

Sibel TOPDAĞ



FATİH ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

**Kimya Bölümü
Yüksek Lisans Programı**

**PROPOLİS EKSTRAKT İÇEREN DOĞAL YARA ÖRTÜSÜ
MALZEMELERİNİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Sibel TOPDAĞ

ŞUBAT 2015

ŞUBAT 2015

**PROPOLİS EKSTRAKT İÇERENDOĞAL YARA ÖRTÜSÜ
MALZEMELERİNİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

Sibel TOPDAĞ

Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi

Fatih Üniversitesi

Kimya Anabilim Dalı

Şubat 2015
İstanbul, Türkiye

ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı 502212006 numaralı öğrencisi Sibel TOPDAĞ tarafından hazırlanan bu tezin Yüksek Lisans Tezinde bulunması gereken yeterliliğe, kapsama ve niteliğine sahip olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Mehmet ŞENEL
Tez Danışmanı

Bu tezin şekil ve içerik açısından Fen Bilimleri Yüksek Lisans Tez Yazım Kılavuzunda belirtilen kurallara uygun formatta yazıldığını onaylıyorum.

Prof. Dr. Abdülhadi BAYKAL
Anabilim Dalı Başkanı

Tez Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Mehmet ŞENEL

Prof. Dr. Abdülhadi BAYKAL

Doç. Dr. Mustafa Fatih ABASIYANIK

Bu tezin Fen Bilimleri Enstitüsü yüksek lisans Tez Yazım Kılavuzunda belirtilen kurallara uygun formatta yazıldığını onaylıyorum.

Prof. Dr. Nurullah ARSLAN
Enstitü Müdürü

Şubat 2015

PROPOLİS EKSTRAKT İÇEREN DOĞAL YARA ÖRTÜSÜ MALZEMELERİNİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Sibel TOPDAĞ

Yüksek Lisans Tezi–Kimya Bölümü
Şubat 2015

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet ŞENEL

ÖZ

Günümüzde, piyasada yara iyileşme sürecine katkısı olan çok çeşitli yara örtüleri vardır (pasif yara örtülerinden interaktif ya da biyoaktif yara örtüleri). Polisakkaritler (aljinat, kitin, kitosan, heparin), proteoglikanlar ve proteinler (kollojen, jelatin, fibrin, keratin, ipek lifler), poli(tetrafloroetilen), poli(vinilklorür), polietilen, gibi bazı doğal ve sentetik polimerler yara ve yanık tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aljinat, jelatin, propolis biyomedikal alanında kullanılan doğal malzemelerdir. Bunlar, biyouyumluluk, biyolojik olarak kendine özgü yapı ve iyi mekanik özellikleri nedeniyle hücre çoğalması, mirasyonu ve farklılaşma için optimum mikroortam sağlarlar ve yarayı iyileştirir. Bu çalışmada aljinat ile farklı konsantrasyonlar propolis ekstraktı (0,1, 0,5 ,1, 3%) ile ince hidrojel film ve köpük doğal yara örtüsü malzemeleri hazırlandı ve karakterize edildi. Aynı zamanda jelatin ve farklı konsantrasyonlar propolis ekstraktı (0,1, 0,5, 1, 3%) ile köpük doğal yara örtü malzemesi hazırlandı ve karakterize edildi. Hazırlanan köpük ve hidrojel film yara örtülerinin karakterizasyonu için FTIR, yüzeysel özelliği için SEM, gözenek boyutu, farklı pH'larda şişme özelliklerine, su tutma kapasitelerine, *in vitro* bozulması ve antimikrobiyal özellikleri incelendi. Ayrıca hazırlanan hidrojel filmin, film kalınlığı ile su buharı geçirgenliği özelliğide incelendi.

Anahtar Kelimeler:yara, yara örtüsü, köpük, hidrojel film

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF PROPOLIS EXTRACTS CONTAINING NATURAL MATERIALS WOUND DRESSING

Sibel TOPDAĞ

M.S. Thesis – Chemistry
Şubat 2015

Supervisor: Assoc. Prof. Mehmet ŞENEL

ABSTRACT

Currently, there are a variety of wound dressings available ranging from passive to interactive and bioactive products that contribute to the healing process. Some natural and synthetic polymers such as polysaccharides (alginates, chitin, chitosan, heparin), proteoglycans and proteins (collagen, jelatin, fibrin, keratin, silk fibroin), poly(tetrafluoroethylene), poly(vinyl chloride), polyethylene are extensively used in wounds and burns management. They provide an optimal microenvironment for cell proliferation, migration and differentiation, due to their biocompatibility, biodegradability, peculiar structure and good mechanical properties and the wound heals. Aljinate, jelatine, propolis are natural materials widely investigated and used in the biomedical field. In this research work, thin hydrogel films and foams composed by aljinate and propolis extract in different proportions (0,1, 0,5, 1 and 3%) were prepared and characterized. At the same time foams composed by jelatine and propolis extract in different proportions (0,1, 0,5, 1 and 3%) were prepared and characterized. For the characterization of the prepared foam and film dressings hydrogel FTIR, SEM for the surface feature, the pore size of the different pH of swelling properties, water retention capacity, *in vitro* degradation and examined the antimicrobial properties. In addition to the film thickness was investigated in feature films prepared hydrogel water vapor permeability.

Keywords: wound, wound dressing, foam, hydrogel film

Sevgili aileme

TEŞEKKÜR

Öncelikle çalıştığım konunun her aşamasında beni bilgilendiren ve yaptığım çalışmanın bu seviyeye gelmesinde büyük emeği olan, laboratuvar imkânlarının sağlayan, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan, çalışmalarım süresince karşılaştığım zorluklarda beni yalnız bırakmayan, vaktini hiçbir zaman esirgemeyen, birikimleriyle beni yönlendiren ve her zaman destekleyen tez hocam Doç. Dr. Mehmet ŞENEL'e içtenlikle teşekkür ederim.

Laboratuvarda deneysel çalışmamda yardımcı olan Merve HUYSAL ve Kübra KARAHANA'a ve antimikrobiyal çalışmalarımda yardımcı olan Öğr. Gör. Ahmet GÜNER'e teşekkür ederim.

Ayrıca, laboratuvar içinde ve dışında yardımlaştığım Berna BÜYÜK, Ümran KURTAN ve Hamide AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, hayatım boyunca beni her konuda destekleyen ve eğitimim esnasında beni başından beri yalnız bırakmayan, maddi manevi her türlü destek sağlayan anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZ	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLO LİSTESİ	xiii
SEMBOLLER LİSTESİ VE KISALTMALAR	xiv
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
1.1 Yara	2
1.1.1 Yara Çeşitleri	2
1.1.2 Yara İyileşmesi	3
1.1.2.1 Yara İyileşme Evreleri	4
1.1.2.1.1 İnflamasyon Evresi	6
1.1.2.1.2 Proliferasyon veya Fibroblastik Faz	7
1.1.2.1.3 Yeniden Şekillenme Fazı	7
1.1.2.2 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	8
1.3 Yara Örtüleri	9
1.3.1 Tarihçe	10
1.3.2 Yara Örtüsünün Sınıflandırılması	11
1.3.2.1 Geleneksel Örtüler	11
1.3.2.2 Biyolojik Örtüler	12
1.3.2.3 Modern Yara Örtüleri	12
1.3.2.3.1 Aljinat Örtüler	14
1.3.2.3.2 Poliüretan Filmler	15
1.3.2.3.3 Hidrojel Örtüler	16
1.3.2.3.4 Hidrokoloid Örtüleri	17
1.3.2.3.5 Köpük Örtüler	18
1.3.3 Yara Örtüsünün Seçimi	20
1.3.4 Yara Örtüsünde Kullanılan Bazı Doğal ve Sentetik Polimerler	21
1.3.4.1 Yara Örtüsünde Kullanılan Doğal Polimerler	21

1.3.4.1.1 Selüloz	21
1.3.4.1.2 Jelatin	22
1.3.4.1.3 Aljinat	22
2.3.4.1.4 Kitin ve Kitosan	25
1.3.4.2 Yara Örtüsünde Kullanılan Sentetik Polimerler	27
1.3.5 Yara Örtüsünde Kullanılan Bazı Medikal Ekstraklar	27
1.3.5.1 Propolis Ekstraktı	27
BÖLÜM 2 MATERYAL VE METOT	34
2.1 Malzemeler	34
2.2 Propolis Ekstraktının Hazırlanması	34
2.3 Propolis Ekstrakt İçerikli Aljinat Bazlı Köpüklerin Hazırlanması	34
2.4 Propolis Ekstrakt İçerikli Jelatin Bazlı Köpüklerin Hazırlanması	35
2.5 Propolis Ekstrakt İçerikli Aljinat Bazlı Filmerin Hazırlanması	36
2.6 Karakterizasyonlar	37
2.6.6 A, AP ve G, GP Köpüklerinin Karakterizasyonları	37
2.6.6.1 FTIR (Fourier Transform Infrared Spektroskopi) Ölçümleri	37
2.6.6.2 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) Ölçümleri	37
2.6.6.3 Köpüklerin Gözenek Boyutlarının İncelenmesi	37
2.6.6.4 Köpüklerin Suda Çözünürlüğünün İncelenmesi	37
2.6.6.5 Köpüklerin Şişme Değerlerinin İncelenmesi	38
2.6.6.6 Köpüklerin Su Tutma Kapasitelerinin İncelenmesi	38
2.6.6.7 Köpüklerin Enzimatik Bozulma Özelliklerinin İncelenmesi	39
2.6.6.8 Köpüklerin Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi	39
2.6.7 A ve APF Filmlerin Karakterizasyonları	40
2.6.7.1 FTIR (Fourier Transform Infrared Spektroskopi) Ölçümleri	40
2.6.7.2 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) Ölçümleri	40
2.6.7.3 Filmlerin Gözenek Boyutlarının İncelenmesi	40
2.6.7.4 Filmlerin Suda Çözünürlüğünün İncelenmesi	40
2.6.7.5 Filmlerin Şişme Değerlerinin İncelenmesi	41
2.6.7.6 Filmlerin Su Tutma Kapasitelerinin İncelenmesi	41
2.6.7.7 Filmlerin Enzimatik Bozulma Özelliklerinin İncelenmesi	42
2.6.7.8 Filmlerin Kalınlıklarının İncelenmesi	42
2.6.7.9 Filmlerin Su Buharı Geçirgenliği	42

2.6.7.10 Filmlerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	42
BÖLÜM 3 SONUÇ VE TARTIŞMA.....	44
3.1 A, AP ve G, GP Köpükleri.....	44
3.1.1 FT-IR Spektroskopisi Analizi.....	44
3.1.2 Köpüklerin Şişme Özelliği Analizi.....	46
3.1.3 Köpüklerin Çözünürlük Analizi	48
3.1.4 Köpüklerin Gözenek Boyutu Analizi	48
3.1.5 Köpüklerin Su Tutma Kapasiteleri Analizi	49
3.1.6 Köpüklerin Bozulma Analizi.....	49
3.1.7 Köpüklerin Morfolojik Yapısı.....	52
3.1.8 Köpüklerin Antimikrobiyal Aktivitesi	52
3.2 A, A/PE Filmleri	53
3.2.1 A, A/PE Filmleri Şişme Özelliği Analizi	53
3.2.2 A, A/PE Filmlerin Çözünürlüğü.....	55
3.2.3 Filmlerin Morfolojik Yapıları.....	55
3.2.4 A, A/PE Filmlerin Kalınlıkları	55
3.2.5 Filmlerin Su Buharı Geçirgenliği	56
3.2.6 Filmlerin Gözenek Boyutu	56
3.2.7 Filmlerin Su Tutma Kapasiteleri	56
3.2.8 Filmlerin FTIR Spektroskopi Analizi.....	57
3.2.9 Filmlerin Bozunma Analizi.....	57
3.2.10.Filmlerin Antimikrobiyal Aktivitesi.....	59
BÖLÜM 4 SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

1.1	Yara iyileşmesi	4
1.2	Yara iyileşme evresi	5
1.3	İnflamasyonun meydana gelmesi için gerekli olan vaskülarize bağ doku elemanları	6
1.4	Yara İyileşme Basamakları.....	7
1.5	Gazlı bez ve pamuk ile kapatılan bir yaranın pansuman değişimi sırasındaki görünümü.....	12
1.6	Modern yara örtüsü çeşitleri a)Kalsiyum aljinat yara örtüsü, b) Transparan poliüretan film, c) Hidrojel yara örtüsü, d) Hidrokoloid yara örtüsü, e) Silikon bazlı köpük yara örtüsü, f) Poliüretan köpük yara örtüsü.....	13
1.7	Comfeel Plus TM	14
1.8	Aljinat örtüler.....	15
1.9	Nu-gel TM	16
1.10	Hidrokoloid örtü.....	17
1.11	Köpük örtüler.....	18
1.12	a) Lyofoam® b) Allevyn	19
1.13	Selüloz Molekülünün Kimyasal Yapısı.....	21
1.14	Kahverengi alglerden aljinat üretiminin farklı aşamalarından görüntüler.....	23
1.15	Aljinat yapısı: (a) aljinat monomerleri (M, G); (b) aljinat polimeri.....	23
1.16	Aljinat biyopolimerinin yumurta kabuğu modelinin şematik gösterimi, (a,b) polimerik aljinat molekülleri arasındaki bağlanma bölgeleri, (c) bağlanma bölgesinin temel hücresi (Kesikli çizgiler oksijen atomları ile metal iyonu arasındaki hidrojen bağlar.....	24
1.17	Kitosan (a) ve Kitinin (b) kimyasal yapıları.....	25
1.18	Kitosan hidrojellerinin yapısı.....	26
1.19	Propolis ve ekstraktı.....	28
1.20	Propolisin Yara İyileştirme Özelliği.....	28
1.21	Ekstrakt-propolis özü- ve suda çözünmüş halde bu arı ürünü görülmektedir.....	29

2.1	A,A/P Köpükleri.....	32
2.2	G,G/P köpükleri.....	33
2.3	A,A/P Filmleri.....	34
3.1	A, A/P köpüklerin FTIR spektrumları	41
3.2	G, G/P köpüklerin FTIR spektrumları	42
3.3	A,AP köpüklerin SBF,asetad tampon ve HCl çözeltilerindeki şişme davranışı... 43	
3.4	G köpüklerin SBF, asetad tampon ve HCl çözeltilerindeki şişme davranışı..... 43	
3.5	a) G,G/P b) A ve A/P köpüklerinin enzimatik ve enzimatik olmayan bozulması 46	
3.6	a) Aljinat filmlerin b) Aljinat köpüklerin c) Jelatin köpüklerin SEM görüntüsü. 47	
3.7	Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan propolisin <i>S.aureus</i> üzerindeki antimikrobiyal etkisi. A Jelatin olarak hazırlanan propolis. B Aljinat köpük olarak hazırlanan propolis C Aljinat film olarak hazırlanan propolis..... 48	
3.8	Aljinat filmlerin SBF, asetad tampon ve HCl çözeltilerindeki şişme davranışı... 49	
3.9	A, A/P filmlerin FTIR spektrumu.....	53
3.10	A ve A/P filmlerinin enzimatik ve enzimatik olmayan bozulması.....	54

TABLÖLAR LİSTESİ

1.1	Yara örtülerinin özellikleri.....	9
1.2	Yara iyileşme evreleri ve bu evrelerde kullanılacak yara örtü tipleri.....	14
1.3	Yara tipi ve bu evrelerde kullanılacak yara örtüsü çeşitleri.....	20
1.3	Propolisin Bileşimi ve Bilinen Farmakolojik Aktiviteleri.....	30
1.4	Propolisin etki ettiği mikroorganizmalar.....	31
3.1	Köpüklerin gözenek boyutu, su tutma kapasiteleri ve çözünürlük sonuçları.....	44
3.2	A, A/PE filmlerin sudaki çözünürlüğü, Gözenek Boyutu, Film kalınlığı	51
3.3	Filmlerin enzimatik ve enzimatik olmayan bozulma değerleri.....	54

SEMBOLLER LİSTESİ VE KISALTMALAR

SEMBOL/KISALTMA

A	Alginat
AP	Alginat/propolis ekstraktı
Dk	dakika
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopi
G	Jelatin
H	saat
HCl	Hidroklorik asit
NaAlg	Sodyum alginat
PE	Propolis ekstraktı
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Son yıllarda sağlıkçılar hastalarda giderek artan sayıda iyileşmesi ve tedavisi zor yara ve yanıklarla karşı karşıya kalıyor [1]. Çünkü yara ve yanıklar, hastanın yaşam kalitesini etkilemekte ve sağlık bakım maliyetini arttırmaktadır[2]. ABD’de her yıl tahminen 1,25 milyon yanık vakası olmakta, 12500hasta yanık ünitelerinde tedavi görmektedir [3]. Yara iyileşmesi zor bir süreçtir[4]. Yaradaki nekrotik (ölü) dokular normal yara iyileşmesini engeller, bakteri üremesi için uygun bir kültür ortamı oluşturur ve yara iyileşmesine karşı fiziksel bir bariyer oluşturur[5]. Yaradaki enfeksiyon, yara tedavisinde büyük bir zorluk oluşturur, çünkü enfeksiyon yara iyileşmesini geciktirir ve düzensiz kollajen birikmesine neden olur [6]. Bu yüzden yara iyileşmesinin uyarılması için, pasif bir pansuman ile optimum nem sağlanmak gereklidir [7]. Yara ve yanıklar için pasif bir pansuman olarak gazlı bezler, hidrojeller, köpükler, hidrokolloidler, aljinat kolajen, selüloz, poliüretan gibi çeşitli ürünler tavsiye edilir [8].

Akut ve kronik yaralar tüm dünyada çok yaygın bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Etkili bir iyileşme süreci, doku onarım aşamalarını iyi anlamayı ve uygun yara örtüsü seçimini gerektirir. Yara iyileşmesi sırasında, yara örtüsü yarayı korur aynı zamanda dermal ve epidermal dokuları kurtarmaya katkı sağlar. Günümüzde yara iyileşme sürecine katkısı olan çok çeşitli yara örtüleri vardır. Polisakkaritler (aljinat, kitin, kitosan, heparin), proteoglikanlar ve proteinler (kollojen, jelatin, fibrin, keratin, ipek lifler),poli(tetrafloroetilen), poli(vinilklorür), polietilen, gibi bazı doğal ve sentetik polimerler yara ve yanık tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar, biyouyumluluk, biyolojik olarak kendine özgü yapı ve iyi mekanik özellikleri nedeniyle hücre çoğalması, mirasyonu ve farklılaşma için optimum mikro ortam sağlarlar ve yarayı iyileştirir.

1.1 YARA

Yara; mekanik termal elektriksel ve kimyasal zedelenmeler ya da tıbbi veya fizyolojik rahatsızlıklar sonucu deri veya doku bütünlüğünün kaybolması olarak tanımlanabilir [9].

1.1.1 Yara Çeşitleri

Yaralar tiplerine ve davranışına göre akut ve kronik olmak üzere iki büyük sınıfa ayrılırlar. Akut yaralar; laserasyon, abrazyon delinme tarzı, yanıklar ve cerrahi insizyonlardır. Kronik yaralar ise; bası yaraları, diyabetik ülserler, venöz ülserler, arterial ülserler. Akut yaralar geçici bir etkenin neden olduğu ve kabul edilebilir bir sürede iyileşen yaralardır. Bu yaraların iyileşmesini engelleyen faktörler az sayıdadır. Kronik yaralar ise, sürekli bir etkenin neden olduğu iyileşmeyen veya yavaş iyileşen (üç aydan daha uzun sürede) yaralardır. İyileşmeyi engelleyen birçok sistemik ve lokal faktör söz konusudur ve yara sıklıkla tekrarlar[10].

➤ Akut Yaralar

Akut yara tipleri; açık yara ve kapalı yara olarak ikiye ayrılırlar. Açık yarada deri eksikliği vardır. O zamana kadar deri örtüsü altında yaşamını sürdüren dokular açıkta kalır ve atmosferle temas halindedir. Bu durumdan doku ve hücreler olumsuz etkilenirler. Kısa sürede deri ile kapatılmadığı takdirde pek çok olumsuz faktör bu yaraların iyileşmesini bozar. [11]. Kesik yaralar, ezik yaraları, batıcı yaralar, ısırık ve sokma, yanıklar açık yaradırlar.

Kapalı Yaralar; açık yaralardan daha tehlikelidirler ve üç temel başlıkta sınıflandırılırlar.

- Kontüzyon: Künt bir travma sonucu deri altı dokularda hasar gelişmesidir.
- Hematom: Deri altı dokularda damarlarda gelişen hasar sonucunda deri altında kan birikimidir.

- Ezilme: Dokulara ya çok büyük miktarda bir gücün kısa sürede, ya da daha az bir gücün uzun süre de uygulandığı durumlarda oluşur.

➤ **Kronik Yaralar**

Kronik yaralar, kabul edilebilir bir sürede iyileşmeyen yaralardır. Genelde üç ay içinde iyileşmezler veya tekrarlarlar. Kronik yaralarda sıklıkla inflamatuvar aşamada uzama olur. Akut yaralarda anabolik ve katabolik fazlarda tam bir denge varken kronik yaralarda bu denge kaybolmuştur ve katabolizma ön plandadır. Kronik yaraların büyük bir kısmı ya tamamen iyileşmez veya iyileşme süreci yıllarca devam eder. Bu durum hastalarda ciddi bir emosyonel ve fiziksel stres oluşturması yanında hastaya ve bağlı olduğu sağlık güvence sistemine yük oluşturur. Bası yaraları (yatak yaraları), diyabetik ülser, venöz ülser kronik yara çeşitlerindedir.

Yaranın akut veya kronik olması ve yara lezyonunun genişliği ve derinliğinin yanı sıra hastanın yaşı, beslenme durumu ve bireye özgü tedavi durumu gibi faktörler iyileşme evresini etkileyen faktörlerdir [12].

1.1.2 Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi hasar görmüş dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü yeniden düzenleyen bir dizi olayları içeren bir süreçtir [13]. Genel olarak primer, gecikmiş primer (tersiyer) ve sekonder iyileşme olmak üzere üç tip yara iyileşmesi vardır [14]. Yara iyileşmesi yara dokusu ve fonksiyonel bir bariyer restorasyon daralması ve kapanma ile sonuçlanan karmaşık bir süreçtir [15].

1. Primer Yara İyileşmesi

Yarada doku kaybı gözlenmez, yara kenarlarının dikiş, stapler veya tape ile biraraya getirilmesiyle oluşur [16]. Sonuçta minimal skar ve ödem oluşur (Şekil 1.1).

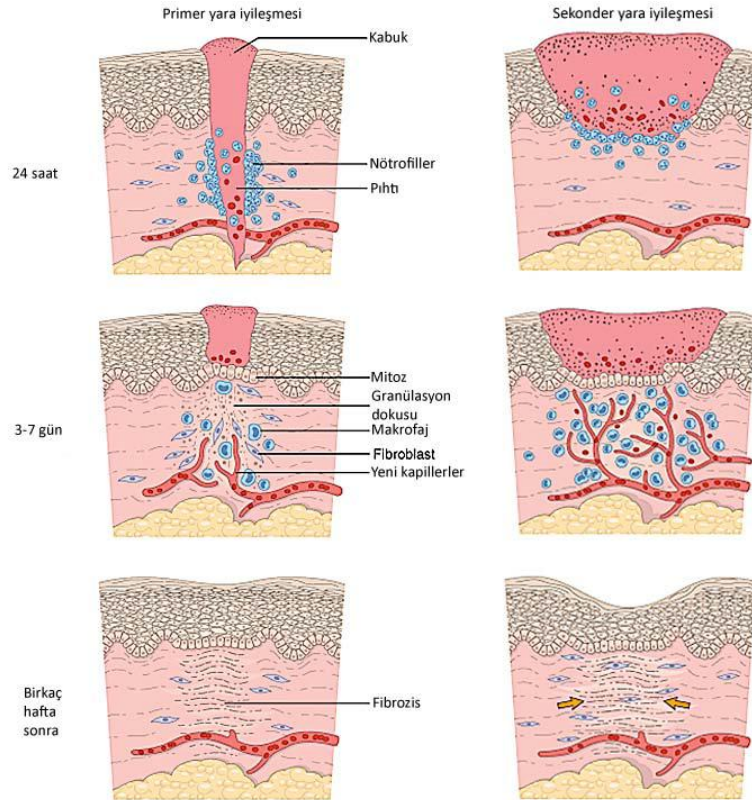
2. Sekonder İyileşme

Tam kat yara, özellikle doku kaybı olan vakalarda açık bırakılarak, granülasyon dokusu ve takiben yara kontraksiyonu ve epitelizasyon ile iyileşmesi sağlanır (Şekil 1.1). Bu yaralara dikiş konulmaz. Sekonder iyileşme yavaş işleyen bir süreçtir Yara kapanması başarılabilir ise Kronik yara oluşur [14]. Sekonder iyileşmede her zaman

skar (yara izi) oluşumu vardır, iyileşme rejenerasyonla değil tamirle meydana gelir [16].

3. Tersiyer İyileşme

Gecikmiş primer iyileşme, tersiyer iyileşme olarak da bilinir. Gecikme, aşırı doku nekrozu,yabancı cisim ve kontaminasyon olan yaralarda, enfeksiyon gelişmesini önlemek için yaranın birkaç günsonra kapatılmasıdır. Bu yaralarda da kollajen metabolizması bozulmaz ve primer iyileşme ile kapanır [14].

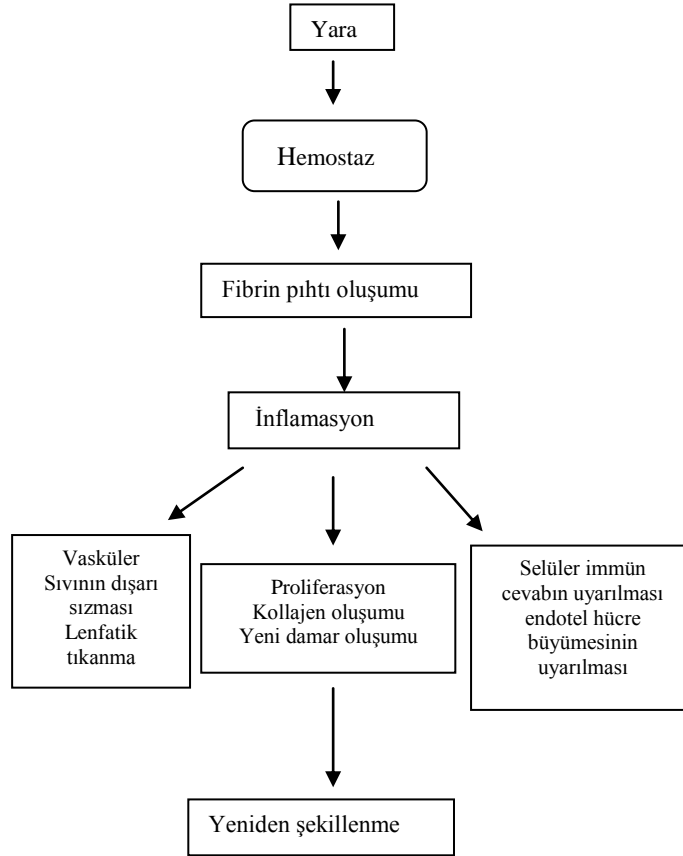


Şekil 1.11 Yara iyileşmesi [20].

1.1.2.1 Yara İyileşme Evreleri

Yara iyileşmesi, bozulmuş olan doku bütünlüğünü düzeltmeyi amaçlayan, hücrelerin, mediatörlerin, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin karşılıklı etkileşimini içeren karmaşık bir onarım sürecidir [7-18]. Bu süreç (Şekil 1.4) hemostaz ve pıhtı

oluşumu sonrası, üst üste üç temel basamak içermektedir: a) inflamasyon, b) proliferatif basamak (çoğalma evresi), c) yeniden oluşma basamağı [19].



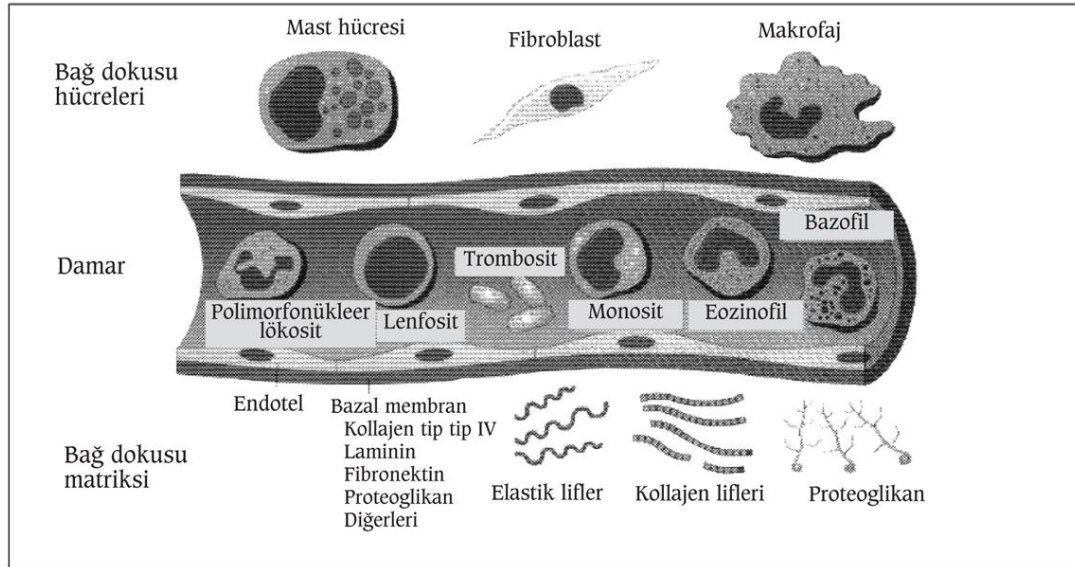
Şekil 1.12 Yara iyileşme evresi [22].

Tüm bu fazlar matriks proteinleri, epitel hücreleri, sitokinler ve büyüme faktörleri arasındaki etkileşimler tarafından düzenlenir [21]. Yara alanında ilk olay hemostaz, damarların büzülmesi ve trombosit agregasyonudur [23]. Trombositlerin kollajene bağlanması, trombosit agregasyonunu arttırmada önemli rol oynar[24]. Kollajen ayrıca Faktor XII' ye direkt etki ederek de kanamanın durmasında yardımcı olur. Heterolog kollajen uygulamasının yara alanında fibronektin miktarını da arttırdığı iddia edilmektedir. Fibronektinin kemotaktik özellikleri vardır [25]. Fibrin stabilizan faktör (Faktor XIII) yardımıyla fibrini bağlayabilir ve pıhtı oluşumunda önemli bir rol oynar [23]. Yara iyileşmesindeki fibrozis, skar kontraksiyonu ve bağ dokusu yapımında

fibroblast ve kollajen etkileşiminin söz konusu olduğu öne sürülmektedir[26]. Bu süreç sonunda tamir sonucu skar oluşabileceği gibi rejenerasyon sonucu kayıp dokunun tam olarak geri kazanımı da oluşabilir[16].

1.1.2.1.1 İnflamasyon Evresi (0-3 gün)

Bu evrenin biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir [27-28]. İnflamasyon fazında Şekil 1.3'de görüldüğü gibi mast hücreleri, fibroblast ve makrofaj gibi bağ doku elemanları görev almaktadır. Öncelikle yaralanma sonrası ilk yanıt kanamanın kontrolü için trombositlerden trombil oluşur ve pıhtı meydana gelir [29]. Burada pıhtının iki görevi var, açığa çıkan dokuların geçici olarak korunmasını sağlamak ve hücre göçü için geçici bir matrik oluşturmak [16]. Pıhtıdan sonra inflamasyon başlangıç aşaması gelişir [21]. Yaralanmadan birkaç saat sonra iltihabi hücreler (nötrofil ve monositler) pıhtı içerisinde yer alırlar. Bu hücreler fagositoz yoluyla, ayrıca salgıladıkları enzim ve toksik oksijen ürünleri aracılığıyla yara bölgesini bakteri ve nekrotik artıklardan arındırırlar [30].



Şekil 1.13 İnflamasyonun meydana gelmesi için gerekli olan vaskülarize bağ doku elemanları [31].

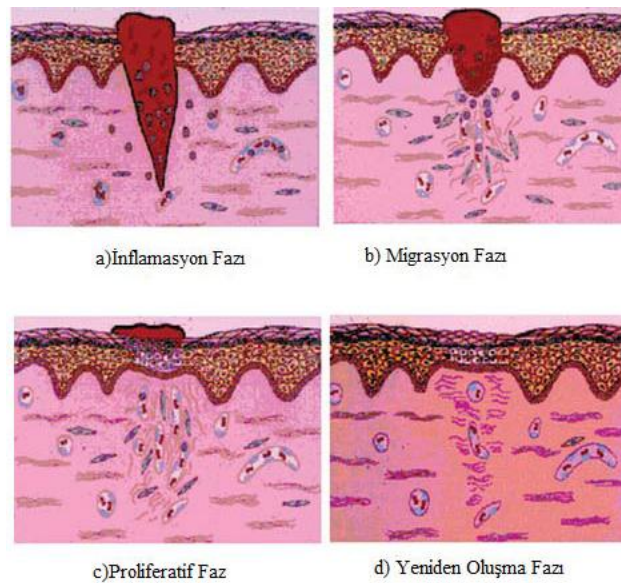
Üç gün içerisinde iltihabi reaksiyon geç evreye ulaşır. Bu aşamada bölgeye ulaşan makrofajlar yara debridmanının yanı sıra yara iyileşmesi prosesinde görevli hücreleri hedef alan polipeptid medyatörleri salgırlar [32]. Makrofajlar aracılığıyla sinyal gönderilen lenfositlerin cevabı antijene özgüdür, antijenin tanımlanmasıyla ona özgül lenfositler lenf düğümlerinde çoğalır ve savaşmak için bölgeye transfer edilir [33].

1.1.2.1.2 Proliferasyon veya Fibroblastik Faz (3-12 gün)

Bu fazda, yara bölgesinde epidermal ve dermal katmanların yeniden oluşumu sağlanır[34]. Makrofajlar tarafından yaraya çekilen fibroblastlar fibrinden oluşan pıhtı zemin üzerinde yer alarak yeni dokunun sağlamlığını sağlayan kollajen oluşumunu başlatırlar[35]. Yeni damarlanma ya da kapiller büyüme, yara boşluğunu dolduracak granülasyon dokusunun oluşmasını sağlar. Proliferasyon fazının sonunda, yara kenarları kasılarak nedbe (kabuk) oluşturmak üzere birbirlerine yaklaşırırlar[36].

1.1.2.1.3 Yeniden Şekillenme Fazı (6-14 gün)

Yaranın eski halini alması ve fonksiyonuna kavuşma amacı güden bu işlev, yaralanmanın ciddiyetine iyileşme sürecinde bazı olumsuzlukların varlığına ve beslenmeye göre farklılıklar gösterir. Nedbenin rengi, büyüklüğü ve sertliği damarlanma azaldıkça değişerek zamanla yeni doku oluşur ve kollajen üretimi ile bağ dokusu oluşur. Nedbenin kırmızı ya da pembe olan rengi açılarak, kapladığı alan daralır.



Şekil 1.14 Yara İyileşme Basamakları [37].

Nedbenin sağlamlığı yeniden şekillenme fazında artmasına karşılık, hiçbir zaman yaranın öncesi eski gücüne ulaşamaz [38]. Bu sırada yara izi oluşmaya başlar. İyileşmenin bu safhasında hücre dışı matriksin büyük çoğunluğunu oluşturan fibronektin, hem kolojen yüklemesi hem de fibroblastların yerleşmesiyle belirlenir. Birinci aydan sonra yaranın tamamen kapanmasının ardından bu süreç yıllarca sürebilir [3].

1.1.2.2 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Sistemik, lokal veya çevresel faktörlerin yara iyileşmesine olumlu veya olumsuz yönde etkileri gösterilmiştir. Bu faktörlerden en önemli ve sıklıkla karşılaşılanları:

- Kanlanma
- Doku tipi
- Yabancı cisim
- Hormonlar
- Kronik hastalıklar
- Radyasyon
- Enfeksiyon
- İlaçlar

Bu faktörlerin yanı sıra, yaraların nemli tutulması, bir başka deyişle, *optimal eksüda* varlığı yara iyileşmesi için gereklidir [39]. Yüksek miktarda dahi olsa içeriği *normal* olan *yara eksüdası* yara iyileşmesini engellemez [40]. Pansuman değişim sıklığı enfeksiyon varlığı, sıvı ve enkaz birikimi, temizlik ve bandaj bütünlüğü gibi faktörlerde etkiler [41]. Çalışmacılar yara iyileşmesinin nemli bir ortamda kuru bir ortama göre daha hızlı gerçekleştiğini belirtmektedir [42]. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda nemli yara pansumanlarının iyileşme hızında ortalama 3-4 günlük bir artış sağladığı saptanmıştır [43]. Daha iyi bir iyileşme için yara ortamında büyüme faktörleri ve doğal yada sentetik polimerler vasıtasıyla modern bir konsept öngörülmektedir [44]. Yumuşatıcı, yapıştırıcı, büzücü, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip bazı doğal ve yapay ürünler yara iyileşme sürecini hızlandırır [45].

1.3 YARA ÖRTÜLERİ

Yara örtüleri, yaraları örtmek için kullanılan materyallerdir [46]. 1980'lerin başından bu yana, yara iyileşmesini teşvik etmek için çok sayıda yara sargıları geliştirilmiştir [47]. Yara iyileşmesi süreci, sadece ilaç tedavisine bağlı değil; aynı zamanda uygun yara örtülerinin kullanımına da bağlıdır. Bu materyallerin görevleri; enfeksiyona ve mikroorganizmalara karşı koruyucu özellik sağlamak, kan ve yara sıvısını absorblamak, yara iyileşmesini sağlamak ve bazı durumlarda yara üzerine ilaç tedavisi uygulamaktır [48]. Ayrıca; yara örtüleri kolaylıkla uygulanmalı, çıkartılma esnasında yeni oluşan dokuya zarar vermemeli, yara iyileşmesi için optimal nemli ortam oluşturmalı ve daha az örtü değiştirme sıklığı gerektirmelidir [49].

Tablo1.4 Yara örtülerinin özellikleri [51].

Kesinlikle olması gereken özellikler	Ek olarak istenen özellikler
Acıyı azaltmak	Biyobozunur olmak
Akıntıyı absorbe etmek	Yara alanına hücre göçüne yardımcı olmak
Toksik olmamak	Yara yüzeyine yapışmadan kolayca uzaklaştırılabilmek
Nemli bir ortam sağlamak	Su buharını geçirgenliğine sahip olmak, fakat bakteri geçişine izin vermemek
Enfeksiyonu önlemek	Kanamayı azaltmak
Optimum gaz geçirgenliği sıcaklık ve pH sağlamak	Bioabsorbe edilir olmak
Yaranın kontaminatlarla temasına engel olmak	Esnek ve konforlu olmak

İdeal bir pansuman yara ara yüzeyinde nemli bir ortam sağlamalı, mikroorganizmalara ve aşırı dışıkların çıkmasına karşı bariyer oluşturulmalı, gaz alışverişine izin vermeli. Ayrıca nonalerjik ve toksik olmamalı en az işlem gerektiren

biyomalzemededen yapılmış antimikrobiyal özelliğe sahip olmalı[50]. Günümüzde modern yara örtülerinin sahip olması gereken özellikler Tablo 1.1’de özetlenmektedir [51]. Bu özellikleri tamamen karşılayan mevcut herhangi bir materyal bulunmamaktadır. Doğal insan derisi bile bu durumda ideal bir seçim değildir. Çünkü elde edilmesi ve saklanması kısıtlıdır. Şu belirtilmelidir ki, yara örtüsü seçilirken kullanılacak materyalin avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurularak, yaranın tipi ve tedavinin amacı esas alınmalıdır.

1.3.1 Tarihçe

Yara örtüsü uygulamalarının ilki, Mısırlı Ebers Papyrus (M.Ö.1550) tarafından önerilen, septik yara ve yanıklarda ‘castor (hint yağı)’ yağının, acı veren şişkinliklerin yok edilmesi amacıyla da amonyak eriyiğinin kullanılmasıdır [53]. 1960’lı yıllarda Winter’in [42], domuz yaralarının kapatılması üzerine gerçekleştirdiği çalışma sonucu yara örtücülerde bir devrim yaşanmıştır. Yara üzerine kapatıcı örtülerin uygulanmasında, yara bölgesi nemli tutulduğu takdirde, yara yüzeyinde epitel hücre çoğalmasının kuru ortama göre daha hızlı gerçekleştiği gözlenmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan daha sonraki çalışmalarda, yara bölgesi nemli tutulduğunda yara iyileşmesinin daha hızlı meydana geldiğini doğrulamaktadır. Bu yapılan ilk çalışmalar, yara için nemli iyileşme ortamı sağlamak amacıyla dizayn edilmiş modern yara örtülerinin bilimsel ve tıbbi alt yapısını oluşturmaktadır. Yara ve yara örtüsü arasında bu nemli ara yüzeyi oluşturmak amacıyla sözü geçen ‘nemli-iyileştirici (moist healing)’ yara örtüleri geliştirilmiştir. Modern yara örtülerinin geliştirilmesi üzerine yapılan çalışmaların çoğunda, nemli iyileştirme prensibi üzerine odaklanılmıştır [46]. Daha sonra pamuk [54], gazlı bezle [55] birlikte antibiyotikli merhemler, antiseptik sıvılar bunların yerini almıştır. Günümüzde ise geleneksel metodların yerini yaranın türüne ve bölgesine göre uygun yara örtüleri almıştır [56]. Yara örtü materyalleri yaranın türüne göre film, sünger, fibril ya da toz halinde bulunan hidrojel, adhesif jeller ve hidrokolloit yapıdaki malzemelerdir. Polimerik köpük ya da spreylere yapılmış sentetik örtüler de ticari olarak satılmaktadır [7].

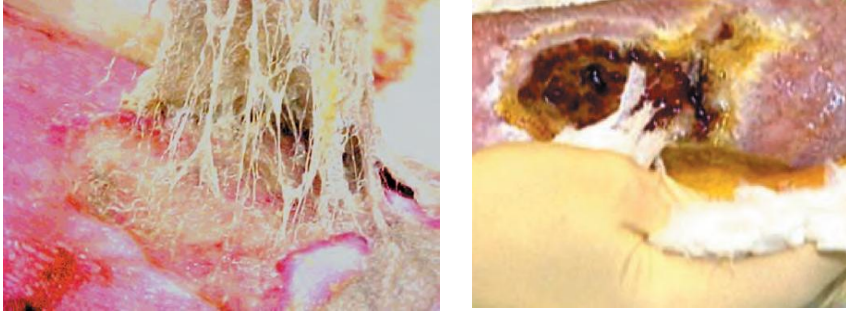
1.3.2 Yara Örtüsünün Sınıflandırılması

Günümüzde uygulanan çeşitli yara örtüsü tiplerini aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz:

- Biyolojik örtüler
- Modern Yara Örtüleri
- Geleneksel örtüler

1.3.2.1 Geleneksel Örtüler

Bu ürünler, yüksek absorpsiyon kapasitesi ve kısmi hava geçirgenliğine sahiptir ve termal yalıtıcı olarak rol oynamaktadır [57]. Ayrıca geleneksel yara örtüleri, bakteriyel kontaminasyona karşı koruyucu özellik göstermediğinden yara infeksiyonlarına uygun bir ortam hazırlarlar. Gazlı bez liflerinin tiftiklenmesi sonucu, lifler yaranın içine işleyerek mikroorganizmalar için potansiyel bir geçiş yolu oluştururlar [58]. Yara örtüsü olarak gazlı bez kullanımı halen yaygın olarak devam etmektedir. Gazlı bez, yara yüzeyindeki ısının korunmasında etkili değildir. Yara yüzeyinin ısısının düşmesi lokal vazokonstriksiyona, hipoksiye, lökosit hareketliliğinin ve fagositik etkililiğinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca gazlı bez mikroorganizmaların geçişini engelleyememektedir. Ovington'un bildirdiğine göre Lawrence'nin yaptığı bir çalışmada, mikroorganizmaların 64 kat gazlı bezden geçebildiği belirlenmiştir. Mikroorganizmaların geçişi nemlendirilmiş gazlı bezde daha da kolay olmaktadır. Gazlı bezle kapanan yaralarda hidrokolloid ya da transparan filmle kapanan yaralara göre daha sık infeksiyon görülmektedir. Araştırmalar, kuru gazlı bezin kullanıldığı pansuman değişimlerinde havaya yayılan bakteri sayısının daha fazla olduğunu göstermektedir [59]. Aynı zamanda emici örtü olarak nitelendirilen pamuk, yün, sünger ve yosundan oluşmuş birçok emici yara örtüsüleride vardır. Diğer maddeleride şöyle sıralanabilir: Kitin, kitosan, aljinat, pektin, jelatin, pluronik serilerin polimerik jelleri (üç bloklu poli(oksipropilen), karboksimetil selüloz, karaya sakızı ve nişasta akrilonitrilleridir [60]. Islak-kuru gazlı bez yara yatağındaki ölü hücrelerin uzaklaştırılması için kullanılmaktadır. Ancak bu işlem canlı hücrelerin de zarar görmesine ve ağrıya neden olmaktadır (Şekil 1.5). Pansumanlarda gazlı bez kullanımı ucuz olarak görülse de yara iyileşmesine ilişkin tüm harcamalar göz önüne alındığında birçok ileri yara bakım ürününden daha pahalı olduğu bilinmektedir [61].



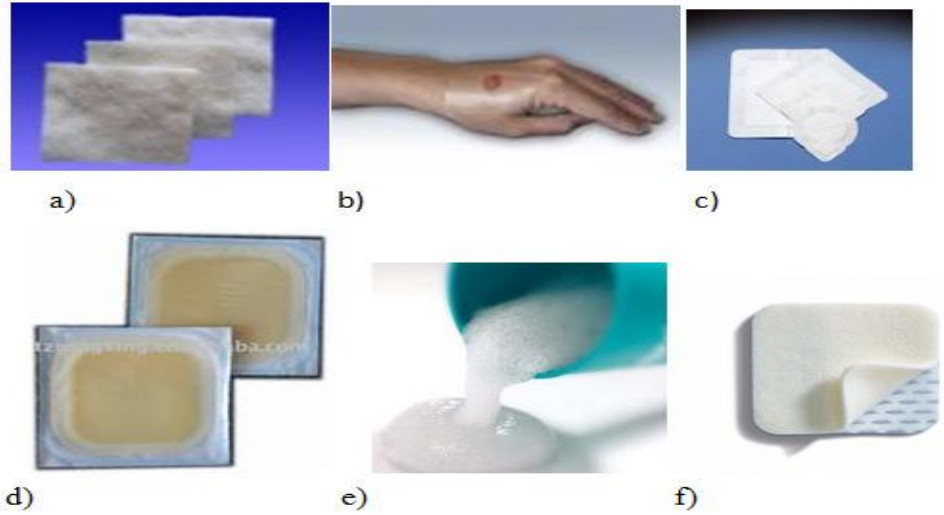
Şekil 1.15 Gazlı bez ve pamuk ile kapatılan bir yaranın pansuman değişimi sırasındaki görünümü [62].

1.3.2.2 Biyolojik Örtüler

Biyolojik yara örtüleri yara iyileşme mekanizmasında aktif rol oynayan ve bazen “Biyoaktif Örtüler” diye de adlandırılan gruptur. Biyolojik örtüler doğal dokulardan köken alırken bazen doku mühendisliği ürünlerindeki kapsar [63]. Örneğin; domuz derisi ile heterograft, amniotik membran kullanımı, sığırlardan ve diğer kaynaklardan elde edilip yeniden yapılandırılmış kollajen filmler, kadavralardan alınan allograftlardır. Ancak direk canlıdan alınarak process edilen bu tip örtüler viral kontaminasyon oluşturma problemlerinin yanı sıra potansiyel olarak hastalık taşıyıcıları ve saklayabilme dayanıklılık gibi diğer dezavantajları nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Diğer taraftan biyolojik örtüler grubuna kollajen, hyaluronik asit, kitosan, aljinat ve elastinle veya bunların kombine ürünleri girmektedir. Bunların avantajı doğal doku matrisine sahip olmaları, biyo parçalanabilirlik ve bazı yara iyileşme mekanizmalarında aktif rol oynamalarıdır.

1.3.2.3 Modern Yara Örtüleri

Modern yara örtülerinin gelişimi ”nemli iyileşme ortamı” kavramının keşfiyle başlamıştır. Birçok yüksek-teknolojili yara örtüleri, yara ve örtü arasındaki nem seviyesini kontrol edebilmekte ve böylece nemli; fakat ıslak olmayan bir yara ortamı oluşturmaktadır [46].



Şekil 1.16: Modern yara örtüsü çeşitleri a)Kalsiyum aljinat yara örtüsü, b) Transparan poliüretan film, c) Hidrojel yara örtüsü, d) Hidrokoloid yara örtüsü, e) Silikon bazlı köpük yara örtüsü, f) Poliüretan köpük yara örtüsü [64].

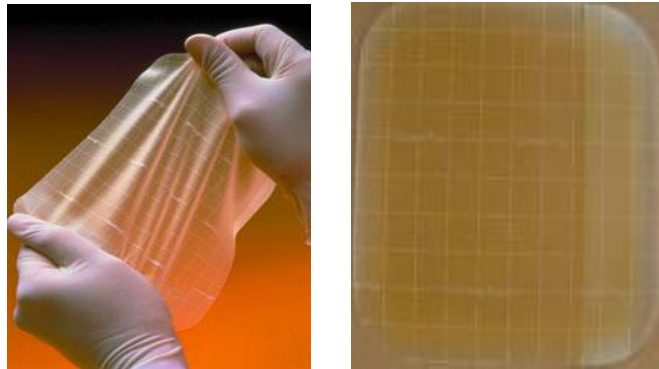
Modern yara örtüleri, genel olarak Aljinat örtüler, Poliüretan filmler, Hidrojel örtüler, Hidrokoloid örtüleri, Köpük örtüler olmak üzere 5 ana grup altında sınıflandırılabilir (Şekil 1.6). Bu ürünler, genellikle çeşitli fizyolojik yaralar üzerine farklı iyileşme süreçlerinde tek başlarına veya birkaçının kombinasyonu halinde uygulanmaktadır (Tablo 1.2).

Tablo 1.5 Yara iyileşme evreleri ve bu evrelerde kullanılacak yara örtü tipleri [52].

Yara evreleri	Yapılacak işlemler	Kullanılacak ürünler
İnflamasyon evresi	<ul style="list-style-type: none"> Ölü doku ve kirliliğin temizlenmesi Enfeksiyonun elimine edilmesi Ölü boşluğun minimuma indirilmesi Salgının emilmesi 	Salgı emiciler Aljinatlar Köpükler
Çoğalma evresi	<ul style="list-style-type: none"> Ölü boşluğun minimuma indirilmesi Salgının emilmesi Ortam neminin kontrolü Isı izolasyonu Bakteri izolasyonu ve koruma 	Hidrokolloid Jeller Hidrojel
İyileşme evresi	<ul style="list-style-type: none"> Tedavi edilen yaranın travmadan korunması 	Köpükler Filmler
Yara iyileşmesi	<ul style="list-style-type: none"> Deri ve dokunun yeniden oluşması 	

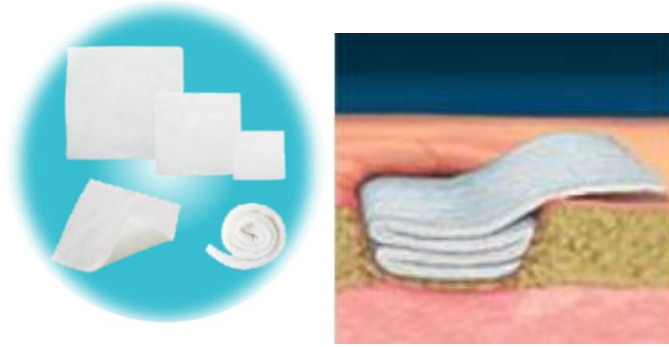
2.3.2.3.1 Aljinat Örtüler

Aljinat örtüleri aljinik asidin kalsiyum ve sodyum tuzlarından yapılır. Aljinat, mannuronik ve glukuronik asitten oluşan bir polisakkarittir.



Şekil 1.17 Comfeel Plus™ [64].

Hidrofilik jel oluşumu yüksek absorpsiyon yeteneğiyle yara akıntularını sınırlar ve bakteriyel kontaminasyonu minimize eder [65]. Yaraya uygulandıklarında aljinat yapısındaki iyonlar eksüda ve kanla değiş tokuş yaparak koruyucu bir jel yapı oluşturur [66]. Sodyum aljinat suda çözünbilme özelliğine sahiptir [46]. Cilde yapışmazlar, infekte yaralar ve eksüdası fazla olan yaralar için çok uygundur. Kavite içine de uygulanabilirler (Şekil 1.8). Eksüda birikimi olan yaralarda, ölü alanları doldurmak ve otolitik debridmana yardımcı olmak için kullanılırlar. Üçüncü derece yanıklarda, aljinat ve kollajene hassas olanlarda, şiddetli kanaması olan yaralarda ve kuru yaralar için uygun bir örtü değildir [67]. Aljinat yara örtülerine örnek olarak Comfeel Plus (Şekil 1.7), Suprasorb A, Suprasorb A+Ag verilebilir.



Şekil 1.18 Aljinat örtüler [68].

1.3.2.3.2 Poliüretan Filmler

Saydam örtüler genellikle ikincil pansuman olarak kullanılan ince, elastik, transparan ve çoğunlukla mikropor poliüretan içeren yapışkan bantlı plastik membranlardır. Bunların çoğu yarı tıkaçıcı olup nemli yara çevresinin sürdürülmesini ve kontaminasyona karşı etkili bir engel oluşturulmasını sağlar. Emici değildir ve yara yüzeyiyle temas etmezler. Saydam örtüler yara yüzeyinde nemi tutarak nekrotik dokuların yumuşamasına, büyüme faktörleri ve hücre gelişmesi üzerinde birçok yararlı etkinin artırılmasına yardımcı ederler. Saydam örtülerin yara iyileşmesinde etkili olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır [69].

1.3.2.3.3 Hidrojel Örtüler

Hidrojeller, % 90-95 su içeren hidrofilik polimerlerin üç boyutlu ağıdır. Hidrojeller şekilsiz (amorf) jel, elastik, katı ince tabaka veya film şeklinde olabilir. Hidrojeller; polimerle çapraz bağ yapmış jelatin, polisakkarit, polivinilalkol veya polietilenoksit gibi materyallerden meydana gelmektedir. Bu yara örtüleri, yüksek absorpsiyon kapasitesine sahiptir ve yara yüzeyine yapışmaz. Ayrıca; ağrı dindirici özelliğe sahiptir ve yaranın ısını düşürerek serinletici bir etki yaratır.

Moody klinik çalışmalar sonucunda kronik ayak ülseri olan bir hastada kompresyon tedavisinin verdiği ağrıdan dolayı tolere edilememesine rağmen, hidrojel örtüleri kullanan hastanın ağrılarının azaldığını göstermiştir [70]. Hidrojeller, protein ve hücre gibi biyolojik bileşenleri zayıf absorbe etme eğilimi gösterirler. Bundan dolayı; bakterilere karşı zayıf bariyer özelliğine sahiptir ve koruma amaçlı ikinci bir örtü gerektirir.



Şekil 1.19 Nu-gel™ [71].

Hidrojel örtüler, kuru yara yüzeyine uygulandıklarında, yarayı nemlendirerek yaranın iyileşmesi için nemli yara ortamı yaratmaktadır. Çünkü örtü ve yara arasındaki nemli ara yüzey, örtünün yaraya yapışmasını önlemektedir. Ayrıca hidrojel örtülerle, yara yüzeyine yüzeysel olarak ilaç uygulanabilmekte ve jelin çapraz bağlanma derecesi kontrol edilerek ilacın yara bölgesine difüzyonu bağlanabilmektedir. Hidrojeller yara örtülerde olması istenen birçok özelliğe sahiptir.

Morgan hidrojellerin enfeksiyonlu yaralar ve ağır iltihaplı yaralar dışında, yara iyileşmesinin 4 evresinde de uygun olduğunu belirtmiştir. Az miktarda eksüdası olan yaralarda, tahrişlerde, küçük yanıklar, kısmi kalınlıkta yaralar, radyasyon yanıkları, nemli ortam gerektiren yaralar, donör alanları, 1. ve 2. derece yanıklar, canlı olmayan dokularda ve otolitik debridman amacıyla kullanılırlar. Orta derecede ve fazla miktarda eksüdası olan yaralarda, infekte yaralarda, mantar enfeksiyonlarında, 3. derece yanıklarda ve kavitesi olan yaralarda kullanımı uygun değildir[73]. Nu-gel™ (Johnson & Johnson, Ascot,UK) (Şekil 1.9)ve Purilon™ (Coloplast) gibi bazı örtüler hidrojel/aljinat kombinasyonundan oluşur.

1.3.2.3.4 Hidrokolooid Örtüleri

Hidrokolloid örtüler en fazla kullanılan örtülerdir. Hidrokolloid terimi kolloid (jel formunda ajanlar) materyallerin elastomer ve adhesiv (yapışkan) materyallerle kombinasyonuyla oluşturulmuş yapıları ifade eder. Tipik jel formunda ajanlar karboksimetilselüloz (CMC), jelatin ve pektin sayılabilir. Hidrokolloid jeller normalde su geçirmez yapıda olmalarına rağmen, yapılarında yapılan bir değişiklikle örneğin jel form eklenerek suya ve havaya daha geçirgen hale getirilebilirler [74]. Köpük veya filminden oluşan dış tabaka ise yara bölgesini dış kontaminasyondan etkili bir şekilde korur [75-76]. Hidrokolloid pansumanla tedavi edilen yaralarda iyileşme hızının arttığı bildirilmektedir [77]. Hidrokolloidler aynı zamanda epitelizasyon hızını ve kollajen üretimini arttırmaktadır [78]. Hidrokolloid pansumanlar emici özelliklerinden dolayı daha az sıklıkta değiştirilir (Şekil 1.10) [79].

Hoekstra ve çalışma arkadaşları, araştırmalarında Aquacel™ hidrokolloid örtüsünün ve gazlı bezin yaranın ilk evrelerinde akut inflamatuvar cevap üzerine etkisinin sıçanlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hidrokolloid örtüler yara ve çevresiyle su buharının geçişini engellemektedir.



Şekil 1.20 Hidrokolloid örtü [80].

Mikroskobik çalışmalarda; CMC hidrokolloid ve aljinat örtülerinin zararlı bakterileri absorplama özelliklerine göre karşılaştırılmalarında CMC örtülerinin üstün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada CMC içeren örtünün ıslanınca bir jel yapısı oluşturduğu ve *P.aeruginosa* ve *S. aureus* gibi bakterilerden daha fazlasını enkapsüle ettiği gösterilmiştir. CMC şişme yeteneğinden dolayı aljinat içerene göre daha fazla bakteriyi hareketsiz hale getirmiştir. Hidrokolloid örtülere örnek olarak Granuflex™, Aquacel™ (Conva Tec, Houslow, UK), Comfeel™ (Coloplast, Peterborough, UK) ve Tegaserb™ (3M Healthcare, Loughborough, UK) verilebilir.

1.3.2.3.5 Köpük Örtüler

Bu yara örtüleri poröz poliüretan köpük, poliüretan köpük film ve bazen yapışkan kenarlı yapılardır (Şekil 1.11). Köpük örtüler yaranın çevresinde nemli bir ortam oluşturur ve sıcaklık izolasyonu sağlar, kullanımı uygundur. Yüksek absorban özelliği vardır. Bu absorban özelliği köpük tabakasının dokusu, kalınlığı ve porların geçirgenliği özelliği sağlar. Yara oyuğu içine konulduklarında tam uyum sağlarlar ve zamanla şişerek genişlerler.



Şekil 1.21 Köpük örtüler [60].

Oyuk içinde şişen köpük yara duvarlarına hafif bir basınç yaparak yara çevresindeki ödemeyi azaltır ve granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırır. Temizlenmesi hızlıdır. Ancak; bakteriyel kontaminasyonu sınırlıdır. Nekrotik yaralarda ve orta derecede sızdıran tam yaralarda kullanılırlar. Kuru ve kabuklu yaralar için kullanımı uygun değildir. Örtüyü sağlamlaştırmak için ekstra ürüne gerek duyulur [60].



Şekil 1.22 a) Lyofoam® b) Allevyn®[81].

Yapılan bir klinik çalışmada, ameliyat sonrası kapanmamış yaralarda köpük örtücüler ve gazlı bez karşılaştırılmıştır. Hasta tatmini, hemşirelik ve yara bakım zamanı ve ağrının giderilmesi veya daha az hissedilmesi açısından köpük örtücülerin gazlı bezden üstün olduğu tespit edilmiştir. Granülasyon fazındaki yaralarda köpük örtücülerin granülasyon dokusunun iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir[63].






Orta derecede ve fazla miktarda eksüdası olan yaralar ve derin yaralarda daha fazla emilim sağlamak için ikincil pansuman olarak ve fazla miktarda drenajlarda emilimi sağlamak için bası yapan kompresyon pansumanlarının altında kullanılırlar.

Kuru yaralarda, minimal eksüdası olan kısmi kalınlıkta yaralarda ve arteriyal iskemik nekrozlarda kullanımları uygun değildir. Köpük örtülere örnek olarak Lyofoam ® (Conva Tec) ve Allevyn ® (Smith ve Nepheus)(Şekil 1.12) verilebilir.

1.3.3 Yara Örtüsünün Seçimi

Yara örtüsü seçiminde hastanın yarasının türünü, özelliklerini, yara iyileşmesinin hangi aşamasında olduğunu, bu aşamada neye gereksinimi olduğunu ve yara bakım ürünlerinin özelliklerini göz önünde bulundurmalıdır(Tablo 1.3) [82].

Tablo 1.6 Yara tipi ve bu evrelerde kullanılacak yara örtüsü çeşitleri.

Yara tipi	Yara tipi	Yara örtüsü çeşidi
	Temiz, orta-yüksek eksuda (epithelialising)	<ul style="list-style-type: none"> • Parafin gazlı bez • Örne viskon birincil pansuman
	Temiz, kuru, düşük eksuda (epithelialising)	<ul style="list-style-type: none"> • Emici delikli plastik film yüzlü pansuman • Buhar geçirgen yapışkan film soyunma
	Temiz, eksüdalı (granülasyon)	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrokolloidler • Köpükler • Aljinatlar
	Slough-kaplı	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrokolloidler • Hidrojeller
	Kuru, nekrotik	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrokolloidler • Hidrojeller

1.3.4 Yara Örtüsünde Kullanılan Bazı Doğal ve Sentetik Polimerler

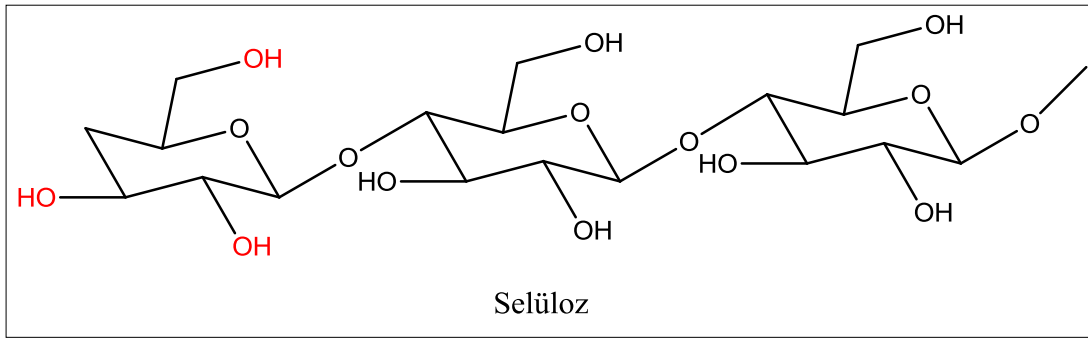
Son yıllarda doğal ya da sentetik polimerler elektrosin ile biomimetrik ECM mikro/nano ölçekli liflerin üretime başlandı. Ayrıca doku mühendisliği için etkili olduğu bulundu. Bu nedenle yara iyileşmesi veya kırıkta, kemik, vasküler, sinir ve bağ doku tamiri için doğal (kollajen, kitin, kitosan) ya da sentetik (poliglikolik asit, polivinil alkol, polilaktik asit gibi farklı kökenler kullanılarak) polimerler doku jenerasyonu için kullanılır [83]. Doğal polimerler sentetik polimerler ile karşılaştırıldığında nispeten daha düşük mukavemet göstermektedir. Çapraz bağlama veya sentetik polimerler ile harmanlıyarak doğal polimerlerin mekanik özellikleri geliştirilmiştir. Ancak biyoyumlulukları biraz etkilenmiştir[84].

1.3.4.1 Yara Örtüsünde Kullanılan Doğal Polimerler

Doğal polimerler biyoyumluluk, biyodegradasyon ve hücre benzerliği nedeniyle yaygın olarak yara ve yanık örtüsü olarak rejeneratif tıp alanında kullanılırlar [85]. Biyomalzeme hidrojel su veya biyolojik sıvılar ile ıslatılmış üç boyutlu çapraz bağlı polimerlerdir, özellikle yara tedavisinde, doku mühendisliğinde, ilaç taşıma sistemlerinde, organ naklinde ve biyomedikal alanda kullanılmaktadır [86]. Biyoyumluluk, antioksidan, hücre uyumu nedeniyle hidrojel içeren çapraz bağlanmış doğal polimerler, yara ve yanık örtüsü olarak kullanılabilir [87]. Polisakkaritler (homoglukan, selüloz, kitin, kitosan), glikolipitler, proteinler (kollojen, keratin, jelatin, pamuk lifleri) yara ve yanık tedavisinde kullanılan en yaygın doğal polimerlerdir.[88]. Kollajen, kitosan, elastin gibi doğal polimerler, insan vücudu tarafından kabul edilen biyoyumlu alt tabakaları bulunan makromoleküllerdir [89].

1.3.4.1.1 Selüloz

Selüloz molekülü doğrusal ve doğal bir polimer olup, her bir monomer ünitesi üzerinde oksitlenmeye karşı hassas olan üç adet hidroksil grubu bulunur (Şekil 1.13). Bu OH gruplarının bir başka selüloz zincirinin OH grubuyla bağlanma özelliği vardır. Hidrojen bağları denilen bu bağlar selüloz moleküllerinin hidrofil (suyu seven) özellik kazanmasını sağlarlar [125].



Şekül 1.13 Selüloz Molekülünün Kimyasal Yapısı [125].

Bioteknolojide selüloz, özellikle kronik yara pansumanlarında iskele ve matriks iyileştirici olarak, ağrıyı azaltmada ve iyileşme süresini kısaltmada kullanılır. Kısmi ve tam kalınlıktaki yaralarda, granülasyonu ve epilasyonu uyarır. Enzimler, antioksidanlar, hormonlar, vitaminler gibi aktif moleküller ile modifiye edilmiş selüloz yara örtüsü olarak kullanılabilir [90]. Ayrıca mikrobiyal selüloz (MC) biyolojik olarak uyumlu, parçalanabilir, antimikrobiyal ve toksik olmayan doğal bir polimerdir ve yüzeysel kısmi kalınlıklı yara ve yanıklarda alternatif bir pansuman olarak önerilen yeni bir üründür [91].

1.3.4.1.2 Jelatin

Kollojenden elde edilen doğal polimerdir. Biyomedikal alanında, jelatin biyolojik uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir özelliğinden dolayı ilaç salınım sistemleri ve yara sargı üretimi için kullanılır [92]. Jelatine, çeşitli formülasyonlar tatbik edilerek yara ve yanık pansumanlarında kullanılmış, örneğin winstar sıçanındaki tam kalınlıkta sırt derisi yarasında, yara iyileştirici özelliğe sahip çapraz bağlı jelatin-aljinat ve jelatin hiyalüronat süngerler kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiş [93].

1.3.4.1.3 Aljinat

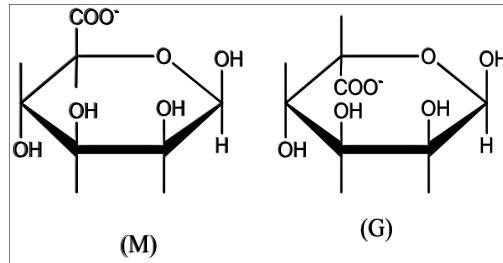
Aljinat, 1880 yılında İskoçyalı kimyager E.C.C. Stanford tarafından Britanya su yosunundan elde edilerek keşfedilmiştir. Aljinat kelimesi “alga”dan gelmektedir.[94-95]. Aljinatların elde edildikleri kahverengi algler tipik olarak ılıman bölgelerde veya soğuk sularda bulunurlar (Şekil 1.14). Aljinatlar ayrıca bakteriyel (*Azobacter Vinelandii*) olarak da üretilebilirler. Ancak bakteriyel aljinatların polimerik blok yapıları



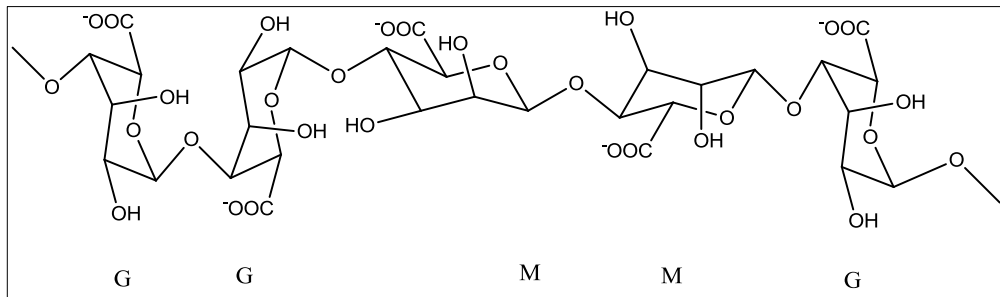
Şekil 1.14 Kahverengi alglerden aljinat üretiminin farklı aşamalarından görüntüler [96].

zayıf jelleşme özelliklerine sahip olma eğilimlerindedir. Bunun yanında yüksek üretim maliyeti nedeniyle ticarileşememiş sadece akademik çalışmalara konu olmuştur [96].

Aljinatlar kahverengi alglerin (Phaeophyceae) hücre duvarının yapı malzemesidir ve mannuronik asit ve guluronik asit bloklarının oluşturduğu heteropolisakkaritlerin zincir yapısında bir araya gelmesiyle oluşur. [94-95].



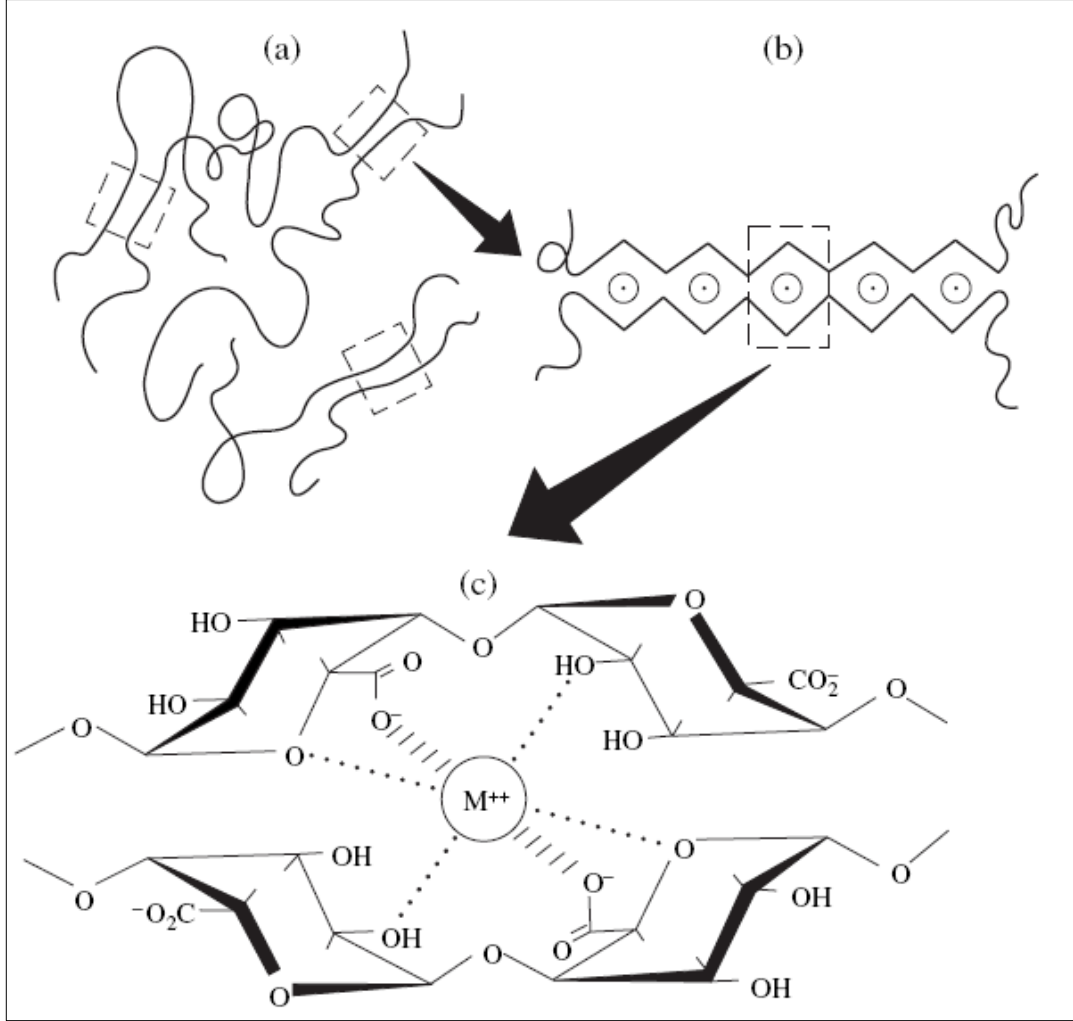
(a)



(b)

Şekil 1.15 Aljinat yapısı: (a) aljinat monomerleri (M, G); (b) aljinat polimeri [98].

Aljinat bir aljinik asit tuzudur ve aljinik asit türevlerinin tümüne aljinat denilmektedir [97]. Hidrofilik yapıda, 1,4 bağlı β -D-mannuronik(M) ve α -L-gluronik(G) olmak üzere iki üronik asit grubu içeren, doğal bir lineer polisakkarit olan aljinik asit $[(C_6H_8O_6)_n]$ ve aljinik asidin tuzu aljinat doğal bir biyopolimerdir. (-M)_n,(-G)_n ya da (-MG)_n bloklarından oluşurlar (Şekil 1.15).



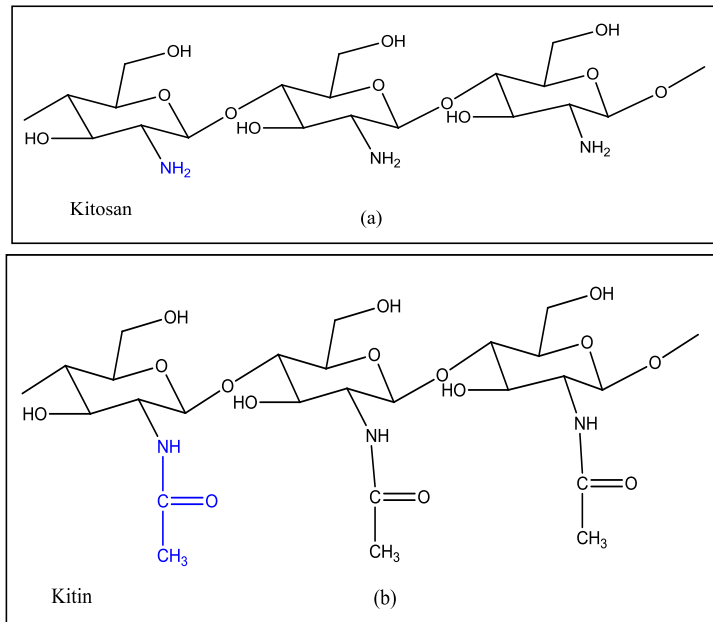
Şekil 1.16 Aljinat biyopolimerinin yumurta kabuğu modelinin şematik gösterimi, (a,b) polimerik aljinat molekülleri arasındaki bağlanma bölgeleri, (c) bağlanma bölgesinin temel hücresi (Kesikli çizgiler oksijen atomları ile metal iyonu arasındaki hidrojen bağları [101]).

M ve G'nin karboksilli asit ayrışma sabitleri $pK_a=3.38$ ve $pK_a=3.65$ olarak tespit edilmiştir [99-100]. Sodyum gibi monovalent katyonların varlığında aljinat çözünebilir

bir tuz oluştururken, kalsiyum gibi divalent veya multivalent katyonlarla çapraz bağlar oluşturarak jel formuna dönüşür. Aljinatın içerdiği guluronik asit içeriği ile doğru orantılı olarak aljinatın divalent iyonlara karşı seçiciliği artar. Katyonlarla aljinat arasındaki iyonik etkileşim başlangıç divalent metal konsantrasyonu ile aljinat polimerinin bileşimi ile ilgilidir. Jelleşme aljinatın -M ve -MG blokları arasında olmazken komşu çizgisel polimer G blokları ile jelleştirici katyon arasında gerçekleşir. Zincirler arasındaki köprülerle oluşan ve kinetik olarak kararlı olan jelyapısı “yumurta kabuğu modeli-egg box” olarak adlandırılır (Şekil 1.16). Örneğin kalsiyum aljinat biyopolimeri; CaCl_2 kullanarak Ca^{2+} iyonları ile aljinatın çapraz bağlanması ile elde edilir. Böylelikle aljinat biyopolimeri kolay bir yolla uygun fiziksel kararlılıkta ve morfolojik yapıda elde edilmiş olur [99-100].

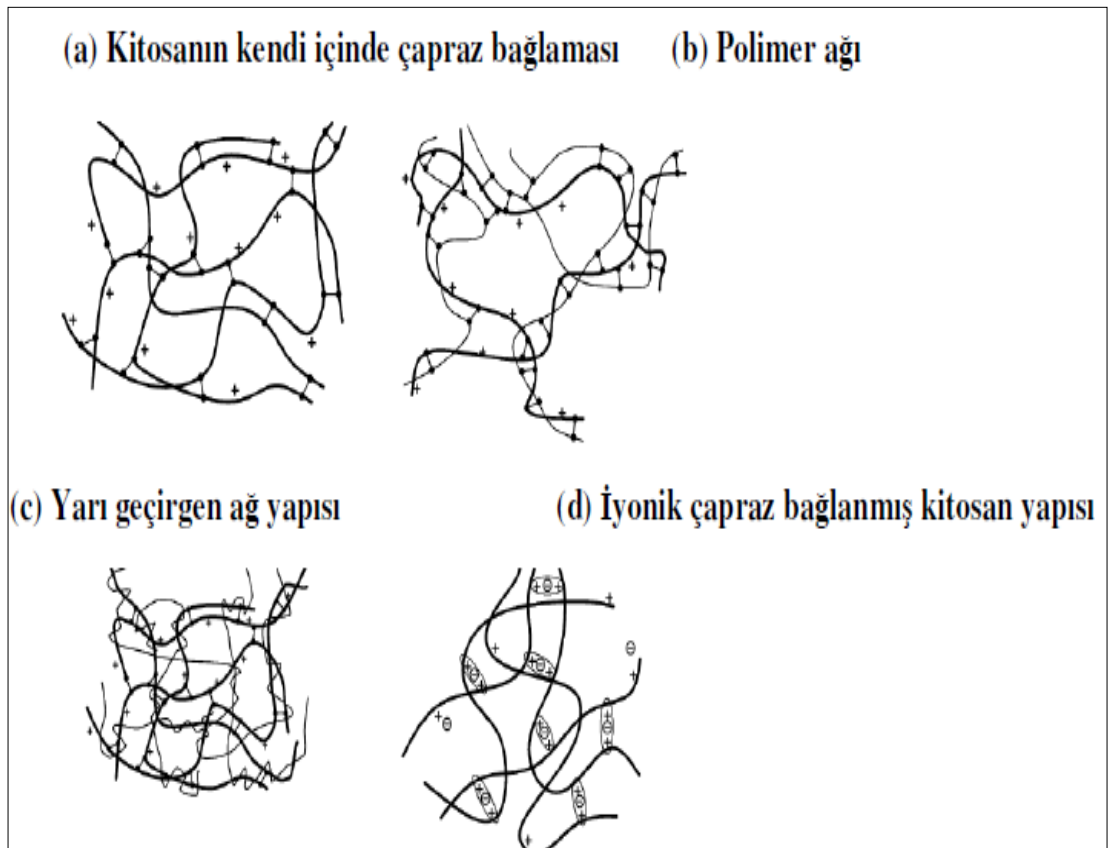
2.3.4.1.4 Kitin ve Kitosan

Bir biyopolimer olan kitin, esas olarak poli- $[\beta-(1,4)\text{-2-asetamid-2-deoksi-}\beta\text{-D-glukopiranoz}]$ yapısında olup çok düşük oranda 2-amino-2-deoksi- $\beta\text{-D-glukopiranoz}$ monomerlerini de içermektedir. Kitosanın kimyasal yapısı, Şekil 1.17’de görüldüğü gibi poli- $[\beta-(1,4)\text{-2-amino-2-deoksi-}\beta\text{-D-glukopiranoz}]$ şeklindedir. Kitin ve kitosan selüloz gibi doğada en çok bulunan doğal polimerlerdir.



Şekil 1.17 Kitosan (a) ve Kitinin (b) kimyasal yapıları [126].

Kitin ve kitosan polisakkaridleri, kimyasal olarak selüloza benzemekle birlikte kendi aralarında birtakım farklılıklar göstermektedir. Selülozda, ikinci karbon atomuna bağlı hidroksil (-OH) grubu bulunurken, kitinde asetamid (-NHCOCH₃), kitosanda ise amin (-NH₂) grubu bulunmaktadır[126]. Omurgasızlarda, kabuklularda ve böceklerde bulunur. İn vivo testlerde kitosan ve kitinin insan vücudunda herhangi bir yan etkisi bulunmadığı bulunmuştur. Berger J. *et. Al.*, biyomedikal uygulamalarda kitosan hidrojellerinin kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Hidrojel yapımında en fazla kullanılan çapraz bağlayıcılar, glioksal ve glutaraldehitir. Glutaraldehit, kitosanın amin gruplarına imin grubu üzerinden bağlanmaktadır. Bu tip dialdehitler herhangi bir aditif olmadan doğrudan reaksiyon gerçekleştirebilme özelliğine sahiptir (Şekil 1.18). Ayrıca, çapraz bağlayıcı olarak; dietil squarat, oksalik asit veya genipin de kullanılabilirdiği ifade edilmektedir [127].



Şekil 1.18 Kitosan hidrojellerinin yapısı [126].

Kovalent bağı hidrojel, implantlar veya bandaj yapımında kullanılabilirken, iyonik bağı hidrojel özellikte ilaç salınım sistemlerinde uygun kullanım alanı bulmuştur. Kitosan, toksik özellikte olmaması, çevreye zarar vermeden biyolojik olarak parçalanabilir özellikte olması ve vücut içerisinde, tamamen zararsız ürünlere (aminoşekeri) parçalanmasından ötürü herhangi bir yan etkisi de bulunmamaktadır.

1.3.4.2 Yara Örtüsünde Kullanılan Sentetik Polimerler

Sentetik polimerler (küçük gözenekler ve yüksek spesifik yüzey alanına sahip bileşik nanobiyomalzemeler) çeşitli tekniklerle ama esas olarak elektro eğirmeyle yapılarak yara ve yanık pansumanlarında kullanılırlar [102]. Genellikle suda çözünen hidrojel polimerlerdir [103]. Yara örtüsü olarak poli(tetrafloroetilen), poli(vinilklorür), polietilen gibi sentetik polimerler farklı maddeler ile modifiye edilerek hidrojel, lif, film halinde bir çok yara örtüsü çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan bir kaçını örnek verecek olursak: Bakteriyal film bazlı kitin türevleri (karboksimetil-kitin) ve gümüş nano partiküller yara örtüsü uygulaması için sentezlenmiş [104]. Yara iyileşmesi için curcumin yüklenmiş polilaktik asit nano lifler [105], fusidik asit ile yüklü polivinil alkol, sodyum karboksimetil selüloz membranlar [106], potansiyel yara iyileşmesi uygulaması için polivinil alkol ve poliakrilik asit bazlı hidrojel cryo köpük sentezlenmiş [77].

1.3.5 Yara Örtüsünde Kullanılan Bazı Medikal Ekstraktlar

1.3.5.1 Propolis Ekstraktı

Propolis “İşçi arıların bitkilerin filiz ve tomurcuklarından topladığı, reçinemi maddeleri ve bitki salgılarını başlarında bulunan guddeler tarafından salgılanan enzimlerle biyokimyasal değişikliğe uğratarak oluşturdukları kirli sarıdan, koyu kahverengine kadar değişen renkte ve oda sıcaklığında yarı katı halde olan bir maddedir” (Şekil 1.19) şeklinde tanımlanmıştır [107] ve antifungal etkiye sahip reçinemi bir maddedir [108]. Diğer bir tanımla, Propolis bal arıları tarafından bitki tomurcuklarından, ağaçların kozalak ve kabuklarından toplanan antibakteriyel, antiviral, Genel olarak propolis, 60-69 °C arasında erime noktasına sahiptir [91]. Düşük sıcaklıklarda sert, donmuş halde bulunabilir ve 0°C ‘de kırılabilir özelliğe sahiptir [109].

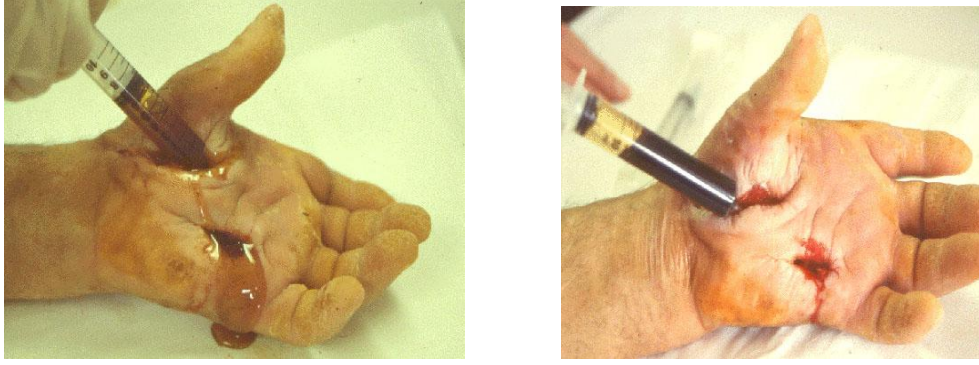
Propolis su ve hidrokarbon çözücülerde düşük, alkollerde ise yüksek oranda çözünürlük gösterir [110].

Propolislerin farklı bölgelerden toplanmasına ve farklı kimyasal içeriklere sahip olmasına rağmen, genelde aktif oldukları ve benzer biyolojik özellikler gösterdikleri savunulmuştur [111].



Şekil 1.19 Propolis ve ekstraktı [128].

Propolis' in tıbbi alanda kullanımı çok eski çağlara uzanır. Propolis, Mısır' da mumyalama amacıyla kullanılmıştır. Propolis antik çağdan beri halk hekimleri tarafından boğaz, üriner enfeksiyonlar, egzama, ülser, kötü nefes gibi rahatsızlıkları giderebilmek için kullanılmıştır [112]. Anadolu'da ise geleneksel olarak insanlarda ve çiftlik hayvanlarında ayak ve deri problemlerinde, yaraların iyileştirilmesinde ve çıbanlarda kullanılmıştır [109]. Propolis deride yara iyileşmesi, yanıklar, iltihabi yaralar, cilt inflamasyonları ve diğer deri hastalıklarında tedavi edici etkisinde bulunduğu belirtilmiştir (Şekil 1.20) ve yara iyileşmesinden sorumlu olan en önemli içeriğinin flavonoidler ve fenolik asit bileşikleri olduğu bildirilmiştir [113].



Şekil 1.20 Propolisin Yara İyileştirme Özelliği [113].

Propolisin yaralar üzerinde iyileştirici etkiye sahip olduğu ve doku yenileme hızını artırdığı, uzun yıllardan beri bilinmektedir [114]. Dermatolojide, kesiklerde, yaralarda [115] soğuk ısırmaları (parmak, yuz ve kulakta) mayasıl hastalığında, birinci ve ikinci dereceden yanıklarda, nasır, çıban, egzamada, sedef hastalığında, mantar hastalıklarında, zona hastalığında, deride renk bozulmasında, kullanılmaktadır. Romatizmal hastalıklarda, ayrıca gözde arpacık gibi çeşitli yangı tiplerinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır [114].

Herpes deri hastalığının tedavisinde propolis ekstraktını kullanarak 50 hasta üzerinde yaptığı araştırmada, kontrol grubunda toplam 213 günde iyileşen hastalığın, propolis uygulanan grupta ise 96 günde tedavi edildiğini bildirmiştir. Yaşları 1-92 arasında değişen 115 kadın ve 114 erkek toplam 229 kişi üzerinde yapılan araştırma sonucunda, propolisin yara ve yanıkları 11 günde, mikrobik yaraları, 17.5 günde tamamen iyileştirdiği ulserde ise 36 günde % 67 oranında bir gelişmenin olduğu bildirilmiştir [115]. Propolis; cildi nemlendirme, yenileme, kırıksıklıkları giderme ve anti bakteriyel özelliklerinden dolayı güzellik kremlerinde, çeşitli losyonlarda kullanılarak kozmetik endüstrisinde yer alır [116]. Yine % 2'lik propolisin genel olarak merhemlerin anti bakteriyel etkilerini artırdığı bildirilmektedir [114]. Tıbbi amaçlı propolis preparatları çeşitli amaçlarla hazırlanmaktadır. Ham propolis tozu, propolis su ekstraktı ve alkol ekstraktı, yumuşak propolis ekstraktı, yağ ekstraktları propolis ile yapılmak istenen tıbbi ürünlerin temelini oluşturur. Bu bağlamda propolis içerikli ürünler, kremler, yara bantları, spreyler, merhemler vb. ürünler elde edilebilir.



Şekil 1.21 Ekstrakt-propolis ve suda çözünmüş halde bu arı ürünü görülmektedir [129].

Propolisin yapısında fazlaca bulunan bir aminoasit olan arjinin primidin sentezinden üre miktarını artırır, ayrıca spermatogenezi de hızlandırır. Arginin dekarboksilasyonla argamata dönüştüğünde ise mitoz ve protein sentezi artar ve böylece doku rejenerasyonu hızlanır. En fazla bulunan ikinci aa olan prolin ise kollajen ve elastin sentezinde yer alır [117]. Propolislerin farklı bölgelerden toplanmasına ve farklı kimyasal içeriklere sahip olmasına rağmen, genelde aktif oldukları ve benzer biyolojik özellikler gösterdikleri savunulmuştur [14]. Propolisin toplandığı coğrafik bölge ve iklime bağlı olarak içeriği değiştiği için standardize edilmesi pek mümkün değildir. Scheller (1990) çalışmasında; propolisin bileşiminde, reçine, mumlu bitkiler, esansiyel yağlar, polen, organik ve mineral maddeler bulunduğunu bildirmiştir [142]. Schmit,(1997) propolisin kimyasal bileşenlerinin ve bunların biyolojik aktiviteleri ile ilgili çalışma yapmıştır (Tablo 1. 3) [112]. Propolisin antimikrobik etkinliğinin esas olarak pinosembriin, galangin, pinosilvin ve pinobanksin gibi flavonoidler, sinnamiliden asetik asit, benzil p-kumarat ve kafaik asit esterlerine bağlı olduğu bildirilmiştir [118].

Tablo 1.3 Propolisin Bileşimi ve Bilinen Farmakolojik Aktiviteleri [112].

Kimyasal (Chemical)	Aktivite(Activities)
Quercetin	Antiviral Antihistaminik Ülsere karşı Kılcal damarları güçlendirici
Pinocembrin	Antibakteriyel Antifungal Küflenmeyi engelleyici Lokal anestezi
Kaffeik asit	Antibakteriyel Antifungal Antiviral Anti inflammatory
Kaffeik asit ve fenilester	Tumor cytotoxicity

Propolisin önemli bir biyolojik etkilerinden birinin de kanseri durdurucu etkisi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir[119]. Antikarsinojenik etkisinden sorumlu en önemli etken maddesinin kafeik asit feniletal ester (CAPE) olduğu düşünülmektedir [120]. Propolis antimikrobiyal özelliğe sahip, yaklaşık 80 tanesi flavanoid olan, yüzlerce farklı madde içermektedir [140].

Tablo1.4 Propolisin etki ettiği mikroorganizmalar [141].

Bakterisidal Etkileri	Fungisidal Etkileri	Antiviral Etkileri	Nematodisidal Etkileri
Escherichia coli [131]	<i>Candida albicans</i> [134]	Herpes [137]	<i>Ascaris suum</i> [140]
<i>Bacillus</i> larvaları [132]	<i>Aspergillus niger</i> [134]	Patates virüsü [138]	
B. subtilis ve diğerleri [132]	<i>Botrytis cinerea</i> [135]	Influenza [139]	
<i>Staphylococcus</i> türleri [133]	<i>Ascospaera apis</i> [136]		
<i>Staphylococcus aureus</i> [132]	<i>Plasmopara viticola</i> [136]		

Propolisin antibakteriyal etkisi, özellikle gram (+) koklar ile gram (-) basiller üzerinde gözlenmiştir. Propolisin in vitro olarak besiyerinde antibiyotiklerin etkisini artırarak ve etki sürelerini uzatarak sinerjik etki gösterdiği tespit edilmiş, böyle bir etkileşimin MIC (minimal inhibitör konsantrasyonunu) değerini oluşturmak için verilmesi gereken antibiyotik miktarını azalttığı belirlenmiştir [130]. Propolisin en yaygın bilinen, en çok araştırılan ve yaranın enfeksiyon kapmasını engelleyen en önemli özelliklerinden biri antimikrobiyal aktivitesidir. Propolisin çeşitli bakteri, mantar, virüs ve diğer mikroorganizmalara etkisi ile ilgili birçok bilimsel çalışma gerçekleştirilmiştir Tablo 1.4'de propolisin çeşitli mikroorganizmalar üzerine etkisi listelenmiştir.

BÖLÜM 2

MATERYAL VE METOT

2.1 MALZEMELER

Sodyum aljinat tuzu (Sigma-Aldrich), Jelatin (Merck), Kalsiyum Klorür (Sigma-Aldrich), Glutaraldehit solüsyonu (Sigma-Aldrich)

2.2 PROPOLİS EKSTRAKTININ HAZIRLANMASI

10g propolis 100mL etil alkol (%80) ile karıştırıldı. Bu karışım oda sıcaklığında karanlık bir ortamda bir hafta boyunca bekletildi. Bu süre zarfında karışım belli aralıklarda çalkalanarak karıştırıldı. Daha sonra etanolik propolis ekstraktı filtre edilerek süzüldü. Bir haftanın sonunda etanol rota kullanılarak uçuruldu ve propolis ekstraktı elde edildi.

2.3 PROPOLİS EKSTRAKT İÇERİKLİ ALJİNAT BAZLI KÖPÜKLERİN HAZIRLANMASI

Aljinat(A) ve Aljinat/Propolis Ekstrakt (AP) köpükler dondurma-kurutma yöntemi kullanılarak elde edildi. 0,2g sodyum aljinate (NaAlg) 10mL saf suda 60°C 'de 600 rpm hızda 1h karıştırılarak tam çözünmesi sağlandı. Hazırlanan çözelti 25°C'ye kadar soğutuldu ve filmin içindeki son propolis konsantrasyonu 0, 0,1, 0,5, 1 ve 3 % olacak şekilde eklendi ve 250 rpm hızda 30dk boyunca karıştırılarak homojen bir çözelti elde edildi.



Şekik 2.1 A,A/P Köpükleri.

Daha sonra çözeltide oluşan baloncukların giderilmesi için ultrasonic banyosunda bekletildi. Baloncukları uçurulan çözelti yuvarlak plakalara dökülerek -18°C 'de 24h donduruldu. Dondurulan solüsyon liyofilizatörde -60°C 'de 24h kurutuldu. Dondurulup-kurutularak hazırlanan köpükler $0,2\text{M CaCl}_2$ çözeltilisine konularak çapraz bağlanması sağlandı. Çapraz bağlanmış köpükler tekrar dondurulup kurutuldu ve Aljinat(A), Aljinat/Propolis Ekstrakt (AP) köpükler elde edildi (Şekik 2.1).

2.4 PROPOLİS EKSTRAKT İÇERİKLİ JELATİN BAZLI KÖPÜKLERİN HAZIRLANMASI

Jelatin(G) ve Jelatin/Propolis Ekstrakt (GP) köpükler dondurma-kurutma yöntemi kullanılarak elde edildi. $0,3\text{g}$ jelatin 10mL saf suda 50°C 'de $150-200$ rpm hızda 1h karıştırılarak tam çözünmesi sağlandı. Hazırlanan çözelti 25°C 'ye kadar soğutuldu ve çözeltinin içindeki son propolis konsantrasyonu $0, 0,1, 0,5, 1$ ve 3% olacak şekilde eklendi ve 150 rpm hızda 30dk boyunca karıştırılarak homojen bir çözelti elde edildi. Daha sonra çözeltide oluşan baloncukların giderilmesi için ultrasonic banyosunda bekletildi.



Şekil 2.2 G,G/P köpükleri.

Baloncukları uçurulan çözelti yuvarlak plakalara dökülerek -18°C 'de 24h donduruldu. Dondurulan solüsyon liyofilizatörde -40°C 'de 24h kurutuldu. Dondurulup- kurutularak hazırlanan köpükler %2'lik glutaraldehid çözeltisine konularak çapraz bağlanması sağlandı. Çapraz bağlanmış köpükler tekrar dondurulup kurutuldu ve Jelatin(G) ve Jelatin/Propolis Ekstrakt (GP) köpükler elde edildi (Şekik 2.2).

2.5 PROPOLİS EKSTRAKT İÇERİKLİ ALJİNAT BAZLI FİLMERİN HAZIRLANMASI

Aljinat(AF) ve Aljinat/Propolis Ekstrakt filmler (APF) çözüme-kurutma yöntemi kullanılarak elde edildi. 0,2g NaAlg 10mL saf suda 60°C 'de 600 rpm hızda 1h karıştırılarak tam çözünmesi sağlandı. Hazırlanan çözelti 25°C 'ye kadar soğutulup plastikleştirici gliserol (0,243g/g aljinate) eklendi ve ultrasonik banyoda 15dk bekletildi. Filmin içindeki son propolis konsantrasyonu 0, 0,1, 0,5, 1 ve 3 % olacak şekilde ilave edildi ve 250 rpm hızda 30dk boyunca karıştırıldı. Karışım esnasında oluşan baloncukların giderilmesi için ultrasonic banyosunda 15dk bekletildi. Baloncukları uçurulan çözelti yuvarlak plakalara döküldü. Filmler oda sıcaklığında 24h'te kurutuldu. Kuruyan filmlerin çapraz bağlanması için CaCl_2 (0,2M) çözeltisine daldırılıp 5dk bekletildi. Filmler saf su ile yıkandı ve tekrar oda sıcaklığında kurutularak Aljinat(AF), Aljinat/ Propolis Ekstrakt (APF) filmler elde edildi (Şekik 2.3).



Şekik 2.3 A,A/P Filmleri.

2.6 KARAKTERİZASYONLAR

2.6.6 A, AP ve G, GP köpüklerinin karakterizasyonları

2.6.6.1 FTIR (*Fourier Transform Infrared Spektroskopi*) Ölçümleri

A ve AP köpüklerin FTIR spektrumları alınarak köpüklerin IR davranışları incelendi. Numuneler toz haline getirilip pelletlendikten sonra FTIR'ları çekildi.

2.6.6.2 SEM (*Taramalı Elektron Mikroskobu*) Ölçümleri

Bu ölçümler hazırlanan köpüklerin boyutları ve yüzey özellikleri hakkında bilgi verir. Bunun için hazırlanan köpükler SEM ölçümleri taramalı elektron mikroskobuyla gerçekleştirildi.

2.6.6.3 Köpüklerin Gözenek Boyutlarının İncelenmesi

Köpüklerin toplam gözenekliliği sıvı değiştirme yöntemi kullanılarak belirlendi. Ağırlığı bilinen (W_0) köpükler dereceli silindirin içine batırıldı. Silindirin içine hacmi (V_1) bilinen etanol vardır. Köpüklerin gözeneklerinin içine etanolün girmesi için silindir vakum altında gerçekleştirildi. Etanol ve köpüğün hacmi V_2 olarak kaydedildi. Toplam hacim farkı ($V_2 - V_1$) köpük iskeletinin hacmidir. Köpük etanolde 5 dk bekletildikten sonra köpük etanolden uzaklaştırıldı ve kalan etanol hacmi V_3 olarak ölçüldü. Köpüğün gözenek boyutu (1) formülü kullanılarak hesaplandı:

$$P(\%) = \frac{V_1 - V_3}{V_2 - V_3} \times 100 \quad (1)$$

Deneyler üçer örnek ile tekrarlanıp ortalaması alındı.

2.6.6.4 Köpüklerin Suda Çözünürlüğünün İncelenmesi

Suda çözünürlük analizinde başlangıç ağırlığı (W_i) bilinen köpükler 20mL saf su içine daldırıp 25°C'de 120 rpm hızda karıştırıcıda 24h bekletildi. Bu süreden sonra köpükler filtre kağıdı ile kurulandı ve tartıldı (W_f). Çözünürlük çözünmüş kuru kütle olarak ifade edilip (2) formül ile hesaplandı:

$$S (\%) = \frac{W_i - W_f}{W_i} \times 100 \quad (2)$$

Deneyler üçer örnek ile tekrarlanıp ortalaması alındı.

2.6.6.5 Köpüklerin Şişme Değerlerinin İncelenmesi

Yara örtülerinde şişme özelliği önemli bir karakterizasyondur. Çapraz bağlı köpük örneklerinin şişme davranışları için öncelikle tartıldı (W_{dry}) ve 20 mL çözeltilere 37°C sıcaklıkta 24 saat bekletildikten sonra ortamdan çıkarıldı, filtre kağıdı ile kurulandı ve tartıldı (W_{wet}).

Bu test üç farklı pH değerinde yapıldı:

- i. pH = 1.0 olan 0,1MHCl çözeltisinde (simüle gastirik sıvısı)
- ii. pH = 5,5 10mM Asetad tamponu (simüle cilt pH değeri)
- iii. pH = 7.4 SBF solüsyonu (50 mM trishydroxylaminomethane ve 45 mM hidroklorik asit)

Köpüklerin % Ş değerleri (3) eşitliği kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Ş} (\%) = \frac{W_{wet} - W_{dry}}{W_{dry}} \times 100 \quad (3)$$

Şişme davranışını hesaplamak için her bir durum için üç numune test edilip ortalaması alındı.

2.6.6.6 Köpüklerin Su Tutma Kapasitelerinin İncelenmesi

Çapraz bağlı köpüklerin su tutma kapasitelerinin belirlemek amacıyla kuru köpükler tartıldı (W_0). Daha sonra köpükler saf suyun içine 24 saatliğine daldırıldı. Bu sürenin sonunda köpükler hafifçe kaptan uzaklaştırılıp bir tel örgü rafa yerleştirildi. Köpüklerin üzerindeki aşırı su tahliye edildi ve 5 dakika sonra köpüklerin su tutma kapasiteleri belirlemek için tartıldı (W_s). Köpüklerin su tutma kapasiteleri (W_1) değerleri (4) eşitliği kullanılarak hesaplandı:

$$W_1 = \frac{W_s - W_0}{W_0} \times 100 \quad (4)$$

Su tutma kapasiteleri hesaplamak için her bir durum için üç numune test edilip ortalaması alındı.

2.6.6.7 Köpüklerin Enzimatik Bozulma Özelliklerinin İncelenmesi

Benzer boyuttaki köpüklerin ağırlıkları tartıldı (W_0) ve lizozim (0,5mg/mL) içeren 3mL PBS (pH=7,4, 37°C) çözeltisine daldırıldı ve 24h sonra köpükler bozulma ortamından çıkarıldı saf su ile yıkandı. Köpüklerin üzerindeki fazla su filtre kağıdı ile alındı ve donduruldu. Dondurulan köpükler liyofilizatörde kurutuldu ve tartıldı(W_f). Birde köpüklerin bozulması enzimsiz sadece PBS (pH=7.4,37°C)'de yapıldı. Köpüklerin bozulma değerleri (D)değerleri (5) eşitliği kullanılarak hesaplandı:

$$D (\%) = \frac{W_0 - W_f}{W_f} \times 100 \quad (5)$$

Bozulma değerini hesaplamak için her bir durum için üç numune test edilip ortalaması alındı.

2.6.6.8 Köpüklerin Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi

Propolis eklenen köpüklerin antimikrobiyal aktivitesini gram pozitif bir bakteri olan *Staphylococcus aureus*'a (ATCC 25923)karşı oluşturacağı inhibisyon alanını belirlemek için, agar difüzyon yöntemi kullanıldı [143].Bakteriler Tryptic soy agar(BD Difco™) besiyerinde 37°C'de24 saat inkübasyon ile çoğaltıldı. Hazırlandıktan sonra steril edilen TSA besiyeri petri tabaklarına döküldü. Soğuyarak katılaştıran besiyeri üzerine 24 saatlik taze bakteri kültüründen (10^4 kob ml⁻¹, kob, koloni oluşturan birim) yayma yöntemiyle L-baget öze kullanılarak ekim işlemi yapıldı. Daha sonra da sırası ile farklı propolis yüzdeleri (% 0, 0.5, 1 ve 3) içeren numuneler bakteri bulunan petri tabaklarına konarak 37°C'de 24 saat süre ile inkübe edildi. Hazırlanan numuneler antimikrobiyal çalışma öncesi 30 dakika UV ışına maruz bırakılarak steril hale getirildi. 24 saatlik inkübasyon sonrasında agar yüzeyinde oluşan inhibisyon alanlarının meydana gelip gelmediği gözlemlenerek birbirleri ile karşılaştırıldı. Bu işlem için farklı sayıdaki bakteriler (10^4 kob, 10^5 kob, 10^6 kob ve 10^7 kob) üzerinde çalışmalar yapılarak oluşan antimikrobiyal etki gözlemlendi ve bir birleri ile kıyaslandı.

2.6.7 A ve APF Filmlerin Karakterizasyonları

2.6.7.1 FTIR (Fourier Transform Infrared Spektroskopi) Ölçümleri

Filmlerin FTIR spektrumları alınarak filmlerin IR davranışları incelendi. Numuneler direk cihaza konulup FTIR'ları çekildi.

2.6.7.2 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) Ölçümleri

Bu ölçümler hazırlanan filmlerin boyutları ve yüzey özellikleri hakkında bilgi verir. Bunun için hazırlanan fillermeler SEM ölçümleri taramalı elektron mikroskobuyla gerçekleştirildi.

2.6.7.3 Filmlerin Gözenek Boyutlarının İncelenmesi

Filmlerin toplam gözenekliliği sıvı değiştirme yöntemi kullanılarak belirlendi. Ağırlığı bilinen (W_0) filmler dereceli silindirin içine batırıldı. Silindirin içine hacmi (V_1) bilinen etanol vardır. Filmlerin gözeneklerinin içine etanolün girmesi için silindir vakum altında gerçekleştirildi. Etanol ve köpüğün hacmi V_2 olarak kaydedildi. Toplam hacim farkı ($V_2 - V_1$) filmler iskeletinin hacmidir. Filmler etanolde 5 dk bekletildikten sonra filmler etanolden uzaklaştırıldı ve kalan etanol hacmi V_3 olarak ölçüldü. Filmler gözenek boyutu(6) formülü kullanılarak hesaplandı:

$$P(\%) = \frac{V_1 - V_3}{V_2 - V_3} \times 100 \quad (6)$$

Deneyler üçer örnek ile tekrarlanıp ortalaması alındı.

2.6.7.4 Filmlerin Suda Çözünürlüğünün İncelenmesi

Suda çözünürlük analizinde başlangıç ağırlığı (W_0) bilinen filmler 20mL saf su içine daldırıp 25°C'de 120 rpm hızda karıştırıcıda 24h bekletildi. Bu süreden sonra filmler filtre kağıdı ile kurulandı ve tartıldı (W_s). Çözünürlük çözülmüş kuru kütle olarak ifade edilip (7) formül ile hesaplandı:

$$W = W_0 - W_s \quad (7)$$

Deneyler üçer örnek ile tekrarlanıp ortalaması alındı.

2.6.7.5 Filmlerin Şişme Değerlerinin İncelenmesi

Yara örtülerinde şişme özelliği önemli bir karakterizasyondur. Çapraz bağlı film örneklerinin şişme davranışları için öncelikle filmler tartıldı (W_{dry}) ve 20 mL çözeltilere 37°C sıcaklıkta 24 saat bekletildikten sonra ortamdan çıkarıldı, filtre kağıdı ile kurulandı ve tartıldı (W_{wet}).

Bu test üç farklı pH değerinde yapıldı:

- i. pH = 1.0 olan 0,1M HCl çözeltisinde (simüle gastirik sıvısı)
- ii. pH = 5,5 10mM Asetad tamponu (simüle cild pH değeri)
- iii. pH =7.4 SBF solüsyonu (50 mM trishydroxylaminomethane ve 45 mM hidroklorik asit)

Filmlerin % Ş değerleri (8) eşitliği kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Ş} (\%) = \frac{W_{wet}-W_{dry}}{W_{dry}} \times 100 \quad (8)$$

Şişme davranışını hesaplamak için her bir durum için üç numune test edilip ortalaması alındı.

2.6.7.6 Filmlerin Su Tutma Kapasitelerinin İncelenmesi

Çapraz bağlı filmlerin su tutma kapasitelerinin belirlemek amacıyla kuru filmler tartıldı (W_0).Daha sonra filmler saf suyun içine 37°C sıcaklıkta 24 saatliğine daldırıldı.Bu sürenin sonunda filmler hafifçe kaptan uzaklaştırılıp bir tel örgü rafa yerleştirildi.Filmlerin üzerindeki aşırı su tahliye edildi ve 5 dakika sonra filmlerin su tutma kapasiteleri belirlemek için tartıldı (W_s).Filmler in su tutma kapasiteleri (W_1) değerleri (9) eşitliği kullanılarak hesaplandı:

$$W_1 = \frac{W_s-W_0}{W_0} \times 100 \quad (9)$$

Su tutma kapasiteleri hesaplamak için üç numune test edilip ortalaması alındı.

2.6.7.7 Filmlerin Enzimatik Bozulma Özelliklerinin İncelenmesi

Benzer boyuttaki filmlerin ağırlıkları tartıldı (W_0) ve lizozim (0,5mg/ml) içeren 3mL PBS (pH=7,4, 37°C) çözeltisine daldırıldı ve 24h sonra filmler bozulma ortamından çıkarıldı saf su ile yıkandı. filmlerin üzerindeki fazla su filtre kağıdı ile alındı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutulan filmler tartıldı (W_f). Birde filmlerin bozulması enzimsiz sadece PBS (pH=7.4, 37°C)'de yapıldı. Filmlerin bozulma değerleri (D)değerleri (10) eşitliği kullanılarak hesaplandı:

$$D (\%) = \frac{W_0 - W_f}{W_f} \times 100 \quad (10)$$

Bozulma değerini hesaplamak için her bir durum için üç numune test edilip ortalaması alındı.

2.6.7.8 Filmlerin Kalınlıklarının İncelenmesi

Film kalınlığı doğruluğu 0,001mm olan bir mikrometre (Model 102-301, Mitutoyo) kullanılarak ölçüldü ve sonuçlar standart sapma ile ortalamaları alınarak ifade edildi. Her numune için dokuz örnek kullanıldı.

2.6.7.9 Filmlerin Su Buharı Geçirgenliği

Filmlerin su buharı geçirgenliği (WVTR) ASTM E96/E96M standartlarına göre tespit edildi [121].Falkona 5g safsu kondu. Kuru örnekler falkonların üstüne yapıştırıldı ve su buharı kaçağını önlemek için teflon bant ile kenarları sarıldı. Tüpler (n=3) 37 °C de bir fırın içinde %50 nispi nemde inkübe edildi. 48h sonra tüp içinde kalan suyun ağırlığı (W_2 gün) tartıldı. WVTR si eşitlik (11) ile hesaplandı:

$$WVTR = \frac{5 - W_2}{A} \text{ (g/m}^2\text{/gün)} \quad (11)$$

2.6.7.10 Filmlerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

Propolis eklenen filmlerin antimikrobiyal aktivitesini gram pozitif bir bakteri olan *Staphylococcus aureus* 'a (ATCC 25923)karşı oluşturacağı inhibisyon alanını belirlemek için, agar difüzyon yöntemi kullanıldı [143]. Bakteriler Tryptic soy agar(BD Difco™) besiyerinde 37°C'de24 saat inkübasyon ile çoğaltıldı. Hazırlandıktan sonra steril

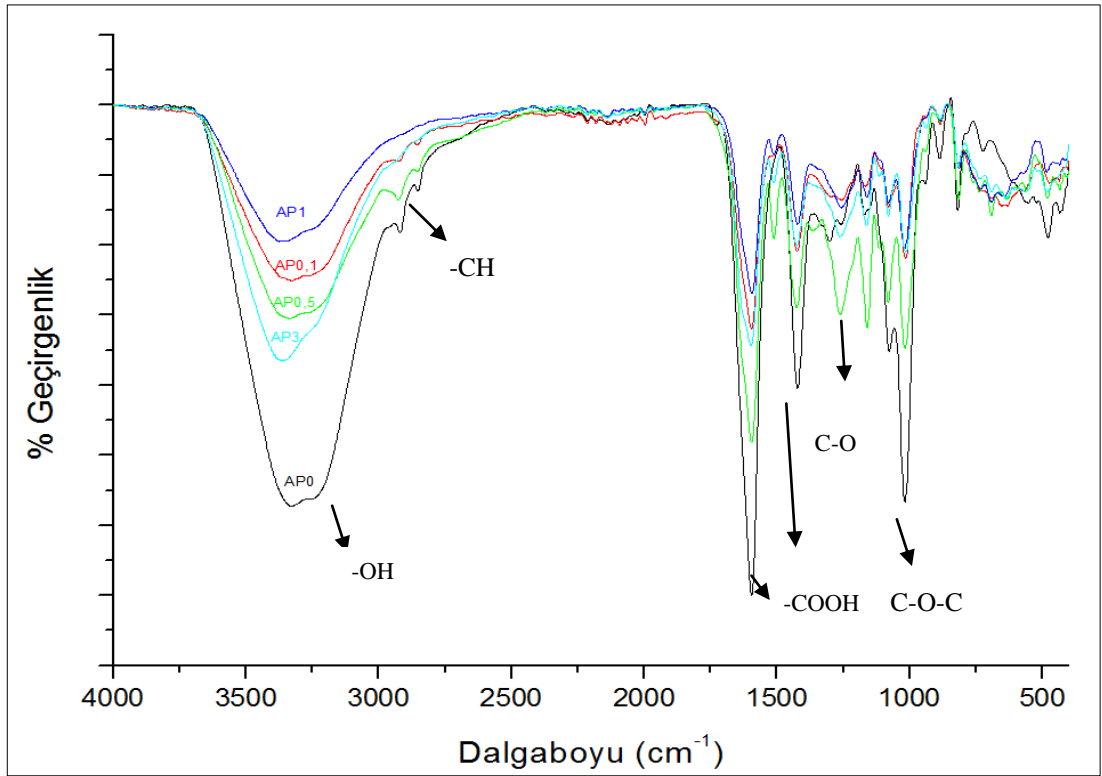
edilen TSA besiyeri petri tabaklarına döküldü. Soğuyarak katılaştıran besiyeri üzerine 24 saatlik taze bakteri kültüründen (10^4 kob ml^{-1} , kob, koloni oluşturan birim) yayma yöntemiyle L-baget öze kullanılarak ekim işlemi yapıldı. Daha sonra da sırası ile farklı propolis yüzdeleri (% 0, 0.5, 1 ve 3) içeren numuneler bakteri bulunan petri tabaklarına konarak $37^{\circ}C$ 'de 24 saat süre ile inkübe edildi. Hazırlanan numuneler antimikrobiyal çalışma öncesi 30 dakika UV ışına maruz bırakılarak steril hale getirildi. 24 saatlik inkübasyon sonrasında agar yüzeyinde oluşan inhibisyon alanlarının meydana gelip gelmediği gözlemlenerek birbirleri ile karşılaştırıldı. Bu işlem için farklı sayıdaki bakteriler (10^4 kob, 10^5 kob, 10^6 kob ve 10^7 kob) üzerinde çalışmalar yapılarak oluşan antimikrobiyal etki gözlemlendi ve bir birleri ile kıyaslandı.

BÖLÜM 3

SONUÇ VE TARTIŞMA

3.1 A, AP VE G, GP KÖPÜKLERİ

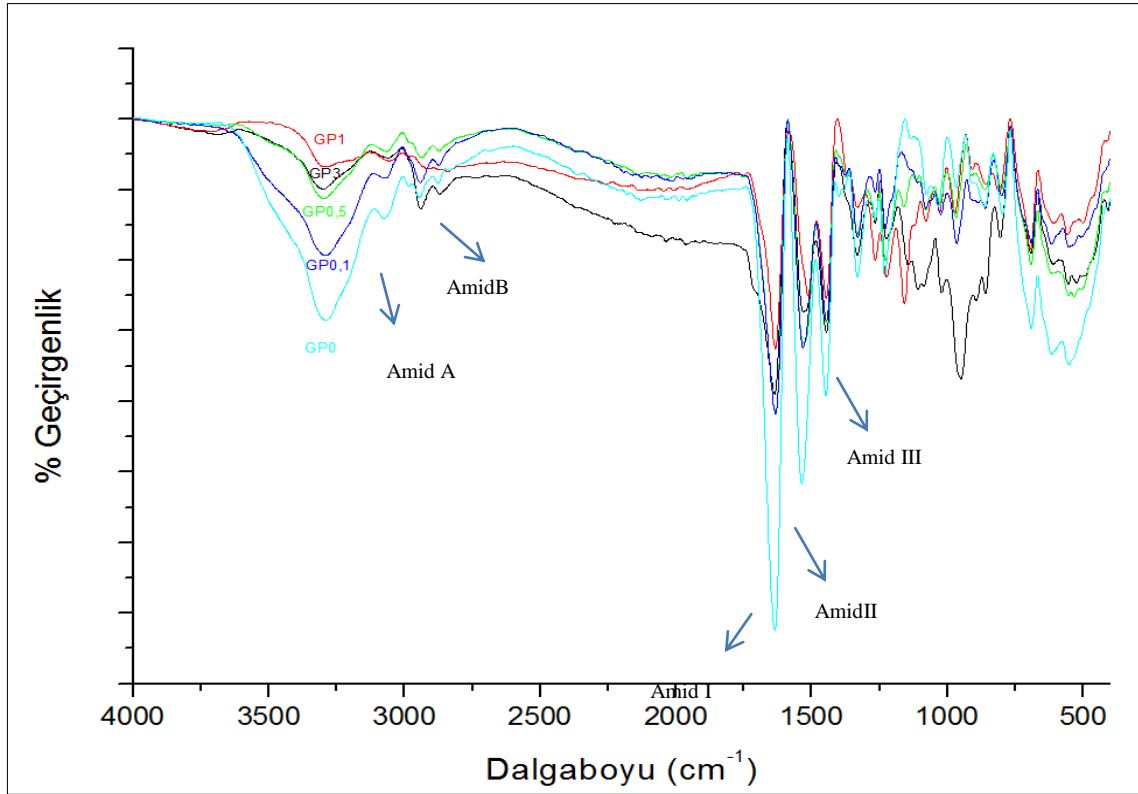
3.1.1 FT-IR Spektroskopisi Analizi



Şekil 3.1 A, A/P köpüklerin FTIR spektrumları.

Aljinat köpüklerin spektrumunda (Şekil 3.1) tipik aljinat bantları gözlemlendi. Püraljinatın iki karakteristik bandı $1620-1421\text{cm}^{-1}$ aralığında asimetrik ve simetrik COO^- bağları var. -CH titreşim bandı 2935cm^{-1} ve 1420cm^{-1} de görülür. Gerilme C-O-C

1051 cm^{-1} 'de ve 3388 cm^{-1} de büyük absorbans bandı –OH grubunun titreşimi nedeniyle çıkmaktadır. Aljinat pikleri çıkmış propolis ekstraktlı olanlarda aynı şekilde pikler oluşturmuş buda gösteriyor ki aljinat ile PE birleşmemiş homojen bir dağılıma göstermiş.

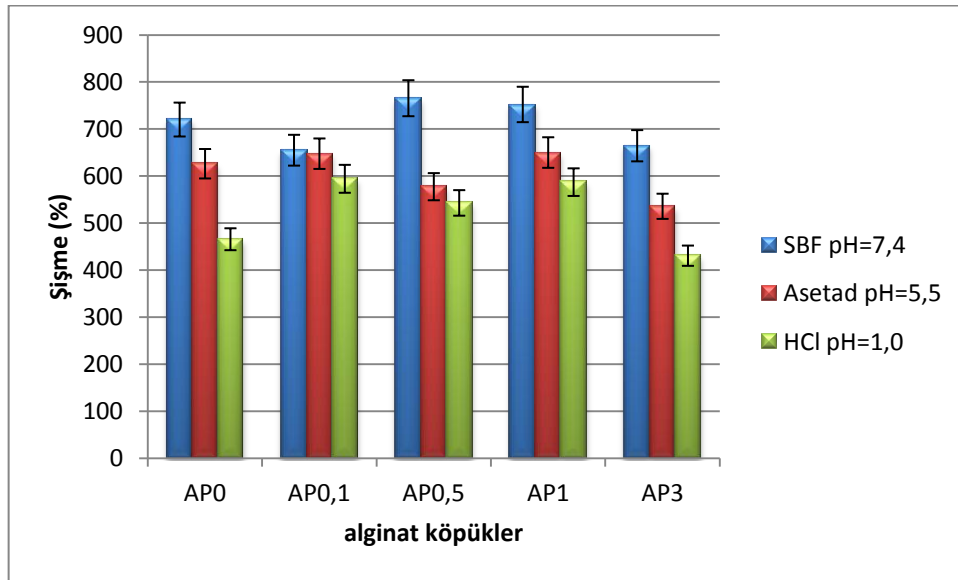


Şekil 3.2 G, G/P köpüklerin FTIR spektrumları.

Gelatin köpüklerin spektrumları (Şekil3.2) tipik jelatin bantlarını gösterdi [122]. 3300 cm^{-1} de yer alan grup ağırlıklı olarak amid A bandı N-H gerilim frekanslarına karşılık gelmektedir. CH_2 gruplarının asimetrik gerilimine bağlı olarak ortaya çıkan amid B bandı ise 3020 cm^{-1} dolaylarında görülmektedir. 1700-1600 cm^{-1} arasında bulunan bantlar amid I (C=O gerilme) , 1600-1500 cm^{-1} amid II (C-N ve N-H) bağının açılmal bozulma gerilmeye) ve 1200-1400 cm^{-1} arasındaki gruplar amid III'e karşılık gelir [123]. Kontrol jelatin köpük ile farklı konsantrasyonlardaki GPE köpükler ile benzer sonuçlar elde edildi. PE ve jelatin fonksiyonel grupları arasında herhangi bir etkileşim olmadığını göstermektedir. PE polimer matriks içinde dağıldığını gösteriyor.

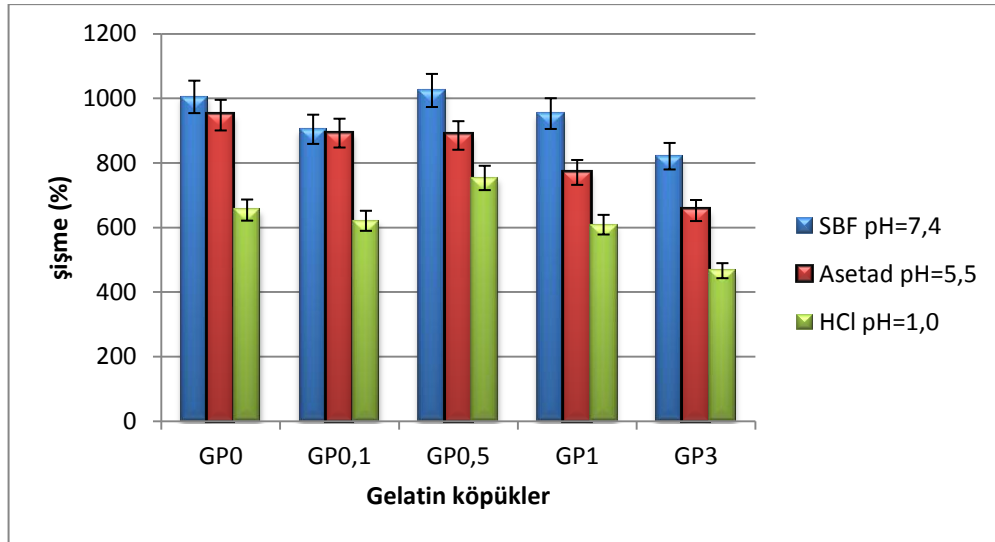
3.1.2 Köpüklerin Şişme Özelliği Analizi

Çapraz bağlı AP ve GP köpük örnekleri cildin pH değerine benzetmek için şişme davranışı asetat tamponu içine daldırma ile tespit edildi. Ayrıca köpüklerin pH etkisini değerlendirmek için mide sıvısının pH'na benzetilmiş 0,1M (HCl pH=1,0) ve vücut sıvısı (SBF) pH'na benzetilmiş pH =7,4 olan SBF solüsyonlarına daldırılarak şişme davranışları incelendi.



Şekil 3.3 A,AP köpüklerin SBF, asetat tampon ve HCl çözeltilerindeki şişme davranışı.

Şekil 3.3'de görüldüğü gibi HCl daldırılmış AP köpüklerde karboksilik gruplarının protonlanmasından dolayı en düşük şişme özelliği göstermiştir. HCl asit çözeltisinin pH'ı aljinatın iyonlaşan gruplarının pKa değerinin (M=3,38/ G= 3,65) altında olmasından dolayı düşük kabarma özelliği gösterdi.



Şekil3.4 G,G/PE köpüklerin SBF, asetat tampon ve HCl çözeltilerindeki şişme davranışı.

Buna ek olarak; aljinatın glikosidik bağlantıları asit ortamında asit ile hidrolizi olmaya yatkın olduğu için köpükler yarılarak bozuldu.

Aynı zamanda jelatin köpüklerde HCl asit çözeltisinde şişme daha az olmuştur (Şekil 3.4) bunun nedeni ise jelatinin izoelektrik noktasından(4,8-5,5) daha düşük bir pH değerinde olduğu için yapı hidroliz olup bozulmaya başladı.

Simüle vücut sıvısı (SBF) insanın kan plazmasındaki normal iyonları içeren fizyolojik pH=7,4 tamponlu kapasitesine sahip bir tampon çözeltidir. SBF daldırılmış köpükler ise yüksek şişme özelliği gösterdi. Aljinattaki karboksilik asit gruplarının elektrostatik itme ile iyonize formu (COO-) arttığı için solüsyon içinde kalarak köpüklerin şişmesi artmıştır. Asetat ve HCl asitlere göre daha yüksek şişme özelliği gösterdiler. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında propolis ekstraktının şişme davranışına etki etmediği de görülmektedir.

Tablo 3.1 Köpüklerin gözenek boyutu, su tutma kapasiteleri ve çözünürlük sonuçları.

	Gözenek boyutu (%)	Su tutma kapasitesi (%)	Çözünürlük (%)	Bozulma (PBS+Lizozim)	Bozulma (PBS)
AP0	94,89±0,81	1226±295	5,68±0,93	22,05 ±2,47	5,68 ±0,93
AP0,1	94,76±0,93	1287±176	6,43±1,08	23,19 ±13,11	5,88 ±1,08
AP0,5	94,88±0,87	1318±121	5,96±0,55	28,33 ±5,10	6,36 ±0,55
AP1	93,79±0,84	1198±118	5,43±1,03	34,49±11,46	6,53 ±1,03
AP3	94,82±0,68	1257±98	5,33±0,48	45,88 ±10,09	7,16 ±0,48
GP0	90,99±0,1	574±213	10,17±0,46	18,48±6,11	3,45 ±1,02
GP0,1	91,46±0,52	598±124	9,69±1,13	21,75±7,97	3,87 ±0,98
GP0,5	89,86±0,14	612±154	11,03±2,48	22,20±4,12	4,48 ±1,12
GP1	90,87±0,21	582±210	9,19±1,00	23,54±0,098	4,81 ±2,76
GP3	90,84±0,41	578±312	10,46±1,62	25,45±5,90	5,14 ±1,45

3.1.3 Köpüklerin Çözünürlük Analizi

Çözünürlük analizinde malzemeler çapraz bağlı olduğu için birinci günün sonunda herhangi bir sonuç alınamadı ancak 3. günde Tablo 3.1’de görülen veriler elde edildi. Ayrıca sonuçlar kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında PE eklenmesinin çözünürlüğü etkilemediği görüldü. Bu sonuç PE’nin protein zincirlerinin düzenlenmesine etki etmediğini ve köpüklerin hidrofilik özelliğinin değiştirmemiştir. FTIR’da görüldüğü gibi aljinat ile PE, jelatin ile PE arasında etileşimin olmadığını bu sonuçlar ile haklı olduğunu gösterdi. Protein bazlı köpüklerin su çözünürlüğüne PE dahil edilmesinin çözünürlüğe etki ettiği hiçbir literatürde bulunmadı.

3.1.4 Köpüklerin Gözenek Boyutu Analizi

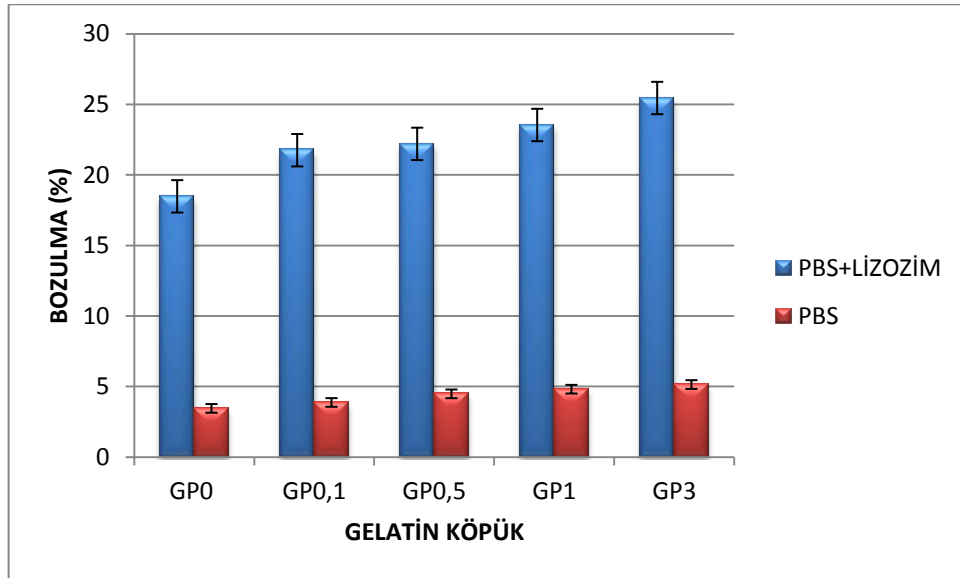
Tablo 3.1’de görüldüğü için gibi yüksek gözenek boyutuna sahip köpük malzemeler elde edilmiş. Ayrıca PE’nin gözenek boyutunu engellemediği yapı içerisinde dağıldığı görülmektedir.

3.1.5 Köpüklerin Su Tutma Kapasiteleri Analizi

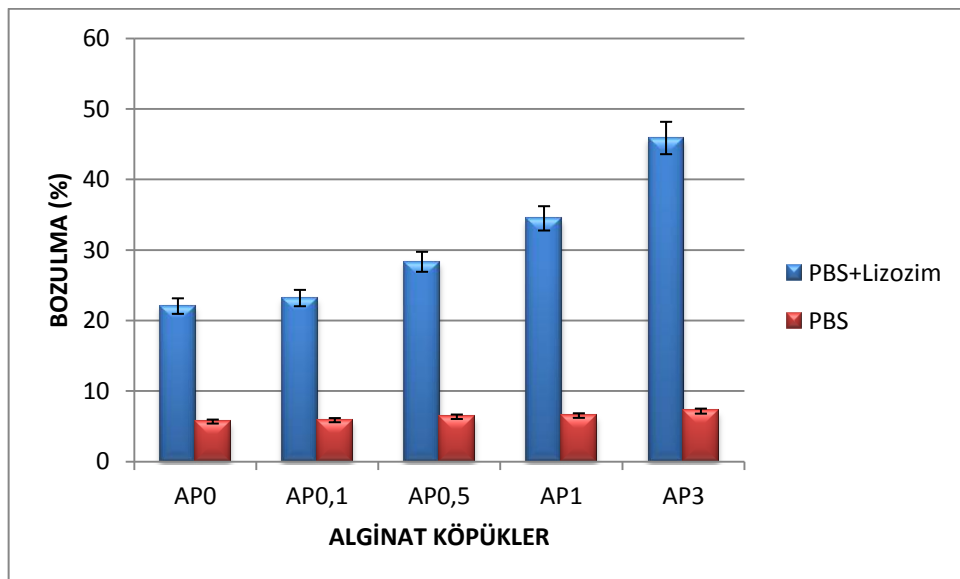
Tablo 3.1’de görüldüğü için gibi 24 saatin sonunda köpük malzemelerin her iki türünde control grubu ile karşılaştırıldığı yüksek gözenek boyutuna sahip köpük malzemeler elde edilmiştir ve PE nin su tutma kapasitesini engellemediği yapı içerisinde dağıldığı görülmektedir. Bu sonuç PE’nin protein zincirlerinin düzenlenmesine etki etmediğini ve köpüklerin hidrofilik özelliğinin değiştirmedeği görüldü.

3.1.6 Köpüklerin Bozulma Analizi

Köpüklerin in vitro bozulması değerlendirildi. %3 PE içeren köpük daha hızlı bir şekilde bozuldu. Sade aljinat köpük ise daha yavaş bozuldu. Köpüklerin bozulması bozunma zamanının bir fonksiyonu olarak kuru ağırlık kaybının ölçülmesi ile değerlendirildi. Şekil 3.5’de görüldüğü gibi lizozimli PBS çözeltisindeki köpüklerin kilo kaybı veya bozulma oranı, propolis ekstrakt içeriğine bağlıdır. PE miktarı arttıkça aljinat miktarı ve jelatin miktarı azaldığından bozulma oranı da AP3 ve GP3 de daha fazladır. AP3 köpüğün 24h sonra yaklaşık %50’si bozuldu, bunun aksine sade aljinat köpük ise daha az bozulma oranı gösterdi ve yaklaşık 5 günde tamamen bozuldu. GP3 ise AP3 göre daha az bozulma gösterdi. Diğer köpükler ise PE içeriğine göre farklı oranlarda bozuldular. Enzim içermeyen PBS çözeltisi içine daldırılan kontrol köpüklerin, kilo kaybında ise köpükler hidrolitik bozulmaya karşı dirençli ve yapısal bütünlüğünü koruduğu görüldü. Köpükler enzimsiz ortamda çok yavaş bir bozulma oranı gösterdiler. Buda gösteriyor ki PE miktarı enzimatik ve enzimatik olmayan bozulmada önemli bir etki etmiştir.

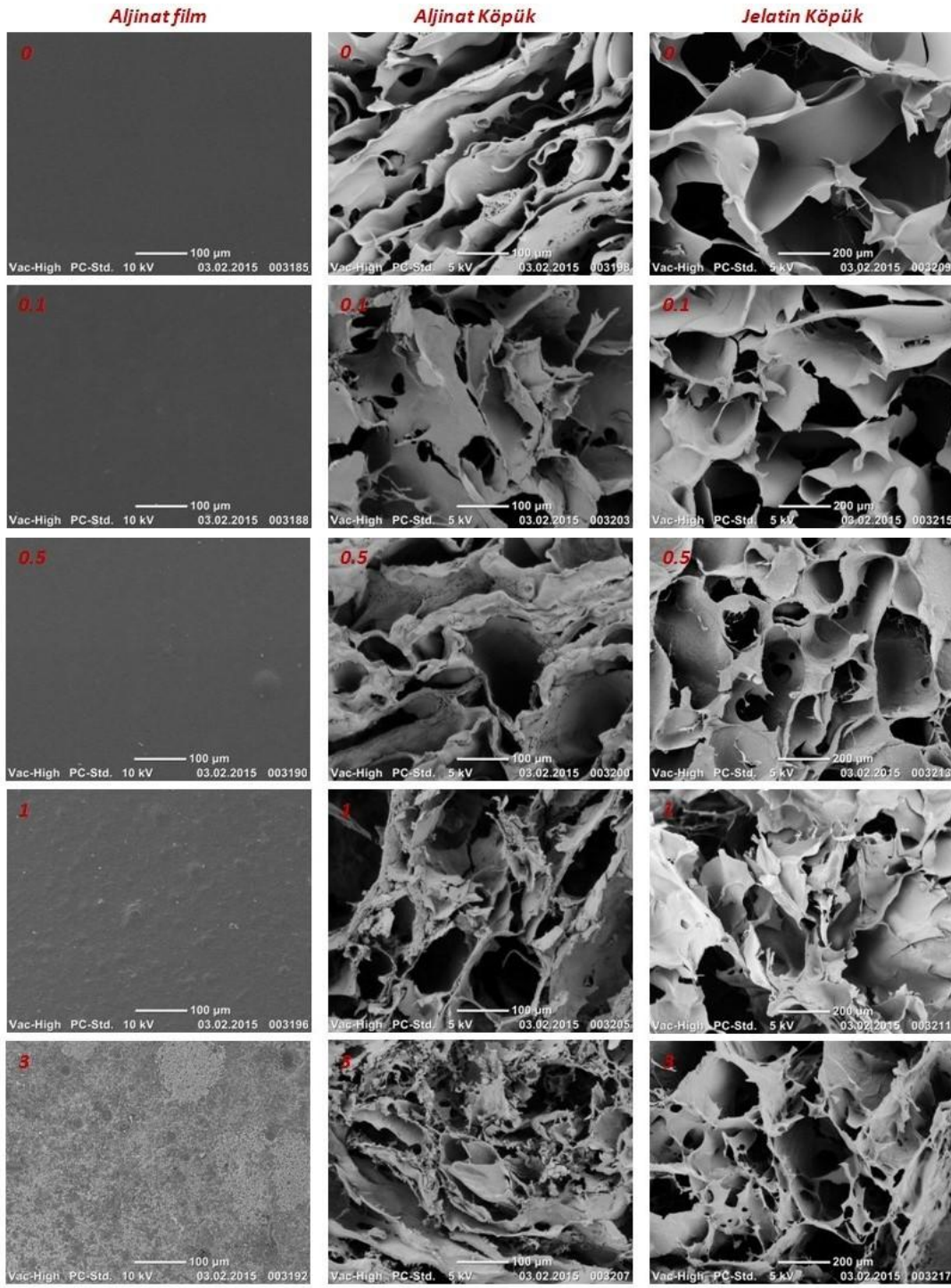


(a)



(b)

Şekil 3.5 a) G,G/P b)A ve A/P köpüklerinin enzimatik ve enzimatik olmayan bozulması.



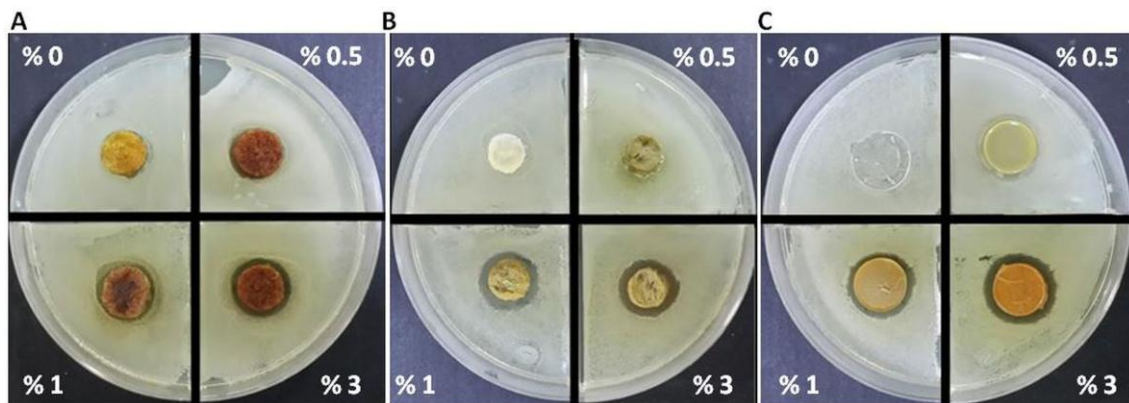
Şekil 3.6 a) Aljinat filmlerin b) Aljinat köpüklerin c) Jelatin köpüklerin SEM görüntüsü.

3.1.7 Köpüklerin Morfolojik Yapısı

Aljinat, aljinat/propolis ekstrakt köpükleri ve jelatin, jelatin/propolis ekstrakt köpüklerin yapımı için köpükler silindir şeklinde kalıplanmıştır. Şekil 3.6'da AP ve GP köpüklerin yüzey morfolojisini göstermektedir. Genel olarak köpükler yüksek gözenekli yapıya sahiptir. Propolis ekstraktı gözenek miktarını etkilemediği görülmektedir. Gözenek boyutu analizinde bunu desteklemektedir, muhtemelen PE matrisi içine dağılmıştır. Ayrıca SEM görüntülerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında propolis ekstraktı yapıyı değiştirmedeğini görülmektedir buda FTIR spektrumlarının doğruluğunu desteklemektedir.

3.1.8 Köpüklerin Antimikrobiyal Aktivitesi

Farklı propolis miktarlarını içeren jelatin, köpük formları ile hazırlanan numunelerin *S. aureus* bakterisine karşı antimikrobiyal etkileri yapılan çalışma ile ortaya konmuştur. Şekil 3.7A'da elde edilen sonuçlara bakıldığında jelatin formunun içerdiği propolis yüzdeleri sırası ile % 0, 0.5, 1 ve 3 olup *S.aureus* (10^4 kob/ml⁻¹) üzerinde oluşturduğu inhibisyon çapına bakılmıştır. Propolis içermeyen jelatinde ve % 0.5 propolis içeren jelatinde herhangi bir inhibisyon alanı oluşmazken % 1 ve % 3 içerende az da olsa bir inhibisyon alanı olduğu görülmüştür. % 3 propolis içeren jelatinin gösterdiği antimikrobiyal etki diğerlerine nispeten daha fazladır.



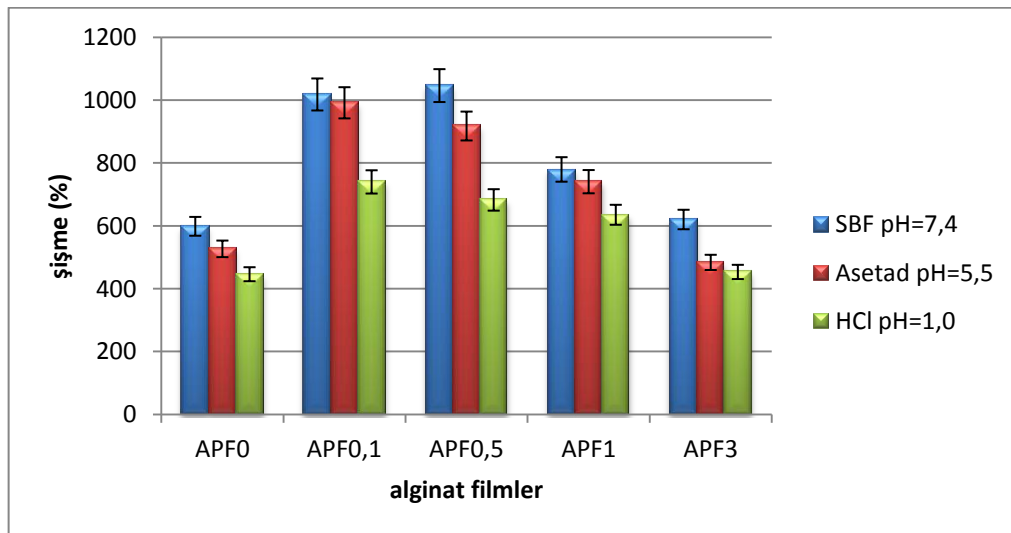
Şekil 3.7 Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan propolisin *S.aureus* üzerindeki antimikrobiyal etkisi. **A** Jelâtin olarak hazırlanan propolis. **B** Aljinat köpük olarak hazırlanan propolis **C**Aljinat film olarak hazırlanan propolis.

Şekil 3.7 B’de ise yine aynı oranlara sahip propolis miktarı içeren aljinat köpük formları hazırlanmış ve aynı bakteri üzerindeki etkiye bakılmıştır. İnhibisyon alanı % 1 ve % 3 propolis içeren köpükte bir çap oluştururken hiç içermeyen ve % 0.5 içerende hiçbir etki göstermemiştir. Sonuç olarak jelatinve alginat köpük formlarını birbirleriyle kıyasladığımız zaman en iyi antimikrobiyal etkiyi % 3 propolis içeren numuneler olduğunu söyleyebiliriz. Köpük formunda % 1 ve 3 propolis içeren numunelerin gösterdikleri antimikrobiyal etki bir birine oldukça yakındır. Çünkü oluşturdukları inhibisyon alanı hemen hemen aynı çaptadır. Aynı şekilde yapılan bu çalışmada farklı miktarlarda bakteri sayıları da kullanılarak kıyaslamalar yapıldığında inhibisyon alanlarının 10^4 , 10^5 , 10^6 ve 10^7 kadar bakteri de aynı inhibisyon alanına sahip olduğu görülmüştür.

3.2 A, A/PE FİMLERİ

3.2.1 A, A/PE Filmleri Şişme Özelliği Analizi

Çapraz bağlı AP film örnekleri cildin pH değerine benzetmek için şişme davranışı asetat tamponu içine daldırma ile tespit edildi.



Şekil 3.8 A,A/PE filmlerin SBF,asetad tampon ve HCl çözeltilerindeki şişme davranışı.

Ayrıca filmlerin pH etkisini değerlendirmek için mide sıvısının pH'na benzetilmiş 0,1M (HCl pH=1,0) ve vücut sıvısı (SBF) pH'na benzetilmiş pH =7,4 olan SBF solüsyonlarına daldırılarak şişme davranışları incelendi.

Şekil 3.8'de görüldüğü gibi HCl daldırılmış AP filmlerde karboksilik gruplarının protonlanmasından dolayı en düşük şişme özelliği göstermiştir. HCl asit çözeltisinin pH'ı aljinatin iyonlaşan gruplarının pKa değerinin (M=3,38/ G= 3,65) altında olmasından dolayı düşük kabarma özelliği gösterdi. Buna ek olarak; aljinatin glikosidik bağlantıları asit ortamında asit ile hidrolizi olmaya yatkın olduğu için köpükler yarılarak bozuldu. Simüle vücut sıvısı (SBF) insanın kan plazmasındaki normal iyonları içeren fizyolojik pH=7,4 tamponlu kapasitesine sahip bir tampon çözeltidir. SBF daldırılmış filmler ise yüksek şişme özelliği gösterdi. Aljinattaki karboksilik asit gruplarının elektrostatik itme ile iyonize formu (COO-) arttığı için solüsyon içinde kalarak köpüklerin şişmesi artmıştır. Asetat ve HCl asitlere göre daha yüksek şişme özelliği gösterdiler. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında propolis ekstraktının şişme davranışına etki etmediği de görülmektedir.

Tablo 3.2 A, A/PE filmlerin sudaki çözünürlüğü, Gözenek Boyutu, Film kalınlığı.

	Gözenek Boyutu (%)	Çözünürlük (%)	Film kalınlığı (µm)	WVP (g/m²/gün)	Su tutma kapasitesi (%)
APF0	95,42±0,02	15,38±1,09	43,44 ±0,52	2185,22±223,19	1029,57 ±572,96
APF0,1	95,75±0,37	26,17±5,67	43,66 ±2,59	2154,35±523,85	1116,35±143,56
APF0,5	95,50±0,20	14,94±1,65	44,00 ±0,86	2138,96±356,57	643,15 ±197,28
APF1	95,61±0,67	14,75±7,31	44,22 ±1,39	2134,09±216,74	957,97±567,26
APF3	95,58±0,44	17,99±7,69	44,88 ±2,52	2076,98±278,94	914,60±604,27

3.2.2 A, A/PE Filmlerin Çözünürlüğü

Çözünürlük analizinde filmler çapraz bağlı yapılı olduğu için birinci günün sonunda herhangi bir sonuç alınamadı ancak 5. günde Tablo 3.2’de görülen veriler elde edildi. Ayrıca kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında PE eklenmesinin çözünürlüğü etkilemediği görüldü. Bu sonuç PE’nin protein zincirlerinin düzenlenmesine etki etmediğini ve köpüklerin hidrofilik özelliğinin değiştirmedeği görüldü. FT-IR’da görüldüğü gibi aljinat ile PE, jelatin ile PE arasında etileşimin olmadığını bu sonuçlar ile haklı olduğunu gösterdi. Ayrıca protein bazlı filmlerin sudaki çözünürlüğüne PE dahil edilmesinin çözünürlüğe etki ettiği hiçbir literatürde bulunmadı.

3.2.3 Filmlerin Morfolojik Yapıları

Aljinat, aljinat/propolis ekstrakt filmlerin SEM görüntüsü Şekil 3.6’da genel olarak filmlerin yüzey morfolojisi homojen bir yapı göstermiştir. Filmler düz ve pürüzsüz bir yüzey sergilemiştir. PE konsantrasyonunun artması matrisin gözenekliliğini artmasına sebep olmuş, muhtemelen polimer matrisin içindeki PE dağılımıyla ilişkilidir. APF3’te propolis ekstrakt miktarı fazla olduğu için yapının daha düzensiz olması nedeniyle homojen bir yapı vermemiş ve gözenekli yapı oluşturmuştur.

3.2.4 A, A/PE Filmlerin Kalınlıkları

Film kalınlığı bulguları ile filmin homojenliği açısından ve kalınlığı, mekanik özellikleri, şeffaflığı da değerlendirilebilir. Gliserol yara örtülerinde çok önemli bir koşul olan esneklik ve yumuşaklık geliştirmek için filmlere dahil edilmiştir. Her filmdeki aljinat miktarı eşit olduğu için gliserol miktarı da eşittir sadece filmlerin içindeki propolis ekstraktlarının konsantrasyonu farklı olduğu için film kalınlıkları birbirine çok yakın çıkmıştır, PE konsantrasyonuna bağlı olarak film PE konsantrasyonu arttıkça bir miktar artmıştır ve de şeffaflığı da azalmıştır. Bu sonuçlar gösteriyor ki PE bir plastikleştirici ajan gibi davranarak filmin kalınlığının artmasına sebep olmuştur. Geliştirilen filmler 43-44 µm aralığında (Tablo 3.2) pürüzsüz bir yüzey, yüksek yumuşaklık ve kalınlıktadır.

3.2.5 Filmlerin Su Buharı Geçirgenliği

İdeal bir yara örtüsü optimum oranda yarada su kaybını kontrol etmelidir. Ruiz Cardona ve ark. göre, açık bir kap içindeki suyun buhar geçirgenliği oranı $4026 \text{ g/m}^2/\text{gün}$, sağlıklı bir derinin $200-500 \text{ g/m}^2/\text{gün}$ ve ticari yara örtülerinin $2000-2500 \text{ g/m}^2/\text{gün}$ 'dür. Lake ve ark. göre birinci derece yanıkta $279\pm 726 \text{ g/m}^2/\text{gün}$, granüllasyonlu yaralarda ise $5138\pm 7202 \text{ g/m}^2/\text{gün}$ 'dir. Kontrol grubu ile PE eklenmesi karşılaştırıldığında ise su buharı geçirgenliğinde bir miktar azalmaya yol açtığı görüldü. WVPnin azalması SEM de görüldüğü gibi PE katılmasıyla yapısal değişikliklerin su buharı difüzyonunu etkilemiş olabilir. Ayrıca polimer matriks içinde muhtemelen propolisin hidrofobik bileşiklerinin konsantrasyonu arttığı için filmlerin higroskopikliği azalmıştır. Aljinat-propolis ekstrakt filmlerde PE ilavesi ile daha düşük su buharı geçirgenliğine neden olduğu gözlemlendi. Matrik içinde artan PE konsantrasyonu su ve makro moleküller arasındaki etkileşimi değiştirerek su moleküllerinin polimer zincirlerine bağlanma yeteneğini azaltır. Bunun yanı sıra matrik içine PE ilavesi ile kristal bölgeler oluştuğundan su buharı geçirgenliğinin azalmasına katkı sağlamış olabilir. Ancak Tablo 3.2'de görüldüğü gibi hazırlanan film yara örtüleri $2000-2500 \text{ g/m}^2/\text{gün}$ aralığında bir değer olduğu için yara dehidrasyonu riskine karşılık iyi bir nem ortamı sağlayacağı için ideal bir yara örtü malzemesidir.

3.2.6 Filmlerin Gözenek Boyutu

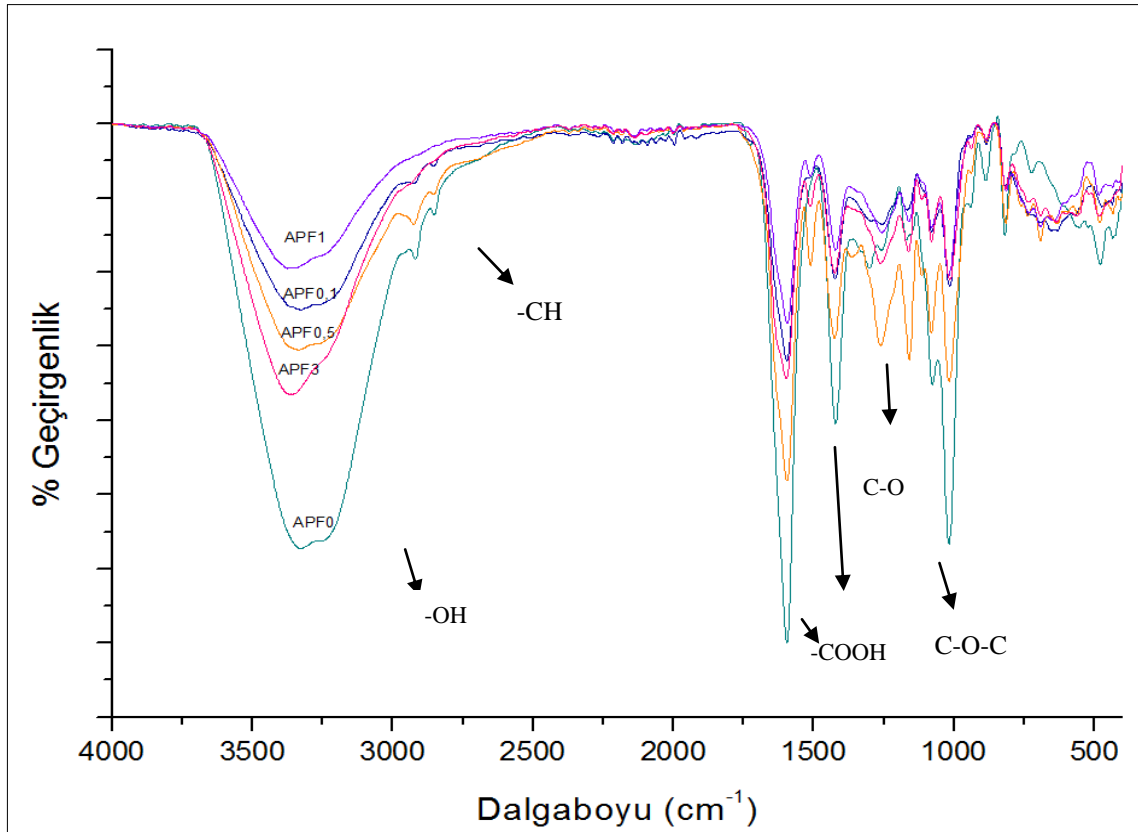
Tablo 3.2'de görüldüğü gibi yüksek gözenek boyutuna sahip köpük malzemeler elde edilmiş. Ayrıca PE'nin gözenek boyutunu engellemediği yapı içerisinde dağıldığı görülmektedir.

3.2.7 Filmlerin Su Tutma Kapasiteleri

Tablo 3.2'de görüldüğü için gibi 24 saatin sonunda filmler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek gözenek boyutuna sahip film malzemeler elde edilmiş ve PE'nin su tutma kapasitesini engellemediği yapı içerisinde dağıldığı görülmektedir. Bu sonuç PE'nin protein zincirlerinin düzenlenmesine etki etmediğini ve filmlerin hidrofilik özelliğinin değiştirmediğini gösterdi.

3.2.8 Filmlerin FTIR Spektroskopi Analizi

Aljinat köpüklerin spektrumunda (Şekil 3.9) tipik aljinat bantları gözlemlendi. Pür aljinatın iki karakteristik bandı $1620-1421\text{cm}^{-1}$ aralığında asimetrik ve simetrik COO^- bağları var. -CH titreşim bandı 2935cm^{-1} ve 1420cm^{-1} de görülür. Gerilme C-O-C 1051cm^{-1} de ve 3388cm^{-1} de büyük absorbans bandı -OH grubunun titreşimi nedeniyle çıkmaktadır. Aljinat pikleri çıkmış propolis ekstraktlı olanlarda aynı şekilde pikler oluşturmuş buda gösteriyor ki aljinat ile PE birleşmemiş homojen bir dağılıma göstermiş.



Şekil 3.9 A, A/P filmlerin FTIR spektrumu.

3.2.9 Filmlerin Bozunma Analizi

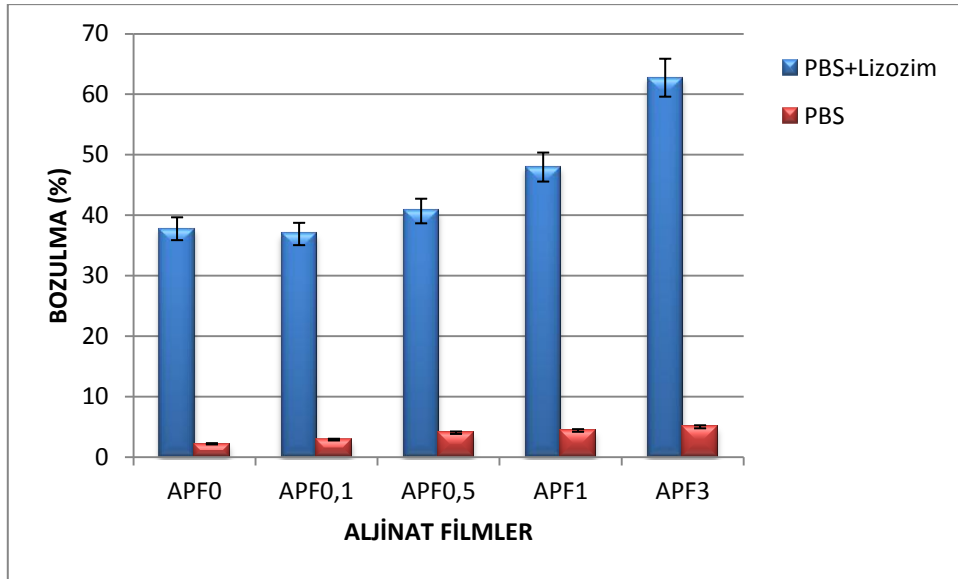
Filmlerin in vitro bozulması değerlendirildi. %3 PE içeren film daha hızlı bir şekilde bozuldu. Sade aljinat film ise daha yavaş bozuldu. Filmlerin bozulması bozunma

zamanın bir fonksiyonu olarak kuru ağırlık kaybının ölçülmesi ile değerlendirildi. Şekil 3.10'da görüldüğü gibi lizozimli PBS çözeltisindeki filmlerin kilo kaybı veya bozulma oranı, propolis ekstrakt içeriğine bağlıdır. PE miktarı arttıkça aljinat miktarı azaldığından bozulma oranı da artmıştır.

Tablo 3.3 Filmlerin enzimatik ve enzimatik olmayan bozulma değerleri.

FİMLER	PBS+Lizozim	PBS
APF0	37,75 ±2,60	2,18 ±1,09
APF0,1	36,88 ±4,33	2,87 ±2,67
APF0,5	40,68 ±12,19	4,01 ±1,65
APF1	47,950 ±6,27	4,38 ±1,31
APF3	62,73 ±1,69	4,99 ±1,69

AP3 filminin 24h sonra %50'sinden fazlası bozuldu, bunun aksine sade aljinat film ise daha az bozulma oranı gösterdi ve yaklaşık 7 günde tamamen bozuldu. Diğer filmler ise PE içeriğine göre farklı oranlarda bozuldular. Enzim içermeyen PBS çözeltisi içine daldırılan kontrol filmlerin, kilo kaybında ise filmler hidrolitik bozunmaya karşı dirençli ve yapısal bütünlüğünü koruduğu görüldü. Filmler enzimsiz ortamda çok yavaş bir bozulma oranı gösterdiler. Buda gösteriyor ki PE miktarı enzimatik ve enzimatik olmayan bozulmada önemli bir etki etmiştir.



Şekil 3.10 A ve A/P filmlerinin enzimatik ve enzimatik olmayan bozulması.

3.2.10 Filmlerin Antimikrobiyal Aktivitesi

Farklı propolis miktarlarını içeren aljinat film formu ile hazırlanan numunelerin *S. aureus* bakterisine karşı antimikrobiyal etkileri yapılan çalışma ile ortaya konmuştur. Şekil 3.7 C'ye bakıldığında hazırlanan film formunda hiç propolis içermeyen ve % 0.5 propolis içeren filmde herhangi bir inhibisyon alanı oluşmazken % 1 ve 3 propolis içeren filmlerde sırası ile yüzdeler arttıkça inhibisyon alanında da artış gözlenmiştir.

Sonuç olarak film formlarını birbirleriyle kıyasladığımız zaman en iyi antimikrobiyal etkiyi % 3 propolis içeren numunede olduğunu söyleyebiliriz. Film formunda % 1 ve 3 propolis içeren numunelerin gösterdikleri antimikrobiyal etki bir birine oldukça yakındır. Çünkü oluşturdukları inhibisyon alanı hemen hemen aynı çaptadır. Aynı şekilde yapılan bu çalışmada farklı miktarlarda bakteri sayıları da kullanılarak kıyaslamalar yapıldığında inhibisyon alanlarının 10^4 , 10^5 , 10^6 ve 10^7 kadar bakteri de aynı inhibisyon alanına sahip olduğu görülmüştür.

BÖLÜM 4

SONUÇ

Bu yüksek lisans çalışmasında; doğal yara örtüsü malzemesi hazırlanması basit ve hızlı bir metodoloji çözücü döküm işlemi ile yeni PE içerikli Aljinat film ve dondurma kurutma işlemi ile PE içerikli Aljinat ve Jelatin köpükler hazırlanmıştır.

I. PE içerikli Aljinat filmlerin bulgusu:

- FT-IR analizi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PE'nin yapıyı değiştirmedeği içinde dağıldığı saptandı.
- SEM analizi ile filmin düz ve homojen bir yapıda olduğu ancak PE miktarının artması ile yapının düzgünlüğünün bozulduğu saptandı. Ancak yapının bozunmadığı, bu sonucun FT-IR ile uyumlu olduğu belirlendi.
- Filmlere pH'a karşı şişme testleri uygulanmış, hazırlanan filmlerin su alma ve şişme davranışı çözeltinin pH değerine bağlıdır. En yüksek şişme değerinin SBF solüsyonunda, en düşük şişme değerinin ise 0,1 M HCl çözeltisinde olduğu saptandı. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PE şişme davranışına etki etmedi.
- Çapraz bağlanmış filmler 24 saat süre ile damıtılmış su içine daldırıldıktan sonra suda fazla çözünmedi ve cilt uygulaması için yeterli mekanik özellik sergiledi.
- İnce film analizinde 43-44 µm arasında kalınlıkta yapılar oluşmuştur ve bunun yanı sıra homojen yüzey elde edildi. PE miktarının artması kalınlığı etkilememiştir, sadece şeffaflığını azaltmıştır.
- Anti mikrobiyal aktivitesi ile ilgili olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PE miktarı arttıkça anti bakteriyel etkisi artmıştır. %3 PE içerikli Aljinat filmler S.aureus'a karşı etkili olmuştur. Bunun yanı sıra depolama sırasında anti bakteriyel etkisi ve fenol bileşikleri korunmuştur.
- Kontrol grubu ile PE eklenmesi karşılaştırıldığında ise su buharı geçirgenliğinde bir miktar azalmaya olmuştur. WVP'nin azalması SEM de görüldüğü gibi PE

katılmasıyla yapısal değişikliklerin su bahrı difüzyonunu etkilemiş olabilir. Ayrıca polimer matriks içinde muhtemelen propolisin hidrofobik bileşiklerinin konsantrasyonu arttığı için filmlerin higroskopikliği azalmıştır. Aljinat-poropolis ekstrakt filmlerde PE ilavesi ile daha düşük su buharı geçirgenliğine neden olduğu gözlemlendi. Hazırlanan film yara örtüleri 2000-2500 g/m²/gün aralığında bir değerde olduğu için yara dehidrasyonu riskine karşılık iyi bir nem ortamı sağlayacağı için ideal bir yara örtü malzemesidir.

II. PE içerikli Aljinat ve Jelatin köpüklerin bulgusu:

- FT-IR analizi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PE'nin yapıyı değiştirmedeği, içinde dağıldığı saptandı.
- SEM analizi ile köpüklerin çok gözenekli bir yapıda oldukları ve PE miktarının artması ile yapının gözenekliliğinin bozulmadığı saptanmıştır. Ancak yapının bozunmadığı, bu sonucun FT-IR ile uyumlu olduğu belirlendi.
- Köpüklere, pH'a karşı şişme testleri uygulandı, hazırlanan köpüklerinsu alma ve şişme davranışı çözeltinin pH değerine bağlıdır. En yüksek şişme değerinin SBF solüsyonunda, en düşük şişme değerinin ise 0,1 M HCl çözeltisinde olduğu saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PE şişme davranışına etki etmemiştir.
- Çapraz bağlanmış köpükler 24 saat süre ile damıtılmış su içine daldırıldıktan sonra suda fazla çözünmemiştir ve cilt uygulaması için yeterli mekanik özellik sergilemiştir.
- Anti mikrobiyal aktivitesi ile ilgili olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PE miktarı arttıkça anti bakteriyel etkisi artmıştır. %3 PE içerikli Aljinat köpükler S.aureus'a karşı etkili olmuştur. Bunun yanı sıra depolama sırasında anti bakteriyel etkisi ve fenol bileşikleri korunmuştur.

Bu çalışmada üretilen doğal yara örtüleri, yaradaki eksüdeyi emerek yüksek şişme özelliği gösterebileceği görüldü. Malzemeler için elde edilen sonuçlar yara iyileşme uygulamaları için uygun özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca PE içerikli doğal yara örtü malzemeleri gelecekte yapılacak çalışmalarda, hayvanlar üzerinde *in vivo* olarak çalışılıp sonuçlar doğrultusunda ticari potansiyel özellikli doğal yara örtü malzemeleri olabileceği kararı verilecektir.

KAYNAKLAR

- [1] Knighton D, Silber I, Hunt T., 'Regulation of wound healing angiogenesis: Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration', *Surgery*, 90, pp:262-70, 1981.
- [2] Balcik BJ et al., 'Clinical examination in screening for pelvic fractures in blunt trauma', *Nov*;195(5), pp:740,2002.
- [3] Calvin M., 'Cutaneous wound repair', *Wounds*,10(1) pp:12-32, 1998.
- [4] Balakrishnan, B. Mohanty, M., Umashankar, P.R.& Jayakrishnan, A., 'Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin', *Biomaterials*, 26, pp:6335-42, 2005.
- [5] Thomas S, Loveless P., 'Comparative review of the properties of six semipermeable film dressings', *Pharm J*,240, pp:785-787,1988.
- [6] Kumar, P. T. S., Lakshmanan, V. K., Anilkumar, T. V., Ramya, C., Reshmi, P., Unnikrishnan, A. G., et al., 'Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: In vitro and in vivo evaluation', *ACS Applied Materials & Interfaces*, 4, pp:2618-2629, 2012.
- [7] Cornelius et al., 'Reconstruction of orbital wall defects: critical review of 72 patients.' *Int J Oral Maxillofac Surg.*,36(3), pp:193-9, 2007.
- [8] Livshits, V.S., 'Polymer dressings for wounds and burns (review).', *Pharm. Chem.J.* 22, pp:515-522,1988.
- [9] Langenhove L.V., 'Intelligent Textiles For Medical Applications:An Overview'*Universiteit Gent, Vakgroep Textielkunde, Technologiepark*, 907, pp:9052, 2007.
- [10] Arıncı A, Aydın H, Çizmeci O, Erer M ve ark., 'Plastik Cerrahi, Yara ve nedbeler', İstanbul: *Nobel Tıp Kitapevleri*, pp: 91-100, 2000.
- [11] Muzaffer A., ' Yara - Açık Yara',*İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu*, İstanbul, pp: 81-88, 18-19 Ekim 2001.
- [12] Cheng V.C.C. et al., 'Out break of human metapneumovirus infection in psychiatric inpatients: implications for directly observed use of alcohol hand rub in prevention of nosocomial out breaks',2007.

- [13] Latha, B., Ramakrishnan, M., Jayaraman, V. and Babu M., 'Physicochemical Properties of Extracellular Matrix Proteins in Post-Burn Human Granulation Tissue, *Comp. Biochem. Physiol. B', Biochem. Mol. Biol.*, 124, pp: 241–249, 1999.
- [14] Önerci M. 'Unusual complication of temporomandibular joint surgery: cervicomediastinal abscess', *Original Research Article International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, Volume 33, Issue 2, pp: 159-162, 1995.
- [15] Sidhu GS, Mani H, Gaddipatti JP, Singh AK, Seth P, Banaudha KK, Patnaik GK, Maheshwari RK. 'Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice', *Wound Repair Regen*, 7(5), pp:362–74,1999.
- [16] Siervo S., 'Suturing Techniques In Oral Surgery.' 1st edition, Milano, *Quintessence Publishing*, pp:11-66, 2008.
- [17] Townsend CM, Beauchamp DR, Evers MB, Mattox KL. 'Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. ' 17th ed[CD-ROM]. *Philadelphia: Elsevier Saunders*, 2004.
- [18] Hunt T, 'Wound Healing. ' *Current Surgical Diagnosis & Treatment*'de, Ed: Way LW, Doherty GM. United States of America : McGraw Hill, pp:75-88., 2004.
- [19] Ersöz N., Özerhan D.H., Zor F., 'Birinci Basamakta Yara Bakımı', *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 7 (0), 2008.
- [20] Sayek İ, Özmen MM, 'Temel Cerrahi El Kitabı', *Güneş Tıp Kitabevleri*, 2009.
- [21] ŞENOL, M., 'Yara iyileşmesi. ' *Klinik J Dermatol*, 5, pp:49-53,1995.
- [23] Mian M, Beghe F, Mian E; 'Collagen as a pharmacological approach in wound healing', *Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl)*, pp: 1-9,1992.
- [24] Micheletti G, Onorato I, Micheletti L; 'Heterologous, lyophilized, non-denatured type-I collagen in dentistry', *Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl)*, pp: 39-42, 1992.
- [25] Gul U, Sahin M, Tekakca E; 'Kollajen ped, hidrofilik poliüretan sargı, %1 silver sulfadiazin krem ve gazlı bezin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerin karşılaştırılması', *T. Klin. Dermatoloji*, 4, pp:15-20, 1994.
- [26] Tomasek JJ, Akiyama SK; 'Fibroblast-mediated collagen gel contraction does not require fibronectin-alpha 5 beta 1 integrin reations'; *Anat. Rec.*, 234(2), pp: 153-60,1992.
- [27] Majno G. 'The healing hand: Man and Wound In The Ancient World'. *Cambridge*, Harvard University Press, 1975.
- [28] Weissman G. 'In hammaton: Historical perspectives', New York: *Raven Press*, pp:5-13, 1992.

- [29] Mark R Robbins et al., 'Endoscopic saphenous vein harvest in infrainguinal bypass' *Surgery Original Research Article The American Journal of Surgery*, Volume 176, Issue 6, pp: 586-590,1998.
- [30] Sen, C.K. 'The General Case for Redox Control of Wound Repair', *Wound Repair Regen.*, 11, pp: 431–438, 2003.
- [31] Collin T. et al. Referans alınarak değiştirilmiştir 'Isolated injury to the intestine from blunt abdominal injury', *Original Research Article Injury*, Volume 16, Issue 2, pp: 131-133, 1984.
- [32] Polimeni et al., 'Bone Morphogenetic Proteins: A Realistic Alternative to Bone Grafting for Alveolar Reconstruction:Review Article',*Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, Volume 19, Issue 4, pp: 535-551, 2007.
- [33] Peterson N. et al., 'Size matters: How accurate is clinical estimation of traumatic wound size?' *Injury*, Volume 45, Issue 1, pp: 232-236, 2014.
- [34] Rhett J.M. et al., 'Novel therapies for scar reduction and regenerative healing of skin wounds' *Trends in Biotechnology*, Volume 26, Issue 4, pp: 173-180, 2008.
- [35] Clark RAF. 'Basics of cutaneous wound repair. ' *J Dermatol Surg Oncol*, 19, pp:693-706, 1993.
- [36] Pierce GF, Mustoe TA, Deuel TF. 'Platelet derived growth factor (PDGF) stimulation of wound healing. ' *J Exp Med*, 167, pp:974-987,1988.
- [37] D. N. ERGİN, 'Farklı Dikiş Materyallerinin Gingivada Oluşturduğu Doku Reaksiyonunun Değerlendirilmesi' DOKTORA TEZİ, 2009.
- [38] Lucarotti ME, Morgan AP, Leaper DT. 'The effect of antiseptics and the moist wound environment on ulcer healing: an experimental and biochemical study' *Phlebology*, 5, pp:173-9, 1999.
- [39] Eaglstein H. et al., 'Wound healing', *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 19, Issue 3, pp: 559-563, 1988.
- [40] Breuing K. Et al., 'Healing of partial thickness porcine skin wounds in a liquid environment' *Journal of Surgical Research*, Volume 52, Issue 1, pp: 50-58, 1992.
- [41] Stojadinovic A. et al., 'Topical advances in wound care' *Gynecologic Oncology*, Volume 111, Issue 2, Supplement, pp:70-80, 2008.
- [42] Winter, G.D., 'Formation of the scab and the rate of epithelialization of supercial wounds in the skin of the young domestic pig' *Nature*, 193, pp: 293–294, 1962.
- [43] Atiyeh B.S. et al., 'New technologies for burn wound closure and healing—Review of the literature', *Burns*, Volume 31, Issue 8, pp: 944-956, 2005.

- [44] Sonu A. Jet al., 'Principles of Skin Grafts Plastic Surgery Secrets Plus (Second Edition) Chapter 104, pp: 677-683, 2010.
- [45] Langenhove L. V., 'Smart Textiles For Medicine and Healthcare: Materials, Systems and Applications', pp: 27-47, 2007.
- [46] Abe T, Nagai T, Murakami K, Anan J, Uchida M, Ono H, Okawara H, Tanahashi J, Okimoto T, Kodama M, Fujioka T., 'Pancreatic injury successfully treated with endoscopic stenting for major pancreatic duct disruption', *Intern med.*, 48(21), pp:1889-92, 2009 .
- [47] Anand S.C., 'Developments In Medical Textiles', *Textile Progress*, 32:4, pp: 1-42, 2002.
- [48] Rajendran S., Anand S.C., 'Developments In Medical Textiles', *Textile Progress*, 32:4, pp: 1- 42, 2002.
- [49] R. Jayakumar et al. 'Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications ', *Biotechnology Advances*, Volume 29, Issue 3, pp: 322-337, 2011.
- [50] London, A.P., Tonelli, A.E., Hudson, S.M., Gupta., B.S., 'Textile Composite Wound Dressing', *14th Southern Louisiana Biomedical Engineering Conference*, 1995.
- [51] London, A.P., Tonelli, A.E., Hudson, S.M., Gupta., B.S., 'Textile Composite Wound Dressing', *14th Southern Louisiana Biomedical Engineering Conference*, 1995.
- [52] http://www.hekimsanasya.com/yara_tedavisi_prensipleri-2.html, 2014, Ekim.
- [53] S. Gamgee , 'Dry And Infrequent Wound Dressing', *The Lancet*, Volume 120, Issue 3075, pp:202, 1882.
- [55] Stashak T.S., Farstvedt E., Othic A., 'Update on Wound Dressings: Indications and Best Use', *Clinical Techniques in Equine Practice*, pp:148-163, 2004.
- [56] Qin Y., 'Advanced Wound Dressings', *J. Text. Inst.*, 92 Part 1, No. 2 Textile Institute, pp:127-138, 2001.
- [57] Quinn KJ, Reid WH, Courtney JM, Evans JH and Gaylor JDS, 'Principles of burn dressings', *Biomaterials*, 6(6), pp:369-377, 1985.
- [58] Ovington LG. 'Hanging wet to dry dressings out to dry', *Home Healthc Nurse*, 19, pp:477-83, quiz 484, 2001.
- [59] Nalbandian RM, Henry RL and Balko KW., 'Pluronic F-127 gel preparation as an artificial skin in the treatment of third degree burns', *J. Biomed Mater Res*, 21, pp:1135-1145, 1987.

- [60] Beaumont E, Anderson-Dam M., 'Wound care science at the crossroads.' *Technology scorecard*, 98, pp:16-8, 1998.
- [61] AYLA G., 'Yara Örtüsü Seçimi Wound Dressing', *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 4 (1), pp: 6-9, 2007.
- [62] Ishihara M, Nakanishi K, Ono K, Sato M, Kikuchi M, Saito Y, Yura H, Matsui T, Hattori H, Uenoyama M, Kurita A., 'Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process', *Biomaterials*, 23, pp: 833–840, 2002.
- [64] <http://tzrongxing.en.alibaba.com/>, 2014, Ekim.
- [65] Thomas S, Loveless PA., 'A comparative study of twelve hydrocolloid dressings', *World Wide Wounds*, 1, pp:1–12, 1997.
- [66] Qin Y., 'Silver-containing algininate fibres and dressings', *Int Wound J*, 2, pp:172-6, 2005.
- [67] <http://www.klasmedical.com/resimler/genel.pdf>
- [68] Leipziger LS, Glushko V, Dibernardo B, Shafaie F, Noble J, Nichols J, Alvarez OM., 'Dermal wound repair: role of collagen matrix implants and synthetic polymer dressing', *J Am Acad Dermatol*, 12(2), pp:409-19, 1985.
- [69] Lydon M, Hutchinson J, Rippon M, et al., 'Dissolution of wound coagulum and promotion of granulation tissue under Duoderm', *Wounds*, 1, pp:95-7, 1989.
- [70] Booth SA, Moody CE, Dahi MV, Herron MJ, Nelson RO., 'Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function', *J Invest Dermatol*; 98, pp: 135-140, 1992.
- [71] <http://www.dressingsonline.com/nugel-dressings.htm>, 2014, Ekim.
- [72] Caliano C. 'How to choose the right treatment and dressing for the wound', *Nurs Manag (Harrow)*, Suppl:6-10, 12-4; quiz 14-5, 2003.
- [73] De Riel S., 'Assessment of burn wound therapy systems in Burn Wound Coverings', vol I, Wise DL (ed), CRC Press, Boca Raton, FL. 1984.
- [74] Barnes HR., 'Wound care: fact and fiction about hydrocolloid dressing', *J Gerontol Nurs*, 19(6), pp:23-6, 1993.
- [75] Reiter D., 'Methods and materials for wound management', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 110(6), pp:550-6, 1994.
- [76] Smith, T.J., Kennedy, J.E., Higginbotham, C.L., 'Development of a novel porous cryo-foam for potential wound healing applications'. *J. Mater. Sci. Mater*, 20, pp: 1193–1199, 2009.

- [77] Graumlich ve ark,'Healingpressure ulcers with collagen or hydrocolloid: A Randomized, controlled trial', *Journal of American Geriatrics Society*,51, pp:147-154, 2003.
- [78] Varghase M, Balin A, Carter D, Caldwell D.,'Local environment of chronic wounds under synthetic dressings',*Arch Dermatol*, 122(1), pp:52-7, 1986.
- [79] Kannon G, Garrett A.,'Moist wound healing with occlusive dressings: A clinical review', *Dermatol Surg*, 21, pp:583-90, 1995.
- [80] http://www.e-medikal.com.tr/Hidroaktif-Tul-Ortu,LA_323-2.html#labels=323-2, 2014, Ekim.
- [81] Ayello EA, Dowsett C, Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Harding K,et al. 'Time heals all wounds', *Nursing*,34, pp:36-41; quiz, 41-2, 2004.
- [82] Sell, S.A., Wolfe, P.S., Garg, K., McCool, J.M., Rodriguez, I.A., Bowlin, G.L., 'The useof natural polymers in tissue engineering: a focus on electrospun extracellularmatrix analogues',*Polymers*, 2, pp: 522–553, 2010.
- [83] M.Zahed et al.,' Use of combined Taylor Spatial Frame (TSF) and Ilizarov for delayed treatment of femoral shaft fracture presented 6 weeks after injury'—A case report *Injury Extra*, Volume 42, Issue 7, pp: 71-74, 2011.
- [84] H.T.Huang et al.,' Evaluation of tri-steps modified styrene-butadiene-styrene block copolymer membrane for wound dressing ', *Materials Science and Engineering: C*, Volume 32, Issue 6, pp: 1578-1587, 2012.
- [85] F.Dos Santos et al., 'Knowledge of undergraduate nursing course teachers on the prevention and care of peristomal skin', *Journal of Coloproctology*, Volume 34, Issue 4, pp:24-230, 2012.
- [86] McFadden EA.,'Multidex gel for use in wound care',*J Pediatr Nurs*, 12, pp:125, 1997.
- [87] Segal HC, Hunt BJ, Bilding K.,'Effects of alginate and non-alginate wound dressings on blood coagulation and platelet activation',*J Biomater Appl*, 12, pp:249-257, 1998.
- [88] Grange-Pruiner A, Couilliet D, Guillaume JC.,'Allergic contact dermatitis to the Comfeel hydrocolloid dressing',*Ann Dermatol Venereol*, 129, pp:725-727, 2002.
- [89] Choate CS.,'Wound dressings: A comparison of classes and their principles of use', *J Am Podiatr Med Assoc*, 84, pp:463-469, 1994.
- [90] Woo, K. ve S., Park, J. S.,'Eucalyptus propolis beverages with their composition and effects'*In Mizrahi*, 1997.

- [91] Ulubayram K., Hasırcı N., 'Polymeric Materials in Wound Healing' A.Hıncal and S. Kaş (ed), *Biomedical Science and Technology*, Plenum Press, New York, pp:145-153, 1998.
- [92] Adams AP, Santschii EM, Mellencamp MA., 'Antibacterial properties of a silver-coated nylon wound dressing', *Vet Surg*, 28, pp:219-225, 1999.
- [93] Bixler, H.J. and Porse, H., 'A decade of change in the seaweed hydrocolloids industry', *Journal of Applied Phycology*, DOI 10.1007/ pp:10811- 010-9529-3, 2010.
- [94] Guiry M., 2010, 'Alginates', http://www.seaweed.ie/uses_general/alginates.html
- [95] Cyber Colloids, "Introduction to Alginate", <http://www.cybercolloids.net/library/alginate/introduction-alginateintroduction>, 2014, Ekim.
- [96] FAO (The Food and Agriculture Organization of the United Nations), 'Alginate' , <http://www.fao.org/DOCREP/006/Y4765E/y4765e08.htm>
- [97] Davis T. A., Volesky B., Mucci A., 'A Review of the Biochemistry of Heavy Metal Biosorption by Brown Algae', *Water Research*, 37, pp:4311-4330, 2003.
- [98] Mørch Ý.A., 'Novel Alginate Microcapsules for Cell Therapy', Doctoral Theses, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway, pp:85, 2008.
- [99] Quong D., 1997, 'DNA Encapsulation within membrane coated alginate beads', Doktora Tezi, McGill University Department of Chemical Engineering, Montreal, Kanada, 180p.
- [100] <http://tekstilkutuphane.blogspot.com.tr/2011/02/kitin-ve-kitosan-lifleri-1bolum.html>, 2014, Ekim
- [101] Frost MR, Jackson SW, Stevens PJ: 'Adsorption of bacteria onto activated charcoal cloth: An effect of potential importance in the treatment of infected wounds'. *Microbias Lett* 13:135-140, 1980
- [102] Hunt TK., 'Basic principles of wound healing', *J Trauma Suppl*, 30, pp:122-128, 1990.
- [103] Paulino, N., Abreu, S. R. L., Uto, Y., Koyama, D., Nagasawa, H., Hori, H., et al., 'Anti-inflammatory effects of a bioavailable compound, artepillin C, in Brazilian propolis', *European Journal of Pharmacology*, 587, pp:296-301, 2008.
- [104] Kalogeropoulos, N., Konteles, S. J., Troullidou, E., Mourtzinis, I., Vaios, T., & Karathanos, V. T., 'Chemical composition, antioxidant activity and antimicrobial properties of propolis extracts from Greece and Cyprus', *Food Chemistry*, 116, pp:452-461, 2009.

- [105] Jagannath, J. H., Radhika, M., Nanjappa, C., Murali, H. S., & Bawa, A. S., 'Antimicrobial, mechanical, barrier, and thermal properties of starchcasein based, neem (*Melia azadirachta*) extract containing film', *Journal of Applied Polymer Science*, 101, pp:3948-3954, 2006.
- [106] Anonim, 'Propolis Tasarısı', *Türk Standartları Enstitüsü*, Ankara, 1989.
- [107] Kumava, U., Korkmaz, A., Avcı, B. C., Ceyran G., 'Önemli Bir arı ürünü; Propolis', *Uludağ Arıcılık dergisi*, 2002.
- [108] Burdock, G.A., 'Review of the biological propenties and toxicity of bee Propolis Propolis)', *Food and Chemical Toxicology*, 36, pp:347-363, 1998.
- [109] Campos, M.G., Cunha, A., Markham, K.R., 'Bee Products Chemical Composition and Application', *Plenum Press*, New York, pp. 93-100, 1997.
- [110] Çolak, M., 'Arı poleni ve propolisin metastatik insan prostat kanseri hücre serilerinde voltaj kapılı sodyum kanalları ekspresyonu üzerine etkisi', K.T.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Trabzon, 2009.
- [111] Santos, F.A., Bastos, E.M.A., Uzeda, M., Carvalho, M.A.R., Farias, L.M., Moreira, E.S.A., Schmit, J.O., 'Bee products: properties, applications and apitherapy', New York, Plenum Press, pp:269,1997.
- [112] Schmit, J.O. 'Bee products: Chemical composition and application', pp: 213-220, 1997.
- [113] In: A. Mizrahi & Y. Lensky (Eds). 'Bee products: properties, applications and apitherapy'. New York, Plenum Press, 269p
- [114] Ghisalberti, E.L., 'Propolis : A review', *Bee World*, 60(2), pp: 59-84, 1979.
- [115] Morales W, F., Garbarino J.L., 'Clinical evaluation of a new hypoallergic formula of propolis in dressings'. In: *Mizrahi A*, 1997.
- [116] Krell. R., 'Value-Added Products From Beekeeping'. *FAO Agricultural Services Bulletin* No. 124 Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome, 1996.
- [117] Kumava, U., Korkmaz, A., Avcı, B. C., Ceyran G., 'Önemli Bir arı ürünü; Propolis', *Uludağ Arıcılık dergisi*, 2002.
- [118] Ikeno K., 'Effects of propolis on dental caries in rats', 25(5), pp:347-51, 1991.
- [119] *Cancer Res* 54, pp: 1865-70, 1994.
- [120] *Experientia*, 44, pp: 230-32, 1988.
- [121] ASTM E96-95. 'Standard test methods for water vapor transmission of materials'. *Philadelphia: American Society for Testing and Materials*, 1995.

- [122] Andreuccetti, C., Carvalho, R. A., & Grosso, C. R. F., 'Effect of hydrophobic plasticizers on functional properties of gelatin-based films', *Food Research International*, 42, pp:1113-1121, 2009.
- [124] Prystupa, D. A., & Donald, A. M., 'Infrared study of gelatin conformations in the gel and sol states', *Polymer Gels and Networks*, 4, pp:87-110, 1996.
- [125] Fengel, D., Wegener, G., 'Wood: Chemistry, Ultrastructure Reactions', *Walter de Gruyter*, Berlin-New York, 1989.
- [126] Lim, S.H., 'Synthesis Of A Fiber-Reactive Chitosan Derivative And its Application to Cotton Fabric as an Antimicrobial Finish and a Dyeing', *Improving Agent*, 2002.
- [127] Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M., Fel, O., Peppas, N.A., Gurny, R., 'Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, pp:19-34, 2004.
- [128] Kulinčevića, J. & Gačića, R., 'Propolis', *Retrieved*, 14, 2005.
- [129] <http://www.aribilim.com/propolis-faydalari.html>, 2014, Ekim.
- [130] Hepşen İ.F., Tilgen, F., ER, H., 'PROPOLİS: Tıbbi Özellikleri ve Oftalmolojik Kullanımı', *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 3 (4), 1996.
- [132] Meresta, T. And Meresta L., 'Sensitivity of Bacillus larvae to an extract of propolis in vitro', *Medycyna Weterynaryjna*, 44(3), pp:169-170, 1988.
- [133] Chernyak, N.F., 'On synergistic effect of propolis and some anti-bacterial drugs', *Antibiotiki*, 18, pp: 259-261, 1973.
- [134] Petri, G., Lemberkovics, E. and Foldvari, M., 'Examination of Differences Between Propolis (Bee Glue) Produced from Different Floral Environments in Flavours and Fragrances', *Elsevier Sci. Publ.*, pp:439-446, 1988.
- [135] La Torre, A., Guccione, M., and Imbroglini G., 'Preliminary Observations on the Action of Propolis Based Preparations Against Botrytis Cinerea Pers. on Strawberries', *Apicoltura*, 6, pp:169-177, 1990.
- [136] Hofmann, U., Holst, H., and Schlosser, E., 'Studies of The Effect of Plant Protection Agents on The Susceptibility of Grapevines to Plasmonara Viticola 2', *Results of an Infection Trial Wein-Wissenschaft*, 44, pp:61-65, 1989.
- [137] Popescu, H., Polinigenca, C., Atansiu, P., and Predescu, E., 'Antiherpes Ointment', *Patent Application*, 103, pp:220-38, 1985.

- [138] Fahmy, F.G., and Omar M.O.M., 'Effect of Propolis Extracts on Certain Potato Viruses Proc'. *4th Intern. Conf. Apic. Trop. Climates*, Cairo, Egypt, pp:56-60.1989.
- [139] Serkedjieva, J., 'Anti-Influenza Virus Effect of Some Propolis Constituents and Their Analogues (esters of substituted cinnamic esters)'. *J. Natural Products*, 55(3), pp:294-302, 1992.
- [140] Bankova, V. and Marcuccim M. C., ' Standardization of Propolis: Present Status and Perspectives', *Bee World*, 81 (4), pp:182–188, 2000.
- [141] Bankova, V., Popov, S., Marekov, N. L., ' A Study on Flavanoids of Propolis', *J. Nat. Prod.* 46 (4), pp:471-474, 1983.
- [142] Scheller, 'Plantorigins of propolis: A report of work at Oxford', *Bee World*, pp:30, 1990.
- [143] Eswaranandam, S., Hettiarachchy, N. S., & Johnson, M. G., 'Antimicrobial activity of citric, lactic, malic, or tartaric acids and nisin-incorporated soy protein film against *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* 0157:H7, and *Salmonella gaminara*'. *Journal of Food Science*, 69, pp 79-84, 2004.