

YALOVA ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTAL DOKU YENİLENMESİNDE KULLANILMAK ÜZERE
ANTİBAKTERİYEL BİYOBOZUNUR POLİMERİK FİLMLEİN
HAZIRLANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zehra Betül AHİ

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

OCAK 2015

YALOVA ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTAL DOKU YENİLENMESİNDE KULLANILMAK ÜZERE
ANTİBAKTERİYEL BİYOBOZUNUR POLİMERİK FİLMLEİN
HAZIRLANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zehra Betül AHİ

(125101004)

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadriye TUZLAKOĞLU

OCAK 2015

YALOVA Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün **125101004** numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Zehra Betül AHİ**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "**PERİODONTAL DOKU YENİLENMESİNDE KULLANILMAK ÜZERE ANTİBAKTERİYEL BİYOBOZUNUR POLİMERİK FİMLERİN HAZIRLANMASI**" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Kadriye TUZLAKOĞLU**

Yalova Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Kadriye TUZLAKOĞLU**

Yalova Üniversitesi

Doç. Dr. Gökhan TEMEL

Yalova Üniversitesi

Dr. Nelisa LAÇIN TÜRKÖĞLU

Yıldız Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : **09 Ocak 2015**

Savunma Tarihi : **19 Ocak 2015**

Geniş Aileme,

ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tez çalışması, Yalova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Polimer Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Polimer Mühendisliği Programı 'nın desteği ile gerçekleştirilmiştir.

Yüksek lisans programım süresince bilgi, deneyim, destek, hoşgörüsünü esirgemeyen, esprileri ve güler yüzüyle her zaman yanımda olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Kadriye TUZLAKOĞLU 'na,

Tezimi değerlendiren jüri üyeleri Doç.Dr. Gökhan Temel ve Dr. Nelisa LAÇIN TÜRKOĞLU 'na,

Tez çalışmamda kullanılmak üzere antibakteriyel testleri yapan Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünden Dr. Mine GÜL ŞEKER 'e,

Uzun süredir hayatımda olan ve her türlü zorluğa birlikte katlandığım ve hayatımın geri kalan kısmında da yanımdan ayırmayı düşünmediğim sevgili arkadaşım FUNDA 'ya,

Lisans sürecimden bu yana yanımda olan bana arkadaşlıklarıyla, maddi manevi her türlü destek ve yardımlarıyla yalnız olmadığımı hatırlatan UĞUR ve METE 'ye,

Yüksek lisansta tanıdığım ve yakasından düşmediğim bu tez çalışmasında en az benim kadar emeği olan EMRE 'ye

Ve yanımda olmadıkları zamanlarda bile sevgilerini her zaman hissettiğim, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, canıma can katan herbirini ayrı ayrı çok sevdiğim BİRİCİK GENİŞ AİLEM ' e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Ocak 2015

Zehra Betül AHİ

(Kimya Mühendisi)

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xvii
SUMMARY	xix
1.GİRİŞ	1
1.1.Tezin Amacı	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Diş Dokusu.....	5
2.2. Periodontal Hastalıklar	7
2.2.1. Periodontitis	8
2.3. Periodontal Hasarların Tedavisi.....	9
2.3.1. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu.....	10
2.4. Bariyer Membranlar	11
2.4.2. Rezorbe Olamayan Membranlar	12
2.4.3. Rezorbe Olabilen Membranlar	15
2.4.3.1. Doğal Membranlar	15
2.4.3.2. Sentetik Membranlar.....	17
2.4.4. Membran Üretiminde Kullanılan Malzemeler	20
2.4.4.1. Doğal Polimerler	21
2.4.4.1.1. Kollajen	21
2.4.4.1.2. İpek Fibroin.....	21
2.4.4.1.3. Kitosan	22
2.4.4.1.4. Selüloz.....	22
2.4.4.1.5. Dekstran	23
2.4.4.1.6. Aljinat.....	23
2.4.4.2. Sentetik Polimerler.....	23
2.4.4.2.1. Poli(α -Hidroksi Asitler)	23
2.4.4.2.2. Poli(ϵ -kaprolakton)	25
2.4.4.2.3. PTFE	26
2.4.4.3. Propolis	26
2.4.5. Membran Üretim Yöntemleri.....	27
2.4.5.1. Çözücü Döküm	27
2.4.5.2. Sıkıştırarak Kalıplama.....	28
2.4.5.3. Dondurarak Kurutma	28
2.4.5.4. Faz Ayrımı	29
2.4.5.5. Elektroğirme.....	29
2.4.5.6. Fiber Bağlama	30
3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1. Kullanılan Malzemeler.....	31

3.2. Etanol Ekstrakte Propolis Hazırlanması.....	31
3.3. Biyobozunur Polimer/Propolis Filmlerinin Hazırlanması	31
3.4. Polimer/Propolis Filmlerin Karakterizasyonu.....	32
3.4.1. Morfolojik Karakterizasyon (SEM)	32
3.4.2. Yapısal Analiz (FTIR).....	32
3.4.3. Termal Analiz (DSC)	32
3.4.4. Mekanik Testler.....	33
3.4.5. <i>In vitro</i> Bozunma Testleri	33
3.4.6. Antibakteriyellik Testleri	33
4. SONUÇLAR	35
4.1. Morfolojik Yapı (SEM).....	36
4.2. Yapısal Özellikler (FTIR)	40
4.3. Termal Özellikler (DSC).....	41
4.4. Mekanik Özellikler.....	43
4.5. <i>In vitro</i> Bozunma Davranışları	44
4.6. Antibakteriyel Özellikler	45
5. SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	59

KISALTMALAR

AAP	: Amerika Periodontoloji Akademisi
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
e-PTFE	: Genişletilmiş Politetrafloroetilen
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
PBS	: Fosfat ile Tamponlanmış Tuz Solüsyonu
PCL	: Poli(ϵ -Kapolakton)
PDLA	: Poli(D-Laktik Asit)
PDLLA	: Poli(D,L-Laktik Asit)
PGA	: Poli(Glikolik Asit)
PLLA	: Poli(L-Laktik Asit)
PTFE	: Politetrafloroetilen
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
YDR	: Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 : Rezorbe olmayan bariyer membranlar	14
Çizelge 2.2 : Rezorbe olabilen doğal bariyer membranlar	17
Çizelge 2.3 : Rezorbe olabilen sentetik bariyer membranlar.....	20
Çizelge 3.1 : Hazırlanan filmlerin isimlendirilmesi	32
Çizelge 4.1 : PLLA ve PCL filmlerin camsı geçiş ve erime sıcaklıkları.....	43
Çizelge 4.2 : Propolis katkılı PLLA ve PCL filmlerin camsı geçiş ve erime sıcaklıkları.....	43
Çizelge 4.3 : Propolis içermeyen polimer filmlerin mekanik özellikleri.....	44
Çizelge 4.4 : Propolis katkılı filmlerin mekanik özellikleri.....	44
Çizelge 4.5 : Polimer filmlerin antibakteriyel özellikleri	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Dişin yapısı.....	5
Şekil 2.2 : Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tedavi basamakları	11
Şekil 2.3 : PLA ' nın halka açılması polimerizasyonu	24
Şekil 2.4 : PCL ' nin halka açılması polimerizasyonu	25
Şekil 4.1 : Propolis içermeyen PLA film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	37
Şekil 4.2 : Propolis katkılı PLA film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	37
Şekil 4.3 : Propolis içermeyen PLA9-PCL1 film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	37
Şekil 4.4 : Propolis katkılı PLA9-PCL1 film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	38
Şekil 4.5 : Propolis içermeyen PLA8-PCL2 film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	38
Şekil 4.6 : Propolis katkılı PLA8-PCL2 film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	38
Şekil 4.7 : Propolis içermeyen PLA7-PCL3 film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	39
Şekil 4.8 : Propolis katkılı PLA7-PCL3 film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	39
Şekil 4.9 : Propolis içermeyen PCL film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	39
Şekil 4.10 : Propolis katkılı PCL film SEM görüntüleri a)x250, b)x1000, c)x10000	40
Şekil 4.11 : PLLA, PCL ve Propolis ile hazırlanan filmlerin FTIR spektrumları	41
Şekil 4.12 : Hazırlanan filmlerin DSC termogramları.....	42
Şekil 4.13 : α -amilaz içeren PBS (pH=7.7) çözeltisi içerisinde 37°C'de sıcaklıkta tutulan filmlerin bozunma grafiği.....	45
Şekil 4.14 : PLLA/PCL ve PLLA/PCL/Propolis filmlerin antibakteriyel test görüntüleri	46

PERİODONTAL DOKU YENİLENMESİNDE KULLANILMAK ÜZERE ANTİBAKTERİYEL BİYOBOZUNUR POLİMERİK FİLMLEİN HAZIRLANMASI

ÖZET

Değişik nedenlere bağlı olarak oluşan periodontal hastalıklar, insan hayatını olumsuz yönde etkileyen ve sadece diş dokusu ile kalmayıp vücudun farklı sistemlerinin de zarar görmesine yol açabilen bir durumdur. Dokuda oluşan hasarın boyut ve çeşidine bağlı olarak estetiği düzeltmek, diş eti iltihabı sonucu ortaya çıkan enfeksiyonu ve patolojik cebi ortadan kaldırmak, yıkıma uğrayan dokuları restore etmek, yumuşak doku ve kemik kaybını önlemek periodontal tedavinin temel amaçlarıdır. Bu doğrultuda geliştirilmiş Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR) da hastalıklar sonucu hasara uğramış dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemik gibi dokuların onarımında kullanılmaktadır. Biyobozunur ve biyobozunur olmayan membranlar sayesinde gerçekleştirilen bu tedavi yöntemi günümüzde etkin olarak uygulanmaktadır. İkincil bir cerrahi işlem gerektiren ve iyileşme sürecini olumsuz etkileyen biyobozunur olmayan membranlar yerine, aynı veya daha üstün özelliklere sahip, aynı zamanda vücut içinde belli bir süre sonra yıkıma uğrayarak kaybolacak biyobozunur membranların kullanımını hem hasta sağlığı açısından hem de ekonomik yönden daha avantajlıdır. Son yıllarda gelişen teknolojinin yanı sıra bilimsel çalışmalar ile vücut için en uygun ve tedaviye en olumlu cevabı verecek membranların geliştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Bu tez çalışmasında, yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanılmak üzere antibakteriyel özelliğe sahip biyobozunur filmler, ucuz ve kolay bir yöntem olan çözücü döküm yöntemi ile hazırlandı. Farklı oranlarda polilaktik asit (PLLA) ve polikaprolakton (PCL) kullanılarak kontrol grubu filmler ve aynı yüzdelere sahip polimer karışımlarına propolis ilave edilerek antibakteriyel özellikli filmler hazırlandı. Her iki gruba da çeşitli testler ve analizler uygulanarak mekanik, ısıl, yapısal, antibakteriyel ve bozunma özellikleri incelendi. Farklı polimer oranlarına sahip filmlerin mekanik özelliklerini öğrenmek amacıyla çekme testi uygulandı ve ağız içinde ısırma ve çiğneme sebebiyle doğabilecek kuvvetlere karşı ne kadar dayanıklı olduğu incelendi. Bunun yanında, söz konusu filmlerin vücut içinde olabilecek yaklaşık bozunma süreleri yapay bir *in vitro* ortam hazırlanarak belirlendi. Zon inhibasyonu testi sonucunda propolis içeren filmlerin antibakteriyel özellikte olduğu bulundu. Yüzey morfolojisinin belirlenmesinde elektron taramalı mikroskop (SEM) yüzey görüntüleri kullanıldı. Sonuç olarak, yapılan tüm testler propolisin polimer filmlere olumlu yönde katkısı olduğunu gösterdi.

PREPARATION OF ANTIBACTERIAL BIODEGRADABLE POLYMERIC FILMS FOR USING PERIODONTAL TISSUE REGENERATION

SUMMARY

Periodontal disease caused by variety of reasons can adversely affects the life quality of the patients by damaging not only the dental tissue but also different systems in the body. Depending on the size and the type of the damage, the main target of periodontal treatments may target to correct the aesthetic appearance, to eliminate the infection and pathological cavity, to regenerate the damaged tissues or to avoid the bone and soft tissue lost. The Guided Tissue Regeneration (GTR) therapy has been developed for the repair of damaged tissues such as gingiva, periodontal ligament, cement and alveolar bone. This therapy uses a biodegradable or non-biodegradable barrier membranes and widely be preferred in the clinical applications. To utilize the barrier membrane in biodegradable form shows benefits in respect to patient health and economical aspects by avoiding the secondary surgical operation. However, to find an ideal barrier membrane which can provide a proper and positive feedback for the treatment is still challenging.

In this thesis, biodegradable films with antibacterial properties were prepared by a simple and low-cost solvent casting method to function as a barrier in the guided tissue regeneration. The films made of the blends of polylactide and polycaprolactone in different ratios were used as a control group while antibacterial form of the films were preparing in the presence of propolis. The mechanical, thermal, structural and antibacterial properties of the cast films were determined by different analysis. The films with different polymer ratios were conducted to tensile test to measure their strength that would resist the forces generated by chewing and biting motions. Beside this, *in vitro* degradation behavior of the films was also investigated in physiological conditions. Zone inhibition tests showed the antibacterial properties of films with propolis. SEM is used to visualize the surface morphology of the prepared films. As conclusion, all the tests confirmed the positive influence of propolis on the polymer films.

1. GİRİŞ

Dişler, vücudumuzda ağız içinde bulunan kemik kadar sert ve sağlam olan yapılardır. İnsanların beslenmesine yarayan dişlerin işlevi bununla sınırlı değildir. Beslenme, konuşma becerisi ve estetik görünümün yanı sıra dişler bize kişilerin yaşları, görünümleri ve ait olduğu topluluklar gibi bir çok bilgiyi de sunmaktadır. Genetik faktörler, kötü beslenme ve toplumda diş eti bakımının yaygın olmaması gibi birçok sebep sonucunda dental hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bu dental hastalıkların erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Çünkü önemsemediğimiz en ufak bir bakteri plağı diş kaybı ve çene kemiğinde kayıplara neden olabilecek kadar büyük hasarlar yaratabilmektedir.

Periodontal hasar, genel olarak kök yüzeyine bağlayıcı dokuların tutunmasını sağlayan dişin destek yapısının bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu hasara sebep olan ilk etmen bakteri plaklarıdır. Hızla çoğalan bakteri plakları daha sonra dişeti ve çevre dokularda enflamasyona sebep olur. Enflamasyonun sebep olduğu periodontal hastalıkların en sık karşılaşılan türü de periodontitistir. Dişetinden başlayarak diğer dokulara yayılan enflamasyon sonucu periodontal cep oluşumu, dişeti ve periodontal bağ dokusu kaybı, alveolar kemikte rezorpsiyon ve periodontal ligamentte yıkım gibi bir sürü seri olay meydana gelir. Eğer önlenmez ve tedavi edilmezse diş kaybı ve çene kemiğinde kalıcı deformasyonlara sebep olabilir. Periodontitis genelde yavaş ilerleyen ve kronik bir hastalıktır fakat hastalığın ilerleme hızı, şiddeti kişiye göre farklılık göstermektedir. Hatta yapılan araştırmalar göstermiştir ki aynı ağız içerisinde farklı dişlerde görülen hastalığın bile seyri ve hızı farklıdır.

Diş dokusu hastalıklar sonucu ortaya hasarların gideriminde sınırlı ölçülerde kendini onarabilme potansiyeline sahiptir fakat bu yeterli değildir. Periodontal hasara bağlı olarak enfeksiyonu durdurmak, yıkıma uğramış dokuların yeniden oluşmasını sağlamak periodontal tedavinin asıl amacıdır. Bilimin gelişmesiyle birlikte diş hasarlarının onarımında mevcut yöntemlerin yanında yeni yöntemlerde uygulanmaya başlamıştır. Bu tedavi yöntemlerinden biri de periodontal hasarların onarılmasında etkili ve başarılı bir yöntem olan yönlendirilmiş doku rejenerasyonudur.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda bariyer membran yardımıyla kemik ve periodontal ligamentin yeniden oluşması sağlanarak defektin iyileşmesine izin verilir. Cerrahi bir müdahale ile öncelikle hasara uğramış alan bakteri plağından arındırılır. Daha sonra dişin destek bağ dokusuyla sement arasına bariyer bir membran konularak bölgeler birbirinden ayrılır. Daha çabuk kendini yenileyen bağ dokusu hücrelerinin defektin oluşturduğu diş ve kemik üzerindeki boşluğu kaplaması engellenir. Böylece diş dokularının ve kemiğin kendini yenilemesi için gerekli zaman ve yer elde edilir.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanılan bariyer membranlar iki çeşittir: biyozonur olan membranlar ve biyobozunur olmayan membranlar. Bu membran türlerinin ikisinde yapılan klinik araştırmalar sonucu tedavide başarılı oldukları kanıtlanmıştır. Fakat biyobozunur olmayan membranların iyileşme sonrasında ikincil bir cerrahi müdahale ile vücuttan uzaklaştırılmasının gerektirmesi çok büyük dezavantaj oluşturmuştur. Bu sebepten dolayı biyobozunur olan doğal veya sentetik bariyerlerin kullanımı ön plana çıkmıştır. Böylece biyobozunur membranlar üzerinde yapılan çalışmalar artmış ve ihtiyaca göre sürekli olarak getirilmişlerdir. Sentetik biyobozunur membranların üretiminde poli(laktik asit) (PLLA), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), poli(glikolik asit) (PGA), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) gibi FDA (Food and Drug Administration) onaylı polimerler kullanılmıştır. Bu polimerlerin tek başına yada blend olarak kullanılmasıyla elde edilen bariyer membranlar çok çeşitlilik göstermektedir. Vücut içerisinde kullanılacak ideal membran arayışları ise hala devam etmektedir.

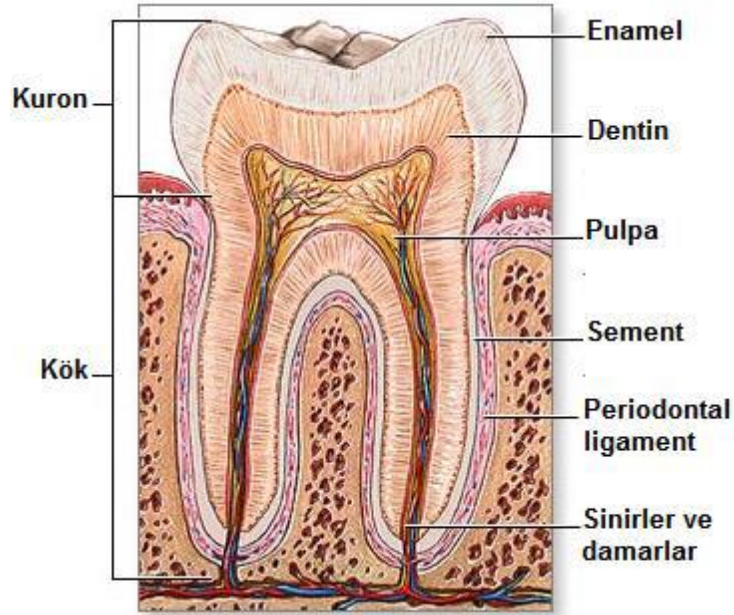
1.1. Tezin Amacı

Bu tez çalışmasında yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda bariyer membran olarak kullanılacak antibakteriyel özelliğe sahip polimerik filmlerin hazırlanması amaçlanmıştır. Hazırlanan polimerik filmlerin PLLA/PCL yüzdeleri, ağız ortamında gerekli olacak mekanik özellikleri ve vücut içinde istenilen bozunma hızları hesaba katılarak belirlenmiştir. Antibakteriyel özelliğinden faydalanacak olduğumuz propolis miktarı ise vücut içerisinde herhangi bir negatif etki yaratmayacak şekilde minimum propolis maksimum etki prensibine dayanılarak hesaplanmıştır. Ayrıca propolisin filmlere sadece antibakteriyel özelliğinde değil diğer özelliklerinde de pozitif etki yaratacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Dokusu

Diş, omurgalı hayvanların çene yapılarında bulunan besinleri kopartmayı ve mekanik olarak öğütmeyi sağlayan beyaz renkli kemik benzeri dokulardır. Çene kemiğine bağlı bulunan dişler dişeti denilen bağ dokusuyla çevrelenmişlerdir. Dişler canlılarda sadece beslenmeyi değil ses çıkartma ve konuşmayı da etkiler. Diş yapısı ve özellikleri canlıların türlerine ve beslenme alışkanlıklarına göre farklılık gösterebilir. Dişin gelişimi canlı embriyonik hücrelerinin farklılaşması ile başlayan, büyüyerek devam eden doğum sonrasında gelişmesiyle ağız içine süren ve kuron kısmının açığa çıkması ile sonlanan bir süreçtir. İnsanlarda mine, dentin, sement ve periodonsiumdan oluşan ağız bölgesi fetal gelişimin değişik aşamalarında gelişerek ortaya çıkarlar.



Şekil 2.1: Dişin yapısı.

Canlılarda dişin yapısı morfolojik ve histolojik olarak iki grupta incelenir. Dişin morfolojik yapısı tüm canlılarda hemen hemen aynı özelliklere sahiptir ve üç temel kısımdan oluşur; kuron, köle, kök.

Kuron bölgesi dişlerin dişeti üzerinde kalan ve görülen bölgesidir. Bu bölge vücut içinde en sert madde olarak bilinen mine tabakası ile çevrilidir. Dişi çevresel

etkilerden koruyan mine tabakasının %96'sı mineral geri kalan kısmı ise su ve organik bileşenlerdir. Yoğun hidroksiapatit kristallerinden oluşan mine tabakasının en önemli bileşeni ise kalsiyum fosfattır. Hidroksiapatit oldukça sert ve kırılabilir bir maddedir. Ayrıca mine tabakasının kristal yapısı içerisinde bu yapıyı desteklediği düşünülen çok az miktarda amelogenin ve enamelin proteinleri bulunur. Dentin ve kemik dokunun aksine mine kollajen içermez. Mine tabakası yarı geçirgen bir tabakadır ve su ve bazı iyonların osmoz yoluyla geçişine izin verir. Altında bulunan dentin ya da restoratif dental materyaller dışın görünümünü etkiler bu nedenle mine beyaz, açık sarı ve beyaza yakın gri olmak üzere farklı renklerde olabilir. Diş yüzeylerinin değişik bölgelerinde mine kalınlığında değişiklikler gösterir [1].

Mine tabakasının altında dentin denilen kuron tabakasından başlayarak köke kadar inen dişin temel kütesini oluşturan ikinci bir tabaka bulunmaktadır. Yetişkin bir insan dişinin yaklaşık % 75'ini dentin tabakası oluşturur. Dentin tabakası odontoblastlar tarafından sentezlenen kollajen lifleri ve liflerin üzerine çökelmiş kalsiyum tuzlarından oluşan mineralize bağ dokusudur [2]. Mine tabakasına göre daha yumuşak ve hassas olan dentinin yapısında çok sayıda küçük kanallar bulunmaktadır. Buda daha çabuk yıkıma uğramasına ve müdahale edilmediği takdirde yıkımın daha da büyümesine sebep olur. Yapısal olarak dentin tabakasında % 50-70 inorganik madde, % 20-40 organik madde, % 5-10 su ve % 3 den daha az oranda lipit bulunur [3,4]. Organik matriksinin yaklaşık %93' lük kısmını kolajen fiberler geri kalan kısmını ise fosfoproteinler, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar, proteinler, asit proteinler, büyüme faktörleri ve yağlar oluşturur [5]. İnorganik kısmı ise kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden meydana gelmiştir ve dentindeki hidroksiapatit kristalleri minedekinden daha küçük yapıdadır [6]. Diğer inorganik bileşenler arasında karbonat, magnezyum, potasyum, demir, çinko ve kurşun da bulunmaktadır [7]. Dentin tabakasının kristal yapısının en önemli farkı kristallerin bulunduğu ortamda organik yapısında bulunmasıdır. Mine gibi dentin de belirli iyonlara karşı yarı geçirgen özellik göstermektedir.

Dişin merkezinde ise tamamen dentin tabakası ile çevrelenmiş pulpa bulunur. Pulpa, çeşitli özellikteki hücreler, fibriller, ekstrasellular matriks, diş besleyen arterler, venalar, lenfatik doku ve sinirlerin oluşturduğu yumuşak bağ dokusu tabakasıdır. Pulpanın görevi dişin mineralize bölgesi olan dentinin canlılığını korumasını ve yaşamını sürdürmesini sağlamaktır. Dentin ve pulpa dişin görünür kuron bölgesinden başlayıp dişeti içinde gömülü olan kök bölgesine kadar uzanır.

Kök bölgesinde dişin etrafını kaplayan kalsifiye bağ dokusundan oluşmuş sement bölümü bulunur. Dişin yaşamsal fonksiyonlarının devamı için destek görevini gören dişin en zor görülebilen dokusu olan sement sert kemik benzeri özel bir yapıdır. Kimyasal bileşiminin %45'ini çoğunluğunu hidroksiapatitin oluşturduğu inorganik kısım oluştururken geriye kalan %33'ü kollajen yoğunluklu organik madde ve %22'si sudur. Sementin görevi dişlerin stabilizasyonunu sağlayan periodontal ligamentler için gerekli ortamı sağlamaktır ve bu sayede diş kökü alveol kemiğe bağlanır.

Dişin histolojik olarak incelenen bu yapılarının yanında ayrıca dişi destekleyen yapılar da bulunmaktadır. Dişi destekleyen ve çevresindeki dokulara bağlanmasını sağlayan ayrıca diş etkenlerinden dolayı oluşan basınç ve kuvvetlere karşı dişin gösterdiği direnci sağlayan yapıya periodonsiyum denir. Periodonsiyum da kendi içinde bölümlere ayrılmıştır bunlar: sementum, periodontal ligamentler, alveolar kemik ve gingivadır. Bu bölümlerin içinde olan sementum hem dişin bir parçasıdır hemde dişi destekleyen dokular arasında görülmektedir. Periodontal ligamentler ise sement ile biten diş kökünü alveolar kemiğe bağlama görevi görür. Kalınlığı insanların diş yapısına ve çiğneme sırasında dişe uygulanan kuvvetlere göre 0.15mm ile 0.38mm arasında değişir. Yapısının büyük bir bölümünü osteoblastlar, osteoklastlar, fibroblastlar, makrofajlar, sementoblastlar, sementoklastlar ve malassezin epitel hücreleri oluşturur. Bunların yanında yapısında kollajen fiberler, oksitalan fiberler, doku sıvısı, damarlar ve sınırları içerir. Bir diğer destek yapısı olan alveolar kemik dişler için gerekli ve yeterli boşluğu içeren kemiktir. Alveol kemiğin üzerinide gingiva ya da dişeti dediğimiz yapı kaplamaktadır. Diş eti ağız boşluğunda keratinize olmuş epitelle kaplı fibröz bir yapıdır. Pembe renkli, hassas ve yumuşak olan bir doku olan dişeti, dişleri ve çene kemiğini çevreler ve yanak ve dudak içini kaplayan mukoza tabakası ile birleşir. Dişetin dişleri örtmekten başka görevi yokmuş gibi düşünülse de ağız içinde önemli bölgelerden biridir. Çünkü periodonsiyumu ilgilendiren periodontal hastalıkların çoğu ilk olarak dişeti iltihaplanmasıyla başlar ve alveol kemiğin yıkımına sebep olacak kadar ilerler [1].

2.2. Periodontal Hastalıklar

Dişler sement, periodontal ligament, alveol kemiği ve dişetinden oluşan, periodonsiyum adı verilen temel yapıdan oluşurlar. Birbirinden farklı olan bu dokular

belli bir uyum içerisinde çalışmaktadırlar. Bu uyum bazı sebeplerden dolayı bozulması sonucunda dişin ve destek doku zarar görür ve periodontal hastalıkların oluşumuna sebep olur. Periodontal hastalıklar 1999 yılında AAP (American Academy of Periodontology) tarafından güncellenerek şu şekilde sıralanmıştır:

- Dişeti hastalıkları
- Kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
- Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitisler
- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodonsiyumun abseleri
- Endodontik lezyonlarla birlikte görülen periodontitisler
- Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar [8].

Diş yüzeyi ve dişeti çevresinde biriken bakterilerin sebep olduğu kronik enfeksiyon hastalıkları olarak kabul edilen gingivitis ve periodontitis periodontal hastalıkların en sık olarak görülenleridir [9].

2.2.1. Periodontitis

Periodontitis dişleri destekleyen dokuların geri dönüşümü olmayan bir şekilde yıkıma uğratan periodontal inflamatuvar bir hastalıktır. Diş dokusundaki kayıp ataşman kaybı, periodontal cep oluşumu, mobilite artışı ve alveol kemiği kaybı şeklinde devam etmektedir [10]. Tedavi edilmediği takdirde diş kaybına yol açmaktadır. Periodontitisin en yaygın tipi olan kronik periodontitis de hastalığın şiddeti plak ve diştaşı miktarıyla ilişkilidir ve yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artmaktadır ki bu yüzden daha çok erişkinlerde izlenir. Periodontal hastalıkların sebebi olarak çok sayıda farklı bakteri türü bulunmasına rağmen, kronik periodontitis ile ilişkilendirilen türler, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros* ve *Treponema denticola* olarak bilinmektedir [11]. Hastalığın ilerleyiş hızını diabet, sigara kullanımı gibi konak yanıtını modifiye eden lokal, sistemik, çevresel ve genetik faktörler tarafından etkiler [12].

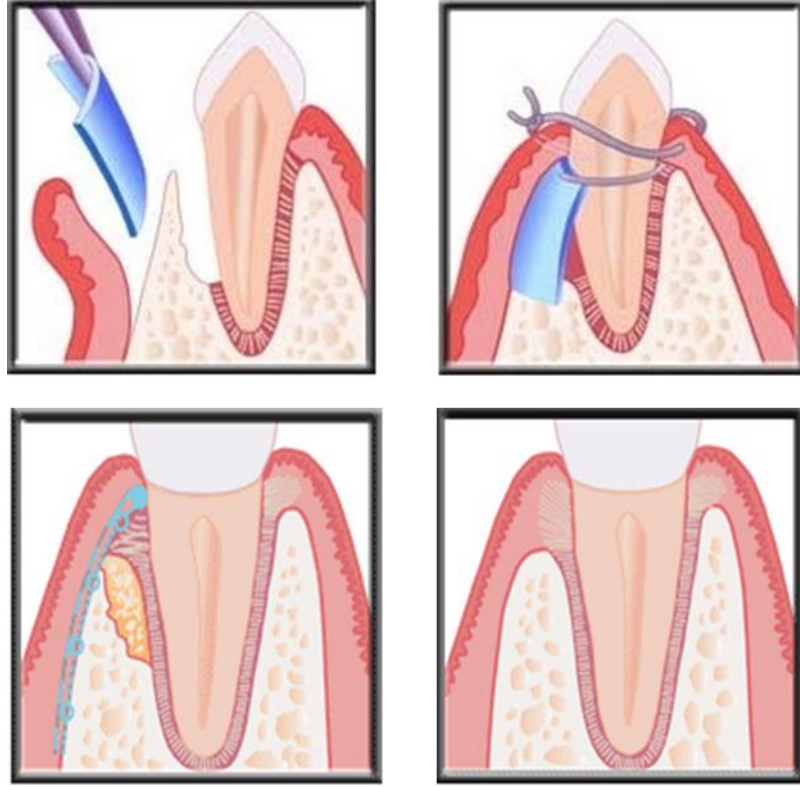
2.3. Periodontal Hasarların Tedavisi

Periodontal enfeksiyonlarda tedavinin ilk basamağı diş ve kök yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini kapsayan mekanik bir işlemdir [13,14]. Periodontal hastalıkların tedavisinde enflamasyonun ortadan kaldırılmasını sağlayarak hastalığın ilerlemesini durdurmak, patolojik cepleri ortadan kaldırmak, mobilitiyeyi azaltmak, yumuşak doku ve kemik kaybını önlemek ve estetiği düzenlemek temel amaçtır [15,16]. Bu nedenle ilk olarak etyolojik faktörler yıkıma neden olan eşik değerinin altına düşürülerek enfeksiyon kontrol altına alınmalıdır. Bu kapsamda periodontal tedavisi sırasında, hastalara ağız hijyen eğitiminin verilmesi ve uygulanabilirliğinin sağlanması, supragingival diştaşlarının temizlenmesi, hatalı restorasyonların düzeltilmesi, çürük kavitelelerinin restorasyonu ile periodontal dokuların yeniden değerlendirilmesi gerçekleştirilmektedir. Başlangıç periodontal tedavinin ideal olarak uygulanmasının sonucu olarak meydana gelen iyileşmenin uzun bağlantı epiteliyle olması beklenmektedir [17]. Hastalıklı bölgenin temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinden sonra, yeni epitel doku oluşumu 2 hafta içerisinde tamamlanır, fakat cebin yumuşak doku duvarındaki granülasyon dokusunun tamamen iyileşmesi biraz daha uzun sürmektedir. Bu birincil periodontal tedavi sonucunda dişeti çekilmesi veya ataşman kazancı, cep derinliğinde azalma meydana gelmektedir. İltihabın iyileşmesiyle birlikte dokunun renginin kırmızıdan soluk pembeye döner, kıvamında sıkılaşıma meydana gelir ve ödeminde ortadan kalkmasıyla birlikte dişeti kenarında çekilme gözlenir.

Periodontal hastalıkların tedavisinde günümüz koşullarında değişik metodlar uygulanmaktadır. Rejeneratif ve rezektif cerrahi teknikleri bu metodların başlıcalarıdır. Rezektif kemik cerrahisinde patolojik oluşan ceplerde azalma gözlenmede müdahale sırasında uzaklaştırılan kemik miktarından ötürü kullanımı sınırlı kalmış ve çok tercih edilmemiştir. Rejeneratif metotta ise yıkıma uğramış destek dokuların, periodontal ligamentlerin, kemik dokusunun yani bütünüyle defektin yeniden oluşmasını sağlamak temel amaçtır [18]. Periodontal rejenerasyon tekniklerinde hücre ve doku gelişim hızları ve öncelikleri hakkında pek çok çalışma yapılmış ve bunun sonucunda Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR) tekniği geliştirilmiştir.

2.3.1. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

Cerrahi işlem sonrası epitel hücreler dişeti kenarından apikale doğru hızla ilerlerken, bağ dokusu tedavi edilmiş kök yüzeyinin apikal bölgesinden koronale doğru ilerler. Fakat bu ilerleme sırasında epitel hücrelerinin hızlı çoğalmalarına karşı, bağ dokusu hücrelerinin kök yüzeyine erken dönemde bağlanamamaları yarışı epitel hücrelerinin kazanmasına sebep olur. Bu eşit olmayan büyüme süreçleri YDR de hücre seçiciliğinin gelişmesine sebep olmuştur. 1976'da Melcherin ortaya koyduğu teoride periodontiyum gingival epitel, gingival bağ dokusu, kemik, periodontal membrandan oluşan 4 ana bölüme ayrılmıştır. Bu teoriye göre periodontal membranlar rejenerasyon için hücrelerin ana kaynağı olarak kabul edilmiştir. Ayrıca kemik endosteumunda farklılaşmamış hücrelerin oluşumunda kaynak olabileceği kabul edilmiştir. Geçmişten günümüze kadar gelişip yeniden şekillenen bu ana prensip diğer pekçok araştırmacı tarafından da kullanılmıştır. Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından yapılan YDR tanımını “Periodontal ligament, alveolar kemik gibi kayıp periodontal dokuların, seçilmiş hücreler ve periodontal yaranın doku çoğalması aracılığıyla bulunmaya çalışıldığı bir prosedür” şeklinde yapmıştır. YDR de asıl amaç çeşitli materyallerden üretilmiş bariyer membranların yardımıyla kendini hızlı yenileyen epitel hücreler ile periodontal ligament ve alveolar kemik hücreleri arasında bir sınır oluşturmaktır. Böylece epitel hücreler defektin oluşturduğu boşluğun dışında bırakılarak kök gingival bağ dokusundan kaynaklanan fibroblastlarca dolar ve kemik hücrelerinin iyileşmesine ve çoğalmasına destek verilir [19].



Şekil 2.2: Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tedavi basamakları.

2.4. Bariyer Membranlar

Periodontal dokuların hepsinin farklı iyileşme süreçlerinden yola çıkılarak YDR’de bariyer membran kullanılmasının asıl amacı, periodontal yenilenmeyi kolaylaştırarak seçilmiş hücre popülasyonunun artışı desteklemek ve yara bölgesinde istenmeyen hücrelerin göçüne engel olmaktır. Ayrıca bariyer membranlar yeni oluşan kemik dokunun sınırlarını belirleyerek iskeletsel konturu sağlar. Bu amaçla kullanılan bariyer membranların dizaynlarında bazı kriterler istenmektedir. Biyouyumluluk, hücre seçiciliği, boşluk oluşturma, doku integrasyonu, kullanım kolaylığı ve biyolojik aktivite bunların başlıcalarıdır. *In vivo* ortamda kullanılan bu materyallerin etkin olabilmesi için bu kriterleri sağlaması gerekmektedir. Ayrıca uygulanabilirliğin kolay olması, iyileşme sırasında istenilen müddetçe stabilitesini koruyabilmesi, steril olması, üzerinde bakteri birikimine sebep olacak yapısının olmaması da bariyer membranlarda istenilecek özelliklere ilave edilebilir.

Günümüzde periodontal tedavilerde birçok bariyer membran çeşiti kullanılmaktadır. Bu membranlar temel iki grupta incelenirler: rezorbe olabilen ve rezorbe olamayan membranlar. Rezorbe olamayan membranlar vücut içinde bozunmadıkları için

iyileşme süresi sonunda ikinci bir cerrahi işlemle çıkartılması gerekir. Fakat bu ikinci işlem hastalık riski, maliyet, iyileşme sürecinin uzaması, iyileşen dokunun tekrar zarar görmesi gibi bir takım olumsuzluklara sebep olmaktadır. Tüm bu olumsuzluklara rağmen PTFE, e-PTFE ve titanyum membranlar YDR de sıkça kullanılmış membranlardır. Günümüzde ise sıklıkla rezorbe olabilen bariyer membran çeşitleri kullanılmaktadır. Bu membran çeşitleri de tedavi süresince e-PTFE membranlar kadar etkilidirler. Rezorbe olabilen membranlar kullanılan malzemenin cinsine ve hastalığın iyileşme süresine göre belirli süre sonra vücut içinde hidrolize uğrayarak parçalanırlar. Vücut içinde bu yıkım 6 haftadan 8 aya kadar değişebilir [20].

2.4.2. Rezorbe Olamayan Membranlar

Emilemeyen membranlar periodontal dokuların yenilenmesi tamamlandıktan sonra bozunmazlar ve kendi formlarını korurlar bu sebeple ikinci cerrahi bir operasyonla dokudan uzaklaştırılmaları gerekir. Bu prosedür iyileşen dokularda tekrar travmaya sebep olabilir, hasta bireyi olumsuz etkiler, maliyeti artırır ve tedavi süresini uzatır.

Klinik kullanım için onaylanmış ilk rezorbe olamayan membranlar genişletilmiş politetrafloroetilenden yapılmıştır (ePTFE, Gore-Tex). PTFE yüksek inertlik ve biyouyumluluk özelliği olan bir florokarbon polimeridir. Doku büyümesine izin verir, implantasyon sonrası immün cevap oluşturmaz fakat gözeneksiz bir yapıya sahiptir [21]. e-PTFE, kimyasal yapı olarak aynıdır fakat farklı dokularda minimal inflamatuvar reaksiyona neden olabilir [22]. Gore-Tex® e-PTFE membran iki parçadan oluşur. İlk olarak bağ doku gelişimini destekleyen koronal konumlandırılmış açık bir mikroyapı, apikal epitel göçü önler ve yara stabilitesini korur. Bu kısım 1 mm kalınlığındadır ve % 90 gözeneklidir. Diğer parça ise yapısal dayanıklılığa sahip olan ve diş etine karşı bir bariyer olarak görev yapan rejenerasyon için bir boşluk sağlayıcı olarak hizmet eden, 0.15 mm kalınlığında, % 30 gözenekli tıkayıcı bir zardır [23].

İnsan histolojik örnekler, e-PTFE membranların yerleştirilmesinden 3 ay sonunda yüksek ölçüde periodontal yenilenmeye ve iyileşmeye gözlemlendi. 6 ay sonra yeni sement oluşumu belirlendi. e-PTFE membranların etkinliği birçok klinik çalışmada araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda rejeneratif tedavi yöntemleriyle flep cerrahi

karşılaştırılmış ve aralarında çok büyük değişikliklerin olmadığı belirlenmiştir. Fakat membran yerleştirme, konvansiyonel periodontal cerrahiye göre ağrı, irin ve şişlik gibi minör komplikasyonlara daha fazla neden olabilir.

Gore-Tex,e-PTFE membran iki e-PTFE tabakası arasına titanyum takviyesiyle geliştirilmiş artan bir mekanik mukavemet ve daha iyi bir space maintenance elde edilmiştir. Hayvan çalışmalarında membran yerleştirildikten 2 ay sonra klinik olarak anlamlı sement ve kemik yenilenmesi ortaya çıkmış, modifiye edilmemiş membranlara göre büyük fark bulunamamıştır [24]. Titanyum takviyeli membranlar, yetersiz alveoler kemik kütlesi mevcut olduğu durumlarda, dişsiz alveoler kemik güçlendirme amaçlı yönlendirilmiş kemik yenilenmesi uygulamalarında da kullanılmaktadır.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gözeneksiz PTFE (TefGen-FD®)' den yapılmış membranlar e-PTFE membran uygulamalarıyla benzer sonuçlar göstermiş ancak doku entegrasyonu kalmıştır [25].

Literatürde bazı kaynaklarda rezorbe olmayan membranların üretiminde kauçuk-dam ve cam iyonomer materyallerinde kullanıldığı görülmüştür. Bu sayı sınırlı olmakla birlikte, malzemelerin yönlendirilmiş doku yenilenmesi için belirtilen tüm şartları yerine getirmediği belirlenmiştir [26].

Bu membranların hassas yenilenen dokuya zarar verilerek çıkartılması için ikinci bir cerrahi prosedür gerektirmesi başarılarını gölgede bırakmış ve yeni rezorbe olabilen emilebilir membranların geliştirilmesine yol açmıştır [27].

Çizelge 2. 1: Rezorbe olmayan bariyer membranlar [28].

Ticari Adı	Üretici Firma ve Ülkesi	Malzeme	Özellikler	Açıklama
Gore-Tex	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	e-PTFE	İyi yüzey tutucu Kullanımı kolay	Uzun süre klinik deneyim
Gore-Tex-TI	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	Ti-e-PTFE	En kararlı yüzey tutucu Gereksiz dolgu malzemesine sahip	Titanyuma maruz kalmamalı Diş çukuru doldurmada yaygın kullanım
High-density Gore-Tex	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	d-PTFE	0.2 µm por	İkincil cerrahi müdahale sakıncalı
Cytoplast	Osteogenics Biomedical., USA	d-PTFE	<0.3 µm por	Birincil kapatma geraksiz
TefGen FD	Lifecore Bio-medical, Inc., USA	d-PTFE	0.2–0.3 µm por	Ayrırmak kolay
Non-resorbable ACE	Surgical supply, Inc., USA	d-PTFE	<0.2 µm por 0.2 mm kalınlık	Sınırlı hücre çoğalması
Ti-Micromesh ACE	Surgical supply, Inc., USA	Ti	1,700 mm por 0.1 mm kalınlık	İdeal stabil kalma oranı
Tocksystem Mesh	Tocksystem, Italy	Ti	0.1–6.5 mm por 0.1 mm kalınlık	Minimal bozunma ve enflamasyon
oneShields	Dentsply Friadent, Germany	Ti	0.03 mm por 0.1 mm kalınlık	Kemik yenilenmesin de etkili
M-TAM	-	Ti	1,700 mm por 0.1–0.3 mm kalınlık	Mükemmel doku uyumluluğu

2.4.3. Rezorbe Olabilen Membranlar

Kendi doğası gereği rezorbe olabilen membranların ayrışmalarını kontrol etmek mümkün değildir. Membranın parçalanması yerleştirildikten sonra hemen başlar ve bozunma hızı kolajen gibi enzimatik bozunma gerektiren malzemeler için bireyler arasında önemli ölçüde değişebilir. *in-vivo* membranların bozunmaları 4 hafta ve birkaç ay arasında değişir. Çünkü emilebilir membranların biyobozunmaları, potansiyel yara iyileşmesini etkileyen bir faktördür ve rejeneratif sonucu tehlikeye sokan doku reaksiyonlarına sebep olabilirler. Rezorbe olabilen bariyer membranlar doğal ya da sentetik bazlı olabilirler [29].

2.4.3.1. Doğal Membranlar

Biyouyumluluk ve yara iyileştirilmesi gibi özellikleri nedeniyle kollajen tıp ve diş hekimliğinde kullanılmaktadır. Kollajen, düşük immünojenite, kan durduruculuk, periodontal ligament ve ginigival fibroblast hücrelerini aktive etme , potansiyel doku kalınlığı artırma gibi birçok etkili biyolojik aktiviteye sahiptir. Yara iyileşmesi sırasında kolajen ve çeşitli hücre tipleri arasında etkileşimler olur [30].

Kollajen, hayvan deri, tendon veya bağırsaklardan elde edilir. İzolasyon ve saflaştırma işlemlerinden sonra enzimatik preparasyon veya kimyasal ekstraksiyon yoluyla çeşitli formlara getirilebilir [31]. Aldehitle muamele edilmesi sonucunda çapraz bağlanır. Bunun sonucunda su emilimi ve çözünürlük düşer, çekme dayanımı yükselir [32]. Teorik olarak bazı hastalıklara yol açtığına gözlemlenmesine rağmen, FDA, kollajen ve kollajen bazlı ürünlerin insanlar üzerinde kullanımı için izin verir.

Üretim prosesinin teknolojik karmaşıklığı Bio-Gide membranın üretim süreci üzerinde örneklendirilmiştir. Domuz kökenli kollajen üretimi birkaç aşamadan oluşur ve kollajen çift katlı bir oluşum içerir. Kollajen antijenikliği iki uçlu peptid bölgesine bağlıdır [33]. Lipid ve protein kalıntıları özel saflaştırma prosedürleri kullanılarak uzaklaştırılır. Sonra membranların yapısal kalitesi kademeli analiz ile kontrol edilir. Son ürün, herhangi bir organik ya da kimyasal artık içermeyen saf kolajen liflerinden oluşur. Son olarak biyouyumluluk ve safsızlık kontrol edilir.

Implante edilen kollajen enzimatik olarak makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından bozunmaya uğrar. Emilim hızı kolajen kaynağına bağlı olarak değiştirilebilir [34]. Kollajenaz enzimi belirli bir yerde membranın emilimini başlatır.

Elde edilen sonuçlara göre kolajen, jelatinazlar ve diğer enzimler tarafından amino asitlerine indirgenmiş ve jelatin haline gelmiştir. Vücutta Porphyromonas gingivalis gibi bazı periodontal patojenler kollajenaz enzimi üretebilir. Bazen iyileşme sırasında membran kolonize olmuş bakterilere maruz kalır ve kontrolsüz bozunma sonucunda olumsuz sonuçlar elde edilir [35].

Locci ve arkadaşları kolajen ve PTFE nin biyouyumluluğu karşılaştırmış, sonuç olarak kolajen membranın bu hücrelerin çoğalmasını sağladığını, PTFE membranın ise dişeti fibroblastlarının DNA sentezini kısıtladığını ve PTFE membranın hücre dışı membran sentezini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [36]. Wang ve arkadaşları ise içinde kolajen olmayan membranlara göre kollajen olanların yüzeyine osteoblastların daha yüksek oranda yapıştığını göstermiştir [37].

Elde edilen verilere göre kritik epitel doku çoğalması yaklaşık 14 günde tamamlandığından bu süre içinde kolajen membranın bütünlüğünü koruduğu ve epitel hücrelerin apikale doğru çoğalmasını engellediği saptanmıştır [38].

Kollajen membranların bozunma potansiyelleri hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla test edilmiştir. Bir sığır kollajen membran (BioGide®) 8 hafta içinde rezorbe olurken, bir sıçan kuyruğu kollajen membranı 4 hafta içinde rezorbe olmaktadır. Her iki membranda periodontal yenilenmede başarı sağlamıştır [39].

Tip 1 kolajen içeren membran (BioMend®) sığır aşil tendonundan imal edilir. Membran yarı örtücü özelliktedir (gözenek boyutu 0.004 um) ve 4-8 hafta sonra rezorbe olur [40].

İnsanlarda sığır derisinden (Avitene®) türetilmiş mikrofibriler bir hemostatik kollajen membranın histolojik olarak değerlendirilmesi, bir kontrol grubuna göre daha etkili olmamıştır. Ayrıca membranın işlemesi zor ve başka hemostatik kollajen membranla (Collistat®) karşılaştırıldığında doku yenilenmesi üzerinde farklı bir etkisi yoktur. İmplantasyondan yedi gün sonra tamamen bozunmuştur [41].

Yapılan çalışmalar sonucu tüm bu kolajen kaynaklı membranlar birçok özellik bakımından istenilen değerlere göre sınırlı değerlere sahiptir ve yapılan analizler rezorbe olamayan membranlarla neredeyse aynı etkilere sahip olduklarını

göstermiştir [42]. Bu sebeple doğal malzemelerin yerine kullanılmak üzere daha etkili sentetik materyaller geliştirilmiştir.

Çizelge 2. 2: Rezorbe olabilen doğal bariyer membranlar [28].

Ticari Adı	Üretici Firma ve Ülkesi	Malzeme	Özellikler	Açıklama
Plasma rich in growth factors(PRGF-Endoret)	BTI Biotechnology Institute, Vitoria, Spain	Hastanın kendi kanı	Yüksek oranda büyüme faktörü Çeşitli kullanımlar için farklı formülasyonlar Tam emilim	Osseointegrasyonu ve ilk stabiliteyi artırır Yeni kemik ve yumuşak doku oluşumunu destekler
BioGide	Osteohealth Company, SUI	Domuz I ve III	Emilim: 24 hafta Mekanik mukavemet: 7.5 MPa	Dolgu malzemeleri ile uyumlu
Bio-mend	Zimmer, USA	Sığır I	Emilim: 8 hafta Mekanik mukavemet: 3.5–22.5 MPa	Fiber ağı Hücre faaliyetlerini etkiler
Biosorb membrane	3M ESPE, USA	Sığır I	Emilim: 26–38 hafta	Doku uyumlu
Neomem	Citagenix, CAN	Sığır I	Çift katmanlı Emilim: 26–38 hafta	İlerlemiş vakalarda kullanım
OsseoGuard	BIOMET 3i, USA	Sığır I	Emilim: 24–32 hafta	Nihai sonuç estetik olarak geliştirilebilir
Ossix	OraPharma, Inc., USA	Domuz I	Emilim: 16–24 hafta	Kemik dokuyu artırır

2.4.3.2. Sentetik Membranlar

Sentetik emilebilir malzemeler genellikle organik alifatik termoplastik polimerlerdir. En sık kullanılan polimerler polilaktik asit, poliglukolik asit ve bunların kopolimerlerini içeren poli- α -hidroksi asitlerdir. Poli- α -hidroksi asitlerin

avantajlarından biri hidolizi sonucunda kalan son ürünün su ve karbondioksit olmasıdır. Bu bozunmanın süresi ise polimer zincirine laktid ya da glikollerin eklenmesi ile değiştirilebilir [43].

Bozunma ürünlerinin yüksek konsantrasyonlarda hücreler için toksik olmasına rağmen *in vitro* olarak yeterli biyolojik uygunluk sağlanmıştır. Fakat alveol kemik oluşumu sırasında gözenekli polilaktid implantların farklı vücut reaksiyonlarına sebebiyet verdiği gözlemlenmiştir [44].

Polilaktik asit ve sitrik asit esteri tribütilsitrat asetilden yapılmış bir çift katmanlı emilebilir membran (Guidor®) piyasaya çıkan ilk ürün oldu. Üstte uzanan gingival kanadın entegrasyonunu sağlamak amacıyla tasarlanmış membranın dış yüzeyinde dikdörtgen delik ($400-500/\text{cm}^2$) bulunmaktadır. Kullanıldıktan sonra sadece sınırlı dişeti çekilmesi bildirilmiştir buda yüzey tasarımının başarılı olup, doku entegrasyonu teşvik ettiğini göstermektedir[45]. İç ve dış tabakalar arasında doku büyümesinin oluşması için boşluk alanlar bulunmaktadır. İç katman üzerinde küçük dairesel delikler ($4000-5000/\text{cm}^2$) ve membran ve kök yüzeyi arasındaki boşluk korumak içinde dış aralayıcılar vardır. Histolojik hayvan çalışmaları implantasyon sonrası membranın 6 hafta varlığını koruduğu daha sonra 6-12 aylık süre zarfında tamamen bozunduğu gösterir. Klinik çalışmalar, çeşitli periodontal defektler üzerinde membran etkinliğini kanıtlamıştır [46]. Fakat daha sonra membran bilinmeyen nedenlerden ötürü piyasadan kaldırılmıştır.

Bir başka sentetik rezorbe olabilen membran Resolute®, glikolid ve laktik kopolimeri ve gözenekli ağ yapıda poliglikolid liflerden oluşmuş bir membrandır. Kapatıcı özellikteki bu membran hücre büyümesini engellerken gözenekli yapısı ise doku entegrasyonuna destek olur. Histolojik çalışmalar bu membranın, rezorbe olamayan bariyerlerle aynı etkinliğe sahip olduğunu ve 4 hafta yapısını koruduktan sonra 5-6 ay içerisinde tamamen bozunduğunu göstermiştir [47].

Sıkı dokunmuş bir membran olan Vicryl periodontal Mesh® poliglaktin 910 lifler, glikolid ve L-laktit kopolimerinden oluşmuştur. Bu membran dokuya yerleştirilmesinden 2 hafta sonra yapısını kaybeder ve 4 haftada sonrada tamamiyle rezorbe olur [48]. Hayvan çalışmaları, düşük doku entegrasyonu ve doku oluşumu

gösterse de, klinik değerlendirme diğer membranlarla eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir [49].

Atrisorb® membran, dişhekimleri tarafından üretilen tek membrandır. Polilaktik polimerinin N-metil-2-pirolidon içinde çözünüp akışkan form oluşturmasıyla elde edilmiştir. Kalınlığı 600-750 mikron olan membran düzenli bir şekle sahip değildir. İmplantasyon sonrası vucüt içerisinde tam olarak bozunması 6-12 ayda tamamlanır. Klinik çalışmalar periodontal defektlerin tedavisinde etkinliği kanıtlamıştır [50].

Polilaktik asit kullanılarak üretilmiş Epi-Guide® membran, epitel hücreleri durdurmak ve fibroblastlar uzak tutmak için tasarlanmış üç katmanlı bir yapıdan oluşmaktadır. İmplantasyon sonrası 20 hafta yapısını muhafaza eder ve daha sonra 6-12 ay içinde tam olarak rezorbe olur.

Polydioxanon (PDS)' dan imal edilen Experimental Mempo® membran, iki katmanlı bir yapıya sahiptir. Dişeti tarafında bulunan ilk katman, 200 mikron uzunluğunda PDS ile kaplı tamamen geçirimsiz bir dokuya sahiptir. Yara iyileşmesi sırasında bazı olumsuzluklar yaşasada klinik etkinliği PLA membranla karşılaştırılmış ve kanıtlanmıştır [51].

Poliester membran üretiminde ise poliüretan kullanılması da test edilmiştir. Poliüretanlar, (-NH-CO-O-) üretan grubu içeren, farklı özelliklere sahip malzemeler içeren organik polimerlerdir. Polieter üretan enzimatik ve oksidatif bozunma ile parçalanır [52]. Hayvan deneyleri poliüretan membranlar şişmeye eğilimi olduğunu, PLA membranlara göre defektlerde inflamasyon oluşturduğu ve doku oluşumunu yavaşlattığını göstermiştir. Membranın implantasyonundan sonra en az 8 hafta için dokusunu koruduğu görülmektedir ve tercih edilmemektedir [53].

Çizelge 2. 3: Rezorbe olabilen sentetik bariyer membranlar [28].

Ticari Adı	Üretici Firma ve Ülkesi	Malzeme	Özellikler	Açıklama
OsseoQuest	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	Hidrolizlenebilen polyester	Emilim: 16–24 hafta	Güzel doku bütünleşmesi
Biofix	Bioscience Oy, USA	Poliglikolik asit	Emilim: 24–48 hafta	Defek bölgesini yumuşak doku ve bakteri hücrelerinde korur
Vicryl	Johnson & Johnson, USA	Poliglaktin 910 Poliglikolid/polilaktid 9:1	Mükemmel uyum Emilim: 4–12 hafta	Dokuma membran Dört farklı şekil
Atrisorb	Tolmar, Inc., USA	Poly-DL-laktid ve çözücü	Emilim: 36–48 hafta Farklı emilim özelliği	Özel fabrikasyon membran 'Bariyer Kit'
EpiGuide	Kensey Nash corporation, USA	Poli-DL-laktik asit	Üç katmanlı membran Emilim: 6–12 hafta	Kendi kendine yetebilir Kan pıhtısına karşı destek
Resolut	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	Poli-DL-laktik-koglikolid	Emilim: 10 hafta İyi yüzey tutunması	Güzel doku bütünleşmesi Dikiş malzemesi gerekli
Vivosorb	Polyganics B.V. NL	DL-laktik-ε-kaprolakton (PLCL)	Yapışkan olmayan bariyer 8 haftaya kadar stabilitesini korur	Sinir hücresi gibi hareket eder

2.4.4. Membran Üretiminde Kullanılan Malzemeler

Polimerlerin biyomateryal olarak kullanımları oldukça eskiye dayanır ve çok yaygındır. Periodontal cerrahide kullanılan ilk membran malzemeside sementum, periodontal ligament ve alveolar kemiğin yenilenmesine izin veren selülozasetattı. Daha sonra yeni membranlar geliştirmek için değişik materyaller kullanılmaya başlandı ve periodontal yenilenmede etkili oldukları gözlemlendi. Membranların

üretiminde de doğal polimerler ve sentetik polimerler en yaygın olarak kullanılan malzemelerdir. Polimerik membranların mekanik, biyolojik ve bakteriyal özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla çeşitli malzemelerde ek olarak kullanılmaktadır [54].

2.4.4.1. Doğal Polimerler

Bitki ve hayvan dokularından elde edilen kollajen, ipek fibroin, kitosan, selüloz, dekstran, aljinat bariyer membranların üretiminde kullanılan doğal polimerlerdir. Yüksek biyoyumluluk, düşük toksiklik oranı, düşük immün yanıtla karşılaşma olasılıkları doğal polimerlerin kullanımını artırmıştır. Bu polimerler doğal veya sentetik başka polimerlerle karıştırılarak kullanılabilirler. Doğal olarak hidrolize uğrayarak veya enzimler vasıtasıyla vücut içerisinde bozunmaya uğrarlar [55,56].

2.4.4.1.1. Kollajen

Hayvanların deri, tendon ve bağırsaklarından elde edilen kollajen biyoyumluluğu ve iyileşme sürecindeki katkılarından dolayı tıp ve diş hekimliği alanında kullanılan doğal bir materyaldir. Kollajen ve kollajen bazlı ürünler FDA tarafından onaylanmış ve insanlar üzerinde kullanılmasına izin verilmiştir [57-60]. Yüksek gerilme direnci, düşük uzama, düşük antijenite, zayıf immünojenite, yara iyileşmesi ve pıhtılaşma destekleyici yapıya sahiptir. Ayrıca yüksek oranda kalsiyum bağlama özelliğine sahip olması kemik iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Kollajen tipleri arasında Tip-1 kollajen periodontal konnektif dokuda bulunan temel bileşen olduğu için hidroksiapatitlerle birlikte membranların temelini oluşturur [55,56,61].

2.4.4.1.2. İpek Fibroin

Özellikle ipek böcekleri ve bazı örümcek türleri tarafından üretilen ipek doğal proteinler olan serisin ve fibroinden oluşmaktadır. Lifli bir yapıya sahip olan fibrin ipeğin esas yapısını oluştururken serisin bu lifli yapıyı çevreler ve ona yapışkan bir özellik katar. Diğer biyomalzemelerle karşılaştırıldığında en büyük avantajı mükemmel mekanik özellikleridir. İpek güç-yoğunluk oranı çelikten on kat kadar daha yüksektir. Diğer önemli avantajları ise iyi biyoyumluluk, su bazlı işleme, biyobozunurluk ve fonksiyonel değişiklikler için kolay erişilebilir kimyasal grupların varlığının bulunmasıdır. Bütün bu özelliklere sahip olan ipek fibroin son zamanlarda biyoteknoloji ve biyomalzeme alanlarında sıkça kullanılmaktadır [62].

2.4.4.1.3. Kitosan

Kitosan, deniz kabuklularının ve mantarların hücre duvarlarının yapısında bulunan ve doğada sıkça rastlanan doğal proteinlerden biri olan kitinin yüksek alkali ortamda kısmi deastilasyonu ile elde edilir. Açık yazılışı $\beta(1-4)$ glukozamin (2-amino-2-deoksi-D-glukoz)-N-asetil-D-glukozamin (2-asetamido-2-deoksi-D-glukoz) olan kristalin yapıda bir amino-polisakarittir. Bu doğal polimerin molekül ağırlığı ürünün kaynağına ve üretim şekline bağlı olarak değişebilmektedir. Çözünürlük özelliği çözücünün pH'ına bağlı olarak değişmektedir. pH'ı 7'nin üzerinde olan suda çözünmezken pH seviyesi 6'dan düşük seyreltik asitlerde çözünme gözlenir. Kitosan yapı itibarıyla bağ dokusunda bulunan glukozaminoglikana benzemesiyle yara iyileşmesi sırasında dokunun yapısını desteklemektedir [63]. Ayrıca antibakteriyel ve antifungal özelliğe sahip olması da yara iyileşmesi sürecinde bir avantaj yaratmaktadır [64,65]. Biyobozunur özellikte olması ve bozunma hızının molekül ağırlığı gibi çeşitli faktörlerle kontrol edilebilir olması da kitosanın biyomateryal olarak kullanımını artırmıştır [66]. Sert ve yumuşak doku onarımında etkin bir şekilde kullanılan kitosan periodontal ve kemik doku mühendisliği alanında yapılan çalışmalarda yüksek kullanım potansiyeline sahiptir. Fakat kitosandan elde edilen doku iskelerinin özellikle rejeneratif periodontal tedavilerde kullanımı hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

2.4.4.1.4. Selüloz

Bitki hücre duvarının temel maddesi olan selüloz, 1,4- β -D glikosidik bağlarıyla birbirine bağlanmış D-glikoz moleküllerinin dallanmamış doğrusal zincirden oluşan ve doğada en çok bulunan polisakaritlerden biridir. Yenilenebilir ve sürdürülebilir bir hammadde olan selüloz enerji üretiminde ve biyopolimer ürün eldesinde kullanılmaktadır. Doğada çok yaygın olması ve ürün üretim maliyetinin ucuz olması kullanımını arttıran avantajlarındandır. Mükemmel biyoyumluluk, biyobozunurluk ve iyi termal ve mekanik özelliklere sahiptir. Bununla birlikte sahip olduğu yüksek kristallinite, yüksek molekül ağırlığı ve yoğun hidrojen bağları sebebiyle organik ve sulu çözeltilerde oldukça az çözünürler. Biyopolimer olarak yara ve yanık örtü materyallerinin üretiminde sıkça kullanılmaktadır. Günümüzde diyaliz için kullanılan membranların da büyük bir kısmı selüloz kaynaklıdır [67-69].

2.4.4.1.5. Dekstran

Dekstran α -1,2, α -1,3 ya da α -1,4 bağlantılı yan zincirleri olan α -1,6-D'Glukopyranose oluşan *Leuconostoc mesenteroides* tarafından üretilen doğal dallı bakteriyel bir polisakarittir. Su ve organik çözücüler içinde çözünen, biyobozunur ve biyouyumlu bir materyal olan dekstran yaygın olarak çeşitli biyomedikal uygulamalar için kullanılmaktadır. Diğer doğal polimerler gibi dekstranda ucuz ve doğada yaygın olarak bulunmaktadır [70,71].

2.4.4.1.6. Aljinat

Aljinat, kahverengi yosun hücre duvarlarında bulunan bir doğrusal kopolimer polisakarit grubudur. β -1,4-D-mannuronik asit (E birimi) ve α -1,4-L-guluronik asit (G birimi) monomer birimlerinin çeşitli oranlarda ardışık olarak polimer zinciri boyunca dağılmasından oluşmaktadır. Aljinatlar, organik çözücülerde çözünmezler ve Ca^{+2} gibi iki değerli katyonların mevcudiyetinde kuvvetli bir jel ağı meydana getirebilirler. Katyonların uzaklaştırılması durumunda aljinat jeller çözünür duruma geçerler fakat aljinat polielektrolitik özelliğe sahip olduğu için sudaki çözünürlüğü sınırlıdır ve yüksek viskoziteye sahiptir. Fiziksel ve mekanik özellikleri gluronik asit bloklarının uzunluğu ve miktarı ile değişir [72-75].

2.4.4.2. Sentetik Polimerler

Günümüzde sık kullanılan sentetik biyobozunur polimerler, poli(laktik asit) (PLA), poli(glikolik asit) (PGA) gibi poli(α -hidroksiasitler), polianhidritler, poliortoesterler ve polikaprolaktondur.

2.4.4.2.1. Poli(α -Hidroksi Asitler)

Glikolik asit, laktik asit gibi doğal olarak meydana gelen α -hidroksiasitler birçok medikal uygulama alanında kullanılmak üzere biyobozunur polimerlerin temelini oluşturmaktadır. Özellikle doku yenilenmesinde kullanılan ve implante edilebilen malzemelerin çoğunun yapısında hidroksiasitler bulunmaktadır [76].

Biyobozunur polimerlerin en eski ve en yaygın çeşidi lineer alifatik poliester olan poli(α -hidroksiasitler) vücut içerisinde hidrolize uğrayarak bozunurlar. Polimerlerin bozunma hızları; zincir yapılarına, homopolimer veya kopolimer olmalarına, molekül

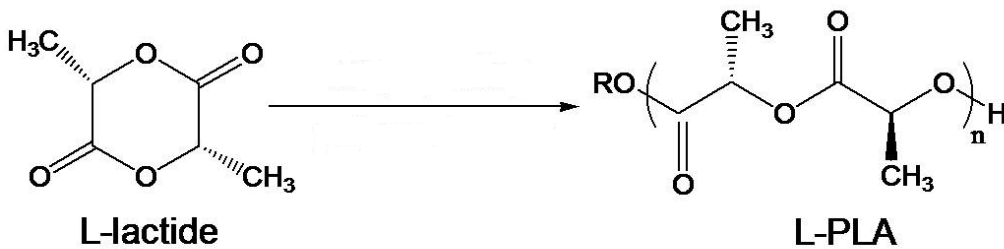
ağırlıklarına, yüzey alanlarına, kristallik derecelerine, maruz kaldıkları strese ve implantasyon edildikleri bölgelere bağlı olarak değişir [77].

Poli(α -hidroksiasitler) termoplastik polimerler oldukları için iyi mekanik özelliklere sahip malzemelerdir ve kalıplama, ekstrüzyon, çözücü dökme gibi yöntemler kullanılarak kolaylıkla şekillendirilebilirler.

Poli(α -hidroksiasitler) içinde en yaygın kullanılan polimerler poli(glikolik asit), poli(laktik asit) ve bunların kopolimeri olan poli(laktik-ko-glikolik asit)'tir. PGA, poli(α -hidroksiasitler) arasında en basit kimyasal yapıya sahip olan polimerdir. PGA yüksek kristallinite, yüksek erime noktası ve organik çözücüler içersisinde düşük çözünürlüğe sahiptir.

PLA biyoyoumluluk, biyobozunurluk, mükemmel termal ve mekanik özellik gibi özelliklere sahip olduğu için yenilenebilir kaynaklı malzemelerin üretiminde kullanılan polimerler arasında en çok ilgi gören polimerdir. Lineer alifatik termoplastik poliester olan PLA hidrolitik ve enzimatik hidroliz yoluyla parçalanır [78]. Yapısında PGA'ya göre fazladan bir metil grubu bulundurduğu için PLA daha yüksek hidrofobik özellik gösterir. Kiral molekül yapısına sahip olan PLA, iki stereoizomerik yapı içerir. Bu yapılar 4 farklı morfolojik yapıda bulunmasına sebep olur. Bunlar D-PLA, L-PLA, D-L-PLA ve mezo-PLA'dır [79]. PLLA poli(laktik asit)'in doğal olarak oluşan stereoizomeri olduğu için PDLA'ya göre daha sık kullanılmaktadır.

Poli-L-laktid (PLLA), Şekil 2.3'te gösterildiği üzere L-laktidin halka açılması polimerizasyonu sonucu elde edilir. %37 kristaliniteye sahip olan PLLA'nın camısı geçiş sıcaklığı 50-80°C aralığında ve erime sıcaklığı 180-190°C aralığındadır [80].



Şekil 2.3: PLA 'in halka açılma polimerizasyonu.

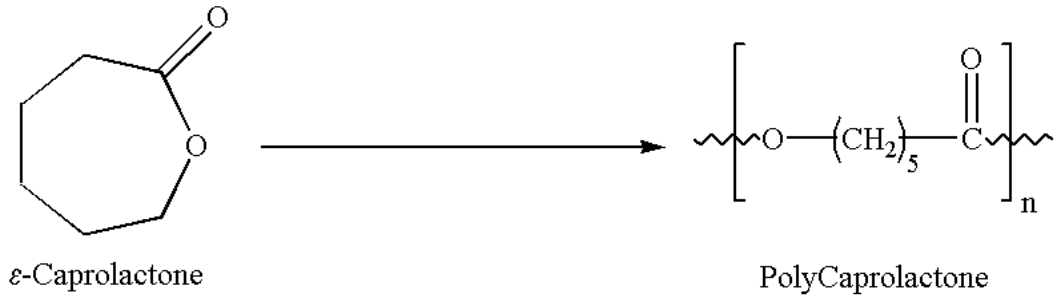
PLA'nın *in vitro* ortamda bozunması yıllar sürerken *in vivo* ortamda yaklaşık olarak 8-10 ay içerisinde çözünür. Bozunma sırasında ortam pH'nın değişimine bağlı

olarak inflamatuvar cevaplara sebep olabilir fakat bu vücudu olumsuz etkileyecek miktarda değildir.

Biyobozunurluk, yüksek biyoyumluluk, bozunma ürünlerinin toksik madde içermemesi gibi çeşitli özelliklerinden dolayı PLA doku yenilenmesine yardımcı olan materyallerin üretilmesinde en çok kullanılan polimerdir [81].

2.4.4.2.2. Poli(ϵ -kaprolakton)

Polikaprolakton 1930' lu yılların başında Caorthers grup tarafında sentezlenen polimerlerden biridir [82]. Alifatik bir poliester olan PCL biyoygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Belirli sentetik polimerlerin mikroorganizmalar tarafından bozunmasıyla oluşabilir. Aynı zamanda PCL ϵ -kaprolaktonun anyonik ve katyonik katalizör kullanılarak halka açılması polimerizasyonu ile veya 2-metilen 1-3dioksanın serbest radikal halka açılması polimerizasyonu sonucu meydana gelir [83].



Şekil 2.4: PCL 'un halka açılması polimerizasyonu.

PCL hidrofobik ve yarı kristalin bir polimerdir. Kristalinitesi molekül ağırlığındaki artışa bağlı olarak artar. Camsı geçiş sıcaklığı $-60^{\circ}C$ dir. $59-64^{\circ}C$ arasında değişen düşük erime noktası ve blendlere uyumlu özellik göstermesiyle biyomedikal alanda yüksek kullanım potansiyeline sahiptir [84].

PCL oda sıcaklığında kloroform, diklorometan, karbon tetraklorür, benzen, toluen, sikloheksan ve 2-nitropropan gibi çözücüler içinde iyi çözünür özellik göstermektedir. Aseton, 2-butanone, etilasetat, asetonitrilde az çözünür ve alkol, dietil eterde ise hiç çözünmez [85].

PCL biyobozunur bir polimerdir ve vücut içinde hidrolize uğrar. Bazı spesifik durumlarda enzimatik bir bozunma söz konusu olabilir. Bozunma süresi molekül ağırlına bağlı olarak 2-4 yıl arasına değişmektedir [86].

2.4.4.2.3. PTFE

Doku rejenerasyonu işlemlerinde başarısı kanıtlanmış olan politetrafloroetilen membranlar rejeneratif tedavilerde standart haline gelmiştir. Politetrafloroetilen lineer floropolimelere örnek kimyasal açıdan inert bir polimerdir. Tetraflora etilenin polimerizasyonu sonucu kendini tekrar eden birçok (-CF₂-CF₂-) grubundan meydana gelir. Floropolimerlerin temel özellikleri karbon ve florun atomik yapısından ve ikisi arasında bulunan kovalent bağın kimyasal yapısından oluşur. Ana zincir karbon-karbon bağlarından oluşurken dallanan grup karbon-flor bağı içerir. Bu iki bağ grubu da çok kuvvetli bağlardır. PTFE' nin temel özellikleri bu kuvvetli kimyasal bağlara dayanır. Flor atomunun boyutu karbon-karbon bağlarının üzerini devamlı ve düzenli bir biçimde sararak kimyasal etkilerden korur. PTFE mekanik özelliklerini 260°C' ye kadar korur. Bilinen çözücülerin hiçbiri içerisinde çözünmez. Flor katmanının etikisiyle PTFE düşük yüzey enerjisine (18dyn/cm) ve düşük sürtünme katsayısına (0.05-0.08, static) sahiptir.

Yüksek molekül ağırlıklı PTFE yüksek kristaliniteye sahiptir buda erime noktasının da çok yüksek olmasına sebep olur. PTFE' nin kristalinitesi %92-96 arasında değişirken erime sıcaklığı da 340-342°C arasındadır. Yüksek molekül ağırlığına sahip olan PTFE' nin eriyik haldeki viskozitesi o kadar yüksektir ki erime noktasının üzerindeki sıcaklıklarda bile akmaz. PTFE bir homopolimerdir fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar sonrasında içine birkaç farklı monomer katılarak özel uygulamalar için geliştirilmektedir. Böylece kimyasal, termal, yapışmazlık gibi özellikleri yükseltilmiştir [87].

2.4.4.3. Propolis

Propolis bal arıları tarafından üretilen, suda çözünmeyen, balmumu ve bitki öz sularından oluşan doğal bir malzemedir [88]. Propolis esas olarak arılar tarafından kovadaki hasarların giderilmesinde, dış ortamdan izole edilmesinde, dezenfeksiyonunda ve kovana giren zararlı mikroorganizma ve böceklerin etkisiz hale getirilmesinde kullanılır. Propolisin toplandığı bitki çeşitleri, bölgeye ve mevsime

göre değişmekle beraber bal arıları için am, huş, kavak, kara kavak, at kestanesi, st, kızılağaç, göknar, erik, karaağaç, meşe, dişbudak önemli propolis kaynağı ağaçlardır. Bu kaynaklara göre rengi sarı koyukahve arasında değişebilir. Etanol, glikol, ve suda farklı oranlarda znrlk göstermektedir. Antibakteriyel bileşenleri etil alkolde iyi znrliler. Propolisin kimyasal bileşimi ise çok komplekstir ve 100'den fazla bileşene sahip olduğu tespit edilmiştir. İçerdiği bu bileşimler kaynağına bağlı olarak değişmekte ve artmaktadır [89,90]. Genel olarak propolisin yapısında, %50 oranında reçine ve bitki zleri, %30 oranında balmumu, %10 oranında aromatik yağlar, %5 oranında polen ve %5 oranında aminoasit, vitamin ve antibiyotik içeriğini bünyesine alan flavanoidler, organik bileşikler ve mineral maddeler bulunur [91]. Yapılan alışmalar sonucu pekçok faydalı özelliğe sahip olduğu anlaşılan propolis, çeşitli amaçlarla özellikle tıp alınında kullanılmaya başlanmıştır [92]. Propolisin antimikrobik, antiinflamatuvar, antioksidan, antimujanik, karsinostatik etkilerinin olduğu bilimsel çalışmalar tarafından kanıtlanmıştır [93]. Bu etkilerinin yanı sıra kemik, kırık ve dental pulpa gibi değişik dokularda rejenerasyonu artırdığı da gözlenmiştir [94,95]. Propolisin antimikrobik özelliği ise bakteri, virüs, mantar ve parazitleri kapsamaktadır. Bu güçlü antibakteriyel özelliğine yapısındaki yüksek flavonoid miktarı sebep olur. Antibakteriyel etkisi gram (+) koklar ve gram (-) basiller üzerinde gözlemlenmiştir ve bakterilerin hücre bölünmesini engellediği kanıtlanmıştır [96,97].

2.4.5. Membran retim Yöntemleri

Polimer seçiminden bir sonraki adım seçtiğimiz materyal için uygun ve geliştirilebilir üretim yöntemi seçimidir. Seçilen yöntemin üretilecek membranın karakteristik özelliklerine uyumlu olması ve bazı kriterleri sağlaması gerekir. Mekanik ve kimyasal özellikleri ve biyoyumluluk gibi özellikleri olumlu yönde etkilemelidir. Kullanılan retim yöntemi, üretilen membran gözenekli bir membran ise, gözenek boyutu, gözenek dağılımı ve gözenekler arası bağlantı özellikleri sağlamalıdır [98].

2.4.5.1. Üzücü Döküm

Üzücü döküm, ince film yapısında doku iskeleleri ve membranlar üretmek için çok bilinen ve sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Kolay, basit ve ucuz bir yöntem olması, büyük ve gelişmiş ekipmanlara ihtiyaç duyulmamasıda yöntemin avantajlarından

bazıdır. Ayrıca partikül uzaklaştırma yöntemiyle birleştirilerek poroz yapıda membranların elde edilebilir olması da yöntemin kullanımını artırmaktadır. Çözücü döküm yöntemi, asıl olarak polimer çözeltisi içindeki çözücüyü çeşitli tekniklerle çözeltiden ayırarak polimerik bir film elde edilmesini sağlar. Bu işlemi iki şekilde yapabiliriz; birincisinde polimerik çözelti düz bir zemine ya da petri kabına dökülerek kurumması ve çözücünün yapıdan uzaklaşması beklenirken diğesinde ise bir kalıp polimer çözeltisi içine daldırılır ve kalıbın çevresinde polimerik bir katman biriktikten sonra kurutulur, çözücü uzaklaşır ve daha elde edilen yapı sonra kalıptan ayrılır [99]. Bu yöntemde çözücü uzaklaştırılması da iki şekilde yapılır. Polimerik çözelti, çözücünün buharlaşması için gerekli koşullar altında bekletilir ya da vakum altında kurutma işlemi uygulanır. Kullanılan çözücüler genellikle toksik özellik taşıdığı için vakum altında kurutma tekniği avantajlı bir konumdadır. Toksik özellikte çözücülerin kullanılması, belli bir kalınlığın üzerinde membranların elde edilememesi yöntemin dezavantajlarından [100].

2.4.5.2. Sıkıştırarak Kalıplama

Sıkıştırarak kalıplama yöntemi daha çok büyük ölçekli polimerik filmlerin hazırlanmasında kullanılan ucuz ve kolay bir yöntemdir. İki parçadan oluşan kalıp içine doldurulan polimerik malzeme kalıbın kapatılmasıyla sıcaklık ve basınç etkisiyle kalıbın şeklini alır. Kullanılan malzeme ve yapılan çalışmaya göre kalıp içinde sadece fiziksel şekillendirme değil kimyasal değişimlerde olabilir. Daha sonra sistem soğutulur ve kalıp açılarak şekil almış olan plastik malzeme kalıptan çıkartılır. Ölçü tamlığı, yüzey kalitesinin çok iyi olması ve ince parça istenilen durumlarda bu yöntem kullanılır [101].

2.4.5.3. Dondurarak Kurutma

Dondurarak kurutma tekniği poroz yapılı membran ve doku iskelesi üretiminde sıkça kullanılan tekniklerden biridir. Uygun bir çözücü içerisinde çözünmüş olan polimer çözeltisi dondurulur ve düşük sıcaklıklarda yüksek vakum altında çalışan cihaz içine yerleştirilir. Donmuş olan çözücü süblimleşir ve polimerik yapıdan ayrılır. Hızlı bir şekilde kurutmayla mikro ve makro gözenekli yapılar elde edilir [102,103]. Uzun süre gerektirmesi ve gözenek boyutlarının ayarlanılamaması bu yöntemin dezavantajları olarak görülebilir [104].

2.4.5.4. Faz Ayrımı

Faz ayırma işlemi termal yollarla yada kullanılan malzemelerin çözücüsü olmayan bir madde yardımıyla indüklenir. Bu yöntemle ayırma yada filtrasyon işlerinde kullanılmak üzere gözenekli membranlar elde edilir [105]. Faz ayrımı tekniğinde sıcaklık değişiminden faydalanılarak polimerik çözelti iki ayrı faza ayrılır. Bu iki ayrı faz polimer konsantrasyonu açısından yüksek konsantrasyonlu olan faz ve düşük konsantrasyonlu olan fazdır. İlk olarak polimer uygun çözücü içerisinde çözülür ve soğutulur. Soğutulan bu polimerik çözelti sıvı-sıvı faz yada katı-sıvı fazda olabilir. Sıvı-sıvı faz ayrımında düşük donma sıcaklığına sahip ve kolay süblimleşebilen bir çözücü tercih edilir. Çözücünün donma noktasının altında bir sıcaklığa kadar soğutulan çözelti içinde donan çözücü yapıdan vakumlu kurutma veya dondurarak kurutma yöntemiyle uzaklaştırılır ve böylece gözenekli yapı elde edilmiş olur [100]. Katı-sıvı faz ayrımında da çözünme tamamlandıktan sonra soğutma başlar ve çözücü kristalize olur. Daha sonra bu kristal yapı vakumlu kurutma veya dondurarak kurutma tekniğiyle uzaklaştırılır ve geriye sadece gözenekli yapı kalmış olur [106,107]. Bu yöntemin en önemli avantajı diğer yöntemlerle kolayca birleştirilerek kullanılabilmesidir [108].

2.4.5.5. Elektroğirme

Elektroğirme, bir polimer çözeltisinin elektriksel olarak yüklenmiş jeti aracılığıyla nanofiber oluşturma işlemidir. Elektrostatik kuvvet kullanarak fiber üretim yöntemi olarak tanımlanan elektroğirmenin patenti Formhals tarafından alınmıştır [109]. Elektroğirme düzeneği polimer çözeltisinin konulduğu şırınga, şırıngadaki polimerin çıkması için gerekli bir pompa sistemi, iki elektrod ve kV cinsinden yüksek voltaj kaynağın oluşmaktadır. Pompa yardımıyla ileri itilen ve şırınga ucuna gelen polimer çözeltisi şırınga ucundaki yüksek voltajın etkisiyle Taylor konisini oluşturur ve fibere dönüşür. Polimer jeti elektriksel olarak yüklenir ve bu yük polimer fiberlerinin belli bir yol katederek topraklanmış olan toplayıcı hedefin üzerinde birikmesine neden olur. Elektroğirme yöntemi ile 15 nm'den 10 µm'ye kadar değişen çaplarda fiberler elde edilebilmektedir [110]. Oluşan fiberlerin özellikleri çözeltinin konsantrasyonu ve viskozitesine, çözücünün elektriksel özelliklerine, uygulanan voltajın miktarına, pompanın hızına, şırınga ucu ile toplama panelinin arasındaki mesafeye bağlıdır. Bu parametreler oluşan fiber çapını etkiler.

Ayrıca fiberlerin üzerinde damlacık oluşumunun önlemek ve düzgün fiberler elde etmek içinde uygun koşulların sağlanması gerekir [111,112].

2.4.5.6. Fiber Bağlama

Mikos ve arkadaşları tarafından geliştirilen fiber bağlama yöntemi doku mühendisliğinde kullanılan en eski yöntemlerden biridir [113]. Sentetik polimer olan PLLA kloroform içinde çözülür ve örülmemiş ağ dokusuna sahip PGA fiberlerin üzerine dökülür. Çözücü uzaklaştırma işlemi tamamlandıktan sonra sonuç olarak bağlanmamış PGA fiberler ve PLLA matriksinden oluşan bir kompozit malzeme elde ederiz [114]. Bu işlemde sonra PLLA-PGA kompozit yapısı iki polimerinde erime sıcaklıkları üstüne kadar ısıtılır ve PGA fiberler fiziksel olarak birbirleriyle birleşir. Soğutma sırasında PGA' yı çözmeyen bir çözücü olan metilen klorit kullanılarak PLLA çözülür ve yapıdan uzaklaştırılır [115]. Tüm bu işlemlerin sonunda yapısal bütünlüğü elde edilmiş, ağı yapıda bir doku iskelesi üretilmiş olur. Yöntemin sonucunda elde edilen malzememizin hücre bağlanmaları ve besinlerin hızlı bir şekilde difüze olabilmelerini sağlayan yüksek yüzey alanlı yapıda oluşmuş olması en büyük avantajıdır [116,117].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Malzemeler

Yapılan bu çalışmada poli(L-laktat) (PLLA, Purac, Hollanda), polikaprolakton (PCL, Aldrich, Almanya), yerel arı yetiştiricilerinden sağlanan propolis, kloroform (Merck, Almanya) kullanıldı.

3.2. Etanol Ekstrakte Propolis Hazırlanması

Çeşitli bitkisel kaynaklardan bal arıları tarafından toplanan ve kovanların yapımı ve bakımında kullanılan çok fonksiyonlu bir malzeme olan propolis, 37°C'de 4 gün boyunca hava geçirmez kapalı cam bir kap içinde %95(v/v)'lik etil alkol ile çalkalanarak ekstrakte edildi. Etanolik özüt daha sonra bir filtre kağıdı (Whatman No.4) yardımıyla süzüldü ve vakum altında etanol tamamen uzaklaştırılana kadar kurutuldu. Kurutulan ekstrakt, -20 °C'de dondurulduktan sonra liyofilize edildi ve kullanılana kadar +4°C'de karanlıkta muhafaza edildi.

3.3. Biyobozunur Polimer/Propolis Filmlerinin Hazırlanması

Çalışmanın bu bölümünde gözeneksiz polimer/propolis ve kontrol polimer filmleri hazırlandı. Bu filmleri hazırlamak için yöntem olarak çözücü döküm yöntemi seçildi. Belirlenen oranlarda poli(L-laktat), polikaprolakton ve propolis çözücü olarak seçilen kloroformda farklı cam tüpler içinde 2 saat süreyle 400 rpm hızda karıştırarak çözüldü. Çözülmenin tam olarak gerçekleşmesinin ardından poli(L-laktat) içine önce polikaprolakton daha sonra propolis ilave edildi ve 2 saat daha karıştırıldı. Polimerlerin ve propolisin çözelti içinde tam ve homojen olarak çözünmesiyle karıştırma işlemi bitirildi. Elde edilen bu çözelti cam petri kabına düzgün bir şekilde döküldü. Daha sonra kalan çözücünün uzaklaştırılması ve çözeltinin kuruması için petri kabının içindeki çözelti 24 saat boyunca oda koşullarında bekletildi. Kurutmanın ardından petri kapları +4°C'de karanlıkta saklandı.

Hazırlanan filmler ağırlıkça polimer oranlarına ve propolis içeriklerine göre isimlendirildi. Bu isimler Çizelge 3.1'de verilmiştir:

Çizelge 3. 1: Hazırlanan filmlerin isimlendirilmesi.

Filmin Adı	PLA/PCL oranı (% ağırlık)	Propolis İçeriği
PCL	0	-
PLA7-PCL3	70	-
PLA8-PCL2	80	-
PLA9-PCL1	90	-
PLA	100	-
PCL/P	0	+
PLA7-PCL3/P	70	+
PLA8-PCL2/P	80	+
PLA9-PCL1/P	90	+
PLA/P	100	+

3.4. Polimer/Propolis Filmlerin Karakterizasyonu

3.4.1. Morfolojik Karakterizasyon (SEM)

Malzemelerin morfolojik özellikleri, Taramalı elektron Mikroskobu (SEM, XL30 ESEM-FEG, FEI-Philips, Hollanda) ile belirlendi. Bu amaçla 0.5x0.5 cm boyutlarında kesilmiş polimerik filmler, ince altın film ile kaplandıktan sonra gözenek yapıları ve görünüşleri, 15kV ivmelendirilen elektron demeti yardımı ile altında incelendi.

3.4.2. Yapısal Analiz (FTIR)

Polimerik filmlerin kimyasal yapılarını belirlemek ve aralarındaki farkları gözlemlemek amacıyla PLA/P, PCL/P, PLA8-PCL2/, PLA, PCL ve PLA8-PCL2 olarak seçilen 6 örneğin Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi (FTIR, Perkin Elmer, Spectrum 100 ,USA) analizleri gerçekleştirildi.

3.4.3. Termal Analiz (DSC)

Macunumsu bir yapısı olan propolisin, polimer karışımlarının ısı davranışına etkisini belirlemek amacıyla filmlerin camsı geçiş sıcaklıkları (T_g) ve erime sıcaklıkları (T_m)

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (TA Instruments, New Castle, DE, USA) cihazı ile azot atmosferi altında ve 10°C/dakika ısıtma hızında ölçüldü.

3.4.4. Mekanik Testler

Hazırlanan filmlerin çekme-uzama testlerinin yapılması amacıyla bir Çekme Deneyi Cihazı (1.000 N ve 20.000 N, Zwick/Roell, Almanya) kullanıldı. Bu amaçla test yapacağımız filmler belli ölçülerde kesilerek cihazın çeneleri arasına yerleştirildi. Test oda sıcaklığında 0.1 MPa kuvvetle ve 125 mm/dk sabit çekme hızıyla gerçekleştirildi. Test boyunca çekme gerilimine karşı % uzama değerleri kaydedildi. Her bir film için en az üç örnek hazırlanıp test edildi ve ortalama değerleri alındı.

3.4.5. *In vitro* Bozunma Testleri

Hazırlanan filmlerin *in vitro* ortamdaki bozunma testleri, vücut sıcaklığı olarak kabul edilen 37°C’de fosfat ile tamponlanmış tuz çözeltisinde (PBS, pH=7,4) gerçekleştirildi. Kontaminasyonu engellemek için çözeltiliye %2 oranında sodyum azid (NaN₃) eklendi. Ağız içi ortamını daha iyi taklit edebilmek amacıyla, hazırlanan çözeltiliye ağız içinde en fazla bulunan enzim olan α -amilaz 140U/L konsantrasyonunda olacak şekilde ilave edildi. Değişik oranlarda propolis içeren filmler, uygun boyutlarda kesildi ve test öncesi ağırlıklarının belirlenmesi amacıyla tartıldı. Kesilen filmler, içerisinde eşit miktarda bozunma çözeltisi bulunan plastik tüplere konuldu. Bozunma deneyleri 37°C’de bir etüv içerisinde gerçekleştirildi. Bozunma çözeltisi, her 15 günde bir taze hazırlanmış çözelti ile değiştirildi. Belirlenen periyotlarda (15, 30, 60, 90 gün) örnekler çözeltiliden uzaklaştırılarak distile su ile yıkandıktan sonra 24 saat boyunca 37°C’de kurutuldu. Her bir örnek tartılarak, aşağıda verilen formüle göre % ağırlık kaybı hesaplandı.

$$\frac{W_i - W_s}{W_i} \times 100$$

3.4.6. Antibakteriyellik Testleri

Üretilen polimerik filmlerde propolis varlığının antibakteriyel etkisini anlamak amacıyla “Zon İnhibizasyonu” olarak bilinen antibakteriyel özellik ölçme testi uygulandı. Buna göre, Gram (+) bir bakteri olan *Staphylococcus aureus* 2 ml LB

(Luria-bertani Broth) besi yerinde 37°C'de 170 rpm çalkalama hızı ile gece boyu büyütüldü. Ertesi gün 600 nm dalga boyundaki hücre yoğunluğu değerleri spektrofotometrik olarak ölçülerek literatürde Gram (+) bakteriler için önerilen (10^5 cfu/ml) bakteri sayısına ulaşmak için seri dilüsyonlar yapıldı.

90x10 mm boyutlarındaki steril petri kabına 15 ± 2 ml LB-agar besi yeri dökülerek katılaşması beklendi. Hazırlanan petrilere yukarıda belirtilen konsantrasyondaki *Staphylococcus aureus* eklenerek baget yardımı ile ekim yapıldı. Örnekler agar yüzeyine dikkatlice yerleştirilip, 37°C'ta gece boyu inkübe edildi. Negatif kontrol olarak propolis içermeyen polimerik filmler kullanıldı. Petri kaplarını görüntüleme işlemi Vilber-Lourmat Görüntüleme Sistemi ile yapıldı ve oluşan zon çapları ölçüldü.

4. SONUÇLAR

Periodontal hasar; dişeti, bunu destekleyen alveolar kemik, periodontal ligament ve diş sementinde gelişen enflamasyon ve bozunma ile ortaya çıkan birçok patolojik durum için kullanılan genel bir terimdir. Marjinal gingiva (serbest dişeti)'da oluşan iltihaplanmanın destekleyici periodontal dokulara ilerlemesi, problemi basit bir dişeti iltihabı (gingivitis) sorunundan ciddi periodontal hastalık (periodontitis) durumuna getirir. Diş ile dişeti arasındaki dişeti oluşu, iltihap nedeniyle derinleşerek mikroorganizmaların büyümesi ve çoğalması için ideal bir ortam sağlayan "periodontal cep" e dönüşür. Günümüz periodontal tedavilerin amacı, periodontal cepte oluşan bu patojenleri uzaklaştırarak hasar gören periodontal kemiğin en kısa sürede yenilenmesi sağlamaktır. En etkili ve klinik olarak yaygın kullanımı olan yöntem, yönlendirilmiş doku yenilenmesi olarak bilinen ve istenmeyen hücrelerin yara bölgesine göçünü engelleyerek hapsettiği alan içindeki rejeneratif hücrelerin göçüne izin veren bir bariyer membranının kullanıldığı yöntemdir. Yeni doku rejenerasyonuna uygun ortamın sağlanması için, periodontal cepte bulunan patojenik mikroorganizmaların uzaklaştırılması ve iyileşme süresince oluşabilecek bakteriyel atakların önlenmesi gerekmektedir. Sistemik antibiyotik kullanımı, her ne kadar çok yaygın olsa da gingival sıvıda etkili konstrasyona ulaşmak için yüksek oral dozlarda kullanım gerektirmektedir. Lokal etkili antibiyotiklerde ise salım profilini kontrol etmek zordur. Bunun yanı sıra, uzun süreli antibiyotik kullanımı dirençli bakteri soylarının gelişmesine neden olabilir. Antibiyotiklerin başta böbrek ve bağırsaklar olmak üzere birçok sistemik organ üzerinde hasara sebep verebileceği de bilinmektedir [118,119]. Bu durum, birçok vücut içi implant için olduğu gibi periodontal bariyer membranlar için de antibiyotiklere alternatif bir strateji geliştirilmesini gerekli hale getirmiştir. Bu doğrultuda hazırlanmış YDR membranları içinde en bilinenleri, gümüş nanopartikül kullanılmış olanlardır. Ancak, yapılan bazı çalışmalarda, gümüş salımının da toksik etki yaratabileceği rapor edilmiştir [120,121].

Bu tez kapsamında, yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanılmak üzere doğal kaynaklardan elde edilen bir malzeme olan propolisin antibakteriyel özelliğinden

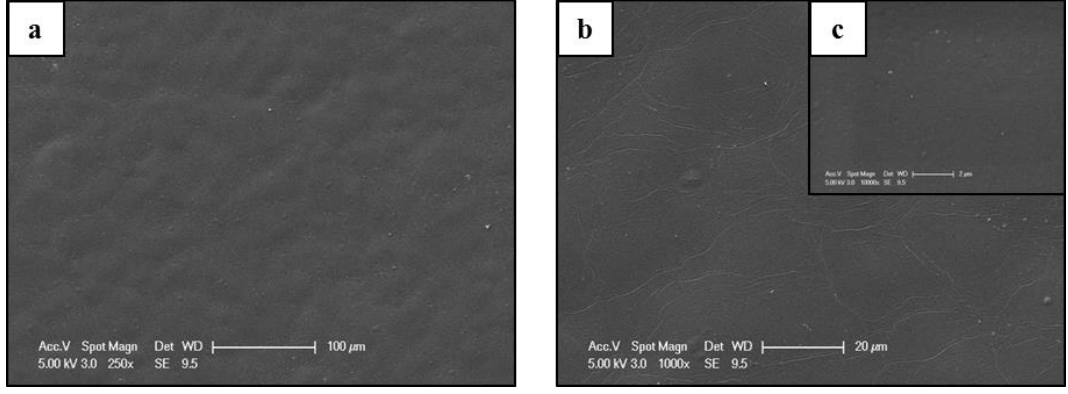
faydalanılarak, değişik elastik özellikler gösteren biyobozunur polilaktat/polikaprolakton bariyer filmleri hazırlanmıştır. Filmlerin özellikleri çeşitli yöntemler ile karakterize edilerek sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

4.1. Morfolojik Yapı (SEM)

Biyomateryal olarak kullanılan ürünlerin yüzey özellikleri, malzemeye karşı vücut tarafından geliştirilen cevabı belirlemesi bakımından büyük önem taşır. Bunun yanı sıra, uygun hücrelerin implant yüzeyine yapışması ve çoğalması için yüzey özelliklerinin iyi belirlenmesi gerekmektedir. Yüzey pürüzlülüğü bu konuda kritik önemi olan parametrelerden biridir [122,123]. Yapılan birçok çalışmada, osteoblastların yüzey pürüzlülüğüne duyarlı olduğu bulunmuştur [124,125].

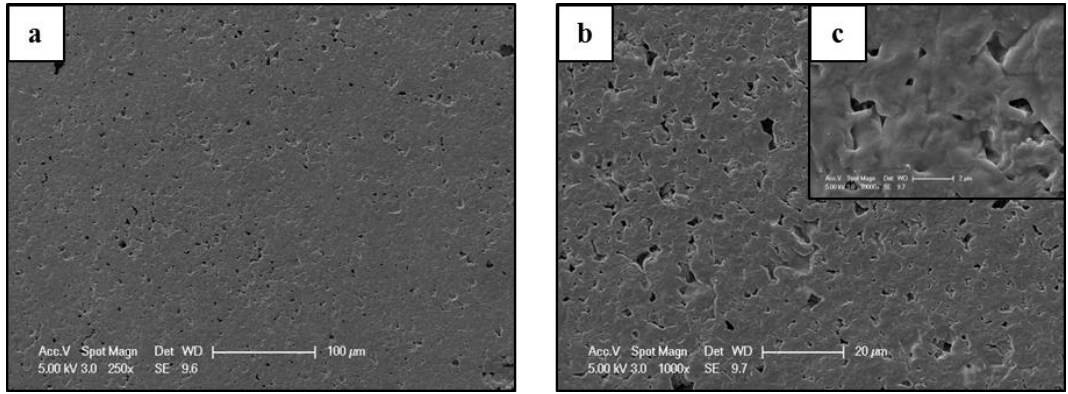
Bu tez kapsamında üretilen filmlerin de *in vivo* ortamda osteoblast ve fibroblast hücreleri ile temas edeceği göz önüne alınarak, yüzey özellikleri Taramalı Elektron Mikroskobu ile incelenmiştir. Şekil 4.1-4.10'da filmlere ait SEM görüntüleri verilmiştir. Sadece PLLA'dan oluşan tek bileşenli film pürüzsüz bir yüzey sergilerken (Şekil 4.1), PCL eklenmesi ile film yüzeyinde delikler oluştuğu gözlenmiştir. Bunu durum, PLLA ve PCL'nin kullanılan çözücüdeki çözünürlüklerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. PLLA ve PCL'in birbiri ile tam olarak karışmadığı ve faz ayrımı gösterdiği birçok araştırmada da rapor edilmiştir [126,127].

Propolisin eklenmesi ile oluşan iki veya üç bileşenli filmlerde ise çözücü buharlaşma hızlarının sebep olduğu yüzey topografisindeki değişiklik çok daha fazladır. PLA ve PCL'in propolis ile oluşturduğu iki bileşenli filmler incelendiğinde, PCL ile propolis arasındaki faz ayrımının PLA'ya göre çok daha fazla olduğu söylenebilir (Şekil 4.2 ve 4.10). PLLA ve PCL'nin propolis ile yapılan üçlü karışımlarında ise film yüzeylerinin peteksi bir topografiye sahip olduğu gözlenmiştir. Bu peteksi yapının, yüksek hidrofobisitesi nedeniyle hücre yapışması bakımından dezavantaja sahip olan bu polimer filmlerin osteoblast hücre cevabını değiştirme olasılığının yüksek olduğu düşünülmektedir.



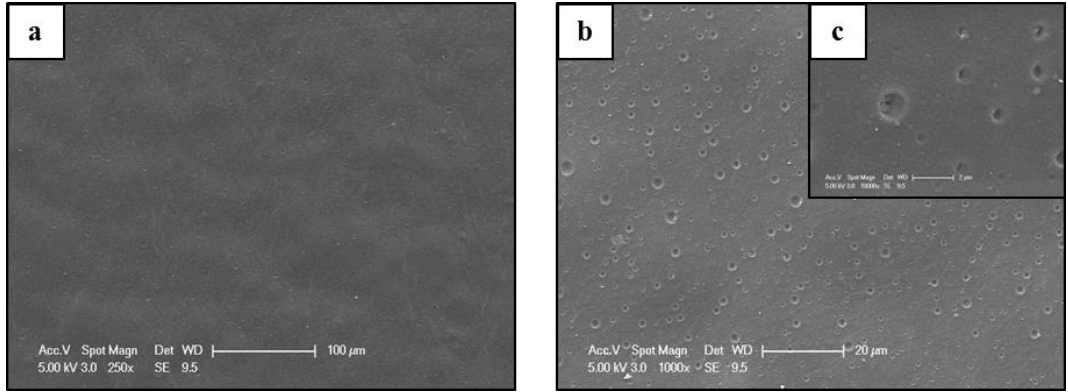
Şekil 4. 1:Propolis içermeyen PLA film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



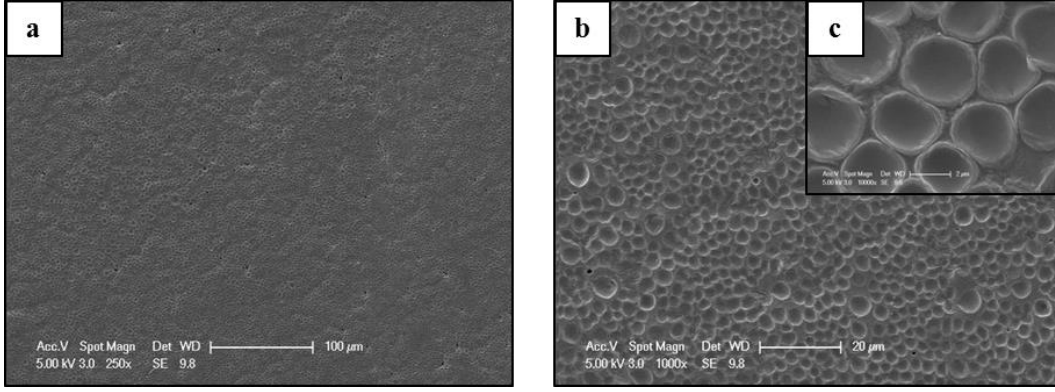
Şekil 4. 2:Propolis katkılı PLA film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



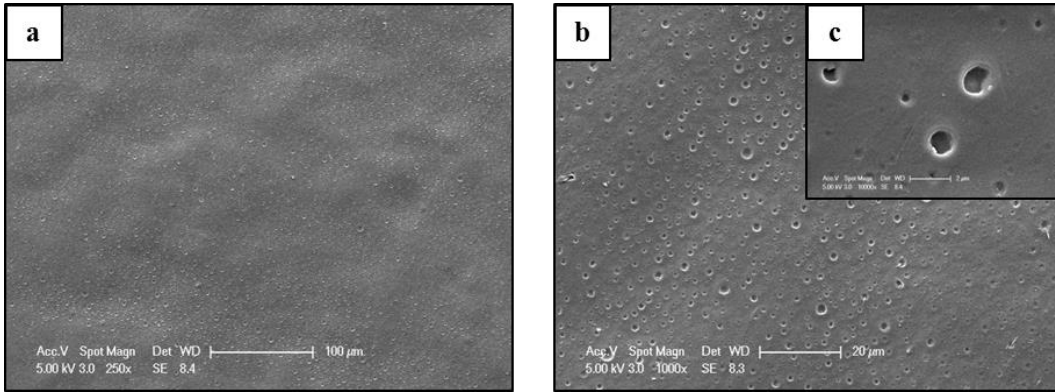
Şekil 4. 3: Propolis içermeyen PLA9-PCL1 film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



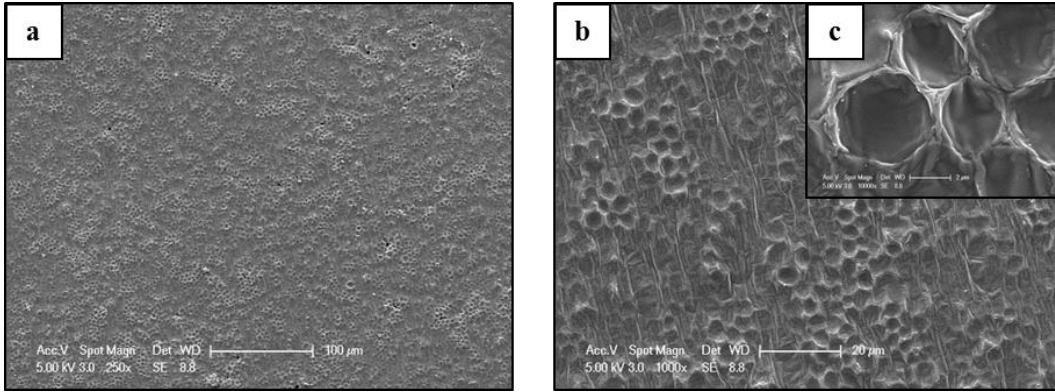
Şekil 4. 4: Propolis katılı PLA9-PCL1 film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



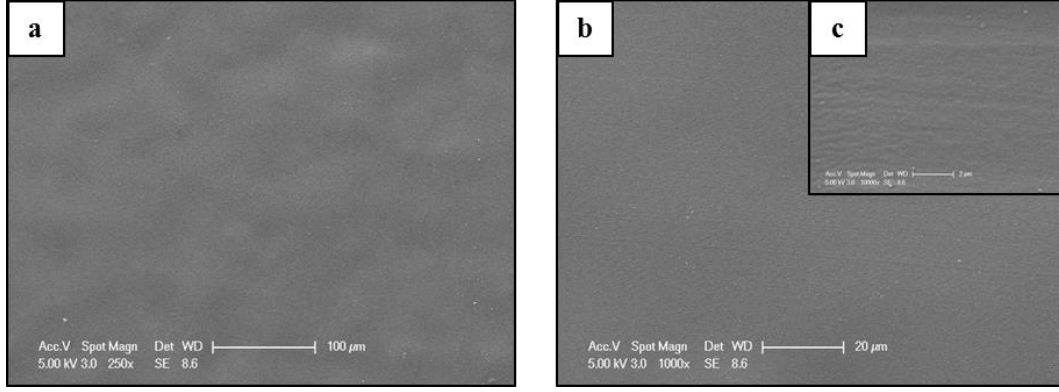
Şekil 4. 5: Propolis içermeyen PLA8-PCL2 film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



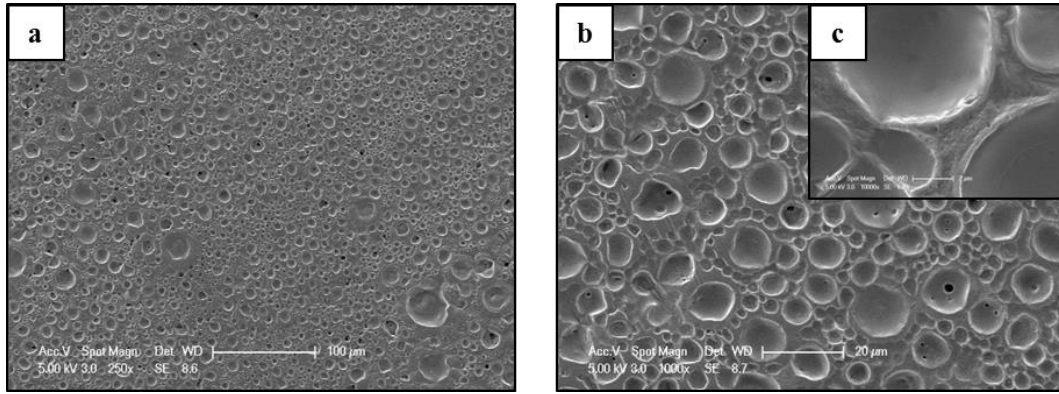
Şekil 4. 6: Propolis katılı PLA8-PCL2 film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



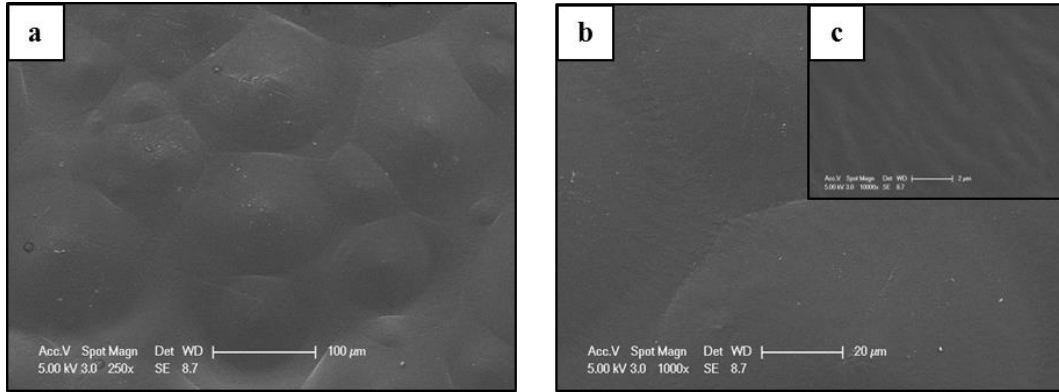
Şekil 4. 7: Propolis içermeyen PLA7-PCL3 film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



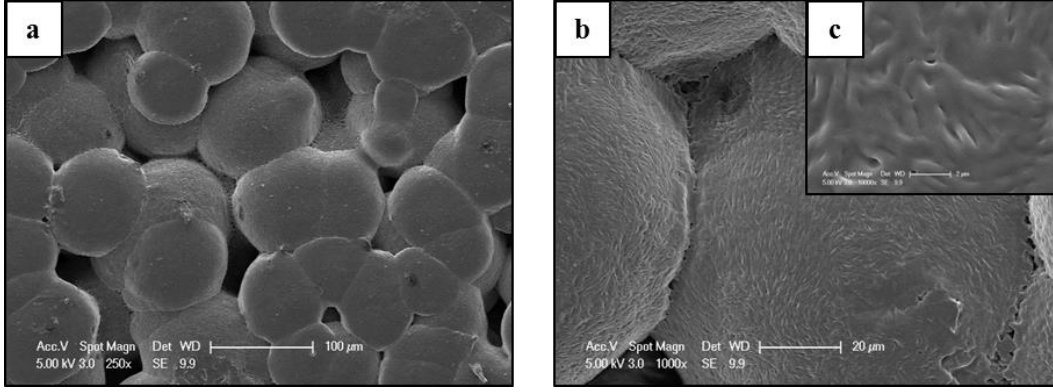
Şekil 4. 8: Propolis katkılı PLA7-PCL3 film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



Şekil 4. 9: Propolis içermeyen PCL film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.



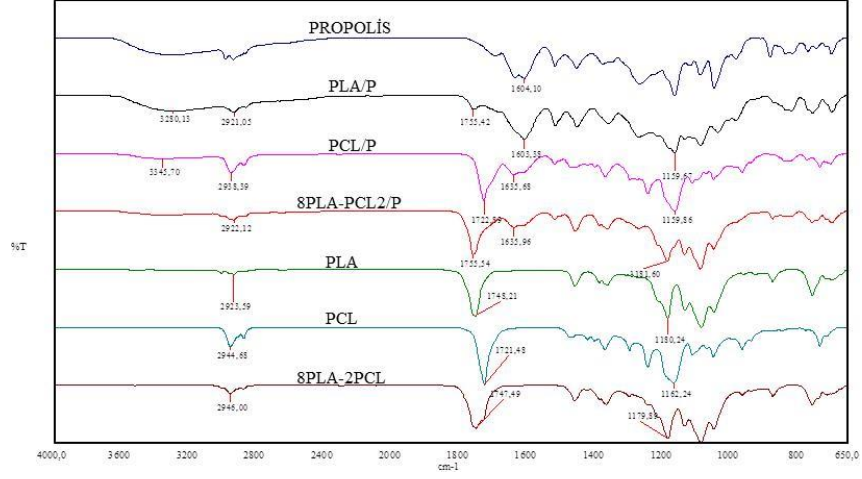
Şekil 4. 10: Propolis katılı PCL film SEM görüntüleri

a)x250, b)x1000, c)x10000.

4.2. Yapısal Özellikler (FTIR)

Hazırlanan filmlere ait FTIR spektrumları Şekil 11’de verilmiştir. Sadece PLLA’dan oluşan filmde PLLA’ya ait karakteristik bandlar; 2923 cm^{-1} ’de C-H gerilim, 1748 cm^{-1} ’de C=O bağı ve 1181 cm^{-1} ’de C-O bağına ait görülen bantlardır [128]. Benzer kimyasal yapıya sahip olan PCL için de karakteristik bandlar 2944 cm^{-1} ’de C-H gerilim, 1721 cm^{-1} ’de C=O bağı ve 1162 cm^{-1} ’de C-O bağı bantları olarak gözlenmiştir (Şekil 11. b) [128]. PLLA8-PCL2/P karışımında ise aynı gruplara ait bantlar sırasıyla 1179 cm^{-1} (C-O bağı), 1747 cm^{-1} (C=O bağı), 2946 cm^{-1} (C-H gerilim) ortaya çıkmıştır.

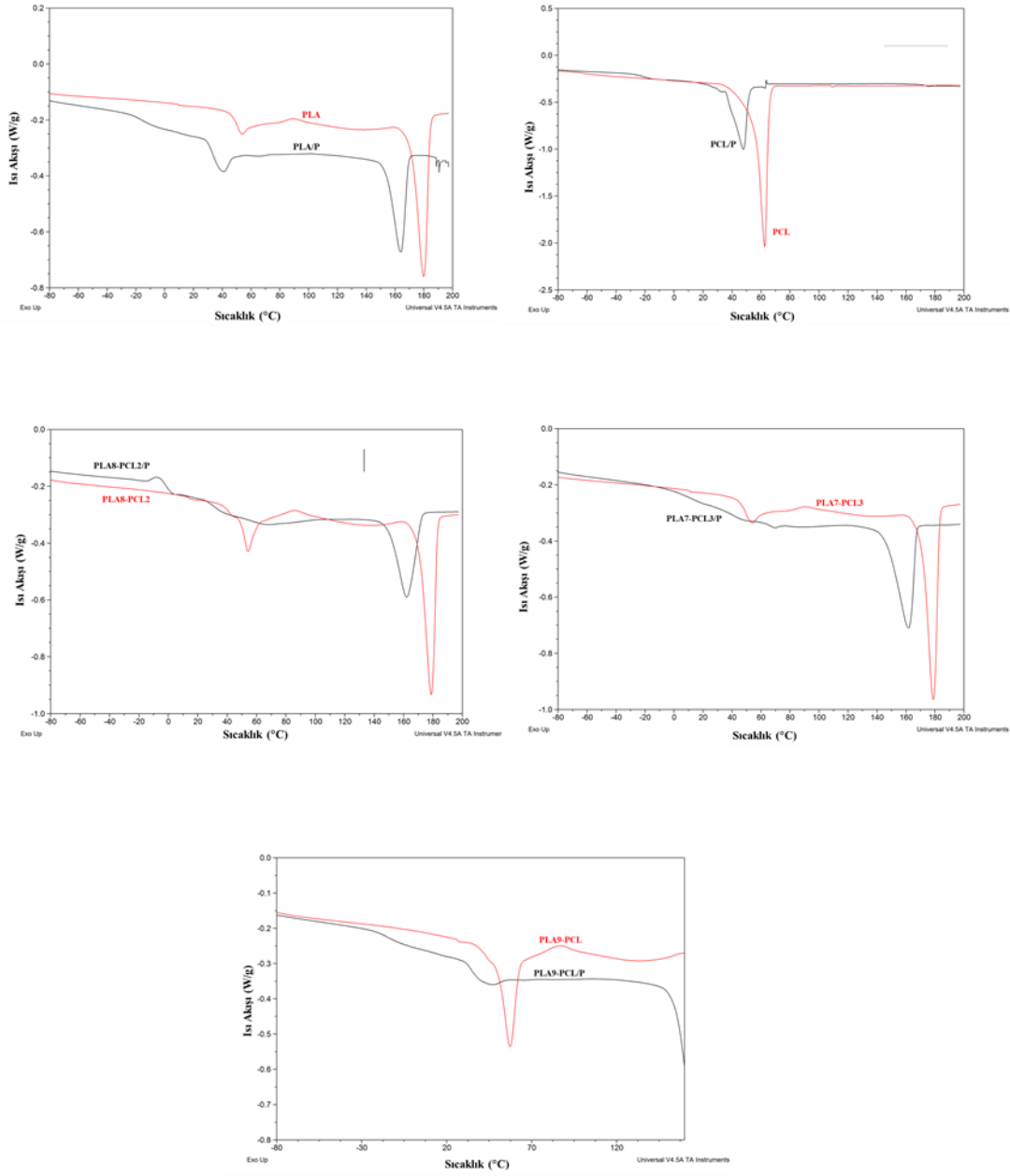
Propolisin yapıya katılması ile ise propolise ait karakteristik O-H grubu (3358cm^{-1}), ve C=C çift bağı (1641cm^{-1}) bantlarını polimer karışımlarında görmek mümkündür [129]. PLLA’nın propolis ile olan karışımında PLLA’nın C=O grubuna ait pikin şiddeti oldukça azalmıştır. PCL için ise aynı durum söz konusu olmamıştır. Bu durum, SEM analizlerinde de gözlemlendiği gibi PLLA’nın propolis ile daha iyi karışmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4. 11: PLLA, PCL ve Propolis ile hazırlanan filmlerin FTIR spektrumları.

4.3. Termal Özellikler (DSC)

Hazırlanan filmlerin DSC termogramları Şekil 4.12’te verilmiştir. Propolis içermeyen durumda sadece PLLA’dan oluşan filmin camsı geçiş sıcaklığı 52.3°C ve erime sıcaklığı 180°C ölçülmüştür (Şekil 4.12.a ve Çizelge 4.1.). PCL için ise erime sıcaklığı 62.5°C olarak bulunmuştur (Şekil 4.12.b ve Çizelge 4.1). Her iki polimer için bulunan bu değerler literatür ile uyuşmaktadır [126,130]. PLLA/PCL karışımlarında ise PCL’in erime bölgesi ile aynı aralığa denk geldiği için PLLA’nın camsı geçiş sıcaklığını maskeleymiştir. PCL’in erime sıcaklığının artan PLA oranı ile azaldığı bulunmuştur. Bunun sebebi, PLA’nın PCL’in kristal yapısını bozması olarak açıklanabilir. Buna karşılık, PLA’nın erime sıcaklığının PCL katkısından etkilenmediği görülmüştür. Bu durumun PLLA kristallerinin daha kusursuz bir kristal yapısı olmasından kaynaklandığı literatürdeki diğer araştırmalarda da açıklanmıştır [131].



Şekil 4. 12: Hazırlanan filmlerin DSC termogramları.

Filmlere propolisin eklenmesi, termal özellikleri önemli ölçüde etkilemiştir. Her iki polimerin de propolis ile hazırlanan filmlerinde erime sıcaklıkları ortalama 15°C düşme göstermiştir (Çizelge 4.2). Aynı şekilde PLLA'nın camsı geçiş sıcaklığı da 14.4°C azalmıştır. Propolis, 25-45°C arasında oldukça yumuşak ve yapışkan özellikte bir malzemedir. 45°C üzerinde ise yapışkanlığı gittikçe artar ve 60-70°C'de sıvı forma geçer [132]. Polimerler ile karşılaştırıldığında oldukça küçük bir molekül olan propolisin polimer karışımlarına katılması polimerlerin kristalin yapısını bozarak erime sıcaklıklarında düşmeye sebep olmuştur. Bu durum PLLA/PCL

karişimlarında daha açıkça görülmektedir. Propolisin varlığı PCL'in kristalin yapısını bozarak erime sıcaklığının gözlemlenmesini engellemiştir (şekil 4.12) .

Çizelge 4. 1: PLA ve PCL filmlerin camsı geçiş ve erime sıcaklıkları.

	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	T_m PLA($^{\circ}\text{C}$)	T_m PCL ($^{\circ}\text{C}$)
PCL	-60	-	62.52
PLLA7-PCL3	46.57	178.86	52.15
PLLA8-PCL2	42.85	178.79	54.24
PLLA9-PCL1	44.64	178.99	57.32
PLLA	52.32	180.03	-

Çizelge 4. 2: Propolis katkılı PLA ve PCL filmlerin camsı geçiş ve erime sıcaklıkları.

	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	T_m PLA($^{\circ}\text{C}$)	T_m PCL ($^{\circ}\text{C}$)
PCL/P	-23.10	-	47.08
PLLA7-PCL3/P	43.87	161.85	68.07
PLLA8-PCL2/P	35.73	163.39	59.62
PLLA9-PCL1/P	34.61	165.02	39.44
PLLA/P	37.94	164.08	-

4.4. Mekanik zellikler

Yönlendirilmiş doku yenilenmesinde kullanılan bariyer membranların, iyileşme sürecince fiziksel özelliklerini koruması bakımından mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi gerekir. Bu tez kapsamında hazırlanan filmlerin mekanik özellikleri izelge 4.3 ve 4.4'te verilmiştir. Propolis içermeyen filmler yüksek elastik dayanım gösterirken, filmlere propolis eklenmesi ile bu değerler ortalama 3-4 kat azalmıştır. Bunun sebebi, termal özellikler bölümünde de açıklandığı gibi polimer zltisi ile karişan propolisin katılaşma sırasında polimer zincirlerinin oryantasyonunu bozmasıdır. Benzer sonuçlar, Kim ve ark. tarafından poliüretan katkılı membranlar için bulunmuştur [133]. Buna karşılığ, filmlerin elastik modulu ticari olarak kullanılan YDR membranlardan oldukça yüksektir. Örneğin, Tissue Guide ve Membrane için bu değerler sırasıyla 5.8MPa ve 1.6MPa bulunmuştur [134,135]. Hazırlanan filmlerin gözeneksiz olmasının buna katkısı büyüktür.

Propolis eklenmesinin bir diğer avantajı da membranların bklebilirliğini arttırarak uygulama kolaylığı sağlamasıdır. Bu sayede, membranın üç boyutlu defektlere uygun forma girmesi kolaylaşmaktadır.

Çizelge 4. 3: Propolis içermeyen polimer filmlerin mekanik özellikleri.

	E_T (MPa)	ϵ_M (%)
PCL	247	980
PLLA7-PCL3	339	160
PLLA8-PCL2	684	220
PLLA9-PCL1	818	240
PLLA	829	170

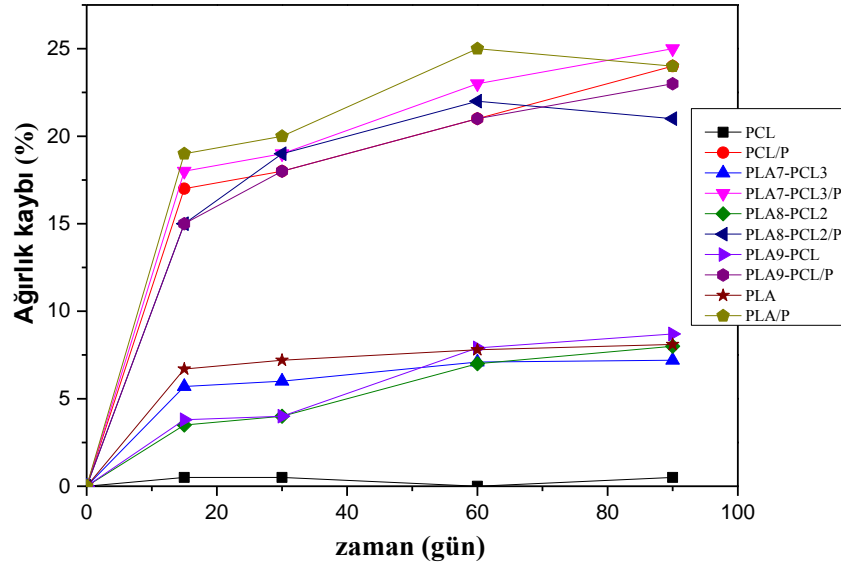
Çizelge 4. 4: Propolis katkılı polimer filmlerin mekanik özellikleri.

	E_T (MPa)	ϵ_M (%)
PCL/P	20.5	320
PLLA7-PCL3/P	122	130
PLLA8-PCL2/P	319	133
PLLA9-PCL1/P	336	200
PLLA/P	226	210

4.5. *in vitro* Bozunma Davranışları

YDR amaçlı kullanılan membranların periodontal hasarın başarılı bir şekilde tedavi edilmesi için en az 4-6 hafta boyunca fonksiyonlarını koruması istenir [136-138]. Bu süre sonunda membranın bozunarak ortamdaki uzaklaşması ikinci bir operasyonu engellediğinden, biyobozunur membranlar hızla biyobozunur olmayan membranların yerini almıştır. Bu tez çalışmalarında hazırlanan membranlar da iki biyobozunur polimerden oluşmaktadır. α -amilaz varlığında yapılan bozunma çalışmalarının sonuçları Şekil 4.13.'te verilmiştir. Propolis içermeyen filmlerin 90 gün sonunda ağırlıklarında yaklaşık %8 civarında bir azalma gözlenmiştir. Bu değer sadece PCL'den oluşan film için ise %0.5 gibi oldukça düşük bir değerdir. PCL'in hem *in vitro* hem de *in vivo* bozunurluğunun oldukça yavaş olduğu literatürdeki birçok çalışma ile kanıtlanmıştır [139,140].

Propolisin filmlere eklenmesi ile bozunma hızlarının arttığı bulunmuştur. Propolis içeren bütün filmler 90 gün sonunda ortalama %20-25 arasında ağırlık kaybına uğramıştır. Bu durum, propolisin polimerlerin kristal yapısını bozması ile ilişkilendirilebilir.

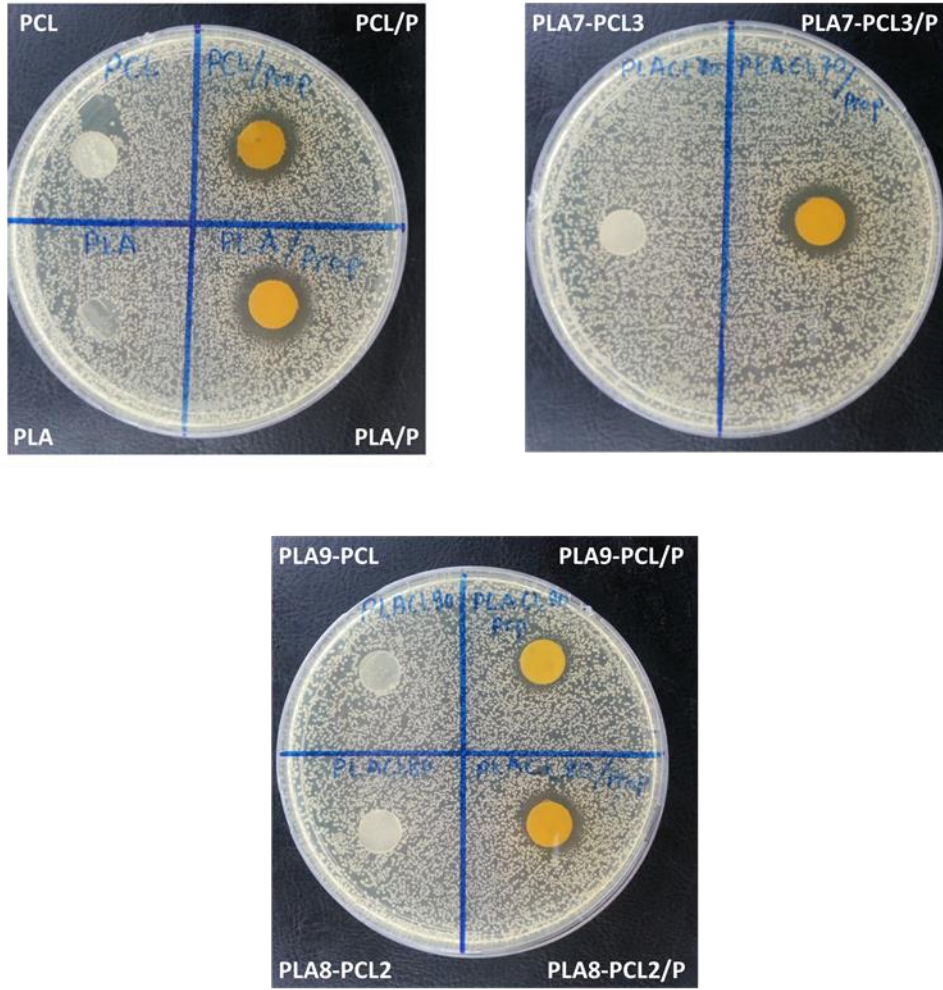


Şekil 4. 13: α -amilaz içeren PBS (pH=7.7) çözeltisi içerisinde 37°C’de sıcaklıkta tutulan filmlerin bozunma grafiği.

4.6. Antibakteriyel Özellikler

Bu tezin çıkış noktası, doğal bir malzeme olan propolisin kullanımı ile polimer filmlere antibakteriyel özellik kazandırmaktır. Propolisin bakteriler üzerine etki mekanizması birçok araştırmada açıklanmıştır [141,142]. Propolisin bileşiminde bulunan flavonoidlerin ve sinamik asit türevlerinin antibakteriyel etkiden sorumlu olduğu bilinmektedir.

Bu doğrultuda hazırlanan filmlerin antibakteriyel özellikleri ağız ortamında bulunan bir bakteri türü olan *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı test edilmiş ve sonuçlar Şekil 4.14 ve Çizelge 4.5’te verilmiştir. Bu sonuçlara göre propolis içermeyen filmler hiçbir antibakteriyel etki göstermezken, propolis katkılı tüm filmlerde bakteriyel inhibasyon oluşmuştur. Oluşan bu inhibasyon zonlarının genişlikleri ölçüldüğünde bütün filmler için benzer değerler bulunmuştur. Antibakteriyel etkinin sadece propolisten kaynakladığı ve bütün filmler hazırlanırken eşit miktarda propolis kullanıldığı düşünüldüğünde bu sonuçlar beklentiler ile uyum içindedir.



Şekil 4. 14: PLLA/PCL ve PLLA/PCL/Propolis filmlerin antibakteriyel test görüntüleri.

Çizelge 4. 5: Polimer filmlerin antibakteriyel özellikleri.

	Kontrol	PCL/P	PLLA7- PCL3/P	PLLA8- PC2L/P	PLLA9- PCL1/P	PLLA/P
Antibakteriyel Özellik	-	+	+	+	+	+
İnhibisyon Zonu (W) (mm)	-	15	17	13	13	17

5. SONUÇ

- SEM görüntüleri, PLLA'dan oluşan tek bileşenli filmin pürüzsüz bir yüzey sergilediğini göstermiştir. Aynı filme, PCL eklenmesi durumunda film yüzeyinde delikler oluşmuştur. Bu oluşumun sebebinin PLLA ve PCL'nin, bu filmlerin hazırlanmasında kullanılan çözücüdeki çözünürlüklerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Propolisin eklenmesi ile oluşan iki veya üç bileşenli bu filmlerde ise çözücü buharlaşma hızlarının sebep olduğu yüzey topografisindeki değişikliğin çok daha fazla olduğu gözlenmiştir. PLA ve PCL'nin propolis ile oluşturduğu iki bileşenli filmler karşılaştırıldığında, PCL ile propolis arasındaki faz ayrımının PLA'ya göre çok daha fazla olduğu söylenebilir. PLLA ve PCL'nin propolis ile hazırlanan üçlü karışımları incelendiğinde ise film yüzeylerinin peteksi bir topografiye sahip olduğu saptanmıştır. Film yüzeylerinde gözlenen bu petek benzeri yapının, osteoblast hücre cevabını değiştirme ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir.
- Hazırlanan filmlerin yapısal analizleri, FTIR spektrumları incelenerek yapılmıştır. FTIR spektrumları yalnızca PLLA ile hazırlanan filmde PLLA'ya ait karakteristik bantların; C-H gerilim, C=O bağı ve C-O bağına ait görülen bantlar olduğunu göstermiştir. PCL için de karakteristik olarak C-H gerilim, C=O bağı ve C-O bağı bantları gözlenmiştir. FTIR spektrumları karşılaştırıldığında, bu iki polimerin benzer kimyasal yapı gösterdiği saptanmıştır. Polimer karışımlarına propolisin katılması ile ise bu karışımlarda propolise ait karakteristik O-H grubu ve C=C çift bağı bantları gözlenmiştir. PLLA'nın propolis ile olan karışımında PLLA'nın C=O grubuna ait pikin şiddeti oldukça azalmıştır. PCL için ise aynı durum söz konusu olmamıştır. SEM analizlerinde gözlemlendiği gibi FTIR analizleride PLLA'nın propolis ile daha iyi karıştığını göstermiştir.
- Hazırlanan filmlerin DSC termogramları ile verilen termal analizleri incelendiğinde, propolis içermeyen durumda sadece PLLA veya PCL'den oluşan filmlerin erime sıcaklığının literatürde bilinen değerlerle uyumlu olduğu

saptanmıştır. PLLA/PCL karışımlarında ise PCL'in erime bölgesi ile aynı aralığa denk geldiği için PLLA'nın camısı geçiş sıcaklığını maskeleymiştir. PCL'in erime sıcaklığının artan PLA oranı ile azaldığı bulunmuştur. Bu azalmanın, PLA'nın PCL'in kristal yapısını bozmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşılık, PLA'nın erime sıcaklığının PCL katkısından etkilenmediği gözlemlenmiştir. Bu durum ise literatürde de açıklandığı gibi PLLA'nın kusursuz kristal yapısından kaynaklanmaktadır. Termal özelliklerin, filmlere propolis eklenmesiyle önemli ölçüde değiştiği belirlenmiştir. Her iki polimerin de propolis ile hazırlanan filmleri erime sıcaklıkları ortalama 15°C düşme gösterirken PLLA'nın camısı geçiş sıcaklığı da 14.4°C azalmıştır. Oldukça küçük bir molekül olan propolis polimer karışımlarına katıldığı zaman polimerlerin kristalin yapısını bozarak erime sıcaklıklarını düşürmüştür ve propolisin varlığı PCL'in kristalin yapısını bozarak erime sıcaklığının gözlemlenmesini engellemiştir.

- Mekanik testler incelendiğinde, propolis içermeyen filmlerin yüksek elastik dayanım gösterdiği, filmlere propolis eklenmesiyle ise bu değerlerin ortalama 3-4 kat azaldığı saptanmıştır. Bunun durumun, polimer çözeltilisi ile karışan propolisin katılma sırasında polimer zincirlerinin oryantasyonunu bozmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ticari olarak kullanılan YDR membranlarla karşılaştırıldığında, filmlerin elastik modülünün YDR membranlara göre oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. Propolis eklenmesinin bir diğer avantajı da membranların bükülebilirliğini artırarak uygulama kolaylığı sağlamasıdır. Bu sayede, membranın üç boyutlu defektlere uygun forma girmesi kolaylaşmaktadır.
- Propolis içermeyen filmlerin *in vivo* bozunma davranışları incelendiğinde, 90 gün sonunda ağırlıklarında yaklaşık %8 civarında bir azalma gözlenmiştir. Bu değer sadece PCL'den oluşan film için ise %0.5 gibi oldukça düşük bir değerdir. Propolisin filmlere eklenmesi ile bozunma hızlarının arttığı bulunmuştur. Propolis içeren bütün filmler 90 gün sonunda ortalama %20-25 arasında ağırlık kaybına uğradığı ve bu durumun propolisin polimerlerin kristal yapısını bozması ile ilişkili olduğu saptanmıştır.
- Hazırlanan filmlerin antibakteriyel özellikleri ağız ortamında bulunan bir bakteri türü olan *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı test edilmiştir. Antibakteriyel

testler incelendiğinde, propolis içermeyen filmler hiçbir antibakteriyel etki göstermezken, propolis katkılı tüm filmlerde bakteriyel inhibasyon olduğu gözlemlenmiştir. Antibakteriyel etkinin sadece propolisten kaynakladığı ve bütün filmler hazırlanırken eşit miktarda propolis kullanıldığı düşünüldüğünde bu sonuçlar beklentiler ile uyum içindedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Yılmaz, T.**, 2012: Ağız ve diş biyokimyası, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 6-41.
- [2] **Johnson, C.**, 1998: Biology of the human dentition, The University of Illinois at Chicago, College of Dentistry .
- [3] **Avery, J.**, 2006: Essentials of oral histology and embryology: A clinical approach: CV Mosby.
- [4] **Van Rensburg, B., Jansen, B.G.**, 1995: Oral biology: Quintessence, Published by Quintessence Pub Co.
- [5] **Hargreaves, K., Goodis, H.**, 2002: Seltzer and bender's dental pulp: Quintessence Pub. Co.
- [6] **Johansen, E.**, 1964: Microstructure of enamel and dentin, J Dent Res., 43: 1007-1020.
- [7] **Derise, N., Ritchey, S.**, 1974: Mineral composition of normal human enamel and dentin and the relation of composition to dental caries: Microminerals, Journal of Dental Research, 53(4): 853.
- [8] International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. (1999). Annals of Periodontology, 4.
- [9] **Offenbacher S.**, 1996: Periodontal diseases: pathogenesis, Ann Periodontol., 1(1): 821-878.
- [10] **Reynolds, J.J., Meikle, M.C.**, 1997: Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis, Periodontol 2000, 14: 144-57.
- [11] **Newman, M., Takei, H.H., Carranza, F.A.**, 2002: Microbial interactions with the host in periodontal diseases, Carranza's Clinical Periodontology Eds: Haake SK., Nisengard, R. J., Newman, M. G, Miyasaki, K. T., ed, 144.
- [12] **Novak, M.J.**, 2002: Classification of diseases and conditions affecting the periodontium, M.G. Newman, H.H. Takei, F.A. Carranza (Ed.).Carranza's Clinical Periodontology, 64-74.
- [13] **Claesson, R., Johansson, A., Belibasakis, G., Hanstrom, L., Kalfas, S.**, 2002: Release and activation of matrix metalloproteinase 8 from human neutrophils triggered by the leukotoxin of Actinobacillus actinomycetemcomitans, J Periodontol Res., 37: 353–359.
- [14] **Hernández, M., Martínez, B., Tejerina, J.M., Valenzuela, M.A., Gamonal, J.**, 2007: MMP-13 and TIMP-1 determinations in progressive chronic periodontitis, J Clin Periodontol., 34(9): 729-735.
- [15] **Genco, R.J.**, 1992: Host responses in periodontal diseases:current concepts. Journal of Periodontology, 63: 338-355.
- [16] **Bondy-Carey, J.L., Galicia, J., Bagaitkar, J., Potempa, J. S., Potempa, B., Kinane, D.F., Veillard, F., Scott, D.A.**, 2013: Neutrophils alter epithelial response to Porphyromonas gingivalis in a gingival crevice model, Mol. Oral Microbiol., 28(2): 102-13.
- [17] **Adriaens, P.A., Adriaens, L.M.**, 2004: Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues, Periodontol 2000, 36: 121-145.
- [18] **Caton, J., Greenstein, G., Zappa, U.**, 1994: Synthetic bioabsorbable barrier for regeneration in human defects, J. Periodontol., 65: 1037-1045.

- [19]**Nyman, S., Gottlow, J., Lindhe, J., Karring, T., Wennstrom, J.**, 1987: New attachment formation by guided tissue regeneration, *J. Periodontol.*, 22: 252-254.
- [20]**Cafesse, G.R., Nasgletti, C.E.**, 1994: Comparison of bioabsorbable and non-bioabsorbable membranes histologic and histometric study in dogs, *J. Periodontol.*, 65: 583-591.
- [21]**Usher F.C., Wallace, S.A.**, 1958: Tissue reaction to plastics, a comparison of nylon, Orlon, Dacron, Teflon and Marlex, *Arch Surg.*, 76: 997-999.
- [22]**Campbell, C.D., Goldfarb, D., Roe, R.**, 1975: A small arterial substitute: expanded microporous polytetrafluoroethylene: patency versus porosity, *Ann Surg.*, 182: 138-143.
- [23]**Christgau, M., Caffesse, R.G., Schmalz, G., D'souza, R.N.** 1997: Characterization of membrane-caused tissue reactions following GTR in canine furcations, *J. Clin. Periodontol.*, 27: 28-41.
- [24]**Sigurdsson, T. J., Hardwick, R., Bogle, G.C., Wikesjo, U.**, 1994: Periodontal repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects, *J. Periodontol.*, 65: 350-356.
- [25]**Crump, T.B., Rivera-Hidalgo, F., Harrison, J.W., Williams, F.E., Guo, I.Y.**, 1996: Influence of three membrane types on healing of bone defect, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 82: 365-374.
- [26]**Cortellini, P., Pini Prato, G.**, 1994: Guided tissue regeneration with a rubberdam: a five-case report, *Int J. Periodontics Restorative Dent.*, 14: 9-15.
- [27]**Cortellini, P., Pini-Prato, G., Tonetti, M.S.**, 1995: Interproximal free gingival grafts after membrane removal in guided tissue regeneration treatment of intrabony defects, A randomized controlled clinical trial, *J. Periodontol.*, 66: 488-493.
- [28]**Zhang, Y., Zhang, X., Shi, B., Miron, R.J.**, 2013: Membranes for guided tissue and bone regeneration. *Annals of Oral & Maxillofacial Surgery*, 1(1): 10.
- [29]**Robert, P.M., Frank, R M.**, 1994: Periodontal guided tissue regeneration with a new resorbable polylactic acid membrane, *J. Periodontol.*, 65: 414-422.
- [30]**Kleinman, H.K., Klebe, R.J., Martin, G.R.**, 1981: Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells, *J. Cell Biol.*, 88: 473-485.
- [31]**Khor, E.**, 1997: Methods for the treatment of collagenous tissues for bioprostheses, *Biomaterials*, 18: 95-105.
- [32]**Petite, H., Frei, V., Huc, A., Herbage, D.**, 1994: Use of diphenylphosphorylazide for cross-linking collagen based biomaterials, *J. Biomed. Mater. Res.*, 28: 159-165.
- [33]**Mohler, H.**, Analysis of immunogenicity of the collagen membranes Bio-Gide B and Bio-Gide, Research report, Institute of Pharmacology, University of Zurich.
- [34]**Chvapil, M.**, 1995: The fate of natural tissue prostheses, U: Williams DF, ur. *Fundamental aspects of biocompatibility*, 87-104.
- [35]**Chen, Y.T., Wang, H.L., Lopatin, D.E., O'neal, R.B., Macneil, R.L.**, 1997: Bacterial adherence to guided tissue regeneration barrier membranes exposed to the oral environment, *J. Periodontol.*, 68: 172-179.
- [36]**Locci, P., Calvitti, M., Belcastro, S.**, 1997: Phenotype expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration. *J. Periodontol.*, 68: 857-863.
- [37]**Wang, H.L., Miyauchi, M., Takata, T.**, 2002: Initial attachment of osteoblasts to various guided bone regeneration membranes: an in vitro study, *J. Periodontal Res.*, 37: 340-344.
- [38]**Minabe, M., Kodama, T., Kogou, T.**, 1989: Different crosslinked types of collagen implanted in rat palatal gingiva, *J. Periodontol.*, 60: 35-43.

- [39]**Pitaru, S., Tal, H., Soldinger, M., Grosskopf, A., Noff, M.**, 1988: Partial regeneration of periodontal tissues using collagen barriers, Initial observations in the canine, *J. Periodontol.*, 59: 380-386.
- [40]**Shieh, A.T., Wang, H.L., O'neal, R.B., Glickman, G.N., Macneil, R.L.**, 1997: Development and clinical evaluation of a root coverage procedure using a collagen barrier membrane, *J. Periodontol.*, 68: 770-778.
- [41]**Paul, B.F., Mellonig, J. T., Towle, H. J., Gray, J. L.**, 1992: Use of collagen barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects, *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 12: 123-131.
- [42]**Evans, G.H., Yukna, R.A., Cambre, K.M., Gardiner, D.L.**, 1997: Clinical regeneration with guided tissue barriers, *Curr. Opin. Periodontol.*, 4: 74-81.
- [43]**Bergsma, J.E., Rozema, F.R., Bos, R.R.M., Boering, G., De Bruijn, W.C., Pennings, A.J.**, 1995: In vivo degradation and biocompatibility study of in vitro pre-degraded as-polymerized polylactide particles, *Biomaterials*, 16: 267-274.
- [44]**Wikesjo, U. M. E., Nilveus, R.**, 1990: Periodontal repair in dogs: effect of wound stabilization on healing, *J. Periodontol.*, 61: 719-724.
- [45]**Eickholz, P., Kim, T. S., Hausmann, E.**, 2001: Long-term results of guided tissue regeneration therapy with nonresorbable and bioabsorbable barriers, I. Class II furcations, *J. Periodontol.*, 72: 35-42.
- [46]**Harris, R.J.**, 1997: A comparative study of root coverage obtained with guided tissue regeneration utilizing a bioresorbable membrane versus the connective tissue with partial-thickness double pedicle graft, *J. Periodontol.*, 68: 779-790.
- [47]**Cortellini, P., Pino Prato G.P., Tonetti, M.S.**, 1996: Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes, A controlled clinical trial, *J. Periodontol.*, 67: 217-223.
- [48]**Caton, J., Greenstein, G., Zappa, U.**, 1994: Synthetic bioabsorbable barrier for regeneration in human periodontal defects, *J. Periodontol.*, 65: 1037-1045.
- [49]**Zybutz, M.D., Laurell, L., Rappaport, D.A., Persson, G.R.**, 2000: Treatment of intrabony defects with resorbable materials, non-resorbable materials and flap debridement, *J. Clin. Periodontol.*, 27: 169-178.
- [50]**Eickholz, P., Kim, T.S., Steinbrenner, H., Dorfer, C., Holle, R.** 2000: Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers: intrabony defects and class II furcations. *J. Periodontol.*, Vol. 71, pp. 999-1008.
- [51]**Christgau, M., Bader, N., Felden, A., Gradl, J., Wenzel, A., Schmalz, G.**, 2002: Guided tissue regeneration in intrabony defects using a experimental bioresorbable polydioxanone (PDS) membrane , A 24-month split-mouth study, *J. Clin. Periodontol.*, 29: 710-723.
- [52]**Pinchuk, L.**, 1994: A review of biostability and carcinogenicity of polyurethanes in medicine and the new generation of 'biostable' polyurethanes, *J. Biomater. Sci. Polymer Educ.*, 6: 225-267.
- [53]**Leghissa, G.C., Boticelli, A.R.**, 1996: Resistance to bacterial aggression involving exposed nonresorbable membranes in the oral cavity, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 11: 210-215.
- [54]**Aurer, A., Jorgic-Srdjak, K.**, 2005: Membranes for periodontal regeneration. *Acta Stomatol Croat.*, 39: 107-112.
- [55]**Lee, C.H., Singla, A., Lee, Y.**, 2001: Biomedical applications of collagen, *Int. J. Pharm.*, 221: 1-22.
- [56]**Bensaid, W., Triffitt, J.T., Blanchat, C.A.**, 2003: Biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation, *Biomaterials*, 24: 2497-502.

- [57]**Schroeder, H.E., Munzel-Pedrazzoli, S., Page, R.,** 1973: Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man, *Arch. Oral Biol.*, 18: 899-923.
- [58]**Barron, R.E.,** 1996: *Anatomy and ultrastructure of bone*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers for the American Society for Bone and Mineral Research, 3-10.
- [59]**Soo, C., Rahbar, G., Moy, R.L.,** 1993: The immunogenicity of bovine collagen implants, *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 19: 431-434.
- [60]**Schlegel, A.K., Mohler, H., Busch, F., Mehl, A.,** 1997: Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide), *Biomaterials*, 18: 535-538.
- [61]**Nimni, N., Harkness R.,** 1988: *Molecular Structures and Functions of Collagen*, CRC Press, Boca Raton.
- [62]**Kundu, B., Rajkhowa, R., Kundu, C.S., Wang, X.,** 2013: Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations, *Advanced Drug Del. Reviews*, 65: 457-470.
- [63]**Muzzarelli, R.A., Baldassarre, V., Conti, F., Ferrara, P., Biagini, G., Gazzanelli, G., Vasi, V.,** 1988: Biological activity of chitosan: Ultrastructural study, *Biomaterials*, 9: 247-252.
- [64]**Ikinci, G., Senel, S., Akincibay, H., Kas, S., Ercis, S., Wilson, C.G., Hincal, A. A.,** 2002: Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *International Journal of Pharmaceutics*, 235: 121-127.
- [65]**Choi, B.K., Kim, K.Y., Yoo, Y.J., Oh, S.J., Choi, J.H., Kim, C.Y.,** 2001: In vitro antimicrobial activity of a chitooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Streptococcus mutans*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 18: 553-557.
- [66]**Di Martino, A., Sittinger, M., Risbud, M.V.,** 2005: Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering, *Biomaterials*, 26: 5983-5990.
- [67]**Kester, J. J., Fennema, O. R.,** 1986: Edible films and coatings: a review, *Food Technol.*, 40(12): 47-59.
- [68]**Tungprapa, S., Puangparn, T., Weerasombut, M., Jangchud, I., Fakum, P., Semongkhon, S., Meechaisue, C., Supaphol, P.,** 2007: Electrospun cellulose acetate fibers: effect of solvent system on morphology and fiber diameter, *Cellulose*, 14(6): 563.
- [69]**Mannhalter, C.,** 1993: Biocompatibility of artificial surfaces such as cellulose and related materials, *Sensors and Actuators B-Chemical*, 11(1-3): 273.
- [70]**Jiang, H.L., Fang, D.F., Hsiao, B.S., Chu, B., Chen, W.L.,** 2004: Optimization and characterization of dextran membranes prepared by electrospinning. *Biomacromolecules*. 5(2): 326.
- [71]**Pan, H., Jiang, H.L., Chen, W.L.,** 2006: Interaction of dermal fibroblasts with electrospun composite polymer scaffolds prepared from dextran and polylactide-co-glycolide, *Biomaterials*, 27(17): 3209.
- [72]**Lu, J.W., Zhu, Y. L., Guo, Z. X., Hu, P., Yu, J.,** 2006: Electrospinning of sodium alginate with poly(ethylene oxide), *Polymer*, 47(23): 8026.
- [73]**Rowley, J.A., Madlambayan, G., Mooney, D.J.,** 1999: Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials, *Biomaterials*, 20(1): 45.
- [74]**Bhattacharai, N., Zhang, M.Q.,** 2007: Controlled synthesis and structural stability of alginate-based nanofibers, *Nanotechnology*, 18(45).
- [75]**Lee, Y.J., Shin, D.S., Kwon, O.W., Park, W.H., Choi, H.G., Lee, Y.R., Han, S.S., Noh, S.K., Lyoo, W.S.,** 2007: Preparation of atactic poly(vinyl alcohol) /sodium alginate blend nanowebs by electrospinning, *Journal of Applied Polymer Science*, 106(2): 1337.

- [76] **Abdul Razak, S.I., Sharif, N.F.A., Abdul Rahman, W.A.**, 2012: Biodegradable polymers and their bone applications: a review. *International Journal of Basic & Applied Sciences*, 12(1): 31-49.
- [77] **Vert, M., Li, S. M.**, 1992: Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 3: 432-446.
- [78] **Tsuji, Y., Ikada, Y.**, 1998: Blends of aliphatic polyesters. II. Hydrolysis of solution-cast blends from poly (L-lactide) and poly(E-caprolactone) in phosphate-buffered solution, *J. Appl. Polym. Sci.*, 67: 405-415.
- [79] **Pathiraja, A.G., Raju, A.**, 2003: Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering, *European Cells and Materials*, 5: 1-16.
- [80] **Gupta, A.P., Kumar, V.**, 2007: New emerging trends in synthetic biodegradable polymers polylactide: A critique, *European Polymer Journal*, 43(10): 4053-4074.
- [81] **Sheridan, M.H., Shea, L.D., Peters, M.C.**, 2000: Bioabsorbable polymer scaffolds for tissue engineering capable of sustained growth factor delivery, *J. Controlled Release.*, 64: 91-102.
- [82] **Van Natta, F.J., Hill, J.W., Carruthers, W.H.**, 1934: Polymerization and ring formation ϵ -caprolactone and its polymers, *J. Am. Chem. Soc.*, 56: 455-459.
- [83] **Pitt, C. G.**, 1990: Poly- ϵ -caprolactone and its copolymers, *Biodegradable polymers as drug delivery systems*, New York: Marcel Dekker, 71-120.
- [84] **Nair, L. S., Laurencin, C. T.**, 2007: Biodegradable polymers as biomaterials, *Progr. Polym. Sci.*, 32: 762-98.
- [85] **Menci, P., Crouc, A., Daniel, V., Pouplard, B., Benoit, J.**, 1994: Fate and biocompatibility of three types of microspheres implanted into brain, *J. Biomed Mater. Res.*, 28: 1079-1085.
- [86] **Gunatillake, P. A., Adhikari, R.**, 2003: Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering, *Eur. Cells Mater.*, 5: 1-16.
- [87] **McKeen, L.W.**, 2007: The effect of temperature and other factors on plastics and elastomers, 2nd edition. William Andrew Inc. Norwich, NY 13815.
- [88] **Diğrak, M., Yılmaz, Ö., Çelik, S., Yıldız, S.**, 1995: Propolisteki yağ asitleri ve antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar, *Gıda*, 20: 249-255.
- [89] **Bankova, V., Dyulgerov, A., Popov, S., Evstatieva, L., Kuleva, L., Pureb, O., Zamjansan, Z.**, 1992: Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: Phenolic compounds and plant origin, *Apidologie.*, 23: 79-85.
- [90] **Garcia-Viguera, C., Ferreres, F., Tomas-Barberan, F.A.**, 1993: Study of Canadian propolis by GC-MS and HPLC, *Z. Naturforsch.*, 48: 731-735.
- [91] **Burdock, G.A.**, 1998: Review of the biological properties and toxicity of bee Propolis, *Food Chemistry and Toxicology*, 36: 347-363.
- [92] **Krol, W., Scheller, S., Shani, J., Pietsz, G.C.**, 1993: Synergistic effect of ethanolic extract of propolis and antibiotics on the growth of staphylococcus aureus, *Arzneimittelforschung*, 43(5): 607-609.
- [93] **Dobrowolski, J.W., Vohoraq, S.B., Sharma, K., Shah, S.A., Naqvi, S.A.H., Dandiya, P.C.**, 1991: Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory, and antipyretic studies on propolis bee products, *J. Ethnopharma.*, 35: 77-82.
- [94] **Ivanov, D.F., Tikonov, A.I., Krivenchuk, P.E., Liurskaia, F.V.**, 1973: Propolis and its clinical usage, *Oftolmol. Zh.*, 28(2): 104-107.
- [95] **Kleinrok, Z., Borzecki, Z., Scheller, S., Matuga, W.**, 1978: Biological properties and clinical application of propolis: X. Preliminary pharmacological evaluation of ethanol extract of propolis (EEP), *Arzneim Forsch/Drug Res.*, 28(1): 291-292.

- [96]**Grange, J.M., Davey, R.W.**, 1990: Antibacterial properties of propolis (Bee Glue), *J. Royal Soci. Med.*, 83: 159-60.
- [97]**Amaros, M., Sauvager, F., Girre, L., Cormier, M.**, 1992: In vitro antiviral activity of propolis, *Apidologie.*, 23: 231-40.
- [98]**Salgado J.A., Coutinho, P.O., Reis, R.L.**, 2004: Bone tissue engineering: state of the art and future trends. *Macromol. Biosci.*, 4: 743–765.
- [99]**Mikos, A.G., Lu, L., Temenoff, J.S., Temmser, J.K.**, 2004: Synthetic Bioresorbable polymer scaffolds, In: *An introduction to material in medicine*, Ratner B. D., Hoffman A. S., Schoen F. J., Lemons J. E., (Ed.). Elsevier Academic Press. USA.
- [100]**Mikos, A.G., Temenoff, J.S.**, 2000: Formation of highly porous biodegradable scaffolds for tissue engineering, *Electronic Journal of Biotechnology*, 3: 2.
- [101]**Smith, E D., Tortorellia, A.D., Tucker, C.L.**, 1998: Analysis and sensitivity analysis for polymer injection and compression molding, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering.*, 167: 325-344.
- [102]**Liu, C., Xia, Z., Czernuszka, J.T.**, 2007: Design and development of three dimensional scaffolds for tissue engineering, *Trans I Chem E, Part A, Chemical Engineering Research and Design*, 85: 1051–1064.
- [103]**Thomson, R.C., Shung, A.K., Yazsemiski, M.J., Mikos, A. G.**, 2000: Polymer scaffold processing. *Principles of Tissue Engineering*, 2nd edition. Lanza, R.P., Langer, R., Vacanti, J. Academic Press, California, 251-262.
- [104]**Boland, E.D., Espy, P.G., Bowlin, G.L.**, 2004: Tissue engineering scaffolds. In *Encyclopaedia of Biomaterials and biomedical engineering*, Wenk G. E.; Bowlin, G. L. (Edi). Richmong, Verginia, USA, 1633-1635.
- [105]**Nolsoe, H., Imer, S., Hultin, H.O.**, 2007: Study of how phase separation by filtration instead of centrifugation affects protein yield and gel quality during an alkaline solubilisation process different surimi-processing methods. *Int J Food Sci Technol.*, 42: 139–147.
- [106]**Ma, P.X.**, 2004: Scaffolds for tissue fabrication, *Materials Today*, 7: 30-40.
- [107]**Hutmacher, D.W.**, 2000: Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage, *Biomaterials*, 21: 2529–2543.
- [108]**Smith, L.A., Beck, J.A., Ma, P.X.**, 2006: Nano fibrous scaffolds and their biological effects, In: *Tissue Cell and Organ Engineering*, Kumar, C. (Ed.), Wiley-VCH., 195.
- [109]**Formhals, A.**, 1934: Process and apparatus for preparing artificial threads, US Patent. 1975504.
- [110]**Lannutti, J., Reneker, D., Ma, T., Tomasko, D., Farson, D.**, 2007: Electrospinning for tissue engineering scaffolds, *Mater. Sci. and Eng.*, 27: 504–509.
- [111]**Lyons, J., Li, C., Ko, F.**, 2004: Melt-electrospinning part I: processing parameters and geometric properties, *Polymer*, 45: 7597-7603.
- [112]**Larrondo, L., Manley, R. S. J.**, 1981: Electrostatic fiber spinning from polymer melts, I. Experimental observations on fiber formation and properties, *J. Polym. Sci. Pol. Phys.*, 19: 909-920.
- [113]**Mikos, A.G., Sarakinos, G., Leite, S.M., Vacanti, J.P., Langer, R.**, 1993a: Laminated threedimensional biodegradable foams for use in tissue engineering. *Biomaterials*, 14: 323-330.
- [114]**Chen, G., Ushida, T., Tateishi, T.** 2002: Development of biodegradable porous scaffolds for tissue engineering, *J. Mater. Sci. Eng. C.*, 17: 63–69.

- [115] **Sachlos, E., Czernuszka, J.T.**, 2003: Making tissue engineering scaffolds work, Review on the application of solid free form fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *European cells and materials*, 5: 29-40.
- [116] **Mikos, A.G., Bao, Y., Cima, L.G., Ingber, D.E., Vacanti J.P., Langer, R.**, 1993: Preparation of poly(glycolic acid) bonded fiber structures for cell attachment and transplantation, *J.Biomed. Mater. Res.*, 27: 183.
- [117] **Kim, B. S., Mooney, D. J.**, 1998: Engineering smooth muscle tissue with a predefined structure, *J. Biomed. Mater. Res.*, 41: 322.
- [118] **Selby, N.M., Shaw, S., Woodier, N., Fluck, R.J., Kolhe, N.V.**, 2009: Gentamicin-associated acute kidney injury, *QJM*, 102: 873-880.
- [119] **Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., Jansson, J.K.**, 2010: Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota, *Microbiology*, 156: 3216-323.
- [120] **Hadrup, N., Lam, H.R.**, 2014: Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver--a review, *Regul Toxicol Pharmacol.*, 68: 1-7.
- [121] **Kim, S., Ryu, D.Y.**, 2013: Silver nanoparticle-induced oxidative stress, genotoxicity and apoptosis in cultured cells and animal tissues, *J. Appl. Toxicol.*, 33: 78-89.
- [122] **Flemming, R.G., Murphy, C.J., Abrams, G.A., Goodman, S.L., Nealey, P.F.**, 1999: Effects of synthetic micro- and nano-structured surfaces on cell behavior, *Biomaterials*, 20: 573-588.
- [123] **Anselme, K., Bigerelle, M., Noel, B., Iost, A., Hardouin, P.**, 2002: Effect of grooved titanium substratum on human osteoblastic cell growth, *J. Biomed. Mater. Res.*, 60: 529-540.
- [124] **Hatano, K., Inoue, H., Kojo, T., Matsunaga, T., Tsujisawa, T., Uchiyama, C., Uchida, Y.**, 1999: Effect of surface roughness on proliferation and alkaline phosphatase expression of rat calvarial cells cultured on polystyrene, *Bone*, 25: 439-45.
- [125] **Solá-Ruiz, M.F., Pérez-Martínez, C., Martín-Del-Llano, J.J., Carda-Batalla, C., Labaig-Rueda, C.**, 2015: In vitro preliminary study of osteoblast response to surface roughness of titanium discs and topical application of melatonin, *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, 20: 88-93.
- [126] **Can, E., Udenir, G., Kanneci, A.I., Kose, G., Bucak, S.**, 2011: Investigation of PLLA/PCL Blends and Paclitaxel Release Profiles, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 12: 1442-1453.
- [127] **Wu, D., Zhang, Y., Zhang, M., Zhou, W.**, 2008: Phase behavior and its viscoelastic response of polylactide/poly(ϵ -caprolactone) blend, *Eur. Polym. J.*, 44: 2171-2183.
- [128] **Cardoso, G.B.C., Perea, G.N.R., D'Avila, M.A., Dias, C.G.B.T., Zavaglia, C.A.C., Arruda, A. C. F.**, 2011: Initial Study of Electrospinning PCL/PLLA Blends, *Advances in Materials Physics and Chemistry*, 1: 94-98.
- [129] **Barud Hda, S., de Araújo Júnior, A.M., Saska, S., Mestieri, L.B., Campos, J.A., de Freitas, R.M., Ferreira, N.U., Nascimento, A.P., Miguel, F.G., Vaz, M.M., Barizon, E.A., Marquele-Oliveira, F., Gaspar, A.M., Ribeiro, S.J., Berretta, A.A.**, 2013: Antimicrobial Brazilian Propolis (EPP-AF) Containing Biocellulose Membranes as Promising Biomaterial for Skin Wound Healing. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2013 (2013): 10, Article ID:703024.
- [130] **Chen, H., Du, X., Yang, A., Yang, J., Huang, T., Zhang, N., Yang, W., Wang, Y., Zhang, C.**, 2014: Effect of graphene oxides on thermal degradation and crystallization behavior of poly(L-lactide), *RSC Adv.*, 4: 3443.

- [131]**Dell'Erba, R., Groeninckx, G., Maglio, G., Malinconico, M., Migliozi, A.,** 2001: Immiscible polymer blends of semicrystalline biocompatible components: thermal properties and phase morphology analysis of PLLA/PCL blends, *Polymer*, 42: 7831–7840.
- [132]**Wagh, V.D.,** 2013: Propolis: A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2013 (2013):11 Article ID 308249.
- [133]**Kim, J. I., Pant, H.R., Sim, H.J., Lee, K.M., Kim, C.S.,** 2014: Electrospun propolis/polyurethane composite nanofibers for biomedical applications, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 1: 52-7
- [134]**Fukushima, Hayakawa, T., Inoue, Y., Miyazaki, K., and Okahata, Y.,** 2001: Intercalation behavior and tensile strength of DNA-lipid films for the dental application, *Biomaterials*, 25: 5491–5497.
- [135]**Kawase, T., Yamanaka, K., Suda, Y., Kaneko, T., Okuda, K., Kogami, H., Nakayama, H., Nagata, M., Wolff, L.F., and Yoshie, H.,** 2010: Collagen-coated poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) film: a promising scaffold for cultured periosteal sheets, *Journal of Periodontology*, 81: 1653–1662.
- [136]**Karring, T.,** 2000: Regenerative periodontal therapy. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 2: 101-109.
- [137]**Liao, S., Watari, F., Zhu, Y., Uo, M., Akasaka, T., Wang, W., Xu, G., Cui, F.,** 2007: The degradation of the three layered nano-carbonated hydroxyapatite/collagen/PLGA composite membrane in vitro, *Dental Materials*, 23: 1120-1128.
- [138]**Sculean, A., Nikolidakis, D., Schwarz, F.,** 2008: Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 35: 106-116.
- [139]**Shi, R., Xue, J., He, M., Chen, D., Zhang, L., Tian, W.,** 2014: Structure, physical properties, biocompatibility and in vitro/vivo degradation behavior of anti-infective polycaprolactone-based electrospun membranes for guided tissue/bone regeneration, *Polymer Degradation and Stability*, 109: 293–306.
- [140]**Lam, C.X., Hutmacher, D.W., Schantz, J.T., Woodruff, M.A., Teoh, S.H.,** 2009: Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo, *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 90: 906-919.
- [141]**Sharaf, S., Higazy, A., Hebeish, A.,** 2013: Propolis induced antibacterial activity and other technical properties of cotton textiles. *International Journal of Biological Macromolecules*, 59: 408-416.
- [142]**Popova, M., Silici, S., Kaftanoglu, O., Bankova, V.,** 2005: Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition, *Phytomedicine*, 12: 221-228.



ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Zehra Betül AHİ

Doğum Yeri ve Tarihi: Balıkesir / 16.06.1990

E-Posta: zehrabetulahi@gmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi / Kimya Mühendisliği / 2008-2012

Yüksek Lisans: Yalova Üniversitesi / Polimer Mühendisliği / 2012-2015

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR / SUNUMLAR

Zehra Betül AHİ, N.Zeynep RENKLER, Emre TEKAY, M.GÜL ŞEKER, Kadriye TUZLAKOĞLU. “Novel PLLA/PCL Films with Natural Antibacterial Extrats for Guided Tissue Regeneration”, 20th International Symposium on Biomedical Science and Technology – BIOMED 2014, 23-26 Ağustos 2014, Köyceğiz, Muğla, Türkiye.