

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇİFT KATMANLI BİYOFONKSİYONEL YARA ÖRTÜSÜ
TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ

Zelal SOYLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Doç. Dr. Esmâ ÖZEROL

Ağustos, 2024

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇİFT KATMANLI BİYOFONKSİYONEL YARA ÖRTÜSÜ
TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ**

Zelal SOYLU tarafından hazırlanan tez çalışması 20.08.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Esmâ ÖZEROL
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç.Dr. Esmâ ÖZEROL, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç.Dr. Azime ERARSLAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇİFTÇİ, Üye
Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi

Danışmanım Doç. Dr. Esmâ ÖZEROL sorumluluğunda tarafımca hazırlanan “Çift Katmanlı Biyofonksiyonel Yara Örtüsü Tasarımı ve Geliştirilmesi” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Zelal SOYLU

İmza



Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'nün FYL-2023-5663 numaralı projesi ile desteklenmiştir.



Aileme

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda, her koşulda pozitif enerjisiyle yanımda olup beni motive eden, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, hiçbir zaman bana olan desteğini ve inancını yitirmeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Esmâ ÖZEROL’a teşekkürü bir borç bilir ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Çalışmam süresince laboratuvarının tüm imkanlarını sunan Doç. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ hocama ve çalışmamın test aşmasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Azime ERARSLAN hocama teşekkürü borç bilirim.

Çalışmam boyunca her daim yanımda olan, bana verdiği enerji ve destekle laboratuvar çalışmalarımı eğlenceli kılan, bütün sorularıma benimle birlikte yanıt arayıp bulan canım arkadaşım Büşra OKTAY’a ve hem lisans hem lisansüstü dönemde yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım dostum Tarlan MAHOUTİ’ye sonsuz teşekkür ediyorum.

Hayatımın her döneminde yaşadığım başarılarım ve başarısızlıklarında tüm kalpleriyle yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, hayallerime giden yolda beni asla yalnız bırakmayan canım aileme, en içten teşekkürlerimi sunarım.

Zelal SOYLU

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	3
2 GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Deri.....	4
2.2 Yara.....	5
2.2.1 Yara İyileşmesi	5
2.3 Yara Örtüsü	7
2.3.1 Geleneksel Yara Örtüleri	9
2.3.2 Modern Yara Örtüleri	9
2.3.3 Akıllı Yara Örtüleri.....	11
2.3.4 Biyoaktif Yara Örtüsü.....	14
2.3.5 Biyofonksiyonel Yara Örtüleri	15
2.4 Üretim Yöntemleri	16
2.4.1 Elektroeğirme Teknolojisi	16
2.4.2 Çözücü döküm Tekniği.....	17
2.4.3 Elektropüskürtme	17
2.4.4 3D Baskı Teknolojisi	17
2.5 Yara Örtüsü Uygulamalarında Kullanılan Malzemeler	18
2.5.1 Doğal Polimerler	18
2.5.2 Sentetik Polimerler	24
2.5.3 Kurkumin	25
2.5.4 Çinko Oksit (ZnO)	26

3 MATERYAL VE METOT.....	28
3.1 Materyaller	28
3.1.1 Kimyasallar	28
3.1.2 Ekipmanlar	28
3.2 Metot	29
3.2.1 Çözücü Döküm Yöntemiyle Filmlerin Hazırlanması	29
3.2.2 Elektro Eğirme Yöntemiyle Nanofiber Üretimi	31
3.3 Kurkumin Kaplı PVA/Kitosan/Zno Yara Örtülerinin Karakterizasyonu ..	32
3.3.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi....	32
3.3.2 X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi	33
3.3.3 Termal Analiz (DSC).....	33
3.3.4 Yüksek Çözünürlüklü Analitik Elektron Mikroskobu.....	34
3.3.5 Antibakteriyel Aktivite Tayini.....	35
4 BULGULAR VE TARTIŞMA.....	36
4.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR).....	36
4.2 X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi.....	37
4.3 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi	38
4.4 Yüksek Çözünürlüklü Analitik Elektron Mikroskobu	40
4.5 Antibakteriyel Aktivite Tayini	41
5 SONUÇ	42
KAYNAKÇA.....	44
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR.....	54

SİMGELİSTESİ

°C	Celcius, Sıcaklık Birimi
mm	Milimetre, Uzunluk Birimi
ml/sa	Mililitre/Saat
M	Molarite, Bir Litre Çözeltide Çözünmüş Halde Bulunan Maddenin Mol Sayısı
rpm	Rounds Per Minute/ Dakikadaki Devir Sayısı
V	Volt, Gerilim Birimi



KISALTMA LİSTESİ

DC	Doğru Akım
DDA	Deasetilasyon Derecesi
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
ECM	Ekstra Hücresel Matris
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GE	Jelatin
GF	Büyüme Faktörleri
HGA	Homogalakturnan
IL-6	İnterlökin-6
KGM	Konjac glukomannan
KS	Kitosan
Kur	Kürkümin
NIPAM	N-İzopropil Akrilamid
NIR	Yakın Kızılötesi
PAA	Poliakrilik Asit
PCL	Polikaprolakton
PDMS	Polidimetilsiloksan
PEG	Polietilen Glikol
PLA	Polilaktik Asit
PVA	Polivinil Alkol
PVP	Polivinilpirolidon
RG	Rhamnogalakturnan
ROS	Reaktif Oksijen Türlerini
Ser	Serisin
SF	İpek Fibroin
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
XRD	X-Ray Diffraction
ZnO	Çinko Oksit

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Deri katmanları.....	4
Şekil 2.2	Yara iyileşme süreci	6
Şekil 2.3	Yara örtülerinin tarihsel gelişimi.....	8
Şekil 2.4	Cilt yapısının şematik gösterimi (a) ve ideal bir yara örtüsü tasarımı (b)	8
Şekil 2.5	Kitinin deasetilasyonu	19
Şekil 2.6	Kurkuminin kimyasal yapısı [1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion].....	26
Şekil 3.1	Deney metot şeması.....	29
Şekil 3.2	Hazırlanan PVA/KS/ZnO solüsyonu.....	30
Şekil 3.3	Farklı konsantrasyonlardaki PVA/KS ve PVA/KS/ZnO solüsyonları ...	30
Şekil 3.5	Elektroegirme	32
Şekil 3.6	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)	33
Şekil 3.7	X-Işını Difraktometresi(XRD)	33
Şekil 3.8	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre(DSC)	34
Şekil 3.9	Yüksek Çözünürlüklü Analitik Elektron Mikroskobu (FE-SEM)	34
Şekil 4.1	PVA/KS, PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur filmlerinin spektrumu.....	36
Şekil 4.2	PVA/KS, PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur yara örtülerinin X ışını kırınımı.....	38
Şekil 4.3	PVA/KS, PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur yara örtülerinin termal analizi.....	39
Şekil 4.4	Morfolojik karakterizasyon	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Elde Edilen Filmlerin, <i>E. Coli</i> ve <i>Staphylococcus Aureus</i> 'a Karşı Anti Bakteriyel Etkileri.....	41
---	----



Çift Katmanlı Biyofonksiyonel Yara Örtüsü Tasarımı ve Geliştirilmesi

Zelal SOYLU

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Esmâ ÖZEROL

Bu çalışmada, çift katmanlı biyofonksiyonel bir yara örtüsü geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yapı, yara iyileşmesini hızlandırma ve antibakteriyel etkinlik sağlama özelliklerine sahiptir. Çalışmanın temel hedefi, polivinil alkol (PVA), kitosan ve çinko oksit (ZnO) kullanarak yara örtüsünün birinci katmanını oluşturmak, ardından kurkumin ile ikinci katmanı elektrospinning yöntemiyle kaplayarak çift katmanlı bir yapı elde etmektir. PVA ve kitosan, biyouyumlulukları ve yara iyileştirici özellikleri ile öne çıkarken, ZnO'nun antibakteriyel özelliği, örtünün mikrobiyal enfeksiyonlara karşı koruma sağlamasına katkıda bulunmuştur. Kurkumin, antioksidan, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal etkileriyle yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar ve elektrospinning yöntemiyle uygulandığında, bu faydalarının daha kontrollü ve uzun süreli olarak açığa çıkması sağlanır.

Tez kapsamında yapılan karakterizasyon çalışmaları, geliştirilen örtünün fiziksel, kimyasal ve morfolojik özelliklerini derinlemesine incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), XRD (X-Ray Diffractometry), DSC (Diferansiyel Taramalı Kalorimetri) ve FE-SEM (Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu) analizleri, materyalin yapısal bütünlüğünü ve bileşenlerinin başarılı bir şekilde entegre edildiğini göstermiştir. Özellikle FE-SEM görüntüleri, elektrospinning yöntemiyle elde edilen kurkumin kaplı yapının morfolojisi hakkında kritik bilgiler sunmuştur.

Ayrıca, yapılan antibakteriyel aktivite testleri, ZnO ve kurkuminin sinerjik etkisiyle geliştirilen yara örtüsünün, Escherichia coli ve Staphylococcus aureus gibi yaygın bakterilere karşı yüksek etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmanın bulguları, bu yeni biyofonksiyonel yara örtüsünün, özellikle kronik ve enfekte yaraların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bu tezde geliştirilen çift katmanlı biyofonksiyonel yara örtüsü, yara iyileşmesini hızlandıran, antibakteriyel etkinliği yüksek bir alternatif olarak sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çift katmanlı yara örtüsü, Biyofonksiyonel yara örtüsü, Kurkumin, Elektrosponning, Polivinil alkol (PVA), Kitosan (KS), Çinko oksit (ZnO), Antimikrobiyal aktivite, Elektroeğirme, Yara iyileşmesi, Karakterizasyon

Design and Development of a Dual-Layer Biofunctional Wound Dressing

Zelal SOYLU

Department of Bioengineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Esma ÖZEROL

In this study, a double-layered biofunctional wound dressing was developed. This developed structure has the properties of accelerating wound healing and providing antibacterial activity. The main objective of the study is to create the first layer of the wound dressing using polyvinyl alcohol (PVA), chitosan and zinc oxide (ZnO), and then to obtain a double-layer structure by coating the second layer with curcumin by electrospinning. While PVA and chitosan stand out with their biocompatibility and wound healing properties, the antibacterial property of ZnO contributed to the dressing's protection against microbial infections. Curcumin plays an important role in wound healing with its antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial effects, and when applied by electrospinning, these benefits are revealed in a more controlled and long-term manner. The characterization studies conducted within the scope of the thesis were carried out to deeply examine the physical, chemical and morphological properties of the developed dressing. FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), XRD (X-Ray Diffractometry), DSC (Differential Scanning Calorimetry) and FE-SEM (Field Emission Scanning Electron Microscopy) analyses showed the structural integrity of the material and the successful integration of its components. In particular, FE-SEM images provided critical information about the morphology of the curcumin-coated structure obtained by the electrospinning method.

In addition, antibacterial activity tests revealed that the wound dressing developed with the synergistic effect of ZnO and curcumin showed high activity against

common bacteria such as *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. The findings of the study show that this new biofunctional wound dressing has significant potential, especially in the treatment of chronic and infected wounds. As a result, the double-layered biofunctional wound dressing developed in this thesis is presented as an alternative with high antibacterial activity that accelerates wound healing.

Keywords: Double-layer wound dressing, Biofunctional wound dressing, Curcumin, Electrospinning, Polyvinyl alcohol (PVA), Chitosan (CS), Zinc oxide (ZnO), Antimicrobial activity, Electrospinning, Wound healing, Characterization.



1.1 Literatür Özeti

Günlük hayatta, birçok farklı nedenden dolayı vücut dokuları hasar alır ve anatomik yapı ve fonksiyonunda yara adı verilen bozulmalar meydana gelir [1]. Yara iyileşmesi, tıbbın en önemli ve karmaşık süreçlerinden biridir [2], [3]. Bu süreç, dört temel aşamadan oluşur: hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve doku yeniden yapılanma. Her aşama, yara bölgesindeki hücresel ve moleküler olayların zamanında ve etkin bir şekilde gerçekleşmesini sağlamak için kritik öneme sahiptir. Etkili bir yara yönetimi, hem hasta konforunu hem de iyileşme sürecini büyük ölçüde etkiler [4].

Antik Mısır döneminden beri süre gelen yara tedavisinde yara örtülerinin kullanımı, günümüzde yaranın temel özellik ve ihtiyaçlarına göre çok çeşitli formlarda ve özelliklerde geliştirilmekte ve geliştirilmeye devam etmektedir [5], [6].

Geleneksel yara örtüleri genellikle sınırlı özellikler sunarken, modern ve akıllı yara örtüleri, iyileşme sürecini optimize etmek ve enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu bağlamda, biyofonksiyonel yara örtüleri, yaraların iyileşmesini hızlandırma ve mikroorganizmalara karşı koruma sağlama potansiyeli ile dikkat çekmektedir. [7], [8].

Geleneksel yara örtüleri, gazlı bez ve bandajlardan oluşurken, modern yara örtüleri hidrojel, hidrokolloidler ve şeffaf filmler gibi gelişmiş seçenekler sunmaktadır. Bu tür örtüler, nem yönetimi ve iyileşme desteği sağlama konusunda önemli avantajlar sunar. Akıllı yara örtüleri ise, pH, sıcaklık, yakın kızılötesi ışık ve glukoz gibi çeşitli dış etkenlere duyarlıdır ve yara iyileşmesini optimize etmek için hedeflenmiş tedavi sağlar [3], [7].

Biyoaktif yara örtüleri, ilaç yüklü ve antibakteriyel ajanlar salan özellikleri ile dikkat çeker. Bu örtüler, yara bölgesinde iyileşmeyi destekleyen ve enfeksiyonu önleyen biyolojik faktörler içerir. Ancak, mevcut biyofonksiyonel yara örtüleri genellikle bu özelliklerin bir kısmını sunmakla sınırlıdır ve daha kapsamlı biyofonksiyonel özelliklere sahip örtülere ihtiyaç duyulmaktadır [3], [7].

Doğada kolaylıkla bulunabilen kitosan, biyobozunur olması, fizikokimyasal özellikleri ve immünolojik aktivitesi nedeniyle uzun yıllardır biyomateryal olarak kullanılmaktadır. Yara örtüsü çalışmalarında da sıklıkla kullanılmaktadır [9].

Kurkumin, zerdeçal bitkisinden elde edilen doğal bir bileşendir ve anti-inflamatuar, antioksidan ve antibakteriyel özellikleri ile bilinir. Kurkuminin yara iyileşmesindeki rolü, çeşitli çalışmalarda etkinliği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, kurkuminin yara örtülerine entegre edilmesi ve bu entegrasyonun iyileşme sürecine etkisi konusunda daha fazla araştırma gerekmektedir. [12].

Patojenlere karşı gelişmiş antimikrobiyal özelliğe sahip olan çinko oksit (ZnO), in vivo ve in vitro yara tedavisi için araştırılmıştır. Yapılan araştırmalar ile antibakteriyel mekanizmasını tam olarak açıklanmasa da fotokatalitik yeteneklerini ve reaktif oksijen türlerinin üretimine etkisini göstermiştir. Son zamanlarda ZnO'nun anti-biyofilm aktiviteleri araştırılmaktadır [10].

Suda çözünen bir polimer olan polivinil alkol (PVA), film oluşturma kabiliyeti, toksik olmaması, biyolojik olarak uyumlu, biyobozunur olması, kolay işlenebilirliği, iyi mekanik özellikleri ve kimyasal kararlılığı sayesinde yara örtüsü uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. PVA'nın mekanik özelliklerini daha da geliştirmek ve biyoyuumluluğunu arttırmak amaçlı doğal polimerlerle bağlanarak kullanılabilirler. Ancak kendi antibakteriyel özellikleri yoktur [11].

Kurkumin, doğal bir polifenolik moleküldür. İn vivo deneyler neticesinde, kurkuminin yara bölgesindeki reaktif oksijen türlerini(ROS) azaltarak yara iyileşme sürecini geliştirdiği belirlenmiştir. Ayrıca kurkuminin yara iyileşmesinin inflamatuvar, proliferatif ve olgunlaşma evrelerine etki ederek iyileşme sürecini hızlandırdığı kanıtlanmıştır [12].

1.2 Tezin Amacı

Bu tez çalışması, çift katmanlı biyofonksiyonel yara örtüsü geliştirmeyi hedeflemektedir. Yara iyileşmesi süreci, hem mekanik hem de biyokimyasal etmenlerden etkilenir, bu nedenle yara örtüsünün özellikleri iyileşme sürecini önemli ölçüde etkileyebilir. Çift katmanlı yapı, yara örtüsünün hem fiziksel hem de biyolojik ihtiyaçları karşılamasına olanak tanıyan yenilikçi bir yaklaşım sunar. Bu bağlamda, ilk katman, PVA ve kitosan kullanılarak oluşturulurken, ikinci katman

elektrospinning yöntemi ile kurkumin içeren nanofiberlerden oluşmaktadır. Bu yapı, hem biyofonksiyonel hem de antibakteriyel özellikleri artırarak, yara iyileşmesini hızlandırmak ve enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla tasarlanmıştır.

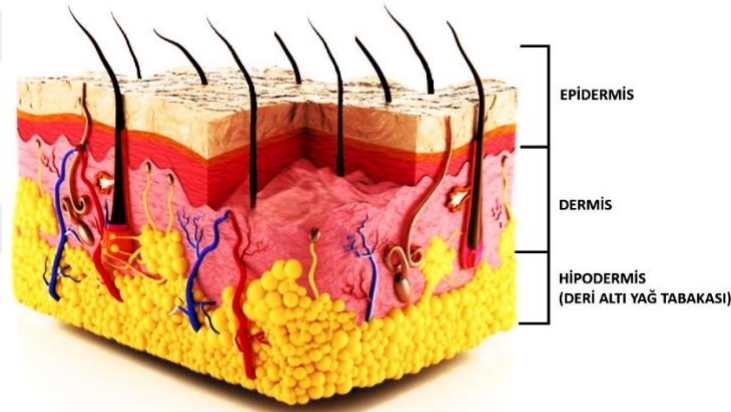
1.3 Hipotez

Hipotezimiz, PVA ve kitosan bazlı ilk katman ile kurkuminin elektrospinning yöntemiyle uygulandığı ikinci katmanın birleşiminin, yara iyileşmesini hem hızlandıracağı hem de örtünün antibakteriyel etkinliğini artıracağı yönündedir. Kurkuminin elektrospinning ile kaplanması, örtünün biyofonksiyonel özelliklerini optimize ederek, yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyecektir. Bu çalışma, kurkuminin etkinliğini ve elektrospinning yönteminin avantajlarını vurgulayarak, yara örtülerinin geliştirilmesinde önemli bir yenilikçi yaklaşım sunmayı hedeflemektedir. Yara örtülerinin etkinliğini artırma ve iyileşme sürecini optimize etme konusundaki bu araştırma hem klinik uygulamalarda hem de yara yönetimi alanında önemli bir katkı sağlayacaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Deri

Lorem İnsan vücudunun en büyük organı olan deri, dışarıdan gelen uyarınları algılama, vücut ısını düzenleme, su kaybını ve patojenik atakları önleme, doku ve organları fiziksel ve kimyasal hasarlardan koruma gibi önemli roller üstlenmektedir [13]. Ek olarak gündelik yaşamı etkileyebilecek ve ciddi rahatsızlıklara neden olabilecek birçok zararlı maddeyi engelleyerek vücut homeostazisinin korunmasında da rolü büyüktür [14].



Şekil 2.1 Deri katmanları [15]

Deriyi, Şekil 2.1’ de gösterildiği gibi epidermis, dermis ve hypodermis (deri altı doku) olarak üç katmanda inceleyebiliriz. En dış tabaka olan epidermis, 0,05-1,55 mm aralığında değişen kalınlığa sahip çok katmanlı bir epiteldir ve skuamöz, bazal ve melanosit olarak 3 tabakadan oluşur. İkinci katman olan dermis, epiderminin hemen altında 1-2 mm kalınlığında, deriye mekanik dayanım ve elastikiyet sağlayan tabakadır, Dermis, elastin ve kolajen gibi hücre dışı matrisin bileşenlerini, kan ve lenf damarlarını, ter bezlerini, fibroblastları, sinirleri ve yağ bezlerini içerir. Dermisin hemen altında yağ dokusundan oluşan ve vücut için ısı yalıtkanı görevi gören hypodermis (deri altı yağ tabakası) tabakası bulunur. Derinin en kalın tabakası olan bu katman darbelere karşı dayanım sağlar, vücut ısını düzenler ve yaralanmalara karşı korur [16], [17].

2.2 Yara

Yara, cilt yüzeyinde keskin nesneler, kimyasallar ve radyasyon maruziyeti veya cerrahi müdahaleler sonucunda oluşan doku bütünlüğünün bozulması olayıdır [18]. Cilt yüzeyinde bulunan yaraların iyileşme süresi, yaralanmanın vücudun hangi bölgesinde olduğu, hangi damarı etkilediği, ne kadar sıvı kaybına neden olduğu gibi birçok nedene bağlı olarak değişmektedir. Yaranın oluşmasıyla birlikte deri, koruyucu işlevini kaybeder ve deri altındaki kısımlar dış ortama açık hale gelir. Yaranın türüne göre oluşan bu açıklıktan, yara etrafındaki mikroorganizmalar vücuda girerek ciddi hasara neden olabilir [19].

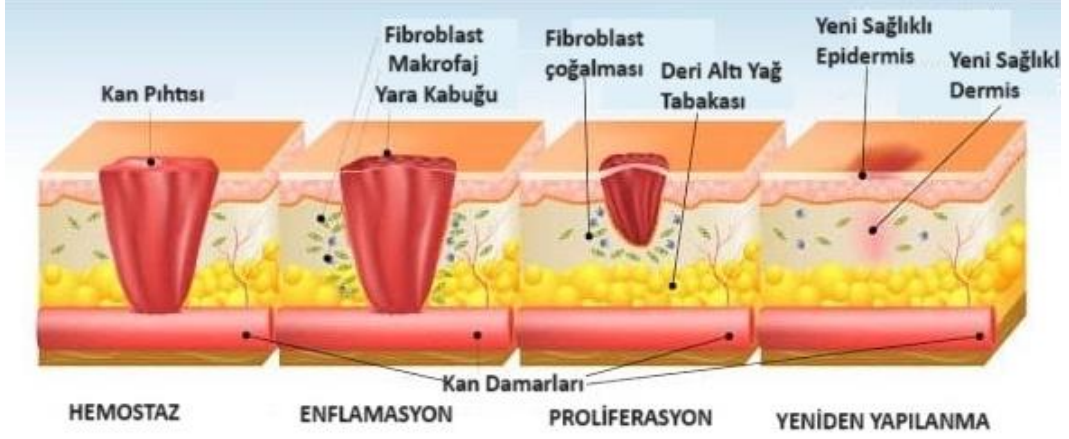
Yara türleri genel olarak akut ve kronik yaralar olmak üzere iki gruba ayrılır [19]. Üç ay içerisinde tamamiyle iyileşen ve iyileştikten sonra en az yara izi bırakan veya hiç bırakmayan yaralar akut yara olarak adlandırılır. Akut yaralar sıyrıklar, hematomlar, burkulmalar ve metabolik bozukluklar gibi yaralanmaları içerir. Kronik yaralar ise iyileşmesi 6 hafta ila 3 ay içerisinde gerçekleşmeyen, uzun bir iyileşme süreci olan ve tekrarlayan yaralardır [19], [20]. İyileşmeyen ve tekrar eden bu yaralar, kalıcı ağrı, kronik morbidite ve anksiyeteye neden olarak hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir [21]. Kronik yaralar ayak ülserleri gibi biyosentez ve doku bozulması gibi olaylardan kaynaklanmaktadır [19].

Genel itibari ile akut yaralar, mekanik, termal, elektriksel ve kimyasal bir uyarıdan kaynaklanabiliyor ve enfeksiyona karşı koymak için rutin bir desteğe ihtiyaç duyarken kronik yaralar, çoğunlukla iltihap tümör, diyabet gibi çeşitli hastalıkların bir komplikasyon sonucudur ve iyileşmek için ek maddeler gerektirmektedir [22].

2.2.1 Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, hücresel yapılar ve doku katmanlarındaki yapısal veya fonksiyonel bozuklukların onarımını içeren karmaşık ve dinamik bir süreçtir [3], [19]. Yüzeysel bir yara oluştuğunda, yara yüzeyini patojenlerden temizlemek ve dokunun birincil yapısal onarımını gerçekleştirmek için çeşitli mekanizmalar devreye girer. Bu karmaşık iyileşme süreci, yara yatağına salınan çeşitli inflamatuvar hücreleri, sitokinleri, kemokinleri, besin maddelerini ve matris moleküllerini birleştirir [4].

Yara iyileşme süreçleri, Şekil 2.2’de de görüldüğü gibi geleneksel olarak birbirini takip eden dört aşamaya ayrılmıştır:



Şekil 2.2 Yara iyileşme süreci [23]

Yaralanmanın ardından, kanın dışarı sızmasıyla başlayan ve altı güne kadar süren hemostaz, yaranın damar daralması ve pıhtı oluşumu vasıtasıyla kapatıldığı, vücudun yaraya verdiği ilk tepkisi olarak tanımlanır [16], [17]. Hemostaz aşamasında yara bölgesinde trombositler ve iltihabi hücreler toplanarak anlık bir iskele tıkaçı konfigürasyonu ile kan kaybı durdurulur ve yaralanma nedeniyle diğer organların fonksiyonlarının bozulması engellenir. Ayrıca bu aşama yaranın erken iyileşmesi için de altyapı oluşturur [3], [24].

Enflamasyon, hemostaz aşamasıyla aynı anda meydana gelen ve yaralı bölgedeki damarların, su, tuz ve protein temelli eksüda sıvısını sızdırmasıyla başlayan süreçtir. Bu aşamada eksüdanın rolü yara yüzeyindeki ölü ve hasarlı hücreler, mikroorganizmalar ve kalıntılar yara yüzeyinden uzaklaştırmaktır [17]. Nötrofiller, lenfositler ve monositler yara bölgesine akın eder. Nötrofiller ürettikleri proteaz ve ROS ile enfeksiyona karşı koruma sağlar [25]. Nötrofillerden sonra yara bölgesinde lenfositler ve monositler belirir; bunlar makrofajlara farklılaşır ve bakterileri, yabancı partikülleri ve hasarlı dokuyu fagosite eder. Makrofajlar tarafından salınan sitokinler inflamatuvar yanıtı aktive eder. Ayrıca makrofajlar hücrelerde apoptoza neden olur [3], [19].

Yaklaşık iki hafta süren proliferasyon evresi, yaralanmanın üçüncü gününde fibroblast ve miyofibroblastların göçüyle başlar. Proliferatif fazda fibroblast migrasyonunu kollajen sentezi ve anjiyogenez takip eder. Bu aşamada anlık iskele tıkaçı, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu, yeniden epitelizasyon ve yara kontraksiyonu gibi aşamalardan geçerek kalıcı bir doku tıkaçına dönüşür. Yara, bu

aşamada üretilen yeni dokular vasıtasıyla kapanmaya başlar ve yeni kan damarları oluşur [17], [26].

Son yeniden yapılanma adımı, yeni oluşan kılcal damarların çoğu, ortalama damar yoğunluğuna geri dönen bir seviyeye geriler. Artık ihtiyaç duyulmayan hücreler apoptoza uğratarak bölgeden uzaklaştırılır [17]. Skar olgunlaşması ve kolajenin yeniden şekillenmesi iki yıla kadar devam eder; bu durum, bebeklerde çok daha hızlı ilerlemesine rağmen yetişkinlerde uzun bir iyileşme dönemi gösterir [19], [27].

Akut yaraların iyileşme süreci, bu dört dinamik, lokal ve zamanlı süreçten oluşur. Bazı hastalarda gerçekleşen yüksek inflamatuvar yanıtın sebep olduğu doku yeniden yapılanmasındaki azalma yaranın kronikleşmesinin önünü açar [21]. Kronik yaralar, normal süreçten sapar ve inflamatuvar aşamasından proliferasyon aşamasına geçemez [28]. Kronik yaranın iyileşme sürecini devam ettirmek için yaradaki enfeksiyonun kontrol altına alınması ve/veya ortadan kaldırılması gerekmektedir [21].

Tüm yaralar, deri yüzeyinde, yaralanmaya neden olan yabancı madde üzerinde ve havada bulunan mikroorganizmaların kolonize olmasıyla kontamine olur. Yaralanma sonrası gerçekleşebilecek mikrobiyal enfeksiyonlar, fizyolojik iyileşme sürecinde aksamaya veyahutta sürecin engellenmesine neden olur [29].

Yara iyileşme sürecinin uzaması, tedavinin zamanında ve yeterli bir şekilde yapılmaması, ülserasyona, yara bölgesinde fizyolojik bozukluklara, bakteriyel enfeksiyona, aşırı inflamasyona ve massif eksüda oluşumuna neden olabilir, ayrıca tedavi süre ve maliyetinde, rahatsızlık ve ölüm oranında artışa neden olur [30], [31]. Bundan dolayı yara iyileşmesini destekleyecek ve yaralı bölgenin korunmasını sağlayacak yara örtülerinin geliştirilmesi ve kullanımı oldukça önem arz etmektedir [32].

2.3 Yara Örtüsü

Yaraların çeşitli materyaller kullanılarak iyileştirmek, eski uygarlık tabletlerinden edinilen bilgiler ışığında milattan öncesi dönemlerde uygulanmaya başlayan bir yöntem olduğu varsayılmaktadır. Mısır döneminden beri süre geldiğine inanılan yara örtüsü veya diğer bir adıyla pansuman kullanımı, yaranın yıkanıp yağ, şifalı

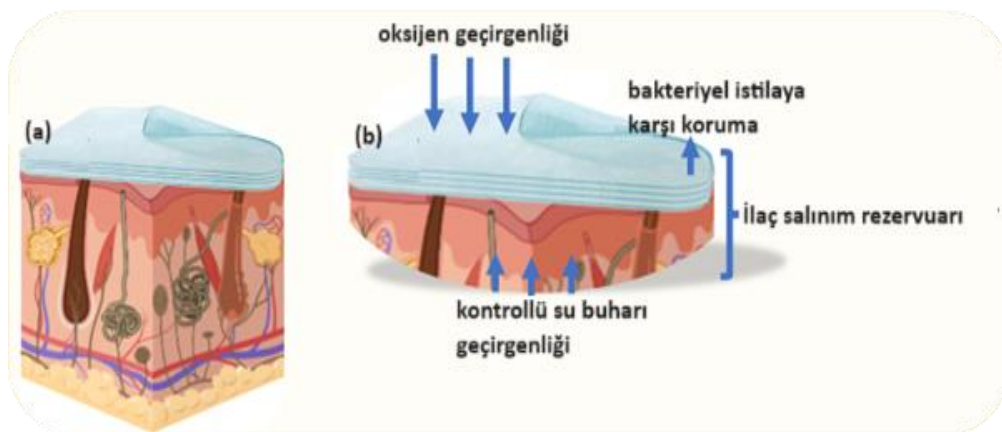
otlar, çamur veya kil gibi maddelerden yapılan sıvalar ile yara bölgesine uygulama yapılıp ve son olarak bandajlama ile biten üç aşamalı bir süreçtir [33].



Şekil 2.3 Yara örtülerinin tarihsel gelişimi

Yara örtüsü, yaralanan bölgedeki dokuları daha fazla hasardan ve enfeksiyondan korumak için bir bariyer görevi gören ve yaranın iyileşme sürecini destekleyen steril bir komprestir [25]. Yarayı patojenlerden koruyarak yara iyileşmesi sürecinin sağlıklı ilerlemesinde kritik bir rol oynar [24].

Yaşanan teknolojik gelişmeler ile birlikte yeni geliştirilen yara örtüleri, sadece yarayı korumakla kalmaz, aynı zamanda kollajen sentezini ve yeniden epitelizeasyonu da destekler. Aynı zamanda yaranın pH'ını düşüren yara örtüleri hipoksi yaparak yara iyileşme sürecini hızlandırır [3].



Şekil 2.4 Cilt yapısının şematik gösterimi (a) ve ideal bir yara örtüsü tasarımı (b)

İdeal bir yara örtüsünün belirlenmiş bazı özelliklere sahip olması beklenmektedir. Kullanılan yara örtüsünün, yaraya nemli bir ortam sağlamalı ve nefes alabilen nitelikte olması gerekmektedir. Yarayı enfeksiyona karşı korumalı, steril olmalı ve

yara yüzeyindeki fazla eksüdayı absorbe etmelidir. Biyouyumlu olmalı ve toksik veya alerjik olmamalıdır. Kanamayı durdurmak, yara bölgesindeki ağrıyı gidermek ve kılcal damarardaki kan akışının düzene girmesini sağlamak için ısı yalıtımı sağlamalıdır. Anjiyogenezi, doku sentezi ve hücre çoğalmasını desteklemeli, yaraya yapışmamalı ve iyileştikten sonra ikincil hasara neden olmadan kolaylıkla çıkartılabilmelidir. Ek olarak maliyetinin de düşük olması gerekmektedir [5], [17].

Yara örtüleri, teknolojinin de gelişmesi ile birlikte farklı yaraların çeşitli ihtiyaçlarına yanıt verecek şekilde geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir. Yara örtüleri, temel amacı olan kanamayı durdurmak ve iyileşmeyi teşvik etmenin yanında yaranın ihtiyacına göre farklı formlarda geliştirilerek yara iyileşme sürecinde kendine has özellikleri ortaya koymaktadırlar [34].

2.3.1 Geleneksel Yara Örtüleri

Geçmişten günümüze yara tedavisinde sıklıkla kullanılan geleneksel yara örtüleri, kanamayı kontrol altına almak, enfeksiyona karşı yarayı korumak ve yara iyileşmesini desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca bu yara örtüleri, yara yüzeyindeki fazla eksüdayı uzaklaştırmayı amaçlar [34].

Geleneksel yara örtülerinin en eski ve en ucuzu olarak bilinen gazlı bez ve bandajlar, uzun süredir geliştirilen, oldukça emici kuru yara örtüleridir. Büyük miktarda eksuda içeren enfekte veya enfekte olmayan yaraların kapatılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır [34], [35]. Ancak yaygın kullanımlarına rağmen gazlı bez yara bölgesine yapışarak travmaya, mekanik debridmana ve çıkarıldığında ağrıya neden olur. Bu nedenle ideal bir yara örtüsü olarak kabul edilmez [31]. Ayrıca kalıntı bırakarak bağışıklık sistemini granülom oluşumuna karşı aktive eder [35].

Kılcal yara örtüleri, drenaj yönetiminin öncelikli amaç olduğu yaralarda kullanılır. Bu üç katmanlı yara örtüsü, eksüdayı ana emici katmana doğru çekme özelliğine sahiptir. Bu katmanlı yapı hızlı kılcal hareketlilik sağlar. Bu nedenle kurumaması için dikkatli takip edilmelidir [31].

2.3.2 Modern Yara Örtüleri

Geleneksel yara örtülerinin kurudukça yaraya yapışma eğilimi ve dolayısıyla ikincil bir yaralanmaya neden olmasından dolayı sık sık değiştirilmesi gerekmektedir. Bu da geleneksel yara örtülerini maliyetli hale getirirken sağlıksal açıdan da

tekrarlayan doku hasarı riski oluşturmasına neden olur. Bu eksikliklerden dolayı bu yara örtülerinin yerini genellikle yaranın kolay iyileşmesi için yaraya nemli bir ortam sağlayabilen modern yara örtüleri almıştır [31].

Hidrojeller, yara iyileşmesini destekleyen çeşitli özellikleriyle diğer yara örtüsü türleri arasında öne çıkmaktadır. Hidrojel bazlı yara örtüleri, %80-90 civarında su içeriği ve güçlü hidrofilik özellikleriyle yaraya gerekli tüm nemi sağlamakta ve nemli ortamı çok iyi korumaktadır. Hidrojeller yara yüzeyinde gaz değişimine izin verir ve doku granülasyonunu arttırır. Ayrıca ağrıya ve çıkarılma sırasında herhangi bir travmaya neden olmazlar. Hidrojeller, yara yüzeyindeki eksüdayı emerek, yara iyileşmesinde anahtar rol oynayan fibroblast proliferasyonunu başlatabilirler. Keratinosit migrasyonu ve epitelizasyon gibi olaylar üzerinde de büyük etkiye sahiptirler [34]. Yara iyileşmesinde geleneksel yara örtüleri ile kıyaslandığında daha etkili olduğu görüldüğünden yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar, hidrojellerin geliştirilmesi ve kullanımına odaklanmıştır [33]. Bugüne kadar enjekte edilebilir, kendi kendini iyileştirebilen, antibakteriyel ve antioksidan özelliklere sahip birçok farklı hidrojel yara örtüsü geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir. Ancak şişmeye eğilimli olmaları ve dolayısıyla yaradan ayrılma olasılığı yüksek olduğundan diğer yara örtülerine göre mikroorganizma kontaminasyonuna karşı daha az etkili olurlar ve genellikle farklı maddelerle birlikte kullanılmaktadırlar. Yapışkan değillerdir, harici bir yara örtüsü ihtiyacı doğururlar [13].

Hidrokolloidler, en yaygın kullanılan modern yara örtülerinden biridir ve birçok araştırmaya konu olmuştur [36]. Jelatin, pektin, sodyum aljinat ve sodyum karboksimetil selüloz gibi hidrofilik maddeler içeren hidrokolloidler, büyük miktarlarda sıvıyı emebilen elastik bir matris jelleşme sistemidir. Hidrojeller gibi yara bakımında kullanılabilir ve yara ortamını nemli tutma gibi özelliklere sahiptir. Hidrokolloidler, yara yüzeyini daha verimli bir şekilde kapatarak, hidrojellerin aksine yaranın ikincil yara örtüsüne ihtiyaç duymasını önler. Ayrıca yara iyileşmesini hızlandırdığı da bilinmektedir. Ancak tamamen hava geçirmezdirler ve gaz alışverişini engellerler, bu da kokulu ve iltihaplı yaralara yol açar. Enfeksiyona karşı duyarlı olduğundan enfekte yaralarda kullanılması önerilmez [13].

Çok katmanlı, eksüda emici ve kendiliğinden yara yüzeyinden ayrılan bir yara örtüsü olarak tanıtılan hidroiletken yara örtüleri, modern yara örtüleri kategorisinde

incelenmektedir [37]. Bu yara örtüleri, yara yatağındaki kalıntıları giderebilen ve daha sonra yara yatağındaki birikintileri (yan ürünleri) çıkarabilen çok katmanlı özel bir yapıya sahiptir [35].

Şeffaf filmler, yaraya nemli bir ortam sağlarken hem gaz değişimini hem de bakteriyel kontaminasyonu önleyen, aynı zamanda yara yüzeyine uyum sağlayan ve yara yüzeyinden ayrılması kolay olan bir yara örtüsüdür. Ancak şişme özelliği olmadığından ağır eksüdalı ve enfeksiyonlu yaraların tedavisinde kullanılması önerilmez. Çünkü yara yüzeyinde eksüda ve enfeksiyonun aynı anda bulunmasına neden olarak yaradaki bakterilerin büyüme hızını artıracaktır [35]. Şeffaf filmlerde kullanılan yapıştırıcı, cilde zarar vermediği bilinmesine karşın hassas ciltlerde kullanmaya dikkat edilmelidir. Ayrıca yara yüzeyinde şeffaf bir tabakanın bulunması postoperatif yaraların takibi konusunda büyük kolaylık sağlamaktadır [38].

Köpükler, gözenekli yapıları sayesinde yalıtım ve gaz değişimi sırasında büyük miktarda sıvıyı(eksüdayı) emerek yara iyileşmesine katkıda bulunurlar. Köpüklerin, şeffaf film örtülere kıyasla absorpsiyon yetenekleri çok yüksektir. Bu yeteneklerinden dolayı enfeksiyon kapmamış yaralarda uzun süre kullanılabilir de enfeksiyon kapmış yaralar için günlük değişim önerilir. Ayrıca yara örtüsü dokuya yapışacak ve köpük tarafından emilen kan ve eksüdanın pıhtılaşması nedeniyle çıkarılma sırasında doku hasarına ve ağrıya neden olacaktır [34].

2.3.3 Akıllı Yara Örtüleri

Akıllı yara örtüleri, yara iyileşme sürecinin takibi, enfeksiyon riskinin ve fizyolojik yaralanmanın önüne geçilmesi gibi çok sayıda faydaya sahiptir. Ayrıca yara koşullarının izlenebilir olması hastane yatış ihtiyaçlarının da azalmasını sağlamaktadır [39]. Farklı fiziksel ve kimyasal değişimlere sahip olan yara iyileşme süreci; sıcaklıktan, yara bölgesinin pH'ından, glikoz seviyesinden ve daha birçok faktörden etkilenir. Bu faktörlerdeki değişikliklere cevap verebilen yara örtüleri yara ortamını destekleyici yönde etkileyeceğinden yara iyileşmesi açısından önemlidir [34].

2.3.3.1 pH'a duyarlı yara örtüleri

İnsan vücudunun iç ortamının pH değeri ağırlıklı olarak 7 yani nötr olmasına karşın cilt yüzeyinin pH değeri 4 ila 6 arasında değişmektedir. Deride meydana gelen

herhangi bir bozulma aynı zamanda cildin asidik ortamını da bozar. Yara adı verilen bu bozulmaların çeşidine göre pH değerleri değişmekte olup kronik yaraların bazik olduğu kabul edilmektedir [34,40]. Yara iyileşmesinde hayati öneme sahip olan yara pH'nın ölçülmesi, iyileşme sürecinin takibi ve iyileşmeyen yaraların belirlenmesinde önemli bir kriterdir. Yara onarım mekanizması düşük asidik ortamda çalıştığından iyileşen yaraların pH değeri 5 ila 6 arasında olma eğilimindedir. Aynı mantıkla zor yani iyileşmeyen yaralar için pH'nın 7 ila 9 arasında bir değer aldığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlarla birlikte patojenlerin çoğu gelişip çoğalmak için alkali bir ortama ihtiyaç duyar. Yara bölgesindeki bu tür pH farklılıkları, yara bölgesinde bakteriyel enfeksiyon riskini gösterir [33], [40].

Akut yara tedavisinde yara pH'ı düşürülerek, nötrofillerin aktivitesiyle bakteri üremesi önenebilir. Öte yandan kronik yaralar, bir süre alkali koşullarda kalır ve bundan dolayı patojenlere karşı savunmasızdır. Bu nedenle enfekte ve kronik yaraların tedavisinde kullanılmak üzere pH değişikliklerine duyarlı yara örtüleri geliştirilmektedir [38], [40].

2.3.3.2 Sıcaklığa duyarlı yara örtüleri

Tüm hücresel aktivitelerde ve vücuttaki her sistemin işleyişinde önemli bir parameter olan sıcaklık, yara iyileşme sürecinde de önemli bir kriterdir. Yaralı doku pH'nın, sağlıklı dokunun pH değerinden farklı olmasının yanında sıcaklık değerleri arasında da farklılıklar vardır. Sağlıklı bir dokuda yara oluştuğunda veya yara enfekte olduğunda, dokunun sıcaklığında artış başlar [37].

Yara iyileşme sürecinde meydana gelen sıcaklık değişimi vücuttaki enzimatik ve kimyasal olayları etkilediği için dikkat edilmesi gereken bir olaydır. Yara sıcaklığındaki hızlı artış, yaradaki enfeksiyon ve inflamasyonun önemli bir göstergesidir [37]. Artan yara sıcaklığı tek başına her zaman enfeksiyon belirtisi olmamanın yanında enfeksiyon genellikle kızarıklık, şişlik, ağrı ve sıcaklık artışı gibi faktörlerin bir arada bulunmasıyla tespit edilir [40].

Yara iyileşme sürecini hızlandıracak ilaç ve diğer faktörlerin sağlanması amacıyla sıcaklığa duyarlı yara örtülerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Montaser ve ark. tarafından geliştirilen sodyum aljinat-greft-NIPAM (N-İzopropil akrilamid) ve polivinil alkol (PVA) bazlı hidrojel sıcaklığa duyarlı yara örtüsü sıcaklığa duyarlı yara örtüleri için iyi bir örnektir. Bu çalışmada hidrojel içerisinde

kapsüllenen antiinflamatuvar ilacın, ısıya duyarlı NIPAM kullanılarak farklı sıcaklık değerlerinde adım adım salınması sağlanmıştır [9].

2.3.3.3 Yakın Kızılötesi (NIR) Işığa Duyarlı Yara Örtüsü

Yara iyileşme sürecinde, sürecin sağlıklı ilerlemesinin önündeki en büyük engel enfeksiyon ve iltihaplanmadır. Bu engellemelere karşı iyileşme sürecine yardımcı olmak için NIR duyarlı yara örtüleri geliştirilmektedir [34].

NIR duyarlı yara örtülerinin bir kısmı tedavi sırasında foto termal aktivite sergilerken geri kalan kısmı ise gaz üretimi yapar. İki farklı NIR duyarlı yara örtüsü, yara iyileşmesine bu yollarla katkıda bulunur [34].

Zhao ve ark. tarafından tasarlanmış foto termal aktivite sergileyen NIR duyarlı yara örtüsü, çoklu ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonlu yaraların tedavisine yöneliktir [41].

2.3.3.4 Glikoz Hassas Yara Örtüsü

Diyabetik hastalarda, anjiyogenez bozukluklarına bağlı olarak diyabet ülseri gibi kronik yaraların iyileşme süreci gecikir ve çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu tür yaraların iyileşme sürecinde büyük fayda sağlayacak, kandaki glikoz miktarına duyarlı yara örtüleri geliştirilmektedir [34].

Zhao ve arkadaşları tarafından geliştirilen ilaç salım sistemine sahip yara örtüsü, glikoz ile aktive olur. Bu pansumanın en büyük avantajı yara iyileşmesini hastalık tedavisiyle birleştirmesidir. Yani bu sistem hem yara iyileşmesinde etkili oluyor hem de kan şekeri seviyesinin kontrolünü sağlıyor [42].

2.3.3.5 ROS Hassas Yara örtüsü

Reaktif oksijen türleri (ROS), bağışıklık hücrelerinin toplanmasına ve bakterilerin öldürülmesine katılarak yara iyileşmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Öte yandan yara içinde ve çevresinde aşırı ROS birikmesi, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin zarar görmesine ve yara iyileşme sürecinin durmasına sebep olur. Bu nedenle fibroblast büyümesini ve yara iyileşmesini teşvik etmek amacıyla aşırı yüklenmiş ROS'un temizlenmesi gerekmektedir [34].

ROS temizleyici ajanlarda bulunan seryum nano kristallerini kullanarak çalışma yapan Wu ve ark. yara iyileşmesini hızlandırmak için seryum kristalleri ve mezogözenekli silikadan ROS temizleyici bir doku yapıştırıcısı geliştirdiler. Bu

çalışmanın en önemli noktası, geliştirilen yara pansumanının yara iyileşmesine ve kapanmasına yardımcı olmasının yanı sıra yara bölgesinde biriken fazla ROS'u parçalamasıdır [34], [43].

2.3.4 Biyoaktif Yara Örtüsü

Modern yara örtüleri, yarayı nemli tutma özelliğiyle ideal bir yara örtüsünün sahip olması gereken özelliklerden birini karşılarken hücre yapışması, yara iyileşme sürecinin kısaltılması ve enfeksiyona karşı koruma gibi özellikler göz önüne alındığında yetersiz kalmaktadır [17]. Biyoaktif pansumanlar, çeşitli yara türlerinde kullanılabilecek, doku yenilenmesini destekleyen, endojen aktivite gösteren malzemelerden yapılmış pansumanlardır. Bu pansuman sınıfı, yara ortamındaki yıkıcı sitokinlerin düzeyi arttığında yara bölgesine biyoaktif bileşikler sunabilir ve yara ortamıyla aktif ve dinamik bir etkileşim oluşturabilir. Aljinat, kitosan, kitin, kollajen gibi çeşitli biyopolimerlerden üretilmekte ve hidrojel, film, sünger, köpük ve nanofiber formunda uygulanmaktadır [25], [35]. İlaç dağıtım sistemlerini içeren biyoaktif pansumanlar aynı zamanda antimikrobiyal peptit, kök hücre, bitki metaboliti, büyüme faktörleri ve vitaminler gibi aktif bileşenlere de sahiptir [25].

2.3.4.1 İlaç Yüklü Pansumanlar

Pansumanın geliştirilmesi sürecinde kronik lezyonların, uzamış inflamatuvar fazların ve gecikmiş yara kapanmasının daha etkin bir şekilde tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla yara örtülerine ilaç ve antimikrobiyal ajanlar yüklenerek yerinde salınımı sağlayacak bir sistem tasarlanmıştır. Yerinde salınım özelliği, hedef dışı dokularda oluşabilecek olası bir yan etkiyi önleyebilmektedir [35].

2.3.4.2 Anti-Bakteriyel Ajanları Salgılayan Yara Örtüleri

Yara örtüleri hazırlanırken antimikrobiyal ajanların eklenmesi, enfeksiyonlu yaraların tedavisinde oldukça önemlidir. Gümüş ve iyot, antimikrobiyal ajan olarak yara örtüsü çalışmalarında sıklıkla yer verilmektedir. Ek olarak antibiyotiklerin yara örtüsünde kullanımı da araştırılmıştır [35].

Gümüş iyonları, bakteri, virüs ve mantarlara karşı etkili ve iltihabı azaltma özelliğine sahiptir, fakat kalın yaralardan geçememektedir. Öte yandan antiseptik bir madde olan iyot, kullanımıyla ilişkili yan etkilerini azaltmak için çoğunlukla taşıyıcı bir moleküle bağlanır. Son olarak enfeksiyonlarla mücadelede gücü bilinen

antibiyotiklerin, yara örtüsü içerisine entegrasyonu, klinik çalışmalarda başarılı olamamıştır. Bunun nedeni, antibiyotiklerin uzun süreli kullanımının bakterilerde kolaylıkla dirence neden olmasıdır [35].

2.3.4.3 Anti inflamatuvar İlaç Salgılayan Pansumanlar

Fiziksel travma, pansuman değişikliği, debridman ve uzun süreli inflamatuvar yanıtın neden olduğu ağrı, hastaların yaşam kalitesini etkileyen yaygın bir sorundur. Ayrıca ağrıdan kaynaklanan stres, bağışıklık sisteminin tepkisini zayıflatır ve yara iyileşmesini geciktirir. Kronik yaraların tedavisinde anti inflamatuvar ilaç olarak ibuprofen, lidokain ve opioidlerin kullanımı oldukça yaygındır. Bu nedenle birçok araştırmacı bu ilaçları çalışmalarına dahil etmiştir. Çalışmalar, ibuprofen yüklü pansumanlarla tedavi edilen hastaların, geleneksel yöntemlerle tedavi edilen hastalara kıyasla önemli bir analjezik etkiye sahip olduğunu göstermiştir [35].

2.3.4.4 Biyolojik Faktörler İçeren Yara Örtüleri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yara örtülerinin salınan biyolojik faktörlerle gelişimi araştırılmıştır. Bu araştırmanın amacı yara iyileşme sürecinde daha aktif olan yara pansumanlarının geliştirilmesidir. Bu faktörler arasında büyüme faktörleri (GF) yara iyileşme sürecinde rol alan biyomakromoleküllerdir. Birçok tasarlanmış dağıtım sistemi, GF'leri hem serbest hem de nanopartikül kapsüllenmiş formda yerel olarak salmayı amaçlamaktadır. [35].

2.3.5 Biyofonksiyonel Yara Örtüleri

Biyofonksiyonel yara örtüleri, bir yandan yarayı korurken öte yandan yara iyileşme sürecini aktif olarak destekleyen, ileri düzey fonksiyonlar sunan materyallerdir. Özellikle kronik ve zor iyileşen yaraların tedavisinde önemli avantajlar sunan bu örtüler, hücrel proliferasyonu teşvik ederek doku rejenerasyonunu hızlandırır, enfeksiyon riskini minimize eder ve iyileşme sürecini optimize eder. Ayrıca antimikrobiyal özellik taşıdıklarından yara bölgesinde bakteriyel kolonizasyonu önler. Biyofonksiyonel yara örtüleri, bu çok yönlü özellikleri ile geleneksel yara örtüleri ile kıyaslandığında daha etkili sonuçlar verirler [44].

Biyofonksiyonel yara örtüleri, sahip olduğu benzersiz ve çok yönlü özellikler ile mevcut sınıflandırmalara tam olarak uymamakta ve biyoaktif veya modern yara örtüleri kategorilerine dahil edilememektedir. Biyoaktif yara örtüleri, belirli biyolojik mekanizmalarla iyileşme sürecini desteklerken, modern yara örtüleri daha

çok teknolojik yeniliklere odaklanır. Ancak biyofonksiyonel yara örtüleri, hem biyolojik hem de teknolojik unsurları birleştirerek yara iyileşmesinde eşsiz bir etki yaratır. Bu çok yönlü ve dinamik yapısı nedeniyle biyofonksiyonel yara örtülerini diğer kategorilerle birleştirmek, bu örtülerin özgün yapısını tam olarak yansıtmayacaktır. Bu sebeple, biyofonksiyonel yara örtülerini ayrı bir başlık altında ele alarak, bu örtülerin önemini ve yenilikçi yapısını vurgulamak daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

2.4 Üretim Yöntemleri

2.4.1 Elektroğirme Teknolojisi

200’li yılların başında geleneksel elektroğirme cihazının elektrospun malzeme üretimine uyarlanmaya başlamış, 2010’dan bu yana ise elektroğirme ile ilgili çalışmalar oldukça artmış ve hala artmaya devam etmektedir. Farklı biyomedikal uygulamalarda kullanılan elektrospun fiberler, yara pansumanı alanında da oldukça dikkat çekmektedir [31].

Elektroğirme, çok çeşitli doğal ve sentetik polimer çözeltilerinin elektrik kuvveti ile katılaştırılmasını içeren ve yüksek yüzey alanı/hacim oranına, yüksek gözenekliliğe ve mükemmel denebilecek difüzyon yeteneğine sahip, yara iyileşme sürecinde fazla eksüda ve kanama kontrolünde fayda sağlayan polimer fiberler oluşturan bir teknolojidir [16], [31]. Çeşitli ilaçlarla, protein ve duyarlı terapötik ajanlarla uyumluluğu biyomedikal uygulamalarda elektroğirmee önemli bir avantaj sağlamaktadır.[36]

Yüksek voltajlı bir güç kaynağı, bir şırınga pompası ve bir toplama aparatından oluşan elektroğirme cihazı, yüksek doğru akım (DC) kullanarak yara bakım uygulamalarına yönelik ince yapılı polimer nano fiberler üretmek amacıyla kullanılır. Üretilen bu nanofiberler (elektrospun nanofiberler), nem kontrolü, gaz alışverişi, kullanılacak aktif bileşiğin kontrollü salınımı, yüksek emilim ve yüksek hücre etkileşimi gibi özelliklere sahip olduğundan yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkilemektedir [16], [17], [36].

Elektroğirme yoluyla fiber oluşturma işlemi basitçe şu şekilde açıklanabilir; İçerisinde çözelti bulunan şırınga, şırınga pompasına yerleştirilerek uygun voltaj ve atış hızında cihaz çalıştırılır. Polimer çözeltisi, şırınga içerisinde güçlü bir elektrik

alanına maruz bırakılır. Şırınga ucundaki çözelti yüzeyinde yük birikir ve toplama aparatına doğru elektrostatik olarak çekilir. Çekim sırasında toplama alanına geçerken kuruyan polimer çözeltisi, lifli bir yapı oluşturur. Böylelikle istenen nanofiber mat elde edilmiş olur [17]. Oluşturulan bu nanofiber mat, yüksek emilim, nem kontrolü, gaz alışverişi ve hücre etkileşimi gibi özelliklerinden dolayı yara iyileştirme konusunda yeteneklidir [36], [37].

Birçok teknik, yara iyileşmesinde nano ölçekli sistem oluşturmak için kullanılabilse de elektroğirme, hem doğal hem sentetik polimerlerin işlenmesinde sağladığı kolaylık, basit oluşu, ucuz ve ölçeklenebilir üretimi sebebiyle diğer yöntemler arasında öne çıkmaktadır [38].

2.4.2 Çözücü döküm Tekniği

Çözücü döküm yöntemi, bir solvent içerisinde çözünmüş halde bulunan polimerin, solüsyon içindeki solventin buharlaştırılarak polimer filmlerinin oluşturulması yöntemidir. Bu yöntem aracılığıyla oluşturulan polimer filmin özellikleri, seçilen malzemeye bağlı olmasına karşın, yapısal dayanıklılığının yüksek olması, çözücü döküm tekniğinden kaynaklanır. Bu sebeple çözücü döküm tekniği, çok katmanlı yara örtüleri oluşturmak için idealdir [16].

2.4.3 Elektropüskürtme

Elektropüskürtme yöntemi, elektroğirme ile benzer çalışma prensibine sahip farklı türde yara örtüsü üretiminde kullanılan bir üretim yöntemidir. Bu yöntemi elektroğirmeen ayıran en önemli nokta; elektriksel alandan etkilenen solüsyon, elektroğirmede fiber olarak toplama aparatına ulaşırken elektropüskürtmede ise damlacık şeklinde olmaktadır [16].

2.4.4 3D Baskı Teknolojisi

3D baskı, bir bilgisayar destekli tasarım yazılımı kullanılarak doğal cilt dokusuyla uyumlu doku ve yapıların tasarlandığı ve bu tasarım doğrultusunda biyouyumlu solventler ve hafif koşullarda jelleşebilen malzemeler kullanılarak üç boyutlu yapılar oluşturulan bir üretim yöntemidir. Yara tedavisinde kullanılacak yara örtüsünün, her hastanın ihtiyacına göre değişiklik gösteren geometrisine uyum sağlayabilecek şekilde hazırlanabilmesi, bu üretim yönteminin büyük bir avantajıdır [16], [40].

2.5 Yara Örtüsü Uygulamalarında Kullanılan Malzemeler

Yara örtülerinde kullanılan malzemeler, doğal veya sentetik polimer veya doğa ve sentetik polimerlerin kombinasyonu olarak oluşturulabilmesine karşın doğal polimerler sentetiklere kıyasla yara örtüsü malzemesi olarak daha uygundur. Çünkü sentetik polimerler, hücreye bağlanma açısından zayıftır ve yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilecek antibakteriyel etkilere sahiptir. Öte yandan doğal polimerler, biyouyumluluk, yüksek porozite ve hücre dışı matrise benzerliği vardır [17], [20].

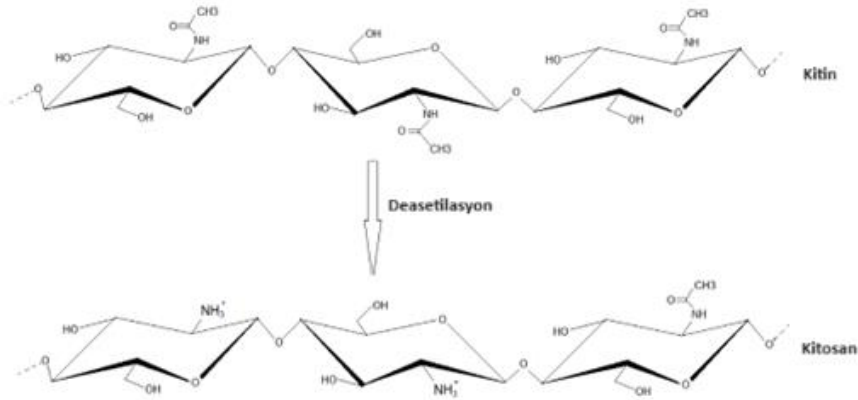
2.5.1 Doğal Polimerler

Polisakkaritler, oluşturdukları benzersiz özelliklere sahip kombinasyonlar nedeniyle doğal polimerler arasında aktif iyileşmeyi hızlandırıcılar olarak öne çıkıyor. Hasarlı dokunun yenilenmesini destekler. Çoğu polisakkarit doğada bol miktarda bulunur. Biyouyumlu olmalarının yanı sıra diğer polimerlere göre antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikler gösterirler. Ayrıca ECM mimarisini yeniden yapılandırma yetenekleri diğer polimerlere göre büyük bir avantaj sağlıyor. Ayrıca yara iyileşme sürecinde olumsuz bir immünojenik yanıtı tetiklemezler. Daha ziyade makrofajları uyarmak için bağışıklık sistemi bileşenleriyle etkileşime girerler [40].

2.5.1.1 Kitosan

Kitin veya poli- β -(1 $\rightarrow$ 4)-N-asetil-D-glukozamin, doğada en bol bulunan doğal deniz biyopolimerlerinden biridir. Yengeç, karides ve ıstakoz kabuklarından endüstriyel olarak üretilir. Ana kitin türevidir, β -(1-4)-2-amino-2-deoksi-D-glukopiranoz veya en bilinen adıyla kitosandır. Kitosan, N-asetil-glukozamin ve N-glukozamin birimlerini içeren doğrusal bir polisakkarittir. Kitosan, kitinin 180°C'de katı NaOH ile karıştırılmasıyla, yani kitinin N-deasetilasyonu ile üretilir. Deasetilasyon derecesi (DDA) olarak da bilinen N-glukozamin birimlerinin sayısı çok önemli bir rol oynar. DDA'nın kitosan'ın fizikokimyasal özellikleri, biyolojik parçalanabilirliği ve immünolojik aktivitesi üzerinde doğrudan etkisi vardır. Kitosan, içerdiği birincil amino grubu nedeniyle pH'ı 6,5'un altında olan asetik asit, sitrik asit ve laktik asit gibi seyreltilmiş organik asitlerde çözünür. Ayrıca amino gruplarından polielektrolit oluşumu nedeniyle selüloza kıyasla yüksek su emilimine rağmen suda çözünmez. Lityum klorür gibi oldukça toksik bir çözücü gerektiren

kitin ile karşılaştırıldığında, kitosan'ın çözünürlüğünün özellikle biyolojik uygulamalarda bir avantaj olduğu düşünülmektedir [9].



Şekil 2.5 Kitinin deasetilasyonu

Kitosan, gram pozitif bakterilere karşı en güçlü antibiyotiklerden biridir. Kitosanın üç varsayılan fonksiyonel grubu vardır; amino grubu, asetamido grubu ve birincil/ikincil hidroksil grubu. Bu gruplar, farklı türevlerin elde edilmesi için kolay modifikasyona izin verir. Örneğin, içerisinde bulunan serbest amin grupları, lipid, metal iyonları gibi negatif yüklü moleküllerin bağlanmasını kolaylaştırır [9].

Kitosan bazlı malzemeler, kitosan içerisindeki güçlü molekül içi ve moleküller arası bağdan dolayı düşük mekanik özelliklere ve suda düşük çözünürlüğe sahiptir. Bu özellikler kitosan bazlı malzemeleri yara iyileştirme ve ilaç dağıtımı gibi uygulamalarda dezavantajlı hale getirmektedir. Bu nedenle kitosan türevlerinin sentezlenmesi ve kullanılması daha doğru olacaktır. Ayrıca farklı polimerlerle birleştirme veya harmanlama, kitosanın mekanik özelliklerini geliştirmenin önemli bir yolu olarak kabul edilmektedir. Öte yandan kitosanın hücre tutunması, farklılaşması ve hücre göçünü desteklediği de su götürmez bir gerçektir [9], [40].

Kitosanın aktif bir pansuman içinde tek başına kullanılması, kontrollü salım formülasyonları için uygun değildir. Bu nedenle çapraz bağlayıcı ajanlar ya da diğer bir deyişle çapraz bağlayıcılar kitosanın polisakkarit segmentleri arasında moleküller arası köprüler oluşturur ve ilaç salınımını kontrol etmek için kitosan ile kimyasal veya fiziksel çapraz bağlanma gerçekleştirir. Çapraz bağlama maddeleri ile bağlanan kitosan, tek başına kitosandan daha stabildir ve yüksek sıcaklık ve düşük pH'a karşı daha yüksek direnç gösterir [41].

2.5.1.2 Aljinat

Aljinat, kahverengi alglerden veya bakterilerden ekstrakte edilen, değişen oranlarda tekrarlanan β -1,4-bağlı D-mannuronik asit (M) ve L-guluronik asit (G) birimlerinden oluşan doğrusal bir anyonik polisakkarittir. Aljinik asit tuzları olarak da bilinirler ve suda farklı çözünlükte tuzlar oluştururlar. Bu nedenle farklı viskozite derecelerinde çözeltiler oluştururlar [4], [42].

Aljinat, katı hidrojel oluşturabilen yüksek bir G bloğu içeriğine sahiptir [4]. Oluşan jelin esnekliği veya sertliği guluronik içerikten, polimer zincirindeki monomerlerin dağılımından, karboksil gruplarının yükünden ve hacminden etkilenir [42]. Ca^{2+} gibi iki değerlikli katyonlara sahip bu hidrojellerin her biri, düzenli olarak iki karşılıklı G bloğuna bağlanarak yumurta kutusu konformasyonunu oluşturur. Aljinatın yüksek M blok içeriği ise immün sistemi uyarıcı aktivite gösterir ve daha az yapışkan özelliğe sahiptir [1]. Aljinatlar farklı doğal kaynaklardan elde edilebilmekte ve içerdikleri M-G ve yapılarındaki her bloğun uzunluğu bakımından birbirlerinden farklılık göstermektedir [42].

Aljinatlar, hidrofilik olma, biyouyumluluk ve büyük sıvı emme kapasitesi gibi özelliklere sahiptir. Bu özellikler aljinatları yara örtüleri için önemli bir malzeme haline getirmektedir. Aljinatlar makrofajları aktive edebilir, özellikle interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) üreten monositleri uyarak kronik yara iyileşmesini hızlandırabilirler [4].

Aljinat bazlı pansumanlar hidrojel, filmler, köpükler, nanofiberler, membranlar ve süngerler şeklinde uygulanabilir. Aljinat nanofiberler veya hidrofiber battaniyeler, sıvıyla temas ettiğinde jeller oluşturabilir ve oldukça emicidir. Fibröz kalıntı oluşturabildiklerinden kuru yaralarda kullanılmamalıdır [4].

Aljinat hidrojel, diğer hidrojel gibi biyolojik olarak parçalanabilirlik, nem geçirgenliği ve sıvı emiliminin yanı sıra hidrofilik özelliklere de sahiptir. Toksik değildirler ve yüksek sıvı emiciliğe sahiptirler. Yara için önemli olan nemli ortamı korumak için yara yüzeyinde bir hidrojel oluşturabilirler. Aljinat hidrojellerin en önemli özelliği kurutulmadığı sürece skar dokusuna yapışmaması ve bu nedenle çıkarılırken yara yüzeyinde ikincil bir hasara neden olmamasıdır [4].

2.5.1.3 Kolajen

Kolajen, insan vücudunun bağ dokularında bol miktarda bulunan biyoyoumlu bir proteindir. Kollajen türevi pansumanlar bugüne kadarki en eski ve en sık kullanılan pansumanlardan biridir. Kollajen, ilk olarak yara bölgesinde dermisin altına enjekte edilerek kullanılmıştır. Literatürde kolajenin deri yaralanmalarında süspansiyon, köpük, dikiş, sünger, jel ve yara pansuman malzemeleri gibi formlarda kullanıldığı görülmektedir. Ancak kolajenin yara pansuman membranı olarak kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Kollajen açısından zengin domuz derisi daha önce yara tedavisinde yara örtüsü olarak kullanılıyordu. Son zamanlarda, biyobozunur kollajen tip I membranlar yanık yaraları, oral mukozanın cerrahi defektleri gibi hızlı epitelizasyonun gerekli olduğu yaralanmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Kolajen membranlar, yara iyileşmesini desteklemek için hemostazda önemli rol oynamanın yanı sıra, mikroorganizmalara karşı oldukça geçirgen olma dezavantajına sahiptir [43].

2.5.1.4 Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit, cilt onarımı için kullanılan en iyi bileşenlerden biri olarak bilinen doğal olarak türetilmiş bir polisakkarittir. Sülfatsız, anyonik bir glikozaminoglikan olan hyaluronik asit, yüksek moleküler ağırlığa sahiptir. ECM'nin ana bileşenlerinden biri olmasının yanı sıra biyoyoumlu olması ve biyolojik süreçleri düzenleme kapasitesine sahip olması nedeniyle yara pansumanlarının hazırlanmasında kullanılmaktadır. Hidrofilikliği ve nemlendirici özellikleri yara yüzeyinin nemlenmesini sağlayarak biyofilm oluşma riskini azaltır. Hyaluronik asit, doku homeostazisi, anjiyogenez, tümör biyolojisi ve anti-apoptoz aktivitesi gibi birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynar. Ayrıca biyoyoumluluğu, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve viskoelastisitesinden dolayı doku rejenerasyonu ve yara iyileşmesi olaylarında büyük önem taşımaktadır [11], [40].

2.5.1.5 Diğer Doğal Polimerler

Doğada bitkilerden elde edilebilen Selüloz, en çok bulunan polisakkarittir. Biyoyoumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir olmasının yanı sıra, düşük maliyetlidir ve organik çözücülerde çözünürlüğü düşüktür. Karışım oluşturma eğiliminin düşük olması biyomedikal uygulanabilirliğini etkiler. Bu nedenle farklı selüloz türevleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. En çok çalışılan selüloz asetat

biyolojik olarak uyumlu, biyolojik olarak parçalanabilen, toksik olmayan ve oldukça hidrofilitir. Ancak mekanik özelliklerinin zayıf olması nedeniyle bu eksikliğin giderilmesi için polikaprolakton ve polivinil alkol gibi polimerlerle birleştirilmesi gerekmektedir [40].

Homogalakturnan (HGA) ve rhamnogalakturnan (RG) alanlarından oluşan Pektin, bitki kaynaklı en heterojen polisakkarittir. HGA alanı, çok değerlikli bir kation varlığında pektinin çapraz bağlanmasından sorumludur ve RG alanı, pektinin biyolojik aktivitesinden sorumludur. Pektin, biyoyumluluğu ve mukoadesif özellikleriyle antikanser tedavisi, ilaç taşıyıcı sistem, kemik rejenerasyonu ve yara iyileşmesi gibi farklı biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir. Kolay bulunabilmesi ve ucuz olması, aynı zamanda cildin korunmasına ve iyileşme sürecine katkı sağlayacak ilaçları topikal olarak uygulama özelliğine sahip olması nedeniyle nanofiber yara pansumanlarında kullanılmaktadır [40].

Bakterilerden elde edilen ve suda çözünen Dekstran, hücre dışı matris glikozaminoglikanların bir analogu olarak kabul edilen bir polisakkarittir. Fibroblastlardaki glukon reseptörleri ile etkileşime girebilir. Bu nedenle yara tedavisi gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyoyumlu, biyobozunur ve hidrofilik yapısının yanı sıra hidrofilik yapısı nedeniyle yara örtüsü sentezinde hidrofobik polimerlerle birleştirilir. Bu, ortaya çıkan ürünün mekanik mukavemetini ve termal stabilitesini geliştirmek için önemlidir [40].

Aureobasidium pullulans tarafından nişasta kullanılarak üretilen bir polisakkarit olan Pullulan, pansuman üretimi için ideal olan esnek lifler ve filmler oluşturur. Diğer polisakkaritler gibi biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve toksik olmama gibi özelliklere sahiptir. Ancak pullulan diğer polisakkaritlerden farklı olarak özel bir kimyasal yapıya sahiptir. Bu yapı pullulana yüksek su emme kapasitesi, mükemmel suda çözünürlük ve yapışkanlık özellikleri kazandırır [40].

Kolajenin hidrolizi ile elde edilen Jelatin (GE), memelilerin ve deniz hayvanlarının deri, kemik ve bağ dokularında bulunan hayvansal kaynaklı bir protein polimeridir. Jelatin, kolay bulunabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle yara pansumanlarının üretiminde kullanılmaktadır. Jelatin bazlı filmlerin üretiminde film özelliklerini iyileştirmek için plastikleştiricilerin eklenmesi gerekir. Jelatin bazlı film

oluşumunda kullanılan gliserol, jelatin ile uygun bir aktif madde taşıyıcısı oluşturabilen çok yönlü plastikleştiricilerden biridir [11]. Elde ettikleri sonuçlara dayanarak biyoaktif, biyolojik olarak parçalanabilir ve toksik olmayan CAL/jelatin/kitosan membranların yara pansuman uygulamaları için umut verici bir aday olabileceğini öne sürdüler [43].

Saç, tırnak, yün, tüy ve boynuzlarda sistein açısından bol miktarda bulunan Keratin, insan derisi için çok önemli bir yapısal lifli proteindir. Yünden peptit bağlarını hidrolize etmeden elde edilebilen keratin, yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Pansumanlara ve kremlere dahil edilebilirler ve kronik yaralar üzerinde tedavi edici etkiye sahip olabilirler [11].

Böcek ve örümceklerden elde edilen ipekböceği kozalarından elde edilen İpek Fibroin (SF), glisin, alanin ve serinden oluşan lifli bir proteindir. Eksuda oluşumunu engelleyen bir yapıya sahiptir ve iyi mekanik özelliklere sahiptir. Doğal olarak oluşan proteolitik enzimler tarafından tamamen parçalanabilen fibroin, ipek lifinin ana bileşenlerinden biridir. Aynı zamanda hücre yapışması ve çoğalması için iyi bir substrattır [11].

İpek liflerinin bir diğer bileşeni olan Serisin (Ser), hidrofilik bir polipeptittir. Antioksidan, antibakteriyel, antikoagülan, hücre proliferatif ve yara iyileştirici özelliklere sahip olup, toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, biyouyumlu ve biyo-yapışkan karaktere sahiptir. Ayrıca kırılğan ve amorf bir yapıya sahiptir. Bu yapı biyomedikal alanda kullanımını sınırlamaktadır. Bununla birlikte, mekanik özellikleri açısından yararlı olan diğer polimerlerle kolaylıkla kopolimerize edilebilir veya çapraz bağlanabilir [11].

Amiloz ve amilopektin moleküllerinin farklı oranlarda bir araya gelmesinden oluşan Nişasta, kolay ulaşılabilir, ucuz ve biyolojik olarak parçalanabilen bir karbonhidrat polimeridir. İçerisindeki amiloz içeriğinin artması mekanik özelliklerinin iyileşmesini sağlar. Kimyasal modifikasyonlarla mekanik özellikleri iyileştirilse bile pansuman tasarımında kullanılabilecek kadar güçlü bir malzeme değildir. Hem zayıf olması hem de film oluşturma kapasitesinin düşük olması nedeniyle yara pansumanlarında kullanılmak üzere polimerlerle karıştırılması gerekmektedir [11].

Konjac glukomannan (KGM), glikozik bağlarla doğrusal olarak bağlanan glikoz ve mannozdan oluşan, toksik olmayan bir polisakarittir. Sulu çözeltisi oldukça viskoz olan KGM, olağanüstü biyouyumluluğa, besin değerine, stabiliteye ve spesifik yavaş salınım performansına sahiptir. Yapısındaki asetil ve hidroksil grupları KGM'ye yüksek su afinitesi sağlar. Bu özellik, özellikle yara pansumanlarında kullanıldığında KGM bazlı malzemeye yüksek elastikiyet ve iyi eksüda emme yeteneği kazandırır [11], [45].

2.5.2 Sentetik Polimerler

2.5.2.1 Polivinil alkol (PVA)

PVA suda çözünebilen bir polimerdir ve mükemmel film oluşturma yeteneği, kolay işlenebilirliği, iyi mekanik özellikleri ve kimyasal stabilitesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrofiliklik, geçirgenlik, esneklik ve diğer polimerler ile bağlanabilme yetenekleri diğer sentetik polimerler arasında PVA'yı ön plana çıkarmaktadır. Mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla doğal polimerlere bağlanarak kullanılırlar. Toksik olmayan, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen bir yapıya ve iyi mekanik özelliklere sahiptir. Ancak kendine ait antibakteriyel özellikleri yoktur [11].

2.5.2.2 Poliakrilik asit (PAA)

Sulu ortamda çözünebilen mukoadesif bir polimerdir. Filmlerin şişme ve yapışma kapasitesini arttırmak için kullanılabilirler. Asidik ortamda mukoadazyondan sorumludur. Diğer polimerlere bağlanarak kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılabilirler [11].

2.5.2.3 Polikaprolakton (PCL)

Kısmen kristal yapıya sahip olan PCL, düşük erime noktasına sahip, stabilize edilmiş, elastomerik ve çok esnek bir polyesterdir. Yüksek mukavemete sahip olan PCL, genellikle yara pansumanlarında matris olarak kullanılır. Doğal ve sentetik polimerlerin her ikisiyle de bağ oluşturabilirler. Nişastaya bağlanarak düşük maliyetli ve biyolojik olarak parçalanabilen bir malzeme oluştururlar. En önemli dezavantajı hücreler ile bağ oluşturamamalarıdır [11].

2.5.2.4 Polietilen glikol (PEG)

Çeşitli şekil ve yapılar da bulunabilen, suda çözünebilen ve esnek yapıya sahip çok yönlü bir polieterdir. Molekül ağırlığı 20.000 g/mol'ün altında olduğunda PEG, 20.000 g/mol'ün üzerinde olduğunda polietilen oksit (PEO) olarak adlandırılır. Toksik ve immünojenik özellikler göstermezler ancak en büyük dezavantajları biyolojik olarak parçalanamamalarıdır. Fakat bu dezavantajı kimyasal modifikasyonlar ile değiştirilebilir [11].

2.5.2.5 Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon biyoyumlu, hidrofilik bir polimer olup, çeşitli ilaç bileşimlerinde biyomateryal veya katkı maddesi olarak kullanılmıştır. Mukavemeti ve termal kararlılığı düşüktür [11].

2.5.2.6 Polilaktik asit (PLA)

Biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir özelliklere sahip, toksik olmayan, emici ve düşük maliyetli bir polimerdir. PLA, laktik asidin polimerizasyonu vasıtasıyla elde edilir. Esnek olmadığı için diğer polimerlerle bağ oluşturarak bu eksikliği giderir. Uygulamalarını sınırlayan yüksek polarite, yüksek yoğunluk ve düşük termal kararlılık özelliklerine sahiptir [11].

2.5.2.7 Polidimetilsiloksan (PDMS)

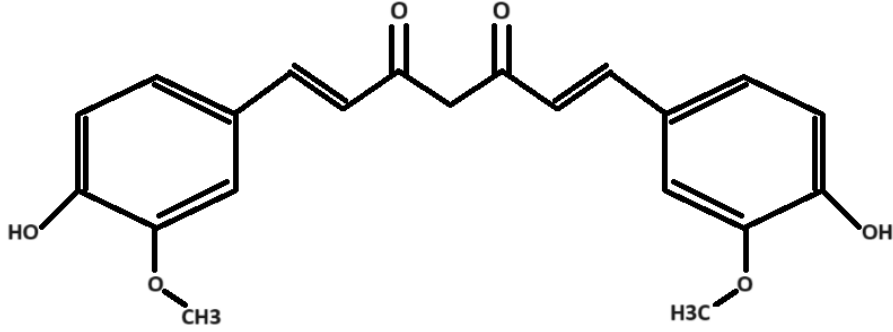
Esnekliği, termotoleransı, oksidasyona karşı direnci, üretim kolaylığı ve optik şeffaflığı ile mükemmel bir polimer olarak görülmektedir. Ancak düşük biyoyumluluğu ve hidrofobikliği nedeniyle biyomedikal uygulamaları sınırlıdır ve yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi gerekmektedir [11].

2.5.3 Kurkumin

Kurkumin diğer bir deyişle zerdeçal, *Curcuma longa* bitkisinin kök sapında bulunan doğal olarak oluşan, düşük moleküler ağırlıklı, biyoaktif bir bileşiktir [47], [48], [49]. Diyabetik ve iltihaplı yaralara karşı bilinen terapötik etkisi ve ayrıca antibakteriyel, antiinflamatuvar, antikanser ve antioksidan özelliklere sahiptir ve çoğu kronik hastalığa karşı tedavi gücüne sahip olması nedeniyle geleneksel tıpta yıldır tedavi amaçlı kullanılmaktadır [48], [49], [50].

Kurkumin, yara iyileşme sürecinde interlökinler gibi çeşitli hedefler ile etkileşime girer, granülasyon doku oluşumunu, doku yeniden şekillenmesini ve kolajen

birikimini destekler; fibroblast çoğalmasını ve vasküler yoğunluğu arttırabilir. Böylelikle yara iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Yapılan birçok araştırma, kurkuminin yara iyileşmesinde kullanımının epitel hücre rejenerasyonunu ve fibroblastların çoğalmasını desteklediği ve hatta arttırdığını göstermektedir [48], [50], [51].



Şekil 2.6 Kurkuminin kimyasal yapısı [1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion]

Kürküminin antioksidan özellikleri oldukça yüksektir. Ancak stabilitesi ve biyoyararlanımı düşüktür. Bu özelliklerini yara örtüsü uygulamalarında arttırmak ve dozaj artımında sitotoksik özelliklerini düşürmek için kontrollü salınım yapması gerekmektedir [50].

2.5.4 Çinko Oksit (ZnO)

Benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleriyle farklı biyomedikal alanlarda kullanıma sahip Çinko oksit (ZnO), Gram +/- bakterilerin yanında yüksek basınç ve sıcaklığa dayanıklı bakterilere karşı etkili olan en önemli metal oksittir [52], [53]. ZnO, güçlü antibakteriyel özelliklere sahiptir ve biyoyumludur [54].

İnsan vücudunda bol miktarda bulunan çinko, çoklu enzim sistemlerinin temel bileşenidir ve metabolik süreçlere aktif bir şekilde katılmaktadır [52]. Bu nedenle hücreler için düşük toksisiteye ve yüksek biyoyumluluğa sahiptir. İnsan hücreleri için zararı az olsa da bakterilerin hücre duvar ve zarına zarar vererek bütünlük ve geçirgenliğini bozarlar. Bakteri hücresinin içine girerek hücre apoptozunu aktifleyebilirler [55], [56].

ZnO, biyobozunurluk, antioksidan ve antibakteriyel/mikrobiyal aktivite ve antiinflamatuvar özellikleriyle yara örtüsü uygulamalarında kullanımı önemlidir.

Reaktif oksijen türleri (ROS) üretebilir ve mikrobiyal yükü azaltabilir. Ayrıca fibroblast büyümesini ve keranosit göçünü destekleyebilir ve yara iyileşme süreçlerinde gerçekleşen doku onarım hızını artırarak yara iyileşme süresini kısaltabilir [53].



3

MATERYAL VE METOT

3.1 Materyaller

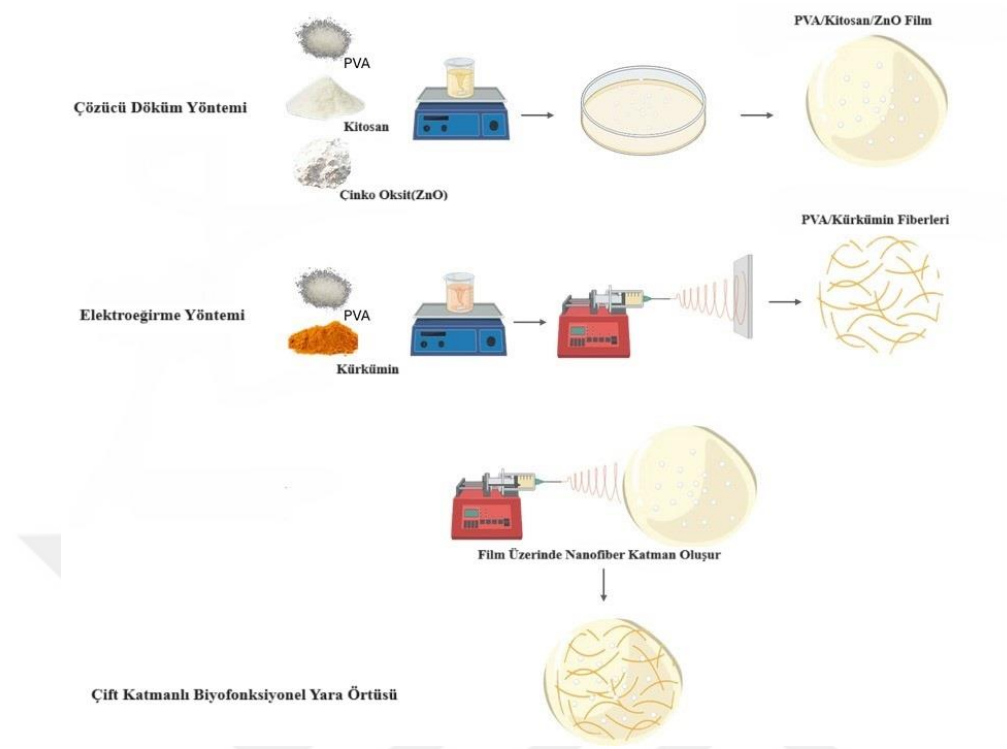
3.1.1 Kimyasallar

- Kitosan (KS) (Deacetylated chitin, Poly(D-glucosamine)) (SİGMA-ALDRICH, 448869-50G, Almanya)
- Çinko Oksit (ZnO) (ZAK Kimya, 1314-13-2, Türkiye)
- Polivinil Alkol (PVA) (PVA 1788)
- Kurkumin (Kur) (C₂₁H₂₀O₆) ((1E,6E)-1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione) (AMBEED, A147405-ARD, USA)
- Etanol (C₂H₅OH) (ISOLAB, 64-17-5, Almanya)
- Asetik asit (AA) (CH₃COOH) (MERCK, 64-19-7, Almanya)
- Distile su

3.1.2 Ekipmanlar

- Hassas tartı (WEIGHTLAB, WL- 603, Türkiye)
- Manyetik karıştırıcı (HEIDOLPH, MR 3000, Almanya)
- Vakumlu etüv (ELECTRO-MAG, M 420 P, Türkiye)
- Elektroğırme cihazı için voltmetre (GENVOLT, 7xx30, USA)
- Elektroğırme cihazı (NEW ERA PUMP SYSTEMS, NE-300, USA)

3.2 Metot

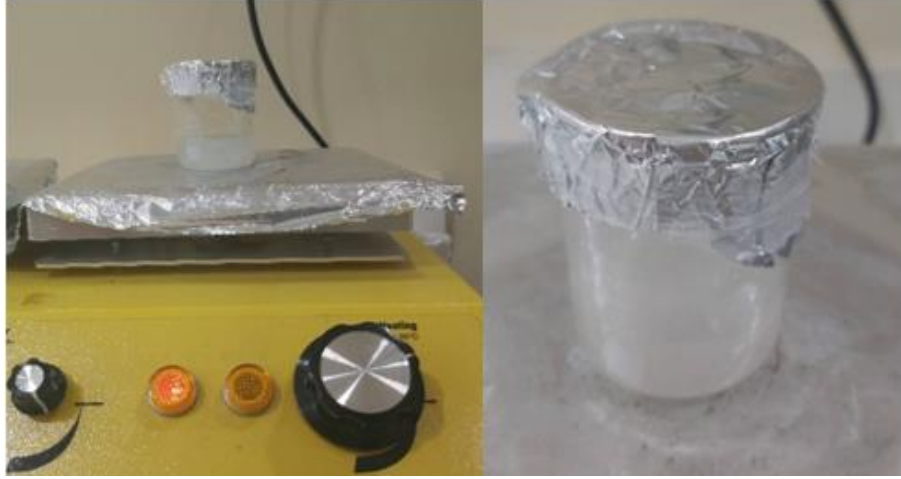


Şekil 3.1 Deney metot şeması

3.2.1 Çözücü Döküm Yöntemiyle Filmlerin Hazırlanması

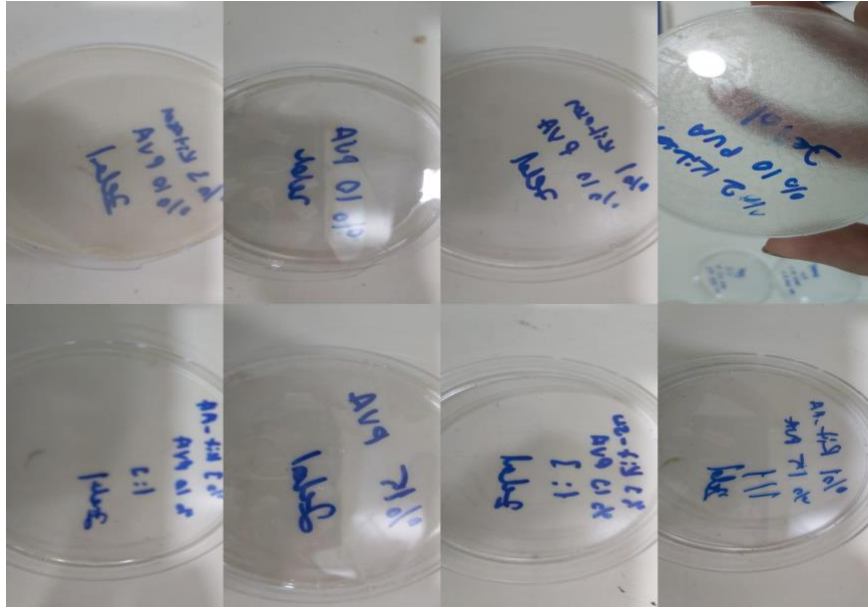
İlk olarak, optimum konsatrasyonu bulmak amacıyla farklı konsantrasyonlarda PVA/Kitosan solüsyonu hazırlanmıştır;

Distile su içerisine ağırlıkça %15 ve %10 oranında alınan PVA, manyetik karıştırıcıda ısı verilerek çözündürülmüştür. Kitosanı çözmek için 1M'lık AA çözücüsü hazırlandı ve içerisinde %1, %3 ve %5 oranlarında kitosan çözündürülmüştür. Çözünen PVA ile kitosan çözeltisi farklı oranlarda bir araya getirilerek homojen ve pürüzsüz bir solüsyon elde edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 3.2 Hazırlanan PVA/KS/ZnO solüsyonu

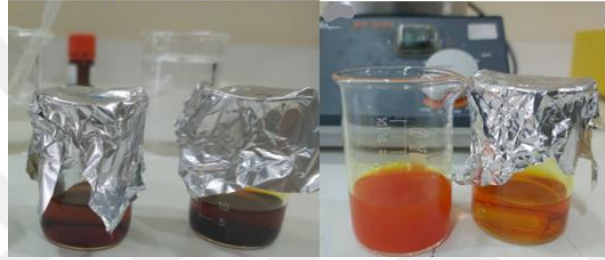
Daha sonra belirlenen optimum konsantrasyona göre hazırlanan PVA/Kitosan solüsyonu içerisinde ağırlıkça %0,25, %0,5 ve %1 oranında ZnO eklemesi yapılmıştır. Hazırlanan PVA/Kitosan/ZnO solüsyonları, düz bir petriye döküldükten sonra vakumlu bir etüv içerisinde alınıp çözücünün ortamdan tamamen uzaklaştırılarak kuruması sağlanmıştır. Böylelikle çözücü döküm yöntemi kullanılarak yara örtümüzün ilk katmanı olan PVA/Kitosan/ZnO filmleri elde edilmiştir.



Şekil 3.3 Farklı konsantrasyonlardaki PVA/KS ve PVA/KS/ZnO solüsyonları

3.2.2 Elektro eğirme yöntemiyle nanofiber üretimi

Kurkumini çözme işlemi için etanol ve distile su kullanılmış ve sonuç olarak kurkuminin etanol içerisinde çözünmediği görülmüştür. %0.25, %0.50 ve %0,75 oranlarında kurkumin distile su içerisinde ayrı ayrı çözündürülmüştür. Hazırlanan çözeltiler, %8-10 oranında çözündürülmüş PVA içerisine eklenerek electrospinning işlemi için gerekli solüsyonlar hazırlanmıştır.



Şekil 3.4 Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan Kur solüsyonları

Elektroegirme için voltaj değeri, akış hızı, iğne çapı ve iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe farklı denemeler sonucunda optimize edilmiştir. Bu işlem için hazırlanan solüsyon sistem içerisindeki enjektör içerisine alınır ve enjektör pompası yardımıyla iğne ucuna kadar getirilmiştir. Şırınga, elektroegirme cihazına, ilk katman olan filmler ise tek tek toplama aparatına yerleştirilmiştir. Seçilen enjektör ucuna ve toplayıcıya voltmeter uçları bağlanmıştır. 15.0 V voltaj değeri, 1.2 ml/sa akış hızı ve 20 cm mesafe ayarlanıp ve toplayıcı üzerindeki filmlere püskürtülerek kaplama işlemi yapılmıştır. Daha sonra elektroegirilmiş Kur kaplı PVA/KS/ZnO filmleri etüvde kurutulmuştur.



Şekil 3.5 Elektroeleme

3.3 Kurkumin kaplı PVA/Kitosan/ZnO yara örtülerinin karakterizasyonu

3.3.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi

Görüntüleme öncesi numuneler, görüntülemeye uygun boyutlarda kesilmiştir. Karakteristik yüzey fonksiyonel gruplarını tanımlamak için Perkin Elmer, Spectrum 100 Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) kullanılarak PVA/KS; PVA/KS/ZnO; ve PVA/KS/ZnO+Kur'in kimyasal yapısı karakterize edildi. Spektrum 4000 ila 400/cm arasında kaydedilmiştir [57].



Şekil 3.6 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

3.3.2 X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

Filmlerin kristal yapıları Şekil 3.5’ teki X-ışını kırınımı (XRD) cihazı ile analiz edilmiştir. Analiz için Cu-K α radyasyon kaynağına ($\lambda= 1.54059 \text{ \AA}$) sahip, Malvern PANalytical X’Pert PRO – Malvern PANalytical Empyrean MultiCore cihaz kullanılmıştır.



Şekil 3.7 X-Işını Difraktometresi(XRD)

3.3.3 Termal Analiz (DSC)

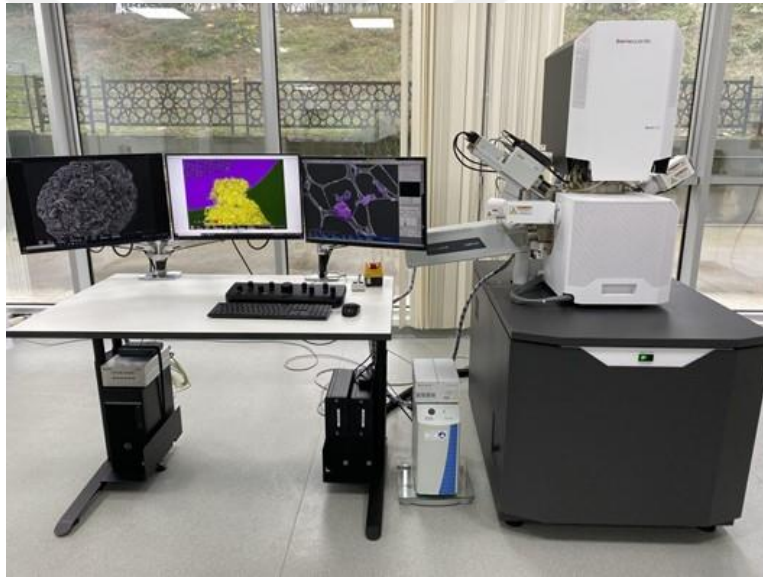
Filmlerin termal davranışları Şekil 3.8’ daki diferansiyel tarama kalorimetre (Netzsch, DSC 3500 Sirius) cihazı ile analiz edilmiştir. Numuneler tartıldıktan

sonra alüminyum ölçüm kaplarına yerleştirilerek nitrojen gazı altında, 25-300 °C sıcaklık aralığında çalışılmış ve ısınma hızı dakikada 5 °C olarak ayarlanmıştır.



Şekil 3.8 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre(DSC)

3.3.4 Yüksek Çözünürlüklü Analitik Elektron Mikroskobu



Şekil 3.9 Yüksek Çözünürlüklü Analitik Elektron Mikroskobu (FE-SEM)

Üretilen filmlerin yüzey morfolojileri Şekil 3.9’ daki Yüksek Çözünürlüklü Analitik Elektron Mikroskobu (FE-SEM) (Thermo Scientific Apreo 2 S LoVac) kullanılarak incelenmiştir. FE-SEM analizinden önce, filmler elektriksel iletkenlik kazanabilmeleri için kaplama cihazı (SC7620, Quorum, ABD) ile 60 saniye boyunca altın (Au) ile kaplanmıştır.

3.3.5 Antibakteriyel Aktivite Tayini

3.3.5.1 Bakterilerin Temin Edilmesi:

Bu çalışmada PVA/KS, PVA/KS/%1 ZnO, PVA/KS/%1ZnO/Kur filmlerinin antimikrobial etkinlikleri gram- negatif bakteri olan *Escherichia coli* O157:H7 (ATCC 43888) ve gram pozitif bir bakteri olan *Staphylococcus aureus* türlerinde incelenmiştir. Antibakteriyel etkinliği belirlenen bakteriler Yıldız Teknik Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Stok kültürlerden alınan *E. coli* ve *S. aureus* bakteri süspansiyonları NB (Nutrient Broth) besiyerinde 37 °C 'de 24 saat inkübe edilerek aktif hale getirilmiştir.

3.3.5.2 Bakteri Ortamının Hazırlanması

E. coli ve *S. aureus* bakteri konsantrasyonları 1×10^6 CFU mL^{-1} olarak hazırlanmıştır. Bakterilerin bulanıklığını tespit etmek için, spektrofotometre'ye yerleştirilen bakterilere 625 nm dalga boyunda Mc Farland ölçütüne göre derecelendirilmiştir. Bu ölçüte göre $M1 \times V1 = M2 \times V2$ formülüne göre istenilen konsantrasyon (M2) ve istenilen hacimde (V2) hazırlanmıştır.

3.3.5.3 Antibakteriyel Etkinin Belirlenmesi

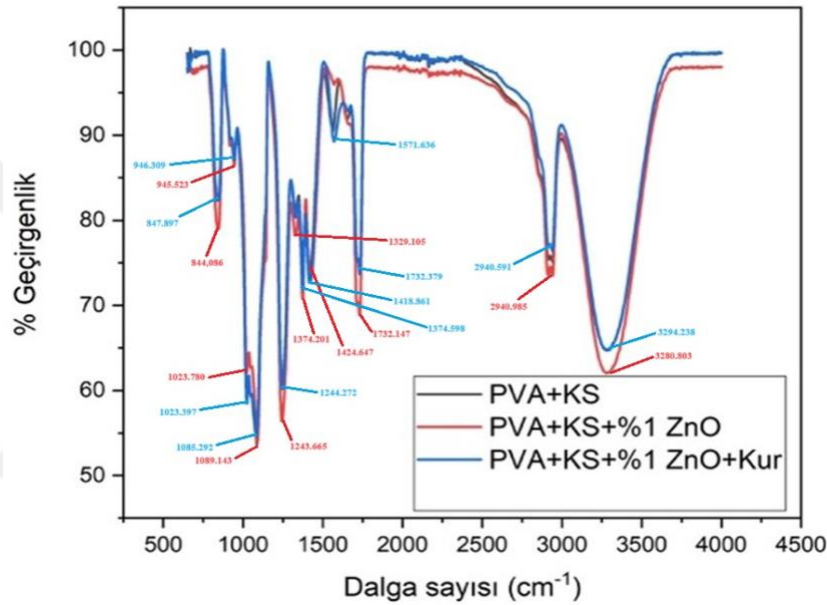
Herbir filminden 6 mm çapında diskler oluşturularak 1×10^6 CFU mL^{-1} konsantrasyonunda bakteri bulunan agarın orta kısmına yerleştirilecektir. Petri kapları 24 saat süresince 38°C' de inkübe edilerek disklerin çevresinde oluşan mikro organizma büyümeyen alanine çapı bir dijital kumpas ile ölçülmüştür. Kontrol grubu olarak PVA/KS filmi kullanılmıştır. Denemeler 3 tekerrürlü ve her tekerrürde 4 paralel olacak şekilde yürütülmüştür.

3.3.5.4 İstatiksel Analizler

Araştırma sonrasında elde edilen veriler deney desenlerine uygun olarak varyans analizlerine tabi tutulmuştur. Varyans analizleri JMP (Release 6.0.0, SAS) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ortalamalar arasındaki önem dereceleri ise aynı paket program kullanılarak, Student's t karşılaştırma testi ile tespit edilen ortalamalar arasındaki asgari önemdeki farklara (AÖF) göre belirlenmiştir.

4.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

PVA/KS, PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur kimyasal yapıları 4000 ila 400 cm^{-1} dalga sayısı çalışma aralığında Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) kullanılarak karakterize edildi.



Şekil 4.1 PVA/KS, PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur filmlerinin spektrumu

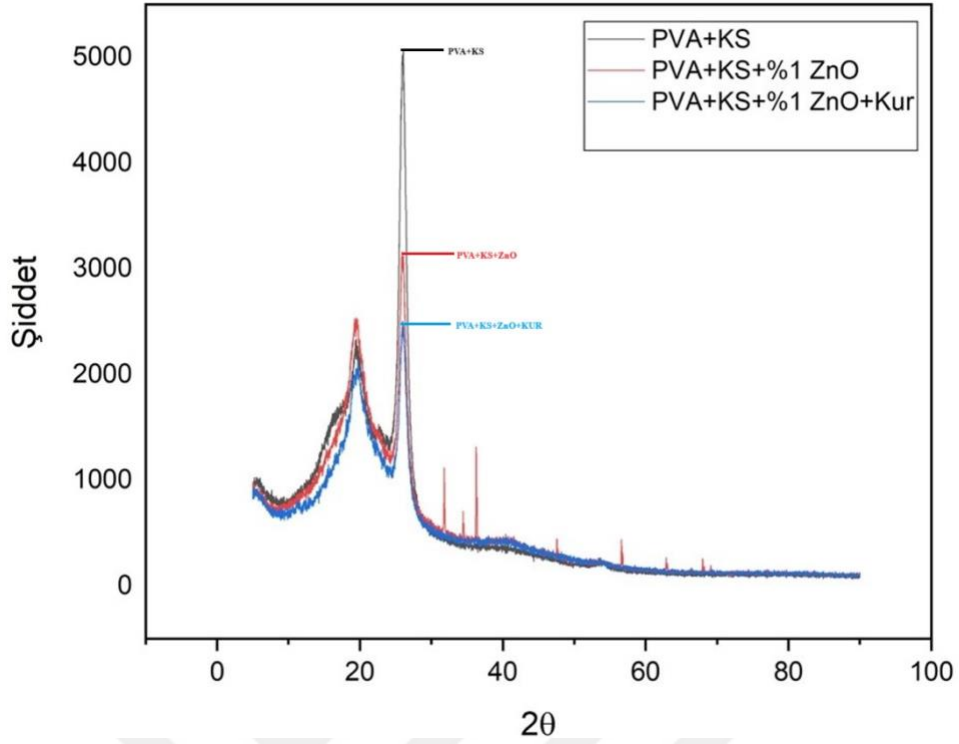
Kompozitlerdeki farklı titreşim modlarının FT-IR pikleri benzerdir. PVA diğer bileşenlere göre çok daha fazla miktarda olduğu için PVA ya ait olan fonksiyonel gruplar çok daha net görülmektedir. 3278 cm^{-1} 'deki keskin pikler, hidroksiller (-OH kitosan ve PVA) ve amino grupları (-NH, kitosan) arasındaki örtüşmenin olduğu -OH ve -NH oluşum grubunun kombinasyonunu ve 2939 cm^{-1} 'deki pikte alkil grubu ile ilgilidir. Asetik asit varlığına bağlı olarak karboksilik asit karakteristiği olan 1700-1732 cm^{-1} 'de başka bir pik ortaya çıkar ve 1563'teki pik kitosanla ilgili amin bağının (C=N) oluşumuna karşılık gelir. 1418 cm^{-1} 'deki pik, polimerdeki karboksilik asit anlamına gelir ve ayrıca 1300-1210 cm^{-1} 'deki güçlü pikler C-H titreşimiyle ilişkilidir. 1086-835 cm^{-1} arasındaki pikler kitosan kristalizasyonunun karakteristik pikleriyle ilgilidir. KS'nin PVA ve ZnO ile

harmanlanması üzerine indüklenen küçük kimyasal değişiklikleri gösterir. Karakteristik spektral tepe noktaları, KS/PVA ya dahil edilen ZnO nanoparçacıkları nedeniyle moleküler etkileşimlerdeki değişikliklerle de yansıtılmıştır [58]. 657 cm⁻¹'deki absorpsiyon zirvesi, metal-oksijen (ZnO gerilme titreşimleri) titreşim moduna karşılık gelir [59] Kurkuminin FTIR spektrumu, 3294 cm⁻¹ civarında uzanan fenolik hidroksil gruplarını, C = C (alkenler) ve karbonil (C = O) gruplarının 1732 cm⁻¹'deki titreşimlerini ve aromatik C = C gruplarının 1418 cm⁻¹'deki gerilmesi görülmektedir [60].

Bu sonuçlar, KS ve PVA'nın ZnO ile karıştırılmasıyla indüklenen küçük kimyasal değişiklikleri ve ZnO nanoparçacıklarının moleküler etkileşimlerdeki değişiklikleri yansıttığını göstermektedir. Özellikle ZnO'nun varlığı, kompozitlerin kimyasal yapısını değiştirmiş ve potansiyel olarak biyofonksiyonel özelliklerini artırmıştır.

4.2 X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

X ışını kırınımı tekniği ile yarı kristal polimer yapılarının kristallliği belirlenebilmektedir. XRD spektrumları Şekil 4.3'te verilmiştir. 5°-90° arasındaki 2θ aralığında ölçüm yapılmıştır. PVA'nın tipik karakteristik pikidir yaklaşık 2θ= 19.6°'da gözlenmiştir; bu güçlü moleküller arası hidrojen bağından kaynaklanmaktadır [61]. Şekil 4.3' de PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur filmlerine ait XRD spektrumunda saf PVA/KS ile aynı 2θ derecelerine sahip fakat daha düşük yoğunluklu kırınım pikleri görülmüştür. Hema ve diğerleri FT-IR ve XRD spektroskopi özellikleri ile ilgili yaptıkları çalışmada saf PVA zirvesinin kompozit sistemde yoğunluğunun azalmasını kompozit sistemin şekilsiz doğasıyla ilgili olduğunu belirtmişlerdir [58]. Kitosanın XRD deseni, belirtildiği gibi yarı kristalin kitosanın tipik parmak izleri olan, 20.53 civarında 2θ'da iki karakteristik geniş kırınım zirvesi sergilemiştir [58], [61]. CS/PVA polimer matrisine ZnO eklenmesi ilgili tüm kristalin zirveleri gösterdi. Ancak CS/PVA'ya ZnO eklendiğinde PVA/KS/ %1 ZnO ve CS/PVA/ZnO-1 kompozitlerinin yoğunluklarının beklenen şekilde azaldığı fark edildi. CS/PVA ve PVA/KS/%1 ZnO/Kur kompozitlerinin XRD desenleri, PVA'nın benzer kırınımını gösterdi. KS ve PVA'nın açıkça iyi bir şekilde karıştırıldığını ve homojen bir karışım oluşturduğunu ve ZnO'nun KS/PVA polimer matrisinde tamamen düzgün bir şekilde dağıldığını göstermektedir [58].



Şekil 4.2 PVA/KS, PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur yara örtülerinin X ışını kırınımı

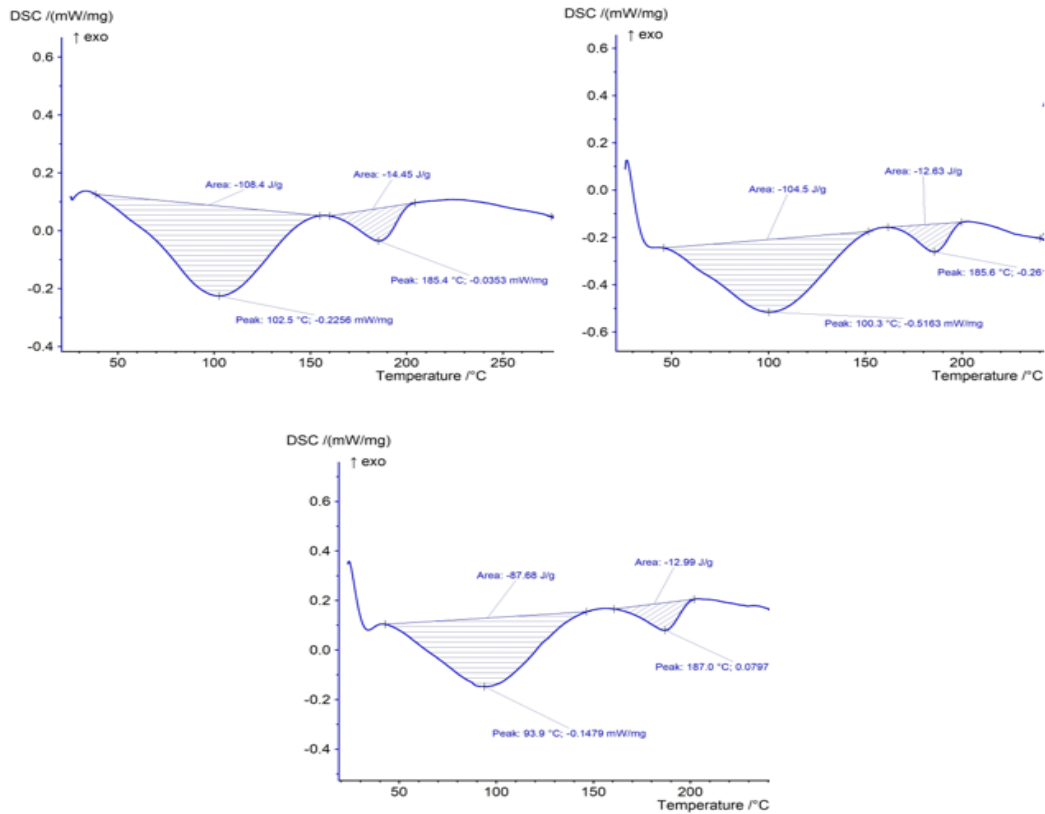
PVA'nın tipik kırınım zirvesi yaklaşık $2\theta = 19.6^\circ$ 'de gözlemlendi. Atık karides kabuklarından hazırlanan kitosanın XRD deseni, belirtildiği gibi yarı kristalin kitosanın tipik parmak izleri olan, 20.53 civarında 2θ 'da iki karakteristik geniş kırınım zirvesi sergilemiştir [58], [61]. KS/PVA polimer matrisine ZnO eklenmesi ilgili tüm kristalin zirveleri gösterdi. Ancak KS/PVA'ya ZnO eklendiğinde KS/PVA/ZnO-1 kompozitlerinin yoğunluklarının beklenen şekilde azaldığı fark edildi. KS/PVA ve KS/PVA/ZnO kompozitlerinin XRD desenleri, PVA'nın benzer kırınımını gösterdi. Bu, kristal fazın tamamen amorf faza dönüştüğü anlamına gelir. Ayrıca KS ve PVA'nın açıkça iyice karıştırıldığını ve bir karışım oluşturduğunu ve ZnO'nun KS/PVA polimer matrisinde tamamen düzgün bir şekilde dağıldığını gösterdi [58].

4.3 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi

PVA/KS, PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur filmlerinin termal özellikleri DSC analizi ile belirlenmiştir. DSC eğrilerinde görüldüğü üzere, bu filmler 100°C ila 140°C sıcaklık aralığında geniş endotermik pikler göstermektedir. Tüm kompozitlerde 100°C civarında görülen geniş pik suyun buharlaşmasına, 185°C

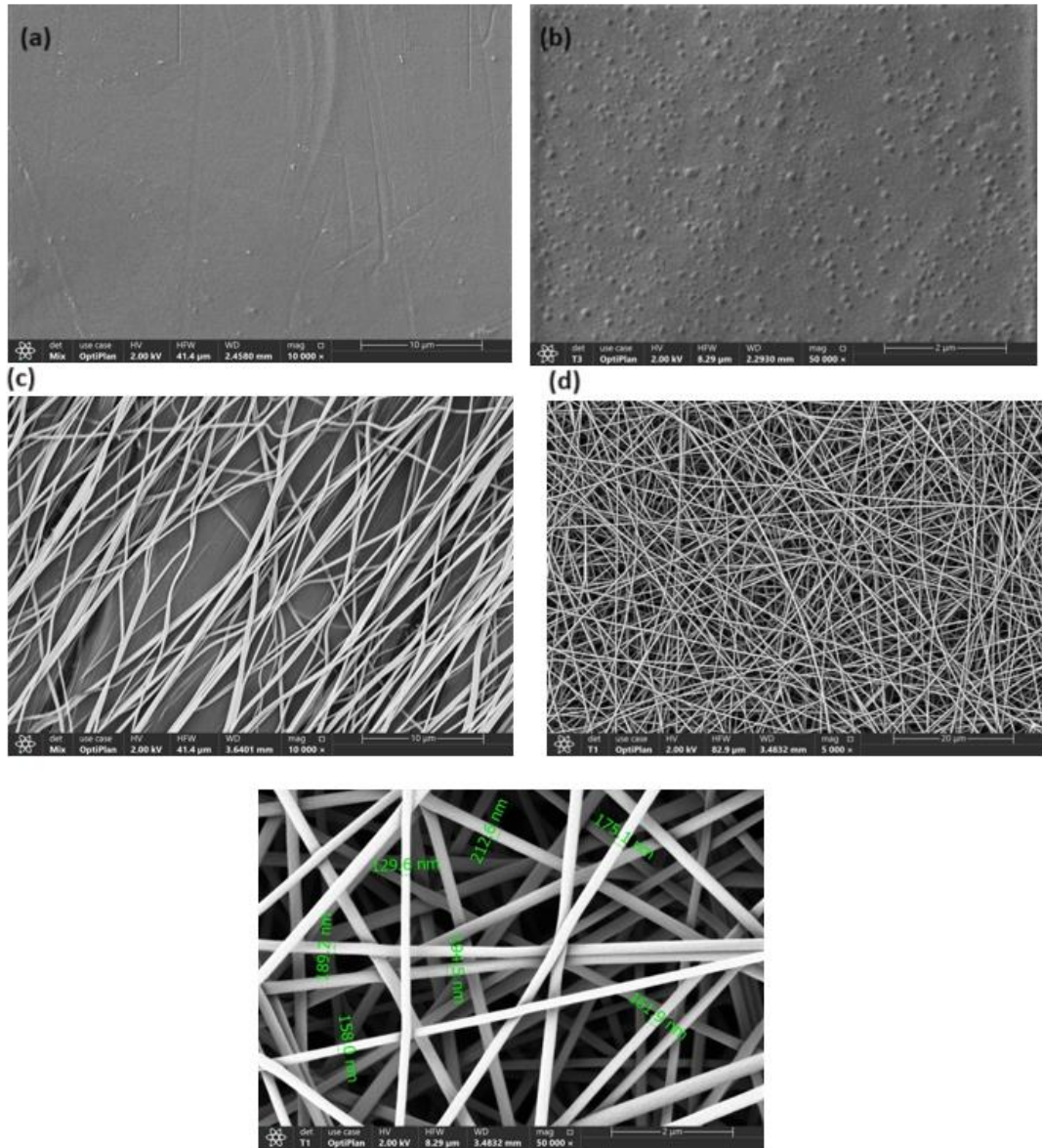
civarındaki keskin pik ise kompozitlerin erime geçişine işaret etmektedir [62]. PVA/KS'nin erime sıcaklığı 185 °C olarak belirlenmiş olup, ZnO ve kurkumin eklenen filmlerin erime sıcaklıklarının da PVA/KS filmi ile neredeyse aynı olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, ZnO ve kurkumin ilavesinin PVA/KS filmlerinin temel termal özellikleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

DSC analizinde suyun buharlaşmasına ilişkin piklerin büyüklüğü ve yerinde herhangi bir önemli değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu bulgu, ZnO ve kurkumin ilavesinin PVA/KS filmlerinin nem tutma kapasitesi üzerinde de belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.



Şekil 4.3 PVA/KS, PVA/KS/ %1 ZnO, PVA/KS/%1 ZnO/Kur yara örtülerinin termal analizi

4.4 Yüksek Çözünürlüklü Analitik Elektron Mikroskobu



Şekil 4.4 Morfolojik karakterizasyon

PVA/KS filmlerinin geniş bir homojen alana sahip olduğunu bu da şeffaf filmlerin elde edildiğini göstermektedir (Şekil 4.5*a). Chan ve diğerleri PVA ince filmlerinin mekanik ve yapısal özelliklerini araştırdıkları çalışmada PVA filmlerinin SEM görüntülerinin pürüzsüz bir görünüme sahip olmasının filmin şeffaf olduğunu kanıtladığını göstermişlerdir [64]. ZnO nanoparçacıkları PVA/KS matrisinin yüzeyinde homojen toplanma olmadan eşit şekilde dağıldığı görülmektedir (Şekil 4.5 *b). KS/PVA/ZnO filmlerinin üzerine atılan kurkumin fiberlerinin homojen bir

şekilde nanofiberler oluştuğu FESEM fotoğraflarında görülmektedir (Şekil 4.5*c ve d).

4.5 Antibakteriyel Aktivite Tayini

Tablo 4.1 Elde Edilen Filmlerin, *E. Coli* ve *Staphylococcus Aureus*'a Karşı Anti Bakteriyel Etkileri

	<i>E. coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
PVA/KS	0,31 ± 0,425^D	0,28 ± 0,383^D
PVA/KS/ZnO	1,12 ± 0,084^C	1,24 ± 0,055^B
PVA/KS/ZnO/Kur	1,42 ± 0,217^A	1,34 ± 0,114^A

Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu (n=5)

A–D: Farklı üst simge büyük harfler, her bakteri içindeki yapılar arasındaki farklılıkları gösterir (p < 0.05)

Elde edilen filmlerin *E. coli* ve *S. aureus* bakterilere karşı oluşturdukları inhibisyon bölgeleri Tablo 4.1’da gösterilmiştir. Bu tabloya göre her iki bakteri için de en etkili yapının PVA-KS-ZnO-Kur olduğu görülmektedir. Nitekim literatürde de ZnO ve Kur yapılarının antimikrobiyal etkileri birçok çalışmada belirtilmiştir [64]. ZnO ve Kur yapılarının PVA/KS ile birleştiğinde beklenildiği üzere antibakteriyel etki artmıştır. Bu tablodan çıkarılan bir diğer sonuç da bu yapıların *E. coli* üzerinde daha fazla inhibisyon bölgesi oluşturduğu ve dolayısıyla anti bakteriyel etkisinin daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durumun sebebi olarak *E. coli* bakterisinin gram negatif olmasından dolayı hücre duvarlarındaki peptidoglikan yapıların azlığı ve inceliği gösterilebilir [65].

5 SONUÇ

Bu çalışmanın bulguları, KS/PVA ve KS/PVA/ZnO kompozitlerinin termal kararlılık, nem tutma kapasitesi ve antibakteriyel etkinlik açısından optimize edildiğini göstermektedir. Özellikle ZnO nanoparçacıkları ve kurkuminin eklenmesi, kompozitlerin biyomedikal uygulamalardaki potansiyelini önemli ölçüde artırmıştır. FT-IR ve XRD analizleri, kompozitlerin kimyasal ve yapısal bütünlüğünü ortaya koyarken, DSC analizleri termal dayanıklılığı ve nemli ortamlarda etkinliği koruduğunu göstermiştir. Antibakteriyel testler ise, bu yapıların enfeksiyon riskini azaltmada etkili olduğunu göstermiştir.

Kompozitlerin mekanik dayanıklılığı, özellikle uzun süreli kullanımlarda ve yüksek gerilim altında incelenmelidir. Yara örtülerinin esneklik ve mukavemet açısından daha detaylı testlere tabi tutulması gerekebilir.

Yara örtülerinin biyouyumluluğu ve biyobozunurluğu, özellikle insan dokularıyla uzun süreli temas durumunda daha fazla araştırılmalıdır. Uzun vadeli biyolojik etkiler ve olası yan etkiler kapsamlı klinik çalışmalarla incelenmelidir.

Laboratuvar ortamında elde edilen sonuçların klinik ortamda da doğrulanması gerekmektedir. Yara örtülerinin gerçek yara tedavilerinde etkinliği, güvenliği ve hastalar üzerindeki etkileri klinik deneylerle test edilmelidir.

Sonuç olarak, bu yara örtüsü kompozitleri, yara iyileşme sürecini desteklemek için gerekli olan yüksek nem tutma kapasitesi, termal kararlılık ve güçlü antibakteriyel özellikler sunmaktadır. PVA-kitosan-ZnO-kurkumin kompoziti, geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliği ve biyouyumluluğu ile klinik uygulamalarda etkili bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bu özellikler, yara örtüsünün çeşitli yara tiplerinin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla bu eksikliklerin giderilmesi ve yeni fonksiyonel özelliklerin eklenmesi, yara örtülerinin klinik başarı oranını daha da artıracaktır.

ZnO ve kurkuminin antimikrobiyal etkileri oldukça umut vericidir. Gelecekte, farklı antimikrobiyal ajanların kombinasyonları veya bu ajanların optimize edilmiş formlarının kullanılması, yara örtülerinin etkinliğini daha da artırabilir. Yara örtülerine eklenen aktif bileşenlerin, yara iyileşme sürecini hızlandıracak ve

enfeksiyon riskini minimize edecek şekilde kontrollü salınım yapabilmesi üzerine çalışmalar yapılabilir. Nanoteknoloji kullanılarak bu tür hedeflenmiş tedavi yöntemleri geliştirilebilir.

Gelecekte, yara örtülerinin yalnızca tedavi edici değil, aynı zamanda teşhis edici özellikler taşıması beklenmektedir. Örneğin, yara örtüleri, enfeksiyon belirtilerini algılayarak renk değiştirebilir veya ilaç salınımını otomatik olarak ayarlayabilir. Yara örtülerinin üretiminde kullanılan malzemelerin çevre dostu ve sürdürülebilir kaynaklardan elde edilmesi önem kazanmaktadır. Biyobozunur ve ekolojik olarak sürdürülebilir malzemeler üzerinde çalışmalar yapılabilir.



- [1] R. S. Ambekar and B. Kandasubramanian, "Advancements in nanofibers for wound dressing: a review," *European Polymer Journal*, vol. 117, 2019, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2019.05.020.
- [2] S. Homaeigohar and A. R. Boccaccini, "Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings," *Acta Biomaterialia*, vol. 107, 2020, doi: 10.1016/j.actbio.2020.02.022.
- [3] P. P. Patil, M. R. Reagan, and R. A. Bohara, "Silk fibroin and silk-based biomaterial derivatives for ideal wound dressings," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 164, 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.041.
- [4] M. Zhang and X. Zhao, "Alginate hydrogel dressings for advanced wound management," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 162, 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.311.
- [5] S. Fahimirad and F. Ajalloueian, "Naturally-derived electrospun wound dressings for target delivery of bio-active agents," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 566, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.053.
- [6] M. Farahani and A. Shafiee, "Wound healing: from passive to smart dressings," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 10, no. 16, 2021, doi: 10.1002/adhm.202100477.
- [7] R. Dong and B. Guo, "Smart wound dressings for wound healing," *Nano Today*, vol. 41, 2021, doi: 10.1016/j.nantod.2021.101290.

- [8] R. Laurano, et al., "Custom-design of intrinsically antimicrobial polyurethane hydrogels as multifunctional injectable delivery systems for mini-invasive wound treatment," *Engineered Regeneration*, vol. 2, 2021, doi: 10.1016/j.engreg.2021.12.001.
- [9] A. Moeini, P. Pedram, P. Makvandi, M. Malinconico, and G. Gomez d'Ayala, "Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: a review," *Carbohydrate Polymers*, vol. 233, 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115839.
- [10] S. M. I. Rayyif, et al., "Zno nanoparticles-modified dressings to inhibit wound pathogens," *Materials*, vol. 14, no. 11, Jun. 2021, doi: 10.3390/ma14113084.
- [11] I. Savencu, S. Iurian, A. Porfire, C. Bogdan, and I. Tomuța, "Review of advances in polymeric wound dressing films," *Reactive and Functional Polymers*, vol. 168, 2021, doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105059.
- [12] S. Alven and B. A. Aderibigbe, "Hyaluronic acid-based scaffolds as potential bioactive wound dressings," *Polymers*, vol. 13, no. 13, 2021, doi: 10.3390/polym13132102.
- [13] L. Su, Y. Jia, L. Fu, K. Guo, and S. Xie, "The emerging progress on wound dressings and their application in clinic wound management," *Heliyon*, vol. 9, no. 12, 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22520.
- [14] H. Dong et al., "Ultrasml gold nanoparticles/carboxymethyl chitosan composite hydrogel: tough, restorable, biocompatible antimicrobial dressing for wound healing," *Applied Materials Today*, vol. 38, Jun. 2024, doi: 10.1016/j.apmt.2024.102206.
- [15] Merkez Sağlık Grubu, "Derinin yapısı ve görevleri nelerdir?", Merkez Prime Hastanesi. [Çevrimiçi]. Erişilebilir:

<https://www.merkezsaglikgrubu.com.tr/tibbi-birimlerimiz/dermatoloji-cildiye-29/derinin-yapisi-ve-gorevleri-nelerdir-62.html> (Erişim Tarihi: 17 Ağustos 2024).

- [16] S. M. Naghib, S. Amiri, and M. R. Mozafari, "Stimuli-responsive chitosan-based nanocarriers for drug delivery in wound dressing applications: A review," *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, p. 100497, Jun. 2024, doi: 10.1016/j.carpta.2024.100497.
- [17] M. P. Mani et al., "Sustainable electrospun materials with enhanced blood compatibility for wound healing applications—a mini review," *Current Opinion in Biomedical Engineering*, vol. 27, 2023, doi: 10.1016/j.cobme.2023.100457.
- [18] P. Chidchai, K. Singpanna, P. Opanasopit, P. Patrojanasophon, and C. Pornpitchanarong, "Development of photo-crosslinked chitosan-methacrylate hydrogel incorporated with ciprofloxacin as dressing for infected wounds," *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, vol. 7, p. 100478, Jun. 2024, doi: 10.1016/J.CARPTA.2024.100478.
- [19] E. Eroglu and S. N. Girgin, "A unique phenolic extraction method from olive oil macerate of *Hypericum perforatum* using DMSO: Assessment of in vitro anticancer activity, LC-MS/MS profile, total phenolic content and antioxidant capacity," *South African Journal of Botany*, vol. 139, 2021, doi: 10.1016/j.sajb.2021.01.015.
- [20] D. Chelminiak-Dudkiewicz et al., "Fabrication and characterization of new levan@CBD biocomposite sponges as potential materials in natural, non-toxic wound dressing applications," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 253, 2023, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126933.

- [21] O. Eskilson et al., "Nanocellulose composite wound dressings for real-time pH wound monitoring," *Materials Today Bio*, vol. 19, 2023, doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100574.
- [22] Z. Qu et al., "Intelligent electrospinning nanofibrous membranes for monitoring and promotion of the wound healing," *Materials Today Bio*, vol. 26, Elsevier B.V., Jun. 2024, doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101093.
- [23] Gezgin, "Yara nasıl iyileşir?", *Hemşire*. [Çevrimiçi]. Erişilebilir: <https://hemsirelikyukseklisans.blogspot.com/2019/06/yara-nasil-iyilesir.html> (Erişim Tarihi: 17 Ağustos 2024).
- [24] S. Holloway and K. G. Harding, "Wound dressings," *Surgery (Oxford)*, vol. 40, no. 1, pp. 25–32, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.MPSUR.2021.11.002.
- [25] S. J. Galli, N. Borregaard, and T. A. Wynn, "Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils," *Nature Immunology*, vol. 12, no. 11, 2011, doi: 10.1038/ni.2109.
- [26] G. C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, and M. T. Longaker, "Wound repair and regeneration," *Nature*, vol. 453, no. 7193, 2008, doi: 10.1038/nature07039.
- [27] A. Desmouliere, M. Redard, I. Darby, and G. Gabbiani, "Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar," *American Journal of Pathology*, vol. 146, no. 1, 1995.
- [28] A. Hautmann, T. Hedtke, S. Sisilema-Muñoz, J. Martins-Schalinski, C. E. H. Schmelzer, and T. Groth, "Design of a composite wound dressing: combining an electrospun fleece with a free-standing multilayer film," *Next Materials*, vol. 2, 2024, doi: 10.1016/j.nxmte.2023.100060.

- [29] L. Miranda-Calderon et al., "Combinatorial wound dressings loaded with synergistic antibiotics in the treatment of chronic infected wounds," *Chemical Engineering Journal*, vol. 476, 2023, doi: 10.1016/j.cej.2023.146679.
- [30] M. Sahoo, M. Paul, P. P. Kothari, M. Varanasi, S. Biswas, and D. Mitra, "Polysaccharide-modified bactericidal and fouling-resistant cotton gauze for potential application as a wound dressing," *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, vol. 7, 2024, doi: 10.1016/j.carpta.2024.100437.
- [31] M. Gong et al., "Aerogel-hydrogel biphasic gels based on physically crosslinked β -lactoglobulin fibrils/polyvinyl alcohol for skin wound dressings: in vitro and in vivo characterization," *Chemical Engineering Journal*, vol. 473, 2023, doi: 10.1016/j.cej.2023.145394.
- [32] T. Shi et al., "Spatially engineering tri-layer nanofiber dressings featuring asymmetric wettability for wound healing," *Nano Materials Science*, 2024, doi: 10.1016/j.nanoms.2024.01.008.
- [33] M. Hoffman and D. M. Monroe, "A cell-based model of hemostasis," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 85, no. 6, 2001, doi: 10.1055/s-0037-1615947.
- [34] M. J. Carter, K. Tingley-Kelley, and R. A. Warriner, "Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 63, no. 4, 2010, doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.007.
- [35] M. Joshi, R. Purwar, and R. Purwar, "Composite dressings for wound care," in *Advanced Textiles for Wound Care*, 2019, doi: 10.1016/b978-0-08-102192-7.00011-4.

- [36] T. Ju, S. Gaisford, and G. R. Williams, "Ciprofloxacin-loaded electrospun nanofibres for antibacterial wound dressings," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 91, p. 105264, Jan. 2024, doi: 10.1016/J.JDDST.2023.105264.
- [37] K. Ghosal, C. Agatemor, Z. Špitálsky, S. Thomas, and E. Kny, "Electrospinning tissue engineering and wound dressing scaffolds from polymer-titanium dioxide nanocomposites," *Chemical Engineering Journal*, vol. 358, pp. 1262–1278, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.CEJ.2018.10.117.
- [38] M. A. Teixeira, A. Fertuzinhos, D. S. Freitas, C. Silva, D. P. Ferreira, and H. P. Felgueiras, "Thermo-mechanical performance of nanostructured electrospun composites produced from poly(vinyl alcohol) and cellulosic compounds for potential uses as wound dressings," *Polymer*, vol. 281, p. 126131, Jul. 2023, doi: 10.1016/J.POLYMER.2023.126131.
- [39] S. Sakai, S. Yamamoto, R. Hiram, M. Hidaka, and K. Chamara Manoj Lakmal Elvitigala, "Enzymatically gellable chitosan inks with enhanced printability by chitosan nanofibers for 3D printing of wound dressings," *European Polymer Journal*, vol. 210, p. 112960, Apr. 2024, doi: 10.1016/J.EURPOLYMJ.2024.112960.
- [40] M. Gruppuso, G. Turco, E. Marsich, and D. Porrelli, "Polymeric wound dressings, an insight into polysaccharide-based electrospun membranes," *Applied Materials Today*, vol. 24, 2021, doi: 10.1016/j.apmt.2021.101148.
- [41] M. Rahimi et al., "Carbohydrate polymer-based silver nanocomposites: recent progress in the antimicrobial wound dressings," *Carbohydrate Polymers*, vol. 231, 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115696.
- [42] M. S. Hasnain and A. K. Nayak, *Natural polysaccharides in drug delivery and biomedical applications*. 2019, doi: 10.1016/C2018-0-01566-2.

- [43] E. A. Kamoun, E. R. S. Kenawy, and X. Chen, "A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings," *Journal of Advanced Research*, vol. 8, no. 3, 2017, doi: 10.1016/j.jare.2017.01.005.
- [44] Y. Mao, Y. Sun, and C. Yang, "Compound microalgae-type biofunctional hydrogel for wound repair during full-thickness skin injuries," *Polymers*, vol. 16, no. 5, 2024, doi: 10.3390/polym16050692.
- [45] N. A. Ismail, K. A. M. Amin, F. A. A. Majid, and M. H. Razali, "Gellan gum incorporating titanium dioxide nanoparticles biofilm as wound dressing: physicochemical, mechanical, antibacterial properties and wound healing studies," *Materials Science and Engineering C*, vol. 103, 2019, doi: 10.1016/j.msec.2019.109770.
- [46] M. Gupta, A. Sharma, C. S. Beniwal, and P. Tyagi, "Curcumin coated 3D biocomposite scaffolds based on chitosan and cellulose for diabetic wound healing," *Heliyon*, vol. 8, no. 11, p. e11442, Nov. 2022, doi: 10.1016/J.HELİYON.2022.E11442.
- [47] N. S. Chatterjee et al., "Nano-encapsulation of curcumin in fish collagen grafted succinyl chitosan hydrogel accelerates wound healing process in experimental rats," *Food Hydrocolloids for Health*, vol. 2, p. 100061, Dec. 2022, doi: 10.1016/J.FHFH.2022.100061.
- [48] K. A. Barbosa, I. C. P. Rodrigues, L. Tamborlin, A. D. Luchessi, É. S. N. Lopes, and L. P. Gabriel, "Rotary jet-spun curcumin-loaded poly L-lactic acid membranes for wound-healing applications," *Journal of Materials Research and Technology*, vol. 18, pp. 3273–3282, May 2022, doi: 10.1016/J.JMRT.2022.03.136.

- [49] K. A. Ismail et al., "Perspectives on composite films of chitosan-based natural products (ginger, curcumin, and cinnamon) as biomaterials for wound dressing," *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 15, no. 4, p. 103716, Apr. 2022, doi: 10.1016/J.ARABJC.2022.103716.
- [50] R. Mahmoud et al., "Novel anti-inflammatory and wound healing controlled released LDH-curcumin nanocomposite via intramuscular implantation, in-vivo study," *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 15, no. 3, p. 103646, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.ARABJC.2021.103646.
- [51] M. Uyar and S. Cakmak, "Three-dimensional macro/micro-porous curcumin releasing polycaprolactone/chitosan nanofiber scaffolds as wound dressing," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 688, p. 133573, May 2024, doi: 10.1016/J.COLSURFA.2024.133573.
- [52] K. Postolović et al., "Optimization, characterization, and evaluation of carrageenan/alginate/poloxamer/curcumin hydrogel film as a functional wound dressing material," *Materials Today Communications*, vol. 31, p. 103528, Jun. 2022, doi: 10.1016/J.MTCOMM.2022.103528.
- [53] L. Wang, Y. Yang, W. Han, and H. Ding, "Novel design and development of Centella Asiatica extract - loaded poloxamer/ZnO nanocomposite wound closure material to improve anti-bacterial action and enhanced wound healing efficacy in diabetic foot ulcer," *Regenerative Therapy*, vol. 27, pp. 92–103, Dec. 2024, doi: 10.1016/J.RETH.2024.03.006.
- [54] Y. Liang, Y. Liang, H. Zhang, and B. Guo, "Antibacterial biomaterials for skin wound dressing," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 17, no. 3, pp. 353–384, May 2022, doi: 10.1016/J.AJPS.2022.01.001.
- [55] G. Larijani, K. Parivar, N. Hayati Roodbari, P. Yaghmaei, and N. Amini, "Fortified electrospun collagen utilizing biocompatible poly glycerol sebacate

prepolymer (PGSp) and zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) for diabetes wound healing: physical, biological and animal studies," *Regenerative Therapy*, vol. 26, pp. 102–113, Jun. 2024, doi: 10.1016/J.RETH.2024.05.009.

[56] F. D. Algahtani et al., "Highly antibacterial behavior of casted films for wound dressings based on cellulose acetate containing dual compositions of ZnO and silver vanadate," *Materials Chemistry and Physics*, vol. 323, p. 129605, Sep. 2024, doi: 10.1016/J.MATCHEMPHYS.2024.129605.

[57] R. Monfared-Hajishirkiaee, H. Ehtesabi, S. Najafinobar, and Z. Masoumian, "Multifunctional chitosan/carbon dots/sodium alginate/zinc oxide double-layer sponge hydrogel with high antibacterial, mechanical and hemostatic properties," *OpenNano*, vol. 12, p. 100162, Jul. 2023, doi: 10.1016/J.ONANO.2023.100162.

[58] M. Ali, "Synthesis and characterization of the composite material PVA/Chitosan/5% sorbitol with different ratio of chitosan," 2017. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/317213868>.

[59] S. Kumar, B. Krishnakumar, A. J. F. N. Sobral, and J. Koh, "Bio-based (chitosan/PVA/ZnO) nanocomposites film: thermally stable and photoluminescence material for removal of organic dye," *Carbohydrate Polymers*, vol. 205, pp. 559–564, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.CARBPOL.2018.10.108.

[60] A. Nj., B. Siva Kumari A., K. Venkateswara Rao B., and Y. Prabhu B. A., "Germination and growth characteristics of Mungbean Seeds (*Vigna radiata* L.) affected by synthesized zinc oxide nanoparticles," 2014. [Online]. Available: <http://inpressco.com/category/ijcet>.

[61] E. H. Ismail, D. Y. Sabry, H. Mahdy, and M. M. H. Khalil, "Synthesis and characterization of some ternary metal complexes of curcumin with 1,10-

phenanthroline and their anticancer applications," *Journal of Scientific Research*, vol. 6, no. 3, pp. 509–519, Aug. 2014, doi: 10.3329/jsr.v6i3.18750.

[62] S. Chandra Dey et al., "Preparation, characterization and performance evaluation of chitosan as an adsorbent for remazol red performance evaluation of chitosan as an adsorbent for remazol red," *International Journal of Latest Research in Engineering and Technology (IJLRET)*, vol. 2, pp. 52–62, 2016, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/296830983>.

[63] K. S. Chan, H. B. Senin, and I. Naimah, "Structural and mechanical properties of polyvinyl alcohol (PVA) thin film," in *AIP Conference Proceedings*, 2009, pp. 366–369, doi: 10.1063/1.3160165.

[64] K. Qi, B. Cheng, J. Yu, and W. Ho, "Review on the improvement of the photocatalytic and antibacterial activities of ZnO," *Journal of Alloys and Compounds*, vol. 727, pp. 792–820, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.JALLCOM.2017.08.142.

[65] C. Dai et al., "The natural product curcumin as an antibacterial agent: current achievements and problems," *Antioxidants*, vol. 11, no. 3, MDPI, Mar. 01, 2022, doi: 10.3390/antiox11030459.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Z. Soylu, Büşra Oktay, Azime Erarslan, Esmâ Özerol, “Dual-layer biofunctional wound dressing” DRA FT International Marmara Sciences Congress (Imascon 2024-Spring) Proceedings Book

