



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

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**YARA TAMİRİNDE KULLANIM POTANSİYELİNE SAHİP KOLAJEN  
TEMELLİ KOMPOZİT FİLM ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İlknur YEŞİLYURT**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK**

**AKSARAY, 2024**

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 212330402 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi İlknur YEŞİLYURT tarafından hazırlanan “**YARA TAMİRİNDE KULLANIM POTANSİYELİNE SAHİP KOLAJEN TEMELLİ KOMPOZİT FİLM ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK**

Aksaray Üniversitesi

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

**Üye: Prof. Dr. Gökhan ZENGİN**

Selçuk Üniversitesi

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

**Üye: Doç. Dr. Neslihan TEKİN KARACAER**

Aksaray Üniversitesi

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

Tez Savunma Tarihi: 12/06/2024

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

.....

Prof. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## DOĞRULUK BEYANI

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

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

**İlknur YEŞİLYURT**

## TEŞEKKÜR

Başta Cumhuriyetimizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK olmak üzere, cennet vatan toprakları uğruna can vermiş aziz şehitlerimizi, gazilerimizi saygı ve minnetle anıyorum. Yüksek lisans eğitimim boyunca zengin bilgi birikimi ile yardımlarını, tecrübesini esirgemeyen, pozitif ve yapıcı kişiliği ile bana her anlamda destek olan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK’a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Yüksek lisans eğitimimim boyunca ve tez çalışmam dahilinde analiz ve deney süreçleri başta olmak üzere her anlamda yardımını esirgemeyen sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇAKMAK’a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Malzeme tedariki ve Etik Kurul sürecinde yardımlarını esirgemeyen sevgili Doç. Dr. Neslihan TEKİN KARACER hocama, Deney Hayvanları Uygulama Merkezi Veteriner Hekimi Erkan ÖZKAN beye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Tez çalışmalarım süresince manevi desteklerini esirgemeyen YEÇ Project Group üyesi arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi manevi üzerimde emekleri bulunan, arkamda değil benimle yürüyen aileme ve özellikle de tez sürecim boyunca her koşulda beni destekleyen sevgili babam Özgür YEŞİLYURT’a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bir Türk kadını olarak coğrafyamızın getirdiği tüm zorluklara rağmen, ülkemizin refahı için gecesini gündüzüne katarak çalışan tüm kahraman kadınlarımıza, Türkiye Cumhuriyeti’ni emanet bilmiş gençliğimize ve geleceğe umutla bakan çocuklarımıza sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu tezi Şehit Polis Memuru Azam GÜDENDEDE, Şehit Komando Er Murat AKMAN ve “Ey Türk gençliği! Birinci vazifen; Türk istiklalini, Türk cumhuriyetini, ilelebet muhafaza ve müdafaa etmektir” sözlerini görev bilmiş, geleceğe umutla bakan, geleceğimizin mimarı gençlerimize ithaf ediyorum.

İlknur YEŞİLYURT

AKSARAY, 2024

## İÇİNDEKİLER

|                                                                           |      |
|---------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                            | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                         | ii   |
| ÖZET.....                                                                 | iv   |
| ABSTRACT .....                                                            | v    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                     | vi   |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....                                                   | vii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                             | viii |
| 1. GİRİŞ .....                                                            | 1    |
| 1.1. Yara İyileşme Süreci .....                                           | 1    |
| 1.1.1 Hemostaz fazı .....                                                 | 3    |
| 1.1.2 İnflamasyon fazı .....                                              | 3    |
| 1.1.3 Proliferasyon fazı.....                                             | 4    |
| 1.1.4 Olgunlaşma fazı .....                                               | 4    |
| 1.2. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....                           | 4    |
| 1.2.1 Çevresel etmenler .....                                             | 5    |
| 1.2.2 Biyolojik etmenler .....                                            | 6    |
| 1.3. Yara Çeşitleri.....                                                  | 6    |
| 1.3.1 Kesikli yaralar.....                                                | 7    |
| 1.3.2 Ezikli yaralar.....                                                 | 7    |
| 1.3.3 Parçalı yaralar .....                                               | 7    |
| 1.3.4 Delici yaralar .....                                                | 7    |
| 1.3.5 Enfekte (kirli) yaralar .....                                       | 8    |
| 1.4. Yara Tedavi Yöntemlerinde Güncel Yaklaşımlar .....                   | 8    |
| 1.4.1 Gen terapisi.....                                                   | 8    |
| 1.4.2 Maggot terapisi.....                                                | 9    |
| 1.4.3 Kök hücre terapisi.....                                             | 9    |
| 1.4.4 Platelet tedavisi.....                                              | 10   |
| 1.4.5 Greft nakil tedavisi .....                                          | 10   |
| 1.5. Yara Tedavisinde Kullanılan Biyomalzemeler .....                     | 11   |
| 1.5.1 Sentetik biyomalzemeler .....                                       | 12   |
| 1.5.2 Doğal biyomalzemeler.....                                           | 12   |
| 1.6. Proteinler .....                                                     | 14   |
| 1.6.1 Proteinlerin yapısı.....                                            | 14   |
| 1.6.2 Proteinlerin işlevleri .....                                        | 15   |
| 1.7. Kolajen .....                                                        | 16   |
| 1.7.1 Kolajen temelli biyomalzemeler.....                                 | 18   |
| 1.8. Yara Tedavisinde Kullanılan Bitkiler.....                            | 19   |
| 1.9. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L. ....                                | 21   |
| 2. KAYNAK ÖZETLERİ .....                                                  | 23   |
| 2.1. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L. ile İlgili Yapılmış Çalışmalar..... | 23   |
| 2.2. Kolajen ile İlgili Yapılmış Çalışmalar.....                          | 24   |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM.....                                                | 26   |
| 3.1. Kolajen Ekstraksiyonu .....                                          | 26   |
| 3.2. Bitki Ön Hazırlığı.....                                              | 27   |
| 3.3. Bitki Ekstraksiyonu .....                                            | 27   |
| 3.4. Bitki Ekstraktı İlaveli Kolajen Kompozit Filmin Hazırlanması.....    | 28   |

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.5. Kompozit Filmlerin Karakterizasyonu .....                                                   | 28 |
| 3.5.1 Kompozit filmlerin kalınlığı .....                                                         | 29 |
| 3.5.2 Termogravimetrik analiz (TGA).....                                                         | 29 |
| 3.5.3 Toplam protein analizi (Kjeldahl yöntemi) .....                                            | 29 |
| 3.5.4 Fourier transform infrared spektroskopisi (FT-IR).....                                     | 29 |
| 3.5.5 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü.....                                          | 29 |
| 3.6. Biyodegradasyon Analizi .....                                                               | 30 |
| 3.6.1 Toprakta çözünürlük analizi .....                                                          | 30 |
| 3.6.2 Suda çözünürlük analizi.....                                                               | 30 |
| 3.7. Antioksidan Aktivite Analizi (DPPH) .....                                                   | 30 |
| 3.8. Temas Açısı Analizi .....                                                                   | 31 |
| <b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA</b>                                                        |    |
| 4.1. Kolajen Ekstraksiyonu ve Protein Miktarı .....                                              | 32 |
| 4.2. Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Film Hazırlanması.....                                    | 32 |
| 4.3. Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Filmlerin Kalınlığı.....                                  | 33 |
| 4.4. Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Filmlerin FT-IR Spektrumu .....                           | 33 |
| 4.5. Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Filmlerin TGA Sonuçları .....                             | 36 |
| 4.6. Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Filmlerin SEM Görüntüleri .....                           | 39 |
| 4.7. Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Filmlerin Antioksidan Aktivite Analizi .                  | 43 |
| 4.8. Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Filmlerin Biyodegradasyon (Toprak<br>ve Su) Analizi ..... | 44 |
| 4.9. Temas Açısı Analizi .....                                                                   | 46 |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....                                                                | 48 |
| <b>KAYNAKLAR</b> .....                                                                           | 49 |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....                                                                            | 61 |

## YÜKSEK LİSANS TEZİ

### YARA TAMİRİNDE KULLANIM POTANSİYELİNE SAHİP KOLAJEN TEMELLİ KOMPOZİT FİLM ÜRETİMİ ve KARAKTERİZASYONU

İlknur YEŞİLYURT

Aksaray Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

#### ÖZET

Her yıl Dünya çapında 4.4 milyon insanın hayatına mal olan yaralanmalar tüm ölümlerin yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır. Bu yaralanmaların boyutu iyileşme süreçlerini de belirlemesi açısından son derece önemlidir. Yara iyileşmesi, yaranın gerilmesi, kapanması ve fonksiyonel bariyerin onarılmasıyla sonuçlanan karmaşık ve çok faktörlü bir süreçtir. Piyasada bulunan birçok ürünün temel mantığı hücre proliferasyonunu hızlandırma, fibril ve kolajen üretimini arttırmaya yöneliktir. Buna ek olarak tedavi sırasında oluşabilecek enfeksiyonları engellemek amacıyla antimikrobiyal içerikli takviye ilaçlar kullanılmaktadır. Yumuşak ve sert bağ dokularda geniş bir dağılıma sahip olan kolajen, memelilerde en fazla bulunan proteindir. *In vitro* olarak kolajen, doğası gereği biyoyumlu, biyobozunur, ekzojen uygulamalarda toksik olmayan ve yüksek gerilme mukavemetine sahip, oldukça organize ve üç boyutlu yapı iskeleleri halinde oluşturulabilen bir yapıdır. Bu özellikler, kolajeni yara iyileşmesi ve doku mühendisliği uygulamaları için en çok tercih edilen malzemelerden biri haline getirmiştir. Tez kapsamında sıçan kuyruğundan elde edilmiş Tip I ve Tip III kolajen karışımı kullanılmıştır. Asitte çöktürme tekniği kullanılarak elde edilen kolajen ekstraktı, diyaliz yapılarak asitten bertarafı sağlanmıştır. Kjeldahl yöntemi ile karakterizasyonu yapıldığında %97 saflık hesaplanmıştır. Kolajen ekstraktı içerisine antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve hücre proliferasyonunu hızlandırma etkisine sahip *Elaeagnus angustifolia* L. bitkisinin meyve kısmı kullanılmıştır. Meyvenin üç kısmı metanol kullanılarak ekstrakte edilmiştir. Kabuk, yemiş, çekirdek ve kontrol grubu olmak üzere dört kompozit film örneği hazırlanıp, filmlerin kimyasal (FT-IR, TGA ve SEM) ve biyolojik karakterizasyonları (biyodegradasyonu (su ve toprak) ve antioksidan aktivite) yapılmıştır. Kompozit filmlerin karakterizasyon sonuçları, piyasada kullanılmakta olan ticari ürünlere doğal ve çevreci bir alternatif olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolajen, Kompozit Film, *Elaeagnus angustifolia*, Protein Temelli Biyomalzeme, Yara İyileşmesi, Yara Tamiri, Bitki Ekstraksiyonu.

**Haziran, 2024; 61 sayfa**

## M.Sc. THESIS

# PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF COLLAGEN BASED COMPOZITE FILM WITH WOUND REPAIR POTENTIAL

İlknur YEŞİLYURT

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

Supervisor: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

## ABSTRACT

Injuries, which account for approximately 8% of all deaths, kill 4.4 million people worldwide every year. The extent of these injuries is extremely important in determining the healing process. Wound healing is a complex and multifactorial process that results in wound stretching, closure and restoration of the functional barrier. The basic logic of many products on the market is to accelerate cell proliferation and increase fibril and collagen production. Collagen, which has a wide distribution in soft and hard connective tissues, is the most abundant protein in mammals. In vitro collagen is a structure that is inherently biocompatible, biodegradable, non-toxic in exogenous applications, and can be formed into highly organized and three-dimensional scaffolds with high tensile strength. These properties have made collagen one of the most preferred materials for wound healing and tissue engineering applications. In this thesis, a mixture of Type I and Type III collagen obtained from rat tail was used. The collagen extract obtained by using acid precipitation technique was removed from the acid by dialysis. When characterized by Kjeldahl method, 97% purity was calculated. The fruit part of *Elaeagnus angustifolia* L. plant, which has antimicrobial, anti-inflammatory and cell proliferation acceleration effect, was used in the collagen extract. Three parts of the fruit were extracted using methanol. Four composite film samples (peel, berry, core and control group) were prepared and chemically (FT-IR, TGA and SEM) and biologically characterized (biodegradation (water and soil) and antioxidant activity). The characterization results of the composite films show that they are a natural and environmentally friendly alternative to the commercial products used in the market.

**Keywords:** Collagen, Composite Film, *Elaeagnus angustifolia*, Protein-Based Biomaterial, Wound Healing, Wound Repair, Plant Extraction.

**June, 2024; 61 pages**



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1. Yara iyileşmesinde meydana gelen 4 temel faz.....                             | 2  |
| Şekil 1.2. Kolajenin yapısı.....                                                         | 17 |
| Şekil 1.3. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L. (İğde) bitkisinin çiçekleri ve meyvesi ..... | 21 |
| Şekil 3.1. Sıçan kuyruğundan kolajen eldesi .....                                        | 26 |
| Şekil 3.2. <i>Elaeagnus angustifolia</i> meyvesinin kabuk, yemiş ve çekirdek kısmı ..... | 27 |
| Şekil 3.3. Bitki ekstraktlarının hazırlanması.....                                       | 28 |
| Şekil 3.4. Bitki ekstraktlı kolajen filmlerin hazırlanması .....                         | 28 |
| Şekil 3.5. Biyobozunurluk analizi için hazırlanmış kompozit filmler .....                | 30 |
| Şekil 4.1. Kontrol filmin FT-IR spektrumu .....                                          | 34 |
| Şekil 4.2. Kabuk filmin FT-IR spektrumu .....                                            | 34 |
| Şekil 4.3. Yemiş filmin FT-IR spektrumu .....                                            | 35 |
| Şekil 4.4. Çekirdek filmin FT-IR spektrumu .....                                         | 35 |
| Şekil 4.5. Kompozit filmlerin karşılaştırma FT-IR spektrumu.....                         | 36 |
| Şekil 4.6. Kontrol kompozit filmin termogravimetrik analizi .....                        | 33 |
| Şekil 4.7. Kabuk kompozit filmin termogravimetrik analizi .....                          | 34 |
| Şekil 4.8. Yemiş kompozit filmin termogravimetrik analizi .....                          | 35 |
| Şekil 4.9. Çekirdek kompozit filmin termogravimetrik analizi .....                       | 35 |
| Şekil 4.10. Kontrol kolajen kompozit filmin SEM görüntüleri .....                        | 40 |
| Şekil 4.11. Kabuk kolajen kompozit filmin SEM görüntüleri .....                          | 40 |
| Şekil 4.12. Yemiş kolajen kompozit filmin SEM görüntüleri .....                          | 41 |
| Şekil 4.13. Çekirdek kolajen kompozit filmin SEM görüntüleri .....                       | 41 |
| Şekil 4.14. Liyofilizatörde kurutulan kolajenin SEM görüntüleri.....                     | 42 |
| Şekil 4.15. Kompozit filmlerin toprakta bozulum fotoğrafları.....                        | 44 |
| Şekil 4.16. Kompozit filmlerin temas açısı ölçüm sonuçları .....                         | 47 |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Çizelge 1.1. Doğal polimerlerin kullanım alanları ve kaynakları .....                               | 13 |
| Çizelge 1.2. Yara tedavisinde kullanılan bitkiler .....                                             | 20 |
| Çizelge 4.1. Kompozit filmlerin DPPH antioksidan aktivite analiz sonuçları .....                    | 43 |
| Çizelge 4.2. Kompozit filmlerin toprakta 1., 3., 5., 10. ve 20. gündeki<br>biyobozunurlukları ..... | 45 |
| Çizelge 4.3. Kompozit filmlerin sudaki biyobozunurlukları .....                                     | 46 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                |                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>AIDS</b>                    | Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu |
| <b>ATP</b>                     | Adenozin Tri Fosfat                         |
| <b>CFE</b>                     | <i>Calendula</i> özütü ilaveli kolajen film |
| <b>cm</b>                      | Santimetre                                  |
| <b>DPPH</b>                    | 2,2-difenil-1-pikrilhidrazi                 |
| <b>DTG</b>                     | Diferansiyel Termal Termogravimetrik        |
| <b>ECM</b>                     | Ekstraselüler Matriks                       |
| <b>FT-IR</b>                   | Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi   |
| <b>g</b>                       | Gram                                        |
| <b>kDa</b>                     | Kilo Dalton                                 |
| <b>M</b>                       | Molarite                                    |
| <b>ml</b>                      | Mililitre                                   |
| <b>nm</b>                      | Nanometre                                   |
| <b>NSAID</b>                   | Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar      |
| <b>PDGF</b>                    | Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü           |
| <b>PGE<sub>2</sub></b>         | Prostaglandin                               |
| <b>PRP</b>                     | Trombositçe Zengin Plazma                   |
| <b>SEM</b>                     | Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi        |
| <b>TGA</b>                     | Termogravimetrik Analiz                     |
| <b>TGF-<math>\alpha</math></b> | Dönüştürücü Büyüme Faktörü $\alpha$         |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b>  | Dönüştürücü Büyüme Faktörü $\beta$          |
| <b>TLAS</b>                    | 3 katmanlı yapay deri iskelesi              |
| <b>TNF</b>                     | Tümör Nekroz Faktör                         |
| <b>VEGF</b>                    | Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü          |
| <b>WHO</b>                     | Dünya Sağlık Örgütü                         |
| <b>°C</b>                      | Santigrat derece                            |
| <b><math>\mu</math>l</b>       | Mikrolitre                                  |
| <b><math>\mu</math>g</b>       | Mikrogram                                   |
| <b><math>\mu</math>m</b>       | Mikrometre                                  |

## 1. GİRİŞ

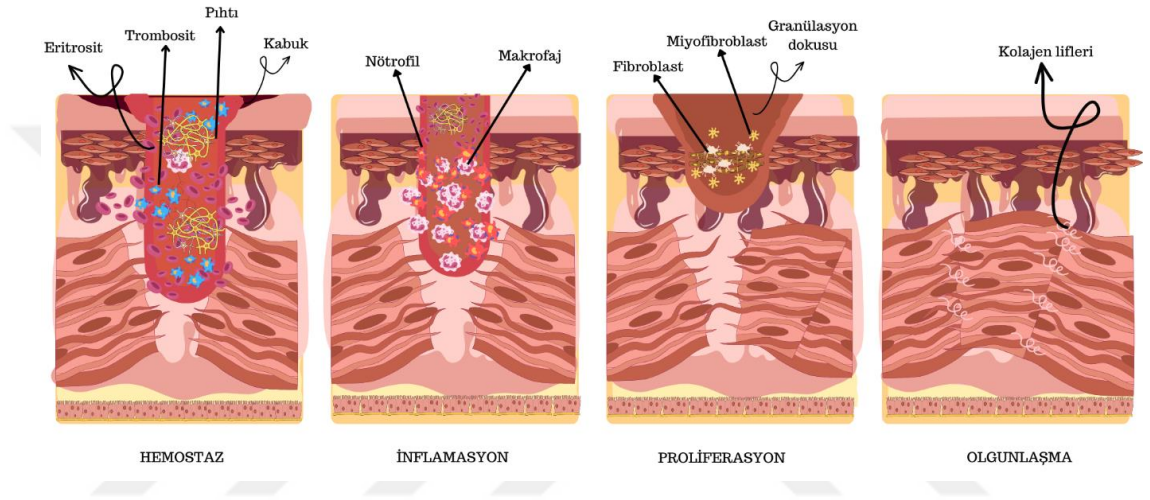
İnsan vücudunun en büyük organı olan deri, vücuda dışarıdan gelebilecek tehditlere karşı kritik bir bariyerdir. Bu koruyucu işlevine rağmen deri sürekli olarak yara oluşumuna neden olacak küçük ve büyük çapta çok çeşitli saldırılara maruz kalır (Silva vd., 2021). Özellikle kronik yaralar ciddi düzeylere ulaşarak hastada uzuv kaybına veya hayati tehlikeye neden olabilmektedir. Yaralanmalarda erken ve doğru müdahale bu süreci iyileştirebilir fakat bazı ekstrem durumlarda yaralar hızlı iyileşemediğinden dolayı bu süreç uzun ve ızdırap dolu olabilmektedir. Diyabetik ülser vari yaralar, yanık yaralanmaları, travmaya bağlı yaralanmalar, güneş yanıkları, radyasyon veya kimyasala maruziyet sonucu oluşan yanıklar ve ısı değişimine bağlı yaralanmalar gibi farklı etmenlerin neden olduğu yaralanmaların iyileşme sürecini etkileyen bazı ortak noktaları bulunmaktadır. Bunlar iyileşme sürecinde karşılaşılan olumsuzluklardır. Özellikle yaraların derecesi ve kapsamı, aplikasyonu belirler. Yüzeysel yaralar analjezikler, lokal antibiyotikler ve çeşitli pansumanlarla tedavi edilebilirler. Bu işlemlerin yetersiz kaldığı yaralanmalarda hekimin cerrahi işlem ile müdahale etmesi gerekebilmektedir (Halding vd., 2002). Cerrahi işlem sonrası, yaranın bakımı son derece elzemdir zira; yaranın geç iyileşmesi, hasarlı dokunun enfeksiyona açık olmasına neden olmaktadır. Bu da tedavi sürecini olumsuz etkilemekte ve bazen de ne yazık ki hastaların ölümü ile sonuçlanmaktadır. Yetersiz skarlaşmaya bağlı patolojilerin tedavisiyle ilgili maliyetler, iyileşme sürecini hızlandırmak için yaralı dokuyla etkili bir şekilde etkileşime girebilen ilaç ve pansuman bulmayı amaçlayan araştırmalar bu çabaların önemini vurgulamaktadır (Hess, 2011).

### 1.1 Yara İyileşme Süreci

Dokularda meydana gelen bütünlüğün bozulması ve işleyiş mekanizmasındaki hasarlar yara olarak adlandırılır. Bozulan bu mekanizmanın tekrar eski haline ya da eskiye en yakın haline gelip doku bütünlüğünün sağlanması sürecine ise yara iyileşmesi denir (Sezgin, 2017). Yaralar akut yaralar ve kronik yaralar olmak üzere iki gruba ayrılır. Akut yaralar görece daha basit yaralardır. Bir travma veya cerrahi işlem sonrası oluşan enfeksiyonsuz ve iyileşmesi görece daha kolay olan yara çeşididir. Kronik yaralar ise oldukça zorlu yaralardır. Genellikle çok zor iyileşir veya hiç iyileşmezler.

Özellikle diyabetik ülserler, radyasyon yanıkları, arteriyel yetmezlik yaraları, basınca bağlı yaralanmalar ve kimyasal maddeye maruziyet sonucu oluşan yaralar bu grup içerisinde yer almaktadır (Gülcan, 2022).

Yara iyileşmesinde; yaralanma sürecinden itibaren temelde dört basamak vardır. Bunlar: Hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden olgunlaşmadır (Şekil 1.1). Bu basamakların her biri farklı olayları kapsayan ancak birbiri içerisine geçerek bütünlük bir yapı oluşturur (Öztaş, 2021).



**Şekil 1.1.** Yara iyileşmesinde meydana gelen 4 temel faz.

Yara iyileşmesinde pek çok sitokin ve büyüme faktörleri görev alır. Yara iyileşmesinde görev alan başlıca sitokinlerden PDGF (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü), TNF (Tümör Nekroz Faktör) ve TGF- $\beta$  (Dönüştürücü Büyüme Faktörü- $\beta$ )'lar fibroblast hücrelerinin yaralı bölgeye göçünü sağlayıp, hasarlı bölgede oluşan pıhtı daha kuvvetli bir yapı haline gelerek dokuları bir arada tutar. Yaralanma anında hasarlı doku ve çevresinde geçici (primer) bir matriks oluşur. Bu matriks içeriğinde; fibrin, fibronektin ve Tip III kolajen bulunur. Yara iyileşmeye yaklaşarak eski haline dönmeye başladıkça geçici matrisin yerini sekonder matriks alır. Sekonder matriksin yapısının büyük bir kısmını Tip I kolajen oluşturur.

Yaralanma esnasında vücutta üretimi görece daha kolay olan Tip III kolajenin cilt dokusunun küçük bir kısmını oluşturmaya rağmen hasarlı dokuyu bir arada tutmaya yarayan esnek bir bağ sağlar. Daha sonra sekonder matriksin oluşması ile Tip III kolajenin yerini Tip I kolajen alarak, yaralı bölgenin mekanik maruziyete karşı dayanımlı olmasını sağlar ve böylece iyileşme süreci de hızlanır (Aras, 2018).

#### **1.1.1 Hemostaz fazı**

Şekil 1.1’de gösterildiği gibi yaralanma anında hasarlı bölgeye ilk müdahale eden hücreler trombositlerdir. Daha sonra süreci damarların daralması izler, trombosit agregasyonunun oluşması, fibriller ve eritrositlerinde bölgeye gelmesi ile bir pıhtı yumağı oluşturulur. Bölgedeki kanamayı kontrol altına alıp, durdurmak için bu pıhtı hayati önem taşımaktadır (Öztaş, 2021). Bu sebeple bu fazın çok hızlı şekilde gerçekleşmesi gerekir. Ortalama bu süreç birkaç dakika içinde gerçekleşmektedir. Bazı hastalıklar (hemofili gibi) ve kullanılan ilaçlar (coraspirin, kan sıvılaştırıcı vb.) bu süreci olumsuz etkilemektedir. Ayrıca sürecin uzunluğu, yaranın boyutuna, şekline, derinliğine, cinsine, kişinin bağışıklığına ve çevre koşullarına göre değişiklik gösterir (Öztaş, 2021; Uzun, 2013).

#### **1.1.2 İnflamasyon fazı**

Şekil 1.1’de görüldüğü üzere, makrofaj ve nötrofil hücrelerinin çoğunlukla görev aldığı bir fazdır. İnflamasyon fazı hemostaza kıyasla daha uzun sürerek, saatler hatta günler almaktadır (Thorne, 2013). Hemostaz fazından sonra oluşabilecek her türlü enfeksiyona karşı makrofaj ve nötrofil hücrelerinin savaşta ön safta yer alarak fagositoz yaptığı bir fazdır (Uzun, 2013). Yaralanmada doku her zaman canlılığını koruyamayabilir ve bölgesel nekrozlar oluşabilir. Bu durumda nekrozlu bölgedeki hücre atıkları ve yabancı cisimler hemen fagosit edilemeyeceğinden veya fagositozun yeterli gelmeyeceği durumlarda bölge şişerek ödem oluşur.

Temelde bakıldığında inflamasyon süreci 3 basamakta gerçekleşir; nötrofil infiltrasyonu, monosit infiltrasyonu ile birlikte makrofaj farklılaşması ve lenfosit infiltrasyonudur. Bu basamaklar inflamasyon fazının rutin biçimde gerçekleşmesini sağlayarak bir sonraki basamak olan proliferasyona zemin hazırlar (Aras, 2018).

### **1.1.3 Proliferasyon fazı**

Yaralarda ortalama, 4. günden sonra proliferasyon fazı gerçeklemeye başlar ve yaklaşık 15-21 gün sürer (Karasu ve Bakır, 2008). Şekil 1.1'de görüldüğü üzere granülasyon dokusunun geliştiği ve hasarlı epitel dokunun epitelizasyonunu tamamladığı evredir. Yara iyileşmesinde önemli yere sahip sitokinler ve büyüme faktörleri bu aşamanın kilit noktasıdır (Johnson ve Wilgus, 2014). Bu aşamada fibroblastlar göç eder, Tip III kolajen sentezlenir, anjiyogenez ile birlikte granülasyon dokusu şekillenir. Ekstraselüler matriks (ECM) oluşacağından dolayı ise yaralı bölgede binevi bir bütünlük sağlanarak yaranın kapanmaya başladığı fazdır (Aras, 2018).

### **1.1.4 Olgunlaşma fazı**

Olgunlaşma fazı veya diğer bir söylemle yeniden oluşma fazı aylar hatta yıllar sürebilmektedir. Bu süreç boyunca birçok faz iç içe geçmiş durumdadır (Witte ve Barbul, 1997). Faz boyunca yaralı bölge tamamen iyileşir ya da eski haline en yakın hale dönmeye çalışır. Çeşitli hücre gruplarının oluşumuna yardım ettiği kohezyon kuvveti yara yüzeyinde gerilmeye neden olarak, yaralı bölgede yeniden oluşan hücrelerin üst üste binerek yığın oluşturmalarını engeller. Tip I ve Tip III kolajen oranları başlangıçtaki orana bağlı olarak değişir. Başlangıçlardaki fazlarda dermiste bulunan Tip III kolajen %85-90 Tip I kolajen %15-20 seviyelerindeyken olgunlaşma fazında bu oran yer değiştirerek Tip I kolajen oranı %70-80'lere çıkarken Tip III kolajen oranı %3-7 oranındadır. Bu da derinin esnekliğini ve darbelere karşı daha dayanıklı olmasını sağlar. Temelde kolajen sentezi fibroblastlar ile ilk bir aydan sonra artış gösterir (Monaco ve Lawrence, 2003).

## **1.2 Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler**

Günlük hayatta karşılaşılan yaraların büyük bir kısmı kolaylıkla iyileşir. Bununla birlikte bazı yaraların iyileşmesini engelleyen faktörler sonucu yara iyileşmez ya da yara kronikleşerek iyileşmesi güçleşir (Bereznicki, 2012).

Yaranın iyileşmesini, yaralı bölgenin kuruması, enfeksiyonu, mikroorganizma oranının yüksekliği, mesarasyon, nekroz, basınç, travma, ödem, yaranın fazlaca gerilmesi, yaranın sürekli olarak kanaması gibi yaraya özgü faktörler geciktirebilir (Hess, 2011).

Yara yeri ile doğrudan ilişkisi olmayan veya çok az ilişkisi olan etmenlerce de yara iyileşmesi gecikebilir. Bu etmenler hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut tipi, yaşam tarzı (sigara, alkol tüketimi, hareketsizlik), bağışıklığı, kronik hastalıkları (diyabet, obezite vb.), günlük diyet alışkanlığı (proteince yetersiz beslenme), onkolojik tedaviler (kemoterapi, radyoterapi), vasküler yetmezlikler, ilaç kullanımı (steroitler, non-steroidal, anti-inflamatuar veya NSAID'ler, anti-rejeksiyon ilaçları) gibi etmenleri içerir (Anderson ve Hamm, 2012; Hess, 2011).

### **1.2.1 Çevresel etmenler**

Yara iyileşmesini çeşitli birçok faktör etkilemektedir. Bunlar içerisinde çevresel faktörlerde büyük bir kısmı kapsamaktadır. Örneğin sıcaklıktaki belli bir seviyedeki artışlar kan dolaşımını hızlandırarak yara iyileşmesini olumlu etkilemektedir, soğuk sıcaklıklar ise refleks vazokonstriksiyonu geliştirerek yara onarımını olumsuz etkilemektedir.

Yaranın meydana gelmesine sebep olan makas, neşter ve lazer gibi araçlara bağlı olarak da yara iyileşme hızı etkilenir. Neşter gibi aletler ile oluşan pürüzsüz, düz kesikler makas ile yaralanmaya göre daha hızlı iyileşir.

Yaralanma yabancı bir cisme bağlı olarak gerçekleşti ise yara da enfeksiyon riski olacağından mütevellit yara onarımı gecikir ve hatta kişide hayati risk meydana gelebilir. Enfeksiyon riskine karşı da yaralı bölgenin temiz ve kuru olması son derece önemlidir.

Beslenme bozuklukları, stres, çoklu ilaç kullanımı, sigara ve alkol tüketimi, kişisel temizliğe dikkat edilmemesi gibi daha birçok çevresel faktör yara onarımını olumsuz etkileyerek iyileşmeyi geciktirir (Pilny ve Hess, 2004).



### 1.2.2 Biyolojik etmenler

Yara iyileşmesinde çevresel faktörlerin dışında birçok biyolojik etmende etkili olmaktadır. Kişinin yaşı, cinsiyeti, kilosu ve bağışıklığı oldukça önemlidir. Bunlar yaranın iyileşmesinde temel etmenlerdir. Yaşlı bireylerde yaşa bağlı olarak proliferasyon hızı yavaşladığı için yara iyileşmesi de doğru orantılı olarak daha yavaştır. Ayrıca metabolik faaliyetler yavaşlamakta anabolizma tepkimeleri azalırken katabolizma tepkimeleri artmakta bu da yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir.

Kişinin barındırdığı hastalıklar (diyabet, keloidler, sarılık, fibröz, kalıtsal iyileşme bozuklukları, obezite vs.) da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Bağışıklık durumunun baskılandığı durumlarda yara iyileşmesi sekteye uğramaktadır. Özellikle kanser, radyoterapi, kemoterapi, AIDS gibi durumlar hali hazırda vücut savunma sistemini ekarte ettiğinden yaranın iyileşme sürecinde hem proliferasyon hızının düşmesine hem de savunma mekanizmasının işlevini yapamamasına neden olduğundan dolayı yarada enfeksiyon meydana gelebileceği gibi iyileşmesi de güçleşecektir.

Vücutta bulunan hormonların eksik ya da fazla salgılanması da iyileşmeyi etkilemektedir. Çeşitli büyüme faktörleri de (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF, PGEZ vb.) yine yara iyileşmesine doğrudan etki etmektedir. (Kaşıkçı, 2021; Singh vd., 2017).

### 1.3 Yara Çeşitleri

Canlıların yaşamları boyunca meydana gelen birçok yara çeşidi bulunmaktadır. Bu yaralar yaranın meydana gelme şekline, yaranın biçimine, kirliliğine ve morfolojik görüntüsü gibi çeşitli parametreler kullanılarak çok farklı şekillerde sınıflandırılmışlardır. Literatürdeki bilgiler esas alındığında temelde yara çeşitleri 5'e ayrılmaktadır. Bunlar kesikli yaralar, ezikli yaralar, parçalı paralar, delici yaralar ve enfekte yaralardır (Ahmet ve Devrim, 2016).

### **1.3.1 Kesik yaralar**

En sık karşılaşılan kesikli yaralar, kesici veya delici bir aletle yaralanma sonucu meydana gelirler. Kesici veya delici aletin yapısına bağlı olarak yara düzgün veya parçalı olabilir, geniş veya dar boyutlarda olabilir, bununla beraber yaralanma şiddetine de bağlı olarak yara yüzeysel veya derine ulaşmış olabilir. Genellikle yaralanan bölgenin morfolojik durumuna göre değişmekle birlikte yüksek oranda kanamaya sebep olurlar, derin ve büyük ölçekteki yaralanmalar cerrahi işlem gerektirmektedir (Ahmet ve Devrim, 2016).

### **1.3.2 Ezikli yaralar**

Günlük hayatta sıklıkla karşılaşılan yaralardan olan ezikli yaralar taş, sopa, yumruk, tekme, trafik kazası, sert yapılara çarpma ve enkaz altında kalma gibi fiziksel darbelere maruziyet sonrası oluşan cilt dokusunda ezilmeye bağlı yaralardır. Kanama oranı diğer yaralanma çeşitlerine göre daha azdır fakat alınan darbenin konumuna ve şiddetine bağlı olarak iç kanama riski mevcuttur bu da hayati risk teşkil etmektedir (Ahmet ve Devrim, 2016).

### **1.3.3 Parçalı yaralar**

Deri altında bulunan dokunun veya kemiğin belirli bir kısmının ya da tamamının ayrıldığı, biçimsel bütünlüğünün bozulduğu yaralardır. Bu tip yaralar ev kazaları, motosiklet, araba kazaları ve iş kazaları sonucu meydana gelebilir. Parçalı yaralanmalar, dokunun ilgili bölgeden ayrılarak çok fazla kanamanın meydana geldiği, çok fazla acının hissedildiği yaralanmalardır (Ahmet ve Devrim, 2016).

### **1.3.4 Delici yaralar**

Delici yaralar silahla yaralanma, bıçak, çakı, şiş ve cam gibi delici aletlere bağlı olarak oluşan yaralanma çeşididir. Yaranın şekli, genişliği, büyüklüğü tamamen delici alet ile orantılıdır. Delici yaralanmalarda bazen kanama görülmeyebilir fakat delici cisim hastaneye gidilene kadar çıkarılmamalı ve sabitlenmelidir. Aksi taktirde kanama başlayabilir ve hasta yaşamını yitirebilir (Ahmet ve Devrim, 2016).

### **1.3.5 Enfekte (kirli) yaralar**

Enfekte yaralar, diğer yara çeşitlerinde de görülebilmektedir. Yaranın mikroorganizmalarca tahrip edilip enfeksiyon oluşumuna neden olmasına bağlı olarak oluşan yara çeşididir. Enfekte yara oluşumuna neden olabilecek yüksek riskli durumlar aşağıda sıralanmıştır (Ahmet ve Devrim, 2016).

- Cerrahi dikişlerin patlaması sonucu oluşan yaralar
- Derin dokularda meydana gelmiş yaralar
- 6 saatten uzun süreler boyunca müdahale görmemiş yaralar
- Yara bakımının yeterli titizlikle yapılmadığı yaralar
- Yara formunda dağınık biçimde bulunan yara kenarları olan yaralar
- Böcek, yılan, akrep vs. sokmasına veya hayvan saldırısına bağlı oluşan yaralar
- Ateşli silahlarla yaralamaya bağlı yaralardır (Ahmet ve Devrim, 2016).

### **1.4 Yara Tedavi Yöntemlerinde Güncel Yaklaşımlar**

Yara onarım süreci bilindiği gibi çok karmaşık ve birbiri ile iç içe geçmiş sıralı aşamalardan oluşan kompleks bir süreçtir. Yaranın yapısına ve cinsine bağlı olarak uygulanan tedaviler değişmektedir. Modern yara onarım uygulamalarında çeşitli yara örtüleri, bandajlar, pansuman uygulamaları ve farklı amaçlarla çeşitli cihazlar kullanılmaktadır. Yara tedavisinde kullanılan her teknik günümüzde etkili ve uygun bir tedavi olarak görülmektedir. Günümüzde kullanılan modern tekniklerin dışında güncel yeni birçok teknikte kullanılmaktadır. En sık kullanılan beş teknik; gen terapisi, maggot terapi, kök hücre tedavisi, platelet tedavisi ve greft nakli tedavisidir (URL-1).

#### **1.4.1 Gen terapisi**

Günümüzde üzerinde halen çalışmaları devam etmekte olan gen tedavisi yöntemi, istenilen bir transgenin değişiklik yapılmak istenilen alıcı hücrelere transfer edilmesiyle dokuda meydana gelen yeni değişimler esasına dayanır. Yara tedavilerinde uygulanan gen terapisinin deriye uygulamanın birçok metodu bulunmaktadır. Temelde hücre içerisine giren genler bulunduğu hücrenin ve çevrenin yapısını etkilemektedir.

Yapılan çalışmalara bakıldığında gen terapisi yara onarımını hızlandırdığını ve ortamda bulunan büyüme faktörlerinin sentezini sağlayarak hasarlı dokudaki yoğunluğunu korumaktadır. Yaralı bölgeye doğrudan tropikal uygulama tedavinin etkinliğini arttıran bir avantajdır.

Fakat gen terapisinin görece yüksek maliyetli oluşu, büyüme faktörlerinin yarılanma ömürlerinin kısa oluşu ve sürekli uygulama gerektirmesi bu tedavinin dezavantajlı olmasına neden olur (Nunomura vd., 2018).

#### **1.4.2 Maggot terapi**

Halk arasında kurtçuk tedavisi olarak da isimlendirilen larva tedavisi ucuz ve etkili oluşundan dolayı yaygın kullanılan bir tedavi yöntemidir. *Lucilia sericata* isimli sineğin kısır yetiştirilmiş larvaları ile tedavi gerçekleştirilmektedir. Larvalar enfekte olmuş dokulardaki nekrotik hücreler ile beslenerek debridman (nemli yara iyileşme ortamının sağlanması) yapar. Larvalar sadece ölü dokularla beslenir, sağlıklı dokuya zarar vermezler, beraberinde çeşitli enzimler salgılayarak yara yüzeyinde mikroorganizmaların yaşamasına izin vermeyerek tedaviye antimikrobiyal özellik kazandırmış olur. Fakat hayvanların canlı oluşuna bağlı olarak hareketleri sonucu gıdıklanma hissi, uygun bandajlama tekniği olmadığından estetik olmayan bir görüntü ve hareket kısıtlanması bulunmaktadır ayrıca nekrotik dokuyu yiyerek tükettiklerinden dolayı yaralı bölgede artan ağrılarda görölmektedir (Mohd Zubir, 2020).

#### **1.4.3 Kök hücre tedavisi**

Kök hücre tedavisi günümüzdeki en popüler tedavilerden bir tanesidir. Farklı kökenlere sahip kök hücrelerin uyarıldıkları hücreye dönüşme yetenekleri ve kendini yenileme özellikleri sebebiyle birçok amaçla tedavi için kullanılır. Yara iyileşmesinde ise yanık yaraları, diyabetik yaralar ve yatak yaraları gibi yara onarımı görece güç olan yaralar için kullanılmaktadır.

Epidermal kök hücreler yara onarımında en çok tercih edilen kök hücrelerdir. Kök hücrelerin sınırsız kendini yenileme yeteneği sayesinde hasarlı bölge hızlı bir şekilde iyileşerek, doku eski haline en yakın forma döner (Raghuram vd., 2020).

#### **1.4.4 Platelet tedavisi**

Son yıllarda sıklıkla kullanılan trombosit tedavisi, yara tedavisine farklı bir bakış açısı sunuyor. Trombositler; hemostaz, tromboz, inflamasyon ve yara iyileşmesinde önemli yere sahiptir. Fibroblast göçü, fibroblastların çoğalması, aktivasyonu ve bağ doku onarımında yer alan trombositler bu sayede yara iyileşmesini hızlandırıp süreci kısaltmaktadır.

Trombositçe zengin plazma (PRP) en sık kullanılan çeşididir. PRP, endotel, epitel ve epidermal hücre katmanlarının rejenerasyonu ve bunlar içerisinde anjiyogenez gelişmesi, yara iyileşmesinde gerekli olan kolajenin sentezini gerçekleştirmesi avantaj sağlarken güvenli, immün cevap oluşturmayıp bir de düşük maliyetli oluşu ile en çok tercih edilen trombosit çeşidi olmuştur (Fernandez vd., 2017).

#### **1.4.5 Greft nakil tedavisi**

Özellikle deride meydana gelen derin yaraların onarımında keratinosit eksikliği sebebiyle iyileşme son derece yavaş gerçekleşmekte ve yara enfeksiyon riski ile her zaman karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenlerden ötürü bu tür vakalarda en sık tercih edilen tedavi yöntemi deri nakli olarak da bilinen greft tedavisidir. Doku rejenerasyonu ve onarımı için farklı greftler kullanılmaktadır, en sık kullanılan çeşitleri otogreft, allogreft ve ksenogreftir (Dvir ve Shapira, 2021).

Kaynağına göre greftler beşe ayrılır (URL-2).

Otogreft: Alınacak deri parçası hastanın kendisinden ve vücudunun farklı bir kısmından alınır. Genellikle yüz, kol gibi görünen bölgelerdeki yaralanmalar için üst bacak ve bacak içi tercih edilmektedir.

İzogreft: Genetik olarak birbirinin aynı olan bireylerden alınan deri yaması çeşididir. İkiz, üçüz kardeşler bu greft için tercih edilir.

Allogreft: Hasta birey ile deri verecek birey aynı türden olması gerekmektedir. Kalıtsal olarak çok yakın olsalar bile bu tür yamalarda en büyük sorun doku uyumsuzluğu riskidir.

Ksenogreft: Hasta birey ve donör tamamen farklı türlere ait bireylerden oluşur örneğin, domuz derisinin insana nakledilmesi gibi. Bu greftler genellikle büyük parçaların alınması gerektiği durumlarda kullanılır.

Prostetikgreft: Hasarlı bölgenin canlı bir deri dokusu ile değil de plastik, seramik, metal gibi sentetik malzemeler ile onarılmasıdır. Bu teknik, canlı dokusunun kullanılamayacağı özel durumlarda bu tür materyallere gereksinim duyularak gerçekleştirilmektedir (Hilko, 2001).

Otolog greftler ve bazı allogreftler vücut tarafından reddedilmeden vücutta kalıcı olarak kalabilir fakat diğer tekniklerle uygulanan greftler vücut tarafından eninde sonunda reddedileceğinden dolayı iyileşme meydana geldikten sonra cerrahi işlem ile alınması gerekmektedir. Her şekilde greftlerin vücut tarafından reddedilme ihtimali vardır bu sebeple hastalar çok uzun süreler boyunca immünosüpresan ilaçlar kullanmak zorundadır (URL-2).

### **1.5 Yara Tedavisinde Kullanılan Biyomalzemeler**

Yara onarım mekanizmaları son derece karmaşık biyokimyasal mekanizmaları barındıran komplike bir olaydır. Bu mekanizmada çeşitli kimyasal bileşikler, enzimler, büyüme faktörleri ve hücresel elemanlar görev almaktadır. Dolayısı ile bu bir hayli karışık olan sisteme yardımcı olması ve iyileştirmeyi hızlandırmak için çeşitli sentetik ve doğal biyomalzemeler kullanılmaktadır. Çoğunlukla kullanılan biyomalzemeler polimerler, hidrojeller, filmler, membranlar, kompozit yapılar ve çeşitli boyutlarda partiküllerden oluşmaktadır. Kullanılan yardımcı maddeler kaynaklarına göre sentetik veya doğal malzemelerden oluşmaktadır, her malzemenin kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (Field vd., 1994; Langenhove, 2007; Smith vd., 1993).

Sentetik yapıli biyomalzemeler görece biyouyumlu, kullanımın kolay oluşu, patojen içeriğinin olmaması ve kontrollü bozunmalar ile avantaj sağlarken, hücre etkileşimi sağlayabilmek için yüzey modifikasyonlarına ihtiyaç duyması, bozunma sırasında parçaların inflamasyona sebep olması, yapımı sırasındaki tekniklerin bozunmayı doğrudan etkilemesi gibi sorunlarla da dezavantaj sağlamaktadır.

Doğal içeriğe sahip biyomalzemeler toksik olmayışı, doğal içeriklerine bağlı olarak biyoyoumlu oluşu, doğal biyobozunurluğa sahip oluşu, hücre iletişimlerinin iyi oluşu, doğal yapıyı taklit edebilme yeteneklerinin oluşu yüksek oranda avantaj sağlarken, patojen bulaş riskinin yüksek oluşu, uygulama esnasında mekaniksel veya kimyasal bozunmaya dayanıksız oluşuyla da dezavantajlara sahiptir (De la Puente ve Ludena, 2014).

### **1.5.1 Sentetik biyomalzemeler**

Doğal içeriğe sahip yara örtü malzemelerinin enfeksiyonlara açık olma ve stabilitenin sağlanmasındaki güçlükler gibi birçok risk barındırması doğal biyomalzemelerin kısıtlanmasın neden olmuştur. Bu sebeplerden ötürü bu alanda araştırma yapan bilim insanları daha az risk taşıyan sentetik yara örtüleri tasarlamayıp geliştirmişlerdir. Sentetik malzemelerde tek amaç stabilite ve enfeksiyon risklerini azaltmak değil aynı zamanda daha düşük maliyetle, daha etkili ve uzun vadeli ürünler geliştirmektir. Fakat bu noktada da her yara çeşidi için farklı yara örtülerine gerek duyulması yaralar için en iyi malzemenin yapılması için gerekli malzeme kaynak seçimini kısıtlamaktadır. Ancak yara dokusunun ihtiyacı olan iyileşme faktörleri dikkate alındığında gerekli koşulları sağlayan yara örtüleri geliştirilebilmektedir (Still vd., 2003).

Sentetik biyomalzemeleri geliştirmek için birçok polimer kullanılarak en uygun yara örtüsünü üretmek hedeflenmektedir. Sentetik yara örtüsü yapımında en sık kullanılan sentetik polimerler: Poliüretan, polivinil, polihidroksietilmetakrilat, polietilen glikol, akrilamid, sentetik elyaf ve polipofilendir (Sezer ve Cevher, 2011).

### **1.5.2 Doğal biyomalzemeler**

Yara onarımı için kullanılan yara örtülerinde en sık rastlanan doğal polimerler kolajen, hyaluronik asit, kitin/kitosan, keratin, aljinat, fukoidan, selüloz ve poly-n-asetil glukozamindir. Bu doğal polimerlerde kaynaklar çoğunlukla hayvanlar, bitkiler ve mantarlardır. Bazen tek hücreli organizmalarda kaynak olarak kullanılabilir (Alluş, 2024; Greg, 2020; Ünver, 2023). Çizelge 1.1’de en sık kullanılan doğal polimerin kullanım alanları ve kaynakları verilmiştir.

**Çizelge 1.1.** Doğal polimerlerin kullanım alanları ve kaynakları.

| <b>Polimerler</b>               | <b>Kullanımları</b>                                                                                                                                                                 | <b>Kaynakları</b>                                                                                                        | <b>Referanslar</b>                  |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Aljinat</b>                  | Hemostatik özelliğe sahiptir, bu sebeple doku mühendisliğinde yara iyileştirme ve kontrollü ilaç salınımında destek malzeme olarak kullanılır.                                      | <i>Laminaria</i> ve <i>ascophllum</i> benzeri kahverengi alglerden elde edilir.                                          | (Tezcan F., 2008)                   |
| <b>Fukoidan</b>                 | Doku onarımında büyüme faktörü ile görev alır. Yara iyileşmesinde mikropartiküller ile çalışır.                                                                                     | Kahverengi deniz yosunundan elde edilir.                                                                                 | (Özdemir ve Erkmen, 2013)           |
| <b>Hyaluronik asit</b>          | Preoteoglikan, büyüme faktörleri ve doku bileşenleriyle yara iyileşmesinde kullanılır.                                                                                              | Memeli bağ dokusunda ve sinoviyal sıvıda bulunur.                                                                        | (Hançerlioğlu ve Erdemir, 2020)     |
| <b>Keratin</b>                  | Yara onarımında, yanık tedavisinde, cilt yenileme, kozmetik amaçlar, saç ve tırnak bakımında sıklıkla kullanılır.                                                                   | Kuşların gaga, pençe, tüylerinde, memelilerin kıl, saç, toynak ve tırnaklarında ve bazı hayvanların derilerinde bulunur. | (Ünver, 2023)                       |
| <b>Kitin/Kitosan</b>            | Yara iyileşmesini hızlandırarak hücre göçü ve proliferasyonu arttırmak için kullanılır. Ayrıca kontrollü ilaç ve gübre salınımı, yenilebilir ambalaj yapımında da kullanılmaktadır. | Eklembacaklıların dış iskeleti ve mantarların hücre çeperinden elde edilir.                                              | (Fakhri vd., 2022; Madni vd., 2021) |
| <b>Kolajen</b>                  | Yara onarımı, yanık tedavisi, tendon tedavisi, kozmetik amaçlar güden ürünlerde ve yaşlanma karşıtı ürünlerde çok fazla kullanılmaktadır.                                           | Hayvanların deri, tendon, damar, bağırsak, kuyruk ve plasenta gibi birçok kısmından elde edilir.                         | (Sezgin, 2017; Wang, 2021)          |
| <b>Poly-n-asetil glukozamin</b> | Hemostatik etkiye sahip olduğundan dolayı yara tedavilerinde destek malzeme olarak kullanılır.                                                                                      | Su mikroalglerinden üretilir.                                                                                            | (Bahar, 2021)                       |
| <b>Selüloz</b>                  | Yara tamirinde destek malzeme olarak kullanılır. Yenilebilir ambalaj üretimi, ilaç salınımı, biyobozunur ürün üretimi gibi birçok amaçla kullanılmaktadır.                          | Bitkiler ve bazı alglerden elde edilir.                                                                                  | (Alpan vd., 2022; Sümbelli, 2020)   |



## 1.6 Proteinler

Proteinler, canlıların yaşamsal faaliyetlerini yerine getirmekte büyük rol oynayan, son derece karmaşık yapıli kompleks makromoleküllerdir (URL-3). Proteinler hem hayvansal hem de bitkisel birçok kaynaktan bulunur.

Hayvansal protein kaynakları arasında yumurta, et, tavuk, balık ve süt ürünleri gelirken bitkisel protein kaynaklarında ise baklagiller (fasulye, mercimek, nohut vs.), tahıllar (pirinç, kinoa, buğday vs.), kuruyemişler ve tohumlar gibi besinler yer alır. Kişisel protein ihtiyacı, yaş, cinsiyet, sağlık durumu ve fiziksel aktivitelere göre çeşitlilik gösterir. Yetişkin normal bir birey için günlük alınması gereken protein miktarı 0.8 gram/kg olarak önerilmektedir.

Yeterli seviyede protein alınmadığında çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Protein eksikliğinin genel belirtileri arasında yorgunluk, kas zayıflığı, büyüme geriliği ve bağışıklık sistemi zayıflaması yer alır.

Sindirim sisteminde, proteazlar adı verilen enzimler proteinleri amino asitlerine parçalar. Bu amino asitler ince bağırsaktan emilerek kan dolaşımına girer ve karaciğere taşınır. Karaciğer, ihtiyaç duyulan proteinleri sentezlerken, fazlalık amino asitleri enerji kaynağı olarak kullanabilir veya atık ürün olarak idrarla atabilir (Wang, 2021).

### 1.6.1 Proteinlerin yapısı

Canlılarda birçok kritik seviyedeki görevi yerine getirmekle sorumlu olan proteinler amino asit adı verilen monomerlerden oluşur. Bu monomerler peptit bağı ile birleşerek peptit zincir yapısını oluştururlar. Proteinler birincil yapı, ikincil yapı, üçüncül yapı ve dördüncül yapı olmak üzere dört temel yapıdan oluşurlar (URL-4).

**Birincil (Primer) yapı:** Aminoasitlerin DNA'nın şifrelediği şekilde düz bir zincir olarak dizilişidir. Bu dizilişteki aminoasit sıralaması proteine özgüdür yani her proteine özgür bir amino asit sıralaması mevcuttur. Bu sıralama sayesinde proteinin üç boyutlu yapısı ve işlevi belirlenmiş olur (Watson vd., 2014).

İkincil (Sekonder) yapı: Primer yapıda düz bir zincir şeklinde dizilen amino asitler zayıf etkileşimler ve hidrojen bağları gibi bağlarla belirli noktalardan ağlanarak alfa heliks, beta tabaka gibi düzenli yapıları oluştururlar. Bu katlı yapılar proteinin genel şekline katkıda bulunur (Nelson ve Cox, 2013).

Üçüncül (Tersiyer) yapı: Sekonder yapılar, proteinin üç boyutlu katlanmasını sağlayarak özgün bir yapı oluştururlar. Bu şekil sayesinde, proteinin işlevini yerine getirmesi için gerekli en önemli kısımdır (Voet vd., 2016).

Dördüncül (Kuarterner) yapı: Birden fazla polipeptit zincirinin bir araya gelerek kompleks yapılar oluştururlar. Bu aşamada protein son halini almıştır ve üç boyutlu kendine özgü şeklini almıştır. Kuarterner yapı çok daha karmaşık işlevleri yerine getirmek için özelleşmiştir (Berg vd., 2012).

### **1.6.2 Proteinlerin işlevleri**

Proteinler kompleks moleküller olması ile canlı vücudunda birçok işlevi yerine getirmekle görevlidir. Temelde yapısal, katalitik, taşıma, koruyucu ve düzenleyici olmak üzere beş işlevi bulunmaktadır.

Yapısal işlevi: Proteinler canlının yapısal ve işlevsel en küçük yapıtaşı olan hücreden, dokulara organlara kadar vücudun yapısal bileşenlerini oluşturarak mekanik destek sağlar. Elastin, kolajen ve keratin gibi proteinler vücutta deri, saç, kemik, tırnak ve kas gibi dokuların temelini oluşturur. Vücudumuzda en fazla bulunan makromoleküldür (Alberts vd., 2002; URL-5; URL-6).

Katalitik işlevi: Birkaç istisna hariç enzimler protein yapılı moleküllerdir. Biyokimyasal reaksiyonları daha düşük enerji kullanımı ile reaksiyon hızını arttırarak verimliliği arttıran biyolojik katalizör olarak görev yapmaktadırlar. Metabolik tüm reaksiyonlarda enzimler tarafından katalizlenir. Örneğin ATP sentaz enzimi, hücresel solunumda ATP üreten enzimdir (URL-7). Pepsin, midede proteinlerin sindiriminde görev alan enzimdir. DNA Polimeraz, DNA'nın kopyalanmasında rol alan enzimdir (URL-9).

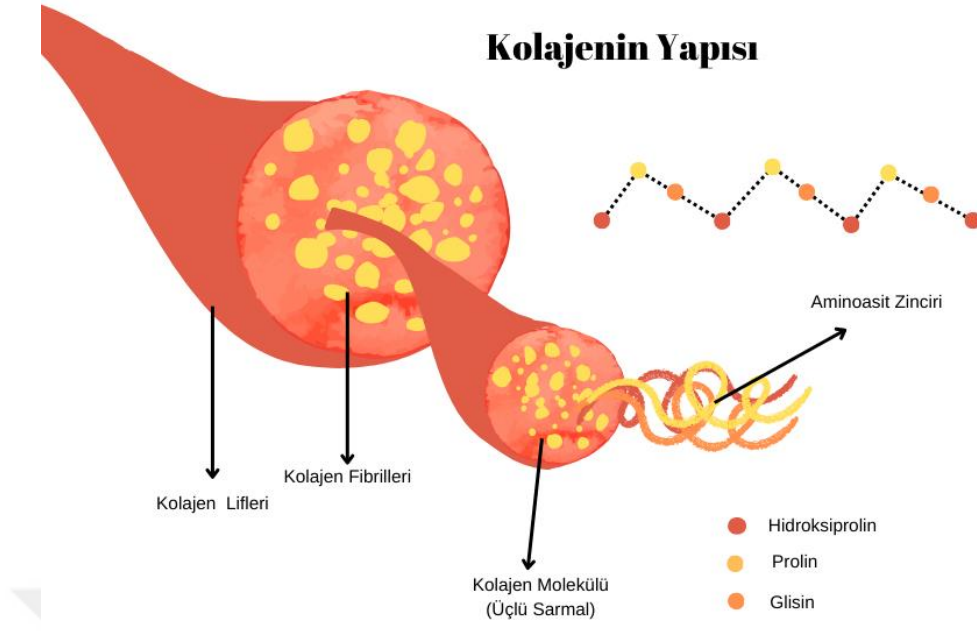
Taşıma işlevi: Hücre zarında bulunan aktif taşımayı sağlayan proteinler enerji yardımıyla büyük moleküllerin taşınmasında görev alırlar ayrıca hemoglobin gibi proteinler oksijen, karbondioksit ve diğer molekülleri kan dolaşımında taşımakla görevlidirler (URL-9). Albümin ve lipoproteinler ise yağ asitlerini ve vitaminleri taşırlar (Lodish vd., 2000; URL-10; URL-11).

Koruyucu işlevi: Proteinler vücudun savunma sisteminde görev yapan son derece önemli moleküllerdir. Antikorlar ve diğer bağışıklık sistemi proteinleri, vücudu hastalara sebep olan patojen ve yabancı maddelere karşı korumaktadırlar (Abbas vd., 2018; URL-12; URL-13; URL-14).

Düzenleyici işlevi: Protein ve amino asit yapılı hormonlar, sinyal proteinleri, glikoproteinler gibi özelleşmiş proteinler hücreler arası iletişimi ve gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlar. Örneğin insülin, kan şekeri seviyesini düzenleyen hormondur (URL-15).

## **1.7 Kolajen**

Kolajen hayvanlarda ve en çok da memeliler grubunda deri, kemik, kıkırdak ve tendon, kornea, damarlar, omurga içerisinde bulunan diskler gibi farklı bağ dokularında toplam proteinin %33'ünü oluşturan yapısal önemli bir proteindir (Sibilla vd., 2005). Kolajen sarmal yapılı üçlü polipeptit zincirden oluşan dayanıklı fibril yapıya sahip bir proteindir. Üçlü sarmal yapı,  $\alpha$  zincir,  $\beta$ -peptit zincir ve  $\gamma$ -peptit zincirlerden oluşarak peptit zincir timerine dönüşür (Lodish vd., 2000; Ricard, 2011; Yang ve Shu, 2014). Her bir peptit zinciri ortalama 300 nm uzunluğunda, 100 kDa'lık molar kütleye sahip ve 1.5 nm çapındadır (Bilek ve Kaya, 2015). Üçlü sarmal yapıya sahip bir peptit zincir yapısı yaklaşık 1050 tane amino asit kalıntısı içermektedir. Kolajeni oluşturan amino asit dizisi Şekil 1.2'de gösterildiği üzere tekrarlayan tripeptitler Glisin-X (genellikle prolin)-Y (genellikle hidroksiprolin) şeklindedir.



**Şekil 1.2.** Kolajenin yapısı.

Son güncel bilgilere göre tanımlanan kolajenin 29 alt tipi bulunmaktadır. Tip I kolajen vücudumuzdaki tüm kolajenin %90'lık kısmını oluşturmaktadır. Cilt elastikiyetini arttırarak mekanik etkilere karşı cildi korur, yaşlanmayla birlikte vücuttaki miktarı azalarak kırışıklığa neden olur (Gelse vd., 2003; Tsutaya vd., 2018).

Tip I kolajen ayrıca kemiklerin, tendonların ve bağ dokuyu oluşturarak yapıya dayanıklılık ve elastikiyet sağlar. Tip II kolajen, özellikle kıkırdak yapıda yüksek oranda bulunarak eklem sağlığını korur. Kemiklerin yapısında da düşük miktarda da olsa bulunur. Tip III kolajen atardamar gibi basınç oranı yüksek damarların yapısında, bağırsak, akciğer, mesane ve rahim gibi genişleme ve kasılma oranı yüksek organların yapısında ve kaslarda genellikle Tip I kolajenle birlikte bulunur. Tip IV kolajen genellikle derinin katmanları arasında bulunan bazal membranda yer alır. Tip V kolajen korneanın yapısında, akciğerin broşlarının yapısında ve plasenta dokusunda bol miktarda bulunur bununla birlikte saçların ve tüylerin yapısına katılır, deride de düşük miktarda bulunur. Tip VI kolajen ise diğer kolajenlerden farklı olarak Omurlar arasında bulunan disklerin yapısında bulunur ayrıca deri, kıkırdak ve plasentada da düşük miktarda yer alır. Tip XII kolajen tendon, ligamentler ve perikondrium da bulunur (Gelse vd., 2003).

Kolajen eldesinde kullanılan kaynaklar deri, kemik, kıkırdak, tendon, balık kılıcı, balık yüzgeci, yüzey pulları, kalamar ve ahtapot derisi, kümes hayvanlarının ayakları, derileri ve ibikleri, domuz testisi ve sıçan kuyrukları kullanılmaktadır (Dhakal vd., 2019; Ferraro vd., 2017; Liang vd., 2014; Liu vd., 2016; Simões vd., 2014; Tsutaya vd., 2018; Venugopal, 1995).

Kolajenin geçmişten günümüze çok fazla kullanım alanı vardır. Alternatif tıpta kolajen uzun sürelerce, kan dolaşımını düzenlemek, eklem ağrılarını gidermek, kanamayı durdurucu etkisiyle, kıkırdak hasarını azaltma, iyileştirme ve cilt elastikiyetini arttırmak amaçlarıyla kullanıldı ve halen de kullanılmaktadır (Moskowitz, 2000).

### **1.7.1 Kolajen temelli biyomalzemeler**

Kolajen dayanıklı, sarmal yapıya sahip bir yapı protein olması, hatta birçok tipinin bulunması, kolay ulaşılabilir olması ve kaynak sınırsızlığı kolajenin daha fazla sayıda biyomalzeme çeşidinde üretilebilir olmasına neden olmuştur. Temelde elde edilen kolajen formları; sünger, jel, film, zar, küre, elyaf ve içi boş fiber borudur.

Sünger: 3 boyutlu hücre kültürü iskelesinde, yara onarımı için yara pansumanında, hemostatik ajan olarak, cilt dokusunu değiştirme tekniklerinde ve ilaç vermede kullanılabilir bir formdur. Piyasada sünger formda üretilmiş bazı kolajen sünger ürünler Helistat, Instat, ActiFoam ve Skin Temp bu türün önde gelen markalardır.

Jel: Kozmetik amaçlarla cilt kusurlarını örtmede, ilaç yüklenerek dokuya ilaç vermede, vitreus replasmanı cerrahinde, biyolojik içeriğe sahip protezlerin kaplanmasında, hücre kültürü ve sinir rejenerasyonunda da kullanılmaktadır. Kronik marka ürün dermatolojik alanda en sık kullanılan kolajen jel form ürünüdür.

Zar: Yara için sargı bezi, diyaliz gerektiren durumlarda diyalizli doku yenilenmesi, deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda yaranın hızlı bir şekilde eskisine benzer bir biçimde iyileşmesi için deri yamaları olarak ve korneayı koruyan kalkan yapının oluşturulmasında kullanılmaktadır.

Küre: İçeri boş olduklarından dolayı ilaç yüklenip onun taşınmasında ve hücre kültüründe de mikro taşıyıcı olarak kullanılmaktadır.

İçi boş fiber borular: Yine küreler gibi fiber borularında içlerindeki boşluğa ilaç yüklemesi yapılabilmektedir fakat kürelere oranla eldelerinin görece daha kolay olmasına karşın kullanımları daha azdır. Bunun sebebi ise şekline bağlı olarak hareketi sırasında önüne engeller çıkıp sürekli takılarak ilerleyememesinden kaynaklanmaktadır.

Elyaf: Fiber borulara benzer bir yapıya sahiptir fakat içleri doludur. Kolajen ekstraksiyonu sonrası kolajenin basınçlı ortamda kurutulması ile elde edilir. Çoğunlukla hücre kültürün de doku iskeleleri olarak kullanılmaktadır. Bu alanda da Helitene, Instat Fibrillar ve Avitene markaları başta gelmektedir.

Film: Jel halde elde edilen kolajenin doğrudan ya da başka materyaller ile kompozit oluşturularak kullanılması ile elde edilir. Literatürde en sık kullanılan kolajen formları arasında yer almaktadır. Yara ve yanık tedavisinde, ilaç salınımında, kontrollü gübre salınımı, yenilenebilir ambalajlamada, cerrahi işlemlerde, mikrobiyolojik ekimlerde ve hücre kültüründe kullanılabilmektedir. Fibracol ve Biobrane bu formdaki en sık kullanılan markalardır (Liu vd., 2016; Moskowitz, 2000; Simões vd., 2014).

### **1.8 Yara Tedavisinde Kullanılan Bitkiler**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hasta bireylerin yaklaşık %80'inin bitkisel içeriğe sahip ilaçlar kullandığını düşünmektedir. Sadece insanlar değil birçok hayvanda yaralandıklarında çeşitli bitkileri tükettikleri veya bitkileri ezerek yaralı bölgeye sürdükleri gözlenmiştir. Bazı bitkiler yeni oluşmuş yaraları tedavi ederken diğerleri ise kronik/akut haldeki yaralar için kullanılmaktadır (Khalil vd., 2007; Kunwar vd., 2008). Literatürde yara tedavisinde en sık karşılaşılan bitkiler ve kullanım amaçları Çizelge 1.2'de verilmiştir (Kurt, 2015; Yaman, 2022).

**Çizelge 1.2.** Yara Tedavisinde kullanılan bitkiler.

| BİTKİLER                       | KULLANILAN BÖLGE                           | KULLANIM AMACI                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ajuga</i>                   | Toprak üstü kısımları                      | Hipoglisemik etki, antibakteriyel (Kocabaş, 2021).                                                                                                                          |
| <i>Înula</i>                   | Toprak üstü kısımları                      | Enfeksiyon, antifungal, anti-inflamatuar etkileriyle yara iyileştirici etki (Çolak, 2020).                                                                                  |
| <i>Aloe vera</i>               | Yaprak içerisindeki jeli                   | Anti-inflamatuar, antimikrobiyal, nemlendirici etkiye sahiptir ayrıca kolajen sentezini de artırır (Tunçay ve Kaya, 2021).                                                  |
| <i>Onosma</i>                  | Toprak altı kısımları                      | Yara iyileşmesi ve yanıklar için kullanılmaktadır (Çırak, 2022).                                                                                                            |
| <i>Embelia</i>                 | Toprak üstü kısımları                      | Romatizma, ateş için kullanılır. Anti-inflamatuar ve antihelmintik etkilerinden dolayı deri yaralanmalarında kullanılır (Abibullayeva, 2023).                               |
| <i>Hypericum empetrifolium</i> | Toprak üstü kısımları                      | Anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir ayrıca diüretik ve antihelmintik etkilerden dolayı yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır (Çiçek, 2022).                            |
| <i>Terminalia arjuna</i>       | Bitkinin tüm kısımları                     | Mide koruyucusu, serbest radikalleri uzaklaştırarak hücreyi koruma ve ülser yaralarını iyileştirme etkisine sahiptir (Rani vd., 2024).                                      |
| <i>Butea monosperma</i>        | Yaprakları                                 | Hücre proliferasyonunu ve kolajen sentezini artırarak yara iyileşmesinde kullanılır. Yüksek antioksidan etkiye sahip oluşuyla da oksidatif hasarı engeller (Türkkan, 2023). |
| <i>Rosmarinus officinalis</i>  | Toprak üstü kısımları ve esansiyel yağları | Kolajen sentezi, anjiyogenezi ve proliferasyonu hızlandırarak yara iyileştirme etkisiyle kullanılmaktadır (Bedir ve Turgut, 2021).                                          |
| <i>Punica granatum</i>         | Meyvesinin kabuğu                          | Zengin polifenol içeriğinden dolayı yara iyileştirici ve dokulardaki hidroksipropil düzeyini arttırıcı etki sebebiyle kullanılmaktadır (Özdek vd., 2022).                   |

### 1.9 *Elaeagnus angustifolia* L.

*Elaeagnus angustifolia* L. bitkisi, *Elaeagnaceae* familyasının *Elaeagnus* L. cinsine ait halk arasında iğde veya Rus zeytini olarak bilinen bir meyvedir. Avrupa ve Ortadoğu'da geniş bir yayılıma sahip olan bitki Mayıs-haziran ayınca çiçek açmakta sonbaharda meyveleri olgunlaşmaktadır (Sastre vd., 2004) (Şekil 1.3).

Çiçekleri ve yaprakları yüzyıllardır halk tıbbında ateş düşürücü ve idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır. Bitki içeriğinde bulunan fenolik ve flavonoid bileşikler serbest radikallere karşı etkileşim göstererek hücreleri oksidatif strese bağlı oluşan hasardan korumaktadır (Oliver-Bever, 1986; Shantabi vd., 2014)



**Şekil 1.3.** *Elaeagnus angustifolia* L. (İğde) bitkisinin çiçekleri ve meyvesi.

*Elaeagnus angustifolia*'nın meyveleri genellikle taze tüketilirken, kurutularak tüketilmektedir. Meyveleri yüksek oranda antioksidan etkiye sahiptir ayrıca yüksek lif içeriği, mineralce zengin oluşu, içeriğinde bulunan protein, toplam çözünür şeker ve yağ, toplam polifenol kaynağını oluşturmaktadır. (Cansev vd., 2011).

Literatürdeki ki bilgiler derlendiğinde *Elaeagnus angustifolia*'nın toprak üstü kısımları geleneksel Türk ilaçlarında, idrar söktürücü, tonik, ağrı kesici, ishal önleyici, ateş düşürücü, iltihaplanmayı giderici ve önleyici olarak kullanılmaktadır.



Ayrıca bitki antinosiseptif, antimikrobiyal, antikanser, romatoid artrit, dizanteri, sarılık, astım ve tetanoz için de çok sık kullanılmaktadır (Ahmadiani vd., 2000; Ayaz vd., 2001; Hamidpour vd., 2017; Khan vd., 2016; Lev ve Amar, 2002; Mohammed vd., 2006; Taysi vd., 2010).

*Elaeagnus angustifolia* L'nin meyvesinin günlük diyetle alınımı sonucunda katarakt, romatoid artrit, Alzheimer, Parkinson, kardiyovasküler hastalıklar, doğum öncesi komplikasyonlar, neoplastik hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalığı önlemede fayda sağlamaktadır. Bunlara ek olarak *Elaeagnus angustifolia*'nın kas gevşetici, ülserojenik aktivite ve yara iyileştirici etkileri de bulunmaktadır (Cieşlik vd., 2006; Hosseinzadeh vd., 2003; Karasawa ve Mohan, 2018; Natanzi vd., 2012).

*Elaeagnus angustifolia* meyvesinin fitokimyasal içerikleri incelendiğinde, fenolik asitler, saponinler, kumarinler, karotenoidler, tanenler, flavonoidler ve kafeik asitler gibi biyoaktif bileşikler gözlenmektedir. (Abizov vd., 2008; Ayaz ve Bertoft, 2001; Ayaz ve Kadioğlu, 1999; Wang vd., 2013).

*Elaeagnus angustifolia* çekirdeğinin içeriği incelendiğinde ise palmitik asit, linoleik asit, oleik asit ve stearik asit açısından zengin yağlara sahip olduğu gözlenmiştir (Maynur ve Balati, 2011). *Elaeagnus angustifolia* bitkisinin taze çiçeklerinin içeriğinde ise yüksek oranda esansiyel yağı bulunduğu gözlenmiş ayrıca yapısında fenolikler, flavonoidler, terpenler, askorbik asit ve karoten bileşiklere sahiptir (Bendaikha vd., 2014; Maghsoodlou vd., 2015; Torbati vd., 2016).

*Elaeagnus angustifolia* bitkisi genel olarak ele alındığında güçlü bir antioksidan oluşundan mütevellit serbest radikal temizliğinde oldukça etkili bir yapıdadır. Anti-inflamatuar potansiyele sahip, antinosiseptif aktivitede, gen ifadesini düzenlemekle görevli antioksidan likopen içerir, ayrıca antimikrobiyal aktivite de göstermektedir (Ebrahimi vd., 2014; Guo vd., 2009; Nikniaz vd., 2014; Ramezani vd., 2001).

*Elaeagnus angustifolia* L. bitkisi neredeyse insanlığın başlangıcından beri tüketilen bir meyvedir. Günlük diyetle de tüketilen bir meyve olduğundan insanlar tarafından sıklıkla aromatik tedavilerde, bitkisel macunlar ve merhemler yapılarak kullanılmıştır (Chen vd., 2014).

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

### 2.1 *Elaeagnus angustifolia* L. ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

Natanzi vd. (2012) *Elaeagnus angustifolia* meyvesinin sıçanlarda oluşturulan Kutanöz yara üzerindeki iyileşme etkisini incelemiştir. 45 adet erkek sıçanın sırtlarında tam kat deri yarası oluşturuldu ve sıçanlar rast gele üç gruba ayrıldı. Pozitif kontrol grubuna yara iyileştirme özelliği bilinen ve sıklıkla kullanılan %2 mupirosin merhem uygulandı, kontrol grubuna herhangi bir tedavi uygulanmazken diğer gruba da iğde meyvesinin sulu ekstraktı uygulandı. Sıçanlardaki iyileşme oranları 3., 5., 8., 10., 12. ve 15. günlerde hesaplandı ve 5., 10. ve 15. günlerde histopatolojik karşılaştırma için örnekler alınıp değerlendirme yapıldı. Değerlendirme sonucunda *Elaeagnus angustifolia* L. bitkisinin sulu ekstraktının yara iyileşmesini hızlandırdığı, ticari olarak satılan merhemden daha etkili olarak kolajen sentezini hızlandırdığı ve yeniden epitelizasyonu arttırdığı gözlenmiştir.

İncilay (2014), Türkiye’de yetişen *Elaeagnus angustifolia* L.’nin meyve, çiçek, yaprak ve meyve kabuklarının kimyasal bileşimini, antimikrobiyal aktivitesini ve antioksidan aktivitelerini ele aldığı bir çalışma gerçekleştirdi. Çalışma sonucunda bitkinin tüm kısımlarında toplam 53 farklı bileşik tespit edilirken, çiçek ve yapraklarından elde edilen ekstraktların Gram (+) bakterilere karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiğini raporladı. Bitkinin tüm kısımlarında antioksidan aktivite gözlenirken çiçek ve meyvesinde en yüksek antioksidan aktivite gözlendi. Bitki ekstraktında en düşük fenolik bileşik 6,39 µg ile meyve ekstraktında gallik asit olarak raporlanmıştır.

Farzaei vd. (2015) yaptıkları çalışma ile iğde veya Rus zeytini olarak da bilinen *Elaeagnus angustifolia* L. meyvesinin tüm dünyada çeşitli hastalıklar üzerindeki kullanılmasından yola çıkarak *E. coli* bakterisi üzerine etnofarmakolojik kullanımını, biyolojik aktivitelerini ve fitokimyasal içeriğini kapsayan detaylı bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma sonucunda iğdenin antimikrobiyal, böcek öldürücü, antioksidan, anti-artritik, yara iyileştirici, kardiyoprotektif, anti-inflamatuar, antimitojenik, antitümör, hipolipidemik ve antinosiseptif aktivitelere sahip olduğu gözlenmiştir.

Fitokimyasal içerik bakımından da oldukça aktif yapıda olduğu  $\beta$ -karbolin alkaloidleri, polisakkaritler, esterler, flavon glikozitler, fenoller, fenolik asitler, ketonlar, fenil eterler, pirimidinler, steroidler ve terpenlerce zengin olduğunun yanı sıra esansiyel aminoasitler, vitaminler ve yağ asitleri içerdiği de gözlenmiştir.

## 2.2 Kolajen ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

Andonegi vd. (2020) kolajen ve kitosanı birleştirerek bir film elde ettiler ve filmin karakterizasyon analizlerini gerçekleştirdiler. Çalışmada malzemeleri birbirine bağlamak için ekstra bir çapraz bağlayıcıya gerek duyulmadan kolajenin üçlü sarmal yapılması gereğince doğal olarak bağlandı. Böylelikle yara tedavi sırasında kullanılmak istendiğinde kitosan, kolajenin normalde tuttuğundan daha az su tutmasını sağlayarak yaralı bölgenin normal nem seviyesinde kalmasına yardımcı olduğunu raporlamışlardır.

Rathod vd. (2022) *Calendula officinalis* L. çiçeği özütü yüklü kolajen film üretip *in vivo* ve *in vitro* olarak yara iyileştirme etkileri üzerine bir çalışma gerçekleştirdiler. Karakterizasyon ve çeşitli analizler yapıldıktan sonra hücre hattında çizik testi yaparak iyileştirici etkisi test edildi, olumlu sonuçlar alındıktan sonra sıçanlar üzerinde yara oluşturarak kompozit filmin iyileştirici etkisini incelediler. Sonuçlar karşılaştırıldığında *Calendula officinalis* L. özütü ekli kolajen film (CFE) ticari merheme ve diğer gruplara göre 2. günden itibaren net bir iyileşme gösterdiğini raporladılar.

Tarnutzer vd. (2023) fareler üzerinde kolajen miktarına dayalı bir çalışma gerçekleştirdiler. Çalışma sırasında Tip I ve Tip III kolajen miktarları istatistiksel olarak hesaplanarak tüm vahşi tip farelerin tüm kemik ve tendonlarındaki kolajen miktarının %40-50 olduğu raporlanmıştır. Farelerde bulunan tüm proteinlerin kolajen içeriğinin dişi farelerde %12, erkek farelerde %17 olduğu sonucuna varılmıştır. Her ne kadar memelerde en çok bulunan protein kolajen olsa da tüm protein içeriğinde albümin, globulin, histonlar, hemoglobin ve aktin gibi proteinler oluşundan oranının düşük çıkmasının anlamlı bir istatistiksel veri olduğunu savunmuşlardır.

Tian vd. (2024) ciddi derecedeki yanıklar için tam katlı greftlerin yerini alabilecek üç katmanlı yapay deri üretme amacıyla bir çalışma gerçekleştirdiler. Üç katmandan oluşan yapay derinin en üst katmanını silika jel, orta katmanı kolajen membran ve en alt katmanını ise gözenekli kolajen yapı iskele oluşturuyordu. Elde edilen 3 boyutlu yapay deri olağanüstü biyouyumlu, biyolojik aktivite ve biyogüvenlik gösterdiği raporlandı. Sıçanlarda tam kalınlıkta yara modeli oluşturularak iskelenin canlı dokuda yara iyileştirme potansiyeli incelenmiş ve 14. günden itibaren yapay deri iskelesinin ticari ürünü de geçerek hızlı bir iyileşme göstermiştir. Daha sonra yapılan histopatolojik analizler ile de tam kalınlıktaki kusurların yenilenmesini önemli ölçüde hızlandırdığı raporlanmıştır.



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Kolajen Ekstraksiyonu

Sıçan kuyrukları soğuk zincir ile laboratuvara getirilir. Kuyruklar -20 °C’de bir gece bekletilir. Daha sonra dolaptan çıkarılan kuyruklar %80 etil alkolde dışındaki kirler yumuşayana kadar bekletilir. Oda sıcaklığında kurutulur. %80’lik etil alkolde birkaç tur daha temizlenip, distile su (dH<sub>2</sub>O)’ da yıkanıp, fazla suyu alınıp, oda sıcaklığında kurutulur. Deri dışındaki kirler bistüri ile sıyrılarak temizlenir. Deri pens, bistüri ve jilet kullanılarak yüzülür. Tendonlar pens ile tutularak çıkarılır. Tendonlar etil alkolde birkaç tur yıkanır. Oda sıcaklığında kurutulur. Tendonlar tartılıp, küçük parçalara kesilir. 500mg tendon için 50 ml 0,5 M asetik asit içerisine alınarak oda sıcaklığında tendonlar şeffaflaşana kadar karıştırılır. Elde edilen süspansiyon 2 defa gazlı bezden süzülür. Süzüntü asitliği dengelemek amacıyla 0,1 M asetik asite karşı 24 saat diyalizde bekletilir (Sezgin Arslan, 2017). Diyalizatların bir kısmı falcona alınarak - 80 °C’de 4 saat kadar dondurulur ardından bir gece liyofilize edilir. Liyofilizasyon sonucu fibril kolajen elde edilir.

Geriye kalan kolajen diyalizatları parafilm ile kapatılarak bitki ekstraktlar elde edilip kompozit film yapılana kadar +4 °C’ye kaldırılır.



Şekil 3.1. Sıçan kuyruğundan kolajen eldesi.

### 3.2 Bitki Ön Hazırlığı

Aksaray Merkez Hürriyet mahallesinde 38°20'28.4"N 34°02'05.1"E konumunda uzun yıllardır bulunan iğde ağacından mevsiminde toplanan iğdeler doğrudan güneş ışığı görmeyen kuru ve karanlık bir odada kurutuldu.

Daha sonra iğdenin kabukları, meyve içindeki yemişi ve çekirdekleri ayrıldı. Daha sonra ayrılmış meyve kısımları laboratuvarda kuruması için bir gün bekletildi. Ardından tamamen kurduğundan emin olduğumuz meyve bölümlerini laboratuvar tipi blender ile toz hale gelene kadar çektik.



Şekil 3.2. *Elaeagnus angustifolia* meyvesinin kabuk, yemişi ve çekirdek kısmı.

### 3.3 Bitki Ekstraksiyonu

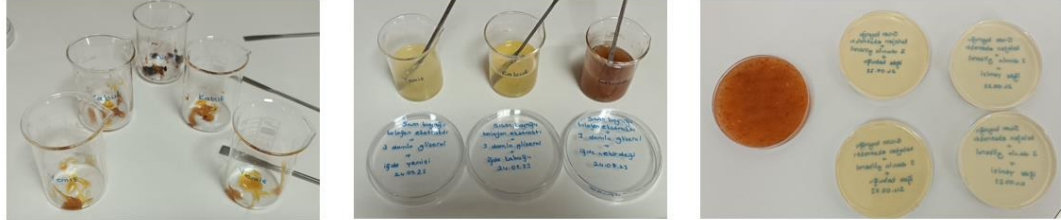
Toz haldeki bitkinin meyve kısımları 10'ar gram tartılıp balon joje içerisine alınıp üzerine 100 ml metanol çözücüsü eklenerek Ultrasonic Cleaner cihazına koyulmuştur (4 tekrar x 15 dakika, 30 °C) (Abdulqadir vd., 2024). Bu işlemlerin sonucunda örnekler filtre kağıdından geçirilerek süzülür. Özüt tortu miktarına bakılarak bu işlem 2 veya 3 kez tekrarlanır. Özütler 30 °C'de etüv içerisine alınır, özüt içerisindeki metanol tamamen uçup geriye sadece saf bitki özütü kalana kadar bu işlem devam eder. Tamamen metanolden arınmış olan özütler işlem zamanı kullanılmak üzere 50ml'lik falconlarda kapağı kapatılıp parafilmlenerek güneş ışığı görmeyen dolaplara kaldırılır.



**Şekil 3.3.** Bitki ekstraktlarının hazırlanması.

### 3.4 Bitki Ekstraktı İlaveli Kolajen Kompozit Filmin Hazırlanması

Her bir örnek için ayrı ayrı hazırlanmak üzere 100 ml'lik bir beherin darası alınıp 1 gram bitki ekstraktı tartıldı. Üzerine 60 ml kolajen ekstraktı ve 500  $\mu$ l gliserol eklenerek, homojen bir hal alana kadar karıştırıldı. Daha sonra petrilere dökülüp oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Yaklaşık 5-6 gün sonunda kuruyan filmler pens yardımı ile çıkartılıp karakterizasyon analizleri hazırlandı.



**Şekil 3.4.** Bitki ekstraktlı kolajen filmlerin hazırlanması.

### 3.5 Kompozit Filmlerin Karakterizasyonu

Kuruyan kompozit kolajen filmlerin karakterizasyon analizleri; kompozit film kalınlığı, fourier transform infrared spektroskopisi (FT-IR), termogravimetrik analiz (TGA) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntülemesi ile alınmıştır.

### **3.5.1 Kompozit filmlerin kalınlığı**

Her bir kompozit kolajen filmin 15 farklı noktasından dijital mikrometre Mitutoyo (Coolant Proof Micrometer-293) ile ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması alınıp, standart sapması hesaplanarak sonuçlar değerlendirildi.

### **3.5.2 Termogravimetrik analiz (TGA)**

Kolajen temelli bitki ekstraktlı kompozit filmler 1 gram tartılıp vialler içerisinde termogravimetrik analiz için verildi. Bu analiz ile kompozit filmlerin termal stabilitesi ölçülmüştür. Kolajen film, kabuklu kolajen film, yemişli kolajen film ve çekirdekli kolajen filmlerin ısıtma ölçeği 1 dakikada 10 °C' lik sıcaklık değişimi ile 30-730 °C arasındadır.

### **3.5.3 Toplam protein analizi (Kjeldahl yöntemi)**

Her bir kompozit kolajen filmlerden 1'er gram tartılıp toplam protein miktarını belirlemek için kjeldahl yöntemi ile analiz yapılmıştır.

### **3.5.4 Fourier transform infrared spektroskopisi (FT-IR)**

Kontrol film, kabuk film, yemiş film ve çekirdek filmlerin ATR-FTIR spektrumları, 4000-650 cm<sup>-1</sup> frekans aralığında Perkin Elmer FTIR Spektrometresi ile ölçülmüştür.

### **3.5.5 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü**

Kontrol film, kabuk film, yemiş film, çekirdek film ve kolajenin liyofilizatörde kurutulmuş fibril halinin yüzeylerinin morfolojisi, bir ZEISS Gemini 500 (Alan Emisyonu) Taramalı Elektron Mikroskobu kullanılarak analiz edildi. Analizden önce, numuneler bir Gatan Precision Aşındırma Kaplama Sistemi (PECS) ile altınla püskürtme ile kaplanmıştır.

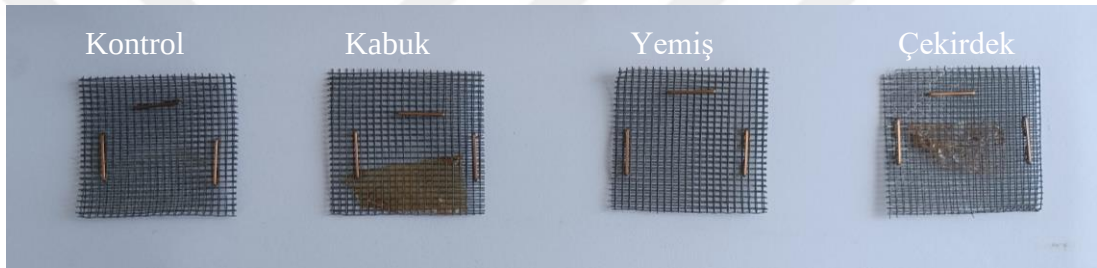


### 3.6 Biyodegradasyon Analizi

Kompozit film örneklerinin doğadaki biyobozunurluklarının araştırılması amacıyla biyodegradasyon analizleri yapıldı. Yara onarım amacıyla kullanılması hedeflenen kompozit filmlerin su ve topraktaki bozunurlukları incelenerek doğada yok oluş süresi hesaplanmıştır.

#### 3.6.1 Toprakta çözünürlük analizi

Kontrol film, yemiş film, kabuk film ve çekirdek filmler 1cmx2cm boyutunda kesilip Şekil 3.5'te gösterildiği gibi tel file içerisine konuldu. Daha sonra standardize edilmiş toprak içerisinde 1., 3., 5., 10. ve 20. günlerde biyobozunma oranına bakıldı.



Şekil 3.5. Biyobozunurluk analizi için hazırlanmış kompozit filmler.

#### 3.6.2 Suda çözünürlük analizi

Kompozit kolajen filmlerden 1cm çapında örnekler kesilip tartıldı. Daha sonra örnekler üzerine 100 ml saf su ilave edilip 6 saat su içerisinde bekletildi. Filmler etüvde kurutulup suda çözünme yüzdesi hesaplandı.

### 3.7 Antioksidan Aktivite Analizi (DPPH)

Kompozit kolajen filmlerin antioksidan aktiviteleri aşağıdaki yöntemle belirlendi. Filmler 10 mg tartılıp küçük parçalara kesilerek test tüpleri içerisine alındı. Reaktif çözelti olarak  $6 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda DPPH kullanıldı. Her bir tüpe 1 ml reaktif çözeltisi eklenip oda sıcaklığında, karanlık bir ortamda 30 dakika bekletildi. Reaksiyon gerçekleştikten sonra tüm tüplerdeki aktiviteyi analiz etmek üzere çözeltiler UV-Vis spektroskopisinde 517 nm'de okuması yapıldı.

Tüm okumalar her tüp için 3 tekrar halinde yapıldı. Bitki ekstraktı ilaveli kompozit kolajen filmlerin DPPH uzaklaştırma aktiviteleri aşağıdaki denklem ile hesaplandı.

$$\text{Engelleme}(\%I) = \frac{\text{Kontrol}-\text{Örnek}}{\text{Kontrol}} \times 100 \quad (3.1)$$

Engelleme (%I), molekülün antioksidan aktivitesini yüzdelik birim olarak vermektedir. Kontrol olarak verilen parametre çözücü olarak kullanılan maddenin spektrometrede ölçümü ile elde edilir. Örnek ise numunenin spektrum ölçüm sonucudur.

### **3.8 Temas Açısı Analizi**

Kolajenin hidrofobiklik oranını görmek üzere kontrol, kabuk, yemiş ve çekirdek kolajen kompozit filmlerden 1 cm x 2 cm boyutunda parça kesilerek temas açısı analizine gönderildi.

#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu tez kapsamında tamamen atık bir ürün olan sıçan kuyruğundan kolajen ekstraksiyonu hedeflenmiş ve kolajenin hali hazırda var olan özelliklerini zenginleştirmek amacıyla *Elaeagnus angustifolia* bitkisinin fitokimyasal özelliklerinden yararlanılıp yeni kompozit filmler oluşturularak, bu filmlerin özellikleri araştırılmıştır. Elde edilen bitki ekstraktlı kompozit filmlerin spektroskopik (SEM, TGA, FT-IR) yöntemler kullanılarak yapıları incelenmiştir. Kolajen filmlerin verimi hesaplanmış, antioksidan aktivitesine, suda ve topraktaki biyobozunurluklarına ve temas açısı analizi ile de kolajenin hidrofobiklik özelliklerine bakılmıştır.

##### 4.1 Kolajen Ekstraksiyonu ve Protein Miktarı

Proteinler sıcaklık, pH değişimi, UV ışını, mekanik ve kimyasal etmenlerden kolayca etkilenip denatüre olabilen biyomoleküllerdir. Kolajenin de bir protein olması sebebiyle ekstraksiyonu sırasında bu etmenler büyük önem taşımaktadır (Erhaman, 2022; Gündoğdu, 2023; Gökçin, 2023; Köylü Bilgin, 2021). Bu sebeplerden dolayı birçok metot denenmiş ancak hem hızlı hem de uygulanabilirliği açısından uygun olan asitte çöktürme tekniği seçilmiştir. Çözücü olarak sadece asetik asit kullanılmıştır. Asetik asiti uzaklaştırmak için diyaliz tekniği kullanılmış ve diyaliz sonucunda hidrojel formda kolajen elde edilmiştir (Sezgin Arslan, 2017). Liyofilizatörde kurutulan fibril kolajen miktarı %93'ken kompozit kolajen filmlerdeki protein oranı ortalama %18'dir. Literatür ile kıyaslandığında fibril protein oranı ciddi oranda yüksek çıkmıştır (Wolf vd., 2009). Kompozit kolajen filmlerin içerisinde kolajenle beraber 1 g bitki özütü olduğundan dolayı kompozit filmlerdeki protein oranının fibril halde kurutulmuş kolajene oranla düşük çıkması olasıdır (Gökçin, 2023; Köylü Bilgin, 2021).

##### 4.2 Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Film Hazırlanması

Literatürdeki metot ve teknikler taranıp denendi fakat bitki ekstraktındaki fiziksel farklılıklar filmin yapısında çok fazla değişikliğe sebep olduğu için literatürdeki farklı metotlar üzerinde modifikasyonlar yapılarak en iyi metot oluşturulmuştur.

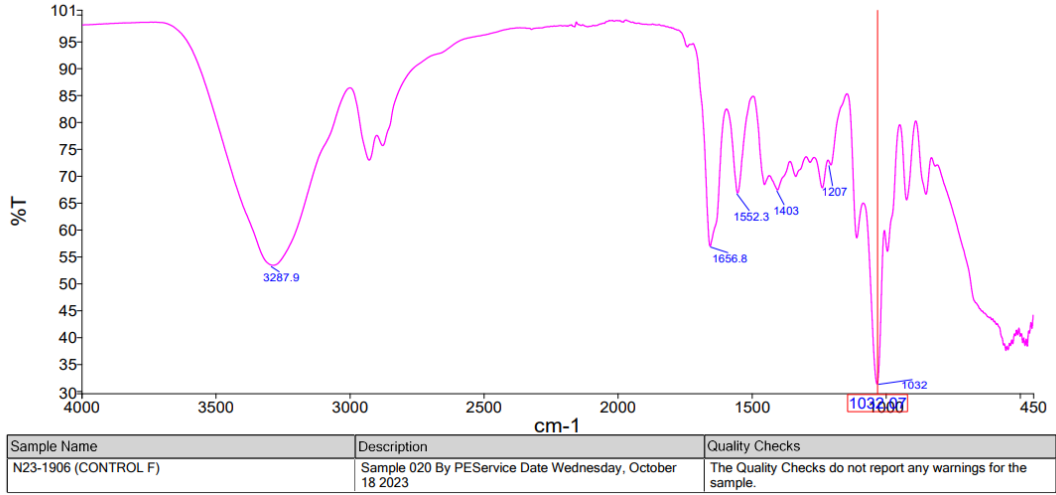
Yapılan araştırmalarda çoğunlukla kolajen ekstraksiyonu için enzim kullanılmıştır ancak tezin amacı olan atık ürünleri kullanıp daha düşük maliyetle daha başarılı ürün geliştirme gayesi ve süreci kısaltmak için asitle çöktürme yöntemi denenmiştir. Arslan (2017) tezinde kullanılan teknik birebir uygulandığında elde edilen kolajen film çok ince ve kırılgan olduğundan kullanılan tendon miktarı arttırılarak metotta küçük modifikasyonlar yapılmıştır.

#### **4.3 Bitki Ekstraklı Kompozit Kolajen Filmlerin Kalınlığı**

Kompozit filmler 15 farklı bölgeden olacak şekilde ölçölmüş ve sonuçların ortalaması alınmıştır. Kontrol, kabuk, yemiş ve çekirdek kompozit filmlerin kalınlıkları sırasıyla  $0,0221 \pm 0,002$ ,  $0,0161 \pm 0,003$ ,  $0,0038 \pm 0,003$  ve  $0,1377 \pm 0,006$  mm olarak ölçölmüştür. Kolajen miktarı ve özüt miktarları eşit miktarda olmasına karşın bitki özütlerinin kimyasal ve fiziksel farklılıklarına bağlı olarak film kalınlıkları değişmiştir. İnceden kalına film kalınlık sıralaması: Yemiş, kabuk, kontrol ve çekirdek şeklinde dir. Özütlerin yapısı göz önüne alındığında yemiş ve kabuk özütlerinin yoğun kıvamında olması filmin mükemmel incelikte ve pütürlü olmasını sağlamıştır. Çekirdek özütünün daha az yoğun olması ve kuruma süresinin diğer filmlerden biraz daha kısa sürmesi sebebiyle filmin diğerlerine oranla biraz daha kalın olması beklenmiş ve sonuçlarda bu beklentiyi karşılamıştır. Standart sapmalar göz önüne alındığında film kalınlığının film boyunca homojen ve kararlı olduğu görölmüştür (Ünver, 2023).

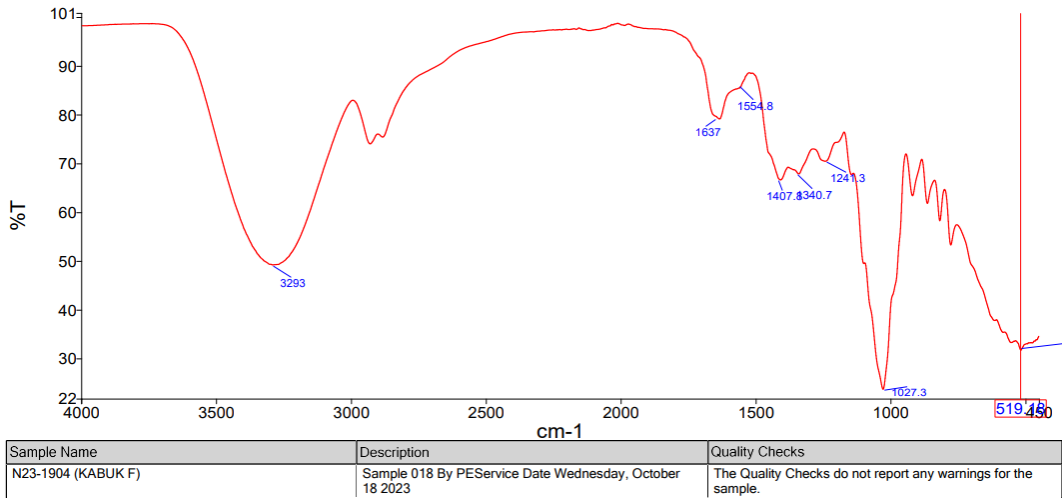
#### **4.4 Bitki Ekstraklı Kompozit Kolajen Filmlerin FT-IR Spektrumu**

Kontrol, kabuk, yemiş ve çekirdek filmler FT-IR yöntemi ile spektral incelenmiştir. Filmlerin FT-IR spektrumları şekil 4.1- 4.5' de gösterilmiştir. İlk FT-IR görüntüsü kontrol filme aittir (şekil 4.1).  $3080\text{ cm}^{-1}$ ' deki pik COOH gerilmesine,  $507-551\text{ cm}^{-1}$ ' deki pikler alkil halojenürlerine,  $1032\text{ cm}^{-1}$ ' deki pik gliserole ve  $1404,08\text{ cm}^{-1}$ ' deki pik alkanlara atfedilmiştir. Kolajene has Amid A, Amid I, Amid II ve Amid III pikleri sırasıyla  $3288,28\text{ cm}^{-1}$ ,  $1655,36\text{ cm}^{-1}$ ,  $1553,67\text{ cm}^{-1}$  ve  $1208\text{ cm}^{-1}$ ' de net bir biçimde gözlenmiştir (Aras, 2018; Stani vd., 2020; Ünver, 2023).



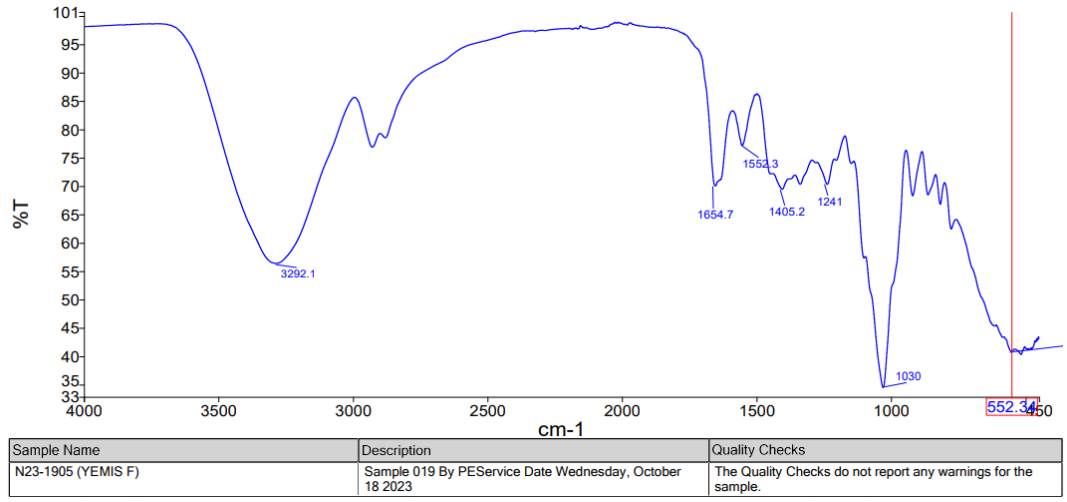
**Şekil 4.1.** Kontrol filmin FT-IR spektrumu.

İkinci FT-IR görüntüsü kabuk kompozit filme aittir (Şekil 4.2). Kabuk filmde de yine proteinlere özgü Amid A, Amid I, Amid II ve Amid III pikleri görülmektedir. Ayrıca bitkinin kabuğunda bulunan alkan ve fenolik bileşiklerde görülmektedir.



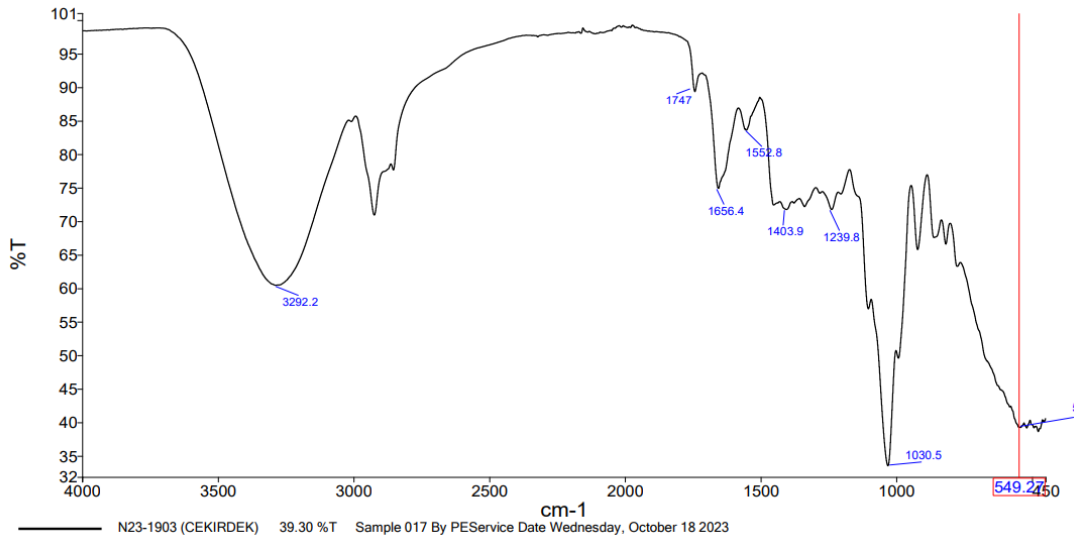
**Şekil 4.2.** Kabuk filmin FT-IR spektrumu.

Üçüncü FT-IR sonucumuz yemiş kompozit filme aittir (Şekil 4.3). Sonuçta çıkan piklere göre yine içerisinde bulunan kolajenle koordineli olarak Amid A, Amid I, Amid II ve Amid III pikleri görülmektedir. Yemiş içeriğine bağlı olarak da içerisinde Alkanlara ait pik görülmektedir.



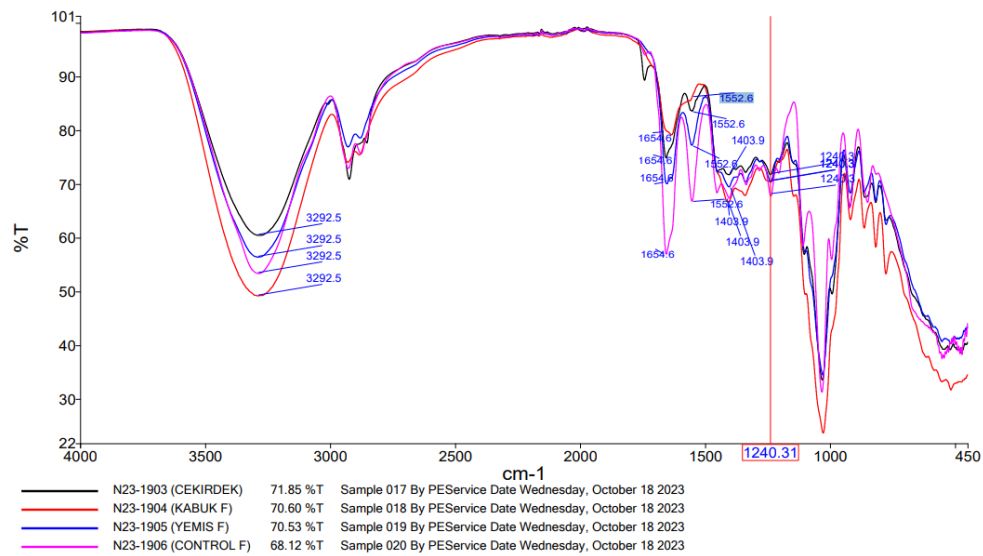
**Şekil 4.3.** Yemiş filmin FT-IR spektrumu

Dördüncü ve son FT-IR sonucu ise çekirdek kompozit filme aittir (Şekil 4.4). Sonuçlara bakıldığında kolajen ile özelleşmiş Amid A, Amid I, Amid II ve Amid III bantları görülmektedir. İçerisindeki bitkinin içeriğine bağlı olarak keton grupları, alkanlar, doymuş/alifatik amin grupları ve alkil halojenürlerine ait pikler gözlenmiştir.



**Şekil 4.4.** Çekirdek filmin FT-IR spektrumu

Tüm filmlerin FT-IR sonuçlarına bakıldığında hepsinde kolajene spesifik aralıkta olan Amid A, Amid I, Amid II ve Amid III pikleri gözlenmiştir. Bitki ekstraktı içeren kompozit filmlerde ise bitkinin doğal yapısı gereği bulundurduğu fenolik bileşikler, alkil grupları, keton grupları, alkanlar, fenolik alkoller ve amin gruplarını içermektedir.

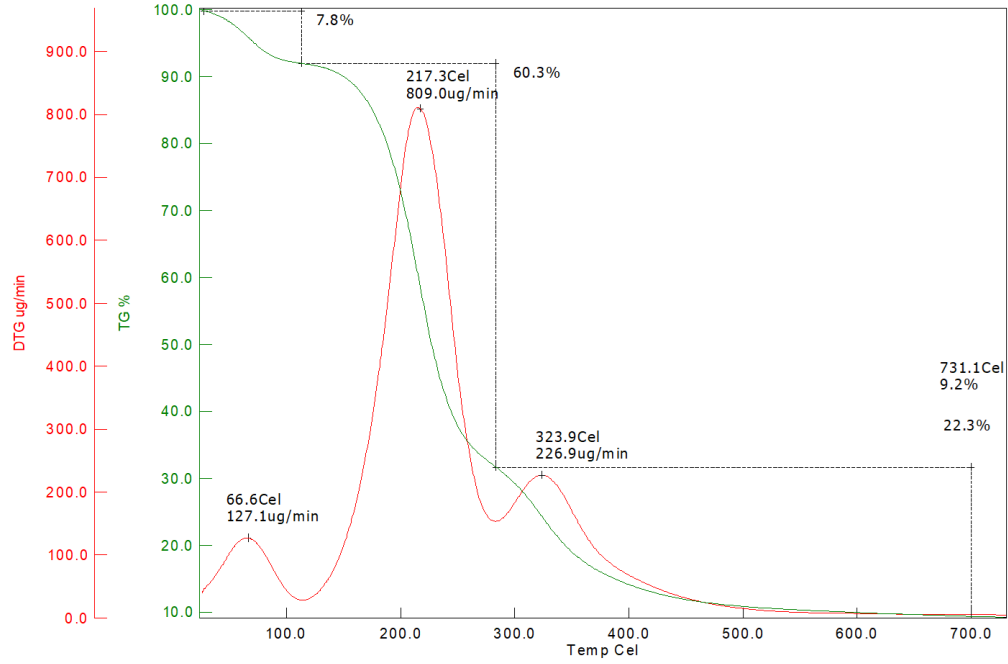


**Şekil 4.5.** Kompozit filmlerin karşılaştırma FT-IR spektrumu

Diğer bitki ekstraktlı filmlerle kıyaslandığında çekirdek ekstraktlı film içerisinde bulunan doymuş amin ve alifatik amin grupları dekarboksilaz aktivitesini engellemek ve bakteriyel aktiviteyi bloke ederek bakteriyel kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Şekil 4.5). Bu sebeple kolajen kompozit filme antimikrobiyal aktivite kazandırarak en başta amaçladığımız yara iyileşmesi sırasındaki bakteriyel kaynaklı enfeksiyonların oluşmasını engelleyecektir.

Termogravimetrik analiz, 30-730 °C sıcaklık aralığında 10 °C' lik artan sıcaklığa göre kompozit filmlerin bozunma oranını göstererek, malzemenin termal stabilitesini değerlendirdik. Kontrol, kabuk, yemiş ve çekirdek kompozit filmlerin TGA sonuçları Şekil 4.6-4.9' de verilmiştir.

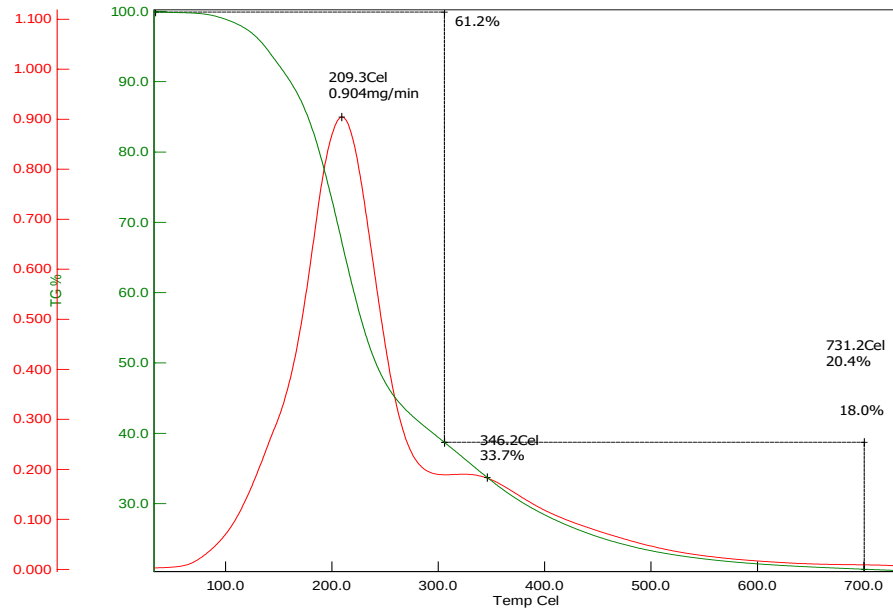
Şekil 4.6’da kontrol filmine ait 3 temel pik gözlenmiştir. Bunlardan ilki 66 °C (DTG<sub>max</sub>) de %7,8 oranında moleküller arasına hapsolmuş suyun ve asetik asitin buharlaşarak uzaklaştığını ifade etmektedir (Hajji vd., 2021; Sadeghi-Varkani vd., 2018). İkinci en yüksek bozunma olan %60’lık bozunmayı 217 °C’ de vermiştir. Burada gliserole ait bozunmaya atfedilmektedir. Üçüncü bozunma 323 °C’ de kolajenin bozunması olarak görülmektedir.



**Şekil 4.6.** Kontrol kompozit filmin termogravimetrik analizi.

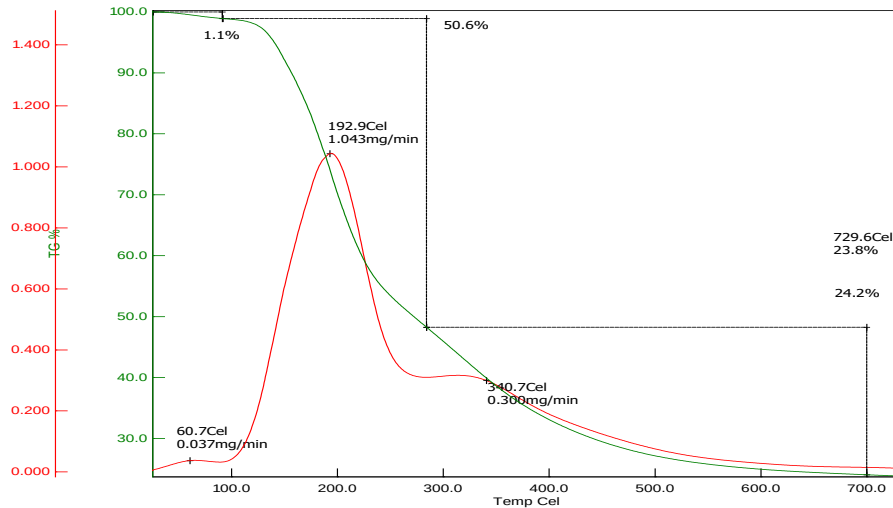
Şekil 4.7’ de *Elaeagnus angustifolia* L. meyve kabuk kısmıyla oluşturulmuş kompozit filmin TGA analiz sonuçlarına ait grafik verilmiştir. Grafikte 209 °C’ de gözlenen ilk bozulma bitki ekstraktına atfedilmektedir. İkinci bozunma 346 °C’ de gerçekleşen kolajene aittir. İlk bozulmada bitki ekstraktına ait olan pik geniş bir dağılım göstererek gliserole ait piki örtmüştür.



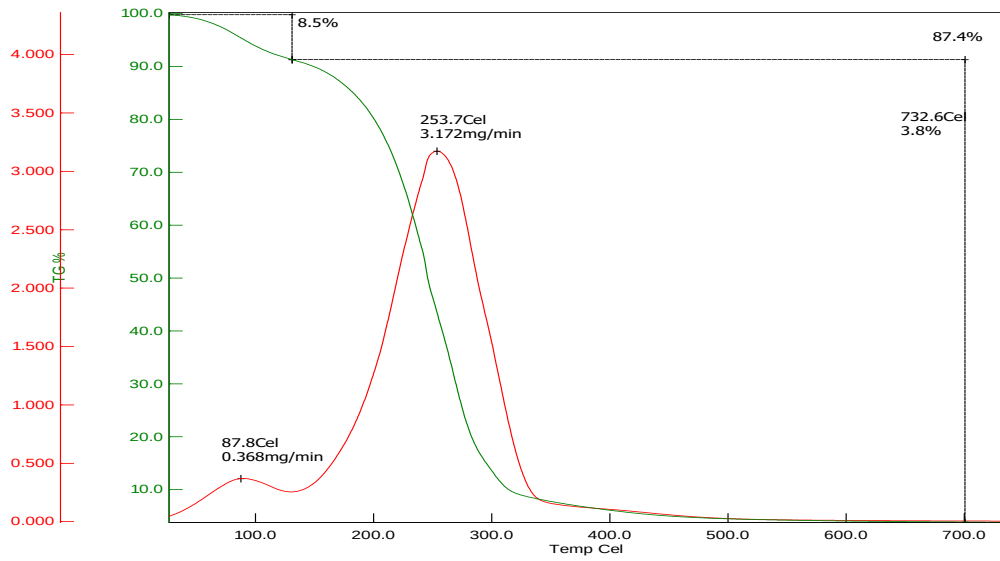


**Şekil 4.7.** Kabuk kompozit filmin termogravimetrik analizi.

Şekil 4.8’ de *Elaeagnus angustifolia* L.’nin meyvesinin yemiş kısmından elde edilen ekstraktlı kompozit filmin TGA sonucu verilmiştir. 61 °C’de ilk bozulma suyun ve asetik asitin buharlaşarak ortamdan uzaklaştırılmasını göstermektedir. 192 °C’de gözlenen ikinci bozulma bitki ekstraktı ve gliserolün bozunmasına tekabül etmektedir. 340 °C’de %24 oranında gözlenen bozunma ise film içeriğinde temel yapıyı oluşturan kolajene atfedilmektedir.



**Şekil 4.8.** Yemiş Kompozit Film Termogravimetrik Analizi.



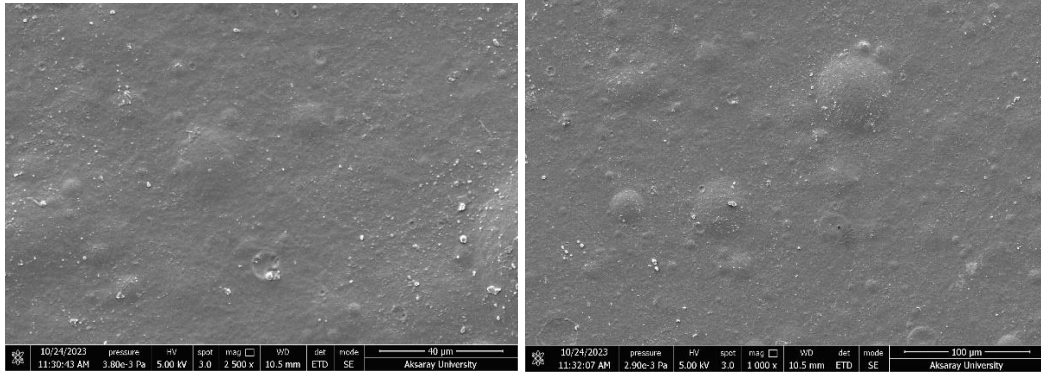
**Şekil 4.9.** Çekirdek kompozit filmin termogravimetrik analizi.

Şekil 4.9’ da *Elaeagnus angustifolia* L.’nin çekirdek kısmından elde edilmiş ekstraktlı kompozit film örneğinin TGA sonucu görülmektedir. 87 °C’de suyun ve asetik asitin buharlaşarak ortamdan uzaklaştığı görülmektedir. 254 °C’de tepe noktasına sahip pikin geniş bir yayılım göstererek kolajen ve gliserole ait piklerin üzerini örtüp tek bir pik olarak görülmektedir. 254 °C’ de %87,4’lük bir bozunma gösteren pik gliserol, kolajen ve bitki ekstraktı olarak yorumlanmaktadır.

Genel olarak elde edilen TGA sonuçlarına bakıldığında kolajen varlığını literatür bilgisi ile destekleyen pikler gözlenmiş olup, ortama bitki ekstraktı girdiğinde gliserol ile benzer bozunma aralıklarına sahip olduğundan dolayı bitki ekstraktına ait pikler gliserole ait piki örtterek geniş yayımlı pik oluşturmuştur (Jabari vd., 2022). Şekil 4.6-4.9 aralığında elde edilen sonuçlar literatür ile uyumaktadır (Pati vd., 2010).

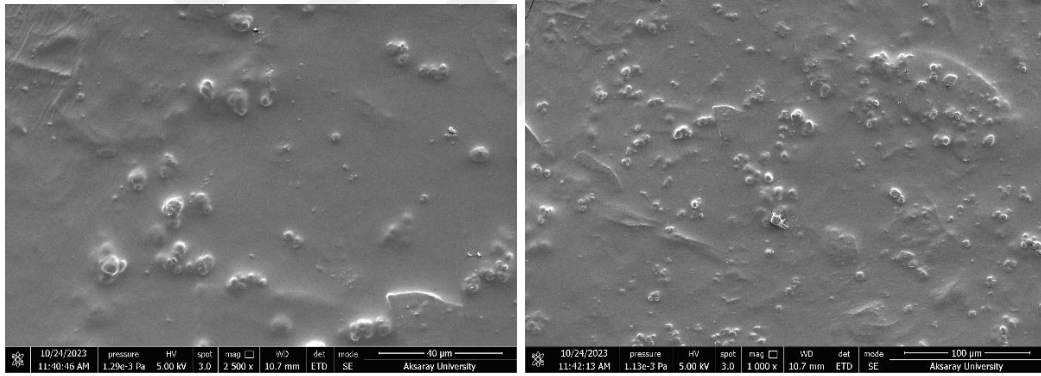
#### 4.6 Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Filmlerin SEM Görüntüleri

Kontrol, kabuk, yemiş ve çekirdek kolajen kompozit filmlerin yüzeyleri SEM ile farklı büyütme oranlarında görüntülendi. Yüzey morfolojileri Şekil 4.10-4.14’te verilmiş olup her bir kompozit filmin yüzey morfolojisinde farklılıklar gözlenmiştir. Kontrol film yüzeyindeki 40 µm çok altında kalan pütürlü yapılar tek başına kolajenin görece düz, birbiri ile uyumlu homojen bir dağılım gösterdiğini ve ayrılmanın olmadığı gösteren bir morfolojik görüntü üretilmiştir (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10.** Kontrol kolajen kompozit filmin SEM görüntüleri.

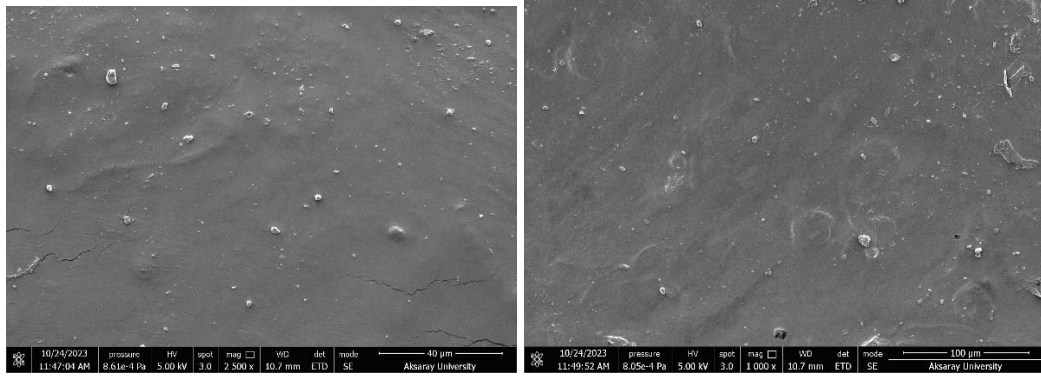
Şekil 4.11’de *Elaeagnus angustifolia* meyvesinin kabuk kısmından elde edilen ekstrakt ilaveli kolajen kompozit filmin 100 µm ve 40 µm deki SEM görüntülerine bakıldığında büyütme oranı arttıkça yüzey pürüzlülüğünde bir artış olmaması gözlenmektedir. Film içerisindeki bitki ekstraktının 5 µm’nin altında küçük partiküller bulundurması bitkinin kabuk yapısıyla karakterizedir.



**Şekil 4.11.** Kabuk kolajen kompozit filmin SEM görüntüleri.

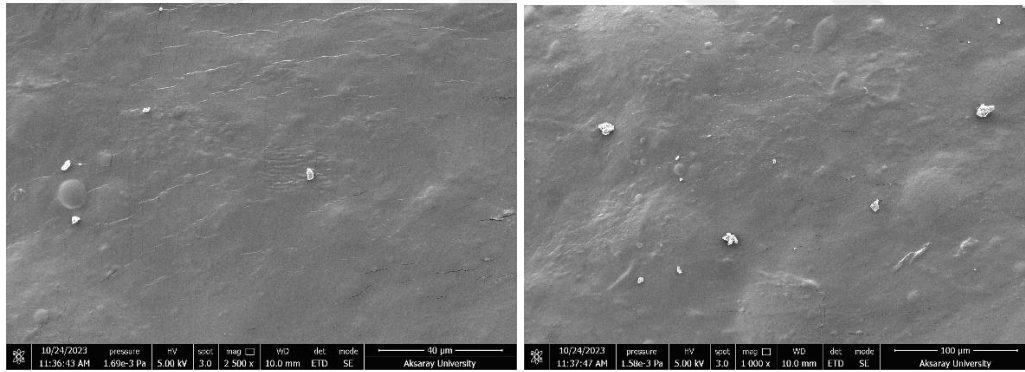
Şekil 4.12.’de *Elaeagnus angustifolia* meyvesinin yemiş kısmından elde edilen ekstrakt ilaveli kolajen kompozit filmin 100 µm ve 40 µm deki SEM görüntülerine bakıldığında büyütme oranı arttıkça yüzey pürüzlülüğünde bir artış olmadığı gözlenmektedir.

Film içerisindeki ekstraktın homojen bir biçimde dağıldığı gözlenirken beraberinde kompozit filmin bütününde homojen olarak dağılım göstermesi filmin yara örtüsü için beklenen özelliklerden pürüssüzlüğü karşıladığını göstermektedir.



**Şekil 4.12.** Yemiş kolajen kompozit filmin SEM görüntüleri.

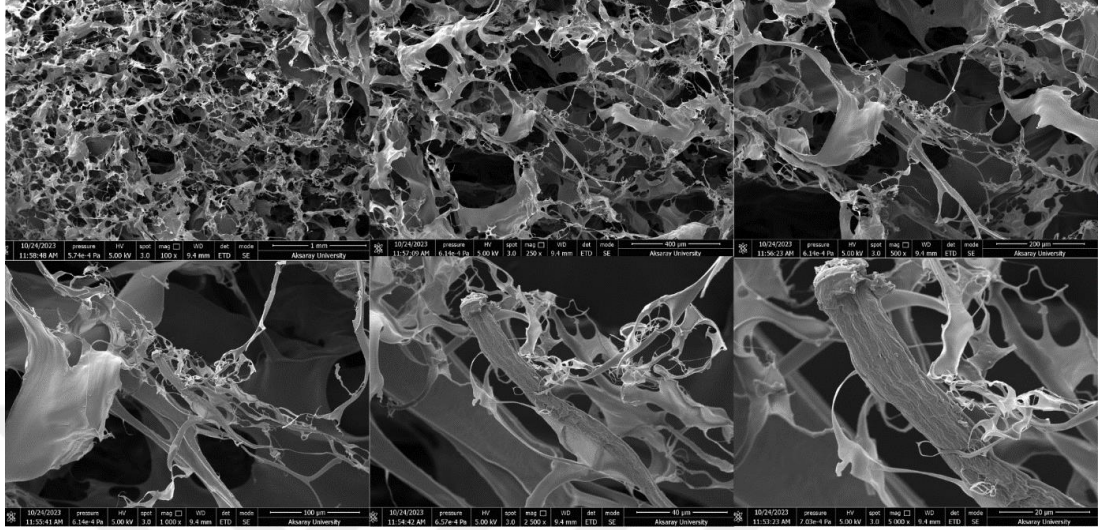
Şekil 4.13.'de *Elaeagnus angustifolia* meyvesinin çekirdek kısmından elde edilen ekstrakt ilaveli kolajen kompozit filmin 100 µm ve 40 µm deki SEM görüntülerine bakıldığında büyütme oranı arttıkça yüzey pürüzsüzlülüğünde de artış olduğu gözlenmektedir. Kompozit film içerisindeki ekstraktların homojen bir biçimde dağıldığı gözlenmiş olup, kompozit film bütün olarak incelendiğinde homojen olarak dağılım göstermektedir. İyi bir yara örtüsü için istenilen özellikler arasında yer alan yüzey pürüzsüzlüğü şartını sağlamaktadır.



**Şekil 4.13.** Çekirdek kolajen kompozit filmin SEM görüntüleri.

Şekil 4.14' de Kolajen ekstraktının liyofilizatörde kurutulması sonucu elde edilen süngerimsi kolajenin 1 mm-20 µm aralığında görüntülenmiş SEM görüntüleri vermiştir. Bu görüntüler doğrultusunda kolajenin saf ve gözenekli sünger yapıda elde edildiği görülmüştür. 20 µm' ye doğru inildikçe süngerimsi yapının daha küçük yapıdaki fibrillerden ağısı bir görüntü ile elde edildiği gözlenmektedir.

Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında bu tarz bir malzemenin doku iskelesi, scaff, hücre kültürü çalışmalarında hücre iskelesi, yara dolgu malzemesi ve yara örtüsü gibi birçok biyomalzeme sınıfında kullanılabileceği ön görülmektedir.



**Şekil 4.14.** Liyofilizatörde kurutulmuş kolajenin SEM görüntüleri.

Kompozit filmlerin yüzeyleri, bitki ekstraktlarını eklenmesiyle önemsenmeyecek seviyede küçük çıkıntılar gözlemlendi (Şekil 4.11-4.13). İçerisine eklenen kabuk, yemiş ve çekirdek ekstraktlarının eldesinden sonra süzülme aşamasından geçmesi sonucu oluşmuş olabileceği ve bitki ekstraktlarının karakteristik özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Temelde gözlenen homojen yapı literatürdeki birçok çalışma ile desteklenmiştir (Yıldırım, 2018). Kompozit filmlerin içerisinde gözlenen bitki ekstraktı gibi, 40µ'nin altında kalan boyutlardaki yapıların SEM görüntülerinde Cansu (2019) çalışmalarında da gözlemlendiğini göstermiştir.

#### **4.7 Bitki Ekstraktlı Kompozit Kolajen Filmlerin Antioksidan Aktivite Analizleri**

Kompozit kolajen film örneklerinin DPPH aktivite analiz testi gerçekleştirildi. Antioksidan aktivite analizi sonuçlarına bakıldığında içerisinde bitki ekstraktı bulunmayan kontrol grubu kompozit filmin %73 seviyesinde antioksidan aktivite göstermesi ve literatür verileri incelendiğinde kolajenin de tek başına antioksidan aktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Literatürdeki bilgilere göre *Elaeagnus angustifolia*

bitkisinin meyvesi kabuk, yemiş ve çekirdek olarak ayrılmadan doğrudan meyve olarak değerdendirildiği gözlemlendi. Hassanzadeh ve Hassanpour (2018) makalelerinde 5 farklı bölgeden toplanan *Elaeagnus angustifolia* bitkisinin meyvesinin antioksidan aktivite analizleri ile karşılaştırıldığında Kolajen ile birleştirilen *Elaeagnus angustifolia* bitkisinin meyvesinin antioksidan aktivitesinin arttığı gözlemlendi. İğde meyvesinin yüzlerce yıldır tüketiliyor oluşu ve yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin de Natanzi vd., (2012) alışması ile hızlandırdığının kanıtlanması da *Elaeagnus angustifolia* bitkisinin antioksidan etkisinin var olmasının da etkili olduğu düşünölmektedir. Kalkar ve şahin (2022) alışmalarında, iğde meyvesinin kabuk, yemiş ve çekirdek kısımlarında antioksidan aktivitenin yüksek olduğunu raporlamışlardır. Kolajen film ile birleştiğinde antioksidan aktivitenin artması bitkinin de hali hazırda var olan antioksidan etkinliğinden kaynaklandığını göstermektedir.

**Çizelge 4.1.** Kompozit filmlerin DPPH antioksidan aktivite analizi sonuçları.

| Materyal/Ölçüm  | Sonuç (%)        |
|-----------------|------------------|
| <b>Kabuk</b>    | % 77, 68 ± 0,07  |
| <b>Yemiş</b>    | % 75, 35 ± 0,02  |
| <b>ekirdek</b> | % 86, 53 ± 0,001 |
| <b>Kontrol</b>  | % 73, 79 ± 0,08  |

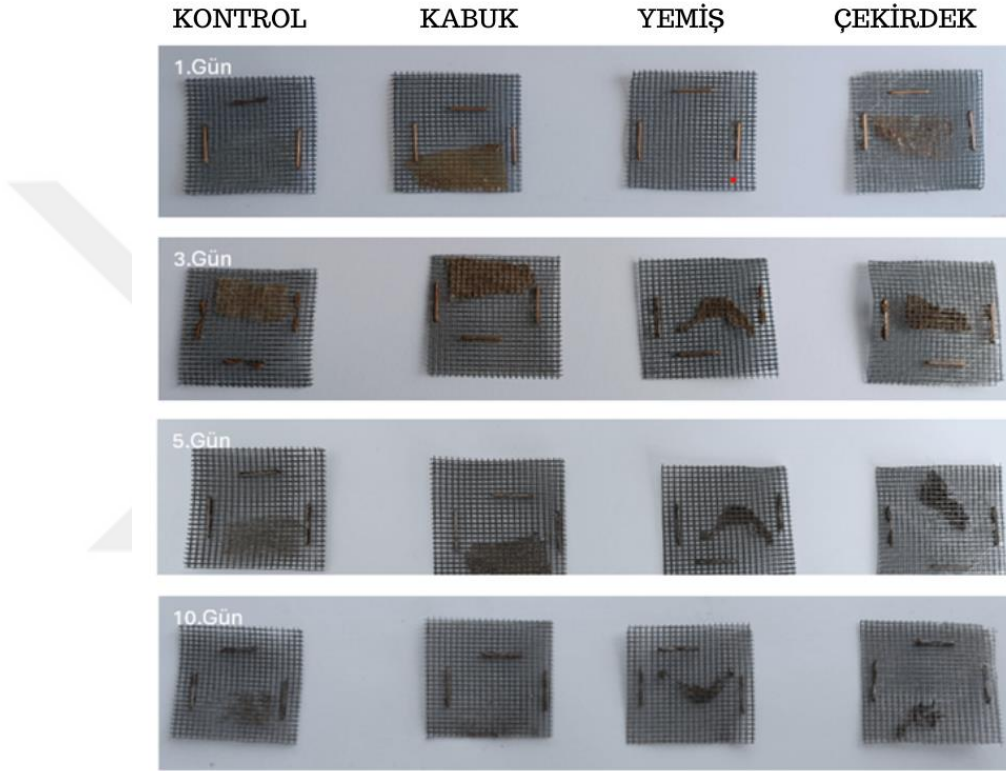
Aşağıdaki formöl ile antioksidan aktivite hesaplaması yapıldı ve en yüksek antioksidan aktiviteden en aza doğru sıralanışı çekirdek film, kabuk film, yemiş film ve kontrol film şeklinde olduğu gözlemlendi. En yüksek antioksidan aktiviteyi çekirdek filmin göstermesi aslında çekirdek özütünün en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu da göstermiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{\text{Kontrol absorbans (Kör)} - \text{Örneğin absorbansı}}{\text{Kontrol absorbansı (Kör)}} \times 100 \quad (4.1)$$

(Metanol ile blank yapılır. Kör sonucu 1,562'dir.)

%İnhibisyon ifadesi malzemenin DPPH'a karşı gösterdiği inhibisyon aktivitesinin oranını vermektedir. Kontrol absorbansı DPPH reaktifinin içerisinde çözücü gören bileşin spektrum sonucunu vermektedir. Örneğin absorbansı ise malzemenin DPPH ile ne kadar etkileşime girdiğinin spektrum sonucunu göstermektedir (4.1).

#### 4.8 Bitki Ekstraklı Kompozit Kolajen Filmlerin Biyodegradasyon (Toprak ve Su) Analizi



Şekil 4.15. Kompozit filmlerin toprakta bozulum fotoğrafları.

Kontrol, kabuk, yemiş ve çekirdek kompozit filmler 1 cm x 2 cm oranında kesilip tel file içerisine konuldu. 1., 3., 5., 10. ve 20. günlerde toprak içerisinden çıkartılıp temizlendikten sonra tartımları yapıldı ve ilk günden itibaren tüm kompozit filmlerde %30'un üzerinde bir bozulma oranı gözlemlendi. 20. günün sonunda ise tüm filmlerin toprakta tamamen bozulduğu görüldü. Literatürle karşılaştırıldığında kolajenin toprakta bozulduğu söylene de tam olarak bir oran verilmemektedir.



Ayık (2022) doktora tezinde toprak biyodegradasyon sonuçları ile Çizelge 4.2’ deki sonuçlar ve Şekil 4.15’ teki sonuç görselleri incelendiğinde kitosana kıyasla kolajenin daha hızlı biyodegrade olduğu gözlenmiştir. Kolajen kompozit filmlerin tamamen doğal içeriğe sahip olması başlangıçtaki beklentiyi karşılayarak doğada kısa sürede tamamen çözündüğünü gösterdi.

**Çizelge 4.2.** Kompozit filmlerin toprakta 1., 3., 5., 10. ve 20. gündeki biyobozunurlukları.

| FİMLER/GÜNLER | 1.GÜN  | 3.GÜN  | 5.GÜN  | 10.GÜN | 20.GÜN |
|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| KABUK         | 0,1315 | 0,0276 | 0,0102 | 0,0072 | 0      |
| YEMİŞ         | 0,114  | 0,0203 | 0,017  | 0,0107 | 0      |
| ÇEKİRDEK      | 0,0774 | 0,0053 | 0,001  | 0,0006 | 0      |
| KONTROL       | 0,0401 | 0,0129 | 0,0044 | 0,0032 | 0      |

Kontrol, kabuk, yemiş ve çekirdek kompozit kolajen filmler belli büyüklüklerde kesilip ilk tartımları yapıldıktan sonra 6 saat boyunca saf su içerisinde bekletildi daha sonra örnekler sudan çıkartılıp etüvde kurutulduktan sonra tekrar tartımı yapılarak aşağıdaki formüle göre hesaplaması yapıldı.

$$\% \text{ Çözünürlük} = \frac{\text{Son Kütle} - \text{İlk Kütle}}{\text{İlk Kütle}} \times 100 \quad (4.2)$$

% Çözünürlük olarak ifade edilen terim kompozit filmlerin suda yüzdelik birim cinsinden ne kadar bozulduğunu göstermektedir.

Son kütle 6 saatin sonunda kurutulduktan sonraki ağırlıklarını, ilk kütle ise su içerisine konulmadan önceki kuru ağırlıkları ifade etmektedir (4.2).

6 saatin sonunda Çizelge 4.3’ te de gösterildiği üzere %90’ların üzerinde bir bozunma gözlemlendi en yüksek biyobozunurluk çekirdek kompozit kolajen filmde gözlemlendi. Kompozit filmlerin biyobozunurluklarına genel hatlarıyla bakıldığında yüksek oranda bozulma göstermesi literatür bilgileriyle tutarlı olduğunu göstermiştir (Sancaklı, 2021).



**Çizelge 4.3.** Kompozit filmlerin sudaki biyobozunurlukları.

| FİMLER/GÜNLER | İLK KÜTLE | SON KÜTLE | SUDA<br>ÇÖZÜNÜRLÜK (%) |
|---------------|-----------|-----------|------------------------|
| KABUK         | 0,1315    | 0,0072    | 94,5247148             |
| YEMİŞ         | 0,114     | 0,0107    | 90,6140351             |
| ÇEKİRDEK      | 0,0774    | 0,0006    | 99,2248062             |
| KONTROL       | 0,0401    | 0,0032    | 92,0199501             |

#### 4.9 Temas Açısı Analizi

Yara onarım sürecinin etkili olabilmesi için, yara yüzeyinde mikro çevrenin dehidrasyonunu azaltmak, kolajen oluşumunu destekleme, hücre atıklarının hızla parçalanarak bölgeden uzaklaştırılması ve anjiyogeneze teşvik etmenin etkili olduğu gösterilmiştir (Parın vd., 2022).

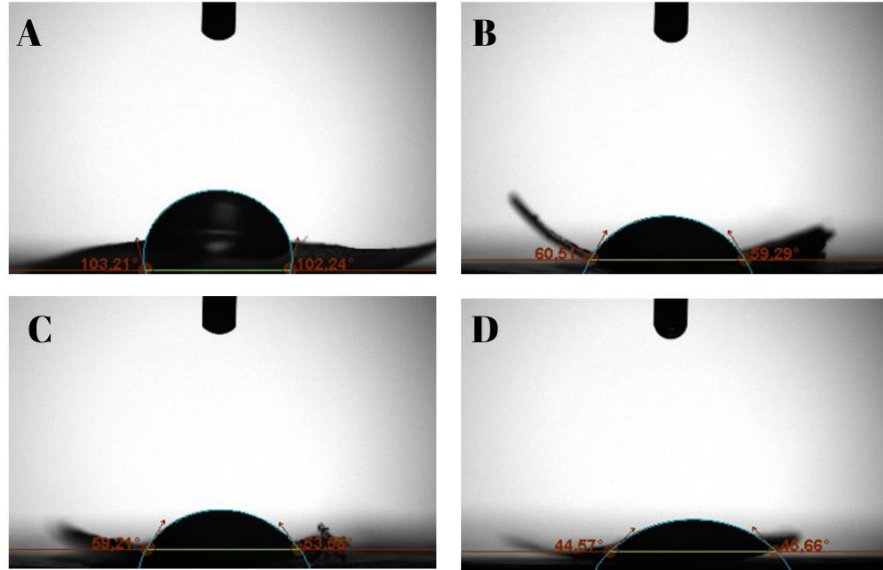
Temas açısı analizi malzemelerin yüzey hidrofobitesini ve yüzeylerinin ıslanabiliritesini gösteren bir ölçüt olarak kullanılır. Bu sebeple de kompozit filmin mikro yapısı ve kimyasal özellikleri arasındaki ilişkiye işaret eder (Ahmet ve İkrâm, 2016).

Yara örtü malzemesi olarak kullanılacak biyomateryallerin ıslanabiliritesi, hücrelerin yapışması ve farklılaşması gibi parametreler ile doğrudan ilişkilidir. Temas açısı 0-30° arasında ise hidrofilik, 30-90° arasındaki açılarda ise kısmi hidrofilik ve 90° ve üzerindeki açılarda ise hidrofobik malzeme olarak sınıflandırılmaktadır (Ahammed vd., 2020; Parın vd., 2022).

Tez kapsamında sıçan kuyruklarından elde edilen kolajenin *Elaeagnus angustifolia* L. bitkisinin kabuk, yemiş ve çekirdek ekstraktı içeren kompozit filmlerin yüzey ıslanabilirliği temas açısı analizi ile belirlenmiştir. Analizlerden alınan ölçüm sonuçları Şekil 4.16' da verilmiştir. Kontrol kolajen kompozit film hidrofobik bir özellik göstermiştir.

Çalışma sonucunda elde edilen kontrol kompozit film temas açısı değerinin  $102,24^\circ \pm 0,03$  olarak elde edilmesi literatür ile uyumlu olduğunu göstermiştir (Elliot vd., 2007; Luo vd., 2014; Xu vd., 2020). Bitki ekstraktı ilave edilen filmlerin temas açısı azalarak hidrofilik özellik gösterdiği saptanmıştır.

Kolajen ve bitki ekstraktı ilaveli kompozit filmlerdeki hidrofilikliğin artışı kolajen moleküllerinin arasına bitki ekstraktlarının girerek hidrofobiklik yeteneğini ekarte edip kısmi hidrofilikliğe sahip yüzey oluşturduğu düşünülmektedir. Temas açılarının kabuk kompozit filmde  $60,57^\circ \pm 1,28$ , yemiş kompozit filmde  $59,21^\circ \pm 5,65$  ve çekirdek kompozit filmde  $45,66^\circ \pm 1,09$  şeklinde ölçülmesi, iğde meyvesinin dıştan içe doğru gidildikçe hidrofobikliğin azalarak hidrofilikliğin arttığı göstermiştir.



**Şekil 4.16.** Kompozit filmlerin temas açısı ölçüm sonuçları ((A) Kontrol kompozit film, (B) kabuk kompozit film, (C) yemiş kompozit film ve (D) çekirdek kompozit film).

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, hayvan deneyleri sonrası ötenazisi gerçekleştirilen kontrol grubu sıçanların kuyruklarından kolajen ekstraksiyonu başarıyla gerçekleştirilmiş olup *Elaeagnus angustifolia* L. bitki meyvesinin kabuk, yemiş ve çekirdek kısımlardan metanollü özütler elde edilip kolajen ekstraktı ile birleştirilerek kompozit film elde edilmiştir. 60 ml kolajen ekstraktına 1 mg özüt olacak biçimde filmler oluşturulmuştur. Kontrol, kabuk, yemiş ve çekirdekten oluşan kompozit kolajen filmlerin FT-IR, SEM ve TGA ile karakterizasyonları yapılmış, filmlerin yapıları incelenmiş, antioksidan ve biyobozunur özelliklere sahip oldukları yapılan analizlerce gözlenmiştir. Yapılan tüm bu analizler doğrultusunda atık halde bulunan sıçan kuyruğu ve iğde bitkisinin kabuk ve çekirdek gibi atıklarından elde edilmiş kompozit filmlerin yara tedavisi, yanık tedavisi, doku iskelesi ve rejeneratif tıpta kullanımı yaygınlaşarak hem biyobozunur ve atık ürünlerden elde edilmesi dolayısıyla çevre dostu oluşu hem ekonomik hem elde edilmesinin hızlı ve kolay olmasıyla hem de görece maliyetinin çok düşük oluşuyla piyasadaki ürünlere çevreci alternatif bir kaynak olabileceğini göstermiştir.

## KAYNAKLAR

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. ve Pillai, S., 2018. Cellular and molecular immunology. Elsevier Health Sciences. Hamburg, Germany.
- Abdulqadir, A. H., Şen, İ., Zengin, G., Cakmak, Y. S., 2024. *Anchusa Azurea* var. *kurdica* Köklerinin Farklı Özütlerinin Yaygın Kronik Hastalıkların Tedavisinde Kullanım Potansiyellerinin Belirlenmesi. Aksaray University Journal of Science and Engineering, 8,1, 1-15.
- Abibullayeva, A., 2023. *Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *rosulans* (Borbas) Jalas' dan yeşil sentez yöntemiyle elde edilen gümüş nanopartiküllerin karakterizasyonu ve biyolojik aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Abizov, E. A., Tolkachev, O. N., Mal'Tsev, S. D. ve Abizova, E. V., 2008. Composition of biologically active substances isolated from the fruits of Russian olive (*Elaeagnus angustifolia*) introduced in the European part of Russia. Pharmaceutical Chemistry Journal, 42, 12, 696-698.
- Ahammed, S., Liu, F., Khin, M. N., Yokoyama, W. H. ve Zhong, F., 2020. Improvement of the water resistance and ductility of gelatin film by zein. Food Hydrocolloids, 105, 105804.
- Ahmadiani, A., Hosseiny, J., Semnanian, S., Javan, M., Saeedi, F., Kamalinejad, M. ve Saremi, S., 2000. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Elaeagnus angustifolia* fruit extract. Journal of Ethnopharmacology, 72, 1-2, 287-292.
- Ahmed, S. ve Ikram, S., 2016. Chitosan and gelatin based biodegradable packaging films with UV-light protection. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 163, 115-124.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. ve Walter, P., 2002. Molecular biology of the cell, Fourth Education. Garland Science.
- Alluş, N., 2024, *Corchorus Olitorius* İçeren Kitosan-Jelatin Yara Örtülerinin Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Alpan, A. L., Doğan, N., Denizli, T. H. ve Özmen, Ö., 2022. Ratlarda Oluşturulan Kritik Boyutlu Kalvaryal Defektlerde Bakteriyel Selüloz Temelli Hidroksiapatit (BS-HAp) Nanokompozitinın Kemik Oluşumu Üzerine Etkisi. Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi, 12, 2, 242-250.
- Anderson, K. ve Hamm, R. L., 2012. Factors that impair wound healing. Journal of the American College of Clinical Wound Specialists, 4, 4, 84-91.

- Andonegi, M., Las Heras, K., Santos-Vizcaíno, E., Igartua, M., Hernandez, R. M., de la Caba, K. ve Guerrero, P., 2020. Structure-properties relationship of chitosan/collagen films with potential for biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 237, 116159.
- Aras, O., 2018, Kolajen Nanofiber Bazlı Katmanlı Yara Örtü Tiplerin Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.
- Ayaz, F. A. ve Bertoft, E., 2001. Sugar and phenolic acid composition of stored commercial oleaster fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*, 14, 5, 505-511.
- Ayaz, F. A. ve Kadioğlu, A., 1999. Soluble Sugar Composition of *Elaeagnus angustifolia* L. var. *orientalis* (L.) Kuntze (Russian olive) Fruits. *Turkish Journal of Botany*, 23, 5, 349-354.
- Ayık, B., 2022, Azotlu Gübrelerin Kontrollü Salınımı İçin Kitosan Kullanımı, Doktora Tezi, Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.
- Bahar, D. U., 2021. Yara İyileştirme Özellikli Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13, 157-181.
- Bedir, A. G. ve Turgut, F., 2021. Veteriner Fitoterapide Yara Bakımında Yaygın Olarak Kullanılan Bitkiler. *Bozok Veterinary Sciences*, 2, 2, 73-79.
- Bendaikha, S., Gadaut, M., Harakat, D. ve Magid, A., 2014. Acylated flavonol glycosides from the flower of *Elaeagnus angustifolia* L. *Phytochemistry*, 103, 129-136.
- Bereznicki, L., 2012. Factors affecting wound healing, *Australian Pharmacist*, 31, 6, 484-487.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Grelle, L., Stryer, L., Lubert, S. ve Copan, W., 2012. *Biochemistry* (7th ed.), W. H. Freeman and Company, New York, USA.
- Cansev, A., Sahan, Y., Çelik, G., Taşkesen, S. ve Özbey, H., 2011. Chemical properties and antioxidant capacity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruits. *Asian Journal of Chemistry*, 23, 6, 2661-2665.
- Cansu, A., 2018. Nano TiO<sub>2</sub> içerikli kolajen bazlı filmlerin bariyer ve mekanik özellikleri üzerine araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Üniversitesi, Kayseri.
- Cansu, Ü., 2019. Tavuk Derisinden Jelatin Ekstraksiyonunda Proses Koşullarının Kinetik ve Termodinamik Parametrelere Etkisi, Doktora Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.

- Chen, Q., Chen, J., Du, H., Li, Q., Chen, J., Zhang, G. ve Wang, J., 2014. Structural characterization and antioxidant activities of polysaccharides extracted from the pulp of *Elaeagnus angustifolia* L. International Journal of Molecular Sciences, 15, 7, 11446-11455.
- Cieşlik, E., Gręda, A. ve Adamus, W., 2006. Contents of polyphenols in fruit and vegetables, Food Chemistry, 94, 1, 135-142.
- Çırak, F., 2022. Farklı *Onosma l. (Boraginaceae)* türlerinin tirozinaz inhibisyonuna etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.
- Çiçek, B. R., 2022. Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum* L.) Yağı Standardizasyonu. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Çolak, D. K., 2020. *İnula Viscosa* Yapraklarından Elde Edilen Metanol ve Su Özülerinin Malign Melanom Hücre Hatları Üzerine Sitotoksik ve Antiproliferatif Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- De la Puente, P. ve Ludeña, D., 2014. Cell culture in autologous fibrin scaffolds for applications in tissue engineering. Experimental Cell Research, 322, 1, 1-11.
- Dhakal, D., Koomsap, P., Lamichhane, A., Sadiq, M. B. ve Anal, A. K., 2018. Optimization of collagen extraction from chicken feet by papain hydrolysis and synthesis of chicken feet collagen based biopolymeric fibres. Food Bioscience, 23, 23-30.
- Ebrahimi, A.A., Z. Nikniaz, A. Ostadrahimi, R. Mahdavi, ve L. Nikniaz, 2014. The effect of *Elaeagnus angustifolia* L. whole fruit and medulla powder on women with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial, European Journal of Integrative Medicine, 6, 672-679.
- Elliott, J. T., Woodward, J. T., Umarji, A., Mei, Y. ve Tona, A., 2007. The effect of surface chemistry on the formation of thin films of native fibrillar collagen. Biomaterials, 28, 4, 576-585.
- Erharman, A., 2022. Sıçan Kuyruğundan Ultra Hızlı Ekstraksiyon Yöntemiyle Tip I Kolajen Eldesi ve Saflaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Ersus B. S. ve Kaya B.S., 2015. Kolajen Hidrolizatının Fonksiyonel Bir Bileşen Olarak Gıda Endüstrisinde kullanılması. Akademik Gıda, 13, 4, 327-334
- Fakhri, E., Eslami, H., Maroufi, P., Pakdel, F., Taghizadeh, S., Ganbarov, K. ve Kafil, H. S., 2020. Chitosan biomaterials application in dentistry. International Journal of Biological Macromolecules, 162, 956-974.

- Farzaei, M. H., Bahramsoltani, R., Abbasabadi, Z. ve Rahimi, R., 2015. A comprehensive review on phytochemical and pharmacological aspects of *Elaeagnus angustifolia* L.. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 67, 11, 1467-1480.
- Fernandez-Moure, J. S., Van Eps, J. L., Cabrera, F. J., Barbosa, Z., Del Rosal, G. M., Weiner, B. K. ve Tasciotti, E., 2017. Platelet-rich plasma: a biomimetic approach to enhancement of surgical wound healing. Journal of Surgical Research, 207, 33-44.
- Ferraro, V., Gaillard-Martinie, B., Sayd, T., Chambon, C., Anton, M. ve Santé-Lhoutellier, V., 2017. Collagen type I from bovine bone. Effect of animal age, bone anatomy and drying methodology on extraction yield, self-assembly, thermal behaviour and electrokinetic potential. International Journal of Biological Macromolecules, 97, 55-66.
- Field C, Kerstein M., 1994. Overview of wound healing in a moist environment. American Journal of Surgery, 167, 1, 2-6.
- Gelse, K., Pöschl, E. ve Aigner, T., 2003. Collagens structure, function, and biosynthesis. Advanced Drug Delivery Reviews, 55, 12, 1531-1546.
- Gökçin, M., 2023. Kültür Avrupa Levreği (*Dichentrarchus labrax*) Derisinden Kolajen, Jelatin, Yenilebilir Jelatin Film Üretimi, Karakterizasyonu ve Ticari Olanlar ile Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Adana Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Greg, E., 2020. PHBV/Kolajen/Kitosan/Hypericum Perforatum Ekstresi Biyokompozitlerinin Potansiyel Yara İyileşmesi Uygulamaları için Elektrospon Yöntemi ile Üretilmesi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Guo, X., Yang, L., Hu, H. ve Yang, L., 2009. Cloning and expression analysis of carotenogenic genes during ripening of autumn olive fruit (*Elaeagnus umbellata*). Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57, 12, 5334-5339.
- Gülcan, C., 2022. Polimer Temelli Yara Örtü Malzemesi Üretimi ve Biyolojik Aktivitesinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Gündoğdu, H. Ö., 2023. Deniz Analarından Elde Edilen Jelatin/Kolajen 'den Biyobazlı Su Emici Absorban Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü, İstanbul.
- Hajji, S., Kchaou, H., Bkhairia, I., Salem, R. B. S. B., Boufi, S., Debeaufort, F. ve Nasri, M., 2021. Conception of active food packaging films based on crab chitosan and gelatin enriched with crustacean protein hydrolysates with improved functional and biological properties. Food Hydrocolloids, 116, 106639.

- Hamidpour, R., Hamidpour, S., Hamidpour, M., Shahlari, M., Sohraby, M., Shahlari, N. ve Hamidpour, R., 2017. Russian olive (*Elaeagnus angustifolia* L.): From a variety of traditional medicinal applications to its novel roles as active antioxidant, anti-inflammatory, anti-mutagenic and analgesic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7, 1, 24-29.
- Hançerlioğulları, D. ve Erdemir, A., 2020. Rejeneratif Endodontide İskele Biyomateryalleri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22, 2, 281-287.
- Harding, K. G., Morris, H. L. ve Patel, G., 2002. Healing chronic wounds. *Bmj*, 324, 7330, 160-163.
- Hassanzadeh, Z. ve Hassanpour, H., 2018. Evaluation of physicochemical characteristics and antioxidant properties of *Elaeagnus angustifolia* L.. *Scientia Horticulturae*, 238, 83-90.
- Hess, C. T., 2011. Checklist for factors affecting wound healing. *Advances in skin ve wound care*, 24, 4, 192.
- Hilko Weerda, 2001. *Reconstructive Facial Plastic Surgery* (İngilizce). George Thieme Verlag, ISBN 1-58890-076-2.
- Hosseinzadeh, H., M. Ramezani, ve N. Namjo., 2003. Muscle relaxant activity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit seeds in mice. *J. Ethnopharmacol*, 84, 275–278.
- Incilay, G., 2014. Volatile composition, antimicrobial and antioxidant properties of different parts from *Elaeagnus angustifolia* L.. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17, 6, 1187-1202.
- Jabari Neek, S., Ghassemi, H. ve Kamalinejad, M., 2022. Analyzing Oleaster (*Elaeagnus Angustifolia* L.) Low-Fibrous Extract Thermo-Physical Properties: Implications for Spray Drying. *Social Science Research Network*, 47, 7, 45-69.
- Johnson KE, Wilgus TA., 2014. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. *Advances in Wound Care*. 3, 10, 647-61.
- Karkar, B. ve Şahin, S., 2022. Determination of phenolic compounds profiles and antioxidant properties of oleaster (*Elaeagnus angustifolia* L.) grown in Turkey. *European Food Research and Technology*, 248, 1, 219-241.
- Karasawa, M. M. G., ve Mohan, C., 2018. Fruits as prospective reserves of bioactive compounds: A review. *Natural Products and Bioprospecting*, 8, 335-346.



- Karasu A, Bakır B., 2008. Yara ve yara iyileşmesi. Veteriner Cerrahi Dergisi, 14, 1, 36-43.
- Kaşıkcı, F., 2021. Sarı Kantaron Yağı ve A Vitamini Katkılı Polimer Nanolif Yara Örtüsü Malzemelerinin Üretimi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Khalil, E. A., Afifi, F. U. ve Al-Hussaini, M., 2007. Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). Journal of Ethnopharmacology, 109, 1, 104-112
- Khan, S. U., Khan, A. U., Shah, A. U. H. A., Shah, S. M., Hussain, S., Ayaz, M. ve Ayaz, S., 2016. Heavy metals content, phytochemical composition, antimicrobial and insecticidal evaluation of *Elaeagnus angustifolia*. Toxicology and Industrial Health, 32, 1, 154-161.
- Kocabaş, Y. Z., 2020. Kahramanmaraş yöresinde doğal olarak yayılış gösteren bazı endemik bitki türleri üzerine taksonomik gözlemler. ALKÜ Fen Bilimleri Dergisi, 2, 1, 26-33.
- Koyutürk, A. ve Soyaslan, D. D., 2016. Yara ve Yanık Tedavisinde Kullanılan Örtüler. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 7, 1, 58-65.
- Köylü Bilgin, G., 2021. Farklı Tür Balık Pullarından Alkalaz Enzimi ile Biyomalzeme Amaçlı Kolajen Eldesi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
- Kunwar, R. M. ve Bussmann, R. W., 2008. Ethnobotany in the nepal himalaya. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 4, 1-8.
- Kurt, A., 2015. Kolajen Biyosentezini Teşvik Eden Bitki Kaynaklı Maddelerin Araştırılması; Kozmetik ve Dermatolojik Cilt Bakım Ürünleri Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Langenhove LV., 2007. Smart textiles for medicine and healthcare: Materials, Systems and Applications. Woodhead Publishing, Cambridge, England.
- Lev, E. ve Amar, Z., 2002. Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. Journal of Ethnopharmacology, 82, 2-3, 131-145.
- Liang, Q., Wang, L., Sun, W., Wang, Z., Xu, J. ve Ma, H., 2014. Isolation and characterization of collagen from the cartilage of Amur sturgeon (*Acipenser schrenckii*). Process Biochemistry, 49, 2, 318-323.

- Liu, Y., Andarawis-Puri, N. ve Eppell, S. J., 2016. Method to extract minimally damaged collagen fibrils from tendon. *Journal of Biological Methods*, 3, 4.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S.L., Matsudaira, P., Baltimore, D., ve Darnell, J., 2000. *Molecular Cell Biology*. Section 22.3: Collagen: The Fibrous Proteins of the Matrix, Edited by W. H. Freeman, New York.
- Madni, A., Kousar, R., Naeem, N. ve Wahid, F., 2021. Recent advancements in applications of chitosan-based biomaterials for skin tissue engineering. *Journal of Bioresources and Bioproducts*, 6, 1, 11-25.
- Maghsoodlou, M. T., Kazemipoor, N., Jafarazad, R. ve Rahnesan, N., 2015. Essential Oil Composition of *Elaeagnus angustifolia* and *Elaeagnus orientalis* from Sistan and Baluchestan, Iran. *Journal of Medicinal Herbs*, 6, 2, 109-112.
- Maynur Kadir, M. K. ve Balati Kuerban-jiang, B. K. J., 2011. Research on fat and protein compositions in seeds of wild *Elaeagnus angustifolia* from Xinjiang Uigur Autonomous Region. *Med Plant*, 2, 6, 51-53.
- Mitamura, Y., Nunomura, S., Nanri, Y., Ogawa, M., Yoshihara, T., Masuoka, M. ve Izuhara, K., 2018. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy*, 73, 9, 1881-1891.
- Mohammed, F. I., Al-Essa, M. K., Shafagoj, Y. A. ve Afifi, F. U., 2006. Investigation of the direct effects of the alcoholic extract of *Elaeagnus angustifolia* L. (*Elaeagnaceae*) on dispersed intestinal smooth muscle cells of guinea pig. *Scientia pharmaceutica*, 74, 1, 21-30.
- Mohd Zubir, M. Z., Holloway, S., ve Mohd Noor, N., 2020. Maggot therapy in wound healing: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 17, 6103.
- Monaco JL. ve Lawrence WT., 2003. Acute wound healing: an overview. *Clinics in Plastic Surgery*. 30, 1, 1-12.
- Moskowitz, R., 2000. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 30, 2, 87-99., *The nutritional therapy of St. Hildegard: recipes, cures and diet*. 3rd ed. ISBN 3-7626-0383-9. Freiburg, Germany, Verlag Hermann Bauer KG.
- Natanzi, M. M., Pasalar, P., Kamalinejad, M., Dehpour, A. R., Tavangar, S. M., Sharifi, R. ve Gerayesh-Nejad, S., 2012. Effect of aqueous extract of *Elaeagnus angustifolia* fruit on experimental cutaneous wound healing in rats. *Acta Medica Iranica*, 9, 7, 589-596.
- Nelson, D. L. ve Cox, M. M., 2013. *Lehninger principles of biochemistry*, Sixth Edition. W. H. Freeman and Company, Canada, USA.

- Nikniaz, Z., Ostadrahimi, A., Mahdavi, R., asghar Ebrahimi, A. ve Nikniaz, L., 2014. Effects of *Elaeagnus angustifolia* L. supplementation on serum levels of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in females with knee osteoarthritis. *Complementary Therapies in Medicine*, 22, 5, 864-869.
- Oliver-Bever, B. E. P., 1986. Medicinal plants in tropical West Africa. Cambridge University Press, New York, USA.
- Özdek, U., Seçkin, H. ve Çibuk, S., 2020. Investigation of antimicrobial effects of *Amygdalus trichamygdalus* (sweet almond) and *Amygdalus nana* L. (bitter almond) plants. *CABI Databases*, 31, 1, 22-26.
- Özdemir, N. ve Erkmen, J., 2013. Yenilenebilir biyoplastik üretiminde alglerin kullanımı. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 3, 8, 89-104.
- Öztaş, P., 2021. Yara İyileşmesi, Bakımı ve Tedavisi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 54, 2, 341-351.
- Pati, F., Adhikari, B. ve Dhara, S., 2010. Isolation and characterization of fish scale collagen of higher thermal stability. *Bioresource Technology*, 101, 10, 3737-3742.
- Pilny, A.A. ve Hess, L., 2004. Ferrets; wound healing and therapy, *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 7, 1, 105-21
- Raghuram, A. C., Roy, P. Y., Lo, A. Y., Sung, C. J., Bircan, M., Thompson, H. J. ve Wong, A. K., 2020. Role of stem cell therapies in treating chronic wounds: A systematic review. *World Journal of Stem Cells*, 12, 7, 659.
- Ramezani, M., H. Hosseinzadeh ve Daneshmand N., 2001. Antinociceptive effect of *Elaeagnus angustifolia* fruit seeds in mice. *Fitoterapia* 72, 255–262.
- Rani, A., Pandey, D. M. ve Pandey, J. P., 2024. Identification of cocoonase and cocoonase like protein using polyclonal antibody of *Antheraea mylitta* cocoonase. *Biotechnology Letters*, 46, 1, 47-54.
- Rathod, L., Bhowmick, S., Patel, P. ve Sawant, K., 2022. *Calendula* flower extract loaded collagen film exhibits superior wound healing potential: Preparation, evaluation, *in-vitro* ve *in-vivo* wound healing study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 72, 103363.
- Ricard-Blum, S., 2011. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect. Biol*, 3, 1, 1-19.
- Sadeghi-Varkani, A., Emam-Djomeh, Z. ve Askari, G., 2018, Physicochemical and microstructural properties of a novel edible film synthesized from Balangu seed mucilage. *International Journal of Biological Macromolecules*, 108, 1110-1119.

- Sastre, J., Lluch-Bernal, M., Bustillo, A. M. G., Carnes, J., Maranon, F., Casanovas, M. ve Fernández-Caldas, E., 2004. Allergenicity and cross-reactivity of Russian olive pollen (*Eleagnus angustifolia*). *Allergy*, 59, 11, 1181-1186.
- Sezer, A. D., ve Cevher, E., 2011. Biopolymers as wound healing materials: challenges and new strategies, Edition Pignatello R., *Biomaterials Applications for Nanomedicine*, Rijeka, Croatia.
- Sezgin A., T., 2017. Keratin Temelli İskele Üretimi ve Doku Mühendisliği Uygulamaları İçin Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale.
- Shantabi, L., Jagetia, G. C., Vabeiryureilai, M. ve Lalrinzuali, K., 2014. Phytochemical screening of certain medicinal plants of Mizoram, India and their folklore use. *Biodiversity, Bioprospecting and Development*, 1, 4, 2-4.
- Shapira, A. ve Dvir, T., 2021. 3D tissue and organ printing: Hope and reality, *Advanced Science*, 8, 10, 2003751.
- Sibilla, S., Godfrey, M., Brewer, S., Budh-Raja, A., Genovese, L., 2015. An Overview of the Beneficial Effects of Hydrolysed Collagen as a Nutraceutical on Skin Properties: Scientific Background and Clinical Studies. *Open Nutraceuticals Journal*, 8, 1, 29-42.
- Silva, P. C., Silva, D. M., Macedo, T. D. S., Macedo, T. L. S. ve Luna, B. M. G., 2021. The nurse's performance in the treatment of wounds. *Brazilian Journal of Health Review*, 4, 2, 4815-22.
- Simões, G. S., Silveira, E. T. F., de Oliveira, S. R., Poleze, E., Allison, J. R., Ida, E. I. ve Shimokomaki, M., 2014. Optimum conditions for extracting collagen from the tunica albuginea of immunologically castrated pig testes and the functional properties of the isolated collagen. *Meat Science*, 96, 4, 1460-1468.
- Singh, S., Young, A. ve McNaught, C. E., 2017. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 35, 9, 473-477.
- Smith D., Thompson D., Bolton L. ve Hutchinson J., 1993. Microbiology and healing of the occluded skin-graft donor site. *Plast Reconstr Surgery*, 91, 6, 1094-1097
- Stani, C., Vaccari, L., Mitri, E. ve Birarda, G., 2020. FTIR investigation of the secondary structure of type I collagen: New insight into the amide III band. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 229, 118006.

- Still J., Glat P., Silverstain P., Griswold J. ve Mozingo D., 2003. The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patient. Burns. 29:837-841.
- Sümbelli, Y., 2020. 3D biyoyazıcı ortamında selüloz içeren bioink kullanarak sinir hücresi gelişimine yardımcı kılıf ve yamaların geliştirilmesi. Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.
- Tarnutzer, K., Siva Sankar, D., Dengjel, J. ve Ewald, C. Y., 2023. Collagen constitutes about 12% in females and 17% in males of the total protein in mice. Scientific Reports, 13, 1, 4490.
- Taysi, S., Gumustekin, K., Demircan, B., Aktas, O., Oztasan, N., Akcay, F. ve Gul, M., 2010. Hippophae rhamnoides attenuates nicotine-induced oxidative stress in rat liver. Pharmaceutical Biology, 48, 5, 488-493.
- Tezcan F., 2008. Aljinat/ Kil Biyopolimer Nanokompozit Filmlerin Eldesi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Thorne CH., 2013. Grabb and Smith's plastic surgery: Lippincott Williams ve Wilkins. Journal of Biosciences and Medicines, 8, 2, 69-79.
- Tian, J., Fu, C., Li, W., Li, N., Yao, L. ve Xiao, J., 2024. Biomimetic tri-layered artificial skin comprising silica gel-collagen membrane-collagen porous scaffold for enhanced full-thickness wound healing, International Journal of Biological Macromolecules, 266, 131233.
- Torbati, M., Asnaashari, S. ve Afshar, F. H., 2016. Essential oil from flowers and leaves of *Elaeagnus angustifolia* (*Elaeagnaceae*): Composition, radical scavenging and general toxicity activities. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 6, 2, 163.
- Tsutaya, T., Takahashi, T., Schulting, R. J., Sato, T., Yoneda, M., Kato, H. ve Weber, A. W., 2018. Effects of lipid extraction and different collagen extraction methods on archaeological fish bones and its implications for fish bone diagenesis. Journal of Archaeological Science: Reports, 20, 626-633.
- Türkkan, Ö., 2023. *Sambucus Nigra* L. Türünün in Vitro Yara İyileştirici Etkisinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Uzun E., 2013. Diyabetik Ratlarda Topikal Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vegf) Uygulamasının Yara Dokusundaki Oksidatif Olaylar Üzerine Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Üniversitesi, Ankara.

- Ünver, E., 2023. Müsilaj Temelli Keratin Film Üretimi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.
- Venugopal, V., 1995. Methods for processing and utilization of low cost fishes: a critical appraisal. *Journal of Food Science and Technology (Mysore)*, 32, 1, 1-12.
- Voet, D., Voet, J. G. ve Pratt, C. W., 2016. Swaim, E., Fifty Edition, *Fundamentals of biochemistry: Life at the molecular level*, New York, USA.
- Wang, H., 2021. A review of the effects of collagen treatment in clinical studies. *Polymers*, 13, 22, 3868.
- Wang, Y., Guo, T., Li, J. Y., Zhou, S. Z., Zhao, P. ve Fan, M. T., 2013. Four flavonoid glycosides from the pulps of *Elaeagnus angustifolia* and their antioxidant activities. *Advanced Materials Research*, 756, 16-20.
- Watson, J. D., Baker, T. A., Bell, S. P., Gann, A. ve Lannig, M., 2014. Cummings, B., *Molecular biology of the gene*, Seventh Edition, New York, USA.
- Witte MB, Barbul A., 1997. General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*. 77, 3, 509-28.
- Wolf, K. L., Sobral, P. J. D. A. ve Telis, V. R. N., 2009. Physicochemical characterization of collagen fibers and collagen powder for self-composite film production. *Food Hydrocolloids*, 23, 7, 1886-1894.
- Xu, J., Wei, R., Jia, Z. ve Song, R., 2020. Characteristics and bioactive functions of chitosan/gelatin-based film incorporated with  $\epsilon$ -polylysine and astaxanthin extracts derived from by-products of shrimp (*Litopenaeus vannamei*). *Food Hydrocolloids*, 100, 105436.
- Yaman, R., 2022. Bazı Üzümsü Meyve Türlerinin Karakteristik Fitokimyasal Bileşenlerinin Tayini, *İn Vitro* Biyoerişilebilirliğinin ve *İn Vivo* Yanık Yarası İyileşmesi Üzerine Subakut Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Yang, H. ve Shu, Z., 2014. The extraction of collagen protein from pigskin. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6, 2, 683-687
- Yıldırım, N., 2018. Yara Örtücü Kitosan Jelatin İçerikli Biyokompozit Film Eldesi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- URL-1 <[https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=4ti3EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA141&dq=yara+tedavi+y%C3%B6ntemleri&ots=S8fctCvr8v&sig=oOgDzMMCKbCy11vI1kgizf-7D7w&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=4ti3EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA141&dq=yara+tedavi+y%C3%B6ntemleri&ots=S8fctCvr8v&sig=oOgDzMMCKbCy11vI1kgizf-7D7w&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)>, Erişim tarihi: 08.05.2024

- URL-2 <[https://tr.wikipedia.org/wiki/Deri\\_greftleme](https://tr.wikipedia.org/wiki/Deri_greftleme)>, Erişim tarihi: 04.02.2024
- URL-3 <<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=19200#:~:text=Proteinlerin%20d%C3%B6rt%20yap%C4%B1sal%20d%C3%BCzeyi%20tan%C4%B1mlanm%C4%B1%C5%9F%C4%B1r,proteinin%20birincil%20yap%C4%B1s%C4%B1n%C4%B1%20ifade%20eder>>, Erişim tarihi: 18.03.2024
- URL-4 <<https://www.khanacademy.org/science/biology/macromolecules/proteins-and-amino-acids/a/introduction-to-proteins-and-amino-acids>>, Erişim tarihi: 25.03.2024
- URL-5 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959181/>>, Erişim tarihi: 01.04.2024
- URL-6 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978361/>>, Erişim tarihi: 03.04.2024
- URL-7 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910364/>>, Erişim tarihi: 16.04.2024
- URL-8 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4080825/>>, Erişim tarihi: 25.04.2024
- URL-9 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915228/>>, Erişim tarihi: 23.04.2024
- URL-10 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973104/>>, Erişim tarihi: 20.04.2024
- URL-11 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910366/>>, Erişim tarihi: 15.04.2024
- URL-12 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915231/>>, Erişim tarihi: 25.04.2024
- URL-13 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961281/>>, Erişim tarihi: 25.04.2024
- URL-14 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973101/>>, Erişim tarihi: 25.04.2024
- URL-15 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC395917>>, Erişim tarihi: 25.04.2024

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı** : İlknur YEŞİLYURT

### EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

**Lisans** : Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji  
Bölümü, 2016-2020

**Yüksek Lisans** : Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji  
Anabilim Dalı, 2021-2024

### MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Aksaray Halk Sağlığı Merkezi / Gönüllü Staj
2. Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Yaz Stajı
3. Aksaray Bilim Teknik (Teknokent) Koleji / Biyoloji Öğretmeni
4. Altın Birey Dershanesi / Biyoloji Öğretmeni
5. Pusula Eğitim Kurumu / Biyoloji Öğretmeni ve Rehber Öğretmeni
6. NOSS Akademi / Biyoloji Öğretmeni ve Eğitim Koçu
7. DNA Kişisel Gelişim Kursu / Biyoloji Öğretmeni
8. Çılgın Fizikçiler ve Bilim İnsanları / Editör, Yazar ve İçerik Üreticisi
9. MoEP (Mars on Earth Project) / Gönüllü Astrobiyolog Araştırmacı  
(ANDROMEDA) ve Yazar
10. Sağlık Bilimleri Alanında Lisansüstü Akademik Beceri ve Kariyer Günleri  
(TÜBİTAK BİDEB-2237-A)

### TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. 12. Uluslararası Akademik Araştırmalar Kongresi (ICAR), Yara Tamirinde  
Kullanım Potansiyeline Sahip Kolajen Temelli Film Üretimi Ve Karakterizasyonu  
başlıklı bildiri, 19-20 Aralık 2023.