



**EGE ÜNİVERSİTESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**KIZILÇAM KABUĞUNDAN ELDE EDİLEN EKSTRE  
İLE TEKSTİL ESASLI YARA ÖRTÜLERİ  
TASARLANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

**Pelin SEÇİM KARAKAYA**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Necdet SEVENTEKİN**

**Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Sunuş Tarihi : 24.10.2018**

**Bornova-İZMİR**

**2018**

**EÜ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**(DOKTORA TEZİ)**

**KIZILÇAM KABUĞUNDAN ELDE EDİLEN EKSTRE  
İLE TEKSTİL ESASLI YARA ÖRTÜLERİ  
TASARLANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

**Pelin SEÇİM KARAKAYA**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Necdet SEVENTEKİN**

**İkinci Danışman: Doç. Dr. Özlem YEŞİL ÇELİKTAŞ**

**Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Sunuş Tarihi: 24.10.2018**

**Bornova-İZMİR**

**2018**



Pelin SEÇİM KARAKAYA tarafından doktora tezi olarak sunulan “Kızılçam Kabuğundan Elde Edilen Ekstre ile Tekstil Esaslı Yara Örtüleri Tasarlanması ve Karakterizasyonu” başlıklı bu çalışma E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi'nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 24.10.2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

**Jüri Üyeleri:**

**İmza**

**Jüri Başkanı : Prof. Dr. Necdet SEVENTEKİN**  
**Raportör Üye : Prof. Dr. Esen ÖZDOĞAN**  
**Üye : Prof. Dr. Merih SARIŞIK**  
**Üye : Prof. Dr. Özlenen ERDEM İŞMAL**  
**Üye : Doç. Dr. Aşlı DEMİR**



## EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Doktora Tezi olarak sunduğum “Kızılçam Kabuğundan Elde Edilen Ekstre İle Tekstil Esaslı Yara Örtüleri Tasarlanması Ve Karakterizasyonu” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

24 / 10 / 2018

İmzası

Pelin Seçim Karakaya





**ÖZET****KIZILÇAM KABUĞUNDAN ELDE EDİLEN EKSTRE İLE  
TEKSTİL ESASLI YARA ÖRTÜLERİ TASARLANMASI VE  
KARAKTERİZASYONU**

SEÇİM KARAKAYA, Pelin

Doktora Tezi, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Necdet SEVENTEKİN  
İkinci Danışman: Doç. Dr. Özlem YEŞİL ÇELİKTAŞ

Ekim 2018, 97 sayfa

Yara örtüleri, teknik tekstiller içerisinde büyük bir paya sahip alanlarından birisi olan medikal tekstillerin bir alt dalıdır. Yara iyileştirme amacıyla yapılan çalışmalar çok eski yıllara dayanmaktadır ve bu konuda ilk olarak bitkilerden yararlanılmıştır. Çam kabuğu yıllardan beri birçok alanda kullanılmasına rağmen son zamanlarda sağlık ve medikal alanında geniş bir uygulama alanına sahiptir.

Bu tez çalışmasında, Türk Çamı olarak bilinen, fenolik bileşikler içeren kızılçam (*Pinus brutia*) ekstraları kullanılarak, yara örtüleri tasarlanmış ve yara iyileştirme performansları tespit edilmiştir. Çalışmada sokslet ekstraksiyonundan farklı olarak mikrodalga ve ultrasonik ekstraksiyon gibi modern ekstraksiyon teknikleri kullanılarak, *Pinus brutia* ekstraları elde edilmiştir. Optimum ekstraksiyon koşulları, Box-Bhenken tasarımı kullanılarak, su-etil asetat ile mikrodalga ekstraksiyonu için 70° C, 10 dk., 900 W olarak belirlenmiş ve bu koşullarda fenol miktarı 987.32 mg gallik asit eşdeğeri (GAE), flavonoid miktarı

23.7 mg quercetin /g ekstre, serbest radikal süpürme kapasitesi % 86.2 olarak bulunmuştur. Ultrasonik destekli ekstraksiyonda ise optimum koşullar 70° C, 20 dk. ve % 50 güç olarak belirlenmiş ve 811.84 mg gallik asit eşdeğeri (GAE) fenol içeriği, 30.1 mg quercetin / g ekstre flavonoid ve % 90.8 serbest radikal süpürme kapasitesi elde edilmiştir. Mikrodalga etanol (1083.5 mg / g ekstre), ultrasonik etanol (1014.8 mg / g ekstre) ve sokslet etanol ekstraktları (813.9 mg / g ekstre) toplam fenol miktarı açısından su-etilasetat ekstraktlarına göre daha iyi sonuç vermiştir. Ayrıca, toplam flavonoid konsantrasyonunda, en yüksek değer (99.4 mg kersetin/g ekstre) mikrodalga ekstraksiyonu ile etanol kullanıldığında elde edilmiştir.

Belirlenen optimum koşullar ile elde edilen ekstraktlar ve aljinat jel kullanılarak kumaş üzerinde jelleştirme yöntemi ile yara örtüleri hazırlanmıştır. Ekstraktlar içeren yara örtülerinin yara iyileştirme performansları sıçanlar üzerinde denenmiştir. Birinci haftanın sonunda kızılçam ekstre içerikli yara örtüsü uygulanan hayvan grubunun yaralarında % 75.7 oranında iyileşme görülürken, kontrol grubu hayvanların yaralarında ise % 48.6 oranında iyileşme görülmüştür. Sonuç olarak hazırlanan yara örtülerinin uygulandığı sıçanlarda kendi kendine iyileşen sıçan grubuna göre daha hızlı iyileşme görülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Medikal tekstil, Kızılçam, ekstraksiyon, antioksidan, yara örtüsü.

**ABSTRACT****DESIGN AND CHARACTERIZATION OF TEXTILE BASED  
WOUND DRESS WITH *PINUS BRUTIA* EXTRACT**

SEÇİM KARAKAYA, Pelin

PhD in Textile Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Necdet SEVENTEKİN

Supervisor: Doç. Dr. Özlem YEŞİL ÇELİKTAŞ

October 2018, 97 pages

Wound dress which has largest share of medical textiles, is one of the significant applications. Studies carried out for wound healing purposes date back to ancient years. Firstly, plants were used and synthetic antioxidants replaced those. Although it has been used for many years, Pine bark has recently a wide area of application in nutrition health and medicine.

The aim of this thesis is to design wound dressings using the extracts of *Pinus brutia* known as Turkish Pine, and to determine the wound healing performances of the obtained products in vivo experiments. In the study, *Pinus brutia* extracts were obtained using modern extraction techniques such as microwave and ultrasonic extraction apart from the traditional soxhlet extraction method. Optimum extraction conditions obtained using with Box-Bhenken design were elicited as 70°C, 10 min., 900 W which yielded 987.32 mg gallic acid equivalent (GAE), 23.7 mg quercetin/g extract and 86.2% free radical scavenging capacity for microwave-assisted water/ethylacetate extraction; while 70 °C, 20 min. and %50 power which yielded 811.84 mg gallic acid equivalent (GAE), 30.1 mg quercetin/g extract and 90.8% free radical scavenging capacity for ultrasonically-assisted water-ethylacetate extraction. Total phenol result of microwave ethanol extract (1083.5 mg/g extract), ultrasound ethanol extract

(1014.8 mg/g extract) and soxhlet ethanol extract (813.9 mg/g extract) performed better than water/ethylacetate extract. Moreover, total flavonoid concentration showed that the highest value was attained with microwave (99.4 mg quercetin/g extract) while ethanol was used as solvent.

After the extraction, the sodium alginate solution was prepared using *Pinus Brutia* extract and the gel was formed on the fabric by treatment  $\text{CaCl}_2$  solution to obtain wound dress. Wound healing performances of the wound dressings obtained using with extracts were tested on rats. At the end of the first week, 75.7 percent wound area of rats which treated with wound dress containing *Pinus brutia* gel, was healed, while in control group rats 48.6 percent wound area was healed.

**Keywords:** Medical textile, *Pinus brutia*, extraction, antioxidant, wound dress.

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve iş hayatım boyunca her zaman desteğiyle yanımda olan, deneyim ve önerilerinden faydalandığım, tez araştırmamın planlanması, gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesi sırasında bana yol gösteren ve destekleyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Necdet SEVENTEKİN'e,

Tez çalışmalarım esnasında desteğini esirgemeyen, tez araştırmamın planlanması, gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesi sırasında bana yol gösteren, ilgi ve yardımlarıyla bana her zaman destek olan ikinci danışmanım Sayın Doç. Dr. Özlem YEŞİL ÇELİKTAŞ'a,

Doktora çalışmalarım boyunca bana her konuda destek olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Esen ÖZDOĞAN'a, Sayın Doç. Dr. Aslı DEMİR'e ve Sayın Doç. Dr. Tülay GÜLÜMSER'e,

Tez yazımım esnasında yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Fatma Gündüz Balpetek'e, deneylerimin gerçekleşmesinde bana destek olan Ece Yıldız Öztürk ve Dr. Ayberk Oktay'a, çalışmam esnasında bana destek olan değerli arkadaşlarım Doç. Dr. Ebru Bozacı'ya, Arş. Gör. Dr. Burcu Karaca Uğural'a, Serap Karamartinler'e, Fatma Yılmaz'a, Ebru Adışen Aça'ya, Ege Üniversitesi Tekstil Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvar Müdürü ve çalışanlarına,

Doktora sürecinde maddi manevi desteğini esirgemeyen, hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme ve canım ablama, bana huzur veren beni mutlu eden ve her zaman destekleyen bu hayattaki en değerli varlıklarım eşim Serhat Karakaya ve canım kızım Ece Karakaya'ya sonsuz teşekkür ederim.

**Tez çalışmalarımın gerçekleştirilmesi sırasında TÜBİTAK 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Burs Programı desteği ile bana burs sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.**

**Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne 15-Müh-051 nolu proje desteği için teşekkür ederim.**



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	xi
TEŞEKKÜR .....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xx
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xxiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xxv
1.GİRİŞ .....	1
2.LİTERATÜR ÖZETİ .....	4
2.1 Medikal Tekstillerin Tarihçesi, Türkiye’deki ve Dünyadaki Durumu .....	4
2.2 Medikal Tekstiller .....	4
2.2.1.Vücut dışı kullanılan cihazlar .....	5
2.2.2.Bakım ve hijyen alanında kullanılan tekstiller .....	6
2.2.3.İmplant edilebilen (vücut içine yerleştirilebilen) materyaller .....	7
2.2.4.İmplant edilemeyen (vücut içerisine yerleştirilmeyen) materyaller .....	8
2.2.5. Derinin Yapısı .....	9
2.2.6. Yara Terminolojisi .....	10
2.2.7. Yara Çeşitleri .....	10
2.3 Yara Örtüleri .....	11
2.4 Yara Örtülerinin Başlıca Görevleri .....	12
2.5 Yara Örtüsü Çeşitleri .....	14
2.5.1 Şeffaf filmler .....	14
2.5.2 Köpükler .....	15

**İÇİNDEKİLER (DEVAMI)**

	<u>Sayfa</u>
2.5.3 Hidrokolloidler .....	16
2.5.4 Hidrojeller .....	17
2.5.5 Aljinat örtüler .....	18
2.6 Kızılçam (Pinus brutia Ten.) .....	19
2.7 Antioksidanlar .....	21
2.8 Fenolik Bileşikler .....	22
2.8.1 Fenolik asitler .....	22
2.8.2 Flavonoidler.....	23
2.9 Ekstraksiyon Yöntemleri .....	28
2.9.1 Mikrodalga destekli ekstraksiyon.....	28
2.9.2 Ultrasonik destekli ekstraksiyon .....	30
2.9.3 Sokslet ekstraksiyonu .....	31
2.10 Optimizasyon.....	32
2.11 Konuyla İlgili Yapılan Çalışmalar .....	32
3 MATERYAL VE METOT .....	36
3.1 Materyal.....	36
3.1.1 Hammadde temini .....	36
3.1.2 Kullanılan kimyasallar.....	36
3.2 Metot .....	36
3.2.1 Mikrodalga ekstraksiyonu .....	36
3.2.2 Ultrasonik ekstraksiyon .....	37
3.2.3 Solvent ekstraksiyonu.....	38
3.2.4 Ultra performans sıvı kromatografisi (UPLC) analizleri.....	39



**İÇİNDEKİLER (DEVAMI)**

	<u>Sayfa</u>
3.2.5 Box-Behnken metodu ile optimizasyon .....	40
3.2.6 Toplam fenol bileşği tayini .....	42
3.2.7 Serbest radikal (DPPH) süpürme tayini .....	43
3.2.8 Toplam flavonoid tayini .....	44
3.2.9 Yara örtülerinin oluşturulması .....	44
3.2.10 FTIR tayini .....	46
3.2.11 Salım çalışmaları .....	47
3.2.12 Yara örtüsünün <i>in vivo</i> denemeleri.....	48
4 BULGULAR VE TARTIŞMA .....	50
4.1 Box-Benken ile Ekstraksiyon Optimizasyonları .....	50
4.1.1 Mikrodalga destekli ekstraksiyon optimizasyonu .....	50
4.1.2 Ultrasonik destekli ekstraksiyon optimizasyonu.....	57
4.2 Biyolojik Aktivite Tayini Sonuçları .....	62
4.2.1 Toplam fenol bileşği tayini sonuçları.....	62
4.2.2 Toplam flavonoid tayini sonuçları .....	64
4.2.3 Serbest radikal (DPPH) giderme tayini sonuçları .....	66
4.3 Ekstrelerin UPLC Analizi Sonuçları .....	67
4.4 FTIR Sonuçları .....	70
4.5 Salım Çalışmaları.....	72
4.6 Hayvan Deneyleri .....	75
5 SONUÇ VE ÖNERİLER .....	80
6 KAYNAKLAR DİZİNİ .....	83
7 ÖZGEÇMİŞ .....	94



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Derinin kesiti.....	10
2.2 Şeffaf film örtüler .....	15
2.3 Köpük örtüler .....	16
2.4 Hidrokolloid örtüler .....	16
2.5 Hidrojel örtüler.....	17
2.6 Aljinat lif yara örtüsü ve Aljinat jel yara örtüsü .....	19
2.7 Kızılçam ağacı ve kabuğu.....	20
2.8 Hidroksisünamik asit .....	23
2.9 Hidroksibenzoik asit .....	23
2.10 Flavonoidlerin genel yapısı.....	24
2.11 Flavonoid grupları.....	24
2.12 Antosiyanin genel yapısı.....	25
2.13 Flavon ve Flavonollerin kimyasal yapıları (Flavonol X=OH, Flavon X=H) .....	26
2.14 Kateşin izomerleri.....	27
2.15 Mikrodalga destekli açık ve kapalı ekstraksiyon sistemi (Büyüktuncel, 2012) .....	29
3.1 Mikrodalga destekli ekstraksiyon cihazı.....	37
3.2 Ultrasonik destekli ekstraksiyon cihazı .....	38
3.3 Sokslet ekstraksiyon sistemi ve vakumlu evaporatör.....	39
3.4 DPPH radikali .....	43
3.5 Sodyum Aljinat .....	44
3.6 Kalsiyum aljinat jeli .....	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ (DEVAMI)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.7 Kalsiyum Aljinat yapısı .....	45
3.8 Sodyum iyonlarının, kalsiyum iyonlarıyla yer değiştirmesi .....	46
3.9 ATR-FTIR Cihazı (Perkin Elmer, Spectrum 100).....	47
4.1 Fenolik bileşiklerin 3-D (a1) ve Yatay (a2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit güçte (800 W) sıcaklığın ve sürenin etkisi .....	54
4.2 Fenolik bileşiklerin 3-D (b1) ve Yatay (b2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit sürede (7 min) sıcaklığın ve gücün etkisi. ....	55
4.3 Fenolik bileşiklerin 3-D (c1) ve Yatay (c2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit sıcaklıkta (70°C) sürenin ve gücün etkisi.....	56
4.4 Fenolik bileşiklerin 3-D (a1) ve Yatay (a2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit güçte (75 %) sıcaklığın ve sürenin etkisi. ....	59
4.5 Fenolik bileşiklerin 3-D (b1) ve Yatay (b2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit sürede (40 dk.) sıcaklığın ve gücün etkisi.....	60
4.6 Fenolik bileşiklerin 3-D (c1) ve Yatay (c2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit sıcaklıkta (70°C) sürenin ve gücün etkisi.....	61
4.7 <i>Pinus Brutia</i> 'nın MAE, UAE ve sokslet sonucu optimum koşullarda elde edilen su/etilasetat ve etanol ekstralarının içerdiği ekstre başına düşen toplam fenol miktarları.....	63
4.8 <i>Pinus Brutia</i> 'nın MAE, UAE ve sokslet sonucu optimum koşullarda elde edilen su/etilasetat ve etanol ekstralarının içerdiği ekstre başına düşen toplam flavonoit miktarları. ....	65
4.9 Standartların UPLC kromatogramları (kateşin, epikateşin, epikateşin gallat, taksifolin) .....	68

**ŞEKİLLER DİZİNİ (DEVAMI)**

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.10 Ekstrelerin UPLC kromatogramları; UAE su-etilasetat ekstresi (70°C, 20 dk., % 50 güç), UAE etanol ekstresi (70°C, 20 dk, %50 güç), MAE su-etilasetat ekstresi (70°C, 10 dk., 900 watt), MAE etanol ekstresi (70°C, 10 dk., 900 watt). ....	69
4.11 Kızılçam ekstre IR spektrumu .....	71
4.12 a-Kızılçam Ekstre İçeren Aljinat Jel İçerikli Yara Örtüsü b-Ekstre İçermeyen Aljinat Jel İçerikli Yara Örtüsü .....	71
4.13 Etken madde absorpsiyon grafiği.....	73
4.14 Ekstre salım grafiği .....	74
4.15 Etken madde salım grafiği .....	74
4.16 Etken madde salınımı.....	75
4.17 Günlere göre iyileşme alanı yüzdesi .....	78
4.18 Deney Grubu iyileşme aşamaları .....	78
4.19 Kontrol Grubu iyileşme aşamaları .....	78
4.20 Deney aşamaları.....	79



**ÇİZELGELER DİZİNİ**

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 BBD ile oluşturulan Mikrodalga destekli ekstraksiyon için deney deseni ....	41
3.2 BBD ile oluşturulan Ultrasonik destekli ekstraksiyon için deney deseni .....	42
4.1 Mikrodalga ekstraksiyonu için kullanılan Box-Behnken deney deseni ve <i>Pinus brutia</i> 'nın toplam fenol miktarı sonuçları .....	50
4.2 Mikrodalga ekstraksiyonu için kübik çok terimli denklem modeli için varyans analizi (ANOVA) .....	51
4.3 Ultrasonik ekstraksiyonu için kullanılan Box-Behnken deney deseni ve <i>Pinus brutia</i> 'nın toplam fenol miktarı sonuçları .....	57
4.4 Ultrasonik ekstraksiyonu için kübik çok terimli denklem modeli için varyans analizi (ANOVA).....	58
4.5 MAE, UAE ve sokslet ekstraksiyonlarının etanol ve su-etilasetat ekstraktlerinin Serbest Radikal Süpürme Aktivitesi Sonuçları.....	67
4.6 Optimum koşullardaki ekstraktlerin UPLC sonuçları .....	70
4.7 % İyileşme alanının istatistiksel değerlendirmesi.....	77

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

DPPH 2,2-difenil-1-pikrikhidrazil hidrat

UAE Ultrasonik destekli ekstraksiyon

MAE Mikrodalga destekli ekstraksiyon

RSM Yanıt yüzey metodu

BBD Box-Benken deney tasarımı

UPLC Ultra-performans sıvı kromatografisi

FTIR Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

GAE Gallik asit eşdeğeri

DK. Dakika



## 1. GİRİŞ

Yaşamsal beklentilerin her geçen gün yükselmesi, nüfus artışı ve yaşlanan nüfus yönünde değişen nüfus dağılımı, medikal tekstil ürünlerinin geliştirilmesine duyulan ihtiyacı da arttırmaktadır. Medikal tekstiller, teknik tekstillerin önemli ve hızla büyüyen alanlarından biridir. Belirli ihtiyaçlara yönelik fonksiyonel özellik kazandırılmış tekstil materyalleri medikal ve cerrahi uygulamalarda geniş kullanım alanına sahiptir. Medikal tekstiller yara örtüleri, sargılar, yapay böbrek, karaciğer ve akciğer, ameliyat iplikleri, sağlık bakım-hijyen ürünleri gibi bir çok farklı materyal kullanılmaktadır. Bunların içinden yara örtüleri, insan sağlığı açısından önemli olan yara tedavilerinde çok önemli bir role sahiptir.

Vücudumuzun en önemli organlarından biri olarak bilinen deri, organizmanın canlılığını devam ettirebilmesi için gerekli çok sayıda fonksiyonu yerine getirmektedir. Çeşitli dış ve iç faktörlerin meydana getirdiği deri bütünlüğündeki bozulma sonucu farklı çeşitlerde yaralar oluşmaktadır. Vücut bu yaraları en hızlı ve etkin şekilde kapatma eğilimindedir bu yüzden de yara iyileşmesi denilen kompleks süreci başlatmaktadır. Bu süreçte, organizmanın yetersiz olduğu durumlarda yara iyileşmesi için farklı özelliklere sahip pek çok materyal kullanılmaktadır. Bu ihtiyacı karşılamak için medikal tekstillerden yararlanılmaktadır. Medikal tekstiller kapsamında yer alan yara örtüleri, yara bölgesinin üzerini örterek, zararlı bakteri geçişine izin vermeyerek, zarar görmüş dokuyu dış etkilere koruyup ve fonksiyonel özelliğine göre uygunsa hücre üretimini sağlayarak iyileşme sürecine katkıda bulunmaktadır.

Yara iyileşmesi amacıyla yapılan çalışmalar M.Ö. 3000-2500 yıllarında başlamış ve ilk olarak bitkilerden yararlanılmış ve daha sonra bunların yerini sentetik antioksidanlar almıştır. Günümüzde ise, sentetik antioksidanların insan sağlığını etkileyebilecek zararlarından dolayı bir çok bitkisel materyalden doğal antioksidanların elde edilmesi üzerine çalışmalar tekrar yoğunlaşmıştır. Bu durum, doğal antioksidan özellikleri bulunan aromatik bitkilerin kullanımının giderek daha da artmasına neden olmuştur. Literatürde kızılçam antioksidan özelliği yüksek ve yara iyileştirme etkisi olan doğal bir kaynak olarak

belirtilmektedir. Kızılçam özütü polifenoller açısından zengin olup, yapısında kateşin, epikateşin, taxifolin, prosiyadinin ve proantisiyadinin gibi önemli flavonoid bileşikleri bulunmaktadır. Etkili antioksidan özelliği olan flavonoidler bağ dokusunun ana proteini olan kollajeni dokuya bağlayarak bağ dokusunun korunmasını, bütünlüğünü ve esnekliğini korumasını sağlamaktadırlar. Yara iyileşmesinin bütün aşamalarında kollajen sentezi önemli rol oynamaktadır (Zbigniew and Schwartz, 2000). Aynı zamanda flavonoidlerin yara iyileşmesini hızlandırma, alerjik reaksiyonları önleme, kırışik oluşumunu azaltma gibi özelliklere de bulunmaktadır.

Doktora tez çalışması kapsamında, antioksidan ve yara iyileştirici özelliği olduğu bilinen kızılçamın teleflerinden elde edilen ekstre kullanılarak tekstil yüzeyinde jel oluşumu ile yara bakım ürünleri hazırlanmıştır. Geçmişte yara örtücü olarak değişik absorpsiyon kapasitesinde olan doğal ve sentetik bandajlar, yumuşak tutumundan dolayı hidrofil pamuk, sargı bezi ve gazlı bez gibi klasik ürünler kullanılmaktaydı (Altay ve Başal, 2010). Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda, değişen yara iyileşme anlayışı ile yaranın nemli ve ılık bir ortamda daha hızlı ve başarılı şekilde iyileştiği bilinmektedir (Kumar, 2004). Yapılan araştırmalar sonucunda kullanılan gazlı bezin yaradan tüm nemi uzaklaştırdığı, yarayı kuruttuğu ve pansuman sırasında yaraya yapışarak travmaya neden olduğu ayrıca bakteri üremesini engelleyemediği için yaranın enfeksiyonuna neden olabileceği görülmüştür. Bu dezavantajları gidermek amacıyla farklı yara örtülerine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür çalışmaları incelendiğinde, yara örtülerinde destek materyali olarak çeşitli vitamin ve minerallere ilave olarak doğal ürünler, antioksidanlar hatta biyopolimerler gibi (kitosan, kolajen vb.) çok çeşitli maddelerin kullanıldığı görülmektedir. Ancak bu kapsamda yara örtülerinde kızılçam özütünün kullanımına rastlanılmamıştır. Kızılçam (*Pinus brutia*) literatürde krem formülasyonu olarak çalışılmış, yaralı cilt yüzeylerine doğrudan uygulanmıştır. Fakat yaranın hızla iyileşmesi için nemli bir ortam gereklidir ve aynı zamanda yara sıvısının emilerek bakterilerin çoğalması engellenmelidir. Topikal uygulamalarda bu tür ürünler yara üzerinde kuruma gibi problemler yaratabilmektedir. Bu çalışmada da yara örtüleri hazırlanmasında, nemli yara ortamının sağlanması ve akut yara iyileşmesinin hızlandırılması amaçlanarak ekstre içerikli alginat jel tekstil yüzeyleri tasarlanmıştır. Bu

çalışmada elde edilen yara örtüleri ile dışa bağımlılığın ortadan kaldırılmasına yönelik katkılar elde edilmesi planmaktadır. Diğer ülkelere göre Türkiye'deki medikal sanayi sektörü oldukça genç bir sektördür. Tez kapsamında üretilen yara bakım ürünü ile ülkemizin sarf malzeme açısından yurt dışına bağımlılığının bir miktar azalmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Ayrıca medikal sektöründe hammaddenin kısıtlı olması da diğer önemli bir sorunu teşkil etmektedir. Fonksiyonel yara örtülerine yönelik kullanılan hammaddeler genellikle ithaldir. Tez çalışması kapsamında kullanılan doğal özüt kızılçam kabuklarından elde edilmiştir. Kızılçamın dünyada en verimli ve geniş yayılış sahaları Türkiye topraklarında bulunmakta olup, bundan dolayı da makalelerde son dönemde Türk kızılçamı (Turkish red pine) olarak adlandırılmaktadır. Orman genel müdürlüğünün orman atlasına göre; kızılçam Türkiye'de 3.207.914 hektarı verimli, 2.646.759 hektarı verimsiz orman olmak üzere toplam 5.854.673 hektara ulaşan doğal yayılışı bulunmaktadır. (OGM - Türkiye Orman Varlığı -2012). Tez çalışmasında üretilen ve yara örtülerinin eldesinde kullanılan doğal özütün, ülkemiz topraklarında bolca yetişmekte olan bir ağaçtan elde ediliyor olması hammadde sıkıntısını ortadan kaldırmaktadır. Tez kapsamında üretilen yara örtülerinde beklenen başarının elde edilmesi durumunda, ülkemizin sahip olduğu doğal kaynaklardan kızılçam teleflerinin medikal sektörde üretime katılması sağlanacaktır. Bu durumda ithal olarak temin edilen hammadde kullanımının azalması hedeflenerek milli ekonomiye önemli bir katkı oluşturulması ve kızılçam kabuklarının kullanımıyla da aynı zamanda doğada bulunan ağaç kabuğu atıklarının değerlendirilmesi sağlanmış olacaktır.

## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

### 2.1 Medikal Tekstillerin Tarihçesi, Türkiye'deki ve Dünyadaki Durumu

Tekstilin sağlık alanında kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Tekstil materyallerinin lif ve filament halde ameliyat ipliği ve yaralar için dikiş ipliği şeklinde ilk olarak Hintliler ve Eski Mısırlılar tarafından kullanıldığı bilinmektedir (MÖ 3500). Ayrıca Hintliler pamuk ve ince deri şeritleri yara kapatmak için kullanmışlardır (MÖ 600). 2. yy'da bağırsak şeritleri ile 11. yy'da ise ipek şeritler ile yara kapatma yöntemleri uygulanmıştır. 18.yy'da ise karbolik asit ile sterilizasyon ile medikal tekstiller alanındaki gelişmeler hızlanmıştır (Üreyen vd., 2000). 20. yy'da medikal tekstillerin gelişimi, birçok aşamadan geçmiştir. 1930'lu yıllarda vücut sıvıları ve kan kirlerinden dolayı yara bölgesinin etrafında havlar bulunan çok katlı örtüler kullanılmaya başlanmıştır (Şahin, 2011). Günümüzde tekstil endüstrisinde farklı fonksiyonel özelliklere sahip tekstil ürünleri elde etmek amacıyla çalışmalar devam etmektedir. Bu kapsamda medikal tekstiller büyük ilgi görmüştür (Başal and Karagönlü, 2013). Dünyada, gelişmekte olan ülkelerdeki nüfus artışı ve bu ülkelerdeki yaşlı nüfusun önemli derecede artması, yaşam standartlarındaki gelişmeler, insanların sağlık konusunda daha bilinçli olmaları ve sağlık bakım ürünlerine olan talebin artması gibi faktörler medikal tekstiller sektörünün gelişmesine ve büyümesine neden olmaktadır. Medikal tekstil uygulamalarında kullanılan materyallerin üretildiği lif tiplerinde ve bu materyallerin üretim tekniklerinde gerçekleştirilen araştırma ve geliştirme çalışmaları, medikal tekstillerin tüm tekstiller içinde sahip oldukları payın gün geçtikçe artmasını sağlamaktadır.

### 2.2 Medikal Tekstiller

Medikal tekstiller, tekstil sektörü içinde geniş bir ürün grubu içeren ve hızla büyüyen alanlardan biridir. Kullanım alanına ve üründen beklenen özelliklere bağlı olarak: lif, iplik, örme, dokuma, nonwoven ve kompozit materyal gibi çeşitli

tekstil ürünleri kullanılabilir (Mecit vd., 2007). Bir tekstil ürününün sağlık alanında kullanılabilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Medikal tekstiller etrafındaki doku ile biyolojik olarak uyumlu olmalı ve vücut tarafından kabul edilebilir şekilde olmalıdır. Medikal tekstillerden beklenen bazı özellikler; antitoksiklik, elastikiyet, antialerjik, dayanıklılık, zararlı bakteri geçişine izin vermeme vb. şeklinde sıralanabilir (Chinta and Veena, 2013). Sağlık uygulamalarında kullanılan medikal tekstiller, ürün performansı açısından çok değişken ürünleri içermektedir. Yapay organlar, bandajlar, sargı bezleri, ameliyat iplikleri, yara örtüleri ve benzeri malzemeler bu ürün grupları içinde yer almaktadır (Ersoy vd., 2015). Bu değişken ürünler için üründen beklenen özelliklere ve kullanım alanına bağlı olarak medikal alanda kullanılan birçok ürün tek kullanımlıdır.

Genel olarak medikal tekstiller uygulama alanlarına göre dört sınıf altında toplanmaktadır:

- İmplant edilemeyen (vücut içine yerleştirilemeyen) materyaller
- İmplant edilebilir (vücut içine yerleştirilebilir) materyaller
- Vücut dışı kullanılan cihazlar
- Bakım ve hijyen ürünleri, şeklindedir.

### **2.2.1.Vücut dışı kullanılan cihazlar**

Vücut dışı kullanılan (Ekstrakorporal) cihazlar yapay organlardır. Bu aletlerin performans ve fonksiyonları tekstil teknolojisi kullanılarak sağlanmaktadır (Ilgaz vd., 2007). Yapay organlar, yapay böbrek, yapay kalp ve yapay karaciğer vb. gibi organlardır. Bu materyaller, bir daha kullanılmayacak olan veya sorunlu olarak görev yapan doğal organların yerine aynı işi yapacak olan insan vücudu içinde kullanılan veya insan vücuduna bağlanabilen yapay organlardır. Yapay organlar hastanın en iyi koşulda normal bir hayat sürmesine yardımcı olan organlar olarak tanımlanmaktadır. Teknik malzemelerden ve

tekstil malzemelerinden, doku mühendisliği alanı kullanılarak elde edilen organlardır (Ersoy, vd., 2015).

### **2.2.2.Bakım ve hijyen alanında kullanılan tekstiller**

Bakım ve hijyen alanında kullanılan tekstil ürünleri, medikal alanda önemli bir yere sahiptir. Bu gruptaki ürünlerin çeşitliliği oldukça fazla olmakla beraber hijyen amaçlı günlük kullanımlarda çok geniş uygulama alanına sahiptir. Bu gruptaki ürünler: hastane örtüleri, hijyenik pedler, cerrahi ve koruyucu giysiler, temizlik bezleri, maskeler vb. şeklindedir. Bakım ve hijyen alanında kullanılan tekstil ürünlerinin temel amacı, hastayı ve personeli korumak ve hijyen sağlamak, yara enfeksiyonunu engellemek, operasyon yeri ve steril teçizatın dışarıyla ile doğrudan temasını kesmek ve hastadan cerraha, cerrahı hastaya enfeksiyon ve hastalık taşıma riskini azaltmaktır. Bundan dolayı kullanılan kumaşların belli özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu özelliklerden bazıları; antimikrobiyal olmalı, su ve kan gibi sıvıları geçirmemeli, tüy ve toz oluşturmamalı, nefes alabilir olmalı, zehirli, kanserojen, alerjik madde içermemeli, fiziksel olarak dayanıklı olmalı, konforlu olmalı, yıkamaya ve sterilizasyona karşı dayanıklı olmalı vb. şeklindedir (Cireli vd., 2007).

Örneğin hastaların tedavi edildiği yerlerde ve hastanelerde kullanılan çarşaf, alez vb. yatak takımlarının steril olması gerekmektedir. Bu amaçla tekstil yüzeylerine çeşitli bitim işlemleri uygulanarak steril olmaları ve antibakteriyel özellik kazandıları bilinmektedir. Yatak takımları kazandırılan antibakteriyel özellik sayesinde hastaların birçok bakteriden korunmalarını sağlayarak hasta iyileşme sürecine olumlu etkide bulunabilmektedir. Bir diğer tıbbi tekstil olan koruyucu giysiler; tek kullanımlık gömlekler, işçi tulumları, önlükler vb. tekstil malzemeleridir. Bu giysiler insanları sel, alev, radyasyon, kimyasal tehlikeler ve her türlü doğal afetlere karşı korumak amacıyla kullanılan tekstillerdir.

Cerrahi giysiler, ameliyat esnasında cerrahi müdahalede kullanılmaktadır. Bunlar; ameliyat önlükleri, bone, maske, galoş vb. malzemeler olarak sayılabilmektedir. Bu malzemelerin çoğu tek sefer kullanılıp atılmakta olup, hijyen açısından çok önemlidir. Üretimlerinde en çok kullanılan kumaşlar tipleri;

pamuk, poliester, poliester/karbon, pamuk/poliester, spunlace ve spunbond malzemelerdir (Pamuk, 2008).

### **2.2.3.İmplant edilebilen (vücut içine yerleştirilebilen) materyaller**

İmplant edilebilen tekstil ürünleri yapay kalp kapakçığı, damar dokuları, yapay eklemler, fıtık tedavisi vb için kullanılan materyallerdir. Bu ürünler cerrahi uygulamalarda vücudun onarılmasında, yara kapatmak amacı ile ameliyat ipliği olarak hasara uğramış dokuların desteklenmesinde ve onarılmasında kullanılmaktadır. Bu malzemelerin başarılı bir şekilde kullanılabilir olmasındaki en büyük etken biyolojik olarak uyumlu olmaları yani vücutta herhangi istenmeyen bir tepkiye yol açmamalarıdır (İlgaz vd., 2007).

Ameliyat iplikleri, cerrahi müdahale sırasında açılan veya kaza ile kesilmiş vücut dokularını birbirine birleştirmek, kanamaların veya vücut sıvılarının durmasını sağlamak amacıyla kan damarlarını birleştirmek, protez yapılarını dokulara birleştirmek için kullanılan doğal veya sentetik steril edilmiş dikiş malzemeleri olarak tanımlanmaktadır.

Ameliyat iplikleri absorbe olabilen ve absorbe olamayan malzemeler olarak iki şekilde incelenmektedir. Absorbe olamayan ameliyat iplikleri keten, pamuk, ipek, poliamid, polipropilen, metal, poliester, polibutester, isobutyl-cyanoacrylate vb. şeklindedir. Absorbe olabilen ameliyat iplikleri ise kollajen, katgüt, poliglaktik asit, poliglikotik asit, polimetilen karbonat, polidioksanon, poliglukonat şeklindedir (Erol, 2014).

Yapay tekstil damarları, arter ve venöz otogrefler hastalığı için kullanılabilen, sorunlu kan damarlarının yerine alabilecek en uygun tekstil malzemeleridir. Kullanılan bu malzemenin mukavemeti iyi olmalı ve damarın çevresinde bulunan doku ile kolay birleşmeli, düşük trombojeniteye sahip olmalı, doğal damara benzer özellikler göstermeli, enfeksiyonlara karşı dirençli olmalı ve dikimi kolay olmalıdır. Yapay bir damarda aranan en önemli özellikler, pıhtı oluşturmama ve kolay iyileşme, biyobozunur olma, dayanıklılık, gözeneklilik, kompliyans şeklinde sayılabilir (Eren, 2010).

#### **2.2.4.İmplant edilemeyen (vücut içerisine yerleştirilmeyen) materyaller**

Vücut içine yerleştirilemeyen materyaller, deriye temas ederek veya temas etmeden insan vücudunun dışında uygulanmaktadırlar. Elastik veya elastik olmayan bandajlar, baskı bandajları, ortopedik bandajlar, plasterler, gazlı bezler, tamponlar, sargı bezleri ve yara örtüleri bu gruba giren ürünlerdir. Bu materyaller, kullanılma amaçlarına göre en uygun özellikte olmalıdırlar.

Bandajlar, bir operasyon sonrası veya çıkık, zedelenme, kırık vakaları sonucunda o alanın sabit kalmasını sağlamak için kullanılmaktadır. Geçici bandajlar, yarayı dış etkenlerden korumak ve doku zedelenmesini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Sterilize olmuş bandajlar yara iyileşmesinde oldukça önemli rol oynamaktadırlar. Kanamalarda, bandaj kullanılarak basınç uygulanmakta ve kanamaların durdurulması gerçekleştirilmektedir. Vücudumuzun herhangi bir bölümünde kırık ya da çıkık oluştuğunda bandaj kullanılarak eklemlerin sabitlenmesi sağlanmaktadır (Ersoy, vd. 2015).

Kanama ve benzeri olayların olduğu durumda, kanayan bölgeyi dış faktörlerden korumak ve bu bölgeye basınç uygulamak amacıyla kullanılan tekstil yüzeylerine, sargı bezi adı verilmektedir. Sargı bezinin, seyrek dokunmuş olması, emici olması, yumuşak olması ve pamuklu olması istenmektedir. Sargı bezleri vücudun çeşitli yerlerinde kullanılmaktadır. Sargı tipleri, ayak sargısı, diz sargısı, baş sargısı, omuz sargısı, göğüs sargısı, el sargısı, kol sargısı, dirsek sargısı, kalça sargısı, kulak sargısı, göz sargısı, dirsek sargısı vb. şeklindedir (Ersoy, vd., 2015).

Bu grupta incelenen yara örtüleri, medikal tekstillerin alt dalı olan implante edilemeyen materyallerin en önemli bölümlerinden birini oluşturmaktadır. Yara örtüleri, yaraların steril koşullarda hızlı bir şekilde iyileşmesini sağlayan tıbbi tekstil malzemeleridir. Yara örtüleri, yanık yaraları, enfekte olmuş yaralar, bacak ülserleri, eksudalı bası yaraları, ameliyat sonrası cerrahi yaralar, fungal lezyonlar, diyabetik yaralar vb. gibi orta-ağır dereceli yaralar için koruyucu tabaka olarak kullanılmaktadır. Yara örtüleri kullanılırken



uygun yara örtüsü yara tipine göre seçilmektedir. Örneğin; akut yaralarda genellikle köpük örtüler ve sıvı emici özellikte olanlar, kronik yaralarda ise aljinat ve hidrojel özellikte örtüler kullanılmaktadır. (Gül, 2007).

### **2.2.5. Derinin Yapısı**

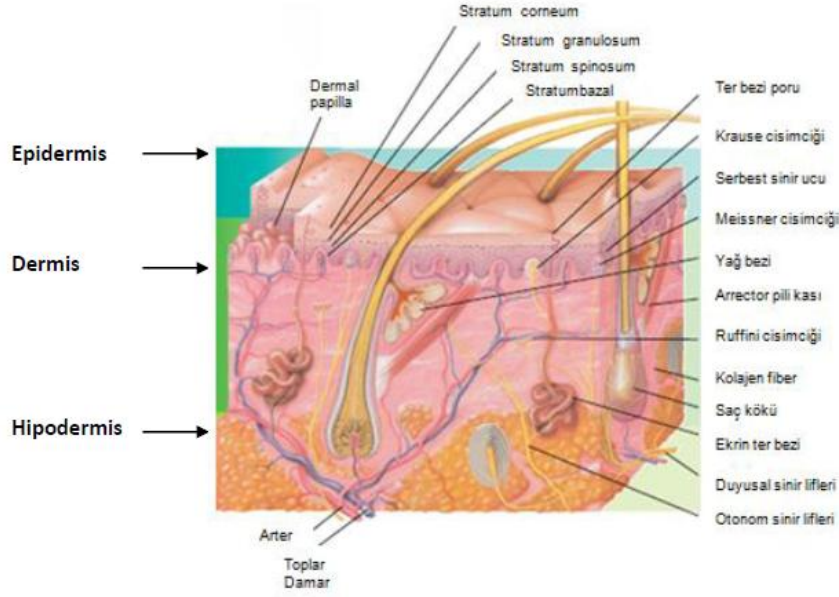
Deri, histolojik olarak üç katmandan oluşmaktadır. Bu kısımlar vücutta dıştan içe olacak şekilde sırasıyla; epidermis, dermis ve hipodermis (derialtı doku) şeklindedir (Şekil 2.1).

Epidermis, derideki en dış tabakadır ve büyük bir kısmı keratinosit adı verilen hücrelerden oluşmaktadır. Damarsal yapılar içermemektedir. Su içeriği değiştikçe epidermisin kalınlığı değişmektedir. Derinin % 5'ini keratinositler oluşturmakta ve bunlar da hücre içindeki protein yapıda keratin olarak bilinen proteini üretmektedir.

Dermis cildin ikinci tabakasıdır ve epidermal tabakasının altında bulunmaktadır. Dermiste fibroblast hücreleri ve hücreler arası destek dokusu bulunmakta ve bunların arasında da yağ ve ter bezleri, kıl, tırnak follikülleri sinir, damar, lenfatik gibi yapılar yer almaktadır. Epidermise göre çok daha az miktarda hücre ve çok daha fazla miktarda lif bulundurmaktadır.

Dermis tabakasında duyu sinirlerine sahip olan reseptörler bulunmaktadır. Kollajen ve Elastin dermisin fibriller destek dokularıdır. Dermiste bulunan kollajen derinin bütünlüğünü ve gerginliğini sağlamaktadır. Elastin ise deriye elastikiyet özelliği kazandırmaktadır.

Hipodermis, liposit adı verilen hücrelerden oluşmakta olup derinin en alt tabakasıdır. Lipositler panniculu adı verilen küçük bölmeler oluşturmaktadır.



Şekil 2.1 Derinin kesiti

### 2.2.6. Yara Terminolojisi

Yara, derinin kimyasal, fiziksel, biyolojik, termal, elektriksel, patolojik bir olaydan dolayı ve tıbbi rahatsızlıklar sonucunda doku bütünlüğünün ve organın fonksiyonunun kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir deyişle, farklı derecelerde ve özellikle iç veya dış kuvvetlerin etkisi sonucu meydana gelen deri bütünlüğündeki bozulma olarak da tanımlanabilmektedir. Uygulanan bu kuvvetlerin oluşturduğu enerjinin miktarı, vücutta meydana gelen hasarın çeşidi ve derecesini belirlemektedir. Yaralar oluşum türü, büyüklüğü, şekli, rengi, tedavi şekli gibi birçok açıdan farklılık göstermektedir (Mutlu, 2014).

### 2.2.7. Yara Çeşitleri

Yaralar, oluşumlarına, fizyolojik durumlarına ve derinin bütünlüğüne göre sınıflandırılmaktadırlar. Deri bütünlüğüne göre kapalı ve açık şeklinde ikiye ayrılmaktadırlar. Açık yaralarda, deri bütünlüğünün bozulmasından dolayı üst deride doku kaybı oluşmaktadır. Kapalı yaralarda ise deri altı dokularda hasar meydana gelmektedir. Açık yaralara, sokmalar ve ısırıklar, kesik, yanık, ezik, batıcı yaralar örnek olarak verilebilmektedir. Kapalı yaralara ise burkulmalar,

sıyrıklar, kontüzyon ve hematom örnek olarak verilebilmektedir. Yaralar, fizyolojik durumlarına göre yaranın kirliliği, oluşma zamanı, derinliği ve rengine göre dört grup altında incelenmektedirler. Yaralar, iyileşme durumlarına, oluşma zamanına göre ve yapılarına göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadırlar (Koyutürk ve Soyaslan, 2016). Akut yaralar, normal sürede iyileşen ve herhangi bir travma ya da cerrahi işlem sonucunda meydana gelen ve genelde kolay iyileşen yaralardır. Akut yaralarda, yarayı oluşturan etkinin geçici olması nedeniyle beklenen zamanda ve uygun şekilde doku bütünlüğü sağlanarak, iyileşme süreci tamamlanabilmektedir. Bu tip yaralarda, iyileşmeye engel olan faktörler azdır. Akut yaralar; yanıklar, cerrahi yaralar, sıyrıklar, ısıyrıklar, küçük kesik yaraları vb. yaralardır.

Kronik yaralar ise üç aydan fazla sürede iyileşen yaralardır. Kronik yaralarda, yaraya neden olan etken sürekli olduğundan bu yaralar, yavaş iyileşen hatta bazı durumlarda iyileşmeyen yaralardır. Bu tip yaralarda, iyileşmeye engel olan birçok faktör bulunmakta ve yara sıklıkla tekrar etmektedir (Doğan, 2012).

### **2.3 Yara Örtüleri**

İdeal bir yara iyileşme süreci, sadece uygun ilaç tedavisine bağlı değil, aynı zamanda uygun yara örtülerinin kullanımına da bağlıdır (Zbigniew and Schwartz, 2000). Yara sargıları, canlı dokularda oluşan yaralarda, yarayı örtmek, fazla sızıntıları yaradan uzaklaştırmak, mikroorganizmalara ve olası dış etkenlere karşı yaralı bölgeyi korumak ve iyileştirme sürecine katkıda bulunmak için kullanılmaktadır (Hanna and Giacobelli, 1997). Yaralı bölgedeki epitel tabakanın tekrar oluşumu, ter bezlerinin ve saç saplarının bulunduğu tabakanın yeniden oluşumuyla beraber devam etmektedir. Bu kapsamda, iyileşme, yaklaşık üç hafta gibi bir sürede tamamlanmaktadır. Bu çeşit bir iyileşme, insanda oldukça yavaş tamamlanmaktadır. Bu yüzden yaralarda iyileştirmeyi hızlandırmak amacıyla çeşitli yara örtülerinin geliştirilmesi kaçınılmaz hale gelmektedir (Karaçuha, 2010).

İdeal bir yara örtüsünden beklenen özellikler;

- ✓ Antimikrobiyal kontrol,
- ✓ Koku giderici olması,
- ✓ Sıvıyı absorbe edebilme,
- ✓ Düşük yapışkanlık derecesi,
- ✓ Boşluk doldurabilme,
- ✓ Pıhtılaşmayı sağlama,
- ✓ Kanamayı durdurma,
- ✓ Metal iyon metabolizmasını sağlayabilme,
- ✓ Yara izini giderebilme,
- ✓ Ağrı ve acı azaltma,
- ✓ Nemli ortam oluşturma,
- ✓ Optimum ısıyı sağlama,
- ✓ Enfeksiyonu engelleme,
- ✓ Anti toksik özellik sağlama,
- ✓ Kontaminasyonu engelleme

## 2.4 Yara Örtülerinin Başlıca Görevleri

1. Sıvı kontrolü: Yara örtüsü, zararlı bakterilerin üremesini önlemek amacıyla, kanın ve yara sıvısının sızmasını engellemeli, aynı zamanda yara salgısını absorblayabilmelidir. Kuru yaraya ise epidermal tabakanın kendini yenileyebilmesi için gerekli olan nemli ortamı sağlayabilmelidir. Çünkü yeterli

nem; yarada vaskülerizasyon olayını ve makrofajların fagositik işlevini arttırmayı sağlamaktadır.

2. Koku önlemesi: Yaralı bölgede bakterilerden dolayı çoğu zaman istenmeyen kokular oluşabilmektedir. Oluşan bu koku, kullanılan yara örtüsü tarafından önlenmelidir.

3. Kanamayı durdurucu etkisi: Travmatik ve ağır yaralarda fazla kan kaybının önlenmesi için kanamanın hızlı bir şekilde durdurulması gerekmektedir. Bu gibi durumlarda uygun yara örtüleri ile kanın pıhtılaşmasına yardımcı olunabilmektedir.

4. Fiziksel bariyer: Yara örtüsü, havadan yara yüzeyine mikroorganizma geçişine izin vermemeli, bakteri bulaşmasını ve dokunun zarar görmesini engellemektedir. Ayrıca, yarayı olabilecek travmalara karşı korumaktadır (Doğan, 2012).

5. Doku tahribatını engelleme: Yara örtüleri kolay uygulanabilir ve çıkarılabilir olmalıdır. Düşük yapışkanlık özelliği ile yara örtüleri, yara yüzeyine yapışmayı ve yara örtüsünün çıkarılması esnasında doku tahribatını önlemektedir.

6. Yara izinin giderilmesi: Büyük yaralarda, yara izi oluşumu estetik açıdan önemli bir sorundur. Yara izi oluşumunu önleyebilen veya azaltabilen yara örtüleri kullanılarak hastaya yarar sağlanabilmektedir.

7. Yaranın iyileşmesini destekleme: Yara örtüleri, vitamin, mineral vb gibi etken maddelerle kombine edilerek yara iyileşme sürecini hızlandırabilecek şekilde hazırlanabilmektedir. Ayrıca çinko, demir, bakır, magnezyum gibi çeşitli metal iyonları hücre aktivitelerinde önemli rol oynamaktadır. Herhangi birinin eksikliği, yara iyileşmesini geciktirebilmektedir. Metal iyonları salımını yapan uygun yara örtüleri kullanılarak da bu şekildeki sorunlar giderilebilmektedir (Doğan, 2012).

8. Debridman: Yara örtüleri uygun sıcaklık, nem ve pH açısından ideal olan koşulları sağlayarak yaradaki, ölü, hasarlı ve enfekte olmuş dokuların ve

yabancı cisimlerin temizlenmesi ve çıkarılmasını hızlandırabilmektedir. Makrofaj proteinleri parçalayan proteaz ve kollajenaz üretmekte ve bu da debridmanı sağlamaktadır. Ayrıca nemli yara ortamı, ölü dokuların atılması için gerekli olan su ve enzimlere sahip olduğu için debridmanı kolaylaştırmaktadır (Güneş ve Eşer, 2006).

## 2.5 Yara Örtüsü Çeşitleri

Medikal tekstil ürünleri içerisinde farklı özelliklere sahip birçok yara örtüsü bulunmaktadır. Geçmişte yara bakımı için farklı emici özellikte ve absorpsiyon kapasitesinde bandajlar, sargı bezleri, hidrofil pamuk ve gazlı bez gibi geleneksel yara örtüleri kullanılmaktaydı. Fakat, bu ürünler ideal yara iyileşme ortamı olan nemli ortamı sağlayamadığından, yara iyileşme sürecinin hızlanmasına herhangi bir katkıda bulunamamaktadır (Boateng et al., 2007). Ayrıca araştırmalar sonucu gazlı bez, sargı bezi gibi ürünlerin yara yüzeyinden bütün nemin buharlaşmasına izin verdiği için yara yatağına yapıştığı ve çıkartılma esnasında da travmaya neden olduğu, yarayı tekrar enfekte edebildiği gözlenmiştir. Bu dezavantajları gidermek amacıyla yapılan çalışmalar sonucu modern yara örtüleri ortaya çıkmıştır. Modern yara örtüleri anlayışı, nemli yara ortamının sağlanması, nefes alabilir yapıda olmasıyla yeterli oksijen geçişinin sağlanması, kolay uygulanabilmesi ve çıkarılabilmesi şeklinde özelliklere odaklanılmıştır (Altay ve Başal, 2010). Modern yara örtüleri çeşitleri; fiziksel şekillerine göre şeffaf filmler ve köpükler, üretildikleri materyale göre hidrojeller, hidrokolloidler, aljinat örtüler, etken madde içeriğine göre antibakteriyel, büyüme faktörü içerikli, vitamin ve mineral içerikli örtüler şeklindedir. Bu ürünler, genellikle çeşitli yaralar üzerine tek başlarına ya da birkaçının kombinasyonu şeklinde uygulanmaktadır (Kurtoğlu ve Karataş, 2009).

### 2.5.1 Şeffaf filmler

Yarı-geçirgen filmler olarak da adlandırılan bu ürünler poliüretanın çeşitli karışımlarından elde edildiğinden dolayı aynı zamanda poliüretan membranlar olarak da bilinmektedirler. Bu filmler esnek özelliğinden dolayı hastanın fonksiyonunu kısıtlamamakta ve oldukça kullanışlı olup, kullanım esnasında da

rahatsızlık yaratmamaktadır. Şekil 2.2’de görüldüğü gibi şeffaf film örtüler saydam olmalarından dolayı yara bölgesi doğrudan izlenebilmektedir. Mikroorganizmalara karşı iyi bariyer özelliği göstermektedirler. Aynı zamanda da su geçirmez özelliğe sahiptirler. Yara ve ortam arasındaki su buharı, oksijen ve karbondioksit değişimine izin vermekte, fakat emicilik özelliği olmadığından yara salgısının birikimine neden olmaktadır. Bir diğer dezavantajı ise yapışabilmesi için çevresinde sağlıklı bir deri olması gerekmekte ve bu şekilde sağlıklı geniş alan yaralarda bulunması zor olabilmektedir. Örneğin; geniş yüzeyli yanıklarda bu filmlerin uygulanması mümkün olmamaktadır. Poliüretan film örtüler, cerrahi yaralarda ve yatak yaralarının tedavisinde kullanılabilir. Bu örtüler aljinat, hidrojel ve hidrokoloidlerle birlikte de kullanım alanına sahiptir.



Şekil 2.2 Şeffaf film örtüler

### 2.5.2 Köpükler

Köpükler örtüler (Şekil 2.3), silikon bazlı veya poliüretan içerikli olabilmektedirler. Köpükler, yüksek dayanıma sahip, esnek yapıda, yüksek absorpsiyon kapasitesine sahip, yumuşak ve gözenekli materyallerdir. Hidrofilik veya hidrofobik monomerlerden elde edilebilmekte ve böylece farklı gözeneklilik ve absorpsiyon kapasitesine sahip köpükler üretilebilmektedir. Yara yüzeyine uygulandığında kılcal etkiden dolayı yara sıvısı köpük içine absorbe olmakta ve örtünün diğer kısmına transfer edilmektedir. Kuru yaralara uygulandığında ise, poliüretan tabakası nem kaybını önlemekte ve yara yüzeyinin kurumamasını sağlamaktadır. Kolay çıkarılabilme ve yaraya yapışmama özelliğine sahiptirler (Hanna and Giacomelli, 1997).



Şekil 2.3 Köpük örtüler

### 2.5.3 Hidrokolloidler

Hidrokolloidler (Şekil 2.4), hem nemli hem de kuru yüzeylere uygulanabildiğinden en fazla kullanılan örtülerden biridir. Hidrokolloid, kolloid (karboksimetilselüloz, pektin ve jelatin gibi jel ajanlar) materyallerin elastomer ve yapışkan materyallerle kombinasyonuyla oluşturulan yapılardır. Hidrokolloid örtüler hafif yanıklarda, ağırlı ve travmatik sakatlanmalarda kullanılabilir. Yara sıvısı ile temas geçtiklerinde, yapılarında bulunan jel materyaller şişerek yara sıvısını çekmektedirler. Hidrokolloidler, yabancı cisimleri ve mikroorganizmaları geçirmemekte, ideal nem ortamı ve gaz geçişini sağlayabilmektedir. Aynı zamanda kollajen üretimini ve epitelizasyon hızını da artırmaktadır (Stashak et al., 2004).



Şekil 2.4 Hidrokolloid örtüler



### 2.5.4 Hidrojeller

Hidrojeller (Şekil 2.5), hidrofilik polimerler ile çapraz bağlanmış polivinilalkol, jelatin, polietilenoksit, polisakkarit, polimetakrilat vb. gibi polimerlerden oluşmaktadırlar. Bunlar, yüksek miktarda su içeren ve üç boyutlu ağ yapısına sahip polimerlerdir. Ağrıyı dindirme özelliğine sahiptirler, yara yüzeyine yapışmamakta ve yaranın ısını düşürerek nemli yapısı sayesinde serinletici etki yaratmaktadırlar. Yara sıvısına karşı yüksek absorpsiyon kapasitesine sahiptirler fakat hücre ya da protein gibi biyolojik bileşenleri düşük absorbe etme özelliği göstermektedirler. Bundan dolayı yarayı koruma amaçlı ikinci bir örtü gerekebilmektedir. Hidrojel örtüler kullanılarak, lokal uygulama ile ilaç uygulanabilmekte ve ilacın yara bölgesine salınımı sağlanabilmektedir. Ayrıca yaralı bölgedeki hücrelerin epitelizasyonuna da yardımcı olmaktadır (Boateng, 2007). Hidrojeller eksudayı absorblayarak şişme özelliğine sahiptirler.



Şekil 2.5 Hidrojel örtüler

Yüksek miktarda su ve nişasta polimerlerinden üretilmektedir. Yaraya nem sağlama ve debridman özelliği bulunmaktadır. Hidrojeller eksudasız ve kuru yaralarda, enfekte olmayan yüzeysel yaralarda kullanılmaktadır. İkinci bir örtü gerektirmekte ve sık değiştirilmelidir.

### 2.5.5 Aljinat örtüler

Aljinatlar esmer su yosunundan elde edilen, suda çözünebilen polisakkaritlerdir. Aljinat yara örtüleri aljinik asidin sodyum ve kalsiyum tuzlarından elde edilerek üretilmektedir. Alginatın yüksek oranda yara sıvısını absorblayabilmesi, şişme özelliğinin olması, biyouyumlu ve biyobozunur bir malzeme olması gibi nedenler ile medikal tekstil uygulamalarında yara örtüsü olarak tercih edilen biyopolimer yapılı ürünlerden biridir. Alginat örtüler (Şekil 2.6) yara ile temas ettiğinde jel oluşturmakta ve bu jel yapı yara için gerekli olan ideal nem ve sıcaklıkta kalmasını sağlamaktadır. Antibakteriyel özelliği olmamasına rağmen, bakterileri oluşturduğu jel içerisinde hapsederek yarayı korumaktadır. Yapısındaki kalsiyum iyonları sayesinde yara iyileşme sürecinde gerekli olan kalsiyum ihtiyacını da gidermektedir. Ayrıca antimikrobiyal özellik sağlamak amacıyla gümüş ya da çinko eksikliği yaşayan hastalarda ve çinkonun kanama dindirici özelliğinden dolayı çinko aljinat gibi birçok farklı aljinat türleri de kullanılabilir. (Bhupendra, 2007; Kurtoğlu ve Karataş, 2009).

Aljinat örtüler bol eksudalı, kanayan, ağrısız yaralarda kullanılmaktadırlar. Önceki çalışmalar, aljinat örtülerin diyabetik yaralarda etkili olduğunu göstermektedir.



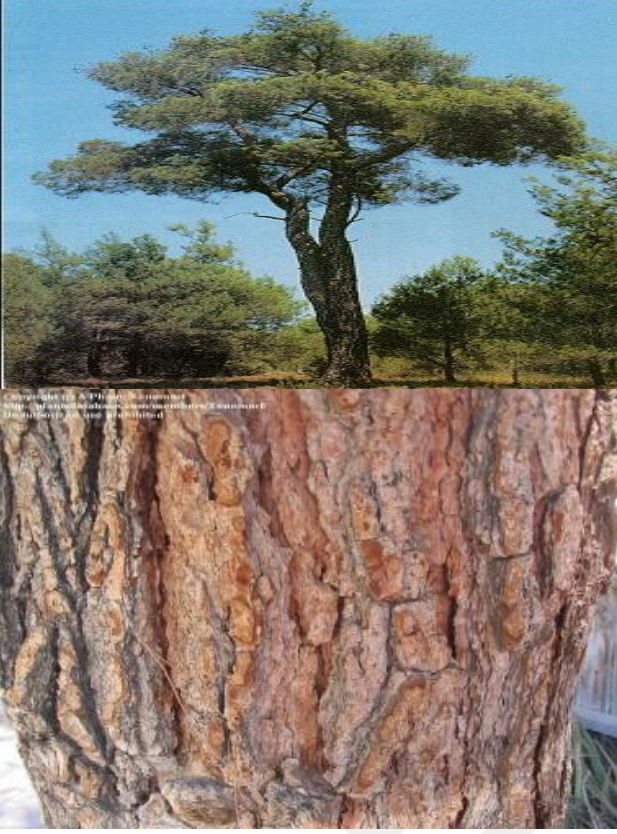


**Şekil 2.6** Aljimat lif yara örtüsü ve Aljimat jel yara örtüsü

Yapılan çalışmalar M.Ö. 3000-2500 yıllarında başlamış ve ilk olarak bitkilerden yararlanılmıştır ve daha sonra bunların yerini sentetik antioksidanlar almıştır. Günümüzde yara iyileşmesi için yaygın bir şekilde kullanılan sentetik antioksidanların güvenilirlikleri üzerinde artan endişelerden dolayı, çeşitli bitkisel materyallerden doğal antioksidanların elde edilmesi üzerine tekrar yoğun bir ilgi oluşmuştur. Tezde bu amaçla doğal antioksidan kaynağı olarak kızılçam kabuğu ekstresi kullanılmıştır.

## **2.6 . Kızılçam (*Pinus brutia Ten.*)**

Kızılçam ağacı kabuklarının (Şekil 2.7) çok eski dönemlerde kanamaları durdurmada, inflamatuvar hastalıklarda, öksürük şurubu olarak, diş ağrılarının giderilmesinde ve yara iyileştirme amacıyla kullanıldığı bilinmektedir (Becit vd., 2017). Dünya’da ve ülkemizde oldukça geniş yayılış alanlarına sahip olan kızılçam, literatüre “Turkish red pine” olarak geçmiş, yüksek ekonomik değere sahip, önemli ağaç türlerimizden biridir. 2014 yılı sonu itibariyle Türkiye’de 21.678.134 hektar orman varlığı içerisinde, kızılçam 5.854.673 hektar yayılış alanı ile birinci sırada bulunmaktadır (Türkiye Orman Varlığı, 2014). Dünyada en fazla yayılışı Türkiye’de görülmekte olup, en yaygın Akdeniz, Marmara ve Ege Bölgeleri’nde bulunmaktadır (Deniz ve Karaman, 2015). Kızılçam özellikle reçine üretimi ve ekstraktif madde miktarı açısından öne çıkan bir çam ağacı türüdür.



Şekil 2.7 Kızılcım ağacı ve kabuğu

Çam kabuğunun biyolojik olarak etkisinin mekanizmasının moleküler temelini, azot türlerini ve reaktif oksijenleri süpürücü özelliği olduğu söylenmektedir (D'Andrea, 2010). Yapısında varolan polifenoller, fenolik asitler, ve flavonoidler sayesinde, çam kabuğunun antioksidan etkiye ve serbest radikal giderici etkiye sahip olduğu birtakım klinik çalışmalarda gösterilmiştir (Packer et al., 1999).

Çam kabuğunun yüksek radikal tutma özelliği, yapısında bulunan hidroksil (-OH) gruplarının sayısı, nükleofilik katılmalar ve fenolik reaksiyonlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (D'Andrea, 2010).

Çam kabuğunun kullanımı eski zamanlara kadar uzansa da, son zamanlarda beslenme, sağlık ve tıp alanlarında geniş uygulama alanı bulmuştur.

Çam kabuğunda bulunan fenolik bileşiklere bakıldığında, yapısında bulunan önemli bileşiklerden biri olan kateşinin askorbik asite oldukça benzer olduğu ve süperoksit aktivitesini inhibe etme özelliğinin olduğu bilinmektedir.

(Grimm et al., 2004). Ayrıca çam kabuğu ekstresi güçlü antioksidan etkisinden dolayı trolox, askorbik asit gibi sentetik antioksidanlar ile beraber kullanıldığında sinerjik etki yarattığı belirtilmiştir (Sivonova et al., 2006).

Çam kabuğu ekstresinin, DNA, lipid ve protein biyomoleküllerini, oksidatif stres sonucu oluşan birçok hastalığa karşı koruma özelliği olduğu bilinmektedir (Maimoona et al., 2011; Gulati, 2015).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, çam kabuğu ekstresinin güçlü antioksidan aktivitesi sayesinde, radyoterapi tedavisi sonucu oluşan reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif hasarı önlenebileceği ve radyasyona karşı koruyabileceği ileri sürülmüştür (Moraes Ramos et al., 2006).

Çam kabuğu ekstresinin antiinflamatuvar etkisi birçok çalışmada belirtilmiştir. Böylece antiinflamatuvar etkisiye bağlı olarak ağrı azaltıcı etki gösterdiği düşünülmektedir. Kas ağrıları ve migren tedavisinde ağrıda belirgin bir şekilde azalma görüldüğü klinik olarak kanıtlanmıştır (Suzuki et al., 2008; Maimoona et al., 2011; Vinciguerra et al., 2006). Çam kabuğu ekstresinin alerjik hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Wilson et al., 2010).

Çam kabuğu güçlü antioksidan özelliği sayesinde cildi UV radyasyon etkilerinden koruduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Ayrıca cilde bariyer sağladığı ve hücre dışı matriks homeostazına da koruma sağladığı belirtilmektedir (Grether- Beck et al., 2016).

## **2.7 Antioksidanlar**

Yanlış beslenme, besinlerdeki zararlı katkı maddeleri, havadaki kirlilik, hareketsizlik ve yaşamda maruz kaldığımız birçok etken, vücudumuzda serbest radikallerin oluşumuna neden olabilmektedir. Bu zararlı etkiler ile kopmuş olan oksijen atomları hidrojen atomlarına saldırarak kopmasına neden olmakta ve böylece doku bozulmaları meydana gelmektedir. Oluşan serbest radikaller hücrelere ve bağışıklık sistemine saldırmaktadırlar. Bu serbest radikaller birçok

hastalık oluşumunu ve hızlı yaşlanmayı tetikleyen temel sebeplerindendir. Antioksidan bileşikler vücudumuzda oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinin yok olmasına yardımcı olmaktadır. Vücuttaki serbest radikallerin zararlarını en aza indiren, oksidasyona karşı koyan, birçok hastalığa ve hızlı yaşlanmaya neden olan radikal zincir reaksiyonlarını önleyen bileşiklere “antioksidan” madde adı verilmektedir. (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013). Antioksidanlar sentetik ve doğal olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Ticari olarak bulunan sentetik antioksidanlardan bazıları propil gallat (PG), butillendirilmiş hidroksianisol (BHA), tersiyerbutil hidrokinon (TBHQ), butillendirilmiş hidroksitoluen (BHT) şeklindedir. Sentetik antioksidanların sağlık açısından kanserojen ve toksik etkilerinin bulunması nedeniyle kullanımları oldukça azalmış ve bunların yerini doğal kaynaklardan elde edilen antioksidanlar almaya başlamıştır. Doğal antioksidanlar genellikle bitkilerden ekstrakte edilen bileşenlerdir. Doğada bulunan birçok bitkinin antioksidan özelliği bulunmaktadır (Nizamlıoğlu ve NAS, 2010). Çeşitli bitki ekstraktlarının yara tedavisinde kullanıldığı ve yara iyileşmesine olumlu katkısı bulunduğu çalışmalarda görülmektedir (Khalil et al., 2007). Bu bitkilerin antioksidan etkileri bünyelerinde oldukça fazla bulunan fenolik bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Kolaç vd., 2017).

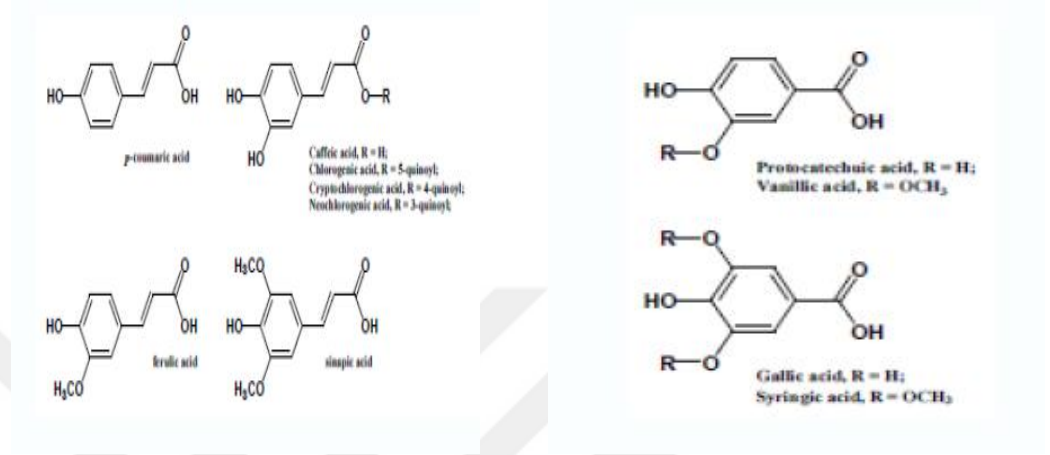
## **2.8 Fenolik Bileşikler**

Fenolik bileşikler, serbest radikalleri süpürme yeteneklerinden dolayı en önemli bitki bileşenlerindendir. Son yıllarda bitkilerdeki fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin araştırılması çalışmaları artmaktadır. Fenolik bileşikler genellikle doğal antioksidan olarak adlandırılmaktadır. Fenolik bileşikler genellikle bir veya birden çok hidroksil (-OH) grup içeren aromatik yapıya sahip, çeşitli fonksiyonel gruplar içeren metabolitlerdir (Naczka and Shahidi, 2004). Yapılarındaki halka sayısı ve yapısal gruplara göre isimlendirilen polifenolik maddelerin ana gurupları: fenolik asitler ve flavonoidlerdir (Kolaç vd., 2017).

### **2.8.1 Fenolik asitler**

Bitkilerde bulunan fenolik asitler genellikle serbest halde bulunmazlar ve fenol halkasına bağlı hidroksil grupları oldukça aktiftir. Fenolik asitler

hidroksibenzoik (Şekil 2.8) ve hidroksisinamik asitler (Şekil 2.9) olmak üzere iki başlık altında incelenirler. Fenolik asit çeşidi olan benzoik asitler C6-C1 iskeletine, sinamik asitler ise C6-C3 iskeletine dayalı bileşiklerdir. Bu bileşiklere hidroksil (-OH) ve -OCH<sub>3</sub> grupları içeren farklı yapıların bağlanmasıyla çeşitli fenolik asit bileşikleri oluşmaktadır (Öztaş, 2006).



Şekil 2.8 Hidroksisinamik asit

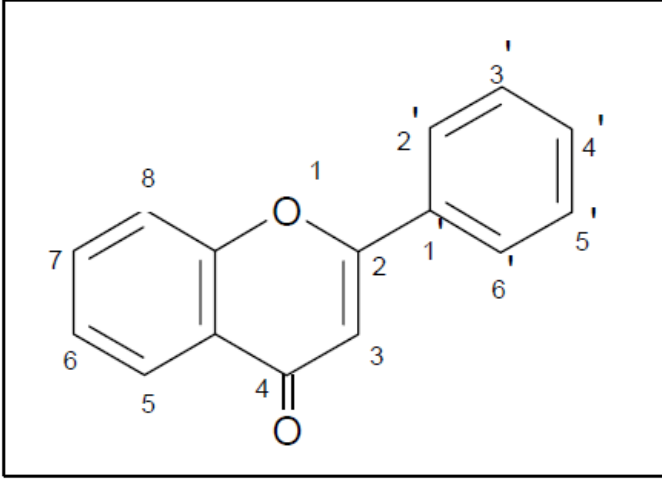
Şekil 2.9 Hidroksibenzoik asit

Bitkilerde en çok bulunan sinamik asitler, kumarik asit, kafeik asit ve ferulik asit olarak bilinmektedir. En fazla bulunan benzoik asitler ise, 3,4-dihidroksibenzoik asit, p-hidroksibenzoik asit, salisilik asit, gallik asit ve vanilik asit şeklindedir (Kolaç vd., 2017).

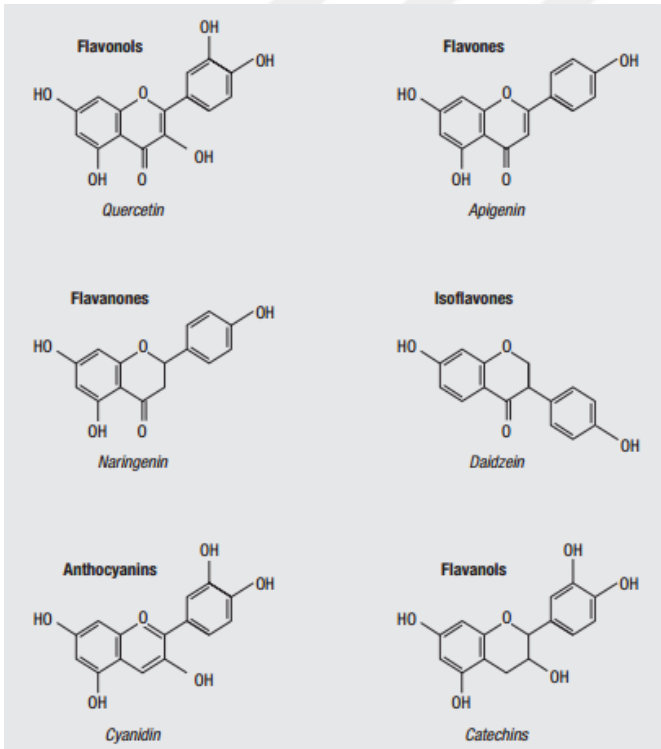
## 2.8.2 Flavonoidler

Flavon Latince de flavus olarak adlandırılmakta ve sarı anlamına gelmektedir. Bitkilerden ekstrakte edilen ve genelde sarı renkli olan bu bileşikler “flavonoid” olarak bilinmektedir. Flavonoidler, yüksek antioksidan ve şelatlama özelliğine sahip, düşük molekül ağırlıklı en yaygın bulunan polifenollerdir (Kayıhan, 2012). Yapılan araştırmalara göre günümüzde tanımlanan 8000’den fazla fenolik bileşik olup, bunların 4000’den fazlası bitkilerden izole edilen flavonoid olduğu bilinmektedir. Flavonoidler (Şekil 2.10) genellikle üç temel fenolik halkaya sahip olup, bulundurduğu hidroksil ve metil

grubuna göre değişen bileşiklerdir ve kimyasal yapıları (C6-C3-C6) iskeletini dayanmaktadır. Flavonoidler yapılarına göre flavonlar, flavanonoller, flavanonlar, flavanoller (kateşinler), flavonoller ve antosiyaninler olmak üzere altı gruba ayrılmaktadırlar (Şekil 2.11) (Özta, 2006).



Şekil 2.10 Flavonoidlerin genel yapısı

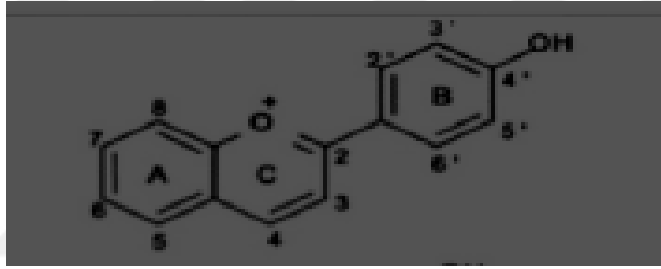


Şekil 2.11 Flavonoid grupları



### 2.8.2.1 Antosiyaninler

Antosiyaninlerde (Şekil 2.12) bulunan flavilyum kationu yapının temelini oluşturmaktadır. Bu flavilyum kationundaki 3, 5, 7, 3', 4, 5' karbonlarına bağlanan metoksi ve hidroksi gruplarının yer değişmesiyle farklı antosiyaninler oluşmaktadır (Kamiloğlu, 2007). Önemli bir flavonoid olan antosiyaninler, bitkinin renginin oluşumunda pigment olarak önemli bir etkiye sahiptir. Aynı zamanda bunlar, yapraklarda ultraviyole ışınlarının neden olduğu hasarlara karşı da koruyucu olarak etki göstermektedirler. Antosiyaninler, antosiyanidin türevleridir ve antosiyanidinler şekerler ile antosiyanin formunu oluşturmaktadırlar (Koes et al., 2005).



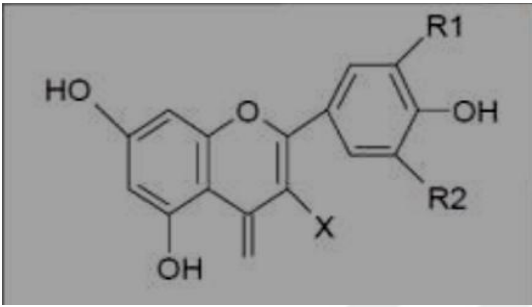
Şekil 2.12 Antosiyanin genel yapısı

### 2.8.2.2 Flavonoller

Flavonoller, 3-hidroksiflavon yapısına sahip olan bir flavonoid çeşididir. IUPAC ismi 3-hidroksi-2-fenilkromen-4-on şeklinde olmakla beraber çeşitlilikleri yapıdaki -OH gruplarının farklı pozisyonlarından kaynaklanmaktadır. Bitkilerde yaygın olarak bulunan bazı flavonollere kamferol, mirisetin, kuersetin ve izoramnetindir. Özellikle Kuersetin en fazla bulunan flavonoldür. Flavonoidler içinde en aktif bileşikler bulunan ve en fazla biyolojik aktiviteye sahip olan grup flavonollerdir. Yapılan çalışmalarda da flavonollerin, antiinflamatuvar, antioksidan, antikarsinojenik, antiaterojenik gibi birçok özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Muhsiroğlu, 2017).

### 2.8.2.3 Flavonlar

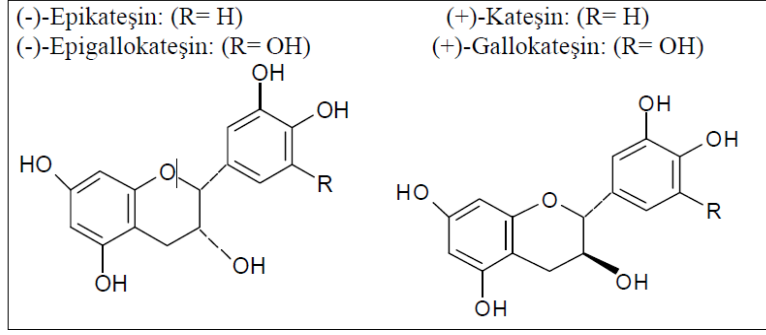
Flavonlar Latince ismi flavus (sarı) olan, çoğu bitkide bulunan ve açık sarı renkli olan bileşiklerdir. Molekül yapısı (Şekil 2.13) 2-fenilkromen-4-on (2-fenil-1 benzopiran-4-on) şeklindedir. 4. karbon atomunun okside olması ve 3. Karbon atomuna H<sup>+</sup> bağlanması ile flavon oluşmaktadır. Yapıda çift bağı 2. ve 3. Karbon arasında bulunmaktadır (C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub>). Başlıca flavonlar luteolin, krisoeriol, trisin, apigenin, baikalein, tangeritin, vogonin ve skutellarein şeklindedir (Kolaç vd., 2017).



Şekil 2.13 Flavon ve Flavonollerin kimyasal yapıları (Flavonol X=OH, Flavon X=H)

### 2.8.2.4 Flavanoller (kateşinler)

Flavanoller kateşin olarak bilinmekte olan renksiz bileşiklerdir. Gıdalarda oldukça yaygın olarak bulunan kateşinler, flavonoidlerin sentezinde ara ürün olarak yer almaktadırlar. Kateşinler, flavan-3-ol olarak adlandırılmakta ve içerdikleri R grubuna göre kateşin, epikateşin, kateşingallat ve epikateşingallat olmak üzere dört farklı izomeri bulunmaktadır (Şekil 2.14) (T.C. Millî Eğitim Bakanlığı, 2013).



Şekil 2.14 Kateşin izomerleri

### 2.8.2.5 Flavanonlar

Doğada en fazla bulunan flavanon çeşitleri sterubin, hesperidin, naringenin, pinosebrin, naringin, eriodisitiyol, homoeriodisitiyol, sakuranin, hesperetin, ponkirin, butin ve sakuranetin 'dir (Kolaç vd., 2017).

### 2.8.2.6 Flavanonoller

Flavanonol grubunun en önemli üyesi olan 'taksifolin'in, fibril oluşumunu uyarıp, stabilizasyonu destekleme özelliğinden dolayı tıpta kullanılması düşünülmektedir. Antioksidan ve antienflamatuar etkileri yanı sıra yumurtalık kanserinde de faydalı olabileceği bildirilmiştir (Kolaç vd., 2017).

Doğada bulunan bitkilerin birçoğu fazla miktarda fenolik bileşik içermektedir. Bu fenolik bileşiklerin bitkilerden elde edilmesinde çoğunlukla ekstraksiyon yöntemleri kullanılmaktadır. Elde edilen fenolik bileşik içerikli bitki ekstratları, gıda, ilaç ve kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmakta ve bunların ticarileştirilmesi amacıyla ekstraksiyon metodları geliştirilmektedir. İdeal bir ekstraksiyon metodu basit, hızlı, çevreci ve ucuz olmalıdır. Elde edilen ekstratlerdeki bileşikler bozulmadan ve minimum miktarda çözücüyle elde edilip minimum miktarda atık çözücü ortaya çıkmalıdır. Klasik ekstraksiyon yöntemleri bu koşulları sağlayamamaktadır. Yüksek sıcaklıkta ekstraksiyon, fazla miktarda çözücü tüketimi ve atığı, uzun ekstraksiyon süreleri gibi birçok dezavantajları bulunmaktadır. Bu gibi nedenlerden dolayı alternatif ekstraksiyon metodlarına

ihtiyaç duyulmuş ve modern ekstraksiyon teknikleri kullanılmaya başlanmıştır (Wang and Weller, 2006). Bu çalışmada da kızılçam ekstrelerini elde ederken mikrodalga destekli ekstraksiyon ve ultrasonik destekli ekstraksiyon olmak üzere iki farklı modern ekstraksiyon tekniği kullanılmıştır. Bu yöntemler de klasik bir ekstraksiyon yöntemi olan sokslet ekstraksiyonu ile karşılaştırılmıştır.

## 2.9 Ekstraksiyon Yöntemleri

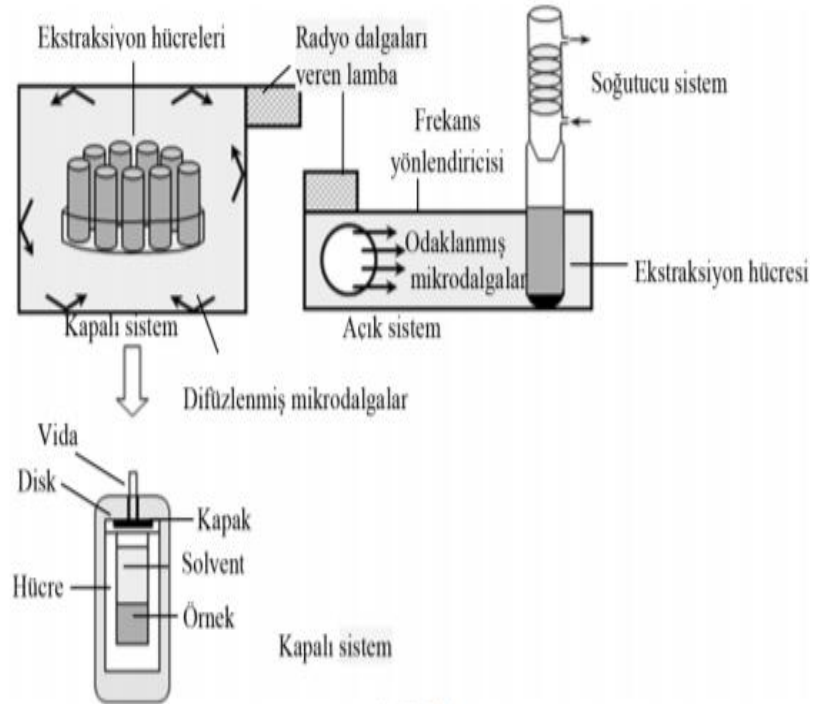
### 2.9.1 Mikrodalga destekli ekstraksiyon

Mikrodalgalar 300-300000 MHz aralığında yüksek frekansa sahip elektromanyetik dalgalardır. Mikrodalgalar, manyetik spektrumdaki radyo dalgaları ile kızılötesi ışınlar arasında bulunmaktadır. Bu frekans aralığındaki enerji yapıdaki kimyasal bağları kırmayıp sadece moleküler dönme hareketine neden olmaktadır. Mikrodalga destekli ekstraksiyonda ısıtma, dipol rotasyonu (dönme) ve iyonların iletimi yoluyla molekül üzerine mikrodalga'nın direkt etkisi şeklinde gerçekleşmektedir. Birçok uygulamada bu iki olayda aynı zamanda meydana gelmektedir (Büyüktüncel, 2012). Mikrodalga sisteminde ısıtma esnasında dipolar etkileşimler oluşmaktadır. Dielektrik özelliği olan polar bileşenler, elektriksel alan içerisinde yön değiştirmekte ve elektrik alan ile aynı düzleme girerek oryantasyon polarizasyonuna uğramaktadır. Yüksek frekansa sahip elektriksel alan içinde bu oryantasyon frekansa bağlı olarak saniyede milyarlarca kez tekrarlanmakta ve molekül içi sürtünmeler sonucunda hacimsel ısınma meydana gelmektedir (Turgut, 2016).

Mikrodalga ile ekstraksiyon yönteminde, mikrodalga ışıması, solventi ve örneği ısıtmak için kullanılmaktadır. Verimli bir ekstraksiyon elde etmek için uygun çözücü seçimi çok önemlidir. Kullanılan çözücünün ışımayı absorplaması, çözücünün örnekle etkileşimi ve bileşenlerin solventteki çözünürlüğü dikkate alınması gerekmektedir. Büyük dipol momentine sahip olan bir çözücü, mikrodalga ışıması ile daha hızlı ısınmaktadır. Mikrodalga enerjisinin etkinliğinin çözücünün cinsi yanında, bitkinin yapısına ve kullanılan mikrodalga gücüne de bağlı olduğu bilinmektedir. İyonik yapıların ve polar moleküllerin bulunduğu

durumlarda daha hızlı bir şekilde enerji yayılması meydana gelmektedir (Wang and Weller, 2006).

Bu yöntemde ekstraksiyon genellikle kapalı bir kapta gerçekleşmektedir. Kapalı kapta basınç artmakta ve çözücü kaynama noktasından daha yüksek sıcaklıklarda ısıtılabilir. Temel olarak iki farklı tipte mikrodalga sistemi kullanılabilir (Şekil 2.15). Kapalı kap sisteminde basınç ve sıcaklık kontrollüdür. Açık kap sisteminde ise atmosfer sıcaklığında işlem yapılmaktadır. Açık kap sisteminde sıcaklık çözücünün atmosferik basınçta kaynama noktasıyla sınırlıdır, kapalı kap sisteminde ise sıcaklık uygulanan basınç ile yükseltilebilir. Uçucu bileşikler için kapalı kap sistemi daha uygun görünmektedir. Kapalı kap sisteminde, ekstraksiyon bittiğinde kap açılmadan önce sıcaklığın düşmesi beklenmelidir. Bu durum ekstraksiyon süresini bir miktar arttırmaktadır (Büyüktünel, 2012).



Şekil 2.15 Mikrodalga destekli açık ve kapalı ekstraksiyon sistemi (Büyüktünel, 2012)

Klasik çözücü ekstraksiyon yöntemlerine göre ekstraksiyon süresinin ve kullanılan solvent miktarının azaltılması, ekstraksiyon veriminin artırılması,

basit ve ucuz bir yöntem olması bu metodun avantajları olarak sayılabilmektedir (Wang and Weller, 2006).

### **2.9.2 Ultrasonik destekli ekstraksiyon**

Ultrasonik destekli ekstraksiyon (ses dalgaları destekli) yönteminde örneğe uygulanan akustik titreşimler 20 kHz üstündeki frekanslardır. Uygulanan bu titreşimler çözücünün içinden geçtiğinde boşluk oluşumları (kavitasyon) meydana gelmektedir. Ses dalgaları enerjisinin sebep olduğu kavitasyon olarak adlandırılan bu etki, çözücü ortamında çok sayıda küçük kabarcık üretmekte ve katı numunenin mekanik olarak sarsılmasını sağlayarak partiküllerin kopmalarını sağlamaktadır. Ultrasonik destekli ekstraksiyonda katı numune ve solvent arasında etkin bir temas bulunmakta ve böylece bileşenlerin kazanımı iyi olmaktadır.

Ultrasonik destekli ekstraksiyon, hem sıvı hem de katı örnekler için kullanılabilir. Katı örneklerin ekstraksiyonunu ve bileşiklerin eldesini sağlarken, sıvı örnekler içinse, sıvı-sıvı ekstraksiyonunu, emülsiyon haline gelmesini ve homojenize olmasını sağlamaktadır. En fazla kullanılan ve en ucuz olan ultrasonik radyasyon kaynağı ultrasonik su banyosudur (Büyüktünel, 2012).

Ultrasonik sistemin mekanik etkisi, kütle transferinin artırılmasıyla solventin hücrelere etki etmesi olarak bilinmektedir. Ekstraksiyon sırasında ses dalgaları hücre duvarına çarpmakta ve bileşenlerin serbest kalmasına olanak sağlamaktadır. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar sonucunda ultrasoniğin mekanik etkisi sonucu bitkilerin hücre duvarlarının yıkıldığı ve bundan dolayı da bileşenlerin bırakıldığı kanıtlanmıştır (Wang and Weller, 2006).

Maksimum ekstraksiyon verimi için sıcaklık, çözücü cinsi ve sonikasyon gücü gibi farklı faktörlerden en uygun olanını seçmek gerekmektedir. Ekstraksiyon verimini etkileyen diğer faktörler de süre, numune partikül boyutu, numune miktarı ve kullanılan cihazın özellikleridir (Büyüktünel, 2012). Ucuz ve basit olması, ekstraksiyonun hızlı olması ve ısıya karşı duyarlı bileşiklerin de ekstre edilebilir olması ultrasonik destekli ekstraksiyon metodunun avantajları olarak belirtilmektedir (Wang and Weller, 2006).

### 2.9.3 Sokslet ekstraksiyonu

Özel bir aparatta gerçekleştirilen sokslet ekstraksiyonu yarı katı veya katı numuneler için uygundur. Sokslet ekstraksiyonu, en eski ekstraksiyon yöntemlerinden biridir ve hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Sokslet aparatı, bir çözücü haznesi, orta kısımda bulunan bir adet sifon (solvent akış borusu), yoğunlaştırıcı ve ısıtma cihazından oluşmaktadır. Katı örnek, ekstraksiyon bölmesine, solvent ise en alttaki balon veya şişenin içine koyulmaktadır. Kullanılan çözücü kaynama sıcaklığının üzerine kadar ısıtılır ve kaynayan çözücünden gelen buharlar yoğunlaşmanın gerçekleştiği kondansatöre gelip burada yoğunlaşmakta ve örneğe doğru damlamaktadır. Solvent seviyesi akış borusunun (sifonun) en üst seviyesine ulaştığında sistem tüm solventi boşaltıp solvent şişesine geri akmaya başlamaktadır. Böylece sıcak çözücünün örnek içine birkaç kez çevrimi sağlanmaktadır. Ekstrakte etmek istediğimiz bileşenler balonun ya da şişenin içinde kalmaktadır. Sadece temiz solvent buharlaştığı için her çevrimde taze solvent kullanılmış olmaktadır. Bu yöntemde ekstraksiyon süreleri 6 saatten 24 saat arasındadır. Kullanılan solvent hacimleri (100-500 mL) modern yöntemlere göre oldukça fazladır. Sokslet ekstraksiyonu, genelde katı örneklerden organik bileşiklerin eldesinde kullanılmaktadır. Ekstraksiyon sonrasında fazla miktarda solvent kullanıldığından, ekstraksiyon sonrası buharlaştırma işlemi yapılması gerekmektedir (Büyüktüncel, 2012). Ucuz ve basit bir yöntemdir. Ekstraksiyon zamanının uzun olması, fazla miktarda solvent kullanılması, ısı ile bozulabilen bileşiklerin ekstre edilememesi metodun dezavantajları olarak gösterilmektedir. Ayrıca yöntemin kullanılması sırasında karşılaşılan sorunlardan biri de örnek bölmesinin kirlenebilmesinden kaynaklanmaktadır. Kullanmadan önce mutlaka, temiz bir solventle temizlemek gerekmektedir (Wang and Weller, 2006).

Bu tez çalışmasında ekstraksiyon için sıcaklık, süre ve güç olmak üzere üç farklı değişken kullanılarak deney planları oluşturulmuştur. Bu deney planları bir istatistik programı kullanılarak oluşturulmuş ve optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

## 2.10 Optimizasyon

Yüzey yanıt yöntemi (RSM), ilk olarak 1951 yılında “Denemelerin Optimum Koşullara Ulaşması” adı ile Box and Wilson tarafından bulunmuş ve tanımlanmıştır. Yüzey yanıt yöntemi bağımsız değişkenlerin proses üzerine etkilerini belirlemek amacıyla istatistiksel ve matematiksel tekniklerin birlikte kullanıldığı bir yöntem olarak bilinmektedir. Diğer yöntemlere göre avantajı bütün parametrelerinin aynı zamanda değişimlerinin incelenebilmesidir. Deney tasarımında parametrelerin aynı anda değişimi incelenebildiğinden deney sayısı azaltılabilmekte ve bu yöntem en fazla bilgiyi elde edebileceğimiz noktalarda deney yapılmasını sağlamaktadır. Belirlenmiş bir sayıda deney yapılarak değişkenler arasındaki birbiriyle olan etkileşimler ve istatistiksel tasarım gerçekleştirilmekte ve optimum koşullar doğru şekilde belirlenmektedir (Yücel, 2008).

Design-Expert programı, ihtiyaç duyulan deney sayısını belirlemeye yardımcı olmaktadır. Doğrulanmış tahmin modellerine dayanarak, sayısal bir optimizasyon, kullanıcının deneydeki her bir faktör için ideal değerleri belirlemesine yardımcı olmaktadır. Bir yüzey yanıt modeli (RSM), daha az sayıda deney kullanarak bir deney planı tasarlamak için kullanılmaktadır. RSM, tüm faktörlerin değerlerini paralel olarak değiştirerek, her bir olası faktör kombinasyonu için verilen cevapların değerini hesaplamakta ve çok boyutlu bir yüzeyi doğrusal olmayan şekillerle anlayabilmeyi mümkün kılmaktadır. Optimizasyon özelliği, bir işlem için optimum çalışma parametrelerini hesaplamak için kullanılmaktadır.

## 2.11 Konuyla İlgili Yapılan Çalışmalar

Kıvrak vd., çalışmasında, *Pinus brutia* kabuğunun fenolik içeriğini ultra-performans sıvı kromatografisi kullanarak incelemiştir. Kabuğun ekstraksiyonu için % 50 etanol çözeltisi ve yöntem olarak ultrasonik ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. *Pinus brutia* kabuğu, gallik asit, gentisik asit, protokatechuik asit, 4-hidroksi benzoik asit, kateşin hidrat, vanillik asit, kafeik asit, vanilin, p-kumarik asit, ferulik asit, mısriketin, resveratrol, luteolin, naringenin, kaempferol vb.



bileşikler içermektedir. Saptanan major bileşik kateşin hidrat (28.305 mg 100 g-1 ekstre) olarak tespit edilmiştir. *Pinus brutia* ekstraktı ve pknogenol karşılaştırıldığında her ikisinde önemli miktarda fenolik bileşikten oluştuğu belirlenmiştir (Kıvrak vd., 2013).

Çalışmada *Pinus radiata* kabuğunun ekstraksiyonu için bir veya birkaç aşamada, konvansiyonel yöntem, sokslet ekstraksiyonu, mikrodalga destekli ekstraksiyon (MAE) ve ultrasonik destekli ekstraksiyon (UAE) olmak üzere dört farklı ekstraksiyon tekniği kullanılmıştır. Her bir teknik için, ekstrakte edilen miktar (g ekstre/g kabuk), toplam fenoller (Folin-Cicalteau), tanin konsantrasyonu ve radikal tutma kapasitesi (difenilpikrilhidrazil, DPPH) tayin edilmiştir. Ekstraksiyon sonucunda elde edilen ekstre miktarı, tanin miktarı ve toplam fenol miktarı sokslet ekstraksiyonunda en fazla olarak bulunmuştur. Fakat çalışmada mikrodalga ekstraksiyonu ile elde edilen ekstraktların, sokslet ve Pycnogenol® ekstraktlarına göre daha yüksek radikal tutma kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle MAE, *P. radiata* kabuğunun ekstraksiyonu için kullanışlı olan basit ve hızlı bir yöntem olarak belirlenmiştir. Deneyler sırasında hücre hasarını incelemek için her bir ekstraksiyon sonrası örnekler SEM ile incelenmiş ve işlem görmemiş numune ile karşılaştırılmıştır. Hasar görme dereceleri farklı olmakla birlikte, en az zarar gören örnek mikrodalga ekstraksiyonu sonrasında elde edilmiştir.. MAE ekstraksiyonundan sonraki örnekte az miktarda gözeneklerde bozulma gözlenmiş ve çözünebilen bileşiklerin çözücüye geçişi sağlanmıştır. MAE ile selülozun su kaybına uğradığı ve mekanik dayanımının düştüğü ve böylece çözücünün hücresel kanallara kolayca girebildiği gözlenmiştir (Aspé and Fernández, 2011).

Bu çalışmada (Yeşil-Çelikaş vd., 2009a) dört farklı çam kabuğu ekstraktlarının kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiş ve sonuçlar ticari olarak bulunan Fransız çamı olarak bilinen pknogenol ile karşılaştırılmıştır. *Pinus* çeşitleri LC ve LC-MS ile analiz edilmiş; *P. brutia* ve *P. nigra* ekstraktları *P. sylvestris* ve *P. pinea*. ile karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda fenolik bileşik içermektedir. Ayrıca *P. Brutia* oldukça yüksek miktarda taksifolin bileşiği içermektedir. Serbest radikal süpürme aktiviteleri açısından

karşılaştırıldığında *P.pinea* (88.6%), *P. nigra* (87.2%) and *P. brutia* (86.4%) olarak bulunmuştur.

Süntar vd., çalışmasında beş farklı *Pinus* türünden (*Pinus brutia* Ten., *Pinus halepensis* Mill., *Pinus nigra* Arn., *Pinus pinea* L. ve *Pinus sylvestris* L.) elde edilen uçucu yağların in vivo olarak yara iyileştirme performanslarını ve anti enflamatuar özelliklerini incelemiştir. Beş adet farklı yağdan merhem hazırlanmış, farelere uygulanmış ve monitör yardımıyla yara alanındaki azalma yüzdesi ölçülmüştür. Aynı zamanda iyileşen cilt örneklerinde hidroksiprolinler değerlendirilerek oluşan kollajen hakkında da fikir edinilmiştir. Sonuç olarak *Pinus halepensis* and *Pinus pinea* türlerinden elde edilen merhemlerin uygulandığı hayvanlardan en iyi sonuç alınmıştır (Süntar, 2012).

Çetin vd., çalışmasında *Pinus brutia* ekstraktının ve Piknegenol olarak bilinen ticari olarak bulunan çam kabuğu ekstraktının, fareler üzerinde yara iyileştirme kapasitelerini belirlemiş ve karşılaştırmıştır. % 2'lik krem formülasyonları hazırlanan *Pinus brutia* ve Piknegenol 9 gün boyunca uygulanmıştır. Histopatolojik incelemelere ek olarak malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) çalışılmıştır. Tüm gruplardan elde edilen histolojik verilerin sonuçlarına göre, saç köklerinin dejenerasyonunun *P. brutia*'nın en yüksek olduğu, buna karşılık Pycnogenol® ve plasebo gruplarının benzer olduğu ortaya çıkmıştır. *P. brutia*'nın uygulandığı fareler incelendiğinde yara iyileşme sürecini hızlandırdığı görülmüştür. (Çetin vd.,2013).

Üstün'ün çalışmasında 5 farklı *Pinus* türünün (*P. brutia*, *P. halepensis*, *P. nigra*, *P. Pinea* ve *P. Sylvestris*) aseton, etilasetat, etanol ekstraktlarının farklı yöntemlerle antioksidan aktivite tayinleri ve toplam fenolik ve flavonoid bileşik miktarları tespit edilmiş ve Piknegenol ile karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda GC-MS spektrofotometresi ile bu türlerden çıkarılan yağların kompozisyonları belirlenmiştir. Ekstraktlar ve uçucu yağlar genellikle güçlü antioksidan aktivite göstermiştir (Üstün, 2012).

Yeşil-Çelikleş ve ark.'larının yaptığı çalışmada Türkiye (*P. pinea*, *P. sylvestris*, *P. Nigra*) ve Almanya'nın (*P. parviflora*, *P. ponderosa*, *P. sylvestris*, *P. nigra*) çeşitli bölgelerinden alınan Pinus türlerinin kabukları süperkritik CO<sub>2</sub> ekstraksiyon yöntemi kullanılarak ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ekstraktların HPLC ile kateşin, epikateşin, kateşingallat ve taksifolin içeriklerine bakılmış, ayrıca radikal süpürme aktivitelerine ve toplam fenol içeriklerine bakılmıştır. Toplam flavon-3-ol içeriği açısından bakıldığında en yüksek miktar (9.916 mg/g) *P. Pinea* cinsinden elde edilmiş, ayrıca radikal süpürme aktivitesi (81.0 %) ve toplam fenol içeriği açısından da en yüksek miktarlar bu cinsinde bulunmuştur (83.0 mg GAE/g) (Yeşil-Çelikleş vd., 2009b)

Tümen'in yaptığı çalışmada, *Pinus pinaster Ait.* 'in fitokimyasal bileşimi, antioksidan özelliği, antiinflamatuvar ve yara iyileşme aktiviteleri araştırılmıştır. *Pinus pinaster* türünün hekzan ve aseton ekstraktları ve farklı bölgelerinden elde edilen yağların fareler üzerinde yara iyileştirme performanslarına bakılmıştır. En iyi antioksidan aktivite aseton kullanılarak elde edilen ekstraktlarda bulunmuştur. Sonuçlara göre *P. Pinaster* konilerinden elde edilen uçucu yağ, en yüksek aktiviteyi gösterirken, bitkinin diğer kısımları kayda değer bir yara iyileşmesine etki, anti-enflamatuvar veya antioksidan etki göstermemiştir (Tümen, 2018).

İnce ve ark.'larının yaptığı çalışma, sıçanlar üzerinde *Pinus brutia* kabuğu ekstraktının ve Piknogenolün anti-inflamatuvar aktivitelerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. İlk olarak, her iki örneğinde HPLC analizleri ile içerikleri belirlenmiştir. Daha sonra farelerin pençesine inflamasyon oluşturan bir ajan vererek inflamasyon oluşması sağlanmış ve ekstraktların antiinflamatuvar etkinliği değerlendirilmiştir. Pençe volumü öncesinde ve 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 saat sonrasında ölçülmüştür. Her iki örnekte 2 ve 4 saat aralığında 75 ve 100 mg/kg dozlarında önemli derecede antiinflamatuvar etkinlik göstermiştir. Sonuç olarak *Pinus brutia* ekstraktlarındaki kateşin ve taksifolin miktarlarının Piknogenole göre fazla olması sebebiyle antiinflamatuvar ajan olarak kullanılabilmesi uygun olarak düşünülmektedir (İnce vd., 2009).

### 3 MATERYAL ve METOT

#### 3.1 Materyal

##### 3.1.1 Hammadde temini

*Pinus brutia* (kızılçam) kabukları İzmir’de bulunan Deliömer (N: 38° 10’ 17.0”, E: 27° 03’ 46.7”, rakım: 120 m) bölgesinden, 2008 yılı Haziran ve Ağustos ayları arasında toplanmıştır. Toplanan örnekler oda sıcaklığında kurutulmuş, daha sonra da laboratuvar ölçekli öğütme makinası ile toz hale getirilmiştir. Örnekler +4 °C’de saklanmıştır.

##### 3.1.2 Kullanılan kimyasallar

Ekstraksiyon denemeleri için çözücü olarak Merck markalı etanol ve etilasetat kullanılmıştır. Antioksidan aktivite ve toplam fenol tayini için kullanılan Folin reaktifi, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil hidrat (DPPH), alüminyum klorür (AlCl<sub>3</sub>), sodyum karbonat (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) Sigma, kloroform, asetik asit, asetonitril Merck markasından temin edilmiştir. UPLC analizleri için etanol, asetonitril ve metanol Merck markalı kullanılmıştır. Yara iyileştirme çalışmalarında anestezi için Ksilazin(8mg/kg)-Ketamin(75mg/kg) ve enfeksiyona karşı tek doz Klindamisin Fosfat 7,5 mg/kg IM kullanılmıştır. Analizlerde ve ekstraksiyon işlemlerinde distile su kullanılmıştır. Aljinat jel hazırlamak için sodyum aljinat kullanılmıştır.

#### 3.2 Metot

##### 3.2.1 Mikrodalga ekstraksiyonu

Mikrodalga ekstraksiyon denemeleri, Şekil 3.1’de görülen cihaz (Sineo mikrodalga cihazı) ile gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz içerisinde 50 ml’lik 8 adet kartuş bulunmaktadır. 2 g kurutulmuş ve öğütülmüş kızılçam kabuğu farklı çözümlerle (su, etanol) karıştırılarak (katı:sıvı oranı 1:5) kartuşlara

yerleştirilmiştir. Mikrodalga ekstraksiyon denemeleri sıcaklık (40, 70, 100 °C), ekstraksiyon süresi (4, 7, 10 dk.) ve güç (700, 800, 900 W) değişkenleri ile Box-Benken deney tasarımına göre oluşturulan deney planı doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Herbir ekstraksiyon işlemi sonunda cihazın soğuması için 5 dk. beklenmiş ve cihaz açılarak kartuşlardan numuneler çıkartılmıştır. Karışımlar süzgeç kağıdı yardımıyla süzölmüş ve sıvı kısmı ayrılmıştır. Elde edilen karışımlara çözenlerini uçurmak amacıyla 60°C’de vakumlu döner evaporatörde (Hahnvapor RS2005V-N) işlem yapılmıştır. İşlem sonucunda kalan ekstraler yapılacak analizler için +4 °C’de saklanmıştır.



Şekil 3.1 Mikrodalga destekli ekstraksiyon cihazı

### 3.2.2 Ultrasonik ekstraksiyon

Ultrasonik ekstraksiyon denemeleri Şekil 3.2’de görölen ultrasonik (Everest Ultrasonik) cihazında gerçekleştirilmiştir. Mikrodalga ekstraksiyonunda olduğu gibi bu yöntemde de deney planı oluşturulmuş ve daha yüksek verim elde etmek amacıyla sıcaklık (40, 70, 100 °C), süre (20, 40, 60 dk.) ve güç (50, 75, 100 %) parametreleri optimize edilmiştir. 2 g kurutulmuş ve öğütölmüş kızılçam kabuğu farklı çözenlerle (su, etanol) karıştırılarak (katı:sıvı oranı 1:5) santrifüj tüplerine yerleştirilmiştir. Belirlenen koşullarda gerçekleştirilen denemeler sonucunda, karışımlar süzgeç kağıdı yardımıyla süzölmüş ve sıvı kısım ayrılmıştır. Elde edilen karışımlara çözenlerini uçurmak amacıyla 60°C’de vakumlu döner

evaporatörde (Hahnvapor RS2005V-N) işlem yapılmıştır. İşlem sonucunda kalan ekstratler yapılacak analizler için +4 °C’de saklanmıştır.



Şekil 3.2 Ultrasonik destekli ekstraksiyon cihazı

### 3.2.3 Solvent ekstraksiyonu

Sokslet ekstraksiyonu, Şekil 3.3’de görülen düzenek ile gerçekleştirilmiştir. 50 g öğütülmüş ve kurutulmuş kıvılcık kabuğu filtre kağıtları ile hazırlanmış kartuşlara koyularak, sokslet aparatının içine yerleştirilmiştir. 500 ml’lik balon içerisine iki farklı çözücü (su, etanol) ilave edilerek ayrı ayrı iki deneme yapılmıştır. Mantolu ısıtıcıya (100°C) yerleştirilen balondan çözücünün buharlaşması geri soğutucu altında yoğunlaşmasıyla sifon işlemi 4 kez yapılmış ve işlem sonlandırılmıştır. Ekstraksiyon süresi yaklaşık 3.5 saattir. Elde edilen çözücünün çözümlerini uçurmak amacıyla 60°C’de vakumlu döner evaporatörde (Hahnvapor RS2005V- N) işlem yapılmıştır. İşlem sonucunda kalan ekstratler yapılacak analizler için +4 °C’de saklanmıştır.



Şekil 3.3 Soksalet ekstraksiyon sistemi ve vakumlu evaporatör

### 3.2.4 Ultra performans sıvı kromatografisi (UPLC) analizleri

#### 3.2.4.1 Örneklerin hazırlanması

Elde edilen ekstraktlar % 50 metanol çözeltisinde (Merck, Germany) çözülerek son konsantrasyonu 5.00 mg/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Numuneler içinde (-)-Kateşin (Sigma), (-)-Kateşin Gallat (Sigma), (-)-Epikateşin (Sigma) ve taksifolin (Fluka, Steinheim, Russian Fed) bileşikleri tayin edilmiştir.

#### 3.2.4.2 UPLC analizi

Ultra Performans Sıvı Kromatografisi (UPLC) analizleri UPLC cihazında (Accela 1250 pump, Accela PDA detector, Accela Autosampler) a Hypersil ODS-2 (4.6 mm×150 mm×3 µm; Sigma-Aldrich) kolonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mobil faz % 2'lik asetik asitin su (Merck) (A) ve asetonitril (Merck) (B) ile karışımından oluşmaktadır. 90A/10B oranı ile başlayıp, 5 dk. içinde 60A/40B ve 7 dk. içinde 10A/90B olarak devam etmektedir. Ölçüm dalga boyu 200-400 nm, akış hızı 1ml/dak, enjeksiyon miktarı 10 µl ve ortam sıcaklığı 30°C'dir.

### 3.2.5 Box-Behnken metodu ile optimizasyon

Yüzey yanıt metodolojisi (RSM), deneysel verilere bir polinom denkleminin uyumuyla bağlantılı olarak matematiksel ve istatistiksel tekniklerin bir derlemesidir (Bezerra vd., 2008). RSM, farklı süreç parametreleri arasındaki etkileşimleri değerlendirmek ve anlamak için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. RSM ile, değişkenler arasındaki etkileşimleri açıklayan özel deneysel tasarımlara uygun olarak, birkaç değişken eş zamanlı olarak minimum sayıda deneme ile test edilmektedir (Giovanni, 1983). % 95'ten yüksek regresyona sahip modeller kabul edilebilmektedir. Yani, deneysel ve tahmini veriler arasındaki fark % 5'ten azdır. Bir başka parametre, denklemdeki her bir parametrenin önemini incelemek için seçilen model ve katsayılar için uygulanan p-değeridir. 0.05'ten küçük bir p değeri, model terimlerinin anlamlı olduğunu göstermektedir. Faktör 0.05'ten küçük bir p değerine sahip olduğunda, 0.95'lik bir güven seviyesi için süreci anlamlı bir şekilde etkilemektedir. Eğer p değeri 0.05'ten büyükse, denklemdeki bir başka katsayı varlığının olasılığı % 95'in üzerindedir, bu da sağlanan parametrenin anlamlı olamayacağı anlamına gelmektedir (Ferreira et al., 2007). Üç merkez noktası çalışması, proses stabilitesi ve doğal değişkenliğin ölçülmesi için eklenmiştir.

Design Expert programının RSM deneysel tasarım yöntemlerinden biri olan Box-Bhenken deney tasarımı (BBD) kullanarak ekstraksiyon verimlilikleri üzerine bağımsız değişkenlerin birbirleri ile olan etkileşimlerinin yorumlanması mümkün olmaktadır. (Giovanni, 1983). Bu tez çalışmasında *Pinus brutia* ekstraktlarını toplam fenol içerikleri açısından incelemek amacıyla üç bağımsız değişkenli, Box-Bhenken deney tasarımı kullanılmıştır. Bağımsız değişkenler mikrodalga ve ultrasonik ekstraksiyonun her ikisinde de sıcaklık, süre ve güç olarak belirlenmiştir. Üç adet bağımsız değişken ile çalışılıp, 3 merkez nokta seçilmiş ve BBD programı ile mikrodalga destekli ekstraksiyon için 15 (Çizelge 3.1), ultrasonik destekli ekstraksiyon için 15 denemeden oluşan deney deseni (Çizelge 3.2.) elde edilmiştir.



**Çizelge 3.1** BBD ile oluşturulan Mikrodalga destekli ekstraksiyon için deney deseni

Run	Block	Factor 1 A:Temperature C	Factor 2 B:Time min	Factor 3 C:Power W
1	Block 1	40.00	10.00	800.00
2	Block 1	70.00	10.00	900.00
3	Block 1	100.00	7.00	900.00
4	Block 1	40.00	7.00	900.00
5	Block 1	70.00	4.00	700.00
6	Block 1	100.00	10.00	800.00
7	Block 1	100.00	4.00	800.00
8	Block 1	40.00	7.00	700.00
9	Block 1	70.00	7.00	800.00
10	Block 1	70.00	10.00	700.00
11	Block 1	70.00	4.00	900.00
12	Block 1	40.00	4.00	800.00
13	Block 1	70.00	7.00	800.00
14	Block 1	100.00	7.00	700.00
15	Block 1	70.00	7.00	800.00

Çizelge 3.2 BBD ile oluşturulan Ultrasonik destekli ekstraksiyon için deney deseni

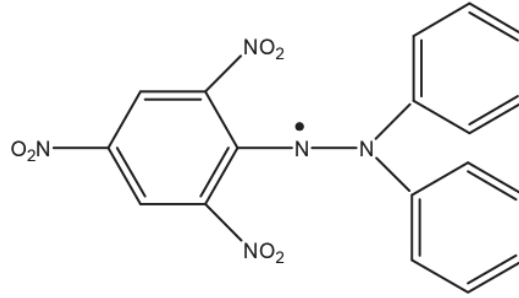
Run	Block	Factor 1 A:Temperature C	Factor 2 B:Time min	Factor 3 C:Power W
1	Block 1	100.00	40.00	50.00
2	Block 1	70.00	40.00	75.00
3	Block 1	100.00	40.00	100.00
4	Block 1	100.00	20.00	75.00
5	Block 1	70.00	40.00	75.00
6	Block 1	40.00	40.00	100.00
7	Block 1	40.00	40.00	50.00
8	Block 1	70.00	60.00	50.00
9	Block 1	70.00	20.00	100.00
10	Block 1	40.00	60.00	75.00
11	Block 1	70.00	40.00	75.00
12	Block 1	70.00	20.00	50.00
13	Block 1	40.00	20.00	75.00
14	Block 1	100.00	60.00	75.00
15	Block 1	70.00	60.00	100.00

### 3.2.6 Toplam fenol bileşiği tayini

Elde edilen ekstratların toplam fenol içerikleri Folin Ciocalteu reaktifi (3 H<sub>2</sub>O.P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.13WO<sub>3</sub>.5MoO<sub>3</sub>.10H<sub>2</sub>O) yöntemi ile standart olarak gallik asit kullanılarak belirlenmiştir. Toplam fenol miktarı gram ekstre başına mg gallik asit eşdeğeri (GAE) olarak ifade edilmektedir. Standart (gallik asit) eğri denklemi: 760 nm = 0.0946. c<sub>gallik acid</sub> (mg/ml)] şeklindedir. *Pinus brutia* ekstratları her biri ayrı ayrı ve çift tekrarlı olacak şekilde (0.1 ml, 5 mg/ml) distile su ile 10 ml'ye seyreltilmiş ve 500 µl Folin Ciocalteu reaktifi ile karıştırılmıştır. Elde edilen çözelti 5 dak. oda sıcaklığında vortex yardımıyla karıştırılmıştır. Bu işlemin sonunda 1.5 ml, %20'lik Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi eklenmiş ve vortex ile karıştırılarak 1 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Elde edilen karışımların absorbansı 760 nm'de UV-2401 (Shimadzu) spektrofotometresi ile ölçülmüş ve sonuçlar gallik asit (GAE) / g ekstre olarak ifade edilmiştir (Akay vd., 2011).

### 3.2.7 Serbest radikal (DPPH) süpürme tayini

DPPH (2,2-difenil-1-pikrikhidrazil hidrat (Sigma) (Şekil 3.4) koyu menekşe renginde kararlı organik azot radikali olup, ticari olarak bulunmaktadır. Bu yöntem, DPPH radikalinin antioksidan aktiviteye sahip maddelerde bulunan antioksidan bileşikler tarafından bir tür redoks reaksiyonu ile süpürülmesi temeline dayanmaktadır.



Şekil 3.4 DPPH radikali

Bu metoda göre elde edilen ekstreler son konsantrasyon 250 µg/ ml olacak şekilde 4 ml metanol içerisinde çözülmüştür. Daha sonra bu ekstrelere hazırlanan 1 mM DPPH metanolik çözeltisi ilave edilmiş, 15 saniye vortex yardımıyla karıştırılarak ardından 30 dak. karanlıkta oda sıcaklığında bekletilmiştir. Elde edilen karışımların absorbansı 517 nm'de UV-2401 (Shimadzu) spektrofotometresi ile metanole karşı ölçülmüş ve sonuçlar gallik asit (GAE) / g ekstre olarak ifade edilmiştir. Elde edilen düşük absorbans değeri yüksek serbest radikal süpürme yeteneği anlamına gelmektedir. Ölçülen absorbans değerleri formüle (% İnhibisyon = ((ADPPH - Aext)/ADPPH) x 100)) yerleştirilerek yüzdesel olarak radikal süpürme aktivitesi hesaplanmıştır. Formüle göre; Aext: ekstre içeren çözeltinin absorbansı, ADPPH: ekstre içermeyen kontrol çözeltisinin absorbansı şeklindedir.

### 3.2.8 Toplam flavonoid tayini

Bu yöntemin prensibi kızılcım ekstrelerinin içinde bulunan flavonoidlerin  $Al^{3+}$  (alüminyum İyonu) ile reaksiyona vererek  $Al^{3+}$  kompleksi oluşmasına dayanmaktadır. Oluşan bu kompleks sarı renkli olup, renginin koyuluğu da varolan flavonoid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Yöntemde kalibrasyon eğrisi;  $y = 0.0037.x + 0.0027$  şeklindedir. Flavonoid miktarı, gram kuru ekstre başına düşen mg kersetin (mg QE/g) olacak şekilde belirtilmiştir. Son konsantrasyon 1 mg/ml olacak şekilde 0.5 ml ekstre 1.5 ml Metanol, % 10'luk 0.1 ml  $AlCl_3$  çözeltisi, 01. ml 1M  $CH_3COOK$  çözeltisi ve 2.8 ml distile su karıştırılarak 30 dak. oda sıcaklığında bekletilmiştir. Ardından karışımın absorbansı 415 nm'de UV- 2401 (Shimadzu) spektrofotometre ölçülmüştür (Mandal and Madan, 2013).

### 3.2.9 Yara örtülerinin oluşturulması

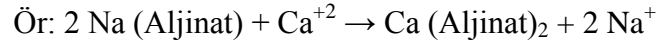
Aljinat, esmer yosundan elde edilen doğal bir polisakkarittir. Toksik özelliği olmadığından gıda, ilaç, tekstil ve tıp alanında kullanılan bir maddedir. Aljinatın doğal kökenli bir madde oluşu, düşük toksitite ve yüksek biyobozunurluk gibi avantajları beraberinde getirmektedir.



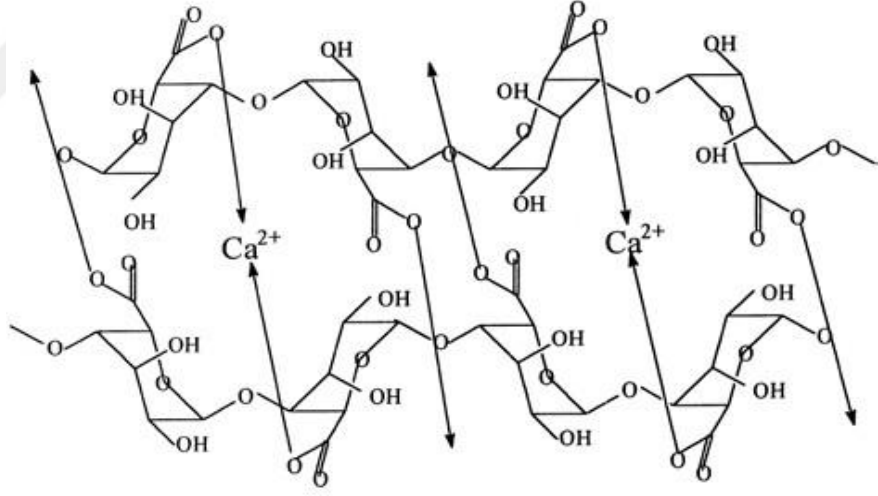
Şekil 3.5 Sodyum Aljinat

Aljinat iki değerlikli iyonlarla, en çok uygulanan şekli ile kalsiyum iyonu ile jel oluşturma özelliği gösterir. Kalsiyum aljinatın sodyum aljinattan eldesi esnasında glukuronik asit ünitelerindeki sodyum iyonlarının, kalsiyum iyonlarıyla

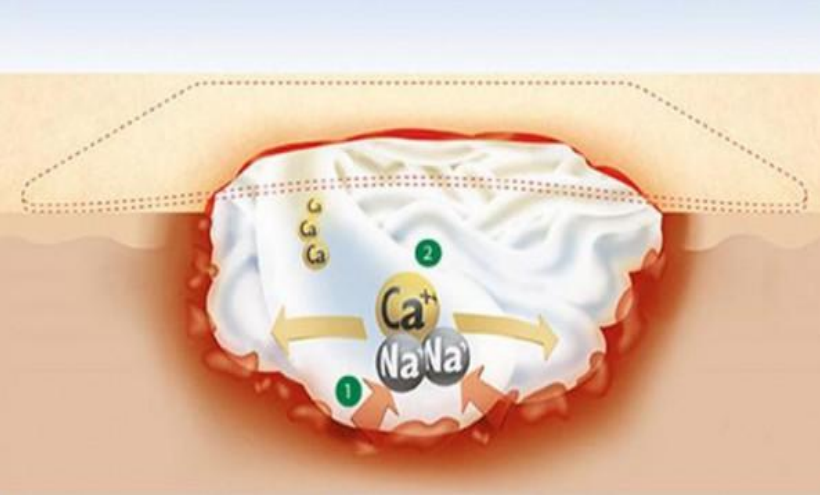
yer değiştirdiği ve byylece karşılıklı olarak çapraz bağlı polimerlerin oluştuğu dşnlmektedir (şekil 3.7 ve şekil 3.8)



şekil 3.6 Kalsiyum aljinat jeli



şekil 3.7 Kalsiyum Aljinat yapısı



Şekil 3.8 Sodyum iyonlarının, kalsiyum iyonlarıyla yer değiştirmesi

Bu çalışmada % 2'lik sodyum aljinat çözeltisi, % 2'lik kızılçam ekstresi içine ilave edilerek hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözelti pamuklu kumaşlara emdirilmiş ve üzerindeki fazla çözelti alındıktan sonra kumaş % 10'luk  $\text{CaCl}_2$  çözeltisine daldırılarak kumaş üzerinde jelleşme sağlanmıştır. 4 saat kurumaya bırakılan numuneler daha sonra paketlenmiş ve sterilizasyon işlemi yapılmıştır.

### 3.2.10 FTIR tayini

Elde edilen yara örtülerinin (ekstre içeren ve içermeyen) ve *Pinus brutia* ekstrelerinin karakterizasyon tayini amacıyla ATR-FTIR (Spectrum 100, Perkin Elmer) cihazı kullanılarak  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında IR spektrumları alınmıştır.



Şekil 3.9 ATR-FTIR Cihazı (Perkin Elmer, Spectrum 100)

### 3.2.11 Salım çalışmaları

Salım çalışmaları için kızılçam ekstre içerikli aljinat jel kaplı yara örtüleri, dağılmalarını önlemek amacıyla gözenekli bir yapı içerisine koyulmuş ve içinde 100 ml PBS çözeltisi bulunan behere yerleştirilmiştir. Beherlerin üzeri parafilm ile kapatılmış ve inkübatör içerisinde 37°C'de manyetik karıştırıcı üzerinde çalkalanmıştır. Belli zaman aralıklarında örnekler alınmış ve alınan örneğin yerine konsantrasyonu etkilememek amacıyla 1 mL PBS tampon çözelti eklenmiştir. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 24, 48 ve 72. saatlerde ortamdan alınan örneklerde ekstre salım miktarı tayini için UV spektrofotometre kullanılarak 285 nm dalga boyunda çözeltilerin absorbanları ölçülmüştür. Aynı zamanda bu örneklerden bir kısmı da UPLC cihazı içerisindeki etken madde tayini amacıyla kullanılmıştır.

### 3.2.12 Yara örtüsünün *in vivo* denemeleri

#### 3.2.12.1 Cerrahi müdahale

Ksilazin(8mg/kg)-Ketamin(75mg/kg) kombinasyonu ile IP olarak sağlanan anestezi sonrasında sıçanlar sternal pozisyonda sabitlenmiş ve dorsal bölge traşlanmıştır. Enfeksiyona karşı profilaktik olarak tek doz Klindamisin Fosfat 7,5 mg/kg IM olarak enjekte edilmiştir. Deri povidone-iodine solüsyonu ile cerrahi müdahaleye hazırlanmış ve sonrasında steril örtüler yerleştirilmiştir. Sağ orta dorsal bölgede 11 numaralı bistüri ucu ile 1x1cm boyutunda tüm katmanları içeren bir enziyon ile deri ve altındaki Musculus Cutaneus Trunci kası eksize edilmiştir.

#### 3.2.12.2 Günlük pansumanlar

Hemostaz steril cerrahi gazlı bezler ile yapılan kompresler ile sağlanmıştır. Günlük olarak yaraların gözlemi ve pansumanı yapılmıştır. Pansuman için serum fizyolojik ile yara temizlenmiş ve sonrasında iyot solüsyonu ile antisepsi yapılmıştır.

Hayvanlar Grup 1-Kızılçam ekstreli jel içerikli yara örtüsü (n= 8),

Grup 2 kontrol (n= 8) olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Grup 1'e yara pansumanları sonrasında önceden hazırlanan Kızılçam ekstreli jel içerikli yara örtüsü uygulanmıştır. Grup 2'ye ise pansuman sonrası yara bandı uygulanmamıştır. Pansuman sonrasında yaralar steril gazlı bez ve flaster ile kapatılmıştır.

#### 3.2.12.3 Planimetri

0, 7, 14 ve 21'inci günlerde anestezi altındaki hayvanlarda çekilmiş yara fotoğrafları üzerinde planimetri amacı ile geliştirilmiş özel bir yazılım ile yapılmış işaretlemeler sonucu yara alanı hesaplanmıştır. Bu alan "tam yara alanı" olarak tanımlanmaktadır. Sonrasında ilerleyen epitelyumun sınırlarını işaretleyerek



“iyileşmemiş yara alanı” olarak isimlendirilmiştir. Yara iyileşme oranı iki adımlı bir süreç ile hesaplanmıştır.

### Adım 1

Açık yara alanı (Ölçüm günü) x100

İlk gün e göre açık yara alanı % = -----

İlk gün tam yara alanı (gün 0)

### Adım 2

Ölçüm günü tam iyileşme alanı % = 100 - ilk gün e göre açık alanı %

#### **3.2.12.4 İstatistiksel analiz**

Gruplar arasındaki tüm veri ve ortalama değer karşılaştırmaları ANOVA (analysis of variance) tekrarlı ölçüm modeli kullanılarak yapılmıştır. Farklılıkların olduğu durumlarda Duncan'ın multiple-range testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde SPSS 13.0 kullanılmıştır.

Hayvan sayısının belirlenmesinde 3R ilkeleri ve referanslar (Çetin vd., 2013) göz önüne alınarak anlamlı sonuç verecek en düşük rakam seçilmiştir.

Bu araştırma Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından alınan 2018-005 numaralı onay ile gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar araştırma süresince günlük olarak gözlemlenmiş ve her türlü bulgu kayıt altına alınmıştır. Hayvanlara araştırma süresince Ege Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bakılmıştır. Yem kısıtlaması olmadan, su içimi serbest bir ortamda 12 saat aydınlık/12 saat karanlık düzeninde 21°C derecelik ortamda barındırılmışlardır.

## 4 BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1 Box-Benken ile Ekstraksiyon Optimizasyonları

#### 4.1.1 Mikrodalga destekli ekstraksiyon optimizasyonu

Çalışmada Çizelge 4.1’de yer alan bağımsız değişkenlerin bir fonksiyonu olarak toplam fenoliklerin (mg/g ekstre *P. brutia*) ekstraksiyon verimini açıklamak amacıyla program tarafından oluşturulan ikinci dereceden çok terimli bir denklem kullanılmıştır. Denklemde sırasıyla A sıcaklık (° C), B süre (dk.) ve C güç (W) olarak gösterilmektedir.

**Çizelge 4.1** Mikrodalga ekstraksiyonu için kullanılan Box-Behnken deney deseni ve *Pinus brutia*’nın toplam fenol miktarı sonuçları

Deney No	Sıcaklık (°C)	Süre (dk)	Güç (W)	Toplam Fenol Miktarı (mg/g)
1	40	10	800	761.099
2	70	10	900	987.315
3	100	7	900	530.655
4	40	7	900	678.647
5	70	4	700	568.710
6	100	10	800	625.793
7	100	4	800	911.205
8	40	7	700	562.368
9	70	7	800	649.049
10	70	10	700	558.140
11	70	4	900	613.108
12	40	4	800	752.643
13	70	7	800	695.560
14	100	7	700	553.911
15	70	7	800	654.939

**Çizelge 4.2** Mikrodalga ekstraksiyonu için kübik çok terimli denklem modeli için varyans analizi (ANOVA).

<b>Kaynak</b>	<b>Kareler Toplamı</b>	<b>df*</b>	<b>Ortalama Kareleri</b>	<b>F-Değeri</b>	<b>Olasılık (p) &gt; F</b>
<b>Model</b>	$2.46 \times 10^{-5}$	12	20530.17	32.01	0.0307
<b>A- Sıcaklık</b>	6119.01	1	6119.01	9.54	0.0908
<b>B-Süre</b>	33057.85	1	33057.85	51.54	0.0189
<b>C-Güç</b>	56067.83	1	56067.83	87.42	0.0112
<b>AB</b>	21589.74	1	21589.74	33.66	0.0284
<b>AC</b>	4867.50	1	4867.50	7.59	0.1104
<b>BC</b>	37013.53	1	37013.53	57.71	0.0169
<b>A<sup>2</sup></b>	16.70	1	16.70	0.026	0.8866
<b>B<sup>2</sup></b>	35675.41	1	35675.41	55.63	0.0175
<b>C<sup>2</sup></b>	25432.45	1	25432.45	39.65	0.0243
<b>Saf hata</b>	1282.70	2	641.35		
<b>Genel Toplam</b>	$2.476 \times 10^{-5}$	14			
<b>R<sup>2</sup></b>	0.9948				
<b>R<sup>2</sup> adj</b>	0.9637				

\*d.f: degrees of freedom

Toplam Fenol Bileşikleri (mg/g)

$$= + 666.52 - 39.11 \times A + 90.91 \times B + 118.39 \times C - 73.47 \times A \times B - 34.88 \times A \times C + 96.19 \times B \times C - 2.13 \times A^2 + 98.30 \times B^2 - 82.99 \times C^2 - 160.15 \times A^2 \times B - 95.14 \times A^2 \times C + 44.93 \times A \times B^2$$

Çalışmada *Pinus brutia*'nın toplam fenolik içeriği üzerindeki, sıcaklık (40-100°C), zaman (4-10 dk.) ve güç (700-900 W)'ün etkisini ve bunların birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirmek için istatistiksel tasarım kullanılmıştır.

Varyans analizini (ANOVA) dikkate alarak, elde edilen çok terimli denklem modeli  $R^2$  (0.9948) olarak belirtilen yüksek kolerasyon katsayısına göre deneysel değerlerin anlamlı görülmektedir.  $R^2$  değeri 1'e ne kadar yakınsa deneysel ve tahmin edilmiş değerler arasında korelasyon o kadar iyi olmaktadır.

Varyans analizi (ANOVA), eldeki verilerin modele oldukça uygun olduğunu göstermektedir. Öncelikle F değerine değinecek olursak, bu değer belirli bir veri kümesine ilişkin olan bir modelin, bu veri kümesindeki varyasyonun ne kadarını açıklayabildiği ile ilişkilidir. Bu ilişki ise, açıklanan varyasyonun açıklanmayan varyasyona oranı şeklindedir. Oran olarak ifade edilen bu ilişki uyumsuzluk F değeriyle ilgilidir. Regresyon eşitliğiyle (model ile) açıklanan varyasyon miktarının daha büyük olması; bu eşitliğin, sonuçları anlamlı bir şekilde açıklama olasılığının da daha büyük olduğunu ifade etmektedir. Varyans analizinde elde edilen F değeri, bu ilişkinin bir ölçüsüdür. Daha büyük F değeri, regresyon eşitliğinin, verileri anlamlı olarak açıklamada daha yetenekli olduğunu göstermektedir. Yukarıda 32.01 olduğu görülen model F değeri, modelin anlamlı olduğunu göstermektedir.

Varyans analizi (ANOVA) (Çizelge 4.2.) modeldeki F ve olasılık (probabilite) değerlerinin anlamlı olduğunu göstermiştir. 0.05'ten küçük olan "Olasılık ( $p$ )>F" değerleri veya  $p$ -değerleri model terimlerinin anlamlı olduğunu; 0.1'den büyük olan değerler ise model terimlerinin anlamlı olmadığını ifade etmektedir. Modelin  $p$ : 0.0307 < 0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Bu da bize, değişkenlerin herhangi bir kombinasyonuna

göre deneme yapılırsa tahmini verimi bulmak için anlamlı bir model denklemi oluşturulduğunu göstermiştir. Çizelge 4.2.'de fenolik bileşikler için süre ve güç değerleri anlamlı iken, sıcaklığın anlamsız olduğu görülmektedir. Diğer yandan ise sıcaklık-süre ve süre-güç aralarındaki ilişkinin anlamlı olduğu, fakat sıcaklık-güç arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu görülmektedir.

Üç boyutlu yüzey yanıt grafiklerindeki analizler, herhangi iki değişken arasındaki etkileşimlerin belirlenmesinde ve optimum fenolik içerik cevabının maksimum noktasının ve değişkenlerin optimum aralığının bulunmasında kullanılmaktadır. Gücün (800 W) sabit tutulduğu noktada fenolik bileşikler üzerindeki sıcaklık ve sürenin etkisi Şekil 4.1.'de üç boyutlu (3D) (a1) ve yatay etkileri (a2) gösterilmiştir. Maksimum fenolik bileşik miktarı 70°C ve 7 dk.da elde edilmiştir. Süre sabit tutulduğunda (7 dk.) sıcaklık ve güç arasındaki ilişkiye bakıldığında en yüksek fenol bileşiği miktarının elde edildiği noktalar 800 W ve 70°C olduğu Şekil 4.2.(b1 ve b2)'de görülmektedir. Sabit sıcaklıkta (70°C) süre ve güç arasındaki ilişki açısından bakıldığında fenol bileşiklerinin en yüksek miktarı 800 W ve 7 dk.da elde edilmiştir (Şekil 4.3. c1 ve c2). Mikrodalga ekstraksiyonu Box-Benken deney deseninde optimum ekstraksiyon koşullarının 64°C, 10 dk. ve 896 W ve bu koşulda belirlenen fenolik bileşik miktarının da 994.531 mg/g olduğu görülmektedir. Deney şartları altında, optimum nokta ile de uyumlu olan 70 °C, 10 dk. ve 900 W koşullarında ise en yüksek fenol miktarı 987.315 mg/g bulunmuştur.

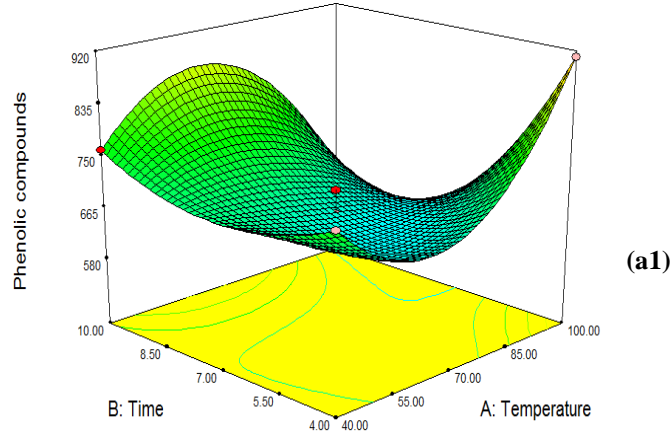
Mikrodalga destekli ekstraksiyon yönteminde elde edilen ekstraksiyon verimi, ışınma gücü, örneğin yapısı ve kullanılan çözügene bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (Jaitak et al., 2009). Ekstraksiyon süresi ve mikrodalga gücü, elde edilen bioaktif bileşik miktarını etkileyen önemli parametrelerdendir. Partikül büyüklüğü ve ağırlığı, gerekli olan mikrodalga giriş gücü ile ilgili iki faktördür. Mikrodalga gücü, çözücünün kaynama noktasına ulaşmasını sağlayacak kadar yeterli olması gerekirken, diğer yandan biyoaktif bileşiklerin bozulmasını ve uçucuların kaybını önlemek için de çok yüksek olmaması gerekmektedir (Li et al., 2013). 900 W'lik bir güç seviyesi ve 10 dk.lık bir süre, matris-analit bağlarının kırılmasını ve fenolik bileşikler açısından maksimum verim eldesini sağlamaktadır.

Design-Expert® Software

Phenolic compounds  
 987.315  
 530.655

X1 = A: Temperature  
 X2 = B: Time

Actual Factor  
 C: Power = 800.00

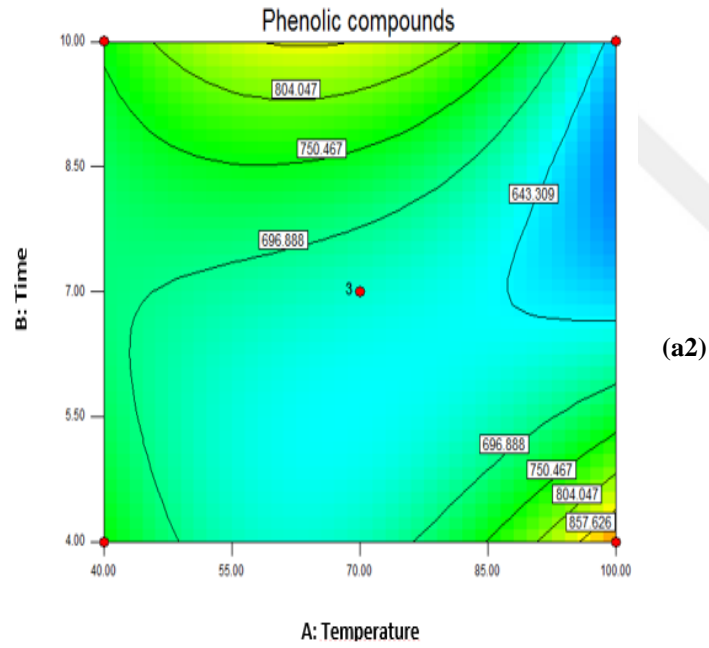


Design-Expert® Software

Phenolic compounds  
 • Design Points  
 987.315  
 530.655

X1 = A: Temperature  
 X2 = B: Time

Actual Factor  
 C: Power = 800.00



Şekil 4.1 Fenolik bileşiklerin 3-D (a1) ve Yatay (a2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit güçte (800 W) sıcaklığın ve sürenin etkisi.

Design-Expert® Software

Phenolic compounds

987.315

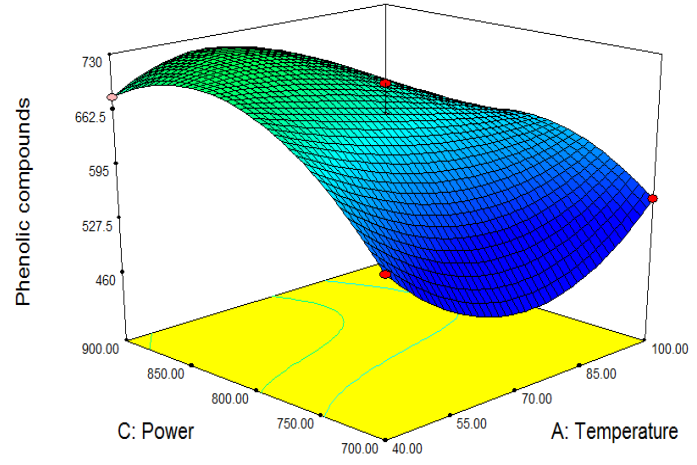
530.655

X1 = A: Temperature

X2 = C: Power

Actual Factor

B: Time = 7.00



Design-Expert® Software

Phenolic compounds

Design Points

987.315

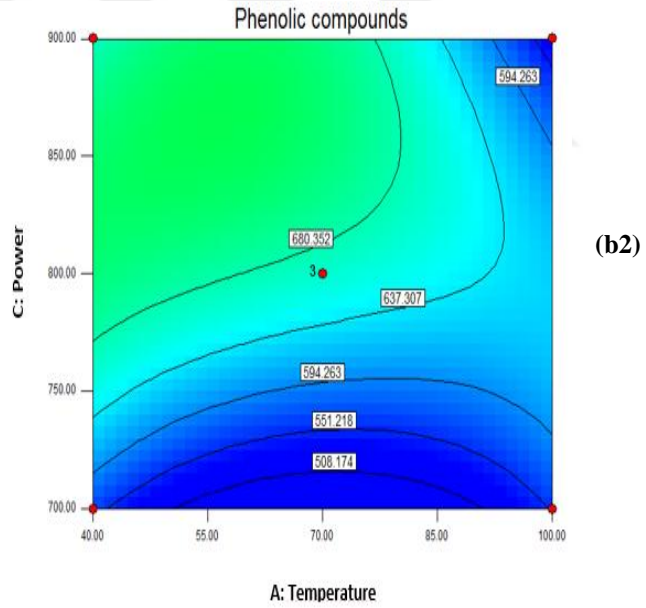
530.655

X1 = A: Temperature

X2 = C: Power

Actual Factor

B: Time = 7.00



Şekil 4.2 Fenolik bileşiklerin 3-D (b1) ve Yatay (b2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit sürede (7 min) sıcaklığın ve gücün etkisi.

Design-Expert® Software

Phenolic compounds

987.315

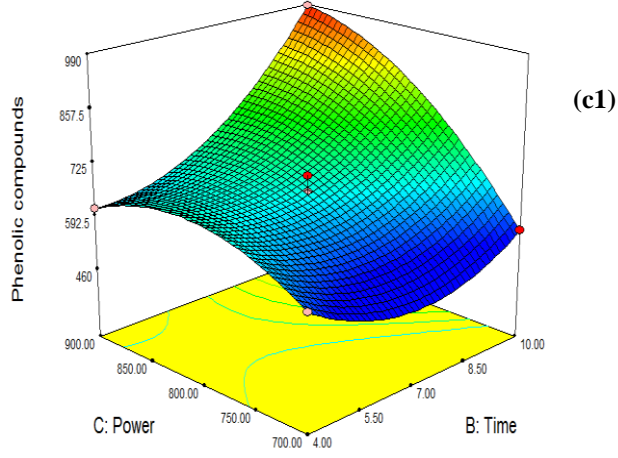
530.655

X1 = B: Time

X2 = C: Power

Actual Factor

A: Temperature = 70.00



Design-Expert® Software

Phenolic compounds

● Design Points

987.315

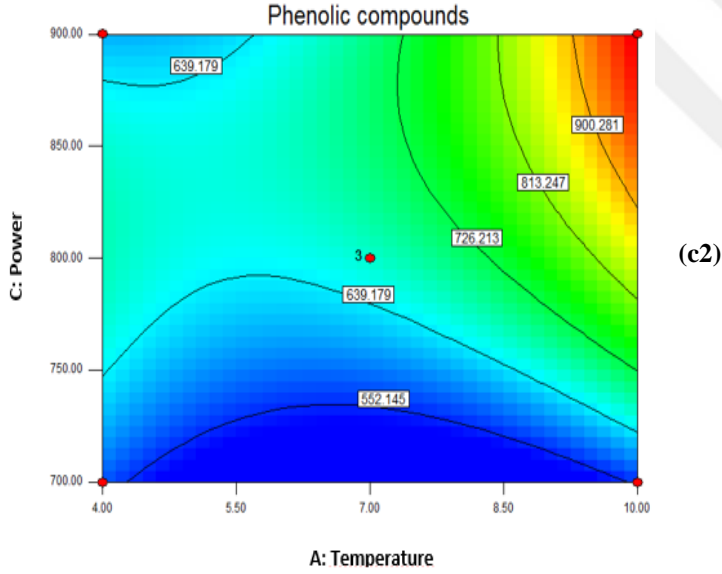
530.655

X1 = B: Time

X2 = C: Power

Actual Factor

A: Temperature = 70.00



Şekil 4.3 Fenolik bileşiklerin 3-D (c1) ve Yatay (c2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit sıcaklıkta (70°C) sürenin ve gücün etkisi.



#### 4.1.2 Ultrasonik destekli ekstraksiyon optimizasyonu

Çalışmada Çizelge 4.3’de yer alan bağımsız değişkenlerin bir fonksiyonu olarak toplam fenoliklerin (mg/g ekstre *P. brutia*) ekstraksiyon verimi açıklamak amacıyla program tarafından oluşturulan ikinci dereceden çok terimli bir denklem kullanılmıştır. Denklemde sırasıyla A sıcaklık (°C), B süre (dk.) ve C güç (W) olarak gösterilmektedir. *Pinus brutia*’nın toplam fenolik içeriği üzerindeki, sıcaklık (40-100°C), zaman (20-60 dk.) ve güç (50–100 %) ’ün etkisini ve bunların birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirmek için istatistiksel tasarım kullanılmıştır.

**Çizelge 4.3** Ultrasonik ekstraksiyonu için kullanılan Box-Behnken deney deseni ve *Pinus brutia*’nın toplam fenol miktarı sonuçları

Deney No	Sıcaklık (°C)	Süre (dk)	Güç (W)	Toplam Fenol Miktarı (mg/g)
1	100	40	50	287.526
2	70	40	75	627.696
3	100	40	100	205.074
4	100	20	75	336.152
5	70	40	75	589.852
6	40	40	100	429.175
7	40	40	50	450.317
8	70	60	50	446.089
9	70	20	100	520.085
10	40	60	75	509.514
11	70	40	75	659.619
12	70	20	50	811.839
13	40	20	75	467.230
14	100	60	75	344.207
15	70	60	100	319.239

**Çizelge 4.4** Ultrasonik ekstraksiyonu için kübik çok terimli denklem modeli için varyans analizi (ANOVA).

Kaynak	Kareler Toplamı	df*	Ortalama Kareleri	F- Değeri	Olasılık (p) > F
<b>Model</b>	$3.561 \times 10^{-5}$	12	29676.07	24.33	0.0401
<b>A- sıcaklık</b>	37421.39	1	37421.39	30.68	0.0311
<b>B-Süre</b>	80257.81	1	80257.81	65.80	0.0149
<b>C-Güç</b>	43807.46	1	43807.46	35.91	0.0267
<b>AB</b>	292.90	1	292.90	0.24	0.6726
<b>AC</b>	939.75	1	939.75	0.77	0.4727
<b>BC</b>	6798.40	1	6798.40	5.57	0.1421
<b>A<sup>2</sup></b>	$1.424 \times 10^{-5}$	1	$1.424 \times 10^{-5}$	116.72	0.0085
<b>B<sup>2</sup></b>	839.49	1	839.49	0.69	0.4940
<b>C<sup>2</sup></b>	27518.98	1	27518.98	22.56	0.0416
<b>Saf Hata</b>	2439.59	2	1219.80		
<b>Genel Toplam</b>	$3.586 \times 10^{-5}$	14			
<b>R<sup>2</sup></b>	0.9932				
<b>R<sup>2</sup> adj</b>	0.9524				

Design-Expert® Software

Phenolic compounds

811.839

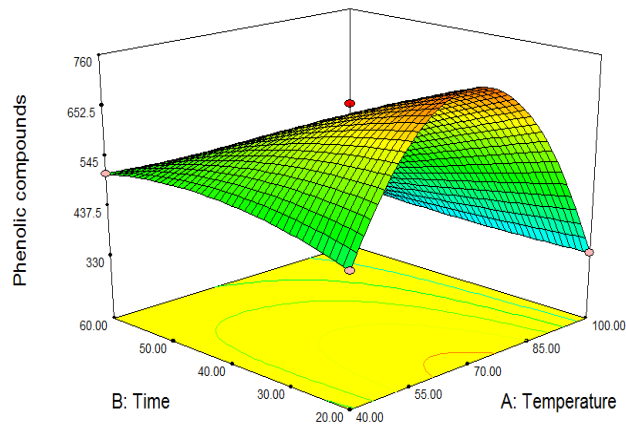
205.074

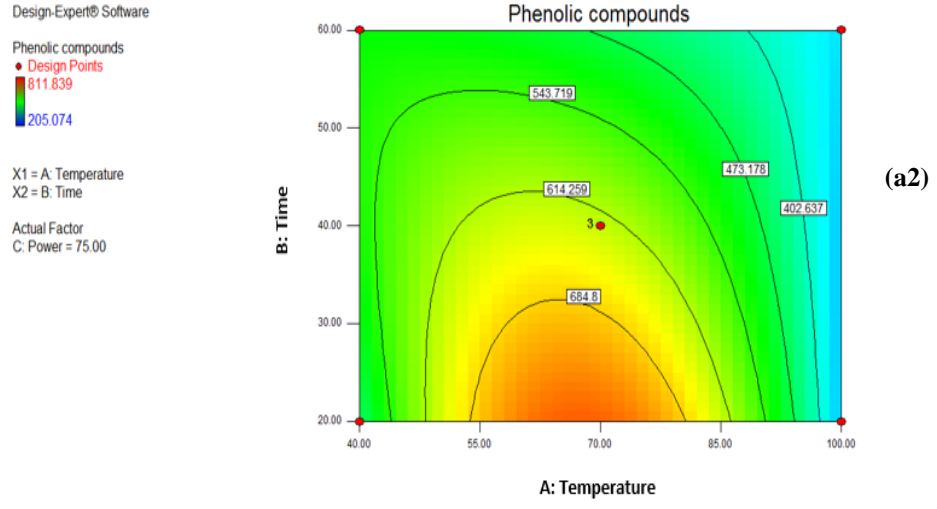
X1 = A: Temperature

X2 = B: Time

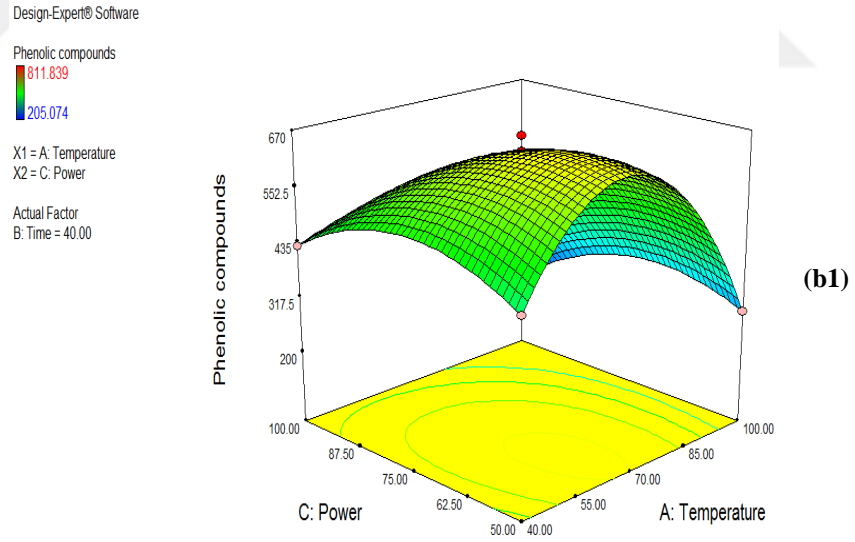
Actual Factor

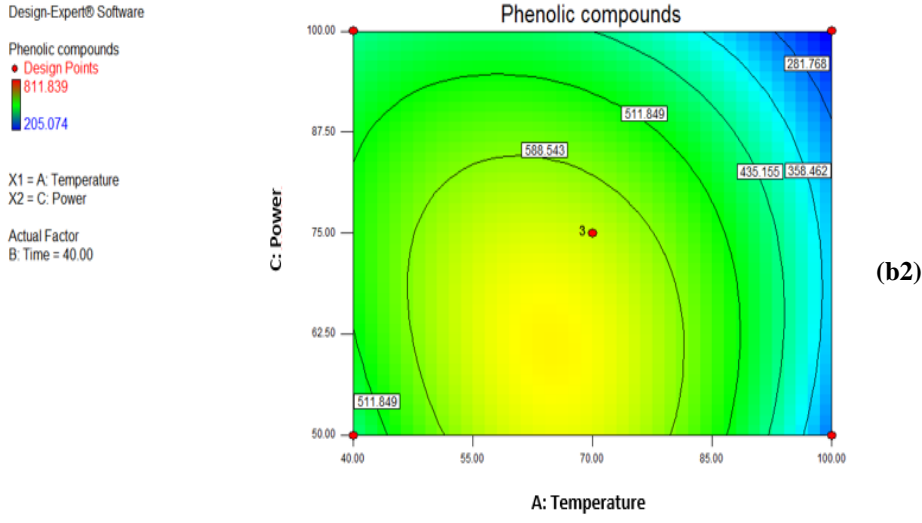
C: Power = 75.00



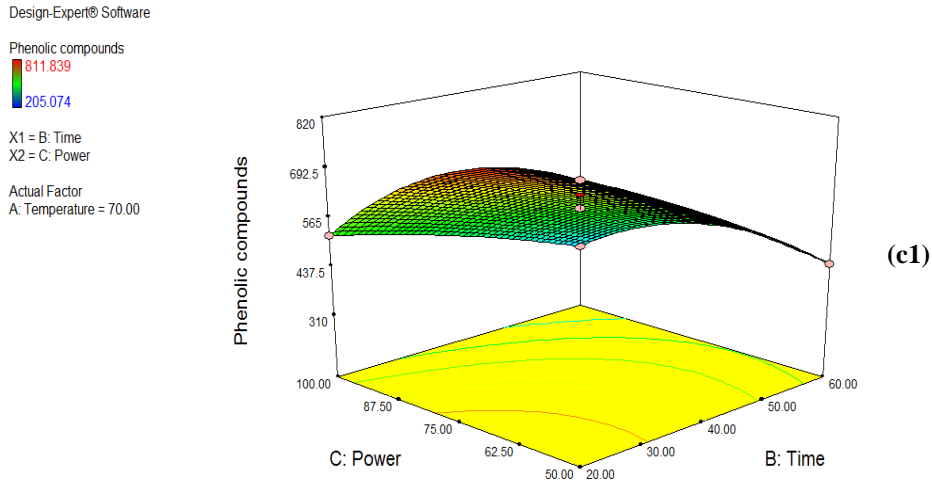


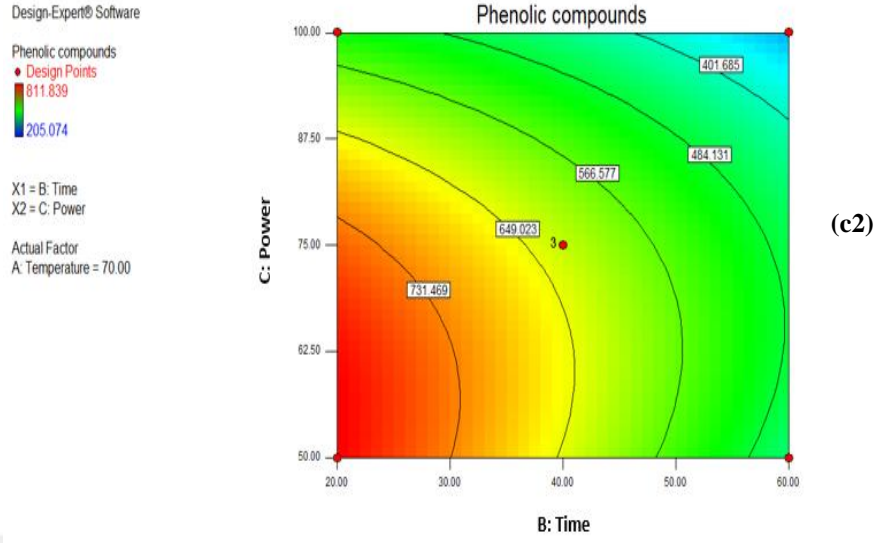
Şekil 4.4 Fenolik bileşiklerin 3-D (a1) ve Yatay (a2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit güçte (75 %) sıcaklığın ve sürenin etkisi.





Şekil 4.5 Fenolik bileşiklerin 3-D (b1) ve Yatay (b2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit sürede (40 dk.) sıcaklığın ve gücün etkisi.





**Şekil 4.6** Fenolik bileşiklerin 3-D (c1) ve Yatay (c2) cevap yüzey ölçekleri, optimum sabit sıcaklıkta (70°C) sürenin ve gücün etkisi.

#### Toplam Fenol Bileşikleri (mg/g)

$$= + 625.72 - 96.72 \times A + 141.65 \times B + 104.65 \times C - 8.56 \times A \times B - 15.33 \times A \times C + 41.23 \times B \times C - 196.37 \times A^2 + 15.08 \times B^2 - 86.33 \times C^2 - 154.23 \times A^2 \times B + 78.75 \times A^2 \times C + 22.63 \times A \times B^2$$

Varyans analizini (ANOVA) dikkate alarak, elde edilen çok terimli denklem modelinin  $R^2$  (0.9932) olarak belirtilen yüksek kolerasyon katsayısına göre deneysel değerlerin iyi olduğu görülmektedir.

Modelin  $p$ :  $0.0401 < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Bu da bize, değişkenlerin herhangi bir kombinasyonuna göre deneme yapılırsa tahmini verimi bulmak için yeterli bir model denklemini oluşturulduğunu göstermiştir. Çizelge 4.4.'de fenolik bileşikler için ( $p < 0.05$ ) süre, sıcaklık ve güç değerleri istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Fakat sıcaklık-süre, sıcaklık-güç ve süre-güç aralarındaki ilişkinin anlamlı olmadığı ( $p > 0.05$ ) görülmektedir.

Üç boyutlu yanıt yüzey grafiklerindeki analizler, herhangi iki değişken arasındaki etkileşimlerin belirlenmesinde ve optimum fenolik içerik cevabının maksimum noktasının ve değişkenlerin optimum aralığının bulunmasında yardımcı olmaktadır. Gücün (%75) sabit tutulduğu noktada fenolik bileşikler üzerindeki sıcaklık ve sürenin etkisi üç boyutlu (3D) (a1), yatay etkisi (a2) Şekil 4.4.'de gösterilmiştir. Maksimum fenolik bileşik miktarı 70°C ve 40 dk.da elde edilmiştir. Sabit sürede (40 dak.) sıcaklık ve güç arasındaki ilişkiye bakıldığında en yüksek fenol bileşiği miktarının elde edildiği noktalar % 75 ve 70°C olduğu Şekil 4.5'de (b1 ve b2) görülmektedir. Sabit sıcaklıkta (70°C) süre ve güç arasındaki ilişki açısından bakıldığında fenol bileşiklerinin en yüksek miktarı %75 ve 40 dk.da elde edilmiştir (Şekil 4.6. c1 ve c2). Ultrasonik ekstraksiyonu Box-Benken deney deseninde optimum ekstraksiyon koşullarının 68°C, 20 dk. ve 53% ve bu koşulda belirlenen fenolik bileşik miktarının da 815.24 mg/g olduğu görülmektedir. Deney şartları altında, optimum nokta ile de uyumlu olan 70 °C, 20 dk. ve %50 koşullarında ise en yüksek fenol miktarı 811.84 mg/g olarak bulunmuştur.

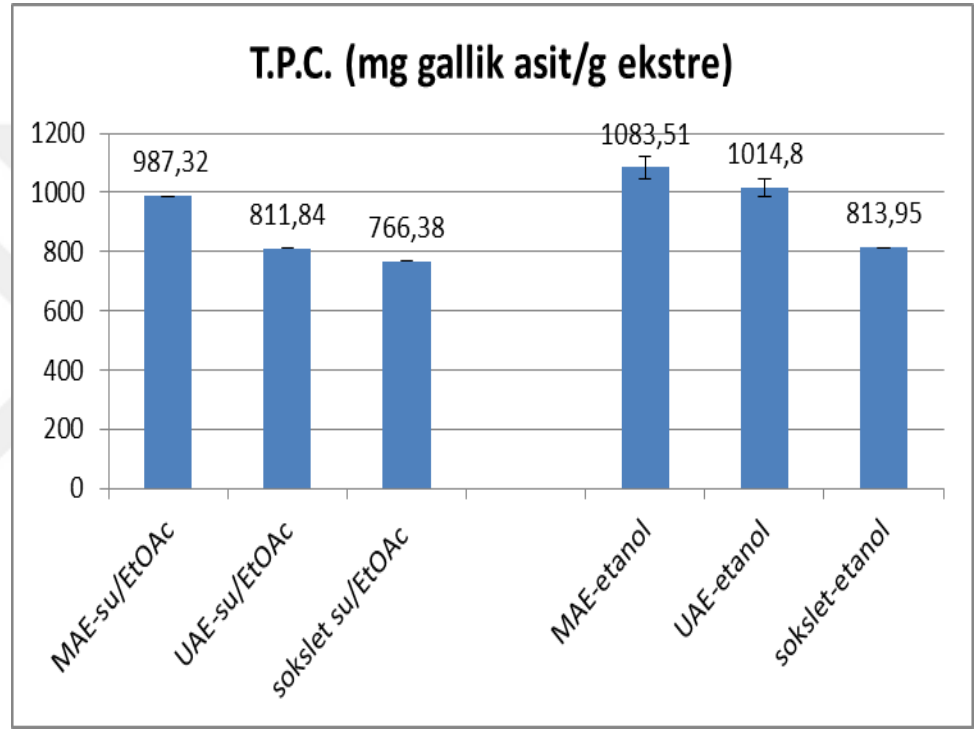
Ultrasonik ekstraksiyonda iki temel fiziksel olay gerçekleşmektedir. Ultrasonik ses dalgaları sıvının içinden geçtiğinde kavitasyon (boşluk oluşumu) meydana getirerek hücre duvarına etki etmekte ve bileşenlerin bırakılmasını sağlamaktadır. Bu olay sıcaklık ve sonikasyon gücünden etkilenmektedir (Liu et al.,2010). Ekstraksiyon süreci optimum koşul olarak seçilen % 50 güç ve 20 dk.da tamamlanmıştır. % 50'lik bir güç seviyesi ve 20 dk.lık bir sürede, analit-matris bağlarının kırılmasında en uygun koşullardır ve böylece optimum verimlerde fenolik bileşikler sağlamıştır.

## **4.2 Biyolojik Aktivite Tayini Sonuçları**

### **4.2.1 Toplam fenol bileşiği tayini sonuçları**

Fenolik bileşikler, hidroksil gruplarının serbest radikalleri giderme kabiliyetinden dolayı en önemli bitki bileşenlerinden biridir. Bitki ekstratlarındaki antioksidan aktivitenin yüksek olması içerdikleri fenolik bileşiklerden kaynaklandığı daha önceki yapılan çalışmalarda da görülmektedir (Yıldız-Öztürk

vd., 2014). Bitkilerdeki fenolik bileşikler, antioksidan aktiviteye direkt olarak etki ettiklerinden dolayı doğal antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır (Shukla et al., 2009). Çam kabuğu ekstresi proantosiyandinler, fenolik asitler, taksifolin, kateşin ve epikateşin gibi bileşikler içermektedir. Bu bileşiklerin her biri, hücreleri serbest radikaller olarak bilinen reaktif oksijen moleküllerinin zararlı etkilerinden koruyacak kadar kuvvetli antioksidan özelliklere sahiptir. Bu tez çalışmasında da yapılan ekstraksiyonlar sonucu elde edilen optimum koşulların bir çam türü olan *Pinus brutia* üzerinde toplam fenolik içeriğine bakılmıştır.



**Şekil 4.7** *Pinus Brutia*'nın MAE, UAE ve sokslet sonucu optimum koşullarda elde edilen su/etilasetat ve etanol ekstraktlarının içerdiği ekstre başına düşen toplam fenol miktarları.

Bu tez çalışmasında ise en yüksek fenol içeriği (1083.51 mg gallik asit/g ekstre), 70°C sıcaklık, 10 dk. ekstraksiyon süresi, 900 watt güç ve 1:10 katı sıvı oranı (g/ml) çalışma koşullarında gerçekleştirilen mikrodalga etanol ekstraksiyonu ile elde edilmiştir.

Şekil 4.7.'de de görüldüğü üzere su/etilasetat ve etanolün çözücü olarak kullanıldığı, mikrodalga, ultrasonik ve sokslet ekstraksiyonu sonucunda belirlenen optimum koşullardaki ekstraktların fenol içerikleri saptanmış ve karşılaştırılmıştır.

Etanolün çözücü olarak kullanıldığı durumda, ekstraksiyon yöntemleri açısından karşılaştırıldığında en yüksek fenolik içerik mikrodalga yöntemiyle (1083.5 mg/g ekstre) elde edilmiştir. Ultrasonik ekstraksiyon sonucu (1014.8 mg/g ekstre) mikrodalga yöntemi sonucuna benzer olarak bulunmuştur. Sokslet ekstraksiyon yönteminden ise en düşük sonuç alınmıştır (813.9 mg/g ekstre). Su/etilasetat'ın çözücü olarak kullanıldığı durumda ise, mikrodalga yöntemi ile elde edilen ekstraktelerde fenol içeriği (987.3 mg/g ekstre) en yüksek olarak bulunmuştur. Ultrasonik ve sokslet ekstraksiyonu sonucu elde edilen ekstraktelerin fenol içerikleri ise ultrasonik 811.9 mg/g ekstre ve sokslet 766.4 mg/g ekstre şeklinde olup birbirine yaklaşık olarak yakın bulunmuştur. *Pinus brutia* ile yapılan diğer bir çalışmada da çözücü olarak su kullanılmış ve fenol bileşik miktarı 936.60 mg/gallik asit/g ekstre olarak bulunmuştur (Yeşil-Çeliktaş, 2009d). Yapılan araştırmaların da gösterdiği gibi *Pinus brutia*'nın iyi bir fenol bileşiği yani antioksidan kaynağı olduğu görülmektedir.

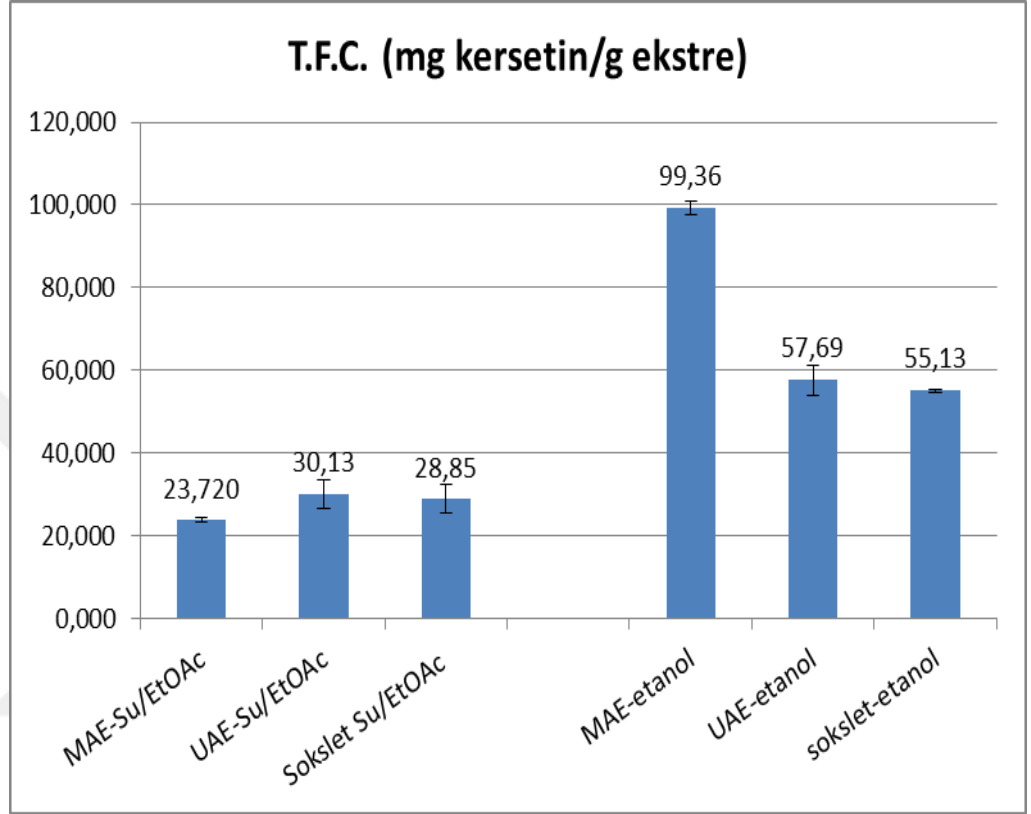
Ayrıca elde edilen fenol miktarı tayini sonuçları doğrultusunda mikrodalga ve ultrasonik ekstraksiyon yönteminin klasik solvent ekstraksiyonuna göre ekstraksiyon zamanı, enerji ve solvent tüketimi gibi açılardan daha verimli ve etkin bir yöntem olduğu anlaşılmıştır. (Jaitak et al. 2009).

#### 4.2.2 Toplam flavonoid tayini sonuçları

Fenolik maddeler doğal antioksidanların en önemli gruplarını oluşturmaktadır. Bunlar bitkilerin tüm kısımlarında görülen polifenolik bileşiklerdir. En yaygın bitkisel fenolik antioksidanlardan biri de flavonoidlerdir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013). Bu bileşikler anti-alerjik, anti-inflamatuvar, anti-mikrobiyal ve anti-kanser gibi birçok terapötik etkiyi de içeren kimyasal ve biyolojik aktivitelere sahiptir. Son yıllarda araştırmacılar özellikle flavonoidler ve diğer fenoliklerin kanser ve kalp rahatsızlıklarının önlenmesindeki potansiyeli gibi tıbbi özellikleri ile ilgilenmektedirler (Khativora et al., 2010). Fenolik bileşenler, özellikle flavonoidler, doğrudan antioksidan özelliğe katkıda bulunabilir ve kanser ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine karşı koruyucu bir rol oynarlar (Shukla et al., 2009). Çalışmada kullanılan *Pinus brutia*'nın



flavonoid içerik açısından oldukça zengin bir bitki olduğu elde ettiğimiz sonuçlarda da görülmektedir.



**Şekil 4.8** *Pinus Brutia*'nın MAE, UAE ve sokslet sonucu optimum koşullarda elde edilen su/etilasetat ve etanol ekstrelerinin içerdiği ekstre başına düşen toplam flavonoid miktarları.

Tez çalışmasında, üç farklı ekstraksiyon tekniği arasında, solvent olarak etanolün kullanıldığı durumda, en yüksek toplam flavonoid konsantrasyonu mikrodalga ekstraksiyon yöntemi kullanılarak (99.4 mg kersetin/g ekstre) elde edilmiştir. En düşük flavonoid içeriği ise çözücü olarak etanolün kullanıldığı durumda ve sokslet ekstraksiyonunda (55.1 mg kersetin/g ekstre) elde edilmiştir.

Şekil 4.8'e bakıldığında su-etilasetat ile yapılan ekstraksiyon sonuçlarında, flavonoid bileşik miktarı açısından üç farklı ekstraksiyon tekniğinin de birbirine yakın olduğu görülmektedir. Mikrodalga ekstraksiyon tekniği ile elde edilen

ekstredeki flavanoit miktarı 23.7 mg kersetin/g ekstre, ultrasonik ekstraksiyon tekniği ile elde edilen ekstredeki flavanoit miktarı 30.1 mg kersetin/g ekstre, sokslet ekstraksiyon tekniği ile elde edilen ekstredeki flavanoit miktarı 28.8 mg kersetin/g ekstre olarak bulunmuş olup, etanol kullanılarak elde edilen ekstrelerdeki flavanoit miktarlarına göre daha düşük miktarlarda bulunmuştur. Çalışmada *Pinus Brutia*'dan yüksek miktarda flavanoit bileşiği elde etmede en uygun çözügen etanol olarak belirlenmiştir. Benzer bir çalışmada da *Pinus brutia*'nın farklı çözücüler (n-hekzan, diklorometan, etil asetat ve etanol) ile ekstraksiyonu yapılmış olup, en yüksek flavanoit içerik miktarları etanol ile elde edilmiştir. (Yesil-Celiktas, 2009d) Çalışmada ekstraksiyon için polaritesi yüksek, toksisitesi düşük olan, ekonomik açıdan uygun ve kolay temin edilebilecek çözücüler tercih edilmiştir. Çözücünün önemi, daha fazla hidrojen bağlanmasına ve dipol-dipol etkileşimleri ile fenolik bileşiklerin çözünürlüğünün artmasını sağlayan etanolün ilavesiyle artan polariteye bağlı olarak açıklanabilmektedir. Bu sonuçlar, flavonoid bileşiklerin elde edilen miktarları üzerinde ekstraksiyon tekniği yanında çözücünün de önemli bir işlem parametresi olduğunu göstermektedir.

#### 4.2.3 Serbest radikal (DPPH) giderme tayini sonuçları

Antioksidanlar radikal oluşumunun sınırlandırılması, radikal reaksiyonlarının sona erdirilmesi, oluşan radikallerin etkisiz hale getirilmesi ve hasarlı moleküllerin ortadan kaldırılmasından sorumlu moleküllerdir. Antioksidanlar, genel olarak serbest radikal oluşumunu engelleyen maddeler olarak tanımlanmışlardır. Bu çalışmada üç farklı ekstraksiyon tekniği ile elde edilen *Pinus brutia* ekstrelerinin serbest radikali giderim aktiviteleri DPPH serbest radikali kullanılarak belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada farklı çam türlerinin içinde kızılçamın en yüksek radikal süpürme aktivitesine (86.4 %) sahip olduğu görülmüştür. (Yesil-Celiktas et al., 2009).

Toplam fenol bileşiği ve flavonoid miktarı sonuçları çözücünün etanol olduğu durumda daha iyi sonuçlar verirken, Çizelge 4.5'de de görüldüğü gibi DPPH sonuçlarında ise bu durum farklı olup, çözücü olarak su etil-asetat (UAE:

%90.8, MAE: %86.2, soksalet: %87.6) kullanıldığı durumlarda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

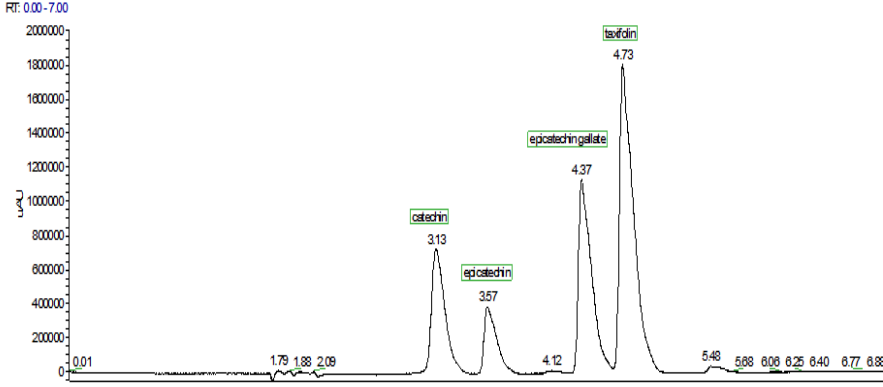
**Çizelge 4.5** MAE, UAE ve soksalet ekstraksiyonlarının etanol ve su-etilasetat ekstrelerinin Serbest Radikal Süpürme Aktivitesi Sonuçları

Metod	Ekstraksiyon Koşulları	DPPH %
UAE su- EtOAc	70 °C ,20 dk.,50 % güç	90.8
MAE su- EtOAc	70 °C, 10 dk., 900 watt	86.2
Soksalet su- EtOAc	100 °C, 4 sa.	87.6
UAE EtOH	70 °C, 20 dk.,50 % güç	82.9
MAE EtOH	70 °C, 10 dk., 900 watt	71.1
Soksalet EtOH	100 °C, 4 sa.	81.9

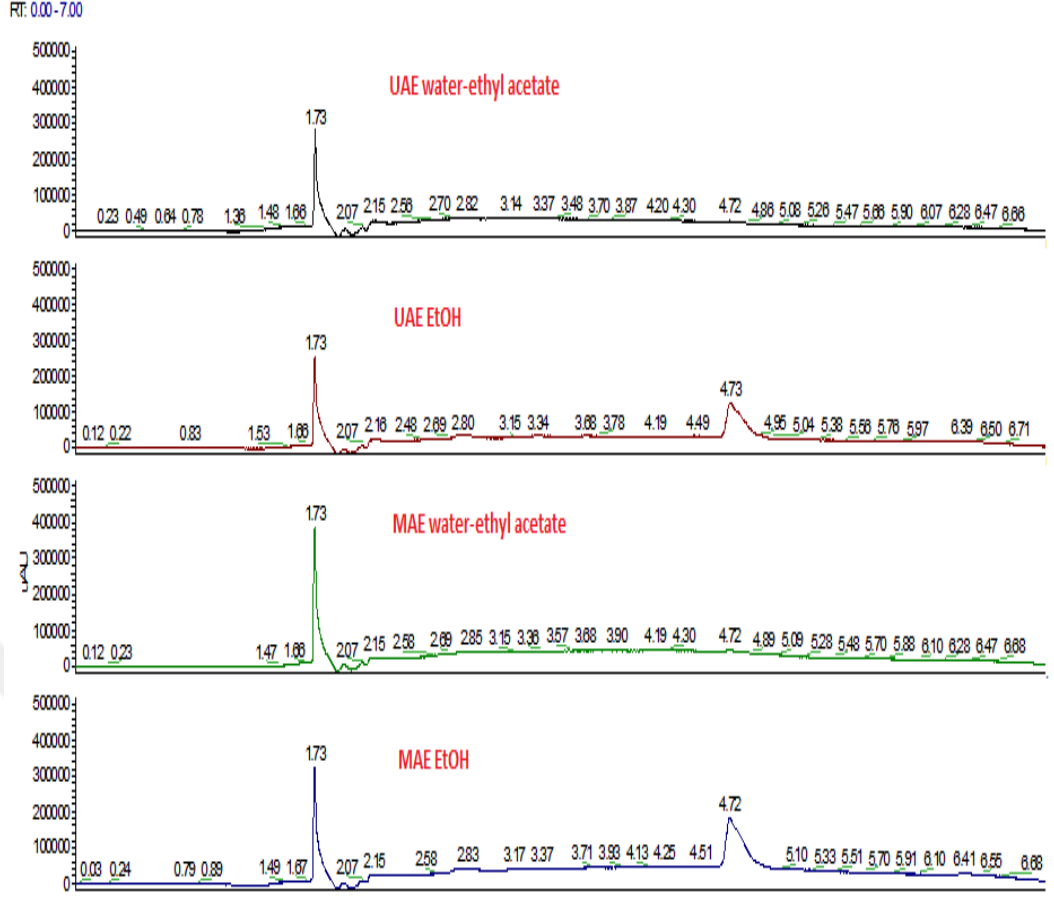
### 4.3 Ekstrelerin UPLC Analizi Sonuçları

Çalışmada, optimum koşullarda elde edilen ekstreler, etken madde miktarlarını belirlemek amacıyla ultra performans sıvı kromatografisi cihazında tayin edilmiştir. Bu ölçümde ekstreler içinde (-)-kateşin, (-)-epikateşin gallat, (-)-epikateşin ve taksifolin bileşiklerinin varlığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Sonuçlara göre ekstrelerde (-)-kateşin ve taksifolin bileşikleri bulunmuş, fakat (-)-epikateşin gallat ve (-)-epikateşin bileşikleri tespit edilememiştir. Çizelge 4.6'da görüldüğü gibi çözücü olarak etanolün kullanıldığı durumda, mikrodalga destekli ekstraksiyon ekstrelerindeki taksifolin bileşiği 34.0 mg/g ekstre, ultrasonik destekli ekstrelerde ise 23.5 mg/g ekstre olup, oldukça yüksek miktarda elde edilmiştir. Çözücünün su kullanıldığı durumlarda ise, kateşin ve taksifolin miktarları çok daha düşük miktarda elde edilmiştir. Burada etanol ilavesiyle hidrojen bağlarının ve dipol-dipol etkileşimlerinin artışı ile fenolik bileşiklerin çözünürlüğü artmış ve kullanılan çözücünün cinsinin önemli olduğu anlaşılmıştır. Sonuçlara göre *Pinus brutia*'nın taksifolin ve kateşin bileşikleri açısından zengin

olduğu görülmüştür. İnce ve ark. alışmasında, *Pinus brutia*'da bulunan taksifolin ve kateşin bileşiklerinin miktarını ticari olarak bulunan Fransız amı olarak bilinen ve yüksek fenolik madde içeriğine sahip Piknegenol'den (*P. Maritima*) yüksek olarak tespit etmişlerdir (Ince et al., 2009).



şekil 4.9 Standartların UPLC kromotogramları (kateşin, epikateşin, epikateşin gallat, taksifolin)



**Şekil 4.10** Ekstrelerin UPLC kromatogramları; UAE su-etilasetat ekstresi (70°C, 20 dk., % 50 güç), UAE etanol ekstresi (70°C, 20 dk, %50 güç), MAE su- etilasetat ekstresi (70°C, 10 dk., 900 watt), MAE etanol ekstresi (70°C, 10 dk., 900 watt).

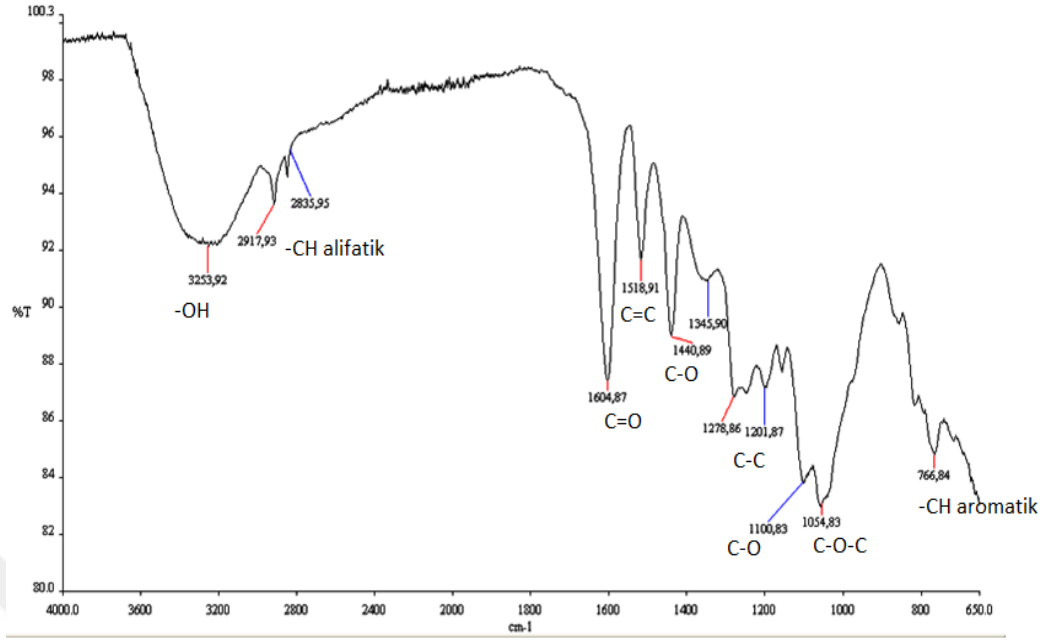
**Çizelge 4.6** Optimum koşullardaki ekstrelerin UPLC sonuçları

Metod	Ekstraksiyon koşulları	Kateşin mg/g ekstre	Taksifolin mg/g ekstre
UAE su- EtOAc	70 °C ,20 dk.,50 % Güç	0.99	0.73
MAE su- EtOAc	70 °C, 10 dk., 900 watt	ND	1.58
UAE EtOH	70 °C, 20 dk.,50 % Güç	0.81	23.5
MAE EtOH	70 °C, 10 dk., 900 watt	1.05	34.0

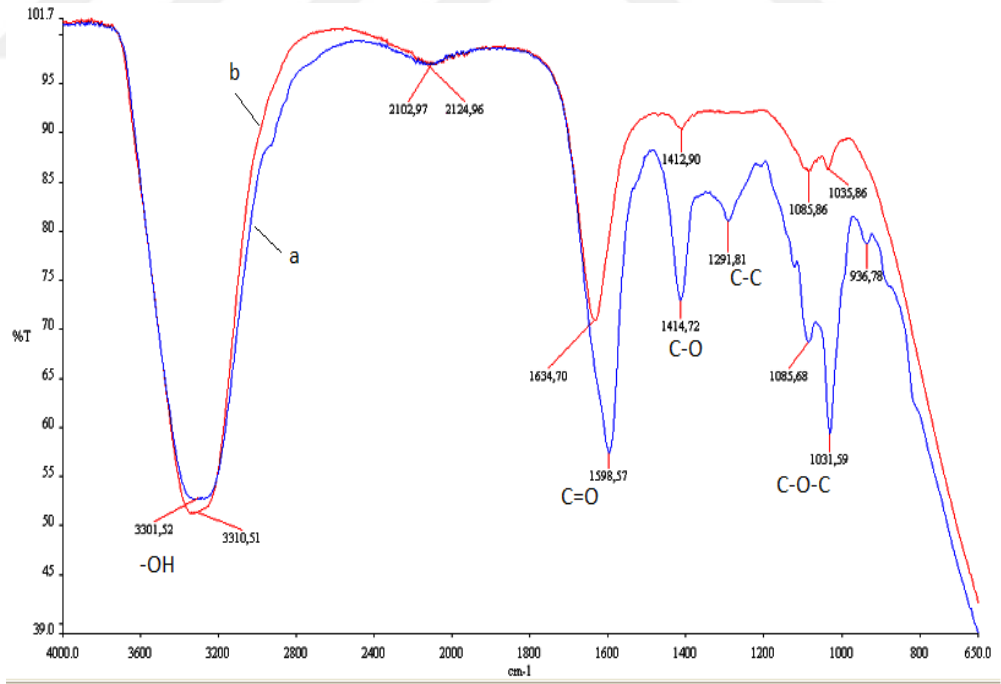
\*ND: Not Detected

#### 4.4 FTIR Sonuçları

*P. brutia* kabuğu yüksek tanen içeriğine sahiptir ve polihidroksi ve polifenol grupları tanenin aktif gruplarından. Çam kabukları, hücre duvarlarında selüloz, hemiselüloz, lignin ve tanen gibi maddeleri içeren epiderm ve sklerankima hücreleri bulundurmaktadırlar. Bu yapılar, alkol, aldehit, keton, karboksil, fenol ve eter gibi değişik polar fonksiyonel gruplara sahiptirler (Gündoğdu vd., 2009). Çalışmada FTIR spektrometresi (PerkinElmer, Spectrum 100) ile analizleri yapılarak hangi fonksiyonel gruplara sahip olduğu belirlenmiştir. Şekil 4.15.'de *Pinus brutia* ekstresine ait FTIR spektrumları verilmiştir. 3250 cm<sup>-1</sup>'de görülen bant bölgeleri, O-H gerilmesini ifade etmektedir ve bu bandın genişliği, güçlü hidrojen bağlarının varlığını göstermektedir. 2850-2950 cm<sup>-1</sup> aralığındaki bölgeler, alifatik C-H gerilmesini göstermektedir. 1605 cm<sup>-1</sup>'de bulunan pikler karboksilik C=O çift bağının asimetric gerilmeleridir. 1518 cm<sup>-1</sup> civarındaki pikler ise, aromatik halkalardaki C=C gerilmelerini belirtmektedir (Blázquez et al., 2012). 1440 cm<sup>-1</sup> civarlarında görülen bantlar, C-O gerilmesini ifade etmektedirler. Yaklaşık 1200 cm<sup>-1</sup>'deki pikler keton C-C gerilmelerini belirtmektedir. 1100 cm<sup>-1</sup>'deki pik, alkol C-O bağlarından ve 1054 cm<sup>-1</sup> deki pik ise C-O-C bağlarından kaynaklanabilmektedir. Son olarak, aromatik C-Hn bağları yaklaşık 766 cm<sup>-1</sup> de bulunmaktadır (Deniz ve Kepekci, 2017).



Şekil 4.11 Kızılcım ekstre IR spektrumu



Şekil 4.12 a-Kızılcım Ekstre İçeren Aljinat Jel İçerikli Yara Örtüsü  
b-Ekstre İçermeyen Aljinat Jel İçerikli Yara Örtüsü

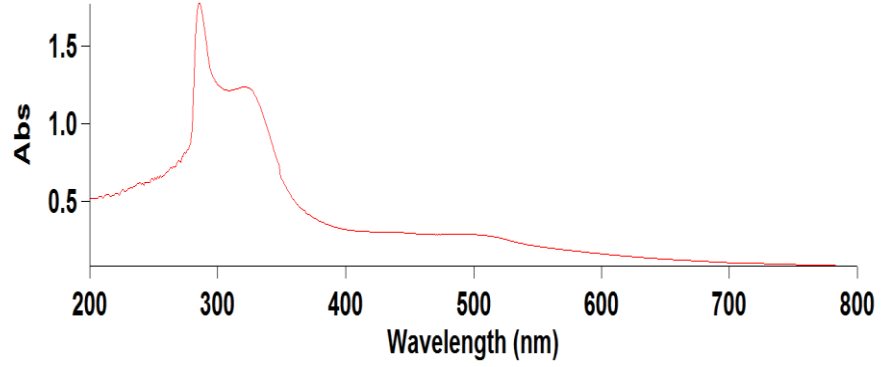
Kızılçam Ekstre İçeren Aljinat Jel İçerikli Yara Örtüsü ve Ekstre İçermeyen Aljinat Jel İçerikli Yara Örtüsü Şekil 4.16'da bir arada verilmiştir. Sadece Aljinat jelin IR spektrumu (Şekil 4.16.) incelendiğinde  $3310\text{ cm}^{-1}$  civarında  $-\text{OH}$  gerilmesini ifade eden geniş bir pik,  $1634\text{ cm}^{-1}$  civarında  $-\text{COO}$  (asimetrik),  $1412\text{ cm}^{-1}$  civarında ise  $-\text{COO}$  (simetrik) pikleri görülmektedir.  $1085$  ve  $1031\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde C-O-C pikleri bulunmaktadır. Yara örtüsüne kızılçam ilave edildiğinde  $1410\text{ cm}^{-1}$  civarlarında görülen pikin büyüklüğünde artış görülmektedir ve bu durum artan C-O bağlarından kaynaklanmaktadır. Kızılçam ekstre içeren aljinat jel içerikli yara örtüsünde bulunan ve  $1600\text{ cm}^{-1}$  civarlarında görülen karboksilik C=O grupları sayısı arttığından pikte büyüme görülmüştür. Yara örtüsüne kızılçam ilave edildiğinde  $1200\text{ cm}^{-1}$  civarında taxifolin bileşiğinde bulunan keton C-C gerilmelerinin ortaya çıktığı görülmüştür.

#### 4.5 Salım Çalışmaları

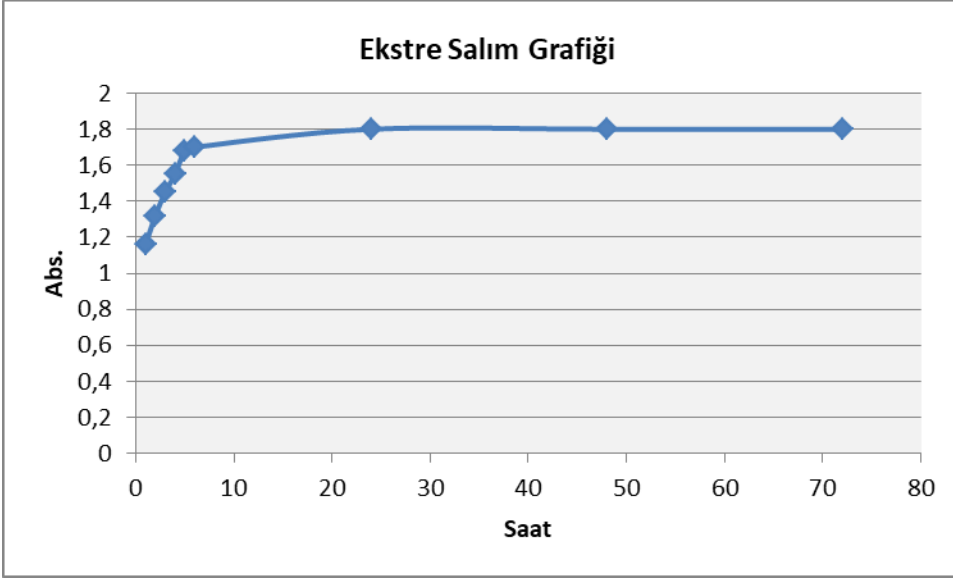
Salım çalışmaları, etken maddenin belirli bir sistem içinden istenen sürede, hızda ve miktarda çıkmasının belirlendiği bir yöntemdir. Bu sistemler genellikle tıbbi alanlarda kullanılmaktadır. Belirli bir ortamdan difüzyonla salımı kontrol edilen sistemlerin sıfıncı dereceden salım gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Ancak sıfıncı derece salımda sapmalar olabilmektedir. Bu sapmanın iki adet nedeni bulunmaktadır. Birincisi, etken maddenin kullanılan membran etrafında ve yüzeyde birikebilmesidir. Etken maddenin membran yüzeyinden uzaklaşması yavaş şekilde olup, zamanla membran yüzeyinde etken madde konsantrasyonu artmaktadır. Etken maddenin sudaki çözünürlüğü sınırlı ise, membran yüzeyindeki konsantrasyonu doyunluğa ulaşarak difüzyon durmaktadır. İkinci neden de, ani oluşan salımdır. Etken madde, ortama konulduğunda, membrandan hızla çözünerek ortama geçmektedir. Bu ani salımın şiddeti etken maddenin membran içerisindeki konsantrasyonunun artmasına, membrandaki birikme süresine ve membranın kalınlığına bağlı olmaktadır (Kocaman ve Koç, 2002). Bu çalışmada kullanılan sistem, elde edilen yara örtüsü ile ve içerisindeki etken madde ile etkileşime geçmeyen gözenekli bir ortamdır.



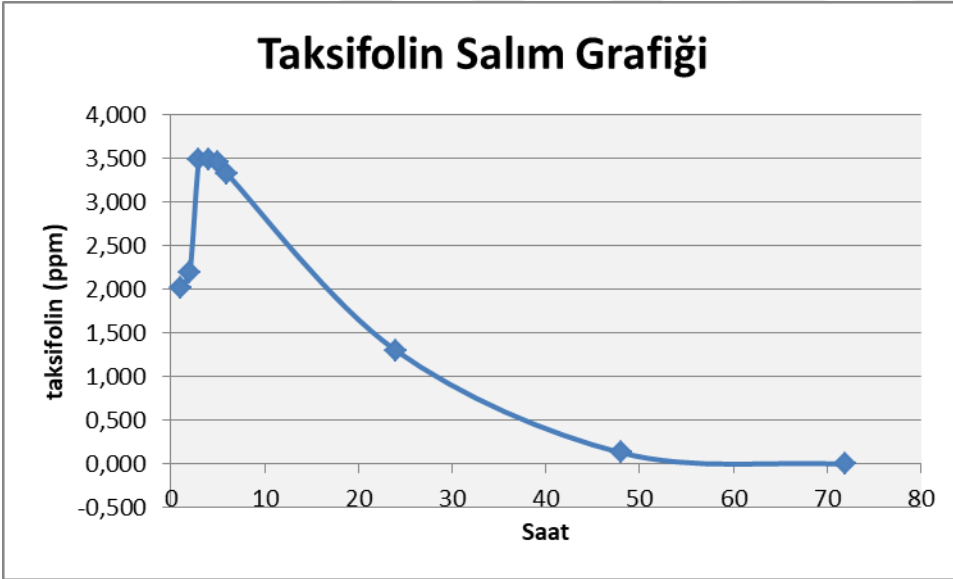
Taksifolin, *Pinus brutia*'nın yapısında bulunan en önemli flavonoid bileşiklerinden biridir. Kızılçam ekstre içerikli aljinat jel kaplı yara örtülerinin salınma özelliklerine etkisini incelemek amacıyla salım çalışmaları yapılmıştır. Şekil 4.18 ve Şekil 4.19'da sırasıyla zamana karşı salınan ekstre miktarı ve salınan taksifolin miktarı gösterilmektedir. Şekil 4.18.'de ilk 6 saatte hızlı bir şekilde salım gerçekleşmiş, 6 saatten sonra 24 saate kadar bir miktar daha artmış ve sonrasında ise sabit kalmıştır. Şekil 4.19.'da ise etken madde salınımında ilk 6 saatte hızla artma sonrasında ise azalma gözlenmiştir. Bu sonuçtan yola çıkılarak sıçanlara uygulanan yara örtülerini kaç saatte değişeceği yani günlük pansuman sayısı belirlenebilmektedir. Çalışmada Şekil 4.18'e göre 24 saatten sonra salınan ekstre miktarı sabitlenmiş ve bu nedenle yara örtülerinin 24 saatte bir değiştirilmesine karar verilmiştir.



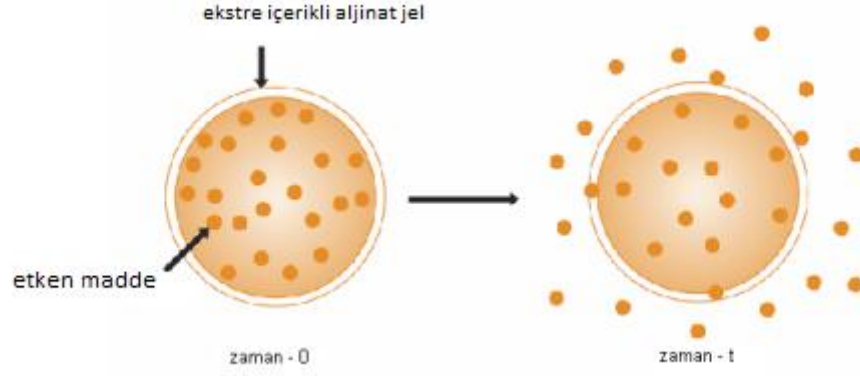
Şekil 4.13 Etken madde absorpsiyon grafiği



Şekil 4.14 Ekstre salım grafiği



Şekil 4.15 Etken madde salım grafiği



**Şekil 4.16** Etken madde salınımı

Salım hızı, salımın %60'ı tamamlandıktan sonra azalmaya başlar, çünkü matriks içindeki etkin madde konsantrasyonu doymuşluk konsantrasyonunun altına düşmektedir (Ekmen, 2009)

#### **4.6 Hayvan Deneyleri**

Günümüzde, sentetik antioksidanların güvenilirlikleri üzerinde artan endişelerden dolayı çeşitli bitkisel materyallerden doğal antioksidanların elde edilmesi üzerine yoğun bir ilgi oluşmuştur. Bu durum, doğal antioksidan kaynağı olarak büyük bir potansiyele sahip olan tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanımının giderek artmasına neden olmuştur. Çam kabuğu ekstresi polifenoller açısından zengin olup, yapısında kateşin, epikateşin, taxifolin, prosiyadinin ve proantisiyadinin gibi önemli flavonoid bileşikler bulunmaktadır. Bu fenolik bileşikler antioksidan özelliğe sahip olup bağ dokusunu koruyup, bağ dokusunun bütünlüğünü ve esnekliğini korumasını sağlamaktadırlar. Aynı zamanda potansiyel olarak sağlık uygulamalarında kullanılmakta ve derinin elastikiyetini koruma, kırışık oluşumunu engelleme, yara iyileşmesini hızlandırma gibi özelliklere sahiptirler (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013). Yara iyileşmesi ve dokuların oksidatif hasardan korunması için antioksidan içeren bileşiklerin uygulanmasının faydalı olacağı yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir (Kumar, 2007). Yara iyileşmesi, klinik olarak yaralı deri bölgesindeki kapanmasının tamamlanması olarak tanımlanır. Fenolik bileşikler; çoğu hücrede büyüme,

proliferasyon, migrasyon ve yaşam sürecini kontrol eden bir moleküldür (Mahdavian Delavary, 2011).

Bu çalışmada antioksidan özelliği bulunan ve yüksek miktarda fenolik içeriğe sahip olan kızılçam ekstresi ile hazırlanan yara örtüleri sıçanlar üzerinde denenmiştir. Sıçanlarda oluşturulan yara modelinde Kızılçam ekstre esaslı yara örtüsü uygulamasının yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olup olmadığı, yara iyileşme sürecini hızlandırıp hızlandırmadığı araştırılmıştır. Çalışmada her grupta 8 sıçan olacak şekilde 1 adet deney, 1 adet kontrol grubu (hiçbir uygulama yapılmadan kendiliğinden iyileşen grup) oluşturulmuştur. Yara bakımları günlük olarak yapılmıştır. 0, 7, 14 ve 21. günlerde sıçanlardaki açık yaraların alanları dijital kamera sistemi ile ölçülmüştür. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan alan ölçümleri üzerinden her grup için ortalama yara iyileşme yüzdeleri hesaplanmıştır. 0-7 arası günlerde sıçanlarda belli ölçüde iyileşme gözlenmiş, fakat yaralarda kapanma gözlenmemiştir. Kızılçam ekstre esaslı yara örtüsü uygulanan sıçanlarda ortalama bir hafta sonunda % 75.8 iyileşme görülürken, kontrol grubundaki hayvanlarda ise % 48.5 iyileşme görülmüştür. İkinci haftanın sonunda ise Kızılçam ekstre esaslı yara örtüsü uygulanan sıçanlarda yara tamamen kapanmış olup, kontrol grubunda ise iyileşme oranı % 88.75 olarak hesaplanmıştır. Her grubunun iyileşme süreci izlendikten sonra kaçınıcı günde iyileştikleri saptanmış ve her grubun ortalama iyileşme süreleri bulunmuştur. Deney grubundaki hayvanların yaraları tamamen ortalama 14. günde kapanırken, kontrol grubundaki hayvanların yaraları ise ortalama 18. günde kapanmıştır.

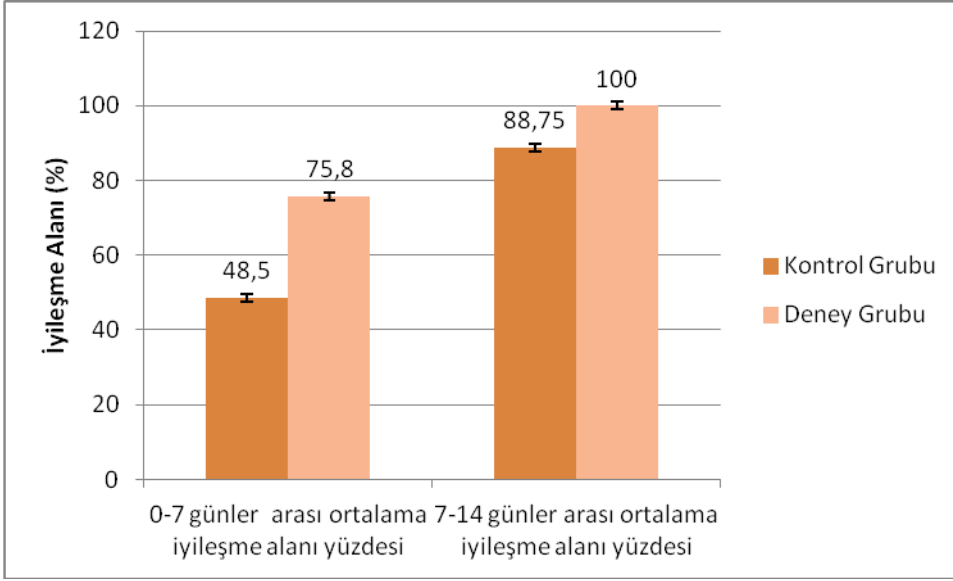
Yapılan ölçümlerin sonuçları istatistiksel olarak SPSS programında değerlendirilmiştir. İlk olarak Levene testine bakılmıştır. Levene testi, iki veya daha fazla grubun varyanslarının homojenliğini test etmektedir. Levene testinde Sig. değerlerine baktığımızda; çıkan sonuç 0.05'den büyükse grupların varyansları homojendir, varyanslar eşit kabul edilmektedir. T-testinde de, varyansların eşit kabul edildiği durumun Sig. değerine göre yorum yapılmaktadır. Levene testinde Sig. değerlerine baktığımızda; çıkan sonuç 0.05'den küçükse grupların varyansları homojen değildir, varyanslar eşit kabul edilmemektedir. T-testinde de, varyansların eşit kabul edilmediği durumun Sig. değerine göre yorum

yapılmaktadır. Çalışmamızda Sig. değerlerine baktığımızda sonuç 0.05'den küçük olduğundan grupların varyansları homojen değildir.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, kızılçam ekstre esaslı yara örtüsü uygulanan grup ve kontrol grubu arasında iyileşen yara alanı yüzdesi açısından 7. günün sonunda anlamlı bir fark olduğu ( $p < 0.05$ ) ve kızılçam ekstre esaslı yara örtüsü uygulanan hayvanlarda daha hızlı iyileşme olduğu saptanmıştır. İkinci haftanın sonunda ise kontrol grubundaki sıçanlar ile deney grubundaki sıçanların iyileşme yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı Çizelge 4.7'de ( $p > 0.05$ ) görülmektedir.

**Çizelge 4.7** % İyileşme alanının istatistiksel değerlendirmesi

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Diff.	Std. Error Diff.	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
1. Hafta % İyileşme Alanı	Varyanslar Eşit Kabul Edilmiştir.	7,309	0,019	-2,426	12	0,032	-27,143	11,188	-51,52	-2,77
	Varyanslar Eşit Kabul Edilmemiştir.			-2,426	6,4	0,049	-27,143	11,188	-54,11	-0,18
2. Hafta % İyileşme Alanı	Varyanslar Eşit Kabul Edilmiştir.	29,555	0	-1,954	12	0,074	-11,071	5,666	-23,42	1,27
	Varyanslar Eşit Kabul Edilmemiştir.			-1,954	6	0,098	-11,071	5,666	-24,93	2,79



Şekil 4.17 Günlere göre iyileşme alanı yüzdesi



Şekil 4.18 Deney Grubu iyileşme aşamaları



Şekil 4.19 Kontrol Grubu iyileşme aşamaları



Şekil 4.20 Deney aşamaları



## 5 SONUÇ ve ÖNERİLER

Modern yara iyileşmesi tedavisi anlayışı, yara çevresinde nemli bir ortam oluşturulmasına dayanmaktadır. Dengeli bir neme sahip olan ortam, deride hücrel büyüme sağladığı gibi kollajen üretimini de arttırmaktadır. Ayrıca, ideal bir yara örtüsü rahatsızlık vermeden, en kısa zamanda yaranın iyileşmesini gerçekleştirmek amacıyla, hücrelerin yenilenmesine olanak sağlayarak oksijen sirkülasyonuna da izin vermelidir. Bu nedenle başarılı bir yara tedavisi için modern yara örtülerine ihtiyaç duyulmuş ve optimum koşulları sağlamak üzere yeni yara örtüleri tasarlanmıştır. Modern yara örtülerinden etken madde içerikli örtüler, yara iyileşmesine katkı sağlamak amacıyla, tedavi edici maddeler, vitaminler, antibiyotikler, mineraller ve büyüme faktörleri içerebilmektedir.

Bu çalışmada tasarlanan yara örtüsü yaraya uygun nemli ortamı sağlayan kalsiyum aljinat jeli ve yara iyileşmesinin hızlandıran kızilçam ekstresi ile hazırlanmıştır. Kullanılan aljinat, iyi sıvı absorblama yeteneği sayesinde yara eksüdası ile temas ettiğinde hidrofilik jel oluşturma özelliğine sahiptir. Oluşan bu jel lezyonun, ideal sıcaklık ve nem ortamında kalmasını sağlamaktadır. Bu özelliğinden dolayı aljinat örtüler “nemli iyileştirici” olarak adlandırılan yara örtüleridir. Aljinat yara örtüleri jel oluşturma özelliğinin yanında varolan kalsiyum iyonları ile yara üzerinde farmakolojik aktivite gösterebilmektedir. Bazı aljinatlar, mast hücrelerini aktive ederek histamin salımını sağlamakta ve böylece yara iyileşme sürecini başlatabilmektedir. (Altay, 2010; Lansdown 2002).

Kızılçam içerdiği fenolik bileşiklerden dolayı antioksidan özelliğe sahiptir. Antioksidanların da yara iyileştirme sürecini hızlandırma ve kolajen oluşumunu artırarak derinin yenilenmesini sağlama gibi özellikleri bulunmaktadır. Tez çalışmasında *Pinus brutia* ekstrelerinin yüksek fenolik ve flavonoid bileşiklere sahip olduğu tespit edilmiştir. Fenolik bileşikler doğal antioksidanlardır ve birçok hastalığın gelişimini engellemede önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Yıldız-Öztürk ve ark. 2014). Bu çalışmada, *Pinus Brutia* ekstrelerinde farklı şartlarda (MAE-su-etil asetat 987.3 mg / g ekstre, UAE su-etil asetat 811,9 mg / g ekstre, sokslet-su-etil asetat 766.4 mg / g ekstre, MAE-etanol 1083.5 mg / g ekstre, UAE etanol 1014.8 mg / g ekstre, sokslet etanol 813.9 mg / g ekstre) çok miktarda fenol



içeriği elde edilmiştir. *Pinus brutia* ekstresindeki yüksek fenolik bileşik içeriği medikal alanda doğal bir antioksidan olarak kullanılma potansiyeli göstermektedir.

Kızılçam ekstrelerinin eldesinde modern ekstraksiyon teknikleri kullanılmıştır. Ekstraksiyon, bitkilerden gelen doğal antioksidanları incelemek için önemli bir işlemdir. Ekstraksiyon yönteminde yüksek verimliliğin yanında maliyet ve çevre dostu olması da çok önemlidir. Bu çalışmada kullanılan UAE ve MAE yöntemlerinin, kullanılan solvent miktarının az olması, ekstraksiyon süresinin kısa olması, çalışılan sıcaklığın düşük olması ve tüm bunların yanında elde edilen verimin yüksek olması gibi geleneksel ekstraksiyon yöntemlerine göre birçok avantajı bulunmaktadır. Bu çalışmada en iyi sonuçlar mikrodalga destekli ekstraksiyon yöntemi ile elde edilmiştir. Sokslet ekstraksiyonu ile 4 saatte ve kaynama sıcaklığında yapılan ekstraksiyon, mikrodalga ekstraksiyonu ile 70 °C'de ve 20 dk.'da gerçekleştirilmiş ve mikrodalga ile daha yüksek fenolik bileşik ve antioksidan özellik tespit edilmiştir.

Proses koşullarının optimizasyonu, yüksek ekstraksiyon verimi elde etmek ve nihai ürünü farklı uygulamalar için uygun hale getirmek için önemlidir (Dong-Ping Xu ve ark., 2017). Çözücünün tipi ve konsantrasyonu, ekstraksiyon sıcaklığı, ekstraksiyon süresi ve ekstraksiyon pH'ı gibi birçok ekstraksiyon faktörü, ekstraksiyon veriminde önemli rol oynamaktadır. Bunlar arasında, çözücü en etkili faktörlerden biridir. Tıbbi bitkilerden antioksidanların ekstraksiyonu için çok sayıda çözücü kullanılmaktadır. Çözücülerin seçimi, ekstrakte edilecek antioksidan bileşiklerin kimyasal yapısı ve polaritesine dayanmaktadır. Bu çalışmada, *Pinus brutia*'nın mikrodalga destekli ekstraksiyonu ve ultrasonik destekli ekstraksiyonu Box-Behnken yöntemi kullanılarak koşullar optimize edilmiştir. Mikrodalga ekstraksiyonu için istatistiksel olarak elde edilen sonuçlar, süre ve gücün anlamlı bulunduğunu gösterirken, tek başına sıcaklığın fenolik bileşikler elde etme açısından anlamlı olmadığı görülmüştür. Ayrıca ultrason ekstraksiyonundaki fenolik bileşikler için sıcaklık, zaman ve güç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yapılan ekstraksiyonlar sonucu optimum koşullarda elde edilen ekstre ile kumaş üzerinde jelleşme yöntemi uygulanarak jel kaplamalı yara örtüleri tasarlanmıştır. Bu yara örtüleri sıçanlar üzerinde denenmiş ve oluşturulan yaranın kapanmasını hızlandırdığı gözlenmiştir. Bu çalışmada, ülkemizde bol miktarda bulunan kızılçamın ekstresi kullanarak elde edilen yara örtüleri ile dışa bağımlılığın ortadan kaldırılmasına yönelik katkılar yapıldığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmada kızılçam kabuklarının kullanımıyla da doğada bulunan ağaç kabuğu atıklarının değerlendirilmesi sağlanmıştır.



## 6 KAYNAKLAR DİZİNİ

- Akay, S., Alpak, I. ve Yeşil-Çeliktaş, O.**, 2011, Effects of process parameters on supercritical CO<sub>2</sub> extraction of total phenols from strawberry (*Arbutusunedo L.*) fruits: An optimization study, *Journal of Separation Science*, 34:925-1931 s.
- Altay P., Başal G.**, 2010, Yara Örtüleri, *Electronic Journal of Textile Technologies*, Vol: 4, No: 1, (109-121).
- Aspé E., Fernández K.**, 2011, The effect of different extraction techniques on extraction yield, total phenolic, and anti-radical capacity of extracts from *Pinus radiata* Bark, *Industrial Crops and Products*, Volume 34, p. 838–844.
- Başal G., Karagönlü S.**, 2013, Preparation of Antimicrobial Agent Loaded Microcapsules For Medical Textiles, *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 19, 4, 174-178.
- Becit M., Aydın S., Başaran N.**, 2017, İnsan Sağlığında Piktogenol: Bir Genel Derleme, *FABAD J. Pharm. Sci.*, 42, 2, 125-138.
- Bezerra, M.A., Santelli, R.E., Oliveira, E.P., Villar, L.S., Escaleira, L.A.**, 2008, Responsesurface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry, *Talanta*, 76, 965–977.
- Bhupendra G. Prajapati**, 2007, Alginate: A Natural Polymer In Wound Managment, *International Journal of Green Pharmacy*, Vol 1,5-7.
- Blair M.L., Calvert M. B., Sperry J.**, 2017, Flavoalkaloids-Isolation, Biological Activity, and Total Synthesis, *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, 86-113.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Blázquez G., Martín-Lara M.A., Dionisio-Ruiz E., Tenorio G., Calero M.,** 2012, Copper biosorption by pine cone shell and thermal decomposition study of the exhausted biosorbent, *J. Ind. Eng. Chem.*, 18:1741-1750.
- Boateng, J.S., Matthew, S K.H., Stevens, H.N.E., Eccleston, G.M.,** 2007, “Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review”, *J. Pharm. Sci.*, 97(8), 2892-2923.
- Büyüktuncel, E.,** 2012, Gelişmiş Ekstraksiyon Teknikleri I, *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Dergisi*, 32(2):209-242 s.
- Çetin E.O., O. Yeşil-Çelikleş, T. Cavuşoğlu, E. Demirel-Sezer, O. Akdemir, Y. Uyanıkgil,** 2013, Incision wound healing activity of pine bark extract containing topical formulations: A study with histopathological and biochemical analyses in albino rats, *Pharmazie*, 68: 75–80.
- Chinta S.K., Veena K.V.,** 2013, Impact of Textiles in Medical Field, *International Journal of Latest Trend in Engineering and Technology (IJLTET)*, 2(1) 142-145.
- Cireli A., Kılıç B., Saruşık M.,** 2007, Tıbbi Tekstiller ve Test Yöntemleri, Paketleme Malzemelerinde TSE Standartları, 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi.
- D’Andrea, G.,** 2010, Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications, *Fitoterapia*, 81 (7), 724-36.
- Deniz F., Karaman Ş.,** 2015, Pinus brutia Ten. (Kızılcım) Kozalak ve Yaprak Biyomasının Boya Biyosorpsiyon/Desorpsiyon Potansiyeli, *KSÜ Doğa Bil. Dergisi*, 17(3).

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Deniz F. and Kepekçi R.A.**, 2017, Exploration of Biosorption Potential of Forest Industry By product for Removal of Reactive Dye from Aqueous Solution, *Fibers and Polymers*, 18, 2, 278-284.
- Doğan, Z.**, 2012, Nanolif Yara Örtücü Yüzeylerin Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi.
- Ekmen M.**, 2009, “Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı”, Yıldız Teknik Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Eren S., Ulcay Y.**, 2010, Yapay Tekstil Damarları, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4,1, 35-47.
- Ersoy Y. , Duran M , Tayyar A.E.**, 2015, Tıbbi Tekstiller ve Yara Örtüsü, *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3-451-458.
- Erol E., Özdiñç Ö., Avciođlu Kalebek N.**, 2014, Ameliyat İpliklerinin Özellikleri, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 8, 3, (35-48).
- Faydaoğlu E. ve Sürücüoğlu M.S.**, 2013, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Antimikrobiyal, Antioksidan Aktiviteleri ve Kullanım Olanakları, *Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6-2 , 233-265.
- Ferreira S.L.C., Bruns R.E., Ferreira H.S., Matos G. D., David J.M., Brandao G.C., Silva E.G.P. da, Portugal L.A., Reis P.S. dos, Souza A.S., Santos W.N.L. dos**, 2007, Box–Bhenken design: an alternative for the optimization of analytical methods, *Analytica Chimica Acta*, 597, 179–186.
- Giovanni M.**, 1983, Response-surface methodology and product optimization, *Food Technology*, 37 (11) 41–45.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Grether-Beck, S., Marini, A., Jaenicke, T., Krutmann, J.,** 2016, French Maritime Pine Bark Extract (Pycnogenol (®)) Effects on Human Skin: Clinical and Molecular Evidence, *Skin Pharmacology and Physiology*, 29 (1), 13-7.
- Grimm, T., Schafer, A., Hogger, P.,** 2004, Antioxidant activity and inhibition of matrix metalloproteinases by metabolites of maritime pine bark extract (pycnogenol). *Free Radical Biology and Medicine*, 36 (6), 811-22.
- Gül Ü.,** 2007, Yara Örtüleri, *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 3(48), 18-23.
- Gündoğdu A., Özdeş D., Bulut V.N., Soylak M., Şentürk H.B.,** 2009, Biosorption of Pb (II) ions from aqueous solution by pine bark (*Pinus brutia* Ten.), *Chemical Engineering Journal*, 153, 62–69.
- Güneş YÜ, Eşer İ,** 2006, Nemli yara iyileşmesi ve oklusif pansumanların yara iyileşmesindeki önemi, *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10(2); 57- 65.
- Hanna, J.R., Giacopelli,** 1997, J.A., “A Review of Wound Healing and Wound Dressing Products”, *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 36(1), 2-14.
- Ilgaz, S., Duran, D., Mecit, D., Başal, G., Gülümser, G., Tarakçıoğlu, I.,** 2007, “Medikal Tekstiller”, *Tekstil & Teknik*, 23, 265.
- İnce I., Yeşil-Çeliktaş O., Karabay-Yavaşoğlu N.U., Elgin G.,** 2009, Effects of *Pinus brutia* bark extract and Pycnogenol in a rat model of carrageenan induced inflammation, *Phytomedicine*, 16, 1101–1104.
- Jaitak, V., Singh, B.B., Kaul, V.K.,** 2009, An efficient microwave-assisted extraction process of stevioside and rebaudioside-A from *Stevia rebaudiana* (Bertoni), *Phytochem. Anal.* 20, 240–245.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Kamiloğlu Ö.**, 2007, Üzümlerde Antosiyaninler ve Biyosentezi, *Alatarım*, 6 (1): 47-52.
- Karaçuha A.E.**, 2010, Yeni Nesil Biyomalzemeler: Yara Örtüleri, Mezuniyet Projesi, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara.
- Kayıhan S.**, 2012, Farklı Lokalitelerden Toplanan *Gypsophila Perfoliata L. Var. Perfoliata*'nın Antioksidan ve Antibakteriyel Aktivitesinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı.
- Khalil, EA., Afifi FU, Al-Hussaini M.**, .2007, Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*), *Journal of Ethnopharmacology*, 109:104-112.
- Khatiwora, E., Adsul V.B., Kulkarni, M.M., Deshpande, N.R. and Kashalkar, R.V.**, 2010, Spectroscopic determination of total phenol and flavonoid contents of *Ipomoea carnea*, *International Journal of ChemTechResearch*, 2(3):1698-1701.
- Kıvrak İ., Kıvrak Ş., Harmandar M., Çetintaş Y.**, 2013, Phenolic Compounds of *Pinus brutia* Ten.: Chemical Investigation and Quantitative Analysis Using an Ultra-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry with Electrospray Ionization Source, *Rec. Nat. Prod.*, 7:4 313-319.
- Kocaman S., Koç F.**, 2002, Kontrollü Salım Sistemleri ve Bu Sistemlerde Kullanılan Polimerler, Osmangazi Üniversitesi Lisans Bitirme Tezi, Eskişehir.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Koes R., Verweij W., Quattrocchio F.,** 2005, Flavonoids: A Colorful Model For The Regulation And Evolution Of Biochemical Pathways, *Trends in Plant Science*, 10,5.
- Kolaç T., Gürbüz P., Yetiş G.,** 2017, Doğal Ürünlerin Fenolik İçeriği ve Antioksidan Özellikleri, *İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 5, 1.
- Koyutürk A., Soyaslan D.,** 2016, Yara ve Yanık Tedavisinde Kullanılan Örtüler, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Özel Sayı 1: 58-65.
- Kumar, S., Wong, P.F., Leaper, D.J.,** 2004, “What is new in wound healing?”, *Turk. J. Med. Sci.*, 34, 147-160.
- Kurtoğlu A.H., Karataş A.,** 2009, Yara Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Modern Yara Örtüleri Current Approaches To Wound Therapy: Modern Wound Dressings, *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 38 (3) 211 – 232.
- Lansdown, A.B.,** 2002, Calcium: A potential central regulator in wound healing in the skin, *Wound Repair Regen.*, 10, 271–285.
- Li, Y., Fabiano-Tixier, A.S., Vian, M.A., Chemat, F.,** 2013, Solvent-free microwaveextraction of bioactive compounds provides a tool for green analyticalchemistry, *Trends Anal. Chem.* 47, 1–11.
- Liu, J., Li, J.W., Tang, J.,** 2010, Ultrasonically assisted extraction of totalcarbohydrates from Stevia rebaudiana Bertoni and identification of extracts, *Food Bioprod. Process.* 88, 215–221.
- Mahdavian Delavary B., van der Veer WM., van Egmond M., Niessen FB., Beelen RH.,** 2011, Macrophages in skin injury and repair, *Immunobiology*, 216(7):753-62.



**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Maimoona, A., Naeem, I., Saddiqa, Z., Jameel, K.,** 2011, A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract, *Journal of Ethnopharmacology*, 133 (2), 261-77.
- Mandal, B. and Madan, S.,** 2013, Preliminary phytochemical screening and evaluation of free radical scavenging activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni from different geographical sources, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2(1):14-19.
- Mecit, D., Ilgaz, S., Duran, D., Başal, G., Gülümser, T., Tarakçıoğlu, I.,** 2007, Technical Textiles and Applications (Part 1), *Tekstil ve Konfeksiyon*, 17 (2), 79-82.
- Moraes Ramos, F.M., Schonlau, F., Novaes, P.D., Manzi, F.R., Boscolo, F.N., de Almeida, S.M.,** 2006, Pycnogenol protects against Ionizing radiation as shown in the intestinal mucosa of rats exposed to X-rays, *Phytotherapy Research*, 20 (8), 676-9.
- Muhsiroğlu Ö.,** 2017, Flavonoller, Kardiyovasküler/Serebrovasküler Hastalıklar ve Kanser, *Bes Diy Derg.*, 45(2):178-184
- Mutlu G.,** 2014, Doku Rejenerasyonunda Kullanılmak Üzere Etken Madde Yüklü Nanofibriler Yapıların Hazırlanması ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Nacz, M. and Shahidi, F.,** 2004, Extraction and analysis of phenolics in food, *Journal of Chromatography A*, 1054, 95-111.
- Nizamlioğlu N.M. ve Nas S.,** 2010, Meyve ve Sebzelerde Bulunan Fenolik Bileşikler; Yapıları ve Önemleri, *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5, 1, (20-35).

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Ofomaja, A.E., Naidoo, E.B.**, 2011. Biosorption of copper from aqueous solution by chemically activated pine cone: A kinetic study, *Chem. Eng. J.*, 175:260-270.
- Öztañ T.**, 2006, Mor Havuç, Konsantresi, Şalgam Suyu, Nar Suyu Ve Nar Ekşisi Ürünlerinde Antioksidan Aktivitesi Tayini ve Fenolik Madde Profilinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Packer, L., Rimbach, G., Virgili, F.**, 1999, Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*pinus maritima*) bark, pycnogenol, *Free Radical Biology & Medicine*, 27 (5-6), 704-724.
- Pamuk O., Öndoğan Z.**, 2008, Cerrahi Personelin Ameliyat Önlükleri İle İlgili Görüşlerinin Belirlenmesi Üzerine Bir Araştırma, *Tekstil ve Konfeksiyon Dergisi* 18(2), 142-148.
- Şahin S.**, 2011, Medikal Alanda Kullanılan Tekstillerde Antibakteriyel Etkiler İçin Sol-Jel Uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekstil Mühendisliği Bölümü.
- Shukla, S., Mehta, A., Bajpai, V., Shukla, S.**, 2009, In vitro antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of *Stevia rebaudiana* Bert, *Food Chem. Toxicol*, 47, 2338–2343.
- Stashak, T.S., Farstvedt, E., Othic, A.**, 2004, Update on wound dressings: indications and best use, *Clin. Tec. Equine. Pract.*, 3, 148-163.
- Suzuki, N., Uebaba, K., Kohama, T., Moniwa, N., Kanayama, N., Koike, K.**, 2008, French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Journal of Reproductive Medicine*, 53 (5), 338-46.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Süntar I., Tumen I., Üstün O., Keleş H., Küpeli Akkol E.,** Appraisal on the wound healing and anti-inflammatory activities of the essential oils obtained from the cones and needles of Pinus species by in vivo and in vitro experimental models, 2012, *Journal of Ethnopharmacology*, 139, 533–540.
- Tam S.K., Dusseault J., Bilodeau S., Langlois G., Halle J.P., Yahia L.,** 2011, Factors influencing alginate gel biocompatibility, *Journal of Biomedical Materials Research A*, 98A-1.
- T.C. Millî Eğitim Bakanlığı Gıda Teknolojisi,** 2013, Fenolik Bileşikler ve Doğal Renk Maddeleri, Ankara.
- Tezcan F.,** 2008, Aljinat/ Kil Biyopolimer Nanokompozit Filmlerin Eldesi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tümen İ., Küpeli Akkol E., Taştan H., Süntar I., Kurtca M.,** 2018, Research on the antioxidant, wound healing, and anti-inflammatory activities and the phytochemical composition of maritime pine (*Pinus pinaster Ait.*), *Journal of Ethnopharmacology*, 211, 235–246.
- Turgut T.,** 2016, Süt ve Ürünlerinde Mikrodalga Uygulamaları, *Akademik Gıda*,14(4) 451-457.
- Üreyen, M.E., Öktem, T., Seventekin, N.,** 2000, Tıbbi Uygulamalarda Kullanılan Tekstil Materyalleri”, *Tekstil ve Konfeksiyon*, 6, s. 213-221.
- Üstün O., Sezer Şenol F., Kürkçüoğlu M., Erdoğan Orhan I., Kartal M., Başer K.H.C.,** 2012, Investigation on chemical composition, anticholinesterase and antioxidant activities of extracts and essential oils of Turkish Pinus species and pycnogenol, *Industrial Crops and Products*, 38, 115– 123.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

- Vinciguerra, G., Belcaro, G., Cesarone, M.R., Rohdewald, P., Stuard, S., Ricci, A. et al.**, 2006, Cramps and muscular pain: prevention with pycnogenol in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy, *Angiology*, 57 (3), 331-9.
- Wang, L. and Weller, C.L.**, 2006, Recent advanced in extraction of nutraceuticals from plants, *Trends in Food Science & Technology*, 17:300-312 pp.
- Wilson, D., Evans, M., Guthrie, N., Sharma, P., Baisley, J., Schonlau, F. et al.**, 2010, A randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study to evaluate the potential of pycnogenol for improving allergic rhinitis symptoms, *Phytotherapy Research*, 24 (8), 1115-9.
- Yeşil-Çelikleş O., Ganzera M., Akgün I., Sevimli C., Korkmaz K.S., Bedir E.**, 2009, Determination of polyphenolic constituents and biological activities of bark extracts from different Pinus species, *J Sci Food Agric.*, 89, 1339–1345.
- Yeşil-Çelikleş O., Otto F., Parlar H.**, 2009b, A comparative study of flavonoid contents and antioxidant activities of supercritical CO<sub>2</sub> extracted pine barks grown in different regions of Turkey and Germany, *Eur Food Res Technol*, 229:671–677.
- Yeşil-Çelikleş O.**, 2009c, A comparative study of antioxidant properties of extracts obtained from renewable forestry and agricultural resources, *Fresenius Environmental Bulletin*, 18(8):1507-1512 s.
- Yeşil-Çelikleş O., Otto F., Gruener S., Parlar H.**, 2009, Determination of Extractability of Pine Bark Using Supercritical CO<sub>2</sub> Extraction and Different Solvents: Optimization and Prediction, *J. Agric. Food Chem*, 57 (2), 341-347.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAMI)**

**Yıldız-Öztürk E., Tağ Ö., Yeşil-Çelikleş O.**, 2014, Subcritical water extraction of steviol glycosides from *Steviarebaudiana* leaves and characterization of the raffinate phase, *J. of Supercritical Fluids*. 95, 422–430.

**Yücel, M.**, 2008, Fermantasyon Optimizasyonunda İstatiksel Metotlar, Lisans Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir.

**Zbigniew, R., Schwartz, R.A.**, 2000, “Modern aspects of wound healing: An update”, *Dermatol Surg.*, 26, 219–229.



## 7 ÖZGEÇMİŞ

### PELİN SEÇİM KARAKAYA

**Geçerli Adres :**

1728 Sok. No:23 D:5  
Karşıyaka-İZMİR

**E-mail:** pelinsecim@gmail.com**Kişisel Bilgiler :**

Doğum Yeri : Kadıköy/İSTANBUL  
Doğum Tarihi : 26/08/1985  
Medeni Durumu : Evli  
Ehliyet : B sınıfı – 2010

**Eğitim Bilgileri :**

**Ege Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Tekstil Bilimleri – Tekstil Kimyası – Doktora** 2012-....(Tez Aşaması Devam Ediyor)

Tez : Kızılçam Kabuğundan Elde Edilen Ekstre ile Tekstil Esaslı Yara Örtüleri Tasarlanması ve Karakterizasyonu

**Organik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans****Fen Bilimleri Enstitüsü**

Mezuniyet Tarihi : 2011

Tez Adı : Bitümlüşt ile Plastiklerin Kopolizi

Ege Üniversitesi, İzmir

**Ege Üniversitesi Kimya Bölümü Lisans Fen Fakültesi, İzmir**

Mezuniyet Tarihi : 2009

Tez Adı: Ucuz Adsorbanlarla Boyar Madde Giderimi 2009

**Yabancı Dil**

Yökdil: 81,25

**Akademik Çalışmalar****Akademik Yayınlar**

- Özgüney, A.T., Seçim, P., Demir, A., Gülümser, T., Özdoğan, E., 2015, Ecological printing of madder over various natural fibres, *Tekstil ve Konfeksiyon*, 25 (2), pp. 166-171.
- Mavioğlu Ayan, E., Seçim, P., Karakaya, S., Yanık, J., 2012, Oreganum Stalks as a New Biosorbent to Remove Textile Dyes from Aqueous Solutions, *Clean - Soil, Air, Water*, 40 (8), pp. 856-863.
- Yanık, J., Seçim, P., Karakaya, S., Tiikma, L., Luik, H., Krasulina, J., Raik, P., (...), Palu, V., 2011, Low-temperature pyrolysis and co-pyrolysis of Göynük oil shale and terebinth berries (Turkey) in an autoclave *Oil Shale*, 28 (4), pp. 469-486.

**Projeler**

- Kızılçam Özütü İle Yara Örtüsü Amaçlı Tekstil Yüzeylerinin Oluşturulması (BAP Projesi)
- Zeytin Karasuyunun Tekstilde Doğal Boyarmadde Olarak Değerlendirilmesine Yönelik Ekolojik Yaklaşımlar (BAP Projesi)
- Pamuklu Kumaşların Özelliklerine Ev Tipi Çoklu Yıkamaların Etkisi (BAP Projesi)
- Copyrolysis Of Oil-Shale And Plastics (BAP Projesi)

**Tebliğ**

- Pelin Seçim, Arif Taner Özgüney, Esen Özdoğan, Tülay Gülümser, 2012, Ecological Process Development For Printing On Various Fabrics With Madder, I.Uluslararası Antalya Moda ve Tekstil Tasarım Sempozyumu-Sunum.

- N. Seventekin, P.Seçim Karakaya, Ö. Yeşil Çelikaş, 2016, Pinus brutia Extracts Formulated As Wound Dressing. 7th International Conference of Textile, 10-11 November, Tirana, Albania. Poster

- Seçim Karakaya P., Gülümser T., 2017, Yün Liflerine Organik Tekstil Üretimi Açısından Bir Bakış, XIV. Uluslararası İzmir Tekstil ve Hazır Giyim Sempozyumu-IITAS, Poster

- Seçim Karakaya P., Seventekin N., 2017, Alginate Gels As Wound Dressing, III. Medikal Tekstiller Kongresi-EGEMEDITEX Ege University, Turkey. Poster

- Seçim Karakaya P., Seventekin N., Yeşil Çelikaş O., 2018, Entrapment of *Pinus Brutia* In Calcium Alginate Gel to Design Wound Dress, 1. International Technological Sciences and Design Symposium, ITESDES, Giresun, Turkey, Sunum.

### Staj ve İş Deneyimleri

Ege Üniversitesi Tekstil ve Konfeksiyon Araştırma-Uygulama Merkezi

Laboratuvar sorumlusu-2011- devam ediyor

Editör Yardımcısı-2017- devam ediyor

PETKİM Petrokimya Sanayi A.Ş. – Kalite Kontrol Laboratuvarı - 2008 (Staj)

### Kazandığı Burslar

**Erasmus Öğrenci Değişimi Bursu** 2010- Tallinna University of Technology , Estonya

**Tübitak-Öncelikli Alanlar Doktora Bursu**-2211 C

### Sertifikalar

- Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) 2009
- TS/EN ISO 17025 Laboratuvar Akreditasyonu
- FTIR spektrofometre cihazı sertifikası
- UV-VIS spektrofometre cihazı sertifikası
- HPLC, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi cihazı sertifikası



- GC, Gaz Kromatografisi cihazı sertifikası
- Hunterlab Ultrascan Pro-Renk Ölçüm spektrofotometresi



