

YARA TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: MODERN YARA ÖRTÜLERİ

CURRENT APPROACHES TO WOUND THERAPY: MODERN WOUND DRESSINGS

Aslıhan Hilal KURTOĞLU, Ayşegül KARATAŞ

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, 06100
Tandoğan-Ankara, TURKEY

ÖZET

Modern anlayışta başarılı yara tedavisi, yara çevresinde nemli bir ortam oluşturulmasına dayanmaktadır. Dengelenmiş neme sahip ortam, hücresiz matriste hücresel büyümeyi kolaylaştırdığı gibi kollajen üretimini de artırmaktadır. Bu sebeple etkin yara tedavisi amacıyla modern yara örtüleri, epitel hücrelerin bağımsız hareket etmesine izin veren optimum koşulları sağlamak üzere tasarlanmaktadır. Aynı zamanda, ideal yara örtüsü hastaya en az rahatsızlık vererek en kısa sürede yara iyileşmesini gerçekleştirmek için, hücrelerin yenilenmesine olanak sağlayacak şekilde etkin oksijen sirkülasyonu da izin vermelidir. Yara tiplerinin çeşitliliği yara örtülerinin de çeşitliliğini artırmıştır. Bu derleme, etkin yara tedavisine ulaşmak için geliştirilen yeni teknolojilerden bahsetmektedir. Ayrıca modern yara örtülerine ve yaraya ilaç salımı için kullanılan yeni polimerik sistemlere de yer vermektedir. Yara iyileşme sürecinde aktif rol oynayan, antibiyotikler, vitaminler, mineraller ve büyüme faktörleri gibi farmasötik etken maddelerden ve tedavi hızlandırıcılardan bahsedilmiş, bu ajanların yaraya lokal olarak uygulanması ve kontrollü salımının avantajları tartışılmıştır. Bunlara ek olarak modern yara tedavisinin güncel gelişim ve gereksinimlerine dayanarak, doku mühendisliği ürünleri olarak kullanılan biyoaktif polimerler ve deri greftleri ile ilgili kısa bir bölüme de yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Yara tedavisi, Yara örtüleri, Biyoaktif polimerler, Kontrollü salım.

ABSTRACT

In modern aspect, successful wound healing depends on maintaining a moist environment around the wound. A balanced moist environment facilitates cellular growth and collagen proliferation within acellular matrix. Therefore the modern dressings are based on the concept of creating optimum conditions to allow epithelial cells to move unimpeded for the treatment of wounds. The ideal dressing should also provide effective oxygen circulation to aid regenerating cells for rapid healing with minimal inconvenience to the patient. The variety of wound types has resulted in a wide range of wound dressings. This article offers a review of the emerging technologies for achieving improved wound healing. It also reviews many of modern wound dressings and novel polymeric systems used for the delivery of drugs to the wounds. Pharmaceutical agents and wound healing accelerators such as antibiotics, vitamins, minerals and growth factors that take active part in the healing process and also the advantages of local delivery and controlled release of these agents are discussed. Furthermore a brief section about the use of bioactive polymers as tissue engineered scaffolds and skin grafts is given a part regarding current developments and requirements of modern wound therapy.

Keywords: *Wound therapy, Wound dressings, Bioactive polymers, Controlled release.*

GİRİŞ

Tüm dünyada yara tedavisi araştırmaları ve uygulamalarında yara örtüleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu yara bakım ürünleri yara bölgesini örterek, zarar görmüş dokuyu dış etkilerden koruyarak ve yapısı uygunsa hücre üretimini aktive ederek iyileşme sürecine katkı sağlamaktadır (1). Geçmişte yara bakımı için değişik absorpsiyon kapasitesinde doğal ve sentetik bandajlar, hidrofil pamuk, sargı bezi ve gazlı bez gibi geleneksel yara örtüleri kullanılmaktaydı. Bu örtülerin öngörülen öncelikli işlevi yara eksüdasının buharlaşmasına olanak verecek şekilde yarayı kurutarak bakterilerin yara ortamında üremesini engellemektir (2). Günümüzde yara çevresinde oluşturulan ılık ve nemli bir ortamın daha hızlı ve başarılı bir yara iyileşmesi sağladığı anlaşılmıştır. Bu modern anlayış, yara iyileşme sürecinde epitel hücrelerin hareketine izin verecek ideal ortam koşullarının oluşturulmasına dayanmaktadır. Yara tedavisi için gerekli ideal koşullar, yara etrafında hücre ve dokuların rejenerasyonuna izin verecek kadar nemli ve bir ortam, etkin oksijen sirkülasyonu ve düşük bakteriyel kontaminasyon olarak özetlenmektedir. Bu ideal koşullara ulaşabilmek için modern yara örtüleri geliştirilmektedir.

Yaralar akut, kronik, eksüdalı, kuru veya enfekte olabildiği gibi bir kaç özelliği birlikte de bulundurulabilir. Bu sebeple yaraların bakımı için tek tip bir yara örtüsü en iyi seçenek olamamaktadır. Bununla birlikte yara iyileşme süreci birbirini izleyen farklı aşamalardan oluşmaktadır ve tüm bu aşamaların tedavi ihtiyacı tek tip yara örtüsü ile sağlanamayabilir (3). Etkin yara tedavisi için, hastanın genel sağlık durumu, çevresel ve sosyal koşulları, aynı zamanda da kullanılan yara örtüsünün fiziksel ve kimyasal özellikleri gibi değişik faktörler birlikte çok iyi değerlendirilmelidir. Bu sebeplerle rutin kullanıma geçmeden önce yaranın tipi ve yaralanma derecesi için uygun olabilecek örtülerin etkinlikleri ve performansları göz önünde bulundurulmalıdır.

Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara, deriyi veya mukozayı oluşturan dokuların travma, cerrahi girişim ya da hastalıklar gibi farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybıyla, mevcut fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolması olarak tanımlanır (4). Yaralar etyolojilerine göre akut ya da kronik olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut yaralar geçici bir etkenin neden olduğu ve kabul edilebilir bir sürede iyileşen yaralardır. Bu yaraların iyileşmesini engelleyen faktörler az sayıdadır. Kronik yaralar ise, sürekli bir etkenin neden olduğu iyileşmeyen veya çok yavaş iyileşerek sıklıkla tekrarlayan yaralardır. İyileşmeyi engelleyen birçok sistemik ve lokal faktör söz konusudur (5).

Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların sürekliliğini yeniden sağlamaktır. Yara iyileşmesi koordinasyon içinde iç içe geçmiş bir dizi biyokimyasal, hücresel ve dinamik olaylar sürecidir. İyileşmenin ana ögesi hücre üremesidir. Çoğalan hücreler yarada ihtiyaç olan yerlere göç ederler. Yara iyileşmesinin tüm aşamalarında özellikle kollajen sentezi kilit rol oynamaktadır. Sentezlenen kollajen lifler, çapraz bağlanarak doku sağlamlığını ve bütünlüğünü sağlarlar (6). İyileşme süreci, yaralanmadan hemen sonra başlar ve doğal iyileşme süreci olarak adlandırılan özel bir sırayı izler. Yara kenarlarından salgılanan maddeler, damar ve hücreler arası değişimleri başlatarak, kanamayı kontrol altına alır, enfeksiyonu engeller ve iyileşme sürecini hızlandırır. İyileşme işlemi yaralanan bölgeye, yaranın büyüklüğüne ve ciddiyetine göre farklılıklar gösterse de iyileşme sürecindeki sıra değişmez. İyileşmede hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme fazları bir sıra halinde gerçekleşmektedir (7,8).

Yara iyileşmesini etkileyen bir çok lokal ve sistemik faktör bulunmaktadır. Lokal faktörler; yara bölgesinde enfeksiyon, yetersiz kan dolaşımı, hipoksi, doku nekrozu, yabancı partiküllerin varlığı, tekrarlayan travmalar ve yara bölgesinin hareketliği şeklinde sıralanabilir. Sistemik

faktörler ise beslenme yetersizliği, diyabet, kronik renal yetmezlik, immün bağışıklık sendromu gibi hastalıklar ve kortikosteroid kullanımı, hastanın yaşı ve genetik yapısı gibi faktörlerdir (8,9). Pek çok yara problemsiz iyileşirken kronik yaraların büyük kısmında onarım süresinin uzamasıyla birlikte iyileşmede sorunlar görülür ve açık yara olarak karşımıza çıkar. Bir kronik yaranın iyileşme yeteneğini kaybetmesi yara onarımının doğal evrelerinin bir yerinde aksama olduğunu göstermektedir (10).

Modern Yara Örtüleri

Yaralar hastaya ve çevre koşullarına bağlı olarak pek çok faktörden etkilenir ve her yara kendine özgü özellikler taşır. Bir yara akut ya da kronik gibi bir sınıfa dahil edilse bile ancak kendi gidişatı ile karakterizedir çünkü hem hastanın koşulları hem de yaralar değişkendir (11). Bu sebeple tek tip bir yara örtüsü en iyi seçenek olmayabilir. Örneğin yara yoğun eksüdalıysa, drenajı emebilecek bir yara örtüsü kullanmak faydalı olacaktır. Eğer yara kuruyorsa, ortamın nemli kalmasını sağlayacak bir ürün seçmek daha anlamlıdır (12). Modern yara bakımı anlayışında esas olan, yaranın doğru değerlendirilmesi, gereksiniminin belirlenmesi ve yaranın nemli tutulmasıdır. Aynı zamanda yaranın bakteri ve yabancı maddelerden korunması, fazla sızıntının yaradan uzaklaştırılması, yara bölgesinde gaz alış verişine izin verilmesi ve yara çevresindeki sağlıklı dokulara zarar verilmemesi de ideal yara bakım ürününden beklenen özellikler arasındadır. Yaranın durumuna ve öncelikli ihtiyacına göre en uygun yara örtüsü seçilmelidir (6,9). Yapılan çalışmalarda, yara iyileşmesinin geleneksel anlayışın aksine, nemli bir ortamda daha hızlı gerçekleştiği belirtilmektedir. Nemli ortamda yara iyileşmesi sağlayan örtücü özellikteki modern örtüler; yara dehidrasyonunu önleyerek dokunun canlılığını ve hücrelerin çoğalma yeteneğini korumakta, angiogenezi hızlandırmakta ve yara iyileşmesinde aktif rolü olan büyüme faktörlerinin etkinliğini artırmaktadır. En önemli avantajları ise enfeksiyon sıklığını ve ağrıyı azaltmalarıdır (11).

Modern Yara Örtülerinin Sınıflandırılması

Yara örtüleri değişik şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bir kısım araştırmacıya göre yara örtülerini etkinliklerine göre sınıflandırma; pasif örtüler, interaktif örtüler ve biyoaktif örtüler şeklinde yapılmaktadır (14). Pasif örtüler; bilinen gazlı bez ve sargı bezi şeklindeki yarayı sadece kapatarak koruyan ve iyileşme sürecinde aktif etkisi olmayan ürünlerdir. İnteraktif ürünler ise polimerik film ve köpükleri içeren, şeffaf görünümde, nem ve gazlara karşı geçirgen örtülerdir. Son grup biyoaktif ürünler, diğer bir deyişle aktif yara örtüleri ise hidrokolloidler, aljinatlar, kollajen ve

kitozan gibi polimerlerden elde edilirler. Taşıdıkları biyoaktif maddeleri yaraya salarken kendi özellikleri sayesinde de yara iyileşmesinde aktif rol oynarlar (9,14).

Geçmişte yara bakımı için değişik absorpsiyon kapasitesinde doğal ve sentetik bandajlar, hidrofil pamuk, sargı bezi ve gazlı bez gibi geleneksel yara örtücüleri kullanılmaktaydı. Bu örtülerin öngörülen işlevi yara eksüdasının buharlaşmasına olanak verecek şekilde yarayı kurutarak bakterilerin yara ortamında üremesini engellemektir (13). Ancak günümüzde, yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin (15), sitokinlerin (16) ve ekstraselüler matriksin (17) aktif rol oynadığı, iyileşmenin dinamik bir süreç olduğu ve geleneksel yara örtücülerinin, yaraların etkin olarak iyileşmesinde yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Bu gibi sebeplerle modern yara örtüleri geliştirilmektedir. Yaranın fiziksel ve kimyasal koşullarına hızlı cevap verebilen bu yeni yara örtülerinin etkinlikleri farmasötik ve klinik çalışmalarla da desteklenmektedir (18).

Bu derlemede modern yara örtüleri, aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.

1. Üretildikleri materyale göre modern yara örtüleri

1.1. Hidrokolloidler

1.2. Aljinat örtüler

1.3. Hidrojeller

2. Fiziksel şekillerine göre modern yara örtüleri

2.1. Köpükler

2.2. Şeffaf filmler

3. Etken madde içeriğine göre modern yara örtüleri

3.1. Antibakteriyel Etken Madde İçerenler

3.2. Büyüme Faktörü İçerenler

3.3. Vitamin ve Mineral İçerenler

4. En güncel modern yara örtüleri

4.1. Biyoaktif Yara Örtüleri

4.2. Doku Mühendisliği Ürünleri

4.3. Greft ve Greft Eşdeğerleri

1. Üretildikleri materyale göre modern yara örtüleri:

1.1. Hidrokolloidler: Hidrokolloid yara örtüleri, jel oluşturuca ajanlara ek olarak elastomer ve adezivler gibi ürün bileşimlerinden ince tabakalar halinde elde edilen yara bakım ürünleridir. Yara eksüdası ile temas geçince, yapılarında homojen olarak dağılmış halde bulunan hidroaktif parçacıklar sayesinde hidrokolloid matriks yara sıvısını çeker ve zamanla şişerek jel halini alır.

Hidrokolloid matriks boyunca nem iletimi oldukça yavaş olduğundan, yara, iyileşmeyi destekleyen nem iletici tabaka ile kaplanmış olur. Hidrokoloidler, aynı zamanda epitelizasyon hızını ve kollajen üretimini artırmaktadır. Bu örtülerin kullanımı kolaydır; çünkü yaraya doğrudan yapıştığından ikinci bir örtü kullanımı gerektirmemektedir. Ağrıyı dindirir ve yabancı cisimcikleri geçirmezler. Dış kaynaklı mikroorganizmaları ve yabancı maddeleri yara yatağının dışında tutarlar. Bunların olumlu özellikleri, ideal nem ve gaz geçirgenliği ile birlikte bakteriler için bariyer oluşturmasıdır. Geleneksel örtülerden daha az örtü değişimi gerektirirler. Hafif-orta eksüdalı, kısmi veya tam yaralarda kullanımları uygundur. Bası yaraları, yanıklar, travmatik yaralar gibi pek çok yarada ayrıca kompresyon tedavisine cevap vermeyen bacak ülserlerinde de kullanılabilirler. Bu örtülerin, anjiyogenezi uyardığı ve yara iyileşmesini artırdığı gözlenmiştir. Enfeksiyonlu yaralar için tavsiye edilmezler, uygun aralıklarla değiştirilmezse deriyi zayıflatabilirler (19,20).

1.2. Aljinat örtüler: Aljinatların kullanımı, yüksek sıvı absorblama kapasiteleri sayesinde yara eksüdası ile temas edince güçlü hidrofilik jel oluşturmaları esasına dayanır (21). Oluşan jel örtü lezyonun, ideal nem ve sıcaklıkta kalmasını sağlar. Bu eşsiz özelliğinden dolayı aljinat lifleri “nemli iyileştirici” olarak adlandırılan yara örtülerinin üretimi ve doku mühendisliği için ideal materyallerden birisi olarak görülmektedir (19). Aljinat örtüler jel oluşturma özelliklerinin yanında kalsiyum iyonları nedeniyle yara üzerinde farmakolojik aktiviteye de sahiptir. Aljinatlardan salınan kalsiyumun iyileşme sürecindeki aktif rolü detaylı bir şekilde açıklanmıştır (22). Bazı aljinatlar, mast hücrelerinin aktive olmasını sağlayarak histamin salımına neden olmakta ve yara iyileşme sürecini başlatabilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı, kalsiyum alginat örtüler bioaktif olarak düşünülebilir. Çinkonun aljinat örtülere ilavesi ise kanamayı dindirici özelliği artırmaktadır. Bu yara örtüleri, antibakteriyel özelliğe sahip olmamasına rağmen; bakteriler pasif olarak jel içerisinde hapsolabilmekte ve örtü değişimi ile uzaklaştırılabilmektedir (20).

Aljinat örtüler dondurulup kurutularak poröz yapıda ve yaprak şeklinde tabakalar halinde hazırlanmaktadır. Daha sıklıkla ise sızıntılı veya oyuk yaralar için uygun olan esnek fiberler olarak üretilmektedir. Hidrokolloid ve aljinat örtüleri karşılaştıran bir çalışmada aljinatların yara yüzeyinde hidrokolloidlerden daha uzun süre kalabildiğini gösterilmiştir (23). Fiberler şeklindeki aljinat örtüler yaraya uygulandıklarında, kolayca parçalanmakta ve yaradan kolayca temizlenmektedir. Bu sebeple yara iyileşirken oluşan granülasyon dokusuna hiç zarar vermeden değiştirilmeleri mümkün olur (24). Ancak sıvıya doydukları zaman hemen çıkarılmalıdırlar. Aksi halde etraftaki sağlıklı dokuları maserasyona uğratıp travmaya dayanıksız hale getirebilirler. Aljinat örtülerin işlevlerini yerine getirebilmeleri için nem gerektiğinden kuru ve nekrotik doku ile kaplanmış yaralarda tercih edilmemelidirler. Aksi takdirde yarayı nemsiz bırakarak iyileşmeyi olumsuz etkileyebilirler (13).

1.3. Hidrojeller: Hidrojeller yapılarında yüksek oranda su içeren hidrofilik polimerlerin üç boyutlu ağlarıdır. Hidrofilik polimerlerle çapraz bağlanmış jelatin, polisakkarit, polivinilalkol, polimetakrilat veya polietilenoksit gibi polimerlerden meydana gelmektedirler. Bu yara örtüleri, yüksek absorpsiyon kapasitesine sahiptir ve yara yüzeyine yapışmazlar. Ayrıca, ağrı dindirici özelliğe sahiptir ve nemli yapısı sayesinde yaranın ısını ayarlayarak serinletici bir etki yaratırlar. Hidrojeller, protein ve hücre gibi biyolojik bileşenleri zayıf absorbe etme eğilimi gösterirler. Bundan dolayı bakterilere karşı yetersiz bariyer özelliğine sahiptir ve koruma amaçlı ikinci bir örtü gerektirirler (9).

Hidrojeller elastik yaprak, amorf jel ya da film olarak uygulanmaktadırlar. Günümüzde kullanılan yaprak formundaki hidrojeller, ideal yara örtüsü özelliklerinin çoğuna sahiptir. Ayrıca bu yaprak şeklindeki ince tabakalar elverişli yapılarından dolayı yaraya uygun olarak kesilip hazırlanabilirler. Hidrojel örtüler, kurumuş olan yara yüzeyine uygulandıklarında, yarayı nemlendirerek yaranın iyileşmesi için gerekli nemli ortamı yaratmaktadır (19). Hidrojellerin diğer bir avantajı da kolay şekil almaları ve yara yüzeyinden kolayca temizlenmeleridir. Yaraların yeniden epitelizasyonuna da yardımcı olurlar. Yarı geçirgen membranlarla kıyaslanır ölçüde su buharı geçirgenliğine sahiptirler. Ayrıca hidrojel örtülerle, yara yüzeyine lokal olarak ilaç uygulanabilmekte ve jelin çapraz bağlanma derecesi kontrol edilerek ilacın yara bölgesine difüzyonu sağlanabilmektedir (13). Amorf hidrojeller, çapraz bağlı karboksimetil selüloz, modifiye nisasta, aljinat, pektin gibi hidrofilik, suda şişebilen bir takım polimerlerden elde edilebilmektedir. Üç boyutlu yapı gösteren yaprak hidrojellerden farklı olarak, bu jeller yoğun viskoz sıvılardır. Yara salgısını absorbladıklarında, bütün adeziv özelliklerini kaybedene kadar şişerler. Amorf hidrojeller, çürük dokuların nem içeriğini ve kollajenaz üretimini artırarak hasarlı ve enfekte olmuş dokuların otolitik debridmanını kolaylaştırırlar (19).

2. Fiziksel şekillerine göre modern yara örtüleri

2.1. Köpükler: Köpük örtüler esnek ve yüksek absorpsiyon kapasitesine sahip yumuşak, gözenekli materyallerdir. Köpükler, poliüretan ve silikon bazlı olabilirler. Poliüretan köpük örtüler yüksek dayanıklılık ve esnekliğe sahiptir. Bu örtüler, yarayla temas eden birincil örtü veya ikincil örtü olarak kullanılabilirler. Poliüretan, hidrofobik veya hidrofilik monomerlerden elde edilebilmekte ve sonuçta farklı gözeneklilik ve sıvı tutma kapasitesine sahip köpükler üretilmektedir. Islak yara yüzeyine yerleştirildiği zaman, kılcal etki sayesinde yara sıvısı köpük içerisine absorbe olmakta ve örtünün diğer tarafına geçebilmektedir. Kuru yara yüzeyine yerleştirildiğinde ise poliüretan destek tabakası nem kaybını azalmakta ve yara yüzeyinin kurumasını önlemektedir (9).

Köpük örtüler, yara sıvısının sızmasını önlemek ve bakterilerin penetrasyonunu engellemek için hidrofobik destekten oluşan hidrofilik yapılardır. Maksimum emme gücüne sahiptirler ve ideal derecede yara salgısını absorbe ederler. Ayrıca buhar geçirgenliğini de dengeler ve dışardan sıvı geçirmezler. Bu örtüler, gaz geçişine izin verirler ve yapışmazlar. Köpük örtüler, uygulama rahatlığı sağlarlar ve kolayca çıkarılırlar. Termal izolasyon sağlar ve nemi korurlar. Yara oyuğu içine konulduklarında tam uyum sağlarlar ve zamanla şişerek genişlerler. Oyuk içinde şişen köpük yara duvarlarına hafif bir basınç yaparak yara çevresindeki ödemi azaltır ve granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırır. Temizlenmeleri kolaydır. Ancak, bakteriyel kontaminasyonu engellemeleri sınırlıdır. Nekrotik yaralarda ve orta derecede eksüdalı yaralarda kullanılırlar. Körüklerin, kuru ve kabuklu yaralar için kullanımları uygun değildir (13, 19).

2.2. Şeffaf filmler: Yarı-geçirgen filmler olarak da adlandırılan bir yüzü akrilik adeziv, diğer yüzü poliüretan membranlardır. Bu sentetik adeziv filmler çok esnektir ve fonksiyonu kısıtlayıp hasta konforunu bozmazlar. Bakterilere karşı iyi bir bariyer görevi görürler. Ayrıca kaymayı önledikleri için en uygun kullanım alanları greftin alındığı bölgelerdir. Su geçirmezler ancak yara iyileşmesinde çok önemli olan oksijen, karbondioksit ve su buharını geçirirler. Ürün cinsi ile beraber geçirgenliği değişebilir. Şeffaf olması alttaki yaranın kolayca izlenmesini sağlar. Çok ince olmaları avantajlıdır. Dezavantajları ise emici özelliği olmadığından eksüda birikimine ve maserasyona neden olabilmeleridir. Film şeklindeki yara örtülerini sık değiştirmek gerekebilir. Bir diğer dezavantajı ise yapışması için etrafında sağlıklı deri olması gerekir ki bu tarz sağlıklı geniş alan yaralarda zor bulunabilir. Örneğin geniş yüzeyel yanıklarda uygulama zorluğu vardır (25, 26).

3. Etken madde içeriğine göre modern yara örtüleri

3.1. Antibakteriyel Etken Madde İçerenler: Bu yara örtülerinin uygulanma amacı; özellikle diyabetik ayak ülserlerinde, cerrahi ve kaza sonucu oluşan yaralarda enfeksiyonu önlemek veya gidermektir. Bu tip yaralarda vücut direnci düşük olduğu için enfeksiyon riski daha yüksektir (27). Yaygın kullanılan antibiyotikler piyasadaki yara örtülerine emdirilerek uygulanmaktadır. Örneğin povidon-iyot tekstil kaynaklı örtülerle, gümüş ise genellikle modern yara örtüleriyle kullanılmaktadır (28). Yara üzerine lokal antibiyotik uygulaması, pek çok sebepten ötürü sistemik uygulamaya tercih edilmektedir. Yeterli sistemik etkiyi sağlamak için gerekli antibiyotik dozu, aminoglikozitlerin kulak ve böbrekte birikimi gibi hücre ve organ toksisitesine neden olabilmektedir (29). Antibiyotik dozunun düşük olması ise etkiyi azaltmaktadır. Ayrıca yara bölgesine lokal olarak antibiyotik uygulaması, bakteri direnci gelişimini azaltığından ve daha etkin yara iyileşmesi sağladığından organizma için uygundur. Dahası özellikle alt ekstremitelerde oluşan diyabetik ülserler gibi yaraların zayıf kan sirkülasyonuna neden olması, sistemik antibiyotik tedavisinin etkisiz kalmasına yol açtığından, yaraya lokal antibiyotik uygulaması tercih sebebidir.

Antibiyotik salan yara örtüleriyle yapılan çalışmalar geçmişten günümüze kadar artarak gelişmiş ve bazı çalışmalarla derlenmiştir (30). Yapılan bir çalışmada dondurularak kurutulmuş fibrin diskler, tetrasiklin uygulaması için değerlendirilmiştir (31). Diğer bir çalışmada ise kitozan filmler minosiklin uygulaması için tercih edilmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (32). Kollajen yara örtülerinin derlendiği bir başka çalışmada ise kollajen süngerler ile gentamisin uygulaması ön plana çıkmıştır (33). Antimikrobiyal etken madde içeren yara örtüsü çalışmalarında kompozit ürünler göze çarpmaktadır. Hidrojellerin kombine olarak kullanıldığı bir çalışmada polivinilprolidon ve karboksimetil selüloz kompozisyonu ile borik asit salımı çalışılmıştır (34). Diğer bir yara örtüsü çalışmasında polivinilalkol ve sodyum aljinat bir arada kullanılmış, klindamisin yüklenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (35). Hidrojel ve poliüretanın çift katmanlı üretildiği bir çalışmada kloramfenikol ve klorheksidin bakterisit etkileri için değerlendirilmiştir (36). Yine güncel çalışmalardan birinde gastrointestinal cerrahi sonrası yara enfeksiyonlarının önlenmesi için gentamisin yüklü kollajen implantlar değerlendirilmiş ve avantajlarından bahsedilmiştir (37).

3.2. Büyüme Faktörü İçerenler: Antibakteriyeller enfeksiyonlarla savaşarak yara iyileşmesine yardımcı olmalarına rağmen, iyileşme sürecine aktif fizyolojik katkıları yoktur. Büyüme faktörleri ise hücrelerin bölünmesi, migrasyonu, farklılaşması, protein ve enzim üretiminde görev alırlar. Büyüme faktörleri yara iyileştirici özelliklerini, anjiyogenezi ve hücreler üremeyi uyarmak yoluyla gösterirler. Bu nedenle büyüme faktörleri yara iyileşmesini tüm aşamalarında önemli bir yere sahiptir (38). Mann ve arkadaşları transgenik farelerde yaptıkları bir çalışmada Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor'ün (GM-CSF) yara iyileşmesindeki etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar GM-CSF'nin yara onarımında önemli göreve sahip olduğunu ve bu faktörün eksikliğinin iyileşmede gecikmeye, aynı zamanda yeni oluşan dokunun kalitesinde azalmaya sebep olduğunu belirtmişlerdir (39). Yapılan diğer bir çalışmada antibakteriyel etkili gümüş sülfadiazinin tek başına kullanıldığında yara iyileşmesine katkı sağlamadığı ancak Epidermal Growth Factor (EGF) ile birlikte uygulandığında yara iyileşmesinin olumlu yönde etkilendiği gösterilmiştir (40).

Büyüme faktörlerinin çeşitli yara örtüleriyle birlikte kullanımı pek çok çalışmada incelenmiştir. Hidrojel örtüler, Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) uygulanmasında (41); kollajen filmler, Platelet Derived Growth Factor (PDGF) ve human Growth Hormone (hGH) uygulanmasında (42, 43); aljinat örtüler, EGF uygulanmasında (44); poliüretan ve kollajen film örtüler ise recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) uygulanmasında (45) değerlendirilmiştir. Park ve arkadaşları (46) ürettikleri tobramisin içeren kollajen-hiyalüronik asit kompozit örtülerden antibiyotikle birlikte Fibroblast Growth Factor (FGF) ve PDGF

taşıyanların, tek başına antibiyotik içerenlere göre yara iyileşmesinde çok daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Bu büyüme faktörlerinin çoğu rekombinant proteinlerdir. Uygun yara örtüsünün seçimi bu faktörlerin salımı ve yara bölgesindeki etkinliği açısından çok önemlidir. Klinik çalışmalardaki zorluklara rağmen yara tedavisinde büyüme faktörlerinin kullanımının umut verici olduğunu vurgulanmaktadır (47).

3.3. Vitamin ve Mineral İçerenler: Yara tedavisinde önemli olan diğer bir grup bileşikler de vitamin ve minerallerdir. Özellikle A, C, E, vitaminleri ve bunların yanında çinko ve bakır iyileşmedeki çok gerekli elemanlardır. Vitamin ve mineral içeren yara bakım ürünleri genellikle sıvı emülsiyonlar, kremler, merhemler ve silikon jellerdir (13). Yara örtülerinden yaraya vitamin ve mineral salımı çalışmaları literatürde seyrek yer almaktadır. Genellikle oral yoldan takviye yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada E vitamini silikon jel yapraklarla birlikte hipertrofik ve keloid skar oluşumunun tedavisinde kullanılmıştır. Lazovic ve arkadaşları, açık yanık yaralarında, kollajen tabakaları A ve C vitaminleriyle ıslatarak uygulamış ve yaraların iyileşmesinde olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (48).

4. En güncel modern yara örtüleri

4.1. Biyoaktif Yara Örtüleri: Yara iyileşme sürecinde aktif rol üstlenen biyomateryallerden üretilmişlerdir. Biyoaktif örtüler aynı zamanda doğal doku veya biyosentetik kaynaklardan üretilen doku mühendisliği ürünlerini de kapsamaktadır. Bu teknolojiye ürünler genellikle kollajen, hiyalüronik asit, kitozan, aljinatlar ve elastin gibi polimerleri bir arada bulundururlar. Biyomateryallerin, doğal ekstraselüler matriks bileşenlerini içermesi, biyolojik olarak parçalanabilir olma gibi avantajları vardır. Üstelik bu biyomateryallerden bir kısmı normal yara iyileşim sürecinde ve yeni doku oluşumunda aktif rol oynamaktadır. Bu özellikleri nedeniyle biyomateryaller, toksik olmama ve biyouygunluk açısından yara tedavisi için ilgi çekici seçenekler haline gelmiştir (49). Bazı uygulamalarda antimikrobialer ve büyüme faktörleri gibi etken maddeler yara bölgesine uygulanmak üzere bu biyomateryaller içersine yerleştirilmiştir (50, 51).

Kollajen, bağ dokunun ve her organın doğal ve majör bileşenidir. Yara iyileşmesi sürecinde kollajen, iyileşmenin başlamasından en son skar doku oluşumuna kadar tüm aşamalarda çok önemli bir işlev görmektedir (52). Kollajen, fibroblast oluşumunu uyarır ve endotel hücrelerin yaralanmış dokuya göçlerini hızlandırır. Kollajen biyomatrisler sıvı ve yara atığı toplama yeteneğindedirler (53). Bu kollajen matrisler bazı çalışmalarda etken madde deposu olarak da kullanılmışlardır. Yapılan bir çalışmada kollajen matris, farklı grup antibiyotikler için etken madde taşıyıcısı olarak da geniş kapsamda değerlendirilmiştir (33).

Hiyalüronik asit, ekstraselüler matriksin en önemli komponentlerinden biridir, büyük glikoaminoglikan molekülüdür ve hidrofilik özelliği ile bilinir. Hiyalüronik asit makrofajlar tarafından sitokin üretimini ve dolayısıyla anjiogenezi uyarmakla görevlidir (54). Hiyalüronik asit doğal yapısı gereği biyouygun ve biyolojik olarak parçalanır özelliğindedir. Çapraz bağlı hiyalüronik asitten üretilen hidrojel filmler polimerik ilaç taşıyıcı biyomateryal olarak değerlendirilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (55). Bir çalışmada hiyalüronik asit ile modifiye edilmiş lipozomlar büyüme faktörlerini yaraaya uygulayabilmek üzere formüle edilmiş ve değerlendirilmiştir. Son zamanlarda yapılan klinik bir çalışmada ise yine hiyalüronik asit bazlı yara örtüleri akut yaralarda emniyet ve etkinlikler açısından değerlendirilmiş ve sonuçlar olumlu bulunmuştur (13).

Kitozan da yara iyileşmesinde değerlendirilen doğal biyoaktif polimerlerdendir. Yara iyileşmesinin proliferasyon aşaması esnasında granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırdığı belirtilmiştir ve yara tedavisindeki uygulamaları bir derlemede ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır (56). Sezer ve arkadaşlarının (57) yaptıkları çalışmada fukoidan içeren kitozan poröz filmler geliştirilmiş ve tavşanlar üzerinde yanık yaralarında değerlendirilmiştir. Biyoaktif yara örtüleri geleneksel ve sentetik örtülere göre daha üstün özellikler göstermektedir.

4.2. Doku Mühendisliği Ürünleri: Geleneksel ve özellikle modern yara örtüleri kullanışlı olmalarına rağmen kayıp dokuların özellikle yanıklarla oluşan deri kayıplarının yerini tutamazlar. Daha gelişmiş uygulamalarda sentetik ve biyoaktif “akıllı” polimerlerden geliştirilmiş ürünler göze çarpmaktadır. Biyomateryallerdeki ilerleme ve deri hücrelerinin kültüre edilmesi yeni nesil deri alternatiflerinin gelişimine öncülük etmiştir. Bu polimerler doku için tasarlanmış iskeleler gibi hareket ederler. Doğal ya da biyosentetik şekillerdeki bu akıllı polimerler yara iyileşmesi sürecinde fizyolojik özellikleri taklit edebilirler (58,59). Bu polimerik sistemler, özellikle iyileşmesi zor olan kronik yaralarda doğal hücre ve doku yenilenmesine yardımcı olmaktadır.

Doku mühendisliğinde hücre dışı ve hücre içeren iki ana matriks kullanılmıştır. Hücre dışı matriksler Integra™ gibi sentetik kollajen ve hiyalüronik asit gibi ekstraselüler matriks bileşenlerinden üretilirler. Hücresel matriksler ise Alloderm™ gibi hücresel bileşenleriyle birlikte yapısı korunan doğal dermisten üretilirler. Hücre taşıyıcı doku mühendisliği ürünü yara örtüleri kollajen ve Apligraf™ glikozaminoglikan iskelelerden oluşan biyolojik olarak parçalanır filmleri içerebilirler. Bu iskeleler üzerine yeni dokuların gelişimi için hastadan alınan veya rekombinant kaynaklı deri hücreleri ekilebilmektedir. Bu biyomateryal taşıyıcı yara örtüleri yer değiştirecekleri normal dermisenin mekanik ve anatomik özelliklerine benzer özellikler taşımaktadırlar. Vücuda yerleştirildiklerinde uygun yapısal özelliklere sahip bağ dokusu matriksi bırakarak yavaş yavaş parçalanırlar (13).

Hem doğal hem de yarı sentetik kaynaklardan elde edilen doku iskeleleri, büyüme faktörleri ve genetik materyal gibi biyoaktif etken maddelerin yara üzerinde salınması için çok avantajlıdır. Storie ve Money adlı araştırmacılar (60), diyabetik ülser gibi kronik yaralarda deri dokusunun yenilenmesini sağlamak üzere polimerik sistemlerden genetik materyal salımını derlemişlerdir. Hoffman (61) ise derlemesinde, canlı hücrelerin yerleştirilmesine olanak sağlayan doku mühendisliği ürünleri olarak hidrojellerin taşınması gereken ideal özellikleri anlatmıştır. Alternatif olarak hidrojel çözünüp, parçalanarak büyüme faktörlerinin yaraya salınmasını için de tasarlanabilirler (62). Aynı zamanda kayıp ya da hasar görmüş doku yerine kullanılmak üzere tasarlanan hidrojel örtüler, canlı hücrelerin penetre olup üreyebilmesi için uygun olan porlu yapıya sahiptirler. Ruszczak adlı araştırmacı derlemesinde, kollajen matrislerin antimikrobiyal ajanlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve canlı dermal hücreler ile birleştirilerek yara tedavisi kullanımının avantajlarından bahsetmiş ve uygulamanın yara iyileşme sürecinde granülasyon dokusu ve epitelizasyonu hızlandırıcı etkisini anlatmıştır (33).

4.3. Greft ve Greft Eşdeğerleri: Sentetik yara örtüleri gibi bu materyaller de genellikle ikinci derece yanık yüzeyleri örtmek için kullanılırlar, uygulandıklarında alttaki epitel gözle görülür derecede iyileşmektedir. Bundan başka tam kalınlıkta yanıklarda da kullanılmaktadırlar. Burada yara kabuğunun çıkarılmasından sonra hastadan otogreft temin edilene kadar yara için geçici örtü materyali olarak kullanılmaktadır. En sık kullanılanları; Homogreft (Allogreft: taze, donmuş), Amnion Zarları (taze, donmuş) ve Ksenogreft (taze, donmuş, liyofilize) olarak bilinmektedir (63).

Domuzdan elde edilen ksenogreftler veya kadavradan elde edilen allogreftler kullanıldıkları normal derinin immunolojik ve bariyer fonksiyonlarına benzer şekilde yarayı örterek fayda sağlarlar (64). Bu tip yara örtüleri ikinci derece yanıklarda kullanılabildiği gibi normal derinin olmadığı tam kat yanıkta oluşan yara kabuğunun çıkarılmasından sonra optimal yara kapaması da sağlarlar. Canlılardan elde edilen bu ürünler bir müddet sonra bilinen bağışıklık mekanizmaları ile organizma tarafından reddedilir ve atılırlar. Yaraya kendi biyolojik ortamını hazırlayan bu örtüler yanıktan başka hemen her türlü yarada geçici ve biyolojik pansuman olarak da kullanılmaktadır. Canlılardan elde edildiği için en önemli dezavantajları, AIDS, Hepatit B, Hepatit C gibi viral hastalıkların aktarılması riskini taşımalarıdır.

Yara Tedavisinde Kontrollü İlaç Salımı Uygulamaları

Etken maddeyi hemen salan geleneksel dozaj şekillerine karşın, salımı daha uzun sürede ve sürekli gerçekleştiren sistemlere kontrollü salım sistemleri denmektedir (65). Yaraya kontrollü

salımın amacı, belirlenen hedef yara bölgesine etken maddenin sürekli salımını sağlayarak uzatılmış sürelerde bunu başarmaktır. Polimerik yara örtülerinden kontrollü salıma ilişkin çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Kontrollü salım yapan yara örtülerinde hidrofilik polimerlerin kullanım sıklığı, sağladıkları pek çok avantaj nedeniyle göze çarpmaktadır. Kontrollü salım yapan örtüler yara bölgesinde etken maddenin salımını uzun sürede ve sürekli şekilde gerçekleştirdiklerinden sık sık yara örtüsü değiştirilmesi gereksinimini azaltırlar. Biyoadeziv, doğal, sentetik ve yarısentetik polimerlerden üretilen yara örtüleri, örneğin antibiyotiklerin sistemik olarak kullanılmasına gerek kalmadan yara enfeksiyonlarının düşük dozlarla lokal olarak tedavi edilmesini sağlarlar. Böylece yara bölgesinin ihtiyacından fazla ilaç kullanılmasının önüne geçilmiş olur (66).

Yeni nesil bu yara örtülerinin elde edildiği polimerlerin çoğu, biyolojik olarak parçalanır olması sebebiyle beklenen etkilerini gösterdikten sonra yara yüzeyinden kolaylıkla temizlenebilirler. Özellikle uzun süre tedavinin ve sık yara bakım malzemesi değişiminin gerektiği kronik yara bakımında, hasta uyuncunu ve konforunu artırmaları da diğer bir avantajdır. Etken maddeyi yara bölgesinde kontrollü şekilde örneğin bir hafta boyunca, salabilen bir yara örtüsü tedavide karşılaşılan problemleri çözmede başarılı olacaktır (13).

Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Polimerik Sistemler

Pek çok modern yara örtüsü etken maddenin formüle edilmesi ve yara bölgesine salımı için taşıyıcı olarak kullanılan polimerlerden üretilmiştir. Polimerik yara örtülerinden etken madde salımı çalışmaları bugüne kadar az sayıda klinik çalışma ile desteklenebilmiştir. Etken madde taşınmasında yara bakım ürünleri jel, film ve köpük şeklinde de uygulama alanı bulurken, yeni nesil olarak adlandırabileceğimiz polimerik yara örtüleri; filmler, poröz süngerler, dondurularak kurutulmuş diskler, wafer sistemler veya doku mühendisliği ile geliştirilmiş polimerik sistemler olarak karşımıza çıkmaktadır (13). Kontrollü salım yapmak üzere polimerik yara örtüsü çalışmalarının başında hidrojeller gelmektedir. Kullanılan polimerlere örnek olarak poli (laktik-koglikolik asit) türevleri (67), poli(vinilalkol) (68), poli(etilen glikol) türevleri (69), poli-ε- kaprolakton (70), poliüretan (71) ve aljinat örtüler (72, 73) verilebilir.

Kontrollü etken madde salacak şekilde tasarlanan diğer bir grup polimerik örtüler, polimerik biyomateryallerden üretilen yeni nesil biyoaktif yara örtüleridir. Bu polimerik biyomateryaller; hiyalüronik asit (55), kollajen (74), kitozan (75,76) gibi polimerler olup çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Kontrollü salım yapmak üzere şişme özelliğinde olan polimerler kullanarak üretilen yara örtülerine ise silikon jel tabakalar ve laktik asit türevleri örnek olarak verilebilir. Bu yeni nesil polimerik örtülerden bir kısmı patent almıştır (77,78). Hem sentetik hem doğal

polimerlerin bir arada kullanılması ile elde edilen kompozit yara örtüleri de kontrollü etken madde salımı amacıyla hazırlanan modern yara örtülerindedir (79). Sentetik ve doğal polimerlerin özellikleri ve avantajlarının birleştirilerek işlevsellik kazanan bu yara örtüleri tedavi açısından umut vaat etmektedir (80). Partiküler ilaç taşıyıcı sistemler de yeni nesil yara örtülerinde sıkça kullanılmaktadır. Güncel çalışmalardan birinde, epidermal büyüme faktörü (EGF), lipozomal taşıyıcı sistem içine yerleştirilmiş ve yanık yaralarının tedavisinde değerlendirilmiştir (81). Diğer bir çalışmada ise EGF taşıyıcı lipozomal sistemler, kitozan jel ile uygulanmış ve yanık yaraları üzerine yapılan *in-vivo* ve histokimyasal çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (82). Doku mühendisliği alanında da sürekli salım yapan polimerik sistemler de büyüme faktörleri ve genetik materyalin yara bölgesinde salınması amacıyla incelenmiştir (58, 60, 83).

Polimerik yara örtülerinin en güncel olarak kabul edilen türü elektroçirime (elektrospining) yöntemiyle elde edilen nanofiber yapısındaki polimerik sistemlerdir. Geleneksel örtülerle karşılaştırıldığında bu polimerik sistemler, üretim yöntemlerinden kaynaklanan nanoboyutta ve gözenekli yapıları sayesinde hacimlerine göre çok geniş yüzey alanına sahiptirler. Bu eşsiz özellikleri sayesinde nanofiberler, biyoaktif yara örtüsü olarak etken maddelerin kontrollü salımında kullanılmaları ve canlı hücre üreyebilmesi için fizyolojik ortamı taklit edebilmeleri açısından ön plana çıkmaktadırlar. Ayrıca, hemostatik ve bakteriyostatik etkiye sahip olmaları, bunun yanında toksik ve alerjik olmayan biyoyumlu, biyoparçalanır ve de yeterli mekanik dirençteki çok fonksiyonlu sistemler olmaları nedeniyle yara örtüleri için ideal kabul edilen özellikleri fazlasıyla taşımaktadırlar. Bu yetenekleri sayesinde nanofiberler yeni nesil yara örtüleri olarak pek çok çalışmada değerlendirilmiş ve derlenmiştir (68, 70, 84).

SONUÇ

Güncel yara tedavisi yaklaşımına göre, çeşitli yara tipleri için hasta uyuncunu ve yaşam kalitesini artıran ideal yara örtülerinin, nitelikli sistemlerle geliştirilme ihtiyacı bulunmaktadır. Etken maddelerin yara yüzeyine lokal uygulanabilmesi için taşıyıcı olarak kullanılan polimerik yara örtülerine yönelik araştırmalar artmaktadır. Bu polimerik sistemler, kollajen, kitozan ve pektin gibi doğal, aljinat gibi hidrojel oluşturucu materyallardan üretilmiş ya da doku mühendisliği ürünü olabilmektedirler. Antibiyotikler, vitamin ve mineraller, büyüme faktörleri ya da genetik materyal gibi yara tedavisinde aktif rol oynayan ajanların yaraya uygulanmasını sağlayan sistemler günümüzde sıklıkla çalışılmaktadır. Yara örtüsü olarak polimerik sistemlerden kontrollü etken madde salımının önemi ortaya çıkmakta, yara üzerinde sürekli salım yapabilen bu yeni sistemlerin geliştirilmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır.

Yeni nesil yara tedavi ürünlerinin üretilmesi için aşılması gereken pek çok sorun göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, yara sıvısı miktarının değişiklik göstermesi, her yaraya uygun olan ideal tek tip bir yara örtüsünün geliştirilmesindeki en önemli zorluklardan biridir. Güncel polimerik malzemelerden veya teknolojilerden farklı özellikte olanları bir araya getirilerek hazırlanan kompozit yara örtüleri bu sorunu aşabilmek için ideal bir yöntem olarak görülmektedir. Bu yaklaşım yara iyileşme sürecinin ihtiyaçlarını karşılayarak kısa sürede ve tam bir yara iyileşmesi sağlayabilir. Aynı zamanda gelişen teknoloji yardımıyla kendine özgü, zor yara tipleri için özelleştirilmiş tedavi yaklaşımları kullanılabilir. Geliştirilen bu tedavi yöntemleri kronik yaraların iyileştirilmesinde yeni olanaklar yaratabilir. Ancak yeni teknolojilerin etkinliği ve güvenilirliği için mutlaka klinik çalışmalar gerekmektedir. Elbette yeni yaklaşımların klinik olarak pratiğe geçmesi zaman ve maliyet gerektirmektedir. Ancak yara üzerinde etkili ve sürekli etken madde salımı yapabilecek ideal özelliklere sahip pek çok polimerik sistem yeni nesil yara örtüsü geliştirmeye adaydır.

KAYNAKLAR

1. **Valenta, C., Auner, B.G.** “The use of polymers for dermal and transdermal delivery” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 279-289 (2004).
2. **Zahedi, P., Rezaeian, I., Ranaei-Siadat, S.O., Jafari, S.H., Supaphol, P.** “A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages” *Polym. Adv. Technol.*, **21**, 77-95 (2010).
3. **Mendez-Eastman, S.** “Wound Dressing Categories” *Plastic Surg. Nurs.*, **25(2)**, 95-99 (2005).
4. **Değim, Z.** “Use of microparticulate systems to accelerate skin wound healing” *J. Drug Target.* **16(6)**, 437-448 (2008).
5. **Percival, J.N.** “Classification of wounds and their management” *Surgery*, **20**, 114-117 (2002).
6. **Zbigniew, R., Schwartz, R.A.** “Modern aspects of wound healing: An update” *Dermatol Surg.* **26**, 219-229 (2000).
7. **Maria, B., Witte, M.D., Barbul, A.** “General Principles of Wound Healing” *Surg. Clin. N. Am.*, **77(3)**, 509-528 (1997).

8. **Robson, M.C., Steed, D.L., Franz, M.G.** “Wound Healing: Biologic Features and Approaches to Maximize Healing Trajectories” *Current Prob. Surg.*, **38(2)**, 71-141 (2001).
9. **Hanna, J.R., Giacobelli, J.A.** “A Review of Wound Healing and Wound Dressing Products” *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, **36(1)**, 2-14 (1997).
10. **Moore, K., McCallion, R., Searle, R.J., Stacey, M.C., Harding, K.G.** “Prediction and monitoring the therapeutic response of chronic dermal wounds” *Int. Wound. J.*, **3**, 89–96 (2006).
11. **Kumar, S., Wong, P.F., Leaper, D.J.** “What is new in wound healing?” *Turk. J. Med. Sci.*, **34**, 147-160 (2004).
12. **Schultz, G.S., Sibbald, R.G., Falanga, V., Ayello, E.A., Dowsett, C., Harding, K., et al.** “Wound bed preparation: A systematic approach to wound management” *Wound Repair. Regen.* **11**, S1-S28 (2003).
13. **Boateng, J.S., Matthews, K.H., Stevens, H.N.E., Eccleston, G.M.** “Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review” *J. Pharm. Sci.*, **97(8)**, 2892-2923 (2007).
14. **Paul, W., Sharma, C.P.** “Chitosan and Alginate Wound Dressings: A Short Review” *Trends Biomater. Artif. Organs*, **18 (1)**, 18-23 (2004).
15. **Kapoor, M., Nomiya, T., Bruemmer, D., Kojima, F., Crofford, L.J.** “Growth factors and cytokines: Emphasis on their role in wound healing and atherosclerosis” *Current Anaesthesia & Critical Care*, **17**, 13–20 (2006).
16. **Singer, A.J., Clark, R.A.** “Cutaneous wound healing” *N. Engl. J. Med.* **341(10)**, 738-46 (1999).
17. **Christgau, M., Caffesse, R.G., Schmalz, G., D'Souza, R.N.** “Extracellular matrix expression and periodontal wound-healing dynamics following guided tissue regeneration therapy in canine furcation defects” *J. Clin. Periodontol.*, **34(8)**, 691-708 (2007).
18. **Horch, R.E., Bleiziffer, O., Kneser, U.** “Physiology and wound Healing” in *Plastic and Reconstructive Surgery*, Siemionow, M.Z., Eisenmann-Klein, M. (Eds.) Springer Specialist Surgery Series, Springer-Verlag London Limited, p.3-10 (2010).
19. **Altay, P., Başal, G.** “Yara örtüleri” *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, **4(1)**, 109-121 (2010).

20. **Stashak, T.S., Farstvedt, E., Othic, A.** "Update on wound dressings: indications and best use" *Clin. Tec. Equine. Pract.*, **3**, 148-163 (2004).
21. **Gupta, B., Agarwal, R., Alam, M.S.** "Textile-based smart wound dressings" *Indian J. Fibre Textile Res.*, **35(2)**, 174-187 (2010).
22. **Lansdown, A.B.** "Calcium: A potential central regulator in wound healing in the skin" *Wound Repair Regen.*, **10**, 271-285 (2002).
23. **Ichioka, S, Harii, K, Nakahara, M, Sato, Y.** "An experimental comparison of hydrocolloid and alginate dressings, and the effect of calcium ions on the behaviour of alginate gel" *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, **32**, 311-316 (1998).
24. **Kim, J.O., Park, J.K., Kim, J.H., Jin, S.G., Yong, C.S., Li, D.X., et al.** "Development of polyvinyl Alcohol-sodium alginate gel-matrix based wound dressing system containing nitrofurazone" *Int. J. Pharm.*, **359**, 79-86. (2008).
25. **Harding, K.G., Jones, V., Price, P.** "Topical treatment: which dressing to choose" *Diabetes Metab. Res. Rev.* **16**, 47-50 (2000).
26. **Seaman, J.** "Dressing selection in chronic wound management" *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, **92(1)**, 24-33 (2002).
27. **Harihara, Y., Konishi, T., Kobayashi, H., Furushima, K., Ito, K. Noie, T., et al.** "Effects of applying povidone-iodine just before skin closure" *Dermatology*, **212**, 53-57 (2006).
28. **Lee-Min Mai, L.M., Lin, C.Y., Chen, C.Y., Tsai, Y.C.** "Synergistic effect of bismuth subgallate and borneol, the major components of Sulbogin1 on the healing of skin wound" *Biomaterials*, **24**, 3005-3012 (2003).
29. **Chu, H.Q, Xiong, H., Zhou, X.Q., Han, F., Wu, Z.G., Zhang, P., Huang, X.W., Cui, Y.H.** "Aminoglycoside ototoxicity in three murine strains and effects on NKCC1 of striavascularis" *Chin. Med. J.*, **119**, 980-985 (2006).
30. **Zilberman, M., Elsner, J.J.** "Antibiotic-eluting medical devices for various applications" *J. Cont. Release*, **130**, 202-215 (2008).
31. **Kumar, T.R.S., Bai, M.V., Krishnan, L.K.** "A freeze-dried fibrin disc as a biodegradable drug release matrix" *Biologicals*, **32**, 49-55. (2004).
32. **Aoyagi, S., Onishi, H., Machida, Y.** "Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds" *Int. J. Pharm.*, **330**, 138-145 (2007)

33. **Ruszczak, Z., Friess, W.** “Collagen as a carrier for on-site antibacterial drugs” *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **55**, 1679-1698 (2003).
34. **Roy, N., Saha, N., Kitano, T., Saha, P.** “Development and Characterization of Novel Medicated Hydrogels for Wound Dressing” *Soft Materials*, **8(2)**, 130-148 (2010).
35. **Kim, J.O., Choi, J.Y., Park, J.K., Kim, J.H., Jin, S.G., Chang, S.W., et al.** “Development clindamycin-loaded wound dressing with polyvinyl alcohol and sodium alginate” *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 2277-2282 (2008).
36. **Martineau, L., Shek, P.N.** “Evaluation of a bi-layer wound dressing for burn care: I. Cooling and wound healing properties” *Burns*, **32**, 172-179 (2006).
37. **Bruin, A.F.J., Gosselink, M.P., Harst, E., Rutten, H.J.T.** “Local application of gentamicin collagen implants in the prophylaxis of surgical site infections following gastrointestinal surgery: a review of clinical experience” *Tech. Coloproctol*, **14**, 301-310 (2010).
38. **Steenfos, H.H.** “Growth factors and wound healing” *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, **28**, 95-105 (1994).
39. **Mann, A. Niekisch, K., Schirmacher, P., Blessing, M.** “Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is essential for normal wound healing” *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, **11**, 87-92 (2006).
40. **Lee, A.R.C., Leem, H., Jaegwan, L., Park, K.C.** “Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor” *Biomaterials*, **26**, 4670-4676. (2005).
41. **Defail, A.J., Edington, H.D., Matthews, S., Lee, W.C., Marra, K.G.** “Controlled release of bioactive doxorubicin from microspheres embedded within gelatin scaffolds” *J. Biomed. Mater. Res.*, **79**, 954-962 (2006).
42. **Koempel, J.A., Gibson, S.E., O’Grady, K., Toriumi, D.M.** “The effect of platelet-derived growth factor on tracheal wound healing” *Int.J. Pediatr Otorhinolaryngo*, **46**, 1-8. (1998).
43. **Maeda, M., Kadota, K., Kajihara, M., Sano, A., Fujioka, K.** “Sustained release of human growth hormone (hGH) from collagen film and evaluation of effect on wound healing in mice” *J. Control. Release.*, **77**, 261-272 (2001).
44. **Gu, F., Amsden, B., Neufeld, R.** “Sustained delivery of vascular endothelial growth factor with alginate beads” *J. Control. Release*, **96**, 463-472 (2004).

45. **Grzybowski, J., Oldak, E., Antos-Bielska, M., Janiak, M.K., Pojda, Z.** “New cytokine dressings. Kinetics of the in vitro rhG-CSF, rhGM-CSF, and rhEGF release from the dressings” *Int. J. Pharm.*, **184**, 173-178 (1999).
46. **Park, S-N., Kim, J.K., Suh, H.** “Evaluation of antibiotic loaded collagen-hyaluronic acid matrix as a skin substitute” *Biomaterials*, **25**, 3689-3698 (2004).
47. **Khan, M.N., Davies, C.G.** “Advances in the management of leg ulcers-The potential role of growth factors” *Int. Wound J.*, **3**, 113-120 (2006).
48. **Lazovic, G., Colic, M., Grubor, M., Jovanovic, M.** “The application of collagen sheet in open wound healing” *Ann. Burns Fire Disasters*, **18**, 151-158 (2005).
49. **Ueno, H., Yamada, H., Tanaka, I., Kaba, N., Matsuura, M., Okumura, M., Kadosawa, T., Fujinaga, T.** “Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs” *Biomaterials*, **20**, 1407-1414 (1999).
50. **Yan, X., Chen, B., Lin, Y., Li, Y., Xiao, Z., Hou, X., et al.** “Acceleration of diabetic wound healing by collagen-binding vascular endothelial growth factor in diabetic rat model” *Diabetes Res. Clin. Prac.*, **90**, 66-72 (2010).
51. **Tyrone, J., Mogford, J., Chandler, L., Ma, C., Xia, Y., Pierce, G., et al.** “Collagen-embedded platelet-derived growth factor DNA plasmid promotes wound healing in a dermal ulcer model” *J. Surg. Res.*, **93**, 230-236 (2000).
52. **Purner, S.K., Babu, M.** “Collagen based dressings-A review” *Burns*, **26**, 54–62 (2000).
53. **Adhirajan, N., Shanmugasundaram, N., Shanmuganathan, S., Babu, M.** “Collagen-based wound dressing for doxycycline delivery: in-vivo evaluation in an infected excisional wound model in rats” *J. Pharm. Pharmacol.*, **61**, 1617-1623 (2009).
54. **Oh, E.J., Park, K.T., Kim, K.S., Kim, J.S., Yang, J.A., Kong, J.H., et al.** “Target Specific and Long-Acting Delivery of Protein, Peptide and Nucleotide Therapeutics Using Hyaluronic Acid Derivatives” *J. Control. Release*, **141**, 2-12 (2010).
55. **Luo, Y., Kirke, K.R., Prestwich, G.D.** “Crosslinked hyaluronic acid hydrogel films: New biomaterials for drug delivery” *J. Control. Release*, **69**, 169-184 (2000).
56. **Ueno, H., Mori, T., Fujinaga, T.** “Topical formulations and wound healing applications of chitosan” *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **52**, 105-115 (2001).

57. **Sezer, A.D., Hatipoğlu, F., Cevher, E., Oğurtan, Z., Baş, A.L., Akbuğa, J.** “Chitosan film containing fucoidan as a wound dressing for dermal burn healing: preparation and in vitro/in vivo evaluation” *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **8**, E1-E8 (2007).
58. **Whitaker, M.J., Quirk, R.A., Howdle, R.A., Shakesheff, K.M.** “Growth factor release from tissue engineering scaffolds” *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 1427-1437 (2001).
59. **Supp, D.M., Boyce, S.T.** “Engineered skin substitutes: Practices and potentials” *Clin. Dermatol.*, **23**, 403-412 (2005).
60. **Storie, H., Money, D.J.** “Sustained delivery of plasmid DNA from polymeric scaffolds for tissue engineering” *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **58**, 500-514 (2006).
61. **Hoffman, A.S.** “Hydrogels for biomedical applications” *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **43**, 3-12 (2002).
62. **Bourke, S.L., Al-Khalili, M., Briggs, T., Michniak, B.B., Kohn, J., Poole-Warren, L.A.** “A photo-crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel growth factor release vehicle for wound healing applications” *AAPS Pharm. Sci.*, **5**, E33 (2003).
63. **Zhong, S.P., Zhang, Y.Z., Lim, C.T.** “Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction” *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.*, **2**, 510-525 (2010).
64. **Marcia, R-E-S, Castro, M.C.R.** “New dressings, including tissue engineered living skin” *Clin. Dermatol.*, **20**, 715-723 (2002).
65. **Ağabeyoğlu, İ.** “Kontrollü Salımın Farmakokinetik Temelleri” in *Kontrollü Salım Sistemleri*. Gürsoy, A., (Ed). Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, p.7-10 (2002)
66. **Lee, J.W., Park, R.J.H.** “Bioadhesive-based dosage forms: The next generation” *J. Pharm. Sci.*, **89**, 850-866 (2000).
67. **Hrynyk, M., Martins-Green, M., Baron, A.E., Neufeld, R.J.** “Sustained and prolonged topical delivery of bioactive human insulin for potential treatment of cutaneous wounds” *Int. J. Pharm.*, **398**, 146-154 (2010)
68. **Jannesari, M., Varshosaz, J., Morshed, M., Zamani, M.** “Composite poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs” *Int. J. Nanomed.*, **6**, 993-1003 (2011)

69. **Lee, P.Y., Cobain, E., Huard, J., Huang, L.** “Thermosensitive hydrogel PEG-PLGA-PEG enhances engraftment of muscle-derived stem cells and promotes healing in diabetic wound” *Mol Ther.*, **15(6)**, 1189-1194. (2007)
70. **Merrell, J.G., McLaughlin, S.W., Tie, L., Laurencin, C.T., Chen, A.F., Nair, L.S.** “Curcumin loaded Poly(ϵ -Caprolactone) nanofibers: diabetic wound dressing with antioxidant and anti-inflammatory properties” *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **36(12)**, 1149–1156 (2009).
71. **Yoo, H., Kim, H.** “Characteristics of waterborne polyurethane/poly(nvinylpyrrolidone) composite films for wound-healing dressings” *J. Appl. Polym. Sci.*, **107**, 331–338 (2008).
72. **Gu, F., Amsden, B., Neufeld, R.** “Sustained delivery of vascular endothelial growth factor with alginate beads” *J. Control. Release*, **96**, 463-472 (2004).
73. **Rabbany, S.Y., Pastore, J., Yamamoto, M., Miller, T., Rafii, S., Aras, R., Penn. M.** “Continuous delivery of stromal cell-derived factor-1 from alginate scaffolds accelerates wound healing” *Cell Transplant.*, **19**, 399-408 (2010).
74. **Maeda, M., Kadota, K., Kajihara, M., Sano, A., Fujioka, K.** “Sustained release of human growth hormone (hGH) from collagen film and evaluation of effect on wound healing in mice” *J. Control. Release*, **77**, 261-272 (2001).
75. **Alemdaroğlu, C., Değim, Z., Çelebi, N., Zor, F., Öztürk, S., Erdoğan, D.** “An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor” *Burns*, **32**, 319-327 (2006).
76. **Jayakumar, R., Prabakaran, M., Sudheesh Kumar, P.T., Nair, S.V., Tamura, H.** “Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications” *Biotechnol. Adv.*, **29**, 322-337 (2011).
77. **Burrell, R.E., Morris, L.R.** “Anti-microbial coating for medical devices” US Patent 5770255 (1998).
78. **Smith, D.J., Pulfer, S., Shabani, M.** “Polymeric wound healing accelerators” US Patent 5519020 (1996).
79. **Costache, M.C., Qu, H., Ducheyne, P., Devore, D.I.** “Polymer-xerogel composites for controlled release wound dressings” *Biomaterials*, **31**, 6336-6343 (2010).

80. **Xu, H., Ma, L., Shi, H., Gao, C., Han, C.** “Chitosan–hyaluronic acid hybrid film as a novel wound dressing: *in vitro* and *in vivo* studies” *Polymers for Advanced Technologies*, **18**, 869–875 (2007).
81. **Alemdaroğlu C., Degim Z., Çelebi N., Şengezer M., Alömeroğlu M., Nacar A.** “Investigation of epidermal growth factor containing liposome formulation effects on burn wound healing” *J. Biomed. Mater. Res. Part A.*, **85A**, 271-283, (2008).
82. **Değim, Z., Çelebi, N., Alemdaroğlu, C., Deveci, M., Öztürk, S., Özoğul, C.** “Evaluation of chitosan gel containing liposome-loaded epidermal growth factor on burn wound healing” *Int Wound J.*, **8(4)**, 343-354 (2011)
83. **Weinstein-Oppenheimer, C.R. Aceituno, A.R. Brown, D.I., Acevedo, C., Ceriani, R., Fuentes, M.A., Albornoz, F., Henríquez-Roldán C.F., Morales, P., Maclean, C., Tapia, S.M., Young, M.E.** “The effect of an autologous cellular gel-matrix integrated implant system on wound healing” *J. Translat. Med.*, **8(59)**, 1-11 (2010).
84. **Doğan, G., Başal, G.** “Elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen biyopolimer nanoliflerin ilaç salınım sistemleri, yara örtüsü ve doku iskelesi olarak kullanımları” *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, **3(2)**, 58-70 (2009).

Received: 13.04.2012

Accepted: 21.06.2012