ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

JELLAN GAM İÇEREN YARA ÖRTÜ MALZEMELERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Gülsüm ACAR

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Gülsüm ACAR tarafından hazırlanan **"Jellan Gam İçeren Yara Örtü Malzemelerinin Sentezi ve Karakterizasyonu"** adlı tez çalışması **10/04/2023** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Zehra ÖZBAŞ

Eş Danışman : Doç. Dr. Bengi ÖZKAHRAMAN

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Zehra ÖZBAŞ
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ferda CİVAN ÇAVUŞOĞLU
Kimya Mühendisliği Bölümü
İstanbul Beykent Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Seda ÖZGEN
Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Jellan Gam İçeren Yara Örtü Malzemelerinin Sentezi ve Karakterizasyonu**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (10/04/2023).

Gülsüm ACAR

Bu çalışma Çankırı Karatekin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından MF211221L23 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

JELLAN GAM İÇEREN YARA ÖRTÜ MALZEMELERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Gülsüm ACAR

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Zehra ÖZBAŞ
Eş Danışman: Doç. Dr. Bengi ÖZKAHRAMAN

Yara örtü malzemeleri, cerrahi işlem gerektirmeden yara iyileşmesini desteklemenin en yaygın yoludur. Bu malzemeler; film, hidrojel, hidrokolloid, hidroaktif, köpük, aljinat ve hidrofiber formunda olabilirler. Kullanılacak malzemenin formu yaranın derinliğine ve eksüda miktarına bağlıdır. Filmler; esnek olması, uygulanmalarının kolay olması, bir miktar nemin buharlaşmasına izin vermesi, dış kontaminasyona karşı bir bariyer oluşturması ve malzemenin çıkarılmadan yara yatağının incelenebilmesi gibi özelliklerden dolayı avantaja sahiptir.

Sunulan çalışmada, polisakkarit yapıdaki jellan gam (GG), karboksimetil selüloz (CMC) ve hyaluronik asit (HA) polimerleri varlığında timol içeren yara örtü filmleri hazırlanmıştır. Elde edilen filmlerin yapısal karakterizasyonu FTIR ve SEM analizleri ile gerçekleştirilmiştir. İstenilen malzemenin yara örtüsü olarak kullanım potansiyelini gözlemlemek için filmlerin su buharı geçirgenliği oranı, şişme ve degradasyon davranışları ile mekanik özellikleri incelenmiştir, timolün salım profili belirlenmiştir. L929 fibroblast hücre hattına karşı *in vitro* biyouyumluluk ve yara iyileşme testleri de gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, polisakkarit esaslı filmlerin formülasyonunda %5 (ağırlıkça) timol içeren filmin (GCH-5) L929 fibroblast hücresinin göçü ve çoğalması açısından önemli ölçüde iyileştirme sağladığını ve bu nedenle klinik kullanım için potansiyel bir yara örtü malzemesi olabileceğini göstermiştir.

2023, 42 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Jellan gam, Yara örtü, Film, Timol

ABSTRACT

Master of Science Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF WOUND DRESSING MATERIALS CONTAINING GELLAN GUM

Gülsüm ACAR

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemical Engineering

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Zehra ÖZBAŞ
Co Advisor: Assoc. Prof. Dr. Bengi ÖZKAHRAMAN

Wound dressing materials are the most common way to promote wound healing without the need for surgery. These materials can be in the form of film, hydrogel, hydrocolloid, hydroactive, foam, alginate and hydrofiber. The form of the material to be used depends on the depth of the wound and the amount of exudate. Films have the advantage of being flexible, easy to apply, allowing some moisture to evaporate, providing a barrier against external contamination, and inspecting the wound bed without removing the material.

In the presented study, thymol-containing wound dressing films were prepared in the presence of polysaccharide gellan gum (GG), carboxymethyl cellulose (CMC) and hyaluronic acid (HA) polymers. Structural characterization of the obtained films was carried out by FTIR and SEM analysis. In order to observe the potential of the desired material as a wound dressing, the water vapor permeability rate, swelling and degradation behavior and mechanical properties of the films were investigated, and the release profiles of thymol were determined. *In vitro* biocompatibility and wound healing tests were also performed against the L929 fibroblast cell line. The results showed that in the formulation of polysaccharide-based films, the film containing 5% (w) thymol (GCH-5) significantly improved the migration and proliferation of L929 fibroblast cells, and therefore it can be a potential wound dressing material for clinical use.

2023, 42 pages

Keywords: Gellan gum, Wound dressing, Film, Thymol

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

“Jellan gam içeren yara örtü malzemelerinin sentezi ve karakterizasyonu” adlı bu çalışma 2022-2023 yılları arasında hazırlanarak Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’ne “Yüksek Lisans Tezi” olarak sunulmuştur.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimiyle bana destek olan tez danışmanlarım Sayın Doç. Dr. Zehra ÖZBAŞ ve Sayın Doç. Dr. Bengi ÖZKAHRAMAN başta olmak üzere mekanik testler ve MTT analizinde yardımcı olan Doç. Dr. Ayça BAL ÖZTÜRK’e teşekkür ederim. Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen aileme de teşekkürlerimi sunarım.

Gülsüm ACAR
Çankırı, Nisan 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
SİMGELER DİZİNİ ..... **ix**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **x**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xi**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Deri **1**
1.2 Derinin Yapısı **1**
1.3 Yara ve Yara Çeşitleri **2**
1.4 Yara İyileşmesi **3**
1.5 Geleneksel Yara Örtü Malzemeleri **4**
1.6 İdeal Bir Yara Örtü Malzemesinin Özellikleri **4**
1.7 Modern Yara Örtü Malzemeleri **5**
1.8 Yara Örtü Malzemesi Olarak Kullanılan Polimerler **7**
1.8.1 Jellan gam (GG) **8**
1.8.2 Karboksimetil selüloz (CMC) **9**
1.8.3 Hyaluronik asit (HA) **10**
1.9 Timolün Yara İyileşmesinde Kullanımı **11**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **13**
3. MATERYAL VE METOT **19**
3.1 Çalışmada Kullanılan Materyaller **19**
3.2 Film Hazırlama **19**
3.3 Filmlerin Yapısal ve Morfolojik Karakterizasyonu **19**
3.4 Şişme ve Degradasyon Oranı **20**
3.5 Su Buharı Geçirgenliği Oranı **20**
3.6 Mekanik Özellikler **21**
3.7 Timol Salımı **21**
3.8 Sitotoksisite Testi **21**

3.9 *In Vitro* Çizik Yara İyileştirme Testi 22
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 23
4.1 Filmlerin Karakterizasyonu 23
4.2 Şişme ve Degradasyon Sonuçları 26
4.3 Su Buharı Geçirgenliği Oranı (WVTR) 27
4.4 Filmlerin Mekanik Özellikleri 28
4.5 Timol Salımı 29
4.6 Sitotoksisite Test Sonuçları 30
4.7 *In Vitro* Çizik Yara İyileştirme Test Sonuçları 31
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 33
KAYNAKLAR 34
ÖZGEÇMİŞ 42

SİMGELER DİZİNİ

ε	Kopma anındaki uzama
°C	Santigrat derece
µL	Mikrolitre
A	Alan
a/a	Ağırlık/Ağırlık
a/h	Ağırlık/Hacim
cm	Santimetre
dak	Dakika
E	Elastik modül
g	Gram
h/h	Hacim/Hacim
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
kPa	Kilopascal
mg	Miligram
mL	Mililitre
N	Newton
rpm	Devir/Dakika
t	Süre
T_s	Gerilme mukavemeti

KISALTMALAR DİZİNİ

AB	Avrupa Birliği
ASTM	Amerikan Test ve Malzeme Enstitüsü
ATR	Azaltılmış toplam yansıma
CMC	Karboksimetil selüloz
ECM	Hücre dışı matris
EDAC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FTIR	Fourier dönüşümlü infrared
GG	Jellan gam
HA	Hyaluronik asit
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür
PBS	Fosfat tampon tuz çözeltisi
PCL	Poli (ε-kaprolakton)
PEG	Poli (etilen glikol)
PEGF	Polietilen glikol fumarat
PEO	Polietilen oksit
PLA	Poli (laktik asit)
PLGA	Poli (laktik-ko-glikolik asit)
PP	Polipropilen
PU	Poliüretan
PVA	Poli (vinil alkol)
PVDF	Poliviniliden florür
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
UV-Visible	Ultraviyole-Görünür bölge
WVTR	Su buharı geçirgenliği oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 İnsan derisinin yapısı 2
Şekil 1.2 Yara iyileşme süreçleri 3
Şekil 1.3 GG'nin kimyasal yapısı 8
Şekil 1.4 CMC sentezi ve kimyasal yapısı 9
Şekil 1.5 HA'nın kimyasal yapısı 11
Şekil 1.6 Thymus bitkisinden ekstrakte edilen timolün kimyasal yapısı 12
Şekil 4.1 GG, CMC, HA ve GCH-0'a ait FTIR spektrumları 24
Şekil 4.2 Timol, GCH-5 ve GCH-10'a ait FTIR spektrumları 24
Şekil 4.3 GCH-0 (a ve b), GCH-5 (c ve d) ve GCH-10 (e ve f)'a ait SEM görüntüleri . 25
Şekil 4.4 Filmlere ait şişme oranları 26
Şekil 4.5 Filmlere ait degradasyon oranları 27
Şekil 4.6 Timol salım miktarı 30
Şekil 4.7 GCH-0, GCH-5 ve GCH-10 yara örtü fimlerinin hücre canlılığı sonuçları 31
Şekil 4.8 (A) yara örtü filmlerinin *in vitro* çizik yara iyileştirme test sonuçları ve (B) yara örtü filmlerinin çizik kapanma oranları (görüntü verilerinden hesaplanmış ve 0. saate kıyasla yara kapanma yüzdesi olarak ifade edilmiştir) 32

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 İdeal bir yara örtü malzemesine ait karakteristikler.....5
Çizelge 4.1 Filmlere ait WVTR değerleri.....28
Çizelge 4.2 Filmlere ait kalınlık değerleri ve mekaniksel özellikler 29

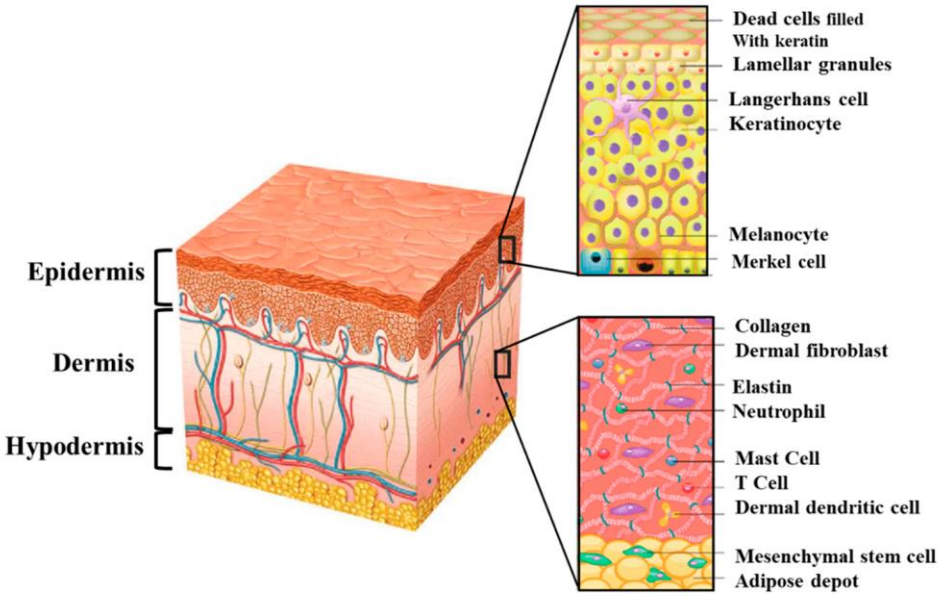
1. GİRİŞ

1.1 Deri

Deri vücudun en büyük organıdır ve vücudu dış ortamdan koruyan önemli bir bariyer görevi görür (Liu and Jia 2018; Tavakoli and Klar 2020). İnsan derisi kendini yenileme potansiyeli yüksek olmasına rağmen belli bir çapın üzerindeki cilt kusurları kendiliğinden iyileşmez ve deri nakli gerektirir. Ek olarak, bazı hastalarda yara iyileşme süreci bozulur, bu da sonunda amputasyonlara ve hatta ölüme neden olabilen kronik yaralara yol açar (Tavakoli and Klar 2020).

1.2 Derinin Yapısı

Deri, insan vücudunun en büyük organıdır ve dış fiziksel, kimyasal ve biyolojik faktörlere karşı ilk savunma hattı görevi görür (Vig *et al.* 2017). Ayrıca deri, vücuttan su kaybını önlemek gibi birçok hayati işlevi yerine getirir ve vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar. Normal insan derisi epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç katmandan oluşur (Şekil 1.1) (Tavakoli and Klar 2020). Epidermis esas olarak keratinositler, melanositler ve Langerhans hücrelerinden oluşur. Dermis, kollajen ve elastin açısından zengin dermal matris içine gömülü fibroblastlar, nötrofiller, mast hücreleri ve dermal dendritik hücreler içerir. Dermisin altında mezenkimal kök hücreler içeren deri altı yağ dokusu (hipodermis) bulunur (Tavakoli and Klar 2020). Epidermis, dermal-epidermal bağlantı olarak adlandırılan dermisten ayrılır. Bu bağlantı, epidermiste keratinositleri tutan bazal membran tarafından oluşturulur. Bazal membran, farklı proteinler içeren özel bir hücre dışı matris (ECM) yapısıdır (Liu and Jia 2018; Tavakoli and Klar 2020).



Şekil 1.1 İnsan derisinin yapısı

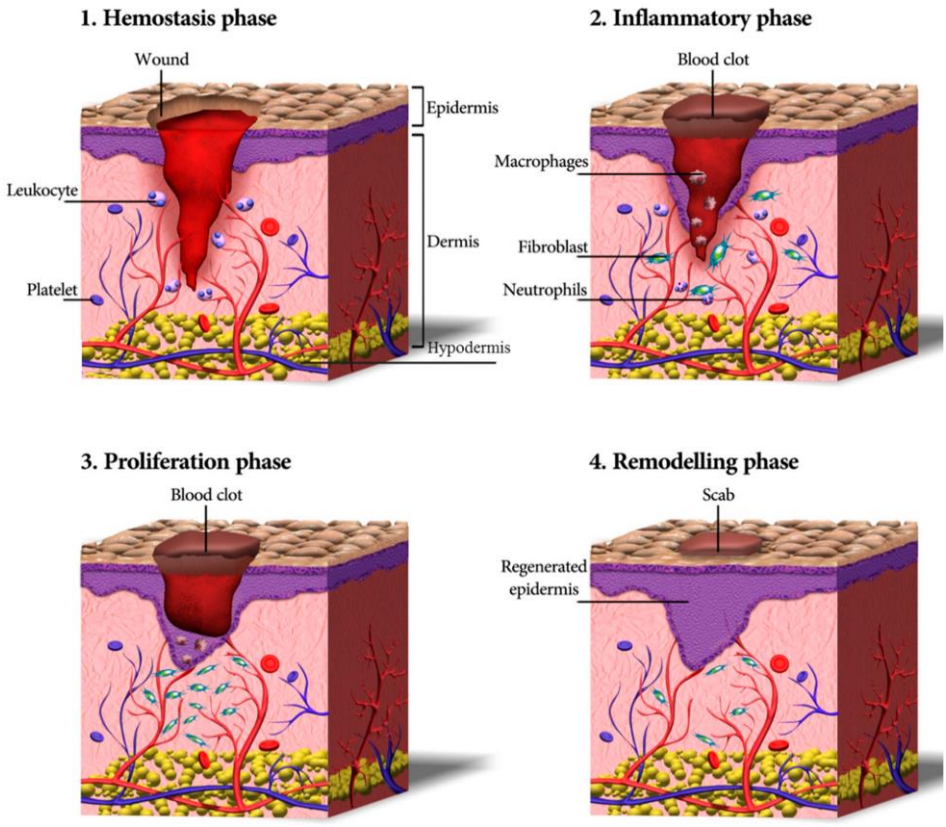
1.3 Yara ve Yara Çeşitleri

Yaralar, cildi parçalayan, normal anatomik yapısının ve işlevinin bozulmasına yol açan yaralanmalardır (Lazarus *et al.* 1994). Fiziksel, kimyasal ve termal hasarlardan kaynaklanabilecek farklı yara türleri vardır. Onarım sürecinin doğasına bağlı olarak, yaralar akut ve kronik yaralar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Akut yaralar, yaklaşık 8-12 haftalık bir süre içinde minimal iz bırakarak tamamen iyileşen yaralanmalardır. Bu tür yaralara çoğunlukla cilt ve sert yüzeyler (örneğin bıçaklar) arasındaki sürtünme teması, ateşli silah penetrasyonu ve cerrahi kesikler gibi mekanik yaralanmalar neden olur. Buna karşılık, akut yaralar esas olarak radyasyon, aşındırıcı kimyasallar, elektrik ve termal yaralanmalardan sonra kimyasal ve yanık yaralanmalarından kaynaklanır (Percival 2002). Öte yandan kronik yaralar, ilk yaralanmadan 12 hafta sonra gecikmiş iyileşme gösteren yaralar olarak tanımlanmaktadır (Lazarus *et al.* 1994). Bu yaralara çoğunlukla tekrarlanan doku hasarları veya diyabet, bozulmuş anjiyogenez ve innervasyon veya hücresel göç gibi altta yatan fizyolojik durumlar neden olur (Golinko *et al.* 2009). Diğer nedenler maligniteler, enfeksiyonlar, yetersiz birincil tedavi ve hastayla ilgili diğer faktörler olabilir (Moore *et al.* 2009). Yara İyileştirme Derneği (Wound Healing Society)

kronik yaraları dört farklı kategoriye ayırır: basınç ülserleri, diyabetik ülserler, venöz ülserler ve arteriyel yetmezlik ülserleri (Lazarus *et al.* 1994).

1.4 Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, birbirini takip eden ve örtüşen dört aşamaya bölünebilen dinamik ve karmaşık bir süreçtir: homeostaz (kanın pıhtılaşması), inflamasyon (iltihaplanma), doku büyümesi (proliferasyon) ve dokunun yeniden şekillenmesi (olgunlaşma) (Şekil 1.2) (Tavakoli and Klar 2020). İnflamasyon aşaması, yaraları istilacı bakterilerden koruyan ve doku onarım sürecine yardımcı olan en kritik aşamadır. Cilt ECM'sinin hasarı ve restorasyonu, yara iyileşme süreciyle ilgilidir. Çoğu yara pansumanı, inflamasyon aşamasını hedefler ve kolaylaştırır; ayrıca, cilt ECM'sinin yapısını ve fonksiyonlarını taklit eder (Liu and Jia 2018).



Şekil 1.2 Yara iyileşme süreçleri

1.5 Geleneksel Yara Örtü Malzemeleri

Geleneksel olarak, insanlar; küçük ve hafif yaralar için bandaj veya gazlı bez kullanarak yaraları tedavi ederler. Ancak bandaj veya gazlı bezler kıllı yara bölgelerini tam olarak kapatamazlar, böylece bakterilerin yara bölgesine girmesine fırsat verirler, ayrıca yara bölgesinden sıvı ve kanın sızmasına da izin verirler. Ek olarak, bandajlar ve gazlı bezler genellikle insan derisinden temizlenmesi zor olan yapışkanlar içerirler. Ayrıca bandaj ve gazlı bezler, şiddetli kanaması olan geniş/derin yara bölgeleri için yeterince büyük değildir. Ameliyat ve dikişler geniş ve derin yaraları tedavi etmek için kullanılır, ancak bunların pahalı fiyatları, zaman alması, ağrılı sürece neden olması, ameliyat sonrası komplikasyon olasılığı gibi birçok sorun ve sınırlamaları vardır. Bu sorunları çözmek için modern tıp teknolojisi, yara sargısı olarak kolloidler, hidrojeller, lifler ve diğer biyomedikal yapışkan malzemeleri kullanır (Liu and Jia 2018).

1.6 İdeal Bir Yara Örtü Malzemesinin Özellikleri

İdeal bir yara pansumanı için gereksinimler, derinin ECM özelliklerine bağlıdır. ECM, proteinler ve polisakkaritlerden oluşur, çevredeki hücrelere mekanik ve biyokimyasal destek sağlar ve doku rejenerasyonu sırasında hücre göçünü, yapışmasını ve büyüme hızını yönlendirir. Bu nedenle, ideal yara örtüleri yapısal ve işlevsel olarak cilt ECM'lerini taklit edebilmelidir (Liu and Jia 2018). Sonuç olarak, iyileşmenin arttırılması, ağrı kontrolü ve cilt yapısının yeniden kurulmasının arttırılması, gelişmiş yara pansumanlarının birincil odak noktasıdır (Miguel *et al.* 2014). İdeal bir yara örtü malzemesinin karakteristik özellikleri Çizelge 1.1'de sunulmaktadır (Tavakoli and Klar 2020).

Çizelge 1.1 İdeal bir yara örtü malzemesine ait karakteristikler

Özellik	Tanımlama
Toksik olmayan bileşen	Zarar verebilecek ve ciddi sonuçlara yol açabilecek toksik maddeler içermeme
Bakteriyel enfeksiyonun önlenmesi	Yara iyileşmesini bozabilecek ve süresini uzatabilecek bakteriyel enfeksiyonları önleme
Yapışkanlık	Yara bölgesine optimum miktarda yapışkan malzeme sağlamak (aşırı yapışkan yaralanmaya neden olur)
Nem	Hücre göçünü ve çoğalmasını desteklemek için optimum nem seviyesinin korunması
Isı yalıtımı	Ağrıyı azaltmak için yara bölgesinin optimal sıcaklığını korumak
Fazla eksüdanın emilmesi	Yarada bulunan eksüda miktarının düzenlenmesi
Oksijen geçirgenliği	Hücre aktivitesini hızlandırmak için oksijenin yara yatağına difüzyonuna izin vermek
Mekanik ve fiziksel özellikler	Doğal derinin yapısına benzer
Minimal doku travması (ağrı)	Uygulama ve çıkarma sırasında hastanın ağrısını en aza indirme
Maliyet etkinliği	Uygun fiyatlı bir yara pansumanı sağlamak
Ücretsiz kullanılabilirlik	Tüm hastalar veya sağlık merkezleri için erişilebilirlik

1.7 Modern Yara Örtü Malzemeleri

Modern yara örtü malzemeleri hazırlama metodları; sentetik polimerlerin ve biyopolimerlerin hidrojel (De Cicco *et al.* 2014), ince film (Pawar *et al.* 2013) ve nano lifli yapı iskeleleri (Yang *et al.* 2011) formunda kullanımına odaklanmaktadır.

Hidrojeller cilt ECM'sine benzerdir, bu nedenle hücre aktivitelerini yönlendirme potansiyeline sahiptir. Ayrıca hidrojeller, yara bölgeleri için nemli bir iyileşme ortamı sağlar, bu da aynı anda iyileşmeye ve cilt yüzeyinin soğumasına yardımcı olur, böylece ağrı derecesini azaltır ve hastanın kabul edebilirliğini artırır. Ayrıca, yara iyileşme sürecini daha da ilerletmek için yara örtülerinin iyi ilaç salımı özelliklerine sahip olması da arzu edilir (Liu and Jia 2018).

Film formundaki yara örtü malzemeleri; ambalajından kolayca çıkarılabilen, kırılmaya karşı dirençli, esnek, yara yüzeyine iyi yapışan- kalıcı olan ve eksüdaları emme kapasitesi yeterli olan malzemelerdir. Bu filmlerin, aktif bileşenleri yapısına dahil edebilmesi ve bunları yara bölgesinde salma yeteneğine sahip olması gereklidir (Savencu *et al.* 2021). Özellikle, protein ve polisakkarit bazlı filmler, yara iyileşmesindeki avantajlarından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (Saraiva *et al.* 2023).

Çözücü döküm yöntemi, kolay üretimi ve düşük maliyetli işlemesi nedeniyle polimerik yara örtü filmlerin hazırlanmasında en çok kullanılan yöntemdir. Bir polimer çözeltisinin bir kalıba dökülmesi ve ardından çözücünün buharlaştırılması adımlarını içermektedir. Kısaca, polimer çözeltileri, uygun çözücüler içinde, uygun sıcaklıklarda, gerekirse plastikleştirici ve spesifik ekstraktlar veya ilaç çözeltileri ile homojen olana kadar mekanik karıştırma altında hazırlanır. Bu adımda filmlerin niteliklerini etkileyen kritik parametreler sıcaklık, dispersiyonun viskozitesi, karıştırma süresi ve karıştırma hızıdır. Sabit hacimde olan homojen karışım, kalıplara (standart petri kapları veya Teflon plakalar) dökülür ve filmleri elde etmek için tamamen kurumaya bırakılır. Kuruduktan sonra filmler kalıplardan çıkarılır ve bütünlük, renk, opaklık açısından görsel olarak analiz edilir. Döküm ve kurutma adımlarında, kritik parametreler arasında kurutma sıcaklığı, nem, plastikleştirici konsantrasyonu ve polimer konsantrasyonu bulunmaktadır. Çözücü döküm yönteminde kullanılan çözücüler arasında asetik asit, laktik asit, formik asit, etanol ve destile su bulunmaktadır. Hazırlama sürecinin uzunluğuna rağmen çözücü döküm yöntemi, sağlam filmlerin hazırlanabilmesi için basit ve erişilebilir bir yöntemdir (Savencu *et al.* 2021).

1.8 Yara Örtü Malzemesi Olarak Kullanılan Polimerler

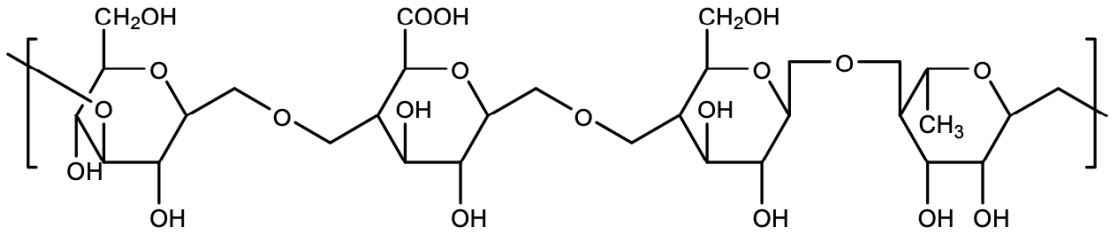
Poliviniliden florür (PVDF) ve polipropilen (PP) gibi sentetik polimerler, yara örtü malzemeleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Poli (ε-kaprolakton) (PCL), polietilen glikol (PEG), polietilen oksit (PEO), poliüretan (PU), poli (vinil alkol) (PVA), poli (laktik asit) (PLA) ve poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), iyi biyouyumluluk, biyobozunurluk ve toksik olmayan özellikleri nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından biyomedikal uygulamalar için onaylanmış, sıklıkla kullanılan sentetik malzemelerdir. Bu sentetik polimerlerle hazırlanan hidrojeller ve nano lifli yapı iskeleleri, iyi mekanik özelliklere sahip biyomedikal uygulamalar için üretilmiştir. Bununla birlikte, bu sentetik polimerlerin tek başına yara örtüsü olarak uygulanması, yapışkan özellikleri ve yara iyileşme sürecini hızlandırma yetenekleri ile sınırlıdır. Bu nedenle, iyileşme sürecini moleküler, hücresel ve sistematik seviyelerde hızlandırırken iyi mekanik özelliklere sahip yara örtü malzemelerinin sentezlenmesi, modifiye edilmesi ve sistematik olarak tasarlanması yoluyla yeni ve geliştirilmiş bir yara örtüsü üretmek kritik öneme sahiptir (Liu and Jia 2018).

Biyopolimerler olarak da bilinen doğal polimerler, mikrobiyal, bitki ve hayvan kaynaklarından elde edilmektedir. Bu polimerler, toksik olmama, iyi sito-uyumluluk, orijinal ECM'yi yakından simüle etme, immünojenik olmama ve kolayca bulunabilme gibi özellikleri nedeniyle biyomedikal araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir. Doğal polimerlere örnek olarak selüloz, aljinat, kitosan, kollajen, jelatin, polimer gamlar (jellan gam, ksantan gam, dekstran, kitre gam, karaya gam, guar gam vb.) gösterilebilir. Doğal polimerlerin, biyobozunurluk, toksik olmama ve biyouyumluluk gibi özelliklerinden dolayı sentetik polimerlere göre yara tedavisinde daha çok tercih edilmektedir. Doğal polimerlerin sınırlamaları zayıf mekanik performanstır ve bunların sentetik polimerlerle birleştirilmesiyle geliştirilebilir (Feketshane *et al.* 2022).

Sunulan çalışmada kullanılan biyopolimerlere ait özellikler aşağıda verilmektedir:

1.8.1 Jellan gam (GG)

"Gam" kelimesi, viskoz çözelti veya jel üretme yeteneklerinden dolayı doğal olarak oluşan bir grup polimeri tanımlamak için kullanılır. Bu polimerler, biyolojik olarak parçalanabilir, biyolojik olarak uyumlu ve sürdürülebilir özelliklerinden dolayı geniş çapta çalışılmaktadır (Kiti and Suwantong 2020; Mahmood *et al.* 2021). Bunlar arasında ticari olarak *Pseudomonas elodea* veya *Sphingomonas elodea*'dan bakteriyel ekzopolisakkarit fermantasyonu ile formüle edilen GG bulunur. Bu polimer gam, iki D-glukoz karbonhidrat, bir D-glukuronik asit ve bir L-ramnoz içeren ana zincirde tekrar eden dört karbonhidrattan oluşan negatif yüklü, lineer ekzopolisakkaritlere sahiptir (Palumbo *et al.* 2019; Padil *et al.* 2020). Şekil 1.3'te GG'nin kimyasal yapısı verilmektedir (Feketshane *et al.* 2022). Jellan molekülleri düşük sıcaklıklarda çift sarmal, yüksek sıcaklıklarda gelişigüzel sarmallar şeklinde bulunur. GG'nin ortalama moleküler ağırlığı yaklaşık 500 kDa'dır (Padil *et al.* 2020).



Şekil 1.3 GG'nin kimyasal yapısı

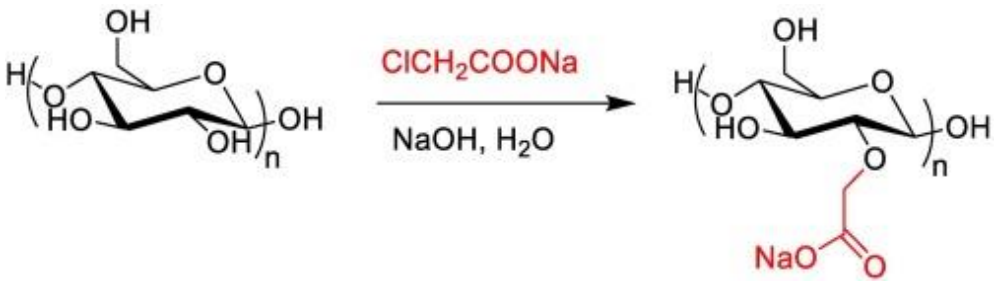
GG'nin katyonların varlığında hızlı jelleşme (diğer hidrokolloidlere kıyasla çok düşük jellan konsantrasyonlarında bile), muko-yapışkanlık, biyolojik olarak parçalanabilirlik, biyouyumluluk, toksik olmama, sıcaklık direnci, yüksek su tutma kapasitesi, dinamik ağlar, asidik ortama ve gastrointestinal sistemdeki enzimlere karşı direnç ve stabilite özellikleri çeşitli oftalmik, nazal, oral, bukkal, rektal, topikal ve diğer formülasyonlar için faydalı bir bileşen haline gelmesini sağlamıştır (Milivojevic *et al.* 2019).

GG, doku mühendisliği uygulaması için aday malzeme olduğu kadar yara iyileştirme çalışmasında da ele alınmıştır ve farmasötikte hayati bir role sahiptir. 1992 yılından bu

yana bu malzemenin gıda endüstrisinde kullanılması FDA ve AB (Avrupa Birliği) yönetmeliği tarafından (E 415) onaylanmıştır (Razali *et al.* 2019).

1.8.2 Karboksimetil selüloz (CMC)

Karboksimetil selüloz (CMC), biyouyumluluk, biyobozunurluk, bol kaynaklar, maliyet etkinliği ve bulunabilirlik gibi özelliklerinden dolayı çok dikkat çeken bir selüloz türevidir (Farshi *et al.* 2022). CMC'nin üretimi iki genel reaksiyon adımını içerir. Birincisi, alkali-selüloz ve su üretmek için selülozun bir alkali (sodyum hidroksit) ile reaksiyona sokulmasını içeren merserizasyondur. İkincisi, alkali selülozu CMC'ye dönüştürmek için monokloroasetik asit veya sodyum tuzunun ($ClCH_2COONa$) kullanıldığı eterleştirmedir (Şekil 1.4) (Javanbakht and Ahmad 2019; Pinto *et al.* 2022) Genellikle sodyum tuzu olarak hazırlanır (Pinto *et al.* 2022). Karboksimetil gruplarının varlığı nedeniyle, CMC oldukça hidrofiliktir ve yara eksüdasını emerken bir jel yapısı oluşturur. Jelleşme işlemi, yara sıvısının tutulmasına yol açar ve yeni oluşan dokunun çıkarıldığında yeniden hasar görmesini nispeten önler. Öte yandan jeller ile bakteriyel organizmaların yakalanmasının enfeksiyon riskini azalttığı bildirilmektedir (Farshi *et al.* 2022). Ek olarak, CMC yara örtülerinin esnek olması, anjiyogenezi ve otolitik debridmanı desteklemesi ile tanınır. İnsan vücuduna implante edilen veya yerleştirilen birçok ilaç ve malzemenin temeli olarak hizmet etmiştir. Bu avantajlar nedeniyle, CMC bazlı biyomalzemeler (hidrojeller, filmler, nanokompozitler), yara pansuman ve ilaç salımı uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Kanikireddy *et al.* 2020).



Şekil 1.4 CMC sentezi ve kimyasal yapısı

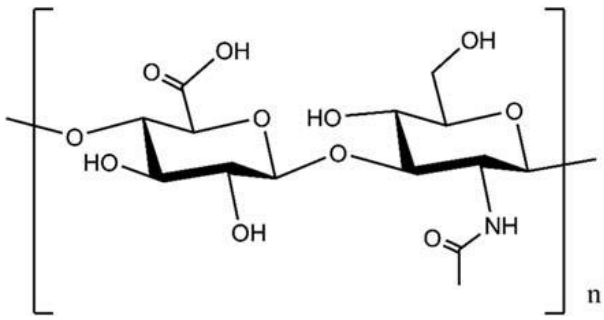
1.8.3 Hyaluronik asit (HA)

Hyaluronik asit (HA) veya hiyaluronan, β-1,3 ve β-1,4 glikosidik bağlarla birbirine bağlanan monosakkaritler ile N-asetil-D-glukozamin ve D-glukuronik asidin tekrar eden birimlerinden oluşan doğrusal bir glikozaminoglikandır (Şekil 1.5). Deasetillenmiş glukozamin kalıntıları dışında, kimyasal yapısı oldukça kararsızdır. Bu arada, hidroksil kısımları gibi çeşitli fonksiyonel gruplarla, HA yapısını kaplama kolaylığı, biyomekanik özelliklerinin vücut dokularınınkilerle eşleştirilmesini sağlar. HA, hücre zarının iç yüzeyinde üç transmembran hyaluronan sentaz (HAS1, HAS2 ve HAS3) aracılığıyla sentezlenir ve ECM'de salgılanır (Zhu and Pang 2019).

Fizyolojik pH'ta, HA içinde bulunan her bir karboksilik grup yapı anyonik bir yük gösterir. Böylece HA, yapısında bulunan karboksil ve asetamido grupları vasıtasıyla su molekülleri ile hidrojen bağı kurabilmekte ve bu biyopolimerin ikincil yapısının stabilizasyonuna yol açmaktadır (Fallacara *et al.* 2018). ECM'nin zorunlu bir bileşeni olarak, yapısal ve biyolojik karakterleri, belirli tümör tiplerinde yara onarımı, hücresel sinyalleşme, morfogenez, matris organizasyonu ve anjiyogenezdeki aktivitesini modüle eder. Çözeltide, HA zincirleri rasgele sarmal yapıdadır. Bu koşullar altında, HA oldukça hidrofiliktir ve suyu emebilir ve katı hacmini 1000 kata kadar genişleterek çok büyük bir hidrodinamik hacme sahip çok elastik ve viskoz bir jel oluşturur. Ayrıca çeşitli biyomedikal uygulamalar için kullanılabilen toksik olmayan, biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilen ve immünojenik olmayan bir glikozaminoglikandır. Ayrıca, hücre dışı Na^+ ile bağlantılı olarak sodyum hyaluronatı oluşturan negatif yüklü bir polimerik malzemedir. Bununla birlikte, HA'nın, kısa biyolojik yarılanma ömrü ve zayıf stabilite gibi, uygulamasını sınırlayan eksiklikleri vardır. Bu sorunları aşmak için, stabilitesini artırmak ve diğer mükemmel özelliklere sahip türevleri oluşturmak için HA'yı modifiye etmek gerekmektedir (Zhu and Pang, 2019).

HA, fibrin pıhtısı oluşumunu teşvik etmek, interlökinlerin ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini ve salınımını desteklemek gibi yara iyileşme sürecinde çok önemli roller oynayan derinin ECM'sinin önemli bir bileşenidir. Ek olarak,

fibroblastların/keratinositlerin proliferasyonunu teşvik etmenin yanı sıra fibroblast farklılaşmasını miyofibroblastlara doğru ilerletir. Bu biyolojik etkilerin yanı sıra HA, hidrofilikliği, biyouyumluluğu ve kimyasal olarak değiştirilebilme yeteneği ile de karakterize edilir ve uygulanabilirliğini farklı alanlara genişletir. Bu şekilde, bugüne kadar HA'nın düşük su stabilitesi ve zayıf mekanik özelliklerinin üstesinden gelmek için farklı stratejilerin izlendiği süngerler, hidrojeller, filmler ve elektrospun membranlar gibi farklı HA bazlı yara örtüleri üretilmiştir. Genel olarak, bu örtülerde HA'nın bulunması, gözenekliliğini ve şişmesini, hücre göçünü ve çoğalmasını güçlendirmenin yanı sıra eksüda emilimini destekler. Ayrıca HA, enflamatuar hücre infiltrasyonunu azaltır, yeniden epitelizasyon ve granülasyonu iyileştirir ve ayrıca cilt rejenerasyonunu iyileştirmek için son derece önemli olan kan damarlarının oluşumunu arttırır (Graça *et al.* 2020).



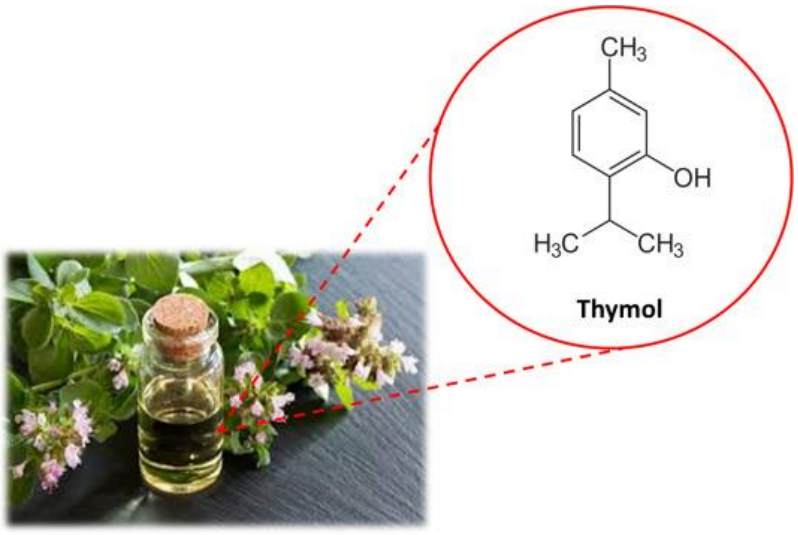
Şekil 1.5 HA'nın kimyasal yapısı

1.9 Timolün Yara İyileşmesinde Kullanımı

Son yıllarda, bitki ekstraktları, çeşitli tıbbi amaçlar ve özellikle yara iyileştirme uygulamaları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyolojik olarak aktif bileşenler içeren şifalı bitkiler, terapötik etkiler sergiler. Bitki esansiyel yağları çiçeklerden, tohumlardan, yapraklardan, meyvelerden ve köklerden elde edilen ve gıda katkı maddelerinde, parfümlerde ve aromaterapide yaygın olarak kullanılan hidrofobik, aromatik ve uçucu sıvılardır. İlginç bir şekilde, bitki esansiyel yağları, onları farklı tıbbi uygulamalar için uygun hale getiren çeşitli biyoaktif, antibakteriyel, antifungal, antiviral, böcek öldürücü ve antioksidan bileşenler açısından zengindir. Bu tür bitki ekstraktları, geleneksel tıpta uzun yıllardır uygulamalarıyla bilinmesine rağmen, son

yıllarda tıbbi ve farmasötik uygulamaları çok daha fazla dikkat çekmiştir (Najafloo *et al.* 2020).

Uçucu yağın bileşimi, bitkilerin büyüdüğü enlem, bitkilerin toplandığı gelişme aşamaları, kurutma yöntemleri ve hatta depolama koşulları gibi dış etkenler nedeniyle değişkenlik gösterir. Bu nedenle uçucu yağların bileşiminde bulunan saf bileşiklerin kullanılması uygun görünmektedir. Uçucu yağ bileşiminin ana bileşenlerinden biri olan timol (2-izopropil-5-metilfenol); kekik (Thymus vulgaris) ve oregano (Origanum vulgare) içinde doğal olarak bulunur (Michalska-Sionkowska *et al.* 2017). Şekil 1.6'da Thymus bitkisinden ekstrakte edilen timolün kimyasal yapısı verilmektedir (Najafloo *et al.* 2020). Botanik olarak timol, lamiaceae familyasına aittir ve fenol grubu nedeniyle yapısal olarak alkollere (örn. etanol) karşı suda çözünürlüğü düşüktür. Timol; antioksidan, antiinflamatuar, lokal anestezik, ağrı kesici, antiseptik, antikanser, antifungal ve antibiyotiğe dirençli olanlar üzerinde bile hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel özellikler sergilemektedir (Koosehgol *et al.* 2017). Ayrıca, FDA, timolü "genel olarak güvenli kabul edilen" bir madde olarak sınıflandırmaktadır (Michalska-Sionkowska *et al.* 2017).



Şekil 1.6 Thymus bitkisinden ekstrakte edilen timolün kimyasal yapısı

2. LİTERATÜR ÖZETİ

GG içeren polimer esaslı yara örtü filmleri ile ilgili son yıllarda literatürde sunulan bazı çalışmalar aşağıda verilmektedir:

Mohd Azam ve Amin Manuka (2017) balı ilave edilmiş GG filmleri başarıyla hazırlamışlardır. Filmlere manuka balının dahil edilmesi, filmlerin şişmesini ve jel fraksiyonunu azaltmıştır. Filmlerin su buharı iletim hızları, ticari pansuman ürünleri aralığında bulunmuştur; filmlerin çekme performansı incelendiğinde manuka balı konsantrasyonunun azalması ile daha yüksek gerinim değerleri elde edilmiştir. Filmin, yara örtü uygulamasında kullanılmak üzere umut verici özellikler gösterdiği görülmüştür (Mohd Azam and Amin 2017).

Ismail vd. (2019) yara örtü malzemesi olarak titanyum dioksit (TiO_2) nanopartikülleri içeren GG biyofilmi hazırlamışlardır. TiO_2 nanopartiküllerinin dahil edilmesi ile filmlerin antibakteriyel özellikleri, hücre canlılığı ve hücre proliferasyonu artmıştır. Bu çalışmanın bulguları, üretilen biyofilmin antimikrobiyal aktivitesi göz önüne alındığında, yara örtü malzemeleri olarak büyük bir potansiyele sahip olduğunu ve hücre büyümesini teşvik eden ve yara izi oluşmadan daha iyi bir yeniden epitelizasyon sağlayan hücre çoğalmasını teşvik ettiğini göstermiştir (Ismail *et al.* 2019).

Mahmood vd. (2021) GG esaslı hidrojel filmlere ofloksasinin çay ağacı veya lavanta yağı ile koenkapsüllerini çözücü döküm iyonotropik jelasyon yöntemiyle ilave etmişlerdir. Bu hidrojel filmler, içeriğin tekdüze dağılımı ile istenen kalınlık, katlanma dayanıklılığı, şişme, antioksidan ve antibakteriyel aktivite sonuçları sergilemiştir. Bulgular, hidrojel filmlerin yalnızca antibakteriyel kaplama sağlamakla kalmayan, aynı zamanda yeniden epitelizasyon ile erken yara iyileşmesi için hücresel büyümeyi ve proliferasyonu destekleyen yara örtüsü olarak yararlılığını göstermiştir (Mahmood *et al.* 2021).

Liu vd. (2022) çinko oksit nanoparçacıkları (ZnONP) ve çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT) içeren GG esaslı yara örtü malzemelerini çözelti döküm yöntemiyle hazırlamışlardır. Nano dolgular olarak ZnONP ve MWCNT, GG/ZnONP + MWCNT filminin pürüzlülüğünü artırarak hücre çoğalmasını ve yara iyileşmesini desteklemiştir. GG/ZnONP + MWCNT biyonanokompozit film ile 14 gün tedaviden sonra yara iyileşme oranı %100 bulunmuştur. Ayrıca, ZnONP ve MWCNT'nin sinerji antibakteriyel etkisi, yara iyileşmesi için GG/ZnONP + MWCNT biyonanokompozit filmin performansını desteklemiştir (Liu *et al.* 2022).

Özkahraman vd. (2022) antibiyotik ilaç (sodyum ampisilin) içeren GG ve jelatinden oluşan çift tabakalı yara örtü malzemeleri hazırlamışlardır. Çift tabakalı malzemeler, antibiyotik ilaç emdirilmiş bir üst tabaka ve ilaçsız bir alt sünger tabakasından oluşturulmuştur. Bu yara örtüleri hem *Staphylococcus aureus* hem de *Escherichia coli'ye* karşı iyi antibakteriyel aktivite sergilemiştir ve malzemelerin L929 fibroblast hücrelerine karşı sitotoksisite göstermediği belirlenmiştir. Kontrollü antibiyotik salımına, yüksek biyouyumluluğa, iyi antibakteriyel aktiviteye ve yüksek şişme kapasitesine sahip çift tabakalı hidrojeller, yara örtü malzemesi olarak büyük bir potansiyel göstermiştir (Özkahraman *et al.* 2022a).

CMC içeren polimer esaslı yara örtü filmleri ile ilgili son yıllarda literatürde sunulan bazı çalışmalar aşağıda verilmektedir:

Jantrawut vd. (2019) düşük metoksillenmiş pektin (LMP), jelatin ve CMC'den oluşan hidrojel filmler hazırlamışlardır. Povidon iyot yüklü LMP/jelatin/CMC hidrojel filminin biyomedikal uygulamalarda potansiyel bir kullanıma sahip olduğu sonucuna varılmıştır. LMP/jelatin/CMC hidrojel filminin bir antibiyotik madde salım kabiliyeti göz önüne alındığında, bu filmin enfekte olmuş nemli yaraların tedavisinde antibiyotik/aseptik salımı için bir araç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Jantrawut *et al.* 2019).

Jiang vd. (2022) şeffaf ve ince CMC/oksidize CMC filmleri yara örtü malzemesi olarak hazırlamışlardır. Tatmin edici biyobozunurluk, hücre ve doku uyumluluğuna sahip yapışmayan filmlerin, yara bölgelerinde kolayca kullanılabilir ve yanık acısını hafifletmek için haşlanmış doku üzerindeki tedaviyi takiben kolayca çıkarılabildiği belirtilmiştir. Filmlerin, 14 ve 27 gün sonra sırasıyla %75,9 ve %94,4 yara kapanması sağlayarak, kontrol grubuna kıyasla epitelyal ve dermal rejenerasyonu verimli bir şekilde desteklediği ifade edilmiştir. Hazırlanan filmlerin, enflamatuar yanıtı kontrol etme, apoptozu azaltma, fibroblast hücre proliferasyonunu teşvik etme ve kollajen oluşumunu içeren doğal mekanizmalarla yara iyileşmesini hızlandırdığı belirlenmiştir (Jiang *et al.* 2022).

Cometa vd. (2022) berberin yüklü CMC'den hazırlanan filmleri yara örtü uygulamaları için kullanmışlardır. Berberinin CMC bazlı bir hidrojele dahil edilmesinin, malzemenin yara iyileştirme özelliklerini geliştirebileceği ve ayrıca antioksidan özellikler sağlayabileceği görülmüştür. Geliştirilen malzemenin, kronik yara tedavisi için akıllı bir yara örtü malzemesi olduğu ifade edilmiştir (Cometa *et al.* 2022).

Farshi vd. (2022) cilt dokusu rejenerasyonu uygulamaları için farklı oranlarda gliserol içeren ipek fibroin/CMC filmleri geliştirmişler ve optimize ettikleri filmi elektroeğirme işlemi uygulayarak bir ipek fibroin tabaka ile modifiye etmişlerdir. Genel olarak, bu yeni yöntemin, iyileşme sürecini hızlandırmak ve yeni oluşan dokuya daha fazla zarar gelmesini önlemek için düşük riskli bir substratı temsil ettiği belirtilmiştir (Farshi *et al.* 2022).

HA içeren polimer esaslı yara örtü filmleri ile ilgili son yıllarda literatürde sunulan bazı çalışmalar aşağıda verilmektedir:

Abou-Okeil vd. (2018) topikal biyoaktif yara örtüleri olarak HA/sodyum aljinat filmler hazırlamışlardır. Kalsiyum iyonları ile çapraz bağlanmış film matrisine sülfadiazin veya sülfadiazin/gümüş nanopartiküller ilave etmişlerdir. Elde edilen

sonuçlar, sülfadiazin/gümüş nanopartiküller içeren biyofilmin en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca, yalnız sülfadiazin ve sülfadiazin/gümüş nanopartikül içeren filmlerin, farelerin cilt dokusunu 14 gün sonra normal kontrole döndürmek için etkili pansumanlar olduğunu göstermişlerdir (Abou-Okeil *et al.* 2018).

Eskandarinia vd. (2019) HA ve propolis ile birleştirilmiş mısır nişastası bazlı yara örtü malzemeleri hazırlamışlardır. Bu filmlerin, propolis içermeyen yara örtülerine kıyasla *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Staphylococcus epidermidis*'e karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite sergilediğini belirlemişlerdir. Propolis içeren filmin, normal murin fibroblastları için sitotoksisite göstermediği gözlenmiştir. Ayrıca, filmin, Wistar sıçanlarının cilt eksizyonlarının iyileşmesinde önemli ölçüde hızlanmaya neden olduğu izlenmiştir. Bu nedenle, HA ve propolis içeren mısır nişastası bazlı yara örtü filmlerinin, cilt onarımı için etkili bir yara örtü malzemesi olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu ifade etmişlerdir (Eskandarinia *et al.* 2019).

Özen vd. (2022) borik asit içeren ipek fibroin/jelatin/HA bazlı filmler hazırlamışlardır. Şişme ve mekanik testlerin ardından L929 fibroblast hücre hattına karşı *in vitro* biyouyumluluk ve yara iyileşme testleri yapılmıştır. Sonuçlar, ipek fibroin/jelatin/HA bazlı hidrojel filmlerin formülasyonunda %1 (a/h) borik asit bulunmasının, filmin mekanik ve yara iyileştirme özelliğini geliştirmede önemli olduğunu ve yara iyileşmesi için alternatif bir yaklaşım sunabileceğini göstermiştir (Özen *et al.* 2022).

Wang vd. (2022) HA aşılı pullulan süksinat ile kitosanı fiziksel olarak harmanlayarak antibakteriyel özelliklere sahip ve ciltteki yara onarımını hızlandıran yara örtü filmleri geliştirmişlerdir. Yapılan i*n vitro* hemoliz, cilt tahrişi, sitotoksisite ve hücre proliferasyonu, antibakteriyel ve antioksidan analizler, bu filmlerin iyi biyouyumluluğa, antibakteriyel ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve fibroblast hücre büyümesini artırabileceğini göstermiştir. Ayrıca *in vivo* yara iyileştirme deneyi sonuçları filmlerin kontrol ve ticari yara bandı gruplarına kıyasla yüzeysel yara iyileşmesini hızlandırdığını da kanıtlamışlardır (Wang *et al.* 2022).

Timol içeren polimer esaslı yara örtü filmleri ile ilgili son yıllarda literatürde sunulan bazı çalışmalar aşağıda verilmektedir:

Kavoosi vd. (2013) timol içeren jelatin filmler hazırlamışlardır. Timol ile birleştirilmiş jelatin filmler, mükemmel antioksidan ve antibakteriyel özellikler sergilemiştir. Böylece timol içeren jelatin filmlerin, modern nano yara örtüleri olarak potansiyel kullanımlarının değerlendirilmesi amacıyla, doğal antioksidan ve antimikrobiyal ajanların güvenli ve etkili kaynağı olarak kullanılabileceği önerilmiştir (Kavoosi *et al.* 2013).

Koosehgol vd. (2017) kitosan, polietilen glikol fumarat (PEGF) ve timol bazlı filmleri çözücü döküm yöntemi ile hazırlamışlardır. Filmlere farklı miktarlarda timol eklenmesi ile bu filmlerin yara örtme özelliklerindeki değişimler arasındaki ilişki incelenmiştir. Timolün fonksiyonel grupları ile harman filmlerindeki kitosan ve PEGF içeren polimerleri arasında timolün tüm oranlarında önemli bir kimyasal etkileşim gözlenmemiştir. Sonuçlar, %80 (a/a) kitosan, %20 (a/a) PEGF ve %1,8 (h/h) timol formülasyonuna sahip filmlerin; kontrol filmlerine veya %0,6 ve %1,2 (h/h) timol içeren filmlere kıyasla daha iyi su buharı iletim hızı, su buharı alımı, denge su alımı, hava geçirgenliği, şişme davranışı ve hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite davranışları gösterdiği ortaya konmuştur. Bu harman filmler, yara pansuman uygulamalarında orta düzeyde eksüda içeren enfekte yaralar için önerilmiştir (Koosehgol *et al.* 2017).

Michalska-Sionkowska vd. (2017) timol içeren kolajen esaslı filmler hazırlamışlardır. Kolajen/timol filmi, timolün malzemeden difüzyonuna kıyasla doğrudan temas yoluyla patojenlere karşı daha etkili bulunmuştur. Timol ilaveli kollajen filmin antimikrobiyal aktivitesi potansiyel olarak yara pansumanında uygulanabilirliğini göstermiştir (Michalska-Sionkowska *et al.* 2017).

Pires vd. (2018) poli(dimetilsiloksan), kitosan ve aljinattan oluşan yara örtü malzemeleri hazırlamışlardır. En iyi mekanik özellikleri sunan bileşim ile süperkritik

karbon dioksit empregnasyon/depozisyon ve çözelti içinde geleneksel empregnasyon ile timol ve beta-karoten yüklü filmler hazırlamışlardır. Elde edilen filmlerin, fazla eklemli olmayan vücut bölgelerinde düşük eksüdalı yaraların yara örtüsü olarak başarıyla uygulanma potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir (Pires *et al.* 2018).

Ahmady vd. (2022) timol yüklü aljinat mikropartikülleri kitosan-jelatin filmlere başarılı şekilde ilave etmişlerdir. 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) testi, kompozit filmin kabul edilebilir hücre yaşayabilirliğini ve toksik olmadığını göstermiştir. Ayrıca, *in vivo* yara iyileştirme deneyleri, filmin ticari antibakteriyel yara örtü malzemesine kıyasla 14 gün içinde yara alanını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu nedenle, hazırlanan kompozit filmin, klinik uygulamalar için bir yara örtü malzemesi olarak büyük bir potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir (Ahmady *et al.* 2022).

Sunulan çalışmada, GG, CMC ve HA biyopolimerlerinden hazırlanan timol yüklü filmlerin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan filmlerin FTIR ve SEM analizleri yapıldıktan sonra su buharı geçirgenlik oranları, şişme oranları, degradasyon oranları ve mekanik özellikleri belirlenmiştir. Timol içeren filmlerde, timolün fosfat tamponundaki salım profili incelenmiştir. Filmlerin sitotoksisite testleri ve *in vitro* yara çizik testi çalışmaları da gerçekleştirilerek yara örtü malzemesi olarak potansiyeli incelenmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışmada Kullanılan Materyaller

Yapılan çalışmada GG, CMC, HA, gliserol, timol, EDAC (1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid), etanol ve fosfat tampon tuz tableti (PBS- pH 7,4) kullanılmıştır. Tüm kimyasallar Sigma-Aldrich ürünü olup, çözelti hazırlanırken destile su kullanılmıştır.

3.2 Film Hazırlama

Yara örtü malzemesi olarak tasarlanan filmler çözücü-döküm yöntemi ile hazırlanmıştır. Öncelikle, GG (%1,5), CMC (%2) ve HA (%1)'nın sudaki çözeltileri ayrı ayrı 50°C'de sürekli bir karışma yaparak hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden sırasıyla 18 g GG, 9 g CMC ve 9 g HA alınarak homojen bir karışım elde edildikten sonra 0,072 g plastikleştirici (gliserol) eklenmiştir. Ardından, katı polimer ağırlığının %0, %5 ve %10'u oranında timol 1 mL etanolde çözünerek bu karışıma ilave edilmiştir. En son olarak, etanolde hazırlanan EDAC çözeltisi (50 mg/300 µL) çapraz bağlayıcı olarak eklenmiştir. Elde edilen karışımlar Teflon petri kabına (çap = 9,5 cm) döküldükten sonra 30°C'de kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan filmler sonra kullanılmak üzere buzdolabında saklanmıştır. Filmler içerdiği timol miktarındaki artışa göre GCH-0, GCH-5 ve GCH-10 olarak isimlendirilmiştir.

3.3 Filmlerin Yapısal ve Morfolojik Karakterizasyonu

Film formunda hazırlanan yara örtü malzemelerinin yapısal karakterizasyonu ATR (azaltılmış toplam yansıma) ünitesine sahip Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FTIR-Bruker Tensor II) ile morfolojik karakterizasyonu ise taramalı elektron mikroskobu (SEM/EDX-Carl Zeiss Sigma 300 VP) ile gerçekleştirilmiştir.

3.4 Şişme ve Degradasyon Oranı

Hazırlanan yara örtü malzemelerinin şişme kapasitesi, gravimetrik yöntem ile belirlenmiştir (Haijan *et al.* 2017). Kısaca, 37ºC'deki çalkalamalı su banyosunda önceden tartımı alınmış filmler (W_i) PBS çözeltisine daldırılmıştır. 24 saat sonunda şişme denge değerine ulaşan filmler fazla yüzey suyu alınarak tartılmıştır (W_e). Filmlerin şişme oranı (%) Eşitlik 3.1 ile belirlenmiştir (Özkahraman *et al.* 2022a):

$$Şişme\ oranı\ (\%) = \frac{W_e - W_i}{W_i} * 100 \quad (3.1)$$

Hazırlanan filmlerin (2 cm × 1 cm) hidrolitik degradasyon profili, 21 gün boyunca 37°C'de PBS'te bekletilerek değerlendirilmiştir. Kuru filmler tartılmış (W_i) ve PBS çözeltisine daldırılmıştır. Önceden belirlenmiş zamanlarda, filmler çıkarılmış ve nihai ağırlığı (W_f) belirlemek için bir etüvde 40°C'de kurutulmuştur. Filmlerin ağırlık kaybı yüzdesi Eşitlik 3.2'ye göre belirlenmiştir (Haijan *et al.* 2017).

$$Degradasyon\ (\%) = \frac{W_i - W_f}{W_f} * 100 \quad (3.2)$$

3.5 Su Buharı Geçirgenliği Oranı

Polimerik filmlerin su buharı geçirgenliği oranı (WVTR), ufak değişiklikler yapılarak Amerikan Test ve Malzeme Enstitüsü (ASTM) E96 metoduna göre belirlenmiştir. Desikatörde 25°C'de saklanan geçirgenlik şişelerinin içine belirli miktarda susuz silika (%0 bağıl nem) yerleştirilmiş ve film numuneleri, şişelerin dairesel girişlerine sabitlenmiştir. Deneme boyunca %75 bağıl nemi sağlamak için desikatörde doymuş NaCl çözeltisi kullanılmıştır. Deney sırasında, şişenin içindeki bağıl nem, dışarıdaki bağıl nemden daha azdır. Su buharının geçirgenliği, şişelerin ilk (W_1) ve son ağırlıkları (W_2) arasındaki farktan hesaplanmıştır. WVTR değeri Eşitlik 3.3 ile hesaplanmıştır (Kocaaga *et al.* 2019):

$$WVTR = \frac{W_2 - W_1}{A * t} \quad (3.3)$$

3.6 Mekanik Özellikler

Belirli bir boyutta kesilen (3 cm × 1 cm) yara örtü filmlerinin mekanik özellikleri, 10 kg yük hücresi ve 10 mm/dak çapraz kafa hareket hızı ile donatılmış bir üniversal test makinesi (TA.XTplus Texture Analyzer, Stable Micro Systems) kullanılarak belirlenmiştir. Filmlerin mekanik özellikleri gerilme mukavemeti (T_s, kPa), elastik modül (E, kPa) ve kopma anındaki uzama (ε, %) belirlenerek değerlendirilmiştir (Özen *et al.* 2022).

3.7 Timol Salımı

In vitro timol salımı çalışması için, 2 cm × 2 cm boyutunda kesilen timol yüklü filmler 10 mL PBS'e daldırılmış ve bir çalkalamalı karıştırıcıda 37°C'de 100 rpm'lik karışma hızında inkübe edilmiştir. Belirlenen sürelerde 3 mL çözelti salım ortamından alınmış ve salım ortamının hacmini korumak için aynı miktardaki tampon çözelti eklenmiştir. Salınan timol miktarı salım ortamından alınan çözeltilerin UV-Vis spektrofotometre (UV-Shimadzu) ile 275 nm'deki absorbansı ölçülerek hesaplanmıştır. Sonuçlar kümülatif olarak sunulmuştur (Özkahraman *et al.* 2022b).

3.8 Sitotoksisite Testi

Sentezlenen yara örtü filmlerin sitotoksik aktivitesi MTT yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir (Özkahraman *et al.* 2022b). Kısaca, L929 hücreleri, 5 x 10^3/oyuk hücre yoğunluğunda 96 oyuklu plakalara ve %10 Fetal Sığır Serumu (FBS) ve %1 Penisilin-Streptomisin ve %1 L-Glutamin içeren kültür ortamına ekilmiştir. Plakalar, nemlendirilmiş %5 CO_2 içinde 37°C'de 24 sa süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda, hücre ortamı 100 µL/kuyu başına numune ekstraktları ile değiştirilmiş ve plakalar, nemlendirilmiş %5 CO_2 inkübatöründe 37°C'de 24 sa inkübe

edilmiştir. Hücrelere kuyucuk başına 110 µL olacak şekilde MTT solüsyonu verilmiştir. 4 saatin sonunda formazan kristallerini çözmek için besiyeri aspire edilmiş ve her kuyucuğa 100 µL dimetilsülfoksit konularak çözündürülmüştür. 570 nm'lik absorbans, bir mikroplaka okuyucu aracılığıyla kaydedilmiştir (Özkahraman *et al.* 2022b).

3.9 *In Vitro* Çizik Yara İyileştirme Testi

Örneklerin yara iyileştirme yetenekleri literatürde açıklandığı gibi *in vitro* yara iyileştirme testi ile belirlenmiştir (Özkahraman *et al.* 2023). L929 fare fibroblast hücresi, %10 Fetal Sığır Serumu (FBS) ve %1 Penisilin-Streptomisin içeren Dulbecco'nun modifiye edilmiş Eagle ortamı (DMEM) içinde $2x10^4$ hücre/cm^2 yoğunlukta 24 gözlü plakalara ekilmiştir. Adımın ardından yaralar, steril bir 200 ul mikropipet ucu ile her bir oyuk oluşturmak üzere hafifçe çizilmiş ve tüm hücresel kalıntılar, fosfat tampon tuz çözeltisi ile yıkanmıştır. Daha sonra her kuyucuğa 1 mL DMEM eklenmiş ve çizilen plaklar 37°C'de %5 CO_2 ile inkübe edilmiştir. İyileşme süreci 0, 6, 12 ve 24 sa olmak üzere önceden belirlenmiş zaman aralıklarında izlenmiştir. Testi gerçekleştirmek için ters mikroskop altında hücre oranı gözlemlenmiş ve çizilen bölgede göç için fotoğraflar çekilmiştir (Nikon Eclipse TS2-Tokyo, Japonya). Hücre migrasyon hızının ifadesi anlamına gelen yara alanı küçültme yüzdesi, ImageJ 1.49v yazılımı (Wayne Rasband) kullanılarak görüntülerden hesaplanmıştır. Çizik kapanma alanı (%) Eşitlik 3.4 kullanılarak hesaplanmıştır (Yaşayan *et al.* 2021).

$$Yara\ kapanma\ (\%) = \frac{Yara\ bölgesi\ (0.saat) - Yara\ bölgesi\ (x.saat)}{Yara\ bölgesi\ (0.saat)} * 100 \qquad (3.4)$$

Bu test Hitit Üniversitesi Bilimsel Teknik Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yaptırılmıştır.

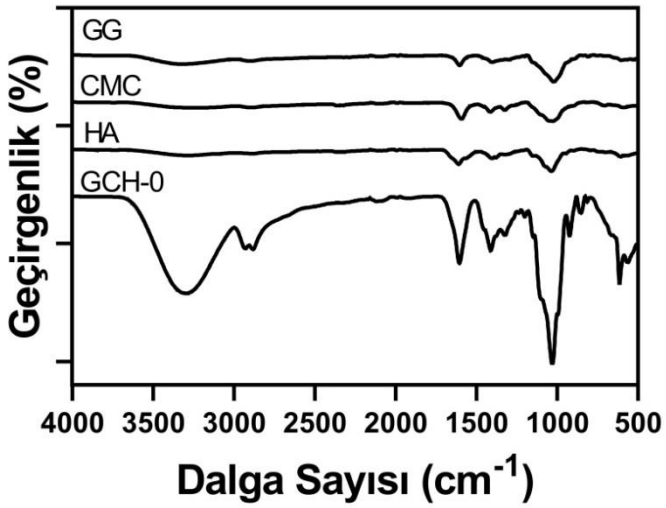
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Filmlerin Karakterizasyonu

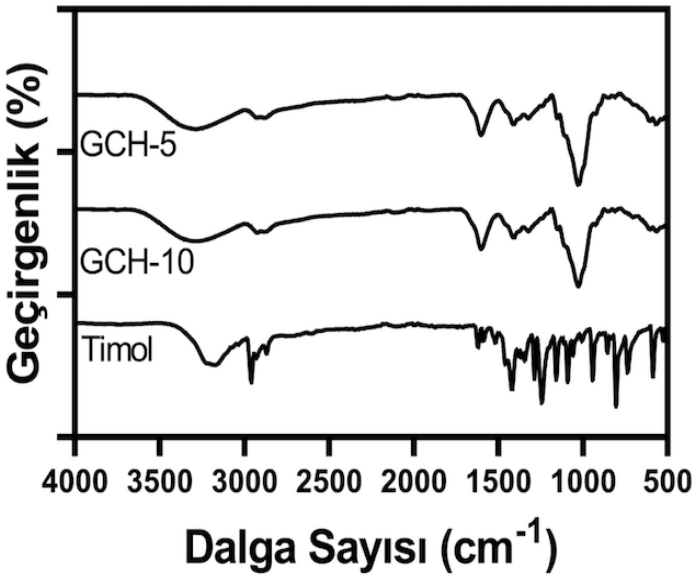
Başlangıç polimerleri olan GG, CMC ve HA biyopolimerlerine ait FTIR spektrumları Şekil 4.1'de gösterilmektedir. GG'ye ait FTIR spektrumunda, -OH grubunun gerilme titreşimine ait bant 3307 cm^{-1}'de görülmektedir. 2889 cm^{-1}'de görülen bant, C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1603 ve 1401 cm^{-1}'de görülen bantlar asimetrik COO- ve simetrik COO- gruplarına atfedilen bantlardır. C-O bağına ait gerilme titreşimi ise 1020 cm^{-1} civarında görülen banda atfedilmektedir (Karthika and Vishalakshi 2015; Özkahraman and Özbaş 2020). CMC'nin FTIR spektrumunda, -OH grubunun gerilme titreşimine ait bant 3234 cm^{-1}'de, C-H gerilme titreşimine ait bant ise 2880 cm^{-1}'de görülmektedir. 1591 cm^{-1}'deki güçlü absorpsiyon bandı COO- grubuna ait gerilme titreşimine atfedilmektedir. 1414 ve 1323 cm^{-1} civarındaki bantlar sırasıyla CH_2 makaslama ve -OH eğilme titreşimlerine aittir (Mohy Eldin *et al.* 2011; Adballah *et al.* 2022). 1025 cm^{-1} civarında görülen bant ise CHO-CH_2 gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır (Adballah *et al.* 2022). HA'ya ait FTIR spektrumunda -OH ve -NH gerilme titreşimine atfedilen bant 3273 cm^{-1}'de görülmektedir. 2887 cm^{-1}'deki bant ise -CH gerilme titreşimine atfedilmektedir. 1609 ve 1403 cm^{-1}'de görülen bantlar asimetrik COO- ve simetrik COO- gruplarına atfedilen bantlardır. C-O-C simetrik eter bandı ise 1037 cm^{-1}'de gözlenmektedir (Meng *et al.* 2021; Nikjoo *et al.* 2021). GG, CMC ve HA biyopolimerleri anyonik karakterde olan polisakkaritlerdir ve benzer gruplar içermektedir. Bundan dolayı, bu polimerler ile hazırlanan çapraz bağlı filmin (GCH-0) Şekil 4.1'de verilen FTIR spektrumu incelendiğinde biyopolimerlere ait karakteristik piklerin küçük kaymalar ile gözlendiği tespit edilmiştir.

Timole ait spektrumda (Şekil 4.2) -OH grubuna ait bant 3170 cm^{-1}'de, timolün CH_3 grubuna ait gerilme titreşimi ise 2958 cm^{-1}'de görülmektedir. 1457 cm^{-1}'deki bant fenil halkasına karşılık gelirken, 1379 ve 1343 cm^{-1}'deki bantlar, sırasıyla OH düzlem içi bükülme titreşimine ve fenol grubundaki C-O gerilmesine atfedilmektedir. 803 cm^{-}

^{1}'deki bant ise düzlem dışı aromatik C-H sallanma titreşimine aittir (Michalska-Sionkowska *et al.* 2017). Timol ilavesi ile Şekil 4.2'de verildiği gibi filmin O–H (3298 cm^{-1}), C-H (2929 cm^{-1}) ve C–O–C (1030 cm^{-1}) gerilme titreşimlerine ait bantlar nispeten daha düşük dalga sayılarına kaymıştır. Bu durum, biyopolimer-timol ile timol-timol arasındaki olası hidrojen bağlarından kaynaklanabilmektedir (Chen *et al.* 2020a).

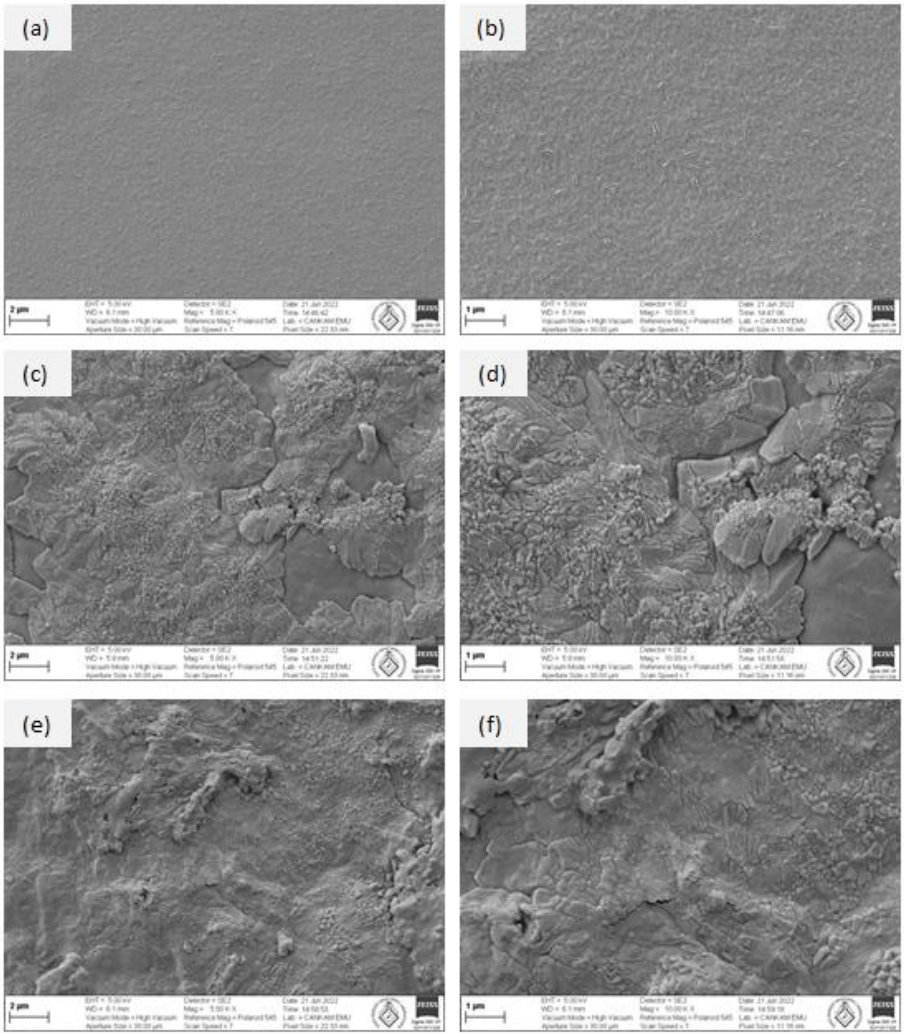


Şekil 4.1 GG, CMC, HA ve GCH-0'a ait FTIR spektrumları



Şekil 4.2 Timol, GCH-5 ve GCH-10'a ait FTIR spektrumları

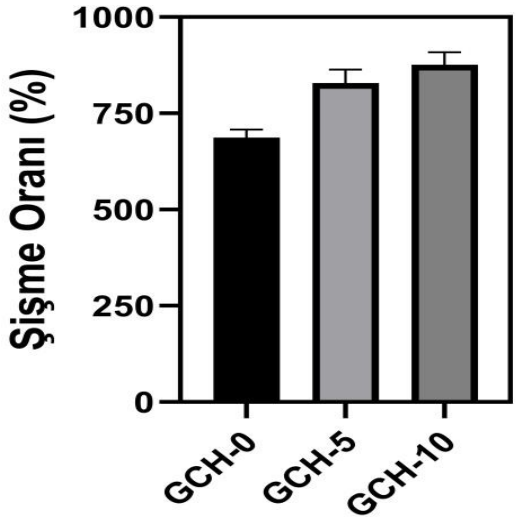
Timol içermeyen (GCH-0) ve içeren (GCH-5 ve GCH-10) filmlerin yüzeylerine ait SEM görüntüleri Şekil 4.3'te gösterilmektedir. Timol içermeyen film kompakt ve yoğun bir yapı sergilerken, timol ilavesi ile filmlerin morfolojisinde değişiklikler meydana gelmiştir. Hidrofobik doğası nedeniyle timol, filmi oluşturan çözeltide düşük çözünürlüğe sahiptir. Filmlerin kuruması sırasında timol kristalleri oluşmuş ve timol yüklü filmlerin mikro yapısı değişerek yüzey pürüzlülüğü artmıştır. Benzer durum, timol yüklü kitosan/PEGF ve Zataria multiflora esansiyel yağı yüklü jelatin/PVA hidrojel filmlerine ait SEM görüntülerinde de tespit edilmiştir (Koosehgol *et al.* 2017; Kavoosi *et al.* 2017).



Şekil 4.3 GCH-0 (a ve b), GCH-5 (c ve d) ve GCH-10 (e ve f)'a ait SEM görüntüleri

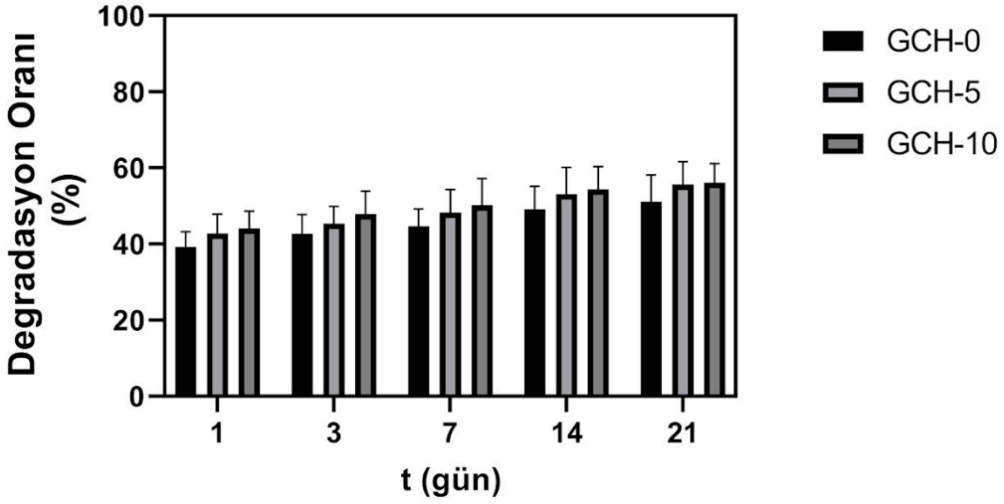
4.2 Şişme ve Degradasyon Sonuçları

Bir yara örtüsünün şişme kabiliyeti, iyileşme performansının değerlendirilmesinde en önemli etkenlerden biridir (Özkahraman *et al.* 2022a). Yaralı bölgeden yüksek miktarda eksüda uzaklaştırılmalı ve yara bölgesinde yeterli nem korunmalıdır. Timol içermeyen GCH-0 filmi kompakt ve yoğun bir yapıya sahip olduğu için molekülleri arasında yapısal boşluk olmaması nedeniyle su difüzyonuna izin vermemektedir. Şekil 4.4'te görülebileceği gibi, timol içermeyen GCH-0 filminin şişme oranı timol içeren filmlere (GCH-5 ve GCH-10) göre düşüktür. Şişme miktarı timol içeriği arttığında artış göstermiştir, fakat bu oran istatiksel açıdan önemli değildir. Timol içeren filmlerde, bir miktar timolün buharlaştırılmasıyla elde edilen film yapısına daha fazla suyun difüzyonu olasıdır (Koosehgol *et al.* 2017). Koosehgol ve diğerlerinin, yara örtü malzemesi olarak hazırladıkları timol yüklü kitosan/PEGF oluşan hidrojeller de benzer davranış göstermiştir (Koosehgol *et al.* 2017). Ayrıca, ideal bir yara örtüsü malzemesi için su içeriği miktarı %150'den az olmamalıdır (Li *et al.* 2017). Bu durumda, hazırlanan yara örtülerinin yara eksüdasyonunu emmek için potansiyel bir uygulamaya sahip olabileceği görülmektedir.



Şekil 4.4 Filmlere ait şişme oranları

Yara örtü malzemeleri gibi uygulamalar için hidrolitik degradasyon tipik olarak PBS'de yapılmaktadır. Bu nedenle, hazırlanan yara örtülerinin *in vitro* hidrolitik degradasyon davranışını değerlendirmek için PBS çözeltisi kullanılmıştır. Şekil 4.5'te verildiği gibi tüm filmlerin bir haftalık inkübasyon süresi sonunda yaklaşık %44-50 oranında ağırlık kaybı gösterdiği, inkübasyonun ikinci (~%49-55) ve üçüncü haftasında (~%51-56) ise bu kayıp miktarının daha da arttığı gözlenmiştir. Şişme oranı daha yüksek olan filmlerin (GCH-5 ve GCH-10) ağırlık kaybı da daha fazla olmuştur (Bankoti *et al.* 2017).



Şekil 4.5 Filmlere ait degradasyon oranları

4.3 Su Buharı Geçirgenliği Oranı (WVTR)

İdeal bir yara örtü malzemesi, yara iyileşme sürecini iyileştirmek için uygun bir nem ortamı sağlamalıdır. Bir yaradaki kuru koşullar iyileşme sürecini geciktirebilirken, büyük hacimlerde eksüda birikimi yara enfeksiyonu veya doku maserasyonu oluşmasına neden olabilir (Koosehgol *et al.* 2017; Aycan *et al.* 2019). Normal cilt yaklaşık 204 g/m^2.gün oranında su buharı iletir (Kocaaga *et al.* 2019; Aycan *et al.* 2019). Bununla birlikte, yaralanmış cilt için bu oran 280 g/m^2.gün'den (birinci derece yanık için) 5350 g/m^2.gün'e (granülasyon yarası için) değişebilir (Nangia and Hung 1989; Aycan *et al.* 2019). Yaralı deriden alınan ciltte WVTR, yeterli düzeyde nem elde etmek ve yara dehidrasyonu riskini önlemek için 2000–2500 g/m^2.gün aralığında

olmalıdır (Queen *et al.* 1987; Aycan *et al.* 2019). Bu çalışmada sentezlenen filmlerin WVTR değerleri Çizelge 4.1'de sunulmuştur. Çizelgeden anlaşılacağı gibi elde edilen sonuçlar yaralanmış cilt için ideal yara örtüsünün yeterli aralığındadır. Bu veriler, filmlerdeki timol miktarının artmasının, WVTR değerinin artmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu durum, film çözeltilerinde artan timol içeriğinin, filmlerde mikroyapısal değişikliklere yol açması ile ilişkilidir (Koosehgol *et al.* 2017). Uçucu yağlar veya bunların bileşenlerinin film yapısına ilavesi farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Koosehgol ve diğerlerinin, yara örtü malzemesi olarak hazırladıkları timol yüklü kitosan/PEGF'den oluşan hidrojellerin, artan timol miktarı ile WVTR değerinin de arttığı bulunmuştur (Koosehgol *et al.* 2017). Kavoosi ve diğerlerinin hazırladıkları timol yüklü jelatin filmlerde, benzer şekilde, artan timol miktarı ile WVTR değerinde artış görülmüştür (Kavoosi *et al.* 2013). Buna karşın, Walczak ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, timol yüklü kolojen filmler hazırlanmış ve timol ilavesi ile WVTR değerinde azalma tespit edilmiştir (Walczak *et al.* 2020). Rojas-Graua ve diğerleri bitki esansiyel yağlarının eklenmesinin, muhtemelen esansiyel yağların kimyasal bileşimi nedeniyle WVTR'yi etkilemediğini göstermiştir (Rojas-Graua *et al.* 2007).

Çizelge 4.1 Filmlere ait WVTR değerleri

Film kodu	WVTR (g/m^2.gün)
GCH-0	2220±65
GCH-5	2376±51
GCH-10	2503±50

4.4 Filmlerin Mekanik Özellikleri

Yara örtü malzemelerinin mekanik özellikleri belirlenmeden önce filmlerin kalınlık ölçümü yapılmıştır. İnce filmlerden çok katmanlı filmlere kadar olan yara örtü filmleri 20 μm ile birkaç milimetre arasında kalınlığa sahip olabilir (Koosehgol *et al.* 2017). Çizelge 4.2'de verildiği gibi elde edilen kalınlıklar pansuman uygulamalarına uygun

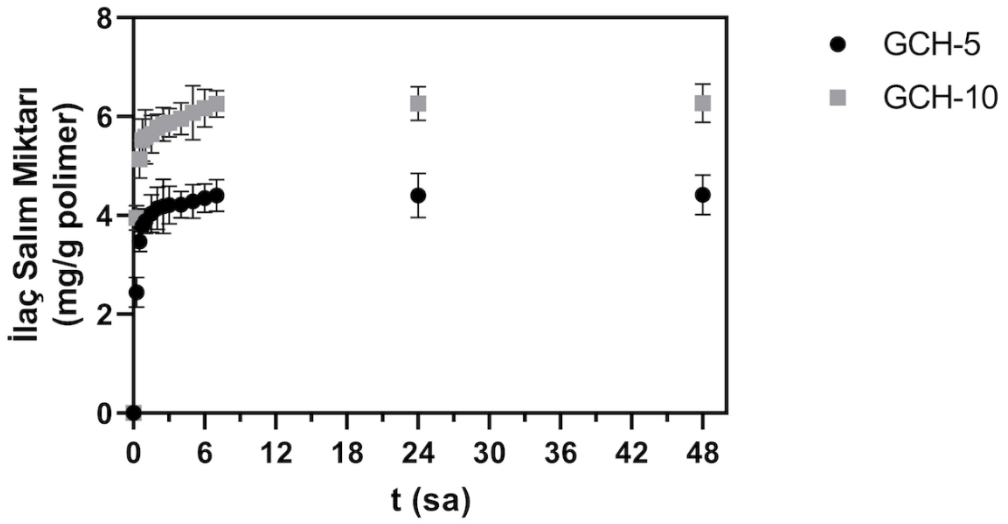
ölçülerdedir. İdeal bir yara örtüsünün işlevselliğini ve hasta memnuniyetini sağlayabilmesi için kabul edilebilir bir kaliteye sahip olması ve yırtılmaya karşı direncinin iyi olması gerekir. Bu özellik, T_s, E ve %ε gibi parametreleri belirleyerek değerlendirilir. Hazırlanan filmlere ait olan bu veriler Çizelge 4.2'de rapor edilmiştir. Sonuçlara bakıldığında, polimerik filmlere timol eklenmesinin, kopma noktasında uzamayı arttırırken, gerilme mukavemeti ve elastik modülü azalttığı ortaya çıkmıştır (Koosehgol *et al.* 2017). GCH-5 ve GCH-10 filmleri yüksek T_s değerine ve iyi bir esneklik oranına (%ε) sahiptir. Hazırlanan filmlerin literatürde yara örtüsü olarak kullanılan filmler ile kıyaslandığında uygun mekanik özelliklere sahip olduğu görülmektedir (Kavoosi *et al.* 2013; Koosehgol *et al.* 2017).

Çizelge 4.2 Filmlere ait kalınlık değerleri ve mekaniksel özellikler

Film kodu	Kalınlık (μm)	T_S (kPa)	E (kPa)	ε (%)
GCH-0	92,00±3,15	323,20±23,94	39,51±1,87	13,52±1,53
GCH-5	101,00±3,75	190,78±18,45	16,22±0,95	21,77±1,69
GCH-10	115,00±4,30	163,38±15,26	6,56±0,21	27,45±1,97

4.5 Timol Salımı

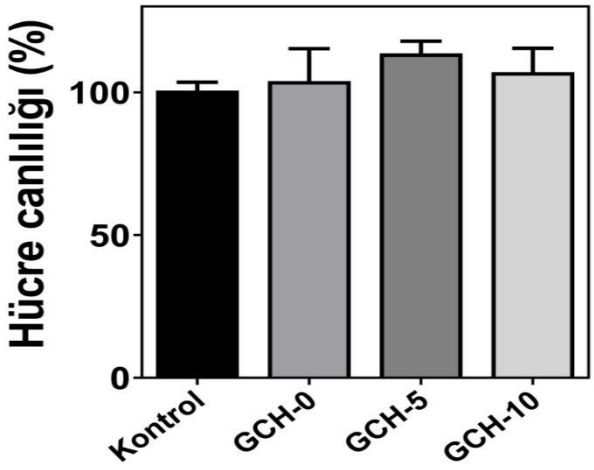
Timol yüklü film örneklerinden (GCH-5 ve CGH-10) ilacın *in vitro* salım çalışmaları, 37°C'de ve 100 rpm'de yara eksüda ortamının ve plazma ortamının fiziksel koşullarını simüle etmek için PBS (pH 7,4)'te gerçekleştirilmiştir (Evranos *et al.* 2019). Timolün kümülatif salım miktarı, GCH-5 ve GCH-10 filmleri için 48 sa sonunda sırasıyla 4,42±0,40 ve 6,25±0,39 mg timol/g film olarak bulunmuştur (Şekil 4.6). Kümülatif salım miktarı, yapıya ilave edilen timol miktarının artmasıyla artış göstermiştir. İki film içinde ilk saate ani bir salım gözlenirken, sonrasında timolün kontrollü olarak salımı gerçekleşmiştir.



Şekil 4.6 Timol salım miktarı

4.6 Sitotoksisite Test Sonuçları

Biyomalzeme uygulamalarında yara örtü malzemesi olarak potansiyele sahip filmlerin *in vitro* sitotoksisitesi MTT kolorimetrik yöntemi ile incelenmiştir (Özbaş *et al.* 2022). Şekil 4.7'de gösterildiği gibi, tüm yara örtü filmlerinin hücre canlılığı sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur ve GCH-5 yara örtü filminin daha yüksek hücre aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Kontrol grubu, GCH-0, GCH-5 ve GCH-10 yara örtü malzemelerinin % canlılık oranları, sırasıyla, %100,56±2,93, %103,92±11,29, %113,56±4,29 ve %107,01±8,37 olarak bulunmuştur. Bu sonuç filmlerin biyouyumlu olduğunu ve en yüksek biyouyumluluğa GCH-5 filminin sahip olduğunu göstermiştir. Literatürdeki çalışmalarda da timol içeren yara örtü malzemelerinin biyouyumlu olduğu görülmektedir (Chen *et al.* 2020b; Jiji *et al.* 2019).

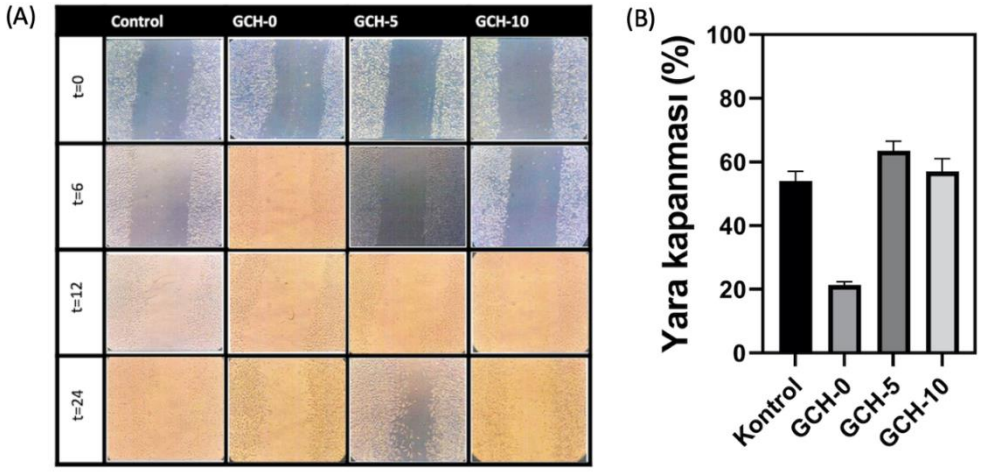


Şekil 4.7 GCH-0, GCH-5 ve GCH-10 yara örtü fimlerinin hücre canlılığı sonuçları

4.7 *In Vitro* Çizik Yara İyileştirme Test Sonuçları

In vitro yara testi, birleşik bir hücre tek tabakası üzerinde yeni bir yapay boşluk "çizik" oluşturulmasına dayanır; sonuç olarak hücreler, proliferasyon ve migrasyon kombinasyonu ile yarayı iyileştirmek için açılan boşluğa doğru hareket ederler (Rahman *et al.* 2019; Stathopoulou *et al.* 2018). Ayrıca yöntem, bir yaralanma sırasında doğal *in vivo* endotel hücre göçünü taklit etmektedir (Koyyada and Orsu 2021). Yara örtüsünün fibroblast migrasyonunu teşvik etme potansiyelini belirlemek için yapılan *in vitro* çizik testi sonuçlarından (Şekil 4.8A), yara yüzey alanının tüm formülasyonlar için zamanın artmasıyla (0. saatten 24. saate) azaldığı görülmüştür. İlginç bir şekilde, timol konsantrasyonu daha yüksek olan GCH-10 yara örtüsünün, GCH-5 yara örtüsüne kıyasla daha iyi bir iyileştirme sağladığı gözlenmemiştir. Yara kapanma yüzdesi sonuçlarına göre, Şekil 4.8B'de görülebileceği gibi, kontrol, GCH-0, GCH-5 ve GCH-10 numuneleri için 24 saat sonunda, %54,03±3,01, %21,34±1,49, %63,52±2,91 ve %57,08±3,43'lık çizik yarası iyileşme hızları elde edilmiştir. Bu durum, hidrofobik ve uçucu yapısından kaynaklanan düşük biyoyararlanımı nedeniyle timol salınımının etkisinin zorlu olduğuna işaret etmektedir (Chen *et al.* 2020a). Sonuç olarak, L929 fibroblast hücresinin göçü ve çoğalması açısından önemli ölçüde

iyileştirme sağlayan ve klinik kullanım için değerlendirilebilecek olan GCH-5 filmi potansiyel bir yara örtü malzemesi adayı olmaktadır.



Şekil 4.8 (A) yara örtü filmlerinin *in vitro* çizik yara iyileştirme test sonuçları ve (B) yara örtü filmlerinin çizik kapanma oranları (görüntü verilerinden hesaplanmış ve 0. saate kıyasla yara kapanma yüzdesi olarak ifade edilmiştir)

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, GG/CMC/HA filmlere bitki ekstraktı olarak ağırlıkça %5 ve %10 oranında timol başarılı bir şekilde ilave edilmiştir. Yapılan karakterizasyon çalışmaları timülün yapıya dahil olduğunu ispatlamıştır. Şişme çalışmaları hazırlanan yara örtü malzemelerinin yara eksüdasyonunu emmek için uygun bir potansiyele sahip olabileceğini göstermiştir. Degradasyon çalışmalarında, şişme oranı daha yüksek olan filmlerin ağırlık kaybının da daha fazla olduğu bulunmuştur. Timol miktarındaki artış ile WVTR değerinin arttığı ve elde edilen sonuçların yaralanmış cilt için ideal yara örtüsünün yeterli aralığında olduğu görülmüştür. Hazırlanan filmlerin literatürde yara örtüsü olarak kullanılan filmler ile kıyaslandığında uygun mekanik özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Timolün kümülatif salım miktarı, yapıya ilave edilen timol miktarının artmasıyla artış göstermiştir. Yapılan MTT testi sonuçlarına göre, hazırlanan filmlerin biyouyumlu olduğu ve en yüksek biyouyumluluğa GCH-5 filminin sahip olduğunu belirlenmiştir. Yara örtüsünün fibroblast migrasyonunu teşvik etme potansiyelini belirlemek için yapılan *in vitro* çizik testi sonuçlarından GCH-5 yara örtüsünün daha iyi bir iyileştirme sağladığı gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, GCH-5 polimerik filminin bir yara örtü malzemesi olarak uygunluğu desteklenmektedir.

KAYNAKLAR

Abdallah, E. M., Morsi, M. A., Asnag, G. M. and Tarabiah, A. E. 2022. Structural, optical, thermal, and dielectric properties of carboxymethyl cellulose/sodium alginate blend/lithium titanium oxide nanoparticles: Biocomposites for lithium-ion batteries applications. Int. J. Energy Res., 46: 10741–10757.

Abou-Okeil, A., Fahmy, H. M., El-Bisi, M. K. and Ahmed-Farid, O. A. 2018. Hyaluronic acid/Na-alginate films as topical bioactive wound dressings. Eur. Polym. J., 109: 101-109.

Ahmad, S., Ahmad, M., Manzoor, K., Purwar, R. and Ikram, S. 2019. A review on latest innovations in natural gums based hydrogels: Preparations & applications. Int. J. Biol. Macromol., 136: 870–890.

Ahmady, A. R., Razmjooee, K., Saber-Samandari, S. and Toghraie, D. 2022. Fabrication of chitosan-gelatin films incorporated with thymol-loaded alginate microparticles for controlled drug delivery, antibacterial activity and wound healing: In-vitro and in-vivo studies. Int. J. Biol. Macromol., 223: 567-582.

Aycan, D., Selmi, B., Kelel, E., Yildirim, T. and Alemdar, N. 2019. Conductive polymeric film loaded with ibuprofen as a wound dressing material. Eur. Polym. J., 121:109308.

Bankoti, K., Rameshbabu, A. P., Datta, S., Maity, P. P., Goswami, P., Datta, P., Ghosh, S. K., Mitra, A. and Dhara, S. 2017. Accelerated healing of full thickness dermal wounds by macroporous waterborne polyurethane-chitosan hydrogel scaffolds. Mater. Sci. Eng. C, 81: 133-143.

Chen, J., Wu, A., Yang, M., Ge, Y., Pristijono, P., Li, J., Xu, B. and Mi, H. 2021. Characterization of sodium alginate-based films incorporated with thymol for fresh-cut apple packaging. Food Control, 126: 108063.

Chen, Y., Mensah, A., Wang, Q., Li, D., Qiu, Y. and Wei, Q. 2020b. Hierarchical porous nanofibers containing thymol/beta-cyclodextrin: Physico-chemical characterization and potential biomedical applications. Mater. Sci. Eng. C, 115: 111155.

Chen, Y., Qiu, Y., Chen, W. and Wei, Q. 2020a. Electrospun thymol-loaded porous cellulose acetate fibers with potential biomedical applications, Mater. Sci. Eng. C, 109: 110536.

Cometa, S., Licini, C., Bonifacio, M. A., Mastrorilli, P., Mattioli-Belmonte, M. and De Giglio, E. 2022. Carboxymethyl cellulose-based hydrogel film combined with berberine as an innovative tool for chronic wound management. Carbohydr. Polym., 283: 119145.

De Cicco, F., Reverchon, E., Adami, R., Auriemma, G., Russo, P., Calabrese, E. C., Porta, A., Aquino, R. P. and Del Gaudio, P. 2014. In situ forming antibacterial dextran blend hydrogel for wound dressing: SAA technology vs. spray drying. Carbohydr. Polym., 101: 1216-1224.

Eskandarinia, A., Kefayat, A., Rafienia, M., Agheb, M., Navid, S. and Ebrahimpour, K. 2019. Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: *In vitro* and *in vivo* studies. Carbohydr. Polym., 216: 25-35.

Evranos, B., Aycan, D. and Alemdar, N. 2019. Production of ciprofloxacin loaded chitosan/gelatin/bone ash wound dressing with improved mechanical properties, Carbohydr. Polym., 222: 115007.

Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S. and Vertuani, S. 2018. Hyaluronic acid in the third millennium. Polymers, 10(7): 701.

Farshi, P., Salarian, R., Rabiee, M., Alizadeh, S., Gholipourmalekabadi, M., Ahmadi, S., and Rabiee, N. 2022. Design, preparation, and characterization of silk fibroin/carboxymethyl cellulose wound dressing for skin tissue regeneration applications. Polym. Eng. Sci., 62(9): 2741-2749.

Feketshane, Z., Alven, S. and Aderibigbe, B. A. 2022. Gellan gum in wound dressing scaffolds. Polymers, 14: 4098.

Golinko, M. S., Clark, S., Rennert, R., Flattau, A., Boulton, A. J. and Brem, H. 2009. Wound emergencies: The importance of assessment, documentation, and early treatment using a wound electronic medical record. Ostomy/Wound Manag., 55: 54.

Graça, M. F. P., Miguel, S. P., Cabral, C. S. D. and Correia, I. J. 2020. Hyaluronic acid- Based wound dressings: A review. Carbohydr. Polym., 241: 116364.

Hajian, M., Mahmoodi, M. and Imani, R. 2017. *In vitro* assessment of poly (vinyl alcohol) film incorporating aloe vera for potential application as a wound dressing. J. Macromol. Sci. Phys., 56: 435–450.

Ismail, N. A., Amin, K. A. M., Majid, F. A. A. and Razali, M. H. 2019. Gellan gum incorporating titanium dioxide nanoparticles biofilm as wound dressing: Physicochemical, mechanical, antibacterial properties and wound healing studies. Mater. Sci. Eng. C, 103: 109770.

Jantrawut, P., Bunrueangtha, J., Suerthong, J. and Kantrang, N. 2019. Fabrication and characterization of low methoxyl pectin/gelatin/carboxymethyl cellulose absorbent hydrogel film for wound dressing applications. Materials, 12(10): 1628.

Javanbakht, S. and Shaabani, A. 2019. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems. Int. J. Biol. Macromol., 133: 21-29.

Jiang, Z., Wang, Y., Li, L., Hu, H., Wang, S., Zou, M., Liu, W. and Han, B. 2022. Preparation, characterization, and biological evaluation of transparent thin carboxymethyl-chitosan/oxidized carboxymethyl cellulose films as new wound dressings. Macromol. Biosci., 22: 2100308.

Jiji, S., Udhayakumar, S., Rose, C., Muralidharan, C. and Kadirvelu, K. 2019. Thymol enriched bacterial cellulose hydrogel as effective material for third degree burn wound repair. Int. J. Biol. Macromol., 122, 452-460.

Kanikireddy, V., Varaprasad, K., Jayaramudu, T., Karthikeyan, C. and Sadiku, R. 2020. Carboxymethyl cellulose-based materials for infection control and wound healing: A review. Int. J. Biol. Macromol., 164: 963-975.

Karthika, J.S. and Vishalakshi, B. 2015. Novel stimuli responsive gellan gum-graft-poly(DMAEMA) hydrogel as adsorbent for anionic dye, Int. J. Biol. Macromol., 81: 648-655.

Kavoosi, G., Bordbar, Z., Dadfar, S. M. and Dadfar, S. M. M. 2017. Preparation and characterization of a novel gelatin–poly(vinyl alcohol) hydrogel film loaded with Zataria multiflora essential oil for antibacterial–antioxidant wound-dressing applications. J. Appl. Polym. Sci., 134: 45351.

Kavoosi, G., Dadfar, S. M. M. and Purfard, A. M. 2013. Mechanical, physical, antioxidant, and antimicrobial properties of gelatin films incorporated with

thymol for potential use as nano wound dressing. J. Food Sci., 78(2): E244-E250.

Kocaaga, B., Kurkcuoglu, O., Tatlier, M., Batirel, S. and Guner, F. S. 2019. Low-methoxyl pectin–zeolite hydrogels controlling drug release promote *in vitro* wound healing. J. Appl. Polym. Sci., 136(24): 47640.

Koosehgol, S., Ebrahimian-Hosseinabadi, M., Alizadeh, M. and Zamanian, A. 2017. Preparation and characterization of in situ chitosan/polyethylene glycol fumarate/thymol hydrogel as an effective wound dressing. Mater. Sci. Eng. C, 79: 66–75.

Koyyada, A. and Orsu, P. 2021. Nanofibrous scaffolds of carboxymethyl guargum potentiated with reduced graphene oxide for *in vitro* and *in vivo* wound healing applications. Int. J. Pharm. 607: 121035.

Lazarus, G. S., Cooper, D. M., Knighton, D. R., Margolis, D. J., Percoraro, R. E., Rodeheaver, G. and Robson, M. C. 1994. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. Wound Repair Regener., 2: 165–170.

Li, S., Li, L., Guo, C., Qin, H. and Yu, X. 2017. A promising wound dressing material with excellent cytocompatibility and proangiogenesis action for wound healing: strontium loaded silk fibroin/sodium alginate (SF/SA) blend films. Int. J. Biol. Macromol., 104: 969–978.

Liu, J., Ismail, N. A. Yusoff, M. and Razali, M. H. 2022. Physicochemical properties and antibacterial activity of gellan gum ıncorporating zinc oxide/carbon nanotubes bionanocomposite film for wound healing. Bioinorg. Chem. Appl., 2022: 3158404.

Liu, X., and Jia, G. 2018. Modern wound dressing using polymers/biopolymers. J. Material Sci. Eng., 7(3): 1-4.

Mahmood, H., Khan, I. U., Asif, M., Khan, R. U., Asghar, S., Khalid, I., Khalid, S. H., Irfan, M., Rehman, F., Shahzad, Y., Yousaf, A. M., Younus, A., Niazi, Z. R. and Asim, M. 2021. *In vitro* and *in vivo* evaluation of gellan gum hydrogel films: Assessing the co impact of therapeutic oils and ofloxacin on wound healing. Int. J. Biol. Macromol., 166: 483–495.

Meng, X., Lu, Y., Gao, Y., Cheng, S., Tian, F., Xiao, Y., Li, F. 2021. Chitosan/alginate/hyaluronic acid polyelectrolyte composite sponges crosslinked with genipin for wound dressing application. Int. J. Biol. Macromol., 182: 512-523.

Michalska-Sionkowska, M., Walczak, M. and Sionkowska, A. 2017. Antimicrobial activity of collagen material with thymol addition for potential application as wound dressing. Polym. Test., 63: 360-366.

Miguel, S. P., Ribeiro, M. P., Brancal, H., Coutinho, P. and Correia, I. J. 2014. Thermoresponsive chitosan–agarose hydrogel for skin regeneration. Carbohydr. Polym., 111: 366-373.

Milivojevic, M., Pajic-Lijakovic, I., Bugarski, B., Nayak, A. K. and Hasnain, M. S. 2019. Gellan gum in drug delivery applications, In: Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications. Hasnain, M. S. and Nayak, A. K. (eds), Academic Press, pp. 145-187, Elsevier.

Mohd Azam, N. A. N. and Amin, K. A. M. 2017. The physical and mechanical properties of gellan gum films incorporated manuka honey as wound dressing materials. IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng., 209: 012027.

Mohy Eldin, M. S., El-Sherif, H. M., Soliman, E. A., Elzatahry, A. A. and Omer, A. M. 2011. Polyacrylamide-grafted carboxymethyl cellulose: Smart pH-sensitive hydrogel for protein concentration. J. Appl. Polym. Sci., 122: 469-479.

Moore, K., McCallion, R., Searle, R. J., Stacey, M. C. and Harding, K. G. 2006. Prediction and monitoring the therapeutic response of chronic dermal wounds. Int. Wound J., 3: 89–98.

Nangia, A. and Hung, C. T. 1989. Design of a new hydrocolloid dressing. Burn, 15: 385-388.

Nikjoo, D., van der Zwaan, I., Brülls, M., Tehler, U. and Frenning, G. 2021. Hyaluronic acid hydrogels for controlled pulmonary drug delivery—A particle engineering approach. Pharmaceutics, 13: 1878.

Özen, N., Özbaş, Z., İzbudak, B., Emik, S., Özkahraman, B. and Bal-Öztürk, A. 2022. Boric acid-impregnated silk fibroin/gelatin/hyaluronic acid-based films for improving the wound healing process. J. Appl. Polym. Sci., 139(9): 51715.

Özkahraman, B. and Özbaş, Z. 2020. Removal of Al(III) ions using gellan gum-acrylic acid double network hydrogel. J. Polym. Environ., 28: 689–698.

Özkahraman, B., Özbaş, Z., Bayrak, G., Tamahkar, E., Perçin, I., Kılıç-Süloğlu, A. and Boran, F. 2022a. Characterization and antibacterial activity of gelatin–gellan gum bilayer wound dressing. Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater., 71: 1240-1251.

Özkahraman, B., Özbaş, Z., Yaşayan, G., Akgüner, Z. P., Yarımcan, F., Alarçin, E. and Bal-Öztürk, A. 2022b. Development of mucoadhesive modified kappa-carrageenan/pectin patches for controlled delivery of drug in the buccal cavity. J. Biomed. Mater. Res., 110: 787–798.

Padil, V. V., Cheong, J. Y., AkshayKumar, K. P., Makvandi, P., Zare, E. N., Torres-Mendieta, R. and Varma, R. S. 2020. Electrospun fibers based on carbohydrate gum polymers and their multifaceted applications. Carbohydr. Polym., 247: 116705.

Palumbo, F. S., Federico, S., Pitarresi, G., Fiorica, C. and Giammona, G. 2019. Gellan gum-based delivery systems of therapeutic agents and cells. Carbohydr. Polym., 229: 115430.

Pawar, H. V., Tetteh, J. and Boateng, J. S. 2013. Preparation, optimisation and characterisation of novel wound healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac. Colloids Surf. B, 102: 102-110.

Percival, N. J. 2002. Classification of wounds and their management. Surgery (Oxf.) 20: 114–117.

Pinto, E., Aggrey, W. N., Boakye, P., Amenuvor, G., Sokama-Neuyam, Y. A., Fokuo, M. K., Karimaie, H., Sarkodie, K., Adeenutsi, C. D., Erzuah, S. and Rockson, M. A. D. 2022. Cellulose processing from biomass and its derivatization into carboxymethylcellulose: A review. Sci. Afr., 15: 01078.

Pires, A. L. R., Motta, L. A., Dias, A. M. A., Sousa, H. C., Moraes, A. M. and Braga, M. E. M. 2018. Towards wound dressings with improved properties: Effects of poly(dimethylsiloxane) on chitosan-alginate films loaded with thymol and beta-carotene. Mater. Sci. Eng. C, 93: 595-605.

Queen, D., Gaylor, J. D., Evans, J., Courtney, J. and Reid, W. 1987. The preclinical evaluation of the water vapor transmission rate through burn wound dressings. Biomaterials, 8: 367-371.

Rahman, S. R., Augustine, R., Zahid, A. A., Ahmed, R., Tariq, M. and Hasan, A. 2019. Reduced graphene oxide incorporated GelMA hydrogel promotes angiogenesis for wound healing applications. Int. J. Nanomedicine, 14: 9603-9617.

Razali, M. H., Ismail, N. A. and Amin, K. A. M. 2019. Fabrication and characterization of antibacterial titanium dioxide nanorods ıncorporating gellan gum films. J. Pure Appl. Microbiol., 13(4): 1909-1916.

Rojas-Graua, M. A., Avena-Bustillos, R. J., Olsen, C., Friedman, M., Henika, P. R., Martin-Belloso, O., Pan, Z. and McHugh, T. H. 2007. Effects of plant essential oils and oil compounds on mechanical, barrier and antimicrobial properties of alginate–apple puree edible films. J. Food Eng., 81: 634-641.

Saraiva, M. M., Da Silva Campelo, M., Neto, J. F. C., Lima, A. B. N., De Almeida Silva, G., De Freitas Figueredo Dias, A. T., Ricardo, N. M. P. S., Kaplan, D. L. and Ribeiro, M. E. N. P. 2023. Alginate/polyvinyl alcohol films for wound healing: Advantages and challenges. J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater., 111(1): 220-233.

Savencu, I., Iurian, S., Porfire, A., Bogdan, C. and Tomuta, I. 2021. Review of advances in polymeric wound dressing films. React. Funct. Polym., 168: 105059.

Stathopoulou, M. E. K., Banti, C. N., Kourkoumelis, N., Hatzidimitriou, A. G., Kalampounias, A. G. and Hadjikakou, S. K. 2018. Silver complex of salicylic acid and its hydrogel-cream in wound healing chemotherapy. J. Inorg. Biochem., 181: 41-55.

Tavakoli, S., and Klar, A. S. 2020. Advanced hydrogels as wound dressings. Biomolecules, 10: 1169.

Vig, K., Chaudhari, A., Tripathi, S., Dixit, S., Sahu, R., Pillai, S., Dennis, V.A. and Singh, S. R. 2017. Advances in skin regeneration using tissue engineering. Int. J. Mol. Sci., 18: 789.

Walczak, M., Michalska-Sionkowska, M., Kaczmarek, B. and Sionkowska, A. 2020. Surface and antibacterial properties of thin films based on collagen and thymol. Mater. Today Commun., 22: 100949.

Wang, Z., Li, K., Xu, Q., Fu, G., Li, H. and Yang, W. 2022. Preparation and evaluation of chitosan- and hyaluronic acid-grafted pullulan succinate films for skin wound healing. Int. J. Biol. Macromol., 223: 1432-1442.

Yang, Y., Xia, T., Zhi, W., Wei, L., Weng, J., Zhang, C. and Li, X. 2011. Promotion of skin regeneration in diabetic rats by electrospun core-sheath fibers loaded with basic fibroblast growth factor. Biomater., 32: 4243-4254.

Yaşayan, G., Karaca, G., Akgüner, Z. P. and Bal-Öztürk, A. 2021. Chitosan/collagen composite films as wound dressings encapsulating allantoin and lidocaine hydrochloride. Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater., 70: 623-635.

Zhu, Y. and Pang, Z. 2019. Gellan gum in drug delivery applications, In: Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications. Hasnain, M. S. and Nayak, A. K. (eds), Academic Press, pp. 307-325, Elsevier.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Gülsüm ACAR

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	2020-Halen
Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü	2015-2020