



**KİTOSAN VE STANDARDİZE BİTKİSEL EKSTRE
KOMBİNASYONLARIYLA YARA BAKIM FORMÜLASYONU
GELİŞTİRİLMESİNE YÖNELİK ÖN ÇALIŞMALAR**

Yüksek Lisans Tezi

Cansın TURHAL

Eskişehir 2024

**KİTOSAN VE STANDARDİZE BİTKİSEL EKSTRE
KOMBİNASYONLARIYLA YARA BAKIM FORMÜLASYONU
GELİŞTİRİLMESİNE YÖNELİK ÖN ÇALIŞMALAR**

Cansın TURHAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakognozi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Gülay BÜYÜKKÖROĞLU

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ekim 2024

Eskişehir

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen “Kitosan ve Standardize Bitkisel Ekstre Kombinasyonlarıyla Yara Bakım Formülasyonu Geliştirilmesi” KGT-2023-5 no.lu Genel Amaçlı proje kapsamında kısmen desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Cansın TURHAL'ın: “Kitosan ve Standardize Bitkisel Ekstre Kombinasyonlarıyla Yara Bakım Formülasyonu Geliştirilmesine Yönelik Ön Çalışmalar” başlıklı tezi **30 Ekim 2024** tarihinde, tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca Farmakognozi Anabilim Dalında, yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : **Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ**

Üye : **Doç. Dr. Hale Gamze AĞALAR**

Üye : **Doç. Dr. Umay Merve GÜVEN**

Prof. Dr. Saime ÖNCE
Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

KİTOSAN VE STANDARDİZE BİTKİSEL EKSTRE KOMBİNASYONLARIYLA YARA BAKIM FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİNE YÖNELİK ÖN ÇALIŞMALAR

Cansın TURHAL

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ LİSANÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI

Danışman: Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Gülay BÜYÜKKÖROĞLU

Yaralanma ve yanık gibi durumlarda deri bütünlüğü bozulabilir ve organizma dış etkenlere açık hale gelebilir, böylece mikrobiyal enfeksiyon kaynaklı sepsis ve ölümle sonuçlanabilecek klinik vakalar oluşabilir. Bu tez çalışmasında, düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı kitosan, Pluronic F-127 ve “*Hamamelis virginiana*” distilatı kullanılarak yara bakım formülü geliştirilmesi amaçlanmıştır. Reolojik çalışmalar sonucunda formülün termoresponsive özellikleri deride istenilen bölgeye uygulandığında, temas süresini artırarak daha fazla etkin madde salınımı postansiyeli araştırılmıştır. Geliştirilen formülasyonların farklı *in vitro* yöntemler kullanılarak, formülasyon öncesi sonrasında mikrobiyolojik açıdan da uygunluğu belirlenerek deri patojenlerine karşı antimikrobiyal ve antienflamatuvar etkinlikleri test edilmiştir. Sonuç olarak, bilğimiz dahilinde mevcut çalışmada kitosan, Pluronic F-127 ve *H. virginiana* hammaddeleri kullanılarak biyofilm sistemleri şeklinde yara bakım ürünü olarak bir spreyci formülasyonu ilk defa yapılmıştır. Sprey olarak uygulanabilir formülasyon hasta-uyuncu performansı bakımından önemli bir katkı sağlama potansiyeli vardır.

Anahtar Sözcükler: Kitosan, *Hamamelis virginiana*, Pluronic F-127, Bitkisel ekstre, Yara iyileşmesi.

ABSTRACT

PRELIMINARY STUDIES ON THE DEVELOPMENT OF A WOUND CARE FORMULATION WITH CHITOSAN AND STANDARDIZED HERBAL EXTRACT COMBINATIONS

Cansın TURHAL

ANADOLU UNIVERSITY, GRADUATE SCHOOL

DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY

Supervisor: Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ

Co-Supervisor: Prof. Dr. Gülay BÜYÜKKÖROĞLU

The skin integrity may be disrupted during an injury and burn cases where the person may consequently be vulnerable to external factors. Clinical cases may lead to death due to sepsis caused by microbial infections. In this thesis, it was aimed to develop a wound care formulation using low, medium and high molecular weight chitosan, Pluronic F-127 and “*Hamamelis virginiana*” distillate, respectively. As a result of rheological studies, the thermoresponsive properties of the formula were investigated for the potential of releasing more active substance by increasing the contact time when applied to the desired area on the skin. The antimicrobial and anti-inflammatory activities of the developed formulations against skin pathogens were tested using different *in vitro* methods before and after microbiological studies. In conclusion, to the best of our knowledge, a spray formulation was first made as a wound care product in the form of biofilm systems using chitosan, Pluronic F-127 and *H. virginiana* raw materials in the current study. The formulation, which can be applied in a spray form may significantly improve in terms of patient-compliance performance.

Keywords: Chitosan, *Hamamelis virginiana*, Pluronic F-127, Herbal Extract, Wound Healing

TEŞEKKÜR

Başta beni bu çalışmaya teşvik eden sayın danışmanlarım Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ ve Prof. Dr. Gülay BÜYÜKKÖROĞLU'na teşekkürlerimi borç bilirim. Kromatosppektral analiz çalışmalarının gerçekleştirilmesinde sayın Prof. Dr. Betül DEMİRCİ'ye, ayrıca mikrobiyolojik deneylerdeki destekleriyle Uzman biyolog Seda HACIOĞLU'na, çalışmam süresince motivasyonlarıyla rehberliklerini esirgemeyen Araştırma Görevlisi Burak TEMİZ ve Doktorant Yağmur SÖĞÜT'e minnettarım.

Yaşamım boyunca her zaman destekleriyle yanımda olan babam İbrahim TURHAL, annem Mesude TURHAL ve dostlarıma teşekkür ederim.

Cansın TURHAL

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu dönem projesinin hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

03.10.2024

Cansın TURHAL



ÜRETKEN YAPAY ZEKA KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken ChatGPT isimli üretken yapay zeka programından destek aldığımı beyan ederim. Tezin hazırlığı aşamasından üretken yapay zeka programından çeviri, bilimsel makale araştırma desteği aldım. Üretken yapay zeka programından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durum saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Cansın TURHAL



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI.....	I
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
TEŞEKKÜR	V
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	VI
ÜRETKEN YAPAY ZEKA KULLANIM BEYANI	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Deri ve Yapısı.....	2
2.1.1. Yara iyileşme aşamaları	3
2.1.1.1. Hemostaz.....	3
2.1.1.2. Enflamasyon	3
2.1.1.3. Proliferasyon	3
2.1.1.4. Maturasyon (Remodelling)	4
2.2 <i>Hamamelis virginiana</i>	4
2.2.1 Botanik özellikler.....	4
2.2.2. Fitokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri	5
2.2.2.1.Tanenler	5
2.2.2.2. Flavonoidler.....	6
2.2.2.3. Fenolik asitler	6
2.2.2.4. Uçucu yağ.....	6
2.2.3. Avrupa farmakopesi	7
2.2.4. Dermatolojide klinik uygulamalar.....	8
2.2.4.1. Cilt tahrişleri ve güneş yanıkları	9

2.2.4.2. Egzama ve dermatit	9
2.2.4.3. Akne.....	10
2.2.5. <i>Hamamelis virginiana</i> 'nın antibakteriyel etkileri	10
2.2.6. Formülasyon teknolojilerinde ilerlemeler	10
2.2.7. Anti-aging ve cilt onarımındaki potansiyel	11
2.3. Kitosan.....	12
2.3.1. Kitosanın fizikokimyasal özellikleri.....	12
2.3.2. Kitosanın toksisitesi.....	13
2.3.3. Kitosanın farmakokinetiği.....	14
2.3.4. Kitosanın farmakolojik özellikleri	15
2.3.4.1. Antimikrobiyal özellikler.....	15
2.3.4.2. Yara iyileştirici özellikler.....	15
2.3.4.3. Hemostatik aktivite.....	16
2.3.4.4. Analjezik etki.....	16
2.4. Pluronic F-127	17
2.4.1. Biyomedikal uygulamalardaki kullanımı.....	18
2.4.2. İlaç taşıma sistemlerinde kullanımı	18
2.4.3. Hücre kültürü çalışmalarında kullanımı.....	18
2.4.4. Biyomühendislikte kullanımı.....	18
2.4.5. Yara bakımındaki rolü	18
2.4.6. İlaç taşıma sistemleri ve kontrollü salım çalışmalarında kullanımı	19
2.4.7. Pluronic F-127 bazlı hidrojeliler	20
2.4.8. Pluronic F-127 içeren nanolifler.....	21
2.4.9. Pluronic F-127 ile kaplanmış yara örtüleri	21
2.4.10. Pluronic F-127 ve diğer biyomalzemelerin kombinasyon çalışmalarında kullanımı.....	21
2.4.11. Doku mühendisliğindeki kullanımı	21
2.5. Kitosan ve Pluronic F-127 Kombinasyonları	22
2.5.1. Kombinasyonun avantajları.....	22
2.5.2. Formülasyon ve uygulama alanları	22
2.5.3. Literatürdeki çalışmalar	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24

3.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Bitki ve Kimyasal Maddeler	24
3.1.1. Bitkisel materyal.....	24
3.1.2. Kimyasal maddeler.....	24
3.2. Kullanılan Cihazlar	24
3.3. <i>Hamamelis virginiana</i> L. Üzerinde Yapılan Çalışmalar	25
3.3.1. Headspace-SPME-GC/MS ile uçucu bileşen tayini.....	25
3.3.2. <i>in vitro</i> Antienflamatuvar etki çalışması: 5-lipoxygenase (5-LOX) enzimatik aktivite inhibisyonu	26
3.4. Formülasyon Geliştirme	27
3.4.1. Formülasyon hazırlığı	27
3.4.2 Kitosan çözeltilerinin hazırlanması	27
3.4.3 Pluronic F-127 çözeltilerinin hazırlanması	28
3.4.4 Taşıyıcı sistemlerin hazırlanması	28
3.4.5. Film ve biyofilm hazırlığı.....	28
3.5. <i>In vitro</i> Testler.....	29
3.5.1. Agar kuyu difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite belirlenmesi ...	29
3.5.2. Hücre proliferasyonu ve canlılık testi sonuçları (MTT Testi)	30
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	31
4.1. <i>H. virginiana</i> ve Formülasyonlarda Uçucu Bileşen Analizi.....	31
4.2. <i>Hamamelis virginiana</i> ve Formülasyonlarda Antienflamatuvar Etkinlik.....	32
4.3. Reolojik Davranış.....	33
4.4. Antimikrobiyal etkinlik	41
4.5. Hücre Proliferasyonu ve Canlılık Testi (MTT Testi) Sonuçları	50
5. SONUÇ	52
KAYNAKÇA	53
ÖZ GEÇMİŞ	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 4.1 25°C Düşük molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren formülasyona ait reogram.....	34
Şekil 4.2. 25°C Düşük molekül ağırlıklı kitosan , Pluronic F127 ve <i>Hamamelis virginiana</i> distilatı içeren formülasyona ait reogram	34
Şekil 4.3. 37°C Düşük molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren formülasyona ait reogram.....	35
Şekil 4.4. 37°C Düşük molekül ağırlıklı kitosan , Pluronic F127 ve <i>Hamamelis virginiana</i> distilatı içeren formülasyona ait reogram.....	35
Şekil 4.5. 25°C Orta molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren formülasyona ait reogram	36
Şekil 4.6. 25°C Orta molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren <i>Hamamelis virginiana</i> distilat formülasyona ait reogram.....	36
Şekil 4.7. 37°C Orta molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren formülasyona ait reogram.....	37
Şekil 4.8. 37°C Orta molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren <i>Hamamelis virginiana</i> distilatı içeren formülasyona ait reogram	37
Şekil 4.9. 25°C Yüksek molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren formülasyona ait reogram.....	38
Şekil 4.10. 25°C Yüksek molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren <i>Hamamelis virginiana</i> distilatı içeren formülasyona ait reogram	38
Şekil 4.11. 37°C Yüksek molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren formülasyona ait reogram	39
Şekil 4.12. 37°C Yüksek molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic F127 içeren <i>Hamamelis virginiana</i> distilatı içeren formülasyona ait reogram.....	39
Şekil 4.13. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027 Agar kuyu difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktivite testi.....	43
Şekil 4.14. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 Agar kuyu difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktivite testi	44
Şekil 4.15. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC BAA44 Agar kuyu difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktivite testi	45
Şekil 4.16. <i>Escherichia. coli</i> NRRL-B 3008 Agar kuyu difüzyon yöntemiyle	

antimikrobiyal aktivite testi.....	46
Şekil 4.17 <i>Candida albicans</i> ATCC 90028 Agar kuyu difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktivite testi.....	47
Şekil 4.18 <i>Corynebacterium. striatum</i> ATCC BAA 1293 Agar kuyu difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktivite testi.....	48
Şekil 4.19. 24 Saat HUVEC hücre canlılığı grafiği.....	51



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1	Distilat içeren ve içermeyen içermeyen formülasyonların pH değerleri.....	28
Tablo 3.2	<i>H. virginiana</i> distilatı içeren formüllerin konsantrasyon değerleri (a/h)	29
Tablo 3.3	<i>H. virginiana</i> distilatı içermeyen formüllerin konsantrasyon değerleri (a/h)	29
Tablo 4.1	HS-SPME-GK/KS sonuçları.....	31
Tablo 4.2	5-LOX enzim inhibisyon sonuçları.....	32
Tablo 4.3	Test numuneleri ve standart antimikrobiyallerin Agar kuyu difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite (mm) sonuçları	42

1. GİRİŞ

Yara bakımı, tarih boyunca insan sağılığı ve refahı için kritik bir öneme sahip olmuştur. Yaralanmalar, enfeksiyon riski, ağrı ve iyileşme sürecinin karmaşıklığı nedeniyle dikkatli ve özenli bir bakım gerektiren durumdur. Geleneksel yara tedavi yöntemleri genellikle bitkisel ekstreler, reçine, bal ve doğal yağlar gibi malzemeler kullanılarak geliştirilmiştir. Bu yönüyle, *Hamamelis virginiana* L. (Cadı Fındığı), yüzyıllardır antienflamatuvar, antimikrobiyal ve analjezik özellikleri nedeniyle yara tedavi ve bakımında yaygın olarak kullanılmıştır.

Modern tıp ise bu geleneksel bilgi birikimini bilimsel yöntemlerle doğrulayıp geliştirerek daha etkili ve güvenilir tedavi yöntemleri sunmuştur. Cadı fındığının içeriğinde bulunan tanenler, flavonoidler ve uçucu yağlar gibi biyoaktif bileşenler, yara iyileşmesini hızlandırıcı, enfeksiyon riskini azaltıcı ve ağrıyı hafifletici etkilere sahiptir.

Bu çalışmanın amacı, düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı kitosan ve Pluronic polimerini kullanarak *H. virginiana* ekstresi içeren yenilikçi bir yara bakım formülasyonu geliştirmektir. Bu çok yönlü formülasyon, kitosanın güçlü antimikrobiyal ve hemostatik özellikleri ile *H. virginiana* ekstresinin bilinen yara iyileştirici ve antienflamatuvar özelliklerini bir araya getirerek kombinasyon preparatı olarak sinerjik bir etki oluşturmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, bu çalışmada yara bölgesinde kitosan-Pluronic kombinasyonunun koruyucu bir biyofilm tabakası oluşturma potansiyeli de detaylı bir şekilde incelenmiştir. Etkin doğal ve etkili yara bakım ürünlerinin geliştirilmesi, modern tıbbın önemli bir araştırma alanı olup bu çalışma, bu alandaki mevcut bilgi birikimine katkı sağlamayı hedeflemektedir. Kitosan, doğal olarak oluşan bir polisakkarit olup biyouyumluluğu, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve düşük toksisitesi sayesinde yara bakımında oldukça umut verici bir biyomalzemedir. Pluronic F-127 ise, kitosanın çözünürlüğünü ve dolayısıyla etkinliğini artırarak formülasyonun uygulanabilirliğini ve hasta konforunu iyileştirme potansiyeline sahiptir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri ve Yapısı

Deri, insan vücudunun en büyük ve en karmaşık organı olup hem koruyucu bir bariyer görevi görür hem de birçok hayati fonksiyonu yerine getirir.

Temel olarak üç ana tabakadan oluşur: epidermis, dermis ve hipodermis (subkütan doku). Epidermis, cildin en dış tabakasıdır ve sürekli olarak yenilenen keratinosit hücrelerinden oluşur. Bu hücreler, keratin adı verilen sert bir protein üreterek cildin dış etkenlere karşı direncini artırır ve korur (Proksch vd., 2008).

Epiderminin en alt tabakası olan stratum basale, sürekli olarak yeni keratinositler üretir ve bu hücreler yukarı doğru hareket ederek stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum corneum adı verilen diğer tabakaları oluşturur. Stratum corneum, ölü keratinositlerden oluşan en dış tabakadır ve cildin su kaybını önleyerek kurumasını engeller (Eckert, 1989).

Dermis, epiderminin altında yer alan ve cildin ana destek yapısını oluşturan tabakadır. Kollajen, elastin ve retiküler lifler gibi bağ dokusu proteinlerinden zengindir. Bu proteinler, cilde esneklik, dayanıklılık ve sıkılık kazandırır (Uitto, 1986). Dermis aynı zamanda kan damarları, lenf damarları, sinirler, ter bezleri, yağ bezleri, kıl folikülleri ve duyu reseptörleri gibi birçok önemli yapıyı içerir. Bu yapılar, cildin beslenmesini, termoregülasyonunu, duyu algılamasını ve diğer birçok işlevini yerine getirmesini sağlar (Schmidt-Ullrich ve Paus, 2005). Dermis, papiller dermis ve retiküler dermis olmak üzere iki alt tabakaya ayrılır. Papiller dermis, ince kollajen liflerinden ve kılcıl damarlardan oluşurken, retiküler dermis daha kalın kollajen ve elastik liflerden oluşur (Freinkel ve Woodley, 2001).

Hipodermis, cildin en alt tabakası olup ağırlıklı olarak yağ dokusundan (adipoz doku) oluşur. Bu tabaka, cildin altındaki kas ve kemiklere bağlanmasını sağlar ve aynı zamanda vücut ısını koruyan bir yalıtım tabakası görevi görür (Gniadecka, 1998). Hipodermis, aynı zamanda enerji depolama, darbelere karşı koruma ve vücut şeklini belirleme gibi önemli fonksiyonlara sahiptir (Kanitakis, 2002).

2.1.1. Yara iyileşme aşamaları

Yara iyileşmesi, vücudun hasarlı dokuyu onarmak ve eski haline getirmek için gerçekleştirdiği karmaşık ve çok aşamalı bir süreçtir.

Genel olarak dört ana aşamada gerçekleşir: hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve maturasyon (Gurtner vd., 2008).

2.1.1.1. Hemostaz

Yara oluştuktan hemen sonra başlar ve kanamayı durdurmayı amaçlar. Yaralanma sonrası kan damarları daralır ve trombositler (plateletler) yara bölgesine hızla ulaşarak bir araya gelerek pıhtı oluşturur.

Bu pıhtı, fibrin ağı sayesinde kanamayı durdurur ve yara bölgesini dış etkenlere karşı koruyarak enfeksiyon riskini azaltır (Monroe ve Hoffman, 2006).

2.1.1.2. Enflamasyon

Hemostazın hemen ardından başlar ve birkaç gün sürebilir. Bu aşamada, bağışıklık sistemi aktive olur ve beyaz kan hücreleri (nötrofiller, makrofajlar) yaralı bölgeye göç ederek bakterileri, ölü hücreleri ve doku kalıntılarını temizler. Nötrofiller, erken dönemde enfeksiyon riskini azaltmak için mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmalarını aktive eder. Ardından makrofajlar, fagositoz yaparak doku kalıntılarını ve nötrofillerin artıklarını temizler. Ayrıca, makrofajlar büyüme faktörleri salgılayarak yara iyileşmesini destekler (Gurtner vd., 2008).

Enflamasyon, yara iyileşmesi için gerekli bir süreçtir; ancak, aşırı veya uzun süren enflamasyon iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir. Kronik yaralarda bu aşama uzar ve normal iyileşme döngüsü bozulur.

2.1.1.3. Proliferasyon

Proliferasyon aşamasında, yeni doku ve kan damarları oluşumu gerçekleşir. Fibroblastlar adı verilen hücreler, yara bölgesine göç eder ve kolajen, elastin ve diğer yapısal proteinleri üreterek yeni doku oluşturur (Werner ve Grose, 2003). Aynı zamanda, endotel hücreleri

tarafından gerçekleştirilen angiogenez süreci, yara bölgesine oksijen ve besin maddelerinin taşınmasını sağlar (Baldrick, 2010).

Granülasyon dokusu olarak adlandırılan yeni doku, yara yüzeyini kapatarak iyileşmeyi hızlandırır. Bu süreçte salgılanan büyüme faktörleri örneğin, VEGF ve TGF- β ; fibroblastların ve endotel hücrelerinin aktivitesini artırır (Gurtner vd., 2008).

2.1.1.4. Maturasyon (Remodelling)

Son aşama olan maturasyon, yeni oluşan dokunun olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi ile karakterizedir, bu aşama aylar hatta yıllar sürebilir.

Fibroblastlar tarafından üretilen kolajen lifleri, bu süreçte yeniden düzenlenir ve çapraz bağlanarak dokunun mekanik gücü artırılır (Clark, 1996).

Yeni dokunun mekanik dayanıklılığı artarken, yara izi oluşumu da bu aşamada gerçekleşir. Yara izi, normal cilt dokusundan farklı bir yapıya sahiptir; genellikle daha az esnek ve dayanıklıdır. Bu durum, kollajen tip I ve tip III oranlarının değişmesinden kaynaklanır (Hinz, 2007).

2.2 *Hamamelis virginiana*

Kuzey Amerika kökenli bir bitki türü olup geleneksel ve modern tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Bitkinin yaprakları ve kabukları, çeşitli biyoaktif bileşikler içermesi nedeniyle terapötik özellikleriyle bilinir. Bu özelliklerinden dolayı *H. virginiana*, özellikle cilt rahatsızlıkları ve yara bakımı alanında önemli bir yere sahiptir (Duke, 2002).

2.2.1 Botanik özellikler

H. virginiana, Hamamelidaceae familyasına ait, genellikle çalı veya küçük ağaç formunda bulunan bir bitkidir. (Duke, 2002) Sonbaharda açan sarı renkli çiçekleri ve parlak sarı yaprakları ile dikkat çeker. Bitkinin yaprakları oval şekilli ve kenarları dişli olup, 8-15 cm uzunluğunda ve 6-10 cm genişliğindedir (Hoffmann, 2003). Bu yaprak yapısı, bitkinin fotosentez verimliliğini artırırken aynı zamanda su kaybını minimize eder (Small, 2013).

H. virginiana'nın çiçekleri, sonbaharın sonlarında, yaprakların dökülmesinden sonra açar. Sarı renkli ve dört uzun ince taç yaprağı ile örümcek benzeri bir görünüme sahiptir. Her bir taç yaprağı yaklaşık 1-2 cm uzunluğundadır (Mills ve Bone, 2004).

Bitkinin meyveleri, küçük odunsu kapsüller şeklindedir ve bu kapsüller olgunlaştığında çatlayarak içindeki iki siyah tohumu etrafa saçar. Bu mekanizma, bitkinin tohumlarının geniş bir alana yayılmasını ve çoğalmasını sağlar (Hoffmann, 2003).

H. virginiana, güçlü ve derin bir kök sistemine sahiptir. Bu kök sistemi, bitkinin suya ulaşmasını kolaylaştırır ve kuraklık dönemlerinde hayatta kalmasına yardımcı olur. Ayrıca, köklerin bu yapısı toprağı tutarak erozyonu önlemede de önemli bir rol oynar (Small, 2013).

2.2.2. Fitokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri

H. virginiana'nın yaprakları ve kabukları, tanenler (hamamelitannin, kateşinler, gallik asit, ellajik asit), flavonoidler (kersetin, mirsetin, kamferol), fenolik asitler (gallik asit, kafeik asit) ve uçucu yağlar gibi çeşitli biyoaktif bileşikler içerir (Hoffmann, 2003).

H. virginiana'nın yara iyileşmesi üzerindeki etkileri, sahip olduğu çeşitli biyoaktif bileşenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Bu bileşenlerin başlıcaları olan tanenler, flavonoidler ve fenolik asitler, farklı mekanizmalar aracılığıyla yara iyileşme sürecini destekler (Deters vd., 2001).

2.2.2.1. Tanenler

H. virginiana'nın en karakteristik bileşeni olan hamamelitannin başta olmak üzere, kateşinler, gallik asit ve ellajik asit gibi tanenler, bitkinin büzücü ve antienflamatuvar özelliklerine katkıda bulunur. Tanenler, proteinlerle bağlanma yetenekleri sayesinde cilt yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturarak yara iyileşmesini destekler ve enfeksiyon riskini azaltır (Deters vd., 2001). Hamamelitannin, kan damarlarını daraltarak kanama riskini azaltabilir ve bu özelliğı ile hemoroit tedavisinde de kullanılabilir (Choi vd., 2021).

Tanenler, proteinlerle bağlanma yetenekleri sayesinde yara yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturarak yara iyileşmesini destekler ve enfeksiyon riskini azaltır (Deters vd., 2001). Ayrıca, tanenlerin büzücü etkisi, kan damarlarını daraltarak kanamayı kontrol

altına almaya yardımcı olur. Bu özellik, özellikle küçük kesikler ve sıyrıklarda faydalıdır.

2.2.2.2. Flavonoidler

Kersetin, mirsetin ve kamferol gibi flavonoidler, güçlü antioksidan özelliklere sahiptir ve serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarını önlemeye yardımcı olur. Bu sayede, yara iyileşme sürecini hızlandırır ve yara izlerinin oluşumunu azaltabilir (Piazza vd., 2022). Flavonoidler aynı zamanda antihistaminik, antiviral, antitrombotik ve antikanserojenik aktiviteler de gösterebilir (Middleton vd. 1992).

Flavonoidler, güçlü antioksidan özellikleri ile serbest radikallerden kaynaklı hücre hasarını önlemeye yardımcı olur. Bu durum yara iyileşme sürecinde önemli bir rol oynar, çünkü serbest radikaller yara iyileşmesini geciktirebilir ve yara izlerinin oluşumuna katkıda bulunabilir. Flavonoidler ayrıca antienflamatuvar etkiye de sahiptir, bu da yara bölgesindeki şişlik ve kızarıklığı azaltmaya yardımcı olur (Piazza vd., 2022).

2.2.2.3. Fenolik asitler

Gallik asit ve kafeik asit gibi fenolik asitler, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkilere sahiptir. Bu bileşikler, yara bölgesindeki enflamasyonu azaltır, enfeksiyonu önler ve yara iyileşmesini destekler. Özellikle gallik asit, güçlü bir antioksidan olarak bilinir ve hücreleri oksidatif strese karşı korur (Piazza vd., 2022).

Fenolik asitler, antienflamatuvar ve antimikrobiyal özellikleri ile bilinir. Bu bileşikler, yara bölgesindeki enflamasyonu azaltarak iyileşme sürecini hızlandırır ve enfeksiyon riskini azaltır. Ayrıca, bazı fenolik asitlerin, kollajen sentezini artırarak yara dokusunun güçlenmesine katkıda bulunduğu da gösterilmiştir (Kumar ve Goel , 2019).

2.2.2.4. Uçucu yağ

Öjenol ve karvakrol gibi uçucu yağlar, antimikrobiyal ve antiseptik özelliklere sahiptir. Bu bileşikler, yara bölgesini temiz tutar, enfeksiyonu önler ve yara iyileşmesini hızlandırır (Kumar ve Goel, 2019). Öjenol, aynı zamanda analjezik (ağrı kesici) etkiye de sahip olabilir ve bu özelliğiyle yara bölgesindeki ağrıyı hafifletebilir (Bakkali vd., 2008).

H. virginiana 'nın yaprakları ve kabukları, farklı oranlarda bu bileşikleri içerir. Yapraklar

daha çok flavonoidler ve fenolik asitler içerirken, kabuklar daha yüksek oranda tanenler içerir. Bu nedenle, bitkinin farklı kısımlarından elde edilen ekstraktların farmakolojik özellikleri de farklılık gösterebilir (Engel vd., 1998).

Uçucu yağlar antimikrobiyal ve antiseptik özellikleri sayesinde yara bölgesini temiz tutar, enfeksiyonu önler ve yara iyileşmesini hızlandırır. Bazı uçucu yağlar, aynı zamanda analjezik etkiye sahip olabilir ve bu sayede yara bölgesindeki ağrıyı hafifletebilir (Bakkali vd., 2008).

Bu bileşenlerin etkileri birbiriyle sinerji içinde çalışarak *H. virginiana*'nın yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini ortaya çıkarır. Bitkinin farklı kısımlarından elde edilen ekstraktların farklı bileşenler içermesi, bu ekstraktların farklı farmakolojik özelliklere sahip olmasına neden olur. Örneğin, yaprak ekstraktları daha çok anti-enflamatuar ve antioksidan etkiye sahipken, kabuk ekstraktları daha çok büzücü ve antimikrobiyal etkiye sahiptir (Deters vd., 2001).

2.2.3. Avrupa farmakopesi

Avrupa Farmakopesi (Ph. Eur.) ve Amerikan Farmakopesi (USP) kapsamında, *H. virginiana* bitkisi ve ürünleri ile ilgili monograflar, bitkinin botanik özellikleri, kimyasal bileşimi, farmakolojik etkileri ve kalite kontrol yöntemlerine dair kapsamlı bilgiler sunmaktadır.

Avrupa Farmakopesi'ne (Ph. Eur.) göre, *H. virginiana* yaprakları ve kabukları yüksek toplam tanen içeriği ile dikkat çekmektedir. Bu tanenler, bitkiye büzücü (astringent), anti-enflamatuar ve hemostatik özellikler kazandırır ve bu özellikler yara iyileşmesi ve kanamaların durdurulmasında kullanılır. Toplam tanen içeriği, Avrupa Farmakopesi'ne göre %3 - 10 arasında olmalıdır. Ayrıca, *H. virginiana* yaprakları ve kabukları flavonoidler, uçucu yağlar ve fenolik bileşikler içerir. Bu bileşikler anti-enflamatuar ve antioksidan etkiler sağlar. Monografa göre, *H. virginiana* yaprakları ve kabukları genellikle cilt tahrişlerini yatıştırır, küçük kesik ve yaraların iyileşmesinde, hemoroit tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır. Kalite kontrol yöntemleri arasında tanen tayini, yabancı maddelerin kontrolü ve nem içeriği testleri yer almaktadır. Bitkinin etkinliğini korumak için yaprak ve kabuklar kuru ve ışıktan almayan ortamlarda

saklanmalıdır (European Pharmacopoeia Commission, 2020; European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products, 2008).

Amerikan Farmakopesi'ne (USP) göre ise *H. virginiana* distilatı (Witch Hazel Distillate), buhar distilasyonu yoluyla bitkinin yaprak ve kabuklarından elde edilen bir üründür. *H. virginiana* distilatının, büzücü özellikleri ile bilinir ve özellikle cilt bakımı, hafif cilt tahrişlerinin tedavisi ve kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılır. USP monografına göre, distilatın ana aktif bileşenleri arasında tanenler ve flavonoidler yer alır. *H. virginiana* distilatının kullanım alanları arasında ciltteki kızarıklıklar ve tahrişleri hafifletmek, akne tedavisi, cilt temizleyicisi olarak kullanımı ve cilt sıkılaştırıcı etkiler sağlamak yer alır. Distilatta alkol oranı genellikle %14-15 civarındadır ve bu oran distilatın cilt üzerindeki kurutucu etkisini de artırabilir. Amerikan Farmakopesi, *H. virginiana* distilatının saflık ve etkinlik kriterlerini belirleyen kalite kontrol testlerini de içermektedir. Bu testler arasında pH ölçümü, tanen içeriğinin analizi ve yabancı maddelerin kontrolü yer alır (United States Pharmacopoeia, 2020).

Her iki farmakopede *H. virginiana* bitkisinin, özellikle büzücü ve anti-enflamatuvar etkileri sayesinde yara iyileşmesi ve cilt tedavilerinde önemli bir yere sahip olduğunu vurgulamaktadır.

2.2.4. Dermatolojide klinik uygulamalar

H. virginiana, dermatolojide çeşitli klinik uygulamalara sahiptir. Bitkinin yaprakları, kabukları ve distilatı, cilt tahrişleri, güneş yanıkları, egzama, hemoroit, akne ve diğer cilt rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.

H. virginiana'nın etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar, bitkinin farklı cilt rahatsızlıkları üzerindeki potansiyelini ortaya koymuştur. Örneğin, Hughes-Formella (1998) araştırma ekibi, güneş yanığına bağlı kızarıklık (eritem) üzerinde yaptıkları çalışmada, %10 *H. virginiana* distilatı içeren bir losyonun anti-enflamatuvar etkisini göstermiştir. Bu çalışma, 33 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilmiş ve losyonun UVB ışınlarına maruz bırakılan ciltte kızarıklığı azalttığı tespit edilmiştir.

Hughes-Formella (2002) daha yeni bir çalışmada 40 gönüllü üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada da %10 *H. virginiana* distilatı içeren topikal preparatların UV kaynaklı

kızarıklığı azalttığını göstermiştir. Bu çalışma, farklı UV dozlarına maruz bırakılan ciltte *H. virginiana* distilatı içeren preparatların kızarıklığı önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. (Hughes-Formella vd., 2002)

H. virginiana 'nın atopik dermatit (egzama) gibi cilt rahatsızlıkları üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Piazza vd., yaptıkları çalışmada, *H. virginiana* kabuk ekstresinin atopik dermatite benzer bir sitokin ortamına maruz bırakılan insan keratinositlerinde enflamatuvar yanıtı azalttığını göstermiştir. Bu çalışma, bitkinin atopik dermatit gibi kronik enflamatuvar cilt hastalıklarının tedavisinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (Piazza vd., 2022).

H. virginiana 'nın cilt bariyer fonksiyonunu iyileştirme potansiyeli de dikkat çekicidir. Liu vd., yaptıkları bir çalışmada, cadı fındığı ekstresi içeren bir formülün, kronik enflamasyon modelinde antienflamatuvar etki gösterdiğini ve cilt bariyer fonksiyonunu iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışma, bitkinin cilt bariyerini güçlendirerek cilt sağlığını destekleyebileceğini göstermektedir (Liu vd., 2023).

Chularojanamontri (2014), yaptıkları bir derlemede, akne tedavisinde kullanılan nemlendiricilerin içeriklerini analiz etmiş ve cadı fındığının bu ürünlerde sıklıkla kullanılan bir bileşen olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum, bitkinin akneye bağlı enflamasyonu azaltmadaki potansiyelini göstermektedir (Chularojanamontri vd., 2014).

2.2.4.1. Cilt tahrişleri ve güneş yanıkları

H. virginiana içeren kremler ve losyonlar, cilt tahrişlerini ve güneş yanıklarını yatıştırmak ve iyileştirmek için kullanılır. Bitkinin antienflamatuvar ve antioksidan özellikleri, ciltteki kızarıklığı, şişliği ve ağrıyı azaltmaya yardımcı olur. Hughes-Formella vd., yaptığı UVB eritem testi, *H. virginiana* distilatı içeren bir losyonunun antienflamatuvar etkinliğini göstermiştir. Çalışmada, *H. virginiana* distilatının eritemi %20-27 oranında azalttığı bulunmuştur (Hughes-Formella vd., 1998).

2.2.4.2. Egzama ve dermatit

H. virginiana içeren ürünler, egzama ve dermatit gibi enflamatuvar cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir. Bitkinin antienflamatuvar ve kaşıntı giderici özellikleri, bu

rahatsızlıkların semptomlarını hafifletmeye yardımcı olur. Örneğin, Korting vd., yaptığı bir çalışmada, *H. virginiana* merheminin atopik egzama tedavisinde hidrokortizon kremine benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (Korting vd., 1993).

2.2.4.3. Akne

H. virginiana içeren tonikler ve temizleyiciler, akne tedavisinde kullanılabilir. Bitkinin büzücü özellikleri, ciltteki fazla yağı azaltmaya ve gözenekleri sıkılaştırmaya yardımcı olurken, antienflamatuvar ve antimikrobiyal özellikleri akneye neden olan bakterilerin büyümesini engeller ve enflamasyonu azaltır (Glavas Dodov vd., 2009).

2.2.5. *Hamamelis virginiana*'nın antibakteriyel etkileri

H. virginiana, özellikle *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* ve *Escherichia coli* gibi yaygın patojenlere karşı antimikrobiyal etki gösterir (Abbas vd., 2020). Bu antimikrobiyal etki, bitkinin içerdiği tanenler, fenolik asitler ve uçucu yağlar gibi bileşenlere atfedilmektedir. Özellikle tanenlerin, bakteri hücre duvarlarına bağlanarak ve hücre zarının bütünlüğünü bozarak antimikrobiyal etki gösterdiği düşünülmektedir (Chung, Lu, & Chow, 1998).

Abbas vd., tarafından yapılan bir çalışmada, *H. virginiana* ekstratının *C. albicans*, *S. aureus* ve *E. coli* üzerine minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) belirlendiği görülmüştür. Çalışma sonuçları, *H. virginiana* ekstratının bu patojenlere karşı etkili olduğunu ve özellikle 50 mg/ml konsantrasyonunun *C. albicans* üzerinde optimum etki gösterdiğini ortaya koymuştur. *S. aureus* ve *E. coli* üzerinde ise en yüksek konsantrasyonun (100 mg/mL) daha etkili olduğu gözlemlenmiştir (Abbas vd., 2020).

Bu antimikrobiyal özellikler, *H. virginiana*'nın yara enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde kullanımını destekler. Bitkinin yara bakım ürünlerinde kullanılması, yara bölgesindeki mikrobiyal yükü azaltarak enfeksiyon riskini düşürebilir ve iyileşme sürecini hızlandırabilir.

2.2.6. Formülasyon teknolojilerinde ilerlemeler

H. virginiana'nın modern kozmetik ve farmasötik formülasyonlara dahil edilmesi, özellikle enkapsülasyon yöntemleri ile önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Enkapsülasyon

yöntemleri, bitki ekstralarının stabilitesini ve etkinliğini artırarak terapötik etkileri en üst düzeye çıkarmayı amaçlar. Bu yöntem, aktif bileşenlerin biyoyararlanımını artırarak hedeflenen teslimat sistemlerinin geliştirilmesini sağlar. Bu da lokalize cilt hastalıklarının tedavisinde sürekli terapötik etkiler sağlayarak oldukça yararlı bir yöntemdir. Örneğin, anti-aging formülasyonlarında mikroenkapsüle *H. virginiana* kullanımı, cilt hidrasyonunu koruyarak ve ince çizgilerin görünümünü azaltarak cilt elastikiyetini artırır. Enkapsülasyon teknolojileri, bu etkilerin uzun süreli korunmasını sağlayarak ürün etkinliğini artırmaktadır (Jones vd.,2021).

2.2.7. Anti-aging ve cilt onarımındaki potansiyel

H. virginiana'nın anti-aging potansiyeli, büyük ölçüde antioksidan özelliklerine dayanmaktadır. Bitki, serbest radikalleri nötralize ederek ciltteki kollajen ve elastin liflerini oksidatif hasardan korur (Piazza vd., 2022). Bu lifler, cildin yapısal bütünlüğünü ve elastikiyetini korumak için hayati öneme sahiptir. Bu proteinlerin bozulması, kırışıklıkların ve cilt sarkmalarının oluşmasına yol açar, bu da yaşlanmanın yaygın belirtilerindendir.

H. virginiana ayrıca kolajen üretimini teşvik eder. Çalışmalar, ekstralarının kolajen sentezinde rol oynayan genlerin ekspresyonunu artırarak cilt sıkılığını artırdığını ve ince çizgilerin görünümünü azalttığını göstermiştir (Jones vd., 2021). Bu da onu anti-aging kremler, serumlar ve maskeler için değerli bir bileşen yapar.

Kolajen üzerindeki doğrudan etkilerine ek olarak, *H. virginiana*, cildin doğal bariyer fonksiyonunu da iyileştirir. Bu, nemi tutmaya ve dış tahriş edicilere karşı koruma sağlamaya yardımcı olur. *H. virginiana* içeren ürünler, bu nedenle, kuru ve mat ciltlerle mücadelede etkilidir. Ayrıca, cadı findığı ekstresi içeren bir formülün, kronik enflamasyon modelinde antienflamatuvar etki gösterdiği ve cilt bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği de gözlemlenmiştir (Liu vd., 2023). Bu, bitkinin cilt yaşlanmasını geciktirme ve cilt onarımını destekleme potansiyelini daha da artırmaktadır.

H. virginiana, cilt yaşlanmasını geciktirme ve cilt onarımını destekleme potansiyeli ile kozmetik ve dermatoloji alanında önemli bir yere sahiptir.

2.3. Kitosan

Kitosan, doğada bol miktarda bulunan kitin biyopolimerinin deasetilasyonu ile elde edilen doğal bir polisakkarittir. Kitin, kabuklu deniz canlılarının kabuklarında, mantarların hücre duvarlarında ve böceklerin dış iskeletlerinde bulunur. Kitosan, yüksek biyouyumluluk, biyobozunurluk ve düşük toksisite özellikleri sayesinde tıbbi ve farmasötik uygulamalarda geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Alsarra, 2009).

Fizikokimyasal özellikleri, farmakokinetiği ve farmakolojik etkileri ile dikkat çeken kitosan, özellikle yara iyileşmesi, hemostaz ve antimikrobiyal aktivite gibi alanlarda önemli avantajlar sunar. Kitosanın farklı dozaj şekilleri (mikroküreler, nanopartiküller, lifler, membranlar, filmler ve hidrojel) ile modifiye edilmesi, çeşitli tedavi yöntemleri ve ilaç taşıyıcı sistemler için ideal bir malzeme olmasını sağlar (Bano vd., 2017).

2.3.1. Kitosanın fizikokimyasal özellikleri

Kitosan, biyopolimerlerin en önemlilerinden biri olarak kabul edilir ve çeşitli fizikokimyasal özellikleri ile dikkat çeker. Kitosanın fizikokimyasal özellikleri, moleküler ağırlık, deasetilasyon derecesi, saflık ve amino gruplarının modifikasyon derecesi gibi faktörlerden etkilenir. Kitosanın en belirgin özelliklerinden biri, moleküler ağırlığı ve deasetilasyon derecesidir. Moleküler ağırlık, kitosanın viskozitesini, mekanik özelliklerini ve biyolojik aktivitesini doğrudan etkiler. Yüksek moleküler ağırlıklı kitosan, daha güçlü mekanik özellikler ve daha yüksek viskozite sunarken, düşük moleküler ağırlıklı kitosan, daha kolay işlenebilirlik ve çözünürlük sağlar (Alsarra, 2009; Bhattarai vd., 2010).

Deasetilasyon derecesi, kitosanın biyolojik aktivitesini ve çözünürlüğünü belirleyen bir diğer kritik faktördür. Yüksek deasetilasyon derecesine sahip kitosan, daha yüksek bir çözünürlük ve daha iyi biyolojik aktivite gösterir (Ahsana vd., 2018).

Kitosanın amin grupları, pH'a duyarlıdır ve bu kitosanın çözünürlüğünü etkileyen önemli bir faktördür. Asidik ortamda, kitosan protonlanır ve çözünür hale gelirken, bazik ortamda çözünmez (Bano vd., 2017). Bu özellik, kitosanın biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda kullanımını artırır. Kitosan ayrıca yüksek bir şelatlama kapasitesine sahiptir, bu da onu ağır metaller ve toksinlerin uzaklaştırılmasında etkili kılar. Bu özellik,

kitosanın çevresel uygulamalarda kullanımına imkan sağlar.

Kitosanın antimikrobiyal özellikleri, onun yara örtüleri ve biyomedikal cihazlarda kullanımını teşvik eder. Kitosanın yüzey özellikleri, hücrelerin yapışması ve proliferasyonu için idealdir, bu da onu doku mühendisliği uygulamaları için uygun kılar (Bano vd., 2017).

Kitosanın hidrofilik ve hidrofobik bölgeleri, su tutma kapasitesini artırır ve bu da nemli yara örtüleri için ideal bir malzeme olmasını sağlar (Jayakumar vd. 2011). Ayrıca, kitosan filmler ve jeller, kontrollü ilaç salımı için mükemmel taşıyıcı sistemler oluşturur. Kitosanın biyobozunur doğası, vücutta zararlı yan ürünler bırakmadan tamamen parçalanmasını sağlar, bu da onu güvenli ve çevre dostu bir malzeme yapar (Alsarra, 2009; Bhattarai vd., 2010).

Kitosanın fizikokimyasal özellikleri, onu biyomedikal, çevresel ve endüstriyel uygulamalarda çok yönlü bir malzeme haline getirir. Moleküler ağırlık ve deasetilasyon derecesi gibi parametrelerin optimize edilmesi, kitosanın çeşitli uygulamalardaki etkinliğini artırmak için kritik öneme sahiptir. Kitosanın bu özellikleri, onu yara iyileşmesi, hemostaz ve antimikrobiyal aktiviteler gibi biyomedikal uygulamalarda ideal bir malzeme yapar.

2.3.2. Kitosanın toksisitesi

Kitosan, kitinden türetilen bir biyopolimer olup, düşük toksisitesi ve yüksek biyoyumluluğu açısından kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar, kitosan ve türevlerinin ihmal edilebilir düzeyde toksisite gösterdiğini tutarlı bir şekilde kanıtlamaktadır. Örneğin, Ribeiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sıçan derisinden elde edilen dermal fibroblastlar ile test edilen kitosan hidrojellerinin in vitro sitotoksitesisi incelenmiş ve hidrojel ile yıkım ürünlerinin sitotoksik olmadığı gözlemlenmiştir. Gades ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, günlük 4,5 g kitosan alımında toksik bir etki göstermediği rapor edilmiştir. Hamedî ve ekibinin değerlendirmesine göre ise kitosan bazlı bir gargara, ticari gargara ile karşılaştırıldığında daha düşük toksisite ve daha yüksek antimikrobiyal etki göstermiştir. Bu durum, patojenik bakterileri tamamen inhibe ederken doğal oral mikrofloraya önemli bir zarar vermemesiyle desteklenmiştir (Ribeiro vd., 1999; Gades vd., 2003; Hamedî vd., 2018).

Baldrick (2010) çalışmasında kitosanın farmasötik bir ekşiپیان olarak güvenli kullanımı değerlendirilmiş, düşük oral toksisite ve lokal tolerans potansiyeli vurgulanmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kitosan içeren diyet takviyeleri ve gıdaların tüketimi ile güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Kitosan oral yolla alındığında gastrointestinal sistemde yavaşça çözünür ve bağırsak mikroflorası tarafından fermente edilerek biyolojik olarak aktif bileşenlere ayrılır. Bu süreç, kitosanın biyolojik sistemlerde güvenli kullanılabileceğini desteklemektedir (Baldrick 2010)

Genel olarak, kitosanın düşük toksisite profili, onu yara iyileşmesi, ilaç taşıma sistemleri ve diğer biyomedikal uygulamalarda güvenli bir biyomalzeme haline getirmektedir. Ancak, spesifik uygulamalar için toksisite değerlendirmelerinin yapılması ve uzun süreli kullanımın potansiyel etkilerinin dikkatle izlenmesi önemlidir.

2.3.3. Kitosanın farmakokinetiği

Kitosan, biyoyumluluğu ve biyobozunurluğu nedeniyle geniş bir biyomedikal uygulama yelpazesinde kullanılır. Farmakokinetik profili, uygulama yöntemine ve kitosanın fizikokimyasal özelliklerine (moleküler ağırlık, deasetilasyon derecesi gibi) bağlı olarak değişir. Kitosanın biyobozunurluğu, doğal olarak bulunan enzimler tarafından parçalanmasına dayanır. Bu süreç, N-asetilglukozamin ve D-glukozamin gibi biyolojik olarak aktif monomerlerin serbest bırakılması ile sonuçlanır (Bano vd., 2017).

Baldrick (2010) çalışmasında, kitosanın farmasötik bir ekşiپیان olarak güvenli kullanımını değerlendirmiştir. Çalışma, kitosanın düşük oral toksisitesi ve lokal tolerans potansiyelini vurgulamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kitosan içeren diyet takviyeleri ve gıdaların tüketimi ile güvenli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kitosanın oral olarak alınması durumunda gastrointestinal sistemde yavaşça çözünür ve bağırsak mikroflorası tarafından fermente edilir. Bu süreç, kitosanın daha küçük parçalara ayrılmasına ve biyolojik olarak aktif bileşenlerin emilmesine yol açar (Baldrick, 2010).

Kitosanın intravenöz uygulanması durumunda, kan dolaşımında hızla dağılır ve karaciğer ve böbrekler tarafından metabolize edilir. Kitosanın biyobozunurluğu, plazma yarı ömrünü ve vücuttan atılımını etkiler. Yüksek moleküler ağırlıklı kitosanlar, daha uzun plazma yarı ömrüne sahipken, düşük moleküler ağırlıklı kitosanlar daha hızlı atılır (Bhattarai vd., 2010).

Sistemik olarak erişilebilir kitosan, lizozim gibi enzimler tarafından glukozamin ve N-asetilglukozamin bileşenlerine parçalanır. Bu enzimler, çeşitli insan vücut sıvılarında ve dokularında bulunur ve yüksek biyobozunurluk sağlar (Baldrick, 2010).

Genel olarak, kitosanın biyobozunur doğası, vücutta zararlı yan ürünler bırakmadan tamamen parçalanmasını sağlar, bu da onu güvenli ve çevre dostu bir malzeme yapar. Ancak, her uygulama için spesifik farmakokinetik değerlendirmelerin yapılması önemlidir.

2.3.4. Kitosanın farmakolojik özellikleri

Kitosan, doğal olarak kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarından elde edilen ve çeşitli biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda geniş bir kullanım potansiyeline sahip olan çok yönlü bir biyopolimerdir. Kitosan, antimikrobiyal, yara iyileştirici, hemostatik ve analjezik etkileri içeren geniş bir yelpazede farmakolojik özelliklere sahiptir, bu da onu modern tıp ve ilaç geliştirme alanında değerli bir araç haline getirir.

2.3.4.1. Antimikrobiyal özellikler

Kitosan, bakterilere, mantarlara ve hatta bazı virüslere karşı geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktivite sergiler (Kong vd., 2010). Bu antimikrobiyal etki, kitosanın moleküler ağırlığı, deasetilasyon derecesi ve çevresel pH gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Rabea vd., 2003).

Kitosan, pozitif yüklü amino grupları sayesinde negatif yüklü bakteri hücre duvarları ile elektrostatik etkileşimler kurarak hücre zarının bütünlüğünü bozar. Bu etkileşim, hücre zarının geçirgenliğini artırarak hücre içi bileşenlerin sızmasına ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açar. Kitosan ayrıca bakteri hücrelerinin metabolizmasını ve büyümesini engelleyerek antimikrobiyal etkisini güçlendirir (Bano vd., 2017). Bu çok yönlü antimikrobiyal aktivite, kitosanın yara enfeksiyonlarını önlemede ve tedavi etmede etkili bir ajan olarak kullanılmasına olanak tanır. Bu nedenle, kitosan bazlı yara örtüleri, biyomedikal cihazlar ve ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3.4.2. Yara iyileştirici özellikler

Kitosan, yara iyileşme sürecini hızlandırıcı etkileriyle bilinir ve bu nedenle modern yara

bakımında önemli bir yer tutar. Kitosan bazlı yara örtüleri, filmler, jeller ve süngerler, yara bölgesinde nemli bir ortam sağlayarak iyileşmeyi desteklerken aynı zamanda dış etkenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturarak enfeksiyon riskini azaltır (Archana vd., 2013).

Kitosan, fibroblast adı verilen hücrelerin çoğalmasını ve göçünü uyararak yeni doku oluşumunu hızlandırır. Ayrıca, kollajen ve diğer ekstra selülmatriks bileşenlerinin sentezini artırarak yara iyileşmesinin kritik bir aşaması olan doku remodelasyonunu destekler (Kmiech vd., 2017).

Kitosanın biyouyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilir olması, yara bakım ürünlerinde güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmasını sağlar.

2.3.4.3. Hemostatik aktivite

Kitosan, kan pıhtılaşmasını hızlandırarak kanamayı durdurma (hemostaz) yeteneği ile dikkat çeker. Kitosan molekülündeki pozitif yüklü amino grupları, negatif yüklü kan hücreleri (eritrositler, trombositler) ve plazma proteinleri ile elektrostatik etkileşimler kurarak trombosit agregasyonunu ve fibrin ağ oluşumunu tetikler (Bano vd., 2017). Bu sayede, kitosan hızlı ve etkili bir hemostatik ajan olarak kullanılabilir. Kitosan bazlı ürünler, travmatik yaralanmalarda, cerrahi operasyonlarda ve hatta diş hekimliği uygulamalarında kanamayı kontrol altına almak için başarıyla kullanılmaktadır. Kitosanın hemostatik etkisi, deasetilasyon derecesi ve moleküler ağırlığı gibi faktörlerden etkilenir ve bu özellikler, farklı uygulamalar için özel olarak tasarlanmış kitosan bazlı hemostatik ürünlerin geliştirilmesine olanak tanır (Kmiech vd., 2017).

2.3.4.4. Analjezik etki

Kitosan, enflamasyonla bağlı ağrıyı azaltıcı etkilere sahiptir. Bu etki, kitosanın enflamatuvar süreçte yer alan çeşitli mediyatörlerin (prostaglandinler, lökotrienler, histamin vb.) üretimini ve aktivitesini baskılamasıyla ilişkilidir. Kitosan, yara bölgesinde antienflamatuvar bir mikro çevre oluşturarak ağrı ve rahatsızlığı hafifletir, böylece hastaların yaşam kalitesini artırır. Kitosanın analjezik etkisi, yara bakım ürünlerinde ağrı kesici olarak kullanılma potansiyelini ortaya koyar (Bano vd., 2017).

2.4. Pluronic F-127

Pluronic F-127, biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan termoresponsif bir triblok kopolimerdir. Bu polimer, poli(oksietilen)-poli(oksipropilen)-poli(oksietilen) segmentlerinden oluşur ve sıcaklığa duyarlı özellikleri nedeniyle çeşitli uygulamalarda tercih edilir. Pluronic F-127, düşük sıcaklıklarda çözelti halinde bulunurken, vücut sıcaklığına yaklaştıkça jel formuna geçer. Bu özellik, özellikle ilaç taşıma ve kontrollü salım sistemlerinde önemli avantajlar sunar (Schmolka, 1972).

Pluronic F-127, noniyonik yüzey aktif maddeler sınıfına ait olup, hidrofilik (su seven) ve hidrofobik (su sevmeyen) bloklardan oluşan bir kopolimerdir. Sulu çözeltilerde misel ve jel oluşturma yeteneği vardır ve bu nedenle ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak kullanılır. Biyouyumlu ve vücuttan atılabilir özelliklere sahip olup, düşük toksisiteye sahiptir. Pluronic F-127, ilaç salımı, hücre kültürü ve biyomühendislik uygulamalarında kullanılmaktadır (Kabanov vd., 2002).

Pluronic F-127'nin su içindeki davranışları, sıcaklığa ve konsantrasyona bağlı olarak değişir. Belirli bir konsantrasyonda ve sıcaklıkta, Pluronic F-127 miseller oluşturur ve bu miseller, ilaç taşıma sistemlerinde etkin bir şekilde kullanılır. Ayrıca, belirli koşullar altında jel formu oluşturabilir, bu da yaraların kapatılması ve korunması için ideal bir ortam sağlar (Alexandridis&Hatton, 1995).

Pluronic F-127'nin hidrofilik (polietilen oksit) ve hidrofobik (polipropilen oksit) blokları, bu maddenin yüzey aktif özelliklerini sağlar. Bu özellikler, hidrofilik ve hidrofobik bileşenlerin bir araya gelmesiyle, su içinde çözünürlük ve yüzey aktivitesi sağlar. Pluronic F-127, biyolojik sistemlerle uyumlu olup, toksisite riskini minimize eder (Kabanov vd., 2002).

Pluronic F-127, yalnızca sıcaklığa bağlı davranışı nedeniyle değil, aynı zamanda biyolojik sistemlerde düşük toksisite ve yüksek biyouyumluluk özellikleri nedeniyle de dikkat çeker. Pluronic F-127'nin polimer yapısı, su ve yağ fazları arasında kendiliğinden organize olabilen mikellerin oluşumuna izin verir. Bu mikeller, ilaç moleküllerini içerebilir ve belirli koşullar altında salınmalarını sağlayabilir (Pelegrino vd., 2018).

Pluronic F-127'nin hücre kültürü ortamlarında kullanımı, hücrelerin hayatta kalma oranını artırdığı ve hücre proliferasyonunu desteklediği çalışmalarda belirtilmiştir. Ayrıca, doku mühendisliğinde biyomalzeme olarak kullanımının, hücrelerin doku yapısını yeniden oluşturmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (Lee vd., 2010).

2.4.1. Biyomedikal uygulamalardaki kullanımı

Pluronic F-127, biyomedikal ve farmasötik alanlarda geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Özellikle ilaç taşıma sistemlerinde, hücre kültürü ortamlarında ve biyomühendislik uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Pluronic F-127, düşük toksisitesi ve yüksek biyouyumluluğu sayesinde insan kullanımı için güvenlidir ve FDA (Food Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (Schmolka, 1972).

2.4.2. İlaç taşıma sistemlerinde kullanımı

Pluronic F-127'nin ilaç taşıma sistemlerindeki kullanımı, özellikle hedeflenmiş ilaç salımı ve kontrollü salım sistemlerinde önemli avantajlar sunar. Pluronic F-127 bazlı misseller ve jeller, ilaçların belirli bir bölgede toplanmasını ve yavaşça salınmasını sağlar (Kim vd., 2014). Bu ilaçların etkinliğini artırırken yan etkileri minimize ettiği bilinmektedir.

2.4.3. Hücre kültürü çalışmalarında kullanımı

Hücre kültürü ortamlarında, Pluronic F-127, hücrelerin büyümesi ve farklılaşması için uygun bir mikro ortam sağlar. Bu polimer, hücrelerin tutunmasını ve proliferasyonunu (çoğalmasını) destekler ve bu nedenle doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamalarında kullanılmaktadır (Lee vd., 2010).

2.4.4. Biyomühendislikte kullanımı

Pluronic F-127, biyomühendislik uygulamalarında da yaygın olarak kullanılır. Özellikle biyosensörlerin ve biyomedikal cihazların kaplanması, bu polimerin biyouyumluluğu önemli avantajlar sunar (Batrakova&Kabanov, 2008).

2.4.5. Yara bakımındaki rolü

Pluronic F-127'nin yara bakımında kullanımı hem ilaç salımı hem de yara kapatma için

ideal bir materyal olmasını sağlar. Jel formu, yara üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturur ve bu sayede enfeksiyon riskini azaltır. Ayrıca, misel formu ile etkin madde salımı kontrol altında tutulur ve hedeflenen bölgeye yönlendirilir (Pelegrino vd., 2018).

Pluronic F-127'nin bu çok yönlü özellikleri, onu biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda değerli bir araç haline getirir. Biyouyumluluğu, vücuttan atılabilirliği ve geniş spektrumlu biyolojik aktiviteleri, çeşitli terapötik ve koruyucu uygulamalarda kullanım potansiyelini artırır.

Pluronic F-127, yara bakımında önemli bir role sahip olan çok yönlü bir polimerdir. Termoresponsif özellikleri, biyouyumluluğu ve ilaç taşıma yetenekleri, Pluronic F-127'yi yara iyileşmesini destekleyen ve enfeksiyon riskini azaltan etkili bir tedavi seçeneği haline getirir (Schmolka, 1972).

Pluronic F-127, vücut sıcaklığında jel formuna geçme özelliği sayesinde yara yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturur. Bu bariyer, yara bölgesini dış etkenlerden (bakteri, virüs, mantar gibi) koruyarak enfeksiyon riskini azaltır. Aynı zamanda, yara bölgesinde nemli bir ortam sağlayarak iyileşme sürecini hızlandırır. Pluronic F-127'nin oluşturduğu jel tabakası, yara yüzeyine yapışarak yara kenarlarını bir arada tutar ve yara kontraksiyonunu (büzüşme) destekler, böylece yara iyileşmesini hızlandırır (Lee vd., 2010).

Pluronic F-127, antimikrobiyal ajanlarla birleştirilerek yara enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilir. Pluronic F-127 bazlı hidrojel, antiseptik veya antibiyotik gibi antimikrobiyal ajanları içerebilir ve bu ajanların yara bölgesinde kontrollü salımını sağlayarak enfeksiyon riskini azaltır (Pelegrino vd., 2018). Bu özellik, özellikle kronik yaraların tedavisinde önemli bir avantaj sağlar. Hücre kültürü çalışmaları, Pluronic F-127'nin fibroblastların çoğalmasını ve göçünü uyarak yeni doku oluşumunu hızlandığını göstermiştir (Lee vd., 2010). Ayrıca, Pluronic F-127, yara bölgesindeki enflamasyonu azaltarak ve anjiyogenez (yeni kan damarı oluşumu) sürecini destekleyerek yara iyileşmesini hızlandırır (Batrakova&Kabanov, 2008).

2.4.6. İlaç taşıma sistemleri ve kontrollü salım çalışmalarında kullanımı

Pluronic F-127, yara iyileştirici ilaçların taşınması ve kontrollü salımı için ideal bir platform sunar. İlaç yüklü Pluronic F-127 miselleri veya jelleri, yara bölgesine

uygulandığında, ilaç moleküllerini yavaş ve kontrollü bir şekilde serbest bırakır. Bu sayede, ilacın yara bölgesindeki etkinliği artar ve yan etkileri minimize edilir (Kim vd., 2014). Ayrıca, Pluronic F-127'nin termoresponsif özelliği sayesinde, ilaç salımı vücut sıcaklığına göre ayarlanabilir, bu da tedavi etkinliğini daha da artırır (Kabanov vd., 2002).

2.4.7. Pluronic F-127 bazlı hidrojeller

Yanık tedavisinde termoresponsif özelliği ile ideal bir hidrojel malzemesi olarak kullanılır. Bu hidrojeller, yanık bölgesine uygulandığında vücut sıcaklığıyla jel formuna geçer ve yara yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturur. Bu bariyer, yara bölgesini enfeksiyondan korur, nemli bir ortam sağlayarak iyileşmeyi hızlandırır ve ağrıyı azaltır. Ayrıca, Pluronic F-127 bazlı hidrojeller, antibiyotikler veya büyüme faktörleri gibi terapötik ajanların kontrollü salınımı için de kullanılabilir (Pelegrino vd., 2018).

Pluronic F-127, biyomedikal ve farmasötik alanlarda yaygın olarak kullanılan bir triblok kopolimerdir ve jel ve hidrojel formülasyonlarında önemli bir rol oynar. Pluronic F-127'nin termoresponsif özellikleri, düşük sıcaklıklarda sıvı halde bulunurken, vücut sıcaklığına ulaştığında jel formuna geçmesini sağlar. Bu özellik, jel ve hidrojel uygulamalarında büyük avantajlar sunar (Schmolka, 1972).

Pluronic F-127'nin jel formu, özellikle yara bakımında ve topikal ilaç uygulamalarında kullanılır. Jel formu, yara yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturur ve enfeksiyon riskini azaltır. Ayrıca, jel formu ilacın kontrollü ve sürekli salınımını sağlar, bu da tedavi sürecini iyileştirir (Pelegrino vd., 2018).

Hidrojeller, yüksek su içeriğine sahip üç boyutlu polimer ağlarıdır ve biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Pluronic F-127 bazlı hidrojeller, ilaç taşıma, doku mühendisliği ve yara iyileşmesi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır. Bu hidrojeller, biyouyumluluk ve biyobozunurluk gibi özellikleri sayesinde güvenli ve etkili bir tedavi sağlar (Pelegrino vd., 2018).

Pluronic F-127 bazlı hidrojeller, ilaçların kontrollü salımında önemli bir rol oynar. Sıcaklığa duyarlı özellikleri sayesinde, bu hidrojeller düşük sıcaklıklarda sıvı halde bulunurken, vücut sıcaklığına ulaştığında jel formuna geçer. Bu özellik, ilaçların belirli bir bölgede toplanmasını ve yavaşça salınmasını sağlar. Örneğin, kemoterapi ilaçlarının

tümör bölgesine hedeflenmiş bir şekilde taşınması ve kontrollü salımı, tedavi etkinliğini artırırken sistemik yan etkileri azaltır (Batrakova & Kabanov, 2008).

2.4.8. Pluronic F-127 içeren nanolifler

Elektrospinning yöntemi ile üretilen nanolifler, yüksek yüzey alanı ve gözenekli yapıları sayesinde yara iyileşmesini destekler, enfeksiyonu önler ve ilaç salınımı için uygun bir platform sağlar (Xie vd., 2021).

2.4.9. Pluronic F-127 ile kaplanmış yara örtüleri

Mevcut yara örtülerinin özelliklerini geliştirmek için kullanılabilir. Örneğin, kitosan bazlı yara örtülerinin Pluronic F-127 ile kaplanması, örtünün yapışkanlığını ve nem tutma kapasitesini artırarak yara iyileşmesini hızlandırabilir (Batrakova & Kabanov, 2008).

2.4.10. Pluronic F-127 ve diğer biyomalzemelerin kombinasyon çalışmalarında kullanımı

Diğer biyomalzemelerle, örneğin, hyaluronik asit, kolajen, aljinat ile birleştirilerek yanık tedavisi için daha etkili kompozit malzemeler oluşturulabilir. Bu kombinasyonlar, Pluronic F-127'nin termoresponsif ve ilaç taşıma özelliklerini diğer biyomalzemelerin biyouyumluluğu ve biyoaktivitesi ile birleştirerek yara iyileşmesini daha da optimize edebilir (Pelegrino vd., 2018).

2.4.11. Doku mühendisliğindeki kullanımı

Pluronic F-127 bazlı hidrojeller, doku mühendisliği uygulamalarında da yaygın olarak kullanılır. Bu hidrojeller, hücrelerin büyümesi ve farklılaşması için uygun bir mikro ortam sağlar. Hücre kültürü çalışmalarında, Pluronic F-127 hidrojelleri, hücrelerin tutunmasını ve proliferasyonunu destekler, bu da rejeneratif tıp uygulamalarında büyük önem taşır (Lee vd., 2010).

Pluronic F-127 hidrojelleri, yara bakımında etkili bir çözüm sunar. Jel formu, yaraların kapatılması ve korunması için ideal bir ortam sağlar. Bu hidrojeller, yara yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturur ve enfeksiyon riskini azaltır. Ayrıca, hidrojel formu ile etkin madde salımı kontrol altında tutulur ve hedeflenen bölgeye yönlendirilir. Bu, yaraların

daha hızlı ve etkili bir şekilde iyileşmesini sağlar (Pelegriño vd., 2018).

Pluronic F-127'nin jel ve hidrojel uygulamaları, biyomedikal ve farmasötik alanlarda önemli avantajlar sunar. Termoresponsif davranışı, biyouyumluluğu ve geniş spektrumlu biyolojik aktiviteleri, bu polimeri çeşitli terapötik ve koruyucu uygulamalarda ideal bir malzeme haline getirir.

2.5. Kitosan ve Pluronic F-127 Kombinasyonları

Kitosan ve Pluronic F127 kombinasyonları, ilaç taşıma sistemleri ve biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu iki polimerin birlikte kullanımı, biyouyumluluk, biyobozunurluk ve düşük toksisite gibi avantajlarla birlikte sinerjistik etkiler sunar. Bu bölümde, kitosan ve Pluronic F127 kombinasyonlarının avantajları, formülasyon ve uygulama alanları ile literatürdeki çalışmalara yer verilecektir.

2.5.1. Kombinasyonun avantajları

Kitosan ve Pluronic F127 kombinasyonları, farmasötik uygulamalarda çeşitli avantajlar sunar. Kitosan, antimikrobiyal özelliklere sahip doğal bir polimer olup, yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi ile bilinir. Pluronic F127 ise noniyonik bir yüzey aktif madde olup, termoresponsif özellikleri sayesinde sıcaklık değişimlerine duyarlıdır ve düşük sıcaklıklarda sıvı, vücut sıcaklığında jel formunda bulunur (Pelegriño vd., 2018). Bu özellikler, bu iki polimerin birlikte kullanılmasını cazip kılar.

Kitosan ve Pluronic F127'nin kombinasyonları, ilaç taşıma sistemlerinde kontrollü salım sağlar. Kitosan'ın pozitif yüklü yapısı, negatif yüklü ilaç molekülleri ile elektrostatik etkileşimler oluşturabilirken, Pluronic F127'nin misel ve jel formasyonları ilaçların çözünürlüğünü ve taşınabilirliğini artırır (Kabanov vd., 2002). Bu kombinasyon, ilaçların hedef bölgelere yönlendirilmesini ve salım hızının kontrol edilmesini sağlar (Pelegriño vd., 2018).

2.5.2. Formülasyon ve uygulama alanları

Kitosan ve Pluronic F127 kombinasyonları, çeşitli formülasyon ve uygulama alanlarında kullanılır. Mikro ve nanopartiküller, hidrojeller ve termoresponsif jeller gibi çeşitli formülasyonlar, ilaç taşıma sistemlerinde geniş bir kullanım yelpazesi sunar. Bu

formülasyonlar, ilaçların hedef bölgelere taşınmasını, koruyucu kaplamalarla stabilizasyonunu ve kontrollü salımını sağlar (Domínguez-Delgado vd., 2016).

Özellikle yara bakımında kitosan ve Pluronic F127 hidrojel­leri, enfeksiyon riskini azaltırken yara iyileşmesini hızlandırır. Bu hidrojel­ler, düşük sıcaklıklarda sıvı halde bulunurken, vücut sıcaklığında jel formuna geçer ve yaraların kapatılması için ideal bir ortam sağlar (Pelegrino vd., 2018).

2.5.3. Literatürdeki çalışmalar

Kitosan ve Pluronic F127 kombinasyonları üzerine yapılan literatür çalışmaları, bu kombinasyonların biyomedikal uygulamalarda etkili olduğunu göstermektedir. Domínguez-Delgado vd., tarafından yapılan çalışmada kitosan ve Pluronic F127'nin ilaç taşıma sistemlerindeki uygulamalarını ve avantajlarını detaylı bir şekilde ele alınmıştır (Domínguez-Delgado vd., 2016).

Pluronic F127'nin termoresponsif jel formu, kemoterapi ilaçlarının tümör bölgesine yönlendirilmiş bir şekilde salınmasını sağlar, bu da tedavi etkinliğini artırırken sistemik yan etkileri minimize eder (Pelegrino vd., 2018). Bu özellikleriyle kitosan ve Pluronic F-127 kombinasyonları, özellikle yara bakımı ve hedefe yönelik ilaç salımı gibi alanlarda gelecekteki uygulamalar için büyük bir potansiyel taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Bitki ve Kimyasal Maddeler

3.1.1. Bitkisel materyal

Sıvı *H. virginiana* ekstresi (Möller Pharma, Almanya, Aqua Hamamelidis USP) kullanılmıştır. Etkin maddenin spesifikasyonlarında pH 4.3 olarak belirtilmiştir. Hamamelis korteksinin 1:1 oranında seyreltilmiş su ekstraksiyonu ile elde edilen ekstresi çalışmamızda kullanılmıştır ve berrak görünümlü bir sıvı olarak gözlenmiştir.

3.1.2. Kimyasal maddeler

Madde Adı	Firma Adı
<i>Hamamelis virgiana L.</i>	: Şanlı, Türkiye
Kitosan	: BIOSYNTH, İsviçre
Pluronic F127	: Sigma-Aldrich, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

Cihaz Adı	Firma Adı
Buzdolabı	: Lebherr, Almanya
Manyetik Karıştırıcı	: Heidolph, MR 3001 K, Almanya
Otomatik Mikropipetler	: Eppendorf, Almanya
pH Metre	: OHAUS, Starter 3100, ABD
Hassas Terazı	: Mettler Toledo, ABD
Vorteks karıştırıcı	: Velp Scientifica, İtalya
Büyük kapasiteli santrifüj	: Hettich, Rotina 420 R, Almanya
Mikrosantrifüj	: Eppendorf, 5417R, Almanya
Ultrasantrifüj	: Beckman Coulter Optima XPN, Amerika
Çoklu Manyetik Karıştırıcı	: IKA, Almanya

Güç kaynağı	: Consort E861, Belçika
CO ₂ 'li İnkübatör Etüv	: Binder, ABD
Cytation 5 plaka okuyucu	: BioTek, ABD
Laminar akış kabini	: Kojair, Biowazard, Finlandiya
Flow Sitometri	: Agilent, Novocyte 3005, ABD
NTA NanoSight NS300	: Malvern Panalytical, ABD
NanoDrop One C	: Thermo Scientific, ABD
Ultrasonik Su Banyosu	: Elma, Transsonic 470/H, Almanya
Sirkülasyonlu Su Banyosu	: Lab Companies, RW-0525G, ABD

3.3. *Hamamelis virginiana* L. Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.3.1. Headspace-SPME-GC/MS ile uçucu bileşen tayini

Uygun hacimde numune cam flakona aktarıldı ve parafilm ile üzeri kapatıldı. İşlem öncesinde fiber kaplı KFME enjektörünün adsorban ile kaplı kısmı GK'de birkaç dakika temizlendi. 40°C'ye ayarlanan ısıtıcı üzerinde cam şişe içerisine, numuneye temas etmeyecek şekilde enjektör batırılıp adsorban kaplı kısmı tepe boşluğunda 15 dakika bekletildi. Fiberde adsorban olarak 65 µm kalınlığında Polidimetilsiloksan/Divinilbenzen (PDMS/DVB) kullanılmıştır. Adsorban kaplı fiber kısmı iğne içerisine çekilip cam şişeden çıkarıldıktan sonra GK'nin enjeksiyon portuna yerleştirilmiş ve fiber indirilerek optimum ısı desorbsiyonun gerçekleşmesi için 10 dakika enjektörde tutuldu. Fiber geri çekilerek iğne porttan çıkarılıp GK/KS sisteminde analiz gerçekleştirildi.

Uçucu bileşiklerin analizleri Gaz Kromatografisi (GK) ve Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GK/KS) ile eşzamanlı olarak yapılmıştır. Değerlendirme işlemleri "Başer Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi", Wiley, Adams ve MassFinder 4.1 Kütüphane Tarama Yazılımları kullanılarak, ayrıca tutunma indeksleri karşılaştırılarak yapılmıştır. (McLafferty ve Stauffer, 1989; Koenig vd., 2004).

GK Analiz Koşulları:

Sistem : Agilent 6890N

Kolon : HP-Innowax (60m x 0.25mm Ø, 0.25 µm film kalınlığı)

Taşıyıcı gaz : Helyum (0.8 mL dk-1)

Sıcaklıklar

Enjeksiyon : 250°C

Kolon : 60°C'de 10 dk, 4°C dk artışla 220°C'ye, 220°C'de 10 dk, 1°C dk

artışla 240°C'ye

Dedektör : 300°C, FID

GK/KS Analiz Koşulları

Sistem : Agilent 5975 GC-MSD

Kolon : HP-Innowax (60m x 0.25mm Ø, 0.25 µm film kalınlığı)

Taşıyıcı gaz : Helyum (0.8 mL dk-1)

Sıcaklıklar

Enjeksiyon : 250°C

Kolon : 60°C'de 10 dk, 4°C dk artışla 220°C'ye, 220°C'de 10 dk, 1°C dk

artışla 240°C'ye

Split oranı : 50:1

Elektron enerjisi : 70 eV

Kütle aralığı : 35-450 m/z

3.3.2. *in vitro* Antienflamatuvar etki çalışması: 5-lipoxygenase (5-LOX) enzimatik aktivite inhibisyonu

Enzimatik 5-LOX inhibisyon testleri Pozitif kontrol Nordihidroguaiaretik asit (NDGA) standardı ile karşılaştırmalı olarak hammaddelere ve yapılan formulasyonlara denemiştir.

Lipoksijenaz (1.13.11.12, Tip I-B, 7.9 Ünite/mg) enzim aktivitesi üzerindeki inhibitör aktiviteleri, önceki çalışmalara (Tappel 1962; Baylac ve Racine 2003; Demirci ve ark., 2018) göre 96 kuyulu kuvars plaka üzerinde spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. 1.94 mL potasyum fosfat tamponu (100 mM; pH: 8.80), 40 µL test maddesi ve 20 µL lipoksijenaz enzimi, 25°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her bir kuyuya bu karışımdan 300 µL eklendi. Daha sonra reaksiyon, 7.5 µL linoleik asit çözeltisinin eklenmesiyle başlatıldı, 234 nm'deki absorbans değişimi 10 dakika boyunca takip edildi. Deneyler 4 tekrarlı olarak yürütülmüş olup, sonuçlar yüzde inhibisyon (%) olarak verilmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (E - S) / E \times 100$$

E: Enzimin numune olmadan absorbansı.

S: Enzimin test numunesiyle absorbansı

3.4. Formülasyon Geliştirme

3.4.1. Formülasyon hazırlığı

Tez çalışması kapsamında, düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı kitosan çözeltileri içerisinde yara iyi edici özelliği bilinen *H. virginiana* ekstralarının eklenmesi ile spreylenebilecek ve yara yüzeyine püskürtüldüğünde film tabaka oluşturabilecek çözelti formunda formülasyonların hazırlanması planlanmıştır.

Formülasyonlar hazırlanırken deri bölgesine zarar vermeyecek şekilde pH derecelerinin ayarlanması parametreyi oluşturan önemli ölçütlerdendir.

3.4.2 Kitosan çözeltilerinin hazırlanması

Bu çalışmada, düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı kitosan çözeltileri hazırlanmıştır. Kitosan çözeltilerini hazırlamak için saf suyun pH'ı 5'e ayarlanmıştır (Tablo 3.1). Her bir kitosan türü için belirlenen konsantrasyonlar sırasıyla; düşük molekül ağırlıklı kitosan %4, orta molekül ağırlıklı kitosan %2.5 yüksek molekül ağırlıklı kitosan %3 olacak şekilde ayarlanmıştır. Hazırlanan çözeltiler manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak homojen bir yapı elde edilmiştir. Çözünürlüğü artırmak için 6M HCl eklenerek pH düşürülmüş ve şeffaf, berrak bir çözelti elde edilmiştir. Çözeltiler, otoklavda 121°C'de 20 dakika boyunca işlem görmüştür.

3.4.3 Pluronic F-127 çözeltilerinin hazırlanması

Pluronic F-127 çözeltileri % 30 konsantrasyonda soğuk su banyosunda manyetik karıştırıcı yardımıyla 500 rpm hızında 6 saat boyunca karıştırılarak hazırlanmıştır. Bu süreçte, Pluronic F-127'in viskozitesini dengelemek için soğuk ortam tercih edilmiştir. Çözeltinin pH'ı 3M NaOH çözeltisi eklenerek 10'a ayarlanmıştır (Tablo 3.1).

3.4.4 Taşıyıcı sistemlerin hazırlanması

Kitosan ve Pluronic F-127 çözeltileri, 1:1 oranında karıştırılarak taşıyıcı sistem oluşturulmuştur. Taşıyıcı sistemin üzerine %25 oranında *H. virginiana* distilatı eklenerek formül tamamlanmıştır. Bu karışım, homojen bir yapı elde edilene kadar karıştırılmıştır.

Tablo 3.1

Distilat İçeren ve İçermeyen İçermeyen Formülasyonların pH Değerleri

Formül	Distilat İçermeyen Formülasyonların Başlangıç pH Değeri	Distilat İçermeyen Formülasyonların Son pH Değeri	Distilat İçeren Formülasyonların Başlangıç pH Değeri	Distilat İçeren Formülasyonların Son pH Değeri
Düşük Molekül Ağırlıklı Kitosan Çözeltisi	2.332	5	2.83	5
Orta Molekül Ağırlıklı Kitosan Çözeltisi	3.94	5	3.18	5
Yüksek Molekül Ağırlıklı Kitosan Çözeltisi	3.9	5	3.27	5
Pluronic F-127 %30 Çözeltisi	7.56	10	7.56	10

3.4.5. Film ve biyofilm hazırlığı

Hazırlanan kitosan çözeltilerinin deri üzerine uygulanmasından sonra kuruması ve kuruduktan sonra oluşturduğu film tabaksının esnek olmayı nedeniyle, artan sıcaklığa bağlı jelleşme özelliği gösteren Pluronic F-127 çözeltilerinin formülasyona dahil edilmesi planlanmıştır. Bu amaçla, hazırlanan kitosan çözeltileri, Pluronic F-127 ve *H. virginiana* ekstraktları 1:1 oranında karıştırılarak film ve biyofilm hazırlığı gerçekleştirilmiştir. Bu kombinasyonlar farklı Pluronic yüzdeleri (%11.25), kitosan moleküler ağırlıkları (düşük, orta, yüksek), kitosan yüzdeleri (%1.18, %0.94, %1.12) ve *Hamamelis virginiana* L. yüzdeleri (%25) içermektedir.

Formülasyon denemelerinde kullanılan çözeltiler ve oranları tablo 3.2. ve 3.3.'de sunulmuştur. Aşağıdaki fotoğraflar, film ve biyofilm hazırlığını göstermektedir:

Tablo 3.2

H. Virginiana Ekstresi İçeren Formüllerin Konsantrasyon Değerleri (A/H)

Pluronic Yüzdesi (%)	Kitosan Molekül Ağırlığı	Kitosan Yüzdesi (%)	<i>H. virginiana</i> Yüzdesi (%)	Eklenen Madde
11.25	Düşük	1.18	25	<i>H. virginiana</i>
11.25	Orta	0.94	25	<i>H. virginiana</i>
11.25	Yüksek	1.12	25	<i>H. virginiana</i>

Tablo 3.3

H. Virginiana Distilatı İçermeyen Formüllerin Konsantrasyon Değerleri (A/H)

Pluronic Yüzdesi (%)	Kitosan Molekül Ağırlığı	Kitosan Yüzdesi (%)	<i>H. virginiana</i> Yüzdesi (%)	Eklenen Madde
11.25	Düşük	1.18	0	Su
11.25	Orta	0.94	0	Su
11.25	Yüksek	1.12	0	Su

3.5. *In vitro* Testler

3.5.1. Agar kuyu difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite belirlenmesi

-85 °C ve -20 °C’de muhafaza edilen bakteriyel kültürler, Mueller Hinton Agar (MHA) kullanılarak 37 °C’de 24-48 saat süreyle inkübe edilerek yeniden canlandırılmıştır. *E. coli* NRRL B-3008, *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. striatum* ATCC BAA 1293 ve *S. aureus* ATCC BAA 44 gibi bakteriler aerobik koşullarda inkübe edilmiştir. *C. albicans* ATCC 90028 suşu ise Sabouraud Dextrose Agar (SDA) kullanılarak 37 °C’de 48 saat inkübe edilerek fungal kültür elde edilmiştir. Mikroorganizmaların yoğunlukları, türbidometre ile Mc Farland No: 0.5 standardına göre ayarlanmıştır (CLSI, 2006).

Bakteriler için amoksisilin ve kloramfenikol pozitif kontrol olarak kullanılmış ve 128 µg/mL konsantrasyonunda çalışılmıştır. Maya suşu için ise amfoterisin B ve ketokonazol 160 µg/mL konsantrasyonlarında pozitif kontrol olarak kullanılmıştır (CLSI, 2014).

Agar kuyu difüzyon yöntemi, 90 mm çapındaki Petri kaplarıyla gerçekleştirilmiştir. 100 µL bakteri süspansiyonu, 15 mL Mueller Hinton Agar (MHA) ortamına, 100 µL maya

süspansiyonu ise Sabouraud Dextrose Agar (SDA) üzerine yayılmış ve aşılanmıştır. Her bir Petride 6 mm çapında kuyular açılmış ve bu kuyulara 30 µL örnek eklenmiştir. Antibakteriyel aktivite, 37 °C'de 24 saat inkübasyon sonrasında, inhibisyon bölgelerinin çaplarının ölçülmesiyle değerlendirilmiştir (Valgas vd., 2007).

3.5.2. Hücre proliferasyonu ve canlılık testi sonuçları (MTT Testi)

Bu tez çalışmasında, geliştirilen formülasyonların hücresel düzeydeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla, insan göbek toplardamar endotelial hücresi HUVEC kullanılmıştır. Bu hücre hattı, formülasyonların biyoyumluluk ve sitotoksikite profillerini değerlendirmek için uygun bir modeldir. Hücrelerin çoğaltılması ve formülasyonların uygulanması için hücre kültürü çalışmaları yapılmıştır. Tüm hücre hatları için besiyeri olarak %10 Fetal Bovine Serum, %1 penisilin-streptomisin, %1 glutamin içeren DMEM tercih edilmiştir. Hücreler, MTT çalışmaları süresince 37°C sıcaklıkta, %5 CO₂ ve %95 hava içeren bir atmosferde inkübe edilmiştir. Hücre canlılık oranlarını belirlemek amacıyla MTT testi uygulanmıştır. MTT, hücre yoğunluklarını ve metabolik aktiviteyi ölçmek için yaygın olarak kullanılan güvenli ve uygun maliyetli bir kolorimetrik yöntemdir. Bu yöntem, sarı renkli ve çözünür MTT'nin, canlı hücrelerin mitokondriyal redüktaz enzimleri tarafından indirgenerek çözünmez mor formazan kristallerine dönüşmesine dayanır. Hücre canlılığını belirlemek için bu kristaller, belirli bir çözeltide çözülerek absorbans değeri ölçülür. Test, 550-600 nm dalga boyu aralığında spektrofotometrik analiz ile yapılır.

MTT testi ile formülasyonların sitotoksikite seviyeleri değerlendirilmiştir. Formülasyonların yer aldığı test gruplarından elde edilen sonuçlar, sadece besiyeri uygulanan kontrol grubuna kıyasla analiz edilmiştir. Kontrol grubunun absorbans değeri %100 canlılık olarak kabul edilmiştir. Farklı derişimlerdeki formülasyonların uygulandığı hücrelerden elde edilen absorbans değerleri ile kontrol grubu karşılaştırılarak, göreceli % canlılık hesaplanmıştır. Eğer %100'ün altında bir canlılık değeri elde edilirse, bu formülasyonun belirli bir oranda toksik etki gösterdiği kabul edilmiştir. Hücrelerin %50 canlılık azalmasına yol açan formülasyon konsantrasyonu IC₅₀ değeri olarak kabul edilmiştir. Deneysel süreçte, hücreler 24 saat boyunca inkübe edilmiş, ardından formülasyonlar farklı konsantrasyonlarda hücrelere uygulanmıştır. 24 saat sonunda her kuyucuğa, 20 µL MTT boyası eklenmiş ve 3 saatlik inkübasyon sonrası kuyucuklardaki boya uzaklaştırılarak, DMSO eklenmiştir. 570 nm'de absorbans değerleri ölçülerek % canlılık hesaplanmıştır. Formülasyonlara ait bu veriler, biyoyumluluk ve sitotoksikite değerlendirmeleri için kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. *H. virginiana* ve Formülasyonlarda Uçucu Bileşen Analizi

Tablo 4.1

HS-SPME-GK/KS sonuçları

Bileşen	A %	B %
Etanol	79.3	88.8
Nonan	-	-
Undekan	-	-
Etil Benzen	-	-
Dodekan	0.2	1.6
4-Metildodekan	0.4	-
<i>p</i> -Simen	-	-
1,8-Sineol	-	0.3
4,6-Dimetildodekan	0.3	-
(<i>E</i>)-2-Heksenal	-	0.2
3-Oktanon	-	0.1
6-Metil-5-Hepten-2-On	-	0.1
1-Heksanol	-	0.6
(<i>Z</i>)-3-Heksen-1-Ol	-	0.7
3-Oktanol	-	0.3
Tetradekan	-	0.3
Nonanal	-	0.1
Prehniten	0.3	-
Duren	1.4	-
1-Okten-3-ol	-	4.1
Trans-Linalol Oksit (furanoid)	-	-
Furfural	0.5	-
2-Etil Hekzanol	-	-
1-Metilinden	0.3	-
Kafur	0.2	0.1
Linalol	-	0.5
1-Oktanol	-	0.1
Hekzadekan	-	0.1
Terpinen-4-ol	-	tr
İzoforon	1.3	-
3- <i>p</i> -Mentanol	-	-
5-6-Dimetilinden	tr	-
Anetol	-	0.1
Alfa-Humulen	-	-
Fençil Alkol	-	tr
Borneol	-	0.1
Naftalin	0.2	-
Mirtenol	-	0.1
Metil Salisilat	0.2	-
İyonol	-	-
Öjenol	-	0.1
Karvakrol	-	tr

A, Witch Hazel (*Hamamelis*) (ŞANLI); B, *H. virginiana* (MÖLLER) Distilatı.

Çalışmada, *H. virginiana* distilatlarının uçucu bileşen profili, Şanlı (A) ve Möller (B) kaynaklı distilatlar üzerinden HS-SPME-GC/MS yöntemi ile analiz edilmiştir.

Şanlı distilatında ana bileşen olarak etanol (%79.3) tespit edilmiştir. Bunun yanında terapötik açıdan önemli bileşenler olan 1,8-sineol (%0.3), linalool (%0.5) ve kafur (%0.2) belirlenmiştir. Bu bileşenlerin, *H. virginiana*'nın antioksidan, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri ile ilişkilendirildiği literatürde sıkça vurgulanmıştır (Engel vd., 1998; González vd., 2010). Ayrıca, Durene (%1.4) ve Prehnitene (%0.3) gibi bileşikler de distilatın uçucu profilini zenginleştiren diğer maddeler olarak tespit edilmiştir.

Möller distilatında ise etanol oranı daha yüksek (%88.8) bulunmuş, ancak Şanlı distilatında tespit edilen 1,8-sineol, linalool ve kafur gibi bileşenler ya çok düşük oranlarda ya da tamamen eksik tespit edilmiştir.

4.2. *Hamamelis virginiana* ve Formülasyonlarda Antienflamatuvar Etkinlik

H. virginiana distilatlarının ve hazırlanan formülasyonun Antienflamatuvar etkinlikleri 5-LOX enzimi üzerine olan etkileri üzerinden araştırılmıştır. Numuneler %2'lik konsantrasyonda araştırılmış ve pozitif kontrol olarak kullanılan NDGA ile sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.2.'de verilen sonuçlara göre *H. virginiana* içeren numunelerden *H. virginiana* (ŞANLI) distilatı 5-LOX üzerine 28.9 ± 8.77 oranında inhibisyon ile en kuvvetli örnek olmuştur.

Tablo 4.2

5-LOX inhibisyon sonuçları

Numune (Son kons. %2)	İnhibisyon %
<i>Hamamelis virginiana</i> distilatı (ŞANLI)	28.9 ± 8.77
HMM distilatı (Möller)	15 ± 2.37
NDGA (16 µg/mL)	91.5 ± 1.2
NDGA IC ₅₀ (µg/mL)	0.2 ± 0.05

NDGA 16 µg/mL konsantrasyonda denenmiş ve 91.5 ± 1.2 oranında inhibitör etki göstermiştir. Ayrıca IC₅₀ değeri de hesaplanmış ve sonuç 0.2 ± 0.05 µg/mL olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, *H. virginiana* distilatının lipoksigenaz (5-LOX) enzimi üzerindeki inhibitör etkisi değerlendirilmiş ve literatürdeki bulgularla karşılaştırılmıştır. 5-LOX enzimi,

inflamatuvar mediatörlerin sentezinde önemli bir role sahiptir ve bu enzimin inhibisyonu, antienflamatuvar etkinliğin önemli bir göstergesidir.

Çalışmamızda, *H. virginiana* distilatı (Şanlı) 28.9 ± 8.77 inhibisyon oranı ile 5-LOX enzimi üzerinde orta düzeyde bir etki göstermiştir. Ancak, Möller kaynaklı distilat 15 ± 2.37 inhibisyon oranı ile daha düşük bir etki sergilemiştir. Bu farklılık, distilatların tedarik edildiği kaynağa, üretim süreçlerine ve içerdiği fenolik bileşikler ile tanenlerin yoğunluğuna bağlı olabilir. Literatürde, fenolik asitler ve tanenlerin 5-LOX enzimi inhibisyonunda etkin olduğu belirtilmiştir (González vd., 2010). Şanlı distilatının daha yüksek etkinliği, bu bileşiklerin yoğunluğunun daha fazla olabileceğine işaret etmektedir.

H. virginiana'nın antienflamatuvar etkinliği, içerdiği fenolik bileşikler ve tanenler ile ilişkilendirilmiştir. González vd., bu bileşenlerin enflamasyonu azaltıcı özelliklere sahip olduğunu bildirmiştir (González vd. 2010). Hughes-Formella vd., Hamamelis distilatlarının UV kaynaklı enflamasyonu baskılayabildiğini ve cilt üzerinde yatıştırıcı etkiler sergilediğini rapor etmiştir (Hughes-Formella vd., 2002).

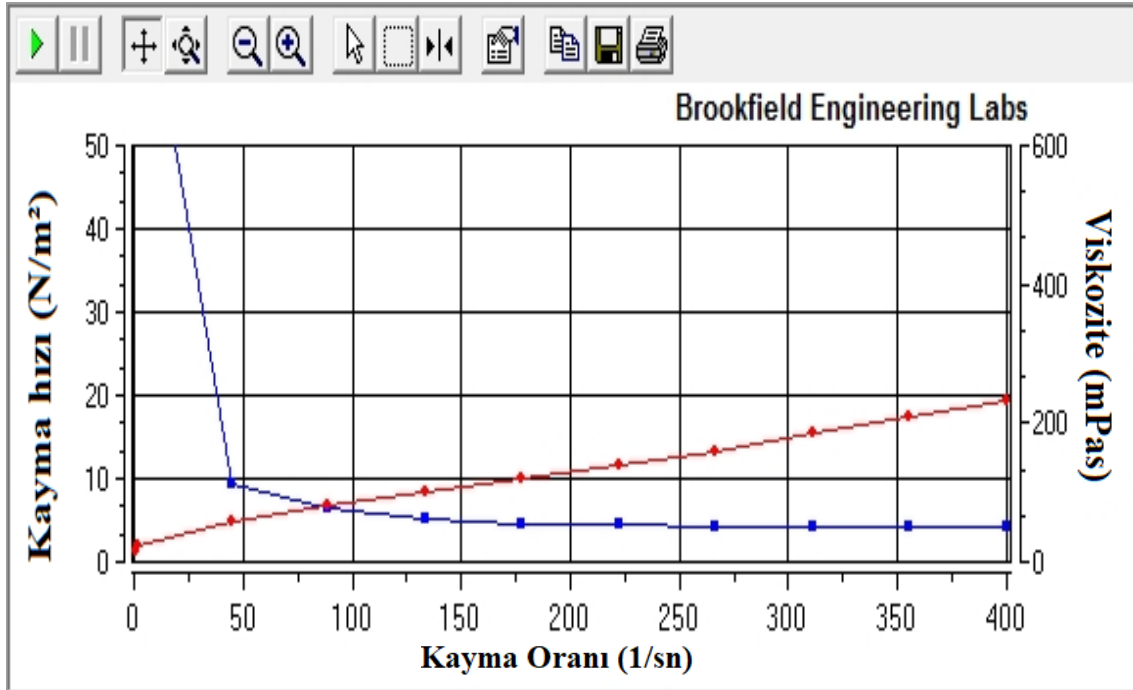
Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, literatürde belirtilen bu etkilerle uyumludur ve *H. virginiana* distilatının 5-LOX enzimi üzerindeki inhibitör etkisini doğrulamaktadır.

4.3. Reolojik Davranış

25°C ve 37°C olmak üzere iki farklı sıcaklıkta ve farklı molekül ağırlıklarına sahip kitosan içeren formüllerin Pluronic F127 ve *H. virginiana* distilatı oranları sabit olmak üzere toplam 12 ölçümle reolojik davranışları Brookfield reometresiyle ölçülmüş olup sonuçlar aşağıdaki gibidir.

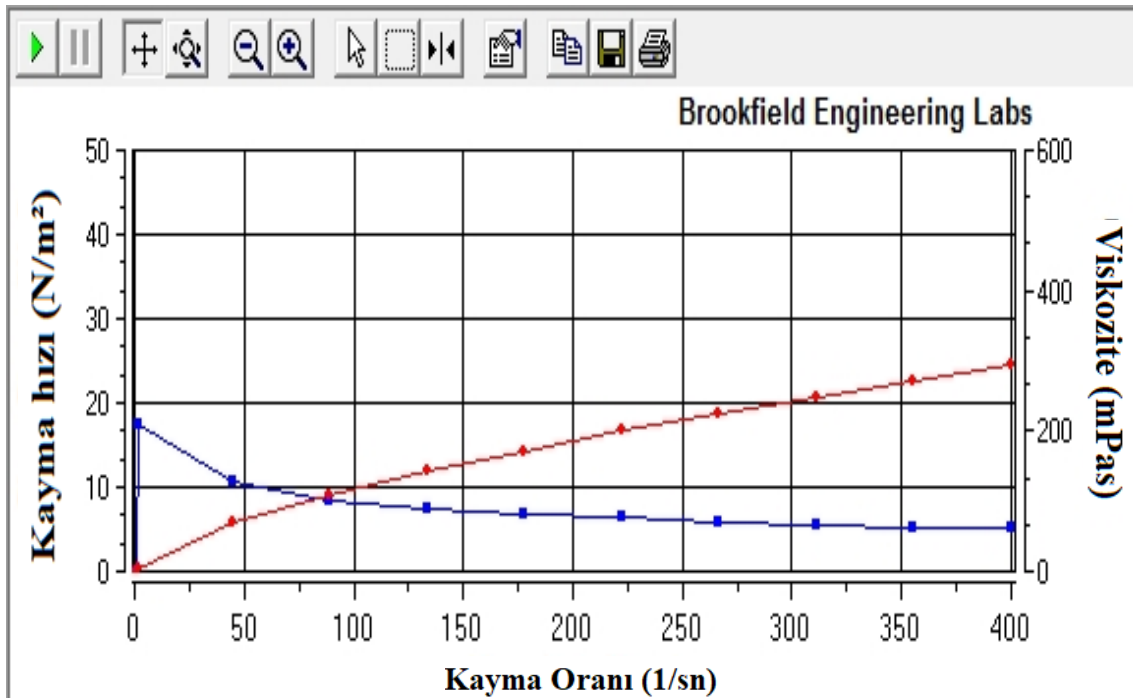
Şekil 4.1

25 °C Düşük Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F127 İçeren Formülasyona Ait Reogram



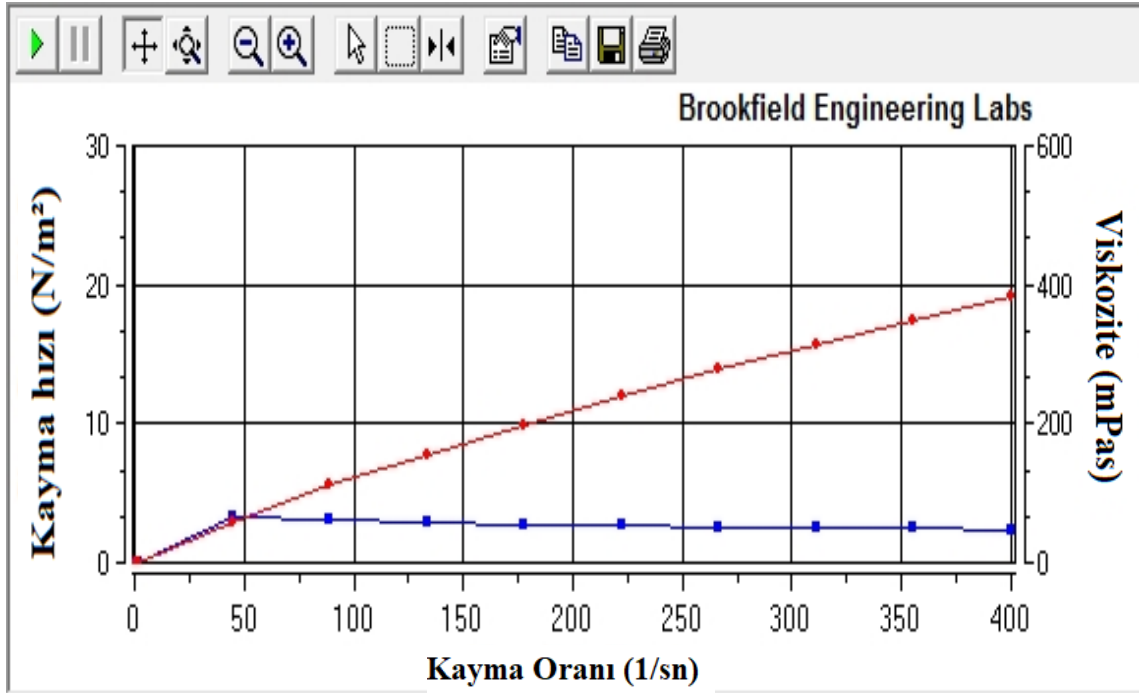
Şekil 4.2

25 °C Düşük Molekül Ağırlıklı Kitosan, Pluronic F127 Ve H. Virginiana Distilatı İçeren Formülasyona Ait Reogram



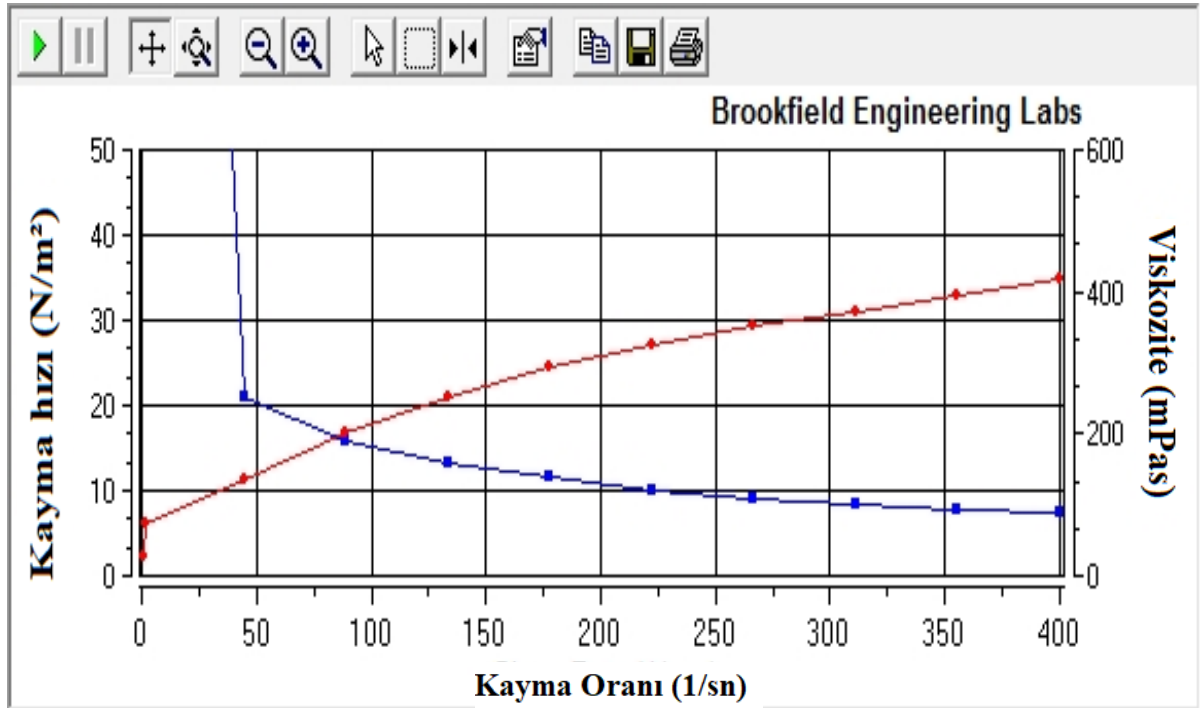
Şekil 4.3

37 °C Düşük Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F127 İçeren Formülasyona Ait Reogramasyona Ait Reogram



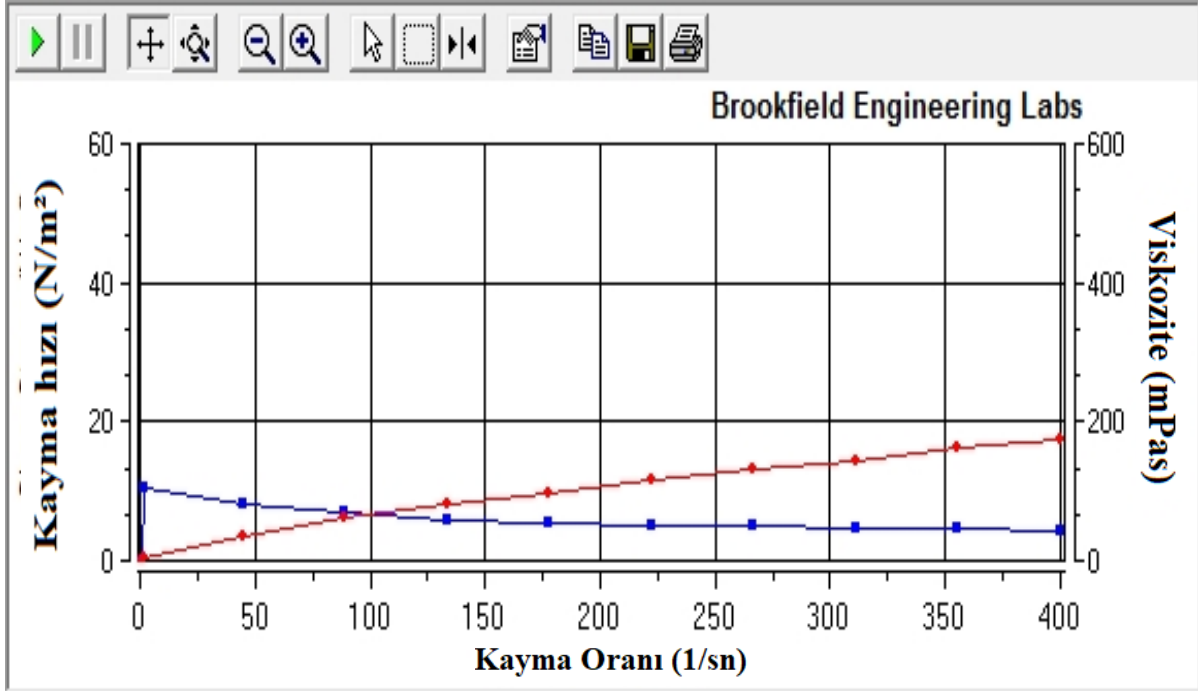
Şekil 4.4

37 °C Düşük Molekül Ağırlıklı Kitosan, Pluronic F127 Ve H. Virginia Distilatı İçeren Formülasyona Ait Reogram



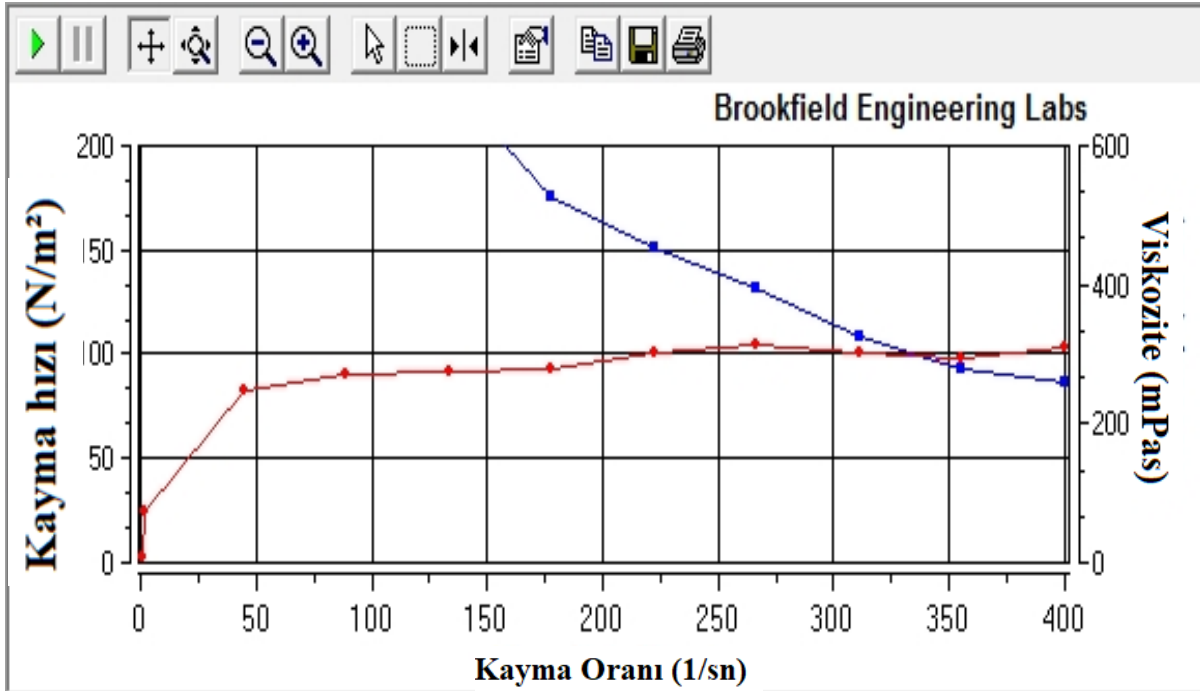
Şekil 4.5

25 °C Orta Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F127 İçeren Formülasyona Ait Reogram



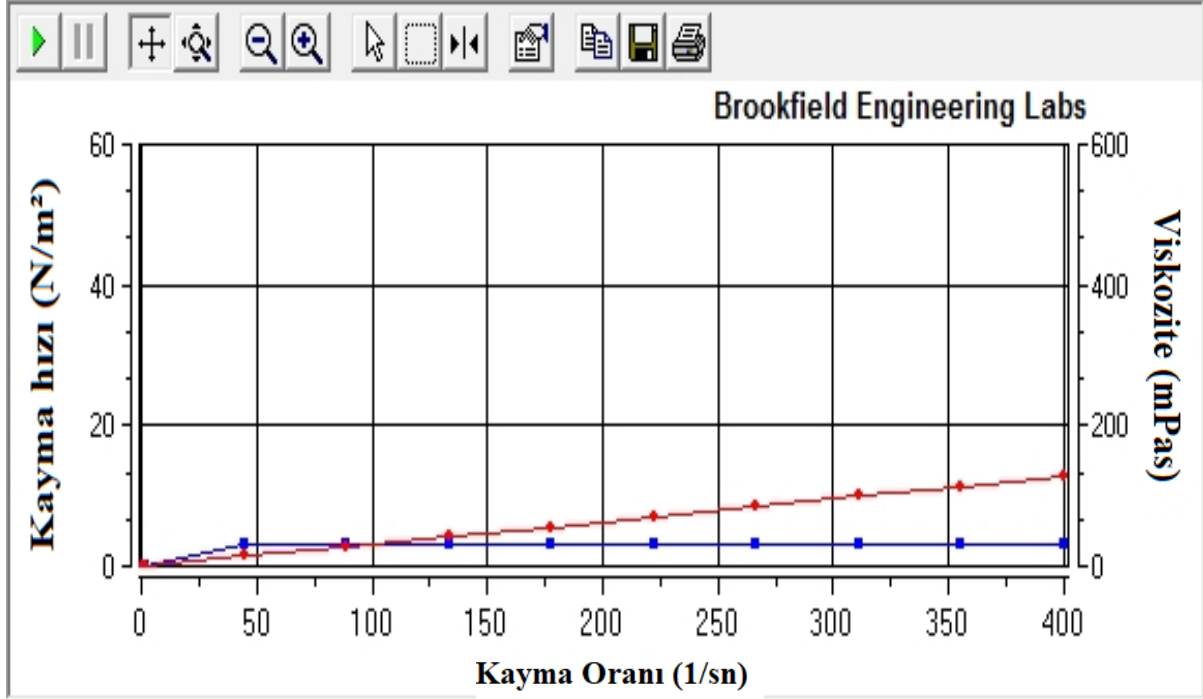
Şekil 4.6

25 °C Orta Molekül Ağırlıklı Kitosan, Pluronic F127 Ve H. Virginiana Distilatı İçeren Formülasyona Ait Reogram



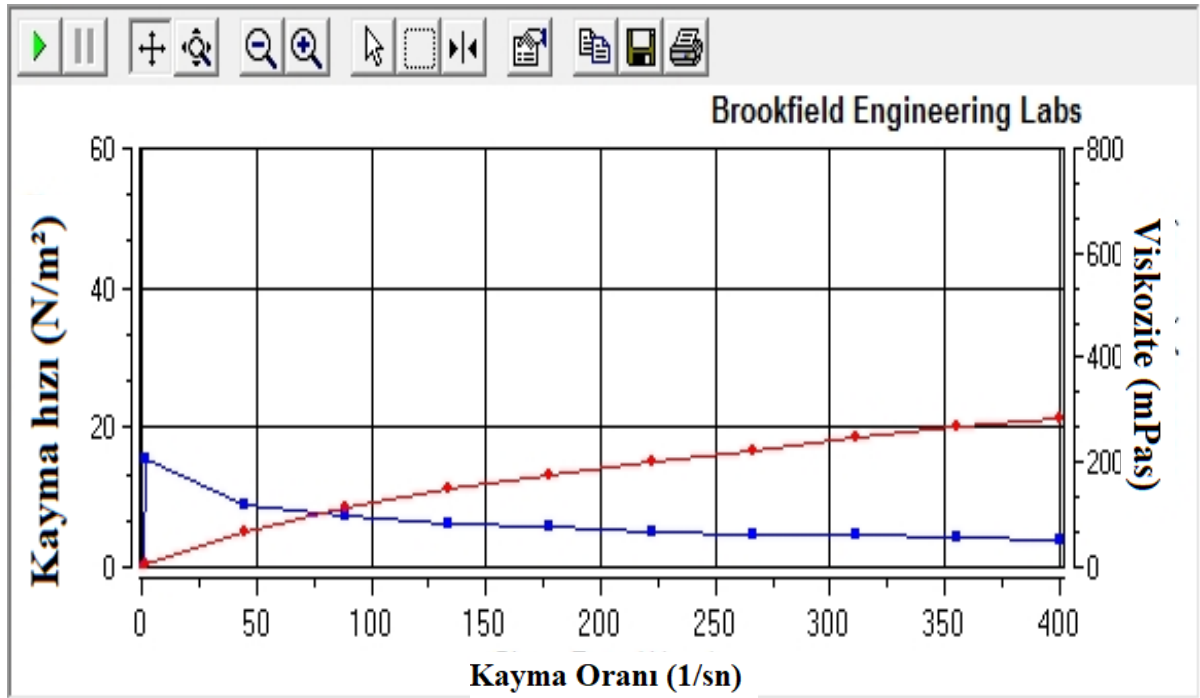
Şekil 4.7

37 °C Orta Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F127 İçeren Formülasyona Ait Reogram



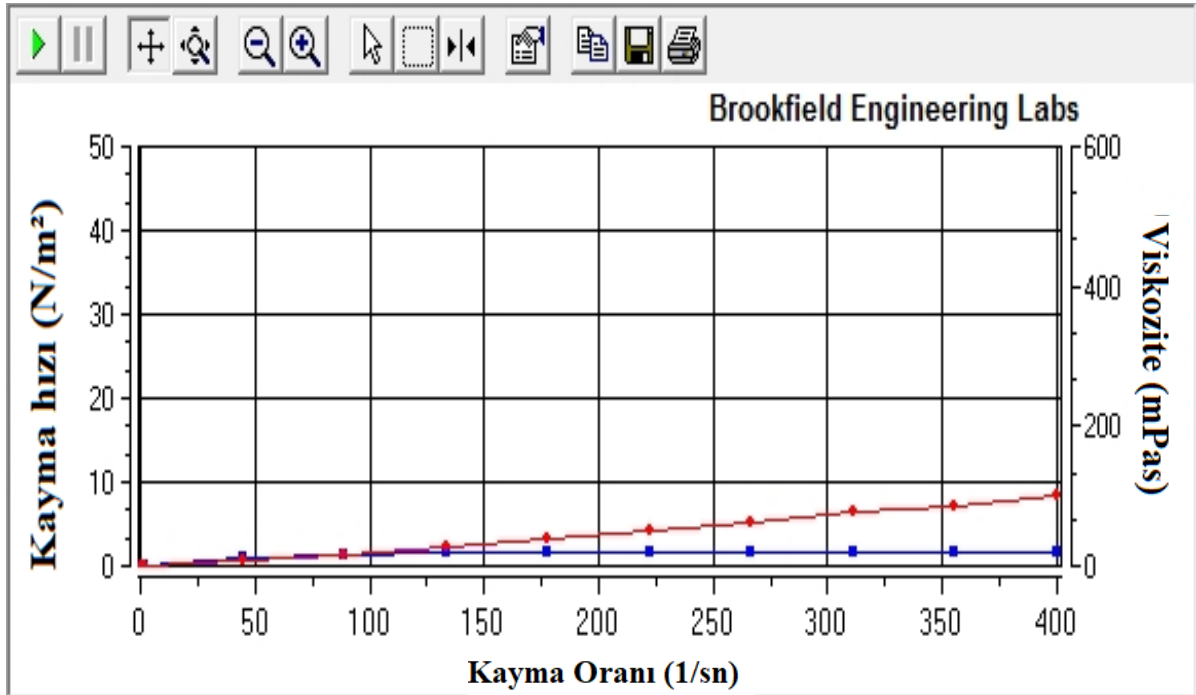
Şekil 4.8

37 °C Orta Molekül Ağırlıklı Kitosan, Pluronic F127 Ve H. Virginiana Distilatı İçeren Formülasyona Ait Reogram



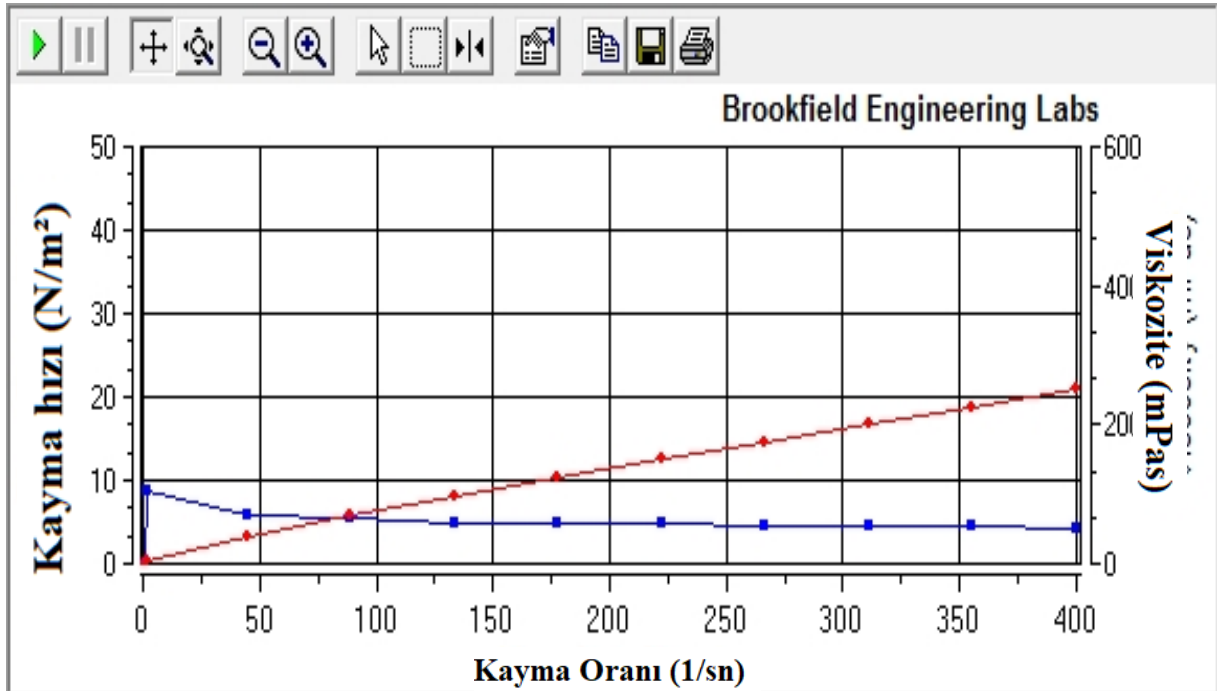
Şekil 4.9

25 °C Yüksek Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F127 İçeren Formülasyona Ait Reogram



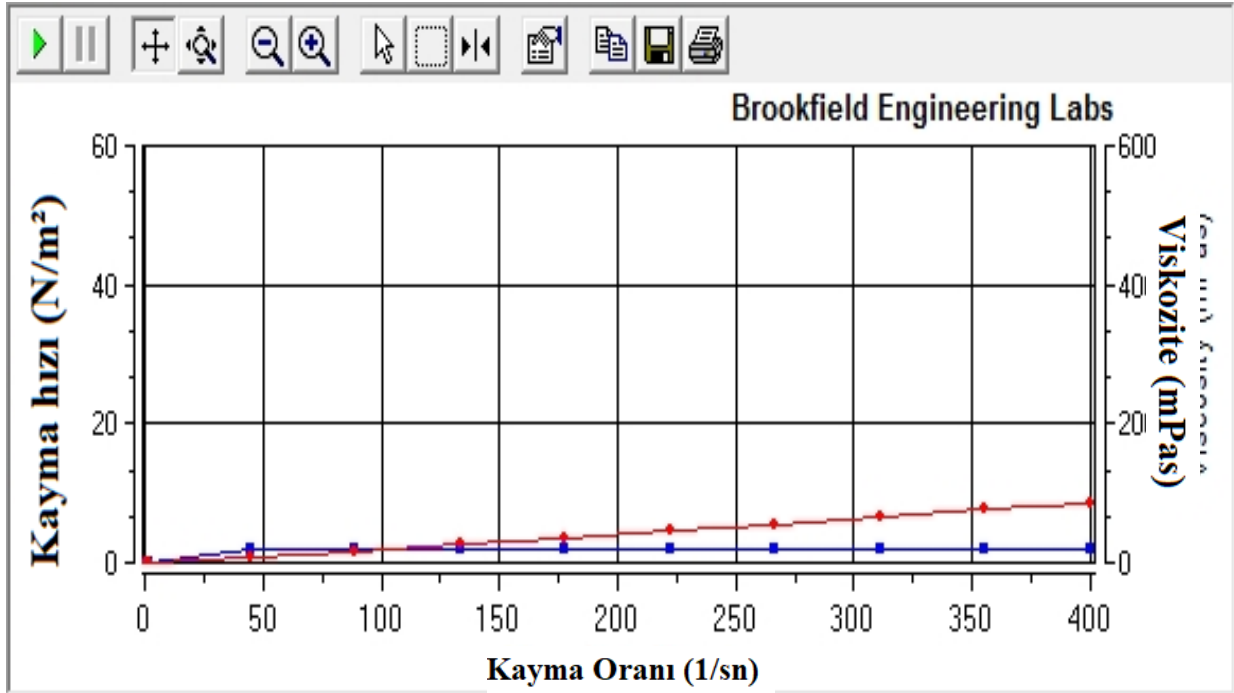
Şekil 4.10

25 °C Yüksek Molekül Ağırlıklı Kitosan, Pluronic F127 Ve H. Virginiana Distilatı İçeren Formülasyona Ait Reogram



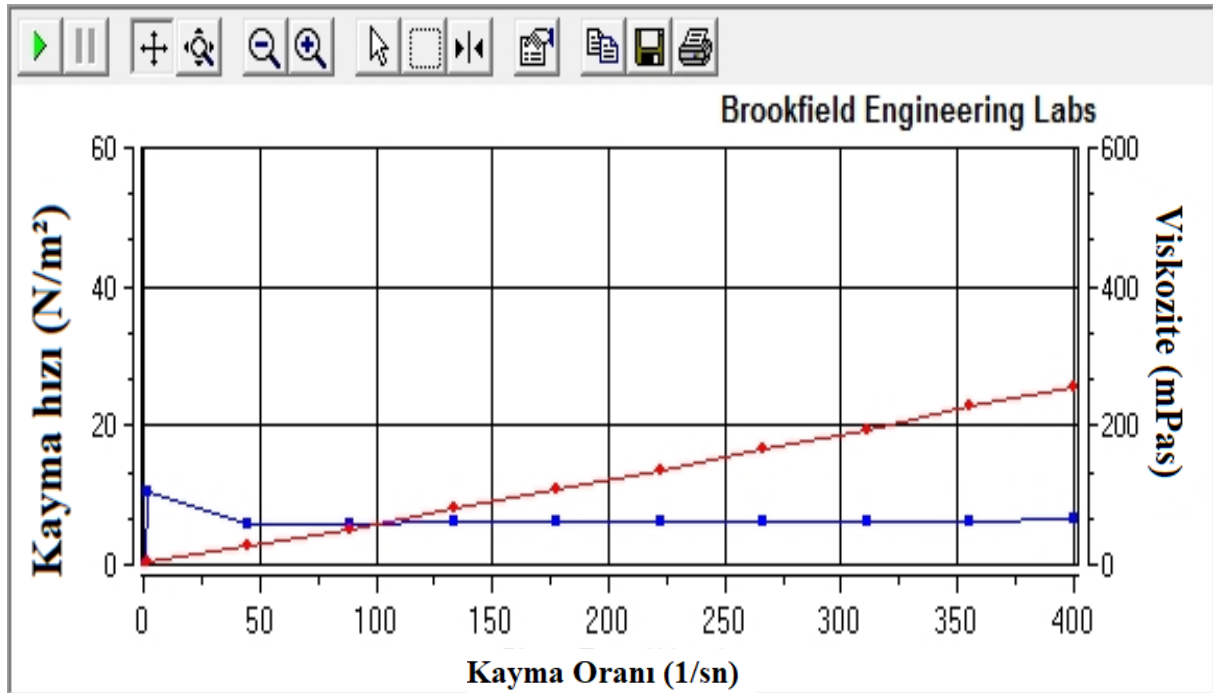
Şekil 4.11

37 °C Yüksek Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F127 İçeren Formülasyona Ait Reogram



Şekil 4.12

37°C Yüksek Molekül Ağırlıklı Kitosan,Pluronic F127 Ve H. Virginiana Distilatı İçeren Formülasyona Ait Reogram



Reolojik analizler sonucunda kitosan içeren formülasyonların molekül ağırlığı, sıcaklık ve içerdiği bileşenler (Etkin veya *H. virginiana*) doğrultusunda farklı akış modelleri sergilediği gözlemlenmiştir. Düşük molekül ağırlıklı kitosan formülasyonları, etkin madde içermeyen ve *H. virginiana* içerikli varyasyonlarına göre farklılıklar göstermektedir.

Etkin madde içermeyen formülleri (Tablo 4.1 ve 4.3), 25°C’de Newtonyen akış sergilemekte olup, düşük viskozite ile sabit bir akışkanlık göstermektedir. Ancak 37°C’de sıcaklığın etkisiyle formülasyonlar psödoplastik akışa dönüşerek kayma hızı arttıkça viskozite azalmaya başlar.

H. virginiana içeren formüller (Tablo 4.2 ve 4.4) ise 25°C’de viskozitesini artırarak psödoplastik akış gösterir. 37°C’de bu formülasyonlar daha yoğun bir jel haline dönüşür ve yarı katı jel yapısına geçer.

Orta molekül ağırlıklı kitosan formülasyonları, etkin madde içermeyen ve *H. virginiana* içerikli varyasyonlarda daha farklı reolojik davranışlar sergilemektedir. Etkin madde içermeyen formülleri (Tablo 4.5 ve 4.7), 25°C ve 37°C’de psödoplastik akış göstermekte olup, kayma hızı arttıkça viskozitenin azaldığı ve formülasyonların daha akıcı hale geldiği gözlemlenmiştir. Bu da uygulama sırasında yayıla bilirliliği artıran bir etki yaratmaktadır.

H. virginiana içeren formüller (Tablo 4.6 ve 4.8), her iki sıcaklıkta da psödoplastik akış sergilemekte ve kayma hızı arttıkça viskozitenin düşmesiyle daha kolay yayılan bir yapı oluşturmaktadır. Ancak 37°C’de jel benzeri yapıya dönüşüm eğilimi gösterir.

Yüksek molekül ağırlıklı kitosan formülasyonlarında ise farklı sıcaklıklarda daha belirgin viskozite değişimleri gözlemlenmiştir. Etkin madde içermeyen formülleri (Tablo 4.9 ve 4.11), özellikle 25°C’de psödoplastik akış gösterirken, 37°C’de formülasyon daha az akışkan bir yapıya geçerek jel benzeri bir yapıya dönüşmektedir.

H. virginiana içeren formüller (Tablo 4.10 ve 4.12) ise 37°C’de jel benzeri akış göstermekte olup, sıcaklıkla birlikte viskozitenin daha da arttığı ve formülasyonun yarı katı jel formunda bulunduğu gözlemlenmiştir.

Park vd., kitosan-Pluronic F-127 kombinasyonlarının sıcaklığa duyarlı hidrojeller oluşturduğunu ve bu formülasyonların sıcaklık artışıyla jel benzeri yapıya dönüştüğünü belirtmiştir. Benzer şekilde, bu çalışmada da düşük ve yüksek molekül ağırlıklı kitosan içeren formülasyonların sıcaklıkla birlikte viskozitesinin arttığı ve dayanıklı jel yapılar oluşturduğu

gözlemlenmiştir. Orta molekül ağırlıklı kitosan formülasyonlarının sıcaklık artışıyla plastik akış modeline geçiş yaparak viskozitede belirgin bir azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu davranış, Park'ın termoresponsif sistemler üzerine yaptığı gözlemlerle uyumluluk göstermektedir (Park vd., 2009).

Pellegroni vd., kitosan bazlı hidrojellerin viskozitesinin, kullanılan bileşenlerin kombinasyonuna bağlı olarak artırılabilirliğini ve bu durumun biyolojik uygulamalarda avantaj sağladığını ifade etmiştir. Bu çalışmada ise *H. virginiana* distilatının eklenmesiyle reolojik özelliklerin iyileştirildiği ve viskozitede anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı kitosan içeren formülasyonlarda bu artışın daha belirgin olduğu ve distilatın jel yapısının dayanıklılığını artırıcı bir etki sağladığı gözlemlenmiştir. Düşük molekül ağırlıklı formülasyonların Newtonyen akış modelini koruması ve sıcaklık değişimlerinden etkilenmemesi ise Pellegroni'nin çalışmasında belirtilen kitosan bazlı hidrojellerin stabilitesi ile paralellik göstermektedir (Pellegroni vd., 2018).

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular hem Park'ın termoresponsif sistemler hem de Pellegroni'nin viskozite ve dayanıklılık üzerine olan çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir. *H. virginiana* distilatının reolojik özelliklere olan olumlu etkisi, viskozitenin ve yapısal dayanıklılığın artırılması ile kendini göstermiştir. Bu durum, formülasyonların uygulama performansını iyileştirerek klinik kullanım potansiyelini artırmaktadır.

4.4. Antimikrobiyal etkinlik

Deney paralelli olarak gerçekleştirilmiştir. Ortalama inhibisyon çapları Tablo 4.3'de verilmiştir.

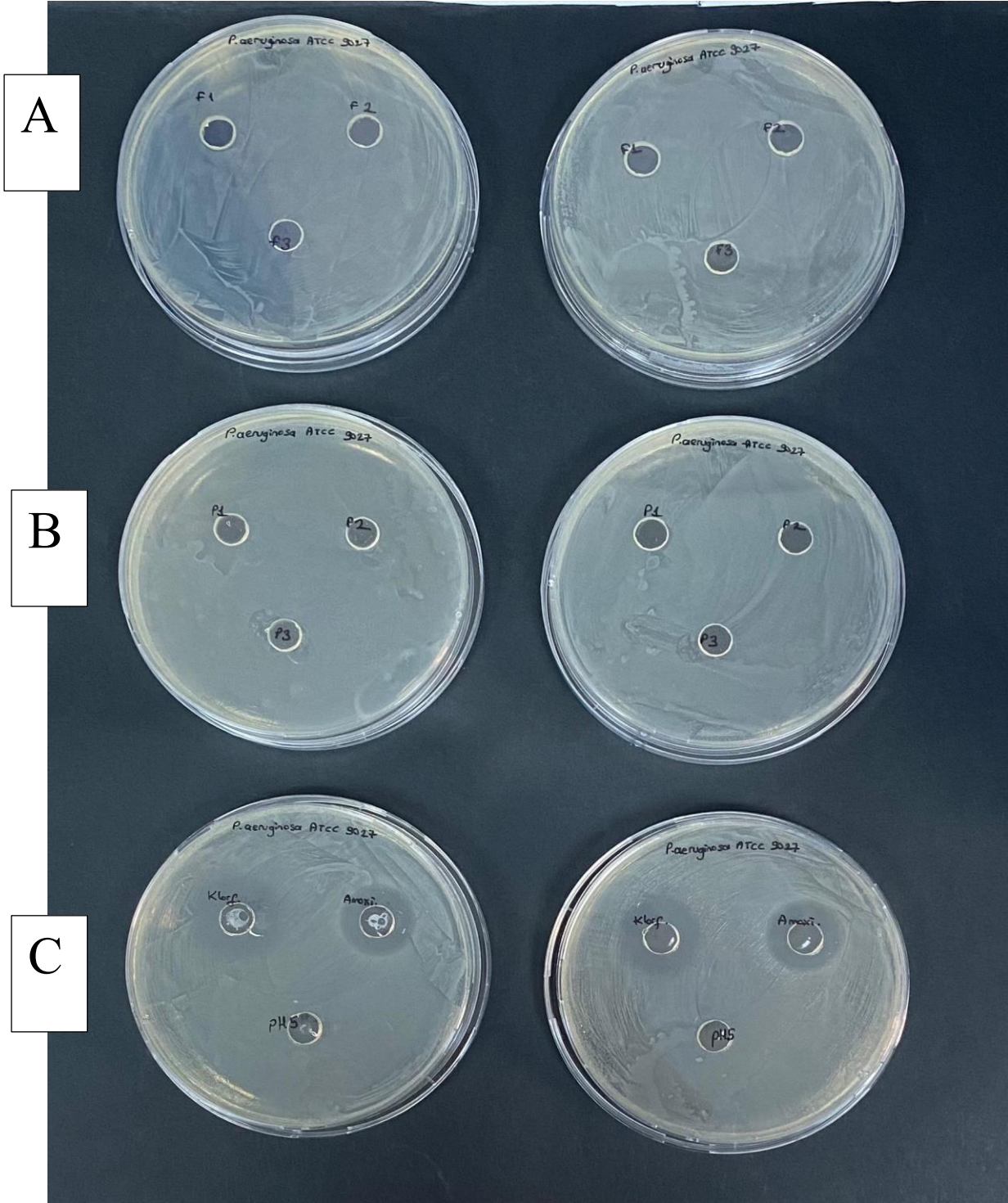
Tablo 4.3

Test Numuneleri Ve Standart Antimikrobiyallerin Agar Kuyu Difüzyon Yöntemi İle Antimikrobiyal Aktivite (Mm) Sonuçları

Numune	<i>E. coli</i> NRRL B-3008	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. striatum</i> ATCC BAA 1293	<i>S. aureus</i> ATCC BAA 44	<i>C. albicans</i> ATCC 90028
Düşük HMM	-	-	-	5,5	-	12,75
Orta HMM	-	-	-	-	-	11,6
Yüksek HMM	-	-	-	-	-	5
Düşük etkin madde içermeyen	-	-	-	19,25	-	12,5
Orta etkin madde içermeyen	-	-	-	21	-	11,25
Yüksek etkin madde içermeyen	-	-	-	20,75	-	5
pH 5	-	-	-	-	-	-
Amoksisilin	16	37,25	19	28	16,5	-
Kloramfenikol	20,25	29	19,25	17	-	-
Amfoterisin-B	-	-	-	-	-	27,25
Ketokonazol	-	-	-	-	-	-

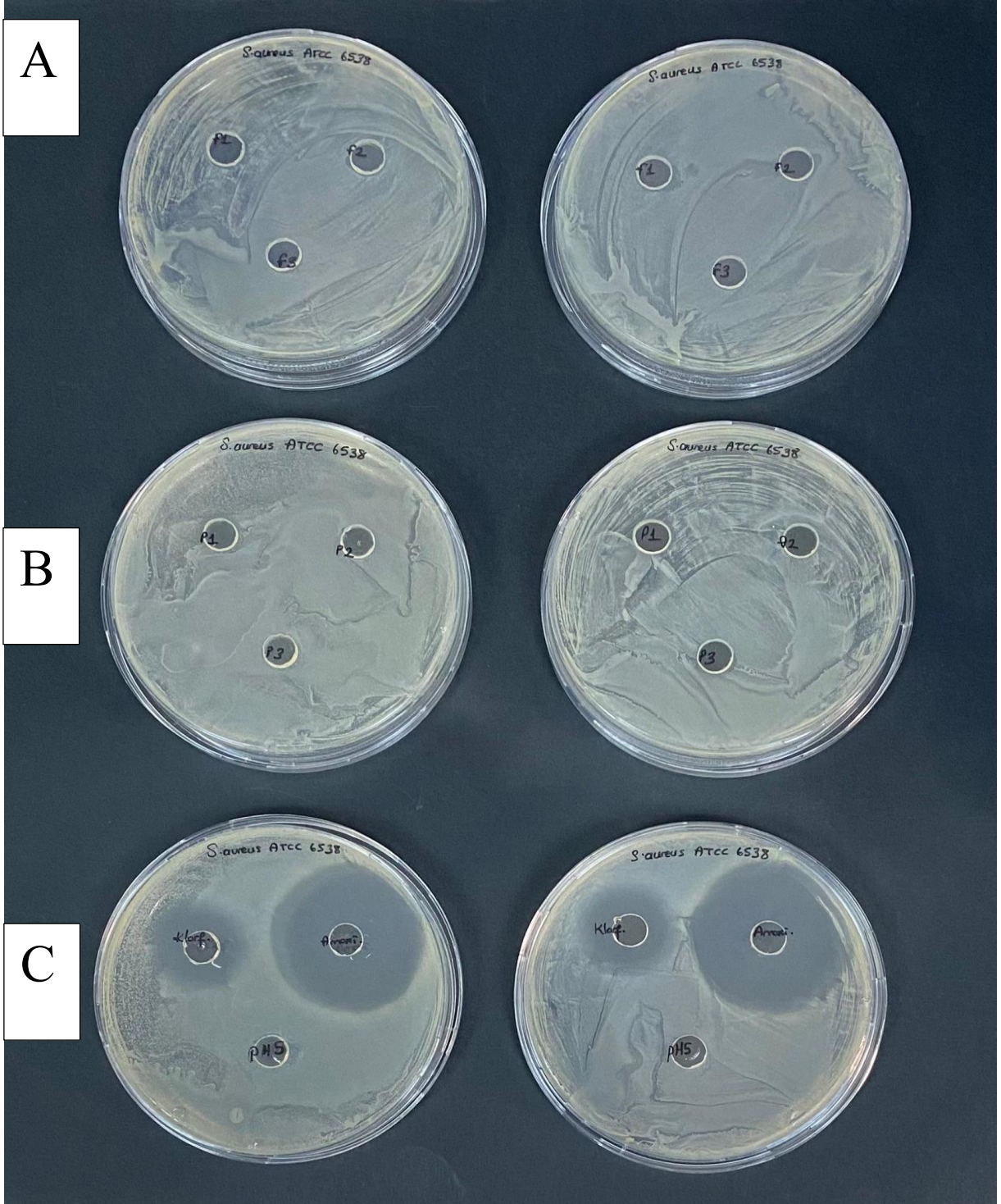
Şekil 0.11

P. Aeruginosa Atcc 9027 Agar Kuyu İle Belirlenen Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (Mm)(A:Distilat İçeren Formüller, B:Distilat İçermeyen Formüller C:Kontrol Grupları)



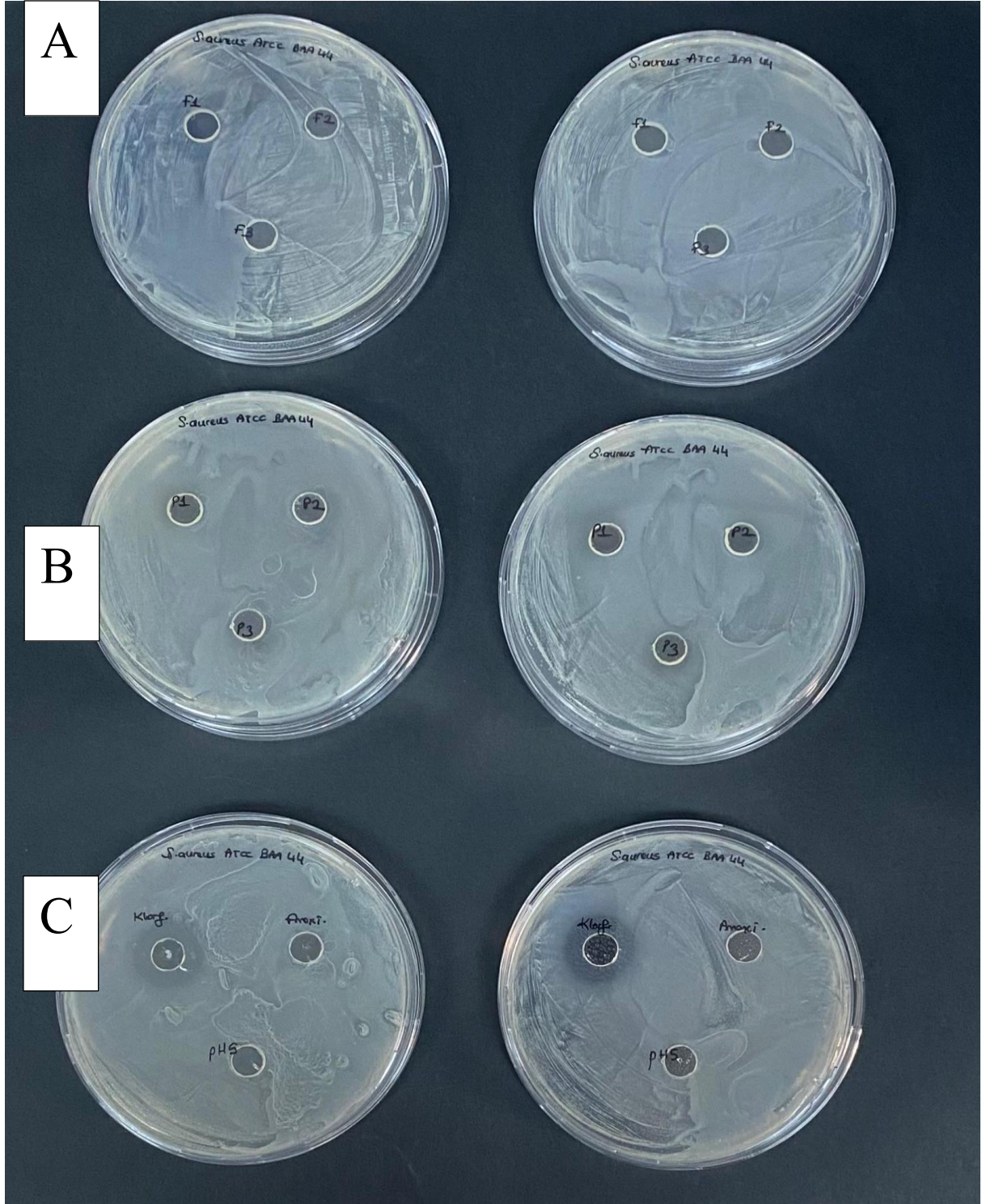
Şekil 0.14

S. Aureus Atcc 6538 Agar Kuyu İle Belirlenen Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (Mm) (A:Distilat İçeren Formüller, B:Distilat İçermeyen Formüller C:Kontrol Grupları)



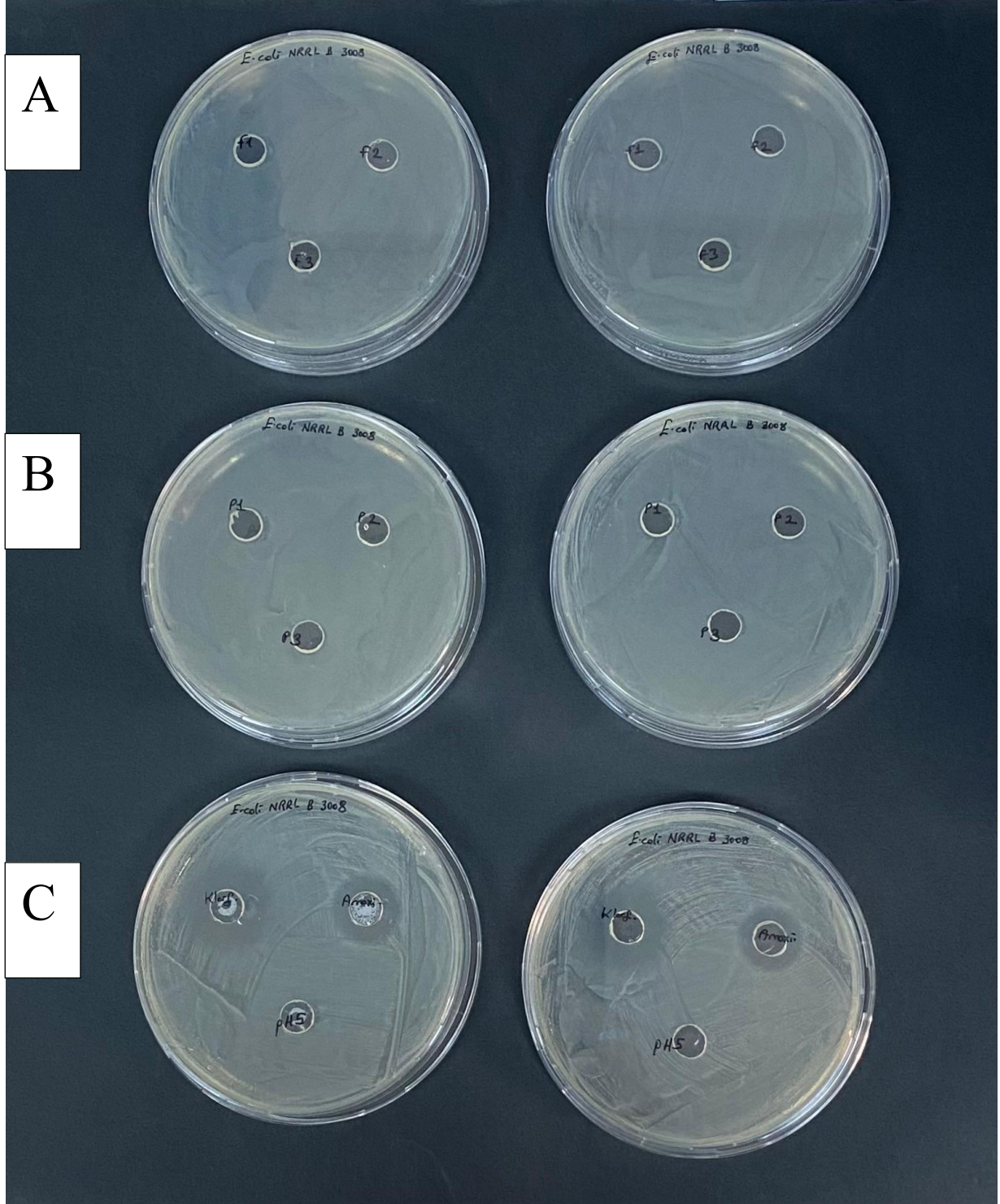
Şekil 4.15

S. Aureus Atcc Baa 44 Agar Kuyu İle Belirlenen Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (Mm)(A:Distilat İçeren Formüller, B:Distilat İçermeyen Formüller C:Kontrol Grupları)



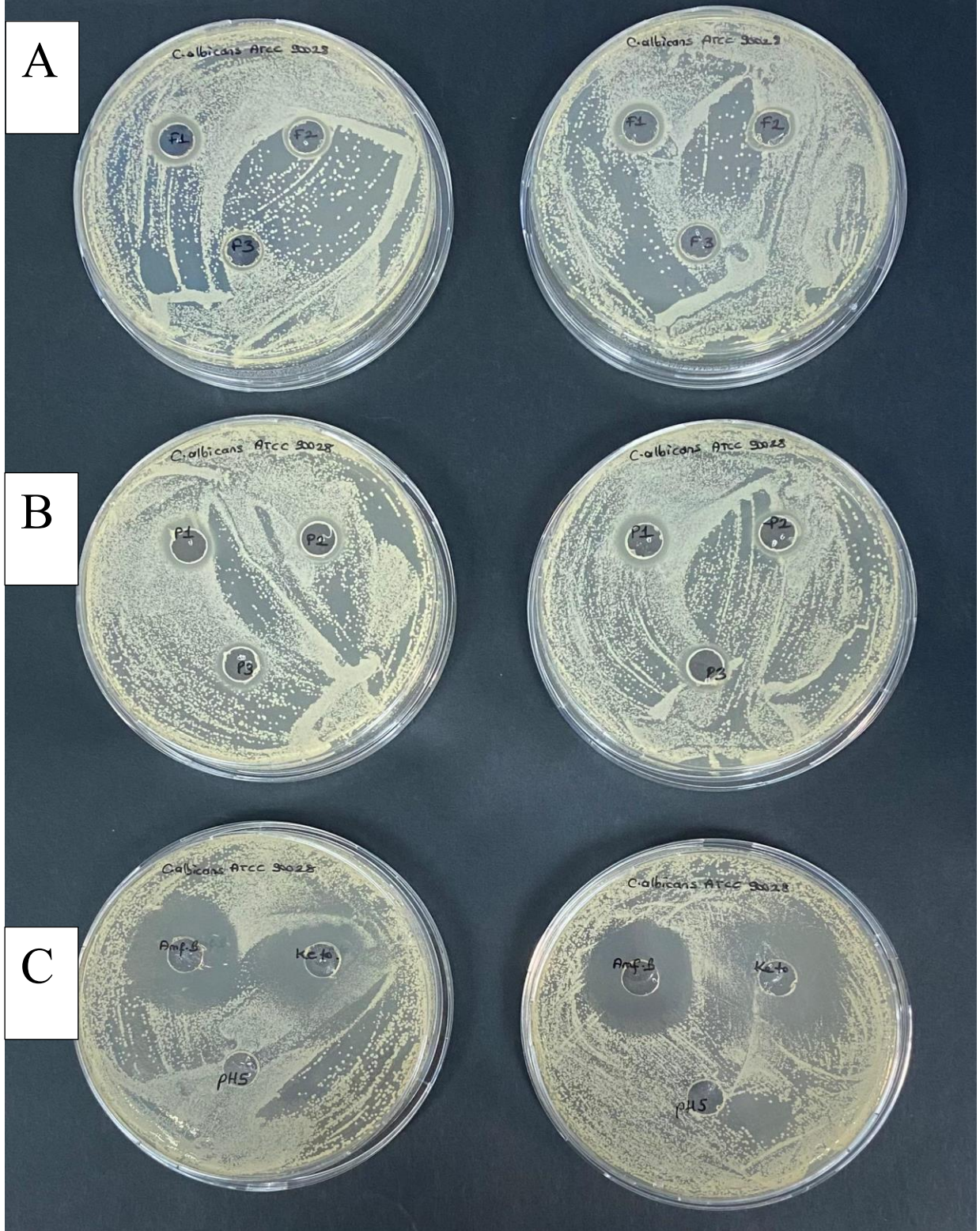
Şekil 0.16

E. Coli Nrrel B-3008 Agar Kuyu İle Belirlenen Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (Mm) (A:Distilat İçeren Formüller, B:Distilat İçermeyen Formüller C:Kontrol Grupları)



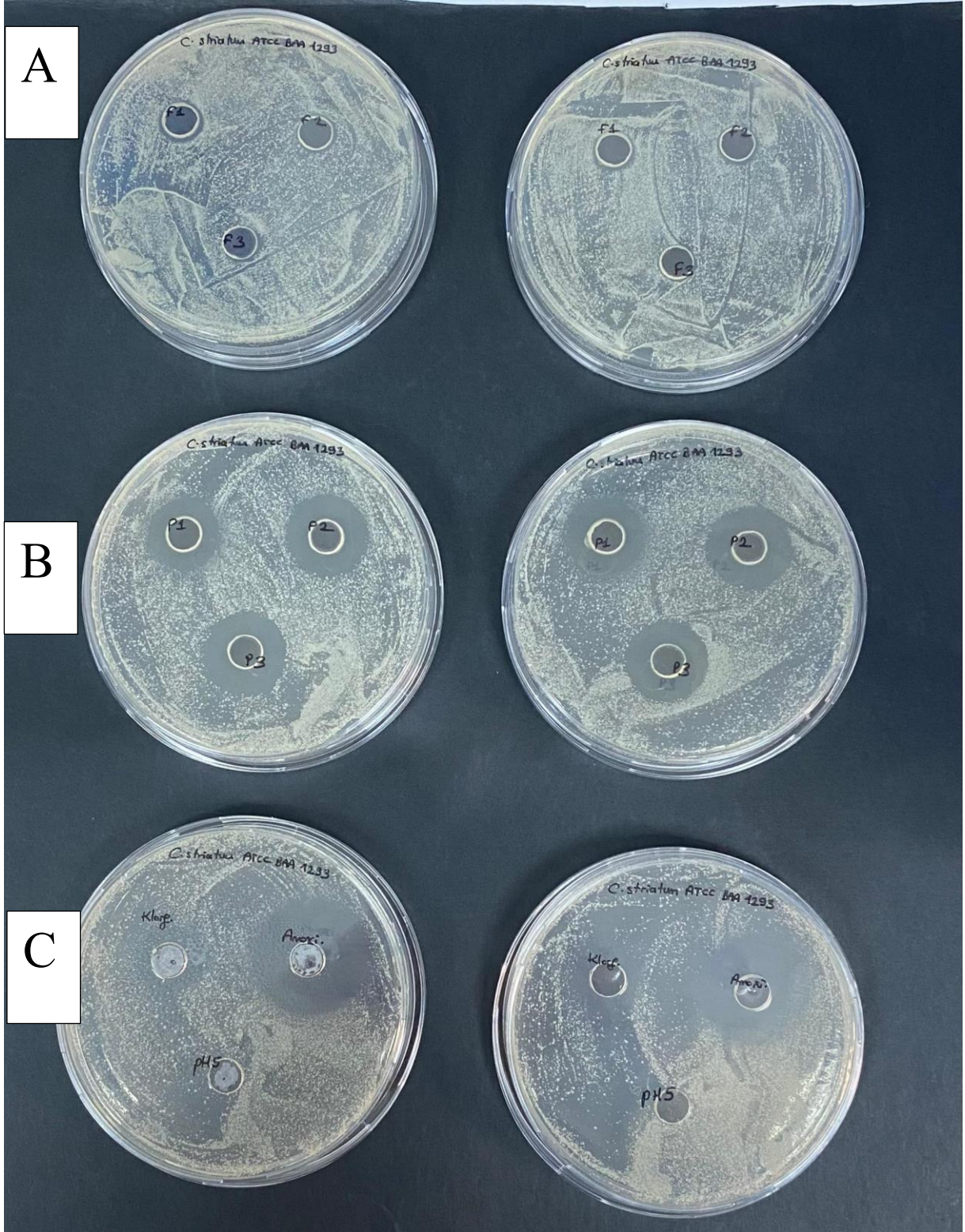
Şekil 0.17

C. Albicans Atcc 90028 Agar Kuyu İle Belirlenen Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (Mm)(A:Distilat İçeren Formüller, B:Distilat İçermeyen Formüller C:Kontrol Grupları)



Şekil 0.18

C. Striatum Atcc Baa 1293 Agar Kuyu İle Belirlenen Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (Mm)(A:Distilat İçeren Formüller, B:Distilat İçermeyen Formüllerc:Kontrol Grupları)



Çalışmada, *H. virginiana* içeren kitosan bazlı formülasyonların mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkinliği değerlendirilmiştir. Özellikle pozitif ve Gram negatif bakteriler ile mantar suşları üzerindeki etkiler incelenmiş ve sonuçlar literatürde bildirilen bulgularla karşılaştırılmıştır.

Yapılan antimikrobiyal etkinlik testlerinde, *H. virginiana*'nın *C. albicans* suşuna karşı belirgin bir antifungal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı kitosan ve *H. virginiana* kombinasyonu, *C. albicans* suşuna karşı 12.75 mm'lik bir inhibisyon zonu oluşturmuştur. Orta moleküler ağırlıklı kitosan formülasyonu ise 11.6 mm'lik bir inhibisyon zonu ile etkili bulunmuştur (Şekil 4.17). Bu sonuçlar, *H. virginiana*'nın mantar enfeksiyonlarına karşı potansiyel bir antifungal ajan olabileceğini göstermektedir. Literatürde, *H. virginiana*'nın fenolik asit ve tanen içeriğinin antifungal etkilerle ilişkilendirildiği rapor edilmiştir (González vd., 2010). Çalışmamız bu bulguları destekler niteliktedir.

H. virginiana içeren formülasyonların *C. striatum* suşuna karşı belirli bir antibakteriyel etkinlik gösterdiği de gözlemlenmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı kitosan formülasyonu, bu bakteri üzerinde 6.5 mm'lik bir inhibisyon zonu oluşturmuştur (Şekil 4.16). Ancak, bu etkinliğin mantar üzerindeki antifungal etkinliğe göre daha sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Gram pozitif bakterilere karşı tanenlerin etkisi literatürde bakteriyel hücre zarını bozarak antimikrobiyal bir mekanizma oluşturması ile açıklanmaktadır (Chung vd., 1998).

Buna karşılık, diğer test edilen mikroorganizmalar olan *S. aureus* ve *E. coli* suşlarına karşı *H. virginiana* içeren kitosan formülasyonlarının belirgin bir etkisi gözlemlenmemiştir. Bu suşlar üzerinde inhibisyon zonu gözlenmemiştir ve bu formülasyonların bu bakterilere karşı etkin olmadığı anlaşılmaktadır (Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15).

Literatürde, Gram negatif bakterilerin dış zarında bulunan lipopolisakkaritlerin (LPS), fenolik bileşiklerin hücreye girişini engelleyerek direnç geliştirdiği belirtilmiştir (Chung vd., 1998). Ayrıca, çalışmamızda kullanılan kitosan konsantrasyonunun (%0.94–%1.18) Gram negatif bakterilere karşı etkinlik sağlamak için yeterli olmadığı değerlendirilmektedir (Kong vd., 2010).

Pozitif kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, *H. virginiana* ve kitosan kombinasyonlarının antibiyotiklere (Amoksisilin, Kloramfenikol) kıyasla daha düşük inhibisyon zonları oluşturduğu görülmüştür. Ancak *C. albicans* ve *C. striatum* gibi suşlar üzerinde gösterdiği

etkinlik, *H. virginiana*'nın özellikle antifungal ve sınırlı ölçüde antibakteriyel ajan olarak kullanılma potansiyelini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu bulgular *H. virginiana*'nın antifungal tedavi ve yara iyileştirme süreçlerinde destekleyici bir ajan olarak potansiyel kullanımını desteklemektedir. Aynı zamanda, distilat ve kitosan konsantrasyonlarının optimize edilmesi, formülasyonların daha geniş bir antimikrobiyal etki spektrumu sağlaması için önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

4.5. Hücre Proliferasyonu ve Canlılık Testi (MTT Testi) Sonuçları

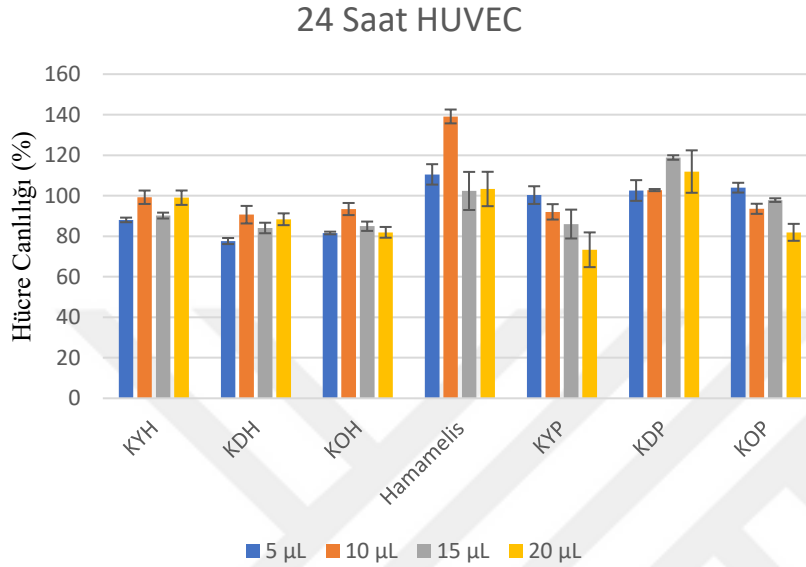
Çalışmada, *H. virginiana* distilatı içeren ve içermeyen kitosan bazlı formülasyonların yanı sıra yalnızca *H. virginiana* distilatının insan göbek toplardamar endotelyal hücreleri üzerindeki 24 saatlik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada, düşük, orta ve yüksek moleküler ağırlıklı kitosan içeren formülasyonlar, Pluronic F-127 ve *H. virginiana* distilatı kombinasyonları temel alınmıştır. Şekil 4.19'da sunulan verilere göre, bu formülasyonların hücre canlılığını koruma ve artırma etkileri karşılaştırılmıştır.

Kitosan içeren formülasyonlar, özellikle düşük moleküler ağırlıklı kitosan içeren kombinasyonlarda, hücre canlılığını yüzde 100'e yakın seviyelerde korumuş ve toksisite göstermemiştir. Orta moleküler ağırlıklı kitosan içeren formülasyonlar da benzer şekilde biyouyumlu bulunmuş, ancak hücre çoğalmasını artırıcı etkiler açısından sınırlı kalmıştır. Yüksek moleküler ağırlıklı kitosan içeren formülasyonlar ise diğer formülasyonlara kıyasla daha düşük bir canlılık koruma etkisi göstermiştir. Bu bulgular, literatürde düşük moleküler ağırlıklı kitosanın biyouyumluluk açısından üstün olduğu yönündeki verilerle uyumludur (Archana vd., 2013).

Kitosan içermeyen Pluronic F-127 bazlı formülasyonlar ise hücre canlılığını koruma açısından etkili olmuş, ancak proliferasyon artırıcı etkilerde sınırlı kalmıştır. Yalnızca Pluronic F-127 içeren formülasyonların toksisite göstermemesi, Pluronic F-127'nin biyoyararlanımı artırıcı etkisiyle açıklanabilir (Domínguez-Delgado vd., 2016). Ancak, bu formülasyonlarda *H. virginiana* distilatının olmaması nedeniyle hücre çoğalmasını artırıcı etkinin gözlenmediği anlaşılmıştır.

Şekil 4.19

24 Saat HUVEC Hücre Canlılığı Grafiği KYH:Yüksek Molekül Ağırlıklı Kitosan, H. Virginiana Distilatı Ve Pluronic F-127 İçeren Formülasyon, KOH: Orta Molekül Ağırlıklı Kitosan, H. Virginiana Distilatı Ve Pluronic F-127 İçeren Formülasyon, KDH: Düşük Molekül Ağırlıklı Kitosan, H. Virginiana Distilatı Ve Pluronic F-127 İçeren Formülasyon, KYP: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F-127 İçeren Formülasyon, KOP:Orta Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F-127 İçeren Formülasyon, KDP:Düşük Molekül Ağırlıklı Kitosan Ve Pluronic F-127 İçeren Formülasyon, Hamamelis: Yalnızca H. Virginiana Distilatı İçeren Grup



Yalnızca *H. virginiana* distilatının uygulandığı grupta, hücre canlılığı yüzde 140'a kadar artmış ve distilatın hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi net bir şekilde gözlenmiştir. Bu sonuç, literatürde *H. virginiana*'nın fenolik bileşikler ve tanen içerikleri sayesinde antioksidan ve hücre koruyucu özellikler sağladığına dair bulgularla uyumludur (González vd., 2010). Ancak, distilatın yüksek dozlarda uygulandığında toksisite eğilimi gösterdiği ve hücre canlılığında düşüşe neden olduğu da gözlemlenmiştir. Bu durum, literatürde *H. virginiana*'nın yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etkiler gösterebileceğine dair verilerle uyumlu bulunmuştur (Deters vd., 2001). Sonuç olarak, kitosan içeren formülasyonlar hücre canlılığını koruma açısından etkili bulunmuş, ancak proliferasyonu artırıcı etkiler açısından sınırlı kalmıştır. Buna karşın, *H. virginiana* distilatı içeren formülasyonlar, hücre canlılığını korumanın yanı sıra hücre çoğalmasını da artırıcı etkiler göstermiştir. Distilatın fenolik bileşikler ve antioksidan özellikleri bu etkinin temel nedeni olarak değerlendirilmektedir. Hem kitosan hem de *H. virginiana* distilatı içeren formülasyonların biyoyumlu olduğu ve yara iyileştirme ürünlerinde potansiyel bir bileşen olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur. Ancak, bu formülasyonların daha etkin hale getirilmesi için bileşen oranlarının optimize edilmesi ve ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5. SONUÇ

Bu çalışma, *H. virginiana* distilatı, kitosan ve Pluronic F-127 bazlı biyofilm formülasyonlarının antimikrobiyal ve reolojik özelliklerini kapsamlı bir şekilde incelemiş ve potansiyel olarak yara bakımında kullanılabilecek etkili formülasyonlar ortaya koymuştur. Bununla birlikte, farklı konsantrasyonlardaki kitosan ve *H. virginiana* distilatı ile formülasyonlar hazırlayarak etkinliğin nasıl değiştiğini araştırmak, çalışmanın genişletilebileceği önemli bir alan sunmaktadır. Özellikle, kitosanın farklı moleküler ağırlıkları ve konsantrasyonlarının, reolojik özellikler ve antimikrobiyal etkinlik üzerindeki etkisi, daha fazla optimizasyon gerektiren bir konudur. Daha yüksek konsantrasyonlarda kitosanın viskozite ve jel oluşturma kapasitesinin artmasıyla birlikte etkinliğinin de değişebileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde, *H. virginiana* distilatının farklı konsantrasyonlarda kullanılması, antifungal ve antibakteriyel etkinliğin hangi seviyelerde en yüksek olduğunu anlamamıza yardımcı olabilir. Ayrıca, bu formülasyonlarda kullanılan etkin maddelerin yanı sıra başka potansiyel etkin maddelerin eklenmesi veya kombinasyonu ile yara bakımında çok daha etkili sonuçlar elde edilebilir. Örneğin, diğer bitkisel ekstraktların veya antibakteriyel ajanların formülasyonlara dahil edilerek hem geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinlik hem de yara iyileşme sürecine olan katkılarını değerlendirmek, çalışmanın farklı bir boyuta taşınmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, farklı konsantrasyonlarda ve farklı etkin maddeler ile yapılacak ilave araştırmalarla geliştirilmeye açık olup, yara bakımında daha etkili ve geniş spektrumlu formülasyonlar oluşturulması açısından üzerinde çalışmaya değer bir konudur. Bu tür genişletilmiş çalışmalar, formülasyonların optimizasyonuna katkıda bulunarak daha yüksek etkinliğe sahip biyofilm sistemleri geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKÇA

- Abbas, A., Khan, M., & Rehman, T. (2020). Antimicrobial activity of *H. virginiana* extracts against common pathogens. *Journal of Ethnopharmacology*, 252, 1–10.
- Ahsana, S., Arshad, M., & Naeem, I. (2018). Deacetylation degree and molecular weight of chitosan: Effects on physicochemical and biological properties. *Carbohydrate Polymers*, 199, 53–60.
- Alexandridis, P., & Hatton, T. A. (1995). Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: Thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 96(1), 1–46.
- Alsarra, I. A. (2009). Chitosan and its derivatives as promising materials for controlled drug delivery applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(1), 1–13.
- Archana, D., Singh, B. K., & Dutta, J. (2013). Chitosan-based hydrogels and films in wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 57, 193–203.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446–475. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>
- Baldrick, P. (2010). The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 56(3), 290–299.
- Bano, I., Arshad, M., Yasin, T., Ghauri, M. A., & Younus, M. (2017). Chitosan: A potential biopolymer for wound management. *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 380–383.
- Bano, I., Sher, M., & Yasin, T. (2017). Chitosan-based hybrid materials for wound healing applications. *Materials Science and Engineering: C*, 79, 223–231.
- Batrakova, E. V., & Kabanov, A. V. (2008). Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. *Journal of Controlled Release*, 130(2), 98–106.

- Baylac, S., & Racine, P. (2003). Inhibition of 5-lipoxygenase by essential oils and other natural fragrant extracts. *The International Journal of Aromatherapy*, 13(2/3), 138–142.
- Bhattarai, N., Gunn, J., & Zhang, M. (2010). Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(1), 83–99.
- Choi, J., Yang, D., Moon, M. Y., Han, G. Y., Chang, M. S., & Cha, J. (2021). The protective effect of *H. virginiana* stem and leaf extract on fine dust-induced damage on human keratinocytes. *Cosmetics*, 8(4), 119. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8040119>
- Chung, K. T., Lu, Z., & Chow, M. W. (1998). Mechanisms of tannin antibacterial action and the role of cell wall interactions. *Phytochemistry*, 47(5), 915–920.
- Clark, R. A. F. (1996). Wound repair: Overview and general considerations. In *The molecular and cellular biology of wound repair* (pp. 3–50). Springer, Boston, MA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S24 (2014). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. *CLSI Document*, 34(1).
- Clinical and Laboratory Standards Institute M7-A7 (2006). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. *CLSI Document*, 26(2).
- Deters, A., Dauer, A., Schnetz, E., Fartasch, M., & Hensel, A. (2001). High molecular compounds (polysaccharides and proanthocyanidins) from *H. virginiana* bark: Influence on human skin keratinocyte proliferation and repair. *Phytochemistry*, 56(3), 357–367. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00361-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00361-2)
- Domínguez-Delgado, C. L., Soltero, E., & López, T. (2016). Chitosan-Pluronic F127 hydrogels: Synthesis, characterization, and drug delivery applications. *Carbohydrate Polymers*, 146, 330–338.
- Duke, J. A. (2002). *Handbook of Medicinal Herbs* (2nd ed.). Boca Raton: CRC Press, 305–306.
- Eckert, R. L. (1989). Structure, function, and differentiation of the keratinocyte. *Physiological Reviews*, 69(4), 1316–1346.
- Engel, K., Heinrich, M., & Bertram, H. J. (1998). Antioxidant and anti-inflammatory effects of phenolic acids in *H. virginiana*. *Planta Medica*, 64(2), 125–129.

- European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. (2008). Assessment report on *H. virginiana*, *folium et cortex*. EMA/HMPC/162241/2007, 1–8.
- European Pharmacopoeia Commission. (2020). *European Pharmacopoeia* (10th ed.). Strasbourg, France: Council of Europe, pp. 1023–1025.
- Freinkel, R. K., & Woodley, D. T. (2001). *The Biology of the Skin*. New York: Parthenon Publishing, 200–250.
- Gades, M. D., & Stern, J. S. (2003). Chitosan supplementation and gastrointestinal fat absorption: A review. *Obesity Reviews*, 4(2), 159–164.
- Gniadecka, M. (1998). Effects of hydration on dermal and subcutaneous tissues as visualized by high-frequency ultrasound. *Journal of Investigative Dermatology*, 111(5), 904–909.
- González, R., Ballester, I., López-Posadas, R., Suárez, M. D., Zarzuelo, A., & Gálvez, J. (2010). Effects of flavonoids and phenolic acids on wound healing and skin regeneration. *Journal of Dermatological Science*, 58(3), 151–159.
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321.
- Hamedi, H., Moradi, S., Hudson, S. M., & Tonelli, A. E. (2018). Chitosan-based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: A review. *Carbohydrate Polymers*, 199, 445–460.
- Hinz, B. (2007). Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 526–537.
- Hoffmann, D. (2003). *Medical Herbalism: The Science and Practice of Herbal Medicine*. Rochester: Healing Arts Press, 549–551.
- Hughes-Formella, B. J., Bohnsack, K., & Rippke, F. (1998). The anti-inflammatory efficacy of a witch hazel distillate lotion in UVB-induced erythema: A double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(5), 367–372.
- Hughes-Formella, B. J., Haake, P., & Rippke, F. (2002). Effects of witch hazel distillate on UV-induced erythema in human skin. *Journal of Dermatological Treatment*, 13(3), 113–118.

- Jayakumar, R., Prabakaran, M., & Nair, S. V. (2011). Chitosan and its derivatives: A novel, versatile biomaterial for tissue engineering applications. *Progress in Polymer Science*, 36(8), 944–975.
- Jones, V. A., Patel, P. M., Wilson, C., Wang, H., & Ashack, K. A. (2021). Complementary and alternative medicine treatments for common skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *JAAD International*, 2, 76–93. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.11.001>
- Kabanov, A. V., Batrakova, E. V., & Alakhov, V. Y. (2002). Pluronic block copolymers for overcoming drug resistance in cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(5), 759–779.
- Kanitakis, J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*, 12(4), 390–399.
- Kong, M., Chen, X. G., Xing, K., & Park, H. J. (2010). Antimicrobial properties of chitosan and its derivatives: A review. *Carbohydrate Polymers*, 82(4), 1143–1150.
- Korting, H. C., Schäfer-Korting, M., Hart, H., & Hughes, E. (1993). Antimicrobial and analgesic properties of essential oils in *H. virginiana*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 11(8), 1025–1030.
- Kumar, S., & Goel, M. (2019). Phytochemical and pharmacological potential of traditional medicinal plants. *Journal of Medicinal Plants Research*, 13(5), 123–135. <https://doi.org/10.5897/JMPR2019.6789>
- Lee, K. Y., Yuk, S. H., & Park, K. (2010). Biodegradable polymers as biomaterials in tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 17–30.
- Liu, M., Zhang, J., & Zhu, X. (2007). Thermoresponsive behavior of chitosan-Pluronic F127 hydrogels in wound healing. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 82(1), 115–123.
- Middleton, E., & Kandaswami, C. (1992). Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochemical Pharmacology*, 43(6), 1167–1179. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90489-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90489-6)

- Mills, S., & Bone, K. (2004). *The Essential Guide to Herbal Safety*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 402–403.
- Monroe, D. M., & Hoffman, M. (2006). What does it take to make the perfect clot? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(1), 41–48.
- Park, K. M., Lee, S. Y., Joung, Y. K., Na, J. S., Lee, M. C., & Park, K. D. (2009). Thermosensitive chitosan–Pluronic hydrogel as an injectable cell delivery carrier for cartilage regeneration. *Acta Biomaterialia*, 5(6), 1956–1965.
- Pelegrino, M. T., Silva, A. F., & Weller, R. B. (2018). Applications of Pluronic F127 in the pharmaceutical field: Current and future perspectives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, 162–177.
- Piazza, S., Martinelli, G., Magnavacca, A., & Vrhovsek, U. (2022). Unveiling the ability of Witch Hazel (*H. virginiana* L.) bark extract to impair keratinocyte inflammatory cascade typical of atopic eczema. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9279. <https://doi.org/10.3390/ijms23169279>
- Proksch, E., Brandner, J. M., & Jensen, J. M. (2008). The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology*, 17(12), 1063–1072.
- Rabea, E. I., Badawy, M. E. T., Stevens, C. V., Smagghe, G., & Steurbaut, W. (2003). Chitosan as an antimicrobial agent: Applications and mode of action. *Biomacromolecules*, 4(6), 1457–1465.
- Ribeiro, A. J., Neufeld, R. J., Arnaud, P., & Chaumeil, J. C. (1999). Microencapsulation of lipophilic drugs in chitosan-coated alginate microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, 187(1), 115–123.
- Schmidt-Ullrich, R., & Paus, R. (2005). Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *BioEssays*, 27(3), 247–261.
- Schmolka, I. R. (1972). Artificial skin. I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns. *Journal of Biomedical Materials Research*, 6(6), 571–582.
- Small, E. (2013). *Top 100 Food Plants: The World’s Most Important Culinary Crops*. Ottawa: NRC Research Press, 300–350.
- Tappel, A. L. (1962). *Methods in Enzymology*. Academic Press: New York, 5, 539.

- Uitto, J. (1986). Collagen matrix in aging skin: Role of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Journal of Investigative Dermatology*, 86(6), 283–289.
- United States Pharmacopeia. (2020). *USP 43-NF 38: The United States Pharmacopeia and National Formulary*. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 500–510.
- Valgas, C., Souza, S. M. D., Smânia, E. F., & Smânia Jr. A. (2007). Screening methods to determine antibacterial activity of natural products. *Brazilian Journal of Microbiology*, 38(2), 369–380.
- Werner, S., & Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 83(3), 835–870.
- Xie, D., Ma, P., Ding, X., Yang, X., Duan, L., Xiao, B., & Yi, S. (2021). Pluronic F127-modified electrospun fibrous meshes for synergistic combination chemotherapy of colon cancer. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 618516. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.618516>

ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı : Cansın Turhal
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- Flamingo Eczanesi (2017- Halen devam ediyor)

