**T.C.**

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# YARA TEDAVİSİNDE HİDROJEL İÇERİKLİ BİYOMALZEME ÜRETİMİ

**Melis ABAHUNİ UÇAR**

DOKTORA TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Burçin PİŞKİN

Eş Danışman

Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN

Mayıs, 2025

**T.C.**

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# YARA TEDAVİSİNDE HİDROJEL İÇERİKLİ BİYOMALZEME ÜRETİMİ

Melis ABAHUNİ UÇAR tarafından hazırlanan tez çalışması 27/05/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

| | |
|---|---|
| Prof. Dr. Mehmet Burçin PİŞKİN | Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN |
| Yıldız Teknik Üniversitesi<br>Danışman | Yıldız Teknik Üniversitesi<br>Eş-Danışman |

**Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Mehmet Burçin PİŞKİN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Musa TÜRKER
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Saadet Kevser PABUCCUOĞLU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa _____

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Tülin Banu İYİM
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa _____

Danışmanım Prof. Dr. Mehmet Burçin PİŞKİN sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Yara Tedavisinde Hidrojel İçerikli Biyomalzeme Üretimi" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Melis ABAHUNİ UÇAR

İmza

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'nün FBA-2022-5005 numaralı projesi ile desteklenmiştir.



*Aileme*

# TEŞEKKÜR

Doktora tezim olan “Yara Tedavisinde Hidrojel İçerikli Biyomalzeme Üretimi” adlı bu çalışmayı yapmamı sağlayan, bana yol gösteren değerli danışmanım Prof. Dr. Mehmet Burçin PİŞKİN’e

Lisansüstü öğrenimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sabriye PİŞKİN’e

Öğrenim süresince ilgi, destek, fikirlerini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan çok değerli hocam, eş danışmanım Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN’a

Çalışmamda emeği geçen, yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nurcan TUĞRULA’a, Arş. Gör. Enis Muhammed GÜL’e, Arş. Gör. Deniz Uygunöz’e

Sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Her daim yanımda olan, her konuda bana destek olan, beni hiç yalnız bırakmayan çok değerli aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Melis ABAHUNİ UÇAR

# İÇİNDEKİLER

**SİMGE LİSTESİ** ix
**KISALTMA LİSTESİ** x
**ŞEKİL LİSTESİ** xi
**TABLO LİSTESİ** xiv
**ÖZET** xv
**ABSTRACT** xvii
**1 GİRİŞ…..1**
1.1 Literatür Özeti…….....1
1.2 Tezin Amacı ……..……4
1.3 Hipotez ……..……4
**2 GENEL BİLGİLER……...……6**
2.1 Deri Yapısı ve Yara…….……..……..6
2.1.1 Yaraların Sınıflandırılması…….……..……..7
2.2 Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesi Basamakları…….……..……...13
2.2.1 Hemostaz……..……..……..16
2.2.2 Enflamasyon…….……...……16
2.2.3 Proliferasyon …….……...……16
2.2.1 Yeniden Şekillenme ...……...……...……..17
2.3 Yara Bakımı ve Yara Örtüsü Tarihçesi …….……..……..17
2.4 Yara Tedavisinde Geleneksel ve Modern Yara Örtülerinin Kullanımı…….19
2.4.1 Geleneksel Yara Örtüleri……..20
2.4.2 Modern Yara Örtüleri……...……20
2.5 Yara Tedavisinde Kullanılan Bitkiler ……..…….……27
2.5.1 Aloe vera ……...……...28
2.5.2 Scutellaria baicalensis …….…….…….……...30
2.5.3 Hypericum perforatum ……...……..30
2.5.4 Centella asiatica (L.) Urban …….31

2.5.5 Curcuma longa L……..…….……...32
2.5.6 Lawsonia inermis …….……..……..33
2.5.7 Calendula officinalis …….……..…….34
2.5.8 Matricaria chamomilla …….……..……..35
2.5.9 Thymus vulgaris…….……..……36
2.5.10 Panax ginseng C. A. Me…….……..……...36
2.5.11 Centaurea cyanus ……...……37
**3 DENEYSEL ÇALIŞMALAR…….……..39**
3.1 Kullanılan Sarf Malzemeler ……...……...39
3.2 Kullanılan Cihazlar …….……..……40
3.3 Yöntem……..41
3.3.1 Mavi Kantaron Bitkisinin Öğütülmesi..…….……..41
3.3.2 Mavi Kantaron Ekstresi Eldesi ...……41
3.3.3 LC-MS Analizi..…….……..44
3.3.4 Antibakteriyel Etkinlik Testi..…….……44
3.3.5 MTT Sitotoksisite Testi ……..……..……46
3.3.6 Saf PVA Çözeltisinin Hazırlanması……..…..……..47
3.3.7 Saf PVA İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Hazırlanması ve Gliserin Değerlendirilmesi ...……48
3.3.8 Mavi Kantaron Ekstresi İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Formülasyonu ve Homojenizasyonunun Değerlendirilmesi ……...48
3.3.9 Mavi Kantaron İçeren Filmlerin Sentez Sırasındaki Karışım Süresinin Değerlendirilmesi ……...….50
3.3.10 Hidrojel Yara Örtülerinin Formülasyondaki Bitki Ekstresi Oranı Açısından Değerlendirilmesi...…….....….51
3.3.11 Elde Edilen Yara Örtülerinin Organoleptik Özelliklerinin Belirlenmesi……53
3.3.12 FTIR Analizi ..……53
3.3.13 SEM Analizi..…….……53
3.3.14 UV-Vis Analizi ..……54
3.3.15 Çekme Dayanımı Testi..…….……55
3.3.16 Fizikokimyasal Testler ……...55
**4 DENEYSEL BULGULAR ve TARTIŞMA ……59**
4.1 LC-MS Analizi…….……59
4.2 Antibaktyeryel Etkinlik Testi……62
4.3 MTT Sitotokisisite Testi …….……...……...63

4.4 Saf PVA İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Organoleptik Özellikler Bakımından İncelenmesi ……..…….……...64
4.5 Mavi Kantaron Ekstresi İçeren Yara Örtüsü Formülasyonların Sentezlenme Sırasındaki Homojenizasyonunun Değerlendirilmesi ……..66
4.6 Mavi Kantaron Ekstresi İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Karışım Süreleri Açısından Değerlendirilmesi ……66
4.7 Mavi Kantaron Ekstresi İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Organoleptik Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi ……..…….……..66
4.8 FTIR Analizi ……68
4.9 SEM Analizi……..69
4.10 Çekme Dayanımı Testi…….……...70
4.11 Fizikokimyasal Testler ……70
4.11.1 Kalınlık…….……70
4.11.2 Ağırlık Üniformluğu ……71
4.11.3 Nem İçeriği Yüzdesi ……71
4.11.4 Nem Alma Yüzdesi ……...72
4.11.5 Yüzdece Şişme Oranı ……72
4.11.6 Yüzey pH'sının Belirlenmesi…….……73
4.11.7 İn Vitro Salım Testi ……..…….……..73
**5 SONUÇ ……...…….……...76**
**KAYNAKÇA ...……78**
**TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR…….……98**

# SİMGE LİSTESİ

| | |
|---|---|
| À | Amper |
| dk | Dakika |
| g | Gram |
| m | Kütle |
| mg | Miligram |
| ml | Mililitre |
| mm | Milimetre |
| µg | Mikrogram |
| µl | Mikrolitre |
| nm | Nanometre |
| ng | Nanogram |
| ºC | Santigrat derece |
| cm | Santimetre |

# KISALTMA LİSTESİ

| | |
|---|---|
| AGE | Yüksek İleri Glikasyon Son Ürünleri |
| Amp | Ampicillin |
| *C. cyanus* | *Centaurea cyanus* |
| Cs | Kitosan |
| ECM | Ekstraselüler Matriks |
| *E. coli* | *Escherichia coli* |
| FT-IR | Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi |
| GM-CSF | Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör |
| *Gr(+)* | *Gram Pozitif* |
| *Gr(-)* | *Gram Negatif* |
| HGF | Hepatosit Büyüme Faktörü |
| *H. perforatum* | *Hypericum perforatum* |
| IGF | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü |
| IL-1 | İnterlökin-1 |
| LC/MS | Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi |
| *P. aeruginosa* | *Pseudomonas aeruginosa* |
| PBS | Fosfat Tamponlu Tuzlu Su |
| PDGF | Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü |
| PLLA | Polilaktik Asit |
| PLP2 | Proteolipid Protein 2 |
| PVA | Polivinil Alkol |
| ROS | Reaktif Oksijen Türleri |
| *S. aureus* | *Staphylococcus aureus* |
| SEM | Taramalı Elektron Mikroskopisi |
| TGF-α | Dönüştürücü Büyüme Faktörü Alfa |
| TGF-β | Transforme Edici Büyüme Faktör Beta |
| UV-Vis | Ultraviyole ve Görünür Işık |

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 2.1** Derinin yapısı……..….6
**Şekil 2.2** Derinin katmanları……...….7
**Şekil 2.3** Yaraların sınıflandırılması……...…8
**Şekil 2.4** Yara basınç noktaları…….…..…..9
**Şekil 2.5** Diyabetik ayak evreleri…….…….…..11
**Şekil 2.6** Yanık Türleri……...…….…….……..11
**Şekil 2.7** Venöz ayak ülseri görüntüsü……...…….……...12
**Şekil 2.8** Arterial ülser görüntüsü…….…….……...…..13
**Şekil 2.9** Yara onarım sürecinin evreleri…….……..….13
**Şekil 2.10** Yara iyileşmesi biyokimyasal süreci……..……...14
**Şekil 2.11** İdeal bir yara örtüsünün sahip olması gereken özellikleri……...…..19
**Şekil 2.12** Kolajen yapısı ……..….22
**Şekil 2.13** Kitin ve kitosan yapısı……..…...…..23
**Şekil 2.14** Aljinik asit yapısı…….…..24
**Şekil 2.15** *Aloe vera* bitkisi…….……29
**Şekil 2.16** *Scutellaria baicalensis* bitkisi……...….30
**Şekil 2.17** *Hypericum Perforatum* bitkisi…….…….…….…31
**Şekil 2.18** *Centella asiatica (L.) Urban* bitkisi……...…….……...32
**Şekil 2.19** *Curcuma longa L.* bitkisi.……...……..….33
**Şekil 2.20** *Lawsonia inermis* bitkisi…….…...34
**Şekil 2.21** *Calendula offficinalis* bitkisi……..……34
**Şekil 2.22** *Matricaria chamomilla* bitkisi……...……..……..35
**Şekil 2.23** *Thymus vulgaris* bitkisi…….……...…….36
**Şekil 2.24** *Panax ginseng C. A. Mey* bitkisi…...…….…….……...37

**Şekil 2.25** *Centaurea cynanus* bitkisi……..……..……...….37

**Şekil 3.1** Öğütme Cihazı…….……41

**Şekil 3.2** Sokslet ekstrasksiyon cihazı…….……...42

**Şekil 3.3** Sokslet ekstraksiyon kartuşu…….……...….42

**Şekil 3.4** Mavi kantaron ekstresi…….……..…..43

**Şekil 3.5** Agilent 6530 LCMS-QTOF sistemi……..……..…….44

**Şekil 3.6** Çalkalamalı inkübatör……...…..45

**Şekil 3.7** UV Spektrometre Cihazı…….45

**Şekil 3.8** Ecocell markalı etüv cihazı…….…...…..46

**Şekil 3.9** Saf PVA çözeltisinin hazırlanması…….……47

**Şekil 3.10** Saf PVA ve gliserin karışımı……..…….…..….50

**Şekil 3.11** Mavi kantaron içeren filmlerin sentez sırasındaki karışım süresinin değerlendirilmesi sonrası görüntüleri (A: KFTE-1, B:KFTE-2, C:KFTE-3, D: KFTE-4)……...…….....51

**Şekil 3.12** Formülasyonda mavi kantaron ekstresi değerlendirilmesi sonrası numune görüntüleri (A:MFTE-1, B:MFTE-2, C:MFTE-3, D:MFTE-4)…….……...…..52

**Şekil 3.13** Perkin Elmer-Spectrum 100 Marka FTIR Cihazı……..……53

**Şekil 3.14** Zeiss EVO LS 10 marka SEM cihazı……..…..….54

**Şekil 3.15** UV-Vis spektrofotometre cihazı…….……...……54

**Şekil 3.16** Basma-Çekme Cihazı……..…..…..……55

**Şekil 3.17** Nem tayin cihazı…….……..…….56

**Şekil 3.18** Dijital pH ölçer…….…...…..57

**Şekil 3.19** Franz difüzyon hücre analizi düzeneği……..…..…58

**Şekil 4.1** (a-e) *Centaurea cyanus* ekstresinden elde edilen LC-MS pikleri…….....61

**Şekil 4.2** *Centaurea cyanus* ekstraktının *S. aureus* (a) ve *E. coli* (b) bakterileri üzerindeki etkileşimi……..62

**Şekil 4.3** a)Numunenin 24 saatlik maruz kalma sonrasında NIH-3T3 hücre canlılığı üzerindeki etkileri b) Numunenin 48 saatlik maruz kalma sonrasında NIH-3T3 hücre canlılığı üzerindeki etkileri c) Numunenin 72 saatlik maruz kalma sonrasında NIH-3T3 hücre canlılığı üzerindeki etkileri……....63

**Şekil 4.4** Seçilen optimum koşulları sağlayan TF-2 kodlu numune…….64

**Şekil 4.5** T-DTFE-2 (A) ve T-DTFE-4 (B) kodlu transdermal filmlere ait görüntüler……...65

**Şekil 4.6** Karışım süreleri açısından optimum olan KFTE-2 kodlu numune…..…66

**Şekil 4.7** Farklı oranlarda mavi kantaron ekstresi içeren yara örtülerinin görüntüleri (A: MTFE-1, B: MTFE-2, C: MTFE-3, D: MTFE-4)……...66

**Şekil 4.8** MTFE-3 kodlu numune……..….68

**Şekil 4.9** FTIR sonuçları A) Saf PVA içeren yara örtüsü B) Bitkisel içerikli yara örtüsü…….……...68

**Şekil 4.10** SEM sonuçları A) Saf PVA içeren yara örtüsü B) Bitkisel içerikli yara örtüsü…….……....69

**Şekil 4.11** Katkısız (A) ve katkılı (B) numunelerin çekme dayanımı test grafikleri……..……..…….....70

**Şekil 4.12** Yüzdece şişme oranı (%)……..……..…..……..72

**Şekil 4.13** *Centurea cyanus* ekstresinin kalibrasyon eğrisi…….…....74

**Şekil 4.14** Ekstraktın kümülatif salım profili…….……74

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 2.1** Yara onarımında görev yapan hücresel bileşenler…….……14

**Tablo 2.2** Yara iyileşmesi sürecinde rol alan sitokinler…….….15

**Tablo 3.1** Deneylerde kullanılan sarf malzemeler…….…….39

**Tablo 3.2** Deneylerde kullanılan cihaz listesi…….40

**Tablo 3.3** Analitlerin miktarı ve saflık yüzdesi…….…….44

**Tablo 3.4** Saf PVA içeren hidrojel yara örtülerindeki gliserin yüzdelerinin belirlenmesi……..….48

**Tablo 3.5** Mavi kantaron ekstresi içeren filmlerin homojenizasyon bakımından değerlendirilmesi amacıyla uygulanan prosedür……...…...….49

**Tablo 3.6** Mavi kantaron içeren filmlerin sentez sırasındaki karışım süresinin değerlendirilmesinde kullanılan prosedür……...…..51

**Tablo 3.7** Hidrojel yara örtüsü formülasyonundaki mavi kantaron ekstresi oranının değerlendirilmesi için uygulanan prosedür…...…….52

**Tablo 4.1** Ekstre içerisindeki hiperisin ve hiperforin değerleri…….……59

**Tablo 4.2** *Centaurea cyanus* ekstraktının *S. aureus* (A) ve *E. coli* (B) bakterileri üzerindeki inhibisyon zon çapları…….….62

**Tablo 4.3** Sentezlenmiş olan numunelerin organoleptik özellikleri…….….64

**Tablo 4.4** Sentezlenmiş olan farklı oranlarda mavi kantaron ekstresi içeren yara örtülerinin organoleptik özellikler açısından değerlendirilmesi..…..….67

**Tablo 4.5** Kalınlık testi……..…71

**Tablo 4.6** Ağırlık Üniformluğu Testi……..….71

**Tablo 4.7** Nem İçeriği Yüzdesi Testi……72

**Tablo 4.8** Nem Alma Yüzdesi Testi…….…….72

**Tablo 4.9** pH Değerleri……..73

# ÖZET

## Yara Tedavisinde Hidrojel İçerikli Biyomalzeme Üretimi

Melis ABAHUNİ UÇAR

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Burçin PİŞKİN

Eş-Danışman: Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN

Deri bütün bedenimizin yüzeyini kaplayan, vücut ile dış dünya arasındaki etkileşimlere karşı koruyucu bir bariyer görevi gören oldukça önemli fonksiyonlara sahip bir organımızdır. Bu deri ve doku bütünlüğünün, işleyişinin herhangi bir nedenle bozulması sonucunda yaralar meydana gelmektedir. Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma olmak üzere birbiri ile etkileşim içerisinde olan 4 fazdan oluşan karmaşık, dinamik bir süreçtir. İyileşmeyen yaralar, hastaların yaşam kalitesinin azalmasına, ilerleyen aşamalarda hastada ampütasyon gibi istenmeyen birçok komplikasyonun oluşmasına ve yüksek hastane masraflarına neden olabilmektedir. Dolayısıyla bu süreçte etkili ve verimli bir yara tedavisinin uygulanması oldukça önem arz etmektedir. Bitkiler, tarihsel süreçte yara tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olup, günümüzde ise hidrojel temelli yara örtüleri gibi modern biyomalzemelerle birlikte çeşitli bilimsel

çalışmalarda tamamlayıcı veya destekleyici ajanlar olarak değerlendirilmektedir. *Centaurea cyanus* bitkisi, geçmişten günümüze özellikle göz rahatsızlıkları başta olmak üzere çeşitli yara tedavilerinde halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak literatürde bu bitkinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmakta olup mevcut araştırmaların büyük çoğunluğu ise ülkemiz dışında yetiştirilen örnekler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Bu doğrultuda bu tez çalışmasında ülkemizde yetiştirilmiş olan *Centaurea cyanus* bitkisi ekstresini içeren PVA matrisli yara örtüsü sentezlenmiştir. Bu amaçla *Centaurea cyanus* bitkisinden ekstrak elde edilmiş, elde edilen ekstrenin sekonder metabolitleri, antibakteriyel özellikleri ve sitotoksisitesi araştırılmıştır. Ekstraktın *S.aureus* bakterisine karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu, sitotoksik etki göstermediği ve proliferatif etki sergilediği gözlenmiştir. Ekstraktın bu olumlu özellikleri doğrultusunda PVA matrisli yara örtüleri tasarlanmış ve fourier-transform kızılötesi spektroskopi (FTIR), taramalı elektron mikroskobu (SEM), ultraviyole-görünür spektrofotometre (UV-Vis), çekme mukavemeti analizleri, in vitro salınım analizleri ve çok sayıda fizikokimyasal test yapılmıştır. Numunelerin yüzeylerinin düzgün ve homojen olduğu, yara örtülerinin önemli miktarda su emme kapasitesine sahip olduğu ve ilk 24 saatte ekstraktın %78'inin salındığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak *Centaurea cyanus* ekstraktı içeren PVA matriksli transdermal yara örtülerinin günümüz tedavilerine yeni bir alternatif olacağı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** PVA, *Centaurea cyanus*, hidrojel yara örtüsü.

# ABSTRACT

## Production of Hydrogel Biomaterials in Wound Therapy

Melis ABAHUNİ UÇAR

Department of Bioengineering

Doctor of Philosophy Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet Burçin PİŞKİN

Co-supervisor: Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN

Skin is an organ with very important functions that covers the surface of our entire body and serves as a protective shield against communications between the body and the outside world. At any rate where this skin and tissue integrity continues, wounds occur. Wound healing is achieved in a complex, dynamic manner consisting of 4 interacting phases: hemostasis, treatment, proliferation and outcomes. Wounds that do not heal can cause many complications such as high hospital costs, improvement in the living standards of patients, and amputation in the later stages. Therefore, it is very important to apply an effective and efficient wound treatment in this process. Plants have been widely used in wound treatment throughout history, and today, together with modern biomaterials such as hydrogel-based wound dressings, they are evaluated as complementary or supportive agents in various scientific studies. The *Centaurea cyanus* plant has been widely used among the public in various wound treatments, especially eye disorders, from past to present. However, there are a limited number of studies in the literature on the

effects of this plant on wound healing, and the majority of the existing research has been conducted on samples grown outside our country.

In this direction, in this thesis study, the synthesis of PVA matrix wound dressing containing the extract of the *Centaurea cyanus* plant grown in our country was preserved. For this purpose, extract was obtained from the *Centaurea cyanus* plant, and the secondary metabolites, antibacterial properties and cytotoxicity of the extract were investigated. It has been observed that the extract has antibacterial activity against *S.aureus* bacteria, has no cytotoxic effect and has a proliferative effect. With these positive properties of the extract, PVA matrix wound structures were designed and fourier-transform spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM), ultraviolet-visible spectrophotometry (UV-Vis), tensile strength analyses, in vitro release analyzes and many physicochemical tests were performed. The examination revealed that the sample surfaces were uniform and smooth. The patch structures exhibited considerable water absorption ability, and nearly 79% of the extract was released during the initial 24-hour period. As a result, it was seen that PVA matrix transdermal wound coatings containing *Centaurea cyanus* extract could be a new alternative to today's treatments.

**Keywords:** PVA, *Centaurea cyanus*, hydrogel wound dressing.

# 1
# GİRİŞ

## 1.1 Literatür Özeti

Deri tüm bedenimizin yüzeyini kaplayan oldukça önemli bir organımızdır. Vücut ile dış ortam arasında fiziksel darbeler, zararlı mikroorganizmalar ve sıvı kaybına karşı koruyucu bir engel görevi görür. Ayrıca, bağışıklık, sinir ve hormonal sistemlerin etkileşimiyle vücut dengesinin sürdürülmesine katkı sağlar [1]. Cilt yapısı iki ana bölümden oluşur: epidermis ve dermis. Epidermis tabakasında; keratinositler, melanin üreten hücreler, çeşitli bağışıklık hücreleri, sinir uzantıları ve epidermis ile dermis arasındaki bazal membran bulunur. Dermis kısmında ise kıl folikülleri ve ter bezleri gibi deri ekleriyle birlikte, fibroblastlar, mast hücreleri, antijen sunan hücreler ve bağışıklık sistemine ait yerleşik ya da dolaşan hücreler yer almaktadır [2,3]. Bu deri ve doku bütünlüğünün, işleyişinin; mekanik, termal vb gibi herhangi bir nedenle bozulması sonucunda yaralar meydana gelmektedir. Yara onarımı, hasar gören dokuların iyileşmesini sağlamak amacıyla gerçekleşen, çok yönlü ve sürekli evrilen bir süreçtir. Bu süreç, birbirleriyle uyum içinde çalışan çok sayıda hücresel olay tarafından yönlendirilir. [4]. Yara iyileşme süreci, birbirini etkileyerek ilerleyen hemostaz, inflamasyon, doku büyümesi ve olgunlaşma adlı dört temel aşamadan meydana gelmektedir [5].

Yara tedavileri geçmişten günümüze sağlık sektöründe oldukça önemli bir yere sahiptir. İyileşmeyen yaralar, yüksek hastane masraflarına, hastaların yaşam kalitesinin azalmasına ve ilerleyen aşamalarda hastada ampütasyon gibi istenmeyen birçok komplikasyona neden olabilmektedir. Geçmişte yara yönetiminde geleneksel yaklaşımlar hâkimdi. Bu kapsamda, selüloz temelli emici materyaller ve mekanik bariyer sağlayan örtü sistemleri yaygın olarak kullanılmaktaydı. Fakat bu örtüler sadece yarayı dış etmenlerden koruma işlevine sahip olduklarından dolayı yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yara tedavisinde yeni yaklaşım ve tedavilere olan ihtiyaç ve ilgi giderek artmaktadır [6].

Geçmişe bakıldığı zaman yara iyileşmesi tedavilerinin oldukça eski tarihlere dayandığı ve bitkilerin bu tedavilerde rol aldığı görülmektedir. Dünyanın en eski cerrahi dökümanı olan Edwin Smith Papirüsü'ne bakıldığında Eski Mısırlılar'ın yaralara keten üzerine bal sürerek pansuman uygulması yaptıkları görülmüştür [7]. Ninavo tabletlerine bakıldığında ise Mezopotamya'da bulunan medeniyetlerde bitkisel içerikli tedavilerin var olduğu bilgilerine erişilmiştir. Çin tıbbı ve Hint tıbbında da bitkisel içerikli tedavilere yer verilmiş olup yüzlerce şifalı bitkiler hakkında bilgiler verilmiştir [8,9].

*Hypericum perforatum* bitkisi de geçmişten günümüze yara tedavisinde oldukça sık kullanılmış olan bitkilerin başında yer almaktadır. *Hypericum perforatum'*un değerli bir bitkisel ilaç olarak kabulu Antik Yunanlılara dayanmaktadır. Galen, Hipokrat gibi doktorlarca yara tedavisi, barsak hastalıkları tedavisi gibi alanlarda kullanım görmüştür [10].

Nemli yara iyileşmesine ilişkin ilk bilimsel yaklaşım, 20. yüzyılın ortalarında George Winter tarafından geliştirilmiştir. Winter'ın çalışmaları, kuru ortamın iyileşmeyi hızlandırdığına yönelik klasik görüşe karşı çıkmıştır. Bu bulgular, modern yara bakım teknolojilerinin gelişimine zemin hazırlamıştır. Ardından ilerleyen zamanlarda da modern yara örtülerine iyileştirmeyi hızlandırıcı bitkisel içerikler, antimikrobiyal ajanlar vb gibi etken maddeler eklenmiştir [7]. Böylece iyileştimreyi hızlandıracak şekilde bitkisel içerikli hidrojel yara örtüleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmaya başlamıştır.

Güneş ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada *H. perforatum* içeren kitosan filmler üretip bu filmlerin fizikokimyasal, antimikrobiyal ve sitotoksik etkilerini incelemiştir. İnceleme sonucunda ekstrenin içerdiği flavonoid bileşenlerinden ötürü antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu, sitotoksik etki sergilemediği ve oluşturulan filmlerin yara tedavisinde iyileştirici bir potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir [11].

Mouro ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise %2,5 saf *H. perforatum* ekstresi içeren elektrospun PLLA/PVA/CS fiber matların antibakteriyel yara pansumanlarının geliştirilmesi için umut verici bir yaklaşım olduğu gösterilmiştir [12].

Khanzadeh ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada Wistar sıçanlarının yanık yaralarında topikal taban ve kitosan jel ve *Hypericum perforatum'*un (HP) etanolik

ekstraktının kombinasyonunun oksidatif stres zincirinin inhibe edilmesi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu araştırmada, sıçanların sırt bölgesinde üç adet yuvarlak şekilli yanık lezyonu meydana getirilmiştir. Bu yanık yaralarına salin, kitosan, ticari olarak var olan gümüş içerikli jel, %5 oranında HP ekstresi, %10 oranında HP ekstresi, Kitosan+ %5 HP ekstresi ve Kitosan+/ %10 HP ekstresi uygulanmıştır. Çalışma sonunda, Kitosan+ ve %10 HP içeren formülasyonun ikinci derece yanık lezyonlarının iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir. Bu etkinin, hücresel hasarı tetikleyen reaktif bileşiklerin azaltılması ve iltihabi yanıtın kontrol altına alınmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bu formülasyonun yeni damar oluşumunu desteklediği ve bağ doku yapısının yeniden inşasını uyardığı, böylece doku yenilenmesini daha verimli hale getirebileceği sonucuna varılmıştır. [13].

*Hypericum perforatum*'un yara iyileştirici özellikleriye ilgili olarak literatürde çeşitli çalışmalar olmasına karşın diğer bir kantaron çeşidi olan *Centurea cyanus* ile ilgili olaral literatürde sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Yer alan çalışmalar da bitkinin taksonomik sınıflandırılması, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuar özelliklerinin ve biyoaktif bileşenlerinin belirlenmesi ile ilgilidir [14-23].

Karamenderes ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada *Centaurea cyanus'*un kapitulumunun üst ve alt kısımlarını kimyasal bileşimleri ve biyoaktif özellikleri açısından inceleyerek karşılaştırmıştır. Gerçekleştirilen analizler, çiçek yapısında E vitamini türevleri, organik asitler ve apigenin benzeri flavonoid bileşiklerin yüksek oranlarda bulunduğunu ortaya koymuştur. Bitkinin alt segmentlerinde ise kinik asit ve siringik asit miktarının belirgin şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, alt kısımların anlamlı düzeyde antioksidan ve antimikrobiyal etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, bu bitki bölümünün çeşitli besin takviyeleri ya da sağlık ürünü uygulamalarında değerlendirilme potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır [24].

Sharonova ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise *Centaurea cyanus L*. çiçeklerinin etanol ekstraktının düşük antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [25].

Garbacki ve arkadaşları *Centaurea cyanus*'un oküler inflamasyon tedavisinde kullanıldığını belirtmişlerdir. Bu doğrultuda yapmış oldukları çalışmada bitkinin baş kısmından elde edilen ekstrenin anti-inflamatuar özellikler sergilediği görülmüştür [15].

Lockowandta ve arkadaşlarının *Centaurea cyanus* bitkisinin kapitulumun üst ve alt kısımlarının incelenmesi ile ilgili bir çalışmada ekstrelerin Gram (+) bakterilere karşı daha fazla etkinlik sergilediği ve PLP2 hücrelerine karşı sitotoksik etki sergilemediği sonucuna varılmıştır [20].

## 1.2 Tezin Amacı

Bu doktora tezinin amacı ülkemizde yetiştirilmiş olan *Centaurea cyanus* bitkisinden elde edilen ekstrenin yara tedavisindeki potansiyelini belirlemek amacıyla polivinil alkol matrisli hidrojel bir yara örtüsü tasarlanması ve karakterizasyon işlemlerinin gerçekleştirilmesidir. *Hypericum perforatum* bitkisinin yara tedavisindeki etkinliği ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar yer alsa da *Centaurea cyanus* bitkisi ile ilgili olarak bitki ekstresinin sahip olduğu anti-inflamatuar, antimikrobiyal özelliklerinden faydalanılarak tasarlanmış bir yara örtüsü formülasyonu ile ilgili literatürde bir çalışma yer almamaktadır.

Bu bağlamda bu tez çalışmasında öncelikle ülkemizde yetiştirilmiş olan *Centaurea cyanus* bitkisinden ekstrakt elde edilmiştir. Sonrasında, ekstraktların içerdiği sekonder metabolit profillerini ortaya koymak amacıyla sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi tekniği kullanılarak kimyasal bileşen analizleri uygulanmıştır. Daha sonra *S.aureus* ve *E.coli* bakterilerine karşı olan antibakteriyel etkinliklerinin belirlenmesi amacıyla antibakteriyel test gerçekleştirilmiştir. Sonrasında ekstrenin sitotoksisitesinin belirlenmesi amacıyla MTT testi yapılmıştır. Ardından ekstre içeren PVA temelli yara örtüleri sentezlenerek üretilen bu örtülere FT-IR, SEM, UV-Vis, basma-çekme testi, in vitro salım testi ve çeşitli fizikokimyasal testler uygulanmıştır. Sonuçlara göre en etkin hidrojel yara örtüsü formülasyonu belirlenmiş ve yara tedavisindeki potansiyeli değerlendirilmiştir.

## 1.3 Hipotez

Bu doktora tezi ülkemizde yetiştirilmiş olan *Centaurea cyanus* bitkisinin sağlık

açısından olan potansiyeli doğrultusunda sağlık sektöründe kullanılacak olan bitkisel içerikli PVA temelli bir hidrojel yara örtüsü tasarlanması ve sentezlenen ürünlerin özelliklerinin incelenmesimi kapsamaktadır. Literatürde *Hypericum perforatum*'un yara iyileştirici özellikleri ile ilgili çeşitli yara örtüsü çalışmaları yer alsa da ülkemizde yetiştirilmiş olan *Centaurea cyanus* bitkisinin sağlık sektöründeki potansiyelinin belirlenmesi ve PVA temelli bir hidrojel yara örtüsü tasarlanması ile ilgili çalışmalar yer almamaktadır.

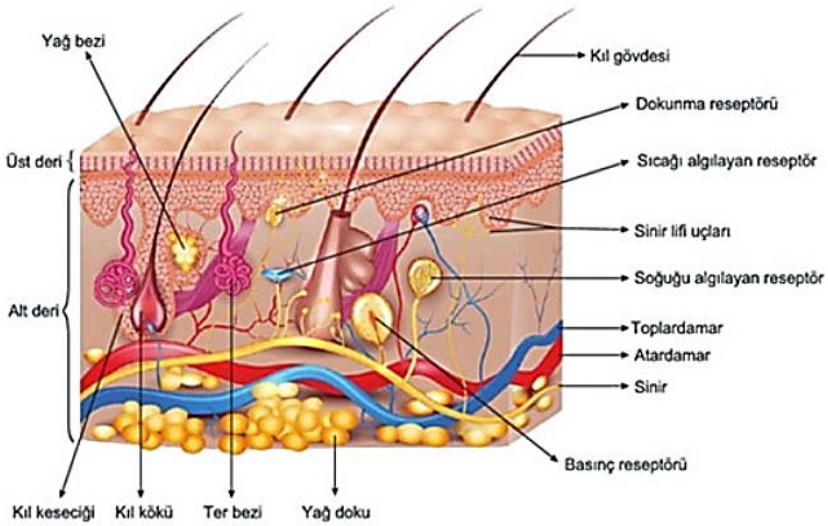
Bu doğrultuda tez çalışmasında ülkemizde yetiştirilmiş olan *Centaurea cyanus* bitkisinin sekonder bileşenleri tayin edilecek, antibakteriyel ve sitotoksik özellikleri incelenecek ardından bu ekstraktı içeren PVA matrisli yara örtüleri üretilecek ve sentezlenen filmlerin karakterizasyon testleri gerçekleştirilecektir. Bu sayede sağlık sektöründe yara tedavisi alanında yeni bir alternatif oluşacak ve sağlık alanında literatüre katkı sağlanacaktır.

# 2
# GENEL BİLGİLER

## 2.1 Deri Yapısı ve Yara

Yara iyileşmesi birbiriyle bağlantılı aşamalardan meydana gelen komplike bir süreçtir. Bu sürecin anlaşılması için deri yapısının iyi bilinmesi önem arz etmektedir.

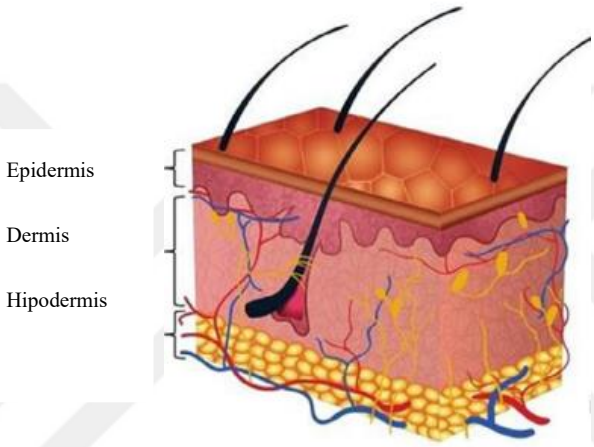
Deri, çok katmanlı yapısı ve işlevsel özellikleri sayesinde insan vücudunun en kapsamlı koruma sistemlerinden birini oluşturmaktadır. Dış çevreden gelen zararlı organizmalar ve fiziksel etkilere karşı savunma sağlamaktadır. Temas, mekanik uyarılar ve çevresel sıcaklık farklılıklarını algılayarak duyusal geri bildirim sunmaktadır. Deri yüzeyinin altında sinirler, sinir uçları, bezler, kıl kökleri ve kan damarları bulunmaktadır (Şekil 2.1).




**Şekil 2.1** Derinin yapısı [27]

Şekil 2.2'de gösterildiği gibi deri epidermis, dermis ve hypodermis olmak üzere üç ana katmandan oluşmaktadır [26]. Dermis, epidermisin hemen altında bulunan bir

tabakadır ve esas olarak bağ dokusu elemanlarından oluşmaktadır. Bu katman, saç folikülleri ve ter bezlerini içermektedir. Dermis, epidermise hem yapısal destek sağlamakta hem de gerekli besin maddelerinin iletiminde görev almaktadır. Kalın yapısı sayesinde, alt dokuları dışsal zorlanmalara karşı koruyucu bir görev üstlenmektedir [28]. Dermisin altında yer alan hipodermis tabakası ise derinin en derin katmanıdır. Çoğunlukla iç içe geçmiş kan damarları ve sinirlerle birlikte yağdan oluşmaktadır. Hipodermis yalıtım görevi görmektedir. Kan damarlarını genişletip daraltarak soğuğa karşı yalıtım ve sıcaklık düzenleyici görevi görmektedir [29].




**Şekil 2.2** Derinin katmanları [27]

Çevredeki tehlikelere karşı savunma kalkanı olan deri, fiziksel ve termal yaralanmalara karşı savunmasız ve yaralanmalara açıktır. Yara, deri veya mukozanın epitel tabakasının herhangi bir şekilde bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan dokulara zarar vermektedir.

Küçük yaraların çoğu herhangi bir özel tedavi gerektirmez ve evde uygulanan tedavilerin yardımıyla iyileşebilirken, daha büyük yaraların iyileşmesi için daha fazla özen gösterilmesi gerekmektedir [30].

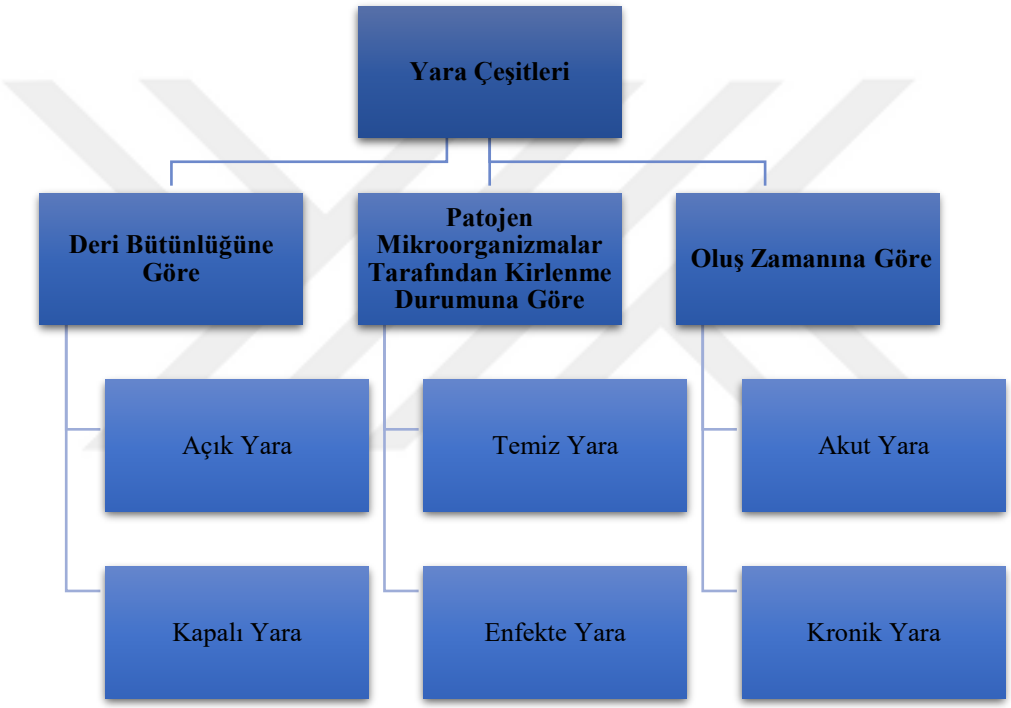
### 2.1.1 Yaraların Sınıflandırılması

Yaralar; deri bütünlüğüne, oluş zamanına ve patojen mikroorganizmalar tarafından kirlenme durumuna göre çeşitli sınıflandırmalara sahiptir (Şekil 2.3).

Yaralar, genellikle derinin bütünlüğünün bozulma şekline bağlı olarak, çevre ile temasta olan veya tamamen olmayan doku hasarları şeklinde sınıflandırılmaktadır. Açık yaralar; sıyrıklar, laserasyonlar, avülsiyonlar olarak ayrılmaktadır [31]. Sivri,

keskin vb gibi nesnelerin ciltte neden olduğu doku bütünlüğünün bozulması sonucu meydana gelmektedirler. Kapalı yaralar ise cilt doku bütünlüğünün tamamen bozulmadığı yaralardır. Burkulma, çıkık vb gibi etkenler sonucu oluşmaktadırlar. İlerleyen dönemlerde açık yaraya dönüşebilme ihtimaline sahiptirler [32].

Yaralar iyileşme sürelerine göre akut ve kronik yaralar olarak sınıflandırılmaktadırlar. Akut yaralar; 8-12 hafta içinde iyileşebilen, bir dizi moleküler süreç sonucu yapısal bütünlüğün yeniden kazanılabilindiği yaralardır. Kronik yaralar ise sürekli iltihaplanma, kalıcı enfeksiyonlar, nekroz gibi patolojik süreçlerle karakterize iyileşmeyen yaralardır [33].




**Şekil 2.3** Yaraların sınıflandırılması

Patojen mikroorganizmalar tarafından kirlenme durumuna göre değerlendirildiğinde ise temiz yaralar patojen mikroorganizma bulundurmayan yaralardır. Enfekte yaralar ise patojen mikroorganizmalar ile kontamine olmuş yaralardır [34].

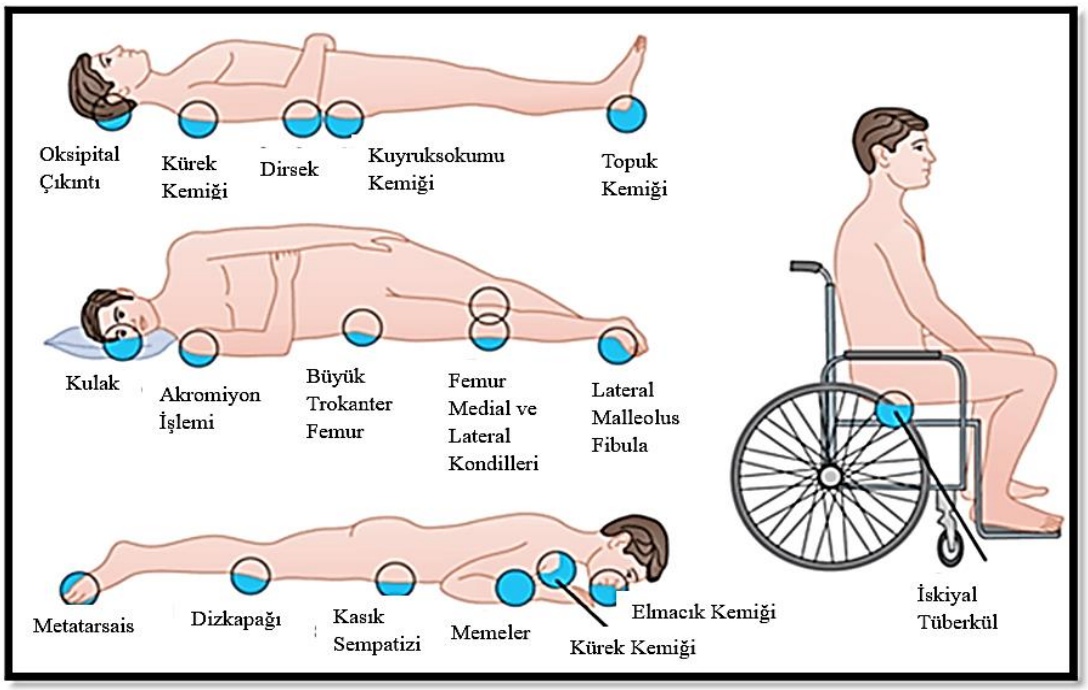
### 2.1.1.1 Bası Yaraları

Kronik yaralarda en sık karşılaşılan sorunlardan biri bası ülseri yani bası yaralarıdır. Basınç ülseri, genellikle kemik çıkıntının üzerinde küçük alanlarda ortaya çıkan deri lezyonu veya deri altı doku lezyonu olarak tanımlanmaktadır. Sabit dış basınç nedeniyle veya damarsal yetmezliğe yol açan ve daha sonra doku nekrozuna yol

açabilen sürtünmeden kaynaklanmaktadır. Şekil 2.4'te potansiyel bası yarası alanları belirtilmiştir.

Basınç ülserleri ağrılıdır. Bu nedenle hastanın hem fiziksel hem de ruhsal sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum depresyona neden olabilmekte ve hastanın çeşitli aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğini kısıtlayarak hastanın yaşam kalitesini kısıtlamaktadır.

Basınç ülseri tedavisinin temel prensipleri; dış basıncın azaltılması, yeterli debridman, enfeksiyonun kontrolü ve hassas yara bakımına dayanmaktadır. Basınç ülserlerinin tedavisi, yaranın mikrobiyal bulaş riski taşıması nedeniyle çoğu zaman karmaşık bir süreçtir. Bu tür lezyonlarda mikroorganizmaların tutunarak çoğalması, iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir. Özellikle enfekte basınç yaralarında en sık karşılaşılan bakteriler arasında *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* yer almaktadır. Bu doğrultuda, basınç yaralarının yönetiminde yalnızca doku yenilenmesini sağlamak değil, aynı zamanda olası mikrobiyal tehditleri ortadan kaldırmak da önemlidir [35,36]. Günümüzde bakterileriyel büyümenin önlenmesinde tercih edilen yötemleden birisi de biyoaktif hidrojel yara örtüleridir [38-40].

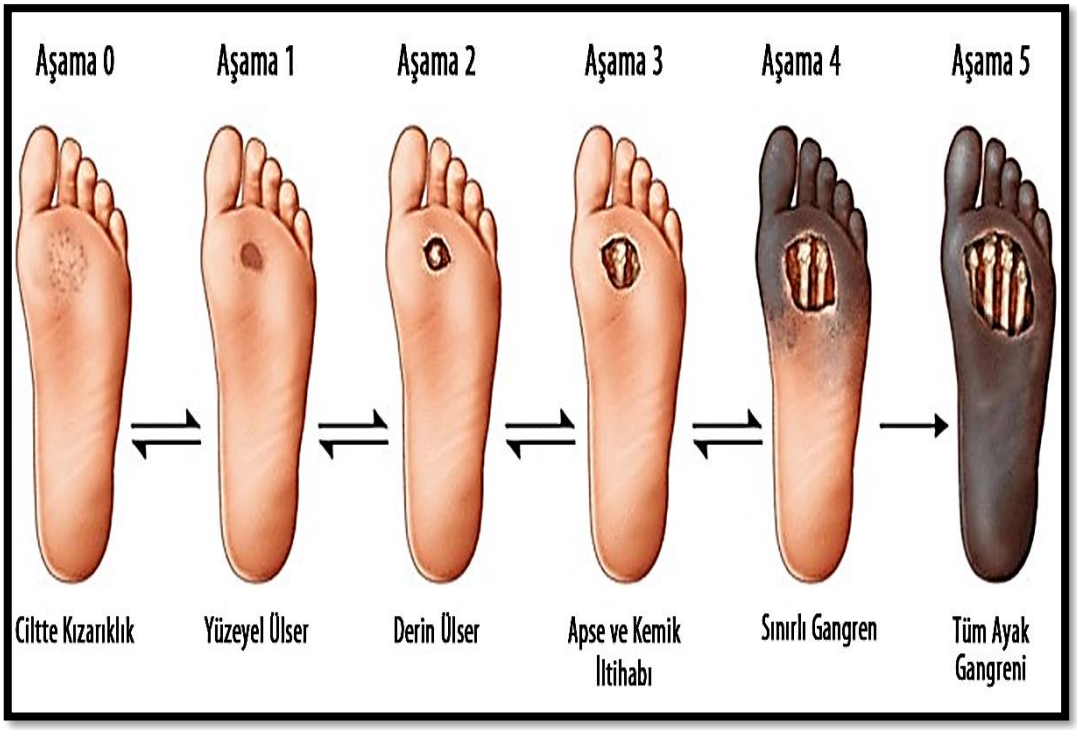



**Şekil 2.4** Yara basınç noktaları [37]

### 2.1.1.2 Diyabetik Yaralar

Diyabet tedavi edilmediği takdirde uzun vadede kronik yaralar da dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonların eşlik ettiği bir hastalıktır. Diyabetik hiperglisemi, yara iyileşme sürecinde doku çevresinde çok sayıda bölgesel bozukluğun ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu bozukluklar arasında oksijen yetersizliğine bağlı hücresel stres, anormal damar oluşumu ve uzun süreli inflamasyon yer almaktadır. Ayrıca sinir hasarı, protein-şeker komplekslerinin birikimi ve hücreler arası biyokimyasal sinyal iletiminin bozulması da bu süreci olumsuz etkilemektedir. Bu tür yerel fizyolojik bozulmalar, zamanla vücudun genel işleyişini etkileyen ikincil sağlık sorunlarının gelişimini de tetikleyebilmektedir. Diyabetik yara oluşumu, genellikle enfeksiyona açıklık ve yetersiz damar oluşumu gibi çeşitli bozulmuş biyolojik mekanizmalarla ilişkilidir. Bu tür lezyonlarda ayrıca kontrolsüz inflamatuar tepkiler ve hücre yapısına zarar veren reaktif oksijen türlerinin birikimi de yaygın olarak gözlemlenmektedir. Bu etmenlerin bir araya gelmesi, iyileşme sürecini önemli ölçüde zorlaştırmaktadır. Hiperglisemi, bakteriyel kolonizasyonu ve biyofilm oluşumunu teşvik ederek kontrol edilemeyen inflamasyona yol açmaktadır. Çoğu ülserde biyofilmler bulunmakta ve bu durum halihazırda dengesiz olan yara ortamlarını daha da kötüleştirmektedir. Hiperglisemi, kandaki protein ve karbonhidratların enzimatik olmayan etkileşimleri sonucunda kompleks bileşiklerin birikimine yol açar; bu birikimler hücresel düzeyde zararlı serbest radikal üretimini arttırmaktadır. Oluşan bu serbest radikaller, yalnızca uzun süreli inflamatuar süreçleri tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda damar oluşumunu olumsuz etkileyerek yeni doku gelişimini engellemektedir. Bununla birlikte, diyabete bağlı küçük damar bozuklukları, damar yapılarında hasara ve yara bölgesine oksijen ile besin taşınmasında yetersizliklere neden olarak iyileşme sürecini ciddi biçimde sekteye uğratmaktadır. Diyabetik bireylerde, yara onarımı süreci genellikle yavaş ilerler ve bu durum, kalıcı inflamatuar yanıtlarla birlikte azalmış epitel hücre yenilenme hızıyla kendini göstermektedir. Bu hastalarda gözlemlenen lezyonlar, iyileşme sürecindeki bozulmalar nedeniyle tipik olarak geç kapanan ve yenilenme kapasitesi düşük yapılar şeklinde tanımlanmaktdır. Özellikle Tip 2'den muzdarip hastaların %15'inde diyabetik ayak ülserleri olarak adlandırılan alt ekstremitelerde lokalize ülserler gelişmektedir. Diyabetik ayak ülserleri, bacak veya ayak bölgesinde uzuv kaybı ve hatta ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açabilen,

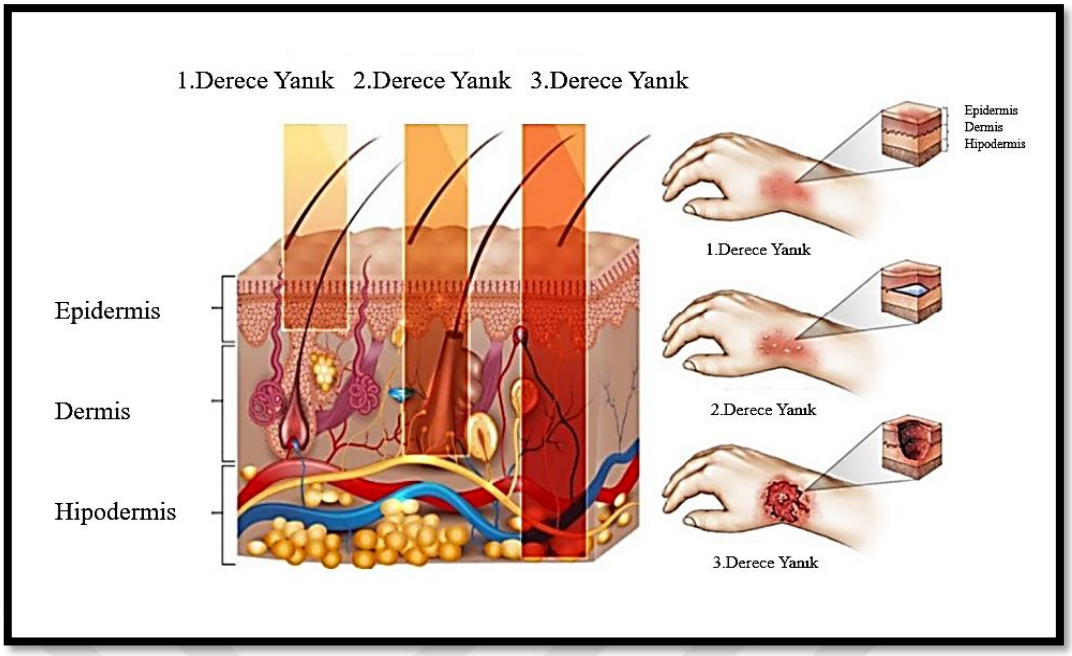
diyabetle ilişkili doku hasarlarının en ileri düzeydeki tablosudur. Hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmezse Şekil 2.5'te gösterilmiş olduğu gibi diyabetik ayak ilerleyen evrelerde gangren olmakta ve süreç amputasyon ile sonuçlanmaktadır ve sonuçları ciddidir. Diyabetik bireylerde ampütasyon sonrası yaşam süresi ciddi şekilde kısalmakta ve bu durum, birçok kanser türüne kıyasla daha olumsuz prognozla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, uzuv kaybı yaşanmadan hastaların yaşamlarının sürdürülebilmesi, diyabetik ayak lezyonlarının tedavi ve izleminde önemli bir başarı göstergesi olarak kabul edilmektedir [41-45]. Diyabetik ülserlerin tedavisinde yara enfeksiyonlarının üstesinden gelmek için fonksiyonel hidrojeller tasarlanmakta ve çalışmalara devam etmektedir [47].




**Şekil 2.5** Diyabetik ayak evreleri [46]

### 2.1.1.3 Yanıklar

Yanık yaralanmaları Dünya Sağlık Örgütü'nün belirtmiş olduğu gibi dünya çapında yıllık 180.000'den fazla ölümle sonuçlanan en ağır yaralanmalar arasında yer almaktadır. Yanıklar, aşırı sıcaklık ya da tahriş edici maddelerle temas sonucu cilt dokusunda oluşan hasarlarla tanımlanmaktadır. Klinik olarak yanıklar; birinci, ikinci ve üçüncü derece olmak üzere üç temel gruba ayrılmaktadır (Şekil 2.6).




**Şekil 2.6** Yanık Türleri [55]

Bu gruplar arasında en ağır hasarı oluşturan üçüncü derece yanıklardır. Tam kat doku kaybı ile karakterizedir. Derinin tüm katmanlarını etkileyerek hücresel ölümle birlikte hücre dışı matrisin bozulmasına neden olmaktadır. En belirgin doku yıkımı ise genellikle lezyonun yüzey bölgesinde ortaya çıkmaktadır [48–52].

Yanık yaralanmaları normal cilt bariyerinin bozulmasına ve enfeksiyonları önleyen çok sayıda konak savunma mekanizmasının bozulmasına neden olmaktadır. [53,54]. Sonuç olarak, tam epitelizasyon gerçekleşene kadar yanık hastaları çeşitli invaziv mikrobiyal enfeksiyonlara karşı savunmasız kalmaktadır. Yetersiz ya da hatalı bir doku onarımı süreci, enfeksiyon gelişimine veya cilt bütünlüğünün bozulmasına neden olabilmektedir. Bu tür komplikasyonlar, yalnızca hasarlı alanla sınırlı kalmayıp bitişik sağlıklı yapılara ve hatta tüm vücut sistemine olumsuz etkiler oluşturabilmektedir.

### 2.1.1.4 Ülserler

Klinik vakalarda en çok karşılaşılan kronik yaraların arasında venöz ve arterial ülserler yer almaktadır.

Venöz ülserler toplar damar içindeki basıncın artması sonucu meydana gelmektedir. Venöz bacak ülserleri hastalarda en sık görülen yara türlerinden biridir (Şekil 2.7). Hastalar için oldukça ağrılı bir süreç oluşturmaktadır [56]. Venöz basıncın artması sonucu oluşan ödem hücre beslenmesini engellemekte ve bunun

sonucunda yaralar meydana gelmektedir. Bu tür yaralar tedavi edilmesze iltihap ilerleyip kas ve kemik dokuya yayılıp zorlu bir tedavi süreci oluşmaktadır.



**Şekil 2.7** Venöz ayak ülseri görüntüsü [57]

Arterial ülser ise alt ekstremiteye giden arterial kan akışının azalması sonucu meydana gelmektedir. Başta aterosklerotik kalp hastalığı olmak üzere diyabet, vaskülit, talasemi gibi rahatsızlıklar sonucu oluşmaktadır. Arterial kan akışı azalması sonucu doku hipoksisi ve hasarı sonucu ülser meydana gelmektedir.

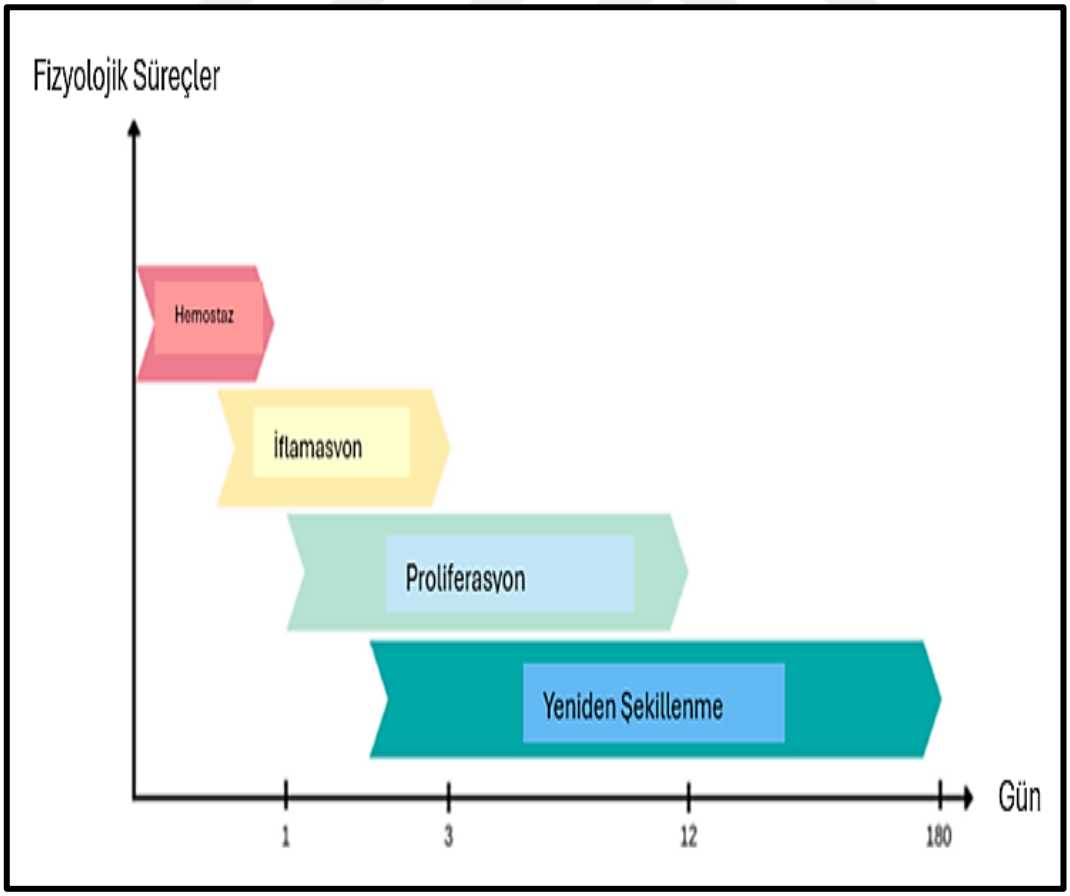


**Şekil 2.8** Arterial ülser görüntüsü [57]

Arteriyel ülserasyon genellikle ayak parmakları, topuklar ve ayağın kemik çıkıntıları üzerinde oluşmaktadır. Ülser, kenarları net, granülasyonsuz, genellikle nekrotik bir görüntüye sahiptir (Şekil 2.8). Yaraların hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir [57].

## 2.2 Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesi Basamakları

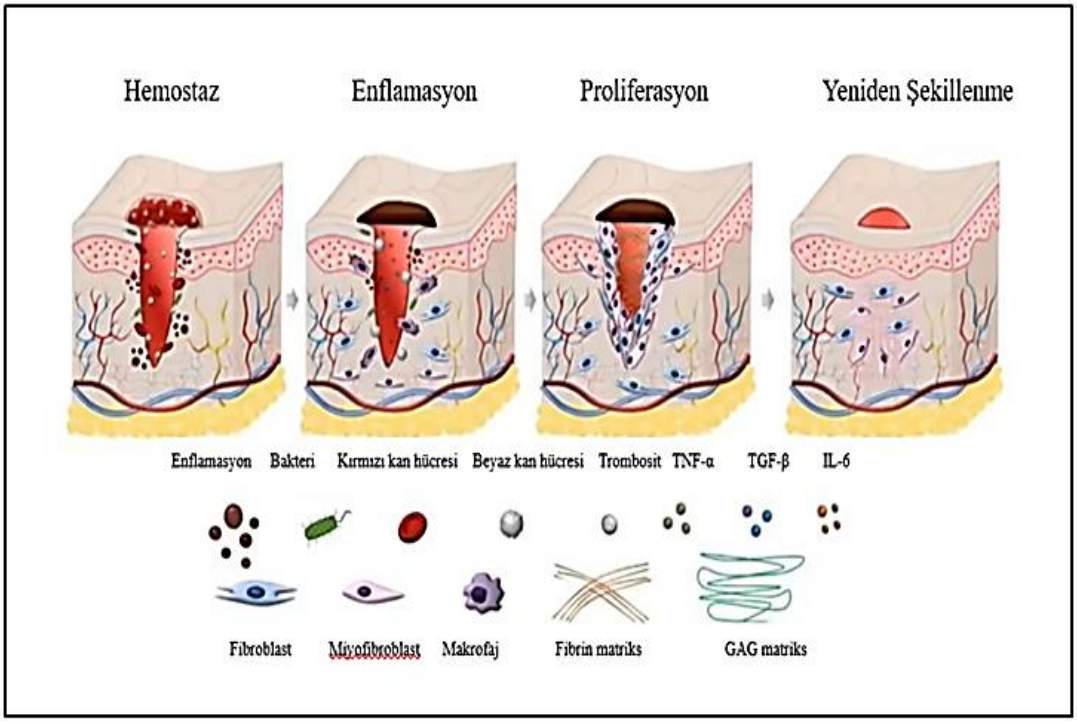
Yara iyileşmesi birbirini takip eden hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarından oluşan dinamik bir süreçtir (Şekil 2.9). Her bir aşamada, hücreler ve biyokimyasal aracılar arasında çok sayıda düzenlenmiş reaksiyon ve etkileşim devreye girmektedir (Şekil 2.10). Her aşama birbiri ile iç içe girmiş olsa da birbirinden ayrılan bazı noktaları bulunmaktadır. Bazı önemli hücreler ve büyüme faktörleri iyileşme sürecinin çeşitli aşamalarında rol oynamaktadır (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2). Her yıl yeni biyoaracılar keşfedilmeye devam edilmekte ve inflamatuar aracılar ile hücresel etkileşimler hakkındaki bilgiler artmaya devam etmektedir [58].




**Şekil 2.9** Yara onarım sürecinin evreleri[59]

**Tablo 2.1** Yara onarımında görev yapan hücresel bileşenler

| Hücre Tipi | Yara İyileşmesindeki Görevleri |
|---|---|
| **Trombositler** | •Pıhtı oluşum sürecine katkı sağlamaktadır.<br>•İltihaplanma sürecinin başlamasında kritik bir tetikleyici rol üstlenmektedir. |
| **Nötrofiller** | •Hasarlı doku bölgesine ilk ulaşan ve burada biriken hücrelerdir.<br>•İstilacı bakterilerin fagositozunda rol alırlar. |
| **Monositler** | •Vücuda giren patojen bakterileri fagositoz yoluyla tanıyıp ortadan kaldırırlar. |
| **Lenfositler** | •Belirli türlerde sitokinler üretebilirler. |
| **Fibroblastlar** | •Kollajen, fibronektin, hyaluronik asit de dahil olmak üzere ECM'nin çeşitli bileşenlerini üretir.<br>•Geçici ECM'nin yeniden düzenlenmesine yardımcı olur. |




**Şekil 2.10** Yara iyileşmesi biyokimyasal süreci [61]

**Tablo 2.2** Yara iyileşmesi sürecinde rol alan sitokinler

| **Sitokinler-Büyüme Faktörleri** | **Fonksiyonları** |
|---|---|
| **VEGF** | •Granülasyon dokusunda anjiyogenezi uyarır.<br>•Çevresel dolaşım bozukluklarında yan damar oluşumunu destekler. |
| **FGFs** | •Bağ dokuların çoğalmasını destekleyerek matris üretimini arttırır. |
| **KGFs** | •Keratinositlerin çoğalması ve göçü |
| **TGF-α** | •Epitel hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını uyarır. |
| **TGF-β** | •Fibroblastlar ve düz kas hücreleri için mitojeniktir.<br>• Makrofajların hasarlı bölgeye göçünü teşvik eder. Ayrıca damar oluşumunu ve kollajen sentezi ile yıkım süreçlerini düzenler. |
| **IL-1** | • Nötrofillerin hasar bölgesine yönelmesini sağlar.<br>• Bağ doku hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder. |
| **IGF-1** | • Bağ doku hücrelerinin çoğalmasını destekler.<br>• Sülfat içeren proteoglikanlar ile kolajen üretimini artırır. |
| **HGF** | •Yeniden epitelizasyon<br>•Neovaskülarizasyon<br>•Granülasyon dokusunun oluşumu |

### 2.2.1 Hemostaz

Hemostaz aşaması, yaranın pıhtılaşma yoluyla kapanma eğiliminde olduğu aşamadır. Öncelikle kan damarları sıkışarak kan akışını sınırlandırmakta ve ardından trombositlerin kümelenerek damarların kırılmasını kapatması sağlanmaktadır. Sonunda pıhtılaşma meydana gelmekte ve trombosit tıkacını fibrin iplikleriyle güçlendirmektedir [59].

Trombositler, alfa granüllerinin parçalanmasıyla birlikte çeşitli büyüme faktörlerini çevre dokuya salgılamaktadır. Bu biyolojik olarak aktif moleküller arasında epidermal büyüme faktörü, trombosit faktörü-IV, TGF-β, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü bulunmaktadır. Söz konusu proteinler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve makrofajlar üzerinde kemotaktik ve aktivasyon etkisi oluşturarak yara onarım sürecinin başlamasına katkı sağlamaktadır. Bu olaylar aynı zamanda hemostaz ve iyileşme sürecinin sonraki aşamalarına katkıda bulunan dört ana amplifikasyon sistemini aktive etmektedir [60].

### 2.2.2 Enflamasyon

Enflamasyon evresi, doku hasarını takiben genellikle kanama kontrolü sağlanmadan önce başlamakta ve ödem oluşumu ile kendini göstermektedir. Şişen sıvı, immün ve onarıcı hücrelerin hasarlı bölgeye geçişini kolaylaştırarak doku yenilenmesine katkı sağlamaktadır. Bu aşamada, zararlı mikroorganizmalar, hasarlı hücreler ve mikrobiyal kalıntılar yara bölgesinden uzaklaştırılmaktadır. Enflamasyona bağlı olarak gelişen ağrı ve şişlik, çoğunlukla bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve enzim salınımının sonucu meydana gelmektedir. Bu yanıt fizyolojik olarak kabul edilse de, sürecin uzaması halinde klinik olarak dikkat gerektirmektedir [60].

### 2.2.3 Proliferasyon

Proliferatif evre, yara iyileşme sürecinin erken aşamalarında devreye girmekte ve onarımın aktif olarak başladığı dönemi temsil etmektedir. Bu süreçte bağ dokusunu oluşturan hücreler hasarlı alana yönelmekte ve burada hücre dışı destek elemanlarının senteziyle birlikte onarıcı geçici dokular şekillenmeye başlamaktadır. Başlangıçta bölgede bulunan geçici fibrin-fibronektin yapıları yerini zamanla yeni oluşan granülasyon dokusuna bırakmaktadır.

Bu yeniden yapılanma genellikle yaranın çevresinden başlayarak daha derin tabakalardan yüzeye doğru ilerlemektedir. Oluşan doku, bağ doku lifleri ve destekleyici moleküllerden oluşmakta; bu yapı, yaralı alanın giderek daralmasına katkı sağlamaktadır. Bu küçülme, kasılma yeteneğine sahip özel bağ doku hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir.

Sağlıklı bir iyileşme sürecinde oluşan granülasyon dokusu canlı, parlak pembe ya da kırmızı renkte görünmektedi. Ancak daha koyu bir renk tonu, mikrobiyal bulaşma veya enfeksiyon riskine işaret edebilmektedir. Bu fazın sonlarına doğru, örtücü hücreler çoğalarak açık yüzeyi yeniden örtmektedir. Yaranın nemli tutulması, epitel dokunun kapanmasını hızlandırarak sürecin daha verimli ilerlemesini sağlamaktadır [62].

### 2.2.4 Yeniden Şekillenme

Hücre dışı matriksin sentezi ve yeniden şekillenmes granülasyon dokusunun gelişimi ile eş zamanlı olarak başlamakta ve uzun süre devam etmektedir. Yaralanmadan yaklaşık 21 gün sonra hücre dışı matris sürekli olarak yeniden modellendiğinden, sabit bir duruma dengelendiğinden sürekli kollajen sentezi ve parçalanması var olmaktadır.

Yara alanının daralması, bağ dokusu hücreleri ile hücre dışı yapısal elemanlar arasındaki etkileşimler sonucu gerçekleşmektedir. Bu doku toparlanma süreci, çeşitli biyokimyasal sinyal yolakları tarafından düzenlenmektedir. Özellikle TGF-β, trombosit kökenli büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörü gibi sitokinler, hem hücresel hareketliliği hem de bu toparlanma sürecini yönlendiren mekanizmaları önemli ölçüde etkilemektedir [60].

## 2.3 Yara Bakımı ve Yara Örtüsü Tarihçesi

Yara bakımı tarihinin oldukça eskilere dayandığı görülmektedir. Mezopotamya'daki kil tabletlere yazılmış en eski yara yönetimi kaydı M.Ö. 2500'e kadar uzanmaktadır. Bu yazıtlarda, yara iyileştirme sürecine dair üç temel uygulama basamağı tanımlanmaktadır: hasarlı bölgenin temizlenmesi, iyileştirici sıvıların sürülmesi ve ardından yaranın örtülerek korunması. [63].

Antik Mısır uygarlığı, yara tedavisinde önemli bir ilerleme kaydederek balın iyileştirici özelliklerini keşfetmiş ve bu doğal maddeyi tıbbi amaçlarla kullanmaya

başlamıştır. Balın antimikrobiyal etkisi ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisini kullanarak ilk yapışkan bandajları kullandıkları görülmektedir [64].

Yunanlıların çalışmaları ise yarayı temizlemek üzerine olmuştur. Antik Yunan döneminde Hipokrat, yara temizliği amacıyla asidik özellik taşıyan sirkeyi kullanmıştır. Aynı zamanda, yaranın içindeki akıntıları tahliye edebilmek için metal borular aracılığıyla basit drenaj yöntemleri geliştirilmiştir. Bu uygulamaların devamında, vücuda sıvı vermek ve enfekte içerikleri uzaklaştırmak amacıyla, basınçla çalışan boşaltım araçları tasarlanarak tıbbi müdahalelerde kullanılmıştır. Daha sonra tüm bu ilerlemeler antik medeniyetlerin çöküşüyle birlikte durmuştur[65,66]. 19.yy'da mikrobiyolojinin gelişimi sonucu enfeksiyonları kontrol etmek ve ölüm riskini azaltmak için antimikrobiyallerin icadıyla yara temizleme prosedüründe muazzam bir atılım sağlanmıştır. Ancak, modern pansumanların ilk ortaya çıkışı 20. yüzyıla kadar gerçekleşmemiştir. Savaş dönemi koşullarında geliştirilen yöntemlerden biri, Lumiere tarafından tasarlanan ve cilde yapışmadan uygulanabilen, iki katmanlı özel bir örtü sistemidir. Bu çözüm, deride meydana gelen hasarlar ve kabarcıklar gibi yapışkan pansuman kaynaklı sorunların önüne geçmeyi amaçlamıştır. Yıllar sonra, Blaine adlı araştırmacı ise çözünürlüğüyle dikkat çeken, "kalsiyum aljinat" bazlı farklı bir yara örtüsü formu ortaya koymuştur. O zamandan beri, kalsiyum aljinat yara pansumanları yapmak için lifler, filmler ve köpükler halinde üretilmektedir [67].

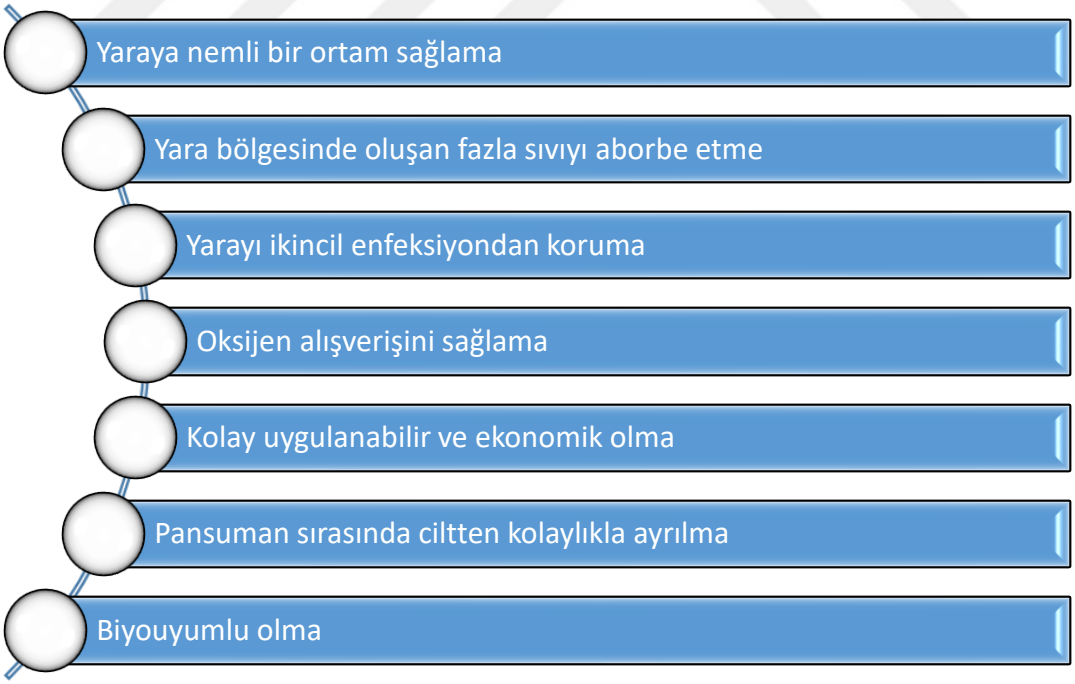
1960 ve 1970'li yıllarda yara ortamının nemli tutulması üzerine deneyler tasarlanmıştır. 1962'de, İngiltere'den bir hayvan fizyoloğu olan George Winter, domuz yavruları üzerinde deneyler yapmış ve polietilen filmle kaplı yaraların iyileşme süresinin, filmle kaplı olmayanların yarısı kadar olduğunu gözlemlemiştir [68,69]. Takip eden yıl içinde Hinman ve Maibach, yürüttükleri çalışmalarla nemli tutulmuş yara yüzeylerinin, kuru ortamlardakine göre daha hızlı iyileştiğini bilimsel olarak ortaya koymuştur. Bunu izleyen 1972'de, Linsky ve Rover'ın laboratuvar çalışmaları, kabuk oluşumu gözlenmeyen, steril ve nemli yara ortamlarının epitel hücrelerinin çoğalmasını ve hasarlı bölgeye yönelmesini belirgin şekilde artırdığını; dolayısıyla rejeneratif süreci hızlandırdığını göstermiştir. Sonuç olarak, nemli ortamın yara iyileşmesini hızlandırdığı kavramı yaygın olarak kabul görmeye başlamıştır [70]. 1974'te, ilk şeffaf yarı geçirgen film pansumanı ortaya çıkmıştır ve 1979'da Turner, nemli modern pansumanların gerekliliğini resmen öne

sürmüştür. 1980'lerin ortalarında, nem sağlama ve nemi tutma gibi kritik nitelikler sunan çoğu geleneksel yara örtüsü zaten piyasaya sürülmüştü. Sentetik yara örtüleri, 1990'ların ortalarında yarı geçirgen filmler, köpük, hidrojeller, hidrokolloidler, aljinatlar, doku yapıştırıcıları, silikon ağlar ve gümüş/kolajen içeren örtüler dahil olmak üzere farklı gruplara yayılmıştır [71,72].

Günümüzde ise modern yara örtüleri, yarayı pasif olarak örtmekte olan geleneksel yara örtülerine ek olarak biyoaktif bileşenlere sahiptir. Bu tür örtüler istenilen boyutlarda üretilip yaraya nemli bir ortam sağlayıp bakteriyel aktiviteyi inhibe ederek yara iyileşmesini desteklemektedir. Yeni nesil yara örtüleri ise yara bölgesinin fiziksel ve kimyasal özelliklerindeki değişimlere göre yanıt verebilmektedir [73,74].

## 2.4 Yara Tedavisinde Geleneksel ve Modern Yara Örtülerinin Kullanımı

Son birkaç yüzyıl içinde yara tedavisinde kullanılmak üzere çeşitli yara örtüleri geliştirilmiştir.




**Şekil 2.11** İdeal bir yara örtüsünün sahip olması gereken özellikleri

Bu yara örtülerinin birincil işlevi yara için nemli ortamı oluşturmak, anjiyogenez ve bağ dokusunu desteklemek, yara yatağından geçen kan akışına yardım olmak için kan normal sıcaklığı korumak, doku iyileşmesini sağlamak, bakteriyel

enfeksiyon ve yabancı elementlerin normal iyileşme sürecini engellemesini önlemektir [75]. İdeal bir yara örtüsünün sahip olması gereken özellikler Şekil 2.11'de gösterilmiştir.

### 2.4.1 Geleneksel Yara Örtüleri

Geleneksel yara örtülerinin kullanımı 1880'lerde başlamıştır. Çoğunlukla pamuk, yumuşak keten gibi materyallerden oluşan gazlı bezler kullanılmıştır. Günümüzde, yara bakımında en sık başvurulan uygulamalardan biri hâlâ klasik pansuman malzemelerinin kullanımını içermektedir. Tıbbi amaçla üretilmiş yağ içermeyen pamuklu bezler, pamuk esaslı pedler ve vazelinle emdirilmiş gazlı örtüler gibi geleneksel pansuman materyalleri, birçok klinik ortamda cilt bütünlüğü bozulmuş hastalar için temel bakım araçları olarak tercih edilmektedir. Bu tür malzemelerin yaygınlığı, yalnızca üretimlerinin kolay ve düşük maliyetli olmasından değil, aynı zamanda uygulama sırasında pratiklik sağlamalarından ve yara bölgesini dış etkenlere karşı kısmen koruyarak iyileşme sürecine olumlu katkı sunmalarından kaynaklanmaktadır. Modern tedavi seçenekleri gelişmiş olsa da, geleneksel örtülerin özellikle düşük kaynaklı sağlık sistemlerinde ve yaygın yüzeyel yaralanmalarda halen vazgeçilmezliği devam etmektedir. Fakat bu örtüler berlirgin olumsuz özelliklere sahiptir [76-78]. Yaraya nemli bir ortam sağlayamamaktadır. Yara granülasyon dokusu pansuman ağına doğru büyüme eğilimi göstermekte ve bu durum da yeni granülasyon dokusuna zarar verip pansuman sırasında ağrıya neden olmaktadır. Ayrıca gazlı bezin bariyer fonksiyonu penetrasyondan sonra zayıf olup bu durum ekzojen enfeksiyona ve zayıf hemostaza neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada 5 dakika boyunca normal tuzlu suyla ıslatılan 5 kat pamuklu gazlı bezden oluşan pansuman içinde *S.aureus* ve *E.coli* bakterilerinin varlığı tespit edilmiştir [79].

### 2.4.2 Modern Yara Örtüleri

Geleneksel yara pansumanlarının sunduğu sınırlamaların üstesinden gelmek için, son yıllarda yara kapanmasını kolaylaştıran ve iyileşmeyi teşvik eden çok daha gelişmiş modern yara pansumanları geliştirilmekte ve araştırılmaktadır. Günümüzde yara bakımında tercih edilen modern pansuman ürünleri, yalnızca fiziksel bir örtü görevi görmekle kalmayıp aynı zamanda biyolojik olarak aktif süreçleri destekleyen çok işlevli yapılar haline gelmiştir. Bu ileri düzey

pansumanlar, yara yatağında hücre çoğalmasını uyararak ve hasarlı dokuya doğru hücre yönelimini kolaylaştırarak onarım sürecini önemli ölçüde hızlandırmaktadır. Ayrıca, bu malzemeler granülasyon dokusunun daha hızlı oluşmasına katkıda bulunur ve yara bölgesinde rejeneratif faaliyetleri destekleyici bir mikroçevre yaratmaktadır.

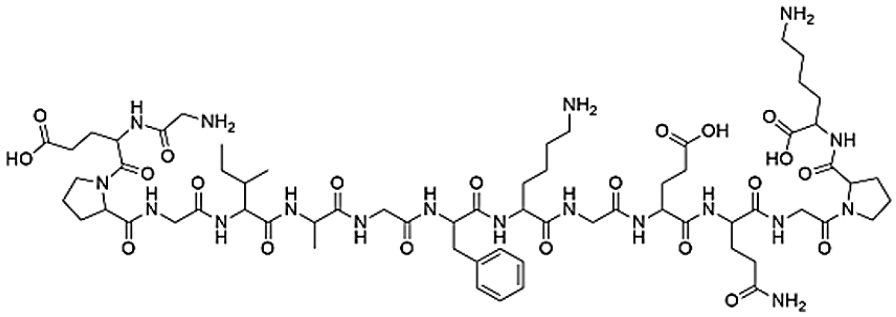
Yarı geçirgen yapıları sayesinde gaz alışverişine izin verirken, dış ortamdan gelen kontaminantlara karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır. Aynı zamanda yüksek sıvı tutma kapasiteleri ile yara eksüdasını dengeleyerek aşırı nemi engellemekte ve optimal nem düzeyini koruyarak epitelizasyonu desteklemektedir. Bu tür pansumanlar doğal kökenli biyopolimerlerden, laboratuvar ortamında sentezlenen polimerik bileşiklerden ya da bu iki yapının fonksiyonel olarak birleştirilmesiyle elde edilen kompozit malzemelerden üretilebilmektedir [80].

#### 2.4.2.1 Doğal Polimerlerden Oluşan Yara Örtüleri

Kolajen

Kolajen, omurgalı canlılarda bağ dokularının yapısal bütünlüğünü sağlayan temel proteinlerden biridir. Bu lifsi yapıdaki protein, genellikle hayvansal kaynaklı tendon, bağ, kıkırdak, deri ve benzeri destek dokularda yoğun olarak bulunmaktadır. Sentezi, bağ dokusunun ana hücre tipi olan fibroblastlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Biyolojik olarak opak, beyaz renkte ve dallanma göstermeyen ipliksi bir formdadır. Kolajen, iç organlara mekanik destek sunarak bütünlüklerini korur ve kas dokularını dış etkilere karşı koruyucu bir yapı ile sararak fonksiyonel sürekliliğe katkıda bulunmaktadır. Bol miktarda kaynağa, düşük antijeniteye ve kolay eldeye sahip, bağışıklık tepkisi oluşturma olasılığı düşüktür. Biyolojik olarak parçalanabilir ve emilebilirdir. Hücre bağlanması, göçü ve çoğalması için destek sağlayabilen, toksik olmayan ve biyouyumlu bir polimerdir [81,82]. Kolajen bazlı yara örtüleri, yüksek sıvı çekme kapasitesine sahip olmaları nedeniyle, eksüda açısından zengin yaralarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bu pansumanlar, fazla yara sıvısını absorbe ederek lokal nem dengesini sağlar ve böylece yaranın kurumasını engellemektedir. Aynı zamanda, aşırı eksüda ile birlikte meydana gelebilecek protein ve elektrolit kayıplarını minimize ederek dokunun fizyolojik dengesini korumaya yardımcı olmaktadır. Bu özellikleri sayesinde, özellikle travmatik yaralarda iyileşmeyi destekleyici bir

mikroçevre oluşturmada önemli rol oynamaktadırlar [83,84]. Kolajen yara örtülerinin mekanik mukavemetini arttırmak için modifiye edilmeleri gerekmektedir. Bu amaçla yaygın olarak kimyasal çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit kullanılmaktadır. Ayrıca kolajen yara örtüleri poliüretan ya da naylon gibi biyobozunur olmayan polimerlerle ya da polyester, poliglutamik asit gibi biyobozubur polimerlerle konjuge edilirse performansı iyileştirilebilir [85,86]. Şekil 2.12'de kolajen yapısı gösterilmiştir.

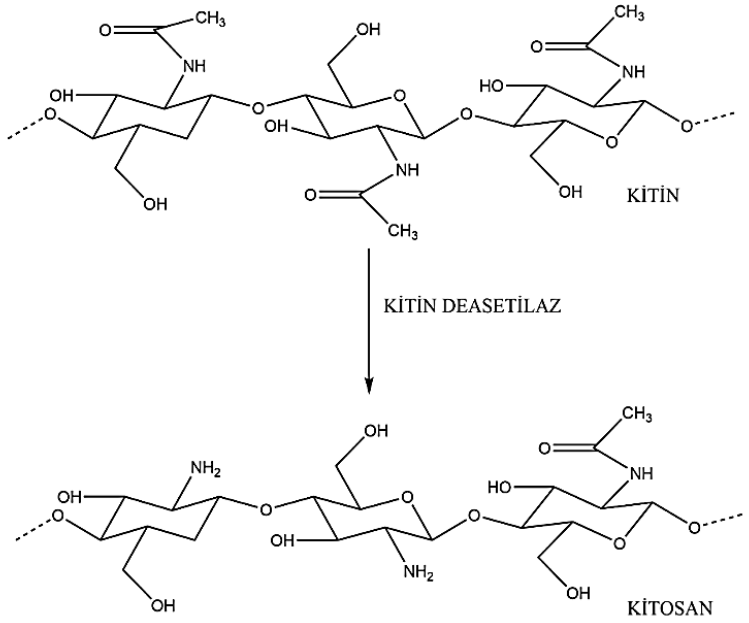


**Şekil 2.12** Kolajen yapısı [96]

Kitin ve Kitosan

Kitin ve kitosan yara örtülerinde yaygın olarak kullanılan doğal polimerlin başında gelmektedir. Kitin, doğada yaygın olarak bulunan yapısal bir polisakkarit olup, özellikle kabuklu deniz canlılarının dış iskeletlerinde ve bazı mantar türlerinin hücre duvarlarında yer almaktadır. Bu biyopolimer, mekanik dayanıklılık ve koruyucu bariyer özelliği sağlayarak canlı yapılarında önemli işlevler üstlenmektedir [87]. Karides ve yengeç gibi yaygın kaynaklardan elde edilebilebilmesi ve nispeten uygun fiyatlı olması kitini çeşitli ticari biyomalzeme uygulamaları için çekici hale getirmektedir [88,89]. Kitosan, doğada bulunan kitin adlı yapısal polisakkaridin kimyasal olarak deasetillenmesi sonucu elde edilen biyolojik bir polimerdir. Bu türev madde, yara bölgesine uygulandığında N-asetilglukozamin yapıtaşlarına ayrışarak iyileşme sürecinde aktif rol oynar. Ortaya çıkan bu moleküller, epidermis hücreleri tarafından emilerek epitel hücrelerinin çoğalmasını ve yenilenmesini destekleyici bir ortam oluşturmaktadır. Kitosan, aynı zamanda yüksek biyolojik uyumluluğa ve doğal olarak parçalanabilen bir yapıya sahiptir. Antibakteriyel etkisi, inflamasyonu baskılama kapasitesi ve kanama durdurucu özelliği ile yara iyileşmesini çok yönlü olarak desteklemektedir. Ek olarak, fazla eksüdanın emilmesini sağlayarak nem dengesini korumakta; böylece

doku yenilenmesini hızlandırmakta ve ciltteki bağ doku liflerinin yeniden yapılandırılmasını teşvik etmektedir. [90-95]. Şekil 2.13'te kitin ve kitosanın yapısı gösterilmiştir.



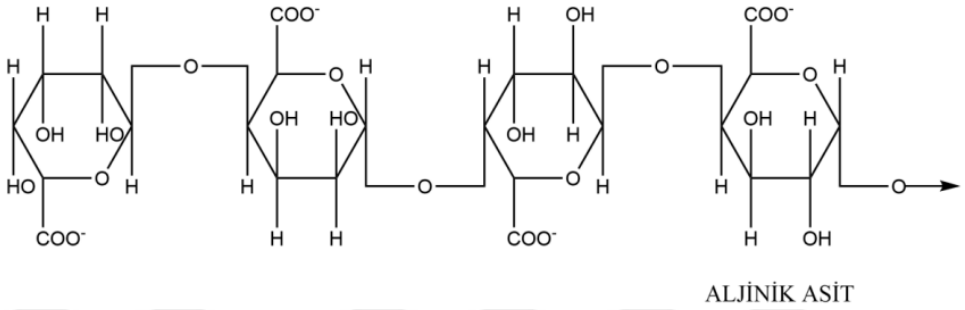

**Şekil 2.13** Kitin ve kitosan yapısı [96]

Aljinat

Aljinat bazlı yara örtülerinin üretiminde genellikle sodyum metil karbonat selüloz ve kalsiyum aljinat gibi doğal kaynaklı polimerler temel bileşen olarak kullanılmaktadır. Bu tür pansumanlar, yüksek sıvı tutma kapasiteleri sayesinde özellikle yoğun eksüda içeren yaralarda tercih edilmektedir. Aljinat yapılar, çevredeki yara sıvısını hızla absorbe ederek kendi hacimlerinin kat kat fazlası kadar nemi bünyelerine alabilmektedir. Bu sayede yara alanındaki fazla eksüda etkin biçimde uzaklaştırılmakta ve pansuman değişimi daha seyrek yapılabilir hâle gelmektedir, bu da tedavi sürecini hem klinik açıdan hem hasta konforu açısından kolaylaştırmaktadır.

Aljinat pansumanlar, enfeksiyon içeren veya içermeyen çeşitli yara türlerinde güvenle kullanılabilmektedir. Yara yüzeyinde nem dengesini koruyarak rejeneratif süreci destekleyen ideal bir mikroçevre oluşturmaları, iyileşme üzerinde olumlu etkiler sunmaktadır. İçerdikleri kalsiyum iyonları, özellikle kanayan yüzeylerde kanın durdurulmasına katkı sağlayarak hemostatik etki göstermektedir. Ayrıca biyolojik parçalanabilirlikleri ve canlı doku ile yüksek derecede uyumlu olmaları sayesinde, vücut tarafından tolere edilebilir özellik sergilemektedir.

Bununla birlikte, bu pansumanların sıvı üretimi düşük olan veya kuru karakterdeki yaralarda kullanımı önerilmemektedir. Çünkü yeterli eksüda olmadığında pansuman kuruyarak yara yüzeyine yapışabilmekte ve bu durum iyileşmeyi olumsuz etkileyebilmektedir. Bu gibi durumlarda, aljinat örtülerin üzerine destekleyici ikincil bir pansuman yerleştirilmesi gerekebilmektedir. [97]. Şekil 2.14'te aljinik asidin yapısı gösterilmiştir.




**Şekil 2.14** Aljinik asit yapısı [96]

Hayvansal Kökenli Biyomalzemeler

Yara iyileştirme ve doku destek materyalleri arasında hayvansal kaynaklı pansumanlar önemli bir seçenek sunmaktadır. Özellikle domuz ve balık derilerinden elde edilen biyolojik örtüler, başta yanık tedavileri olmak üzere deri greftlerinin desteklenmesinde etkili olarak kullanılmaktadır. Bu doğal dokular, insan derisine morfolojik ve biyokimyasal açıdan oldukça benzerlik gösterdiğinden, çoğu zaman cerrahi sabitlemeye gerek kalmadan yara yüzeyine iyi bir şekilde tutunabilmektedir.

Bu tür biyomalzemeler, yara bölgesinde ısı kaybını, sıvı ve protein eksilimini sınırlayarak mikroçevresel stabiliteyi sağlamaktadır. Aynı zamanda ağrının hafifletilmesine yardımcı olur, nemli ortam oluşturarak hücre yenilenmesini destekler ve dış ortamdan gelebilecek zararlı ajanlara karşı fiziksel bir koruma katmanı sunmaktadır. Bu özellikleri sayesinde, mikroorganizma girişini engelleyerek yara bölgesinde biyolojik bütünlüğün korunmasına katkı sağlamaktadır.

Ancak, bu materyallerin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Özellikle yapısal dayanıklılıklarının zayıf olması ve katman ayrılmasına yatkınlık göstermeleri, kullanım sırasında çeşitli teknik sorunlara neden olabilmektedir. Bu durum, otolog

deri greftlerinin yerleşimini olumsuz etkileyebilir ve yüzeyin mikrobiyal kirlenmeye daha açık hale gelmesine yol açabilmektedir [99,100].

#### 2.4.2.2 Sentetik Polimerlerden Oluşan Yara Örtüleri

Hidrojeller

Hidrojeller yüksek oranda su tutabilip şişebilen çapraz bağlı üç boyutlu polimerik yapılardır. Günümüzde hidrojeller, sahip oldukları yüksek nem tutma kapasitesi ve biyolojik uyumlulukları sayesinde tıp, tarım, biyoteknoloji ve gıda endüstrisi gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle medikal uygulamalarda hidrojel bazlı yara örtüleri, su ya da gliserin temelli yapılarıyla dikkat çekmektedir. Bu örtülerin temel bileşenleri arasında genellikle polivinil pirolidon, poliakrilamid ve polietilen glikol gibi sentetik polimerler yer almaktadır.

Hidrojeller, sıvı üretimi düşük olan yüzeyel lezyonlar için uygundur. Yumuşak ve esnek yapıları sayesinde yara yatağındaki düzensiz alanları doldurabilmekte; böylece bölgesel temas yüzeyini artırarak iyileşme sürecine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda nemli bir mikro ortam oluşturarak hücresel yenilenmeyi desteklemekte ve hastada rahatlatıcı bir soğutma etkisi yaratmaktadır.

Hidrojeller iyi bir elastik performansa sahip olup yara yüzeyinden yapışmaya sebep olmadan dokuya hasar vermeden kolaylıkla ayrılabilmektedir. Mekanik özellikler açısından zayıftır. Hidrojel tabanlı yara örtüleri başlangıçta yalnızca yaranın çevresel faktörlerden korunmasını sağlamak ve nemli bir iyileşme ortamı oluşturmak amacıyla geliştirilmişti. Ancak zamanla, doku yenilenmesine dair hücresel ve moleküler düzeydeki mekanizmaların daha ayrıntılı olarak anlaşılması, bu malzemelerin görev tanımının genişlemesine yol açmıştır.

Son dönemde geliştirilen hidrojel sistemleri artık sadece fiziksel izolasyon sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda terapötik işlevler de üstlenmektedir. Bu ürünler, mikroorganizma çoğalmasını baskılayarak enfeksiyon riskini azaltmakta ve kanama kontrolüne katkı sağlamaktadır. Ayrıca inflamatuar süreci düzenleyici etkileriyle doku onarımını desteklemektedir. Bunun yanında, oksidatif hasarı sınırlayarak hücresel düzeyde koruyucu bir etki göstermektedir.

Daha ileri düzeyde formüle edilen bazı hidrojel türleri ise, biyolojik ajanların salımını kontrollü bir şekilde gerçekleştirebilmekte ve çevresel pH değişikliklerine duyarlı olarak işlevsel tepki verebilmektedir. Bu özellikleriyle “akıllı hidrojel”

sınıfına giren yeni nesil ürünler, yara tedavisinde hedefe yönelik ve çok işlevli çözümler sunmaktadır [101,102].

Hidrokolloidler

Hidrokolloid bazlı pansumanlar, esnek yapıya sahip polimerik hidrojel sistemleri arasında yer almakta olup, yara bakımında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu ürünlerin içeriğinde en sık karşılaşılan emici bileşenlerden biri metil sodyum karboksimetil selüloz olarak öne çıkmaktadır. Hidrokolloid örtüler, üç temel katmandan oluşmaktadır: yüksek sıvı çekme kapasitesine sahip hidrokolloid partiküller, yapışkan özellik gösteren esnek bir polimer alt tabaka ve yarı geçirgen nitelikte dış koruyucu bir film.

Alt bölümde bulunan bu elastomerik yapı, pansumanın yara yüzeyine güvenli biçimde tutunmasını sağlamaktadır. Hidrokolloid parçacıklar yara sıvısını absorbe ettikçe şişmekte ve jel benzeri bir yapı oluşturarak, yara yüzeyinde nemli ve kapalı bir iyileşme ortamı yaratmaktadır. Bu nemli mikroklima, dokuların yenilenmesini desteklerken aynı zamanda pansuman değişimini de kolaylaştırmaktadır.

Hidrokolloid  parçanın, nemi emdikten sonra yapışkanlığı azalmakta, bu nedenle yaraya daha az yapışma olmakta ve pansuman değiştirildiğinde hasta daha az acı hissetmektedir. Hidrofil tanecikler yara eksüdası ile birleştiğinde, fazla olan yara sıvısı absorbe edilip jele dönüşmektedir. Anjiyogenezi uyarıp epitelizasyon hızını arttırılar [103-105].

Film Tipi Yara Örtüleri

Yüzeyi medikal yapışkanla kaplanmış polimer esaslı kompozit yapılar, yara kapatıcı şeffaf örtüler arasında yer almaktadır. Bu ürünlerin üretiminde çeşitli sentetik malzemelerden yararlanılmaktadır. Sıklıkla tercih edilen polimerler arasında poliüretan, polietilen, polilaktik asit ve polivinil alkol gibi maddeler bulunmkatadır. Ayrıca poliakrilonitril ve politetrafloroetilen gibi özel amaçlı polimerler de bu kapsamda değerlendirilmektedir. Bunlar arasında poliüretan, biyolojik uyumluluğu ve esnek yapısıyla en yaygın kullanılan film örtü malzemesi olarak öne çıkmaktadır. Şeffaf, elastik olması, oksijen geçirgenliği sağlaması, suya dayanıklı olması gibi özellikleri avantaj sağlamaktadır. Şeffaf olması yaranın kolaylıkla gözlenebilmesini sağlamaktadır. Yarı geçirgen filmler, oksijen, karbondioksit ve su buharının filmden geçmesine izin verirken bakterilere karşı

geçirgen değildir. Yara yüzeyine yapıştıkları için, yara eksüdatlarını etkili bir şekilde korumakta ve yaranın iyileşmesine elverişli nemli bir ortam sağlamaktadır. Film tipi yara örtüleri esas olarak akut cilt yanıkları, yaralanmalar, cilt defektleri, dikiş yaraları, kateterizasyon, stoma fiksasyonu ve bası ülserlerinin önlenmesi için kullanılmaktadır [106-108].

Köpük Tipi Yara Örtüleri

Köpük tipi yara örtüleri polivinil klorür veya poliüretan gibi polimerlerden ve silikondan oluşan tabakalı örtülerdir. Örtünün dış yüzeyi su itici özellik gösterirken, iç kısmı ise su çekici karakterde bir yapıdan oluşmaktadır. Çok sayıda boşluğa sahiptirler, elastik ve hafiftir. Yapışkan değildir ve kullanımı rahattır. Oksijen ve karbondioksit geçişini sağlayan bir yapıya sahiptir. Farklı kalınlık seçenekleriyle üretilmeleri, özellikle travmaya bağlı yaralanmalarda etkili bir koruma sağlamalarına olanak tanımaktadır. Yüksek şekil alma kapasitesi sayesinde yara yüzeyine iyi uyum göstermektedirler. Bu tür pansumanlar, özellikle orta ile yoğun eksüda içeren lezyonlarda etkili bir şekilde kullanılabilmektedir. Bununla birlikte, büyük gözenekli yapıları nedeniyle bazı durumlarda dış etkenlere karşı yeterli bariyer oluşturmada yetersiz kalabilmektedir. Bu durum da enfeksiyona karşı hassasiyet oluşturmkatadır. Ayrıca düşük şeffalığa sahip olması yarayı takip etmeyi zorlaştırmaktadır [109-111].

## 2.5 Yara Tedavisinde Kullanılan Bitkiler

Yüzyıllardır doğal bitkiler geleneksel olarak yara bakımında önemli bir rol oynamıştır. Tarihsel süreçte, Amerika kıtası halkları bitkisel ürünleri yara bakımında kullanarak çeşitli şifa yöntemleri geliştirmiştir. Benzer şekilde, Afrika'nın özellikle kuzey bölgelerinde yaşayan toplumlar da doğal kaynaklardan yararlanarak kendi tedavi geleneklerini oluşturmuştur. Asya'da ise bitkilere dayalı uygulamalar, zamanla yerleşik sağlık sistemlerinin temel taşlarından biri haline gelmiştir. Bu yerel deneyimler, bölgesel ihtiyaçlara göre şekillenen özgün tedavi anlayışlarının doğmasına katkı sağlamıştır. Antik çağlardan beri, iyileştirici özelliklere sahip birçok tıbbi bitki in vitro ve in vivo modellerde yara iyileşmesini hızlandırmak için incelenmiştir. Son yıllarda, şifalı bitkilerin iyileşme sürecindeki olumlu rolü bilim camiası tarafından takdir edilmeye başlanmıştır ve terapötik ajan olarak kullanılan bitkilerin çoğu, yara yatağındaki dokunun onarımına ve

yenilenmesine katkıda bulunan sinyal yollarını aktive eden ve bir dereceye kadar yara izi oluşumunu azaltan aktif bileşenler içermaktedir. Bitkilerin hayatta kalmasını sağlayan kimyasal savunma sistemleri, zaman içinde gelişerek çeşitli biyolojik etkiler gösteren bileşiklerin oluşumuna zemin hazırlamıştır. Bu bileşikler, bitkinin temel yaşamsal faaliyetlerini sürdürmesine katkı sağlarken dış etmenlere karşı koruma da sağlamaktadır. Bu kapsamda değerlendirilen biyoaktif bileşenler, bitkisel metabolizmanın farklı evrelerinde sentezlenen ve çeşitli biyofonksiyonlara sahip doğal moleküllerdir.

Bu maddeler yapısal ve işlevsel özelliklerine göre farklı gruplara ayrılmaktadır. Örneğin, flavonoidler antioksidan özellikleriyle hücre koruyucu etki gösterirken, alkaloidler sinir sistemi üzerinde farmakolojik etkilere sahiptirler. Saponinler, bağışıklık sistemini modüle edici etkileriyle dikkat çekmektedir. Polisakkaritler ise genellikle bağ dokusunu destekleyen ve immün yanıtı güçlendiren yapıdadır. Ayrıca kinonlar ve fenolik bileşikler, oksidatif stresin azaltılmasında ve inflamasyonun kontrolünde önemli roller oynamaktadır.

*Aloe vera, Scutellaria baicalensis, Hypericum perforatum, Centella asiatica (L.) Urban,Curcuma longa L., Lawsonia inermis, Calendula officinalis, Matricaria chamomilla, Thymus vulgaris, Panax ginseng C. A. Me, Centaurea cyanus* gibi bitkiler yara iyileşmesinde faydalı tıbbi bitkiler arasında yer almaktadır. Genellikle bu bitkilerin ekstreleri yapraklar (%38), kabuk (%15), toprak üstü kısımları (%11), lateks (%8), kök (%7) kısımları kullanılarak elde edilmektedir.

Ancak bitkisel maddelerin yanlış ya da kontrolsüz kullanımı, ciddi düzeyde zararlı biyolojik etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle bu tıbbi bitkilerin dikkatli bir şekilde kullanılması oldukça önem arz etmektedir [112-114].

### 2.5.1 Aloe vera

*Aloe vera*, *Liliaceae* familyasına ait bir bitki türüdür. Genellikle Aloe barbadensis Miller çeşidinde görülmekte ve yapısında büyük oranda polisakkaritler bulunmaktadır (Şekil 2.15). *A. vera'*nın iç jeli %99 su ve polisakkaritler, vitaminler, amino asitler, enzimler, lignin, antrakinonlar, salisilik asit, saponinler, şekerler, mineraller, proteinler, lipitler, fenolik bileşikler gibi 75'ten fazla biyoaktif bileşen içermektedir. Binlerce yıldır, *A. vera*'nın jel formundaki bu bileşikler mükemmel biyolojik olarak parçalanabilirlik ve biyouyumlulukla, anti-diyabetik, anti-ülser,

antibakteriyel, anti-inflamatuar, antioksidan, hemostatik ve anti-kanserojen olmak üzere çok sayıda biyolojik fayda için kullanılmıştır. Bu kapsamda, yara onarımı gibi pek çok tıbbi teknoloji ve doku mühendisliği alanında kullanım imkânı sunmaktadır. *A. vera*'nın yara iyileşme sürecindeki temel amacı, yaranın nemini korumak, hücre göçünü artırmak, kollajen üretimini artırmak ve cilt yarasının tedavisinden kaynaklanan iltihabı azaltmaktır.



**Şekil 2.15** *Aloe vera* bitkisi [115]

Aloe vera bitkisinin tedaviye yönelik etkileri, büyük oranda yapraklarının iç kısmında yer alan jel fazdan kaynaklanmaktadır. Bu jel, çeşitli biyoaktif bileşenler içermekte olup, bitkiye hem koruyucu hem de onarıcı nitelikler kazandırmaktadır. İçeriğinde bulunan asetillenmiş mannanlar, hücresel onarım süreçlerini destekleyici etkilere sahiptir. Aloe-emodin, antienflamatuar ve antimikrobiyal potansiyeliyle öne çıkan bir bileşiktir. Jel yapısında bulunan bir diğer molekül olan mannoz 6-fosfat, ısıya bağlı doku tahribatlarında rejeneratif süreci hızlandırıcı etkiler göstermektdir. Ayrıca, barbaloin isimli antrakinon türevi bileşik, yara bölgesinde iyileşme tepkisini düzenlemeye katkıda bulunmaktadır.

Tummalapalli ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada pektin-jelatin matrislerine *A. vera* özütünü ekleyerek bir yara örtüsü tasarlamışlardır. Çalışmanın sonucunda yara örtüsünün olumlu anti-inflamatuar ve antiskar etkisi ile yaraların %80'inin sadece 8 günde iyileşmesine yardımcı olduğu gözlemlenmiştir [116-120].

### 2.5.2 Scutellaria baicalensis

*Scutellaria baicalensis*'in kurutulmuş kökü Çin tıbbi bitkisi olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.16).



**Şekil 2.16** *Scutellaria baicalensis* bitkisi [121]

Yapısında bulunan bitkisel kökenli flavonoidlerden biri olan baicalin, güçlü antioksidan özellikleriyle öne çıkmaktadır. Baicalein, özellikle serbest radikal temizleme kapasitesiyle dikkat çeken bir diğer bileşiktir. Wogonin, sinir sistemi üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği için nöroprotektif özellikleriyle değerlendirilmektedir. Son olarak, wogonoside bileşiği iltihap baskılama ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Slipchenko ve diğerleri, yapmış oldukları bir çalışmada *S. aureus, E. coli ve P. aeruginosa*'ya karşı çeşitli derecelerde antibakteriyel aktivite gösteren S. baicalensis özütlerine dayalı bir emüljel hazırlamışlardır [121].

### 2.5.3 Hypericum perforatum

*Hypericum Perforatum* bitkisi Hypericaeae familyasına ait bir bitki türü olup yara iyileşmesini hızlandırmak, enfeksiyonu ve Alzheimer hastalığını önlemek için kullanılmaktadır (Şekil 2.17). Naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisin), floroglusino (hiperforin), flavonoidler (hiperosid, kuersitrin, rutin) ve fenolik asitler gibi biyoaktif bileşenlere sahiptir. Bu bitkiden elde edilen özütün; inflamasyonu azaltma, serbest radikal kaynaklı hücresel hasarı sınırlama ve zararlı mikroorganizmaların çoğalmasını engelleme gibi çok yönlü biyolojik etkiler

taşıdığı belirtilmiştir. Bu biyolojik aktiviteler sayesinde, fibroblast hücrelerinin çoğalması uyarılmakta; aynı zamanda damar oluşumu hızlanmakta ve kolajen gibi yapısal proteinlerin dokuda birikimi teşvik edilmektedir. Bölgen ve çalışma arkadaşlarının yürüttüğü bir araştırmada, fenolik bileşikler yönünden zengin bir bitkisel özütün, kitosan esaslı kriyojel taşıyıcı sistemlerle birleştirilerek özgün bir biyomalzeme elde edildiği ifade edilmiştir. Elde edilen bu yapı, yoğun eksüda içeren ve iyileşme süreci yavaş ilerleyen yara tiplerinde pansuman malzemesi olarak değerlendirilmiştir. [124].



**Şekil 2.17** *Hypericum Perforatum* bitkisi [122]

### 2.5.4 Centella asiatica (L.) Urban

*Centella asiatica*, halk arasında gotu kola adıyla bilinen ve geleneksel tıpta uzun yıllardır kullanılan çok yıllık bir bitki türüdür. Özellikle Malezya, Çin ve Hindistan gibi tropikal bölgelerde nemli ortamlarda doğal olarak yetişmektedir. Ayrıca Güneydoğu Asya'nın farklı bölgelerinde ve Kore, Tayvan, Japonya gibi ılıman iklim kuşağındaki ülkelerde de yayılım göstermektedir. Bu bitki, geleneksel uygulamalarda cilt enfeksiyonlarının giderilmesi ve doku yenilenme sürecinin desteklenmesi amacıyla sıkça kullanılmaktadır.

Farmakolojik değeri özellikle bitkinin çiçekli kısımlarında yoğunlaşan bazı biyolojik bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Bu bölgede üretilen çeşitli maddeler arasında, doku onarımı ve hücre çoğalması üzerinde etkili olduğu düşünülen bileşiklere rastlanmaktadır. Özellikle bazı triterpen yapılar, bitkinin rejeneratif etkisinde rol oynayan temel unsurlar arasında kabul edilmektedir. Bu grup dışında,

fitosterol benzeri bileşikler ve doğal sabunumsu maddeler de çeşitli biyolojik süreçlerde görev almaktadır.



**Şekil 2.18** *Centella asiatica (L.)* Urban bitkisi [128]

Ayrıca bitkiden elde edilen aromatik yağların bileşimi incelendiğinde, yapının önemli bir kısmının terpenoid bileşenlerden oluştuğu görülmektedir. Bu maddelerin bitkiye karakteristik kokusunu verdiği ve aynı zamanda çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bazı özel alt türleri, mikroorganizmalara karşı koruyucu ve yangı karşıtı özellikler göstermesiyle tanımlanmıştır.

Bitkinin çiçek dokusunda ayrıca polifenol grubu bileşiklerin ve flavonoid alt türlerinin varlığı mevcuttur. Bu maddelerin bazıları, hücre yapısını oksidatif strese karşı koruma potansiyeline sahiptir. Elde edilen veriler, söz konusu yapıların hücre yenilenmesini desteklediğini ve serbest radikal hasarını baskılayıcı etki gösterdiğini işaret etmektedir. Bu yönüyle bitkinin antioksidan temelli tedavi yaklaşımlarında kullanım alanı bulduğu görülmektedir [125-127].

### *2.5.5* Curcuma longa L.

Genellikle zerdeçal olarak bilinen *Curcuma longa L*., yüzyıllardır Hint ve Çin geleneksel tıbbında kullanılan Zingiberaceae ailesine ait olan bir bitkidir. Şekil 2.19'da *Curcuma longa L*. bitkisi gösterilmiştir [132].

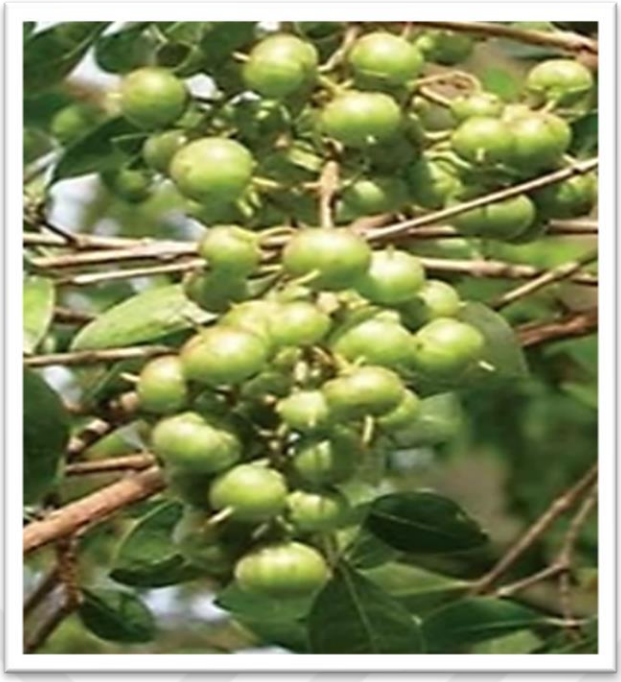


**Şekil 2.19** *Curcuma longa L*. bitkisi [132]

Bu bitki, yara onarımı, Alzheimer hastalığı, kardiyovasküler sistem bozuklukları ve diyabet gibi çeşitli sağlık problemlerinin iyileştirilmesinde yarar göstermektedir. Polifenol içeriği sayesinde; serbest radikalleri etkisiz hâle getiren antioksidan etkiler sunmakta, mikrobiyal çoğalmayı önleyici, yeni damar oluşumunu sınırlandırıcı ve iltihabi yanıtları düzenleyici özellikler taşımaktadır. *Curcuma longa*'daki flavonoidlerin içeriği, bir immünostimülan madde olarak, EGF, TGFα, PDGF, VEGF, FGF ve TGFβ gibi büyüme hormonlarının üretimini de arttırarak yara iyileşmesi hızlandırmaktadır. Yara iyileşme sürecini hızlandırmak için fibroblast çoğalmasını arttırıp yaralardaki ROS'u azaltmaktadır. Suda düşük çözünürlüğü ve düşük biyoyararlanımından ötürü nanofiberler igibi uygun taşıyıcılar ile kullanılması önerilmektedir [129-131].

### 2.5.6 Lawsonia inermis (Kına)

Kına olarak bilinen *Lawsonia inermis* yaprakları, Asya, Amerika ve Afrika'nın tropikal bölgelerinde yaygın olarak yetiştirilen geleneksel tıpta uzun zamandır kullanılmakta olan bir bitkidir (Şekil 2.20). Genellikle ülser, öksürük, bronşit, lökoderma, uyuz, hepatopati, splenopati, göz yaraları, saç dökülmesi gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Soğutucu, büzücü, antimikrobiyal, antihemorajik ajan, hipotansif, yatıştırıcı ve saç, cilt ve tırnaklar için boya ve koruyucu olarak kullanılmaktadır. Kınanın ana kimyasal bileşenleri 2 hidroksi-1,4 naftokinon, mannit, tanik asit, müsilaj ve gallik asittir [133,134].



**Şekil 2.20** *Lawsonia inermis* bitkisi [135]

### 2.5.7 Calendula officinalis

Asteraceae familyasına ait olan *Calendula offficinalis*, geleneksel tıpta anti-diyabetik, analjezik, anti-inflamatuar ve anti-ülser etkileri gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle uçuk, yara, ülser, cilt hasarı, yara izleri tedavisinde kullanılan Akdeniz kökenli bir yıllık bir bitkidir (Şekil 2.21).



**Şekil 2.21** *Calendula offficinalis* bitkisi [136]

Özellikle iltihap giderici bir ajan olarak, yara, birinci derece yanıklar, çürükler ve

deri döküntülerinin tedavisinde tıbbi amaçlı kullanılmaktadır. Yapısında çeşitli biyoaktif bileşenler bulunmaktadır. Bu bileşenler arasında antioksidan kapasitesiyle bilinen flavonoidler yer almaktadır. Ayrıca, pigment özellikleri taşıyan karotenoidler ile yüzey aktif özellik gösteren saponinler de mevcuttur. Fenolik asitler ise bu yapıdaki diğer önemli biyomoleküller arasında yer almaktadır [136,137].

### 2.5.8 Matricaria chamomilla

*Matricaria chamomilla* Güneydoğu Avrupa ve komşu Asya ülkelerinde yetişen Asteraceae familyasına ait çok yıllık bir bitkidir (Şekil 2.22). Yapısında seskiterpenler, poliasetilenler, kumarinler ve flavonoidler olmak üzere çok çeşitli sekonder metabolitler yer almaktadır. Luteolin, luteolin-7-Oglukozid, kuersetin, rutin, apigenin ve naringerin gibi biyoaktif fenolik bileşenler içermektedir. Bu bileşenler bitkiye antibakteriyel, anti-inflamatuar, antiseptik ve antispazmodik özellikler sağlamaktadır. Bitki özü içeren merhem ile yapılmış olan bir çalışmada 10 gün içinde kolejne liflerinin geliştiği ve yeniden epitelizasyonun gerçekleştiği görülmüştür [138,139,140].



**Şekil 2.22** *Matricaria chamomilla* bitkisi [140]

### 2.5.9 Thymus vulgaris

*Thymus vulgaris*, eski çağlardan beri baharat olarak yaygın olarak kullanılan aromatik özelliklere sahip Lamiaceae familyasına ait iyi bilinen bir bitkidir (Şekil 2.23).



**Şekil 2.23** *Thymus vulgaris* bitkisi [142]

Yapısında timol, karvakrol gibi atimikrobiyal ve antioksidan özellikler sağlayan biyoaktif bileşenlere sahiptir. Aktif bileşeni olan timol, enterobakterilere ve kok bakterilerine karşı etkilidir. Geleneksel tıpta sıklıkla hemoroid, cilt yaraları, diyabet, arterioskleroz ve gastrointestinal rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır [141,142].

### 2.5.10 Panax ginseng C. A. Mey

Geleneksel tıpta yüzyıllardır kullanılan *Panax ginseng C. A. Mey,* özellikle Güneydoğu Asya coğrafyasında önemli bir bitkisel tedavi ajanı olarak öne çıkmaktadır (Şekil 2.24). İçeriğindeki aktif bileşenler sayesinde inflamasyonun baskılanması, oksidatif hasarın azaltılması, bakteriyel enfeksiyonların kontrol altına alınması ve alerjik tepkilerin hafifletilmesi gibi çeşitli farmakolojik etkiler göstermektedir. *P. ginseng* protein sentezini, neovaskülarizasyonu ve anjiyogenezi sağlamaktadır. Kanser önleyici, yaşlanma karşıtı özelliklere sahiptir [143].



**Şekil 2.24** *Panax ginseng C. A. Mey* bitkisi [144]

### 2.5.11 Centaurea cyanus

*Centaurea cyanus* bitkisi 1-1,5 m yüksekliğe kadar büyüyen, güçlü sapları ve gri-hafif tüylü yaprakları olan, küçük parlak mavi çiçek kümeleri olan yıllık bir bitkidir (Şekil 2.25). Avrupa kökenli bir bitki türü olan *Centaurea cyanus*, halk arasında peygamber çiçeği adıyla tanınmaktadır. Asteraceae familyasına ait bu tür, özellikle çiçek başlarında yoğun olarak bulunan mavi renkli protosiyanin pigmenti sayesinde dikkat çekici bir görünüme sahiptir.



**Şekil 2.25** *Centaurea cynanus* bitkisi [146]

Çiçeklerinin belirgin mavi tonları, yapısındaki bu doğal boya maddesinden kaynaklanmaktadır. Antosiyaninler ve flavonlar, hidroksil gruplarından biri aracılığıyla hidrojen verme özelliğine sahip fenolik bileşiklerdir. Bu, onları reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine karşı bir karşıt olarak hareket edebilen yüksek antioksidan potansiyele sahip bileşikler yapmaktadır. *Centaurea cynanus*'un özütü mide, göz, sinir, dermatolojik hastalıklar, uyarıcı, tonik ve idrar söktürücü gibi çeşitli tedavilerde kullanılmıştır. Anti-inflamatuar, antioksidan ve antibakteriyel, sitotoksik etki ve gastroprotektif aktivite göstermektedir [145].

# 3
# DENEYSEL ÇALIŞMALAR

## 3.1 Kullanılan Sarf Malzemeler

Bitkisel içerikli hidrojel yara örtüsü sentezi süresince kullanılmış olan sarf malzemeler Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1** Deneylerde kullanılan sarf malzemeler

| **Malzeme** | **Markası** | **Kullanıldığı Aşama** |
|---|---|---|
| **Etil Alkol** | Merck | Bitki ekstraksiyonu sırasında çözücü olarak kullanılmıştır |
| **Mavi Kantaron Bitkisi (*Centurea cyanus*)** | - | Bitki ekstraksiyonu ana maddesi ve hidrojel etken maddesi |
| **Polivinil Alkol (PVA)** | Sigma-Aldrich | Hidrojel yara örtüsü formülasyonunda polimer matriksi ana maddesi olarak kullanılmıştır. |
| **Gliserin** | Tekkim | Hidrojel yara örtüsü formülasyonunda plastikleştirici yardımcı madde olarak kullanılmıştır. |
| **Distile Su** | - | Hidrojel yara örtüsü sentezinde polimer maddenin çözücüsü olarak kullanılmıştır. |
| **Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS)** | Nacalai Tesque | Karakterizasyon testlerinde kullanılmıştır. |

**Tablo 3.1** Deneylerde kullanılan sarf malzemeler (devamı)

| | | |
|---|---|---|
| **Nutrient Agar** | Merck | Antibakteriyel etkinlik testinde kullanılmıştır. |
| **Nutrient Broth** | Merck | Antibakteriyel etkinlik testinde kullanılmıştır. |

## 3.2 Kullanılan Cihazlar

Bitkisel içerikli hidrojel yara örtüsü sentezi süresince kullanılmış olan cihazlar Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.2** Deneylerde kullanılan cihaz listesi

| **Cihaz Adı** | **Markası** | **Kullanım Amacı** |
|---|---|---|
| **Öğütme Cihazı** | GRT-10BL | Bitkinin öğütülmesi amacıyla kullanılmıştır. |
| **Hassas Terazi** | Ohaus | Kullanılan malzemelerin tartımı amacıyla kullanılmıştır. |
| **Sokslet Ekstraksiyon Cihazı** | Velp Scientifica | Bitki ekstresi eldesi amacıyla kullanılmıştır. |
| **Çalkalamalı İnkübatör** | Dathan Scientific | *E.coli* ve *S.aureus* bakterilerinin canlandırılması amacıyla kullanılmıştır. |
| **Etüv** | Ecocell | *E.coli* ve *S.aureus* bakterilerinin inkübasyonu aşamasında kullanışmıştır. |
| **Biyogüvenlik Kabini** | LM-1201 | Antibakteriyel testlerin yapılması aşamasında kullanışmıştır. |
| **Ultrasonik Homojenizatör** | Bandelin | Elde edilen polimerik numunelerin homojenizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılmıştır. |
| **Ultrasonik Banyo** | Isolab | Elde edilen polimerik numunelerin kabarcıklarını gidermek amacıyla kullanılmıştır. |
| **Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı** | Four E's Scientific | Hidrojel yara örtüsü formülasyonunun polimer çözeltisini hazırlamak amacıyla kullanılmıştır. |
| **Kurutma Fırını** | Nüve | Elde edilen hidrojellerin kurutulması amacıyla kullanılmıştır. |
| **Saf Su Cihazı** | GFL Teknoloji | Polimer maddesinin çözücüsü olarak kullanılmıştır. |

**Tablo 3.2** Deneylerde kullanılan cihaz listesi (devamı)

| | | |
|---|---|---|
| **FT-IR Spektrofotometresi** | Perkin Elmer-Spectrum 100 | Sentezlenmiş olan filmlerin yapısı hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılmıştır. |
| **UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi** | Perkin Elmer Lambda 35 | Bakteri yoğunluk ölçümü ve etken madde salım ölçümü deneyleri sırasında kullanılmıştır. |
| **Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)** | Zeiss EVO LS 10 | Sentezlenmiş olan filmlerin yüzey özelliklerinin ve gözenek yapısının tayini amacıyla kullanılmıştır. |
| **Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS)** | Agilent 6530 LCMS-QTOF | Bitki içerisindeki analitlerin tayini amacıyla kullanılmıştır. |
| **Basma-Çekme Dayanımı Cihazı** | Instron 5982 Elektromekanik Universal Test Cihazı | Sentezlenmiş olan filmlerin gerilme direncinin tayini amacıyla kullanılmıştır. |
| **Nem Tayin Cihazı** | Radwag MA 50.R | Hidrojel yara örtülerinde nem tayini analizi sırasında kullanılmıştır. |
| **Dijital pH Ölçer** | Hanna Instruments | Yüzeydeki pH değerini analiz edebilmek için hazırlanmış film örnekleri üzerinde ölçüm gerçekleştirilmiştir. |

## 3.3 Yöntem

### 3.3.1 Mavi Kantaron Bitkisinin Öğütülmesi

Kütahya Simav Vadisi'nden elde edilen mavi kantaron bitkisinin çiçek kısımları Şekil 3.1'de belirtilmiş olan GRT-10BL öğütme cihazı kullanılarak öğütülmüştür. Öğütülen mavi kantaron bitkisi nem almayacak şekilde oda sıcaklığında saklama kaplarında depo edilmiştir.



**Şekil 3.1** Öğütme Cihazı

### 3.3.2 Mavi Kantaron Ekstresi Eldesi

Mavi kantaron bitkisinden ekstre elde etmek için sokslet ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Şekil 3.2'de belirtilmiş olan VELP SCIENTIFICA SER 148 markalı ekstraksiyon cihazı kullanılarak deney gerçekleştirilmiştir.




**Şekil 3.2** Sokslet ekstrasksiyon cihazı

Öğütülmüş olan mavi kantaron bitkisinden 3'er gram tartılıp filtre kağıtlarına sarılıp Şekil 3.3'te gösterilmiş olan ekstraksiyon kartuşları içerisine yerleştirilmiştir.



**Şekil 3.3** Sokslet ekstraksiyon kartuşu

Hazırlanan kartuşlar cihazda bulunan kolonlara takılmıştır. Etil alkol çözücü olarak tercih edilmiştir. Her bir kartuş için 80 ml etil alkol ölçülerek çözücü düzenek içerisindeki yerine koyulmuştur. Ardından ekstraksiyon cihazı Set P2 moduna alınarak işlem başlatılmıştır. Set P2 modu imersiyon, yıkama ve geri kazanım olmak üzere 3 aşamadan oluşmaktadır. 60 dakika sürmekte olan inversiyon aşamasında bitkiler çözücüye daldırılıp kaynatılmıştır. İkinci aşama olan ve 60 dakika süren yıkama basamağında ise bitkiler çözücüden çıkartılarak geri akış ile yıkanmıştır. Geri kazanım aşamasında, kullanılan çözücünün büyük bir bölümü sistemden ayrılarak damıtma işlemiyle yeniden elde edilmiştir. Deney sonucunda elde edilmiş olan mavi kantaron ekstresi direkt güneş ışığına maruz kalmayacak şekilde oda sıcaklığında saklanmıştır. Elde edilmiş olan mavi kantaron ekstre




**Şekil 3.4** Mavi kantaron ekstresi

### 3.3.3 LC-MS Analizi

Sokslet ekstraksiyon deneyi sonucu elde edilen ekstrenin içersindeki sekonder metabolitlerin tayini amacıyla LC-MS analizi gerçekleştirilmiştir. Mavi kantaron ekstresi numunesi Şekil 3.5'te gösterilmiş olan Agilent 6530 LCMS-QTOF marka sistem ile analiz edilmiştir.



**Şekil 3.5** Agilent 6530 LCMS-QTOF sistemi

Hiperisin ve hiperforin analitleri için kantitatif tayin yapılmıştır. Negatif modda MS/MS çekimi yapılmıştır. Numune 02-MK olarak isimlendirilmiştir. ACE 3µm Sil kolonu kolon olarak tercih edilmiştir. Hiperisin ve hiperforin standartlarının miktar ve saflık yüzdeleri Tablo 3.3'te gösterilmiştir. Deney sıcaklığı $40^0$C'dir. Deney koşulları A ve B fazı için 100mM amonyum formatı ve pH=3'tür. A fazı için disitle su/asetonitril oranı 19:1 ve B fazı için distile su/asetonitril oranı 1:19'dur.

**Tablo 3.3** Analitlerin miktarı ve saflık yüzdesi

| | **Miktar** | **Saflık (%)** |
|---|---|---|
| **Hiperisin** | 10mg | 88.90 |
| **Hiperforin** | 250µg | >85 |

### 3.3.4 Antibakteriyel Etkinlik Testi

Elde edilen mavi kantaron ekstresinin antibakteriyel etkinliğinin tayin edilmesi amacıyla disk difüzyon yöntemi tercih edilmiştir. Deneylerde iki farklı bakteri türü tercih edilmiştir. Gram negatif grubu temsil etmesi amacıyla *Escherichia coli*, gram pozitif grubu temsil etmesi için ise *Staphylococcus aureus* kullanılmıştır. İlk olarak -80$^O$C'de stoklanmış olan *E.coli* ve *S.aureus* bakterileri canlandırılmıştır. Bu amaçla bakterilerden 20µl alınıp Nutrient broth içerisine konularak Şekil 3.6'da gösterilmiş olan DATHAN Scientific marka çalkalamalı inkübatöre konulup 24 saat inkübe edilmiştir.




**Şekil 3.6** Çalkalamalı inkübatör

İnkübasyon sonrası bakterilen optik yoğunluğu ölçülmüştür. Ölçüm 560 nm'de Şekil 3.7'de gösterilmiş olan Perkin Elmer Lambda 35 markalı UV Spektrofotometresi ile gerçekleştirilmiştir. 0,3-0,5$A$ arası optik yoğunluk bakteri ekimi için olması gereken ideal optik yoğunluk aralığıdır [43]. Optik yoğunluk ideal aralıkta olana kadar bakteriler nutrient broth ile seyreltilmiştir.



**Şekil 3.7** UV Spektrometre Cihazı

Nutrient agar, bakteri besiyeri olarak tercih edilmiştir. Dökümü yapılan hazır hale getirilen petri kapları bölmelere ayrılıp işaretlenmiştir. Ardından geliştirilmiş olan bakteri kültürlerinden 100µl alınarak yayma ekim yöntemi ile bakteri ekimi gerçekleştirilmiştir. Boş disklere kantaron ekstresi emdirilip belirlenmiş alanlara mavi kantaron ekstresi yüklenmiş diskler yerleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak Ampicillin antibiyotik disk kullanılmıştır. Hazırlanan besiyerler Şekil 3.8'de belirtilmiş olan Ecocell marka etüvde $37^{O}$C'de 24 saat inkübe edilmiştir. 24 saat sonunda mavi kantaron ekstresinin *S. aureus* ve *E. coli* kültürlerinde oluşturduğu inhibisyon çapları ölçülmüştür. Deney 3 kez tekrarlanarak sonuçların ortalaması alınarak hesaplamalar gerçekleştirilmiştir.




**Şekil 3.8** Ecocell markalı etüv cihazı

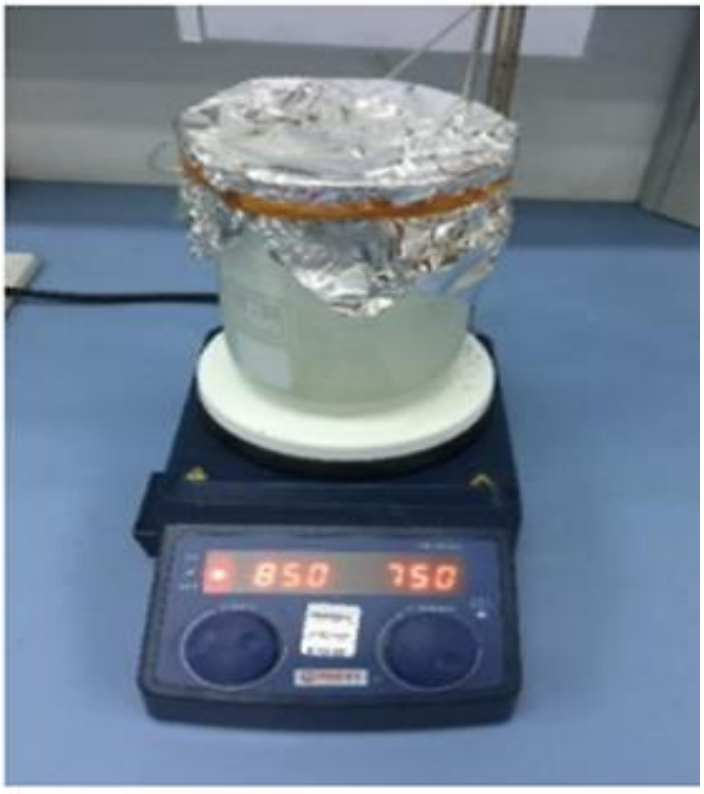
### 3.3.5 MTT Sitotoksisite Testi

Hidrojel yara örtüsü formülasyonunun etken maddesi olarak kullanılacak olan mavi kantaron ekstresinin sitotoksisitesini belirlemek amacıyla MTT (3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür) analizi gerçekleştirilmiştir. MTT, hücre canlılığının, çoğalmasının ve sitotoksisitesinin bir göstergesi olarak hücresel metabolik aktiviteyi ölçmek için kullanılmakta olan bir yöntemdir.

3T3-L1 (CL-173) sağlıklı fare deri fibroblast hücreleri ile çalışılmıştır. Canlı hücrelerin oranı kantittaif olarak mikroplan okuyuculu spektrofotometre ile tayin edilmiştir. Hücre kültürleri, %5 oranında $CO_2$ içeren ve 37 °C sıcaklıkta tutulan inkübasyon koşullarında 24 saat boyunca bekletilmiştir. Bu sürecin ardından, farklı konsantrasyonlara sahip altı numune grubu, taze besiyeri kullanılarak hazırlanmıştır. En az 2 teknik ve 3 biyolojik tekrar ile 24, 48 ve 72 saat inkübasyon gerçekleştirilmiştir. $IC_{50}$ değerleri Graphpad Prism 5 programı kullanılarak probit analizi ile hesaplanmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) sonrasında uygulanan Tukey testi aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

### 3.3.6 Saf PVA Çözeltisinin Hazırlanması

Yara örtüsü filmlerinin formülasyonunda polimer matriksinin hangi maddelerden oluşacağı oldukça önem arz etmektedir. Bu çalışmada polivinil alkol matriksli bir üretim yapılması hedeflenmiştir. Polivinil alkol; biyouyumlu ve biobozunabilir olması, sahip olduğu iyi mekanik ve termal özellikler, iyi film oluşturabilme özelliği, toksik olmayıp çevreye zararlı bir etkiye sahip olmaması nedeniyle tercih edilmiştir.




**Şekil 3.9** Saf PVA çözeltisinin hazırlanması

Saf PVA çözeltisi 85°C sıcaklıkta 750 rpm hızında ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılarak çözülmüştür (Şekil 3.9). Çözücü olarak distile su kullanılmıştır. Ağırlıkça %5 olarak hazırlanmıştır. Çalışma süresince çözücünün buharlaşarak kaybolmaması adına gerekli önlemler alınmıştır.

### 3.3.7 Saf PVA İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Hazırlanması ve Gliserin Yüzdesi Değerlendirilmesi

Saf PVA çözeltisi elde edildikten sonra plastikleştirici madde olarak tercih edilen gliserinin hangi oranda opitmum verimi sağlayacağını belirlemek amacıyla gliserin yüzde taraması yapılmıştır.

İlk olarak saf PVA çözeltisi ultrasonik homojenizatör ile işleme tabi tutulmuştur. Ardından Tablo 3.4'te belirtilmiş olan oranlarda saf PVA çözeltisinden alınıp plastikleştirici madde olan gliserinden belirlenen oranlarda eklenerek 10 dakika boyunca 500 rpm'de karıştırılarak homojenizasyon sağlanmıştır. Daha sonra 10 dk süreyle ultrasonik banyo uygulaması yapılmıştır. Hazırlanmış olan 5mL'lik çözelti cam petrilere aktarılarak 25°C'de 2 gün etüvde kurutulmuştur.

**Tablo 3.4** Saf PVA içeren hidrojel yara örtülerindeki gliserin yüzdelerinin belirlenmesi

| Numune Kodları | Saf PVA çözeltisi (mL) | Gliserin (mL) | Gliserin Yüzdesi (%) | Toplam Formülasyon Çözeltisi (mL) |
|---|---|---|---|---|
| **TF-0** | 5 | 0 | 0 | 5 |
| **TF-1** | 4,925 | 0,075 | 1,5 | 5 |
| **TF-2** | 4,775 | 0,225 | 4,5 | 5 |
| **TF-3** | 4,625 | 0,375 | 7,5 | 5 |

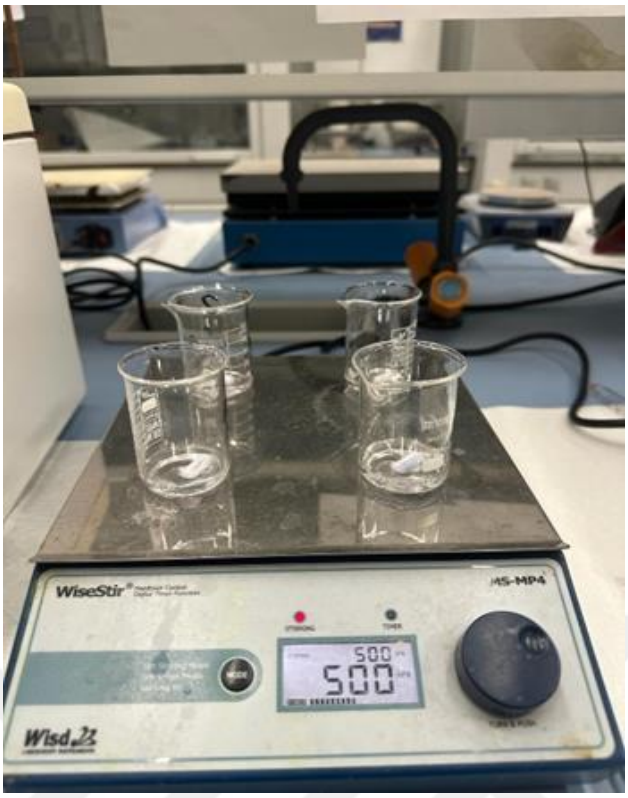
### 3.3.8 Mavi Kantaron Ekstresi İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Formülasyonu ve Homojenizasyonunun Değerlendirilmesi

Saf PVA hidrojel-gliserin formülasyonunda gliserin yüzdesinin belirlenmesinin ardından mavi kantaron ekstresi içeren PVA hidrojel yara örtüsü filmlerinin üretiminde homojenizasyon bakımından değerlendirilmesi aşamasında farklı yöntemler uygulanarak dört farklı numune oluşturulmuştur.

Önceden hazırlanmış olan saf PVA çözeltisinden Tablo 3.5'te belirtilmiş olan oranlarda alınarak belirtilen miktarlarda gliserin eklenmiştir. 10 dakika 500 rpm'de karıştırılarak homojenizasyon sağlanmıştır (Şekil 3.10).

**Tablo 3.5** Mavi kantaron ekstresi içeren filmlerin homojenizasyon bakımından değerlendirilmesi amacıyla uygulanan prosedür

| **Numune Kodları** | **Saf PVA çözeltisi (mL)** | **Gliserin (mL)** | **Mavi Kantaron Ekstresi (mL / %)** | **Uygulanan İşlem** |
|---|---|---|---|---|
| **T-DTFE-1** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | Mavi kantaron ekstresini şırınga filtresinden filtre ederek ekleme |
| **T-DTFE-2** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | Karışım çözeltisine ısıtma işlemi uygulama ve çözücü kaybını engelleme |
| **T-DTFE-3** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | Ultrasonik karıştırıcıdan alınan kantaron ekstresini doğrudan ilave etme |
| **T-DTFE-4** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | Ultrasonik karıştırıcıdan alınan kantaron ekstresini doğrudan ilave etme ve ısı uygulama |




**Şekil 3.10** Saf PVA ve gliserin karışımı

Ardından çözeltiye 0,5 ml mavi kantaron esktresi ilave edilerek 30 dk süreyle 750 rpm'de karıştırılmış ve sonrasında 10 dakika süreyle ultrasonik banyoda tutulmuştur. Hazırlanmış olan numuneler cam petrilere aktarılarak etüvde kurutmaya tabi tutulmuştur.

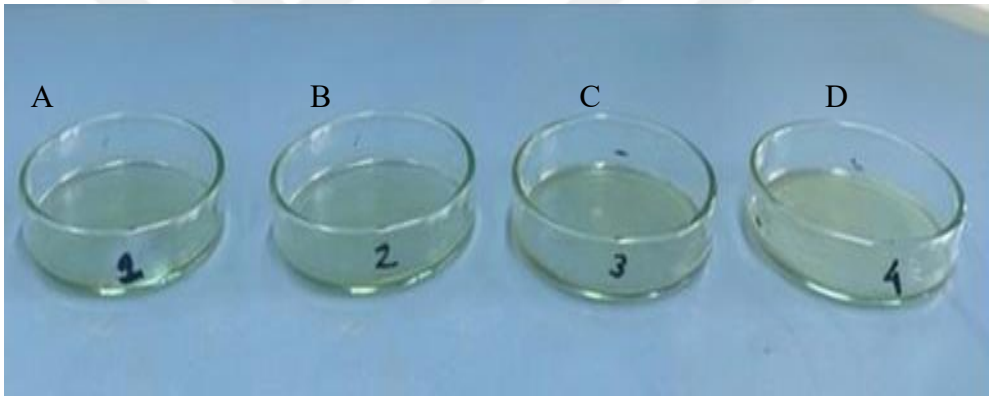
### 3.3.9 Mavi Kantaron İçeren Filmlerin Sentez Sırasındaki Karışım Süresinin Değerlendirilmesi

Mavi kantaron ekstresi içeren hidrojel yara örtüleri için uygun homojenizasyon yöntemi tayin edildikten sonra belirlenen farklı zaman dilimlerinde karışım süresi değerlendirilmiştir. Uygulanmış olan prosedür Tablo 3.6'daki gibidir.

Saf PVA çözeltisinden belirlenmiş olan miktarlarda alınıp belirlenen miktarlardaki gliserin eklenerek 10 dakika ve 500 rpm karıştırma hızında homojenizasyon sağlanmıştır. Daha sonra çözeltiye 0,5 mL mavi kantaron ekstresi eklenerek 750 rpm karıştırma hızında karıştırılmıştır. Bu sırada tercih edilen homojenizasyon yöntemi olan karışım çözeltisine ısıtma işlemi uygulama ve çözücü kaybının engellenmesi yöntemi uygulanmıştır. Ardından 10 dakika ultrasonik banyo işlemi uygulanmıştır. Hazırlanmış olan numuneler cam petrilere aktarılarak etüvde kurutmaya tabi tutulmuştur (Şekil 3.11).

**Tablo 3.6** Mavi kantaron içeren filmlerin sentez sırasındaki karışım süresinin değerlendirilmesinde kullanılan prosedür

| **Numune Kodları** | **Saf PVA çözeltisi (mL)** | **Gliserin (mL/%)** | **Mavi Kantaron Ekstresi (mL / %)** | **Toplam Formülasyon Çözeltisi (mL)** | **Karışım Süresi (dk)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **KTFE-1** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | 5 | 15 |
| **KTFE-2** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | 5 | 30 |
| **KTFE-3** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | 5 | 60 |
| **KTFE-4** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | 5 | 90 |




**Şekil 3.11** Mavi kantaron içeren filmlerin sentez sırasındaki karışım süresinin değerlendirilmesi sonrası görüntüleri (A: KFTE-1, B:KFTE-2, C:KFTE-3, D: KFTE-4)

### 3.3.10 Hidrojel Yara Örtülerinin Formülasyondaki Bitki Ekstresi Oranı Açısından Değerlendirilmesi

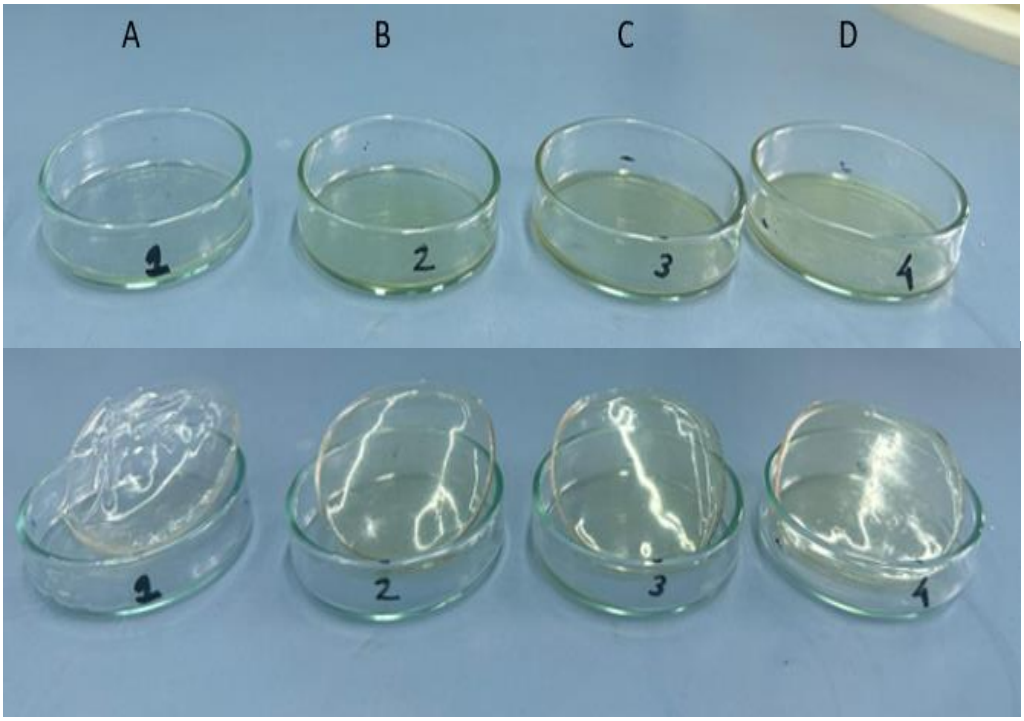
Mavi kantaron ekstresi içeren hidrojel yara örtülerinin karışım süresi değerlendirildikten sonra formülasyondaki mavi kantaron ekstre oranı belirlenmiştir.

Saf PVA çözeltisinden Tablo 3.7'deki belirlenmiş olan miktarlarda alınıp belirlenen miktarlardaki gliserin eklenerek 10 dakika ve 500 rpm karıştırma hızında homojenizasyon sağlanmıştır.

Ardından çözeltiye farklı oranlarda belirlenmiş olan mavi kantaron ekstresi eklenerek 30 dakika boyunca 750 rpm karıştırma hızında karıştırılmıştır. Daha sonra 10 dakika ultrasonik banyoya konulup hazır hale gelen numuneler cam petrilere konarak etüvde kurutulmuştur. Şekil 3.12'de elde edilmiş olan numuneler gösterilmiştir.

**Tablo 3.7** Hidrojel yara örtüsü formülasyonundaki mavi kantaron ekstresi oranının değerlendirilmesi için uygulanan prosedür

| **Numune Kodları** | **Saf PVA çözeltisi (mL)** | **Gliserin (mL/%)** | **Mavi Kantaron Ekstresi (mL / %)** | **Toplam Formülasyon Çözeltisi (mL)** |
|---|---|---|---|---|
| **MTFE-1** | 4,275 | 0,225/4,5 | 0,5/10 | 5 |
| **MTFE-2** | 3,775 | 0,225/4,5 | 1/20 | 5 |
| **MTFE-3** | 3,275 | 0,225/4,5 | 1,5/30 | 5 |
| **MTFE-4** | 2,775 | 0,225/4,5 | 2/40 | 5 |




**Şekil 3.12** Formülasyonda mavi kantaron ekstresi değerlendirilmesi sonrası numune görüntüleri (A:MFTE-1, B:MFTE-2, C:MFTE-3, D:MFTE-4)

### 3.3.11 Elde Edilen Yara Örtülerinin Organoleptik Özelliklerinin Belirlenmesi

Organoleptik özellikler; sentezlenen yara örtülerinin görsel olarak algılanıp değerlendirilebilen incelemeleri kapsamaktadır. Bu özellikler; renk, şeffaflık, yüzey durumu, yumuşaklık-sertlik, esneklik, homojenlik gibi kavramlardır. Sentezlenmiş olan yara örtüleri bu özellikler bakımından değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

### 3.3.12 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi

FTIR analizi sentezlenmiş olan yara örtülerinin ve formülasyonu oluşturan ham maddelerin yapısı hakkında bilgi edinmek amacıyla uygulanmıştır.

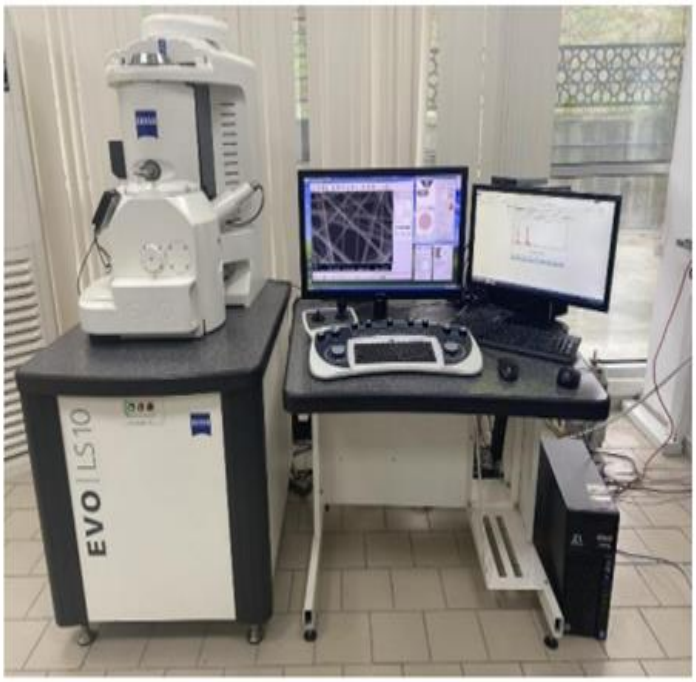
Analiz 4000-650 $cm^{-1}$ dalga numarası aralığında Şekil 3.13'te gösterilmiş olan Perkin Elmer-Spectrum 100 cihazı ile ATR tekniği kullanılarak yapılmıştır.



**Şekil 3.13** Perkin Elmer-Spectrum 100 Marka FTIR Cihazı

### 3.3.13 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

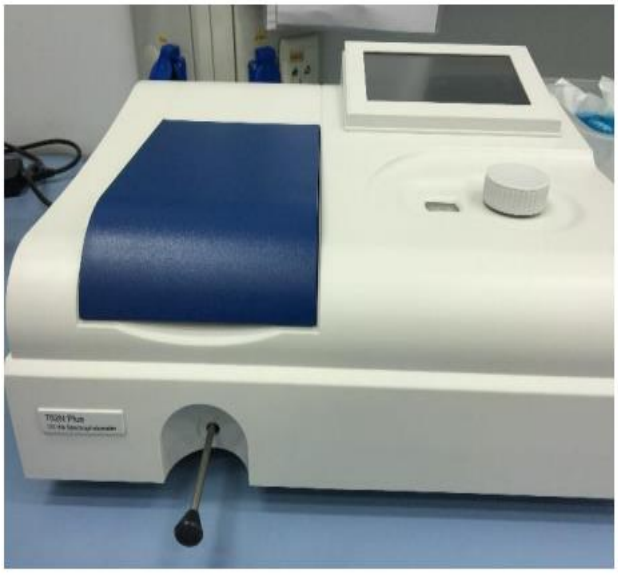
SEM analizi sentezlenmiş olan yara örtülerinin gözenek yapısının ve yüzey özelliklerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Analiz 10 kV hızlandırma voltajında, 100 ve 1000X büyütme oranında Şekil 3.14'te belirtilmiş olan Zeiss EVO LS 10 marka cihaz ile yapılmıştır.




**Şekil 3.14** Zeiss EVO LS 10 marka SEM cihazı

### 3.3.14 Ultraviyole ve Görünür Işık (UV-Vis) Spektroskopisi Analizi

Şekil 3.15'te gösterilmiş olan 752N Plus UV-Vis spektrofotometre cihazı ile mavi kantaron ekstresinin dalda boyu taranmış, kalibrasyon eğrisi oluşturulmuş ve sentezlenmiş yara örtülerinin in vitro salımı analiz edilmiştir. Maksimum absorbans noktası dalga boyu taraması yapılarak belirlenmiştir. Ardından stok çözeltiden belirlenen farklı konsantrasyonlardaki solüsyonlardan alınarak maksimum absorbsiyon noktasında ölçümler yapılmış ve kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.



**Şekil 3.15** UV-Vis spektrofotometre cihazı

### 3.3.15 Basma-Çekme Cihazı Çekme Dayanımı Testi

Şekil 3.16'da gösterilmiş olan Instron 5982 Elektromekanik Universal Test Cihazı ile sentezlenmiş olan yara örtülerinin gerilme direnci belirlenmiştir. Yara örtülerinin uzama yüzdeleri ve çekme dayanıklılığı tespit edilmiştir.



**Şekil 3.16** Basma-Çekme Cihazı

### 3.3.16 Fizikokimyasal Testler

Sentezlenmiş olan yara örtüsü formülasyonlarına kalınlık testi, ağırlık üniformluğu, nem içeriği yüzdesi, nem alma yüzdesi, yüzde şişme oranı, yüzey pH'sının belirlemesi gibi çeşitli testler uygulanmıştır.

#### 3.3.16.1 Kalınlık

Yara örtülerinin ortalama kalınlığını belirlemek amacıyla, her bir örnek üzerinde üç farklı noktadan dijital mikrometre kullanılarak ölçüm yapılmıştır [147,148].

#### 3.3.16.2 Ağırlık Üniformluğu

Sentezlenmiş olan yara örtülerinin farklı üç alanından 2 cm çapında dairesel kesitler kesilmiş ve analitik terazide tartılarak ortalama ağırlık belirlenmiştir [149].

#### 3.3.16.3 Nem İçeriği Yüzdesi

Şekil 3.17'de belirtilmiş olan Radwag marka nem tayin cihazı ile sentezlenmiş olan yara örtülerinin nem içeriği belirlenmiştir. Hazırlanmış olan yara örtülerinden çapı 2 cm olacak şekilde dairesel kesitler alınarak cihazın alüminyum kefesinde tartılmış ve ardından 40 °C'de kurutularak sabit bir ağırlığa gelmesi beklenmiştir. İlk ağırlık

ile son ağırlık arasındaki yüzdece fark alınıp üç tekrar yapılarak ortalama nem içeriği yüzdesi belirlenmiştir.



**Şekil 3.17** Nem tayin cihazı

### 3.3.16.4 Nem Alma Yüzdesi

Sentezlenmiş olan yara örtülerinden 2 cm çapında kesitler alınıp tarılmıştır. Ardından doymuş potasyum klorür çözeltisi içeren desikatör içinde Rhesus faktörünü sağlamak amacıyla 24 saat boyunca tutulmuştur. 24 saat sonucunda alınan yara örtüleri tekrardan analitik terazide tartılmıştır. Eşitlik 3.1'de gösterilmiş olan formül ile nem alma yüzdeleri belirlenmiştir [147].

Nem alma yüzdesi (%) = (Son ağırlık – İlk ağırlık) / İlk ağırlık x 100 (3.1)

### 3.3.16.5 Yüzde Şişme Oranı

Sentezlenmiş olan yara örtülerinden 2 cm çapında üç farklı bölgeden kesitler alınıp tarılmıştır. Distile su içeren petri kaplarına örnekler konularak 10. 20. ve 30. dakikalardaki ölçümleri yapılmıştır. Filmlerin 10 dakika ara ile ölçümleri sonucu elde edilen şişme ağırlıklarıyla ilk ağırlıkları arasındaki farkın ilk ağırlığa bölünüp 100 ile çarpılması sonucunda yüzdece şişme oranı belirlenmiştir. Üç ayrı numuneye

ait şişme kapasiteleri hesaplanmış ve elde edilen değerler üzerinden ortalama sonuçlar belirlenmiştir [149].

### 3.3.16.6 Yüzey pH'ının Belirlenmesi

Sentezlenmiş olan yara örtülerinden 2cm çapında dairesel kesitler kesilmiştir. Elde edilen kesitlerin yüzey pH'ı Şekil 3.18'de gösterilmiş olan Hanna Instruments marka dijital pH ölçer ile belirlenmiştir. Üç farklı örnek için ortalama yüzey pH'ı hesaplanmıştır [150].




**Şekil 3.18** Dijital pH ölçer

### 3.3.16.7 İn vitro salım testi

İn vitro salım testi için Şekil 3.19'da gösterilmiş olan franz difüzyon hücre analizi düzeneği kullanılmıştır. Mavi kantaron ekstresi yüklenmiş olan yara örtülerinin salım profilleri pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinde selülüz asetat membran kullanılarak incelenmiştir. Sıcaklık 37$^{o}$C'ye ayarlanmıştır. Belirli zaman aralıklarında (0, 15, 30 dakika ve 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 24 saat) numuneler alınarak UV ölçümleri yapılmış ve kalibrasyon eğrisi yardımıyla numunelerin konsantrasyonu hesaplanmıştır. Ekstraktın 206 nm dalga boyu civarındaki maksimum absorbsiyon bölgesinde, çeşitli konsantrasyonlara ait ölçüm sonuçları elde edilmiştir. Bu veriler

doğrultusunda, kantitatif analizlerde kullanılmak üzere bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur.




**Şekil 3.19** Franz difüzyon hücre analizi düzeneği

# 4
# DENEYSEL BULGULAR ve TARTIŞMA

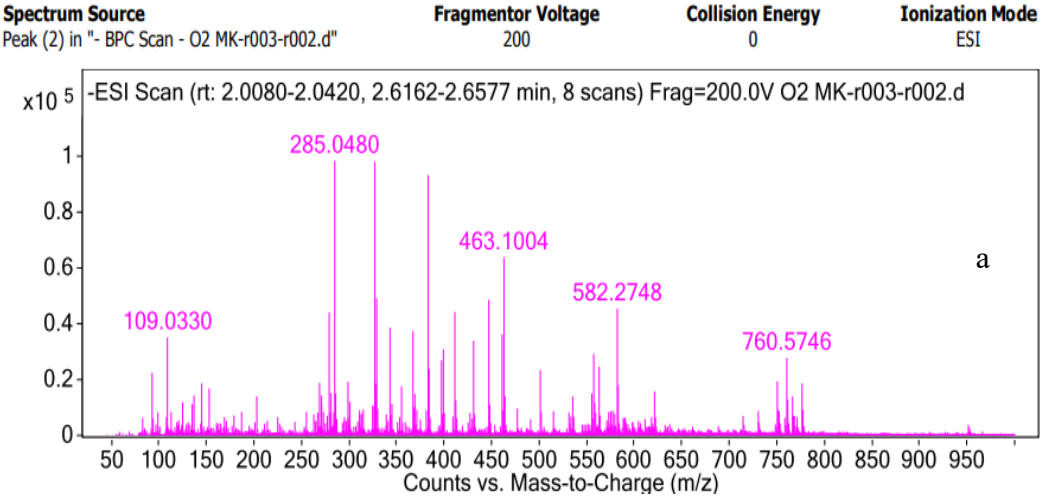
## 4.1 LC-MS Analizi

LC-MC analizi sonucunda *Centaurea cyanus* ekstresi içerisindeki sekonder metabolitler tayin edilmiştir. Ekstre içerisindeki hiperisin ve hiperforin değerleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

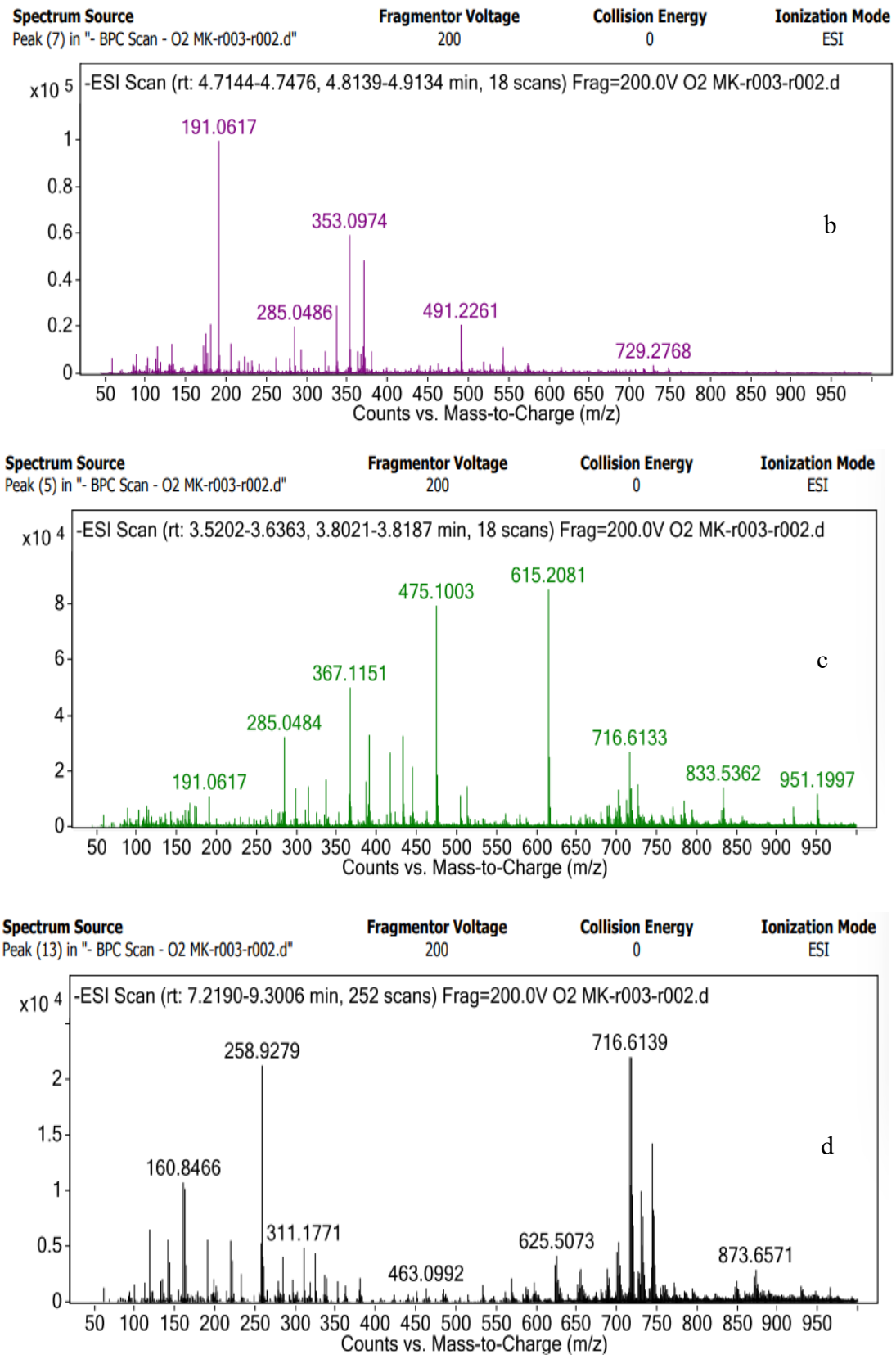
**Tablo 4.1** Ekstre içerisindeki hiperisin ve hiperforin değerleri

| | **Hiperisin miktarı (ng $mL^{-1}$)** | **Hiperforin miktarı (ng $mL^{-1}$)** |
|---|---|---|
| ***Centaurea cyanus*** | 12.5±5.2 | 43.2±0.7 |

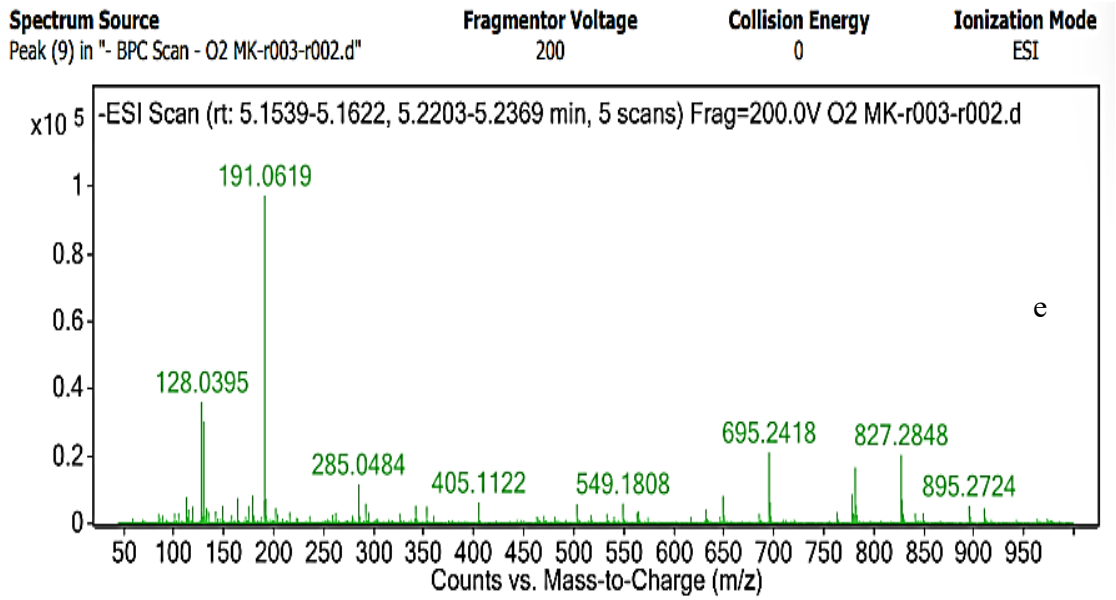
Şekil 4.1'de gösterilmiş olan pikler doğrultusunda literatür verileri ile karşılaştırıldığında m/z = 191, 285, 615, 353, 463 ve 549 piklerinin sırasıyla kuinik asit, kaempferol, kuersetin-O-(O-galloyl)-hexoside, kafeoilkinik asit, hiperosid ve adhiperforin bileşenleri olduğu tespit edilmiştir [151-157].




**Şekil 4.1** (a-e) *Centaurea cyanus* ekstresinden elde edilen LC-MS pikleri




**Şekil 4.1** (a-e) *Centaurea cyanus* ekstresinden elde edilen LC-MS pikleri (devamı)



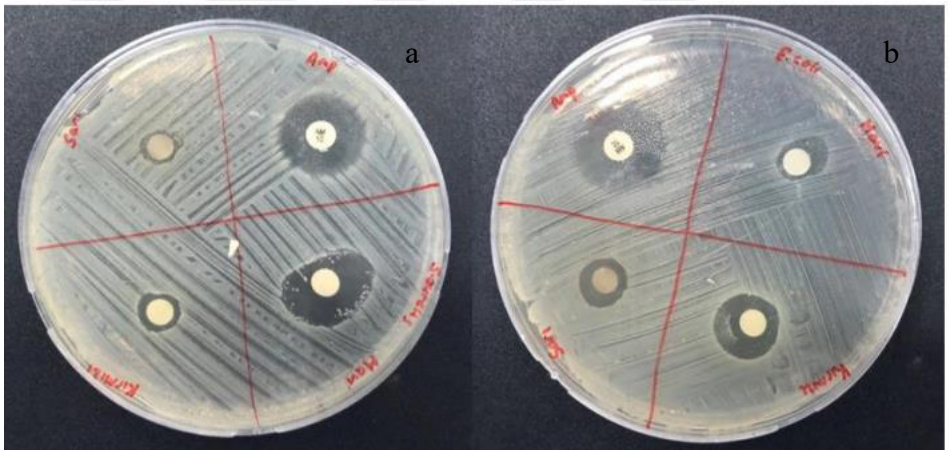

**Şekil 4.1** (a-e) *Centaurea cyanus* ekstresinden elde edilen LC-MS pikleri (devamı)

Ekstrenin içermiş olduğu bu bileşenlerin özelliklerine bakıldığında metabolitlerin yara iyileşmesi aşamalarını olumlu yönde etkileme potansiyelinin olduğu görülmüştür. Yara iyileşmesinin ilk aşaması olan hemostaz aşamasında yaranın pıhtılaşarak kapatılması beklenmektedir. Kuinik asit bileşeninin de en önemli özelliklerinden biri pıhtılaşmayı sağlamasıdır. Dolayısıyla ekstrenin hemostaz aşamasında etkili olması ve pıhtılaşmayı sağlaması hedeflenmektedir. Vücut, yara alanında oluşabilecek mikrobiyal tehdide karşı bir savunma tepkisi geliştirmek amacıyla bazı oksidatif bileşenleri devreye sokmaktadır. Bu süreçte, reaktif oksijen türleri (ROS) gibi moleküller doğal bağışıklık yanıtının bir parçası olarak görev yapmaktadır. Ancak fagositik hücrelerden salınan ROS'un eş zamanlı olarak doku hasarına neden olduğu ve buna bağlı olarak çevre dokulara da zarar verebileceği gözlenmiştir. Bu olay iyileşme hızının azalıp yara çapının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ROS oranının en aza indirilmesi gerekmektedir [158]. *Centaurea cyanus* ekstresinin diğer bir bileşeni olan kaempferol yüksek antioksidan özellikler sergilemektedir. Bu bileşen, ROS ile etkileşime girerek ROS oranını düşürmektedir. Dolayısıyla ROS faktörünün yara üzerindeki olumsuz özelliklerini ortadan kaldırarak yara iyileşmesini hızlandıracağı düşünülmektedir. Literatürde daha önce sıçanlarda yapılan bir çalışmada kuersetin bileşeninin büyüme faktörlerini artırarak dermal yara iyileşmesine katkıda bulunduğu ve aynı zamanda bir kollajen matriks oluşturduğu rapor edilmiştir [159-161]. Yara iyileşme sürecinin

hücresel çoğalma evresinde etkili olabilecek biyolojik bileşiklerden biri de *Centaurea cyanus*'tan elde edilen kuersetindir. Bu fazda, kollajen üretimi ile hücre dışı matriksin yeniden yapılanması sayesinde dokunun onarımı hedeflenmektedir. Ayrıca, özüt içeriğindeki kafeoilkinik asidin, iltihap oluşumunu baskılayan ve lipid düzeylerini dengeleyici etkileriyle, iyileşme sürecine dolaylı katkı sağlayabileceği öngörülmektedir [162].

## 4.2 Antibakteriyel Etkinlik Testi

*Centaurea cyanus* bitkisel özütünün, hem *E. coli* hem de *S. aureus* üzerindeki mikrobiyal büyümeyi sınırlandırıcı etkileri, ilgili görselde zon oluşumu ile ortaya konulmuştur (Şekil 4.2). Tablo 4.2'de *Centaurea cyanus* ekstraktının *E. coli* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde oluşturduğu inhibisyon bölgelerinin çap ölçüm sonuçları gösterilmiştir.




**Şekil 4.2** *Centaurea cyanus* ekstraktının *S. aureus* (a) ve *E. coli* (b) bakterileri üzerindeki etkileşimi

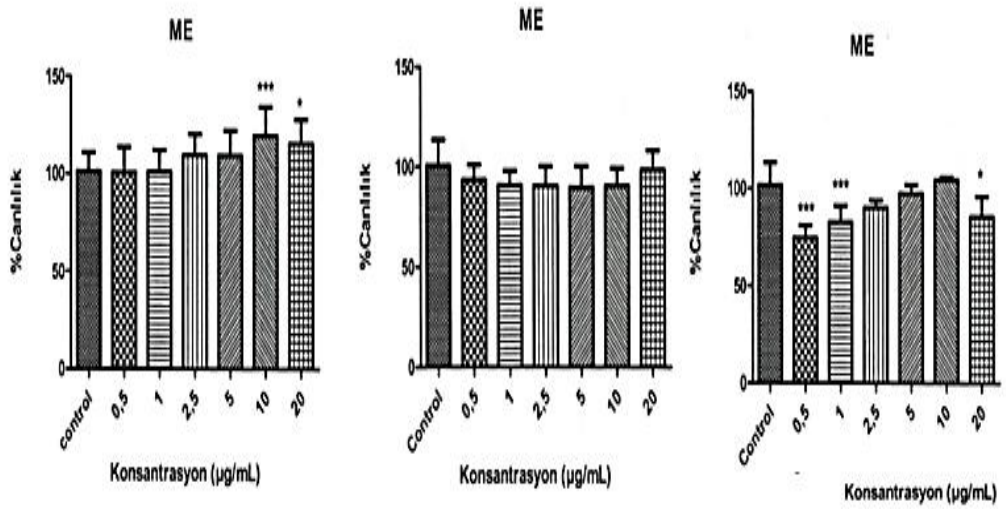
**Tablo 4.2** *Centaurea cyanus* ekstraktının *S. aureus* (a) ve *E. coli* (b) bakterileri üzerindeki inhibisyon zon çapları

| | ***E.coli* (mm)** | ***S.aureus* (mm)** |
|---|---|---|
| ***Centeurea cyanus ekstresi*** | 8.2±0.5 | 16.9±0.8 |
| **Ampisilin** | 17.1±0.6 | 15.8±0.8 |

Ölçüm sonucunda ekstraktın *E. coli* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ekstraktın *S. aureus* üzerinde kontrol grubu olan ampisiline göre daha yüksek bir antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu görülmüştür.

## 4.3 MTT Sitotoksisite Testi

Hücre canlılığına yönelik gerçekleştirilen değerlendirme sonucunda, analiz edilen örneğin toksisite düzeyinin oldukça düşük olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle $IC_{50}$ değerinin 20 µg/mL'nin üzerinde olması, bitki ekstresinin cilt dokusu ile etkileşiminde güvenli bir profil sergilediğine işaret etmektedir. Numunenin üç farklı zaman diliminde ve altı farklı konsantrasyonda değerlendirilmesinin sonucu Şekil 4.3'te ayrı ayrı gösterilmiştir.




a b c

**Şekil 4.3** a)Numunenin 24 saatlik maruz kalma sonrasında NIH-3T3 hücre canlılığı üzerindeki etkileri b) Numunenin 48 saatlik maruz kalma sonrasında NIH-3T3 hücre canlılığı üzerindeki etkileri c) Numunenin 72 saatlik maruz kalma sonrasında NIH-3T3 hücre canlılığı üzerindeki etkileri

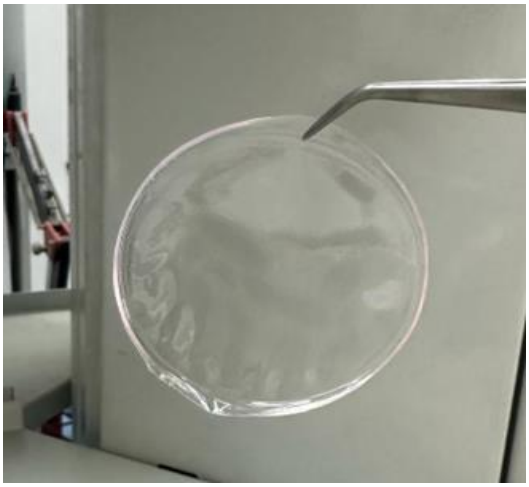
MTT analiz sonuçlarına göre *Centaurea cyanus* ekstraktı, çalışılan konsantrasyonlarda %50 hücre canlılığı inhibisyonuna neden olmamıştır. Çalışılan konsantrasyon aralığında toksik görülmemiştir. 24 saatlik maruziyetlerde numunelerin çalışılan konsantrasyonlarda proliferatif etkiye sahip olduğu görülmüştür.

## 4.4 Saf PVA İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Organoleptik Özellikler Bakımından İncelenmesi

Tablo 4.3'te sentezlenmiş olan numunelerin organoleptik özelliklerinin incelenmesine ait sonuçlar verilmiştir.

**Tablo 4.3** Sentezlenmiş olan numunelerin organoleptik özellikleri

| **Numune Kodları** | **Şeffaflık** | **Pürüzlülük** | **Renk** | **Homojenlik** | **Yumuşaklık** | **Esneklik** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **TF-0** | Uygun | Yok | Uygun | Uygun | Kırılgan bir yapı gözlenmiştir. Uygun değildir. | Esnek olmadığı gözlemlenmiştir. Uygun değildir. |
| **TF-1** | Uygun | Yok | Uygun | Uygun | Yeterli | Yeterince esnek değil |
| **TF-2** | Uygun | Yok | Uygun | Uygun | Oldukça yeterli | Yeterli düzeyde esnek |
| **TF-3** | Uygun | Yok | Uygun | Uygun | TF-2'ye göre yumuşak. Uygun değil. | TF2'ye göre esnek. İstenilen kriteri karşılamamaktadır. |

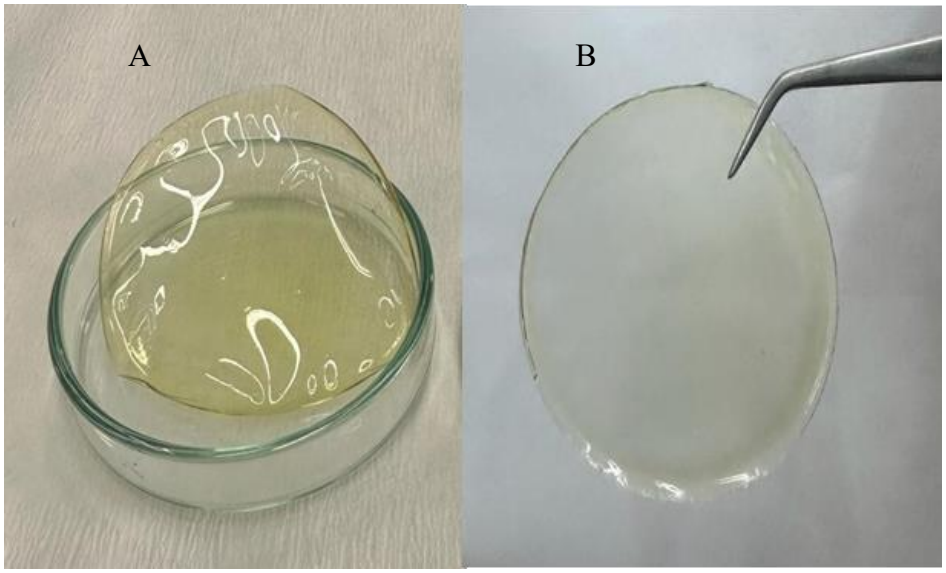


**Şekil 4.4** Seçilen optimum koşulları sağlayan TF-2 kodlu numune

Sentezlenmiş olan numuneler incelendiğinde film yüzeylerinde defekt oluşumu veya dalgalanma meydana gelmediği gözlemlenmiştir. TF-0 kodlu numunenin formülasyon içerisinde gliserin içermediğinden dolayı kırılgan bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. TF-1, TF-2 ve TF-3 numuneleri ele alındığında başta esneklik ve yumuşaklık kriterleri göz önünde bulundurulduğunda TF-2 kodlu numune ile çalışmaya devam edilmesi uygun bulunmuştur (Şekil 4.4).

## 4.5 Mavi Kantaron Ekstresi İçeren Yara Örtüsü Formülasyonların Sentezlenme Sırasındaki Homojenizasyonunun Değerlendirilmesi

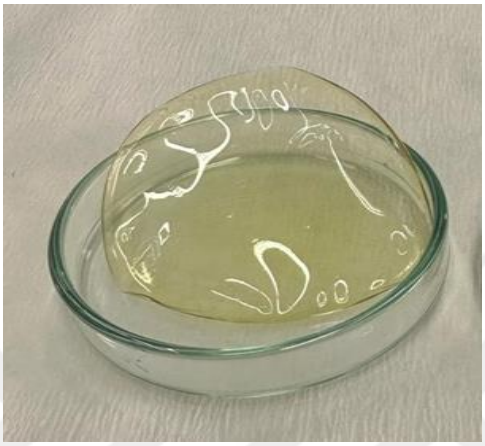
Uygulanmış olan farklı homojenizasyon işlemleri sonucunda T-DTFE-1 ve T-DTFE-3 kodlu numunelerde topaklanma ve partikül oluşumu görülmüştür. Bu durumun karışıma eklenmiş olan mavi kantaron ekstresinin formülasyonda yeteri kadar çözülememiş olmasından ötürü kaynaklanmıştır. T-DTFE-2 ve T-DTFE-4 kodlu diğer numuneler petri kaplarına aktarılarak etüve konulmuştur. Kuruma işlemi gerçekleşmiş olan T-DTFE-2 ve T-DTFE-4 kodlu numuneler homojenizasyon ve yüzey incelemesi açısından değerlendirildiğinde T-DTFE-2 kodlu numunenin istenmiş olan optimum koşulları sağladığı görülmüştür. Analiz sonucunda karışım çözeltisine ısıtma işlemi uygulama ve çözücü kaybını engelleme, homojenizasyon yöntemi olarak sabitlenmiştir (Şekil 4.5).




**Şekil 4.5** T-DTFE-2 (A) ve T-DTFE-4 (B) kodlu transdermal filmlere ait görüntüler

## 4.6 Mavi Kantaron Ekstresi İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Karışım Süreleri Açısından Değerlendirilmesi

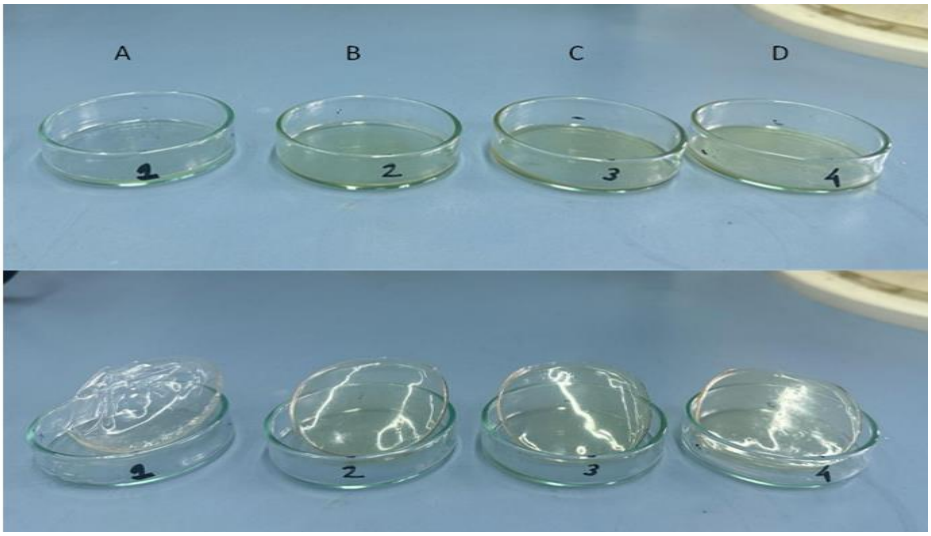
Sentezlenmiş olan yara örtüleri homojenizasyon ve yüzey özellikleri açısından değerlendirildiğinde karışım süresi artışının kayda değer bir katkısının olmadığı gözlemlenmiştir. 30 dakika karışım süresiyle KTFE-2 kodlu numune ideal numune olarak seçilmiştir (Şekil 4.6).



**Şekil 4.6** Karışım süreleri açısından optimum olan KFTE-2 kodlu numune

## 4.7 Mavi Kantaron Ekstresi İçeren Hidrojel Yara Örtülerinin Organoleptik Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi

Farklı oranlarda mavi kantaron esktresi eklenmiş olan yara örtülerinin görüntüleri Şekil 4.7'teki gibidir.




**Şekil 4.7** Farklı oranlarda mavi kantaron ekstresi içeren yara örtülerinin görüntüleri (A: MTFE-1, B: MTFE-2, C: MTFE-3, D: MTFE-4)

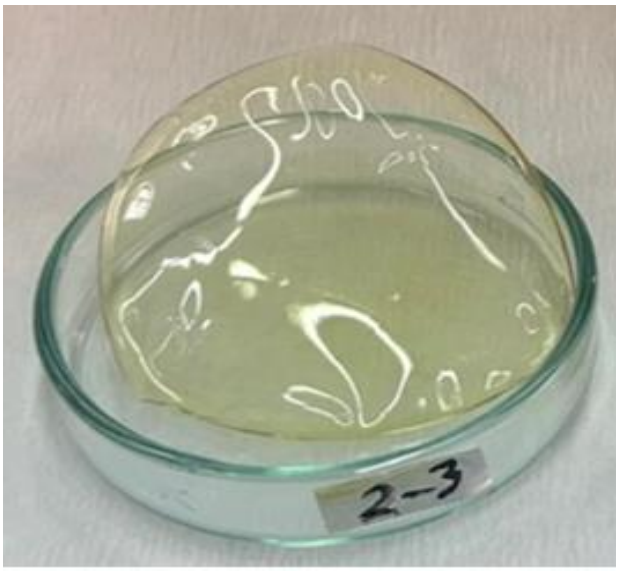
Tablo 4.4'te sentezlenmiş olan yara örtülerinin organoleptik özellikler açısından değerlendirilmesi sonucu elde edilmiş olan veriler bulunmaktadır.

**Tablo 4.4** Sentezlenmiş olan farklı oranlarda mavi kantaron ekstresi içeren yara örtülerinin organoleptik özellikler açısından değerlendirilmesi

| **Numune Kodu** | **Şeffaflık** | **Pürüzlülük** | **Renk** | **Homojenlik** | **Yumuşaklık** | **Esneklik** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **MTFE-1** | Uygun | Yok | Uygun | Uygun | Uygun | Uygun |
| **MTFE-2** | Formülasyon içerisindeki mavi kantaron ekstresi yüzdesi artışına bağlı olarak şeffaflık düşmektedir. | Yok | Uygun | Uygun | Uygun | Uygun |
| **MTFE-3** | | Yok | Uygun | Uygun | Uygun | Uygun |
| **MTFE-4** | | Hafif derecede gözlenmiştir. | Uygun | Hafif düzeyde bölgesel agregasyon görülmüştür. | Uygun | Uygun |

Sentezlenmiş olan farklı oranlarda mavi kantaron ekstresi içeren yara örtüleri organoleptik özellikler açısından değerlendirildiğinde; MTFE-4 kodlu numune dışındaki diğer yara örtülerinin istenilen özellikleri sağladığı saptanmıştır. Ekstre yüzdesi artışına bağlı olarak filmlerdeki şeffaflığın azaldığı gözlemlenmiştir. Ekstre yüzdesinin en fazla oranda olduğu MTFE-4 kodlu yara örtüsünde, numunenin yüzeyinde bölgesel olarak hafif derecede partikül agrege olduğu ve buna bağlı olarak pürüzsüzlükte azalma olduğu görülmüştür. Esneklik, yumuşaklık ve renk kategorileri açısından değerlendirildiğinde minimal farklılıklar gözlenmiş olup tüm numuneler uygun bulunmuştur.

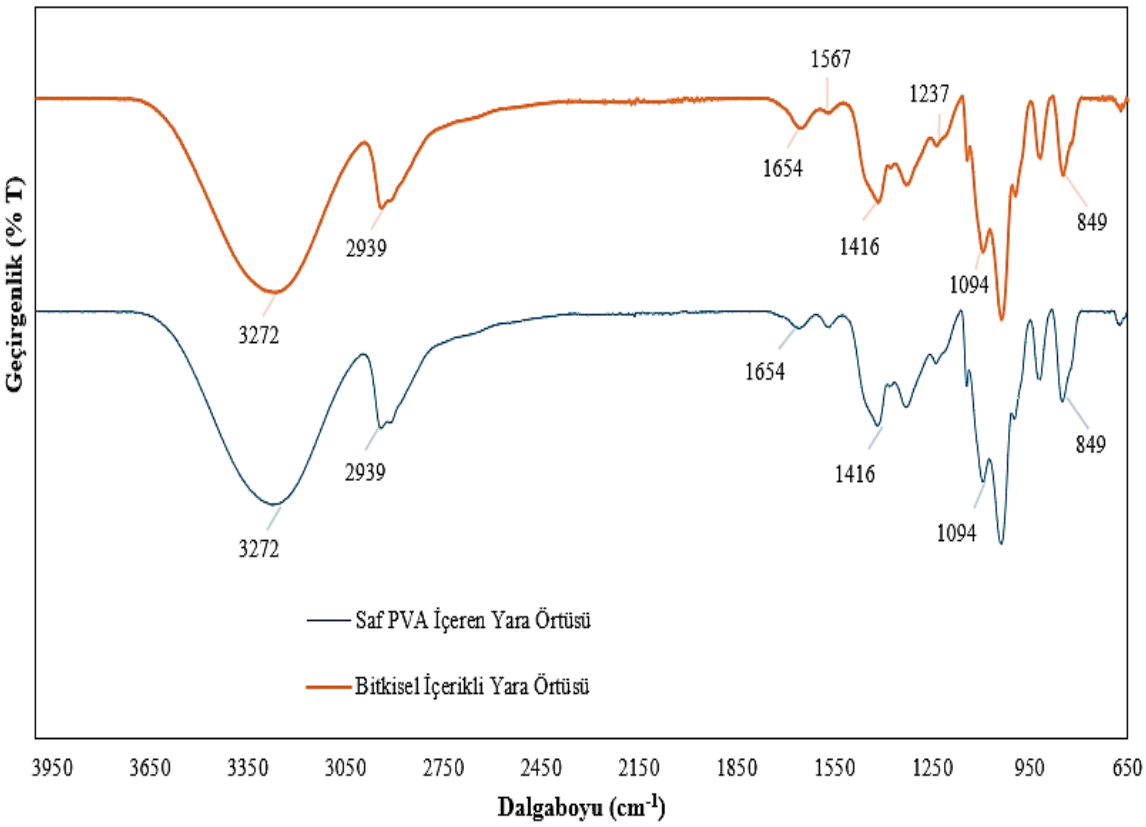
Tüm değerlendirilmeler sonucunda gerek ekstre yüzdesi oranı gerekse yüzdece polimer çözeltisi ve organoleptik değerlendirmeler açısından incelendiğinde mavi kantaron esktresi içeren hidrojel yara örtüleri içerisinden MTFE-3 kodlu numune seçilmiştir. Şekil 4.8'de MTFE-3 kodlu numune gösterilmiştir.




**Şekil 4.8** MTFE-3 kodlu numune

## 4.8 FTIR Analizi

Saf ve bitkisel içerikli yara örtülerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

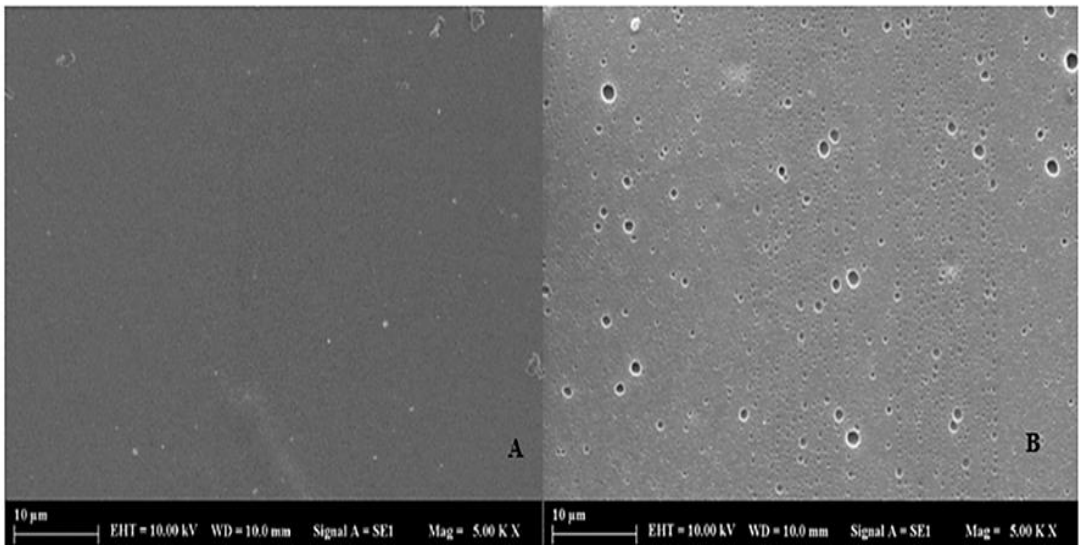



**Şekil 4.9** FTIR sonuçları A) Saf PVA içeren yara örtüsü B) Bitkisel içerikli yara örtüsü

Saf PVA içeren yara örtüsünün 3272 $cm^{-1}$, 2939 $cm^{-1}$, 1654 $cm^{-1}$, 1416 $cm^{-1}$, 1094 $cm^{-1}$, 849 $cm^{-1}$ değerlerinde sergilemiş olduğu karakteristik pikler sırasıyla O-H, C-H, C=O, C-H, C-O, C-C bağlarını göstermektedir [163,164]. *Centaurea cyanus* ekstraktının eklenmesinden sonra PVA'nın karakteristik pikleri gözlenmeye devam etmiştir. Elde edilen bulgular, ekstraktın varlığının PVA'nın temel moleküler düzenini değiştirmediğini ortaya koymaktadır.. Ayrıca ekstrakt ilavesi ile flavonoidlerin aromatik halkasında C=C ve C-C gerilme titreşimlerine karşılık gelen 1567 $cm^{-1}$, 1237 $cm^{-1}$ dalga boylarında yeni pikler gözlenmiştir [165-167]. FT-IR spektrumları incelendiğinde, ekstraktın polivinil alkol bazlı hidrojel matrisi içerisine entegre edildiği gözlemlenmştir.

## 4.9 SEM Analizi

Saf ve bitkisel içerikli yara örtülerinin yüzey morfolojisi Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Numunelerin yüzeylerinin düzgün ve homojen olduğu görülmüştür. Numunelerin yüzeyinde gözlenen hafif kusur oluşumu, kurutma sırasında gözlenebilen yüzey buharlaşmasından kaynaklanmıştır [168].



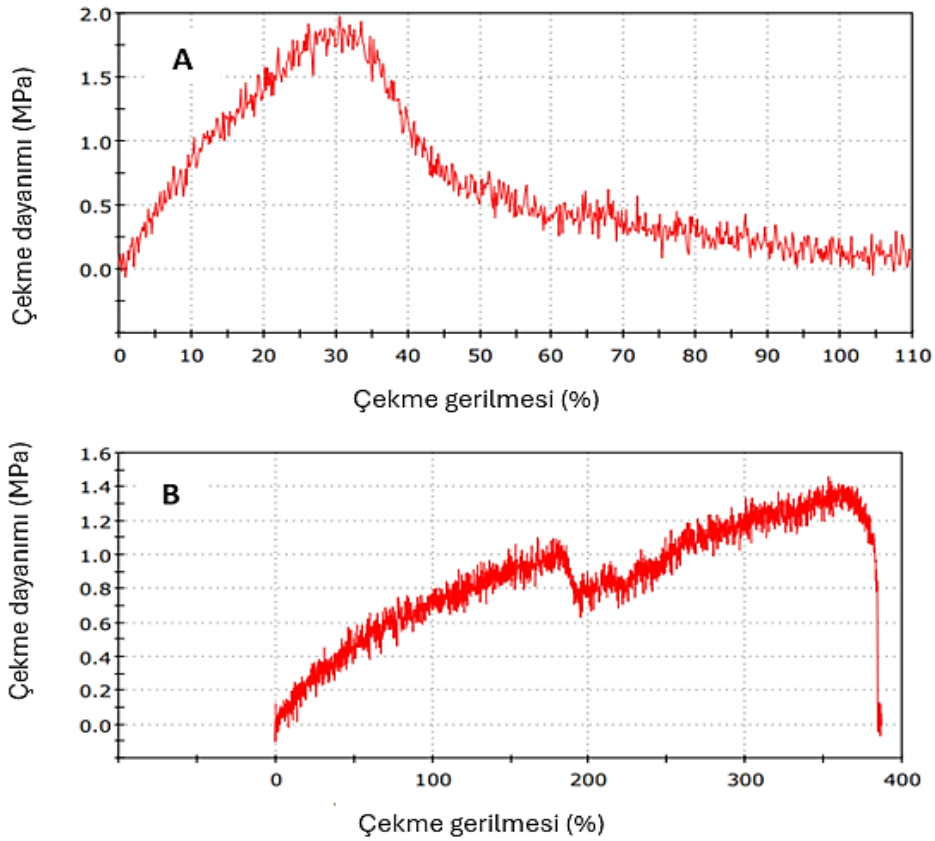

**Şekil 4.10** SEM sonuçları A) Saf PVA içeren yara örtüsü B) Bitkisel içerikli yara örtüsü

Yapılan morfolojik incelemeler, formülasyonun mikroyapısal düzeyde gözenekli bir karaktere sahip olduğunu göstermektedir. Bu yapı sayesinde yara çevresinde oksijen dolaşımı desteklenmekte ve fazla eksüda absorbe edilebilmektedir. Aynı zamanda, hidrofilik geçirgenlik yoluyla su ve biyolojik aktif bileşenlerin kontrollü hareketine olanak tanınırken, dokunun nemli kalması da teşvik edilmektedir. Tüm

bu faktörler, iyileşme sürecinin daha verimli ilerlemesini desteklemektedir [169].

## 4.10 Çekme Dayanımı Testi

Çekme mukavemeti testi sonuçları Şekil 4.11'de gösterilmiştir. Mekanik özelliklerin değerlendirilmesi sonucunda, saf PVA bazlı yara örtüsünün kopma noktasındaki gerilme direnci 1,87 MPa olarak ölçülmüştür. Bitkisel bileşen içeren varyantta ise bu değer 1,37 MPa olarak kaydedilmiş ve malzeme dayanımında belirli bir azalma gözlemlenmiştir.Bu durumun formülasyondaki polimer çözelti oranının azalması ve bitki ekstraktı ilavesiyle gözenekliliğin artması sonucu ortaya çıktığı ifade edilebilir [168].




**Şekil 4.11** Katkısız (A) ve katkılı (B) numunelerin çekme dayanımı test grafikleri

## 4.11 Fizikokimyasal Testler

### 4.11.1 Kalınlık

Tablo 4.5'te sentezlenmiş olan optimum numunelere ait ölçülmüş kalınlık değerleri belirtilmiştir. Saf PVA içeren yara örtüsünün ortalama kalınlığı 0,147±0,03 mm ve bitkisel içerikli yara örtüsünün ortalama kalınlığı 0,16 ±0,03 mm'dir. Bitkisel

içerikli yara örtüsü kalınlığının saf yara örtüsüne göre daha fazla olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.5** Kalınlık testi

| **Tekrar Sayısı** | **Katkısız Numune (mm)** | **Katkılı Numune (mm)** |
|---|---|---|
| **1** | 0,145 | 0,17 |
| **2** | 0,150 | 0,15 |
| **3** | 0,148 | 0,16 |
| **Ortalama ± Standart Sapma (n = 3)** | 0,147 ±0,03 | 0,16 ±0,03 |

### 4.11.2 Ağırlık Üniformluğu

Tablo 4.6'da sentezlenmiş olan optimum numunelere ait ağırlık üniformluğu değerleri belirtilmiştir. Her iki yara örtüsünün de uniform olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.6** Ağırlık Üniformluğu Testi

| **Tekrar Sayısı** | **Katkısız Numune (g)** | **Katkılı Numune (g)** |
|---|---|---|
| **1** | 0,0482 | 0,0913 |
| **2** | 0,0628 | 0,0722 |
| **3** | 0,0555 | 0,0690 |
| **Ortalama ± Standart Sapma (n = 3)** | 0,0555 ±0,01 | 0,0775 ±0,01 |

### 4.11.3 Nem İçeriği Yüzdesi

Tablo 4.7'de sentezlenmiş olan optimum numunelere ait ölçülmüş nem içeriği yüzdesi değerleri belirtilmiştir. Analiz sonuçları, benzer çalışmalarda raporlanan bulgularla paralellik göstermekte ve literatürdeki mevcut verilerle bilimsel tutarlılık içinde değerlendirilebilmektedir. Formülasyon içindeki polimer çözelti miktarına bağlı olarak hidrojel yara örtülerinin yüzde nem içeriği farklılık gösterebilmektedir. Ek olarak formülasyon içerisindeki ekstre ve ekstrakt miktarları da nem içeriğine etki eden faktörler arasında yer almaktadır [168,170,171].

**Tablo 4.7** Nem İçeriği Yüzdesi Testi

| | **Başlangıç (g)** | **Son (g)** | **%** |
|---|---|---|---|
| **Katkısız Numune** | 0,084 | 0,077 | 8,33 |
| **Katkılı Numune** | 0,092 | 0,082 | 10,87 |

### 4.11.4 Nem Alma Yüzdesi

Tablo 4.8'de sentezlenmiş olan optimum numunelere ait ölçülmüş nem alma yüzdesi değerleri belirtilmiştir.

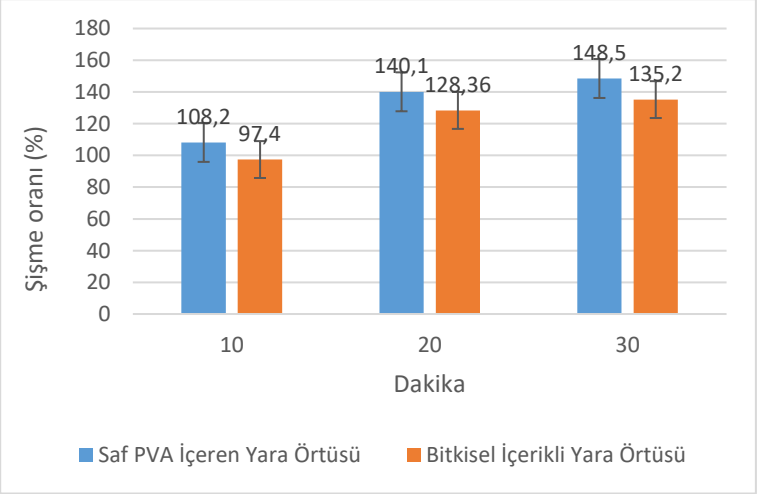
**Tablo 4.8** Nem Alma Yüzdesi Testi

| | **Başlangıç (g)** | **Son (g)** | **%** |
|---|---|---|---|
| **Katkısız Numune** | 0,0623 | 0,064 | 2,73 |
| **Katkılı Numune** | 0,0895 | 0,093 | 3,91 |

Bitki ekstraktı içeren formülasyonun nem alma yüzdesinin nispeten diğerine göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, daha önce yayımlanmış benzer araştırmalarda bildirilen verilerle büyük ölçüde örtüşmektedir [172,173].

### 4.11.5 Yüzdece Şişme Oranı

Optimum sentezlenen numunelerin yüzde şişme oranı test bulguları Şekil 4.12'de gösterilmektedir.




**Şekil 4.12** Yüzdece şişme oranı

Cilt yenilenmesi ve yara iyileşmesinin gerçekleşebilmesi için yara bölgesinin nemli olması ve yara pansumanının yara sıvısını ve eksudayı absorbe etmesi gerekmektedir. Bu bakımdan şişme özelliği önem arz etmektedir. Saf PVA içeren yara örtüleri %108,2 ile %148,5 arasında değişen önemli bir su emme kapasitesi sergilemiştir.

Yara örtüsünün bitkisel içerik taşıyan formülasyonlarında, su tutulum oranları %97,4 ile %135,2 arasında değişkenlik göstermiştir. Bu durum, materyalin nem dengesini koruma yeteneği açısından önemli bir göstergedir. Bitkisel formülasyonda filmlerin şişmeye karşı direncinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum formülasyondaki polimer ile bitki ekstraktı arasındaki etkileşimden kaynaklanan olumlu bir durum olduğu görülmüştür. Bulgular, mevcut literatürde yer alan nicel verilerle uyumlu bir dağılım göstermektedir [174].

### 4.11.6 Yüzey pH'sının Belirlenmesi

Tablo 4.9'da sentezlenmiş olan optimum numunelere ait ölçülmüş yüzey pH'sı değerleri belirtilmiştir. İki farklı numuneye ait ortalama pH ölçümleri karşılaştırıldığında, değerlerin birbirine oldukça yakın olduğu ve fizyolojik cilt pH aralığıyla uyum gösterdiği görülmekltedir.

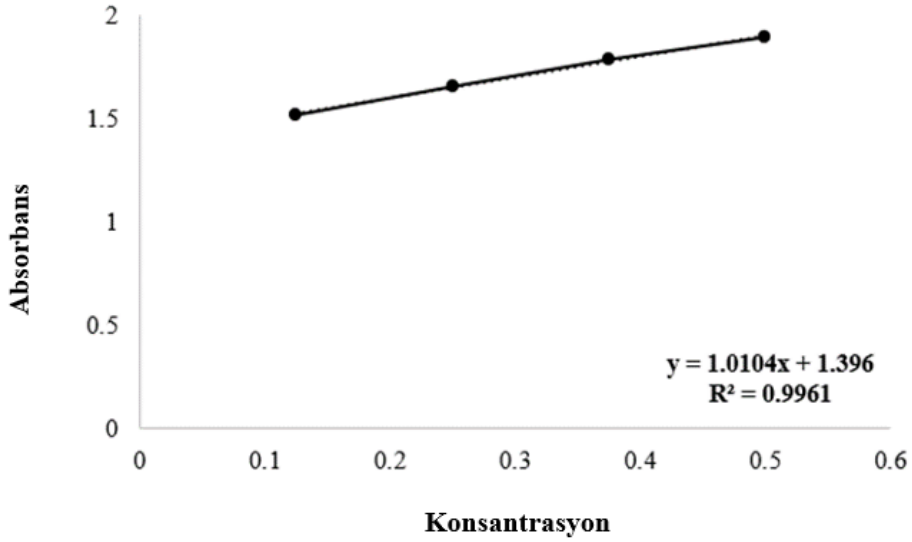
**Tablo 4.9** pH Değerleri

| **Tekrar Sayısı** | **Katkısız Numune (pH)** | **Katkılı Numune (pH)** |
|---|---|---|
| **1** | 6,73 | 6,89 |
| **2** | 6,9 | 6,95 |
| **3** | 6,99 | 6,94 |
| **Ortalama ± Standart Sapma (n = 3)** | 6,87±0,03 | 6,92 ±0,03 |

### 4.11.7 İn Vitro Salım Testi

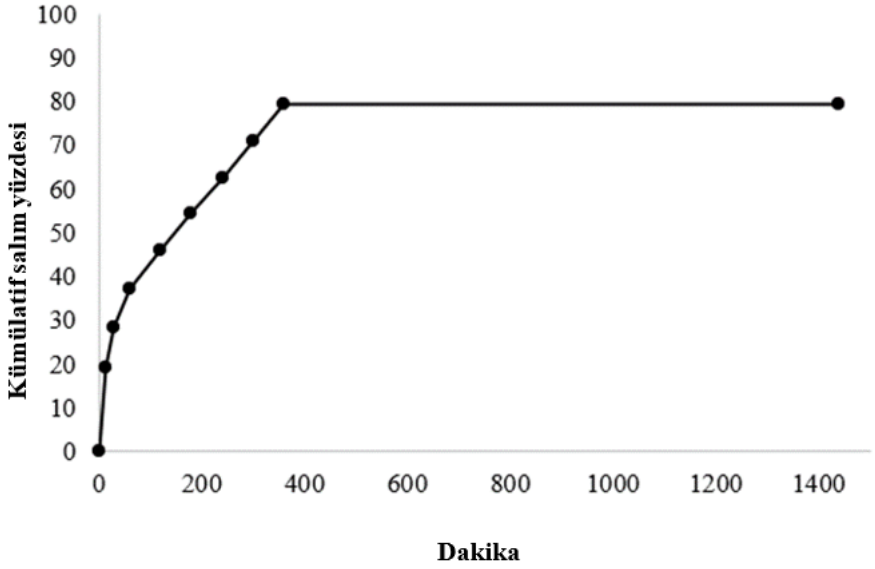
*Centaurea cyanus* ekstraktının kalibrasyon eğrisi, UV-Vis spektrofotometre

aracılığıyla ekstrenin farklı konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerlerinden elde edilmiş olup Şekil 4.13'te gösterilmiştir.




**Şekil 4.13** *Centurea cyanus* ekstresinin kalibrasyon eğrisi

Ekstraktın kümülatif salım miktarı Şekil 4.14'te gösterilmiştir.




**Şekil 4.14** Ekstraktın kümülatif salım profili

Önce ani salım, ardından doğrusal ve dengeli bir salım grafiği gözlenmiştir. İlk 60 dakikada ekstraktın %19,17'si, 360. dakikada %70,83'ü ve 24. saatte %79'u salım göstermiştir. İn vitro salım profiline göre, formülasyonda yer alan etkin maddenin

yaklaşık %70'inin ilk 6 saat içerisinde serbest bırakıldığı tespit edilmiştir. Bu hızlı salım süreci, yara dokusundaki mikrobiyal çoğalmanın sınırlandırılması ve iyileşmenin erken evresinde oksidatif moleküllerin neden olabileceği hücresel stresin azaltılması bakımından terapötik anlamda önem taşımaktadır [175].

# 5
# SONUÇ

Bu tez çalışmasında *C. cyanus* ekstresi içeren PVA matrisli hidrojel yara örtüsü başarıyla üretilmiş ve yara bakım potansiyeli açısından değerlendirilmiştir.

Bu doğrultuda *C. cyanus* ekstresi sokslet ekstraksiyon cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Ekstrenin sekonder metabolit içeriği, LC-MS yöntemiyle analiz edilerek bileşen düzeyinde değerlendirilmiştir. Daha sonra ekstrenin *S. aureus* ve *E.coli* bakterileri üzerindeki antibakteriyel etkinliği disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Sitotoksisitesinin değerlendirilmesi amacıyla MTT testi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen verilere göre LC-MS analizi sonucunda *C. cyanus* ekstresindeki m/z = 191, 285, 615, 353, 463 ve 549 piklerinin sırasıyla kuinik asit, kaempferol, kuersetin-O-(O-galloyl)-hexoside, kafeoilkinik asit, hiperosid ve adhiperforin bileşenleri olduğu tespit edilmiştir. Ekstrede yer alan fonksiyonel moleküllerin, iyileşmenin inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma gibi aşamalarında çeşitli biyolojik mekanizmaları modüle etme kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. Antibakteriyel testin değerlendirilmesi sonucunda ekstrenin hem *S. aureus* hem de *E.coli* bakterilerine karşı antibakteriyel etki sergilediği gözlemlenmiştir. Özellikle *S. aureus* bakterisi üzerinde kontrol grubu olan ampicillin antibiyotiğinin sergilemiş olduğu 15.8mm±0.8 inhibisyon çapına kıyasla ekstrenin 16.9mm±0.8 inhibisyon çapı ile daha yüksek bir etkinliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Böylece ekstrenin yara bölgesinde var olan ve olası ikincil enfeksiyonlara karşı bir koruma sağlayacağı potansiyeli görülmüştür. Hücre canlılığına ilişkin değerlendirmeler, bitkisel ekstrenin 3T3-L1 (CL173) fibroblastları üzerinde toksik bir etki oluşturmadığını ortaya koymuştur. Test edilen doz aralığında %50'ye ulaşan canlılık kaybı gözlenmemiş, hücrelerin 72 saatlik sürede canlılığını büyük oranda koruduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 10 µg/mL

konsantrasyonda yaklaşık %19, 20 µg/mL düzeyinde ise %15 civarında proliferatif yanıt gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda *C. cyanus* ekstresinin yara iyileşmesi tedavisinde yüksek bir potansiyele sahip olduğu gözlemlenmiş ve bu ekstreyi içeren PVA matriksli hidrojel yara örtüsü formülasyonlarının tasarımına başlanmıştır. Bu amaçla üretilmiş olan yara örtülerine FT-IR, SEM, UV-Vis, basma-çekme testi, in vitro salım testi ve çeşitli fizikokimyasal testler uygulanmıştır.

FTIR spektrumunda, hem saf hem de ekstrakt yüklü PVA örneklerinde belirli dalga boylarında benzer absorpsiyon pikleri gözlenmiş; bu durum, ilgili fonksiyonel grupların her iki yapıda da korunduğunu göstermiştir. SEM analizi ile ekstre yüklü formülasyonun gözenekli bir yapıya sahip olduğunu kanıtlanmıştır. Gerilme testi sonuçları, elde edilen malzemenin mekanik açıdan yapısal bütünlüğünü sürdürebilecek düzeyde olduğunu ortaya koymuştur. Fizikokimyasal testler literatürle uyumluluk göstermiştir. Ayrıca, yara örtülerinin önemli miktarda su emme kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir. Salım profiline ilişkin incelemelerde, ekstrenin %79'unun ilk 24 saat içinde serbest kaldığı tespit edilmiştir. Özellikle ilk 6 saatlik süreçte gerçekleşen %70'lik hızlı salım, bakteriyel çoğalmanın baskılanması ve iyileşmenin erken fazında oksidatif biyomoleküllerin neden olabileceği hücresel hasarın sınırlandırılması açısından kayda değer bir etki yaratmıştır.

Bu bilgiler ışığında, malzemenin başarıyla sentezlendiği ve *C. cyanus* ekstresinin sahip olduğu metabolitler, antibakteriyel özellik ve büyümeyi teşvik edici özellikleri nedeniyle yara iyileşmesinde kullanılabileceği ve günümüz tedavilerine yeni bir alternatif olacağı sonucuna varılmıştır. Bu çalışma kapsamında elde edilen veriler, benzer sistemlerin biyomedikal uygulamalarda daha kapsamlı şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilecek yeni araştırma başlıklarına zemin hazırlamaktadır.

# KAYNAKÇA

[1] R. Nejati, D. Kovacic, and A. Slominski, Neuro-Immune Endocrine Functions of The Skin: An Overview, Taylor & Francis, 2013. DOI: 10.1586/17469872.2013.856690

[2] M. Pasparakis, I. Haase, and F. O. Nestle, "Mechanisms regulating skin immunity and infammation," Nature Reviews Immunology, vol. 14, no. 5, pp. 289–301, 2014.

[3] P. Rousselle, F. Braye, and G. Dayan, "Re-epithelialization of adult skin wounds: cellular mechanisms and therapeutic strategies," Advanced Drug Delivery Reviews, 2018. DOI: 10.1016/j.addr.2018.06.019

[4] H. N. Wilkinson, M. J. Hardman, "Wound healing: cellular mechanisms andpathological outcomes", Open Biology, 10: 200223, 2020. http://dx.doi.org/10.1098/rsob.200223

[5] P. Öztaş, "Yara İyileşmesi, Bakımı Ve Tedavisi", Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg., 54(2) :341-351, 2021. DOI: 10.20492/aeahtd.931499

[6] D. Simões, S. P. Miguel, M. P. Ribeiro, P. Coutinho, A. G. Mendonça, A.G. ve I. J. Correia, "Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review", European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 127: 130-141, 2018. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.02.022

[7] A. K. Kuropatnicki, M. Klosek, M. Kucharzewski., "Honey as medicine: historical perspectives La miel como medicina. Perspectivas históricas" Journal of Apicultural Research, Volume 57, 2018. https://doi.org/10.1080/00218839.2017.1411182

[8] Ö. Sarışen, D. Çalışkan, "Fitoterapi: Bitkilerle Tedaviye Dikkat", Sürekli Tıp Eğitim Dergisi, vol 14, no 8, 182-187, 2005.

[9] H. Yetkin, P. Baflak, “Dermatolojide Bitkisel Tedavi”, Türkderm, 40(2):40-45, 2006.

[10] A. Altan, İ. Damlar, H. M. Aras, C. Alpaslan, “Sarı Kantaronun Yara İyileşme Üzerine Etkisi”, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 24(4):578-591, 2015. DOI:10.17827/aktd.71433

[11] S. Güneş. F. Tıhmınlıoğlu, “Hypericum perforatum incorporated chitosan films as potential bioactive wound dressing material”, International Journal og Biological Macromolecules, vol 102, 933-943, 2017. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.080

[12] C. Mouro, A. P. Gomes, I. C. Gouveia, “Emulsion Electrospinning of PLA/PVA/Chitosan with Hypericum perforatum L. as an Antibacterial Nanofibrous Wound Dressing”, Gels, 9, 353, 2023. https://doi.org/10.3390/gels9050353

[13] P. Khanzadeh, M. Hashem, M. Maleki, F. Hayati, A. Mohamadnia, “Gel Containing Hypericum perforatum Extract Inhibiting Effect on Oxidative Stress in Burn Wounds of Rats”, Iranian Journal of Veterinary Surgery, 19(1); Serial No: 40; Pages: 55-61, 2024. https://doi.org/10.30500/ivsa.2024.426741.1378

[14] K.Takeda, S. Tominaga, “The Anthocyanin in Blue Flowers of Centaurea cyanus”, The Botanical Magazine, 96: 359-36, 1983.

[15] N. Garbacki, V. Gloaguen, J. Damas, P. Bodart, M. Tits, L. Angenot, “Anti-inflammato , 235–241, 1999. DOI: 10.1016/s0378-8741(99)00112-9

[16] T. Chiru, “Phytochemıcal Study Of Centaurea Cyanus L.”, Scientific Papers, USAMV Bucharest, Series A, Vol. LII, 2009.

[17] L. Pirvu, C. Bubueanu, M. Panteli, L. Petcu, D. Coprean, “Centaurea cyanus L. Polysaccharides and Polyphenols Cooperation in Achieving Strong Rat Gastric Ulcer Protection”, Open Chem., 13: 910–921, 2015. DOI:10.1515/chem-2015-0102

[18] A. Hazırı, F. Faiku, İ. Rudhani, İ. Mehmeti, D. Motori, “Antibacterial Activity of Different Extracts of Centaurea cyanus (L.) Growing Wild in Kosovo”, Orıental Journal Of Chemıstry, Vol. 33, No.(4): 1636-1641, 2017. DOI: 10.13005/ojc/330406

[19] C. Denga, S. Lib, C. Feng, Y. Honga, H. Huanga, J. Wanga, L. Wang, S. Daia, "Metabolite and gene expression analysis reveal the molecular mechanism for petal colour variation in six Centaurea cyanus cultivars ", Plant Physiology and Biochemistry, 142:22-23, 2019. doi: 10.1016/j.plaphy.2019.06.018.

[20] L. Lockowandt, J. Pinela, C. Roriza, C. Pereira, R. Abreu, R. Calhelha, M. Alves, M. Barros, M. Bredol, I. Ferreira, "Chemical features and bioactivities of cornflower (CentaureacyanusL.) capitula:The blue flowers and the unexplored non-edible part", Industrial Crops & Products, 496-503, 2019.

[21] M. Keyvanloo Shahrestanaki Bagheri, M. Ghanadian, M. Aghaei, S. M. Jafari , "Centaurea cyanus extracted 13-O-acetylsolstitialin A decrease Bax/Bcl-2 ratio and expression of cyclin D1/Cdk-4 to induce apoptosis and cell cycle arrest in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines.", J Cell Biochem., 120(10):18309-18319, 2019. doi: 10.1002/jcb.29141.

[22] L. Fernandesa, J. A. Pereiraa, J. A. Saraiva, E. Ramalhosa, S. Casal, "Phytochemical characterization of Borago officinalis L. And Centaurea cyanus L.during flower development", Food Research International, 123;771–778, 2019. doi: 10.1016/j.foodres.2019.05.014.

[23] W. Haratym, E. Chmielewska, A. Konarska, "Microstructural and histochemical analysis of aboveground organs of Centaurea cyanus used in herbal medicine", Protoplasma, 257:285–29, 2020. DOI: 10.1007/s00709-019-01437-4

[24] C. Karamenderes , S. Khan, B. Tekwani, M. Jacob, I. Khan , "Antiprotozoal and Antimicrobial Activities of Centaurea. Species Growing in Turkey", Pharmaceutical Biology, volume 44, 2006. DOI:10.1080/13880200600883080

[25] N. Sharonova, E. Nikitin, D. Terenzhev, A. Lyubina, S. Amerhanova, K. Bushmeleva, A. Rakhmaeva, I. Fitsev, K. Sinyashin, "Comparative Assessment of the Phytochemical Composition and Biological Activity of Extracts of Flowering Plants of Centaurea cyanus L., Centaurea jacea L. and Centaurea scabiosa L.", Plants, 10(7), 1279, 2021. https://doi.org/10.3390/plants10071279

[26] M. Burek, I. Wandzik, "Synthetic hydrogels with covalently incorporated saccharides studied for biomedical applications – 15 year overview", Polym Rev., 58:537-586, 2018. DOI: 10.1080/15583724.2018.1443122

[27] E. R. Ghomi, M. Niazi, S. Ramakrishna, “The evolution of wound dressings: From traditional to smart dressings”, Polym Adv Technol., 34:520–530, 2023. DOI: 10.1002/pat.5929

[28] M. Soleimanpour, SS. Mirhaji, S. Jafari, et al., “Designing a new alginatefibrinogen biomaterial composite hydrogel for wound healing”, Sci Rep., 12:7213, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-11282-w.

[29] C.K. Sen, GM. Gordillo, S. Roy, et al. “Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy”, Wound Repair Regen., 17:763-771, 2009. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x.

[30] EM. Tottoli, R. Dorat, I. Genta, E. Chiesa, S. Pisani, B. Conti, “Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound careand regeneration”, Pharmaceutics, 12:735, 2020. doi: 10.3390/pharmaceutics12080735.

[31] A. Jones, D. Vaughan., “Hydrogel dressings in the management of a variety of wound types: a review”, J Orthop Nurs., 9:S1-S11, 2011. doi:10.1016/s1361-3111(05)80001-9.

[32] G. Baktır, “Yara İyileşmesi ve Deneysel Yara Modelleri”, Experimed, 9(3): 130-7, 2019. DOI: 10.26650/experimed.2019.19023

[33] K. Raziyeva, Y. Kim, Z. Zharkinbekov, K. Kassymbek, S. Jimi, A. Saparov, “ Immunology of Acute and Chronic Wound Healing”, Biomolecules, 11-700, 2021. https://doi.org/10.3390/biom11050700

[34] F. Karaman, “Yara Bakımı ve Uygulamaları”, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Hemşirelikte Temel İlke ve Uygulamları II Dersi.

[35] C. Choipang, P. Chuysinuan, O. Suwantong, P. Ekabutr, P Supaphol, “ Hydrogel wound dressings loaded with PLGA/ciprofloxacin hydrochloride nanoparticles for use on pressure ulcers”, Journal of Drug Delivery Science and Technology, Volume 47, Pages 106-114, 2018. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.06.025

[36] T. Khampieng, S. Wongkittihavorn, S. Chaiarwut, P. Ekabutr, P. Pavasant, P. Supaphol, “Journal of Drug Delivery Science and Technology” Volume 44, Pages 91-100, 2018. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.12.005

[37] Medikal portalı, https://www.medikalportali.net/basi-yatak-yarasi-nedir-neden-olusur-asamalari-iyilesme-evreleri-tani-tedavi-yontemleri-basinc-noktalari-nelerdir-yatak-yarasi-pansumani-nasil-yapilir-iyilesirmi/, 6.07.2024.

[38] E. Calo, VV. Khutoryanskiy, "Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products", European Polymer Journal, vol 65, pages 252-267, 2015. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024

[39] R.C. Mundargi, V.R. Babu, V. Rangaswamy, P. Patel, T.M. Aminabhavi, "Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(d,l-lactide-co-glycolide) and its derivatives", Journal of Controlled Release, Volume 125, Issue 3, Pages 193-209, 2008. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.013

[40] M.A. Akl, A. Kartal-Hodzic, T. Oksanen, H.R. Ismael, M.M. Afouna, M. Yliperttula, A.M. Samy, T. Viitala, "Factorial design formulation optimization and in vitro characterization of curcumin-loaded PLGA nanoparticles for colon delivery", J. Drug Deliv. Sci. Technol., 32 ,10–20,2016. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.01.007

[41] J. Holl, C. Kowalewski, Z. Zimek, P. Fiedor, A. Kaminski, T. Oldak, M. Moniuszko, A. Ejaszewicz, "Chronic Diabetic Wounds and Their Treatment with Skin Substitutes", Cells, 10-655, 2021. https://doi.org/10.3390/cells10030655

[42] G.E. Reiber, M.B. McDonell, A.M. Schleyer, S.D Fihn, M.J Reda, "A comprehensive system for quality improvement in ambulatory care: Assessing the quality of diabetes care", Patient Educ. Couns. 26, 337–341, 1995. DOI: 10.1016/0738-3991(95)00741-h

[43] P.E. Schwarz, G. Gallein, D. Ebermann, A. Müller, A. Lindner, U. Rothe, I.T Nebel, G. Müller, "Global Diabetes Survey: An annual report on quality of diabetes care", Diabetes Res. Clin. Pract., 100, 11–18, 2013 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.008

[44] D. Baltzis, I. Eleftheriadou, A. Veves, "Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights", Adv. Ther., 31, 817–836, 2014. DOI: 10.1007/s12325-014-0140-x

[45] H. Wang, Z. Xu, M. Zhao, G. Liu, J. Wu, “Advances of hydrogel dressings in diabetic Wounds”, Biomaterials Science, 9, 1530–1546, 2021. DOI: 10.1039/d0bm01747g

[46] Diabetic Edge, https://diabeticedge.org/diabetic-foot-wounds/, 8.07.2024.

[47] D. Gao, Y. Zhang, D.T. Bowers, W. Liu, m. Ma., “Functional hydrogels for diabetic wound management”, APL Bioengineering, . 5, 031503, 202. doi: 10.1063/5.0046682

[48] Y. Dong, M. Cui, J. Qu, X. Wang, S.H. Kwon, J. Barrera, N. Elvassore, G.C. Gurtner, “Conformable hyaluronic acid hydrogel delivers adipose-derived stem cells and promotes regeneration of burn injury”, Acta Biomater.,108, 56–66, 2020. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.03.040

[49] M.G. Jeschke, G.G. Gauglitz, “Pathophysiology of Burn Injuries. In Handbook of Burns”, Volume 1; M.G. Jeschke, L.P. Kamolz, F. Sjöberg, S.E. Wolf, S.E., Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, pp. 229–245, 2020. DOI: 10.1007/s10354-009-0651-2

[50] I. Kaddoura, G. Abu-Sittah, A. Ibrahim, R. Karamanoukian, N. Papazian, “Burn injury: Review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns”, Ann. Burns Fire Disasters, 30, 95–102, 2017.

[51] P. Brassolatti, A.L.M de Andrade, P.S. Bossini, A.N. Otterço, N.A. Parizotto, “Evaluation of the low-level laser therapy application parameters for skin burn treatment in experimental model: A systematic review”, Lasers Med. Sci., 33, 1159–1169, 2018. DOI: 10.1007/s10103-018-2526-5

[52] Y. Butko, O. Tkachova, V. Ulanova, Y.M. Sahin, O. Levashova, T. Tishakova, “Immune histochemical study of KI-67 level and ribonucleic acid in the process of healing of burn wounds after treatment with drugs containing dexpanthenol and ceramide”, Biointerface Res. Appl. Chem., 9, 4586–4590, 2019. DOI:10.33263/BRIAC96.586590

[53] L. DeSanti, “Pathophysiology and current management of burn injury”, Adv. Skin Wound Care, 18, 323–332, 2005. doi: 10.1097/00129334-200507000-00013

[54] T. Nelson, “The Evidence for the Effectiveness of Nonpharmacological Intervention Strategies Administered During Physiotherapy for Reducing Pain in

Patients who Have Suffered Burn Injuries: A Systematic Review", Master's Thesis, Queen Margaret University, Edinburgh, UK, 2018.

[55] A.E. Stoica, C. Chircov and A.M. Grumezescu, "Hydrogel Dressings for the Treatment of Burn Wounds: An Up-To-Date Overview", Materials, 13, 2853, 2020. https://doi.org/10.3390/ma13122853

[56] J.A Caprini, H. Partsch, R. Simmon, "Venous Ulcers", Journal of the American College of Clinical Wound Specialists, Volume 4, Issue 3, Pages 54-60, 2012. https://doi.org/10.1016/j.jccw.2013.11.001

[57] J.E. Grey, S. Enoch, K.G. Harding, "ABC of wound healing: Venous and arterial leg ulcers", The BMJ, Vol 332, 2006. DOI: 10.1136/bmj.332.7537.347

[58] G. Broughton, J. Janis, C. Attinger, "The Basic Science of Wound Healing", Reconstructive, Vol 117, Num 7S, 2006. DOI: 10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2

[59] S. Guo , LA. DiPietro, "Factors affecting wound healing", J Dent Res., 89:219-229, 2010. DOI: 10.1177/0022034509359125

[60] S. Enoch, DJ. Leaper, "Basic science of wound healing", Surgery, 26-2, 2007. DOI:https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.11.005

[61] L.F.S Gushiken, F.P Baserra, J.K Bastos, C.J. Jackson, C.H Pellizzon, "Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies", Life, 11(7), 665, 2021. https://doi.org/10.3390/life11070665

[62] HA. Ladhani, CJ. Yowler, JA Claridge, "Burn wound colonization, infection, and sepsis", Surg Infect (Larchmt), 22:44, 2020. doi: 10.1089/sur.2020.346.

[63] E.R Ghomi, M. Shakiba, A.S Ardahaei, et al., "Innovations in drug delivery for chronic wound healing", Curr Pharm des., 28:340-351, 2022. DOI: 10.2174/1381612827666210714102304

[64] C. Daunton, S. Kothari, L. Smith, D. Steele, "A history of materials and practices for wound management", Wound Pract Res., 20(4):174-176. 2012.

[65] S. Dhivya, V.V. Padma, E. Santhini, "Wound dressings – a review", Bio-medicine, 5:22, 2015. DOI: 10.7603/s40681-015-0022-9

[66] G. Broughton, J.E. Janis, C.E. Attinger, "A brief history of wound care", Plast Reconstr Surg., 117:6s-11S, 2006. DOI: 10.1097/01.prs.0000225429.76355.dd

[67] G. Blaine, "Experimental observations on absorbable alginate products in surgery", Ann Surg., 125:102-114, 1947. DOI: 10.1097/00000658-194701000-00011

[68] G.D. Winter, "Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig." Nature, 193:293-294, 1962. DOI: 10.1038/193293a0

[69] G.D. Winter, J.T Scales, "Effect of air drying and dressings on the surface of a wound", Nature, 197:91-92, 1963. DOI: 10.1038/197091b0

[70] Y. Tan, H. Wu, T. Wei, X. Li, "Chemical protein synthesis: advances, challenges, and outlooks", J Am Chem Soc., 142:20288-20298, 2020. DOI: 10.1021/jacs.0c09664

[71] R. Yaghoobi, A. Kazerouni, O. Kazerouni, "Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial, anti-inflammatory antioxidant and anti-viral agent: a review", Jundishapur J Nat Pharm Prod., 8:100-104, 2013. DOI: 10.20959/wjpr20181-10396

[72] D. Queen, H. Orsted, H. Sanada, G.A. Sussman, "A Dressing history", Int Wound J., 1:59-77, 2004. DOI: 10.1111/j.1742-4801.2004.0009.x

[73] I. Barros Almeida, L. Garcez Barretto Teixeira, F. Oliveira de Carvalho et al., "Smart dressings for wound healing: a review", Adv Skin Wound Care, 34:1-8, 2021. DOI: 10.1097/01.ASW.0000725188.95109.68

[74] Y. Zhang, T. Li, C. Zhao et al., "An integrated smart sensor dressing for real-time wound microenvironment monitoring and promoting angioenesis and wound healing", Front Cell Develop Biol., 9:701525, 2021.

[75] S. Rieger, H. Zhao, P. Martin, K. Abe, T.S. Lisse, "The role of nuclear hormone receptors in cutaneous wound repair", Cell Biochem Funct., 33:1-13, 2015. DOI: 10.1002/cbf.3086

[76] J. Drobnik, A. Stebel, "Tangled history of the european uses of sphagnum moss and sphagnol", J. Ethnopharmacol., 209, 41–49, 2017. DOI: 10.1016/j.jep.2017.07.025

[77] Y. Hu, J.M. Catchmark, “In vitro biodegradability and mechanical properties of bioabsorbable bacterial cellulose incorporating cellulases”, Acta Biomater., 7 (7), 2835–2845, 2011.

[78] Y.K. Lin, K.H. Chen, K.L. Ou, Liu MJJOB, C. Polymers, Effects of different extracellular matrices and growth factor immobilization on biodegradability and biocompatibility of macroporous bacterial cellulose”, Journal of Bioactive and Compatible Polymers, 26 (5), 508–518, 2011.

[79] D. Alexander, D. Gammage, A. Nichols, D. Gaskins, “Analysis of strike-through contamination in saturated sterile dressings”, Clin. Nurs. Res., 1 (1)28-34, 1992. DOI: 10.1177/105477389200100105

[80] J.M. Silva, C.V. Pereira, F. Mano, E. Silva, V.I. Castro, I. Sá-Nogueira, R.L. Reis, A. Paiva, A.A. Matias, A.R.C. Duarte, “Therapeutic role of deep eutectic solvents based on menthol and saturated fatty acids on wound healing”, ACS Appl. Bio Mater., 2, 4346–4355, 2019. DOI: 10.1021/acsabm.9b00598

[81] M.V. Ghica, M.G. Albu, L. Popa, S. Moisescu, “Response surface methodology and taguchi approach to assess the combined effect of formulation factors on minocycline delivery from collagen sponges”, Die Pharmazie., 68 (5) 340–348, 2013. DOI:10.1691/ph.2013.2101

[82] P. Tang, P. Song, Z. Peng, B. Zhang, X. Gui, Y. Wang, et al., “Chondrocyte-laden GelMA hydrogel combined with 3D printed PLA scaffolds for auricle regeneration”, Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl., 130, 112423, 2021. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112423

[83] D. Tripathi, K. Rastogi, P. Tyagi, H. Rawat, G. Mittal, A. Jamini, et al., “Comparative analysis of collagen and chitosan-based dressing for haemostatic and wound healing application”, AAPS PharmSciTech, 22 (3)76, 2021. DOI: 10.1208/s12249-021-01944-9

[84] B. Cui, C. Zhang, B. Gan, W. Liu, J. Liang, Z. Fan, et al., “Collagen-tussah silk fibroin hybrid scaffolds loaded with bone mesenchymal stem cells promote skin wound repair in rats”, Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl., 109, 110611, 2020. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110611

[85] B. Qian, J. Li, K. Guo, N. Guo, A. Zhong, J. Yang, et al., “Antioxidant biocompatible composite collagen dressing for diabetic wound healing in rat model”, Regen. Biomater., 8 (2) rbab003, 2021. DOI: 10.1093/rb/rbab003

[86] P.J. Kallis, A.J. Friedman, “Collagen powder in wound healing”, J. Drugs Dermatol., 17 (4)403–408, 2018.

[87] S.I. Ahmad, R. Ahmad, M.S. Khan, R. Kant, S. Shahid, L. Gautam, et al., “Chitin and its derivatives: structural properties and biomedical applications”, Int. J. Biol. Macromol., 164 526–539, 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.098.

[88] R. Singh, K. Shitiz, A. Singh, “Chitin and chitosan: biopolymers for wound management”, Int. Wound J., 14 (6)1276–1289, 2017. doi: 10.1111/iwj.12797

[89] A. Moeini, P. Pedram, P. Makvandi, M. Malinconico, d'Ayala G. Gomez, “Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan based wound dressings: a review”, Carbohydr. Polym. 233, 115839, 2020. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.115839

[90] Hudson Sang-HoonLim, SMJJoMSPC., “Review of chitosan and its derivatives as antimicrobial agents and their uses as textile chemicals”, J. Macromol. Sci. C Polym. Rev. J., 43 (2)223–269, 2003. DOI: 10.1081/mc-120020161

[91] M. Ishihara, K. Nakanishi, K. Ono, M. Sato, M. Kikuchi, Y. Saito, et al., “Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process”, Biomaterials, 23 (3)833–840, 2002. DOI: 10.1016/s0142-9612(01)00189-2

[92] D. Kulling, J.N. Vournakis, S. Woo, M.V. Demcheva, D.U. Tagge, G. Rios, et al., “Endoscopic injection of bleeding esophageal varices with a poly-N-acetyl glucosamine gel formulation in the canine portal hypertension model”, Gastrointest. Endosc., 49 (6)764–771, 1999. DOI: 10.1016/s0016-5107(99)70298-1

[93] S.B. Rao, C.P. Sharma, “Use of chitosan as a biomaterial: studies on its safety and hemostatic potential”, J. Biomed. Mater. Res., 34 (1)21–28, 1997. DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(199701)34:1<21::aid-jbm4>3.0.co;2-p

[94] D.A. Hickman, C.L. Pawlowski, U.D.S. Sekhon, J. Marks, A.S. Gupta, "Biomaterials and advanced technologies for hemostatic management of bleeding", Advanced materials, (30 (4) 2018. DOI: 10.1002/adma.201700859

[95] S. Pandit Abhay, C.O. KENDALL, "Hemostatic Wound Dressing", 1996. DOI: 10.1177/1526602816658029

[96] D. Üner Bahar, "Yara İyileştirme Özellikli Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı", IGUSABDER, 13:157-181, 2021. DOI: https://doi.org/10.38079/igusabder.857250

[97] D. Yang, H. Chen, H. Wei, A. Liu, D. Wei, J. Chen, "Hydrogel wound dressings containing bioactive compounds originated from traditional Chinese herbs: A review", Smart Materials in Medicine, Volume 5, Issue 1, Pages 153-165, 2024. https://doi.org/10.1016/j.smaim.2023.10.004

[98] B.A Aderibigbe, B. Buyana, "Alginate in wound dressings", Pharmaceutics, 10:42, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10020042

[99] J.M. Hartinger, P. Lukac, M. Mlcek, M. Popkova, T. Such, M. Supova, et al., "Rifampin-releasing triple-layer cross-linked fresh water fish collagen sponges as wound dressings", Biomed. Res. Int., 2020.3841861, 2020. DOI: 10.1155/2020/3841861

[100] M.A. P´erez-Díaz, P. Silva-Bermudez, B. Jimenez-Lopez, V. Martínez-Lopez, Y. Melgarejo-Ramírez, A. Brena-Molina, et al., Silver-pig skin nanocomposites and mesenchymal stem cells: suitable antibiofilm cellular dressings for wound healing, J. Nanobiotechnol. 16 (1) (2018). DOI: 10.1186/s12951-017-0331-0

[101] D.R. Griffin, M.M. Archang, C.H. Kuan, W.M. Weaver, J.S. Weinstein, A.C. Feng, et al., "Activating an adaptive immune response from a hydrogel scaffold imparts regenerative wound healing", Nat. Mater., 20 (4), 560–569, 2021. DOI: 10.1038/s41563-020-00844-w

[102] Y. Liang, J. He, B. Guo, "Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing", ACS Nano, 15:12687–12722 ,2021. DOI: 10.1021/acsnano.1c04206

[103] J. Fletcher, “Understanding wound dressings: hydrocolloids”, Nursing Times, 101 (46):51, 2005.

[104] K. Heyer, M. Augustin, K. Protz, K. Herberger, C. Spehr, S.J. Rustenbach, “Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis”, Dermatology (Basel, Switzerland), 226 (2):172–184, 2013. DOI: 10.1159/000348331

[105] A.M. Jones, Miguel L. San, “Are modern wound dressings a clinical and costeffective alternative to the use of gauze?”, J. Wound Care, 15 (2):65–69, 2006. DOI: 10.12968/jowc.2006.15.2.26886

[106] K.C. Moon, H.S. Suh, K.B. Kim, S.K. Han, K.W. Young, J.W. Lee, et al., “Potential of allogeneic adipose-derived stem cell-hydrogel complex for treating diabetic foot ulcers”, Diabetes, 68 (4):837–846, 2019. DOI: 10.2337/db18-0699

[107] L.C. Schmeel, D. Koch, S. Stumpf, C. Leitzen, B. Simon, H. Schüller, et al., “Prophylactically applied hydrofilm polyurethane film dressings reduce radiation dermatitis in adjuvant radiation therapy of breast cancer patients,” Acta Oncol. (Stockh.), 57 (7):908–915, 2018. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1441542

[108] J. Zhang, Y. Wang, C. Liu, F. Feng, D. Wang, H. Mo, et al., “Polyurethane/ polyurethane nanoparticle-modified expanded poly(tetrafluoroethylene) vascular patches promote endothelialization”, J. Biomed. Mater. Res. A, 106 (8):2131–2140, 2018. DOI: 10.1002/jbm.a.36419

[109] R.M. Walker, B.M. Gillespie, L. Thalib, N.S. Higgins, J.A. Whitty, “Foam dressings for treating pressure ulcers”, Cochrane Database Syst. Rev., 10 (10), 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD011332.pub2

[110] N. Namviriyachote, V. Lipipun, Y. Akkhawattanangkul, P. Charoonrut, G. C. Ritthidej, “Development of polyurethane foam dressing containing silver and asiaticoside for healing of dermal wound”, Asian J. Pharm. Sci., 14 (1), 63–77, 2019. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.09.001

[111] Y. Niimi, S. Fukuda, S. Alharbi, D.S. Prough, P. Enkhbaatar, “Polyurethane foam for skin graft fixation in clinical-relevant ovine burn wound model for wound repair and regeneration research”, Regen. Ther., 14,341–343 2020. DOI: 10.1016/j.reth.2020.04.007

[112] F. Jamshidi-Kia, Z. Lorigooini, H. Amini-Khoei, “Medicinal plants: past history and future perspective”, Journal of herbmed pharmacology, 7, 1–7, 2017. doi: 10.15171/jhp.2018.01

[113] T. Maver, U. Maver, K. Stana Kleinschek, D.M. Smrke, S. Kreft, “A review of herbalmedicines in wound healing”, Int. J. Dermatol., 54, 740–751, 2015. DOI: 10.1111/ijd.12766

[114] S. Yadav, A.P. Mishra, S. Kumar, A. Negi, V.K. Maurya, “Herbal wound healing agents, in: Preparation of Phytopharmaceuticals for the Management of Disorders”, Elsevier, pp. 169–184, 2021. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820284-5.00007-1

[115] M. Chelu, A.M Musuc, M. Popa, J.C. Moreno, “Aloe vera-Based Hydrogels for Wound Healing: Properties and Therapeutic Effects”, Gels, 3;9(7):539, 2023. doi: 10.3390/gels9070539.

[116] S. Alven, V. Khwaza, O.O. Oyedeji, B.A. Aderibigbe, “Polymer-based scaffoldsLoaded with aloe vera extract for the treatment of wounds”, Pharmaceutics, 13:961, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070961

[117] M. Tummalapalli, M. Berthet, B. Verrier, B. Deopura, M. Alam, B. Gupta, “Composite wound dressings of pectin and gelatin with aloe vera and curcumin as bioactive agents”, Int. J. Biol. Macromol., 82:104–113, 2016. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.087

[118] S. Baghersad, S.H. Bahrami, M.R. Mohammadi, M.R.M. Mojtahedi, P.B. Milan, “Development of biodegradable electrospun gelatin/aloe-vera/poly(ε-caprolactone) hybrid nanofibrous scaffold for application as skin substitutes”, Mater. Sci. Eng. C, 93:367–379, 2018. doi: 10.1016/j.msec.2018.08.020

[119] M. Chelu, A.M. Musuc, M. Popa, J. Calderon Moreno, “Aloe vera-based hydrogels for wound healing: properties and therapeutic effects”, Gels, 9 (7):539, 2023. DOI: 10.3390/gels9070539

[120] Y. Bai, Y. Niu, S. Qin, G. Ma, “A new biomaterial derived from Aloe vera—Acemannan from basic studies to clinical application”, Pharmaceutics, 15 (7):1913, 2023. doi: 10.3390/pharmaceutics15071913.

[121] Q. Zhao, X.Y. Chen, C. Martin, “Scutellaria baicalensis, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants”, Sci Bull (Beijing), 6;61(18):1391-1398, 2016. doi: 10.1007/s11434-016-1136-5.

[122] X. Liu, Y. Bai, Y. Wang, Y. Chen, W. Dong, Z. Zhang, “Complete Chloroplast Genome of Hypericum perforatum and Dynamic Evolution in Hypericum (Hypericaceae)”, Int J Mol Sci., 9;24(22):16130, 2023. doi: 10.3390/ijms242216130.

[123] Z. Saddiqe, I. Naeem, A. Maimoona, “A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L”, J. Ethnopharmacol. 131:511–521, 2010. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.056

[124] N. Bölgen, D. Demir, M.S Yalçın, S. Özdemir, “Development of Hypericum perforatum oil incorporated antimicrobial and antioxidant chitosan cryogel as a wound dressing material”, International Journal of Biological Macromolecules, Volume 161, Pages 1581-1590, 2020. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.056

[125] J. James and I. Dubery, “Pentacyclic triterpenoids from the medicinal herb, Centella asiatica (L.) urban,” Molecules, vol. 14, no. 10, pp. 3922–3941, 2009. https://doi.org/10.3390/molecules14103922

[126] N. E. Gray, A. Alcazar Magana, P. Lak et al., “Centella asiatica—phytochemistry and mechanisms of neuroprotection and cognitive enhancement,” Phytochemistry Reviews, vol. 17, no. 1, pp. 161–194, 2018. doi: 10.1007/s11101-017-9528-y.

[127] B. Brinkhaus, M. Lindner, D. Schuppan, and E. G. Hahn, “Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant Centella asiatica,” Phytomedicine, vol. 7, no. 5, pp. 427-428, 2000. doi: 10.1016/s0944-7113(00)80065-3.

[128] M.V. Sudhakaran, “Botanical Pharmacognosy of Centella asiatica (Linn.)Urban”, Pharmacogn J., 9(4):546-558, 2017. DOI : 10.5530/pj.2017.4.88

[129] S.M. Karimi, M. Bayat, R. Rahimi, “Plant-derived natural medicines for the management of osteoporosis: a comprehensive review of clinical trials”, J. Tradit. Complement. Med., 14 (1);1–18, 2023. DOI: 10.1016/j.jtcme.2023.08.001

[130] J.H. Ha, M. Jayaraman, R. Radhakrishnan, R. Gomathinayagam, M. Yan, Y. S. Song, C. Isidoro, D.N. Dhanasekaran, “Differential effects of thymoquinone on lysophosphatidic acid-induced oncogenic pathways in ovarian cancer cells”, J. Tradit. Complement. Med., 10 (3) :207–216, 2020. DOI: 10.1016/j.jtcme.2020.04.001

[131] M.H. Dehghan, H. Mirmiranpour, S. Faghihi-Kashani, K. Kabir, M. Larry, E. Zayerzadeh, S. Salehi, “Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in a streptozotocin-induced diabetic rat model: an aortic ring assay”, J. Tradit. Complement. Med., 6 (4);437–441, 2016. DOI: 10.1016/j.jtcme.2015.12.003

[132] T.S Vo, T.T.B.C. Vo, T.N.H. Lai, “Turmeric (Curcuma longa L.): Chemical Components and Their Effective Clinical Applications”, JOTCSA, 8(3): 883-898, 2021.

[133] B.S. Nayak, G. Isitor, E.M. Davis, G.K. Pillai, “The evidence based wound healing activity of Lawsonia inermis Linn.”, Phytotherapy Research., 21(9):827-31, 2007. DOI: 10.1002/ptr.2181

[134] D.M. Rekik, S.B. Khedir, A. Daoud, K.K Moalla, T. Rebai, Z. Sahnoun, “Wound Healing Effect of Lawsonia inermis”, Skin Pharmacol Physiology, 1–12. doi:10.1159/000501730

[135] G.E. Batiha, J.O. Teibo, H.M. Shaheen, B.A. Babalola, T.K.A. Teibo, H.M Al-kuraishy, A. Al-Garbeeb, A. Alexiou, M. Papadakis, “Therapeutic potential of Lawsonia inermis Linn: a comprehensive overview”, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Volume 397, pages 3525–3540, 2024. https://doi.org/10.1007/s00210-023-02735-8.

[136] C. Nicolaus, S. Junghans, A. Hartmann, R. Murillo, M Ganzera, I. Merfort., “In vitro studies to evaluate the wound healing properties of Calendula officinalis extracts”, Journal of Ethnopharmacology, Volume 196, Pages 94-103, 2017. https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.006

[137] S. Rezai, K. Rahzani, D. Hekmatpou, A. Rostami, “Effect of oral Calendula officinalison second-degree burnwound healing”, Scars, Burns & Healing, Volume 9:1–7, 2023. DOI: 10.1177/20595131221134053

[138] C.M.E. Duarte, M.R.S. Quirino, M.C. Patrocínio, A.L. Anbinder, “Effects of Chamomilla recutita (L.) on oral wound healing in rats”, Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal, 16, 716–721, 2011. DOI:10.4317/medoral.17029

[139] O. Singh, Z. Khanam, N. Misra, M.K. Srivastava, “Chamomile (Matricaria chamomilla L.): An overview” Pharmacogn. Rev., 5, 82–95, 2011. DOI: 10.4103/0973-7847.79103

[140] A. El Mihyaoui, J.C.G.Esteves da Silva, S. Charfi, M.E.C Castillo, A. Lamarti, M.B Arnao, “Chamomile (Matricaria chamomilla L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses”, Life, Vol 12, Issue 4, 2022. https://doi.org/10.3390/life12040479

[141] H. Barakat, H.S. Alijabeili, H.A. Abdel-Rahman, “Synergistic Effect of Thymus vulgaris Essential Oil Oral Administration on Topically Treated Wound with Chitosan, Thyme Essential Oil and their Combination in Rats”, Journal of Nutrition & Food Sciences, 8,695, 2018. doi: 10.4172/2155-9600.1000695

[142] P. Reddy, R.V Kandisa, P.V Varsha, S. Satyam, “Review on Thymus vulgaris Traditional Uses and Pharmacological Properties”, Med Aromat Plants, 3:3, 2014. http://dx.doi.org/10.4172/2167-0412.1000164

[143] S. Namgoong, H. Lee, S.K. Han, H.W. Lee, S.H. Jeong, E.S.Dhong, “Effect of Panax ginseng extract on the activity of diabetic fibroblasts in vitro”, International Wound JournalVolume 16, Issue 3 p. 737-745, 2019. https://doi.org/10.1111/iwj.13091

[144] S. Yang, S. Lu, L. Ren, S. Bian, D. Zhao, M. Liu, J. Wang, “Ginseng-derived nanoparticles induce skin cell proliferation and promote wound healing”, Journal of Ginseng Research, Volume 47, Issue 1, Pages 133-143, 2023. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2022.07.005

[145] E.N. Şimsek Sezer, “In vitro investigation of cytotoxic, antioxidant, apoptosis-inducing, and wound healing properties of endemic Centaurea fenzlii Reichardt extracts”, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 26: 1462-1474, 2022. DOI: 10.26355/eurrev_202203_28210

[146] A. Susanna, T Stuessy, R. Bayer, “Systematics, Evolution, and Biogeography of Compositae”, Chapter 20: Cardueae (Carduoideae), 293-313, 2009.

[147] A. V. Patel, B. N Shah., “Transdermal drug delivery system: A review.”, An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 9(1), 378–390 ,2018.

[148] T. Sutheesh, “Formulation and evaluation of transdermal patch of aqueous extract of Azadirachta ındica a juss (Master of Pharmacy)”, The Tamilnadu Dr. M.G.R. Medical University, 2017.

[149] C. Monton, Y. Sampaopan, W. Pichayakorn, K. Panrat, J. Suksaeree, “Herbal transdermal patches made from optimized polyvinyl alcohol blended film: Herbal extraction process, film properties, and in vitro study”, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 69, 2022. doi:10.1016/j.jddst.2022.103170

[150] M. K. Malaiya, A. Jain, H. Pooja, A. Jain, D. Jain, “Controlled delivery of rivastigmine using transdermal patch for effective management of alzheimer’s disease”, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 45, 408–414, 2018. doi:10.1016/j.jddst.2018.03.030

[151] P. Andrade, M. Seabra, P. Valentao, F. Areias, “Simultaneous Determination of Flavonoids, Phenolic Acids, and Coumarins in Seven Medicinal Species by HPLC/DIODE-Array Detector”, J. LIQ. CHROM. & REL. TECHNOL., 21(18), 2813-2820, 1998. https://doi.org/10.1080/10826079808003444

[152] P. Mauri, O. Pietta, “High performance liquid chromatography/electrospray mass spectrometry of Hypericum perforatum extracts”, Rapid Commun. Mass Spectrometry, 14, 95–99, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-0231(20000130)14:2

[153] E. Tatsis, S. Boeren, V. Exarchou, A. Troganis, J. Vervoort, Gerothanassis I., “Identification of the major constituents of Hypericum perforatum by LC/SPE/NMR and/or LC/MS”, Phytochemistry. 383-393, 2006. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.11.026

[154] M. Kajdzanoska, V. Gjamovski, M. Stefova, “ HPLC-DAD-ESI-MSn identification of phenolic compounds in cultivated strawberries from Macedonia”, Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering, Vol. 29. 181–194, 2010. DOI:10.20450/MJCCE.2010.165

[155] J. Zhanga, Q. Zhanga, N. Lic, Z. Wangb, J. Lu, Y. Qiao, “Diagnostic fragment-ion-based and extension strategy coupled to DFIs intensity analysis for

identification of chlorogenic acids isomers in Flos Lonicerae Japonicae by HPLC-ESI-MSn", Talanta, 1-9, 2013. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.11.012

[156] L. Souza, T. Cipriani, M. Iacomini, P. Gorin, G. Sassaki, "HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of Maytenus ilicifolia", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 59-67, 2008. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.12.008

[157] L. Saldanha, W. Vilegas, A. Dokkedal, "Characterization of Flavonoids and Phenolic Acids in Myrcia bella Cambess. Using FIA-ESI-IT-MSn and HPLC-PAD-ESI-IT-MS Combined with NMR", Molecules, 2013 8402-8416. https://doi.org/10.3390/molecules18078402

[158] H. Aksoy, Ö. Özakpınar Bingöl, "Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres", Marmara Pharmaceutical Journal, 18: 153-15, 2014. DOI: 10.12991/mpj.2014187243

[159] K. Gomathi, D. Gopinath, M. Ahmed, R. Jayakumar, "Quercetin incorporated collagen matrices for dermal wound healing processes in rat", Biomaterials, 24:2767-2772, 2003. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00059-0

[160] H.M. Samancı Dursun, "TGF-β, Hesperidin Ve Kuersetinin MCF-7 Hücresinin uPA Aktivitesi Üzerine Ve PAI-1 Ekspresyonuna Etkisi", Yüksek Lisans Tezi, 2015.

[161] K. Doersch, K. Rogers, "The impact of quercetin on wound healing relates to changes in αV and β1 integrin expression", Experimental Biology and Medicine, 14: 1424-1431, 2017. doi: 10.1177/1535370217712961

[162] N. Tuan, W. Lee, J. Oh, S. Kwak, H. Lee, D. Ferreira, J. Bae, "Quinic acid derivatives from Salicornia herbacea alleviate HMGB1-mediated endothelial dysfunction", Journal of Functional Foods, 326-338, 2015. DOI:10.1016/j.jff.2015.03.044

[163] Z.A. Alrowaili, M. Ezzeldien, M. Mohammed, I.S. Yahia, "Design of a low-cost laser CUT-OFF filters using carmine dye-doped PVA polymeric composite films.", Results in Physics, 2020. doi:10.1016/j.rinp.2020.103203

[164] W.A. Jabbar, N.F. Habubi, S.S. Chiad, “Optical characterization of silver doped poly (vinyl alcohol) films”, Journal of the Arkansas Academy of Science, 2010.

[165] P.R. Mohan, G. Sreelakshmi, C.V. Muraleedharan , R. Joseph, “Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy”, Vibrational Spectroscopy,62:77-84, 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.vibspec.2012.05.002

[166] R. Rozylo, M. Szymanska-Chargor, U. Gawlik-Gziki, D. Dziki, “Spectroscopic, mineral, and antioxidant characteristics of blue colored powders prepared from cornflower aqueous extracts”, Food Chemistry, 346:128889, 2021. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128889

[167] Chopra H., Bibi S., Kumar S., Khan M.S., P. Kumar, I. SAingh, “Preparation and Evaluation of Chitosan/PVA Based Hydrogel Films Loaded with Honey for Wound Healing Application”, Gels, 8, 111. ealing Application. Gels, 8, 111, 2022. https://doi.org/10.3390/ gels8020111

[168] C. Monton, Y. Sampaopan, W. Pichayakorn, K. Panrat, J. Suksaeree, “Herbal transdermal patches made from optimized polyvinyl alcohol blended film: Herbal extraction process, film properties, and in vitro study”, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 69, 2022. doi:1.1016/j.jddst.2022.103170

[169] Y. Zheng, Y. Liang, D. Zhang, X. Sun, L. Liang, J. Li, Y.N. Liu, “Gelatin-based Hydrogels Blended with Gellan as an Injectable Wound Dressing”, ACS Omega, 3, 4766–4775, 2018. DOI: 10.1021/acsomega.8b00308

[170] B. Kanjani, G. Rai, R. Gilhotra, S. Kohli, P. Pandey, R. Khalsa, “Formulation design, optimization and characterization of herbal bioactive loaded transdermal patch: The state of the art.” SGVU Journal of Pharmaceutical Research & Education, 3(1), 279–288, 2018.

[171] M.N Saleem, M. Idris, “Formulation Design and Development of a Unani Transdermal Patch for Antiemetic Therapy and Its Pharmaceutical Evaluation”, Scientifica, 2016. doi:10.1155/2016/7602347

[172] M. Kumar, V. Trivedi, A.K. Shukla, S.K. Dev, “Effect of polymers on the physicochemical and drug release properties of transdermal patches of atenolol”,

International Journal of Applied Pharmaceutics, 10(4), 68–73, 2018. doi:10.22159/ijap.2018v10i4.24916

[173] M. Malaiya, A. Jain, H. Pooja, A. Jain, D. Jain, "Controlled delivery of rivastigmine using transdermal patch for effective management of alzheimer's disease", Journal of Drug Delivery Science and Technology, 45, 408–414, 2018. doi:10.1016/j.jddst.2018.03.030

[174] Tuntiyasawasdikul, S. ve Sripanidkulchai, B., "Development and clinical trials on anti-inflammatory effect of transdermal patch containing a combination of Kaempferia parviflora and Curcuma longa extracts", 2022, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 68. doi:10.1016/j.jddst.2022.103093

[175] X. Lan, Y. Liu, Y. Wang, F. Tian, X. Miao, H. Wang, Y. Tang, "Coaxial electrospun PVA/PCL nanofibers with dual release of tea polyphenols and ε-poly (L-lysine) as antioxidant and antibacterial wound dressing materials", International Journal of Pharmaceutics 601-120525, 2021. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120525

# TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

**Konferans Bildirileri**

**1**. Abahuni, M., Gül, E.M., Derun, E., Pişkin. M.B., (2023). "Polivinil Alkol Matriksli Bitkisel İçerikli Hidrojel Yara Örtüsü Tasarımı", T.C. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi 9.Bilim Günleri Kongresi, 9-11 Mayıs 2023, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, İstanbul.

**2**. Gül, E. M., Uçar, M. A., Pişkin, M. B., & Derun, E. M. (2023). "Polivinil alkol matrisli bitkisel transdermal formülasyon sentezlenmesi", 9. Bilim Günleri Kongresi, 9-11 Mayıs 2023.

**Makaleler**

**1**. Abahuni Ucar, M., Gul, E.M., Uygunoz, D., Moroydor Derun, E., Piskin, M.B., (2025). "Investigation of PVA Matrix Hydrogel Loaded with Centaurea cyanus Extract for Wound Dressing Applications: Morphology, Drug Release, Antibacterial Efficiency, and In Vitro Evaluation", Gels 2025, 11(4), 264; https://doi.org/10.3390/gels11040264