

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERE SAHİP VE KENDİ KENDİNİ
İYİLEŞTİREBİLEN YARA ÖRTÜSÜ OLARAK KULLANILABİLECEK
POLİVİNİL ALKOL ESASLI HİDROJELLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nimet Rumeysa KARAKUŞ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

TEMMUZ 2023

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERE SAHİP VE KENDİ KENDİNİ
İYİLEŞTİREBİLEN YARA ÖRTÜSÜ OLARAK KULLANILABİLECEK
POLİVİNİL ALKOL ESASLI HİDROJELLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nimet Rumeysa KARAKUŞ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR

TEMMUZ 2023

Nimet Rumeysa KARAKUŞ tarafından hazırlanan “Antibakteriyel Özelliklere Sahip ve Kendi Kendini İyileştirebilen Yara Örtüsü Olarak Kullanılabilecek Polivinil Alkol Esaslı Hidrojellerin Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 19.07.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı : **Prof. Dr.Mahmut ÖZACAR** (Danışman)
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Serbülent TÜRK**
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Prof. Dr. Seyfullah MADAKBAŞ**
Marmara Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “Antibakteriyel Özellikli Hidrojel Esaslı Yara Örtüsü Geliştirilmesi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(19/07/2023).

Nimet Rumeysa KARAKUŞ





Sevgili Aileme...



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgisini ve desteğini esirgmeden her durumda bizlerin yanında durarakengin bilgi birikilerini ve tecrübelerini esirgmeden bu yolculuğu nihayete erdirmem için elinden gelenin fazlasını büyük bir titizlik içerisinde yaparak her daim yönlendirmeleriyle perspektiflerden bakabilmemizi sağlayan saygı değer danışmanım Prof. Dr.Mahmut ÖZACAR’a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Aynı zamanda bu süre zarfı içerisinde tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşarak yardımlarıyla farklı fikirlerin kapısını aralamama vesile olan saygı değer hocam Doç. Dr. Serbülent TÜRK’e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Sadece yüksek lisans süresi boyunca değil hayatımın her anında kararlarımı saygı duyarak fikirlerimi önemseyen, ilerlediğim yolda beni her daim cesaretlendirerek desteklerini ve sevgilerini her an bana hissettiren, şefkatle ve sabırla beni ve kardeşlerimi bugünlere getirerek ellerinden gelenin her zaman daha fazlasını yapmış olarak bizlere ışık olan çok değerli annem Fatma KARAKUŞ ve babam Kadir KARAKUŞ’a ayrıca her şartta ve her koşulda destek sevgilerini hissettiren canım kardeşlerim Melike Elif KARAKUŞ ve Mehmet Emin KARAKUŞ’a, bu süre boyunca her daim desteğini hissettiğim ve bana her daim anlayış göstererek yanımda olan çok değerli arkadaşım Betül POLAT’a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu süre içerisinde bilgi, ve tecrübelerini esirgmeden sorularımı yanıtsız bırakmayarak yardımcı olan sayın hocam Arş. Gör. Burak ÜNLÜ’ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı destekleyen Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü’ne (Proje No: 2023-19-43-36) teşekkür ederim.

Nimet Rumeysa KARAKUŞ



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxii
SUMMARY	xxv
1. GİRİŞ	1
2. HİDROJEL YARA ÖRTÜLERİ	5
2.1. Deri Anatomisi ve İşlevi	5
2.1.1. Epidermis tabakası	7
2.1.2. Dermis tabakası	9
2.1.3. Hipodermis	10
2.2. Yanık Yaraları ve Dereceleri	10
2.2.1. Birinci derece (yüzeysel) yanıklar	11
2.2.2. İkinci derece (kısmi kalınlık) yanıklar	11
2.2.3. Üçüncü derece (tam kalınlık) yanıklar	13
2.2.4. Dördüncü derece yanıklar	13
2.3. Yara İyileşme Evreleri	14
2.4. Yara Tedavi Yöntemleri	18
2.4.1. Geleneksel yöntemler	19
2.4.2. Modern yara örtüleri	19
2.5. Hidrojel Yara Örtülerinin Özellikleri ve Etkinlikleri	20
2.6. Polimerler	22
2.6.1. Doğal polimerler	22
2.6.2. Sentetik polimerler	22
2.7. Okaliptus ve Karanfil Uçucu Yağları	25
2.8. Kontrollü İlaç Salımı	25
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	27
3.1. Kullanılan Polimer ve Katkı Malzemeleri	27
3.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	27
3.3. Polimer Çözeltilerinin Hazırlanması	33
3.3.1. Uçucu yağ katkılı PVA/PEG hidrojel numunelerinin hazırlanması	33
3.3.2. Gentamisin katkılı ve katkısız PVA/PVP hidrojel numunelerinin hazırlanması	35
3.3.3. Gentamisin katkılı ve katkısız PVA/PEI hidrojel numunelerinin hazırlanması	38

3.4. Fosfat Tampon Çözeltilisinin Hazırlanması	41
3.5. Yara Örtülerine Uygulanan Karakterizasyon Testleri	42
3.5.1. FTIR	42
3.5.2. Şişme testi	42
3.5.3. Nem tutma testi	43
3.5.4. Temas açısı testi	44
3.5.5. Çekme testi	45
3.5.6. SEM.....	45
3.5.7. Antibakteriyel test	46
3.5.8. Çizik testi.....	46
3.5.9. Donmaya karşı direnç testi	47
3.5.10. Kontrollü ilaç salımı.....	47
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	51
4.1. Hidrojel Hazırlanması	51
4.2. Hidrojellerin Karakterizasyonu	52
4.2.1. FTIR	53
4.2.2. Şişme testi analizi.....	56
4.2.3. Nem tutma analizi	58
4.2.4. Hidrofilik özellik analizi	60
4.2.5. Mekanik özellik analizi	63
4.2.6. Antibakteriyel aktivite analizi	66
4.2.7. Kendi kendini yenileme özelliği analizi.....	68
4.2.8. Donmama özelliği analizi	69
4.2.9. SEM analizi	69
4.2.10. İlaç salım analizi.....	72
5. TARTIŞMA VE GENEL DEĞERLENDİRME.....	75
KAYNAKLAR.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	90

KISALTMALAR

PVA	: Polivinil alkol
PEG	: Polietilen glikol
PVP	: Polivinil pirolidon
PEI	: Polietilenimin
NaCl	: Sodyum klorür
LiCl	: Lityum klorür
TA	: Tannik asit
GEN	: Gentamisin
SC	: Kök hücre
ASC	: Adipoz stromal hücreleri
TGF-β	: Transfer büyüme faktörü
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
AGF	: Anjiyogenez faktörü
GAG	: Glikozaminoglikanlar
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
DS	: Distile su
<i>E.coli</i>	: Escherichia coli
<i>S.aureus</i>	: Staphylococcus aureus



SİMGELER

°C	: Santigrant derece
µL	: Mikrolitre
M	: Molar
g	: Gram
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
cm	: Santimetre
mL	: Mililitre
dk	: Dakika
MPa	: Megapascal



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. PVA/PEG hidrojel numunelerinin içerdği malzeme miktarlarının oranları.	34
Tablo 3.2. PVA/PVP hidrojel numunelerinin içerdği malzeme miktarlarının oranları.	36
Tablo 3.3. PVA/PEI hidrojel numunelerinin içerdği malzeme miktarlarının oranları.	39
Tablo 3.4. PBS içerdği tuz miktarları.	41
Tablo 4.1. PVA/PEG numuneleri mekanik mukavemeti.	63
Tablo 4.2. PVA/PVP numuneleri mekanik mukavemeti.....	63
Tablo 4.3. PVA/PEI numuneleri mekanik mukavemeti.....	64



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Derinin Fonksiyonları.....	6
Şekil 2.2. Derinin Katmanları.....	7
Şekil 2.3. Epidermisin yapısı ve katmanları.....	8
Şekil 2.4. Dermis tabakasının yapısı.....	9
Şekil 2.5. Derinin katmanları ve yanık derecelerinin sınıflandırılması.....	10
Şekil 2.6. Birinci derece yanık ve etki alanı.....	11
Şekil 2.7. Yüzeysel ikinci derece (a) ve derin ikinci derece (b) yanıklar ve etki alanları.....	12
Şekil 2.8. Üçüncü derece yanık ve etki alanı.....	13
Şekil 2.9. Dördüncü derece yanık ve etki alanı.....	14
Şekil 2.10. Yara iyileşme evreleri.....	15
Şekil 2.11. Hemostaz evresi.....	15
Şekil 2.12. İnflamatuvar evresi.....	16
Şekil 2.13. Proliferasyon evresi.....	17
Şekil 2.14. Olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi.....	18
Şekil 2.15. Farklı yara örtüsü çeşitleri.....	20
Şekil 2.16. Çevresel uyarıcılar.....	21
Şekil 2.17. PVA'nın moleküler yapısı.....	23
Şekil 2.18. PEG'in moleküler yapısı.....	23
Şekil 2.19. PVP'nin moleküler yapısı.....	24
Şekil 2.20. PEI'nın moleküler yapısı.....	24
Şekil 3.1. Manyetik karıştırıcı.....	27
Şekil 3.2. Hassas terazi.....	28
Şekil 3.3 Ependorf tüpleri, mikropipet, pH ölçüm cihazı.....	28
Şekil 3.4 FTIR.....	29
Şekil 3.5. Optik mikroskop.....	29
Şekil 3.6. Termal kamera.....	30
Şekil 3.7. Liyofilizatör.....	30
Şekil 3.8. Temas açısı ölçüm cihazı.....	31
Şekil 3.9. Uv- spektrofotometre.....	31
Şekil 3.10. Etüv.....	32
Şekil 3.11. Çekme testi cihazı.....	32
Şekil 3.12. Orbital karıştırıcı.....	33
Şekil 3.13. PVA/PEG hidrojel numunelerinin hazırlanma şematiği.....	34
Şekil 3.14. İlaç katkısız PVP/TA hidrojel numunelerinin hazırlanma şematiği.....	35
Şekil 3.15. İlaç ilaveli PVP/GEN/TA hidrojel numunelerinin hazırlanma şematiği.....	37
Şekil 3.16. İlaç katkısız PEI /TA hidrojel numunelerinin hazırlanma şematiği.....	38
Şekil 3.17. İlaç katkılı PEI /GEN/TA hidrojel numunelerinin hazırlanma şematiği.....	40
Şekil 3.18. Hazırlanan PBS çözeltisinin pH değerine bakılma anı.....	41

Şekil 3.19. Şişme testi için hazırlık anı.	43
Şekil 3.20. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılmış hidrojel numuneleri.	43
Şekil 3.21. Temas açısı ölçümü.	44
Şekil 3.22. Liyofilizatörde kurutulmuş hidrojel numuneleri.	45
Şekil 3.23. Etüv içerisine yerleştirilen <i>E.coli</i> ve <i>S.aureus</i> ekili bakteri besiyerleri. ..	46
Şekil 3.24. Seyreltilme işlemine tabi tutulmuş gentamisin orbital çalkalayıcı üzerine yerleştirilerek karıştırılması sağlanmaktadır.	48
Şekil 3.25. PBS ile dolu küvetin uv-spektrofotometre içine yerleştirilmesi.	49
Şekil 4.1. TA miktarı arttıkça koyulaşma gösteren PVA/PEI Hidrojel numuneleri. .	52
Şekil 4.2. PVA/PEG bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analizi.	53
Şekil 4.3. İlaç ilavesiz PVA/PVP bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analizi.	54
Şekil 4.4. İlaç ilaveli PVA/PVP bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analizi.	55
Şekil 4.5. İlaç ilavesiz PVA/PEI bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analizi.	55
Şekil 4.6. İlaç ilaveli PVA/PEI bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analiz.	56
Şekil 4.7. PVA/PEG numunelerinin şişme davranışı.	57
Şekil 4.8. PVA/PVP numunelerinin şişme davranışı.	57
Şekil 4.9. PVA/PEI numunelerinin şişme davranışı.	58
Şekil 4.10. PVA/PEG bazlı hidrojellerin nem tutma kapasiteleri.	59
Şekil 4.11. PVA/PVP numunelerinin nem tutma kapasiteleri.	59
Şekil 4.12. PVA/PEI numunelerinin nem tutma kapasiteleri.	60
Şekil 4.13. PVA/PEG hidrojelleri temas açısı ölçümü.	60
Şekil 4.14. İlaç ilavesiz PVA/PVP numunelerinin davranışı.	61
Şekil 4.15. İlaç ilaveli PVA/PVP numunelerinin davranışı.	61
Şekil 4.16. İlaç ilavesiz PVA/PEI numunelerinin davranışı.	62
Şekil 4.17. İlaç ilaveli PVA/PEI numunelerinin davranışı.	62
Şekil 4.18. PVA/PEG numunelerine uygulanan kuvvet sonucu hidrojin kopma anı.	65
Şekil 4.19. PVA/PVP numunelerine uygulanan kuvvet sonucu hidrojin kopma anı.	65
Şekil 4.20. PVA/PEI numunelerine uygulanan kuvvet sonucu hidrojin kopma anı.	65
Şekil 4.21. PVA/PEG hidrojellerinin etki alanları.	66
Şekil 4.22. İlaç katkılı PVA/PVP hidrojellerinin etki alanları.	67
Şekil 4.23. İlaç katkısız PVA/PEI hidrojellerinin etki alanları.	67
Şekil 4.24. İlaç katkılı PVA/PEI hidrojellerinin etki alanları.	68
Şekil 4.25. Çizik testi sonuçları. a) PVA/PEI0 b) PVA/PEI1.	68
Şekil 4.26. PEI/GEN/TA0 hidrojinin donmama özelliği.	69
Şekil 4.27. PVA/PEG hidrojellerinin SEM analizleri ve gözenek yapıları.	69
Şekil 4.28. PVA/PVP hidrojellerinin SEM analizleri ve gözenek yapıları.	70
Şekil 4.29. PVA/PEI hidrojellerinin SEM analizleri ve gözenek yapıları.	71
Şekil 4.30. Gentamisin standart grafiği.	72
Şekil 4.31. PVA/PVP hidrojellerinin ilaç salım yüzdesi.	73



ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERE SAHİP VE KENDİ KENDİNİ İYİLEŞTİREBİLEN YARA ÖRTÜSÜ OLARAK KULLANILABİLECEK POLİVİNİL ALKOL ESASLI HİDROJELLERİN GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

İstatiksel olarak bakıldığında her gün yüzlerce insanın başına gelme ihtimali oldukça yüksek olan yanık yaralanmaları gündelik yaşamı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Yanık yaraları kaynamış su veya sıvılar sebebiyle, ateş, kızartma yağı gibi yaşamsal fonksiyonların devam edebilmesi için kullandığımız etmenlerden kaynaklanabileceği gibi insan vücudunun dayanamayacağı soğukluk derecesindeki bir ortamdan yahut radyasyon, elektriksel olarak yüksek voltaj ile temas etmek gibi daha az karşılaşılan faktörlerden de kaynaklı olarak meydana gelebilmektedir. Bu gibi durumlarda deforme olmuş doku bölgesinde iyileşme mekanizması devreye girerek hasar tamirata başlar. Bu mekanizma iç içe geçmiş hemostaz, inflamatuvar, proliferasyon ve yeniden şekillenme evrelerini kapsayan oldukça kompleks bir süreç olmakla birlikte sürecin sonunda yaranın iyileşmesi sağlanır.

Hemostaz evresi yaralanmış bölgelerdeki kanama ihtimalini durdurmak için trombositler yardımıyla pıhtı oluşumunu sağlayarak bölgede tampon oluşturur ardından bir iltihaplanma süreci yani inflamatuvar evre gelmektedir ve bu süreçte dışarıdaki zararlı etmen ve mikroorganizmaları nötrofil ve makrofaj tarafından gerçekleştirilen fagositoz yoluyla yok ederek yara bölgesini korumayı hedeflemektedir. Bu evrenin devamında ise hücrelerin çoğalarak hasar almış dokuyu onarma cilt fonksiyonlarını eski formuna getirerek yeniden kazandırılmaya hedeflediği proliferasyon evresi gelmekte olup devamında ise iyileşmenin son aşaması olan hasarlı dokunun gerilim kuvvetini artırarak yeniden şekillenmesini sağlayarak onarımının tamamlandığı olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi ile birlikte süreç tamamlanmaktadır.

Bazı durumlarda ise deforme olmuş doku kendini yenileyemeyerek tıbbi müdahaleler ile birlikte tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavi edilmeyen dokular zamanla kaybedilerek hastanın yaşamı olumsuz yönde etkilenebilir. Bu gibi durumların yaşanmaması adına yanık derecesinin tespit edilerek buna uygun olan tedavilerin hızlı ve efektif bir şekilde yara lokasyonuna uygulanması gerekir. Yanık derecelerinin tespit edilebilmesi için ise deforme olmuş derideki lokasyonunun tam olarak bilinmesi önem arz etmektedir. Deri temel olarak epidermis, dermis ve hipodermis olarak adlandırılan 3 farklı katmana sahip bir yapı olması ile birlikte bütün vücudu kaplayarak en büyük yüzey alanı ünvanına sahip bir organdır.

Epidermis tabakasında meydana gelen hasarlar birinci derece yanıklar olarak, dermise ulaşan hasar ikinci derece yanıklar, hipodermis tabakasına ulaşan yanıklara üçüncü derece yanıklar ve sadece deri değil kas ve kemiğin de etkilendiği büyük boyutta hasara neden olan yanıklar ise dördüncü derece yanıklar olarak tanımlanmaktadır. Bu tespit yapıldıktan sonra uygun yöntemler seçilerek yara bölgesinin tedavi edilmesi

amaçlanır. Bu yöntemlerden bir tanesi ise yara bölgesini dış ortamdan ayırarak enfeksiyon riskini azaltmayı amaçlayan hidrojel yara örtüleridir.

Hidrojel yara örtüleri çeşitli doğal veya sentetik polimerlerin ve katkı malzemelerin bir araya getirilerek oluşturulan yara örtüleri çeşitlerin biridir. Temel amaç olarak yaranın nemli kalmasını sağlayarak ihtiyaç duyduğu oksijeni giriş çıkışına imkan duyan ve zararlı mikroorganizmaların yara etrafında konumlanmasını engelleyerek koruma sağlamaktır.

Bu tez çalışmasında Polivinil alkol (PVA), Polietilen glikol (PEG), Polivinil pirolidon (PVP), Polietilenimin (PEI) gibi sentetik polimerlerin farklı kombinasyonları tercih edilerek yeni bir antibakteriyel esaslı hidrojel yara örtüleri geliştirebilmek amaçlanmıştır. Çapraz bağlayıcı olarak tannik asit (TA) kullanılmış olup okalipus ve karanfil gibi uçucu yağların antibakteriyel özelliklerinden yararlanılmak istenmiştir. Aynı zamanda gentamisin kullanılarak doku iyileştirmesine destekli antibakteriyel etkisi yüksek olan farklı hidrojel numuneleri de sentezlenmiştir.

Geliştirilen hidrojel numunelerinin yapısal bağlarının anlaşılabilmesi için FTIR analizi uygulanmıştır. *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Staphylococcus aureus*'a (*S. aureus*) karşı antibakteriyel aktivitelerini test edebilmek için bakteri kültürlü ortam içeren petri kaplarında 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Hazırlanan hidrojellerin su emme, nem tutma kapasitesi ve hidrofilik özelliklerinin araştırılması amacıyla şişme testleri, nem tutma testleri ve temas açısı ölçümleri gibi karakterizasyonlar yapılmıştır. Ayrıca hidrojellerin kendi kendini iyileştirme ve donmama yeteneklerini tespit etmek için çizik testi yapılmıştır ve sonuçlar optik mikroskopta gözlemlenmiştir. Gözenek yapılarının incelenmesi için SEM analizi ve gentamisin salımının anlaşılması için ise UV-spektrofotometre kullanılarak ilaç salım yüzdeleri incelenmiştir. Mekanik dayanım için numunelere çekme testi yapılmış olup yapılan karakterizasyon testleri analiz edilmiştir.

Test sonuçları incelendiğinde *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı iyi antibakteriyel etkiye sahip, yüksek hidrofilik özelliklere sahip, yüksek şişme kapasiteli numuneler olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar kontrollü ilaç salımı yapar, kendi kendini iyileştirme ve donmama özelliklerini sahip hidrojellerin de aralarında bulunduğu umut verici numuneler yara örtüsü gelişimi için umut verici olduğunu göstermiştir. Mekanik dayanımı kuvvetli olan numuneler sık pansuman değişiminin önüne geçebilmek adına güven teşkil ettiği de tespitler arasında yer almaktadır.



DEVELOPMENT OF POLYVINYL ALCOHOL BASED HYDROGELS WITH ANTIBACTERIAL PROPERTIES AND CAN BE SELF-HEALING USED AS WOUND DRESSINGS

SUMMARY

Statistically speaking, burn injuries, which are likely to happen to hundreds of people every day, can negatively affect daily life. Burn wounds can be caused by boiled water or liquids, fire, frying oil, etc., which we use for the continuation of vital functions, as well as by less common factors such as a cold environment that the human body cannot withstand or radiation, electrical contact with high voltage. In such cases, the healing mechanism is activated in the deformed tissue area and damage repair begins. This mechanism is a very complex process involving intertwined hemostasis, inflammatory, proliferation and remodeling phases, and at the end of the process, the wound heals.

The hemostasis phase creates a buffer in the injured area by forming clots with the help of platelets to stop the possibility of bleeding, followed by an inflammatory phase, which aims to protect the wound site by destroying harmful factors and microorganisms outside through phagocytosis by neutrophils and macrophages. This phase is followed by the proliferation phase, in which the cells proliferate and aim to repair the damaged tissue by restoring the skin functions to its former form, and then the process is completed with the maturation and remodeling phase, which is the last stage of healing, in which the damaged tissue is repaired by increasing the tensile strength of the damaged tissue and reshaping it.

In some cases, the deformed tissue cannot regenerate itself and needs to be treated with medical interventions. Untreated tissues may be lost over time and the patient's life may be negatively affected. In order to avoid such situations, the degree of burn should be determined and the appropriate treatments should be applied to the wound location quickly and effectively. In order to determine the degree of burn, it is important to know the exact location on the deformed skin. The skin is basically a structure with 3 different layers called epidermis, dermis and hypodermis, and it is an organ with the title of the largest surface area by covering the whole body.

Damages in the epidermis layer are called first-degree burns, and redness can be seen on the skin. Damage reaching the dermis layer is examined in two categories. While superficial partial burns are observed on the surface of the dermis together with the epidermis, dermal partial burns also damage the lower parts of the dermis. In second-degree burns, there are symptoms such as redness and blistering, and severe pain is felt, which means that the nerve endings are not damaged. Third-degree burns that reach the hypodermis layer, and burns that cause extensive damage to not only the skin but also the muscle and bone, are defined as fourth-degree burns. The absence of pain sensation means that the nerves are damaged. After these determinations are made, it is aimed to treat the wound area by choosing the appropriate methods. One of these

methods is hydrogel dressings, which aim to reduce the risk of infection by separating the wound area from the external environment. Hydrogel semi-wound dressings are one of the types of wound dressings created by combining various natural or synthetic polymers and additives. The main purpose is to provide protection by keeping the wound moist, allowing the entry and exit of the oxygen it needs and preventing harmful microorganisms from positioning around the wound.

Hydrogel dressings are one of the types of wound dressings synthesized by combining various natural or synthetic polymers and additives. The main purpose is to provide protection by keeping the wound moist, providing the oxygen it needs in and out, and preventing harmful microorganisms from settling around the wound. Its easily removable structure offers a treatment process without damaging the wound. These wound dressings, which allow gas exchange thanks to the pores in their structure, are promising.

In this thesis, first of all, Polyvinyl alcohol (PVA) and Polyethylene glycol (PEG) added hydrogel dressings were synthesized. For this, PVA aqueous solution was prepared with stirring intensity in the presence of high temperature and magnetic field, and PEG polymer was added into it and dissolved. It is preferred to add tannic acid (TA) as a crosslinker. Eucalyptus and clove essential oils, which are preferred as additives, aimed to increase the antibacterial properties of the hydrogel.

The second dressing study was synthesized by preferring PVA and Polyvinyl proline (PVP) polymers. It is preferred to add TA as a crosslinker. In this dressing, the drug release profile with the drug additive was examined, and the antibacterial properties of the medicated and non-medicated hydrogel dressings with the same content were compared, and as a result, it was observed that the antibacterial effects of the drug-added hydrogel samples were stronger.

Polyethyleneimine (PEI) polymer doped hydrogel was synthesized together with PVA as the third type of wound dressing. As a result of the observations, it was determined that PEI polymer dissolves faster in distilled water compared to other polymers. As the amount of TA preferred as crosslinker increased in the samples, it was observed that the colors became darker. In addition, it was determined that the mechanical strength of the samples, which were subjected to the tensile test, decreased inversely depending on the increase in the amount of TA.

In PVA/PVP hydrogel samples, it was determined that the gentamicin added samples had a very effective antibacterial field against *E. coli* and *S. aureus* bacteria. It has also been observed that controlled drug release occurs from hydrogel samples with good hydrophilic properties. Hydrogel samples, which have been found to be mechanically durable, are also thought to be developed for use as wound dressings.

FTIR analysis was applied to understand the structural bonding of the developed hydrogel samples. In order to test their antibacterial activity against *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), they were incubated in petri dishes containing bacterial culture medium at 37°C for 24 hours. In order to investigate the water absorption, moisture retention capacity and hydrophilic properties of the prepared hydrogels, characterizations such as swelling tests, moisture retention tests and contact angle measurements were performed. In addition, scratch tests were performed to determine the self-healing and non-freezing abilities of the hydrogels and the results were observed under an optical microscope.

SEM analysis was used to investigate the pore structures and UV-spectrophotometer was used to understand the gentamicin release. Tensile tests were performed on the samples for mechanical strength and the characterization tests were analyzed.

When the test results were examined, it was determined that the PEG1 and PEG/OCALIPTUS hydrogel samples for the first study were samples with high hydrophilic properties, high swelling capacity, with better antibacterial effect against *S. aureus* bacteria. It was also observed that the hydrogel samples with the highest mechanical strength were the samples with PEG additives.

In PVA/PVP hydrogel samples, it was determined that the gentamicin added samples had a very effective antibacterial field against *E.coli* and *S. aureus* bacteria. It has also been observed that controlled drug release occurs from hydrogel samples with good hydrophilic properties. Hydrogel samples, which have been found to be mechanically durable, are also thought to be developed for use as wound dressings.

It has been determined that PVA/PEI hydrogel samples have high antibacterial properties in drug-free samples, and it has been determined that drug-added samples have a very wide range of action against *E.coli* and *S. aureus* bacteria. It has also been observed that it has good hydrophilic properties. In addition, in this hydrogel study, it showed non-freezing property in one of the lyophilized and frozen samples. It has also been found that there are wound dressing samples with self-healing properties without any external influence or stimulus.

As a result, it was determined that the samples synthesized for the development of good and useful wound dressings with higher antibacterial properties were successfully developed and promising to be used.

1. GİRİŞ

Günlük yaşamsal faaliyetlerin idame ettirilebilmesi adına vücut sağlığı ve bütünlüğünün korunması insan için oldukça önem arz etmektedir. Vücut bütünlüğünü korumak için baştan uca tüm bölgeleri kaplayarak zararlı dış etmenlere karşı vücudu koruyan deri en büyük yüzey alanına sahip organdır. Bu bütünlüğü bozan etmenlerden bir tanesi olan yanıklar ise psikolojik, tıbbi ve hatta ekonomik açıdan insan hayatını olumsuz etkileyen travmaların başında gelmekte ve sıklıkla karşılaşılabilen bir durum olmaktadır [1].

Yanık yarasına sahip hastaların psikolojik olarak değerlendirilmesine olanak sağlamak amacıyla ağrı seviyeleri ile anksiyete arasındaki bağlantının anlaşılabilmesi için çeşitli araştırmalar yapılmış ve bunun sonucunda paralel bir ilişki olduğu araştırmacılar tarafından gözlemlenmiştir. Yapılan araştırmalara göstermiştir ki yanık tedavileri sırasında ağrı beklentisi içerisine girmiş olmak hissedilen ağrının derecesini yükseltirken aynı zamanda anksiyeteyi de tetikleyebilmektedir. 1997 yılında bu durumun tespit edilebilmesi amacıyla kullanılmak üzere L.A. Taal ile A.W. Faber adlı araştırmacılar tarafından 0 ile 10 arasında puanlama yapılarak cevaplanması gereken 9 maddelik Yanığa Özgü Ağrı-Anksiyete Ölçeği (YÖAAÖ) hazırlanmıştır [2]. Bu ölçek Hollanda'nın Groningen ve Rotterdam hastanelerinde yanık tedavisi görmekte olan 35 adet hasta üzerinde uygulanmış ve güvenilirlik açısından olumlu sonuçlar elde edilmesine karşın küçük bir grup üzerinde inceleme yapılması sebebiyle daha dikkatli yorumlanması önerilmiştir [3].

2022 yılında yapılan bir araştırma ise yanık ağrısı kaygısının yanık esnasında hissedilen ağrıya etkisi üzerinde Türkiye’de çalışma bulunmadığını ancak yapılan araştırmaların genel olarak yaşam kalitesi, depresyon, uyku sorunları ve anksiyete gibi durumlar üzerine yoğunlaştığını bildirmiştir [4].

Bu araştırmalar da göstermektedir ki yanık yaralarının etkili ve dikkatli bir şekilde tedavi edilmesi hastanın sadece fiziksel değil ruhsal durumu da etkileyebilmektedir. Efektif bir tedavi için ise derinin yapısı ve yanığın etki ettiği derinliğin iyi bilinmesi iyileşme süresince önemli bir yol göstericidir.

İnsan derisi anatomik olarak üç katmandan oluşan bir yapıdadır: en üst yüzeydeki en ince katman epidermis, bir altında bulunarak ağrıyı hissedecek olan sinir uçları ve kıl foleküllerinin olduğu katman dermis ve en altta yağ tabakası olan hipodermis katmanı bulunmaktadır [5,6].

Yanma olayı sebebiyle doku hasarının derinliği hangi katmanda ise yanık derecesi de ona göre tespit edilerek adlandırılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre epidermis tabakasında oluşan hasar birinci derece yanıklar, dermis tabakasına ulaşan yaralanma ikinci derece yanıklar, hipodermis tabakasına kadar ilerlemiş olan hasar üçüncü derece yanıklar olarak, deri ile birlikte tendonların, kasların ve kemiklerin de hasar görmesi sonucu oluşan hasar dördüncü derece yanıklar olarak kategorize edilmektedir [7].

Yanık yaralarının iyileşmesi uzun ve karmaşık süreç olmakla beraber kişinin bağışıklık sistemi ile de bağlantılı bir durumdur. Bu yüzen hastaya uygulanacak tedaviye karar verebilmek adına hasarın belirlenebilmesi için yanık derecesi tespiti oldukça önem arz etmektedir. Yaranın onarılması adına uygulanan çeşitli tıbbi yöntemler mevcuttur ve bunlardan bir tanesi ise yara yüzeyini enfeksiyonel risklere karşı yarayı koruma görevini üstlenerek iyileşme sürecine yardımcı hidrojel yara örtüleridir.

Biyomedikal alanda dokular ile uzun süre bir arada kalabilme özelliğine sahip yara örtüsü olarak kullanılması amacıyla 1960 yılında Wichterle ve Lim tarafından önerilen hidrojeller sentetik yahut doğada doğal olarak bulunabilen polimerlerin kimyasal ya da fiziksel olarak birbiriyle çapraz bağlanması ile üretilen hidrofilik yapılardır. Ultrasonik dalgalar, sıcaklık, pH, ışık gibi farklı fiziksel uyaranlara karşı yanıt verebilme yeteneğine sahip hidrojeller bu çapraz bağlanma sayesinde maddenin çözülerek ayrışmasını da önlemektedir. İlave katkı malzemeleri de kullanılarak fonksiyonları geliştirilebilen bu yara örtüleri ağsı ve oldukça dayanıklı olması sayesinde yara örtüsünün daha az sıklıkla değiştirilmesi için olanak sağlamaktadır [8].

Gözenekli yapıya sahip hidrojeller yara bölgesine oksijen giriş çıkışına izin vermesi ile birlikte nemli bir ortam sağlayarak dokunun onarılması için yanık yarasına sahip hastalara konforu açısından tercih edilebilir bir süreç oluşturmayı hedeflemektedir.

Oldukça kolay bir kullanıma sahip hidrojeller aynı zamanda içerisine ilaç yüklemesi yapılabileceği gibi sitokinler, büyüme faktörleri gibi yara iyileşmesi için gerekli faktörlerin dağıtımı için de uygun bir matris olduğu düşünülmektedir [9].

İlaç yüklü hidrojellerin salım kinematiğinin araştırılması 2. jenerasyon çalışmalar içerisinde yer almaktadır ve bu konu üzerine araştırmacılar çalışmalarını daha da artırmışlardır. Hidrojel geliştirmek için tercih edilen malzemeler ilaç salım mekanizması için de belirleyici faktörlerden bir tanesi olduğu için bu özelliğe karşı yüksek kapasite gösterebilen malzemelerin kullanılması önerilmektedir [10].

Bu tez çalışmasının amacı PVA, PEG, PVP, PEI polimerlerinin kombinasyonları, tannik asit çapraz bağlayıcı molekülü ve çeşitli katkı malzemeleri kullanılarak özellikle ikinci derece yanıkların tedavilerinde tercih edilebilir ve ilaç salınımına olanak sağlayan antibakteriyel esaslı hidrojel numuneleri sentezleyebilmektir. PVA/PEG bazlı hidrojel çalışması için katkı malzemesi olarak karanfil ve okaliptüs uçucu yağlarından fayda sağlanırken PVA/PVP ve PVA/PEI bazlı hidrojel çalışmaları için (Gentamisin) ilaç ilavesi yapılması tercih edilmiştir. Antibakteriyel, morfolojik ve mekanik özelliklerinin anlaşılabilmesi bakımından geliştirilen hidrojellere karakterizasyon testleri uygulanarak numuneler analiz edilmiştir.



2. HİDROJEL YARA ÖRTÜLERİ

2.1. Deri Anatomisi ve İşlevi

Canlının doğduğu günden beri biyolojik, kimyasal yahut fiziksel olmak üzere farklı çevresel uyaranlara karşı vücudu muhafaza ederek sağlıklı bir yaşam sürmesine olanak sağlayan organ deridir. Aynı zamanda deri, yetişkin bir bireyin sahip olduğu ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturarak vücudun en büyük yüzey alanına da sahiptir ve kütleinin ise 4-5 kg olduğu bilinmektedir [11].

Yüksek esneme kabiliyetine sahip deri; ortam pH ve sıcaklığına, dışarıdan uygulanan herhangi bir basınca, ağrıya ve nesne veya kişiler ile temas halinin hissedilmesine karşı duyarlı pekçok hücreyi de bünyesinde bulundurmaktadır (Şekil 2.1.) [12]. Aynı zamanda dış etmenler sonucu hasara uğrayan cilt bariyerinin yenilenerek doku homeostazının korunması ile birlikte onarılmasında da rol oynayan kök hücreler (SC) de deri dokusunda bulunmaktadır. Kendi kendini yenileme süreci olarak adlandırılan homeostaz, epitel dokunun deforme olması sonucunda yitirilen keranositlerin yerini alan SC'ler tarafından beslenir ve böylece onarımın başlatılması sağlanmış olur [13].

Karasal şartlarda hayati fonksiyonlarına devam etmek durumunda olan canlılar için önemli ölçütlerden bir tanesi de fark edilmeyen sıvı kaybının önlenmesidir. Deri istenmeyen bu kaybın yaşanmaması için bir bariyer görevi görerek vücut için gerekli sıvıların içeride kalmasını sağlamaktadır [14].

İnsan hareket mekanizmasının sürdürülebilirliği açısından kas ve iskelet sistemlerinin sağlıklı olması gerekmektedir. Örneğin D vitamini eksikliği sonucu meydana gelen raşitizm hastalığına engel olabilmek ve kemik sisteminin sağlığını koruyabilmek için önem arz etmektedir. Aynı zamanda D vitamini, ince bağırsakta kalsiyum minerallerinin emilim mekanizması içinde aktif rol almaktadır. D vitamini, güneş ışınlarının vücut ile teması sonucunda deride bulunan kolestrol yapıları sayesinde sentezlenerek bu yapılarda kullanılmak üzere hazır hale getirilir [15, 16].

Ortam sıcaklık değişimi farklı olması durumlarında dahi vücut sıcaklığının belirli seviyede dengede tutulma kabiliyetine termoregülasyon adı verilmiştir. Sinir sistemi

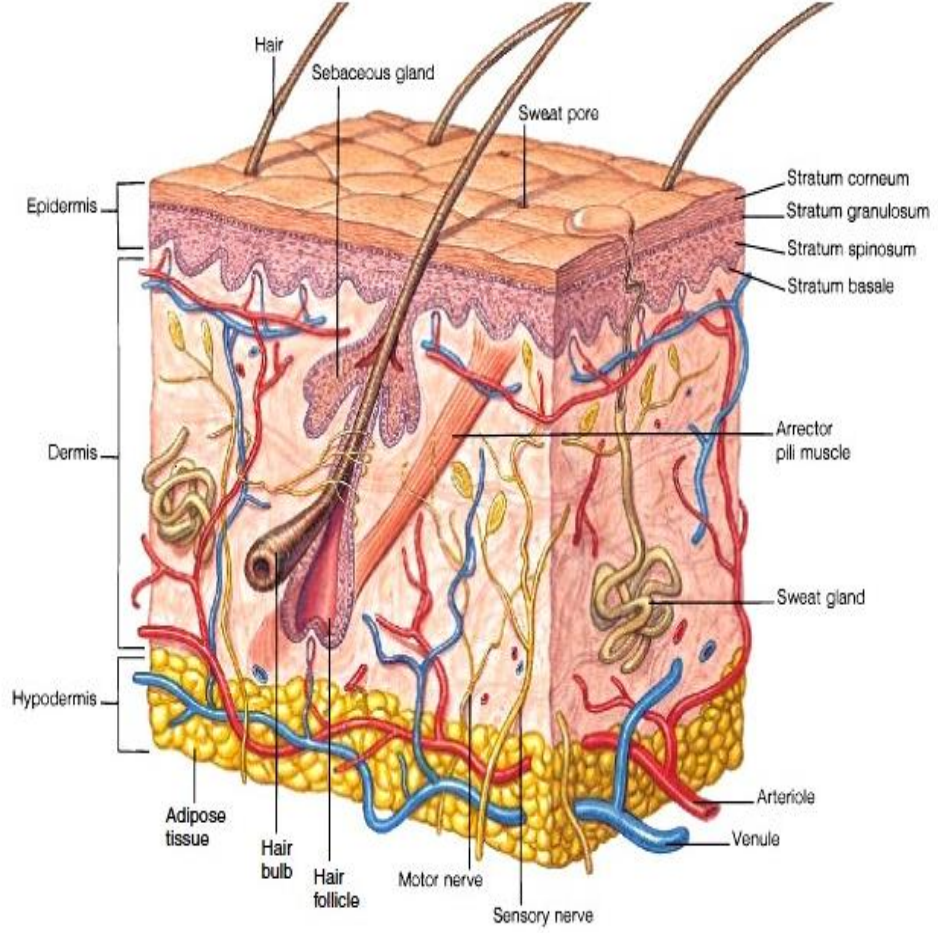
vasıtasıyla sağlanan bu denge sistemi deri epitel dokusunda var olan ter bezleri ve kan akışı tarafından düzenlenmektedir [17,18].

Vücutta biriken fazla tuz ve suyu terleme vasıtasıyla dışarıya atarak vücut dengesini koruyan deri akciğerler tarafından alınan oksijen miktarının 180’de 1 ve karbondioksit miktarının 220’de 1 oranı kadar daha az miktarda solunum işlemi yaptığı da tespit edilen bilgiler arasındadır [19].



Şekil 2.1. Derinin Fonksiyonları. [19]

Vücut bütünlüğü için farklı fonksiyonel işlevi bulunan deri yapısal olarak epidermis, dermis ve hipodermis olarak adlandırılan üç katmandan oluşmakta olup yaklaşık 6mm kalınlığındadır (Şekil 2.2.). Genel olarak bakteriyel mikroorganizma, parazit, virus gibi yaşam formlarına karşı savunma mekanizması olarak görev yapan tabaka epidermis, epidermiste bulunan dış etmenlere karşı vücudu koruyan keratinositlerin beslenmesi için difüzyon sürecinin yaşandığı bir alt katman dermis ve en alt katmanda ise hipodermis tabakası mevcuttur [20].



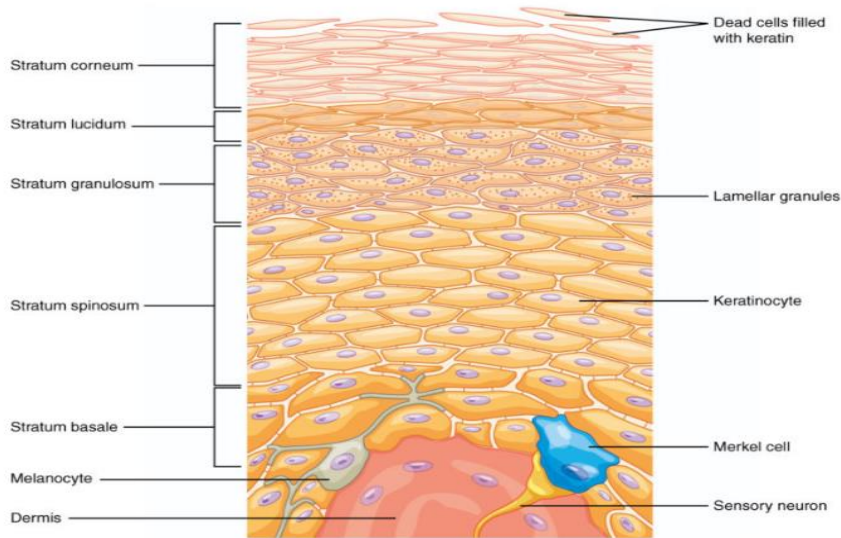
Şekil 2.2. Derinin Katmanları. [21]

2.1.1. Epidermis tabakası

Biyokimyasal, fiziksel, kimyasal ve immünolojik olarak bariyerler ile tehdit oluşturan unsurlara karşı koruma sağlayan ve dış ortamla temas halinde bulunan ilk katman epidermistir. En dışta bulunan bariyer fiziksel bariyerdir ve temel anlamda stratum korneumdan meydana gelmiştir. Enzim, antibakteriyel ve antimikrobiyal peptitler, makrofajların yapı taşı olduğu kısım ise kimyasal ve biyokimyasal bariyerdir. İmmünolojik bariyer ise hücrelerel bileşenlerden meydana gelmiştir. Stratum corneum'a ilave olarak hemen altında ikincil epidermal bariyer olan çekirdekli epitel kısım bulunmaktadır ve bütün olarak koruma görevini üstlenmektedir [22].

Görevlerini tamamlamalarının ardından kullanılmaz hale gelen ve keratinosit olarak adlandırılan ana hücrelerden meydana gelen epidermis ince yassı epital olmasına karşın detaylı incelendiğinde Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum lucidum, Stratum granulosum, Stratum corneum olmak üzere 5 katmanlı bir yapıya sahiptir. Bunun dışında melanosit, langerhans ve merkel hücreleri de bu katmanda yer almaktadır [23, 24].

Dermis katmanının hemen üzerinde yer alan en derin kısım olan Stratum basale, Stratum germinativum olarak da bilinir ve keratinosit, melanosit ve aktif kök hücreler bu tabaka da mevkilenmiştir (Şekil 2.3.) [25]. Çevredeki diğer hücrelerle temas halinde olan ve 8-10 hücre katmanına sahip olan kısım ise Stratum spinosum olarak bilinir ve dikenli hücre katman olarak da isimlendirilmektedir. Bu katman ise dendritik hücrelere ev sahipliği yapmaktadır. Stratum granulosum 3-5 hücre bölmesine sahip şekil itibarı ile baklava dilimini andıran lamel ve keratohyalin granülleri içeren katmandır. Aynı zamanda hücrelerin birbiri ile yapışabilmesini sağlayan glikolipidlerde burada bulunmaktadır. 2-3 hücre tabakasına sahip Stratum lucidum eleidin içeren ve hafif transparan yapılıdır. En üst yüzey de bulunan Stratum corneum ise dış yüzeyle temas eden tabakadır. 20-30 hücre katmanına sahip bu tabaka ölü keratinositler sonucu meydana gelen pullardan oluşmaktadır. Ayrıca epidermis tabakasında vasküler dokuların varlığına rastlanmamaktadır [26, 27].



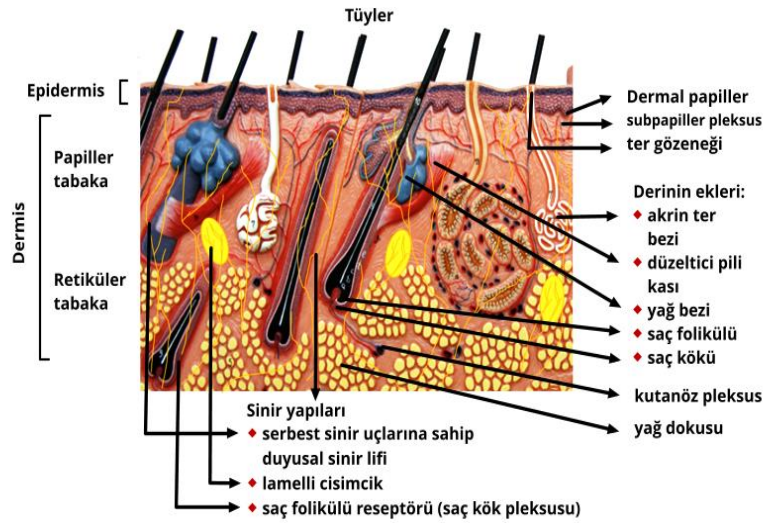
Şekil 2.3. Epiderminin yapısı ve katmanları. [27]

2.1.2. Dermis tabakası

Derinin ikinci tabakası olan dermis papiller ve retiküler olarak isimlendirilen iki bölgeden meydana gelmiştir. Ana hücresi olarak yara iyileşmesinde etkin rol üstlenen fibroblast hücrelerinin varlığında oluşmuş dermis tabakasında aynı zamanda ter bezleri, kıl folikülleri gibi deri uzantıları da yer almaktadır. Bunun dışında deforme olarak hasar gören dokuların ortadan kaldırılması işleminde aktif rol alan makrofajlar gibi başka hücrelerde yoğun olarak bulunmaktadır. İçerdiği vasküler yapılar sayesinde gerekli olan besin ve oksijen teminatı da yapılabilmektedir. Bunların dışında ümmün sistem için gerekli lenfatik dokular da dermis katmanında bulunmaktadır. Dermis tabakasının fibröz destek proteinleri olarak görev alan kollajen ve elastinler, derinin gerginlik ve elastisitesinin düzenlenmesini sağlamaktadırlar [28].

Derinin ikinci katmanının yüzey kısmında bulunan papiller dermis ince bir hücre dışı matris görevini üstlenmektedir. Saç folikülleri ve ter bezleri dermisin bu katmanında konumlanmıştır. Ayrıca vasküler yapılar olan kan damarları ile birlikte dokunma, basınç gibi durumların hissedilmesine yarayan sinir uçları da bu katmanda yer almaktadır [29].

Dermisin daha derin katmanı olan retiküler dermis ise papiller dermise oranla daha kalın ve yoğun miktarda kollajen içeren hücresiz yapıdır. Ayrıca yüksek oranda içerdiği elastik lifler cildin ihtiyaç duyduğu güç ve esnekliğin temel kaynağıdır. Herhangi bir sebep neticesinde bu meydana gelen hasar sebebiyle retiküler dermis kaybı yara kontraksiyon ve skarlaşmaya neden olabilmektedir [30, 31].



Şekil 2.4. Dermis tabakasının yapısı. [32]

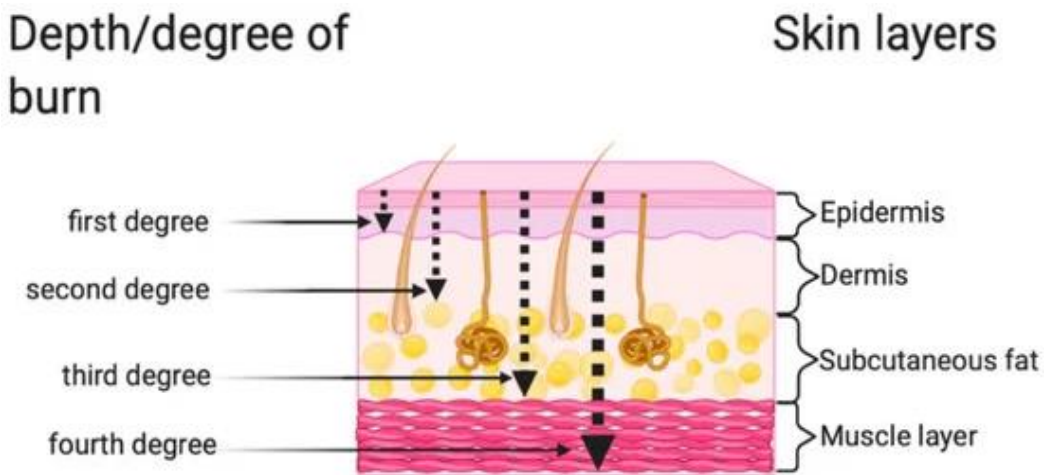
2.1.3. Hipodermis

Derinin en alt kısmı olan hipodermis ise yağ ve bağ dokularından oluşmaktadır ve temel görevleri enerji depolamaktır. Bu katman içerdiği adipoz stromal hücreleri (ASC) sayesinde termoregülatör özelliklerini koruyarak soğuğa ve ısıya karşı dayanıklı ve daha duyarlı bir hale gelmiştir. Dermis ile birlikte termal ve travmatik doku deformasyonlarına karşı en efektif cilt bariyeri görevini de üstlenmektedir. Kıl foliküllerinin gelişim sürecini kontrol etmesi ile birlikte dermal ve epidermal tabakalarında düzene girmesinde yardımcı olmaktadır [33].

2.2. Yanık Yaraları ve Dereceleri

Evde çıkan küçük yangınlar, kaynamış su yahut alevle temas sonucu termal sebepten, çeşitli asitlerle temas sonucu kimyasal sebepten, elektriksel sebepte, güneş yanığı yahut radyasyon ile temas sonucu ultraviyole radyasyon sebepleri neticesinde hasara uğrayarak cilt dokusu bütünlüğünün deforme olması yanık yaraları olarak bilinmektedir [34].

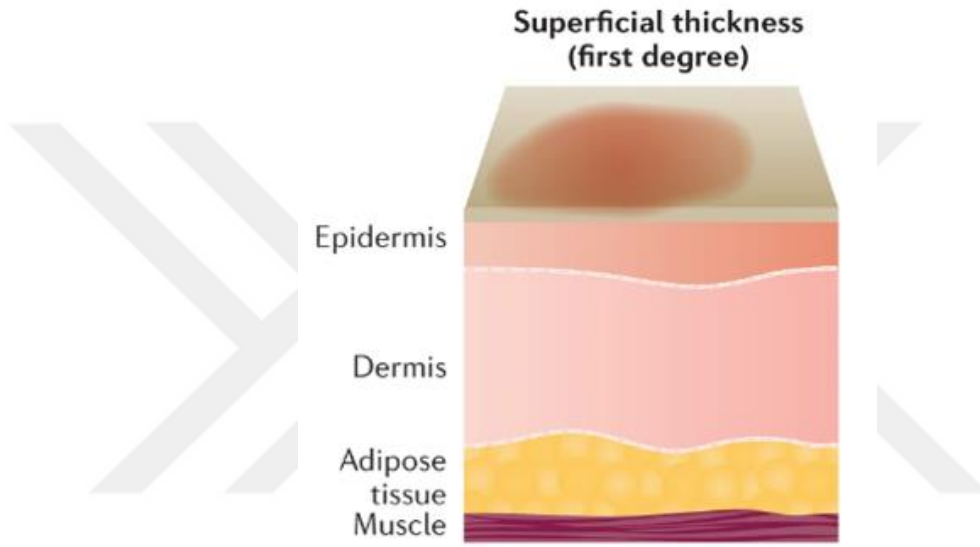
Yanık derecelerinin sınıflandırılabilmesine deride meydana gelen hasarın derinliğine bakılarak karar verilmektedir. Temel olarak dört farklı yanık derecesi literatürde yer almaktadır. Bunlar birinci derece (yüzeysel) yanıklar, ikinci derece (kısmi kalınlık) yanıklar, üçüncü derece (tam kalınlık) yanıklar ve dördüncü derece yanıklar olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Derinin katmanları ve yanık derecelerinin sınıflandırılması.[35]

2.2.1. Birinci derece (yüzeysel) yanıklar

Güneşten gelen ultraviyole ışınlar maruziyet gibi durumlar sonucu meydana gelen ve derinin yalnızca epidermis tabakasında meydana gelen deformasyona birinci derece yanıklar denilmektedir ve aynı zamanda yüzeysel yanıklar olarak da isimlendirilmektedirler. Hasara uğramış doku da kızarıklık, ağrı ve kabarma gözlemlenebilmektedir. İz kalmaksızın iyileşme gösteren bu yanık çeşidin de deforme olmuş epidermis soyulmaya başlar ve iyileşme bir haftadan kısa sürede tamamlanmış olmaktadır (Şekil 2.6.) [36].



Şekil 2.6. Birinci derece yanık ve etki alanı. [37]

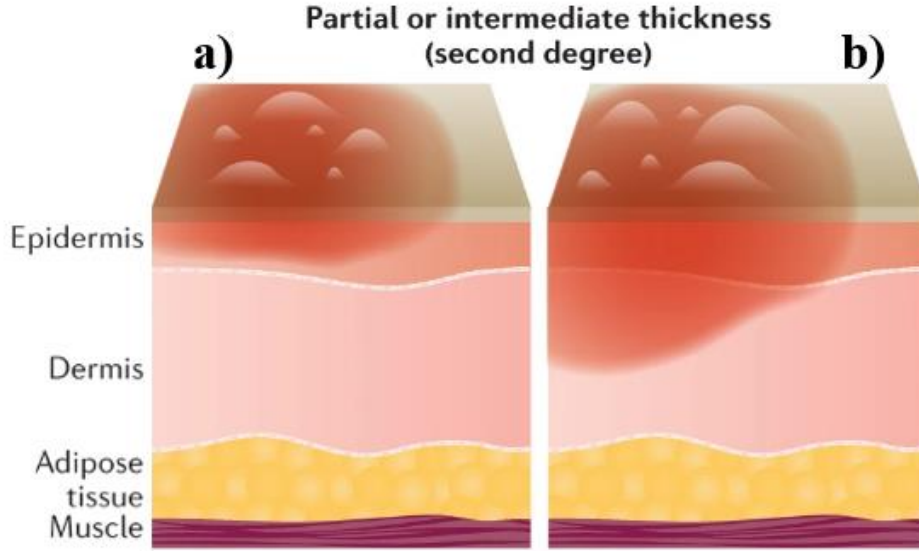
2.2.2. İkinci derece (kısmi kalınlık) yanıklar

Kısmi kalınlık olarak da bilinen ikinci derece yanıklar epidermis ile birlik dermisin de deforme olmasına neden olmaktadır. Bu yanık çeşidi dermisteki derinliğine bağlı olarak yüzeysel ikinci derece (kısmi kalınlık) ve derin ikinci derece (kısmi kalınlık) yanıklar olarak kategorize edilmiştir. Bu yanıklar genel olarak alev veya kaynar su ile temas sonucu, kimyasal veya elektriksel sebepler nedeniyle meydana gelebilmektedirler [38].

Yüzeysel kısmi yanıklar lokasyon olarak epidermis ile birlikte dermisin üst kısmındaki yaralanmalardır. 24 saat süren kabarcıklar oluşabilmektedir ve ağrılı bir süreç sahiptir. Topikal olarak uygulanabilen antibakteriyel yara pasumanları ile tedavi edilebilirler. En sık kullanılanlardan bir tanesi ise petrol emdirilmiş gazlı bezlerdir.

İyileşme süresi takriben 3 hafta olduğu varsayılmaktadır ve iz oluşumuna da oldukça nadir rastlanmaktadır (Şekil 2.7.) [39].

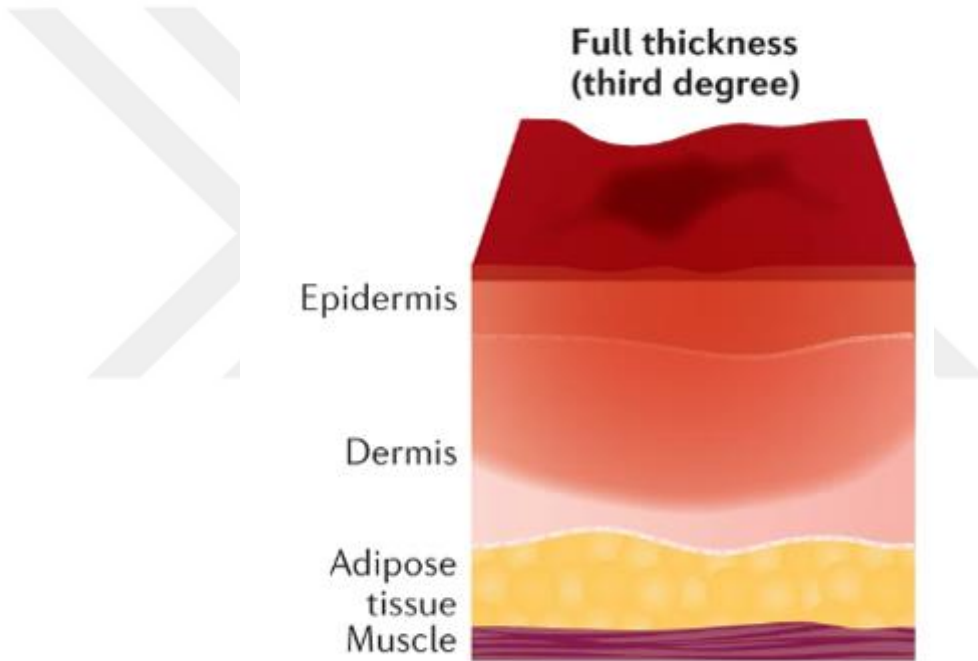
- Yüzeysel kısmi yanıklar lokasyon olarak epidermis ile birlikte dermisin üst kısmındaki yaralanmalardır. 24 saat süren kabarcıklar oluşabilmektedir ve ağrılı bir sürece sahiptir. Topikal olarak uygulanabilen antibakteriyel yara pasumanları ile tedavi edilebilirler. En sık kullanılanlardan bir tanesi ise petrol emdirilmiş gazlı bezlerdir. İyileşme süresi takriben 3 hafta olduğu varsayılmaktadır ve iz oluşumuna da oldukça nadir rastlanmaktadır. Yarada biriken eksüda sıvısı enfeksiyona yol açarak iyileştirmeyi engelleyebilmekte olduğu için tedavi edilmelidir (Şekil 2.7.a) [39].
- Derin kısmi yanıklar lokalizasyon bakımından dermisin daha derinlerine ter bezlerini ve kıl foleküllerini de kapsayan alana nüfus ederek meydana getirdiği deformasyon sonucu oluşmaktadır. Bu yanıklar yaklaşık 10 hafta içerisinde kendini toplayarak iyileşme sürecini tamamlamaktadır. Ayrıca enfeksiyonel yönelimleri fazla olduğu için bu tür yanıkların tedavisi için daha efektif olan rejeneratif tıbbi metaryellere ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Aksi takdirde fiziksel olarak sakatlığa sebebiyet vererek sonuçlanabilme ihtimaline mevcuttur (Şekil 2.7.b.) [40].



Şekil 2.7. Yüzeysel ikinci derece ve derin ikinci derece yanıklar ve etki alanları. [37]

2.2.3. Üçüncü derece (tam kalınlık) yanıklar

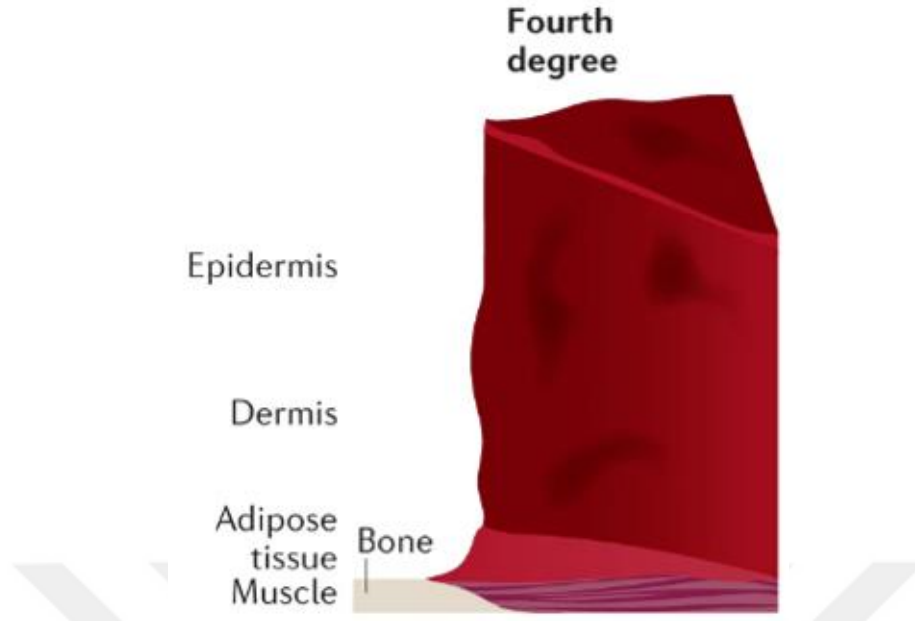
Yanan kısmın bütün dermis ile birlikte deri altı dokularına kadar etki etmesi için derece yanıklar olarak adlandırılmaktadır ve tam kalınlık olarak da bilinmektedir. Yara derinliğı oldukça fazla olması nedeniyle yaranın enfekte olma ihtimali de yüksektir (Şekil 2.8.). Bu sebeple tedavi için cerrahi müdahaleler yapılmadığı takdirde yaranın iyileşmeyeceğı kuvvetle muhtemel olduğı için olayın meydana gelmesinden hemen sonra bir sağık kuruluşuna gidilmesi önerilmektedir [41]. Oldukça uzun süren tedavi süreci yanı sıra dokuya ait renk skalasında pigmentasyon anormalliklerine ve skar oluşumuna da neden olmaktadır. Sinirlerin tahribatı nedeniyle ağrı hissiyatı mevcut değildir [42].



Şekil 2.8. Üçüncü derece yanık ve etki alanı. [37]

2.2.4. Dördüncü derece yanıklar

En tehlikeli yanık derecesi olarak bilinen dördüncü yanıklar deriyi tamamen geçerek kas ve kemik dokularını tahrip ederek şiddetli yanıklara neden olabilmektedir. Cerrahi müdahale şarttır (Şekil 2.9.) [43].

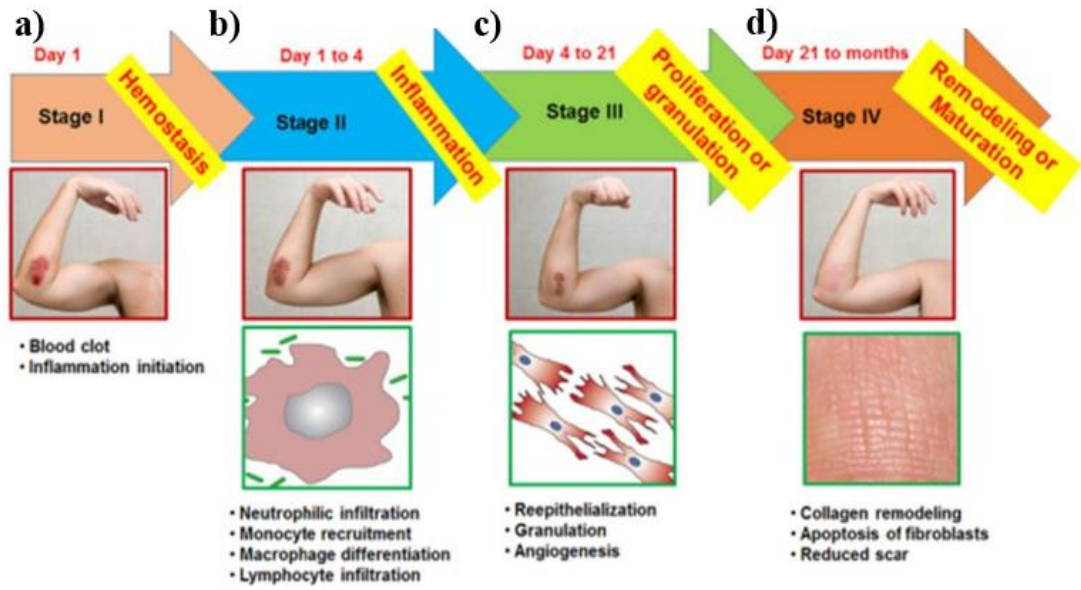


Şekil 2.9. Dördüncü derece yanık ve etki alanı. [37]

2.3. Yara İyileşme Evreleri

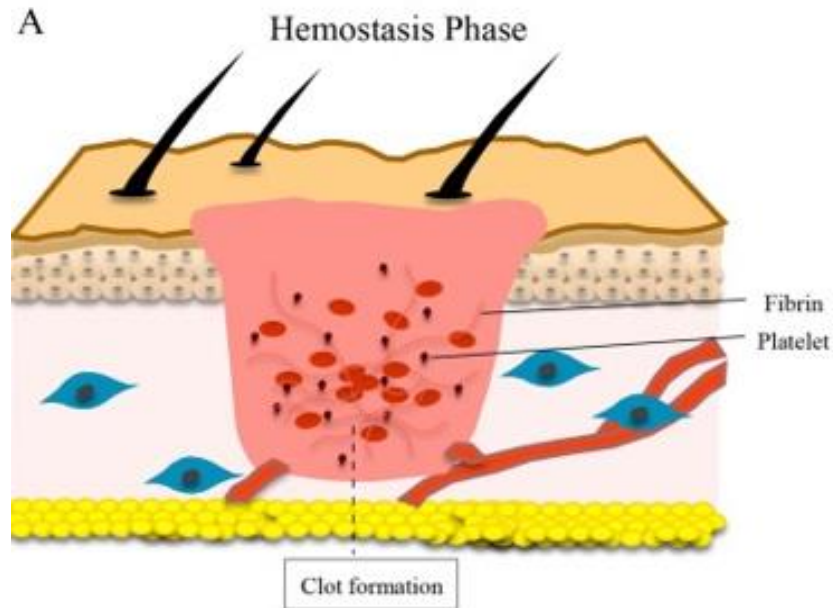
Herhangi bir sebepten ötürü hasar alarak eski formunu ve işlevini kaybeden dokunun kendini yenilemesi ve iyileştirmesi gerekmektedir [44]. Bu onarım işlemi esnasında hücre dışı matrisi, kan damarları, kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri etkin rol oynayarak iç içe geçmiş komplike ve koordineli yara iyileşme mekanizması başarılı bir şekilde yürütülmesi sağlanmaktadır [45]. Akut travmalar sonucu oluşan yaralanma vakalarındaki iyileşme mekanizmasının iyi anlaşılması yanık yaralarının iyileşme süreci hakkında da bilgi vermektedir. Çünkü iyileşme mekanizmaları hemen hemen aynıdır [46].

Yaralanma gerçekleştiği andan itibaren başlayan bu meşakkatli süreç birbirinden kesin çizgilerle ayrılamasa da iç içe birleşmiş dört aşamadan oluşmaktadır. Vakit kaybetmeden doku içerisinde başlayan ilk evre hemostaz (Şekil 2.10.a.), enfeksiyon riskine karşı savunma mekanizmasının oluştuğu ikinci kısım inflamasyon (Şekil 2.10.b.), temizlenmiş yara dokusunun kendini yeni dokular oluşturarak yenilemesi kısmı proliferasyon (Şekil 2.10.c.) ve oluşan dokuların kuvvetlenmesi için gereken en uzun aşama ise yeniden şekillenme evresidir (Şekil 2.10.d.) [47].



Şekil 2.10. Yara iyileşme evreleri. [48]

Dış etmenler sebebiyle hasardan etkilenen kan ve lenfatik damarlarda meydana gelen kanamanın durdurulması için pıhtılaşma olayının gerçekleşmesi gerekmektedir. Vasküler yapılarda hasar gerçekleşmesinin ardından damar kendini kapatarak kan akışını kesmektedir. Trombositlerin kanamaya engel olmak için oluşturdukları pıhtılar ise fibrin ile yapışarak bu mekanizmayı başlatmış olmaktadır. Hemostaz evresi kanamanın durdurulmasının ardından düz kas kasılmasıyla birlikte 1 ile 3 gün arasında değişiklik gösteren bu süreç sonlanmış olmaktadır (Şekil 2.11.a) [49].

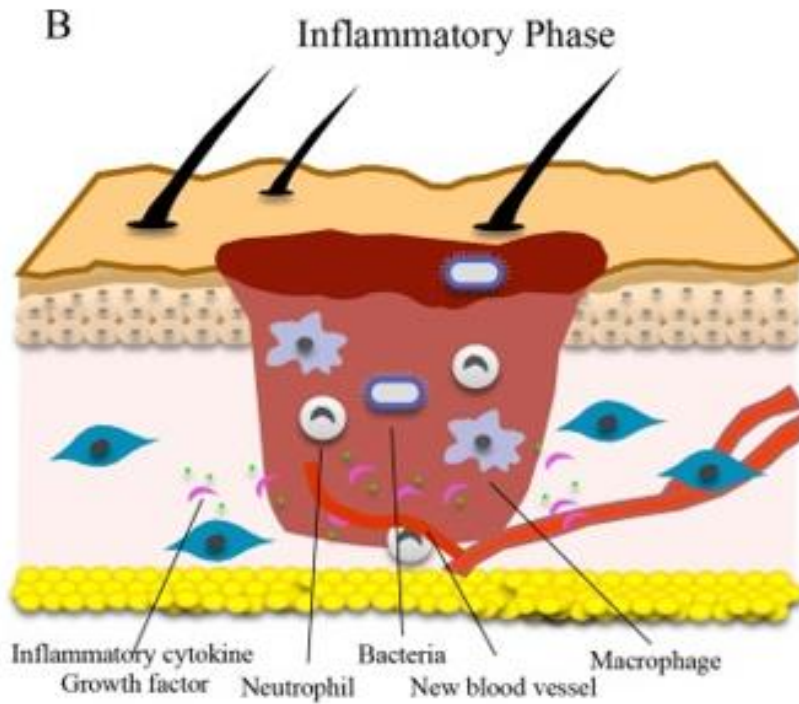


Şekil 2.11. Hemostaz evresi. [50]

Büyüme faktörü ve sitokin gibi hücrenin kendisini tamir edebilmesi için gerekli sinyallerin sağlamaya aracı olan aşama inflamasyon evresidir ve onarımın başarısı hücresel yanıtın işleyişine bağlı olduğu bilinmektedir (Şekil 2.12.b.) [51].

Üstü açılmış olan yaraya temas eden zararlı mikroorganizmaları engelleyerek immün bir bariyer görevi üstlenmiştir. İnflamasyon evresi aynı zamanda yaralanmış bölgenin onarımının ardından yaradan sonra skar oluşumunu engellemek adına da kaçınılmaz bir evre olduğu tespit edilmiştir. Bu evrede hemostazda oluşan pıhtıların fibrinler ile daha da sağlamlaşması sağlanır.

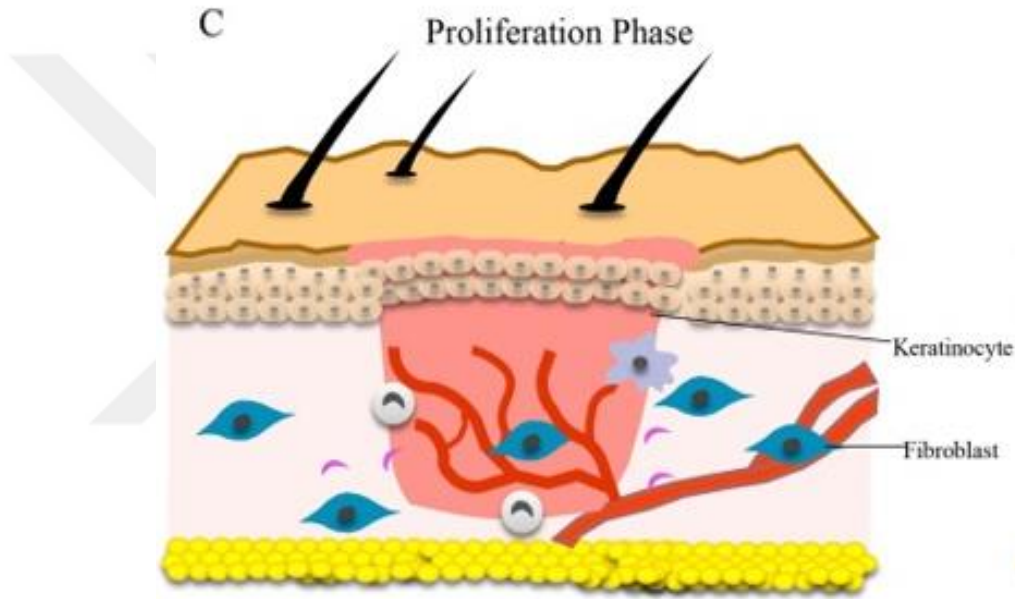
Büyüme faktörlerinin salımı ile tetiklenen sinyallerin temel amacı nötrofilleri yara bölgesine çekmektir. Kemokinler etkisiyle yara bölgesinde yoğunlaşan nötrofil ve monositler zararlı mikroorganizmaları ve toksik maddeleri yok ederek dokudan fagositoz yoluyla uzaklaştırmakla görevlidir. Yaralanma üzerinden yaklaşık 3 gün geçtikten sonra nötrofil sayısında azalma meydana gelir ve onların yerlerini monositlerin makrofajlara dönüşerek TGF- β ve PDGF'lerin yara lokasyonu etrafında çoğalmasıyla proliferasyon evresine geçiş kolaylaştırmaktadır. Bu yoğunlaşma neticesinde yeni damar yapıları oluşmaya ve 5. gün itibari ile de granülasyon dokusu oluşumu başlamaktadır [52, 53].



Şekil 2.12. İnflamatuar evresi. [50]

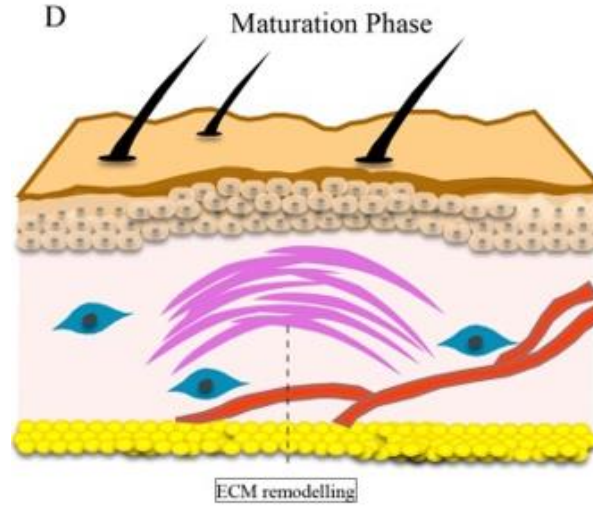
Proliferasyon evresi ise yeniden epitelizasyon süreci olarak bilinmektedir. Bu evrede fibroblast göçü gerçekleşmekte, vasküler yapılar eski haline dönmeye başlamakta, kollajen sentezi yürütülmekte ve granülasyon dokusu da oluşmaktadır (Şekil 2.13.c). Eski yapıların fonksiyonları kollajen lifleri ve çeşitli faktörlerin çoğalması ile sağlanmaktadır. Bu çoğalma aşaması 3 ile 21 gün aralığında bir sürece sahiptir [54].

İnflamasyon evresinde hazır edilen makrofajlar, fibroblastlar, AGF anjiyogenez sonucu yeni kılcal damarların oluşumunu sağlarken; kollajen ve GAG'lar da proliferasyon evresi süresince granülasyon dokusunu yapılandırarak iyileşme evresinin son evresine geçişine zemin hazırlamaktadır [55].



Şekil 2.13. Proliferasyon evresi. [50]

Son evre olan olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi yaklaşık olarak yara oluşumundan 8. gününden itibaren başlayan süreçtir ve 2 yıla kadar uzayabilmektedir. (Şekil 2.14. d.) Kollajen birikmesi bu evrede gerçekleşir ancak fazla depolanması skar ya da keloid oluşumuna neden olabileceği için yeterli miktarda birikmesi gerekmektedir. Biriken kollajenler hasarlı dokunun kuvvetlendirilerek yeniden şekillenmelerinde görev almasıyla birlikte iyileşme ve onarım sürecinin tamamlanmasını sağlamaktadırlar [56].



Şekil 2.14. Olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi. [50]

2.4. Yara Tedavi Yöntemleri

Dünya Sağlık Örgütü, maruz kaldığı çeşitli faktörler sonucunda oluşan hasarı iyileştirmek için yanık tedavisi gören her yıl yaklaşık 11 milyonu aşkın birey olduğu bilgisini paylaşmıştır ve bu sayının 295 bini ise yaşamlarını yitirmektedir. Bu sebeple yanık yaralarının etkin ve sağlıklı bir şekilde tedavi edilmesi oldukça önem arz etmektedir [57].

Eski Mısır ve Sümerliler Yaraların tedavi edilerek iyileştirilmesi Eski Mısır ve Sümerlilere kadar dayanmaktadır. Tedavi için ise bal, çamur, süt gibi doğada temel halde bulunabilen törapötik malzemelerden yararlanılmıştır [58]. Günümüzde ise tıbbın ve teknolojinin ilerlemesi doğrultusunda deforme olmuş doku daha hızlı, kolay ve sağlıklı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Doğru bir tedavi sürecine karar verebilmek için ise yanık yarasının deride oluşturduğu hasarın derinliği dolayısıyla yanık derecesinin tespit edilmesi de klinik olarak önceliklidir [59].

Deri katmanlarının yanık sebebiyle hasara uğradığı yüzeysel ve kısmi kalınlıktaki yaraların iyileşme mekanizmasındaki temel prensibi yeniden epitelizasyondur. Bu sebeple zarar görmüş dokular için yenilikçi ve akılcı yara örtüleri ile tedavi seçeneklerinin araştırılma gereksinimi de oldukça fazladır. En ideal tedavi yöntemleri geliştirilmelidir. Uygulanması planlanan yöntemlerin aynı zamanda antibakteriyel olması gerekmekte ve ağrı şiddetinin hafifletilmesine de yardımcı olması istenmektedir [60]. Bu doğrultuda tedaviler genel olarak doğal (geleneksel) yöntemler ve yara örtüleri şeklinde kategorize edilebilmektedir.

2.4.1. Geleneksel yöntemler

Eski zamanlarda yanık tedavilerinde ilk başvuru olan geleneksel tedaviler günümüzde de ilk etapta tercih edilmektedir. Bitkisel çözümleri içeren bu yöntemde aloe vera, zerdeçal (kurkumin), sarı kantaron yağı, viola tricolor l. bitkisinin flavonoidleri gibi birçok bitki özütü ve bal gibi hayvansal temelli ürünler antimikrobiyal, antioksidan, hücre proliferasyonunu destekleyici olması özellikleri doğrultusunda farklı derecelerdeki yanıkların iyileşme süreci için tercih edilebilir olmuşlardır. Tıpkı dünyada olduğu gibi Türkiye'nin de farklı bölgelerinde yanık yaralarının iyileştirilmesi adına farklı bitki özütlerinden yararlanılmaktadır [61]. Aynı zamanda sargı bezleri ve merhemlerde geleneksel yöntemler içerisinde değerlendirilebilmektedir.

2.4.2. Modern yara örtüleri

Yaranın nemli tutulması önemli parametrelerden biridir ve gazlı bez gibi geleneksel yöntemler bu konuda yetersiz kaldığı için araştırmacılar yeni ve modern yara örtüleri geliştirmek üzerine çalışma yapmaya başlamışlardır. Ayrıca daha pek çok özelliğin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşan bilim insanları yara iyileşme evrelerini destekleyici, iyileşmeyi hızlandırıcı hatta akıllı yara örtüleri üreterek kullanıma sunmaya başlamışlardır ve bu çalışmalar halen daha devam etmektedir. Modern bir yara örtüsünden beklenen en önemli parametrelerin başında ise ağrıyı hafifletmeye yardımcı olması ile birlikte yara bölgesini zararlı mikroorganizmalardan koruyarak enfeksiyon riskini de azaltmasıdır. Enfeksiyon sıklığını ve ağrıyı azaltması ise etkili bir yara örtüsü açısından en çok önem arz edilen iki parametredir [62].

Poliüretan köpük, şeffaf filmler, aljinat yara örtüleri, hidrokolloidler, hidrojel modern yara örtüleri içerisinde kategorize edilmektedir (Şekil 2.15.). Bunlar dışında yara iyileştirmesi için geliştirilen doku mühendisliği uygulamaları, kök hücre ekimi ve doku greftleri oluşturulması da son yılların gözde araştırma alanları içerisinde yer almaktadır [63].



Şekil 2.15. Farklı yara örtüsü çeşitleri. [64]

2.5. Hidrojel Yara Örtülerinin Özellikleri ve Etkinlikleri

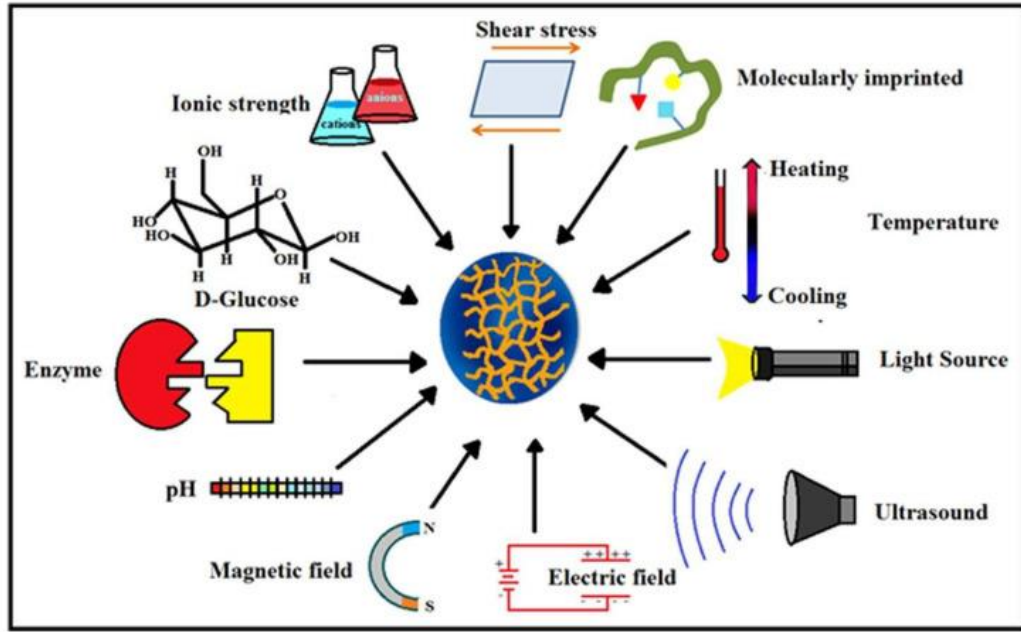
Hidrojel su tutma kabiliyetleri yüksek ve oldukça iyi biyoyumluluğa sahip fiziksel yahut kimyasal çapraz bağlı iyi esneme özellikleri gösterebilen üç boyutlu ağı polimerik yapılara denilmektedir ve biyomedikal alanda oldukça geniş yelpazede kullanım alanı mevcuttur [65].

1960 yılında Wichterle ve Lim tarafından sentezlenmesi sağlanan hidrojeller günümüzde göz için kontakt lens yapımından tutun da ilaç dağıtımını gibi pek çok alanda kullanılmaya başlandı. Birçok doku için umut vadeden hidrojeller aynı zamanda yara örtüsü olarak da üzerinde çalışmalar yapılan kullanım alanlarından bir tanesidir [66]. Hasar almış doku etrafında nemli bir ortam oluşturabilen hidrojeller aynı zamanda yara iyileşme mekanizmasının hızlanmasında da katkı sağlayabilmektedir.

Mekanik koruma sağlarken hissedilen ağrının da azalmasına yardımcı olmalı, kanamayı durdurmaya yardımcı olarak iyileşmeyi destekleyici, biyoyumlu olması yanı sıra toksik olmaması, yara etrafında oluşmuşsa fazla eksüdayı emme kapasitesine sahip aynı zamanda ortamın nem dengesini koruyabilen, yaranın oksijen temasını kesmeyerek gaz alış verişine olanak sağlaması, kolay çıkarılabilir ve maliyetinin de uygun olması gibi durumlar ideal bir yara örtüsünden beklenen spesifik özelliklerdendir [67].

Doğal veya sentetik polimer kaynağı kullanımı bakımından, yapılarılarına göre, iyon yüküne göre ve kimyasal yahut fiziksel olarak gerçekleşen çapraz bağlanma bakımından temel olarak dört kategoride incelenebilmektedirler [68].

Hidrojeller Şekil 2.16.'da gösterildiği üzere pH, elektrik, ses, ışık, sıcaklık gibi dış ortamda bulunan farklı uyarıcılar tarafından gelen yanıtlara duyarlı özelliklere sahiptirler [69]. Bu özelliklerinden dolayı farklı alanlarda da oldukça efektif ve kullanışlı hale gelen hidrojellere ilgi gün geçtikçe artmaktadır.



Şekil 2.16. Çevresel uyarıcılar. [69]

Tıpta birçok kullanım alanına sahip hidrojellerin sentezi için temel olarak dört yöntem bulunmaktadır. Hidrojeller, fiziksel çapraz bağlanma yöntemiyle, kimyasal çapraz bağlanma yöntemiyle, radyasyon maruziyeti sonucu çapraz bağlanma yöntemiyle ve son olarak aşılama polimerizasyon yöntemiyle oluşturulabilmektedirler. Bu reaksiyonların gerçekleşmesi adına çapraz bağlayıcılar kullanılması tercih edilebilmektedir. Diğerlerine oranla daha kolay olan yöntem olan fiziksel çapraz bağlanma yöntemi hidrojellerin gelişim sürecinde oldukça rağbet görmektedir. Bu bağlanma türünde hazırlanan çözeltiler, soğutulup ısıtılarak yahut dondurulup çözündürülerek hidrojel formuna kavuşması sağlanmaktadır [70].

2.6. Polimerler

Son yıllarda tıp, medikal ve kozmetik anlamda geliştirilen ürünlerde kullanımı yaygın olarak tercih edilen biyomalzemelerden biri polimerlerdir. Doku mühendisliği uygulama alanlarından yapay organ üretiminde, tıbbi cihazlarda, cilt bakım ürünlerinde, yara tedavisi için kullanılan örtülerde kaynak yahut katkı malzemesi olarak rağbet görmektedir. Bu polimerlerin doğal ve sentetik olmak üzere iki türü mevcuttur [72].

2.6.1. Doğal polimerler

Hasarlı hücre ve dokuların onarımında önemli faktörlerden biri olan ECM ile benzer özelliklere sahip doğal polimerler medikal anlamda yara ve yanık tedavileri için geliştirilen örtülerde sıklıkla tercih edilen malzemeler haline gelmiştir. Doğal polimerler biyobozunur, biyouyumlu olmalarıyla birlikte toksik değildir. Bu sebeple güvenle tercih edilebilmektedirler. Doğada var olan ve tıpta kullanılmak üzere işlenen başlıca doğal polimerler; kollajen, fibrin, jelatin, keratin, ipek fibroin, pektinler, agar, aljinat, dekstran, hiyalüronik asit, kitin ve kitosan gibi malzemelerdir. Yaranın onarım aşamalarına da etki eden doğal polimerler iyileşmeyi de hızlandırıcı etkiye sahiptir [73].

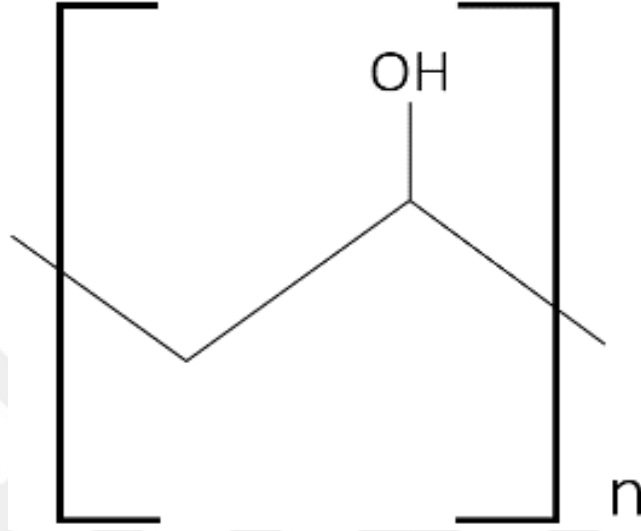
2.6.2. Sentetik polimerler

Laboratuvar ortamında doğal polimerleri taklit ederek yeni ve sentetik olarak oluşturulan biyomalzemelere sentetik polimerler denilmektedirler ve tıpkı dopal polimerler gibi bunlar da tıpta ve cilt bakım ürünlerinde kullanımı tercih edilen malzemeler arasında yer almaktadırlar. Yapısında yabancı madde içermeyen sentetik polimerler aynı zamanda kararlı bir formdadırlar [74].

PVA, PVP, PEG, PEI, Poli metil metakrilat (PMMA), Poliüretan, Poliakrilik asit (PAA), Polikaprolakton (PCL), gibi pek çok sentetik polimer çeşidi vardır ve bu polimerler de yara örtüsü geliştirmek gibi tıbbi alanda efektif bir şekilde tercih edilmektedir [75].

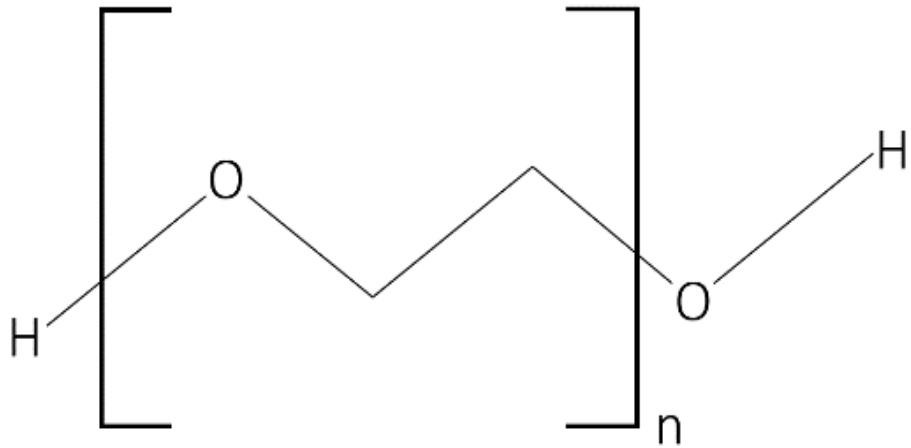
Sentetik polimerler için de yaygın olarak tercih edilenlerden biride suda rahatlıkla çözünebilen polivinil alkoldür ve formülasyonu Şekil 2.17.'de gösterilmiştir. PVA, yüksek hidrofilik özelliğe sahip olmasıyla birlikte aynı zamanda iyi derecede biyouyumlu bir malzemedir. Biyolojik olarak parçalanabilir olan bu polimer su içerisine bırakıldığında şişmiş halde olmasına karşın kuvvetli mekanik özellikleri

olduğunu da gözler önüne sermiştir [76]. İmplantlar, yapay organlar, kontakt lensler gibi tıbbi ürünlerin geliştirilmesinin yanı sıra kağıt, tekstil gibi alanlarda da bu polimerden yararlanılmaktadır. Ayrıca PVA'ların yeteri kadar esneyememesi nedeniyle yardımcı bir polimerle kombinasyonu ile kullanılması hidrojel yara örtüleri için daha umut vadeci olabilmektedir.



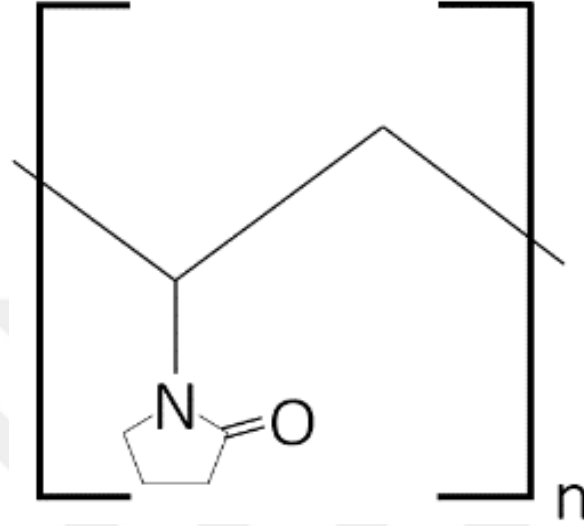
Şekil 2.17. PVA'nın moleküler yapısı.

Hidrojellerin özelliklerini iyileştirmek ve plastikleşme oranını artırmak sebebiyle PEG'ler tercih edilebilmektedir. Suda kolaylıkla çözünebilir PEG'ler geniş bir moleküler ağırlığa sahiptir ve toksik değildir. Ayrıca bakteriler üzerinde de bariyer görevi görebilen bir polimerdir ve formülasyonu Şekil 2.18.'de gösterilmiştir [77].



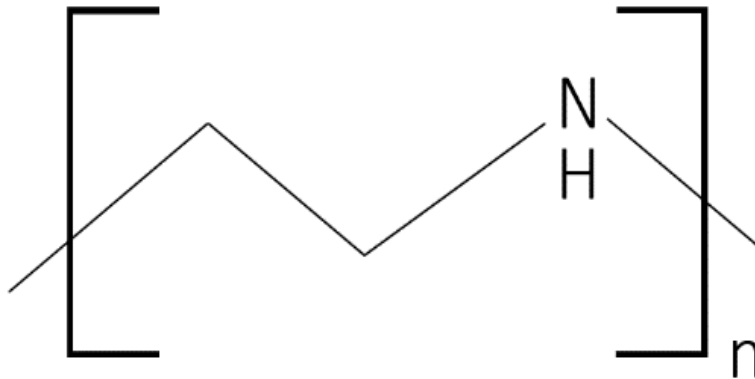
Şekil 2.18. PEG'in moleküler yapısı.

Şekil 2.19.'da formülasyonu gösterilen PVP'ler biyouyumlu olmaları, toksik olmamaları ve iyi mekanik özellikleri kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere mükemmel bir aday olmalarını sağlamaktadır. Tek başına kullanımları ile oluşturulan numuneler zayıf şişme kuvvetine ve mekanik özelliklere sahip olması nedeniyle ikinci bir polimerle desteklenerek kullanılması önerilmektedir [78].



Şekil 2.19. PVP'nin moleküler yapısı.

Yapısı bakımından amorf halde bulunan bir polimerdir PEI ve formülasyonu Şekil 2.20.'de gösterilmiştir. Hidrojel yara örtüleri için henüz revanşta olan bir polimer değildir ve üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Hidrojel numuneleri oluşturmak için eser miktarda kullanımı çapraz bağlayıcı rolünü üstlendiği de tespit edilmiştir [79].



Şekil 2.20. PEI'nin moleküler yapısı.

2.7. Okaliptus ve Karanfil Uçucu Yağları

Yanık yara tedavilerinde aromatik bitkiler ve uçucu yağlar zaman zaman kullanılmışlardır. Oluşan yaranın etrafındaki bakteriyel alanın bertaraf edilmesi için de tercih edilebilen bu uçucu yağlardan birisi okaliptüs yağıdır ve ağrı kesici özelliğinden de bahsedilmektedir [80]. Uçucu yağlardan bir başkası ise karanfil yağıdır. Antioksidan , antienflamatuar, antimikrobiyal ve antifungal özelliklerinin olması ile birlikte dokunun yeniden modellemesini tetiklediği tespit edilmiştir [81].

2.8. Kontrollü İlaç Salımı

İlk zamanlar biyolojik anlamda kısa yarımla ömür süresine sahip ilaçlar için tasarlanan kontrollü ilaç salım sistemleri hedeflenen ilacın günlük yahut haftalık olarak hatta aylık olarak dahi hasar almış dokular üzerinde tek seferde veya sürekli olarak salımı manasına gelmektedir. Kontrollü salım, terapötik etkiye sebep olabilme kapasitesine sahip ilaçların hastaya zarar vermeyecek derecede, etkili dozların uygulanmasını sağlayarak hasta ve ilaç uygunluğunu da artırmayı hedeflemektedir. Bu sisteme sahip pek çok cihaz, implant ve benzeri yapı mevcutken hidrojeller vasıtasıyla iyileştirilmek üzere doku ya da deri ile temas ederek ilaç salımı yapması için yeni ürünler de üretilmektedir.

Osmoz, membran difüzyonu, matris difüzyonu ve biyolojik olarak bozunma bu sistemin etkin mekanizmasını anlamak için keşfedilmesi gereken dört önemli parametredir [82].

En etkili yöntemlerden biri olarak kabul görmüş olan ilacı polimer içinde kapsüllenmesi tekniği salımın kontrol edilebilmesi adına difüzyon sürecini yavaşlatmayı hedeflemektedir (Şekil 2.21.). Böylece ilaç polimer ağına çapraz bağlanma yoğunluğunu değiştirdiği hidrojel gözeneklerinden kontrollü bir şekilde salımı gerçekleştirilmiş olmaktadır [83].

Özellikle hidrojel yapılar ilaç salım sistemleri için oldukça muazzam performans göstermişlerdir. Özellikle PEG polimeri ilaveli olan hidrojeller oftalmik ilaç salım sistemleri için yaygın olarak tercih edilmektedir [84].



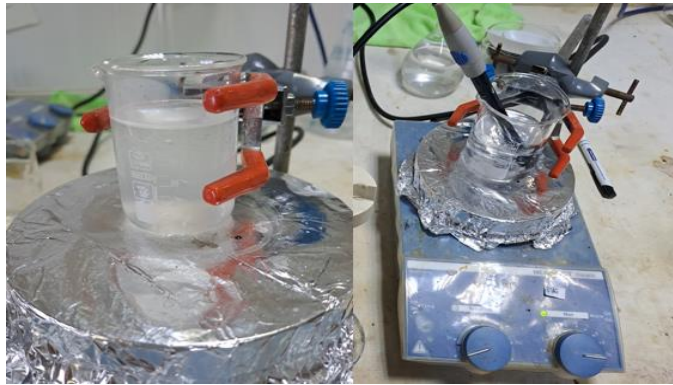
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Polimer ve Katkı Malzemeleri

- PVA (Merck Brand)
- PEG (Merck Brand)
- PVP (Alfa Aesar)
- PEI (Sigma – Aldrich Brand)
- TA (Merck Brand)
- NaCl
- LiCl (Alfa Aesar)
- Gentamisin (Genta 40 mg/ml enjeksiyonluk çözelti)
- PBS
- Disodyum fosfat veya disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4 ,Sigma-Aldrich)
- Monosodyum fosfat (NaH_2PO_4)
- Hidroklorik asit (HCl)
- Okaliptus yağı (Shiffa Home)
- Karanfil yağı (Arifoğlu)

3.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

- Manyetik karıştırıcı hazırlanan hidrojel çözeltilerinin manyetik alan ve ısı varlığında karıştırılması için kullanılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Manyetik karıştırıcı.

- Hassas terazi kullanılan malzeme ağırlıklarının gram olarak ölçülerek istenen ağırlıkta tartılabilmesi için kullanılmıştır (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Hassas terazi.

- İlaç salım testi için kesilen numuneler 2 mL'lik ependorf tüpleri içerisinde bekletilmek amacıyla kullanılmıştır (Şekil 3.3.).
- Mikropipet mL olarak sıvı malzemelerin miktarını ayarlamak amacıyla kullanılmıştır (Şekil 3.3.).
- pH ölçüm cihazı hazırlanan PBS'in pH derecesini istenen seviyede ayarlayabilmek adına kullanılmıştır (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. Ependorf tüpleri, mikropipet, pH ölçüm cihazı.

- Perkin Elmer marka Spectrum Two FT-IR Spektrometre oluşturulan hidrojel numunelerine uygulanan karakterizasyon testi için kullanılmıştır (şekil 3.4).



şekil 3.4. FTIR.

- Motic marka optik mikroskop kendi kendini yenileyebilme özelliğinin tespiti için hazırlanan numunelerden görüntü elde edebilmek için kullanılmıştır (şekil 3.5).



şekil 3.5. Optik mikroskop.

- FLIR marka Termal kamera donmama özelliğinin tespiti için kullanılmıştır (Şekil 3.6.).



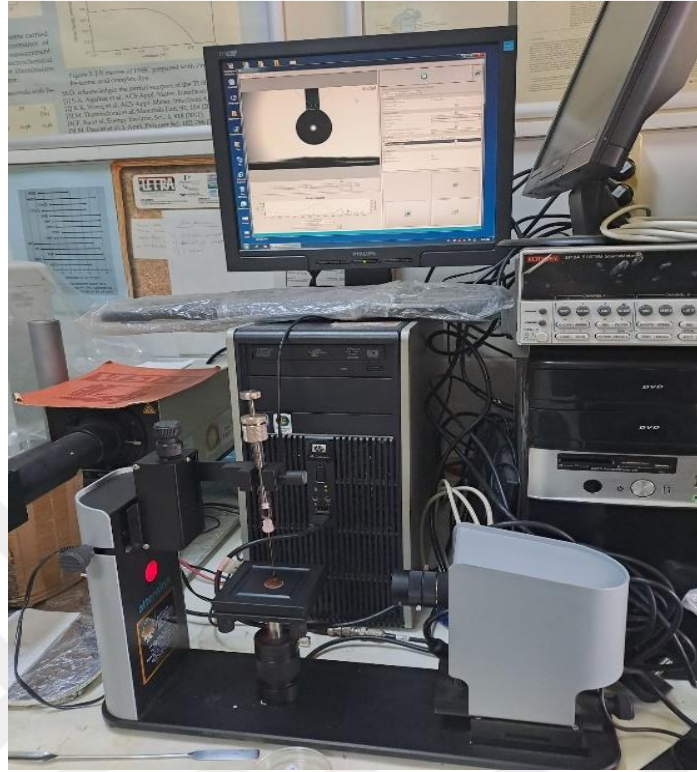
Şekil 3.6. Termal kamera.

- Biobase marka liyofilizatör donmama testi ve SEM analizi için gerekli numunelerin kurutulmasında kullanılmıştır (Şekil 3.7).



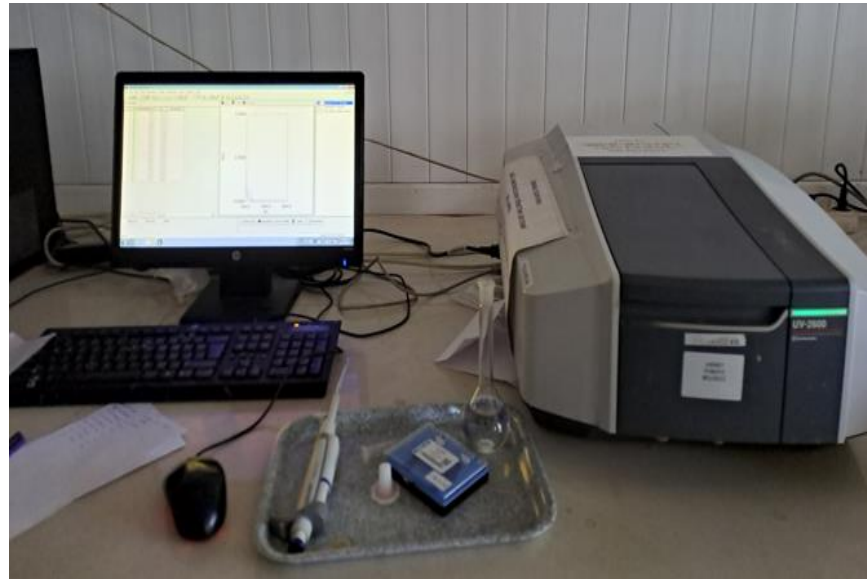
Şekil 3.7. Liyofilizatör.

- Temas açısı ölçüm cihazı numunelerin karakterizasyonu için kullanılmıştır (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. Temas açısı ölçüm cihazı.

- UV-2600 model UV-Vis spektrofotometre salınan ilaç miktarı tayininde kullanılmıştır (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. Uv- spektrofotometre.

- Bakteri testi için numuneler Nuve marka FN 120 etüv içerisinde bekletilmiştir (şekil 3.10.).



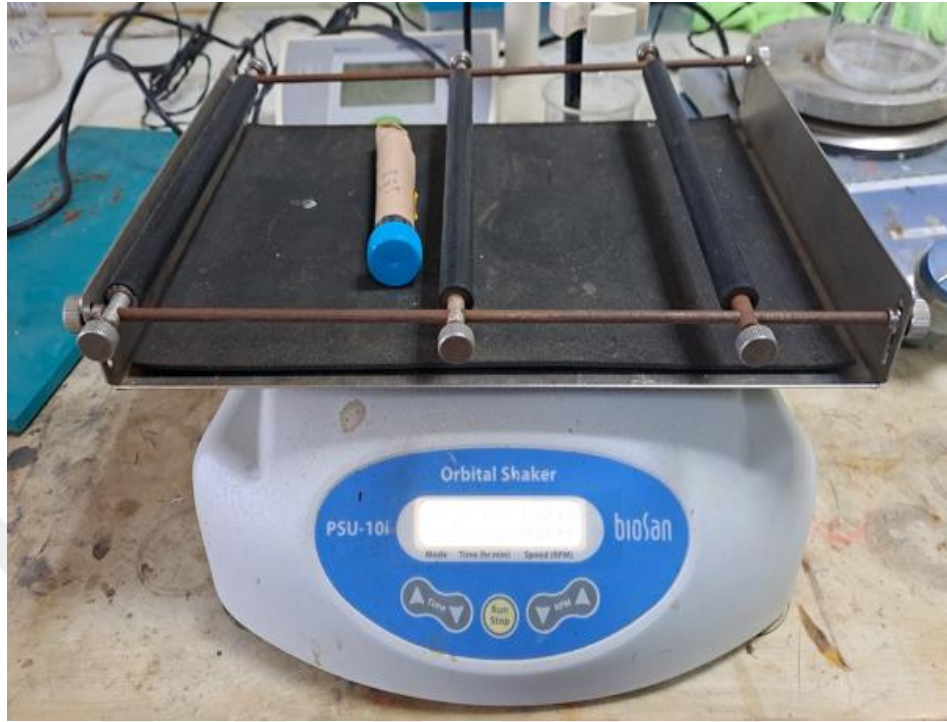
şekil 3.10. Etüv.

- Mekanik testin uygulanması için çekme cihazı kullanılmıştır (şekil 3.11.).



şekil 3.11. Çekme testi cihazı.

- Orbital karıştırıcı ilaç salımı için ependorflarda bekletilen numunelerin çalkalanmasının sağlanması amacıyla kullanılmıştır (Şekil 3.12.).



Şekil 3.12. Orbital karıştırıcı.

- SEM

3.3. Polimer Çözeltilerinin Hazırlanması

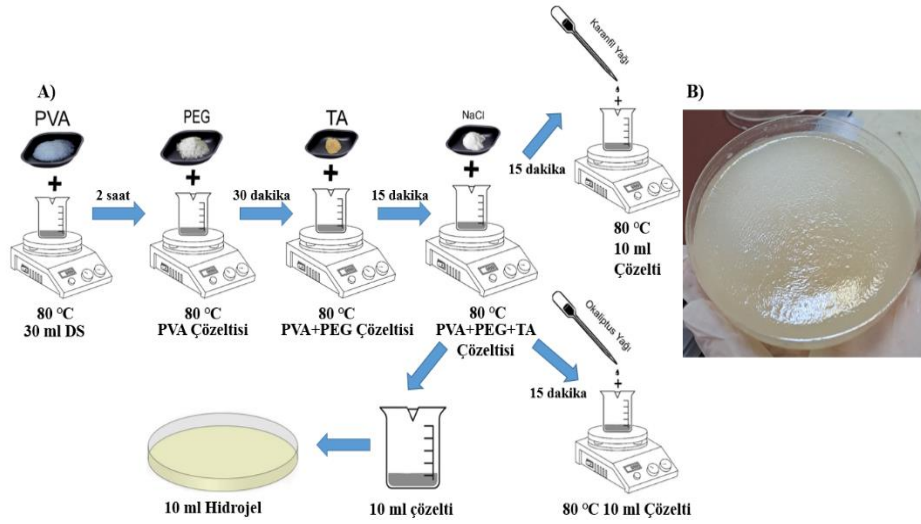
Bu tez çalışmasında PVA/PEG, PVA/PVP ve PVA/PEI olmak üzere üç farklı polimer bazlı hidrojel numuneleri elde geliştirilmiştir. İlk adım olarak PVA/PEG hidrojel numunesi için 30 mL, PVA/PVP ve PVA/PEI hidrojel numuneleri için 50 mL'lik distile su içerisine PVA polimeri ilave edilmiş olup, yaklaşık 2 saat 80°C sıcaklıkta ve manyetik alan varlığında karıştırılarak PVA'nın tamamen çözünüp PVA çözeltisinin hazırlanması beklenmiştir.

3.3.1. Uçucu yağ katkılı PVA/PEG hidrojel numunelerinin hazırlanması

Hazırlanmış PVA çözeltisi içerisine Şekil 3.13.A.'da gösterilmesi üzere PEG polimeri ilave edilerek 30 dk çözenmesi beklenmiştir. Çözelti içerisinde tamamen eridiği gözlemlenen PEG polimerinin ardından içerisine çapraz bağlayıcı olarak PVA ve PEG polimer ağırlığının %5'i oranında ölçülen TA ilave edilerek 15 dk boyunca karıştırılmaya bırakılmıştır. İyice karışması sağlanan çözeltiye 1M NaCl ilave edilerek 15 dk daha karıştırılmış olup bu süre sonunda içerisinde 10 mL alınarak ilk hidrojel

numunesi oluşumu için petri kabına aktarılmıştır. Ardından kalan çözelti 10 mL'lik iki behere alınarak bir numune içerisine okaliptüs yağı diğer numune içerisine ise karanfil yağı ilave edilip yaklaşık 15 dakika karıştırılmalarının ardından homojen olduğu düşünülen çözeltiler petri kaplarına aktararak buzdolabına kaldırılmıştır. 12 saat buzlukta bekleyen numuneler ertesi sabah çıkarılıp çözünmesi sağlanmıştır ve bu işlem bir kez daha tekrar edilmiştir.

Dondurma çözündürme yöntemi uygulanan numuneler 2 gün sonra buzluktan çıkarıldıklarında başarılı bir şekilde hidrojel yara örtüsü oluşturulduğu testip edilmiştir. Ardından numuneler çeşitli karakterisasyon testlerinde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Kullanılan malzemelerin oranları Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.13. PVA/PEG hidrojel numunelerinin hazırlanma şematifi.

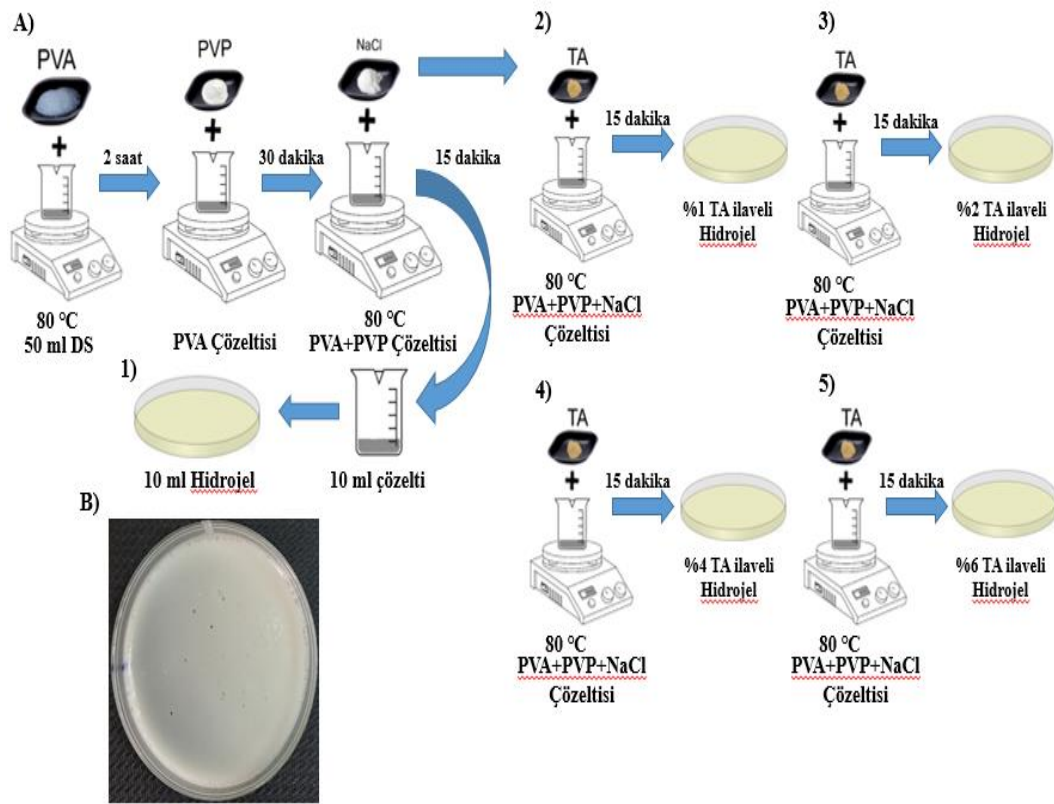
Tablo 3.1. PVA/PEG hidrojel numunelerinin içerdiği malzeme miktarlarının oranları.

	PVA:PEG (mg:mg)	TA	NaCl (M)	Okaliptus (mL)	Karanfil (mL)
PEG1	1:1	%5	1	-	-
PEG/OKALİPTUS	1:1	%5	1	0.25	-
PEG/KARANFİL	1:1	%5	1	-	0.25

3.3.2. Gentamisin katkılı ve katkısız PVA/PVP hidrojel numunelerinin hazırlanması

Öncelikle ilaç ilavesiz olan hidrojel hazırlanmıştır. Bunun için hazırlanan PVA çözeltisi içerisine Şekil 3.14.A.'da görüldüğü üzere PVP polimeri yavaş yavaş ilave edilerek 10 dk çözenmesi beklenmiştir.

Çözelti içerisinde tamamen eridiği gözlemlenen PVP polimerinin homojen karıştığı düşünüldükten sonra çözeltiye 0.1M NaCl ilave edilerek 15 dk daha karıştırılmış olup bu süre sonunda içerisinde 10 mL alınarak ilk hidrojel numunesi oluşumu için petri kabına aktarılmıştır. Kalan çözelti, 10 mL'lik ayrı ayrı beherlere alınarak içlerine PVA+PVP polimerlerinin toplam ağırlığının farklı yüzdeleri alınarak hesaplanmış TA ilave edilip 15 dakika daha karışmaya bırakılmasının ardından petri kablarına alınarak dondurma çözdürme yöntemi için numuneler buzdolabına yerleştirilip 1 gece orda bekletilmiştir. Bu çözeltilerin, sabah çıkarılıp çözdürülmesi sağlandığında başarılı bir şekilde hidrojel elde edildiği gözlemlenmiştir. Ardından numuneler çeşitli karakterisasyon testlerinde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Kullanılan malzemelerin oranları Tablo 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.14. İlaç katkısız PVP/TA hidrojel numunelerinin hazırlanma şematifi.

PVA çözeltisi içerisinde Şekil 3.15.A.'da gösterilmekte olan adımlar uygulayarak ilaç katkılı hidrojel numuneler elde etmiştir. Bunun için ilk olarak PVP polimeri yavaş yavaş ilave edilerek 10 dk çözenmesi beklenmiştir. Çözünme tamamen gerçekleştiğinde hazırlanmış olan Genta (40 mg/mL) 3 kere seyreltilmiş stok çözeltisi beher içerisine ilave edilmiştir. 15 dakikalık karışma süresi sonunda 0.1M NaCl ilave edilerek bir 15 dk daha karıştırılmış ve bu süre sonunda içerisinde 10 mL alınarak ilk hidrojel numunesi oluşumu için petri kabına aktarılmıştır.

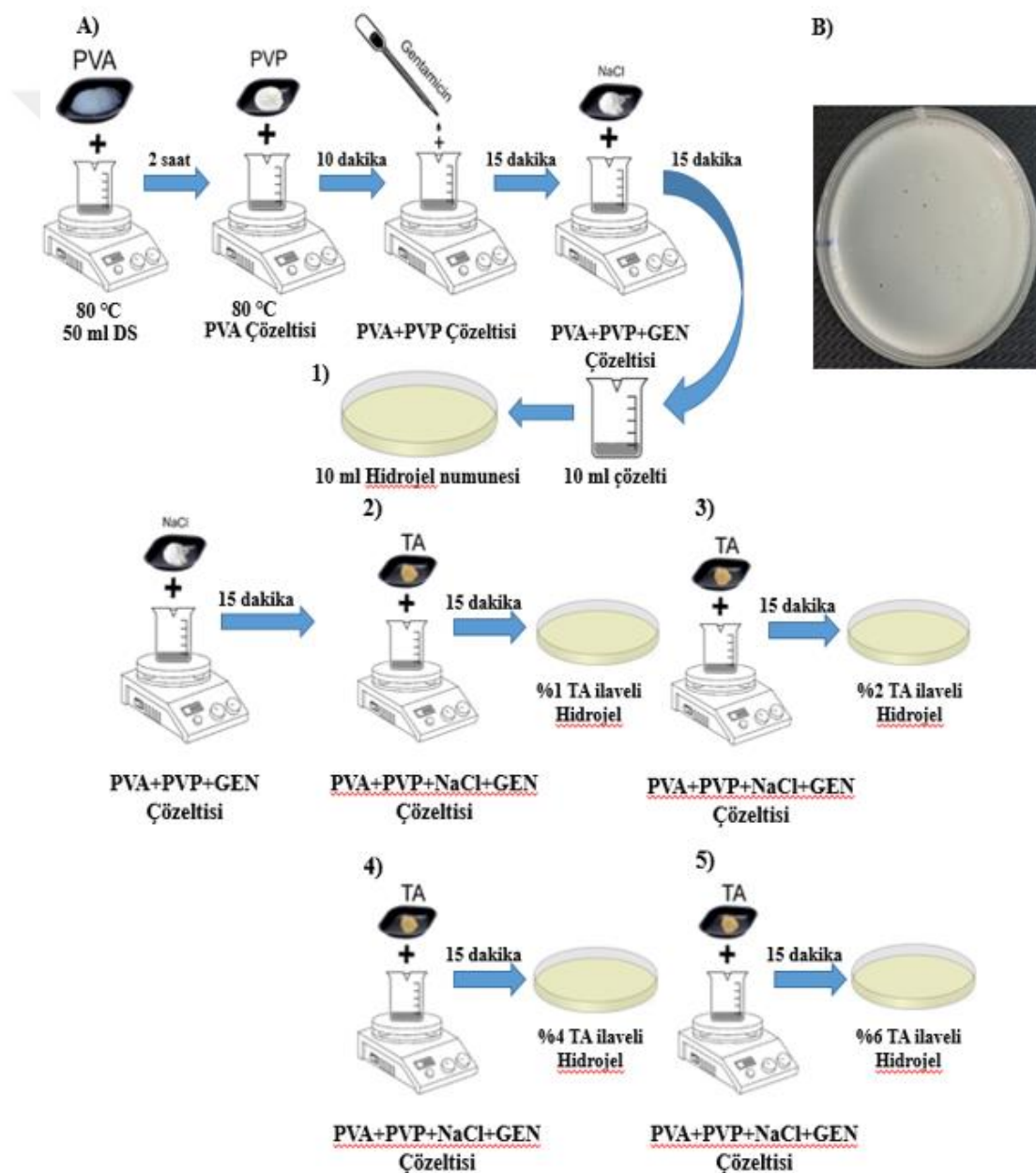
Kalan çözelti 10 mL olacak şekilde ayrı ayrı dört behere alınarak içlerine PVA+PVP polimerlerinin toplam ağırlığının farklı yüzdeleri alınarak hesaplanmış TA ilave edilip 15 dakika daha karışmaya bırakılmasının ardından petri kablarına alınarak bu numuneler de dondurma çözündürme yöntemi için numuneler buzdolabına yerleştirilip 1 gece orda bekletilmiştir. Bu çözeltilerin, sabah çıkarılıp çözündürülmesi sağlandığında başarılı bir şekilde hidrojel elde edildiği gözlemlenmiştir. Ardından numuneler çeşitli karakterisasyon testlerinde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Kullanılan malzemelerin oranları Tablo 3.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. PVA/PVP hidrojel numunelerinin içerdiği malzeme miktarlarının oranları.

	PVA:PVP (mg:mg)	TA	NaCl (M)	GEN (mg/mL)
PVP/TA0	3:1	-	0.1M	-
PVP/TA1	3:1	%1	0.1M	-
PVP/TA2	3:1	%2	0.1M	-
PVP/TA3	3:1	%4	0.1M	-
PVP/TA4	3:1	%6	0.1M	-
PVP/GEN/TA0	3:1	-	0.1M	1
PVP/GEN/TA1	3:1	%1	0.1M	1
PVP/GEN/TA2	3:1	%2	0.1M	1

Tablo 3.3.(Devamı) PVA/PVP hidrojel numunelerinin içerdiği malzeme miktarlarının oranları.

	PVA:PVP (mg:mg)	TA	NaCl (M)	GEN (mg/mL)
PVP/GEN/TA3	3:1	%4	0.1	1
PVP/GEN/TA4	3:1	%6	0.1	1

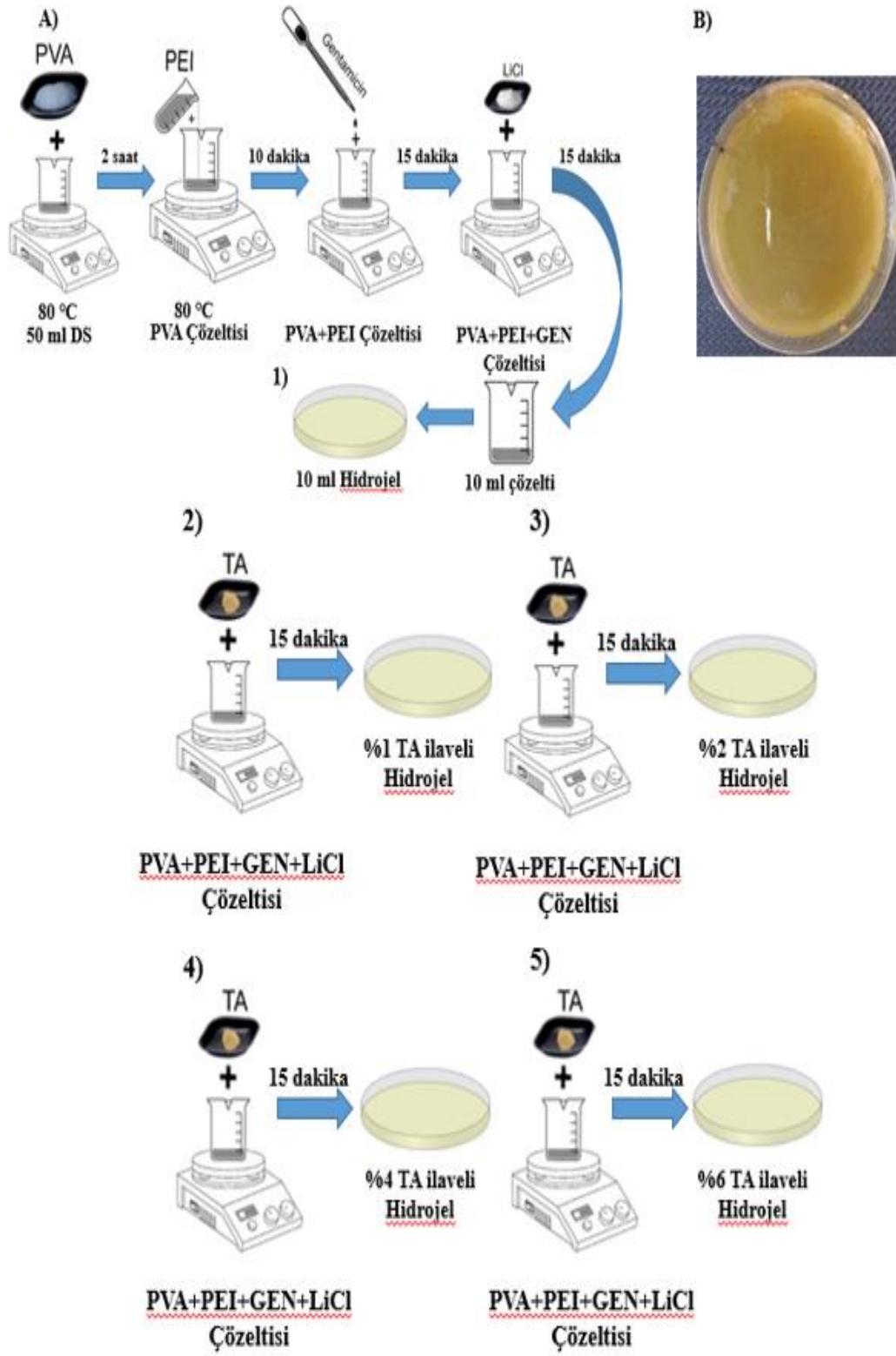


Şekil 3.15. İlaç ilaveli PVP/GEN/TA hidrojel numunelerinin hazırlanma şematığı.

İlaç katkılı olan hidrojellerin hazırlanması için Şekil 3.17.A’da gösterilen protokol takip edilmiştir. PVA çözeltisinin ısınması sağlanırken içerisine ayrı bir beherde hazırlanılan 10 mL destile suya karıştırılmış PEI amorf polimerinden çözelti elde edilmiştir. Ardında PEI çözeltisi PVA çözeltisi içerisine yavaş yavaş ilave edilerek 10 dk karışması beklenmiştir. 1M LiCl ilave edilerek 15 dk daha karıştırılmış olup bu süre sonunda içerisinde 10 ml alınarak ilk hidrojel numunesi oluşumu için petri kabına aktarılmıştır. Kalan çözelti 10 mL’lik dört behere alınarak içlerine PVA ağırlığının farklı yüzdeleri alınarak hesaplanmış TA ilave edilip 15 dakika daha karışmaya bırakılmasından sonra bu çözeltiler de petri kablarına alınarak dondurma çözdürme yöntemi için numuneler buzdolabına yerleştirilip 1 gece orda bekletilmiştir ve sabah çıkarılıp çözdürülmesi sağlandığı zaman başarılı bir şekilde hidrojel elde edildiği gözlemlenmiştir. Numuneler çeşitli karakterisasyon testlerinde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Kullanılan malzemelerin oranları Tablo 3.3.’te gösterilmiştir.

Tablo 3.4. PVA/PEI hidrojel numunelerinin içerdiği malzeme miktarlarının oranları.

	PVA:PVP (mg:mL)	TA	LiCl (M)	GEN (mg:mL)
PEI/TA0	5:1	-	1	-
PEI/TA1	5:1	%1	1	-
PEI/TA2	5:1	%2	1	-
PEI/TA3	5:1	%4	1	-
PEI/TA4	5:1	%6	1	-
PEI/GEN/TA0	5:1	-	1	2
PEI/GEN/TA1	5:1	%1	1	2
PEI/GEN/TA2	5:1	%2	1	2
PEI/GEN/TA3	5:1	%4	1	2
PEI/GEN/TA4	5:1	%6	1	2



Şekil 3.17. İlaç ilaveli PEI/GEN/TA hidrojel numunelerinin hazırlanma şematığı.

3.4. Fosfat Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

İlaç salımın testi gerçekleştirilmesi için ihtiyaç duyulan PBS için Na_2HPO_4 ve NaH_2PO_4 tuzlarının kullanılması tercih edilmiştir. Tuzlar Tablo 3.4.'te gösterildiği gramlarda alınıp 50 mL distile su içerisinde çözünmeye bırakılmıştır. Kısa sürede çözünen tuzlar neticesinde bazik olan çözelti pH'ının 7.4 olarak ayarlanması için içerisine 0,1 M HCl asit ilave edilmiştir (Şekil 3.18.). Sistem istenen pH'a ulaştıktan sonra üzerine distile su ilave edilerek 100 ml ve 0,1 M PBS elde edilmiştir.



Şekil 3.18. Hazırlanan PBS çözeltisinin pH değerine bakılma anı.

Tablo 3.5. PBS içerdiği tuz miktarları.

	Miktar
Na_2HPO_4	1,7799 g
NaH_2PO_4	0,1913 g

3.5. Yara Örtülerine Uygulanan Karakterizasyon Testleri

Modern bir yara örtüsü geliştirmenin sentez aşamasından sonraki diğer kısmı karakterizasyon testleridir. Bu karakterizasyon testleri yara örtüsüne kazandırılması planlanan özelliklerin sağlanıp sağlanmadığının tespiti açısından oldukça önem arz etmektedir. Bu bağlamda geliştirilen yara örtülerine nem tutabilme, şişme kapasitesi, temas açısı, esneklik tespiti, antibakteriyel etki, kendi kendini yenileyebilme özelliğinin tespiti, donmama özelliğinin varlığına bakılması, ilaç salımı ve hücresel uyumluluklarının tespiti için in vitro hücre kültürü gibi karakterizasyon testleri uygulanmıştır [85].

3.5.1. FTIR

Bu tez çalışmasında 0,5 mm kalınlığında silindirik şekilde kesilmiş 23 adet hidrojel numuneleri $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında % Geçirgenlik modu ayarlanarak Perkin Elmer (Spectrum Two) markalı spektrometre yardımıyla fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrumları oda sıcaklığında ölçümlenmiştir.

3.5.2. Şişme testi

Hidrojel numuneleri 0,8 cm çapına sahip silindirik olarak kesildi. Ardından hidrojel numunelerinin ilk ağırlıkları (A_0) Şekil 3.19.b.'de görüldüğü hassas terazi yardımıyla ölçülüp kaydedildi. Beherler içerisine 20 mL distile su ile dolduruldu. Kesilen ve ilk ölçümleri alınan numuneler tek tek hazırlanan beherler içerisine bırakıldı (Şekil 3.19.c.). Önceden karar verilmiş zaman dilimlerinde her bir numune distile su içerisinden dikkatle çıkarıldı üzerlerinde bulunan fazla su kağıt peçede ile dikkatlice alındıktan sonra tartılarak (A) tek tek not edildi. Bu işleme 432 saat boyunca azalan periyotlar boyunca devam edilmiştir. Ayrıca ölçüm sonuçları 3.1'de yer alan işlemlerle hesaplandı. [86]

$$\text{Şişme testi \%} = \frac{A - A_0}{A_0} \times 100 \quad (3.1)$$



Şekil 3.19. Şişme testi için hazırlık anı.

3.5.3. Nem tutma testi

0,5 cm çapında numuneler silindirik olarak kesildi. Ardından ilk ölçümleri (A0) hassas terazi yardımıyla alınan hidrojel örnekler Şekil 3.20.'de görüldüğü üzere bir tepsi üzerinde sıralanarak oda sıcaklığında (37°C) kurumaya bırakıldı. Önceden belirlenen periyotlarda numunelerin kütleleri (A) tekrar tartıldı ve bu işleme 432 saat devam edildi. Test sonucunda ölçümler 3.2'de verilen formülle hesaplandı [87].

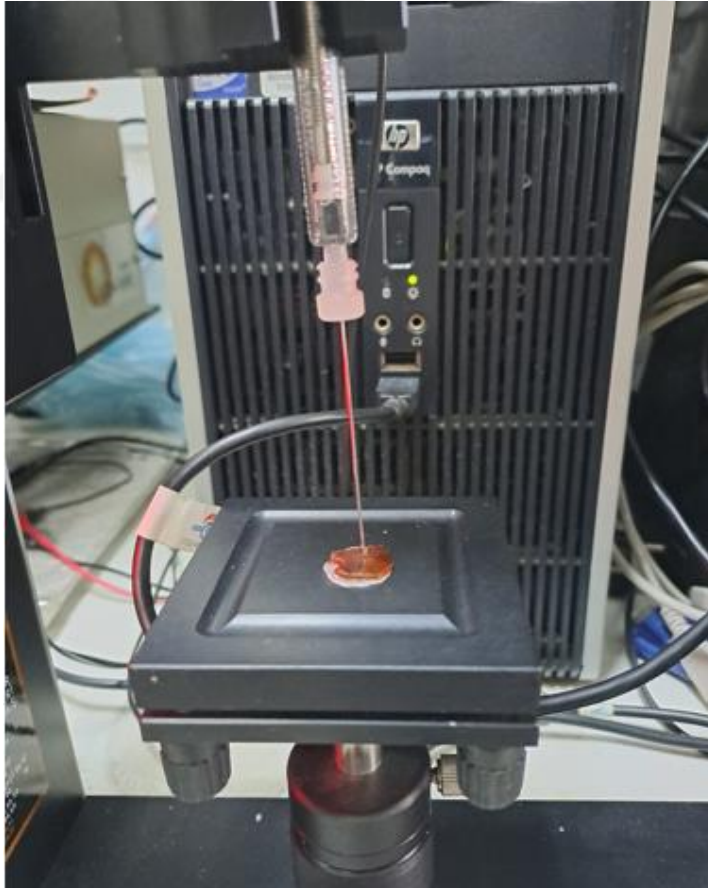


Şekil 3.20. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılmış hidrojel numuneleri.

$$\text{Nem tutma \%} = \frac{A}{A_0} \times 100 \quad (3.2)$$

3.5.4. Temas açısı testi

Temas açısı, sentezlenen numunelerin hidrofilik yahut hidrofobik özellik gösterdiğini anlamayabilmek için uygulanan bir testtir. Genel kabul görmüş referans 90° 'nin üstünde olan temas açısına sahip numuneler hidrofobik, altında olan temas açısı ölçüsüne sahip numuneler için ise hidrofilik özellik gösteriyor denmektedir. Bu test için şırıngaya benzer aparatı içerisine distile su dikkatlice dolduruldu. Ardından 1,4 cm çapına sahip silindirik hidrojel numuneleri cihaz kamerasının odağına Şekil 3.21.'de gösterildiği gibi yerleştirilmiş olup üzerine şırınga aparatından 4 μL olacak şekilde ayarlanmış bir damla su damlatıldı ve ardından bilgisayar temas açısı ölçüsünü hesapladı.



Şekil 3.21. Temas açısı ölçümü.

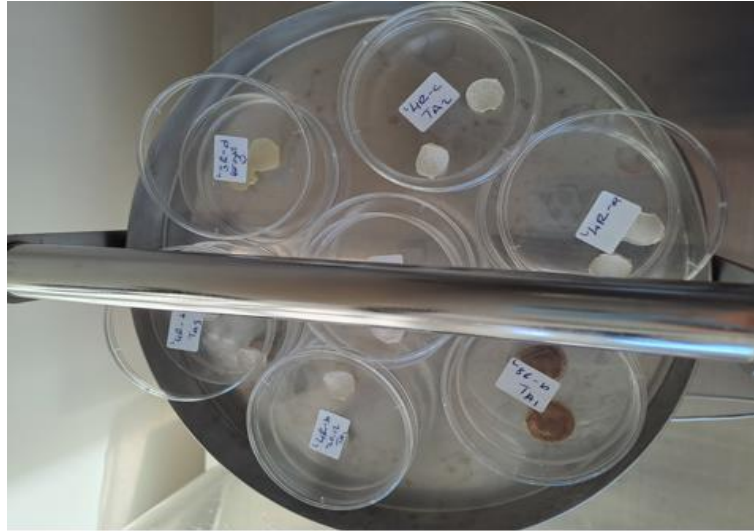
3.5.5. Çekme testi

Bu test numunelerin mukavetinin incelenmesi amacıyla yapılmakta olup mekanik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Kullanılacak cihazın çene kısmına uyumlu olacak şekilde numunelerden kesilebilecek en büyük dikdörtgen parçalar ayarlandı. Ayarlanan parçaların kesit alanları (S) hesaplanarak not edildi. Ardından numuneler cihazın çene kısmına yerleştirildi ve böylece çekme işlemi başlatılmış oldu. Cihazın çekme esnasında numune üzerinde uyguladığı birim başına kuvvete germe denilmektedir ve ölçümler sonucu 3.3’de belirtilen formül kullanılarak bu germe kuvveti MPa olarak hesaplanmıştır [88].

$$\text{Germe} = \frac{\text{Kuvvet}}{S} \quad (3.3)$$

3.5.6. SEM

1,4 cm çapına sahip silindirik numuneler kesildi ve ayrı ayrı petri kaplarına konuldu. Ardından bu numuneler bir gün boyunca liyofilizatöre petri kaplarının kapakları Şekil 3.23.’te gösterildiği gibi aralık olacak şekilde yerleştirilerek önce -20°C’de 24 saat, ardından da -60°C’de 12 saat dondurularak kurutulma işlemine tabi tutularak düşük basınçta liyofilize olması sağlandı [89]. Tamamen kurumuş olan numunelerin gözenekli yapılarının daha detaylı incelenerek bilgi edinilebilmesi için SEM analizi uygulandı.



Şekil 3.22. Liyofilizatörde kurutulmuş hidrojel numuneleri.

3.5.7. Antibakteriyel test

Antibakteriyel aktivitenin belirlenebilmesi için uygulanan bu test aşamasında öncelikle yara dokusunda çoğalma gösterme ihtimali olan *E.coli* ve *S.aureus* bakterileri karşısında oluşturulan hidrojel numunelerinin etki alanları teste tabi tutulmuştur.

Testin yapılabilmesi için ilk adım olarak besiyerlerine ucu ısıtılmış ince demir bir çubuk yardımıyla ekilerek kısa bir süre beklendi. Ardından yaklaşık olarak 0,8 mm çapında silindirik şekle sahip olacak şekilde kesilmiş hidrojel numuneleri bu petri kapları içerisine dikkatli bir şekilde yerleştirildi (Şekil 3.23.). Daha sonra petri kapları 37°C’de ayarlanmış olan etüv cihazı içine bırakılıp antibakteriyel olarak herhangi bir etki alanı gösterip göstermediğinin tespiti için 24 ve 48 saat boyunca bekletildi.



Şekil 3.23. Etüv içerisine yerleştirilen *E.coli* ve *S.aureus* ekili bakteri besiyerleri.

3.5.8. Çizik testi

Bu testin amacı hazırlanan numunelerin kendi kendini yenileyebilme özelliğinin tespitidir. Kendi kendine yenileme özelliği için NaCl ve LiCl tuzlarından faydalanmak amacıyla hazırlanan hidrojel çözeltilerine ilave edilmiştir.

Önceden hazırlanmış 0,8 mm çapa sahip silindirik şekilde kesilen hidrojel numuneleri görüntü elde edilebilmesi için Optik mikroskopun cam olan lam kısmına dikkatlice

yerleştirildi ve ardından mikroskoptan gelerek bilgisayara aktarılan görüntünün ilk anın fotoğrafı alındı.

Daha sonra ucu sivri ve keskin bir jilet yardımıyla hidrojel numunesinin üzerine hafif bir çizik atıldı ve vakit kaybetmeden çizilmiş olan hidrojel numunenin fotoraflı alınıp kaydedildi.

İlk çizğin atılmasının üzerinden 5 dakika sonra ikinci görüntüleri ve 15 dakika sonra ise üçüncü görüntüleri alınarak kendi kendine yenileme özelliğinin tespiti için hidrojel üzerine atılmış olan çizğin kaybolup kaybolmadığı incelendi.

3.5.9. Donmaya karşı direnç testi

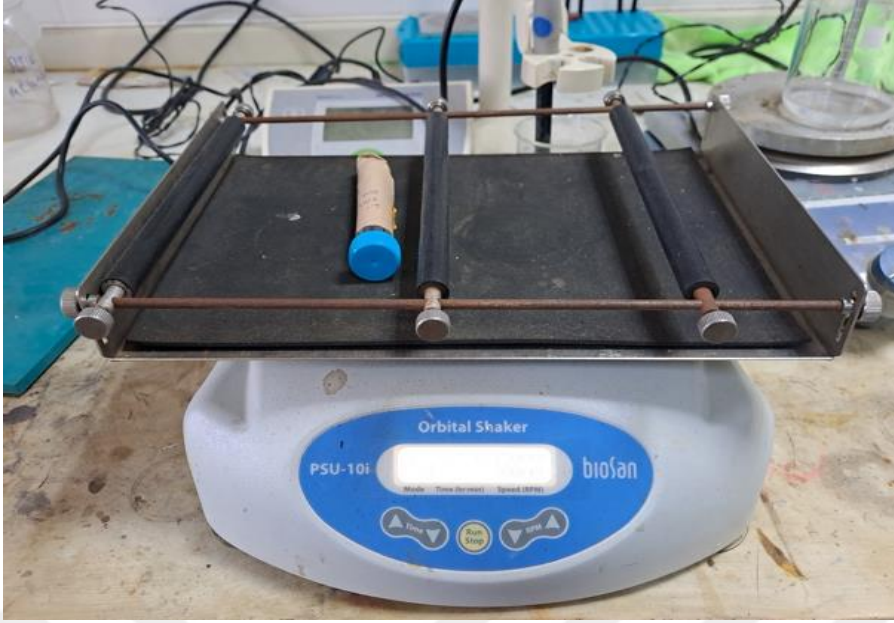
Bu test için hidrojel numuneleri en büyük alana sahip dikdörtgen şeklinde olmak üzere kesilmeye çalışılarak numuneler petri kaplarına aktarıldı. Ardından numuneler 24 saat boyunca liyofilizatörde -54°C'ye ayarlanmış ortam içerisine konularak dondurulması sağlandı.

Ertesi gün liyofilizatörde donmuş halde bekleyen hidrojel numuneleri, çok fazla ısı kaybına uğramaması dikkat edilerek oldukça hızlı bir şekilde cımbız yardımıyla petri kabı içinden alınarak termal kamerayla tek tek görüntüleri alınarak kaydedildi.

3.5.10. Kontrollü ilaç salımı

Miktar tayininin doğru yapılabilmesinin ilk adımı olarak kullanılan ilacın farklı konsantrasyonlarına ait Uv- spektrofotometrik ölçümü alınarak standart grafiğinin oluşturulması gerekmektedir. O sebeple ilk önce gentamisin farklı konsantrasyonlarda seyreltilerek orbital çalkalayıcıda (Biosan) hız 200 rpm olacak şekilde ayarlanarak iyice karışması sağlandı (Şekil 3.24.).

Gentamisin için standart grafik, yapılan uv ölçümleri doğrultusunda oluşturuldu. Böyle kontrollü ilaç salımı için referans değerleri miktar tayininde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiş oldu.



Şekil 3.24. Seyreltilme işlemine tabi tutulmuş gentamisin orbital çalkalayıcı üzerine yerleştirilerek karıştırılması sağlanmaktadır.

Gentamisin ilaveli PVA/PVP ve PVA/PEI hidrojel numunelerinin kontrollü ilaç salım miktar tayini yapılması için silindirik şekilde kesilerek hazırlanmış 10 adet numunenin her biri için 2 mL ependorf tüpleri ayarlandı ve ardından içerisine hazırlanan 7.4 pH derecesine sahip olan 0.1 M PBS'ten mikropipet yarımıyla 2 mL sıvı alınarak tüpe boşaltılması sağlandı.

UV- spektrofotometreye ait uygun olan küvetlerin her ikisinin içine de öncelikle mikropipet yardımıyla 0.60 mL PBS konuldu ve ortam kalibrasyonu yapılması için Uv spektrofotometre (UV-2600 Shimadzu) cihazına yerleştirilerek ölçüm alındı. Küvetlerden biri sabit dururken diğer küvetin içindeki PBS boşaltıldı ve ardından ependorf tüpü içerisindeki sıvıdan 0.60 mL alınarak küvetin içerisine aktarıldı.

Küvet cihaz içine yerleştirilerek ölçüm işlemi başlatıldı (Şekil 3.25.). İçinde hidrojel numunesi bulunan ependorf tüpüne de vakit kaybetmeden aynı miktarda PBS ilave edildi ve tüm numuneler için aynı işlemler uygulanarak ölçümler alındı. Ardından bu değerler oluşturulan standart grafikte yerine yazılarak salınan ilaç miktarları hesaplanmış oldu.



Şekil 3.25. PBS ile dolu küvetin uv-spektrofotometre içine yerleştirilmesi.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

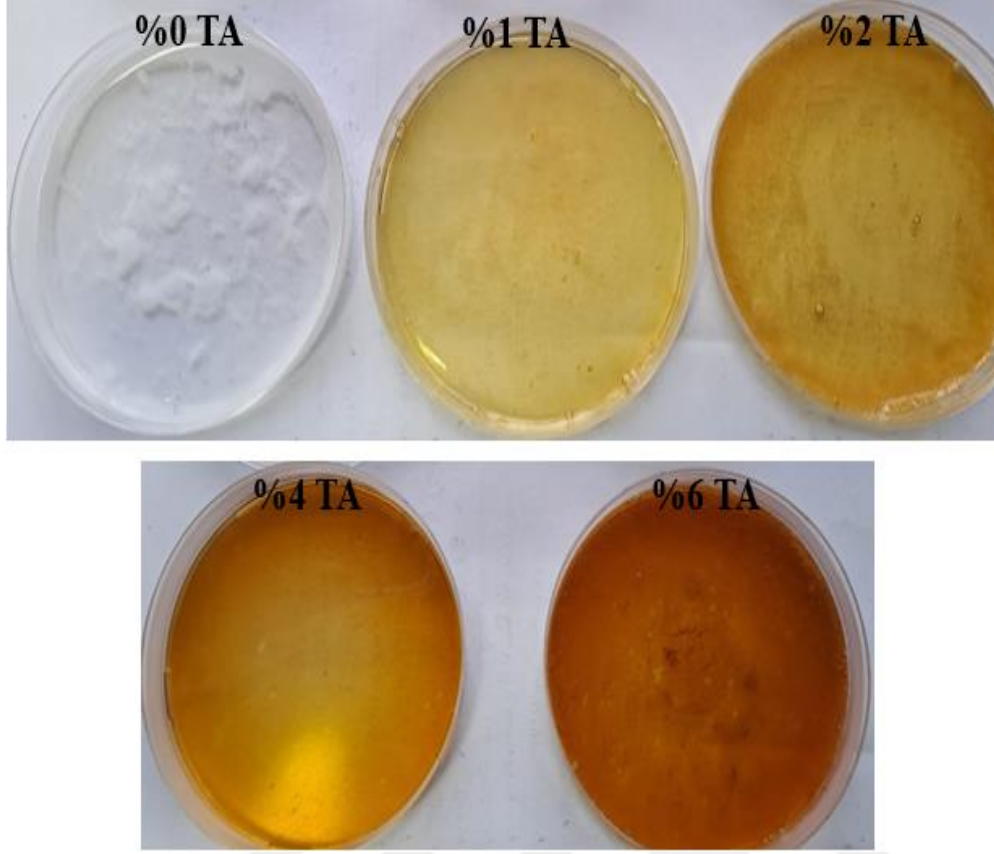
4.1. Hidrojel Hazırlanması

PVA/PEG, PVA/PVP ve PVA/PEI polimer yapılı hidrojel sentez aşaması başarıyla tamamlanarak 23 farklı numune eldesi yapılan işlemler sonucunda gerçekleştirilmiştir. Kullanılan polimer ve katkı malzemelerin hepsinin distile su içerisinde çözülebilir olması sentez hızı açısından büyük bir avantaj sağladığı gözlemlenmiştir.

PVA polimerinin diğer polimerlere oranla daha uzun süre ve yüksek sıcaklık ile devirde çözünmesi numuneler için ayrılan süreyi uzattığı tespit edilmiş olup amorf yapılı PEI ise distile su içerisine katıldığı anda dışarıya ısı vererek hemen çözelti oluşturması sentezin daha hızlı olmasını sağlamıştır.

Dondurma çözündürme yöntemiyle üretilen hidrojeller içerisinde PEG ilaveli olan numunelerin daha uzun süre ve tekrarlı olarak bekletilmesi gerekmiştir. Aynı zamanda PEG ilaveli olan numuneler diğer numunelere oranlar daha plastikimsi ve daha sertleşmiş yapıya sahipti. Karakterizasyon testlerinde kullanmak üzere numune kesiminde de en zorlayıcı olanlar PEG ilaveli olanlardı. PEG polimeri plastikleştirme ve sertleştirme aktivasyonu diğer polimerlerden daha fazla olduğunda tespit edilmiştir.

PVA/PEG ve PVA/PVP hidrojelleri sentezlenirken içlerine ilave edilen TA sonrası renkleri beyaz tonları ve benzeri iken PVA/PEI hidrojellerine ilavesinden sonra renk değişimi olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle TA ilavesi olmayan PEI/TA0 ve PEI/GEN/TA0 hidrojel numuneleri PEI polimerinin sarı tonlu olmasına aldırmadan şeffaf olmasına karşın TA oranı arttıkça Şekil 4.1.'de gösterildiği üzere hidrojel renkleri de sarıdan turuncuya doğru koyulaşan bir skalaya sahip olması oldukça şaşırtıcı bir deneyim olmuştur.



Şekil 4.1. TA miktarı arttıkça koyulaşma gösteren PVA/PEI Hidrojel numuneleri.

Hazırlanan çözeltiler içerisinde PVP ilaveli olan numuneler diğerlerinden çok daha çabuk jelleşme eğiliminde oldukları tespit edilmiştir. PVP katkılı çözeltiler ısı ve manyetik alan varlığı son bulup petri kaplarına aktarıldıktan sonra soğumaya başlamasıyla birlikte daha yoğun bir form aldığı gözlemlenmiştir. PEI ilaveli olan numunelerde yoğunlaşmaya başlamış olmalarına karşın PEG ilaveli olan numuneler tamamen sıvı formda olduğu gözlemlenmiştir. Bunun neticesinde PVP ve PEI katkılı numuneler daha yüksek mukavemetli yapıya ulaşması için dondurma çözündürme uygulanırken PEG ilaveli olan numunelerde jelleşmenin başlatılması için bu işlem uygulanmıştır.

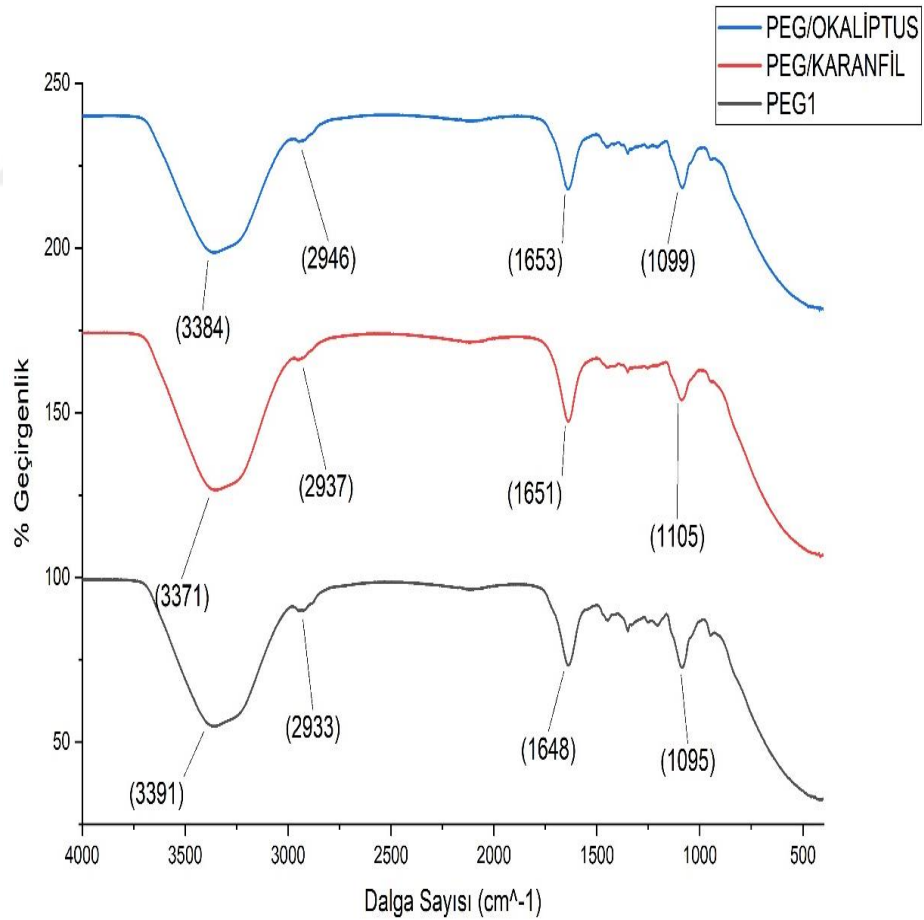
4.2. Hidrojellerin Karakterizasyonu

Bu bölümde yapılan karakterisasyonların sonuçları analiz edilmiştir.

4.2.1. FTIR

FTIR numune yapısındaki bağlanmalar ve fonksiyonel gruplar hakkında bilgi aktarımını yapan analizdir. Sentezlenen ürünün istenilen reaksiyonu sağlayıp sağlamadığı analiz sonucuna bakılarak anlaşılabilmektedir [91].

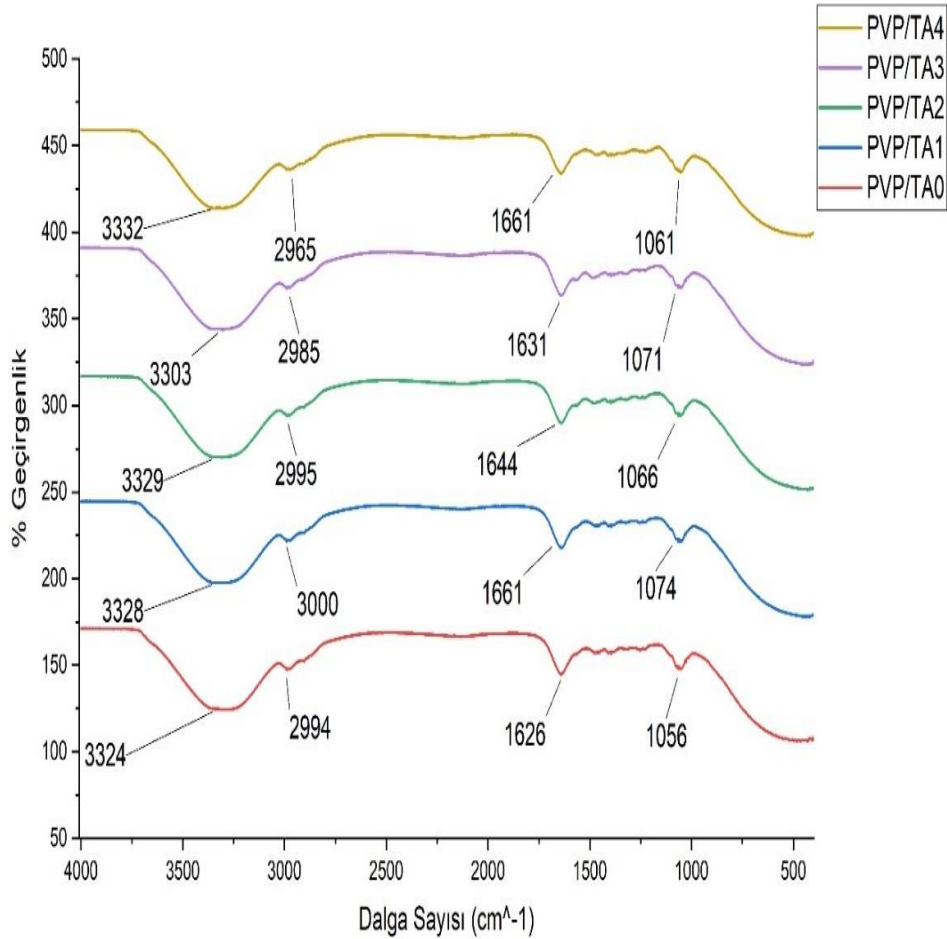
PVA/PEG yapılı hidrojellerine ait FTIR spektrofotometresi Şekil 4.2.' de verilmiştir. 3384 cm^{-1} , 3371 cm^{-1} ve 3391 cm^{-1} civarı dalga boyundaki pikler numunenin havadan absorpladığı su miktarı olarak tanımlanmaktadır. Az da olsa her numune FTIR analizinde bu derin piki görmek mümkündür. 2946 cm^{-1} , 2937 cm^{-1} ve 2933 cm^{-1} dalga boyundaki pikler ise numunin yapısında bulunan $-\text{OH}$ gruplarına ait olduğu tahmin edilmektedir. 1653 cm^{-1} , 1651 cm^{-1} ve 1648 cm^{-1} hidrojel numunelerinin çapraz bağlanmasını sağlayan TA varlığının bilgisini tanımlayan pik olması kuvvetle muhtemeldir. 1099 cm^{-1} , 1105 cm^{-1} ve 1095 cm^{-1} hidrojel numunesinde yer alan diğer fonksiyonel grupları tanımlamaktadır.



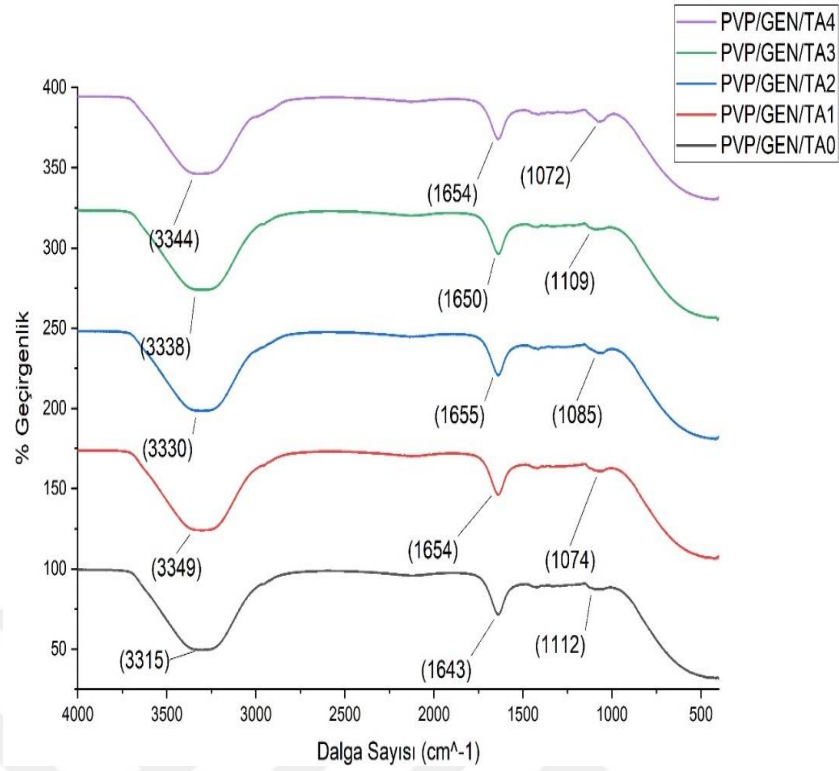
Şekil 4.2. PVA/PEG bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analizi.

Gentamisin ilavesiz PVA/PVP numunelerinde ait FTIR spektrofotometresi Şekil 4.3’te gözler önüne sunulmaktadır. 3332 cm^{-1} , 3303 cm^{-1} ve 3329 cm^{-1} dalga boyundaki pik numunenin havadan alarak içerisine hapsettiği su yahut oksijen miktarı olarak yorumlanabilmektedir. PVA/PEG numunelerine oranla oldukça küçük pik vermiş olduğu tespit edilmiştir. 2965 cm^{-1} , 2987 cm^{-1} , 2995 cm^{-1} , 3000 cm^{-1} ve 2994 cm^{-1} dalga boyundaki pikler ise $-\text{OH}$ gerilmelerine işaret etmektedir. TA varlığına bağlı oluşan pikler 1661 cm^{-1} , 1631 cm^{-1} , 1644 cm^{-1} , 1661 cm^{-1} ve 1626 cm^{-1} dalga boyuna sahiptirler.

Gentamisin ilavesi ile numunelerin FTIR analizi PVA/PVP hidrojellerine oranla oldukça değiştiği tespit edilmiş olup Şekil 4.4’te gösterilmiştir. Özellikle 3344 cm^{-1} , 3338 cm^{-1} , 3330 cm^{-1} , 3349 cm^{-1} ve 3315 cm^{-1} dalga boyunlarında absorblanan su yahut oksijen miktarı oldukça fazla denilebilir.

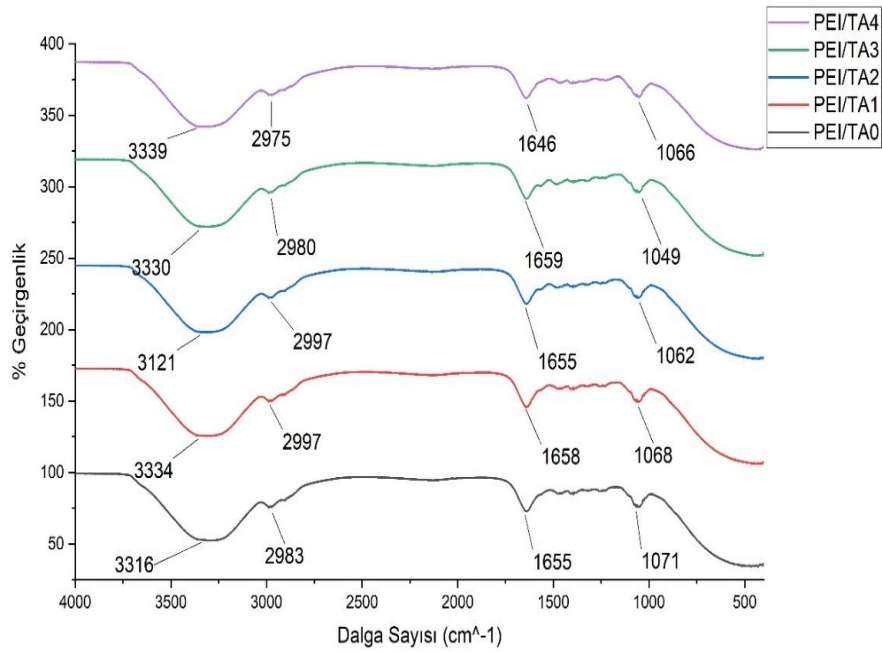


Şekil 4.3. İlaç ilavesiz PVA/PVP bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analizi.



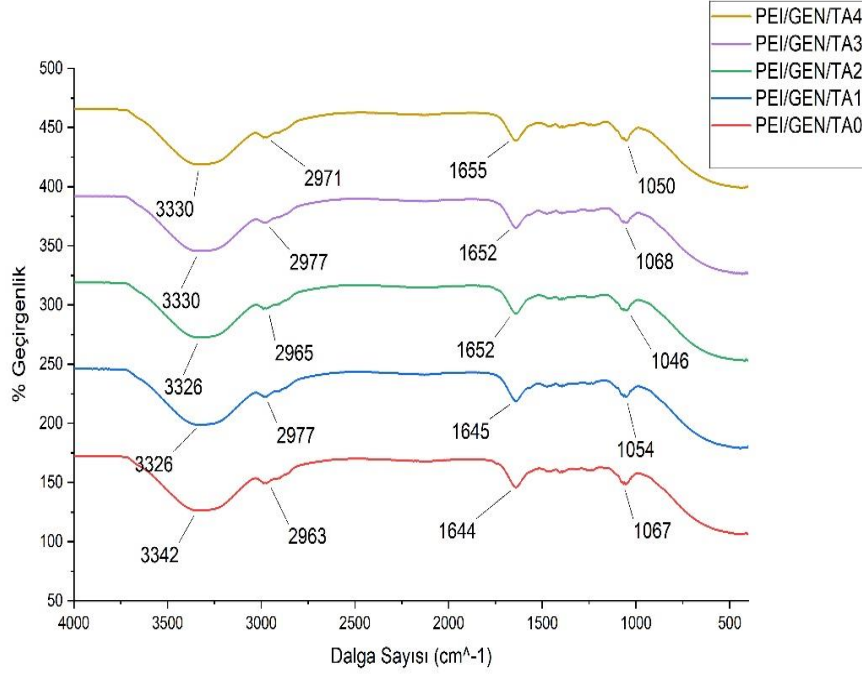
Şekil 4.4. İlaç ilaveli PVA/PVP bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analizi.

Şekil 4.5. ve 4.6. da yer alan gentamisin katkılı PVA/PEI hidrojelleri ile gentamicin katkısı olmayan hidrojel numuneleri karşılaştırıldığında çok az bir fark olduğu söylenebilir.



Şekil 4.5. İlaç ilavesiz PVA/PEI bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analizi.

Şekil 4.5.'te 3339 cm^{-1} , 3330 cm^{-1} , 3121 cm^{-1} , 3334 cm^{-1} ve 3316 cm^{-1} dalga boylarına ait pikler incelendiğinde orta derinlikte havadan içine hapsettiği su miktarı Şekil 4.6.'ya oranla bir tık daha derin olduğu gözlemlenmiş olup sebep gentamisin farklılığına dayandırılmıştır.

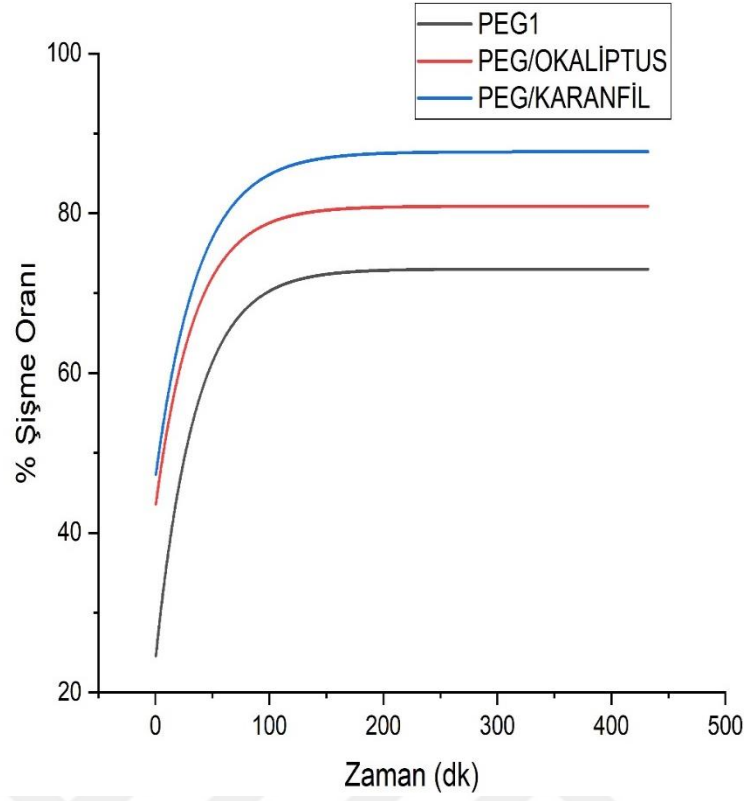


Şekil 4.6. İlaç ilaveli PVA/PEI bazlı hidrojel numunelerinin FTIR analiz.

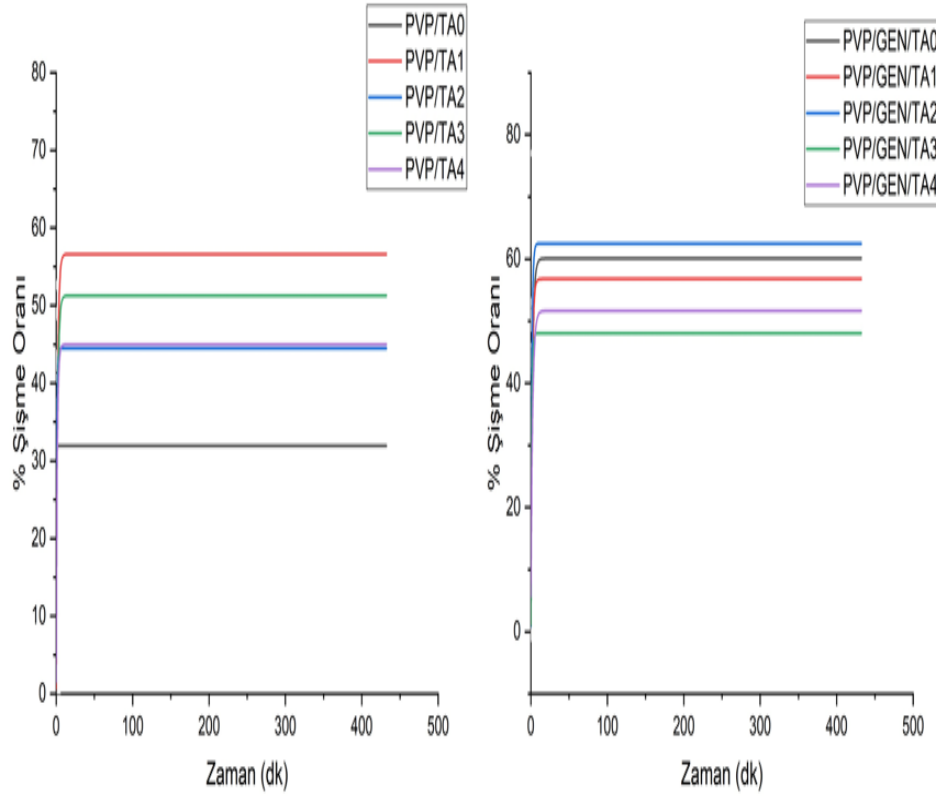
4.2.2. Şişme testi analizi

Sentezlenen hidrojellerin şişme kabiliyetleri içerdiği ağların çapraz bağlayıcı miktarından bir hayli etkilenmektedirler. Hidrojel içindeki çapraz bağlayıcı yoğunluğu arttıkça şişme kapasitesi tam tersine azalır çünkü çapraz bağlayıcılar hidrojellerin gözeneklerini daraltarak polimerleri birbirlerine bağlamakla görevlidirler [92].

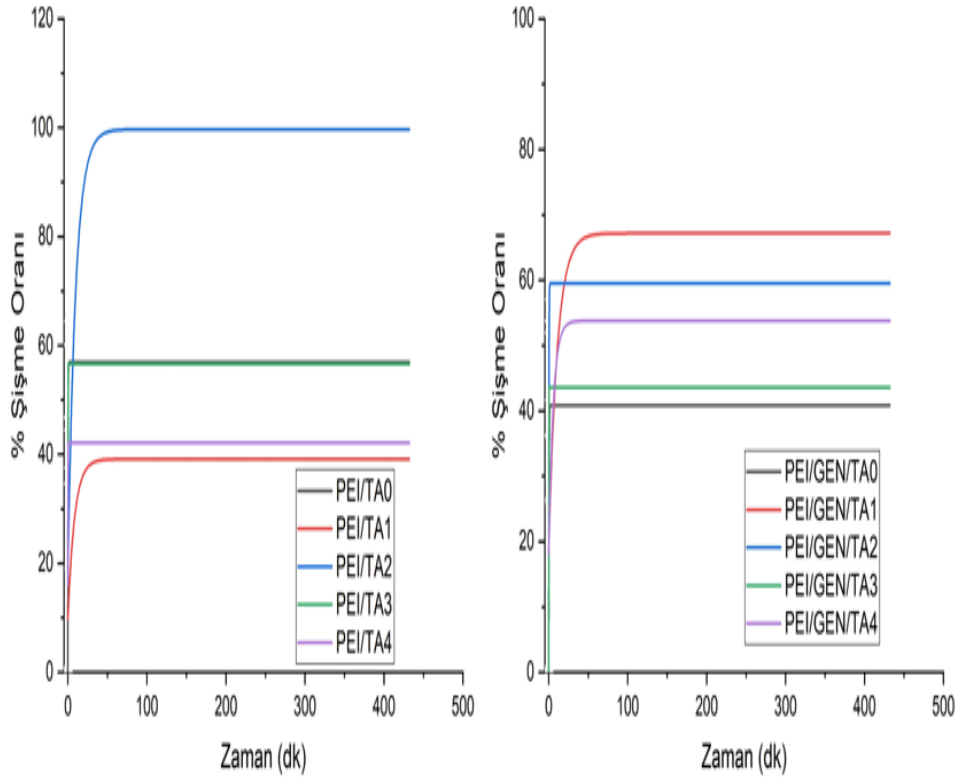
Grafikler incelendiğinde PVA/PEG ilaveli hidrojeller içinde PEG/KARANFİL daha iyi şişme gösterdi demek yanlış olmaz. PVA/PVP bazlı hidrojeller içinde PVP/GEN/TA2, PVP/GEN/TA0 ve PVP/GEN/TA1 gösterdiği şişme kabiliyeti diğer iki numuneye göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. PEI/GEN/TA1 ve PEI/GEN/TA2 numunelerinin şişme davranışı diğerlerine oranla daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.7. PVA/PEG numunelerinin şişme davranışı.



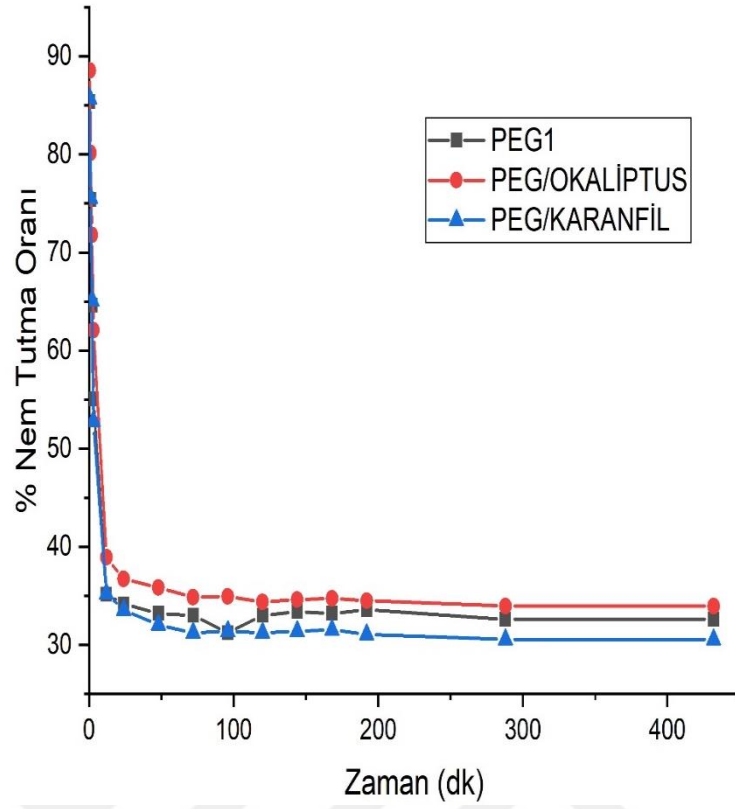
Şekil 4.8. PVA/PVP numunelerinin şişme davranışı.



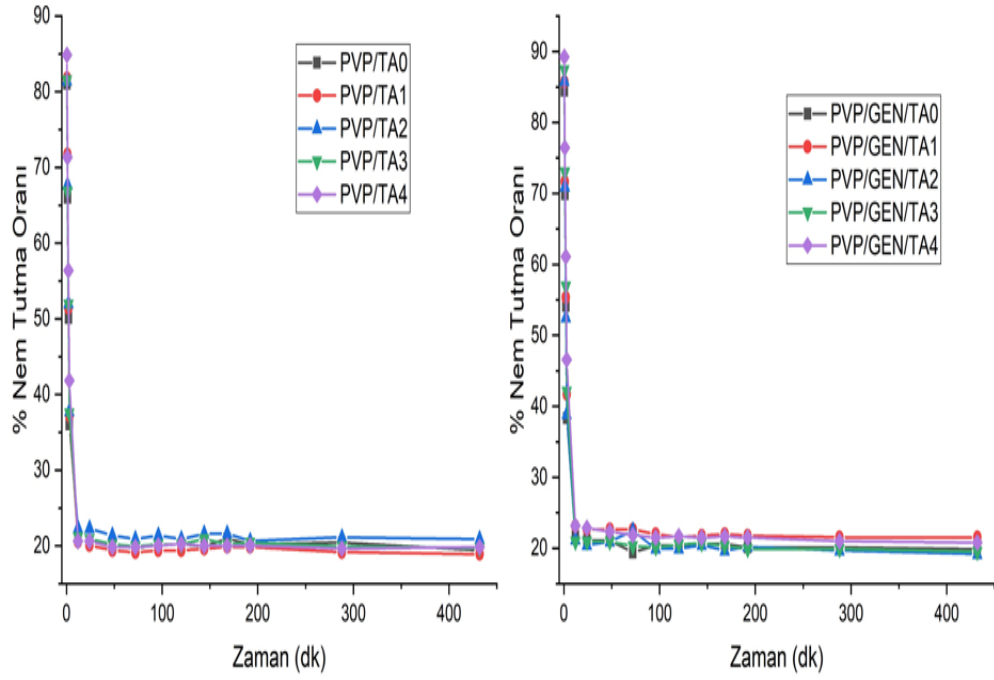
Şekil 4.9. PVA/PEI numunelerinin şişme davranışı.

4.2.3. Nem tutma analizi

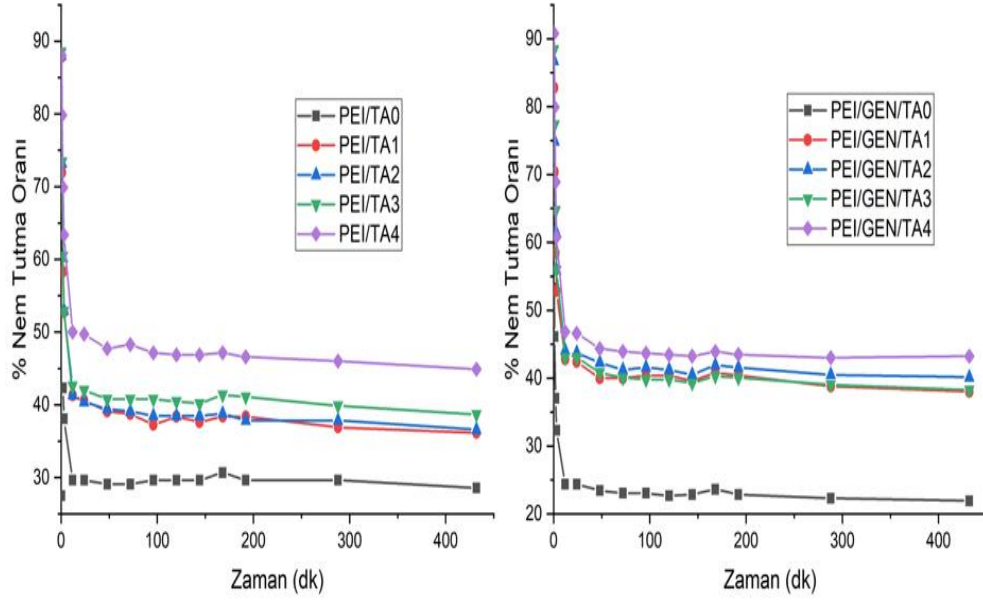
Oda sıcaklığında kurumaya bırakılarak önceden belirlenen zaman dilimlerinde hassas terazi yardımıyla ağırlıkları ölçülen numunelerin sonuçları incelendiğinde Şekil 4.10.'da grafiği gösterilmiş olan PVA/PEG bazlı numuneler içinden PEG/OKALİPTUS hidrojelinin diğer numunelere oranla daha iyi nem tutma kapasitesi olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde Şekil 4.11.'de grafiği gösterilmiş olan PVA/PVP hidrojelleri içerisinde ise PVP/GEN/TA1 ve PVP/GEN/TA0 numunelerinin, Şekil 4.12.'teki grafikte yer verilmiş PVA/PEI numuneleri içerisinde ise PEI/GEN/TA1 ve PEI/GEN/TA2 numunelerinin daha iyi derecede nem tutma karakteristiğine sahip olduğu yorumu çıkarılabilmektedir.



Şekil 4.10. PVA/PEG bazlı hidrojellerin nem tutma kapasiteleri.



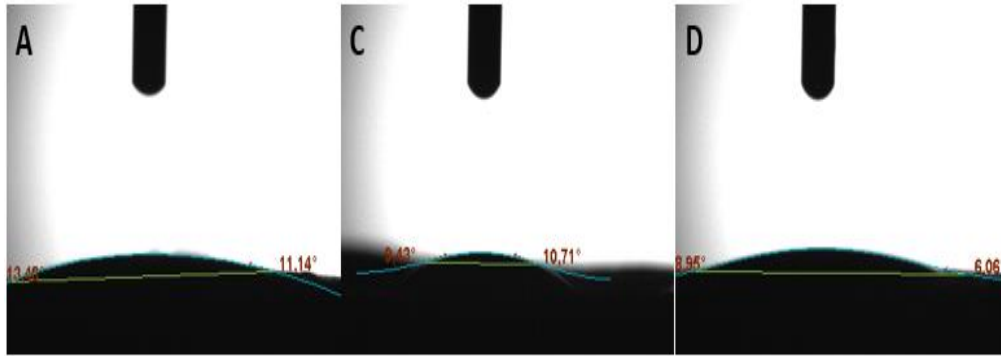
Şekil 4.11. PVA/PVP numunelerinin nem tutma kapasiteleri.



Şekil 4.12. PVA/PEI numunelerinin nem tutma kapasiteleri.

4.2.4. Hidrofilik özellik analizi

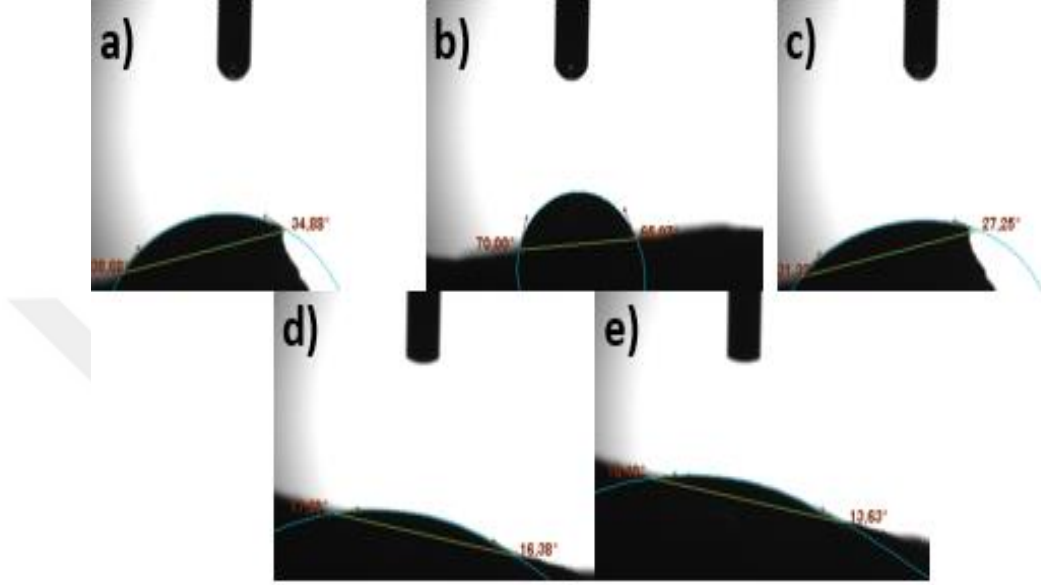
A Bu analiz için uygulanan temas açısı ölçümünde referans derece 90°C ‘olarak genel kabul görmüştür. Hidrojellerin üzerine damlatılan distile suyu emme kabiliyetine sahip olması ve 90°C daha küçük açiya sahip olması hidrofilik özellik taşıdığını lanse etmektedir. PVA/PEG numune sonuçları Şekil 4.14.’te görüldüğü gibidir.



Şekil 4.13. PVA/PEG hidrojelleri temas açısı ölçümü. a) PEG/OKALİPTUS c) PEG1 d) PEG/KARANFİL

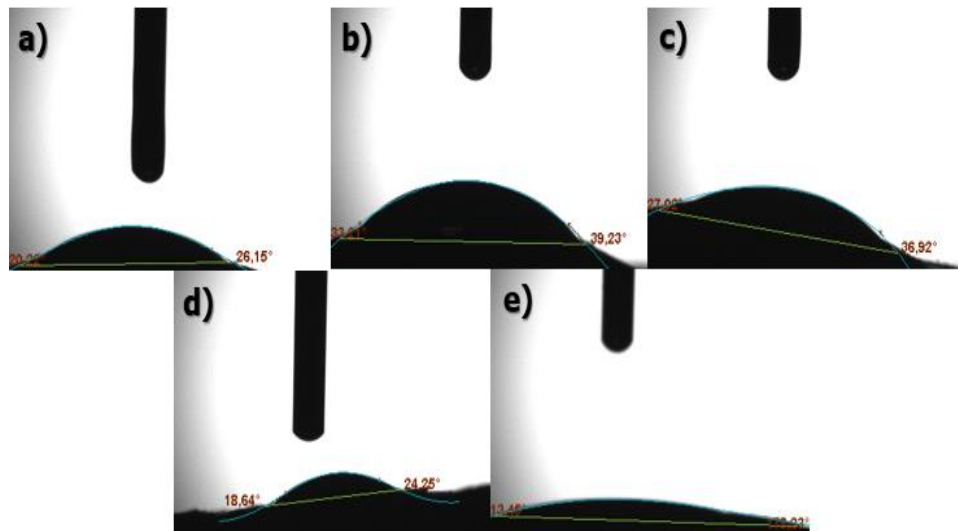
Bu sonuçlara bakıldığında temas açısı ölçüsünün oldukça küçük olduğunu dolayısıyla geliştirilen numunelerin yüksek hidrofilik özelliğe sahip olduğu da söylenebilmektedir.

İlaç katkısız PVA/PVP numunelerinin temas açısı ölçümleri neticesi Şekil 4.14.'te gösterilmiş olup diğer numunelere nazaran temas açısı ölçüsünün PVP/TA1 numunesinde diğerlerinden daha büyük olduğu tespit edilmiş olmasına karşın 90°C küçük olması sebebiyle hidrofilik özelliği sahip olduğu da gözlemlenmiştir. Diğer dört numune ise iyi derece de hidrofiliktir.



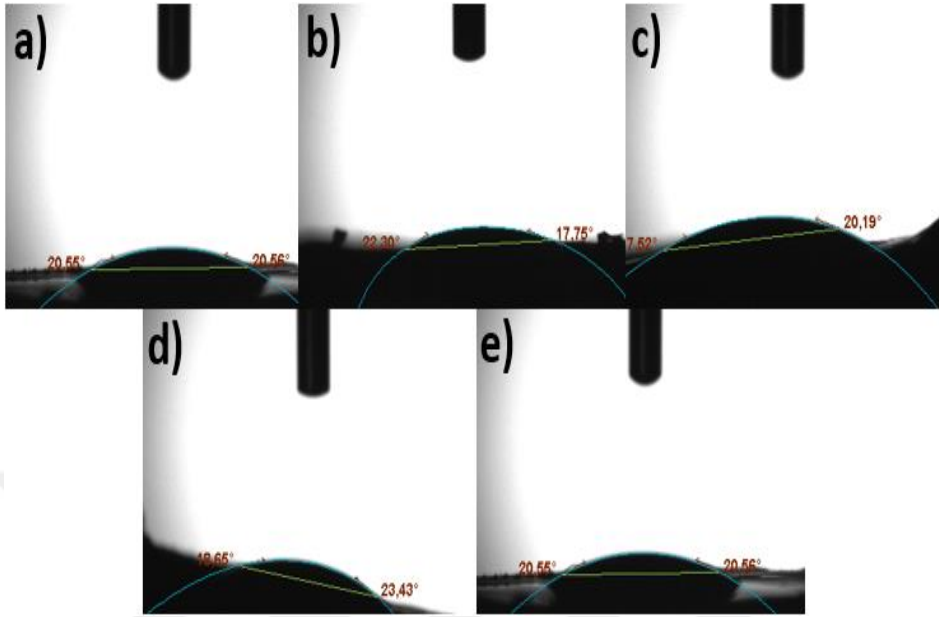
Şekil 4.14. İlaç ilavesiz PVA/PVP numunelerinin davranışı. a)TA'sız PVP/TA0 b) PVP/TA1 c) PVP/TA2 d) PVP/TA3 e) PVP/TA4

Gentamisin ilaveli PVA/PVP hidrojelileri iyi hidrofilik özelliğe sahiptir ve Şekil 4.15.'te gösterilmektedir.



Şekil 4.15. İlaç ilaveli PVA/PVP numunelerinin davranışı. a)TA'sız PVP/GEN/TA0 b) PVP/GEN/TA1 c) PVP/GEN/TA2 d) PVP/GEN/TA3 e) PVP/GEN/TA4

Şekil 4.16.'da gösterilmiş olan ilaç katkısız PVA/PEI numunelerinin tamamı oldukça iyi hidrofilik özellik gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.16. İlaç ilavesiz PVA/PEI numunelerinin davranışı a)TA'sız PEI/TA0 b) PEI/TA1 c) PEI/TA2 d) PEI/TA4

Şekil 4.17.'da gösterilmiş olan gentamisin ilave edilmiş PVA/PEI numunelerinin tamamı tıpkı ilaçsız numuneler gibi oldukça iyi hidrofilik özellik sergilemektedir.



Şekil 4.17. İlaç ilaveli PVA/PEI numunelerinin davranışı a)TA'sız PEI/GEN/TA0 b) PEI/GEN/TA1 c) PEI/GEN/TA2 d) PEI/GEN/TA3 e) PEI/GEN/TA4

4.2.5. Mekanik özellik analiz

Mekanik özelliklerinin anlaşılabilmesi için çekme testi uygulanmış olup sonuçlar MPa cinsinden Tablo 4.1 , Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.'te yer almaktadır. MPa olarak hesaplanan veriler doğrultusunda mekanik dayanımı en kuvvetli olan numunelerin Şekil 4.18.'de gösterilmiş olan PVA/PEG olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Şekil 4.19.'da gösterilen PVA/PVP ve Şekil 4.20.'de belirtilen PVA/PEI hidrojel numunelerinde içeriklerine TA ilave edildikçe hidrojin mekanik dayanımının azaldığı da tespit edilmiştir. Özellikle PEI/TA4 ve PEI/GEN/TA4 numuneleri cihaza yerleştirilmeden önce manuel olarak uygulanan kuvvet sonucunda kopma olayının gerçekleşmiş olup teste tabi tutulmadılar.

Tablo 4.1. PVA/PEG numuneleri mekanik mukavemeti.

	MPa
PEG1	0,773
PEG/OKALİPTUS	1,71

Tablo 4.2. PVA/PVP numuneleri mekanik mukavemeti.

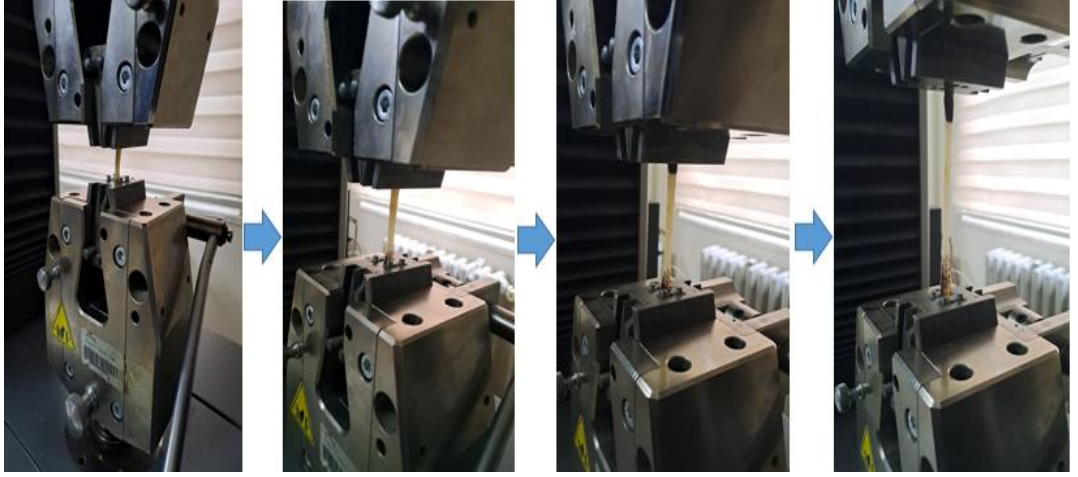
	MPa
PVP/TA0	0,113
PVP/TA1	0,179
PVP/TA2	0,130
PVP/TA3	0,179
PVP/TA4	0,281
PVP/GEN/TA0	0,515
PVP/GEN/TA1	0,544

Tablo 4.2.(Devamı) PVA/PVP numuneleri mekanik mukavemeti.

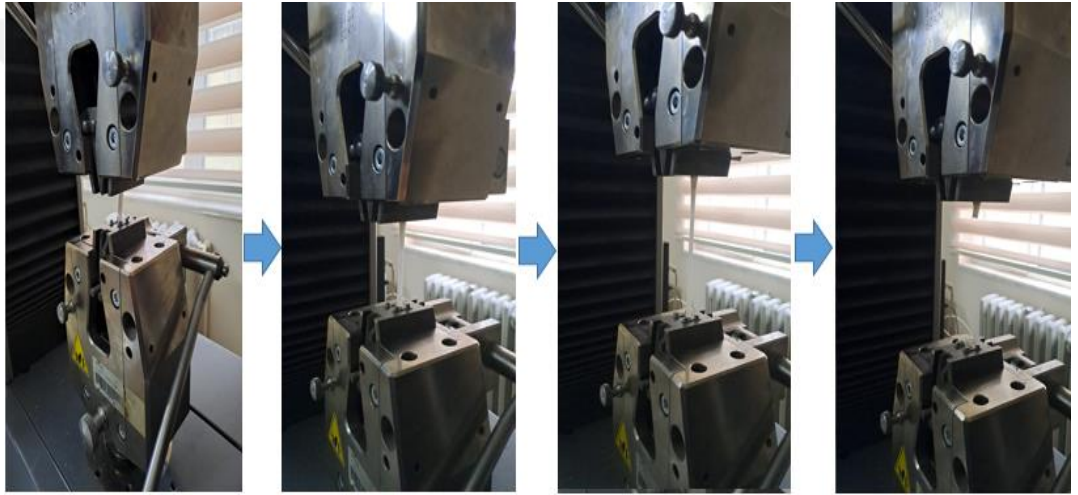
	MPa
PVP/GEN/TA2	0,171
PVP/GEN/TA3	0,044
PVP/GEN/TA4	0,52

Tablo 4.3. PVA/PEI numuneleri mekanik mukavemeti.

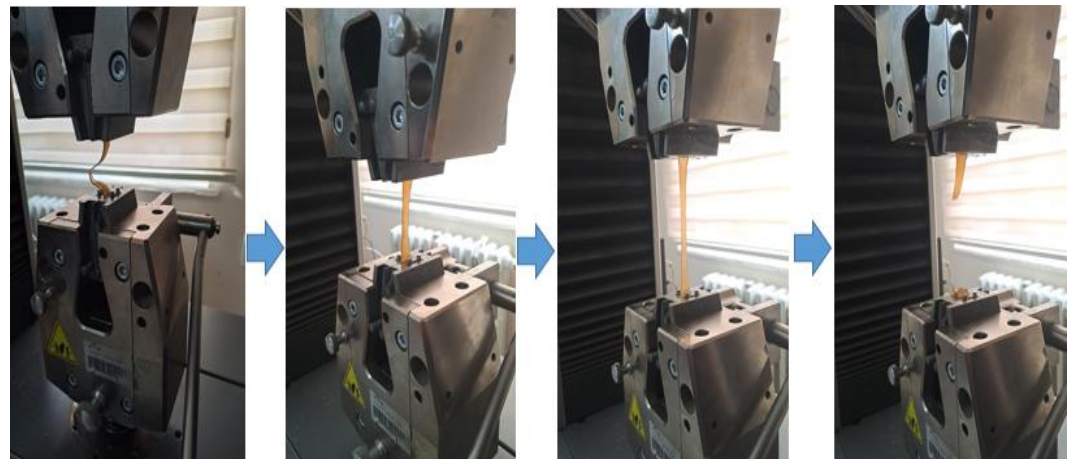
	MPa
PEI/TA0	0,125
PEI/TA1	0,730
PEI/TA2	0,046
PEI/TA3	0,0373
PEI/TA4	-
PEI/GEN/TA0	0,71
PEI/GEN/TA1	0,764
PEI/GEN/TA2	0,076
PEI/GEN/TA3	-
PEI/GEN/TA4	-



Şekil 4.18. PVA/PEG numunelerine uygulanan kuvvet sonucu hidrojin kopma anı.



Şekil 4.19. PVA/PVP numunelerine uygulanan kuvvet sonucu hidrojin kopma anı.

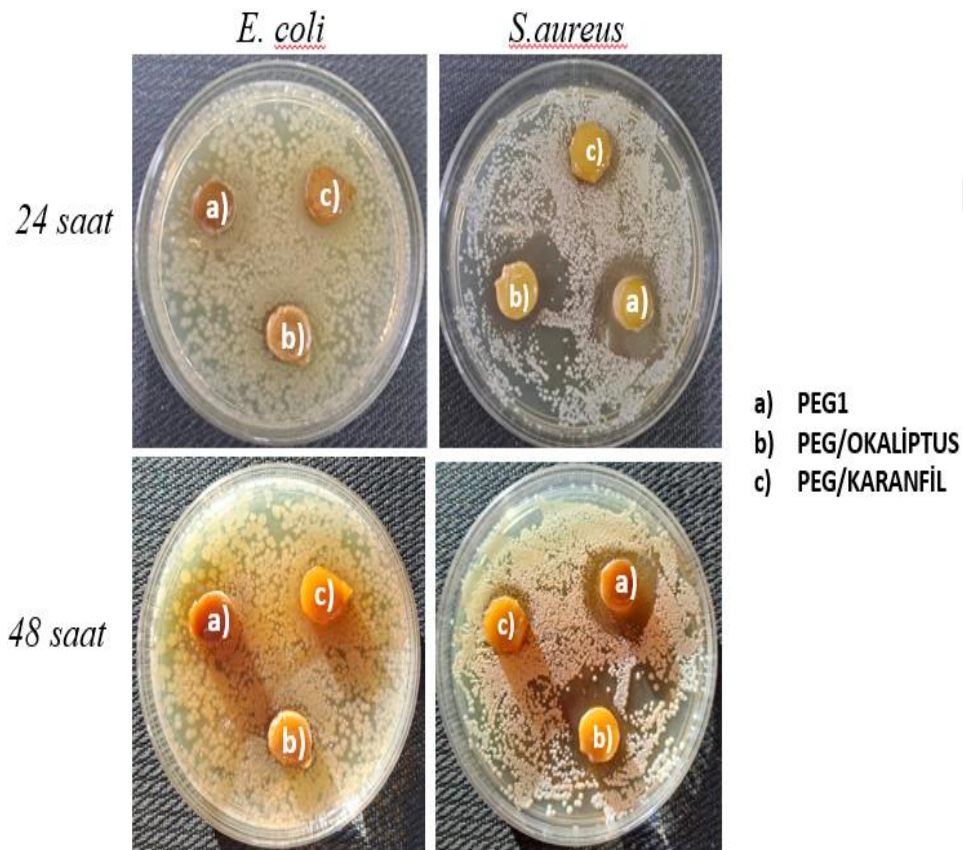


Şekil 4.20. PVA/PEI numunelerine uygulanan kuvvet sonucu hidrojin kopma anı.

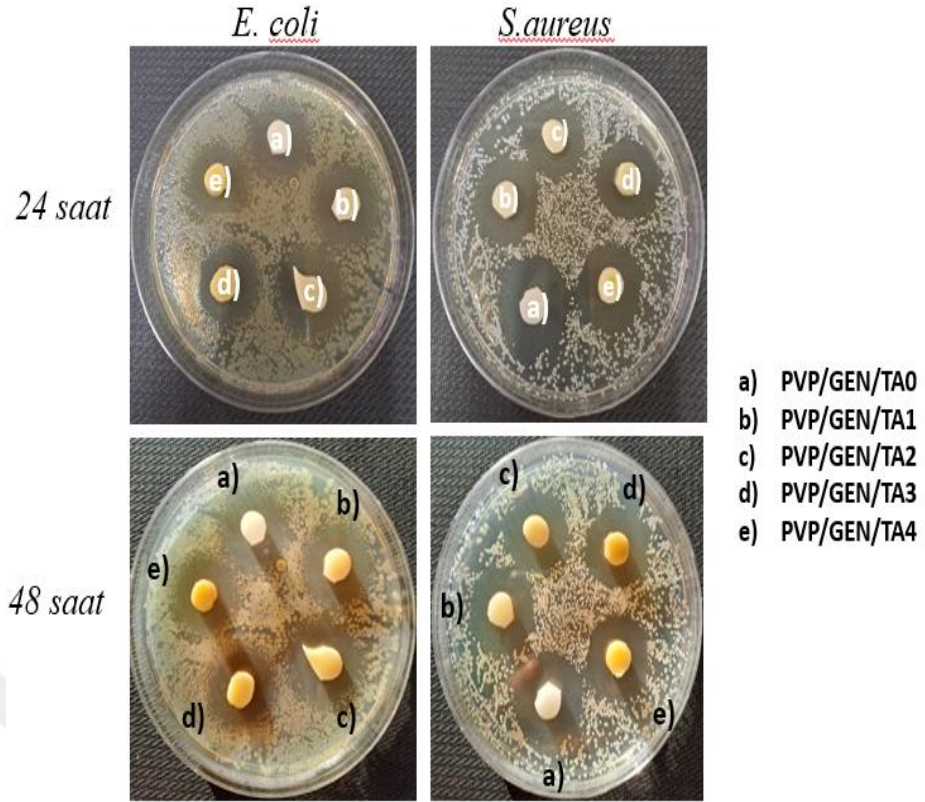
4.2.6. Antibakteriyel aktivite analizi

Etüv içersinde 37°C sıcaklıkta bekletilen *E.coli* ve *S.aureus* bakterileri ekili besiyerinde 24 ve 48 saat bekletilen hidrojellerin bakterilere karşı etki alanları oldukça etkileyiciydi. Şekil 4.23. ve Şekil 4.24.'te gösterilmekte olan PVA/PEI hidrojel numunelerinin zone çapları diğer hidrojel numunelerine oranla daha geniş olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca Şekil 4.22.'de gösterimi mevcut olan PVA/PVP hidrojellerinde zone çapı genişliğinin gentamisin etkili olduğu tespit edilmiş olup 48 saatin sonunda dahi hala etkisinin devam ettiği numunelerin olduğu da tespit edilmiştir.

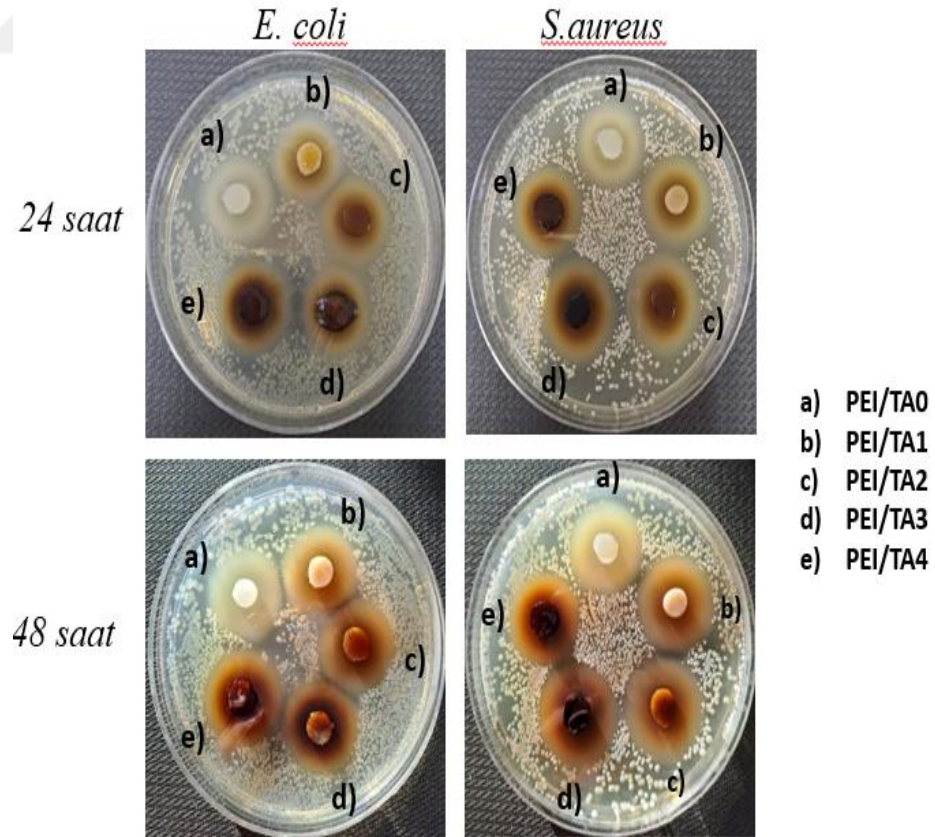
Şekil 4.21.'de gösterilmekte olan uçucu yağ olarak okaliptüs ve karanfil yağı katkılı numunelere bakıldığında *S.aureus* bakterisine karşı antibakteriyel etkileri olmasına yüksek olmasına karşın karanfil yağının aktivitesi yok denecek kadar az olduğu gözlemlenmiştir.



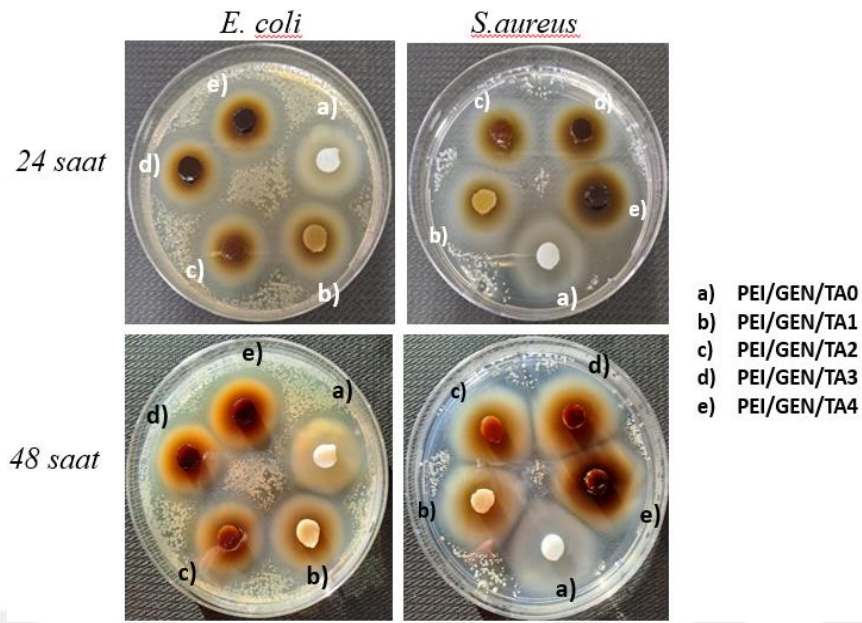
Şekil 4.21. PVA/PEG hidrojellerinin etki alanları.



Şekil 4.22. İlaç katkılı PVA/PVP hidrojellerinin etki alanları.



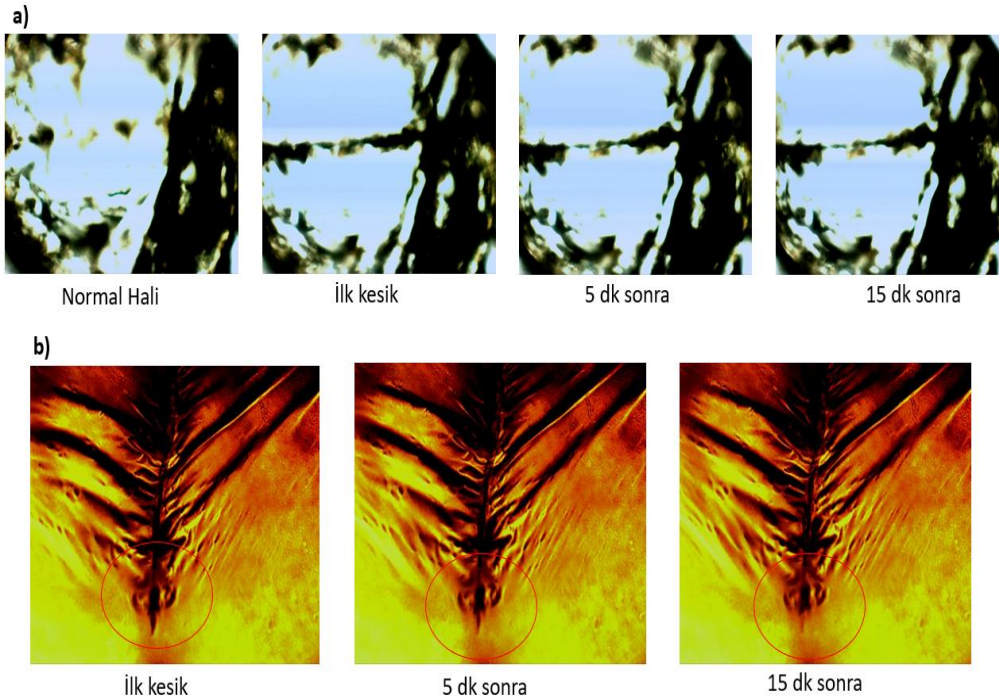
Şekil 4.23. İlaç katkısız PVA/PEI hidrojellerinin etki alanları.



Şekil 4.24. İlaç katkılı PVA/PEI hidrojellerinin etki alanları.

4.2.7. Kendi kendini yenileme özelliği analizi

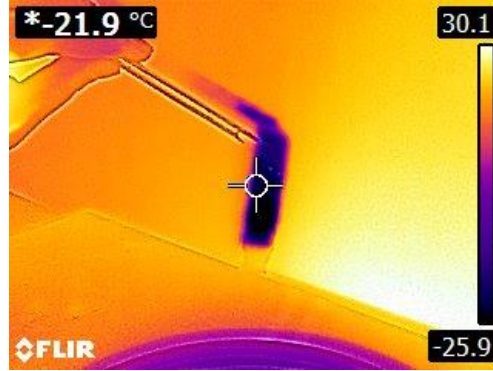
Çizik atılan hidrojel numunesinin iyileşmesi için 5 ve 15 dk beklendikten sonra alınan görüntüler sonucunda PEI polimeri ve LiCl katkılı PVA/PEI hidrojel numuneleri içinde etraftan herhangi bir uyarıcı olmadan tamamen kendi kendine olarak yenileme özelliğine sahip numuneler olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.25. Çizik testi sonuçları. a) PVA/PEI0 b) PVA/PEI1

4.2.8. Donmama özelliği analizi

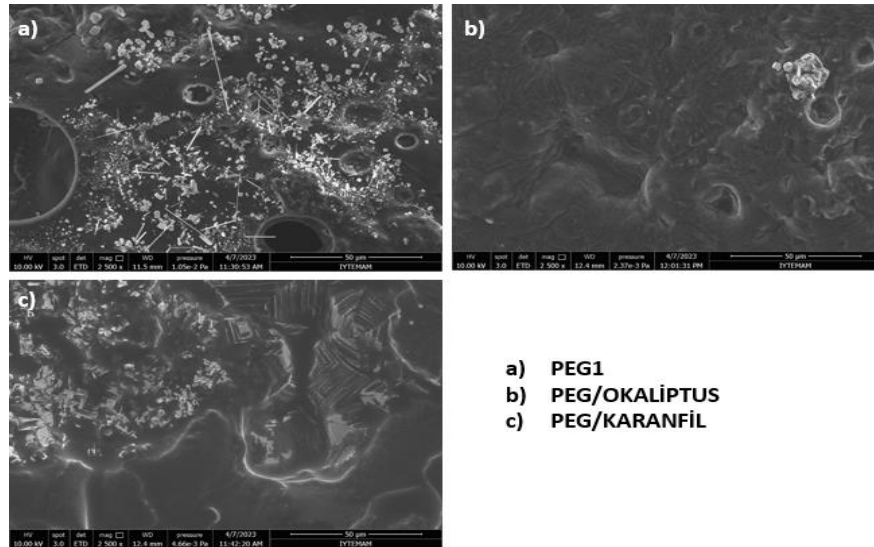
Liyofilizatörde kuru hava uygulanarak dondurulan numuneler içerisinde PEI/GEN/TA0 numunesi çıkarıldığı andaki ısı -21.9 °C olmasına karşın donmadan kalabilmeyi başarmış olduğu tespit edilmiştir ve Şekil 4.26.'da gösterilmiştir.



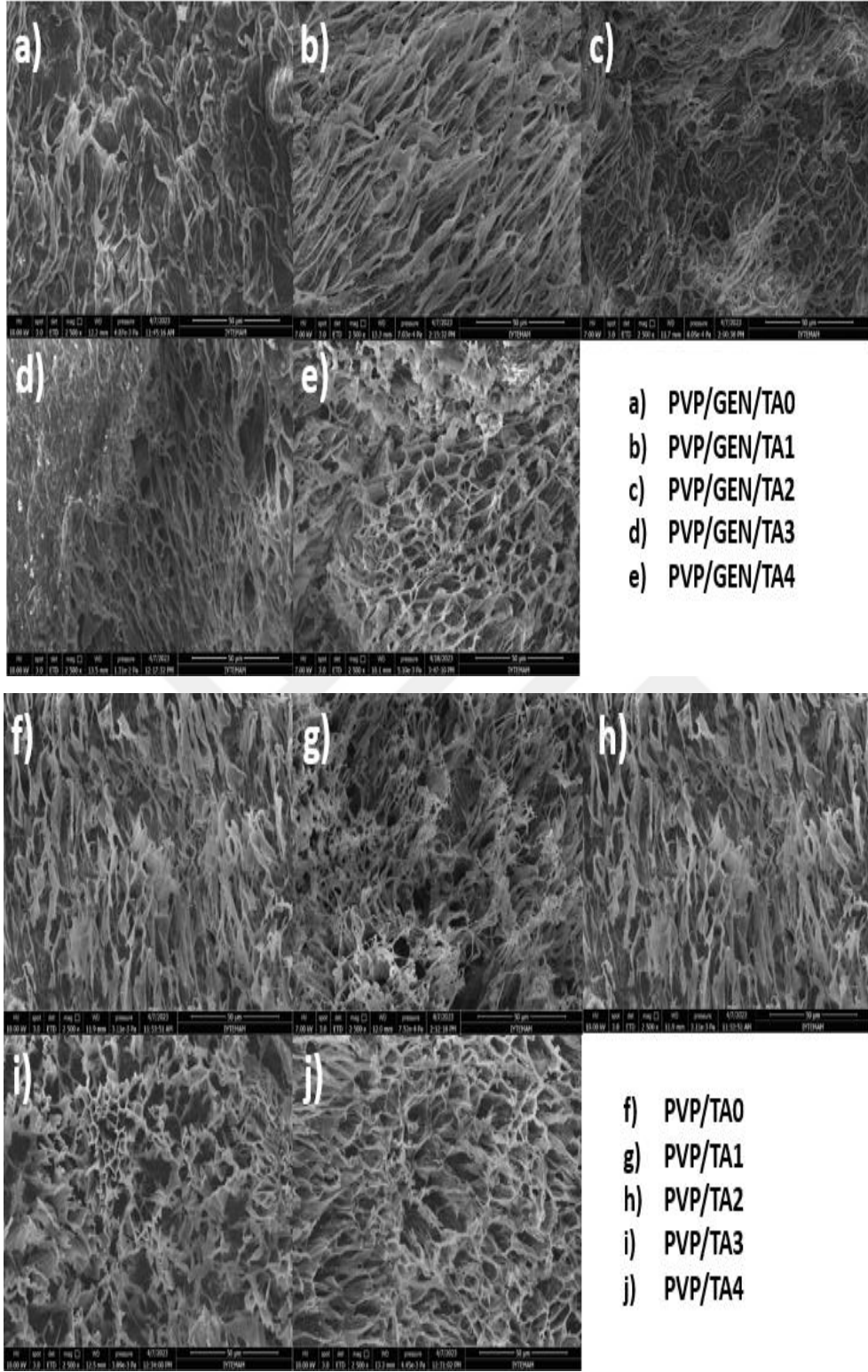
Şekil 4.26. PEI/GEN/TA0 hidrojelinin donmama özelliği.

4.2.9. SEM analizi

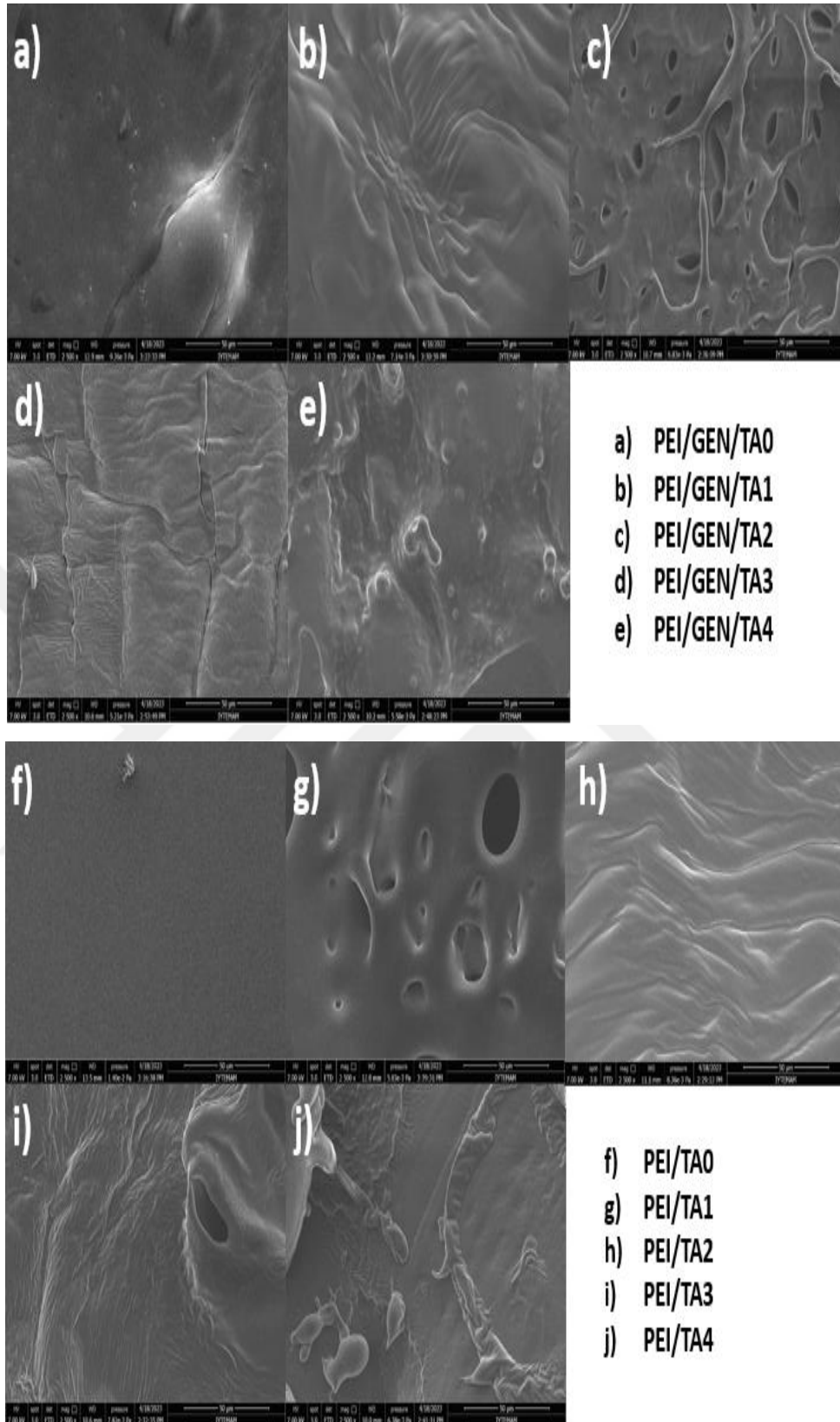
SEM görüntülerine sonucunda sentezlenen numunelerin gözenek boyutlarının büyük olduğu tespit edilmiştir. Gözenek boyutunun büyüklüğü hidrojel numunesinin içerdiği çapraz bağlayıcı yoğunluğu hakkında da bilgi vermektedir. Çapraz bağlayıcı miktarı ne kadar fazla ise gözenek boyutu da tam tersi daha küçük olduğu yapılan araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir [93]. Ayrıca PEI katkılı hidrojellerin SEM görüntüsü diğer numunelerden farklı olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.27. PVA/PEG hidrojellerinin SEM analizleri ve gözenek yapıları.



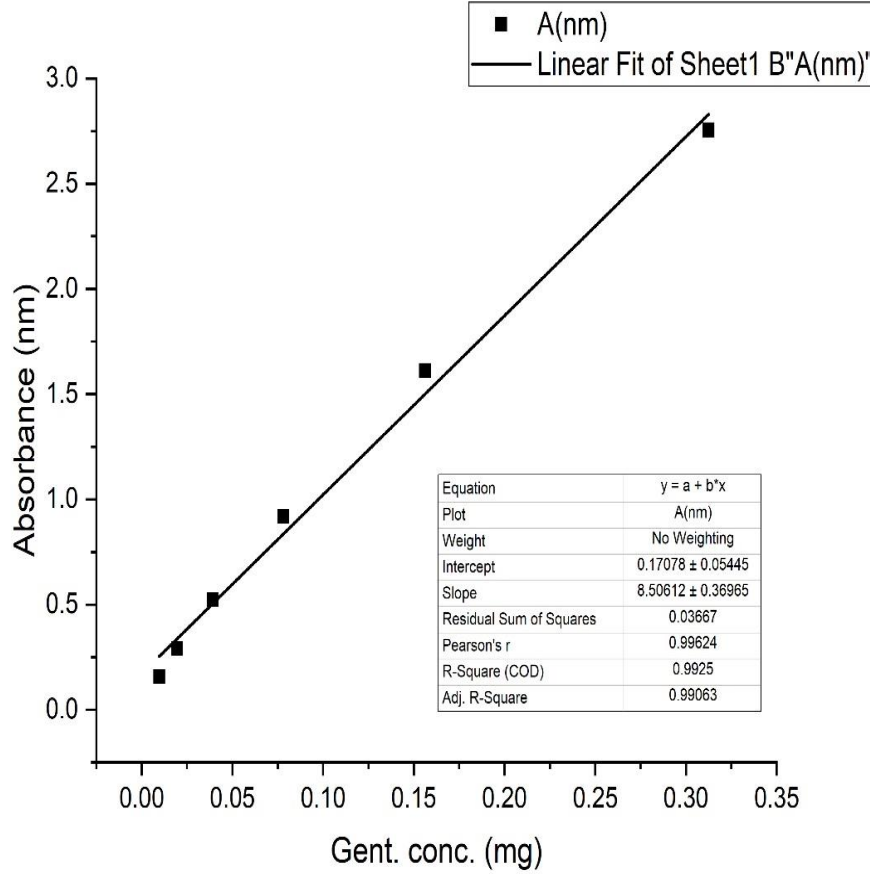
Şekil 4.28. PVA/PVP hidrojenlerinin SEM analizleri ve gözenek yapıları.



Şekil 4.29. PVA/PEI hidrojellerinin SEM analizleri ve gözenek yapıları.

4.2.10. İlaç salım analizi

Gentamisin katkılanmış PVA/PVP hidrojel numunelerinin salanan miktarların tayin edilebilmesi için farklı konsantrasyonlardan ölçüm alınarak standart grafik oluşturulmuştur ve Şekil 4.30.'da bu grafik gösterilmiştir.

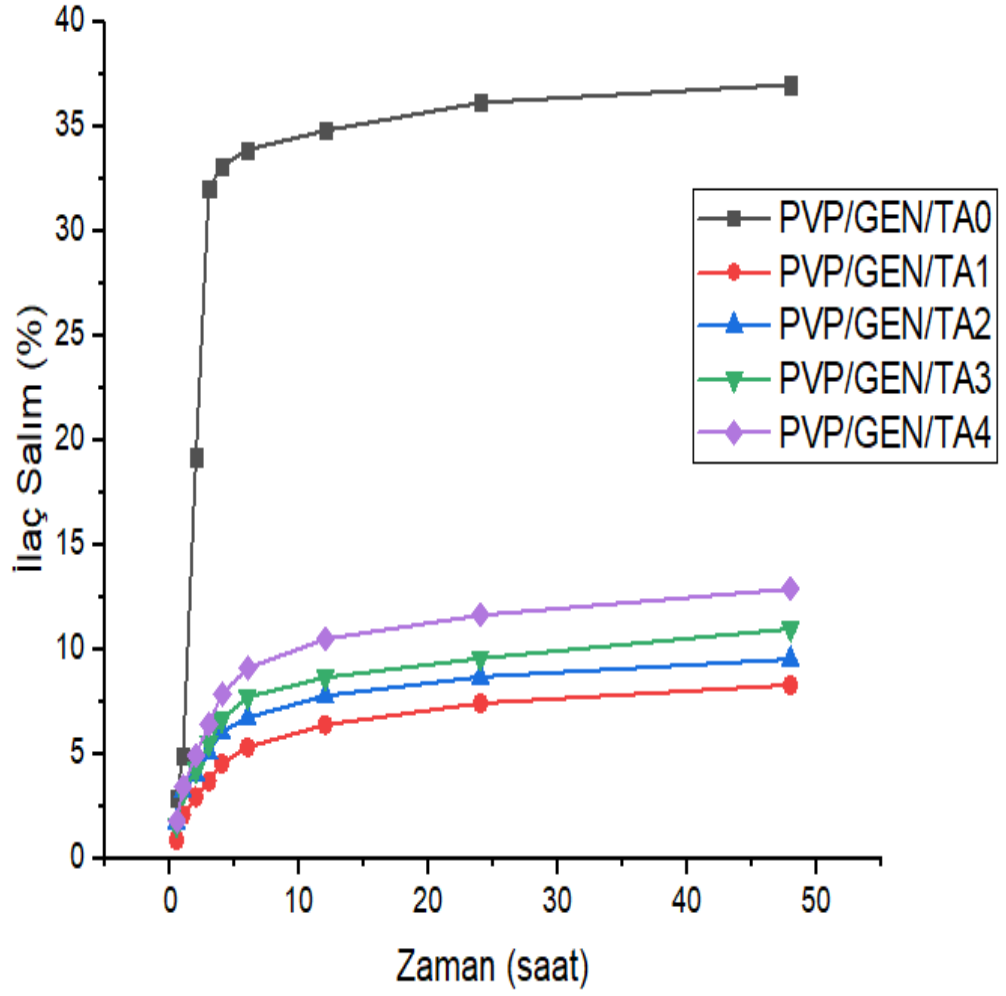


Şekil 4.30. Gentamisin standart grafiği.

Hidrojele uygulanan salım testinde okunan absorban değerleri standart grafikten türetilmiş denklemde yerine yazılarak hesaplandı ve sonuçlar grafiğe aktarılmıştır. (Şekil 4.31.) İlaç salım miktarı hidrojin şişme davranışıyla paralellik göstermekle birlikte aynı zamanda içerisine eklenen çapraz bağlayıcı miktarı ile de ters orantılı olması beklenmektedir.

TA ilavesiz PVA/GEN/TA0 (4r A) numunesinde bu durum teyit edilmiş olup diğer numunelere bakıldığında daha hızlı ilaç salımı yaptığı tespit edilmiştir. Ancak artan TA oranlarına sahip hidrojel numunelerinde çapraz bağlayıcı miktarı ilaç salımının yavaşlatması beklenirken durum tam tersi olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi

olarak TA'nın distile su içerisinde iyonize olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan analiz sonucunda kontrollü ilaç salımı için en ideal hidrojel numunesinin PVP/GEN/TA1 olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.31. PVA/PVP hidrojellerinin ilaç salım yüzdesi.



5. TARTIşMA VE GENEL DEĞERLENDİRME

Başarılı bir şekilde sentezi gerçekleştirilen numunelerin karakterizasyon analizleri gerçekleştirilerek kendi kendini yenileme, donmaya karşı direç, şişme ve nem tutma kabiliyetine sahip, iyi derecede hidrofilik özellik gösteren, kontrollü ilaç salımı yapabilen ve yara örtüsü olarak kullanılması için düşünülen hidrojellerin geliştirilip geliştirilmediğine bakılmıştır.

Temel hedef olarak antibakteriyel etkinlikli yara örtüsü sentezlemek amacı güderek başlanılan bu tez çalışması kendi kendini yenileme, donmama gibi ve kontrollü ilaç salımı gibi spesifik ve farklı özelliklerin sağlandığı numuneler üretilmesi de gerçekleştirilmiştir. Bu tarz özelliklerin daha da yaygın olarak kullanılması yara örtülerinin kullanılabilirlik oranını artırması açısından umut vadettiğı düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasını öneri ve görüşlerle kısaca özetlemek gerekirse:

1. Ana polimeri PVA olan ve üç farklı yardımcı polimerle desteklenen farklı hidrojel numuneler, dondurma çözündürme yöntemi tercih edilerek sentezlenmesi sağlanmıştır.
2. Sentezlenme ve buzdolabında bekletme süreleri açısından PEG ilaveli numunelerin oluşma süresinin daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir.
3. PVP ve PEI katkılı çözeltilerin daha kısa sürede hidrojel formuna dönüşmesi PEG polimeri katkılı olan hidrojel numunelerine göre daha tercih edilebilir olduğu düşünülmektedir.
4. Uçucu yağ katkılı PVA/PEG hidrojel numunelerinde okaliptus yağı ve TA'nın antibakteriyel özelliklerinin *S.aureus* bakterisine karşı daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir.
5. Okaliptus ve karanfil yağı özütü olarak daha yoğun uçucu yağların antibakteriyel özelliğı araştırılabilir yahut antibakteriyel özelliklere sahip başka uçucu yağlar üzerinde sentez aşamaları ve karakterizasyon analizleri

tekrarlanarak daha umut verici hidrojel numunelerinin sentezlenebileceği düşünülmektedir.

6. Gözenek boyutları incelendiğinde PEG ve PVP katkılı hidrojel numunelerinin gözenekleri yapılan analiz sonucunda belirgin bir şekilde gözlemlenmesine karşın PEI katkılı hidrojel numunelerinin gözenekleri daha farklı, daha az ve küçük bir şekilde olduğu gözlemlenmiştir. Bu gözlem ise PEI polimerinin kendinden çapraz bağlayıcı özelliğe sahip olmasına dayandırılmıştır. Çünkü artan çapraz bağlayıcı miktarı zincirdeki bağları yakınlaştırması sebebiyle gözenek boyutlarını da azalttığı bilinmektedir.
7. Aynı zamanda PEG katkılı bu hidrojel numunelerinin mekaniksel olarak mukavemetleri diğer hidrojel numunelerine oranla daha iyi olduğu tespit edilmiştir.
8. Artan TA miktarına bağlı olarak PEI hidrojellerinin diğerlerine oranla daha az dayanıklı olduğu gözlemlenmiş olmasıyla birlikte kendi kendini yenileme ve donmama özelliklerinin de bu hidrojeller içerisinde olduğu tespit edilmiştir.
9. Ayrıca oldukça büyük zone çapı olmasıyla birlikte gentamisin varlığında bakterilere karşı uzun süren ve etkili bir savunma sağlayarak yara iyileştirmek için umut verici bir yara örtüsü olduğu düşünülmektedir.
10. Mekanik mukavetleri incelendiğinde TA miktarı artan hidrojel numunelerinin mekanik dayanımının azaldığı tespit edilmiş olup mukavemetini artırıcı katkı malzemeleri ile tercih edilerek dayanıklı hale getirilmesi sağlanabilir.
11. PVA/PVP hidrojelleri ilaç salım sistemleri için umut vaadedeci olduğu düşünülmektedir.
12. Çapraz bağlayıcı olarak tercih edilen TA ilavesi olmayan PVP/GEN/TA0 en hızlı salım grafiği sergilerken TA ilaveli numunelerin daha kontrollü bir salım gerçekleştirdiği tespit edilmiştir.
13. TA'nın distile su içerisinde iyonlaşmasının sebep olduğu düşünülmesi ile birlikte en iyi kontrollü salım profile PVP/GEN/TA1 hidrojel numunesine ait olduğu yapılan analiz sonucu tespit edilmiş olup ilaç salımı için uygun bir yara örtüsü olarak umut vaadedeci olduğu düşünülmektedir.

14. Ancak gentemisin yokluğunda PVP hidrojel numuneleri bakterilere karşı efektif bir etki gösteremediği tespit edilmiştir. Bu yüzden PVP katkılı hidrojel yara örtülerinin sentezlenip geliştirilebilmesi adına antibakteriyel etkiye sahip katkı malzemelerinin tercih edilmesi önerilmektedir.
15. Kendi kendine yenileme ve donmama özelliklerinin LiCl katkılı PEI hidrojel numunelerinde sağlandığı tespit edilmiştir. sağlanması adına NaCl miktarları değiştirilerek bu özellikleri üzerine yoğunlaştırılmış olarak denenmesi halinde hidrojeller daha da geliştirilebilir.
16. Sonuç olarak destile su içerisinde çözünebilen üç farklı polimer de PVA ile uyumlu bir şekilde çözelti oluşturabilmiştir ve bunun sonucunda umut vaadededen yeni yara örtüleri geliştirilmesi adına çalışmalar yapılmıştır.



KAYNAKLAR

- [1] Demir, A. Çavuşoğlu, H. Dinç, Ç. N., Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, S., Tıp Kliniği, A., Kliniği, G., Cerrahi Kliniği, G., & Öz, T. (2022). Geriatrik Hastalarda Yanık Yaralanmalarının Epidemiyolojik İncelenmesi: 10 Yıllık Analiz Epidemiological Investigation of Burn Injuries in Geriatric Patients: A 10-Year Analysis. *Journal of Harran University Medical Faculty*, 19(2), 245–250. <https://doi.org/10.35440/hutfd.1131754>
- [2] Bacak, T. (2022). *Yanık Ünitesinde Tedavi Edilen Hastaların Yanığa Özel Ağrı Anksiyete Düzeyinin İncelenmesi* [Yüksek Lisans tezi] Bursa Uludağ Üniversitesi
- [3] Taal, L. A., & Faber, A. W. (1997). The burn specific pain anxiety scale: introduction of a reliable and valid measure. *Burns*, 23(2), 147–150. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(96\)00117-9](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(96)00117-9)
- [4] Sahin, A. T., & Sahin, S. Y. (2022). Influence of burn specific pain anxiety on pain experienced during wound care in adult outpatients with burns. *Burns*. <https://doi.org/10.1016/J.BURNS.2022.12.009>
- [5] Sanchez, M. M., Tonmoy, T. I., Park, B. H., & Morgan, J. T. (2022). Development of a Vascularized Human Skin Equivalent with Hypodermis for Photoaging Studies. *Biomolecules*, 12(12), 1828. <https://doi.org/10.3390/BIOM12121828/S1>
- [6] Arda, O., Göksüğü, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*, 32(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2013.05.021>
- [7] Özkaya, N. K., Alğan, S., Akkaya, H., Eğitim, V. B., Hastanesi, A., Estetik, R., & Kliniği, C. (n.d.). (2014). *Yanıklı Hastanın Değerlendirilmesi ve Tedavi Yaklaşımının Belirlenmesi Assessment and Defining the Treatment of the Patients with Burns*. <https://doi.org/10.17098/amj.10837>
- [8] Francesko, A., Petkova, P., & Tzanov, T. (2019). Hydrogel Dressings for Advanced Wound Management. *Current Medicinal Chemistry*, 25(41), 5782–5797. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170920161246>
- [9] Cheng, H., Shi, Z., Yue, K., Huang, X., Xu, Y., Gao, C., Yao, Z., Zhang, Y. S., & Wang, J. (2021). Sprayable hydrogel dressing accelerates wound healing with combined reactive oxygen species-scavenging and antibacterial abilities. *Acta Biomaterialia*, 124, 219–232. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2021.02.002>

- [10] Özçelik, E., Sedef Erdal, M., & Özsoy, Y. (2022). *DERLEME / REVIEW ARTICLE Journal of Advanced Research in Health Sciences / Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 2022. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1122852>
- [11] Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203–213. <https://doi.org/10.1097/JDN.0B013E3182274A98>
- [12] McLafferty, E., Hendry, C., & Alistair, F. (2012). The integumentary system: anatomy, physiology and function of skin. *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain))*: 1987), 27(3), 35–42. <https://doi.org/10.7748/NS2012.09.27.3.35.C9299>
- [13] Blanpain, C., & Fuchs, E. (2009). Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2009 10:3, 10(3), 207–217. <https://doi.org/10.1038/nrm2636>
- [14] Madison, K. C. (2003). Barrier Function of the Skin: “La Raison d’Être” of the Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(2), 231–241. <https://doi.org/10.1046/J.1523-1747.2003.12359.X>
- [15] Mostafa, W. Z., & Hegazy, R. A. (2015). Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(6), 793–804. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2014.01.011>
- [16] Özdemir, B. (2021). *Bitkisel İçerikli Polimerik Nanolif Yapılı Biyomalzeme Üretimi, Karakterizasyonu ve Yara Örtüsü Olarak Etkinliğinin İncelenmesi* [Doktora tezi] Yıldız Teknik Üniversitesi
- [17] Romanovsky, A. A., Romanov-Sky, A. A., & Joseph', S. (2014). Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiologica*, 210(3), 498–507. <https://doi.org/10.1111/APHA.12231>
- [18] Charkoudian, N. (2003). Skin Blood Flow in Adult Human Thermoregulation: How It Works, When It Does Not, and Why. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(5), 603–612. <https://doi.org/10.4065/78.5.603>
- [19] Uygur, A. (2020, 31 Aralık). Derinin Fonksiyonları. <https://www.vuvu.com.tr/blogs/2018/deri%CC%87ni%CC%87n-fonksi%CC%87yonlari>
- [20] Kusuma, S., Vuthoori, R.K., Piliang, M., Zins, J.E. (2010). Skin Anatomy and Physiology. In: Siemionow, M.Z., Eisenmann-Klein, M. (eds) *Plastic and Reconstructive Surgery*. Springer Specialist Surgery Series. Springer, London.
- [21] Kaya, A. (2019, Haziran 19). Deri Nedir? Derinin Yapısı, Fonksiyonları ve Katmanları Nelerdir? <https://www.tech-worm.com/deri-nedir-derinin-yapisi-fonksiyonlari-ve-katmanlari-nelerdir/>

- [22] Baroni, A., Buommino, E., De Gregorio, V., Ruocco, E., Ruocco, V., & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*, 30(3), 257–262. <https://doi.org/10.35440/hutfd.1131754>
- [23] Wikipedia (2022, 7 Nisan). Epidermis (Wirbeltiere). [https://de.wikipedia.org/wiki/Epidermis_\(Wirbeltiere\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Epidermis_(Wirbeltiere)) adresinden 27 Nisan 2023 tarihinde alınmıştır.
- [24] Öztürk, G. (1999). Derinin Yapısı ve Görevleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetology*, 2(1), 1–8. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-derinin-yapisi-ve-gorevleri-32347.html>
- [25] Yousef, H., Alhajj, M., & Sharma, S. (2022, 14 Kasım). Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- [26] Can, B. Deri 1 Epidermis. (2023, 7 Nisan) https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/105416/mod_resource/content/0/Ar%C5%9Fiv%20dr.%20bc%20deri%20EP%C4%B0DERM%C4%B0S.pdf
- [27] Lumen (2023). Biology for MAjors II Epidermis <https://courses.lumenlearning.com/wm-biology2/chapter/epidermis/>
- [28] Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203–213. <https://doi.org/10.1097/JDN.0B013E3182274A98>
- [29] Janson, D. G., Saintigny, G., Van Adrichem, A., Mahé, C., & El Ghalbzouri, A. (2012). Different Gene Expression Patterns in Human Papillary and Reticular Fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(11), 2565–2572. <https://doi.org/10.1038/JID.2012.192>
- [30] Falanga, V. Faria, K. Bollenbach, T. (2014). Bioengineered Skin Constructs. *Principles of Tissue Engineering: Fourth Edition*, 1619–1643. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398358-9.00077-X>
- [31] Zelen, C. M., Orgill, D. P., Serena, T., Galiano, R., Carter, M. J., DiDomenico, L. A., Keller, J., Kaufman, J., & Li, W. W. (2017). A prospective, randomised, controlled, multicentre clinical trial examining healing rates, safety and cost to closure of an acellular reticular allogenic human dermis versus standard of care in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 14(2), 307. <https://doi.org/10.1111/IWJ.12600>
- [32] Bahadır, M. (2023). *Cildinizle İlgili Bilmeniz Gerekenler*. <https://www.aknebakimi.com/cildinizle-ilgili-bilmeniz-gerekenler> adresinden 5 Mayıs 2023 tarihinde alınmıştır.

- [33] Zimoch, J., Zielinska, D., Michalak-Micka, K., Rütsche, D., Böni, R., Biedermann, T., & Klar, A. S. (2021). Bio-engineering a prevascularized human tri-layered skin substitute containing a hypodermis. *Acta Biomaterialia*, 134, 215–227. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2021.07.033>
- [34] Johnson, R. Michael MD, FACS; Richard, Reg MS, PT. (July 2003). *Partial-Thickness Burns: Identification and Management : Advances in Skin & Wound Care*. (n.d.). https://journals.lww.com/aswcjournal/fulltext/2003/07000/partial_thickness_burns_identification_and.10.aspx?casa_token=9NKd2RuoiigAAAAA:t-s11bPPS2fR6n0RYY3M24jcADzSfABwMpjixnH-lHyTAbJIRmvMD0MoTbToX_-VmQOFslZUYLNAQKT7BifYXI6-eJg
- [35] Markiewicz-Gospodarek, A., Koziół, M., Tobiasz, M., Baj, J., Radzikowska-Büchner, E., & Przekora, A. (2022). Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022, Vol. 19, Page 1338, 19(3), 1338. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19031338>
- [36] Proksch, E., Jensen, J. M., Crichton-Smith, A., Fowler, A., & Clitherow, J. (2007). Rational treatment of first-degree burns. *Hautarzt*, 58(7), 604–610. <https://doi.org/10.1007/S00105-007-1364-3/FIGURES/2>
- [37] Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1, 6(1), 1–25. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>
- [38] Children’s Hospital of Philadelphia (2023, 11 Nisan). *Second Degree Burns (Partial Thickness Buns)*.
- [39] Rodriguez, J. C., Chen, A. H., & Carney, D. E. (2022). Treatment of superficial second-degree burns with a nanofiber tissue matrix: A case report. *Burns Open*, 6(4), 173–176. <https://doi.org/10.1016/J.BURNSO.2022.09.002>
- [40] Ahn, H. na, Kang, H. sung, Park, S. jung, Park, M. hee, Chun, W., & Cho, E. (2020). Safety and efficacy of basic fibroblast growth factors for deep second-degree burn patients. *Burns*, 46(8), 1857–1866. <https://doi.org/10.1016/J.BURNS.2020.06.019>
- [41] Masaki, S. Maeda, I. Kawamoto, T. (2022). Conservative Management of Full-thickness Burn Wounds Using Advanced Moist Dressings: A Case Report. 1044-7946 Index Wounds. 34(6):e42-e46. [doi:10.25270/wnds/21030](https://doi.org/10.25270/wnds/21030)
- [42] Dai, N. T., Chang, H. I., Wang, Y. W., Fu, K. Y., Huang, T. C., Huang, N. C., Li, J. K., Hsieh, P. S., Dai, L. G., Hsu, C. K., & Maitz, P. K. (2018). Restoration of skin pigmentation after deep partial or full-thickness burn injury. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 123, 155–164. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2017.10.010>

- [43] Johnson, C. (2018). Management of burns. *Surgery (Oxford)*, 36(8), 435–440. <https://doi.org/10.1016/J.MPSUR.2018.05.004>
- [44] Tyavambiza, C., Meyer, M., & Meyer, S. (2022). Cellular and Molecular Events of Wound Healing and the Potential of Silver Based Nanoformulations as Wound Healing Agents. *Bioengineering*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/BIOENGINEERING9110712>
- [45] Amin, M. F., Zubair, M. S., & Ammar, M. (2023). A short review on the role of thyroxine in fast wound healing and tissue regeneration. *Tissue and Cell*, 82, 102115. <https://doi.org/10.1016/J.TICE.2023.102115>
- [46] Hussain, Z., Thu, H. E., Rawas-Qalaji, M., Naseem, M., Khan, S., & Sohail, M. (2022). Recent developments and advanced strategies for promoting burn wound healing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68, 103092. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2022.103092>
- [47] Sun, X., Zhang, Y., Cui, J., Zhang, C., Xing, C., Bian, H., Lv, J., Chen, D., Xiao, L., Su, J., Liu, Y., & Su, L. (2023). Advanced multilayer composite dressing with co-delivery of gelsevirine and silk fibroin for burn wound healing. *Composites Part B: Engineering*, 253, 110549. <https://doi.org/10.1016/J.COMPOSITESB.2023.110549>
- [48] Nqakala, Z. B., Sibuyi, N. R. S., Fadaka, A. O., Meyer, M., Onani, M. O., & Madiehe, A. M. (2021). Advances in Nanotechnology towards Development of Silver Nanoparticle-Based Wound-Healing Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20). <https://doi.org/10.3390/IJMS222011272>
- [49] Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research* 49(1), 35-43. <https://doi.org/10.1159/000339613>
- [50] Wang, J., & Windbergs, M. (2017). Functional electrospun fibers for the treatment of human skin wounds. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 119, 283–299. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2017.07.001>
- [51] Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514–525. <https://doi.org/10.1038/SJ.JID.5700701>
- [52] Nourian Dehkordi, A., Mirahmadi Babaheydari, F., Chehelgerdi, M., & Raeisi Dehkordi, S. (2019). Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/S13287-019-1212-2>
- [53] Serra, M. B., Barroso, W. A., Silva, N. N. Da, Silva, S. D. N., Borges, A. C. R., Abreu, I. C., & Borges, M. O. D. R. (2017). From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound Healing. *International Journal of Inflammation*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3406215>

- [54] Landén, N. X., Li, D., & Ståhle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(20), 3861. <https://doi.org/10.1007/S00018-016-2268-0>
- [55] Nissen, N. N., Polverini, P. J., Koch, A. E., Volin, M. V., Gamelli, R. L., & DiPietro, L. A. (1998). Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *The American Journal of Pathology*, 152(6), 1445–1452. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/9626049/?tool=EBI>
- [56] Sukmana, B. I., Margiana, R., almajidi, Y. Q., Almalki, S. G., Hjazi, A., Shahab, S., Romero-Parra, R. M., Alazbjee, A. A. A., Alkhayyat, A., & John, V. (2023). Supporting wound healing by mesenchymal stem cells (MSCs) therapy in combination with scaffold, hydrogel, and matrix; state of the art. *Pathology - Research and Practice*, 154575. <https://doi.org/10.1016/J.PRP.2023.154575>
- [57] Deniz Doğan, S., & Köse Tosunöz, İ. (2023). Effects of aromatherapy on pain and anxiety in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *EXPLORE*, 19(1), 100–106. <https://doi.org/10.1016/J.EXPLORE.2022.10.012>
- [58] Abrigo, M., McArthur, S. L., & Kingshott, P. (2014). Electrospun Nanofibers as Dressings for Chronic Wound Care: Advances, Challenges, and Future Prospects. *Macromolecular Bioscience*, 14(6), 772–792. <https://doi.org/10.1002/MABI.201300561>
- [59] Singh, V., Devgan, L., Bhat, S., & Milner, S. M. (2007). The pathogenesis of burn wound conversion. *Annals of Plastic Surgery*, 59(1), 109–115. <https://doi.org/10.1097/01.SAP.0000252065.90759.E6>
- [60] de Moraes Soares Araújo, G., Lima Rodrigues, J., Campello Yurgel, V., Silva, C., Manuel Cavaco Paulo, A., Isabel Sai Loureiro, A., & Lima Dora, C. (2023). Designing and characterization of curcumin-loaded nanotechnological dressings: A promising platform for skin burn treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 635, 122712. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2023.122712>
- [61] Güç, F. Mat, A. (2019). Türkiye’de Yanık Tedavisinde Geleneksel Olarak Kullanılan Bitkiler. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(1). 18-35 <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/792670>
- [62] Jones, V. J. (2006). The use of gauze: Will it ever change? *International Wound Journal*, 3(2), 79–88. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2006.00215.x>
- [63] Kurtoğlu, A. H., & Karataş, A. (2009). YarTedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Modern YaraÖrtüleri. *Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm, Ankara*, 38(3), 211–232.

- [64] Liu, X. Xu, H. Zhang, M. Yu, D. G. (2021). Electrospun Medicated Nanofibers for Wound Healing: Review. *Membranes*. 11(10), 770. <https://doi.org/10.3390/membranes11100770>
- [65] Chen, G., Zhou, Y., Dai, J., Yan, S., Miao, W., & Ren, L. (2022). Calcium alginate/PNIPAAm hydrogel with body temperature response and great biocompatibility: Application as burn wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 216, 686–697. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2022.07.019>
- [66] Ho, T. C., Chang, C. C., Chan, H. P., Chung, T. W., Shu, C. W., Chuang, K. P., Duh, T. H., Yang, M. H., & Tyan, Y. C. (2022). Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 2902, 27(9), 2902. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27092902>
- [67] Zhang, M., & Zhao, X. (2020). Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 1414–1428. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.07.311>
- [68] Ulusoy, A., Dikmen, N., Üniversitesi, Ç., Fakültesi, T., & Biyokimya Anabilim Dalı, T. (2020). Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal Hidrojellerin Tıpta Uygulamaları Applications of Hydrogel in Medicine. *Archives Medical Review Journal*, 29(2), 129–137. <https://doi.org/10.17827/aktd.603432>
- [69] Bashir, S., Hina, M., Iqbal, J., Rajpar, A. H., Mujtaba, M. A., Alghamdi, N. A., Wageh, S., Ramesh, K., & Ramesh, S. (2020). Fundamental Concepts of Hydrogels: Synthesis, Properties, and Their Applications. *Polymers*, 12(11), 1–60. <https://doi.org/10.3390/POLYM12112702>
- [70] Alven, S. Aderibigbe, B. A. (n.d.). (2020). *Molecular Sciences Chitosan and Cellulose-Based Hydrogels for Wound Management*. <https://doi.org/10.3390/ijms21249656>
- [71] Yenici, G. (2012). *pH'a Duyarlı Kitosan Jellerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu*. [Yüksek lisans tezi]. İstanbul Üniversitesi
- [72] Dhal, P. K., Polomoscanik, S. C., Avila, L. Z., Holmes-Farley, S. R., & Miller, R. J. (2009). Functional polymers as therapeutic agents: Concept to market place. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(13), 1121–1130. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2009.05.004>
- [73] Mogoşanu, G. D., & Grumezescu, A. M. (2014). Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International Journal of Pharmaceutics*, 463(2), 127–136. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2013.12.015>

- [74] Suamte, L., Tirkey, A., & Babu, P. J. (2023). Design of 3D smart scaffolds using natural, synthetic and hybrid derived polymers for skin regenerative applications. *Smart Materials in Medicine*, 4, 243–256. <https://doi.org/10.1016/J.SMAIM.2022.09.005>
- [75] Al-Shalawi, F. D., Azmah Hanim, M. A., Ariffin, M. K. A., Looi Seng Kim, C., Brabazon, D., Calin, R., & Al-Osaimi, M. O. (2023). Biodegradable synthetic polymer in orthopaedic application: A review. *Materials Today: Proceedings*, 74, 540–546. <https://doi.org/10.1016/J.MATPR.2022.12.254>
- [76] Bakadia, B. M., Lamboni, L., Qaed Ahmed, A. A., Zheng, R., Ode Boni, B. O., Shi, Z., Song, S., Souho, T., Mukole, B. M., Qi, F., & Yang, G. (2023). Antibacterial silk sericin/poly (vinyl alcohol) hydrogel with antifungal property for potential infected large burn wound healing: Systemic evaluation. *Smart Materials in Medicine*, 4, 37–58. <https://doi.org/10.1016/J.SMAIM.2022.07.002>
- [77] Capanema, N. S. V., Mansur, A. A. P., de Jesus, A. C., Carvalho, S. M., de Oliveira, L. C., & Mansur, H. S. (2018). Superabsorbent crosslinked carboxymethyl cellulose-PEG hydrogels for potential wound dressing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 106, 1218–1234. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2017.08.124>
- [78] Zhu, W., Zhao, Y., Wu, Z., Lv, F., Zhang, Y., & Guo, S. (2023). Application of UV responsive SiO₂/PVP composite hydrogels as intelligent controlled drug release patches. *Polymer*, 264, 125535. <https://doi.org/10.1016/J.POLYMER.2022.125535>
- [79] Ribeiro, W. L. C., Macedo, I. T. F., dos Santos, J. M. L., de Oliveira, E. F., Camurça-Vasconcelos, A. L. F., de Paula, H. C. B., & Bevilaqua, C. M. L. (2013). Activity of chitosan-encapsulated Eucalyptus staigeriana essential oil on Haemonchus contortus. *Experimental Parasitology*, 135(1), 24–29. <https://doi.org/10.1016/J.EXPPARA.2013.05.014>
- [80] Pereira, K.A.B. Aguiar, K.L.N.P. Oliveria, P. F. Vicente, B. M. Pedroni, L. G. Mansur, C. R. E. (2020). Sythesis of Hydrogel Nanocomposites Based on PartiallyHydrolyzed Polyacerlamide, Polyethyleneimine and Modified Clay. *ACS Omega*. 5(10), 4759. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.9B02829>
- [81] Huerta, R. R., Silva, E. K., El-Bialy, T., & Saldaña, M. D. A. (2020). Clove essential oil emulsion-filled cellulose nanofiber hydrogel produced by high-intensity ultrasound technology for tissue engineering applications. *Ultrasonics Sonochemistry*, 64, 104845. <https://doi.org/10.1016/J.ULTSONCH.2019.104845>
- [82] Huang, X. Brazel, C. S. (2001). On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 73(2–3), 121–136. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00248-6)

- [83] Gull, N., Khan, S. M., Butt, O. M., Islam, A., Shah, A., Jabeen, S., Khan, S. U., Khan, A., Khan, R. U., & Butt, M. T. Z. (2020). Inflammation targeted chitosan-based hydrogel for controlled release of diclofenac sodium. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 175–187. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.06.133>
- [84] Narayanaswamy, R. Torchilin, V. P. (2019). Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery. *Molecules* 2019, Vol. 24, Page 603, 24(3), 603. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24030603>
- [85] Ahmad, N. (2022). In Vitro and In Vivo Characterization Methods for Evaluation of Modern Wound Dressings. *Pharmaceutics* 2023, Vol. 15, Page 42, 15(1), 42. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS15010042>
- [86] Akalın, O. (2011). Jelatin Hidrojellerinin Sentezlenmesi, Şişme/Bozunma Davranışlarının İncelenmesi Ve Uygun İmmobilize Lipaz–Jelatin Hidrojel Sisteminin Oluşturulması [Yüksek lisans tezi]. Gazi Üniversitesi
- [87] Wang, M., Xu, L., Hu, H., Zhai, M., Peng, J., Nho, Y., Li, J., & Wei, G. (2007). Radiation synthesis of PVP/CMC hydrogels as wound dressing. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 265(1), 385–389. <https://doi.org/10.1016/J.NIMB.2007.09.009>
- [88] Yaşar, G. (2010). *İnorganik Dolguların, Hidrojenlerin Şişme Davranışı Ve Mekanik Özellikleri Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi* [Yüksek lisans tezi]. İstanbul Üniversitesi
- [89] Turk, S. Ozacar, M. (2022). Nitrogen-Doped Carbon Quantum Dots-Gellan Gum As An Innovative Self-Healable Hydrogel Composite. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 581–590. <https://doi.org/10.38001/ijlsb.1143572>
- [90] Kızılhan, E. (2022) *Kontrollü İlaç Salımı İçin Hidrojel Ve Organojel Hibrit Materyallerin Hazırlanması Ve Karakterizasyonu* [Yüksek lisans tezi]. Pamukkale Üniversitesi
- [91] Ceylan, S. (2021). PVA/Kitosan Biyomalzemelerin İlaç Salım Mekanizmasında Çapraz Bağlayıcı Etkisinin İncelenmesi. *OKU Journal of the Institute of Science and Technology*, 4(3), 422–430. <https://orcid.org/0000-0002-1088-7886>
- [92] Tanan, W., Panichpakdee, J., & Saengsuwan, S. (2019). Novel biodegradable hydrogel based on natural polymers: Synthesis, characterization, swelling/reswelling and biodegradability. *European Polymer Journal*, 112, 678–687. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2018.10.033>

- [93] Chen, J., & Park, K. (2000). Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites. *Journal of Controlled Release*, 65(1–2), 73–82. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00238-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00238-2)





ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Nimet Rumeysa KARAKUŞ

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2019, Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakülte, Biyomedikal
- **Ön Lisans** : 2021, Anadolu Üniversitesi, AÖF, Adalet
- **Yükseklisans** : Devam ediyor, Sakarya Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Biyomedikal

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Development Of PVA/PEI Hydrogels With Antibacterial Properties That Can Be Used As Wound Dressing

Nimet Rumeysa KARAKUŞ^{1,2,*}, Dr. Serbülent TÜRK^{2,3}, Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR^{2,4}