



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

BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KERATİN/ KANTARON BAZLI KARBOKSİMETİL SELÜLOZ MİKRO
BONCUKLARI ÜZERİNE İMMOBİLİZE EDİLMİŞ GÜMÜŞ
NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU,
SİTOTOKSİSİTESİ VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Eda TURNA

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKMAK

İKİNCİ DANIŞMAN

Doç. Dr. Nuray YILMAZ BARAN

AKSARAY, 2024

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 222330406 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Eda TURNA tarafından hazırlanan **“KERATİN/ KANTARON BAZLI KARBOKSİMETİL SELÜLOZ MİKRO BONCUKLARI ÜZERİNE İMMOBİLİZE EDİLMİŞ GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, SİTOTOKSİSİTESİ VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI”** adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKMAK

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Prof. Dr. Gökhan ZENGİN

Selçuk Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe KARADUMAN YEŞİLDAL

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Tez Savunma Tarihi:12/06/2024

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinalliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Eda TURNA

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca araştırmacı olma yolundaki ilk adımlarımı atmama olanak sağlayan, kıymetli bilgileri, tecrübesi, güler yüzü ve pozitif yaklaşımıyla yoluma ışık tutan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emel Çakmak'a en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum. Yüksek lisans tezimin deney ve analiz sürecinde ilgisini esirgemedi, bilgisi, güler yüzü ve sabır dolu desteğiyle her zaman yanımda olan ikinci danışman hocam Doç. Dr. Nuray Yılmaz Baran'a da teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisansa başlamanın konusunda beni cesaretlendiren ve yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini, bilgisini ve sabrını esirgemedi yanımda olan çok değerli hocam Prof. Dr. Yavuz Selim Çakmak'a teşekkürlerimi sunuyorum. Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen ekip arkadaşlarımdan Emine Ünver'e analiz ve tez yazım sürecindeki yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca ekip arkadaşlarımdan İsmail Şen, Kübra Acioğlu, İlknur Yeşilyurt ve Furkan Zambak'a tez yazım aşamasındaki desteklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, doğduğum günden beri elimi hiç bırakmayan, hayatım boyunca aldığım tüm kararlarda yanımda olan maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babam Vahid TURNA ve annem Gülizar TURNA ile kardeşlerim Abdullah TURNA ve Derya TURNA'ya teşekkür eder, minnettarlığımı sunarım.

Bu tez çalışmasının bundan sonraki çalışmalara katkı sağlamasını temenni ederim.

Eda TURNA

AKSARAY, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
1.1 Deri Yaraları ve Yara İyileştirme	1
1.2 Biyomalzemelerin Yara İyileştirmede Kullanımı	5
1.3 Yara İyileşmesinde Keratinler	6
1.3.1 Keratin	8
1.3.2 Keratin Yapısı	9
1.4 Yara İyileştirmede Kullanılan Nanopartiküller	11
1.4.1 Gümüş Nanopartiküller	12
1.5 Yara İyileştirmede Kullanılan Biyopolimerler	14
1.5.1 Selüloz	15
1.5.2 Karboksimetil Selüloz (CMC)	15
1.6 Biyoaktif Bileşenler ve <i>Hypericum triquetrifolium</i> (Ht)	18
2. LİTERATÜR ÇALIŞMALARI	19
3. MALZEME VE YÖNTEM	23
3.1 Kullanılan Malzemeler	23
3.2 Kullanılan Cihazlar	23
3.2.1 Fourier dönüşümü kızılötesi spektrofotometre (FT-IR)	23
3.2.2 Termogravimetrik analiz (TGA)	23
3.2.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve EDS spektrumları	23
3.2.4 X-Işını kırınımı (XRD)	24
3.2.5 Geçirimli elektron mikroskobu (TEM)	24
3.3 Tüpler İçin Ön İşlem	24
3.4 Keratin Ekstraksiyonu	25
3.5 Bitki Özütlерinin Hazırlanması	25
3.6 CMC/Ht Kompozitlerinin Sentezi	26
3.7 Ag@CMC/Ht Nanopartiküllerinin Sentezi	27
3.8 CMC/Ht/FK Kompozitlerinin Sentezi	27
3.9 Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin Sentezi	28
3.10 Antioksidan Aktivite	28
3.11 <i>In vitro</i> Sitotoksosite Testi	29
3.12 <i>In vitro</i> Hücre Çizik Testi	30
3.13 İstatiksel Analizler	30
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	31
4.1 FK, CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin FT-IR Spektrumları	31
4.2 FK, CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin XRD Analizi	36
4.3 FK, CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin TGA Analizi	37
4.4 CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin FE-SEM ve EDS Analizleri	39
4.5 Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin TEM Görüntüleri	44

4.6 CMC/Ht-CMC/Ht/FK Mikro Bocuklarının ve Ag@CMC/Ht-Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin Antioksidan Aktiviteleri.....	46
4.7 CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin Sitotoksikite Testleri	47
4.8 CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin <i>In vitro</i> Çizik Testleri	50
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ.....	60



YÜKSEK LİSANS TEZİ

KERATİN/ KANTARON BAZLI KARBOKSİMETİL SELÜLOZ MİKRO BONCUKLARI ÜZERİNE İMMOBİLİZE EDİLMİŞ GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, SİTOTOKSİSİTESİ VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Eda TURNA

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKMAK
İkinci Danışman: Doç. Dr. Nuray YILMAZ BARAN

ÖZET

Metal nanopartiküller sahip oldukları üstün optik, fiziksel ve biyolojik aktivitelerinden dolayı, kimya, biyoloji ve malzeme bilimi gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle, son yıllarda, metal nanopartiküllerin, sahip oldukları antibakteriyel, antifungal ve biyoyuymululuk özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalarda kullanımına olan ilgi artmıştır. Bununla birlikte, sentez sırasında gümüş nanopartiküller yığılma/topaklanma eğilimindedirler, bu da onların aktiviteleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturmaktadır. Bu problem, yüzey alanı geniş ve metaller ile güçlü etkileşim yapabilecek ideal katı destekler üzerinde metal nanopartiküllerin biriktirilmesi ile aşılabılır. Bunun için ideal katı destek malzemelerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez çalışmasında, gümüş nanopartiküllerin yığılma/topaklanma problemlerini ortadan kaldıracak, karboksimetil selüloz/kantaron keratin bazlı mikro boncuklar (CMC/Ht/FK) destek materyali olarak ilk kez sentezlenmiştir. Sonrasında sentezlenen polimerik kompozit destek materyali üzerinde gümüş nanopartiküller (Ag@CMC/Ht/FK) biriktirilmiştir. Üretilen biyomalzemelerin kimyasal ve morfolojik yapıları FT-IR, FE-SEM, EDX, XRD ve TEM teknikleri ile karakterize edilmiştir. Ek olarak, biyolojik aktiviteleri antioksidan testi kullanılarak hesaplanmış ve en iyi antioksidan aktivite gösteren malzemelere hücre kültürü analizleri ve *in vitro* hücre çizik testleri uygulanmıştır. Çalışmalar sonucunda en yüksek antioksidan aktivite 1 g keratin eklenen Ag@CMC/Ht/FK nanopartikülleri (%88,04) için bulunmuştur. TEM sonuçlarına göre Ag nanopartiküllerin boyutunun 14 nm olduğu belirlenmiştir. Üretilen ekstrelerin hiçbiri sitotoksiste göstermemiştir. En iyi hücre canlılığı gösteren 3 dozda hücre çizik testi yapılmış ve Ag@CMC/Ht/FK'nın *in vitro* yara iyileştirici aktivitesi, CMC/Ht/FK'ya göre daha iyi olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ag nanopartiküller, mikro boncuklar, keratin, karboksimetil selüloz, antioksidan, hücre çizik testi, sitotoksiste, *Hypericum triquetrifolium*.

Haziran, 2024; 60 sayfa

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, CYTOTOXICITY AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF SILVER NANOPARTICLES IMMOBILIZED ON KERATIN/ HYPERICUM TRIQUETRIFOLIUM BASED CARBOXYMETHYL CELLULOSE MICROBEADS

Eda TURNA

Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology and Molecular Biology

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Emel ÇAKMAK
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nuray YILMAZ BARAN

ABSTRACT

Metal nanoparticles are widely used in many fields such as chemistry, biology and materials science due to their superior optical, physical and biological activities. In particular, in recent years, there has been an increased interest in the use of metal nanoparticles in biomedical applications due to their antibacterial, antifungal and biocompatibility properties. However, silver nanoparticles tend to agglomerate during synthesis, which has a negative impact on their activity. This problem can be overcome by depositing metal nanoparticles on ideal solid supports with large surface area and strong interaction with metals. For this, there is a need to develop ideal solid support materials. In this thesis, carboxymethyl cellulose/ cornflower keratin-based microbeads (CMC/Ht/FK) were synthesized for the first time as a support material to eliminate the agglomeration/agglomeration problems of silver nanoparticles. Silver nanoparticles (Ag@CMC/Ht/FK) were then deposited on the synthesized polymeric composite support material. The chemical and morphological structures of the fabricated biomaterials were characterized by FT-IR, FE-SEM, EDX, XRD and TEM techniques. In addition, their biological activities were calculated using antioxidant assay and cell culture assays and in vitro cell scratch tests were applied to the materials with the best antioxidant activity. As a result of the studies, the highest antioxidant activity was found for Ag@CMC/Ht/FK nanoparticles (88.04%) added to 1 g keratin. According to TEM results, the size of Ag nanoparticles was determined to be 14 nm. None of the extracts produced showed cytotoxicity. Cell scratch test was performed at 3 doses showing the best cell viability and the in vitro wound healing activity of Ag@CMC/Ht/FK was determined to be better than CMC/Ht/FK.

Keywords: Ag nanoparticles, microbeads, keratin, carboxymethyl cellulose, antioxidant, cell scratch test, cytotoxicity, *Hypericum triquetrifolium*.

June, 2024; 60 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Yara onarımı aşamaları ve hücresel bileşenleri	1
Şekil 1.2. Yara iyileşme aşamalarında keratinin rolü	7
Şekil 1.3. Tavuk tüylerinden ekstrakt edilen keratinin kimyasal yapısı	9
Şekil 1.4. α -keratin ve β -keratin kimyasal yapısı.	10
Şekil 1.5. Ag NPs yara iyileşme mekanizması	13
Şekil 1.6. Selüloz ve CMC arasındaki yapısal fark.	16
Şekil 1.7. Selülozdan CMC sentezi kimyasal reaksiyonları.	17
Şekil 3.1. Temizlenmiş kaz tüyleri.	24
Şekil 3.2. Kaz tüyünden keratin ekstraksiyon aşamaları	25
Şekil 3.3. <i>Hypericum triquetrifolium</i> bitki ekstraktı.....	26
Şekil 3.4. CMC/Ht mikro boncukları.....	26
Şekil 3.5. Ag@CMC/Ht nanopartikülleri.	27
Şekil 3.6. CMC/Ht/FK mikro boncukları	28
Şekil 3.7. Ag@CMC/Ht/FK nanopartikülleri.	28
Şekil 4.1. CMC/Ht mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin FT-IR spektrumları.	32
Şekil 4.2. FK, CMC/Ht/FK (0.5 g) mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK (0.5 g) nanopartiküllerinin FT-IR spektrumları	33
Şekil 4.3. FK, CMC/Ht/FK (1 g) mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartiküllerinin FT-IR spektrumları.	34
Şekil 4.4. FK, CMC/Ht/FK (2 g) mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartiküllerinin FT-IR spektrumları.	35
Şekil 4.5. FK, CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin XRD diyagramları.....	36
Şekil 4.6. FK, CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin TGA eğrileri.....	38
Şekil 4.7. CMC/Ht/FK (1 g) mikro boncukları (a-c), Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartikülleri (d-f), Ag@CMC/Ht/FK (0.5 g) nanopartikülleri (g-i) ve Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartikülleri (j-l) FE-SEM görüntüleri.	40
Şekil 4.8. CMC/Ht/FK (1 g) mikro boncuklarının EDS spektrumu.	41
Şekil 4.9. Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartiküllerinin EDS spektrumu	41
Şekil 4.10. Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartiküllerinin EDS haritalama analizleri	42
Şekil 4.11. Ag@CMC/Ht/FK (0.5 g) nanopartiküllerinin EDS spektrumu.....	42
Şekil 4.12. Ag@CMC/Ht/FK (0.5 g) nanopartiküllerinin EDS haritalama analizleri	43
Şekil 4.13. Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartiküllerinin EDS spektrumu.....	43
Şekil 4.14. Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartiküllerinin EDS haritalama analizleri.	44
Şekil 4.15. Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin TEM görüntüleri	45
Şekil 4.16. Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin ortalama parçacık boyutu diyagramı.....	46
Şekil 4.17. Hücre çizik testi deneyinde CMC/Ht/FK'nın (1.95,3.90 ve 7.81 $\mu\text{g/mL}$) fare dermal fibroblast (L929) göçü üzerindeki etkisini gösteren temsili görüntü. Büyütme (0. saat için 5x, 24. saat için 10x)	50

Şekil 4.18. Hücre çizik testi deneyinde Ag@CMC/Ht/FK'nın (7.81,15.62 ve 250 µg/mL) fare dermal fibroblast (L929)göçü üzerindeki etkisini gösteren temsili görüntü.Büyütme (0. Saat için 5x, 24. Saat için 10x).....	51
Şekil 4.19. Hücre çizik testi deneyinde CMC/Ht/FK (1.95,3.90 ve 7.81 µg/mL) ve Ag@CMC/Ht/FK'nın (7.81, 15.62 ve 250 µg/mL) fare dermal fibroblast (L929) göçü üzerindeki yüzdelik kapanma değerlerini gösteren grafik	52



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. FK, CMC/Ht/FK mikro bocukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin termal bozulma verileri	38
Çizelge 4.2. CMC/Ht ve CMC/Ht/FK (0.5, 1 ve 2 g) mikro boncuklarının ve Ag@CMC/Ht ve Ag@CMC/Ht/FK (0.5, 1 ve 2 g) nanopartiküllerinin serbest radikal süpürme aktiviteleri (%)	47
Çizelge 4.3. CMC/Ht/FK 24 saatlik çalışma sonrası absorbans değerleri (ABS), ortalama yüzde canlılıkları (ORT) ve canlılık değerlerinin yüzde standart sapması (STD)	48
Çizelge 4.4. Ag@CMC/Ht/FK 24 saatlik çalışma sonrası absorbans değerleri (ABS), ortalama yüzde canlılıkları (ORT) ve canlılık değerlerinin yüzde standart sapması (STD).	48
Çizelge 4.5. CMC/Ht/FK 48 saatlik çalışma sonrası absorbans değerleri (ABS), ortalama yüzde canlılıkları (ORT) ve canlılık değerlerinin yüzde standart sapması (STD).....	49
Çizelge 4.6. Ag@CMC/Ht/FK 48 saatlik çalışma sonrası absorbans değerleri (ABS), ortalama yüzde canlılıkları (ORT) ve canlılık değerlerinin yüzde standart sapması (STD)	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
ABS	Absorbans
Ag NP	Gümüş Nanopartikül
Ag @	Ag İndirgenmiş
AgNO ₃	Gümüş Nitrat
Al(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	Aliminyum Nitrat
C ₃ H ₆ O	Aseton
C ₈ H ₁₁ O ₅ Na	Sodyum Karboksimetil Selüloz
cm ⁻¹	Dalga Sayısı
CMC	Karboksimetil Selüloz
dk	Dakika
ECM	Ekstraselüler Matriks
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
FE-SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FK	Feather Keratin
FT-IR	Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektrofotometre
g	Gram
hASC	İnsan Yağ Kök Hücreleri
HCl	Hidroklorik Asit
HMK	Yüksek Moleküllü Keratin
Ht	<i>Hypericum Triquetfolium</i>
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2
KGF	Keratinosit Büyüme Faktörü
mg	Miligram
mL	Mililitre
MNP	Metalik Nanopartikül
Na(BH ₄)	Sodyum Bor Hidrür
Na ₂ S	Sodyum Sülfür
NaOH	Sodyum Hidroksit
NEG	Negatif
NP	Nanopartikül
ORT	Ortalama
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEO	Poli Etilen Oksit
PGA	Poliglikolik Asit
PHBV	poli(3-hidroksibütirik asit-ko-3-hidroksivalerik asit)
PLA	Polilaktik Asit
POZ	Pozitif
PVA	Poli Vinil Alkol

SEM
STD
TGA
TGase
TGF- α
TGF- β
VEGF

XRD
 α
 β
 θ
 $^{\circ}\text{C}$

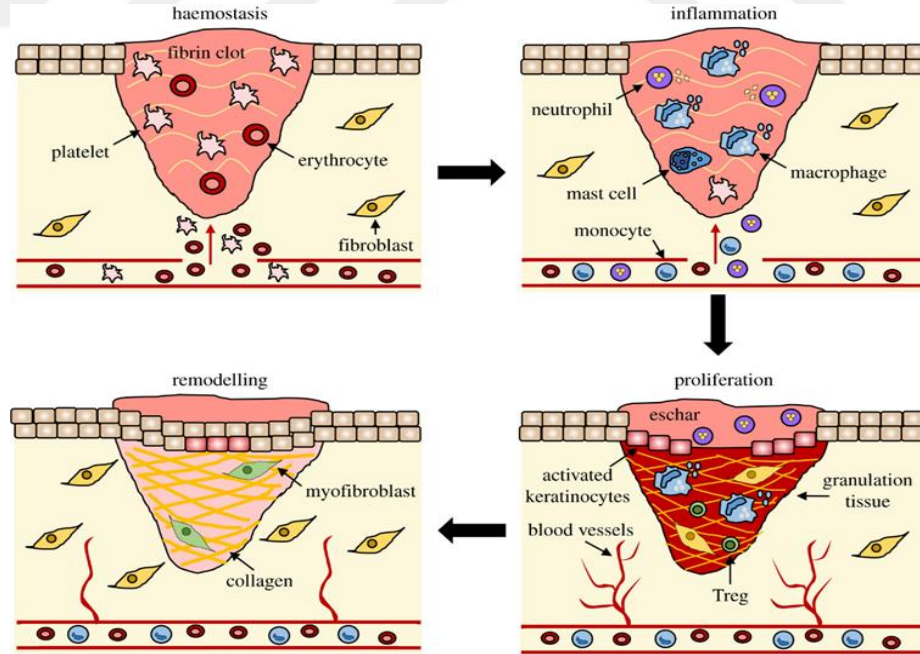
Taramalı Elektron Mikroskobu
Standart Sapma
Termogravimetrik Analiz
Transglutaminaz
Dönüştürücü Büyüme Faktörü- α
Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β
Vasküler Endotelyal Büyüme
Faktörü
X-ışını Kırınımı
Alfa
Beta
Teta
Santigrat derece



1.GİRİŞ

1.1 Deri Yaraları ve Yara İyileştirme

Deri, insan vücudunun önemli ve en hızlı gelişen dokusudur. En büyük organ olan deri, yetişkinlerde toplam vücut ağırlığının yaklaşık %15' ini oluşturur. Deri epidermis, dermis ve hipodermisten oluşan çok katmanlı bir yapıdır. Bunların hepsi radyasyon, ısı, biyolojik, kimyasal, fizyolojik ve mekanik etkilerden korunmasına yardımcı olmada önemli rol oynamaktadır. Bu en büyük organ aynı zamanda vücudun hidrasyon durumunun düzenlenmesinden de sorumludur (Bombin vd., 2020; Jeckson vd., 2021). Deride meydana gelen yaralar, normal cilt anatomisi ve işlevinde bozulmalara sebep olan ve derinin açılması ve kopmasıyla oluşan fiziksel hasarlardır. Altta yatan bağ doku kaybı olsun ya da olmasın epitel dokunun devamlılığının kaybına neden olurlar (Agyare vd., 2016). Koruyucu, fiziksel bir engel olarak deri, dehidratasyon, mekanik ve kimyasal tahribat ve mikrobiyal enfeksiyon gibi dış ortamdan kaynaklı birçok yaralanmaya sürekli olarak maruz kalmaktadır (Kanitakis, 2002). Bu nedenle, canlıların hayatta kalması, sağlam bir yara iyileşme sürecine bağlıdır (Takeo vd., 2015).



Şekil 1.1. Yara onarımı aşamaları ve hücresel bileşenleri (Wilkinson ve Hardman, 2023)

Yara iyileşmesi, hücresel yapıların ve doku tabakalarının onarılmasını içeren karmaşık ve hareketli bir süreçtir. Cilt dokusu hasarı geniş veya geri döndürülemez bir halde ve tedavi edilmezse, hasta için stres, izolasyon, depresyon ve anksiyeteye ek olarak ağrıya, işlev kaybına ve uzvun tamamının ya da bir kısmının kesilme riskinin artmasına neden olabilir (Pop ve Almquist, 2017). Yara iyileşme süreci, son derece bütünleşmiş ve birbiri ile örtüşen dört aşamadan oluşur (Şekil 1.1). Bunlar hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve doku yeniden şekillenmesi veya çözülmesidir (Guo ve DiPietro, 2010).

Hemostaz, normal fizyolojik şartlar altında kan akışının sürdürülmesini sağlayan ve damar yaralanmalarından hemen sonra büyük kan kaybına engel olan kompleks bir süreçtir (Zaidi ve Green, 2019). Hemostaz, yara iyileşmesinin ilk aşaması ve kanamadan hemen sonra vücudun verdiği ilk tepkidir (Wang vd., 2019). Yaralandıktan sonra kan damarları küçülür ve kan pıhtılaşarak kanın gitmesini engeller. Kan pıhtısı esas olarak fibrin adı verilen lifli protein, fibronektin adı verilen glikoprotein ve trombosit adı verilen aktive edilmiş bazı hücrelerden oluşur (Bombin vd., 2020). Yara, dokuların zarar görmesi, küçük kan damarlarından kanama ve yaranın içine kan sızması ile belirgindir. Kan damarları şeklini ve gücünü kaybettiğinde kanın pıhtılaşmasına ve damar duvarlarının küçülmesine neden olan bir dizi reaksiyon başlar. Ortaya çıkan pıhtı oluşumu ve trombosit agregasyonu daha fazla kan kaybını engeller. Pıhtı içinde sıkışan trombositler, hemostaz ve normal bir inflamasyon cevap için gereklidir (Enoch ve Leaper, 2008). Trombositler, kemik iliğinde bulunan megakaryositlerin çekirdeksiz parçalarıdır. Yara iyileşme sürecinde çok önemli bir role sahiptirler. Sadece pıhtı oluşumu için gerekli olmakla kalmazlar, aynı zamanda iyileşme kaskadını düzenlemeye devam eden birçok büyüme faktörü ve sitokin de üretirler (Singh vd., 2017). Üretilen en ilginç sitokin gruplarından biri trombosit aracılı büyüme faktörleridir. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2 (IGF-2), Keratinosit Büyüme Faktörü (KGF), Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), Dönüştürücü Büyüme Faktörü- α (TGF- α) ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β) trombosit aracılı büyüme faktörleridir. Bu büyüme faktörleri fibroblastlar ve keratinositlerin akışı, kolajen ve diğer ECM proteinlerinin sentezi, yara mikro alanı içindeki hücre davranışının düzenlenmesi, yeni kılcal damarların ve damarsal yatakların yönlendirilmiş büyümesi ve yeni oluşan bağ dokusunun biçimlendirilmesi

için kullanılan enzimlerin birleşimi dahil olmak üzere birçok farklı moleküler süreçten sorumludur.

İnflamasyon, yaranın iyileşmesinin ikinci aşamasıdır. İnflamatuar cevapta, hasar gören doku hücreleri ve kan damarları için iltihaba neden olan maddeler salgılanır. Bu maddeler arasında trombositlerden ve yardımcılarından gelen kimyasallar ve kanın pıhtılaşma ürünleri yer alır (Strodtbeck, 2001). İltihaplanma olduğunda, öncelikle yarayı temizlemek için nötrofiller yara bölgesinde toplanır. Başlangıçta bakterilerden salınan farklı kemotaktik ajanlar tarafından yara çevresine çekilirler. Yaranın içine girdiklerinde fagositoz adı verilen bir süreçle bakterileri yutarlar. Enfeksiyon kaptığınızda nötrofil adı verilen beyaz kan hcreleriniz yara yatağında iltihap veya kabuk görünümü oluşturur (Beldon, 2010). Monositler, yara yatağına ulaştıklarında makrofajlara farklılaşırlar ve pıhtılaşma faktörleri, sitokinler ve kompleman sistemi gibi kemotaktik ajanlar tarafından yara bölgesine toplanırlar. Makrofajların yarı ömrü daha uzundur ve nötrofillerle karşılaştırıldığında daha düşük pH değerlerinde de çalışabilirler. Makrofajlar, bakteri parçalarını fagosite eder ve büyük miktarlarda Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri ve sitokinleri içerir. Makrofajlar, granülasyon dokusu oluşumunu başlatan keratinositleri, fibroblastları ve endotel hücrelerini aktive eder ve düzenleyici hücreler olarak görev yaparlar. İnflamatuar faz sırasında yara bölgesine toplanan son hücreler, kolajen birikiminin kontrol edilmesi ve yaranın mekanik mukavemetinin etkilenmesi de dahil olmak üzere yaranın çözülmesinde ve yeniden şekillenmesinde rol oynadığı gösterilen T lenfositleridir (Bombin vd., 2020). Yaralarda nötrofillerin ve makrofajların baskın varlığı, diğer miyeloid hücrelerin yara iyileşmesindeki önemini gizlemiştir. Bununla birlikte, son araştırmalar, dolaşımdaki T hücrelerinin inflamasyonu gidermek için görevlendirildiğini, yerleşik T hücrelerinin ise yaranmaya erken cevap için önemli olduğunu göstermiştir. Ek olarak anti-inflamatuar düzenleyici T hücrelerinin tükenmesi farelerde doku onarımını yavaşlatır. Mast hücreleri de ayrıca yaralarda rol oynar ve erken iltihaplanma sırasında nötrofillerin toplanmasına yardımcı olmak için histamin salgılar (Wilkinson ve Hardman, 2023).İyileşmenin proliferasyon fazı, keratinositlerin, fibroblastların, makrofajların ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile belirlenir. Bu süreçte, keratinositler yara kenarında yeniden epitelizasyon sürecini başlatır ve yara yatağının temizlenmesi için matriks proteinleriyle etkileşirler.

Fibroblastlar, granülasyon dokusunun oluşumunda ve ekstraselüler matriksin (ECM) yeniden yapılanmasında kritik bir rol oynarlar. Anjiyogenez süreci, yeni kan damarlarının oluşumunu sağlar, böylece yaralı dokuya daha fazla oksijen ve besin taşınabilir. Makrofajlar, anjiyogenezde önemli bir rol oynarlar ve doku düzenlemesine yardımcı olmak için proteazlar üreterek yara iyileşmesini desteklerler. Sinir lifi rejenerasyonu da iyileşmenin önemli bir bileşenidir ve özellikle nöro peptitlerin, örneğin P maddesinin, bu süreçte kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Tüm bu süreçler, yaranın tamamen iyileşmesini sağlayarak yara kapanmasını ve dokunun normal fonksiyonunu geri kazanmasını sağlar (Wilkinson ve Hardman, 2023).

Ekstraselüler matriksin sentezi ve yeniden yapılanması, granülasyon dokusunun oluşumuyla eş zamanlı olarak başlar ve uzun bir süre devam eder. Yaralanmadan sonra kolajenin sürekli sentezi ve parçalanması, genellikle 21 gün civarında bir dengeye ulaşır. Yara kasılması, fibroblastlar ile hücre dışı matriks arasındaki etkileşimler sonucu gerçekleşir ve çeşitli sitokinlerin etkisi altındadır; örneğin TGF- β , PDGF ve FGF bu süreci etkiler. Kolajen yıkımı, fibroblastlar, nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilen spesifik metalloproteinazlar tarafından gerçekleştirilir. Metalloproteinazlar çeşitli doku bileşenlerini parçalayabilir ve aktiviteleri çinko iyonlarına bağımlıdır. Bu enzimlerin aktivitesi sıkı bir şekilde düzenlenir, çünkü aşırı aktivite yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Yara iyileşmesinin ilerlemesiyle, metalloproteinazların aktivitesi azalır ve doku inhibitörlerinin aktivitesi artar. Bu süreç, granülasyon dokusunun iskeletinin oluşmasına ve yara izinin olgunlaşmasına neden olur. Yara izinin olgunlaşması sırasında, fibronektin ve hiyalüronata parçalanırken, kolajen demetlerinin çapı artar. Ancak, bu kolajen lifleri yarasız cildin orijinal gücünü tam olarak geri kazanamaz ve yara izi maksimum %80 güce ulaşabilir (Enoch ve Leaper, 2008).

1.2 Biyomalzemelerin Yara İyileşmesinde Kullanımı

İnsanlar, doğal olarak sağlık sorunlarıyla mücadele etmek zorunda kalabilirler. Bu durum, bazen hastalık yapan organizmalara karşı savunmasızlıkla sonuçlanabilir ve ciddi kayıplara neden olabilir. İnsanlar, bu zayıflıklarını azaltma veya giderme amacıyla çeşitli çabalar sarf ederler. Bu çabalarda, biyolojik dokuları ve materyalleri kullanmak yaygın bir yaklaşımdır. Biyomalzemeler, canlı dokunun işlevini yerine getiren veya destekleyen yapay veya doğal malzemelerdir. Bu alandaki bilim, tıp, doku mühendisliği, biyokimya ve fizik gibi birçok disiplinin iş birliğiyle hızla gelişmektedir. Biyomalzeme bilimi, gelecek vaat eden bir teknolojik alandır ve geniş bir ilerleme potansiyeline sahiptir (Tüylek, 2017). Yara iyileşmesini hızlandırmak için biyomalzemeler tıpta eski çağlardan beri kullanılmıştır. Eski Mısırlılar, bal, yağ ve bitkisel lif gibi doğal maddelerin yara iyileşmesini teşvik etmek için kullanıldığını dair yazılı kayıtlar bırakmışlardır. Biyomalzemeler yirminci yüzyıldan beri tıp endüstrisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Küresel biyomalzeme endüstrisinin 150 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir ve istikrarlı bir şekilde büyümektedir (Das ve Baker, 2016). Biyomalzemeler, yara iyileşme sürecini desteklemek için fiziksel destek sağlar ve hücre büyümesini teşvik ederler. Bu süreci etkili bir şekilde desteklemek için, kullanılan malzemelerin belirli mekanik özelliklere sahip olması gereklidir. Cilt rejenerasyonu için uygun biyomalzemeler, uygun mekanik mukavemet, esneklik, gözeneklilik, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve biyouyumluluk özelliklerine sahiptir. Bu özellikler, malzemenin mekanik gerilime dayanmasını ve yaranın şekline uyum sağlar. Biyomalzemenin mekanik özellikleri, spesifik yara bölgesine göre uyarlanmalıdır. Cilt dokusu mühendisliği için kullanılan biyomalzemeler sentetik, doğal veya kompozit olabilir. Sentetik biyomalzemeler genellikle doku mühendisliği için tercih edilir; esnek, işlenebilir, toksik olmayan ve yüksek mukavemete sahip alifatik polyesterler gibi malzemeler içerirler. Polilaktik Asit (PLA) ve Poliglikolik Asit (PGA) gibi polimerler bu sentetik biyomalzemelerin örnekleridir ve büyüme faktörleri için bir dağıtım sistemi olarak kullanılabilirler. Doğal biyomalzemeler arasında kolajen, ipek, jelatin ve fibrinojen gibi maddeler bulunur. Bu malzemeler, cilt iyileşmesini gerçekleştirebilirler çünkü doğal ECM'ye benzerlik gösterirler. Kompozit biyomalzemeler ise istenilen özellikleri elde etmek için farklı malzemelerin birleştirilmesiyle oluşturulur.

Örneğin, selüloz ve kitosan nanopartikülleri ile birleştirilmiş selüloz poli (metilmetakrilat) lifleri, yara iyileşmesinde kullanılan bir kompozit biyomalzeme örneğidir. Bu tür malzemeler, anti-enfektif bandajlar gibi belirli uygulamalarda yararlı olabilirler (Downer vd., 2023).

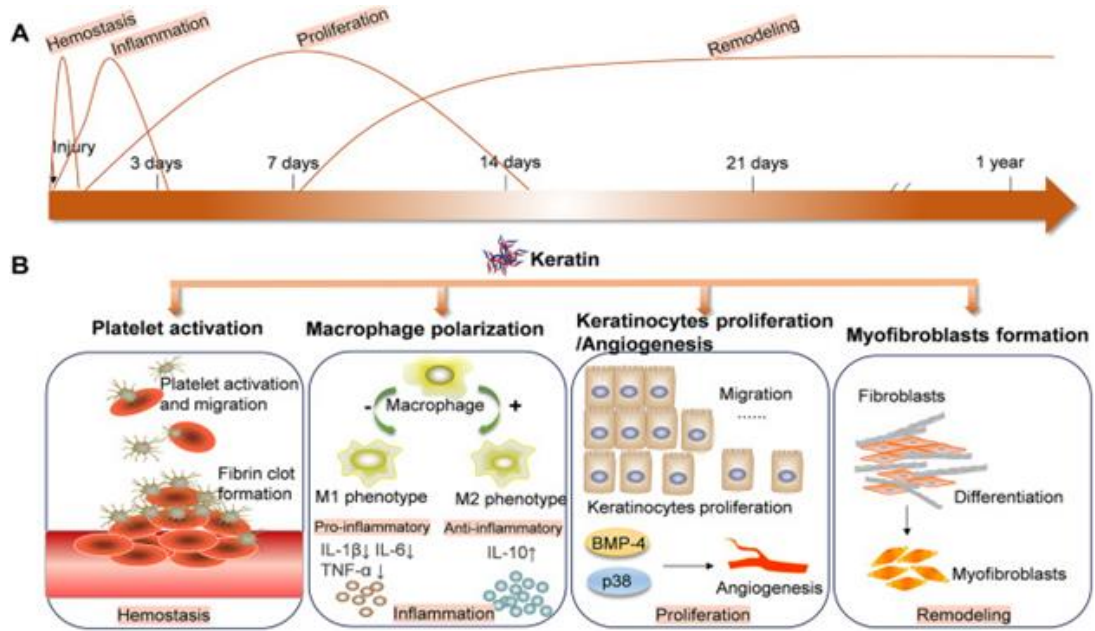
1.3 Yara İyileşmesinde Keratinler

Son dönemlerde keratinler, doğal yara örtüleri, biyoyumluluk, toksik olmama ve geniş uygulanabilirlik gibi özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Bu tür malzemeler, ilaç dağıtımı, antibakteriyel etki, anjiyogenez ve doku yenilenmesi gibi alanlarda umut verici olarak görülmektedir. Aljinatlar, kolajen, kitosan, hiyalüronik asit, ipek proteini, selüloz gibi çeşitli doğal malzemelerden yara örtüleri geliştirilmiştir. Keratin, bu doğal malzemeler arasında şu avantajlara sahiptir:

- Tüy, yün ve saç gibi atık malzemelerden elde edilir, bu da sürdürülebilir ve ekonomik bir kullanım sağlar.
- Cilt onarımı için minimal immünojenite ve güçlü biyoyumluluk gösterir.
- Hücre bağlanmasını ve çoğalmasını sağlayan pek çok hücre bağlayıcı motife sahiptir.
- Yara iyileşmesinin farklı aşamalarında etkilidir, örneğin kanamayı kontrol etmede ve yara iyileşmesini hızlandırmada rol oynar.

Diğer doğal proteinlerle karşılaştırıldığında, keratin, daha yüksek stabilite ve daha düşük çözünürlük gösteren zincirler arası ve zincir içi disülfür bağları oluşturmak için yüksek sistein içeriğine sahiptir. Bu özellikleri, keratinin biyomedikal uygulamalarda kullanımını kolaylaştırır. Ticari olarak farklı şekillerde tasarlanmış keratin bazlı yara örtüleri bulunmaktadır ve klinik çalışmalar, bu ürünlerin etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir. Ancak, keratin bazlı yara örtüleri ile ilgili klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Ye vd., 2022). Keratinler, çeşitli ekstraksiyon yöntemleriyle farklı biyomalzemelerin üretilmesine izin verir, bunlar arasında filmler, süngerler, jeller ve hidrojelers bulunur. Bu malzemeler, yapısal destek sağlamak, biyolojik uyumluluk göstermek ve biyolojik olarak parçalanabilir olmak gibi özellikleriyle doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta geniş bir kullanım alanı bulmuştur.

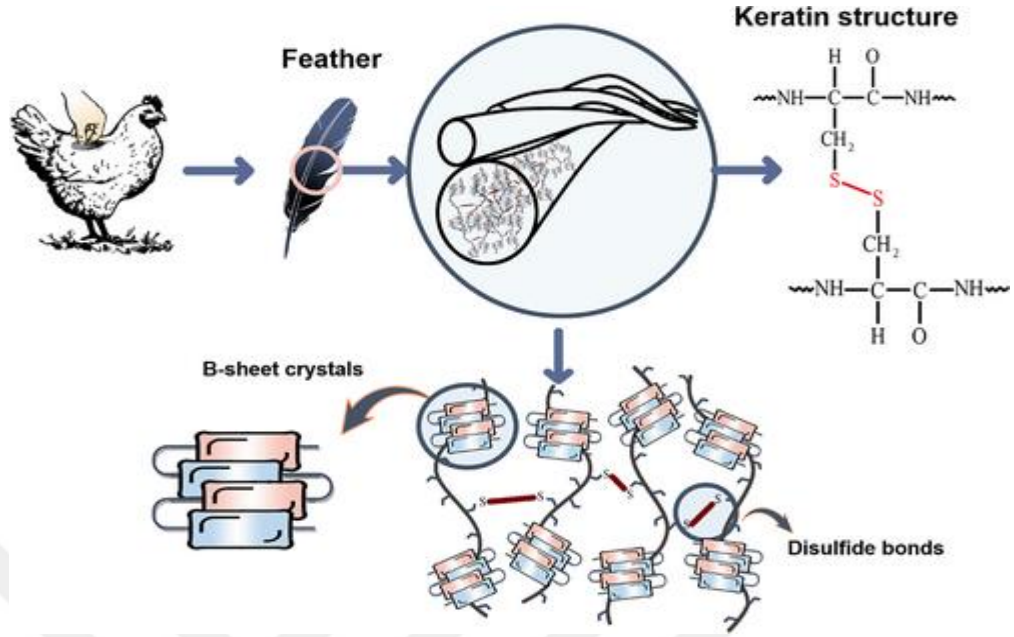
Bu özellikler, özellikle kronik iyileşmeyen yaraların tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesine olanak tanır (Konop vd., 2021). Keratin proteinlerinin yapısal ve fonksiyonel özellikleri korunduğunda, biyopolimer özellikleri, biyomalzeme geliştirmek için idealdir. Keratinlerin biyolojik ortamda oynadığı geniş rol yelpazesi, biyomalzeme uygulamalarında kullanılmak üzere yeniden oluşturulduğunda daha da belirgin hale gelir. Keratinin fiziksel esnekliği, bir sıvı veya jelde çözünür bir malzeme olarak formüle edilebilme yeteneği, şekil verilebilir macun, film veya gözenekli ya da yoğun çözünmez bir matris olarak formüle edilebilme yeteneği, birçok olası kullanım alanını ortaya çıkarır. Keratinin biyomalzemeleri üzerinde araştırma ve sonuç olarak klinik ayarlarda birçok uygulamanın geliştirilmesine yol açan yüksek derecede biyolojik uyumluluk ve hücrelerle olumlu etkileşimler sağlama özellikleri, biyomalzeme uygulamalarının gelişimini desteklemiştir (Kelly, 2016). Keratinin, yara iyileşmesinin her aşamasında belirli hücreleri veya molekülleri düzenlediği ve etkilediği belgelenmiştir (Şekil 1.2). Hemostatik aşamada keratin, trombositleri aktive eder ve fibrin pıhtısı oluşumunu destekler. İnflamatuar aşamada, keratin, makrofaj polarizasyonunu etkileyerek sitokin salınımını düzenler. Proliferasyon aşamasında, keratinosit aktivasyonunu ve göçünü uyarır, anjiogenezi ve hematopoezi kolaylaştırarak proliferasyonu teşvik eder. Yeniden şekillenme aşamasında, miyofibroblast oluşumunu uyararak kolajen ekspresyonunu düzenler (Ye vd., 2022).



Şekil 1.2. Yara iyileşme aşamalarında keratinin rolü (Ye vd., 2022).

1.3.1 Keratin

"Keratin" terimi, Yunanca "kera" dan türetilmiştir ve uzun süredir boynuz, tırnak, pençe ve toynak gibi cilt değişikliklerinden elde edilen tüm proteinleri ifade etmektedir (Bragulla ve Homberger, 2009). Keratin; saçın, tırnakların, toynakların, yünün, boynuzların ve tüylerin ana bileşenidir. Keratin, birçok amino asidin yan yana gelmesiyle oluşan lifli, yapısal bir proteindir. Tüylerden elde edilen keratinin bol bulunan ve yeterince kullanılmayan bir protein olmakla birlikte bertarafıyla ilgili zorluklar yaşanmaktadır (Çakmak, 2022). Moleküler düzeyde, keratinin en ayırt edici özelliği, sistein kalıntılarındaki yüksek konsantrasyondur (%7-20 arası). Bu sistein kalıntıları, oksitlenerek moleküler içi ve arası disülfür bağlarını oluşturur, bu da keratinin mekanik, termal ve kimyasal özelliklerini belirler (Vasconcelos vd., 2008). Keratin bazlı malzemeler, doğal polimerler arasında, biyolojik olarak parçalanabilirlik, biyouyumluluk ve mekanik dayanıklılık gibi farklı özelliklerinden dolayı modern biyomalzemeler alanında devrim yaratmıştır. Ayrıca, çeşitli biyomedikal uygulamalar için süngerler, filmler ve hidrojeller olarak kullanılabilirler (Feroz vd., 2020). Keratinler ve keratinli materyaller, proteinin iki farklı ikincil yapı sınıfına ayrılır; alfa (α)-keratin ve beta (β)-keratin (Konop vd., 2021). Kanatlı tüyleri yaklaşık %90 oranında keratin proteini içerir ve uygun maliyetli ve yenilenebilir bir protein lifi kaynağıdır (Tavakoli vd., 2023). Tüylerin kimyasal yapısı incelendiğinde, ana yapısal olarak α -keratin yerine β -keratinin olduğu görülür (Sawyer vd., 2000). Kimyasal boyama ve diğer kozmetikler nedeniyle insan saçının keratin kalitesini kontrol etmek zor olduğundan, tüyler daha çok tercih edilir. Keratini saç, yün ve tüylerden elde etmek için oksidasyon, indirgeme ve enzim hidrolizi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Şekil 1.3' de tavuk tüylerinden keratinin ekstraksiyonunu göstermektedir (Tavakoli vd., 2023).

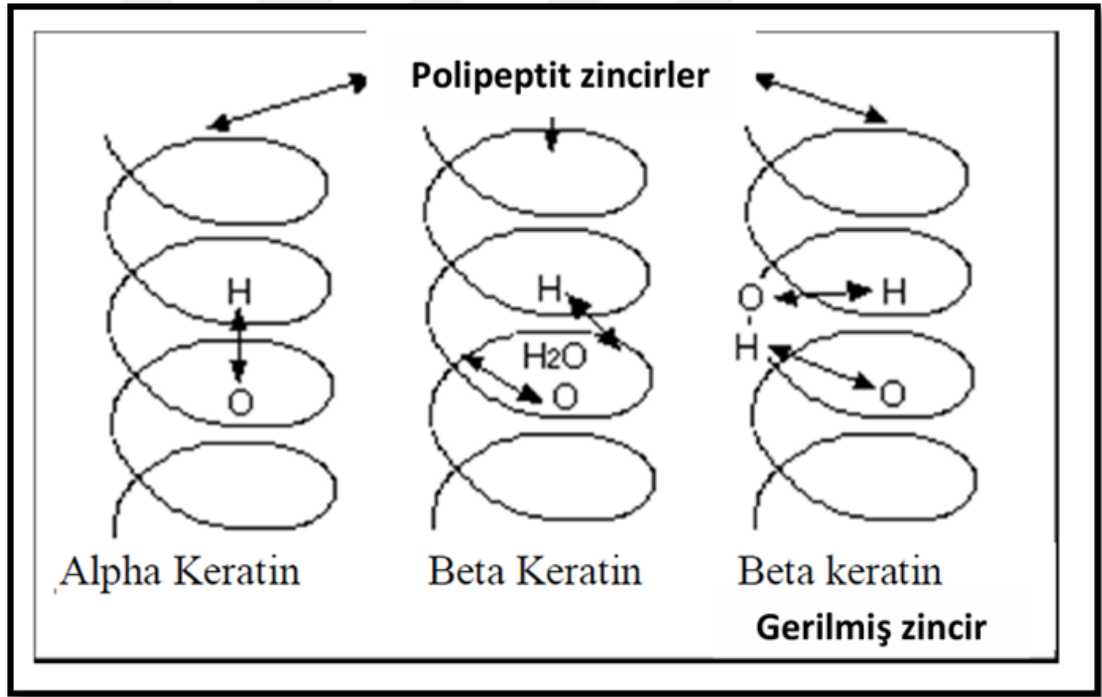


Şekil 1.3. Tavuk tüylerinden ekstrakt edilen keratinin kimyasal yapısı (Tavakoli vd., 2023).

1.3.2 Keratin Yapısı

Keratin, hücre iskeletinin büyük kısmını oluşturan ara filamentler ile ilişkili sistein açısından zengin lifli bir proteindir. Bu biyopolimer, yapısal özelliklerinde büyük farklılıklar gösterir ve kükürt miktarına göre sert ve yumuşak keratinler olarak sınıflandırılabilir. Daha yüksek kükürt içeriğine sahip sert keratinler, genellikle sert epidermal yapıya katkıda bulunur ve çapraz bağlı bir matrise gömülü sıralı diziler halinde düzenlenmiş ara filamentlerden oluşur. Otuz yıldan fazla bir süredir, bu sert keratinler, biyomalzemelerin üretimi için çeşitli *in vitro* ve *in vivo* araştırmalara tabi tutulmuştur. Düşük kükürt içeriğine sahip olan yumuşak keratinler ise gevşek bir şekilde paketlenmiş ve epitel dokularına esneklik sağlayan sitoplazmik filament demetlerinden oluşmaktadır (Feroz vd., 2020). Keratini oluşturan temel makromoleküller polipeptit zincirleridir. Bu zincirler ya sarmallar halinde kıvrılabilir (α -konformasyonu) ya da yan yana kıvrımlı tabakalara (β -konformasyonu) bağlanabilir. Memeliler, saç, tırnak, toynak, boynuz, tüy ve cildin epidermal tabakasının ana bileşenleri olan yaklaşık 30 α -keratin varyantına sahiptir. Sürüngenlerde ve kuşlarda pençeler, pullar, tüyler ve gagalar, daha sert olan β -keratindir ve β kıvrımlı bir tabaka düzenlemesine sahiptir.

Örneğin, ayakların yüzeylere güçlü bir şekilde tutunmasını sağlayan kertenkele ayağının setaları da β -keratinden oluşur (McKittrick vd., 2012). Amino asit dizisi, polaritesi, yükü ve boyutu bakımından farklılık gösteren polipeptit zincirleri, keratinin birincil yapısının çeşitliliğini yansıtır. Bu zincirler, sırasıyla α - (sarmal) ve β - (tabaka) keratini oluşturan tabaka benzeri bir yapı oluşturmak için sarmal bobin şeklinde kıvrılır veya yan yana sıralanır (Şekil 1.4). Amino asitlerin analizi yoluyla, keratin büyük miktarda sistin, glisin, alanin, prolin ve serin içerirken düşük miktarda lizin, histidin, metiyonin ve triptofan içerir. Keratin, nano ölçekte tipik bir filament-matris yapısı sergiler (Ye vd., 2022). Beta-keratin, alfa keratinin aksine, yığılmış β -kıvrımlı tabakalar açısından zenginlik gösterir. Alfa keratinler memeli vücut kısımlarında ve yün, saç, tırnak, boynuz ve toynak gibi dokularda bulunur (Wang vd., 2016). Beta-keratinler ise, kuşların tırnak, pençe, kabuk ve gagalarının karakteristik özelliğidir (Chen vd., 2012).



Şekil 1.4. α -keratin ve β -keratin kimyasal yapısı (Çelik, 2020).

1.4 Yara İyileştirmede Kullanılan Nanopartiküller

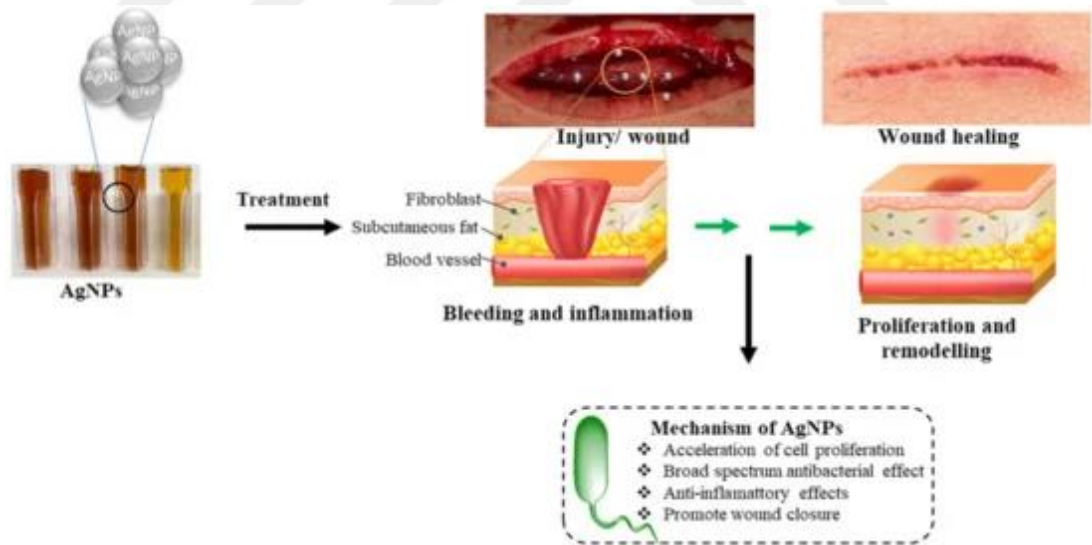
Yara iyileşmesi hala zorlu bir süreç olmaya devam etmekte ve yara yönetimi hayati öneme sahip görülmektedir. Herhangi bir biyomalzeme nanopartiküllerle birleştirilerek veya entegre edilerek, potansiyel bir yara pansuman malzemesi olarak kullanılabilir. Biyomedikal uygulamalarda çeşitli hastalıkları önlemek için kullanılan birçok nano ölçekli malzeme, gelişmekte olan nanoteknolojinin bir sonucudur. Nanoteknoloji, 1 ila 100 nanometre arasında ölçeklendirilen maddeleri manipüle eden bir teknoloji dalıdır (Rajendran vd., 2018). Nanoteknoloji, yeni yara iyileştirme sistemleri geliştirmek için sadece etkili değil, aynı zamanda ekonomik bir fırsat sunar (Nqakala vd., 2021). Nanomalzemeler gecikmiş yara iyileşmesini ve yanık tedavisini geliştirir. Gümüş, altın ve çinko gibi metal nanopartiküller, düşük *in vivo* toksisite ve bakteriyostatik ve bakterisidal aktiviteler gibi mükemmel özellikler sergilerler (Rajendran vd., 2018). Mekanik, termal ve katalitik özellikler, yüzey alanı/hacim oranının artırılması veya azaltılmasıyla kolayca değiştirilebilir ve bu yeni özellikler, nanomalzemelerin çeşitli biyolojik alanlarda uygulanmasına olanak tanır. Nanoteknoloji, çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır; Bunlar yeni ilaçlar ve daha etkili ilaç dağıtım sistemleri geliştirmek, nano elektronik biyosensörler geliştirmek ve *in vivo* görüntülemelerdir (Freitas, 2005). Yeni geliştirilen farmakolojik ilaçların çoğu çözünmezdir ve klinik uygulamalarda sorunlara yol açabilir. Bu tür ilaçların çözünürlüğünü artırmak için nanopartiküller yaygın olarak kullanılmaktadır (Rajendran vd., 2018). İnorganik kaynaklardan üretilen Metalik Nanopartiküller (MNPs), organik nanomalzemelere kıyasla daha etkilidir. Küçük boyutları ve yüksek reaktiviteleri, yara bölgesine daha derine nüfuz etmelerini ve biyolojik bileşenlerle daha iyi ilişki kurmalarını sağlar. Yüksek yüzey alanı-hacim oranlarına sahip olmaları, diğer terapötikler için bir araç görevi görebilmelerini ve iyileştirici özelliklerde hızlanmaya ve sinerjiye yol açabileceklerini gösterir. Ayrıca, MNPs mekanik mukavemeti artırabilir, kontrollü ilaç salınımını kolaylaştırabilir ve hem mantarlara hem de bakterilere karşı toksik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu özellikler, yara iyileşmesi gibi çeşitli tıbbi uygulamalar için mükemmel adaylar olduğunu doğrulamaktadır. Gümüş Nanopartikülleri (Ag NPs), özellikle yara bakımı alanındaki uygulamalar için en çok araştırılan, yaygın olarak kullanılan ve ticarileştirilen nanomalzemelerdir.

Bu, antik çağlardan beri gümüşün yara iyileşmesi sırasında enfeksiyon oluşumunu önlemek için kullanılan mükemmel antimikrobiyal aktivitelerinden kaynaklanmaktadır (Nqakala vd., 2021).

1.4.1 Gümüş Nanopartiküller

Gümüş, periyodik tablonun 47. sırasında bulunan doğal bir metaldir. "Ag" olarak kısaltılan kimyasal sembolü ile gösterilir ve altın, bakır, platin gibi asil geçiş metalleri grubuna dahildir. Yüksek termal ve elektriksel iletkenlik gibi dışsal özelliklere sahip olan saf gümüş, düşük temas direncini korur. Antimikrobiyal özellikleri eski zamanlardan beri bilinen gümüş ve türevleri, yara bakımı, dezenfeksiyon ve suyun depolanması gibi çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Nqakala vd., 2021). Gümüşün yara tedavisinde kullanımı tarih boyunca uzanır; MÖ 1850'de Mısır'da yaralara gümüş uygulanmıştır ve Hipokrat'ın ders kitaplarında gümüşün yara iyileşmesindeki olumlu etkileri belirtilmiştir. Günümüzde, geniş spektrumlu antibakteriyel yetenekleri nedeniyle gümüş bazlı kremler, merhemler ve yara pansumanları gibi Ag NP bazlı biyomedikal ürünler, çeşitli tıbbi uygulamalar için ticari olarak temin edilebilmektedir (Paladini ve Pollini, 2019). Yüzyıllar boyunca, gümüş bileşikleri ve iyonları, güçlü bakterisidal etkileri ve geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle hem hijyenik hem de iyileştirici amaçlar için yaygın olarak kullanılmıştır. Kronik yaraların tedavisi için çeşitli gümüş nitrat gibi gümüş içeren preparatlar hazırlanarak, 17. ve 18. yüzyıllarda ülser tedavisinde ve 1960' larda yanıkların tedavisinde tercih edilmiştir. Ancak, antibiyotiklerin piyasaya sürülmesiyle gümüş tuzlarının kullanımı azalmıştır. Son yıllarda, bakterilerin antibiyotiklere karşı artan direnci ve polimer teknolojisindeki ilerlemeler nedeniyle gümüşe olan ilgi yeniden artmıştır. Bu durum, piyasada birçok gümüş içeren pansumanın bulunmasına yol açmıştır. Gümüş, yanıklara emprenye edilmiş bandajlar şeklinde veya gümüş sülfadiazin içeren bir krem olarak uygulanır; bu ürün hala referans gümüş ürünü olarak kabul edilir. 1990' ların sonunda, farklı üreticilerin gümüş içeren ticari pansumanları da ortaya çıkmıştır (Rigo vd., 2013). Ag NPs' in fiziksel ve kimyasal özellikleri, antifungal, antikanser, antiviral, antianjiyojenik, antileishmanial, antiinflamatuvar ve antibakteriyel gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda önemli rol oynar. Ag NPs, küresel hastalık artışı ve antibiyotik direncindeki artış nedeniyle hastalık teşhisi için sensörler, ilaç dağıtımı için nano taşıyıcılar, radyasyon tedavisinde duyarlılaştırıcılar gibi alanlarda potansiyel sağlarlar (Nqakala vd., 2021).

Geniş yüzey alanları nedeniyle, Ag NP'ler etkili antimikrobiyal aktivite gösterirler. İlk olarak, Ag NPs bakteri hücre zarına bağlanır ve içeriye nüfuz ederek proteinlerle ve DNA ile etkileşime girerler. Bakteri içinde, Ag NPs düşük moleküler ağırlıklı bir bölge oluşturarak hücresel DNA'yı gümüş iyonlarından korurlar, böylece DNA hasarını önlerler. Ayrıca, Ag NP' ler bakteri hücrelerine girdiklerinde gümüş iyonları salgılayarak bakterisidal aktivitelerini sergilerler (Şekil 1.5). Normal yaralarda, Ag NPs sitokinleri modüle ederek iltihabı ve lenfosit infiltrasyonunu azaltırlarken yara iyileşmesini desteklemek için epitelizasyonu arttırırlar (Rajendran vd., 2018). Ag NPs, gümüş bazlı bileşiklerin önceki sınırlamalarını aşma potansiyeline sahip olup, düşük konsantrasyonlarda bile etkilidirler. Yara iyileşmesinde kullanımlarını destekleyen temel özellikler arasında sentez kolaylığı, manipüle edilebilir boyut ve morfoloji gibi fizikokimyasal özellikleri bulunur. Ag NPs, geniş bir mikrop yelpazesine karşı antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler ve hedeflenen ilaç dağıtımı için idealdirler. Anti-inflamatuar özellikleri de doku yenilenmesine yardımcı olur. Diğer ilaçlarla birleştirildiğinde sinerjik etki sağlayabilirler ve hızlı, sürdürülebilir etkiler için yara örtüsü malzemelerine kolayca entegre edilebilirler (Nqakala vd., 2021).



Şekil 1.5. Ag NPs yara iyileşme mekanizması (Nqakala vd., 2021).

Son zamanlarda, Ag NP üretimi için çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak, en yaygın yaklaşım, çeşitli kaplama maddeleri kullanılarak gümüş tuzunun organik veya inorganik bileşikler tarafından kimyasal olarak indirgenmesidir, ki bu durum topaklanmayı önler (Bélteky vd., 2019).

Gümüş nanopartiküllerin sentezi için kimyasal indirgeme, termal ayrışma, lazer ablasyon ve sonokimyasal sentez gibi birçok yöntem rapor edilmiştir. Bunlar arasında kimyasal indirgeme ve lazer ablasyon yöntemleri en sık kullanılanlardır. Kimyasal indirgeme yöntemi, gümüş nitrat gibi metal tuzlarının çeşitli indirgeyici maddeler kullanılarak uygun bir ortamda indirgenmesini içerir, bu da nanopartiküller tarafından entegre edilmiş koloidal süspansiyonların üretilmesine olanak tanır (Ravindran vd., 2013). Gümüş nanopartiküller, sentez sürecinde bir araya gelme eğilimindedir ve bu, katalitik veya biyolojik aktivitelerinde bir azalmaya neden olabilir (Kumar vd., 2023). Bu sorun, gümüş nanoparçacıkların uygun taşıyıcılar üzerine sabitlenmesi ile çözülebilir veya hafifletilebilir (Nasrollahzadeh vd., 2021). Bu bağlamda, biyopolimerler, geniş yüzey alanları, yüksek kimyasal stabilite, çevre dostu olma, maliyet etkinliği ve metallerle güçlü etkileşime girebilen fonksiyonel gruplarının varlığı nedeniyle ideal taşıyıcılar olarak dikkat çekmektedir (Park vd., 2017).

1.5 Yara İyileştirmede Kullanılan Biyopolimerler

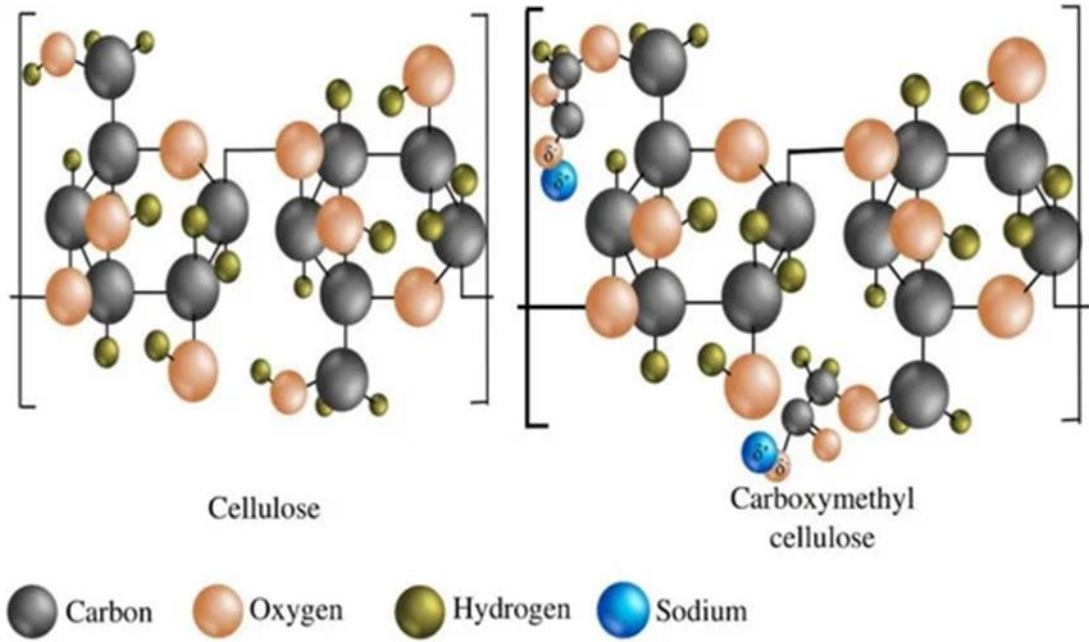
Etkili yara iyileşmesi için enfeksiyonu önleyici uygun malzemelerle yaranın kapatılması her zaman gerekli olmuştur. Geçmişte, hayvansal yağlar, bitki lifleri ve bal gibi biyopolimerler yaygın olarak yara pansumanında kullanılmıştır (Mir vd., 2018). Doğal kaynaklardan elde edilen biyopolimerler, biyoyumlulukları, biyolojik olarak parçalanabilirlikleri, toksik olmamaları ve biyoaktif molekülleri adsorbe edebilme yetenekleri sayesinde tıbbi uygulamalarda kullanıma uygundur (Park vd., 2017). Biyoyumlulukları ve ECM' ye kimyasal olarak benzerlikleri ile doğal polimerler, etkili yara örtüleri için 3 boyutlu iskeleler olarak kullanılabilecek potansiyele sahiptirler. Doğal polimerler, kimyasal yapılarına göre proteinlerden veya karbonhidratlardan oluşabilir. Çoğu doğal polimer, hidrofilik ve biyoyumlu özellikler taşırlar (Tavakoli vd., 2023). Yara iyileşmesini teşvik etmek için optimum nem seviyesini koruyan pasif pansumanlar gereklidir. Bu amaçla, gazlı bezler, hidrojeller, köpükler, hidrokolloidler (karboksimetilselüloz), aljinat, kolajen, selüloz, pamuk/suni ipek ve şeffaf filmler(poliüretan) gibi çeşitli ürünler, lokal hücresel yanıt üzerindeki etkileri nedeniyle yaralar ve yanıklar için pasif pansuman olarak kullanılmaktadır (Mogoşanu ve Grumezescu, 2014).

1.5.1 Selüloz

Selüloz, dünyanın en bol bulunan yenilenebilir kaynaklarından biridir ve ağırlıklı olarak bitki hücre duvarlarında bulunur. Yapısı, β -(1 $\rightarrow$ 4)-bağlı D-glikoz birimlerinden oluşan düz bir zincir şeklindedir (Haniffa vd., 2021). Selüloz, kimyasal formülü $(C_6H_{10}O_5)_n$ olan ve mantarlar, bakteriler, algler ile bitki hücre duvarlarında bulunan doğal bir maddedir. Lignoselülozik biyokütle, yani selüloz, lignin ve hemiselüloz içeren bitki kaynakları, selüloz üretimi için önemli ve bol bulunan kaynaklardır. Bu kaynaklardan elde edilen selüloz yenilenebilir olup, yüzey reaktivitesi yüksektir. Nano polisakkaritler arasında, tamamen kristal yapıya sahip olan nano selüloz öne çıkmaktadır. Nano selüloz, bitkilerde, hücre duvarlarında ve bazı deniz canlılarının tuniklerinde doğal olarak bulunur (Tavakoli vd., 2023). Selüloz, uygun maliyetli, toksik olmayan, hidrofilik, biyolojik olarak parçalanabilir, biyouyumlu, düşük termal genişlemeye sahip ve sürdürülebilir bir malzemedir. Kalıplanabilirliği ve mükemmel mekanik özellikleriyle dikkat çeken selüloz, yüksek özgül yüzey alanı, ayarlanabilir en boy oranı ve yüksek yüzey alan-hacim oranı gibi özelliklere sahiptir. Genel olarak, saf manyetik nanoparçacıkların (MNP'ler) spesifik yüzey alanı, parçacıklar arasındaki dipolar kuvvetlerle azalabilir, bu da onların kolayca büyük kümeler oluşturmalarına yol açar. İlginç bir şekilde, selülozun yüksek özgül yüzey alanı, düşük maliyeti ve doğada bol miktarda bulunması nedeniyle saf MNP'lerin aglomerasyonunu önlemede ideal bir aday olduğu belirlenmiştir (Haniffa vd., 2021).

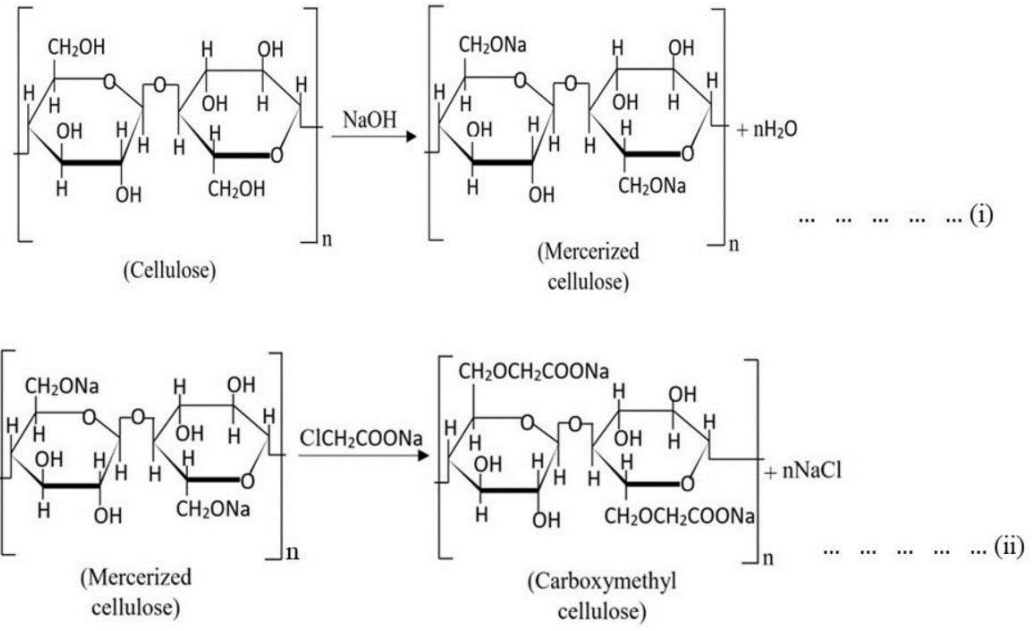
1.5.2 Karboksimetil Selüloz (CMC)

Karboksimetil selüloz (CMC), anhidro-glukozun doğrusal bir polisakkariti olan selülozun anyonik ve suda çözünür bir türevidir. Tekrar eden birimler β -1,4-glikozidik bağlarla bağlanır. CMC ile selüloz arasındaki temel fark, bazı hidroksil gruplarının yerine geçen anyonik karboksimetil gruplarıdır (Şekil 1.6). ($-CH_2COOH$). CMC ilk olarak 1918' de sentezlenmiş ve ticari üretimi 1920' lerin başında Almanya'da başlamıştır (Rahman vd., 2021).



Şekil 1.6. Selüloz ve CMC arasındaki yapısal fark (Rahman vd., 2021).

CMC ve CMC bazlı hibrit malzemeler, kolay ve düşük maliyetleri, bol bulunan bir hammadde olmaları, yüzey özellikleri, mekanik mukavemetleri, şekillendirilebilirlik, ayarlanabilirlik, hidrofiliklik, viskozite ve reolojik özellikleri sayesinde biyomedikal, ilaç, tekstil, inşaat, gıda, plastik, kozmetik, kâğıt ve petrol endüstrilerinde geniş bir kullanım alanı bulmaktadırlar. Biyomedikal alanda, CMC ve kompozitleri doku ve kemik mühendisliği, biyoyumlu implantlar, yapay organlar ve hastalık teşhisi gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadırlar. Son yıllarda, CMC bazlı hidrojeller, filmler ve diğer hibrit malzemeler, yüksek stabilite, pH duyarlılığı ve farmasötik aktif bileşiklere bağlanma kapasiteleri nedeniyle özellikle ilaç dağıtımı ve stabilizasyonunda önemli ilgi görmüştür (Rahman vd., 2021). Saf α -selülozun karboksi metilasyonu iki ana adımda gerçekleştirilir. İlk adımda, saflaştırılmış selüloz ekstraktları alkali reaktifler (örneğin NaOH) ile karıştırılarak merserize edilir (Şekil 1.7). Bu süreçte, selülozdaki $-OH$ grupları, eterifikasyon adımıyla karboksimetil grupları ile değiştirilecek olan $-ONa$ gruplarına dönüşür (Rahman vd., 2021).



Şekil 1.7. Selülozdan CMC sentezi kimyasal reaksiyonları(Rahman vd., 2021).

Nanopartiküllerin imalatında CMC, stabilize edici ve indirgeyici bir ajan olarak işlev görür. CMC, iç vücut hücrelerine mükemmel bağlanma kapasitesi, biyoyumluluk ve güçlü hidrofilik özellikleri nedeniyle klinik uygulamalarda yaygın olarak yara örtüsü ve iyileştirici malzemeler olarak kullanılmaktadır. CMC, poli-(vinil alkol) ve poli-(etilen glikol) gibi suda çözünür organik polimerlerle harmanlanarak yara pansumanı alanında geniş bir uygulama alanı bulmaktadır. CMC bazlı hidrojeller, filmler, lifler, gazlı bezler ve nanopartiküller son yıllarda büyük ilgi görmektedir. CMC bazlı hidrojeller, yüksek su tutma kapasitesi ve hücre büyümesini hızlandıran nemli ortam sağlama yetenekleriyle dikkat çekmektedirler. Örneğin, poli-(etilen glikol) modifiye edilmiş bu hidrojeller sitotoksik olmayan yapıları ve yüksek hücre canlılığı (%95) ile de dikkat çekerler. Selüloz, serbest -OH grupları sayesinde fiber, film ve mikro küre formunda üretilabilmektedir. Bu formlar arasında, karboksimetil selülozun (CMC) çapraz bağlama ajanları kullanılarak oluşturulan mikro boncuk formu özellikle önemlidir. Mikro boncuklar, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, kimyasal stabilite ve çeşitli molekülleri adsorbe etme veya salma kabiliyetleri ile öne çıkarlar. Ayrıca, CMC' nin suda çözünür olması, farklı organik veya inorganik bileşiklerle kolayca kompozit oluşturulmasına imkân tanır. Bu özellikleri sayesinde, CMC mikro boncuklar geniş bir uygulama yelpazesinde kullanılabilmektedir (Rahman vd., 2021).

1.6 Biyoaktif Bileşenler ve *Hypericum triquetrifolium* (Ht)

Bitkiler, alternatif tıp alanında antik dönemlerden beri kullanılmaktadır. Genellikle insanlar bitkileri doğal kaynaklı olmasından dolayı koruyucu amaçlarda kullanırlar. Ancak, bitkilerin farmakolojik ve toksikolojik etkileri yeterince bilinmemektedir (Mutlubaş ve Özdemir, 2020). *Hypericum* cinsi, dünya çapında yaygın olan ve Akdeniz ile Yakın Doğu bölgelerinde iyi temsil edilen bir bitki grubudur. Bu cins, yanık ve mide-bağırsak hastalıklarının tedavisinde etkili olduğu belirlenen birçok şifalı bitki türünü içerir. Antibakteriyel, antifungal ve antioksidan özellikleri nedeniyle çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

Hypericum türleri, flavonoidler, ksantonlar, hiperforin türevleri, uçucu yağlar ve yağ asitleri gibi çeşitli bileşikler içerirler. Özellikle *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron), antidepresan, anksiyete giderici, antiviral, yara iyileştirici ve antimikrobiyal aktiviteleri ile kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Son yıllarda, Sarı kantaron ürünlerinin tüketimi önemli ölçüde artmış ve dünya çapında en çok tüketilen şifalı bitkilerden biri olmuştur. Türkiye'de yaklaşık 80 *Hypericum* türü uzun zamandır kullanılmaktadır. Bu türler, dış yara ve mide ülseri tedavisinde ve halk hekimliğinde yatıştırıcı, antiseptik ve antispazmodik olarak kullanılmaktadır.

H. triquetrifolium ve *H. scabroides*'in uçucu yağları ve çeşitli ekstraktları anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleri açısından incelenmiştir. Ayrıca, *H. hyssopifolium*'un antioksidan aktivitesi de araştırılmış ve metanol ekstraktından etil asetat fraksiyonunda altı fenolik bileşik izole edilmiştir (Kizil vd., 2008). *Hypericum triquetrifolium*, *Hypericaceae* familyasından olup Doğu Avrupa ve Akdeniz Bölgesi'ne özgü bir bitkidir. Geleneksel olarak yatıştırıcı, antihelmintik, antiinflamatuar ve antiseptik etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Ayrıca, yanık tedavisinde etkili olup, gastrointestinal hastalıkların tedavisinde de kullanım alanı bulmaktadır (Conforti vd., 2002).

2. LİTERATÜR ÇALIŞMALARI

Yamauchi vd. (1998), fibroblast hücrelerinin keratin kaplı substratlar üzerinde yetiştirilmesini incelemişlerdir. Keratin kaplı yüzeylerin, fibroblast hücrelerinin yapışmasını ve büyümesini desteklediğini bulmuşlardır. Bu bulgular, keratin kaplı substratların hücre kültürü için uygun bir ortam sağlayabileceğini göstermektedir (Yamauchi vd., 1998).

Muangman vd. (2010), gümüş içeren hidrofil elyaf pansuman ile %1 gümüş sülfadiazinin kısmi kalınlıkta yanıkların tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Hastaları iki gruba ayırarak bir gruba gümüş içeren hidrofil elyaf pansuman, diğer gruba ise %1 gümüş sülfadiazin uygulamışlardır. Yanık iyileşme süresi, enfeksiyon oranları ve hasta memnuniyeti gibi kriterleri değerlendirerek sonuçları analiz etmişlerdir. Gümüş içeren hidrofil elyaf pansumanın, daha hızlı iyileşme sağladığını ve enfeksiyon oranlarını azalttığını gözlemlemişler. Ayrıca, hastaların bu pansuman türünü daha konforlu bulduklarını ve yan etkilerinin daha az olduğunu rapor etmişler. Sonuç olarak, gümüş içeren hidrofil elyaf pansumanın kısmi kalınlıkta yanıkların tedavisinde daha etkili ve tercih edilebilir bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir (Muangman vd., 2010).

Poranki vd. (2014), keratin biyomateryali ile yanık sonrası cilt rejenerasyonunu *in vivo*, termal stres sonrası hücrelerin kurtarılmasını ise *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Keratin biyomateryalinin, yanık sonrası cilt iyileşmesini hızlandırdığını ve termal strese maruz kalan hücrelerin hayatta kalmasını desteklediğini bulmuşlardır. Bu bulgular, keratin biyomateryalinin cilt rejenerasyonu ve hücre koruması için etkili bir tedavi olabileceğini göstermektedir (Poranki vd., 2014).

Park vd. (2015), atık insan saçından elde edilen keratin bazlı biyokompozit hidrojelin *in vivo* yara iyileşme sürecine etkisini araştırmışlardır. Keratin bazlı hidrojellerin, yara iyileşmesini hızlandırdığı ve epitelizasyonu artırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, bu hidrojellerin biyolojik olarak parçalanabilir ve biyouyumlu olduklarını, dolayısıyla yara tedavisinde etkili terapötik ajanlar olarak kullanılabileceklerini göstermişlerdir (Park vd., 2015).

Ahamed vd. (2015), yenilenmiş selüloz ve kitosan içeren, gümüş nanopartiküllerle zenginleştirilen bir biyomalzemenin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Biyomalzemenin antibakteriyel özelliklerini ve biyouyumluluğunu test etmek amacıyla çeşitli deneyler yapmışlardır. Gümüş nanopartiküllerin eklenmesiyle malzemenin antibakteriyel aktivitesinin önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir. Bu artışın hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, malzemenin hücre yaşaması üzerindeki etkilerini inceleyerek, biyomalzemenin yüksek biyouyumluluk gösterdiğini ve hücre proliferasyonunu desteklediğini bulmuşlardır. Sonuç olarak, gümüş nanopartiküllerle zenginleştirilmiş yenilenmiş selüloz ve kitosan içeren biyomalzemenin, enfeksiyon riskini azaltarak yara iyileşmesini destekleyebileceğini ve çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılabileceğini önermişlerdir (Ahamed vd., 2015).

Tran vd. (2016), selüloz ve keratinden biyouyumlu gümüş nanoparçacık kompozitlerini tek kapta sentezlemişlerdir. Bu kompozitlerin karakterizasyonunu yaparak antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmiştir. Sonuçlar, bu gümüş nanoparçacık kompozitlerinin etkili antimikrobiyal özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Tran vd., 2016).

Boroumand vd. (2018), gümüş nanopartiküllerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemek için çeşitli klinik deneyler yapmışlar. Bu çalışmalarda, gümüş nanopartiküllerinin antimikrobiyal özelliklerinden yararlanarak enfeksiyon riskini azalttıklarını ve yara iyileşmesini hızlandırdıklarını gözlemlemişlerdir. Nanopartiküller, yara yüzeyine uygulandıklarında bakteriyel aktiviteyi baskılayarak enfeksiyonu kontrol altına almışlar ve bu sayede dokunun daha hızlı iyileşmesine katkı sağlamışlardır. Ayrıca, gümüş nanopartiküllerinin iltihaplanmayı azalttığını ve hücresel yenilenmeyi desteklediğini belirtmişler. Bu bulgular, gümüş nanopartiküllerinin yara bakımında etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir (Boroumand vd., 2018).

Lin vd. (2019), insan saçından keratin ekstrakte edilerek hızlandırılmış yara iyileşmesi için 3D keratin iskeleleri oluşturmuşlardır. Liyofilizasyon yöntemi kullanarak geliştirdikleri bu iskelelerin fiziksel özelliklerini, protein konsantrasyonlarını değiştirerek ayarlamışlardır.

Keratin iskeleler, insan yağ kök hücrelerinin (hASC'ler) yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklemiştir. ICR fareleri üzerinde yaptıkları *in vivo* çalışmalar, bu iskelelerin hASC'lerle birlikte cilt yaralarını daha hızlı iyileştirdiğini ve epitelizasyonu artırdığını göstermiştir. Böylece, keratin iskeleler, tek başına veya hASC'lerle birlikte yara tedavisinde etkili olabilmektedirler (Lin vd., 2019).

Konop vd. (2020), gümüş nanopartiküller içeren keratin biyomateryalinin diyabetik farelerde tam katmanlı cilt yara modeli üzerinde potansiyel bir yara örtüsü olarak değerlendirilmesini incelemiştir. Keratin biyomateryalinin, yara iyileşmesini hızlandırdığı ve enfeksiyonu önlemede etkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, gümüş nanopartiküller içeren keratin biyomateryalinin diyabetik yaraların tedavisinde potansiyel bir yara örtüsü olabileceğini göstermektedir (Konop vd., 2020).

Sadeghi vd. (2020), kontrollü klindamisin salınımı ile antibakteriyel özellik gösteren karboksimetil selüloz-insan saç keratini hidrojeli, antibakteriyel yara örtüsü olarak tasarlanmıştır. Bu hidrojelin, klindamisin salınımını kontrol ederek enfeksiyonu önlemede etkili olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar, karboksimetil selüloz-insan saç keratini hidrojelinin antibakteriyel yara örtüsü olarak potansiyel bir kullanım alanına sahip olduğunu göstermektedir (Sadeghi vd., 2020).

Ye vd. (2020), yüksek moleküllü keratini (HMK) multi-enzim kaskad yöntemiyle hazırlayarak yara iyileşmesinde kullanmışlardır. Keratin, yünden keratinaz ile çözünür hale getirilmiş ve transglutaminaz (TGase) ile molekül ağırlığı artırılmıştır. HMK, poli(3-hidroksibütirik asit-ko-3-hidroksivalerik asit) (PHBV) ile birleştirilerek, gelişmiş mekanik özelliklere sahip nanofiber membranlar üretilmiştir. Bu nanofiberler, *in-situ* biyoredüksiyon yoluyla sentezlenen Ag nanopartiküllerini (AgNP'ler) içerir. PHBV/HMK/AgNPs nanofiber membranlar, iyi antibakteriyel özellikler ve biyouyumluluk göstermiştir. *In vivo* testlerde, bu membranlar kontrol grubuna kıyasla daha iyi yara iyileşme yeteneği sergilemiştir (Ye vd., 2020).

Konop vd. (2021), yün keratin/polivinil alkol (WK/PVA) ve gümüş nanoparçacık içeren nanofiber membranları pamuk kumaş üzerine elektrospinning yöntemiyle biriktirmişlerdir. Ag NP'leri, sodyum aljinat ile indirgenerek biyosentezlemişlerdir ve

ortalama çaplarını 9.95 nm olarak belirlemişlerdir. Üretilen nanofiberlerin ortalama çapı 146.7 nm olarak ölçölmüştür. Bu nanofiberlerin, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*' ya karşı iyi antibakteriyel aktivite ve L-929 fare fibroblast hücrelerine karşı iyi sitouyumluluk gösterdiğini bulmuşlardır. Ancak, Ag NP içeriğinin %0.2' ye çıkarılması hücre canlılığını olumsuz etkilemiştir. Sonuçlar, geliştirilen yara örtüsünün yara iyileştirme uygulamaları için iyi bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Konop vd., 2021).

Tang vd. (2021), antibakteriyel uygulamalar ve hücre proliferasyonu için insan saçı keratini, PEO ve PVA kullanarak gümüş nanoparçacıklarla desteklenmiş nanofiberler üretmişlerdir. Gümüş nanoparçacıkların nanofiberlere entegre edilmesiyle elde edilen materyallerin karakterizasyonunu yapmışlar ve antibakteriyel özelliklerini belirlemişlerdir. Ayrıca, bu nanofiberlerin hücre proliferasyonunu teşvik edici etkilerini incelemişlerdir. Sonuçlar, ürettikleri nanofiberlerin hem güçlü antibakteriyel aktiviteye hem de iyi hücre proliferasyonu yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. (Tang vd., 2021).

Xie vd. (2022), karboksimetilasyon ve seçici oksidasyon ile işlevsel hale getirilmiş bir bakteriyel selöloz (DCBC) hazırlamış ve kitosan (CS) ile birleştirerek kendi kendine çapraz bağlanan bir kompozit oluşturmuşlardır. Bu kompozitler, özellikle enfekte yanıkların tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. DCBC'nin karboksil grupları ve kitosanın amino grupları arasında gerçekleşen Schiff bağı reaksiyonu, kompozitlerin antimikrobiyal özelliklerini artırmıştır. Büyük hayvan yara modeli üzerinde yapılan deneylerde, S-DCBC/CS kompozitlerinin yara iyileşmesini hızlandırdığı ve bakteri üremesini etkili bir şekilde inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Üç hafta sonra, bu kompozitlerle tedavi edilen yaraların iyileşme oranı %80'e ulaşmıştır. Bu kompozitlerin, geleneksel kitosan pansumanlardan daha üstün antibakteriyel ve iyileştirici etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Xie vd., 2022).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Malzemeler

Atık Kaz Tüyü

Hypericum triquetrifolium

Sodyum Sülfür [Na₂S]

Sodyum Hidroksit [NaOH]

Hidroklorik Asit [HCl]

Aseton [C₃H₆O]

Sodyum Karboksimetil Selüloz [C₈H₁₁O₅Na]

Alüminyum Nitrat [Al(NO₃)₃.9H₂O]

Gümüş Nitrat AgNO₃

Sodyum Bor Hidrür [NaBH₄]

pH- İndikatör Kâğıdı

3.2 Kullanılan Cihazlar

3.2.1 Fourier dönüşümü kızılötesi spektrofotometre (FT-IR)

Sentezlenen mikro kürelerin ATR-FT-IR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrofotometre ile 650-4000 cm⁻¹ aralığında alındı.

3.2.2 Termogravimetrik analiz (TGA)

Sentezlenen mikro kürelerin termal kararlılıkları EXSTAR S11 7300 ile belirlendi.

3.2.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve EDS spektrumları

Sentezlenen mikro kürelerin yüzey görüntüleri ve elementel içerikleri QUANTA-FEG 250ESEM/EDAX-Metek kullanılarak kaydedildi.

3.2.4 X-ışını kırınımı (XRD)

Sentezlenen mikro kürelerin kristaliteleri Rigaku D max 2000 sistem ile kaydedilmiştir.

3.2.5 Geçirimli elektron mikroskobu (TEM)

Sentezlenen mikro kürelerin detaylı yüzey görüntüsü Zeiss Sigma 300 ile alınmıştır.

3.3 Tüyler İçin Ön İşlem

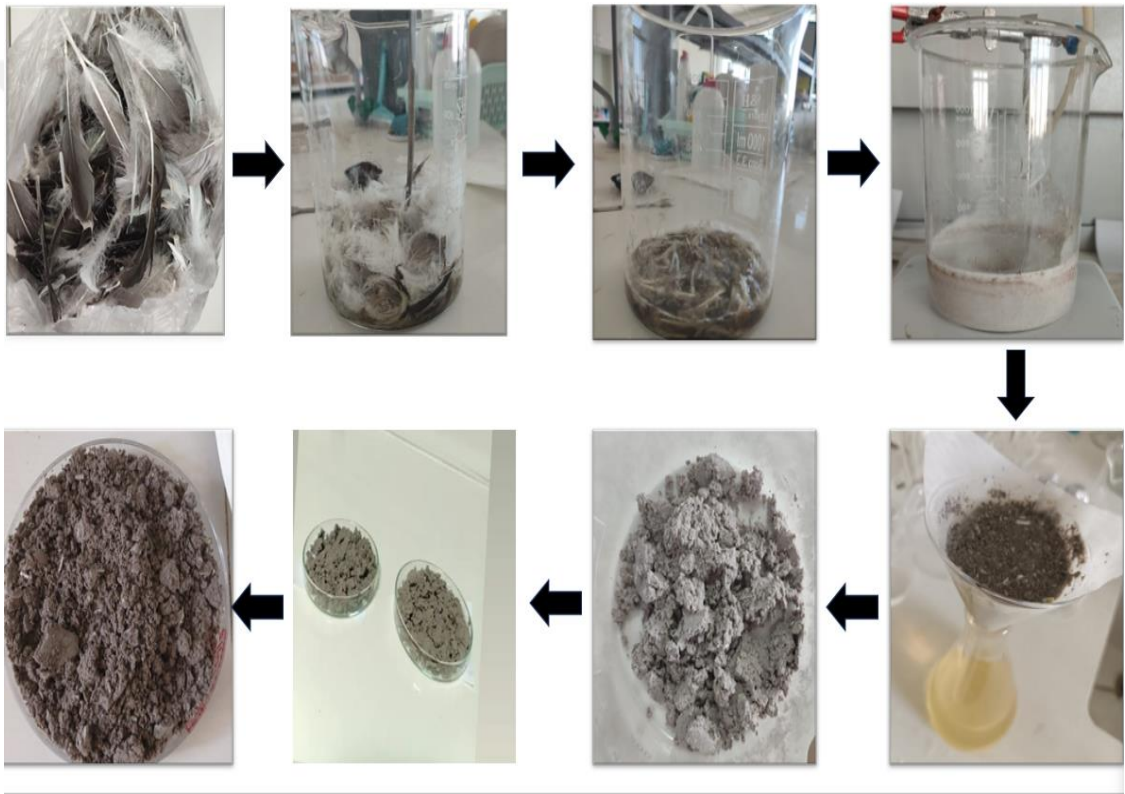
Toplanan atık kaz tüyleri, kan ve diğer kirlere arındırmak için üç kez distile su ile yıkandı. Ardından, distile suda 24 saat bekletildi. Daha sonra, yağdan arındırmak için Soxhlet ekstraksiyonu gerçekleştirildi. Yağ ve kirden arındırılan tüyler, 48 saat boyunca güneş ışığında kurutuldu (Şekil 3.1). Kurutulan tüyler, ekstraksiyon için küçük parçalar halinde kesildi.



Şekil 3.1. Temizlenmiş kaz tüyleri.

3.4 Keratin Ekstraksiyonu

10 g küçük parçalara kesilmiş kaz tüyü, tartıldı ve 200 mL distile su içinde 0.2 N Na₂S ve 3 N NaOH ile karıştırılarak bir çözelti hazırlandı. Hazırlanan çözelti, tartılan kaz tüylerinin üzerine döküldü. Elde edilen karışım, 40 °C' deki sıcak su banyosunda 2 saat bekletildi. Keratinin ekstraksiyonu için 2 N HCl çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan HCl çözeltisi, manyetik karıştırıcı üzerindeki keratin çözeltisine damlatıldı. Çözeltinin pH'ı 4.2' ye ayarlandı ve çökelme tamamlandı. Çöktürülen keratinler yıkandı ve filtre kâğıdı kullanılarak süzüldü (Şekil 3.2). Elde edilen keratin, kuruması için 48 saat oda sıcaklığında bekletildi (Çakmak, 2022).



Şekil 3.2. Kaz tüyünden keratin ekstraksiyon aşamaları.

3.5 Bitki Özütlerinin Hazırlanması

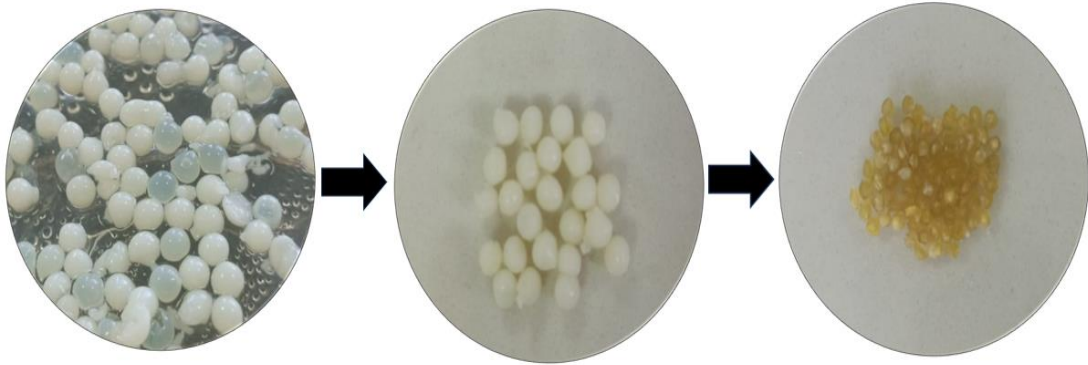
Bitki olarak *Hypericaceae* familyasından *Hypericum triquetrifolium* (HT) kullanıldı. 15 g toz haline getirilmiş bitki materyali tartıldı ve 250 mL su içerisinde 15 dakika boyunca 4 tekrarlı olarak ultrasonik temizleyicide bekletildi. Numune 2 kez süzülerek saf ekstrakt elde edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. *Hypericum triquetrifolium* bitki ekstraktı.

3.6 CMC/Ht Kompozitlerinin Sentezi

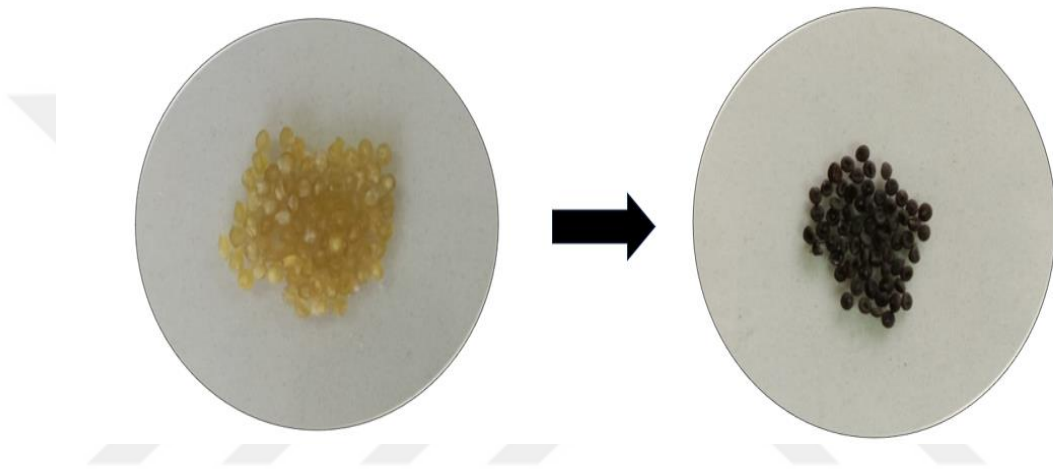
CMC/Ht kompozitlerinin sentezi için önce 2 g Na-CMC tartıldı ve 40 mL saf su içinde oda koşullarında 8 saat boyunca homojen bir çözelti elde edilene kadar karıştırıldı. Hazırlanan çözelti içine 10 mg HT ekstraktından eklendi. Çözelti 4 saat boyunca karıştırıldı. Hazırlanan karışım 0.1 M $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ çözeltisine bir enjektör yardımı ile damla damla ilave edilerek CMC/Ht mikro boncukları elde edildi (Şekil 3.4). Mikro boncuklar 15 dakika boyunca su ile yıkandı ve $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ ' tan arındırıldı. Elde edilen CMC/Ht mikro boncukları oda koşullarında kurumaya bırakıldı.



Şekil 3.4. CMC/Ht mikro boncukları.

3.7 Ag@CMC/Ht Nanopartiküllerinin Sentezi

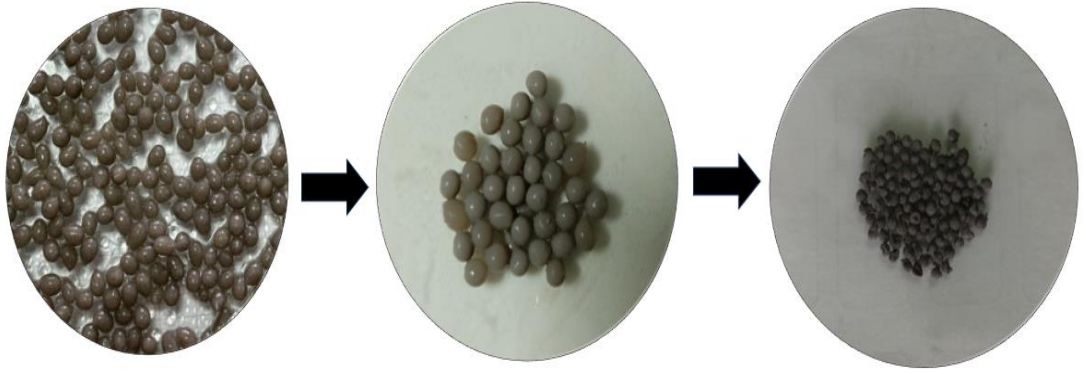
Elde edilen CMC/Ht mikro boncukları üzerine Ag nanopartiküllerini sabitlemek için 0.5 g $\text{Ag}(\text{NO}_3)_3$ tartılarak, 50 mL saf su içerisinde çözüldükten sonra üzerine 2 g CMC/Ht mikro boncuk ilave edildi ve karışım 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Gümüş nanopartiküllerin indirgenmesi için karışım içerisine NaBH_4 çözeltisi ilave edilerek, 1 saat daha karışması sağlandı. Elde edilen Ag@CMC/Ht nanopartikülleri süzülde ve saf su ile yıkandı. Ag@CMC/Ht nanopartikülleri yıkama işleminden sonra oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Ag@CMC/Ht nanopartikülleri.

3.8 CMC/Ht/FK Kompozitlerinin Sentezi

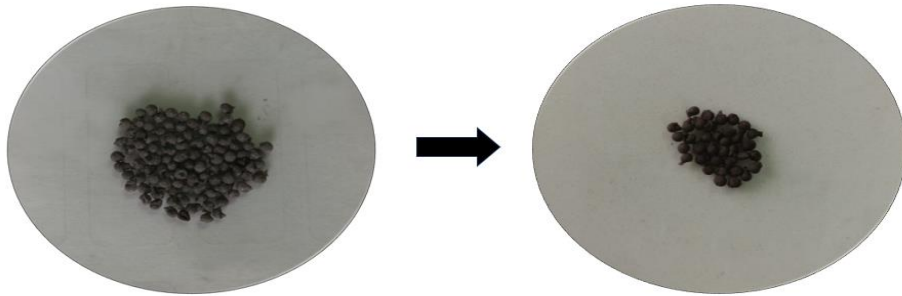
CMC/Ht/FK kompozitlerinin sentezi için, önce 3 adet 2 g Na-CMC tartıldı ve üzerlerine 40 mL saf su eklenerek elde edilen karışımlar, oda koşullarında 4 saat boyunca homojen bir çözelti elde edilene kadar karıştırıldı. Daha sonra elde edilen çözeltiler üzerine 0.5g, 1g ve 2g olacak şekilde keratin ekstraktları ilave edildi. Elde edilen karışımlar 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Hazırlanan karışımların üzerine 10' ar mg Ht ekstraktı ilave edildi ve karışımlar 4 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Elde edilen kompozitler 0.1 M 100 mL $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ çözeltisine bir enjektör yardımı ile damla damla ilave edildi ve keratin oranları farklı mikro boncuklar elde edildi (Şekil 3.6). Mikro boncuklar 15 dakika boyunca su ile yıkanarak $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ ' tan arındırıldı. Elde edilen CMC/Ht/FK mikro boncukları oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.



Şekil 3.6. CMC/Ht/FK mikro boncukları.

3.9 Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin Sentezi

Elde edilen CMC/Ht/FK mikro boncukları üzerine Ag nanopartiküllerini immobilize etmek için 0.5 g $\text{Ag}(\text{NO}_3)_3$ tartıldı ve 50 mL saf su içerisinde çözdükten sonra üzerine 2 g CMC/Ht/FK mikro boncuk ilave edildi, karışım 3 saat karıştırıldı. Gümüş nanopartiküllerin indirgenmesi için çözeltinin içerisine NaBH_4 çözeltisi ilave edilerek, 1 saat daha karışması sağlandı. Elde edilen Ag@CMC/Ht/FK nanopartikülleri süzülde ve kimyasaldan arındırmak için bol saf su ile yıkanarak, oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Ag@CMC/Ht/FK nanopartikülleri.

3.10 Antioksidan Aktivite

Üretilmiş Ag nanopartikül immobilize edilmiş CMC/Ht/FK mikro boncuklarının antioksidan aktivitesini belirlemek için DPPH yöntemi kullanıldı. Mikro boncuklar küçük parçalara ($1 \times 1 \text{ m}^2$) ayrıldıktan sonra 10 mg tartılarak test tüplerine yerleştirildi.

Daha sonra, 6×10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan 1.0 mL DPPH çözeltisi test tüplerine ilave edildi karanlıkta 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, örnekler 517 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometre kullanılarak ölçüm alındı. Bu test üç tekrar olacak şekilde yapıldı. DPPH radikal süpürme aktivitesi, aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı (Denklem 3.1).

$$\text{İnhibisyon}(I\%) = \left(\frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}}{A_{\text{kontrol}}} \right) \times 100 \quad (3.1)$$

3.11 *In vitro* Sitotoksosite Testi

L929 hücre hattı %10 FBS (Pan Biotech P30-1301) içeren EMEM içerisinde 25T flaskta günde 2 defa kontrol edilerek %70 ve üzerinde konfluensiye gelmesi beklenir. (Doubling Time: 22-26 saat) (L929 Hücre hattı ATCC CCL-1 kökenlidir). Üretilen nanomalzemeler steril 6' lık plate içine alınıp 15 dakika saf etanol (Sigma-Aldrich) içerisinde bekletildi. Daha sonra etanol uzaklaştırılıp bir gece UV ışık altında bırakıldı. 25T flask içerisinde %70-80 konfluensi ulaşan hücrelere 500µL Tripsin-EDTA (Gibco, 15400054) eklendi ve 37°C' de %5 CO₂ ortamında 3-5 dakika bekletildi. İnverted mikroskop (Zeiss Primovert, Almanya) altında hücrelerin dissosiyasyon oldukları gözlemlendiği anda %10 FBS içeren besiyeri eklendi. 300x g'de 5 dakika santrifüj edildi ve besiyeri atıldı. Üzerine 1 mL EMEM besiyeri eklendi ve Trypan mavisi (Gibco, 1525061) kullanılarak Logos Luna II cihazında sayım yapıldı. Kuyucuk başına 104 hücre gelecek şekilde %10 FBS'li besiyeri eklendi. Her kuyucukta %70 konfluensi yakalandığında kültür kabındaki besiyeri çekildi. Taze besiyeri eklendikten sonra biyomalzemeler hücre kabına eklendi. Her grup en az 3 tekrar kuyucuğu şeklinde yapılarak tekrarlı analiz yapılması sağlandı. Materyal uygulaması yapıldıktan sonra 22 saat hücreler inkübatörden hiç çıkarılmadan bekletildi ve 22 saat sonunda kuyucuk hacminin %10 kadar WST-8 solusyonu eklendi. Bu işlem sırasında ışıkların kapalı olmasına dikkat edildi. Hücre kültür kabı alüminyum folyo ile sarıldı ve 2 saat daha inkübatörde bekletildi. 2 saat sonunda hücre kültür kabında 450 nm ve 630 nm dalga boylarında okuma yapıldı. Çıkan sonuçlar formüle edilerek % canlılık tespit edildi (Denklem 3.2).

$$\% \text{Canlılık} = \left(\frac{(\text{Deney Kuyucuğu} - \text{Blank})}{(\text{Negatif Kontrol} - \text{Blank})} \right) \times 100 \quad (3.2)$$

3.12 *In vitro* Hücre Çizik Testi

CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag nanopartikül immobilize edilmiş CMC FK/Ht nanopartiküllerinin yara iyileştirme potansiyelleri fibroblast (L929) hücrelerinin göç kabiliyeti üzerinde, hücre çizik testi yara iyileşme modeli ile değerlendirilmiştir. 2×10^4 hücre/mL konsantrasyonunda %10 FBS, %1 penisilin-streptomisin ve 4 mM L⁻ glutamin eklenmiş 300 µl DMEM ortamında 48 kuyucuklu doku kültür kaplarına ekildi ve tek tabaka halinde kaplanıncaya kadar bekletildi. Daha sonra steril bir pipet ucu (200 µl) yardımıyla bir baştan öbür başa tek hamlede çizildi ve *in vitro* yara modeli oluşturuldu. Çizme işlemi sırasında kalkan hücreleri uzaklaştırmak için üstteki besi yeri alındı ve PBS yıkandı. Sitotoksosite deneyi sonrası belirlenen dozlarda üretilen biyomalzeme uygulandı ve %5 CO₂' li inkübatörde 37 °C' de 24 saat inkübe edildi. Negatif kontrol kuyucuklarına, biyomalzeme içermeyen ekstraktın çözücüsü ilave edildi. Oluşturulan yara modeli invert mikroskopta (Zeiss Primovert) görüntülendi ve her kuyucuktan en az iki görüntü alındı 0.saat olarak kaydedildi. Aynı şekilde gerekli hesaplamaların yapılabilmesi için 24 saat sonra da dijital olarak fotoğraflandı. Alınan görüntüler Image J görüntü analiz programı kullanılarak görüntünün tüm alanı ve yara alanları hesaplandı. Yara kapanma oranı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (Denklem 3.3).

$$Yara\ kapatma\ oranı = \left[\frac{Alan_0 - Alan_{24}}{Alan_0} \right] \times 100 \quad (3.3)$$

Burada Alan₀ başlangıçta çekilen fotoğrafın ölçülmüş alanı, Alan₂₄ 24'üncü saatte alınan fotoğrafın alanıdır.

3.13 İstatiksel Analizler

Tüm sonuçlar en az üç tekrar ile elde edilmiş ve sonuçlar ortalama (±standart sapma ile) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve bunu takiben post-hoc karşılaştırması için Tukey testi ile belirlenmiştir. P <0.05 ise ortalama değerler istatistiksel olarak farklı kabul edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1 FK, CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin FT-IR Spektrumları

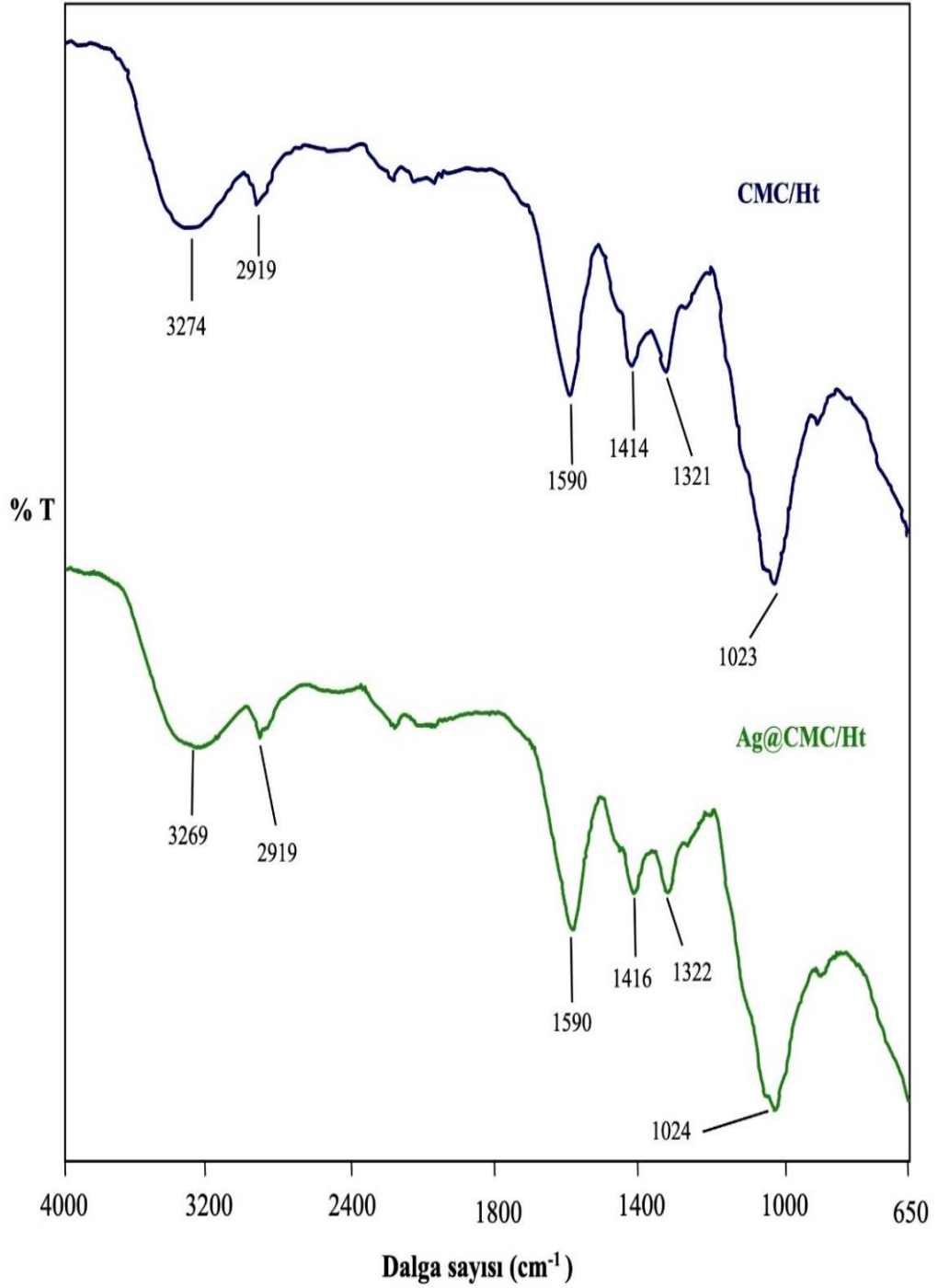
Sentezlenen FK, CMC/Ht/FK ve Ag@CMC/Ht/FK örneklerinin tamamının kimyasal yapısı FTIR spektrumları ile belirlenmiştir. Keratinin FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.2, 4.3, 4.4), 3276 cm^{-1} ' de keratin için spesifik olan keskin O-H gerilme/ amit A grubuna atfedilen N-H titreşimleri görülmektedir (Yoon vd., 2000). 2961 ve 2919 cm^{-1} ' de görülen pikler C-H gerilme titreşimlerine, 1634 cm^{-1} ' de görülen pik ise amit I grubuna atfedilen C=O gerilme titreşimine aittir (Çakmak, 2024). 1515 , 1448 - 1387 , 1232 ve 1048 cm^{-1} ' de gözlenen pikler ise sırasıyla, amit II grubuna ait N-H eğilme/ C-H eğilme, C-H eğilme, amit III grubuna ait C-N/N-H eğilme ve C-O titreşimlerine atfedilmektedir (Eslahi vd., 2013; Vasconcelos vd., 2008; Zhang vd., 2013).

1 g keratin kullanılarak sentezlenen CMC/Ht/FK mikro boncuklarının Şekil 4.3' deki FTIR spektrumu incelendiğinde, keratinin molekül yapısına Na-CMC ve Ht eklediğinde keratinin piklerinde küçük kaymalar olduğu gözlenmiştir. Buna karşın, 1591 , 1417 ve 1024 cm^{-1} ' de gözlenen yeni ve keskin pikler ise, Na-CMC' nin sırasıyla, spesifik asimetrik COO^- , simetrik COO^- ve C-O-C titreşimlerine karşılık gelmektedir (Baran vd., 2024). Ayrıca yapıya yüksek mol kütleli polimer Na-CMC dahil olduğunda spektrumun yayvanlaştığı da gözlenmektedir. CMC/Ht/FK mikro boncuklarının yapısına Ag nanopartikülleri eklendiğinde ise, piklerde bir değişim gözlenmezken, sadece pik yerlerinde küçük kaymalar gözlenmiştir.

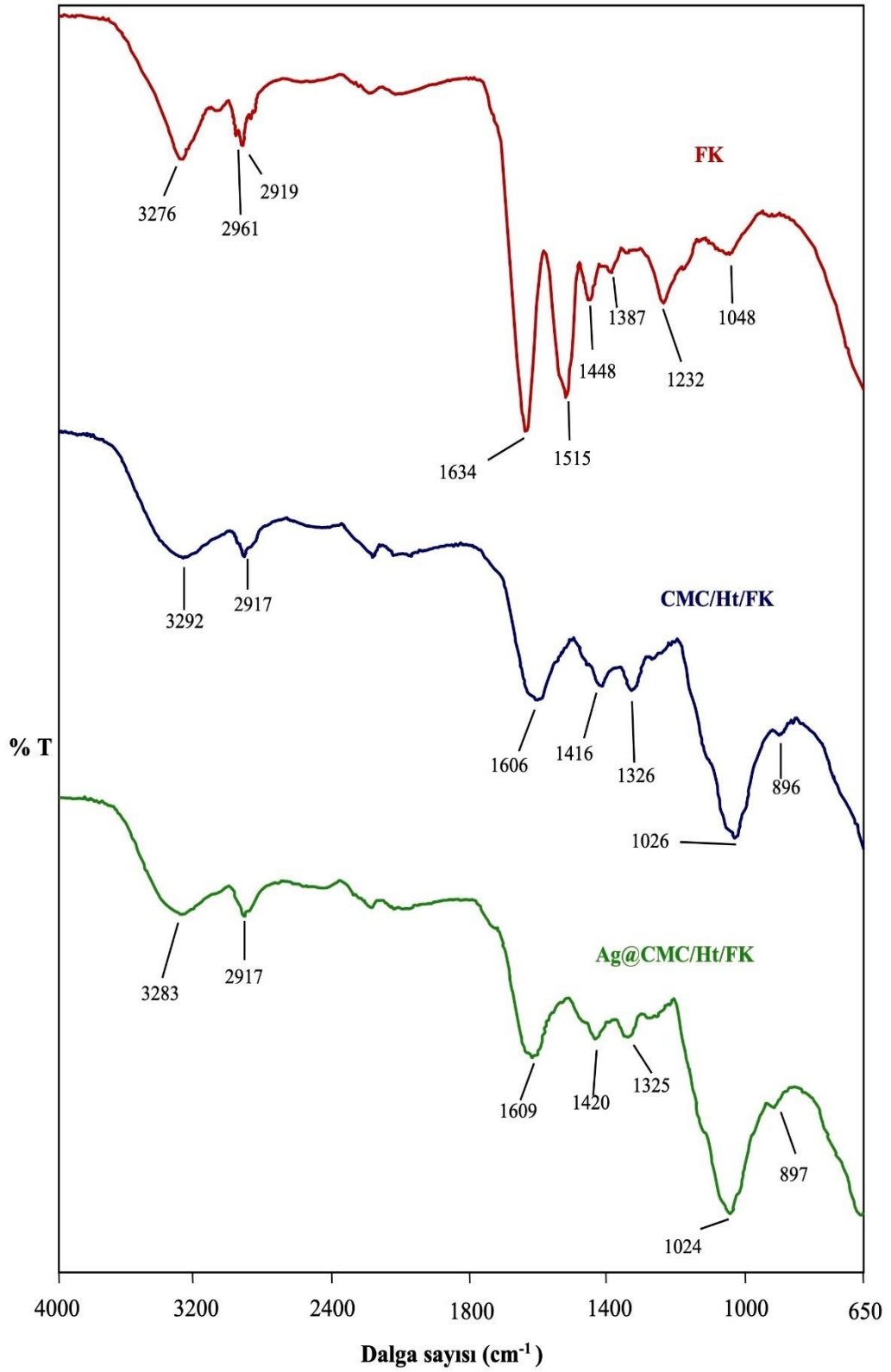
Şekil 4.2 ve Şekil 4.4' deki 0.5 g ve 2 g keratin kullanılarak hazırlanan CMC/Ht/FK mikro boncuklarının FTIR spektrumları, 1 g keratin ile hazırlanan kompozitik mikro boncukların FTIR spektrumu ile karşılaştırıldığında piklerde değişim gözlenmemekle beraber küçük kaymalar görülmüştür.

Şekil 4.1' de verilen keratin olmadan sentezlenen CMC/Ht kompozitinin FTIR spektrumu incelendiğinde ise, 3274 , 2919 , 1592 , 1419 , 1321 ve 1023 cm^{-1} ' de gözlenen pikler, Na-CMC yapısına ait olup sırasıyla, O-H gerilme, C-H gerilme, asimetrik COO^- , simetrik COO^- gerilme, O-H eğilme ve C-O-C gerilme titreşimlerine atfedilebilir (Baran vd., 2024; Dilaver ve Yurdakoc, 2016).

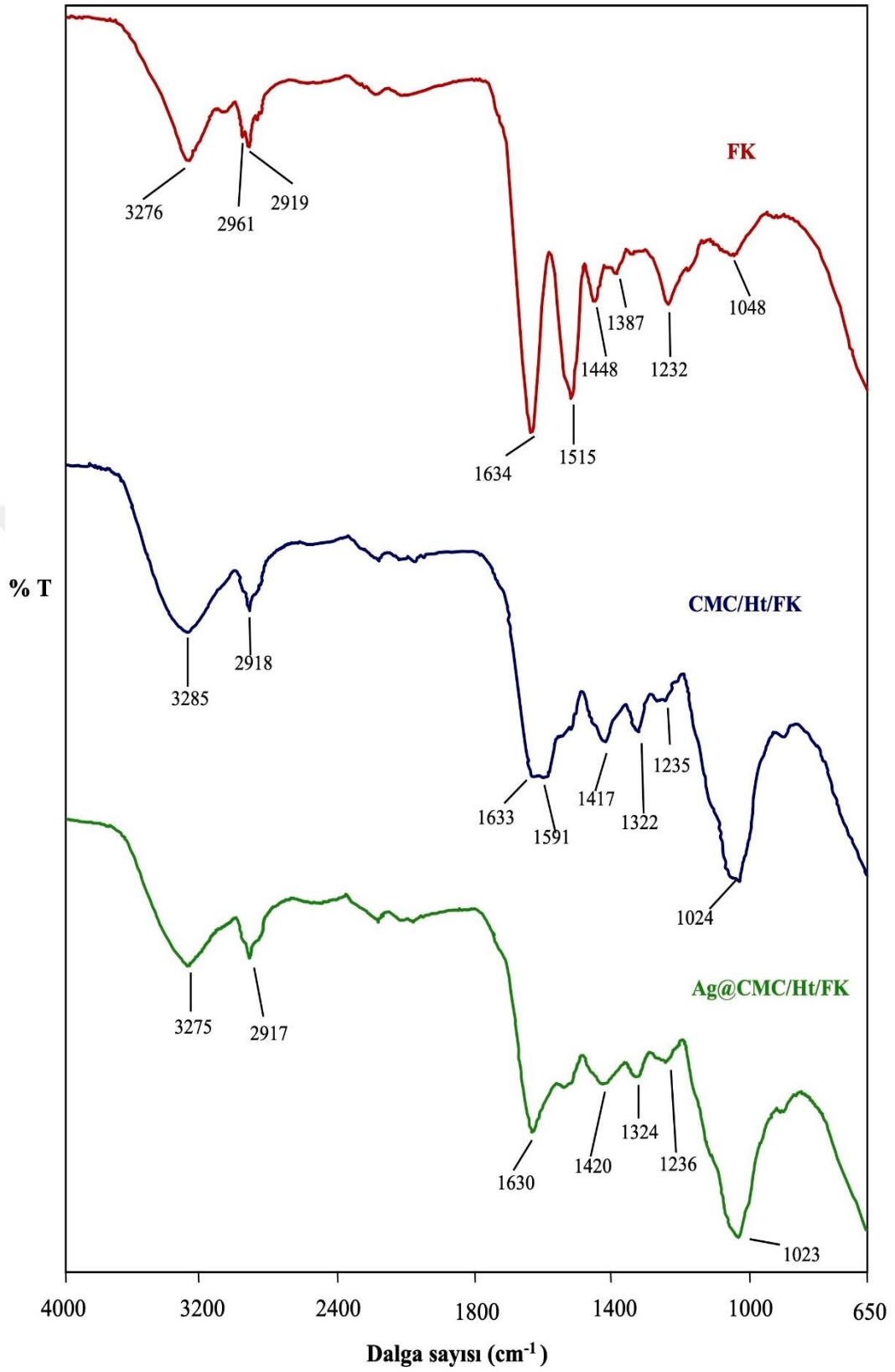
CMC/Ht mikro boncuklarının yapısına Ag nanopartiküller de dahil olduğunda, spektrumda herhangi bir değişimin olmadığı, Ag iyonlarının bağlanmasından dolayı küçük kaymalar olduğu gözlenmiştir(Baran vd., 2024).



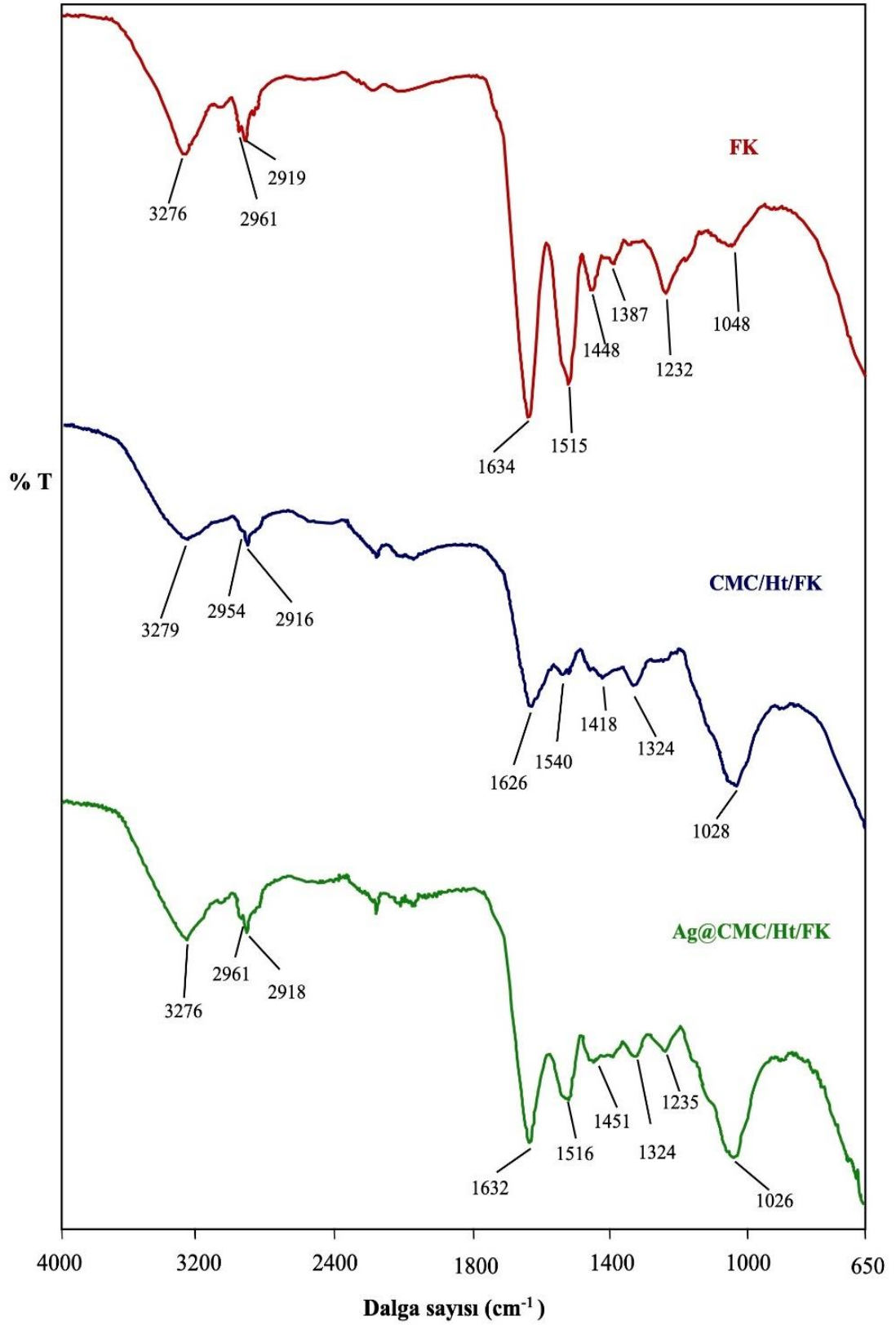
Şekil 4.1. CMC/Ht mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht nanopartiküllerinin FT-IR spektrumları.



Şekil 4.2. FK, CMC/Ht/FK (0.5 g) mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK (0.5 g) nanopartiküllerinin FT-IR spektrumları.



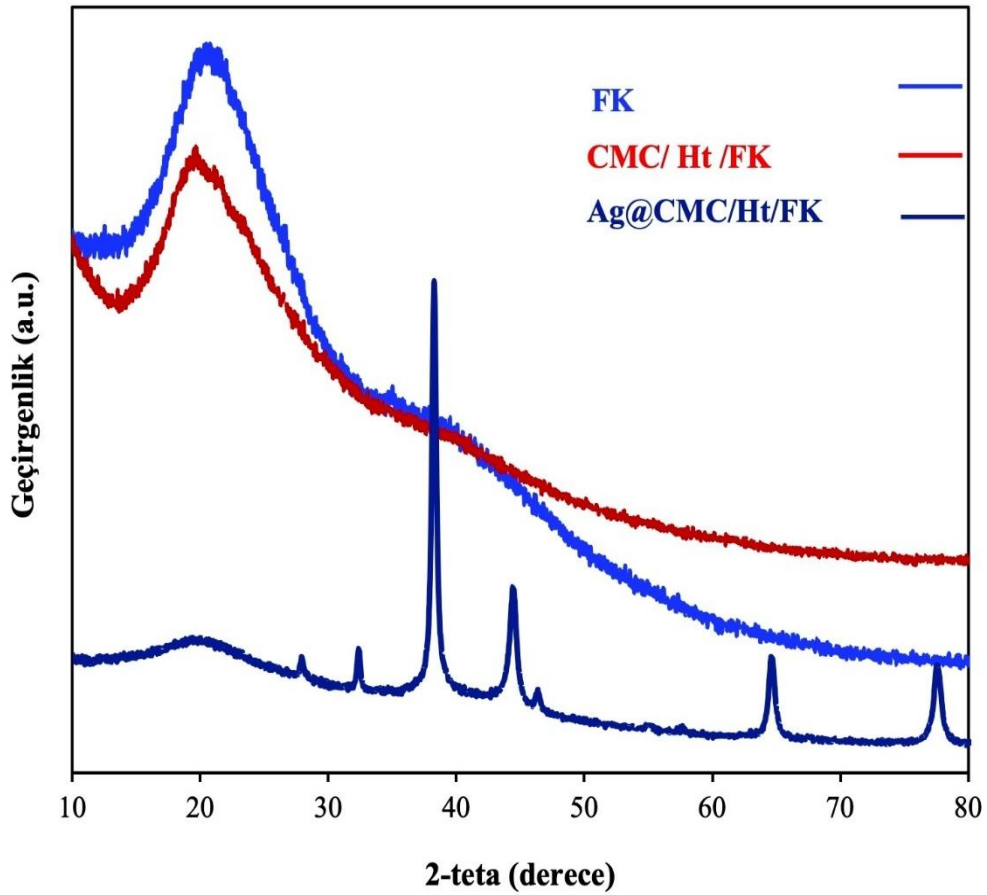
Şekil 4.3. FK, CMC/Ht/FK (1 g) mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartiküllerinin FT-IR spektrumları.



Şekil 4.4. FK, CMC/Ht/FK (2 g) mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartiküllerinin FT-IR spektrumları.

4.2 FK, CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin XRD Analizi

FK, CMC/Ht/FK ve Ag@CMC/Ht/FK' nin XRD diyagramları Şekil 4.5' de verilmiştir. FK' ya ait XRD diyagramı incelediğinde, 20° (2θ)' da amorf yapıyı işaret eden keratine ait pik gözlenmiştir. CMC/Ht/FK' ya ait XRD diyagramı ise FK' ya benzerlik göstermektedir. Buna karşın, Ag@CMC/Ht/FK' nin XRD diyagramında ise, $27,92^\circ$, $32,31^\circ$, $38,16^\circ$, $44,54^\circ$, $46,62^\circ$, $64,68^\circ$ ve $77,55^\circ$ deki pikler gümüşün yüzey merkezli kübik yapısını gösteren sırasıyla (210), (122), (111), (200), (231), (220) ve (311) düzlemlerine karşılık gelmektedir (Biao et al., 2017; Meng, 2015). Bu sonuçlar, Ag nanopartiküllerin yapıya immobilize olduğunu kanıtlamaktadır.

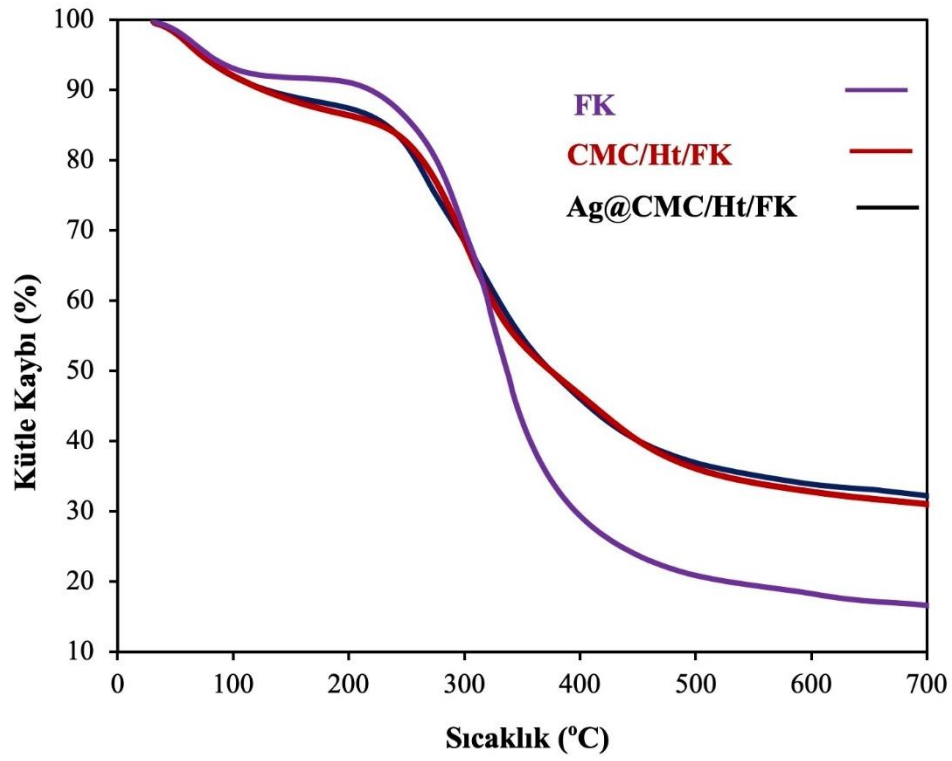


Şekil 4.5. FK, CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin XRD diyagramları.

4.3 FK, CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin TGA Analizi

Keratin, optimum özellik gösteren 1 g keratin ile hazırlanan CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag nanopartikül yüklenmiş Ag@CMC/Ht/FK' ye ait 30-700 °C aralığında N₂ atmosferinde kaydedilmiş TGA eğrileri Şekil 4.6' da verilmiştir. Termal analiz eğrilerinden elde sonuçlar ise Çizelge 4.1' de görülmektedir. FK, CMC/Ht/FK ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerine ait TGA eğrilerine bakıldığında, üretilen malzemelerin iki basamakta bozunduğu belirlenmiştir. FK' nın, 30-154 °C ve 154-700 °C sıcaklık aralıklarında sırasıyla %7.9 ve %74.9 kütle kaybına maruz kaldığı belirlenmiştir. CMC/Ht/FK mikro boncukları ise, 30-176 °C ve 176-700 °C sıcaklık aralıklarında sırasıyla %12.8 ve %56.3 kütle kaybına uğramıştır. Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerine ait TGA eğrisinden ise, 30-166°C ve 166-700°C sıcaklık aralıklarında sırasıyla %10.9 ve %56.1 kütle kaybı kaydedilmiştir. İlk basamaktaki kütle kayıpları adsorbe suyun uzaklaşmasına atfedilebilir.

Çizelge 4.1' de görülen TGA eğrilerinden elde edilen verilen kıyaslandığında, %50 kütle kaybının gerçekleştiği sıcaklıklar FK, CMC/Ht/FK ve Ag@CMC/Ht/FK için sırasıyla 336, 374 ve 376 °C olarak verilmiştir. Ayrıca üretilen malzemelerin 700 °C' deki karbon artıkları ise sırasıyla %17.2, %30.9 ve %33.0 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, üretilen CMC/Ht/FK mikro boncuklarının termal dayanımının keratine göre daha iyi olduğu, Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin termal dayanımının ise CMC/Ht/FK mikro boncuklarından daha iyi olduğu söylenebilir. Ayrıca, Ag@CMC/Ht/FK' nin 700°C' deki karbon artığının, CMC/Ht/FK mikro boncuklarından daha fazla olması Ag nanopartiküllerinin yapıdaki varlığına kanıt olarak gösterilebilir (Baran vd., 2024).



Şekil 4.6. FK, CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin TGA eğrileri.

Çizelge 4.1. FK, CMC/Ht/FK mikro boncukların ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin termal bozunma verileri.

Madde	Kütle kaybı basamakları (°C)	Kütle kaybı (%)	T _{50%} ^a (°C)	700 °C' deki karbon artışı (%)
FK	30-154	7.9	336	17.2
	154-700	74.9		
CMC/Ht/FK	30-176	12.8	374	30.9
	176-700	56.3		
Ag@CMC/Ht/FK	30-166	10.9	376	33.0
	166-700	56.1		

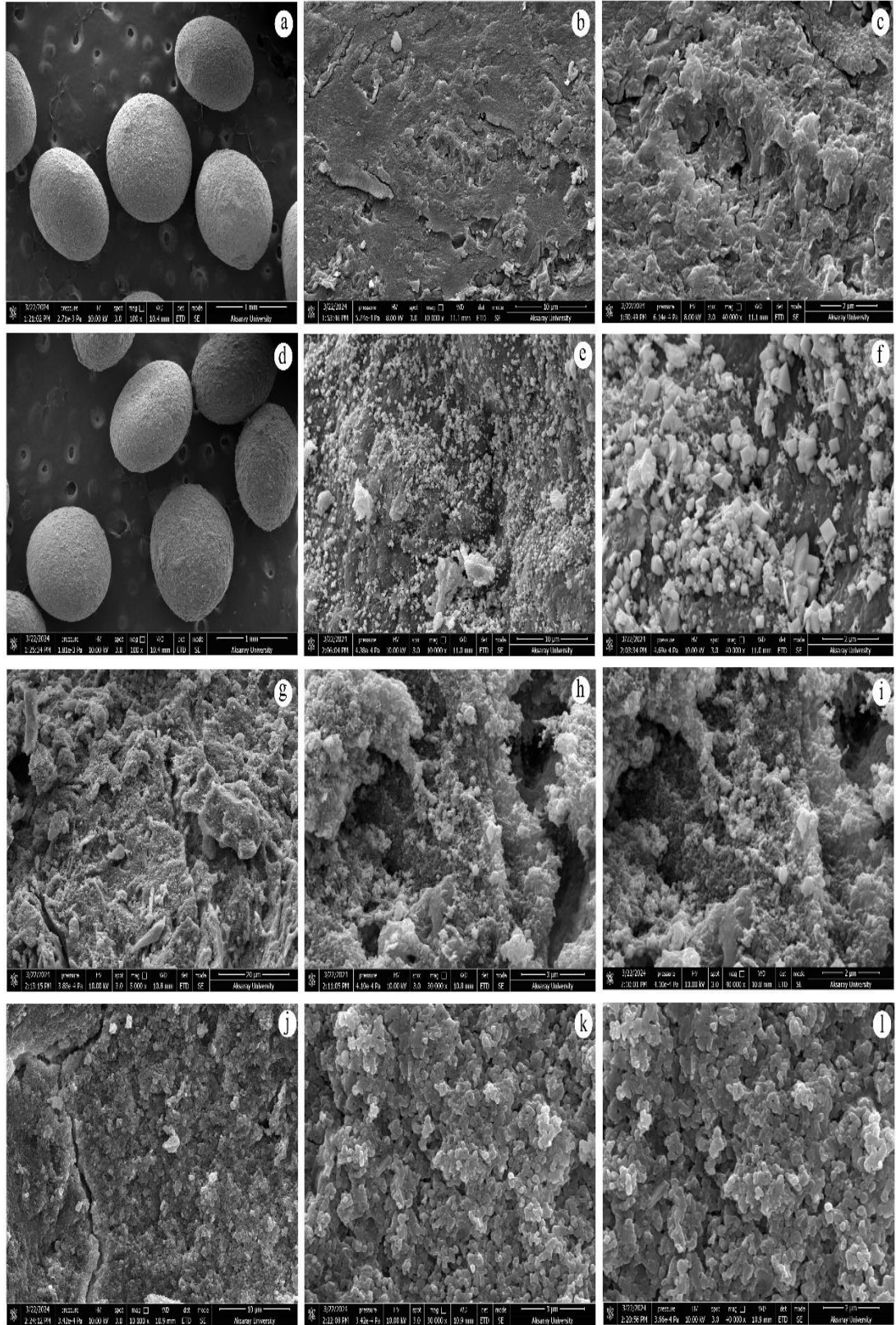
a: T_{50%} % 50 kütle kaybının hangi sıcaklıkta oluştuğunu ifade etmektedir.

4.4 CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin FE-SEM ve EDS analizleri

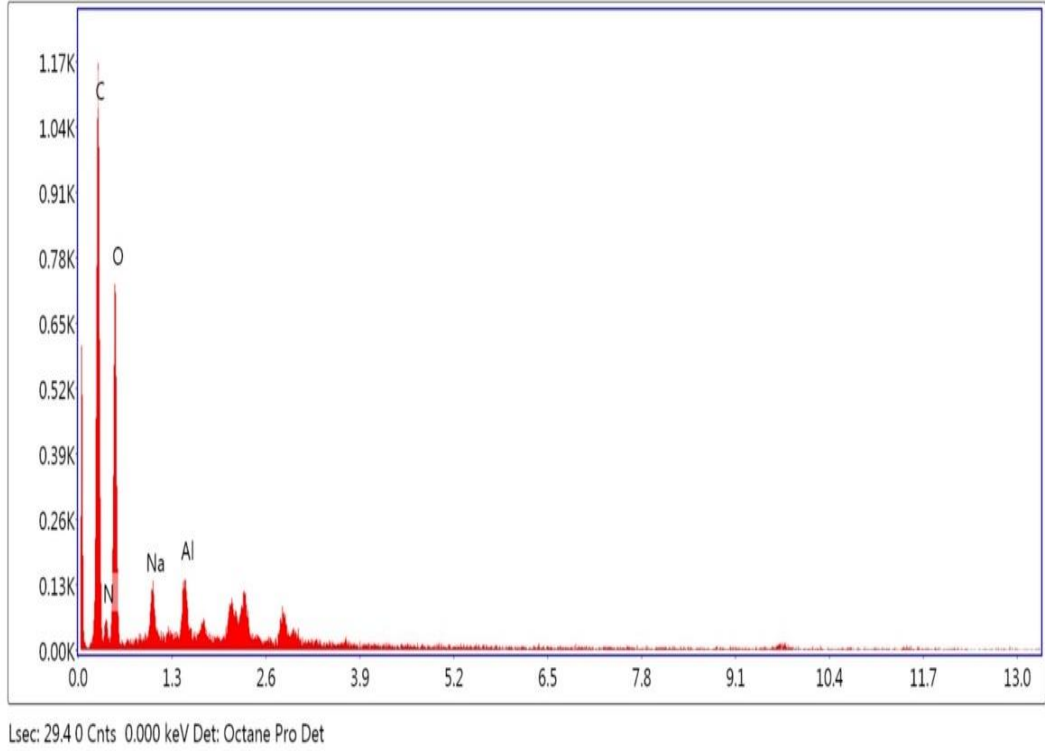
Sentezlenen CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin yüzey morfolojilerini araştırmak için FE-SEM analizleri yapılmış, elde edilen görüntüler CMC/Ht/FK (1 g) mikro boncukları (a-c), Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartikülleri (d-f), Ag@CMC/Ht/FK (0,5 g) nanopartikülleri (g-i) ve Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartikülleri (j-l) için Şekil 4.7’ de verilmiştir.

CMC/Ht/FK mikro boncuklarının ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin küresel formda başarıyla üretildiği Şekil 4.7’ de açıkça görülmektedir (a-f). CMC/Ht/FK mikro boncuklarının yüzeyinin yüksek büyütme görüntüleri, yüzeyin kısmen pürüzlü ve çatlaklı bir yapıya sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. CMC/Ht/FK kompozitinin üzerine Ag nanopartiküllerin indirgenmesinden sonra yüzeyin geometrik Ag parçacıklarıyla kaplandığı açıkça görülmektedir (Şekil 4.7, d-f). Ag@CMC/Ht/FK (0.5 g)’ nin (Şekil 4.7, g-i) ve Ag@CMC/Ht/FK (2g FK) (Şekil 4.7, j-l) yüzey görüntüleri incelendiğinde ise, yüzeylerde Ag nanopartiküllerin biriktiği görülmektedir. Bu yüzey görüntüleri, Ag nanopartiküllerin yüzeye başarılı bir şekilde immobilize edildiğini göstermektedir.

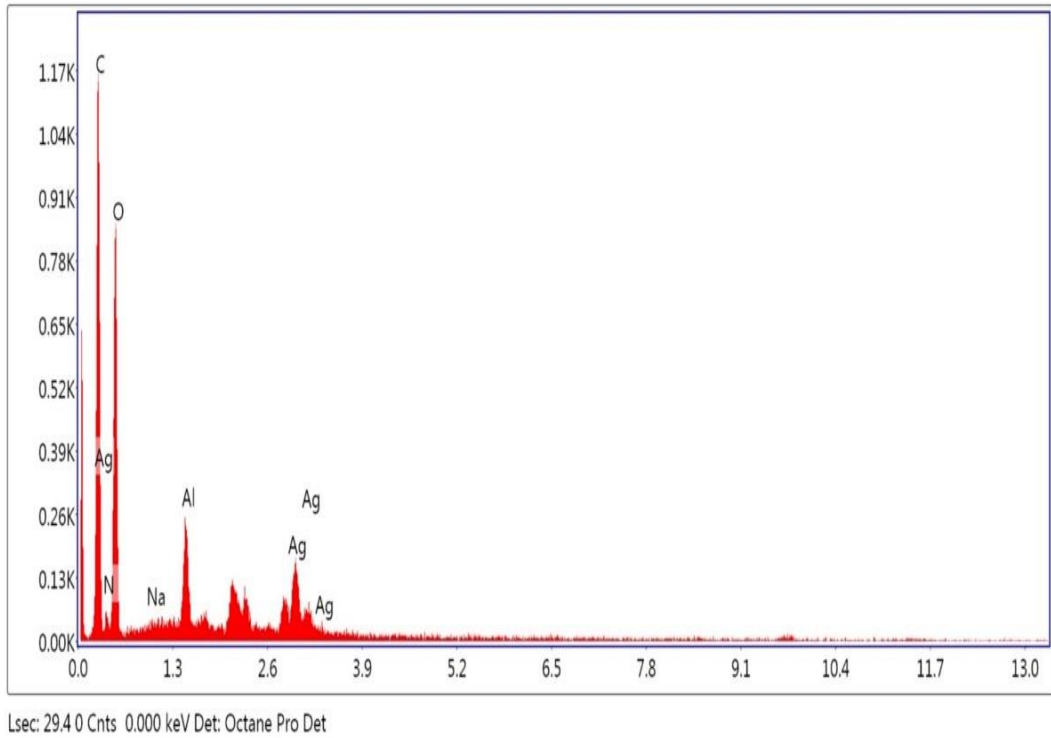
CMC/Ht/FK (1 g) mikro boncuklarının Şekil 4.8’ deki EDS spektrumu incelendiğinde; C, O, N, Na ve Al elementlerine ait sinyaller kompozitin sentezini doğrulamaktadır. Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerine ait Şekil 4.9, 4.11 ve 4.13’ deki EDS spektrumları incelendiğinde ise, Ag sinyallerinin yoğun bir şekilde gözlenmesi Ag nanopartiküllerin kompozitik mikro boncuklar üzerine başarılı immobilizasyonunu kanıtlamaktadır. Ayrıca, Ag@CMC/Ht/FK’ nin farklı keratin içerikleri için elementel bileşimi EDS spektrumlarına ek olarak, Şekil 4.10, 4.12 ve 4.15’ de verilen EDS haritalama analizleri ile de doğrulanmıştır.



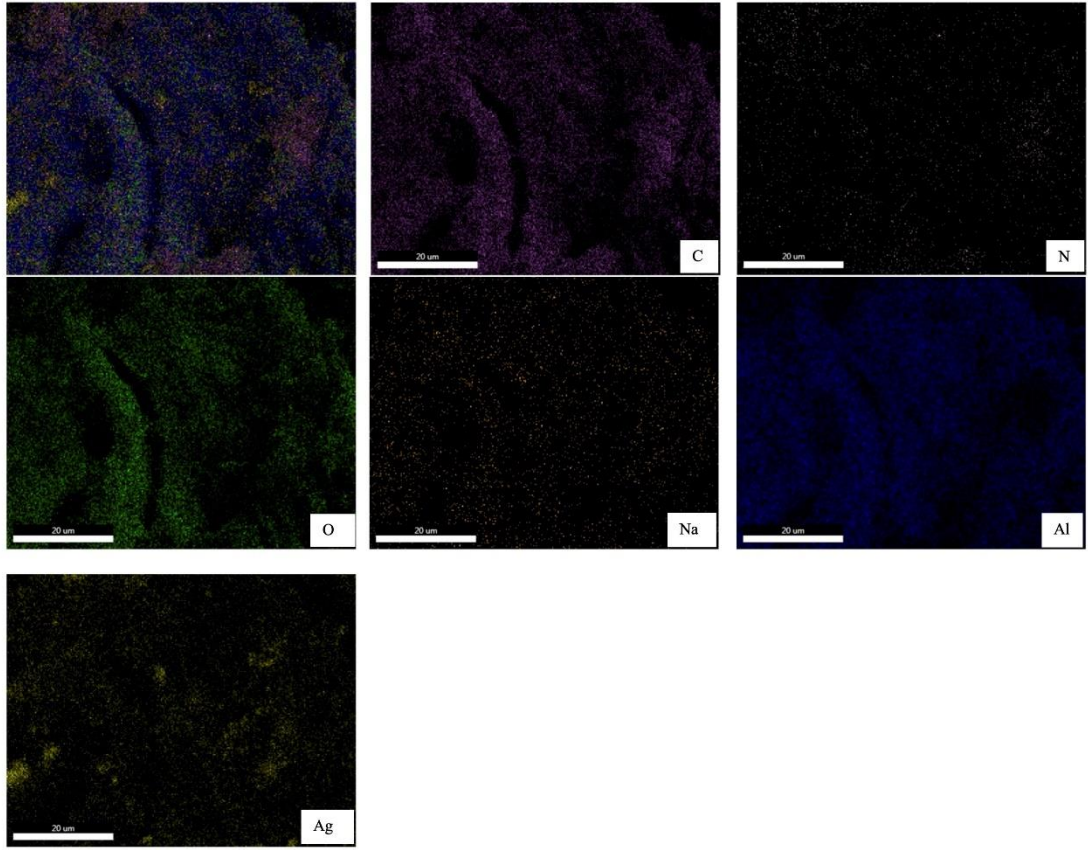
Şekil 4.7. CMC/Ht/FK (1 g) mikro boncukları (a-c), Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartikülleri (d-f), Ag@ CMC/Ht/FK (0.5 g) nanopartikülleri (g-i), Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartikülleri (j-l) FE-SEM görüntüleri.



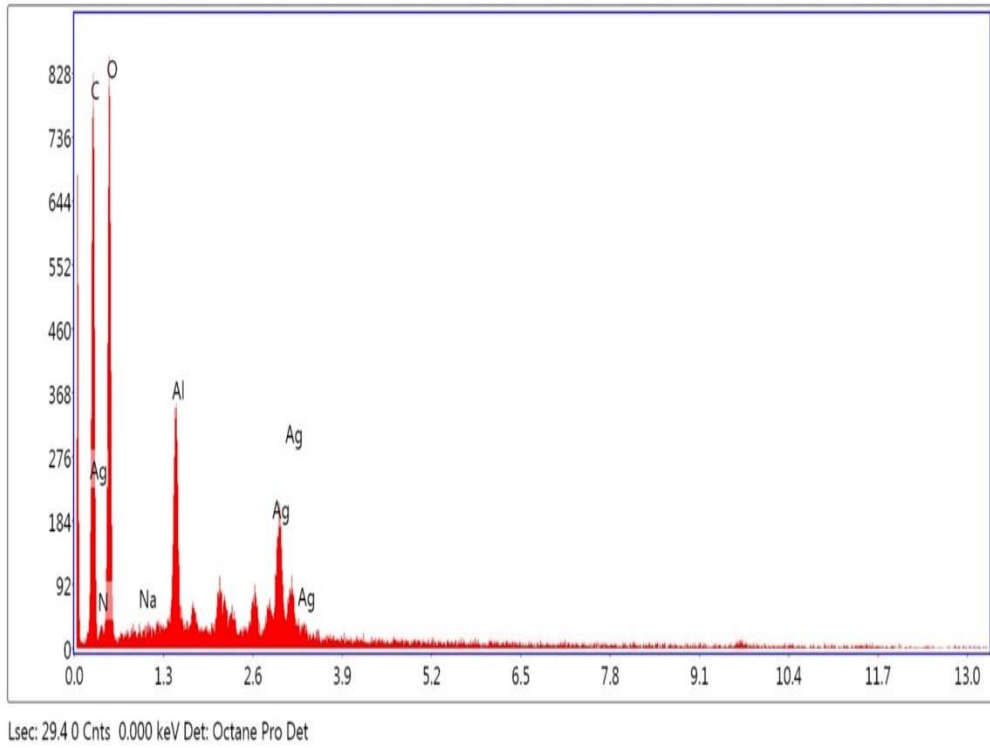
Şekil 4.8. CMC/Ht/ FK (1 g) mikro boncuklarının EDS spektrumu.



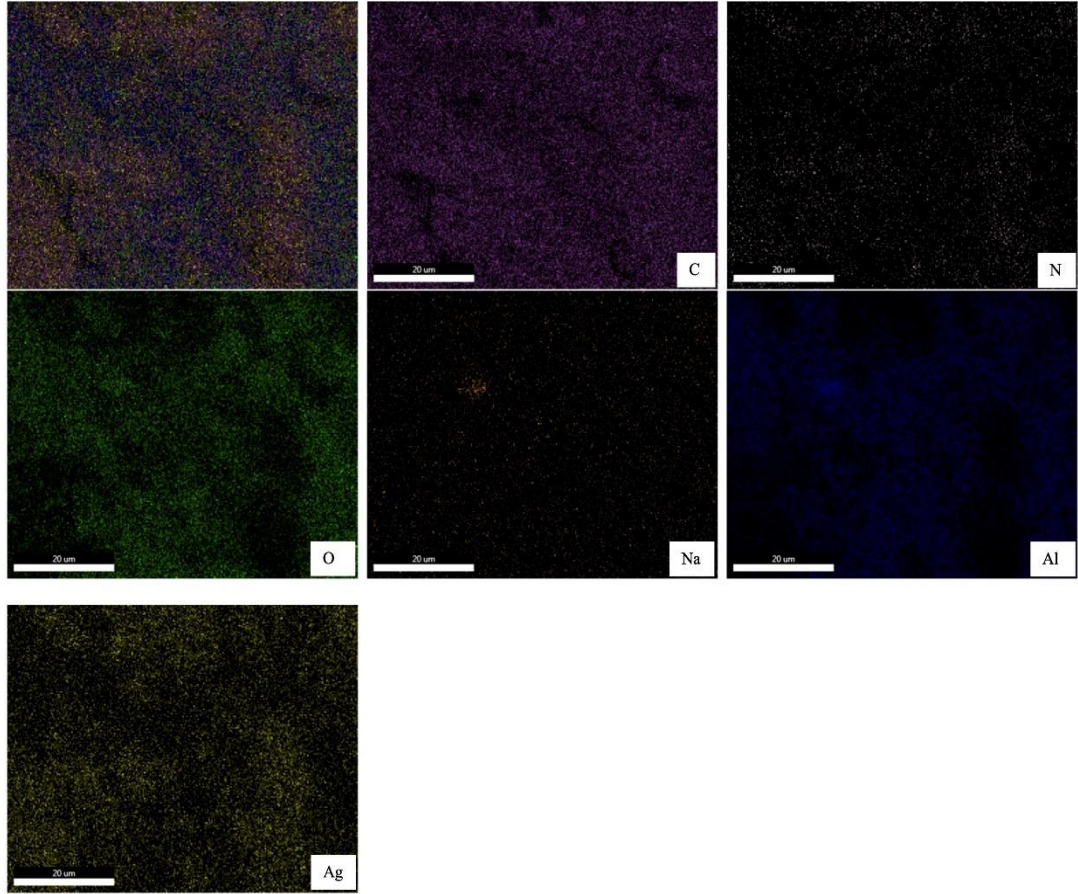
Şekil 4.9. Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartiküllerinin EDS spektrumu.



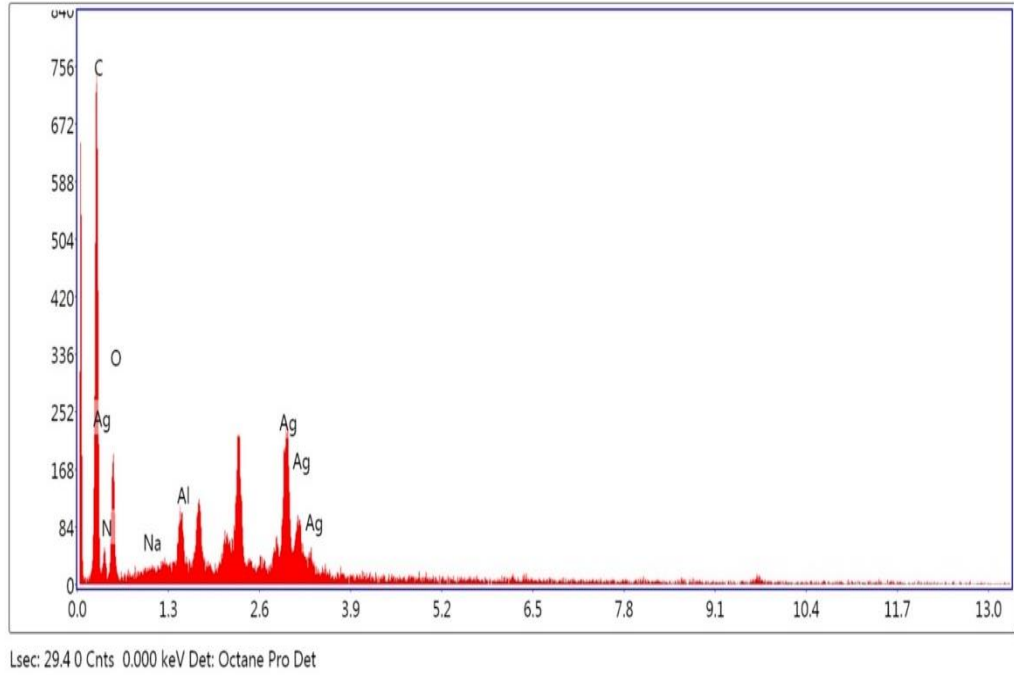
Şekil 4.10. Ag@CMC/Ht/FK (1 g) nanopartiküllerinin EDS haritalama analizleri.



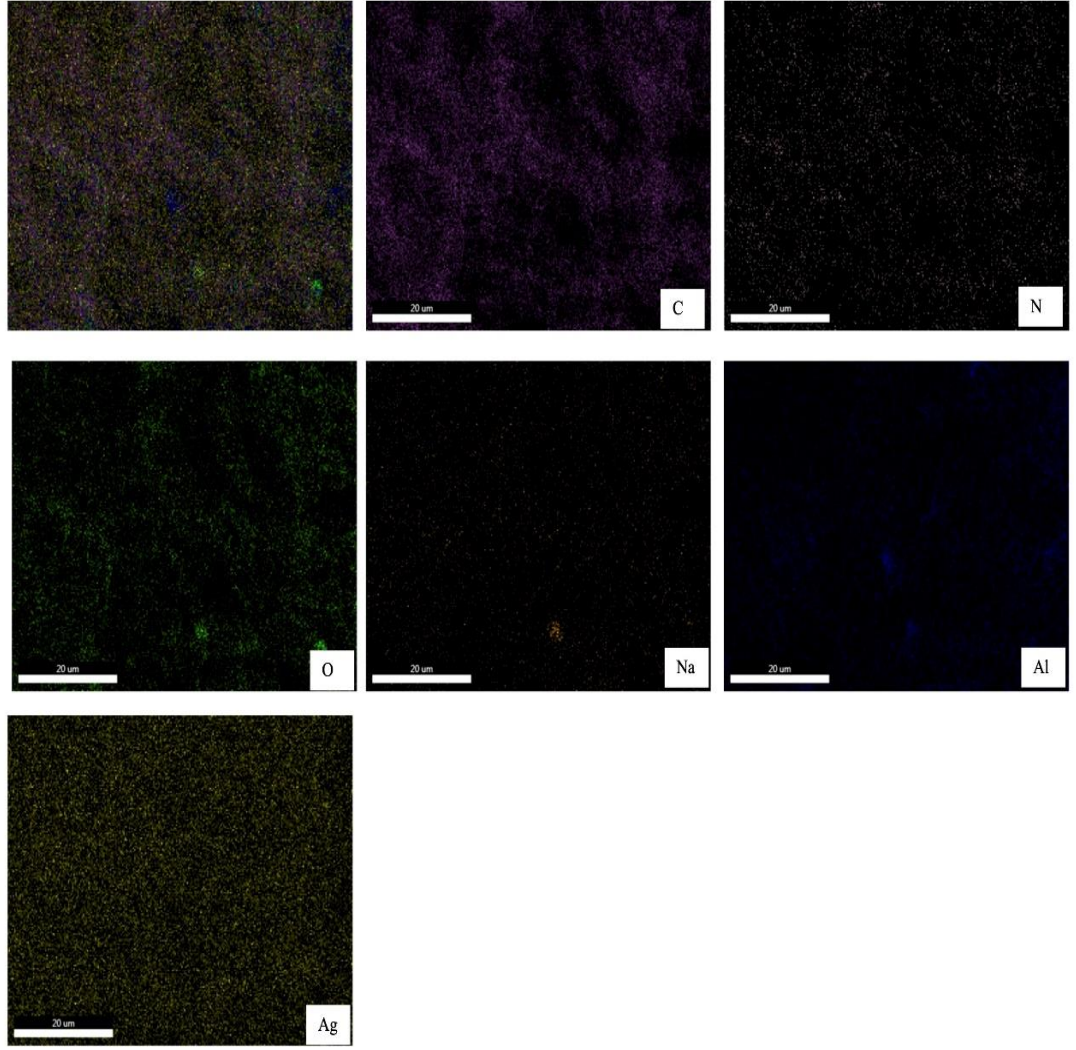
Şekil 4.11. Ag@CMC/Ht/ FK (0.5 g) nanopartiküllerinin EDS spektrumu.



Şekil 4.12. Ag@CMC/Ht/FK (0.5 g) nanopartiküllerinin EDS haritalama analizleri.



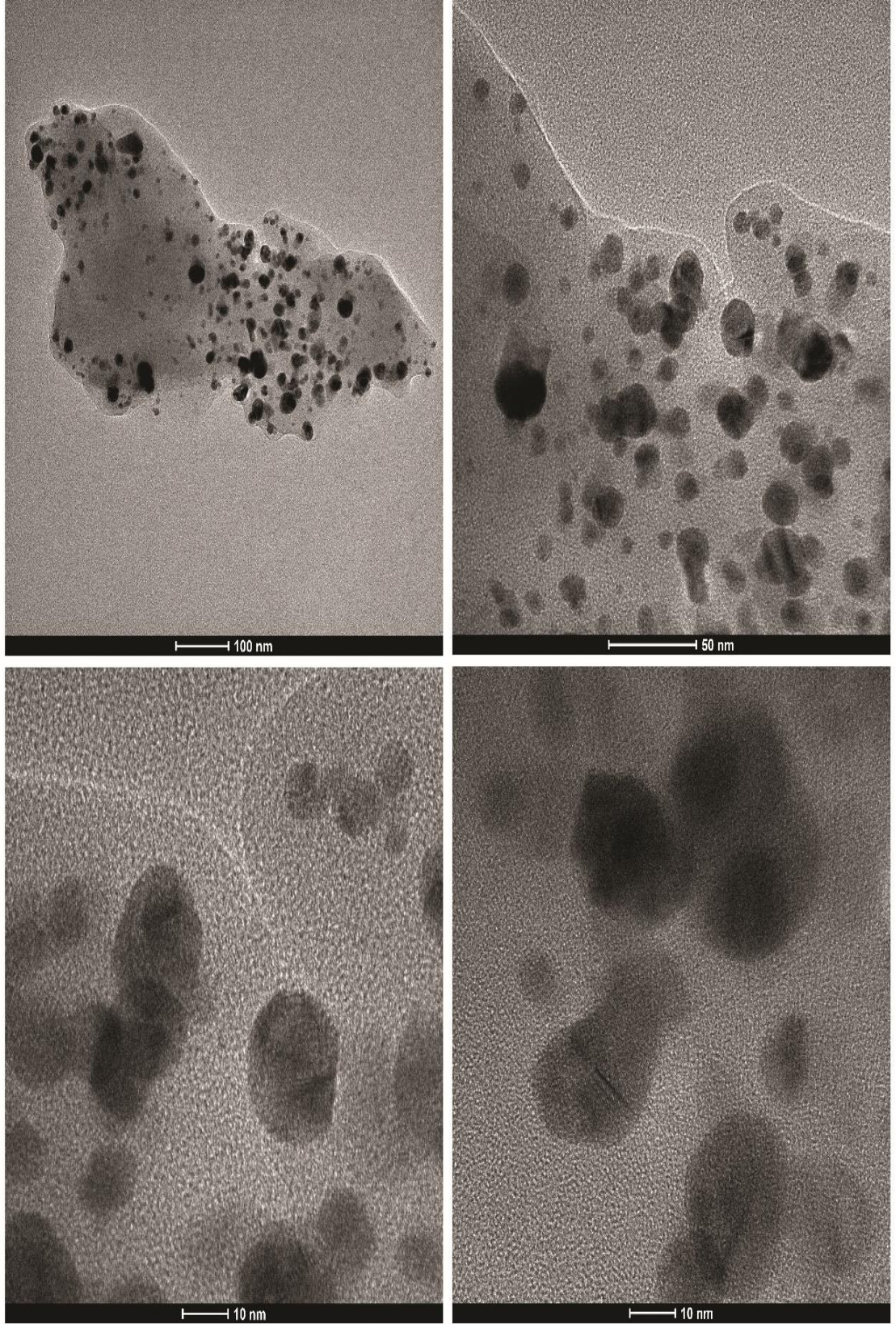
Şekil 4.13. Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartiküllerinin EDS spektrumu.



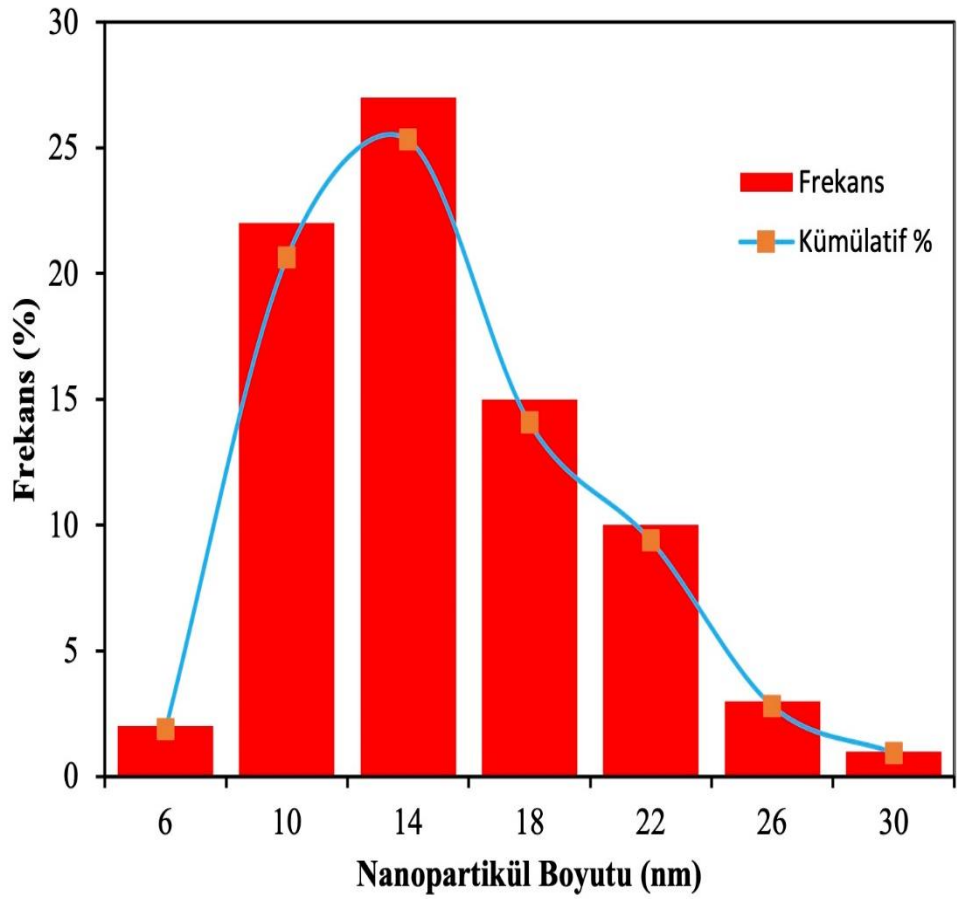
Şekil 4.14. Ag@CMC/Ht/FK (2 g) nanopartiküllerinin EDS haritalama analizleri.

4.5 Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin TEM Görüntüleri

Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin ayrıntılı yüzey morfolojisi ve boyut analizi Fe-SEM analizlerine ek olarak TEM analizi ile belirlenmiş ve elde edilen görüntüler Şekil 4.15’ de verilmiştir. Ag@CMC/Ht/FK’ nin TEM analizi immobilize edilen Ag nanopartiküllerin küresel bir şekle sahip olduğu ve kompozitik desteğinin yüzeyinde homojen bir şekilde dağıldığını göstermiştir. Ayrıca parçacık boyutu dağılım grafiği kullanılarak oluşturulan Ag nanopartiküllerin boyutunun 14 nm olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.16).



Şekil 4.15. Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin TEM görüntüleri.



Şekil 4.16. Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin ortalama parçacık boyutu histogramı.

4.6 CMC/Ht, CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht-AgNPs@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin Antioksidan Aktiviteleri

Bu çalışmada, CMC/Ht, CMC/Ht/FK (0.5, 1 ve 2 g) ve Ag NPs, Ag@CMC/Ht/FK (0.5, 1 ve 2 g) örneklerinin DPPH radikalini süpürme aktiviteleri belirlenerek antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. CMC/Ht DPPH radikaline karşı %62.61 süpürme aktivitesi gösterirken; CMC/Ht/FK 0.5 g, 1 g ve 2 g sırasıyla %65.44, %78.63 ve %68.25 aktivite göstermiştir (Çizelge 4.2). Buna karşılık, Ag@CMC/Ht %62.16 serbest radikal süpürme aktivitesi gösterirken; Ag@CMC g, 1 g ve 2 g sırasıyla %66.48, % 88.04 ve % 66.59 olarak tespit edilmiştir. Antioksidan aktivite genel olarak doğal bazlı malzemelerin önemli biyolojik aktivitelerinden biridir. Bu çalışma da da gümüş nanopartikül indirgenmiş polimerik biyokompozitik mikro boncukların aktivitesi daha yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.2. CMC/Ht ve CMC/Ht/FK (0.5, 1 ve 2g) mikro boncuklarının ve Ag NPs@CMC/Ht ve Ag@CMC/Ht/FK (0.5, 1 ve 2g) nanopartiküllerinin serbest radikal süpürme aktiviteleri (%).

Örnekler	Inhibisyon (%)
CMC/Ht	62.61±3.57
Ag@CMC/Ht	62.16±0.95*
CMC/Ht/FK (0.5 g)	65.44±4.01
Ag@CMC/Ht/FK (0.5 g)	66.48±3.76
CMC/Ht/FK (1 g)	78.63±2.84
Ag@CMC/Ht/FK (1 g)	88.04±0.24
CMC/Ht/FK (2 g)	68.25±5.87
Ag@CMC/Ht/FK (2 g)	66.59±0.20

*Üç paralel ölçümün ortalaması±SD

4.7 CMC/Ht/FK Mikro Boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK Nanopartiküllerinin Sitotoksikite Testleri

MTT tahlilinin amacı, mitokondriyal dehidrojenaz enziminin aktivitesiyle orantılı olarak hücrelerin canlılığını ölçmektir. Canlı hücrelerde devam eden mitokondriyal aktivite, formazan kristallerinin oluşumuyla sonuçlanır. Bu formazan kristalleri DMSO gibi solventler içerisinde çözündüğünde hücre canlılığıyla orantılı yoğunlukta mor bir renk oluşturur. MTT tahlil sonuçları, 492 nm'de bir mikropilok okuyucu (ChroMate®ELISA) üzerinde elde edildi. Elde edilen antioksidan sonuçlarına göre en iyi aktivite 1 g keratin ilave edilen mikro boncukta ve nanopartikülde görüldüğünden CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartikülleri için 24 ve 48 saatte MTT tahlili yapılmıştır. Üretilen ekstraktların hiçbirisi, fare fibroblast hücrelerinde, 24 ve 48 saatte en yüksek konsantrasyonlarda dahi (250 ve 500 µg/mL) belirgin derecede sitotoksikite göstermemiştir.

Yapılan 24 ve 48 saatlik deney sonuçlarından aşağıdaki canlılık verileri elde edilmiştir (Çizelge 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6).

Çizelge 4.3. CMC/Ht/FK 24 saatlik çalışma sonrası absorbans değerleri (ABS), ortalama yüzde canlılıkları (ORT) ve canlılık değerlerinin yüzde standart sapması (STD).

CMC/Ht/FK	ABS			ORT	STD
500 µg/mL	1.218	1.235	1.350	122.793	8.002
250 µg/mL	1238	1.125	1.319	117.288	10.859
125 µg/mL	1.154	1.239	1.284	117.061	7.357
62.5 µg/mL	1.206	1.060	1.201	107.507	9.237
31.25 µg/mL	1.098	1.093	1.206	104.322	7.115
15.62 µg/mL	1030	957	895	80.892	7.531
7.81 µg/mL	1.505	1.352	1.436	145.086	8.539
3.90 µg/mL	1.338	1.340	1.360	133.485	1.356
1.95 µg/mL	1.390	1.324	1.229	129.163	9.019
POZ	595	591	608	31.392	0.991
NEG	1.162	1.077	1.063	100.000	5.971
BLANK	379	363	362	0.000	1.063

Çizelge 4.4. Ag@CMC/Ht/FK 24 saatlik çalışma sonrası absorbans değerleri (ABS), ortalama yüzde canlılıkları (ORT) ve canlılık değerlerinin yüzde standart sapması (STD).

Ag@CMC/Ht/FK	ABS			ORT	STD
500 µg/mL	937	997	1.059	85.942	6.798
250 µg/mL	1.570	1.524	1.589	162.830	3.725
125 µg/mL	1.208	1.063	1.125	104.277	8.108
62.5 µg/mL	1.505	1.405	1484	148.362	6.824
31.25 µg/mL	1.416	1.501	1451	148.840	5.801
15.62 µg/mL	1.551	1.432	1.438	150.910	7.471
7.81 µg/mL	1.586	1.541	1.463	158.599	6.935
3.90 µg/mL	1.466	1.395	1.405	143.858	4.283
1.95 µg/mL	1.322	1.348	1.202	123.794	9.964
POZ	595	591	608	31.392	0.991
NEG	1.162	1.077	1.063	100.000	5.971
BLANK	379	363	362	0.000	1.063

Çizelge 4.5. CMC/Ht/FK 48 saatlik çalışma sonrası absorbans değerleri (ABS), ortalama yüzde canlılıkları (ORT) ve canlılık değerlerinin yüzde standart sapması (STD).

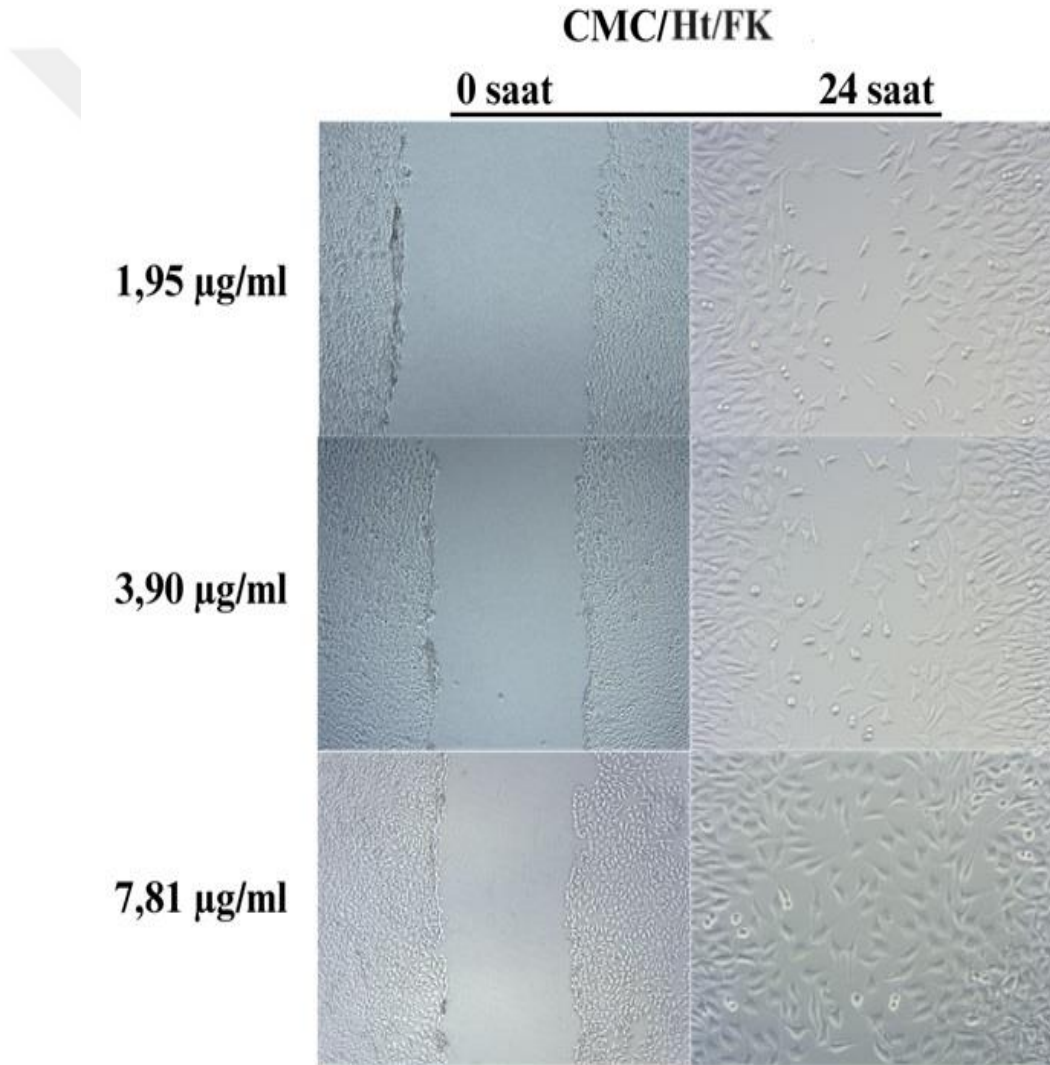
CMC/Ht/FK	ABS			ORT	STD
500 µg/mL	1693	1635	1619	86.131	2.175
250 µg/mL	1680	1682	1510	84.421	5.516
125 µg/mL	1807	1780	1538	90.192	8.276
62.5 µg/mL	1456	1273	1163	62.067	8.270
31.25 µg/mL	1482	1278	1423	68.704	5.865
15.62 µg/mL	1374	1264	1108	58.736	7.468
7.81 µg/mL	1698	1584	1537	83.212	4.626
3.90 µg/mL	1595	1630	1515	81.410	3.294
1.95 µg/mL	1706	1642	1516	84.238	5.401
POZ	408	401	408	1.049	0.226
NEG	1785	1827	1943	100.000	4.573
BLANK	394	386	391	0.000	0.226

Çizelge 4.6. Ag@CMC/Ht/FK 48 saatlik çalışma sonrası absorbans değerleri (ABS), ortalama yüzde canlılıkları (ORT) ve canlılık değerlerinin yüzde standart sapması (STD).

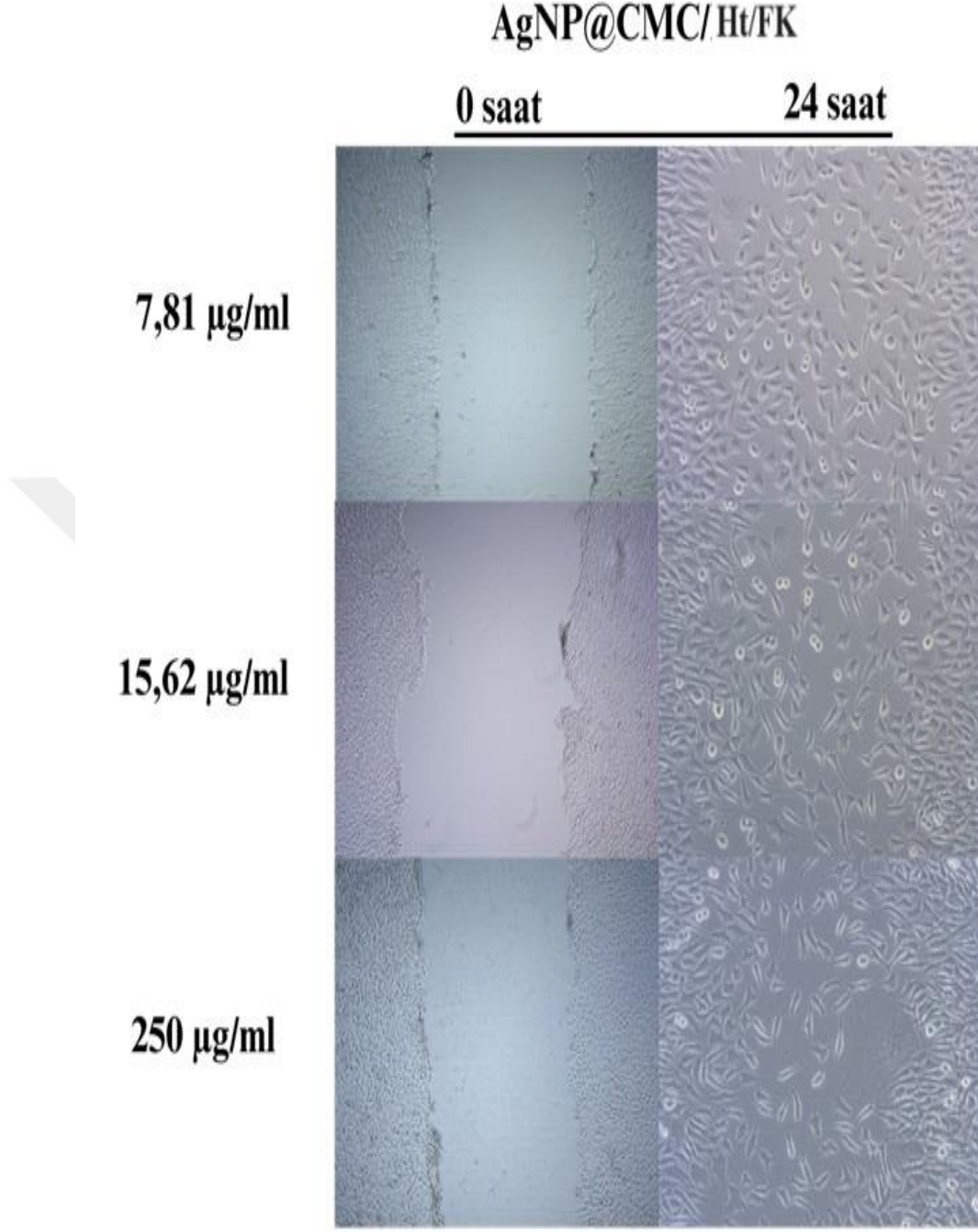
Ag@CMC/Ht/FK	ABS			ORT	STD
500 µg/mL	1531	1542	1429	75.981	3.481
250 µg/mL	1432	1498	1390	71.829	3.042
125 µg/mL	1520	1630	1648	82.733	3.872
62.5 µg/mL	1746	1707	1596	88.458	4.348
31.25 µg/mL	1420	1458	1406	71.008	1.503
15.62 µg/mL	1585	1503	1275	72.810	8.975
7.81 µg/mL	1505	1418	1422	72.400	2.744
3.90 µg/mL	1447	1343	1264	65.762	5.128
1.95 µg/mL	1552	1489	1193	69.868	10.710
POZ	408	401	408	1.049	0.226
NEG	1785	1827	1943	100.000	4.573
BLANK	394	386	391	0.000	0.226

4.8 CMC/Ht/FK ve Ag@CMC/Ht/FK *İn vitro* Çizik Testleri

Bu tezde, üretilen mikro boncuk ve nanopartikülün yara iyileştirme potansiyelini test etmek ve karşılaştırma yapmak için *in vitro* hücre çizik testi kullanılmıştır. Sitotoksosite sonuçlarına göre en iyi hücre canlılığı gösteren 3 farklı konsantrasyonda hem CMC/Ht/FK için hem de Ag@CMC/Ht/FK nanopartikülleri için *in vitro* hücre çizik testi uygulanmıştır. Şekil 4.17, 4.18'deki temsili görüntüler ve 4.19'daki yüzdelere, fibroblast göçündeki artışı ve kapanmayı açıkça göstermektedir. Bu testin sonucuna göre Ag@CMC/Ht/FK'nın *in vitro* yara iyileştirici aktivitesi, CMC/Ht/FK daha iyi olarak gözükmektedir.

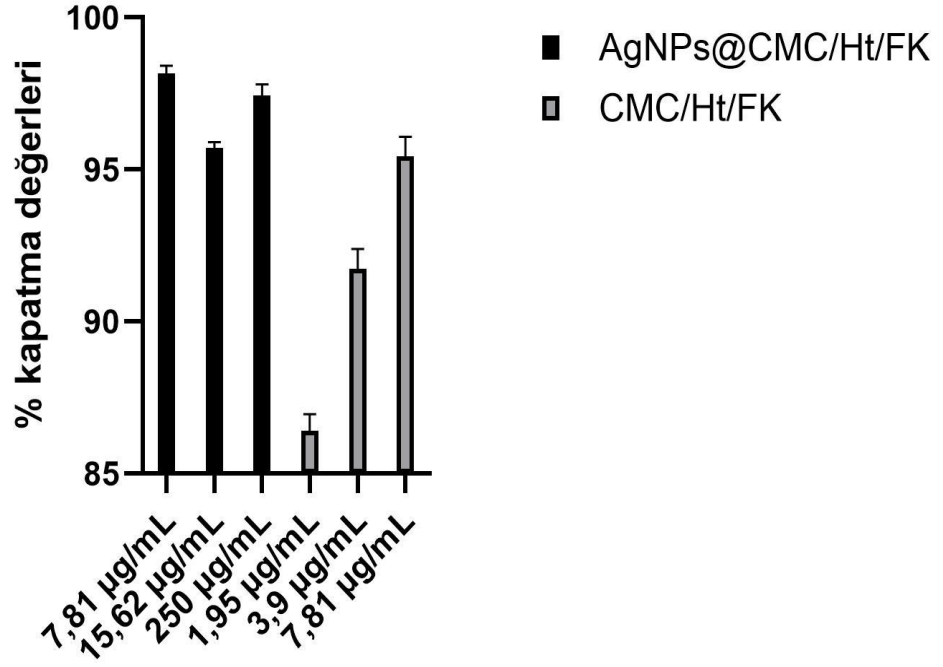


Şekil 4.17. Hücre çizik testi deneyinde CMC/Ht/FK' nın (1.95, 3.90 ve 7.81 µg/mL) fare dermal fibroblast (L929) göçü üzerindeki etkisini gösteren temsili görüntü. Büyütme (0. saat için 5x, 24. saat için 10x).



Şekil 4.18. Hücre çizik testi deneyinde Ag@CMC/Ht/FK' nın (7.81, 15.62 ve 250 $\mu\text{g/mL}$) fare dermal fibroblast (L929) göçü üzerindeki etkisini gösteren temsili görüntü. Büyütme (0. saat için 5x, 24. saat için 10x).

Hücre Çizik Testi



En etkili yara iyileştirici konsantrasyonlar

Şekil 4.19. Hücre çizik testi deneyinde CMC/Ht/FK (1.95, 3.90 ve 7.81 µg/mL) ve Ag@CMC/Ht/FK' nın (7.81, 15.62 ve 250 µg/mL) fare dermal fibroblast (L929) göçü üzerindeki yüzdelik kapanma değerlerini gösteren grafik.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yara iyileştirici materyaller, enfeksiyon riskini azaltarak, iyileşme süresini hızlandırmaktadır. Bu, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve tıbbi müdahalelerin etkinliğini yükseltmek için kritik öneme sahiptir. Ag nanopartiküller, kronik yaraların tedavisinde ve cerrahi sonrası iyileşme sürecinde sahip oldukları antioksidan özelliklerinden dolayı büyük bir avantaj sağlamaktadırlar. Bu yüzden de yara iyileştirici olarak tasarlanan materyallerin hazırlanmasında araştırmacıların yoğun olarak ilgisini çekmektedirler. Buna karşın, metal nanopartiküllerin yığılma/topaklanma eğilimi nedeniyle sahip oldukları üstün biyolojik ve katalitik özelliklerinin etkilendiği bilinmektedir. Bu yüzden de metal nanopartiküllerin yığılma/topaklanma problemini ortadan kaldırmak için uygun destek malzemeleri üzerine stabilizasyonları büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla, bu tez çalışmasında önce CMC/Ht/FK mikro boncukları destek malzemesi olarak tasarlanmış ve üzerine Ag nanopartikülleri immobilize edilerek Ag@CMC/Ht/FK nanopartikülleri literatürde ilk kez sentezlenmiştir. Sentezlenen materyallerin kimyasal ve morfolojik yapıları FTIR, XRD, FE-SEM, EDX ve TEM analizleri ile karakterize edilmiştir.

Yapılan FTIR, FE-SEM ve EDX analizler sonucunda, CMC/Ht/FK mikro boncukları ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin sentezinin başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği kanıtlanmıştır. Üretilen biyomalzemelere yapılan TGA analizleri ile, geliştirilen destek malzemesinin keratinden, Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin ise destek malzemesinden termal olarak daha kararlı olduğu ortaya konmuştur. FE-SEM, EDX ve TEM analizleri sonucunda ise, Ag nanopartiküllerin kompozitik biyomikro boncuklar üzerinde yığılma/topaklanma göstermeden, homojen bir şekilde dağıldığı ortaya koyulmuştur.

Biyolojik aktivitelerin değerlendirilmesi için yapılan antioksidan testlerinde ise, 1 g keratin eklenen mikro boncuklar %78,63; Ag@CMC/Ht/FK nanopartikülleri ise %88,04 oranları ile en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermişlerdir. Bu sonuçlar, gümüş nanopartiküllerle desteklenen mikro boncukların önemli bir antioksidan kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, üretilen biyomalzemelerin antioksidan materyaller olarak sağlık alanında geniş bir potansiyel kullanım yelpazesine sahip olduğunu desteklemektedir.

Yapılan sitotoksisite testleri, üretilen biyomalzemelerinin hiçbirinin toksik olmadığını göstermiştir. Ayrıca, en iyi hücre canlılığı gösteren 3 dozda hücre çizik testi yapılmış ve Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin *in vitro* yara iyileştirici aktivitesinin, CMC/Ht/FK mikro boncuklarından daha üstün olduğu belirlenmiştir. Sitotoksisite testleri, üretilen kompozit materyallerin hücreler üzerinde toksik olmadığını ve ileri testler de yapılarak gösterdiği bu biyouyumluluk sayesinde, tıbbi uygulamalarda güvenle kullanılabilmesini desteklemektedir.

Ayrıca hücre çizik testi ile Ag@CMC/Ht/FK nanopartiküllerinin yara iyileştirici etkisinin CMC/Ht/FK mikro boncuklarından daha iyi olduğu belirlenmiştir. Temsili görüntüler, üretilen biyomalzemelerin hücre proliferasyonunu ve doku onarımını teşvik ederek etkili yara iyileştirici özellikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Böylece, yara iyileşme tedavisi sürecinde potansiyel kullanım alanına sahip olduğu görülebilmektedir.

Bu tez çalışması, geliştirilen biyomalzemelerin antioksidan ve yara iyileştirici materyaller olarak, biyomedikal alanda geniş bir uygulama potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. Geliştirilen biyomateryallerin klinik araştırmalarla desteklenmesi durumunda, sağlık hizmetlerinde devrim niteliğinde gelişmeler sağlayabileceği ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Agyare, C., Bekoe, E. O., Boakye, Y. D., Dapaah, S. O., Appiah, T., ve Bekoe, S. O., 2016. Medicinal plants and natural products with demonstrated wound healing properties, *Wound Healing-New Insights Into Ancient Challenges*, 177,85-100.
- Ahamed, M. N., Sankar, S., Kashif, P. M., Basha, S. H., ve Sastry, T. P., 2015. Evaluation of biomaterial containing regenerated cellulose and chitosan incorporated with silver nanoparticles, *International Journal of Biological Macromolecules*, 72, 680-686.
- Baran, N. Y., Çalışkan, M., Özpala, A., Baran, T., 2024. Fabrication of nano-sized Pd catalyst supported on sodium carboxymethyl cellulose/gum Arabic/sodium alginate functionalized microspheres for catalytic reduction of nitro compounds, organic dyes, K3 [Fe (CN) 6], and chromium (VI) pollutants, *International Journal of Biological Macromolecules*, 260,2,130-134.
- Beldon, P., 2010. Basic science of wound healing, *Surgery (Oxford)*, 28, 9, 409-412.
- Bélteky, P., Rónavári, A., Igaz, N., Szerencsés, B., Tóth, I. Y., Pfeiffer, I., ve Kónya, Z., 2019. Silver nanoparticles: Aggregation behavior in biorelevant conditions and its impact on biological activity, *International Journal of Nanomedicine*, 14,667-687.
- Bombin, A. D. J., Dunne, N. J., ve McCarthy, H. O., 2020. Electrospinning of natural polymers for the production of nanofibres for wound healing applications, *Materials Science and Engineering: C*, 114, 1-16.
- Boroumand, Z., Golmakani, N., ve Boroumand, S., 2018. Clinical trials on silver nanoparticles for wound healing, *Nanomedicine Journal*, 5, 4, 186-191.
- Bragulla, H. H., ve Homberger, D. G., 2009. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia, *Journal of Anatomy*, 214, 4, 516-559.
- Chen, P. Y., McKittrick, J., ve Meyers, M. A., 2012. Biological materials: functional adaptations and bioinspired designs, *Progress in Materials Science*, 57, 8, 1492-1704.
- Conforti, F., Statti, G. A., Tundis, R., Menichini, F., ve Houghton, P., 2002. Antioxidant activity of methanolic extract of *Hypericum triquetrifolium* Turra aerial part, *Fitoterapia*, 73, 6, 479-483.
- Çakmak, E., 2022. Keratin isolation methods from waste goose feather: an effective comparison, *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 11, 2,113-117.
- Çakmak, E., 2024. Fabrication of silver nanoparticles decorated on sodium alginate microbeads enriched with keratin and investigation of its catalytic and antioxidant activity, *International Journal of Biological Macromolecules*, 267,2, 1-12.

- Çelik, M. G., 2021. Atık tavuk tüyünden keratin eldesi, keratin-kitosan türevi filmlerinin özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, KSÜ., Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Das, S., ve Baker, A. B., 2016. Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 4, 82,1-20.
- Dilaver, M., ve Yurdakoc, K.,2016. Fumaric acid cross-linked carboxymethylcellulose/poly (vinyl alcohol) hydrogels, *Polymer Bulletin*, 73, 2661-2675.
- Downer, M., Berry, C. E., Parker, J. B., Kameni, L., ve Griffin, M., 2023. Current Biomaterials for Wound Healing, *Bioengineering*, 10, 12, 2-18.
- Enoch, S., ve Leaper, D. J., 2008. Basic science of wound healing, *Surgery (Oxford)*, 26, 2, 31-37.
- Eslahi, N., Dadashian, F., ve Nejad, N. H.,2013. An investigation on keratin extraction from wool and feather waste by enzymatic hydrolysis, *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 43, 7, 624-648.
- Feroz, S., Muhammad, N., Ratnayake, J., ve Dias, G., 2020. Keratin-Based materials for biomedical applications, *Bioactive Materials*, 5, 3, 496-509.
- Freitas Jr, R. A., 2005. What is nanomedicine?, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 1, 1, 2-9.
- Guo, S. A., ve DiPietro, L. A., 2010. Factors affecting wound healing, *Journal of Dental Research*, 89, 3, 219-229.
- Haniffa, M. A. C. M., Ching, Y. C., Illias, H. A., Munawar, K., Ibrahim, S., Nguyen, D. H., ve Chuah, C. H., 2021. Cellulose supported promising magnetic sorbents for magnetic solid-phase extraction: A review, *Carbohydrate Polymers*, 253, 1-19.
- Jeckson, T. A., Neo, Y. P., Sisinthy, S. P., ve Gorain, B., 2021. Delivery of therapeutics from layer-by-layer electrospun nanofiber matrix for wound healing: An update, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110, 2, 635-653.
- Kanitakis, J., 2002. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin, *European Journal of Dermatology*, 12, 4, 390-401.
- Karunanidhi, A., David, P. S., ve Fathima, N. N.,2020. Electrospun keratin-polysulfone blend membranes for treatment of tannery effluents, *Water, Air, & Soil Pollution*, 231, 1-11.
- Kelly, R., 2016. Keratins in wound healing, In *Wound Healing Biomaterials*, 2, 353-365.

- Kızıl, G., Kızıl, M., Yavuz, M., Emen, S., ve Hakimoğlu, F., 2008. Antioxidant activities of ethanol extracts of *Hypericum triquetrifolium*. and *Hypericum scabroides*. *Pharmaceutical Biology*, 46, 4, 231-242.
- Konop, M., Czuwara, J., Kłodzińska, E., Laskowska, A. K., Sulejczak, D., Damps, T., ve Rudnicka, L., 2020. Evaluation of keratin biomaterial containing silver nanoparticles as a potential wound dressing in full-thickness skin wound model in diabetic mice, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 14, 2, 334-346.
- Konop, M., Rybka, M., ve Drapała, A., 2021. Keratin biomaterials in skin wound healing, an old player in modern medicine: a mini review, *Pharmaceutics*, 13, 12, 1-20.
- Kumar, S., Kumar, B., Sehgal, R., Wani, M. F., Kumar, D., Sharma, M. D., ve Kumar, V., 2023. Advantages and disadvantages of metal nanoparticles, In *Nanoparticles reinforced metal nanocomposites: mechanical performance and durability* (pp. 209-235). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Lin, C. W., Chen, Y. K., Tang, K. C., Yang, K. C., Cheng, N. C., ve Yu, J., 2019. Keratin scaffolds with human adipose stem cells: Physical and biological effects toward wound healing, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 13, 6, 1044-1058.
- McKittrick, J., Chen, P. Y., Bodde, S. G., Yang, W., Novitskaya, E. E., ve Meyers, M. A., 2012. The structure, functions, and mechanical properties of keratin, *Journal of the Association of Mines, Minerals and Materials*, 64, 449-468.
- Meng, Y., 2015. A sustainable approach to fabricating Ag nanoparticles/PVA hybrid nanofiber and its catalytic activity, *Nanomaterials*, 5, 2, 1124-1135.
- Mir, M., Ali, M. N., Barakullah, A., Gulzar, A., Arshad, M., Fatima, S., ve Asad, M., 2018. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review, *Progress in Biomaterials*, 7, 1-21.
- Mogoşanu, G. D., ve Grumezescu, A. M., 2014. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing, *International Journal of Pharmaceutics*, 463, 2, 127-136.
- Mutlubaş, H., ve Özdemir, Z. Ö., 2020. “Hypericum Perforatum” Un geleneksel tıp alanındaki uygulamaları, *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi*, 1,3, 10-22.
- Nasrollahzadeh, M., Bidgoli, N. S. S., Nezafat, Z., ve Shafiei, N., 2021. Catalytic applications of biopolymer-based metal nanoparticles. *Biopolymer-based Metal Nanoparticle Chemistry for Sustainable Applications*, 7, 423-516.
- Nqakala, Z. B., Sibuyi, N. R., Fadaka, A. O., Meyer, M., Onani, M. O., ve Madiehe, A. M., 2021. Advances in nanotechnology towards development of silver nanoparticle-based wound-healing agents, *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 20, 11272.

- Park, M., Shin, H. K., Kim, B. S., Kim, M. J., Kim, I. S., Park, B. Y., ve Kim, H. Y., 2015. Effect of discarded keratin-based biocomposite hydrogels on the wound healing process in vivo, *Materials Science and Engineering: C*, 55, 88-94.
- Park, S. B., Lih, E., Park, K. S., Joung, Y. K., ve Han, D. K., 2017. Biopolymer-based functional composites for medical applications, *Progress in Polymer Science*, 68, 77-105.
- Pop, M. A., ve Almquist, B. D., 2017. Biomaterials: A potential pathway to healing chronic wounds?, *Experimental Dermatology*, 26, 9, 760-763.
- Poranki, D., Whitener, W., Howse, S., Mesen, T., Howse, E., Burnell, J., ve Van Dyke, M., 2014. Evaluation of skin regeneration after burns in vivo and rescue of cells after thermal stress in vitro following treatment with a keratin biomaterial, *Journal of Biomaterials Applications*, 29, 1, 26-35.
- Rahman, M. S., Hasan, M. S., Nitai, A. S., Nam, S., Karmakar, A. K., Ahsan, M. S., ve Ahmed, M. B., 2021. Recent developments of carboxymethyl cellulose, *Polymers*, 13, 8, 1345.
- Rajendran, N. K., Kumar, S. S. D., Houreld, N. N., ve Abrahamse, H., 2018. A review on nanoparticle based treatment for wound healing, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 421-430.
- Ravindran, A., Chandran, P., ve Khan, S. S., 2013. Biofunctionalized silver nanoparticles: advances and prospects, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 105, 342-352.
- Rigo, C., Ferroni, L., Tocco, I., Roman, M., Munivrana, I., Gardin, C., ve Zavan, B., 2013. Active silver nanoparticles for wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 3, 4817-4840.
- Sadeghi, S., Nourmohammadi, J., Ghaee, A., ve Soleimani, N., 2020. Carboxymethyl cellulose-human hair keratin hydrogel with controlled clindamycin release as antibacterial wound dressing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 147, 1239-1247.
- Sawyer, R. H., Glenn, T., French, J. O., Mays, B., Shames, R. B., Barnes Jr, G. L. ve Ishikawa, Y., 2000. The expression of beta (β) keratins in the epidermal appendages of reptiles and birds, *American Zoologist*, 40, 4, 530-539.
- Singh, S., Young, A., ve McNaught, C. E., 2017. The physiology of wound healing, *Surgery (Oxford)*, 35, 9, 473-477.
- Strodtbeck, F., 2001. Physiology of wound healing, *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 1, 1, 43-52.
- Takeo, M., Lee, W., ve Ito, M., 2015. Wound healing and skin regeneration, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5, 1, 1-12.

- Tang, J., Liu, X., Ge, Y., ve Wang, F., 2021. Silver nanoparticle-anchored human hair keratine/PEO/PVA nanofibers for antibacterial application and cell proliferation, *Molecules*, 26, 9, 2783.
- Tavakoli, M., Labbaf, S., Mirhaj, M., Salehi, S., Seifalian, A. M., ve Firuzeh, M., 2023. Natural polymers in wound healing: From academic studies to commercial products, *Journal of Applied Polymer Science*, 140, 22, 12-20.
- Tran, C. D., Prosenc, F., Franko, M., ve Benzi, G., 2016. One-pot synthesis of biocompatible silver nanoparticle composites from cellulose and keratin: characterization and antimicrobial activity, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8, 50, 34791-34801.
- Tüylek, Z., 2017. Biyomateryaller ve Sağlıkta Kullanımı, *Bozok Tıp Dergisi*, 7, 4, 80-89.
- Vasconcelos, A., Freddi, G., ve Cavaco-Paulo, A., 2008. Biodegradable materials based on silk fibroin and keratin, *Biomacromolecules*, 9, 4, 1299-1305.
- Wang, B., Yang, W., McKittrick, J., ve Meyers, M. A., 2016. Keratin: Structure, mechanical properties, occurrence in biological organisms, and efforts at bioinspiration, *Progress in Materials Science*, 76, 229-318.
- Wang, X. X., Liu, Q., Sui, J. X., Ramakrishna, S., Yu, M., Zhou, Y., ve Long, Y. Z., 2019. Recent advances in hemostasis at the nanoscale, *Advanced Healthcare Materials*, 8, 23, 1-20.
- Wilkinson, H. N., ve Hardman, M. J., 2020. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes, *Open biology*, 10, 9, 1-14.
- Xie, Y., Qiao, K., Yue, L., Tang, T., Zheng, Y., Zhu, S., Fang, Z., 2022. A self-crosslinking, double-functional group modified bacterial cellulose gel used for antibacterial and healing of infected wound, *Bioactive Materials*, 17, 248-260.
- Yamauchi, K., Maniwa, M., ve Mori, T., 1998. Cultivation of fibroblast cells on keratin-coated substrata, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 9, 3, 259-270.
- Ye, J.P., Gong, J. S., Su, C., Liu, Y. G., Jiang, M., Pan, H., ve Shi, J. S., 2020. Fabrication and characterization of high molecular keratin based nanofibrous membranes for wound healing, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 194, 1-9.
- Ye, W., Qin, M., Qiu, R., ve Li, J., 2022. Keratin-based wound dressings: From waste to wealth, *International Journal of Biological Macromolecules*, 211, 183-197.
- Zaidi, A., ve Green, L., 2019. Physiology of haemostasis, *Anaesthesia ve Intensive Care Medicine*, 20, 3, 152-158.
- Zhang, J., Li, Y., Li, J., Zhao, Z., Liu, X., Li, Z., ve Chen, A., 2013. Isolation and characterization of biofunctional keratin particles extracted from wool wastes, *Powder Technology*, 246, 356-362.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Eda TURNA

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Sivas Cumhuriyet Üniversitesi,
Biyokimya Bölümü, 2017-2022

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler
Biyoloji, Anabilim Dalı, 2022-2024

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Aksaray Devlet Hastanesi/Yaz Stajı
2. Aksaray Saray Tuz Fabrikası / Yaz Stajı
3. Aksaray Bilim Merkezi /Eğitmen

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. **Turna E.**, Baran N, ve Çakmak E. (2024) Keratin/ Kantaron bazlı karboksimetil selüloz mikro boncukları üzerine immobilize edilmiş gümüş nanopartiküllerin sentezi, karakterizasyonu, sitotoksitesi ve antioksidan özelliklerinin araştırılması. Uluslararası Akademik Araştırmalar Kongresi (ICAR), 07-08 Mayıs 2024 (*Sözlü Sunum*).