



YARA ÖRTÜLERİNDE GÜNCEL TEKNOLOJİLER VE FARMASÖTİK KARAKTERİZASYON YÖNTEMLERİ

CURRENT TECHNOLOGIES IN WOUND DRESSINGS AND PHARMACEUTICAL CHARACTERIZATION METHODS

Ayşe Nur BÜKE^{1,2} , Müge KILIÇARSLAN^{1*} 

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 06110, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derlemede yara örtüsü üzerine yapılan çalışmalar incelenerek yara bakım prensipleri, ideal yara örtüsü özellikleri, yara örtülerinin sınıflandırmaları, hazırlanma yöntemleri ve yara örtülerinde yapılan karakterizasyon çalışmaları karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek en güncel yara örtüsü üretim teknolojilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: İdeal bir yara örtüsü temel yara bakım prensiplerini karşılamalıdır. Yara iyileşme sürecini kolaylaştırmak ve hızlandırmak için geçmişten günümüze dek pek çok çalışma yapılmıştır. Günümüzde modern teknolojilerin gelişmesiyle birlikte, gazlı bezler gibi geleneksel örtüler yerine doğal ve sentetik polimerler ve bunların kombinasyonlarından oluşan modern yara örtüleri kullanılmaya başlanmıştır. Temeli polimerlere dayanan modern yara örtüleri sayesinde, bünyesinde yara iyileşmesini kolaylaştıran ve hızlandıran etkin maddeleri taşıyabilen ve farklı fiziksel formlarda uyarlanabilen yara örtüleri geliştirilmiştir. Bu derlemede modern yara örtüleri filmler ve hidrojeller, nanolifler, köpükler ve süngerler, kompozitler ve iskeleler, biyoaktif yara örtüleri ve biyolojik yara örtüleri olarak sınıflandırılmıştır. Hazırlama yöntemleri, çeşitli avantajları ve dezavantajları, onaylı piyasa preparatlarından örnekler verilerek açıklanmıştır. Hem stabilite hem etkinlik açısından yara örtülerinden beklenen özelliklerin karakterizasyon çalışmaları değerlendirilmiştir. Konuyla ilgili incelemelerimiz sonucunda, farklı yara türlerine uygun ideal tek bir yara örtüsünden bahsedilemese de özellikle hastaya özgü kronik yaraların boyutuna uygun yara örtülerinin hazırlanabildiği 3B baskı, nanolif teknolojileri gibi deriyi neredeyse birebir taklit edebilen teknolojilerin veya püskürtülebilir-partiküller yara örtüsü sistemlerinin kullanımı sayesinde kitlesel olarak üretilen terapötik sistemlerin kişiye özel hale getirilebileceği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyomateryal, polimerik ilaç taşıyıcı sistemler, yara iyileşmesi, yara örtüsü, yara yönetimi, in vitro karakterizasyon

ABSTRACT

Objective: This review aims to evaluate studies on wound dressings by comparatively analyzing wound care principles, ideal wound dressing properties, classifications of wound dressings, preparation methods, and characterization studies of wound dressings. Additionally, it seeks to investigate the latest technologies in wound dressing production.

Result and Discussion: An ideal wound dressing must meet the fundamental principles of wound care. Numerous studies have been performed from past to present to facilitate and accelerate the wound healing process. With the advancement of modern technologies, traditional wound dressings

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Müge Kılıçarslan
e-posta / e-mail: cmkilicarslan@gmail.com, Tel. / Phone: +903122033156

Gönderilme / Submitted : 23.01.2025

Kabul / Accepted : 24.02.2025

Yayınlanma / Published : 19.05.2025

such as gauze have been replaced by modern wound dressings made from natural and synthetic polymers or their combinations. Modern polymer-based wound dressings enable the development of products that can carry drugs facilitating and accelerating wound healing and can be adapted into various physical forms. In this review, modern wound dressings are classified into films and hydrogels, nanofibers, foams and sponges, composites and scaffolds, bioactive wound dressings, and biological wound dressings. Preparation methods, advantages, disadvantages, and examples of approved market preparations are discussed. The characterization studies of wound dressings regarding their stability and efficacy are also evaluated. As a result of our studies on the subject, although a single ideal wound dressing suitable for different wound types cannot be identified, it has been determined that mass-produced therapeutic systems can be customized where wound dressings can be prepared according to the size of patient-specific chronic wounds thanks to the use of technologies that can almost exactly mimic the skin such as 3D printing, nanofiber technologies, or use of sprayable-particulate wound dressing systems.

Keywords: Biomaterial, polymeric drug delivery systems, wound healing, wound dressing, wound management, in vitro characterization

GİRİŞ

Vücudun en büyük organı olan deri, ağrı, basınç, kaşıntı, sıcak/soğuk gibi duyuşal fonksiyonlar, sıcaklık regülasyonu, dehidrasyonun önlenmesi, D3 vitamini sentezlemesi, esnekliğı, elastikiyeti ve dayanıklılığı ile vücudun normal anatomik hareketine izin vermesi gibi pek çok fizyolojik görevinin yanı sıra mikrobiyal enfeksiyon gibi olası çevresel tehditlere karşı da fiziksel bir bariyerdir. Deri mekanik, fiziksel veya metabolizma ile ilişkili hastalıklar sebebiyle hasar gördüğünde bu bariyer ortadan kalkar ve yara oluşur. Yara oluşumuyla derinin fonksiyonlarını yerine getirememesi yanında dış çevreden gelebilecek tehlikelere karşı da vücut savunmasız kalmaktadır. Bu noktada, hasarlı bariyeri geçici olarak telafi etmek ve iyileşmeyi hızlandırmak için dışarıdan destekleyici bir uygulama olan yara örtülerine ihtiyaç duyulur. Yara örtüsü; yaralı bölgeyi dış ortamdan izole ederek yara üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturan, kanamayı önleyen, yarayı nemli tutan, fazla eksüdayı gideren, iyileşme sürecini kolaylaştırmak ve hızlandırmak için etkin maddelerin salımına izin veren, doku ile uyumlu materyaller olarak tanımlanabilir [1-3].

Bu derlemede yara örtüsü üzerine yapılan çalışmalar derlenerek yara bakım prensipleri, ideal yara örtüsü özellikleri, yara örtülerinin sınıflandırmaları, hazırlanma yöntemleri ve yara örtülerinde yapılan karakterizasyon çalışmaları incelenecektir.

Yara Bakım Prensipleri

Yara oluşum nedenine bağılı olarak vücutta çeşitli tipte doku hasarı oluşabilir. Bunlar genetik hastalıklar, yanma, donma, elektriksel, kimyasal, radyasyon veya friksiyon gibi nedenlerle oluşan akut travmalar, diyabetik ayak ülserleri, yatak yaraları, venöz ve arteriyel bacak ülserleri gibi kronik rahatsızlıklar veya cerrahi girişimler sebebiyle meydana gelebilir. Yara bakım prensipleri yara oluşum nedenine bağılı olarak değişmekte ve yara örtülerinden beklenen özelliklerin de temelini oluşturmaktadır. Yara bakımında dikkat çeken temel faktörler nem, oklüzyon, debridman ve doku oksijenlenmesi olarak sıralanabilir.

Nem: Yara bölgesini kurutmaya yönelik uzun yıllar süren yanlış yara bakımlarının ardından yaraların nemli bir ortamda daha hızlı iyileştiğı, aşırı kuru yaraların daha fazla doku ölümüyle sonuçlandığı tespit edilmiştir. Nemli ortam koşullarında yara dokusundaki epitelizasyonun hızlandığı ve hatta hastalarda ağrı rahatlaması sağladığı bildirilmektedir [4,5].

Oklüzyon: Yaranın mikrobiyal enfeksiyonlara ve çevresel faktörlere karşı etkili bariyer sağlanması olarak tanımlanır. Açık yaralarda kontaminasyon, kolonizasyon veya enfeksiyon oluşturmuş halde mikroorganizmalar bulunabilir. Enfeksiyon halinde bakteri çoğalması iyileşmeyi engeller ve yara dokusu zarar görebilir [6].

Debridman: İyileşmeye yardımcı olmak için yara dokudaki skar/kabuk gibi ölü dokuların, bozulmuş fibrinlerin, bozulmuş hücre dışı matris proteinlerinin, eksüdaların, beyaz kan hücrelerinin, bakterilerin ve bunların karışımı vs.'nin yaradan uzaklaştırılması işlemi debridman olarak tanımlanmaktadır [1,4].

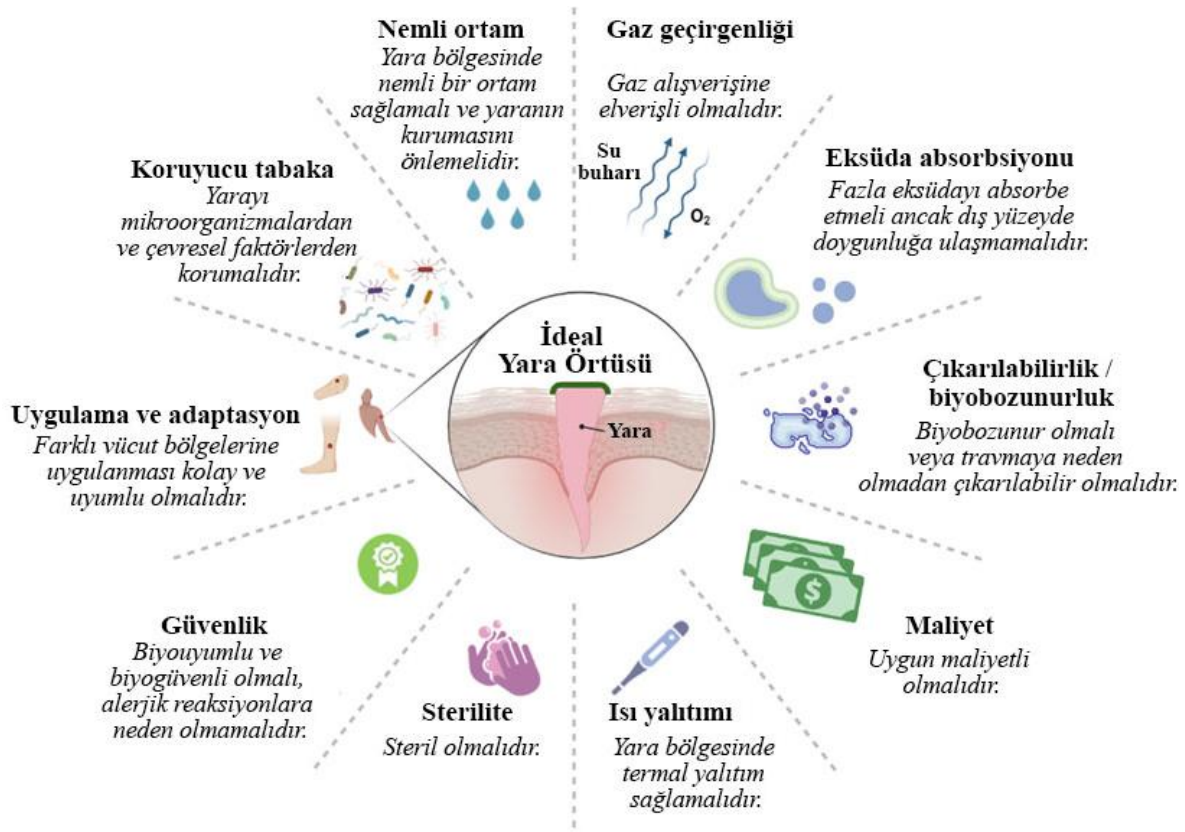
Skarlı/kabuklu yaralar gibi kuru ve fazla eksüda üretmeyen yaralarda yara iyileşmesini hızlandırmak için bu ölü hücrelerden oluşan nekrotik dokunun çıkarılması gerekmektedir [7].

Doku oksijenlenmesi: Yaralanmış dokudaki hücrelerin beslenmesi, gelişip büyümesi için dokunun oksijenlenmesi enzimatik ve hücresel pek çok olayda önemli role sahiptir [8]. Hipoksi durumu, yaralı dokunun ölümüyle sonuçlanabilir.

Venöz ülserler ve piyoderma gangrenozum gibi aşırı sıvı üreten eksüdatif yaralarda ise çevredeki sağlıklı dokuların da aşırı nem ile maserasyonunu en aza indiren absorpsiyon kapasitesi yüksek yara örtülerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, örtü veya fiziksel baskı uygulandığında yarada daha fazla eksüda oluşumu da dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Arteriyel ülserler, diyabetik ülserler, basınç ülserleri, cerrahi işlem sonucu oluşan yaralarda derin/tünel yaralar sık görülmektedir. Yaralar bu kadar derin olduğunda yaradaki fazla eksüdayı absorbe eden ve yara boşluğunu etkili şekilde doldurabilen yara örtüleriyle iyileşmenin hızlandırılabilceği tespit edilmiştir.

İdeal Yara Örtüsü

Yaraların biyolojik karmaşıklığı da göz önüne alındığında, her yara tipi için uygun özellikte mükemmel tek bir yara örtüsünün olması mümkün değildir. Yara örtüleri doğrudan yara ile temas ettikleri için yaranın tipine ve aynı zamanda yaranın eksüdasyon derecesi gibi faktörlere göre uyarlanabilmelidir [9]. Uygun olmayan yara örtüleri yarada iyileşmenin aksine istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Yara bakımından yola çıkarak ideal bir yara örtüsünden beklenen özellikler Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. İdeal bir yara örtüsünden beklenen özellikler

Yara Örtülerinin Sınıflandırılması

Yara örtüleri ile ilgili ilk yazılı belgeler olan eski Mısır Ebers Papirüslerinde (MÖ 1550), bitkisel liflerin sıvı absorpsiyon kabiliyeti, hayvansal yağların bariyer özellikleri ve balın antibakteriyel

özelliklerinden yararlanılarak keten şeritlere uygulanmış halde yara örtüleri olarak kullanımlarından bahsedilmektedir [4,10]. Sonraki dönemlerde şarap, sirke, kaynatılmış su içeren yün ve pamuk örtüler yara örtüsü olarak kullanılmıştır. Geçmişten günümüze kadar teknolojinin de ilerlemesiyle çok çeşitli yara örtüleri geliştirilmiş ve hatta piyasada yerini almıştır. Yara örtüleri yaradaki işlevlerine, üretildikleri materyallere veya fiziksel formlarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. En yaygın sınıflandırma şekli geleneksel ve modern yara örtüleridir [2,3]. Modern teknolojiyle birlikte doğal veya sentetik bandajlar, hidrofil pamuk, gazlı bezler gibi geleneksel örtülerin yerine doğal ve sentetik polimerler ve bunların kombinasyonlarından oluşan film, hidrojel, iskele, nanolif, sünger gibi farklı fiziksel formlarda oluşturulabilen modern yara örtüleri kullanılmaya başlamıştır.

Geleneksel Yara Örtüleri

Bu kategorinin en tipik örneği tıbbi gazlı bezlerdir. Pamuk, suni ipek, polyester veya bunların kombinasyonlarıyla dokunmuş ya da dokunmamış liflerinden üretilen gazlı bezler, düşük maliyetleri, kolay kullanımları ve kolay üretilebilirlikleri yanında hızlı su absorpsiyon kabiliyeti ve sterilize halde bulunmaları nedeniyle yara örtüsü olarak tercih edilmektedir. Ancak ideal yara örtüsünden beklenenin aksine;

- Yaranın mikrobiyal kontaminasyondan tam olarak korunamaması,
- Fazla eksüda absorbe ederken hızlıca doymunluğa ulaştığı için yüzeyde biriken eksüda sebebiyle mikrobiyal atağı kolaylaştırması,
- Düşük gaz geçirgenliği,
- Kuru olması nedeniyle yarada nemli ortam sağlanamaması,
- Biyodegradable olmadığı için değiştirme veya çıkarma sırasında, yara yüzeyine yapışarak kanamaya veya yenilenen epitel florasında hasara neden olması

gibi dezavantajları kullanımlarını kısıtlamaktadır [3]. Özellikle değişim veya çıkarılma sırasında ağrı oluşumunu hafifletmek ve yara hasarını en aza indirmek amacıyla, gazlı bezlerin adeziv olmayan bir iç yüzey ile kaplanması (örn; kitozan-Ag-ZnO nanokompozit kaplama) [5] veya sıvı parafin ya da vazelin emdirilmesi [4] gibi işlemlerle bu dezavantajı elimine edilmeye çalışılmıştır. Gazlı bezler, vazelin, tuzlu su, antibiyotikler ve antiseptikler gibi katkı maddelerinin taşıyıcısı olarak veya diğer yara örtüsü ürünleri ile kombinasyon halinde hazırlanmaları ile modern uygulamalara uyarlanmaya çalışılmıştır [4,11]. Vazelinli gazlı bez olarak Xeroform™, parafinli gazlı bez olarak Bactigras™, Jelonet™ ve Paratulle, yüzeysel yaralara uygun niteliğe sahip ticari olarak temin edilebilen örneklerinden bazılarıdır [10]. Ancak yara örtüsü olarak kullanılan tıbbi gazlı bezler, sargı bezleri ile karıştırılmamalıdır, yara örtüleri doğrudan yara ile temas eden ürünlerdir.

Modern Yara Örtüleri

Geleneksel yara örtüleriyle tam olarak sağlanamayan ideal yara örtüsü koşullarını sağlayabilmek için modern yara örtüleri geliştirilmiştir [2,3]. Modern yara örtüleri genellikle polimerlere dayanır, doğal ve sentetik kaynaklı pek çok polimerden hazırlanabilirler. Özellikle biyolojik olarak bozunabilen polimerlerin kullanıma girmesiyle birlikte, tedavi sonunda çıkarılma gereksinimine ihtiyaç olmayan yara örtülerinin hazırlanabilmesi, bu polimerik materyallerin bünyesinde yara iyileşmesini kolaylaştıran ve hızlandıran etkin maddeleri de taşıyabilmeleri ve uyarlanabilen özelliklere sahip farklı fiziksel formlarda hazırlanabilmeleri sayesinde modern yara örtülerine olan ilgi artmıştır. Bu derlemede modern yara örtüleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

- Filmler ve Hidrojeller
- Nanolifler
- Köpükler ve Süngerler
- Kompozitler ve İskeleler
- Biyoaktif Yara Örtüleri
- Biyolojik veya Biyosentetik Yara Örtüleri

Filmler ve Hidrojeller

Modern yara örtüleri araştırıldığında ilk örneklerinin tipik olarak poliüretandan yapılmış, elastik, sentetik ince filmler olduğu görülmektedir. Hem yara bakımında beklenen özellikleri sağlayabilmeleri açısından hem de film halinde uygulanma kolaylığı sebebiyle dikkat çeken bu  r nler, Opsite™, Tegaderm™ ve Bioocclusive™ ticari isimleriyle piyasada yer almaktadır (Tablo 1). Elastik ve esnek yapıları sayesinde uygulandıkları vücut bölgesinde rahat hareket sağlamaları ve şeffaf oldukları için yara bölgesinden çıkarılmadan yara kapanması takibi gibi avantajlara sahiptir. Ancak, absorpsiyon yeteneklerinin düşük olması nedeniyle yalnızca düşük eks dalı yaralarda kullanımları ve biyodegradable olmadıkları için çıkarıldıklarında yarada hasara neden olma eğilimleri bu yara örtülerinin kullanımlarını kısıtlamıştır [2,3].

Alternatif yaklaşım ise büyük miktarda su ile şişebilen çapraz bağlı üç boyutlu aė şeklindeki polimerik yapılar olan hidrojel yara örtüleri olmuştur. Hidrojellerin hidrofilik yapıları ile yaralara nem sağlayabilmeleri, su ile şişebilen çapraz bağlı aė yapıları sayesinde yarayla temas ettiklerinde önemli miktarda su absorbe edebilmeleri, porlu yapılarının gaz geçişine izin vermesi ve yumuşak elastik özellikleri ile kolay uygulama ve hasara neden olmadan kolay çıkarmaya elverişli olmaları, hidrojel filmleri yara örtüsü uygulamaları için m kemm l adaylar haline getirmektedir [2,3].

Hidrojeller, basit jelleştirme ile hazırlanarak jel halinde yaralı dokuya uygulanabildikleri gibi polimerik film halinde de uygulanabilirler [4]. Ancak jel halinde uygulandıklarında, genellikle gazlı bez gibi ikincil bir sargı uygulamasına ve sık sık değiştirilme gereksinimine neden olmaktadır. Film halinde hazırlandığında bu dezavantajların üstesinden gelinmesinin yanında, yaranın etrafına oturacak şekilde kesilme olanağı ile hasta uyuncu yüksek yara örtüleri hazırlanabilmektedir. Bunun dışında gazlı bezlere emdirilmiş halde geleneksel yara örtüleriyle kombine uygulamaları da vardır [11].

Hidrojel yara örtüleri, hazırlandıkları polimerik materyallere göre hidrokolloidler, aljinatlar, hidrofiberler gibi farklı isimlerle adlandırılmaktadır. Özellikle jel oluşturucu hidrofilik kolloidal polimerlere ek olarak elastomer ve adezivler gibi ürün bileşimlerinden hazırlanan hidrojel yara örtüleri hidrokolloid olarak adlandırılmaktadır [4,10,11]. İnce filmler halinde hazırlanabilen bu hidrojellerin mekanik olarak daha dayanıklı ancak su buharı geçirgenliklerinin biraz daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bir diğer hidrojel  rneği de aljinat polimerlerinin kullanıldığı aljinat yara  rt leridir [2]. Karboksimetil selüloz (CMC) liflerinden oluşan ve özellikleri bakımından aljinat yara örtülerine benzer özelliklere sahip hidrojeller ise hidrofiberler olarak adlandırılmıştır [12]. Bunların dışında, kitozan, soy proteini, polivinil alkol (PVA), karbopol, jelatin, kolajen, hidroksi etil selüloz (HEC), hidroksi propil metil selüloz (HPMC), polivinil pirolidon (PVP), poli kaprolakton (PCL), kondroitin sülfat, glikoz amino glikanlar, fibrin, dekstran, polimetil metakrilatlar (PMMA) gibi pek çok polimer çeşitli film ve hidrojel yara örtüsü çalışmalarında kullanılmaktadır [5,11] ve ticari ürün haline gelmiş pek çok preparat piyasada mevcuttur (Tablo 1).

İdeal bir yara örtüsü alternatifi olarak en uygun formülasyonlardan biri de p şk rt lebilir hidrojel yara  rt leridir. P şk rt lebilir bir yara örtüsüyle tek kullanımlık ürünler yerine çok kullanımlık ürünlerin elde edilmesi, klinik uygulama perspektifinden değerlendirildiğinde yara yüzeyine hızlı ve kolay uygulama, formülasyonun istenen boyutta yüzey temas alanı sağlaması ve daha derin yaralara daha kolay erişim gibi avantajlar elde edilebilir [13-15]. Önceden şekillendirilmiş yara örtülerine kıyasla yara defektine göre şekil olarak *in situ* oluşan hidrojeller, yara örtüsünün yeniden şekillendirilmesine ihtiyaç duyulmadan hazırlanabilmeleri yönüyle bu formülasyonların temelini oluşurmaktadır. Balakrishnan ve ark., çalışmalarında oksijenlenmiş aljinatın boraks varlığında jelatin gibi polimerlerle hızla çapraz bağlanma özelliğinden yararlanarak toksik çapraz bağlayıcı kullanmadan, çok basit bir yöntemle *in situ* oluşan hidrojel yara örtüsü hazırlanabileceğini göstermişlerdir [15]. Cheng ve ark., metakrillenmiş jelatin ve foto apraz bağlayıcı karışımıyla hazırladıkları polimer çözeltisini p şk rt tt kten sonra UV ışığa maruz bıraktıklarında, uygulama yerinde hızlıca *in situ* oluşan hidrojel yara örtüleri geliştirmişlerdir [16]. Annabi ve ark. ise UV ışığının neden olabileceği doku ve DNA hasarını önlemek için görünür ışıkta çapraz bağlanabilen metakrillenmiş jelatin ve metakrillenmiş insan tropoelastininin oluşan p şk rt lebilir bir yara örtüsü geliştirilebileceğini bildirmişlerdir [17]. P şk rt lebildikleri için bu *in situ* hidrojel formülasyonlarının psödoplastik yani karıştı a incelen bir davranış sergilemeleri gerekmektedir. Grip ve ark., yara iyileştirici beta glukan içeren p şk rt lebilir

yara örtüsü formülasyonu için psödoplastik özelliği sebebiyle bir karbomer olan karbopol polimeri ile çalışmışlardır [13]. Bu yara örtüleri 1950'lerden beri mevcuttur ve bunlardan biri de yara üzerine püskürtüldüğünde *in situ* film oluşturan polihidroksi etil metakrilat ve PEG bazlı ticari bir yara örtüsüdür (Hydron®) [15]. Bunların dışında hidrojellerin çapraz bağlanma özelliklerinden yararlanarak, sık hareket eden eklem gibi vücut bölgelerinde uygulanan yara örtülerinin olası parçalanma risklerine karşı kendi kendini onaran hidrojeller sayesinde yara örtülerinin kullanım sürelerinin de büyük ölçüde uzatılabileceğini gösteren çalışmalar da yer almaktadır [18].

Tablo 1. Piyasada ticari olarak mevcut olan film ve hidrojel yara örtüleri

Ürün	Şirket	Polimer	Açıklama
Bioclusive™	Johnson & Johnson	Poliüretan	Film
Opsite™ Flexigrid	Smith & Nephew	Poliüretan	Film
Tegaderm™	3M Health Care	Poliüretan	Film
Intrasite™	Smith&Nephew	Modifiye CMC	Jel hidrojel
Nu-gel™	KCI Medical	Sodyum Aljinat	Jel hidrojel
Aquaform™	Aspen Medical	Modifiye Nişasta	Jel hidrojel
Purilon™	Coloplast	Aljinat	Jel hidrojel
Restore® Hydrogel	Hollister	Aljinat	Jel hidrojel
Geliperm®	Geistlich Sons	PMMA'lar	Jel ve film hidrojel
Sorbsan™	BerTec	Kalsiyum Aljinat	Gazlı beze emdirilmiş
Kaltostat™	ConvaTec	Sodyum-Kalsiyum Aljinat	Gazlı beze emdirilmiş
Algisite™ M	Smith&Nephew	Kalsiyum Aljinat	Gazlı beze emdirilmiş
Tegagel™	3M Health Care	Kalsiyum Aljinat	Gazlı beze emdirilmiş
Aquacel™	ConvaTec	NaCMC	Gazlı beze emdirilmiş
Granuflex™	ConvaTec	CMC, Jelatin, Pektin	Hidrokolloid yapıştırılmış poliüretan film
Comfeel™	Coloplast	NaCMC, HEC, Kalsiyum Aljinat	Hidrokolloid yapıştırılmış poliüretan film
Tegasorb™	3M Health Care	Poliizobutilen	Hidrokolloid yapıştırılmış poliüretan film

*CMC: Karboksimetil selüloz, HEC: Hidroksietil selüloz, NaCMC: Sodyum karboksimetil selüloz, PMMA: Polimetil metakrilat

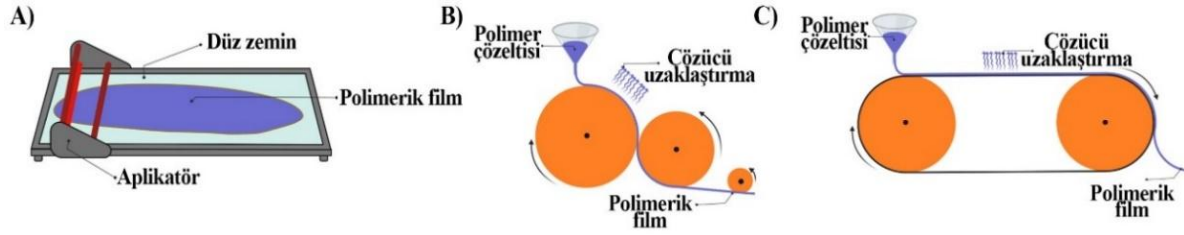
Polimerik filmler pek çok doğal ve sentetik kaynaklı polimer kullanılarak çözücü dökme yöntemi, eriyik presleme, eriyik ekstrüzyonu, kabarcık üfleme yöntemi, üç boyutlu (3B) baskı teknolojileri ve nanolif teknolojilerini içeren yöntemlerle hazırlanabilir:

Çözücü dökme yöntemi, temel olarak polimerik bir çözeltinin veya jelin petri kabı veya plakası gibi uygun bir zemine dökülerek kurutulmasını içerir [19,20]. İmalat kolaylığı ve daha ucuz işlem maliyetleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde, viskoz bir çözelti elde etmek için polimer uygun bir çözücü içinde çözündürülür, daha sonra düz ve yapışkan olmayan bir yüzeye dökülür. Çözücünün buharlaşmasına izin verilir ve kuru filmler bu yüzeyden çıkarılarak elde edilir.

Bu yöntemle homojen filmler hazırlayabilmek için polimer ve çözücü seçiminin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Polimer çözeltisinde homojeniteyi bozan zayıf kümelenme oluşumunu önlemek için uygun molekül ağırlığında bir polimerle çalışılması önerilmektedir. Hazırlanan polimer çözeltisinin uygun zemine dökme işlemi sırasında bu işlemi kolaylaştırmak için, oda sıcaklığında ya da biraz üzerinde uçucu olan çözücüler tercih edilir. Filmde kabarcık veya yarı kristal çökelti oluşumlarına karşı buharlaşma hızının yavaş olması istenir. Aynı zamanda hızlı buharlaşmanın, filmin hızlı soğumasına ve ortamdaki su buharının yoğunlaşmasına neden olabileceği de bildirilmektedir. İyi kalitede filmler elde etmek için kaynama noktaları 60-100°C arasında olan çözücülerin kullanımı daha uygundur [21].

Katmanlar halinde film hazırlama olanağı ile de dikkat çeken çözücü dökme yöntemi, laboratuvar boyutlarından endüstriyel boyutlara kadar ölçeklenebilir olması ile de oldukça avantajlı bir yöntemdir [21-23]. Küçük ölçekte, homojen kalınlıkta polimerik bir film, sadece polimer çözeltisini düz bir yüzey üzerine yayarak hazırlanabildiği gibi değişen ölçeklerde otomatik film makineleri gibi sistemlere

uyarlanabilmektedir. Şekil 2’de değişen ölçeklerde çözücü dökme yöntemi ile film hazırlanması şematize edilmiştir.



Şekil 2. Laboratuvar koşullarında (A) ve daha büyük ölçeklerde (B, C) çözücü dökme yöntemiyle polimerik film hazırlanışının şematik gösterimi

Eriyik presleme yöntemi, termal olarak stabil polimerlerin kullanıldığı formülasyonlar için uygundur. Temel olarak elektrikle ısıtılan iki plaka arasında yerleştirilen toz halindeki polimerin, belirli bir süre boyunca basınç uygulaması ile film hazırlanması esasına dayanır. Soğutma işleminden sonra oluşan filmler sistemden ayrılır. Uygulama sırasında, sıcaklık ve basınç önemli kritik parametrelerdendir. Örneğin sıcaklık çok yüksek olduğunda, polimer sistemden dışarı akabilir. Çok düşük olduğunda ise, yetersiz erime nedeniyle opak veya zayıf film oluşumuyla sonuçlanabilir. Laboratuvar ölçekli üretim için uygundur, fakat filmlerin büyük ölçekte bu yöntemle hazırlanması zordur ve işlem süresizdir [21].

Eriyik ekstrüzyon yöntemi, sürekli bir işlem olduğu için eriyik presleme işlemine göre daha avantajlıdır [21]. Bu yöntemde, polimer tozu veya pelletleri, polimeri ısıtan bir ekstrüdere verilir. Burada eriyen polimer ekstrüde edilip bir seri döner silindir ile soğutulur ve polimerik filmler elde edilir. Repka ve ark., eriyik ekstrüzyon yöntemi ile hazırlanan mekanik ve fiziksel olarak stabil hidroksipropil selüloz filmlerinin, topikal etkin madde salımı ve yara bakımı formülasyonlarında kullanılabileceğini göstermişlerdir [24].

Kabarcık üfleme yöntemi, eriyik ekstrüzyon yöntemine alternatif olarak geliştirilmiştir. Toz halindeki polimer, polimeri ısıtan vidalı bir ekstrüdere verilir. Vidalı ekstrüderden gelen erimiş polimer, orta kısmından gaz geçişine izin verilen halka şeklinde bir kalıptan geçirilir. Ardından inert bir gaz sisteme verilerek oluşan gaz basıncıyla kabarcıklar oluşur. Bu kabarcık, özel olarak tasarlanmış bir dizi silindir ile sarılarak düzleştirilir ve polimerik filmler elde edilir [21].

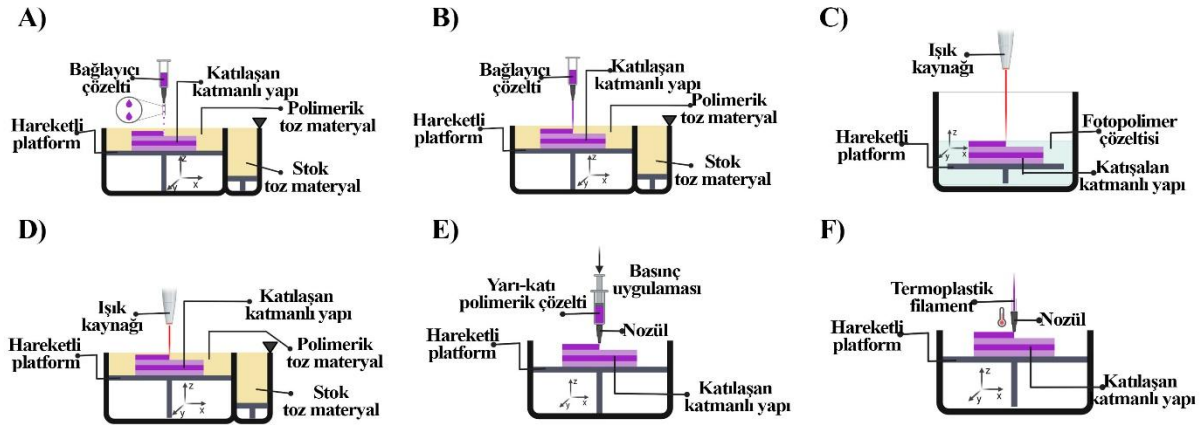
3B Baskı teknolojileri, film hazırlamada alternatif olarak tercih edilen bir yöntemdir. Fiziksel bir nesne oluşturmak için Bilgisayar Destekli Tasarım (CAD) yardımıyla materyallerin tabaka tabaka biriktirilmesi esasına dayanan bir yöntemdir. İstenen şekle sahip yapı ve bileşenlerin hızlı ve doğru bir şekilde üretimini sağlaması hem zaman hem maliyetin azaltılması açısından avantajlıdır. Farmasötik anlamda 3B baskının sağladığı en büyük avantaj ise kitlesel olarak üretilen terapötik sistemleri kişiye özel hale getirmeyi başarmasıdır. Böylece hastaların tedavi şeklini temelden değiştiren, hastaya özgü karakteristiklerle kişiye özel implantlar, protezler, yara örtüleri ve çeşitli ilaç sistemleri 3B olarak üretilmektedir [20,25].

3B baskı teknolojileri üç farklı mekanizma ile hazırlanabilmektedir (Şekil 3) [20,25]. Mürekkep püskürtme sistemleri (IJP; inkjet printing) bir zemin üzerine çözücü olarak bağlayıcı çözeltinin sürekli (Şekil 3A) veya isteğe bağlı dijital kontrollü olarak küçük sıvı damlaların tabakalı olarak birikmesi esasına dayanır (Şekil 3B). Nozzle esaslı birikim sistemleri, polimer ve diğer bileşenlerin 3B baskıdan önce karıştırılarak hazırlanan viskoz yarı katı veya erimiş katı karışımlarının bir nozzle başlığından ekstrüde edilmesiyle doğrudan baskı yapılan sistemlerdir. Herhangi bir ısı işlem olmadan viskoz bir yarı katının ekstrüde edilmesiyle (SSE; Yarı katı ekstrüzyonu) (Şekil 3E) veya termoplastik bir polimerin yüksek sıcaklıkta eritilerek ekstrüzyonu (FDM; Eriyik Birikim Modelleme) ile baskı yapılabilir (Şekil 3F). Lazer esaslı baskı sistemleri ise polimerik materyallerin sistemde yer alan ışık kaynağıyla etkileşimine dayanan bir baskı yöntemidir. Fotobaşlatıcı içeren polimerlerin fotopolimerizasyonu (SLA: Stereolitografi) (Şekil 3C) veya polimerik toz materyallerin sıvılaştırarak

kaynaşması ve katılaşması (SLS: Seçici lazer sinterleme) ile baskı yapılabilir (Şekil 3D). Bu mekanizmalar arasında çeşitli biyomedikal uygulamalarda yüksek sıcaklık uygulaması gerektirmeden, doğal dokuyu taklit edebilen, yeterli mekanik ve biyolojik özelliklere sahip film ve hidrojel 3B baskıyla hazırlanmasında nozzle esaslı 3B baskı sistemleri başarıyla kullanılmıştır.

SSE sistemi kullanılan formülasyonlarda çözücü kullanıldığı için baskı işleminden sonra bir kurutma işlemi gerekir [20,25]. Oluşan filmin fazla sertleşmesi ve çatlamasına neden olması açısından seçilen çözücünün uçuculuğu, kuruma için önemli bir kriterdir. Baskı sırasında uygun birikmenin sağlanması için kontrol edilmesi gereken diğer parametre polimerin konsantrasyonu ve dolayısıyla viskozite olmaktadır. Uygun olmayan viskozite, baskı sırasında nozzle tıkanması veya aşırı akışkanlık gibi nedenlerle baskıya engel olabilir. Baskı hızının seçimi, kullanılan nozzle çapı ve oluşan tabakanın kalınlığı da filmlerin dış görünüşü üzerinde değişikliğe neden olabilen sistem parametrelerindendir. Eğer FDM sistemi kullanılıyorsa, sıcaklığın ayarlanması, kullanılan polimer açısından önemlidir.

Hafezi ve ark., SSE mekanizmalı 3B baskı yöntemi kullanarak hazırladıkları yüksek şişme oranına sahip ve biyouyumluluk sergileyen genipin çapraz bağlı kitozan filmlerin, yara bakımı uygulamaları için yara örtüsü potansiyeli taşıdıklarını bildirmişlerdir [26]. Goyanes ve ark., akne tedavisi için salisilik asit içeren maske biçiminde filmleri hazırlamak için iki farklı 3B baskı yöntemi (FDM ve SLA) kullanmışlardır [27]. Kişiyeye özel anti akne ilacı yüklü burun maskesi biçimindeki filmlerin başarıyla oluşturulabilmesi, benzer şekilde hastaya özgü kronik yaraların boyutuna uygun yara örtülerinin hazırlanabilmesini desteklemektedir. Literatürlerde 3B baskı teknolojileriyle hazırlanmış, biyouyumlulukları ve *in vivo* olarak oluşturulan yaralardaki olumlu etkileriyle yara örtüsü potansiyeli gösteren çeşitli film çalışmaları yer almaktadır [26,28,29].



Şekil 3. Farmasötik alanda kullanılan 3B baskı teknolojilerinin şematik gösterimi; A) Kesintili mürekkep püskürtmeli inkjet, B) Sürekli mürekkep püskürtmeli inkjet, C) Stereolitografi (SLA), D) Seçici lazer sinterleme (Selective Laser Sintering, SLS), E) Yarı katı ekstrüzyon (Semi-solid Extrusion, SSE), F) Eriyik yığılma modelleme (Fused Deposition Modeling, FDM)

Nanolifler ve Nanolif Teknolojileri

Nanolifler, elektrik yüklü bir polimer çözeltisi lifinden, birkaç nanometreden birkaç mikrometreye değişen çaplarda nanolif ağların elektrospinning (elektro-eğirme veya elektrospınleme), faz ayrılması, kendi kendine bir araya gelme, kalıpla sentezleme ve mekanik çizim gibi yöntemlerle üretilir [30]. Bu yöntemler arasında elektrospınleme nispeten kolay, uygun maliyetli, basit işlem gerekliliği ve diğer geleneksel lif şekillendirme teknikleriyle kolayca elde edilemeyen basit üretim aşamalarıyla ultra ince liflerin üretilmesi sayesinde en çok tercih edilen teknik olmuştur [31]. Elektrospınleme sırasında, çözelti halindeki veya erimiş haldeki polimer sıvısı bir enjektöre yüklenir ve sisteme yüksek voltajlı bir elektrik alanı uygulanır [31-33]. Enjektörün kılcal ucundaki polimer damlacıklarının sahip olduğu yüzey gerilimi ile sistemdeki elektrik alan kuvvetleri denge halinde iken,

elektrik alan kuvvetinin artması ile bu denge bozularak enjektör ucundan lifler halinde uzamaya ba lar. Bu lifler ortam boyunca ilerledikçe     c  buharlaşır ve nanolifler halinde toplayıcı üzerinde birikir.

Sentetik, doğal, biyolojik olarak bozunabilir, biyolojik olarak bozunamaz veya bunların karışımlarını içeren pek çok polimer bu teknikte kullanılabilir. Elektrospindleme kullanarak biyolojik olarak bozunabilir polimerlerle hazırlanan formülasyonların, ekstraselüler matris (ECM)'in morfolojik özelliklerini taklit edebilen, derinin ECM'sine çok benzeyen yapılar  retilebildi i ke fedilince, elektrospun nanolifler, yara bakımı materyallerinin geliştirilmesinde de son teknolojilerden biri haline gelmiştir [11,30,33,34]. Elektrospun nanolifler, sahip oldukları yüksek yüzey alanları ve gözenekli/porlu yapılarıyla yara eks dalarını absorbe etme, gaz geçirgenliğini kolaylaştırma, aşırı dehidrasyonu ve bakteriyel enfeksiyonu  nleme gibi ideal yara  rt lerinden beklenen özellikleri nedeniyle yara örtüsü olarak kullanımları dikkat çekmiştir. Nanoliflerin film ve iskele halinde yara örtüsü uygulamaları araştırılmıştır. Ignatova ve ark., kitozan ve kuarternize türevi ile polilaktik asit (PLA) bazlı nanolif yara örtülerinin elektrospindleme yöntemi ile başarılı bir şekilde hazırlanabilece ini göstermişler,     c  dökme yöntemiyle hazırlanan film formülasyonlarına kıyasla daha yüksek antibakteriyel etkiye sahip olmalarını nanoliflerin yüksek spesifik yüzey alanı ile açıklamışlardır [35].

Deri yenilenmesinde elektrospun nanolif performansının artırılması için, nanolif yüzeyine biyoaktif moleküllerin ve hücre tarafından tanınabilen ligantların kimyasal ve fiziksel olarak ilave edilmesiyle, birden fazla tabakanın ayrı ayrı üretilmesiyle veya üretim tekniğindeki de i ikliklerle modifiye edilebileceği bildirilmektedir. Aynı zamanda stabilitelerini artırmak için üretim işleminde sonra kimyasal olarak çapraz bağlanma gibi ek prosesler de kullanılmaktadır [35,36]. Polimer  zellikleri,     c  özellikleri, polimer   eltisinin konsantrasyonu, spinleyici çapı ve uygulanan voltaj gibi parametrelerde yapılan de i ikliklerle, üretilen liflerin morfolojisi ve çapı üzerinde de modifikasyonlara olanak tanımaktadır [33,36,37].

Köpükler ve Süngerler

Köpükler poliüretan veya silikondan üretilmiş gözenekli materyallerdir. Köpükler, çeşitli polimer   eltilerinin dondurularak kurutulması ile hazırlanan sünger yara örtülerinin de öncüsüdür. Bu yüksek gözenekli yapıları ile daha fazla eksüda absorbe edebilirler ve gaz geçişine elverişlidirler [4,11,30]. Bunlara ek olarak mekanik esneklikleri, yaralı dokuda yastık gibi mekanik destek sağlayabilmeleri ve iyi termal izolasyon özellikleri ile karakterize edilirler. Bu sayede özellikle kemikli bir çıkıntının üzerindeki yaralarda kullanımları oldukça avantajlıdır [7]. Köpüklerin sıvı absorpsiyon kapasitesi, köpük kalınlığı, gözenek boyutu gibi köpük özellikleri ile kontrol edilebilir [4]. Köpükler, adeziv ya da adeziv olmayan özellikte, çeşitli  ekil ve boyutlarda hazırlanabildikleri gibi yara kurudu unda yaraya yapışmayı, eksüda sızıntısını ve bakteriyel kontaminasyonu önlemek için ek olarak oklüziv polimerik bir film katmanı ile kombine halde hazırlanabilmektedir [4,10]. Film formülasyonlarına kıyasla sık değiştirme işlemi gerektirmelerine rağmen günümüzde köpük ve sünger halinde hazırlanmış çeşitli yara örtüsü çalışması mevcuttur [38-41]. Ticari  r n haline gelmiş pek çok köpük preparatı piyasada yer almaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Köpük yara örtüsü örnekleri

�r�n	�irket	Polimer	Açıklama
Lyfoam[®]	ConvaTec	Poliüretan	Poliüretan tabaka
Lyfoam[®] A	ConvaTec	Poliüretan	Adeziv
Lyfoam[®] C	ConvaTec	Poliüretan	Aktif karbon kömürü ile emdirilmiş kuma�lı iki poliüretan tabaka
AllevynTM	Smith & Nephew	Poliüretan	Poliüretan film tabakalı
Tielle[®]	Johnson & Johnson	Poliüretan	Akrilik adeziv
Dermalix[®]	Abdi İbrahim	Kolajen-Laminin	Resveratrol yüklü mikropartiküller içeren kolajen-laminin yara �rt�s�

Berce ve ark.'nın resveratrol içeren kitozan ve hyalüronik asitten hazırlanan sünger yara örtüsü çalışmasında, yara iyileştirici etkisi *in vivo* olarak değerlendirilmiştir [41]. Bu çalışmada etkin madde içeren polimerik jellerin liyofilize edilmesiyle hazırlanan süngerlerin, farelerde oluşturulan *in vivo* yara ile temas ettiğinde, eksüdayı absorbe ederek yarayı tamamen kaplayan jelatinimsi bir film oluşturduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda yara iyileşmesindeki olumlu etkileri ve formülasyonların biyodegradeable olması sayesinde çıkarılmaya gerek duymadan kullanılabilme potansiyelleri ile klasik köpük formülasyonlarında karşılaşılan yara örtüsü değiştirme dezavantajı da sünger formülasyonları ile aşılabilmektedir.

Kompozitler ve İskeleler

Yara oluşum nedenine bağlı olarak değişen yara büyüklüğü ve derinliği, farklı deri tabakalarını etkileyebilir. Derinin hücre yoğunlukları birbirinden farklı olan tabakalarındaki iyileşme hızı da farklı olacaktır. Farklı katmanların büyümesini destekleyen, uygun özelliklere sahip çok katmanlı yapıların imalatının, doku üretim hızını daha da artırabileceği düşünülerek son zamanlarda kompozit ve iskele olarak adlandırılan çok katmanlı yapılar geliştirilmektedir [11].

Kompozit veya iskele şeklindeki yara örtülerinde birden fazla katman vardır ve her katman fizyolojik olarak farklı olabilir [10]. Klasik kompozit yara örtülerinin çoğu üç katmana sahiptir. En dış katman yarayı enfeksiyondan korur, orta katman genellikle nem sağlayan ve otolitik debridmana yardımcı olan absorbe edici malzemeden oluşur, alt katman ise yaraya yapışmayı önleyen adeziv olmayan malzemeden oluşur. Katmanlar halinde hidrojenlerin bir araya getirilmesi ile veya nanolif teknolojileri ve 3B baskı teknolojileri kullanılarak kompozit yara örtüleri hazırlanabilir [11].

Kompozit sistemler, katmanlarına dahil edilen bileşenlerin faydalı özelliklerini bir araya getirir. Bu nedenle, uygun polimer ve diğer bileşenlerle, hızlı yara iyileşmesi için hem fiziksel hem de biyolojik gereksinimleri karşılayan kompozitler tasarlanabilir [11,42]. Maver ve ark., bir tabakasında analjezik içeren iki katmanlı selüloz filmlerin yara örtüsü potansiyellerini araştırmışlardır [42]. Kompozit filmler elektrospinleme işlemi ile hazırlanarak etkin madde içeren tek tabakalı elektrospun filmlerle karşılaştırmışlardır. Bir ve iki katmanlı filmlerde hızlı ilk çıkışın ardından salım profillerinin farklılaştığı gözlenmiştir. Analjezik ilaçların derhal salımı ile başlayan analjezik etkinin, kompozit film sayesinde yara iyileşme sürecinin sonraki aşamalarında daha kontrollü ve daha yavaş bir salım ile hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebileceği düşünülmüştür. Bir başka çalışmada ise, 3B baskı ve elektrospinleme yöntemleri kullanılarak her tabakasında farklı salım profillerine sahip iki farklı etkin madde içeren selüloz bazlı kompozit yara örtüleri başarıyla hazırlanmıştır [34]. Bunların dışında çok sayıda kompozit yara örtüsü çalışması literatürlerde yer almaktadır [23,29].

Kompozit yara örtüleri daha az esnek olmaları ve hazırlanma teknolojileri nedeniyle daha maliyetli olmalarına rağmen, hidrojenlerin şişmiş haldeki zayıf mekanik özellikleri geliştirilmek istendiğinde de birden fazla polimer içeren kompozit sistemleri tercih edilebilir [5,11].

Biyoaktif Yara Örtüleri

Yara nemini yönetebilme kabiliyeti yanı sıra kitozan, aljinat, kolajen, selüloz ve hyalüronik asit gibi pek çok polimer, yara iyileşmesini indükleyici etkilerinden dolayı yara örtüsü çalışmalarında biyoaktif malzeme olarak yer almaktadır [10]. Bu biyomateryaller biyoyumlu, biyobozunur ve toksik olmayan yapıları ile bilinir. Yaranın türüne bağlı olarak tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir ve bazen yara iyileşme sürecini geliştirmek için büyüme faktörleri ve antimikrobiyaller gibi çeşitli etkin maddeleri içerebilir. Wathoni ve ark., bir siyanobakteri türü olan *Aphanothece sacrum*'dan ekstre edilen sakran polisakkaritinin biyoaktif yara örtüsü potansiyelini araştırmışlardır [43]. Fiziksel olarak çapraz bağlı ağlar oluşturabilen sakran hidrojel filmleri, çözücü dökme yöntemiyle hazırlanmış ve sonuçlar aynı yöntemle hazırlanmış aljinat filmlerle karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre aljinata kıyasla yüksek sıcaklık uygulamalarına daha dayanıklı, porlu yapılarıyla daha iyi şişme özelliğine sahip, sulu ortamda aljinat gibi hızlı degrade olmayan, biyoyumlu ince filmler elde edilebileceği gösterilmiştir. Farelerde oluşturulan *in vivo* eksizyon yaralarına uygulandığında hızlı yara kapanma süreleri ile doğrulan doku yenilenmesi sayesinde yara örtülerinde kullanım potansiyeline sahip yeni bir biyomateryal olabileceği sonucuna varılmıştır.

Biyolojik veya Biyosentetik Yara  rt leri

Yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılan bir diğer yöntem ise, greft olarak adlandırılan insan, hayvan veya kadavraların donör bölgelerinden normal ve taze derinin nakledilmesini veya insan fibroblast ve keratinosit hücreleri içeren yaşıyan deri eklerinin yaraya uygulanmasıdır [5,10,44]. Medikal olarak kullanılan en eski biyolojik örtü amniyon membranlardır [44]. Yara bölgesini koruma özellikleri ve mikrobiyal yükü azaltma etkilerine rağmen mekanik stabiliteleri zayıftır. Taze, kuru, dondurulmuş, dondurularak kurutulmuş halde hazırlanabilirler. Pek çok akut ve kronik yarada etkilidirler. Amniyon membranlar dışında epidermis, dermis veya her iki deri tabakasının yerini alabilecek çeşitli biyolojik ve biyosentetik yara örtüleri de geliştirilmiştir. Doğrudan canlı hücrelerle hazırlandıkları için hazırlanma koşullarına ve stabilite özelliklerine bağlı olarak raf ömürleri günlerden aylara varan sürelerde değişmektedir. Yüksek maliyetli olmalarına ve her yaraya uygulanabilecek ideal tek bir biyolojik yara örtüsü olmaması gibi kısıtlamalara rağmen, ticari olarak temin edilebilen pek çok ürün piyasada yer almaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Piyasada ticari olarak yer alan biyolojik yara  rt leri [44]

Ticari �r�n	�cerik	Taşıyıcı Membran	Endikasyon	Raf �mr�
Epifix®	Keratinosit	Amniyotik zar	Diyabetik ülserler	>2 yıl
Epicel®	Keratinosit	Fibrin	Yanık yaraları	19 gün
CellSpray®	Keratinosit	-	Yüzeysel yaralar	5 gün
MySkin™	Keratinosit	-	Yanık yaraları, ülserler ve diğer iyileşmeyen yaralar	2-3 hafta
EpiDex®	Keratinosit	Silikon	Yanık yaraları, bacak ülserleri	1 ay
Matriderm®	Kolajen	Elastin	Yanık yaraları ve diğer kronik yaralar	-
Biobrane™	Kolajen	Silikon-Naylon	Yanık yaraları	-
OASIS® Wound Matrix	Domuz bağırsak mukozası matrisi	-	Yanık yaraları, ülserler ve diğer kronik yaralar	>2 yıl
Integra®	Kolajen	Silikon-Kondroitin sülfat	Yanık yaraları, diyabetik ayak ülserleri	-
Nevelia®	Kolajen	Silikon	Yanık yaraları, cerrahi yaralar ve travmatik yaralar	-
AlloDerm™	Bazal membranlı hücresiz dermal matris	-	Yanık yaraları ve yumuşak doku defektleri	-
dCELL®	Deri greftlerinden elde edilmiş	-	Bacak �lserleri	-
TransCyte®	Fibroblast	Silikon-Naylon	Yanık yaraları	-
Dermagraft®	Fibroblast	Poligalaktin	Diyabetik ayak ülserleri	*
Hyalomatrix®	Hyalüronik asit	Silikon	Yanık yaraları, cerrahi yaralar ve diğer kronik yaralar	-
Hyalograft 3D™	Fibroblast	Hyalüronik asit	Diyabetik ayak ülserleri	24 gün
Apligraf®	Keratinosit, Fibroblast	Kolajen	Diyabetik ayak �lseri, Venöz bacak ülseri	5 gün
StrataGraft®	Keratinosit	-	Yanık yaraları	-
OrCel®	Keratinosit, Fibroblast	Kolajen	Kronik yaralar	-

* Dondurulmuş olarak -75 C'de kullanıma hazır

Yara  rt lerinde Topikal Etkin Madde Uygulamaları

 yileşme sürecinin hızlanması ve yara bölgesindeki koşulların antimikrobiyal ajanlar ile kontrol altında tutulması yara tedavisinde tercih edilen temel tedavi yaklaşımlarındandır [4,6,45]. Biyoaktif yara

örtülerinin kullanımının [35,46] yanı sıra etkin madde taşıyıcısı olarak bünyesinde antimikrobiyal ajan içeren yara örtüsü araştırmaları da literatürlerde yer almaktadır. Egozi ve ark., soy proteinden hazırladıkları hidrojel filmlerden gentamisin [9], Muwaffak ve ark., PCL filmlerden gümüş nitrat, bakır sülfat ve çinko oksit [28], Azad ve ark., ile Ignatova ve ark., kitozanın antimikrobiyal etkisinden faydalanmayı amaçlamışlardır [35,46]. Yaraya topikal olarak antimikrobiyal uygulaması, kontaminasyona karşı bariyer oluşturarak daha iyi ve hızlı yara iyileşmesi sağlayabilir. Yara örtüsü çalışmalarında antibiyotikler, inorganik nanopartiküller (gümüş, bakır, çinko vb.) veya doğal kaynaklı ürünler (bal, bor, kurkumin, keratin vb) gibi çok çeşitli antimikrobiyal ajan kullanılmaktadır.

Büyüme faktörleri, hücre büyümesini, farklılaşmasını, göçünü düzenleyen ve yara iyileşmesinin tüm evrelerinde önemli biyolojik aktivitelere sahip polipeptitlerdir [1]. Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin büyüme faktörü (IGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökinler (IL-1) ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörler (GM-CSF) klinik olarak kullanılan büyüme faktörlerindendir. Bazı klinik araştırmalarda, büyüme faktörlerinin, yan etki olmaksızın yara iyileşmesinde hızlanma ve deri yenilenmesi sağladığı bildirilmektedir.

Yara tedavisinde tercih edilen tedavi yaklaşımlarından biri de yara iyileştirici etkisi bilinen tıbbi bitkilerin kullanımıdır. Örneğin antioksidan ve antienflamatuvar etkileriyle bilinen kurkumin bitkisel bir saponindir [37]. Kurkumin içeren karboksimetil kitozan ve aljinattan oluşan hidrojeller hazırlanmıştır [47]. 72 saatten daha uzun sürelerde kontrollü etkin madde salımı ile yara iyileşmesinde kullanım potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. *Centelle asiatica* ekstresi, *Biophytum sensitivum* [37], *Aloe vera* [48] ve *Hypericum perforatum* [45] da yara iyileştirici etkileriyle kullanılan bazı tıbbi bitkilerdendir.

Yara iyileşmesini ve deri yenilenmesini desteklemek amacıyla, yara örtüleri kendileri terapötik etkin madde taşıyabildikleri gibi etkin madde taşıyan polimerik nano/mikropartikül, lipit nanopartikül, lipozomlar ve niozomlar gibi çeşitli ilaç taşıyıcı sistemleri de içerebilirler. Bu ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımı ile yara örtüsündeki duyarlı etkin maddelerin dış çevreden koruyarak stabiliteyi artırılabilir, olası yan etkiler en aza indirilebilir. Aynı zamanda polimerik matris aracılığıyla etkin madde salımının kontrol edilebilmesiyle yara örtüsü uygulama süreleri de modifiye edilebilir [47,49,50].

Etkin madde içeren çeşitli formlarda hazırlanmış yara örtüsü çalışmaları, içerdikleri etkin madde, hazırladıkları materyal ve üretim yöntemlerine göre Tablo 4'te listelenmiştir.

Tablo 4. Üretim yöntemleri, kullanılan malzemeler ve içerdikleri etkin maddelere göre farklı formlarda hazırlanmış yara örtüsü çalışmaları

Üretim Yöntemi	Yara Örtüsü Formu	Polimer	Etkin Madde	İlaç Taşıyıcı Sistem	Ref.
3B Baskı	Kompozit Film	Pluronic F127-PEG-PVA	5-florourasil	-	[51]
3B Baskı Elektrosinleme	Kompozit Film	CMC-Aljinat, CMC-PEO	Diklofenak, lidokain	-	[34]
3B Baskı	Hidrojel Film	Poli dimetil siloksan	Gümüş	-	[52]
3B Baskı	Film	PCL	Gümüş nitrat, bakır sülfat, çinko oksit	-	[28]
3B Baskı	Hidrojel	Metakrillenmiş kitozan	Lidokain, levofloksasin	-	[53]
3B Baskı	Film	PCL, PLA, PEG, Poliüretan	Salisilik asit	-	[27]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Aljinat, Jelatin	Aloe vera	Niozom	[48]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	PVA-PEG, PVP, Karbopol, HEC, HPMC, NaCMC	Basitrasin	-	[54]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	PVP-CMC	Borik asit	-	[55]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	PVA, PEG	Centella asiatica	-	[56]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Aljinat	Esansiyel yağlar	-	[57]

Tablo 4 (Devam). Üretim yöntemleri, kullanılan malzemeler ve içerdikleri etkin maddelere göre farklı formlarda hazırlanmış yara örtüsü çalışmaları

Üretim Yöntemi	Yara Örtüsü Formu	Polimer	Etkin Madde	İlaç Taşıyıcı Sistem	Ref.
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Soya proteini	Gentamisin	-	[9,58]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Hipromelloz süksinat, kitozan	Gentamisin	-	[59]
Çözücü Dökme	Kompozit Hidrojel Film	Akrilik asit, Metilen akrilamid, Grafen oksit	Gümüş nitrat	-	[60]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Kitozan, HPMC	Gümüş sülfadiazin	Lipit nanopartikül	[61]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Kitozan	Hypericum perforatum	-	[62]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	NaCMC, PVP	Kırmızı soğan	-	[63]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	PVA, Kitozan	Minosiklin	-	[64]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Na-Aljinat, PVA	Minosiklin	-	[65]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Kitozan	Moksifloksasin	Niozom	[49]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Kitozan	Mupirosin	Lipozom	[66]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Na-Aljinat, PVP, PVA	Neomisin sülfat	-	[67]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	PVA, Aljinat	Nitrofurazon	-	[68]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Jelatin, Jelatin-PEG	Siprofloksasin	-	[32]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Na-Aljinat, PVP, PVA	Sodyum fusidat	-	[69]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	PVA, Poli akrilamid	Tetrasiklin, gentamisin	-	[70]
Çözücü Dökme	Film	Kitozan-jelatin	Timol	Polimerik mikropartikül	[71]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Kolajen	Usnik asit	Lipozom	[72]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	Jelatin	Usnik asit	Lipozom	[73]
Çözücü Dökme	Hidrojel Film	CMC, PVP, Karbopol	Usnik asit	-	[74]
Elektrospınleme	Nanofiber Kompozit	Trimetil silil selüloz	Diklofenak	-	[42]
Elektrospınleme	Nanofiber Film	Kitozan	Gentamisin	Lipozom	[75]
Elektrospınleme	Nanofiber	PVP-PEG	Gentiopikrosit, Timokinon	-	[76]
Elektrospınleme	Nanofiber	PLGA, PEG	Gümüş nitrat	-	[77]
Elektrospınleme	Nanofiber Film	PCL	Hypericum perforatum	-	[37]
Jelleşme	Hidrojel	Metakrilatlı jelatin-Metakrilatlı insan tropoelastin	Antimikrobiyal protein	-	[17]
Jelleşme	Hidrojel	Karbopol	Beta glukan	-	[13]
Jelleşme	Hidrojel	Kitozan, Kolajen	Borik asit	-	[78]
Jelleşme	Hidrojel	Metakrilatlı jelatin	Dopamin	-	[16]
Jelleşme	Hidrojel	Polikarbofil, Pluronic	EGF	Lipid nanopartikül	[50]
Jelleşme	Hidrojel	CMC, HEC	Hypericum perforatum	Niozom	[79]
Jelleşme	Hidrojel	CMC	Hypericum perforatum	-	[80]
Jelleşme	Hidrojel	NaCMC	Hypericum perforatum	-	[81]
Jelleşme	Hidrojel	Jelatin	Kemokin	-	[14]

Tablo 4 (Devam). Üretim yöntemleri, kullanılan malzemeler ve içerdikleri etkin maddelere göre farklı formlarda hazırlanmış yara örtüsü çalışmaları

Üretim Yöntemi	Yara Örtüsü Formu	Polimer	Etkin Madde	İlaç Taşıyıcı Sistem	Ref.
Jelleşme	Hidrojel	Kitozan	Kloramfenikol	Lipozom	[82]
Jelleşme	Hidrojel	Karboksümetil kitozan, Aljinat	Kurkumin	Polimerik mikropartikül	[47]
Jelleşme	Hidrojel	PEG-PCL-PEG	Kurkumin	Polimerik miseller	[83]
Jelleşme	Hidrojel	Kitozan	Kurkumin	Polimerik miseller	[18]
Jelleşme	Hidrojel	Kitozan	Rodamin	Lipozom	[84]
Jelleşme	Hidrojel	Kitozan	Rutin	-	[85]
Jelleşme	Hidrojel	Karbopol	Sodyum pentaborat pentahidrat	-	[86-88]
Jelleşme	Hidrojel	Karbopol	Sülfadiazin	Niozom	[89]
Jelleşme	Hidrojel	Oksijenlenmiş CMC-Karboksümetil kitozan	Tetrasiklin	Polimerik nanopartikül	[90]
Jelleşme	Hidrojel	Kitozan dialdehit bakteriyel selüloz	Tetrasiklin HCl	-	[91]
Liyofilizasyon	Kompozit Sünger	Kolajen, Hyalüronik asit	EGF	-	[39]
Liyofilizasyon	Sünger	Aljinat, Kitozan	Siprofloksasin	-	[40]
Liyofilizasyon	Sünger	Jelatin	EGF	Polimerik mikropartikül	[38]
Liyofilizasyon	Sünger	Kitozan-Hyalüronik asit	Resveratrol	-	[41]
Liyofilizasyon	Sünger	PLGA	Gentamisin	-	[92]
Liyofilizasyon	Sünger	Kitozan-Aljinat	Smad3 antisens oligonükleotid	-	[93]

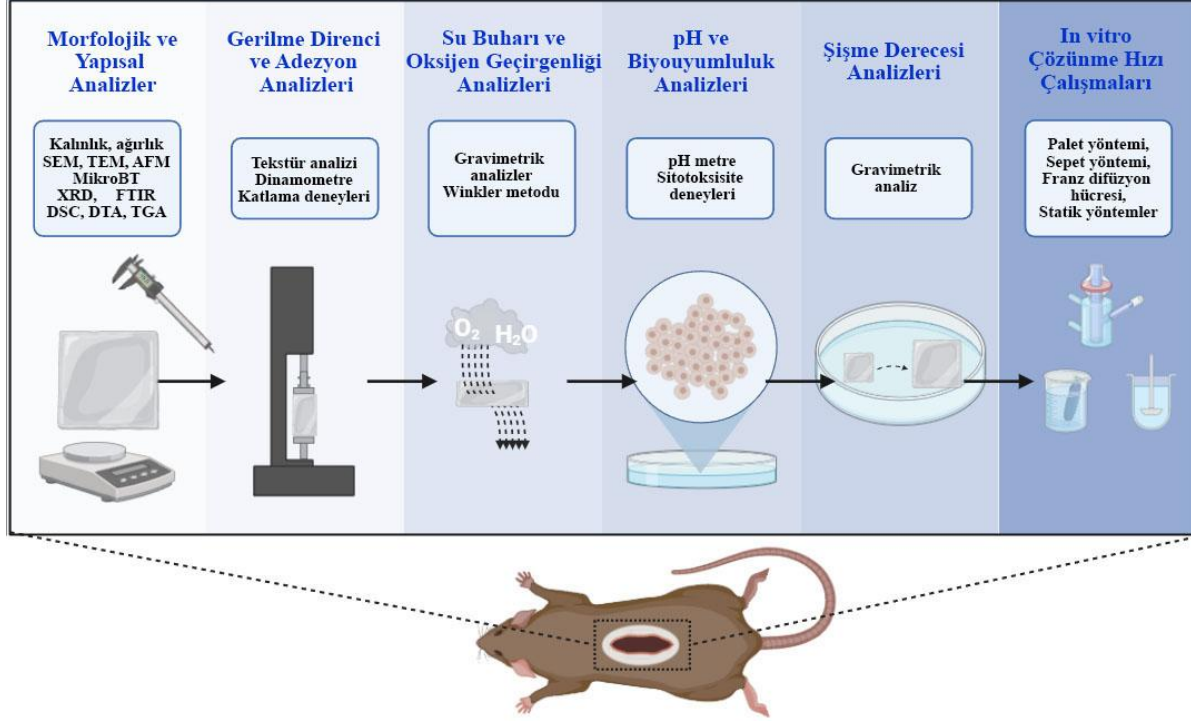
*CMC: Karboksümetil Selüloz, EGF: Epidermal Büyüme Faktörü, HEC: Hidroksietil Selüloz, HPC: Hidroksipropil Selüloz, HPMC: Hidroksipropil Metilselüloz, NaCMC: Sodyum Karboksümetil Selüloz, PCL: Polikaprolakton, PEG: Polietilen Glikol, PEO: Polietilen Oksit, PLA: Polilaktik Asit, PLGA: Polilaktik-ko-glikolik Asit, PVA: Polivinil Alkol, PVP: Polivinilpirolidon

Son Güncel Çalışmalar: Partiküler Yara Örtüleri

Yara örtüsü çalışmalarına dair en yeni çalışmalardan biri de yara sıvısı ile temas ettiğinde jelleşen partiküler yara örtüsü sistemleridir. Coyne ve ark., yara sıvısıyla temas ettiğinde başarıyla jelleşen jelatin nanopartiküler yara örtüsü geliştirmişlerdir [94]. Romic ve ark., geliştirdikleri melatonin yüklü kitozan ve poloksamer bazlı mikropartikül yara örtüsünün, sitotoksik olmaması, simüle edilmiş yara sıvısıyla temas ettiğinde hızla hidrojel oluşturması ve optimum su buharı geçirgenliği özellikleriyle yara yönetiminde kullanılabilecek potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir [95]. Benzer bir çalışma gentamisin yüklü aljinat ve pektin bazlı nanopartiküler sistemle yapılmış ve sonuçlar olumlu bulunmuştur [96]. Basha ve ark., sefodril yüklü kitozan bazlı nanopartikül çalışmalarında elde edilen *in vivo* yara iyileşme sonuçlarıyla, bu partiküler sistemlerin yara örtüsü olarak uygulanabilirliklerini kanıtlamışlardır [97]. Partiküler yara örtülerinin katı-jel dönüşümü ile farklı şekil ve geometrideki yaralara uyum sağlayabilmeleri önemli bir avantaj sağlar. Ek olarak püskürtülebilir sistemlere adapte edilebildiklerinde klinik uygulama açısından uygulanabilirliği daha pratik yara örtüleri de geliştirilebilecektir.

Yara Örtülerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları

Hazırlanma aşamasından sonra elde edilen yara örtülerinin istenen özelliklerde olup olmadığı bir takım karakterizasyon çalışmaları ile hem stabilite hem etkinlik açısından değerlendirilir (Şekil 4).



Şekil 4. Yara örtülerinin özelliklerini değerlendiren çeşitli *in vitro* karakterizasyon çalışmaları

Morfolojik İncelemeler ve Yapı Analizleri

Değişen formülasyon koşullarında uniform yara örtülerinin elde edildiğinin ve hazırlama yönteminin tutarlı olduğunun bir göstergesi olarak kalınlık ve ağırlık ölçümleri yapılmaktadır [98]. Özellikle jel halinde hazırlanmayan yara örtülerinde kalınlığın tespit edilmesi önemlidir. Kalınlık ölçümleri, numunelerin birkaç farklı noktasından değişik boy ve duyarlılıkta mikrometreler kullanılarak yapılabilir. Elde edilen kalınlık verileri, yara örtülerinin gerilme direnci ve su buharı geçirgenliği hesaplamalarında da kullanılır. Belirli ebatlarda kesilen yara örtülerinin terazide ölçümüyle belirlenen ağırlıkları ise yara örtülerinin şişme derecesi tespitinde kullanılmaktadır [43,74].

İdeal bir yara örtüsünde aranan özellikler arasında yara eksüdası absorblama kabiliyeti ve gaz geçirgenliği yer almaktadır. Bu iki temel özellik, yara örtülerinin porlu yapılarıyla mümkün olmaktadır [43,98]. Yara örtülerinin porozitesi hem şişme derecesini hem de su buharı geçirgenliğini doğrudan etkilemektedir. Çalışmalarda artan poroziteyle birlikte su absorblama kapasitesinin de arttığı bildirilmektedir. Aynı zamanda porların homojen dağılım gösterip göstermemesi yukarıdaki etkilerine ek olarak bir etkin madde içermesi durumunda salım özelliklerini de etkileyecektir [62]. Bu yüzden karakterizasyon çalışmalarında porozitenin belirlenmesi önemlidir. Yara örtülerinin yüzey özelliklerinin ve porozitesinin incelenmesinde en yaygın kullanılan yöntem Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) yöntemidir. SEM dışında Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM), Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) ve optik mikroskop yöntemleri de kullanılmaktadır [36,42,57].

Devi ve Dutta kitozan ve bentonit bileşiminden hazırladıkları film şeklindeki yara örtüsü çalışmasında poroziteyi belirlemek için sıvı yer değiştirme metodunu kullanmışlardır [98]. Bu metotta ağırlığı önceden tespit edilmiş film, belirli hacimdeki etanolde 24 saat bekletildikten sonra filmdeki ağırlık farkı hesaplanarak yer değiştiren sıvı miktarından porozite tayini yapılmıştır. Naseri ve ark., ise kitozan ve PEO polimerlerinden hazırladıkları nanolif film yara örtüsü çalışmasında porozite tayini için

gaz adsorbsiyon yöntemini kullanmışlardır [36]. Diğer bir araştırmada ise kitozan ve hyalüronik asit polimerleriyle hazırlanan sünger yara örtüsü çalışmasında yüzeyin 3B olarak net bir şekilde incelenmesine olanak sağlayan mikrobilgisayarlı tomografi (μ CT) analizinden yararlanılmıştır [41]. Bu 3B görüntüleme sayesinde formülasyonların poroziteleri hakkında detaylı veriler elde edilebilmekte ve μ CT analizi ile formülasyonlarda açık ve kapalı porların tespiti yapılabilmektedir. Bunun dışında polimerik nanopartikül gibi bileşenler içeren formülasyonlarda, bu bileşenlerin formülasyondaki dağılımları hakkında da detaylı veriler sağlanmaktadır [19,99].

Yara örtülerinin kristal yapılarının analizinde X-Işını Kırınımı (XRD) yöntemi, termal degradasyon davranışlarının analizinde ve bir ölçüde yapısal konformasyonun değerlendirilmesinde Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC), Termogravimetrik Analiz (TGA) ve Diferansiyel Termal Analiz (DTA) yöntemleri [23,63], etkin madde ile yardımcı maddeler arasındaki yapı etkileşimleri ise Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) yöntemi kullanılmaktadır. Renkli maddelerle çalışıldığında yara örtülerinin fiziksel görünümünde meydana gelebilecek değişiklikler kromometre analizleri ile tespit edilebilmektedir [62].

Gerilme Direnci Analizleri

Yara örtüsünün mekanik özellikleri, yara koruma performansında önemli bir faktördür [58]. Ne tür yaraya veya vücudun hangi bölgesine uygulanırsa uygulansın hem klinik uygulama sırasında hem de günlük aktiviteler sırasında karşılaşılan farklı streslere dayanıklı olmalı ve deforme olmamalıdır [26,58,70]. Özellikle jel halinde uygulanmayan yara örtülerini yara yüzeyinde rahat, güvenli ve dikkatli bir şekilde tutmak için bu örtülerin belirli bir esneklikte olması gerekir [98]. Bu dayanıklılık ve esneklik gibi mekanik özellikler, yara örtülerinde gerilme direnci analizleri yapılarak tespit edilir.

Gerilme direnci ölçümleri, kalınlıkları ölçülen ve belirli ebatta kesilen yara örtülerine tekstür analiz cihazları ile uygulanan gerilme kuvveti karşısındaki uzama miktarları grafiğe geçirilerek belirlenir. Bu grafikten üç önemli veri elde edilir; gerilme direnci, elastik modül ve kırılma noktası. Gerilme direnci, birim kesit alana uygulanan gerilim karşısında uzama eğrisindeki maksimum gerilim olarak tanımlanır ve yara örtülerinin dayanıklılığı hakkında bilgi verir. Elastikiyet elastik modül ile belirlenir ve grafikteki doğrusal bölgenin eğimi olarak tanımlanır. Uygulanan gerilim karşısında maksimum uzamanın olduğu nokta da kırılma noktasıdır. Ölçüm yapılan cihaza bağlı olarak değişse de, sağlıklı koşullarda insan derisinin 2.5 ile 35 MPa arasında değişen gerilme dirençlerine dayanıklı olduğu bildirilmektedir [23]. İyi bir yara örtüsü de derinin doğal deformasyonlarına dayanıklı olmalıdır.

Gerilme direnci ölçümleri yalnızca kuru haldeki yara örtülerinde analiz edilebildiği gibi bazı çalışmalarda yara eksüdasını absorladığı durumları taklit etmek amacıyla ıslak haldeki yara örtülerinde de analiz edilmektedir. Ancak şişmiş haldeki yara örtüsünde şişme dengesinin sağlanmadığı durumlarda mekanik özelliklerinin tam olarak tespit edilmesi mümkün olmayabilir [23,55].

Genellikle mekanik özellikler, yara örtüsünü oluşturan polimerler arasındaki bağ oluşumları [32], çapraz bağlanmalar [22,68], etkin madde yardımcı madde etkileşimleri [62,64] gibi yara örtülerinin mikroyapıları ve moleküllerarası kuvvetlerle ilişkilidir, formülasyon parametrelerine bağlı olarak gerilme direncinde artma veya azalma durumları gözlemlenebilir. Yara örtülerini hazırlamak için kullanılan biyopolimerler, kolay kullanım avantajlarına rağmen yeterli mekanik dayanıklılıkta olmadıklarında plastizer gibi yardımcı maddeler ilave edilerek yara örtülerinin esnekliklerini artırmaya yönelik çalışmalar yapılabilir [26].

Tekstür analiz cihazları dışında katlanma deneyleri gibi manuel işlemlerle de yara örtülerinin gerilme dirençleri tespit edilebilmektedir [98].

Adezyon Testleri

Topikal formülasyonların biyoadezyon özellikleri, adeziv eksipiyenler içeren formülasyonlarda olduğu gibi yara örtülerinde de önemlidir. Çünkü yara örtüsünün yarada kalış süresini ve tedavi sonucunu etkileyebilir. Örneğin, yaraya uygulanmış bir yara örtüsünden güvenilir bir etkin madde salım profili tahmini, terapötik yanıtın oluşmasına yetecek süre boyunca yara örtüsünün uygulama bölgesinde kalmasına bağlıdır [66]. Yara örtülerinde biyoadezyon değerlendirmeleri, formülasyon ile deri veya deriyi taklit eden bir yüzey arasında oluşan adeziv bağı koparmak için gereken kuvvet ve yapılan adezyon işinin belirlenmesi esasına dayalı olarak ölçüm yapan dinamometre ve tekstür analiz cihazları

ile yapılır. Adezyon testleri domuz [63], tavşan [54], sıçan [49] ve fare [69] gibi hayvan derileri kullanılarak *ex vivo* yapılabildiği gibi, yaralı deriyi taklit eden yumurta kabuğu zarı [61] ve dondurulmuş %6,67 (a/h)'lik jelatin membranlar [26] kullanılarak da *in vitro* şekilde yapılabilir.

Yara örtülerinin adezyonu hem hidrofobik hem hidrofilik etkileşimlerin kombinasyonuna bağlı karmaşık bir mekanizmaya sahiptir [63,74]. Hidrofobik etkileşimler, yara örtüsü ile yara çevresindeki stratum korneum arasındaki bağ oluşumlarında etkindir. Hidrofilik etkileşimler ise yaradaki eksüda ile örtü temasındaki bağ oluşumlarında etkindir. Bu etkileşimler, polimerik zincirlerin genişlemesi ve organizasyonu ile yara örtüsünde homojen dağılmamış etkin madde gibi partiküllerin varlığından etkilenebilir ve adezyon artar ya da azalır.

Su Buharı Geçirgenliği Analizleri

İdeal yara örtülerinden beklenen özellikler arasında yara bölgesinde nemli bir ortam sağlaması, yara kurumasını önlemesi ve su buharı gibi gaz alışverişine elverişli olması yer almaktadır. Bu yüzden, yara yüzeyinden su kaybının optimum düzeyde tutulması hem nemli ortam sağlanması hem de aşırı kurumamanın önlenmesi açısından önemli bir parametredir. Yara örtülerinde su buharı geçirgenliği, birim zamanda birim yüzeyden su buharının ağırlıkça değişiminin tespit edilmesine dayanır. Bu analiz su buharı geçirgenlik test cihazları ile otomatik olarak ölçülebildiği gibi, belirli miktarda su veya simüle edilmiş yara sıvıları içeren, belirli ağırlık ve ebatlardaki şişelerin dairesel açıklığına uygun şekilde yerleştirilen yara örtülerinin inkübe edilmesiyle manuel olarak da ölçülebilir. İnkübasyondan sonra belirlenen sürede periyodik olarak yeniden tartılan her bir numunenin, zamanın fonksiyonu olarak yüzey alanına düşen ağırlık farkları yüzde olarak hesaplanır [23].

Sağlıklı bir deri için su buharı geçirgenliğinin $204 \text{ g.m}^{-2}.\text{gün}^{-1}$ olduğu, yaralı deri için bu değer yara türüne bağlı olarak 279 ile $5138 \text{ g.m}^{-2}.\text{gün}^{-1}$ arasında değiştiği bildirilmektedir. Piyasada 34 ile $11000 \text{ g.m}^{-2}.\text{gün}^{-1}$ arasında değişen değerlerde su buharı iletim hızına sahip yara örtüleri olduğu tespit edilmesine rağmen [23], etkili bir yara örtüsü için su buharı geçirgenliği hızının 2000 ile $2500 \text{ g.m}^{-2}.\text{gün}^{-1}$ değerleri arasında olması önerilmektedir [54].

Oksijen Geçirgenliği Analizleri

Yara dokusu hücrelerinin beslenmesi, gelişip büyümesi için dokunun oksijenlenmesi önemli olduğu için yara örtülerinde oksijen geçirgenliği analizleri yapılmaktadır. Bu analizlerin temeli Winkler metoduna göre suda çözünmüş oksijen miktarının tespit edilmesine dayanır. Belirli miktarda su içeren belirli ağırlık ve ebatlardaki şişelerin dairesel açıklığına uygun şekilde monte edilen yara örtüleri, açık bir ortamda belirli süre bekletildikten sonra yara örtüsünden penetre olan oksijen miktarı kantitatif olarak analiz edilir. Sonuçları kıyaslamak için pozitif kontrol olarak oksijenin şişeye girerek suda çözünmesine izin veren ağzı açık şişe, negatif kontrol olarak oksijenin şişeye girmesini önleyen kapaklı bir şişe kullanılarak aynı şartlarda deney sürdürülür. İdeal bir yara örtüsü için süre sonunda analiz edilen değer negatif ve pozitif kontrol verileri arasında olması önerilmektedir [59,70].

pH Analizleri

Hem yara yüzeyinde enfeksiyon oluşumunun engellenmesi hem de fibroblast proliferasyonunun hızlandırılması açısından yara örtülerinin pH'sı önemli bir parametredir. Derinin normal pH'sı 4.0 ile 6.8 arasında değişmektedir. Bu yüzden ideal bir yara örtüsünün yüzeyi hafif asidik olduğunda deri tarafından tolere edilebilir. Nötr ve alkali bir ortama kıyasla yara iyileşme süreci hızlandırılabilir. Piyasada mevcut olan yara örtülerinin pH değerlerinin 5.25 ile 7.90 arasında olduğu bildirilmiştir [32,54,98].

Şişme Derecesi Analizleri

Yarada fazla eksüda birikmesi, yaralı bölgede mikrobiyal enfeksiyona neden olan ve kronikleşen bakteri üremesine neden olabilir. Aynı zamanda yara çevresindeki sağlıklı dokularda maserasyona neden olabilir. Bu yüzden yara tedavisinde fazla eksüdanın uzaklaştırılması önemlidir. Ancak bu absorpsiyon, dokuda dehidrasyona neden olmadan optimum nem koşullarını sağlayacak nitelikte olmalıdır. Bu özellikler yara örtülerinin su buharı geçirgenliği ve sıvı tutma kabiliyetleri ile sağlanabilir. Yara örtülerinin sıvı absorpsiyon kapasiteleri gravimetrik olarak şişme derecesi analizleriyle tespit

edilir. Belirli ebatlarda kesilen yara örtüsü örnekleri, ağırlıkça denge durumuna ulaşana dek su veya vücut sıvılarını taklit eden sıvı bir ortamda bekletilerek elde edilen yüzde ağırlık değişimi, yara örtüsünün şişme derecesini gösterir. Ancak jel formunda hazırlanmış hidrojel yara örtülerinde, deney sırasında orijinal viskozitesini kaybetme durumu söz konusu olduğu için modifiye edilmiş yöntemler kullanılmaktadır [84]. Bir yara örtüsü için ideal şişme derecesi, esas olarak yaranın türüne ve durumuna göre değerlendirilmelidir [62]. Orta ve yüksek düzeyde eksüdalı yaraların tipik olarak 24 saatte her 10 cm²'de yaklaşık 5 ml eksüda ürettiği bildirilmiştir [70].

Yara örtülerinin biyolojik sıvıları absorbe edebilmesi, polimerik ağlarda bulunan etkin maddelerin çözünmesi ve salınması dışında degradasyonlarında da etkilidir [63,74]. Yara örtüsü gereksinimlerinden biri de travmaya neden olmadan çıkarılma kolaylığıdır. Örneğin fazla miktarda su ile temastan sonra polimer zincirleri tamamen gevşediğinde kolaylıkla çıkarılabilir. Bu açıdan yara örtülerinin su absorpsiyon kapasiteleri belirlenirken degradasyon derecelerinin de tayin edilmesi önerilmektedir. Yara örtülerinin degradasyon dereceleri şişmiş haldeki örneklerin yeniden kurutulmasıyla hesaplanan kuru ağırlıktaki yüzde değişimin tespit edilmesine dayanır.

Biyouyumluluk Analizleri

Geliştirilen yara örtüleri, yara örtülerinden beklenen en iyi karakterizasyonlara sahip olsalar bile amaçlanan kullanım içinde deri dokusundaki hücrelere zarar vermediğinin gösterilmesi güvenlik açısından önemlidir [34,43]. Yara örtülerinin güvenilirlikleri, sitotoksikite değerlendirmeleriyle yapılır. İnsan ya da hayvan kaynaklı fibroblast ve keratinosit hücreleri, bağ dokunun ana hücresel bileşenleri olmaları ve ECM oluşumundaki rolleri sebebiyle sitotoksikite çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [62,87]. Sitotoksikite analizlerinde MTT assay, MTS assay ve WST-I assay en sık kullanılan yöntemlerdir. Temel olarak canlı hücrelerdeki dehidrogenaz enzimlerinin etkisiyle sarı renkli tetrazolyum tuzlarının mor renkli formazana dönüşümünden yararlanılan bu sitotoksikite analizlerinde, oluşan formazan ürünleri spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilmekte ve hücre canlılığı yüzde olarak belirlenmektedir. Analiz sonucunda hücre canlılığı %70'in üzerinde olan yara örtülerinin sitotoksik olmadığı, dolayısıyla biyouyumlu olduğu kabul edilmektedir [26,56]. Nötral kırmızısı alım testi [23,29] ve su karidesi letalite testi [100] de yara örtülerinin sitotoksikitesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Yarayla doğrudan temas eden biyomalzemelerin biyouyumlu olması zorunludur. Bu yüzden yara örtülerinin kan biyouyumluluğu da analiz edilmektedir. Bu analizler hemolitik indeks tayini, gravimetrik trombojenite tayini ve yara örtüsü yüzeyine protein adsorpsiyonu testleriyle yapılabilir [59,65,70,98].

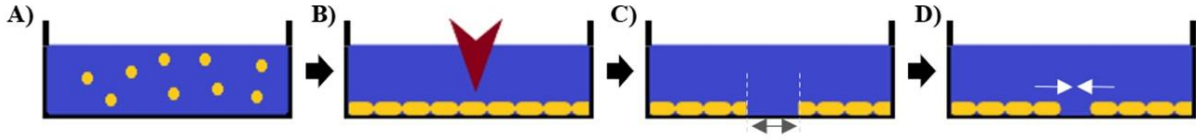
***In vitro* Çözünme Hızı Çalışmaları**

İyileşme sürecini kolaylaştırmak ve hızlandırmak için çeşitli etkin maddeler içeren yara örtüsü çalışmalarında, polimerik matristen bu etkin maddelerin salım performansı *in vitro* çözünme hızı çalışmalarıyla belirlenir. Bu amaçla disk üzerinde palet yöntemi (USP Apparatus 5) [67,69,74] ve sepet yöntemi (USP Apparatus 1) [79] gibi ofisinal yöntemlerle, franz difüzyon hücresi [63] ve statik tüp yöntemi [26] gibi ofisinal olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Yara örtüsünden beklenen etkiye bağlı olarak saatlerden günlere varan analiz süreleri boyunca vücut sıvılarını taklit eden sıvı ortamda salım profilleri test edilir.

***In vitro* Yara İyileşmesi**

Yara örtülerinin yara iyileştirici etkileri genellikle *in vivo* hayvan deneyleri ile yapılmaktadır. Hayvanlarda eksizyon, insizyon veya yanık yarası oluşturulduktan sonra yara örtüsü formülasyonu yaraya uygulanır. Yara boyutundaki azalma ile yara kapanması mikroskopik olarak değerlendirildikten sonra süre sonunda hayvanlara ötenazi uygulanır. Yara bölgesinden alınan doku örnekleri, doku ülserasyonu, nekrozu ve epitelizeasyonu açısından değerlendirilir. Ancak bu değerlendirmeler hem maliyet hem de zaman bakımından oldukça zorlu bir süreç içerir. Hem *in vivo* deney sonuçlarının önceden tahmin edilebilmesi hem de yara iyileşme mekanizmasına dair ayrıntılı veriler elde edilebilmesi amacıyla *in vitro* yara iyileşmesi deneyleri yapılmaktadır [74,86-88]. Sitotoksikite analizlerinde olduğu gibi bağ dokunun ana hücresel bileşenleri olmaları ve ECM oluşumundaki rolleri sebebiyle fibroblast ve keratinosit hücreleri *in vitro* yara iyileşmesi çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygun koşullarda kültüre alınan hücreler, tek bir tabaka haline geldiğinde orta hatlarından bir çizgi çizilerek *in*

vitro yarayı temsil edecek boşluk oluşturulur. Bu boşluğun hücrelerin göçü ile kapanma süreci ise *in vitro* yara iyileşmesini temsil eder. Bu süreç mikroskopik olarak izlenerek deney tamamlanır. Şekil 5'te *in vitro* yara iyileşmesi aşamaları şematik olarak gösterilmiştir. Ticari olarak temin edilebilen örneklerinden CytoSelect™ *in vitro* yara iyileşmesi kiti yara örtüsü çalışmalarında kullanılmaktadır [74].



Şekil 5. *In vitro* yara iyileşme deneyinin şematik gösterimi; (A) hücrelerin kültüre alınması, (B,C) tek katmanlı hücrelerin orta hattında bir boşluk oluşturulması, (D) boşluğun kapanması

SONUÇ VE TARTIŞMA

Sonuç olarak günümüze kadar yapılan yara örtüsü çalışmaları incelendiğinde her yaraya uygun ideal tek bir yara örtüsünden bahsedilemese de gelişen teknolojiyle birlikte ideal yara örtülerinden beklenen özellikleri sağlayabilecek nitelikte yara örtüleri geliştirilebilmektedir. Özellikle hastaya özgü kronik yaraların boyutuna uygun yara örtülerinin hazırlanabildiğı 3B baskı, nanolif teknolojileri gibi deriyi neredeyse birebir taklit edebilen teknolojilerin veya püskürtülebilir-partiküler yara örtüsü sistemlerinin kullanımı sayesinde kitlesel olarak üretilen terapötik sistemlerin kişiy e özel hale getirilebileceğı görülmektedir. Yara örtülerinin etkinliğini artırmak için mekanik dayanıklılık, biyoyumluluk, gaz ge irgenliğı ve nem tutma kapasitesi gibi parametrelerin kapsamlı karakterizasyonu, ürünlerin klinik uygulamalarda güvenilirliğini sağlamak ve ideale en yakın yara örtüsünü üretebilmek açısından önemlidir. Çok farklı yöntemler ile farklı yara türlerine göre çeşitli yara örtüsü formülasyonlarının hazırlanabilme olasılığı ve formülasyondaki modifikasyon alternatiflerinin  okluğı, bu konuda ileride daha fazla çalışma ve onay almış ürünün piyasada yer alabileceğini düşündürmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, 121R076 nolu T B TAK-1001 projesi ile desteklenen birinci yazarın ikinci yazar danışmanlığında hazırladığı doktora tezi çalışmasından üretilmiştir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: A.N.B., M.K.; Tasarım: A.N.B., M.K.; Denetim: M.K.; Kaynaklar: A.N.B., M.K.; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: A.N.B., M.K.; Literatür Taraması: A.N.B., M.K.; Makalenin Yazılması: A.N.B., M.K.; Kritik İnceleme: A.N.B., M.K.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar  atışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Liu, M., Wei, X., Zheng, Z., Li, Y., Li, M., Lin, J., Yang, L. (2023). Recent advances in nano-drug delivery systems for the treatment of diabetic wound healing. *International Journal of Nanomedicine*, 18, 1537-1560. [CrossRef]
2. Nguyen, H.M., Ngoc Le, T.T., Nguyen, A.T., Thien Le, H.N., Pham, T.T. (2023). Biomedical materials for wound dressing: Recent advances and applications. *RSC Advances*, 13(8), 5509-5528. [CrossRef]

3. Tiwari, N., Kumar, D., Priyadarshani, A., Jain, G.K., Mittal, G., Kesharwani, P., Aggarwal, G. (2023). Recent progress in polymeric biomaterials and their potential applications in skin regeneration and wound care management. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 82, 104319. [\[CrossRef\]](#)
4. Fonder, M.A., Lazarus, G.S., Cowan, D.A., Aronson-Cook, B., Kohli, A.R., Mamelak, A.J. (2008). Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(2), 185-206. [\[CrossRef\]](#)
5. Kamoun, E.A., Kenawy, E.S., Chen, X. (2017). A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: Pva-based hydrogel dressings. *Journal of Advanced Research*, 8(3), 217-233. [\[CrossRef\]](#)
6. Simoes, D., Miguel, S.P., Ribeiro, M.P., Coutinho, P., Mendonca, A.G., Correia, I.J. (2018). Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 127, 130-141. [\[CrossRef\]](#)
7. Dabiri, G., Damstetter, E., Phillips, T. (2016). Choosing a wound dressing based on common wound characteristics. *Advances in Wound Care*, 5(1), 32-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Tandara, A.A., Mustoe, T.A. (2004). Oxygen in wound healing-more than a nutrient. *World Journal of Surgery*, 28(3), 294-300. [\[CrossRef\]](#)
9. Egozi, D., Baranes-Zeevi, M., Ullmann, Y., Gilhar, A., Keren, A., Matanes, E., Berdicevsky, I., Krivoy, N., Zilberman, M. (2015). Biodegradable soy wound dressings with controlled release of antibiotics: Results from a guinea pig burn model. *Burns*, 41(7), 1459-1467. [\[CrossRef\]](#)
10. Dhivya, S., Padma, V.V., Santhini, E. (2015). Wound dressings-A review. *BioMedicine*, 5(4), 22-28.
11. Saghazadeh, S., Rinoldi, C., Schot, M., Kashaf, S.S., Sharifi, F., Jalilian, E., Nuutila, K., Giatsidis, G., Mostafalu, P., Derakhshandeh, H., Yue, K., Swieszkowski, W., Memic, A., Tamayol, A., Khademhosseini, A. (2018). Drug delivery systems and materials for wound healing applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 127, 138-166. [\[CrossRef\]](#)
12. Richetta, A.G., Cantisani, C., Li, V.W., Mattozzi, C., Melis, L., De Gado, F., Giancristoforo, S., Silvestri, E., Calvieri, S. (2011). Hydrofiber dressing and wound repair: Review of the literature and new patents. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 5(2), 150-154. [\[CrossRef\]](#)
13. Grip, J., Engstad, R.E., Skjaeveland, I., Skalko-Basnet, N., Holsaeter, A.M. (2017). Sprayable carbopol hydrogel with soluble beta-1,3/1,6-glucan as an active ingredient for wound healing-development and *in-vivo* evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107, 24-31. [\[CrossRef\]](#)
14. Yoon, D.S., Lee, Y., Ryu, H.A., Jang, Y., Lee, K.M., Choi, Y., Choi, W.J., Lee, M., Park, K.M., Park, K.D., Lee, J.W. (2016). Cell recruiting chemokine-loaded sprayable gelatin hydrogel dressings for diabetic wound healing. *Acta Biomaterialia*, 38, 59-68. [\[CrossRef\]](#)
15. Balakrishnan, B., Mohanty, M., Umashankar, P.R., Jayakrishnan, A. (2005). Evaluation of an *in situ* forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin. *Biomaterials*, 26(32), 6335-6342. [\[CrossRef\]](#)
16. Cheng, H., Shi, Z., Yue, K., Huang, X., Xu, Y., Gao, C., Yao, Z., Zhang, Y.S., Wang, J. (2021). Sprayable hydrogel dressing accelerates wound healing with combined reactive oxygen species-scavenging and antibacterial abilities. *Acta Biomaterialia*, 124, 219-232. [\[CrossRef\]](#)
17. Annabi, N., Rana, D., Shirzaei Sani, E., Portillo-Lara, R., Gifford, J.L., Fares, M.M., Mithieux, S.M., Weiss, A.S. (2017). Engineering a sprayable and elastic hydrogel adhesive with antimicrobial properties for wound healing. *Biomaterials*, 139, 229-243. [\[CrossRef\]](#)
18. Qu, J., Zhao, X., Liang, Y., Zhang, T., Ma, P.X., Guo, B. (2018). Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing. *Biomaterials*, 183, 185-199. [\[CrossRef\]](#)
19. Kılıçarslan, M., İlhan, M., Inal, O., Orhan, K. (2018). Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123, 441-451. [\[CrossRef\]](#)
20. Kılıçarslan, M., Büke, A.N., Nekük, Ö. (2023). 3B Baskı Teknolojisi ve Çok Katmanlı Farmasötik Filmler. In: A. Bozkır and İ. Yıldız (Eds.), *Eczacılıkta Yenilikler 4*, (pp. 381-397). Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi.
21. Kariduraganavar, M.Y., Kittur, A.A., Kamble, R.R. (2014). Polymer Synthesis and Processing. In: S.G. Kumbar, L. C.T., and M. Deng (Eds.), *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*, (pp. 1-31). USA, Elsevier.
22. Khan, M.I., Islam, J.M., Kabir, W., Rahman, A., Mizan, M., Rahman, M.F., Amin, J., Khan, M.A. (2016). Development of hydrocolloid bi-layer dressing with bio-adhesive and non-adhesive properties. *Materials Science and Engineering C*, 69, 609-615. [\[CrossRef\]](#)

23. Gomes Neto, R.J., Genevro, G.M., Paulo, L.A., Lopes, P.S., de Moraes, M.A., Beppu, M.M. (2019). Characterization and *in vitro* evaluation of chitosan/konjac glucomannan bilayer film as a wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 212, 59-66. [\[CrossRef\]](#)
24. Repka, M.A., Gerding, T.G., Repka, S.L., McGinity, J.W. (1999). Influence of plasticizers and drugs on the physical-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25(5), 625-633. [\[CrossRef\]](#)
25. Kiliçarslan, M., Gencel, C.N. (2020). İlaç Üretiminde Üç Boyutlu Baskı Teknolojileri. In: G. Özçelikay and İ. Yıldız (Eds.), *Eczacılıkta Yenilikler 3*, (pp. 371-390). Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi.
26. Hafezi, F., Scoutaris, N., Douroumis, D., Boateng, J. (2019). 3d printed chitosan dressing crosslinked with genipin for potential healing of chronic wounds. *International Journal of Pharmaceutics*, 560, 406-415. [\[CrossRef\]](#)
27. Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A.W., Gaisford, S. (2016). 3d scanning and 3d printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 234, 41-48. [\[CrossRef\]](#)
28. Muwaffak, Z., Goyanes, A., Clark, V., Basit, A.W., Hilton, S.T., Gaisford, S. (2017). Patient-specific 3d scanned and 3d printed antimicrobial polycaprolactone wound dressings. *International Journal of Pharmaceutics*, 527(1-2), 161-170. [\[CrossRef\]](#)
29. Intini, C., Elviri, L., Cabral, J., Mros, S., Bergonzi, C., Bianchera, A., Flammini, L., Govoni, P., Barocelli, E., Bettini, R., McConnell, M. (2018). 3d-printed chitosan-based scaffolds: An *in vitro* study of human skin cell growth and an *in-vivo* wound healing evaluation in experimental diabetes in rats. *Carbohydrate Polymers*, 199, 593-602. [\[CrossRef\]](#)
30. Alven, S., Peter, S., Mbese, Z., Aderibigbe, B.A. (2022). Polymer-based wound dressing materials loaded with bioactive agents: Potential materials for the treatment of diabetic wounds. *Polymers*, 14, 1-35. [\[CrossRef\]](#)
31. Pillay, V., Dott, C., Choonara, Y.E., Tyagi, C., Tomar, L., Kumar, P., du Toit, L.C., Ndesendo, V.M.K. (2013). A review of the effect of processing variables on the fabrication of electrospun nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Nanomaterials*, 2013, 1-22. [\[CrossRef\]](#)
32. Zaman, H.U., Islam, J.M., Khan, M.A., Khan, R.A. (2011). Physico-mechanical properties of wound dressing material and its biomedical application. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4(7), 1369-1375. [\[CrossRef\]](#)
33. Miguel, S.P., Figueira, D.R., Simoes, D., Ribeiro, M.P., Coutinho, P., Ferreira, P., Correia, I.J. (2018). Electrospun polymeric nanofibres as wound dressings: A review. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 169, 60-71. [\[CrossRef\]](#)
34. Maver, T., Smrke, D.M., Kurecic, M., Gradisnik, L., Maver, U., Kleinschek, K.S. (2018). Combining 3d printing and electrospinning for preparation of pain-relieving wound-dressing materials. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 88, 33-48. [\[CrossRef\]](#)
35. Ignatova, M., Manolova, N., Markova, N., Rashkov, I. (2009). Electrospun non-woven nanofibrous hybrid mats based on chitosan and pla for wound-dressing applications. *Macromolecular Bioscience*, 9(1), 102-111. [\[CrossRef\]](#)
36. Naseri, N., Algan, C., Jacobs, V., John, M., Oksman, K., Mathew, A.P. (2014). Electrospun chitosan-based nanocomposite mats reinforced with chitin nanocrystals for wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 109, 7-15. [\[CrossRef\]](#)
37. Pourhojat, F., Sohrabi, M., Shariati, S., Mahdavi, H., Asadpour, L. (2016). Evaluation of poly ϵ -caprolactone electrospun nanofibers loaded with hypericum perforatum extract as a wound dressing. *Research on Chemical Intermediates*, 43, 297-320. [\[CrossRef\]](#)
38. Ulubayram, K., Nur Cakar, A., Korkusuz, P., Ertan, C., Hasirci, N. (2001). Egf containing gelatin-based wound dressings. *Biomaterials*, 22(11), 1345-1356. [\[CrossRef\]](#)
39. Kondo, S., Kuroyanagi, Y. (2012). Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid and collagen sponge with epidermal growth factor. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 23(5), 629-643. [\[CrossRef\]](#)
40. Öztürk, E., Ağalar, C., Keçeci, K., Denkba, E.B. (2006). Preparation and characterization of ciprofloxacin-loaded alginate/chitosan sponge as a wound dressing material. *Journal of Applied Polymer Science*, 101(3), 1602-1609. [\[CrossRef\]](#)
41. Berce, C., Muresan, M.S., Soritau, O., Petrushev, B., Tefas, L., Rigo, I., Ungureanu, G., Catoi, C., Irimie, A., Tomuleasa, C. (2018). Cutaneous wound healing using polymeric surgical dressings based on chitosan, sodium hyaluronate and resveratrol. A preclinical experimental study. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 163, 155-166. [\[CrossRef\]](#)

42. Maver, T., Maver, U., Mostegel, F., Griesser, T., Spirk, S., Smrke, D.M., Stana-Kleinschek, K. (2015). Cellulose based thin films as a platform for drug release studies to mimick wound dressing materials. *Cellulose*, 22, 749-761. [\[CrossRef\]](#)
43. Wathoni, N., Motoyama, K., Higashi, T., Okajima, M., Kaneko, T., Arima, H. (2016). Physically crosslinked-sacran hydrogel films for wound dressing application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 89, 465-470. [\[CrossRef\]](#)
44. Dai, C., Shih, S., Khachemoune, A. (2020). Skin substitutes for acute and chronic wound healing: An updated review. *Journal of Dermatological Treatment*, 31(6), 639-648. [\[CrossRef\]](#)
45. Suntar, I.P., Akkol, E.K., Yilmazer, D., Baykal, T., Kirmizibekmez, H., Alper, M., Yesilada, E. (2010). Investigations on the *in vivo* wound healing potential of hypericum perforatum l. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 468-477. [\[CrossRef\]](#)
46. Azad, A.K., Sermsintham, N., Chandkrachang, S., Stevens, W.F. (2004). Chitosan membrane as a wound-healing dressing, characterization and clinical application. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 69B(2), 216-222. [\[CrossRef\]](#)
47. Li, X., Chen, S., Zhang, B., Li, M., Diao, K., Zhang, Z., Li, J., Xu, Y., Wang, X., Chen, H. (2012). *In situ* injectable nano-composite hydrogel composed of curcumin, n,o-carboxymethyl chitosan and oxidized alginate for wound healing application. *International Journal of Pharmaceutics*, 437(1-2), 110-119. [\[CrossRef\]](#)
48. Dadashzadeh, A., Imani, R., Moghassemi, S., Omidfar, K., Abolfathi, N. (2019). Study of hybrid alginate/gelatin hydrogel-incorporated niosomal aloe vera capable of sustained release of *Aloe vera* as potential skin wound dressing. *Polymer Bulletin*, 77, 387-403. [\[CrossRef\]](#)
49. Sohrabi, S., Haeri, A., Mahboubi, A., Mortazavi, A., Dadashzadeh, S. (2016). Chitosan gel-embedded moxifloxacin niosomes: An efficient antimicrobial hybrid system for burn infection. *International Journal of Biological Macromolecules*, 85, 625-633. [\[CrossRef\]](#)
50. Gainza, G., Chu, W.S., Guy, R.H., Pedraz, J.L., Hernandez, R.M., Delgado-Charro, B., Igartua, M. (2015). Development and *in vitro* evaluation of lipid nanoparticle-based dressings for topical treatment of chronic wounds. *International Journal of Pharmaceutics*, 490(1-2), 404-411. [\[CrossRef\]](#)
51. Lin, T.F., Huang, Y.J., Liu, Y.J., Peng, C.M., Juan, C.J., Yeh, S.H., Chou, R.H. (2022). 3d-printed surgical wound dressing for prolonged 5-fluorouracil delivery from pluronic blending composites. *Materials Today Communications*, 33, 104284. [\[CrossRef\]](#)
52. Shi, G., Wang, Y., Derakhshanfar, S., Xu, K., Zhong, W., Luo, G., Liu, T., Wang, Y., Wu, J., Xing, M. (2019). Biomimicry of oil infused layer on 3d printed poly(dimethylsiloxane): Non-fouling, antibacterial and promoting infected wound healing. *Materials Science and Engineering C*, 100, 915-927. [\[CrossRef\]](#)
53. Teoh, J.H., Tay, S.M., Fuh, J., Wang, C.H. (2022). Fabricating scalable, personalized wound dressings with customizable drug loadings via 3d printing. *Journal of Controlled Release*, 341, 80-94. [\[CrossRef\]](#)
54. El Hosary, R., El-Mancy, S.M.S., El Deeb, K.S., Eid, H.H., El Tantawy, M.E., Shams, M.M., Samir, R., Assar, N.H., Sleem, A.A. (2020). Efficient wound healing composite hydrogel using egyptian *Avena sativa* L. polysaccharide containing beta-glucan. *International Journal of Biological Macromolecules*, 149, 1331-1338. [\[CrossRef\]](#)
55. Roy, N., Saha, N., Kitano, T., Saha, P. (2010). Development and characterization of novel medicated hydrogels for wound dressing. *Soft Materials*, 8(2), 130-148. [\[CrossRef\]](#)
56. Ahmed, A.S., Mandal, U.K., Taher, M., Susanti, D., Jaffri, J.M. (2018). Pva-peg physically cross-linked hydrogel film as a wound dressing: Experimental design and optimization. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(8), 751-760. [\[CrossRef\]](#)
57. Liakos, I., Rizzello, L., Scurr, D.J., Pompa, P.P., Bayer, I.S., Athanassiou, A. (2014). All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 463(2), 137-145. [\[CrossRef\]](#)
58. Peles, Z., Binderman, I., Berdicevsky, I., Zilberman, M. (2013). Soy protein films for wound-healing applications: Antibiotic release, bacterial inhibition and cellular response. *Journal of Tissue Engineering And Regenerative Medicine*, 7(5), 401-412. [\[CrossRef\]](#)
59. Jiang, Q., Zhou, W., Wang, J., Tang, R., Zhang, D., Wang, X. (2016). Hypromellose succinate-crosslinked chitosan hydrogel films for potential wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, 85-91. [\[CrossRef\]](#)
60. Fan, Z.J., Liu, B., Wang, J.Q., Zhang, S.Y., Lin, Q.Q., Gong, P.W., Ma, L.M., Yang, S.R. (2014). A novel wound dressing based on ag/graphene polymer hydrogel: Effectively kill bacteria and accelerate wound healing. *Advanced Functional Materials*, 24(25), 3933-3943. [\[CrossRef\]](#)
61. Sandri, G., Bonferoni, M.C., D'Autilia, F., Rossi, S., Ferrari, F., Grisoli, P., Sorrenti, M., Catenacci, L., Del Fante, C., Perotti, C., Caramella, C. (2013). Wound dressings based on silver sulfadiazine solid lipid

- nanoparticles for tissue repairing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84(1), 84-90. [\[CrossRef\]](#)
62. Gunes, S., Tihminlioglu, F. (2017). Hypericum perforatum incorporated chitosan films as potential bioactive wound dressing material. *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 933-943. [\[CrossRef\]](#)
 63. Pagano, C., Marinozzi, M., Baiocchi, C., Beccari, T., Calarco, P., Ceccarini, M.R., Chielli, M., Orabona, C., Orecchini, E., Ortenzi, R., Ricci, M., Scuota, S., Tiralti, M.C., Perioli, L. (2020). Bioadhesive polymeric films based on red onion skins extract for wound treatment: An innovative and eco-friendly formulation. *Molecules*, 25(2), 318. [\[CrossRef\]](#)
 64. Sung, J.H., Hwang, M.R., Kim, J.O., Lee, J.H., Kim, Y.I., Kim, J.H., Chang, S.W., Jin, S.G., Kim, J.A., Lyoo, W.S., Han, S.S., Ku, S.K., Yong, C.S., Choi, H.G. (2010). Gel characterisation and *in vivo* evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan. *International Journal of Pharmaceutics*, 392(1-2), 232-240. [\[CrossRef\]](#)
 65. Kaur, P., Gondil, V.S., Chhibber, S. (2019). A novel wound dressing consisting of pva-sa hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118779. [\[CrossRef\]](#)
 66. Hurler, J., Berg, O.A., Skar, M., Conradi, A.H., Johnsen, P.J., Skalko-Basnet, N. (2012). Improved burns therapy: Liposomes-in-hydrogel delivery system for mupirocin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(10), 3906-3915. [\[CrossRef\]](#)
 67. Choi, J.S., Kim, D.W., Kim, D.S., Kim, J.O., Yong, C.S., Cho, K.H., Youn, Y.S., Jin, S.G., Choi, H.G. (2016). Novel neomycin sulfate-loaded hydrogel dressing with enhanced physical dressing properties and wound-curing effect. *Drug Delivery*, 23(8), 2806-2812. [\[CrossRef\]](#)
 68. Kim, J.O., Park, J.K., Kim, J.H., Jin, S.G., Yong, C.S., Li, D.X., Choi, J.Y., Woo, J.S., Yoo, B.K., Lyoo, W.S., Kim, J.A., Choi, H.G. (2008). Development of polyvinyl alcohol-sodium alginate gel-matrix-based wound dressing system containing nitrofurazone. *International Journal of Pharmaceutics*, 359(1-2), 79-86. [\[CrossRef\]](#)
 69. Jin, S.G., Kim, K.S., Kim, D.W., Kim, D.S., Seo, Y.G., Go, T.G., Youn, Y.S., Kim, J.O., Yong, C.S., Choi, H.G. (2016). Development of a novel sodium fusidate-loaded triple polymer hydrogel wound dressing: Mechanical properties and effects on wound repair. *International Journal of Pharmaceutics*, 497(1-2), 114-122. [\[CrossRef\]](#)
 70. Singh, B., Pal, L. (2012). Sterculia crosslinked pva and pva-poly(aam) hydrogel wound dressings for slow drug delivery: Mechanical, mucoadhesive, biocompatible and permeability properties. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 9, 9-21. [\[CrossRef\]](#)
 71. Ahmady, A.R., Razmjooee, K., Saber-Samandari, S., Toghraie, D. (2022). Fabrication of chitosan-gelatin films incorporated with thymol-loaded alginate microparticles for controlled drug delivery, antibacterial activity and wound healing: *In-vitro* and *in-vivo* studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 223(Part A), 567-582. [\[CrossRef\]](#)
 72. Nunes, P.S., Albuquerque, R.L., Jr., Cavalcante, D.R., Dantas, M.D., Cardoso, J.C., Bezerra, M.S., Souza, J.C., Serafini, M.R., Quitans, L.J., Jr., Bonjardim, L.R., Araujo, A.A. (2011). Collagen-based films containing liposome-loaded usnic acid as dressing for dermal burn healing. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011(1), 761593. [\[CrossRef\]](#)
 73. Nunes, P.S., Rabelo, A.S., Souza, J.C., Santana, B.V., da Silva, T.M., Serafini, M.R., Dos Passos Menezes, P., Dos Santos Lima, B., Cardoso, J.C., Alves, J.C., Frank, L.A., Guterres, S.S., Pohlmann, A.R., Pinheiro, M.S., de Albuquerque, R.L.J., Araujo, A.A. (2016). Gelatin-based membrane containing usnic acid-loaded liposome improves dermal burn healing in a porcine model. *International Journal of Pharmaceutics*, 513(1-2), 473-482. [\[CrossRef\]](#)
 74. Pagano, C., Ceccarini, M.R., Calarco, P., Scuota, S., Conte, C., Primavilla, S., Ricci, M., Perioli, L. (2019). Bioadhesive polymeric films based on usnic acid for burn wound treatment: Antibacterial and cytotoxicity studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 178, 488-499. [\[CrossRef\]](#)
 75. Monteiro, N., Martins, M., Martins, A., Fonseca, N.A., Moreira, J.N., Reis, R.L., Neves, N.M. (2015). Antibacterial activity of chitosan nanofiber meshes with liposomes immobilized releasing gentamicin. *Acta Biomaterialia*, 18, 196-205. [\[CrossRef\]](#)
 76. Almukainzi, M., El-Masry, T.A., Negm, W.A., Elekhawy, E., Saleh, A., Sayed, A.E., Ahmed, H.M., Abdelkader, D.H. (2022). Co-delivery of gentiopicroside and thymoquinone using electrospun m-peg/pvp nanofibers: In-vitro and in vivo studies for antibacterial wound dressing in diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 625, 122106. [\[CrossRef\]](#)

77. Daristotle, J.L., Lau, L.W., Erdi, M., Hunter, J., Djoum, A., Jr., Srinivasan, P., Wu, X., Basu, M., Ayyub, O.B., Sandler, A.D., Kofinas, P. (2020). Sprayable and biodegradable, intrinsically adhesive wound dressing with antimicrobial properties. *Bioengineering & Translational Medicine*, 5(1), e10149. [\[CrossRef\]](#)
78. Ahtaz, S., Sher Waris, T., Shahzadi, L., Anwar Chaudhry, A., Ur Rehman, I., Yar, M. (2019). Boron for tissue regeneration-it's loading into chitosan/collagen hydrogels and testing on chorioallantoic membrane to study the effect on angiogenesis. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 69(8), 525-534. [\[CrossRef\]](#)
79. Ali, M., Motaal, A.A., Ahmed, M.A., Alsayari, A., El-Gazayerly, O.N. (2018). An *in vivo* study of *Hypericum perforatum* in a niosomal topical drug delivery system. *Drug Delivery*, 25(1), 417-425. [\[CrossRef\]](#)
80. Yadollah-Damavandi, S., Chavoshi-Nejad, M., Jangholi, E., Nekouyian, N., Hosseini, S., Seifae, A., Rafiee, S., Karimi, H., Ashkani-Esfahani, S., Parsa, Y., Mohsenikia, M. (2015). Topical *Hypericum perforatum* improves tissue regeneration in full-thickness excisional wounds in diabetic rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015(1), 245328. [\[CrossRef\]](#)
81. Kıyan, S., Uyanıkgil, Y., Altuncı, Y.A., Cavusoglu, T., Cetin Uyanıkgil, E.O., Karabey, F. (2015). Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (st. John's wort-kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, 21(5), 323-336.
82. Hurler, J., Skalko-Basnet, N. (2012). Potentials of chitosan-based delivery systems in wound therapy: Bioadhesion study. *Journal of Functional Biomaterials*, 3(1), 37-48. [\[CrossRef\]](#)
83. Gong, C., Wu, Q., Wang, Y., Zhang, D., Luo, F., Zhao, X., Wei, Y., Qian, Z. (2013). A biodegradable hydrogel system containing curcumin encapsulated in micelles for cutaneous wound healing. *Biomaterials*, 34(27), 6377-6387. [\[CrossRef\]](#)
84. Hurler, J., Zakelj, S., Mravljak, J., Pajk, S., Kristl, A., Schubert, R., Skalko-Basnet, N. (2013). The effect of lipid composition and liposome size on the release properties of liposomes-in-hydrogel. *International Journal of Pharmaceutics*, 456(1), 49-57. [\[CrossRef\]](#)
85. Tran, N.Q., Joung, Y.K., Lih, E., Park, K.D. (2011). In situ forming and rutin-releasing chitosan hydrogels as injectable dressings for dermal wound healing. *Biomacromolecules*, 12(8), 2872-2880. [\[CrossRef\]](#)
86. Dogan, A., Demirci, S., Caglayan, A.B., Kilic, E., Gunal, M.Y., Uslu, U., Cumbul, A., Sahin, F. (2014). Sodium pentaborate pentahydrate and pluronic containing hydrogel increases cutaneous wound healing *in vitro* and *in vivo*. *Biological Trace Element Research*, 162, 72-79. [\[CrossRef\]](#)
87. Demirci, S., Dogan, A., Aydin, S., Dulger, E.C., Sahin, F. (2016). Boron promotes streptozotocin-induced diabetic wound healing: Roles in cell proliferation and migration, growth factor expression, and inflammation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 417, 119-133. [\[CrossRef\]](#)
88. Demirci, S., Dogan, A., Karakus, E., Halici, Z., Topcu, A., Demirci, E., Sahin, F. (2015). Boron and poloxamer (f68 and f127) containing hydrogel formulation for burn wound healing. *Biological Trace Element Research*, 168, 169-180. [\[CrossRef\]](#)
89. Dharashivkar, S.S., Sahasrabudhe, S.H., Saoji, A.N. (2015). Niosomally encapsulated silver sulfadiazine gel for burn treatment. *Journal of Microencapsulation*, 32(2), 137-142. [\[CrossRef\]](#)
90. Xu, W., Gao, X., Tan, H., Li, S., Zhou, T., Li, J., Chen, Y. (2022). Covalent and biodegradable chitosan-cellulose hydrogel dressing containing microspheres for drug delivery and wound healing. *Materials Today Communications*, 33, 104163. [\[CrossRef\]](#)
91. Li, W., Wang, B., Zhang, M., Wu, Z., Wei, J., Jiang, Y., Sheng, N., Liang, Q., Zhang, D., Chen, S. (2020). All-natural injectable hydrogel with self-healing and antibacterial properties for wound dressing. *Cellulose*, 27, 2637-2650. [\[CrossRef\]](#)
92. Elsner, J.J., Egozi, D., Ullmann, Y., Berdicevsky, I., Shefy-Peleg, A., Zilberman, M. (2011). Novel biodegradable composite wound dressings with controlled release of antibiotics: Results in a guinea pig burn model. *Burns*, 37(5), 896-904. [\[CrossRef\]](#)
93. Hong, H.J., Jin, S.E., Park, J.S., Ahn, W.S., Kim, C.K. (2008). Accelerated wound healing by smad3 antisense oligonucleotides-impregnated chitosan/alginate polyelectrolyte complex. *Biomaterials*, 29(36), 4831-4837. [\[CrossRef\]](#)
94. Coyne, J., Zhao, N., Olubode, A., Menon, M., Wang, Y. (2020). Development of hydrogel-like biomaterials via nanoparticle assembly and solid-hydrogel transformation. *Journal of Controlled Release*, 318, 185-196. [\[CrossRef\]](#)
95. Romic, M.D., Klaric, M.S., Lovric, J., Pepic, I., Cetina-Cizmek, B., Filipovic-Grcic, J., Hafner, A. (2016). Melatonin-loaded chitosan/pluronic(r) f127 microspheres as *in situ* forming hydrogel: An innovative antimicrobial wound dressing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 107, 67-79. [\[CrossRef\]](#)

96. De Cicco, F., Porta, A., Sansone, F., Aquino, R.P., Del Gaudio, P. (2014). Nanospray technology for an *in situ* gelling nanoparticulate powder as a wound dressing. *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1-2), 30-37. [\[CrossRef\]](#)
97. Basha, M., AbouSamra, M.M., Awad, G.A., Mansy, S.S. (2018). A potential antibacterial wound dressing of cefadroxil chitosan nanoparticles *in situ* gel, Fabrication, *in vitro* optimization and *in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 544(1), 129-140. [\[CrossRef\]](#)
98. Devi, N., Dutta, J. (2017). Preparation and characterization of chitosan-bentonite nanocomposite films for wound healing application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104(Part B), 1897-1904. [\[CrossRef\]](#)
99. Kilicarslan, M., Ilhan, M., Orhan, K. (2020). Micro-computed tomography (Micro-CT) analysis as a new approach for characterization of drug delivery systems. In: K. Orhan (Ed.), *Micro-Computed Tomography (Micro-Ct) in Medicine and Engineering*, (pp. 213-223). Switzerland: Springer Nature.
100. Parvez, S., Rahman, M.M., Khan, M.A., Khan, M.A.H., Islam, J.M.M., Ahmed, M., Rahman, M.F., Ahmed, B. (2012). Preparation and characterization of artificial skin using chitosan and gelatin composites for potential biomedical application. *Polymer Bulletin*, 69, 715-731. [\[CrossRef\]](#)