çoğalması ile ilgili işlev görme derecesini önemli ölçüde etkiler. Kitosan-jelatin iskelesi, her iki biyopolimerin yapısında bulunan hidrofilik fonksiyonel gruplardan dolayı hidrofilik malzeme aralığında 66.15°'lik bir su temas açısı sundu. GEL/CTS bazlı iskele yapı örneklerinin yüzey ıslanabilirliği incelendiğinde, diğer iskeleler arasında en düşük WCA değerini (49,27°) GEL/CTS/Ag nanolifler sergiledi. GEL/CTS nanoliflerine AgNP katkısının yapının ıslanabilirliğini iyileştirdiği tespit edildi ve bu bulgu daha önce rapor edilen çalışmalar ile uyumluydu (Macromolecules & 2024, n.d.). Bimetalik Ag-Fe NPs yüklü GEL/CTS örneklerinin ıslanabilirlikleri karşılaştırıldığında demir bileşimi arttıkça doğası gereği hidrofobik olan FeNPs'in final yapının hidrofilisitesini düşürdüğü bulundu. GEL/CTS nanoliflerden Ag-Fe NP yüklü kompozit nanoliflere temas açısındaki gözlenen bu artışlar, GEL/CTS liflere göre Fe'in artan bileşim oranlarında Ag-Fe NPs'a sahip GEL/CTS/Ag-Fe nanoliflerin pürüzlülüğündeki artıştan kaynaklanmaktadır (Zou et al., n.d.). Nanolifli örneklerin ıslanabilirlik özelliğinde hidrofilikten hidrofobiğe doğru önemli değişiklik, Ag-Fe NP's'ın başarılı bir şekilde birleştirildiğini ve bimetalik nanoparçacık katkılı nanofiberin Ag-Fe bileşim oranınca 2:1'in optimum hidrofilik özelliğe sahip olduğu sonucuna varılabilir. Nitekim literatürde rapor edilen çalışmalarda nanoliflere Fe ve türevi (Fe_3O_4) nanoparçacık katkısının final yapının ıslanabilirliğini düşürdüğüne dair pek çok çalışma mevcuttur (Moatmed et al., n.d.; Sekar et al., n.d.). Bununla birlikte, Tablo 4.1'de görüntülenen sonuçlar, incelenen Ag-Fe yüklü nanolifli iskele örneklerinin, yaklaşık 49° ila 89° arasında değişen bir WCA değerine sahip olduğunu ve bunların da hidrofilik karakter taşıdıklarını gösterdi. İskelenin hidrofilik özelliği, onu yararlı hücresel aktivitelere son derece elverişli hale getiriyor (Paxton et al., 2022). Yara örtü malzemelerinin yara ile temas eden yüzeyinin hidrofilik özellik göstermesi, hücrelerin yara pansuman yüzeyine yapışmasını kolaylaştırıp yaranın kapanmasını ve iyileşme sürecini hızlandırması açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, bu sonuç, gelişmiş hidrofilik özelliklerinden dolayı GEL/CTS/Ag-Fe nanolifli yapı iskelelerinin yara pansumanları gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda potansiyel kullanılabilirliğini desteklemektedir.

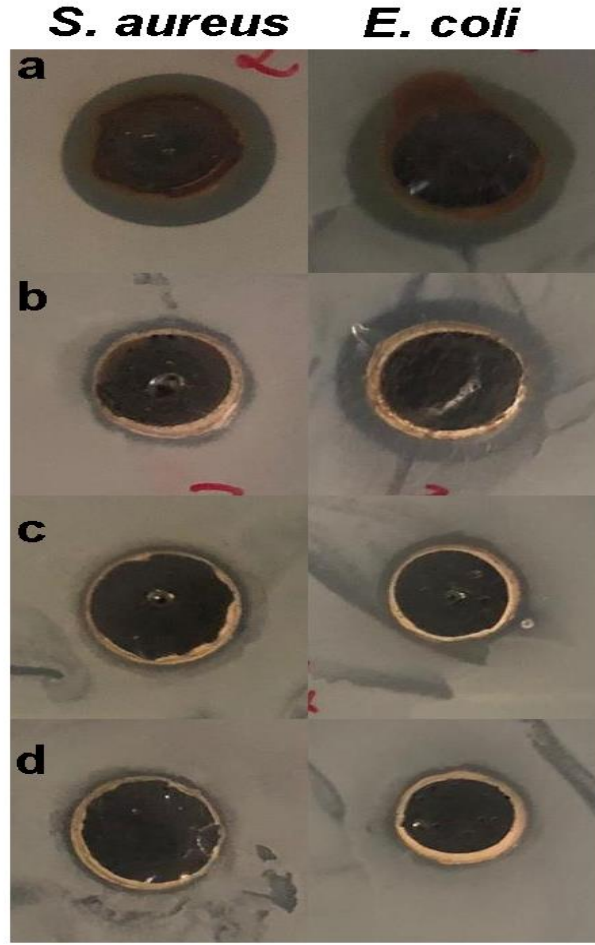


Şekil 4.9. CTS, CTS/GEL ve farklı Ag ve Fe bileşim oranlarına sahip CTS/GEL/Ag-FeNP, nanolifli iskele örneklerinin WCA ölçümleri

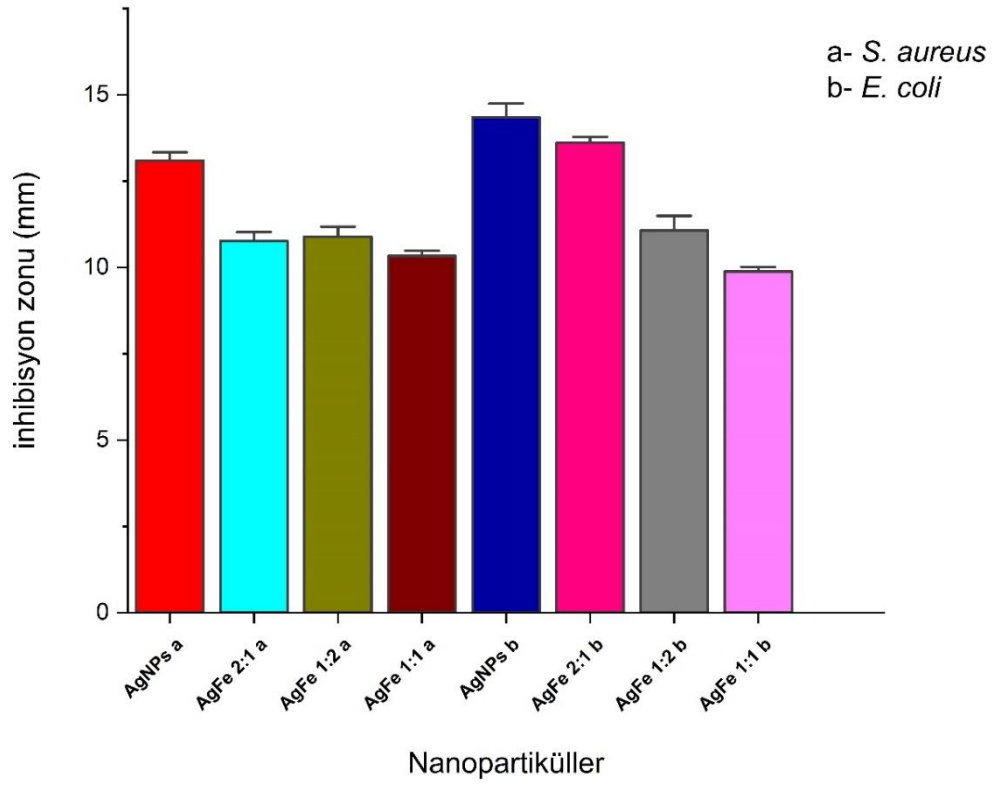
4.3. Antibakteriyel Test Sonuçları

Farklı Ag ve Fe bileşimine sahip Ag-Fe bimetalik NPs'ın antibakteriyel aktiviteleri agar-kuyu difüzyon metodu kullanılarak değerlendirildi ve sonuçlar Şekil 4.10'da sunuldu. NPs'ın *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı etkinliğini değerlendirmek için büyüme inhibisyon zonunun çapı (mm cinsinden) ölçüldü. Nanoparçacıkların oluşturdukları inhibisyon bölgesinin (mm) çapı Şekil 4.10 ve 4.11 'de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre AgNPs'ın Gram negatif *E. coli*'ye karşı 14.34±0.40 mm inhibisyon zonu ile yüksek aktiviteyi gösterdiği diğer yandan Gram pozitif *S. aureus*'a karşı bu aktivitenin 13.09±0.24 mm inhibisyon zonu olduğu belirlenmiştir. Ag-FeNPs (2:1)'ın 13.61±0.18 ile en yüksek aktiviteyi *E. coli*'ye karşı sergilediği belirlenmiştir. *E. coli*'ye karşı Ag-Fe 1:2 ve 1:1 oranındaki NPs'ın sırası ile 11.07±0.43 ve 9.88±0.14 mm inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir. Ag-FeNP 2:1, 1:2 ve 1:1 oranındaki NPs ise sırası ile 10.76±0.26, 10.89±0.29 ve 10.33±0.15 mm inhibisyon zonu göstermiştir. Ag-FeNP örneklerinin *S. aureus*'a karşı benzer sonuçlar sergilediği görünürken *E. coli* 'ye karşı ise Ag-FeNPs(2:1)'ın Ag-FeNPs(1:1)'a kıyasla daha iyi bir antibakteriyel

aktivite sergilediği görölmüşür. FeNPs ise her iki bakteri suşuna karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite sergilememiştir.

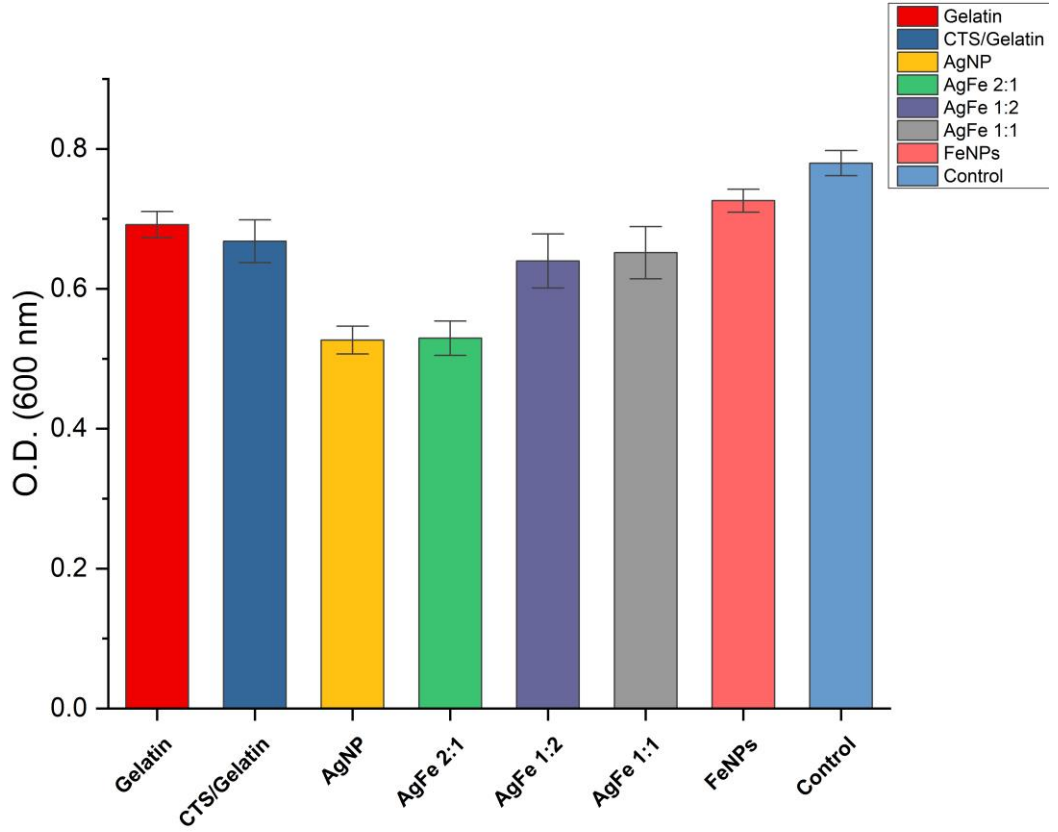


Şekil 4.10. Ag-FeNP örneklerinin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktivitelerinin agar difüzyon yöntemi ile ölçümü: a-AgNPs, b- Ag-FeNP(2:1), c- Ag-FeNP(1:2) ve d- Ag-FeNP(1:1).



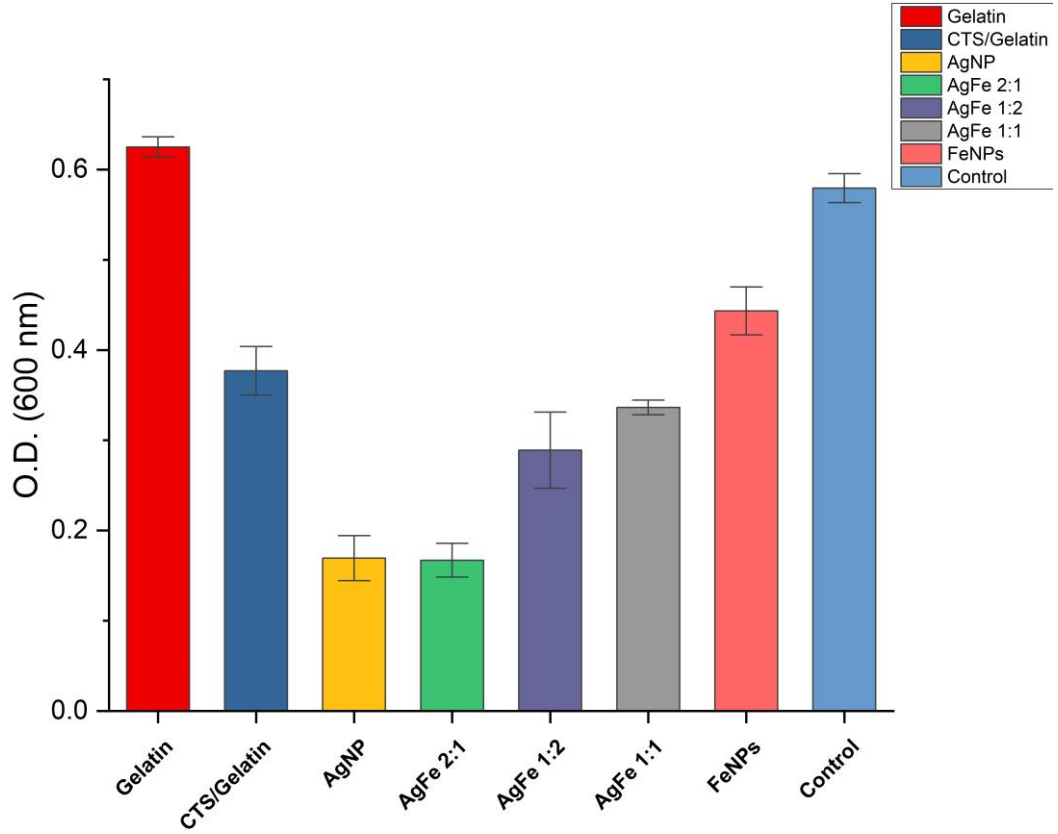
Şekil 4.11. Difüzyon yöntemi ile test edilen mikroorganizmalara karşı nanoparçacıkların mm cinsinden inhibisyon ve standart sapma değerleri.

Nanoliflerin *S. aureus*'a karşı göstermiş oldukları 6 saat sonundaki aktivite O.D. değerleri ölçülerek gerçekleştirildi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Üretilen nanolif örneklerine maruz bırakılan *S. aureus*'un 6 saat sonundaki O.D. değerleri $\pm$ standart sapma.

İnkübsayon sonunda nanoliflerin *S. aureus*'a karşı çok fazla inhibisyon göstermedikleri ortaya çıktı. En düşük O.D. değerinin AgNP (0.527 ± 0.020) ve Ag-FeNP(2:1) (0.529 ± 0.025) oranını içeren fiber örneklerine ait olduğu belirlendi. Bu sonuçların agar difüzyon testi ile uyumlu olduğu görüldü. Şekil 4.13'te nanoliflerin *E. coli*'nin 6 saat sonundaki O.D. değerleri ölçülerek gerçekleştirildi.



Şekil 4.13. Üretilen nanolif örneklerine maruz bırakılan *E. coli*'nin 6 saat sonundaki O.D. değerleri $\pm$ standart sapma.

Nanoliflerin *E. coli* bakterisine karşı 6 saatlik inkübasyon sonunda *S. aureus*'a göre daha fazla inhibisyon gösterdiği ortaya çıktı. En düşük O.D. değerinin AgNP (0.169 ± 0.025) ve Ag-FeNP(2:1) (0.289 ± 0.042) oranını içeren nanolif örneklerine ait olduğu belirlendi. Aynı zamanda Ag-FeNP(1:1) katkılı nanoliflerin Ag-Fe(1:2) katkılı nanoliflere oranla daha az aktivite gösterdiği tespit edildi. Bu da Fe'nin Ag ile az da olsa sinerjistik etki gösterdiğini ortaya çıkardı.

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde nanoparçacıkların Gram-negatif *E. coli* bakterisine karşı Gram-pozitif *S. aureus*'a oranla daha fazla aktivite gösterdiği belirlendi (Şekil 4.13). Aynı zamanda nanoparçacık katkılı nanolifli örneklerde de benzer sonuçlar tespit edildi. Bakterilerde ortaya çıkan direnç ve gelişmiş antimikrobiyal ajanların yüksek maliyetleri, bilim insanlarını etkili, ekonomik olarak uygulanabilir ve geniş kapsamlı formülasyonlar aramaya teşvik etmiştir(Aslam et al., 2018). Bu çalışmanın sonuçları gümüş nanoparçacıkların antibakteriyel aktivitede önemli bir etken olduğu ve gümüşün

toksik etkisi düşünöldüğünde Fe gibi toksisitesi az bir metal ile nanoparçacıkl sentezlendiğinde aktivitesinin çok fazla düşmediğı hatta nanolif matlarda neredeyse aynı olduğı gözlendi. Literatürde de benzer çalışmalarda gümüş ve demir bimetalik nanoparçacıklarda antibakteriyel aktivitelerde sinerjistik etki göröldüğü yönünde bulgular rapor edilmiştir. Nanoparçacıkların yara örtülerinde antibakteriyel etkinliğinin yanısıra düşük toksik etkiye sahip olması her zaman istenilen bir hedeftir. Bu çalışmanın antibakteriyel test bulguları yara örtü uygulamaları için çeşitli matrisler içerisine katkılanabilecek Ag-Fe bimetalik nanoparçacıkların ilerde daha güvenli antibakteriyel malzemeler olarak kullanımına önderlik edeceğini öngörmektedir.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yapılan bu tez çalışmasında potansiyel yara örtü malzemeleri olarak yara iyileşmesini hızlandıracak Ag-FeNP katkılı GEL/CTS'ın biyopolimerik nanolifli iskelelerinin geliştirilmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda ilk olarak sarı kantaron bitki ekstraktı kullanılarak Ag-FeNP sentezinde gerekli ideal bitki ekstraktı/AgNO₃-Fe(NO₃)₃ oranlarını bulmak için optimizasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Diğer taraftan biyotıp alanında yoğun olarak kullanılmakta olan GEL ve CTS doğal biyopolimerlerinin elektroegirme tekniği ile kompozit nanolifli iskeleleri üretildi ve sentezlenen Ag-FeNP örnekleri GEL/CTS liflerine dahil edildi. Nanolifli iskele örnekleri içerisindeki farklı Ag ve Fe bileşimine sahip Ag-FeNPs'ın etkinliğinin incelenmesi için GEL, GEL/CTS, GEL/CTS/Ag, GEL/CTS/Ag-Fe ve GEL/CTS/Fe nanoliflerin üretimleri herhangi bir organik çözücü ve kimyasal kullanılmaksızın yeşil elektroegirme yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu kapsamda gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar sonrası elde edilen bulgular aşağıdaki gibi kategorize edilebilir:

- ✓ Morfolojik analizler, bitki özütü kullanılarak sentezlenen biyojenik Ag-Fe NPs'ın ortalama 60.98 ± 18.09 nm'lik boyuta ve küresel bir şekle sahip olduğunu ve CTS/GEL matrisi içerisinde eşit şekilde dağıldığını ortaya çıkardı. Ayrıca morfolojik araştırmalar GEL ve farklı Ag ve Fe içeriğine sahip GEL/CTS/Ag-Fe nanolifli örnekler genel olarak düzgün bir morfoloji ve boncuksuz bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Tüm iskele örneklerinin ImageJ yazılımı ile ölçülen lif çapları incelendiğinde;
- GEL matrisine CTS eklenmesi ile lif çaplarının yaklaşık 100 nm boyuta düştüğü görüldü.
- GEL/CTS liflerine Ag-FeNP katkısı ile lif çaplarının arttığı gözlemlendi. Bu sonuç sarı kantaron bitki ekstraktı ile yeşil sentezlenen Ag-FeNPs'ının enkapsüle olabileceği ve bunun sonucu olarak Ag-FeNPs'ın azalan iletkenliği ile ilişkilendirildi.
- CTS/GEL/Ag-Fe nanolifli iskele örnekleri için Ag-FeNPs'ının artan Ag içeriği ile lif çaplarının düştüğü ve yaklaşık 150 ila 185 nm aralığında lif çapı değerleri sergiledikleri bulundu.
- ✓ XRD verilerine göre;

- Nanoparçacıkların XRD desenleri incelendiğinde; AgNPs'ın indeks düzlemleriyle 38.36° , 44.34° , 64.63° ve 77.52° 'de yoğun tepe noktaları görüldü. 2θ değerlerinde bu dört güçlü yansıma, sırasıyla (111), (200), (220) ve (311) olarak kabul edilen karakteristik Bragg kırınım planlarına atfedildi. FeNPs'ın XRD spektrumunda ise sentezlenen FeNPs'ın doğası gereği amorf olduğunu açıkça gösteren desende keskin bir kristal tepe noktası gözlenmedi ve yeşil sentezlenmiş Fe NPs'ın doğası gereği amorf olduğu öngörüldü. Ag-Fe NPs'ın XRD spektrumları incelendiğinde artan Fe içeriği artışı ile AgNPs'a ait zirve şiddetlerinde giderek azalma gözlemlendi.
- Nanolifli örneklerin XRD desenleri incelendiğinde; GEL deseni çok zayıf bir geniş profil sergiledi, bu da jelatinin amorf bir malzeme olduğunu ortaya koydu. GEL/CTS nanolifli örnekler 2θ yaklaşık 15° ile 28° arasında sadece tek bir geniş kırınım zirvesine sahip olduğu görüldü. Bu sonuç, GEL/CTS nanoliflerindeki iki bileşenin iyi uyumluluğunu yansıtmaktadır. AgNP ile yüklü GEL/CTS liflerinin XRD deseni incelendiğinde 38.23° , 44.41° , 64.63° ve 77.56° yoğun tepe noktaları görüldü. 2θ değerlerinde bu beş güçlü yansıma, sırasıyla (111), (200), (220) ve (311) olarak kabul edilen karakteristik Bragg kırınım planlarına atfedildi. En dar genişliğe sahip (111) ve (200) düzlemlerinin yüksek tepe yoğunlukları GEL/CTS/Ag nanoliflerde AgNPs'ın nihai ürün olarak varlığını ve final yapının iyi kristalli doğasını doğruladı. Farklı bileşimlerdeki Ag-Fe yüklü GEL/CTS liflerinin XRD desenleri incelendiğinde artan Fe içeriği ile Ag'e ait kırınım zirvelerinin giderek azaldığı ve GEL/CTS/Fe örneğinde ise herhangi bir tepenin görünmediği amorf bir yapı gözlemlendi.

✓ Kitosan-jelatin iskelesi, her iki biyopolimerin yapısında bulunan hidrofilik fonksiyonel gruplardan dolayı hidrofilik malzeme aralığında 66.15° 'lik bir su temas açısı sundu. GEL/CTS bazlı iskele yapı örneklerinin yüzey ıslanabilirliği incelendiğinde, diğer iskeleler arasında en düşük WCA değerini ($49,27^\circ$) GEL/CTS/Ag nanolifler sergiledi. GEL/CTS nanoliflerine AgNP katkısının yapının ıslanabilirliğini iyileştirdiği tespit edildi. Bimetalik Ag-Fe NPs yüklü GEL/CTS örneklerinin ıslanabilirlikleri karşılaştırıldığında demir bileşimi arttıkça doğası gereği hidrofobik olan FeNPs'ın final yapının hidrofilisitesini düşürdüğü bulundu. GEL/CTS nanoliflerden Ag-FeNP yüklü kompozit nanoliflere temas açısındaki

gözlenen bu artışlar, GEL/CTS liflere göre Fe'in artan bileşim oranlarında Ag-FeNPs'a sahip GEL/CTS/Ag-Fe nanoliflerin pürüzlülüğündeki artıştan kaynaklanmaktadır. Nanolifli örneklerin ıslanabilirlik özelliğinde hidrofilikten hidrofobiğe doğru önemli değişiklik, Ag-FeNP's'ın başarılı bir şekilde birleştirildiğini ve bimetalik nanoparçacık katkılı nanofiberler arasında Ag ve Fe bileşim oranınca 2:1 olan Ag-FeNP yüklü final yapının optimum hidrofilik özelliğe sahip olduğu sonucuna varılabilir. Islanma test sonuçları Ag-FeNP yüklü nanolifli iskele örneklerinin, yaklaşık 49° ile 89° arasında değişen bir WCA değerleri sergiledikleri ve dolayısıyla üretilen GEL/CTS/Ag-Fe lifli iskelelerin yara örtüsü uygulamaları için gerekli hidrofilik karaktere sahip olduklarını gösterdi.

✓ Antibakteriyel test sonuçlarına göre; nanoparçacıkların Gram-negatif *E. coli* bakterisine karşı Gram-pozitif *S. aureus*'a oranla daha fazla aktivite gösterdiği belirlendi. Aynı zamanda NP katkılı nanolifli örneklerde de benzer sonuçlar tespit edildi. Çalışma bulguları AgNPs'ın antibakteriyel aktivitede önemli bir etken olduğu ve gümüşün toksik etkisi düşünüldüğünde Fe gibi toksisitesi düşük bir metal ile bimetalik nanoparçacıkları sentezlendiğinde aktivitesinin çok fazla düşmediği hatta nanolifli iskele örneklerinde neredeyse aynı olduğu gözlemlendi. Literatürde de benzer çalışmalarda gümüş ve demir bimetalik nanoparçacıklarda antibakteriyel aktivitelerde sinerjistik etki görüldüğü yönünde bulgular rapor edilmiştir. Nanoparçacıkların yara örtülerinde antibakteriyel etkinliğinin yanısıra düşük toksik etkiye sahip olması her zaman istenilen bir hedeftir. Bu yüzden yara örtü uygulamaları için çeşitli matrisler içerisine katılanabilecek Ag-Fe bimetalik nanoparçacıkların ileride daha güvenli antibakteriyel malzemeler olarak kullanımlarının çeşitli çalışmalara önderlik edebileceği öngörülmektedir.

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen uygulamalara ek olarak ileride yapılması gerekli olan çalışma önerileri aşağıdaki gibi tespit edilmiştir.

- ❖ Geliştirilen sarı kantaron ekstraktı kullanılarak yeşil sentezlenmiş Ag-Fe katkılı GEL/CTS nanokompozit fiberlerin antioksidan aktivitesi DPPH testi ile analiz edilebilir.
- ❖ Yara iyileşmesini teşvik edebilecek ilaçların da iyileştirme potansiyelinin incelenmesi amacıyla nanolifli matrise dahil edilmesi sağlanıp ilaç salınım testleri ve antibakteriyel çalışmalar yapılabilir.

- ❖ Biyouyumluluk özelliğinin in vitro analiz edilmesi amacıyla MTT hücre büyümesi analizi ve sitotoksisite testleri gerçekleştirilebilir.



6.KAYNAKLAR

- Alahmad, A., Al-Zereini, W. A., Hijazin, T. J., Al-Madanat, O. Y., Alghoraibi, I., Al-Qaralleh, O., Al-Qaraleh, S., Feldhoff, A., Walter, J. G., & Scheper, T. (2022). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Hypericum perforatum* L. Aqueous Extract with the Evaluation of Its Antibacterial Activity against Clinical and Food Pathogens. *Pharmaceutics*, 14(5),4923-1104.
- Albanese, A., Tang, P. S., & Chan, W. C. W. (2012). The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 14, 1–16.
- Alahmad, A., Alghoraibi, I., Zein, R., Kraft, S., Dräger, G., Walter, J.-G., & Scheper, T. (2022). Identification of Major Constituents of *Hypericum perforatum* L. Extracts in Syria by Development of a Rapid, Simple, and Reproducible HPLC-ESI-Q-TOF MS Analysis,7(16), 13475–13493.
- Alahmad, A., Feldhoff, A., Bigall, N. C., Rusch, P., Scheper, T., & Walter, J. G. (2021). *Hypericum perforatum* L.-Mediated Green Synthesis of Silver Nanoparticles Exhibiting Antioxidant and Anticancer Activities. *Nanomaterials* 2021, Vol. 11, Page 487, 11(2), 487.
- Al-Asfar, A., Zaheer, Z., and, E. A.-J. of P., & 2018, undefined. (n.d.). Eco-friendly green synthesis of Ag@ Fe bimetallic nanoparticles: Antioxidant, antimicrobial and photocatalytic degradation of bromothymol blue.
- Ali, I. H., Khalil, I. A., & El-Sherbiny, I. M. (2016). Single-Dose Electrospun Nanoparticles-in-Nanofibers Wound Dressings with Enhanced Epithelialization, Collagen Deposition, and Granulation Properties. *ACS Applied*
- Ali, I. H., Ouf, A., Elshishiny, F., Taskin, M. B., Song, J., Dong, M., Chen, M., Siam, Aly, A. A., & Ahmed, M. K. (2021). Fibrous scaffolds of Ag/Fe co-doped hydroxyapatite encapsulated into polycaprolactone: Morphology, mechanical and in vitro cell adhesion. *International Journal of Pharmaceutics*, 601, 120557.
- Antimicrobial and Wound-Healing Activities of Graphene-Reinforced Electrospun Chitosan/Gelatin Nanofibrous Nanocomposite Scaffolds. *ACS Omega*, 7(2),1838–1850.
- Ateş, H. (2015). Nano Parçacıklar ve Nano Teller. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part:C, Tasarım Ve Teknoloji*, 3(1), 437–442.
- Azuma, K., Izumi, R., Osaki, T., Ifuku, S., Morimoto, M., Saimoto, H., Minami, S., & Okamoto, Y. (2015). Chitin, Chitosan, and Its Derivatives for Wound Healing: Old and New Materials. *Journal of Functional Biomaterials*, 6(1), 104.
- Badr, Y., Abd El-Wahed, M. G., & Mahmoud, M. A. (2008). Photocatalytic degradation of methyl red dye by silica nanoparticles. *Journal of Hazardous Materials*, 154, 245–253.
- Bazmandeh, A. Z., Mirzaei, E., Fadaie, M., Shirian, S., & Ghasemi, Y. (2020). Dual spinneret electrospun nanofibrous/gel structure of chitosan-gelatin/chitosan-hyaluronic acid as a wound dressing: In-vitro and in-vivo studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 359–373.
- Bayram Saripek, F. (2024). Biopolymeric nanofibrous scaffolds of poly(3-hydroxybutyrate)/chitosan loaded with biogenic silver nanoparticle synthesized using curcumin and their antibacterial activities. *International Journal of Biological Macromolecules*, 256, 128330.

- Belenov, S. V., Volochaev, V. A., Pryadchenko, V. V., Srabionyan, V. V., Shemet, D. B., Tabachkova, N. Y., & Guterman, V. E. (2017). Phase behavior of Pt–Cu nanoparticles with different architecture upon their thermal treatment. *Nanotechnologies in Russia*, 12(3–4), 147–155.
- Brust, M., Walker, M., Bethell, D., Schiffrin, D. J., & Whyman, R. (1994). Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase liquid-liquid system. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 7, 801–802.
- Byrappa, K., Ohara, S., & Adschiri, T. (2007). Nanoparticles synthesis using supercritical fluid technology-towards biomedical applications.
- Buchko, G. W., Daughdrill, G. W., De Lorimier, R., Sudha Rao, B. K., Isern, N. G., Lingbeck, J. M., Taylor, J. S., Wold, M. S., Gochin, M., Spicer, L. D., Lowry, D. F., & Kennedy, M. A. (1999). Interactions of human nucleotide excision repair protein XPA with DNA and RPA70ΔC327: Chemical shift mapping and 15-N NMR relaxation studies. *Biochemistry*, 38(46), 15116–15128.
- C P, D., & Thalla, A. (2018). Green Synthesis of Nanomaterials. In *Synthesis of Inorganic Nanomaterials* (pp. 169–184).
- Cai, N., Li, C., Han, C., Luo, X., Shen, L., Xue, Y., & Yu, F. (2016). Tailoring mechanical and antibacterial properties of chitosan/gelatin nanofiber membranes with Fe₃O₄ nanoparticles for potential wound dressing application. *Applied Surface Science*, 369, 492–500.
- Carlson, C., Hussein, S. M., Schrand, A. M., Braydich-Stolle, L. K., Hess, K. L., Jones, R. L., & Schlager, J. J. (2008). Unique Cellular Interaction of Silver Nanoparticles: Size-Dependent Generation of Reactive Oxygen Species. *Journal of Physical Chemistry B*, 112(43), 13608–13619.
- Casper, C. L., Stephens, J. S., Tassi, N. G., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2004). Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: Effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. *Macromolecules*, 37(2), 573–578.
- Chen, Y., Gao, N., & Jiang, J. (2013). Surface matters: enhanced bactericidal property of core-shell Ag-Fe₂O₃ nanostructures to their heteromer counterparts from one-pot synthesis. *Small (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, 9(19), 3242–3246.
- Chronakis, I. S. (2005). Novel nanocomposites and nanoceramics based on polymer nanofibers using electrospinning process—A review. *Journal of Materials Processing Technology*, 167(2–3), 283–293.
- Curtis, A. (2001). FlonotechnologLj has enabled the development of on amazing vorietLj of methods for fabricating nonotopogrophLj and nonopotterned chemistry in recent years . Some of these techniques ore directed towards producing single component particles , as well as mu. 19(3), 97–101.
- Carroll, K. J., Hudgins, D. M., Spurgeon, S., Kemner, K. M., Mishra, B., Boyanov, M. I., Brown, L. W., Taheri, M. L., & Carpenter, E. E. (2010). One-pot aqueous synthesis of Fe and Ag core/shell nanoparticles. *Chemistry of Materials*, 22(23), 6291–6296.
- Chaudhuri, R. G., reviews, S. P.-C., & 2012, undefined. (2011). Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. *ACS PublicationsPublications*, 112(4), 2373–2433.
- Cheng, M., Deng, J., Yang, F., Gong, Y., Zhao, N., & Zhang, X. (2003). Study on physical properties and nerve cell affinity of composite films from chitosan and gelatin solutions. *Biomaterials*, 24(17), 2871–2880.

- Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J., Harris, D., & Tan, N. C. B. (n.d.). *The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles*. Retrieved June 3, 2024, from www.elsevier.nl/locate/polymer
- Devi, N., Deka, C., Maji, T. K., & Kakati, D. K. (2016). Gelatin and Gelatin–Polyelectrolyte Complexes: Drug Delivery. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 3557–3569.
- Dumontel, B., Conejo-Rodríguez, V., Vallet-Regí, M., & Manzano, M. (2023). Natural Biopolymers as Smart Coating Materials of Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2023, Vol. 15, Page 447, 15(2), 447.
- De, M., Ghosh, P. S., & Rotello, V. M. (2008). Applications of Nanoparticles in Biology. *Advanced Materials*, 20(22), 4225–4241.
- Doble, M., & Kruthiventi, A. K. (2007). *Green Chemistry and Engineering*. Green Chemistry and Engineering.
- Duan, X., & Li, Y. (2013). Physicochemical characteristics of nanoparticles affect circulation, biodistribution, cellular internalization, and trafficking. *Small*, 9(9–10), 1521–1532.
- Echave, M. C., Burgo, L. S., Pedraz, J. L., & Orive, G. (2017). Gelatin as Biomaterial for Tissue Engineering. *Current Pharmaceutical Design*, 23(24).
- Eda, G., & Shivkumar, S. (2007). Bead-to-fiber transition in electrospun polystyrene. *Journal of Applied Polymer Science*, 106(1), 475–487.
- El-Sonbaty, S. M. (2013). Fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and evaluation of antitumor activity. *Cancer Nanotechnology*, 4(4–5), 73.
- Fakhri, A., Tahami, S., B, M. N.-J. of P. and P., & 2017, undefined. (n.d.). Synthesis and characterization of core-shell bimetallic nanoparticles for synergistic antimicrobial effect studies in combination with doxycycline on burn. ElsevierA Fakhri, S Tahami, M NajiJournal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2017.
- Garcia-Orue, I., Gainza, G., Villullas, S., Pedraz, J. L., Hernandez, R. M., & Igartua, M. (2016). Nanotechnology approaches for skin wound regeneration using drug-delivery systems. *Nanobiomaterials in Soft Tissue Engineering: Applications of Nanobiomaterials*, 31–55.
- Grandgirard, J., Poinso, D., Krespi, L., Nénon, J. P., & Cortesero, A. M. (2002). Costs of secondary parasitism in the facultative hyperparasitoid *Pachycrepoideus dubius*: Does host size matter? *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 103(3), 239–248.
- Gurunathan, S., Park, J. H., Han, J. W., & Kim, J. H. (2015). Comparative assessment of the apoptotic potential of silver nanoparticles synthesized by *Bacillus tequilensis* and *Calocybe indica* in MDA-MB-231 human breast cancer cells: targeting p53 for anticancer therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 4203.
- Habibi, A., Damasio, A., Ilari, B., Veiga, R., Joshi, A. A., Leahy, R. M., Haldar, J. P., Varadarajan, D., Bhushan, C., & Damasio, H. (2018). Childhood Music Training Induces Change in Micro and Macroscopic Brain Structure: Results from a Longitudinal Study. *Cerebral Cortex*, 28, 4336–4347.
- Hayes, R., Ahmed, A., Edge, T., A, H. Z.-J. of chromatography, & 2014, undefined. (n.d.). Core-shell particles: Preparation, fundamentals and applications in high performance liquid chromatography. ElsevierR Hayes, A Ahmed, T Edge, H ZhangJournal of Chromatography A, 2014.

- Hammel, E., Tang, X., Trampert, M., Schmitt, T., Mauthner, K., Eder, A., & Pötschke, P. (2004). Carbon nanofibers for composite applications. *Carbon*, 42(5–6), 1153–1158.
- Heiligt, F. J., & Niederberger, M. (2013). The fascinating world of nanoparticle research. *Materials Today*, 16(7–8), 262–271.
- Hima, B. T. V. L., Vidyavathi, M., Kavitha, K., Sastry, T. P., & Suresh, K. R. V. (2010). Preparation and evaluation of chitosan-gelatin composite films for wound healing activity. *Trends in Biomaterials and Artificial*
- Esmail Hajinasrollah MD*, Amir Davodi MD**, Hadi Mirhashmei MD***, Bahador Oshidari MD***, Fariborz Rashno MD***, Mohsen Suri****, M. M. ****. (2019). Conservative versus surgical interventions for patients with grade 2b corrosive ingestion. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8, Issue(Issue 6), 39–49.
- Homaieghar, S., & Boccaccini, A. R. (2020). Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings. *Acta Biomaterialia*, 107, 25–49.
- Hosni, K., Moussa, S. Ben, Hosni, K., Chachi, A., & Amor, M. Ben. (2008). The removal of PO₄³⁻ by calcium hydroxide from synthetic wastewater: optimisation of the operating conditions The removal of PO₄³⁻ by calcium hydroxide from synthetic wastewater: optimisation of the operating conditions. *Desalination*, 223, 337–343.
- Huang, J., Zhan, G., Zheng, B., Sun, D., Lu, F., Lin, Y., Chen, H., Zheng, Z., Zheng, Y., & Li, Q. (2011). Biogenic silver nanoparticles by *Cacumen Platycladi* extract: Synthesis, formation mechanism, and antibacterial activity. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 50(15), 9095–9106.
- Hu, E. L., & Shaw, D. T. (1999). Synthesis and Assembly. *Nanostructure Science and Technology*, 15–33.
- Hu, F., Li, C., Zhang, Y., Wang, M., Wu, D., Wang, Q., & Berlin, S.-V. (2015). Real-time in vivo visualization of tumor therapy by a near-infrared-II Ag₂S quantum dot-based theranostic nanoplatfrom.
- Huang ve diğerleri, 2004. 13. Uluslararası Toprak Koruma Örgütü Konferansı - Brisbane, Temmuz 2004, Makale 950 | Feedipedia. (n.d.). Retrieved May 20, 2024, from
- Huang, Z. M., Zhang, Y. Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*, 63(15), 2223–2253.
- Huang, C., Chen, S., Lai, C., Reneker, D. H., Qiu, H., Ye, Y., & Hou, H. (2006). Electrospun polymer nanofibres with small diameters. *INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING NANOTECHNOLOGY Nanotechnology*, 17, 1558–1563.
- Hutchison, J. E. (2008). Greener nanoscience: a proactive approach to advancing applications and reducing implications of nanotechnology. *ACS Nano*, 2(3), 395–402.
- Henglein, A. (1989). Small-Particle Research: Physicochemical Properties of Extremely Small Colloidal Metal and Semiconductor Particles. *Chemical Reviews*, 89(8), 1861–1873.
- Ijaz, I., Gilani, E., Nazir, A., & Bukhari, A. (2020). Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 13(3), 59–81.
- Iravani, S. (2011). Green synthesis of metal nanoparticles using plants. *Green Chemistry*, 13(10).

- Islam, M. M., Zaman, A., Islam, M. S., Khan, M. A., & Rahman, M. M. (2014). Physico-chemical characteristics of gamma-irradiated gelatin. *Progress in Biomaterials*, 3(1).
- Jadidi Kouhbanani, M. A., Mosleh-Shirazi, S., Beheshtkhoo, N., Kasaei, S. R., Nekouian, S., Alshehry, S., Kamyab, H., Chelliapan, S., Ali, M. A., & Amani, A. M. (2023). Investigation through the antimicrobial activity of electrospun PCL nanofiber mats with green synthesized Ag-Fe nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 85, 104541.
- Jayakumar, R., Prabakaran, M., Sudheesh Kumar, P. T., Nair, S. V., & Tamura, H. (2011). Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnology Advances*, 29(3), 322–337.
- Jo, D. H., Kim, J. H., Lee, T. G., & Kim, J. H. (2015). Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 11(7), 1603–1611.
- Jiang, B., Wang, J., Ni, Y., & Chen, F. (2013). Necrosis avidity: A newly discovered feature of Hy-pericin and its preclinical applications in necrosis imaging. *Theranostics*, 3(9), 667–676.
- Jiang, R., On Tung, S., Tang, Z., Li, L., Ding, L., Xi, X., Liu, Y., Zhang, L., & Zhang, J. (2017). A review of core-shell nanostructured electrocatalysts for oxygen reduction reaction 11.005.
- Kalantari, K., Mostafavi, E., Afifi, A. M., Izadiyan, Z., Jahangirian, H., Rafiee-Moghaddam, R., & Webster, T. J. (2020). Wound dressings functionalized with silver nanoparticles: Promises and pitfalls. *Nanoscale*, 12(4), 2268–2291.
- Kamble, S. S., Gunasekaran, A., & Gawankar, S. A. (2018). Sustainable Industry 4.0 framework: A systematic literature review identifying the current trends and future perspectives. *Process Safety and Environmental Protection*, 117, 408–425.
- Kaur, P., Thakur, R., Malwal, H., Manuja, A., & Chaudhury, A. (2018). Biosynthesis of biocompatible and recyclable silver/iron and gold/iron core-shell nanoparticles for water purification technology. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 14, 189–197.
- Keirouz, A., Chung, M., Kwon, J., Fortunato, G., & Radacsi, N. (2020). 2D and 3D electrospinning technologies for the fabrication of nanofibrous scaffolds for skin tissue engineering: A review. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 12(4).
- Kim, J., & Park, M. (2021). Recent progress in electrochemical immunosensors. *Biosensors*, 11(10), 360.
- Kim, J., Jayaramudu, T., Zhai, L., Kim, H. C., & Agumba, D. O. (2020). Preparation of Cellulose Nanocrystal-Reinforced Physical Hydrogels for Actuator Application. *Crystals* 2020, Vol. 10, Page 969, 10(11), 969.
- Kirby, B. J., Wheeler, A. R., Zare, R. N., Fruetel, J. A., & Shepodd, T. J. (2003). Programmable modification of cell adhesion and zeta potential in silica microchips.
- Ki, C. S., Baek, H., Gang, K. D., Lee, K. H., Um, I. C., & Park, Y. H. (2005). Characterization of gelatin nanofiber prepared from gelatin-formic acid solution. 5094–5102.
- Koski, J. E., Xie, H., & Olson, I. R. (2015). Understanding social hierarchies: The neural and psychological foundations of status perception. *Social Neuroscience*, 10(5), 527–550.
- Kuehn, B. M. (2007). Chronic wound care guidelines issued, 297(9), 938–9.

- Kuldell, N., Bernstein, R., Ingram, K (2014). BioBuilder Synthetic Biology in the Lab(180) 1-12.
- Kumar, P. T. S., Lakshmanan, V. K., Biswas, R., Nair, S. V., & Jayakumar, R. (2019). Synthesis and Biological Evaluation of Chitin Hydrogel/Nano ZnO Composite Bandage as Antibacterial Wound Dressing (Journal of Biomedical Nanotechnology, Vol. 8(6), pp. 891-900 (2012)). Journal of Biomedical Nanotechnology, 15(9), 1994–1995.
- Kuppusamy, P., Yusoff, M. M., Maniam, G. P., & Govindan, N. (2016). Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant derivatives and their new avenues in pharmacological applications – An updated report. Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ, 24(4), 473.
- Küp, F. Ö., Çoşkunçay, S., & Duman, F. (2020). Biosynthesis of silver nanoparticles using leaf extract of Aesculus hippocastanum (horse chestnut): Evaluation of their antibacterial, antioxidant and drug release system activities. Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications, 107.
- Kisimba, K., Krishnan, A., Faya, M., Byanga, K., Kasumbwe, K., Vijayakumar, K., & Prasad, R. (2023). Synthesis of Metallic Nanoparticles Based on Green Chemistry and Their Medical Biochemical Applications: Synthesis of Metallic Nanoparticles. Journal of Renewable Materials, 11(6), 2575–2591.
- Langmuir, /, Njagi, E. C., Huang, H., Stafford, L., Genuino, H., Galindo, H. M., Collins, J. B., Hoag, G. E., & Suib, S. L. (2011). Biosynthesis of iron and silver nanoparticles at room temperature using aqueous sorghum bran extracts. ACS PublicationsEC Njagi, H Huang, L Stafford, H Genuino, HM Galindo, JB Collins, GE Hoag, SL SuibLangmuir, 2011•ACS Publications, 27(1), 264–271.
- Li, W. R., Xie, X. B., Shi, Q. S., Zeng, H. Y., Ou-Yang, Y. S., & Chen, Y. Ben. (2010). Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on Escherichia coli. Applied Microbiology and Biotechnology, 85(4), 1115–1122.
- Li, X., Xu, H., Chen, Z.-S., & Chen, G. (2011). Biosynthesis of Nanoparticles by Microorganisms and Their Applications. Journal of Nanomaterials, 2011, 16.
- Li, W., Zhang, C., Sui, J., Kuhn, J. H., Moore, M. J., Luo, S., Wong, S.-K., Huang, I.-C., Xu, K., Vasilieva, N., Murakami, A., He, Y., Marasco, W. A., Guan, Y., Choe, H., & Farzan, M. (2005).
- Lian, W., Litherland, S. A., Badrane, H., Tan, W., Wu, D., Baker, H. V., Gulig, P. A., Lim, D. V., & Jin, S. (2004). Ultrasensitive detection of biomolecules with fluorescent dye-doped nanoparticles. Analytical Biochemistry, 334(1), 135–144.
- Lines, M. G. (2008). Nanomaterials for practical functional uses. Journal of Alloys and Compounds, 449(1–2), 242–245.
- Liu, M., Duan, X. P., Li, Y. M., Yang, D. P., & Long, Y. Z. (2017). Electrospun nanofibers for wound healing. Materials Science and Engineering: C, 76, 1413–1423.
- Liu, Y., He, J. H., Yu, J. Y., & Zeng, H. M. (2008). Controlling numbers and sizes of beads in electrospun nanofibers. Polymer International, 57(4), 632–636.
- Lee, K., Conboy, M., Park, H. M., Jiang, F., Kim, H. J., Dewitt, M. A., Mackley, V. A., Chang, K., Rao, A., Skinner, C., Shobha, T., Mehdipour, M., Liu, H., Huang, W. C., Lan, F., Bray, N. L., Li, S., Corn, J. E., Kataoka, K., ... Murthy, N. (2017). Nanoparticle delivery of Cas9 ribonucleoprotein and donor DNA in vivo induces homology-directed DNA repair. Nature Biomedical Engineering 2017 1:11, 1(11), 889–901.

- Lovestam, G., Rauscher, H., Roebben, G., Kluttgen, B. S., Gibson, N., Putaud, J.-P., & Stamm, H. (2010). Considerations on a definition of nanomaterial for regulatory purposes. In JRC Reference Reports (Vol. 24403).
- Malik, M. A., Alshehri, A. A., & Patel, R. (2021). Facile one-pot green synthesis of Ag–Fe bimetallic nanoparticles and their catalytic capability for 4-nitrophenol reduction. *Journal of Materials Research and Technology*, 12, 455–470.
- Mallikarjuna, K., Nasif, O., Alharbi, S. A., Chinni, S. V., Reddy, L. V., Reddy, M. R. V., & Sreeramanan, S. (2021). Phytogetic Synthesis of Pd-Ag/rGO Nanostructures Using Stevia Leaf Extract for Photocatalytic H₂ Production and Antibacterial Studies. *Biomolecules* 2021, 11(2), 190.
- Marrelli, M., Statti, G., Conforti, F., & Menichini, F. (2016). New Potential Pharmaceutical Applications of Hypericum Species. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 16(9), 710–720.
- Moeinzadeh, Roya, Malak Hekmati, Najmedin Azizi, Mahnaz Qomi, and Davoud Esmaeili. 2024. “Investigation of the Antibacterial Activity of Phytosynthesized ZnO Nanoparticles Using H. Perforatum Extract.” *chemrevlett.com* 7: 185–200.
- Margolis, D. J., Hoffstad, O., Nafash, J., Leonard, C. E., Freeman, C. P., Hennessy, S., & Wiebe, D. J. (2011). Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among Medicare beneficiaries with diabetes. *Diabetes Care*, 34(11), 2363–2367.
- Mckee, M. D., Pedersen, E. M., Jones, C., Stephen, D. J. G., Kreder, H. J., Schemitsch, E. H., Wild, L. M., & Potter, J. (2006). Deficits following nonoperative treatment of displaced midshaft clavicular fractures. *Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*, 88(12), 2722–2727.
- Meena Kumari, M., Jacob, J., & Philip, D. (2015). Green synthesis and applications of Au–Ag bimetallic nanoparticles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 137, 185–192.
- Mickymaray, S. (2019). One-step Synthesis of Silver Nanoparticles Using Saudi Arabian Desert Seasonal Plant *Sisymbrium irio* and Antibacterial Activity Against Multidrug-Resistant Bacterial Strains. *Biomolecules*, 9(11).
- Mirgorod, Y. A., Borodina, V. G., & Borsch, N. A. (2013). Investigation of interaction between silver ions and rutin in water by physical methods. *Biophysics (Russian Federation)*, 58(6), 743–747.
- Mit-Uppatham, C., Nithitanakul, M., & Supaphol, P. (2004). Ultrafine electrospun polyamide-6 fibers: Effect of solution conditions on morphology and average fiber diameter. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 205(17), 2327–2338.
- Morawski, A. M., Winter, P. M., Crowder, K. C., Caruthers, S. D., Fuhrhop, R. W., Scott, M. J., Robertson, J. D., Abendschein, D. R., Lanza, G. M., & Wickline, S. A. (2004). Targeted Nanoparticles for Quantitative Imaging of Sparse Molecular Epitopes with MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(3), 480–486.
- Mukhopadhyay, N. K., & Yadav, T. P. (2011). Some Aspects of Stability and Nanophase Formation in Quasicrystals during Mechanical Milling. *Israel Journal of Chemistry*, 51(11–12), 1185–1196.
- Murray, R. G., Steed, P., & Elson, H. E. (2011). The Location Of The Mucopeptide In Sections Of The Cell Wall Of *Escherichia coli* And Other Gram-Negative Bacteria, 11, 547–560.
- Muyonga, J. H., Cole, C. G. B., & Duodu, K. G. (2004). Extraction and physico-chemical characterisation of Nile perch (*Lates niloticus*) skin and bone gelatin. *Food Hydrocolloids*, 18(4), 581–592.

- M, S. (2017). Green Synthesis of Silver Nanoparticles using Hybanthusenneaspermus Plant Extract against Nosocomial Pathogens with Nanofinished Antimicrobial Cotton Fabric. *Global Journal of Nanomedicine*, 1(1).
- Macromolecules, F. S.-I. J. of B., & 2024, undefined. (n.d.). Biopolymeric nanofibrous scaffolds of poly (3-hydroxybutyrate)/chitosan loaded with biogenic silver nanoparticle synthesized using curcumin and their.
- Majhy, B., Priyadarshini, P., advances, A. S.-R., & 2021, undefined. (n.d.). Effect of surface energy and roughness on cell adhesion and growth–facile surface modification for enhanced cell culture. *Pubs.Rsc.OrgB Majhy, P Priyadarshini, AK SenRSC Advances*, 2021.
- Moatmed, S., Khedr, M., El-Dek, S., ... H. K.-J. of, & 2019, undefined. (n.d.). Highly efficient and reusable superhydrophobic/superoleophilic polystyrene@ Fe₃O₄ nanofiber membrane for high-performance oil/water separation. *ElsevierSM Moatmed, MH Khedr, SI El-Dek, HY Kim, AG El-DeenJournal of Environmental Chemical Engineering*, 2019.
- Nadaroglu, H., Onem, H., & Gungor, A. A. (2017). Green synthesis of Ce₂ O₃ NPs and determination of its antioxidant activity. *IET Nanobiotechnology*, 11(4), 411–419.
- Nanotextile- A New Perspective Request . (n.d.). Retrieved May 3, 2024.
- Narayanan, K. B., & Sakthivel, N. (2011). Green synthesis of biogenic metal nanoparticles by terrestrial and aquatic phototrophic and heterotrophic eukaryotes and biocompatible agents. *Advances in Colloid and Interface Science*, 169(2), 59–79.
- Nayak, R., Padhye, R., Kyratzis, I. L., Truong, Y. B., & Arnold, L. (2012). Recent advances in nanofibre fabrication techniques. *Textile Research Journal*, 82(2), 129–147.
- Nazeruddin, G. M., Prasad, N. R., Waghmare, S. R., Garadkar, K. M., & Mulla, I. S. (2014). Extracellular biosynthesis of silver nanoparticle using *Azadirachta indica* leaf extract and its anti-microbial activity. *Journal of Alloys and Compounds*, 583, 272–277.
- Niemeyer, C. M. (2008). Nanobiotechnology. In *Fundamentals of Nanotechnology* (Vol. 9).
- Nthunya, L. N., Masheane, M. L., Malinga, S. P., Nxumalo, E. N., Barnard, T. G., Kao, M., Tetana, Z. N., & Mhlanga, S. D. (2017). Greener Approach to Prepare Electrospun Antibacterial β -Cyclodextrin/Cellulose Acetate Nanofibers for Removal of Bacteria from Water. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 5(1), 153–160.
- Özellikleri ve Akuatik Çevreye Etkisi, N., Ateş, M., Demir, V., İmamoğlu, H., Üniversitesi, T., Fakültesi, M., Bölümü, B., Sabahattin Zaim Üniversitesi, İ., ve Doğa Bilimleri Fakültesi, M., & Mühendisliği Bölümü, G. (n.d.). 52 ZİRAAT MÜHENDİSLİĞİ 1 Ocak-Haziran 2013 1 Sayı: 360.
- Padilla-Cruz, A. L., Garza-Cervantes, J. A., Vasto-Anzaldo, X. G., García-Rivas, G., León Buitimea, A., & Morones-Ramírez, J. R. (2021). Synthesis and design of Ag–Fe bimetallic nanoparticles as antimicrobial synergistic combination therapies against clinically relevant pathogens. *Scientific Reports* 2021 11:1, 11(1), 1–10.
- Paul M. Muchinsky. (2012). Global Ultrasonic Spray Pyrolysis Technique By The Silver Nano-Particles Productio. *Psychology Applied to Work: An Introduction to Industrial and Organizational Psychology*, Tenth Edition Paul, 53(9), 1689–1699.

- Pearce, J. M. (2012). Physics: Make nanotechnology research open-source. *Nature*, 491(7425), 519–521.
- Prabhu, S., & Poulouse, E. K. (2012). Silver nanoparticles: Antimicrobial mechanism, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International Nano Letters*, 2(1), 32.
- Paszkiewicz, M., Gołabiewska, A., ... Ł. R.-J. of, & 2016, undefined. (n.d.). Synthesis and characterization of monometallic (Ag, Cu) and bimetallic Ag-Cu particles for antibacterial and antifungal applications. Hindawi.ComM Paszkiewicz, A Gołabiewska, Ł Rajska, E Kowal, A Sajdak, A Zaleska-MedynskaJournal of Nanomaterials, 2016•hindawi.Com.
- Paxton, N. C., Woodruff, M. A., & Naomi Paxton, C. C. (2022). Measuring contact angles on hydrophilic porous scaffolds by implementing a novel raised platform approach: A technical note. Wiley Online LibraryNC Paxton, MA WoodruffPolymers for Advanced Technologies, 2022•Wiley Online Library, 33(10), 3759–3765.
- Pereda, M., Ponce, A. G., Marcovich, N. E., Ruseckaite, R. A., & Martucci, J. F. (2011). Chitosan-gelatin composites and bi-layer films with potential antimicrobial activity. *Food Hydrocolloids*, 25(5), 1372–1381.
- Pourhojat, F., Sohrabi, M., Shariati, S., Mahdavi, • Hamid, & Asadpour, L. (2017). Evaluation of poly ϵ -caprolactone electrospun nanofibers loaded with *Hypericum perforatum* extract as a wound dressing. *Springer*, 43(1), 297–320.
- Quintana, A., Raczka, E., Piehler, L., Lee, I., Myc, A., Majoros, I., Patri, A. K., Thomas, T., Mulé, J., & Baker, J. R. (2002). Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor. *Pharmaceutical Research*, 19(9), 1310–1316.
- Rai, M., Yadav, A. ve Gade, A. (2009). Yeni nesil antimikrobiyaller olarak gümüş nanopartikülleri. *Biyoteknoloji. Av*, 76–83.
- Rajeshkumar, S., & Malarkodi, C. (2017). Optimization of *Serratia nematodiphila* using Response surface methodology to silver nanoparticles synthesis for aquatic pathogen control. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 263(2).
- Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.-E., Lim, T.-C., & Ma, Z. (2005). Electrospinning Process. *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*, 90–154.
- Razavi, M., Salahinejad, E., Fahmy, M., Yazdimamaghani, M., Vashae, D., & Tayebi, L. (2015). Green chemical and biological synthesis of nanoparticles and their biomedical applications. *Green Processes for Nanotechnology: From Inorganic to Bioinspired Nanomaterials*, 207–235.
- Rehm, B. H. A. (2010). Bacterial polymers: biosynthesis, modifications and applications. *Nature Reviews. Microbiology*, 8(8), 578–592.
- Rogina, A. (2014). Electrospinning process: Versatile preparation method for biodegradable and natural polymers and biocomposite systems applied in tissue engineering and drug delivery. *Applied Surface Science*, 296, 221–230.
- Reneker, D.H. and Chun, I. (1996) Nanometre Diameter Fibres of Polymer, Produced by Electrospinning. *Nanotechnology*, 7, 216-223.
- Saif, S., Tahir, A., & Chen, Y. (n.d.). Green Synthesis of Iron Nanoparticles and Their Environmental Applications and Implications. Sandhiya, S., Dkhar, S. A., & Surendiran, A. (2009). Emerging trends of nanomedicine - an overview. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 23(3), 263–269.

- Schreml, S., Szeimies, R. M., Prantl, L., Landthaler, M., & Babilas, P. (2010). Wound healing in the 21st century. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(5), 866–881.
- Shah, M., Fawcett, D., Sharma, S., Materials, S. T., & 2015, undefined. (n.d.). Green synthesis of metallic nanoparticles via biological entities. *Mdpi.Com* M Shah, D Fawcett, S Sharma, SK Tripathy, GEJ PoinernMaterials, 2015•mdpi.Com. Retrieved April 13, 2024, from
- Shalan, A. E., Afifi, M., El-Desoky, M. M., & Ahmed, M. K. (2021a). Electrospun nanofibrous membranes of cellulose acetate containing hydroxyapatite co-doped with Ag/Fe: morphological features, antibacterial activity and degradation of methylene blue in aqueous solution. *New Journal of Chemistry*, 45(20), 9212–9220.
- Shalan, A. E., Afifi, M., El-Desoky, M. M., & Ahmed, M. K. (2021b). Electrospun nanofibrous membranes of cellulose acetate containing hydroxyapatite co-doped with Ag/Fe: morphological features, antibacterial activity and degradation of methylene blue in aqueous solution. *New Journal of Chemistry*, 45(20), 9212–9220.
- Singh, A., Gautam, P. K., Verma, A., Singh, V., Shivapriya, P. M., Shivalkar, S., Sahoo, A. K., & Samanta, S. K. (2020). Green synthesis of metallic nanoparticles as effective alternatives to treat antibiotics resistant bacterial infections: A review. *Biotechnology Reports*, 25, e00427.
- Singh, D., Tiwari, A., Singh, R., Physics, A. S.-M. C. and, & 2023, undefined. (n.d.). Clove bud extract mediated green synthesis of bimetallic Ag–Fe nanoparticles: Antimicrobial, antioxidant and dye adsorption behavior and mechanistic insights of. Elsevier. Retrieved October 27, 2023.
- Slawson, R. M., Lohmeier-Vogel, E. M., Lee, H., & Trevors, J. T. (1994). Silver resistance in *Pseudomonas stutzeri*. *Biometals : An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*, 7(1), 30–40.
- Sondi, I., & Salopek-Sondi, B. (2004). Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *Journal of Colloid and Interface Science*, 275(1), 177–182.
- Staquicini, D. I., Barbu, E. M., Zemans, R. L., Dray, B. K., Staquicini, F. I., Dogra, P., Cardó-Vila, M., Miranti, C. K., Baze, W. B., Villa, L. L., Kalil, J., Sharma, G., Prossnitz, E. R., Wang, Z., Cristini, V., Sidman, R. L., Berman, A. R., Panettieri, R. A., Tuder, R. M., ... Arap, W. (2021). Targeted phage display-based pulmonary vaccination in mice and non-human primates. *Med*, 2(3), 321–342.e8.
- Şengül, H., Theis, T. L., & Ghosh, S. (2008). Toward sustainable nanoproducts: An overview of nanomanufacturing methods. *Journal of Industrial Ecology*, 12(3), 329–359.
- Sekar, A., Kumar, V., Muthukumar, H., ... P. G.-E. P., & 2019, undefined. (n.d.). Electrospinning of Fe-doped ZnO nanoparticles incorporated polyvinyl alcohol nanofibers for its antibacterial treatment and cytotoxic studies. ElsevierAD Sekar, V Kumar, H Muthukumar, P Gopinath, M MatheswaranEuropean Polymer Journal, 2019.
- Serrano, J., Solis, J., Zamudio-Ojeda, A., Rosa, B., Uscanga, A., & Whitaker, S. (n.d.). Optimization of the biosynthesis of gold nanoparticles using *Hypericum perforatum* and evaluation of their antimicrobial activity. *Researchgate.Net*.

- Shahwan, T., Sirriah, S. A., Nairat, M., Boyacı, E., Eroğlu, A. E., Scott, T. B., & Hallam, K. R. (2011). Green synthesis of iron nanoparticles and their application as a Fenton-like catalyst for the degradation of aqueous cationic and anionic dyes. ElsevierT Shahwan, SA Sirriah, M Nairat, E Boyacı, AE Eroğlu, TB Scott, KR HallamChemical Engineering Journal, 2011•Elsevier, 172, 258–266.
- Sharaf, E. M., Hassan, A., AL-Salmi, F. A., Albalwe, F. M., Albalawi, H. M. R., Darwish, D. B., & Fayad, E. (2022). Synergistic antibacterial activity of compact silver/magnetite core-shell nanoparticles core shell against Gram-negative foodborne pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 13.
- Solomon, S. D., Bahadory, M., Jeyarajasingam, A. V., Rutkowsky, S. A., Boritz, C., & Mulfinger, L. (2007). Synthesis and Study of Silver Nanoparticles. *Journal of Chemical Education*, 84(2), 322–325.
- Suslick, K. Sanders. (1988). Ultrasound: its chemical, physical, and biological effects. VCH Publishers.<https://experts.illinois.edu/en/publications/ultrasound-its-chemical-physical-and-biological-effects>
- Sukigara, S., Gandhi, M., Ayutsede, J., Micklus, M., & Ko, F. (2003). Regeneration of Bombyx mori silk by electrospinning—part 1: processing parameters and geometric properties. *Polymer*, 44(19), 5721–5727
- Şengül, F., Çakır, M., Öztürk, B., Nur, A., Vatansev, H. (2021). Sarı Kantaron'a Dair (*Hypericum Perforatum* L.): Morfoloji, Etki Mekanizmaları, Aktivite, Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi, 3(1), 37.
- Taghizadeh, S. M., Berenjian, A., Taghizadeh, S., Ghasemi, Y., Taherpour, A., Sarmah, A. K., & Ebrahiminezhad, A. (2019). One-put green synthesis of multifunctional silver iron core-shell nanostructure with antimicrobial and catalytic properties. *Industrial Crops and Products*, 130, 230–236.
- Tan, W., Li, Q., Dong, F., Wei, L., & Guo, Z. (2016). Synthesis, characterization, and antifungal property of chitosan ammonium salts with halogens. *International Journal of Biological Macromolecules*, 92, 293–298.
- Therapeutic attributes and applied aspects of biological macromolecules (polypeptides, fucoxanthin, sterols, fatty acids, polysaccharides, and polyphenols) from diatoms—A review.
- Tiwari, A., Melchor-Martínez, E. M., Saxena, A., Kapoor, N., Singh, K. J., Saldarriaga-Hernández, S., Parra-Saldívar, R., & Iqbal, H. M. N. (2021).
- Tuna, Ş. (2020). İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Manyetik Fe₃O₄ Nanoparçacıkları İçeren Hibrit Nanomalzeme Manyetik Fe₃O₄ Nanoparçacıkları. Marmara Üniversitesi.
- Teixeira-Costa, B. E., & Andrade, C. T. (2021). Chitosan as a valuable biomolecule from seafood industry waste in the design of green food packaging. *Biomolecules*, 11(11).
- Voura, E. B., Jaiswal, J. K., Mattoussi, H., & Simon, S. M. (2004). Tracking metastatic tumor cell extravasation with quantum dot nanocrystals and fluorescence emission-scanning microscopy. *Nature Medicine* 2004 10:9, 10(9), 993–998.
- Wang, L., Chen, D., Jiang, K., & Shen, G. (2017). New insights and perspectives into biological materials for flexible electronics. *Chemical Society Reviews*, 46(22), 6764–6815.
- Wang, W., Lu, K. J., Yu, C. H., Huang, Q. L., & Du, Y. Z. (2019). Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*, 17(1).
- Wang, D., & Li, Y. (2011). Bimetallic nanocrystals: Liquid-phase synthesis and catalytic applications. *Advanced Materials*, 23(9), 1044–1060.

- Wang, Y., Zeng, Y., Fu, W., Zhang, P., Li, L., Ye, C., ... L. Y.-A. chimica, & 2018, undefined. (n.d.). Seed-mediated growth of Au@ Ag core-shell nanorods for the detection of ellagic acid in whitening cosmetics. ElsevierY Wang, Y Zeng, W Fu, P Zhang, L Li, C Ye, L Yu, X Zhu, S ZhaoAnalytica Chimica Acta, 2018.
- Xu, J., Cai, N., Xu, W., Xue, Y., Wang, Z., Dai, Q., & Yu, F. (2012). Mechanical enhancement of nanofibrous scaffolds through polyelectrolyte complexation. *Nanotechnology*, 24(2), 025701.
- Yang, Y., Xie, S., Cui, Y., Lei, W., Zhu, X., Yang, Y., & Yu, Y. (2004). Effect of replacement of dietary fish meal by meat and bone meal and poultry by-product meal on growth and feed utilization of gibel carp, *Carassius auratus gibelio*. *Aquaculture Nutrition*, 10(5), 289–294.
- Yuan, Y., techniques, T. L.-S. science, & 2013, undefined. (n.d.). Contact angle and wetting properties. SpringerY Yuan, TR LeeSurface Science Techniques, 2013.
- Yuan, Y., Guo, X., He, X., Zhang, B., & Liu, S. (2004). Construction of a high-biomass, iron-enriched yeast strain and study on distribution of iron in the cells of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnology Letters*, 26(4), 311–315.
- Yazar, S., YUNUSOĞLU Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, O., Fakültesi, T., Farmakoloji Anabilim, T., Yunusoğlu, O., Berköz, M., Yardim, Y., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, V., Farmakoloji Anabilim Dalı, T., Fakültesi, E., Anabilim Dalı, B., & Kimya Anabilim Dalı, A. (n.d.). Derleme Makalesi/Review Article Van Sag Bil Derg 2020;13(2):45-54.
- Yördem, O. S., Papila, M., & Menciloğlu, Y. Z. (2008). Effects of electrospinning parameters on polyacrylonitrile nanofiber diameter: An investigation by response surface methodology. *Materials & Design*, 29(1), 34–44.
- Zhang, X., Liu, Z., Shen, W., of, S. G.-I. journal, & 2016, undefined. (n.d.). Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. Mdpi.ComXF Zhang, ZG Liu, W Shen, S GurunathanInternational Journal of Molecular Sciences, 2016.
- Zhao, H., Seibert, S. E., & Hills, G. E. (2005). The Mediating Role of Self-Efficacy in the Development of Entrepreneurial Intentions. *Journal of Applied Psychology*, 90(6), 1265–1272.
- Zou, L., Wang, J., Gao, Y., Ren, X., Rottenberg, M., reports, J. L.-S., & 2018, undefined. (n.d.). Synergistic antibacterial activity of silver with antibiotics correlating with the upregulation of the ROS production. Nature.ComL Zou, J Wang, Y Gao, X Ren, ME Rottenberg, J Lu, A HolmgrenScientific Reports, 2018.
- Zong, L., & Nepf, H. (2011). Spatial distribution of deposition within a patch of vegetation. *Water Resources Research*, 47(3).