T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YARA ÖRTÜCÜ KİTOSAN-JELATİN İÇERİKLİ BİYOKOMPOZİT FİLM ELDESİ VE KARAKTERİZASYONU

NİGAR YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI

DANIŞMAN
YRD. DOÇ.DR. İLKNUR KÜÇÜK

İSTANBUL, 2018

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YARA ÖRTÜCÜ KİTOSAN-JELATİN İÇERİKLİ BİYOKOMPOZİT FİLM ELDESİ VE KARAKTERİZASYONU

Nigar YILDIRIM tarafından hazırlanan tez çalışması 13.01.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. İlknur Küçük

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. İlknur Küçük

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Yrd. Doç. Dr. Muhammed Bora Akın

Çankırı Karatekin Üniversitesi _____

Doç. Dr. Aysel Kantürk Figen

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

ÖNSÖZ

Çalışmalarım boyunca bilgi, tecrübe ve deneyimlerini benden esirgemeyen, her daim yol gösteren çok kıymetli değerli hocam Yrd.Doç.Dr. İlknur KÜÇÜK'e, tez çalışmalarımda bilgi ve tecrübelerini paylaşan Yrd.Doç.Dr. Fatih Törnük'e, yüksek lisans eğitimin başlamasına vesile olan, tüm zor zamanlarımda bana destek olan, motivasyonumu arttıran, bilgilerini benimle paylaşan değerli ve biricik dostum Hatice Ebrar Kırtıl'a, desteklerini her daim hissettiğim ve hayat koçum olan çok değerli Arzu Kabakçı'ya, ilkokul hayatımdan yüksek lisans eğitimim boyunca ilk günkü gibi bana her zaman güvenen, sevgilerini ve cesaretlendirmelerini hep arkamda hissettiğim çok kıymetlim, vazgeçilmezim varlıkları şükür sebebim biricik aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Ocak, 2018

Nigar YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ŞEKİL LİSTESİ..... vii

ÇİZELGE LİSTESİ..... viii

ÖZET..... ix

ABSTRACT..... ix

BÖLÜM 1

GİRİŞ..... 1

1.1 Literatür Özeti..... 1
1.2 Tezin Amacı..... 5
1.3 Orjinal Katkı..... 5

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER..... 7

2.1 Yaralar ve Yara İyileşmesi..... 7
2.1.1 Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonları..... 7
2.1.2 Yara Çeşitleri..... 8
2.1.3 Yara İyileşme Süreçleri..... 10
2.2 Yara Örtüsü Çeşitleri..... 11
2.2.1 Hidrokolloit Yara Örtüleri..... 12
2.2.2 Film Yara Örtüleri..... 12
2.2.3 Aljinat Yara Örtüleri..... 12
2.2.4 Köpük Yara Örtüleri..... 12
2.3 Yara Örtülerinin Özellikleri..... 13
2.4 Film Hazırlama Yöntemleri..... 13

BÖLÜM 3

KİTOSAN, JELATİN, SARI KANTARON VE PROPOLİS..... 15

3.1 Kitosan..... 15
3.1.1 Kitosan ve Özellikleri..... 15
3.1.2 Kitosanın Kullanım Alanları..... 17
3.1.3 Kitosanın Yara İyileştirmedeki Rolleri..... 17
3.2 Jelatin Yapısı ve Kullanım Alanları..... 19
3.3 Propolis..... 20

3.3.1 Propolisin Yapısal Özellikleri..... 20
3.3.2 Propolisin Antimikrobiyal ve Yara İyileştirici Özelliği..... 20
3.3.3 Propolis İle İlgili Yapılan Çalışmalar..... 21
3.4 Sarı Kantaron..... 23
3.4.1 Sarı Kantaronun Yapısal Özellikleri..... 23
3.4.2 Sarı Kantaronun Yara İyileştirici Özelliği..... 23
3.5 Deri Yoluyla Bulaşan Mikroorganizmalar..... 24

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMALAR..... 25

4.1 Kullanılan Kimyasallar ve Ekipmanlar..... 25
4.2 Yara Örtücü Film Hazırlanması..... 26
4.3 Karakterizasyon..... 28
4.3.1 Kalınlık-Ağırlık Ölçümü ve Toplam Uzaklaşan Madde Miktarı..... 28
4.3.2 Su Emme Kapasitesi..... 29
4.3.3 Su İçeriği..... 29
4.3.4 Su Buharı Geçirgenlik Testi (SBG)..... 29
4.3.5 Filmlerin pH Ölçümleri..... 30
4.3.6 Yapısal Karakterizasyon..... 30
4.3.6.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrumu..... 30
4.3.6.2 Filmlerin Mikroskobik Görüntüsü..... 32
4.3.7 Antimikrobiyal Aktivite Testi..... 32

BÖLÜM 5

BULGULAR..... 33

5.1 Kalınlık-Ağırlık Ölçümü ve Toplam Uzaklaşan Madde Miktarı..... 33
5.2 Su Emme Kapasitesi..... 34
5.3 Su İçeriği..... 37
5.4 Su Buharı Geçirgenliği (SBG)..... 38
5.5 pH Ölçümleri..... 40
5.6 Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektrumu (FTIR)..... 40
5.7 Antimikrobiyal Aktivite Testi..... 43
5.8 Filmlerin Mikroskobik Görüntüleri..... 46

BÖLÜM 6

SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... 48

KAYNAKLAR..... 50

EK A

FTIR SPEKTRUMLARI..... 56

ÖZGEÇMİŞ..... 62

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Yara çeşitleri…… 9
Şekil 2.2 Yara iyileşme aşamaları…… 10
Şekil 3.1 Kitin, kitosan ve selülozun kimyasal yapısı…… 15
Şekil 4.1 Plastikleştiricilerin film yapısına etkileri (a)Plastikleştirici kullanılmayan film (b)Sadece gliserin kullanılan film (c)Sadece tween80 kullanılan film (d)Gliserin ve tween80 kullanılan film…… 26
Şekil 4.2 Film çözeltisi hazırlama aşamaları…… 28
Şekil 4.3 Su buharı geçirgenliği testi deney düzeneği…… 30
Şekil 4.4 FTIR cihazı çalışma prensibi…… 31
Şekil 5.1K1J10 filmi (4 saat suda bekleyen)…… 34
Şekil 5.2 K1J1, K1J5 ve K1J10 filmlerinin su emme kapasiteleri…… 35
Şekil 5.3 K1J1,K1J1P1, K1J1P5, K1J1S1 ve K1J1S5 filmlerinin su emme kapasiteleri 35
Şekil 5.4 K1J5, K1J5P1, K1J5P5, K1J5S1, K1J5S5 filmlerinin su emme kapasiteleri.. 36
Şekil 5.5 K1J10 filmleri %su emme kapasiteleri…… 37
Şekil 5.6 Su içeriği…… 38
Şekil 5.7 Filmlerin pH değerleri…… 40
Şekil 5.8 K1J1 FTIR spektrumu…… 41
Şekil 5.9 K1J1S1 FTIR spektrumu…… 42
Şekil 5.10 K1J1P1 FTIR spektrumu…… 43
Şekil 5.11 *B.cereus*'a karşı inhibisyon çapları (a)K1J5 (b)K1J5P5 (c)K1J10P5 (d)K1J10S5…… 44
Şekil 5.12 *S.aureus'a* karşı inhibisyon çapları (a)K1J5 (b)K1J5P5 (c)K1J10P5 (d)K1J10S5…… 44
Şekil 5.13 *E.coli*'a karşı inhibisyon çapları (a)K1J5 (b)K1J5P5 (c)K1J5P5 (d)K1J10S5 (e)K1J10P5…… 45
Şekil 5.14 *S.typhi*'e karşı inhibisyon çapları (a)K1J5 (b)K1J5P5 (c)K1J5P5 (d)K1J10S5 (e)K1J10P5…… 46
Şekil 5.15 Filmlerin mikroskobik görüntüleri (a)K1J10, (b)K1J10P5, (c)K1J10S5, (d)K1J1P5, (e)K1J1S5, (d)K1J5P5…… 47

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1 Kitosanın kimyasal özellikleri…… 16
Çizelge 3.2 Propolislerin biyolojik etkinliği ve uygulama dozu…… 22
Çizelge 4.1 Yara örtücü film kodları…… 27
Çizelge 5.1 Film örneklerinin kalınlık /Ağırlık/Toplam uzaklaşan madde miktarı değerleri…… 34
Çizelge 5.2 Filmlerin su buharı geçirgenliği…… 39
Çizelge 5.3 Yara örtücü filmlerin inhibisyon çapları…… 44

ÖZET

YARA ÖRTÜCÜ KİTOSAN JELATİN İÇERİKLİ BİYOKOMPOZİT FİLM ELDESİ VE KARAKTERİZASYONU

Nigar YILDIRIM

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Yrd Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK

Günümüzde sağlık alanında yürütülen pek çok çalışma konusu içinde yaralar ve iyileşme süreçlerini kapsayan malzemelerin geliştirilmesi üzerindeki çalışmalar hız kazanmıştır. Yara örtücü olarak kullanılan malzemeler yaraların steril tutularak enfeksiyon kapmasının önlenmesi, yaranın iyileşme süresinin kısalması, kanın dışarıya akmasını engelleyecek özellikte sıvı absorplayabilmesi ve yaranın iyileşme sürecinde deri bütünlüğünün bozulmadan doğal dokunun korunması gibi durumlarda kritik rol oynarlar. Yara örtücü filmlerin kullanım açısından pratik olması, uygulamalarının kolay olması ve ucuz olması gibi sebeplerle gün geçtikçe önemi artmaktadır.

Bu çalışmada polisakkarit esaslı biyopolimerler kullanılarak yara örtücü filmlerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Yara iyileşmesinde etkin rol oynadığı bilinen kitosan polisakkariti ile, hayvansal bir biyoprotein olan jelatinin çeşitli oranlarda filmleri hazırlanmıştır. Film yapısına plastikleştirici olarak 1:1 oranında gliserin ve tween 80 eklenmiştir. Yara örtücü filmlerin içerisine yara iyileşme sürecinde etkili olduğu bilinen antimikrobiyal özellikte ekstrakt katkıları propolis ve sarı kantaron ilave edilerek film özellikleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Yara örtücü film olarak kullanılması hedeflenen filmlerin fiziksel karakterizasyonları kalınlık, kütle, su emme kapasitesi, su içeriği ve gaz geçirgenliği belirlenerek, yapısal ve morfolojik karakterizasyonları ise FTIR ve optik mikroskop kullanılarak incelenmiştir. Ayrca antimikrobiyal aktiviteleri gram pozitif (*S.aureus*, *B.subtilis) ve* gram negatif *(S.typhi, E.coli)* mikroorganizmaları için agar disk difüzyon metodu ile belirlenmiştir.

Bu çalışmada hazırlanan ve yara örtücü film olarak kullanılma potansiyelleri araştırılan filmlerin su emme kapasiteleri %107-646, su içerikleri %6.4-23.1 ve su buharı geçirgenlikleri 0.375-0.806 gm/m^2sPa aralığındadır. En yüksek su emme kapasitesi ve su buharı geçirgenliği herhangi bir katkı içermeyen filmlerden elde edilmiştir. Katkı olarak kullanılan propolisin, filmlerin su içeriğini artırdığı ve en yüksek su içeriğine sahip filmin kitosan, jelatin ve propolis oranı 1:1:5 olan film olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hazırlanan tüm filmlerin pH değerleri 5.26-7.66 aralığındadır ve deri pH'ı ile uyumludur. Tüm filmlerin dört farklı mikroorganizmaya karşı da inhibisyon çapı oluşturarak antibakteriyel etki gösterdiği ve filmler içerisinde propolis içeren filmlerin özellikle gram pozitif bakteriler üzerinde inhibisyon çapında %50 büyüme sağladığı görülmüştür.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile propolis ve sarı kantaron içeren kitosan esaslı filmlerin yara örtücü film olarak kullanılma potansiyelleri olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal aktivite, yara örtücü, kitosan, sarı kantaron, propolis

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF WOUND DRESSING BIOCOMPOSITE FILMS BASED ON CHITOSAN AND GELATIN

Nigar YILDIRIM

Department of Chemical Engineering

MSc. Thesis

Adviser: Asist. Prof. Dr. İlknur KÜÇÜK

They have been conducted many studies to develop new wound dressing materials which plays critical role in the healing process. The purpose of wound healing is to recover speedily with minimal scarring and maximal function with assistance of wound dressings by keeping wounds sterile to prevent infections, absorbing liquid in a way that prevents blood from flowing out and in cases of natural tissue preservation without deterioration of skin integrity. Recently, the development of wound dressings based on biodegradable and reproducible polymers has led to their growing interest. Furthermore, these natural polymers can better simulate the extracellular matrixs, cheap and promote wound healing.

In this study, it was aimed to develop wound dressing films using polysaccharide based biopolymers. Various films of chitosan polysaccharide, known to play an active role in wound healing, and gelatin, an animal bioprotein, have been prepared. Glycerin and tween 80 were using as plasticizer and their ratio was kept in 1:1. The effects of the propolis and St John's Wort that are antimicrobial extracts on the wound dressing films properties were investigated.

As wound dressing film structures were confirmed by FTIR and optical microscope its physical properties such as thickness, mass, water vapor permission (WVP), %water absorption capacity, %water content and dressing pH were determined. Also antimicrobial activities were determined by the agar disc diffusion method for gram positive (*S. aureus, B. subtilis)* and gram negative (*S. typhi E. Coli)* microorganisms.

The film were prepared without any additives have highest water absorption capacities, water contents, water vapor permeabilities and these values are in range %107-646, %6.4-23.1, 0.375-0.806 gm/m^{2}sPa respectively. When propolis ratio increased on the film composition water content increase too for all the films. Also ph values of films were range of 5.26-7.66 and these values are suitable for wound dressing application. Wound dressing films showed good inhibitory activity against all the four different microorganisms.

Our result suggested that chitosan based wound dressing films are including propolis and St John's Worths can be used for wound healing application.

Key Words: Antimicrobial activity, wound dressing, chitosan, St John's Worth, propolis

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Sağlık alanında önemli bir yere sahip olan yara örtücü film çalışmalarının sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmalar içerisinde yara örtücü filmler; kullanım kolaylıkları, yarayı stabil tutabilmeleri, yarayı dış ortamdan koruyup doğal yapısını bozmadan iyileşme sürecini hızlandırmaları gibi özellikleri sebebiyle tercih edilmektedirler. Yara örtülerinin doğal çevreye zararlı toksik etkilerinin olmaması, yarayı iyi bir şekilde sararak koruyabilmeleri, dış ortamla yaranın oksijen alışverişini sağlayarak iyileşmeyi doğal sürecinde gerçekleştirmeleri gibi önemli özellikleri vardır.

Kitosan polisakkarit esaslı biyopolimeri antimikrobiyal etkisi ile ön plana çıkmakta ve yara örtücü film uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Jelatin protein esaslı bir biyopolimerdir ve kollajenin hidroliz ürünüdür. Biyobozunurdur, toksik değildir, biyouyumludur ve düşük fiyatı ile yara örtücü malzeme olarak kullanılabilmektedir. Jelatin ve kitosan biyopolimeri birlikte kullanıldığında filmlerin fiziksel ve mekanik özellikleri iyileştirilebilmektedir [1]. Yara örtücü film çalışmalarında ana yapıya bitkisel ekstraktlar, esansiyel yağlar ya da kimyasal katkı maddeleri eklenebilmektedir [2]. Yapıya katılan bu maddeler ile yara örtücü filmlerin fiziksel ve mekanik özellikleri geliştirilebilmekte, yaranın iyileşme süresi kısaltılabilmekte ayrıca zararlı mikroorganizmalardan yaranın korunması sağlanabilmektedir [3,4,5].

1.1 Literatür Özeti

Agarwal ve arkadaşları (2016), jelatin ve karboksimetil kitosan esaslı yapıları doku mühendisliği uygulamaları için hazırlamış ve dondurarak kurutma metodu ile SEM ve FTIR cihazları ile karakterize etmişlerdir.

Kollajenaz katkılı yapı iskelesinin bozulmasının formülasyondaki jelatin miktarına bağlılığını incelemişlerdir. Yaptıkları testler ile sürekli iyileştirilmiş amfisilin ve sığır serum albümin salımını gösterdigini ve bunun da yara iyileşmesi sırasında terapötik bir aktarım aracı olarak uygunluğunu teyit etmişlerdir. Jelatin-karboksimetil kitosan temelli yapı iskelesinin dermal doku mühendisliği uygulamalarında kullanabilecek yapıda bir matris olduğunu belirlemişlerdir [6].

Aragao ve arkadaşları (2017) [7], düşük seviyeli lazer yöntemi ile kitosan-polikaju hidrojelinin yara örtücü olarak kullanımını araştırmışlardır. 1:4 oranında polikaju ve kitosan olacak şekilde hazırladıkları hidrojelleri farelere ve tedavi gruplarına uygulamışlar ve sonuçları değerlendirmişlerdir. Sıçanlarda yapılan çalışmada kontrol, polikaju-kitosan hidrojeli, düşük seviye lazer ışını ve polikaju-kitosan hidrojeli+düşük seviye lazer ışını örnekleri ile deneyler yapmışlardır. Yapılan deneylerlerle 3-7-14. Günler için yara izlerini incelemişlerdir. En etkili ve geniş kolajen varlıklı yara iyileşmesinin minör doku ölümlerinin gerçekleştiği ve erken epitelizasyonun görüldüğü polikaju-kitosan hidrojeli ve düşük seviye lazer ışınlı enjekte edilen örnekle sağlandığını ortaya koymuşlardır.

Souza ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada [8], kitosan matriksin yapısına katılan doğal yağ ve su bazlı antioksidanlar ile yara örtü filmlerinin fiziksel özelliklerini geliştirilmeyi hedeflemişlerdir. Beş farklı esansiyel yağ (zencefil, biberiye, adaçayı, çay ağacı ve kekik) ve altı farklı hidro-alkolik ekstrakt (zencefil, biberiye, adaçayı, siyah çay, yeşil çay ve Kenaf yaprakları) kullanmışlardır. Doğal antioksidan ilaveleriyle film kalınlıklarının değişmediğini ve esansiyel yağ içeren film örneklerinin renklerinin kontrol numuneleri ile benzer parlaklıkta olduğunu gözlemlemişlerdir. Hidro-alkol içeren örneklerin parlaklığının ve geçirgenliğinin kitosana göre %15-80 arasında azaldığını belirlemişlerdir. Hidroalkolik ekstraktlar ile birleştirilen kitosanın nem içeriği (%13'ten %25'e) ve çözünürlüğü (%17'den %22'ye) arttığını görmüşlerdir. Ayrıca şişme derecesinin %191'den %139'a kadar azaldığını belirlemişlerdir. Kitosan filmlerinin ekstrakt katkıları ile mekanik özelliklerinin iyileştirilebileceği [8] yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir.

Gutha ve arkadaşları (2017) [9], kitosan-polivinil alkol-bakır oksit temelli hazırladıkları taneciklerin mikrobiyolojik etkilerini incelemişlerdir.

Escherichia coli ve *Staphylococcus aureus* ekimi yapılan örneklerde üçlü taneciklerin antimikrobiyal etkisinin ayrı ayrı kitosan ya da polivinilalkole göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Barbosa ve arkadaşları (2016) [10], kronik yaraların ve yanıkların iyileştirilmesi amacıyla kitosan filmler ile çalışmışlardır. Film yapısına gümüş partikülleri ekleyerek antimikrobiyal etkiyi artırmayı hedeflemişlerdir. İlaç salınım sistemlerinde yardımcı olarak kullanılabilen gümüş parçacıkları gümüş zeolitlerden elde edilmektedir. Ancak gümüş metalinin sitotoksikolojik uygunluk açısından limit değerlere yakın olması biyomedikal uygulamalarda kullanımları açısından olumsuz özelliği olarak belirlemişlerdir.

Yara örtücü film çalışmalarında farklı polimer ya da polisakkarit yapılar sıklıkla kullanılmaktadır. Kamel (2017) yaptığı çalışmada, muz kabuğunu kurutarak toz haline getirmiş ve kitosan film elde etmiştir. Filmlerin antimikrobiyal etkilerini araştırmış ve muz kabuğunun etkisini araştırmışlardır [11].

Elektroivme (elektrospin) teknolojisi yara örtücü filmlerin hazırlanmasında kullanılan yöntemlerdendir. Mohsen ve arkadaşları (2016), spin teknolojisi ile kitin-kitosan-glukan komplekslerini hazırlamış, yüzey morfolojileri incelemiş, antimikrobiyal aktivite testlerini yapmış ve fare fibroblast hücreleri üzerinde biyouyumluluğunu tespit etmişlerdir [12].

Baniasadi ve ark (2015) doku rejenerasyonu için yaptıkları çalışmada, kitosan/jelatin içerikli filmlere polianilin/grafen nanopartikülleri ilave etmişlerdir. Polianilin/grafen içerikli nanokompozit filmlerin elektrik iletkenliği ve mekanik özelliklerinin iyileştiğini, porozite, şişme oranı ve in vitro biyobozunurluğun ise azalttığını gözlemlemişlerdir. Düşük miktar (%2.5) polianilin/grafen nanokompozit filmlerin biyouyumluluğu, geliştirilmiş mekanik özellikleri ve iletkenliklerinin doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabileceğini öngörmüşlerdir [5].

Pinto ve arkadaşlarının (2012) yaptıkları çalışmada kolloidal gümüş nanopartikülleri sitrat ve borohidrit indirgeme methodu ile üç çeşit dolgu malzemesini kullanarak (modifiye edilmemiş, suda çözünür ve N-alkil kitosan) optik özellikleri ve antimikrobiyal etkileri incelenmişlerdir.

S. aureus, *K. pneumoniae* ve *E. Coli* mikroorganizmaları ile antimikrobiyal aktivite testlerini yapmışlar ve her üç dolgu malzemesi içinde bakteriyel etkinin gümüş iyonlarına bağlı olduğunu saptamışlardır. Kitosan-gümüş kompozit filmlerin optik özelliklerinin ve antimikrobiyel aktivitelerinin uygun olduklarını görmüşlerdir [14].

Montaser ve arkadaşları (2016) gümüş/aljinat/nikotinamid nanopartiküllerini kullanarak hazırladıkları yara örtücü çalışmalarında sodyum aljinatı indirgeyici ve stabilize edici ajan olarak kullanmışlardır. Dokunmamış viskoz kumaş üzerine gümüş/aljinat/nikotinamid nanopartikülleri emdirmiş ve özelliklerini incelemişlerdir. Ağrı kesici olarak kullanılabilen nikotianamidi film yapısına katkı malzemesi olarak ilave etmişlerdir. *E.coli* ve *S. aureus'a* karşı antimikrobiyel etkinliklerini ölçtükleri nanokompozit filmlerinin hayvan kaynaklı araştırmalarınında yapılabileceği sonucuna varmışlardır [15].

Yara örtücü olarak kitosan ile çalışan Nwe ve arkadaşları (2009), dondurarak kurutma yöntemiyle filmlerini hazırlamışlardır. Mantar esaslı kitosanın etkinliğini araştırdıkları çalışmada biyolojik ve mekanik özellklerini incelemişlerdir. Fizikokimyasal özelliklerini belirlemek için kitosan yapı iskelesinin gözenek çapının önemli olduğunu keşfetmişlerdir. Mantar kitosan yapı iskelesinin mekanik özelliklerinin, su absorpsiyonunun ve hücre bozunma oranının iyileştirildiğinin, bunun yanında karides kaynaklı kitosan yapı iskelesinin daha düşük su abrsorplama ve hücre bozunması gösterdiği sonucuna varmışlardır. Doku mühendisliği uygulamaları için, mantar ya da karides kaynaklı kitosanın da kullanılabileceği, ancak mantar kaynaklı kitosanın özellikleri itibariyle daha uygun yara örtücü malzeme olduğunu belirlemişlerdir [16].

Tummalapalli ve arkadaşları (2016) kompozit yara örtücü film üretmek amacıyla yaptıkları çalışmada okside pektin ve jelatin içerikli filmlere aloe vera ve zerdeçal ilave etmiş ve antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Polimer matrisine 50/50 oranında ilave ettikleri aloe vera ve zerdeçalın en iyi film yapısını sağladığı sonucuna varmışlardır. Aloe vera ve zerdeçalı birlikte içeren filmlerin antimikrobiyal etkilerinin sadece aloe vera ya da zerdeçala oranla daha yüksek etki gösterdiğini belirlemişlerdir. N1H3T3 fare fibroblast hücreleriyle hücre sitoplazması uygunluğu testini yapmışlar ve aloe vera, zerdeçal, okside pektin-jelatin filmlerin her birinin hücrelerde iyileşme sağladığı sonucuna varmışlardır [17].

Kalaycıoğlu ve arkadaşları (2016), kitosan filmleri zerdeçal ekstraktı ile kaplamış, fiziksel ve antimikrobiyal etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, sodyum sülfat ile çapraz bağlama yaptıkları filmlerini dökme yöntemi ile üretmişlerdir. Filmlerin mekanik, optik, termal özellikleri ile su buharı geçirgenliğini inceledikleri çalışmada, *Salmonella* ve *S.aereus* mikroorganizmaları ile antimikrobiyal etkiyi araştırmışlardır. Film örneklerindeki en iyi sonucun zerdeçal ekstraktı ile kaplanmış filmlerde olduğunu tespit etmişlerdir [18].

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada, yara örtücü olarak kullanılmak üzere polisakkarit esaslı kitosan biyopolimeri ile protein esaslı jelatin biyopolimerinin çeşitli oranlarda yara bölgesinde ekstrüdayı adsorplayarak yarayı steril tutacak, su buharı geçişine izin vererek yaranın hava almasını sağlayacak filmlerinin hazırlanması ve bu filmlerin yapısına yara iyileştirici ve antibakteriyel özellikleri ile bilinen propolis ve sarı kantaron bitkisel ekstraktlarının eklenmesi ile filmlere antimikrobiyal özellik kazandırılması hedeflenmiştir.

Hazırlanan filmlerin fiziksel ve yapısal karakterizasyonları yapılarak yara örtücü film olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.3 Orijinal Katkı

Yara bantlarına alternatif olarak tıp alanında kullanımı yaygınlaşan yara örtüleri, hasta sağlığı açısından büyük öneme sahiptir. Deri bütünlüğünün bozulmasıyla meydana gelen yaraların bir mikroorganizma ile temas edilmeden iyileşme sürecinin tamamlanması istenen bir özelliktir.

Bu çalışmada düşük maliyetli, yara iyileşme sürecini hızlandıracak, toksik etki oluşturmayacak ve yara sıvısını absorplayacak antimikrobiyal özellikte biyouyumlu yara örtücü filmlerin eldesi için antimikrobiyal özelliği ile bilinen ve bir polisakkarit olan kitosan esaslı filmin yapısına, yara örtücü filmler için önemli bir özellik olan su emme kapasitesini arttırabilmek için hidrofilik özellikteki jelatin eklenmiştir. Dökme yöntemiyle hazırlanan film örnekleri, yara iyileştirici ve antimikrobiyal özellikleriyle bilinen bitkisel ekstraktlar sarı kantaron ve propolis ilave edilerek çeşitlendirilmiştir. Ayrıca yapısal ve fiziksel karakterizasyonları yapılan yara örtücü filmlerin deri pH değeri

ile uyumluluğu ölçülmüş, dört farklı mikroorganizma ile antimikrobiyal etkileri test edilmiş ve filmlerin su buharı geçirgenliği testi ile deri ile yara arasındaki hava geçişini sağlayabilme özelliği araştırılmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Yaralar ve Yara İyileşmesi

İnsan vücudunu kaplayan deri tabakası, ektodermal doku ve onları çevreleyen kas sistemi, kemikler, bağ doku ve iç organları olmak üzere çok katmanlı bir sisteme sahiptir. Ortalama bir yetişkinin deri yüzey alanı 1.5-2 metrekare ve 2-3 mm kalınlığındadır. Ayrıca deri çeşitli bakteri habitatlarına karşı insan vücudunu da korumaktadır [19].

2.1.1 Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonları

Deri; epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç tabakadan meydana gelen bir sistemdir.

-Epidermis: Epidermis nispeten ince, sert, yarı saydam olan derinin dışını kaplayan tabakadır. Kan damarı bulunmaz, hücreler alt tabaka olan dermis tabakasındaki kan damarları ile beslenmektedir.

-Dermis: Dermis, epidermisin altında kalan bazal membran tarafından epidermise sıkıca bağlanan bir tabakadır. Yapısındaki birçok sinirsel mekanik reseptörler ile deride dokunma hissini ve sıcaklık duyusunu sağlarlar. Ayrıca dermis tabakasında; saç kökleri, yağ bezleri, ter bezleri, apokrin bezler limpatik kan damarları gibi ince tabaka fibriller, kollajen, jelatin, fibrillin gibi derinin esnek ve sertliğini sağlayan yapılar mevcuttur. Dermiste bulunan kan damarları yabancı maddelere karşı bariyer özellik gösterir ve derinin beslenmesini sağlar, vücut sıcaklığını düzenler. Sıcaklık yükseldiğinde kan damarları genişlemekte, sıcaklık düştüğünde ise daralmaktadır [19].

-Hipotermis: Kemik ve kas dokusu ile deri arasındaki tabakadır. Kan damarları ve sinirlere destek yapıdadır. Temel hücreler olan fibroblast, makrofaj ve adiposit hücreleri hipotermis tabakasında yer almaktadır.

Derinin Fonksiyonları;

-Koruma: Deri, patojenlere ve dış etmenlere karşı vücut ile dış ortam arasında koruma işlevine sahiptir.

- Su Direnci: İnsan derisi temel besinlere karşı vücudun su direncini sağlar.

-Isı Regülasyonu: Derideki kan damarları, vücudu radyasyon, konveksiyon ve kondüksiyon kaynaklı enerji kaybını kontrol eder.

- Buharlaşma Kontrolü: İnsan derisi sıvı kaybına karşı yarı geçirgen bariyer ve relatif kuruluk sağlar.

- Estetik görüntü sağlar.

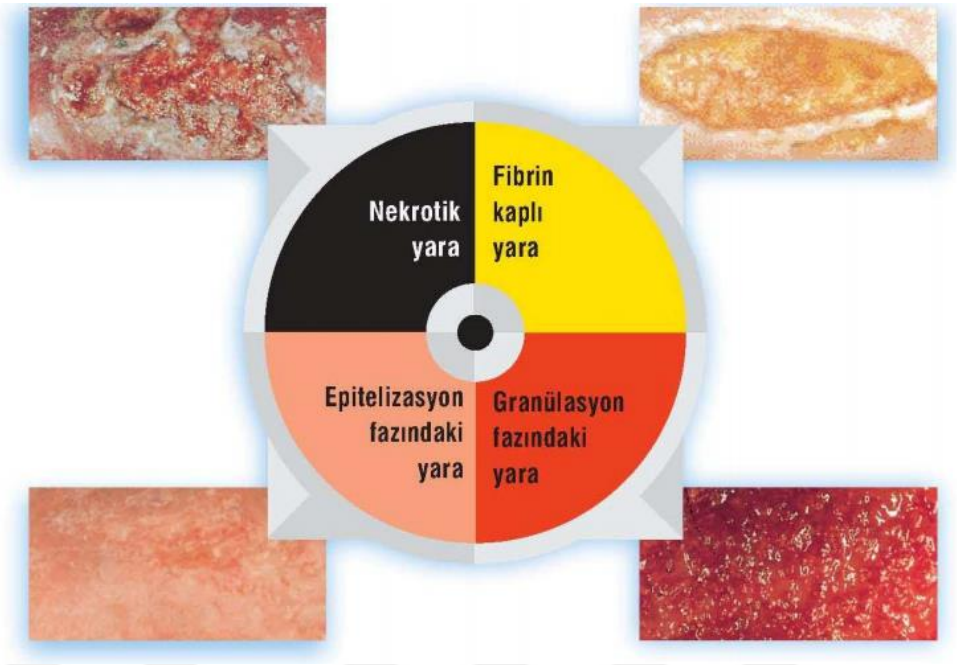
- Absorpsiyon: 0,25-0,4 mm kalınlığında deri hücresi çevreden oksijen absorplar.

- Hissetme: Çeşitli deri sensörleri içeren insan derisi basınç hissetmede sıcak ve soğukta, titreşim ve kas yaralanmalarında sensör görevi görmektedir [19].

2.1.2 Yara Çeşitleri

Yaralar temel olarak açık yaralar ve kapalı yaralar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Açık yaralar; kesilme ile oluşmuş yaralar, ezme ve batma gibi darbelerle oluşmuş yaralar, böcek ısırıkları ya da yanıklardır. Kapalı yaralar ise, deri altında kanamalarla oluşmuş yaralar, sıyrıklar, ezik yaralarıdır. Açık yaralarda deride hasarlar meydana gelirken, kapalı yaralarda ise deri altındaki enflamantasyonlar meydana gelmektedir [20], [21]. Şekil 2.1 ‘de fazlara göre yara çeşitleri gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Yara çeşitleri [22]

Yara örtülerinin yara çeşidine uygun olarak seçilmesi gerekmektedir. Yaraların ürettikleri salgılar, kabuk bağlama durumları ya da bağladıkları kabukların kuru ya da nemli olmalarına göre kullanılacak çeşitli yara örtüleri mevcuttur. Tek bir yara örtüsünü tüm yara çeşitleri için kullanmak uygun değildir [2].

Hasarlı ve iz kalmış (nekrotik) yara uygulamalarında yara örtücülerin en önemli işlevi, ölü doku ile sağlıklı dokuyu ayırarak yara iyileşme sürecini hızlandırmaktır. Böylece yara iyileşme sürecinde büyük önem arz eden sağlıklı doku canlı kalabilmekte, otoliz (hücrenin kendi kendini öldürmesi) durumu engellenebilmektedir. Bu sebeple nekrotik yaralarda su kaybını en aza indirecek ve ölü hücrelerin su tutmasını kolaylaştıracak yara örtüleri kullanılması amacıyla hidrojel ya da hidrokoloid yara örtücü kullanılmaktadır [2].

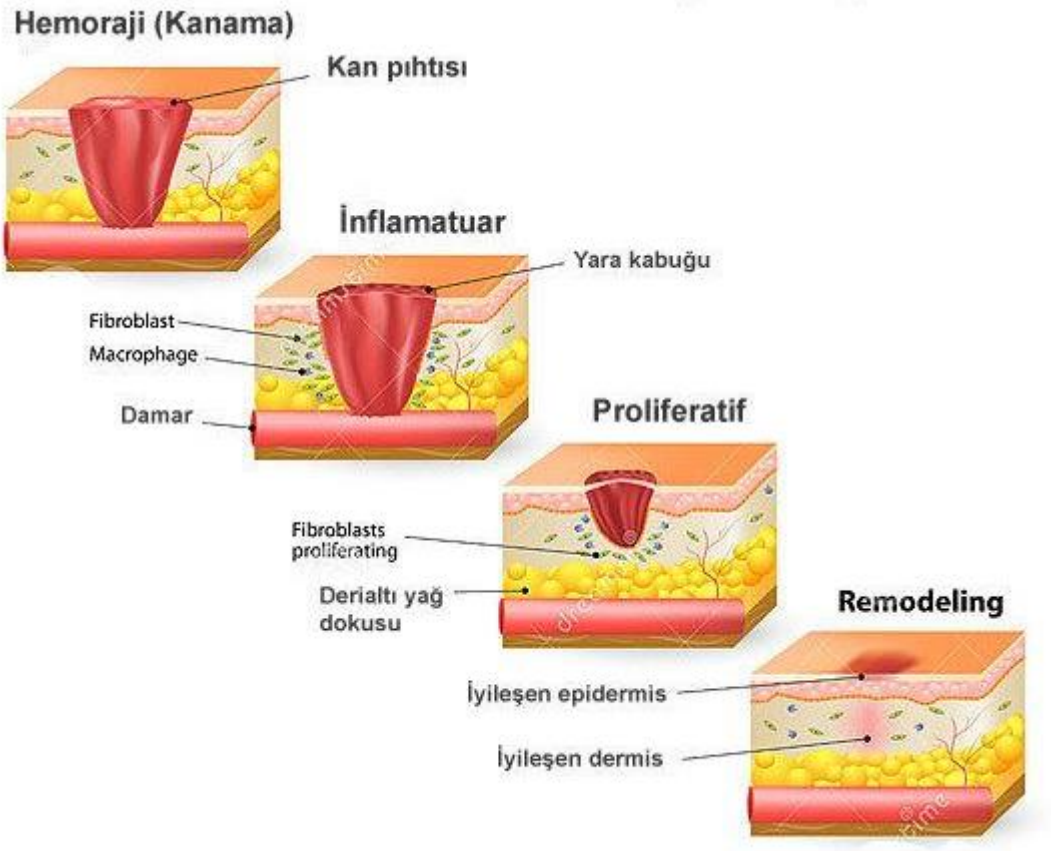
Yanık ve ülser gibi yaralarda yara yüzeyinde sarı renkte bir kabuk tabakası gözlemlenir. Bu tabaka ölü doku değil; bakteri, alyuvar, serum yapısına benzer salgılar, kas hücreleri ve protein yapısından oluşabilmektedir. Bu tür yaralarda yapılacak ilk uygulama kabuk tabakasının yara bölgesinden uzaklaştırılmasıdır. Kabuk kısmının nemli ya da kuru olmasına göre kullanılabilecek yara örtüleri de değişebilmektedir. Eğer kabuk bölgesi kuru ise alginat yara örtüleri, eğer kabuk yaş ise hidrokoloid veya hidrojel yara örtüleri kullanılabilmektedir [2].

Yara iyileşme sürecinde ürettikleri yara salgısı ile kötü koku yayabilen iltihaplı yaralar için kullanılacak yara örtülerinin koku absorplama özelliğinin olması gerekmektedir. Bu tür yaralarda yara salgısını absorplayarak kokunun dışarı çıkmasını engelleyecek özellikte olan antiseptik özellikte katkılar içeren yara örtüleri kullanmak doğru olacaktır [23].

2.1.3 Yara İyileşme Süreçleri

Yara iyileşme sürecini belirleyen; bireysel sağlık faktörleri, yaranın derinliği ve büyüklüğü, düşük enerji tüketimi ve hızlı onarımı hedefli iyileşme süreci gibi birçok etmen vardır. Kesik, yanık, su toplama gibi akut yaralar kompleks iyileşme evrelerine sahiptirler. Diyabetik ülser kaynaklı patojenik yaraların ise iyileşme süreçleri uzun ve ağrılı olabilmektedir [2].

Yara üzerindeki iyileşme süreci, sitokin signalleri ile bağlı olmasının yanında üç fazdan meydana gelmektedir [24]. Şekil 2.2'de yara iyileşme süreçleri üç hemoraji (kanama) aşaması ve devamındaki iyileşme aşamaları şeklinde gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Yara iyileşme aşamaları [22]

Hemostaz Evresi: Yara bölgesindeki kanamanın kontrolü ve çevresel faktörlerden ilk koruma sağlanması hemostaz(inflamatasyon) fazının ilk amacıdır. Deri bütünlüğü ardından kan damarı bütünlüğünün bozulması ile meydana gelen kanamayı durdurmak için damarlar kasılır ve vazokonstrüksiyon meydana gelir. İnflamasyon fazı yaklaşık dört gün sürebilir [25,26]. Inflamasyon fazı nötrofil sayısı, mast hücreleri, lenfositler ve metabolizmaları ve deri makrofajlarının sayısında artma meydana gelebilir [27].

Proliferasyon Evresi: Hücre çoğalması olarakta bilinen proliferasyon evresi inflamasyon fazının bitimiyle başlamakta ve yaklaşık üç hafta sürmektedir. Bağ dokunun ana hücreleri olan fibroblastlar, yara üzerindeki iyileşmeyi gerçekleştirmek amacıyla granülasyon dokusunu meydana getirirler. Kan damarı hücreleri endotel hücrelerden meydana gelir. Granülasyon dokusu fibroblast tarafından üretilen kollejen ve proteoglikandan oluşmaktadır. Yara iyileşme sürecinde büyük önem arz eden proliferasyon evresinde granülasyon dokusu yara bölgesini doldurur. Buradaki fibroblastlar yapıları değişerek ve fonksiyonel olarak farklılaşarak, miyofibroblast diye isimlendirilen kasılma yeteneğine sahip yapıları meydana getirirler. Miyofibroblastların kasılması ile yara alanının küçülme süreci başlamaktadır [25], [26].

Maturasyon Evresi(Remodeling): Yara iyileşme sürecinin son evresidir. Maturasyon evresinin süresi diğer evrelere oranla en uzundur. Kolajen lifleri yara dokuları doğal deri liflerine oranla daha düzenli bir şekilde şekillenir. Yara dokuları fibroblast, makrofaj ve nötrofiller ile sindirime uğrarlar [24], [27].

Tipik yara örtücülerin periyotları yara ve çevresine, hemostaz fazın başladığı süreye, inflamasyon fazının uzunluğuna, proliferasyon fazının hafta ya da ay sürmesine bağlı olarak şekillenirler. Bu faktörlerin karar verilmesi hastalığın iyileşmesinde yaş, cinsiyet, yaşam biçimi, etnik yapı, deri kalınlığı, genetik yapı, hasar bölgesi gibi faktörler bazı karar ölçütleridir [28].

2.2 Yara Örtücü Çeşitleri

Yara örtüleri kullanım amacına, yaranın çeşidine ya da yara bölgesine göre farklı çeşitlerde olabilmektedirler.

2.2.1 Hidrokolloit Yara Örtüleri

Hidrokolloitler karboksimetilselüloz yara örtüleri, jelatinler ve pektinler içermeleriyle poliüretan film ya da köpüklere göre güvenli yara örtüleridir. Hidrokolloitler 300 $g/m^2/24$ saat 'den daha düşük nem geçiş hızına sahiptir. Bu örtüler orta derecedeki yaralar için kullanılabilir, yaranın iyileşmesini ve yeni kan damarlarının gelişmesini katkı sağlar. Sinir uçlarındaki nem ve fazla yara sıvısını (ekstrüda) azaltır. Yaranın iyileşme sağlayabilmesi için hidrokolloit yara örtüleri 6 gün ve üzerinde kullanılmalıdır [29].

2.2.2 Film Yara Örtüler

Film yara örtüleri ince, su buharı geçirgenliğine sahip ancak ekstrüdayı sınırlı absorplayabilen özellikteki poliüretan yapıları içerir. Film örtüler yara üzerinde yedi gün civarında kalarak yarayı dış ortamdan korur ve zararlı bakteri geçişini engellerler. Film örtüleri cildin epidermis dokusuyla yara yüzeyinin yapışmasını engellemektedir [30]. Yarı geçirgen film olarakta adlandırılan film yara örtüleri adezif ve poliüretan membran formunda da üretilebilmektedir. Şeffaf ve kırılgan yapıları ile yara bölgelerinde deri ile yapışarak tahrişe neden olabilmektedirler [31].

2.2.3 Aljinat Yara Örtüler

Aljinatlar yapı itibariyle yara örtü malzemesi olmaya oldukça elverişlidirler. Aljinat lifleri kalsiyum iyonlarını barındırır ve yara ile temas halinde vücuttaki sodyum iyonlarıyla yer değiştirerek lifin bir kısmı sodyum aljinat haline gelmektedir.

İyon değişimi ile birlikte aljinat lifleri şişerek yara yüzeyinde jel tabakası oluşturmaktadır. Bu kimyasal değişim ile aljinat lifleri yara yüzeyinin nemli kalmasına sebep olarak yarayı iyileştirerek yara örtüsü olarak kullanılabilmektedirler [2]. Çeşitli çalışmalarda aljinat liflerinin daha emici hale getirmek amacıyla kalsiyum aljinat liflerinin yapısına sodyum iyonları eklenebilmektedir. Bu işlemle aljinat liflerinin absorbans kapasitesi geliştirilebilmekte ve daha yüksek oranda yara sıvısı absorplayabilmektedirler [29].

2.2.4 Köpük Yara Örtüleri

Köpükler yapı itibariyle esnektir ve geniş gözeneklere sahip malzemelerdir. Poliüretan ya da silikon bazlı köpük yara örtüleri köpük yara örtüsü olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar [2].

Silikon bazlı köpük yara örtüleri polidimetilsiloksan ve kalaylı oktanat katalizöründen elde edilmekte ve tıbbi amaçlı derin yaralanmalarda tercih edilmektedir [32]. Poliüretan köpük yara örtülerin gözenekli yapıları ile sıvıyı absorplama kapasiteleri yüksektir, yara yüzeyi ile temas halinde yara sıvısını poliüretan köpüğün içerisine absorbe ederek diğer tarafına geçmektedir. Böylece yara yüzeyinin kuruması önlenmekte ve yaranın iyileşmesi doğal sürecinde devam etmektedir [32]. Köpük yara örtüleri; kullanım kolaylığı, termal izolasyon sağlaması, bakteri geçişini engellemesi, yara sıvısını köpük içerisine absorbe edebilmesi ve gaz geçişine izin vermesi gibi parametreleri ile sıklıkla kullanılmaktadır [33].

2.3 Yara Örtülerinin Özellikleri

Yara örtüleri günümüzde geniş kullanım alanına sahip pratik, kolay uygulanabilir, steril malzemelerdir. Yara örtülerinden beklenen önemli özellikler; zararlı mikroorganizmalara karşı yarayı koruyabilmeleri, ekstrüdayı absorplama kapasitesitelerinin yüksek olması ayrıca yaranın iyileşmesini hızlandıracak katkıları içermeleridir. Farklı çeşit ve uygulamalarla elde edilen yara örtüleri; hidrojel örtüler, aljinat örtüler, silikajeller, hidrokolloit örtüler, film örtüler, köpükler ve titanyum kaynaklı örtülerdir [26].

Sıvı kontrolünün sağlanması, koku geçişini engellemesi, antimikrobiyal etkinin olması, fiziksel bariyer özellikte olması, uygun ph ve nem değerleri ile ölü dokunun temizlenmesi, kan durdurucu etkisi, yaradan kolayca ayrılabilmesi ve maliyetlerinin uygun olması yara örtülerinin başlıca özelliklerindendir [34].

2.4 Film Hazırlama Yöntemleri

Polimerik esaslı film hazırlama yöntemleri; eriyiğin katılaştırılması yöntemi, ısıtarak jel haline getirme yöntemi ve çözücü uzaklaştırma yöntemleri olmak üzere üç tanedir. Eriyiğin katılaştırılması yönteminde, film çözeltisi ısıl işleme maruz bırakıldıktan hemen sonra soğutularak faz değişimi ile katı hale gelmektedir.

Çözücü uzaklaştırma yönteminde ise büyük yapılı moleküller uygun çözücülerde çözdürülmektedir. Plastikleştirici veya çapraz bağlayıcı ilavesi yapılabilmektedir.

Elde edilen çözelti ince bir tabaka şeklinde kaplara dökülmekte ve ardından soğutularak film haline getirilmektedir. Isıtarak jel haline getirme yönteminde, serum proteini, soya, kazein, buğday proteini gibi protein filmlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır [35].

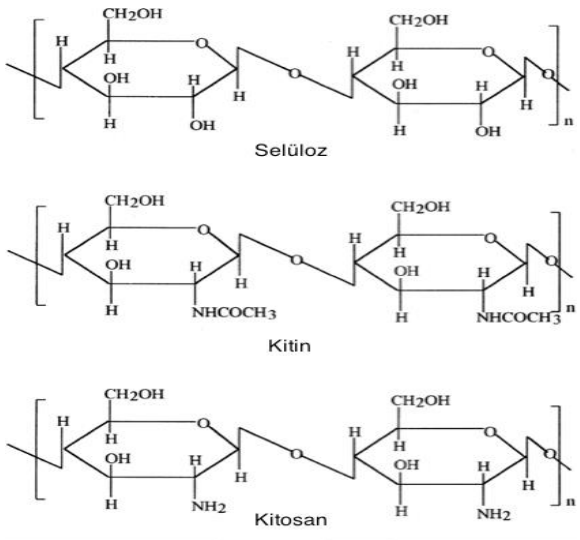
BÖLÜM 3

KİTOSAN, JELATİN, SARI KANTARON VE PROPOLİS

3.1 Kitosan

3.1.1 Kitosan ve Özellikleri

Kitin, selülozdan sonra en sık kullanılan deniz canlılarının kabuk kısmında bulunan doğal bir biyopolimer çeşididir. Doğada kitin halkalılar, solucanlar, selenterler, deniz yosunları, bazı bitkiler, böcekler, mantarlar ve bakterilerden elde edilebilmektedir. Kitinin deasetilasyonu sonucu kitosan elde edilmektedir. Kitin, kitosan ve selülozun doğal kaynak türevi olması ve toksik etkisinin bulunmaması en önemli avantajıdır. Kitin, kitosan ve selülozun kimyasal yapısı Şekil 3.1'de gösterilmiştir [36].



Şekil 3.1 Kitin, kitosan ve selülozun kimyasal yapısı [37]

Kitin, poli-[β-(1,4)-2-asetamid-2-dioksi-β-D- glukopiranoz] yapısında ve düşük oranda da 2-amino-2-deoksi-β-glukopiranoz monomerlerini içermektedir.

Kitosan, poli-[β-(1,4)-2-amino- 2-dioksi-β-D-glukopiranoz] kimyasal zincir yapısına sahiptir. Kitin, kitosan ve selülozun yapısı kimyasal olarak birbirlerine benzemektedir. Karbon atomunun bağlı olduğu kimyasal grup çeşidine göre, selülozda hidroksil grubu ikinci karbona bağlıyken, kitosanda amin grubu bağlı, kitinde ise asetamid grubu bağlıdır. Kitosan biyopolimerine ait kimyasal özellikler Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Kitosanın kimyasal özellikleri [2]

ÖZELLİK	**DEĞER**
Molekül Ağırlığı	50-2000 kDa
Deasetilasyon Derecesi	%40-100
Viskozite	<2000 mPas
Su baglama kapasitesi	%450-1150
Yağ baglama kapasitesi	%314-535
Yığın Yoğunluğu	0.06-0.39 g/cm^3
Renk	Donuk sarı-beyaz
Çözünürlük	Suda
pH	<6.5

Su, alkol ve seyreltik asit ve baz çözeltilerinde çözünmeyen kitin, bu özelliklerinden dolayı kararlı bir yapıya sahiptir ve endüstriyel kullanımı yaygın değildir. Kitin molekülünün alkali ortamdaki deasetilasyonu sonucu kitosan molekülleri elde edilir. Kitosan sahip olduğu amin grupları ile nadir bulunan katyonik bir bileşiktir. Hidrofilik yapısı, toksik olmayışı, antimikrobiyel etkisi ve doğal bir biyopolimer olması ile önemli bir madde çeşididir [35].

3.1.2 Kitosanın Kullanım Alanları

Klinik uygulamalarda kitosanın biyofonksiyonalite ve yığın özellikleri geliştirilmiştir. Yüzey modifikasyon teknikleri karışımların harmanlanması, düşük sıcaklık plazma oksidasyonu ve sürfaktan ilavesiyle çeşitli şekillerde yapılmaktadır. Ayrıca kitosan kararlı halde üretilebilmekte, yüzey modifikasyonu ve liyofilizasyon ile gözenekli biyoiskeleti oluşturulabilmektedir. Kullanılacak biyoyapılı katkı malzemeleri ile kitosanın yapısı geliştirilebilmekte ve birçok bilimsel uygulamada kullanımı yaygınlaştırılabilmektedir. Kitosanın kullanıldığı proseslere örnek olarak; membranlar, nanojeller, filmler, nanofiberler, hidrojeller, nanopartiküller, tanecikler ve bandajlar verilebilmektedir [38].

3.1.3 Kitosanın Yara İyileştirmedeki Rolleri

Kitosan kitin türevi katyonik polimer çeşididir. Her yıl yaklaşık yüz milyar ton kitin farklı kaynaklardan elde edilmektedir. Kitosanın çoğunlukla yara örtücü, yapı iskeleti ya da antimikrobiyal ajan uygulamaları vardır [39]. Ayrıca kitosan biyobozunur ve toksik etkisi olmayan biyopolimer olması ile ideal yara örtücü kullanım malzemeleri olmuştur. Kitosan temelli yara örtüler yarayı kapatma, derinin nefes almasını sağlama ve neovaskülerizasyon ile yaranın iyileşmesine katkı sağlama özelliklerine sahiptirler. Yara örtücüler bu özellikleriyle yara kaynaklı uzuv kaybını azaltırlar [40]. Kitosan ayrıca hemostatik ve analjezik etkiye sahip olan, toksik olmayan özellikleriyle yara örtücü malzeme olarak kullanım son derece uygun olan biyopolimerdir.

Kitosanın Biyomedikal Uygulamaları;

- İlaç salınımı
- Gen transferi
- Biyo görüntüleme
- Hemodiyaliz
- Biyoyapıştırıcı
- Antidiyabetik
- Yara örtücü
- Doku mühendisliği [34]

Antimikrobiyal Etkisi: Yaralar travma sonrasında çok hızlı bir şekilde enfeksiyon kapabilmektedirler. Bu yüzden ideal yara örtücüde öncelikle olması gereken özellik antimikrobiyal etkidir. Kitosan bakteri, mantar ve virüs gibi patojen kaynaklı mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki göstermektedir [3]. Düşük molekül ağırlıklı kitosanın antimikrobiyal özelliğinin daha yüksek olduğu ve insan vücuduna yaradan ayrılırken acı vermediği gözlemlenmiştir. Farklı çalışmalar kitosanın antibakteriyel özelliğinin mikroorganizmanın çeşidi, hücre sayısı, kitosanın konsantrasyonu, bağlanma kapasitesinin, hidrofilik/hidrofobik karakterinin, çözünürlüğünün, hücre metabolizmasına etkisinin bağlı olduğunu göstermiştir [41].

Kitosan gibi katyonik biyopolimerler sıcaklık, pH, ve elektrik alanı gibi dış etkenlere cevap verebilmektedir [42]. Bu faktörlerin iki seçenekli antimikrobiyal mekanizmaya sahip olduğu bilinmektedir. İlk mekanizma kitosanın polimer zincirlerindeki katyonik gruplar ile hücre yüzeyindeki anyonik grupların etkileşimidir. Yapılan çalışmalarda amonyum kaynaklı kitosanın pozitif yüklerinin artmasıyla hücre duvarındaki bağların güçlenmesi ve bundan dolayı antibakteriyel aktivitenin yükselmesine sebep olmuştur. Bu etkileşim bakteri hücreleri ve yaşayan hücrelerin çevresindeki tabakanın geçirmezliğini geliştirir. Diğer mekanizma hücre çekirdeğine RNA ve düşük molekül ağırlıklı kitosan ve kitosan oligomerlerinin istilasını içerir [43].

Yara Örtüsü Olarak Kullanımı: Yara örtüleri yaralı dokusunun bütünlüğünü sağlamaktadır. Ayrıca yara örtüleri hemostaz olayından organizmaları koruyabilmektedir. Ancak yara örtüleri koügülasyon, inflamasyon ve matris sentezi gibi kompleks süreçleri içerir. Kitosan esaslı yara örtücü film uygulamalarında hayvanların açık yaralarına uygulandığında yara izini bırakmadığı görülmüştür. Kitosan örtüleri biyouyumlu ve biyobozunur olmaları yara örtü prosesleri açısından son derece önemlidir. Kitosan biyopolimerinin doğal kaynaklı ve toksik etkisi olmayan özellikte olması ile yara örtüsü film uygulamalarında kullanılabileceği görülmüştür. Ek olarak kitosan örtülerinde doku uyumluluğu özelliğinin olduğu yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir [3].

Hemostatik (Kanama Durması) Etkisi: Hemostaz prosesi, kanamanın durması ve hasarlı kan damarından kanın akmasının engellenmesi sürecidir.

Hemostatik faktörler yara iyileştirmede ilk basamak olan hemostaz evresini başlatmasından dolayı çok önemlidir. Yapılan bir araştırmada, yaralı insanlara bitki ve yağ türevi ürünleri ayrıca hayvan kaynaklı hemostatik özellikteki ilaçlar kullandırılmıştır. Bunlardan kitosan temelli biyopolimer örtülerin kanı durdurmada etkili olduğu görülmüştür. Kitosanın deasetilasyon derecesinin yara hemostazına etki ettiği görülmüştür. Yapılan araştırmalar sonucu yüksek deasetilasyon derecesine sahip kitosanın kanama durdurma etkisinin daha yüksek olduğu görülmüştür [34].

Analjezik (Ağrı kesici) Etkisi: Yara iyileştirme yöntemlerinde oldukça önemli olan bir diğer parametre analjezik (ağrı kesici) etkileridir. Acıyı azaltacak etkide analjezik olması yara örtülerinden beklenen bir diğer önemli özelliktir. Kitosanın analjezik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar, söz konusu etkinin var olduğunu kanıtlamaktadır [37].

3.2 Jelatinin Yapısı ve Kullanım Alanları

Jelatin, hayvan derisinden, kemiklerinden ve nadiren de balık yüzgeçlerinden termal denatürasyon ile elde edilen biyoprotein maddedir. Glisin, prolin ve 4-hidroksiprolin olmak üzere temelde üç aminoasit içermektedir. Jelatinin yapısındaki pirolin oranı yüksek ise daha güçlü jel haline gelebilmektedir. Yüksek üçlü helezon yapısı içeriği olan jelatinin su içinde şişme özelliği de artmaktadır [44].

Jel Kuvveti (Bloom): Jelatinin endüstriyel ölçekte kalite özelliği olarak nitelendirilen bloom değeri jel sertliği ya da jel direnci olarak nitelendirilmektedir [45]. Kısaca bloom değeri, 12,7 mm çapındaki düz tabanlı silindirin jel yüzeyinde 4 mm derinlik açması için gerekli ağırlık birimi olarak açıklanmaktadır. Bloom değeri 150'den küçük olan düşük, 150-220 arasında olan orta, 220'den yüksek olanlar ise yüksek değer olarak sınıflandırılmaktadır. 250-260 arası bloom değeri olan jelatinler sanayide sıklıkla kullanılanlardır [45]. Jelatinin ortalama molekül ağırlığı mekanik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Jelatin eldesi sırasında uygulanan ön işlem ve ekstraksiyon prosesleri ortalama molekül ağırlığını büyük ölçüde belirlemektedir [46].

3.3 Propolis

3.3.1 Propolis ve Özellikleri

Propolis koruyucu özelliğinden dolayı Yunancadan ‘‘pro’’ ön ve ‘‘polis’’ şehir sözcüklerinden türetilen, şehir koruması anlamına gelen, arıların özel olarak ürettikleri bir salgı çeşididir. Bitkilerin salgılarından ve tomurcuklarından, sindirim sisteminde özel enzimatik reaksiyonlara girerek kovanlarını koruma amaçlı ürettikleri maddelere propolis denilmektedir. Propolis koyu kahve renginde, kendine has bir kokuya sahip, bileşiminde reçineler (%45-44), balmumu ve yağ asitler (%25-35), uçucu yağlar (%10), polifenoller, mineraller ve vitaminler içermektedir [47].

Propolisin Kavak, Huş, Akdeniz, Yeşil Brezilya, Kırmızı Propolis, Clusia, Pasifik, Kenya ve Kahverengi olmak üzere farklı çeşitleri vardır [48]. Propolis içindeki etken madde ve fenolik bileşiklerin oranına bağlı olarak arıların ürettikleri bölgelere göre farklı besin değerlerine sahiptir. Propolisin içindeki etken madde oranı yüksek bileşenlerin çeşitli ekstraksiyon yöntemleri ile elde edilmesi sonucu oluşan maddeye propolis ekstraktı denir. Propolis ekstraktı içinde çözdürülen çözücü cinsine bağlı olarak farklı etken maddeleri barındırabilmektedir [47]. Propolisin fizyolojik olarak insan sağlığını etkileyecek önemli faydaları arasında; antimikrobiyal etki, diüretik etki, antikanserojenik etki, antifungal etki, sindirim sistemi ve kalp damar sistemine etkisi sıralanabilmektedir.

3.3.2 Propolisin Antimikrobiyal ve Yara İyileştirici Özelliği

Propolisin bileşimindeki flavonoitlerin vücudun savunma hücreleri makrofajları etkinleştirdiği gözlemlenmiştir. Propolisi meydana getiren hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksit gibi metabolitler tek olarak bir fayda sağlayamazken, propolisin doğal formülasyonu ile biraraya gelince yararlı bileşenler haline gelmektedirler [47]. Ayrıca propolisin bileşenlerinden kafeoilklinik asit ve türevlerinin makrofajların sayısını arttırdığı ve hareketlerini hızlandırdığı gözlemlenmiştir [49].

In vitro çalışmalarda, propolisin gram pozitif bakterilere karşı geniş aktivite spektrumu gösterdiği, gram negatif bakterilere karşı ise aynı etkiyi sağlayamadığı gözlemlenmiştir [50]. Yapılan başka bir çalışmada, propolisin bileşimindeki flavonoitlerin yapısındaki galangirin maddesinin *Bacillus Subtilis* üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir [51].

Propolisin antimikrobiyal ve yara iyileştirici özellikleri;

- Bakterilerin hızlı çoğalmasını durdurur.
- Bakterilerin hücre duvarını parçalamakta ve özellikle antibiyotiğe dirençli olan bakterilerin etkinliğini azaltarak antibiyotik tedavisindeki yararlanımı arttırır.
- Bağışıklık sistemine uyarı göndererek makrofajların sayısını arttırır ve savunma mekanizmasını canlı tutmaya yardımcıdır [52].

Propolisin içerisindeki flavonoitler ile mikromantarlar ve dermofitler üzerinde de etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle mantar hastalıklarında ve ağız içi yaralarında propolisin risk faktörlerini azalttığı gözlemlenmiştir. Propolisin meyve sularında bozulmaya yol açan bazı maya ve fungusların üzerinde etkilerinin incelendiği bir araştırmada propolisin doğal koruyucu olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [47].

3.3.3 Propolis İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Son yıllarda propolisin bileşimleri ve etkinliğini ölçmek için yapılan çalışmalarda bağışıklık düzenleyici (immünomodülatör), mikroorganizma önleyici (antimikrobiyal), tümör gelişimini önleyici (antitümör), antioksidatif ve yangı giderici (antienflemetuar) etkilerine sıklıkla karşılaşılmaktadır.

Arılar propolisi farklı yapı ve bileşimdeki bitkilerden kullanım amaçlarına uygun madde sentezleyebilir ya da maddeleri dönüştürebilirler [47]. Ancak bu durumda propolisin kaynağına göre etken madde oranı, antioksidan kapasitesi ve içeriğinde belli farklılıklar meydana gelebilmektedir.

Çeşitli kaynaklardan elde edilen propolisin etkinliği ve uygulama dozu Çizelge 3.2’ de özetlenmektedir.

Çizelge 3.2 Propolislerin biyolojik etkinliği ve uygulama dozu[53]

Biyolojik Etkisi	Deneysel Yöntem	Propolis Derişimi
İmmünomodülatör (Bağışıklık sistemi üzerine etkisi)	In vivo	200 mg/kg
	In vitro	3-300 µg/100µL
Antitümör (Tümör Önleyici Etki)	In vivo	50-150 mg/kg
	In vitro	5-100 µg/µL
Antimikrobiyal (Mikroorganizmalar Üzerine Etkisi)		
Antibakteriyel	In vitro	%0,4-14,0 h/h
Antifungal	In vitro	%0,4-14,0 h/h
Antiviral	In vitro	5-100 µg/100 µL
Antidiyabetik	In vivo	100,300 mg/kg
Antiülser	In vivo	50, 250, 500 mg/kg

Propolisin sulu ve etanollü özütünün 30, 90 ve 120 günlük süreler ile, 1,3 ve 6 mg/kg dozlarda uygunlanmasıyla, sıçanların biyokimyasal serum analizlerinde belirgin bir değişim ya da toksisite görülmemiştir [54].

Propolisin yangı giderici ve kuvvetli antioksidan olan bileşeni KAFE, sıçanlara enjekte edilmiş ve etkileri incelenmiştir. Koli basilinin neden olduğu midevi yangıyı azalttığı, doku hasarını önlediği ve böbrek hastalığı tedavisinde kullanılabileceği görülmüştür [55].

Propolisli ağız gargarasının plak oluşumunu önlemesi ve dişeti hastalıklarından korumasının incelendiği bir çalışmada, gönüllü katılımcılara propolisli damla, serum fizyolojik ve klorhekzidin gargara kullandırılmıştır. Araştırma sonucunda en iyi etkinin klorhekzidin içeren gargarada olduğu görülmüş, ancak propolisli damlanın da bakteri ve plak oluşumunu engellemede iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır [56].

3.4 Sarı Kantaron

Çay çiçeği, binbirdelik otu, tentürdiyot çiçeği, sarı çiçek, yara otu olarakta bilinen sarı kantaronun ilk tıbbi kullanımının Yunanistan'da başladığı bilinmektedir. Yaralarda, yanık tedavisinde, böcek ısırmalarında kullanılan sarı kantaronun bunun yanında sinir ağrısı tedavisinde, depresyonda ve sıtma tedavisinde de kullanıldığı bildirilmektedir [57].

3.4.1 Sarı Kantaronun Yapısal Özellikleri

Sarı kantaron içerisinde naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisi), fluoroglusinoller (hiperforin, adiperforin), biflavonlar, flavonol türevleri, ksantonlar içermekle beraber başlıca aktif maddesi hiperforindir [58].

Hypericum perforatum'um topraküstü kısımları içinde bulunan hiperisinden dolayı antidepresan, biflavonoitleri ve hiperforinden dolayı sedatif, antienflamatuar, antiülserojenik ve analjezik; flavonoitlerden dolayı diüretik ve astrenjan; uçucu yağ ise antifilojistik etkiye sahiptir [57].

3.4.2 Sarı Kantaronun Yara İyileştirici Özelliği

Sarı kantaron bitkisinin homeopatide ağrı kesici etkisi ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bakteri ve mantarlara karşı etkileri araştırılmış ve gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkisinin gram negatif mikroorganizmalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır [52]. Haricen; yara ve hafif kesiklerin tedavisinde ayrıca viral enfeksiyonlarda zeytinyağı ve ayçiçek yağı içerisinde hazırlanmış ekstreleri topikal olarak uygulanabilir [57].

Sarı kantaronun %20'lik sulu ekstraktının tavşanlarda oluşturulan yaralara enjekte edilmiş ve yaralarda iyileşme gözlemlenmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, yaprakların %60'lık etanollü ekstresinin oluşturulan yaralarda epitelizasyon hızını arttırarakiyileşme sürecini kısalttığı gözlemlenmiştir [59].

Antimikrobiyal Etki: Sarı kantaronun topraküstü kısımlarının *E.coli, Proteus vulgaris, Streptococcus mutans, S.sanguis, Staphylococcus Oxford* ve *S. Aureus*'un çoğalmasını engellemiştir. Ayrıca etken maddesi hiperisin ile şarbon, vesikular, Hepatit B ve anemi virüsünün çoğalmasını durdurucu etkisi bildirilmiştir [59].

3.5 Deri Yoluyla Bulaşan Mikroorganizmalar

Zararlı mikroorganizmalar çeşitli yollar ile temas ederek insan sağlığını tehlikeye sokabilmektedir. Deri yoluyla bulaşan zararlı mikroorganizmalar *S.aureus, S.typhi, B.cereus* ve *E.coli*'dir. *S.aureus*, deri yüzeyinden vücuda girebilen, bulantı, kusma ve ishal belirtileri gösteren gram pozitif zararlı bir mikroorganizma çeşididir. Toksin maddeleri aside ve sıcaklığa karşı dirençlidir, hasta sağlığı açısından risk oluşturabilen zararlı mikroorganizmadır [69].

Salmonella typhi gıda teması ile bulaşabilen, doğada yaygın olarak bulunan, sadece insanlar için patojen özellikte olan zararlı bir mikroorganizma çeşididir. Tifo mikrobu olarakta bilinen özellikle hijyenik koşulların gelişmediği bölgelerde bulaşabilen tehlikeli bir gram negatif patojendir [69]. *E.coli*, koli basili olarak bilinen gram negatif bakteri grubunda, dışkılardan bulaşan, ateşli hastalık, ishal vb. rahatsızlıklara sebep olan bir mikroorganizma çeşididir [70]. *B.cereus* gram pozitif ve aerob bakteri sınıfında, gıda kaynaklı olarak bulaşabilen zararlı patojen bir mikroorganizma çeşididir. İnsan vücudunda inkübasyon süresi 1-5 saat arasında değişir, belirtileri kusma, ishal, şiddetli bulantı ve yüksek ateş şeklindedir [71].

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1 Kullanılan Kimyasallar ve Ekipmanlar

- Kitosan, Yüksek Molekül Ağırlık, Nu-da Gıda Nebati Yağ ve Yem San. Ltd
- Jelatin, Beşel Endüstriyel Ürünler Tic. A.Ş.
- Sıvı Propolis Ekstraktı, Aksuvital Doğal Ürünler A.Ş.
- Sarı Kantaron Ekstrakt, Nu-da Gıda Nebati Yağ ve Yem Ltd
- Gliserin, Teknik
- Asetik Asit(%96), Merck
- Tween 80, Sigma Aldrich
- Fosfat Tampon Tuz (PBS)-7.2
- Nutrient Agar, Merck Microbiology GranuCult
- Kalınlık Ölçer, Fowler IP54
- Manyetik Karıştırıcı, MR Hei-Standard MS300HS
- pH Metre, HANNA HI 2211 Ph/ORP Meter
- Etüv, ACUTEK PCD-E 300 Serials
- İnkübatör, WiseCube Wisd Laboratory Instruments
- Santrifüj Cihazı, NF 615
- Hassas Terazi, AND GR-200

- Ultrasonik Banyo, ALEX Machine Ultrasonic Cleaner
- Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), Bruker Tensor 27
- Işık Mikroskobu, OLYMPUS BX53

4.2 Yara Örtücü Film Hazırlanması

Yara örtücü filmlerin hazırlanmasında hayvansal protein sınıfında olan jelatin ve doğal bir polisakkarit olan kitosan ana film bileşenleri olarak kullanılmıştır.

Bölüm 2.4 ’de açıklanan dökme yöntemi ile hazırlanan filmlerin bileşimi kitosanın ve jelatinin oranı değiştirilerek çeşitlendirilmiştir. Hazırlanan filmlerde plastikleştiricinin etkisi incelenmiş, elde edilen film örnekleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Plastikleştiricilerin kullanılmadığı durumda film elde edilememiştir (Şekil 4.1a). Plastikleştirici olarak gliserin ve Tween 80 seçilmiş her iki plastikleştiricinin oranları toplam çözeltinin %0,2 ile %0,5 arasında denenmiş ve gliserin ve Tween 80 plastikleştiricilerinin ayrı ayrı kullanıldığı durumlarda hazırlanan filmlerin kırılgan ve dayanıksız olduğu görülmüştür (Şekil 4.1b ve 4.1c). Her iki plastikleştiricinin de kullanıldığı durumda istenen film yapısı elde edilmiş (Şekil 4.1d) ve sonraki çalışmalarda gliserin ve Tween 80 oranı sabit tutulmuştur. Yara örtücü olarak kullanılmak üzere hazırlanan filmler ve kodları Çizelge 4.1’ de verilmiştir.



(a) **(b)** **(c)** **(d)**

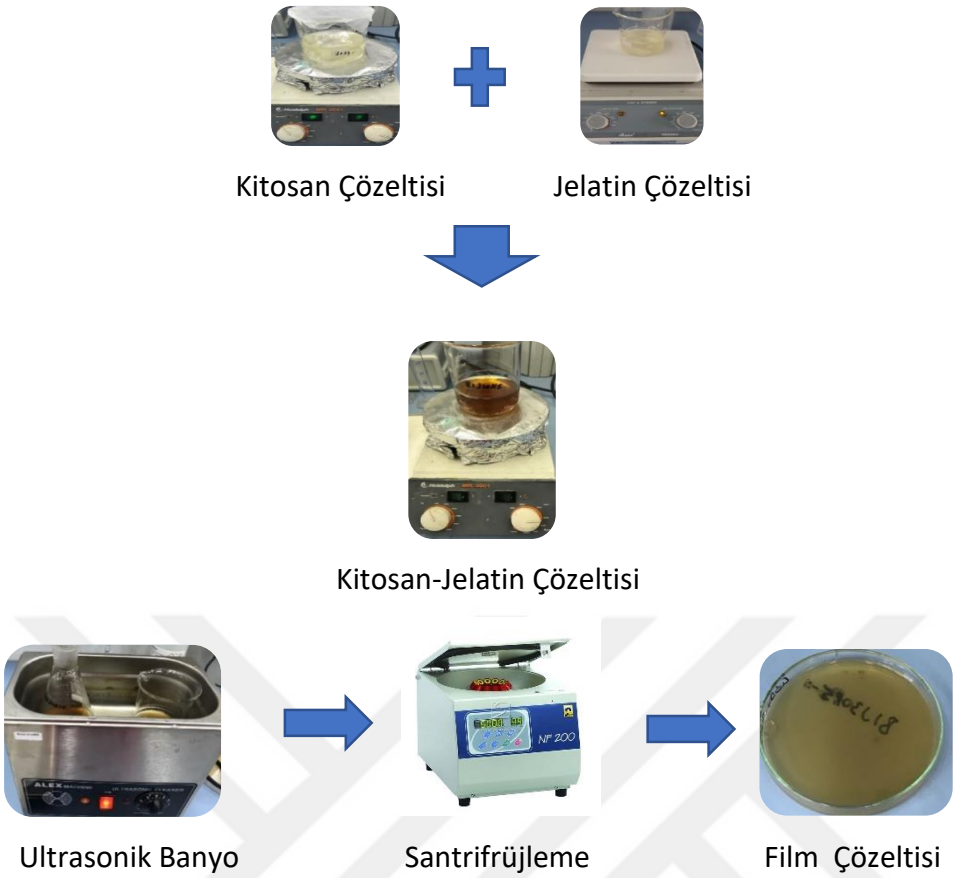
Şekil 4.1 Plastikleştiricilerin film yapısına etkileri (a)Plastikleştirici kullanılmayan film (b)Sadece gliserin kullanılan film (c)Sadece Tween 80 kullanılan film (d)Gliserin ve Tween 80 kullanılan film

Çizelge 4.1 Yara örtücü film kodları

KOD	**K1J1**	**K1J5**	**K1J10**			
KİTOSAN /JELATİN	1:1	1:5	1:10			
KOD	**K1J1S1**	**K1J1S5**	**K1J5S1**	**K1J5S5**	**K1J10S1**	**K1J10S5**
KİTOSAN /JELATİN	1:1	1:1	1:5	1:5	1:10	1:10
SARI KANTARON	%1	%5	%1	%5	%1	%5
KOD	**K1J1P1**	**K1J1P5**	**K1J5P1**	**K1J5P5**	**K1J10P1**	**K1J10P5**
KİTOSAN /JELATİN	1:1	1:1	1:5	1:5	1:10	1:10
PROPOLİS	%1	%5	%1	%5	%1	%5

Şekil 4.2'de yara örtücü film hazırlama yöntemi şematik olarak gösterilmektedir. K1J5P1 kodlu filmin hazırlanmasında kullanılan tipik bir prosedür ise şu şekilde verilebilir: Kitosan ve jelatin çözeltileri ağırlık yüzdeleri sırasıyla %1 ve %5 olacak şekilde hazırlanmıştır. 1 gram kitosan %1 (v/v)'lik asetik asit içerisinde oda sıcaklığında 400 rpm hızda karıştırılarak çözdürülmüştür. 5 gram jelatin 100 ml saf su içerisinde 50°C'de 500 rpm hızında karıştırılarak çözdürülmüştür. Kitosan çözeltisinden 50 mL ve jelatin çözeltisinden 50 mL alınarak toplam çözeltinin %1'i kadar gliserin (0,5 ml) ve Tween 80 (0,5 ml) ilave edilmiştir. Suda çözünür sıvı propolis ekstraktı %5 lik çözelti halinde hazırlanmış ve ilave edilerek oda sıcaklığında 400 rpm hızında 4 saat karıştırılmıştır.

Ultrasonik banyoda on beş dakika bekletilen film çözeltileri ardından 30 dakika 5000 devir/dakika hızla santrfrüjlenmiştir. Petri kaplarına dökülen film örnekleri oda sıcaklığında 96 saat kurumaya bırakılmıştır.



Şekil 4.2 Film çözeltisi hazırlama aşamaları

4.3 Karakterizasyon

Hazırlanan filmlerin fiziksel karakterizasyonları; kalınlık ölçümü, ağırlık ölçümü, su tutma kapasitesi testi ile, yapısal analizleri ise su buharı geçirgenliği, deri pH ile uyumluluğu, antimikrobiyal aktiviteleri, FTIR analizi yapılmış, ışık mikroskobu ile görüntüleri incelenmiştir.

4.3.1. Kalınlık-Ağırlık Ölçümü ve Toplam Uzaklaşan Madde Miktarı

Film örneklerinin kalınlıkları, kare şeklinde kesilen filmlerin 8 ayrı noktasından kalınlık ölçer kullanılarak belirlenmiştir. Çapları sırasıyla 8.8, 9.1 ve 9.8 cm olan petri kaplarına dökülen film örneklerinin yaş kütleleri tartılmış, 96 saat kurumaya bırakılmış ve filmlerin kuru ağırlıkları ölçülmüştür. Yaş ve kuru ağırlıkları arasındaki fark ile toplam uzaklaşan madde miktarı belirlenmiştir. Film örneklerinin farklı bölgelerinden 25x25 mm kareler kesilerek tartılmış ve tartımların ortalaması alınmıştır. Ağırlık ölçümü testi ile filmlerin farklı bölgelerinin kütle dağılımının ne ölçüde homojen dağıldığı belirlenmiştir.

4.3.2 Su Emme Kapasitesi

Yara örtücü filmlerin su emme kapasiteleri belirlenebilmesi için 25*25 mm ölçülerinde kesilen film örneklerinin kuru ağırlıkları (M_k) ölçülmüştür. Film örnekleri 25 ml saf suda bekletilmiş ve birer saat aralıklara ıslak kütlelerinin (M_y) ölçümleri yapılmıştır. Filmlerin 24 saatlik tartımları alınmış ve yapılarındaki bozulma incelenmiştir. Su emme kapasitesi denklem 4.1'e göre hesaplanmıştır.

$$\%\text{M (Su Emme Kapasitesi)} = \left[\frac{M_y - M_k}{M_k}\right] * 100 \quad (4.1)$$

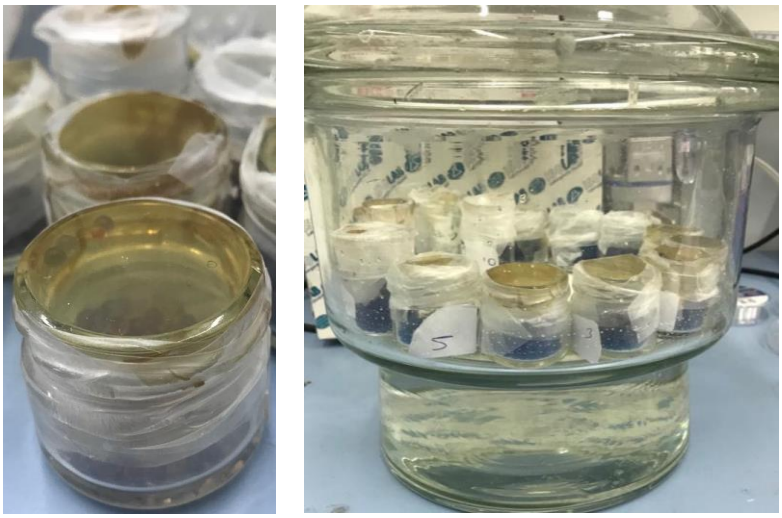
4.3.3 Su İçeriği

Çeşitli bölgelerden kesilen 25*25 mm'lik filmlerin ağırlıkları (M_f) tartılmıştır. 70°C'de etüvde 24 saat boyunca kurumaya bırakılmıştır. Kuru tartımları alınmış (M_k) ve denklem 4.2 kullanılarak hesaplanmıştır (Souza ve ark,2017).

$$\%M\ (Su\ \text{İçeriği}) = \left[\frac{Mf - M_k}{M_k}\right] * 100 \quad (4.2)$$

4.3.4 Su Buharı Geçirgenliği (SBG)

ASTM 96 metodu esas alınarak yapılan su buharı geçirgenliği için 24 saat 105°C etüvde kurutulan silikalar çapları 1,6 cm olan cam kavanozlara konmuş ve ağızları hazırlanan yara örtücü filmler ile kapatılmıştır. Daha sonra ağzı hazırlanan yara örtücü filmler ile kapalı olan kavanozların ilk ağırlıkları belirlenmiş ve içerisinde doygun NaCl çözeltisi bulunan bir desikatöre yerleştirilerek 1 saatlik zaman aralıkları ile ağırlık değişimleri kaydedilmiştir. Şekil 4.3'te su buharı geçirgenliği testi için hazırlanan düzenek görülmektedir.



Şekil 4.3 Su buharı geçirgenliği testi deney düzeneği

Kütlelerin zamana karşı grafiğinden regresyon katsayısı alınmış ve örneklerin SBG değerleri denklem 4.3'e göre hesaplanmıştır [13]:

$$\mathrm{SBG} = \frac{w}{t} \times \frac{\mathrm{x}}{\Delta \mathrm{P} \times \mathrm{A}} \qquad (4.3)$$

w / t: Kararlı durumda sistem tarafından emilen su doğrusal regresyon

A: Nem transferine maruz kalan bir film alanı (2,56x 10^{-4} m^2)

X: Ortalama numune kalınlığı

ΔP: Filmin 25 °C'de (kPa) kısmi basınç farklılığı

4.3.5 pH Ölçümleri

Hazırlanan yara örtücü filmler 25x25 mm ölçülerinde kesilmiş ve 20 ml %0,9 NaCl çözeltisinde 72 saat bekletilmiş ve 24 saat aralıkla tuzlu su içerisindeki film örneklerinin pH ölçümleri alınmıştır [60].

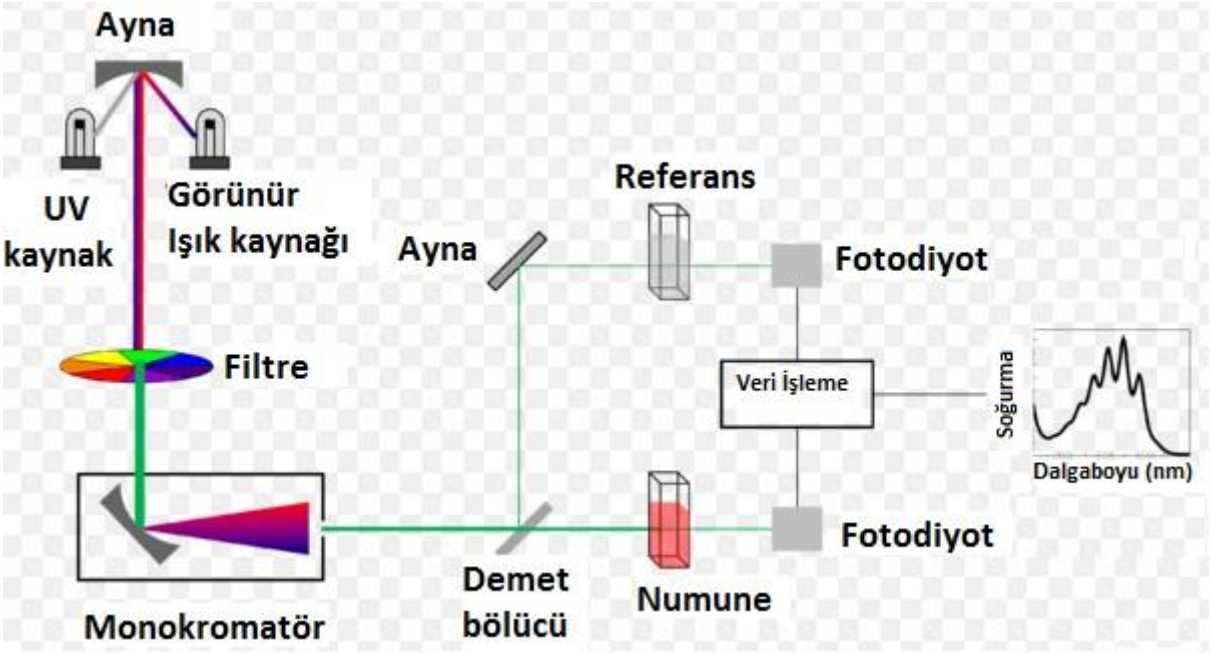
4.3.6 Yapısal Karakterizasyon

4.3.6.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometresi (FTIR)

Hazırlanan filmlerin yapısal karakterizasyonları FTIR ve optik mikroskop kullanılarak belirlenmiştir. Matematiksel Fourier dönüşüm yöntemi ışığın dalga sayısını infrared yoğunluğuna karşı ölçen kimyasal yapı analizi yöntemidir.

Kızıl ötesi bölgesi, orta dalga boyu kızıl ötesi bölgesi, uzak dalga boyu kızıl ötesi bölgesi olmak üzere üç tanımlı bölgeden meydana gelmektedir [61].

Şekil 4.4'te FTIR cihazının çalışma prensibi özetle açıklanmıştır. Işık kaynağından çıkan ışınların yarısı numuneden diğer yarısı referanstan geçmektedir. Işın, monokromatörden geçerek farklı dalga boylarına ayrılıp dedektör üzerine düşmektedir. Tanımlı dalga boylarına karşılık gelen pikler üzerinden numunenin spesifik içerdiği maddeler tayin edilebilir, ancak safsızlığı ile ilgili yorum yapılamamaktadır [79].



Şekil 4.4 FTIR cihazı çalışma prensibi[62]

FTIR cihazının okuduğu pik değerlerinde 3600-1200 cm^{-1} aralığı fonksiyonel gruplar bölgesi, 1200-700 cm^{-1} bölgesi ise parmak izi bölgesi olarak tanımlanmaktadır. Parmak izi bölgesi moleküldeki yapısal ve bileşim değişikliklerini okuma bölgesidir. Molekül yapısında ya da bileşiminde meydana gelen değişimler bu bölgedeki absorpsiyon piklerindeki değişim ile gözlenebilir. Parmak izi bölgesinin aralığının dar olmasından dolayı titreşim frekansları birbirlerini çok etkilemektedir. Bu sebeple bu bölgenin yorumlanması ve pik değerlerine karşılık gelen bağların saptanması maddenin yapı analizi açısından oldukça önemlidir [63].

4.3.6.2 Filmlerin Mikroskobik Görüntüsü

Hazırlanan yara örtücü filmlerin ve katkıların yapı içinde nasıl dağıldığı ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

4.3.7 Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal aktivite testleri için agar disk difüzyon metodu kulanılarak gram pozitif bakteriler *B. subtilis*, *S.aureus* ve gram negatif bakteriler *E. Coli, S.typhimurium* ile çalışılmıştır. Antimikrobiyal aktivite testlerinden önce, dört mikroorganizma da aktive edilmiş ve 37 °C'de 24 saat süreyle inkübatörde bekletilmiştir. Aktifleştirilmiş her bir bakteri kolonisinin Nutrient Agar besiyerine ekimi yapılmış ve tekrar 37 °C'de 24 saat süreyle inkübatörde bekletilmiştir. %1'lik bakteri solüsyonu agar besiyerine eklenmiş ve çalkalanarak homojen bir dağılım sağlanmıştır. Kare şeklinde (1x1 cm^2) kesilen filmler, otoklavdan alınmış agar besiyerlerine ekilmiş ve petrilerin orta kısımlarına steril bir pens yardımıyla yerleştirilmiştir. 37 °C'de 24 saat süreyle bakteri içeren filmlerin yerleştirildiği petri kapları inkübe edilmiş ve filmlerin etrafındaki şeffaf zonlar dört farklı bölgeden hassas bir şekilde ölçülmüştür.

BÖLÜM 5

BULGULAR

5.1 Kalınlık-Kütle Ölçümü ve Toplam Uzaklaşan Madde Miktarı

Film örneklerinin kalınlıkları Fowler kalınlık ölçer ile ölçülmüş, petri çapına bağlı olarak değişen film kütleleri ve kalınlığı ile toplam uzaklaşan madde miktarları Çizelge 5.1'de verilmiştir. Kütle ve kalınlıkların sırasıyla 53-110 mg ve 36-98 µm arasında değiştiği görülmektedir. Kütle ve kalınlıklardaki bu geniş dağılım aralığı film çözeltilerinin hazırlanmasında üç farklı çapta (8.8, 9.1 ve 9.8 cm) petri kabı kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

Filmlerin kütle ve kalınlıkları sırasıyla 8.8 cm petri kabına dökülen filmler için 52.2- 69.7 mg ve 36-54 µm, 9.1 cm petri kabına dökülen filmler için 72.6 – 84.6 mg ve 52-66 µm, 9.8 cm petri kabına dökülen filmler için 86.4 -110.7 mg ve 55-98 µm arasındadır. Çizelge 5.1'de toplam uzaklaşan madde miktarının %92-97 arasında değiştiği görülmektedir.

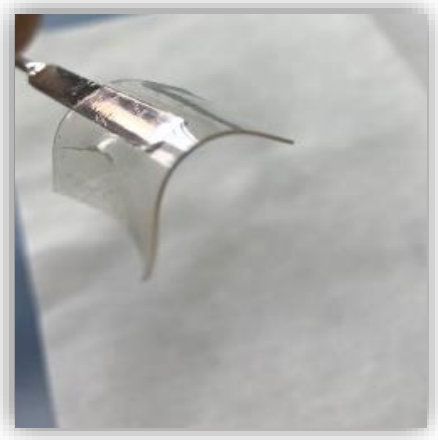
Kitosan-jelatin filmlerin yapısında kullanılan toplam katı madde (kitosan, jelatin, plastikleştiriciler ve bitkisel katkı) miktarının %3-5 (ag.) arasında olduğu dikkate alınırsa toplam uzaklaşan madde miktarının %92-97 arasında olması beklenen bir sonuçtur.

Çizelge 5.1 Film örneklerinin Kalınlık/Kütle /Toplam uzaklaşan madde miktarı değerleri

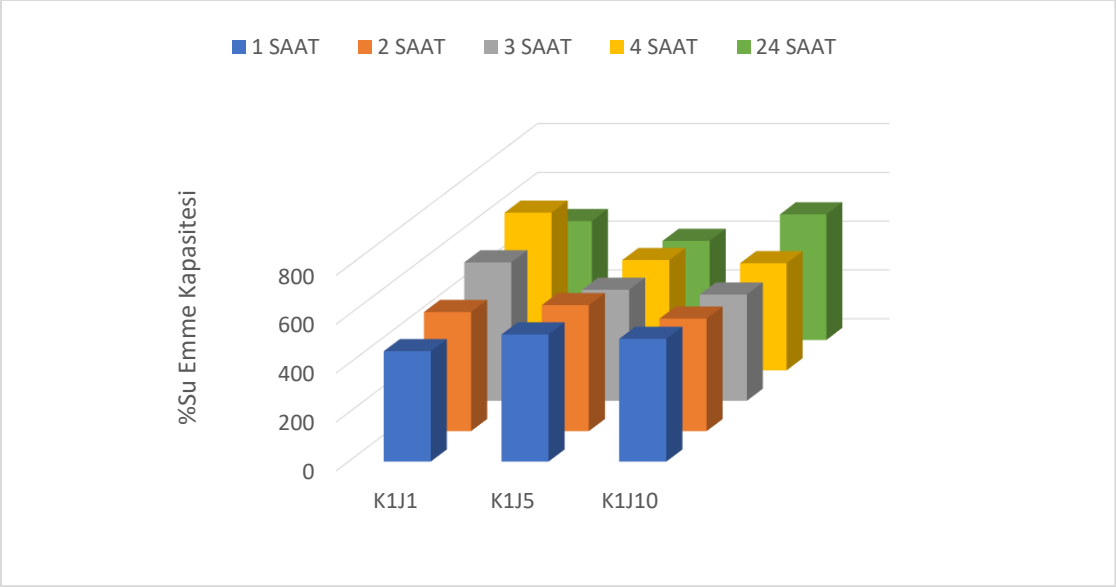
Petri çapı (cm)	Film Kodu	Kalınlık (µm)	Kütle (mg)	% Toplam Uzaklaşan Madde Miktarı
8.8	K1J1	36±9	54.9	97.6
	K1J1P1	44±6	58.1	97.7
	K1J5P5	39±5	69.7	92.3
	K1J1S1	42±4	52.2	97.2
	K1J1S5	44±	53.2	94.2
	K1J1P5	37±4	53.6	93.4
	K1J10S1	54±7	64.6	96.9
9.1	K1J5	66±3	84.6	96.2
	K1J10	52±3	75.9	95.8
	K1J5P1	57±5	79.4	95.8
	K1J10S5	60±6	72.6	96.3
9.8	K1J5S1	55±4	91.6	96.4
	K1J5S5	90±4	86.4	95.5
	K1J10P1	92±4	102.6	94.3
	K1J10P5	98±5	110.7	94.1

5.2 Su Emme Kapasitesi

Hazırlanan yara örtücü filmler için Denklem 4.1 kullanılarak hesaplanan su emme kapasiteleri Şekil 5.2, 5.3, 5.4, 5.5'te gösterilmiştir. Tüm filmlerin su emme kapasitesinin 4 saat sonunda dengeye ulaştığı ve filmlerin 24 saat boyunca da yapısal bütünlüklerini korudukları görülmüştür. Şekil 5.1'de 4 saat suda bekleyen K1J10 filmi görülmektedir.

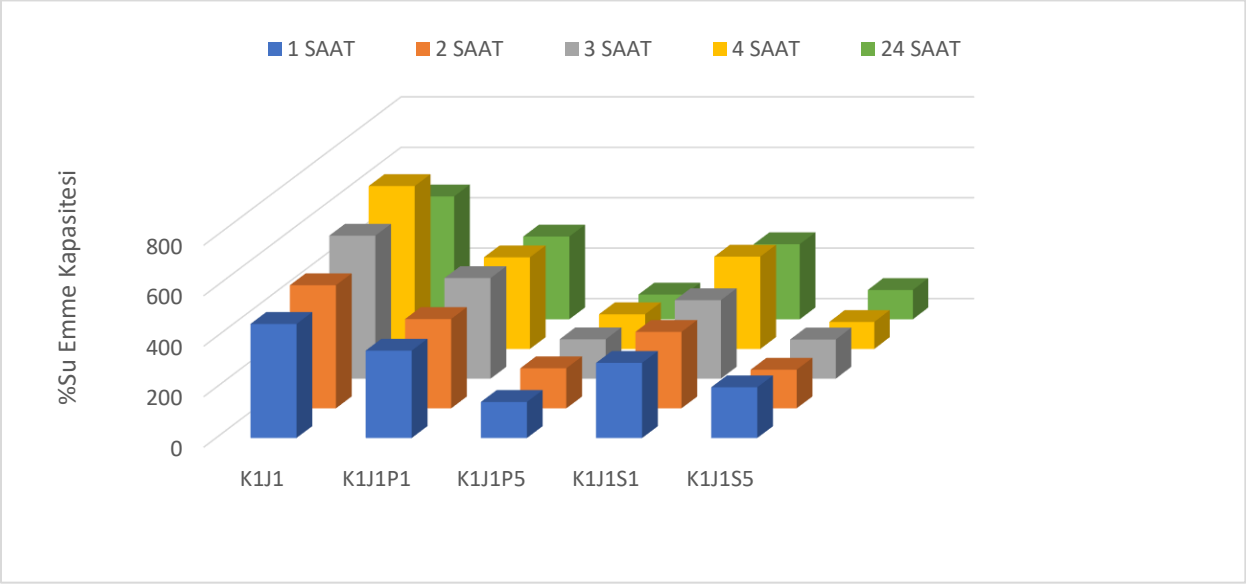


Şekil 5.1 K1J10 filmi (4 saat suda bekleyen)



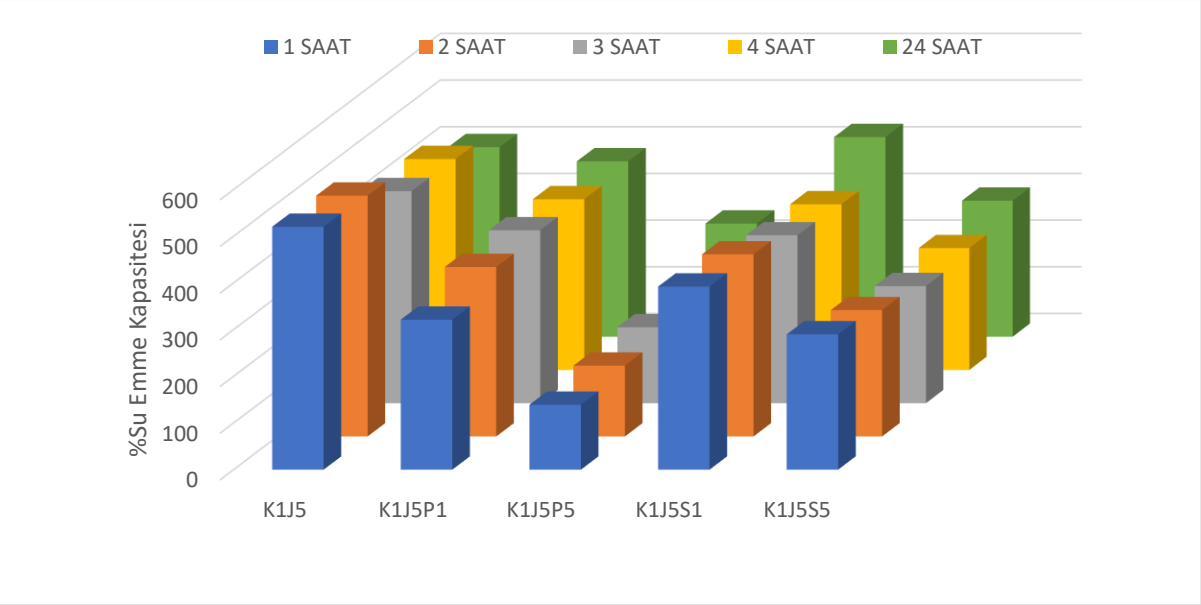
Şekil 5.2 K1J1, K1J5 ve K1J10 filmlerinin su emme kapasiteleri

Şekil 5.2'de K1J1, K1J5 ve K1J10 filmlerine ait %su emme kapasiteleri görülmektedir. K1J1 filminin su emme kapasitesi % 646, K1J5 filminin su emme kapasitesi % 451, K1J10 filminin su emme kapasitesi % 438 olarak belirlenmiştir. Filmin yapısındaki jelatin oranının artmasının su emme kapasitesini de arttırması beklenilmekle beraber elde edilen sonuçlar beklenenin aksine jelatin oranının artması ile su emme kapasitesinin düştüğünü göstermiştir.



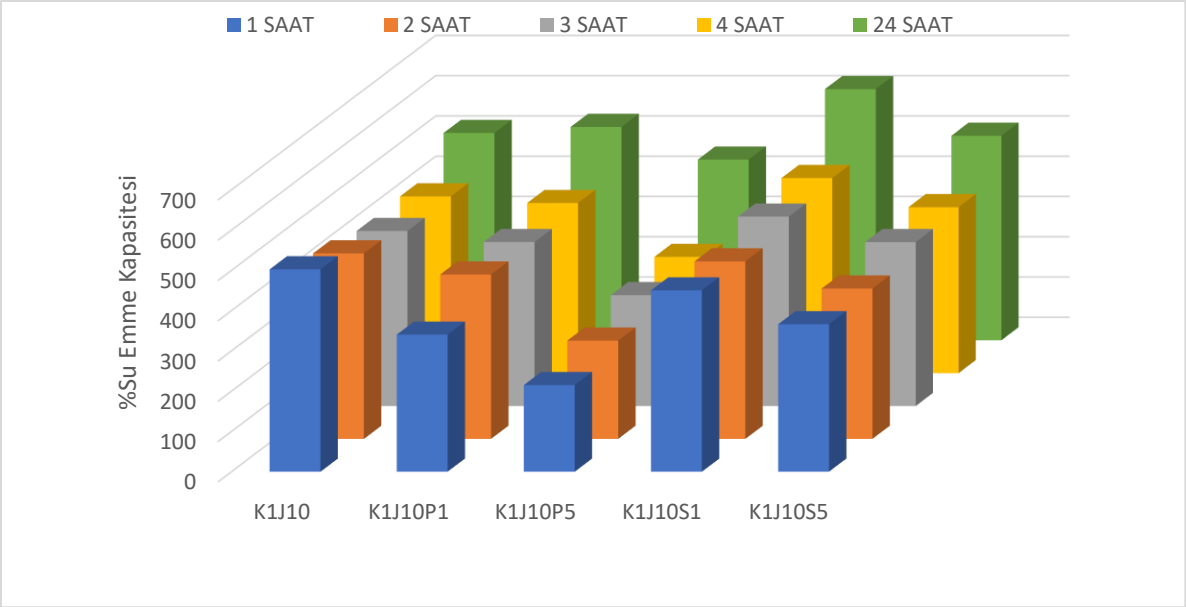
Şekil 5.3 K1J1, K1J1P1, K1J1P5, K1J1S1 ve K1J1S5 filmlerinin su emme kapasiteleri

Şekil 5.3'te K1J1, K1J1P1, K1J1P5, K1J1S1 ve K1J1S5 filmlerine ait su emme kapasiteleri görülmektedir. Film yapısına propolis ve sarı kantaron katıldığı durumlarda filmlerin su emme kapasitesinin düştüğü ve bu düşüşün katkı oranlarının artmasıyla arttığı açıkça görülmektedir. K1J1 filminin su emme kapasitesi %646 iken yapıya propolis ve sarı kantaron katılmasıyla bu oran K1J1P1 ve K1J1S1 için %43-44 azalarak %362 -365, K1J1P5 ve K1J1S5 için %84-83 azalarak %98-107'e kadar düşmüştür.



Şekil 5.4 K1J5, K1J5P1, K1J5P5, K1J5S1 ve K1J5S5 filmlerinin su emme kapasiteleri

Şekil 5.4'te K1J5, K1J5P1, K1J5P5, K1J5S1 ve K1J5S5 filmlerine ait su emme kapasiteleri görülmektedir. K1J5 filminin su emme kapasitesi %451 iken yapıya propolis ve sarı kantaron katılmasıyla bu oran K1J5P1 ve K1J5S1 için %20-21 azalarak %365 -354, sarı kantaron ve propolisin film yapısındaki oranının artmasıyla su emme kapasitesi K1J5P5 ve K1J5S5 için %61-42 azalarak %177-260'a kadar düşmüştür.



Şekil 5.5 K1J10, K1J10P1, K1J10P5, K1J10S1 ve K1J10S5 filmlerinin su emme kapasiteleri

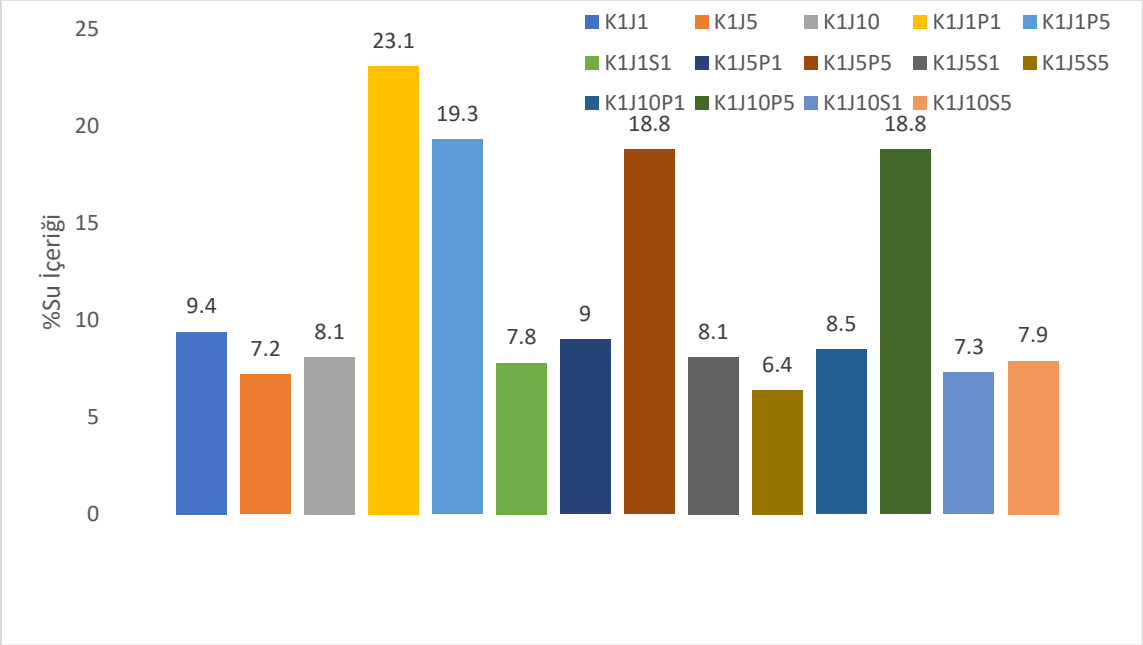
Şekil 5.5'te K1J10, K1J10P1, K1J10P5, K1J10S1 ve K1J10S5 filmlerine ait su emme kapasiteleri görülmektedir. K1J10 filminin su emme kapasitesi %438 iken yapıya propolis ve sarı kantaron katılmasıyla bu oran K1J10P1 filmi için %4 azalarak %422 ve K1J10S1 filmi için %10 artarak %484, propolisin film yapısındaki oranının artmasıyla su emme kapasitesi iyice azalmış, K1J10P5 için %34 azalarak %288 ve sarı kantaron ve K1J5S5 için %6 azalarak %412'e kadar düşmüştür.

Literatürde yara örtücü olarak kullanılan kitosan esaslı filmlerin su emme kapasitelerinin %1200-191 arasında değişmektedir [15,5,8]. Bu çalışmada hazırlanan yara örtücü filmlerin su emme kapasiteleri %632-98 aralığında ve literatürde yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Ayrıca katkı ilaveleri ile su emme kapasitelerinin azalarak %422-98 aralığında, literatürde ise %7-61 arasında değiştiği bildirilmiştir [15], [5], [8].

5.3 Su İçeriği

Yara örtücü filmlerin yarayı nemli ortamda tutması ve su içeriğinin yüksek olması iyileşme süreci için oldukça önemli bir özelliktir [6]. Hazırlanan yara örtücü filmlerin su içerikleri Şekil 5.6'da verilmiştir. K1J1, K1J5 ve K1J10 filmlerinin su içerikleri sırasıyla %9.4, %7.2 ve %8.1 olarak belirlenmiştir. Jelatin oranının artmasıyla filmlerin yapısındaki su içeriğinin azaldığı, katkı olarak kullanılan propolisin ise filmlerin su içeriğini arttırdığı, K1J1P1 filminde su içeriği %23.1, K1J5P1 filminde su içeriği %9, K1J10P1 filminde su içeriği %8.5'tir.

Propolis oranının yüksek olduğu K1J1P5 filminde %19.3, K1J5P5 filminde %18.8, K1J10P5 filminde %18.8 olarak belirlenmiştir. Sarı kantaron katkısı ise filmlerin su içeriğini azalttığı, filmlerin su içeriğinin K1J1S1 filminde %7.8, K1J5S1 filminde %8.1, K1J10S1 filminde %7.3 olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.6 Filmlerin su içeriği

5.4 Su Buharı Geçirgenliği (SBG)

Gaz alışverişi yapabilen deri tabakasına uygun yara örtücü filmler için su buharı geçirgenliğinin yüksek olması önemlidir [60]. Çizelge 5.2'de tüm yara örtücü filmlerin su buharı geçirgenlikleri gösterilmiştir.

Çizelge 5.2 Filmlerin su buharı geçirgenlikleri

FİLM	**K1J1**	**K1J5**	**K1J10**	**K1J1P1**	**K1J1P5**	**K1J1S1**	**K1J5P1**
SBG $\frac{g * mm}{h * m2 * kPa}$	0.447	0.806	0.637	0.489	0.607	0.375	0.553
FİLM	**K1J5P5**	**K1J5S1**	**K1J5S5**	**K1J10P1**	**K1J10P5**	**K1J10S1**	**K1J10S5**
SBG $\frac{g * mm}{h * m2 * kPa}$	0.611	0.545	0.548	0.637	0.45	0.43	0.448

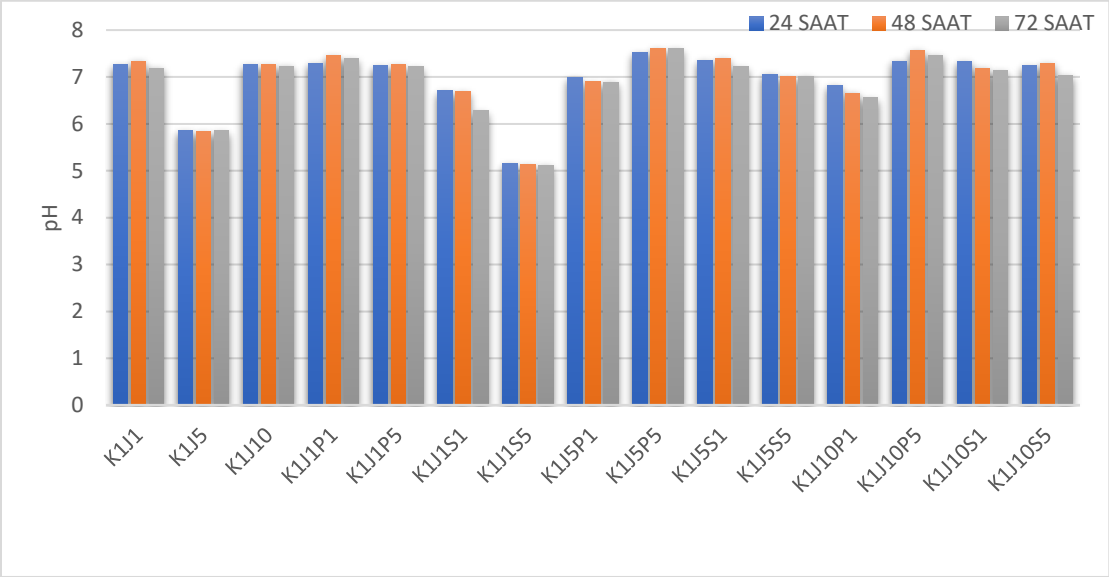
K1J1, K1J5 ve K1J10 filmlerinin su buharı geçirgenlikleri sırasıyla; 0.447 gm/m^{2}sPa, 0.806 gm/m^{2}sPa, 0.637 gm/m^{2}sPa olarak belirlenmiştir. Su buharı geçirgenliği değerleri incelendiğinde jelatinin su buharı geçirgenliğini arttırdığı net bir şekilde görülerek en yüksek değerin K1J5 filmine ait olduğu görülmüştür.

Kitosan jelatin oranının 1:1 olduğu filmlerde yapıya katılan propolisin su buharı geçirgenliğini (0.489, 0.607) arttırdığı görülmüştür. Kitosan jelatin oranının 1:10 olduğu filmlerde ise su buharı geçirgenliğinin düştüğü belirlenmiştir. Sarı kantaron katkısı ile su buharı geçirgenliği değerinin düştüğü ve en düşük değerin kitosan, jelatin, sarı kantaron oranı 1:1:1 olan 0.375 ile K1J1S1 filmine ait olduğu görülmüştür.

Birinci derece yanık ve granülasyon fazındaki her iki derininde su buharı geçirgenliğinin normal derinin su buharı geçirgenliğinden yüksek olması bakteri gelişimini önlenmesi açısından yara örtücü filmler için önemli bir özelliktir [60]. Xhantha gam ve çemen otu tohumu ile yapılan bir çalışmada, su buharı geçirgenliği 0.22 gm/m^{2}sPa olarak bulunmuş ve katkı ilavesiyle su buharı geçirgenliğinin %35 oranında azaldığı belirtilmiştir [65]. Katkı maddelerinin film yapısında dolgu malzemesi olarak görev yaptığının ve gözenek yapısını tıkadığı ve su buharı geçirgenliğini %36 oranında azalttığı bildirilmiştir [21]. Bu çalışmada hazırlanan yara örtücü filmlerinde kullanılan katkı ilaveleri ile su buharı geçirgenliği değerlerinin genel olarak azalmakla birlikte, sadece propolis içeren K1J1 filmleri için yükseldiği belirlenmiştir.

5.5 pH Ölçümleri

Yara örtücü filmlerin pH değerlerinin deri pH değeri ile uyumlu olması önemli bir özelliktir ve literatürde pH aralığı 5.25-7.9 olarak verilmektedir [60]. Hazırlanan yara örtücü filmlerin pH değerleri Şekil 5.7'de verilmiştir. Hazırlanan tüm filmlerin pH'ları 5.26-7.66 değer aralığındadır ve bu değerler deri pH ile uyumludur.

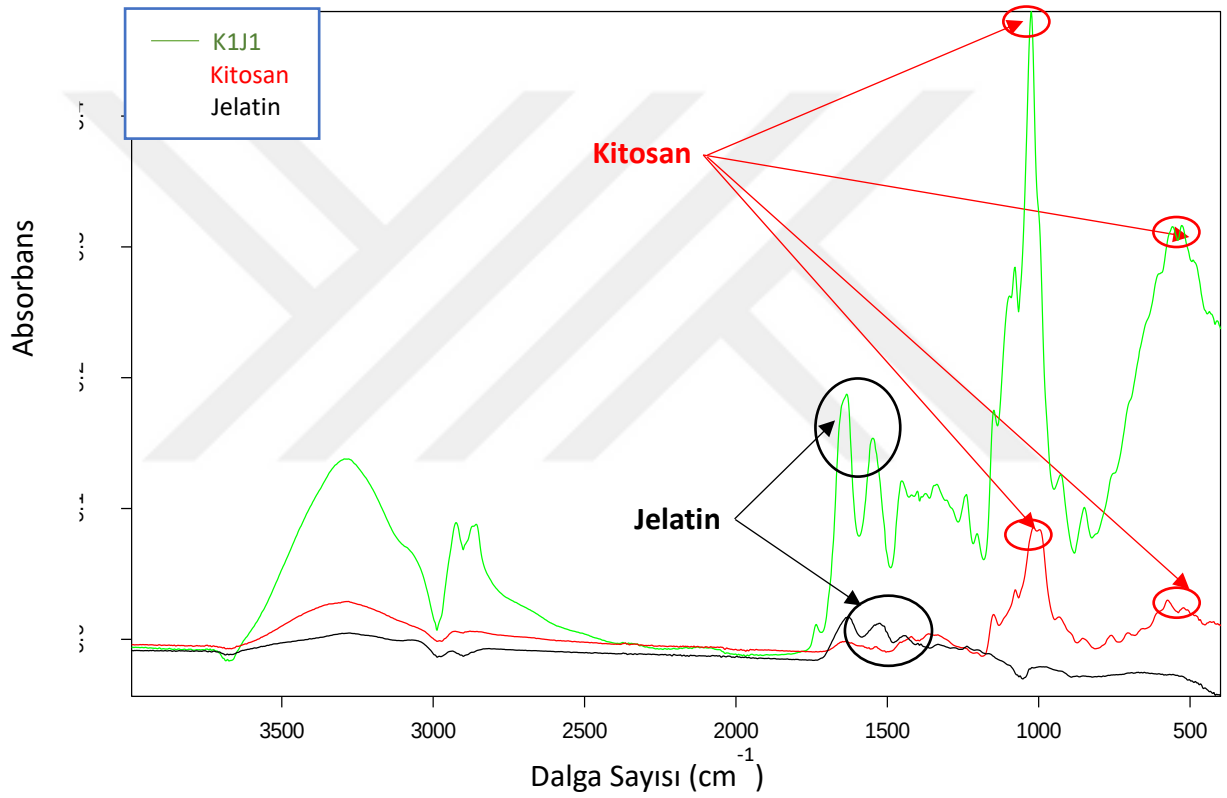


Şekil 5.7 Filmlerin pH değerleri

5.6 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometresi (FTIR)

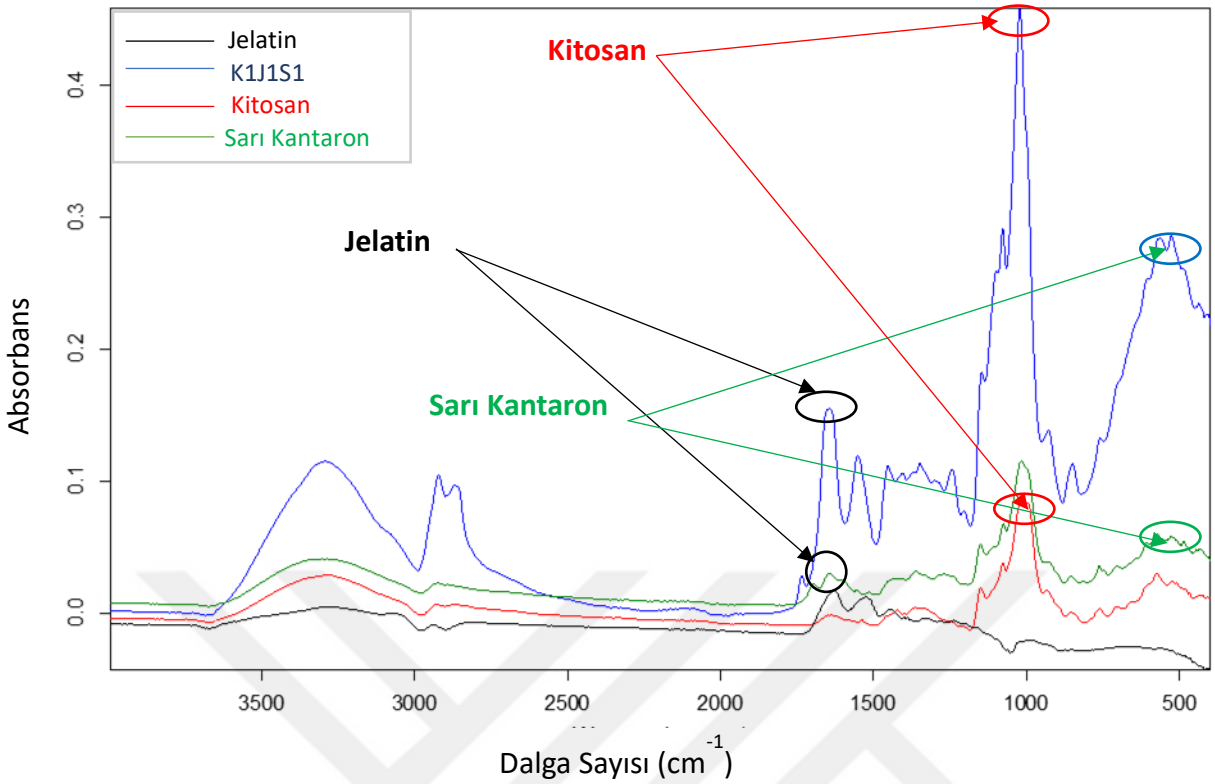
Hazırlanan filmlerin propolis ve sarı kantaron ilaveleri ile FTIR analizi yapılmış ve pik değerleri yorumlanmıştır. Kitosan molekülünün bağ gerilmeleri ve çeşitleri: 3350 cm^{-1}=N-H gerilmesi, 3300 cm^{-1} = C-H gerilmesi, 3000-2800 cm^{-1}= aromatik C-H gerilmesi, 2380 cm^{-1}= C≡C gerilmesi, 2100 cm^{-1}= C≡N gerilmesi, 1600-1500 cm^{-1}=aromatik C=C gerilmesi, 1400 cm^{-1}=alifatik C-H düzlem içi eğilmesi, 1200 cm^{-1}= C-O-C simetrik bölge gerilmesi, 1000 cm^{-1}= C-N gerilmesi, 800 cm^{-1}= aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi şeklindedir [77]. Jelatin molekülünün spesifik bağ gerilmeleri; 3450 cm^{-1}= -NH sekonder amid gerilmesi, 2900-3000 cm^{-1}= alifatik C-H gerilmesi, 1680-1600 cm^{-1}= C=O gerilmesi, 1550-1500 cm^{-1}= NH gerilmesi, 1250-1000 cm^{-1}= C-N gerilmesi, 900-400 cm^{-1}= NH düzlem dışı gerilmesi şeklindedir [67]. Sarı kantaronun bağ gerilmeleri; 3300 cm^{-1}= N-H simetrik gerilmesi, 2980 cm^{-1}= N-H ve N-H_2 molekül içi H bağlı, 1600-1550 cm^{-1}= fonksiyonlu grup bölgesi, 1680 cm^{-1}= C=O gerilmesi, 1300 cm^{-1}= CH_3

gerilmesi, 1200-1000 cm^{-1}= C-O gerilmesi, 680 cm^{-1}=aromatik C-H düzlem gerilmesidir [77]. Propolisin spesifik bağ gerilmeleri; 3250 cm^{-1}= N-H amino grubu, 2960 cm^{-1}= O-H grubu, 1650cm^{-1}= C=O gerilmesi, 1450-1400 cm^{-1}= N-H amid II gerilmesi, 1200 cm^{-1}=C-O gerilmesi, 1000 cm^{-1}= C-O gerilmesi, 600 cm^{-1}= C-H gerilmesidir [68]. Şekil 5.8'de K1J1 filminin Ftır spektrumu gösterilmiştir. Spesifik pik değerleri incelendiğinde kitosana ait 1000 cm^{-1}= C-N gerilmesi ve 540 cm^{-1}= aromatik C-H düzlem dışı eğilme pikleri, jelatine ait 1600 cm^{-1}= C=O gerilmesi ve 1400-1500 cm^{-1}= NH gerilmesi görülmüştür. FTIR analizi sonucuna göre K1J1 filminin yapısında kitosanın ve jelatinin varlığı belirlenmiştir.



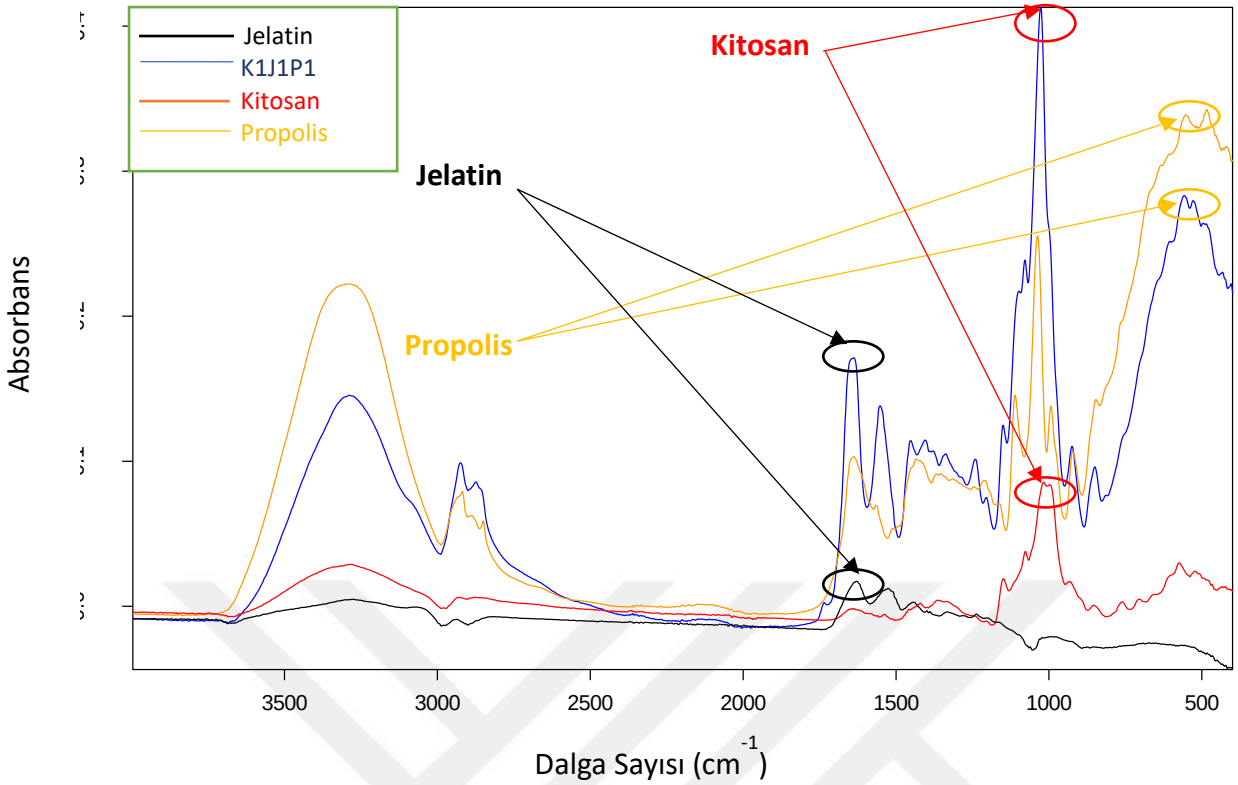
Şekil 5.8 K1J1 FTIR spektrumu

Şekil 5.9'da filmine ait Ftır spektrumu gösterilmiştir. Kitosana ait; 1100 cm^{-1}= C-O-C simetrik bölge gerilmesi, 1000 cm^{-1}= C-N gerilmesi, 510 cm^{-1}= aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi pikleri görülmüştür. Jelatine ait; 1500 cm^{-1}= NH gerilmesi, 1400 cm^{-1}= C-N gerilmesi, sarı kantarona ait; 1680 cm^{-1}= C=O gerilmesi, 1400 cm^{-1}= CH_3 gerilmesi, 1000 cm^{-1}= C-O gerilmesi ve 520 cm^{-1}=aromatik C-H düzlem gerilmesi görülmüştür. FTIR analizi sonucuna göre K1J1S1 filminin yapısında kitosan, jelatin ve sarı kantaronun varlığı belirlenmiştir.



Şekil 5.9 K1J1S1 FTIR spektrumu

Şekil 5.10'da K1J1P1 filmine ait FTIR spektrumu gösterilmiştir. Kitosana ait; 1000 cm^{-1}= C-N gerilmesi ve 540 cm^{-1}= aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi pikleri, jelatine ait; 1600 cm^{-1}= C=O gerilmesi ve 1550 cm^{-1}= NH gerilmesinin pikleri, propolise ait; 2960 cm^{-1}= O-H grubu, 1500 cm^{-1}= N-H amid II gerilmesi, 1100 cm^{-1}=C-O gerilmesi, 1000 cm^{-1}= C-O gerilmesi ve 550 cm^{-1}= C-H gerilmesi pikleri görülmüştür. K1J1P1 filminin FTIR analizi sonucuna göre propolis, kitosan ve jelatinin üçününde film yapısında bulunduğu belirlenmiştir. Hazırlanan tüm yara örtücü filmlerin FTIR spektrumları Ekler'de verilmiştir.



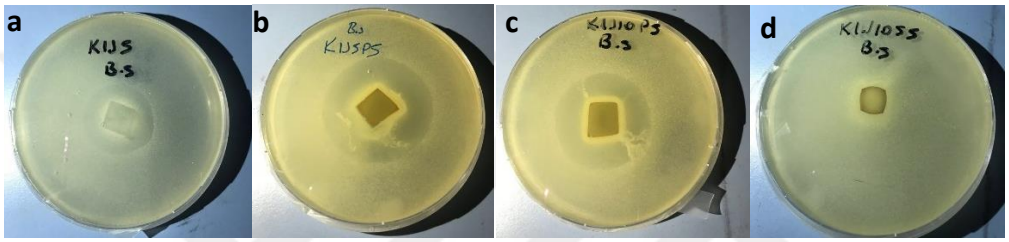
Şekil 5.10 K1J1P1 FTIR spektrumu

5.7 Antimikrobiyal Aktivite

Yara örtücü filmlerin en önemli özelliklerinden biri antimikrobiyal etkiye sahip olmaları ve yara bölgesinde oluşabilecek mikroorganizmalara karşı yarayı sararak koruyabilmeleridir [66]. Su buharı geçirgenliği, su emme kapasitesisi ve su içeriği özellikleri dikkate alınarak K1J5, K1J5P5, K1J5S5, K1J10P5, K1J10S5 filmlerinin dört farklı mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal etkileri incelenmiş ve Şekil 5.11, 5.12, 5.13 ve 5.14'te verilmiştir. Tüm mikroorganizmalara karşı her bir filmin antimikrobiyal etki gösterdiği ve inhibisyon çapı oluştuğu görülmektedir. Katkı ilavesiz K1J5 filmi kontrol örneği olarak değerlendirilmiştir. Çizelge 5.3'te yara örtücü filmlerin zararlı mikroorganizmalara karşı inhibisyon çapları gösterilmiştir. Literatürde kitosanın, deri yoluyla bulaşan zararlı mikroorganizmalardan; *S.aureus*, *E.coli, S.tyhpi* ve *B.cereus*'a karşı antimikrobiyal etkisi olan bir biyopolimer çeşidi olduğu bildirilmiştir [72].

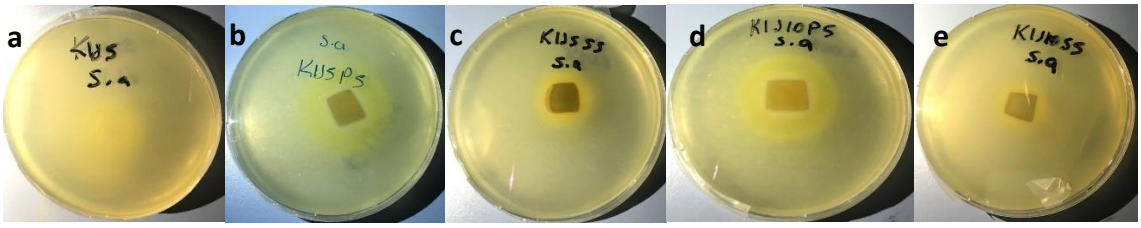
Çizelge 5.3 Yara örtücü filmlerin inhibisyon çapları

Film Örneği	İnhibisyon Çapı (mm)			
	S. Aureus **Gram(+)**	***B. Cereus*** **Gram(+)**	***E. Coli*** **Gram(-)**	***S. Tyhpi*** **Gram(-)**
K1J5	19	30	19	10
K1J5P5	38	45	32	25
K1J10P5	41	40	30	23
K1J5S5	23	22	21	22
K1J10S5	21	20	20	24



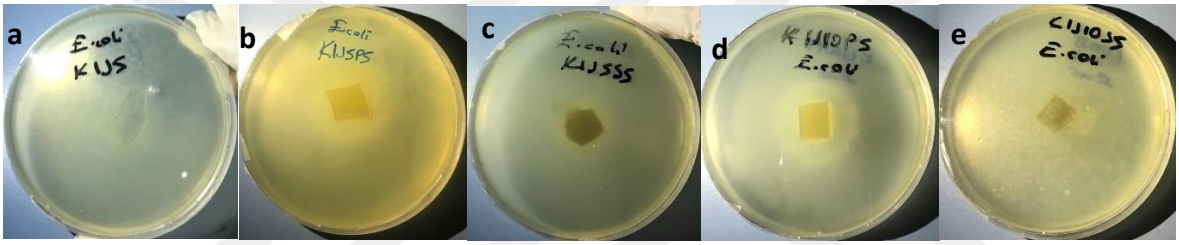
Şekil 5.11 *B.cereus'a* karşı inhibisyon çapları (a)K1J5 (b)K1J5P5 (c)K1J10P5 (d)K1J10S5

Şekil 5.11'de kontrol, K1J5P5, K1J5S5, K1J10P5, K1J10S5 filmlerinin *B.cereus*'a karşı oluşturdukları inhibisyon çapları görülmektedir. Kontrol filminin *B.cereus* üzerinde inhibisyon çapı 30 mm'dir ve kontrol filmi için en yüksek antimikrobiyal etkinin *B.cereus*'a ait olduğu belirlenmiştir. K1J5P5 ve K1J10P5 filmlerinin *B.cereus*'a karşı oluşturdukları inhibisyon çapları sırasıyla 45 mm ve 40 mm'dir ve propolis ekstraktının yara örtücü filmlerin *B.cereus*'a karşı antimikrobiyal etkisini %50 oranında arttırdığı görülmüştür. K1J5S5 ve K1J10S5 filmlerinin *B.cereus*'a karşı oluşturdukları inhibisyon çapları sırasıyla 22 mm ve 20 mm'dir ve sarı kantaronun *B.cereus*'a karşı antimikrobiyal etkisinin propolise göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.



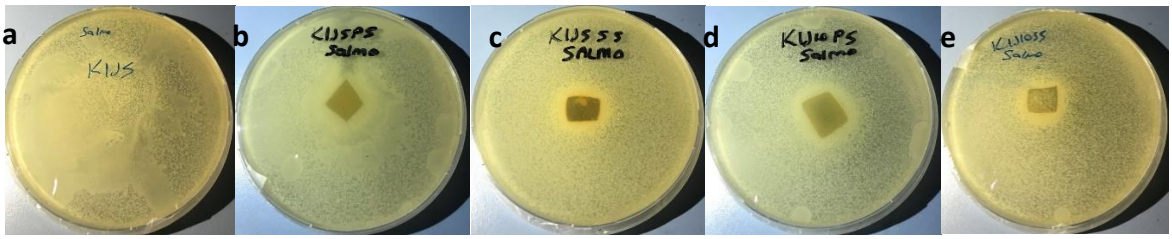
Şekil 5.12 *S.aureus'a* karşı inhibisyon çapları (a)K1J5 (b)K1J5P5 (c)K1J5S5 (d)K1J10P5 (e)K1J10S5

Şekil 5.12'de kontrol, K1J5P5, K1J5S5, K1J10P5, K1J10S5 filmlerinin *S.aureus'*a karşı oluşturdukları inhibisyon çapları görülmektedir. Kontrol filminin inhibisyon çapı 19 mm, propolis ekstraktlı filmler K1J5P5 ve K1J10P5 filmlerinin *S.aureus'*a karşı oluşturdukları inhibisyon çapları sırasıyla 38 mm ve 41 mm olarak belirlenmiştir. Propolis ekstraktının eklenmesi ile *S.aureus'*a karşı antimikrobiyal etkinin %50 oranında arttığı görülmüş, film yapısındaki jelatin oranı arttıkça antimikrobiyal etkide de artış meydana gelmiştir. Sarı kantaron ekstraktlı K1J5S5 ve K1J10S5 filmlerinin *S.aureus'*a karşı oluşturdukları inhibisyon çapları sırasıyla 23 ve 21 mm olarak belirlenmiştir. Propolis katkılı filmlerin *S.aureus'*a karşı inhibisyon çaplarının sarı kantarona göre daha yüksek olduğu ve bu sebeple propolisin yara örtücü filmler için antimikrobiyal etkisinin daha iyi olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.13 *E.coli*'e karşı inhibisyon çapları (a)K1J5 (b)K1J5P5 (c)K1J5S5 (d)K1J10P5 (e)K1J10S5

Şekil 5.13'de kontrol, K1J5P5, K1J5S5, K1J10P5, K1J10S5 filmlerinin *E.coli*'e karşı oluşturdukları inhibisyon çapları görülmektedir. Kontrol filminin *E.coli*'e karşı inhibisyon çapı 19 mm, propolis ilaveli K1J5P5 ve K1J10P5 filmlerinin *E.coli*'e karşı oluşturdukları inhibisyon çapları sırasıyla 32 mm ve 30 mm olarak belirlenmiştir. Propolis katkısının *E.coli* 'e karşı yara örtücü filmlerdeki antimikrobiyal etkiyi %40 oranında arttırdığı görülmüştür. Sarı kantaron içeren K1J5S5 ve K1J10S5 filmlerinin *E.coli*'e karşı oluşturdukları inhibisyon çapları sırasıyla 21 mm ve 20 mm olarak belirlenmiş, sarı kantaronun *E.coli*'e karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu ancak propolise göre daha düşük oranda bir etkiye sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 5.14 *S.typhi*'e karşı inhibisyon çapları (a)K1J5 (b)K1J5P5 (c)K1J5S5 (d)K1J10P5 (e)K1J10S

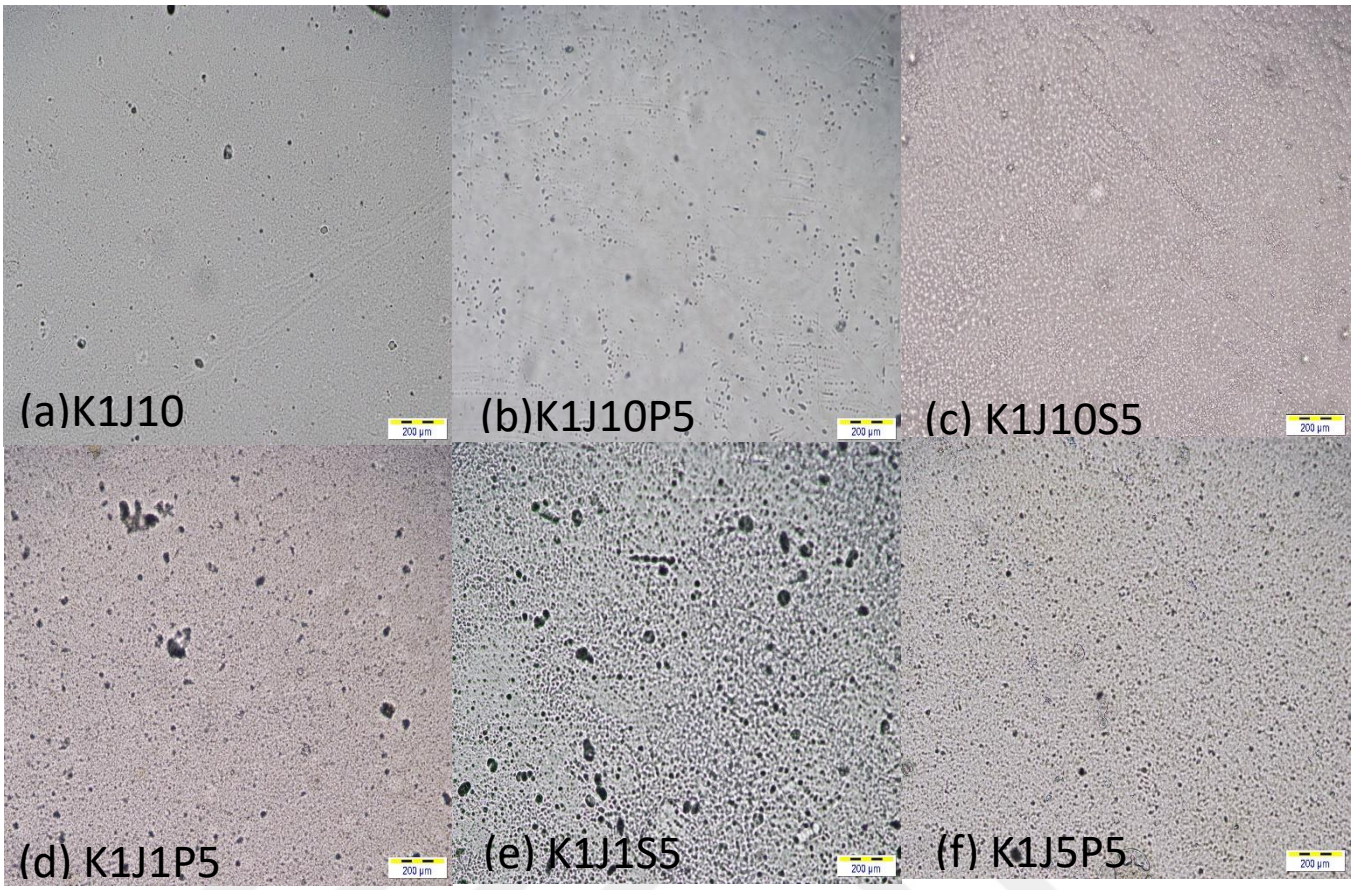
Şekil 5.14'te kontrol, K1J5P5, K1J5S5, K1J10P5, K1J10S5 filmlerinin *S. tyhpi*'e karşı oluşturdukları inhibisyon çapları görülmektedir. Kontrol filminin *S. tyhpi*'e karşı inhibisyon çapı 10 mm, propolis ilaveli K1J5P5 ve K1J10P5 filmlerinin *S. tyhpi*'e karşı oluşturdukları inhibisyon çapları sırasıyla 25 mm ve 23 mm olarak belirlenmiş ve propolis *S. tyhpi* 'e karşı antimikrobiyal etkiyi %60 oranında arttırmıştır. Sarı kantaron katkılı K1J5S5 ve K1J10S5 filmlerinin inhibisyon çapları sırasıyla 22 mm ve 24 mm'dir ve *S. tyhpi*'e karşı antimikrobiyal etkiyi %50 oranında arttırdığı belirlenmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda propolisin ve sarı kantaronun *B.cereus'a* karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir [76], [74]. Propolisin *S.aureus* üzerinde tek başına antimikrobiyal etki ile oluşturduğu inhibisyon çapı 19-22 mm arasında ölçülmüştür [73]. Literatürde yapılan bir diğer araştırmada, sarı kantaronun *S.aureus'*a karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu bildirilmiştir [74].

Yara örtücü filmlerin *S.typhi'*e karşı oluşturdukları inhibisyon çapları diğer üç çeşit patojene kıyasla düşük çıkmasının nedeni, gram negatif bakterilerin antimikrobiyal aktivite testlerinde küçük inhibisyon çapı vermesidir[74]. Propolisin tek başına *E.coli* gram negatif bakterileri üzerindeki inhibisyon çapının incelendiği bir araştırmada, inhibisyon çapını arttırdığı ve 19-22 mm olarak ölçüldüğü bildirilmiştir[73]. Literatürde yapılan bir diğer çalışmada ise propolisin *E.coli* üzerinde antimikrobiyal etkisinin olduğu, *S. tyhpi* mikroorganizmasına karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir [76],[75].

5.8 Filmlerin Mikroskobik Görüntüleri

Hazırlanan yara örtücü filmlerin optik mikroskoptaki görüntüleri incelendiğinde tüm filmlerin homojen yapıda olduğu görülmektedir. Yapı içerisindeki jelatin oranı azalıp sarı kantaron ve propolis oranı artan filmlerin yapısının da homojen olduğu görülmektedir.



Şekil 5.15 Filmlerin mikroskobik görüntüleri (a)K1J10 (b)K1J10P5 (c)K1J10S5 (d)K1J1P5 (e)K1J1S5 (d)K1J5P5

BÖLÜM 6

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yara örtücü olarak kullanılmak üzere kitosan jelatin içerikli filmler üç farklı kalınlık aralığında (36-98 µm) ve film çözeltilerinin toplam uzaklaşan madde miktarının % 92-97 aralığında olduğu belirlenmiştir. Hazırlanan yara örtücü filmlerin su emme kapasiteleri % 98-632 aralığındadır, ayrıca 24 saat boyunca da yapısal bütünlüklerini korudukları görülmüştür. Propolis ve sarı kantaron katkılarının filmlerin su emme kapasitelerini azalttığı belirlenmiştir.

Filmleri su içeriği % 6,4-23,1 arasındadır ve propolis katkısıyla filmlerin su içeriği artmış, sarı kantaron katkısı ile filmlerin su içeriğinin azaldığı görülmüştür. Su buharı geçirgenliğinin en yüksek değerinin K1J5 filmine ait olduğu ve film yapısına eklenen sarı kantaron ve propolis katkılarının, filmlerin su buharı geçirgenliğini düşürdüğü belirlenmiştir. Hazırlanan tüm filmlerin pH'ları 5.26-7.66 değer aralığındadır ve bu değerler deri pH ile uyumludur.

Hazırlanan filmlerin yapısal karakterizasyonu FTIR ve optik mikroskop ile yapılmıştır. Filmlerin içerisinde kitosan, jelatin, propolis ve sarı kantarona ait spesifik pik değerleri görülerek yapıda bu maddelerin bulunduğu doğrulanmıştır. Optik mikroskop sonuçlarına göre ise film yapısında bulunan maddelerin homojen dağılım göstererek çözündükleri görülmektedir.

Yara örtücü filmlerin gram pozitif (*S.aureus*, *B.cereus*) ve gram negatif *(S.tyhpi* ve *E.coli)* bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitelerinin olduğu görülmüştür. Propolis içeren filmlerin, kontrol örneğine göre tüm mikroorganizmalar için yaklaşık %50 daha fazla antimikrobiyal etki gösterdiği, sarı kantaronun antimikrobiyal aktivitesinin propolise göre daha düşük olduğu belirlenmiş, ancak sarı kantaronun *S.tyhpi*'e karşı antimikrobiyal aktiviteyi %50 oranında arttırdığı belirlenmiştir.

Bu çalışma ile hazırlanan yara örtücü filmlerin yüksek su emme kapasiteleri, su buharı geçirgenlikleri ve su içeriklerini yanında, gelişmiş antimikrobiyal etkileri ile mevcut kullanılmakta olan yara örtücü filmlere alternatif olabileceği ispatlanmıştır. Yaranın iyileşme süresini kısaltacak, yarayı stabil tutarak zararlı mikroorganizmalardan koruyacak, ayrıca yaranın gaz geçirgenliğini arttırarak iyileşmeyi doğal sürecinde gerçekleştirebilecek yara örtücü filmlerin hazırlanarak ülkemize katma değeri yüksek olan bir ürün kazandırılmıştır.

KAYNAKLAR

[1] Qiao, C., Ma, X., Zhang, J. ve Yao, J., (2017). ‘‘Molecular Interactions In Gelatin/Chitosan Composite Films’’, Food Chemistry, 235:45-50.

[2] Altay, P. ve Başal, G., (2010). ‘‘Yara Örtüleri’’, Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi’’, 4(1):109-121.

[3] Bano, I., Ghauri, T., Huang, Q. ve Palaparthi, A.D.S., (2014). ‘‘Bioactivity of Variant Molecular Weight Chitosan Against Drug-Resistant Bacteria Isolated From Human Wounds’’, International Journal Biological Macromolecules, 65:81-88.

[4] Lu, Z., Gao, J., He, Q. ve Wu J., (2017). ‘‘Enhanced Antibacterial And Wouns Healing Activities Of Microporous Chitosan-Ag/ZnO Composite Dressing’’, Carbohydrate Polymers, 156:460-469.

[5] Baniasadi, H., Ramazani, S.A. ve Mashayekhan, S., (2015). ‘‘Fabrication and Characterization of Conductice Chitosan/Gelatin-Based Scaffolds For Nerve Tissue Engineering’’, International Journal of Biological Macromolecules, 74:360-366.

[6] Agarwal, T.,Narayan, R., Maji, S. ve Behere S., (2016). ‘‘Gelatin/Carboxymethyl Chitosan Based Scaffolds For Dermal Tissue Engineering Applications’’, International Journal of Biological Macromolecules, 93:1499-1506.

[7] Aragao, C.A.i Soares, P.A., Ribeiro, H.M., Carvalho, J.A. ve Correia, M.T., (2017). ‘‘Combined Therapy Using Low Level Laser And Chitosan-Policaju Hydrogel For Wouns Healing’’, International Journal of Biological Macromolecules, 95:268-272.

[8] Souza, V.G., Fernando, A.L.,Pires, J.R. ve Rodrigues, P.F., (2017). ‘‘Physical Properties of Chitosan Films Incorporated With Natural Antioxidants’’, Industrial Crops&Products, 107:565-572.

[9] Gutha, Y., Pathak, JL., Zhang, W., Zhang, Y. ve Jiao X., (2017). ‘‘Antibacterial and Wound Healing Properties of Chitosa/Poly(vinyl alcohol)/Zinc Oxide Beads(CS/PVA/ZnO)’’, International Journal of Biological Macromolecules, 103:234-241.

[10] Barbosa, G.P., Debone, S.H., Severino, P. ve Souto, E.B., (2015). ‘‘Design And Characterization Of Chitosan/Zeolite Composite Films Effect Of Zeolite Type And Zeolite Dose On the Film Properties’’, Materials Science& Engineering C , 5947.

[11] Kamel, N.A., El-Messieh, S.I. ve Saleh, N.M., (2016). ‘‘Chitosan/Banana Peel Powder Nanocomposites For Wound Dressing Application: Preparation And Characterization’’, Materials Science And Engineering C, 72:543-550.

[12] Mohsen, A.M., Jancar, J., Massoud, D., Fohlerova, Z., Elhadidy, H.,Spotz Z. ve Hebeish, A., (2016). ‘‘Novel Chitin/Chitosan-Glucan Wound Dressing: Isolation, Characterization, Antibacterial Activity And Wound Healing Properties’’, International Journal Of Pharmaceutics, 510:86-99.

[13] ASTM 96-97, (2003). Annual book of ASTM standards, American Society for Testing and Materials, Pennsylvania.

[14] Pinto, R., Fernandes, S., Freire, C. ve Sadocco, P., (2012). ‘‘Antibacterial Activity of Optically Transparent Nanocomposte Films based On Chitosan Or Its Derivatives and Silver Nanoparticles’’, Carbohyrate Research, 348:77-83.

[15] Montaser, A.S., Mohsen, A.M. ve Ramadan, M.A., (2016). ‘‘Preparation and Characterization of Alginate/Silver/Nicotinamide Nanocomposites For Treating Diabetic Wounds’’, International Journal Of Biological Macromolecules, 92:739-747.

[16] Nwe, N., Furuike, T. ve Tamura, H., (2009). ‘‘The Mechanical and Biological Properties of Chitosan Scaffolds For Tissue Regeneration Templates Are Significantly Enhanced By Chitosan From *Gongronella butleri*’’, Materials, 2:374-398.

[17] Tummalapalli, M., Berthet, M. ve Verrier, B., (2016). ‘‘Composite Wound Dressings of Pectin And Gelatin With Aloe Vera And Curcumin As Bioactive Agents’’, International Journal Of Biological Macromolecules, 82:104-113.

[18] Kalaycıoğlu, Z., Torlak, E. ve Akın, G., (2016). ‘‘Antimicrobial And Physical Properties Of Chitosan Films Incorporated With Turmeric Extract’’, International Journal Of Biological Macromolecules, 101:882-888.

[19] Qin, Y., (2015). Medical Textile Materials 1.St Eduation, Woundhead Publishing In Textiles, 174.

[20] Yalçın, H. ve Özkalp, B., (2005). “Vücut Hijyeniğinin Önemi ve Yara bakımında Yeni Gelişmeler”, 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi , 20-24 Nisan 2005, Samsun.

[21] Noshirvani, N., Ghanbarzadeh B. ve Gardrat C., (2017). ‘Cinnamon And Ginger Essential Oils To Improve Antifungal, Physical And Mechanical Properties Of Chitosan-Carboxymethyl Cellulose Films’’, Food Hydrocolloids, 70:36-45.

[22] Kurtsan İlaç, Modern Yara Tedavisinde Profesyonel Çözüm, http://www.tipticaret.com.tr/userfiles/_Kurtsan.pdf ,14.01.2018.

[23] Langenhove, L.V., (2007). ‘‘Smart Textiles For Medicine and Healtcare: Materials, Systems and Applications”, 27-47.

[24] Mallefet, P. ve, Dweck, A.C., (2008). ‘‘The Mechanism of Wound Healing’’, Personal Care Magazine, 9:75-83.

[25] Karasu, A. ve Bakır, B., (2008). “Yara ve Yara İyileşmesi”, Veteriner Cerrahi Dergisi 14:36-43.

[26] Hanna, J.R. ve Giacopelli, J.A., (1997). "A Review of Wound Healing and Wound Dressing Products", The Journal of Foot and Ankle Surgery 36(1):2-14.

[27] Falanga, V., (2005). ''Wound Healing and Its Impairmet In The Diabetic Fooy'', The Lancet, 366:1736-1743.

[28] Diegelmann, R.F. ve Evans, M.C., (2004). ''Wound Healing: An Overview Of Acute, Fibrotic And Delayed Healing'' Frontiers In Bioscience 9:283-289.

[29] Langenhove, L.V., (2007), Smart Textiles For Medicine and Healtcare: Materials, Systems and Application, Woodhead Publishing, 27-47.

[30] Abdelrahman, T. ve Newton ,H., (2011). ''Wound Dressings: Principles and Practise'', Surgery, 29:10.

[31] Kurtoğlu, A. ve Karataş, A., (2009). ''Yara Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Modern Yara Örtüleri'', Ankara Eczacılık Fakülte Dergisi, 38(3), 211-232.

[32] Qin, Y., (2001), Advanced Wound Dressing, Woodhead Publishing, 127- 138.

[33] Çizmeci, O., (2008). ''Yara Bakımı ve Tedavi Ürünlerine Genel Bakış", Yara Bakımı ve Tedavisi Sempozyum Dizisi, 67: 231-236.

[34] Yara Bakımı Derneği, Yara Bakımı, http://www.yarabakimidernegi.org/index.php?lang=tr, 19.09.2017.

[35] Tural, S., Sarıcaoğlu, F.T. ve Turhan, S., (2017). ''Yenilebilir Film ve Kaplamalar: Üretimleri, Uygulama Yöntemleri, Fonksiyonları ve Kaslı Gıdalarda Kullanımları'', Akademik Gıda, 15(1): 84-94.

[36] Fernandez-Kim, S.O., (2004). ''Physicochemical And Functional Properties Of Crawfish Chitosan As Affected By Different Processing Protocols'', A Thesis Submitted to the Graduate Faculty of the Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College in Partial Fulfilment of the Requirements For the Degree of Master of Science in The Department of Food Science, Seoul National University.

[37] Olcay, H., (2015). ''Kitin ve Kitosanın Tekstil ve Biyomühendislik Uygulamaları'', Araştırma Makalesi, İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 28:63-84.

[38] Anithaa, A., Sownyaa, S., Sudheesh Kumar, P.T., Deepthi, S., Chennazhi, K.P., Ehrlichb, H., Tsurkanc, M. ve Jayakumar,R., (2014) ''Chitin and Chitosan in Selected Biomedical Applications'', Polymer Science, 39:1644-1667.

[39] Aranaz, M., Mengibar, R., Harris, I., Miralles, N. ve Galed A., (2009), Current Chemistry Biology, 3, 203-230.

[40] Tang, F., Lu, F., Rong, Z., Li, B. ve Yu, J., (2016). ''Preparation And Characterization of N-Chitosan As A Wound Accelerator'', 93:1295-1303.

[41] Kong, M., Chen, X.G. ve Xing, Park, H.J., (2010). ‘‘Antimicrobial Properties of Chitosan and Mode of Action:A State of the Art Review’’, Int.J.Food Microbiology, 144:51-63.

[42] Bano, J., Arshad, M.A., Ghauri, T. ve Yasin, M., (2017). ‘‘Chitosan: A Potential Biopolymer For Wound Management’’, 102:380-383.

[43] Gökçe, Y., Kitosan Nanoparçacıkların Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, 2008, Ankara.

[44] Pal, K., Banthia, A.H. ve Majumdar, D.K., (2007). ‘‘Preparation and Characterization of Polyvinyl Alcohol-Gelatin Hidrogel Membranes For Biomedical Applications’’, 8(1), 21.

[45] Badii F. ve Howell, N.K., 2006. ‘Fish Gelatin: Structure, Gelling Properties and Interaction With Egg Albumen Proteins£, Food Hydrocolloids, 20: 630–640.

[46] Draget H., 2010, ‘ Mechanical Properties of Mammalian And Fish Gelatins As A Function Of The Contents Of α-chain, β-chain, And Low And High Molecular Weight Fractions’, Food Biophysics, 5: 9– 16.

[47] YEŞİLADA E., ‘’Apiterapi:Arı ile Gelen Şifa’’, Hayy Kitap, 2010, İstanbul.

[48] Marucci, M.C., (1995). ‘‘Propolis: Chemical Composition,Biological Properties and The Rapeutic Activity’’, Apidologie, 26:83-99.

[49] Tatefuji, T., (1996). ‘‘Isolation And Identification Of Compounds From Brazilian Propolis Which Enhance Macrophage Spreading And Mobility’’, Biological And Pharmaceutical Bulletin, 19:966-970.

[50] Grange, JM. ve Davey, RW., (1990). ‘‘Antibacterial Properties Of Propolis (Bee Glue)’’, Journal of The Royal Society OF Medicine, 83:159-160.

[51] Pepljnyok, S., (1982). ‘‘Growth Inhıbıtıon Of Bacillus Subtilis And Composition Of Various Propolis Extracts’’, Pharmazie, 37:864-865.

[52] Orsi, RO, (2006). ‘‘Synergistic Effect Of Propolis And Antibioticson The Salmonella Types’’, Brazilian Journal Of Microbiology, 37:108-112.

[53] Sforcin, JM. ve Bankova, V., (2011). ‘‘Propolis: Is There A Potential Forthe Development Of New Drugs?’’, Journal Of Ethnopharmacology, 98(5):301.

[54] Mani F.,2006, ‘’Propolis Effect Of Different Concentrations, Extracts And Intake Period On Seric Biochemical Variables, Journal of Ethnopharmacology, 105, 95-98

[55] Çelik, S., (2007). ‘‘Caffeic Acid Phenethyl Ester Supresses Oxidative Stress In Escherichia Coli- Induced Pyelonephiritis In Rats’’, Molecular And Cellular Biochemistry, 297:131-138.

[56] Dodwad, V. ve Kukreja, B.J., (2011), ‘‘Propolis Mouthwash:A New Beginning’’, Journal Of Indian Society Of Peridontology, 15:121-125.

[57] Çubukçu, B., Meriçli, AH., Mat, A., Sarıyar, G., Sütlüpınar, N. ve Meriçli, F., (2002). Fitoterapi, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 79, 46, İstanbul.

[58] Hergenç, G., (2014). ‘‘Beslenme, Sağlık ve Hastalıkta Bitkiler’’, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

[59] WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, (2002). World Health Organization, Geneva.

[60] Devi, N. ve Dutta, J., (2017). ‘‘Preparation And Characterization Of Chitosan-Bentonite Nanocomposite Films For Wound Healing Application’’, International Journal Of Biological Macromolecules, 104:1897-1904.

[61] Skoog, D.A., Holler, F.J. ve Nieman, T.A., (1998). ‘‘Principles of Instrumental Analysis’’, Bilim Yayıncılık, Ankara.

[62] Bayburt Üniversitesi, Cihazlar, http://mlab.bayburt.edu.tr/en/Sayfa/Cihazlar, 17 Aralık 2017.

[63] Kılıç, G.B. ve Karahan, A.G., (2010). ‘‘Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi ve Laktik Asit Bakterilerinin Tanısında Kullanılması’’, Gıda, 35(6):445-452.

[64] Archana, D., Dutta, J. ve Dutta, P.K., (2013). ‘‘Evaluation Of Chitosan Nano Dressing For Wound Healing: Characterization, In vitro And In Vivo Studies’’, International Journal Of Biological Macromolecules, 57:193-203.

[65] Kurt, A., Toker, Ö. ve Tornuk, F., (2016). ‘‘Effect Of Xanthan And Locust bean Gum Synergistic Interaction On Characteristics Of Bidegradable Edible Film’’, International Journal Of Biological Macromolecules, 102:1035-1044.

[66] Memiş, S., (2017). Çemen Tohumu Bazlı Nanokil Katkılı Biyobozunur Nanokompozit Film Üretimi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.

[67] Pal, K., Banthia, A. ve Majumdar, D.K., (2007). ‘‘Preparation and Characterization of Polyvinyl Alcohol-Gelatin Hydrogel Membranes For Biomedical Applications’’, ResearchGate.

[68] Toledo, L.A., Rosseto, H.C., Cortesi, R. ve Bruchi, ML., (2015). ‘‘Pharmaceutical Films Made From The Waste Material From The Preparation of Propolis Extracts: Development and Characterization’’, Brazillian Journal of Pharmaceutical Sciences, 5,1:4.

[69] Mısırlıgil, A., (2011). Farmasötik Mikrobiyoloji, 1, Elif Yayınevi, Ankara.

[70] World Health Organization, E.coli, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs125/en/, 01 Aralık 2018.

[71] Türkiye Klinikleri, Bacillus Cereus, http://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-bacillus-cereus-73875.html, 19 Şubat 2018.

[72] Yıldırım, Z., Öncül, N. ve Yıldırım, M., (2016). ‘‘Kitosan ve Antimikrobiyal Özellikleri’’, Niğde Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 5,1:19-36.

[73] Alan, Y., Atalan, E., Erbil, N. ve Bakır, O., (2014). ‘‘Muş ve Bitlis Yöresinde Toplanan Bal ve Propolisin Antimikrobiyal Aktivitesinin Araştırılması’’, Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 2(1):221-229.

[74] Selçuk Üniversitesi, Bazı Hypericum Türlerinin Antibakteriyel Aktiviteleri, http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080/xmlui/handle/123456789/7356, 4 Şubat 2018.

[75] Braz, J., (2006). ‘‘Synergistic Effect Of Propolis And Antibiotics On the Salmonella Typi’’, Brazilian Journal Of Microbiology, 37:2.

[76] Pavilonis, A., Baranauskas, A., Puidokaite, L., (2008). ‘‘Antimicrobial Activity Of Soft And Purified Propolis Extracts’’, Medicina, 44(12):977-983.

[77] Erdik, E., (2008). Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, 5.Baskı, Ankara.

[78] Anithaa, A., Sownyaa, S., Sudheesh Kumar, P.T., Deepthi, S., Chennazhi, K.P., Ehrlichb, H. ve Tsurkanc, M., Jayakumar,R., (2014). ‘‘Chitin and Chitosan in Selected Biomedical Applications’’ Polymer Science, 39:1644-1667.

[79] Wei, D., Sun, W. ve Qian, W., (2009). ‘‘The Synthesis of Chitosan-Based Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Activity’’, Carbohydrate Research, 344:2375-2382.

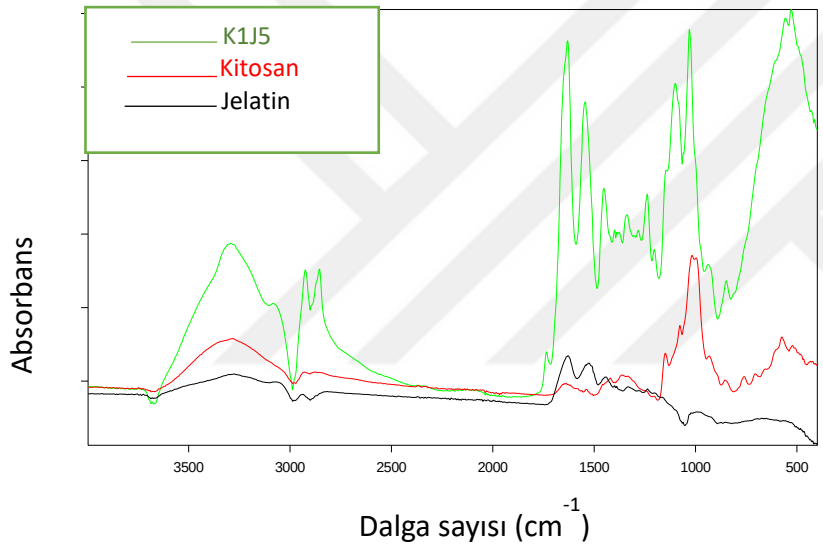
[80] Mikrobiyoloji, Gelatin, http://www.mikrobiyoloji.org/genelpdf/920020296.pdf, 11 Şubat 2018.

[81] Aslı, D. ve Necdet, S., (2009). ‘‘Kitin ve Kitosanın Genel Kullanım Alanları’’, Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi, (2):94.

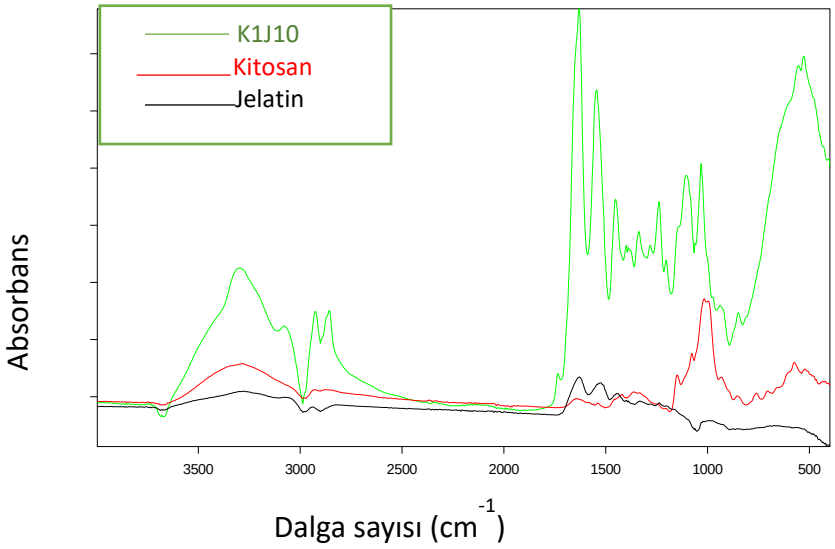
EK-A

FTIR SPEKTRUMLARI

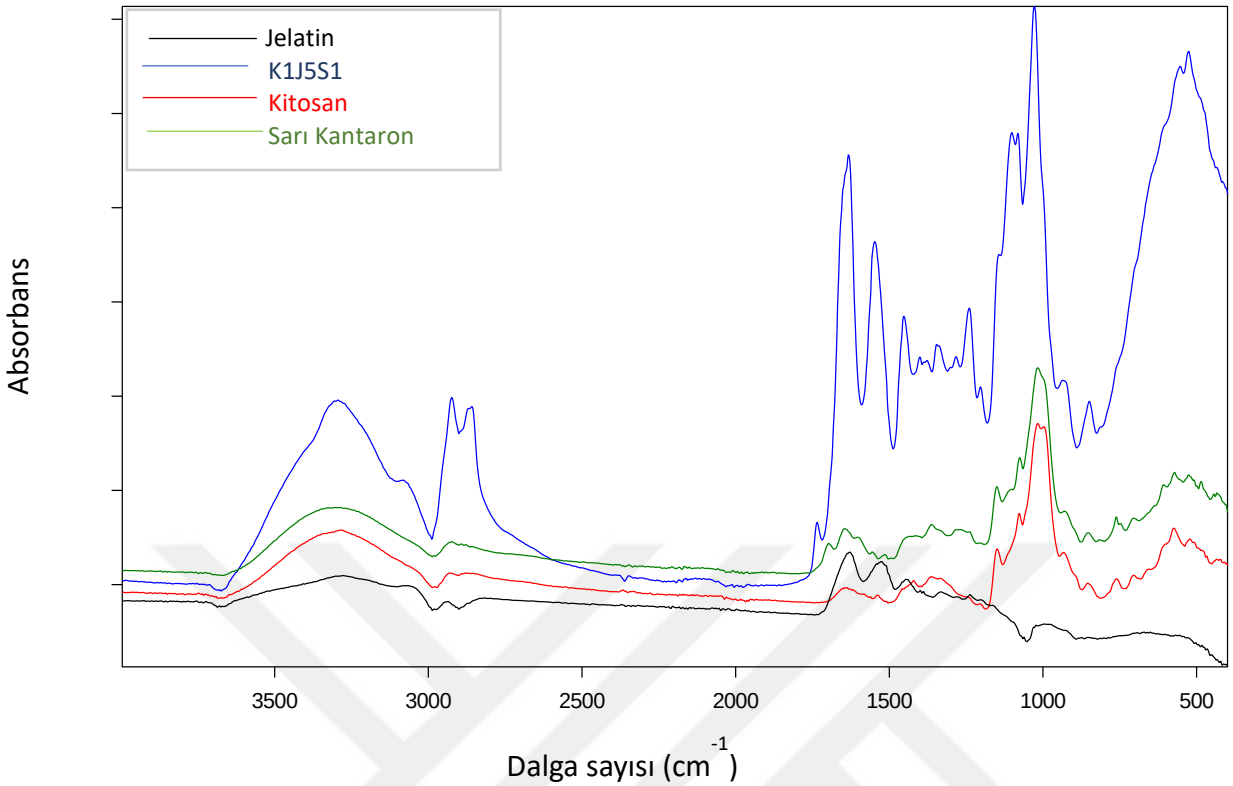
K1J5 FTIR spektrumu



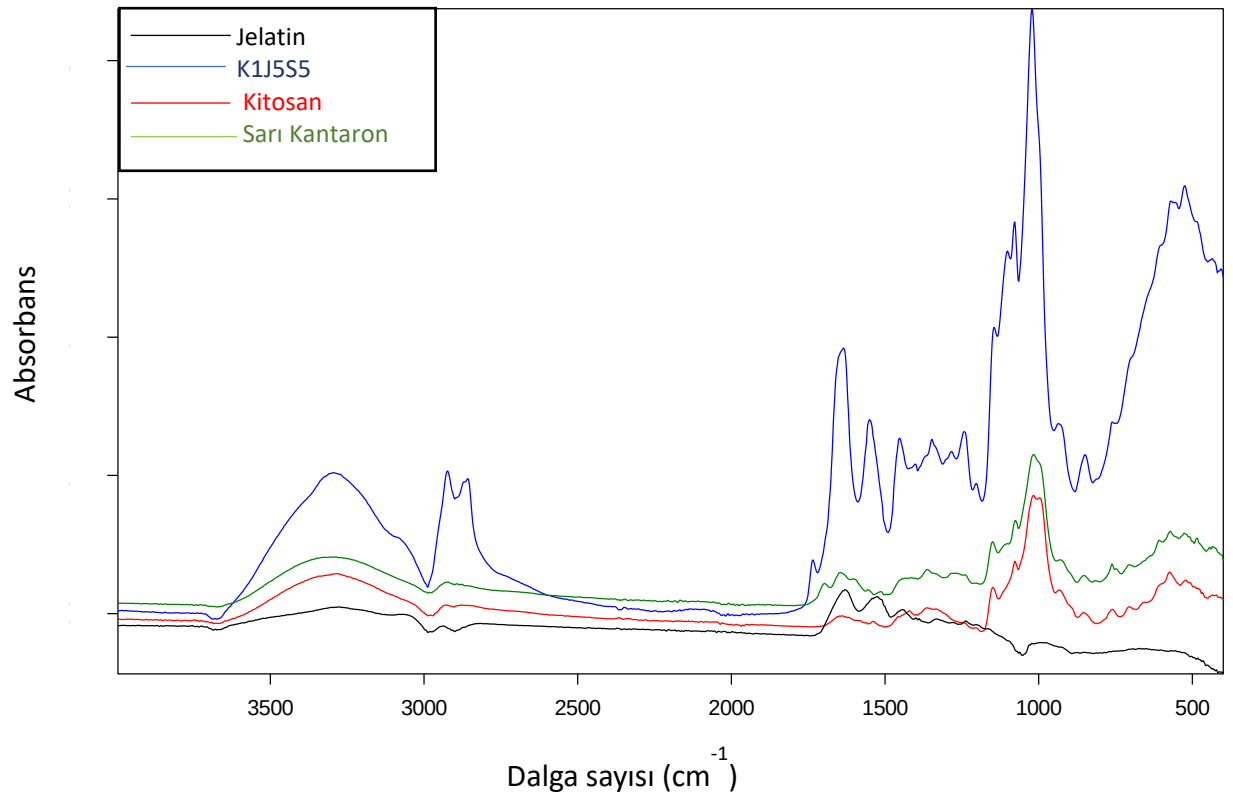
K1J10 FTIR spektrumu



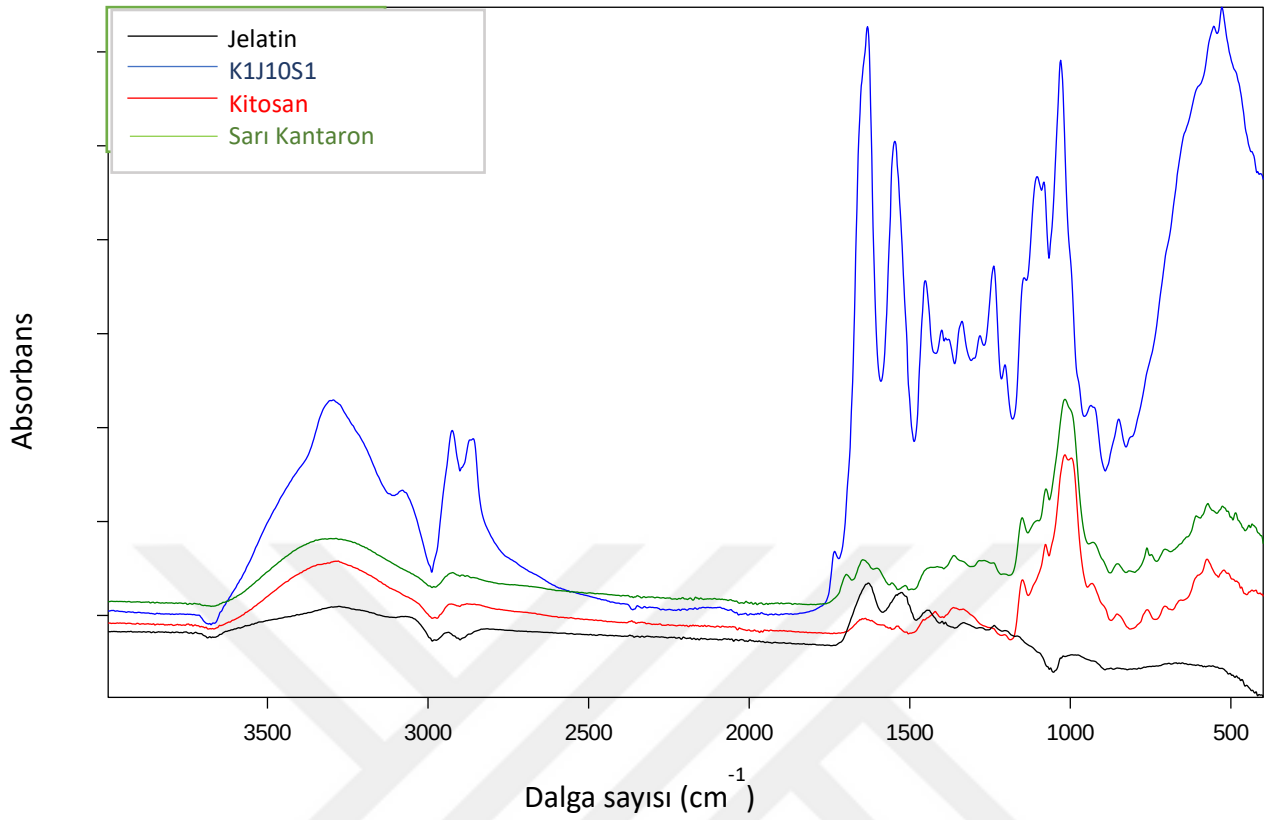
K1J5S1 FTIR spektrumu



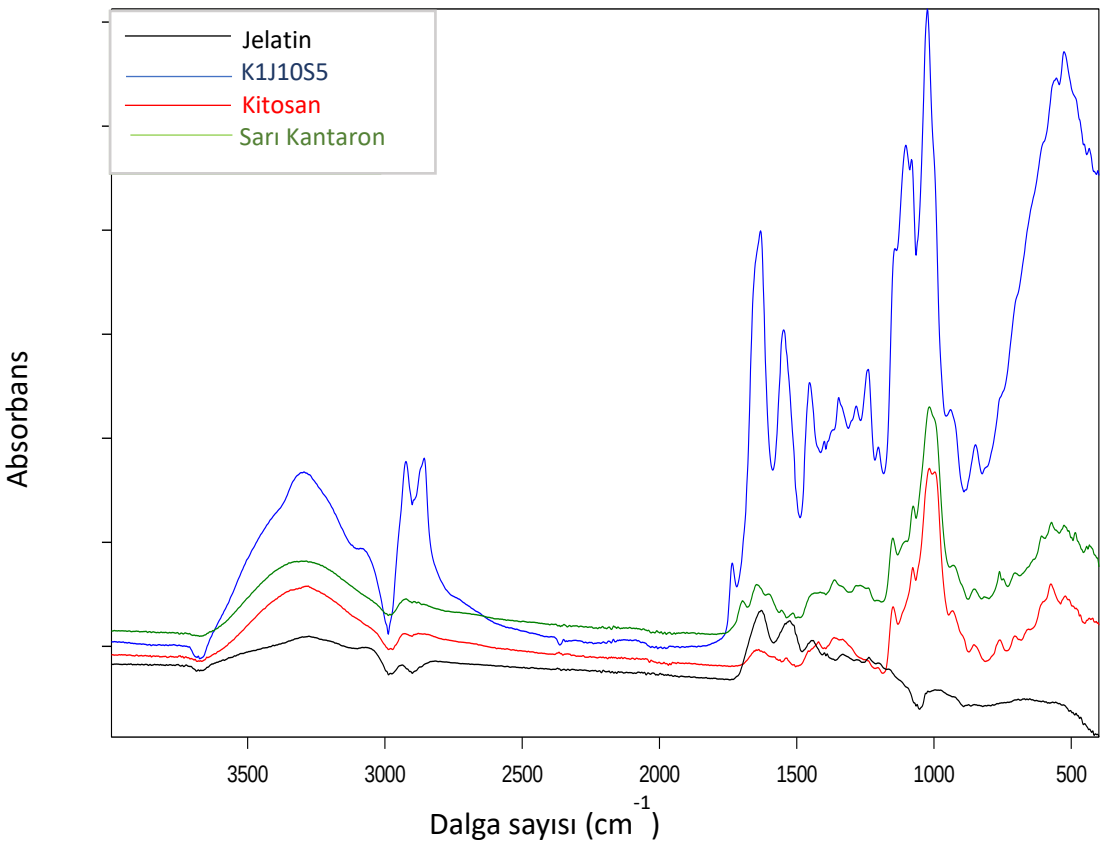
K1J5S5 FTIR spektrumu



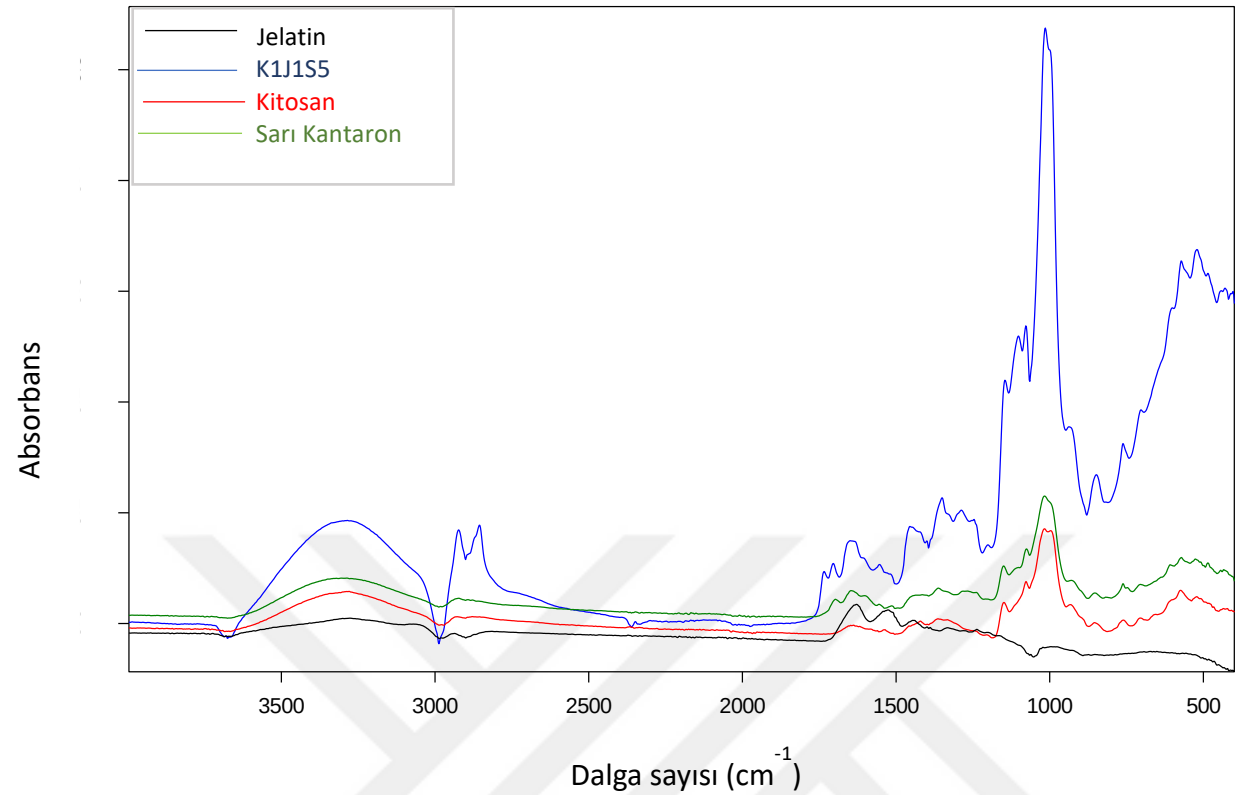
K1J10S1 FTIR spektrumu



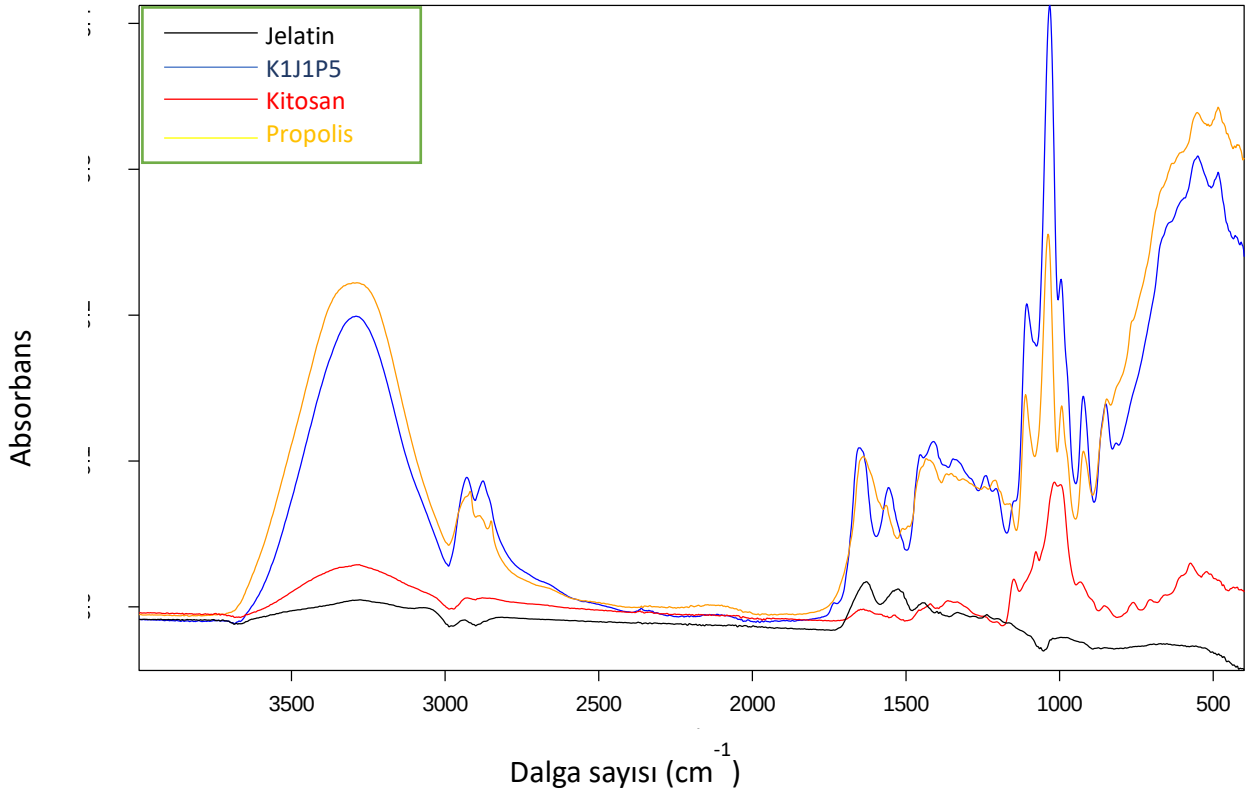
K1J10S5 FTIR spektrumu



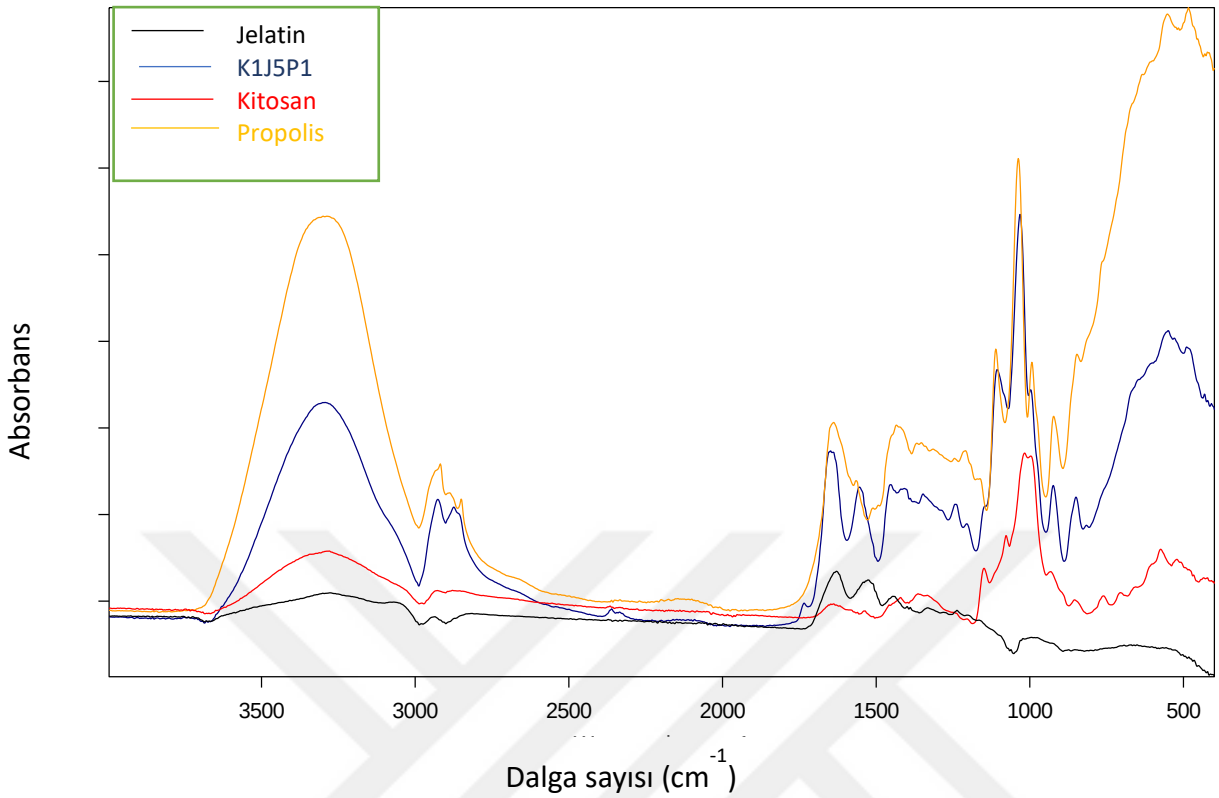
K1J1S5 Örneği FTIR Spektrumu



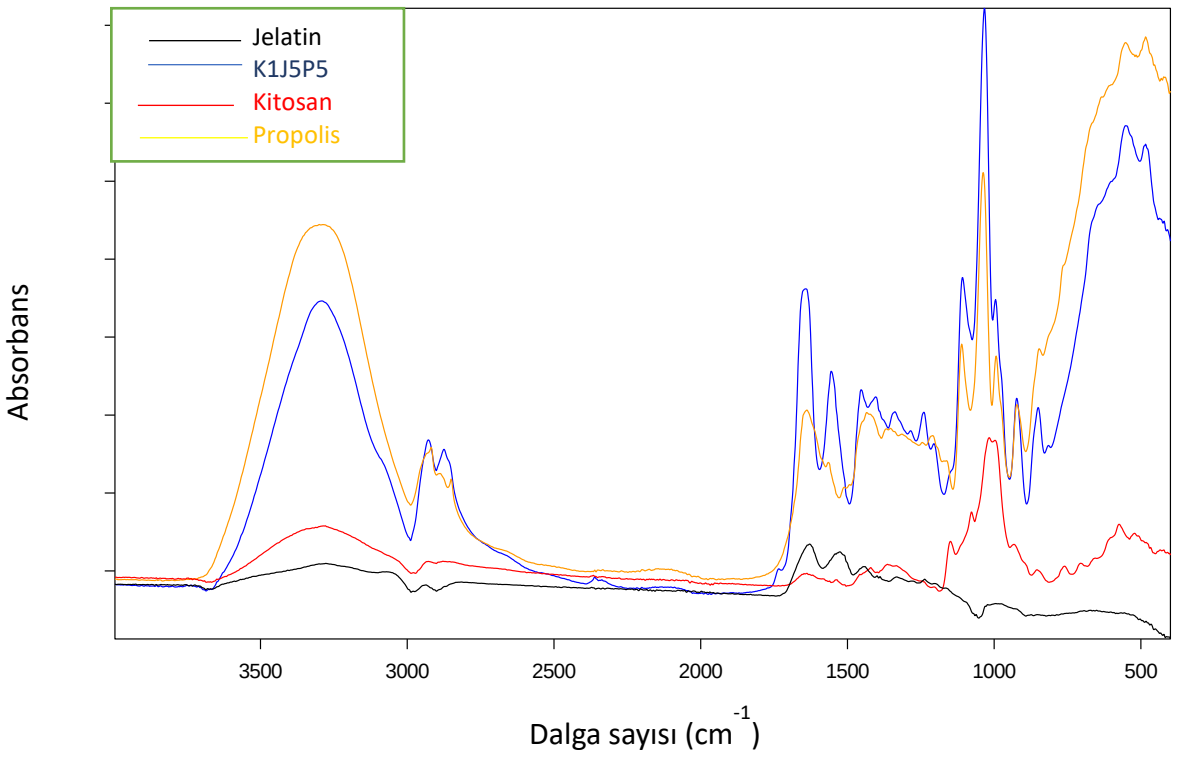
K1J1P5 Örneği FTIR Spektrumu



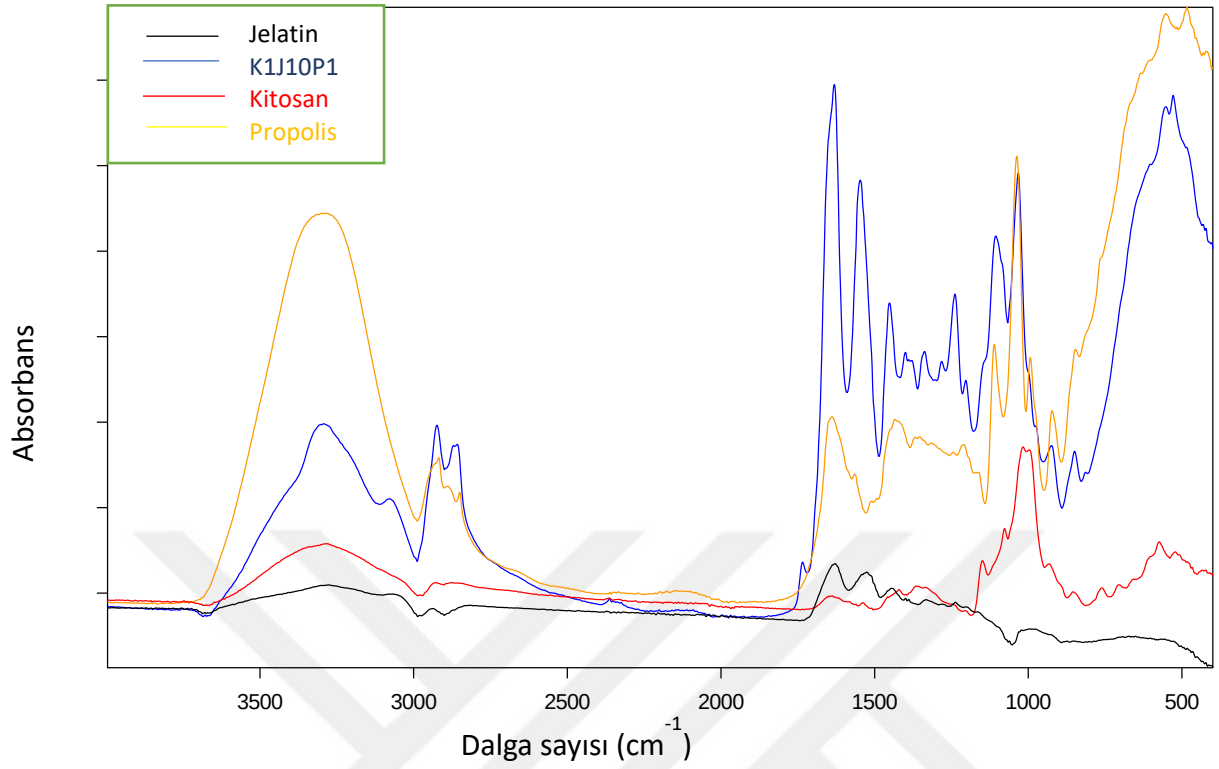
K1J5P1 Örneği FTIR Spektrumu



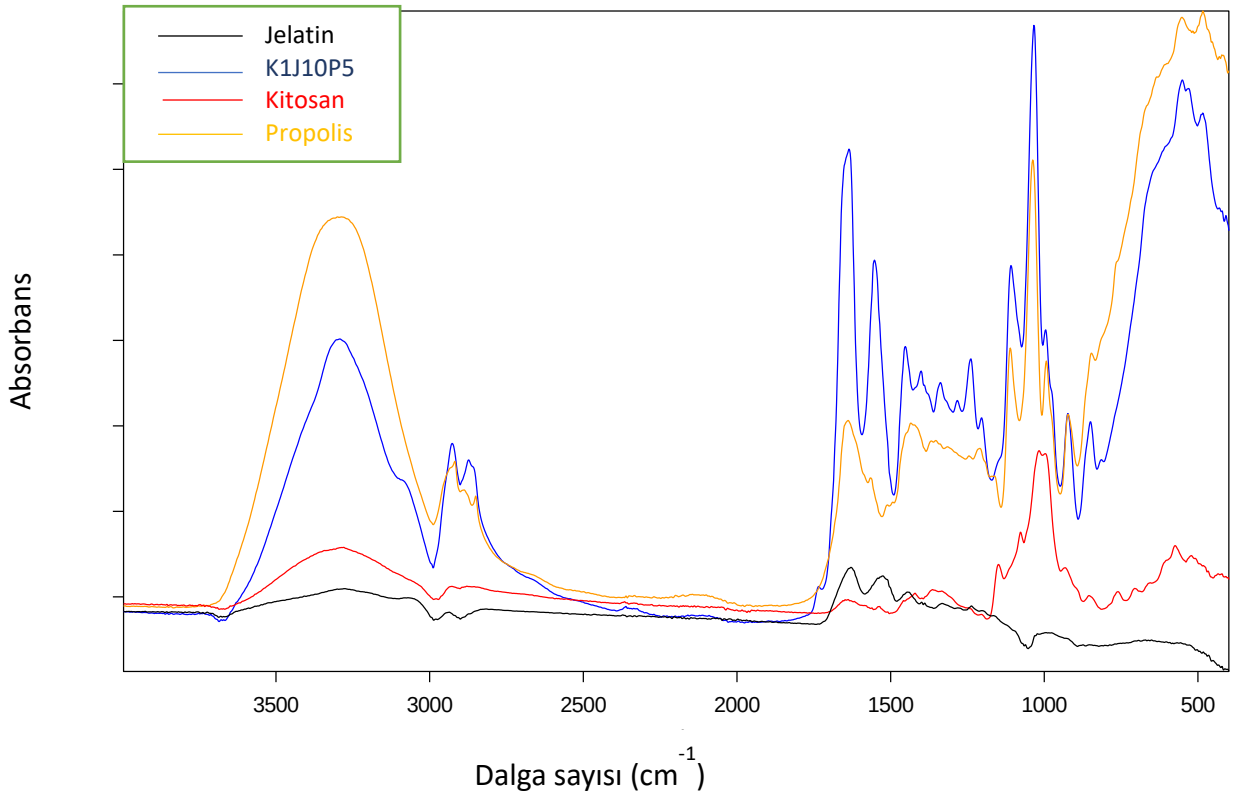
K1J5P5 Örneği FTIR Spektrumu



K1J10P1 Örneği FTIR Spektrumu



K1J10P5 Örneği FTIR Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Nigar YILDIRIM

Doğum Tarihi ve Yeri : 1993-İstanbul

Yabancı Dili : İngilizce/Arapça

E-posta : ngryldrm@outlook.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kimya Mühendisliği	Kocaeli Üniversitesi	2015
Lise	Fen Bilimleri	Güngören AİHL	2011

YAYINLARI

Bildiri

1. Yıldırım, N. ve Küçük, İ., (2017). "Biocomposite Based On Chitosan-Gelatin Wound Dressing Film And Characterization'',3 rd International Conference On International Advances In Mechanical Engineering Conference, Icame 2017, 19-21 December 2017, İstanbul,237.