

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

**ÜÇ BOYUTLU YAZICI İLE JELATİN BAZLI YARA ÖRTÜSÜ
GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS

Esra GİRĞİN

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

ŞUBAT 2024

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

**ÜÇ BOYUTLU YAZICI İLE JELATİN BAZLI YARA ÖRTÜSÜ
GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS

Esra GİRĞİN

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR

Ortak Danışman: Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

ŞUBAT 2024

Esra GİRGİN tarafından hazırlanan “Üç Boyutlu Yazıcı ile Jelatin Bazlı Yara Örtüsü Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 05.02.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

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

Jüri Üyesi : **Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ** (Ortak Danışman)
Marmara Üniversitesi

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

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Gamze G. ESKİLER**
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ**
Marmara Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

(05/02/2024)

(imza)

Esra GİRGIN





Ailem ve eşime,



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisi, akademik tecrübesi ile desteklerini esirgemeyen ve akademik anlamda yol gösterici olarak beni aydınlatan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR'a tüm desteği için çok teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca laboratuvarının tüm imkanlarını sunan ve her koşulda desteği ile yanımda olan değerli eş danışmanım Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ'e yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Desteğini her zaman hissettiğim, tez çalışmamın her kısmında fikir ve tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ'a çok teşekkür ederim. NBUAM merkezinde görev alan diğer hocalara, araştırma görevlilerine ve öğrencilerine yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni destekleyen ve her daim yanımda hissettiğim, haklarını hiçbir zaman ödeyemeceğim annem ve babama, her zaman destekçim kardeşlerime teşekkür ederim. Sevgili eşim Doğukan Koray GİRGIN'e bu süreçte sabrı ve sonsuz desteği için çok teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşlarım Yakacık MTAL Biyomedikal Cihaz Teknolojileri zümresine, bu süreçte bana verdikleri destek ve motivasyon için çok teşekkür ederim.

2023-19-43-38 proje numarası ile tez çalışmama verdiği maddi destekten dolayı Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAPK) birimine teşekkür ederim.

Esra GİRGIN



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. YARA ÖRTÜLERİ VE ÜÇ BOYUTLU YAZICILARDA YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİMİ	5
2.1. Doku Mühendisliği	5
2.2. Cilt	6
2.2.1. Yara türleri	7
2.2.2. Derinin onarma mekanizması	7
2.3. Yara Örtüleri	8
2.3.1. Geleneksel yara örtüleri	9
2.3.2. Modern yara örtüleri	9
2.3.2.1. Köpük örtüler	10
2.3.2.2. Transparan film örtüler	10
2.3.2.3. Kompozit örtüler	11
2.3.2.4. Hidrokolloid örtüler	11
2.3.2.5. Hidrojel yara örtüleri	11
2.3.3. Biyoaktif yara örtüleri	12
2.4. Hidrojel Yara Örtülerinde Kullanılan Polimerler	12
2.4.1. Sentetik polimerler	13
2.4.2. Doğal polimerler	14
2.4.3. Proteinler	14
2.4.3.1. Jelatin	15
2.4.4. Polisakkaritler	16
2.4.4.1. Aljinat	16
2.4.4.2. Kitosan	17
2.4.4.3. Selüloz	17
2.4.4.4. Ksantan sakızı	18
2.4.5. Salisilik asit (SA)	18
2.4.6. Üç boyutlu yazıcılar	19
2.4.6.1. 3B yazıcılarda yara örtüsü üretimi	20
2.4.6.2. Doku iskelesi	21
2.4.6.3. Yara örtüsü üretiminde pnömatik 3B biyobaskı	21
3. MATERYAL VE METOD	23

3.1. Laboratuvarda Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	23
3.2. 3B Yazıcı ile Basımı Yapılacak Çözeltilerin Hazırlanması	24
3.2.1. 3B Baskı yara örtülerinin tasarımı ve üretimi	25
3.2.2. 3B yazıcıda basılan yara örtülerinin çapraz bağlanması	27
3.3. Yara Örtülerinin Karakterizasyonu	28
3.3.1. Yara örtülerinin morfolojik analizi	28
3.3.2. Yara örtülerinin mekanik testi.....	28
3.3.3. Yara örtülerinin kimyasal analizi	29
3.3.4. Yara örtülerinin termal analizi	29
3.3.5. Yara örtülerinden <i>in vitro</i> ortamında ilaç salımının incelenmesi.....	30
3.3.6. Yara örtülerinin şişme özellikleri.....	31
3.3.7. Yara örtülerinin antimikrobiyal aktivitesinin incelenmesi.....	31
3.3.8. Yara örtülerinin hücre canlılığı analizi.....	31
3.3.8.1. MTT testi.....	32
3.3.8.2. Hücre bağlanma testi	32
4. DENEYSEL BULGULAR.....	33
4.1. Yara Örtülerinin Morfolojik Analizi	33
4.2. Yara Örtülerinin Mekanik Analizi.....	35
4.3. Yara Örtülerinin Kimyasal Yapı Analizleri	36
4.4. Yara Örtülerinin Termal Analizi	37
4.5. Yara Örtülerinden İlaç Salım Test Sonuçları	38
4.6. Yara Örtülerinin Şişme Özellikleri.....	39
4.7. Yara Örtülerinin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	40
4.8. Yara Örtülerinin Hücre Canlılığı Analiz Sonuçları	41
4.8.1. MTT testi.....	41
4.8.2. Hücre bağlanma testi.....	42
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	45
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	59

KISALTMALAR

3B/3D	: 3 boyut
CAD	: Bilgisayar destekli tasarım
CT	: Bilgisayarlı tomografi
DMEM	: Dulbecco's modified eagle media
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
DOD	: Drop on demand malzeme püskürtme tekniği
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetre
ECM	: Hücre dışı matrisi
FBS	: Fetal bovine serum
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
GA	: Glutaraldehit
JEL	: Jelatin
KSN	: Ksantan sakızı
MHB	: Müller hinton besiyeri
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTT	: ((3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide))
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
RNA	: Ribonükleik asit
RPM	: Dakikadaki devir sayısı
SA	: Salisilik asit
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
STL	: Stereolitografi
UV	: Ultraviyole



SİMGELER

C	: Karbon
°C	: Santigrat derece
CFU/mL	: Coloni-Forming Units(Koloni oluşturan birimler)/mililitre
CH₂	: Metilen
cm	: Santimetre
cm²	: Santimetre kare
CO₂	: Karbondioksit
dk	: Dakika
g	: Gram
g/mL	: gram/mililitre
Ge/KBr	: Germanyum kaplı potasyum bromür
H	: Hidrojen
kPA	: Kilo paskal
kV	: kilovolt
M	: Molar
mg	: miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mm/dk	: milimetre/dakika
mm/s	: milimetre/saniye
MPa	: Mega paskal
µg/mL	: mikrogram/mililitre
µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
N	: Azot
N	: Newton
nm	: Nanometre
O	: Oksijen
T_g	: Camsı geçiş sıcaklığı
T_m	: Erime sıcaklığı

v/v : hacim/hacim
w/v : ağırlık/hacim



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Laboratuvarıda kullanılan cihazlar.....	23
Tablo 3.2. Laboratuvarıda kullanılan malzemeler.....	24
Tablo 3.3. Hazırlanan çözeltilerin içerikleri.....	25
Tablo 3.4. JEL/KSN ve SA katkılı doku iskelelerinin üretilmesi.	25
Tablo 3.5. İskelelerin üretimi için kullanılan parametreler.	26
Tablo 4.1. 3B yazıcıda basılan iskelelerin çekme mukavemetleri	35



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Jelatinin özellikleri.....	15
Şekil 3.1. Ekstrüzyon destekli 3B biyoyazıcı.	26
Şekil 3.2. Basımı gerçekleştirilen doku iskelesi.	27
Şekil 3.3. Cam desikatör ile etüv içerisinde doku iskelelerinin çapraz bağlanma işleminin yapılması.	27
Şekil 3.4. Çekme test cihazı.....	28
Şekil 3.5. FTIR cihazı.	29
Şekil 3.6. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) cihazı.	29
Şekil 3.7. Thermo çalkalamalı inkübatör.....	30
Şekil 3.8. UV-1280 spektroskopi cihazı.	30
Şekil 4.1. Yara örtülerinin SEM görüntüleri, %4JEL/%1,2KSN (a), %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA(b), %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA (c), %4JEL/%1,2KSN/10MG_SA (d)	34
Şekil 4.2. Yara örtülerinin FTIR sonuçları, %4JEL/%1,2KSN (a), %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA(b), %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA (c), %4JEL/%1,2KSN/10MG_SA (d)	37
Şekil 4.3. İskelelere ait DSC eğrileri, %4JEL/%1,2KSN (a), %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA (b), %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA (c), %4JEL/%1,2KSN/10MG_SA (d)	38
Şekil 4.4. SA kalibrasyon eğrisi (a), absorbans grafiği (b), SA' ya ait kümülatif salım grafiği (c).....	39
Şekil 4.5. Yara örtülerinin üç gün boyunca <i>in vitro</i> ortamındaki şişme yüzdeleri. ..	40
Şekil 4.6. %4JEL/%1,2KSN bazlı iskelelerinin <i>S. aureus</i> ve <i>E. coli</i> ' ye karşı antibakteriyel aktiviteleri: %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA (1), %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA (2), %4JEL/%1,2KSN/10MG_SA (3), %4JEL/%1,2KSN (kontrol) (4) , Deney kontrol (gentamisin) (5).....	41
Şekil 4.7. Tüm iskeleler üzerinde test edilen fare fibroblast hücreleri için absorbans değerleri (**p < 0,01).....	42
Şekil 4.8. Tüm iskeleler üzerinde test edilen fare fibroblast hücrelerinin çoğalması ve canlılığın sonuçları (**p < 0,01).	43



ÜÇ BOYUTLU YAZICI İLE JELATİN BAZLI YARA ÖRTÜSÜ GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

Kollajen türevi olan jelatin, yüksek biyouyumluluğa, hemostatik özelliklere, azaltılmış sitotoksisiteye ve antijeniteye sahiptir. Aynı zamanda hücre yapışmasını ve çoğalmasını destekler. Ancak zayıf mekanik özelliklere ve antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Ayrıca jelatin bazlı yara örtülerine antimikrobiyal ajanların eklenmesi, yara örtülerinin in vitro ve in vivo antimikrobiyal aktivitesini artırır.

Bu çalışmada ilk olarak jelatin/ ksantan sakızı hidrojelleyer farklı oranlarda hazırlanarak 3B yazıcıda basılabilirlikleri değerlendirildi. En iyi basılabilir çözelti oranı belirlenerek içerisinde 2000 yılı aşkın süredir birçok farklı cilt durumunu tedavi etmek için topikal bir ajan olarak kullanılan salisilik asit (SA) üç farklı miktarda (5, 7, 10 mg) eklenerek AXO A1 (Axolotl Biosystems, Türkiye) 3B yazıcı ile uygun parametrelerde basımı gerçekleştirildi. Basımı gerçekleştirilen ve kurutulan doku iskelelerinin çapraz bağlama işlemi glutaraldehit çözeltisiyle gerçekleştirildi. Çapraz bağlanan iskeleler etiketli petri kaplarına yerleştirilerek daha ileri analizler için saklandı.

Üretilen iskelelerin termal, mekanik, morfolojik, kimyasal özellikleri ve biyouyumluluk özellikleri ayrıntılı olarak değerlendirildi.

İskelelerin ilaç salım özellikleri, in vitro ortamı taklit eden fosfat tamponunda farklı zaman aralıklarında bir ultraviyole spektrofotometre kullanılarak analiz edildi. Mekanik test sonuçları %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA çözeltisinden üretilen yara örtüsünün yaklaşık 2,39 MPa ile en yüksek gerilme mukavemetini gösterdi. Morfolojik analiz sonucu en düşük gözenek yapısının 1014,5 µm ile %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA çözeltisinden üretilen iskeleye ait olduğu gözlenmiştir. Antimikrobiyal özellikleri sırasıyla *S.aureus* ve *E. coli* kullanılarak karakterize edilmiş ve iskelelerin antibakteriyel etki göstermediği ve inhibasyon çapı oluşmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç yara örtülerindeki SA içeriğinin yetersiz kaldığını ve çözeltideki ilaç miktarını artırarak antibakteriyel aktivitenin ortaya çıkarılabileceğini düşündürmektedir.

Termal karakterizasyon sonuçlarına göre, tüm yara örtülerinde 50°C civarlarında T_g noktası gözlemlendi.

Yara örtülerinin biyouyumluluğu ve sitotoksitesi MTT tahlili ile belirlendi ve in vitro çalışmalar %4JEL/%1,2KSN iskelesinin fibroblast hücre hattında, diğer yapılara göre daha fazla hücre canlılığına neden olduğunu gösterdi.

Bu çalışmanın, jelatin bazlı hidrojelleyden 3B baskılı yara örtüsü iskelelerinin üretimi için doğru boyut ve parametrelerin bulunmasında faydalı olması beklenmektedir.



DEVELOPMENT OF GELATIN-BASED WOUND DRESSING WITH THREE-DIMENSIONAL PRINTER

SUMMARY

The skin is the human body's largest organ. It keeps microbes out of the body and prevents infection while protecting the body from harmful environmental effects. It is also involved in skin homeostasis, body temperature regulation, and immune responses. Skin is an organ that has important functions such as protection, secretion, temperature regulation, and detection of external stimuli. It is made up of the epidermis and dermis. Rapid recovery to restore skin protection remains a major challenge in cases where skin damage is caused by multiple factors such as abrasion, tear, and heat damage, and especially when large areas of skin are damaged. Hemostasis, inflammation, proliferation, and regeneration are the four stages of wound healing. It is also a highly complex and dynamic process that necessitates the collaboration of various cell types, cytokines, and cell signals.

Various biomaterials, such as hydrogels, films, sponges, and nanofibers, have been developed for use in wound dressings in order to speed up wound healing and prevent serious complications.

Wound dressings are very important in wound care. It is critical to properly evaluate a wound, prevent bacteria, foreign objects, and excessive leakage, and keep the wound moist. Furthermore, an ideal wound dressing should allow the wound area to breathe while also protecting the surrounding healthy tissue. The most appropriate wound dressing should be chosen based on the wound's condition and basic needs. The ideal wound dressing should maintain a moist environment, remove excess exudate, prevent drying, ensure gas exchange, be impermeable to microorganisms, provide thermal insulation, and be particle-free. It should not be toxic to beneficial host cells, provide mechanical protection, be nontoxic, simple to use, and inexpensive.

Recently, three-dimensional printing has become widely used in biomedical research. This rapidly advancing technology provides a programmable and configurable platform for tissue engineering and regenerative medicine. Among wound dressing production methods, 3D printing technology has gained traction in recent years to support personalised drug delivery treatments. This method yields consistent results in terms of providing the pores and shapes required for wound healing. It also entails stacking the required biomaterials and active ingredients on top of one another. Three-dimensional printing technologies have made significant advances in the field of biomaterials, as well as the ability to produce materials that would be difficult or impossible to produce using traditional methods for many applications.

Biomaterials derived from nature, such as gelatin and sodium alginate, are widely used in the creation of 3D-printed scaffolds. Hydrogels with excellent swelling and water retention capacity are used as organic materials in modern three-dimensional printing and scaffold manufacturing. Hydrogels have a wide range of medical applications, including tissue engineering and drug delivery. Nevertheless, hydrogels' low

mechanical strength and rapid degradation limit their use as tissue engineering scaffolds.

Because of its gelling ability, gelatin is an intriguing biomaterial for hydrogel production among natural polymers. Gelatin, a collagen derivative, is biocompatible and hemostatic, with low cytotoxicity and antigenicity. Cell adhesion and proliferation are also aided by it. It does not, however, have good mechanical properties or antimicrobial activity. To improve its mechanical properties, it is cross-linked with other polymers. Furthermore, the addition of antimicrobial agents to gelatin-based wound dressings increases their antimicrobial activity *in vitro* and *in vivo*. Because of its processability and cost-effectiveness, it is widely used in clinics as wound dressings, medicines, and adhesives, in addition to its hydrogel properties.

Xanthan gum is an exopolysaccharide generated by bacteria of the genus *Xanthomonas*. It is a microbial high-molecular-weight heteropolysaccharide used in medicine and tissue engineering due to its biocompatibility, non-toxicity, gelling qualities, ease of usage, and low cost. It is also inexpensive and simple to use. They are frequently employed in the pharmaceutical sector as thickeners, suspending agents, and emulsifiers, as well as in the development of biodegradable hydrogels for skin scaffolds, due to their amazing qualities.

Mechanical weakness and dissolution behaviour are the limiting characteristics of gelatin and xanthan gum hydrogels. It may swell greatly when immersed in water due to solvent absorption. When applied as a wound dressing, this trait causes harm. The wound structure cannot be protected due to severe swelling, and it adheres to the wound. To address this issue, hydrogels are cross-linked, which boosts the material's strength, hydrolysis resistance, and dimensional stability while also preventing swelling.

Since ancient times, salicylic acid (SA), the primary metabolite of Aspirin®, has been widely utilised in the treatment of pain, fever, and inflammation. SA, or *o*-hydroxybenzoic acid, is derived from the metabolism of salicin and has been used as a topical treatment to treat a variety of skin diseases for over 2000 years. It is a natural phenolic chemical with anti-inflammatory and antioxidant properties. It is still used to treat hyperkeratotic skin conditions such as warts, calluses, psoriasis, and ichthyosis.

For numerous biological purposes, SA is frequently encapsulated in nanosubstrates or other formulations. Because of its superior biocompatibility and abundance of natural resources, SA wound healing has received a lot of attention in recent years. SA-based polymers show promise in biomedical applications. Because of its high bioavailability and anti-inflammatory properties, it is also utilised in the treatment of burns.

Dry and passive wound dressings have been replaced in recent years by functional wound dressings that prevent the wound area from drying out, encourage healing (interactive), and protect the site from infection. The goal of this study was to develop an enhanced wound dressing for medical applications based on gelatin and xanthan gum, which are natural polymers with high biocompatibility that provide patients with a comfortable and painless therapy. It is hoped that adding salicylic acid to these natural polymers and printing them with a 3D printer may improve the patient's social life. The goal is to create not only a wound dressing but also a design with therapeutic effects. Because of its high biocompatibility and the analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory qualities of the salicylic acid it contains, the dressing will cover the skin illness and heal the affected area. As a result, combining salicylic acid, which has been

widely utilised from the past to the present, with the 3D printer, which is the future trend, and conducting a study in this manner intends to provide more forward-thinking solutions by integrating all kinds of advantages.

First, gelatin/xanthan gum hydrogels in various ratios were made, and their printability on a 3D printer was assessed in this work. Three different concentrations (5, 7, and 10 mg) of salicylic acid (SA), which has been used as a topical treatment to treat many different skin diseases for over 2000 years, were introduced to the AXO A1 (Axolotl Biosystems, Turkey) 3D printer to determine the best printable solution ratio. The printing was done using the proper specifications. The printed and dried tissue scaffolds were cross-linked using a glutaraldehyde solution. The cross-linked scaffolds were housed in labelled petri dishes for later examination.

The thermal, mechanical, morphological, chemical, and biocompatibility aspects of the manufactured scaffolds were thoroughly investigated. The drug release properties of the scaffolds were examined using an ultraviolet spectrophotometer at various time intervals in phosphate buffer, which mimicked the in vitro environment.

Mechanical, morphological, chemical, and antimicrobial properties were evaluated in detail. When the band gaps of FTIR analyses were examined, the band shifts in the control group (gel-xanthan) confirmed that the carboxylic groups of xanthan gum and the peptide bond parts of gelatin played a role in gelatin-xanthan interactions, and no specific bond was observed for salicylic acid.

Mechanical test results showed that the 4%JEL/1.2% KSN/7MG_SA dressing had the highest tensile strength of approximately 2.39 MPa. As a result of morphological analysis, it was observed that the lowest pore structure, with 1014.5 μm , belonged to the scaffold produced from the 4% JEL/1.2% KSN/5MG_SA solution.

Their antimicrobial properties were characterised using *S. aureus* Atcc and *E. coli* Atcc, respectively, and it was observed that the scaffolds did not show an antibacterial effect and no inhibition diameter was formed. This result suggests that the SA content in the tissue scaffolds is insufficient and that antibacterial activity can be revealed by increasing the amount of drug in the solution.

According to the thermal characterization results, a T_g point around 50°C was observed in all wound dressings.

The dressings' biocompatibility and cytotoxicity were determined via the MTT assay, and in vitro studies revealed that the 4%JEL/1.2%KSN scaffold increased cell viability in the fibroblast cell line compared to other structures.

This study is expected to be useful in finding the correct dimensions and parameters for the production of 3D printed wound dressing scaffolds from gelatin based hydrogel.



1. GİRİŞ

Cilt insan vücudunun en büyük organıdır. Vücudu istenmeyen çevresel etkilere korunurken, mikropların nüfuz etmesini ve enfeksiyonların gelişmesini engeller. Ayrıca cilt homeostazis, sıcaklığın düzenlenmesinde ve bağışıklık tepkilerinde önemli rol oynar. Epidermis ve dermisten oluşan cilt; koruma, salgılama, vücut sıcaklığının düzenlenmesi ve dış uyaranların tespiti gibi önemli görevleri olan bir organdır (Luneva ve ark., 2022). Cilt hasarının aşınma, cerrahi ve termal hasar gibi birden fazla faktörden kaynaklandığı durumlarda, özellikle cildin geniş alanları hasar gördüğünde, cilt korumasını yeniden sağlamak için hızlı iyileşme büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir.

Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon dört fazı içeren ve farklı hücre tiplerinin, sitokinlerin ve hücre sinyallerinin işbirliğini gerektiren son derece karmaşık ve dinamik bir süreçtir (Wang L. ve ark., 2023). Yara iyileşmesini hızlandırmak ve ciddi komplikasyonları önlemek için hidrojeller, membranlar, süngerler ve nanofiberler dahil olmak üzere yara örtülerinde kullanılmak üzere çeşitli biyomateryaller geliştirilmiştir (Du ve ark., 2023). Yaranın etkili bir şekilde bandajlanması yaranın enfeksiyon kapmasını, yaranın kurummasını, komplikasyonları azaltır ve yara iyileşmesini hızlandırır (Deng ve ark., 2007). Ancak şu anda yara bakımında kullanılan örtüler tatmin edici antibakteriyel özelliklere ve şişirme özelliklerine sahip değildir ve yara enfeksiyonunu önlemek veya yara iyileşmesini desteklemek için uygun değildir (Yang Z. ve ark., 2021). Bu nedenle birçok araştırma grubu şu anda yara örtüsü olarak uygulanabilecek, doku yenilenmesini aktif hale getirecek, yara kasılmasını engelleyecek ve koruyacak biyomalzemelerin elde edilmesi için çalışmışlardır (Ulubayram ve ark., 2001).

Üç boyutlu(3B) baskı son zamanlarda biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Nosrati ve ark., 2020). Hızla gelişen bu teknoloji, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp için özelleştirilebilir ve programlanabilir bir platform sağlamaktadır (Yang Z. ve ark., 2021).

Jelatin ve sodyum aljinat gibi doğal olarak elde edilen çeşitli malzemeler, 3B baskılı iskelelerin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Esmaeili ve ark., 2019; Kacarevic ve ark., 2018; Ning ve ark., 2018). Modern 3B baskı ve iskele imalatında, mükemmel şişme ve büyük miktarda suyu eşit şekilde tutma kabiliyetine sahip 3B polimer ağları olan hidrojeller, genellikle organik malzemeler olarak kullanılır. Bununla birlikte, hidrojellerin yetersiz mekanik mukavemeti ve yüksek bozunma oranı, doku mühendisliğinde iskele olarak kullanımlarını sınırlamaktadır. Hidrojeller, doku mühendisliği ve ilaç dağıtımı dahil olmak üzere çeşitli tıbbi alanlarda çeşitli uygulamalara sahiptir. Doğal polimerlerden jelatin, jelleşme yeteneği nedeniyle şüphesiz hidrojel üretimi için ilginç bir biyomateriyaldir (Iervolino ve ark., 2023). Kollajen türevi jelatin, biyolojik uyumluluğu, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve hidrojel özelliklerinin yanı sıra işlenebilirliği ve maliyet etkinliği nedeniyle kliniklerde yara örtüsü, ilaç ve yapıştırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmıştır (Gu ve ark., 2009). Jelatin, jel özelliği, su tutma kapasitesi, film oluşumu, emülsifikasyon ve köpüklenme yeteneği gibi birçok iyi özelliğe sahiptir (Djagny ve ark., 2001). Bu önemli özellikler göz önünde tutulduğunda ve klinik sonuçlar incelendiğinde jelatinin yara iyileşmesini ve doku yenilenmesini hızlandırdığı bulunmuştur (İnal ve Mülazımoğlu, 2019). Fakat zayıf mekanik özelliğe sahip olması ve antimikrobiyal aktiviteden muzdarip olması üstesinden gelinmesi gereken özellikleridir. Mekanik özelliklerini artırmak için diğer polimerlerle çapraz bağlanır. Antimikrobiyal aktiviteleri antimikrobiyal ajanların jelatin bazlı yara örtülerine dahil edilmesiyle *in vitro* ve *in vivo* olarak artmaktadır (Ndlovu ve ark., 2021).

Ksantan sakızı, biyoyumluluğu, jelleşme özellikleri, kullanım kolaylığı ve uygun fiyatlı bulunabilirliği nedeniyle tıpta ve doku mühendisliğinde kullanılan mikrobiyal türevli, yüksek molekül ağırlıklı bir heteropolisakkarittir (Piola ve ark., 2022). Jelatin ve ksantan sakızı hidrojellerin sınırlayıcı özellikleri mekanik zayıflıkları ve çözünme davranışlarıdır. Çözücü emilimi nedeniyle suya daldırıldıktan sonra yüksek oranda şişme gösterebilirler. Bu özelliği yara örtüsü olarak kullanıldığında dezavantaj oluşturmaktadır. Çünkü aşırı şişme yaranın yapısını koruyamamasına ve yaranın üzerine oturmasına neden olur. Bu sorunu çözmek için hidrojeller, malzemenin gücünü, hidrolize karşı direncini arttırmak, şeklini korumak ve şişme olgusunu önlemek için çapraz bağlanma yoluyla güçlendirilir (Shawan ve ark., 2019).

Bu çalışmada hastaların rahat ve ağrısız şekilde tedavisini sağlamak için yüksek biyoyumluluğa sahip doğal polimer olan jelatin, ksantan sakızı bazlı yara örtüsü geliştirilmesi amaçlandı. Bu doğal polimerlere SA eklenmesi ve 3B yazıcıda basılarak kontrollü salınımının sağlanması, hastanın sosyal hayatını da idame edebilmesinde kolaylık sağlayacağı n görülmektedir. Amaç sadece bir yara örtüsü oluşturulması olmayıp aynı zamanda tedavi edici özelliğe sahip bir tasarımın olmasıdır (Shawan ark., 2019). Yara rts yüksek biyoyumluluğu sayesinde hem deri hastalığını örtecek hem de içeriğinde bulunan SA'ın analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde hastalıklı bölgeyi tedavi edecektir (Randjelovic ve ark., 2015).

Sonuç olarak geçmişten günümüze çokça kullanılmış olan SA geleceğin trendleri olan 3B yazıcıyla kombine edip bu şekilde bir çalışma yapmak her türlü avantajı bir araya getirerek daha ileriye dönük çözümleri sunmayı hedeflemiştir.



2. YARA ÖRTÜLERİ VE ÜÇ BOYUTLU YAZICILARDA YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİMİ

2.1. Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği terimi bugünkü anlamıyla ilk kez 1987 yılında kullanılmıştır (Qu ve ark., 2019). Doku mühendisliği tıp, biyoloji ve mühendislik prensiplerine dayanır ve bunları doku fonksiyonunu onarmak, korumak ve geliştirmek için biyolojik ikamelerin tasarımına entegre eder. Bu bağlamda, doğal dokuyu işlevsel olarak taklit etmek için hücreli veya hücresiz mühendislik iskeleleri kullanılır (Nosrati ve ark., 2021; Rahmati ve ark., 2021). Fonksiyonel doku üretmek için tasarlanan iskeleler, hücre dışı matrisi (ECM) taklit edebilmeli, dokuya oksijen ve besin maddeleri dağıtabilmeli aynı zamanda doku yenilenmesi sırasında metabolik atıkları giderebilmelidir (Rahmati ve ark., 2021).

Doku mühendisliği, hücrelerin nakledildiği ve daha sonra doğal benzerlerinin yapısal ve işlevsel bütünlüğüne sahip yeni doku veya organlara dönüştürüldüğü bir süreç yoluyla yapay doku ve organlar oluşturmaya amaçlamaktadır. Süreç, hücre bağlanması, büyümesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyen uygun biyomateriyal yapı iskelelerini gerektirir. İskele seçimi, onarılacak veya yenilenecek doku veya organların yapısına göre belirlenir. Kimya, biyoloji ve malzeme bilimi ve teknolojisindeki ilerlemeler artık doku mühendisliği için gözenekli, biyolojik olarak parçalanabilen, biyolojik olarak uyumlu ve mekanik olarak dirençli yapı iskelelerinin tasarlanmasına olanak sağlamaktadır. Bu ilerlemeler aynı zamanda yara için biyomateriyallerin yapımına ve bunların hastane kaynaklı enfeksiyonların kritik zorluklarına çözüm bulmak için koruyucu giysi olarak kullanılmasına da olanak tanımaktadır (Ghosal ve ark., 2019).

İskele tasarımı ve üretimi, biyomateriyal araştırmalarının yanı sıra doku mühendisliği ve rejeneratif tıp araştırmalarındaki önemli konulardır. İskelenin doku yenilenmesi ve onarımında benzersiz bir rolü vardır. Son yirmi yılda doku mühendisliği uygulamalarına yönelik destek malzemeleri geliştirmek amacıyla pek çok çalışma yapıldı (Dhandayuthapani ve ark., 2011). İskelelerin imalatında kullanılan malzemeler, önerilen kullanıma bağlı olarak sentetik, doğal ve bozunabilir veya

bozunamaz olarak sınıflandırılabilir. Polimerlerin özellikleri bileşim, yapı ve bileşenlerinin düzenlenmesi gibi bazı faktörlerden etkilenmiştir (Rahmani Del Bakhshayesh ve ark., 2018). İskeleler, aşağıdaki işlevlerin bir kısmını veya tamamını gerçekleştirmek üzere tasarlanmış 3B gözenekli katı biyomalzemeler olarak tanımlanır:

1. Hücre-biyomateryal etkileşimini, hücre yapışmasını ve ECM birikimini destekler.
2. Gazların, besinlerin ve düzenleyici faktörlerin uygun şekilde taşınmasına izin vererek hücrenin hayatta kalmasına, çoğalmasına ve farklılaşmasına olanak tanır.
3. Kontrol edilebilir, ilgili kültür koşulları altında doku rejenerasyon oranlarına yaklaşır ve biyolojik olarak parçalanır.
4. *İn vivo* olarak minimum derecede inflamasyona veya toksisiteye neden olur. (Langer ve Tirrell, 2004).

2.2. Cilt

Deri , omurgalılarda bulunan en büyük organdır. Hasarsız ve sağlıklı bir cilt insan vücudunun ilk savunma sınırıdır. Deri sadece ilk ortamın stabilitesini korumakla kalmaz, su, elektrolit, dehidratasyonu önler ve aynı zamanda fizyolojik dinamik dengeyi korur. Aynı zamanda patojenlere direnmek, enfeksiyonu önlemek için insan vücuduyla dış ortam arasında etkili ve koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır (Qi ve ark., 2022).

Cilt son derece kompleks bir yapıya sahiptir. Derinin en dış tabakası epidermistir. Epidermin kalınlığı yaklaşık 0,1-0,2 mm'dir ve keratinositlerden oluşur. Epidermis bakteri girişini, su ve elektrolit kaybını önler ve insan vücudunu dış hasarlardan korur.

Melanositler ayrıca epidermisi oluşturan ve melanin üreten hücrelerdir. Dermis yukarıdan aşağıya papiller dermis ve retiküler dermis olmak üzere iki alana ayrılır. Başlıca kollajen, elastin hyaluronik asit ve proteoglikan açısından zengin ECM yapı iskelelerinden oluşur. Dermis cilde esneklik ve kuvvet desteği sağlar ve nöropeptitleri salgılayarak cildin bağışıklık ve inflamatuvar yanıtını etkileyebilir. Hipodermis ,dermis tabakasının altında bulunur ve nispeten gevşek bağ dokusu ve yağ dokusundan oluşur. Dış uyaranlara ve titreşime karşı bir tampon sağlayarak vücut sıcaklığını ve mekanik özellikleri düzenler (Qi ve ark., 2022).

2.2.1. Yara türleri

İyileşme süresine göre cilt yaraları akut ve kronik yaralar olmak üzere kategoriye ayrılır (Dreifke ve ark., 2015). Akut yaralar epidermisi hem de yüzeysel dermisi kapsayan yüzeysel olabileceği gibi, deri altı tabakanın zarar gördüğü tam kalınlıkta da olabilir (Korting ve ark., 2011). Akut yaralar, cilt katmanlarının kesilmesi veya delinmesiyle karakterize edilir ve genellikle kısa sürede iyileşir (Leonida ve Kumar, 2016). Akut yaralanmalara örnek olarak cerrahi kesikler, termal yaralanmalar, sıyrıklar ve yırtılmalar verilebilir. Hepsinin ana komplikasyonu enfeksiyondur. Akut yara iyileşmesi, yaranın yakınında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir (Greaves ve ark., 2013).

Genel olarak akut yaralanmalar 3 hafta içinde iyileşme eğilimindeyken, kronik yaralanmalar yaralanmadan sonra en az 3 ay sürer (Korting ve ark., 2011). Kronik yaralar epidermis, dermis ve deri altı yağ dokusu da dahil olmak üzere tüm cilt katmanlarının tahrip olmasına neden olabilir. Kronik yaralar genellikle diyabetik ayak ülserleri, omurilik yaralanmalarından kaynaklanan bası ülserleri ve hatta Pick hastalığı gibi nörodejeneratif süreçler gibi diğer hastalık süreçlerinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (Dreifke ve ark., 2015).

2.2.2. Derinin onarma mekanizması

Yanık, kesik veya hastalık gibi nedenlerle oluşan yara sonucunda hasar gören cilt dokusu tekrar sağlıklı hale gelmek için biyokimyasal süreçlerden geçer. Bu sürece yara iyileşmesi denir. Yara iyileşmesi hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon (çoğalma), matürasyon (onarma ve olgunlaşma) olmak üzere üç aşamadan oluşur.

Deride meydana gelen yaralanma sonucu kan damarlarının bütünlüğünü bozulduğundan kanama meydana gelir. Hemostaz, yara iyileşme sürecinin ilk basamağı olup bu evrede kan damarları daralarak oluşan kanamayı durdurur. Kan hücreleri olan trombositler birleşerek büyüme faktörü salgılanır. Daha sonra pıhtılaşmanın başlaması için pıhtılaşmayı uyaran faktörler salınır. Kanamanın durdurulmasının ardından inflamasyon evresi başlar.

Normal koşullarda 3-5 gün içinde görülür. Bu fazda yara bölgesinde oluşabilecek enfeksiyonun önlenmesi ve bölgede bulunan hasarlı hücrelerde onarımın başlamasından sorumlu olan hücreler yaralanma bölgesine ulaşır. İnflamasyon

aşamasında deride ısı artışı, ödem ve ağrı oluşabilir. Bu sürecin doğal bir parçasıdır. Bu evrenin başlaması için yeterli oksijen ve beslenme şarttır (Parsak ve ark., 2007).

Yara iyileşmesinin ikinci aşaması, yaralanmadan sonraki 2. gün civarında başlayan ve 3 haftaya kadar süren bir süreç olan proliferatif (kollajen sentez aşaması) aşamadır. Bu aşamada esasen geçirgen bir bariyer oluşur, yeniden epitelizasyon ve kasılma oluşur, kan akışı için mikro dolaşım düzenlenir ve doku güçlendirilir. Fibroblastlar, yara bölgesindeki inflamatuvar hücrelerin salgıladığı sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak tip III kollajeni sentezlemeye başlar. Kollajenin artması yaranın strese karşı direncini artırır ve yara kenarlarındaki epitel hücreleri yara için yeni bir yüzey oluşturur. Yara yüzeyinin kademeli olarak küçülmesine bağlı olarak yara boyutunun küçülmesi, bazı fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesi sonucu ortaya çıkar (Baktir, 2020).

Yara iyileşme sürecinin son aşaması olan maturasyon (olgunlaşma) aşaması en uzun aşamadır. Bu , mevcut hücrelerin apoptozisi ile yeni hücrelerin üretimi arasında kesin bir denge gerektiren rejeneratif bir aşamadır. Birkaç ay ve yıl süren bu aşama kritiktir. Bu aşamadaki herhangi bir sapma aşırı yara iyileşmesine veya kronik yaralara yol açabilir (Wang P. ve ark., 2018).

2.3. Yara Örtüleri

Yara iyileşmesi, farklı yara türlerinin tedavisinde farklı tedavi planları içeren kompleks bir süreçtir. Yara örtüleri yara tedavilerinde ciddi rol oynar (Lei ve ark., 2019). Yara iyileşmesinde yaranın doğru değerlendirmesi, yaranın nemli tutulması, bakteri ve yabancı maddelerden, fazla sıvılarından uzak tutulması son derece önemlidir. Ayrıca yara alanında hava geçirgenliğine izin verilmesi ve çevresindeki sağlıklı dokuların korunması ideal yara örtülerinden beklenen özelliklerdir. Yaranın durumuna ve temel ihtiyaçlarına göre en uygun yara örtüsü seçilmelidir (Kurtoglu ve Karataş, 2009). İdeal yara örtüsü nemli bir ortam oluşturmali, fazla eksüdayı gidermeli, kurumayı önlemeli, gaz değişimini sağlamalı, mikroorganizmalara karşı geçirimsiz olmalı, ısı yalıtımı sağlamalı, partikül kontaminasyonunu önlemeli, yararlı konakçı hücreler için toksik olmamalı, mekanik koruma sağlamalı, travmatik olmamalı, kullanımı kolay ve uygun maliyetli olmalıdır (Morin ve Tomaselli, 2007).

Son birkaç yüz yılda çok sayıda yara örtüsü geliştirildi. Bu örtülerin ana işlevleri yara için nemli bir ortam sağlamak, anjiyogenezi ve bağ dokusu oluşumunu teşvik etmek,

yara yatağı boyunca dolaşımı kolaylaştırmak için normal sıcaklığı korumak, epidermal iletimi iyileştirmek ve bakteriyel enfeksiyonun ve yabancı elementlerin normal kan akışını engellemesini önlemektir (Rezvani Ghomi ve ark., 2023). Her kronik yara tipi farklı etiyolojiler ve iyileşme patolojileri ile karakterize edildiğinden, yaranın tipine ve yara sürecinin aşamasına bağlı olarak spesifik yara örtülerinin kullanılmasının nedenini anlamak gerekir (Rezvani Ghomi ve ark., 2019). Bu bölümde şu anda en yaygın kullanılan yara örtüsü türleri sunulmaktadır (Rezvani Ghomi ve ark., 2023).

2.3.1. Geleneksel yara örtüleri

İnert pansuman olarak da adlandırılan geleneksel yara örtüleri, düşük maliyetleri ve basit üretim süreçleri nedeniyle en sık kullanılan klinik örtülerdir (Shi ve ark., 2020). Geleneksel yara örtüleri düşük maliyetli olmaları, kolay uygulanabilirliği ve basit üretim yöntemleri sebebiyle 19. yüzyıldan itibaren yaygın olarak kullanılırlar. Gazlı bezler, bandajlar ve hidrofil pamukların tümü bu kategoriye girer. Bu örtüler sadece yarayı kapatarak koruyan ve iyileşme sürecine aktif olarak etki etmeyen ürünlerdir. Ayrıca yaraların sıvı dengesini kontrol altında tutamazlar ve yarayı çok kuru bırakarak yaraya yapışabilir ve kaldırılırken ağrıya, mekanik travmalara sebep olabilirler. Bu özelliklerinden dolayı genelde hafif çıkıntılı yaraların tedavisinde ikincil pansuman olarak kullanılır (Rezvani Ghomi ve ark., 2023).

2.3.2. Modern yara örtüleri

Modern yara örtülerinin oluşturulması ve geliştirilmesi, nemli ortamın iyileştirme teorisine dayanmaktadır ve geleneksel yara örtüleriyle karşılaştırıldığında çok sayıda avantaja sahiptir (Skorkowska ve ark., 2013). Geleneksel yara örtüleri yaranın yeterince drenajını sağlayamadığından yerini yarı geçirgen ve emiciliği yüksek katmanlara sahip modern yara örtüleri almıştır. Ayrıca modern yara örtüleri granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırır ve epitel hücrelerinin yaranın kenarlarından merkezine göçünü kolaylaştırır (Brumberg ve ark., 2021).

Örneğin, modern yara örtüleri sadece nekrotik doku ve fibrinin çözülmesine ve uzaklaştırılmasına yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda otoliz ve debridmanda da rol oynar. Ayrıca yaraya vücudun iç ortamına benzer koşullar sağlayarak nispeten sabit bir yerel sıcaklık ve yara nemi sağlamaya da yararlar. Ek olarak, modern yara örtüleri yara izi nedeniyle yeni granülasyon dokusunun hasar görmesini önler ve hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve epitel hücrelerinin göçünü destekler. Özellikle

yanının dış bakterilere maruz kalmasını önlemede rol oynayabilir ve çapraz enfeksiyonu etkili bir şekilde önleyebilirler. Klinik ortamda çeşitli gelişmiş yara örtüleri geliştirilmiş ve kullanılmış olmasına rağmen, belirli bir yara tipi için rasyonel örtü seçimini araştıran önemli çalışmalar bulunmamaktadır (Shi ve ark., 2020).

2.3.2.1. Köpük örtüler

Son 30 yılda poliüretan köpükler nemli yara iyileşmesinde eksuda yönetimi için en yaygın kullanılan yara örtülerinden biridir. Köpük örtüler bazen yapışkan kenarları olan hidrofobik ve hidrofilik köpükten yapılır. Dış tabakanın hidrofobik özellikleri yarayı sıvıdan korur, ancak gaz değişimine ve su buharına izin verir (Dhivya ve ark., 2015). En sık kullanılan köpük poliüretandır. Silikon köpük, yara örtülerinde birincil emici olarak daha az sıklıkla kullanılır, ancak genellikle yapışkan bir yara temas tabakası olarak uygulanır. Köpük yara örtüler değişken kalınlıklarda üretilir ve yapışkanlı veya yapışkansız olabilir (Nielsen ve Fogh, 2015). Silikon bazlı kauçuk köpük kalıplar (Silast) yaranın şeklini alır ve şekillendirir. Köpük, yaranın kalınlığına bağlı olarak değişen miktarlarda yara drenajını emme özelliğine sahiptir. Köpük yara örtüleri bacak yaraları ,orta ile yoğun eksudalı yaralar ve granüle olan yaralar için uygundur. Genellikle emilim için birincil pansuman olarak kullanılırlar ve yüksek emicilikleri ve nem buharı geçirgenlikleri nedeniyle ikincil pansumana gerek yoktur. Köpük yara örtülerinin dezavantajı, sık pansuman gerektirmesi ve iyileşmesi için eksüdasyona bağlı oldukları için az eksüdasyonlu yaralar, kuru yaralar ve kuru yara izleri için uygun olmamasıdır (Dhivya ve ark., 2015; Nielsen ve Fogh, 2015).

2.3.2.2. Transparan film örtüler

Transparan film örtüler , akrilik yapışkan maddelerden, polyester membranlardan ve diğer polimer malzemelerden oluşur. Oksijen ve nemi geçirirler fakat su geçirmezler. Yara üzerine uygulandıklarında yarayı nemli tutarlar ve nektrotik otolize sebep olarak bakteri kontaminasyona engel olurlar. Yüzeysel ve düşük eksudalı yaralarda kullanılır. Başka kullanım alanı ise farklı örtülerin jel ya da dolgu malzemelerinin yaraya sabitlenmesi içindir. Yaralı yüzeyde uzun süre kalmaları uygun değildir ve diğer yara örtülerine göre daha sık pansuman değişimi yapılması önerilir (Mirasoğlu, 2015).

2.3.2.3. Kompozit örtüler

Kompozit yara örtüleri hem sentetik hem de doğal polimerlerin bir arada kullanılmasıyla elde edilir (Costache ve ark., 2010). Sentetik ve doğal polimerlerin özellik ve avantajlarını birleştirerek işlevsellik kazanan kompozit örtüler, kullanım açısından umut vaat etmektedir (Xu ve ark., 2007).

Kompozit yara örtüleri bariyer olarak görev yaparlar. Yapışmaz, su geçirmez özelliktedirler. Oksijen değişimine izin vererek nemli ortam sağlarlar. Çok katmanlı fonksiyonel yapısı sayesinde sıvı absorpsiyonu ,yarayı enfeksiyondan koruma ve yapışma gibi yaradaki farklı sorunlara çözüm sunarlar. Kompozit yara örtülerinin elastikiyeti daha azdır ve daha pahalıdır (Dhivya ve ark., 2015).

2.3.2.4. Hidrokolloid örtüler

Hidrokolloidler jelatin, pektin ve sodium karboksimetilselüloz gibi bir veya daha maddeden oluşan yara örtüsüdür. Biyolojik uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir özelliktedirler. Küçük yanıklar, şok yaralanmaları ve morluklar gibi yüzeysel yaralar için kullanılırlar. Hidrokolloid yara örtülerinin derin yaralar, aşırı eksüdalı ve enfeksiyonlu yaralar için kullanımı uygun değildir (Rezvani Ghomi ve ark., 2019).

2.3.2.5. Hidrojel yara örtüleri

Hidrojel yara örtülerinin temel bileşenleri 3B makromoleküler ağlar ve sudur (Elangwe ve ark., 2022). Hidrofilik bir polimerle çapraz bağlanmış jelatin, polisakkarit, polivinilalkol, polimetakrilat veya polietilenoksit gibi polimerlerden oluşur. Yüksek emilim kapasitesi ve yüzey yapışmazlık özelliklerine sahiptirler. Ağrı ve inflamutuar yanıtta azalma ve nemli yapısı sebebiyle soğutucu etkileri vardır (Hanna ve Giacopelli, 1997). Hidrojeller, proteinler ve hücreler gibi biyolojik bileşenleri zayıf emilim etme eğilimi gösterirler. Bu nedenle bakterilere karşı daha az etkili olup koruma için ikinci örtü gerektirir.

Hidrojel yara örtüleri kuru bir yara yüzeyine uygulandığında yarayı nemlendirerek yara iyileşmesini hızlandırır. Aynı zamanda yara yüzeyine yüzeysel olarak ilaç kullanılmasına imkan sağlar. Yaprak ve jel şeklinde bulunmakta olup günümüzde yaprak şeklindeki hidrojeller ideal yara örtüsü özelliklerinin bir çoğuna sahiptir (Koyutürk ve Soyaslan, 2016).

2.3.3. Biyoaktif yara örtüleri

Modern yara örtülerinde kullanılan diğer bir örtü türü, yara iyileştirici özelliklere sahip olan ve/veya antimikrobiyal ajanlar ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif bileşiklerin salınımını destekleyebilen biyoaktif yara örtüleridir (Schoukens, 2019).

Yara iyileşmesi, iyileşmeyi teşvik etmek için uygun bir ortam gerektiren dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Teknoloji ilerledikçe, farklı yara türlerini tedavi etmek ve iyileşme sürecinin farklı alanlarını hedef alan biyoaktif yara örtüleri geliştirilmiştir. Bu malzemeler arasında hidrokolloidler, hidrojel, aljinatlar, kollajenler, kitosan, kitin, kitosan veya kitin ve biyo tekstillerden türetilen türevleri yer alır (Schoukens, 2019).

Bu tür bandajların önemli özellikleri yara eksüdasını absorbe edebilmeleri, yara için nemli bir ortam yaratabilmeleri ve yara oluşumunu önleyebilmeleridir. Ayrıca biyoaktif yara örtülerinin önemli bir özelliği de yaranın alkalinitesini nötrleştirebilir. Bu nötrleştirme adımı, bir asidik karboksil grubuyla asidik bileşiklerin üretilmesini veya bağın hidrolizini gerektirir (Schoukens, 2019).

Son zamanlarda biyoaktif yara örtülerine terapötik ajanların eklenmesi, inflamasyonu kontrol etmek, enfeksiyonları önlemek ve aynı zamanda doku rejenerasyonunu uyarmak için yeni bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bazı ticari biyoaktif örtüler kalsiyum, çinko ve gümüş gibi biyoaktif malzemelerle doldurulabilir. Literatürde biyoaktif bileşiklerle yüklü bir kitosan filmi, diyabetik hastalar için yara örtüsü malzemesi olarak incelenmiştir (Colobatiu ve ark., 2019).

2.4. Hidrojel Yara Örtülerinde Kullanılan Polimerler

Hidrojel, yara örtüleri için ideal malzemeler olarak kabul edilir çünkü 3B yapıları derinin doğal ECM'yi taklit eder ve yüksek su içerikleri yara bölgesi için nemli bir ortam sağlar. Şimdiye kadar bu biyomedikal uygulamaya yönelik hidrojel hazırlanmasında çeşitli polimerler tek tek veya kombinasyon halinde kullanıldı (Alves ve ark., 2020).

Derinin iyileşmesini desteklemek ve deri defekt bölgesini enfeksiyondan korumak için yara örtüleri olarak membranların içsel özellikleri, seksenli yılların başlarından bu yana klinik sektörlerde giderek araştırılmakta ve uygulanmaktadır (Kamoun ve ark., 2017). Yara örtüleri doğal ve sentetik polimerlerin yanı sıra filmler, köpükler,

hidrokolloidler ve hidrojel­ler şeklinde işlenmiş karışımlarını veya kombinasyonlarını içerebilir (Moura ve ark., 2013).

Yara örtülerinin üretiminde sıklıkla birçok doğal polimer kullanılmaktadır. Bu polimerler arasında jelatin, selüloz, aljinat, kollajen, elastin, kitosan, kitin, dekstran vb. bulunur. Polimerlerin ilginç özellikleri vardır. İskeleler için 3B yapılar oluşturmaya ve yüzey işlevselliklerini uyarlamaya olanak tanıyan kimyasal işlemle kolayca değiştirilebilirler. Polimerlerin topolojisinin, boyutunun ve kimyasının esnekliği, onları yara iyileşmesini artıran ilaç dağıtım sistemleri olarak hizmet etmeye uygun hale getirir. Bu nedenle polimerler deri yerine kullanılanlar için mk­mmel adaylardır (Oliveira ve ark., 2023).

Doğal polimerler genellikle biyolojik olarak uyumludur, sentetik polimerler ise hücre büyümesine izin vermeyen kalıntı başlatıcılar ve diğer bileşikler/safsızlıklar içerebilir. Sentetik polimerler, doğal olarak oluşan birçok polimerden çok daha iyi olan iyi mekanik özelliklere ve termal stabiliteye sahiptir. Birçok doğal polimerin, sentetik polimerlere kıyasla sınırlamaları da vardır. Sentetik polimerler çok çeşitli şekillerde işlenebilse de, doğal polimerler için farklı şekillere kolaylıkla ulaşılamaz; örneğin işleme sırasında kullanılan yüksek sıcaklıklar doğal yapılarını bozabilir. Son zamanlarda geliştirilen, doğal polimerler ve sentetik polimerlerin karışımlarına dayanan polimerik malzemeler biyoyumludur ve ayrıca biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere iyi termal ve mekanik özelliklere sahip olmalıdır (Sionkowska, 2011). Biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen doğal ve sentetik polimerler üzerine yapılan son araştırmalar, yeni tip yara örtülerinin önemli ölçüde geliştirilmesine ve biyotıp ve özellikle rejeneratif tıp alanında mk­mmel uygulamalara yol açmaktadır. Bu bağlamda, yaralar ve yanıklar için en umut verici örtülerin hala polisakkaritler (aljinatlar, kitin, kitosan, heparin, kondroitin), proteoglikanlar ve proteinler (kollajen, jelatin, fibrin, keratin, ipek fibrin, yumurta kabuğu) gibi doğal polimerlere dayanmaktadır (Mogoşanu ve Grumezescu, 2014).

2.4.1. Sentetik polimerler

Sentetik polimerler doğal polimerlerin aksine fiziksel ve kimyasal özelliklerinin hassas kontrolünü sağlamak amacıyla tasarlanabilir ve sentezlenebilir. Yara rtlerinde, ilaç dağıtım malzemelerinde ve doku mühendisliği iskelelerinde vb. Çeşitli uygulamalarda kullanılabilirler (Kim J. ve ark., 2014). Bu tür polimerlerin örnekleri polivinil klorür, polipropilen, kauçuk ve naylondur (Bhatia, 2016).

Hazırlık ve saklama süreleri boyunca mekanik dayanımlarını koruyabilmeleri sentetik polimerlerin avantajları arasındadır (Pancur ve Bilensoy, 2022). Sentetik polimerler hücrel etkileşimi desteklemedikleri için yara iyileşme sürecini uzatabilir. Ayrıca parçalanma ürünlerinin toksisiteteleri değerlendirilmelidir bu durum kötü biyouyumluluk göstermelerine sebep olabilir ve ciddi enflamatuvar yanıtların oluşmasına sebep olabilir (Gruppuso ve ark., 2021).

2.4.2. Doğal polimerler

Doğal polimerler, biyomalzeme alanının paha biçilmez kaynaklarındandır. Doğal bazlı polimer, vücut içindeki veya vücut dışındaki kaynaklardan elde edilebilir. İnsan vücudunda bulunan en yaygın doğal biyomateryallerden biri protein kolajendir (Bhatia, 2016). Pamuk, nişasta, selüloz, yün, ipek, doğal kauçuk, DNA ve RNA doğal polimerlere örnek verilebilir. Günümüzde doğal polimerler sentetik polimerlere göre tercih edilmektedir. Çünkü kolaylıkla bulunabilmekte olup terapötik amaçlar için toksik değildirler ve bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede hala faydalıdır (Sheokand ve ark., 2023).

Doğal polimerlerin sentetik polimerlere göre avantajları bulunur. Biyolojik ortamdaki makromoleküllere benzer veya aynı olduklarından canlı organizma ile temas ettiklerinde toksisite veya iltihaplanma gibi istenmeyen reaksiyonlara neden olmazlar (Tüylek, 2017). Doğal malzemelerin bu özellikleri doku mühendisliği ve organ rejenarasyonu çalışmalarında önemli yer tutmaktadır (Hasirci ve Hasirci, 2022). Kollajen ve jelatin gibi proteinlerin yanı sıra kondroitin sülfat ve hyaluronik asit gibi polisakkaritler bu alandaki çalışmalarda kullanılan önemli materyallerdir.

Ancak ana dezavantajları, bileşimlerinin kaynağa bağlı olarak değişmesi yüksek sıcaklıklarda ayrışarak kalıplanmalarının zor olması ve en önemlisi bağışıklık oluşturmamasıdır. Enzimlerin varlığında yapılarının parçalanması, yani biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, geçici uygulamalarda kullanılan biyomateryaller için avantajdır (Tüylek, 2017).

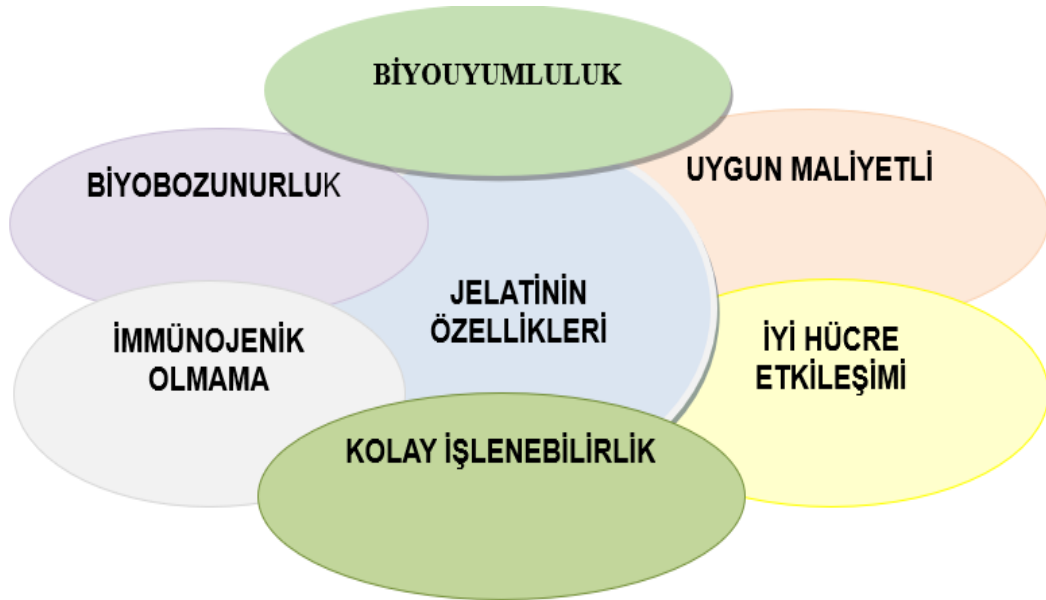
2.4.3. Proteinler

Proteinler, amino asitlerin bir araya gelmesiyle oluşan makromoleküler yapılara sahip polipeptitlerdir. Vücudumuzu oluşturan proteinleri oluşturan amino asitlerin standart sayısı 20'dir. Proteinler, biyouyumlulukları ve ECM'ye benzerlikleri nedeniyle doku

mühendisliği alanında en yaygın kullanılan doğal polimerlerdir (Malafaya ve ark., 2007).

2.4.3.1. Jelatin

Tip I kollajenden ekstrakte edilen jelatin, insan doku ve organlarının ECM doğal bir taklididir. Tıpta, kozmetikte ve tıbbi tedavide yaygın olarak uygulanmaktadır (Zhang ve ark., 2023). Protein olup kimyasal yapısı kolajene benzemektedir. Kollajenin kaynakları genellikle hayvan kemikleri, deri ve bağ dokularıdır. Jelatin iki şekilde üretilmektedir. Kollajen, asitlerle işlendiğinde A tipi jelatin (genellikle deriden) ve bazlarla işlendiğinde B tipi jelatin (genellikle kemiklerden) olarak elde edilir. Jelatin kolajenden daha fazla çözünür. Suda ve birçok polar çözücünde kolayca çözünür. Jelatin ilaç, doku mühendisliği ve kozmetik endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak düşük boyutsal stabiliteleri ve mekanik dayanımları biyomedikal uygulamalarını büyük ölçüde sınırlamaktadır (Hasirci ve Hasirci, 2022). Jelatin, hemostatik özellikleri, mükemmel biyouyumluluk, azaltılmış sitotoksitesi, düşük antijenitesi, kontrollü biyobozunurluğu ve hücre bağlanmasını ve büyümesini uyarma yetenekleri nedeniyle insanlar için yara örtüleri ve doku mühendisliği ürünü olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Gaspar ve ark., 2019).



Şekil 2.1. Jelatinin özellikleri.

Jelatin, cildin yenilenmesi için gerekli olan nanofiber bir yapı oluşturma eğilimindedir. Nanofiberler, geniş spesifik yüzey alanı, yüksek gözeneklilik ve iyi geçirgenlik nedeniyle, hücre yapışmasını, göçünü ve çoğalmasını destekleyen ECM'yi biyotaklit

edebilir (Zheng ve ark., 2018). Jelatinin bu özellikleri biyomedikal araştırmacıların dikkatini çekmiştir (Şekil 2.1.). Jelatinin avantajlarından biri mükemmel işlenebilirliği, kolay bulunabilirliği ve maliyet etkinliğidir (Rath ve ark., 2016).

Jelatin, doğal haliyle suda çözünebilen bir proteindir. Jelatini biyolojik ortamlarda suda çözünmez hale getirmek, mekanik özelliklerini geliştirmek ve kararlılığını artırmak için çapraz bağlamak gereklidir (Campiglio ve ark., 2019). Jelatini çapraz bağlamanın birçok farklı yöntemi vardır. Kollajende olduğu gibi genipin, glutaraldehit ve karbodiimidler kimyasallar yaygındır (Erdem ve ark., 2022). Bu tez çalışmasında saf protein jelatin doğal polimer olarak kullanılmıştır.

2.4.4. Polisakkaritler

Çok sayıda sakkarit molekülünün birleşmesiyle oluşan makromoleküllere polisakkarit denir. Doğal olarak türetilen polisakkaritlerden yapılan hidrojel, yara iyileşmesinde büyük potansiyel göstermiştir (Zhang ve ark., 2023).

Doğal polimer olan polisakkaritler, bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar gibi yenilenebilir kaynaklar olarak doğada bol miktarda bulunurlar. Kolay bulunabilirliği ve maliyeti nedeniyle çeşitli potansiyel biyomedikal uygulamalarda (örn. ilaç dağıtımı ve doku mühendisliği) yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkilidir, kullanımı kolaydır ve mükemmel biyouyumluluğa sahiptir (Kumar ve ark., 2018).

Polisakkaritler, çok çeşitli mekanik dayanımlara sahip olabilen hidrojel oluşturur. Hidrojellerin hücre çoğalması ve büyümesi için mükemmel bir 3B yapı iskelesi olduğu kanıtlanmıştır (Almeida ve ark., 2013). Hidrojel formunda uygulanan bazı polisakkaritler, yara ve yanıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Mogoşanu ve Grumezescu, 2014).

2.4.4.1. Aljinat

Aljinat, kahverengi deniz yosunu, *Azotobacter* sp. ve *Pseudomonas* sp. gibi bakterilerin kapsülünde bol miktarda bulunan yenilebilir bir heteropolisakkarittir. Aljinat, başta yara bakımı olmak üzere dokuların iyileşmesi ve yenilenmesinde sürekli kullanılan biyolojik maddelerden biridir. Aljinatlar insan tüketimine yönelik gıdaların hazırlanmasında kullanılır ve bu nedenle biyomedikal uygulamalar için güvenli kabul edilir (Raus ve ark., 2021).

Aljinat toksik değildir, biyolojik olarak parçalanabilir, maliyeti düşüktür ve kolaylıkla temin edilebilir. Aynı zamanda biyoyoumlu ve immünojenik olmayan bir maddedir (Paques ve ark., 2014).

2.4.4.2. Kitosan

Kitin, selülozla birlikte doğada bulunan en yaygın polisakkaritlerden biridir. Kabukluların ve böceklerin dış iskeletlerinin yapısal malzemesidir. Fakat ticari solventlerde çözünmediği için kullanımı sınırlıdır (Ogawa ve ark., 2004).

En önemli kitin türevlerinden biri olan kitosan, kitinin alkali ortamda kısmi veya tam deasetilasyonu (organik bir maddenin asetil fonksiyonel grubunun çıkarılması) ile elde edilen polikasyonik bir biyopolimerdir (Kurtuluş ve Vardar, 2020) Kitinden farklı olarak kitosan birçok inorganik ve organik asidin sulu çözeltilerinde kolayca çözünür. Ayrıca kitosan, moleküler zincirinde düzenli olarak dağılmış serbest birincil amino gruplarına sahip olduğundan kitinden daha fazla kimyasal ve biyokimyasal reaktiviteye sahiptir. Böylece kitosan antimikrobiyal maddelerde, biyomedikal malzemelerde, kozmetiklerde, gıda katkı maddelerinde, tarım malzemeleri gibi endüstriyel uygulamalarıyla dünya çapında ilgi görmektedir (Kurtuluş ve Vardar, 2020).

2.4.4.3. Selüloz

Doğada en bol bulunan polisakkarit olan selüloz, kimya endüstrisinde kullanılan en eski hammaddelerden biridir. Biyoyoumluluğu, kiralitesi, yapı oluşturma kapasitesi ve çevreye zararsız olması sebebiyle ilgi çekmektedir (Kobayashi ve ark., 2001).

Tatsız, kokusuzdur ve suda ve çoğu organik çözücüde çözünmez yapıya sahiptir. Moleküller arası ve molekül içi yüksek hidrojen bağlarına ve çözünmeyi zorlaştıran van der Waals kuvvetlerine sahip hidrofilik bir malzemedir (Zainal ve ark., 2021).

Selüloz kolaylıkla temin edilebilir ve yenilenebilirdir. Ağaçlar, bitkiler, meyveler, sebzeler ve biyoatıklar gibi biyomateryallerde bolca bulunur. Günümüzde yeşil ve yenilenebilir enerji kavramı, doğal hammaddelerden ekolojik ürünler geliştirmeyi ve uygulamayı amaçlayan her türlü araştırmanın önemli bir parçasıdır (Zainal ve ark., 2021).

2.4.4.4. Ksantan sakızı

Bir ekzopolisakkarit olan ksantan sakızı, *Xanthomonas* cinsi bakteriler tarafından üretilir. Toksik olmaması ve biyolojik olarak uyumlu olması nedeniyle doku mühendisliği uygulamalarında kullanılır (Kumar ve ark., 2017). Ksantan sakızı, biyoyuumluluğu ve jelleşme özelliklerinden dolayı tıpta ve doku mühendisliğinde kullanılan mikrobiyal olarak türetilmiş yüksek molekül ağırlıklı bir heteropolisakkarittir (Petri, 2015). Düşük maliyetli ve işlenmesi kolaydır (Kumar ve ark., 2018). Bu önemli özelliklerinden dolayı ilaç endüstrisinde koyulaştırıcı, süspansiyon ve emülgatör olarak ve cilt iskeleleri için biyolojik olarak parçalanabilen hidrojellerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Karadağ ve ark., 2016 ; Juris ve ark., 2011).

Ksantan sakızı, çok düşük konsantrasyonda yüksek viskozite, kesmeyle incelme özelliği ve diğer polisakkaritlerden çok daha iyi olan termal stabilite gibi avantajlara sahiptir. Kimyasal ve fiziksel modifikasyonlar için mevcut çok sayıda hidroksil ve karboksil grubuna ek olarak ksantan sakızı, çeşitli yöntemler yoluyla istenen fizikokimyasal özelliklere sahip gelişmiş hidrojel örtülerin tasarlanması ve geliştirilmesi için kullanılmıştır (Tang ve ark., 2022).

2.4.5. Salisilik asit (SA)

Aspirin®'in ana metaboliti olan SA, antik çağlardan beri ağrı, ateş ve iltihaplanma tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Erzurumlu ve ark., 2023). Salisin metabolizmasından türetilen SA veya ohidroksibenzoik asit 2000 yılı aşkın bir süredir birçok farklı cilt durumunu tedavi etmek için topikal bir ajan olarak kullanılmaktadır. Günümüzde siğil, nasır, sedef hastalığı ve iktiyoz gibi hiperkeratotik cilt rahatsızlıklarının tedavisinde yerini korumaktadır (Lin ve Nakatsui, 1998).

SA, önemli antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip doğal bir fenolik bileşiktir. SA genellikle çeşitli biyomedikal uygulamalar için nano-substratlar veya diğer formülasyonlar içinde kapsüllenir. Son yıllarda SA'nın yara iyileşmesi, iyi biyoyuumluluğu ve bol doğal kaynakları nedeniyle geniş çapta araştırılmaktadır. SA bazlı polimerler biyomedikal uygulamalarda umut verici hale gelmektedir (Yang ve ark., 2021). Yüksek biyoyararlanımı ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle yanıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada pozitif kontrol olarak SA'in sıçanlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı görülürken (Csupor ve ark., 2010), diğer bir araştırmada SA'in antiinflamatuvar etkisi nedeniyle yara örtülerinde

kullanılabileceği ve yara bölgesindeki ağrıyı lokalize edebileceği görüldü (Figueira ve ark., 2016; Zhang X. ve ark., 2016).

Yara iyileşmesinin önündeki en büyük engel, sistemik komplikasyonlara yol açabilen enfeksiyondur. Biyoaktif ajanların sürekli uygulanmasının yaralara çok faydalı olduğu rapor edilmiştir. SA en eski antibakteriyel ve antiinflamatuvar ilaçlardan biridir (Ren ve ark., 2020). Bu çalışmada jelatin/ksantan bazlı hidrojellerin antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliklerini korumak için SA işlevselliği hidrojellere dahil edilmiştir.

2.4.6. Üç boyutlu yazıcılar

Yara örtüsü üretim yöntemleri arasında, ilaç dağıtımına yönelik kişiselleştirilmiş tedavileri desteklemek amacıyla son yıllarda 3B baskı teknolojisi dikkat çekmektedir. Bu yöntemler, yara iyileşmesi için gerekli porozite ve geometrinin sağlanmasında kesin sonuçlar sağlar ve gerekli biyomateryallerin ve aktif bileşenlerin üst üste istiflenmesini içerir (Naseri ve Ahmadi, 2022).

Eklemeli üretim olarak da bilinen 3B baskı, malzemelerin katman katman üst üste yerleştirildiği katmanlı üretim prensibine dayanmaktadır. Bu teknoloji, bilgisayar destekli tasarım (CAD) modeline veya bilgisayar kontrolü altında bilgisayarlı tomografi (CT) taramasına göre katı modelleme kullanarak malzemeyi doğru bir şekilde biriktirerek herhangi bir karmaşık şekle sahip bileşenleri hızlı bir şekilde üretmek için kullanılabilir. 3B yazıcıların üretim maliyetlerinin azalması, baskı doğruluğu ve hızındaki gelişmeler nedeniyle 3B baskı sektörü son dönemde ivme kazandı; bu, tıbbi cihazlarda, implant malzemelerinde ve hücre baskısında büyük ilerlemelere olanak sağladı. CT veya MRI gibi hasta değerlendirme verilerine dayanan 3B baskı teknolojisi, organ modellerinin hazırlanmasını, özelleştirilmiş iskelelerin hızlı üretimini ve kusurlu bölgede doğrudan baskı yapılmasını sağlayabilir. Böylece, 3B baskı teknolojisi biyonomik doku veya organ oluşturmak ve donör sıkıntısı sorununu çözmek için yeni olanaklar sağlamaktadır (Yan ve ark., 2018).

3B baskı teknolojileri, biyomateryaller alanında önemli ilerlemeler sağlamış aynı zamanda birçok uygulama için geleneksel yöntemlerle üretilmesi zor veya imkansız olan malzemeleri üretmeyi mümkün kılmıştır.

3B baskı teknolojileri, Amerikan Test ve Malzeme Derneği (ASTM) tarafından, bağlayıcı püskürtme, vat fotopolimerizasyonu, toz yatağı füzyonu, yönlendirilmiş enerji biriktirme, malzeme püskürtme, malzeme ekstrüzyonu ve levha laminasyonu

olmak üzere yedi sınıf ayrılmıştır. Bilimsel literatürde ise çalışma prensiplerine göre ekstrüzyon bazlı sistemler, malzeme enjeksiyon bazlı sistemler ve lazer bazlı sistemler olarak sınıflandırılırlar (Trenfield ve ark., 2019).

2.4.6.1. 3B yazıcılarda yara örtüsü üretimi

Son zamanlarda, hücresel bileşenlerle karmaşık mikro mimariler oluşturabilme yeteneğinden dolayı, 3B biyobaskı, yara onarımı veya iyileşmesi alanında özellikle büyük yaraların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Yara örtülerin 3B baskısındaki en önemli zorluk biyomürekkeptir (Si ve ark., 2019). Biyomürekkeplerin basılabilirlik, biyoyumluluk ve biyomimetik özellikler (yapısal ve mekanik stabilite dahil) açısından çeşitli temel kriterleri karşılaması gerekir. Tüm bu gereksinimler formun uzun vadeli stabilitesi için gereklidir (Kim S. ve ark., 2018).

Kullanılan tekniğe bağlı olarak, 3B biyobaskı üç ana kategoriye genelleştirilebilir: bunlar malzemeyi bir delikten çıkarmak için mekanik kuvvetleri kullanan ekstrüzyon bazlı biyobaskı teknikleri, bir alt katmana pikolit malzeme damlacıkları enjekte eden mürekkep püskürtme bazlı teknikler ve lazerin fotopolimerleri sertleştirmek veya malzeme püskürtmeyi tetiklemek için kullanıldığı lazer bazlı tekniklerdir (Wang S. ve ark., 2015).

Ekstrüzyon bazlı biyobaskıda, malzemeyi bir delikten itmek için mekanik kuvvetler kullanılır. Ekstrüzyon bazlı tekniklerde, aljinat, jelatin, jelatin metakrilamid vb. gibi kesmeyle incelme özelliklerine sahip malzemeler ideal olarak kullanılır. Ekstrüzyon nozulunda malzemeye yüksek kesme kuvveti uygulanırken, ekstrüzyonu kolaylaştırmak için kesme inceltici malzemenin viskozitesi azaltılır. Substrat üzerine biriktiğinde, kesme hızındaki azalma, kesme inceltme malzemelerinin viskozitesinde keskin bir artışa neden olacak ve hidrojel şeridinin kesin şekil doğruluğu ile basılmasını mümkün kılacaktır (Wang S. ve ark., 2015).

Mürekkep püskürtmeli biyobaskı, hem termal kabarcıklı püskürtme hem de piezoelektrik türleri içerir. DOD yöntemini kullanan bu sistem, biyomürekkebi küçük pikolitre damlacıkları halinde bir nozul aracılığıyla toplar. Mürekkep püskürtmeli yazıcının damlacık oluşturma mekanizması 50 µm'ye yakın yüksek çözünürlük sağlar (Hewes ve ark., 2017). Yüksek hızlı yazdırma da mümkündür ancak mürekkep püskürtmeli yazıcılar yalnızca sıvı benzeri ve daha az viskoz özelliklere sahip mürekkep kullanabilir (Hölzl ve ark., 2016).

Lazerle destekli baskı, hücreler içeren biyomürekkep tabakası ve lazer enerjisini emen bir tabaka ile kaplanmış donör slaytlarının kullanımını içerir. Odaklanmış lazer darbesi, emici katmanın yerel buharlaşmasına neden olur ve biyomürekkep bileşimini toplayıcı kızağa doğru iten yüksek gaz basıncı üretir. Bu teknik, canlılık veya hücre fonksiyonundan ödün vermeden malzemelerin ve hücrelerin (yüksek yoğunluklu) nispeten küçük 3B yapılara hassas bir şekilde biriktirilmesine olanak tanır. Nozülsüz bir yaklaşım olduğundan tıkanma sorunlarına duyarlı değildir (Malda ve ark., 2013).

Biyobaskı türlerinin her birinin kendine özgü özellikleri ve avantajları vardır. Bu nedenle, uygun bir biyobaskı yönteminin seçimine veya çeşitli biyobaskı yöntemlerinin hibridizasyonuna özel dikkat gösterilmelidir.

2.4.6.2. Doku iskelesi

Doku iskeleleri doku mühendisliğinde önemli bir rol oynar çünkü hücre bağlanmasını, çoğalmasını ve yenilenmesini destekleyen 3B bir yapı sağlarlar. Tasarım, imalat, iskele malzemesi seçimi, iskele yapısı, mekanik özellikler, imalat teknikleri gibi çeşitli faktörlerin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (Shoichet, 2010).

3B doku iskeleleri, yeterli mekanik desteği ve hücrelerin hayatta kalması için ihtiyaç duyduğu ideal oksijen ve besin seviyelerini sağlar. Hücre organizasyonu veya desenlenmesi için gerekli çevresel koşullar da 3B doku iskeleleri kullanılarak elde edilir. Doğal 3B mikro yapılar oluşturmak için hücrelerin iskeleyi biyolojik olarak parçalaması ve ayrıca kendi ECM'sini üretmesi gerekir. Aslında iskelelerin seçimini ve özelliklerini birçok parametre etkilemektedir. Genel olarak iskeleler biyoyumlu, biyobozunur, iyi fiziko-mekanik özelliklere, uygun por yapısına ve hücre yapışmasına uygun olmalıdır (Mabrouk ve ark., 2020).

2.4.6.3. Yara örtüsü üretiminde pnömatik 3B biyobaskı

Pnömatik 3B biyobaskı, biyolojik materyalleri işlemek için özel olarak geliştirilmiş bir 3B baskı teknolojisi olarak ekstrüzyon bazlı biyobaskının bir alt alanıdır. Geleneksel 3B baskı işlemlerinin aksine, pnömatik biyobaskıda biyomürekkepler kullanılır. Bu biyomürekkepler hidrojeller vb.'dir. Doğal dokuları taklit eden yapılar oluşturmak amacıyla çeşitli malzemeler, ilaçlar veya malzemelerden oluşturulan taşıyıcı bir ortamla karıştırılmış canlı hücrelerden oluşur.

Pnömatik 3B baskı, düşük viskoziteli sıvılardan yüksek viskoziteli hidrojellerin basımına imkan sağlar. Bu basım tekniği basit yara örtüsü yapılarını oluşturmak içinde

kullanılır. Bu tez çalışmasında jelatin bazlı yara örtüsü üretimi için pnömatik 3B biyobaskı kullanılmıştır. Pnömatik biyobaskı tekniğinin avantajları yanında basın sonrası basılı yapıların çözünürlüğünü optimize etme ve basılı yapıların uzun vadeli stabilite sorunları gibi dezavantajları bulunmaktadır. Doğru biyomürekkep seçimi ile bu dezavantajların üstesinden gelinebilir. Bu çalışma bu tür baskıdaki gelişmelere odaklanmaktadır.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Laboratuvarda Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Bu tez çalışmasında kullanılan cihazlar, malzemeler ve özellikleri Tablo 3.1 ve Tablo 3.2’de listelenmiştir.

Tablo 3.1. Laboratuvarda kullanılan cihazlar

Ekipman	Üretici Firma
+4 °C Dolap	ARÇELİK
Hassas terazi	OHAUS
Manyetik karıştırıcı	HEIDOLPH
İnkübatör	BIOSAN TS-100
3B Yazıcı	AXO1-AXO2
Bilgisayar	MAC
Optik Mikroskop	ZEISS
SEM	EVO LS 10, ZEISS
FTIR	JASCO -4700
Çekme cihazı	SHIMADZU
UV Spektrofotometre	SHIMADZU UV-3600

Tablo 3.2. Laboratuvarda kullanılan malzemeler.

Sarf Malzeme	Üretici Firma
1000 µL'lik mikropipet	EPPENDORF
1000 V'lik pipet ucu	ISOLAB
Jelatin	SIGMA ALDRICH
Ksantan sakızı	YASİN TEKNİK
Salisilik Asit	ABDİ İBRAHİM
PBS (pH: 7,4)	CHEMBIO
Gluteraldehit	MERCK
100 V beher	ISOLAB
Şırınga	MEDISIN
PVC cilt kapağı	SARFF
Desikatör	ISOLAB

3.2. 3B Yazıcı ile Basımı Yapılacak Çözeltilerin Hazırlanması

Elde edilmesi hedeflenen yara örtüsü yapısı için genel olarak çalışma birkaç aşamayla özetlenebilir. İlk aşama olarak farklı oranlarda jelatin ve ksantan sakızı 10 mL PBS tampon çözeltisi içerisinde manyetik karıştırıcıda 40°C sıcaklıkta çözdürüldü. En iyi basılabilir hidrojel elde etmek için iki bileşen arasındaki oranı değiştirerek JEL/KSN sakızı hidrojellerin yeni bileşimleri tasarlandı. 3B yazıcıda basılabilirlikleri değerlendirildi. Tablo 3.3'te görüldüğü gibi en iyi basılabilir çözelti oranı %4 jelatin, %1,2 ksantan sakızı olarak belirlendi. Optimum sonuçlara göre 0,4 g jelatin ve 0,12 g ksantan sakızı 10 mL PBS tampon çözeltisi içinde 40°C sıcaklıktaki manyetik karıştırıcıda yaklaşık 1 saat süreyle çözündürülerek elde edildi.

Tablo 3.3. Hazırlanan çözeltilerin içerikleri.

Yara Örtüsü	Jelatin	Ksantan sakızı	Basılabilirlik
JEL10	%10	--	-
2,5JEL/1KSN	%2,5	%1	-
3JEL/1KSN	%3	%1	-
3,5JEL/1,2KSN	%3,5	%1,2	+
4JEL/1,2KSN	%4	%1,2	++

Çözünme işlemi tamamlanıp, çözelti oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra Tablo 3.4'te görülmekte olan oranlarda SA eklenerek yaklaşık 30 dakika homojen hale gelene kadar manyetik karıştırıcıda ısıtılmadan karıştırıldı. Çözeltiyi karıştırma sürecinde kabarcık oluşmaması için manyetik karıştırıcının hızı 200 rpm üstüne çıkarılmadı.

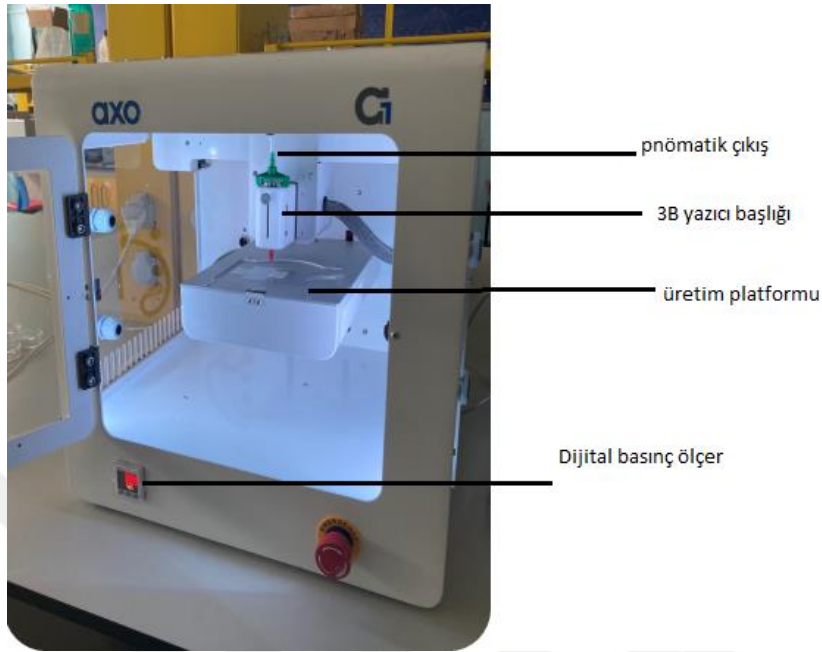
Tablo 3.4. JEL/KSN ve SA katkılı doku iskelelerinin üretilmesi.

Yara Örtüsü	Jelatin (%)	Ksantan sakızı (%)	Salisilik Asit Miktarı(mg)
%4JEL/%1,2KSN	4	1,2	-
%4JEL/%1,2KSN/5MG	4	1,2	5
%4JEL/%1,2KSN/7MG	4	1,2	7
%4JEL/%1,2KSN/10MG	4	1,2	10

3.2.1. 3B Baskı yara örtülerinin tasarımı ve üretimi

Yara örtüsü iskelesini üretmek için Şekil 3.1'de görülen ekstrüzyon destekli pnömatik 3B biyoyazıcı Axo A1 (Axolotl Biosystems, Türkiye) cihazı kullanıldı. Solidworks programı kullanılarak iskele tasarlandı. STL formatındaki tasarımı gerçekleştirilen

iskele, axosuite programına aktarıldı. Gcode oluşturularak şekil, baskıya hazır hale getirildi.

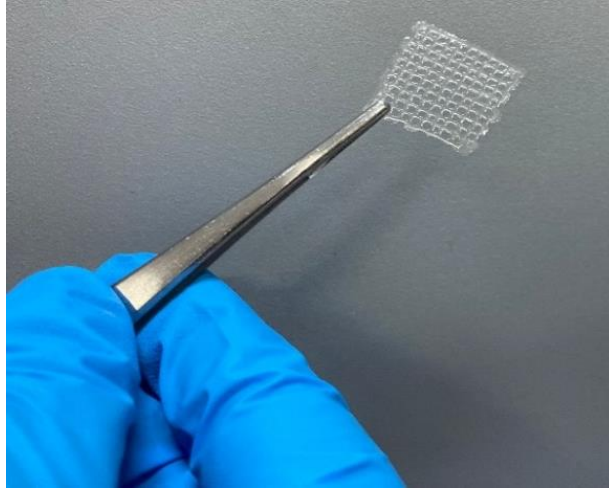


Şekil 3.1. Ekstrüzyon destekli 3B biyoyazıcı.

Optimizasyonu sağlanmış çözeltiler, 10 mL’lik steril şırıngaya yüklendi. Aktarma sırasında hava kabarcığı oluşmamasına dikkat edildi. Şırınga 3B yazıcıya aktarılarak, iğne ucunun açık olduğu manual kontrol sekmesinden kontrol edildi. Bu işlem, cihaza eklenen tüm çözeltilerin yazma işlemi öncesinde tekrarlanarak iğnenin ucundan çözeltinin eşit şekilde akmasını sağladı. İskele üretimi oda sıcaklığında başlatıldı. Tablo 3.5 ‘te iskelelerin üretimi için kullanılan baskı parametreleri görülmektedir.

Tablo 3.5. İskelelerin üretimi için kullanılan parametreler.

Parametreler	Özellikler
İskele Boyutu	20 mm × 20 mm
İğne Çapı	0,25 mm
Yazım hızı	50 mm/s
Doluluk Oranı	%25
Pnömatik Ekstrüzyon Basıncı	18 kPA altında
Katman sayısı	6
Üretim Sıcaklığı	Oda sıcaklığı



Şekil 3.2. Basımı gerçekleştirilen doku iskelesi.

Şekil 3.2’de görülen tüm doku iskeleleri -20°C steril plastik petri kaplarında saklandı.

3.2.2. 3B yazıcıda basılan yara örtülerinin çapraz bağlanması

Basımı gerçekleştirilen ve kurutulan doku iskeleleri sarff pvc’den çıkarılıp filtre kağıdına yerleştirildi. Cam petri kabına yaklaşık 5 mL %25 GA çözeltisi eklendi ve cam petri kabı cam desikatörün alt yüzeyine yerleştirildi. 3B iskeleleri içeren filtre kağıdı cam desikatörün üst kısmına dikkatlice yerleştirildi ve kapağı kapatıldı. Cam desikatörün dış yüzeyi bantla sıkıca kapatılarak etüv içinde çözeltinin çıkması engellendi. Daha sonra cam desikatör bir inkübatöre yerleştirildi ve 40°C’ de 3 saat tutuldu (Şekil 3.3). Çapraz bağlama reaksiyonunun tamamlanmasının ardından iskeleler çıkarıldı. Çapraz bağlanan iskeleler etiketli petri kaplarına yerleştirilerek daha ileri analizler için saklandı.



Şekil 3.3. Cam desikatör ile etüv içerisinde doku iskelelerinin çapraz bağlama işleminin yapılması.

3.3. Yara Örtülerinin Karakterizasyonu

Yara örtülerinin imalatından sonra, karakteristik niteliklerini anlamak ve gözlemlemek için karakterizasyon testleri yapıldı.

3.3.1. Yara örtülerinin morfolojik analizi

Başlangıçta basılı yapılar, taramalı elektron mikroskobuna (SEM) aktarılmadan önce gözenekli yapıyı gözlemlemek için optik mikroskop altına yerleştirildi. İskelelerin morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterize edildi. SEM analizinden önce numunelerin yüzeyi QUORUM SC7620 püskürtme kaplayıcı kullanılarak yaklaşık 120 saniye boyunca altınla kaplandı. Yüzeyi bu şekilde kaplanan numuneler 20 kV hızlandırma geriliminde SEM cihazı ile incelendi. İskelelerin gözenek boyutu ve iskelelerin morfolojisi gözlemlenerek ortalama gözenek boyutu, optik mikroskop görüntüleme yazılımı (Olympus AnalySIS, ABD) kullanılarak ölçüldü.

3.3.2. Yara örtülerinin mekanik testi

Üretimi gerçekleştirilen yara örtüleri, mekanik özelliklerinin incelenmesi için çekme testine tabi tutuldu. Testte başlamadan önce her iskelenin boyutları dijital bir mikrometre ile ölçülerek çekme test cihazının sistemine girildi. 3B iskele örneklerinin gerilme mukavemeti ve gerilmesi, özel bir yazılım kullanılarak Şekil 3.4'de görülen SHIMADZU marka çekme test cihazında gerçekleştirildi. Sistemde kuvvet 0.1 N hız ise 5mm/dk olarak ayarlandı. İstatistiksel analizlere göre her numune için 3 ayrı test yapıldı.



Şekil 3.4. Çekme test cihazı.

3.3.3. Yara örtülerinin kimyasal analizi

Üretilen yara örtülerinin kimyasal analiz ve moleköl yapılarının belirlenmesi Şekil 3.5’de görölen JASCO FT/IR-4700 marka Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre cihazı ile gerçekleştirildi. FTIR spektrumları 4000-400 cm^{-1} tarama aralığında ve 4 cm^{-1} çözünürlükte analiz işlemi standart Ge/KBr detektör kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler Spectra Manager yazılımı ile kaydedildi.



Şekil 3.5. FTIR cihazı.

3.3.4. Yara örtülerinin termal analizi

Yara örtülerinin termal özelliklerinin analizi Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC), Shimadzu DSC-60 Plus model cihaz ile gerçekleştirildi (Şekil 3.6). Her bir numune alüminyum pimler üzerine yerleştirilerek 25°C ile 300°C sıcaklık arasında 10°C/dakikalık sabit bir ısıtma hızı altında belirlenerek veriler bilgisayar yazılımı ile grafiğe dönüştürüldü.



Şekil 3.6. Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) cihazı.

3.3.5. Yara örtülerinden *in vitro* ortamında ilaç salımının incelenmesi

İlaç salımı incelenmesi için 5 mg, 7 mg, 10 mg ilaç yüklü Jelatin-Ksantan iskeleleri tartılarak 1 mL PBS (pH-7,4) içeren eppendorf tüplere aktarıldı. Ardından numuneler Şekil 3.7’de görülen thermo çalkalayıcı inkübatöre (BIOSAN TS-100) yerleştirilerek vücut ortamını taklit edebilmek amacıyla sıcaklığı 37 °C’de 360 rpm çalkalama hızına ayarlandı.



Şekil 3.7. Thermo çalkalamalı inkübatör.

Daha sonra thermo çalkalayıcı inkübatörde tutulan numunelerden belirli zaman aralıklarında (15, 30, 60, 120, 180, 300 dk) sıvı çözelti karışımı alınarak salım incelendi. Ölçümler Şekil 3.8’de görülen UV-1280 spektrofotometre ile 190 ve 400 nm aralıklarında gerçekleştirildi. Tekrarlanan her ölçüm sonrası iskelelerin üzeri 1 mL PBS ile tamamlanarak çalkalayıcı inkübatöre yerleştirildi.



Şekil 3.8. UV-1280 spektroskopi cihazı.

Standart kalibrasyon eğrisini çizebilmek için SA beş farklı oran (0,2-0,4-0,6-0,8 ve 1 µg/ mL) olacak şekilde stok çözeltiden hazırlandı. Stok çözeltisi olarak 1 mg SA 100 mL PBS içerisinde 60 dk boyunca karıştırılarak hazırlandı. Absorbans grafiği yaklaşık 201 nm aralığında en yüksek salım değeri veren kalibrasyon eğrisinin absorbans değerleri alınarak çizildi.

3.3.6. Yara örtülerinin şişme özellikleri

İskelelerin vücudun iç ortamındaki bozunma oranını belirlemek için şişme oranı yapay olarak oluşturulan *in vitro* ortamda test edildi. Her iskeleden üç örnek olacak şekilde tüm grupların başlangıç ağırlıkları tartıldı. Daha sonra 1 mL PBS çözeltisi (pH: 7,4) eklenmiş eppendorf tüplere iskeleler konularak, termal çalkalayıcı inkübatöre yerleştirildi. Sıcaklık 37°C' ye ve çalkalama hızı 380 rpm'ye ayarlandı. 3B iskeleler her 24 saat sonunda PBS çözeltisi içinden alınıp, filtre kağıdında kabaca kurutulduktan sonra yaş ağırlıkları tartıldı. Tartımı yapılan her iskele, aynı PBS' yi içeren kapalı eppendorf tüplerine geri konuldu. 3B yara örtülerinin şişme yüzdeleri hesaplandı.

3.3.7. Yara örtülerinin antimikrobiyal aktivitesinin incelenmesi

Kullanılan bakteriler, *S.aureus* Atcc ve *E. coli* Atcc testten bir gün önce Müller Hinton Liquid besiyerinde (MHB) (Merck, Almanya) ve 0,5 McFarland bulanıklık hücre süspansiyonu ($1-2 \times 10^8$ CFU/ mL) inkübasyon yoluyla hazırlandı. Hücreler daha sonra 90 mm Müller Hinton agar (Merck, Almanya) besiyerine bir yayıcı ile bakteri yayılmıştır. Daha önce ultraviyole ışık altında sterilize edilen disk örnekleri besiyerine yerleştirildi. 10 µg Gentamisin içeren diskler, *E. coli* ve *S. aureus* için kontrol diskleri olarak yerleştirildi. Bakteri içermeyen tüm numuneler, kontaminasyon analizi için MHB'ye yerleştirildi. Sonrasında besiyeri 35-37 °C'de 24 saat inkübe edildikten sonra disk etrafındaki büyüme inhibisyon çapı mm olarak belirlendi.

3.3.8. Yara örtülerinin hücre canlılığı analizi

Hücreler ve materyaller arasındaki ilişkiyi incelemek ve farklı ekstrakt miktarlarının etkilerini karşılaştırmak için fare fibroblast hücre dizisi kullanıldı. Hücre testlerinde kullanılan ortam DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Media), FBS (Fetal Bovine Serum) (%10 h/h), penisilin+streptomisin çözeltisi (%1 v/v) ve L-glutamin (%1 v/v) içermektedir. Malzemelerin steril olması için 30 dakika UV ile sterilize edildi. Numuneler daha sonra testi başlatmak için 24 oyuklu plakalara yerleştirildi. L929 fare

fibroblast hücreleri, 2.5×10^4 hücre/ mL olacak şekilde iskelelere eklendi. Hücreleri içeren iskeleler, bir hafta boyunca 37°C 'de ve %5 CO_2 'de inkübe edildi.

3.3.8.1. MTT testi

MTT analizi, çoğu canlı hücrenin sabit mitokondriyal aktiviteye sahip olması prensibine göre çalışır. Bu nedenle canlı hücre sayısı mitokondriyal aktivitedeki artış veya azalışla doğru orantılıdır. Mitokondriyal aktiviteyi ölçmek için tetrazolyum tuzu MTT, homojen olarak ölçülebilen formazan kristallerine dönüştürülür. İlk ekime ekimin birinci gününde başlanmış ve 3., 5. ve 7. gün boyunca devam edilmiştir. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra (%5 CO_2 ile 37°C ' de), kuyucuklardaki besiyeri çıkarılmış ve numuneler 1000 μL PBS çözeltisiyle üç kez yıkanmıştır. Daha sonra yeni yıkanan numunelere 900 μL taze ortam ve 100 μL MTT çözeltisi eklenmiştir. Bu numuneler daha sonra 37°C ' de %5 CO_2 ile üç saat süreyle inkübe edilmiştir. Canlı hücreler MTT' yi azaltarak formazan kristalleri içeren mor medyum oluşumuna yol açtı. Numunelerin üzerindeki besiyeri uzaklaştırıldı ve formazan kristallerinin çözünmesi için üzerlerine 2000 μL dimetil sülfoksit (DMSO) yerleştirildi. Bir saat daha inkübatörde bırakıldılar. Son olarak, ortam ve çözelti 24 kuyulu plakadan 96 kuyulu plakaya aktarıldı ve bir Dynamica LEDETECT96 mikropilaka okuyucu kullanılarak 620 nm' de absorban değerleri ölçüldü.

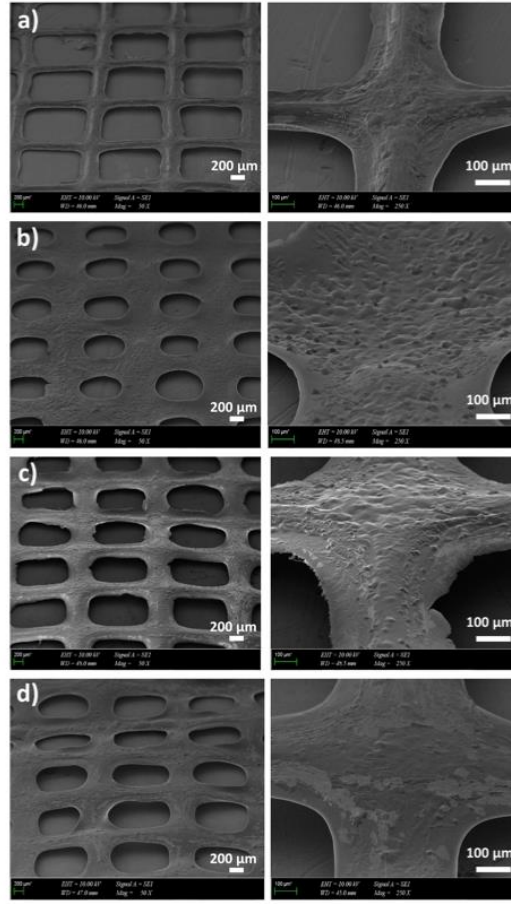
3.3.8.2. Hücre bağlanma testi

Hücre bağlanma analizleri hemositometrik sayma yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi; sayımlar toplam 180 dakika boyunca her 60 dakikada bir yapıldı: 60 dakika, 120 dakika ve 180 dakika. İlk olarak, belirli bir süre geçtikten sonra, her bir kuyucuktan besiyeri uzaklaştırılarak bağlanmayan hücreler alındı. Daha sonra, test edilen malzemeler , kendisine bağlı olan hücreleri ayırmak için, bir trypsin/EDTA çözeltisi (%0,25 ağırlık / hacim) içeren, 37°C sıcaklıkta ve %5 CO_2 içeren bir inkübatöre 5 dakika süreyle yerleştirildi . Son olarak tripan mavisi boyası kullanılarak kalan hücreler sayıldı. Canlı hücrelerin mavi rengi her 60 dakikada bir gözlemlendi.

4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Yara Örtülerinin Morfolojik Analizi

Doku mühendisliği uygulamalarında üretilen 3B baskılı hidrojel iskelelerin gözenek boyutu ve yapısı en kritik faktörlerden biridir. 3B gözenekli yapı, hücre yapışmasına ve çoğalmasına olanak tanır ve özellikle yara örtülerinde gözenekli yapı, hücrelerin yara iyileşmesi aşamasında kolayca hareket etmesini sağlar, bu da yara kapanma süresini hızlandırır. Ayrıca gözenekli yapı hücre beslenmesi, gaz geçirgenliği, mekanik destek ve toksik maddelerin dokulardan uzaklaştırılması için gereklidir. Farklı doku türleri ve hücre çeşitliliğine bağlı olarak doku iskelelerinde optimal gözenek boyutları farklılık gösterir (Ilhan ve ark., 2020).



Şekil 4.1. Yara örtülerinin SEM görüntüleri, %4JEL/%1,2KSN (a), %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA(b), %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA (c), %4JEL/%1,2KSN/10MG_SA (d)

Bu çalışmada yara örtüsü iskelelerinin morfolojisi SEM ile görüntülenmiştir (Şekil 4.1.). Her iskele 200 µm ölçekte büyütülerek, gözenek boyutu ve düzeni incelendi. Jelatin- Ksantan sakızlı kontrol grubuna ait %4JEL/%1,2KSN iskelenin por boyutu 1394,9 µm ile en yüksek por yapısına sahip olduğu analiz edildi. SA eklenen çözeltilerden üretilen iskele yapıları incelendiğinde, SA eklenmesiyle por boyutlarında küçülme gözlenmiştir. En düşük por yapısı 1014,5 µm ile %4JEL/%1,2KSN/5MG SA çözeltilerden üretilen iskeleye aittir. %4JEL/%1,2KSN/7MG SA çözeltilerden üretilen iskelelerin por yapısı ise 1202 µm olarak ölçüldü. En yüksek SA içeren %4JEL/%1,2KSN/10MG SA çözeltisinden üretilen iskelenin por boyutu ise 1129 µm olarak ölçüldü. Ayrıca SEM ile görüntülenen iskelelerinin yüzeyinin pürüzlü olduğu gözlemlendi. Pürüzlü bir yüzeyin daha fazla trombosit aktive ederek ve daha fazla trombosit faktörü salarak pıhtılaşma reaksiyonlarından ilkinin hızlandırabileceği rapor edilmiştir (Patton ve ark., 2019).

Literatürde biyomateryallerin gözeneklerinin çok küçük olması durumunda hücre göçünün sınırlı olacağı ve 3B yapının kenarları etrafında hücre kapsülü oluşumuna yol açabileceği açıklanmıştır (Carvalho, 2017). Daha önce yapılan bir çalışmada jelatin konsantrasyonunu değiştirmeden 580 µm' den daha büyük gözeneklerle hazırlanan 3B jelatin yapı iskelelerinde insan fibroblast hücrelerinin çoğalması, 14 günlük kültürden sonra 435 µm genişliğinde gözeneklerle hazırlanan iskeleye göre daha yüksek büyüme oranları sergilediği görülmüştür (Choi ve ark., 2018).

4.2. Yara Örtülerinin Mekanik Analizi

Yara örtüsü, ister cilt yaralarını korumak için topikal olarak ister dahili bir yara desteği olarak kullanılsın, mekanik özellikleri performansında belirleyici bir faktördür. Ayrıca yara örtüsü esnek olmalı ve yaranın kapatılması sırasında idare edilebilecek kadar güçlü olmalıdır (Morgado ve ark., 2014).

3B doku iskelelerinin mekanik özelliklerini incelemek için oda sıcaklığında çekme testleri yapıldı. Doku iskelerinin esnekliğini anlamak için çekme mukavemetinin belirlenmesi çok önemlidir. Tablo 4.1.'deki değerler incelendiğinde tüm iskeleler arasında en yüksek gerilme dayanımına sahip olan %4JEL/%1,2KSN_7MG çözeltisinden üretilen iskelelerdir. İlacın yapı üzerindeki etkisi incelendiğinde %4JEL/%1,2KSN yara örtüleri üretimi için uygun SA miktarı 7 mg olduğunu ortaya koydu. Bu durum salisilik asidin %4JEL/%1,2KSN ile iyi şekilde birleşimiyle ilişkilendirilebilir.

Tablo 4.1. 3B yazıcıda basılan iskelelerin çekme mukavemetleri

Numune	Gerilme (MPa)	Gerinme (%)
%4JEL/%1,2KSN	1,00 ± 0,42	2,79 ± 2,01
%4JEL/%1,2KSN_5MG	2,24 ± 0,3	4,91 ± 0,75
%4JEL/%1,2KSN_7MG	2,39 ± 2,06	7,70 ± 2,25
%4JEL/%1,2KSN_10MG	1,34 ± 0,14	8,34 ± 1,4

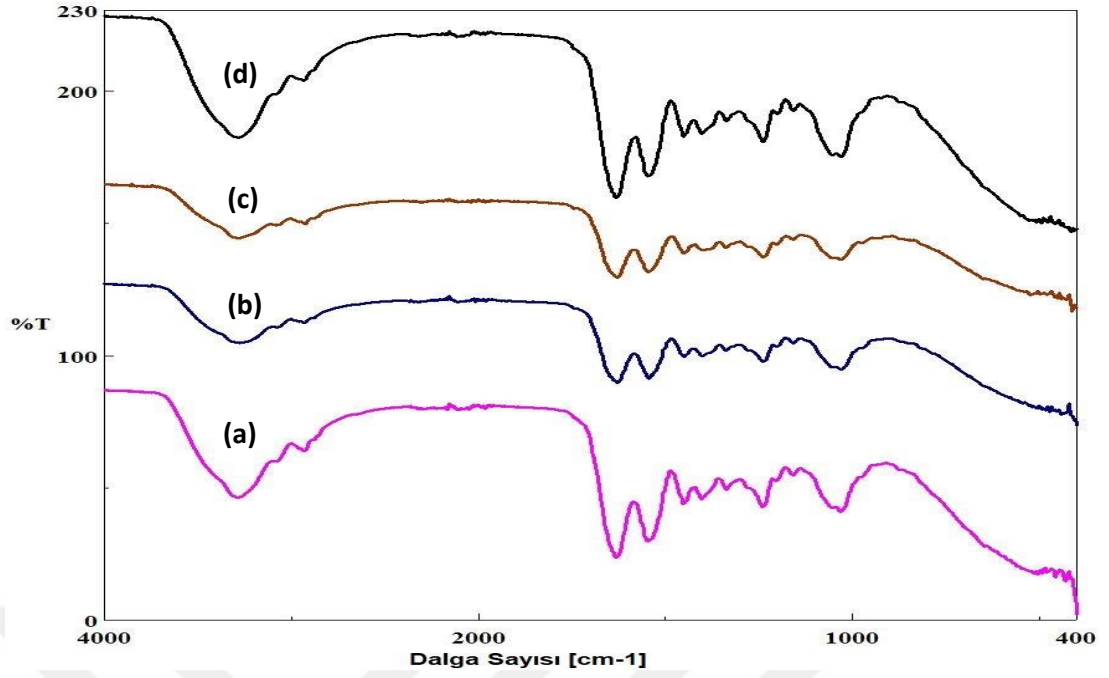
Artan mekanik mukavemet SA' nın yapışma özelliği ile açıklanabilir (Pant ve ark., 2018). Tasarlanan yara örtülerinin gerilme mukavemeti, insan derisi (avuç içi, önkol)

için 25 kPa (0.025 MPa) ile 140 MPa aralığında olduğundan, cilt dokusu için olumlu mekanik özellikler göstermiştir (Kalra ve ark., 2016).

Tüm iskeleler incelendiğinde 7 mg SA içeren %4JEL/%1,2KSN doku iskelesinin gelişmiş mekanik mukavemete sahip olduğu ve yara örtüsü uygulamalarında tercih edilebileceği ön görülmüştür.

4.3. Yara Örtülerinin Kimyasal Yapı Analizleri

FTIR spektroskopisi, polimer karışımlarının karışabilirliğini incelemek için etkili bir yöntemdir. Kimyasal gruplar moleküler düzeyde etkileşime girdiğinde FTIR spektrumlarında absorpsiyon bantlarındaki değişiklikler gibi değişiklikler gözlemlenir. Bu değişiklikler polimerlerin iyi karıştığını gösterebilir (Martins ve ark., 2012). Jelatinin yapısındaki en önemli gruplardan biri, 3500 ve 3200 cm^{-1} dalga sayısı aralığındaki bant ile amid A' dır. Jelatinin yapısında bulunan diğer karakteristik gruplar şunlardır: 3080 cm^{-1} dalga sayısında görülebilen amid B bandı, sırasıyla 1646 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} ve 1239 cm^{-1} dalga sayısında görülebilen amid I, amid II ve amid III bantlarıdır. Amid I bandı CO- ve CN- germe titreşimlerine atfedilir. Amid bandı II, N-H grubunun deformasyon titreşimlerine ve C-N bağlarının gerilme titreşimlerine atanabilir. Ek olarak, diğer bantlar C-N bağlarının gerilme titreşimine ve bükülen N-H bağlarının titreşimine karşılık gelir ve amid III' ün varlığını gösterir. (Skopinska ve diğerleri, 2021) 1625-1630 cm^{-1} deki pikler ksantan sakızında bulunan bağlı sudan ve ester bağlarının -COO gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır (Shawan ve ark., 2019) Zirve, 1100 ve 900 cm^{-1} den ksantan C-O gerilmesine işaret eder (Dogan ve ark., 2023).



Şekil 4.2. Yara örtülerinin FTIR sonuçları, %4JEL/%1,2KSN (a), %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA (b), %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA (c), %4JEL/%1,2KSN/10MG_SA (d)

Jelatin (Skopinska ve ark., 2021) ve ksantan sakızının (Demir ve ark., 2022) literatürde yayınlanan bant aralıkları incelendiğinde kontrol grubundaki (gel-ksantan) bant kaymaları, jelatin-ksantan etkileşimlerinde ksantan sakızının karboksilik gruplarının ve jelatinin peptit bağı kısımlarının rol oynadığını doğrulamıştır (Şekil 4.2.). (Lii ve ark., 2002). İletim bantlarındaki bu kayma, iskelelerdeki polimerler arasındaki fonksiyonel grup etkileşimlerine atfedilebilir ve bu durumda iyi karışabilirliğe işaret eder.

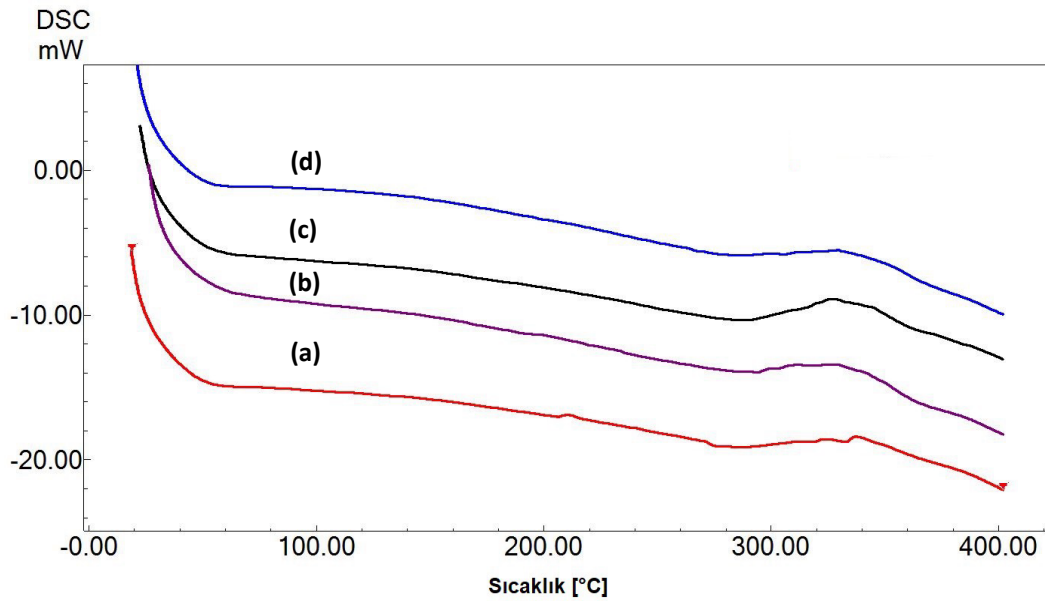
Kontrol grubu olan %4JEL/%1,2KSN içeren çözeltiden üretilen iskeleler ile, salisilik asidin çözeltiye eklenmesiyle üretilen iskelelerin yapıları karşılaştırıldığında her biri için ortak pikler olsa da, küçük farklılıklar olduğu gözlemlendi. SA için spesifik bir bağ yoktu, az miktarda olmaları nedeniyle yeni titreşim pikleri gözlenmedi.

4.4. Yara Örtülerinin Termal Analizi

Literatürde bilindiği üzere, ticari jelatinin DSC ısıtma taraması, 80-90 °C aralığında ikinci dereceden bir camsı geçişi (T_g) ve ardından 110-115 °C aralığında birinci dereceden bir endotermik geçişi (T_m) ortaya koymaktadır (Mukherjee ve Rosolen, 2013). Slade ve Levin (1987)'e göre T_g amorf saçakların hareketliliğine atfedilirken, T_m kristalin bağlantı bölgelerinin erimesinin bir sonucudur.

3B baskılı yara örtülerinin diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) eğrileri, Şekil 4.3' de gösterilmektedir. Yara örtülerinin DSC eğrileri neredeyse tamamen birbirine benzerdi. DSC sonuçlarında, ksantan-jelatin su kaybı nedeniyle 50°C civarlarında T_g noktası gözlenmiştir. 275°C civarında ksantan, polisakkaritlerin bozulmasına atfedilen ekzotermik bir pik görülmektedir (Maia ve ark., 2012). 320 °C' nin üzerindeki geniş endotermik pik jelatin omurgasının endotermik bozulmasıyla ilişkilendirilebilir (Subramanian ve Vijayakumar, 2013).

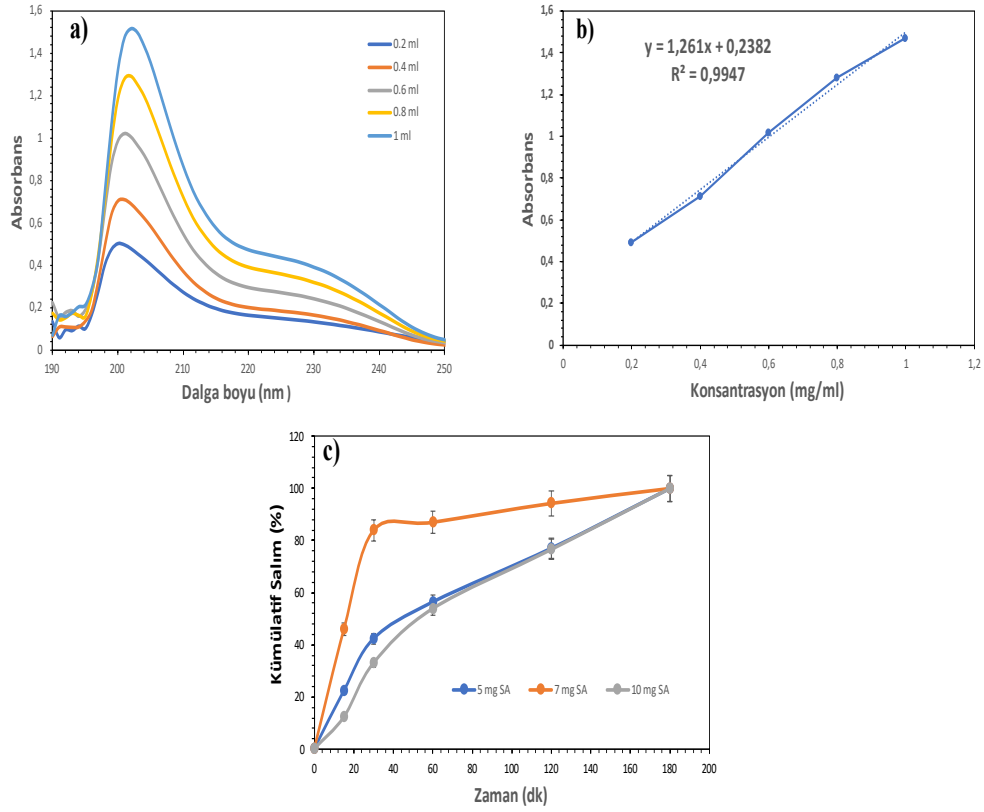
Kontrol grubu olan %4JEL/%1,2KSN çözeltilerinden üretilen iskelelere SA eklenmesiyle basımı gerçekleştiren iskelelerin DSC sonuçları karşılaştırıldığında termal geçiş noktalarında kayda değer büyük değişimler gözlemlenmemiştir.



Şekil 4.3. İskelelere ait DSC eğrileri, %4JEL/%1,2KSN (a), %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA (b), %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA (c), %4JEL/%1,2KSN/10MG_SA (d)

4.5. Yara Örtülerinden İlaç Salım Test Sonuçları

SA katkılı iskelelerden salınan SA' nın salım davranışı fosfat tampon çözeltisi olan PBS (pH:7.4) içerisinde test edilmiştir. Kalibrasyon eğrisi stok çözeltisinden hazırlanan beş farklı konsantrasyon karışımından çizilmiştir (Şekil 4.4. (a)). Absorbans grafiği Şekil 4.4 (b)'de verilmiştir. Şekil 4.4(c)'de ise farklı miktarlarda SA içeren yara örtülerinden SA'nın kümülatif salımını temsil etmektedir. SA için 201 nm' deki absorbans değerleri kullanılmıştır.



Şekil 4.4. SA kalibrasyon eğrisi (a), absorbans grafiği (b), SA' ya ait kümülatif salım grafiği (c).

Sonuçlar karşılaştırıldığında, en hızlı salım %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA yara örtüsünde ilk 15. dakikada ve 120. dakikada tespit edilmiştir. İlaç salımının 180. dakikaya kadar devam etmesine rağmen, ilk 60 dakika boyunca her numune %50' den fazla salım göstermiştir. Ph 7,4' te ksantan zincirleri üzerindeki iyonize asit gruplarının sayısının artması polimer zincirlerinin esnek hale gelmesine sebep olur. Bu durum ksantanın daha yüksek çözünürlüğüne yol açar. Polimerin çözünürlüğü arttıkça maddenin salım hızı da artar (Demir ve ark., 2022).

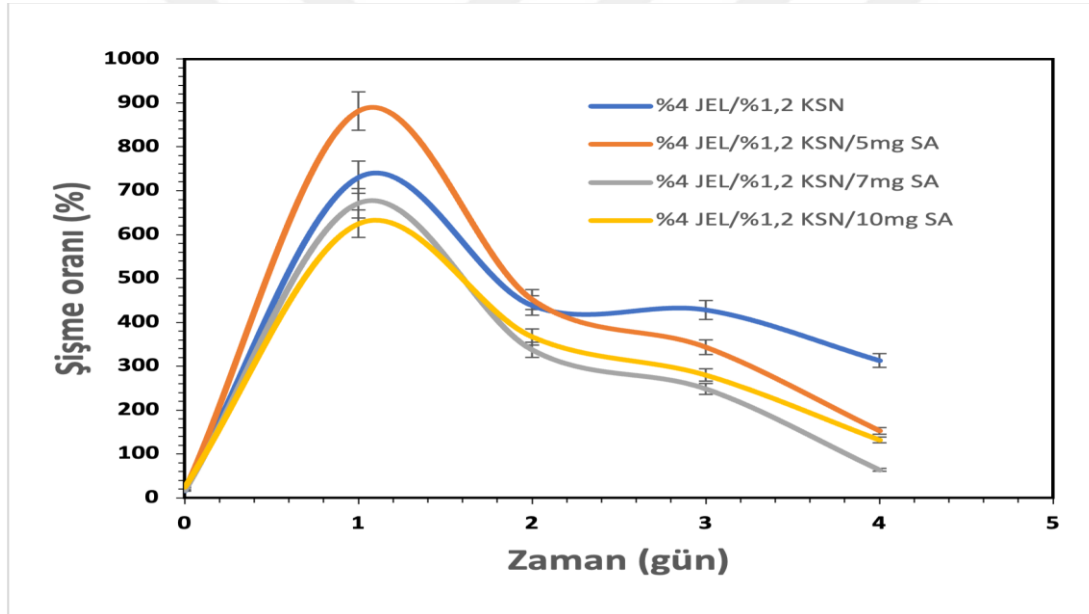
4.6. Yara Örtülerinin Şişme Özellikleri

İlaç salımı ve doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalarda su alımı ve şişme davranışı önemlidir. Daha önce yapılan çalışmalarda şişme yeteneğinin mekanik esnekliği arttırdığı belirtilmiştir. Kontrol edilmesi, hücre davranışlarını iyileştirmek için ilaç salımını ve beslenme ve büyüme faktörlerinin taşınmasını koordine etmeye yardımcı olur (Aghajanzadeh ve ark., 2023).

Yara örtülerinin şişme özelliklerini araştırmak için 3 gün boyunca ölçümler yapıldı. Şişme özellikleri yara örtülerinin içeriğine bağlı olarak farklılık gösterdi. Sütunların şişme oranı denklem 4.1 kullanılarak belirlenmiş ve sonuçlar yüzde olarak Şekil 4.5’te gösterilmiştir (Alhosseini ve ark., 2012).

$$S = \frac{(WW - W_0)}{W_0} \times 100 \quad (4.1)$$

Şişme testi sonuçlarına göre en yüksek şişme oranı %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA iskelesine ait olduğu görülmüştür. Tüm iskelelerin %600 ile %900 oranında şişme oranına sahip olduğu görüldü. Bu durum polimerin kimyasal yapısıyla açıklanabilir. Hidrofilik gruplara sahip hidrojeller, hidrofobik gruplara sahip hidrojellere göre daha kolay şişer (Peppas ve ark., 2000). İkinci günden sonra SA içeren iskelelerin şişme oranı düştü.

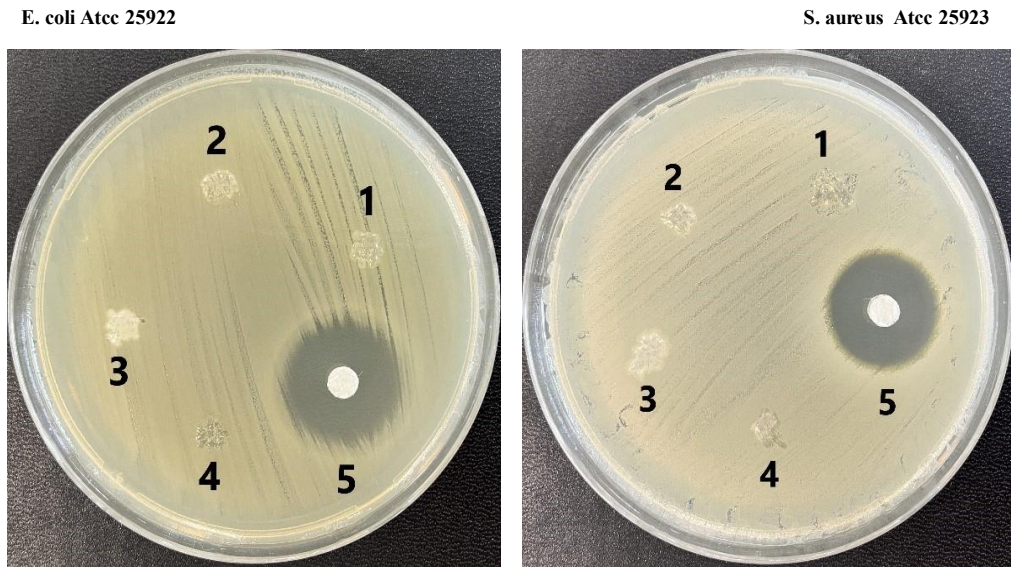


Şekil 4.5. Yara örtülerinin üç gün boyunca *in vitro* ortamındaki şişme yüzdeleri.

4.7. Yara Örtülerinin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Yara bakteriyel kontaminasyona karşı oldukça hassastır ve enfeksiyona yol açar, bu durum genellikle iyileşme sürecini engelleyebilir ve yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bakteriler yaranın yüzeyine yapıştığında biyofilm oluşumuna yol açan bir dizi olay meydana gelir. Bu şekilde, bakteri üremesini engelleyebilen antimikrobiyal aktivite gösteren yara örtülerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Miguel ve ark., 2019).

Bu çalışmada, üretilen doku iskelelerinin antimikrobiyal özellikleri sırasıyla *S.aureus* Atcc ve *E. coli* bakterileri kullanılarak karakterize edildi ve sonuçlar Şekil 4.6'da görülmektedir. Yapılan antibakteriyel deney sonucuna göre 3B doku iskeleleri bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermemiş ve inhibasyon çapı oluşmamıştır. Bu sonuç doku iskelelerindeki SA içeriğinin yetersiz kaldığını ve çözeltideki SA miktarını arttırarak antibakteriyel aktivite ortaya çıkarılabileceğini düşündürmektedir. Çünkü SA' nın, birçok mikroorganizma türünü inhibe edebilen geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajan olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Fang ve ark., 2020).



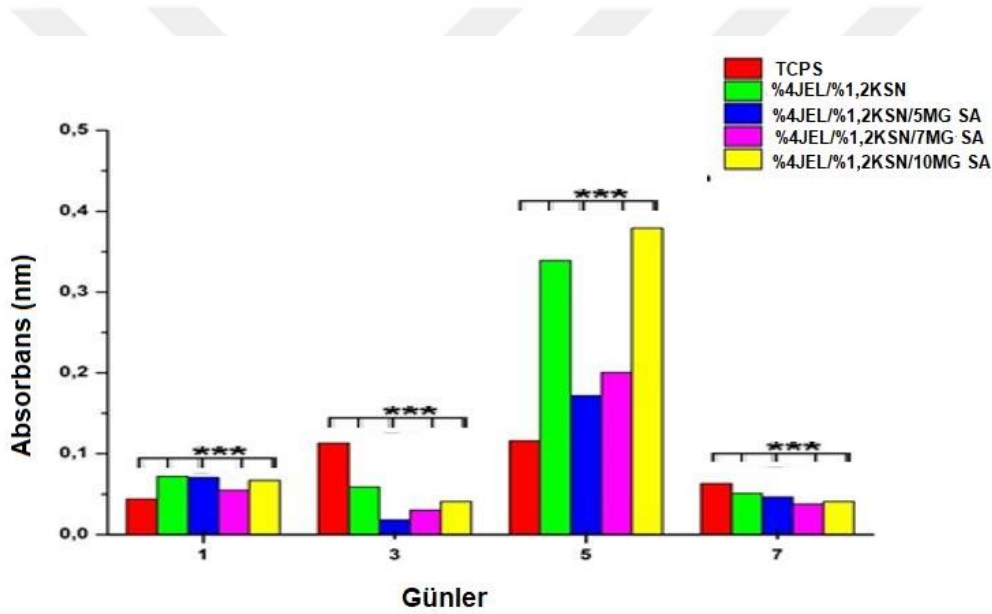
Şekil 4.6. %4JEL/%1,2KSN bazlı iskelelerinin *S. aureus* ve *E. coli*' ye karşı antibakteriyel aktiviteleri: %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA (1), %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA (2), %4JEL/%1,2KSN/10MG_SA (3), %4JEL/%1,2KSN (kontrol) (4) , Deney kontrol (gentamisin) (5).

4.8. Yara Örtülerinin Hücre Canlılığı Analiz Sonuçları

4.8.1. MTT testi

Üretilen iskelelerin biyoyumluluk etkinliğini belirlemek için hücre canlılığı ve sitotoksitesi MTT tahlili kullanılarak yapıldı. Test, hücrelerin ilk ekildiği andan başlayarak üç günlük bir süre boyunca gerçekleştirildi. Kontrol grubuna yalnızca L929 fare fibroblast hücreleri ekildi. 5. günde tüm hücrelerin çoğalmaya başladığı ve en yüksek absorbans değerlerine ulaştığı görüldü (Şekil 4.7.). 5. günde % 4JEL/%1.2KSN/10MG_SA içeren dördüncü grupta ve diğer gruplar (TCPS (Standart doku kültürü polistiren) Kontrol, %4 JEL/%1,2 KSN, %4

JEL/%1,2KSN/5MG_SA ve %4 JEL/%1,2 KSN/7MG_SA) karşılaştırıldığında daha düşük absorbans değerlerine sahip olduğu görüldü. Üçüncü günden sonra TCPS hücrelerinin çoğalmasına olanak sağlayan 3B bir yapının bulunmaması nedeniyle hücrelerin prolifer olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak üçüncü günden sonra hücre canlılığı azaldı. En yüksek SA konsantrasyonunu içeren numuneler ile herhangi bir ilave içermeyen numuneler incelendiğinde SA konsantrasyonuna bağlı olarak toksik özellikler sergileyebileceği açıkça ortaya çıkmaktadır. Literatürde, SA programlanmış hücre ölümünü tetikleme kapasitesiyle tanınmaktadır ve hem in vitro hem de in vivo apoptotik etki göstermektedir (Scheit ve Bauer, 2015; Zitta ve ark., 2012) Sonuç olarak 5. Gün sonunda hücrelerde en yüksek absorbans değeri 4JEL/%1.2KSN/10MG_SA doku iskelesinden elde edilmiştir.

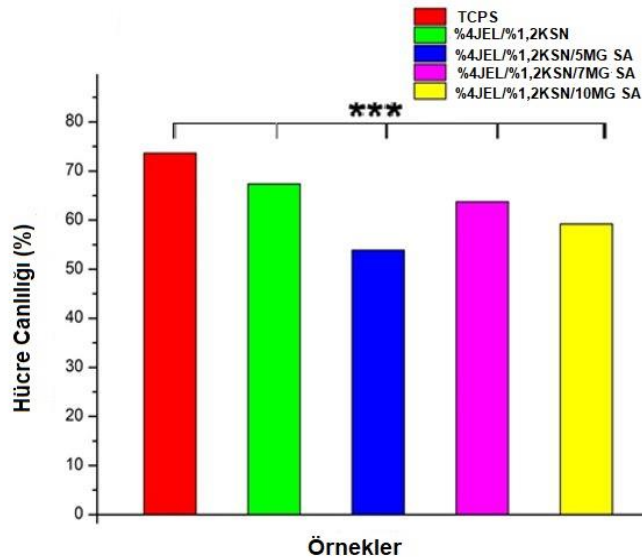


Şekil 4.7. Tüm iskeleler üzerinde test edilen fare fibroblast hücreleri için absorbans değerleri (***) $p < 0,01$).

4.8.2. Hücre bağlanma testi

Hücrelerin canlılığı, bir spektrometre ile değerlendirilebilen azalma seviyesiyle doğrudan ilişkilidir (Surucu ve Sasmazel, 2016). Hücre bağlanma deneyleri önemli olup hücrelerin nasıl etkileşime girdiği ve çeşitli yüzeylere nasıl adhere olduğu hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır (Kraehenbuehl ve ark., 2023). SA hücre bağlanması üzerindeki etkileri konsantrasyon, maruz kalma süresi ve hücre tipi gibi faktörlere bağlıdır. SA maruz kalma süresi hücre bağlanması üzerindeki etkilerini etkileyebilir. Uzun süreli maruz kalmanın, kısa süreli maruz kalmaya kıyasla farklı sonuçları olabilir. Hücre tutunmasının değerlendirilmesi hemositometrik sayma

yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Sayımlar, 180 dakikalık sürenin tamamı boyunca 60 dakikalık düzenli aralıklarla, özellikle 60 dakika, 120 dakika ve 180 dakikada kaydedildi. Şekil 4.8'de gösterilen sayısal veriler, deney süresi boyunca belirli zaman noktalarında alınan hücre sayımlarından elde edilen ortalama değerlere karşılık gelmektedir. Spesifik olarak bu değerler, üç farklı zaman aralığında gözlemlenen ve kaydedilen ortalama hücre sayısını yansıtır: 60 dakika, 120 dakika ve 180 dakika. Her zaman noktasında hesaplanan ortalamalar, belirtilen zaman süreci boyunca hücre sayımlarındaki dinamik değişikliklerin kapsamlı bir temsiliyi sağlar ve deneysel zaman çizelgesi boyunca hücre bağlanmasının ilerleyişi hakkında fikir verir. Şekil 4.8' de görülebileceği gibi, hücreler hem kontrol olarak kullanılan TCPS plakalarına hemde doku iskelelerine başarılı bir şekilde bağlandı.



Şekil 4.8. Tüm iskeleler üzerinde test edilen fare fibroblast hücrelerinin çoğalması ve canlılığın sonuçları (***) $p < 0,01$).

Literatürde her ne kadar doku iskelerinin 3B yapılarının hücre bağlanma performansını arttırdığı iyi bildirilmiş olsada kontrol TCPS'si %74 ile daha yüksek hücresel adezyon gösterdi (Bose ve ark., 2013). En yüksek hücre canlılığı %4JEL/%1,2KSN grubunda, en düşük hücre canlılığı %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA grubunda tespit edilerek sırasıyla yaklaşık %69 ve %55 olarak hesaplanmıştır. SA karışımının iskelelere dahil edilmesiyle hücre bağlanması üzerindeki etkileri konsantrasyon, maruz kalma süresine bağlı olarak toksik özellikler sergileyebileceği açıkça ortaya çıkmakta ve hücre sayısında kontrol grubuna göre azalma görülmüştür.

Özellikle %4JEL/%1.2KSN iskelesi incelendiğinde tüm iskeler arasında en yüksek hücre bağlanma kapasitesine sahip olduğu açıkça görülmektedir. ISO standardı 10993-5'e göre %30'un altındaki hücre canlılığı toksik olarak kabul edilir (Gruber ve Nickel, 2023).

Bu çalışmadaki hücre canlılığı sonuçları, tüm 3B baskılı iskeleler için %55'in üzerindedir. Bu nedenle, sonuçlar 3B baskılı doku iskelelerinin biyouyumlu olduğunu ve hücreler üzerinde herhangi bir toksik veya zararlı etkiye neden olmadığını göstermişti



5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 3B baskı teknolojisi kullanarak yara örtüsü üretimi gerçekleştirildi. Yapılarda ana malzeme olarak biyoyumlu ve doğal polimer jelatin ve ksantan sakızı seçildi. Uzun yıllardır çeşitli cilt hastalıklarını tedavi etmek için topikal ajan olarak kullanılan SA üç farklı miktarda (5, 7, 10 mg) eklenerek AXO A1 (Axolotl Biosystems, Türkiye) 3B yazıcı ile uygun parametrelerde basımı gerçekleştirildi. Üretilen yara örtülerinin kimyasal, morfolojik, mekanik ve şişme özellikleri analiz edildi. Ek olarak örtülerin antibakteriyel özellikleri, ilaç salım davranışları ve biyoyumluluğu *in vitro* olarak karakterize edildi.

Üretimi gerçekleştirilen yara örtülerinin por boyutlarının 1394,9 µm' den küçük olduğu ve en düşük por boyutu 1014.5 µm ile %4JEL/%1.2KSN/5MG_SA çözeltilerden üretilen iskeleye ait olduğu gözlemlendi. Ayrıca çekme testi sonucunda %4JEL/%1.2KSN/7MG_SA iskelesi en yüksek gerilme mukavemetine sahip olmuştur. Şişme sonuçlarına göre, SA ilavesi şişme oranında artışa neden olmuştur. SA etkisi nedeniyle en yüksek şişme oranı %4JEL/%1,2KSN/5MG_SA iskelesinde meydana gelmiştir.

İlaç salım çalışmalarına bakıldığında ilk 60 dakikada her numune %50' den fazla ilaç salınımı göstermiştir. En hızlı ilaç salınımı %4JEL/%1,2KSN/7MG_SA iskelesinde görülmüştür.

Hücre kültürü sonuçlarında, 5. günde tüm hücrelerin çoğalmaya başladığı ve en yüksek absorbans değerlerine ulaştığı görülmüştür. Tüm iskelelerin biyoyumluluk değeri istenilen seviyededir ve iskelelerin hücreler üzerinde toksik bir etkisi yoktur.

Tüm sonuçlar göz önüne alındığında, jelatin/ksantan sakızı bazlı SA içeren 3B baskılı yara örtüsü iskeleleri, cilt hastalıklarının tedavisinde umut verici bir yenilik olabilir.



KAYNAKLAR

- Aghajanzadeh, M. S., Imani, R. ve Nazarpak, M. H. (2023). In situ forming aldehyde-modified xanthan/gelatin hydrogel for tissue engineering applications: synthesis, characterization, and optimization. *Journal of Materials Science*, 58(35), 14187–14206. <https://doi.org/10.1007/s10853-023-08878-6>
- Alhosseini, S. N., Moztarzadeh, F., Mozafari, M., Asgari, S., Dodel, M., Samadikuchaksaraei, A., Kargozar, S. ve Jalali, N. (2012). Synthesis and characterization of electrospun polyvinyl alcohol nanofibrous scaffolds modified by blending with chitosan for neural tissue engineering. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 25–34. <https://doi.org/10.2147/IJN.S25376>
- Almeida, N., Mueller, A., Hirschi, S. ve Rakesh, L. (2014). Deri iskeleleri için polisakkaritlerin reolojik çalışmaları. *Biyomedikal Malzeme Araştırmaları Dergisi Bölüm A*, 102 (5), 1510-1517. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34805>
- Alves, A., Miguel, S. P., Araujo, A. R. T. S., Valle, M. J. de J., Navarro, A. S., Correia, I. J., Ribeiro, M. P. ve Coutinho, P. (2020). Xanthan gum-konjac glucomannan blend hydrogel for wound healing. *Polymers*, 12(1), 99. <https://doi.org/10.3390/polym12010099>
- Baktir, G. (2020). Wound Repair and Experimental Wound Models. *Experimed*, 9(3), 130–137. <https://doi.org/10.26650/experimed.2019.19023>
- Bhatia, S. (2016). Natural Polymers vs Synthetic Polymer. *Natural Polymer Drug Delivery Systems içinde* (ss. 95–118). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-41129-3>
- Brumberg, V., Astrelina, T., Malivanova, T. ve Samoilov, A. (2021). Modern wound dressings: Hydrogel dressings. *Biomedicines*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091235>
- Bose, S., Vahabzadeh, S., & Bandyopadhyay, A. (2013). Bone tissue engineering using 3D printing. *Materials today*, 16(12), 496-504.
- Campiglio, C. E., Negrini, N. C., Farè, S. ve Draghi, L. (2019). Cross-linking strategies for electrospun gelatin scaffolds. *Materials*, 12(15). <https://doi.org/10.3390/ma12152476>
- Carvalho, I. C. (2017). Engineered 3D-scaffolds of photocrosslinked chitosan-gelatin hydrogel hybrids for chronic wound dressings and regeneration. *Materials Science and Engineering C*, 78(1), 690–705. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.126>
- Choi, D. J., Park, S. J., Gu, B. K., Kim, Y. J., Chung, S. ve Kim, C. H. (2018). Effect of the pore size in a 3D bioprinted gelatin scaffold on fibroblast proliferation. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 67, 388–395. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.07.013>

- Colobatiu, L., Gavan, A., Potarniche, A. V., Rus, V., Diaconeasa, Z., Mocan, A., Tomuta, I., Mirel, S. ve Mihaiu, M. (2019). Evaluation of bioactive compounds-loaded chitosan films as a novel and potential diabetic wound dressing material. *Reactive and Functional Polymers*, 145, 104369. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.104369>
- Costache, M. C., Qu, H., Ducheyne, P. ve Devore, D. I. (2010). Polymer–xerogel composites for controlled release wound dressings. *Biomaterials*, 31(24), 6336–6343. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.04.065>
- Csupor, D., Blazso, G., Balogh, A. ve Hohmann, J. (2010). The traditional Hungarian medicinal plant *Centaurea sadleriana* Janka accelerates wound healing in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(1), 193–195. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.049>
- Demir, G. C., Erdemli, Ö., Keskin, D. ve Tezcaner, A. (2022). Xanthan-gelatin and xanthan-gelatin-keratin wound dressings for local delivery of Vitamin C. *International Journal of Pharmaceutics*, 614, 121436. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121436>
- Deng, C. M., He, L. Z., Zhao, M., Yang, D. ve Liu, Y. (2007). Biological properties of the chitosan-gelatin sponge wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 69(3), 583–589. doi: 10.1016/j.carbpol.2007.01.014
- Dhandayuthapani, B., Yoshida, Y., Maekawa, T. ve Kumar, D. S. (2011). Polymeric scaffolds in tissue engineering application: A review. *International Journal of Polymer Science*, 2011, 19. <https://doi.org/10.1155/2011/290602>
- Dhivya, S., Padma, V. V. ve Santhini, E. (2015). Wound dressings - A review. *BioMedicine (Netherlands)*, 5(4), 24–28. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>
- Djagny, K. B., Wang, Z. ve Xu, S. (2001). Gelatin: A valuable protein for food and pharmaceutical industries: Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 41(6), 481–492. <https://doi.org/10.1080/20014091091904>
- Dogan, E., Sengor, M., Gunduz, O. ve Ustundag, C. B. (2023). Fabrication and Characterisation of Xanthan Gum-Gelatine Blend Nanofibers/Particles Produced by Electrospinning Method. *Revista Romana de Materiale/ Romanian Journal of Materials*, 53(1), 65–72. <https://solacolu.chim.upb.ro/pg65-72.pdf>
- Dreifke, M. B., Jayasuriya, A. A. ve Jayasuriya, A. C. (2015). Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering C*, 48, 651–662. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.068>
- Du, P., Chen, X., Chen, Y., Li, J., Lu, Y., Li, X., Hu, K., Chen, J. ve Lv, G. (2023). In vivo and in vitro studies of a propolis-enriched silk fibroin-gelatin composite nanofiber wound dressing. *Heliyon*, 9(3), <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13506>
- 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. <https://doi.org/10.3390/polym14235163>

- Erdem, Y., Süngü, S. E. ve Aktürk, Ö. (2022). Kollajen / Jelatin / Bal Esaslı Çift Katmanlı Doku İskelesi Üretimi ve Karakterizasyonu. *International Journal of Engineering Research and Development*, 14(2), 619–631. <https://doi.org/10.29137/umagd.1079714>
- Erzurumlu, Y., Çataklı, D. ve Doğan, H. K. (2023). Asetilsalisilik Asit ve Salisilik Asitin Paklitaksel ile Eş Uygulamasının Prostat Kanseri Hücreleri Üzerindeki Olası Sinerjistik Etkilerinin Otofaji, ER stresi ve Apoptotik Hücre Ölümü ile İlişkisinin Araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 87–99. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.1206166>
- Esmaceli, S., Shahali, M., Kordjamshidi, A., Torkpoor, Z., Namdari, F., Saber-Samandar, S., Nejad, M. G. ve Khandan, A. (2019). An artificial blood vessel fabricated by 3D printing for pharmaceutical application. *Nanomedicine Journal*, 6(3), 183–194. <https://doi.org/10.22038/nmj.2019.06.00005>
- Fang, Y., Fu, J., Tao, C., Liu, P. ve Cui, B. (2020). Mechanical properties and antibacterial activities of novel starch-based composite films incorporated with salicylic acid. *International Journal of Biological Macromolecules*, 155, 1350–1358. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.110>
- Figueira, D. R., Miguel, S. P., De Sa, K. D. ve Correia, I. J. (2016). Production and characterization of polycaprolactone- hyaluronic acid/chitosan- zein electrospun bilayer nanofibrous membrane for tissue regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93, 1100–1110. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.080>
- Gaspar-Pintilieșcu, A., Stanciuc, A. M. ve Craciunescu, O. (2019). Natural composite dressings based on collagen, gelatin and plant bioactive compounds for wound healing: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 138, 854–865. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.155>
- Ghosal, K., Agatemor, C., Spitalsky, Z., Thomas, S. ve Kny, E. (2019). Electrospinning tissue engineering and wound dressing scaffolds from polymer-titanium dioxide nanocomposites. *Chemical Engineering Journal*, 358, 1262–1278. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.10.117>
- Greaves, N. S., Ashcroft, K. J., Baguneid, M. ve Bayat, A. (2013). Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *Journal of Dermatological Science*, 72(3), 206–217. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.008>
- Gruber, S., & Nickel, A. (2023). Toxic or not toxic? The specifications of the standard ISO 10993-5 are not explicit enough to yield comparable results in the cytotoxicity assessment of an identical medical device. *Frontiers in Medical Technology*, 5, 1195529.
- Gruppuso, M., Turco, G., Marsich, E. ve Porrelli, D. (2021). Polymeric wound dressings, an insight into polysaccharide-based electrospun membranes. *Applied Materials Today*, 24, 101148. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101148>
- Gu, S. Y., Wang, Z. M., Ren, J. ve Zhang, C. Y. (2009). Electrospinning of gelatin and gelatin/poly(l-lactide) blend and its characteristics for wound dressing. *Materials Science and Engineering C*, 29(6), 1822–1828. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2009.02.010>

- Hanna, J. R. ve Giacomelli, J. A. (1997). A review of wound healing and wound dressing products. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 36(1), 2–14. [https://doi.org/10.1016/S1067-2516\(97\)80003-8](https://doi.org/10.1016/S1067-2516(97)80003-8)
- Hasirci, N. ve Hasirci, V. (2022). *Biyomalzemelerin Temel İlkeleri*. Ankara: Middle East Technical University.
- Hewes, S., Wong, A. D. ve Searson, P. C. (2017). Bioprinting microvessels using an inkjet printer. *Bioprinting*, 7(M), 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2017.05.002>
- Hölzl, K., Lin, S., Tytgat, L., Van Vlierberghe, S., Gu, L. ve Ovsianikov, A. (2016). Bioink properties before, during and after 3D bioprinting. *Biofabrication*, 8(3), 032002. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/8/3/032002>
- Iervolino, F., Belgio, B., Bonessa, A., Potere, F., Suriano, R., Boschetti, F., Mantero, S. ve Levi, M. (2023). Versatile and non-cytotoxic GelMA-xanthan gum biomaterial ink for extrusion-based 3D bioprinting. *Bioprinting*, 31, e00269. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2023.e00269>
- Ilhan, E., Cesur, S., Guler, E., Topal, F., Albayrak, D., Guncu, M. M., Cam, M. E., Taskin, T., Sasmazel, H. T., Aksu, B., Oktar, F. N. ve Gunduz, O. (2020). Development of *Satureja cuneifolia*-loaded sodium alginate/polyethylene glycol scaffolds produced by 3D-printing technology as a diabetic wound dressing material. *International Journal of Biological Macromolecules*, 161, 1040–1054. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.086>
- İnal, M. ve Mülazımoğlu, G. (2019). Production and characterization of bactericidal wound dressing material based on gelatin nanofiber. *International Journal of Biological Macromolecules*, 137, 392–404. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.119>
- Juris, S., Mueller, A., Smith, B., Johnston, S., Walker, R. ve Kross, R. (2011). Biodegradable Polysaccharide Gels for Skin Scaffolds. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 02(03), 216–225. <https://doi.org/10.4236/jbnnb.2011.23027>
- Kacarevic, Z. P., Rider, P. M., Alkildani, S., Retnasingh, S., Smeets, R., Jung, O., Ivanisevic, Z. ve Barbeck, M. (2018). An introduction to 3D bioprinting: Possibilities, challenges and future aspects. *Materials*, 11(11), 2199. <https://doi.org/10.3390/ma11112199>
- Kalra, A., Lowe, A. ve AM, A.-J. (2016). Mechanical Behaviour of Skin: A Review. *Journal of Material Science & Engineering*, 5(4), 1–8. <https://doi.org/10.4172/2169-0022.1000254>
- Kamoun, E. A., Kenawy, E. R. S. ve Chen, X. (2017). A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of Advanced Research*, 8(3), 217–233. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.01.005>
- Karadağ, E., Ödemiş, H., Kundakçı, S. ve Üzümlü, Ö. B. (2016). Swelling Characterization of Acrylamide/Zinc Acrylate/Xanthan Gum/Sepiolite Hybrid Hydrogels and Its Application in Sorption of Janus Green B from Aqueous Solutions. *Advances in Polymer Technology*, 35(3), 248–259. <https://doi.org/10.1002/adv.21547>

- Kim, J. K., Kim, H. J., Chung, J. Y., Lee, J. H., Young, S. B. ve Kim, Y. H. (2014). Natural and synthetic biomaterials for controlled drug delivery. *Archives of Pharmacal Research*, 37(1), 60–68. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0280-6>
- Kim, S. H., Yeon, Y. K., Lee, J. M., Chao, J. R., Lee, Y. J., Seo, Y. B., Sultan, M. T., Lee, O. J., Lee, J. S., Yoon, S. Il, Hong, I. S., Khang, G., Lee, S. J., Yoo, J. J. ve Park, C. H. (2018). Precisely printable and biocompatible silk fibroin bioink for digital light processing 3D printing. *Nature Communications*, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03759-y>
- Kobayashi, S., Sakamoto, J., & Kimura, S. (2001). In vitro synthesis of cellulose and related polysaccharides. *Progress in polymer science*, 26(9), 1525-1560. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(01\)00026-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(01)00026-0)
- Korting, H. C., Schöllmann, C. ve White, R. J. (2011). Management of minor acute cutaneous wounds: Importance of wound healing in a moist environment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(2), 130–137. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03775.x>
- Koyutürk, A. ve Soyaslan, D. D. (2016). Yara ve Yanık Tedavisinde Kullanılan Örtüler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 0(1), 58–65. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/227299>
- Kraehenbuehl, T. P., Zammaretti, P., Vlies, J. Van Der, Schoenmakers, R. G., Lutolf, M. P., Jaconi, M. E. ve Hubbell, J. A. (2023). Biomaterials Three-dimensional extracellular matrix-directed cardioprogenitor differentiation: Systematic modulation of a synthetic cell-responsive PEG-hydrogel. *Biomaterials*, 29(2008), 2757–2766. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.03.016>
- Kumar, A., Rao, K. M. ve Han, S. S. (2018). Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review. *Carbohydrate Polymers*, 180, 128–144. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.009>
- Kumar, A., Rao, K. M., Kwon, S. E., Lee, Y. N. ve Han, S. S. (2017). Xanthan gum/bioactive silica glass hybrid scaffolds reinforced with cellulose nanocrystals: Morphological, mechanical and in vitro cytocompatibility study. *Materials Letters*, 193, 274–278. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.01.143>
- Kurtoğlu, A. H. ve Karataş, A. (2009). Current approaches to wound therapy: Modern wound dressings. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 38(3), 211–232. https://doi.org/10.1501/eczfak_0000000562
- Kurtuluş, G., & Vardar, F. (2020). Kitosanin Özellikleri, Uygulama Alanları, Bitki Sistemlerine Etkileri. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 32(3), 258-269. <https://doi.org/10.7240/jeps.635430>
- Langer, R. ve Tirrell, D. A. (2004). Designing materials for biology and medicine. *NATURE*, 428, 487–492. <https://doi.org/10.1038/nature02388>
- Lei, J., Sun, L., Li, P., Zhu, C., Lin, Z., Mackey, V., Coy, D. H. ve He, Q. (2019). The Wound Dressings and Their Applications in Wound Healing and Management. *Health Science Journal*, 13(4), 1–8. <https://doi.org/10.21767/1791-809X.1000662>

- Leonida, M. D. ve Kumar, I. (2016). Wound Healing and Skin Regeneration. Bionanomaterials for Skin Regeneration içinde (ss. 17–25). https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-39168-7_3
- Lii, C. Y., Liaw, S. C., Lai, V. F. ve Tomasik, P. (2002). Xanthan gum-gelatin complexes. *European Polymer Journal*, 38(7), 1377–1381. [https://doi.org/10.1016/S0014-3057\(02\)00008-3](https://doi.org/10.1016/S0014-3057(02)00008-3)
- Lin, A. N. ve Nakatsui, T. (1998). Salicylic acid revisited. *International Journal of Dermatology*, 37(5), 335–342. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00452.x>
- Luneva, O., Olekhnovich, R. ve Uspenskaya, M. (2022). Bilayer Hydrogels for Wound Dressing and Tissue Engineering. *Polymers*, 14(15), 3135. <https://doi.org/10.3390/polym14153135>
- Mabrouk, M., Beherei, H. H. ve Das, D. B. (2020). Recent progress in the fabrication techniques of 3D scaffolds for tissue engineering. *Materials Science and Engineering C*, 110(January), 110716. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110716>
- Maia, A. M. S., Silva, H. V. M., Curti, P. S. ve Balaban, R. C. (2012). Study of the reaction of grafting acrylamide onto xanthan gum. *Carbohydrate Polymers*, 90(2), 778–783. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.05.059>
- Malafaya, P. B., Silva, G. A. ve Reis, R. L. (2007). Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(4–5), 207–233. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.03.012>
- Malda, J., Visser, J., Melchels, F. P., Jüngst, T., Hennink, W. E., Dhert, W. J. A., Groll, J. ve Huttmacher, D. W. (2013). 25th anniversary article: Engineering hydrogels for biofabrication. *Advanced Materials*, 25(36), 5011–5028. <https://doi.org/10.1002/adma.201302042>
- Martins, J. T., Cerqueira, M. A., Bourbon, A. I., Pinheiro, A. C., Souza, B. W. S. ve Vicente, A. A. (2012). Synergistic effects between κ -carrageenan and locust bean gum on physicochemical properties of edible films made thereof. *Food Hydrocolloids*, 29(2), 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.03.004>
- Miguel, S. P., Cabral, C. S. D., Moreira, A. F. ve Correia, I. J. (2019). Production and characterization of a novel asymmetric 3D printed construct aimed for skin tissue regeneration. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 181(1), 994–1003.
- Mirasoğlu, B. (2015). Yara bakım ürünleri, 14(5), 456–461. <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2015.65>
- Mogoşanu, G. D. ve Grumezescu, A. M. (2014). Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International Journal of Pharmaceutics*, 463(2), 127–136. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.12.015
- Morgado, P. I., Lisboa, P. F., Ribeiro, M. P., Miguel, S. P., Simões, P. C., Correia, I. J. ve Aguiar-Ricardo, A. (2014). Poly (vinyl alcohol)/chitosan asymmetrical membranes: Highly controlled morphology toward the ideal wound dressing. *Journal of Membrane Science*, 469, 262–271. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2014.06.035>

- Morin, R. J. ve Tomaselli, N. L. (2007). Interactive Dressings and Topical Agents. *Clinics in Plastic Surgery*, 34(4), 643–658. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2007.07.004>
- Moura, L. I. F., Dias, A. M. A., Carvalho, E. ve De Sousa, H. C. (2013). Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment - A review. *Acta Biomaterialia*, 9(7), 7093–7114. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.03.033>
- Mukherjee, I. ve Rosolen, M. (2013). Thermal transitions of gelatin evaluated using DSC sample pans of various seal integrities. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 114(3), 1161–1166. <https://doi.org/10.1007/s10973-013-3166-4>
- Naseri, E. ve Ahmadi, A. (2022). A review on wound dressings: Antimicrobial agents, biomaterials, fabrication techniques, and stimuli-responsive drug release. *European Polymer Journal*, 173(January), 111293. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111293>
- Ndlovu, S. P., Ngece, K., Alven, S. ve Aderibigbe, B. A. (2021). Gelatin-based hybrid scaffolds: Promising wound dressings. *Polymers*, 13(17), 2959. <https://doi.org/10.3390/polym13172959>
- Nielsen, J. ve Fogh, K. (2015). Clinical utility of foam dressings in wound management: a review. *Chronic Wound Care Management and Research*, 2015(2), 31–38. <https://doi.org/10.2147/cwcmr.s50832>
- Ning, L., Sun, H., Lelong, T., Guilloteau, R., Zhu, N., Schreyer, D. J. ve Chen, X. (2018). 3D bioprinting of scaffolds with living Schwann cells for potential nerve tissue engineering applications. *Biofabrication*, 3–35. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aacd30>
- Nosrati, Hamed, Khodaei, M., Alizadeh, Z. ve Banitalebi-Dehkordi, M. (2021). Cationic, anionic and neutral polysaccharides for skin tissue engineering and wound healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 192(July), 298–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.013>
- Nosrati, Hassan, Mamoory, S. R., Svend Le, D. Q. ve Bünger, C. E. (2020). Fabrication of gelatin/hydroxyapatite/3D-graphene scaffolds by a hydrogel 3D-printing method. *Materials Chemistry and Physics*, 239(July), 122305. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122305>
- Ogawa, K., Yui, T., & Okuyama, K. (2004). Three D structures of chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*, 34(1-2), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2003.11.002>
- Oliveira, C., Sousa, D., Teixeira, J. A., Ferreira-Santos, P. ve Botelho, C. M. (2023). Polymeric biomaterials for wound healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11(July), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1136077>
- Pancur, S., Bilensoy, E. ve Çalış, S. (2022). Biyoparçalanır Doğal ve Sentetik Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(47–3), 419–442. <https://doi.org/10.55262/fabadeczacilik.1134520>

- Pant, B., Park, M., Ojha, G. P., Kim, D. U., Kim, H. Y. ve Park, S. J. (2018). Electrospun salicylic acid/polyurethane composite nanofibers for biomedical applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 67(12), 739–744. <https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1376200>
- Parsak, C. K., Sakman, G. ve Çelik, Ü. (2007). Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2), 145–159. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aktd/issue/2228/29463>
- Patton, K. T., Thibodeau, G. A. ve Hutton, A. (2019). *Anatomy and Physiology Adapted International Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences. <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780702077166?role=student>
- Paques, J. P., van der Linden, E., van Rijn, C. J., & Sagis, L. M. (2014). Preparation methods of alginate nanoparticles. *Advances in colloid and interface science*, 209, 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2014.03.009>
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W. ve Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 27–46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)000904](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)000904)
- Petri, D.F. S. (2015). Xanthan gum: A versatile biopolymer for biomedical and technological applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(23). <https://doi.org/10.1002/app.42035>
- Piola, B., Sabbatini, M., Gino, S., Invernizzi, M. ve Renò, F. (2022). 3D Bioprinting of Gelatin–Xanthan Gum Composite Hydrogels for Growth of Human Skin Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 539. <https://doi.org/10.3390/ijms23010539>
- Qi, L., Zhang, C., Wang, B., Yin, J. ve Yan, S. (2022). Progress in Hydrogels for Skin Wound Repair. *Macromolecular Bioscience*, 22(7), 1–20. <https://doi.org/10.1002/mabi.202100475>
- Qu, H., Fu, H., Han, Z. ve Sun, Y. (2019). Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: A review. *RSC Advances*, 9(45), 26252–26262. <https://doi.org/10.1039/c9ra05214c>
- Rahmani Del Bakhshayesh, A., Annabi, N., Khalilov, R., Akbarzadeh, A., Samiei, M., Alizadeh, E., Alizadeh-Ghods, M., Davaran, S. ve Montaseri, A. (2018). Recent advances on biomedical applications of scaffolds in wound healing and dermal tissue engineering. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(4), 691–705. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1349778>
- Rahmati, M., Mills, D. K., Urbanska, A. M., Saeb, M. R., Venugopal, J. R., Ramakrishna, S. ve Mozafari, M. (2021). Electrospinning for tissue engineering applications. *Progress in Materials Science*, 117(August), 100721. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100721>
- Randjelovic, P., Veljkovic, S., Stojiljkovic, N., Sokolovic, D., Ilic, I., Laketic, D., Randjelovic, D. ve Randjelovic, N. (2015). The beneficial biological properties of salicylic acid. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 32(4), 259–265. <https://doi.org/10.1515/afmnai-2015-0026>

- Rath, G., Hussain, T., Chauhan, G., Garg, T. ve Goyal, A. K. (2016). Development and characterization of cefazolin loaded zinc oxide nanoparticles composite gelatin nanofiber mats for postoperative surgical wounds. *Materials Science and Engineering C*, 58, 242–253. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.050>
- Raus, R. A., Nawawi, W. M. F. W., & Nasaruddin, R. R. (2021). Alginate and alginate composites for biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 280-306. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.10.001>
- Ren, T., Gan, J., Zhou, L. ve Chen, H. (2020). Physically crosslinked hydrogels based on poly (vinyl alcohol) and fish gelatin for wound dressing application: Fabrication and characterization. *Polymers*, 12(8), 1729. <https://doi.org/10.3390/POLYM12081729>
- Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R. ve Ramakrishna, S. (2019). Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(27), 1–12. <https://doi.org/10.1002/app.47738>
- Rezvani Ghomi, E., Niazi, M. ve Ramakrishna, S. (2023). The evolution of wound dressings: From traditional to smart dressings. *Polymers for Advanced Technologies*, 34(2), 520–530. <https://doi.org/10.1002/pat.5929>
- Scheit, K., & Bauer, G. (2015). Direct and indirect inactivation of tumor cell protective catalase by salicylic acid and anthocyanidins reactivates intercellular ROS signaling and allows for synergistic effects. *Carcinogenesis*, 36(3), 400-411. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv010>
- Schoukens, G. (2019). Bioactive dressings to promote wound healing. *Advanced Textiles for Wound Care (Second Edition)* içinde (ss. 135–167). <https://doi.org/10.1533/9781845696306.1.114>
- Shawan, M. M. A. K., Islam, N., Aziz, S., Khatun, N., Sarker, S. R., Hossain, M., Hossan, T., Morshed, M., Sarkar, M., Shakil, S., Rahman, N., Begum, M. H. A. ve Hasan, M. A. (2019). Fabrication of Xanthan gum: Gelatin (Xnt: Gel) Hybrid Composite Hydrogels for Evaluating Skin Wound Healing Efficacy. *Modern Applied Science*, 13(3), 101. <https://doi.org/10.5539/mas.v13n3p101>
- Sheokand, B., Vats, M., Kumar, A., Srivastava, C. M., Bahadur, I. ve Pathak, S. R. (2023). Natural polymers used in the dressing materials for wound healing: Past, present and future. *Journal of Polymer Science*, 61(14), 1389–1414. <https://doi.org/10.1002/pol.20220734>
- Shi, C., Wang, C., Liu, H., Li, Q., Li, R., Zhang, Y., Liu, Y., Shao, Y. ve Wang, J. (2020). Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(March), 182. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00182>
- Shoichet, M. S. (2010). Polymer scaffolds for biomaterials applications. *Macromolecules*, 43(2), 581–591. <https://doi.org/10.1021/ma901530r>
- Si, H., Xing, T., Ding, Y., Zhang, H., Yin, R. Zhang, W. (2019). 3D bioprinting of the sustained drug release wound dressing with double-crosslinked hyaluronic-acid-based hydrogels. *Polymers*, 11(10), 1584. <https://doi.org/10.3390/polym11101584>

- Sionkowska, A. (2011). Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 36(9), 1254–1276. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.05.003>
- Skopinska-Wisniewska, J., Tuszyńska, M. ve Olewnik-Kruszkowska, E. (2021). Comparative study of gelatin hydrogels modified by various cross-linking agents. *Materials*, 14(2), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ma14020396>
- Skorkowska-Telichowska, K., Czemplik, M., Kulma, A. ve Szopa, J. (2013). The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(4), e117–e126. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.028>
- Slade, L. ve Levine, H. (1987). Polymer-chemical properties of gelatin in foods. *Advances in Meat Research*, 4(March), 251–266. https://www.researchgate.net/publication/301564866_Polymer-Chemical_Properties_of_Gelatin_in_Foods
- Subramanian, K. ve Vijayakumar, V. (2013). Evaluation of isophorone diisocyanate crosslinked gelatin as a carrier for controlled delivery of drugs. *Polymer Bulletin*, 70(3), 733–753. <https://doi.org/10.1007/s00289-012-0821-z>
- Surucu, S. ve Sasmazel, H. T. (2016). International Journal of Biological Macromolecules Development of core-shell coaxially electrospun composite PCL / chitosan scaffolds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 92, 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.07.013>
- Tang, S., Gong, Z., Wang, Z., Gao, X. ve Zhang, X. (2022). Multifunctional hydrogels for wound dressings using xanthan gum and polyacrylamide. *International Journal of Biological Macromolecules*, 217(July), 944–955. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.181>
- Trenfield, S. J., Awad, A., Madla, C. M., Hatton, G. B., Firth, J., Goyanes, A., Gaisford, S. ve Basit, A. W. (2019). Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 16(10), 1081–1094. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>
- Tüylek, Z. (2017). Biyomateryaller ve Sağlıkta Kullanımı. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(4), 80–89. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/bozoktip/issue/32879/289459>
- Ulubayram, K., Cakar, A. N., Korkusuz, P., Ertan, C. ve Hasirci, N. (2001). EGF containing gelatin-based wound dressings. *Biomaterials*, 22(11), 1345–1356. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00287-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00287-8)
- Wang, L., Liu, F., Zhai, X., Dong, W., Wei, W. ve Hu, Z. (2023). An adhesive gelatin-coated small intestinal submucosa composite hydrogel dressing aids wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 241(March), 124622. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124622>
- Wang, P. H., Huang, B. S., Horng, H. C., Yeh, C. C. ve Chen, Y. J. (2018). Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(2), 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
- Wang, S., Lee, J. M. ve Yeong, W. Y. (2015). Smart hydrogels for 3D bioprinting. *International Journal of Bioprinting*, 1(1), 3–14. <https://doi.org/10.18063/IJB.2015.01.005>

- Xu, H., Ma, L., Shi, H., Gao, C. ve Han, C. (2007). Chitosan–hyaluronic acid hybrid film as a novel wound dressing: in vitro and in vivo studies. *Polymers for Advanced Technologies*, 18(11), 869–875. <https://doi.org/10.1002/pat.906>
- Yan, Q., Dong, H., Su, J., Han, J., Song, B., Wei, Q. ve Shi, Y. (2018). A Review of 3D Printing Technology for Medical Applications. *Engineering*, 4(5), 729–742. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.07.021>
- Yang, Y., Wang, M., Luo, M., Chen, M., Wei, K. ve Lei, B. (2021). Injectable self-healing bioactive antioxidative one-component poly (salicylic acid) hydrogel with strong ultraviolet-shielding for preventing skin light injury. *Materials Science and Engineering C*, 126, 112107. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112107>
- Yang, Z., Ren, X. ve Liu, Y. (2021). Multifunctional 3D printed porous GelMA/xanthan gum-based dressing with biofilm control and wound healing activity. *Materials Science and Engineering C*, 131(6), 112493. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112493>
- Zainal, S. H., Mohd, N. H., Suhaili, N., Anuar, F. H., Lazim, A. M., & Othaman, R. (2021). Preparation of cellulose-based hydrogel: A review. *Journal of Materials Research and Technology*, 10, 935-952. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2020.12.012>
- Zhang, H. Y., Wang, K. T., Zhang, Y., Cui, Y. L. ve Wang, Q. (2023). A self-healing hydrogel wound dressing based on oxidized Bletilla striata polysaccharide and cationic gelatin for skin trauma treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 253, 127189. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127189>
- Zhang, X., Tang, K. ve Zheng, X. (2016). Electrospinning and Crosslinking of COL/PVA Nanofiber-microsphere Containing Salicylic Acid for Drug Delivery. *Journal of Bionic Engineering*, 13(1), 143–149. [https://doi.org/10.1016/S1672-6529\(14\)60168-2](https://doi.org/10.1016/S1672-6529(14)60168-2)
- Zheng, Y., Liang, Y., Zhang, D., Sun, X., Liang, L., Li, J. ve Liu, Y. N. (2018). Gelatin-Based Hydrogels Blended with Gellan as an Injectable Wound Dressing, 3(5), 4766–4775. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00308>
- Zitta K.; Meybohm P.; Bein B.; Huang Y.; Heinrich C.; Scholz J.; Steinfath M.; Albrecht M. Salicylic acid induces apoptosis in colon carcinoma cells grown in-vitro: influence of oxygen and salicylic acid concentration. *Exp. Cell Res.* 2012, 318, 828–834. [10.1016/j.yexcr.2012.02.002](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.02.002).



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad :Esra GİRGİN

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2013, Yakın Doğu Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği
- **Yükseklisans** : Devam Ediyor, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2014 - Devam Ediyor Milli Eğitim Bakanlığı'nda öğretmen olarak çalışıyor.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Uluslararası Sözlü Bildiri (GİRGİN, E., ULAĞ, S., GÜNDÜZ, O.,ÖZACAR, M., (15-16 Aralık 2023). Gelatin-Based Wound Dressing Production via 3D Printer Technology. 11 st International Marmara Sciences Congress, Kocaeli, Türkiye.)

DİĞER ESERLER: