

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KENDİNİ İYİLEŞTİREBİLEN BİYOPOLİMER KATKILI
HİDROJEL ESASLI YARA ÖRTÜSÜ MALZEMESİ
GELİŞTİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmet KAŞAĞICI

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

HAZİRAN 2023

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KENDİNİ İYİLEŞTİREBİLEN BİYOPOLİMER KATKILI
HİDROJEL ESASLI YARA ÖRTÜSÜ MALZEMESİ
GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmet KAŞAĞICI

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR

HAZİRAN 2023

Ahmet KAŞAĞICI tarafından hazırlanan “Kendini İyileştirebilen Biyopolimer Katkılı Hidrojel Esaslı Yara Örtüsü Malzemesi Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 23.06.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı : **Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR (Danışman)**
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Soner ÇAKAR**
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Serbülent TÜRK**
Sakarya Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “Kendini İyileştirebilen Biyopolimer Katkılı Hidrojel Esaslı Yara Örtüsü Malzemesi Geliştirilmesi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(23/06/2023).

Ahmet KAŞAĞICI





Eşime



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında benden desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, değerli danışman hocam Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince bilgilerini ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Serbülent TÜRK'e teşekkür ederim.

Ayrıca antibakteriyel testlerin yapılması aşamasında bilgi, birikimlerinden faydalandığım ve destek sağlayan Arş. Gör. Burak ÜNLÜ'ye ve Biyolog İsa ŞEN'e teşekkür ederim.

Bu çalışmayı destekleyen Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne (Proje No: 2023-19-43-35) teşekkür ederim.

Ahmet KAŞAĞICI



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Yara	1
1.1.1.Yara iyileşme süreçleri	2
1.1.2.Yara tedavi yöntemleri	3
1.1.3.Yara örtüleri	3
1.1.4.Yara örtü malzemeleri	4
1.2. Hidrojeller	6
1.2.1. Hidrojellerin sınıflandırılması	7
1.2.2. Hidrojellerin sentez yöntemleri	8
1.2.3. Hidrojellerin kullanım alanları	10
1.3. İlaç Salım Sistemleri	11
1.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemelerin Özellikleri	13
1.4.1. Polivinil alkol	13
1.4.2. Kitosan	13
1.4.3. Gliserol	14
1.4.4. Borik asit	14
1.4.5. Zeytin yaprağı ekstraktı	15
1.4.6. Tobramisin	15
2. MATERYAL VE YÖNTEM	17
2.1. Materyal	17
2.1.1. Kullanılan araç ve gereçler	17
2.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler	17
2.2. Yöntem	18
2.2.1. Hidrojellerin hazırlanması	18
2.2.2. Antibakteriyel test	22
2.2.3. Şişme testi	22
2.2.4. Su tutma testi	23
2.2.5. Kendi kendini iyileştirme özelliği	23
2.2.6. İlaç salım testi	23
2.2.7. Temas açısı ve ıslanabilirlik	25

2.2.8. FTIR analizi.....	25
2.2.9. SEM analizi.	25
3. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA	27
3.1. Antibakteriyel Test Sonuçları.....	27
3.2. Şişme Testi Sonuçları	30
3.3. Su Tutma Testi Sonuçları	32
3.4. Kendi Kendini İyileştirme Özelliği Sonuçları	34
3.5. İlaç Salım Testi Sonuçları	36
3.6. Temas Açısı ve Islanabilirlik Testi Sonuçları	38
3.7. FTIR Analizi Sonuçları	41
3.8. SEM Analizi Sonuçları.....	44
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	61



KISALTMALAR

cm	: Santimetre
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HCl	: Hidroklorik asit
M	: Molar
m	: Metre
mL	: Mililitre
mN	: Milinewton
Na₂HPO₄	
.2H₂O	: Di-sodyum hidrojen fosfat dihidrat
NaH₂PO₄	: Sodyum di-hidrojen fosfat
nm	: Nanometre
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
vd.	: Ve diğerleri
UV-Vis	: Ultraviyole-görünür
µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre



SİMGELER

°C : Derece santigrat

% : Yüzde





TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Hidrojeller hazırlanırken kullanılan kimyasalların hacimce karışım yüzdeleri.....	18
Tablo 3.1. Yüzey gerilim γ_{tot} ve γ_d değerleri.	41





ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması.	7
Şekil 2.1. Karışımların manyetik karıştırıcı kullanılarak hazırlanması.	19
Şekil 2.2. Hidrojel numunelerinin petri kabına dökülerek dinlenmeye bırakılması.	21
Şekil 2.3. Hazırlanan bir hidrojel numunesi.	22
Şekil 2.4. İlaç salımı için elde edilen kalibrasyon eğrisi.	2
Şekil 3.1. Y1, Y2, Y3 ve Y4 numunelerinin <i>S. aureus</i> ve <i>E. coli</i> bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.	27
Şekil 3.2. Y5, Y6, Y7 ve Y8 numunelerinin <i>S. aureus</i> ve <i>E. coli</i> bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.	28
Şekil 3.3. Y9, Y10, Y11 ve Y12 numunelerinin <i>S. aureus</i> ve <i>E. coli</i> bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.	28
Şekil 3.4. Y13, Y14, Y15 ve Y16 numunelerinin <i>S. aureus</i> ve <i>E. coli</i> bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.	29
Şekil 3.5. Hidrojel numunelerine şişme testi yapılması.	30
Şekil 3.6. Y2, Y4, Y6 ve Y8 numunelerinin zamana göre şişme yüzdeleri.	31
Şekil 3.7. Y10, Y12, Y14 ve Y16 numunelerinin zamana göre şişme yüzdeleri.	31
Şekil 3.8. Su tutma testi.	32
Şekil 3.9. Y2 ve Y4 numunelerinin su tutma kapasitesi.	33
Şekil 3.10. Y6 ve Y8 numunelerinin su tutma kapasitesi.	33
Şekil 3.11. Y10 ve Y12 numunelerinin su tutma kapasitesi.	34
Şekil 3.12. Y14 ve Y16 numunelerinin su tutma kapasitesi.	34
Şekil 3.13. Numunelere çiziklerin atılması.	35
Şekil 3.14. Y2, Y4, Y6 ve Y8 numunelerinin çizik testinde çiziklerin önceki ve sonraki durumu.	36
Şekil 3.15. Y9, Y10, Y11 ve Y12 numunelerinin çizik testinde çiziklerin önceki ve sonraki durumu.	36
Şekil 3.16. UV-Vis spektrofotometre cihazı.	37
Şekil 3.17. Y4, Y10, Y12 ve Y14 numunelerinin ilaç salım grafiği.	38
Şekil 3.18. Temas açısı ölçüm cihazı.	39
Şekil 3.19. Y2, Y4, Y6 ve Y8 numunelerinin temas açısı ölçümleri.	40
Şekil 3.20. Y10, Y12, Y14 ve Y16 numunelerinin temas açısı ölçümleri.	40
Şekil 3.21. FTIR spektrometre cihazı.	42
Şekil 3.22. Y2, Y4, Y6 ve Y8 numunelerinin FTIR grafikleri.	42
Şekil 3.23. Y10, Y12, Y14 ve Y16 numunelerinin FTIR grafikleri.	43
Şekil 3.24. Liyofilize edilmiş hidrojel numuneleri.	44
Şekil 3.25. Y2 ve Y4 numunelerinin SEM görüntüleri.	45
Şekil 3.26. Y6 ve Y8 numunelerinin SEM görüntüleri.	46
Şekil 3.27. Y10 ve Y12 numunelerinin SEM görüntüleri.	47
Şekil 3.28. Y14 ve Y16 numunelerinin SEM görüntüleri.	48



KENDİNİ İYİLEŞTİREBİLEN BİYOPOLİMER KATKILI HİDROJEL ESASLI YARA ÖRTÜSÜ MALZEMESİ GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

Yara örtüleri genel olarak yaradan kaynaklanan istenmeyen etkileri azaltmak ve yara iyileşmesini desteklemek için gereklidir. Etkili bir yara bakımının sağlanması açısından yara örtüsü malzemesi seçimi çok önemlidir. Yara örtüsü malzemesinin en iyi tasarımı, yara örtüsü malzemesinin yarayı hızlı iyileştirmesi, yara iyileşmesi için gerekli olan en iyi koşulları sağlaması, nemli ortamı koruması, şişme özelliklerinin iyi olması ve antibakteriyel özelliklerinin iyi olması ile gerçekleşebilir. Hidrojel malzemelerin elastik yapıya sahip olması ve yumuşak özellikte bulunması yaranın iyileşmesinden sonra herhangi bir zarar görmeden kolay bir şekilde uygulanmasına ve çıkarılabilmesine olanak sağlar. Ayrıca hidrojeller çok çeşitli yaraların tedavisinde kullanılabilecek yara örtüsü malzemesi geliştirilmesi için tercih edilebilir. Doku mühendisliği ve ilaç salım uygulamalarında da hidrojeller çok sık tercih edilmektedir. Polivinil alkol, suda çözünürlüğü, toksik olmaması, biyouyumlu olması ve çok iyi mekanik özelliklere sahip olması nedeni ile hidrojel hazırlamada çok sık kullanılan polimerlerden birisidir. Doğal polisakkaritlerden birisi olan kitosan ise sağlıklı yaşam formülasyonlarında sık olarak kullanılmaktadır. Kitosan, biyomedikalde en çok kullanılan polimerlerden birisi olarak karşımıza çıkar. Gliserol ise iyi bir plastikleştiricidir, geniş bir kullanım alanına sahiptir ve biyouyumluluk özelliğine sahiptir.

Yapılan çalışmada polivinil alkol ve kitosan polimerleri kullanılarak hidrojel malzemeler hazırlanmıştır. Hazırlanan bu hidrojellerde ilaç, zeytin yaprağı ekstraktı ve borik asit katkı maddesine bağlı olarak yara iyileşmesinde önemli olabilecek bazı karakteristik özellikleri ile kendi kendini iyileştirme özelliklerindeki değişimler incelenmiştir. Polivinil alkol, kitosan ve gliserol ile oluşturulan hidrojellerle aynı formülasyona sahip olan ancak içerisine katkı maddesi ilave edilen hidrojellerin özellikleri birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Üretilen hidrojellerin antibakteriyel özelliğe katkısı, şişme özellikleri, su tutma özellikleri, kendi kendini iyileştirme özellikleri, temas açısı özellikleri, ilaç salımı, FTIR analizleri ve SEM analizleri yapılmıştır. Üretilen bütün hidrojel malzemelerde katkı maddelerinin hidrojel yapısını bozmadığı düşünülmektedir. Ayrıca katkı maddesi ilave edilen hidrojel malzemelerin saf hidrojel malzemelerden daha üstün özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Katkı maddesi ve ilaç ilave edilen hidrojel yara örtüsü malzemelerinin, yara örtüsü kullanımı açısından kapsamlı araştırmalar için potansiyel göstereceği düşünülmektedir.



DEVELOPMENT OF SELF-HEALING BIOPOLYMER ADDED HYDROGEL BASED WOUND DRESSING MATERIAL

SUMMARY

Wound dressings are generally necessary to reduce undesirable effects from the wound and to promote wound healing. There are many methods of bandages, dressings and targeted drug application for wound treatment. Methods such as dressings, cream and ointment dressings to prevent wounds help to accelerate wound healing, prevent mechanical damage and prevent contamination. The choice of dressing material is very important in terms of providing effective wound care. The best design of the dressing material can be achieved if the dressing material heals the wound quickly, provides the best conditions necessary for wound healing, maintains a moist environment, has good swelling properties and has good antibacterial properties.

There are many new approaches to modern dressing design. It is recommended to use biopolymers and synthetic polymer materials to overcome the disadvantages of conventional dressings and to develop new dressing materials to be combined with different plant extracts. Medicines used for wounds are also very important to provide or assist wound healing.

One of the materials that can be used as a wound dressing material is hydrogels. In modern wound dressing designs, hydrogels can be preferred because of their many superior properties. Hydrogels are interesting materials due to their ability to absorb fluids produced in the wound bed and to create a moist environment in the problematic part. Due to their three-dimensional structure, hydrogels support tissue regeneration and provide a suitable environment for cell proliferation. The elastic structure and soft nature of hydrogel materials allow easy application and removal without any damage after the wound has healed. In addition, hydrogels can be preferred for the development of dressing material that can be used in the treatment of a wide variety of wounds. Hydrogels are also frequently preferred in tissue engineering and drug release applications.

Polyvinyl alcohol is one of the most frequently used polymers in hydrogel preparation due to its water solubility, non-toxicity, biocompatibility and very good mechanical properties. Chitosan, one of the natural polysaccharides, is frequently used in healthy life formulations. Chitosan is one of the most widely used polymers in biomedicine. Glycerol, on the other hand, is a good plasticizer, has a wide range of uses and has biocompatibility.

In the study, it was aimed to prepare hydrogel materials using polyvinyl alcohol and chitosan polymers. Drug, boric acid and olive leaf extract were added as additives to other hydrogel samples to be prepared apart from the basic materials, and the effects of additives on the hydrogel structure and the changes in the properties of the additives, hydrogel materials, according to the materials formed were investigated.

Boric acid, a type of boron, can be added to drug prescriptions during the wound healing process due to its antifungal properties, antibacterial potential, anti-inflammatory properties and antioxidant properties. Studies have shown that boric acid shortens the time spent in intensive care and is beneficial for the healing of deep wounds.

Olive leaf extract is frequently used as traditional anti-inflammatory drugs in Mediterranean medicine because it contains many polyphenolic compounds that are effective in the treatment of inflammation. In addition, olive leaves are used to heal various wounds.

The properties of the hydrogels, which have the same formulation with the hydrogels formed with polyvinyl alcohol, chitosan and glycerol, but with added additives, were compared with each other.

The contribution of the produced hydrogel dressing materials to the antibacterial properties, swelling properties, water retention properties, self-healing properties, contact angle properties, drug release, fourier transform infrared spectroscopy analyzes and scanning electron microscopy analyzes were made.

Escherichia coli and *staphylococcus aureus* bacteria were selected to examine the antibacterial properties of hydrogel dressing materials. Bacteria and hydrogel sample samples cut in certain sizes were placed in the petri dish, the bottom of which was covered with agar, and the antibacterial properties of the hydrogel samples were examined and the results were interpreted.

In order to examine the swelling and water retention properties of the obtained hydrogel dressing materials, samples were cut from each sample in certain proportions and all equal. The cut samples were weighed using precision scales and their initial weights were obtained. Then, for the swelling test, these samples were kept in distilled water and their swelling degrees were determined by weighing them again at certain hour intervals. For the water retention test, the cut samples were kept at room temperature and their water holding capacity was determined by weighing them at certain hour intervals. Both test results are important in terms of the healing processes of the wounds and the properties of the wound dressings, and the data obtained as a result of both tests were compared with the samples with additive material and the results were interpreted.

The scratch test was used to examine the self-healing properties of hydrogel dressing materials. For the scratch test, each sample was cut in certain proportions, and the cut samples were scratched from one end to the other. Then, these samples were kept at room temperature for certain hours, and at the end of certain hours, all samples were taken to the freezer. The condition of the scratches was then examined under an optical microscope. The self-healing properties of hydrogel dressing materials were interpreted according to the closure of the scratches.

Contact angle measurement, scanning electron microscopy analyzes and fourier transform infrared spectroscopy analyzes were performed to examine the character properties of the obtained hydrogel dressing materials. Because of the potential biomedical applications of the hydrogel dressing material developed in modern wound dressings, it is important to determine the behavior that will occur after contact with

water of such materials. The tests were carried out using the devices in the laboratory and the results were interpreted.

Drug release studies were performed with in vitro tests and the calibration curve was determined using ultraviolet-visible spectroscopy before the tests were performed. Phosphate buffer solution was prepared to carry out drug release tests, and the medicated samples were kept in this solution and the samples taken at the specified hours were calculated using an ultraviolet-visible spectroscopy device.

When all the hydrogel dressing materials produced as a result of all the tests were examined, it was observed that the additives added to the hydrogels did not disrupt the hydrogel structure. In addition, it is thought that hydrogel samples with added boric acid and olive leaf extract have superior properties when compared to samples without additives. It has been observed that different percentages of chitosan used in hydrogels contribute to the antibacterial activity.

As a result, samples with a high percentage of chitosan were selected and other tests after the antibacterial test were performed on these samples. In addition, it was observed that the hydrogel dressing samples with added additives did not show any negative effects on drug release. As a result, considering the positive properties of boric acid and olive leaf extract, it is thought that it can contribute to wound healing, and therefore, it is thought that the additives will contribute to the hydrogel dressing to be formed. It is thought that the investigation of the usability of the hydrogel dressing material developed by in vivo tests, which will be carried out apart from this study, will improve the studies to be done and show potential for future studies in terms of its use as a wound dressing.

1. GİRİŞ

1.1. Yara

İnsan vücudunda bulunan en büyük organ deridir. Çeşitli amaçlara hizmet etse de esas amacı dış dünyaya bariyer görevi görmektir (Isopencu vd., 2023). Ancak en büyük organ olan deri aynı zamanda vücudun en sık yaralanan bölgesi olmaktadır (Lotfinia vd., 2023).

Yara, yapısındaki küçük veya önemli bir kırılma nedeniyle bir organın yapısının ve işlevinin bozulması veya yaralanması olarak tanımlanmaktadır. Deri, kaslar, tendonlar, damarlar, sinirler ve kemikler gibi farklı organ ve dokularda olabilmektedir (Mostafavi Esfahani vd., 2023).

Deri dış çevre ile direkt temas halinde olduğu için yanıklar, ezikler, morarmalar ile diğer yaralanmalar ve travmalar da dahil olmak üzere çeşitli fiziksel veya kimyasal tahribatlarla karşılaşmakta ve hayati koruma özelliklerinin kayıp olmasına sebep olmaktadır. Deri dokusundaki bütünlüğünün bozulmuş olmasına çoğunlukla yara ismi verilmektedir (Vieira vd., 2023). Deride yaralanma olması genellikle ağrı, iltihaplanma, hareketlerin azlığı, uyku bozukluğu ve günlük işlerin azalması gibi istenmeyen fiziksel etkilere neden olmaktadır. Sonuç olarak, yaralar fiziksel yönüyle birlikte hastaların yaşam kalitelerini bozmakta, duygusal ve sosyal durumlarını etkilemektedir (Vieira vd., 2023).

Yaralar pek çok farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir, bunların en önemlileri iyileşme süreci ve süresidir. Bu anlamda akut ve kronik yaralardan bahsedilebilmektedir. Akut yaralarda yara iyileşmesi, kronik olanlardan daha hızlı olmakta, kronik yaraların iyileşmesi daha zor olmaktadır (Isopencu vd., 2023).

1.1.1. Yara iyileşme süreçleri

Yara iyileşmesi, etkilenen bölgeyi anatomik ve işlevsel olarak onarmayı hedefleyen, doğal olarak meydana gelen sistemik ve karmaşık bir hücresel ve moleküler aktivite süreci ile tanımlanmaktadır (Leite vd., 2023). Yara iyileşmesi, insan vücudunda karışık ve dinamik bir süreçten oluşmaktadır; cansız hale gelmiş ve eksik halde bulunan hücresel yapılarda ve doku katmanlarında değişikliğe neden olmaktadır. Uzun süren yaranın iyileşme süreci, yaranın oluşmuş olmasından başlayarak aylarca ya da yıllarca sürebilmektedir. Yara iyileşme süreci olumlu veya olumsuz olabilmektedir (Türkez vd., 2023). Yara iyileşmesi genellikle genetik olarak doku hasarına karşı doğuştan gelen bir bağışıklık yanıtıdır ve amaç doku bütünlüğünün ve deri koruma fonksiyonunun tekrar sağlanmasıdır. Yara iyileşme süreci insan hayatı süresince olabilecek en karmaşık biyolojik süreçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Organize ve karmaşık bir biyokimyasal, biyomekanik ve biyoelektrik olaylar dizisini barındırmaktadır (Da Costa vd., 2018).

Yara onarımı dört ana aşamaya ayrılmaktadır: hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme. Normal iyileşmede bu fazlar sıralı fakat ard arda gelmektedir ve üç hafta ile birkaç ay arasında bir sürede tamamlanarak skar dokusu oluşumuna neden olmaktadır (Contardi vd., 2022).

Hemostaz, yaralanmayı takiben bir fibrin pıhtısı oluşturmak için damarların daralması ve trombosit kümelenmesini içeren yara onarımının ilk reaktif aşaması olarak tanımlanmaktadır (Huang vd., 2023). İnflamasyon aşaması, yaralanmanın ortaya çıkmasıyla başlamaktadır ve bağışıklık hücrelerinden sitokinlerin salgılanması ve ölmüş olan dokunun çıkarılması, fagositoz yolu ile enfeksiyon kontrolü ve makrofajlar ve nötrofiller yolu ile serbest radikal üretimiyle ayrımı yapılmaktadır (Morales-González vd., 2022). Proliferasyon aşamasında doku yaranın kenarından hasarlı bölümü onarmaya çalışmaktadır. Kollajen ve hücre dışı matrinden oluşan yeni doku oluştuğunda yara kasılmaya başlamaktadır (Rezvani Ghomi vd., 2023). Son aşama olan ve olgunlaşma aşaması da denilen yeniden şekillenme aşamasında, yara kontraksiyonunun yanında kollajenin yeniden şekillenmesi de gerçekleşmiş olmaktadır (Morales-González vd., 2022).

1.1.2. Yara tedavi yöntemleri

Yaraları tedavi etmek amacıyla bandajlar, pansumanlar ve hedefe yönelik ilaç uygulaması gibi pek çok yöntem kullanılmaktadır (Harrison & Spada, 2018).

Cilt yaraları, geleneksel veya yenileyici olarak iki şekilde tedavi edilebilir. Geleneksel tedavi sonucunda genellikle estetik veya fonksiyonel değişikliklerden ayrı olarak izler ortaya çıkabilir (Al-Anaaz vd., 2022). Yara için kullanılan ilaçlar da yara iyileşmesini sağlamak veya yardımcı olmak için oldukça önemlidir. Yaraları engellemek için pansuman, krem ve merhem kaplaması tedavi sargısı gibi yöntemler yara iyileşmesini hızlandırmaya, mekanik hasarı önlemeye ve kontaminasyonu engellemeye yardımcı olur (Al-Anaaz vd., 2022). Negatif basınç tedavisi, vakum yardımcı kapatma, hiperbarik oksijen tedavisi, elektroterapi, ultrason, hücre bazlı tasarlanmış deri grefti, otogreft, topikal ilaç ve büyüme faktörü iletimi gibi pek çok yöntem yara tedavisi yöntemi olarak kullanılabilir. Yaralar hangi sınıfa ait olursa olsun ve hangi bakım yöntemi seçilirse seçilsin pansuman zorunludur. Geleneksel pasif yara örtüleri olarak kullanılan gazlı bez, bandaj, pamuk gibi örtüler açık yaralara pek uymaz ve cilt dokusuna yapışmaya neden olarak tekrar yaralanmaya neden olabilir. Bundan dolayı modern biyomateryal içerikli yara örtüleri son zamanlarda hızla artarak pek çok avantajı da beraberinde getirmiştir (R. Yu vd., 2022).

1.1.3. Yara örtüleri

Fizyoloji ile ilgili birçok aktivite, yaraların iyileşmesinde önemli bir rol oynayan deri tarafından gerçekleştirilmektedir. Bununla birlikte, hücre etkileşimiyle birlikte büyüme ajanı ve hücre dışı matrise ihtiyaç duyulması gibi bazı nedenlerden dolayı, cilt üzerindeki yaraları tedavi etme süreci karışıktır (Esfahani vd., 2023).

Yara örtüsü, yaranın istenmeyen etkilerini azaltmak ve yara iyileşmesini desteklemek için gereklidir (Alvandi vd., 2022). Günümüzde yara örtüleri genel olarak geleneksel yara örtüleri ve modern yara örtüleri olarak iki şekilde incelenebilmektedir. Hemostatik gazlı bez ve bandajlar da dahil olmak üzere geleneksel yara örtülerinin asıl amacı yarayı kuru tutmak, yarada bulunan damar geçirgenliğinde olan artış sebebiyle dokuların dışına çıkan kan sıvısını emmek ve yara enfeksiyonuna karşı önlem almak için kullanılmaktadır. Fakat yaraya kolay bir şekilde yapışmaktadırlar ve

antibakteriyel etki göstermeden ikincil hasara neden olmaktadır (Shao vd., 2023). Günümüzde yara örtüleri sadece yarayı örtmek için değil aynı zamanda iyileşmeyi hızlandırmak için de kullanılmaktadır. Modern dünyada yara örtülerinin geleneksel ürünlerden çok daha fonksiyonel olması istenmektedir. Yeni faydalı olacak işlevler sağlamak amacıyla yara örtülerinde çeşitli kompozit yapılar geliştirilmektedir (Phan vd., 2023).

Yaraların ileri tedavisi için mevcut ticari pansumanlar genellikle yetersizdir, yapışma sorunları nedeniyle cilde zarar verebilir ve genellikle pahalıdır. Ayrıca, yeni ve daha etkili alternatiflerin tasarımı, dinamik yara iyileşmesi elde etmek için terapötik stratejilerle birlikte optimize edilmiş özelliklere sahip uygun malzemelerin konjugasyonunu gerektirmektedir. Buna göre, hidrojeller çeşitli yara tipleri için, biyolojik dokulara benzemesi, hidrofilik yapısı, su içeriği ve yeterli esneklik gibi özellikleri nedeniyle mükemmel pansuman malzemeleri olarak tanımlanmaktadır (Garcia vd., 2023). Günümüzde kullanılan modern yara örtüleri, yara iyileşme sürecini devam ettirmek için nemli bir ortam sağlamak üzere dizayn edilmiş olup etkili bir özelliği vardır. Etkisi yüksek bir yara örtü malzemesinin aşağıdaki şu özellikleri olmalıdır:

- Toksik olmamalıdır.
- Biyouyumlu olmalıdır.
- Su buharı geçirgenliği yüksek olmalıdır.
- Yarayı enfeksiyonlardan ve kontaminasyonlardan korumalıdır.
- Su emme kapasitesi yüksek olmalıdır.
- Doku uyumu iyi olmalıdır.
- Yeterli mekanik özelliklere sahip olmalıdır.

Ayrıca antibakteriyel özelliklere sahip yara örtü malzemeleri mikroorganizmalar için koruma görevi görerek yara iyileşmesi için ideal koşullar sağlamaktadır (Öztürk vd., 2023).

1.1.4. Yara örtü malzemeleri

Etkili yara bakımı, pansuman malzemesinin doğru seçimine dayanır ve bu nedenle yara pansuman malzemesinin tasarımı aktif bir araştırma alanı olmaktadır. Yara örtüsü

malzemesinin en iyi tasarımı, yara örtüsü malzemesinin yarayı hızlı bir şekilde iyileştirmesi, gerekli olan optimum koşulları sağlaması, nemli ortamı koruması, iyi şişme kabiliyetine sahip olması ve antimikrobiyal madde görevi görmesi şeklinde olmalıdır (Chandraprabha vd., 2022).

Gazlı bez, gazlı bez kompozitleri, pamuk ve bandaj gibi geleneksel yara örtüleri büyük oranda yaradaki sıvıyı hapsedme özelliğine sahip olmaktadır. Bunun dışında geleneksel yara örtüleri yaradaki dokulara kolaylıkla yapışarak çıkarıldığı esnada kanamaya neden olabilmekte ve yeni baştan oluşan dokuların daha çok zarar görmesine neden olabilmektedir. Ayrıca geleneksel yara örtülerinin buhar geçirgenliği de düşüktür (Elangwe vd., 2023).

Modern yara örtüleri için yeni yaklaşımlar mevcuttur. Geleneksel yara örtülerinin dezavantajlarını ortadan kaldırmak ve farklı bitki ekstraktlarıyla birleştirilecek yeni örtü materyalleri geliştirmek için ince filmler, kriyojeller, hidrojel ve buna benzer şekillerdeki biyopolimerlerin ve sentetik polimerden oluşan malzemelerin kullanılması tavsiye edilmektedir (Canatar vd., 2023).

Malzeme seçenekleri arasından yara örtüleri için hidrojel, hidrokolloidler, filmler, aljinatlar, köpükler ve hidrofiberler gibi malzemeler kullanılabilmektedir (Broussard & Powers, 2013).

Hidrojel yüksek su içeriğine sahip olması nemli ortamlarda epitel hücrelerin ve dokuların granülasyonunun gerçekleşmesine yardım etmektedir. Ayrıca hidrojel elastik olması ve yumuşak özellikte bulunması yaranın iyileşmesinden sonra herhangi bir zarar görmeden kolay bir şekilde uygulanmasını ve çıkarılabilmesini sağlamaktadır. Cilt yaralarındaki ısı serinletici etki sağlayan hidrojel ile düşürülebilmektedir. Hidrojel nekrotik yaralarda, yatak yaralarında, yanık kaynaklı yaralarda ve kuru kronik yaralarda kullanılabilmektedir. Enfekte ve ağır drenajlı yaralar dışında, hidrojel yara örtüleri yara iyileşmesinin dört aşaması için de uygun olmaktadır (Dhivya vd., 2015).

Hidrokolloidler, kuru yaralarda kullanılan nemlendirici örtüler olarak tanımlanabilmektedirler. Karboksimetilselüloz, jelatin ve pektinler gibi daha büyük

bileşiklerden yapılmaları açısından hidrojellerden farklıdır. Bu bileşikler potansiyel olarak kontakt dermatite sebep olabilmektedir (Obagi vd., 2019).

Filmler kendinden yapışkan özelliğe sahiptir, şeffaftır ve poliüretandan yapılmaktadır. Ayrıca filmler elastik özelliğe sahiptir, incedir ve karışık aç ve şekillere sahip olan yaralara kolay bir şekilde uyum göstermektedirler. Fakat kendi üzerlerine kolay bir şekilde katlandıklarından dolayı kullanılırken zorluklar yaşanabilmektedir (Broussard & Powers, 2013).

Aljinat örtüler, kahverengi deniz yosunundan elde edilmektedir ve ipler şeklinde sunulmaktadır. Aljinatlar, yarada bulunan sıvıya değdiğinde jel haline gelmektedir. Aljinatın daha iyi bir performans göstermesi için neme gereksinimi olduğu için kurumuş yaralar için uygun olmamaktadır (Rezvani Ghomi vd., 2019).

Köpük yara örtüleri, poliüretan veya silikon bazlıdır ve orta veya yüksek hacimlerde yara eksüdasını işleyebilmektedirler. Köpük yara örtüleri yara ortamının nemli olmasını sağlamaktadır ve yaraya yapışmaz ayrıca yara için ısı yalıtımı da sağlamaktadır. Köpük örtüler hidrojel veya aljinat yara örtüleriyle ikincil pansuman olarak da kullanılabilir ve enfekte yaralar için topikal bir antimikrobiyal ile birlikte kullanılabilirler (Vowden & Vowden, 2017).

Hidrofiber yara örtüleri, hidrokolloid özellikleri sodyum karboksimetilselüloz tabakalarının gelişmiş emiciliği ile birleştirmektedir. Hidrofiber yara örtüleri aljinatlarla benzer şekilde çalışır fakat emiciliklerini kıyasladığımızda hidrofiber yara örtülerinin emicilikleri 3 kata kadar daha fazla olabilmektedir. Ayrıca hidrofiber yara örtüleri kısmi kalınlıkta bulunan donör bölgeleri ya da yanıklar için de uygun olabilmektedir. Hidrofiber yara örtülerinin yaklaşık olarak üç günde bir değiştirilmesi gerekmektedir (Kus & Ruiz, 2020).

1.2. Hidrojeller

Hidrojeller, yapılarını bozmadan büyük miktarlarda su emen 3 boyutlu yapıya sahip hidrofilik biyopolimerler olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yaranın etkin tedavi olabilmesi için hidrojel bazlı ve çok işlevli yara örtüleri geliştirilmiştir ve geliştirilmektedir (Lin vd., 2022).

Yüksek su içeriği nedeniyle, hidrojeller uygun biyouyumluluk sergiler ve bu nedenle çeşitli tıbbi uygulamalar için geliştirilmiş ve kullanılmaktadır (Mandal vd., 2020). Gelecek vaat eden bir malzeme türü olarak, fizyolojik ve patolojik mekanizma çalışmalarından doku rejenerasyonu ve hastalık terapilerine kadar biyomedikal alanda yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Cao vd., 2021). Hidrojellerin hem esnek olması hem de yumuşak yapıda olması, biyolojik dokularla mekanik uyumsuzluğun en aza indirilmesini sağlamaktadır. Ayrıca hidrojellerin su içeriklerinin yüksek olması, iyon bakımından zengin ve ıslak fizyolojik ortamların oluşmasını sağlamaktadır. Bunun dışında hidrojellerin mekanik, elektriksel ve biyolojik özelliklerinin tasarımındaki esneklik, hidrojellerin biyolojik dünyayla eşsiz bir köprü malzemesi olarak kullanılmasını sağlamaktadır (Yuk vd., 2019).

1.2.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller Şekil 1.1’de gösterildiği gibi; kaynağına, bileşimine, çevresel uyarılarına, çapraz bağlanmalarına, özelliklerine, yapılarına ve iyonik yüklerine göre sınıflandırılabilir (Ho vd., 2022).



Şekil 1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması (Ho vd., 2022).

Hidrojeller, genellikle eşsiz özelliklere sahip monomerlerden veya nanoparçacıklardan oluşmaktadır. Hazırlama yöntemlerine göre fiziksel çapraz bağlama, kimyasal çapraz bağlama ve radyasyon çapraz bağlama olarak sınıflandırılabilir (Yang vd., 2022). Hidrojeller, kaynağına göre doğal, sentetik, hibrit veya yarı sentetik olarak sınıflandırılabilir (Kasai vd., 2022).

Sentetik polimer yapılı hidrojeller, kovalent veya iyonik olarak çapraz bağlanmış homo ve kopolimerlerden oluşan üç boyutlu ağlar olarak tanımlanmaktadır (Fathi vd., 2022). Doğal polimerler, çoğunlukla doğada bulunan ve doğadan çıkarılabilen, temel yapı olarak tekrarlayan birimlerle birbirine bağlanan doğrusal uzun zincirlere sahip yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler ifade etmektedir (Wang vd., 2022). Son yıllarda, yüksek biyouyumluluk, biyobozunurluk ve su tutma kapasiteleri nedeniyle sentetik olanın yerine çoğunlukla doğal polimerlerin kullanıldığı gözlemlenmektedir (Kaith vd., 2021).

Hidrojeller ayrıca fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal olarak sınıflandırılabilir. Ses, sıcaklık, manyetik alanlar, ışık ve basınç fiziksel uyarıcılara örnek olarak verilebilir. Kimyasal uyarılar ise iyonik güç, pH, iyon moleküler tanımalardan oluşmaktadır. Biyokimyasal uyarıcı, enzime duyarlı hidrojelleri içermektedir (Balamurugan vd., 2020).

1.2.2. Hidrojellerin sentez yöntemleri

Hidrojeller genellikle sentetik veya doğal polimerler kullanılarak hazırlanabilir. Doğal ve sentetik polimerler hidrojel oluşturmak için çeşitli şekillerde çapraz bağlanmaktadır:

- Bazı fiziksel etkileşimler
- Polimer zincirlerinin kimyasal reaksiyon ile bağlanması
- Çapraz bağlantı ana zincir serbest radikalleri üretmek için iyonlaştırıcı radyasyon ile bağlanması (Ahmed, 2015).

Fiziksel çapraz bağlama ile hazırlanan hidrojeller hidrojen bağı, iyonik etkileşim veya hidrofobik kuvvetler gibi zayıf etkileşimler yoluyla oluşturulmaktadır (Yadav & Madan, 2020). Tersinir ve akışkan özellikleri ile çok iyi enjekte edilebilen malzeme haline gelebilmektedirler. Enjekte edilebilen hidrojeller ise parçalanabilir oluşları ve biyouyumlulukları nedeniyle doku mühendisliği ve ilaç taşıma sistemlerinde sık olarak kullanılabilirler (Yang vd., 2022). Dayanıklı ve kendini iyileştirme özelliği yüksek hidrojel örtüler genellikle kovalent olmayan bağ polimerizasyonu ile oluşturulmaktadır. Fiziksel çapraz bağlama ile oluşturulan hidrojel örtülerin üç boyutlu ağ yapısı moleküller arası etkileşim ile oluşturulmaktadır (Su vd., 2021).

İyonik etkileşimlerde, hidrojeller oda sıcaklığında ve fizyolojik pH'ta çapraz bağlanabilmektedir. Hidrojen bağıyla çapraz bağlanmada da hidrojen bağı polimer zincirleri arasında hidrojel oluşumuna katılabilmektedir (Saini, 2017). Fiziksel çapraz bağlama yöntemlerinden birisi de kristalleştirme yoluyla çapraz bağlamadır. Kristalleştirme yoluyla çapraz bağlama dondurma-çözdürme sürecini içermektedir. Güçlü ve çok elastik bir jel oluşturmaktadır (Saini, 2017). Kendi kendini iyileştirebilen hidrojelleri üretmek için iyonik bağlar, hidrofobik bağlar, hidrojen bağları ve konak-konuk etkileşimleri gibi fiziksel çapraz bağlama yöntemleri tercih edilebilmektedir (Rammal vd., 2021).

Rejeneratif tıp uygulamalarında hem kimyasal hem fiziksel çapraz bağlı hidrojeller kullanılmaktadır. Kimyasal olarak çapraz bağlanmış jellerin avantajı daha uzun ömürlü olmasıdır (Pakulska vd., 2015). Fiziksel çapraz bağlı hidrojellerin mekanik özellikleri çok iyi olmasına rağmen, asitler, alkaliler ve tuzlar gibi dış çevrenin etkisi dinamik yapıyı kolayca bozabilmektedir. Kimyasal çapraz bağlı yapılar fiziksel çapraz bağlı yapılarla kıyaslandığında daha kararlı olmaktadır (L. Liu vd., 2018). Fiziksel çapraz bağlı hidrojellerle kimyasal çapraz bağlı hidrojeller birbiriyle kıyaslandığında kimyasal çapraz bağlı hidrojellerin hidrojel ağlarının kontrolünün daha kolay olduğu gözlemlenmektedir. Bunun sebebi kimyasal çapraz bağlı hidrojellerin uygulamaları ve sentezi yalnızca pH'a bağlı değildir. Hidrojellerin fiziksel özelliklerini değiştirmek için kimyasal çapraz bağlama yöntemi kullanılabilmektedir (Bashir vd., 2020).

Çapraz bağlama bağlarının eklenmesi, hacimde büyük değişikliklere uğradıkları için hidrojellere mekanik kararlılık sağlamaktadır. Bunun sonucunda oluşan hidrojel ağ, elastik veya viskoelastik yapıda olabilmektedir. Hidrojin çapraz bağlanma yoğunluğu arttıkça, malzeme daha sert hale gelmekte ancak elastikiyetini ve şişme kabiliyetini büyük ölçüde azaltmaktadır (Duquette & Dumont, 2019).

Kimyasal çapraz bağlanmayı hidrojel yapılarda sağlayabilmek için birkaç yöntem kullanılmaktadır. Çözelti bazlı aşırı kopolimerizasyonu, fotopolimerizasyon ve radyasyona maruz kalma gibi teknikler serbest radikal polimerizasyon tekniklerinden bazılarıdır (Duquette & Dumont, 2019). Kendi kendini iyileştiren hidrojellerin oluşturulmasında, imin oluşumu, metal ligand etkileşimler, disülfid bağları, diels-alder

reaksiyonları ve schiff bazları gibi bazı kimyasal bağlar sık olarak kullanılmaktadır (Rammal vd., 2021).

Çapraz bağlanma, ikiden fazla işlevsel olan monomerin polimerizasyonu veya ışınlama, kükürt vulkanizasyonu veya ısıtma ve bazen basınçla farklı kimyasal malzemeler ekleyerek kimyasal reaksiyonlarla polimerik zincirlerde kovalent bağlanmayla meydana gelebilmektedir (Maitra & Shukla, 2014). Saf bir polimer ışınlanırken, radyasyon enerjisinin soğurulması radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Aynı polimer zincirindeki veya diğer polimer zincirindeki radikal bölgelerle, polimer zincirinde oluşan polimerler reaksiyon oluşturabilmektedir. Bu reaksiyonlar, çapraz bağlanmaya yani kovalent bağ oluşumuna neden olabilmektedir (Dispenza vd., 2021). İyonlaştırıcı radyasyon teknolojisi aktif bir şekilde tarımda, tıpta ve çevrede yaygın olarak kullanılmaktadır. Normal sıcaklıkta kolay bir işlemle gerçekleştirilen ışınlama işleminin kontrolü de basittir. Ortaya çıkan ürün oldukça saftır ve herhangi bir başlatıcı eklenmesine de ihtiyaç duymamaktadır. Ayrıca ışınlama bakterileri öldüren bir işleve sahiptir bu da işlemi biyomedikal açıdan araştırmalara uygun hale getirmektedir. Gama ışınları, x ışınları ve elektron demetleri ile başlatılan radikallerden polimer oluşturmak amacıyla ışınlama çapraz bağlama yöntemi kullanılabilmektedir (Yang vd., 2022). İyonlaştırıcı radyasyon yöntemleri hidrojel sentezi için çekicidir çünkü toksik kalıntı bırakmadıkları için kimyasal yöntemin kullanımına göre avantajları vardır. Ayrıca süreci kontrol etmek kolaydır, eş zamanlı çapraz bağlama ve sterilizasyonu teşvik etmektedir. Kimyasal çapraz bağlama gibi yöntemlerle kıyaslandıklarında ekonomik olarak rekabet edilebilmektedir (Alcântara vd., 2020).

1.2.3. Hidrojellerin kullanım alanları

Hidrojeller, özellikleri nedeniyle çok geniş araştırma ve kullanım alanlarına sahiptir. Bir malzemenin hidrojel olabilmesi için toplam ağırlığının en az %10 ila 20'si sudan oluşmalıdır; bu özellik, hidrojellerin biyotıptaki çeşitli uygulamalarda doğal dokuya benzer bir şekilde esnekliğine izin vermektedir (Revete vd., 2022). Hidrojellerin, iyi şişme davranışları ve mekanik dayanıklılıkları, artırılmış biyouyumlulukları, ayarlanabilir biyobozunurlukları ve düşük toksisiteleri gibi diğer biyomalzeme türlerine göre avantajları nedeniyle yara iyileştirme, gıda uygulamaları, tarımsal

uygulamalar, sensör uygulamaları ve diğer uygulama alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Ali vd., 2022). Doku mühendisliği ve ilaç salım uygulamaları hidrojellerin diğer bir ticari kullanım alanı olmaktadır (Caló & Khutoryanskiy, 2015).

Difüzyon, şişme gibi benzersiz özellikleri sebebiyle önemli fiziksel özelliklere sahip hidrojellerin geliştirilmesi ve üretilmesi son yıllarda özellikle de biyomedikal uygulamalar açısından çok fazla ilgi çekmektedir. Polimerik hidrojellerin özellikleri arasında, biyokarşılaştırılabilir olması, yumuşak dokuya benzer şekilde elastik olması, biyolojik olarak parçalanabilir özellikte olması, toksik özelliğe sahip olmaması ve uyaran duyarlılığına sahip olması sayılabilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı hidrojeller, ilaç salım sistemleri, akıllı yüzeyler, sensörler, doku mühendisliği çalışmaları, yapı iskeleleri, immobilizasyon, kendi kendini iyileştirme uygulamaları ve tıbbi implantların kanla uyumlu olacak şekilde kaplanması gibi pek çok biyomedikal uygulamada çok sık olarak kullanılmaktadır (Varaprasad vd., 2017). Hidrojel, yara eksüdalarını emmesi ve defekt bölgesi içinde nemli bir ortam sağlama yeteneği nedeniyle büyük ilgi görmektedir. 3 boyutlu yapısı, doku yenilenmesini desteklemek için hücrelerin bağlanması, çoğalması ve göç etmesi için uygun bir ortam sunmaktadır (Nike vd., 2021).

3 boyutlu çapraz bağlı hidrofilik polimerik bir ağ olan hidrojellerin farklı tipte yara örtü malzemeleri olarak kullanılması, mükemmel biyouyumlu özelliklerinin yanında yapılarını koruyarak ağırlıklarının yüzlerce katı su tutma ve emme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır (Chelu vd., 2023). Kalp dokusu onarımı, sinir onarımı, kemik defekti onarımı gibi alanlarda kendi kendini iyileştirebilen hidrojeller kullanılmaktadır. Ayrıca biyomedikal alanında kendi kendini iyileştirebilen hidrojeller çok önemli bir yere sahip olmaktadır (Xu, 2021).

1.3. İlaç Salım Sistemleri

Geleneksel ilaç iletimi genellikle oral uygulama yoluyla sağlanmaktadır. Yetersiz hedefleme ile sınırlı olan oral uygulama çoğunlukla yüksek dozlar ve sürekli tekrarlayan bir uygulama gerektirmektedir. Hedefli ilaç dağıtımı, sadece gerekli dozu en aza indirme değil, aynı zamanda toksisiteyi de azaltma imkanı sunmaktadır (Vesvoranan vd., 2023). Tabletler, kapsüller, haplar, fitiller, kremler, merhemler,

sıvılar, aerosoller ve enjekte edilebilirler gibi farklı formülasyonlar, birkaç yıldan beri ciddi hastalık veya sürekli hastalığın tedavisi için kullanılmaktadır. İlaç dağıtım sisteminde, terapötik maddenin vücuda taşınmasının istenen terapötik etkiyi nasıl elde edebileceğinden bahsedilebilmektedir (Khan vd., 2023).

İlaç iletimi için sentetik ve doğal polimerler ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Polisakkaritler arasında, sodyum aljinat ve kitosan gibi malzemeler farklı ilaçların verilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Ramazanzadeh & Mahmoodi, 2022). Hidrojeller, benzersiz fiziksel özelliklerinden dolayı ilaç dağıtımındaki kullanımları için fark edilebilir bir ilgi çekmektedir (Rajaram vd., 2022). Buna göre, hidrojeller oral, nazal, bukkal, rektal, vajinal, göz, infüzyon ve diğer organizasyon yollarıyla uygulama için inanılmaz bir potansiyele sahiptir. Hidrojel infüze edildiğinde veya canlı bir varlığa yerleştirildiğinde, vücuda yerleştirilen bir ilacın vücut sıvılarına canlı ve kontrollü bir şekilde ulaşmasını sağlayabilmektedir (Rajaram vd., 2022).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin geleneksel tedaviye göre birçok avantajı vardır. Bunlar:

- Hastalarla daha iyi uyumluluk
- Daha düşük doz ve toksisite
- Hedefleme imkânı
- İlaç uygulama sıklığının azalması
- İlaç absorpsiyonunun daha iyi kontrolünün sağlanması
- Bölgesel olumsuz etkileri azaltması veya ortadan kaldırması
- Sistemik yan etkileri azaltması veya bastırması
- Tedavi etkinliğini artırması
- Durumun daha hızlı iyileşmesi veya izlenmesi
- Belirli ilaçların biyoyararlanımını artırması
- Sağlık giderlerini azaltması (Hussain vd., 2021).

1.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemelerin Özellikleri

1.4.1. Polivinil alkol

Yara örtüsü üretiminde çeşitli doğal ve sentetik polimerler kullanılabilmektedir. Polivinil alkol yara örtülerinde sıkça kullanılan sentetik bir polimerdir (Jin, 2022). Polivinil alkol, suda çözünürlüğü, toksik olmaması, biyouyumluluğu ve çok iyi mekanik özellikleri nedeniyle hidrojel hazırlamada yaygın olarak kullanılan sentetik polimerlerden biri olmaktadır (Chiangnoon vd., 2022).

Polivinil alkol, iyi bir hücre uyumluluğa ve kolay işlenebilme yeteneğine sahip ucuz bir hidrofilik polimerdir. Bundan dolayı biyomedikal uygulamalarda sıkça kullanılmaktadır. Çok iyi film oluşturma özellikleri ve yumuşak dokularda tahriş etmeden yapışma özelliği vardır (R. Li vd., 2022). Polivinil alkol polimerleri yara iyileştirme özelliklerine sahip nanokompozit hidrojellere ve nanomalzemelere dönüştürülebilmektedir (Saraiva vd., 2023).

1.4.2. Kitosan

Biyomalzemeler, bilimin hızlı gelişimiyle kitosan bazlı hidrojeller, hemostatik özelliklerinin iyi olması, biyolojik olarak parçalanabilir olması, antibakteriyel özellikleri ve iyileşmeyi teşvik etmesiyle araştırmalara konu olmaktadır (Fan vd., 2023).

Kitosan, deasetilasyon reaksiyonu ile kitinden yapılabilmektedir (Fan vd., 2023). Kitin, kabukluların ve böceklerin dış iskeletlerinin yapı malzemesidir ve mantarların hücre duvarlarında bulunmaktadır (Kulka & Sionkowska, 2023). Selülozdan sonra en fazla bulunan doğal biyopolimer kitosan olmaktadır. Kitosan hidrojelleri iyi mekanik özelliklere ve su tutma kapasitesine sahiptir. Yaranın boyutuna göre şekillendirilebilirler ve yaraları iyi kapatmaktadırlar (Yi vd., 2022).

Doğal polisakkaritlerden birisi olan kitosan, sağlıklı yaşam formülasyonlarında sık olarak kullanılmaktadır. Doğal olarak oluşan polimerlerden biri olan kitosan, biyomedikalde en çok kullanılan polimerlerden birisidir (Jaferník vd., 2023). Kitosan, ilaç salımı için potansiyel bir aday olmaktadır. Kitosan; biouyumlu olması ve biyolojik olarak parçalanabilir olmasının dışında önemli bakteriyostatik, fungistatik, antikanserojenik ve hemostatik işlevlere de sahiptir. Kitosan bazlı hidrojeller ilaç

moleküllerinin taşınması için uygun olmalarını sağlayan yumuşak kıvamdan oluşmaktadır (Qureshi vd., 2022).

Birçok in vitro çalışma, kitosan hidrojelinin anti-inflamatuar ilaç ile yüklendiğinde önemli bir anti-inflamatuar etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Nguyen vd., 2022). Kitosan, özelleştirilmiş özellikler elde etmek için kimyasal olarak değiştirilebilmektedir (Beleño Acosta vd., 2023). Kitosan, kimyasal yapısı ve antibakteriyel özellikleri nedeniyle son yıllarda farmasötik çalışmalarda en çok tercih edilen biyopolimerlerden biri olmaktadır. Bununla birlikte, zayıf mekanik özelliklerinden dolayı biyoyumlu polivinil alkol ve selüloz gibi diğer biyopolimerlerle birlikte kullanıldığında hidrojellerin gelişmiş fiziksel ve mekanik özelliklerini göstermektedir (Elangwe vd., 2022).

1.4.3. Gliserol

Gliserol, farmasötiklere ve kozmetiklere nem kontrol özellikleri kazandırmak için sıkça tercih edilen suda çözünür ve biyoyumlu bir poliol olarak tanımlanmaktadır (Chircov vd., 2022). Gliserol, mükemmel hidrofilikliği nedeniyle, kuru sürtünme koşullarında kompozit hidrojellere mükemmele yakın yağlama özellikleri kazandırmaktadır. Ayrıca, kompozit hidrojeller dış uyaranlar olmadan bile çok iyi biyoyumluluk ve kendi kendini yenileme özellikleri göstermektedir (Ye vd., 2023). Gliserol iyi bir plastikleştiricidir, geniş bir kullanım alanına sahiptir ve biyoyumluluk özelliğine sahiptir. Bu da gliserolün en fazla kullanılan plastikleştirici olmasına neden olmaktadır (Zoghi vd., 2021).

1.4.4. Borik asit

Yapılan araştırmalarda metalik olmayan bir element olan borun yara iyileşmesinde çarpıcı bir yeri olduğu iddia edilmektedir (Ahtaz vd., 2020).

Borik asit, zayıf bir lewis asididir ve elektrofilik bir yapısı vardır, bazı araştırmalarda enzim inhibitörü olarak kullanılmaktadır (Yusuf vd., 2022). Borik asit antibakteriyel aktivitesi ile bilinmektedir ve bu özelliği ile deterjan veya antiseptik ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda borik asitin antibakteriyel etkinliği olduğu söylenmektedir (İnce, 2022).

Borun bir çeşidi olan borik asit, antifungal özelliği, antibakteriyel potansiyelinin olması, anti-inflamatuar yapıda bulunması ve antioksidan özelliğe sahip olması sebebiyle yara iyileşme sürecinde ilaç reçetelerine eklenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda borik asit yoğun bakımda geçirilen sürenin kısılmasını sağlamakta ve derin yaraların iyileşmesine faydası olduğu söylenmektedir (Özen vd., 2022). Son yıllarda borik asit kimyası hızlı bir gelişme göstermektedir. İlginin artmasının sebebi, hafif ve oldukça seçici özelliklerinin olmasından, çevreye zarar vermemesinden ve ticari olarak bulunabilir olmasından kaynaklanmaktadır (Pal, 2018).

1.4.5. Zeytin yaprağı ekstraktı

Zeytin yaprakları, antioksidanlar, hipoglisemikler, antihipertansifler, antimikrobiyaller, antiviraller ve antiaterosklerotikler olarak insan sağlığı üzerindeki etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Pennisi vd., 2023). Zeytin yaprağı ekstraktı iltihaplanma tedavisinde etkili olan çok sayıda polifenolik bileşik içerdiği için Akdeniz tıbbında geleneksel anti-inflamatuar ilaçlar olarak sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca zeytin yaprakları bağırsak problemlerini yatıştırmak ve çeşitli yaraları iyileştirmek için kullanılmaktadır (Aissaoui vd., 2022).

Hem antioksidan hem de antibakteriyel özelliğe sahip olan zeytin yaprağı ekstraktının kan basıncını düşürme, enerji düzeyini artırma, bağışıklık sistemi ve kardiyovasküler sistemi destekleme gibi pek çok özelliği ve faydası bulunmaktadır (Y. Liu vd., 2017).

1.4.6. Tobramisin

Bol miktarda amin grubu içeren tobramisin, bakteriyel protein sentezini inhibe ederek çeşitli bakterileri öldürebilen bir tür geniş spektrumlu aminoglikozid antibiyotiktir. Enfeksiyonlu yaraların tedavisinde kullanılabilecek, tobramisin gibi küçük moleküllü ilaçlar, enfeksiyon kapmış olan yaraların yüzeylerinde hızlı bir şekilde yayılma özelliğine sahip olmaktadır (Liang vd., 2022).

Tobramisin, hassas organizmalara bağlı orta ve şiddetli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (Han vd., 2021). Tobramisin, hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı etkili olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve ilaca dirençli mikroorganizmalara karşı bile hızlı bir bakterisit etki göstermesi sebebiyle antimikrobiyal bir ilaçtır (Rosalia vd., 2022).



2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Manyetik karıştırıcı (IKA RCT Classic)
- Manyetik karıştırıcı (Velp)
- Manyetik karıştırıcı (Heidolph)
- Hassas terazi (AND Gr-200)
- Buzdolabı (Arçelik)
- Optik mikroskop (Motic BA210)
- Etüv (Nüve)
- Temas açısı ölçüm cihazı (Attension)
- UV spektrofotometre cihazı (Shimadzu UV-2600)
- Liyofilizatör (Biobase)
- Taramalı elektron mikroskobu (Philips XL 30S FEG)
- pH metre (Mettler Toledo)
- FTIR spektroskopisi cihazı (Perkin Elmer)
- Mikropipet (Eppendorf Research)

2.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler

- Polivinil alkol (Merck)
- Kitosan (Acros)
- Gliserol (Merck)
- Asetik asit (Merck)
- Borik asit (Merck)
- Zeytin yaprağı ekstraktı (Ersağ)
- Tobramisin (Tobrased)
- Di-sodyum hidrojen fosfat dihidrat (Merck)
- Sodyum dihidrojen fosfat (Abcr)
- Hidroklorik asit (Merck)

2.2. Yöntem

2.2.1. Hidrojellerin hazırlanması

Hidrojeller hazırlanırken kullanılan kimyasalların hacimce yüzde oranları Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Hidrojeller hazırlanırken kullanılan kimyasalların hacimce karışım yüzdeleri.

Hidrojel Numune Kodu	Polivinil Alkol Çözeltisi Yüzdesi	Kitosan/Asetik Asit/Su Çözeltisi Yüzdesi	Gliserol Yüzdesi	Borik Asit Çözeltisi Yüzdesi	Zeytin Yaprağı Ekstraktı Yüzdesi	Tobramisin Yüzdesi
Y1	%59,4	%39,6	%1	-	-	-
Y2	%39,6	%59,4	%1	-	-	-
Y3	%58,8	%39,2	%1	-	-	%1
Y4	%39,2	%58,8	%1	-	-	%1
Y5	%58,8	%39,2	%1	%1	-	-
Y6	%39,2	%58,8	%1	%1	-	-
Y7	%58,8	%39,2	%1	-	%1	-
Y8	%39,2	%58,8	%1	-	%1	-
Y9	%58,2	%38,8	%1	-	%1	%1
Y10	%38,8	%58,2	%1	-	%1	%1
Y11	%58,2	%38,8	%1	%1	-	%1
Y12	%38,8	%58,2	%1	%1	-	%1
Y13	%57,6	%38,4	%1	%1	%1	%1
Y14	%38,4	%57,6	%1	%1	%1	%1
Y15	%58,2	%38,8	%1	%1	%1	-
Y16	%38,8	%58,2	%1	%1	%1	-

Distile su içerisinde polivinil alkol ağırlıkça oranı %7 olacak şekilde manyetik karıştırıcı kullanılarak 100°C sıcaklıkta 3 saat süreyle karışım tamamen homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır.

Bir kaptaki distile su içerisine kitosan ağırlıkça oranı %2 olacak şekilde eklenmiştir. Bu karışımın hacimce %4'ü kadar da asetik asit kullanılarak karışım homojen hale gelene kadar 3 saat süreyle çözdürülmüştür.

Karışımların hazırlanması Şekil 2.1'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Karışımların manyetik karıştırıcı kullanılarak hazırlanması.

3 saatin sonunda çözünmüş polivinil alkol çözeltisinin hacimce yaklaşık %60'ı ile kitosan çözeltisinin hacimce yaklaşık %40'ı bir kapta birleştirilmiştir. Kalan hacimce hacimce yaklaşık %40'lık polivinil alkol çözeltisi ile kalan hacimce yaklaşık %60'lık kitosan çözeltisi de ayrı bir kapta birleştirilmiştir. Elde edilen bu karışımlar 2 saat boyunca karışmaya bırakılmıştır. Daha sonra bu karışımlar numuneleri elde etmek amacıyla 16 farklı kap içerisine alınmıştır. Her birisini isimlendirmek için farklı hidrojel numune kodu tanımlanmıştır. Bu isimler Tablo 2.1'de gösterilmiştir. 2 saat sonunda bu karışımların her birine ayrı ayrı karışımların hacimce %1'i olacak kadar gliserol eklenmiştir ve oluşan yeni karışımlarda gliserolün tamamen dağılmasını sağlamak amacıyla 2 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karışmaya bırakılmıştır.

Y1 ve Y2'yi elde etmek için iki saat sonunda gliserol eklenmiş olan 10 mL'lik numuneler petri kaplarına dökülerek dinlenmeye bırakılmıştır.

Y3 ve Y4 numuneleri için bu isimle adlandırılmış olan kaplara karışımın hacimce toplam %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır ve 10 mL'lik numuneler alınarak petri kaplarına dökülmüştür. Oluşturulan Y3 ve Y4 numuneleri dinlenmeye bırakılmıştır.

Y5 ve Y6 olarak isimlendirilmiş numuneleri elde etmek amacıyla bu kaplara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar borik asit çözeltisi eklemesi yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır ve 10 mL'lik numuneler alınarak petri kaplarına dökülmüştür. Oluşturulan Y5 ve Y6 numuneleri dinlenmeye bırakılmıştır.

Y7 ve Y8 olarak isimlendirilmiş numuneleri elde etmek amacıyla bu kaplara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar zeytin yaprağı ekstraktı eklemesi yapılmıştır. Zeytin yaprağı ekstraktı karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır ve 10 mL'lik numuneler alınarak petri kaplarına dökülmüştür. Oluşturulan Y7 ve Y8 numuneleri dinlenmeye bırakılmıştır.

Y9 ve Y10 olarak isimlendirilmiş numuneleri elde etmek amacıyla bu kaplara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı karışımlara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar zeytin yaprağı ekstraktı eklemesi yapılmıştır. Zeytin yaprağı ekstraktı karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Oluşan numunelerden 10 mL alınarak petri kaplarına dökülmüştür. Oluşturulan Y9 ve Y10 numuneleri dinlenmeye bırakılmıştır.

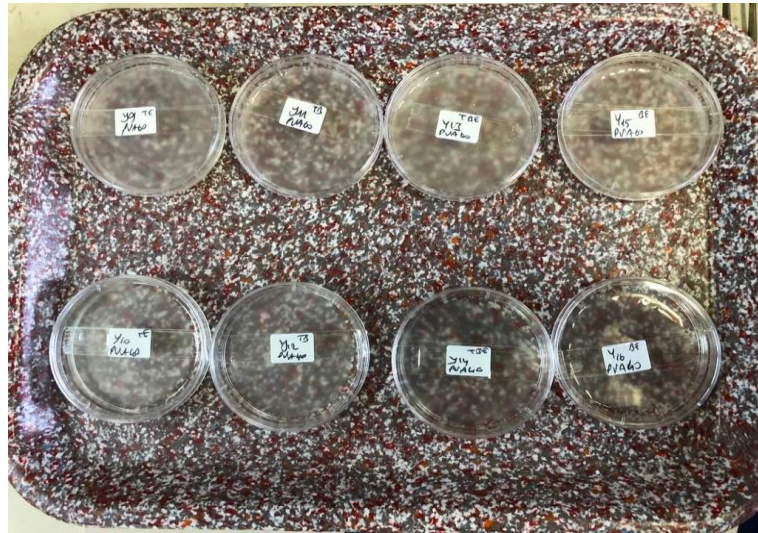
Y11 ve Y12 olarak isimlendirilmiş numuneleri elde etmek amacıyla bu kaplara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı karışımlara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar borik asit çözeltisi eklemesi yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Oluşan numunelerden 10 mL alınarak petri kaplarına dökülmüştür. Oluşturulan Y11 ve Y12 numuneleri dinlenmeye bırakılmıştır.

Y13 ve Y14 olarak isimlendirilmiş numuneleri elde etmek amacıyla bu kaplara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı

karışımlara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar borik asit çözeltisi eklemesi yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı karışımlara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar zeytin yaprağı ekstraktı eklemesi yapılmıştır. Zeytin yaprağı ekstraktı karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Oluşan numunelerden 10 mL alınarak petri kaplarına dökülmüştür. Oluşturulan Y13 ve Y14 numuneleri dinlenmeye bırakılmıştır.

Y15 ve Y16 olarak isimlendirilmiş numuneleri elde etmek amacıyla bu kaplara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar borik asit çözeltisi eklemesi yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı karışımlara toplam karışımın hacimce %1'i olacak kadar zeytin yaprağı ekstraktı eklemesi yapılmıştır. Zeytin yaprağı ekstraktı karışımlarda tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Oluşan numunelerden 10 mL alınarak petri kaplarına dökülmüştür. Oluşturulan Y15 ve Y16 numuneleri dinlenmeye bırakılmıştır.

Hazırlanan hidrojel numunelerinin dinlenmeye bırakılmış hali Şekil 2.2'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Hidrojel numunelerinin petri kabına dökülerek dinlenmeye bırakılması.

Elde edilen bütün numuneler bir süre dinlendirildikten sonra dondurma-çözdürme döngülerinde kullanılması amacıyla buzdolabına kaldırılmıştır. Hidrojeller 20 saat dondurma ve 4 saat çözündürme yaptırılarak 3 gün boyunca bu işleme devam edilerek hazırlanmıştır.

Hazırlanan bir hidrojel numunesi Şekil 2.3'te gösterilmektedir.



Şekil 2.3. Hazırlanan bir hidrojel numunesi.

2.2.2. Antibakteriyel test

Oluşturulan hidrojellerin antibakteriyel özelliğini incelemek amacıyla *S. aureus* ve *E. coli* bakterileri kullanılmıştır. Hidrojel örnekleri agar kaplamalı kültür ortamına alınmış ve ortama bakteriler eklenmiştir. Hidrojelin antibakteriyel özelliğini belirlemek amacıyla 37°C'de 24 saat boyunca etüv cihazında bekletilmiştir. Hidrojel yarı çapı inhibisyon bölgesi kaydedilerek değerlendirilmiştir (Zhou vd., 2022).

Hidrojellerin antibakteriyel özellikleri incelenmiş ve antibakteriyel özelliği en iyi olan numuneler seçilerek yapılacak olan diğer testler sadece bu seçilen numuneler üzerinde yapılmıştır.

2.2.3. Şişme testi

Hidrojellerin şişme özellikleri; difüzyonunu, besinlerin çoğalmasını ve hücre dağılımını etkiler. Ayrıca hidrojellerin şişme özellikleri ilaç dağıtım uygulamaları ve hidrojellerde ilaç yükleme ve salma özelliklerinde de önemlidir (Cadamuro vd., 2023).

Şişme özelliği, çapraz bağlı hidrojel karakterizasyonunda önemli bir role sahiptir. Bunun nedeni bir polimerin bir çözücü içinde şişmesiyle çözücü ve polimer doğası arasında bir ilişki olmasıdır. Hidrojellerin dinamik şişme deneyleri distile su içerisinde

gerçekleştirilerek zamanın fonksiyonu olarak kütesindeki artış izlenebilir (İsmail & Gökçe Kocabay, 2021).

2.2.4. Su tutma testi

Ortamın nem miktarının korunması yara iyileşmesi için önemli bir özelliktir. Ortamın hafif nemli olması ve bu ortamın korunması yara iyileşmesini destekleyebilir ve daha uzun süre suyu tutabilen hidrojel yara örtüleri, örtü değiştirme sıklığını azaltarak daha hızlı iyileşme, daha az ağrı ve daha fazla maliyet tasarrufu sağlayabilir (Tu vd., 2023).

Su tutma testi için hidrojel numuneleri belirli boyutlarda kesilerek oda sıcaklığında saklanır. Numunelerin belirli aralıklarla tartımı yapılır ve ağırlık kaybı hesaplanarak su tutma özelliği hakkında yorum yapılabilir (J. Y. Yu vd., 2023).

2.2.5. Kendi kendini iyileştirme özelliği

Kendi kendini iyileştirme özelliğine sahip olan malzemeler, malzeme ömrünü arttırma imkânı sunarak gelecekteki malzemelerin özellikle ekonomik maliyetinin düşülmesine yardımcı olan önemli bir malzeme sınıfını temsil etmektedir. Kendi kendini iyileştiren malzemeler içerisinde bulunan en büyük grup kendi kendini iyileştirebilen polimerlerdir. Polimerlerin kendi kendini iyileştirme sürecini test etmek için genellikle reolojik yöntemler, çekme testleri ya da çizik testi gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır (Geitner vd., 2021).

2.2.6. İlaç salım testi

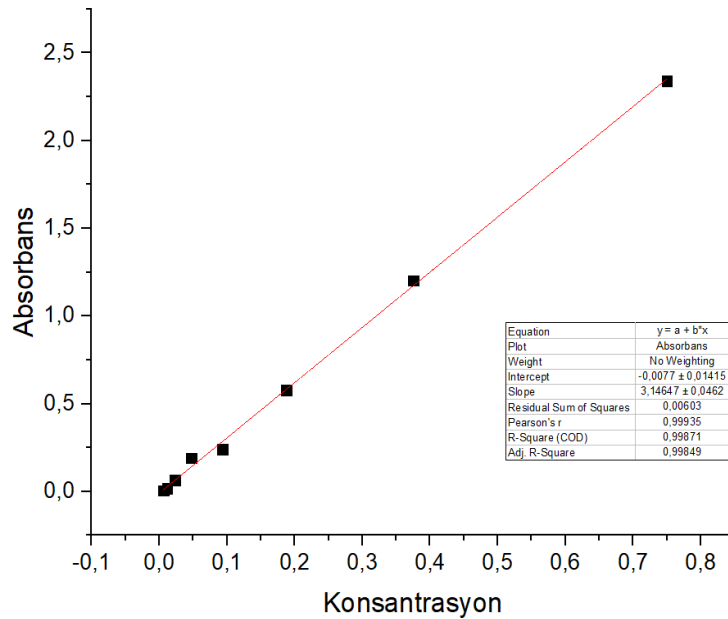
İlaç salım çalışmalarında hidrojel hazırlanırken üzerine ilaç eklemesi yapılmış ve antibakteriyel test sonucunda seçilmiş olan numuneler kullanılmıştır.

Salım çalışması ilaçlı hidrojellere in vitro olarak yapılmıştır. Salım ortamı olarak pH 7.4 PBS çözeltisi kullanılarak yapılmıştır. Numuneler oda sıcaklığında UV-Vis kuvars küvetlerdeki salma ortamına daldırılmış ve belirli aralıklarla ortamdaki ilaç konsantrasyonları analiz edilmiştir. Ortam için kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir ve salım deneyleri gerçekleştirilmiştir (de Campos vd., 2023).

Kalibrasyon eğrisi ilaç içeriğini hesaplamak için kullanılır. Bunun için stok çözelti hazırlanır. Fosfat tamponu yardımıyla stok çözeltiden farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanır. Absorbans ölçülür, ardından bir kalibrasyon eğrisi çizilir (Ajrın & Anjum, 2022).

Seçilmiş olan hidrojel numunelerine test yapılmadan önce pH 7.4 olacak şekilde PBS çözeltisi hazırlanmıştır. 0,1M 100 mL PBS çözeltisi hazırlamak için $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'tan 1,7799 gram alınmıştır. NaH_2PO_4 'ten 0,1913 gram alınmıştır. Temiz bir beher içerisine 50 mL distile su konulmuştur. Daha sonra asit ve baz eklemeleri yapılmıştır. Çözelti homojen hale gelene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Çözelti homojen hale gelince pHmetre kullanılarak pH ölçümü yapılmıştır. Çözelti bazik çıkacağından asit eklemesi ile pH 7.4 yapılmalıdır. Bu nedenle ayrıca bir asit çözeltisi hazırlanır. Asit çözeltisi hazırlamak için 0,1M %37'lik HCl asitinden 0,42 mL alınarak 50 mL balon joje içerisine konulmuştur. Daha sonra balon joje sallanarak çözeltinin karışması sağlanmıştır. Oluşturulan bu asit çözeltisinden plastik damlalık yardımıyla damla damla pH 7.4 olana kadar ekleme yapılmıştır. pH 7.4 olduğunda beher içerisine 100 mL tamamlanacak şekilde distile su eklemesi yapılmıştır.

Oluşturulan PBS çözeltisinden 2 mL ve ilaçtan 2 mL alınarak stok çözeltisi oluşturulmuştur. Oluşturulan stok çözeltisi her seferinde seyreltilmiş ve bu işlem toplam 10 kere olacak şekilde tekrarlanmıştır. Daha sonra 5 mL'lik kristal küvetler kullanılarak UV-Vis spektrofotometrede ölçümler alınmış alınan ölçümlerdeki absorbans değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Oluşturulan kalibrasyon eğrisi kullanılarak doğru denklemi bulunmuştur. Elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 2.4'te verilmiştir.



Şekil 2.4. İlaç salımı için elde edilen kalibrasyon eğrisi.

Kalibrasyon eğrisi sonucunda doğru denklemi $y=3,14647x-0,0077$ olarak elde edilmiştir.

2.2.7. Temas açısı ve ıslanabilirlik

Hidrojel örnekleri ve emilen sıvılar arasında hidrojel şişmesine sebep olan etkileşimler haricinde, hidrojel yüzeyi ile ilk temas sırasında test edilen sıvı damlasının davranışını değerlendirmek de önemlidir. Hidrojellerin ıslanabilirlik analizi, yani sıvı damlasının hidrojellerin yüzeyi üzerinde ne kadar yayıldığının değerlendirilmesi önemlidir. Bu davranış, test edilen örneklerin yüzeyindeki damlanın düzlüğünün ölçülmesiyle belirlenir (Kudłacik-Kramarczyk, Drabczyk, vd., 2021).

Modern yara örtülerinde geliştirilen hidrojel yara örtüsü malzemesinin potansiyel biyomedikal uygulamaları sebebiyle, bu tür malzemelerin su ile temasından sonra ortaya çıkacak davranışın belirlenmesi önemli olmuştur. Hidrojel yara örtülerinin temel görevlerinden biri de yara için nemli bir ortam sağlamaktır. Ayrıca iyi bir yüzey ıslanabilirliği de malzemenin hidrofilik olduğunu gösterir ve bu da kesinlikle hücre proliferasyonu ile ilişkilidir. Yüzeyleri su ile iyice ıslatılmış malzemelerde epitel hücrelerinin çok daha yoğun büyüme ve gelişimin gerçekleştiği öngörülmektedir. Test edilen yüzey ile temas halindeki suyun temas açısı 90° 'den daha küçük olduğunda test edilen yüzey hidrofilik olarak tanımlanabilir (Kudłacik-Kramarczyk, Głab, vd., 2021).

2.2.8. FTIR analizi

Hidrojellerin karakterize edilmesinde FTIR kullanılabilir. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopi, polimerlerin kimyasal yapısını ve kristallliğini karakterize etmek için değerli bir araçtır. Hidrojel içerisindeki grupların varlığı FTIR spektrumu ile doğrulanabilir (Parwani vd., 2016).

2.2.9. SEM analizi

Hidrojellerin gözeneklerini incelemek ve anlayabilmek için malzeme biliminde, hidrojel morfolojisi analizi, gözeneklerin görünüşünü ve boyutlarını taramak için standart prosedür olarak mikroskopi teknikleri kullanılarak gerçekleştirilir. Klasik görüntü analiz teknikleri ampirik ve manuel yollarla görsel analize dayandığından, zaman alıcı olabilir ve belirli bir derecede öznelliğe sahip olabilir. Otomatik görüntü analizi yaklaşımı, SEM daha hızlı ve daha doğru bilgi sunma avantajına sahiptir (Dumitriu vd., 2019).

Gıda, bitkiler, mikroorganizmalar ve hücreler gibi yüksek su içeriğine sahip bir malzemenin iç mikro yapısını incelemek için taramalı elektron mikroskobu kullanıldığında, numune dondurularak parçalandıktan sonra su süblimasyon yoluyla uzaklaştırılır (Satani vd., 2021).

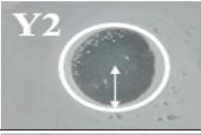
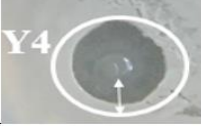


3. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Antibakteriyel Test Sonuçları

Hidrojel numunelerinin antibakteriyel özellikleri incelenmiştir ve sonuçları Şekil 3.1’de, Şekil 3.2’de, Şekil 3.3’te ve Şekil 3.4’te gösterilmektedir.

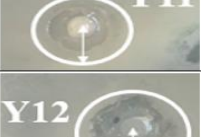
Hidrojellerin antibakteriyel özelliklerini belirlemek amacıyla tabanı agar ile kaplanmış petri kapları kullanılmıştır. Agar kaplamalı petri kaplarına bakteriler eklenmiş ve belirli oranlarda kesilmiş olan hidrojel örnekleri de eklenerek numuneleri etüv cihazında bekletilmiştir.

Hidrojel Numune Kodu	S.AUREUS	E.COLİ
Y1		
Y2		
Y3		
Y4		

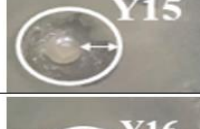
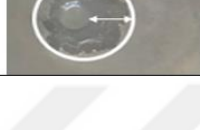
Şekil 3.1. Y1, Y2, Y3 ve Y4 numunelerinin *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.

Hidrojel Numune Kodu	S.AUREUS	E.COLİ
Y5		
Y6		
Y7		
Y8		

Şekil 3.2. Y5, Y6, Y7 ve Y8 numunelerinin *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.

Hidrojel Numune Kodu	S.AUREUS	E.COLİ
Y9		
Y10		
Y11		
Y12		

Şekil 3.3. Y9, Y10, Y11 ve Y12 numunelerinin *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.

Hidrojel Numune Kodu	S.AUREUS	E.COLİ
Y13		
Y14		
Y15		
Y16		

Şekil 3.4. Y13, Y14, Y15 ve Y16 numunelerinin *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.

Şekil 3.1 incelendiğinde Y1, Y2, Y3 ve Y4 olarak kodlanmış hidrojel numunelerinin hepsinin hem *S. aureus* hem de *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellik gösterdiği görülmektedir. Antibakteriyel özellik göstermiş olan kısımlar daire içerisine alınarak hidrojel ile arasındaki mesafe ok işaretiyle gösterilmiştir. Bölgesel olarak incelendiğinde Y2 ve Y4 numunelerinin antibakteriyel özelliğinin Y1 ve Y3 numunelerine göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Şekil 3.2 incelendiğinde Y5, Y6, Y7 ve Y8 olarak kodlanmış hidrojel numunelerinin hepsinin hem *S. aureus* hem de *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellik gösterdiği görülmektedir. Antibakteriyel özellik göstermiş olan kısımlar daire içerisine alınarak hidrojel ile arasındaki mesafe ok işaretiyle gösterilmiştir. Bölgesel olarak incelendiğinde Y6 ve Y8 numunelerinin antibakteriyel özelliğinin Y5 ve Y7 numunelerine göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Şekil 3.3 incelendiğinde Y9, Y10, Y11 ve Y12 olarak kodlanmış hidrojel numunelerinin hepsinin hem *S. aureus* hem de *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellik gösterdiği görülmektedir. Antibakteriyel özellik göstermiş olan kısımlar daire içerisine alınarak hidrojel ile arasındaki mesafe ok işaretiyle gösterilmiştir. Bölgesel olarak incelendiğinde Y10 ve Y12 numunelerinin antibakteriyel özelliğinin Y9 ve Y11 numunelerine göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Şekil 3.4 incelendiğinde Y13, Y14, Y15 ve Y16 olarak kodlanmış hidrojel numunelerinin hepsinin hem *S. aureus* hem de *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellik gösterdiği görülmektedir. Antibakteriyel özellik göstermiş olan kısımlar daire içerisine alınarak hidrojel ile arasındaki mesafe ok işaretiyle gösterilmiştir. Bölgesel olarak incelendiğinde Y14 ve Y16 numunelerinin antibakteriyel özelliğinin Y13 ve Y15 numunelerine göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak kitosan oranı daha fazla olan hidrojellerin antibakteriyel özelliğinin daha fazla olduğu söylenebilir. İlaç, borik asit ya da zeytin yaprağı ekstraktı katkısının da antibakteriyel özelliğe katkısı olduğu, bu katkılardan hiçbiri olmayan numunelerle kıyaslandığında katkı olan numunelerin antibakteriyel özelliğinin daha fazla olduğu söylenebilir.

3.2. Şişme Testi Sonuçları

Şişme testi yapmak üzere antibakteriyel test sonucunda antibakteriyel özelliğinin diğer numunelerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu düşünülen Y2, Y4, Y6, Y8, Y10, Y12, Y14 ve Y16 numuneleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel numuneleri hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde belirli oranlarda kesilmiş ilk ağırlıkları hassas terazi kullanılarak tartılmıştır. Daha sonra kesilen bu numuneler 20 mL distile su içerisinde bekletilerek 0,5 saat, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 8 saat ve 24 saat sonra ağırlıkları ölçülerek denklem (3.1) kullanılarak şişme oranı hesaplanmıştır. Şekil 3.5'te hidrojellerin şişme testi yapılması gösterilmektedir.



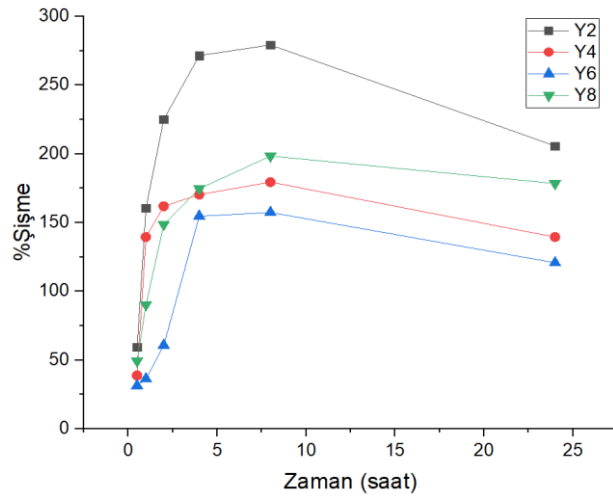
Şekil 3.5. Hidrojel numunelerine şişme testi yapılması.

Şişme oranı yüzdesi gösterilen denklemle (3.1) hesaplanmıştır (Kamala vd., 2022).

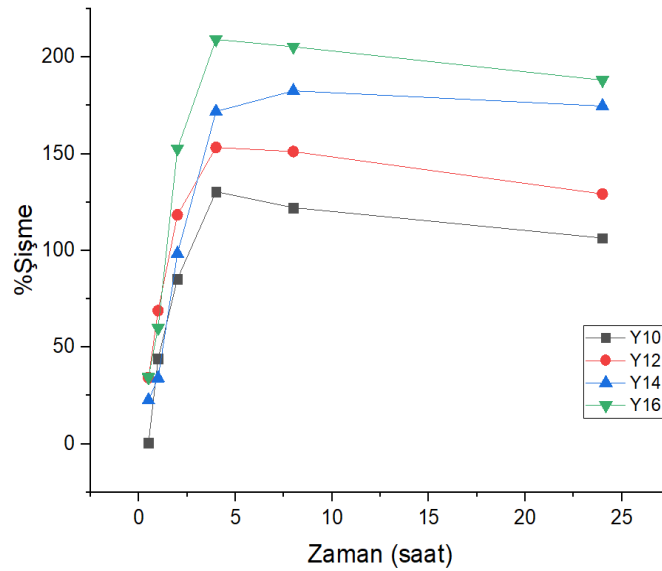
$$\text{Şişme yüzdesi (\%)} = \frac{w - w_0}{w_0} \times 100 \quad (3.1)$$

Bu denklemde (3.1) w hidrojinin son ağırlığı ve w_0 hidrojinin ilk ağırlığını temsil etmektedir (Kamala vd., 2022).

Yapılan hesaplamalar sonucunda grafik çizilerek Şekil 3.6 ve Şekil 3.7 elde edilmiştir.



Şekil 3.6. Y2, Y4, Y6 ve Y8 numunelerinin zamana göre şişme yüzdeleri.



Şekil 3.7. Y10, Y12, Y14 ve Y16 numunelerinin zamana göre şişme yüzdeleri.

Buradaki Şekil 3.6 ve Şekil 3.7 incelendiğinde bütün hidrojel numunelerinin zamana göre şişmesinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Hidrojellerin şişmesi yara örtüsü açısından önemli bir özelliktir. Yaklaşık 24 saatin sonunda bütün hidrojel numunelerinin şişme açısından dengeye ulaştığı söylenebilir. Y2 numunesinin şişme oranının diğer numunelerle kıyaslandığında daha fazla olduğu Y10 numunesinin ise şişme oranının diğer numunelerle kıyaslandığında daha düşük olduğu söylenebilir.

Hidrojellere yapılan katkı maddelerinin şişmeyi olumsuz yönde etkilemediği söylenebilir.

3.3. Su Tutma Testi Sonuçları

Su tutma testi yapmak üzere antibakteriyel test sonucunda antibakteriyel özelliğinin diğer numunelerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu düşünülen Y2, Y4, Y6, Y8, Y10, Y12, Y14 ve Y16 numuneleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel numuneleri hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde belirli oranlarda kesilmiş ilk ağırlıkları hassas terazi kullanılarak tartılmıştır. Seçilmiş olan bu numuneler tartım kabı içerisinde oda sıcaklığında bekletilmiş ve 0,5 saat, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 8 saat, 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonra ağırlıkları ölçülmüştür. Şekil 3.8’de hidrojellerin su tutma testi gösterilmektedir.



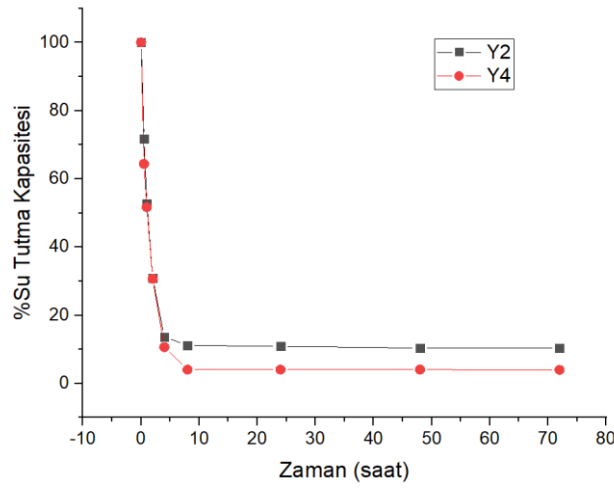
Şekil 3.8. Su tutma testi.

Hidrojellerin su tutma oranı yüzdesi gösterilen denklemle (3.2) hesaplanmıştır (Miao vd., 2023).

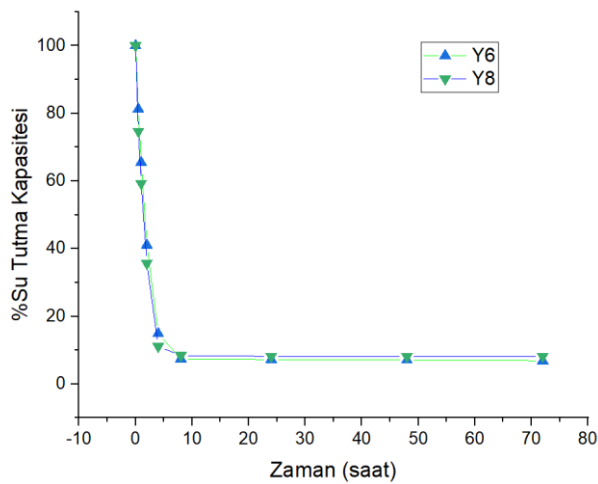
$$W_r (\%) = \frac{W_t}{W_0} \times 100 \quad (3.2)$$

Bu denklemde (3.2) W_r hidrojinin su tutma yüzdesi, W_t hidrojinin son ölçülen ağırlığını ve W_0 hidrojinin ilk ağırlığını ifade eder (Miao vd., 2023).

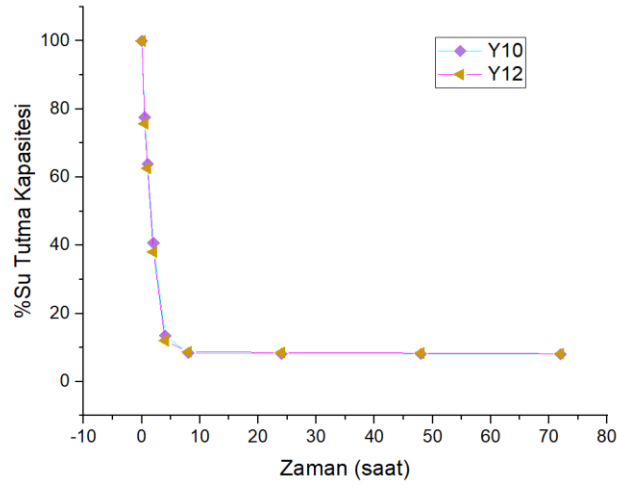
Yapılan hesaplamalar sonucunda grafikler çizilerek Şekil 3.9, Şekil 3.10, Şekil 3.11 ve Şekil 3.12 elde edilmiştir.



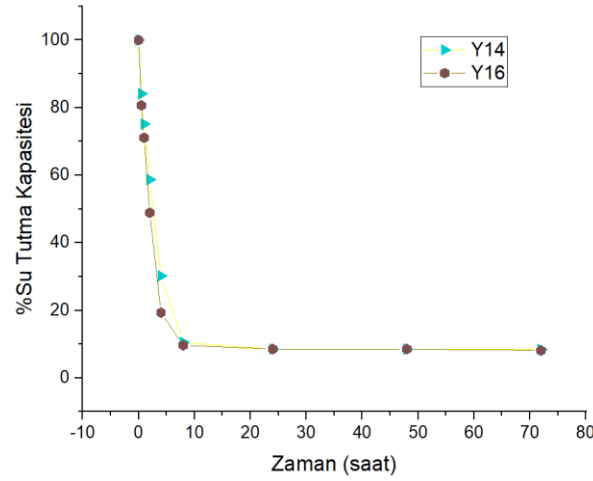
Şekil 3.9. Y2 ve Y4 numunelerinin su tutma kapasitesi.



Şekil 3.10. Y6 ve Y8 numunelerinin su tutma kapasitesi.



Şekil 3.11. Y10 ve Y12 numunelerinin su tutma kapasitesi.



Şekil 3.12. Y14 ve Y16 numunelerinin su tutma kapasitesi.

Şekil 3.9, Şekil 3.10, Şekil 3.11 ve Şekil 3.12 incelendiğinde bütün hidrojel numunelerinin nemli kalma süresinin yaklaşık 12 saate yakın olduğu söylenebilir. Hidrojel numunelerinin nemli kalması yara iyileşmesi açısından önemli bir özelliktir. Hidrojel numuneleri hazırlanırken eklenen katkı malzemelerinin su tutma kapasitesine olumsuz bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

3.4. Kendi Kendini İyileştirme Özelliği Sonuçları

Kendi kendini iyileştirme özelliğini test etmek için Y2, Y4, Y6, Y8, Y9, Y10, Y11 ve Y12 numuneleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel numunelerinin kendi kendini iyileştirme özelliğini test etmek için çizik testi kullanılmıştır. Bu test için seçilen numunelerin her birinden 0,5x1 mm boyutlarda beşer adet olacak şekilde numuneler kesilmiştir. Daha

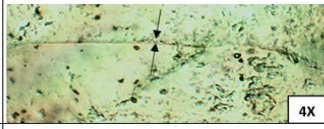
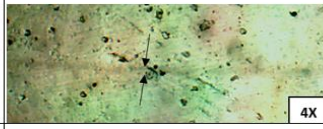
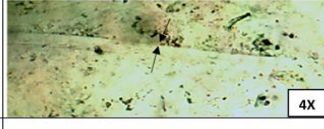
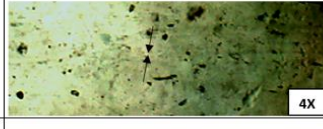
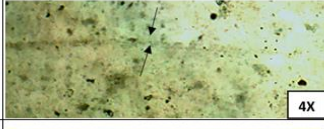
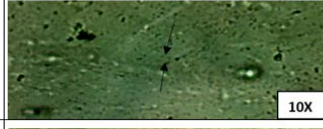
sonra üzerlerine boydan boya olacak şekilde çizikler atılmıştır. Şekil 3.13'te çiziklerin atılması gösterilmektedir.



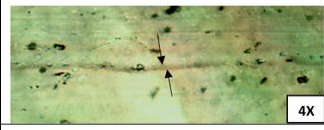
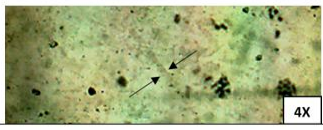
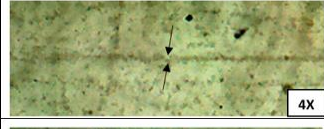
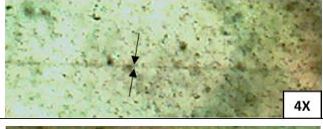
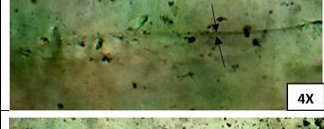
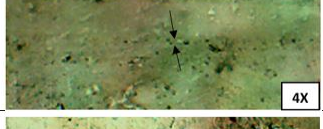
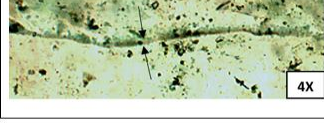
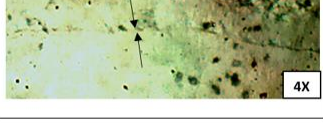
Şekil 3.13. Numunelere çiziklerin atılması.

Çizik atıldıktan sonra bütün numuneler oda sıcaklığında dinlenmeye alınmış ve 0,5 saat, 1 saat, 2 saat, 6 saat ve 12 saat sonunda numuneler dondurucuya kaldırılmıştır. Numuneler dondurucuda 1 hafta bekletilmiş ve 1 haftanın sonunda dondurucudan alınan numuneler çözündürülerek lamel üzerine yerleştirilmiştir. Daha sonra çiziklerin kapanma durumları optik mikroskop kullanılarak incelenmiştir.

İncelenen çiziklerin durumları Şekil 3.14'te ve Şekil 3.15'te gösterilmektedir. Çiziklerin önceki durumu 0,5 saat sonunda dondurucuya kaldırılan numuneleri ifade etmektedir. Çiziklerin sonraki durumunda ise çiziklerin kapanmaya başladığı halleri gösterilmiştir. Şekil 3.14'te ve Şekil 3.15'te sağ alt köşeye optik mikroskop görüntülenmesinde kullanılan büyütme oranı yazılmıştır. Şekil 3.14'te ve Şekil 3.15'te çizikler ok işareti ile gösterilmektedir.

Hidrojel Numune Kodu	ÇİZİK ÖNCEKİ DURUMU	ÇİZİK SONRAKİ DURUMU
Y2		
Y4		
Y6		
Y8		

Şekil 3.14. Y2, Y4, Y6 ve Y8 numunelerinin çizik testinde çiziklerin önceki ve sonraki durumu.

Hidrojel Numune Kodu	ÇİZİK ÖNCEKİ DURUMU	ÇİZİK SONRAKİ DURUMU
Y9		
Y10		
Y11		
Y12		

Şekil 3.15. Y9, Y10, Y11 ve Y12 numunelerinin çizik testinde çiziklerin önceki ve sonraki durumu.

3.5. İlaç Salım Testi Sonuçları

İlaç salım testi yapmak üzere Y4, Y10, Y12, Y14 numuneleri seçilmiştir. Seçilen numunelerden belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde numuneler kesilmiş ve 2 mL’lik eppendorf tüplerine konulmuştur. Eppendorf tüplerinin üzerine daha önce hazırlanmış olan PBS çözeltisinden mikropipet kullanılarak eklenmiş ve

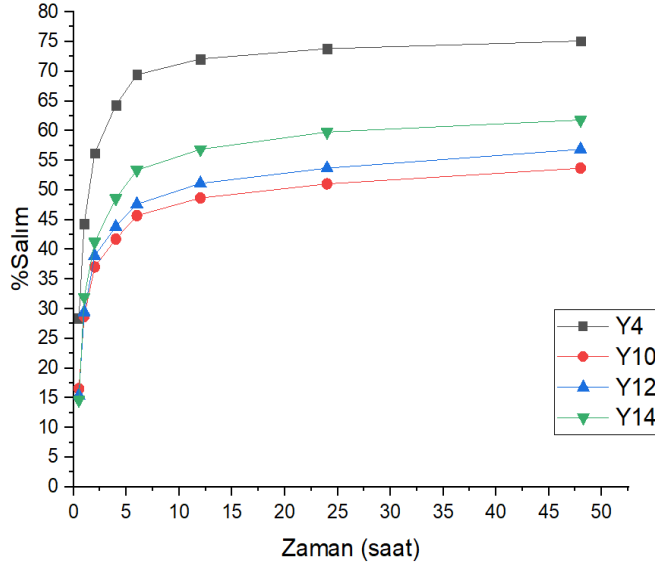
salım çalışmaları için 0,5 saat, 1 saat, 2 saat 4 saat, 6 saat, 12 saat, 24 saat ve 48 saat sonunda UV-Vis spektrofotometre yardımıyla ölçümler alınmıştır. şekil 3.16’da UV-Vis spektrofotometre cihazı gösterilmektedir.



şekil 3.16. UV-Vis spektrofotometre cihazı.

Ölçümler alınırken kalibrasyon eğrisinden faydalanılmış değerler kalibrasyon eğrisi dışında çıkarsa seyreltme işlemi yapılarak sonuçlar elde edilmiştir. Seyreltme işlemi esnasında da daha önce hazırlanmış olan PBS çözeltisinden faydalanılmıştır.

Bütün lmler alındıktan sonra kalibrasyon eğrisinden elde edilmiş olan doğru denklemi kullanarak ve seyreltme yapılan örneklerde seyreltme miktarı da göz önünde bulundurularak ilaç salım miktarları belirlenmiş ve ilaç salım yüzdeleri hesaplanarak grafikleri çizilmiştir. İlaçlı numunelerden seçilen Y4, Y10, Y12 ve Y14 numunelerinin ilaç salım grafikleri şekil 3.17’de gösterilmektedir.



Şekil 3.17. Y4, Y10, Y12 ve Y14 numunelerinin ilaç salım grafiği.

Şekil 3.18 incelendiğinde bütün numunelerde salımın 13 saat boyunca arttığı daha sonra sabitlenmeye başladığı gözlemlenmiştir. 48 saatin sonunda numunelerin içerisinde bulunan tobramisin ilacının yaklaşık ilaç salım yüzde oranları şu şekilde olmuştur:

- Y4 numunesi: %75
- Y10 numunesi: %54
- Y12 numunesi: %57
- Y14 numunesi: %62

Sonuç olarak zeytin yaprağı ekstraktı ve borik asit eklemesinin ilaç salınımı yavaşlattığı söylenebilir. İlaç salımı yaklaşık 48 saatte tamamlanmıştır. İlaç salımı yaklaşık 13 saatte düzgün bir artış göstermiştir ve ardından sabit bir profil göstermiştir. Bu durum ilacın vücut ortamına benzer bir ortamda PBS çözeltisi içerisinde in vitro salımının kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir.

3.6. Temas Açısı ve Islanabilirlik Testi Sonuçları

Temas açısı testi yapmak üzere antibakteriyel test sonucunda antibakteriyel özelliğinin diğer numunelerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu düşünülen Y2, Y4, Y6, Y8, Y10, Y12, Y14 ve Y16 numuneleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel numuneleri belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde kesilmiştir.

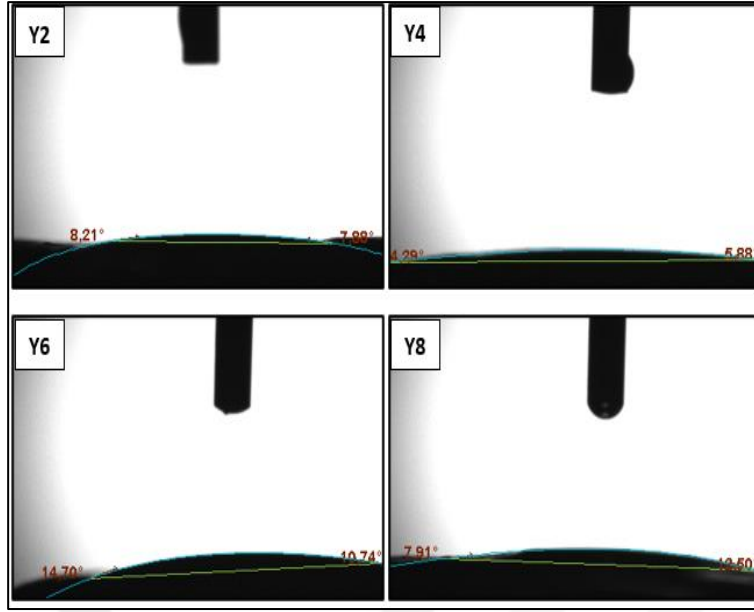
Temas açısı ölçümleri distile su ile yapılmıştır. Temas açısı cihazının öncelikle kalibrasyonu yapılmıştır. Kalibrasyon yapılırken kalibrasyon topu ve Hamilton enjektör kullanılmıştır. Cihazın kalibrasyonu ve ayarlamaları yapıldıktan sonra seçilen numuneler cihaza yerleştirilmiş ve sessile drop seçeneği seçilerek Hamilton enjektöründen gelen sıvı miktarı 4 μ L olarak ayarlanmıştır. Her temas açısı ölçümü için 2., 4. ve 8. saniyedeki görüntüler kaydedilmiştir. Daha sonra bütün numunelerin temas açısı ölçümleri birbiriyle kıyaslanmış ve temas açısı bilgileri kullanılarak yüzey gerilimi ve ıslanabilirlik gibi parametreler de yorumlanmıştır.

Şekil 3.18’de temas açısı ölçüm cihazı gösterilmektedir.

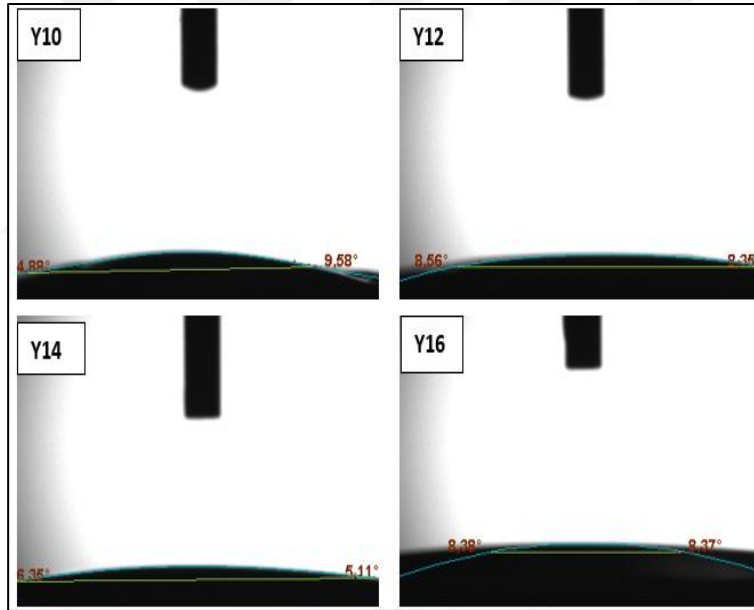


Şekil 3.18. Temas açısı ölçüm cihazı.

Şekil 3.19’da ve Şekil 3.20’de temas açısı ölçümü sonucunda elde edilen grafikler gösterilmektedir.



Şekil 3.19. Y2, Y4, Y6 ve Y8 numunelerinin temas açısı ölçümleri.



Şekil 3.20. Y10, Y12, Y14 ve Y16 numunelerinin temas açısı ölçümleri.

Şekil 3.19 ve 3.20 incelendiğinde test edilen yüzey ile temas halindeki suyun temas açısı 90°'den daha küçük olduğundan dolayı test edilen yüzey hidrofilik olarak tanımlanabilir. Hidrojel yara örtülerinde temas açısının küçük olması ve yüzeylerin hidrofilik olması tercih edilir. Eklenen katkı malzemelerinin temas açısını bozmadığı ve üretilen hidrojel malzemenin istenen temas açısı özelliklerine sahip olduğu söylenebilir.

Tablo 3.1’de temas açısı ölçümü sonucunda elde edilen yüzey gerilimi değerleri gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Yüzey gerilim γ_{tot} ve γ_d değerleri.

Hidrojel Numune Kodu	γ_{tot} [mN/m]	γ_d [mN/m]
Y2	72,09	72,09
Y4	72,51	72,51
Y6	71,08	71,08
Y8	71,68	71,68
Y10	72,23	72,23
Y12	72,02	72,02
Y14	72,44	72,44
Y16	72,04	72,04

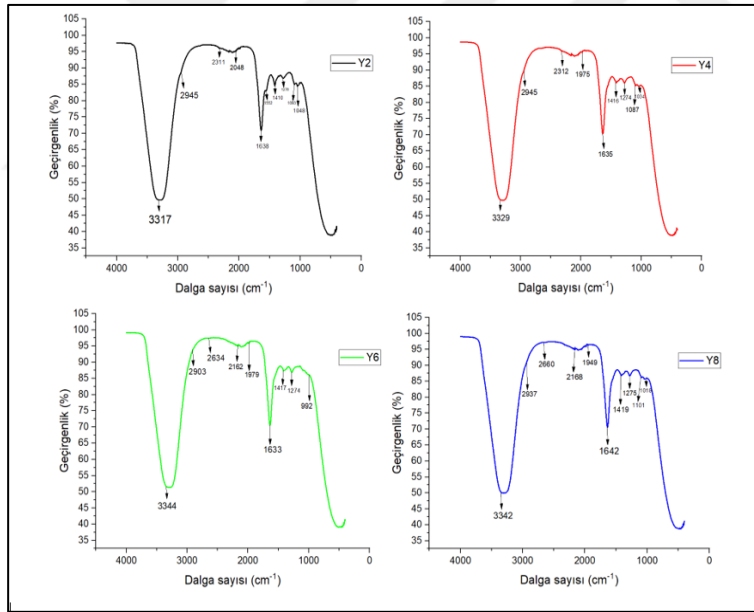
3.7. FTIR Analizi Sonuçları

FTIR analizi yapmak üzere Y2, Y4, Y6, Y8, Y10, Y12, Y14 ve Y16 numuneleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel numuneleri belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde kesilmiştir. Daha sonra numuneler FTIR cihazına yerleştirilmiş ve FTIR grafikleri oluşturularak yorumlanmıştır. Şekil 3.21’de FTIR spektrometre cihazı gösterilmektedir.

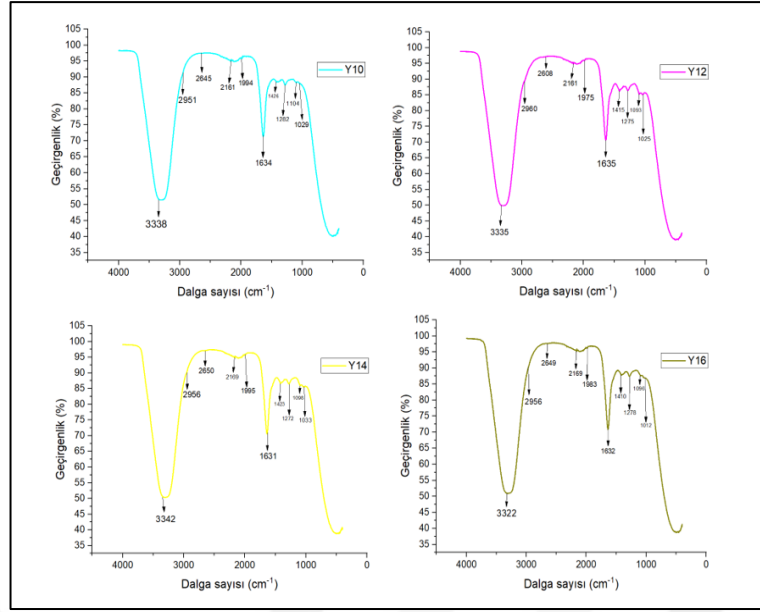


Şekil 3.21. FTIR spektrometre cihazı.

Şekil 3.22’de ve Şekil 3.23’te FTIR sonucunda elde edilen grafikler gösterilmektedir.



Şekil 3.22. Y2, Y4, Y6 ve Y8 numunelerinin FTIR grafikleri.



Şekil 3.23. Y10, Y12, Y14 ve Y16 numunelerinin FTIR grafikleri.

Polivinil alkol hidrojelinde hidroksil ve asetat grupları gözlenmektedir. Genellikle 3550 cm^{-1} ve 3200 cm^{-1} arasında gözlenen büyük bantlar moleküller arası hidrojen bağlarından uzanan O-H'ye bağlıdır. $1750\text{--}1735\text{ cm}^{-1}$ civarında bir karbonil grubu ve 1100 cm^{-1} ve 1300 cm^{-1} bölgesinde bir C-O-C zirvesi içerir. 2840 cm^{-1} ve 3000 cm^{-1} civarında gözlemlenen titreşim bandı alkil gruplarına bağlıdır (Mansur vd., 2008).

3314 cm^{-1} ve 3095 cm^{-1} civarındaki bölge, kitosandaki N-H ve O-H bağlarına karşılık gelir. 2916 cm^{-1} ve 2871 cm^{-1} civarındaki gerilmeler sırasıyla C-H simetrik ve asimetrik bağlara karşılık gelir. N-asetil gruplarının varlığı, 1632 cm^{-1} pik kitin molekülünden kalan C=O gerilmesinden kaynaklanır. 1338 cm^{-1} civarındaki pik, N-H gerilmesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Kitosan yaklaşık 1023 cm^{-1} civarında karakteristik pikler gösterir. 1078 cm^{-1} ve 1095 cm^{-1} civarındaki zirveler, C=O ve C=N esnemesini temsil eder (Kazancı Göğüş & Tüzüm Demir, 2023).

Gliserol FTIR spektrumu, 1433 cm^{-1} civarında C-H grubunun, filmlerin artan gliserol ve su içeriğini ve farklı bileşenler arasındaki etkileşim farklılıklarının genellikle 1000 cm^{-1} ve 1300 cm^{-1} bölgesindeki C-O titreşimlerini göstermektedir (Fundo vd., 2015).

Borik asit FTIR spektrumu, 1500 cm^{-1} civarında titreşimler gösterir. Borik asidin varlığı, O-H esnemesine bağlı olarak 3210 cm^{-1} civarında bantlar gösterebilir (Dornjak vd., 2022).

Borik asit, 1400 cm^{-1} ve 1190 cm^{-1} civarında iki büyük tepe noktası gösterir (Roy vd., 2010).

Tobramisin'in FTIR spektrumu, genellikle $1500\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki tepe noktaları N-H bağı titreşimlerini gösterir. Tobramisin için pik değeri, genellikle N-H bağı titreşimlerinden birinde oluşur (Z. Li vd., 2022).

Zeytin yaprağında bulunan oleuropein varlığı, genellikle 1690 cm^{-1} civarındaki C=C bağı titreşimlerini içerir. Zeytin yaprağı ekstraktı için pik değeri, genellikle C=C bağı titreşimlerinden birinde oluşur (Agatonovic-Kustrin vd., 2021).

3.8. SEM Analizi Sonuçları

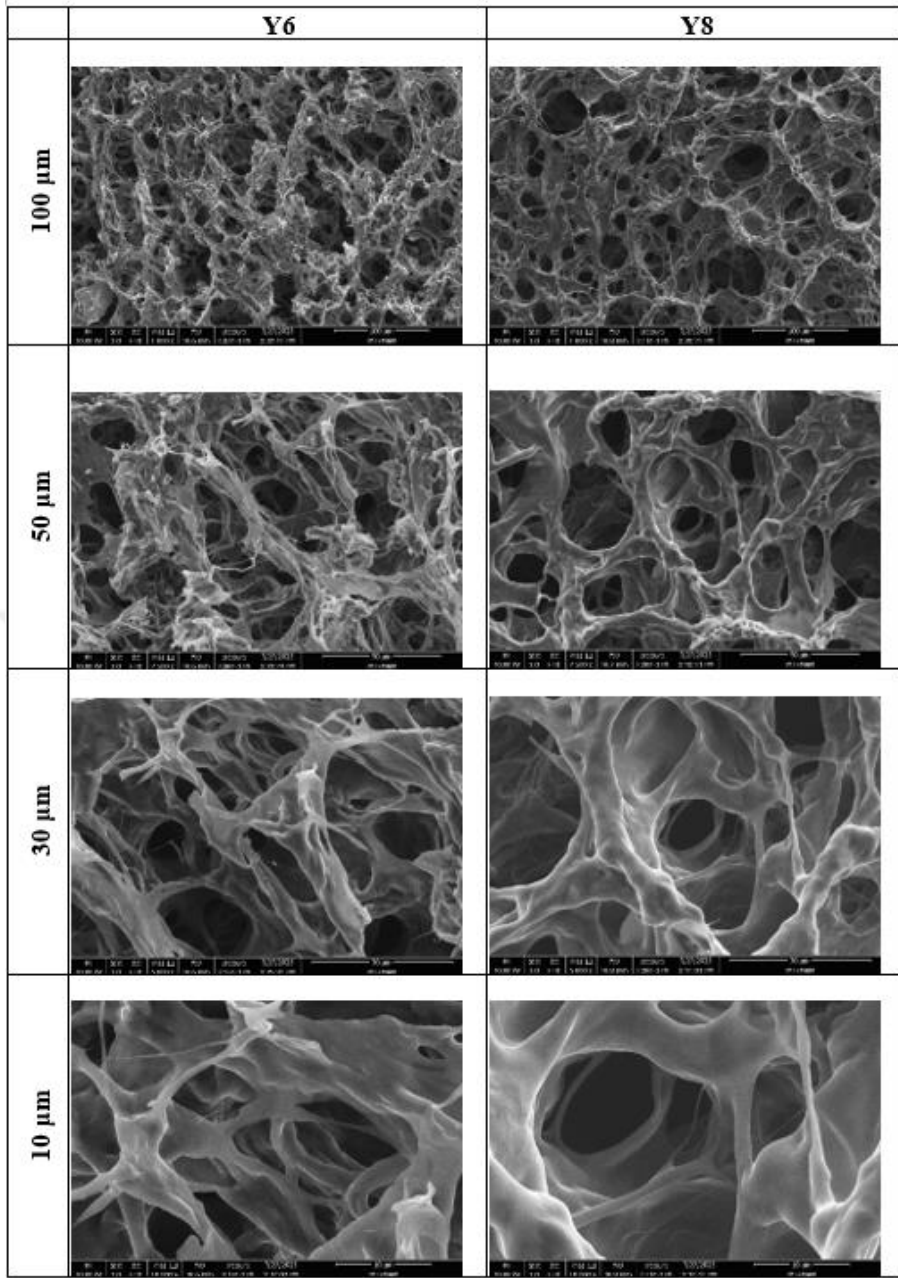
SEM analizi yapmak üzere Y2, Y4, Y6, Y8, Y10, Y12, Y14 ve Y16 numuneleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel numuneleri belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde kesilmiştir. Daha sonra numunelere bir çeşit dondurularak kurutma işlemi olan liyofilizasyon işlemi yapılmıştır. Liyofilize edilmiş hidrojel numuneleri Şekil 3. 24'de gösterilmektedir.



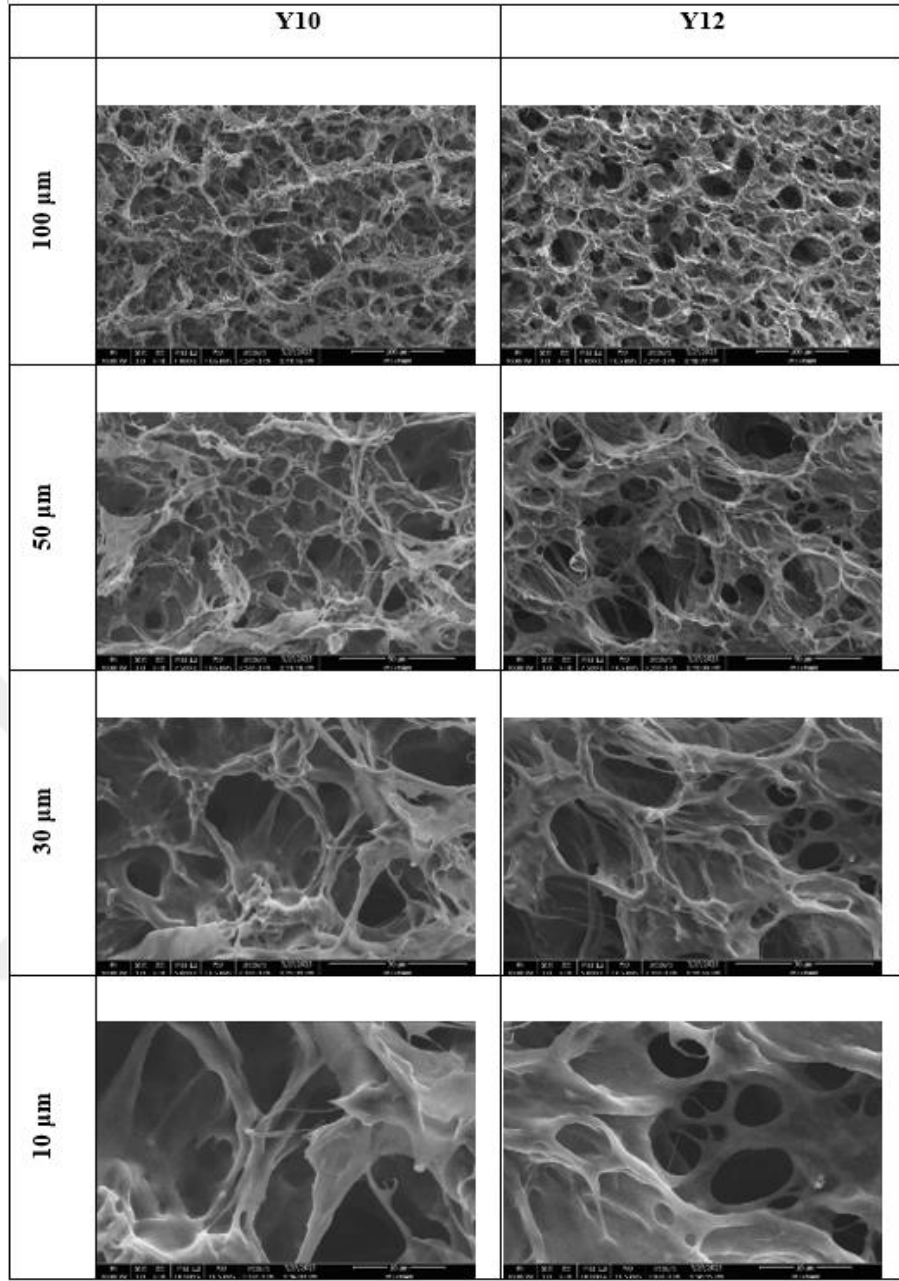
Şekil 3.24. Liyofilize edilmiş hidrojel numuneleri.

Daha sonra bu numuneler belirli büyüklükte yuvarlak olarak kesilmiş ve SEM görüntüleri incelenmiştir. Hidrojel numunelerinin farklı büyütme oranları kullanılarak taramalı elektron mikroskobunda yüzey morfolojisi ve gözenekliliği görüntülenmiştir.

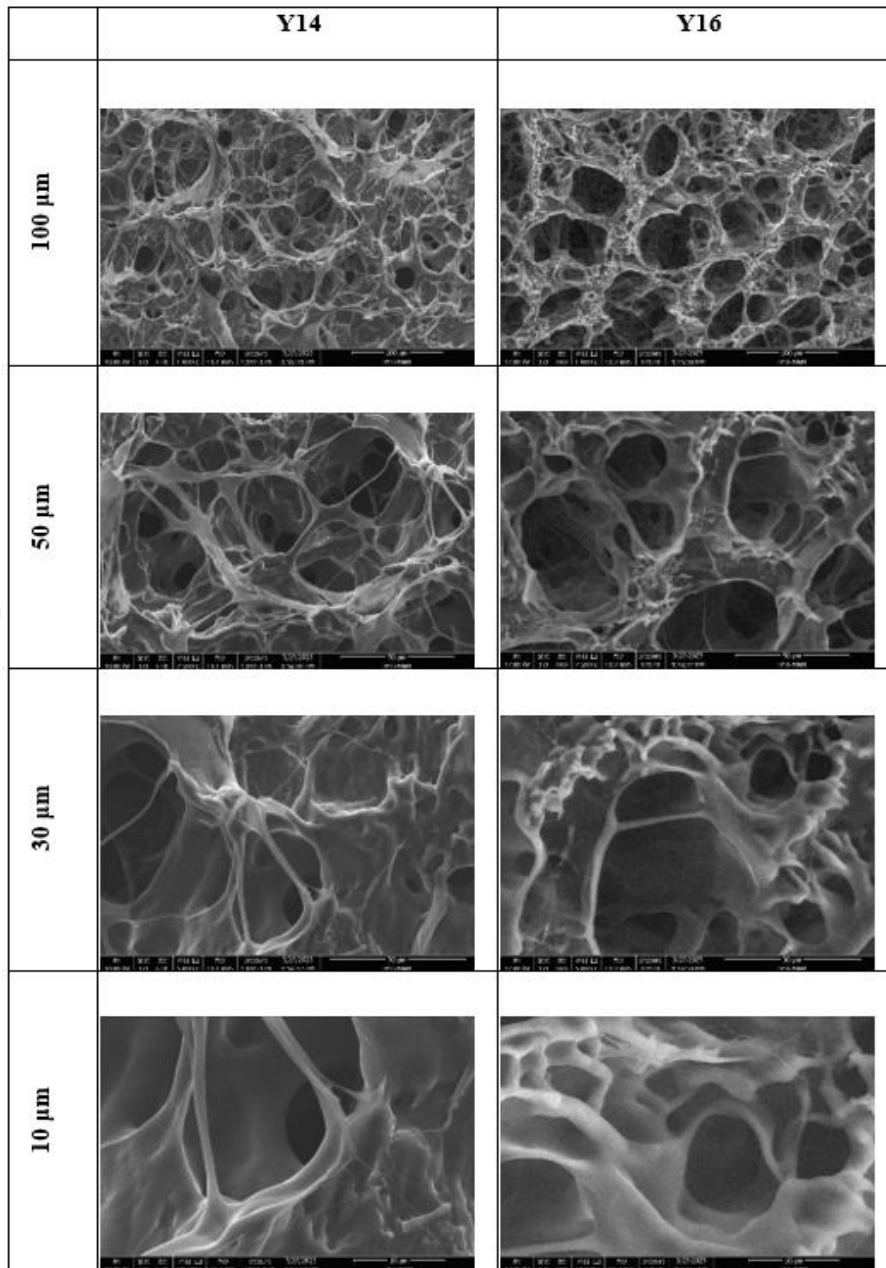
Şekil 3.25'te, Şekil 3.26'da, 3.27'de ve 3.28'de SEM analizi sonuçları gösterilmektedir. Şekiller incelendiğinde bütün hidrojel numunelerinin gözenekli yapılarının olduğu düşünülmektedir. Bu gözenekli yapıların şişmeyi olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir.



Şekil 3.26. Y6 ve Y8 numunelerinin SEM görüntüleri.



Şekil 3.27. Y10 ve Y12 numunelerinin SEM görüntüleri.



Şekil 3.28. Y14 ve Y16 numunelerinin SEM görüntüleri.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu tez çalışmasında yaraların tedavisinde kullanılması amacıyla hidrojel yara örtüsü malzemesi geliştirilmesi ve elde edilecek yara örtü malzemesinin kendi kendini iyileştirebilir özellikte olması hedeflenmiştir.
- Hidrojelleri hazırlamak için farklı malzemeler ve katkı malzemeleri kullanılmıştır. Eklenen katkı malzemelerinin geliştirilen hidrojel yara örtüsü malzemesine olan etkileri incelenmiştir. Hidrojel yara örtüsü malzemelerinde antibakteriyel test, şişme testi, su tutma testi, kendi kendini iyileştirme özelliği, ilaç salım özellikleri, temas açısı, FTIR ve SEM analiz sonuçları incelenmiştir.
- İlk olarak 16 farklı numune malzeme oranları ve katkı malzemeleri değiştirilerek üretilmiştir. Hazırlanan hidrojel yara örtü malzemelerine antibakteriyel test yapılmış ve kitosan yüzde oranının daha fazla kullanıldığı 8 farklı numunenin antibakteriyel özelliğinin diğer numunelere göre daha yüksek çıktığı gözlemlenmiştir. Hidrojel yara örtüsü malzemelerine yapılan diğer karakter testleri sadece seçilen numunelere yapılmıştır.
- Yapılan testlerin sonuçları incelendiğinde hidrojel yara örtüsü malzemesine eklenen borik asit ve zeytin yaprağı ekstraktının şişme ve su tutma özelliklerini olumsuz etkilemediği söylenebilir.
- Kendi kendini iyileştirme özellikleri incelenirken kullanılan çizik testinde üretilen bütün numunelerin üzerindeki çiziklerin kapandığı gözlemlenmiştir.
- Katkı malzemesi eklenen hidrojel numunelerinin ilaç salımını da olumsuz etkilemediği gözlemlenmiştir.
- Katkı malzemesi olarak kullanılan zeytin yaprağı ekstraktı ve borik asitin olumlu özellikleri ve yara iyileşmesine olan katkıları düşünüldüğünde yara örtüsü malzemesine yapılan katkıların faydalı olacağı öngörülmektedir.
- Bu çalışma için yapılan testler haricinde yapılacak olan in vivo çalışmaların da geliştirilen hidrojel yara örtüsü malzemelerinin özellikle de katkı malzemesi ve ilaç eklenerek elde edilmiş olan numunelerin kullanılabilirliği üzerinde yapılacak çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

- Elde edilen veriler incelendiğinde daha farklı oranlarda ekleme yapılarak zeytin yaprağı ekstraktı ve borik asitin hidrojel yara örtüsü malzemesi üzerindeki etkileri daha detaylı olarak incelenmesinin ve yine elde edilecek bütün hidrojel yara örtüsü malzemesi için yapılacak olan in vivo çalışmaların bundan sonraki çalışmalar için daha faydalı olacağı düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Agatonovic-Kustrin, S., Gegechkori, V., Petrovich, D. S., Ilinichna, K. T., & Morton, D. W. (2021). Hptlc and ftir fingerprinting of olive leaves extracts and atr-ftir characterisation of major flavonoids and polyphenolics. *Molecules*, 26(22), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules26226892>
- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>
- Ahtzaz, S., Sher Waris, T., Shahzadi, L., Anwar Chaudhry, A., Ur Rehman, I., & Yar, M. (2020). Boron for tissue regeneration-it's loading into chitosan/collagen hydrogels and testing on chorioallantoic membrane to study the effect on angiogenesis. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 69(8), 525–534. <https://doi.org/10.1080/00914037.2019.1581202>
- Aissaoui, Y., Boukhari, Y., & Mahi, M. A. (2022). The Anti-inflammatory Effect of Polyphenolics Olive Leaf Extracts *Olea europaea* L. *Phytotherapie*, 20(1), 17–22. <https://doi.org/10.3166/phyto-2021-0251>
- Ajrin, M., & Anjum, F. (2022). Proniosome: A Promising Approach for Vesicular Drug Delivery. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(4), 462–475. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.53533>
- Al-Anaaz, M. T., Helal, M. M., Azawiand, N. A., & Al-Taee, S. K. (2022). Study the Effect of Innovative Advance Method for Accelerating Wound Healing in Male Rabbit Model. *Veterinary Practitioner*, 23(1), 219–224.
- Alcântara, M. T. S., Lincopan, N., Santos, P. M., Ramirez, P. A., Brant, A. J. C., Riella, H. G., & Lugão, A. B. (2020). Simultaneous hydrogel crosslinking and silver nanoparticle formation by using ionizing radiation to obtain antimicrobial hydrogels. *Içinde Radiation Physics and Chemistry* (C. 169). <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.108777>
- Ali, F., Khan, I., Chen, J., Akhtar, K., Bakhsh, E. M., & Khan, S. B. (2022). E'S Applications. *Reports of Patent, Design and Trade Mark Cases*, 100(14), 231–254. <https://doi.org/10.1093/rpc/1983rpc231>
- Alvandi, H., Jaymand, M., Eskandari, M., Aghaz, F., Hosseinzadeh, L., Heydari, M., & Arkan, E. (2022). A sandwich electrospun nanofibers/Tragacanth hydrogel composite containing Aloe vera extract and silver sulfadiazine as a wound dressing. *Polymer Bulletin*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00289-022-04603-6>
- Balamurugan, S. D., Murali, M., Venkatesan, A., & Nagasamy Venkatesh, D. (2020). Hydrogel systems: Their classification, preparation and biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 180–187. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.036>

- Bashir, S., Hina, M., Iqbal, J., Rajpar, A. H., Mujtaba, M. A., Alghamdi, N. A., Wageh, S., Ramesh, K., & Ramesh, S. (2020). Fundamental Concepts of Hydrogels : Synthesis ., *Polymers*, 12(2702), 1–60.
- Beleño Acosta, B., Advincula, R. C., & Grande-Tovar, C. D. (2023). Chitosan-Based Scaffolds for the Treatment of Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Molecules*, 28(4), 1–32. <https://doi.org/10.3390/molecules28041920>
- Broussard, K. C., & Powers, J. G. (2013). Wound dressings: Selecting the most appropriate type. *American Journal of Clinical Dermatology*, 14(6), 449–459. <https://doi.org/10.1007/s40257-013-0046-4>
- Cadamuro, F., Ardenti, V., & Nicotra, F. (2023). Alginate – Gelatin Self-Healing Hydrogel Produced via Static – Dynamic Crosslinking. *molecules*, 28(2851), 1–14.
- Caló, E., & Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. İçinde *European Polymer Journal* (C. 65, ss. 252–267). <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>
- Canatar, İ., Zenger, O., Özdaş, S., & Baydemir Peşint, G. (2023). Pterostilbene loaded poly(vinyl alcohol)-gelatin cryogels as potential bioactive wound dressing material. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, January, 1–12. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.35230>
- Cao, H., Duan, L., Zhang, Y., Cao, J., & Zhang, K. (2021). Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1–31. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00830-x>
- Chandrababha, M. N., Krishna, R. H., Samrat, K., Pradeepa, K., Patil, N. C., & Sasikumar, M. (2022). Biogenic Collagen-Nano ZnO Composite Membrane as Potential Wound Dressing Material: Structural Characterization, Antibacterial Studies and In Vivo Wound Healing Studies. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 32(9), 3429–3444. <https://doi.org/10.1007/s10904-022-02351-8>
- Chelu, M., Musuc, A. M., Aricov, L., Ozon, E. A., Iosageanu, A., Stefan, L. M., Prelipcean, A., Popa, M., & Moreno, J. C. (2023). Antibacterial Aloe vera based biocompatible hydrogel for use in dermatological applications. 1–14.
- Chiangnoon, R., Karawak, P., Eamsiri, J., Thamrongsiripak, N., Uttayarat, P., Angkhasirisap, W., & Ampawong, S. (2022). Preparation of biocompatible PVA hydrogels as wound dressings by gamma irradiation. *BMEiCON 2022 - 14th Biomedical Engineering International Conference*, 2(Di), 18–21. <https://doi.org/10.1109/BMEiCON56653.2022.10012079>
- Chircov, C., Bejenaru, I. T., Nicoară, A. I., Bîrcă, A. C., Oprea, O. C., & Tihăuan, B. (2022). Chitosan-Dextran-Glycerol Hydrogels Loaded with Iron Oxide Nanoparticles for Wound Dressing Applications. *Pharmaceutics*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122620>

- Contardi, M., Summa, M., Picone, P., Brancato, O. R., Di Carlo, M., Bertorelli, R., & Athanassiou, A. (2022). Evaluation of a Multifunctional Polyvinylpyrrolidone/Hyaluronic Acid-Based Bilayer Film Patch with Anti-Inflammatory Properties as an Enhancer of the Wound Healing Process. *Pharmaceutics*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030483>
- Da Costa, A. G., Mehl, A. A., Stadnik, A. M. W., & De Faria, R. A. (2018). Development of Software for Obtaining Image Attributes for Evaluation of the Wound Healing Process. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS* (C. 2018-July). <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512439>
- de Campos, B. A., da Silva, N. C. B., Moda, L. S., Vidinha, P., & Maia-Obi, L. P. (2023). pH-Sensitive Degradable Oxalic Acid Crosslinked Hyperbranched Polyglycerol Hydrogel for Controlled Drug Release. *Polymers*, 15(7), 1–14. <https://doi.org/10.3390/polym15071795>
- Dhivya, S., Padma, V. V., & Santhini, E. (2015). Wound dressings - A review. *BioMedicine (Netherlands)*, 5(4), 24–28. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>
- Dispenza, C., Giacomazza, D., & Jonsson, M. (2021). Micro-to nanoscale bio-hybrid hydrogels engineered by ionizing radiation. *Biomolecules*, 11(1), 1–19. <https://doi.org/10.3390/biom11010047>
- Dornjak, L., Ostojić, K., Klaser, T., Urlić, I., & Rogina, A. (2022). Boric Acid Modified Chitosan Scaffolds Chemically Crosslinked by Genipin. *Kemija u industriji*, 71(11–12), 691–699. <https://doi.org/10.15255/kui.2022.018>
- Dumitriu, T., Dumitriu, R. P., & Manta, V. I. (2019). Automated hydrogel porosity analysis based on scanning electron microscopy image processing. *2019 7th E-Health and Bioengineering Conference, EHB 2019*, 6–9. <https://doi.org/10.1109/EHB47216.2019.8970008>
- Duquette, D., & Dumont, M. J. (2019). Comparative studies of chemical crosslinking reactions and applications of bio-based hydrogels. *Polymer Bulletin*, 76(5), 2683–2710. <https://doi.org/10.1007/s00289-018-2516-6>
- Elangwe, C. N., Morozkina, S. N., Olekhovich, R. O., Krasichkov, A., Polyakova, V. O., & Uspenskaya, M. V. (2022). A Review on Chitosan and Cellulose Hydrogels for Wound Dressings. *Polymers*, 14(23), 1–17. <https://doi.org/10.3390/polym14235163>
- Elangwe, C. N., Morozkina, S. N., Olekhovich, R. O., Polyakova, V. O., Krasichkov, A., Yablonskiy, P. K., & Uspenskaya, M. V. (2023). Pullulan-Based Hydrogels in Wound Healing and Skin Tissue Engineering Applications: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5). <https://doi.org/10.3390/ijms24054962>
- Esfahani, N. P., Koupaei, N., & Bahreini, H. (2023). Fabrication and characterization of a novel hydrogel network composed of polyvinyl alcohol/polyvinylpyrrolidone/nano-rGO as wound dressing application. *Journal of Polymer Research*, 30(2). <https://doi.org/10.1007/s10965-022-03434-3>

- Fan, P., Zeng, Y., Zaldivar-silva, D., Agüero, L., & Wang, S. (2023). Chitosan-Based Hemostatic Hydrogels: The Concept, Mechanism, Application, and Prospects. *Molecules*, 28(1473), 1–23.
- Fathi, M., Ahmadi, N., Forouhar, A., & Hamzeh Atani, S. (2022). Natural Hydrogels, the Interesting Carriers for Herbal Extracts. *Food Reviews International*, 38(S1), 713–737. <https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1885436>
- Fundo, J. F., Galvis-Sanchez, A. C., Delgadillo, I., Silva, C. L. M., & Quintas, M. A. C. (2015). The Effect of Polymer/ Plasticiser Ratio in Film Forming Solutions on the Properties of Chitosan Films. *Food Biophysics*, 10(3), 324–333. <https://doi.org/10.1007/s11483-015-9394-3>
- Garcia, L. V., Silva, D., Costa, M. M., Armés, H., Salema-Oom, M., Saramago, B., & Serro, A. P. (2023). Antiseptic-Loaded Casein Hydrogels for Wound Dressings. *Pharmaceutics*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020334>
- Geitner, R., Legesse, F.-B., Kuhl, N., Bocklitz, T. W., Zechel, S., Virtz, J., Hager, M., Schubert, U. S., Dietzek, B., Schmitt, M., & Popp, J. (2021). Do You Get What You See? Understanding Molecular Self-Healing. *Chemistry A European Journal*, 2(1), 1–5.
- Han, W., Zhang, L., Yu, L. jia, & Wang, J. qiang. (2021). Effect of Local Delivery of Vancomycin and Tobramycin on Bone Regeneration. *Orthopaedic Surgery*, 13(5), 1654–1661. <https://doi.org/10.1111/os.13020>
- Harrison, I. P., & Spada, F. (2018). Hydrogels for atopic dermatitis and wound management: A superior drug delivery vehicle. *Pharmaceutics*, 10(2), 1–13. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020071>
- Ho, T. C., Chang, C. C., Chan, H. P., Chung, T. W., Shu, C. W., Chuang, K. P., Duh, T. H., Yang, M. H., & Tyan, Y. C. (2022). Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules*, 27(9), 1–30. <https://doi.org/10.3390/molecules27092902>
- Huang, C., Yuan, W., Chen, J., Wu, L. P., & You, T. (2023). Construction of Smart Biomaterials for Promoting Diabetic Wound Healing. *Molecules*, 28(3), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules28031110>
- Hussain, S., Kaur, G., & Pamma, P. (2021). Overview of Controlled Drug Delivery System. *Advances in Bioresearch*, 12(3), 248–255. <https://doi.org/10.15515/abr.0976-4585.12.3.248255>
- İnce, G. (2022). In vitro Activity of Boric Acid against Biofilm Formation and Biofilm Viability in Medically Important Microorganisms. *Erciyes Medical Journal*, 45(September 2021), 41–46. <https://doi.org/10.14744/etd.2022.78910>
- İsmail, O., & Gökçe Kocabay, Ö. (2021). Absorption and adsorption studies of polyacrylamide/sodium alginate hydrogels. *Colloid and Polymer Science*, 299(5), 783–796. <https://doi.org/10.1007/s00396-020-04796-0>
- Isopencu, G., Deleanu, I., Busuioc, C., Oprea, O., Surdu, V. A., Bacalum, M., Stoica, R., & Stoica-Guzun, A. (2023). Bacterial Cellulose—Carboxymethylcellulose Composite Loaded with Turmeric Extract for Antimicrobial Wound Dressing Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms24021719>

- Jaferník, K., Ładniak, A., Blicharska, E., Czarnek, K., Ekiert, H., Wiącek, A. E., & Szopa, A. (2023). Chitosan-Based Nanoparticles as Effective Drug Delivery Systems—A review. *Molecules*, 28(4), 1–18. <https://doi.org/10.3390/molecules28041963>
- Jin, S. G. (2022). Production and Application of Biomaterials Based on Polyvinyl alcohol (PVA) as Wound Dressing. *Chemistry - An Asian Journal*, 17(21), 1–13. <https://doi.org/10.1002/asia.202200595>
- Kaith, B. S., Singh, A., Sharma, A. K., & Sud, D. (2021). Hydrogels: Synthesis, Classification, Properties and Potential Applications—A Brief Review. *Journal of Polymers and the Environment*, 29(12), 3827–3841. <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02184-5>
- Kamala, F. Z., Budhijanto, W., Purnomo, E., & Nugraheni, P. S. (2022). Optimization Concentration of Irgacure® 2959 as Photo-initiator on Chitosan-Kappa-Carrageenan Based Hydrogel for Tissue Sealant. *International Journal of Technology*, 13(8), 1715–1725. <https://doi.org/10.14716/ijtech.v13i8.6166>
- Kasai, R. D., Radhika, D., Archana, S., Shanavaz, H., Koutavarapu, R., Lee, D. Y., & Shim, J. (2022). A review on hydrogels classification and recent developments in biomedical applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 0(0), 1–11. <https://doi.org/10.1080/00914037.2022.2075872>
- Kazancı Göğüş, D. Ö., & Tüzüm Demir, A. P. (2023). Statistical evaluation of biocompatibility and biodegradability of chitosan/gelatin hydrogels for wound-dressing applications. *İçinde Polymer Bulletin* (Sayı 0123456789). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00289-023-04776-8>
- Khan, Z., Abourehab, M. A. S., Parveen, N., Kohli, K., & Kesharwani, P. (2023). Recent advances in microbeads-based drug delivery system for achieving controlled drug release. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 34(4), 541–564. <https://doi.org/10.1080/09205063.2022.2127237>
- Kudłacik-Kramarczyk, S., Drabczyk, A., Głąb, M., Gajda, P., Jaromin, A., Czopek, A., Zagórska, A., & Tylińczak, B. (2021). Synthesis and physicochemical evaluation of bees' chitosan-based hydrogels modified with yellow tea extract. *Materials*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/ma14123379>
- Kudłacik-Kramarczyk, S., Głąb, M., Drabczyk, A., Kordyka, A., Godzierz, M., Wróbel, P. S., Krzan, M., Uthayakumar, M., Kędzierska, M., & Tylińczak, B. (2021). Physicochemical characteristics of chitosan-based hydrogels containing albumin particles and aloe vera juice as transdermal systems functionalized in the viewpoint of potential biomedical applications. *Materials*, 14(19), 1–27. <https://doi.org/10.3390/ma14195832>
- Kulka, K., & Sionkowska, A. (2023). Chitosan Based Materials in Cosmetic Applications: A Review. *Molecules*, 28(4), 1–21. <https://doi.org/10.3390/molecules28041817>
- Kus, K. J. B., & Ruiz, E. S. (2020). Wound Dressings – A Practical Review. *Current Dermatology Reports*, 9(4), 298–308. <https://doi.org/10.1007/s13671-020-00319-w>

- Leite, C. dos S., Bonafé, G. A., Pires, O. C., Santos, T. W. dos, Pereira, G. P., Pereira, J. A., Rocha, T., Martinez, C. A. R., Ortega, M. M., & Ribeiro, M. L. (2023). Dipotassium Glycyrrhizinate Improves Skin Wound Healing by Modulating Inflammatory Process. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms24043839>
- Li, R., Panxianzhi, N., Ye, S., Yuan, T., Fan, Y., & Zhang, X. D. (2022). A simple, safe and easily accessible polyvinyl alcohol hydrogel for wound cleaning. *Journal of Biomaterials Applications*, 36(10), 1737–1747. <https://doi.org/10.1177/08853282211058944>
- Li, Z., Mei, S., Dong, Y., She, F., Li, C., Li, Y., & Kong, L. (2022). Oxidized Chitosan-Tobramycin (OCS-TOB) Submicro-Fibers for Biomedical Applications. *pharmaceutics*, 14(1197), 1–13.
- Liang, L., Liu, T., Ouyang, Q., Li, S., & Li, C. (2022). Solid phase synthesis of oxidized sodium alginate-tobramycin conjugate and its application for infected wound healing. *Carbohydrate Polymers*, 295(June), 119843. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119843>
- Lin, Z., Fan, D., Li, G., He, L., Qin, X., Zhao, B., Wang, Q., & Liang, W. (2022). Antibacterial, Adhesive, and Conductive Hydrogel for Diabetic Wound Healing. *Macromolecular Bioscience*, 2200349, 1–10. <https://doi.org/10.1002/mabi.202200349>
- Liu, L., Pan, G., Wang, L., Ren, X., Zhang, X., & Wu, G. (2018). Hybrid Hydrogels Toughened by Chemical Covalent Bonding and Physical Electrostatic Interactions. *Chemical Research in Chinese Universities*, 34(3), 500–505. <https://doi.org/10.1007/s40242-018-7375-z>
- Liu, Y., McKeever, L. C., & Malik, N. S. A. (2017). Assessment of the antimicrobial activity of olive leaf extract against foodborne bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 8(FEB), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00113>
- Lotfinia, F., Norouzi, M. R., Ghasemi-Mobarakeh, L., & Naeimirad, M. (2023). Anthocyanin/Honey-Incorporated Alginate Hydrogel as a Bio-Based pH-Responsive/Antibacterial/Antioxidant Wound Dressing. *Journal of Functional Biomaterials*, 14(72), 1–13. <https://doi.org/10.3390/jfb14020072>
- Maitra, J., & Shukla, V. K. (2014). Cross-linking in Hydrogels - A Review. *American Journal of Polymer Science*, 4(2), 25–31. <https://doi.org/10.5923/j.ajps.20140402.01>
- Mandal, A., Clegg, J. R., Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2020). Hydrogels in the clinic. *Bioengineering and Translational Medicine*, 5(2), 1–12. <https://doi.org/10.1002/btm2.10158>
- Mansur, H. S., Sadahira, C. M., Souza, A. N., & Mansur, A. A. P. (2008). FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde. *Materials Science and Engineering C*, 28(4), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2007.10.088>

- Miao, C., Li, P., Yu, J., Xu, X., Zhang, F., & Tong, G. (2023). Dual Network Hydrogel with High Mechanical Properties, Electrical Conductivity, Water Retention and Frost Resistance, Suitable for Wearable Strain Sensors. *Gels*, 9(3), 224. <https://doi.org/10.3390/gels9030224>
- Morales-González, M., Díaz, L. E., Dominguez-Paz, C., & Valero, M. F. (2022). Insights into the Design of Polyurethane Dressings Suitable for the Stages of Skin Wound-Healing: A Systematic Review. *Polymers*, 14(15), 1–24. <https://doi.org/10.3390/polym14152990>
- Mostafavi Esfahani, M., Koupaei, N., & Hassanzadeh-Tabrizi, S. A. (2023). Synthesis and characterization of polyvinyl alcohol/dextran/Zataria wound dressing with superior antibacterial and antioxidant properties. *Journal of Vinyl and Additive Technology*, 29(February), 380–394. <https://doi.org/10.1002/vnl.21992>
- Nguyen, H. T. T., Do, N. H. N., Lac, H. D., Nguyen, P. L. N., & Le, P. K. (2022). Synthesis, properties, and applications of chitosan hydrogels as anti-inflammatory drug delivery system. *Journal of Porous Materials*, 30(2), 655–670. <https://doi.org/10.1007/s10934-022-01371-6>
- Nike, D. U., Katas, H., Mohd, N. F., Hiraoka, Y., Tabata, Y., Idrus, R. B. H., & Fauzi, M. B. (2021). Characterisation of rapid in situ forming gelipin hydrogel for future use in irregular deep cutaneous wound healing. *Polymers*, 13(18), 1–17. <https://doi.org/10.3390/polym13183152>
- Obagi, Z., Damiani, G., Grada, A., & Falanga, V. (2019). Principles of wound dressings: A review. *Surgical Technology International*, 35(September), 1–8.
- Özen, N., Özbaş, Z., İzbudak, B., Emik, S., Özkahraman, B., & Bal-Öztürk, A. (2022). Boric acid-impregnated silk fibroin/gelatin/hyaluronic acid-based films for improving the wound healing process. *Journal of Applied Polymer Science*, 139(9), 1–9. <https://doi.org/10.1002/app.51715>
- Öztürk, A. B., Torkay, G., İdil, N., & Özkahraman, B. (2023). Gellan gum / guar gum films incorporated with honey as potential wound dressings. *Polymer Bulletin*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00289-023-04763-z>
- Pakulska, M. M., Vulic, K., Tam, R. Y., & Shoichet, M. S. (2015). Hybrid Crosslinked Methylcellulose Hydrogel: A Predictable and Tunable Platform for Local Drug Delivery. *Advanced Materials*, 27(34), 5002–5008. <https://doi.org/10.1002/adma.201502767>
- Pal, R. (2018). Boric acid in organic synthesis: Scope and recent developments. *Arkivoc*, 2018(1), 343–371. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.462>
- Parwani, L., Bhatnagar, M., Bhatnagar, A., Sharma, V., & Sharma, V. (2016). Evaluation of Moringa oleifera seed biopolymer-PVA composite hydrogel in wound healing dressing. *Iranian Polymer Journal (English Edition)*, 25(11), 919–931. <https://doi.org/10.1007/s13726-016-0479-8>
- Pennisi, R., Ben Amor, I., Gargouri, B., Attia, H., Zaabi, R., Chira, A. Ben, Saoudi, M., Piperno, A., Trischitta, P., Tamburello, M. P., & Sciortino, M. T. (2023). Analysis of Antioxidant and Antiviral Effects of Olive (*Olea europaea* L.) Leaf Extracts and Pure Compound Using Cancer Cell Model. *Biomolecules*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/biom13020238>

- Phan, H. N., Bui, H. M., Vu, N. K., & Trinh, H. T. K. (2023). Fabrication of fabric-like Bacterial Cellulose/Collagen membranes by applying textile padding method for wound dressing applications. *Cellulose*, 30(4), 2289–2321. <https://doi.org/10.1007/s10570-022-05003-9>
- Qureshi, M. A. ur R., Arshad, N., Rasool, A., Islam, A., Rizwan, M., Haseeb, M., Rasheed, T., & Bilal, M. (2022). Chitosan and Carrageenan-Based Biocompatible Hydrogel Platforms for Cosmeceutical, Drug Delivery, and Biomedical Applications. *Starch/Staerke*, 2200052, 1–16. <https://doi.org/10.1002/star.202200052>
- Rajaram, S., Dharmalingam, S. R., Natarajan, V., Ravi, K., & Shanmugam, N. (2022). An Extensive Review on Hydrogels in Pharmaceutical Drug Delivery Applications. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 12(2), 102–112. <https://doi.org/10.5530/ijpi.2022.2.20>
- Ramazanzadeh, N., & Mahmoodi, N. O. (2022). Drug delivery system for controlled release of empagliflozin from alginate-chitosan nanocarrier system. *Turkish Journal of Chemistry*, 46(3), 805–813. <https://doi.org/10.55730/1300-0527.3370>
- Rammal, H., Ghavaminejad, A., Erdem, A., Mbeleck, R., Nematollahi, M., Emir Diltemiz, S., Alem, H., Darabi, M. A., Ertas, Y. N., Caterson, E. J., & Ashammakhi, N. (2021). Advances in biomedical applications of self-healing hydrogels. *Materials Chemistry Frontiers*, 5(12), 4368–4400. <https://doi.org/10.1039/d0qm01099e>
- Reverte, A., Aparicio, A., Cisterna, B. A., Reverte, J., Luis, L., Ibarra, E., Segura González, E. A., Molino, J., & Reginensi, D. (2022). Advancements in the Use of Hydrogels for Regenerative Medicine: Properties and Biomedical Applications. *International Journal of Biomaterials*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3606765>
- Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R., & Ramakrishna, S. (2019). Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(27), 1–12. <https://doi.org/10.1002/app.47738>
- Rezvani Ghomi, E., Niazi, M., & Ramakrishna, S. (2023). The evolution of wound dressings: From traditional to smart dressings. *Polymers for Advanced Technologies*, 34(2), 520–530. <https://doi.org/10.1002/pat.5929>
- Rosalia, M., Chiesa, E., Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Conti, B., & Pisani, S. (2022). Tobramycin Nanoantibiotics and Their Advantages: A Minireview. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms232214080>
- Roy, N., Saha, N., Kitano, T., & Saha, P. (2010). Development and characterization of novel medicated hydrogels for wound dressing. *Soft Materials*, 8(2), 130–148. <https://doi.org/10.1080/15394451003756282>
- Saini, K. (2017). Preparation method, Properties and Crosslinking of hydrogel: a review. *PharmaTutor*, 5(1), 27–36. <https://pdfs.semanticscholar.org/8c25/0cb721f24e619a65b959e102fc04fc97a6cc.pdf>

- Saraiva, M. M., Campelo, M. da S., Câmara Neto, J. F., Lima, A. B. N., Silva, G. de A., Dias, A. T. de F. F., Ricardo, N. M. P. S., Kaplan, D. L., & Ribeiro, M. E. N. P. (2023). Alginate/polyvinyl alcohol films for wound healing: Advantages and challenges. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 111(1), 220–233. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.35146>
- Satani, H., Kuwata, M., Ishii, H., Inoue, T., & Shimizu, A. (2021). Preparation of SEM hydrogel samples using a high pressure water freeze fracture method. *High Pressure Research*, 41(1), 97–108. <https://doi.org/10.1080/08957959.2020.1863399>
- Shao, M., Shi, Z., Zhang, X., Zhai, B., & Sun, J. (2023). Synthesis and Properties of Biodegradable Hydrogel Based on Polysaccharide Wound Dressing. *Materials*, 16(4). <https://doi.org/10.3390/ma16041358>
- Su, J., Li, J., Liang, J., Zhang, K., & Li, J. (2021). Hydrogel preparation methods and biomaterials for wound dressing. *Life*, 11(10), 1–23. <https://doi.org/10.3390/life11101016>
- Tu, L., Fan, Y., Deng, Y., Hu, L., Sun, H., Zheng, B., Lu, D., Guo, C., & Zhou, L. (2023). Production and Anti-Inflammatory Performance of PVA Hydrogels Loaded with Curcumin Encapsulated in Octenyl Succinic Anhydride Modified Schizophyllan as Wound Dressings. *Molecules*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28031321>
- Türkez, H., Yıldırım, Ö. Ç., Öner, S., Kadı, A., Mete, A., Arslan, M. E., Şahin, İ. O., Yapça, Ö. E., & Mardinoğlu, A. (2023). Lipoic Acid Conjugated Boron Hybrids Enhance Wound Healing and Antimicrobial Processes. *Pharmaceutics*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010149>
- Varaprasad, K., Raghavendra, G. M., Jayaramudu, T., Yallapu, M. M., & Sadiku, R. (2017). A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. İçinde *Materials Science and Engineering C* (C. 79, ss. 958–971). <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.096>
- Vesvoranan, O., Liu, B. S., Zheng, Y., Wagner, W. L., Sutlive, J., Chen, Z., Khalil, H. A., Ackermann, M., & Mentzer, S. J. (2023). Active Loading of Pectin Hydrogels for Targeted Drug Delivery. *Polymers*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/polym15010092>
- Vieira, S., Ancelmo, A., Mansur, P., Carvalho, I. C., Carvalho, S. M., & Mansur, H. S. (2023). Dressing and Skin Tissue Engineering Applications. *Gels*, 9(166), 1–33.
- Vowden, K., & Vowden, P. (2017). Wound dressings: principles and practice. *Surgery (United Kingdom)*, 35(9), 489–494. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.005>
- Wang, B. X., Xu, W., Yang, Z., Wu, Y., & Pi, F. (2022). An Overview on Recent Progress of the Hydrogels: From Material Resources, Properties, to Functional Applications. *Macromolecular Rapid Communications*, 43(6), 1–22. <https://doi.org/10.1002/marc.202100785>
- Xu, Z. (2021). Applications of Hydrogels in Biomedicine. 2021 3rd International Academic Exchange Conference on Science and Technology Innovation, IAECST 2021, 1151–1155. <https://doi.org/10.1109/IAECST54258.2021.9695922>

- Yadav, S., & Madan, J. (2020). Hydrogels: A review. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 11(6), 6711–6717.
- Yang, J., Rao, L., Wang, Y., Zhao, Y., Liu, D., Wang, Z., Fu, L., Wang, Y., Yang, X., Li, Y., & Liu, Y. (2022). Recent Advances in Smart Hydrogels Prepared by Ionizing Radiation Technology for Biomedical Applications. *Polymers*, 14(20). <https://doi.org/10.3390/polym14204377>
- Ye, Z., Lu, H., Chai, G., Wu, C., Chen, J., & Lv, L. (2023). Glycerol-modified poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) self-healing hydrogel for artificial cartilage. *Polymer International*, 72(1), 27–38. <https://doi.org/10.1002/pi.6444>
- Yi, Y., Huang, T., Xu, Y., Mei, J., Zhang, Y., Wang, X., Chen, J., & Ying, G. (2022). Preparation and properties of N-glycosylated chitosan/polyvinyl alcohol hydrogels for use in wound dressings. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*, 20. <https://doi.org/10.1177/22808000221101809>
- Yu, J. Y., Moon, S. E., Kim, J. H., & Kang, S. M. (2023). Ultrasensitive and Highly Stretchable Multiple-Crosslinked Ionic Hydrogel Sensors with Long-Term Stability. *Nano-Micro Letters*, 15(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s40820-023-01015-7>
- Yu, R., Zhang, H., & Guo, B. (2022). Conductive Biomaterials as Bioactive Wound Dressing for Wound Healing and Skin Tissue Engineering. İçinde *Nano-Micro Letters* (C. 14, Sayı 1). <https://doi.org/10.1007/s40820-021-00751-y>
- Yuk, H., Lu, B., & Zhao, X. (2019). Hydrogel bioelectronics. *Chemical Society Reviews*, 48(6), 1642–1667. <https://doi.org/10.1039/c8cs00595h>
- Yusuf, Z. S., Uysal, T. K., Simsek, E., Nocentini, A., Osman, S. M., Supuran, C. T., & Özensoy Güler, Ö. (2022). The inhibitory effect of boric acid on hypoxia-regulated tumour-associated carbonic anhydrase IX. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37(1), 1340–1345. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2072837>
- Zhou, Z., Zhang, Q., & Wang, Y. (2022). Preparation and characterization of antibacterial and anti-inflammatory hyaluronic acid-chitosan-dexamethasone hydrogels for peri-implantitis repair. *Journal of Biomaterials Applications*, 36(7), 1141–1150. <https://doi.org/10.1177/08853282211047939>
- Zoghi, N., Fouani, M. H., Bagheri, H., Nikkhah, M., & Asadi, N. (2021). Characterization of minocycline loaded chitosan/polyethylene glycol/glycerol blend films as antibacterial wound dressings. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(32), 1–13. <https://doi.org/10.1002/app.50781>

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Ahmet KAŞAĞICI

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2017, Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
- **Lisans** : 2017, Anadolu Üniversitesi, İşletme Fakültesi, İşletme Bölümü
- **Yüksek Lisans** : Devam Ediyor, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2020 yılından beri Milli Eğitim Bakanlığı'nda öğretmen olarak çalışmaktadır.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Kaşagıcı A., Kaşagıcı B., Türk S. ve Özacar M. (2023, 4-6, Şubat). Development Of Hydrogel Wound Dressing With Self-Healable Feature. *VIII. International "Başkent" Congress On Physical, Engineering, And Applied Sciences Proceedings Book*, Ankara, Turkey.