



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

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

***QUERCUS ROBUR* L. EKSTRAKTI YÜKLENMİŞ JELATİN VE
JELATİN NANOPARTİKÜL TABANLI ALJİNAT/PEG
HİDROJELLERİN DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şevval Beyza BOZKURT

DANIŞMAN

Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ

AKSARAY, 2025

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 222330402 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Şevval Beyza BOZKURT tarafından hazırlanan “**QUERCUS ROBUR L. EKSTRAKTI YÜKLENMİŞ JELATİN VE JELATİN PARTİKÜL TABANLI ALJİNAT/PEG HİDROJELLERİN DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ

Aksaray Üniversitesi

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

Üye: Prof. Dr. Derya ÖNAL DARILMAZ

Aksaray Üniversitesi

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

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tuğba EREN BÖNCÜ

Erciyes Üniversitesi

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

Tez Savunma Tarihi: 13/06/2025

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

Prof. Dr. Fazlıye KARABÖRK
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 orijinallliğini 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.

İmza

Şevval Beyza BOZKURT

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı gerçekleştirirken maddi ve manevi yardımlarının dışında gerek akademik gerek günlük hayattaki bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, yeri geldiğinde danışmanım yeri geldiğinde ailem olan, her ne olursa olsun doğruyu ve yanlışını bana gösteren, yılmadan, pes etmeden ayakta dimdik durabilmeyi bana öğreten, bir kadın olarak nelerin üstesinden gelinebileceğini bana her zaman gösteren ve her zaman yanımda olan Sayın Danışmanım Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Bitki türü teşhisi için Prof. Dr. Mehtap TEKŞEN'e, hücre kültürü çalışmalarım için Doç. Dr. Tuğçe KARADUMAN YEŞİLDAL'a, antimikrobiyal deney çalışmalarım için Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim KAHVECİ'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Furkan AYDIN'a, katkılarından dolayı Prof. Dr. Recep ERÖZ'e, desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Bahar AKYÜZ YILMAZ'a, çalışmalarımı gerçekleştirebilmemi sağlayan Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne (ASÜBTAM) ve yöneticilerine teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi yardımı bana sunan, her zaman yanımda olup başaracağıma inanan canım babam İsmail BOZKURT'a, “senin isteyipte üstesinden gelemediğin bir şey yok inan ve yola devam et” diyen, her zaman bana destek olan canım annem Hülya BOZKURT'a, deney çalışmalarım esnasında elimin yetmediği yerde bana el olan biricik kardeşim Zeynep Dilay BOZKURT'a teşekkür ederim.

Lisans ve lisansüstü eğitimim boyunca desteğini üzerimden hiçbir zaman eksik etmeyen, tez çalışmalarımı gerçekleştirirken yardımlarını esirgemeyen ve her koşulda yanımda olan Alper ÇELİK'e ve tez süresince yardımlarını esirgemeyen diğer ekip arkadaşlarım Suzan GÜNEŞ'e ve Leyla Yağmur BİŞKİNER'e teşekkür ederim.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenen 2210-D Sanayiye Yönelik Yüksek Lisans Burs Programı ve bursiyer olarak görev aldığım 223M485 numaralı “Meşe Palamudu (*Q. robur* L.) Ekstraktı Yüklenmiş Jelatin ve Jelatin Nanopartikül ile Oluşturulan Aljinat/PEG Kompozit Hidrojel Filmlerin Fiziksel ve Biyolojik Özelliklerine Kurutma Tekniğinin Etkisi ve Diyabetik Ayak Ülseri Yaralarında Kullanılabilirliği için Biyoaktivite Özelliklerinin Araştırılması” başlıklı proje ile 1002-A Hızlı Destek Programı kapsamında desteklenmiştir. Bu çalışmada deneyleri gerçekleştirebilmem için maddi ve manevi olarak desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Burs almama katkı sağladıkları için Betatech Teknoloji San. ve Tic. Ltd. Şti. Şirketine teşekkür ederim.

Şevval Beyza BOZKURT
AKSARAY, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1 Normal Yara ve Diyabetik Yaralarda İyileşme Süreçleri	3
2.2 Diyabetik Ayak Ülserleri ve Tedavi Yöntemleri	6
2.3 Yara Örtüleri.....	7
2.4 Yara Örtülerinin Sınıflandırılması.....	9
2.4.1 Geleneksel yara örtüleri	10
2.5 Hidrojel Yara Örtüleri	12
2.5.1 Hidrojel yara örtülerinde kullanılan biyopolimerler.....	13
2.5.1.1 Doğal polimerler	13
2.5.1.1.1 Sodyum aljinat	14
2.5.1.1.2 Jelatin	15
2.5.1.2 Sentetik polimerler.....	16
2.5.1.2.1 Polietilen glikol (PEG).....	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
3.1 Materyal.....	18
3.2 Yöntem	19
3.2.1 Bitkilerin toplanması ve kurutulması.....	19
3.3 <i>Q. robur</i> L.'nin Ekstraksiyonu	20
3.4 <i>Q. robur</i> L. Ekstraktının Fenolik Bileşik Tayini	20
3.5 Jelatinden Jelatin Nanopartikül Eldesi	20
3.5.1 Jelatin nanopartikül karakterizasyonu	21
3.5.1.1 Fourier dönüşümlü infrared spektroskopi (FT-IR) analizi.....	21
3.5.1.2 Geçirimli elektron mikroskopu (TEM) analizi	22
3.5.1.3 Zeta potansiyeli ve boyut analizi.....	22
3.6 <i>Q. robur</i> L.'nin Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi	22
3.6.1 <i>Q. robur</i> L.'nin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürme aktivitesi	22
3.6.2 <i>Q. robur</i> L. ekstraktının süperoksidan radikal süpürme aktivitesi	22
3.6.3 <i>Q. robur</i> L. ekstraktının hidroksil radikal süpürme aktivitesi	23
3.6.4 <i>Q. robur</i> L. ekstraktının H ₂ O ₂ süpürme aktivitesi	24
3.7 <i>Q. robur</i> L. Ekstraktının <i>In vitro</i> Antidiyabetik Aktivite Analizi	24
3.8 <i>Q. robur</i> L. Ekstrakt İçerikli Kompozit Hidrojellerin Üretilmesi	25
3.8.1 <i>Q. robur</i> L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin kompozit hidrojel film üretimi.....	25
3.8.2 <i>Q. robur</i> L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel film üretimi	25
3.8.3 <i>Q. robur</i> L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel köpük üretimi	26
3.9 Kompozit Hidrojellerin Fizikokimyasal Karakterizasyonu	27
3.9.1 Kompozit hidrojellerin FT-IR analizi	27

3.9.2 Kompozit hidroojellerin x-ışını difraksiyonu (XRD) analizi	27
3.9.3 Kompozit hidroojellerin termogravimetrik (TGA) analizi	27
3.9.4 Kompozit hidroojellerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi.....	27
3.9.5 Kompozit hidroojellerin mekanik analizi	27
3.9.6 Kompozit hidroojellerin suda çözünmesi	28
3.9.7 Kompozit hidroojellerin şişme kapasitesi.....	28
3.10 Kompozit Hidroojellerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi	28
3.11 Kompozit Hidroojellerin Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi	29
3.11.1 Kompozit hidroojellerin DPPH radikal süpürme aktivitesi.....	29
3.11.2 Kompozit hidroojellerin süperoksidan radikal süpürme aktivitesi.....	29
3.11.3 Kompozit hidroojellerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi.....	30
3.11.4 Kompozit hidroojellerin H ₂ O ₂ süpürme aktivitesi	30
3.12 Hücre Kültürü Çalışmaları	30
3.12.1 Hücre hatları	30
3.12.2 Uygulama örneklerinin hazırlanması.....	30
3.12.3 <i>In vitro</i> sitotoksikite deneyi.....	32
3.12.4 <i>In vitro</i> hücre çizik testi	34
3.13 Kompozit Hidroojellerden <i>Q. robur</i> L. Ekstraktının <i>In vitro</i> Salımı ve Kinetik Çalışmaları.....	35
3.14 İstatistiksel Analizler	37
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	38
4.1 <i>Q. robur</i> L.'nin Fenolik Bileşenleri.....	38
4.2 Jelatin Nanopartikül Karakterizasyonu	40
4.2.1 FTIR analizi sonuçları	40
4.2.2 TEM analiz sonuçları.....	42
4.2.3 Zeta potansiyeli ve parçacık boyutu analizi sonuçları.....	43
4.3 <i>Q. robur</i> L. Ekstraktının Antioksidan Aktivite Sonuçları	44
4.3.1 <i>Q. robur</i> L. ekstraktının DPPH radikal süpürme aktivite sonuçları	44
4.3.2 <i>Q. robur</i> L. ekstraktının süperoksidan radikal süpürme aktivite sonuçları.....	47
4.3.3 <i>Q. robur</i> L. ekstraktının hidroksil radikali süpürme aktivite sonuçları ...	50
4.3.4 <i>Q. robur</i> L. ekstraktının H ₂ O ₂ süpürme aktivite sonuçları	53
4.4 <i>Q. robur</i> L. Ekstraktının <i>In vitro</i> Antidiyabetik Aktivite Analizi Sonuçları ...	55
4.5 <i>Q. robur</i> L. Ekstraktı İçerikli Kompozit Hidroojellerin Üretilmesi	58
4.6 Kompozit Hidroojellerin Fizikokimyasal Karakterizasyon Sonuçları	61
4.6.1 Kompozit hidroojellerin FTIR analizi sonuçları.....	61
4.6.2 Kompozit hidroojellerin XRD analizi sonuçları.....	63
4.6.3 Kompozit hidrojel filmlerin TGA analizi sonuçları	64
4.6.4 Kompozit hidrojel filmlerin SEM analizi sonuçları	66
4.7 Kompozit Hidroojellerin Mekanik Analizi Sonuçları	67
4.8 Kompozit Hidroojellerin Suda Çözünme Analizi Sonuçları	68
4.9 Kompozit Hidroojellerin Şişme Kapasitesi Analizi Sonuçları.....	68
4.10 Kompozit Hidroojellerin Antibakteriyel Aktivite Analizi Sonuçları	71
4.11 Kompozit Hidroojellerin Antioksidan Aktivite Sonuçları	74
4.11.1 Kompozit hidroojellerin DPPH radikal süpürme aktivite sonuçları.....	74
4.11.2 Kompozit hidroojellerin süperoksidan radikal süpürme aktivite sonuçları	76
4.11.3 Kompozit hidroojellerin hidroksil radikal süpürme aktivite sonuçları....	77
4.11.4 Kompozit hidroojellerin H ₂ O ₂ süpürme aktivite sonuçları.....	80
4.12 MTT.....	82

4.13 <i>In vitro</i> Hücre Çizik Testi.....	84
4.14 Kompozit Hidrojellerden <i>Q. robur</i> L. Ekstraktının <i>In vitro</i> Salımı ve Kinetik Çalışmaları.....	85
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	94
KAYNAKLAR	98
ÖZGEÇMİŞ.....	113



YÜKSEK LİSANS TEZİ

QUERCUS ROBUR L. EKSTRAKTI YÜKLENMİŞ JELATİN VE JELATİN NANOPARTİKÜL TABANLI ALJİNAT/PEG HİDROJELLERİN DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Şevval Beyza BOZKURT

**Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ

ÖZET

Diabetes Mellitus'a (DM) sahip olan hastalarda yükselen kan şekeri, sinir sisteminde hasara ve kan dolaşımında bozulmaya neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak diyabetik ayak ülseri (DFU) gibi kronik yaralar oluşmaktadır. *Quercus robur* L. içerdiği antioksidan, antifungal, antiviral, antidiyabetik gibi özelliklere sahip aktif bileşimi sayesinde DM'li hastalarda kullanılmaktadır. Bu tez kapsamında *Quercus robur* L. katkılı olacak şekilde üç farklı hidrojel geliştirilmiş ve yara örtüsü olarak DFU' da kullanım potansiyeli araştırılmıştır. Birinci hidrojel kontrol grubu olarak aljinat/PEG/jelatin kullanılarak ince film formunda sentezlenmiştir. İkinci hidrojel (JNP), jelatinden iki basamaklı desolvasyon metodu kullanılarak elde edilen jelatin nanopartiküller ile aljinat/PEG/jelatin nanopartikül olacak şekilde ince film formunda sentezlenmiştir. Üçüncü hidrojel (LJNP) ise JNP ile aynı formülasyona sahip olup hazırlanan jelin liyofilize edilmesi ile köpük formunda sentezlenmiştir. Jelatin nanopartiküllerin TEM ve DLS sonucuna göre partikül boyutunun ortalama 100 nm olduğu belirlenmiştir. *Quercus robur* L. ekstraktının ve kompozit filmlerin, süperoksidan, hidroksil ve H₂O₂ süpürme aktiviteleri ile antidiyabetik aktivite özellikleri araştırılmıştır. Ekstraktın güçlü bir ROS ve α -amilaz inhibitörü olduğu belirlenmiştir. Hücre kültürü çalışmaları ile sitotoksikite ve *in vitro* yara kapanma özelliğinin, **fare fibroblast normal** L929 hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olmadığı ve jelatin nanopartikül içeren hidrojellerde yara kapama yüzdesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Jelatin nanopartikül içerikli hidrojellerde antioksidan aktivitenin de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kompozit hidrojellerin antibakteriyel aktivitesi *S. aureus* ve *E. coli* 'ye karşı değerlendirilmiştir. Jelatin içerikli hidrojelde *S. aureus* ve *E. coli* inhibisyonu sırasıyla % 5.01 $\pm$ 0.34 ve % 4.62 $\pm$ 0.25 olarak belirlenirken, jelatin nanopartikül içerikli hidrojellerde %100 inhibisyon olduğu tespit edilmiştir. Kompozit hidrojellerden pH 7.4 PBS ve pH 5.5 asetat tampon ortamında 120 saatlik süre boyunca *Q. robur* L.'nin *in vitro* salımı araştırılmıştır. Kümülatif salım yüzdesinin hidrojeller arasında benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada ilk kez *Quercus robur* L. ekstraktı yüklü kompozit hidrojellerin DFU'da kullanılabilecek akıllı yara örtüsü adayı olabileceği önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Jelatin Nanopartikül, Aljinat, *Quercus robur* L., Diyabetik Ayak Ülseri (DFU), Antioksidan Aktivite.

Haziran, 2025; 114 sayfa

M.Sc. THESIS

INVESTIGATION OF THE USABILITY OF *QUERCUS ROBUR* L. EXTRACT LOADED GELATIN AND GELATIN NANOPARTICLE BASED ALGINATE/PEG HYDROGELS IN DIABETIC FOOT ULCER

Şevval Beyza BOZKURT

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Lalehan AKYÜZ

ABSTRACT

In patients with Diabetes Mellitus (DM), elevated blood glucose levels cause damage to the nervous system and impair blood circulation. Consequently, chronic wounds such as diabetic foot ulcers (DFUs) develop. Owing to its active constituents with antioxidant, antifungal, antiviral, and antidiabetic properties, *Quercus robur* L. is utilized in the treatment of patients with DM. Within the scope of this thesis, three different hydrogels incorporating *Quercus robur* L. were developed and their potential use as wound dressings for DFUs was investigated. The first hydrogel, serving as the control group, was synthesized in the form of a thin film using alginate/PEG/gelatin. The second hydrogel (JNP) was formulated as a thin film composed of gelatin nanoparticles—obtained via a two-step desolvation method—and alginate/PEG/gelatin nanoparticles. The third hydrogel (LJNP) had the same formulation as JNP but was synthesized in sponge form through lyophilization of the prepared gel. According to TEM and DLS analyses, the average particle size of the gelatin nanoparticles was determined to be approximately 100 nm. The antioxidant activities—including superoxide, hydroxyl, and hydrogen peroxide scavenging activities—as well as the antidiabetic activity of the *Quercus robur* L. extract and the composite films were investigated. The extract was found to be a potent ROS and α -amylase inhibitor. Cell culture studies demonstrated that the hydrogels had no cytotoxic effects on **normal mouse fibroblast** L929 cells and that hydrogels containing gelatin nanoparticles exhibited higher wound closure rates. Furthermore, these nanoparticle-loaded hydrogels displayed enhanced antioxidant activity. The antibacterial activity of the composite hydrogels was evaluated against *S. aureus* and *E. coli*. While the inhibition rates for the gelatin-containing hydrogel were determined to be $5.01 \pm 0.34\%$ and $4.62 \pm 0.25\%$ against *S. aureus* and *E. coli* respectively, hydrogels containing gelatin nanoparticles exhibited 100% inhibition. The in vitro release of *Quercus robur* L. from the composite hydrogels was examined in pH 7.4 PBS and pH 5.5 acetate buffer for 120 hours, revealing that the cumulative release percentages were similar among the hydrogels. This study proposes, for the first time, that *Quercus robur* L. extract-loaded composite hydrogels may serve as promising candidates for smart wound dressings for application in DFUs.

Keywords: Gelatin Nanoparticles, Alginate, *Quercus robur* L., Diabetic Foot Ulcer (DFU), Antioxidant Activity.

June, 2025; 114 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Normal ve diyabetik yaralarda iyileşme süreçleri (Yadu vd., 2025'ten uyarlanmıştır).	4
Şekil 2.2. Geleneksel, biyofonksiyonel (modern) ve akıllı yara örtülerine ait şematik görsel (Soylu vd., 2025'ten uyarlanmıştır).	10
Şekil 2.3. Sodyum aljinatın kimyasal yapısı.	14
Şekil 2.4. Jelatinin kimyasal yapısı.	15
Şekil 3.1. a) <i>Q. robur</i> L. jaft kısmı, b) Jaft kısmının 50°C'de 3 gün etüvde kurutulmuş hali, c) <i>Q. robur</i> L. öğütülmesinde kullanılan hububat öğütücüsü (Cereals TOU-500), d) <i>Q. robur</i> L. 'nin öğütülmüş hali.	19
Şekil 3.2. Jelatin nanopartikül sentezinin şematik gösterimi.	21
Şekil 3.3. Hidrojellerin serumsuz besiyeri salım (ekstrakt eldesi için) ve hidrojel şişme aşamaları (malzeme toksisitesi için).	31
Şekil 3.4. Hidrojellerin serumsuz besiyeri salım sonrası uygulama dilüsyonlarının hazırlanması/ şişirilmiş hidrojeller.	32
Şekil 3.5. Uygulama öncesi hücrelerin kontrolü/ekstrakt ve şişirilmiş hidrojellerin hücrelere uygulanması.	33
Şekil 3.6. Formazan kristallerinin oluşması için DMSO ilavesi, MTT inkübasyonu sonucu oluşan formazan kristalleri ve well plate eliza okuması.	34
Şekil 3.7. <i>In vitro</i> çizik testi uygulama öncesi görüntü.	35
Şekil 4.1. Jelatin ve jelatin nanopartikülün FTIR spektrumları.	41
Şekil 4.2. Jelatin nanopartikülün TEM görüntüsü (20000X).	43
Şekil 4.3. Jelatin Nanopartikülün zeta potansiyeli ve parçacık boyut dağılımı.	44
Şekil 4.4. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı DPPH antioksidan aktivite deneyi; a) Ekstrakt b) Trolox.	45
Şekil 4.5. <i>Q. robur</i> L. ekstraktının ve Trolox' un DPPH radikal süpürme aktivitesi grafikleri.	46
Şekil 4.6. <i>Q. robur</i> L. ekstraktının süperoksidan radikal süpürme aktivite deneyi; a) Ekstrakt b) Trolox.	48
Şekil 4.7. <i>Q. robur</i> L. ekstraktının ve Trolox'un süperoksidan radikal süpürme aktivitesi grafikleri.	49
Şekil 4.8. <i>Q. robur</i> L. ekstraktının hidroksil radikal süpürme aktivite deneyi; a) Ekstrakt b) Trolox.	51
Şekil 4.9. <i>Q. robur</i> L. ekstraktının hidroksil radikal süpürme aktivitesi grafiği.	52
Şekil 4.10. <i>Q. robur</i> L. ekstraktının H ₂ O ₂ süpürme aktivite deneyi.	53
Şekil 4.11. <i>Q. robur</i> L. ekstraktının ve Trolox'un hidrojen peroksit süpürme aktivitesi grafikleri.	54
Şekil 4.12. <i>Q. robur</i> L. ekstraktlarının antidiyabetik aktivite deneyi; a) Ekstrakt, b) Akarboz.	55
Şekil 4.13. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı ve akarbozun antidiyabetik aktivite grafikleri.	57
Şekil 4.14. <i>Q. robur</i> L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin kompozit hidrojel film üretimi.	59
Şekil 4.15. <i>Q. robur</i> L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin kompozit hidrojel film üretimi.	59
Şekil 4.16. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel köpük üretimi.	60
Şekil 4.17. <i>Q. robur</i> L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin kompozit hidrojel film (Kontrol), <i>Q. robur</i> L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/ jelatin nanopartikül kompozit hidrojel film (JNP) ve <i>Q. robur</i> L.	

ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel köpük (LJNP).	60
Şekil 4.18. Kompozit hidrojellerin FTIR spektrumları.....	62
Şekil 4.19. Kompozit hidrojellerin XRD difraktogramı.	64
Şekil 4.20. Kompozit hidrojellerin TGA eğrisi.	65
Şekil 4.21. Kompozit hidrojellerin SEM mikrografları ve EDS grafikleri, a) Kontrol film, b) JNP film, c) LJNP köpük.	67
Şekil 4.22. Kompozit hidrojellerin şişme kapasitesi belirlenmeden önceki görüntüleri, a) Kontrol film, b) JNP film, C) LJNP köpük.	69
Şekil 4.23. Kompozit hidrojellerin şişmiş ve kuru halleri, a) Kontrol film, b) JNP film, c) LJNP köpük.	69
Şekil 4.24. Kompozit hidrojellerin şişme kapasitesi.....	71
Şekil 4.25. Kompozit hidrojel filmlerin DPPH radikal süpürme aktivitesi deneyine ait görsel: a) Kontrol film, b) JNP film, c) LJNP köpük.....	74
Şekil 4.26. Kompozit hidrojellerin DPPH radikal süpürme aktiviteleri.	76
Şekil 4.27. Kompozit hidrojellerin süperoksidan radikal süpürme aktivite deneyine ait görsel.	77
Şekil 4.28. Kompozit hidrojellerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi deneyine ait görsel: a) Kontrol film, b) JNP film, c) LJNP köpük.....	77
Şekil 4.29. Kompozit hidrojellerin hidroksil radikali süpürme aktiviteleri.	79
Şekil 4.30. Kompozit hidrojellerin hidrojen peroksit süpürme aktivite deneyi; a) Kontrol, b) JNP, c) LJNP.	80
Şekil 4.31. Kompozit hidrojellerin hidrojen peroksit süpürme aktiviteleri.	81
Şekil 4.32. Kontrol (A), JNP (B) ve LJNP (C) hidrojellerinin indirekt toksite değerlendirme sonuçları (% hücre canlılık verileri).....	83
Şekil 4.33. Kontrol (A), JNP (B) ve LJNP (C) hidrojellerinden salım sonrası elde edilen ekstraktların indirekt toksite değerlendirme sonuçları (% hücre canlılık verileri) (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$).....	83
Şekil 4.34. Kontrol (A), JNP (B) ve LJNP (C) hidrojellerden salım sonrası elde edilen ekstraktların <i>in vitro</i> çizik testi değerlendirme sonuçları.	84
Şekil 4.35. Kontrol (A), JNP (B), LJNP (C) hidrojellerinin % yara kapama verileri (**; $p < 0.01$).....	84
Şekil 4.36. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı ve kompozit filmlerin <i>in vitro</i> kümülatif salım deneyi.	85
Şekil 4.37. pH=5.5' te <i>Q. robur</i> L. ekstraktının kompozit hidrojellerden salımı a) 0-120 saat, b) 0-24 saat (grafik skalası genişletilmiş).....	86
Şekil 4.38. <i>Q. robur</i> L.'nin pH=5.5'teki kinetik model hesaplamaları.....	87
Şekil 4.39. Kontrol filmin pH=5.5'teki kinetik model hesaplamaları.	87
Şekil 4.40. JNP filmin pH=5.5'teki kinetik model hesaplamaları.	88
Şekil 4.41. LJNP köpük filmin pH=5.5'teki kinetik model hesaplamaları.....	88
Şekil 4.42. pH=7.4' te <i>Q. robur</i> L. ekstraktının kompozit hidrojellerden salımı a) 0-120 saat, b) 0-24 saat (grafik skalası genişletilmiş).....	90
Şekil 4.43. <i>Q. robur</i> L.'nin pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.....	91
Şekil 4.44. Kontrol kompozit hidrojelin pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.	91
Şekil 4.45. JNP kompozit hidrojelin pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.	92
Şekil 4.46. LJNP kompozit hidrojelin pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.....	92

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Kullanılan materyaller ve kullanım amacı.....	18
Çizelge 4.1. <i>Q. robur</i> L. ekstraktındaki fenolik bileşikler.....	38
Çizelge 4.2. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı ve Trolox DPPH radikal süpürücü aktivitesi.	45
Çizelge 4.3. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı ve Trolox süperoksidan radikal süpürücü aktivitesi.	48
Çizelge 4.4. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı hidroksil radikal süpürücü aktivitesi.	51
Çizelge 4.5. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı ve Trolox H ₂ O ₂ süpürücü aktivitesi.....	54
Çizelge 4.6. <i>Q. robur</i> L. ekstraktı ve akarbozun antidiyabetik aktivitesi.	56
Çizelge 4.7. Kompozit hidrojel filmlerin mekanik analizleri.	68
Çizelge 4.8. Kompozit hidrojellerdeki bakteri kolonilerinin sayısı.....	72
Çizelge 4.9. Kompozit hidrojellerin DPPH radikal süpürme aktivitesi.....	75
Çizelge 4.10. Kompozit hidrojellerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi.....	78
Çizelge 4.11. Kompozit hidrojellerin H ₂ O ₂ süpürme aktivitesi.....	81
Çizelge 4.12. pH=5.5'teki kinetik hesaplamalar.....	89
Çizelge 4.13. pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.	93

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASÜBTAM	Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Uygulama Merkezi
ARUM	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi
CaCl₂	Kalsiyum Klorür
cm	Santimetre
cm²	Santimetrekare
CO₂	Karbondioksit
DFU	Diyabetik Ayak Ülseri
Dk	Dakika
DM	Diabetes Mellitus
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNS	3,5-Dinitrosalisilik Asit
DPPH	1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil Radikali
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	Etilendiamintetraasetik Asit
ERNAM	Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
Etil alkol	EtOH
FBS	Fetal Sığır Serum
FeSO₄	Demir Sülfat
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
g	Gram
GAE	Gallik Asit
HCl	Hidroklorik Asit
HOBT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
IC₅₀	%50 İnhibisyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin-6
IL-1β	İnterlökin 1-Beta
kN	Kilo Newton
IL-1	İnterlökin-1
KOB	Koloni Oluşturan Birim
LLLT	Düşük Seviyeli Lazer
L929	Fare Fibroblast Hücresi
M	Molar
MAPK	Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide
mV	Milivolt
NaOH	Sodyum Hidroksit
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa-B

nm	Nanometre
NO	Nitrik Oksit
PBS	Fosfat Tamponlu Salin
PEG	Polietilen Glikol
PEO	Polietilen Oksit
PGA	Poliglikolik Asit
PLA	Polilaktik Asit
PU	Poliüretan
PVA	Polivinil Alkol
RA	Rosmarinik Asit
rpm	Dakika Başına Devir
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TAUM	Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analizi
TNF-α	Tümör Nekroz Alfa
Trolox	6-Hidroksi-2,5,7,8-Tetrametilkroman-2-Karboksilik Asit
UV	Ultraviyole
UV-Vis	Ultraviyole Görünür Işık Spektrofotometrisi
XRD	X-Işını Difraksiyonu
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
μM	Mikromolar
%	Yüzde
°C	Derece Santigrat

1. GİRİŞ

Vücudu dış faktörlerden koruyan en önemli organ deridir. Yara, biyolojik, kimyasal veya fiziksel nedenlerle deride açılma veya bozulma nedeniyle dokuların fizyolojik özelliklerinin kısmen veya tamamen kaybolmasıdır. Yaralar, iyileşme sürecinin ne kadar uzun sürdüğü ve özelliklerine göre akut veya kronik olarak sınıflandırılır. Travmaya veya cerrahiye bağlı bir yaralanma, tipik olarak 8 ila 12 hafta içinde iyileşen akut bir yara olarak tanımlanır. Yine de kronik yaralar, yavaş iyileşen ve sık sık tekrarlayan doku yaralanmalarından kaynaklanır. Basınç ülserleri, venöz ülserler, arteriyel yetmezlik ülserleri ve diyabetik ülserler kronik yaralar olarak bilinir. Diabetes mellitus (DM) kronik hastalığı diyabetik ülserlere neden olur.

DM, dünya çapında en yaygın görülen hastalık türlerinden biridir. Tip I ve Tip II olmak üzere iki çeşidi bulunmaktadır. Genellikle kalıtsal olarak ortaya çıkan Tip I diyabet pankreasın, insülin hormonunu ya az üretmesi ya da hiç üretememesidir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkan Tip II diyabet ise pankreasın insülini düzgün kullanamamasından kaynaklanmaktadır. DM'li hastalarda meydana gelen yaralar, damarlara yeterli oksijen gitmemesinden kaynaklı olarak oksidatif strese maruz kalmaktadır. Böylece reaktif oksijen türleri (ROS) üretilerek antioksidan savunma sistemi zarar görmektedir. Sonuç olarak diyabete bağlı ayak ülserleri (DFU) oluşmaktadır. DFU' da yara iyileşmesi çok uzun sürmektedir veya iyileşme gözlenmemektedir. Bazı durumlarda amputasyon meydana gelebilmektedir. DFU'nun tam tedavisinin olmayışı yara yönetimini zorlaştırmaktadır. Tedavi sırasında ya da öncesinde akut ya da kronik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunlar gibi birçok dezavantajdan dolayı hastaların günlük yaşantıları olumsuz etkilenmektedir. Bu sebepler dikkate alındığında DFU' ya karşı uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu yöntemlerin arasında gelişmiş yara örtüleri ön plana çıkmaktadır.

Günümüzde yara örtüleri, yara bölgesini örterek, yaraların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen medikal bakım ürünleridir. Yara örtüleri zarar görmüş dokuyu dış etkilere korumakta ve yara yüzeyinde yeterli oranda nem sağlayarak nem kaybını engellemektedir. Ayrıca hücre üretimini de aktive ederek iyileşme sürecine katkı sağlamaktadır. Yara örtüleri kitosan, hiyalüronik asit, aljinat, jelatin ve selüloz gibi doğal polimerlerden elde edildiği gibi poliüretan gibi sentetik polimerler de yara örtüsü üretiminde kullanılmaktadır.

İdeal bir yara örtüsü nemli ortam sağlamalı, epidermal göçü ve anjiyogenezi artırmalı, gaz değişimi sağlamalı, bakteriyel enfeksiyona karşı korumalı, sık sık pansuman gerektirmemeli, koku oluşturmamalı, biyouyumlu ve ekonomik olmalıdır. Piyasada bulunan yara örtüleri ise genellikle tek tip uygulanmakta olup, farklı aşamalardaki yaraların tüm ihtiyaçlarını karşılayamayabilmektedir. DFU'lu hastalarda yara örtülerinin olumlu sonuç verdiğine dair çalışmalar bulunmakta olup, bu hastaların kullanımına yönelik geliştirilmiş çok az yara örtüsü bulunduğu görülmüştür. Bunlardan bazıları ise toksik etki oluşturabilecek ilaç etken maddeler içermektedir. Bu nedenle doğal bileşenler veya bitki ekstraktları kullanılarak geliştirilecek yara örtülerine ihtiyaç duyulmaktadır.

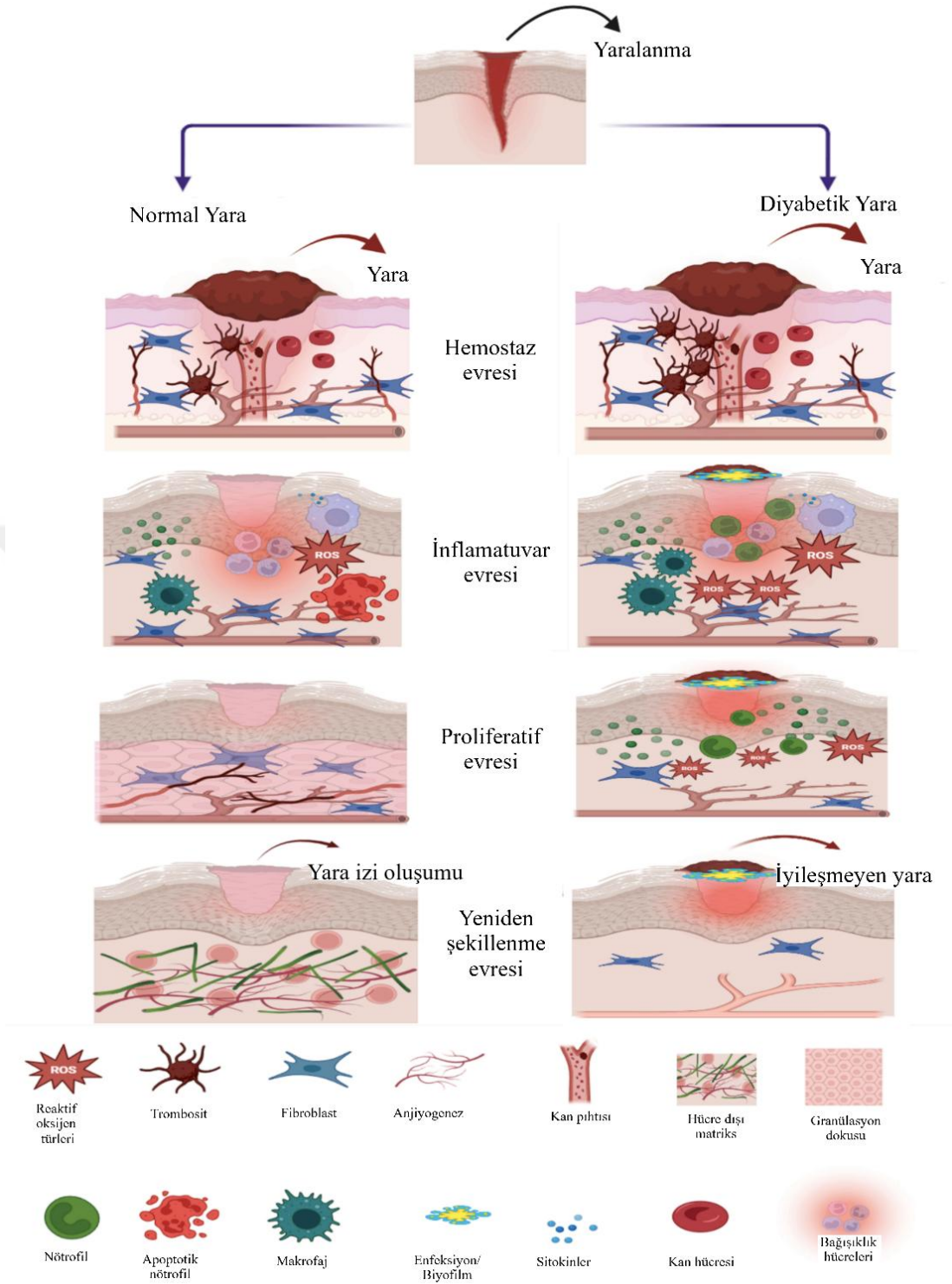
Bu tez kapsamında meşe palamudu (*Quercus robur* L.) ekstraktı içerikli aljinat, PEG (polietilen glikol) ve jelatin/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel geliştirilmiştir. Jelatin nanopartikül/aljinat/PEG kompozit hidrojellerin fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri standart jelatin ile oluşturulmuş jelatin/aljinat/PEG kompozit hidrojellerin özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca jelatin nanopartikül/aljinat/PEG kompoziti liyofilize edilerek elde edilen köpük formda hidrojel, ince film yapısındaki hidrojeller ile karşılaştırılmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Diabetes mellitus (DM), dünya çapında en yaygın görülen ve nüfusun üçte birini etkileyen en yaygın hastalık türlerinden biridir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 yılında (20-79 yaş aralığında) Türkiye’de diyabet oranının %13 olduğunu ve bu oranın 2045 yılında %17’ ye yükseleceğini bildirmiştir (Wu vd., 2021). Dünya çapında ise 2045 yılına kadar %46’lık bir artış ile 783 milyon diyabetli hastanın olacağını rapor etmiştir (Gao vd., 2021; Zheng vd., 2019). DM’li hastalarda kan şekerinin yükselmesi sonucunda sinir sisteminde hasarlar ve kan dolaşımında bozulmalar meydana gelmektedir. Kan dolaşımının bozulması ile, yukarı ve aşağı doğru kan akışı engellenerek ayaklarda basınç artışı meydana gelmektedir. Bu durum yara iyileşme sürecini engelleyen ve doku hasarına sebep olan diyabetik ayak ülseri (DFU) gibi kronik yaraların oluşmasına neden olmaktadır (Xu vd., 2021).

2.1 Normal Yara ve Diyabetik Yaralarda İyileşme Süreçleri

Yara, biyolojik, kimyasal veya fiziksel nedenlerle, deride açılma ya da bozulma meydana gelmesi sonucu dokuların fizyolojik özelliklerinin geçici bir süre veya tamamen kaybolmasıdır (Boateng ve Catanzano, 2015). Yara iyileşmesi ise yaranın daralması, kapanması ve fonksiyonel bariyerin restorasyonu ile sonuçlanan kompleks ve dinamik bir süreçtir (Kondo, 2007). Hasarlı dokunun iyileşme süreci ise kusursuz bir şekilde meydana gelen bir dizi hücresel ve biyokimyasal olay ile sağlanmaktadır. Her aşamadaki olay kesin ve düzenli bir şekilde gerçekleşmektedir. Ancak DFU yaralarında yara iyileşme sürecindeki doğal mekanizma tam olarak işleyememektedir. Şekil 2.1’ de normal bir yaranın ve diyabetik bir yaranın iyileşme evreleri gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Normal ve diyabetik yaralarda iyileşme süreçleri (Yadu vd., 2025'ten uyarlanmıştır).

Sağlıklı insanlarda yara iyileşme süreci hemostaz, inflamasyon, proliferatif faz ve yeniden modellenme olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır (Yadu vd., 2025). Hemostaz; yaralanmadan hemen sonra meydana gelen ilk aşama olup birincil amacı

kanamayı durdurmaktır. Normal bir yarada, trombositler damar dışı kolajen ile temas eder etmez aktive olmaktadır. Trombosit agregasyonu sırasında pıhtılaşma faktörleri salınarak bir fibrin pıhtısı oluşmakta ve iyileşme süreci başlamaktadır (Schultz vd., 2011). İnflamasyon; yara bölgesinde bulunabilecek patojenlere karşı yaralanmanın ilk saatlerinde ilk savunmanın yapıldığı fazdır (Yang vd., 2021). Bu fazda, nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu tetiklenerek, sitokinler (Tümör nekroz alfa (TNF α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 beta (IL-1 β)) ve kemokinler gibi çeşitli genlerin ekspresyonuna yol açan inflamatuvar yanıt süreci başlamaktadır (Takeuchi ve Akira, 2010). Normal yaraların aksine, DFU yaralarında inflamasyon fazı uzayarak düzensiz bir süreç göstermektedir. Bu tür yaralar aşırı miktarda nötrofil ve makrofaj ile yüklü olup interlökin-1 (IL-1), TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler sürekli olarak salgılanmaktadır. Bu durum ROS ve proteaz üretiminin artmasına yol açmaktadır. Vücutta artan ROS seviyesi, nitrik oksit (NO) seviyesinin azalmasına neden olarak hücre göçünü ve proliferasyonu engellemekte ve tromboliz oluşumuna neden olmaktadır. ROS'a bağlı olarak gelişen enfeksiyöz bakteriler yara da biyofilm oluşturarak yeniden şekillenmeyi bloke etmektedir (Mihai vd., 2019). ROS'un aşırı üretimi sonucunda yaralı bölgede nekroz meydana gelmekte ve inflamasyon fazını etkileyerek yara iyileşmesini engellemektedir (Le Thi vd., 2020). Sonuç olarak bu durum kronik yara gelişimine yol açmaktadır.

Sağlıklı insanlarda proliferatif faz; deri hasarından sonra üç gün ila birkaç hafta sürmektedir. Bu evrede yeniden epitelizasyon, anjiyogenez ve granülasyon dokusunun gelişimi meydana gelmektedir. Yaralanmadan sonra, yara kenarlarındaki keratinositler dermal hücrelerle etkileşime girerek yaranın çevresini şekillendirmektedir. Bu süreç yeniden epitelizasyon olarak bilinmektedir. Diyabetik yaradaki hiperglisemik koşullar nedeniyle keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonu ve migrasyonu tehlikeye girmektedir. Bu da zayıf yeniden epitelizasyona ve azalmış anjiyogeneze yol açmaktadır (Yadu vd., 2025). Son aşama ise hücre dışı matrisin olgunlaştığı ve anjiyogenezin gerçekleştiği yeniden şekillenme aşamasıdır. Bu aşamada, kolajen güçlenir, doku düzenlenir, fazla damarlar geriler, yara kapanır ve skar minimal olur. Öte yandan, diyabetik yarada bu süreç inflamatuvar fazda durduğu için yaranın kronikleşmesine yol açmaktadır.

2.2 Diyabetik Ayak Ülserleri ve Tedavi Yöntemleri

Diyabetik hastalarda, kan şekerinin yükselmesi sinir sisteminde meydana gelen hasarlara ve kan dolaşımında bozulmalara neden olmaktadır. Bunun sonucunda ayaklarda basınç artışı ve DFU gibi kronik yaralar meydana gelmektedir. Oksidatif stres, nöropati ve mikroanjiyopatinin de oluşması sonucu kolajen metabolizması bozulmakta, duyu kaybı artmakta, lökositler işlevlerini yerine getirememekte ve ter bezlerinin işlevleri bozulmaktadır. Sonuç olarak deride çatlaklar meydana gelerek bakterilerin girişi için zemin hazırlanmaktadır. DFU'larda yara iyileşme sürecinin bozulması inflamasyon fazında başlamaktadır. Bağışıklık hücrelerinin normal olmamasından dolayı makrofajlar iltihabı baskılayamamaktadır. Makrofajların yetersizliği ortamda inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve yeniden şekillenme fazında da inflamasyon aşamasının devam etmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak yara iyileşmesi zorlaşmaktadır (Zhang vd., 2023). Bunun sonucunda da yara iyileşme fazı inflamasyon aşamasında kalmaktadır ve döngü bozukluğuna sebep olmaktadır (Ganesh vd., 2020; Ghosal vd., 2022; Kant vd., 2022). DFU yaraları, genellikle üç ay gibi bir sürede iyileşme göstermesine rağmen (Maltese vd., 2018) kötü prognoz ve nüks gibi durumların olması ile yara iyileşmesi mümkün olmamaktadır (Liao vd., 2023; Zhang vd., 2023). Sonuç olarak, hastaların %4'lük kısmının 6 ila 18 ay sonrasında alt ekstremitelerinin amputasyona uğradığı belirtilmektedir (Shafiee vd., 2021; Zhang vd., 2023). Amputasyon ise hastalara fiziksel, psikolojik ve ekonomik yük getirmektedir (Ganesh vd., 2020; Ghosal vd., 2022; Kant vd., 2022).

DFU'lu hastalarda genellikle *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri enfeksiyon gelişimine neden olmaktadır. Bakterisidal etki için sefalosporin grubu ve amoksisilin-klavulanik asit gibi antibiyotikler kullanılmaktadır (Pouget vd., 2020; Talati ve Bhatt, 2023). Klasik bir tedavi yöntemi olan debriman tekniği nekrotik dokuya ulaşabilmek için kullanılmaktadır. Ayrıca gazlı bezler, merhemler ve pansuman gibi geleneksel yöntemler kullanılmaktadır. Bu geleneksel yöntemler DFU tedavisinde genellikle yetersiz kalmaktadır. Gelişen teknoloji ile DFU tedavisi için düşük seviyeli lazer (LLLT) ve Hiperbarik oksijen tedavisi (HOBT) gibi daha modern tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (Razack vd., 2023; Talati ve Bhatt, 2023; Zhang vd., 2023). Ayrıca kök hücre ve omik teknolojisi de DFU tedavisinde kullanılmaktadır (Adikusuma vd., 2023; Chen vd., 2023; Türsen, 2013). DFU tedavisinde teknolojik

yöntemlerin kullanılması birçok avantaj sağlarken en önemli dezavantajı ise yüksek maliyetleridir. Bu pahalı yöntemlerin kullanılması, DFU yaralarının tekrarlama olasılığının yüksek olmasından kaynaklı olarak tedavi maliyetlerini de artırmaktadır.

Bu tedavi yöntemlerinin yanısıra DFU tedavisi için *Rosmarinus officinalis* (L.), *Annona squamosa* (L.), *Carica papaya* (L.), *Catharanthus roseus* (L.), *Centella asiatica* (L.), *Martynia annua* (L.), *Punica granatum* (L.), vb. gibi bitkilerden de yararlanılmaktadır. Bu bitkiler anti-inflamatuvar, anti bakteriyel, anjiyogenez, doku rejenerasyonu gibi ortak özelliklere sahip olup oksidatif stresi azaltmaktadır (Talati ve Bhatt, 2023). Bitkiler kimyasal madde içermemesi, sentetik ilaçlarda oluşan komplikasyonları bertaraf etmesi, kişilerin bitkilere olan güveni, antimikrobiyal, antifungal vb. özelliklerinin yanında maliyetinin düşük olmasından dolayı tercih edilmektedir (Indrianingsih vd., 2022). Ancak bu yöntemlerin de yetersiz kaldığı ve ihtiyaca tam olarak cevap verebilecek nitelikte olmadığı belirtilmektedir (Moura vd., 2013). DFU hastalarında kullanılacak maliyeti düşük, enfeksiyona sebebiyet veren mikroorganizmalara karşı etkin tedavi sağlayabilecek özel antimikrobiyal yara örtülerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir (Mayandi vd., 2020). Son çalışmalarda, DFU'yu tedavi edebilmek için yara örtülerinde kullanılabilecek aktif bileşenlere sahip olan bitki türlerinin kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır (Kant vd., 2022; Talati ve Bhatt, 2023).

2.3 Yara Örtüleri

Yara örtüleri, yara bölgesini örten ve yaraların tedavisinde kullanılan ürünlerdir. Zarar görmüş dokuyu dış etkilere koruyarak hücre üretimini aktive etmektedirler. Ayrıca yara yüzeyinde nemli bir ortam sağlayarak nem kaybını engelleyerek iyileşme sürecine katkı sağlamaktadırlar. Yara örtüleri konusundaki bilimsel araştırmaların ve ticari yatırımların günümüzde önemli ölçüde arttığı görülmektedir. Poliüretan örtüler, aljinat bazlı örtüler, hidrokolloid örtüler, hidrojel örtüler ve ince filmler olmak üzere piyasada ticarileşmiş çok sayıda yara örtüsü bulunmaktadır (Tavakoli vd., 2023). Bu yara örtüleri tek başlarına veya farklı kombinasyonlar halinde yaranın evresine ve fizyolojik durumuna göre kullanılmaktadır. Yara örtüleri, özellikle venöz bacak yarası, orta-ağır derecede eksüdalı bası yaraları, diyabetik yaralar, birinci ve ikinci derece yanıklar ve ameliyat sonrası cerrahi yaralarda tercih edilmektedirler. Son yıllarda pek çok yara

örtüsü geliştirilmiş, bazıları klinik deneylere alınmış (Benedetto vd., 2021; Hahnel vd., 2020) ve ticarileştirilmiş (Tavakoli vd., 2023) olsa da şu anda kullanılan yara örtülerinin hala çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Bununla birlikte, yara iyileşme aşamalarının moleküler ve fizyolojik düzeylerde kendilerine özgü farklı süreçleri olduğundan her bir yara örtüsü için farklı gereksinimlere ihtiyaç duyulmaktadır (Eming vd., 2014).

İdeal bir yara örtüsü nemli ortamı sağlamalı, epidermal gücü ve anjiyogenezi artırmalı, gaz değişimi sağlamalı, bakteriyel enfeksiyona karşı korumalı, sık sık pansuman gerektirmemeli (Dhivya vd., 2015; Kim vd., 2022; Lei vd., 2020), koku oluşturmamalı, biyouyumlu ve ekonomik olmalıdır (Konieczynska vd., 2016; Noor vd., 2022; Zhang vd., 2020). Piyasada bulunan yara örtüleri ise genellikle tek tip uygulanmakta olup, farklı aşamalarda yaraların tüm ihtiyaçlarını karşılayamayabilmektedir. Bu yara örtüleri genellikle ortam değişikliklerine duyarlı özelliklerden yoksun olabilmektedir. Ayrıca, yara iyileşme sürecinde meydana gelen oksijen seviyeleri, kemokinler, hücre dışı matris ve büyüme faktörü sentezindeki değişiklikler de dahil olmak üzere mikro çevredeki değişiklikler, yara iyileşmesinin durmasına ve kronik yaralara dönüşmesine yol açabilmektedir (Rodrigues vd., 2019). Bu durumda, yara iyileşme sürecinde meydana gelen anormal değişikliklere karşı duyarlı olan yara örtüleri, yara yönetiminde yardımcı olacaktır (Dong ve Guo, 2021). Bu nedenle aynı zamanda aktif bileşiklerin transferine izin veren, doğal iyileştirme özelliklerine ve biyomolekülleri veya yüklü ilaçları zamana bağlı bir şekilde salma yeteneğine sahip olan, teknolojik olarak daha gelişmiş akıllı yara örtüleri geliştirilmektedir (Mirbagheri vd., 2023).

Akıllı yara örtüleri, yaralarla etkileşime girebilen, aktif bileşik salımı yapabilen, dahili sensörler ve/veya uyarıcıya duyarlı malzemeler kullanarak yaranın durumunu veya ortam değişikliğini algılayabilen ve bunlara tepki verebilen yara örtüleridir (Dong ve Guo, 2021). Akıllı yara örtülerinin yarada meydana gelen değişikliklerin her aşamanın ihtiyaçlarını karşılaması, ortam değişikliklerine etkili ve uygun yanıt vermesi beklenmektedir. Bugüne kadar biyomekanik yara örtüsü, (Blacklow vd., 2019; Li vd., 2019), uyarıya duyarlı yara örtüsü (Bhadauriya vd., 2018; Wang vd., 2019; Zhao vd., 2020), hareketli yaralar için kendi kendini iyileştiren yara örtüsü (Li vd., 2020), kendi kendine çıkarılabilen yara örtüsü (Ding vd., 2021; Zhu vd., 2020) ve izleme yara örtüsü

(Zhu vd., 2020) gibi farklı akıllı yara örtüsü kategorileri geliştirilmiştir. Bu yara örtüleri yara ortamıyla etkileşime girebilmekte, yara iyileşme sürecindeki değişiklikleri yansıtabilmekte, yara enfeksiyonunu kontrol edebilmekte, kronik yara gelişimini önleyebilmekte ve otonom yara iyileşmesini kolaylaştırabilmektedir (Dong ve Guo, 2021). Özellikle nanoteknoloji, çok yönlü fizikokimyasal özellikleri sayesinde yara iyileştirme tedavileri için güvenilir bir araştırma alanı olmuştur.

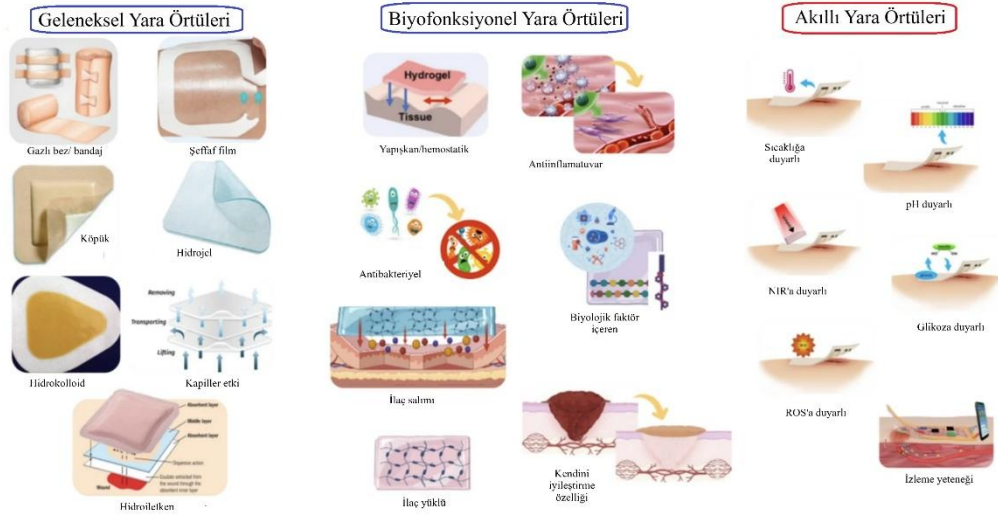
Malzeme tipini, nanopartikül boyutunu ve elektriksel yükünü değiştirerek, hidrofobiklik, biyolojik hedeflerle etkileşim ve daha derin doku penetrasyon seviyeleri gibi biyokimyasal özellikleri, potansiyel olarak her tür yara için ayarlanabilmektedir (Mihai vd., 2019).

Ticari olarak bulunan ve mevcutta kullanılan yara örtülerinin çoğunun kronik DFU'ları iyileştirme potansiyeli gösterse de bunlar bütünsel bir yaklaşımdan yoksundur (Gianino vd., 2018). DFU tedavisi için genellikle gümüş nanopartikül, bakır nanopartikül, sükroz oktasülfat ve pirfenidon gibi etken madde içeren örtüler geliştirilmiştir. Ayrıca piyasada yara iyileşmesi sırasında oluşan inflamasyonu engellemek, kan pıhtısı oluşumunu sağlamak için kortizonlu, glukokortikoid steroidal vb. içerikli ilaçlar mevcuttur. Ancak bu ilaç etken maddeleri her ne kadar ağrıyı, iltihaplanmayı önlese de toksik etkileri bulunmaktadır. Özellikle DM'li hastaların yara bakımı sırasında iyileşme için gereken süreyi kısaltabilmek ve yara izlerinin oluşumunu engellemek, ağrı oluşumunu azaltabilmek, enfeksiyonu kontrol altına alabilmek ve hızlı epitelizasyon için toksik etkisi azaltılmış terapötik bileşenlerin kullanımını sağlayan akıllı yara örtülerine ihtiyaç duyulmaktadır (Cherng vd., 2022; Pasaribu vd., 2023; Shu vd., 2021).

2.4 Yara Örtülerinin Sınıflandırılması

Yara örtüleri, yaranın tipine, eksüda miktarına, enfeksiyon durumuna ve iyileşme evresinde kullanım durumuna göre çeşitli kategorilere ayrılmaktadır (Borda vd., 2016). Yara örtülerinin sınıflandırılmasına ait görsel Şekil 2.2'de verilmiştir.

MULTİFONKSİYONEL YARA ÖRTÜLERİ



Şekil 2.2. Geleneksel, biyofonksiyonel (modern) ve akıllı yara örtülerine ait şematik görsel (Soylu vd., 2025'ten uyarlanmıştır).

2.4.1 Geleneksel yara örtüleri

Geleneksel yara örtüleri genellikle gazlı bez, flaster, doğal veya sentetik bandajlar ve pamuk yünü şeklinde piyasada bulunmaktadır. Gazlı bezler, pamuk, suni ipek ve polyesterin dokunmuş ve dokunmamış liflerinden yapılır. Ucuz ve kolay temin edilebilir olan bu yara örtüleri yara drenajına yardımcı olmak için birçok yara için uygundur. Ancak yara üzerinde kurudukça yaraya yapışma olasılıkları artmakta ve travmatik ve ağrılı bir şekilde çıkarılmaktadırlar. Çevresel etkileşimlere ve bakteriyel enfeksiyona karşı az da olsa koruma sağlayan bu yara örtüleri, daha modern yara örtülerine kıyasla daha zayıf özellik gösterirler (Dhivya vd., 2015).

2.4.2. Modern yara örtüleri

Modern yara örtüleri, sadece yarayı örtmekle kalmaz yara iyileşmesini de kolaylaştırmak için yaranın etrafında nemli bir ortam sağlamaktadır. Bu ortamı koruma konusunda geleneksel örtülerden önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bu yara örtüleri, bakterilerin yaraya nüfuz etmesine karşı bir bariyer görevi görmektedir. Sentetik ve doğal polimerlerden üretilirler ve temel olarak hidrokolloidler, hidrojel, yarı geçirgen filmler ve yarı geçirgen köpükler olarak sınıflandırılmaktadırlar (Dhivya vd., 2015). Geleneksel yara örtüleri ile modern yara örtülerine ait görsel Şekil 2.2'de verilmiştir.

2.4.3. Biyoaktif yara örtüleri

Biyoaktif yara örtüleri, yara iyileşme sürecinde yer alan biyomateriyallerden üretilmektedir. Biyouyumluluk, toksik olmama ve biyolojik olarak parçalanabilirlik gibi önemli özelliklere sahiptirler. Ayrıca doğal veya yapay kaynaklardan, örneğin kolajen, hiyalüronik asit, kitosan, aljinat ve elastinden elde edilmektedirler. Bu polimerler yaranın türüne bağlı olarak tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Bazı durumlarda, bu yara örtülerine büyüme faktörleri ve antimikrobiyal ajanlar kombine edilebilmektedir (Borda vd., 2016).

2.4.4 Hücre ve doku bazlı ürünler

Geleneksel ve modern yara örtüleri yara iyileşme sürecinde yardımcı olsalar da örneğin ciddi yanıklarda kaybolan dermis gibi kayıp dokuların yerini alamazlar. Hücre ve doku bazlı ürünler ise insan derisi eşdeğerleri olarak bu boşluğu doldurmak için geliştirilmiştir. Bu örtüler sadece yara iyileşmesini kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda geçici olarak kayıp dokunun yerini alabilir. Hücre ve doku bazlı ürünler yara örtülerine entegre edilen yara büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgılayarak epitelizasyon meydana getirmektedir (Borda vd., 2016).

2.4.5 İlaçlı yara örtüleri

İlaçlı yara örtüleri, topikal ajanlarda bulunan dezavantajların üstesinden gelen terapötik aktiviteye sahip bileşikler içermektedir. Terapötik materyalleri iletmek için kullanılan modern yara örtüleri arasında hidrokolloidler, hidrojeller, aljinatlar ve poliüretan köpük/filmler bulunmaktadır. Bu yara örtüleri, nekrotik dokuyu uzaklaştıran debride edici ajan, enfeksiyonu önleyen ve tedavi eden antimikrobiyal ajan veya cilt rejenerasyonunu uyarmak için büyüme faktörleri gibi ajanlar sağlayarak yara iyileşme sürecine katılır (Borda vd., 2016).

2.4.6 Akıllı yara örtüleri

Akıllı yara örtüleri, yaralarla etkileşime girebilen, aktif bileşik salımı yapabilen, dahili sensörler ve/veya uyarıcıya duyarlı malzemeler kullanarak yaranın durumunu veya ortam değişikliğini algılayabilen ve bunlara tepki verebilen yara örtüleridir (Dong ve

Guo, 2021). Akıllı yara örtülerinin her aşamanın ihtiyaçlarını karşılaması ve ortam değişikliklerine etkili ve uygun yanıt vermesi beklenmektedir. Özellikle nanoteknoloji, çok yönlü fizikokimyasal özellikleri sayesinde yara tedavileri için güvenilir bir araştırma alanı olmuştur. Malzeme tipini, nanopartiküllerin boyutunu ve elektrik yükünü değiştirerek, hidrofobiklik, biyolojik hedeflerle etkileşim ve daha derin doku penetrasyon seviyeleri gibi biyokimyasal özellikleri, potansiyel olarak her tür yara için ayarlanabilmektedir (Mihai vd., 2019).

2.5 Hidrojel Yara Örtüleri

Hidrojeller, yüksek su içerikleri, hızlı şişme hızları ve iyi biyouyumlulukları nedeniyle biyomedikal alanda yaygın olarak kullanılan fonksiyonel polimerik malzemelerdir. Sentezleri için kullanılan malzeme türüne göre hidrojeller, doğal hidrojeller ve sentetik hidrojeller olarak sınıflandırılmaktadır. Doğal hidrojeller kitosan, hiyalüronik asit, aljinat, jelatin ve selüloz gibi doğal polimerlerden oluşmaktadır (Xu vd., 2023). Hidrojellerin üç boyutlu ağ yapısı, yüksek su absorpsiyonu, gaz ve su değişimine sahip olması yara hipoksisini önlemesine olanak tanımaktadır. Hidrojellerin yumuşaklığı, elastikiyeti ve yaraya yapışmaması, yarada ikincil bir hasara neden olmadan çıkarılmasını kolaylaştırmaktadır. Hidrojeller cildi yatıştırma ve soğutma etkisine sahiptir ve epitel hücrelerine veya granülasyon dokusuna zarar vermeden otolitik debridmanı desteklemektedir. Zayıf bakteriyel koruma özelliğine sahip olduklarından yara enfeksiyonu, hızlı bozunma oranı ve sık değiştirme gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hidrojeller, insan dokularıyla eşleşmesi zor olan mekanik özellik gereksinimlerini karşılayamamaktadırlar (Zhang vd., 2023). Bu nedenle hidrojel yara örtülerine yapısal tasarım ve fonksiyonel entegrasyon yoluyla mükemmel özellikler sağlanması için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Ayrıca hidrojeller, yapısal ve biyolojik özelliklerini uyarlamak için farklı katkı maddeleri ile birleştirilebilmektedir. Antibiyotikler, anti-inflamatuar moleküller ve canlı hücreler gibi çeşitli biyoaktif bileşenler, yara iyileşmesini desteklemek için hidrojellere kolayca kapsüllenebilmektedir. Tüm bu özellikler, hidrojelleri yara iyileşmesi ve cilt yenilenmesi için harika bir platform haline getirmektedir. Son on yılda birçok araştırmacı tarafından, farklı polimer öncüleri, çapraz bağlayıcılar, biyomoleküller, nanopartiküller ve canlı hücreler içeren (Gan vd., 2019; Goh vd., 2016; Lazurko vd.,

2019; Tian vd., 2018) hidrojel yapılarının yara iyileştirme ve cilt yenileme potansiyelini artırdığı gözlenmiştir (Norahan vd., 2023).

2.5.1 Hidrojel yara örtülerinde kullanılan biyopolimerler

Hidrojel yara örtülerinde biyopolimerler kullanılmaktadır. Biyopolimerler birbirlerine farklı monomer yapılar ile kovalent bağlarla bağlanarak uzun zincirler oluşturan canlı organizmaların hücreleri tarafından üretilen yapılardır. Biyopolimerler doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Gobi vd., 2021; Jaiswal ve Sherje, 2024).

2.5.1.1 Doğal polimerler

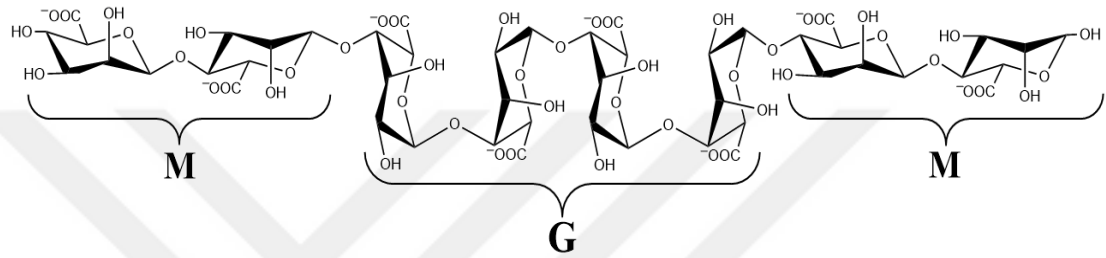
Doğal polimerler hücre dışı matriksi taklit edebilme yetenekleri, biyobozunur ve biyoyumlu olmasından dolayı yara örtülerinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Doğal polimerlerden biri olan kitin, eklem bacaklıların dış iskeletini ve mantarların hücre duvarını oluşturan bir polimerdir. Kitosan ise kitinin deasetilasyonu sonucunda oluşan yapısında birçok amin grubu içeren bir polisakkarittir. Kitin ve kitosanın biyoyumlu olması, antibakteriyel olması, biyobozunur ve hemostatik özelliğe sahip olmasından dolayı yara örtülerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Gobi vd., 2021; Jaiswal ve Sherje, 2024; Kumar vd., 2018).

Selüloz, doğal polimerler arasında doğada en çok bulunan doğal biyopolimerdir. Genellikle bitkilerden, bakterilerden ve denizdeki canlılardan elde edilmektedir. Selüloz ve türevleri biyoyumlu, biyobozunur, antibakteriyel, düşük toksisite gibi özelliklerinden dolayı biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır (Elangwe vd., 2022; Tudoroiu vd., 2021;).

Gellan gamkı (sakızı) *Pseudomonas elodea*'dan fermantasyonla elde edilen biyoyumlu ve biyobozunur yapısı ile bakteriyel bir polisakkarittir (ftürk vd., 2024). Kolajen, at, sığır, koyun gibi hayvanların derisinden veya diğer dokularından elde edilmektedir. Hücre dışı matrisi kolaylıkla taklit edebilme yeteneğine sahip olduğundan yara dokusuna destek sağlamaktadır (Amirah vd., 2020; Peng vd., 2022).

2.5.1.1.1 Sodyum aljinat

Aljinat (aljinik asit), kahverengi alglerden elde edilen, kimyasal yapısı Şekil 2.3'te görüldüğü gibi β -D-mannuronik (M blokları) asit ve α -L-guluronik (G blokları) asit birimlerinden oluşan negatif yüklü bir polisakkarittir. Aljinatın M/G oranı ve bunların yapısı biyopolimerin özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yapısındaki G blokları Ca^{2+} iyonları ile hidrojel oluştururken, M blokları ise insan monositleri aracılığıyla sitokin üretme kapasitesi nedeniyle yara iyileşmesine katkı sağlamaktadır (Varaprasad vd., 2020; Zhang ve Zhou, 2020).

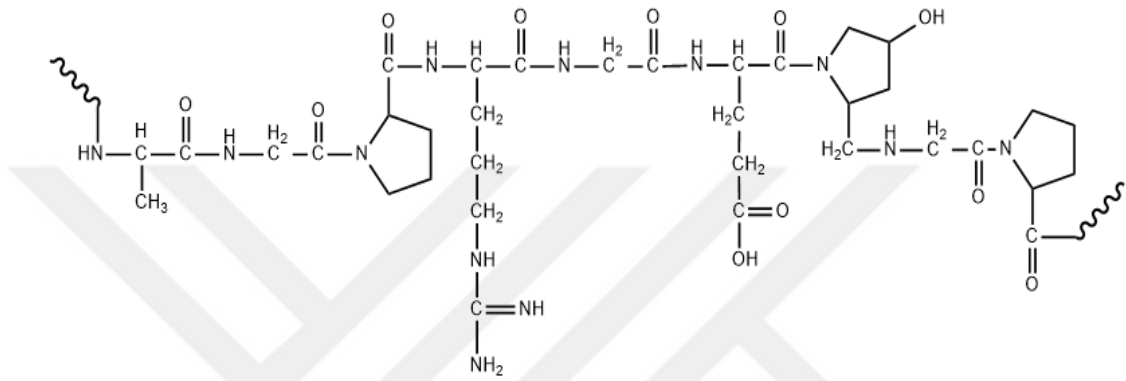


Şekil 2.3. Sodyum aljinatın kimyasal yapısı.

Aljinatın doku mühendisliğinde, ilaç salım sistemlerinde, yara iyileşmesinde, ağır metal giderimi gibi birçok alanda kullanımı söz konusudur (Noor vd., 2022; Thu ve Ng, 2013). Aljinatlar, yüksek sıvı absorplama kapasitelerinden dolayı yara eksüdası ile birleştiği zaman jel formuna dönüşmekte ve kalsiyum iyonları ile sodyum iyonları arasında iyon değişimi gerçekleşerek yaranın nemli kalmasını sağlamaktadır. Makrofajları aktive ederek sitokinleri ve büyüme faktörlerinin üretimini uyararak epitelizasyon ile granülizasyonu uyarmaktadır (Sheir vd., 2021). Bazen de mast hücrelerini uyararak histaminin salımını sağlayarak yara iyileşme sürecini başlatmaktadır. Aljinatın hemostatik özelliği de bulunmaktadır. Geniş olmayan yaralarda kullanıldığı zaman mükemmel sonuç vermektedir (Gursoy vd., 2018; Jain vd., 2014; Sutirman vd., 2021). Aljinat, ticari yara örtülerinde en sık kullanılan biyopolimerlerdendir. Literatürde DFU yaralarının iyileşmesi üzerine aljinat ile yapılan çalışmalar mevcuttur (Ahmed vd., 2021; Chitrambalam vd., 2020; Lázaro-Martínez vd., 2013). Yara eksüdasını nemli tutması, yara yüzeyine yapışmaması, yara yüzeyinden kolay uzaklaştırılması ve yara iyileştirici özelliğinin olmasından dolayı DFU tedavisi için kullanılmaktadır (Ahmed vd., 2021; Chitrambalam vd., 2020; Sheir vd., 2021).

2.5.1.1.2 Jelatin

Jelatin, hayvanların kemiklerinden, kolajenin hidrolize olması sonucu elde edilen hem katyonik hem de anyonik gruplar içeren birbirlerine kovalent çapraz bağlarla bağlanmış α , β ve γ ünitelerinden oluşan (Alipal vd., 2021), hücre dışı matrisi taklit edebilen, suda çözünen, sindirilebilir biyopolimerdir. Jelatin polipeptiti, Şekil 2.4'ten görüldüğü gibi tipik üçlü sarmal yapısından sorumlu olan alanin, glisin ve prolin aminoasitlerinin tekrar eden üçlü birimlerinden oluşmaktadır.



Şekil 2.4. Jelatinin kimyasal yapısı.

Jelatinin yüksek su tutma kapasitesi ile yara eksüdasını emebildiğinden yara örtülerinde kullanılabilecek iyi bir biyopolimer olduğu belirtilmiştir (Noor vd., 2022; Sasmal vd., 2023; Stubbe vd., 2019; Thu ve Ng, 2013; Yadav vd., 2015). Jelatin hidrofilik bir polimer olduğu için mekanik mukavemeti ve stabilitesini artırmak için ya çapraz bağlayıcılar ya da diğer polimerler ile kullanılması tercih edilmektedir (Ndlovu vd., 2021).

Nanoteknolojinin gelişmesi ile birçok biyopolimerden nanopartikül sentezi yapılmış ve elde edilen nanopartiküllerin önemli avantajları olduğu görülmüştür. Bu nanopartiküller arasında, jelatin nanopartiküllerin hidrojel formunda, gıdada, tıpta ve ilaç salımında kullanımı bildirilmiş (Suresh vd., 2022), ayrıca ilaç salım sistemi olarak kullanılması birçok avantaj göstermiştir. Bu avantajların arasında hem hidrofilik hem de hidrofobik bileşikler dahil olmak üzere çeşitli ilaçları kapsüllemek için kullanılabilmesi, kapsüllenmiş ilaçların stabilitesini artırarak onları fizyolojik ortamda bozulmaya karşı koruyabilmesi, ilaç salımı için vücuttaki belirli yerleri hedefleyecek şekilde tasarlanabilmesi, ilacın kontrollü ve sürekli salımını sağlayabilmesi yer

almaktadır (Madkhali vd., 2023). Jelatin nanopartiküller desolvasyon, koaservasyon-faz ayırma, emülsifikasyon-çözücü buharlaştırma, ters faz mikro emülsiyon ve nano presipitasyon gibi birkaç farklı teknikle hazırlanabilmektedir (Sherafati vd., 2024).

2.5.1.2 Sentetik polimerler

Sentetik polimerler ise laboratuvar ortamında sentezlenen polimerlerdir. Bu polimerler biyouyumlu, biyobozunur oldukları gibi istenilen özelliklere göre modifiye edilebilmektedir. En çok kullanılan sentetik polimerler arasında polivinil alkol (PVA), polietilen oksit (PEO), polietilen glikol (PEG), poliüretan (PU), polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) vb. gibi polimerler yer almaktadır ve bunlar yara örtülerinde kullanılmaktadır. Sentetik polimerler hücre dışı matrisi taklit edememesi ve maliyetinin yüksek olmasından dolayı doğal polimerler ile kompozit olarak kullanılmaktadır (Prete vd., 2023). PVA hidrofilik bir polimerdir ve hücreye yapışması gibi özelliklerinden dolayı tercih edilebilmektedir (Jin, 2022). PLA ise hidrofobik ve çevre dostu bir polimer olup hidrofobik olmasından dolayı hücreye yapışma olanağı sağlamamakta, bu yüzden yüzeyi modifiye edilmektedir (Xu vd., 2023). PU ise genellikle yara örtülerinde film ya da köpük formunda kullanılmaktadır (Prete vd., 2023). PEO, yüksek çözünürlüğü ve elastikiyetinden dolayı hücre kültüründe ve ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır (Prete vd., 2023; Xu vd., 2023).

2.5.1.2.1 Polietilen glikol (PEG)

PEG, hidrofilik, biyouyumlu ve düşük immünojenite özelliklerinden dolayı ilaç salımı ve yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Bakterilere karşı koruyucu bir bariyer görevi sergileyerek yara eksüdasında yeniden epitelizasyonu sağlamaktadır (Li vd., 2018; Masud vd., 2020; Zoghi vd., 2021).

Hrynyk vd. (2012) Aljinat/PEG sponge yara örtüsü geliştirmiş ve yara örtüsünde insülin salımı üzerine çalışmışlardır. Bu araştırmada sponge yara örtüsünde PEG'in kullanımı ile yara örtüsünün esneklik ve gözeneklilik sağladığı tespit edilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda ise 21 gün boyunca sponge yara örtüsünden insülin salımını gözlemleyerek yara ve yanık tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir yara örtüsü olabileceği önerilmiştir. Sheir vd. (2021) kitosan-aljinat nanopartikülleri geliştirerek diyabetik ve diyabetik olmayan yatak yaralarının iyileşmesini *in vivo* ve *in*

vitro olarak değerlendirmişlerdir. Bu araştırmacılar, geliştirilen nanopartiküllerin diyabetik sıçanlarda yara iyileşmesini hızlandırdığını ve bu sonucun DFU tedavisi için umut verici bir yaklaşım olduğunu öngörmüşlerdir. You vd. (2022) bakteri kaynaklı enfeksiyon içeren diyabetik yaralarda, oksitlenmiş sodyum aljinat (S), jelatin (G) ve kalsiyum iyonları (Ca^{2+}) ile çapraz bağlanmış bakır (Cu) ve tannik asit (TA) içeren nano tabakalardan oluşan ROS süpürücü ve antibakteriyel özellikte bir hidrojel yara örtüsü (CuTA/SG) geliştirerek, bu örtünün diyabetik sıçanlardaki yara iyileşmesini hızlandırdığını rapor etmişlerdir. Khaliq vd. (2023) diyabetik yaralar için hiyalüronik asit ile aljinatı çapraz bağlayıcı olan PVA ile hidrojel membranlar geliştirerek sefataksim sodyumun kontrollü salımı üzerine çalışmışlardır. Sonuç olarak hidrojel membranlar *Pseudomonas aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı etkili antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu gözlemleyerek diyabetik yaralarda kullanılabilecek uygun bir pansuman olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Hivechi vd. (2023) diyabetik yaraların iyileşmesi amacıyla hidroksimetilselüloz (OCMC) ve jelatin kombinasyonu kullanarak *in situ* jelleşebilen bir hidrojel geliştirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, OCMC/jelatin hidrojel grubunda, 7. günde yara kapanma oranının kontrol grubuna göre belirgin şekilde arttığı ve 14. günde ise yaraların %82 oranında kapandığı rapor edilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Tez çalışması kapsamında kullanılan materyaller, kullanım amaçları ve elde edildiği kaynaklar Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan materyaller ve kullanım amacı.

Materyalin adı	Kullanım amacı	Satın alınan yer
Etıl alkol (EtOH)	<i>Quercus robur</i> L. türü meşe palamudunun ekstraksiyonunda kullanılmıştır.	Tekkim
Jelatin (Bloom B)	Jelatinden jelatin nanopartikül eldesi ve kompozit film formülasyonlarının oluşturulabilmesi için kullanılmıştır.	Zag Kimya
Aseton	Jelatinden jelatin nanopartikül eldesinde büyük moleküler ağırlıklı jelatini çöktürmek için kullanılmıştır.	Carlo Erba
Gluteraldehit	Jelatinden jelatin nanopartikül eldesinde nanopartiküllerin çapraz bağlanması amacıyla kullanılmıştır.	Alfasol
1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil radikali (DPPH)	<i>Quercus robur</i> L.’nin ve kompozit hidrojel filmlerin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi için kullanılmıştır.	Sigma Aldrich
6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit (Trolox)	<i>Quercus robur</i> L.’nin ve kompozit hidrojel filmlerin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi için pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.	Macklin
Gliserol	Kompozit hidrojel filmlerin formülasyonunda kullanılmıştır.	Erlab
Hidroklorik asit (HCl)	<i>Quercus robur</i> L.’nin ve kompozit hidrojel filmlerin süperoksizan radikal süpürme aktivitesi için kullanılmıştır.	Carlo Erba
Pirogallol	<i>Quercus robur</i> L.’nin ve kompozit hidrojel filmlerin süperoksizan radikal süpürme aktivitesi için kullanılmıştır.	Macklin
Tris-HCl	<i>Quercus robur</i> L.’nin ve kompozit hidrojel filmlerin süperoksizan radikal süpürme aktivitesi için kullanılmıştır.	Biosharp
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)	<i>Quercus robur</i> L.’nin ve kompozit hidrojel filmlerin süperoksizan radikal süpürme aktivitesi için kullanılmıştır.	Tekkim
α -amilaz	<i>Quercus robur</i> L.’nin antidiyabetik aktivitesinin belirlenebilmesi için kullanılmıştır.	Sigma Aldrich
Akarboz	<i>Quercus robur</i> L.’nin antidiyabetik aktivitesinin belirlenebilmesi için pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.	Macklin
Sodyum hidroksit (NaOH)	<i>Quercus robur</i> L.’nin antidiyabetik aktivitesi için kullanılmıştır.	Merck
3,5-Dinitrosalisilik asit (DNS)	<i>Quercus robur</i> L.’nin antidiyabetik aktivitesi için kullanılmıştır.	Macklin
Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	<i>Quercus robur</i> L.’nin ve kompozit hidrojel filmlerin antioksan aktivitesinin belirlenmesi için kullanılmıştır.	Carlo Erba
Safranin O	<i>Quercus robur</i> L.’nin ve kompozit hidrojel filmlerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi için kullanılmıştır.	Macklin
Sodyum aljinat	Kompozit hidrojel film formülasyonlarının oluşturulabilmesi için kullanılmıştır.	Biosen
Kalsiyum klorür (CaCl ₂)	Kompozit hidrojel film formülasyonlarında suda çözünmemesi için çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır.	Sigma Aldrich
PEG	Kompozit hidrojel filmlerin formülasyonunda kullanılmıştır.	Sigma Aldrich

3.2 Yöntem

3.2.1 Bitkilerin toplanması ve kurutulması

Bu çalışmada kullanılan *Quercus robur* L. (*Q. robur* L.) türü meşe palamudu 2023 yılı Eylül-Ekim aylarında Kayseri-Melikgazi 38°37'50.97"N 35°31'44.99"E GPS koordinatlarından danışmanım Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ'ün kendine ait bahçesinden toplanmıştır. Aksaray Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Mehtap TEKŞEN tarafından bitkinin türü tespit edilmiştir.

Toplanan meşe palamutlarının öncelikle distile su ile dış kabukları temizlenmiştir. Oda sıcaklığında direkt güneş ışığı almayan ortamda bir gün bekletildikten sonra 50°C'de 3 gün etüvde kurutulmuştur. Kurutulan örneklerin dış kabukları soyulduktan sonra jaft (iç kısmı) kabuklarından ayrılmıştır. Ayrılan örnekler 50°C'de 3 gün etüvde tekrar kurutulduktan sonra hububat öğütücüsü (Cereals TOU-500) ile öğütülmüştür. Öğütülen örnekler oda sıcaklığında karanlık ortamda 2 gün daha kurutulmuştur. Şekil 3.1'de örneklerin hazırlanmasını gösteren dijital fotoğraflar verilmiştir. Elde edilen örnekler deneylerde kullanılması için -40°C'de saklanmıştır.



Şekil 3.1 a) *Q. robur* L. jaft kısmı, b) Jaft kısmının 50°C'de 3 gün etüvde kurutulmuş hali, c) *Q. robur* L. öğütülmesinde kullanılan hububat öğütücüsü (Cereals TOU-500), d) *Q. robur* L. 'nin öğütülmüş hali.

3.3 *Q. robur* L. 'nin Ekstraksiyonu

Kurutulan örneklerden 15 gram tartılarak 300 mL %99'luk etanol ile 5 saat boyunca maserasyon yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Ardından whatman kâğıdı No:1 ile süzölmüştür. Etanol evaporasyon ile süzöntüden uzaklaştırılmıştır. Elde edilen ekstrakt deneylerde kullanılmak amacıyla +4°C'de buzdolabında saklanmıştır.

3.4 *Q. robur* L. Ekstraktının Fenolik Bileşik Tayini

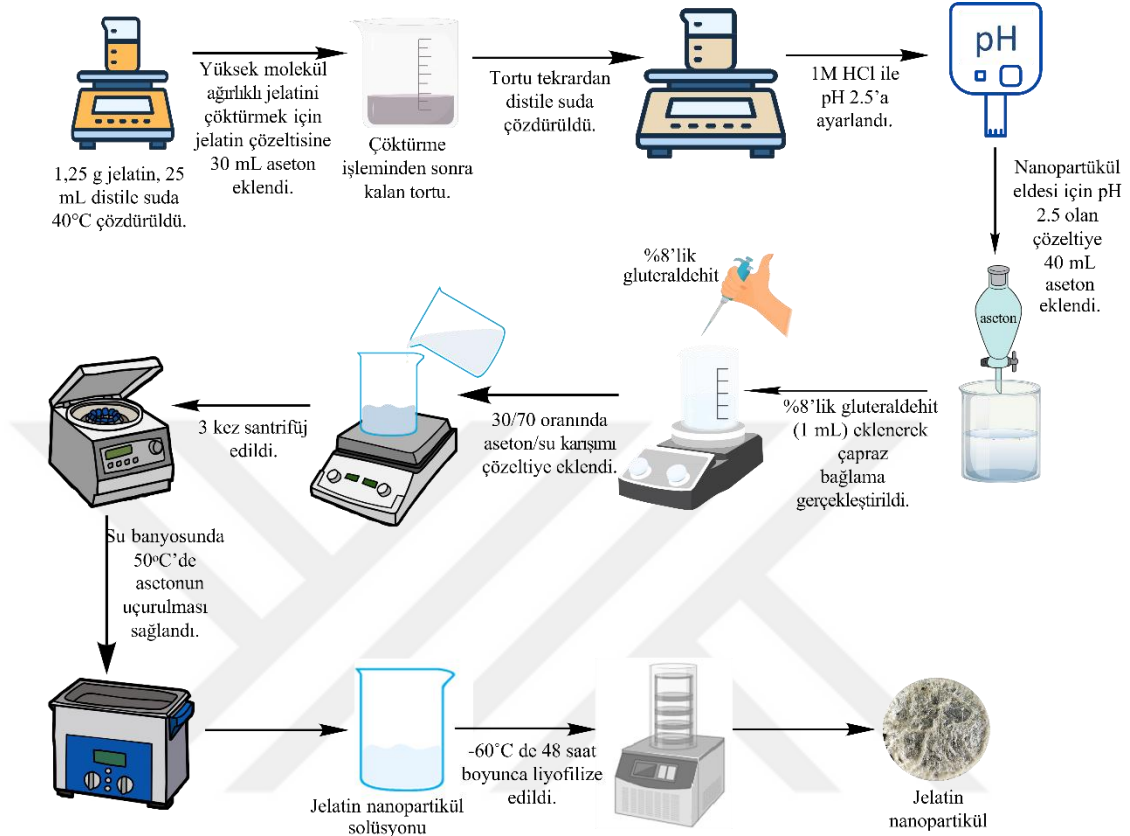
Fenolik bileşiklerin analizi HPLC (Agilent 1200, Midland, ONT, Canada) kullanılarak Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)'dan hizmet alımı ile yapılmıştır. Fenolik bileşiklerin miktar tayini, fenolik bileşik standartlarının (benzoik asit, kafeik asit, kateşin, klorojenik asit, t-sinamik asit, p-kumarik asit, epikateşin, gallik asitler, hesperidin, hidroksibenzoik asit, kersetin, rosmarinik asit, sinapik asit, sirinik asit ve t-ferulik asit) alıkonma süreleri ve alanlarının karşılaştırılmasıyla hesaplanmıştır.

3.5 Jelatinden Jelatin Nanopartikül Eldesi

Jelatin nanopartikül eldesi için Coester vd. (2000) tarafından rapor edilen yöntemle göre, 1.25 g jelatin tartılarak 25 mL saf suda 40°C'de çözölmüştür. Ardından yüksek moleküler ağırlıklı jelatini çöktürmek için jelatin çözeltisine 30 mL aseton eklenmiştir. Çöktürme işleminden sonra kalan tortu tekrar 25 mL distile suda çözöldükten sonra 1 M hidroklorik asit (HCl) ile pH 2.5'a ayarlanmıştır. Nanopartikül eldesi için pH 2.5 olan çözeltiye 40 mL aseton eklenmiştir. Ardından %8'lik glutaraldehit çözeltisinden 1 mL eklenerek çapraz bağlama gerçekleştirilmiştir. 30/70 oranında aseton su karışımı çözeltiye eklendikten sonra 3 kez (10 dak, 26.000 dev/dk) santrifüj edilmiştir. Son olarak aseton evaporasyon (IKA-WERKE RV06-ML) ile uzaklaştırılmıştır. Sonuç olarak jelatin nanopartikül dispersiyonu elde edilmiştir. Kullanılan yöntem Şekil 3.2'de şematize edilmiştir. Elde edilen dispersiyon jelatin nanopartiküllerin karakterizasyonu için liyofilize (BIOBASE, BK-FD10P) edilmiştir. Liyofilize edilen jelatin nanopartikülün ağırlığı kullanılarak 3.1'de verilen denkleme göre verim hesabı yapılmıştır.

$$\% Verim = \left(\frac{W_{JNP}}{W_J} \right) \times 100 \quad (3.1)$$

W_{JNP} ; jelatin nanopartikülün ağırlığı, W_J ; jelatinin ağırlığı.



Şekil 3.2. Jelatin nanopartikül sentezinin şematik gösterimi.

3.5.1 Jelatin nanopartikül karakterizasyonu

3.5.1.1 Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FT-IR) analizi

Elde edilen jelatin nanopartikülün yapısındaki fonksiyonel grupları belirlemek amacıyla Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) (Perkin Elmer, 400 FT-IR/FT-FIR Spectrometer Spotlight 400 Imaging System 650 ile 4000 cm^{-1}) Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)'nden hizmet alımı ile yapılmıştır.

3.5.1.2 Geçirimli elektron mikroskopu (TEM) analizi

Elde edilen jelatin nanopartikülün yüzey morfolojisini belirlemek amacıyla Geçirimli Elektron Mikroskopu (TEM) (JEOL JEM-1220) analizi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (ARUM)’nden hizmet alımı ile yapılmıştır.

3.5.1.3 Zeta potansiyeli ve boyut analizi

Elde edilen jelatin nanopartikülün yüzey yükünü ve boyutunu belirleyebilmek için Zeta potansiyeli ve boyut analizi (Malvern-Nano ZS90) Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (ERNAM)’nden hizmet alımı ile yapılmıştır.

3.6 *Q. robur* L. ’nin Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi

3.6.1 *Q. robur* L. ’nin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürme aktivitesi

Tyeb vd. (2018), tarafından rapor edilen yöntem modifiye edilerek, *Q. robur* L. ekstraktının DPPH radikal süpürme aktivitesi belirlenmiştir. 1 mL 100 µM DPPH çözeltisi 1 mL ekstrakt üzerine eklendikten sonra 37°C’de 45 dakika boyunca karanlık ortamda inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra 517 nm dalga boyunda UV-vis spektrofotometre (BIOBASE BK-UV/1900PC) kullanılarak absorbansı ölçülmüştür. DPPH çözeltisinin absorbansı yüzde azalma olarak rapor edilmiştir. Pozitif kontrol olarak Trolox kullanılmıştır. DPPH radikal süpürme aktivitesi, 3.2’de verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır. Bu test üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

$$\text{İnhibisyon (\% I)} = \left(\frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}}{A_{\text{kontrol}}} \right) \times 100 \quad (3.2)$$

A_{kontrol} ; kontrolün absorbans değeri, $A_{\text{örnek}}$; örneğin absorbans değeridir.

3.6.2 *Q. robur* L. ekstraktının süperoksidan radikal süpürme aktivitesi

Li vd. (2012), tarafından rapor edilen yöntem modifiye edilerek *Q. robur* L. ekstraktının süperoksidan radikal süpürme aktivitesi belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL)

hazırlanan ekstrakt çözeltilerinden 500 µL alınarak 2400 µL TRIS-HCl (0,05 M, pH 8.2) ile karıştırıldıktan sonra çözeltiye 50 µL pirogallol (60 mM) eklenip 3 dakika boyunca karanlıkta bekletilmiştir. Reaksiyonu durdurmak için karışıma 8 M 50 µL HCl eklenmiştir. Son olarak ekstraktın absorbansları 320 nm dalga boyunda UV-vis spektrofotometre kullanılarak ölçülmüştür. Pozitif kontrol olarak Trolox kullanılmıştır. Bu test üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Süperoksit radikal süpürme aktivitesi 3.3'te verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{Süperoksidan radikal süpürme aktivitesi (\%)} = \left(\frac{A_{\text{kontrol}} - (A_{\text{örnek}} - A_{\text{ekstrakt}})}{A_{\text{kontrol}}} \right) \times 100 \quad (3.3)$$

A_{kontrol} ; kontrolün absorbansın değeri, $A_{\text{örnek}}$; örneğin absorbans değeri, A_{ekstrakt} ; ekstraktın absorbans değeridir.

3.6.3 *Q. robur* L. ekstraktının hidroksil radikal süpürme aktivitesi

Chen vd. (2019), tarafından rapor edilen yöntem modifiye edilerek ekstraktın hidroksil radikal süpürme aktivitesi belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) hazırlanan ekstrakt çözeltilerinden 1 mL alınarak 1 mL demir sülfat (FeSO_4) çözeltisi (0.01 M), 5 mL asetat tamponu (pH 5.5), 1 mL %0,12 H_2O_2 ve 1 mL Safranin O (0,002 M) ile 37°C'de 60 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Kontrol grubu için numune, FeSO_4 çözeltisi, tampon çözelti, H_2O_2 ve safranin O kullanılmıştır. Reaksiyon karışımları soğutulduktan sonra reaktif körüne karşı 550 nm dalga boyunda absorbansı UV-Vis Spektrofotometre kullanılarak ölçülmüştür. Pozitif kontrol olarak Trolox kullanılmıştır. Bu test üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Hidroksil radikalleri süpürme aktivitesi 3.4'te verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{Hidroksil radikal süpürme aktivitesi (\%)} = \left(\frac{A_{\text{örnek}} - A_{\text{blank}}}{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{blank}}} \right) \times 100 \quad (3.4)$$

A_{kontrol} ; kontrolün absorbansın değeri, $A_{\text{örnek}}$; örneğin absorbans değeri, A_{blank} ; blankın absorbans değeridir.

3.6.4 *Q. robur* L. ekstraktının H₂O₂ süpürme aktivitesi

Keser vd. (2012), tarafından rapor edilen yöntem modifiye edilerek *Q. robur* L. ekstraktının H₂O₂ süpürme aktivitesi belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 ve 2.0 mg/mL) hazırlanan ekstraktlar karanlık ortamda 10 dakika boyunca 2 mL 20 mM fosfat tamponlu salinde (PBS, pH 7.4) H₂O₂ çözeltisine daldırılmış ve süre bitiminde 230 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometrede absorbansı ölçülmüştür. Kontrol olarak H₂O₂/PBS çözeltisi kullanılmıştır. Pozitif kontrol olarak Trolox kullanılmıştır. Bu test üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Örneklerin H₂O₂ süpürme aktivitesi 3.5'te verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır:

$$H_2O_2 \text{ süpürme aktivitesi (\%)} = \left(\frac{A_{kontrol} - A_{örnek}}{A_{kontrol}} \right) \times 100 \quad (3.5)$$

$A_{kontrol}$; kontrolün absorbansın değeri, $A_{örnek}$; örneğin absorbans değeridir.

3.7 *Q. robur* L. Ekstraktının *İn vitro* Antidiyabetik Aktivite Analizi

Jaber (2023), tarafından rapor edilen yöntem modifiye edilerek *Q. robur* L. ekstraktı α -amilaz inhibisyonu belirlenmiştir. Bunun için 100 μ L ekstrakt, 100 μ L α -amilaz enzimi ile karıştırıldıktan sonra 37°C'de 20 dakika inkübe edilmiştir. Karışımlara %1'lik nişasta çözeltisi eklenerek tekrar 37°C'de 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Reaksiyon kaynar suda 5 dakika boyunca bekletildikten sonra 200 μ L DNS (3,5-dinitrosalisilik asit) eklenerek reaksiyon durdurulmuştur ve karışım oda sıcaklığında (25°C) soğumaya bırakılmıştır. Pozitif kontrol olarak akarboz kullanılmıştır. Numunelerin IC₅₀ tayini için ekstraktlar 2.5, 5, 7.5, 10, 25, 50, 100 ve 250 μ g/mL nihai konsantrasyonu olarak kullanılmıştır. İnhibisyon yüzdesi 540 nm'de UV-Vis spektrofotometre (BIOBASE BK-UV/1900PC) ile absorbansı ölçülerek belirlenmiştir. Çalışmalar üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiş ve % inhibisyon 3.6'da verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{İnhibisyon yüzdesi \%} = \left(\frac{X_a - (X_b - S_c)}{X_a} \right) \times 100 \quad (3.6)$$

X_a , kontrol (akarboz) absorbans değeri, X_b örneklerin absorbans değeri ve S_c 540 nm'de ekstraktın absorbans değeridir.

3.8 *Q. robur* L. Ekstrakt İçerikli Kompozit Hidrojellerin Üretilmesi

3.8.1 *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin kompozit hidrojel film üretimi

Hazırlanacak film için, sodyum aljinattan 0.42 gram tartılarak 14 mL distile suda 300 rpm’de 4 saat boyunca karıştırılarak homojen jel solüsyonu elde edilmiştir. Aljinat solüsyonu içerisine 0.46 g PEG eklenerek 300 rpm’de 1 saat boyunca homojen olana kadar karıştırılmıştır. 0.42 g jelatin tartılarak 14 mL suda çözöldükten sonra *Q. robur* L. ekstraktı eklenmiştir. *Q. robur* L. ekstraktı antioksidan aktivite sonucundan elde edilen IC₅₀ değeriine göre hidrojel solüsyonunun 1 mL’sinde 2 mg ekstrakt olacak şekilde eklenmiştir. Ardından 300 rpm’de 40°C’de 2 saat boyunca karıştırılarak homojen çözelti elde edilmiştir. Elde edilen çözelti aljinat-PEG solüsyonuna eklendikten sonra 1 saat boyunca karıştırılarak homojen bir jel elde edilmiştir. Kompozit filmleri suya dayanıklı hale getirmek için film solüsyonuna %0.5’lik CaCl₂ (kalsiyum klorür)’den 2 mL eklenmiştir. Son olarak homojen jel solüsyonuna plastikleştirici olarak gliserol (24 damla) eklendikten sonra homojenizatör (IKA T18 ULTRA TURRAX) ile karıştırılarak (10 dak, 26.000 dev/dak) film solüsyonu oluşturulmuştur. Film solüsyonu 12 mm’lik petri kabında 25 °C’de 48 saat boyunca steril kabin içerisinde kurumaya bırakılmıştır. Üretilen film kontrol film olarak adlandırılmıştır.

3.8.2 *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartiköl kompozit hidrojel film üretimi

Hazırlanacak film için, sodyum aljinattan 0.42 g tartılarak 14 mL distile suda 300 rpm’de 4 saat boyunca karıştırılarak homojen jel solüsyonu elde edilmiştir. Aljinat solüsyonu içerisine 0.46 g PEG eklenerek 300 rpm’de 1 saat boyunca homojen olana kadar karıştırılmıştır. Bölüm 3.5’teki yöntem sonucunda hesaplanan verim dikkate alınarak 0.42 g jelatin nanopartiköl içerecek hacimde (hesaplanan verime göre 14 mL) jelatin nanopartiköl solüsyonu içerisine *Q. robur* L. ekstraktı eklenmiştir. *Q. robur* L. ekstraktı antioksidan aktivite sonucundan elde edilen IC₅₀ değeriine göre hidrojel solüsyonunun 1 mL’sinde 2 mg ekstrakt olacak şekilde eklenmiştir. Solüsyon 30 dk karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. Jelatin nanopartiköl-*Q. robur* L. ekstraktı solüsyonu aljinat-PEG solüsyonuna eklenerek 1 saat boyunca karıştırılarak homojen

bir jel elde edilmiştir. Kompozit filmi suya dayanıklı hale getirmek için film solüsyonuna %0.5'lik CaCl_2 'den 2 mL eklenmiştir. Son olarak homojen jel solüsyonuna plastikleştirici olarak gliserol (24 damla) eklenerek homojenizatör ile karıştırılarak (10 dak, 26.000 dev/dak) film solüsyonu elde edilmiştir. Film solüsyonu 12 mm'lik petri kabına dökülerek 25°C'de 48 saat boyunca steril kabin içerisinde kurumaya bırakılmıştır. Üretilen film JNP olarak adlandırılmıştır.

3.8.3 *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel köpük üretimi

Hazırlanacak film için, sodyum aljinattan 0.42 g tartılarak 14 mL distile suda 300 rpm'de 4 saat boyunca karıştırılarak homojen jel solüsyonu elde edilmiştir. Aljinat solüsyonu içerisine 0.46 g PEG eklenerek 300 rpm'de 1 saat boyunca homojen olana kadar karıştırılmıştır. Bölüm 3.5' deki yöntem sonucunda hesaplanan verim dikkate alınarak 0.42 g jelatin nanopartikül içerecek hacimde (hesaplanan verime göre 14 mL) jelatin nanopartikül solüsyonu içerisine *Q. robur* L. ekstraktı eklenmiştir. *Q. robur* L. ekstraktı antioksidan aktivite sonucundan elde edilen IC_{50} değerine göre hidrojel solüsyonunun 1 mL'sinde 2 mg ekstrakt olacak şekilde eklenmiştir. Solüsyon 30 dk karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. Jelatin nanopartikül-*Q. robur* L. ekstraktı solüsyonu aljinat-PEG solüsyonuna eklenerek 1 saat boyunca karıştırılarak homojen bir jel elde edilmiştir. Kompozit köpük suya dayanıklı hale getirmek için solüsyona %0.5'lik CaCl_2 'den 2 mL eklenmiştir. Son olarak homojen jel solüsyonuna plastikleştirici olarak gliserol (24 damla) eklenerek homojenizatör ile (10 dak, 26.000 dev/dak) karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon -80°C de 24 saat boyunca dondurulmuştur. Dondurulmuş solüsyon -60°C de 48 saat boyunca liyofilizatör (BIOBASE, BK-FD10P) ile liyofilize edilmiştir. Üretilen köpük LJNP olarak adlandırılmıştır.

3.9 Kompozit Hidrojellerin Fizikokimyasal Karakterizasyonu

3.9.1 Kompozit hidrojenlerin FT-IR analizi

Üretilen kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojenlerin yapısında bulunan fonksiyonel grupları belirlemek amacıyla FT-IR analizi (Perkin Elmer, 400 FT-IR/FT-FIR Spectrometer Spotlight 400 Imaging System 650 ile 4000 cm^{-1}) TAUM'dan hizmet alımı gerçekleştirilerek yapılmıştır.

3.9.2 Kompozit hidrojenlerin x-ışını difraksiyonu (XRD) analizi

Üretilen kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojenlerin kristal yapısını belirlemek amacıyla X-Işını Difraksiyonu (XRD) (Panalytical-Empyrean) analizi gerçekleştirilmiştir. Bunun için TAUM'dan hizmet alımı yapılmıştır.

3.9.3 Kompozit hidrojenlerin termogravimetrik (TGA) analizi

Üretilen kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojenlerin termal kararlılığını belirlemek amacıyla Termogravimetrik (TGA) (Perkin Elmer- Diamond), TAUM'dan hizmet alımı yapılarak gerçekleştirilmiştir.

3.9.4 Kompozit hidrojenlerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Üretilen kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojenlerin morfolojik özelliklerini belirlemek amacıyla Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (FEI-Quanta FEG 250) Analizi Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ASÜBTAM)'nden hizmet alımı yapılarak gerçekleştirilmiştir.

3.9.5 Kompozit hidrojenlerin mekanik analizi

Kompozit hidrojenlerin mekanik analizleri için numuneler 5x1 cm boyutlarında kesilerek hazırlanmıştır. Numunelere 5 kN'luk yük altında 1 mm/dak çekme hızı ile çekme testi (SHIMADZU AG-X 50kN) uygulanmıştır. Kompozit hidrojenlerin, kopma uzaması, Young modülü ve gerilme direnci değerleri tespit edilmiştir. TAUM'dan hizmet alımı yapılarak gerçekleştirilmiştir.

3.9.6 Kompozit hidrojellerin suda çözünmesi

Koc vd. (2020), tarafından açıklanan yöntemde olduğu gibi, kompozit filmler yaklaşık $2 \times 2 \text{ cm}^2$ oranında kesildikten sonra sabit tartıma gelene kadar etüvde 60°C 'de kurutulmuştur. Daha sonra örnekler 20 mL saf su içerisine daldırılarak 24 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Ardından geriye kalan örnek çıkartılarak sabit tartıma gelinceye kadar etüvde 24 saat 60°C 'de kurutulmuştur. Çalışmalar 3 tekrarlı olarak yapılmıştır.

Suda çözünme yüzdesi 3.7'de verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır;

$$\% \text{ Suda çözünme} = \left(\frac{W_i - W_f}{W_i} \right) \times 100 \quad (3.7)$$

W_i , kompozit hidrojellerin başlangıçtaki kuru ağırlığı, W_f , kompozit hidrojellerin son kuru ağırlığıdır.

3.9.7 Kompozit hidrojellerin şişme kapasitesi

Cao vd. (2023), tarafından rapor edilen yöntemde göre şişme kapasitesi belirlenmiştir. Kompozit filmler yaklaşık $2 \times 2 \text{ cm}^2$ oranında kesildikten sonra sabit tartıma gelene kadar etüvde 60°C 'de kurutulmuştur. Kompozit filmlerin kuru ağırlıkları ölçüldükten sonra PBS tamponunda ($\text{pH} = 7,4$)'de 37°C 'de inkübe edilmiştir.

Şişen filmlerin yüzeyindeki su silindikten sonra her 10 dakika da bir ölçüm yapılmıştır. Şişme kapasitesi 3.8'de verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır;

$$\% \text{ Şişme kapasitesi} = \left(\frac{W_s - W_d}{W_d} \right) \times 100 \quad (3.8)$$

W_d filmlerin ilk kuru ağırlığı, W_s filmlerin suda şişmiş ağırlığıdır.

3.10 Kompozit Hidrojellerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi

Kompozit hidrojellerin antibakteriyel aktivitesi, Güneş ve Ziyhan Albayrak (2021), tarafından da önerildiği gibi, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 ve *Escherichia coli* ATCC 25922'ye karşı küçük değişikliklerle AATCC Test Yöntemi 100-1999 izlenerek değerlendirilmiştir. Testten önce, filmlerin her iki tarafı da 20 dakika boyunca ultraviyole (UV) ışınlama altında sterilize edilmiştir. Bakteri süspansiyonları,

S. aureus için $1,0 \times 10^6$ KOB/mL ve *E. coli* için $1,5 \times 10^6$ KOB/mL nihai konsantrasyonlara ulaşacak şekilde hazırlanmıştır. Ardından, steril konik şişelere yerleştirilen filmlerin yüzeyine bakteri süspansiyonundan 500 µL uygulanmış ve ardından 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresinin ardından her bir şişeye 4.5 mL nötralize edici çözelti eklenmiş ve içerikler 45 saniye boyunca ultrasonik çalkalamaya tabi tutulmuş, ardından 45 saniye daha kuvvetli bir şekilde vortekslenmiştir. Ardından, muamele edilmiş süspansiyonun 100 µL'si triptik soya agar plakalarına yayılmış ve 37°C'de 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Koloni oluşturan birimler (KOB) sayılmış ve antibakteriyel etkinlik inhibisyon yüzdesi 3.9'da verilen denklem kullanılarak ifade edilmiştir.

$$\% \text{ Inhibisyon} = \left(\frac{N_c - N_f}{N_c} \right) \times 100 \quad (3.9)$$

N_c kontrol grubunun bakteri kolonisini, N_f 'de antibakteriyel hidrojeldeki hücreleri temsil etmektedir.

3.11 Kompozit Hidrojellerin Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi

3.11.1 Kompozit hidrojelilerin DPPH radikal süpürme aktivitesi

Elde edilen örneklerin antioksidan aktivitesi Tyeb vd. (2018), tarafından rapor edilen DPPH yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) ekstrakt içerecek şekilde hazırlanan kompozit hidrojel küçük parçalar halinde kesildikten sonra tartılmıştır. Kompozit hidrojelilerin DPPH radikal süpürme aktivitesi Bölüm 3.6.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. DPPH çözeltisinin absorbansı hidrojelde yüzde azalma olarak rapor edilmiştir. Bu test üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. DPPH radikal süpürme aktivitesi, Denklem 3.2 kullanılarak hesaplanmıştır:

3.11.2 Kompozit hidrojelilerin süperoksidan radikal süpürme aktivitesi

Li vd. (2012) tarafından rapor edilen yöntem modifiye edilerek kompozit hidrojelilerin süperoksidan radikal süpürme aktivitesi çalışılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda (0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) ekstrakt içerecek şekilde hazırlanan kompozit hidrojel küçük parçalar halinde kesildikten sonra tartılmıştır. Bölüm 3.6.2'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Reaksiyonu durdurmak için karışıma 8 M HCl

eklenmesi ile hidrojel­ler tamamen çözüldüğü için UV-vis ile yapılan absor­bans değeri deney sonucunu yansıtmamıştır. Bu nedenle bu deney tamamlanamamıştır.

3.11.3 Kompozit hidrojel­lerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi

Chen vd. (2019), tarafından rapor edilen yöntem modifiye edilerek ekstraktın hidroksil radikal süpürme aktivitesi belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) ekstrakt içerecek şekilde küçük parçalar halinde kesilerek kompozit hidrojel­ler hazırlanmıştır. Bölüm 3.6.3'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Bu test üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Kompozit hidrojel­lerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi, Denklem 3.4 kullanılarak hesaplanmıştır.

3.11.4 Kompozit hidrojel­lerin H₂O₂ süpürme aktivitesi

Keser vd. (2012), tarafından rapor edilen yöntem modifiye edilerek kompozit hidrojel­lerin H₂O₂ süpürme aktivitesi belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) ekstrakt içerecek şekilde küçük parçalar halinde kesilerek kompozit hidrojel­ler hazırlanmıştır. Bölüm 3.6.4'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Bu test üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Kompozit hidrojel­lerin H₂O₂ süpürme aktivitesi, Denklem 3.5 kullanılarak hesaplanmıştır.

3.12 Hücre Kültürü Çalışmaları

3.12.1 Hücre hatları

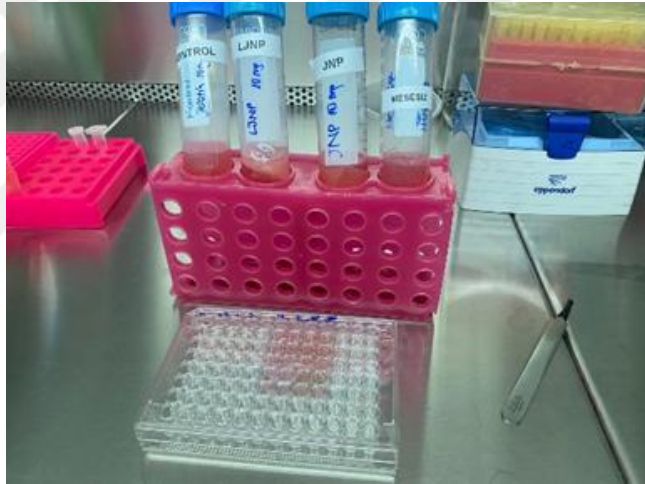
Kompozit hidrojel­lerin biyouyumluluk değerlendirmeleri Hücre Kültürü Koleksiyonu (HUKUK), Şap Enstitüsü (Ankara, Türkiye)'den temin edilen sağlıklı fare fibroblast hücreleri (L929) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı fare fibroblast hattı olan L929, %10 FBS (Fetal Sığır Serumı), %1 penisilin/streptomisin içeren yüksek glukozlu DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) besiyerinde (Sigma, Katalog No. D6429) kültür edilmiştir.

3.12.2 Uygulama örneklerinin hazırlanması

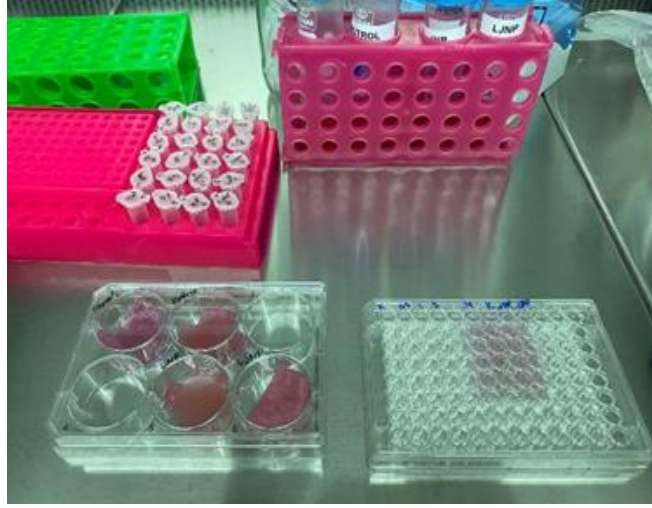
Kompozit hidrojel­lerin hücre kültürü çalışmaları ve MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) testleri Jagiello vd. (2023), tarafından geliştirilen yöntem modifiye edilerek gerçekleştirilmiştir. Tez kapsamında yer alan

kompozit hidrojellerin hazırlanması aşamasında eş miktarda tartılan hidrojeller (10 mg) (örneklerin her yüzü 1'er saat olmak üzere UV ile sterilize edilmiştir) 10 ml ticari besiyerinde 12 saatlik inkübasyona bırakılmıştır ve inkübasyon sonrasında 1 mg/mL stok ekstraktlar malzeme grupları için hazırlanmıştır.

Stok ekstraktlar kullanım için 31,25-500 µg/mL aralığındaki konsantrasyonda ticari DMEM besiyeri ile seyreltilmiştir. Hidrojellerin indirekt sitotoksitelerinin değerlendirilmesi için r=1 mm çapında elde edilen diskler, aynı inkübasyon süresine tabii tutularak şişmeleri sağlanmış ve salımları tamamlanmıştır. Hidrojellerin serumsuz besiyeri salım (ekstrakt eldesi için) ve hidrojel şişme aşamalarını gösteren fotoğraf Şekil 3.3'te verilmiştir. Hidrojellerin serumsuz besiyeri salım sonrası uygulama dilüsyonlarının hazırlanmasını ve şişirilmiş hidrojelleri gösteren fotoğraf Şekil 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.3. Hidrojellerin serumsuz besiyeri salım (ekstrakt eldesi için) ve hidrojel şişme aşamaları (malzeme toksisitesi için).

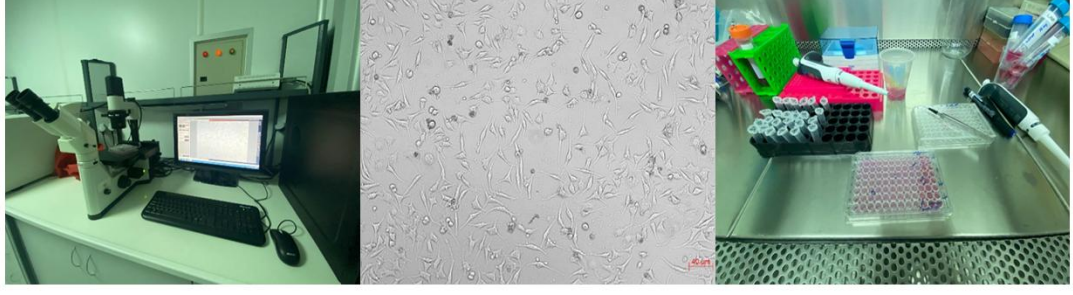


Şekil 3.4. Hidrojellerin serumsuz besiyeri salım sonrası uygulama dilüsyonlarının hazırlanması/ şişirilmiş hidrojeller.

3.12.3 *In vitro* sitotoksosite deneyi

L929 fare fibroblast hücreleri, % 5 CO₂ atmosferi ve 37°C'de, daha önce belirtilen içerikte DMEM'de büyütülmüştür. Hücreler, konfluensleri %70'e ulaştığında tripsin kullanılarak hasat edilmiş ve her 2-3 günde bir 1:4 dilüsyonda pasajlanmıştır. Hücre canlılığı tripan mavisi ile kontrol edilmiş ve canlılık seviyesi %90'ın üzerinde olduğunda devam edilmiştir.

Hücre canlılığının belirlenmesi, hücrelerdeki mitokondriyal dehidrojenazın aktivitesini ölçen MTT kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz için, L929 hücreleri, 96 kuyucuklu platelere 1×10^4 hücre olacak şekilde ekilmiş ve plateler %5 CO₂'li ortamda 37 °C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyondan 24 saat sonra hücre kültür ortamı belirtilen konsantrasyonlarda ekstraktlarını içeren taze besiyeri ortamıyla değiştirilmiştir. Hidrojel gruplarının sitotoksisitelerinin değerlendirildiği kuyucuklardaki besiyeri de tamamlanmış besiyeri ile değiştirilerek r=1 mm çapında elde edilen diskler kuyucuklara yerleştirilmiştir. Kontrol kuyucuklarının besiyerleri de değiştirilerek tazelenmiştir (ekstraktlar için ticari DMEM, diskler için tamamlanmış DMEM kullanılmıştır). Uygulama öncesi hücrelerin kontrolü/ekstrakt ve şişirilmiş hidrojellerin hücelere uygulanma aşamalarını gösteren fotoğraflar Şekil 3.5'te verilmiştir.

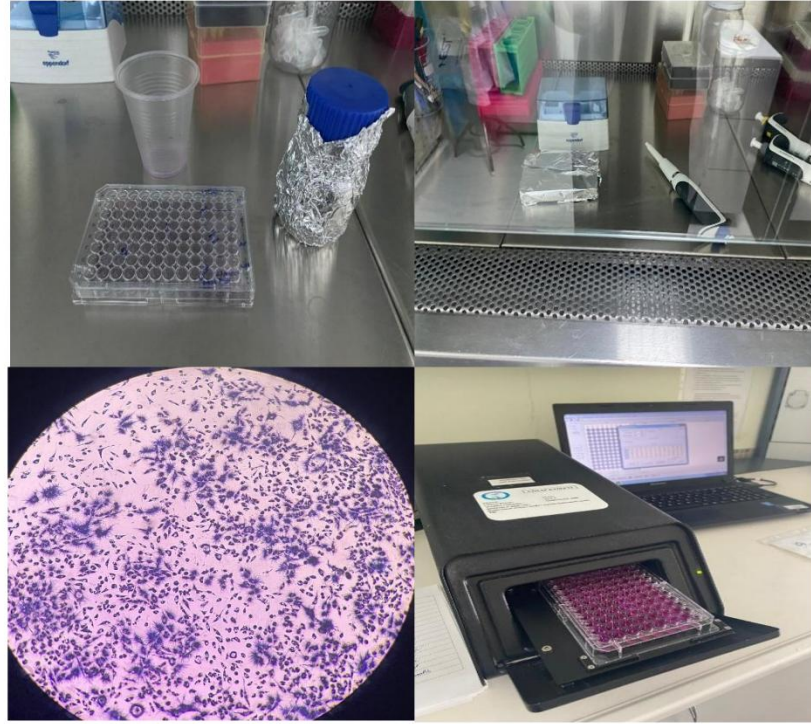


Şekil 3.5. Uygulama öncesi hücrelerin kontrolü/ekstrakt ve şişirilmiş hidrojellerin hücrelere uygulanması.

24 saat sonunda MTT solüsyonu son konsantrasyonu 0.5 mg/mL olacak şekilde her bir kuyucuğa eklenmiştir. İnkübasyondan üç saat sonra, formazan kristalleri oluşumu kontrol edilerek, kristaller dimetilsülfoksit (DMSO) ile çözündürülmüş ve elde edilen renk, 492 nm dalga boyunda ChroMate®ELISA reader cihazı ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. MTT inkübasyonu sonucu oluşan formazan kristallerini, formazan kristallerinin oluşumu için DMSO ilavesi ve Well plate eliza okumasına ait fotoğraf Şekil 3.6’da verilmiş ve çalışmalar üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Ekstraktların uygulanmadığı, yalnızca besiyeri içeren kuyucuklar kontrol görevi görmüş (işlem görmemiş hücrelerin canlılığı % 100 olarak kabul edildi), hücre canlılık yüzdesi, kontrol grubuna göre kıyaslanarak 3.10’da verilen denklem ile belirlenmiştir.

$$\% \text{Canlılık} = \left(\frac{A_{\text{örnek}}}{A_{\text{kontrol}}} \right) \times 100 \quad (3.10)$$

A_{kontrol} , kontrol kuyusunun absorbansını, $A_{\text{örnek}}$ ekstrakt uygulama kuyu absorbansını göstermektedir.



Şekil 3.6. Formazan kristallerinin oluşması için DMSO ilavesi, MTT inkübasyonu sonucu oluşan formazan kristalleri ve well plate eliza okuması.

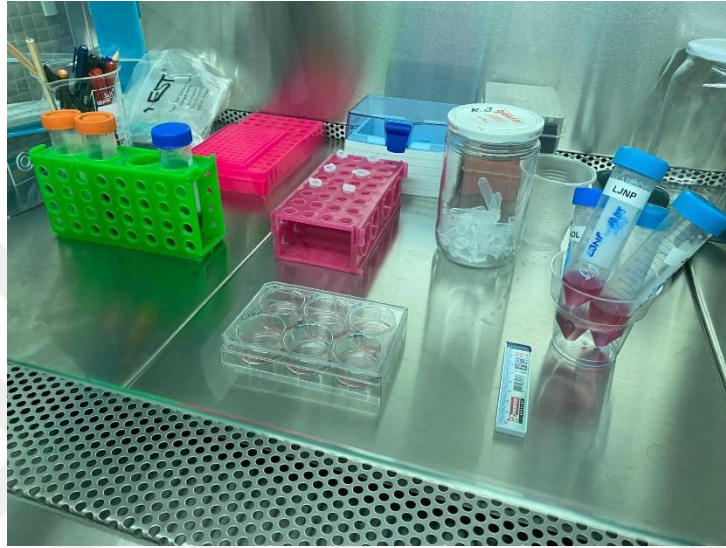
3.12.4 *In vitro* hücre çizik testi

Kompozit hidrojenlerin yara iyileştirme potansiyelleri fibroblast (L929) hücrelerinin göç kabiliyeti üzerinde, hücre çizik testi yara iyileşme modeli ile değerlendirilmiştir. *In vitro* çizik testi uygulama öncesi görüntüsü Şekil 3.7’de gösterilmiştir. 2×10^5 hücre/mL konsantrasyonunda %10 FBS, %1 penisilin-streptomisin ve %1-glutamin eklenmiş 2 mL DMEM ortamında 6 well plate’e tek tabaka halinde kaplanıncaya kadar bekletilmiştir. Daha sonra steril bir pipet ucu (200 μ L) yardımıyla bir baştan öbür başa ve ekvatorial düzlemde tek hamlede çizilerek *in vitro* yara modeli oluşturulmuştur. Çizme işlemi sırasında kalkan hücreleri uzaklaştırmak için üstteki besiyeri alınmıştır ve 1xPBS ile yıkanmıştır. Sitotoksikite deneyi sonrası belirlenen anlamlı dozda ekstrakt uygulanmış ve %5 CO₂’li inkübatörde 37°C’de 24 saat inkübe edilmiştir. Kontrol kuyucuklarına, biyomalzeme içermeyen besiyeri eklenmiştir. Oluşturulan yara modeli invert mikroskopta görüntülenmiş ve her kuyucuktan en az iki görüntü alınarak 0. saat olarak kaydedilmiştir. Aynı şekilde gerekli hesaplamaların yapılabilmesi için 24 saat sonra da dijital olarak fotoğraflanmıştır. Alınan görüntüler Image J görüntü analiz programı kullanılarak analiz edilmiştir. Bu amaçla programda

görüntünün tüm alanı ve yara alanları hesaplanmıştır. Yara kapanma oranı 3.11’de verilen denklem kullanılarak belirlenmiştir.

$$Yara\ kapatma\ oranı = \left[\frac{Alant_0 - Alant_{24}}{Alant_0} \right] \times 100 \quad (3.11)$$

Burada $Alant_0$ başlangıçta çekilen fotoğrafın ölçülmüş alanı, $Alant_{24}$ ise 24’üncü saatte alınan fotoğrafın alanıdır.



Şekil 3.7. *In vitro* çizik testi uygulama öncesi görüntü.

3.13 Kompozit Hidrojellerden *Q. robur* L. Ekstraktının *İn vitro* Salımı ve Kinetik Çalışmaları

Sargin vd. (2017) ve Hadipour-Goudarzi vd. (2023), tarafından rapor edilen yöntemler modifiye edilerek *Q. robur* L. ekstraktının kompozit hidrojel filmlerden *in vitro* salım özellikleri belirlenmiştir. Kompozit hidrojeller 10 mg *Q. robur* L. ekstraktı içerecek şekilde kesilip tartılmıştır. Kontrol olarak 10 mg *Q. robur* L. ekstraktı kullanılmıştır. *In vitro* ilaç salım çalışmaları pH 7.4 PBS ve pH 5.5 asetat tampon ortamında 120 saatlik süre boyunca gerçekleştirilmiştir. 10 mg saf *Q. robur* L. ekstraktı ve 10 mg ekstrakt içeren hidrojeller diyaliz torbasına yerleştirilerek içerisine 2 mL tampon çözelti eklenmiştir. Daha sonra diyaliz torbaları salım ortamı olarak 20 mL tampon içeren balonlara konularak 37°C’de inkübe edilmiştir. Örnekler 100 rpm’de 120 saat boyunca karıştırılmıştır. Salım ortamından farklı zaman aralıklarında (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 48, 72, 96 ve 120. saatlerde) 2 mL örnek alınarak yerine 2 mL taze tampon eklenmiştir. Ortama salınan ekstraktın konsantrasyonu, UV-Vis

spektrofotometre (BIOBASE-BK-UV1900PC) kullanılarak 275 nm’de absorbansı ölçülerek belirlenmiştir. Ekstraktın salım yüzdesi 3.12’de verilen denklem ile hesaplanmıştır;

$$\% \text{Kümülatif salım} = \left(\frac{\text{Serbest kalan ekstrakt miktarı}}{\text{Toplam ekstrakt miktarı}} \right) \times 100 \quad (3.12)$$

Araştırmacılar, taşıyıcı sistemlerden ilaç salımının özelliklerini daha iyi anlamak için çeşitli matematiksel modeller oluşturmuşlardır. İlaç salımında kullanılan sistemlerin şekli, boyutu gibi özellikleri ile salınan ilaç miktarının oranı etkilenmektedir (Askarizadeh vd., 2023). İlaç salımında matematiksel modellemeler kullanılarak ilacın çözünme/salım oranlarını ve ilaç taşıyıcı sistemlerden difüzyon özelliklerini tahmin etmek temel amaçlardandır (Anepu vd., 2015; Askarizadeh vd., 2023). Matematiksel modellerin uygulanması, ilaç salımı ile ilişkili kinetiğin belirlenmesini kolaylaştırmaktadır (Askarizadeh vd., 2023).

Bu çalışmada, *in vitro* salım çalışmalarının sonuçlarına dayanarak *Q. robur* L. ekstraktının Kontrol, JNP ve LJNP’den salım kinetiğini belirlemek için zero order, first order, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri kullanılmıştır.

Zero order modelini hesaplayabilmek için 3.13’te verilen denklem kullanılmıştır (Costo ve Lobo, 2001);

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (3.13)$$

Q_t ; t zamanında salınan toplam ilaç miktarı, Q_0 ; matristeki başlangıç ilaç dozu, t; zaman. Zero order salım sabiti K_0 ’dır. Salım kinetiğini aydınlatmak için *Q. robur* L.’nin kümülatif salımı zamanın bir fonksiyonu olarak çizilmiştir.

First order modelini belirlemek için 3.14’te verilen denklem kullanılmıştır (Costo ve Lobo, 2001);

$$\text{Log}C' = \text{Log}C_0 - kt/2.303 \quad (3.14)$$

C_0 ; çözeltideki başlangıç ilaç miktarını, k; birinci dereceden salım sabitini ve t, zamanı göstermektedir. Zamana karşı salınan *Q. robur* L.’nin log kümülatif yüzdesinin grafiği, elde edilen doğrunun eğimi olan $k/2.303$ ’ü vermiştir.

Fickian difüzyon mekanizmasına dayanan Higuchi modeli, basitleştirilmiş Higuchi denklemi 3.15'te verilmiştir (Higuchi, 1963);

$$Q = K_H t^{1/2} \quad (3.15)$$

K_H ; Higuchi sabitini, t ; zaman değişkenini temsil etmektedir. İlaç salım mekanizmasını belirlemek için, salınan ilacın kümülatif miktarı zamanın kareköküyle ilişkili olarak grafiğe geçirilmiştir.

Korsmeyer Peppas kinetik modelini belirlemek için 3.16'da verilen denklem kullanılmıştır (Korsmeyer vd., 1983);

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n \quad (3.16)$$

M_t ve M_∞ sırasıyla belirli bir t zamanında ve sonsuz zamanda salınan kümülatif ilaç miktarlarını temsil etmektedir. k parametresi cihazın yapısal ve geometrik özelliklerini kapsarken, n ilaç salım mekanizmasının bir göstergesidir. Bu modellerin seçimi hem Fickian hem de Fickian olmayan ilaç salım mekanizmalarını aydınlatmak için yapılmıştır. Her model için R^2 değerleri belirlenmiştir.

3.14 İstatistiksel Analizler

Hücre kültürü çalışmalarının veri analizleri, GraphPad Prism yazılımının sürüm 5 versiyonu (GraphPad Software®) kullanılarak yapılmıştır. Veriler, ortalamanın (SEM) ortalama-standart hatasını temsil etmektedir. İstatistiksel farklılıklar İki Yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni post-hoc testi (%95 güven aralığı) ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ olan P değerleri istatistiksel olarak fark olarak kabul edilmiştir (*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$).

Biyoaktivite belirlenmesi için yapılan analiz sonuçları için kullanılan tanımlayıcı istatistik olarak %95 güven aralıkları kullanılmıştır. Her iki yöneme ilişkin sonuçlar, grafikler kullanılarak görselleştirilmiş ve ilgili çizelgeler uygun tanımlayıcılarla ifade edilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar ortalama±standart.sapma şeklinde verilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesi amacıyla, veri analizi, one-way ANOVA ve Tukey post hoc testi ile gerçekleştirilmiştir. SPSS 24.0 paketlerinden yararlanılarak istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $P < 0.05$ alınmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1 *Q. robur* L.'nin Fenolik Bileşenleri

Quercus spp. (Fagaceae) cinsi, meşe palamudunun DM'li hastalarda geleneksel olarak kullanıldığı bilinmektedir. İçerdiği fenolik bileşikler, karbonhidratlar, yağlar ve aktif bileşiminden dolayı yanıklarda ve yaralanmalarda da merhem olarak kullanımı söz konusudur. Antioksidan, antifungal, antiviral, antidiyabetik, fibroblast proliferasyonunun uyarılması gibi özelliklerinden dolayı Hadipour- Goudarzi vd. (2023), tarafından yapılan bir çalışmada yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Meşe palamudu ekstraktının yara iyileşmesi hızını ve hücre canlılığını artırdığı belirlenmiştir. Antioksidan özelliğe sahip olan meşe palamudu oksidatif stresi azaltarak makrofoljların işlevlerinin yerine getirmesini teşvik etmektedir (Xu vd., 2021).

Meşe palamudu türü olan *Q. robur* L. ekstraktının fenolik bileşiklerinin kantitatif olarak belirlenmesi için HPLC analizi yapılarak meşe palamudunun yara iyileşmesini destekleyici biyoaktif moleküllerin varlığı ve konsantrasyon düzeyleri tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. *Q. robur* L. ekstraktındaki fenolik bileşikler.

<i>Q. robur</i> L. ekstraktı HPLC analizi (mg/kg)							
Rosmarinik asit	Ferulik Asit	Hesperidin	Rutin	Kuersetin	Vanilik Asit	Klorojenik asit	Benzoik Asit
15245.00	412.00	8547.00	1562.00	302.00	125.00	105.00	-
Şiringik Asit	Kafeik Asit	Gallik Asit	Kateşin	Protokatekuik asit	Epikateşin	p-kumarik asit	Naringin
412.00	236.00	86.00	12.00	4.52	1.25	-	4562.00

HPLC analizinden elde edilen sonuçlara göre *Q. robur* L. ekstraktında rosmarinik asit, ferulik asit, hesperidin, rutin, kuersetin, vanilik asit, klorojenik asit, benzoik asit, şiringik asit, kafeik asit, gallik asit, kateşin, protokatekuik asit, epikateşin ve naringin gibi birçok fenolik ve flavonoid bileşik bulunmaktadır. Çizelge 4.1.'den görüldüğü gibi ekstraktta en çok bulunan fenolik bileşik Rosmarinik asittir. Rosmarinik asit (a-

O-kafeoil-3, 4-dihidroksifenil laktik asit, RA) suda çözünen hidroksillenmiş doğal bir fenolik bileşiktir (Jiang vd., 2012).

Xiong ve arkadaşları (2025) yürüttükleri bir çalışmada, poliboronik asit ile modifiye edilmiş karboksimetil kitosanı, bitkisel kökenli aktif bileşen olan rosmarinik asitle boronik ester bağları aracılığıyla çapraz bağlayarak, diyabetik yaraların tedavisinde kullanılabilecek bir hidrojel geliştirmişlerdir. RA içerikli hidrojin DPPH antioksidan aktivitesinde %80 radikal süpürücü etki gösterdiğini ve STZ indüklenen diyabetli farelerde 7. günde granülasyon dokusunun arttığını bildirmişlerdir.

Ekstraktın içeriğinde en çok bulunan ikinci bileşik hesperidin (hesperetin-7-rhamnoglukozid) olup, hesperidin, antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, antifungal, anti-inflamatuar gibi özelliklere sahip bir flavonoid türüdür (Kaparekar vd., 2022; Xiong vd., 2025). Li vd. (2018), hesperidin diyabetik yara iyileşmesindeki rolü için steptozotisin (STZ) ile diyabetli sıçanlarda bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Sıçanlara farklı konsantrasyonlarda (25, 50 ve 100 mg/kg) oral yolla hesperidin uygulayarak yara iyileşme sürecini değerlendirmişlerdir. Hesperidin uygulanması sonucunda yarada büyüme faktörlerinin arttığını gözlemişlerdir. Ayrıca yara bölgesinde kolajen birikiminin arttığını ve epidermal tabakanın yeniden oluştuğunu gözlemişlerdir.

Q. robur L. ekstraktının fenolik bileşenleri her biri yara iyileşmesinin farklı aşamalarında çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. DM sonucunda oluşan DFU gibi kronik yaralarda fenolik bileşikler, serbest radikalleri nötralize ederek ROS türlerine karşı savunma sağlayarak anjiyogenez ve epitelizasyon sürecini hızlandırmaktadırlar (Liu vd., 2021). Gonzalez vd. (2025), tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, *Q. robur* L. türü meşe palamudundan, Matrix Solid-Phase Dispersion (MSPD) yöntemi kullanılarak %50 etanol-su çözeltisi ile elde edilen ekstraktın gallik asit (GAE) içeriği 76 mg/kg olarak rapor edilmiştir. Yaptığımız çalışma ile kıyasladığımızda *Q. robur* L. ekstraktının %99'luk etanol ekstresi sonucunda GAE miktarı 86 mg/kg elde edilmiş olup literatüre göre daha yüksek bir sonuç elde edilmiştir. Belghith vd. (2015), yaptıkları çalışmada ise *Quercus suber* L. türü meşe palamudunun metanol/su (80/20 ; v/v) , metanol/asetik asit (99/1 : v/v) ve etanol/su (50/50 : v/v) olmak üzere üç farklı ekstraksiyon yöntemi gerçekleştirmişlerdir. Metanol/su ekstresinde 68.10 ± 0.09 mg

GAE/g, metanol/asetik asit ekstresinde 77.11 ± 1.20 mg GAE/g ve etanol/su ekstresinde 42.94 ± 0.10 mg GAE/g elde etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışma ile kıyasladığımızda GAE miktarı daha yüksek bulunmuştur.

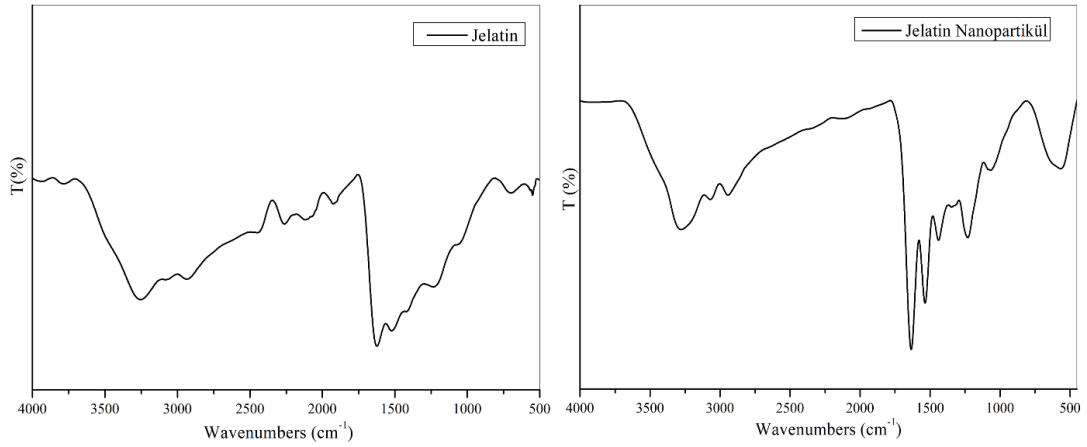
Sonuç olarak *Q. robur* L.'nin %99'luk etanol çözeltisi ile elde edilen ekstrakt içeriği literatür ile uyumlu bulunmuştur. *Q. robur* L.'nin farklı meşe palamudu türleri ile fenolik bileşikler karşılaştırıldığında zengin bir içeriğe sahip olduğu görülmüştür. *Q. robur* L. türünün özellikle rosmarinik asit, hesperidin, naringin ve rutin gibi fenolik bileşikler bakımından biyolojik aktivite açısından daha üstün potansiyele sahip bir kaynak olduğunu göstermektedir.

4.2 Jelatin Nanopartikül Karakterizasyonu

Jelatin nanopartikül solüsyonu elde edildikten sonra bu solüsyon liyofilize edilmiştir ve karakterizasyon için kullanılmıştır. Ayrıca liyofilize edilen jelatin nanopartiküllerin ağırlığı tartılarak yüzde verim hesabı yapılmış ve jelatinden jelatin nanopartikül sentezinin Denklem 3.1 kullanılarak % 44 verim ile gerçekleştirildiği bulunmuştur. JNP ve LJNP hidrojeller hazırlanırken kullanılan jelatin ve jelatin nanopartikül miktarının eşit olması için bu verim dikkate alınmıştır.

4.2.1 FTIR analizi sonuçları

Elde edilen jelatin nanopartikülün yapısındaki fonksiyonel grupları belirlemek amacıyla FTIR analizi yapılmıştır. FTIR spektrofotometresinde $650-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında ölçüm yapılmıştır. Jelatin nanopartikülün yapısındaki fonksiyonel grupları belirlemek ve jelatinden jelatin nanopartikül eldesinin başarıyla gerçekleştiğini göstermek amacıyla saf jelatinin FTIR spektrumu ile karşılaştırılmıştır. Saf jelatin ve jelatin nanopartikülün FTIR spektrumu Şekil 4.1'de verilmiştir.



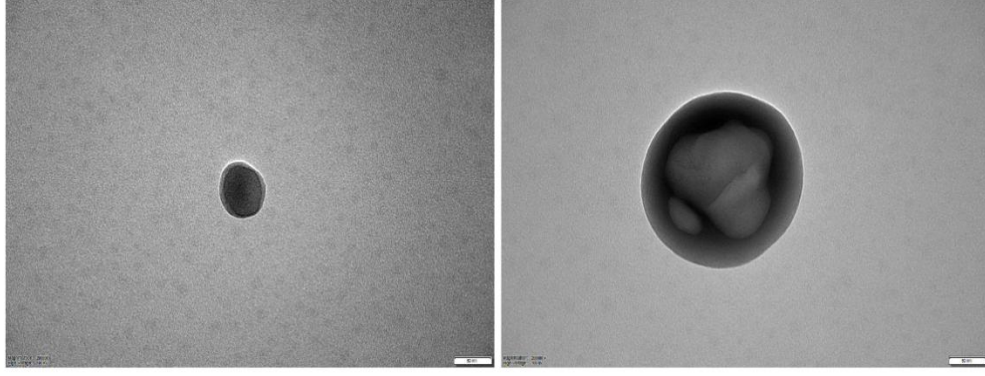
Şekil 4.1. Jelatin ve jelatin nanopartikülün FTIR spektrumları.

3330 cm^{-1} 'deki pik jelatinin karakteristik piki olan N-H gerilme titreşimini göstermektedir. 3205 cm^{-1} 'deki pik ise -OH gerilme titreşimidir. 3000 ve 2905 cm^{-1} 'deki pikler simetrik ve asimetrik C-H gerilme titreşimlerine aittir. 1650 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} ve 1280 cm^{-1} 'deki pikler ise sırasıyla jelatinin karakteristik piki olan amid I (C=O gerilmesi), amid II (C-N gerilmesi ile birleşmiş N-H bükülme titreşimi) ve amid III (N-H eğilme) piklerine atfedilmektedir (Derkach vd., 2020; Sasia vd., 2025).

Genel olarak jelatin nanopartiküllerin, glutaraldehitin karbonil grubu (C=O) ile jelatin moleküllerindeki ϵ -amino, N-terminal amino ve amino-merkaptto grupları arasındaki reaksiyon sonucu oluştuğu varsayılmaktadır (Chen vd., 2020). Nuerjiang vd. (2023) tarafından yapılan bir çalışmada reaksiyon sonucunda imin grubuna (C=N) sahip karbinolamin adı verilen ara ürünler üzerinden bir Schiff bazının oluştuğu belirtilmiştir. Ayrıca glutaraldehitin oranının artmasının karbonil grubuna ait piklerin daha keskin olarak gözlenmesi ile sonuçlandığını açıklamışlardır. Tez kapsamında sentezlenen JNP'lerin spektrumu dikkate alındığında piklerin daha keskin ve şiddetli olduğu görülmektedir. Özellikle jelatinde 1650 cm^{-1} civarında görülen C=O piki daha şiddetli olarak gözlenmiştir. Bunun sebebi sentez esnasında glutaraldehit eklenmesi ile imin (C=N) çapraz bağlarının oluşması olarak verilebilir. Elde edilen bulgular literatür ile uyumlu olmakla beraber jelatin nanopartikülün başarılı bir şekilde sentezlendiği görülmüştür.

4.2.2 TEM analiz sonuçları

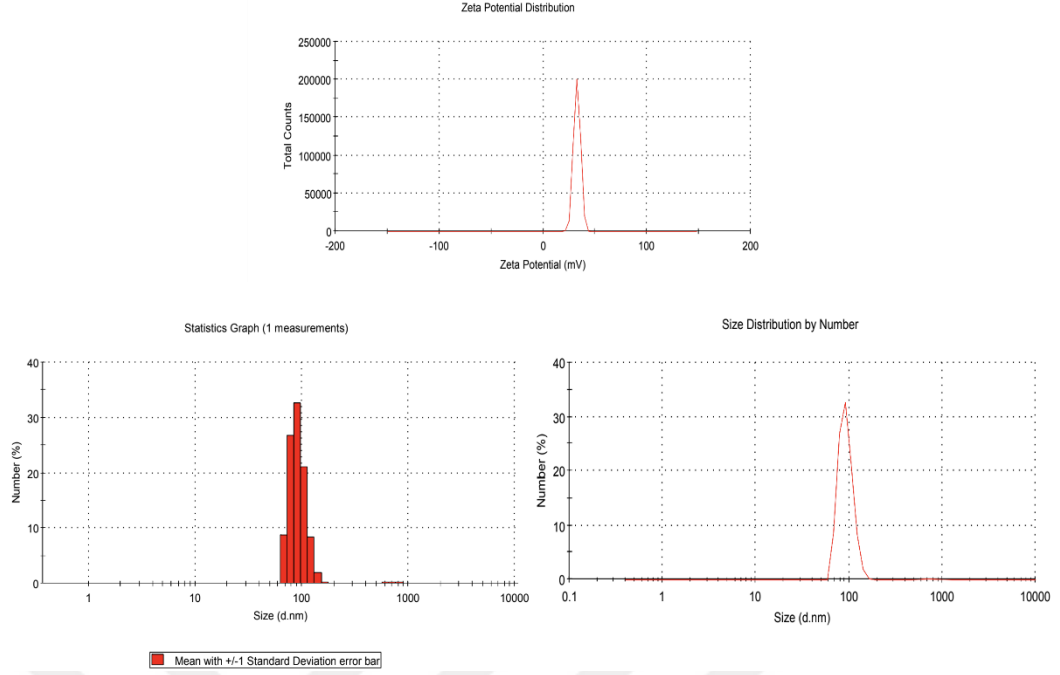
Jelatin nanopartikülün morfolojik, yapısal ve kimyasal özelliklerini yüksek çözünürlükte incelemek için TEM analizi gerçekleştirilmiştir. Jelatin, kolajenin alkali hidrolize olmasıyla elde edilen ve suda çözünen bir polimerdir (Thu ve Ng, 2013). Jelatin hem asidik hem de bazik olduğundan dolayı amfoterik özellik göstermektedir. Jelatinin Tip A ve Tip B olmak üzere iki çeşit formu vardır. Bu çalışmada sığır jelatininden elde edilen Tip B formu kullanılmıştır. Tip B formu pH 4.8 ila 5.4'te izoelektronik bir nokta sergilemektedir (Alipal vd., 2021). B tipi jelatinden elde edilen jelatin nanopartiküllerin yapılan çalışmalarda Tip A'ya göre çapraz bağlama oranı yüksektir (Aramwit vd., 2015). Jelatin nanopartikül (JP) eldesinde asidik ortamda çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit kullanılmıştır. Glutaraldehitin karbonil grupları ile jelatinin $-NH_2$ (amino) grupları arasında oluşan çapraz bağlanma (imin bağı oluşumu) ile sudaki çözünme davranışları yavaşlamaktadır. Bu yüzden ilaç salım sistemlerinde ilacın yavaş salmasını teşvik etmektedir (Aramwit vd., 2015). JP'nin TEM görüntüsü Şekil 4.2'de verilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi elde edilen JP'ler küresel bir morfolojiye sahiptir. Elde edilen görüntü literatür ile uyumluluk göstermektedir (Li vd., 2014). Nanopartiküllerin agrega olmaması ve birikim göstermemesi uygun sentez koşullarının gerçekleştiğini göstermektedir. Jelatin nanopartikülün homojen bir yapıda olması ile core-shell (çekirdek-kabuk) yapısı oluşturmuştur. Bu özellikleri ile de kontrollü ilaç salım çalışmaları için avantaj sağlamaktadır (Li vd., 2014). Çapraz bağlayıcı olarak kullanılan glutaraldehit yapının kararlılığını artırmıştır. Elde ettiğimiz jelatin nanopartikülün TEM görüntüsünde de görüldüğü gibi boyutu yaklaşık 50 nm olarak bulunmuştur. Coester vd. (2000), kullandıkları yöntemde SEM görüntülerinde jelatin nanopartikülün 47-60 nm civarında olduğunu belirtmiştir. Literatür göz önüne alındığında elde edilen jelatin nanopartikülün boyutu literatür ile uyumludur. Sonuç olarak jelatin nanopartikül iki aşamalı desolvasyon metodu kullanılarak başarıyla elde edilmiştir.



Şekil 4.2. Jelatin nanopartikülün TEM görüntüsü (20000X).

4.2.3 Zeta potansiyeli ve parçacık boyutu analizi sonuçları

Elde edilen jelatin nanopartikülün boyut özelliklerini ve yüzey yükünü belirlemek için Zeta potansiyeli ile parçacık boyut dağılımı analizi gerçekleştirilmiştir. Zeta potansiyeli, bir nanopartikülün yüzeyinde oluşan elektriksel yük ile çevresindeki sıvı ortam arasındaki potansiyel farkı ifade etmektedir (Lunardi vd., 2020). Zeta potansiyel kolloidal kararlılığın göstergesidir ve büyük değerler stabil süspansiyonu açıklamaktadır. Elde edilen JP'lerin zeta potansiyeli ve parçacık boyutunu gösteren grafikler Şekil 4.3' te verilmiştir. Sentezlenen JP'lerin zeta potansiyeli 30 mV ve parçacık boyut dağılımı da 100 nm olarak belirlenmiştir. Parçacık boyut dağılımı analizinin TEM sonucu ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Nuerijang vd. (2023) tarafından yapılan çalışmada JNP sentezi için kullanılan jelatin ve glutaraldehitin (Glu) oranının zeta potansiyeli ve partikül boyutunu etkilediği belirtilmiştir ve Jel/Glu oranını ayarlayarak 155-410 nm aralığında değişen jelatin nanopartiküller elde etmişlerdir. Jel/Glu oranı azaldıkça boyut dağılımlarının iyileştiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen JP'lerin de boyut dağılımlarının literatür ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.



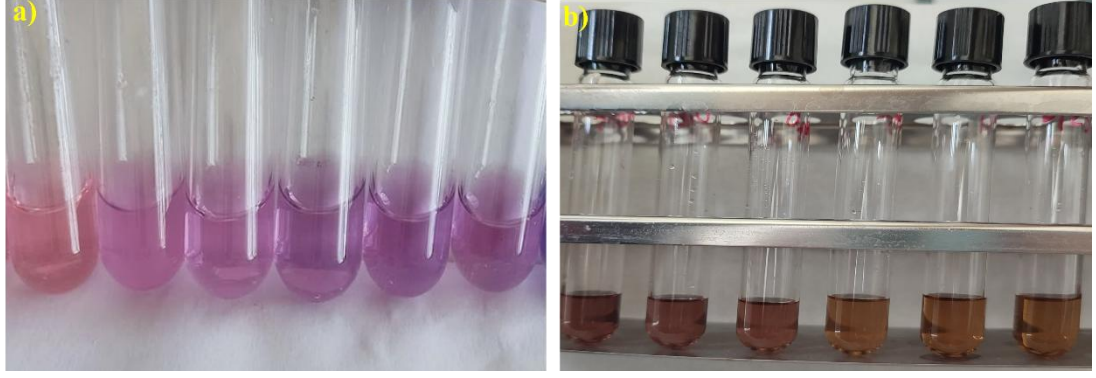
Şekil 4.3. Jelatin nanopartikülün zeta potansiyeli ve parçacık boyut dağılımı.

4.3 *Q. robur* L. Ekstraktının Antioksidan Aktivite Sonuçları

4.3.1 *Q. robur* L. ekstraktının DPPH radikal süpürme aktivite sonuçları

DPPH, bitki özlerinin antioksidan kapasitesini belirlemek için kullanılan en yaygın analiz olarak bildirilmiştir. DPPH, fenolik bileşikler ile kolay reaksiyona girerek bitki özütlerinde bulunan indirgeyiciler hakkında bilgi vermektedir. DPPH’de bulunan nitrojen atomunun tek elektronu antioksidan olarak bakılan örnekten bir hidrojen atomunu alarak hidrazine indirgenerek, yoğun bir mor menekşe rengine sahip olan DPPH çözeltisi sarı renge dönmektedir. Renk değişimi ile UV-Vis spektrofotometresinde 517 nm dalga boyunda bitki özlerinin antioksidan kapasitesi belirlenebilmektedir (Gulcin ve Alwasel, 2023).

Meşe palamudu türü olan *Q. robur* L.’nin DPPH radikal süpürme aktivitesi, Trolox eşdeğer antioksidan kapasitesi (TEAC)’ın pozitif kontrol olarak kullanılması ile değerlendirilmiştir. *Q. robur* L.’nin DPPH antioksidan aktivite deneyine ait görseller Şekil 4.4’te verilmiştir.

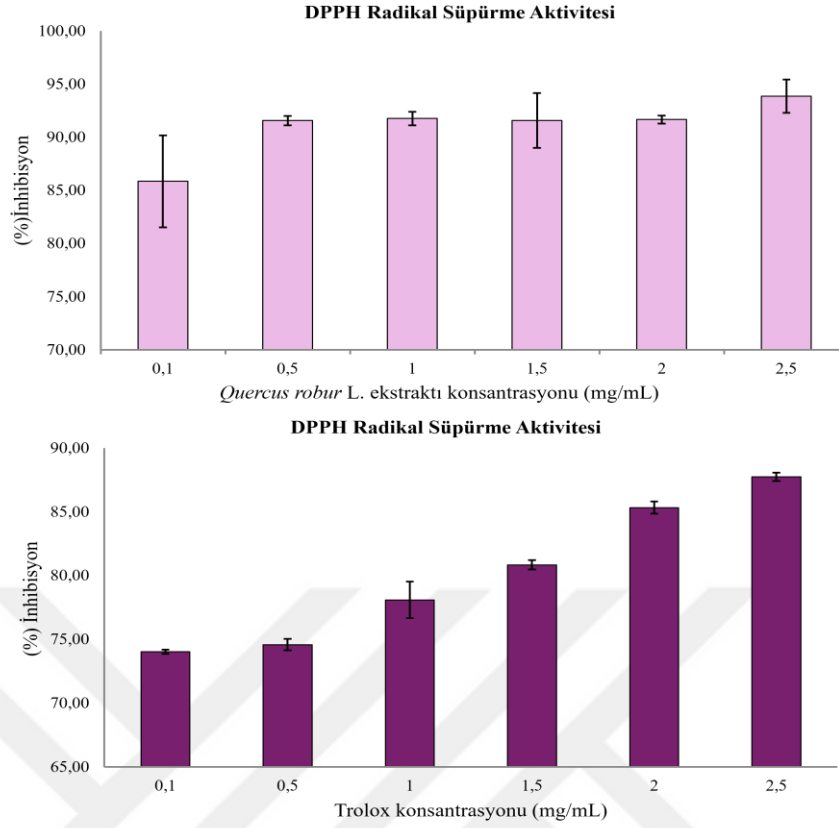


Şekil 4.4. *Q. robur* L. ekstraktı DPPH antioksidan aktivite deneyi; a) Ekstrakt b) Trolox.

Farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) hazırlanan meşe palamudu ekstraktının DPPH (%) inhibisyon değeri Bölüm 3.6.1’de verilen denkleme göre hesaplanmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.2’de ve Şekil 4.5’te verilmiştir. Meşe palamudunun DPPH süpürme aktivitesi incelendiğinde konsantrasyon miktarı arttıkça radikal süpürme aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. En düşük konsantrasyon olan 0.1 mg/mL 85.85 ± 4.33 iken, en yüksek konsantrasyon olan 2.5 mg/mL’de 93.86 ± 1.57 radikal süpürücü aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *Q. robur* L.’nin IC_{50} değeri 0.01 mg/mL olarak bulunmuştur. Pozitif kontrol olarak kullanılan Trolox’da ise 2.5 mg/mL’de 87.74 ± 0.32 radikal süpürücü aktivite gerçekleştiği görülmüştür. Trolox’un IC_{50} değeri ise 2.14 mg/mL olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre meşe palamudu türü olan *Q. robur* L.’nin en düşük ve en yüksek konsantrasyonlarda dahil yüksek DPPH radikal süpürme aktivitesinin olduğu belirlenmiştir. *Q. robur* L.’nin (91.04 ± 3.13) DPPH radikal süpürme aktivitesi, Trolox’a (80.11 ± 5.30) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.0001$).

Çizelge 4.2. *Q. robur* L. ekstraktı ve Trolox DPPH radikal süpürücü aktivitesi.

Konsantrasyon (mg/mL)	0.1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
<i>Q. robur</i> L. ekstraktı	85.85 ± 4.33	91.56 ± 0.44	91.75 ± 0.63	91.58 ± 2.58	91.66 ± 0.38	93.86 ± 1.57
Trolox	74.04 ± 0.16	74.59 ± 0.45	78.09 ± 1.43	80.84 ± 0.37	85.33 ± 0.49	87.74 ± 0.32



Şekil 4.5. *Q. robur* L. ekstraktının ve Trolox' un DPPH radikal süpürme aktivitesi grafikleri.

Skyrypnik vd. (2019), yaptıkları çalışmada *Alnus glutinosa* L., *Q. robur* L. ve *Pinus sylvestris* L. türü bitkilerin distile su ekstraksiyonu sonucunda radikal süpürme ve fenolik bileşiklerin tayini üzerine çalışmışlardır. *Q. robur* L. türü meşe palamudunda DPPH radikal süpürme aktivitesini yaklaşık 180 mg/g⁻¹ olarak bulmuşlardır  tefanescu vd. (2022) *Q. robur* L. 'nin mikrodalga destekli ekstraksiyon (MAE) ve ultrason destekli ekstraksiyon (UAE) olmak üzere iki farklı ekstraksiyonunu (sulu ve etanol:su) gerçekleştirmişlerdir. MAE, etanol:sulu ekstraksiyonunda DPPH IC₅₀ değerini 11.99 ± 0.34  g/mL, MAE, sulu ekstraksiyonunda 1.94 ± 0.17  g/mL, UAE, etanol:su ekstraksiyonunda 2.43 ± 0.13  g/mL UAE, sulu ekstraksiyonunda 2.89 ± 0.83  g/mL olarak bulmuşlardır. Nisca vd. (2024), *Q. cerris*, *Q. dalechampii*, ve *Q. robur* meşe palamudu türlerinin biyolojik aktivite özelliklerini araştırmışlardır. Ekstraksiyon için %44'l k etanol solüsyonu kullanmışlardır. Meşe palamudu türlerinin ritidom ( l  floem kısmı) ve periderm kısımlarının antioksidan aktivitelerini DPPH antioksidan radikal süpürme ile karşılaştırmışlardır. En düşük IC₅₀ değerini QDP (*Q. dalechampii* periderm) 0,35  g/mL olarak

bulmuşlardır. *Q. robur* ritidomda IC₅₀ değerini 1.01 µg/mL ve peridermde 1.97 µg/mL olarak rapor etmişlerdir.

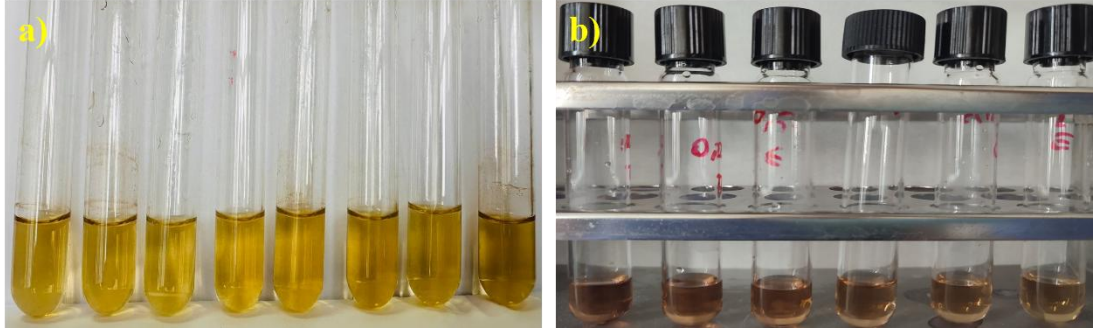
Bizim yaptığımız çalışmada ise %99 saf etanol ile gerçekleştirdiğimiz ekstraksiyon sonucunda IC₅₀ değeri 0.01 mg/mL olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz verileri literatür ile karşılaştırdığımızda yapılan çalışmalarda kullanılan ekstraksiyon yöntemleri ve kullanılan çözücüler ile bitki materyalinin kullanıldığı kısımlar IC₅₀ değerinin düşük veya yüksek çıkmasının nedeni olduğu düşünülmektedir. *Q. robur* L.'nin HPLC analizinde de görüldüğü gibi rosmarinik asit ve hesperidin gibi fenolik bileşiklerin yüksek çıkmasının antioksidan kapasitenin artmasına katkı sağladığı görülmektedir. Özellikle, bizim çalışmamızda yüksek saflıkta etanol kullanımının, lipofilik fenolik bileşiklerin çözünürlüğünü artırmış olabileceği düşünülmektedir.

4.3.2 *Q. robur* L. ekstraktının süperoksidan radikal süpürme aktivite sonuçları

Süperoksit anyonu hidroksil radikalının (HO•) H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu oluşan singlet oksijeni (O•) oluşan ROS türlerinin öncüllerinden birisi olarak bildirilmektedir (Taubert vd., 2003). ROS'lar hücre zarı, DNA ve proteinlerin üzerinde oksidatif strese yol açarak dokuların bozulmasına neden olabilmektedir. Süperoksit anyonu, bitkisel fenolik bileşiklerde yaygın olarak bulunan antioksidanlarla tepkimeye girerek etkisiz hale getirilebilmektedir (Taubert vd., 2003)

Bu çalışmada süperoksit anyonunu üretmek için pirogallol yöntemi kullanılmıştır (Li, 2012). Pirogallol (1,2,3-benzentriol) alkali ortamlarda hızlı bir otooksidasyona uğrayarak purpurogallin bileşiğini oluştururken singlet oksijen (O₂⁻) üretmektedir. Oluşan purpurogallin π - π konjugasyonuna sahip bir bileşik olduğundan 320 nm'de kolayca UV-Vis spektrofotometresi ile tespit edilmektedir (Li, 2012).

Q. robur L.'nin süperoksidan radikal süpürme aktivitesi, Trolox'un pozitif kontrol olarak kullanılması ile değerlendirilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) çözeltiler hazırlanmış ve deney gerçekleştirilmiştir. *Q. robur* L.'nin süperoksidan radikal süpürme aktivitesi deneyine ait dijital fotoğraf Şekil 4.6'da verilmiştir.

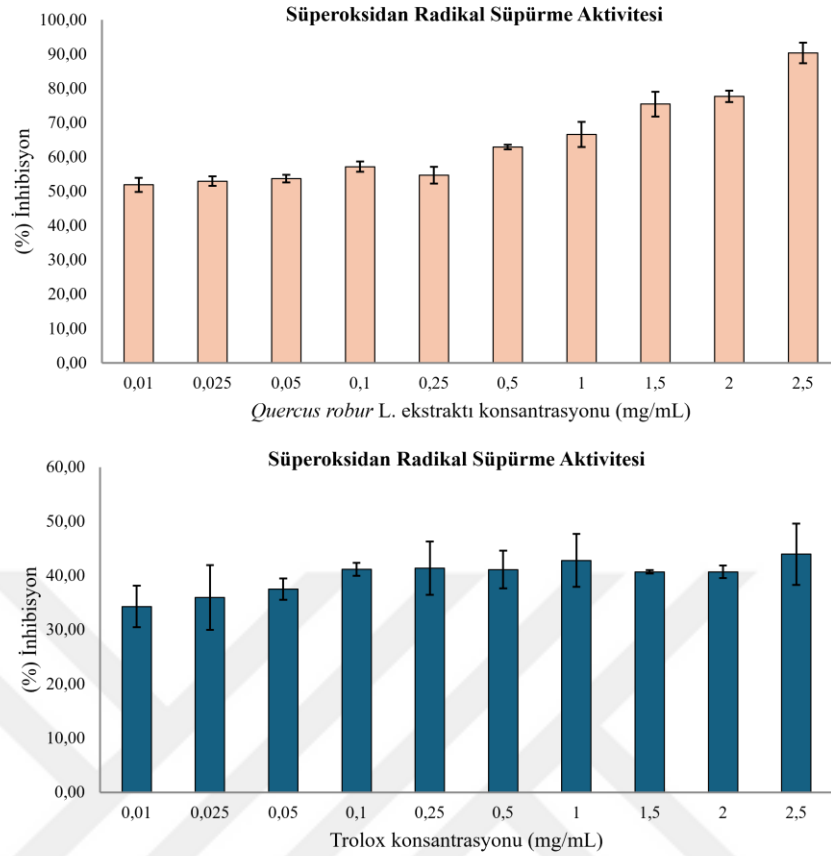


Şekil 4.6. *Q. robur* L. ekstraktının süperoksidan radikal süpürme aktivite deneyi; a) Ekstrakt b) Trolox.

Q. robur L. ekstraktının süperoksidan radikal süpürücü aktiviteleri Çizelge 4.3 ve Şekil 4.7’de verilmiştir. Meşe palamudu türü olan *Q. robur* L.’nin süperoksidan süpürücü aktiviteleri, en düşük konsantrasyon olan 0.01 mg/mL’de 51.90 ± 2.08 iken en yüksek konsantrasyon olan 2.5 mg/mL’de 90.34 ± 2.97 olarak bulunmuştur. Meşe palamudu ekstraktının konsantrasyonu arttıkça pirogallolün otooksidasyonunun arttığı görülmüştür. Trolox’un ise 2.5 mg/mL’de 43.92 ± 5.68 değerinde süperoksidan süpürücü etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. *Q. robur* L.’nin hidroksil radikal süpürme aktivitesi için IC_{50} değeri Graphpad Prism programı kullanılarak 0.02 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Buna göre *Q. robur* L.’nin süperoksidan radikaller için çok güçlü bir inhibitör olduğu söylenebilir. *Q. robur* L.’nin (63.42 ± 12.42) süperoksidan radikal süpürme aktivitesi, Trolox’a (39.93 ± 4.36) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.0001$).

Çizelge 4.3. *Q. robur* L. ekstraktı ve Trolox süperoksidan radikal süpürücü aktivitesi.

Konsant-rasyon (mg/mL)	0.01	0.025	0.05	0.1	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
<i>Q. robur</i> L. ekstraktı	51.90 ± 2.08	52.96 ± 1.42	53.68 ± 1.10	57.18 ± 1.53	54.71 ± 2.41	62.90 ± 0.67	66.60 ± 3.62	75.44 ± 3.62	77.70 ± 1.69	90.34 ± 2.97
Trolox	34.28 ± 3.84	35.95 ± 5.99	37.47 ± 1.95	41.14 ± 1.19	41.35 ± 4.94	41.09 ± 3.48	42.77 ± 4.89	40.67 ± 0.33	40.67 ± 1.16	43.92 ± 5.68



Şekil 4.7. *Q. robur* L. ekstraktının ve Trolox'un süperoksitan radikal süpürme aktivitesi grafikleri.

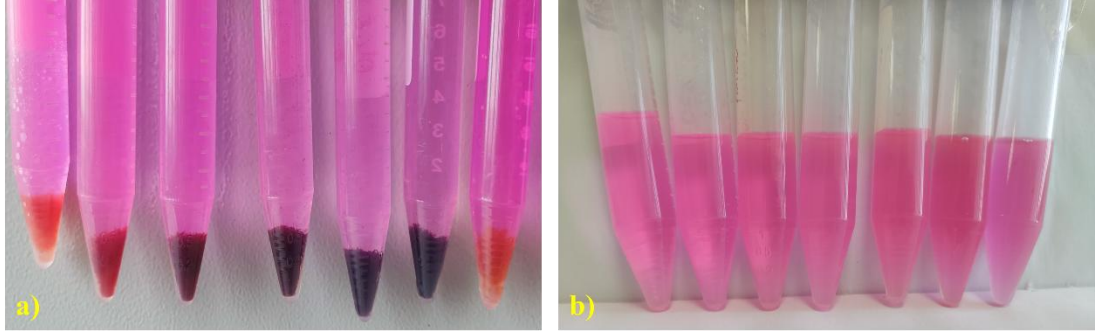
Jin vd. (2005), *Quercus aliena* meşe palamudu türünün özütünün sıçanlarda CCl₄ (karbon tetraklorür) ile indüklenen karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır. Ekstraksiyon çözücüsü olarak su, %75'lik etanol, etanol, metanol ve kloroform kullanmışlardır. Farklı çözücüler kullanılarak elde edilen ekstraktların süperoksit radikal temizleme aktivitesi su > %75 etanol > metanol > etanol > kloroform olarak rapor edilmiştir. Sulu özütlerin IC₅₀ değerini 4.92 µg/mL olarak elde etmişlerdir. %75'lik etanolde IC₅₀ değeri 6.53 µg/mL, saf etanolde 48.62 µg/mL, metanolde 8.67 µg/mL ve kloroformda ise >>200 µg/mL olarak rapor etmişlerdir. Chouikh vd. (2025) *Pistacia lentiscus* L.'nin sulu yaprak ekstraktının antioksidan aktivitesine ve sıçan karaciğer mitokondrisinde oksaliplatin kaynaklı oksidatif stres üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Süperoksit radikal temizleme aktivitesinde pozitif kontrol olarak GAE kullanmışlardır. *Pistacia lentiscus* L.'nin süperoksit radikal temizleme IC₅₀ değerini 205,08 ± 25,77 µg/mL ve gallik asidin ise IC₅₀ değeri 193,84 ± 20,84 µg/mL olarak bulmuşlardır.

Literatür verileri ile karşılaştırdığımızda Jin vd. (2005) yapmış oldukları çalışmada saf etanolde IC₅₀ değerini 48.62 ug/mL olarak belirlemişlerdir. Bu çalışma kapsamında ise saf etanol ekstraksiyonu ile elde edilen *Q. robur* L. ekstraktının IC₅₀ değeri 0,02 mg/mL olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, *Q. robur* L. ekstraktının süperoksit süpürme etkinliğinin yüksek olduğu ve potansiyel fitofarmasötik ajanlar arasında değerlendirilebileceğini göstermektedir.

4.3.3 *Q. robur* L. ekstraktının hidroksil radikali süpürme aktivite sonuçları

Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$) doğada en reaktif bulunan serbest radikallerden birisidir. Yarı ömürleri kısa olmadığından dolayı ortamda uzun süre bulunmaktadır. Reaksiyonlarda ise hızlı tepkime vermektedir (Lankone vd., 2020). Diğer reaktif oksijen türleri ile karşılaştırıldığında, hidroksil radikali organizmaya ciddi zarar verebilecek en yüksek aktiviteye sahiptir. Önceki çalışmalar hidroksil radikali oluşumuna karşı bastırma ve oluşan hidroksil radikalini temizleme olacak şekilde iki tür antioksidan mekanizma bildirmiştir (Shon vd., 2003). Hidroksil radikali gibi ROS'lar, oksijenin mitokondriyal solunum zinciri boyunca suya indirgenmesi sürecinde hücre içerisinde doğal olarak oluşmaktadır. Bu moleküllerin fizyolojik düzeylerin üzerine çıkması veya antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması durumunda, oksidatif stres meydana gelmekte ve bu durum hücrel yapılar üzerinde hasara neden olmaktadır (Xu vd., 2020). Hidroksil radikali Fenton reaksiyonu yoluyla oluşmaktadır. Fenton reaksiyonunda, H₂O₂ demir iyonlarıyla reaksiyona girerek demir indirgenmekte ve yüksek aktiviteye sahip serbest hidroksil radikallerinin oluşumu gerçekleşmektedir (Lloyd vd., 1997).

Q. robur L. ekstraktının hidroksil radikal süpürme aktivitesi değerlendirilmiştir. Deneye ait görsel Şekil 4.8'de verilmiştir.

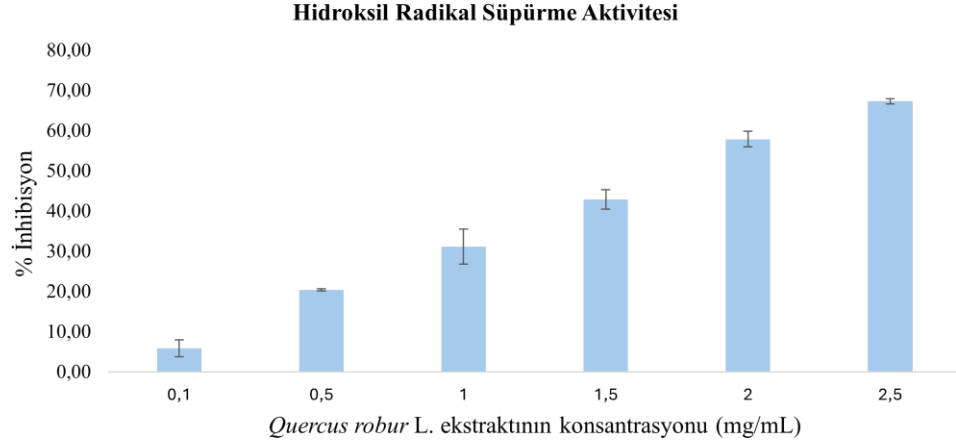


Şekil 4.8. *Q. robur* L. ekstraktının hidroksil radikal süpürme aktivite deneyi;
a) Ekstrakt b) Trolox.

Farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg /mL) hazırlanan çözeltilerin süperoksidan radikal süpürücü aktiviteleri Çizelge 4.4 ve Şekil 4.9’da verilmiştir. Meşe palamudu türü olan *Q. robur* L.’nin hidroksil süpürücü aktivitelerine bakıldığında 0.1 mg/mL’de 5.83 ± 2.15 iken 2.5 mg/mL’de 67.27 ± 0.67 inhibisyon gözlemlenmiştir. Meşe palamudu ekstraktının konsantrasyonu arttıkça hidroksil radikal süpürme aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Artan konsantrasyonlar sonucunda hidroksil radikal süpürme kapasitesinde gözlenen anlamlı artış, bu ekstraktın reaktif oksijen türlerine karşı güçlü bir antioksidan potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. *Q. robur* L.’nin hidroksil radikal süpürme aktivitesi için IC_{50} değeri Graphpad Prism programı kullanılarak 1.64 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Trolox ile karşılaştırmak için Trolox hidroksil radikali süpürme aktivitesi çalışılmıştır. Ancak deneyden elde edilen veriler anlamlı olmamıştır. Hidroksil radikali analizinde çökme olması deneyin başarı ile gerçekleştirildiğinin bir göstergesidir. Trolox ile herhangi bir çökme gözlenmemiştir. Bu nedenle sonuçlar tezde sunulmamıştır.

Çizelge 4.4. *Q. robur* L. ekstraktı hidroksil radikal süpürücü aktivitesi.

Konsantrasyon (mg/mL)	0.1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
<i>Q. robur</i> L. ekstraktı	5.83 ± 2.15	20.38 ± 0.23	31.17 ± 4.35	42.87 ± 2.41	57.86 ± 1.96	67.27 ± 0.67



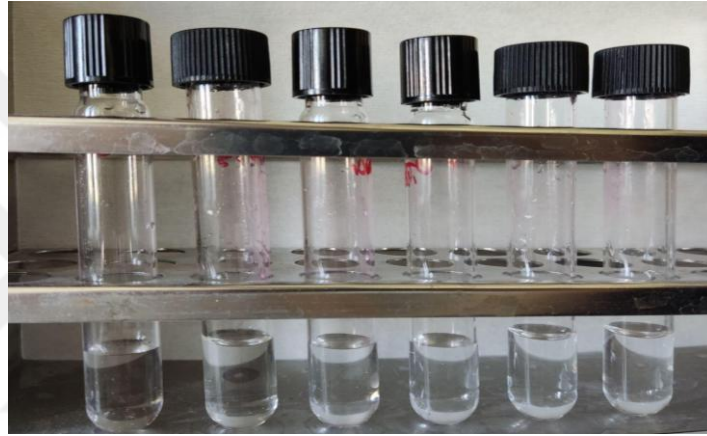
Şekil 4.9. *Q. robur* L. ekstraktının hidroksil radikal süpürme aktivitesi grafiği.

Valencia-Avil s vd. (2018), *Quercus laurina*, *Quercus crassifolia* ve *Quercus scytophylla* meşe palamudu türlerinin kabuğundan elde edilen ekstraktların antioksidan özellikleri üzerine  alı mı lardır. Kabukların ekstraksiyonunu sıcak su ve %90'lık etanol çözeltisi ile ger ekle tirmi lerdir. Meşe palamudu türlerinin hidroksil radikal süpürme aktivitesini incelediklerinde sıcak su ile yapılan ekstraksiyon sonucunda *Quercus laurina*, *Quercus crassifolia* ve *Quercus scytophylla* türlerinin IC₅₀ değerlerini kar ıla tırmı lardır. *Q. crassifolia*'nın sıcak su ile ekstraksiyonundan elde edilen ekstraktın IC₅₀ değerini 918  g/mL olarak bulmuşlar ve hidroksil radikallerini yakalamada en iyi yeteneğe sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Mirzaei vd. (2013), İran *Quercus brantii* ve *Juglans regia*'nın radikal temizleme potansiyeli üzerine  alı mı lardır. Hidroksil radikal süpürme testinde meşe palamudu ekstraktının doza bağlı olarak etki gösterdiğini ve IC₅₀ değerinin ise 1.57 ± 0.05 mg/mL şeklinde olduğunu rapor etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise, *Q. robur* L.'ye ait meşe palamudu ekstraktının hidroksil radikali süpürme aktivitesi değerlendirilmiş ve IC₅₀ değeri 1.64 mg/mL olarak bulunmuştur. Bu sonuç, literatürde bildirilen benzer türlerle uyumlu bulunmuştur. Literatürde *Q. robur* ve *Quercus spp.* türü olan meşe palamutları ile ilgili hidroksil radikal süpürme aktivitesi çalışmaları çok az bulunmaktadır. *Quercus spp.* meşe palamudu türü olan diğer meşe palamutları ile kar ıla tırdığımızda *Q. robur* L.'nin jaft kısmının hidroksil radikal süpürücü aktivite sonuçlarına göre güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

4.3.4 *Q. robur* L. ekstraktının H₂O₂ süpürme aktivite sonuçları

ROS türleri arasında olan H₂O₂, radikal olan diğer ROS türlerine göre daha kararlı bir yapıdadır. Enzimatik ya da enzimatik olmayan yöntemler ile üretilen stres durumlarında ortaya çıkan bir oksidandır (Özyürek vd., 2010). Bitki ekstraktlarında genellikle kullanılan yöntem 230 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometrede H₂O₂'i giderme aktivitesinin ölçülmesine dayanmaktadır. Bu çalışmada *Q. robur* L. ekstraktının farklı konsantrasyonları (0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 ve 2.0 mg/mL) Trolox'un pozitif kontrol olarak kullanılması ile değerlendirilmiştir. Deneye ait görsel Şekil 4.10'da verilmiştir.

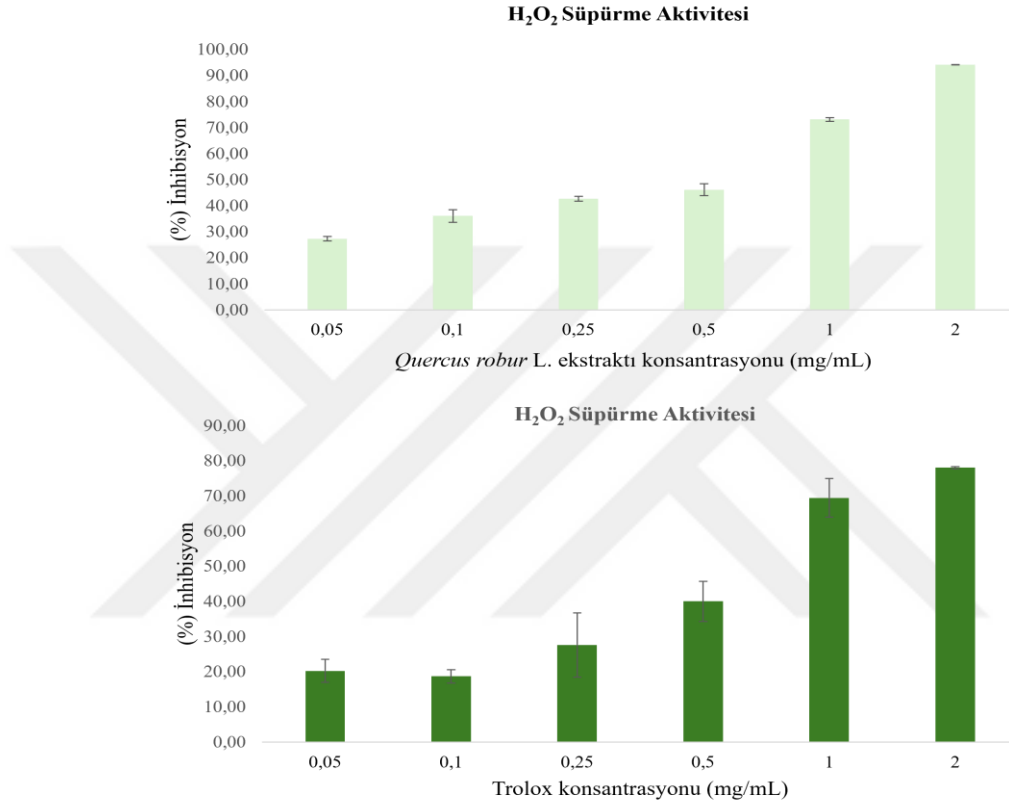


Şekil 4.10. *Q. robur* L. ekstraktının H₂O₂ süpürme aktivite deneyi.

İnhibisyon değerleri Çizelge 4.5 ve Şekil 4.11'de verilmiştir. Meşe palamudu ekstraktının en düşük konsantrasyonu olan 0.05 mg/mL'de 27.31 ± 0.89 iken en yüksek konsantrasyon olan 2 mg/mL'de 94.18 ± 0.04 olarak bulunmuştur. Meşe palamudu ekstraktının konsantrasyonu arttıkça H₂O₂ süpürme aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. *Q. robur* L.'nin H₂O₂ süpürme aktivitesi için IC₅₀ değeri Graphpad Prism programı kullanılarak 1.65 mg/mL olarak hesaplanmıştır. *Q. robur* L.'nin (53.26 ± 23.79) hidrojen peroksit süpürme aktivitesi, Trolox'a (42.35 ± 24.45) göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p = 0,184$).

Çizelge 4.5. *Q. robur* L. ekstraktı ve Trolox H₂O₂ süpürücü aktivitesi.

Konsantrasyon (mg/mL)	0.05	0.1	0.25	0.5	1.0	2.0
<i>Q. robur</i> L. ekstraktı	27.31 ± 0.89	36.10 ± 2.43	42.72 ± 0.92	46.15 ± 2.27	73.11 ± 0.66	94.18 ± 0.04
Trolox	20.23 ± 3.27	18.70 ± 1.92	27.61 ± 9.09	40.03 ± 5.69	69.48 ± 5.46	78.05 ± 0.33



Şekil 4.11. *Q. robur* L. ekstraktının ve Trolox'un hidrojen peroksit süpürme aktivitesi grafikleri.

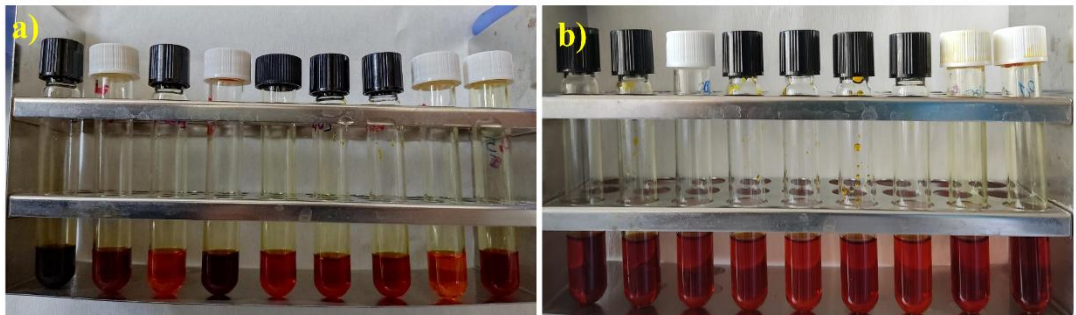
Valencia-Avilés vd. (2018), *Quercus laurina*, *Quercus crassifolia* ve *Quercus scytophylla* meşe palamudu türlerinin kabuğundan elde edilen ekstraktların antioksidan özellikleri üzerine çalışmışlardır. Kabukların ekstraksiyonunu sıcak su ve %90'lık etanol çözeltisi ile gerçekleştirmişlerdir. Sıcak su ekstraktı *Q. crassifolia*, maserasyon ekstraktı olan *Q. crassifolia*, sıcak su ekstraktı *Q. laurina* ve maserasyon ekstraksiyon yöntemi ile gerçekleştirilen *Q. laurina* için H₂O₂ yakalama yeteneğinde hiçbir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Alpaslan vd. (2023), meşe kabuğu ekstraktlarından sentezlenen poli (meşe kabuğu) partiküllerin, parasetamol için ilaç taşıyıcı materyal olarak kullanımını araştırmışlardır. Poli (meşe kabuğu)su ekstraktı

(p(OB)w), poli(meşe kabuğu)etanol ekstraktı (p(OB)e) ve poli(meşe kabuğu)su-etanol (p(OB)we) ekstraktı olmak üzere üç farklı ekstraksiyon gerçekleştirmişlerdir. Poli(OB) partiküllerini redoks polimerizasyon yöntemi ile sentezlemişlerdir. Elde edilen partiküller 1 µg/mL konsantrasyonda sırasıyla %66.67, %68.75 ve %67.77 oranlarında H₂O₂ giderme aktivitesi göstermiştir. Meşe kabuğu ekstraktlarının (30 µg/mL) %35.8, %50.19 ve %36.66'lık H₂O₂ giderme kapasitesi olduğunu rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda elde edilen veriler ile literatürden elde ettiğimiz verilerin uyumlu olduğu görülmektedir. *Q. robur* L. türü meşe palamudunun diğer türlerine göre anlamlı düzeyde H₂O₂ radikal süpürme aktivitesi göstermektedir.

4.4 *Q. robur* L. Ekstraktının *In vitro* Antidiyabetik Aktivite Analizi Sonuçları

Yaygın olarak İngiliz meşesi olarak bilinen *Q. robur* L., zengin fitokimyasal bileşimine atfedilen önemli antidiyabetik aktivite göstermektedir. Yapraklarından ve kabuğundan elde edilen ekstraktlar, diyabet yönetimindeki potansiyeline katkıda bulunan flavonoidler, fenolik asitler ve triterpenoidler dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif bileşikler içermektedir. Bu bileşiklerin karbonhidrat metabolizmasında yer alan temel sindirim enzimlerini inhibe ettiği ve böylece kan glikoz seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Unuofin ve Lebelo, 2021). *Q. robur* L.'den elde edilen ekstrakt farklı konsantrasyonlarda (2.5, 5.0, 7.5, 10, 25, 50, 100 ve 250 µg/mL) hazırlanarak antidiyabetik potansiyeli (α -amilaz) değerlendirilmiştir. Akarboz pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Deneye ait görsel Şekil 4.12'de verilmiştir.

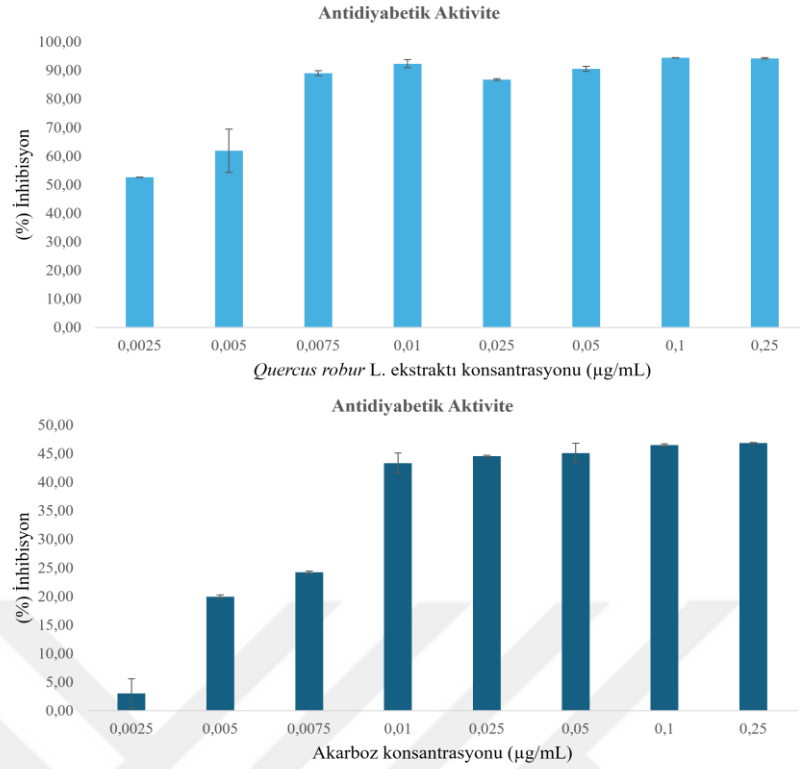


Şekil 4.12. *Q. robur* L. ekstraktlarının antidiyabetik aktivite deneyi; a) Ekstrakt, b) Akarboz.

Ekstraktların antidiyabetik aktivite değerleri Çizelge 4.6 ve Şekil 4.13'te verilmiştir. Meşe palamudu ekstraktının en düşük konsantrasyonu olan 2.5 µg/mL'de antidiyabetik aktivite 52.68 ± 0.04 iken en yüksek konsantrasyon olan 250 µg/mL'de ise 94.25 ± 0.22 olarak bulunmuştur. Meşe palamudu ekstraktının konsantrasyonu arttıkça inhibisyon aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Meşe palamudu ekstraktının α -amilaz inhibisyonunu akarboz ile kıyaslandığında daha iyi bir inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Polifenol bileşiklerinin α -amilaz üzerindeki inhibitör etkisi sadece toplam polifenol içeriğinden değil (Lordan vd., 2013), aynı zamanda polifenol bileşiklerinin türlerinden ve bolluklarından da etkilenmektedir (Tan vd., 2017). *Q. robur* L. ekstraktındaki yüksek fenolik bileşik konsantrasyonu akarbozdan daha yüksek bir α -amilaz inhibitör etkisi göstermiş olabilir. *Q. robur* L.'nin ve akarbozun antidiyabetik aktivitesi için IC_{50} değeri Graphpad Prism programı kullanılarak sırasıyla 2.28 µg/mL ve 6.05 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Bu değer *Q. robur* L.'nin etkili bir α -amilaz inhibitörü olduğunu göstermektedir. *Q. robur* L.'nin (83.62 ± 14.85) antidiyabetik aktivitesi, akarboza (34.19 ± 15.75) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.0001$).

Çizelge 4.6. *Q. robur* L. ekstraktı ve akarbozun antidiyabetik aktivitesi.

Konsantras- yon (µg/mL)	2.5	5	7.5	10	25	50	100	250
<i>Q. robur</i> L. ekstraktı	52.68 ± 0.04	61.93 ± 7.58	89.05 ± 0.88	92.37 ± 1.44	86.83 ± 0.34	90.56 ± 0.90	94.51 ± 0.04	94.25 ± 0.22
Akarboz	3.05 ± 2.57	19.95 ± 0.32	24.23 ± 0.23	43.35 ± 1.75	44.55 ± 0.15	45.10 ± 1.74	46.51 ± 0.23	46.84 ± 0.12



Şekil 4.13. *Q. robur* L. ekstraktı ve akarbozun antidiyabetik aktivite grafikleri.

Jaber (2023), *Quercus coccifera* 'nın *in vitro* ve *in vivo* antidiyabetik aktivitesi üzerine çalışmıştır. Meşe palamudunu kloroform, metanol, kaynatılmış su, mikrodalgada kaynamış su ve n-hekzan olmak üzere beş farklı çözücü ile ekstrakte etmiştir. *In vitro* α -amilaz antidiyabetik aktivite deneyinde n-hekzan, kloroform, metanol, kaynatılmış su ve mikrodalga kaynamış suyun sırasıyla IC₅₀ değerlerini >100, 2.41, 0.17, 1.02 ve 2.08 mg/mL olarak rapor etmiştir. Mezni vd. (2022), yaptıkları çalışmada Afrika *Quercus* türlerinden olan *Q.suber*, *Q. canariensis*, *Q. cofficera* ve *Q. ilex*'in fenolik profillerini ve *in vitro* antidiyabetik aktivitesini araştırmışlardır. Meşe palamutlarının ekstraksiyonunda çözücü olarak damıtılmış su kullanmışlardır. *Q. canariensis* ve *Q. suber* ekstraktlarının 47 mg/mL konsantrasyonunda %43.42 ve %39.47 inhibisyonu pozitif kontrol olan akarbozdan (%35.53) daha yüksek aktivite göstermiştir. En düşük inhibitör etkiyi ise *Q. ilex* (%21.05 - %30.26) ile *Q.cofficera* (%17.10 - %34.21) ekstraktlarında bulduklarını rapor etmişlerdir. Wu vd. (2021), *Quercus variabilis* blume meşe palamudu türünün çekirdeğinden elde edilen polifenoller ile antiyabetik ve dipeptidil peptidaz IV aktiviteleri üzerinde inhibe edici özelliklerini araştırmışlardır. Polifenollerin α -amilaz inhibitör etkisine karşı IC₅₀ değerlerini

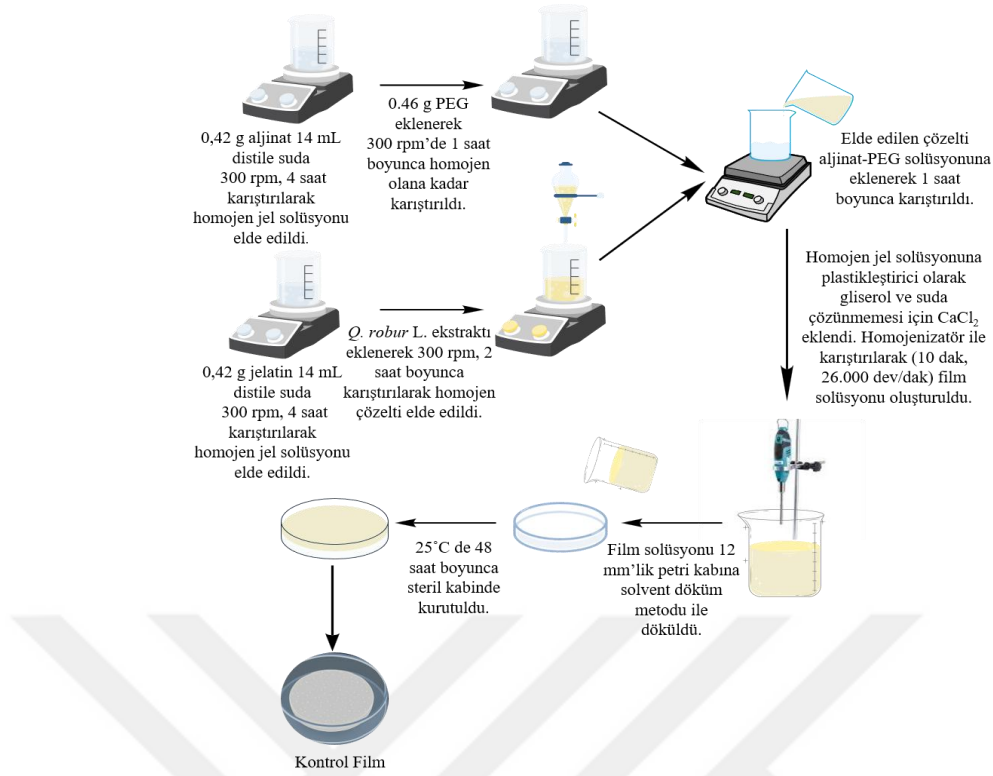
sırasıyla serbest polifenol ekstraktı için 5.25 ± 0.57 mg/mL, bağlı polifenol ekstraktı için 1.37 ± 0.11 mg/mL , azelaik asit için 7.94 ± 0.28 mg/mL, ellagik asit için 0.19 ± 0.02 mg/mL olarak bulduklarını rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda elde edilen veriler ile literatürde bildirilen diğer *Quercus* türlerine ait amilaz inhibitör etkisi karşılaştırıldığında *Q. robur* L. ekstraktının anlamlı düzeyde α -amilaz inhibitör etkiye sahip olduğu görülmektedir.

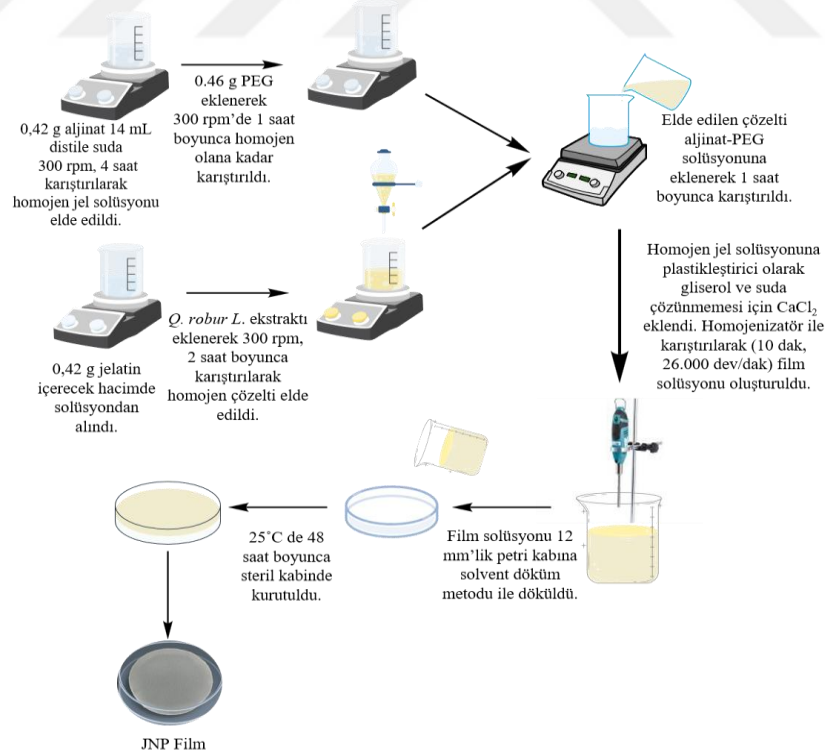
DFU’da en önemli neden yüksek glukoz seviyesine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin yara dokusunu iyileştirmesini geciktirmesidir. *Q. robur* L. ekstraktı farklı radikal türlerine karşı yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. Ayrıca α -amilazın düşük IC₅₀ (2.28 μ g/mL) değeri lokal glisemik yükü azaltabileceğini göstermektedir. Hem antioksidan hem de antidiyabetik aktiviteler gibi biyolojik özelliklerin yara örtüsü sistemine entegre edilmesiyle, DFU hastalarında lokal ve glisemik kontrolü destekleyen bir antidiyabetik etki sağlanarak yara iyileşme sürecinin hızlandırılabilceği düşünülmektedir.

4.5 *Q. robur* L. Ekstraktı İçerikli Kompozit Hidrojellerin Üretilmesi

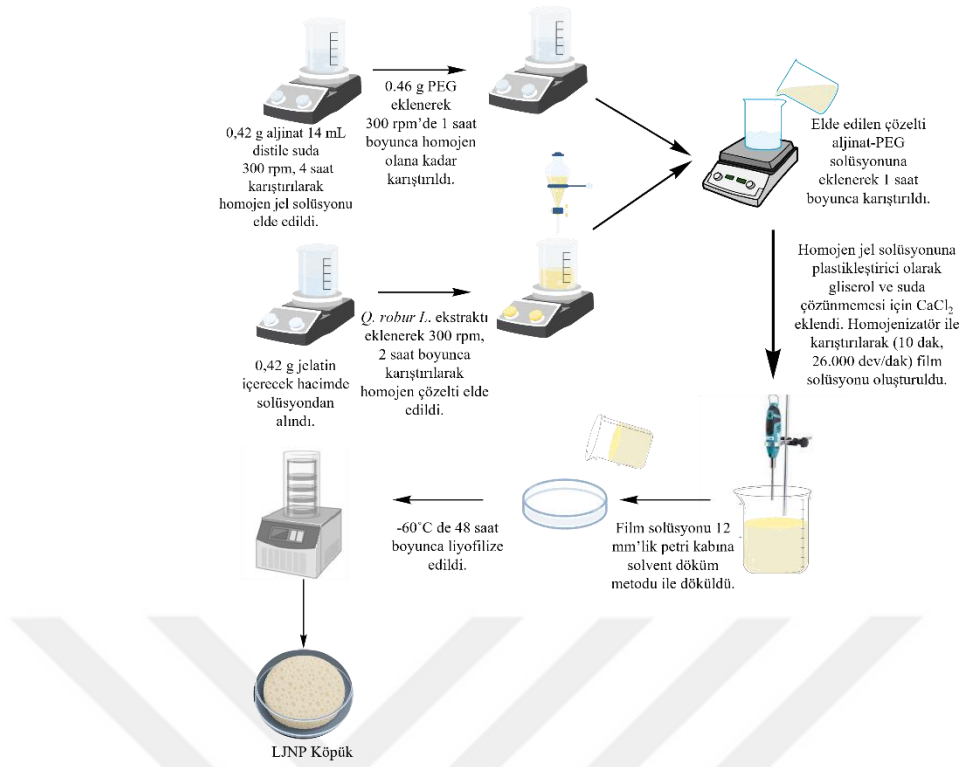
Bölüm 3.8.1, 3.8.2 ve 3.8.3’te verilen yöntemlere göre gerçekleştirilen *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin, sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel filmler ve sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül köpük üretimine ait şematik gösterim Şekil 4.14, 4.15 ve 4.16’da verilmiştir. Kompozit hidrojellere ait görseller ise Şekil 4.17’de verilmiştir.



Şekil 4.14. *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin kompozit hidrojel film üretimi.



Şekil 4.15. *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin kompozit hidrojel film üretimi.



Şekil 4.16. *Q. robur* L. ekstraktı içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel köpük üretimi.



Şekil 4.17. *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin kompozit hidrojel film (Kontrol), *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel film (JNP) ve *Q. robur* L. ekstrakt içerikli sodyum aljinat/PEG/jelatin nanopartikül kompozit hidrojel köpük (LJNP).

4.6 Kompozit Hidrojellerin Fizikokimyasal Karakterizasyon Sonuçları

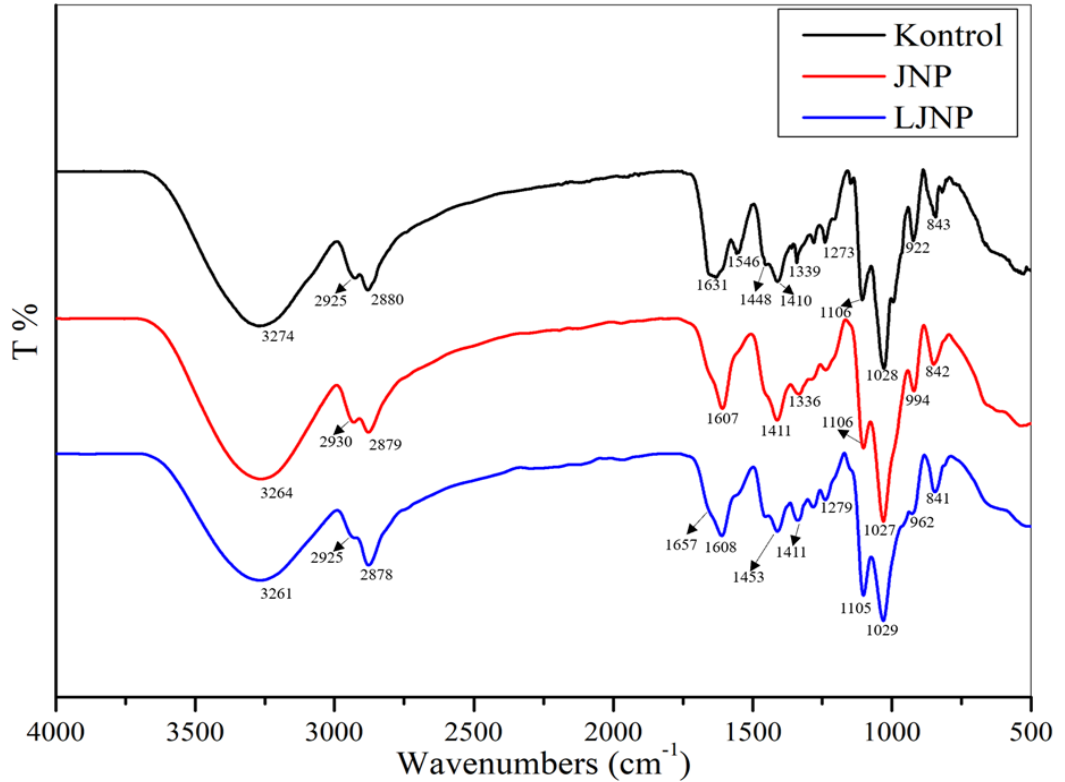
4.6.1 Kompozit hidrojenlerin FTIR analizi sonuçları

Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojenlere meşe palamudu ekstraktının dahil edilmesi ve jelatinin nano jelatin formuna dönüşmesinden kaynaklanan fonksiyonel gruplardaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla FT-IR analizi gerçekleştirilmiştir. Kompozit hidrojenlere karşılık gelen FT-IR spektrumları Şekil 4.18’de verilmiştir. 2925 ve 2880 cm^{-1} pikler asimetrik ve simetrik C-H gerilme titreşimlerine atfedilir. Jelatin içerikli kontrol kompozit hidrojenin FT-IR spektrumunda 3274 cm^{-1} ’deki pik O-H gerilme titreşimini ifade eder. Yapı jelatin nanopartikül olduğunda ise JNP hidrojenelde 3264 cm^{-1} ve LJNP köpükte 3261 cm^{-1} civarlarında gözlemlenen -OH gerilme bandının kontrole göre genişlediği ve pik şiddetinde azalma olduğu gözlenmiştir. -CH gerilme titreşimleri ise yapının nanopartikül olmasından dolayı piklerin şiddeti kontrole göre düşük çıkmıştır.

Kontrol hidrojenelde sodyum aljinattaki karboksilat gruplarının ($-\text{COO}^-$) asimetrik/simetrik gerilme pikleri 1631 cm^{-1} ’de kaydedilmiş ve sodyum aljinatın - COO^- grupları ile jelatinin C-O gerilmesine karşılık gelen amid I bandı arasındaki etkileşimden dolayı geniş bir şekilde gözlenmiştir. Benzer bir bulgu, çapraz bağlı sodyum aljinat-jelatin hidrojenlerini inceleyen Saari vd. (2013) tarafından da rapor edilmiştir. Ek olarak, kontrol hidrojenin spektrumunda, jelatinin N-H bükülmesi ile birleşen C-N gerilmesine karşılık gelen amid II ve amid III bantları sırasıyla 1546 ve 1273 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. Ayrıca, sodyum aljinatın - COO^- gruplarının karakteristik germe titreşimleri ve şeker halkasındaki C-O-C germe titreşimi sırasıyla 1410 ve 1028 cm^{-1} ’de kaydedilmiştir.

Jelatin nanopartikül içeren kompozit hidrojenlerde ise karbonil grubu (C=O) piki 1607 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. Bunun nedeni jelatinin glutaraldehit ile çapraz bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca pik yapısına dikkat edildiğinde aljinatın 1657 cm^{-1} ’de gözlenen C=O piki ile çakıştığı görülmektedir. 1550 cm^{-1} ve 1240 cm^{-1} civarında gözlemlenen pikler ise jelatinin karakteristik piki - NH_2 grubuna ait olan sırasıyla amid II (N-H eğilme titreşimi) ve amid III (C-N gerilme titreşimi) bandıdır (Dong vd., 2006). 1029 cm^{-1} ’de görülen pik ise C-O gerilme titreşimlerine aittir. Kontrol, JNP ve

LJNP kompozit hidrojelde 1106 cm^{-1} civarında gözlemlenen pik PEG polimer zincirindeki eter bağına karşılık geldiği söylenebilir (Narayanan vd., 2013). 922 cm^{-1} ve 843 cm^{-1} civarlarında gözlemlenen pik meşe palamudunda bulunan benzen halkalarının -CH titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Hadipour-Goudarzi vd., 2023). LJNP kompozit hidrojel köpükte ise liyofilizasyon sonucunda yapıda su kalmadığından bu pik daha belirgin çıkmıştır. Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojel karşılaştırıldığında jelatinden jelatin nanopartiküllerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini ve nano boyuttaki partiküllerin kristalin yapısının artması ile birlikte JNP ve LJNP hidrojellerinde kontrole göre pik şiddetlerinin arttığı gözlenmiştir. JNP ve LJNP arasında kurutma yöntemindeki farklılık dikkate alındığında ise, liyofilizasyon ile yapıdaki suyun uzaklaşması sonucu piklerin daha keskin ve şiddetli olduğu gözlenmiştir. Elde edilen bulgular ise literatür ile uyumludur. FT-IR analizi, partikül boyutu ve kurutma tekniğindeki değişikliklerin belirgin pik kaymalarına, pik yoğunluğunda farklılıklara ve kompozit yapı içinde güçlü etkileşimlere işaret eden bazı pikler de değişikliğe yol açtığını doğrulamaktadır.



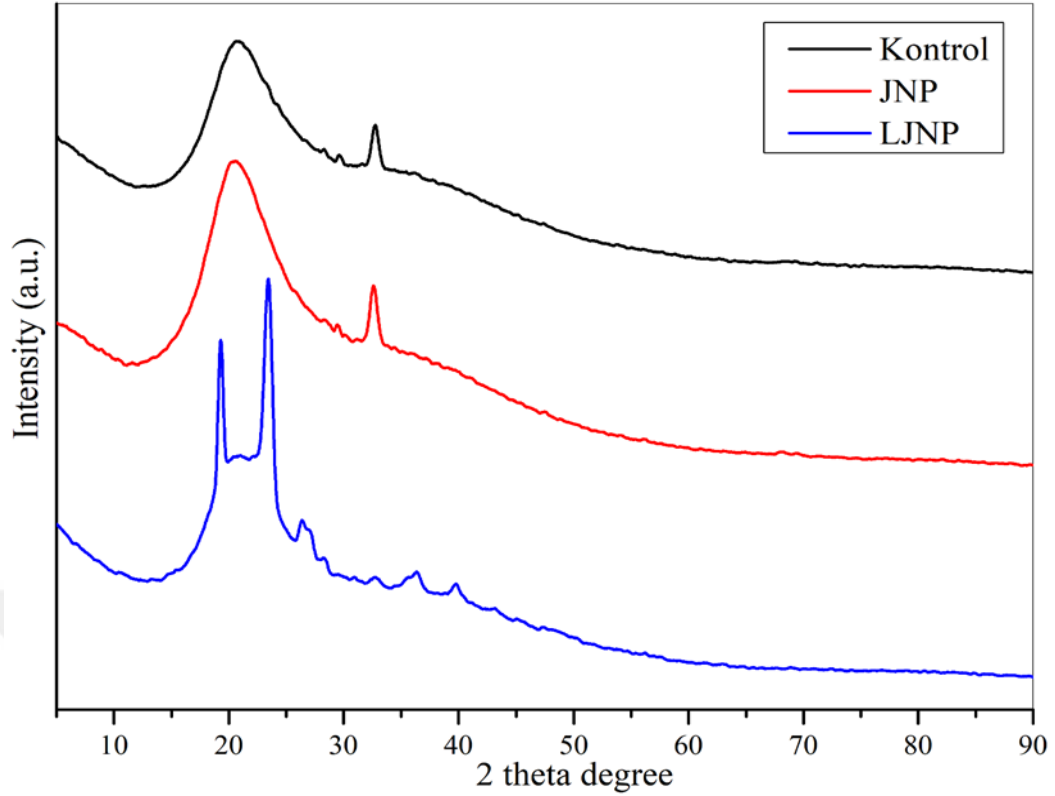
Şekil 4.18. Kompozit hidrojellerin FTIR spektrumları.

4.6.2 Kompozit hidrojenlerin XRD analizi sonuçları

Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojenlerin kristalinitesini incelemek amacıyla XRD analizi yapılmıştır ve XRD difraktogramları Şekil 4.19’da verilmiştir. Saf aljinat ve saf jelatin gibi organik polimerlerinin yapıları amorfudur (Thu ve Ng, 2013). Ancak yapı kompozit hale getirildiği zaman ve içerisine aktif bileşenler eklendiğinde yapı değişebilmektedir. Kontrol filmin XRD paterninde $2\theta=22^\circ$ ve 35° ’de semikristalin yapıya karşılık gelen iki farklı pik gözlenmiştir. $2\theta=22^\circ$ ’de gözlenen pik aljinatın karakteristik amorf pikine karşılık gelmektedir (Dong vd., 2006; Thu ve Ng, 2013).

Film matrisinde gliserol ve PEG gibi plastikleştiricilerin varlığı, aljinatın amorf pikinin $2\theta=22^\circ$ ’de genişlemesine yol açmıştır. Jelatin, aljinat, PEG ve gliserol arasında hidrojen bağlarının kurulması, muhtemelen moleküllerin ayrı ayrı düzenlenmesini engelleyerek kompozit filmlerde $2\theta = 35^\circ$ ’de bir pikin ortaya çıkmasına neden olmuştur. JNP hidrojelde ise kontrole göre çok önemli bir değişiklik olmamıştır. Sadece piklerin daha keskin olduğu gözlenmiştir. Bu durum nano partiküllerin polimer zincirleri arasına girerek hidrojen bağları ile düzenlenme ihtimalini artırmaktadır. LJNP hidrojin XRD paterninde kontrol ve JNP filmine göre önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Kontrol ve JNP filminde gözlemlenen $2\theta= 22^\circ$ ’deki pik LJNP köpükte $2\theta=18^\circ$ ’de gözlenmiştir. LJNP köpükte $2\theta= 24^\circ$ ’de pik suyun büyük miktarının yapıdan ayrılması ile daha düzenli ve kristalin bir yapının meydana gelmesi ile ilişkilendirilebilir.

Kompozit hidrojel matrislerde bulunan CaCl_2 pikinin belirgin olmamasının sebebi kullanılan kalsiyum klorür oranının düşük olmasına atfedilebilir (Cho vd., 2014). JNP ve LJNP hidrojenleri arasında kurutma tekniklerinin farklı olması, XRD difraktogramında piklerin değişmesine neden olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak kontrol filmde bulunan jelatin polimeri jelatin nanopartiküle dönüştüğünde pik şiddetlerinin arttığı belirlenmiştir. JNP ile LJNP hidrojenlerinde ise LJNP’nin liyofilizasyon işlemi sonucunda polimer zincirlerinin daha düzenli ve sıkı bir yapıya sahip olduğuna XRD paternindeki pikler dikkate alınarak ulaşılabilir. Liyofilizasyon işlemi suyun hızlı bir şekilde uzaklaşmasını sağladığı için polimerlerin kristal yapılarının belirginleşmesine olanak tanımıştır.



Şekil 4.19. Kompozit hidrojellerin XRD difraktogramı.

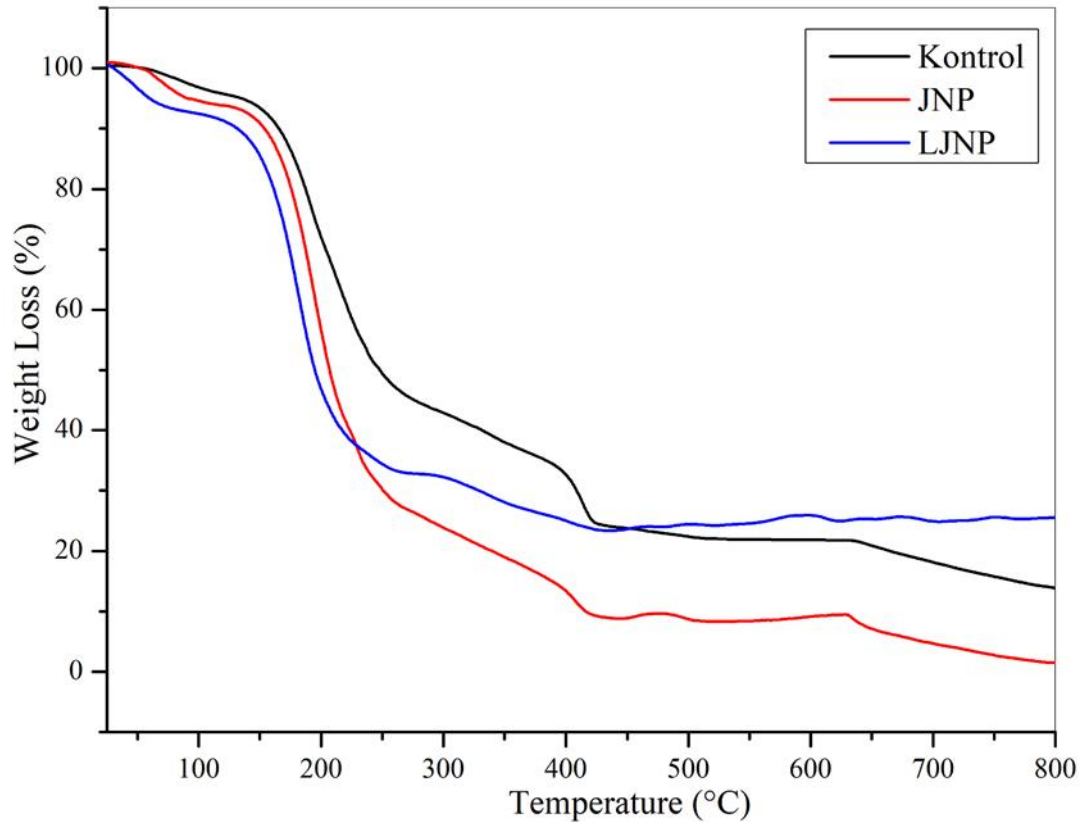
4.6.3 Kompozit hidrojel filmlerin TGA analizi sonuçları

Kompozit hidrojellerin termal stabilitesini, bozunma profillerini ve kompozisyonel özelliklerini belirlemek amacıyla TGA analizi gerçekleştirilmiş olup, hidrojellerin bozunma profilleri Şekil 4.20’de verilmiştir. Kompozit hidrojellerin TGA analizinde dört adet bozunma basamağı gözlenmiştir. Kontrol, JNP ve LJNP hidrojellerde 90 °C civarında sırasıyla yaklaşık %22, %15 ve %10’luk bir kütle kaybı meydana gelmiştir. Bu kütle kaybı hidrojellerin yapısında bulunan bağlı olmayan su ve uçucu bileşenlerin uzaklaşmasını açıklamaktadır. LJNP yapısında diğer hidrojellere göre suyun daha az bulunduğu kanıtlamakta ve XRD sonucu ile uyum göstermektedir. 100°C-200 °C aralığında ise gözlenen ikinci bozunma basamağı, gliserolün bozunması ve gliserol ile hidrojen bağı etkileşimleri yoluyla film matrisi ve gliserol içinde tutulan bağlı suyun uzaklaşması ile ilişkilidir (Wang vd., 2024).

200 °C – 400 °C aralığında ise hidrojel yapısındaki alijnat ve jelatin polimer zincirlerinin parçalanmasından dolayı kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojellerde yaklaşık olarak sırasıyla %40, %30 ve %25’lik bir kütle kaybı söz konusudur. Xiao

vd. (2001) saf aljinatın ve jelatinin termal bozunma sıcaklıklarının aljinat için 220 °C ve jelatin için ise 296 °C olduğunu rapor etmişlerdir. Buna göre bu bozunma sıcaklığının literatür ile uyumlu olduğu açıklanabilir. 430 °C-800 °C aralığında karbonizasyon meydana geldiği için kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojellerinden kalan kül miktarı sırasıyla %20, %30 ve %35 civarındadır.

Sonuç olarak LJNP'nin, kontrol ve JNP hidrojellere göre termal kararlılığın daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum XRD analizi sonucu ile uyumludur. Kurutma teknikleri açısından bakıldığında JNP filmi oda sıcaklığında (25 °C) kurutulurken, LJNP hidrojel -60 °C altında liyofilizasyon işlemi gerçekleştirilerek kurutulmuştur. Oda sıcaklığında kurutulan JNP film nem içeriğini koruduğundan LJNP' ye göre termal kararlılığının daha düşük olduğu bulunmuştur. JNP ve LJNP kompozit hidrojellerinde bulunan jelatin nanopartiküllerin polimer bir matris üzerinde oluşturduğu stabilizasyon sayesinde, bozunmayı geciktirici bir rol oynayarak kontrol filme göre termal kararlılığı yüksek olduğu söylenebilir.



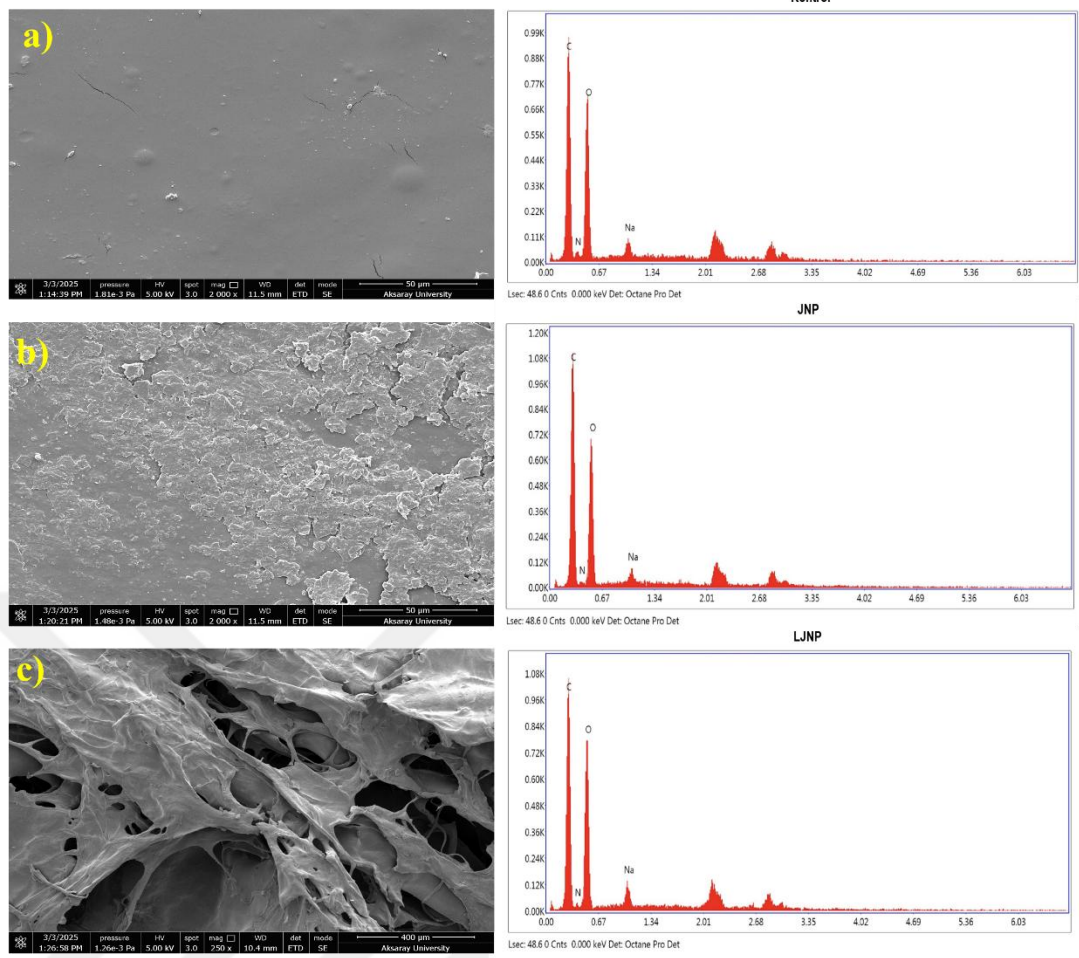
Şekil 4.20. Kompozit hidrojellerin TGA eğrisi.

4.6.4 Kompozit hidrojel filmlerin SEM analizi sonuçları

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile kullanılan enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDS), numunenin yüzey morfolojisinin yanı sıra kimyasal bileşim analizini de mümkün kılarak hem yapısal hem de elementel karakterizasyon sağlamaktadır. (Goldstein vd., 2018). Bir yara örtüsünün eksüda absorpsiyon kapasitesi, yara örtüsünün yüzey morfolojisi ve gözenekliliğinden doğrudan etkilenmektedir. Bu nedenle kompozit hidrojellerin yüzey morfolojisi ve elementel dağılımını açıklamak için SEM ve EDS analizi yapılmıştır. Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojellerin SEM ve EDS grafikleri Şekil 4.21’de verilmiştir.

Kontrol hidrojel film için yüzey morfolojisinin porlar veya kabarcık yapılar olmaksızın düz ve sürekli bir yapıda olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.21a). Benzer bir morfoloji Dou vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada da gözlenmiştir. Şekil 4.21b’de mikrografi görülen JNP filmde ise jelatin nanopartiküllerin filmin yüzey morfolojisini değiştirdiği, pürüzlü bir yapı meydana getirdiği ve nanopartiküllerin yüzeyde topaklandığı gözlenmiştir. Bu tür nanokompozit filmlerin mekanik dayanıklılığının sınırlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Benzer bir gözlem Hosseini vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada jelatin ve kitosan nanopartiküller arasında da rapor edilmiştir. Şekil 4.21c’de LJNP köpüğün, birbirine bağlı gözeneklere sahip olduğu ve bu gözeneklerin üç boyutlu bir ağ yapısı ile oluştuğu elde edilen materyallerde porlu yapı oluşmaktadır. Bu durum özellikle absorpsiyon kapasitesini artırmaktadır. LJNP gibi köpük formundaki yara örtüleri uygulama sırasında hücre infiltrasyonu, gaz alışverişi ve sıvıyı absorplaması açısından avantaj sağlamaktadır (Boateng vd., 2008; Sood vd., 2014).

EDS sonuçları dikkate alındığında kompozit hidrojellerin çoğunlukla C ve O atomları içerdiği, sodyum aljinat kaynaklı Na atomu bulunduğu ve jelatin kaynaklı olarak N atomunun yer aldığı görülmektedir. Verim hesabı yapılarak eklenen jelatin miktarları dikkate alındığında N atomu yüzdesinin tüm örneklerde yaklaşık olarak eşit olduğu anlaşılmaktadır. Buna göre tez kapsamında hem boyut ve hem de kurutma tekniğinin karşılaştırmasının başarılı bir şekilde yapıldığı söylenebilir.



Şekil 4.21. Kompozit hidrojellerin SEM mikroagrafları ve EDS grafikleri, a) Kontrol film, b) JNP film, c) LJNP köpük.

4.7 Kompozit Hidrojellerin Mekanik Analizi Sonuçları

Kompozit hidrojel filmlerin fizikokimyasal özellikleri kalınlığı ve mekanik özelliklerinden etkilenmektedir. Kompozit hale getirilen malzemelerin türü, film bileşenlerinin özellikleri, kurutma şartları ve hazırlama prosedürleri gibi çeşitli faktörler, filmin gerilme mukavemeti (TS) ve kopma uzaması (EB) gibi mekanik özelliklerini etkilemektedir (Gao vd., 2021). Bu özellikler ise kompozit filmlerin kimyasal yapısına yakından bağlıdır ve içerilen katkı maddelerinin türü ve miktarının yanı sıra bu katkı maddeleri ile polimer zincirleri arasındaki etkileşimlerden de etkilenmektedir (Liu vd., 2017). Kontrol ve JNP hidrojel filmler için mekanik analiz sonuçları Çizelge 4.7’ de verilmiştir. Çizelgeden görüldüğü gibi kontrol filmin gerilme mukavemeti ve kopma uzaması JNP filme göre yüksektir. Bu durum kontrol filmin SEM mikroagraflarında görülen düzenli ve sürekli morfolojisini doğrulamaktadır.

Jelatin nanopartiküllerin ise yüzeyde agregasyonu ile yapısal bütünlüğün bozulması mekanik özelliğin zayıflamasına yol açmıştır. Bu eğilim jelatin nanopartiküllerin aljinatın polimer zincirleri arasına girmesi ile açıklanabilir.

Çizelge 4.7. Kompozit hidrojel filmlerin mekanik analizleri.

Kompozit Hidrojel	Thickness (mm)	TS(MPa) N/mm ²	Strenght (N)	%EB	Max Elongation (mm)	Max Transformation (mm)
Kontrol	0.279 ± 0.01	3.57	7.76	107.73	32.32	107.73
JNP	0.238 ± 0.02	0.63	1.32	5.14	1.08	1.08

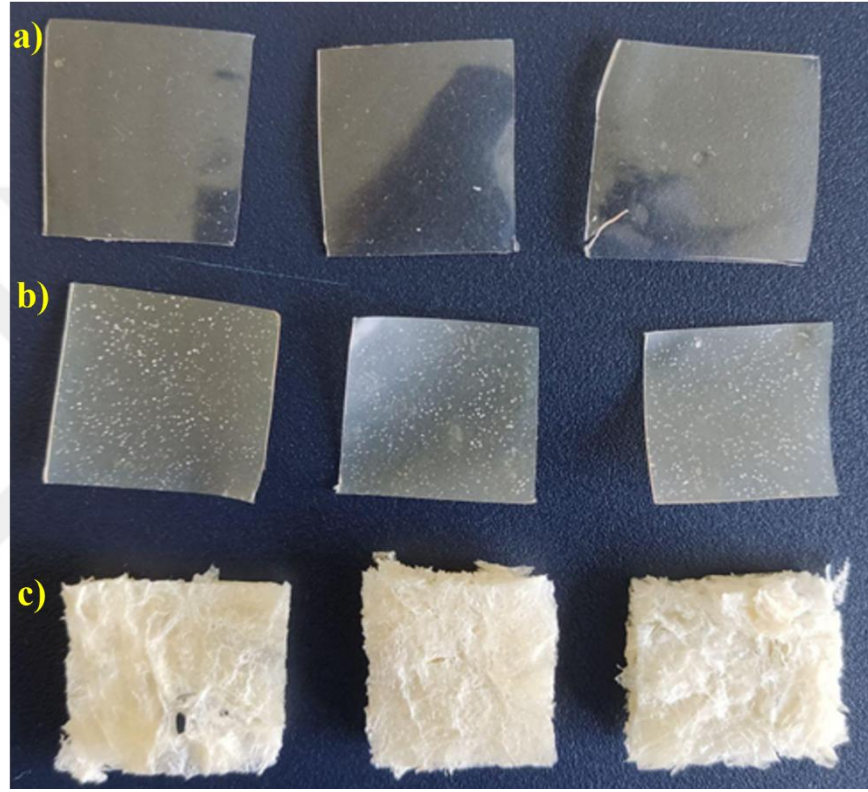
4.8 Kompozit Hidrojellerin Suda Çözünme Analizi Sonuçları

Kompozit hidrojellerin suya karşı gösterdiği direnci ve biyolojik olarak parçalanabilirliği hakkında bilgi veren testlerdir (Jafari vd., 2022). Kompozit hidrojellerin suda çözünme kapasitesi farklı sürelerde (45, 90, 135, 180, 225, 270, 315 ve 360 dk) ölçülmüştür. Elde edilen veriler Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojellerinin suda çözünme kapasitesi sırasıyla %53.94 ± 15.62, %44.94 ± 19.45, %60.77 ± 10.84 olarak bulunmuştur. Kompozit film üretiminde kullanılan jelatin ve aljinat hidrofilik gruplar içeren biyopolimerlerdir (Xiao vd., 2001). LJNP kompozit hidrojel filmin yapısı köpük formunda olduğundan dolayı kontrol ve JNP filmlerine göre kıyasla suda çözünürlüğü yüksektir. LJNP'nin yüksek suda çözünürlüğü diğer filmlerin kurutma tekniklerinden farklı olarak liyofilizasyon yöntemi ile kurutulmasından kaynaklanmaktadır. JNP'nin diğer filmlere göre suda çözünme kapasitesi en düşük bulunmuştur. JNP filminin kurutma tekniğinin LJNP'den farklı olmasının yanı sıra kontrol grubuna göre içeriğinde bulunan jelatin nanopartikül yapıyı daha kararlı kılmıştır. Kontrol filminde saf jelatin içeriğinden dolayı suda çözünme kapasitesi artırmıştır. Kompozit hidrojellerin suda çözünme kapasitesini LJNP > Kontrol > JNP olarak ifade edebiliriz.

4.9 Kompozit Hidrojellerin Şişme Kapasitesi Analizi Sonuçları

İdeal bir yara örtüsünün özelliklerinden biri yara bölgesindeki fazla eksüdayı ortadan kaldırmasıdır (Ghomi vd., 2019). Kompozit filmlerin şişme kapasitesi üretilen filmlerin yara sıvısını ve eksüdayı emebilmesi hakkında bilgi vermektedir (Saarai vd., 2013). Kompozit hidrojellerin şişme kapasitesi Bölüm 3.9.7'de verilen yönteme göre

belirlenmiştir. İlk önce Kontrol, JNP ve LJNP filmlerinden 2x2 cm²'lik numuneler kesilmiştir. Hidrojellerin kuru ağırlığı tartıldıktan sonra farklı sürelerde (15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120 dakika) PBS (pH 7,4)'de 37°C'de inkübe edilmiştir. Şişen hidrojellerin yüzeyindeki su silindikten sonra belirlenen süre sonundaki şişmiş ağırlık kullanılarak şişme kapasiteleri belirlenmiştir. Filmlerin ilk kuru görselleri Şekil 4.22 ve şişmiş halleri Şekil 4.23'te gösterilmiştir. Elde edilen veriler Şekil 4.24'te gösterilmiştir.



Şekil 4.22. Kompozit hidrojellerin şişme kapasitesi belirlenmeden önceki görüntüleri, a) Kontrol film, b) JNP film, C) LJNP köpük.



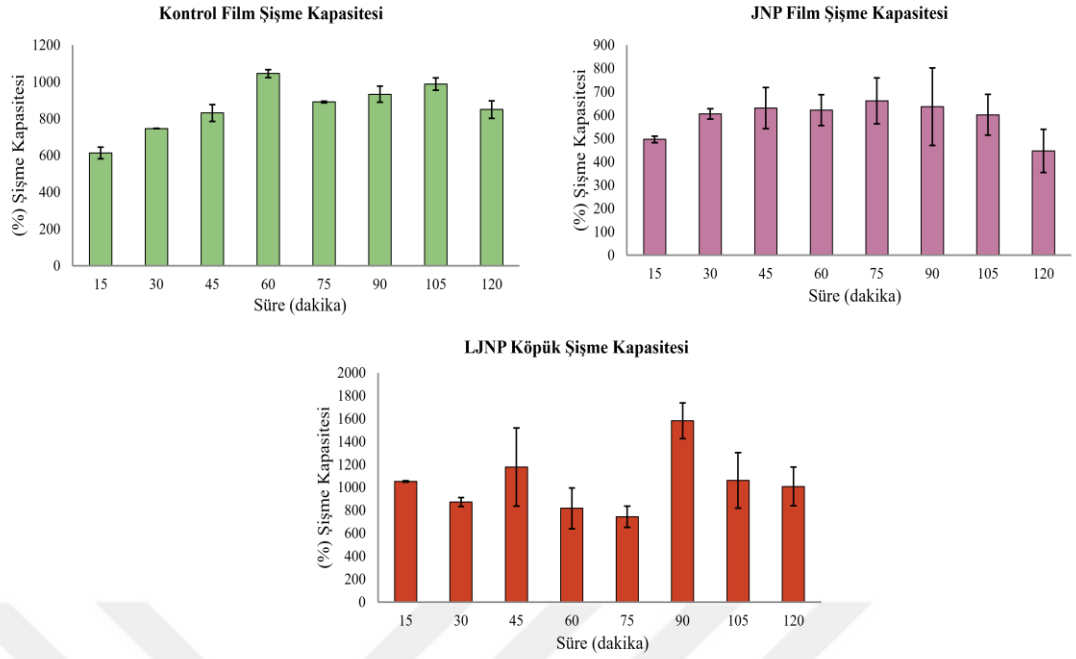
Şekil 4.23. Kompozit hidrojellerin şişmiş ve kuru halleri, a) Kontrol film, b) JNP film, c) LJNP köpük.

Kontrol film maksimum şişme kapasitesine ilk 60 dakika içerisinde 1045.14 ± 136.96 ulaşırken JNP film ilk 75 dakikada 661.04 ± 75.07 ve LJNP köpük ise ilk 90 dakikada 1581.07 ± 261.54 ulaşmıştır. Kontrol film JNP ve LJNP filmlere göre doygunluk seviyesine kısa süre içerisinde ulaşmıştır. JNP filmin yapısındaki jelatin nanopartikülün etkisi ile film matriksini daha yoğun bir yapıya dönüştürmesi sonucunda şişme kapasitesi azalmış olabilir. LJNP ise liyofilizasyon ile kurutulmasından dolayı ve yapının köpük formunda olup diğer filmlere göre yüksek gözenekliliğinden dolayı yüksek şişme kapasitesi sergilemiştir. Bu özellikleri sayesinde LJNP, yoğun eksüdalı yaralarda etkin bir nem yönetimi sağlayabileceği öngörülmektedir.

Saraai vd. (2012), farklı oranlarda sodyum aljinat, jelatin ve polietilen glikol içerikli yara örtüsü geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri yara örtülerinin şişme davranışlarında tüm örneklerde ilk dört saat içerisinde maksimum şişme kapasitesini gözlemlerken, sodyum aljinat içeriğinin artması ile şişme derecesinin azaldığını rapor etmişlerdir. Cao vd. (2023), diyabetik yara iyileşmesi foto-kimyasal çapraz bağlama yöntemi ile modifiye jelatin ve oksitlenmiş sodyum aljinat kullanarak hidrojeller geliştirmişlerdir. Çift ağ yapısına sahip hidrojel filmlerin şişme kapasiteleri %450–%700 aralığında ölçülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise elde edilen kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojellerin ve köpük formülasyonlarının literatür ile kıyaslandığında 60-90 dakikalık süre içerisinde maksimum şişme kapasitesine ulaştığı ve şişme oranları %600–%1600 arasında değiştiği belirlenmiştir. Geliştirilen yara örtülerinin sıvı absorpsiyon hızlarının kontrollü bir şekilde ilerlediği görülmüştür.

Kontrollü şişme davranışı özelliği ile DFU gibi eksüdalı yaralarda nemli yara ortamı sağlayarak uzun süreli etkiye sahip olabileceğini ve aşırı sıvı kaybının önlenmesi açısından avantaj sağlayacağı öngörülmektedir.



Şekil 4.24. Kompozit hidrojellerin şişme kapasitesi.

4.10 Kompozit Hidrojellerin Antibakteriyel Aktivite Analizi Sonuçları

Kompozit hidrojellerin antibakteriyel aktivitesi, Güneş ve Zıylan Albayrak (2021) tarafından da önerildiği gibi, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 ve *Escherichia coli* ATCC 25922'ye karşı küçük değişikliklerle izlenerek değerlendirilmiştir. Çizelge 4.8 test edilen numunelerdeki bakteri kolonilerinin sayısını göstermektedir. Sonuçlar, kontrol hidrojel filmin *S. aureus*'a karşı % 5.01 ± 0.34 değerinde bir inhibisyon yüzdesine sahip iken *E. Coli*'ye karşı % 4.62 ± 0.25 'lik bir inhibisyon yüzdesine sahip olduğunu göstermiştir. Hem JNP hem de LJNP örnekleri için %100 inhibisyon gözlenmiştir ve antibakteriyel etkinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürde sodyum aljinatın hem gram-pozitif hem de negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesi olmadığı belirtilmiştir (Alboofetileh vd., 2014). Buna göre bu durum jelatin nanopartikülün antibakteriyel etkisi ile açıklanabilir.

Çizelge 4.8. Kompozit hidrojellerdeki bakteri kolonilerinin sayısı.

Örnek	<i>S. aureus</i> ATCC 43300		İnhibisyon (%)
	Başlangıç inokulum	Son sayım	
Kontrol	5.99 ± 0.01	5.69 ± 0.03	5.01 ± 0.34
JNP		<1	100.00 ± 0.00
LJNP		<1	100.00 ± 0.00
Örnek	<i>E. coli</i> ATCC 25922		İnhibisyon (%)
	Başlangıç inokulum	Son sayım	
Kontrol	6.17 ± 0.01	5.88 ± 0.02	4.62 ± 0.25
JNP		<1	100.00 ± 0.00
LJNP		<1	100.00 ± 0.00

Meşe palamudu türü olan *Q. robur* L.'nin etanolik ekstresi, yüksek oranda fenolik bileşik içerdiği Çizelge 4.1'de verilmiştir. Meşe ekstraktında tespit edilen fenolik bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri rapor edilmiştir. Skule vd. (2022), yapmış oldukları bir çalışmada *Q. robur* kabuğunun ekstraktının antimikrobiyal aktivitesini incelemişler ve Gram-pozitif bakterilere (*S. aureus*) karşı güçlü bir inhibitör etki sergilediğini vurgulamışlardır. Ayrıca Gram- negatif bakteriler (*E.coli*) üzerinde de etkili olduğunu ancak bakterilerin hücre duvarı yapısından dolayı daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Literatürde liyofilizasyon işleminin fenolik bileşiklerin içeriğini korumada etkili olduğu ve düşük vakum altında bu bileşenlerin oksidasyonunun engellendiği bildirilmektedir. Vargas-Madriz vd. (2023), *Chenopodium berlandieri* ssp.'nin çiğ ve haşlanmış yaprak-çiçek salkımlarının kurutma işlemi ile fenolik ve antioksidan kapasitesi üzerine çalışmışlardır. Liyofilize edilen bitki örneklerinin toplam fenolik içeriği ve antioksidan kapasitesinin sıcak hava ile kurutulan örneklerle göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Meşe palamudunun ekstrakte edilmesinde kullanılan etanol çözeltisi fenolik bileşikleri etkin kılarsa da kontrol film % 5.01 ± 0.34 ve % 4.62 ± 0.25 oranında düşük bir inhibisyon göstermiştir. Kontrol grubunda kullanılan sodyum aljinatın literatürde hem

gram-pozitif hem de negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesi olmadığı belirtilmiştir (Alboofetileh vd., 2014). Aljinatın yara örtülerindeki temel işlevi yara bölgesinde nemli bir ortam sağlamak ve aktif bileşenleri taşımaktır (Srichaiyapol vd., 2022). Buna karşılık fenolik içeriğin bir kısmı matriks içerisinde sıkı tutunmuş ve bu yüzden fenoliklerin sınırlı salımı ile küçük bir kısmı difüze olarak bakterilere ulaşmış olabilir. Aljinat taşıyıcı bir rol oynarken yara üzerinde bakterisidal olarak katkı sağlamayacaktır. Sadece yara bölgesinde fiziksel bir bariyer oluşturarak mikroorganizmaların girişini zorlaştırabilir (Srichaiyapol vd., 2022).

JNP ve LJNP kompozit hidrojellerde ise jelatin nanopartikülün kullanılması yapıda bulunan meşe ekstraktının kontrollü salımına imkân tanımaktadır. Taşıdıkları molekülleri veya aktif bileşenleri yavaşça ve kontrollü bir şekilde serbest bırakabilmesi jelatin nanopartiküllerin avantajlarından biridir. Ayrıca jelatin nanopartiküllere yüklenen antimikrobiyal ajanların stabilitesi artarak hedef ortamda etkin bir şekilde salım gerçekleşmektedir (Madkhali, 2023). Jelatin nanopartikül ile geliştirilen JNP ve LJNP kompozit hidrojellerin formülasyonunda bulunan meşe ekstraktındaki antimikrobiyal bileşiklerin daha etkili ve tam salımı gerçekleşmiş, sonuç olarak da hem *S. aureus* hem *E. coli* üzerinde %100 inhibisyon sağlanmıştır. Kontrol grubunda aynı miktarda fenolik olmasına karşın etkinin düşük kalması, nanopartikül bulunmamasından dolayı fenoliklerin hızlı ve tam yayılım gösterememesine bağlanabilir. Liyofilize ile elde edilen formlar hızlı bir şekilde sıvıyı absorplayarak şişer ve içerisinde bulunan aktif bileşiklerin hızlı ve yüksek miktarda salımlarına imkân tanımaktadır (Martinovic vd., 2023). Köpük formundaki LJNP, gözenekli yapısı ile bakterilerin bulunduğu ortama konulduğunda hızla sıvıyı absorplayıp şişerek meşe ekstraktının fenoliklerini anında salabilir. Aynı zamanda fenolik bileşiklerin köpük matriksinden difüze olacağı mesafe azaldığından dolayı aktif maddelerin ortama geçişi daha kolaydır. LJNP köpük formunun *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı %100 inhibisyon göstermesinin kurutma tekniğinden ve içerisinde bulunan jelatin nanopartikülden kaynaklandığı düşünülmektedir.

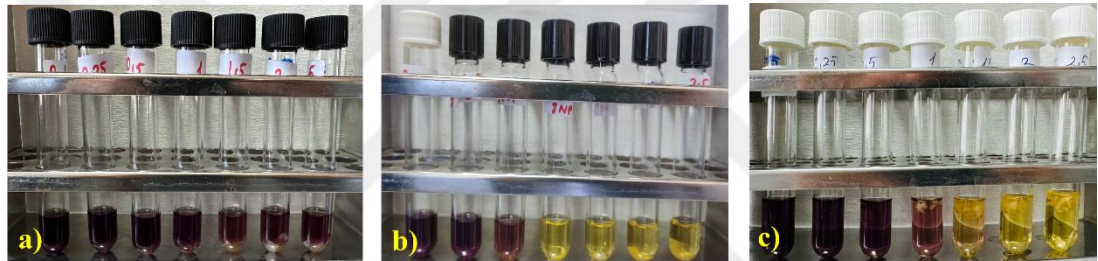
Sonuç olarak kontrol filmin düşük antimikrobiyal inhibisyonu, fenolik bileşiklerin film matriksinde sınırlı biyoyararlanımına bağlanırken; JNP ve LJNP'nin tam inhibisyon sağlaması, yapıda nanopartikülün olması ve liyofilize gözenekli yapı sayesinde fenolik bileşiklerin hedef bakterilere tam etkinlikle ulaşabilmesiyle

açıklanabilir. Bu bulgular, ile yüksek fenolik içerikli bitki ekstraktlarının hidrojel sistemlerinde etkin kullanılabilmesi için taşıyıcı olarak nano formülasyonlarının bulunması ve uygun kurutma tekniklerinin kritik önem taşıdığını göstermektedir.

4.11 Kompozit Hidrojellerin Antioksidan Aktivite Sonuçları

4.11.1 Kompozit hidrojellerin DPPH radikal süpürme aktivite sonuçları

Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojeller farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) *Q. robur* L. ekstraktı içerecek şekilde küçük parçalar halinde kesilmiştir. Kompozit hidrojellerin şişme kapasitesi yüksek olduğundan DPPH çözeltisinden 2 mL alınarak filmlerin üzerine ilave edilmiştir. Deneye ait görsel Şekil 4.25'te verilmiştir.



Şekil 4.25. Kompozit hidrojel filmlerin DPPH radikal süpürme aktivitesi deneyine ait görsel: a) Kontrol film, b) JNP film, c) LJNP köpük.

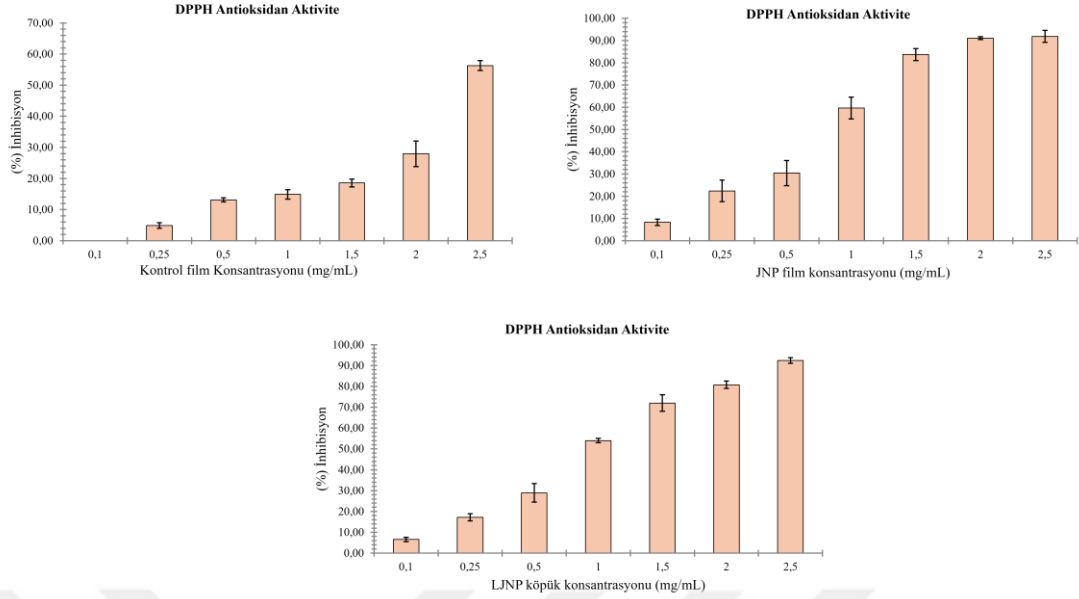
Kompozit hidrojellerin DPPH radikal süpürme aktiviteleri Çizelge 4.9 ve Şekil 4.26'da verilmiştir. Kontrol filmin DPPH radikal süpürücü aktivitesi dikkate alındığında 0.1 mg/mL'de antioksidan aktivite göstermemiştir. 0.25 mg/mL'de 4.86 ± 0.91 inhibisyon gözlenirken 2.5 mg/mL konsantrasyonda 56.31 ± 1.62 inhibisyon gözlenmiştir. Buna göre kontrol filmin bir dereceye kadar antioksidan aktivite gösterdiği söylenebilir. Bu durum jelatinin glisin ve pirolin gibi belirli amino asitleri içeren peptit fraksiyonuna, aljinat ve PEG' deki OH gruplarına ve filminden salınan ekstraktın fenolik bileşenlerine atfedilebilir. JNP ve LJNP numunelerinin DPPH radikal süpürücü aktiviteleri 0.1 mg/mL konsantrasyonda sırasıyla 8.27 ± 1.45 ve 6.56 ± 1.04 iken 2.5 mg/mL konsantrasyonunda sırasıyla 91.87 ± 2.69 ve 92.41 ± 1.32 olarak belirlenmiştir. Kontrole göre oldukça yüksek olan bu sonuç, jelatin nanopartiküllerinin küçük boyutları sayesinde, büyük polimerlerin uzun zincir yapılarında oluşan sterik engelin azalması ve jelatinin fonksiyonel grupları ile DPPH radikalleri arasında daha güçlü etkileşimlerin gerçekleşmesiyle açıklanabilir. Kontrol

film, JNP ve LJNP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.0001$). Bu farklılığın hangi iki grup arasından kaynaklandığını tespit etmek için ikili kıyaslamaya geçildiğinde; Kontrol (18.608 ± 18.765) JNP' ye (55.330 ± 33.366) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p < 0.0001$), Kontrol (18.608 ± 18.765) LJNP'ye (50.270 ± 31.680) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken ($p = 0.002$), JNP (55.330 ± 33.366) ve LJNP (50.270 ± 31.680) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0.836$).

Kontrol filmin IC_{50} değeri 45.35 mg/mL iken JNP ve LJNP'nin IC_{50} değerleri sırasıyla 0.91 ve 1.54 mg/mL olarak bulunmuştur. Her üç örnek karşılaştırıldığında kontrol filmin JNP ve LJNP' ye göre daha yüksek IC_{50} değerine sahip olduğu görülmüştür. Bu durumun kontrol filmde jelatin nanopartikül olmamasından kaynaklandığı söylenebilir. Jelatin nanopartiküllerin küçük boyutları sayesinde DPPH radikali ile etkileşiminin artması ve ekstraktı daha kolay serbest bırakmasının antioksidan aktivite üzerinde etkisinin olduğu öngörülmektedir. LJNP köpüğün ise porozitesi ve üç boyutlu ağ yapısından dolayı ekstraktın, dolayısıyla antioksidan maddelerin daha hızlı serbest kalmasını sağladığı düşünülmektedir.

Çizelge 4.9. Kompozit hidrojellerin DPPH radikal süpürme aktivitesi.

Konsantrasyon (mg/mL)	0.1	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
Kontrol film	0	4.86 ± 0.91	13.13 ± 0.64	14.90 ± 1.50	18.57 ± 1.27	27.93 ± 4.11	56.31 ± 1.62
JNP film	8.27 ± 1.45	22.39 ± 4.86	30.40 ± 5.63	59.61 ± 4.90	83.70 ± 2.70	91.09 ± 0.61	91.87 ± 2.69
LJNP köpük	6.56 ± 1.04	17.20 ± 1.73	28.93 ± 4.47	54.00 ± 1.00	72.03 ± 3.99	86.76 ± 1.75	92.41 ± 1.32



Şekil 4.26. Kompozit hidrojellerin DPPH radikal süpürme aktiviteleri.

Kashi vd. (2024), aljinat ve jelatin içerikli hidrojellerin içerisine çapraz bağlayıcı olarak polidopamin (PA) ekleyerek çift ağ yapılı dört farklı formülasyonda hidrojel geliştirmişlerdir. 0.5 mg/mL (OAL-GEL3) dopamin içeren hidrojel ile 1 mg/mL dopamin içeren hidrojel (OAL-GEL4) arasında gerçekleştirilen DPPH radikal süpürme aktivitesinde en yüksek aktiviteyi 0.05 mg/mL dopamin içeren hidrojel için 80 ± 0.1 olarak bulduklarını rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile literatür çalışmalarındaki verilerin uyumlu olduğu görülmektedir. Meşe ekstraktının içeriğindeki fenolik ve flavonoid bileşenler, kurutma tekniği ve jelatin nanopartiküllerin DPPH ile etkileşimi sonucunda JNP filminin LJNP ve kontrole göre daha yüksek IC_{50} değerine sahip olduğu bulunmuştur.

4.11.2 Kompozit hidrojellerin süperoksidan radikal süpürme aktivite sonuçları

Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojeller farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) *Q. robur* L. etanolik ekstraktı içerecek şekilde küçük parçalar halinde kesilerek hazırlanmıştır. Bölüm 3.11.2’de açıklanan yöntemle göre çalışılmıştır. Ancak kompozit hidrojellerin süperoksidan radikal süpürme aktivitesi gerçekleştirilememiştir. Deney sırasında pirogallolün oto oksidasyonunun

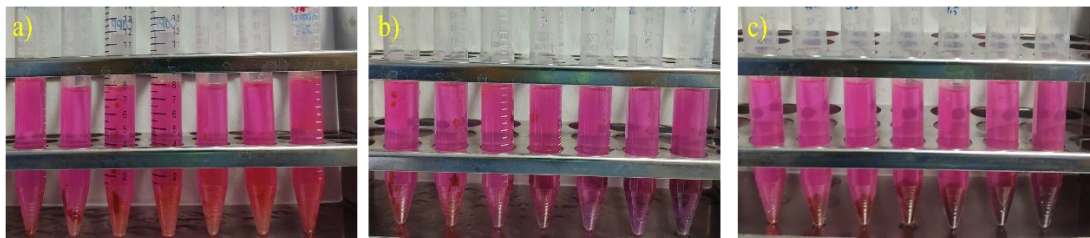
durdurulması için reaksiyon ortamına 8 M HCl çözeltisi eklenmiştir. Yüksek konsantrasyonlu asidik ortam filmler üzerinde parçalanmalar meydana getirerek kimyasal yapılarının bozulmasına yol açmıştır. Deney bu yüzden gerçekleştirilememiştir. Deneye ait görsel Şekil 4.27’de verilmiştir. Görselde numunenin parçalandığı açık bir şekilde görülmektedir.



Şekil 4.27. Kompozit hidrojellerin süperoksidan radikal süpürme aktivite deneyine ait görsel.

4.11.3 Kompozit hidrojellerin hidroksil radikal süpürme aktivite sonuçları

Kompozit hidrojellerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi Fenton tipi reaksiyon gerçekleştirilerek değerlendirilmiştir. Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojeller farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) *Q. robur* L. ekstraktı içerecek şekilde küçük parçalar halinde kesilmiştir. Deneye ait görsel Şekil 4.28’de verilmiştir.



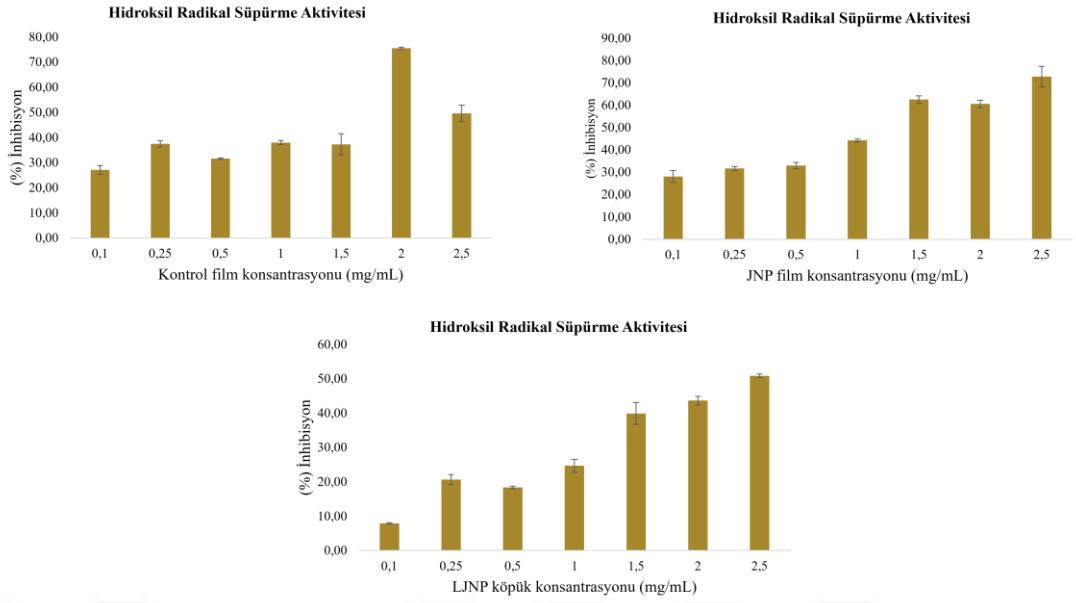
Şekil 4.28. Kompozit hidrojellerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi deneyine ait görsel: a) Kontrol film, b) JNP film, c) LJNP köpük.

Kompozit hidrojel­lerin hidroksil radikal süpürme aktiviteleri Çizelge 4.10 ve Şekil 4.29’da verilmiştir. Kontrol filmin hidroksil radikal süpürme aktivitesine bakıldığında 0.1 mg/mL’de antioksidan 27.05 ± 1.78 inhibisyon gözlenirken 2.5 mg/mL konsantrasyonda 49.57 ± 3.32 inhibisyon gözlenmiştir. JNP ve LJNP numunelerinin hidroksil radikal süpürme aktiviteleri 0.1 mg/mL konsantrasyonda sırasıyla 28.07 ± 2.66 ve 7.92 ± 0.22 iken 2.5 mg/mL konsantrasyonunda sırasıyla 72.76 ± 4.64 ve 50.85 ± 0.49 olarak belirlenmiştir. Kontrol ve LJNP’ nin hidroksil radikali süpürme aktiviteleri birbirine yakın değerde çıkarken JNP’nin yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol, JNP ve LJNP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p= 0.001$). Bu farklılığın hangi iki grup arasından kaynaklandığını tespit etmek için ikili kıyaslamaya geçildiğinde; kontrol (42.359 ± 15.468), LJNP’ ye (29.422 ± 14.333) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p= 0.027$), JNP (47.531 ± 16.921) , LJNP’ ye (29.422 ± 14.333) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken ($p= 0.001$), kontrol (42.359 ± 15.468) ve JNP (47.531 ± 16.921) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p= 0.541$).

Kontrol filmin IC_{50} değeri 15.11 mg/mL iken JNP ve LJNP’nin IC_{50} değerleri sırasıyla 9.28 ve 9.84 mg/mL olarak bulunmuştur. Her üç örnek karşılaştırıldığında kontrolün IC_{50} değerinin en yüksek olduğu, JNP ve LJNP’nin IC_{50} değerlerinin birbirine yakın olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.10. Kompozit hidrojel­lerin hidroksil radikal süpürme aktivitesi.

Konsantrasyonu (mg/mL)	0.1	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
Kontrol film	27.05 ± 1.78	37.47 ± 1.27	31.59 ± 0.32	37.99 ± 0.80	37.30 ± 4.17	75.55 ± 0.39	49.57 ± 3.32
JNP film	28.07 ± 2.66	31.63 ± 0.96	33.00 ± 1.39	44.21 ± 0.68	62.49 ± 1.69	60.56 ± 1.65	72.76 ± 4.64
LJNP köpük	7.92 ± 0.22	20.66 ± 1.44	18.36 ± 0.37	24.64 ± 1.86	39.89 ± 3.22	43.63 ± 1.28	50.85 ± 0.49



Şekil 4.29. Kompozit hidrojellerin hidroksil radikali süpürme aktiviteleri.

Thi vd. (2020), gallik asit-konjuge jelatin (GGA), saf jelatin-hidroksifenil propiyonik (GH) hidrojellerine karşı geliştirilmiş enjekte edilebilir ve serbest radikal temizleme özelliklerine sahip hidrojel oluşturabilmek için GH hidrojellerine GGA ekleyerek GH/GGA hidrojelleri oluturmulardır. Bu hidrojellerin fenton reaksiyonu ile hidroksil radikal temizleme aktivitesini incelediklerinde GGA/GGA2.5 formülasyonundaki hidrojin hidroksil radikal temizleme aktivitesini %50 olarak bulduklarını rapor etmişlerdir. Hidrojel içeriğindeki GGA oranı artıkça antioksidan aktivite artmıştır. Chen vd. (2024), gallik asit ile sodyum aljinat bazlı enjekte edilebilir (PBSIH) yara örtüsü gelitirmilerdir. Hidrojellerin içerisine farklı oranlarda gallik asit eklenmiştir. Saf sodyum aljinat ile gallik asit miktarı yüksek olan SA-GA hidrojellerinin hidroksil radikal süpürme aktivitesini kıyasladıklarında SA-GA hidrojellerinin saf sodyum aljinata göre %56'lık bir artış olduğunu bildirmişlerdir.

Yapmış olduğumuz çalışmadaki veriler ile literatür verileri karılatırıldıında daha yüksek hidroksil radikal süpürme kapasitesine sahip olduğu grlmtir. Bunun sebebi film formülasyonlarında jelatin nanopartiküllerin bulunması ve meşe ekstraktının içerisindeki sadece gallik asitin değil onun türevleri ve diğer polifenolik bileşenlerin bulunması olabilir. Sonuç olarak elde edilen veriler ile sadece serbest radikalleri süpürmede değil yara iyileşmesine de katkı sağlayacağı dlmektedir.

4.11.4 Kompozit hidrojjelerin H₂O₂ süpürme aktivite sonuçları

Kontrol, JNP ve LJNP kompozit hidrojjeller farklı konsantrasyonlarda (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ve 2.5 mg/mL) *Q. robur* L. ekstraktı içerecek şekilde küçük parçalar halinde kesilmiştir. Deneye ait görsel Şekil 4.30’da verilmiştir.



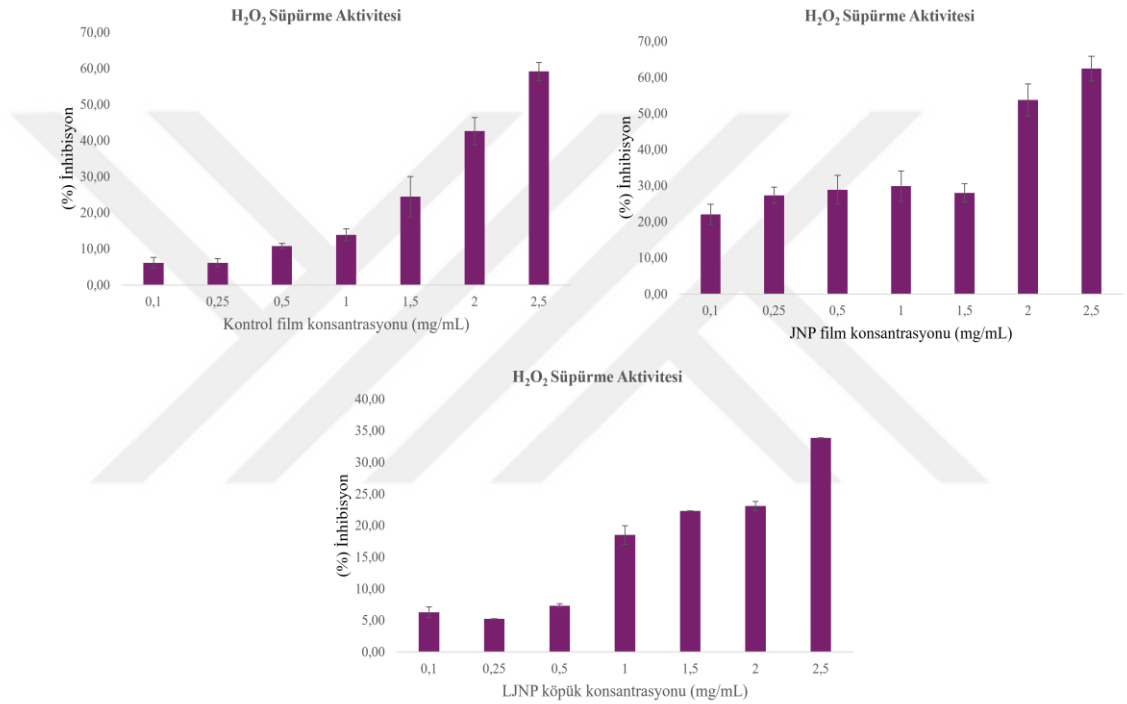
Şekil 4.30. Kompozit hidrojjelerin hidrojen peroksit süpürme aktivite deneyi; a) Kontrol, b) JNP, c) LJNP.

Kompozit hidrojjelerin H₂O₂ süpürme aktiviteleri Çizelge 4.11 ve Şekil 4.31’de verilmiştir. Kontrol filmin H₂O₂ süpürme aktivitesine bakıldığında 0.1 mg/mL’de 6.10 ± 1.50 inhibisyon gözlenirken 2.5 mg/mL konsantrasyonda 59.14 ± 2.46 inhibisyon gözlenmiştir. JNP ve LJNP numunelerinin H₂O₂ süpürme aktiviteleri 0.1 mg/mL konsantrasyonda sırasıyla 22.06 ± 2.81 ve 6.29 ± 0.84 iken 2.5 mg/mL konsantrasyonunda sırasıyla 62.43 ± 3.41 ve 33.84 ± 0.04 inhibisyon aktivitesi gösterdikleri belirlenmiştir. Kontrol, JNP ve LJNP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.001$). Bu farklılığın hangi iki grup arasından kaynaklandığını tespit etmek için ikili kıyaslamaya geçildiğinde; kontrol (23.308 ± 19.490), JNP’ ye (36.04 ± 14.958) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p= 0.025$), JNP (36.04 ± 14.958), LJNP’ ye göre (16.652 ± 10.253) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken ($p< 0.0001$), kontrol (23.308 ± 19.490) ve LJNP (16.652 ± 10.253) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p= 0.346$).

Kontrol filmin IC₅₀ değeri 3.15 mg/mL iken JNP ve LJNP’ nin IC₅₀ değerleri sırasıyla 1.87 ve 5.09 mg/mL olarak bulunmuştur. Her üç örnek karşılaştırıldığında en düşük IC₅₀ değerine sahip örneğin JNP olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.11. Kompozit hidrojenlerin H₂O₂ süpürme aktivitesi.

Konsantrasyon u (mg/mL)	0.1	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
Kontrol film	6.10 ± 1.50	6.16 ± 1.10	10.79 ± 0.70	13.90 ± 1.66	24.45 ± 5.60	42.62 ± 3.77	59.14 ± 2.46
JNP film	22.06 ± 2.81	27.34 ± 2.26	28.82 ± 4.00	29.86 ± 4.20	28.02 ± 2.51	53.73 ± 4.47	62.43 ± 3.41
LJNP köpük	6.29 ± 0.84	5.22 ± 0.03	7.29 ± 0.32	18.50 ± 1.46	22.32 ± 0.02	23.10 ± 0.71	33.84 ± 0.04



Şekil 4.31. Kompozit hidrojenlerin hidrojen peroksit süpürme aktiviteleri.

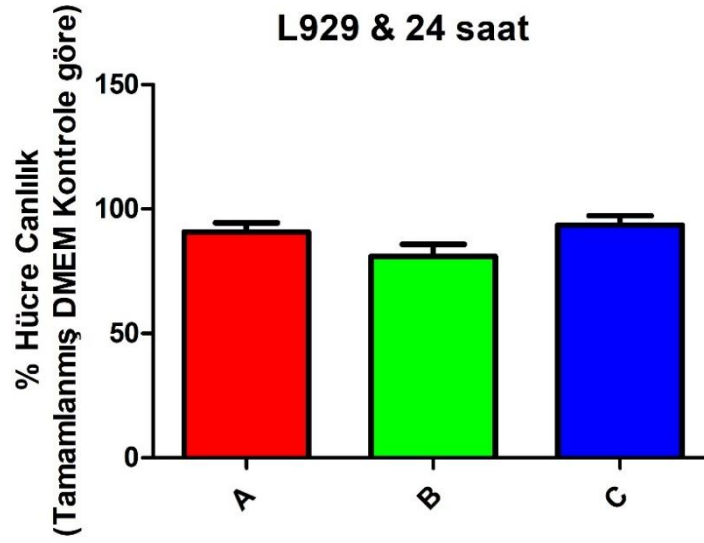
Oh vd. (2021), kitosan oligosakkaritlerine (COS) salisilik asit (SA) bağlayarak COS-SA konjugatları ve ardından da oksitlenmiş aljinat (OA) ile jelatin bazlı hidrojel yara örtüsü tasarlamışlardır. Tasarladıkları yara örtüsünün H₂O₂ radikal süpürme aktivitesini incelediklerinde modifiye edilmemiş COS'ların IC₅₀ değeri > 5mg/mL iken salisilik asit ile modifiye edilen ve oksitlenmiş sodyum aljinat ile jelatin bazlı kompozit hidrojenlerin COS-SA içeriği moleküler ağırlığı 1-3 kDa olan hidrojel COS-SA I, moleküler ağırlığı 3-5 kDa olan COS-SA II ve moleküler ağırlığı 5-10 kDa olan COS-SA III'ün sırasıyla IC₅₀ değerlerini 3.65 ± 0.11, 3.55 ± 0.13 ve 3.83 ± 0.07 mg/mL olarak bulduklarını rapor etmişlerdir.

Bizim geliştirdiğimiz JNP kompozit hidrojel filmin IC_{50} değeri (1.87 mg/mL) ile yapılan literatür çalışmalarındaki benzer yapıdaki hidrojellere göre antioksidan içeriğinin anlamlı derecede daha etkili olduğu belirlenmiştir. Kontrol ve LJNP hidrojellerinin JNP filmine göre düşük oranda antioksidan aktivite göstermesinin nedeni içerik ve yapısal özelliklerinin farklılığından kaynaklanmaktadır.

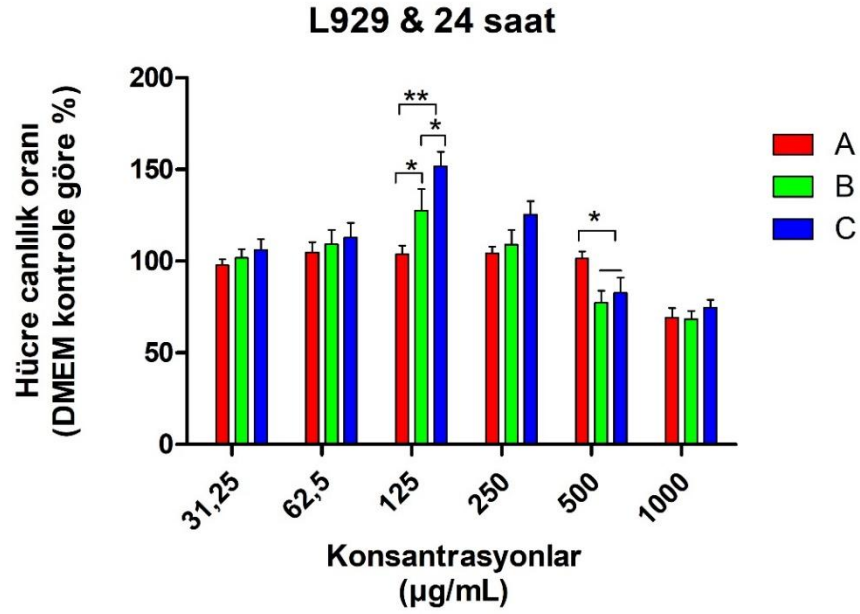
4.12 MTT

MTT analizi, hücrelerin canlılıklarını, mitokondriyal dehidrogenaz enziminin aktivitesi ile orantılı olarak lme temeline dayanmaktadır. Mitokondriyal aktivite hücresel canlılığın bir göstergesidir ve bu hücrelerde formazan kristalleri meydana gelir. Bu formazan kristalleri DMSO gibi çözücülerde çözündüğünde hücre canlılığıyla orantılı yoğunlukta mor renk oluşturur. Çalışmamızda, MTT analizi sonuçları mikropłaka okuyucuda (ChroMate®ELISA) 492 nm’de alınmıştır.

Kompozit hidrojellerin 24 saatlik inkübasyonları sonrasında MTT analizi yapılmıştır. Bu analizde kontrol grubu olarak, hidrojeller için üzerinde yalnızca tamamlanmış DMEM besiyeri bulunan malzeme içermeyen hücreler seçilmiştir. Ekstraktlar için ise ticari DMEM kullanılmıştır. Kompozit hidrojellerin kontrol grubuna oranla yüzde hücre canlılıkları 24 saat için şekil 4.32’de gösterilmiştir. Hücre canlılık sonuçları (MTT sonuçları), $r=1$ mm çapındaki tüm biyomalzemelerin 24. saatte L929 hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olmadığını (Tüm değerler $> \sim\%70$) göstermiştir. Ekstrakt uygulamasının 24. saat hücre canlılık sonuçları ise şekil 4.33’te verilmiştir. Sonuçlara göre ekstraktlar için çalışılan konsantrasyon aralığında sitotoksik aktivite gözlenmemiştir (Tüm değerler $> \sim\%70$). Gruplar arasındaki istatistiki anlamlılık grafikte verilmiştir. Bu sonuçlara göre in vitro çizik testi için 125 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon kullanılmıştır.



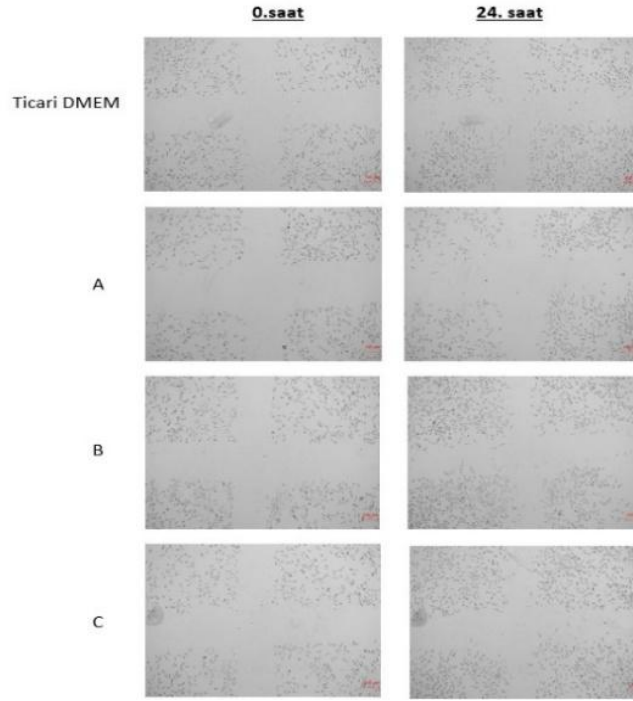
Şekil 4.32. Kontrol (A), JNP (B) ve LJNP (C) hidrojellerinin indirekt toksite değerlendirme sonuçları (% hücre canlılık verileri).



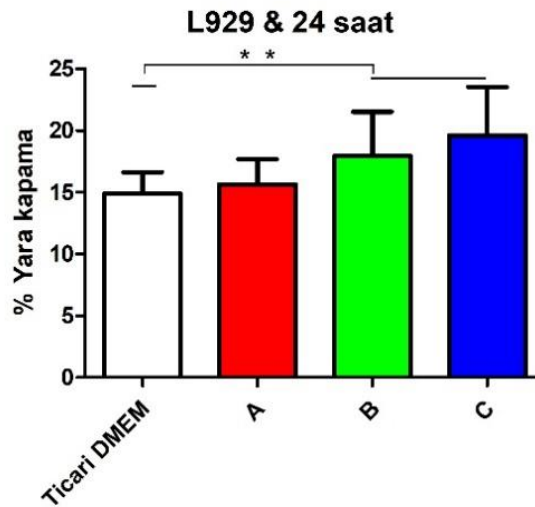
Şekil 4.33. Kontrol (A), JNP (B) ve LJNP (C) hidrojellerinden salım sonrası elde edilen ekstraktların indirekt toksite değerlendirme sonuçları (% hücre canlılık verileri) (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$).

4.13 *In vitro* Hücre Çizik Testi

Biyomateriyallerden salım sonrası elde edilen ekstraktların 125 µg/mL'lik doz uygulaması için *in vitro* hücre çizik testi sonuçları Şekil 4.34'te yara kapama yüzdeleri ise Şekil 4.35'te verilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiki anlamlılık grafikte verilmiştir.



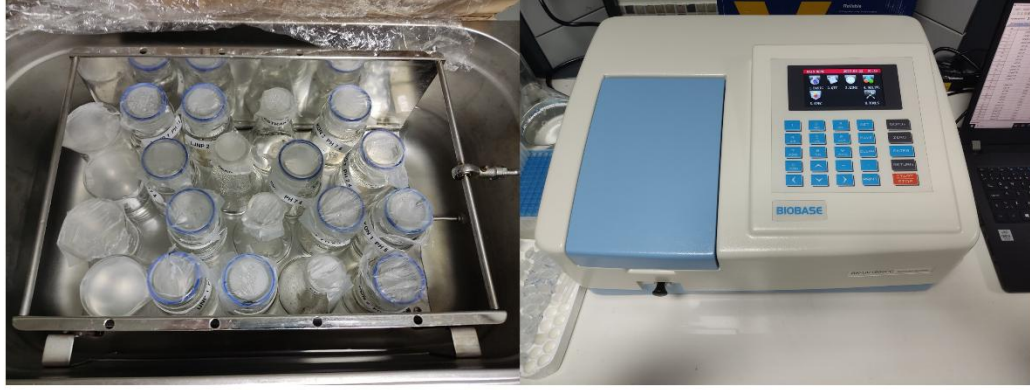
Şekil 4.34. Kontrol (A), JNP (B) ve LJNP (C) hidrojellerden salım sonrası elde edilen ekstraktların *in vitro* çizik testi değerlendirme sonuçları.



Şekil 4.35. Kontrol (A), JNP (B), LJNP (C) hidrojellerinin % yara kapama verileri (**; $p < 0.01$).

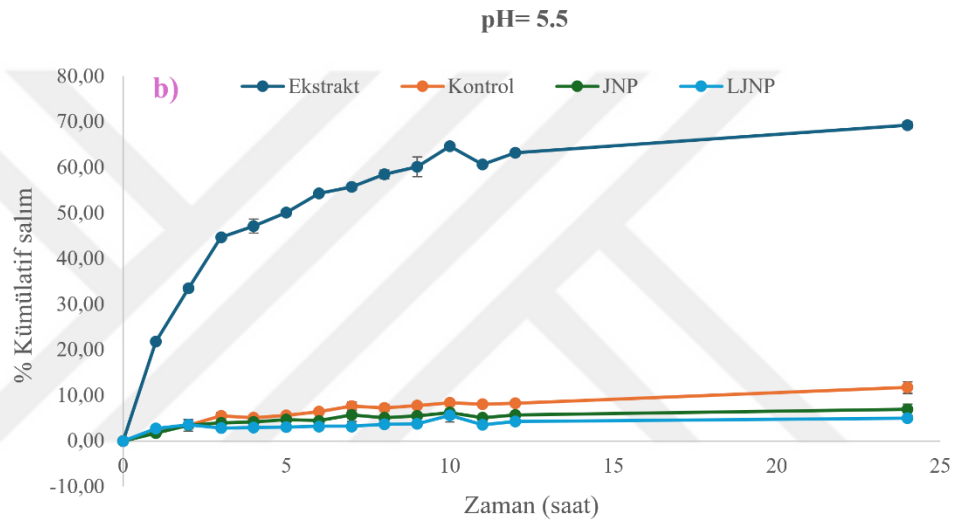
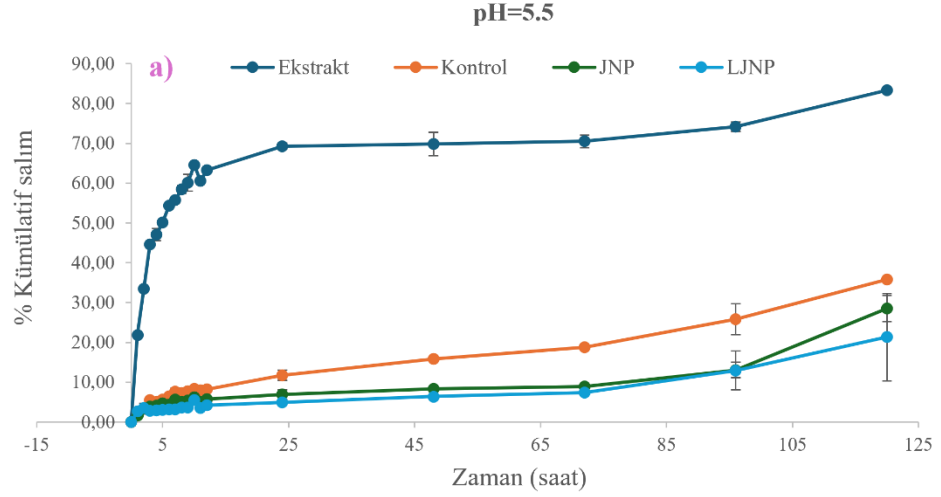
4.14 Kompozit Hidrojellerden *Q. robur* L. Ekstraktının *In vitro* Salımı ve Kinetik Çalışmaları

Yara iyileşmesi ve doku yenilenmesi gibi karmaşık fizyolojik süreçler, çevresel koşullardaki değişimlere duyarlıdır. Tedavi etkinliğini artırmak amacıyla kontrollü ilaç salımını sağlayan ilaç salım özellikli yara örtüleri için, *in vitro* ortamda kümülatif salımın belirlenmesi, formülasyonun salım profili, kinetiği ve terapötik etkinliğinin değerlendirilmesi açısından kritik bir adımdır (Herdiana vd., 2022). Tez kapsamında *Q. robur* L. ekstraktının kompozit hidrojellerden *in vitro* salım özellikleri 120 saat süresince pH=5.5 ve pH=7.4'te belirlenmiştir. Saf ekstrakt, kontrol, JNP ve LJNP karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Deneye ait görsel Şekil 4.36'da verilmiştir. pH= 5.5 için *in vitro* kümülatif salım sonuçları Şekil 4.37'de verilmiştir.



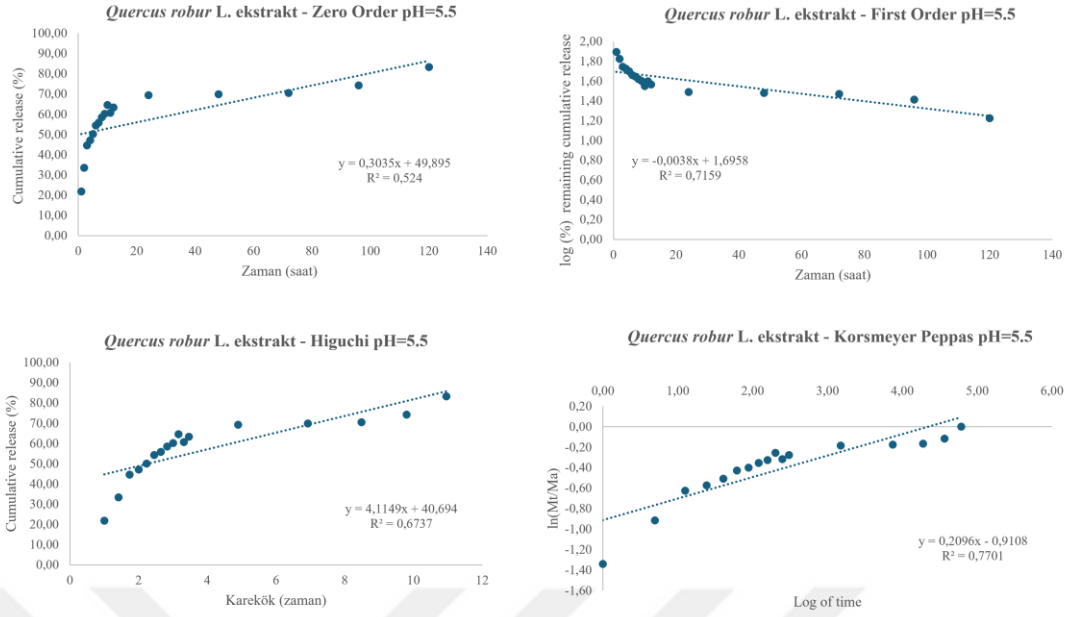
Şekil 4.36. *Q. robur* L. ekstraktı ve kompozit filmlerin *in vitro* kümülatif salım deneyi.

pH=5.5.'de yapılan salım çalışmasına ait, Şekil 4.37a'dan görüldüğü gibi saf ekstrakt en yüksek salım profiline sahiptir ve 120 saatte %83.30'luk bir salıma ulaşmıştır. Şekil 4.37b'de ise ilk 12 saatteki salım skala genişletilerek verilmiştir ve ilk üç saatte ani başlangıç salımı meydana geldiği görülmektedir. Kontrol, JNP ve LJNP hidrojellerde ise salım yüzdeleri sırasıyla %35.82 %28.49 ve %21.32 olarak belirlenmiştir. Saf ekstraktın yüzde salımına göre düşük bir orana sahip olduğu anlaşılmaktadır. Şekil 4.37b' den görüldüğü gibi ani başlangıç salımı hidrojellerde meydana gelmemektedir. Ekstraktın hidrojellere dahil edilmesiyle salım davranışında anlamlı bir azalış olduğu görülmektedir.

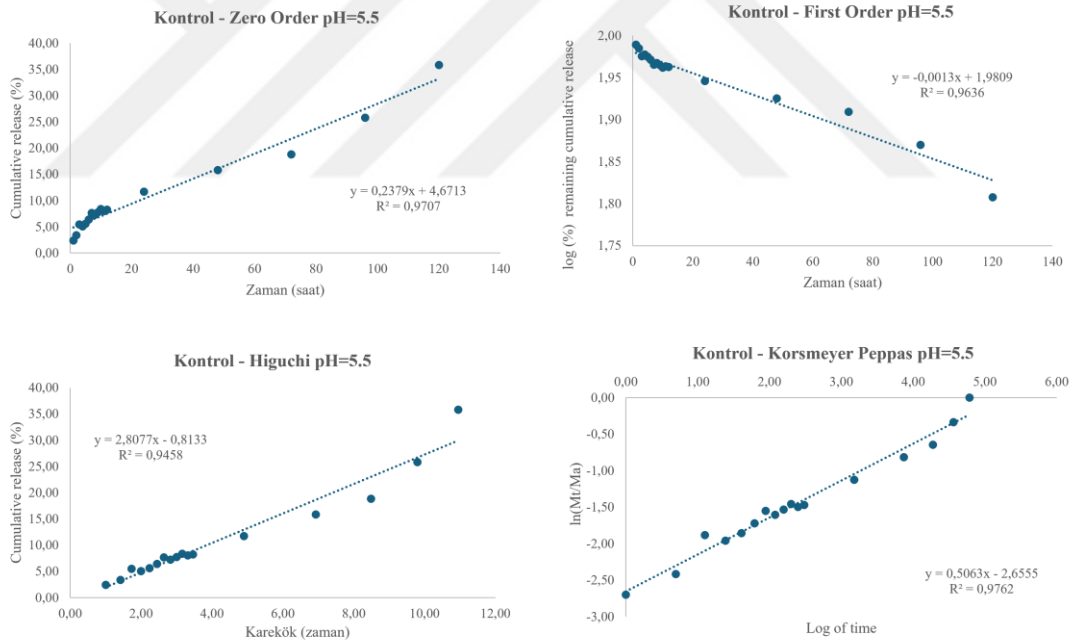


Şekil 4.37. pH=5.5' te *Q. robur* L. ekstraktının kompozit hidrojellerden salımı
a) 0-120 saat, b) 0-24 saat (grafik skalası genişletilmiş).

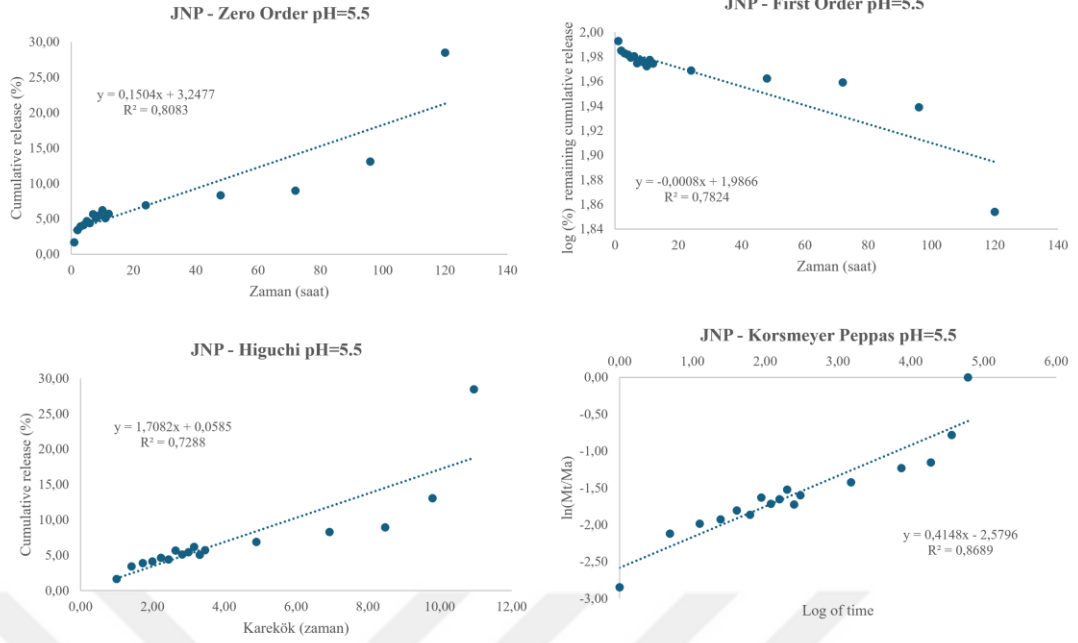
pH=5.5'te yapılan salım çalışmalarının kinetik (first order, zero order, Higuchi ve Korsmayer Peppas) hesaplamaları ekstrakt, kontrol, JNP ve LJNP'nin sırasıyla Şekil 4.38, Şekil 4.39, Şekil 4.40 ve Şekil 4.41'de verilmiştir. Elde edilen R^2 ve K_0 değerleri Çizelge 4.12'de verilmiştir.



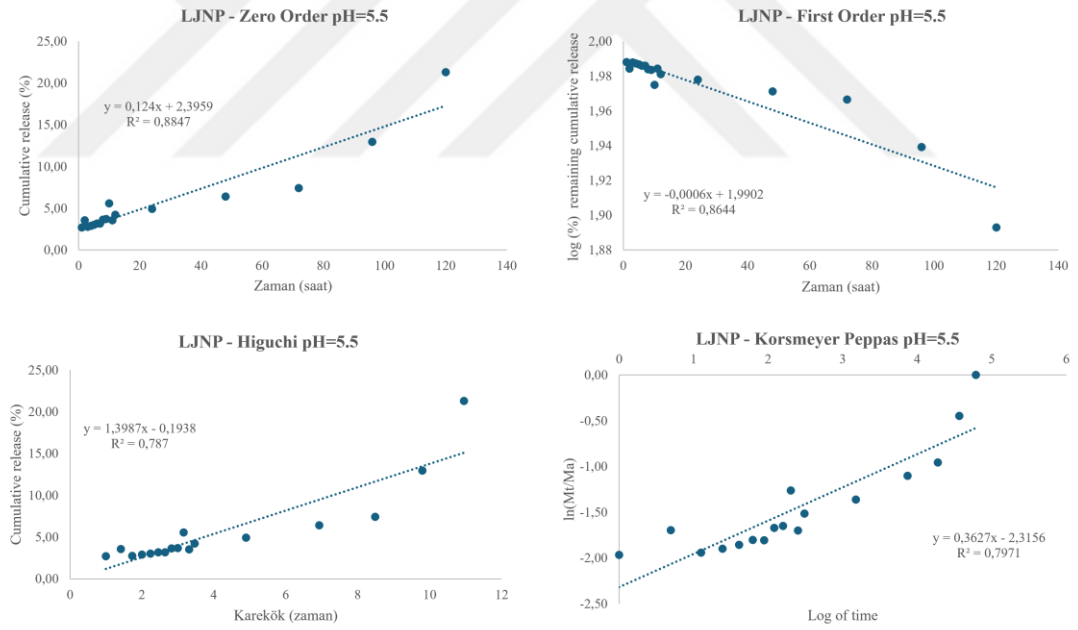
Şekil 4.38. *Q. robur* L.'nin pH=5.5'teki kinetik model hesaplamaları.



Şekil 4.39. Kontrol filmin pH=5.5'teki kinetik model hesaplamaları.



Şekil 4.40. JNP filmin pH=5.5'teki kinetik model hesaplamaları.



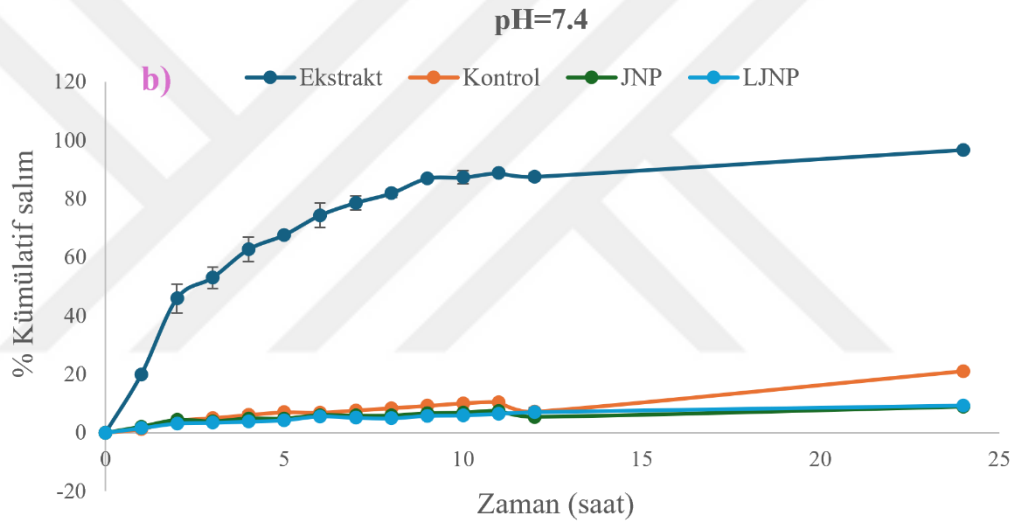
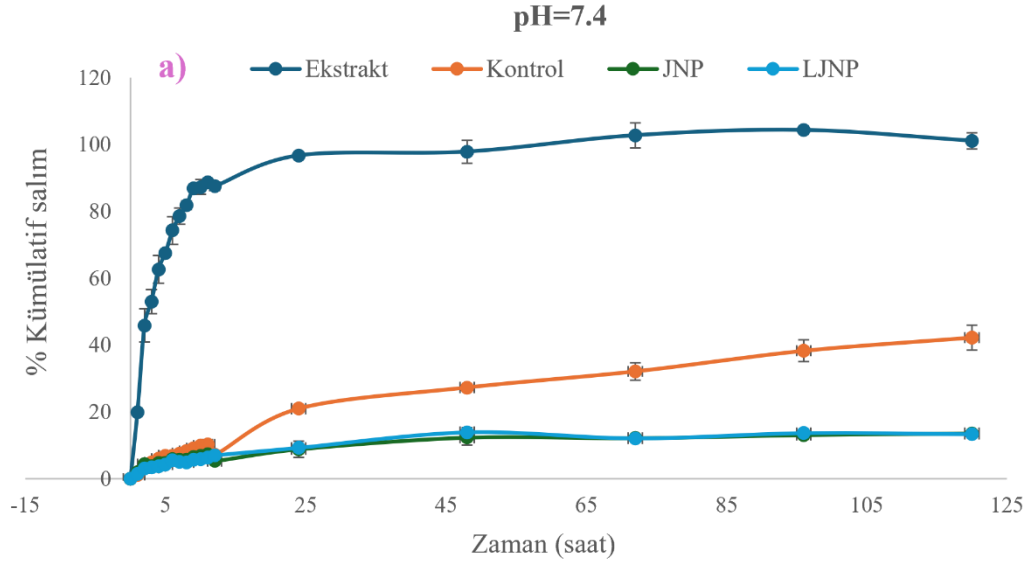
Şekil 4.41. LJNP köpük filmin pH=5.5'teki kinetik model hesaplamaları.

Çizelge 4.12. pH=5.5'teki kinetik hesaplamalar.

Model	Zero order		First order		Higuchi		Korsmeyer-Peppas	
Örnek	R ²	K ₀	R ²	K ₀	R ²	K ₀	R ²	K ₀
<i>Q. robur</i> L. ekstrakt	0.524	0.304	0.716	0.010	0.674	4.114	0.777	0.402
Kontrol	0.524	0.304	0.964	0.029	0.946	2.808	0.976	0.070
JNP	0.808	0.150	0.782	0.002	0.783	1.703	0.869	0.076
LJNP	0.885	0.124	0.864	0.001	0.787	1.399	0.797	0.099

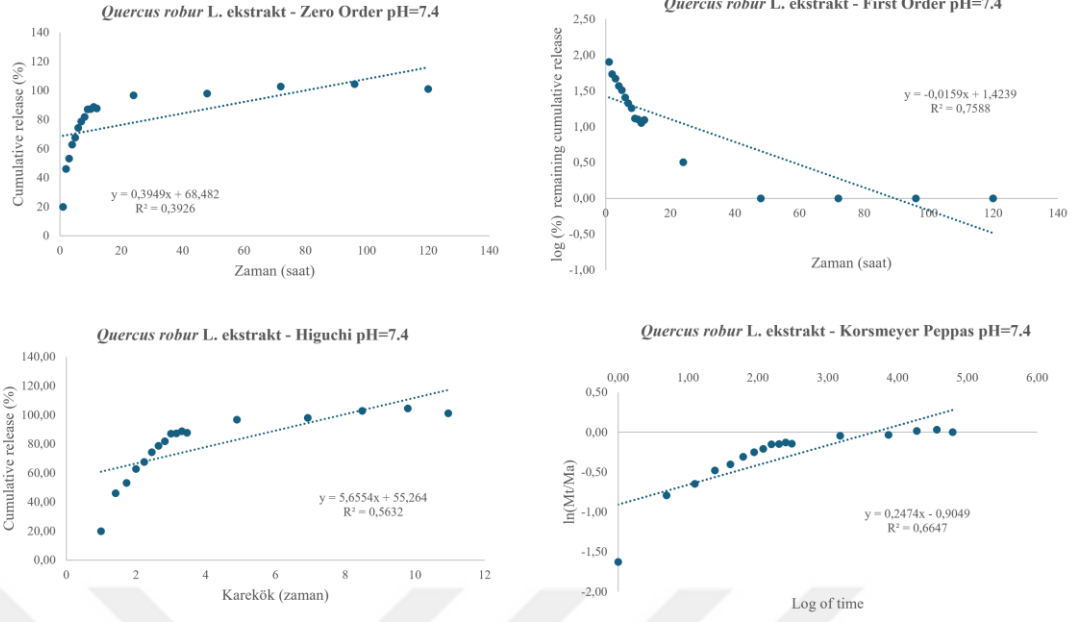
pH=5.5'teki kinetik hesaplamalara göre *Q. robur* L. türü meşe ekstraktının Korsmeyer-Peppas modeline, kontrol filmin hem first order hem de Korsmeyer-Peppas modeline, JNP filmin Korsmeyer-Peppas modeline ve LJNP köpüğün ise hem zero order hem de first order modellerine uygun olduğu bulunmuştur.

pH= 7.4 için *in vitro* kümülatif salım sonuçları Şekil 4.42'de verilmiştir. Şekil 4.42a'dan görüldüğü gibi saf ekstrakt en yüksek salım profiline sahiptir ve 120 saatte %101.11'lik bir salıma ulaşmıştır. Şekil 4.42b'de ise ilk 24 saatteki salım skala genişletilerek verilmiştir ve ani başlangıç salımının daha kontrollü bir şekilde meydana geldiği görülmektedir. Kontrol, JNP ve LJNP hidrojellerde ise salım yüzdeleri sırasıyla % 42.28, % 13.65 ve %13.42 olarak belirlenmiştir. Saf ekstraktın yüzde salımına göre düşük bir orana sahip olduğu anlaşılmaktadır. Şekil 4.42b'den görüldüğü gibi ani başlangıç salımı hidrojellerde meydana gelmemektedir. Ekstraktın hidrojellere yüklenmesi ile salım davranışında bir artış olduğu görülmektedir. Jelatin nanopartikül ile oluşturulmuş formülasyonlarda salımın düşük olması jelatin nanopartiküllerin ekstrakt ile etkileşiminin yüksek olduğu ve yara örtüsü olarak kullanımında uzun süreli salım ile avantaj sağlayabileceği söylenebilir.

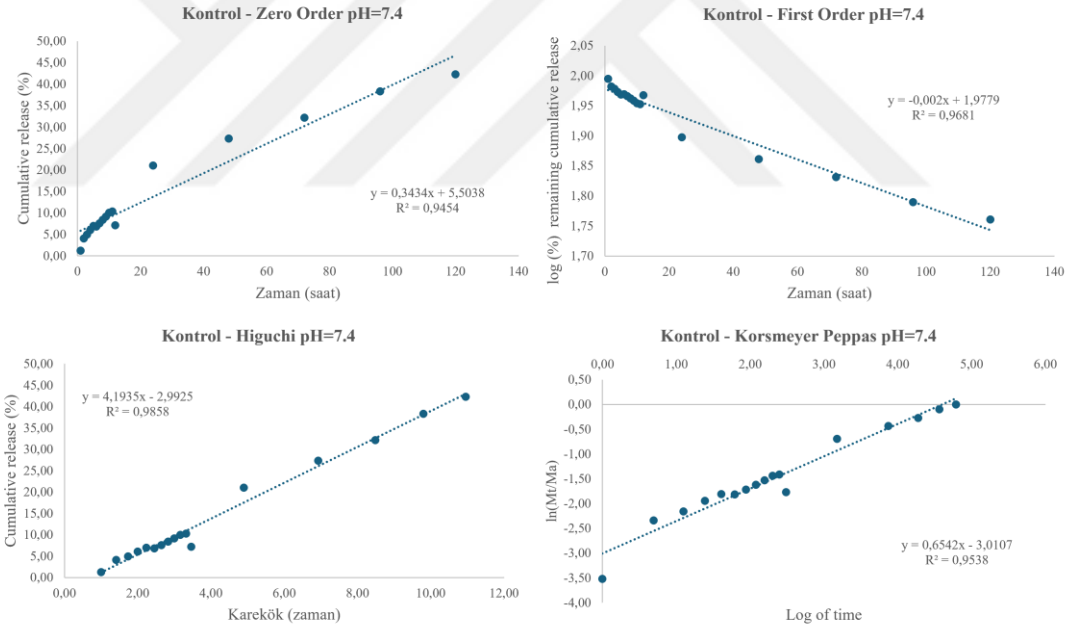


Şekil 4.42. pH=7.4' te *Q. robur* L. ekstraktının kompozit hidrojellerden salımı
a) 0-120 saat, b) 0-24 saat (grafik skalası genişletilmiş).

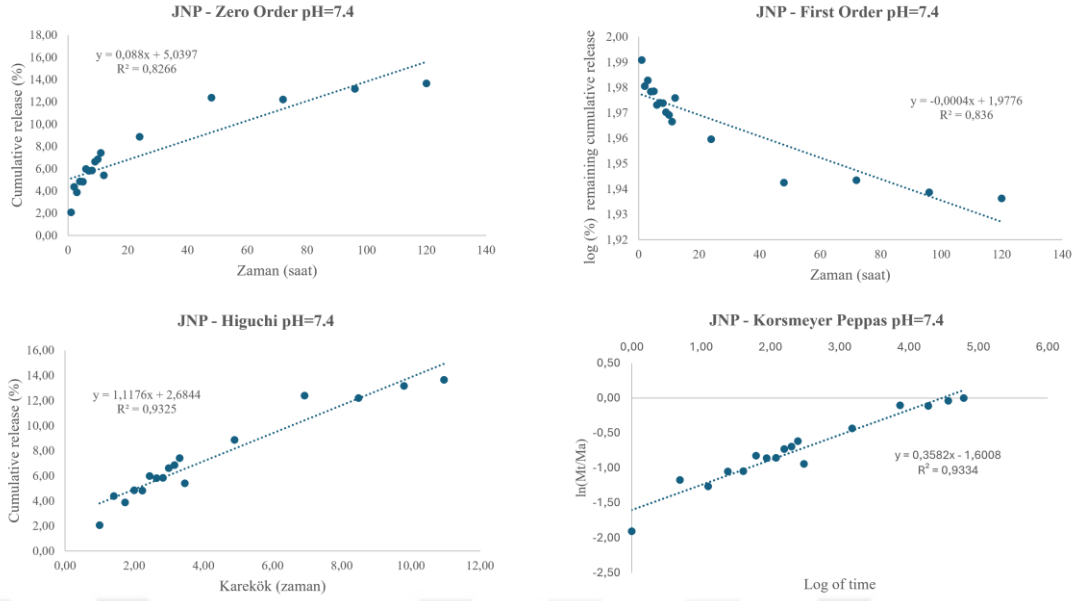
pH=7.4'te yapılan salım çalışmalarının kinetik (first order, zero order, Higuchi ve Korsmeyer Peppars) modelleri ekstrakt, kontrol, JNP ve LJNP'nin hesaplamaları sırasıyla Şekil 4.43, Şekil 4.44, Şekil 4.45 ve Şekil 4.46'da verilmiştir. Elde edilen R^2 ve K_0 değerleri Çizelge 4.13'te verilmiştir.



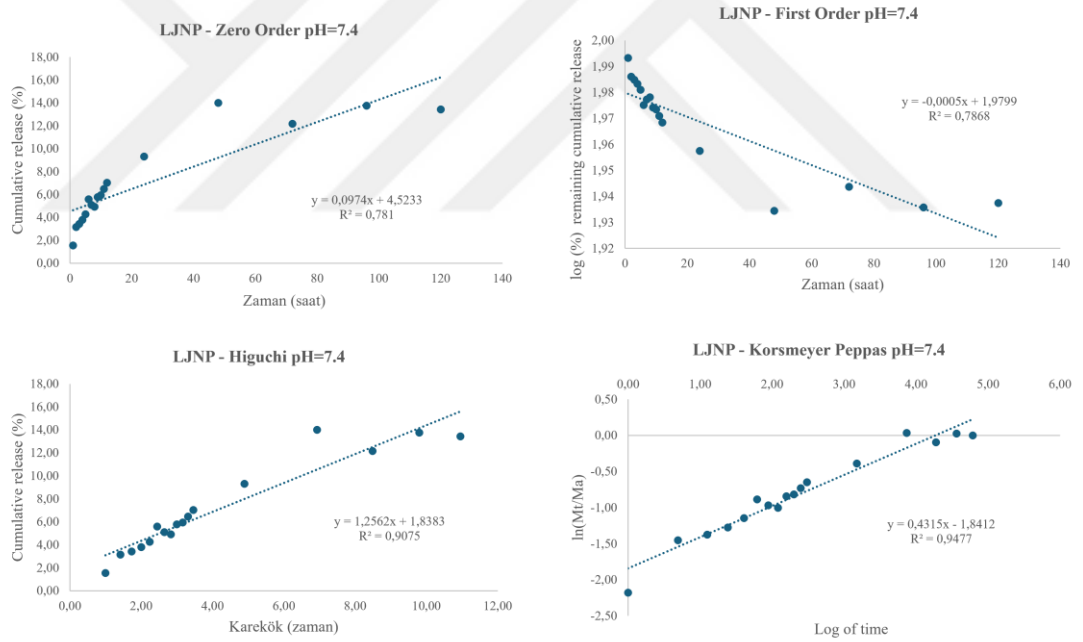
Şekil 4.43. *Q. robur* L.'nin pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.



Şekil 4.44. Kontrol kompozit hidrojel in pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.



Şekil 4.45. JNP kompozit hidrojel pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.



Şekil 4.46. LJNP kompozit hidrojel pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.

Çizelge 4.13. pH=7.4'teki kinetik model hesaplamaları.

Model	Zero order		First order		Higuchi		Korsmeyer-Peppas	
Örnek	R ²	K ₀	R ²	K ₀	R ²	K ₀	R ²	K ₀
<i>Q. robur</i> L. ekstrakt	0.395	0.393	0.759	0.037	0.563	5.655	0.665	0.404
Kontrol	0.945	0.343	0.968	0.005	0.986	4.194	0.954	0.049
JNP	0.827	0.088	0.836	0.001	0.933	1.118	0.933	0.201
LJNP	0.781	0.097	0.787	0.001	0.908	1.256	0.948	0.159

pH=7.4'teki kinetik hesaplamalara göre *Q. robur* L. türü meşe ekstraktının first order modeline, kontrol filmin Higuchi modeline, JNP filmin Higuchi ve Korsmeyer-Peppars modeline, LJNP köpüğün ise Korsmeyer- Peppas modellerine uygun olduğu bulunmuştur.

Genel olarak, hidrojellere ekstraktın yüklenmesi ve salım profillerinin incelenmesi sonucunda kontrol, JNP ve LJNP arasında çok önemli bir farkın olmadığı anlaşılmıştır. Hidrojellere ekstrakt yüklemenin salım üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu ve hidrojellerin *Q. robur* L. ekstraktı için etkili bir taşıyıcı platform olduğunu ortaya koymaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada hepsi *Q. robur* L. ekstraktı içerikli olmak üzere “Kontrol” (aljinat/PEG/jelatin), “JNP” (aljinat/PEG/jelatin nanopartikül) ve “LJNP” (liyofilize aljinat/PEG/jelatin nanopartikül) olmak üzere üç farklı hidrojel hazırlanmış ve fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri karşılaştırılmıştır. *Q. robur* L. ekstraktının fenolik bileşence zengin bir ekstrakt olduğu ve rosmarinik asit, ferulik asit, hesperidin, rutin, kuersetin, vanilik asit, klorojenik asit, benzoik asit, şiringik asit, kafeik asit, gallik asit, kateşin, protokatekuik asit, epikateşin ve naringin gibi birçok fenolik ve flavonoid bileşiğin bulunduğu HPLC analizi ile belirlenmiştir. Yapısında en çok bulunan bileşenlerin ise rosmarinik asit (15245 mg/kg), hesperidin (8547 mg/kg), naringin (4562 mg/kg) ve rutin (1562 mg/kg) olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca *Q. robur* L. ekstraktının DPPH radikali, süperoksidan radikali, hidroksil radikali ve H₂O₂ süpürme aktiviteleri ve antidiyabetik aktivitesi çalışılmıştır.

DPPH analizi sonuçlarına göre *Q. robur* L.’nin en düşük (0.1 mg/mL) ve en yüksek (2.5 mg/mL) konsantrasyonlarda dahil Trolox (%87.74±0.32) göre daha yüksek (%93.86 ± 1.57) DPPH radikal süpürme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. *Q. robur* L.’nin süperoksidan radikali süpürücü aktivitesinin 2.5 mg/mL’de %90.34 ± 2.97 olarak belirlenirken Trolox’un ise %43.92 ± 5.68 değerinde kaldığı tespit edilmiştir. *Q. robur* L.’nin hidroksil süpürücü aktivitesi 2.5 mg/mL’de %67.27 ± 0.67 olarak hesaplanmıştır. *Q. robur* L. ekstraktının hidrojen peroksit süpürme aktivitesi 2 mg/mL konsantrasyonda %94.18 ± 0.04 olarak belirlenirken Trolox aynı konsantrasyonda %78.05 ± 0.33’lük bir inhibisyon aktivitesi sergilemiştir. *Q. robur* L. ekstraktının en düşük konsantrasyonu olan 2.5 µg/mL’de antidiyabetik aktivitesi %52.68 ± 0.04 iken en yüksek konsantrasyon olan 250 µg/mL’de ise %94.25 ± 0.22 olarak bulunmuştur. Meşe palamudu ekstraktının konsantrasyonu arttıkça inhibisyon aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Meşe palamudu ekstraktının α-amilaz inhibisyonu akarboz ile kıyaslandığında daha iyi bir inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar, fenolik içerik olarak biyolojik aktivite açısından üstün potansiyele sahip bir kaynak olduğunu göstermektedir.

Jelatin nanopartiküller iki basamaklı desolvasyon metodu kullanılarak hazırlanmıştır. Jelatinden jelatin nanopartikül sentezinin %44 verim ile gerçekleştirildiği

bulunmuştur. Jelatin nanopartiküllerin ortalama 100 nm boyuta sahip olduğu ve FT-IR analizi sonuçları dikkate alındığında glutaraldehit ile çapraz bağlanmanın gerçekleştiği tespit edilmiştir. Kompozit hidrojelilerin üretiminde jelatin ve jelatin nanopartikül miktarının eşit olmasına dikkat edilmiştir.

Eşit miktarlarda jelatin ve jelatin nanopartiküller kullanılarak hazırlanan kontrol, JNP ve LJNP hidrojelileri için fizikokimyasal karakterizasyon yapılmıştır. Karakterizasyon sonucunda jelatin nanopartiküllerin kristal yapının ve termal stabilitenin artmasına neden olduğu anlaşılmıştır. Yüzeyde agrega olan nanopartiküller ise mekanik direncin azalmasına neden olmuştur. Hidrojelilerin biyolojik aktivitelerini belirlemek için antioksidan aktiviteleri DPPH, hidroksil ve hidrojen peroksit süpürme aktiviteleri belirlenerek çalışılmıştır. Jelatin nanopartikül içeren hidrojelilerin daha yüksek ROS inhibitörü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hücre bazlı testlerde hiçbir formda sitotoksik etki tespit edilmemiştir; literatürde de jelatinin hücrelerle uyumlu ve sitotoksik olmayan bir biyomalzeme olduğu belirtilmektedir. Kompozit hidrojelilerin antibakteriyel aktivitesi *S. aureus* ve *E. coli* 'ye karşı değerlendirilmiştir. Jelatin içerikli hidrojelde *S. aureus* ve *E. coli* inhibisyonu sırasıyla % 5.01 ± 0.34 ve % 4.62 ± 0.25 olarak belirlenirken, jelatin nanopartikül içerikli hidrojellerde %100 inhibisyon olduğu tespit edilmiştir. Kompozit hidrojellerden pH 7.4 PBS ve pH 5.5 asetat tampon ortamında 120 saatlik süre boyunca *Q. robur* L.'nin *in vitro* salımı araştırılmıştır. Kümülatif salım yüzdesinin hidrojel arasında benzerlik gösterdiği bulunmuştur.

Sonuçlar, JNP ve LJNP hidrojellerinin içeriklerindeki jelatin nanopartikül sayesinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde artmış antioksidan kapasite, yara hücresi göçü (yara kapama) etkinliği ve antibakteriyel aktivite sergilediğini göstermiştir. Özellikle JNP ve LJNP formlarında enfeksiyon etkeni bakterilere karşı etkin bir inhibisyon gözlenmiş ve serbest radikal eliminasyonu kapasitesi artmıştır. Elde edilen bu bulgular, JNP ve LJNP hidrojellerinin diyabetik ayak ülseri gibi kronik yaralarda etkin olarak kullanılabileceğini gösteren önceki çalışmaları desteklemektedir. Buna paralel olarak, geliştirilen JNP/LJNP hidrojel de çok işlevli davranarak hem iltihap geciktirici hem de damarlaşmayı destekleyici bileşenleri sunabilir. Her iki formun da fibroblast hücre testlerinde toksik olmadığı tespit edilmiştir.

LJNP formunun ayırt edici özelliği, liyofilizasyon işlemiyle elde edilen gözenekli süngerimsi yapısıdır. Donmuş ve kurutulmuş jelatin nanopartikül içeren hidrojellerin içindeki buz kristallerinin köpük yapısı oluşturduğu bilinmektedir; bu işlem sonunda yüksek gözeneklilik kazanan hidrojeller sıvı emme kapasitesi kazanmaktadır. Bu çalışmada LJNP formunun yapısal olarak diğer formlardan daha fazla gözenek içerdiği gözlenmiş olup, bunun hidrojellerin şişme kapasitesini etkilediği değerlendirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, eksüdayı absorbe etme kapasitesinin daha yüksek olabileceği ve daha hızlı iyileşmeyi destekleyebileceği vurgulanabilir. Dolayısıyla kurutma tekniğinin, elde edilen hidrojin yapısal özelliklerini düzenleyerek fonksiyonelliğini yükselttiği de söylenebilir.

Klinik olarak uygulama potansiyeli değerlendirildiğinde, elde edilen kompozit hidrojellerin, diyabetik ayak ülserinde sıklıkla görülen kronik inflamasyon, oksidatif stres ve enfeksiyon gibi problemlere müdahale edebilecek özelliklere sahip olduğu söylenebilir. Hidrojellerin biyouyumluluğu yüksek olduğu için yara örtüsü formunda kullanım olasılığı yüksektir. JNP ve LJNP hidrojeller hem antioksidan hem antibakteriyel ajanlar içerdiğinden, bakteri üremesini engelleyerek enfeksiyon riskini azaltabilir ve serbest radikallerle savaşarak inflamatuvar hasarı minimize edebilir. Bu bulgular, çalışmada geliştirilen hidrojellerin diyabetik ayak ülseri tedavisinde klinik ortamlarda hem yara iyileşmesini destekleyebileceğini hem de enfeksiyon kontrolünde avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Gelecekte yapılabilecek çalışmalar için öneriler kapsamında değerlendirildiğinde; elde edilen hidrojellerin diyabetik ayak ülserine benzer hayvan modellerinde etkinliği ve güvenilirliği test edilmelidir. Bu kapsamda hem yara iyileşme hızı hem de antibakteriyel etkinlik değerlendirilerek klinik uygulanabilirlik öngörülebilir. Hidrojellere *Q. robur* L. ekstraktı ile doku onarımına katkısı bilinen büyüme faktörleri veya kök hücre türevli eksozomlar eklenerek çok bileşenli “all-in-one” sistemlerin geliştirilmesi araştırılabilir.

Hidrojellerin mekanik mukavemeti, uzun süreli stabilitesi ve sterilizasyon yöntemi üzerinde çalışmalar yapılmalıdır. Özellikle kronik yara pansumanlarında hidrojin yeterli dayanım ve kararlılığa sahip olması önemlidir. Polimer konsantrasyonları veya çapraz bağlayıcı modifikasyonları ile mekanik özellikler iyileştirilebilir. Elde edilen

hidrojellerin bir tıbbi cihaza dönüşme potansiyeli dikkate alındığında ISO:13485 kapsamında üretim yöntemleri araştırılmalı, MDR kapsamında risk/fayda analizleri yapılmalı, depolama ömrü ve sterilizasyon sonrası özellikleri incelenmeli ve toksikoloji çalışmaları tamamlanmalıdır. Bu öneriler doğrultusunda yürütülecek çalışmalar, geliştirilen hidrojellerin diyabetik ayak ülserinde güvenle kullanılabilecek yenilikçi yara örtüleri olarak potansiyelini daha da netleştirecektir.



KAYNAKLAR

- Adikusuma, W., Zakaria, Z. A., Irham, L. M., Nopitasari, B. L., Pradiningish, A., Firdayani, F., Septama, A. W. ve Chong, R., 2023. Transcriptomics-driven drug repositioning for the treatment of diabetic foot ulcer, *Scientific Reports*, 13, 10032.
- Ahmed, A., Getti, G. ve Boateng, J., 2021. Medicated multi-targeted alginate-based dressings for potential treatment of mixed bacterial-fungal infections in diabetic foot ulcers, *International Journal of Pharmaceutics*, 606, 120903.
- Alboofetileh, M., Rezaei, M., Hosseini, H. ve Abdollahi, M., 2014. Antimicrobial activity of alginate/clay nanocomposite films enriched with essential oils against three common foodborne pathogens, *Food Control*, 36, 1, 1-7.
- Alipal, J., Mohd Pu'ad, N. A. S., Lee, T. C., Nayan, N. H. M., Sahari, N., Basri, H., Idris, M. I. ve Abdullah, H. Z., 2021. A review of gelatin: Properties, sources, process, applications, and commercialisation, *Materials Today: Proceedings*, 42(Part 1), 240–250.
- Alpaslan, D., Dudu, T. E. ve Aktas, N., 2023. Synthesis of poly (Oak bark) particles from oak bark extract and its utilization as a drug carrier material, *Vietnam Journal of Chemistry*, 61, 6, 719-731.
- AATCC 100, 1999. Assessment of antibacterial finishes on textile materials. American Association of Textile Chemists and Colorists, USA.
- Amirrah, N. I., Mohd Razip Wee, M. F., Tabata, Y., Bt Hj Idrus, R., Nordin, A., ve Fauzi, M. B. 2020. Antibacterial-integrated collagen wound dressing for diabetes-related foot ulcers: An evidence-based review of clinical studies. *Polymers*, 12, 9, 2168.
- Anepu, S., Duppala, L. ve Pratyusha, P. V., 2015. Development of hydrophobic carriers based tablets for sustained release of verapamil, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5, 12, 125-134.
- Aramwit, P., Jaichawa, N., Ratanavaraporn, J. ve Srichana, T., 2015. A comparative study of type A and type B gelatin nanoparticles as the controlled release carriers for different model compounds, *Materials Express*, 5, 3, 241–248.
- Askarizadeh, M., Esfandiari, N., Honarvar, B., Sajadian, S. A. ve Azdarpour, A., 2023. Kinetic modeling to explain the release of medicine from drug delivery systems. *ChemBioEng Reviews*, 10, 6, 1006-1049.
- Bal-Öztürk, A., Torkay, G., Idil, N., Özkahraman, B. ve Özbaş, Z., 2024. Gellan gum/guar gum films incorporated with honey as potential wound dressings. *Polymer Bulletin*, 8, 12, 1211-1228.
- Benedetto, A., Staidle, J., Schoenfeld, J., Benedetto, E. ve Benedetto, P., 2021. Comparing the use of a novel antibiotic-free film-forming topical wound dressing versus a topical triple antibiotic in dermatologic surgical procedures including Mohs micrographic surgery, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35, 1, 247-255.

- Belghith Iguel, S., Abidi, H., Trabelsi-Ayadi, M. ve Chérif, J. K., 2015. Study of physicochemicals characteristics and antioxidant capacity of cork oak acorns (*Quercus suber* L.) grown in three regions in Tunisia, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5, 4, 26–32.
- Bhadauriya, P., Mamtani, H., Ashfaq, M., Raghav, A., Teotia, A. K., Kumar, A. ve Verma, N., 2018. Synthesis of yeast-immobilized and copper nanoparticle-dispersed carbon nanofiber-based diabetic wound dressing material: simultaneous control of glucose and bacterial infections, *ACS Applied Bio Materials*, 1, 2, 246-258.
- Blacklow, S., Li, J., Freedman, B., Zeidi, M., Chen, C. ve Mooney, D., 2019. Bioinspired mechanically active adhesive dressings to accelerate wound closure, *Science advances*, 5, 7, eaaw3963.
- Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N. E. ve Eccleston, G. M., 2008. Wound healing dressings and drug delivery system: a review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 8, 2892-2923.
- Boateng, J. ve Catanzano, O., 2015. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review, *Journal of pharmaceutical sciences*, 104, 11, 3653-3680.
- Borda, L. J., Macquhae, F. E. ve Kirsner, R. S., 2016. Wound dressings: A comprehensive review, *Current Dermatology Reports*, 5, 287–297.
- Cao, B., Wang, C., Guo, P., Zhang, Q., Wang, C., Sun, H., Wen, H., Chen, X., Wang, Y., Wang, Y., Huang, S. ve Xue, W., 2023. Photo-crosslinked enhanced double-network hydrogels based on modified gelatin and oxidized sodium alginate for diabetic wound healing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 245, 125528.
- Chen, K., Qing, W., Hu, W., Lu, M., Wang, Y. ve Liu, X., 2019. On-off-on fluorescent carbon dots from waste tea: Their properties, antioxidant and selective detection of CrO_4^{2-} , Fe^{3+} , ascorbic acid and L-cysteine in real samples, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 213, 228–234.
- Chen, C., Liu, F., Yu, Z., Ma, Y., Goff, H. D. ve Zhong, F., 2020. Improvement in physicochemical properties of collagen casings by glutaraldehyde cross-linking and drying temperature regulating, *Food Chemistry*, 318, 126404.
- Chen, L., Zheng, B., Xu, Y., Sun, C., Wu, W., Xie, X., Zhu, Y., Cai, W., Lin, S., Luo, Y. ve Shi, C., 2023. Nano hydrogel-based oxygen-releasing stem cell transplantation system for treating diabetic foot, *Journal of Nanobiotechnology*, 21, 1, 202.
- Chen, Q., Yang, Z. R., Du, S., Chen, S., Zhang, L. ve Zhu, J., 2024. Polyphenol-sodium alginate supramolecular injectable hydrogel with antibacterial and anti-inflammatory capabilities for infected wound healing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 257, 128636.
- Cherng, J. H., Lin, C. A. J., Liu, C. C., Yeh, J. Z., Fan, G. Y., Tsai, H. D., Chung, C. F. ve Hsu, S. D., 2022. Hemostasis and Anti-Inflammatory Abilities of AuNPs-

- Coated Chitosan Dressing for Burn Wounds, *Journal of Personalized Medicine*, 12, 7, 1089.
- Chitrambalam, T. G., Christopher, P. J., Sundaraj, J., Paladugu, R. ve Selvamuthukumaran, S., 2020. Comparison of Efficacy of Alginate Filler Dressings with Conventional Saline Dressings for Cavity Wounds in Diabetic Foot Ulcer-A Prospective Cohort Study, *Journal of Clinical ve Diagnostic Research*, 14, 11.
- Chouikh, N., Benguedouar, L., Ayad, R., Medjahed, Z., Bento-Silva, A., Duarte, N. ve Sifour, M., 2025. Phytochemical analysis, antioxidant activity and modulatory effect of aqueous leaf extract of *Pistacia lentiscus* L on oxaliplatin-induced oxidative stress in isolated rat liver mitochondria, *Drug and Chemical Toxicology*, 48, 1, 219-230.
- Cho, A. R., Chun, Y. G., Kim, B. K. ve Park, D. J., 2014. Preparation of alginate–CaCl₂ microspheres as resveratrol carriers, *Journal of Materials Science*, 49, 4612-4619.
- Coester, C., Langer, K., Von Briesen, H. ve Kreuter, J., 2000. Gelatin nanoparticles by two step desolvation a new preparation method, surface modifications and cell uptake, *Journal of Microencapsulation*, 17, 2, 187-193.
- Costa, P. ve Lobo, J. M. S., 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 2, 123-133.
- Derkach, S. R., Voronko, N. G., Sokolan, N. I., Kolotova, D. S. ve Kuchina, Y. A., 2020. Interactions between gelatin and sodium alginate: UV and FTIR studies, *Journal of Dispersion Science and Techonolgy*, 41, 5.
- Dhivya, S., Padma, V. V. ve Santhini, E., 2015. Wound dressings - a review, *Biomedicine (Taipei)*, 5, 4, 22.
- Ding, X., Li, G., Zhang, P., Jin, E., Xiao, C. ve Chen, X., 2021. Injectable self-healing hydrogel wound dressing with cysteine-specific on-demand dissolution property based on tandem dynamic covalent bonds, *Advanced Functional Materials*, 31, 19, 2011230.
- Dong, Z., Wang, Q. ve Du, Y., 2006. Alginate/gelatin blend films and their properties for drug controlled release, *Journal of Membrane Science*, 280, 1-2, 32-44.
- Dong, R. ve Guo, B., 2021. Smart wound dressings for wound healing, *Nano Today*, 41, 101290.
- Dou, L., Li, B., Zhang, K., Chu, X. ve Hou, H., 2018. Physical properties and antioxidant activity of gelatin-sodium alginate edible films with tea polyphenols, *International Journal of Biological Macromolecules*, 118, B, 1377-1383.
- Elangwe, C. N., Morozkina, S. N., Olekhovich, R. O., Krasichkov, A., Polyakova, V. O. ve Uspenskaya, M. V., 2022. A review on chitosan and cellulose hydrogels for wound dressings, *Polymers*, 14 , 23, 5163.

- Eming, S. A., Martin, P. ve Tomic-Canic, M., 2014. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, *Science Translational Medicine*, 6 , 265, 265sr266-265sr266.
- Gan, D., Xing, W., Jiang, L., Fang, J., Zhao, C., Ren, F., Fang, L., Wang, K. ve Lu, X., 2019. Plant-inspired adhesive and tough hydrogel based on Ag-Lignin nanoparticles-triggered dynamic redox catechol chemistry, *Nature Communications*, 10, 1487.
- Ganesh, G. V. ve Ramkumar, K. M., 2020. Macrophage mediation in normal and diabetic wound healing responses, *Inflammation Research*, 69, 4, 347-363.
- Gao, D., Zhang, Y., Bowers, D. T., Liu, W. ve Ma, M., 2021. Functional hydrogels for diabetic wound management, *APL Bioengineering*, 5, 3.
- Gao, Z., Wang, C. ve Li, Z., 2021. Effect of ethanol extract of black soybean coat on physicochemical properties and biological activities of chitosan packaging film, *Food Science and Biotechnology*, 30, 1369-1381.
- Ghosal, K., Chakraborty, D., Roychowdhury, V., Ghosh, S. ve Dutta, S., 2022. Recent advancement of functional hydrogels toward diabetic wound management, *ACS Omega*, 7, 48, 43364-43380.
- Ghomi, E. R., Khalili, S., Khorasani, S. N., Neisiany, R. E. ve Ramakrishna, S., 2019. Wound dressings: current advances and future directions, *Journal of Applied Polymer Science*, 136, 27, 47738.
- Gianino, E., Miller, C. ve Gilmore, J., 2018. Smart wound dressings for diabetic chronic wounds, *Bioengineering*, 5, 3, 51.
- Gobi, R., Ravichandiran, P., Babu, R. S. ve Yoo, D. J., 2021. Biopolymer and synthetic polymer-based nanocomposites in wound dressing applications: A review, *Polymers*, 13, 12, 1962.
- Goh, M., Hwang, Y. ve Tae, G., 2016. Epidermal growth factor loaded Heparin-based hydrogel sheet for skin wound healing, *Carbohydrate Polymers*, 147, 251-260.
- Goldstein, J. I., Newbury, D. E., Michael, J. R., Ritchie, N. W. M., Scott, J. H. J. ve Joy, D. C., 2018. *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*, Fourth Edition, (4. baskı), USA.
- Gonzalez-Iglesias, D., Rubio, L., Martinez-Vazquez, F., Castillo, A., Celeiro, M., Garcia-Jares, C. ve Lores, M., 2025. Phytochemical and antioxidant comparison of *Quercus ilex* and *Q. robur* acorn extracts obtained by matrix solid-phase dispersion, *RSC Advances*, 15, 12538–12546.
- Gulcin, İlhami ve Alwasel, S. H., 2023. DPPH radical scavenging assay, *Processes*, 11, 2248.
- Gunes, O. C. ve Ziyilan Albayrak, A., 2021. Antibacterial polypeptide nisin containing cotton modified hydrogel composite wound dressings, *Polymer Bulletin*, 78, 11, 6409–6428.
- Gursoy, M., Sargin, I., Mujtaba, M., Akyuz, B., Ilk, S., Akyuz, L., Kaya, M., Cakmak, Y. S., Salaberria, A. M., Labidi, J. ve Erdem, N., 2018. False flax (*Camelina*

- sativa) seed oil as suitable ingredient for the enhancement of physicochemical and biological properties of chitosan films, *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 1224-1232.
- Hadipour-Goudarzi, E., hemmatinejad, N. ve Shokrgozar, M. A., 2023. Fabrication of Acorn-Loaded Chitosan/Gelatin Nanofibrous Web to Increase Antibacterial Activity for Wound-Healing Applications, *Fibers and Polymers*, 24, 3, 893-905.
- Hahnel, E., El Genedy, M., Tomova-Simitchieva, T., Hauß, A., Stroux, A., Lechner, A., Richter, C., Akdeniz, M., Blume-Peytavi, U. ve Löber, N., 2020. The effectiveness of two silicone dressings for sacral and heel pressure ulcer prevention compared with no dressings in high-risk intensive care unit patients: a randomized controlled parallel-group trial, *British Journal of Dermatology*, 183, 2, 256-264.
- Higuchi, T., 1963. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52, 12, 1145-1149.
- Hivechi, A., Joghataei, M. T., Bahrami, S. H., Milan, P. B., Amoupour, M., Latifi, N., Haramshahi, S. M. A., Naderi Gharahgheshlagh, S. ve Nezari, S., 2023. Oxidized carboxymethyl cellulose/gelatin in situ gelling hydrogel for accelerated diabetic wound healing: Synthesis, characterization, and in vivo investigations, *International Journal of Biological Macromolecules*, 242, 125127.
- Herdiana, Y., Wathoni, N., Shamsuddin, S. ve Muchtaridi, M., 2022. Drug release study of the chitosan-based nanoparticles, *Heliyon*, 8, 1.
- Hosseini, S. F., Rezaei, M., Zandi, M. ve Farahmandghavi, F., 2015. Fabrication of bio-nanocomposite films based on fish gelatin reinforced with chitosan nanoparticles, *Food Hydrocolloids*, 44, 172-182.
- Hrynyk, M., Martins-Green, M., Barron, A. E. ve Neufeld, R. J., 2012. Alginate-PEG sponge architecture and role in the design of insulin release dressings, *Biomacromolecules*, 13, 5, 1478-1485.
- Indrianingsih, A. W., Prihantini, A. I. ve Tachibana, S., 2022. α -Glucosidase inhibitor and antioxidant activity of procyanidin, an isolated compound from *Quercus gilva* Blume leaves, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12, 5, 213-218.
- Jaber, S. A., 2023. In vitro alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitory activity and in vivo antidiabetic activity of *Quercus coccifera* (Oak tree) leaves extracts, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 30, 7, 103688.
- Jagiello, K., Uchańska, O., Matyja, K., Jackowski, M., Wiatrak, B., Kubasiewicz-Ross, P. ve Karuga-Kuźniewska, E., 2023. Supporting the wound healing process—curcumin, resveratrol and baicalin in in vitro wound healing studies, *Pharmaceutics*, 16, 1, 82.

- Jafari, R., Zandi, M. ve Ganjloo, A., 2022. Characterization of alginate-gelatin edible film containing anise (*Pimpinella anisum* L.) essential oil, *Journal of Polymers and the Environment*, 31, 1568-1583.
- Jain, D. ve Bar-Shalom, D., 2014. Alginate drug delivery systems: application in context of pharmaceutical and biomedical research, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40, 12, 1576-1584.
- Jaiswal, R. ve Sherje, A. P., 2024. Recent advances in biopolymer-based smart hydrogel for wound healing, *Journal of Drug Science and Technology*, 99, 105990.
- Jiang, W. L., Xu, Y., Zhang, S. P., Hou, J. ve Zhu, H. B., 2012. Effect of rosmarinic acid on experimental diabetic nephropathy, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 110, 5, 390–395.
- Jin, S. G., 2022. Production and application of biomaterials based on polyvinyl alcohol (PVA) as wound dressing. *Chemistry—An Asian Journal*, 17, 21, e202200595.
- Jin, Y. S., Jin, Y. S., Heo, S. I., Jin, Y. S., Heo, S. I., Lee, M. J., Rhee, H. I. ve Wang, M. H., 2005. Free radical scavenging and hepatoprotective actions of *Quercus aliena* acorn extract against CCl₄-induced liver, *Free radical research*, 39, 12, 1351-1358.
- Kant, V., Sharma, M., Jangir, B. L. ve Kumar, V., 2022. Acceleration of wound healing by quercetin in diabetic rats requires mitigation of oxidative stress and stimulation of the proliferative phase, *Biotechnic ve Histochemistry*, 97, 6, 461-472.
- Kaparekar, P. S. ve Anandasadagopan, S. K., 2022. The potential role of bioactive plant-based polyphenolic compounds and their delivery systems—as a promising opportunity for a new therapeutic solution for acute and chronic wound healing, *Current Pharmacology Reports*, 8, 5, 21–338.
- Kashi, M., Nazarpak, M. H., Nourmohammadi, J. ve Moztaazadeh, F., 2024. Study the effect of different concentrations of polydopamine as a secure and bioactive crosslinker on dual crosslinking of oxidized alginate and gelatin wound dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*, 277, 134199.
- Keser, S., Celik, S., Turkoglu, S., Yilmaz, Ö. ve Turkoglu, I., 2012. Hydrogen peroxide radical scavenging and total antioxidant activity of hawthorn, *Chemistry Journal*, 2, 1, 9–12.
- Khaliq, T., Sohail, M., Minhas, M. U., Mahmood, A., Munir, A., Qalawlus, A. H. M., Jabeen, N., Kousar, M. ve Anwar, Z., 2023. Hyaluronic acid/alginate-based biomimetic hydrogel membranes for accelerated diabetic wound repair, *International Journal of Pharmaceutics*, 643, 123244.
- Kim, J. S., Yu, H., Woo, M. R., Kim, D. W., Kim, J. O., Ku, S. K., Jin, S. G. ve Choi, H. G., 2022. Influence of hydrophilic polymers on mechanical property and wound recovery of hybrid bilayer wound dressing system for delivering thermally unstable probiotic, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 135, 112696.

- Koc, B., Akyuz, L., Cakmak, Y. S., Sargin, I., Salaberria, A. M., Labidi, J., Ilk, S., Cekic, F. O., Akata, I. ve Kaya, M., 2020. Production and characterization of chitosan-fungal extract films, *Food Bioscience*, 35, 100545.
- Kondo, T., 2007. Timing of skin wounds, *Legal Medicine*, 9, 2, 109-114.
- Konieczynska, M. D., Villa-Camacho, J. C., Ghobril, C., Perez-Viloria, M., Tevis, K. M., Blessing, W. A., Nazarian, A., Rodriguez, E. K. ve Grinstaff, M. W., 2016. On-Demand Dissolution of a Dendritic Hydrogel-based Dressing for Second-Degree Burn Wounds through Thiol–Thioester Exchange Reaction, *Angewandte Chemie International Edition*, 55, 34, 9984-9987.
- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. ve Peppas, N. A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 15, 1, 25-35.
- Kumar, S. S. D., Rajendran, N. K., Houreld, N. N. ve Abrahamse, H., 2018. Recent advances on silver nanoparticle and biopolymer-based biomaterials for wound healing applications, *International Journal of Biological Macromolecules*, 115, 165-175.
- Lankone, R. S., Deline, A. R., Barclay, M. ve Fairbrother, D. H., 2020. UV-Vis quantification of hydroxyl radical concentration and dose using principal component analysis, *Talanta*, 218, 121148.
- Lázaro-Martínez, J. L., Cecilia-Matilla, A., Aragón-Sánchez, J., García-Morales, E., García-Alvarez, Y. ve Alvaro-Afonso, F., 2013. Treatment of infected diabetic foot ulcers clinical effectiveness of a dressing of alginate and hydrocolloid, with silver fiber. Analysis of results of a series of cases, *Revista de enfermería (Barcelona, Spain)*, 36, 11, 29-34.
- Lazurko, C., Khatoon, Z., Goel, K., Sedlakova, V., Cimenci, C. E., Ahumada, M., Zhang, L., Mah, T. F., Franco, W., Suuronen, E. J. ve Alarcon, E. I., 2019. Multifunctional nano and collagen-based therapeutic materials for skin repair, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6, 2, 1124-1134.
- Le Thi, P., Lee, Y., Tran, D. L., Thi, T. T. H., Kang, J. I., Park, K. M. ve Park, K. D., 2020. In situ forming and reactive oxygen species-scavenging gelatin hydrogels for enhancing wound healing efficacy, *Acta biomaterialia*, 103, 142-152.
- Lei, H., Zhu, C. ve Fan, D., 2020. Optimization of human-like collagen composite polysaccharide hydrogel dressing preparation using response surface for burn repair, *Carbohydrate polymers*, 239, 116249.
- Li, G., Wang, Y., Wang, S., Liu, Z., Liu, Z. ve Jiang, J., 2019. A thermo-and moisture-responsive zwitterionic shape memory polymer for novel self-healable wound dressing applications, *Macromolecular Materials and Engineering*, 304, 3, 1800603.
- Li, L. L., Xu, J. H., Qi, G., B., Zhao, X., Yu, F. ve Wang, H., 2014. Core-shell supramolecular gelatin nanoparticles for adaptive and "on-demand" antibiotic delivery, *ACS Nano*, 8, 5, 4975-4983.

- Li, S., Wang, L., Zheng, W., Yang, G. ve Jiang, X., 2020. Rapid fabrication of self-healing, conductive, and injectable gel as dressings for healing wounds in stretchable parts of the body, *Advanced Functional Materials*, 30, 31, 2002370.
- Li, X., 2012. Improved pyrogallol autoxidation method: A reliable and cheap superoxide-scavenging assay suitable for all antioxidants, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 25, 6418–6424.
- Li, W., Kandhare, A. D., Mukherjee, A. A. ve Bodhankar, S. L., 2018. Hesperidin, a plant flavonoid, accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats: Role of TGF- β /Smads and ANG-1/Tie-2 signaling pathways, *EXCLI Journal*, 17, 399–419.
- Li, Z., Zhou, F., Li, Z., Lin, S., Chen, L., Liu, L. ve Chen, Y., 2018. Hydrogel cross-linked with dynamic covalent bonding and micellization for promoting burn wound healing, *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10, 30, 25194-25202.
- Liao, W., Duan, X., Xie, F., Zheng, D., Yang, P., Wang, X. ve Hu, Z., 2023. 3D-bioprinted double-crosslinked angiogenic alginate/chondroitin sulfate patch for diabetic wound healing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 236, 123952.
- Liu, J., Liu, S., Wu, Q., Gu, Y., Kan, J. ve Jin, C., 2017. Effect of protocatechuic acid incorporation on the physical, mechanical, structural and antioxidant properties of chitosan film, *Food Hydrocolloids*, 73, 90-100.
- Liu, H., Li, C., Ma, C., Zhang, Q., Zhang, X. ve Lin, J., 2021. Rosmarinic acid-loaded electrospun nanofibers accelerate wound healing in diabetic rats, *Materials Science and Engineering: C*, 124, 112088.
- Lloyd, R. V., Hanna, P. M. ve Mason, R. P., 1997. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the fenton reaction, *Free Radical Biology and Medicine*, 22, 5, 885-888.
- Lordan, S., Smyth, T. J., Soler-vila, A., Stanton, C. ve Ross, R. P., 2013. The α -amylase and α -glucosidase inhibitory effects of Irish seaweed extracts, *Food Chemistry*, 141, 3, 2170-2176.
- Lunardi, C.N., Gomes, A. J., Rocha, F. S., Tommaso, J. D. ve Patience G. S., 2020. Experimental methods in chemical engineering: Zeta potential, *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 99, 3, 627-639.
- Madkhali, O. A., 2023. Drug delivery of gelatin nanoparticles as a biodegradable polymer for the treatment of infectious diseases: Perspectives and challenges, *Polymers*, 15, 21, 4327.
- Maltase, G., Fountoulakis, N., Drakatos, P., Shah, D., Patel, K., Sharma, A., Thomas, S., Pengo, M. F. ve Karalliedde, J., 2018. Elevated obstructive sleep apnoea risk score is associated with poor healing of diabetic foot ulcers: a prospective cohort study, *Diabetic Medicine*, 35, 1494-1498.
- Martinovic J., Lukinac, J., Jukic, M., Ambrus, R., Planinic, M., Selo, G., Perkovic, G. ve Bucic-Kojic, A., 2023. The release of grape pomace phenolics from alginate-based microbeads during simulated digestion in vitro: the influence of coatings and drying method, *Gels*, 9, 11, 870.

- Masud, R. A., Islam, M. S., Haque, P., Khan, M. N. I., Shahruzzaman, M., Khan, M., Takafuji, M. ve Rahman, M. M., 2020. Preparation of novel chitosan/poly (ethylene glycol)/ZnO bionanocomposite for wound healing application: Effect of gentamicin loading, *Materialia*, 12, 100785.
- Mayandi, V., Wen Choong, A. C., Dhand, C., Lim, F. P., Aung, T. T., Sriram, H., Dwivedi, N., Periyah, M. H., Sridhar, S. ve Fazil, M. H. U. T., 2020. Multifunctional antimicrobial nanofiber dressings containing ϵ -polylysine for the eradication of bacterial bioburden and promotion of wound healing in critically colonized wounds. *ACS Applied materials and Interfaces*, 12, 14, 15989-16005.
- Mezni, F., Stiti, B., Fkiri, S., Ayari, F., Slimane, L. B., Ksouri, R. ve Khaldi, A., 2022. Phenolic profile and in vitro anti-diabetic activity of acorn from four African *Quercus* species (*Q. suber*, *Q. canariensis*, *Q. coccifera* and *Q. ilex*), *South African Journal of Botany*, 146, 771-775.
- Moura, L. I. F., Dias, A. M. A., Carvalho, E. ve C. De Sousa, H., 2013. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment-Areview, *Acta Biomaterialia*, 9, 7, 7093-7114.
- Mihai, M. M., Dima, M. B., Dima, B. ve Holban, A. M., 2019. Nanomaterials for wound healing and infection control, *Materials*, 12, 13, 2176.
- Mirbagheri, M. S., Akhavan-Mahdavi, S., Hasan, A., Kharazmi, M. S. ve Jafari, S. M., 2023. Chitosan-based electrospun nanofibers for diabetic foot ulcer management; recent advances, *Carbohydrate polymers*, 120512.
- Mirzaei, A., Mirzaei, M., Khosravani, S. A. ve Salehpour, Z., 2013. Radical scavenging potential of iranian *Quercus brantii* and *Juglans regia*, *Life Sci. J*, 10, 7, 1246-1250.
- Narayanan, D., Geena, M. G., Lakshmi, H. M., Koyakutty, M., Nair, S. ve Menon, D., 2013. Poly-(ethylene glycol) modified gelatin nanoparticles for sustained delivery of the anti-inflammatory drug ibuprofen-sodium: an in vitro and in vivo analysis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9, 6, 818-828.
- Ndlovu, S. P., Ngece, K., Alven, S. ve Aderibigbe, B. A., 2021. Gelatin-based hybrid scaffolds: promising wound dressings, *Polymers*, 13, 17, 2959.
- Nisca, A., Sisea, S., Coman, N. A., Babota, M., Frumuzachi, O. ve Tanase, C., 2024. Biological Profiles of *Quercus cerris*, *Quercus dalechampii*, and *Q. robur* bark extracts: a characterization study, *Acta Marisiensis-Seria Medica*, 70, 1.
- Noor, A., Afzal, A., Masood, R., Khaliq, Z., Ahmad, S., Ahmad, F., Qadir, M.-B. ve Irfan, M., 2022. Dressings for burn wound: a review, *Journal of Materials Science*, 57, 12, 6536-6572.
- Norahan, M. H., Pedroza-González, S. C., Sánchez-Salazar, M. G., Álvarez, M. M. ve de Santiago, G. T., 2023. Structural and biological engineering of 3D hydrogels for wound healing. *Bioactive Materials*, 24, 197-235.

- Nuerjiang, M., Bai, X., Sun, L., Wang, Q., Xia, X. ve Li, F., 2023. Size effect of fish gelatin nanoparticles on the mechanical properties of collagen film based on its hierarchical structure, *Food Hydrocolloids*, 144, 108931.
- Oh, G. W., Kim, S. C., Kim, T. H. ve Jung, W. K., 2021. Characterization of an oxidized alginate-gelatin hydrogel incorporating a COS-salicylic acid conjugate for wound healing, *Carbohydrate Polymers*, 252, 117145.
- Özyürek, M., Bektaşoğlu, B., Güçlü, K., Güngör, N. ve Apak, R., 2010. A novel hydrogen peroxide scavenging assay of phenolics and flavonoids using curpuc reducing antioxidant capacity (CURPAC) methodology, *Journal of Food Composition and Analysis*, 23, 7, 689-698.
- Pasaribu, K. M., Ilyas, S., Tamrin, T., Radecka, I., Swinger, S., Gupta, A., Stamboulis, A. G. ve Gea, S., 2023. Bioactive bacterial cellulose wound dressings for burns with collagen in-situ and chitosan ex-situ impregnation, *International journal of biological macromolecules*, 230, 123118.
- Peng, W., Li, D., Dai, K., Wang, Y., Song, P., Li, H., Tang, P., Zhang, Z., Li, Z., Zhou, Y. ve Zhou, C., 2022. Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications, *International Journal of Biological Macromolecules*, 208, 400-408.
- Pouget, C., Donyach-Remy, C., Pantel, A., Schuldiner, S., Sotto, A. ve Lavigne, J.-P., 2020. Biofilms in diabetic foot ulcers: Significance and clinical relevance, *Microorganisms*, 8, 10, 1580.
- Prete, S., Dattilo, M., Patitucci, F., Pezzi, G., Parisi, O. I. ve Puoci, F., 2023. Natural and synthetic polymeric biomaterials for application in wound management, *Journal of Functional Biomaterials*, 14, 9, 455.
- Razack, S. A., Lee, Y., Shin, H., Duraiarasan, S., Chun, B.-S. ve Kang, H. W., 2023. Cellulose nanofibrils reinforced chitosan-gelatin based hydrogel loaded with nanoemulsion of oregano essential oil for diabetic wound healing assisted by low level laser therapy, *International Journal Of Biological Macromolecules*, 226, 220-239.
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A. ve Gurtner, G. C., 2019. Wound healing: a cellular perspective, *Physiological reviews*, 99, 1, 665-706.
- Saarai, A., Kasparkova, V., Sedlacek, T. ve Saha, P., 2013. On the development and characterization of crosslinked sodium alginate/gelatin hydrogels, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 18, 152-166.
- Sargin, I., Akyuz, L., Kaya, M., Tan, G., Ceter, T., Yildirim, K., Ertosun, S., Aydin, G. H. ve Topal, M., 2017. Controlled release and anti-proliferative effect of imatinib mesylate loaded sporopollenin microcapsules extracted from pollens of *Betula pendula*, *International journal of biological macromolecules*, 105, 749-756.
- Sasla, A., Ochoo, L., BEM, D., Lyczko, N., Sauceau, M., Nzihou, A. ve Onyuka, A., 2025. Synthesis and characterization of gelatin- hydroxyapatite nanohybrid composites. [Ön baskı]. SSRN.

- Sasmal, P. K. ve Ganguly, S., 2023. Polymer in hemostasis and follow-up wound healing, *Journal of Applied Polymer Science*, 140, 9, e53559.
- Schultz, G. S., Chin, G. A., Moldawer, L. ve Diegelmann, R. F., 2011. Principles of wound healing, In: Fitridge, R. ve Thompson, M. (Eds.), *Mechanisms of vascular disease: A reference book for vascular specialists*, University of Adelaide Press, Adelaide, Australia.
- Shafiee, S., Heidarpour, M., Sabbagh, S., Amini, E., Saffari, H., Dolati, S. ve Meamar, R., 2021. Stem cell transplantation therapy for diabetic foot ulcer: a narrative review, *Asian Biomedicine*, 15, 1, 3-18.
- Sheir, M. M., Nasra, M. M. A. ve Abdallah, O. Y., 2021. Chitosan alginate nanoparticles as a platform for the treatment of diabetic and non-diabetic pressure ulcers: Formulation and in vitro/in vivo evaluation, *International Journal of Pharmaceutics*, 607, 120963.
- Sherafati Chaleshtori, A., Marzhoseyni, Z., Saeedi, N., Azar Bahadori, R., Mollazadeh, S., Pourghadamyari, H. ve Sharafati Chaleshtori, R., 2024. Gelatin-based nanoparticles and antibiotics: A new therapeutic approach for osteomyelitis?, *Frontiers in Molecular Biosciences*, 11, 1412325.
- Shon, M. Y., Kim, T. H. ve Sung, N. J., 2003. Antioxidant and free radical scavenging activity of *Phellinus baumii* (*Phellinus* of *Hymenochaetaceae*) extracts, *Food Chemistry*, 82, 4, 593-597.
- Shu, W., Wang, Y., Zhang, X., Li, C., Le, H. ve Chang, F., 2021. Functional hydrogel dressings for treatment of burn wounds, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 788461.
- Skrypnik, L., Grigorev, N., Michailov, D., Antipina, M., Danilova, M. ve Pungin, A., 2019. Comparative study on radical scavenging activity and phenolic compounds content in water bark extracts of alder (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.), oak (*Q. robur* L.) and pine (*Pinus sylvestris* L.), *European Journal of Wood and Wood Products*, 77, 879-890.
- Sood, A., Granick, M. S. ve Tomaselli, N., 2014. Wound dressings and comparative effectiveness data, *Advances in Wound Care*, 3, 8.
- Soylu, Z., Oktay, B., Erarslan, A. ve Özerol, E., A., 2025. Multifunctional polymeric wound dressings, *Polymer Bulletin*, 82, 5325-5383.
- Srichaiyapol, O., Maddocks, S. E., Thammawithan, S., Daduang, S., Klaynongsruang, S. ve Patramanon, R., 2022. TA-AgNPs/Alginate Hydrogel and Its potential application as a promising antibiofilm material against polymicrobial wound biofilms using a unique biofilm flow model. *Microorganisms*, 10, 11, 2279.
- Stubbe, B., Mignon, A., Declercq, H., Van Vlierberghe, S. ve Dubruel, P., 2019. Development of gelatin-alginate hydrogels for burn wound treatment. *Macromolecular bioscience*, 19, 8, 1900123.
- Sukele, R., Skadiņš, I., Koka, R. ve Bandere, D., 2022. Antibacterial effects of oak bark (*Q. robur*) and heather herb (*Calluna vulgaris* L.) extracts against the causative bacteria of bovine mastitis, *Veterinary World*, 15, 9, 2315.

- Suresh, D., Suresh, A. ve Kannan, R., 2022. Engineering biomolecular systems: Controlling the self-assembly of gelatin to form ultra-small bioactive nanomaterials, *Bioactive Materials*, 18, 321-336.
- Sutirman, Z. A., Sanagi, M. M. ve Wan Aini, W. I., 2021. Alginate-based adsorbents for removal of metal ions and radionuclides from aqueous solutions: A review, *International Journal Of Biological Macromolecules*, 174, 216-228.
- Ștefanescu, R., Ciurea, C. N., Mare, A. D., Man, A., Nisca, A., Nicolescu, A., Macon, A., Babota, M., Coman, N. A. ve Tanase, C., 2022. *Q. robur* older bark-A source of polyphenolic extracts with biological activities, *Applied Sciences*, 12, 22, 11738.
- Takeuchi, O. ve Akira, S., 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140, 6, 805–820.
- Talati, H. ve Bhatt, P., 2023. A Comprehensive Review on Diagnosis and Management of Diabetic Foot Ulcers with Possible Ayurvedic and Herbal Remedies, Hacettepe University, Journal of the Faculty of Pharmacy, 43, 2, 184-193.
- Tan, Y., Chang, S. K. ve Zhang, Y., 2017. Comparison of α -amylase, α -glucosidase and lipase inhibitory activity of the phenolic substances in two black legumes of different genera. *Food Chemistry*, 214, 259-268.
- Taubert, D., Breitenbach, T., Lazar, A., Censarek, P., Harlfinger, S., Berkels, R., Klaus, W. ve Roesen, R., 2003. Reaction rate constants of superoxide scavenging by plant antioxidants, *Free Radical Biology and Medicine*, 35, 12, 1599-1607.
- 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*, e53910.
- Thi, P. L., Lee, Y., Tran, D. L., Thi, T. T. H., Kang, J. I., Park, K. M. ve Park, K. D., 2020. In situ forming and reactive oxygen species-scavenging gelatin hydrogels for enhancing wound healing efficacy, *Acta biomaterialia*, 103, 142-152.
- Thu, H. E. ve Ng, S. F., 2013. Gelatine enhances drug dispersion in alginate bilayer film via the formation of crystalline microaggregates, *International Journal of Pharmaceutics*, 454, 1, 99-106.
- Tian, R., Qiu, X., Yuan, P., Lei, K., Wang, L., Bai, Y., Liu, S. ve Chen, X., 2018. Fabrication of self-healing hydrogels with on-demand antimicrobial activity and sustained biomolecule release for infected skin regeneration, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10, 20, 17018-17027.
- Tudoroiu, E. E., Dinu-Pîrvu, C. E., Albu Kaya, M. G., Popa, L., Anuța, V., Prisada, R. M. ve Ghica, M. V., 2021. An overview of cellulose derivatives-based dressings for wound-healing management, *Pharmaceutics*, 14, 12, 1215.
- Türsen, Ü., 2013. Ülser Tedavisinde Yara Örtüleri. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*, 7, 2.

- Tyeb, S., Kumar, N., Kumar, A. ve Verma, V., 2018. Flexible agar-sericin hydrogel film dressing for chronic wounds, *Carbohydrate polymers*, 200, 572-582.
- Unuofin, J. O. ve Lebelo, S.L., 2021. UHPLC-QToF-MS characterization of biactive metabolites from *Q. robur* L. grown in South Africa for antioxidant and antidiabetic properties, *Arabian Journal of Chemistry*, 14, 3, 102970.
- Wang, J., Chen, X.-Y., Zhao, Y., Yang, Y., Wang, W., Wu, C., Yang, B., Zhang, Z., Zhang, L. ve Liu, Y. 2019. pH-switchable antimicrobial nanofiber networks of hydrogel eradicate biofilm and rescue stalled healing in chronic wounds. *ACS nano*, 13, 10, 11686-11697.
- Wang, X., Zhang, H., Zhang, X., Shen, C., Liu, M., Liu, S., Han, Y. ve He, T., 2024. A comparison study on effects of polyglycerols on physical properties of alginate films, *International Journal of Biological Macromolecules*, 254, 3, 127879.
- Wu, M., Yang, Q., Wu, Y. ve Ouyang, J., 2021. Inhibitory effects of acorn (*Quercus variabilis* Blume) kernel-derived polyphenols on the activities of α -amylase, α -glucosidase, and dipeptidyl peptidase IV, *Food Bioscience*, 43, 101224.
- Xiao, C., Liu, H., Lu, Y. ve Zhang, L., 2001. Blend films from sodium alginate and gelatin solutions. *Journal of Macromolecular Science*, 38, 3.
- Xiong, S., Ding, X., Zhou, L., Liu, Z., Jiang, W., Ai, F. ve Cai, K. 2025. An antibacterial and antioxidant rosmarinic acid hydrogel normalizes macrophage polarization to expedite diabetic wound healing, *Journal of Colloid and Interface Science*, 683(Part 2), 357–371.
- Xu, Z., Han, S., Gu, Z. ve Wu, J., 2020. Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing, *Advanced Healthcare Materials*, 9, 5, 1901502.
- Xu, J., Fu, C., Li, T., Xia, X., Zhang, H., Wang, X. ve Zhao, Y., 2021. Protective effect of acorn (*Quercus liaotungensis* Koidz) on streptozotocin-damaged MIN6 cells and type 2 diabetic rats via p38 MAPK/Nrf2/HO-1 pathway, *Journal of Ethnopharmacology*, 266, 113444.
- Xu, R., Fang, Y., Zhang, Z., Cao, Y., Yan, Y., Gan, L., Xu, J. ve Zhou, G., 2023. Recent advances in biodegradable and biocompatible synthetic polymers used in skin wound healing, *Materials*, 16, 15, 5459.
- Xu, Y., Hu, Q., Wei, Z., Ou, Y., Cao, Y., Zhou, H., Wang, M., Yu, K. ve Liang, B., 2023. Advanced polymer hydrogels that promote diabetic ulcer healing: mechanisms, classifications, and medical applications, *Biomaterials Research*, 27, 1, 1-48.
- Valencia-Avilés, E., García-Pérez, M. E., Garnica-Romo, M. G., Figueroa-Cárdenas, J. D. D., Meléndez-Herrera, E., Salgado-Garciglia, R. ve Martínez-Flores, H. E., 2018. Antioxidant properties of polyphenolic extracts from *Quercus laurina*, *Quercus crassifolia*, and *Quercus scytophylla* bark, *Antioxidants*, 7, 7, 81.
- Varaprasad, K., Jayaramudu, T., Kanikireddy, V., Toro, C. ve Sadiku, E. R., 2020. Alginate-based composite materials for wound dressing application: A mini review, *Carbohydrate polymers*, 236, 116025.

- Vargas-Madriz, A. F., Kuri-Garcia, A., Luzardo-Ocampo, I., Vargas-Madriz, H., Perez-Ramirez, I. F., Anaya-Loyola, M. A., Ferriz-Martinez, R. A., Roldan-Padron, O., Hernandez-Sandoval, L., Guzman-Maldonado, S. H. ve Chavez-Servin, J. L., 2023. Impact of drying process on the phenolic profile and antioxidant capacity of raw and boiled leaves and inflorescences of *Chenopodium berlandieri* ssp. *berlandieri*, *Molecules*, 28, 20, 7235.
- Yadav, P., Yadav, H., Shah, V. G., Shah, G. ve Dhaka, G., 2015. Biomedical Biopolymers, their Origin and Evolution in Biomedical Sciences: A Systematic Review, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9, 9, Ze21-25.
- Yadu, N., Singh, M., Singh, D., ve Keshavkant, S., 2025. Mechanistic insights of diabetic wound: Healing process, associated pathways and microRNA-based delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*, 647, 125117.
- Yang, F., Bai, X., Dai, X. ve Li, Y., 2021. The biological processes during wound healing, *Regenerative Medicine*, 16, 4, 373–390.
- You, S., Xiang, Y., Qi, X., Mao, R., Cai, E., Lan, Y., Lu, H., Shen, J. ve Deng, H., 2022. Harnessing a biopolymer hydrogel reinforced by copper/tannic acid nanosheets for treating bacteria-infected diabetic wounds, *Materials Today Advances*, 15, 100271.
- Zhang, M. ve Zhao, X., 2020. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management, *International Journal Of Biological Macromolecules*, 162, 1414-1428.
- Zhang, S., Ge, G., Qin, Y., Li, W., Dong, J., Mei, J., Ma, R., Zhang, X., Bai, J., Zhu, C., Zhang, W. ve Geng, D., 2023. Recent advances in responsive hydrogels for diabetic wound healing, *Materials Today Bio*, 18, 100508.
- Zhang, X., Zhang, G., Zhang, H., Liu, X., Shi, J., Shi, H., Yao, X., Chu, P. K. ve Zhang, X., 2020. A bifunctional hydrogel incorporated with CuS@ MoS₂ microspheres for disinfection and improved wound healing, *Chemical Engineering Journal*, 382, 122849.
- Zhang, Y., Zhu, Y., Ma, P., Wu, H., Xiao, D., Zhang, Y., Sui, X., Zhang, L. ve Dong, A., 2023. Functional carbohydrate-based hydrogels for diabetic wound therapy, *Carbohydrate polymers*, 312, 120823.
- Zhao, H., Huang, J., Li, Y., Lv, X., Zhou, H., Wang, H., Xu, Y., Wang, C., Wang, J. ve Liu, Z., 2020. ROS-scavenging hydrogel to promote healing of bacteria infected diabetic wounds, *Biomaterials*, 258, 120286.
- Zheng, X., Narayanan, S., Sunkari, V. G., Eliasson, S., Botusan, I. R., Grünler, J., Catrina, A. I., Radtke, F., Xu, C., Zhao, A., Ekberg, N. R., Lendahl, U. ve Catrina, S.-B., 2019. Triggering of a Dll4–Notch1 loop impairs wound healing in diabetes, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116, 14, 6985-6994.
- Zhu, Y., Zhang, J., Song, J., Yang, J., Du, Z., Zhao, W., Guo, H., Wen, C., Li, Q. ve Sui, X., 2020. A multifunctional pro-healing zwitterionic hydrogel for simultaneous optical monitoring of pH and glucose in diabetic wound treatment. *Advanced Functional Materials*, 30, 6, 1905493.

Zoghi, N., Fouani, M. H., Bagheri, H., Nikkhah, M. ve Asadi, N., 2021. Characterization of minocycline loaded chitosan/polyethylene glycol/glycerol blend films as antibacterial wound dressings, Journal of Applied Polymer Science, 138, 32, 50781.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Şevval Beyza BOZKURT

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Aksaray üniversitesi Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji,
2018-2022.

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji,
2022-2025.

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Bildiriler

1. BOZKURT ŞEVVAL BEYZA, AKYÜZ LALEHAN (2023). Effect of Gelatin, Nano Gelatin, and Lyophilized Nano Gelatin on Swelling and Water Solubility Properties of Sodium Alginate Composite Films. *3rd GLOBAL CONFERENCE on ENGINEERING RESEARCH (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)* (Yayın No:8629750)
2. BOZKURT ŞEVVAL BEYZA, AKYÜZ LALEHAN, YEŞİLDAL KARADUMAN TUĞÇE, ERÖZ RECEP (2025). Investigation of Bioactivity Properties of Composite Hydrogels Containing Acorn (*Quercus robur* L.) Extract Loaded Gelatin and Gelatin Nanoparticles for Use in Diabetic Foot, 2. *Uluslararası Ankara Bilimsel Araştırmalar ve İnovasyon Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)* (ISBN: ' 978-625-378-209-2)

Projeler

1. Meşe Palamudu (*Quercus robur* L.) Ekstraktı Yüklenmiş Jelatin ve Nano Jelatin ile Oluşturulan Aljinat/PEG Kompozit Hidrojel Filmlerin Fiziksel ve Biyolojik Özelliklerine Kurutma Tekniğinin Etkisi ve Diyabetik Ayak Ülseri Yaralarında Kullanılabilirliği için Biyoaktivite Özelliklerinin Araştırılması-TÜBİTAK 2210-D Sanayiye Yönelik Yurtiçi Yüksek Lisans Programı, Bursiyer: BOZKURT ŞEVVAL BEYZA, 01.10.2023- 01.09.2024 (ULUSAL)
2. Meşe Palamudu (*Quercus robur* L.) Ekstraktı Yüklenmiş Jelatin ve Nano Jelatin ile Oluşturulan Aljinat/PEG Kompozit Hidrojel Filmlerin Fiziksel ve Biyolojik Özelliklerine Kurutma Tekniğinin Etkisi ve Diyabetik Ayak Ülseri Yaralarında Kullanılabilirliği için Biyoaktivite Özelliklerinin Araştırılması-TÜBİTAK 1002 A Hızlı Destek Modülü, Proje Yürütücüsü: AKYÜZ

LALEHAN, Bursiyer: BOZKURT ŞEVVAL BEYZA, Danışman:
KARADUMAN YEŞİLDAL TUĞÇE, Danışman: ERÖZ RECEP,
01.03.2024- 28.02.2025 (ULUSAL)

