



T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

***IN VİTRO* SALIM ÖZELLİKLİ BİYOAKTİF YARA ÖRTÜSÜ**
OLARAK KULLANILABİLECEK
ALJİNAT/JELATİN/KİTOSAN KOMPOZİT SÜNGER
GELİŞTİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Alper ÇELİK

DANIŞMAN

Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ

AKSARAY, 2025

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 2223401 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Alper ÇELİK tarafından hazırlanan **“İN VİTRO SALIM ÖZELLİKLİ BİYOAKTİF YARA ÖRTÜSÜ OLARAK KULLANILABİLECEK ALJİNAT/JELATİN/KİTOSAN KOMPOZİT SÜNGER GELİŞTİRİLMESİ”** adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ

Aksaray Üniversitesi

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

.....

Üye: Doç. Dr. Tuğçe KARADUMAN YEŞİLDAL

Aksaray Üniversitesi

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

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tuğba EREN BÖNCÜ

Erciyes Üniversitesi

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

.....

Tez Savunma Tarihi: 13/06/2025

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

.....

Prof. Dr. Fazliye KARABÖRK

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

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

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

Alper ÇELİK

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında, bilgi birikimi, akademik rehberliği ve her zaman yanımda hissettirdiği desteği ile yolumu aydınlatan, disiplini ve üretkenliği ile her zaman bana örnek olan çok değerli danışmanım Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince her zaman desteğini hissettiren, tecrübesi ve bilgisiyle bana ışık tutan Arş. Gör. Dr. Bahar AKYÜZ YILMAZ'a da içtenlikle teşekkür ederim. Ayrıca, deneysel çalışmalarımın gerçekleştirilmesinde olanak sağlayan, laboratuvar altyapısı ve teknik desteği ile sürece önemli katkı sunan Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne (ASÜBTAM) ve değerli yöneticilerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında, özellikle de bu yoğun tez sürecinde, koşulsuz sevgisi, sonsuz sabrı, duası ve desteğiyle bana güç veren, yorulduğumda omzum, düşündüğümde aklım, sustuğumda sesim olan, bana olan inancı ve sevgisi ile beni ayakta tutan canım annem Dürdane ÇELİK'e teşekkür ederim.

Bu süreçte akademik hayatım boyunca bilgi ve birikimiyle yanımda olan, tez sürecimde her türlü katkıyı sunan, sabrı ve desteğiyle bu süreçte beni motive eden Şevval Beyza BOZKURT'a teşekkür ederim.

Bu çalışmayı sürdürebilmemde bana sağladığı burs desteğiyle eğitimime katkı sunan Mehmet ERYILMAZ'a teşekkür ederim.

Alper ÇELİK
AKSARAY, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGE DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
1.1 Deri Yapısı	1
1.2 Yara Örtülerinin Önemi ve Sınıflandırılması	2
1.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri ve Yara İyileşmesindeki Rolü	4
2. KAYNAK ÖZETLERİ	6
2.1 Yara İyileşmesinin Aşamaları ve Fizyolojisi	6
2.2 Modern Yara Örtüsü Materyalleri	7
2.2.1 Süngerlerin hazırlama yöntemleri ve özellikleri.....	10
2.2.2 Hidrojeller, filmler, köpükler ve diğer modern sistemler	12
2.3 Aljinat, Jelatin ve Kitosan Biyopolimerleri: Özellikler ve Yara İyileşmesindeki Uygulamaları	14
2.3.1 Sodyum aljinat	14
2.3.2 Jelatin.....	16
2.3.3 Kitosan.....	17
2.3.4 Kombine kullanımı ve uygulamaları	18
2.4 Polimerik Kompozitler ve Sünger Formülasyonları	19
2.5 Diklofenak Sodyum (DS).....	20
2.5.1 Kimyasal yapısı ve farmakolojik özellikleri.....	21
3. MATERYAL VE YÖNTEM	25
3.1 Materyal.....	25
3.2 Yöntem	25
3.2.1 Kompozit sünger üretimi	25
3.3 Karakterizasyon Yöntemleri.....	26
3.3.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopi (FT-IR) analizi	26
3.3.2 X-Işını difraksiyonu (XRD) analizi	26
3.3.3 Termogravimetrik (TGA) analizi	26
3.3.4 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi	26
3.4 Fiziksel Özelliklerin Belirlenmesi	27
3.4.1 Şişme oranı	27
3.4.2 Suda çözünürlük	27
3.4.3 Gözeneklilik.....	28
3.5 Diklofenak Sodyumun Kalibrasyon Eğrisi Oluşturulması	28
3.6 <i>In Vitro</i> Salım Profili	29
3.6.1 <i>In vitro</i> salım ve kinetik modellemesi	29
3.7 <i>In Vitro</i> Biyobozunma Analizi	31
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	32
4.1 Kompozit Sünger Üretimi	32
4.2 FT-IR Analizi Sonuçları	33
4.3 XRD Analizi Sonuçları	35
4.4 TGA Analiz Sonuçları	36
4.5 SEM Analizi Sonuçları.....	37

4.6 Fiziksel Özellikler Üzerine Bulgular.....	40
4.6.1 Şişme oranı sonuçları.....	40
4.6.2 Suda çözünürlük	42
4.6.3 Gözeneklilik.....	44
4.7 Kalibrasyon Eğrisi ve Doğrusal Denklem.....	45
4.8 <i>In Vitro</i> İlaç Salım Profili ve Kinetik Çalışmalar.....	45
4.9 <i>In Vitro</i> Biyobozunma Testi	49
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ.....	62



YÜKSEK LİSANS TEZİ

IN-VITRO SALIM ÖZELLİKLİ BİYOAKTİF YARA ÖRTÜSÜ OLARAK KULLANILABİLECEK ALJİNAT/JELATİN/KİTOSAN KOMPOZİT SÜNGER GELİŞTİRİLMESİ

Alper ÇELİK

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

Danışman: Doç. Dr. Lalehan AKYÜZ

ÖZET

Deri, vücudun en büyük organıdır ve çevresel etkilere karşı korumaktadır. Cilt, kesik, yanık veya enfeksiyon gibi yaralanmalarda ciltte derin ya da yüzeysel, yangılı bir süreç başlamaktadır. Akut veya kronik yaralanmalarda ağrılı süreci en aza indirmek ve enflamasyon sürecini hızlandırmak için modern yara örtülerine ihtiyaç artmıştır. Diklofenak sodyum (DS), ağrı, iltihaplanma gibi kronik yaralanmalar için kullanılan ilaç etkin maddesidir. Kontrollü ilaç salım sistemleri, yara iyileşmesini hızlandırmak ve enfeksiyon riskini en aza indirmek için kullanılan modern yöntemlerden biri olup ilaç dozu ve salım hızı ayarlanarak ilaç kullanım aralığını ve maliyetini düşürmektedir. Bu çalışmada, yara iyileşmesini destekleyen ve kontrollü ilaç salımına olanak sağlayan özellikte biyobozunur aljinat/jelatin/kitosan (kontrol) ve aljinat/jelatin/kitosan/DS (SDF) içerikli iki ayrı kompozit sünger geliştirilmiştir. Sünger üretimi için liyofilizasyon (dondurarak kurutma) yöntemi kullanılmıştır. Kompozit süngerlerin karakterizasyon analizleri FTIR, XRD, TGA ve SEM ile gerçekleştirilmiştir. XRD analizleri ile kontrol süngerin amorf bir yapıda olduğunu, DS ilavesiyle kristalinlik düzeyinde artış meydana geldiği gözlenmiştir. TGA sonuçları, SDF'nin termal stabilitesinin kontrol grubuna göre azaldığını göstermiştir. SEM analizleri ile kontrol süngerin yüksek gözeneklilik yapısına sahip olduğu gözlenirken sünger yapısına DS ilavesiyle daha kompakt ve homojen bir yapı oluştuğu belirlenmiştir. Süngerlerin şişme kapasitesi, çözünürlük yüzdesi ve gözeneklilik oranları belirlenmiştir. Şişme testinde, 195. Dakikada SDF süngerin şişme yüzdesi $2503 \pm 149,84$ iken kontrol süngerin $2117 \pm 158,76$ olarak bulunmuştur. Çözünürlük testinde ise kontrol süngerin çözünürlük yüzdesi $21,41 \pm 2,36$ iken SDF süngerin $27,79 \pm 0,81$ olarak bulunmuştur. SDF *In Vitro* ortamda 48 saat boyunca pH 5,5'te ilaç salım çalışması gerçekleştirilmiştir. 1. saatte diklofenak sodyum çözeltilisinde $35,52 \pm 0,10$, 48. saatte ise $68,84 \pm 0,03$ olarak bulunurken SDF'de ise 1. saatte $11,65 \pm 0,01$, 48. saatte $17,37 \pm 0,03$ olarak bulunmuştur. Bu sayede yara bakımında kullanılabilecek kompozit süngerin biyoaktif yara örtüsü adayı olup olmadığı konusunda araştırmalar yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aljinat, Diklofenak Sodyum, Jelatin, Kitosan, Sünger.

Haziran, 2025; 62 sayfa

M.Sc. THESIS

DEVELOPMENT OF AN ALGINATE/GELATIN/CHITOSAN COMPOSITE SPONGE AS A BIOACTIVE WOUND DRESSING WITH *IN-VITRO* DRUG RELEASE PROPERTIES

Alper ÇELİK

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Lalehan AKYÜZ

ABSTRACT

The skin is the largest organ of the body and protects against environmental influences. When the skin is injured, such as cuts, burns or infections, a deep or superficial inflammatory process begins in the skin. The need for modern wound dressings has increased to minimize the painful process and accelerate the inflammation process in acute or chronic injuries. Diclofenac sodium (DS) is a pharmaceutical active ingredient used for chronic injuries such as pain and inflammation. Controlled drug release systems are one of the modern methods used to accelerate wound healing and minimize the risk of infection by adjusting the drug dose and release rate to reduce the interval and cost of drug use. In this study, two biodegradable composite sponges containing alginate/gelatin/chitosan (control) and alginate/gelatin/chitosan/DS (SDF) were developed to promote wound healing and controlled drug release. Sponge production was carried out by lyophilization (freeze drying) method. Characterization analyses of composite sponges were carried out by FTIR, XRD, TGA and SEM. XRD analysis showed that the control sponge had an amorphous structure and the addition of SDF increased the crystallinity level. TGA results showed that the thermal stability of the SDF decreased compared to the control group. SEM analysis showed that the control sponge had a high porosity structure, while the addition of SDF to the sponge structure resulted in a more compact and homogeneous structure. The swelling capacity, solubility percentage and porosity ratios of the sponges were determined. In the swelling test, the swelling percentage of the SDF sponge at 195th minute was $2503 \pm 149,84\%$ while the control sponge was $2117 \pm 158,76\%$. In the solubility test, the solubility percentage of the control sponge was $21,41 \pm 2,36\%$ while that of the SDF sponge was $27,79 \pm 0,81\%$. The drug release study of SDF was carried out at pH 5,5 for 48 hours *In-Vitro*. In the 1st hour, $35,52 \pm 0,10\%$ of the control sponge and $68,84 \pm 0,03\%$ in the 48th hour were found, while in SDF, $11,65 \pm 0,01\%$ in the 1st hour and $17,37 \pm 0,03\%$ in the 48th hour were found. In this way, research has been conducted on whether the composite sponge that can be used in wound care is a candidate for bioactive wound dressing.

Keywords: Alginate, Sodium Diclofenac, Gelatin, Chitosan, Sponge.

June, 2025; 62 page

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Derinin anatomik katmanlarının şematik gösterimi.....	1
Şekil 2.1.	Yara iyileşmesi sürecinin dört temel evresi; (a) Hemostaz, (b) İnflamasyon, (c) Proliferasyon, (d) Yeniden şekillenme.....	6
Şekil 2.2.	Modern yara örtüsü materyallerinin bazı örnekleri: Sünger, hidrojel, film, köpük, nanolifli yapı ve membran.....	8
Şekil 2.3.	Aljinatın yapısı ve kalsiyum ile jelleşme mekanizması; (a) Aljinatı oluşturan β -D-mannuronik asit ve α -L-guluronik asit monomerleri, (b) Polimer zincirindeki M-M, G-G ve M-G bloklarının şematik gösterimi, (c) Kalsiyum iyonlarının (Ca^{2+}) G-blokları aracılığıyla zincirleri bağlayarak "egg-box" modeline göre jel ağı oluşturmaları.....	15
Şekil 2.4.	Kolajenin kısmi hidroliz ile jelatine dönüşümünün şematik gösterimi...	16
Şekil 2.5.	Kitinin deasetilasyonu ile kitosan eldesi. Kitindeki N-asetilglukozamin birimlerinin kitosandaki D-glukozamin ve N-asetilglukozamin birimlerine dönüşümü gösterilmektedir.....	17
Şekil 2.6.	Kitosan nanopartiküllerinin antibakteriyel etki mekanizmaları. Şema, elektrostatik etkileşim, membran geçirgenliğinde değişiklikler, hücre içi maddelerin salınımı, DNA ile etkileşim ve ROS üretimi gibi potansiyel yolları göstermektedir.....	18
Şekil 2.7.	Diklofenak sodyum kimyasal yapısı ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$).....	21
Şekil 4.1.	Aljinat-jelatin-kitosan kompozit sünger yapısı (Kontrol).....	32
Şekil 4.2.	Diklofenak sodyum yüklü aljinat- jelatin-kitosan kompozit sünger (SDF).....	32
Şekil 4.3.	Kontrol ve SDF sünger örneklerinin FTIR spektrumları.....	33
Şekil 4.4.	Kontrol ve SDF sünger örneklerinin XRD spektrumları.....	35
Şekil 4.5.	Kontrol ve SDF örneklerinin TGA termal bozunma analizi.....	36
Şekil 4.6.	Kontrol sünger örneğine ait SEM görüntüsü.....	38
Şekil 4.7.	SDF örneğine ait SEM görüntüsü.....	38
Şekil 4.8.	Kontrol ve SDF örneklerinin zamana bağlı şişme profilleri.....	40
Şekil 4.9.	Şişme deneyi ardından sünger numunelerinde gözlemlenen fiziksel büyüme; a) kontrol, b) SDF.....	41
Şekil 4.10.	Kontrol ve SDF süngerlerin 24 saatlik distile su ortamında çözünürlük oranları.....	42
Şekil 4.11.	Sünger formülasyonlarının; a) suda çözünürlük deneyi öncesi, b) deney sırası ve c) deney sonrası görüntüleri.....	43
Şekil 4.12.	Kontrol ve SDF süngerlerin hacimsel gözeneklilik yüzdeleri.....	44
Şekil 4.13.	Diklofenak sodyumun kalibrasyon eğrisi.....	45
Şekil 4.14.	SDF sünger örneği ile DS çözeltisinin (kontrol) kümülatif diklofenak sodyumun salım profili; a) 0-48 saat, b) 0-12 saat (genişletilmiş grafik skalası).....	46
Şekil 4.15.	DS'nin pH=5,5'teki kinetik model hesaplamaları.....	47
Şekil 4.16.	SDF'nin pH=5,5'teki kinetik model hesaplamaları.....	47
Şekil 4.17.	Diklofenak sodyum salım deneyinde kullanılan ekipmanlar ve deneysel sistem.....	48
Şekil 4.18.	Kontrol (K) ve SDF (İ) sünger örneklerinin farklı zaman noktalarındaki biyobozunma yüzdeleri.....	49

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 1.1. Yara örtülerinin sınıflandırılması ve özellikleri.	4
Çizelge 2.1. Modern sünger yara örtülerinin temel özellikleri ve önemi.	12
Çizelge 3.1. Kullanılan materyaller ve amacı.	25
Çizelge 4.1. DS ve SDF'nin kinetik model hesaplamaları.	47



SİMGELER VE KISALTMALAR

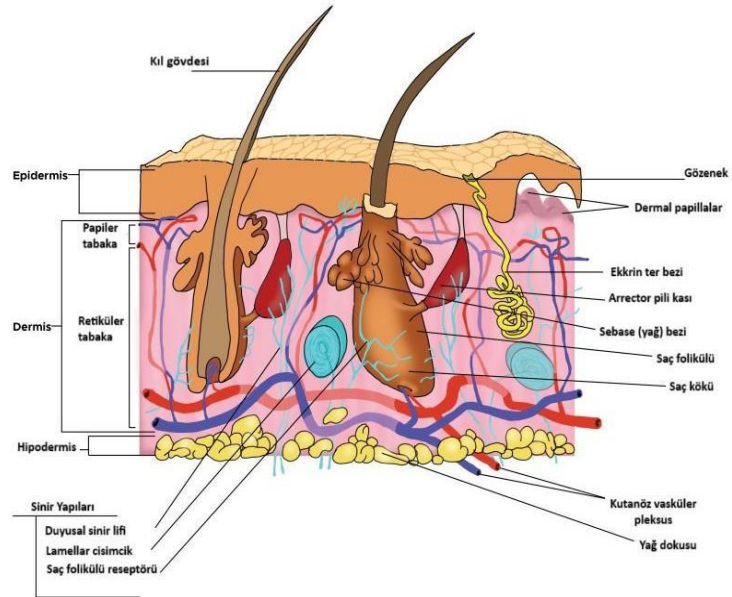
3D	3 Boyutlu
ASÜBTAM	Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Ve Uygulama Merkezi
ATR	Zayıflatılmış Toplam Yansıma (FTIR modülü)
bFGF	Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
Ca²⁺	Kalsiyum İyonu
CaCl₂	Kalsiyum Klorür
cm²	Santimetrekare
CO₂	Karbondioksit
COX-1/2	Siklooksijenaz-1/2 (Enzimleri)
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DS	Diklofenak Sodyum
ECM	Ekstraselüler Matriks (Hücre Dışı Matriks)
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi
IL-10	İnterlökin-10 (Antiinflamatuvar Sitokin)
IL-1β	İnterlökin 1-Beta
IL-6	İnterlökin-6
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
MMP	Matriks Metalloproteinazlar
NaOH	Sodyum Hidroksit
nm	Nanometre
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PBS	Fosfat Tamponlu Salin
PDGF	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PEG	Polietilen Glikol
PHMB	Polihekzametilen Biguanid
PVA	Polivinil Alkol
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
rpm	Dakika Başına Devir
TAUM	Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
TGA	Termogravimetrik Analizi
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
TIMP	MMP İnhibitörleri
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü- α
TPP	Trimetafosfat
UV	Ultraviyole
UV-VIS	Ultraviyole Görünür Işık Spektrofotometrisi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WVTR	Su buharı geçiş oranı
XRD	X-Işını Difraksiyonu
%	Yüzde
°C	Derece Santigrat
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre

1. GİRİŞ

1.1 Deri Yapısı

Deri, çok katmanlı yapısı ve biyolojik işlevleri ile organizmanın yaşamsal dengesinde kritik bir göreve sahiptir. Cilt bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olmanın yanı sıra, iç dengeyi sağlama ve çevresel tehditlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır. Aynı zamanda sıvı-elektrolit dengesinin sürdürülmesi, D vitamini sentezi ve çevresel uyaranların algılanması gibi birçok önemli rol üstlenmektedir (Bai ve Graham, 2020).

Deri, epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç temel katmandan oluşmaktadır. Epidermis tabakası, derinin en dış katmanıdır. Keratinositler, melanositler ve Langerhans hücrelerinden oluşmaktadır. Ayrıca dış çevreye karşı ilk savunma mekanizmasını oluşturmaktadır (Brito vd., 2024). Onun altında yer alan dermis tabakası ise yoğun kollajen ve elastin liflerinden oluşan bağ dokusu matrisiyle birlikte kan damarları, sinir uçları, kıl folikülleri ve ter bezleri içeren kompleks bir yapıya sahiptir. Derinin en alt tabakası olan hipodermis ise yağ hücrelerinden zengin bir doku yapısına sahiptir. Bu tabaka hem mekanik travmalara karşı yastıklama görevi görür hem de enerji deposudur (Yousef vd., 2025). Deri katmanlarının yapısal organizasyonu ve ilgili doku bileşenleri, Şekil 1.1’de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Derinin anatomik katmanlarının şematik gösterimi (Yousef vd., 2024’ten uyarlanmıştır).

Deri bütünlüğü travmatik yaralanmalar, cerrahi girişimler, enfeksiyonlar ya da kronik lezyonlar gibi çeşitli nedenlerle bozulduğunda, organizma homeostatik dengenin yeniden sağlanabilmesi amacıyla oldukça karmaşık bir biyolojik süreç olan yara iyileşmesini başlatmaktadır. Yara iyileşme süreci hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme (remodelling) olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır (Brito vd., 2024). Hemostaz, yara iyileşme sürecinin ilk fazını oluşturmaktadır. Bu faz, doku hasarını takiben gelişen vazokonstriksiyonun gerçekleşmesi ve trombositlerin hasarlı bölgeye yönelerek agregasyon oluşturmasıyla tetiklenmektedir. Fibrin pıhtısının oluşumu sonrasında, pıhtılaşma ürünleri yara yüzeyinde geçici bir matriks oluşturarak hem kan kaybını engellemekte hem de hücre göçü için gerekli olan başlangıç ortamını sağlamaktadır. Bu süreci inflamasyon fazı izlemektedir. İnflamasyon fazında makrofajlar ve nötrofiller hasarlı bölgeye göç ederek patojenleri ortadan kaldırmakta ve sitokin ile büyüme faktörleri salgılayarak proliferatif süreci başlatmaktadır. Proliferasyon fazında, fibroblastlar tarafından kollajen tip III sentezi, anjiyogenez gerçekleşmektedir. Son olarak ise keratinosit göçü ile yara kapanması başlamaktadır. Son faz olan yeniden şekillenme aşamasında ise granülasyon dokusu olgunlaşarak, kollajen tip III daha dayanıklı olan kollajen tip I ile yer değiştirerek skar dokusu oluşumu tamamlanmaktadır (Aida Maranduca vd., 2020). Bu evreler fizyolojik olarak uyum içinde ilerlediği zaman yara iyileşmesi etkin şekilde tamamlanmaktadır. Ancak enfeksiyon, kötü perfüzyon, yaş, diyabet, obezite, beslenme yetersizliği ya da uygunsuz lokal müdahaleler gibi iç ve dış faktörler sonucunda bu süreci bozarak iyileşmenin gecikmesine veya yaranın kronikleşmesine neden olabilmektedir (Aida Maranduca vd., 2020).

1.2 Yara Örtülerinin Önemi ve Sınıflandırılması

Yara iyileşmesi, karmaşık bir biyolojik süreç olup bu süreçte organizma, hasar gören doku bütünlüğünü yeniden inşa etmeyi amaçlar. Uygun çevresel koşullar sağlanamaması durumunda, enfeksiyon, sıvı kaybı, doku nekrozu ya da yaranın kronikleşmesi gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir, komplikasyonlar sonucunda bu süreç bozulabilmektedir. Bu nedenle yara bölgesinin dış etkenlerden korunması, iyileşmeyi destekleyici mikro çevrenin sürdürülmesi ve enfeksiyon riskinin en aza indirilmesi etkin yara bakımının temelini oluşturmaktadır. Bu bağlamda yara örtüleri,

hem geleneksel hem de modern tıpta doku rejenerasyonunu hızlandırmak ve komplikasyonları sınırlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Tan vd., 2019).

Tarihsel açıdan bakıldığında, yara bakımında örtü kullanımının kökenleri Antik Mısır'a kadar uzanmaktadır. Bu dönemde bal, bitkisel yağlar ve keten bezlerden oluşan basit materyallerle yara tedavileri yapılmıştır. Bilimsel temelleri 1962 yılında Winter'ın tanımladığı "nemli iyileşme hipotezi" ile atılmıştır (Winter, 1962). Bu teori, nemli bir ortamın hücre göçünü kolaylaştırarak hücre yenilenmesini hızlandığını göstermiştir ve modern yara örtüsü tasarımlarına temel oluşturmuştur. Bu gelişim, yara örtülerinin sadece pasif bir bariyer olarak değil, aynı zamanda yaranın mikro çevresini iyileştirici etkisinin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır (Dhivya vd., 2015).

Geleneksel yara örtüleri arasında yer alan gazlı bezler, pamuklu malzemeler ve elastik bandajlar, temel olarak yaranın dış etkenlerden korunması amaçlanır, ancak genellikle yaranın kurummasına, eksüdanın buharlaşmasına ve örtü değişimi sırasında doku bütünlüğünün bozulmasına neden olabilirler (Tan vd., 2019). Buna karşılık modern yara örtüleri, nemli iyileşme ortamını destekleyerek hücre proliferasyonunu teşvik eder, ağrı düzeyini azaltır ve enfeksiyon gelişimini önlemeye yardımcı olur. Ayrıca ağrıyı azaltarak enfeksiyonu önlemeye yardımcı olmaktadır. Bazı modern yara örtüleri de tedavi edici ajanları lokal olarak salabilmektedir. Bu örtüler, tasarım özelliklerine göre hem fiziksel hem de biyolojik olarak aktif yapılarda olabilmektedir. Modern yara örtüleri, kullanım amaçlarına ve yapısal özelliklerine göre çok çeşitli alt kategorilere ayrılmaktadır. Fonksiyonel açıdan değerlendirildiği zaman bu örtüler, eksüda absorpsiyonu yapan, hidrasyon sağlayan, yapışmayı önleyen, antimikrobiyal ajan içeren, büyüme faktörü içeren veya kontrollü ilaç salımı yapan örtüler olarak sınıflandırılabilir (Dhivya vd., 2015). Modern yara örtüleri ve geleneksel yara örtülerinin sınıflandırılması ve özellikleri Çizelge 1.1'de verilmiştir.

Yapısal form temelinde ise yara örtüleri genellikle hidrojel, köpük, film, lifli yapı, nano formülasyon, sünger ve membran gibi formlarda tasarlanabilir. Bu sınıflandırma, örtünün uygulama alanına ve yaranın özelliklerine göre belirlenmektedir. Yüksek eksüdalı yaralarda süngerler tercih edilirken, yüzeysel ve kuru yaralarda jel veya film tipi örtüler tercih edilmektedir (Dhivya vd., 2015). Son yıllarda özellikle aljinat, kitosan ve jelatin gibi doğal biyopolimerlerin kullanıldığı biyoaktif sistemler ön plana çıkmakta ve bu sistemler yara mikro çevresini fizyolojik olarak destekleyerek

iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Bu bağlamda yara örtüleri, yalnızca fiziki koruma sağlayan bir materyal olmamakla birlikte, yara iyileşmesini yönlendiren ve biyoteknolojik ilerlemelerle birlikte daha kompleks, çok fonksiyonlu yapılar hâline gelmektedir.

Çizelge 1.1. Yara örtülerinin sınıflandırılması ve özellikleri.

Sınıf	Tanım	Temel Özellikler
Geleneksel Örtüler	Gazlı bez, pamuk	Emici ve düşük maliyetlidir; ancak en büyük dezavantajı, yara yatağına yapışarak pansuman değişimi sırasında yeni oluşan dokuya zarar verebilmesidir. (Wu vd., 2025). (Wu vd., 2025).
Nemli Yara Örtüleri	Hidrokolloid, hidrojel, aljinat	Yara mikroçevresini düzenler, nemli ortam sağlar, otolitik debridmanı destekler (Wu vd., 2025).
Etkileşimli Örtüler	Poliüretan köpük, film	Gaz geçirgenliği sağlar, mikrobiyal bariyer sağlar, nem dengesini optimize eder (Wu vd., 2025).
Biyoaktif Örtüler	İlaç, büyüme faktörü veya enzim içerikli	Kontrollü ilaç salımı sağlar, hücre proliferasyonunu ve doku rejenerasyonunu hızlandırır (Wu vd., 2025).
Akıllı Yara Örtüleri	pH, sıcaklık, biyobelirteç yanıtı	Ortam koşullarına göre aktif tepki verir; tedavi sürecini düzenler (Wu vd., 2025).

1.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri ve Yara İyileşmesindeki Rolü

Sistemik yolla uygulanan ilaçlar, bazı durumlarda hedef dokuya yeterince ulaşamadığında, yan etki riski artmakta ve etken maddenin biyoyararlanımı azalmaktadır. Bu tür sınırlamaları aşmak adına, son yıllarda yara iyileşmesini desteklemek ve ilaçların terapötik etkisini artırmak amacıyla kontrollü salım sistemleri tercih edilmektedir (Saghazadeh vd., 2018).

Kontrollü ilaç salım sistemleri, etken maddenin belirlenen doz ve salım profiline uygun şekilde, belli bir süre boyunca doğrudan hedef dokuya ulaştırılmasını sağlarken yan etkilerin de azalmasına katkı sunmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, ilaç taşıyıcısı olarak kullanılan doğal ya da sentetik polimerler, genellikle ilaç moleküllerini fiziksel olarak hapseder veya belirli kimyasal etkileşimlerle tutarak ilaç salım hızını düzenlemektedir. Ayrıca pH, sıcaklık ve enzimatik aktivite gibi çevresel

etkenler aracılığıyla kontrollü salım gerçekleştirilebilir (Ahmad, 2023). Bu sistemlerin yara örtülerinde kullanımı ise, iyileşmenin farklı evrelerine özel tasarımlar yapılarak, sürece olumlu yönde katkı sağlamaktadır.

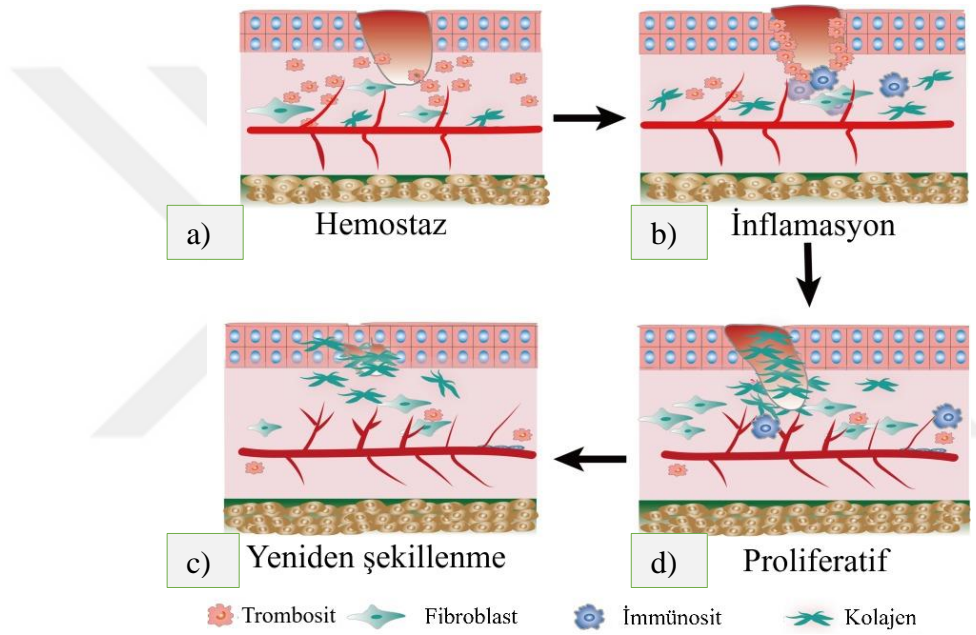
Yara bölgesi, özellikle inflamasyon aşamasında, yoğun sitokin üretimi, lökosit infiltrasyonu, mikrobiyal kontaminasyon ve doku nekrozu gibi çeşitli stres faktörleriyle karşı karşıya kalır. Bu noktada devreye giren kontrollü salım sistemleri, örneğin antiinflamatuvar ajanların lokal salınımıyla, aşırı inflamasyonun iyileşme sürecini geciktirmesinin önüne geçebilir (Ahmad, 2023). Aynı şekilde, antimikrobiyal ajan taşıyan sistemler bakteri üremesini baskılayarak enfeksiyon riskini azaltır ve sürecin daha sağlıklı ilerlemesini sağlar. Özellikle NSAİİ grubuna ait ilaçların (örneğin diklofenak sodyum ve ibuprofen) bu sistemlerle lokal uygulanması yalnızca analjezik etki sunmakla kalmaz, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine de katkıda bulunur. Bu etki, lipid türevi biyomeditörlerin biyosentezinin inhibisyonuyla gerçekleşir ve inflamasyonun şiddeti hafifletilir. Kontrollü salım sistemlerinin bir diğer avantajı ise doz sıklığını azaltmaları ve uygulama kolaylığı sunmalarıdır; bu da özellikle kronik yara hastalarında uzun vadeli tedaviye uyumu artıran önemli bir etkidir. Ayrıca ilaç kaybının önlenmesi ve etken maddenin yara yüzeyinde daha stabil kalması, salım profilinin sürdürülebilirliğini desteklemektedir (Quan vd., 2022).

Bu doğrultuda geliştirilen kontrollü salım sistemleri, yara örtüsü teknolojilerinde yalnızca pasif bir taşıyıcı değil, aynı zamanda biyolojik mikro çevreyi düzenleyen aktif bir bileşen olarak değerlendirilmektedir. Bu tez çalışmasında, aljinat, jelatin ve kitosan gibi biyopolimerlerle oluşturulan sünger yapı içerisine DS entegre edilerek, hem fiziksel koruma sağlayan hem de lokal antiinflamatuvar etki sunan çift yönlü bir sistem tasarlanmıştır. Sistem, yara iyileşme evrelerine uyumlu şekilde salım yapacak biçimde planlanmış ve bu yolla yara mikroçevresine biyolojik katkı sağlanması amaçlanmıştır (Quan vd., 2022).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Yara İyileşmesinin Aşamaları ve Fizyolojisi

Yara iyileşmesi, hasar gören dokuların yeniden inşa edilmesi, işlevsel bütünlüğün sağlanması ve iç dengenin korunması amacıyla organizmanın başlattığı biyolojik bir onarım sürecidir. Bu süreç, sırasıyla hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme (remodelling) olmak üzere dört ana evrede gerçekleşir. Her bir evre, bir öncekini biyokimyasal sinyallerle tetikleyen düzenli bir ilerleyiş içinde devam eder (Rodrigues vd., 2019). Yara iyileşmesinin bu temel evreleri Şekil 2.1'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Yara iyileşmesi sürecinin dört temel evresi; (a) Hemostaz, (b) İnflamasyon, (c) Proliferasyon, (d) Yeniden şekillenme (He vd., 2023'ten uyarlanmıştır).

Hemostaz evresi, yaranın oluşmasını takiben ilk dakikalarda başlayan hızlı bir yanıt sürecidir. Bu aşamada, hasar gören damar endotelinden sızan kanın durdurulması için trombositler aktive olur, bir araya gelerek agregasyon gösterir ve fibrin pıhtı matrisi oluşturarak kanama kontrol altına alınır. Aynı zamanda PDGF, TGF- β ve VEGF gibi büyüme faktörleri salınır ve bu moleküller inflamatuvar ve proliferatif yanıtların temelini oluşturmaktadır (Eming vd., 2014). Oluşan geçici fibrin matrisi, ilerleyen evrelerde hücrelerin göçü için yapısal bir iskele görevi görmektedir.

İnflamasyon evresi, pıhtılaşmadan sonra başlamakta ve genellikle birkaç gün boyunca devam etmektedir. Bu süreçte ilk olarak nötrofiller yara bölgesine yönelir ve fagositoz

yoluyla patojenleri ve hücrel atıkları temizlemektedir. Ardından, monosit kökenli makrofajlar devreye girer hem fagositik görev üstlenir hem de M1/M2 polarizasyon mekanizmasıyla inflamatuvar yanıtı düzenlemektedir. M1 makrofajları, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak bağışıklık tepkisini güçlendirirken M2 makrofajları ise IL-10 ve TGF- β gibi mediatörlerle antiinflamatuvar ve rejeneratif süreçleri başlatmaktadır (Eming vd., 2014).

Proliferasyon evresi, yara dokusunun yeniden yapılandırıldığı aşamadır. Bu dönemde fibroblastlar, özellikle tip III kollajen olmak üzere yeni ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerini sentezlerken, endotel hücrelerinin göçüyle birlikte yeni kapiller damarlar oluşturmaktadır (anjyogenez). Bu süreç sonucunda granülasyon dokusu gelişir. Aynı zamanda keratinositlerin göçü ve çoğalmasıyla epitelizasyon başlar ve yara yüzeyi kapanmaya yönelmektedir (Barrientos vd., 2008).

Yeniden şekillenme (remodelling) evresi, yara durumuna göre haftalar, aylar, sürebilen ve iyileşmenin son aşamasını oluşturan bir süreçtir. Bu dönemde, kollajen tip III yıkılarak yerine daha düzenli, çapraz bağlanmış ve dayanıklı olan kollajen tip I geçmektedir. ECM'nin yeniden yapılanması ise matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ile bunların inhibitörleri olan TIMP'ler (Metalloproteinazların doku inhibitörleri) arasındaki hassas bir dengeyle sağlanır (Velnar vd., 2009). Bu dengenin bozulması durumunda, ya aşırı fibröz skar gelişir ya da doku bütünlüğü sağlanamaz. Evrenin sonunda oluşan skar dokusu, orijinal deriye kıyasla daha sınırlı işlevselliğe sahip olsa da yapısal bütünlük sağlamaktadır.

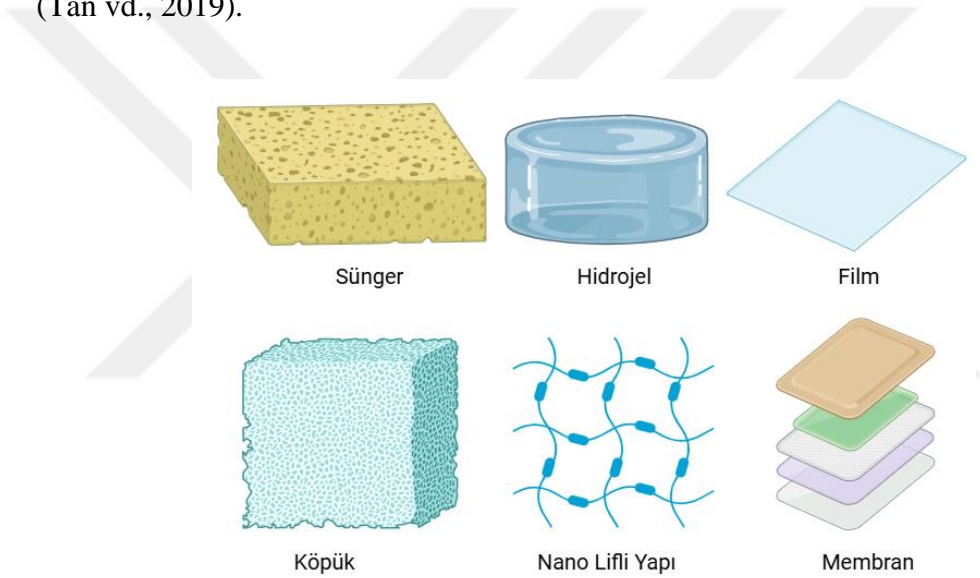
Bu evrelerin düzenli ve uyumlu şekilde ilerlemesi, yara iyileşmesinin fizyolojik sınırlar içinde kalmasını sağlamaktadır. Ancak enfeksiyon, oksijen yetersizliği, yaşlanma, diyabet ya da kötü beslenme gibi etkenler bu süreci bozabilmektedir. Özellikle inflamasyon evresinin uzaması ve M1'den M2 makrofaj tipine dönüşümdeki gecikme, iyileşmenin kronikleşmesine neden olabilir (Guo ve DiPietro, 2010).

2.2 Modern Yara Örtüsü Materyalleri

Yara iyileşme sürecinin başarılı bir şekilde yönetilebilmesi, yalnızca bu sürecin biyolojik temelleri ile sınırlı değildir, aynı zamanda iyileşmeye uygun materyallerin doğru biçimde seçilmesi de gereklidir. Günümüzde geliştirilen yara örtüleri, sadece

koruyucu bir fiziksel bariyer değil, yaranın mikroçevresine doğrudan etki eden, iyileşme sürecini hızlandıran ve bu sürece çok yönlü katkı sağlayan sistemler hâline gelmiştir. Bu yönleriyle, geleneksel gazlı bez veya pamuk bazlı örtülere kıyasla çok daha fonksiyonel etkiler sunabilmektedirler (Boateng vd., 2008).

Modern yara örtülerinin başlıca amacı, iyileşme süreci için nemli bir ortam sağlamak, eksüdayı etkili bir şekilde yönetmek, enfeksiyon riskini azaltmak ve kontrollü ilaç salımı yapmaktır. Bu işlevleri yerine getirebilmek için farklı fiziksel yapılarla ve kimyasal bileşimlere sahip pek çok örtü materyali geliştirilmiştir. Genellikle süngerler, hidrojel, filmler, köpükler, nanolifli yapılar, membran bazlı sistemler gibi çeşitli kategorilere ayrılan bu modern yara örtülerinin örnekleri Şekil 2.2’de gösterilmektedir (Tan vd., 2019).



Şekil 2.2. Modern yara örtüsü materyallerinin bazı örnekleri: Sünger, hidrojel, film, köpük, nanolifli yapı ve membran.

Sünger bazlı yara örtüleri, özellikle yoğun eksüda içeren yaralarda tercih edilen sistemlerdir. Aljinat, jelatin, kitosan ve selüloz türevleri gibi biyopolimerlerden üretilen bu örtüler, gözenekli yapıları sayesinde yüksek sıvı absorpsiyon kapasitesine sahiptir ve yara yüzeyine zarar vermeden kolaylıkla çıkarılabilir. Bununla birlikte, ilaç yüklü sünger sistemleri, kontrollü salım imkânı sunarak tedavi sürecine önemli katkılar sağlamaktadır (Negut vd., 2020).

Hidrojel bazlı yara örtüleri, yüksek su içeriğine sahip polimerik yapılardan oluşur ve genellikle yüzeysel yanıklar ile nemli ortam gereksinimi duyan yaralarda tercih edilir. Islak ve serinletici özellikleri sayesinde, ağrının hafifletilmesinde etkili rol oynarlar.

Ayrıca, biyolojik ajanlar ya da ilaçlar ile yüklenerek tedaviye yönelik özel amaçlar için de tasarlanabilirler (Dhivya vd., 2015).

Köpük bazlı örtüler ise, özellikle orta ve yüksek eksüda düzeyine sahip yaralar için geliştirilmiştir. Poliüretan veya silikon temelli bu köpükler, yüksek sıvı tutma kapasiteleriyle dikkat çeker. Ayrıca, enfekte yaralarda sekonder bariyer görevi görerek tedavi sürecine destek sağlarlar (Nasra vd., 2024).

Film örtüler, şeffaf yapıları sayesinde yaranın izlenmesini kolaylaştıran, ince ve esnek polimer tabakalardır. Genellikle poliüretan esaslı olarak üretilirler ve düşük eksüda içeren, epitelizasyon sürecindeki yaralar için tercih edilmektedir. Hava geçirgenliği sağlarken ayrıca mikroorganizmalara karşı koruyucu bir bariyer görevi görürler (Tong vd., 2018).

Nanoyapılı membranlar ve lifli sistemler, hücre göçünü teşvik eden ve oksijen geçişine olanak tanıyan mikroçevre oluşturmalarıyla doku mühendisliği alanında öne çıkmaktadır. Elektroçirime yöntemiyle elde edilen nanolif yüzeyler, epitel hücrelerinin yüzeye tutunması için ideal bir morfoloji sunmaktadır (Tanzli vd., 2021).

Modern yara örtüleri yalnızca fiziksel bir bariyer işlevi görmekle kalmaz aynı zamanda yaranın mikroçevresinde meydana gelen hücresel ve moleküler yanıtları düzenleyerek iyileşme sürecini doğrudan etkilemektedir. Örneğin, kitosan bazlı sünger sistemlerinin, yara bölgesindeki proinflatuar sitokinleri (TNF- α , IL-6) baskılayarak ve M2 makrofaj fenotipini destekleyerek antiinflatuar bir mikroçevre oluşturduğu bildirilmiştir (Kilicarslan vd., 2018). Benzer şekilde, hyaluronik asit içeren hidrojel sistemlerinin fibroblast çoğalmasını, VEGF ekspresyonunu ve anjiyogenezi artırdığı da çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Sadeghi vd., 2020). Tüm bu bulgular, modern yara örtülerinin yalnızca mekanik bir destek sağlamadığını, aynı zamanda hücre düzeyinde biyofonksiyonel katkılar da sağladığını göstermektedir. Öte yandan, modern yara örtüsü teknolojisinde yalnızca klinik başarı değil, çevresel sürdürülebilirlik de giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, biyopolimer esaslı materyaller, geleneksel, petrol türevi sentetik sistemlere kıyasla hem üretim süreçlerinde çevreye daha az zarar vermekte hem de atık yönetimi açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Aljinat, kitosan, jelatin ve selüloz türevleri gibi doğada çözünür ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerler, hem vücutta

metabolize olabilmeleri hem de çevreye zarar vermeden bertaraf edilebilmeleri sayesinde, sürdürülebilir tıbbi ürün geliştirme yaklaşımlarında öncelikli seçenek haline gelmiştir (Kim vd., 2022).

2.2.1 Süngerlerin hazırlama yöntemleri ve özellikleri

Sünger tipi yara örtüleri, yüksek poroziteye, su tutma kapasitesine ve biyoyumlu özelliklere sahip olmalarıyla, yara bakımında önemli bir yer edinen üç boyutlu polimerik sistemlerdir. Özellikle eksüdanın yoğun olduğu kronik yaralarda nemli ortamın sürdürülmesine yardımcı olurken, aynı zamanda mikrobiyal geçişe karşı koruyucu bir bariyer işlevi de görebilirler. Bu sistemler, kontrollü ilaç salımı açısından da etkili bir taşıyıcı platform sunar. Gözenekli yapıları sayesinde hücre göçünü ve gaz alışverişini kolaylaştırarak granülasyon dokusunun oluşumunu desteklediği belirlenmiştir (Naserian ve Mesgar, 2022). Bu sünger sistemlerinin temelini oluşturan polimerlerin seçiminde, biyoyumluluk, biyobozunurluk, şişme davranışı ve ilaç taşıma potansiyeli gibi özellikler göz önünde bulundurulabilir. Aljinat, kitosan, jelatin, hyaluronik asit, pektin ve selüloz türevleri gibi doğal kökenli polimerler ise, tek başına ya da bir arada kullanılarak hedeflenen mekanik özellikler, salım profili ve biyoaktivite açısından sistemin performansını optimize etme imkânı sunmaktadır (Naserian ve Mesgar, 2022).

Sünger sistemlerinde gözenekli yapı, genellikle fiziksel ya da kimyasal işlemlerle elde edilmektedir. En yaygın kullanılan yöntemler şunlardır:

2.2.1.1 Liyofilizasyon (dondurarak kurutma)

Liyofilizasyon, sünger üretiminde en yaygın kullanılan tekniklerden biridir. Bu yöntemde biyopolimer çözeltisi kalıplara döküldükten sonra düşük sıcaklıklarda (-20 °C ve altı) dondurulur; ardından vakum altında kurutularak, içindeki buz doğrudan süblimleştirilir. Bu işlem, yalnızca yüksek porozite sağlamakla kalmaz, aynı zamanda ısıya duyarlı aktif bileşenlerin yapısal bütünlüğünü koruma açısından da önemli avantajlar sunar (Shaker vd., 2018). Oluşan gözeneklerin morfolojisi ise, dondurma hızı, çözeltinin viskozitesi ve kullanılan polimer oranı gibi parametreler aracılığıyla kontrol edilebilmektedir.

2.2.1.2 Kimyasal köpürtme ve gaz oluşumu

Bu yöntemde, polimer matrisin içine sodyum bikarbonat gibi köpük oluşturuca ajanlar veya gaz açığa çıkaran kimyasallar eklenerek gözenekli yapı elde edilir. CO₂ ya da benzeri gazların salınımıyla malzeme içinde poröz bir yapı oluşması sağlanır. Liyofilizasyon yöntemine kıyasla daha ekonomik ve hızlı bir süreç sunmasına rağmen, gözeneklerin homojenliği düşüktür ve bazı biyolojik ajanlar reaksiyon sırasında yapısal bozulmalara uğrayabilir (Ceccaldi vd., 2017).

2.2.1.3 Elektroğirme ile katmanlı sünger üretimi

Yeni nesil sünger sistemlerinde, makro gözenekli yapıların üzerine elektroğirme (electrospinning) yöntemiyle nanolif katmanları entegre edilerek çok katmanlı yara örtüleri oluşturulmaktadır. Bu hibrit yapılar, hücre tutunmasını destekleyen nanoyapılar ve yüksek sıvı absorblama kapasitesi sunan süngerimsi yapı ile kombine bir etki sağlamaktadır (Luo ve Cui, 2009). Çizelge 2.1’de sünger sistemlerinin yara bakımındaki etkinliğini belirleyen temel özellikler özetlenmiştir.

Çizelge 2.1. Modern sünger yara örtülerinin temel özellikleri ve önemi.

Özellik	Açıklama / Önem	İlgili Parametreler / Teknikler
Porozite ve Gözenek Dağılımı	Yüksek porozite, eksüda emilimini, gaz alışverişini ve hücre göçünü (fibroblast, keratinosit) destekler. Optimal iyileşme için önemlidir.	Gözenek çapı (Optimal: 100–300 µm) (Wen vd., 2020)
Şişme Davranışı	Yara eksüdasını emerek yara yatağını nemli tutar, iyileşmeyi hızlandırır.	Hidrofilik polimer kullanımı, absorpsiyon kapasitesi (Wen vd., 2020).
Biyobozunurluk	Örtünün zamanla vücutta güvenli bir şekilde (toksik kalıntı bırakmadan) parçalanması istenir, böylece çıkarılmasına gerek kalmaz.	Polimer tipi, çapraz bağlanma derecesi (Afjoul vd., 2020).
Mekanik Dayanım	Uygulama ve yara üzerinde kalma süresince bütünlüğünü korumalı, ancak çıkarılırken yaraya zarar vermeyecek esneklikte olmalıdır.	Polimer cinsi, çapraz bağlayıcı kullanımı (örn. Ca ²⁺ , genipin, glutaraldehit) (Afjoul vd., 2020).
Yüzey Morfolojisi ve Karakterizasyon	Süngerin mikroyapısını, kimyasal bileşimini ve kristal yapısını anlamak, performansını değerlendirmek için gereklidir.	SEM (Gözenek yapısı/homojenlik), FT-IR (Kimyasal yapı), XRD (Kristal yapı) (Wen vd., 2020).
İlaç Salım Potansiyeli	Yapı, ilaçların yara bölgesine kontrollü ve lokal olarak salınması için uygun bir taşıyıcı görevi görebilir. Tedavi etkinliğini artırabilir.	Salım profili analizi (UV-Vis Spektrofotometre), Kinetik modelleme (Higuchi, Korsmeyer-Peppas vb.) (Wen vd., 2020).

2.2.2 Hidrojeller, filmler, köpükler ve diğer modern sistemler

Hidrojeller, %70'in üzerinde su içeriğine sahip hidrofilik polimer yapılarıdır. Bu yüksek nem oranı, yara bölgesinde serinletici bir etki oluşturarak ağrının azalmasına katkı sağlar ve aynı zamanda hücre göçünü teşvik ederek epitelizasyon sürecini destekler. Hidrojellerin en ayırt edici özelliği, hem eksüdayı absorbe edebilme kapasiteleri hem de nemli iyileşme ortamını sürdürebilmeleridir (Croisfelt vd., 2018). Bu sistemler, jelatin, aljinat, kitosan ve hiyaluronik asit gibi doğal ya da polivinil alkol (PVA) ve polietilen glikol (PEG) gibi sentetik polimerlerden üretilmektedir. Genellikle düşük eksüdalı ve yüzeysel yaralarda tercih edilen hidrojeller, aynı zamanda antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ajanlar için etkili bir taşıyıcı platform görevi de üstlenebilir. Polimer zincirleri arasında ağ yapısının oluşturulması için

iyonik (örneğin kalsiyum iyonları) ya da kimyasal (genipin, glutaraldehit) çapraz bağlayıcılar kullanılabilir ve bu çapraz bağlama stratejileri hem jel yapının mekanik dayanıklılığı hem de kontrollü salım özellikleri üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Croisfelt vd., 2018).

Film örtüler genellikle poliüretan, PVA, metilselüloz gibi sentetik polimerlerin yanı sıra aljinat gibi doğal polimerlerden de üretilen, ince, esnek ve yarı geçirgen yapıda sistemlerdir. Düşük eksüdalı, yüzeysel ve epitelizasyon aşamasındaki yaralarda sıklıkla tercih edilen bu örtüler, şeffaflıkları sayesinde yaranın izlenmesini kolaylaştırırken enfeksiyon riskini azaltmaları nedeniyle klinik uygulamalarda yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Bu yapılar, oksijen geçirgenliği sağlarken dış ortamdan gelebilecek zararlı etkenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır. Yara yüzeyine yapışmadan uygulanabilmeleri, hasta konforunu artıran bir diğer önemli avantajdır. Nem geçirgenlik özellikleri ise genellikle “su buharı geçiş oranı” (WVTR – Water Vapor Transmission Rate) ile değerlendirilmektedir. Bu değer, örtünün yara bölgesinde uygun nem dengesini koruyabilmesi ve mikrobiyal girişe karşı etkili bir koruma sağlayabilmesi açısından önem taşımaktadır (Langasco vd., 2017).

Köpük bazlı yara örtüleri ise çoğunlukla poliüretan ya da silikon esaslı polimerlerden üretilmiş, çok hücreli gözenekli yapılardır. Bu örtüler, özellikle orta veya yüksek eksüda düzeyine sahip yaralarda sıvı yönetimini sağlamak amacıyla kullanılır. Nemli iyileşme ortamını korurken aynı zamanda enfeksiyon riskini azaltır ve yara yüzeyini mekanik travmalardan korur. Ayrıca gümüş, poliheksametilen biguanid (PHMB) veya iyot gibi antimikrobiyal ajanlarla zenginleştirilerek enfekte yaralar için etkili bir çözüm haline getirilebilirler. Gözenek çapı, dağılımı ve toplam porozite gibi yapısal özellikler kullanılan köpükleme ajanı ve üretim yöntemine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bazı köpük sistemleri, farklı kalınlık ve yoğunlukta katmanlar hâlinde üretilerek daha kompleks yapılar sunabilmektedir (Halim vd., 2012).

Günümüzde yara örtüsü teknolojileri yalnızca klasik malzemelerle sınırlı kalmamakta, hızla gelişen yeni nesil yaklaşımlar da dikkat çekmektedir. Bu kapsamda nanolifli sistemler, akıllı (stimuli-responsive) yara örtüleri, biyoaktif emülsiyonlar ve 3D baskı teknolojisiyle özelleştirilmiş örtüler öne çıkmaktadır. Elektroegirme yöntemiyle elde edilen nanolifli yapılar, hücre tutunmasını destekleyici yüzey morfolojisi, kontrollü gözeneklilik ve yüksek yüzey alanı gibi özellikleriyle hem oksijen alışverişini hem de

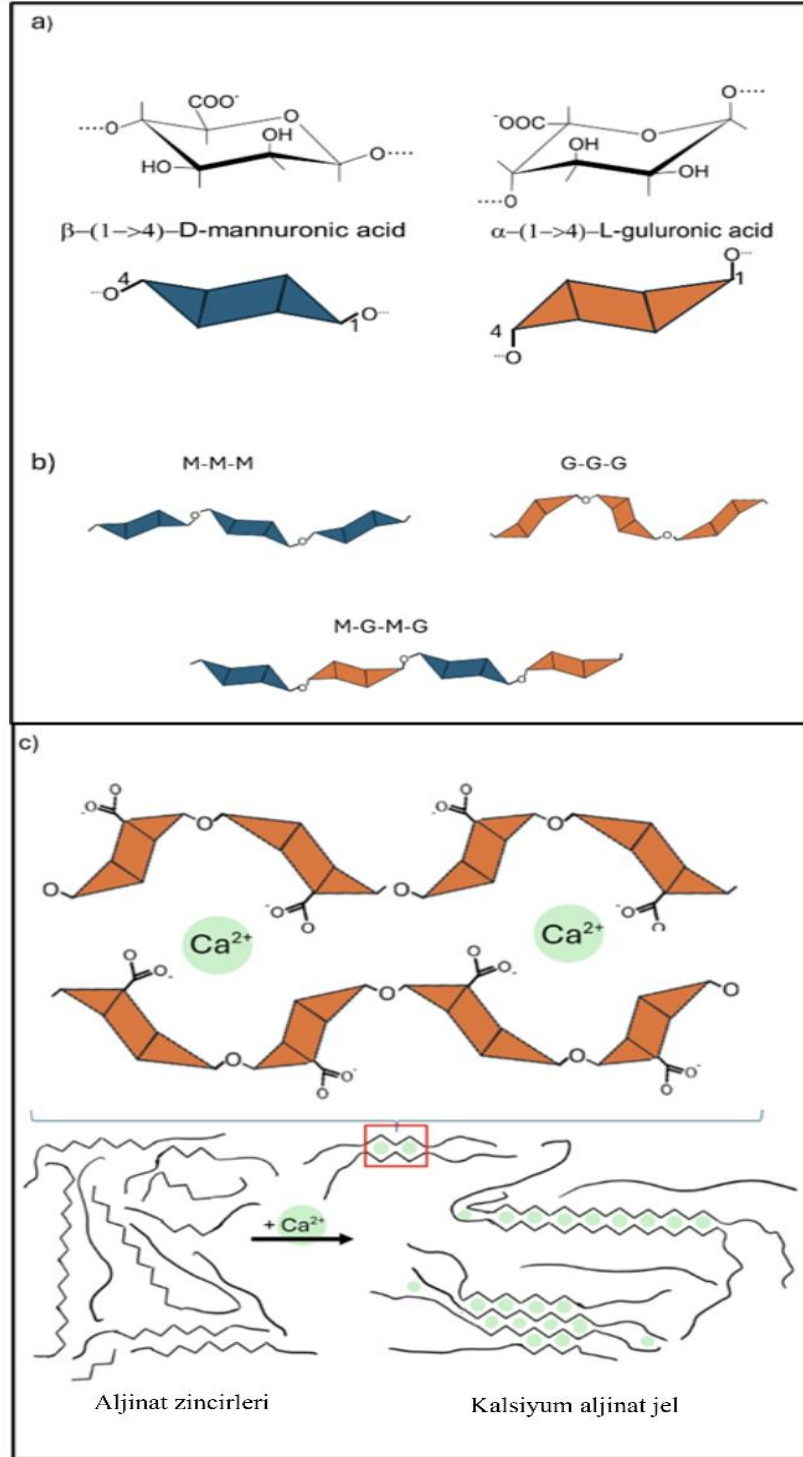
ilaç salımını optimize edebilmektedir (Henriquez vd., 2020). Akıllı yara örtüleri ise pH, sıcaklık ya da enzim varlığı gibi çevresel uyaranlara duyarlı olarak ilaç salım hızını ayarlayabilmekte ve özellikle iyileşmesi zorlaşan veya enfeksiyon riski taşıyan hastalarda dinamik tedavi imkânı sunmaktadır (Mottaghitalab vd., 2024). Bu modern sistemlerin her biri, yaranın tipi ve iyileşme evresi göz önünde bulundurularak belirli fonksiyonlara göre tercih edilmektedir. Kullanılan polimer yapısı, üretim tekniği ve formülasyon parametreleri ise bu örtülerin mekanik, biyolojik ve farmasötik performansını doğrudan etkilemektedir (Teoh vd., 2022).

2.3 Aljinat, Jelatin ve Kitosan Biyopolimerleri: Özellikler ve Yara İyileşmesindeki Uygulamaları

Doğal biyopolimerler, yara örtüsü teknolojisinde biyouyumlulukları, biyobozunurlukları, hücresel etkileşim potansiyelleri ve biyolojik aktiviteleri gibi üstün özellikleri sayesinde yaygın olarak tercih edilmektedir (Sheokand vd., 2023). Aljinat, jelatin ve kitosan gibi biyopolimerler, yara iyileşmesinin farklı evrelerinde birbirini tamamlayıcı roller üstlenerek önemli katkılar sağlar. Bu üçlü hem tekil formülasyonlarda hem de kompozit sistemlerde yer alarak nem yönetimi, antimikrobiyal koruma, hücre proliferasyonu ve doku yenilenmesi gibi temel işlevleri desteklemektedir (Hao vd., 2020).

2.3.1 Sodyum aljinat

Aljinat, kahverengi deniz yosunlarından elde edilen ve yapısında β -D-mannuronik asit (M) ile α -L-guluronik asit (G) birimlerini içeren lineer bir polisakkarittir. Kimyasal yapısı, özellikle Ca^{2+} gibi iki değerlikli katyonlarla iyonik çapraz bağlar oluşturarak fiziksel jel yapılar meydana getirmesine olanak tanır (Donati vd., 2023). Bu özellik, özellikle eksüdalı yaralarda sıvı absorpsiyonu ve hemostazın desteklenmesi açısından klinik olarak önemli bir avantaj sunmaktadır (Mazurek vd., 2025). “Egg-box” modeli olarak bilinen yapısal organizasyonu sayesinde, aljinat jelleri uzun süre boyunca formunu koruyabilir. Aljinatın monomer dizilimi, zincir blok yapısı ve Ca^{2+} iyonları ile gerçekleştirdiği jelleşme mekanizması Şekil 2.3’te görselleştirilmiştir.



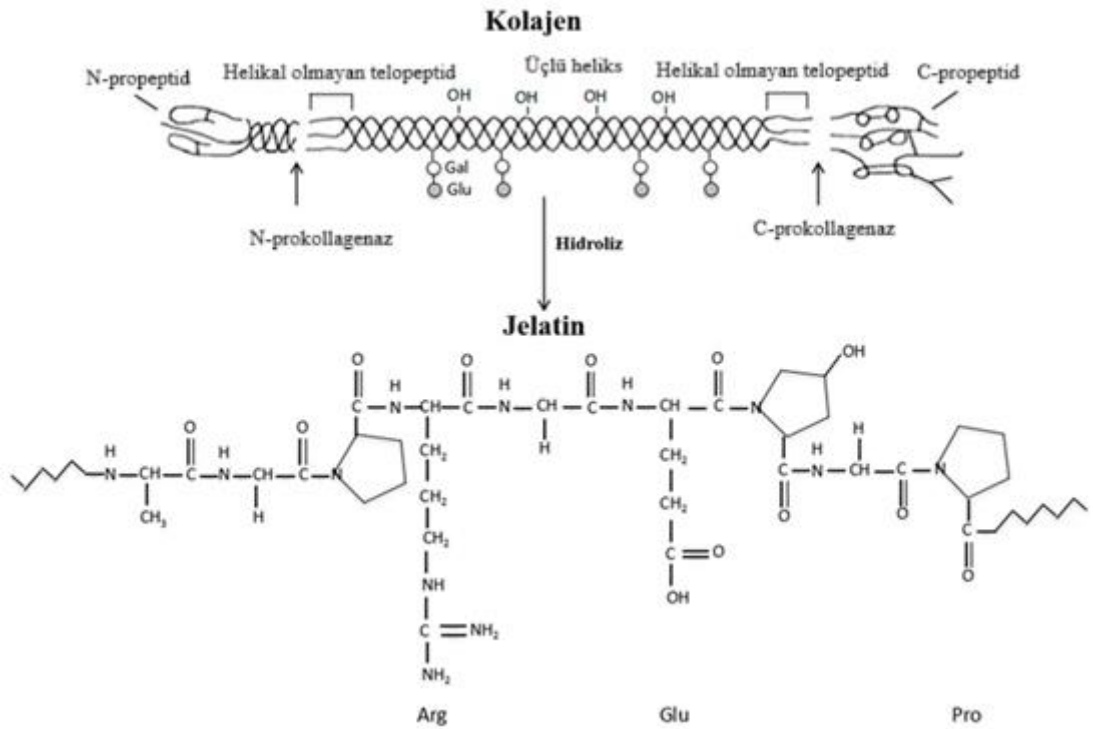
Şekil 2.3. Aljinatın yapısı ve kalsiyum ile jelleşme mekanizması; (a) Aljinatı oluşturan β -D-mannuronik asit ve α -L-guluronik asit monomerleri, (b) Polimer zincirindeki M-M, G-G ve M-G bloklarının şematik gösterimi, (c) Kalsiyum iyonlarının (Ca^{2+}) G-blokları aracılığıyla zincirleri bağlayarak "egg-box" modeline göre jel ağı oluşturmaları (Yousef vd., 2024'ten uyarlanmıştır).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, aljinatın yalnızca pasif bir yara örtüsü değil, aynı zamanda yara mikroçevresinde immün yanıtı düzenleyerek makrofajların M2

fenotipine geçişini destekleyen bir antiinflamatuvar ajan olarak da işlev görebileceğini ortaya koymuştur (Mazurek vd., 2025). Sodyum tuzu formunda suda çözünen aljinat, pH değişimlerine karşı görece dirençlidir; bu yönüyle hem akut hem de kronik yara tedavilerinde kullanılabilecek uygun bir matriks polimer olarak öne çıkmaktadır.

2.3.2 Jelatin

Jelatin, Şekil 2.4'te gösterildiği gibi, kolajenin kısmi hidroliziyle elde edilen glisin, prolin ve hidroksiprolin açısından zengin, doğal bir protein türevidir.



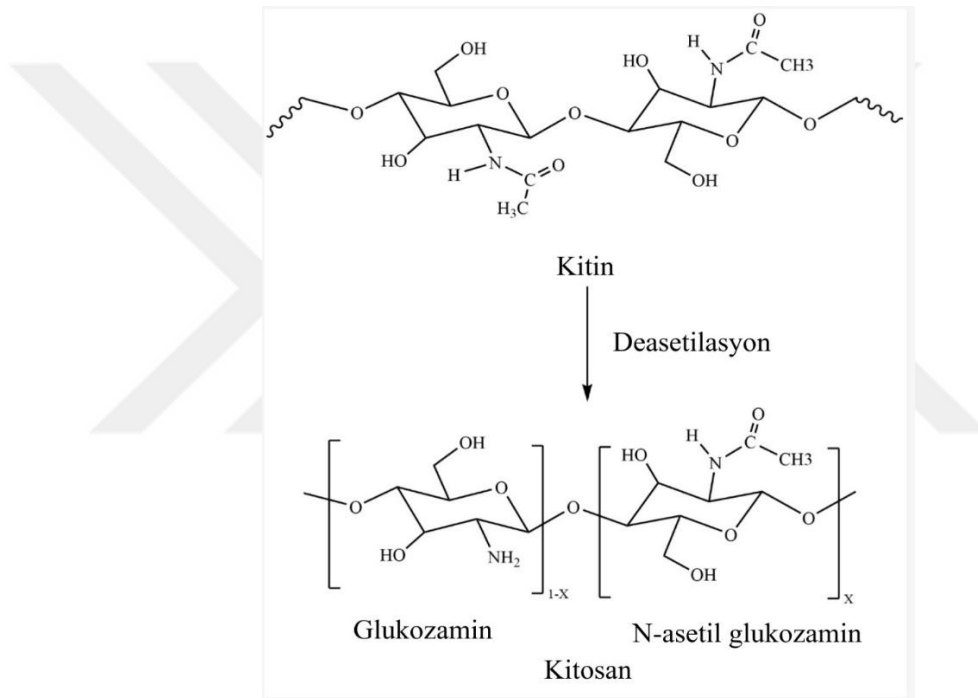
Şekil 2.4. Kolajenin kısmi hidroliz ile jelatine dönüşümünün şematik gösterimi (Wang vd., 2017'den uyarlanmıştır).

Kolajen benzeri yapısı sayesinde hücre tutunmasına yardımcı olan biyokimyasal diziler içerir ve bu yönüyle hücre proliferasyonu, doku organizasyonu ve epitelizasyon gibi süreçleri destekleyen bir mikroçevre sağlamaktadır. Jelatin, ısıya duyarlı ve geri dönüşümlü özelliğiyle yaklaşık 37 °C'de çözünürken, düşük sıcaklıklarda tekrar jel formuna geçerek esnek polimer davranışı sergiler. Bu termal özellik, kontrollü salım sistemleri ve geçici doku mühendisliği uygulamaları için tercih edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Ayrıca, bu yapının genipin veya glutaraldehit gibi çapraz bağlayıcı ajanlarla stabilizasyonu, jelatini kontrollü ilaç salımı için uygun bir taşıyıcı hâline getirebilmektedir. Literatürde, jelatinle birlikte kullanılan büyüme faktörlerinin

(örneğin bFGF, EGF) salım profilini optimize ederek granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırdığı ve anjiyogenezi artırdığına dair çok sayıda bulgu yer almaktadır (Wang vd., 2017). Jelatin, suda çözünür ve biyobozunur bir polimer olduğundan, yara bölgesinde toksik kalıntı bırakmadan parçalanır ve güvenli bir iyileşme ortamı sunar.

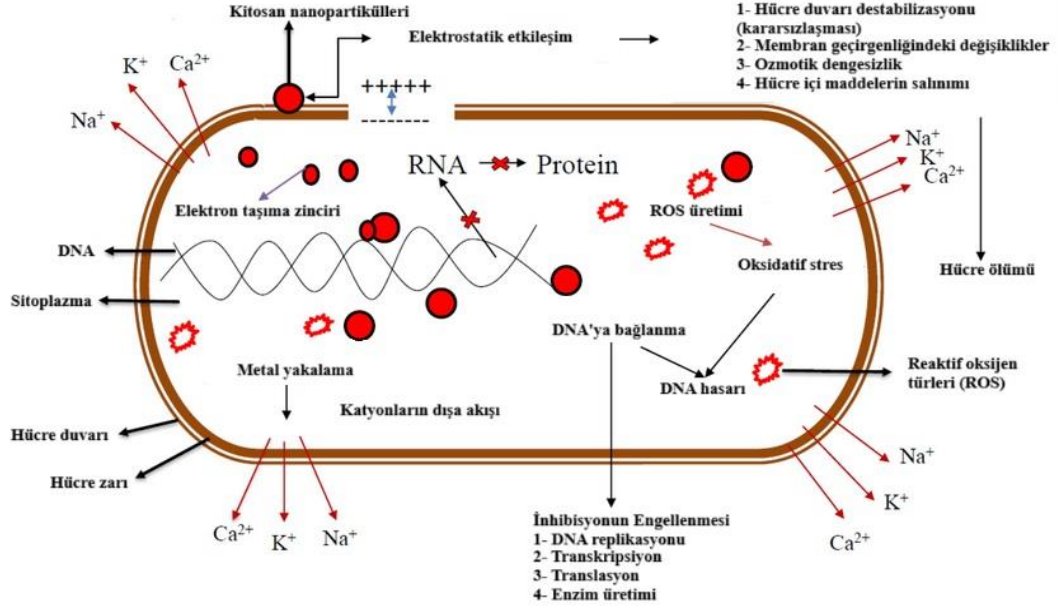
2.3.3 Kitosan

Kitosan, Şekil 2.5'te de görüldüğü gibi, kabuklu deniz canlılarının dış iskeletinde bulunan kitinin alkali bir ortamda deasetilasyonu ile elde edilen ve katyonik özelliğe sahip doğal bir polisakkarittir.



Şekil 2.5. Kitinin deasetilasyonu ile kitosan eldesi. Kitindeki N-asetilglukozamin birimlerinin kitosandaki D-glukozamin ve N-asetilglukozamin birimlerine dönüşümü gösterilmektedir (Chandrasekaran vd., 2020'den uyarlanmıştır).

Kitosan, yapısındaki serbest amino grupları sebebiyle pozitif yüklüdür ve bu özelliği ile hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerin hücre zarlarıyla elektrostatik etkileşim kurabilir. Bu etkileşim, hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açarak kitosanın antimikrobiyal etkisinin temel mekanizmasını oluşturmaktadır (Chandrasekaran vd., 2020). Kitosan nanopartiküllerinin bu antibakteriyel etki mekanizmaları Şekil 2.6'da özetlenmiştir.



Şekil 2.6. Kitosan nanopartiküllerinin antibakteriyel etki mekanizmaları. Şema, elektrostatik etkileşim, membran geçirgenliğinde değişiklikler, hücre içi maddelerin salınımı, DNA ile etkileşim ve ROS üretimi gibi potansiyel yolları göstermektedir (Chandrasekaran vd., 2020'den uyarlanmıştır).

Ayrıca, kitosan pıhtılaşma sürecinde trombosit aktivasyonunu artırarak lokal hemostazı desteklemektedir. Bu özelliği sayesinde, kanamalı yaraların tedavisinde önemli avantajlar sağlamaktadır (Chandrasekaran vd., 2020). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, kitosanın TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu baskılayarak inflamasyonu düzenlediğini ve makrofajların M2 fenotipine geçişini teşvik ettiğini de göstermektedir (Sheng vd., 2023). Bu immunomodülatör etkisiyle, kitosan bazlı yara örtülerinin rejeneratif iyileşmeyi hızlandırdığı ortaya konmuştur. Ayrıca, düşük pH ortamlarında çözünebilirlik özelliği sayesinde, özellikle enfekte ya da pH dengesizliği bulunan yara mikroçevrelerinde yüksek biyoaktivite göstermektedir (Fan vd., 2022).

2.3.4 Kombine kullanımı ve uygulamaları

Aljinat, jelatin ve kitosan gibi biyopolimerlerin birlikte kullanımı, her birinin kendine özgü özelliklerini tamamlayıcı şekilde bir araya getirerek güçlü bir sinerjik etki yaratmaktadır. Aljinat, yüksek eksüda tutma kapasitesiyle yara bölgesinde nem dengesini sağlarken, jelatin ise hücre proliferasyonunu destekleyen ve geçici ECM oluşumuna katkı veren yapısıyla iyileşmenin proliferatif evresine destek olmaktadır. Kitosan ise antimikrobiyal, hemostatik ve bağışıklık düzenleyici etkileri sayesinde

enfeksiyonun önlenmesi, inflamasyonun kontrolü ve lokal hemostazın sağlanmasında aktif bir rol üstlenir (Fan vd., 2022). Bu üçlü biyopolimerin kompozit sünger, film veya hidrojel formlarında bir araya getirilmesi, modern yara bakımında çok işlevli sistemlerin geliştirilmesine imkân tanırken, aynı zamanda ilaç yükleme ve salım süreçlerinin daha kontrollü yönetilmesini de mümkün kılmaktadır (R. Hao vd., 2020).

2.4 Polimerik Kompozitler ve Sünger Formülasyonları

Polimerik kompozit yapılar, iki ya da daha fazla polimerin bir araya getirilmesiyle mekanik, fiziksel ve biyolojik özellikleri optimize eden sistemlerdir. Bu yapıların önemi, polimerlerin tek başına taşıdığı eksiklikleri aşarak yara iyileşmesinin çok yönlü gereksinimlerine yanıt verebilmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle aljinat, jelatin ve kitosan gibi doğal polimerlerin sinerjik biçimde kullanımı, hem biyolojik etkinliği hem de yapısal kararlılığı artırabilir (Negut vd., 2020).

Yara iyileşmesinin karmaşık yapısı da göz önüne alındığında, geliştirilecek biyomalzemelerin yalnızca pasif bir bariyer işlevi görmesi yeterli olmamaktadır. Geliştirilecek yara örtüsü aynı zamanda hemostazı desteklemeli, hücre yenilenmesini teşvik etmeli ve enfeksiyonlara karşı koruma sağlamalıdır. Bu doğrultuda, doğal polimerlerin kombinasyonu her bir bileşenin kendine özgü avantajlarını sistem içinde bir araya getirir. Örneğin, aljinat yüksek eksüda emme kapasitesine sahiptir; jelatin, hücre adezyonunu artıran protein yapısıyla büyüme faktörlerini taşıyabilir; kitosan ise antimikrobiyal ve immünmodülatör etkiler sunar. Bu özelliklerin birleşimi, kompozit sistemlerin biyolojik performansını anlamlı şekilde yükseltmektedir (Zheng vd., 2021).

Kompozit sünger sistemleri, yüksek gözeneklilikleri sayesinde hücre infiltrasyonu, gaz alışverişi ve yara ortamındaki nem dengesinin korunmasına olanak tanır. Bu süngerler, çözelti karıştırma, dondurarak kurutma (liyofilizasyon), çapraz bağlama ve son kurutma gibi çok aşamalı üretim süreçleriyle hazırlanmaktadır (Rezaei ve Ehtesabi, 2022). Kompozitlerin nihai özellikleri, formüldeki polimer oranları, kullanılan çapraz bağlayıcının tipi ve konsantrasyonu, pH düzeyi, karıştırma süresi ve sıcaklık gibi pek çok parametreye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Örneğin, aljinat ve jelatin oranının artırılması poroziteyi ve su tutma kapasitesini artırırken, kitosan içeriği, antimikrobiyal aktiviteyi destekler. Çapraz bağlayıcı olarak kullanılan

CaCl₂, genipin veya TPP gibi ajanlar ise süngerin mekanik dayanımı ve bozunma süreci üzerinde doğrudan etkili olmaktadır (Meng vd., 2021).

Geliştirilen bu sünger sistemlerinin değerlendirmesinin yapılması için kapsamlı bir karakterizasyon gereklidir. Morfolojik analizler SEM ile gözenek yapısını ve dağılımını ortaya koyarken FTIR ve XRD gibi kimyasal analiz yöntemleri, polimerler arası etkileşimleri ve çapraz bağlanma derecesini göstermektedir. Ayrıca, fiziksel testler şişme oranı, bozunma davranışı, mekanik dayanım gibi kontrollü ilaç salımı ve örtü stabilitesi hakkında bilgiler vermektedir (Rezaei ve Ehtesabi, 2022). Tüm bu yöntemler, yara örtüsünün sadece malzeme yönünden değil, biyolojik açıdan da klinik etkinliğini ortaya koymak açısından önemli bir rolü vardır.

Son yıllarda geliştirilen kompozit yara örtüleri, diyabetik ayak ülserleri, cerrahi kesiler ve yanık gibi çeşitli klinik senaryolarda kullanım potansiyeli taşımaktadır. Bu örtüler, enfeksiyon riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda doku yenilenmesini hızlandırarak iyileşme süresini kayda değer şekilde kısaltabilir. Ancak, birçok çalışmada biyolojik olarak etkili sistemlerin mekanik açıdan zayıf olduğu ya da ilaç salım özelliklerinin yetersiz kaldığı bildirilmektedir. Bu nedenle, hem mekanik stabiliteyi hem de biyolojik işlevselliği bir arada sunabilen kompozit sünger yapılar hâlen önemli bir araştırma konusu olmaktadır (Razmjooee vd., 2023; Trevisol vd., 2020).

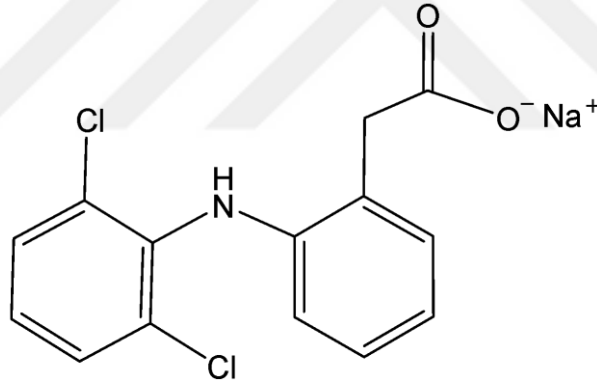
Sonuç olarak, aljinat, jelatin ve kitosan temelli polimerik kompozit sünger sistemleri, yara iyileşmesinin farklı evrelerine müdahale edebilen, çok işlevli ve biyoaktif yapı sunmaktadır. Bu tezde geliştirilen sünger sistemi, literatürde yer alan benzer çalışmalar dikkate alınarak tasarlanmış, üretim süreci, karakterizasyon yöntemleri ve biyolojik değerlendirme protokolleriyle birlikte multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmıştır. Bu çalışmanın amacı, kontrollü ilaç salımı, antimikrobiyal koruma ve doku rejenerasyonunu bir arada sağlayan çok yönlü bir yara örtüsü sistemi geliştirmektir (Trevisol vd., 2020).

2.5 Diklofenak Sodyum (DS)

Yara iyileşmesi, inflamasyonun kontrollü biçimde yönetildiği ve hücresel yenilenmenin dengeli sürdüğü karmaşık bir süreçtir. Uzun süren veya aşırı inflamatuvar yanıtlar, doku hasarını artırarak kronik yara oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir

(Guo ve DiPietro, 2010). Günümüzde modern yara bakımında, yalnızca fiziksel bariyer görevi gören materyaller değil, aynı zamanda inflamasyonu düzenleyici farmakolojik ajanlar içeren sistemler öne çıkmaktadır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), inflamatuvar mediatörlerin sentezini engelleyerek hem inflamasyonu baskılamakta hem de ağrıyı kontrol altına almaktadır. Bu özellikleri, onları yara iyileşmesini destekleyen kontrollü salım sistemlerine entegre edilmeye uygun hale getirmiştir (Gan, 2010). Yaygın olarak bilinen bir NSAİİ olan DS, hem siklooksijenaz-1 (COX-1) hem de özellikle siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin üretimini azaltmaktadır. Böylece inflamasyon, ağrı ve ödem etkili biçimde kontrol altına alınmaktadır. Bu moleküler etki sayesinde DS, yara iyileşmesinin inflamasyon fazını kısaltarak proliferasyon ve yeniden şekillenme evrelerinin daha hızlı başlamasına ve tamamlanmasına katkı sağlamaktadır (Amanullah vd., 2022).

2.5.1 Kimyasal yapısı ve farmakolojik özellikleri



Şekil 2.7. Diklofenak sodyum kimyasal yapısı ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$).

DS, fenilasetik asit türevi bir molekül olup 2-(2,6-diklorofenil) aminofenilasetat sodyum tuzu formunda bulunmaktadır. Molekül yapısındaki diklorofenil halkası ve karboksilat grubu sayesinde hem lipofilik hem de iyonik özellik göstererek hücre zarlarından geçişini kolaylaştırır ve yüksek lokal biyoyararlanım sağlamaktadır. Moleküler ağırlığı 318,1 g/mol'dür (Hunter vd., 2015).

DS, siklooksijenaz enzimlerini (COX-1 ve COX-2) inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltmaktadır. Bu mekanizma, inflamasyon, ağrı ve ateş gibi semptomların kontrol altına alınmasını sağlamaktadır. Analjezik etkisi, sinir uçlarında prostaglandin E_2 üretiminin baskılanmasıyla, antiinflamatuvar etkisi ise damar geçirgenliğinin

azalması, ödemin giderilmesi ve sitokin salınımının engellenmesiyle gerçekleşmektedir.

Farmakokinetik olarak DS oral yolla hızla emilmektedir. Ancak sistemik uygulamada gastrointestinal yan etkiler ve ilk geçiş metabolizması gibi sınırlamalar görülebilir. Bu nedenle jel, krem, yama veya sünger gibi topikal formlar geliştirilmiştir. Böylece hedef dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşılırken sistemik yan etkiler azaltılabilmektedir (Gan, 2010; Hunter vd., 2015).

DS'nin yara iyileşmesine katkısı yalnızca analjezik etkisiyle sınırlı değildir. Yara mikroçevresinde COX-2 ekspresyonunu baskılayarak prostaglandin sentezini azaltır, bu da inflamatuvar sürecin kısılmasını, fibroblast çoğalmasının hızlanmasını ve yeniden şekillenmenin daha etkin ilerlemesini sağlamaktadır. Ayrıca, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı ve bu yolla granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Nitekim literatürde, melittin ve DS kombinasyonunun TGF- β 1 yolakları üzerinden yara iyileşmesini sinerjik biçimde hızlandırdığına dair veriler de bulunmaktadır (Amanullah vd., 2022).

DS'nin yüksek çözünürlüğü ve düşük moleküler ağırlığı, onu biyopolimer esaslı yara örtüleri için uygun bir ilaç adayı hâline getirmektedir. Ayrıca pH'ya duyarlı yapısı, kontrollü salım sistemleriyle kullanıldığında çevresel koşullara bağlı olarak salımın ayarlanabilmesine olanak tanımaktadır. Bu da inflamatuvar yanıtın lokal düzeyde ve zamanla uyumlu biçimde düzenlenmesini sağlayarak klinik açıdan önemli avantajlar sunar (Eid vd., 2022).

2.5.2 Yara iyileşmesi ve ağrı yönetimindeki kullanımı

Yara iyileşme sürecinde inflamasyon fizyolojik sınırların ötesine geçtiğinde, ağrı reseptörlerinin uyarımı artar, bu durum hem hastanın yaşam kalitesini düşürür hem de yara bölgesini travmaya daha açık hâle getirmektedir. DS, sinir uçlarında prostaglandin üretimini azaltarak analjezik etki gösterir ve böylece lokal ağrı hissini baskılamaktadır. Sistemik NSAİİ kullanımına bağlı gastrointestinal yan etkiler nedeniyle, DS'nin topikal formülasyonlarla doğrudan yara bölgesine uygulanması özellikle tercih edilmektedir. Bu yöntemle hedef dokuda yüksek konsantrasyon sağlanırken sistemik toksisite de en aza indirilmektedir (Eid vd., 2022).

Literatürde, ibuprofen, ketoprofen ve naproksen gibi NSAİİ türevleriyle karşılaştırıldığında, DS yara dokusuna daha yüksek penetrasyon yeteneğine ve daha düşük sistemik emilim oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu da onu, özellikle topikal uygulamaya uygun biyomalzeme platformlarında öne çıkan bir seçenek haline getirmektedir (Pradal, 2020).

Bu çalışmada geliştirilen aljinat/jelatin/kitosan sünger matrisine entegre edilen DS, inflamatuvar fazın erken kontrolünü sağlayarak yara mikroçevresini proliferatif evreye daha hızlı geçmeye uygun hale getirmeyi hedeflemektedir. Böylece yalnızca ağrı kontrolü sağlanmakla kalmaz, aynı zamanda yara iyileşme süreci süre ve kalite açısından da desteklenmiş olur.

2.5.3 Kontrollü salım sistemlerinde DS kullanımı

DS'nin kontrollü salım sistemleriyle uygulanması, yara bölgesinde uzun süreli etki sağlarken sistemik yan etki riskini azaltması açısından oldukça cazip bir yaklaşımdır. Bu konuda literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle DS yüklü hidrojel ve nanofiber örtüler, son on yılda yoğun biçimde araştırılmıştır. Maver vd. (2019), DS yüklü karboksimetil selüloz bazlı bir hidrojel yara örtüsünü farklı pH ve sıcaklık koşullarında incelemiştir. Bulgulara göre, pH 5,5 gibi asidik (enfekte yara modelini temsil eden) koşullarda salımın, pH 7,4'e göre daha hızlı gerçekleştiği, ayrıca sıcaklık artışının da salım hızını artırdığı görülmüştür. Bu da enfeksiyon veya inflamasyon sırasında yükselen pH ve sıcaklığın, hidrojelden daha fazla DS salınmasına neden olabileceğini göstermektedir. Böylelikle, ilacın yarada en çok ihtiyaç duyulduğu anda otomatik olarak daha yüksek oranda salınması sağlanarak etkinlik artırılmakta ve gereksiz salımın önüne geçilmektedir (Maver vd., 2019).

DS'nin kontrollü salımı sayesinde pansuman değişim sıklığının azaltılması da önemli bir avantajdır. Sürekli ilaç salımı sayesinde, hastaların pansumanı her gün yerine birkaç günde bir değiştirmesi yeterli olabilir. Bu durum özellikle yaşlı bireyler veya evde bakım gören hastalar için büyük kolaylık sağlamaktadır. Maver ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi, böyle sistemler yalnızca DS'nin etkinliğini sürdürmekle kalmaz, aynı zamanda sağlık sistemine olan yükü de azaltabilir (Trevisol vd., 2020).

Sonuç olarak, DS'nin kontrollü salımına yönelik geliştirilen sistemler arasında hidrojeller, nanofiberler, çift katmanlı filmler ve nanopartikül yapılar gibi çeşitli platformlar yer almaktadır. Bu sistemler, DS'nin yara bölgesinde sürdürülebilir biçimde salımını sağlayarak inflamasyonu kontrol altında tutmakta kalmaz ağrı ve ödemi azaltırken yara iyileşmesini desteklemektedir (Ahmad, 2023).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Çizelge 3.1. Kullanılan materyaller ve amacı.

Adı	Kullanım Amacı	Marka / Kaynak
Sodyum Aljinat	Polimer matris hazırlığı	Biosen
Jelatin	Polimer matris hazırlığı	Zag Kimya
Kitosan	Polimer matris hazırlığı	Sigma-Aldrich
Diklofenak Sodyum	İlaç etken maddesi	Sigma-Aldrich
Kalsiyum Klorür (CaCl ₂)	Çapraz bağlayıcı ajan	Sigma-Aldrich
Gliserol	Elastikiyet artırıcı	Erlab
Sodyum Asetat	pH ayarı ve tampon hazırlığı	Carlo Erba
Etil alkol (EtOH)	Gözeneklilik testi	Tekkim
Lizozim	Enzimatik bozunma testi	Merck

3.2 Yöntem

3.2.1 Kompozit sünger üretimi

Sodyum aljinat ve jelatin biyopolimerleri için ayrı ayrı %2,5 (w/v) oranında hazırlanan çözeltiler distile su içerisinde manyetik karıştırıcıda 120 rpm, 40°C’de 5 saat boyunca karıştırılmıştır. Elde edilen polimer çözeltileri, hacimsel olarak 1:2 oranında birleştirilerek toplam 100 mL hacminde homojen çözelti haline getirilmiştir. Elde edilen sodyum aljinat ve jelatin çözeltisine 0,5 g kitosan ilave edilmiştir. Nihai formülasyon ile farklı olarak 0,1 g DS ilave edilmiştir. Aljinat, jelatin, kitosan ve ilaç karışımı, oda sıcaklığında 1 saat süreyle 120 rpm de oda sıcaklığında (25°C) manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Aljinat, jelatin ve kitosan içerikli sünger kontrol olarak adlandırılmıştır. Aljinat, jelatin, kitosan ve DS içerikli sünger ise SDF olarak adlandırılmıştır. Hazırlanan çözelti, steril petri kaplarına döküldükten sonra -80°C’de 24 saat boyunca dondurulmuştur. Dondurma işleminin ardından numuneler, liyofilizatör (BIOBASE, BK-FD10P) içerisine yerleştirilerek -60°C’de 48 saat boyunca vakum altında dondurarak kurutulmuştur. Liyofilizasyon işlemi tamamlandıktan sonra elde edilen kuru, gözenekli sünger yapılar, %0,5 (w/v) kalsiyum klorür (CaCl₂) çözeltisi içerisinde 1 saat süreyle bekletilmiştir. Bu işlem sayesinde sodyum aljinat molekülleri kalsiyum iyonlarıyla iyonik çapraz bağlanma gerçekleştirmiş ve süngerin mekanik stabilitesi artmıştır. Daha sonra süngerler, %1

(v/v) gliserol çözeltisi içerisinde 1 saat süreyle inkübe edilmiştir. Gliserol işlemi, süngerlerin elastikiyetini artırmak ve mekanik kırılabilirliği azaltmak amacıyla uygulanmıştır.

3.3 Karakterizasyon Yöntemleri

3.3.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) analizi

Hazırlanan kompozit süngerlerin kimyasal yapısındaki değişiklikleri belirlemek amacıyla FT-IR analizi (Perkin Elmer, 400 FT-IR/FT-FIR Spectrometer Spotlight 400 Imaging System 650 ile 4000 cm^{-1}) Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)'nden hizmet alımı gerçekleştirilerek yapılmıştır.

3.3.2 X-Işını difraksiyonu (XRD) analizi

Kontrol ve DS yüklü kompozit süngerlerin kristal yapısını belirlemek amacıyla XRD analizi (Panalytical-Empryan) gerçekleştirilmiştir. Bu analiz için Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)'nden hizmet alımı yapılmıştır. Elde edilen veriler, kompozit sünger yapısının amorf veya yarı kristalin özellik gösterip göstermediğinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

3.3.3 Termogravimetrik (TGA) analizi

Üretilen kontrol ve DS yüklü kompozit süngerlerin termal kararlılığını belirlemek amacıyla TGA analizi (Perkin Elmer- Diamond), gerçekleştirilmiştir. Bu analiz için Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)'nden hizmet alımı yapılmıştır. Elde edilen veriler ile polimer matrisin bileşenlerine ait ayrışma sıcaklıkları ve kalıntı miktarları belirlenmiştir.

3.3.4 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Üretilen kontrol ve DS yüklü kompozit süngerlerin yüzey morfolojisini incelemek amacıyla SEM analizi yapılmıştır. SEM analizi (ZEISS-EVO LS10) için Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (ERNAM)'nden hizmet alımı yapılmıştır.

3.4 Fiziksel Özelliklerin Belirlenmesi

3.4.1 Şişme oranı

Kompozit süngerlerin şişme kapasitesini değerlendirmek amacıyla *in vitro* şişme testi uygulanmıştır. Sandhu vd. (2023) ile Lin vd. (2023) tarafından bildirilen yöntemler modifiye edilerek gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan kuru sünger örnekleri (kontrol ve SDF) tartılarak ilk kuru ağırlıkları (W_d) belirlendikten sonra her biri 15 mL pH 5.5 asetat tampon çözeltisi içeren tüplere yerleştirilerek 37°C'de inkübe edilmiştir. Numuneler belirli zaman aralıklarında (15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180 ve 195 dakika) sırasıyla tüplerden çıkarıldıktan sonra yüzeylerindeki fazla sıvı filtre kâğıdı ile nazikçe alınarak tartılmış ve şişmiş ağırlıkları (W_s) belirlenmiştir. Şişme kapasitesi 3.1'deki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Şişme kapasitesi} = \left(\frac{W_s - W_d}{W_d} \right) \times 100 \quad (3.1)$$

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

3.4.2 Suda çözünürlük

Kompozit süngerlerin suda çözünme davranışını değerlendirmek amacıyla *În Vitro* çözünürlük testi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, Koc vd. (2020) tarafından bildirilen yöntem uygulanmıştır. Her bir kompozit sünger örneği 1×1 cm² boyutlarında kesilerek sabit tartıma gelinceye kadar 60°C'de etüvde kurutulduktan sonra ilk kuru ağırlığı (W_i) kaydedilmiştir. Ardından, numuneler 20 mL distile su içerisine daldırılarak 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletilmiştir. Süre sonunda süngerler çıkartılarak yüzeydeki su uzaklaştırıldıktan sonra yeniden sabit tartıma gelinceye kadar 60°C'de kurutulmuş ve son kuru ağırlıkları (W_f) ölçülmüştür. Her deney üç tekrar halinde gerçekleştirilmiştir. Suda çözünme yüzdesi 3.2'deki denklem ile hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Suda çözünme} = \left(\frac{W_i - W_f}{W_i} \right) \times 100 \quad (3.2)$$

W_i , süngerin başlangıçtaki kuru ağırlığı, W_f , süngerin son kuru ağırlığıdır.

3.4.3 Gözeneklilik

Gözeneklilik testinde kompozit süngerlerin gözeneklilik oranını belirlemek amacıyla Rezaei ve Ehtesabi (2022), tarafından rapor edilen sıvı yer değiştirme yöntemi kullanılmıştır. Her bir sünger örneği $1 \times 1 \text{ cm}^2$ boyutlarında kesilmiş ve sabit tartıma gelinceye kadar 60°C 'de kurutulmuştur. Kuru ağırlığı (W_1) ölçülen numuneler, etanol çözeltisi içerisine daldırılarak belirli bir süre bekletildikten sonra yüzeydeki fazla etanol uzaklaştırılarak numunelerin ıslak ağırlıkları (W_2) tartılmıştır. Gözeneklilik yüzdesi 3.3'deki denklem kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{Gözeneklilik (\%)} = \left[\frac{W_2 - W_1}{P \times V} \right] \times 100 \quad (3.3)$$

Burada; W_1 numunenin kuru ağırlığını (g), W_2 etanolla doymuş numunenin ıslak ağırlığını (g), P kullanılan etanolün yoğunluğunu (g/cm^3) ve V ise test edilen sünger numunesinin hacmini (cm^3) ifade etmektedir.

Uygulanan bu yöntemle, kompozit süngerlerin hacimsel gözeneklilik oranları belirlenmiş ve bu veriler, süngerlerin sıvı absorpsiyon kapasitesiyle ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

3.5 Diklofenak Sodyumun Kalibrasyon Eğrisi Oluşturulması

DS kantitatif analizinin gerçekleştirilmesi için kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Bu amaçla, farklı konsantrasyonlarda DS çözeltileri (1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL ve 20 mg/mL) hazırlanarak UV-Vis spektrofotometresi ile dalga boyu taraması yapılmıştır. Maksimum absorpsiyonun gözlemlendiği dalga boyu ($\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ nm}$) belirlendikten sonra, bu dalga boyunda 5 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, 15 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$ ve 25 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek, konsantrasyona karşılık gelen absorbans verileri kullanılarak bir kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Bu grafik doğrultusunda elde edilen doğrusal denklem, ilaç salım analizlerinde örneklerdeki DS konsantrasyonlarının hesaplanmasında kullanılmıştır.

3.6 *In Vitro* Salım Profili

In vitro ilaç salım profili kompozit süngerlerden DS salımını değerlendirmek amacıyla Lotfy ve Basta (2020) tarafından bildirilen yöntem modifiye edilerek *in vitro* salım çalışmaları yürütülmüştür. Her bir sünger örneği yaklaşık 0,5 mg DS içerecek şekilde hazırlanmış ve örnekler diyaliz torbasına yerleştirilerek içerisine 2 mL pH 5.5 asetat tampon çözeltisi eklenmiştir. Daha sonra bu torbalar, 20 mL taze tampon içeren balonlara yerleştirilerek 37°C’de çalkalayıcı inkübatörde 100 rpm hızda 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. Salım sürecinde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 ve 48. saatlerde ortamdaki çözeltiden 2 mL örnek alınmış, her seferinde yerine 2 mL taze tampon çözeltisi eklenmiştir. Salınan DS konsantrasyonu, önceden belirlenmiş maksimum absorpsiyon dalga boyunda ($\lambda_{\max} = 276$ nm) UV-VIS spektrofotometre ile ölçülmüştür. Salım yüzdesi 3.4’deki denklem ile hesaplanmıştır:

$$\% \text{Kümülatif salım} = \left(\frac{\text{Serbest kalan etkin madde miktarı}}{\text{Toplam etkin madde miktarı}} \right) \times 100 \quad (3.4)$$

3.6.1 *In vitro* salım ve kinetik modellemesi

İlaç taşıyıcı sistemlerde etkin maddenin kontrollü ve hedefe yönelik salımını optimize etmek amacıyla, ilaç salım kinetiğinin matematiksel olarak modellenmesi büyük önem taşımaktadır (Paarakh vd., 2018). Bu doğrultuda, yapılan *in vitro* salım çalışmaları sonucunda elde edilen veriler zero order, first order, Higuchi ve Korsmeyer Peppas kinetik modellemelerin hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Kinetik modellemeler difüzyon kontrolü ve ilacın kontrollü bir şekilde salımını anlama açısından en sık kullanılan yöntemlerdir (Yadav vd., 2013).

3.6.1.1 Zero-order Kinetik model

Sıfırıncı derece kinetik model, salım hızının zamandan bağımsız ve sabit olduğunu varsaymaktadır. Özellikle terapötik etkinin uzun süreli ve sabit bir şekilde sağlanmasının amaçlandığı kontrollü salım sistemlerinde tercih edilir. Model 3.5’teki denklem ile ifade edilir (Askarizadeh vd., 2023):

$$Q = Q_0 + K t \quad (3.5)$$

Q_t ifadesi t zamanında salınan toplam ilaç miktarı, Q_0 ifadesi matristeki başlangıç ilaç dozu, t ise zamanı ifade ederken zero order salım sabiti K_0 'dır. Salım kinetiğini aydınlatmak için DS'nin kümülatif salımı zamanın bir fonksiyonu olarak çizilmiştir.

3.6.1.2 First-order Kinetik model

Birinci derece kinetik model, salım hızının matriste kalan ilaç miktarına bağlı olarak azaldığını öngörmektedir. Özellikle suda yüksek çözünürlüğe sahip ilaçların salımını tanımlamak için uygundur. First order modelini belirlemek için 3.6'daki denklem kullanılmıştır (Jain ve Jain, 2016);

$$\text{Log}C' = \text{Log}C_0 - kt/2,303 \quad (3.6)$$

C_0 başlangıçtaki ilaç konsantrasyonunu, k birinci dereceden hız sabitini gösterirken t zamanı ifade etmektedir. Zamana karşı salınan DS'nin log kümülatif yüzdesinin grafiği, elde edilen doğrunun eğimi olan $k/2,303$ 'ü vermiştir.

3.6.1.3 Higuchi model

Higuchi modeli, salımın temel olarak Fickyan difüzyon mekanizmasına bağlı olduğu sistemlerde kullanılmaktadır. Fickian difüzyon mekanizmasına dayanan Higuchi modeli, basitleştirilmiş Higuchi denklemi 3.7'de verilmiştir (Higuchi, 1963);

$$Q = K_H t^{1/2} \quad (3.7)$$

K_H Higuchi sabitini, t zaman değişkenini temsil etmektedir. İlaç salım mekanizmasını belirlemek için, salınan ilacın zamana bağlı sürecin kareköküyle ilişkili olarak grafiğe geçirilmiştir.

3.6.1.4 Korsmeyer–peppas model

Korsmeyer–Peppas modeli, özellikle salım mekanizmasının yalnızca difüzyonla açıklanamadığı, birden fazla mekanizmanın etkili olduğu sistemlerde tercih edilmektedir. Korsmeyer-Peppas denklemi 3.8'de verilmiştir (Korsmeyer vd., 1983);

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n \quad (3.8)$$

M_t ve $M_{\infty t}$ zamanında elde edilen ilaç oranı, k çoklu sistemin yapısal karakteristikleri ile ilgili ikenn ise ilaç salımının bir göstergesini temsil etmektedir.

3.7 *In Vitro* Biyobozunma Analizi

Kompozit süngerlerin *in vitro* biyobozunurluk potansiyelini belirlemek amacıyla Lin vd. (2023) tarafından rapor edilen yönteme uygun şekilde çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, her bir kompozit sünger  rneği tartılarak ilk kuru ağırlığı (W_0) belirlenmiştir. Daha sonra süngerler, inkübatörlü çalkalayıcıda 37°C'de, 0.1 mg/mL lizozim içeren 10 mL pH 5.5 asetat tampon çözeltisi içerisinde s spansede edilmiştir. 5, 10, 15, 24, 32, 40 ve 48. saatlerde süngerler ortamdan alınarak damıtılmış su ile yıkanmış ve ardından sabit tartıma gelinceye kadar kurutulmuştur. Süngerlerin belirli zaman aralıklarındaki kuru ağırlıkları (W_t)  l lm ş ve artık ağırlık yüzdesi 3.9'daki denklemlerle hesaplanmıştır:

$$\text{Artık Ağırlık (\%)} = \left(\frac{W_t}{W_0} \right) \times 100 \quad (3.9)$$

W_t ; süngerin belirli zaman aralıklarındaki kuru ağırlık, W_0 ; süngerin ilk kuru ağırlığıdır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Kompozit Sünger Üretimi

Bölüm 3.2’de açıklanan yöntem kullanılarak elde edilen kontrol ve SDF süngerlerin görüntüleri Şekil 4.1 ve 4.2’de verilmiştir.



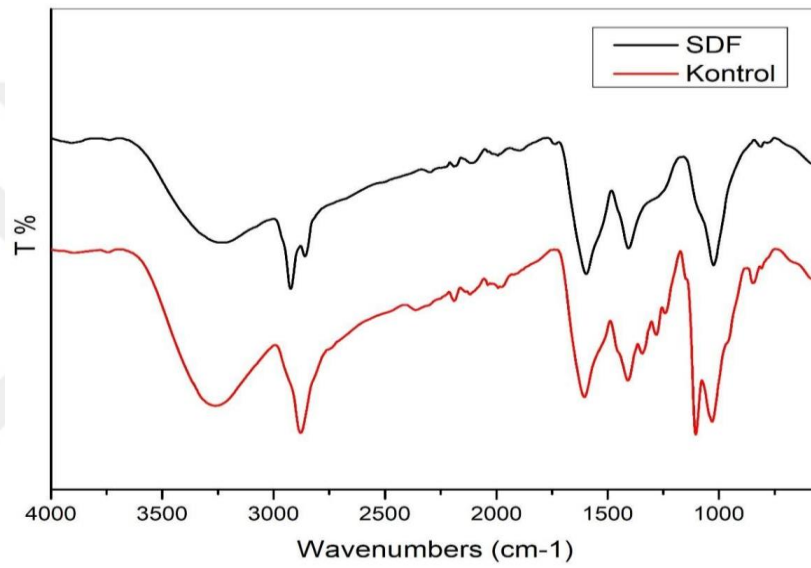
Şekil 4.1. Aljinat-jelatin-kitosan kompozit sünger yapısı (Kontrol).



Şekil 4.2. Diklofenak sodyum yüklü aljinat- jelatin-kitosan kompozit sünger (SDF).

4.2 FT-IR Analizi Sonuçları

FTIR analizi, kontrol ve SDF süngerlerin yapısındaki fonksiyonel grupları ve kimyasal yapıdaki değişiklikleri tespit etmek amacıyla uygulanmıştır. Ölçümler, $650\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında ve ATR modunda gerçekleştirilmiş; her iki örneğe ait karakteristik fonksiyonel gruplar tanımlanmıştır. Polimer matris yapısının varlığını doğrulamak ve DS'nin yapısal katkılarını değerlendirmek amacıyla, kontrol süngeri ile SDF sünger örneği karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Her iki örneğe ait spektrumlar Şekil 4.3'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Kontrol ve SDF sünger örneklerinin FTIR spektrumları.

Kontrol sünger örneğinde, yaklaşık $3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ aralığında geniş bir bant belirlenmiştir. Bu bandın, $-\text{OH}$ ve $-\text{NH}$ gruplarının gerilme titreşimlerinden kaynaklandığı anlaşılmaktadır (Fan vd., 2022; Mazurek vd., 2025). SDF örneğinde aynı bölgede daha düşük şiddetli bir bant gözlenmiş, bu durum DS'nin moleküllerinin matrise dahil olmasıyla hidrojen bağ yapılarında yeniden düzenlenmelerin meydana geldiğini göstermektedir (Radić vd., 2024). 2925 cm^{-1} civarında belirgin şekilde kaydedilen pikler, alifatik $-\text{CH}_2-$ gruplarına ait asimetric gerilme titreşimlerini yansıtmakta olup, özellikle jelatin zincirlerindeki hidrokarbon yapıların varlığını göstermektedir (Radić vd., 2024).

$1630\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen güçlü pikler, $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşimlerine ve protein-polisakkarit etkileşimlerine karşılık gelmektedir. SDF örneğinde bu piklerin

hafif kayma göstermesi, DS'nin karboksilat (-COO^-) gruplarının matrise entegre olmasından kaynaklanmaktadır (Lotfy ve Basta, 2020). Aynı zamanda bu bölgede, kitosana özgü yaklaşık 1650 cm^{-1} 'deki Amid I ve 1580 cm^{-1} 'deki Amid II bantları da saptanmıştır. Bu pikler sırasıyla N-H ve C=O gruplarının titreşim hareketlerini göstermektedir.

$1600\text{--}1420\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlemlenen pikler, COO^- gruplarının asimetric gerilme titreşimlerini temsil etmekte ve bu özellik aljinat ile kitosan yapısına atfedilmektedir. SDF örneğinde bu bandın daha geniş olması, ilaç ve polimer arasındaki etkileşimlerin varlığını desteklemektedir. $1020\text{--}1080\text{ cm}^{-1}$ civarındaki geniş pikler ise C-O-C ve C-O bağlarının gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. Bu bölgede kontrol örneğine kıyasla SDF'de daha belirgin farklılıklar tespit edilmiş ve bu durum, DS'nin polimer zincirleriyle fiziksel veya zayıf kimyasal etkileşim kurduğunu göstermektedir (Lai vd., 2003).

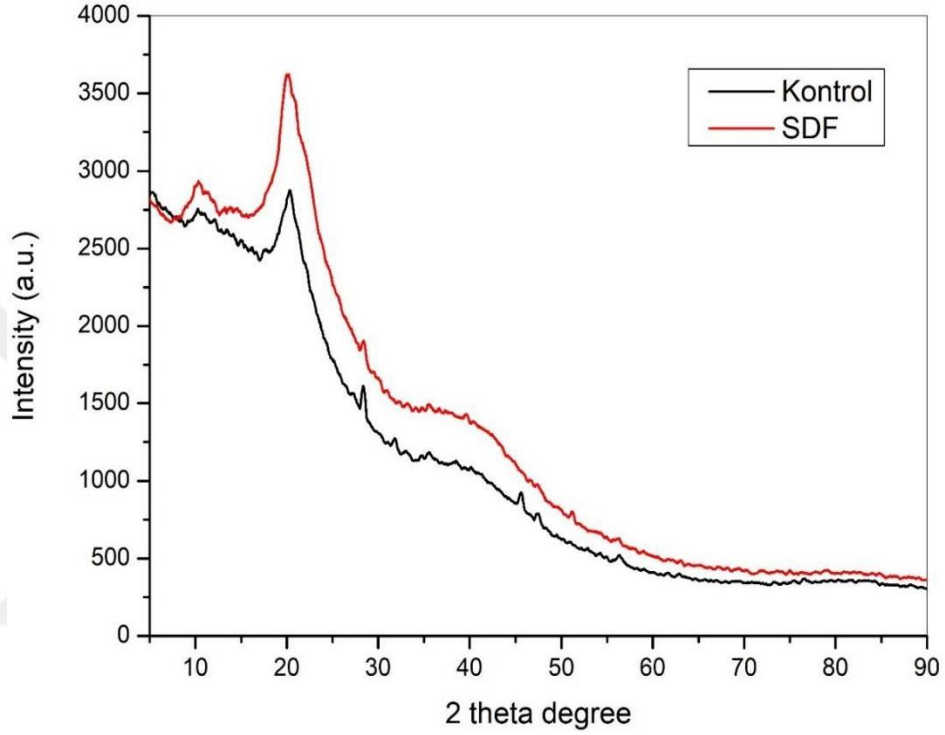
FT-IR analizinde elde edilen bulgular, benzer biyopolimer sistemleri üzerine yapılmış diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. $3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlediğimiz -OH ve -NH gruplarının gerilme titreşimleri, Peng vd., (2024) karboksimetil kitosan (CMCS) ve aljinat (SA) içeren biyopolimerlerde de hidrojen bağı oluşumuyla ilişkili olarak benzer bantlar şeklinde rapor etmişlerdir. Ayrıca $1630\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ bandında görülen C=O gerilme titreşimleri ve protein polisakkarit etkileşimlerine ek olarak, 1705 cm^{-1} civarında karbonil bağının gerilme titreşimlerine atfedilmiştir. literatürde de belirtilmiştir. Ayrıca, $1600\text{--}1420\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenen COO^- gruplarının asimetric gerilme titreşimleri, yine CMCS ve SA gibi polimerlerde 1590 cm^{-1} ve 1405 cm^{-1} 'de karboksilat pikleri olarak tanımlanmıştır (Peng vd., 2024). Bu tutarlılık, aljinat ve kitosan gibi temel biyopolimerlerde bu fonksiyonel grupların varlığını ve spektroskopik özelliklerini doğrulamaktadır.

Genel olarak, FI-TR sonuçları literatürdeki genel eğilimlerle uyumludur ve geliştirilen sünger yapılarındaki polimer-polimer ve polimer-ilaç etkileşimlerinin moleküler düzeydeki doğasına ışık tutmaktadır.

FTIR analizleri, DS'nin biyopolimer matris içinde başarılı bir şekilde yer aldığını ve polimerler arası etkileşimleri açık biçimde ortaya koyduğunu göstermektedir.

4.3 XRD Analizi Sonuçları

Kontrol ve SDF sünger örneklerinin kristal yapı özelliklerini incelemek amacıyla XRD analizi uygulanmıştır. Her iki örneğe ait spektrumlar Şekil 4.4'te verilmiştir. Analiz kapsamında sünger matrisin kristalinitesi ile ilaç yüklemesinin bu yapısal özelliğe etkisi karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.4. Kontrol ve SDF sünger örneklerinin XRD spektrumları.

Kontrol sünger örneğinde, yaklaşık $2\theta = 20^\circ$ civarında gözlemlenen geniş ve düşük şiddetli pik, aljinat ve jelatin gibi amorf biyopolimerlerin yapısal özelliğini göstermektedir. Bu geniş pik, düzenli kristalin fazların bulunmadığını, polimer zincirlerinin düzensiz biçimde organize olduğunu ve sünger yapısının baskın olarak amorf karakter taşıdığını göstermektedir. Aljinatın 13° ve 22° civarında, kitosanın ise yaklaşık 10° ve 20° civarında geniş amorf bantlar verdiği literatürde bildirilmektedir (Jana vd., 2015). Bu karakteristikler, kontrol grubunda gözlemlenen amorf profil ile tutarlıdır (Rezaei ve Ehtesabi, 2022).

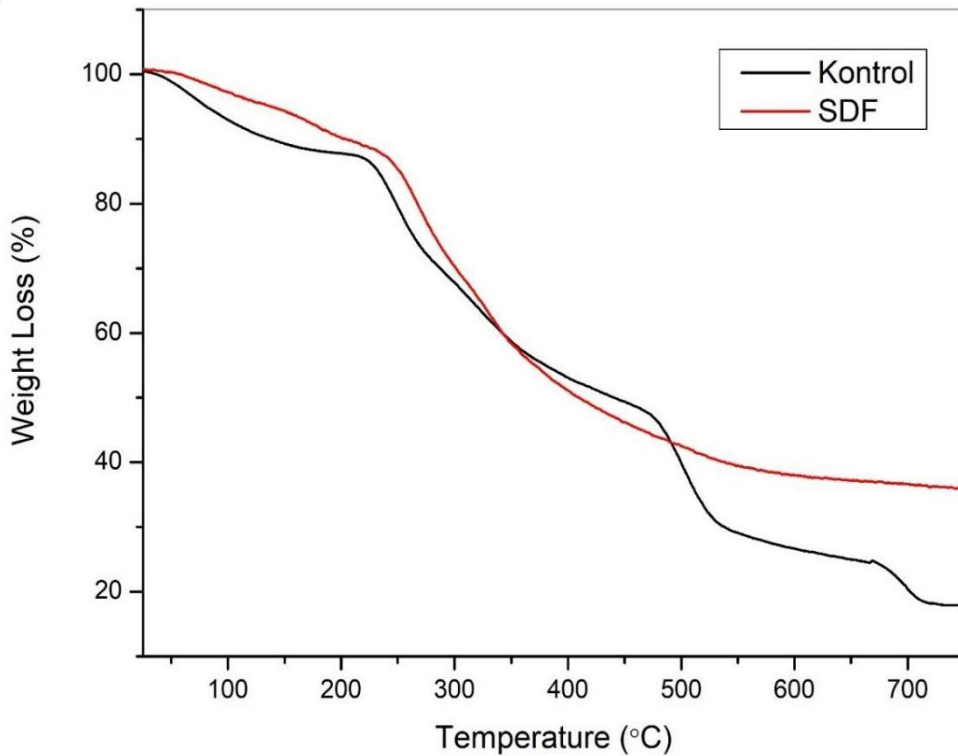
SDF örneğinde ise bu amorf banda ek olarak $2\theta = 13-25^\circ$ aralığında daha belirgin ve nispeten keskin pikler ortaya çıkmıştır. Bu durum, DS'nin kristalin fazlarının kompozit yapıya entegre olduğunu ve ilacın, matris içinde fiziksel olarak korunduğunu

göstermektedir. Aynı zamanda SDF'de 20° civarındaki pikin şiddetinde artış gözlenmiştir. Bu durum DS'nin polimer ile etkileşerek yapıda belirli bir düzenlilik artışı oluşturduğunu düşündürmektedir (Rezaei ve Ehtesabi, 2022).

Elde edilen bu bulgular, kontrol süngerde amorf yapının baskın olduğunu, SDF süngerde ise kristalin fazların artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. DS yüklemesiyle birlikte gözlenen pik değişiklikleri, DS'nin kristal yapısının kısmen korunduğunu ve polimer matris içinde yapısal katkı sağladığını göstermektedir. Ayrıca gözlemlenen pik yoğunluğu ve konumundaki değişiklikler, polimer-ilaç etkileşimlerinin XRD ile gözlenebilen yapısal etkilerini doğrulamaktadır.

4.4 TGA Analiz Sonuçları

Hazırlanan kontrol ve SDF kompozit süngerlerin ısıl kararlılıklarını belirlemek amacıyla TGA analizi gerçekleştirilmiştir. Her iki örneğe ait ısıl bozunma termogramları Şekil 4.5'te sunulmuştur. TGA verileri, numunelerin sıcaklığa bağlı olarak ağırlık kayıplarını göstermektedir ve bu veriler sünger matrisinin termal kararlılığı, su içeriği ve organik bileşen dağılımı hakkında bilgi sunmaktadır.



Şekil 4.5. Kontrol ve SDF örneklerinin TGA termal bozunma analizi.

Her iki örnekte de üç ana bozunma evresi belirlenmiştir. İlk ağırlık kaybı, yaklaşık 50–150 °C arasında meydana gelmiş ve numunelerde bağlı olmayan su moleküllerinin ve gliserolün uzaklaşmasından kaynaklanmıştır. Bu aşamada SDF’de daha yüksek bir ağırlık kaybı gözlemlenmiş olup, bu durum ilacın yapıya dahil edilmesiyle birlikte daha fazla nem absorplama potansiyeli oluştuğunu göstermektedir. İkinci bozunma evresi 200–400 °C aralığında gerçekleşmiştir. Bu aşama, esas olarak polimerik matrisin ana zincirlerinin parçalanmasına, özellikle jelatin, aljinat ve kitosan gibi doğal polimerlerin termal degradasyonuna karşılık gelmektedir. Bu evrede hem kontrol hem de SDF’de keskin bir ağırlık kaybı gözlemlenmiştir. Üçüncü bozunma evresi ise 400–700 °C aralığında gözlenmiştir. Bu kısım, karbonlu kalıntıların ve aromatik yapıların bozunmasını temsil etmektedir. SDF örneğinde, bu bölgede daha düşük oranda kütle kaybı meydana gelmiştir. Ayrıca her iki termogramda da yaklaşık 700 °C sonrası kütle sabitlenmiş ve bozunma tamamlanmıştır.

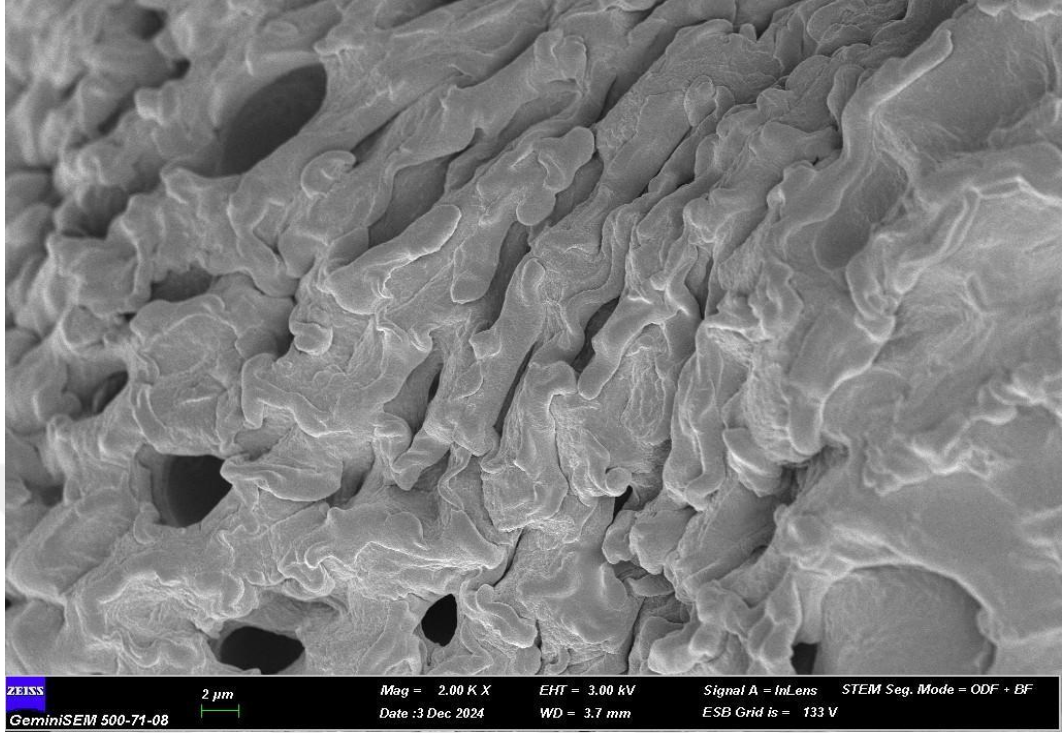
Elde edilen TGA sonuçları, Cai vd. (2018) tarafından karboksimetil kitosan/sodyum aljinat süngerlerin termal bozunma davranışı 30–200°C aralığında ilk ağırlık kaybının suyun buharlaşmasından kaynaklandığı rapor edilirken, CMC için başlangıç bozunma sıcaklığı 312°C, kitosan için ise 274°C olarak belirlenmiştir. Çalışmamızı literatür verileri ile kıyasladığımızda, 50-200°C aralığında gözlemlenen su moleküllerinin uzaklaşması ile paralellik gösterirken, ilaç içeriğinin matrise eklenmesi ile bozunma sıcaklıklarının 205–260°C aralığında daha düşük değerlere kaydığı gözlemlenmiştir. Bu durum, hidrojen bağlarının zayıflaması ve polimer zincirlerinin daha erken parçalanması ile ilişkilendirilebilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, SDF süngerin daha yüksek sıcaklıklarda bozunma eğilimleri sergilemesi ve bozunma profillerinde kademeli geçişler göstermesi, DS’nin matrise fiziksel olarak entegre olduğunu göstermektedir. Ayrıca kütle kaybı oranlarının farklılığı, her iki sistemin nem tutma kapasitesi ve organik içeriğinde farklılık olduğunu da ortaya koymaktadır.

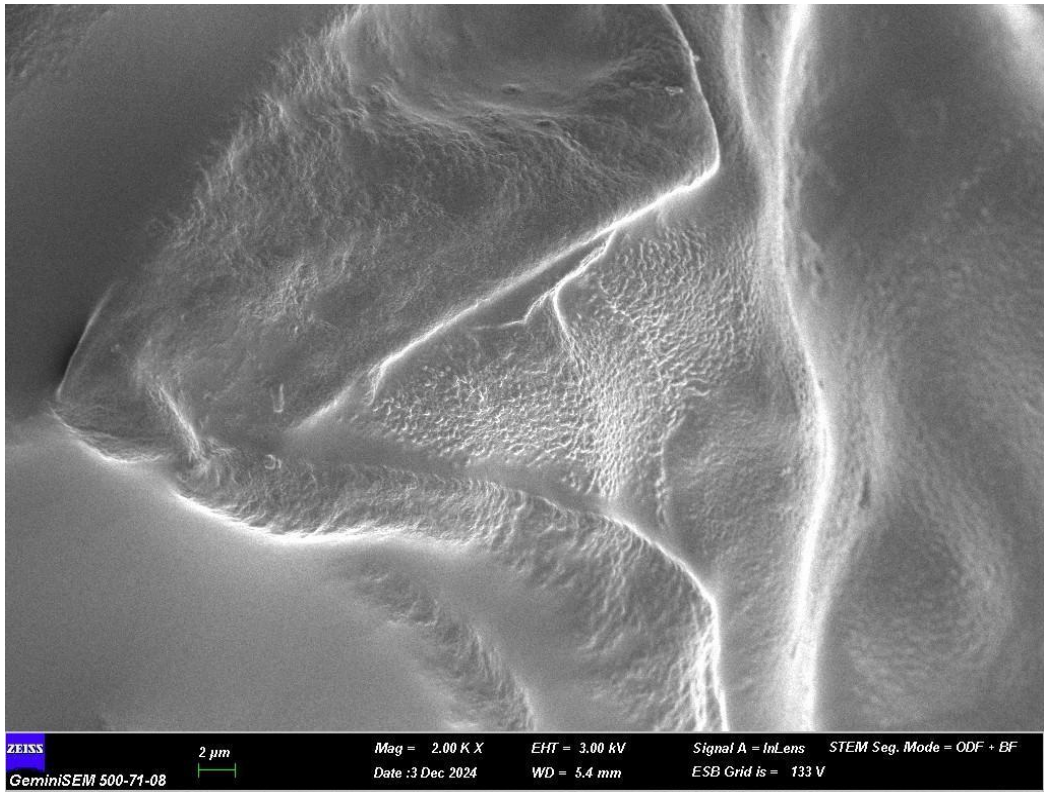
4.5 SEM Analizi Sonuçları

Hazırlanan kontrol ve SDF süngerlerin yüzey morfolojilerini değerlendirmek amacıyla SEM analizi gerçekleştirilmiştir. Her iki örneğe ait SEM görüntüleri Şekil 4.6’da ve

4.7’de sunulmuş olup, gözenek yapısı, yüzey pürüzlülüğü ve mikroyapısal homojenlik açısından karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.



Şekil 4.6. Kontrol sünger örneğine ait SEM görüntüsü.



Şekil 4.7. SDF örneğine ait SEM görüntüsü.

SEM görüntülerinde kontrol grubuna ait sünger yapısının belirgin şekilde gözenekli ve katmanlı bir morfolojiye sahip olduğu gözlenmiştir. Süngerin açık, düzensiz ve birbirine bağlı gözenekleri, yapının yüksek porozite içerdiğini ve bu sayede sıvı tutma kapasitesinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Gözenek çapları çoğunlukla 2–10 µm aralığında değişmektedir. Bu gözenek boyutu, genellikle mikro-poröz sınıfa girmektedir. İlaçların kontrollü şekilde salınmasını ve hücrelerin tutunması için uygun bir ortam sağlar. Ayrıca, sünger yüzeyinde katmanlı bir yapı ile dikkat çekmektedir. Bu yapı, polimer bileşenlerin kuruma ve liyofilizasyon sürecindeki düzenlenmesine bağlı olarak oluşmuş olabilir. Katmanlı yapı, hem yapısal stabiliteyi artırıcı hem de süngerin geçirgenliğini destekleyici bir rol oynayabilir. SDF örneğinde ise kontrol grubuna kıyasla daha kompakt, yoğun ve nispeten daha pürüzsüz bir yüzey morfolojisi gözlemlenmiştir. DS'nin polimer matrisine entegre olması sonucu, gözeneklerin büyük ölçüde kapanarak daha sınırlı bir dağılım gösterdiği ve yüzeyin daha homojen bir yapıya evrildiği görülmektedir.

Elde edilen SEM sonuçları, Ikeda vd. (2014), tarafından kitosan süngerlerin mikro yapısını inceleyen çalışma ile karşılaştırıldığında, kontrol grubuna ait sünger yapısının belirgin şekilde gözenekli ve katmanlı bir morfolojiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ikeda vd. (2014) çalışmasında, kitosan süngerlerin termal faz ayrımı yöntemi ile hazırlandığı ve yaklaşık 100–250 µm arasında değişen gözenek çaplarına sahip olduğu rapor edilmiştir. Literatür verileri ile kıyaslandığında, çalışmamızda 2–10 µm aralığında ölçülen gözenek çapları, farklı üretim yöntemleri ve polimer içeriği ile ilişkili olarak belirgin derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ikeda vd. (2014), kitosan süngerlerde gözeneklerin birbirine bağlı yapıda olduğunu ve yüksek poroziteye sahip süngerlerin hücre infiltrasyonu için uygun bir ortam sunduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunda gözlemlenen düzensiz ve birbirine bağlı gözenek yapısı, literatürde bildirilen yüksek porozite değerleri ile tutarlılık göstermektedir. Sünger yüzeyinde belirlenen katmanlı yapı, polimer bileşenlerin kuruma ve liyofilizasyon sürecindeki düzenlenmesine bağlı olarak oluşmuş olabilir.

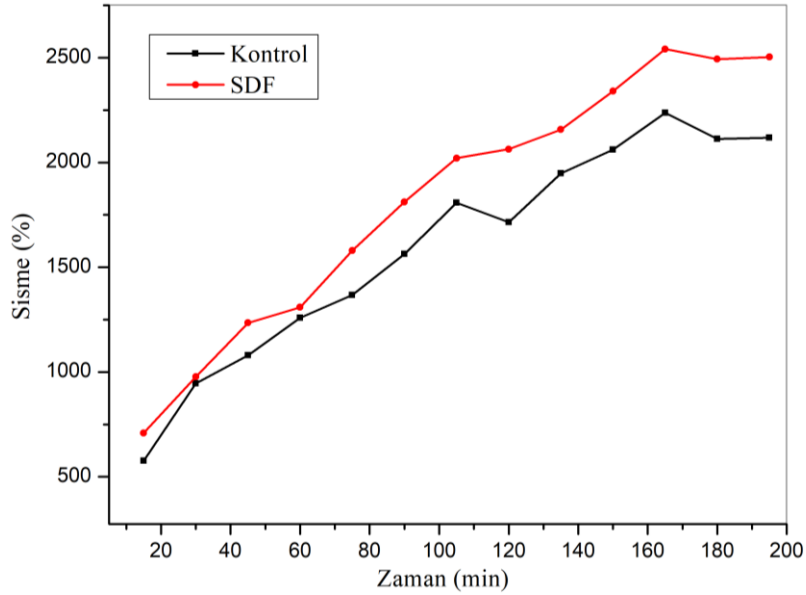
Bu değişiklikler, DS'nin sünger yapısına başarıyla entegre olduğunu ve bunun yüzey morfolojik seviyede yapısal etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, gözenek

yapısındaki küçülme ve homojenleşme, ilacın sünger içinde fiziksel olarak tutulduğuna ve kontrollü salım potansiyelinin arttığına işaret etmektedir.

4.6 Fiziksel Özellikler Üzerine Bulgular

4.6.1 Şişme oranı sonuçları

Kompozit süngerlerin su absorpsiyon kapasitelerini belirlemek amacıyla *in vitro* şişme analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analiz kapsamında, kontrol ve SDF sünger örnekleri belirli zaman aralıklarında asetat tampon çözeltisi içerisinde inkübe edilerek şişme yüzdeleri hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Şekil 4.8’de sunulmuştur.



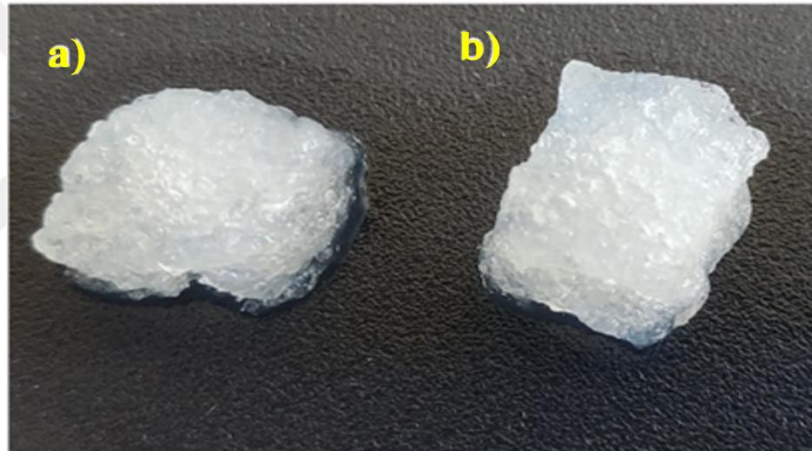
Şekil 4.8. Kontrol ve SDF örneklerinin zamana bağlı şişme profilleri.

Her iki formülasyonun da test süresi boyunca şişme oranlarında zamanla artış gözlenmiştir. İlk 15 dakikalık süreçte her iki sünger örneği suyu hızlı bir şekilde absorbe etmiştir. SDF sünger yaklaşık $708 \pm 155,21$ oranında şişme gösterirken, kontrol örneği yaklaşık $576 \pm 146,90$ civarında bir şişme oranına ulaşmıştır. Bu erken fazda gözlenen hızlı şişme eğilimi, kullanılan polimerlerin (özellikle aljinat ve jelatin) hidrofilik karakterleri ile ilişkilendirilmektedir. İlerleyen zaman aralıklarında (45–150 dakika) SDF grubunun şişme davranışında belirgin bir fark ortaya çıkmış ve kontrol süngere kıyasla daha istikrarlı bir artış sergilemiştir. 195. dakikada, SDF'nin şişme yüzdesi yaklaşık $2503 \pm 183,52$ olarak kaydedilmiş olup, bu değer kontrol süngerin ulaştığı $2117 \pm 194,44$ şişme oranından yaklaşık ~ 400 daha fazladır. Kompozit

süngerlerin şişme deneyi sonrasında gözlemlenen fiziksel büyüme Şekil 4.9'da verilmiştir.

SEM görüntüleri dikkate alındığında, kontrol sünger örneği daha açık ve geniş çaplı gözeneklere sahip bir yapı göstermektedir. Buna karşın, SDF süngerin daha küçük çaplı, daha yoğun ve kompakt bir gözenek gözlenmiştir.

Bu bağlamda, şişme kapasitesinin sadece gözenek genişliği ile değil, gözeneklerin sayısı, matristeki boşluk yoğunluğu ve polimerin su ile etkileşimini belirleyen hidrofilik fonksiyonel grupların varlığı ile de ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. SDF örneğinde, ilaç yüklemesiyle birlikte polimer ağında hidrofilik grupların artması ve yapı içerisinde mikro düzeyde ilaca bağlı boşlukların oluşması, suyun daha fazla absorbe edilmesine katkı sağlamış olabilir.



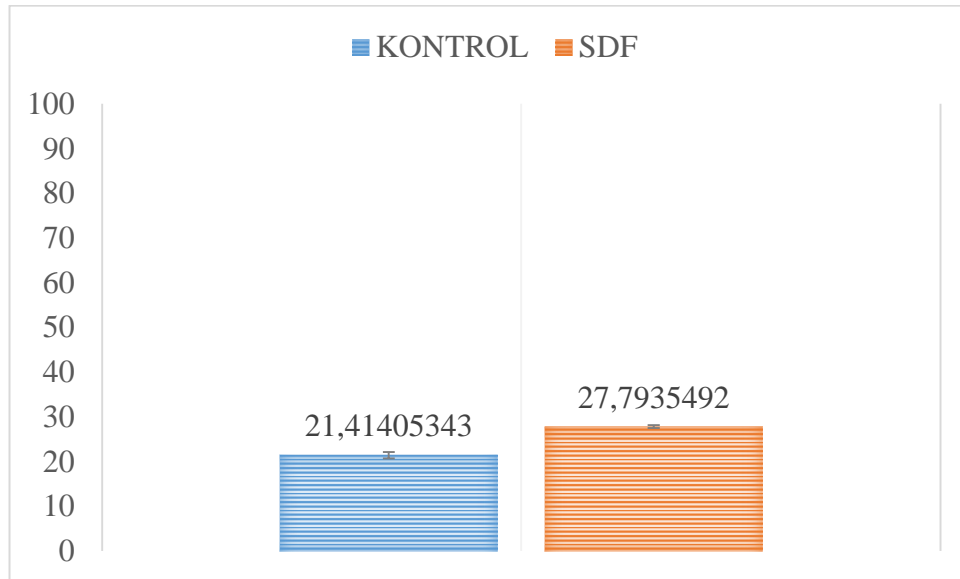
Şekil 4.9. Şişme deneyi ardından sünger numunelerinde gözlemlenen fiziksel büyüme; a) kontrol, b) SDF.

Sonuç olarak, SDF grubundaki şişme oranının kontrol grubuna göre daha yüksek çıkması hem yapısal hem de kimyasal parametrelerin birlikte etkili olduğuna işaret etmektedir. Dathathri vd. (2020) yürüttüğü çalışmada, genipin ile çapraz bağlanmış dondurarak kurutulmuş kitosan iskelelerde şişme oranı %163 bulunmuş, çapraz bağlayıcı içermeyen örneklerde ise bu oran %173 ila %229 arasında değişmiştir. Benzer biçimde, Zhang vd, (2021) geliştirdiği sodyum aljinat–kitosan oligosakkarit–ZnO bileşenli hidrojel sisteminde, porozite %80, şişme oranı ise %150 olarak rapor edilmiştir. Bu veriler, çalışmamızda kaydedilen %2000'in üzerindeki şişme kapasitesiyle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu fark, kullanılan polimer kombinasyonunun ve yapısal düzenlemenin su tutma kapasitesine sağladığı önemli

katkıyı açık biçimde ortaya koymaktadır. Bu çalışmada elde edilen yüksek şişme yüzdesi değerlerinin birkaç nedene dayandığı düşünülmektedir. İlk olarak, sünger formülasyonlarında kullanılan aljinat ve jelatin oranlarının iyi optimize edilmiş olması, ikinci olarak, süngerlerin -80°C 'de dondurulması ve ardından liyofilizasyon işlemi ile kurutulmuş olması, gözeneklerin daha homojen ve açık hücreli bir yapıda olması, üçüncü olarak, kullanılan düşük konsantrasyonlu kalsiyum klorür (CaCl_2) çözeltisinin fiziksel çapraz bağlanma sağlarken polimerin aşırı sıkışmasına neden olmaması da şişme kapasitesine olumlu katkı sunmuştur. Sonuç olarak, geliştirilen SDF sünger formülasyonunun şişme davranışı hem kontrol grubuna hem de literatürdeki benzer biyopolimer sistemlere kıyasla üstün bir performans sergilemiştir.

4.6.2 Suda çözünürlük

Kompozit sünger örneklerinin su içerisindeki çözünme eğilimlerini değerlendirmek amacıyla *in vitro* çözünürlük testleri gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, sabit boyutlardaki sünger örnekleri tartılarak distile su içerisinde 24 saat süreyle inkübe edilmiş ve sonrasında sabit tartım uygulanarak çözünme oranları hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.10'de sunulmuştur.

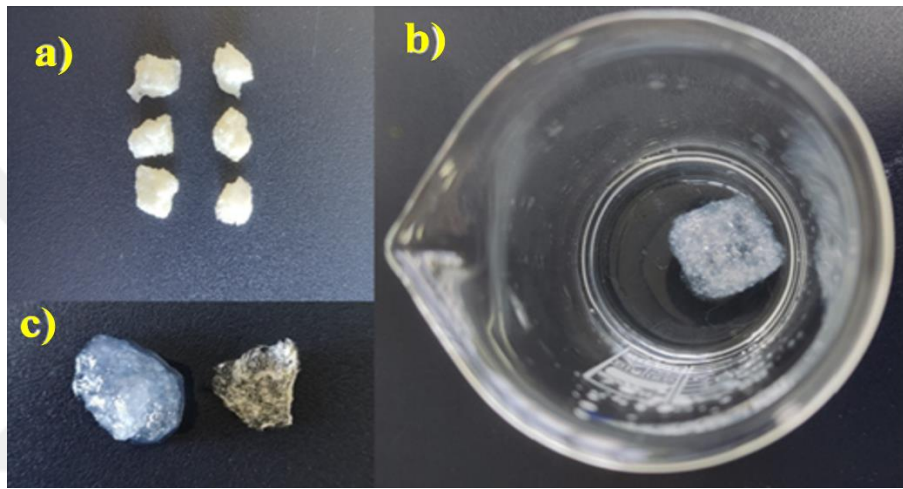


Şekil 4.10. Kontrol ve SDF süngerlerin 24 saatlik distile su ortamında çözünürlük oranları.

Elde edilen sonuçlara göre, kontrol sünger örneği $\%21,41 \pm 3,35$ oranında çözünme göstermiştir. SDF örneğinde ise bu oran $\%27,79 \pm 1,16$ olarak kaydedilmiştir. Bu

bulgular, SDF formülasyonunun kontrollü yapıya göre daha yüksek oranda suda çözündüğünü ortaya koymaktadır.

Gözlenen bu farklılık, SDF matrisine DS dahil edilmesiyle farklılaşmıştır. DS'nin matrise fiziksel olarak entegre edilmesi, polimer ağının yapısında daha gevşek ve geçirgen bir yapı oluşturmuş olabilir. Bu yapı, su moleküllerinin polimer zincirleri arasına daha kolay nüfuz etmesini sağlamış ve çözünürlük oranını artırmıştır. Ayrıca, DS moleküllerinin hidrofilik karakteri ve potansiyel iyonik etkileşimleri, polimerin suya karşı direncini azaltarak çözünme eğilimini desteklemiş olabilir.



Şekil 4.11. Sünger formülasyonlarının; a) suda çözünürlük deneyi öncesi, b) deney sırası ve c) deney sonrası görünüşleri.

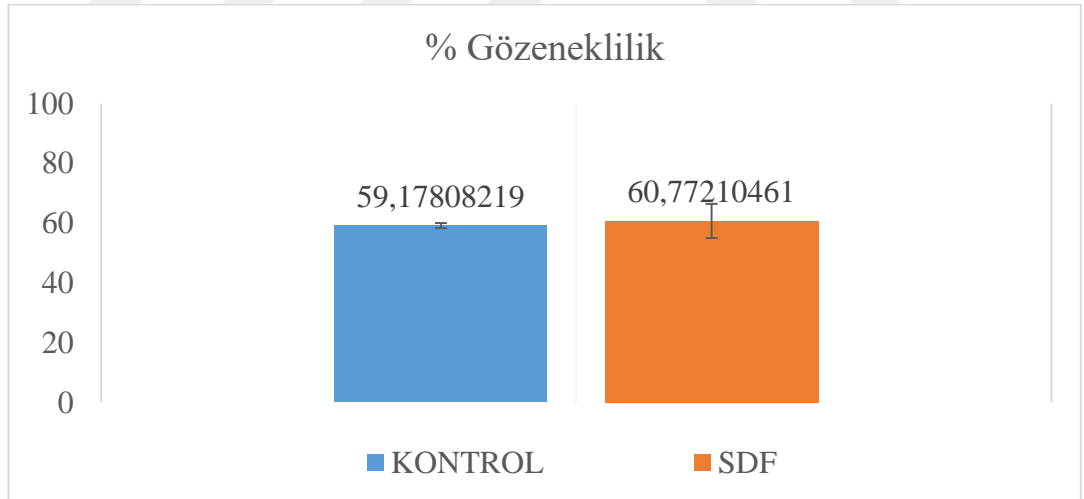
Şekil 4.11.a'da, süngerlerin suda çözünürlük testine başlamadan önceki halleri gösterilmektedir. 4.11.b'de, sünger örneğinin distile su içerisinde çözünürlük testi sırasında beher içerisinde gözlemlenen hali yer almaktadır. 4.11.c'de ise şişmiş bir sünger ile test sonrasında sudan çıkarılıp kurutulmuş bir sünger örneği arasındaki farklılık gözlenmektedir.

SEM görüntüleri dikkate alındığında, kontrol süngerin daha büyük ve açık gözenekli bir yapıya sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak daha kompakt olmayan bu yapı, su ile temas yüzeyini artırmakla birlikte, yapısal olarak daha kararlı kalmasına neden olmuş olabilir. Öte yandan SDF süngerin daha yoğun ve homojen mikroyapısı, çözünme sırasında matriste daha hızlı bir fiziksel bozulma meydana gelmesine neden olmuş olabilir.

Bu sonuçlar, formülasyonda yer alan bileşenler ile ilaç ve polimer arasındaki etkileşimlerin, çözünme davranışı üzerinde belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir. Su hail vd, (2021) geliştirdiği aljinat ve 2-akrilamido-2-metilpropan sülfonik asit (AMPS) bazlı hidrojel sistemlerinde, aljinat miktarı ve çapraz bağlayıcı ajan (N,N'-metilenbisakrilamid; MBA) konsantrasyonu arttıkça jel fraksiyonunun yükseldiği; buna karşılık, çözünür fraksiyonun azaldığını belirtmiştir. Bu bulgu, çapraz bağların yoğunluğu arttıkça yapının suda daha az çözündüğünü ve daha stabil hale geldiğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızda SDF'de gözlenen yüksek çözünürlük oranı, daha gevşek yapı ve düşük çapraz bağ içeren bir ağ formasyonuna işaret etmektedir.

4.6.3 Gözeneklilik

Kompozit sünger örneklerinin hacimsel gözeneklilik oranları, sıvı yer değiştirme yöntemi esas alınarak belirlenmiştir. Bu yöntemle, sabit hacme sahip sünger örnekleri 48 saat boyunca etanol içerisinde bekletilmiş, kuru ve ıslak ağırlıkları ölçülerek gözeneklilik oranları hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



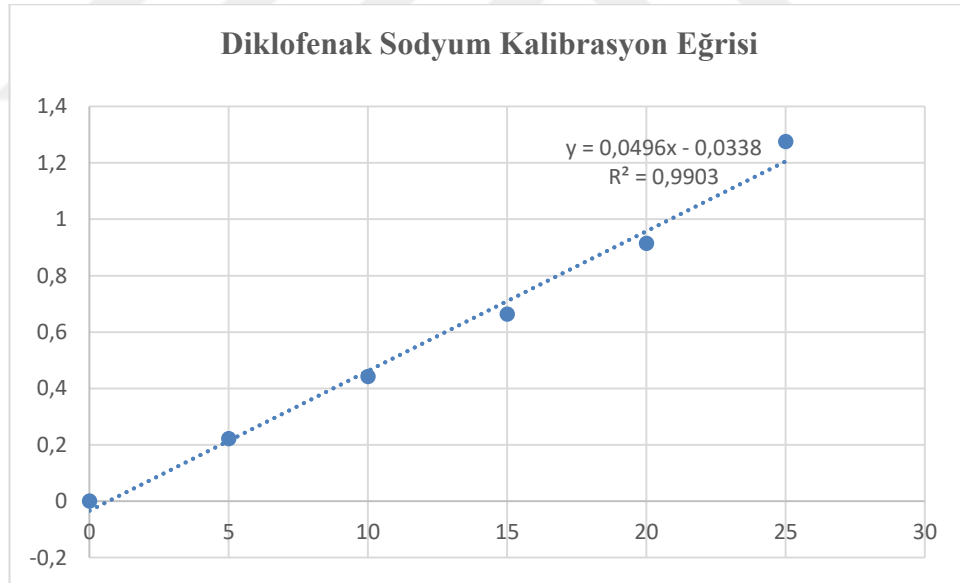
Şekil 4.12. Kontrol ve SDF süngerlerin hacimsel gözeneklilik yüzdeleri.

Elde edilen bulgulara göre, kontrol grubundaki sünger örnekleri ortalama $59,18 \pm 1,48$ oranında gözeneklilik sergilerken, SDF'de bu değer $60,77 \pm 9,44$ olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun da yüksek gözeneklilik düzeyine sahip olduğu dikkati çekmektedir. Literatürde benzer sistemlerin incelendiği çalışmalarda da yüksek porozite değerlerine rastlanmaktadır. Örneğin, Zhang vd, (2021), aljinat/kitosan oligosakkarit ile ZnO içeren kompozit hidrojellerde %80

oranında gözeneklilik raporlamışlardır. Aynı şekilde, Suyatno ve ekibinin (2024) geliştirdiği kitosan/jelatin temelli çift katmanlı sünger sisteminde, birinci katmanda %89,6 ve ikinci katmanda %86,8 gibi oldukça yüksek porozite değerlerine ulaşılmıştır. Bu literatür verileri, çalışmamızda elde edilen gözeneklilik oranlarının anlamlı düzeyde olduğunu desteklemektedir. DS'nin polimer matrise eklenmesi, süngerlerin gözeneklilik oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

4.7 Kalibrasyon Eğrisi ve Doğrusal Denklem

DS'nin kantitatif analizinin gerçekleştirilmesi için kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Maksimum absorpsiyonun gözlemlendiği dalga boyu $\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$ 'de $5 \mu\text{g/mL}$, $10 \mu\text{g/mL}$, $15 \mu\text{g/mL}$, $20 \mu\text{g/mL}$ ve $25 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek, konsantrasyona karşılık gelen absorbans verileri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Elde edilen grafik Şekil 4.13'te verilmiştir. R^2 değeri 0,99 olarak bulunmuştur.

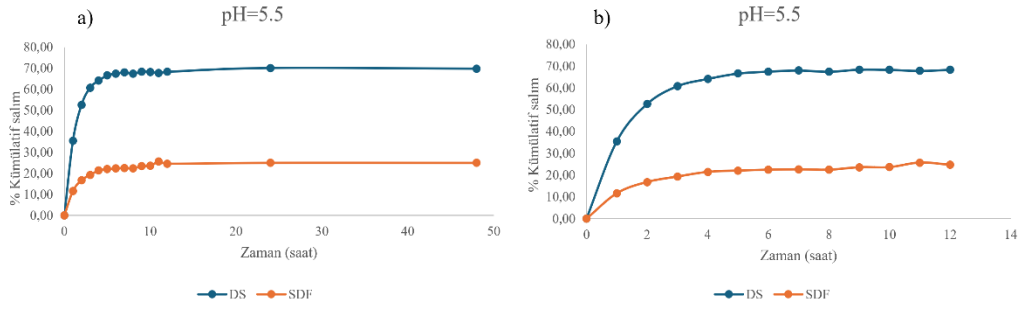


Şekil 4.13. Diklofenak sodyumun kalibrasyon eğrisi.

4.8 *In Vitro* İlaç Salım Profili ve Kinetik Çalışmalar

Kompozit sünger örneklerinden DS'nin kontrollü salım davranışını değerlendirmek amacıyla *in-vitro* ilaç salım testleri gerçekleştirilmiştir. Her bir sünger örneği yaklaşık $0,5 \text{ mg}$ DS içerecek şekilde hazırlanmış ve diyaliz torbası yöntemi kullanılarak, pH

5,5 asetat tamponu içerisinde 37 °C'de 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında ortamdaki örnekler alınarak, UV-VIS spektrofotometre ile 276 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüş ve daha önce oluşturulan kalibrasyon eğrisine göre konsantrasyonlar belirlenmiştir. Elde edilen verilere göre her iki grup için kümülatif salım yüzdesi hesaplanmış ve Şekil 4.14'te gösterilmiştir.

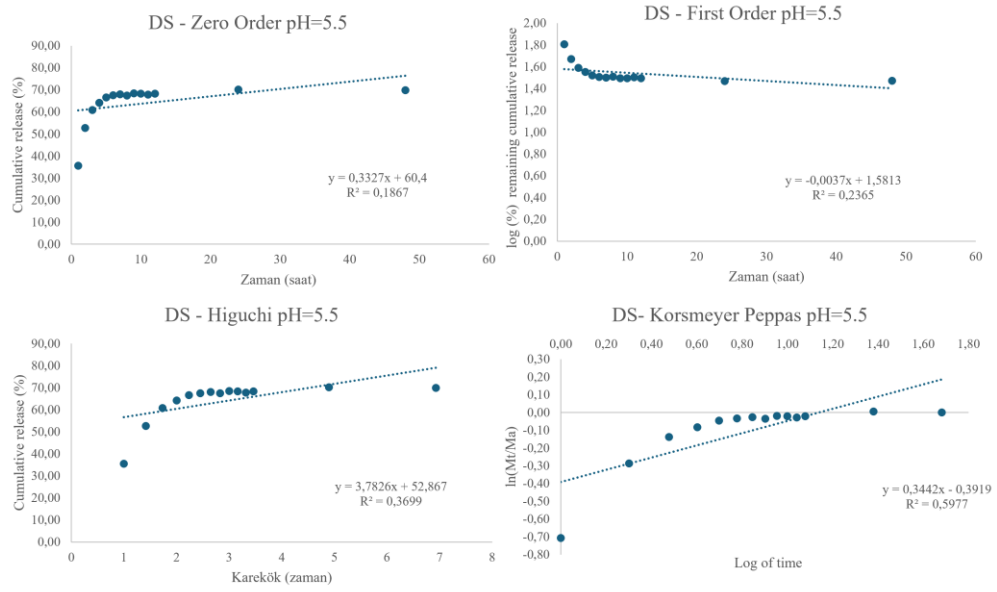


Şekil 4.14. SDF sünger örneği ile DS çözeltisinin (kontrol) kümülatif diklofenak sodyumun salım profili; a) 0-48 saat, b) 0-12 saat (genişletilmiş grafik skalası).

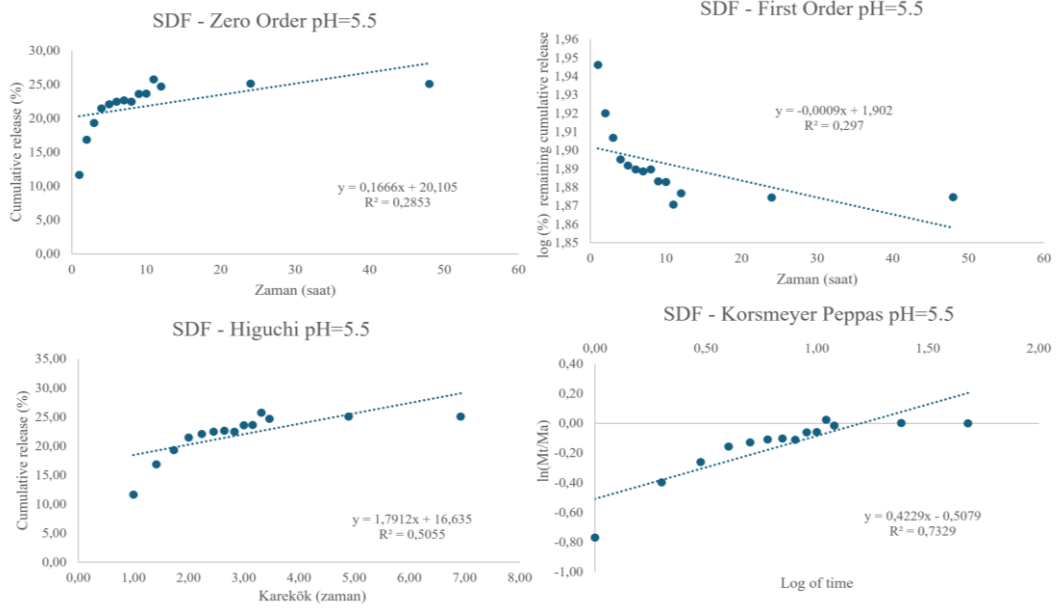
Yapılan *in vitro* salım analizi sonucunda, doğrudan DS içeren çözelti, sünger matrisi içermemesi nedeniyle ilacı daha hızlı ve yüksek oranda salmıştır. Saf DS çözeltisinde salım, ilk saatte $35,52 \pm 0,02$, ikinci saatte $52,65 \pm 0,01$, üçüncü saatte $60,81 \pm 0,02$ ve dördüncü saatte $64,14 \pm 0,02$ olarak ölçülmüştür. Buna karşılık, DS yüklü SDF örneğinde salım oranı aynı zaman noktalarında sırasıyla $11,65 \pm 0,13$, $16,82 \pm 0,09$, $19,30 \pm 0,07$ ve $21,44 \pm 0,06$ olarak gözlemlenmiştir.

Bu veriler, grafikte de açıkça görüldüğü üzere, kontrol grubunda DS'nin hızlı difüzyonu, SDF örneğinde ise kontrollü salım şeklinde bir profil ortaya koymaktadır. DS'nin doğrudan çözeltiliye eklenmiş olması nedeniyle, salımda herhangi bir fiziksel bariyer veya taşıyıcı sistem bulunmamakta; bu da DS'nin hızla difüze olmasına neden olmaktadır.

pH=5,5'te yapılan salım çalışmalarının kinetik (first order, zero order, Higuchi ve Korsmayer Peppas) hesaplamaları DS'nin Şekil 4.15'te ve SDF'nin Şekil 4.16'da verilmiştir. Kinetik modellerin R^2 ve K_0 değerleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.15. DS'nin pH=5,5'teki kinetik model hesaplamaları.



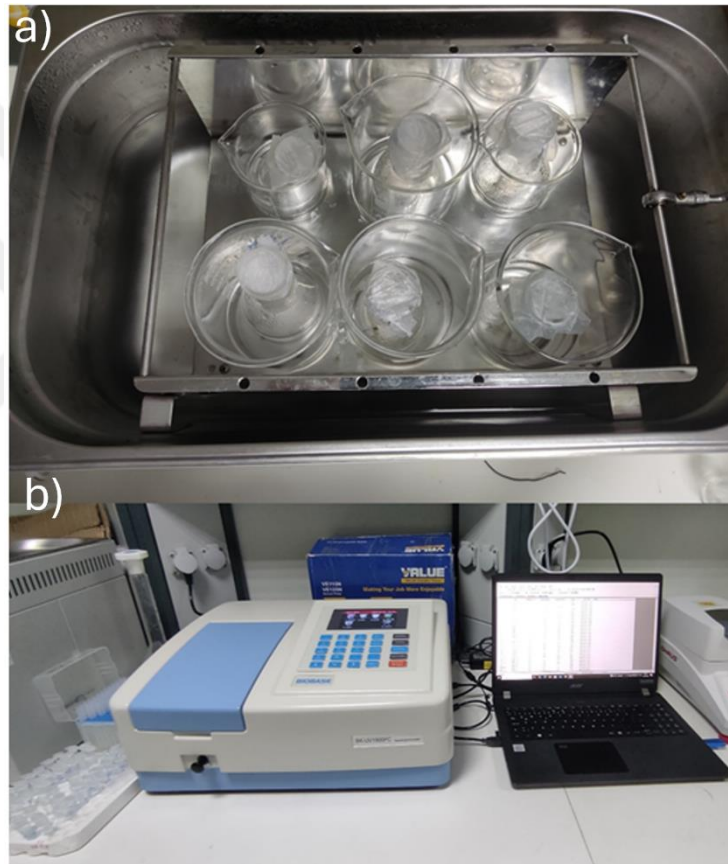
Şekil 4.16. SDF'nin pH=5,5'teki kinetik model hesaplamaları.

Çizelge 4.1. DS ve SDF'nin kinetik model hesaplamaları.

Model	Zero order		First order		Higuchi		Korsmeyer-Peppas	
	R ²	K ₀	R ²	K ₀	R ²	K ₀	R ²	K ₀
DS	0,187	0,333	0,236	0,008	0,370	3,783	0,598	0,675
SDF	0,285	0,167	0,298	0,002	0,505	1,791	0,733	0,601

pH=5.5'teki kinetik hesaplamalara göre DS ve SDF'nin Korsmeyer-Peppas modeline uygun olduğu bulunmuştur.

SDF sünger sisteminde ise DS, biyopolimer matris içerisine fiziksel olarak entegre edilmiştir. Sünger yapısı, özellikle çapraz bağlanmış polimer ağları ve gözenekli morfoloji ile ilacın ortama geçişini sınırlandırmakta ve difüzyonu yavaşlatmaktadır. Bu yapı, ilaç matris etkileşimleri, porozite, şişme davranışı ve çözünürlük gibi faktörlerden etkilenmektedir. Özellikle kitosan ve jelatin gibi polimerlerin oluşturduğu ağ yapısı, DS'nin salımını sınırlayan başlıca etkenler arasında yer almaktadır.



Şekil 4.17. Diklofenak sodyum salım deneyinde kullanılan ekipmanlar ve deneysel sistem.

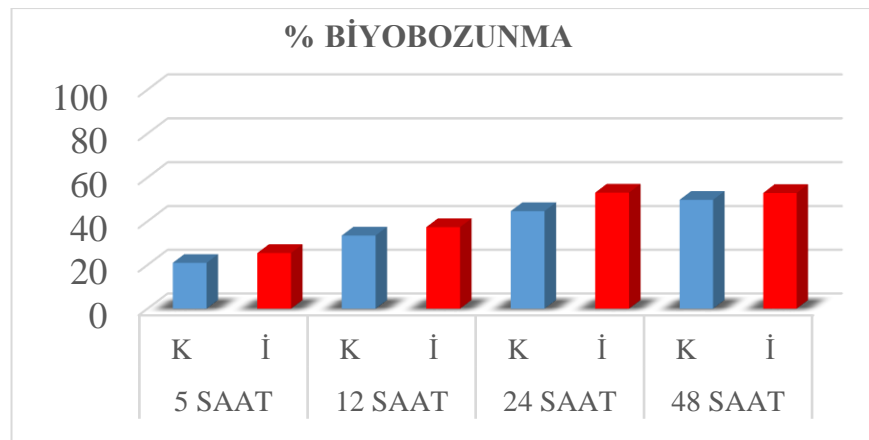
Şekil 4.17a'da DS salımını değerlendirmek amacıyla 37 °C'de, sürekli çalkalanan su banyosunda bekletildiği beherlerdeki yerleşimleri görülmektedir. Şekil 4.17b'de ise absorbans ölçümlerinin gerçekleştirildiği UV spektrofotometre (BK-UV1800PC model) ve bağlı bilgisayar sistemi yer almaktadır.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, Dathathri vd. (2020), kitosan süngerlerde DS'nin ilk 24 saat içinde %26–30 oranında salındığını ve çapraz bağlayıcı yoğunluğu arttıkça bu oranın %26'ya kadar düştüğünü bildirmiştir. Bu bulgular, çalışmamızda elde edilen %24'lük kümülatif salım oranıyla büyük ölçüde örtüşmektedir. Her iki çalışmada da kitosan bazlı biyopolimer matrislerin, hidrofilik doğasına rağmen, çapraz bağlama etkisiyle salım hızını başarılı şekilde sınırlayabildiği gözlemlenmiştir. Bu da kitosanın sadece pasif bir taşıyıcı değil, aynı zamanda salım hızını düzenleyen aktif bir bileşen olarak işlev gördüğünü ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, SDF sünger formülasyonu, klasik çözelti sistemine kıyasla daha yavaş fakat kontrollü bir ilaç salım profili sunmaktadır. Bu özellik, özellikle uzun süreli etki ve lokal hedeflenmiş salım gereksinimi olan topikal uygulamalar açısından bu sistemi avantajlı bir taşıyıcı hâline getirmektedir.

4.9 *In Vitro* Biyobozunma Testi

Kompozit sünger örneklerinin lizozim varlığında zamanla bozunma eğilimini değerlendirmek amacıyla *in vitro* biyobozunma testleri gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, her bir sünger örneği başlangıçta kurutulmuş ve ilk kuru ağırlıkları kaydedilmiştir. Daha sonra, örnekler 0,1 mg/mL lizozim içeren pH 5,5 asetat tamponu içerisinde, 37 °C sıcaklıkta inkübasyona bırakılmıştır. *In vitro* bozunma testi süresince belirli zaman aralıklarında (5, 12, 24 ve 48 saat), örnekler ortamdaki çıkarılarak saf su ile yıkanmış, ardından kurutulmuş ve son tartım işlemi yapılmıştır. Gerçekleştirilen ölçümler sonucunda elde edilen biyobozunma yüzdeleri Şekil 4.16'da verilmiştir



Şekil 4.18. Kontrol (K) ve SDF (İ) sünger örneklerinin farklı zaman noktalarındaki biyobozunma yüzdeleri.

Sonuçlar, her iki grupta da zamanla artan bir biyobozunma eğiliminin mevcut olduğunu göstermektedir. İlk 5 saatin sonunda, kontrol grubunda %20,99 ±1,83, SDF grubunda ise %25,51 ±3,46 oranında bozunma tespit edilmiştir. 12. saatte bu oranlar sırasıyla %33,50±20,18 ve %37,36±17,80'ye yükselmiş; 24. saatte özellikle SDF grubunda fark daha da belirginleşerek %53,16±2,32 seviyesine ulaşmıştır. 48. saat sonunda ise biyobozunma oranı kontrol grubunda %49,85±0,74, SDF grubunda ise %52,99±0,62 olarak ölçülmüştür.

Li vd. (2021), yaptığı bir araştırmada, lizozim içeren ortamda aljinat–kitosan–jelatin esaslı kompozit sistemlerin biyobozunma davranışı değerlendirilmiş ve ilk 2–6 gün içinde %12'den düşük bir ağırlık kaybı rapor edilmiştir. Bozunmanın 10. günden itibaren hızlandığı ve 14. gün sonunda yaklaşık %30 çözünme gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca sistemin içerisine bakteriyel selüloz (BC) nanokristalleri eklendiğinde, bu oran %18'e kadar düşmüştür. Bu durum, nanoyapıların polimer matris stabilitesini artırarak biyobozunma sürecini yavaşlatabildiğini göstermektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda 48. saat itibariyle gözlenen yaklaşık %50 biyobozunma oranı, literatürde bildirilen %20–70 aralığıyla önemli ölçüde örtüşmektedir.

SDF grubunun tüm zaman noktalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bozunma oranı göstermesi, DS'nin sünger yapısını enzimatik yıkıma karşı daha hassas hale getirdiğini düşündürmektedir. Bu durum, DS'nin polimer matriste hidrofilik alanlar oluşturarak lizozim penetrasyonunu kolaylaştırması ya da ilaç–polimer etkileşimlerinin sünger ağ yapısını daha gevşek hâle getirmesiyle açıklanabilir. Sonuç olarak, her iki sünger tipi de lizozim içeren ortamda zamanla biyobozunmaya uğramış, ancak SDF süngerler daha hızlı ve yüksek oranda bozunma göstermiştir. Bu da, ilaç yüklü kompozitlerin yalnızca kontrollü salım açısından değil, biyolojik ortamlarda parçalanabilirlik yönünden de uygun olduğunu göstermektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, kontrollü ilaç salım sistemleri kapsamında yara iyileşmesini destekleyici, biyobozunur kompozit sünger yapılar geliştirilmiş ve bu yapıların karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Aljinat, jelatin, kitosan ve DS kullanılarak hazırlanan kompozit süngerlerin fiziksel, kimyasal, morfolojik ve farmasötik özellikleri detaylı olarak analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, geliştirilen süngerlerin yara iyileşmesine katkı sağlayabilecek fonksiyonel özelliklere sahip olduğunu göstermektedir.

Yapılan FTIR analizi sonucunda, kompozit süngerlerin yapısında yer alan polimer bileşenlere ve DS'ye ait karakteristik fonksiyonel gruplar doğrulanmıştır. Özellikle SDF grubunda gözlemlenen pik kaymaları ve bant yoğunluklarındaki değişimler, polimer ilaç etkileşiminin varlığını desteklemiştir. XRD analizleri, süngerlerin amorf yapıya sahip olduğunu ve DS yüklenmesi sonucunda yapının kristalinite özelliklerinde anlamlı bir değişiklik meydana geldiğini ortaya koymuştur. SDF grubunda XRD paternindeki belirgin artış, ilaç yüklenmesinin sünger matrisinde fiziksel bir düzenlenmeye yol açtığını düşündürmektedir. TGA analizi, SDF'nin termal kararlılığının kontrol süngere kıyasla daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, polimer ilaç etkileşimi ve yapının bozunma eğilimiyle ilişkilendirilmiştir. SEM görüntülemeleri, sünger matrislerinin gözenekli bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. DS'nin süngere yüklenmesi, kontrol grubuna kıyasla gözeneklilik oranında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bununla birlikte, DS moleküllerinin gözenek duvarlarına tutunmasıyla yüzey morfolojisinin kısmen daha homojen bir görünüm kazandığı gözlemlenmiştir.

Şişme testleri sonucunda SDF sünger, şişme yüzdesi bakımından $2503 \pm 183,52$ değerine ulaşmıştır. Kontrol, süngerde ise bu oran $2117 \pm 194,44$ olarak belirlenmiştir. Her iki formülasyon da oldukça yüksek şişme kapasitesi sergilemiş olmakla birlikte, ilave edilen DS matris yapısında oluşturduğu farklılıklardan dolayı SDF süngerin daha yüksek şişme yüzdesine sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Suda çözünürlük analizleri sonucunda her iki sünger grubunda da çözünme gözlemlenmiştir. Kontrol grubu sünger örneği, ortalama $21,41 \pm 3,35$ oranında çözünme gösterirken, SDF örneğinde bu oran anlamlı şekilde daha yüksek

olup $\%27,79 \pm 1,16$ olarak kaydedilmiştir. Bu artış, formülasyona eklenen DS'nin polimer matrisin fiziksel yapısını kısmen destabilize ederek, su ile daha yüksek oranda etkileşmesine ve dolayısıyla daha fazla çözünür fraksiyon oluşumuna yol açtığını göstermektedir. Bu da çalışmamızda kullanılan $\%0,5$ 'lik CaCl_2 çözeltisiyle yapılan fiziksel çapraz bağlamanın orta düzeyde çözünürlük sağlamanın beklenebilir olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda elde edilen $\%21-28$ aralığındaki çözünürlük değerlerinin, yarı-stabil, kontrollü bozunabilir biyopolimer sistemleri için uygun olduğu görülmektedir. Özellikle kontrollü ilaç salım uygulamalarında, polimer matrisin su ortamında belirli bir çözünme sergileyerek ilacın kontrollü şekilde salımına olanak tanınması arzu edilen bir özelliktir. Sonuç olarak, geliştirilen sünger formülasyonlarının suda çözünürlük düzeyleri hem literatürde bildirilen çapraz bağlı aljinat ve jelatin sistemleriyle tutarlılık göstermekte, hem de yara örtüsü uygulamaları için uygun kontrollü bozunma profiline sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Bu çözünürlük davranışı, özellikle doku yenilenmesi tamamlandığında materyalin vücuttan uzaklaştırılmasına gerek kalmadan doğal yollarla parçalanabilmesini de mümkün kılmaktadır. Dolayısıyla bu özellik, biyobozunur ve biyouyumlu sistemlerin klinik faydasını artırmaktadır (Suhail vd., 2021; Tomić vd., 2023).

Bu çalışmada elde edilen gözeneklilik sonuçlarına göre, kontrol sünger örneklerinin ortalama $\%59,18 \pm 1,48$ oranında gözenekli yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir. SDF grubunda ise bu değer $\%60,77 \pm 9,44$ olarak hesaplanmıştır. Her iki formülasyonda da oldukça yüksek düzeyde poröz yapı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda geliştirilen süngerlerin gözeneklilik değerleri kontrol süngerde $\%59$, SDF süngerde ise $\%61$ olarak bulunmuş olmakla birlikte, bu değerlerin liyofilizasyon işlemi, polimer konsantrasyonu ve çapraz bağlama yoğunluğu gibi parametrelerce şekillendiği düşünülmektedir. Özellikle kullanılan CaCl_2 ile yapılan fiziksel çapraz bağlama, yapının aşırı sıkışmasını engelleyerek açık hücreli gözenek yapısının korunmasına katkı sağlamıştır. Ayrıca düşük polimer konsantrasyonları, sünger matrisinde daha açık ve hacimli boşlukların oluşmasına olanak tanımış olabilir. Bu kapsamda değerlendirildiğinde, çalışmada geliştirilen sünger sistemlerinin gözeneklilik düzeyleri, literatürdeki diğer hidrofilik köpük yapıdaki biyopolimer sistemlerle büyük oranda paralellik göstermektedir. Gözenek oranlarının $\%70-90$ seviyelerinde olduğu literatür örnekleri dikkate alındığında, çalışmamızda elde edilen yaklaşık $\%60$

civarındaki porozite değerleri, fonksiyonel yeterlilik açısından tatmin edici düzeydedir.

Elde edilen sonuçlar, salım profili açısından iki sistemin belirgin Şekilde farklılaştığını ortaya koymuştur. Kontrol grubunda DS ilk saatte %35,52 \pm 0,02, 2. saatte %52,65 \pm 0,01, 4. saatte %64,14 \pm 0,02 ve 48. saatte yaklaşık %70 seviyelerine ulaşan hızlı bir salım profili sergilemiştir. Buna karşın SDF sünger sisteminde salım değerleri sırasıyla %11,65 \pm 0,13, %16,82 \pm 0,09, %21,44 \pm 0,06 ve 48. saatte yaklaşık %24 seviyelerinde sabitlenmiştir. Bu veriler, sünger matrisinin DS salımını anlamlı Şekilde yavaşlattığını ve sistemin kontrollü salım özelliği kazandığını göstermektedir. Çalışmamızda SDF sisteminin salım profilinde gözlemlenen yavaş ve kademeli artış, biyopolimer matrisin yapısal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Özellikle kitosan ve jelatin gibi polimerlerin oluşturduğu çapraz bağlı ağ yapısı, ilacın süngerden dış ortama geçişini fiziksel olarak sınırlandırmaktadır. Ayrıca yapılan Şişme ve çözünürlük analizleri, süngerlerin su ile temasta hızlıca yapısını kaybetmediğini, yani yavaş bozunma ve düşük znrlk gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu faktörler, ilacın ortamla temasını geciktirerek salımı uzatmaktadır. Sonuç olarak, SDF sünger sistemlerinin *in vitro* salım davranışı, literatürde bildirilen benzer biyopolimer bazlı sistemlerle büyük oranda örtüşmektedir.

Yapılan biyobozunma testinde her iki sünger grubunda da zamana bağlı olarak artan bir biyobozunma eğilimi olduğunu ortaya koymuştur. İlk 5 saatte kontrol grubunda %20,99 \pm 1,83, SDF sünger grubunda ise %25,51 \pm 3,46 oranında parçalanma tespit edilmiştir. Bu oranlar 12. saatte sırasıyla %33,50 \pm 20,18 ve %37,36 \pm 17,80'ye, 24. saatte ise kontrol için %45,69 civarına, SDF için %53,16 \pm 2,32'ye yükselmiştir. Deneyin 48. saati itibarıyla, kontrol süngerlerinin %49,85 \pm 0,74', SDF grubunun ise %52,99 \pm 0,62'si bozunmuştur. Bu veriler, her iki sünger sisteminin de lizozim içeren enzimatik ortamda parçalanabilir olduğunu; ancak DS yüklü SDF süngerin daha yüksek ve hızlı biyobozunma oranlarına ulaştığını göstermektedir. SDF süngerin daha yüksek bozunma oranı, DS'nin matrise etkisiyle açıklanabilir. İlacın hidrofilik karakteri, matris içinde su ile etkileşime giren bölgeleri artırarak enzimatik penetrasyonu kolaylaştırmış olabilir.

Gelecek çalışmalarda farklı çapraz bağlayıcı ajanların (rneğin genipin, tripolifosfat gibi) kullanılmasıyla yapısal stabilitenin iyileştirilmesi ve salım sresinin daha

kontrollü hale getirilmesi önerilmektedir. Farklı NSAİİ moleküllerinin (örn. ibuprofen, naproksen) benzer polimer matrislerde karşılaştırmalı olarak incelenmesi, formülasyonun terapötik etkinliğini artırma açısından değerlidir.

Bu sünger yapıların antimikrobiyal testlerinin genişletilmesi ve *in vivo* yara iyileşme modelleriyle desteklenmesi, biyolojik etkinliğin daha net ortaya konması açısından önem arz etmektedir.

Liyofilizasyon süreci dışında, elektrospinning veya 3D biyobaskı gibi farklı üretim teknikleriyle aynı formülasyonların karşılaştırılması, teknolojik uygulama potansiyelini değerlendirmek açısından faydalı olacaktır.



KAYNAKLAR

- Afjoul, H., Shamloo, A. ve Kamali, A., 2020. Freeze-gelled alginate/gelatin scaffolds for wound healing applications: An *În-Vitro*, *in vivo* study, *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*, 113, 110957.
- Ahmad, N., 2023. *In vitro* and *in vivo* characterization methods for evaluation of modern wound dressings, *Pharmaceutics*, 15, 1, 1.
- Amanullah, A., Upadhyay, A., Dhiman, R., Singh, S., Kumar, A., Ahirwar, D. K., Gutti, R. K. ve Mishra, A., 2022. Development and challenges of diclofenac-based novel therapeutics: targeting cancer and complex diseases, *Cancers*, 14, 18, 4385.
- Askarizadeh, M., Esfandiari, N., Honarvar, B., Sajadian, S. A. ve Azdarpour, A., 2023. Kinetic modeling to explain the release of medicine from drug delivery systems, *Chem Bio Eng Reviews*, 10, 6, 1006–1049.
- Babić Radić, M. M., Vukomanović, M., Nikodinović-Runić, J. ve Tomić, S., 2024. Gelatin-/alginate-based hydrogel scaffolds reinforced with TiO₂ nanoparticles for simultaneous release of allantoin, caffeic acid, and quercetin as multi-target wound therapy platform, *Pharmaceutics*, 16, 3, 372.
- Bai, H. ve Graham, C., 2020. Introduction: skin, *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 93, 1, 1-2.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H. ve Tomic-Canic, M., 2008. Perspective article: growth factors and cytokines in wound healing, *Wound Repair and Regeneration*, 16, 5, 585-601.
- Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N. E. ve Eccleston, G. M., 2008. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 8, 2892-2923.
- Brito, S., Baek, M. ve Bin, B.-H., 2024. Skin structure, physiology, and pathology in topical and transdermal drug delivery, *Pharmaceutics*, 16, 11, 1403.
- Cai, B., Zhong, T., Chen, P., Fu, J., Jin, Y., Liu, Y., Huang, R. ve Tan, L., 2018. Preparation, characterization and *În-Vitro* release study of drug-loaded sodium carboxy-methylcellulose/chitosan composite sponge, *Plose One*, 13, 10, e0206275.
- Castillo Henriquez, L., Vargas Zuniga, R., Pacheco Molina, J. ve Vega Baudrit, J., 2020. Electrospun nanofibers: A nanotechnological approach for drug delivery and dissolution optimization in poorly water-soluble drugs, *ADMET and DMPK*, 8, 4, 325-353.

- Ceccaldi, C., Bushkalova, R., Cussac, D., Duployer, B., Tenailleau, C., Bourin, P., Parini, A., Sallerin, B. ve Girod Fullana, S., 2017. Elaboration and evaluation of alginate foam scaffolds for soft tissue engineering, *International Journal of Pharmaceutics*, 524, 1-2, 433-442.
- Chandrasekaran, M., Kim, K. D. ve Chun, S. C., 2020. Antibacterial activity of chitosan nanoparticles: a review, *Processes*, 8, 9, 1173.
- Croisfelt, F. M., Ataide, J. A., Tundisi, L. L., Cefali, L. C., Rebelo, M. de A., Sánchez, J. L. D., da Costa, T. G., Lima, R., Jozala, A. F., Chaud, M. V., d'Ávila, M. A., Tambourgi, E. B., Silveira, E. ve Mazzola, P. G., 2018. Characterization of PNIPAAm-co-AAm hydrogels for modified release of bromelain, *European Polymer Journal*, 105, 48-54.
- Dathathri, E., Thakur, G., Koteshwara, K. B., Anil Kumar, N. V. ve Rodrigues, F. C., 2020. Investigating the effect of freezing temperature and cross-linking on modulating drug release from chitosan scaffolds, *Chemical Papers*, 74, 6, 1759-1768.
- Dhivya, S., Padma, V. V. ve Santhini, E., 2015. Wound dressings – a review, *Bio Medicine*, 5, 4, 22.
- Donati, I. ve Christensen, B. E., 2023. Alginate-metal cation interactions: Macromolecular approach, *Carbohydrate Polymers*, 321, 121280.
- Eid, B. G., Alhakamy, N. A., Fahmy, U. A., Ahmed, O. A. A., Md, S., Abdel-Naim, A. B., Caruso, G. ve Caraci, F., 2022. Melittin and diclofenac synergistically promote wound healing in a pathway involving TGF- β 1, *Pharmacological Research*, 175, 105993.
- Eming, S. A., Martin, P. ve Tomic-Canic, M., 2014. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, *Science Translational Medicine*, 6, 265, 265sr6.
- Fan, X., Xue, R., Li, N., Yang, Q., Yu, C., Dong, Y., Li, Y., Tang, K. ve Wan, G., 2022. A rapid hemostasis for incompressible wounds by microwave-assisting construction of cellulose sponge with chitosan, *Materials & Design*, 221, 111009.
- Gan, T. J., 2010. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile, *Current Medical Research and Opinion*, 26, 7, 1715-1731.
- Guo, S. ve DiPietro, L. A., 2010. Factors affecting wound healing, *Journal of Dental Research*, 89, 3, 219-229.
- Halim, A. S., Khoo, T. L. ve Saad, A. Z. M., 2012. Wound bed preparation from a clinical perspective, *Indian Journal of Plastic Surgery: Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 45, 2, 193-202.

- Hao, R., Peng, X., Zhang, Y., Chen, J., Wang, T., Wang, W., Zhao, Y., Fan, X., Chen, C. ve Xu, H., 2020. Rapid hemostasis resulting from the synergism of self-assembling short peptide and o-carboxymethyl chitosan, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12, 50, 55574-55583.
- Hao, Y., Zhao, W., Zhang, L., Zeng, X., Sun, Z., Zhang, D., Shen, P., Li, Z., Han, Y., Li, P. ve Zhou, Q., 2020. Bio-multifunctional alginate/chitosan/fucoidan sponges with enhanced angiogenesis and hair follicle regeneration for promoting full-thickness wound healing, *Materials & Design*, 193, 108863.
- He, L., Di, D., Chu, X., Liu, X., Wang, Z., Lu, J., Wang, S. ve Zhao, Q., 2023. Photothermal antibacterial materials to promote wound healing, *Journal of Controlled Release*, 363, 180-200.
- Higuchi, T., 1963. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52, 12, 1145-1149.
- Hunter, T. S., Robison, C. P. ve Gerbino, P. P., 2015. Emerging Evidence in NSAID Pharmacology: Important Considerations for Product Selection, *The American Journal of Managed Care*, 21, 1, 1-7.
- Ikeda, T., Ikeda, K., Yamamoto, K., Ishizaki, H., Yoshizawa, Y., Yanagiguchi, K., Yamada, S. ve Hayashi, Y., 2014. Fabrication and characteristics of chitosan sponge as a tissue engineering scaffold, *BioMed Research International*, 2014, 786892.
- Jain, A. ve Jain, S., K., 2016. In vitro release kinetics model fitting of liposomes: an insight, *Chemistry and Physics of Lipids*, 201, 28-40.
- Jana, S., Trivedi, M. K., Tallapragada, R. M., Branton, A., Trivedi, D., Nayak, G. ve Mishra, R. K., 2015. Characterization of physicochemical and thermal properties of chitosan and sodium alginate after biofield treatment, *Pharmaceutica Analytica Acta*, 6, 10, 430.
- Kilicarslan, M., Ilhan, M., Inal, O. ve Orhan, K., 2018. Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123, 441-451.
- Kim, J. S., Yu, H., Woo, M. R., Kim, D. W., Kim, J. O., Ku, S. K., Jin, S. G. ve Choi, H.-G., 2022. Influence of hydrophilic polymers on mechanical property and wound recovery of hybrid bilayer wound dressing system for delivering thermally unstable probiotic, *Biomaterials Advances*, 135, 112696.
- Koc, B., Akyuz, L., Cakmak, Y. S., Sargin, I., Salaberria, A. M., Labidi, J., Ilk, S., Cekic, F. O., Akata, I. ve Kaya, M., 2020. Production and characterization of chitosan-fungal extract films, *Food Bioscience*, 35, 100545.

- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. ve Peppas, N. A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 15, 1, 25-35.
- Lai, H. L., Abu’Khalil, A. ve Craig, D. Q. M., 2003. The preparation and characterisation of drug-loaded alginate and chitosan sponges, *International Journal of Pharmaceutics*, 251, 1, 175-181.
- Langasco, R., Cadeddu, B., Formato, M., Lepedda, A. J., Cossu, M., Giunchedi, P., Pronzato, R., Rasso, G., Manconi, R. ve Gavini, E., 2017. Natural collagenic skeleton of marine sponges in pharmaceutics: Innovative biomaterial for topical drug delivery, *Materials Science and Engineering: C*, 70, 710-720.
- Li, Z., Chen, X., Bao, C., Liu, C., Liu, C., Li, D., Yan, H. ve Lin, Q., 2021. Fabrication and evaluation of alginate/bacterial cellulose nanocrystals–chitosan–gelatin composite scaffolds, *Molecules*, 26, 16.
- Lin, X., Feng, Y., He, Y., Ding, S. ve Liu, M., 2023. Engineering design of asymmetric halloysite/chitosan/collagen sponge with hydrophobic coating for high-performance hemostasis dressing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 237, 124148.
- Lotfy, V. F. ve Basta, A. H., 2020. Optimizing the chitosan-cellulose based drug delivery system for controlling the ciprofloxacin release versus organic/inorganic crosslinker, characterization and kinetic study, *International Journal of Biological Macromolecules*, 165, 1496-1506.
- Luo, X. ve Cui, X. T., 2009. Sponge-like nanostructured conducting polymers for electrically controlled drug release, *Electrochemistry Communications*, 11, 10, 1956-1959.
- Maver, T., Gradišnik, L., Smrke, D. M., Stana Kleinschek, K. ve Maver, U., 2019. systematic evaluation of a diclofenac-loaded carboxymethyl cellulose-based wound dressing and its release performance with changing ph and temperature, *AAPS PharmSciTech*, 20, 1, 29.
- Maranduca, M. A., Hurjui, L. L., Branisteanu, D. C., Serban, D. N., Branisteanu, D. E., Dima, N. ve Serban, I. L., 2020. Skin—A vast organ with immunological function (Review), *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20, 1, 18-23
- Mazurek, Ł., Kuś, M., Jurak, J., Rybka, M., Kuczeriszka, M., Stradczuk-Mazurek, M. ve Konop, M., 2025. Biomedical potential of alginate wound dressings – From preclinical studies to clinical applications: A review, *International Journal of Biological Macromolecules*, 309, 142908.
- Meng, X., Lu, Y., Gao, Y., Cheng, S., Tian, F., Xiao, Y. ve Li, F., 2021. Chitosan/alginate/hyaluronic acid polyelectrolyte composite sponges crosslinked with genipin for wound dressing application, *International Journal of Biological Macromolecules*, 182, 512-523.

- Mottaghitlab, F. ve Farokhi, M., 2024. Stimulus-responsive biomacromolecule wound dressings for enhanced drug delivery in chronic wound healing: A review, *International Journal of Biological Macromolecules*, 281, 4, 136496.
- Naserian, F. ve Mesgar, A. S., 2022. Development of antibacterial and superabsorbent wound composite sponges containing carboxymethyl cellulose/gelatin/Cu-doped ZnO nanoparticles, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 218, 112729.
- Nasra, S., Pramanik, S., Oza, V., Kansara, K. ve Kumar, A., 2024. Advancements in wound management: Integrating nanotechnology and smart materials for enhanced therapeutic interventions, *Discover Nano*, 19, 1, 159.
- Negut, I., Dorcioman, G. ve Grumezescu, V., 2020. Scaffolds for wound healing applications, *Polymers*, 12, 9.
- Quan, W., Li, P., Wei, J., Jiang, Y., Liang, Y., Zhang, W., Chen, Q., Wu, K., Luo, H. ve Ouyang, Q., 2022. Bio-multifunctional sponges containing alginate/chitosan/sargassum polysaccharides promote the healing of full-thickness wounds, *Biomolecules*, 12, 11, 1601.
- Peng, D., Deng, D., Lv, J., Zhang, W., Tian, H., Zhang, X., Wu, M. ve Zhao, Y., 2024. A novel macroporous carboxymethyl chitosan/sodium alginate sponge dressing capable of rapid hemostasis and drug delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, 278, 134943.
- Pradal, J., 2020. Comparison of skin permeation and putative anti-inflammatory activity of commercially available topical products containing ibuprofen and diclofenac, *Journal of Pain Research*, 13, 2805–2814.
- Razmjooee, K., Rashidy Ahmady, A., Arabzadeh, N., Ahmadi, S., Saber-Samandari, S. ve Toghraie, D., 2023. Synthesis of gelatin/polyacrylamide/carboxymethyl chitosan triple-network hydrogels and evaluation of their properties for potential biomedical applications, *Materials Science and Engineering: B*, 295, 116597.
- Rezaei, A. ve Ehtesabi, H., 2022. Fabrication of alginate/chitosan nanocomposite sponges using green synthesized carbon dots as potential wound dressing, *Materials Today Chemistry*, 24, 100910.
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A. ve Gurtner, G. C., 2019. Wound healing: A cellular perspective, *Physiological Reviews*, 99, 1, 665-706.
- Sadeghi, S., Nourmohammadi, J., Ghaee, A. ve Soleimani, N., 2020. Carboxymethyl cellulose-human hair keratin hydrogel with controlled clindamycin release as antibacterial wound dressing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 147, 1239-1247.

- Saghazadeh, S., Rinoldi, C., Schot, M., Kashaf, S. S., Sharifi, F., Jalilian, E., Nuutila, K., Giatsidis, G., Mostafalu, P., Derakhshandeh, H., Yue, K., Swieszkowski, W., Memic, A., Tamayol, A. ve Khademhosseini, A., 2018. Drug delivery systems and materials for wound healing applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 127, 138-166.
- Shaker, D. S., Ismail, S., Hamed, S. ve El-Shishtawy, E. M., 2018. Butoconazole nitrate vaginal sponge: Drug release and antifungal efficacy, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 48, 274-287.
- Sheng, W., Qin, H., Wang, T., Zhao, J., Fang, C., Zhang, P., Liu, P., Udduttula, A., Zeng, H. ve Chen, Y., 2023. Advanced phosphocreatine-grafted chitosan hydrogel promote wound healing by macrophage modulation, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1199939.
- Sheokand, B., Vats, M., Kumar, A., Srivastava, C. M., Bahadur, ve Pathak, S. R., 2023. Natural polymers used in the dressing materials for wound healing: Past, present and future, *Journal of Polymer Science*, 2023, 1-27.
- Sood, A., Granick, M. S. ve Tomaselli, N. L., 2014. Wound dressings and comparative effectiveness data, *Advances in Wound Care*, 3, 8, 511-529.
- Suhail, M., Khan, A., Rosenholm, J. M., Minhas, M. U. ve Wu, P.-C., 2021. Fabrication and characterization of diclofenac sodium loaded hydrogels of sodium alginate as sustained release carrier, *Gels*, 7, 1, 10.
- Suyatno, A., Nurfinti, W. O., Kusuma, C. P. A., Pratama, Y. A., Ardianto, C., Samirah Samirah, Rahadiansyah, E., Khotib, J. ve Budiadin, A. S., 2024. Effectiveness of bilayer scaffold containing chitosan/gelatin/diclofenac and bovine hydroxyapatite on cartilage/subchondral regeneration in rabbit joint defect models, *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2024, 6987676.
- Tan, S. T., Winarto, N., Dosan, R. ve Aisyah, P. B., 2019. the benefits of occlusive dressings in wound healing, *The Open Dermatology Journal*, 13, 1, 27-33.
- Tanzli, E. v Ehrmann, A., 2021. Tissue engineering and cell growth using electrospun nanofiber membranes, *Applied Sciences*, 11, 15, 6929.
- Teoh, J. H., Tay, S. M., Fuh, J. ve Wang, C.-H., 2022. Fabricating scalable, personalized wound dressings with customizable drug loadings via 3D printing, *Journal of Controlled Release*, 341, 80-94.
- Tomić, S. Lj., Babić Radić, M. M., Vuković, J. S., Filipović, V. V., Nikodinovic-Runic, J. ve Vukomanović, M., 2023. Alginate-based hydrogels and scaffolds for biomedical applications, *Marine Drugs*, 21, 3, 177.

- Tong, W. Y., bin Abdullah, A. Y. K., binti Rozman, N. A. S., bin Wahid, M. I. A., Hossain, Md. S., Ring, L. C., Lazim, Y. ve Tan, W.-N., 2018. Antimicrobial wound dressing film utilizing cellulose nanocrystal as drug delivery system for curcumin, *Cellulose*, 25, 1, 631-638.
- Trevisol, T. C., Scartazzini, L., Valério, A., Guelli Ulson de Souza, S. M. A., Bierhalz, A. C. K. ve Valle, J. A. B., 2020. Diclofenac release from alginate/carboxymethyl cellulose mono and bilayer films for wound dressing applications, *Cellulose*, 27, 11, 6629-6642.
- Velnar, T., Bailey, T. ve Smrkolj, V., 2009. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms, *Journal of International Medical Research*, 37, 5, 1528-1542.
- Wang, X., Ao, Q., Tian, X., Fan, J., Tong, H., Hou, W. ve Bai, S., 2017. Gelatin-based hydrogels for organ 3d bioprinting, *Polymers*, 9, 9, 1-15.
- Wen, Y., Yu, B., Zhu, Z., Yang, Z. ve Shao, W., 2020. Synthesis of antibacterial gelatin/sodium alginate sponges and their antibacterial activity, *Polymers*, 12, 9, 1-15.
- Wilkinson, H. N. ve Hardman, M. J., 2020. Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes, *Open Biology*, 10, 9, 1-23.
- Winter, G. D., 1962. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig, *Nature*, 193, 4812, 293-294
- Wu, Z., Lu, D., Sun, S., Cai, M., Lin, L. ve Zhu, M., 2025. Material design, fabrication strategies, and the development of multifunctional hydrogel composites dressings for skin wound management, *Biomacromolecules*, 26, 3, 1419-1460.
- Yousef, A., Georgakis, M., Yaxley, D. ve Künnemann, E., 2024. Formation of antiviral calcium alginate layers analyzed by combining theory, *Computational Chemistry and Experiments*, *Molecules*, 29, 7, 1447.
- Zhang, M., Qiao, X., Han, W., Jiang, T., Liu, F. ve Zhao, X., 2021. Alginate-chitosan oligosaccharide-ZnO composite hydrogel for accelerating wound healing, *Carbohydrate Polymers*, 266, 118100.
- Zheng, W., Chen, C., Zhang, X., Wen, X., Xiao, Y., Li, L., Xu, Q., Fu, F., Diao, H. ve Liu, X., 2021. Layer-by-layer coating of carboxymethyl chitosan-gelatin-alginate on cotton gauze for hemostasis and wound healing, *Surface and Coatings Technology*, 406, 126644.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Alper ÇELİK

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Aksaray Üniversitesi Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji,
2018-2022

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

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Çelik, A. ve Akyüz L., 2025. Production and characterization of alginate/gelatin/chitosan composite sponge as a bioactive wound dressing with in vitro release feature, 2. Uluslararası Ankara Bilimsel Araştırmalar ve İnovasyon Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (ISBN: ' 978-625-378-209-2).