

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**ATMOSFERİK KOŞULLARDAKİ PLAZMA IŞIMASININ YARA
İYİLEŞMESİNDE VE SKAR ÜZERİNDE KULLANIMININ
ARAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN

ZEYNEP BÜŞRA AYHAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA- 2025

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**ATMOSFERİK KOŞULLARDAKİ PLAZMA IŞIMASININ YARA
İYİLEŞMESİNDE VE SKAR ÜZERİNDE KULLANIMININ
ARAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. DİLEK ÇÖKELİLER SERDAROĞLU

ANKARA- 2025

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Zeynep Büşra AYHAN tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20 / 01 / 2025

Tez Adı: Atmosferik Koşullardaki Plazma Işımasının Yara İyileşmesinde ve Skar Üzerinde Kullanımının Araştırılması

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Prof. Dr. Halil Murat Aydın, Hacettepe Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Ş. Remzi Erdem, Başkent Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Dilek Çökeliler Serdaroğlu, Başkent Üniversitesi

.....

ONAY

Prof. Dr. Dilek ÇÖKELİLER SERDAROĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Tarih: 20 /01 /2025

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 05 /02/ 2025

Öğrencinin Adı, Soyadı: Zeynep Büşra AYHAN

Öğrencinin Numarası: 22120075

Anabilim Dalı: Biyomedikal Mühendisliği

Programı: Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Prof. Dr. Dilek ÇÖKELİLER SERDAROĞLU

Tez Başlığı: Atmosferik Koşullardaki Plazma İşmasının Yara İyileşmesinde Ve Skar Üzerinde Kullanımının Araştırılması

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 124 sayfalık kısmına ilişkin, 05 /02/2025 Tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %6'dır. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: 05/02/2025

Öğrenci Danışmanı

Prof. Dr. Dilek ÇÖKELİLER SERDAROĞLU

Sevgili anneciğim ve babacığma,

Ankara-2025

TEŞEKKÜR

Bu projenin yürütücülüğünü üstlenen, bu araştırma konusunu ele almak isteyen, titizlikle çalışmaları takip eden Başkent Üniversitesi kurucusu ve eski rektörümüz sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Lisans ve yüksek lisans eğitim süresi boyunca danışmanlığımı yapan ve tecrübeleriyle bana yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Dilek ÇÖKELİLER SERDAROĞLU'na saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu projenin araştırmacılarından olan, deney sürecini birlikte yürüttüğümüz, bilgileri ve tecrübeleriyle bana yol gösteren hocalarım Prof. Dr. Berna DENGİZ, Prof. Dr. İsmail Cengiz KOÇUM, Prof. Dr. Ayşe Ebru ABALI, Prof. Dr. Binnaz Handan ÖZDEMİR'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Büyük bir sabırla her konuda bana yardım ve motive eden sevgili hocam Prof. Dr. Figen ERKOÇ'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deney hayvanları ile çalışma eğitimimi aldığım, sonrasında deneylerimde mükemmel bir titizlik ve özenle ilgilenen arkadaşlarım Vet. Hk. Şevval TARHAN, Vet. Sağlık Tek. Yusuf ÇINAR ve Vet. Sağlık. Tek. Haydar GÜLER'e en sıcak teşekkürlerimi sunarım.

Projenin araştırmacılarından ve laboratuvar partnerim olan, İsviçre çakısı gibi her konuda çalışabilen yetenekli arkadaşım Ayberk KAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde sabahları erkenden kalkıp gece ben uyuyuncaya kadar ODTÜ'de benimle çalışan, sabırla bilmediği konularda araştırmalarımı dinleyip, sonsuz ilgisini gösteren ve bu teze emeği tahmin ettiğinden çok olan sevgili Arş. Gör. Umut GÜÇLÜ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Hayatlarının her anından gözlerini bile kırpmadan benim için feragat eden, benimse sadece yazdığım bu tezi onlara ithaf edebildiğim sevgili anneciğim ve sevgili babacığım dünyadaki bütün teşekkür ve iyi kilerimi sunarım.

Bu tez sürecinde kullanılan her bir deney hayvanının bir yaşam olduğu bilinciyle, onların zoraki fedakarlıklarının insan hayatına kattığı değer için minnettarım. Her biri, bu araştırma gibi insanlık için nice öneme sahip çalışmaya ışık tutarak, bilimin ve yaşamın ilerlemesinde sessiz ama unutulmaz birer katkıda bulunmuştur.

ÖZET

Zeynep Büşra AYHAN

ATMOSFERİK KOŞULLARDAKİ PLAZMA IŞIMASININ YARA İYİLEŞMESİNDE VE SKAR ÜZERİNDE KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

2025

Yara iyileşmesi, hasar gören dokuların onarımı ve yeniden yapılanmasını içeren karmaşık bir biyolojik süreçtir. İyileşme sırasında oluşan skar dokusu, yaranın kapanmasını sağlarken orijinal dokunun mekanik ve fonksiyonel özelliklerini tam olarak geri kazanamayabilir. Günümüzde, yara iyileşmesini optimize etmek ve skar oluşumunu en aza indirmek amacıyla çeşitli tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu bağlamda, soğuk atmosferik plazma gibi yenilikçi teknolojiler, yara iyileşme sürecini düzenlemede ve skar dokusunu azaltmada potansiyel bir alternatif olarak ön plana çıkmaktadır. Bu çalışma, soğuk atmosferik plazmanın yara oluşumu ve skar doku düzenlemedeki etkinliğini literatürde ilk kez dikişli ve dikişsiz yaralar üzerinde değişen güç, süre ve uygulama günü parametreleri altında plazma uygulamalarının etkilerine odaklanmaktadır. Plazma ışıması iki güç seviyesi (35 W ve 55 W), iki maruz kalma süresi (2 dakika ve 5 dakika) ve iki uygulama zamanlaması (cerrahi işlem anında ve cerrahi işlemden 24 saat sonra) kullanılarak uygulandı. Etkiler immünohistokimyasal testler, yara kontraksiyon analizleri rutin hematoksilin boyama ve TAS/TOS analizlerindeki parametreler kullanılarak değerlendirildi.

ANAHTAR KELİMELER: Yara iyileşmesi, skar doku, soğuk atmosferik plazma, plazma ışıması

Başkent Üniversitesi, Proje No: DA 23/20

ABSTRACT

Zeynep Büşra AYHAN

INVESTIGATION OF THE USE OF PLASMA IRRADIATION IN ATMOSPHERIC CONDITIONS FOR WOUND HEALING AND SCAR TREATMENT

Başkent University Institute of Science

Department of Biomedical Engineering

2025

Wound healing is a complex biological process that involves the repair and reconstruction of damaged tissues. While scar tissue formed during the healing process ensures wound closure, it may not fully restore the mechanical and functional properties of the original tissue. Today, various treatment approaches have been developed to optimize wound healing and minimize scar formation. In this context, innovative technologies such as cold atmospheric plasma have emerged as a potential alternative for regulating the wound healing process and reducing scar tissue formation. This study focuses on the effects of plasma irradiation with varying power, duration, and application timing parameters on sutured and non-sutured wounds, evaluating for the first time in the literature the effectiveness of cold atmospheric plasma in wound formation and scar tissue regulation. Plasma irradiation was applied using two power levels (35 W and 55 W), two exposure durations (2 minutes and 5 minutes), and two application timings (immediately during the surgical procedure and 24 hours after the procedure). The effects were evaluated using immunohistochemical tests, wound contraction analyses, routine hematoxylin staining, and TAS/TOS analysis parameters.

KEYWORDS: Wound healing, scar tissue, cold atmospheric plasma, plasma irradiation

Başkent University, Project No: DA 23/20

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Deri Dokusu.....	2
2.2. Deri Katmanları.....	2
2.2.1. Epidermis	2
2.2.2. Dermis	3
2.2.3. Hipodermis	4
2.3. Yara.....	4
2.3.1. Yara Çeşitleri.....	4
2.3.2. Yara İyileşme Süreci	5
2.3.2.1. Hemostaz Fazı (Kanama)	5
2.3.2.2. İnflamasyon Fazı	6
2.3.2.3. Proliferasyon (Çoğalma).....	6
2.3.2.4. Yeniden Şekillenme	7
2.4. Skar Doku.....	8
2.5. Yara İyileşmesi Ve Skar Doku Tedavileri	9
2.6. Yara İyileşmesi Ve Skar Doku Tedavileri İçin Maliyetler	11

2.7. Plazma	12
2.7.1. Plazma Çeşitleri	12
2.7.1.1. Termal Plazma.....	13
2.7.1.2. Soğuk Plazma.....	13
2.7.2. Soğuk Atmosferik Plazma Üretimi	13
2.7.2.1. Plazma Jet	15
2.7.3. Soğuk Plazmanın Oluşturduğu Türler	15
2.8. Reaktif Türler	17
2.9. Medikal Plazmanın Etki Parametreleri	19
2.10. Plazmanın Yara İyileşmesi Ve Skar Oluşumundaki Biyomedikal Etkileri.....	20
2.10.1. Bakteriyel İnaktivasyon.....	20
2.10.2. Hücresel Aktivasyon Ve Proliferasyon	21
2.10.3. Skar Kontrolü.....	24
3. MATERYAL METOT	25
3.1. Deney Hayvanları	25
3.2. Hayvan Türü, Irkı Ve Medikal Gaz Seçimi	25
3.3. Deney Parametreleri Ve Deney Grupları	26
3.3.1. Güç Faktörü	26
3.3.2. Süre Faktörü	27
3.3.3. Plazma Uygulama Günü Faktörü	27
3.4. Sıçan Sayısının Belirlenmesi	28
3.5. Deri Yüzeyine Yaraların Modellenmesi	29
3.5.1. Dikişli Yaralar.....	30
3.5.2. Dikişsiz Yaralar	30
3.6. Plazma Işımasının Uygulama Prosedür.....	31
3.7. Deney Protokolü.....	31

3.8. Yara Boyutlarının Ölçümü	34
3.9. Sakrifikasyon Ve Dokuların Eksize Edilmesi	3
3.10. Tas/Tos Değerleri İçin Kan Alımı	36
3.10.1. Toplam Antioksidan Durumu (Tas) (Mmol/L).....	36
3.10.2. Toplam Oksidan Durumu (Tos) (μmol/L).....	37
3.11. Histopatolojik Analizler	38
3.11.1. Hematoksilen Ve Eozin Boyama Yöntemi (Rutin)	38
3.11.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri.....	39
3.12. Histopatolojide İncelenen Parametreler	39
3.12.1. Hematoksilen Testi Parametreleri	40
3.12.1.1.Vasküler Proliferasyon.....	40
3.12.1.2. İnflamasyon	40
3.12.1.3. Fibrozis	40
3.12.1.4. Granülasyon Dokusu	41
3.12.2. İmmünohistokimyasal Parametreler	41
3.12.2.1. Smad2.....	42
3.12.2.2. Tgf-B	42
3.12.2.3. α -Sma	42
3.13. İstatistik Yöntemleri	42
3.14. Soğuk Atmosferik Plazma Cihazı.....	43
3.14.1. Plazma Cihazının Elektronik Aksamı.....	43
3.14.2. Plazma Kalemi	44
3.14.3. Cihaz Entegrasyonu.....	45
4. DENEYSEL BULGULAR.....	47
4.1. İmmünohistokimyasal Ve Hematoksilen Test Sonuçlarının Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....	47

4.2. Kontraksiyon Analizleri.....	68
5. TARTIŞMALAR	79
5.1. Plazma Uygulama Gününün Karşılaştırılması	79
5.2. Dikişli ve Dikişsiz Yaraların Karşılaştırılması.....	83
6. SONUÇLAR VE GELECEK	86
KAYNAKLAR.....	88

EKLER

Ek 1: Hematoksilen Parametrelerinin Ortalama ve Standart Hata Grafikleri



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Yara iyileşmesi ve skar doku tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları ..	11
Tablo 2.2. Soğuk plazma ve termal plazmanın karşılaştırılması.....	14
Tablo 2.3. Soğuk atmosferik plazmanın ürettiği RONS türleri ve yara iyileşmesinde.....	23
Tablo 3.1. Soğuk atmosferik plazmanın yara iyileşmesi çalışmalarında kullanılan hayvan ırkı, kullanılan medikal gaz seçimi ve amaçları.....	26
Tablo 3.2. Deney gruplarının tablolatırılması.....	29
Tablo 3.3. Ratlara açılan yaraların tipleri, plazma uygulama prosedürü ve dokuların eksizyon günlerinin açıklanması.....	30
Tablo 4.1. Skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin (SMAD2, TGF- β ve α -SMA) dikişsiz yaralarda yedinci ve on dördüncü günlerde kontrole göre durumunun analiz edilmesi	48
Tablo 4.2. Sıfırinci saat, K3, A2, C2 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün yarasının hematoksilen parametrelerinin skor tablosu	53
Tablo 4.3. Skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin (SMAD2, TGF-B ve A-SMA) dikişli yaralarda yedinci ve on dördüncü günlerde kontrole göre durumunun analiz edilmesi	54
Tablo 4.4. Sıfırinci saat, K5 A2, B2, D2 hayvanının dikişli on dördüncü gün yarasının hematoksilen parametrelerinin skor tablosu	58
Tablo 4.5. Skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin (SMAD2, TGF-B ve α -SMA) dikişsiz yaralarda yedinci ve on dördüncü günlerde kontrole göre durumunun analiz edilmesi	59

Tablo 4.6. Yirmi dördüncü saat, K5, B4, C6, D6 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün yarasının hematoksilen parametrelerinin skor tablosu	63
Tablo 4.7. Skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin (SMAD2, TGF-B ve A-SMA) dikişli yaralarda yedinci ve on dördüncü günlerde kontrole göre durumunun analiz edilmesi	64
Tablo 4.8. Yedinci ve on dördüncü günlerinde yara alanlarının kumpas ile ölçümünün ANOVA One Way testi ile analizi (E1:0. saat dikişli plazma yaralar, E2:24 saat dikişli plazma yaralar, E4:24. saat dikişsiz plazmalı yaralar)	73
Tablo 4.9. Yirmi dördüncü saat ve sıfırıncı saat dikişli plazmalı ve dikişsiz plazmalı yaraların yedinci ve on dördüncü gün yara alanlarının ortalamaları (E1:0. Saat dikişli plazma yaralar, E2:24 saat dikişli plazma yaralar, E4:24. saat dikişsiz plazmalı yaralar)	74
Tablo 5.1. On dördüncü gün dikişsiz yaraların sıfırıncı saat ve yirmi dördüncü saat plazma uygulamalarının histopatolojik skorlarının karşılaştırılması A grubu (A:Güç1Süre1, B: Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)	80
Tablo 5.2. On dördüncü gün dikişli yaraların sıfırıncı saat ve yirmi dördüncü saat plazma uygulamalarının histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)	81
Tablo 5.3. On dördüncü gün dikişli referans yaraların 0. saat ve 24. saat plazma uygulamalarının histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)	82
Tablo 5.4. On dördüncü gün dikişsiz referans yaraların sıfırıncı saat ve yirmi dördüncü saat plazma uygulamalarının histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)	82

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Derinin katmanları	3
Şekil 2.2. Yara iyileşmesinin aşamaları	6
Şekil 2.3. Skar doku oluşumunun temsili mekanizması.....	8
Şekil 2.4. Yara iyileşmesi ve skar doku tedavileri	10
Şekil 2.5. Plazma jet	16
Şekil 2.6. Soğuk plazmanın oluşturduğu türler	17
Şekil 2.7. Soğuk atmosferik plazmanın etki parametreleri.....	20
Şekil 2.8. Soğuk atmosferik plazmanın bakteriyel inaktivasyonu.....	22
Şekil 3.1. Sıçan sayısının belirlenmesi için G-power analizi girdiler ve çıktıları	29
Şekil 3.2. Ratlara açılan yaraların temsili gösterimi.....	31
Şekil 3.3. Ratlara uygulanan plazma uygulamasının temsili görseli.....	32
Şekil 3.4. Tıraşlanmış rat sırtı.....	32
Şekil 3.5. Yara desenlerinin kalem ve cetvel ile işaretlenmesi	33
Şekil 3.6. Yaraların neşter ile açılması	34
Şekil 3.7. Deney protokolünün sıralı bir şekilde gösterilmesi. Önce yaraların kalem ve cetvel ile çizilmesi, yaraların açılması, dikişli yaraların dikilmesi	34
Şekil 3.8. Yaraların kumpas ile ölçümünü temsil eden görsel	35
Şekil 3.9. Yaraların kumpas ile ölçümü	35
Şekil 3.10. Formaldehite alınmış doku örnekleri	36
Şekil 3.11. Gruplanmış TAS/TOS örnekleri	37

Şekil 3.12. Eksize edilen dokularda incelenecek parametreler	38
Şekil 3.13. Plazma cihazının elektronik kısımlarının blok diyagramı.....	43
Şekil 3.14. Plazma cihazının kaleminin temsili görseli.....	44
Şekil 3.15. Plazma ışımasının yaraya yapıldığı an	45
Şekil 3.16. Plazma cihazının entegrasyonunun temsili görseli	45
Şekil 4.1. Sıfırncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2).....	49
Şekil 4.2. Sıfırncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2).....	50
Şekil 4.3. Sıfırncı saat, K3 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görseli ...	51
Şekil 4.4. Sıfırncı saat, A2 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görseli ...	51
Şekil 4.5. Sıfırncı saat, B2 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görseli....	52
Şekil 4.6. Sıfırncı saat, C3 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görseli....	52
Şekil 4.7. Sıfırncı saat, D2 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görseli ...	52
Şekil 4.8. Sıfırncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1,D:Güç2Süre2).....	55
Şekil 4.9. Sıfırncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren	

belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)	56
Şekil 4.10. Sıfırıncı saat K5 hayvanın dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü...	57
Şekil 4.11. Sıfırıncı saat A2 hayvanın dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü...	57
Şekil 4.12. Sıfırıncı saat, B2 hayvanın dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü..	57
Şekil 4.13. Yirmi dördüncü saat, K5 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü	59
Şekil 4.14. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu A:Güç1Süre1,B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1,D:Güç2Süre2).....	60
Şekil 4.15. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)	61
Şekil 4.16. Yirmi dördüncü saat, B4 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü	62
Şekil 4.17. Yirmi dördüncü saat, C6 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü	62
Şekil 4.18. Yirmi dördüncü saat, D6 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü	62
Şekil 4.19. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi	

- veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu.
(A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 65
- Şekil 4.20. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu(A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 66
- Şekil 4.21. Yirmi dördüncü saat, K5 hayvanının dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü 67
- Şekil 4.22. Yirmi dördüncü saat, C6 hayvanının dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü 67
- Şekil 4.23. Sıfırinci saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli referans yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu.
(A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 69
- Şekil 4.24. Sıfırinci saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz referans yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu.
(A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 70
- Şekil 4.25. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli referans yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 71
- Şekil 4.26. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz referans yaralar üzerinde skar formasyonu

hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 72

Şekil 4.27. Sıfırinci saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)..... 75

Şekil 4.28. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)..... 75

Şekil 4.29. Sıfırinci saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)..... 76

Şekil 4.30. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)..... 76

Şekil 4.31. Sıfırinci saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli referans yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)..... 77

Şekil 4.32. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli referans yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)..... 77

- Şekil 4.33. Sıfırncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz referans yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)..... 78
- Şekil 4.34. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz referans yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)..... 78
- Şekil 5.1. Sabit Güç, sürede sıfırncı saatte plazma uygulamasının yedinci günde dikişli ve dikişsiz yaralarda histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2) 83
- Şekil 5.2. Sabit Güç, Süre ve sıfırncı saatte plazma uygulamasının on dördüncü günde dikişli ve dikişsiz yaralarda histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2) 84
- Şekil 5.3. Sabit Güç, Süre ve yirmi dördüncü saatte plazma uygulamasının on dördüncü günde dikişli ve dikişsiz yaralarda histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2) 84
- Şekil 6.1. Plazma ışıması yapılan yarada dikiş ipliğinin plazma ışıması yapılmayan yaraya göre degrede olması..... 87
- Şekil 7.1. Sıfırncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde doku morfolojisi hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün hematoksilen eozin incelemesi skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre2, D:Güç2Süre2)..... 98
- Şekil 7.2. Sıfırncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde doku morfolojisi hakkında bilgi

veren belirteçlerin on dördüncü gün hematoksilen eozin incelemesi skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2,C:Güç2Süre2, D:Güç2Süre2) 98

Şekil 7.3. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde doku morfolojisi hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün hematoksilen eozin incelemesi skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 99

Şekil 7.4. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde doku morfolojisi hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün hematoksilen eozin incelemesi skor tablosu (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)..... 99

Şekil 7.5. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde doku morfolojisi hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün hematoksilen eozin incelemesi skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 100

Şekil 7.6. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde doku morfolojisi hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün hematoksilen eozin incelemesi skor tablosu(A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 100

Şekil 7.7. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde doku morfolojisi hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün hematoksilen eozin incelemesi skor tablosu (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 101

Şekil 7.8. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde doku morfolojisi hakkında

bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün hematoksilen eozin incelemesi skor
tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2) 101



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

α -SMA	Alfa-düz kas aktini
DC	Direkt akım
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ECM	Ekstraselüler matriks
EGF	Epidermal büyüme faktörü
LPS	Lipopolisakkarit
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
OSI	Oksidatif stres indeksi
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
RNS	Reaktif nitrojen türleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
RONS	Reaktif nitrojen oksijen türleri
TAS	Total antioksidan stres
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü-beta
TOS	Total oksidatif stres
UV	Ultraviyole
W	Watt

1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi, hasar gören dokuların onarımı ve yeniden yapılanmasını içeren karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu süreçte, dokuların yeniden organizasyonu ve fonksiyonunun geri kazanılması hedeflenirken, iyileşme sırasında oluşan skar dokusu, genellikle orijinal dokunun mekanik ve fonksiyonel özelliklerini tam anlamıyla geri kazandıramaz. Skar dokusunun fazla oluşması hem estetik hem de fonksiyonel problemlere yol açabilmektedir [1]. Bu nedenle yara iyileşmesini optimize etmek ve skar oluşumunu en aza indirmek için çeşitli tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir.

Son yıllarda, soğuk atmosferik plazma gibi yenilikçi teknolojiler, yara iyileşme sürecini düzenleme ve skar dokusunu azaltma konularında potansiyel bir alternatif olarak dikkat çekmektedir. Plazma, çok yönlü fiziksel ve kimyasal etkileri sayesinde biyomedikal alanlarda geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Özellikle yara iyileşmesi ve skar kontrolü üzerindeki etkileri, doku rejenerasyonu üzerine olan katkıları nedeniyle yoğun bir şekilde araştırılmaktadır [2].

Bu çalışma, soğuk atmosferik plazmanın yara iyileşmesi ve skar formasyonundaki etkinliğini incelemeyi amaçlamış ve plazma uygulamalarının farklı güç, süre ve uygulama günü parametreleri altında dikişli ve dikişsiz yaralar üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmiştir. Çalışmanın önemi, plazma ışımasının dikiş materyali ile etkileşimi üzerine odaklanması ve bu durumun yara iyileşmesi ile skar formasyonu üzerindeki etkilerinin farklı parametrelerle birlikte daha önce literatürde yeterince incelenmemiş bir konu olarak ele alınmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmada, plazma cihazının iki farklı güç seviyesi (35 W ve 55 W), iki farklı süre (2 dk ve 5 dk) ve iki farklı uygulama zamanlaması (cerrahi işlem anında ve cerrahi işlemden 24 saat sonra) kullanılmış ve bu parametrelerin dikişli ve dikişsiz yaralar üzerindeki etkileri immünohistokimyasal testler, yara kontraksiyon analizleri, rutin hematoksilen boyama ve toplam antioksidan/oksidan seviyeleri (TAS/TOS) analizleri aracılığıyla değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Deri Dokusu

Deri vücuttaki en büyük organ olup, canlıların deri altındaki katmanlarını ve organlarını koruyan bir sistemdir. İnsan vücudunda toplam 1.6-1.8 m² alan kaplamakta ve toplam ağırlığı yağ tabakası dahil edilmeden 3,5 kg civarındadır [3]. Derinin en temel özelliklerinden olan koruma sadece gözle görülen varlıklarla kalmayıp ultraviyole ışınları (UV), patojen ve toksik mikroorganizmaları kapsamaktadır. Derinin farklı bölgelerinde farklı kalınlıklar sayesinde özel işlevlere uyum yeteneği kazanmasını sağlamıştır [4], [5].

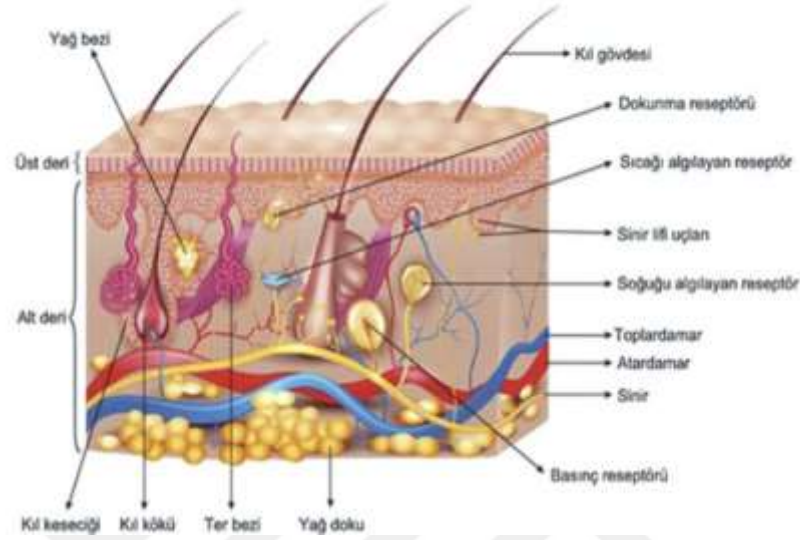
2.2.Deri Katmanları

Deride farklı görevler üstlenmiş üç ana katman vardır. Bunlar: epidermis, dermis ve hipodermistir. Her bir katman, kendine özgü hücresel yapıları ve biyolojik işlevleriyle, derinin bütünlüğünü ve sağlığını korumak için birlikte çalışır. Derinin katmanları Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.

2.2.1. Epidermis

Epidermis deriyi oluşturan tabakalardan en dışta olanıdır. Çevresel etkilerin ilk temas ettiği katman olduğu için ilk bariyer gibi düşünülebilir. Keratinosit adı verilen hücrelerden oluşur. Canlının tipi, yaşı, kilosu gibi faktörlere bağlı olarak kalınlığı değişmektedir. Kendi içerisinde 5 farklı katmana ayrılmaktadır. Bunlar yukarıdan aşağı doğru; Stratum Corneum (Boynuzsu Tabaka), Stratum Lucidum (Önleyici Tabaka), Stratum Granulosum (Granüler Tabaka), Stratum Spinosum, Stratum Basalae (Bazal hücre tabakası) tabakalarıdır [4], [5], [6]. Stratum Basalae tabakasında bulunan keratinositler kök hücre bölünmesiyle oluşur. Oluşan keratinositler eski hücreleri yukarıdaki katmana doğru iter. Üst katmanlara ulaşan keratinositler çekirdeklerini kaybeder ve ölü hücrelere dönüşür [7]. Böylelikle, farklılaşarak yukarıya doğru çıkan keratinositler filament yapılı bir protein olan keratini üreterek üst katmanın daha sert olmasını sağlar. Keratinositlerin farklılaşarak en alt katmandan cansız bir keratin tabakası haline gelme sürecine derinin çevrimi (turnover) denir [8]. Ayrıca bu katmanda cilt bariyerinin rengi için pigment üreten ve depolayan melanosit hücreleri de yer almaktadır. Melanositler sadece pigment üretmekle kalmayıp, dışarıdan gelen UV ışınları

emerek cilt hücrelerinde oluşabilecek deoksirübo nükleik asit (DNA) hasarını engellemektedir[3], [4], [9]. Stratum Spinosum tabakasında bulunan temel hücrelerden biri dendritik hücrelerden Langerhans hücreleridir [10].



Şekil 2.1. Derinin katmanları [5]

Langerhans hücreleri dışarıdan gelen patojen mikroorganizmaları algılar ve vücudun bağışıklık tepkisi vermesini sağlar [4], [5]. Bu katmanda ayrıca derinin nem sağlması için lipid üretimi gerçekleştirilmektedir. Epidermiste damar yapısı bulunmaz. Beslenme ve oksijen bir alt katman olan dermisten doğrudan geçiş (difüzyon) yoluyla oluşur[11]. Difüzyon, moleküllerin yüksek yoğunluktan düşük yoğunluğa doğru hareket etmesidir. Deri yüzeyine yakın tabakalarda bu moleküller, kan damarlarından hücrelere doğru yayılmaktadır. Bu şekilde epidermisin kan damarı olmadan beslenmesi mümkün kılınır [3], [12].

2.2.2. Dermis

Derinin ikinci katmanı olan dermis, lifli ve damarlı yapısıyla iki alt katmandan oluşmaktadır. Bunlar; dıştan içe doğru Stratum papillare ve Stratum reticulare'dir ve bu iki katman arası kesin bir ayrım yapılması zordur. İnce bir katman olan Stratum papillare'in dik halde ince elastik lifler ve kolajen fibriller içermesi sebebiyle üst tabaka ile derinin tutunmasını sağlar[6], [13]. Bu katmanda epidermisin besin ve oksijen ihtiyacını karşılayabilmek için kapiller damarlar aracılığı ile epidermisin beslenmesi sağlanır.

Dermisin ikinci katmanı olan ve büyük bir kısmını oluşturan stratum retiküler, cildin dayanıklılığını sağlayan kolajen, lif demetleri ve elastin lifler içermektedir. Bu yapılar genel olarak deri yüzeyine paralel konumdadır [13], [14]. İki katman karşılaştırıldığında papiller dermiste yoğun oranda kapiller damar bulunurken, retiküler dermiste daha az sayıda olmakla beraber daha büyük çaplı damarlar yer almaktadır [15].

2.2.3. Hipodermis

Dermisten sonra yer alan ve subcutis denilen deri altı katmanıdır. Bu katman ve dermis arasında kesin bir sınır bulunmaz. Hem dermisin hem de epidermisin kalınlıkları canlının cinsiyeti, yaşı, kilosu beslenme ve yaşam koşulları gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir [3], [16]. Hipodermis genel olarak adipoz doku adı verilen enerji depolayan, travma veya darbelere karşı mekanik tampon ve termal bariyer gibi önemli özelliklerini gösteren dokuları içermektedir. Bu katmanda da sinirler, kan ve lenf damarları bulunmaktadır.

2.3.Yara

Dokunun bütünlüğü, işleyişinin tamamının veya bir kısmının bozulmasına yara adı verilir. Bozulma; travma, cerrahi işlem, yanık, kesik veya enfeksiyon gibi nedenlerden oluşabilir. Bütünlüğü bozulmuş çevrenin yeniden işlevini kazanma sürecine ise yara iyileşmesi denir [5].

2.3.1. Yara Çeşitleri

Yaralar akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Akut yaralar genellikle belirli bir süre içerisinde iyileşen, daha çok dışarıdan gelen fiziksel etkilerden örneğin kesici delici alet yaralanmaları, elektrik çarpması, aşındırıcı kimyasal ile etkileşim ya da yüksek ısıdan kaynaklanan yaralardır. Kronik yaraların akut yaralara göre iyileşme süreci daha uzun olur ve tekrar açılma eğilimi gösterirler [4]. Diyabetik ayak yaraları, ülserler, tümörlerin oluşturduğu yaralar gibi üç aylık bir sürede iyileşmeyen ve normal iyileşme sürecinden sapma gösteren yaralardır. Yaralar çevresindeki hücre ve dokular zarar görmesiyle onarım süreci dört temel fazda başlar. İki gruptaki yaranın temel iyileşme adımları aynı olsa da kronik yaraların bazı fazlarda akut yaralara göre daha uzun sürede kaldığı gözlemlenmektedir [5]. Yara bölgesinin derinliği de yaranın sınıflandırılmasında etkilidir.

Yüzeyde yani sadece epidermal katmanda meydana gelen yaralarda kanama genellikle nadiren gözükür. Hafif sıyrıklar veya cilt yüzeyinin üzerindeki küçük kesiklerle oluşan bu yaraların iyileşme süreci hızlı olur ve yara sonrası iz kalmaz. Epidermisle birlikte bir alt katman olan dermisi de içeren kısmi kalınlıkta yaralanmalar ikinci derece yanık veya daha derin sıyrıklar sebebiyle oluşabilir. Dermiste kan damarları bulunması sebebiyle kanama görülebilir [13]. İyileşme süreci daha uzun ve sonrasında hafif iz bırakabilir. Epidermis ve dermisen tamamını etkileyen tam kalınlıkta yaralar hipodermise kadar inebilir. Derin kesikler veya üçüncü derece yanıkların oluşturduğu yaralardır. Kanamanın en yoğun olduğu ve iyileşme sürecinin diğer yaralara göre daha yavaş ilerlediği bu tip yaralanmalarda çoğunlukla iyileşme sonrası yara izi gözlemlenir [17].

2.3.2. Yara İyileşme Süreci

Yara iyileşmesi, işlevini yitirmiş dokunun doğal yapısına geri dönmesi için vücudun farklı hücreler ve biyokimyasal süreçlerini içeren bir olaydır. Farklı fazlardan oluşan bu süreç zaman zaman birbirini ile iç içe geçebilmektedir. Temelde yara iyileşmesi dört ana aşamadan oluşur. Bunlar: hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, yeniden şekillenmedir. Şekil 2.2.'de yara iyileşmesinin basamakları görselleştirilmiştir. Her aşamada farklı hücreler ve sinyaller rol oynamaktadır. Akut bir yaranın normal şartlarda iyileşme süreci 21 ila 28 gün arasında seyretnmektedir. Farklı koşul ve durumlar yaranın iyileşmesinde rol oynar. Yara iyileşme sürecini etkileyen faktörlerinden bazıları; yaranın oksijenlenmesi, yara çevresinin enfeksiyona uğraması, yaralanan kişinin yaşı, stres düzeyi, hastalık durumu, ilaç tedavisi ve yaşam tarzı gibi durumlardır [3], [16].

2.3.2.1.Hemostaz Fazı (Kanama)

Yara oluşumundan hemen sonra başlayan ve genellikle ilk 24 saat boyunca devam eden bu fazda öncelikle kan damarlarının hasar görmesiyle kanama meydana gelir. Kan akışını yavaşlatmak için nöral ve kimyasal sinirler vazokonstriksiyonu başlatır. Trombositlerin (plateletler) damar bölgesine göçü başlar[18], [19]. Burada trombositlerin sağladığı kimyasallar, kanın pıhtılaşması için gerekli fibrin liflerinin oluşmasını sağlar ve geçici bir bariyer görevi olarak pıhtı oluşur. Oluşan pıhtı ile yara kenarları birbirine yaklaşır. Pıhtının işlevi sadece kanı durdurmak değil, yara iyileşmesine yardımcı olacak nemli bir ortam hazırlamaktır[20]. Topaklanmış trombositler pıhtı oluştururken bir yandan platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi

sitokinleri sağlayarak yara bölgesine inflamatuvar hücreleri olan nötrofiller, makrofajlar, endotelial hücreler ve fibroblastları çeker [21], [22].

2.3.2.2.İnflamasyon Fazı

Yaralanmadan sonraki ortalama 1-3 gün boyunca inflamasyon fazı devam eder. Vazodilasyon ile vasküler permeabilite artacağından hücreler arasında inflamatuvar eksüda içinde toplanır [23]. Yara bölgesin ilk ulaşan nötrofillerdir. Nötrofiller patojenleri, yabancı maddeleri ve ölü hücreleri fagosite eder ve salgıladığı sitokinler ile yara çevresine monositlerin göçü başlar [24]. Zamanla monositler ortamdaki büyüme faktörleri etkisiyle makrofajlara dönüşür. Makrofajlar nötrofillere göre daha uzun ömürlüdür. Yaralanmadan sonraki 72 saatte ve daha uzun sürede çevreye hâkim olurlar. Makrofajlar zamanla TGF- β , epidermal büyüme faktörü (EGF) ve sitokinler üretirler, bu dokunun onarımı ve onarımda önemli rol oynayan anjiyogenezi teşvik eder [22], [25], [26].

2.3.2.3.Proliferasyon (Çoğalma)

Granülasyon adı verilen yeni doku oluşumu ve vaskülarizasyon denilen kan damarlarını yeniden yapılandırmak için fibroblastlar, keratinositler ve endotelial hücrelerin göçü başlar [27].



Şekil 2.2. Yara iyileşmesinin aşamaları [30]

Fibroblastlar yara bölgesine gelerek kolajen üretirler. Üretilen kolajen granülasyon dokusunun temel yapısını oluşturur. Ayrıca fibroblastların ürettiği glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar hücre göçü ve granülasyon dokusu için gerekli ekstraselüler matriks (ECM)

oluşturur. Bu süreç, yara dokusunun oksijen ve besin ihtiyaçlarını karşılamak için gereklidir [27], [28], [29].

2.3.2.4.Yeniden Şekillenme

Yara iyileşmesinin son aşaması olan olgunlaşma fazında inflamatuvar süresi azalmış, yerine kolajen sentezi, çapraz bağ oluşumu gelmiştir. Üretilen tip III kolajen tip I kolajene dönüşür [28]. Yara çevresinin kontraksiyonun bir kısmı da bu aşamada gerçekleşir. Miyofibroblastlar fibroblastların sinyaller ve büyüme faktörleri ile dönüştürülmüş halidir.

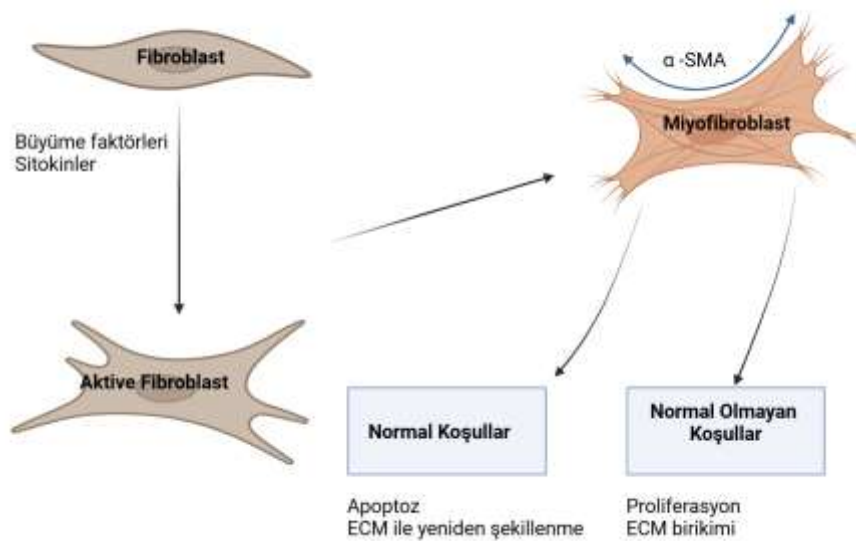
Tablo 2.3. Yara iyileşmesinin fazları ve önemli özellikleri

Fazlar	Süre	Önemli Durumlar ve Özellikler
1. Hemostaz	Dakikalar	- Vazokonstriksiyon: Kan damarları daralır, kanama kontrol altına alınır.
		- Trombosit aktivasyonu: Trombositler yara bölgesine yapışarak pıhtı oluşumunu başlatır.
		- Fibrin pıhtısı: Fibrin ağları geçici bariyer oluşturur.
2. İltihaplanma	1-3 gün	- Bağışıklık hücrelerinin göçü: Nötrofiller ve makrofajlar enfekte olmuş dokuyu temizler.
		- Sitokin salınımı: İnterlökinler ve inflamatuvar mediyatörler salınır.
		- Klasik belirtiler: Şişlik, kızarıklık, ağrı.
3. Proliferasyon	4-24 gün	- Anjiyogenez: Yeni kan damarları oluşur.
		- Fibroblast aktivasyonu: Kolajen ve matriks üretimi artar.
		- Epitelizasyon: Yeni deri hücreleri yaranın yüzeyini kaplar, yara kırmızı ve nemli görünür.
4.Yeniden Şekillenme	21 gün-1 yıl+	- Kolajen yenilenmesi: Tip III kolajen Tip I kolajene dönüşür.
		- Damar gerilemesi: Gereksiz damarlar azalır.
		- Mekanik güçlenme: Bağ dokusu yeniden organize edilir, yara dayanıklılığı artar.

Doku sertliğini arttırmada ve yara alanının sıkıştırılarak kontraksiyona uğramasında yardımcı olur. Oluşan miyofibroblastlar zamanla ortamdaki apoptoz yoluyla veya ECM dönüştürülerek kaybolur [15], [31]. Yukarıda Tablo 2.3'te yara iyileşmesinin fazlarının süreleri ve içerdikleri önemli durum ve özellikleri özetlenmiştir.

2.4. Skar Doku

Vücudun yara iyileşmesi sonrasında biyokimyasal süreçlerden kaynaklanan yara yüzeyinde gözükten, normal dokudan genellikle daha sert ve elastik olmayan dokuya denir [32], [33]. Çeşitli etiyolojik faktörlerden etkilenebilir: genetik yatkınlık, cilt yaralanmasının derinliği, tipi ve yeri, gerginlik derecesi, lokal enfeksiyon veya inflamasyon ve hormonal faktörler bunlara örnek gösterilebilir [32]. Tüm yaralar bir miktar yara izi oluşumuyla iyileşir ve çeşitli yara izleri ameliyat, travma veya deri inflamatuvar süreçlerinin ardından gelişebilir. Skar yara iyileşmesinin aşamalarında üretilen ECM'nin aşırı birikimi, düzensiz dağılımı ve fibroblastın aşırı üretimiyle oluşmaktadır [1], [34], [35]. Skarın oluştuğu çevrede birçok farklı fizyolojik semptomlar gözükabilir ve bireyin yaşam kalitesini düşürebilir. TGF- β , hücre proliferasyonu, migrasyonu, gibi birçok hücrelerel sinyal yolunda önemli bir rol oynayan bir sitokindir. TGF- β hem kanonik hem de kanonik olmayan yollarla skar oluşumuna dahil olan birçok sinyal molekülünün ekspresyonunu düzenler [35], [36], [37]. Aşağıda Şekil 2.4 de skar oluşum mekanizmasının temsili çizimi yer almaktadır.



Şekil 2.3. Skar doku oluşumunun temsili mekanizması

Fibroblastlar TGF- β gibi büyüme faktörleri, farklı sitokinler ve ECM bileşenleri tarafından uyarılır. Normal olmayan durumda, TGF- β Smad2/3 yolunu aktive ederek fibroblastların önce aktive fibroblastlara dönüşürler. TGF- β ve mekanik gerilimin etkisiyle miyofibroblast haline gelir [15], [38], [39].

Miyofibroblastlar, Alfa-Smooth Muscle Actin (α -SMA) içeren stres lifleri oluşturur [40], [41], ECM sentezler ve yara kontraksiyonunda görev alır. Normal koşullarda miyofibroblastlar apoptoz yoluyla ortadan kaybolur [15]. Böylece ECM yeniden şekillenir ve yara iyileşme süreci normal bir şekilde tamamlanır. Ancak normal olmayan koşullarda miyofibroblastlar proliferasyona devam eder ve aşırı ECM birikimi meydana gelirse bu durum aşırı yara izi ile karakterize patolojik durumlara yol açabilir [1], [33], [34]. Buradan çıkarılacak en önemli nokta SMAD2 ve α -SMA belirteçlerinin skar doku oluşum süreçlerinde farklı ama birbirleriyle ilişkili mekanizmaları yansıttığıdır. SMAD2, TGF- β sinyal yolunun aktivasyonunu bize gösterir [22], [42]. Böylelikle fibroblast aktivasyonunun arttığını ECM üretiminin hızlandığını, yaranın fibrozis veya skar doku oluşum sürecinde olduğunu anlatır. α -SMA ise ortamda miyofibroblast varlığını ve stres lifleri oluşumunun bir göstergesidir [2]. Bize miyofibroblast birikiminin arttığını, yara kontraksiyonunu ve ECM'nin hızlandığını belirtir.

2.5.Yara İyileşmesi ve Skar Doku Tedavileri

Yara iyileşmesi ve skar doku süreçlerinin ideal tedavileri, yara iyileşmesini desteklemeyi, yara izi oluşumunu en aza indirmeyi, optimum estetik ve işlevsel sonuçlar sağlamayı amaçlar. Bu sebeple, yara iyileşmesini düzgün koşullar altında sürdürebilsek, skar doku oluşumunu minimize edeceğimizi bilmeliyiz Şekil 2.5'te yara iyileşmesi ve skar doku tedavileri için örnek prosedürler temsili olarak görselleştirilmiştir.

Yara iyileşmesi için belirli temel unsurların yerine getirilmesi gerekmektedir. Öncelikle yara bölgesinin nemli tutulması, alandaki epidermal hücrelerin kendini hızla yenileyebilmesi için önem arz etmektedir. Yeterli nem, anjiyogenez ve fagositik canlıların işlevini arttıracaktır. Bir diğer yandan yara üzerindeki kan kaybının önlenmesi ve kanamanın kısa süre içerisinde durdurulması da gerekmektedir[43]. Nanoterapötik yaklaşımlarla birlikte yara bölgesine antimikrobiyal ajanlar, antimikrobiyal peptitler, büyüme faktörleri ve benzeri maddeler yüklü çeşitli nanomalzeme formları uygulanarak farklı yara tipine özgü özelleştirilmiş yara örtüleri veya hidrojel tasarlana bilmektedir[44]. Bu şekilde yara türüne özelleştirilmiş hazırlanan ve içerisine özelleştirilmiş ajanlar katkılanan her tedavi şekli

maliyeti oldukça arttırmaktadır. Ayrıca yara örtüsü olarak hazırlanan malzemelerin düşük adesif özelliği olması gerekmektedir. Böylelikle örtü çıkarıldığı zaman dokuda hasara veya travmaya sebep olmalıdır [45].



Şekil 2.4. Yara iyileşmesi ve skar doku tedavileri

Bu tarz malzemelerin belirli gün veya zaman aralıklarında değişimi gerektiğinden, kullanım için doğru bilgi ve beceri gerektirmektedir [46]. Yara bölgesinin hızlı bir şekilde kapanması için yara bölgesine bazı sitokinlerin gelmesi gerekmektedir. Hastanın kendi kanından elde edilen plazmanın içerisinde var olan büyüme faktörlerinin kullanımıyla yara iyileşmesi hızı artırılabilir [47], [48], [49]. Dezavantajı ise, çoğu durumda bu uygulama birden fazla seans gerektirir. İyileşme sonrası görülen skarın cerrahi müdahalelerle giderilmesi söz konusudur. Her cerrahi işlemde olduğu gibi enfeksiyon, kanama ve yeni skar oluşumu gibi komplikasyonların yanı sıra, ameliyat sonrası iyileşme süreci uzun olabilmektedir [1]. Kortizol gibi enjeksiyonların kullanımı sonrasında cilt üzerinde renk değişimi veya ciltte incelme gözlemlenmektedir[50]. Bazı durumlarda enjeksiyon uygulamalarının yetersiz kaldığı da tespit edilmiştir. Fraksiyonel lazer tedavileri sistemleri

klirik uygulamalarda skar dokusunun görünümünü azaltmak için kullanılmaktadır [51]. Lazerle sağlanan başarı toplam seans sayısına bağlıdır. Ayrıca yanık veya renk değişimi gibi yan etkiler gözlemlenebilir. Sıvı nitrojen veya başka bir soğutucu madde kullanarak skar dokunun dondurularak küçülmesine veya renginin açılmasına yardımcı olan bir işlemidir. Birden fazla seans uygulaması gerektir Dispigmentasyon kriyoterapinin en sık görülen komplikasyonudur [52].

Tablo 2.1. Yara iyileşmesi ve skar doku tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları

Tedavi Yöntemi	Amaç	Avantajlar	Dezavantajlar
Modern Yara Örtüleri	Nem dengesini sağlama	Hızlı iyileşme, enfeksiyon önleme	Maliyetli olabilir
Farmakolojik Tedaviler	Enfeksiyon ve inflamasyon kontrolü	Kullanımı kolay, yaygın erişilebilir	Etkisi sınırlı olabilir
Rejeneratif Tıp	Doku yenilenmesi	Gelişmiş doku onarımı	Yüksek maliyet
Cerrahi Müdahaleler	Skar azaltma	Kalıcı çözüm	İnvaziv, komplikasyon riski
Lazer Tedavileri	Skar dokusu iyileştirme	Hassas tedavi, kısa iyileşme süresi	Pahalı
Ozon ve Nöralterapi	İnflamasyon azaltma	Yenilikçi, etkili	Sınırlı araştırma

Yukarıda daha sayılmayan birçok tedavi türü yara iyileşmesi ve skar formasyonunu azaltmak için kullanılmaktadır [49], [51], [53], [54], [55], [56], [57]. Ancak her birinin kendi içerisinde avantaj ve dezavantajları yer almaktadır. Hastanın yaşı, yarası, yaranın türü, oluşum şekli gibi birçok parametre dikkate alınarak kişiye en uygun tedavi planı seçilmektedir. Yukarıda Tablo 2.1’de tedavi yöntemlerinden bazılarının amaçları avantaj ve dezavantaj olarak sunulmuştur.

2.6.Yara İyileşmesi ve Skar Doku Tedavileri İçin Maliyetler

Küresel yara bakım pazarı 2022 yılında 21,2 milyar ABD doları değerindeydi ve 2032 yılına kadar %5,9'luk yıllık bileşik büyüme oranıyla (CAGR) büyüyeceği tahmin edilmektedir. Özellikle, yara pansumanı alt pazarı 2023 yılında 8,73 milyar ABD doları değerinde olup, 2031 yılına kadar %7,65'lik bir yıllık birleşik büyüme oranı ile 15,74 milyar ABD dolarına ulaşması beklenmektedir. ABD, 2024 yılında 1,05 milyar ABD dolarına ulaşarak en büyük gelir getiren küresel pazar konumundadır. Türkiye'de yara bakımı harcamalarının 3-5 milyar TL civarında olduğu tahmin edilmektedir. Pazarın büyümesi, Türkiye'de diyabet prevalansının yüksek olması ve yaşlı nüfusun fazlalığı ile desteklenmektedir. Kronik yaralar (örneğin diyabetik ayak ülserleri) ve artan yaşlı nüfus, küresel büyümeyi yönlendiren ana faktörler arasındadır [58]. Artan maliyetleri düşürmek amacıyla yara iyileşmesi ve skar formasyonunu optimum sürdürebilmek için farklı yaklaşımlar denenmektedir. Bunlardan biri de plazma ışımasıdır.

2.7.Plazma

İlk olarak 1879 yılında Sir William Crookes tarafından bir voltaj bobini aracılığıyla yüksek voltaj uygulanarak bir elektriksel deşarj tüpünde gazı deneysel olarak iyonize ederek plazma biliminin temellerini oluşturuldu. O zamanlar bu iyonize gaza radiant madde (ışınım madde) adı verildi. Mevcut plazma terimi ise yaklaşık elli yıl sonra 1927'de Irving Langmuir tarafından başlatıldı. Langmuir, elektrik yüklü parçacıkların yüksek enerjili bir gazda nasıl davrandığını açıklarken bu terimi kan plazmasına benzeterek türetti. Kan plazması, hücrelerin süspansiyon hâlinde bulunduğu sıvı ortamı ifade ederken, fiziksel plazma da iyonların ve elektronların serbestçe hareket ettiği bir ortam olarak adlandırıldı [59]. Temelde, bir katı malzemenin sıcaklığı arttıkça, durumu sırasıyla katıdan sıvıya, ardından gazla dönüşür. Gazın sıcaklığı belirli bir kritik eşik değerin ötesinde geçtiğinde, parçacıklarının termal enerjisi, elektronları atom çekirdeklerine bağlayan elektrostatik kuvvetleri aşacak kadar artar. Sonuç olarak, elektriksel olarak nötr atomlardan oluşan sıcak bir gaz yerine hem yüklü hem de nötr parçacıkların bulunduğu karma bir durum ortaya çıkar. Sıcaklık daha da yükseldikçe iyonize parçacıkların oranı artar ve gaz, tipik bir gaz fazının dışında davranışlar sergilemeye başlar [60]. İyonize parçacıkların seviyesi bir noktaya geldiğinde, bu yüklü parçacıklar toplu bir etkileşim göstermeye başlar ve madde plazma haline geçer. Plazma, dış faktörlerin yokluğunda net yükün sıfır olduğu bir ortam olmalıdır. Bu plazmanın yarı nötr (quasi-neutral) bir yapı olarak tanımlanmasını sağlar. Yarı-nötrlük, elektron (ne) ve iyon

(ni) yoğunluklarının neredeyse eşit olduğu, ancak elektromanyetik olayların tamamen kaybolmadığı anlamına gelir. Plazmanın yoğunluğu (nn), bu parçacıkların ortak yoğunluğudur [61].

2.7.1. Plazma Çeşitleri

Plazmalar, sıcaklık, yoğunluk ve uygulama alanlarına bağlı olarak farklı kategorilere ayrılır. Bu çeşitlendirme, plazmanın fiziksel özelliklerini ve kullanım alanlarını anlamak için önemli bir temel oluşturur. Termal plazmalar ve soğuk plazmalar, bu kategorilerin en yaygın örnekleridir ve farklı uygulamalarda kendine özgü avantajlar sunar.

2.7.1.1.Termal Plazma

Termal plazmalar içinde elektronlar ve iyonlar aynı enerjiye sahiptir. İçerdiği elektronların sıcaklığı genellikle milyonlarca kelvine çıkabilmektedir. Çok yüksek enerjilere sahip olduğu için iyonizasyon yetenekleri yüksektir. Bu tür plazmalar genellikle yüksek basınç ortamlarında üretilir. İçerdiği yüksek ısı sebebiyle medikal alanda sterilizasyonlarda, endoskopik cerrahide doku kesme ve kanama kontrolü için kullanılır. Yüksek sıcaklığın çevre dokuya zarar verme ihtimali sebebiyle genellikle cerrahi ve sterilizasyon alanları dışında medikal alanda kullanımları sınırlıdır [62].

2.7.1.2.Soğuk Plazma

Kendi içerisinde düşük basınçta ve atmosferik basınçta olmak üzere iki grupta incelenen soğuk plazmalardan düşük basınçlı soğuk plazmalar 1960'ların sonlarında yüzey dekontaminasyonu için uygulanmış ve geleneksel sterilizasyon tekniklerinden daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, soğuk atmosferik plazmanın mikrobiyal yükü azaltmadaki faydaları ancak 1990'ların ikinci yarısında keşfedilmiştir[59], [63]. Biyolojik bilimlerde kullanılan plazmalar soğuk plazmalar olarak geçer. Düşük basınçta plazma kaynakları vakum ortamında 0.01-10 mbar aralığında, yüksek oranda reaktif tür içeren, geniş yüzey alanı üzerinde iyi bir işlem yaptıran sistemdir. En önemli avantajları kontrollü işlem yapılabilmesi ve vakum ortamında oluşturulduğu için tekrarlanabilir sonuçlar sağlamalarıdır. Ancak vakum ortamının getirdiği zorluklardan biri, numunenin boyunun vakum ortamının boyutuyla sınırlı olmasıdır. Düşük basınçta plazma üretebilmek için vakum odaları, vakum ekipmanları gibi maliyeti yükselten ve yer kaplayan sistemler

gerekmektedir. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için atmosferik basınçla üretilen plazma sistemleri geliştirilmiştir. Sıcak ve soğuk plazmanın farkları Tablo 2.2. 'de özetlenmiştir.

2.7.2. Soğuk Atmosferik Plazma Üretimi

Vakum sistemlerine ihtiyaç duymamaları ve daha düşük maliyetle birlikte daha az alan kaplamaları en önemli avantajlarıdır. Bu sistemlerin olmaması daha basit bir altyapı ile uygun fiyata plazma üretimi sağlamaktadır.

Tablo 2.2. Soğuk plazma ve termal plazmanın karşılaştırılması

Kriter	Soğuk Atmosferik Plazma (SAP)	Termal Plazma
Sıcaklık	Düşük sıcaklık (yaklaşık 30–40°C)	Yüksek sıcaklık (yaklaşık 10,000–50,000°C)
Uygulama	Canlı dokulara zarar vermeden temas edebilir.	Metal kesme, kaynak, malzeme işleme gibi yüksek ısınin gerekli olduğu endüstriyel süreçlerde kullanılır.
Reaktif Türler	Reaktif oksijen ve azot türleri (ROS ve RNS); biyolojik etkiler gösterir.	Yüksek enerjiye sahip iyonlar ve elektronlar içerir; erime ve buharlaşma etkileri gösterir.
Enerji Seviyesi	Düşük enerji; kontrollü ve lokalize etkiler sağlar.	Yüksek enerji; yoğun ısı ve güçlü mekanik etkiler oluşturur.
Etkileri	Antibakteriyal, yara iyileştirici, immünomodülatör.	Malzeme buharlaştırma, metal birleştirme, kaplama oluşturma.
Biyolojik Uygulamalar	Tıbbi tedaviler (yara iyileştirme, kanser terapisi, antibakteriyal uygulamalar).	Biyolojik uygulamalara uygun değildir; yüksek sıcaklık nedeniyle canlı dokulara zarar verir.
Dezavantajlar	Etkisi yüzeyseldir; derin dokulara ulaşması sınırlıdır.	Canlı dokular için uygunsuz; termal hasara neden olur.
Kullanım Alanları	Tıbbi tedavi, yüzey modifikasyonu, dezenfeksiyon.	Endüstriyel işleme, malzeme mühendisliği.
Ekipman Karmaşıklığı	Daha basit ve taşınabilir cihazlarla çalışılabilir.	Karmaşık ve büyük ölçekli ekipman gerektirir

Ayrıca, vakum odalarının düşük basınca getirilmesi geçen süre, işlem öncesi veya sonrası vakum odalarının temizlenmesi gibi zaman alan işlem parametreleri yoktur, anında işleme geçilebilmektedir. Atmosfer ortamında 40 derece altında üretilirler. Soğuk plazma üretimi için birçok farklı sistem uygulama ve kullanma esasına göre değişmektedir [64], [65]. Soğuk atmosferik plazma, yiyecek dekontaminasyonu, toksin degradasyonu, paketlenme malzemelerinin yüzey modifikasyonu ve raf ömrünün uzatılması gibi birçok alanda kullanılmaktadır [66], [67]. Özellikle meyve, sebze, et, süt ürünleri ve deniz ürünleri gibi taze gıda maddelerinde mikrobiyal yükü azaltarak gıda güvenliğini artırır [68]. Tekstil yüzeylerinde modifikasyon yaparak boyanın kumaşa daha iyi tutunmasını sağlamak, su geçirmezlik [69] gibi özellikler kazandırmak ve antimikrobiyal yüzeyler oluşturmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [70], [71]. Biyoloji alanlarında da plazma, doku mühendisliğinde biyolojik materyallerin yüzey modifikasyonu [64], hücre tutunma kapasitesinin artırılması ve biyouyumluluk özelliklerinin geliştirilmesi [72] amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle, yara iyileşmesini hızlandırma ve hücre yenilenmesini teşvik etme konularında etkili bir araçtır [73]. Atmosferik plazma üretim sistemlerine bakıldığında Dielektrik Bariyer Discharge, Plazma Jet, Corona Discharge olarak sınıflandırılabilir. Biyolojik ve biyomedikal uygulamalarında kullanım kolaylığı ve farklı türde nesne ve biyolojik türler için konfigürasyona izin verebilen türlerden Dielektrik Bariyer Discharge, Plazma Jet türler en sık kullanılanların arasındadır [74].

2.7.2.1. Plazma Jet

Plazma jetler, medikal uygulamalarda yara iyileşmesi, diş tedavisi, kanser tedavisi ve biyofilm giderimi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda, endüstriyel alanlarda yüzey modifikasyonu ve sterilizasyon gibi uygulamalar için de uygundur [75]. Plazma jet, diğer plazma türlerinden farklı olarak taşıyıcı bir gazı sahip olmasıdır. Birkaç ila onlarca kilovolt mertebesinde potansiyel farkı olan iki bakır elektrot arasında üretilen elektrik alan, elektronları yüksek enerjiye hızlandırır ve taşıyıcı gazın bir kısmını iyonlaştırır [62]. Plazma daha sonra, plazma tüyü olarak bilinen taşıyıcı gaz akımı vasıtasıyla cihazdan tedavi alanına taşınır. Plazma jet sayesinde üretilen reaktif türler canlı ile temas etmeden, plazma kaleminin hareket ettirilmesi ile istenen yüzeye taşınmaktadır. Plazma jetlerinde kullanılan gazlar plazmanın özelliklerini belirleyebilir. Kararlı soy gazların kullanılmasının nedeni reaksiyona girme eğilimlerinin düşük olmasıdır. Medikal sistemlerde argon veya helyum gazları genellikle tercih edildiği gibi, bazı durumlarda

karışım gazlar da kullanılabilir. Bu gazların düşük iyonlaşma enerjileri sayesinde kolayca plazma fazına geçmeleri sağlanır. Ayrıca üretilen reaktif türlerinde kullanılacak bölge ya da nesneye zarar vermemesi istenir.

2.7.3. Soğuk Plazmanın Oluşturduğu Türler

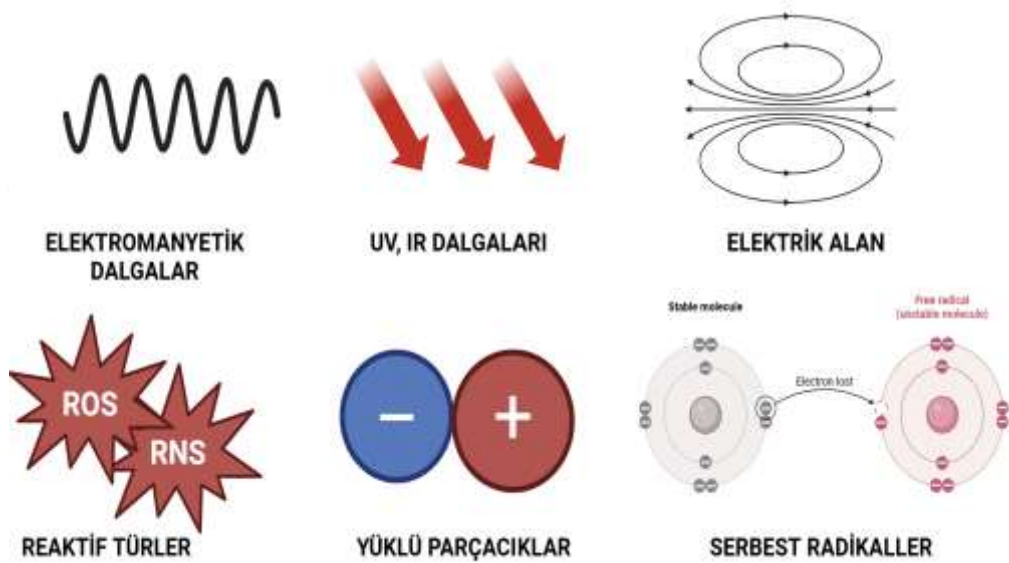
Plazma ortamında elektromanyetik dalgalar, UV dalgaları, reaktif türler, yüklü parçacıklar ve serbest radikaller bulunur [76], [77]. Bu süreçler farklı mekanizmalar ile gerçekleşebilir. Serbest elektronlar plazmanın en temel enerji taşıyanlarıdır. Serbest elektronlar bir moleküle çarparak ondan bir elektron koparabilir, bir molekülün bağını kırarak atomlara veya radikallere dönüştürebilir ya da belirli bir molekülle birleşerek negatif yüklü iyonlar oluşturabilir [78]. Aşağıda Şekil 2.6’da soğuk plazma oluşum anının bir görseli yer almaktadır.



Şekil 2.5. Plazma jet [79]

Serbest elektron ve gaz molekülünün çarpışması sonucunda yeni bir serbest elektron üretilir. Yeni serbest elektron elektrik alan tarafından hızlandırılır ve diğer gaz molekülleriyle çarpışarak yeni bir iyonlaşma olayına neden olur ve sonucunda daha fazla elektron oluşturur. Bu süreç bir çığ gibi katlanarak devam eder. Bu mekanizmaya Townsend Çığ’ı olarak adlandırılır [80]. Genelde plazma ortamında taşıyıcı gaz Townsend Çığ’ını

başlatan ilk mekanizmadır. Kullanılan gazların enerjisi düşük veya reaktivitesi uygun olanları tercih edilebilir. Böylelikle kolaylıkla iyonize olup yeni serbest elektronlar oluşumunu sağlar ve plazma ortamında olan diğer gazlar da bu sürece dahil olur. Hava (oksijen ve azot) örnek verilebilir. Plazmadaki serbest elektronlar, iyonlar ve yüklü parçacıklar hızla hareket ettikçe elektromanyetik dalga yayabilir ve bu dalgaların enerjileri vardır. Elektronlar yüksek enerjili atomlarla çarpıştığında serbest elektronun taşıdığı enerji, atomun elektronlarından birine aktarılabilir. Bu enerji, elektronun çekirdeğe daha az bağlı olduğu daha yüksek bir enerji seviyesine sıçramasına neden olur. Bu duruma uyarılma denir. Yüksek enerji ile uyarılmış bu atomlar kararlı değildir ve kısa bir süre sonra bu elektronlar daha düşük bir enerji seviyesine geri döner. Bu süreçte enerji fazlası foton olarak yayılır. Yayılan bu foton enerji seviyesine göre bir dalga boyuna sahiptir. Bu fotonlar plazmada genelde UV ışınım olarak görülür ve plazmanın karakteristik bir göstergesi olarak kabul edilir [77].



Şekil 2.6. Soğuk plazmanın oluşturduğu türler

Foton ve serbest elektronlar plazma ışımasından hava ile temas ettiği bölgede oksijen ve azot atomları ile çarpışarak yeni reaktif türler üretirler. Plazma kaleminin nozulunun yöneltildiği doku hedefi ile arasında hava ortamı ve ıslak yara dokusu yer almaktadır. Hava molekülleri ile çarpışan serbest elektron veya fotonlar singlet oksijen, hidroksit ve nitrik oksit gibi kısa ömürlü içeren fazlarından oluşmaktadır. Oluşan türlerin yoğun sıvı/doku ile

reaksiyona girmesi sonucu kısa ömürlü türlerin hidrojen peroksit ve nitrit/nitrat gibi daha kararlı türlere dönüşmesine neden olur.

2.8.Reaktif Türler

Atomlarda elektronlar, orbital adı verilen uzaysal bölgelerde yer alır. Son orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran atom veya moleküller serbest radikaller olarak adlandırılır. Yüksek enerji içermeleri ve termodinamik olarak normal moleküllere kıyasla kararsız olmalarından kaynaklı, radikallerin ömürleri kısadır. Bu sebeple radikaller hızla reaksiyona girme eğilimindedirler. Serbest radikaller oksijen veya nitrojenden türetilir. Hangi moleküllerden olduğuna göre; oksijen kaynağından olan türlere reaktif oksijen türleri (ROS), nitrojen kaynaklı türlere reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir [81].

Oksijen sembolü O olan, periyodik tablonun 16. grubunda yer alan, renksiz, kokusuz tatsız bir gaz ve ametaldir. Canlıların kullandıkları oksijenin vücutlarında %1-3'ü ROS'a çevrilir. ROS başlığı altında birçok türler var. Bu formlar adlandırılırken oksijen molekülünün reaktif türevleri, serbest radikalleri, radikal olmayan moleküller, iyonlar veya ara türleri kapsamaktadır. Radikal ROS türleri arasında süper oksit anyonu, hidroksil radikali, peroksil radikali, alkoksil radikali, hidroperoksil radikali vardır[82].

Reaktif oksijen türlerinin başlangıç noktası oksijen atomunun elektron alarak süperoksit'e dönüştürülmesi ile başlar. Oluşan süperoksit, süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit'e dönüştürülür. Hidrojen peroksit, fanton reaksiyonu veya UV ışığı ile hidroksil radikale dönüşür. Üretilen türler birbirlerine dönüşerek bu döngü devam eder [81]. Vücut reaktif azot türlerini (RNS) üretmek için ihtiyaç duyduğu azotu çeşitli biyolojik kaynaklardan sağlar. İnsan vücudu doğrudan atmosferik azotu kullanamaz. Ancak beslenme yoluyla alınan proteinler ile bu açık kapanır. Azot, proteinlerin yapı taşları olan aminoasitlerden gelir. Aminoasitlerin parçalanmasıyla oluşan amonyak, karaciğerde üre döngüsüyle detoksifiye edilir. Bu süreçte azotlu bileşikler, üre ve diğer metabolitlere dönüştürülür, ancak azot metabolizmasında yan ürün olarak kullanılan moleküller de ROS ve RNS üretimine katkıda bulunabilir. Temelde, L-arginin, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından dönüştürülerek nitrik oksit (NO) ve L-sitrülin üretir. Üretilen NO, ROS türlerinden süperoksit anyonu ile reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO-) oluşturur, Oluşan peroksinitrit diğer moleküllerle reaksiyona girerek nitrojen dioksit (NO₂) gibi türevlerini oluşturur [83], [84], [85].

Reaktif türler endojen olarak vücudun doğal mekanizması tarafından üretilen, genellikle hücrel metabolizma ve biyokimyasal süreçlerin yan ürünleri olarak oluşabilir. Endojen kaynaklı reaktif türlere örnek yağ asidi metabolizması sırasından hidrojen peroksit üretimi, yangı durumunda sitokinler serbest bırakılır ve bunu sonucunda nötrofiller ve makrofajlar serbest radikaller üretmesi, düz kas hücreler, plateletler, immun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak RNS üretimi örnek verilebilir. Eksojen kaynaklı türlerde ise, karbonmonoksit, ozon, tolüen, benzen ve formaldehit gibi hava kirleticilerin sebep olduğu faktörler, kloroform gibi su kirleticileri, egzoz dumanı, sigara, alkol dumanı, UV ışınlar, X-rayler örnek verilebilir[81], [84]. Eksojen kaynaklı reaktif türler üreten plazma önceki başlıklarda anlatıldığı üzere içerdiği türler sayesinde reaktif oksijen ve nitrojen türlerini oluşturabilmektedir. Bu türlerin biyolojik türlerde kullanımı plazma cihazının parametrelerine göre değişebilmektedir.

2.9. Medikal Plazmanın Etki Parametreleri

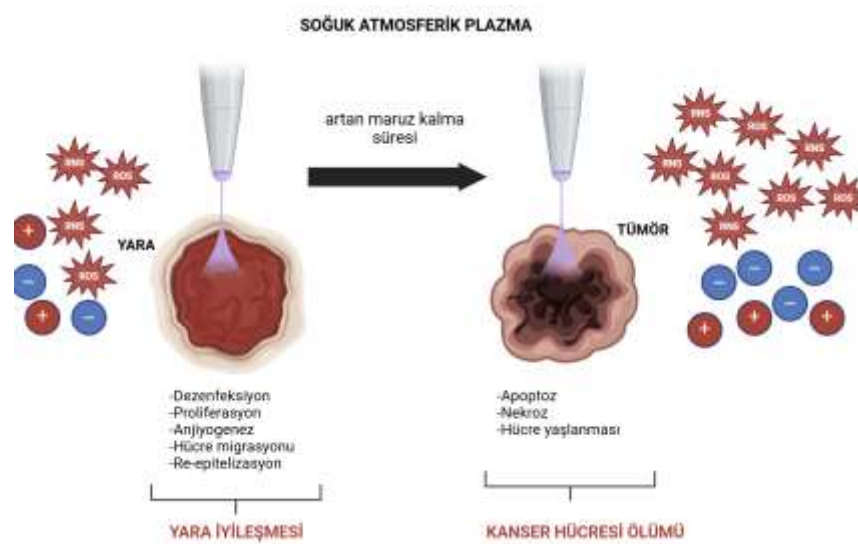
Soğuk plazmanın kimyasal bileşimi karmaşıktır ve etki parametrelerini değiştirerek farklı çıktılar elde edilebileceği literatürce görülse de kesin ve kapsamlı bir şekilde değiştirilen giriş değerlerine karşı çıkış değerleri arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bunun sebeplerinden biri de farklı hücre türlerine aynı tedavilere farklı yanıtlar verdiğinin gözlemlenmesidir. Plazmanın uygulanma süresi, akış hızı, kullanılan gaz türü, cihazın gücü, frekansı, üretilen elektrik alanın yoğunluğu hatta ortamın nemi gibi parametreler plazmanın ürettiği çıkış değerlerini etkileyebileceği gibi, dolaylı olarak biyolojik sistemlerde kullanıldığı zaman sistemin farklı cevaplar vermesini sağlayacaktır. Örneğin, plazma üretimine dair genel bilgiler uygulanan elektrik alanın yoğunluğunun artırılması daha yüksek konsantrasyonda kimyasal tür üretilmesine yol açabileceğini ve hatta daha yüksek enerji durumlarında türlerin üretilmesini sağlayabileceğini düşündürmektedir[86]. Bir diğer yandan, uygulanan elektrik alanın frekansının artırılması, güç aktarım verimliliğini azaltırken iyonizasyon oranını arttırabilmektedir. Bu parametrelerin değişimi ile üretilen yüklü parçacıkların konsantrasyonu, reaktif türlerin yoğunluğu gibi parametreler artacak ya da azalacaktır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, uygulanacak sistemde istenen durum ne olmasıdır. Daha düşük dozların hücre çoğalmasına yol açabileceği, daha büyük dozların ise apoptoz veya nekrozu indükleyebileceği durumlar gözlemlenmiştir. Örneğin, enfekte bir yarayı tedavi ederken istenen sonuç, konak hücrelerine zarar vermeden veya iyileşme sürecini kesintiye uğratmadan patojenlerin ortadan kaldırılmasıdır [87]. Bu sınırı kesin bir

şekilde tanımlayabildikten sonra plazmanın anlamlı bir şekilde kontrol edilmesiyle parametrelerde değişiklik yapılmalıdır.

Plazma ışımasının doğasını, hızla değişen kimyasını, çok çeşitli girdi parametrelerine dayalı değişkenliği ve ekipmanların sınırlamalarını hesaba kattığımızda daha da fazla karmaşıklık ortaya çıkacaktır. Bu karmaşıklığı minimize edebilmek adına bu çalışma kapsamında üretilen plazma cihazının farklı güç ve sürelerdeki çıkış sonuçları incelenerek ve biyolojik sistemden istenen verilere de dikkat edilerek, en iyi süre ve güç değerlerinin bulunması hedeflenmiştir. Plazmanın etki parametreleri şekil 2.8’de açıklanmıştır.

2.10. Plazmanın Yara İyileşmesi ve Skar Oluşumundaki Biyomedikal Etkileri

Plazma, son yıllarda yara iyileşmesi ve skar oluşumunu yönetmek için umut verici bir biyomedikal araç olarak dikkat çekmiştir. Yüksek reaktiviteye sahip iyonlar, serbest radikaller yoluyla hücresel düzeyde birçok olumlu değişiklik sağlayan plazma hem enfeksiyon riskini azaltmak hem de dokuların daha hızlı ve sağlıklı bir şekilde yenilenmesini desteklemek için kullanılmaktadır. Aşağıda, plazmanın biyolojik etkileri üç ana başlık altında incelenmiştir: bakteriyel inaktivasyon, hücresel aktivasyon ve proliferasyon ve skar kontrolü. Şekil 2.8’de soğuk plazmanın etki parametreleri görselleştirilmiştir.



Şekil 2.7. Soğuk atmosferik plazmanın etki parametreleri

2.10.1. Bakteriyel İnaktivasyon

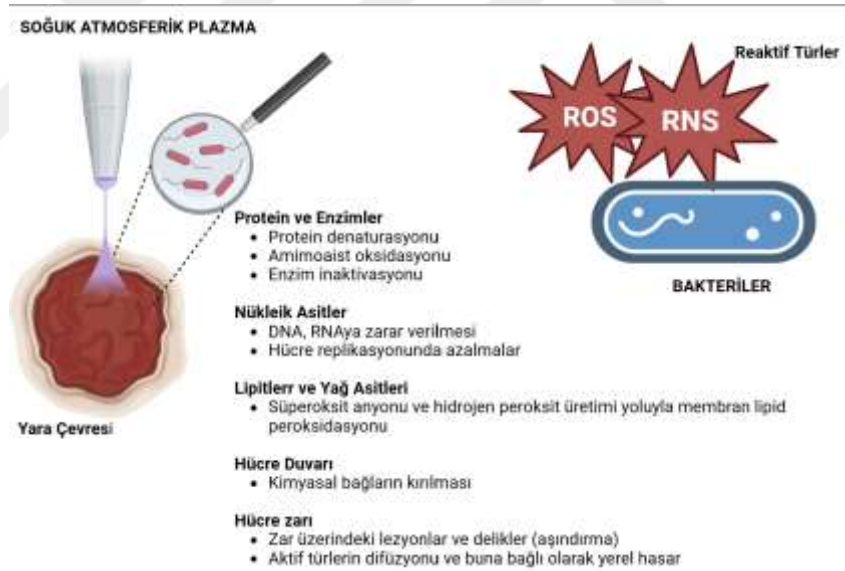
Soğuk plazmanın bakteriyel inaktivasyona etkileri ürettiği ROS, RNS, UV radyasyonu ve plazma gaz fazındaki yüklü parçacıklardır. ROS arasında ozon, atomik oksijen, singlet oksijen, süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleri bakteriyel inaktivasyonda kritik olarak kabul edilir. Bakteri hasarı için gram negatif ve pozitifleri ayrı incelemek gerekir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarı dıştan içe doğru dış zarın dış yüzeyinde bulunan lipopolisakkarit (LPS), periplazmik boşluk ve ince bir peptidoglikan tabakasıdır. LPS ve proteinler ROS'a karşı duyarlıdır. Üretilen ROS ile hücre duvarı ve zarının tahribata yol açtığı, bağlarda kırılma oluştuğu, zarlarda lezyon ve açıklıklara sebep olduğu gözlemlenmiştir. Temelde LPS'nin bileşenlerinden oluşan Lipit-A'nın uzun yağ asiti zincirlerinde bulunan karbon hidrojen bağları ROS tarafından hedefe alınır. CAP ile oluşan hidroksil radikali bu bağlara saldırarak serbest radikal zincir reaksiyonuna neden olur. LPS'nin bir diğer bileşenlerinden olan core ve O-Antijen bölgesinde bulunan karbon atomlarına bağlı hidrojenler ROS tarafından oksitlenir. Böylece karbonhidrat zincirleri kırılır. Lipit-A'nın yapısal bütünlüğü bozulur ve immun sistemdeki görevi inaktive olur[88], [89]. Gram pozitif bakterilerde negatifteki gibi okside olabilecek bir yapı yoktur. Ancak pozitif ve negatif bakterilerin hücre duvarında olan peptidoglikanın yapısındaki karboksil ve fosfat yüzeyin negatif yüklenmesini sağlar. Plazma ışıması esnasında ortamda oluşan pozitif yükler negatif yüklerle elektrostatik olarak etkileşime girerek iyon dengesizliğine neden olur [90], [91]. Böylece geçirgenlik artar, Zarlarda biriken yüklü parçacıklar ayrıca oluşturduğu elektrostatik stres sebebiyle hücre zarının mukavemetini aştığında hücre zarının mekanik olarak parçalanmasında önemli rol oynarlar.

İnaktivasyonun bir diğer şekli DNA hasarıdır. Hidroksil radikali, süperoksit, azot dioksit, DNA'ya doğrudan saldırarak çift zincir kırılmalarını oluşturabilir. Hidroksil radikali DNA zincirindeki deoksiriboz halkasına saldırarak şeker-fosfat bağlarını koparır. İki iplik aynı anda hasar gördüğünde çift zincirli kırılmalar meydana gelir. Süperoksit, DNA'daki guaninin okside edilmesini sağlar. Böylece kimyasal bağlar bozulur. Hidrojen peroksit DNA zincirindeki fosfodiester bağlarını zayıflatır. Azot dioksit, DNA bazları ile reaksiyona girerek baz çiftleşmesini bozabilir. Kırılan çift zincir sonucu hücresel ölüm sinyali apoptoz tetiklenir. DNA tamir sistemleri hasarları onaramadığında hücresel fonksiyonlar çöker, DNA replikasyonu durur. Ayrıca plazmanın yaydığı UV radyasyonu 100-280 nm aralığındadır. Kısa dalga boylu olduğundan bu radyasyon DNA ve proteinler için en zararlı olan türlerdendir. UV ışını, komşu timin veya sitozin bazları arasında kovalent bağlanmaya

yol açar ve primidin dimerleri oluşturur. Bu dimerler DNA replikasyonu sırasında yanlış eşleşmeye veya kırılmaya neden olur. Bu etki mekanizmaları ile CAP istenilen yüzeyde antimikrobiyal bir etki yaratmaktadır [87], [92]. Bu özellikler sayesinde yara iyileşmesi sürecinde komplikasyonları önlemek ve yara çevresinin mikroorganizmalardan arıtarak enfeksiyon riskini azaltmaktadır [86], [93], [94], [95]. Plazmanın bakteriyel inaktivasyonunu özetlenmesi şekil 2.9’da yapılmıştır.

2.10.2. Hücresel Aktivasyon ve Proliferasyon

Yara durumunda, plazmanın doku rejenerasyonunu indüklemeye ve mikrobiyal türlerin inaktivasyonunu sağlama potansiyeli olduğunu bulunmuştur. Plazmanın oluşturduğu reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (RONS) yara iyileşmesini desteklemede hayati önem taşır. ROS/RNS sadece bakterileri inaktive etmekle kalmaz, aynı zamanda proteinler, hücreler, dokular ve hatta biyolojik sıvılar ile hızlı bir şekilde reaksiyona girer.



Şekil 2.8. Soğuk atmosferik plazmanın bakteriyel inaktivasyonu

Vücut kendi başına yara iyileşmesinde ürettiği türlerin anti-inflamatuar özellikle ve iyileşmeye katkı sağlayan hücrelerin yara bölgesine göçü teşvik eder [96], [97]. Bu sebeple plazma tarafından üretilen RONS türlerinin yara bölgesindeki proliferatif ve migratif olayları hızlandırması gözlemlenir. Endojen yollarla üretilen reaktif türlere ek olarak soğuk plazmanın eksojen kaynak olarak ürettiği türlerle hücre sinyalizasyonunda yer alan serbest

radikallerin miktarını artırabileceği gibi bazı yolları etkileyebileceğini, yaraların iyileşme sürecini hızlandırabileceğini göstermiştir. Şekil 2.9’da plazmanın bakteriyel inaktivasyona etkileri özetlenmiştir.

Her reaktif türün yara iyileşmesinde farklı rolleri vardır. Reaktif türlerin başlangıcı olan süperoksit, yara çevresine gelen fagositik canlılar tarafından üretilerek ROS kaskatını başlatır ve hücrel sinyal yollarını aktive eder [97]. Soğuk plazma ile plazma ışımasına maruz bırakılan yaralarda üretilen süperoksit anyonu aracılığıyla üretilen hidrojen peroksit, yara çevresinde fagositik etki gösteren nötrofil ve makrofajların migrasyonunu indükler [96], [98]. Hidrojen peroksit fibroblast, keratinosit, makrofaj ve nötrofillerin göçünü indükler, ayrıca anjiyogenez ve TGF- β VEGF gibi büyüme faktörlerini destekler [99], [100].

Tablo 2.3. Soğuk atmosferik plazmanın ürettiği RONS türleri ve yara iyileşmesindeki rolleri

RONS Türü	Kaynak (Endojen/Ekzojen)	Yara İyileşmesindeki Rolü
Süperoksit	Fagositler, plazma	Antimikrobiyal aktivite.
		İnflamasyonu artırıcı sinyaller.
Hidrojen peroksit	Fagositler, plazma	Fibroblast ve keratinosit göçü.
		Anjiyogenez ve büyüme faktörü salınımı.
Hidroksil radikali	Fagositler, plazma	Mikroorganizmaların DNA’sını tahrip etme.
		Lokal oksidatif etki.
Nitrik oksit	NOS enzimi, plazma	Vazodilatasyon (kan akışı artışı).
		Makrofaj ve nötrofil aktivitesi.
		VEGF salınımı ile anjiyogenez.
Peroksinitrit	Fagositler, plazma	Patojen inaktivasyonu.
		Oksidatif stresle patojen yok etme.
Nitrojen dioksit	Plazma	Hücre sinyalizasyonunda rol oynama.
		ROS etkilerini düzenleme.

Yapılan çalışmalarda argon plazma tedavisinin TGF- β sitokinlerini aktive edebileceğini ve sıçanlarda keratinosit hücre göçünün ve keratin tabakasının oluşumunun artmasına yol açabileceği ortaya konulmuştur [96]. Yukarıda Tablo 2.3'te endojen ve plazmanın ekzojen olarak ürettiği RNS türlerinin yara iyileşmesindeki rolleri özetlenmiştir.

2.10.3. Skar Kontrolü

Plazma ışımasının 2020 yılında yapılan çalışmasına bakıldığında [2], yara iyileşmesini hızlandıran ve yara izini azaltan etkili bir yöntemdir. Çalışmalar, plazma ışımasının TGF- β 1/Smad2/3 yolunu inhibe ederek fibroblast aktivitesini ve ECM birikimini azalttığını göstermiştir. Ayrıca plazma ışıması tedavisi skar oluşumunda önemli rol oynayan α -SMA düzeylerini azalttığı, tip I kolajen miktarını azaltmış, tip III kolajen oranını arttırdığı literatürde kanıtlanmıştır. Bu mekanizmalar yara izinin genişliğinin azalmasına ve daha düzenli bir doku yapısına yol açmıştır. Bunun sebebinin skar doku oluşumunun kaçınılması için, iyileşme fazlarında artarak ortamı domine eden büyüme faktörlerinin kademeli bir şekilde ortamdaki uzaklaşması gerekmektedir. Ayrıca plazmanın, yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasını düzenleyerek pro-inflamatuar mediatörlerin seviyesini düşürdüğüne dair çalışmalar mevcuttur [101].

3. MATERYAL METOT

3.1. Deney Hayvanları

Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi kapsamında veteriner hekim öncülüğünde yetiştirilen ve bakımları sağlanan deney hayvanları ile çalışma yürütülmüştür. Çalışmada, literatür incelenerek en çok çalışılan tür olan sıçan grubundan Sprague Dawley ırkı deney hayvanı olarak seçilmiş olup, 12 saat ışık 12 saat karanlık döngüsünde, 20-24°C kontrollü sıcaklık ve nem koşullarında barındırılmış, günlük beslenme döngüsü pellet yemlerle ve günlük içme suyu ile *ad libitum* olarak beslenmişlerdir. Deneyi standardize edebilmek için sıçanlar erkek ve erişkin olarak 30 adet randomize seçilmiştir. Her bir sıçan deney süresi boyunca yara yüzeylerini diğer sıçanlardan kaynaklı enfeksiyona uğratmaması için tekli kafeslerde standart post-op bakımları sağlanmıştır. Sıçanlar yaklaşık 350-470 gram ağırlığında genç-ergen olarak seçilmiştir.

Sıçanlar üzerinde uygulanan tüm prosedür Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun onayladığı 28.02.2024 tarih ve DA 23/20 sayılı etik kurulun kararı doğrultusunda gerçekleştirilmiş ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Bu proje Mehmet HABERAL'ın yürütücülüğünde gerçekleşmiştir.

3.2. Hayvan Türü, Irkı ve Medikal Gaz Seçimi

Deney hayvanlarında kemirgenler (rodentia) sıklıkla yara deneylerinde iyileşme süreçlerini gözlemlemek için tercih edilmektedir. Özellikle kolay erişilebilen ve yetiştirilebilen bir tür olmalarından kaynaklı genellikle düşük maliyetli ve etik olarak daha az karmaşık kabul edilirler [102]. Literatüre bakıldığı zaman fare (mus) ve rat (rattus) türleri sıklıkla soğuk atmosferik plazmanın yara deneylerinde kullanımında yer almaktadır. Aşağıda yapılan çalışmalarda kullanılan hayvan ırkı/türü, plazma cihazı için kullanılan medikal gazlar ve deneyin amaçları özetlenmiştir. Kendi çalışmamız için sıçan ile çalışmayı tercih ettik çünkü sıçanların sırtı farelere göre daha büyük olduğu için daha fazla yara açabilmemize izin vermişlerdir. Medikal gaz seçimi içinse araştırmalarda en çok kullanılan inert bir gaz olan argon gazı ile çalışılmıştır. Yukarıda Tablo 3.1'de yara iyileşmesinde plazma ışımasının kullanıldığı çalışmalarda model hayvan ırkı, türü, plazma ışımasında kullanılan medikal gaz çeşidi ve çalışmanın amacı özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Soğuk atmosferik plazmanın yara iyileşmesi çalışmalarında kullanılan hayvan ırkı, kullanılan medikal gaz seçimi ve amaçları

Hayvan ırkı/Türü	Kullanılan Medikal Gaz	Amaç	Referanslar
Rat (Sprague Dawley)	Argon/Oksijen	Yara iyileşmesini hızlandırmak ve skar dokusunu azaltmak	[103]
Fare (C57BL/6)	Helyum	Kollajen düzenlemesini ve yara kapama hızını artırmak	[104]
Tavşan	Argon	Kronik yara tedavisi ve enfeksiyon kontrolü	[105]
Domuz	NO Zenginleştirilmiş Gaz	Yara iyileşmesi için plazma tedavisinin etkinliği	[106]
Fare (Diabetik)	Argon/Hava	Diyabetik yaraların iyileşmesini teşvik etmek	[107]
Fare (Balb/c)	Hava	Skar dokusunu azaltmak ve yeni doku oluşumunu hızlandırmak	[108]
Rat (Sprague Dawley)	Helyum	Yara iyileşmesi ve skar dokusunun azaltılması	[109]
Rat (Sprague Dawley)	Argon	Enfekte yaralarda bakterisidal etkinin incelenmesi	[110]

3.3. Deney Parametreleri ve Deney Grupları

Çalışmada plazma cihazının farklı güç, süre ve plazma uygulama günü parametreleri denenerek en iyi iyileşme ve en az skar formasyonunun olduğu güç, süre ve uygulama günü noktaları tespit edilmesi hedeflenmiştir.

3.3.1. Güç Faktörü

Güç faktörü, plazma sistemlerinde cihazın çalışma prensipleri arasında önemli yer tutan bir parametredir. Tezin giriş kısmında da anlatıldığı üzere plazmanın oluşturduğu türler cihazın güç parametresine bağlı olarak yoğunlaşıp azalmaktadır. Artan ya da azalan türler biyolojik dokular üzerinde farklı etkilere sebep olmaktadır. Literatürde yaralara farklı güçte

plazma ışıması yapılarak skar formasyonu incelenmesi yapılmamıştır. Bu çalışmada, plazma cihazının 35 Watt ve 55 Watt olmak üzere iki farklı güç seviyesi seçilmiştir. Seçilen seviyeler, literatürde plazmanın doku uygulamalarında kullanılan aralıklardan seçilmekle birlikte araştırma grubu tarafından tasarlanan prototip cihazın ışıma seviyesinin gözlemlenmesi ile belirlenmiştir. Düşük seviye (35W) daha yumuşak bir ışıma sağlarken yüksek güç (55W) plazma arkının daha kuvvetli ve ışmanın daha yoğun olduğu bir değer olarak belirtilebilir. Düşük seviyeli ışmanın reaktif oksijen, reaktif azot türleri ve yüklü parçacık üretimini minimal seviyede tutarak daha az invazif bir etki göstermesi beklenmiştir. Ancak süre ve plazmanın uygulama günü parametresi ile bu etkilerin biyolojik doku üzerinde nasıl bir cevabı olacağı önemli araştırma sorularındandır. Çalışmada güç faktörü, diğer parametreler olan süre ve uygulama günü ile ele alınmıştır. Güç faktörünün düzeyleri, Güç1 (35W) ve Güç2 (55W) olarak kodlanmıştır. Bu kodlama, deney gruplarının oluşturulması ve analizlerin sistematik bir şekilde gerçekleştirilmesi için standart bir yöntem sunmaktadır.

- 35W → Güç 1
- 55W → Güç 2

3.3.2. Süre Faktörü

Süre faktörü, plazma uygulamalarında hedef yüzeye aktarılan enerji miktarını ve plazmanın biyolojik dokular üzerindeki etkisini doğrudan belirleyen önemli parametrelerinden biridir. Bu çalışmada, literatürde en sık kullanılan süre aralıklarından biri olan 2 dakika ve 5 dakika süreleri seçilmiştir. Bu süreler, Süre1 (2 dakika) ve Süre2 (5 dakika) düzeyler olarak kodlanarak deney gruplarının oluşturulmasında kullanılmıştır.

- 2 dk → Süre 1
- 5dk → Süre 2

3.3.3. Plazma Uygulama Günü Faktörü

Plazma uygulama günü, yara iyileşmesi sürecindeki kritik zamanlama parametrelerinden biridir ve daha önce literatürde incelenmemiş bir kıyaslanmadır. Bu çalışmada, cerrahi işlemin hemen ardından yani 0. saat ve işlemin üzerinden 24 saat geçtikten sonra uygulanan plazma yani 24. saat olmak üzere iki farklı zamanlama seçilmiştir. Plazmanın cerrahi işlem anında uygulanması, yara yüzeyinde hemen bir mikroçevre

oluşturmayı ve yara iyileşmesinin erken evrelerini etkilemeyi hedefleyeceği düşünülmektedir. Bu durum, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve enfeksiyon riskinin azaltılması açısından önemlidir. 24. saat uygulamaları ise yara iyileşmesinin proliferatif fazında plazmanın etkisini göstereceği düşünülmektedir. Güç faktörünün düzeyleri cerrahi işlemin hemen ardından (0. saat) ve cerrahi işlemden 24 saat sonrası (24. saat) olarak kodlanmıştır.

- Cerrahi işlemin hemen ardından plazma uygulaması → 0. saat
- Cerrahi işlemden 24 saat sonra plazma uygulaması → 24. saat

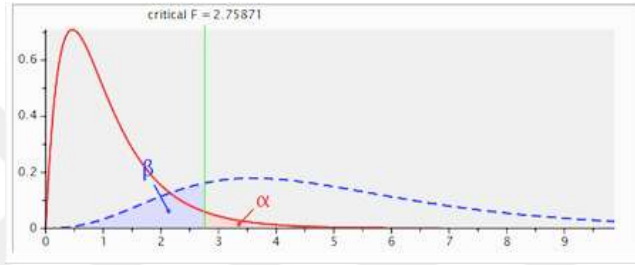
Üç faktörün de iki adet düzeyi olduğundan, $2^3 = 8$ kombinasyon gerekmektedir. Kodlamayı daha basitleştirmek adına güç ve süre kombinasyonlarının her birine bir harf ataması yapılmıştır.

- Güç 1 Süre 1 → A
- Güç 1 Süre 2 → B
- Güç 2 Süre 1 → C
- Güç 2 Süre 2 → D

3.4.Sıçan Sayısının Belirlenmesi

Sıçan sayısını belirlemek için G-power analizi yapılmıştır. Analizi yapabilmek için bazı parametrelerin belirlenmesi gerekmektedir. Hayvan deneylerinde güç değerini çok yüksek ya da çok düşük tutarak çalışmak hayvan israfına yol açmaktadır. Bu sebeple örneklem sayısı $1 - \beta$ err prob. = 0.80 alınarak örneklem değeri (rat sayısı) Charan vd., 2013'e göre oluşabilecek sakıncaları ortadan kaldırmak amacı ile seçilmiştir. Tekrar sayısı birden fazla olmak zorundadır. Eğer olmaz ise deneysel hata hesaplanamaz. Ayrıca tekrar sayısı arttıkça deneysel hata düşmektedir. Tekrar sayısı ile deneme etkilerine ait olan tahminlerin isabet gücü artar ve testlerin hassasiyeti yükselir. Deneysel hata ise deney birimleri arasındaki farklılaşmanın bir ölçüsüdür. Bu sebeple her bir tekrar sayısı istatistiksel güç analizi (G-power) kullanılarak aşağıdaki figürde gözüken değerler için 6 olarak hesaplanmıştır. Hayvan sayısını daha da arttırmamak için güç ve süre parametrelerinin alt parametresi olan iki farklı uygulama günü için her bir gruptaki örneklem sayısı ikiye bölünmüştür. G-power, pilot çalışması/yayınlanan çalışmadan elde edilen veriler temel

alınarak örneklem büyüklüğünü belirlemek üzere yapılmıştır. Çalışmamızda Charan vd., 2013; Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, 2008 makale ve kitabı dikkate alınarak etki büyüklüğü=0.70, alfa=0.05 ve 1- β err prob =0.80 alınmış ve böylece gerekli olan minimum örnek sayısı deney tasarımı için 30 olarak belirlenmiştir G-power analizi çıktıları Şekil 3.1’de paylaşılmıştır.



Şekil 3.1. Sıçan sayısının belirlenmesi için G-power analizi girdiler ve çıktıları

Her grup için hayvan sayıları belirlendikten sonra, hayvanlara grup harfleri ve sıra numaralarına göre kodlar atanmıştır. Aşağıdaki Tablo 3.2’de, kontrol grubu hayvanları da dahil olmak üzere, deney gruplarının tablolaştırarak her bir hayvanın kodları belirtilmiştir. Deney sürecinde K6 hayvanının ölmesi sonucunda 29 hayvan ile deneyler sürdürülmüştür.

3.5.Deri Yüzeyine Yaraların Modellenmesi

Çalışmada, minimum örneklem sayısı ile maksimum veri alınması istenmiştir. Bu sebeple, sıçanların sırt kısmında en verimli olacak şekilde yara modelleri tasarlanmıştır.

Tablo 3.2. Deney gruplarının tablolaştırılması

	A	B	C	D	K
0. Saat	A1, A2, A3	B1, B2, B3	C1, C2, C3	D1, D2, D3	K1, K2, K3,
24. Saat	A4, A5, A6	B4, B5, B6	C4, C5, C6	D4, D5, D6	K4, K5, K6

3.5.1. Dikişli Yaralar

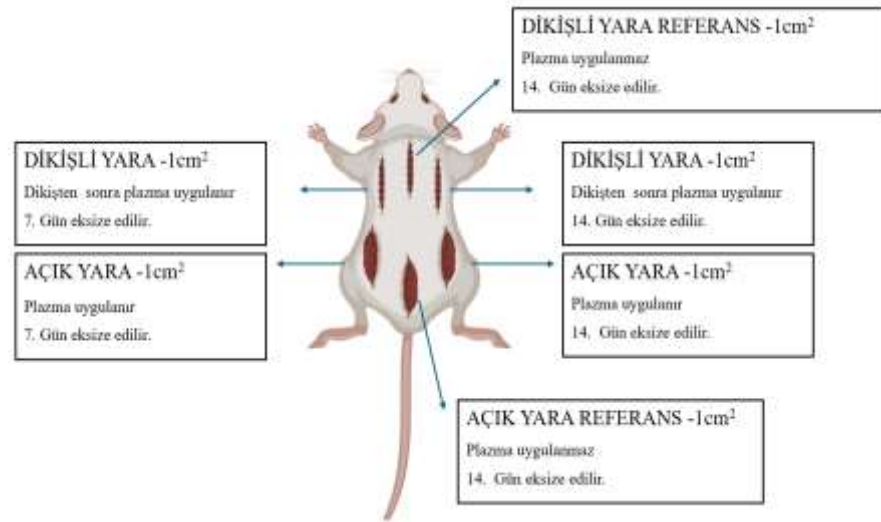
Cerrahi ameliyatlarda dikişlerin skar doku oluşumunu tetiklediği bilinmektedir. Örneğin safra kanalı anastomozunda, anastomoz edilen kanallar tekrar dikiş ile birleştirildiğinde skar doku oluşup lümenli dokunun çapının daraldığı literatürde raporlanmıştır [111]. Yapılan araştırmalarda literatürde daha önce dikişli yaralara farklı parametreler denenerek plazma ışıması uygulanmadığı için bir ilk niteliğindedir. Plazma ile muamele edilen dikişli yaraların yedinci ve on dördüncü günlerinde histopatolojik testler yapılacağı sıçanın sırt kısmına iki adet dikişli yara yapılmıştır. Yara iyileşmesi çalışmalarında kontrol grupları farklı hayvanlar olarak ayrılmaktadır. Ancak her hayvanın metabolik faaliyetleri, immün sistemleri birbirinden farklı olabileceği için her hayvanın üzerine referans adı bir adet dikişli yara açılmış ve bu yaraya plazma ışımasına maruz bırakılmamıştır. Referans yara on dördüncü gün histopatolojik testleri için eksize edilmiştir. Dikiş türü olarak 4-0 Vicryl (Ethicon) kullanılmıştır.

3.5.2. Dikişsiz Yaralar

Plazma ışımasına maruz bırakılan dikişsiz yaralarda dikişli yaralar gibi yedinci ve on dördüncü gün histopatolojik test sonuçları için iki adet hazırlanmıştır. Bu yaralara ek plazma ışımasına maruz bırakılmayan referans dikiş yarası da oluşturulmuştur. Aşağıda Tablo 3.3'te hazırlanan yaralar ve bilgileri özetlenmiştir.

Tablo 3.3. Sıçanlara açılan yaraların tipleri, plazma uygulama prosedürü ve dokuların eksizyon günlerinin açıklanması

Yara Tipi	Plazma Uygulaması	Eksizyon Zamanı (gün)
Dikişli Referans	Uygulanmadı	14
Dikişli Plazma (7. Gün)	Uygulandı	7
Dikişli Plazma (14. Gün)	Uygulandı	14
Dikişsiz Referans	Uygulanmadı	14.
Dikişsiz Plazma (7. Gün)	Uygulandı	7
Dikişsiz Plazma (14. Gün)	Uygulandı	14



Şekil 3.2. Ratlara açılan yaraların temsili gösterimi

Yukarıda Şekil 3.2’de ratın sırt kısmına temsili yaralar çizilmiş ve açıklamaları belirtilmiştir. Yaralar tasarlanırken sıçanların ön ekstremitesi veya ağzı ile ulaşamayacağı şekilde yapılmıştır

3.6.Plazma Işımasının Uygulama Prosedür

Tüm sıçanlara 3’er gün art arda plazma ışıması uygulanmıştır. Işıma her bir yara için plazma kaleminin nozulundan yaraya kadar sabit 7 cm olacak şekilde dakikada 4 litre argon, akış metre ile ayarlanmıştır. Sıçanın hangi yarasına plazma ışıması tutulacaksa sadece o yaranın açık kalıp diğer kısımlarının kapalı kalacak şekilde yeşil örtü ile örtülmüştür. Böylelikle diğer yaraların dışarıyla teması engellenmiştir. Dikişli yaralara dikiş atıldıktan sonra plazma ışıması tutulmuştur. Ratlara uygulanan plazma uygulamasının temsili görseli Şekil 3.3.’de gösterilmiştir.

3.7.Deney Protokolü

Deney sürecinde ratlara cerrahi işlem öncesi uygun şekilde anestezi altına alınması sağlanmıştır. Bunun için intraperitoneal yoldan ketamin (60-75 mg/kg) ve xylazine (6-10 mg/kg) kombinasyonu uygulanmıştır. Bu kombinasyon, literatürde sıklıkla tercih edilen, güvenli ve etkili bir anestezi protokolü olarak bilinmektedir. Anestezinin etkili olduğu kontrol edildikten sonra, sıçanların sırt bölgesindeki tüyler steril bir tıraş makinesi

kullanılarak dikkatlice tıraş edilmiştir. Tıraşlama işlemi sırasında, deri yüzeyine zarar verilmemesine özen gösterilmiştir Prosedür Şekil 3.4’te gösterilmiştir.



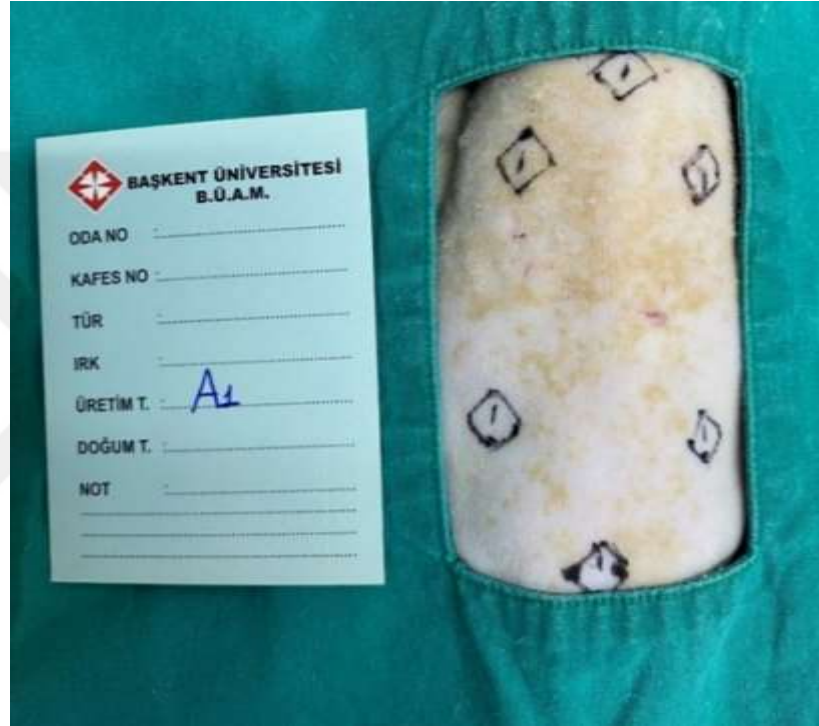
Şekil 3.3. Ratlara uygulanan plazma uygulamasının temsili görseli



Şekil 3.4. Tıraşlanmış rat sırtı

Cerrahi işlemler öncesinde, ratların tıraşlanmış ve dezenfekte edilmiş sırt bölgeleri üzerinde yara alanlarının sınırları belirlenmiştir. Bu işlem, deneysel standardizasyonu sağlamak ve yara alanlarının eşit büyüklükte olmasını garanti etmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Yara alanlarının işaretlenmesi için cetvel yardımıyla, her biri 1 cm x 1

cm boyutlarında kareler oluşturacak şekilde baklava deseni uygulanmıştır. İşaretleme sırasında, her bir yara alanının kesin konumlandırılması için sırt bölgesi anatomik olarak bölümlere ayrılmış ve bu bölümler üzerinde düzgün bir düzen sağlanmıştır. Keçeli kalem kullanılarak yapılan işaretleme işlemi, cerrahi esnasında doğru ve simetrik kesiler yapılmasını kolaylaştırmıştır. Kullanılan keçeli kalem, cilt üzerinde kolayca görünür olacak ancak cerrahi işlemler sırasında steriliteyi etkilemeyecek şekilde seçilmiştir. İşlem Şekil 3.5'te gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Yara desenlerinin kalem ve cetvel ile işaretlenmesi

Oluşturulan işaretli alanlar üzerinden neşter yardımı ile deri parçaları tam kat olacak şekilde eksize edilmiştir. Alternatif bir yöntem olarak punch biyopsi ile standardize edilmiş yaralar oluşturulabilirdi. Ancak bu yöntemle dokunun dairesel olarak eksize edileceği ve dikişli yaraların sütürlerinin düzgün bir şekilde kapanmasının zorlaşacağı değerlendirilmiştir. Hem dikişli grupların düzgün bir şekilde dikilmesi için hem de gerçek bir cerrahi işlemde oluşabilecek farklılıkları simüle etmek adına neşter tercih edilmiştir. Yaralar eksize edildikten sonra dikiş atılacak yaralara 0-4 Vicryl marka ip ile sirküler iğne yardımıyla üç adet dikiş atılmıştır. Aşağıda dokuları eksize edip dikişli yaralarında

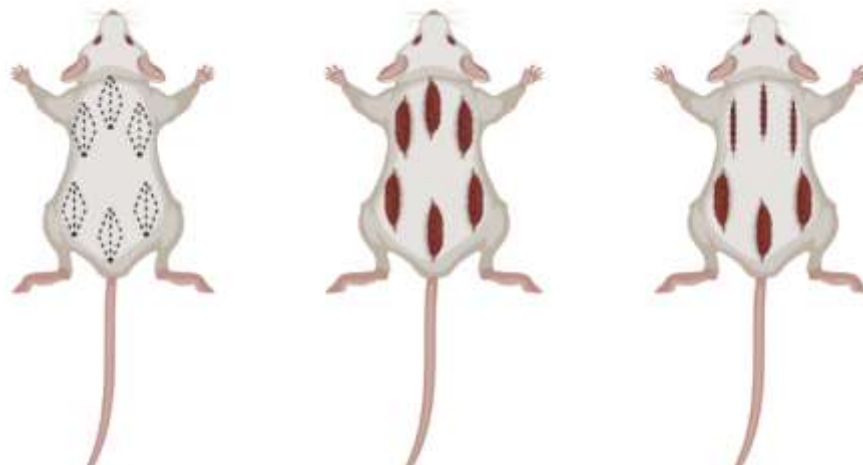
dikişlenmiş hali Şekil 3.6’da deney protokolünün sırasının temsili görseli ise Şekil 3.7 de özetlenmiştir.

3.8.Yara Boyutlarının Ölçümü

Çalışmada, yaraların kontraksiyon boyutları, cerrahi işlem sırasında ve sonrasında, sırasıyla yedinci ve on dördüncü günlerde, sıçanlar anestezi altındayken ölçülmüştür. Baklava deseninde kesilmiş olan yaraların kısa ve uzun kenarları kumpas kullanılarak ölçülmüştür.



Şekil 3.6. Yaraların neşter ile açılması



Şekil 3.7. Deney protokolünün sıralı bir şekilde gösterilmesi. Önce yaraların kalem ve cetvel ile çizilmesi, yaraların açılması, dikişli yaraların dikilmesi

Her bir yaranın toplam alanı, uzun ve kısa kenar uzunluklarının çarpımı ile hesaplanmıştır. Bu yöntem, plazma ışımasının yara alanlarının iyileşme sürecinde gösterdiği değişiklikleri izlemek için tercih edilmiştir.



Şekil 3.8. Yaraların kumpas ile ölçümünü temsil eden görsel

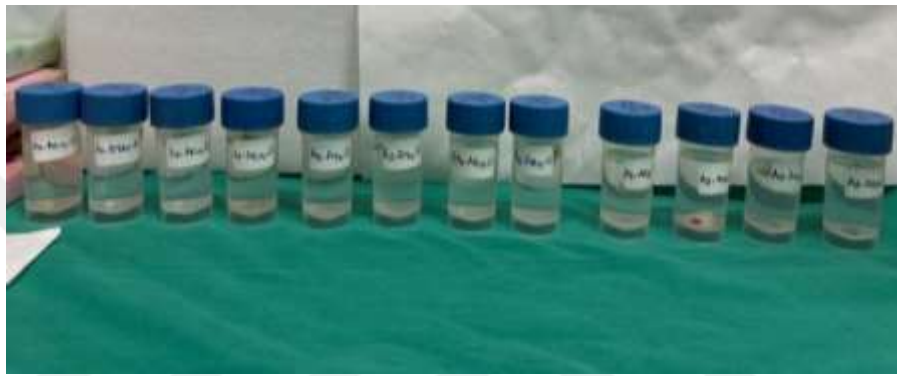


Şekil 3.9. Yaraların kumpas ile ölçümü

Yaraların kumpas ile ölçümünün temsili görseli Şekil 3.8’de, gerçek ölçüm ise Şekil 3.9’da gösterilmiştir.

3.9.Sakrifikasyon ve Dokuların Eksize Edilmesi

Cerrahi işlemden yedi gün sonra, sıçanların yedinci gün yaralarının alınması gerektiği için intraperitoneal yoldan ketamin (60-75 mg/kg) ve xylazine (6-10 mg/kg) kombinasyonu uygulanarak anestezi sağlanmıştır. Anestezi altında, yedinci gün yaraları dikkatlice eksize edilip formalin solüsyonuna konulmuştur. Sıçanların diğer yaralarının on dördüncü güne kadar beklemesi gerektiğinden, yedinci gün eksize edilen cilt alanı tekrar steril şekilde dikilmiş ve hayvanlar bir yedi gün daha gözlem altında tutulmuştur. Sıçanlara on dördüncü gününde, geri kalan yara örnekleri eksize edilmiştir.



Şekil 3.10. Formaldehite alınmış doku örnekleri

Bu işlemden önce intraperitoneal yoldan ketamin (90 mg/kg) ve xylazine (10 mg/kg) verilerek derin anestezi sağlanmıştır. Anestezi altında, sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilmiştir. Bu işlemler hem doku örneklerinin standardizasyonunu sağlamak hem de sıçanların refahını korumak amacıyla dikkatle gerçekleştirilmiştir. Formaldehite alınmış örnek Şekilde 3.10'da gösterilmiştir.

3.10. TAS/TOS Değerleri için Kan Alımı

TAS (Total Antioxidant Status) ve TOS (Total Oxidant Status), vücuttaki oksidan ve antioksidan dengesini değerlendiren biyokimyasal ölçüm parametreleridir. Sıçanlar sakrifiye edilmeden önce 300 µl kardiyak kanları alınmıştır. Alınan kanlar NUEVE, NF-415 cihazında 3000 rpm'de 10 dk olacak şekilde santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası serum üstten alınmıştır.

3.10.1. Toplam Antioksidan Durumu (TAS) (mmol/L)

Vücutta bulunan tüm antioksidanların (enzimatik ve non-enzimatik) toplam aktivitesini ölçen bir biyokimyasal parametredir. Antioksidanlar, reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek hücre hasarını önlemektedir. Plazma uygulaması, lokal yara bölgesinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak oksidatif stresi tetikleyebilir. Buna karşılık, sistemik olarak antioksidan savunma mekanizmaları aktive olabilir ve bu durum kan dolaşımında TAS seviyelerinin artmasına neden olabileceği hipotezi test edilmesi istenmiştir.

TAS seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Yeni otomatik yöntem, daha stabil olan ABTS (2,2 '- Azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)) radikal katyonunun antioksidanlar tarafından renk açılmasına dayanmaktadır. Ölçüm yöntemi, %3'ten düşük olan mükemmel hassasiyet değerlerine sahiptir. Sonuçlar, mmol Trolox eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir

3.10.2. Toplam Oksidan Durumu (TOS) ($\mu\text{mol/L}$)

Vücutta bulunan tüm oksidanların (reaktif oksijen türleri, serbest radikaller vb.) toplam aktivitesini ölçen bir parametredir. Plazma uygulaması RONS üretimini artırabilir. Bu moleküller, sadece lokal bölgede değil, sistemik dolaşımda da oksidan yükünün artmasına neden olabileceği hipotezi test edilmesi istenmiştir.



Şekil 3.11. Gruplanmış TAS/TOS örnekleri

TOS seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Yeni yöntemde, örnekte bulunan oksidanlar, ferroz iyon-o-dianizidin kompleksini ferrik iyonla oksitlemiştir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bolca bulunan gliserol molekülleri tarafından artırılmıştır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol turuncusu ile renkli bir kompleks oluşturmuştur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, örnekte bulunan toplam oksidan moleküllerin miktarıyla ilişkilendirilmiştir. Ölçüm, hidrojen peroksit ile kalibre edilmiş ve sonuçlar mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri/L (μmol hidrojen peroksit eşdeğeri/L) olarak ifade edilmiştir.

3.11. Histopatolojik Analizler

Yara iyileşme sürecinde doku meydana gelen değişikliklerin incelenmesi amacıyla rutin hematoksilen analizi ve immunohistokimyasal incelemeleri yapılmıştır. Genel doku morfolojisini incelemek için rutin hematoksilin ve eozin, skar formasyonunu varlığını gösteren α -SMA, TGF- β ve SMAD2 gibi proteinlerin varlığı tespit edilmesi için de immunohistokimyasal boyama yöntemi kullanılmıştır. Tüm incelemeler kör bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Aşağıda Şekil 3.12’de eksize edilen dokularda incelenecek parametreler özetlenmiştir.



Şekil 3.12. Eksize edilen dokularda incelenecek parametreler

3.11.1. Hematoksilen ve Eozin Boyama Yöntemi

Histokimyasal incelemeler için yara doku alanlarını içeren parafin bloklardan kesitler alınmıştır. Kesitler 70°C’lik etüvde 40 dk bekletilmiş ve deparafinizasyon işlemi

sonrası hematoksilin ve eozin boyası ile boyanmıştır. Boyama işlemi tam otomatik SAKURA Tissue-Tek Prisma Plus (Automated Slide Stainer) Hematoksilin&Eozin Boyama cihazı ile gerçekleştirilmiş (Sakura, JAPAN). Sonuçlar ışık mikroskopisi ile değerlendirilmiştir.

3.11.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri

Her bir olgu için yara histolojik tipini en iyi temsil eden ve komşu normal yara dokusunu da içeren parafin bloklardan adezivli lamlara (Dako) 3 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. İmmünohistokimyasal boyama işlemi 'DAKO Omnis' cihazında EnVision Flex IHK boyama kitleri kullanılarak otomatik olarak yapılmıştır. İlgili bloklardan hazırlanan kesitler 70°C'lik etüvde 40 dk bekletilmiştir. Deparafinizasyon işlemi camlara makinenin içinde "Clearify (Dako)" solüsyonu uygulanarak yapılmıştır. Ardından antijenlerin geri kazanılması için dokulara 'antigen retrieval' işlemi uygulanmıştır. TGF-β antikoruna için dokular 97°C'de 30 dk sitrat tamponunda (EnVFlex HRS, Low pH), SMAD-2 antikoruna için 97°C'de 30 dk sitrat tamponunda (EnVFlex HRS, Low pH) ve Alfa-SMA Antikoru için dokular 97°C'de 30 dk EDTA tamponunda (EnVFlex HRS, High pH) kaynatıldı.

Yıkama işleminin ardından; TGF-β antikoruna (rabbit poliklonal, 1:50 dilüsyon, AF1037, AffBiotech: Affinity Biosciences, China), SMAD-2 antikoruna (rabbit poliklonal, 1:50 dilüsyon, AF6449, AffBiotech: Affinity Biosciences, China) ve α-SMA antikoruna (rabbit poliklonal, dilüsyon 1:100, AF1032, AffBiotech: Affinity Biosciences, China) ile 30 dk inkübasyon işlemi yapılmıştır. Daha sonra primer antikorla muamele edilmiş dokulara zemin boyanmanın engellenmesi amacıyla ticari kite ait peroksidaz solüsyonu (EnV FLEX Peroxidase-Blocking Reagent, Dako) uygulandı ve 3 dk inkübe edilmiştir. Yıkama işleminin ardından EnV Flex/HRP solüsyonu damlatılarak 20 dk inkübe edilmiştir. Kesitlere kromojen ve enzim substratı içeren çalışma solüsyonu (EnV Flex Substrate Working Solution, Dako) damlatılıp oda ısısında 5 dk bekletildikten sonra distile su ile yıkanmıştır. En son basamakta hematoksilin ile 5 dk zıt boyama işlemi yapılarak alkol, xylazine aşamalarından geçirilerek kapama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.12. Histopatolojide İncelenen Parametreler

Hematoksilin boyamaları, doku morfolojisinin genel değerlendirilmesini sağlayarak vasküler profiller, inflamasyon, granülasyon dokusu ve fibrozis gibi yara iyileşmesi

süreçlerinin temel parametrelerini incelemek için kullanılmıştır. Immunohistokimyasal boyamalarla ise moleküler düzeyde SMAD2, TGF- β ve α -SMA biyobelirteçlerinin varlığını değerlendirilmiştir.

3.12.1. Hematoksilen Testi Parametreleri

Hematoksilen sonuçları dört ayrı parametrede incelenmiştir. Bunlar, vasküler proliferasyon, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon dokularının incelenmesidir. Sınıflandırma sınırları 0-3 arasında olup yarı-niceliksel (semi-quantitative) bir anlam ifade eder. Skorlar, patoloji uzmanı tarafından belirlenen şiddet derecesini temsil etmektedir. Örneğin, 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olarak tanımlanır. Bu tür skorlamalar, histopatolojik bulguların standardize edilmesi ve gruplar arasında kıyaslama yapılması için kullanılır.

3.12.1.1. Vasküler Proliferasyon

Yara iyileşmesi sürecinde vasküler proliferasyon, inflamasyon sonrası oluşan granülasyon dokusunun bir parçası olarak erken evrede belirgin bir şekilde artar. Anjiyogenez, yara bölgesine oksijen ve besin taşınmasını sağlayarak fibroblastların aktivasyonunu ve kolajen sentezini destekler. Ancak bu süreç, yara iyileşmesinin ilerleyen evrelerinde, özellikle yedinci ve on dördüncü günlerde, doğal olarak azalması beklenir. Analizlerde plazmalı yaraların vasküler proliferasyon skorunun kontrole kıyasla düşük çıkması beklenmektedir [4].

3.12.1.2. İnflamasyon

İnflamatuvar hücreler yara oluşum süreçlerinin ilk basamaklarında yoğun olarak gözlemlenen ancak sonrasında seviyelerinin düşmesi beklenen belirtidir. İnflamatuvar hücreler uzun süreli yara çevresinde kalması kronik yara oluşumuna ve fibrozis riskini arttıracaktır. Analizlerde yedinci ve on dördüncü günlerde plazmalı yaraların inflamasyon skorunun kontrole kıyasla düşük çıkması beklenmektedir[4], [11].

3.12.1.3. Fibrozis

Fibrozis fibroblastların kolajen sentezini artırarak yara bölgesinde bağ dokusu birikimine neden olan bir süreçtir [4], [5], [11]. Yüksekliği yara bölgesindeki dokunun

esnekliğini ve fonksiyonunu olumsuz etkiler ve skar formasyonun ana nedenlerinden biri olabilir. Analizlerde yedinci ve on dördüncü günlerde plazmalı yaraların fibrozis skorunun kontrole kıyasla düşük çıkması beklenmektedir.

3.12.1.3. Granülasyon Dokusu

Granülasyon dokusu, yara iyileşmesinin proliferatif fazında oluşan hücre ve damar açısından zengin bir yapıdır. Bu yapı, fibroblastlar, endotel hücreleri ve inflamatuvar hücreler içerir ve yara bölgesine oksijen ve besin sağlayan yeni damarlarla karakterizedir. Granülasyon dokusunun uzun süreliği yüksekliği yara iyileşme sürecinin yenişen şekillenme evresini geciktirebilir ve kontrolsüz büyümesi ile yeni epitel dokusunun yara yüzeyine kaplanmasını geciktirebilir [4], [5], [17]. Bu sebeple analizlerde yedinci ve on dördüncü günlerde plazmalı yaraların granülasyon dokusunun skorunun kontrole kıyasla düşük çıkması beklenmektedir.

3.12.2. İmmünohistokimyasal Parametreler

Bu çalışmada incelenen immünohistokimyasal parametreler üç biyobelirteçten oluşmaktadır: SMAD2, TGF- β , ve α -SMA. Tüm bu, yara iyileşmesi ve skar formasyonu süreçlerinin moleküler düzeyde değerlendirilmesine olanak sağlayan önemli biyobelirteçlerdir. Her üç belirteç de skar oluşumu ve yara dokusunun yeniden şekillenmesi ile karakterize edilmektedir. Her bir biyobelirteç, aşağıdaki üç ana parametre üzerinden değerlendirilmiştir:

- İnflamasyon: İnflamatuvar hücrelerin varlığı ve yoğunluğu.
- Endotel Hücreleri: Yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) ve vasküler proliferasyonu gösteren endotel hücrelerinin varlığı.
- Miyofibroblastlar: Fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü ve skar kontraksiyonunda oynadıkları rolü belirten hücrelerdir. Her bir biyobelirteç, inflamatuvar hücreler, endotel hücreleri ve miyofibroblastlar açısından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve skorlama yapılmıştır. Sınıflandırma sınırları 0-3 arasında olup yarı-niceliksel (semi-quantitative) bir anlam ifade eder. Skorlar, patoloji uzmanı tarafından belirlenen şiddet derecesini temsil etmektedir. Örneğin, 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olarak tanımlanır.

3.12.1. SMAD2

SMAD2, TGF- β /Smad sinyal yolunun bir bileşeni olarak, fibroblast aktivasyonunda ve kollajen sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. SMAD2'nin varlığı, inflamatuvar hücrelerin düzenlenmesi, endotel hücrelerinin aktivasyonu ve miyofibroblastların oluşumunda kritik bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. SMAD2'nin pozitifliği, TGF- β sinyali ile ilişkili hücresel süreçlerin aktif olduğunu göstermektedir.

3.12.2. TGF-B

TGF- β , yara iyileşmesi sırasında fibroblastların aktivasyonu, kolajen sentezi ve skar dokusu oluşumunu düzenleyen önemli bir büyüme faktörüdür. TGF- β , inflamasyonun çözülmesi, anjiyogenez oluşumu ve miyofibroblastların aktivasyonunu teşvik eden bir sinyal yolu aracılığıyla etkisini göstermektedir. TGF- β 'nin pozitifliği, yara yatağındaki inflamatuvar hücrelerin, endotel hücrelerinin ve miyofibroblastların varlığı ile ilişkilendirilmiştir.

3.12.3. α -SMA

α -SMA, miyofibroblastların belirgin bir markeri olup, skar kontraksiyonu ve yara dokusunun yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynar. Yara iyileşmesi sırasında fibroblastların miyofibroblastla dönüşümünü gösteren α -SMA, inflamatuvar hücrelerin varlığı, endotel hücreleri ve miyofibroblast yoğunluğu açısından değerlendirilmiştir. Plazma uygulaması sonrası α -SMA pozitifliğindeki değişimler, skar dokusu oluşumu ve yara kontraksiyonunun derecesini belirlemek için incelenmiştir.

3.13. İstatistik Yöntemleri

Bu çalışmadaki A, B, C, D gruplarının dikişli dikişsiz yaralarının yedi ve on dördüncü günlerdeki histopatolojik skorlarının, kontraksiyon alanlarını ve TAS/TOS ölçümlerinin kontrol grubu ile farklılıkları araştırılmıştır. Veriler, analizden önce Shapiro-Wilk testi ile normallik, Levene testi ile de varyansların homojenliği açısından test edildi. Veriler normallik varsayımını karşılamadığı durumlarda non-parametrik Kruskal Wallis H ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Normal dağılım durumunda anlamlı farklılıkların varlığını belirlemek için ikili gruplarda t-testi, daha çok sayıda grup içerenlerde ise tek yönlü ANOVA ve ardından post-hoc LSD testi kullanıldı. Deneyde kullanılan hayvan sayısı

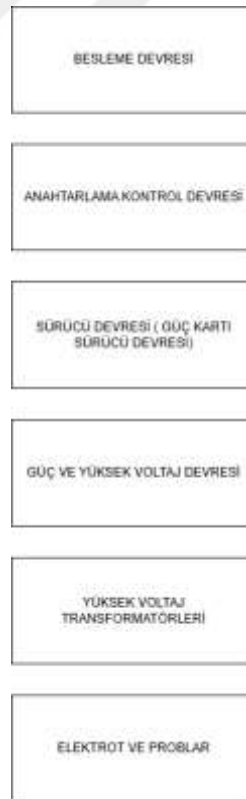
sınırlı olduğu için ANOVA sonrası teyit amaçlı gruplar kontrol ile ikili karşılaştırılarak t-testine tabi tutulmuştur. Anlamlılık düzeyi tüm testlerde 0,05 olarak alınmıştır.

3.14. Soğuk Atmosferik Plazma Cihazı

Çalışmada kullanılan soğuk plazma cihazı Başkent Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü BİMAG (Biyomalzeme Araştırma Grubu) tarafından tasarlanmış olup, daha öncesinde cihazın bakteriler üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır [112] Cihaz üç ana başlık altında incelenecektir. Bunlar: elektronik aksamı, plazma kalemi ve sistem entegrasyonudur.

3.14.1. Plazma Cihazının Elektronik Aksamı

Plazma cihazının elektronik kısmı beş kısımdan oluşur. Bunlar: besleme devresi, anahtarlama kontrol devresi, sürücü devresi (güç kartı sürücü devresi), güç ve yüksek voltaj ve yüksek voltaj transformatörleridir. Cihazın elektronik kısımlarının blok diyagramı Şekil 3.13'te verilmiştir.



Şekil 3.13. Plazma cihazının elektronik kısımlarının blok diyagramı

Plazma cihazının çalışması için gerekli enerji, besleme devresi tarafından sağlanır. Şebekeden alınan 220 V elektrik, önce bir transformatör yardımıyla 15 V seviyesine düşürülür. Daha sonra bu elektrik, doğru akıma (DC) dönüştürülür ve hassas bir şekilde 12 V seviyesine indirilerek diğer devre elemanlarını beslemek için kullanılır. Besleme devresi, aynı zamanda filtreleme yaparak gürültü ve parazitleri ortadan kaldırır ve bu sayede sistemin stabil çalışmasını sağlar. Anahtarlama kontrol devresi, plazma cihazının düzgün çalışması için elektrik sinyallerini kontrol eder ve düzenler. Bu devre, sinyallerin hızını (frekans) ve açık kalma süresini (duty cycle) ayarlayarak cihazın doğru şekilde işlemlerini sağlar. Ayrıca, cihazın yüksek gerilim kaynaklı sorunlardan etkilenmemesi için koruyucu önlemler alınmıştır. Sürücü devresi, anahtarlama elemanlarını doğru şekilde çalıştırmak için tasarlanmış olup, MOSFET veya IGBT gibi bileşenlerin tetiklenmesini sağlar. Bu devre, hem izolasyon hem de hassas sinyal iletimi açısından önemlidir. Optokuplörler veya gate sürücüler kullanılarak anahtarlama elemanları ile kontrol devresi arasındaki izolasyon sağlanır, böylece yüksek gerilim kaynaklı parazitlerin kontrol sistemine zarar vermesi önlenmiş olur. Sürücü devresi aynı zamanda cihazın tepki süresini optimize ederek plazma oluşumu için gerekli olan elektrik sinyallerini hızlı ve doğru bir şekilde iletir. Yüksek voltaj devresi, plazma üretmek için gereken yüksek enerjiyi sağlar. Bu devre, bir transformatör yardımıyla elektrik enerjisini yüksek voltaja dönüştürür. Transformatör, elektrik sinyallerini hızlı bir şekilde değiştirerek plazma oluşturmak için gerekli olan enerjiyi üretir. Bu süreçte, devrenin güvenliğini sağlamak için çeşitli koruma sistemi devrede yer alır ve olası dalgalanmalardan kaynaklanabilecek sorunlar önlenir. Bu bütünlük yapısı, plazma cihazının verimli ve güvenli bir şekilde çalışmasını mümkün kılar.

3.14.2. Plazma Kalemi

Plazma cihazlarının prob kısmı, ergonomik tasarımı sayesinde kullanıcıya rahat ve hassas bir tutuş sağlayan kalem benzeri bir yapıya sahiptir. Bu tasarım, plazma üretimi sırasında oluşan elektrik alanının homojen bir şekilde manipüle edilmesini destekleyerek işlem verimliliğini artırır. Şekil 3.14'te plazma kaleminin temsili çizimi yer almaktadır. Kalem sistemini baş kısmından plazma sisteminde kullanılacak gazın entegrasyonu yer almaktadır. Burada gazın akış hızı ve basıncı, işlem gereksinimlerine uygun şekilde ayarlanır. Giren gaz, kalemdeki anot ve sarmal şekilde oluşturulan katot arasındaki yüksek voltajdan kaynaklanan potansiyel farkın arasında kalır. Bu alan, gaz atomlarını iyonize ederek plazma haline dönüşmelerini sağlar. Plazma haline dönüşen gaz kalemin ucunda bulunan nozul sisteminden dışarı çıkar. Bu nozul, plazmanın şekillendirilmesi ve homojen

bir dağılım sağlanması için optimize edilmiştir Şekil 3.15'te plazma ıslımasının deney esnasında yaraya uygulandığı anın fotoğrafı yer almaktadır.



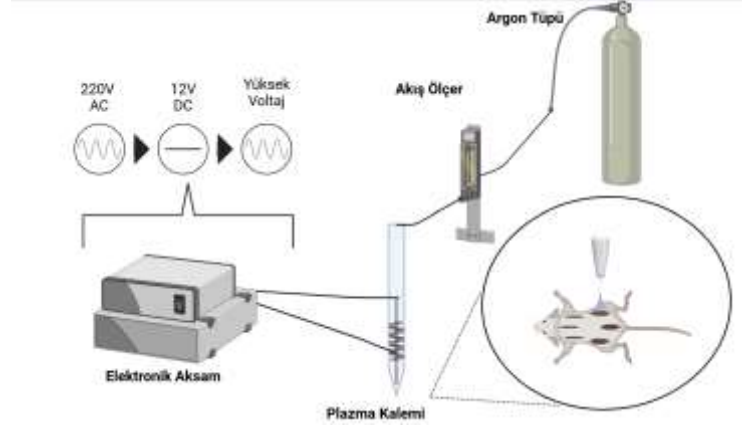
Şekil 3.14. Plazma cihazının kaleminin temsili görseli



Şekil 3.15. Plazma ıslımasının yaraya yapıldığı an

3.14.3. Cihaz Entegrasyonu

Elektronik aksam ile yaratılan yüksek voltaj plazma kaleminin anot ve katot uçları arasında bir elektrik alan oluşturur. İtici gaz olan argonun akış metre ile kontrollü bir debi ile katot ve anot elektrotları arasında iyonize olmasıyla karakteristik rengi ile plazma formunun oluştuğu gözükür



Şekil 3.16. Plazma cihazının entegrasyonunun temsili görseli

İtici gazın kontrollü akışı ile nozul dışına üretilen reaktif türleri iletmesi sayesinde plazma ışımasının homojen ve kontrollü bir şekilde hedef yüzeye yönlendirilmesi sağlanır. Sisteme ait entegrasyon basamakları görsel olarak Şekil 3.16’da özetlenmiştir.

4. DENEYSEL BULGULAR

4.1.İmmunohistokimyasal ve Hematoksilen Test Sonuçlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

İmmunohistokimyasal test sonuçları, moleküler düzeyde skar formasyonu belirteçleri olan SMAD2, TGF- β ve α -SMA üzerine odaklanılmıştır. Bu parametreler, üç ana alt parametrede incelenmiştir: inflamasyon, endotel ve miyofibroblasttır. Değerlendirme, 0 ile 3 arasında yarı-niceliksel (semi-kantitatif) bir skala kullanılarak yapılmıştır ve skorlar patoloji uzmanı tarafından belirlenmiştir

Belirli parametrelerin hangi test sonucuna ait olduğunun anlaşılması için bazı kısaltmalar kullanılmıştır. Bu kısaltmalar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

- **SMAD2 için:** İnflamasyon: INF_S, Endotel: END_S, Miyofibroblast: MIYO_S
- **TGF- β için:** İnflamasyon: INF_T, Endotel: END_T, Miyofibroblast: MIYO_T
- **α -SMA için:** İnflamasyon: INF_A, Endotel: END_A, Miyofibroblast: MIYO_A

Bar grafiklerinde, kırmızı renk kontrol grubunu, gri renk ise deney gruplarını temsil etmektedir. Kontrol gruplarında 5 tekrar sonucunun ortalaması ve standart hataları, deney gruplarında ise 3 tekrar sonucunun ortalaması ve standart hataları kullanılmıştır. Çalışma, sınırlı bir örneklem büyüklüğüne ve semi-kantitatif bir analiz yöntemi olan histopatolojik skora sistemine dayanılmaktadır. İki grup karşılaştırmasında t-testi uygulanmış ve kritik alfa değeri 0.05 ile 0.07 arasında alınmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar siyah yıldız ile işaretlenmiştir. Sonuçlar, yedinci ve on dördüncü günlerde ayrı ayrı grafiklendirilmiştir. Hematoksilen test sonuçları ise doku morfolojisi hakkında bilgi sağlamaktadır. Epitelizasyon, vasküler proliferasyon, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon dokusu incelemesi yapılmıştır. Bu analizde de yara sınıflandırma sınırları 0 ile 3 arasında yarı-niceliksel bir anlam ifade etmektedir. Skorlar şu şekilde tanımlanmıştır: . Bu skalada: 0: Yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetlidir.

Hematoksilen analizlerinde belirli parametrelerin hangi test sonucuna ait olduğunun anlaşılması için bazı kısaltmalar kullanılmıştır. Bu kısaltmalar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: Epitel:EPİTEL,Vasküler Proliferasyon: V.PROF, İnflamasyon: INFLAM, Fibrozis: FIBROZIS, Granülasyon Dokusu: GRANUL.

İmmünohistokimyasal ve hematoksilen parametrelerinde belirteçlerin yedinci ve on dördüncü günlerde düşük olması istenmektedir, çünkü ideal yara iyileşmesi süreci, aşırı skar oluşumunu engelleyecek şekilde ilerlemelidir. Aşağıda Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 de 0. saatte plazma uygulanan dikişsiz yaraların kontrol grubu ile kıyaslamasının daha kolay analiz edebilmek için Tablo 4.1. hazırlanmıştır. Bu tabloda, kontrol grubuna kıyasla her parametre şu şekilde belirtilmiştir:

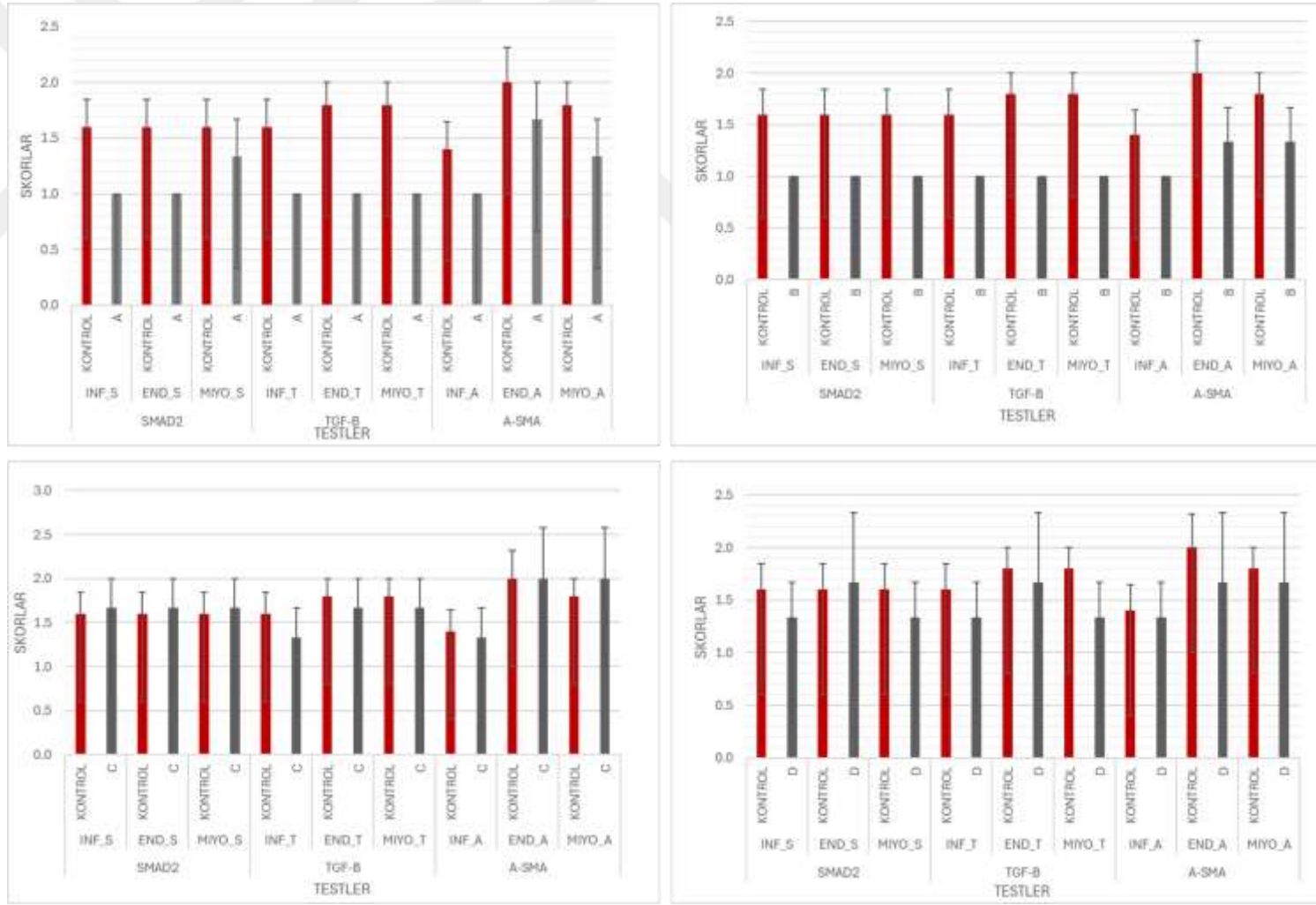
- Artı (+): Kontrol grubundan düşük olan değerler (beklediğimiz sonuç).
- Eksi (-): Kontrol grubundan yüksek olan değerler.
- Aynı: Kontrol grubuyla aynı seviyede olan değerler.

Tabloda artı (+) sembollerinin fazla olduğu gruplar, plazma uygulamasının olumlu olduğunu göstermektedir.

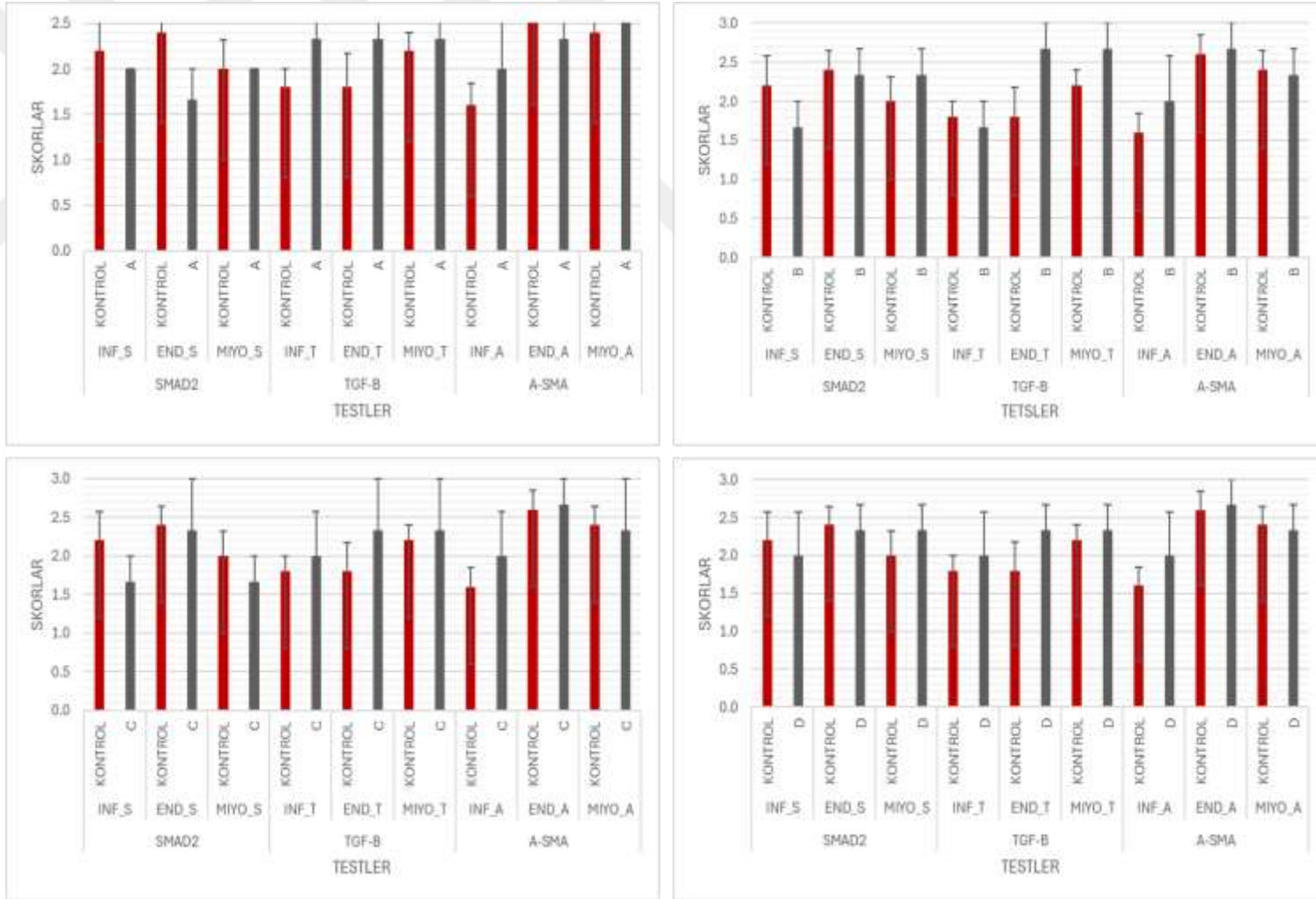
Tablo 4.1. Skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin (SMAD2, TGF- β ve α -SMA) dikişsiz yaralarda yedinci ve on dördüncü günlerde kontrole göre durumunun analiz edilmesi

	Yedinci Gün			On Dördüncü Gün		
	<u>SMAD2</u>	<u>TGF-β</u>	<u>α-SMA</u>	<u>SMAD2</u>	<u>TGF-β</u>	<u>α-SMA</u>
A	+/+/+	+/+/+	+/+/+	+/+/aynı	-/-/-	-/+/-
B	+/+/+	+/+/+	+/+/+	+/+/-	+/-/-	-/-/+
C	-/-/-	+/+/+	+/-/-	+/+/+	-/-/-	-/-/+
D	+/+/+	+/+/+	+/+/+	+/+/+	-/-/-	-/-/+

Plazma ışımasının 0.saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde dikişsiz yaralar üzerinde immünohistokimyasal test sonuçlarını analiz ettiğimizde, yedinci gün sonuçlarında A, B ve D gruplarında kontrol grubundan daha düşük skorlarda seyrettiği gözükmemektedir. Skar formasyonunun oluşmaması için belirteçler on dördüncü gün en düşük seviyelerinde olmalıdır.

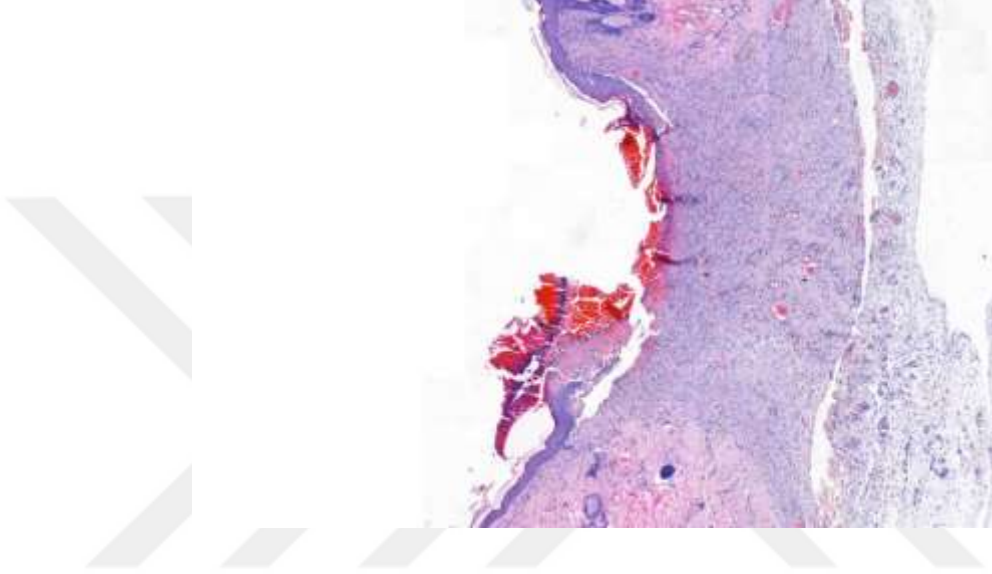


Şekil 4.1. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)

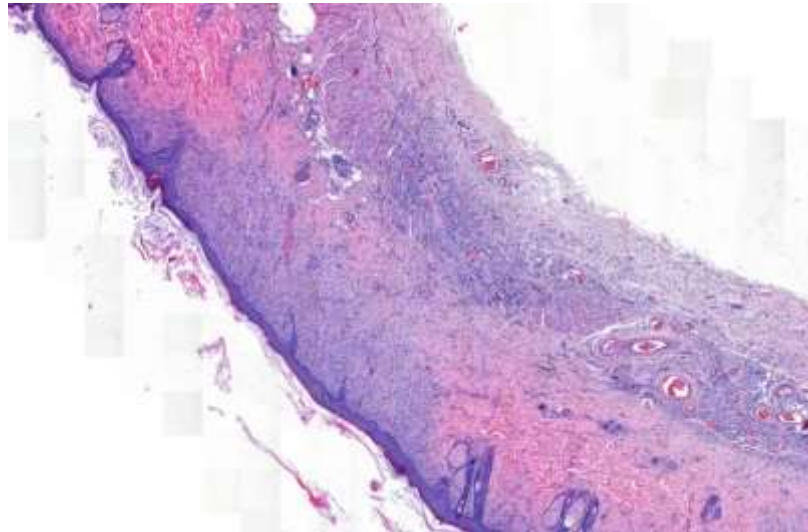


Şekil 4.2. Sıfırıncı Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişsiz Yaralar Üzerinde Skar Formasyonu Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin On Dördüncü Gün İmmunohistokimyasal Skor Tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)

Bu sebeple moleküler düzeyde sonuçların on dördüncü gününe C grubu grubunun bazı parametrelerde kontrolden düşük çıkarak istenilen yönde olumlu sonuçlar elde ettiği gözükmemektedir İmmunohistokimyasal test analizlerine göre en olumlu sonuçlar çıkan grupların hematoksislen skorları incelenmiştir. Aşağıda sırasıyla kontrol grubu, A, B, C ve D grubundan seçilen bir hayvanın açık yaralarının histopatolojik görseli ve Tablo 4.2’de her bir görselin epitel ve skor durumu yer almaktadır.



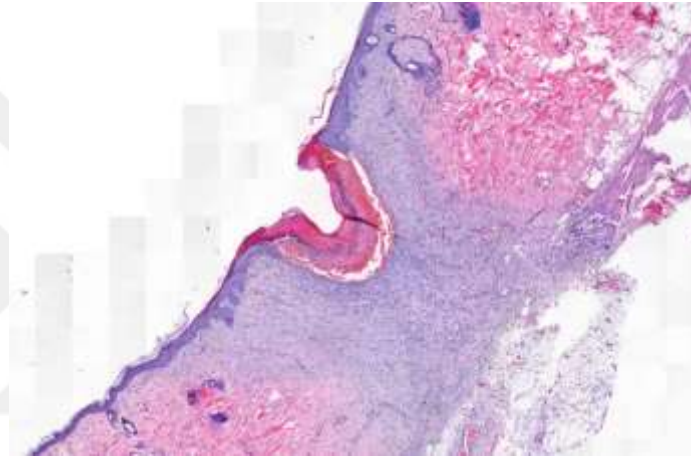
Şekil 4.3. Sıfırıncı Saat, K3 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksislen görseli



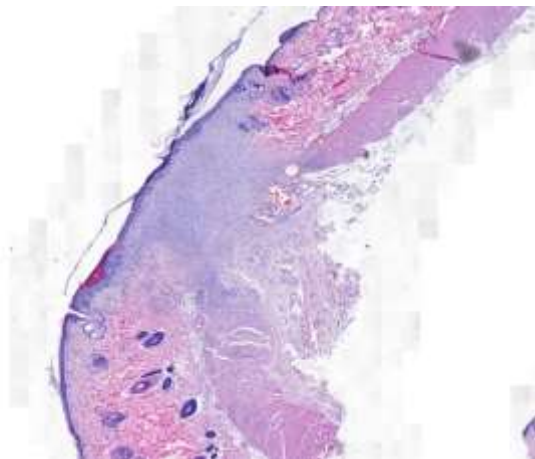
Şekil 4.4. Sıfırıncı Saat, A2 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksislen görseli



Şekil 4.5 Sıfırıncı Saat, B2 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görseli



Şekil 4.6. Sıfırıncı Saat, C3 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görseli



Şekil 4.7. Sıfırıncı Saat, D2 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görseli

Tablo 4.2. Sıfırıncı Saat, K3, A2, C2 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün yarasının hematoksilen parametrelerinin skor tablosu

ÖRNEK İSİMLERİ	EPİTEL	V.PROF.	INFLAM	FİBROZİS	GRANUL
K3	Erode	3	3	3	3
A2	İntakt	1	1	1	1
B2	İntakt	1	1	2	2
C2	Erode	3	2	3	3
D3	İntakt	3	3	3	3

Tablo 4.2’de hematoksilen skorlarına bakıldığında kontrol grubundaki hayvanın epitelin hasarlı olduğu, vaskülarizasyonun on dördüncü günde hala yoğun olduğu, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon doku skorlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum yara iyileşme sürecinin uzadığını ve inflamatuvar cevabın tam olarak inhibe edilmediğini göstermektedir. Normalde bu parametrelerin on dördüncü günde azalmış olması beklenir çünkü bu azalma skar oluşumunun önlenmesi ve yara iyileşmesinin tamamlanması için kritik öneme sahiptir. Ancak kontrol grubunda devam eden yüksek skorlar inflamasyonun kontrol edilememesi nedeniyle fibrozisin ilerlemesine ve dolayısıyla skar dokusu oluşumu riskinin artmasına yol açabilir. A grubundan seçilen bir hayvanın yarasının doku morfolojisi hakkındaki skorlarını incelediğimizde epitelin intakt olduğu ve diğer parametrelerin (damarlanma, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon dokusu) kontrol grubuna kıyasla düşük seviyelerde olduğu görülmektedir. Bu durum, yaranın iyileşme sürecinin dengeli ve kontrollü bir şekilde ilerlediğini, inflamasyonun azalarak proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarına geçişin sağlandığını göstermektedir. Epitelin intakt olması, yaranın yüzeyinin tamamen kapandığını ve enfeksiyon riskinin minimuma indiğini ifade ederken, diğer parametrelerin düşük olması skar oluşumunun kontrol altında olduğunu ve doku yenilenmesinin olumlu yönde seyrettiğini işaret etmektedir. B grubunda ise çoğu parametrenin kontrol grubundan düşük çıktığı ancak A grubu kadar iyi skorlarda olmadığı gözükmemektedir.

Aşağıda Şekil 4.8 ve Şekil 4.9’de yedinci ve on dördüncü gün skor durumları verilen 0. saatte plazma uygulanan dikişli yaraların kontrol grubu ile kıyaslamasının daha kolay

analiz edebilmek için Tablo 4.3 hazırlanmıştır. Bu tabloda, kontrol grubuna kıyasla her parametre şu şekilde belirtilmiştir:

- Artı (+): Kontrol grubundan düşük olan değerler (beklediğimiz sonuç).
- Eksi (-): Kontrol grubundan yüksek olan değerler.
- Aynı: Kontrol grubuyla aynı seviyede olan değerler.

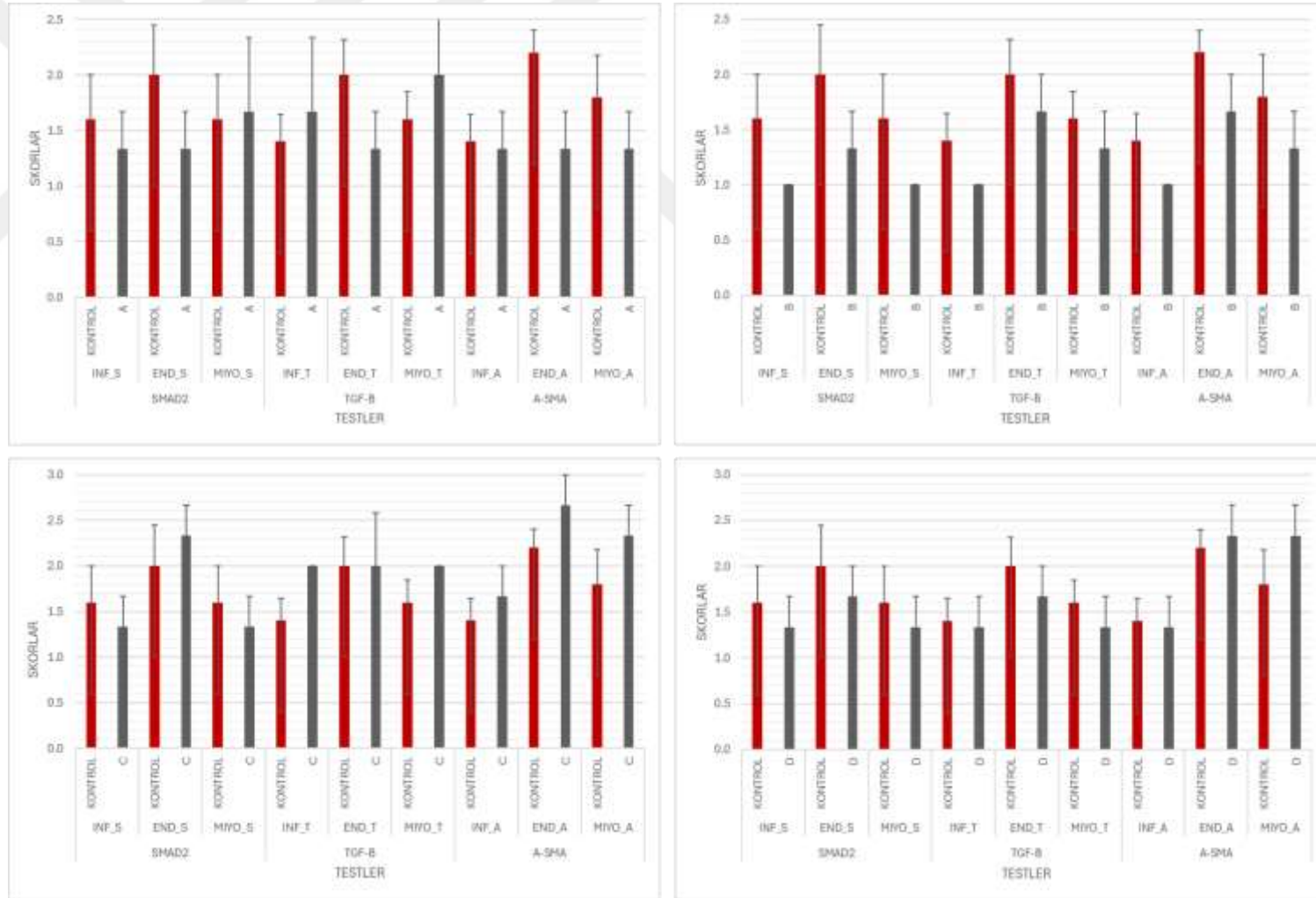
Tabloda artı (+) sembollerinin fazla olduğu gruplar, plazma uygulamasının olumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.3. Skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin (SMAD2, TGF-B ve A-SMA) dikişli yaralarda yedinci ve on dördüncü günlerde kontrole göre durumunun analiz edilmesi

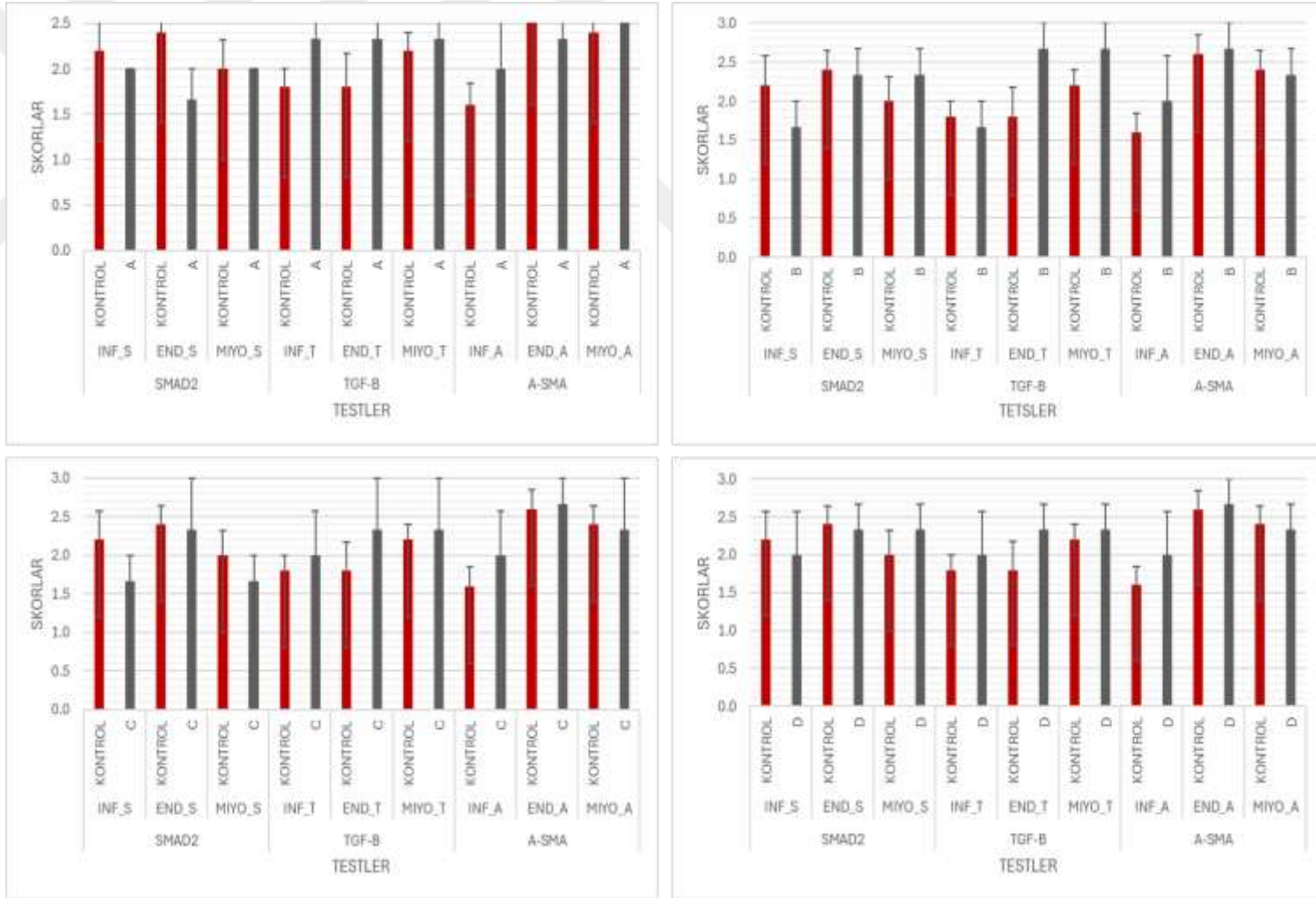
	Yedinci Gün			On Dördüncü Gün		
	<u>SMAD2</u>	<u>TGF-β</u>	<u>α-SMA</u>	<u>SMAD2</u>	<u>TGF-β</u>	<u>α-SMA</u>
A	+ / + / -	- / + / -	+ / + / +	+ / + / +	- / - / -	- / + / -
B	+ / + / +	+ / + / +	+ / + / +	+ / + / -	+ / - / -	- / - / +
C	+ / - / +	- / aynı / -	- / - / -	+ / - / +	- / - / -	- / - / +
D	+ / + / +	+ / + / +	+ / - / -	+ / - / -	- / - / -	- / - / +

Plazma ışımasının 0.saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde dikişli yaralar üzerinde immunohistokimyasal test sonuçlarını analiz ettiğimizde, yedinci günde A ve B grubundaki tüm değerlerin kontrolden düşük çıktığı gözükmemektedir. On dördüncü günde ise A ve B grubundaki değerlerden bazılarının kontrolden yüksek çıktığı ancak hala diğer gruplara göre kontrolden düşük çıkan parametreler sayısı ile beklenen etkiler gözlemlenmektedir. İmmunohistokimyasal test analizlerine göre en olumlu sonuçlar çıkan grupların hematoksilen skorları incelenmiştir. Aşağıda sırasıyla kontrol grubu, A ve B grubundan seçilen bir hayvanın dikişli yaralarının histopatolojik görseli ve her bir görselin epitel ve skoru Tablo 4.4.'te yer almaktadır.

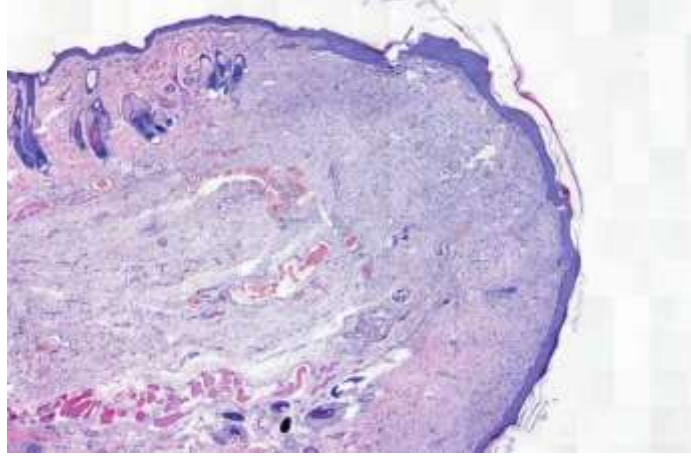
Tablo 4.4'te hematoksilen skorlarına baktığımızda kontrol grubunun on dördüncü günde epiteli intakt, vasküler proliferasyon ve inflamasyonun en yüksek değerde olmasa da hala yüksek olduğu, fibrozis ve granülasyon dokusunun skorlarının en yüksekte olduğunu görülmektedir.



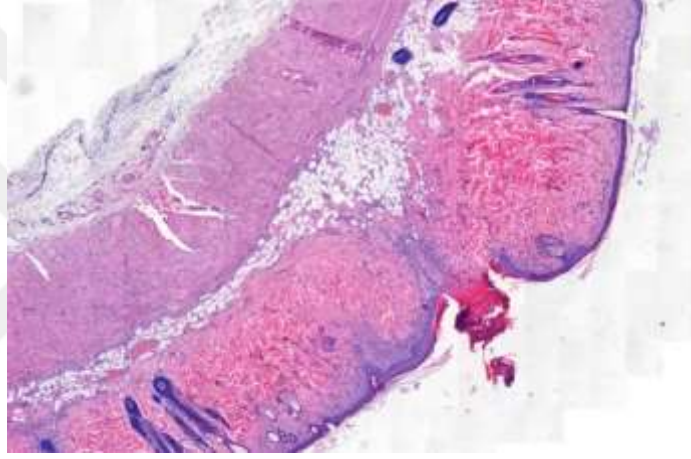
Şekil 4.8. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



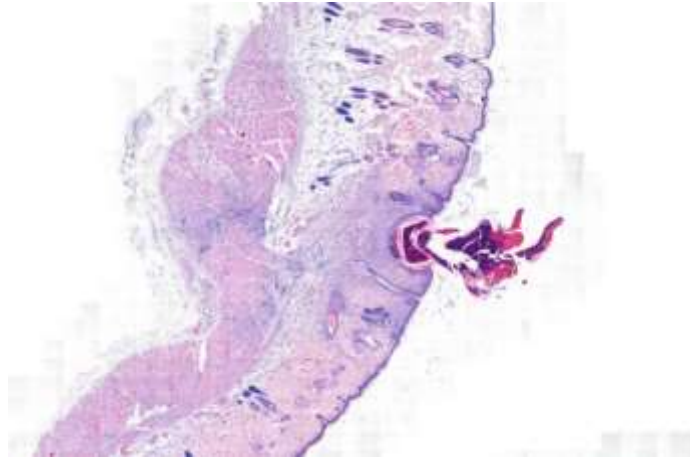
Şekil 4.9. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.10. Sıfırncı Saat, K5 hayvanının dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü



Şekil 4.11. Sıfırncı Saat, A2 hayvanının dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü



Şekil 4.12. Sıfırncı Saat, B2 hayvanının dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü

Kontrol grubunun yara iyileşme sürecinin uzadığı ve uzun vadede skarlaşma potansiyelinin yüksek olduğu söylenebilir. Bu bulgular, kontrol grubunda yara iyileşme sürecinin dengesiz ilerlediğini ve yara çevresinde inflamatuvar ve proliferatif yanıtların yeterince regüle edilemediğini ortaya koymaktadır. A ve B grupları incelendiğinde epitelleri intakt, vasküler proliferasyon, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon dokusunun minimumda olduğu, moleküler düzeydeki sonuçlar ile örtüşen sonuçlar elde edildiği gözükmemektedir. Bu, ilgili gruplarda yaranın iyileşme sürecinin hem moleküler hem de doku düzeyinde dengeli bir şekilde ilerlediğini göstermektedir. Bu bağlamda, bu grupların tedavi potansiyelinin yüksek olduğu ve yara iyileşme sürecinde skar oluşumunu minimize etme yeteneğine sahip olduğu söylenebilir.

Tablo 4.4. Sıfırıncı Saat, K5 A2, B2, D2 hayvanının dikişli on dördüncü gün yarasının hematoksilen parametrelerinin skor tablosu

ÖRNEK İSİMLERİ	EPİTEL	V.PROF.	INFLAM	FİBROZİS	GRANUL
K5	İntakt	2	2	3	3
A2	İntakt	1	1	1	1
B2	İntakt	1	1	1	1

Aşağıda Şekil 4.13 ve şekil 4.14'te yedinci ve on dördüncü gün skor durumları verilen 24. saatte plazma uygulanan dikişsiz yaraların kontrol grubu ile kıyaslamasının daha kolay analiz edebilmek için Tablo 4.5 hazırlanmıştır. Bu tabloda, kontrol grubuna kıyasla her parametre şu şekilde belirtilmiştir:

- Artı (+): Kontrol grubundan düşük olan değerler (beklediğimiz sonuç).
- Eksi (-): Kontrol grubundan yüksek olan değerler.
- Aynı: Kontrol grubuyla aynı seviyede olan değerler.

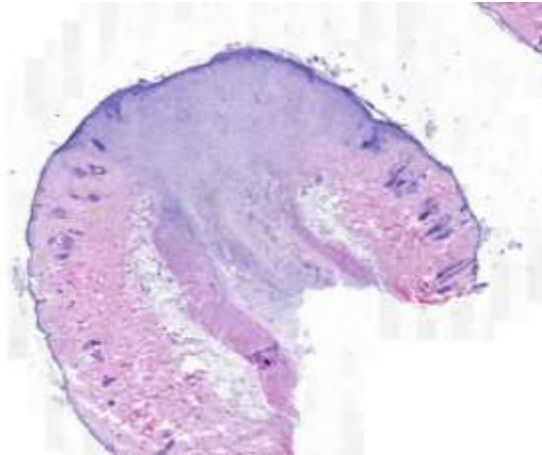
Tabloda artı (+) sembollerinin fazla olduğu gruplar, plazma uygulamasının olumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.5. Skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin (SMAD2, TGF-B ve α -SMA) dikişsiz yaralarda yedinci ve on dördüncü günlerde kontrole göre durumunun analiz edilmesi

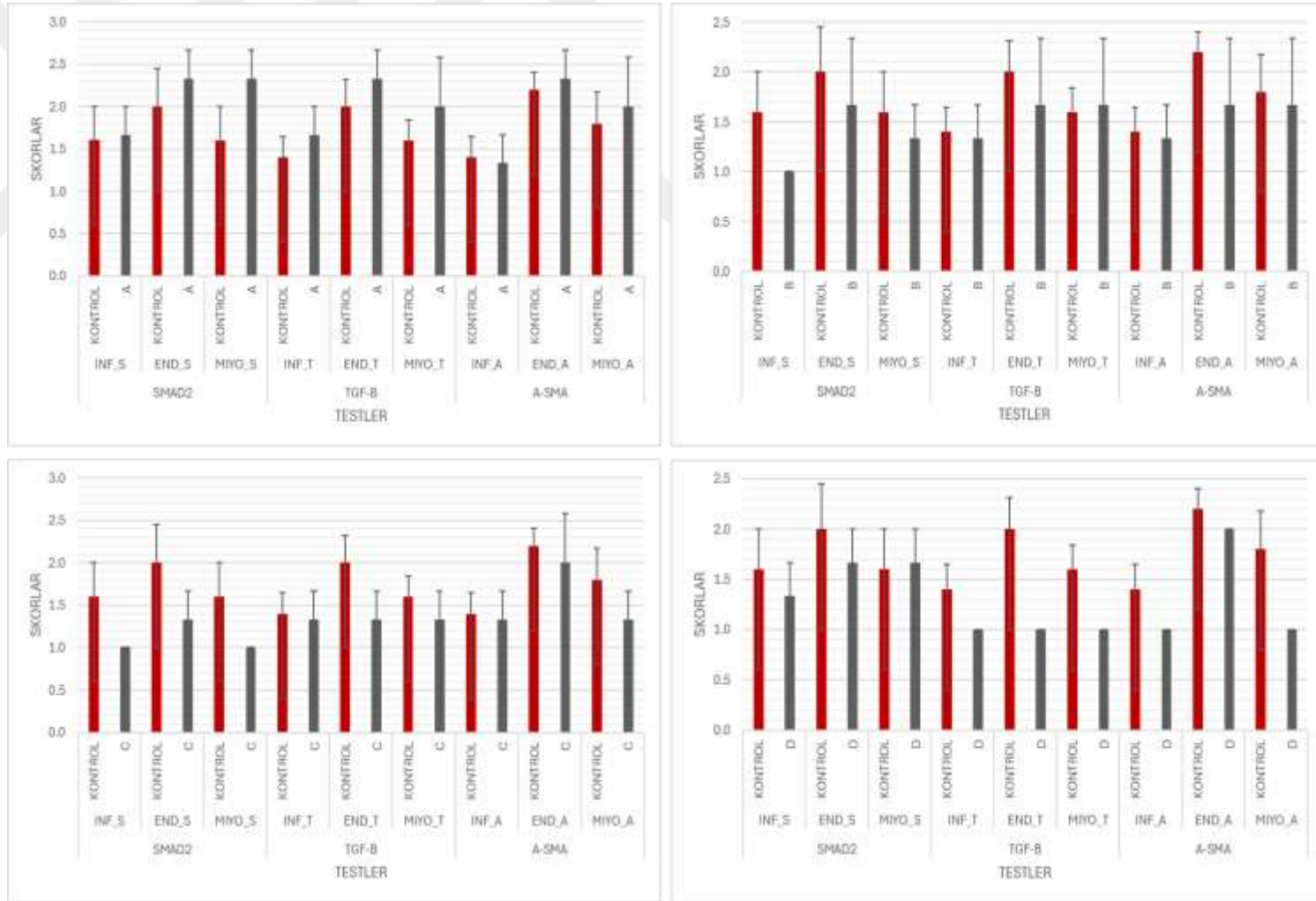
	Yedinci Gün			On Dördüncü Gün		
	<u>SMAD2</u>	<u>TGF-β</u>	<u>α-SMA</u>	<u>SMAD2</u>	<u>TGF-β</u>	<u>α SMA</u>
A	-/-/-	-/-/-	+/-/-	+ +/-	-/-/-	-/-/-
B	+ /+ /+	+ /+ /-	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+
C	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+
D	+ /+ /-	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+	+ /+ /+

Plazma ışımasının 24.saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde dikişsiz yaralar üzerinde immunohistokimyasal test sonuçlarını analiz ettiğimizde, yedinci ve on dördüncü günlerdeki skor değerleri incelendiğinde B, C ve D gruplarının tüm parametrelerde beklenen yönde etki sağladığı gözlemlenmiştir.

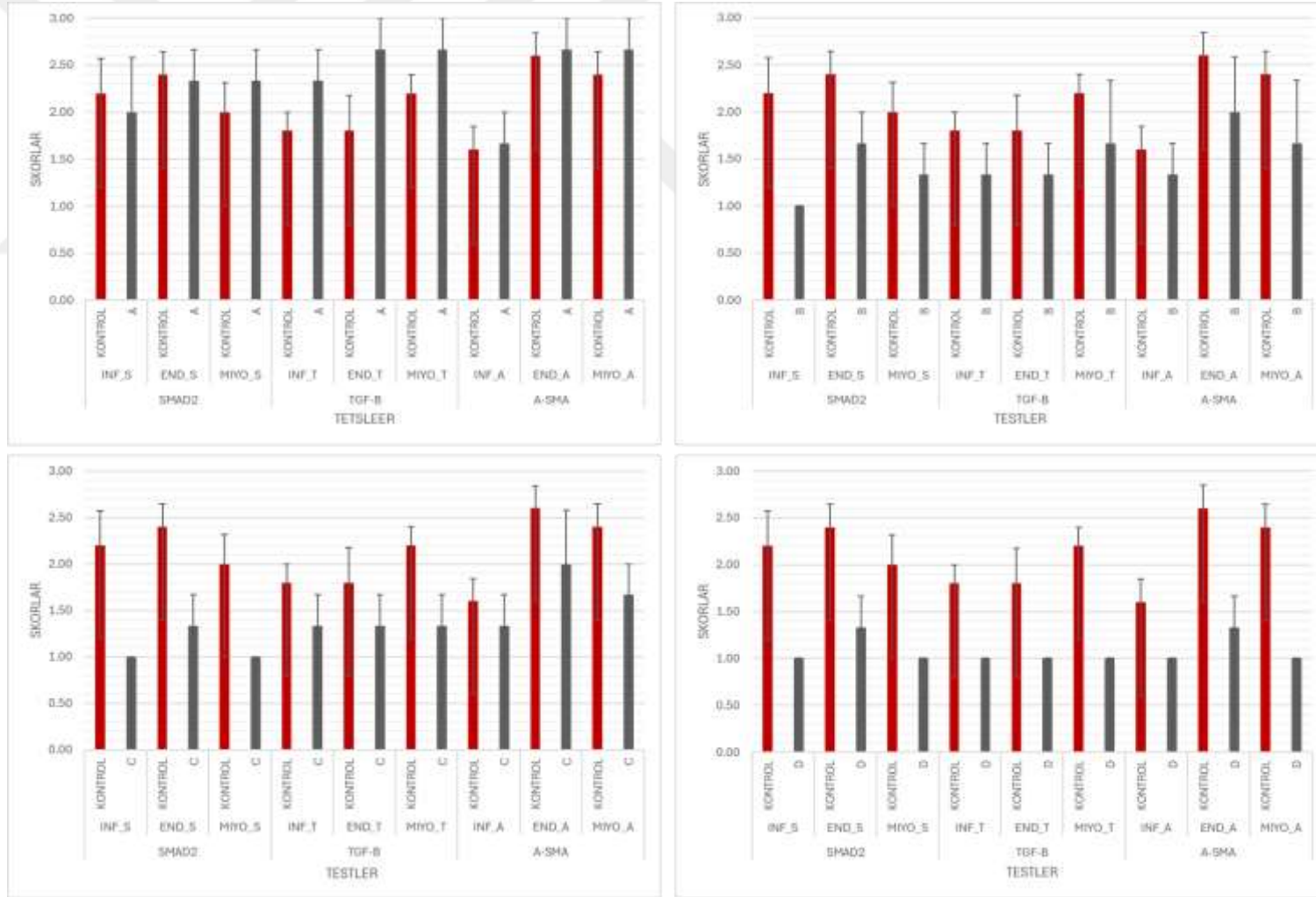
Immunohistokimyasal test analizlerine göre en olumlu sonuçlar çıkan grupların hematoxilen skorları incelenmiştir. Aşağıda sırasıyla kontrol grubu, B, C ve D grubundan seçilen bir hayvanın dikişli yaralarının histopatolojik görseli ve Tablo 4.6’da her bir görselin hematoxilen parametrelerindeki skorları yer almaktadır.



Şekil 4.13. Yirmi dördüncü saat, K5 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoxilen görüntüsü



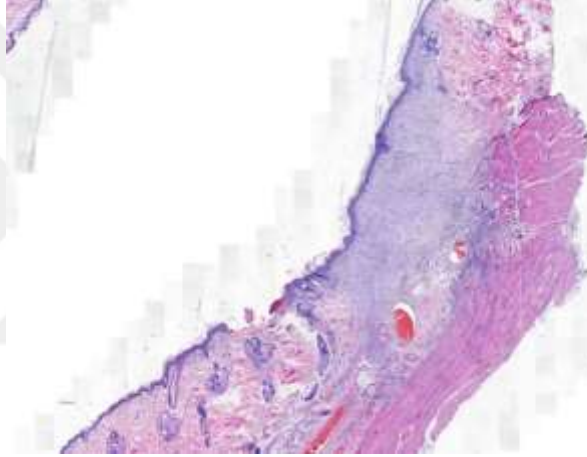
Şekil 4.14. Yirmi dördüncü saat uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu. A:Güç1Süre1,ii) B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



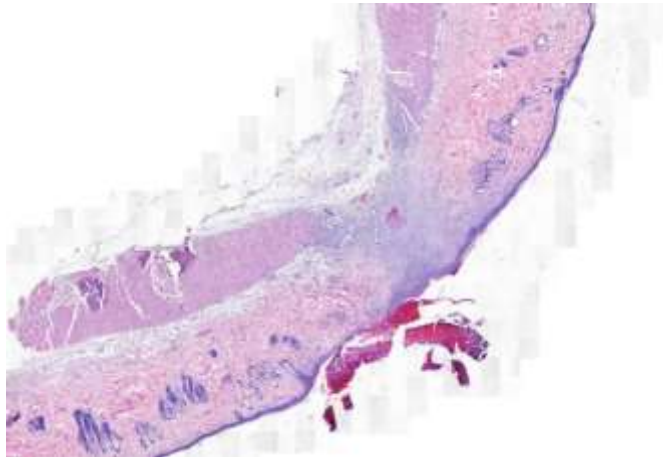
Şekil 4.15. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.16. Yirmi dördüncü saat, B4 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü



Şekil 4.17. Yirmi dördüncü saat, C6 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü



Şekil 4.18. Yirmi dördüncü saat, D6 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü

Tablo 4.6. Yirmi dördüncü saat, K5, B4, C6, D6 hayvanının dikişsiz on dördüncü gün yarasının hematoxilen parametrelerinin skor tablosu

ÖRNEK İSİMLERİ	EPİTEL	V.PROF.	INFLAM	FİBROZİS	GRANUL
K5	Erode	3	3	3	3
B4	Erode	2	2	3	3
C6	İntakt	2	2	3	3
D6	İntakt	2	2	2	2

Hematoxilen skorlarına bakıldığında kontrol grubunda epitelin hasarlı olduğu, vaskülarizasyonun on dördüncü günde hala yoğun olduğu, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon doku skorlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum yara iyileşme sürecinin uzadığını ve inflamatuvar cevabın tam olarak bitmediğini göstermektedir. B grubunda epitelin hala erode olduğu, yani yüzeyin tam kapanmadığı gözlemleniyor. Ancak vasküler proliferasyon ve inflamasyon skorları kontrol grubuna kıyasla daha düşük çıkmıştır. Bu, inflamasyonun azalmaya başladığını ve iyileşme sürecinin bir miktar ilerleme kaydettiğini bize gösterir. Fibrozis ve granülasyon dokusu hala yüksek seviyede, bu da skar oluşumunun olası olduğunu ancak kontrol grubuna göre daha düşük bir risk taşıdığını ifade etmektedir. C grubunda epitelin intakt olması, yaranın kapandığını ve enfeksiyon riskinin azaldığını gösterir. Vasküler proliferasyon ve inflamasyon skorları düşük, bu da yara iyileşme sürecinin dengeli bir şekilde ilerlediğini ifade eder. Ancak fibrozis ve granülasyon dokusunun yüksek olması, skar oluşum riskinin hala mevcut olduğunu göstermektedir. D grubunda epitel intakt durumdadır, yani yaranın yüzeyi tamamen kapanmış ve iyileşme süreci başarılı bir şekilde ilerlemiştir. Tüm diğer parametrelerin (vasküler proliferasyon, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon) en düşük seviyede olması, yara iyileşmesinin tamamlanmaya yakın olduğunu ve skar oluşumu riskinin minimuma indirildiğini gösterir. Bu grup, diğer gruplara kıyasla en optimal iyileşme sürecini sergilemektedir.

Aşağıda Şekil 4.19 ve şekil 4.20 'de yedinci ve on dördüncü gün skor durumları verilen 24. saatte plazma uygulanan dikişli yaraların kontrol grubu ile kıyaslamasının daha kolay analiz edebilmek için Tablo 4.7 hazırlanmıştır. Bu tabloda, kontrol grubuna kıyasla her parametre şu şekilde belirtilmiştir:

- Artı (+): Kontrol grubundan düşük olan değerler (beklenen sonuç).
- Eksi (-): Kontrol grubundan yüksek olan değerler.
- Aynı: Kontrol grubuyla aynı seviyede olan değerler.

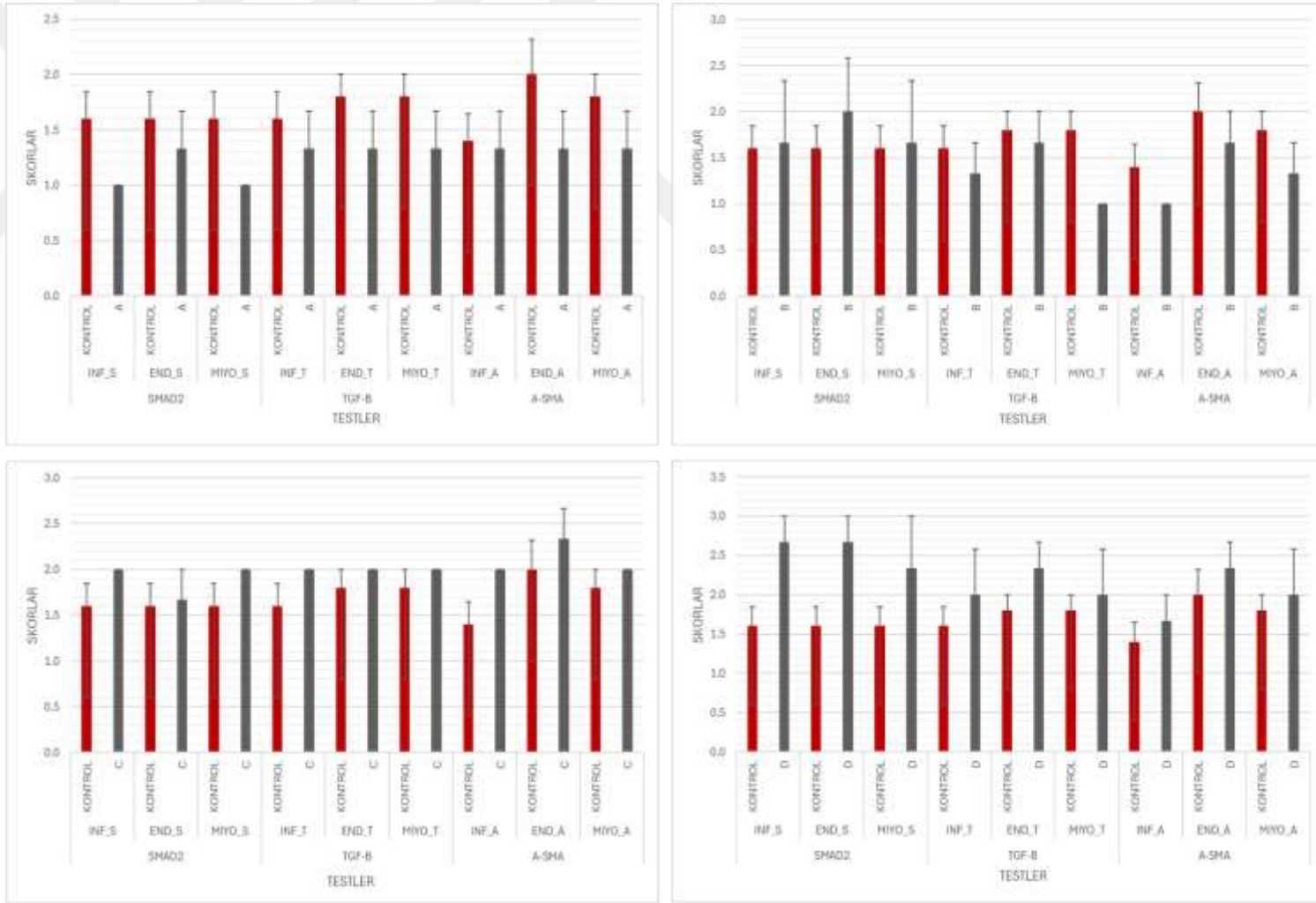
Tabloda artı (+) sembollerinin fazla olduğu gruplar, plazma uygulamasının olumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.7. Skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin (SMAD2, TGF- β ve α -SMA) dikişli yaralarda yedinci ve on dördüncü günlerde kontrole göre durumunun analiz edilmesi

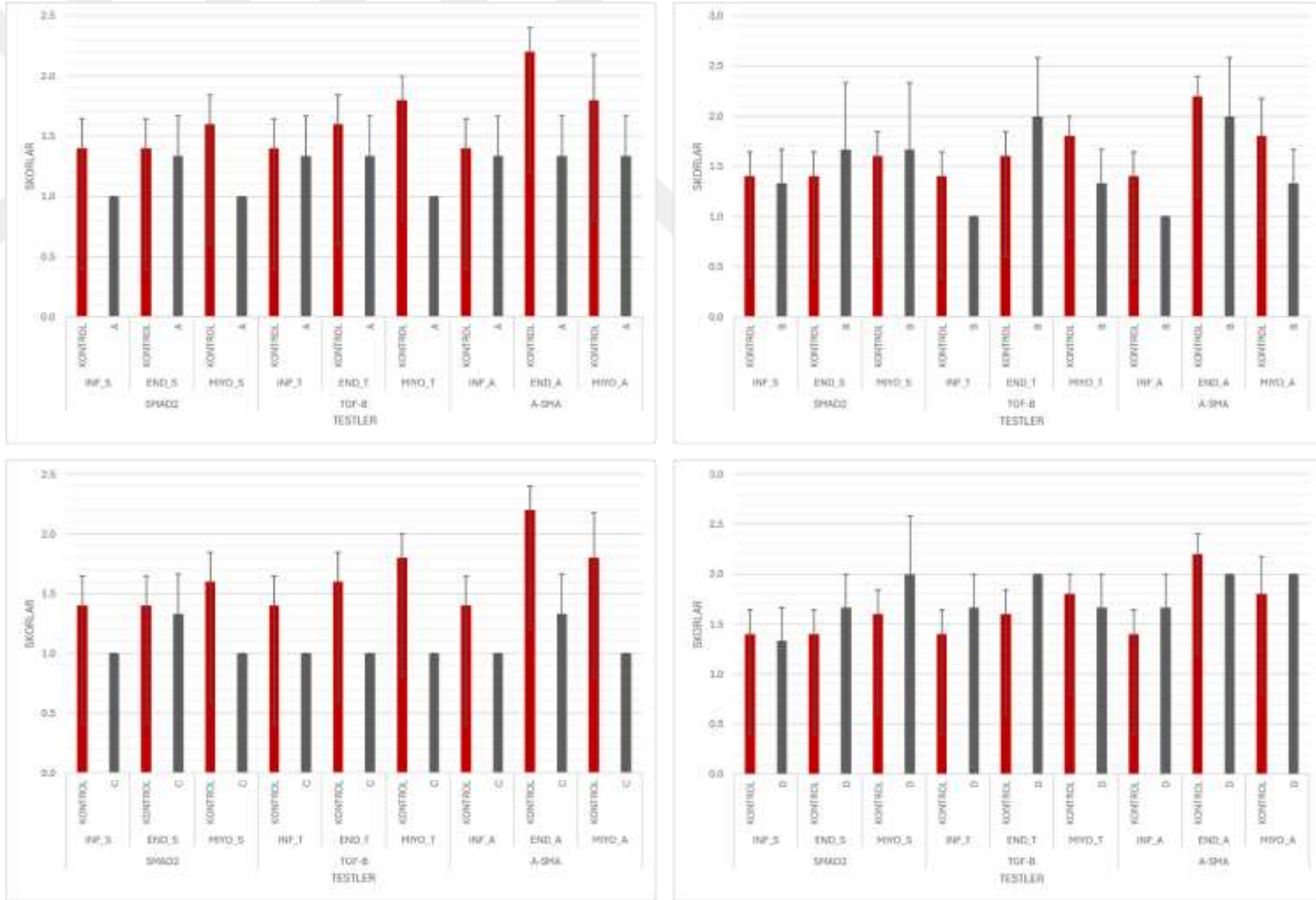
	Yedinci Gün			On Dördüncü Gün		
	<u>SMAD2</u>	<u>TGF-β</u>	<u>α-SMA</u>	<u>SMAD2</u>	<u>TGF-β</u>	<u>α-SMA</u>
A	+/+/+	+/+/+	+/+/+	+/+/+	+/+/+	+/+/+
B	-/-/-	+/+/+	+/+/+	+/-/-	+/-/+	+/+/+
C	-/-/-	-/-/-	-/-/-	+/+/+	+/+/+	+/+/+
D	-/-/-	-/-/-	-/-/-	+/-/-	-/-/+	-/+/-

Plazma ışımasının 24.saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde dikişli yaralar üzerinde immunohistokimyasal test sonuçlarını analiz ettiğimizde, yedinci günde ve on dördüncü günde tüm parametrelerde kontrolden düşük çıkan A grubunun beklenen yönde sonuçlar verdiğini, C grubunun ise on dördüncü günde kontrolden düşük skorlar ile beklenen sonuçları verdiği gözlemlenmektedir. İmmunohistokimyasal test analizlerine göre en olumlu sonuçlar çıkan grupların hematoksilen skorları incelenmiştir. Aşağıda her sırasıyla kontrol grubu, C grubundan seçilen bir hayvanın dikişli yaralarının histopatolojik görseli ve Tablo 4.8’de her bir görselin epitel ve skor durumu yer almaktadır.

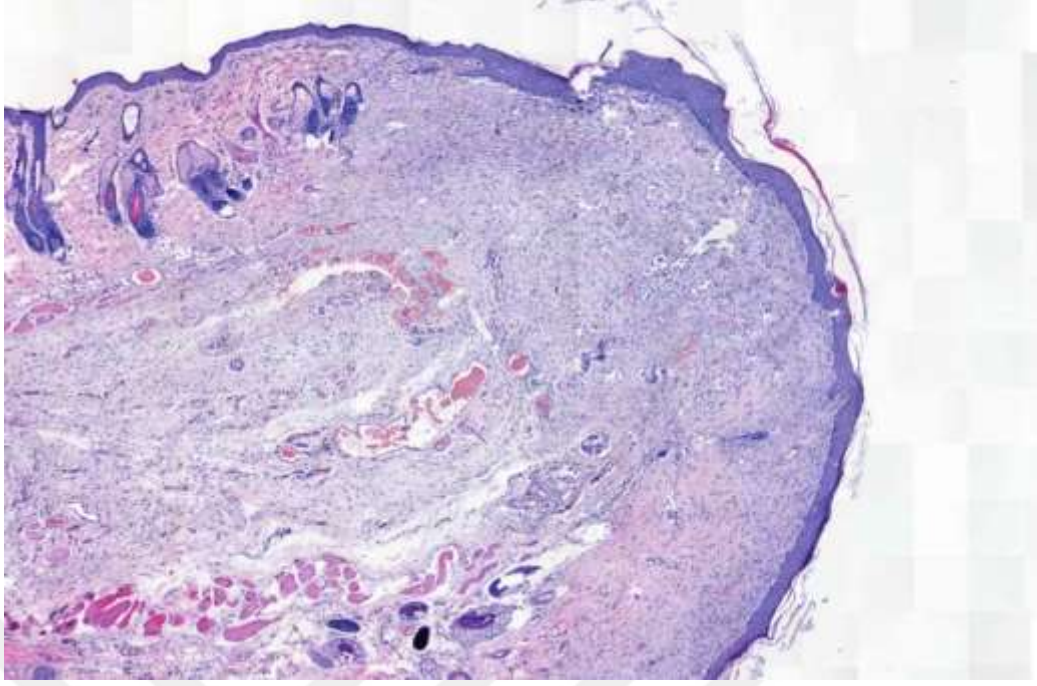
Hematoksilen skorlarına bakıldığında kontrol grubunda vasküler proliferasyon ve inflamasyon skorlarının orta düzeyde olması, dikişli yaralarda iyileşme sürecinin dengeli bir şekilde ilerlediğini, ancak inflamasyonun henüz tam olarak azalmadığını göstermektedir. Fibrozis ve granülasyon dokusu skorlarının yüksek olması, yara iyileşmesi sürecinin fibrotik ve granülasyon aşamalarında kaldığını ve potansiyel skarlaşma riskinin hala yüksek olduğunu işaret etmektedir. C grubuna bakıldığında, epitel intakt olmasına karşın, tüm parametreler kontrole eşit veya daha yüksek çıkmıştır.



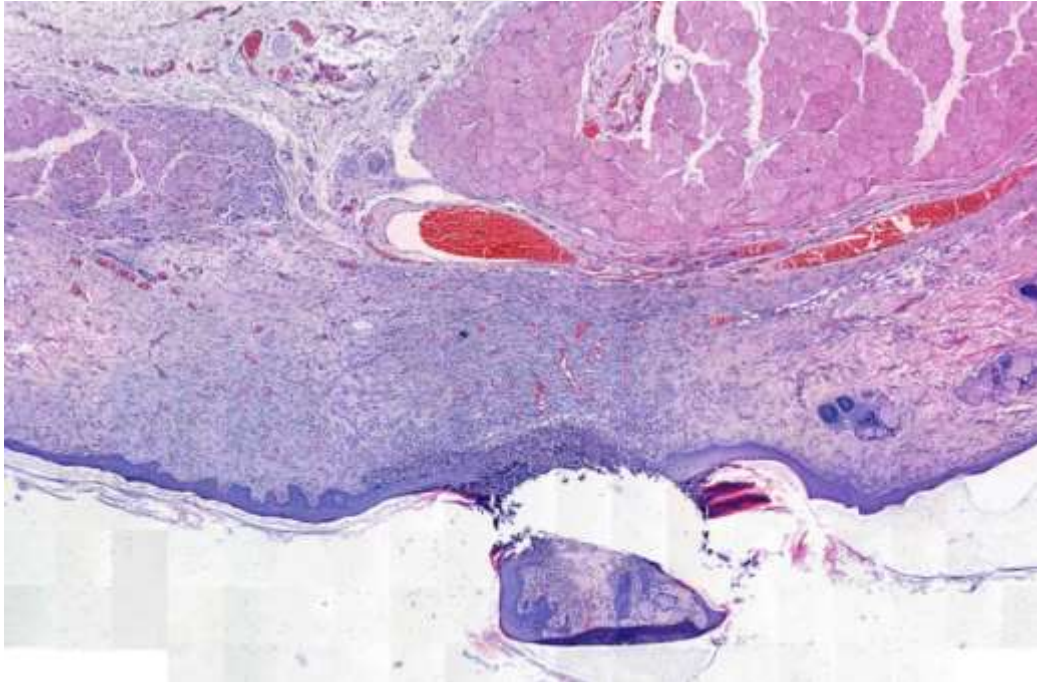
Şekil 4.19. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.20. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.21. Yirmi dördüncü saat, K5 hayvanının dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü



Şekil 4.22. Yirmi dördüncü saat, C6 hayvanının dikişli on dördüncü gün hematoksilen görüntüsü

Bu durum C grubunun moleküler düzeydeki sonuçlarının skar oluşumu riskinin azalttığını gösterse de hematoksilen sonuçları, yara iyileşmesinin henüz tam olarak dengelenmediğini ve doku düzeyinde inflamasyon ve fibrozisin kontrol altında olmadığını

işaret etmektedir. Bu uyumsuzluk moleküler düzeyde olumlu olsa da sürecin yavaş ilerlediğini bize gösteriyor olabilir.

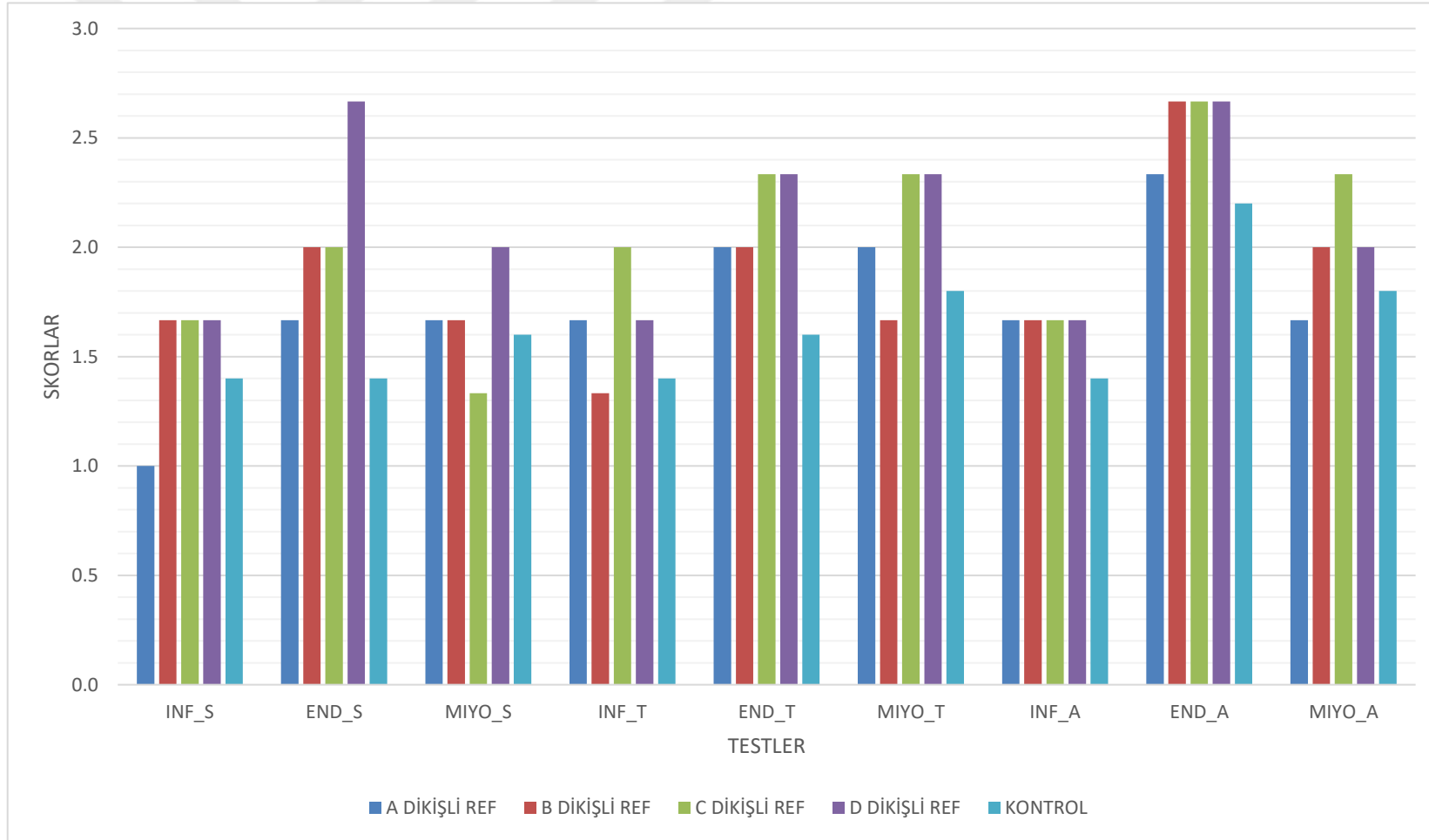
Şekil 4.23, 4.24, 4.25 ve 4.26’da immunohistokimyasal sonuçlarda referans yaraların kontrol grupları ile karşılaştırılmaları yapılmıştır. Grafikler incelendiğinde 0. Saatte plazma uygulanan hayvanların dikişsiz referans yaralarının tüm gruplarda kontrolden belirgin bir farkla düşük skorlarda olduğu gözükmemektedir. Aynı şekilde 24. Saat uygulamasında dikişsiz referans yaralarda da bu belirgin düşüş yakalanmıştır.

4.2. Kontraksiyon Analizleri

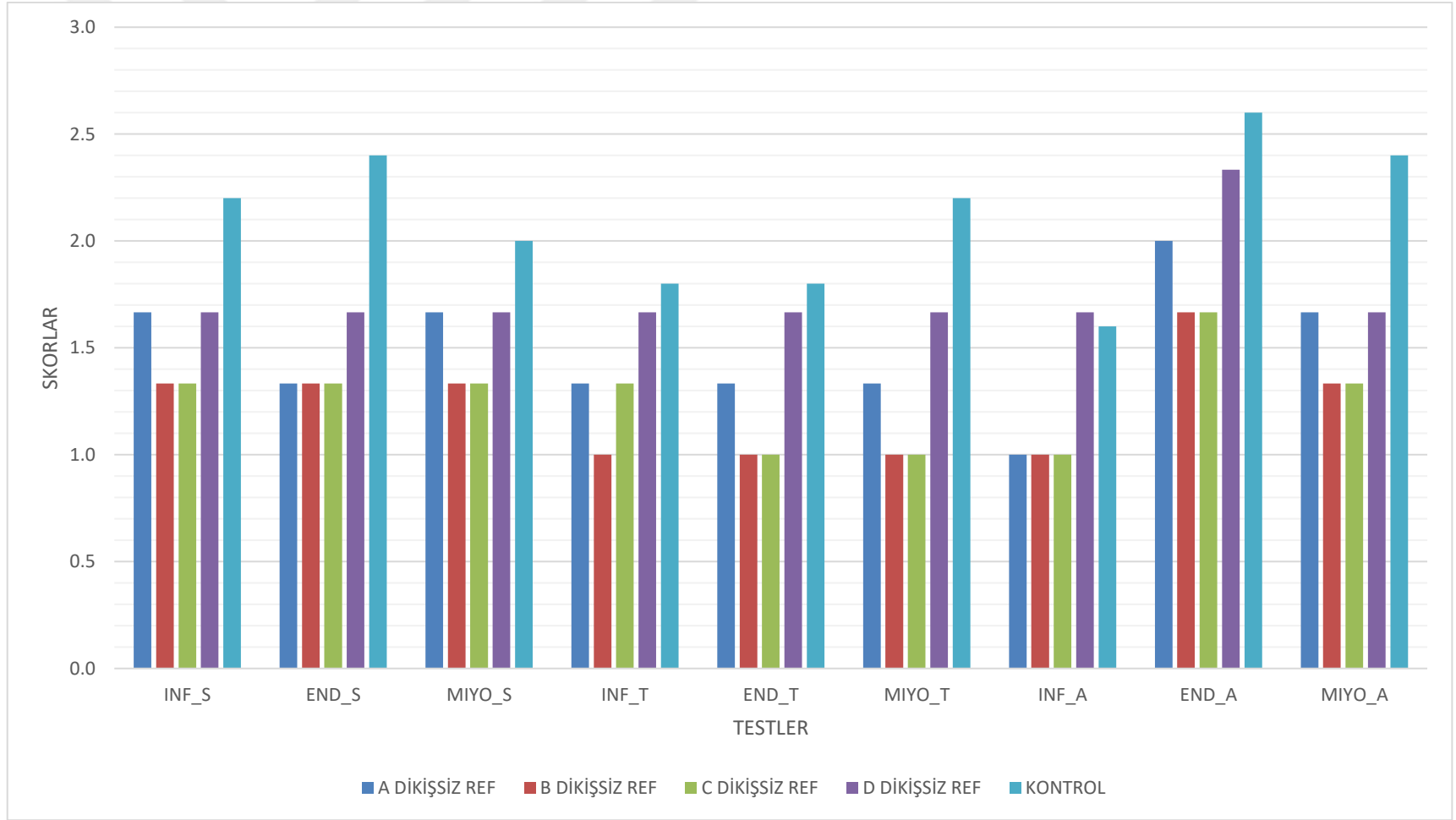
Yara iyileşme sürecinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaraların kontraksiyon boyutları cerrahi işlem sırasında ve takip eden yedinci ve on dördüncü günlerde ölçülmüştür. Çalışmada, yaralar "baklava deseni" şeklinde kesilmiş ve kısa ile uzun kenar uzunlukları kumpas yardımıyla hassas bir şekilde kaydedilmiştir. Bu yöntem, iyileşme sürecinde meydana gelen kontraksiyon (büzülme) değişikliklerini sayısal olarak değerlendirme için yapılmıştır. Önce ratların sırtlarındaki yaralara göre göre bir gruplandırma yapılmıştır: Araştırma kapsamında, ratların sırt bölgelerinde oluşturulan yaralar farklı gruplara ayrılarak plazma ışımasının ve dikiş uygulamasının yara iyileşmesi üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. Araştırma grupları şu şekilde kategorize edilmiştir:

- **E1:** 0. Saat, Dikişli Plazmalı (A, B, C, D, Kontrol)
- **E2:** 24. Saat, Dikişli Plazmalı (A, B, C, D, Kontrol)
- **E3:** 0. Saat, Dikişsiz Plazmalı (A, B, C, D, Kontrol)
- **E4:** 24. Saat, Dikişsiz Plazmalı (A, B, C, D, Kontrol)
- **E5:** 0. Saat, Dikişli Referans (A, B, C, D, Kontrol)
- **E6:** 24. Saat, Dikişli Referans (A,B,C,D, Kontrol)
- **E7:** 0. Saat, Dikişsiz Referans (A,B,C,D, Kontrol)
- **E8:** 24. Saat, Dikişsiz Referans (A,B,C,D, Kontrol)

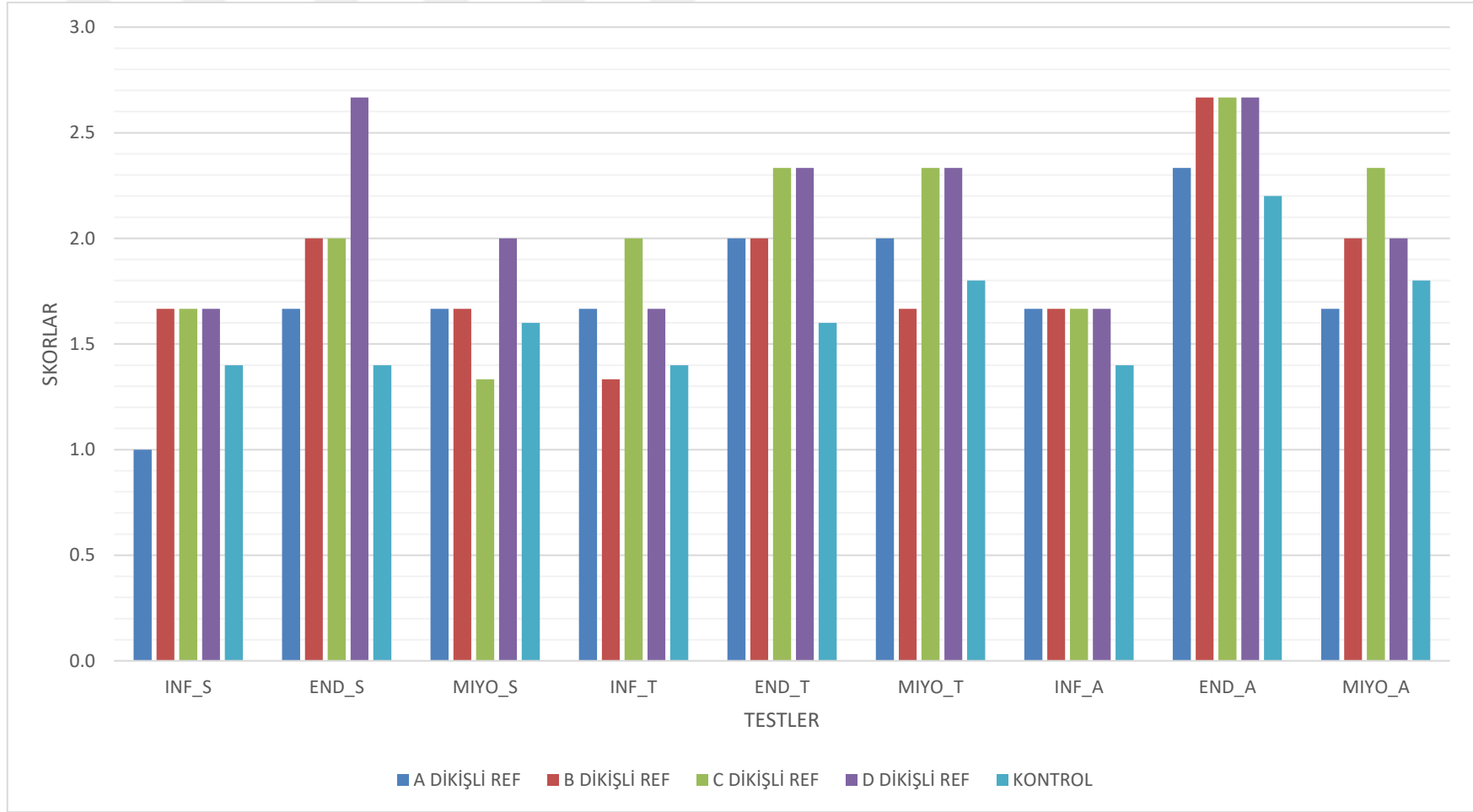
Her bir araştırma grubunun altındaki deney grupları (A, B, C, D ve K) içindeki kontraksiyon alanları yedinci ve on dördüncü günlerde karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki anlamlı farklar, ANOVA-One Way testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucu tablo 4.9’da özetlenmiştir.



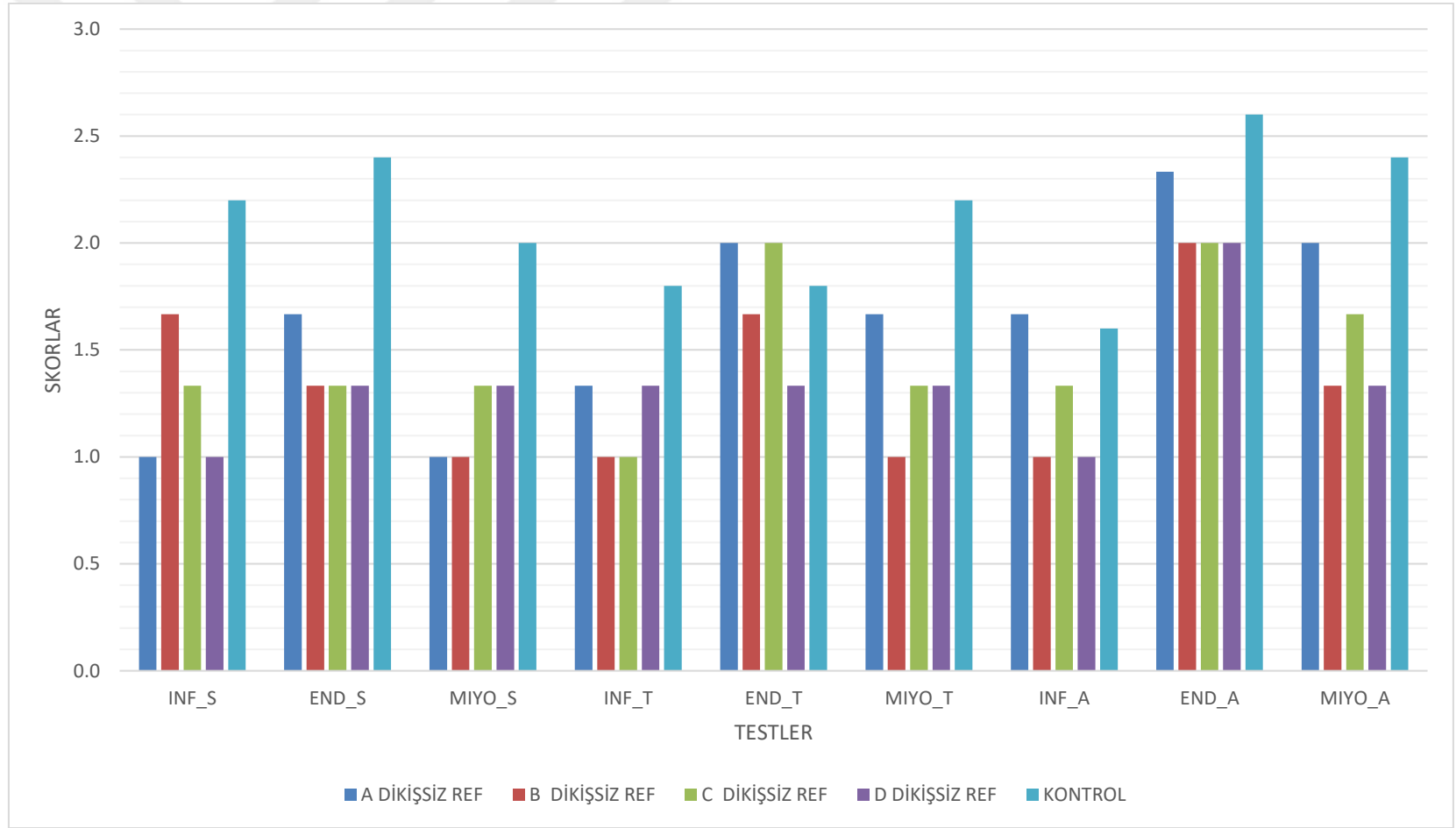
Şekil 4.23. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli referans yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.24. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz referans yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.25 Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli referans yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin yedinci gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.26 Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz referans yaralar üzerinde skar formasyonu hakkında bilgi veren belirteçlerin on dördüncü gün immunohistokimyasal skor tablosu. (A:Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)

Tablo 4.8. Yedinci ve on dördüncü günlerinde yara alanlarının kumpas ile ölçümünün ANOVA One Way testi ile analizi (E1:0. saat dikişli plazma yaralar, E2:24 saat dikişli plazma yaralar, E3: 0. Saat dikişsiz plazmalı yaralar, E4:24. saat dikişsiz plazmalı yaralar)

GÜNLER ARAŞTIRMA P
GRUPLARI

Yedinci Gün	E1	0.002
	E2	
	E3	0.001
		0.005
On Dördüncü Gün	E4	0.001

Tablo 4.10’da dikişli ve dikişsiz yaraların farklı uygulama saatlerinde yedinci ve on dördüncü günlerde yara alanlarının ortalamaları verilmiştir. Referans yaraların alanları kontrol grubu ile aynı çıktığı için tablo olarak yapılmamıştır.

- **Dikişli Gruplar (E1 ve E2)**

E1 (0. Saat): Dikişli plazma gruplarında 0. saatte, A ve B grubu yedinci gün itibarıyla nispeten Kontrol grubu ile yakın seyrederken, C ve D gruplarının alanları oldukça yüksektir. On dördüncü gün neredeyse tüm gruplar kontrol grubu ile aynı ilerlemiştir

E2 (24. Saat): Dikişli plazma gruplarında 24. saate ise yedinci günde, D grubu Kontrol grubu ile aynı kontraksiyon alanı ortalamasındadır. Diğer gruplara bakıldığında Kontrol grubundan daha yüksek yara alanına sahiptir.

- **Dikişsiz Gruplar (E3 ve E4)**

E3 (0. Saat): Dikişsiz gruplarda 0. saatte yedinci günde kontraksiyon oranı genel olarak Kontrol grubuna yakın ve benzer bir trend yakalamıştır.

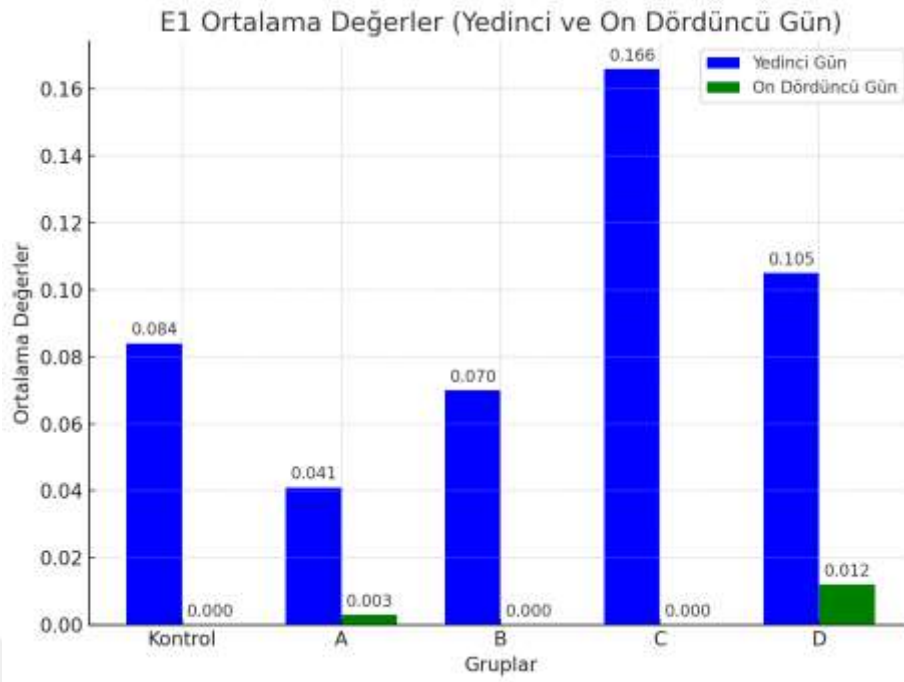
E4 (24. Saat): Dikişsiz gruplarda 24. saatte yedinci günde tüm gruplar 0. Saatteğine göre daha yüksek yara alanlara sahiptir. On dördüncü günde de bu trend devam etmektedir.

Genel bir yorum yapılacak olursa dikişli yaralarda C ve D grubu 0. Saatte yara alanlarının daha geç kapanmasını sağladığı ancak on dördüncü günde tüm yaralar benzer bir kapanma içerisinde olduğu, 24. saatte ise çok belirgin bir farkla D grubu dışında tüm grupların Kontrol grubuna göre daha yavaş bir kapanma gösterdiği gözükmemektedir. Dikişsiz yaralarda ise 24. saatte belirgin bir farkla 0. saate göre daha yavaş bir kapanma oluştuğu gözükmemektedir.

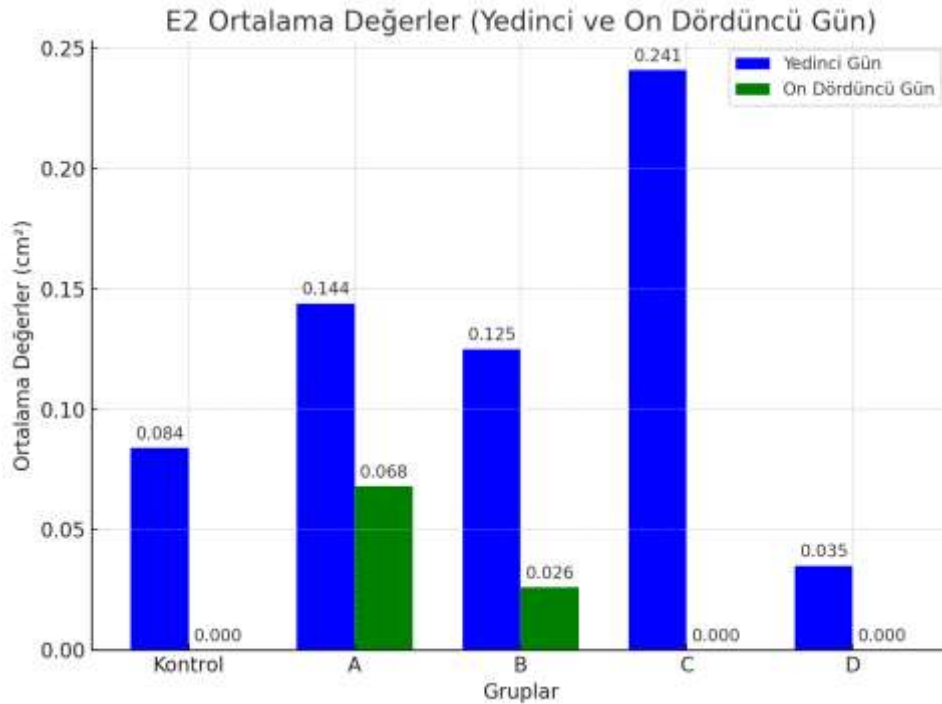
Tablo 4.9. Yirmi dördüncü saat ve 0. saat dikişli plazmalı ve dikişsiz plazmalı yaraların yedinci ve on dördüncü gün yara alanlarının ortalamaları (E1:0. saat dikişli plazma yaralar, E2:24 saat dikişli plazma yaralar, E3:0. saat dikişsiz plazmalı yaralar, E4:24. saat dikişsiz plazmalı yaralar)

E1	Ortalamlar		E3	Ortalamlar	
	Yedinci Gün (cm^2)	On Dördüncü Gün (cm^2)		Yedinci Gün (cm^2)	On Dördüncü Gün (cm^2)
Kontrol	0.084	0	Kontrol	0.512	0.037
A	0.041	0.003	A	0.36	0.059
B	0.07	0	B	0.36	0.003
C	0.166	0	C	0.511	0.024
D	0.105	0.012	D	0.31	0.023

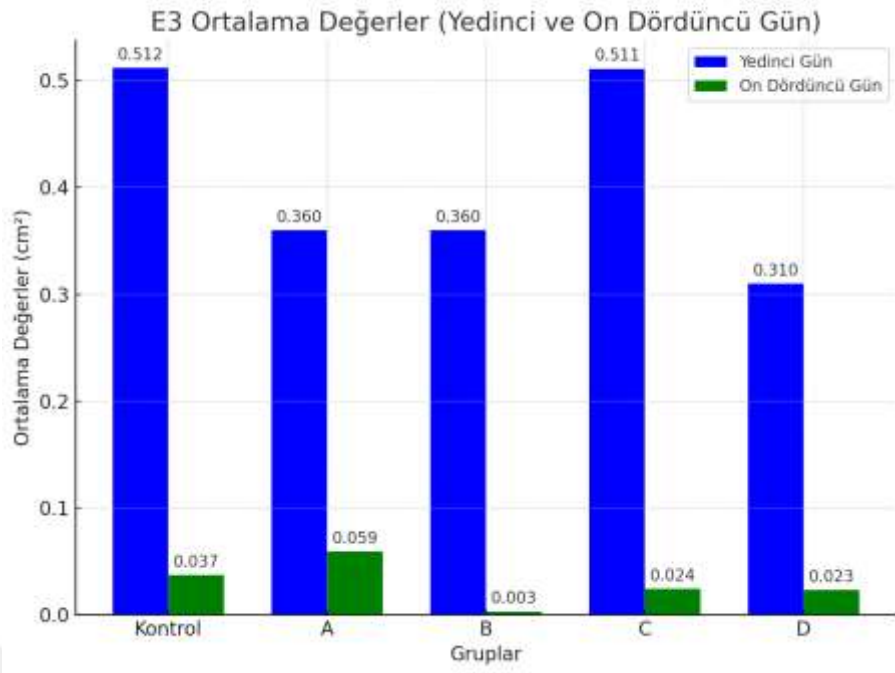
E2	Ortalamlar		E4	Ortalamlar	
	Yedinci Gün (cm^2)	On Dördüncü Gün (cm^2)		Yedinci Gün (cm^2)	On Dördüncü Gün (cm^2)
Kontrol	0.084	0	Kontrol	0.513	0.037
A	0.144	0.068	A	0.761	0.177
B	0.125	0.026	B	0.878	0.281
C	0.241	0	C	0.443	0.063
D	0.035	0	D	0.32	0.117



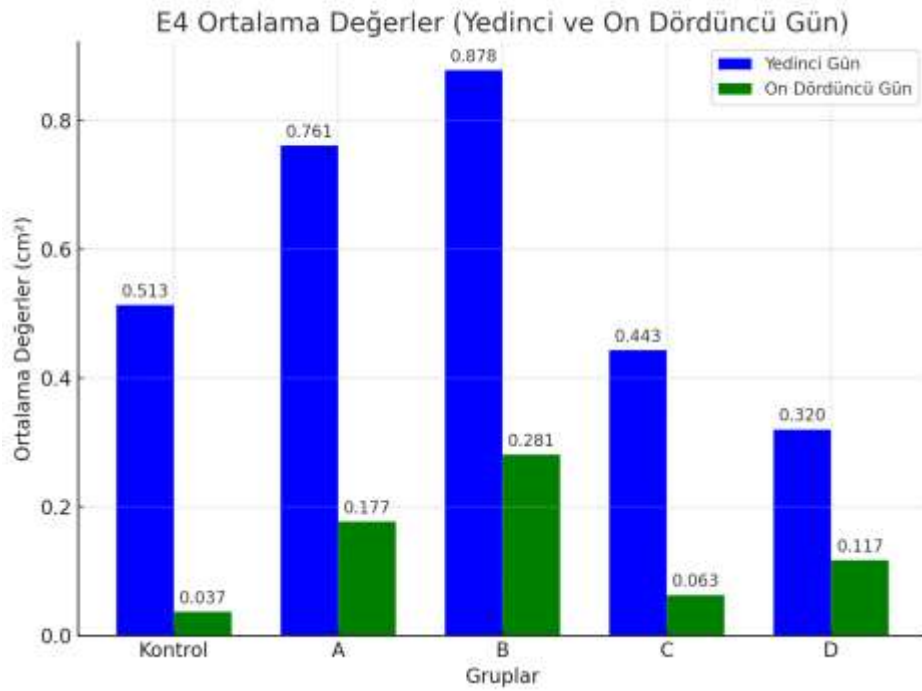
Şekil 4.27. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



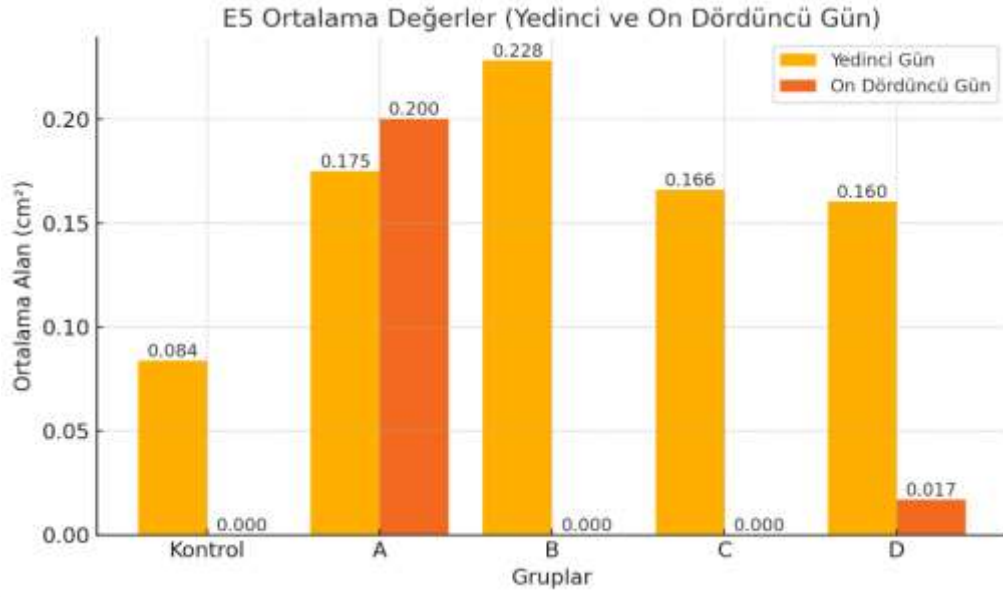
Şekil 4.28 Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



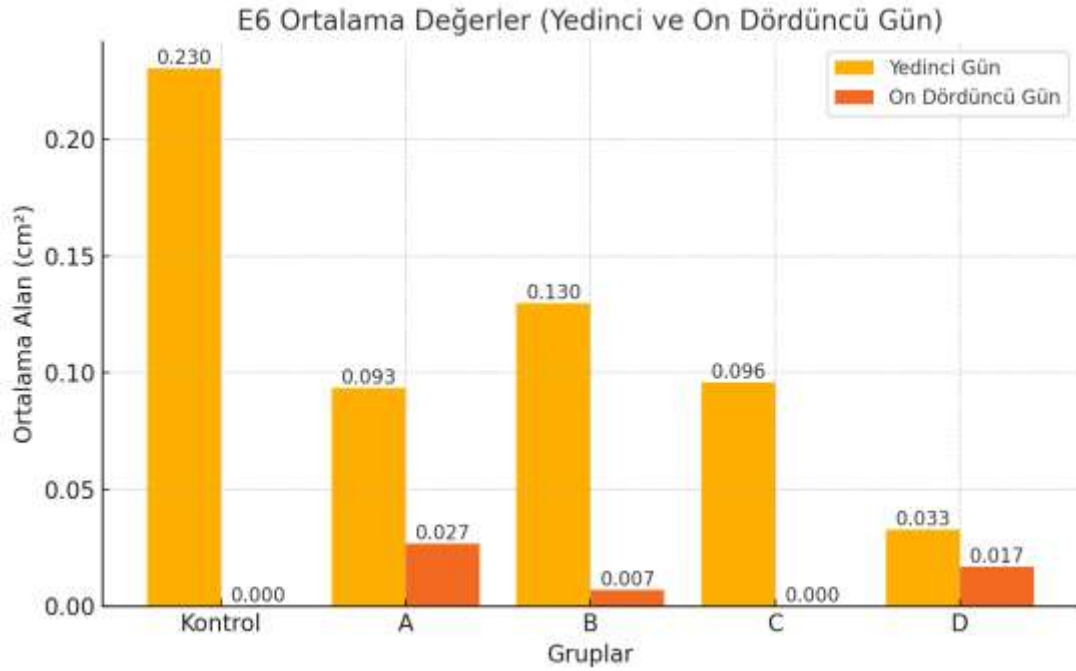
Şekil 4.29. Sıfırinci saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



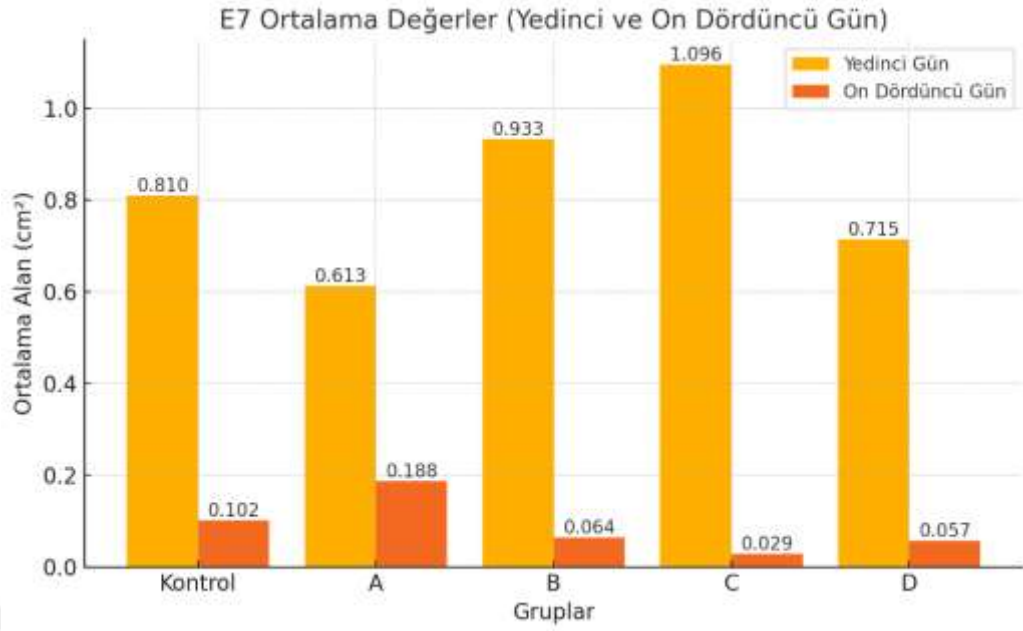
Şekil 4.30 Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



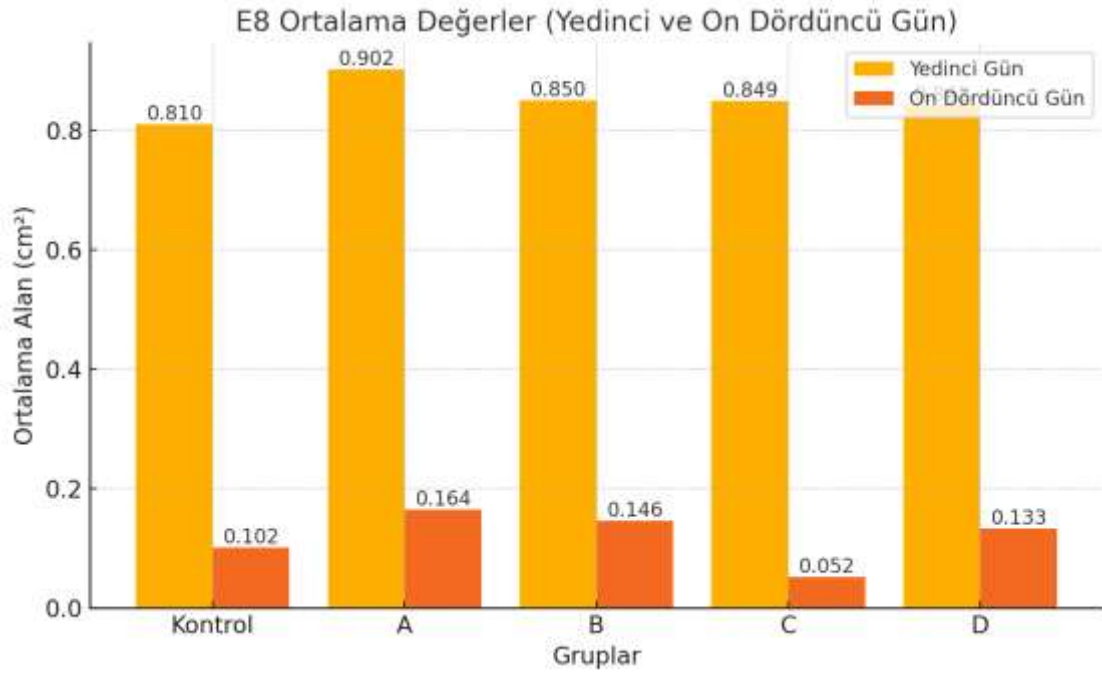
Şekil 4.31. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli referans yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.32. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişli referans yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 4.33. Sıfırıncı saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz referans yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)



Şekil 4.34. Yirmi dördüncü saatte uygulanan farklı güç ve süre parametrelerinde soğuk plazma uygulamasının dikişsiz referans yaraların yedinci ve on dördüncü gün kontraksiyon ortalamaları (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)

Yukarıda Şekil 4.27’den Şekil 4.31’e kadar E1’den E8’ kadar araştırma gruplarının kontrol ile bar grafiklerinin karşılaştırılması yer almaktadır. E1 ve E2 grupları incelendiğinde yirmi dördüncü saatte uygulanan plazma ışımasının sıfırıncı saat uygulamasının göre daha yavaş kontrakte olduğu özellikle on dördüncü gün A ve B gruplarının yara alanlarının hala açık olduğu gözükmemektedir. E3 ve E4 gruplarında dikişsiz yaralarda dikişliye göre daha yavaş kontrakte olduğu, özellikle on dördüncü günde yirmi dört saat sonra uygulanan plazma ışımasının yara alanının daha yavaş kapanmasına sebep olduğu gözükmemektedir. E5 ve E6 gruplarında ise referans dikişli yaralarda iki uygulama arasında dikkate değer bir fark çıkmamıştır. Ancak E7 ve E8 dikişsiz referans yara grupları dikişlilere göre hem yedinci hem de on dördüncü günde daha yavaş bir kontraksiyon hızı göstermektedir.



5. TARTIŞMA

Plazma sistemlerinde uygulama gücü ve süresinin biyolojik dokular üzerindeki etkilerinin farklılık gösterdiği, tezin giriş kısmında detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Çalışmamız sonucunda, farklı güç ve sürelerde, dikişli ve dikişsiz yaralarda, plazma uygulamasının farklı zamanlarda biyolojik dokulardan alınan yanıtların değişiklik gösterdiği gözlemlenmiştir. Yapılan istatistik analizleri sonucu gruplar kontrol ile karşılaştırılmış, özellikle skar formasyonu hakkında bilgi veren immunohistokimyasal test sonuçlarına bakıldığında genellikle plazma ile muamele edilen yaraların kontrol grubuna kıyasla daha düşük skor ortalamaları olduğu gösterilmiştir. İyi sonuçlar elde edilen grupların morfolojik incelemesi olan hematoksilin boyalamasında incelenen parametrelerin skorları irdelenmiştir. Moleküler düzeyde pozitif çıkan gruplar arasında doku morfolojisi açısından skarlaşmaya gidebilecek yaralar tespit edilmiştir.

5.1. Plazma Uygulama Gününün Karşılaştırılması

Deneyssel bulgular kısmında, her bir grubun kontrol grubuna göre karşılaştırmaları yapılmıştır. Bu başlık altında, A, B, C ve D gruplarının 0. saat ve 24. saat plazma uygulamalarına ait immunohistokimyasal skor ortalamalarının karşılaştırılması yapılacaktır. Amaç, grupların hangi plazma uygulamasında skar formasyonunun oluşmaması için daha düşük skorlar elde ettiğini belirlemektir. Aşağıdaki tablolarda, her bir grubun 0. saat ve 24. saat histopatolojik skor ortalamaları karşılaştırılmıştır.

- Skor değeri düşük olan uygulama saati ✓ ile işaretlenmiştir (beklenen sonuç).
- Skor değerleri iki uygulama saatinde de eşit ise = ile belirtilmiştir.

Aşağıdaki tablo 5.1 incelendiğinde, dikişsiz yaralara yapılan plazma işlemlerinde 24. Saat grubunun daha etkili sonuçlar verdiği görülmektedir. Bunun sebebinin yaraların 24 saat sonra inflamatuvar sürecinin 0. saate göre azalmış olduğu için plazma uygulamasının inflamasyonu tetiklemek yerine dengeleyici bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir. Kontraksiyon analizlerinde, dikişsiz yaralara 24. saatte uygulanan plazmanın, 0. saate kıyasla daha yavaş bir yara kapanmasına neden olduğu deneyssel bulgularda belirtilmiştir. Literatürde yara alanının yavaş kapanmasının skar formasyonunu azalttığı bilindiğinden,

histopatolojik skorlar ile kontraksiyon analizleri arasında bir korelasyon yakalandığı düşünülmektedir

Tablo 5.1. On dördüncü gün dikişsiz yaraların sıfırıncı saat ve yirmi dördüncü saat plazma uygulamalarının histopatolojik skorlarının karşılaştırılması A grubu (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)

A	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT	✓	✓	=	✓	✓		✓	=	=
24. SAAT						✓			
B	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
C	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
D	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Deneysel bulgular başlığında immunohistokimyasal skorlar değerlendirildiğinde, 24. saat grubundan B, C ve D gruplarının çoğu parametrede kontrol grubuna kıyasla beklenen yönde etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Grupların doku morfolojisi incelendiğinde de D grubun epiteli intakt ve diğer parametrelerde (vasküler proliferasyon, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon) en düşük seviyede olması, yara iyileşmesinin tamamlanmaya yakın olduğunu ve skar oluşumu riskinin minimuma indirildiğini göstermiştir. Bu sebeple, D grubunun analizlerde yara iyileşmesi ve skar formasyonu açısından en optimum koşulları sağladığı bulunmuştur.

Tablo 5.2 incelendiğinde dikişli yaralara yapılan işlemlerde 0. saat grubunun daha etkili sonuçlar verdiği gözükmemektedir. Bunun sebebinin dikişli yaralarda yaralanmayı

takiben inflamatuvar hücreler hızlıca yara bölgesine toplanması ve inflamasyon sürecinin güçlü bir şekilde başlamasına neden olabilir.

Tablo 5.2. On dördüncü gün dikişli yaraların sıfırıncı saat ve yirmi dördüncü saat plazma uygulamalarının histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)

A	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT		✓	=	=	✓	=	✓	=	=
24. SAAT	✓								

B	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT	✓	✓	✓		✓	✓		✓	
24. SAAT				=			=		=

C	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	=	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

D	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
24. SAAT	=								

Plazmanın antimikrobiyal özellikleri dikişin oluşturabileceği enfeksiyon riskini düşürerek iyileşme sürecini olumlu etkileyebilir. Kontraksiyon analizlerinde, dikişli yaraların 0. saat uygulamalarının, 24. saat uygulamalarına göre kontrol grubuyla benzer değerlere sahip olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar, dikişli yaraların normal yara kapanma sürecini sürdürürken, immunohistokimyasal sonuçlar olarak en iyi skor değerlerine ulaştığını göstermektedir. Deneysel bulgular başlığında yer alan immunohistokimyasal skorlar değerlendirildiğinde, 0. saat grubunda A ve B gruplarının çoğu parametrede beklenen yönde etki ettiği gösterilmiştir. Hematoksilen boyalamasında bakılan parametrelerdeki skor değerlerine bakıldığında A ve B grubundaki yaraların skorlarının kontrol grubundan düşük çıktığı belirtilmişti. Doku morfolojisi ve moleküler sonuçların birbiri ile örtüşmesi yaranın

optimum koşullarda iyileştiği bilgisini bize vermektedir. Bu sebeple dikişli yaralarda 0. saat grubunda A ve B grubunun etkili olduğu söylenebilir.

Tablo 5.3 On dördüncü gün dikişli referans yaraların sıfırncı saat ve yirmi dördüncü saat plazma uygulamalarının histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)

A	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
B	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
C	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
D	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

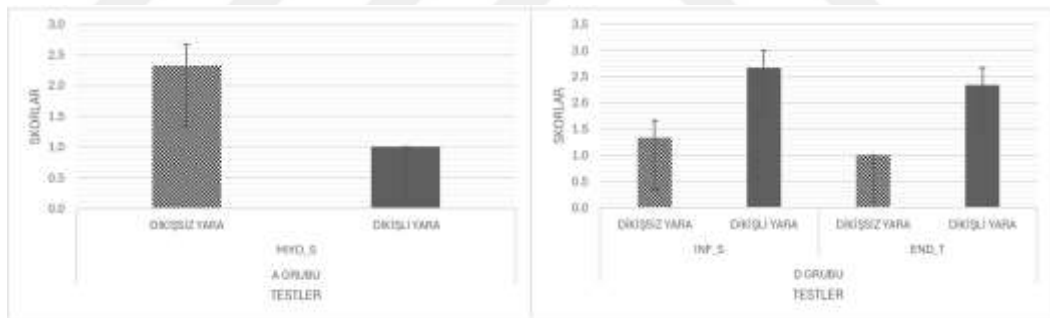
Tablo 5.4 On dördüncü gün dikişsiz referans yaraların sıfırncı saat ve yirmi dördüncü saat plazma uygulamalarının histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)

A	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT		✓		=	✓	✓	✓	✓	✓
24. SAAT	✓		✓						
B	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT	✓	=		=	✓	=	=	✓	=
24. SAAT			✓						
C	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT	=	=	=		✓	✓	✓	✓	✓
24. SAAT				✓					
D	SMAD2			TGF-B			A-SMA		
	INF_S	END_S	MIYO_S	INF_T	END_T	MIYO_T	INF_A	END_A	MIYO_A
0. SAAT									
24. SAAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Referans dikişli yaraların uygulama günlerindeki farklılıkları incelendiğinde 24. saat uygulamasının dikişli referans yaralar üzerinde daha etkili olduğu, dikişsiz referans yaralara bakıldığında ise yine 24. saat uygulamasının skar formasyonu açısından daha etkili olduğu gözükmemektedir.

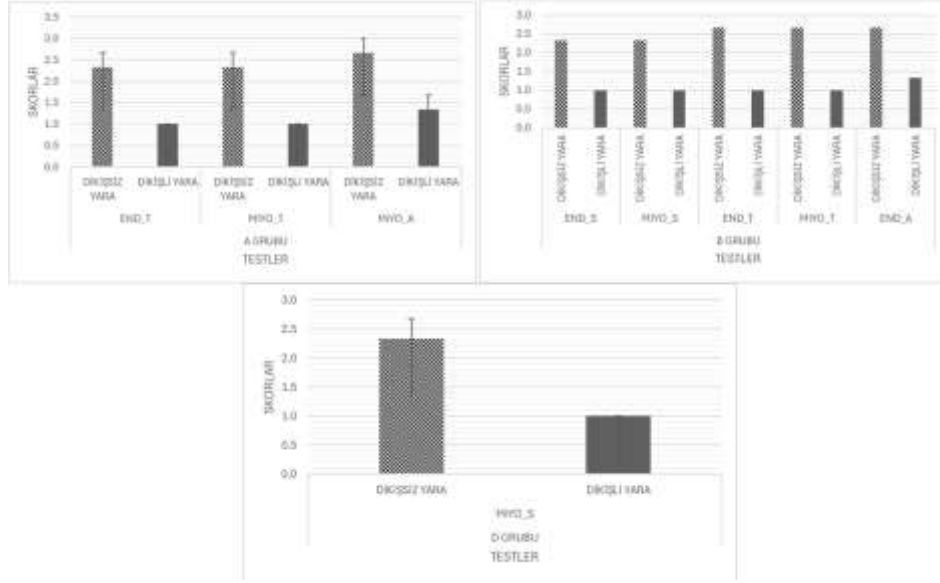
5.2.Dikişli ve Dikişsiz Yaraların Karşılaştırılması

Yara iyileşme süreci, yaranın tipi, çevresel koşullar, uygulanan tedavi yöntemleri ve yara kapanma şekline bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Dikişli ve dikişsiz yaralar, bu bağlamda farklı biyomekanik ve biyolojik özellikler sergiler. Dikişli yaralarda, yara kenarlarının fiziksel olarak bir araya getirilmesi yara stabilitesini artırırken, dikişsiz yaralarda bu stabilitenin olmaması inflamasyon ve kontraksiyon gibi süreçlerin farklı şekilde ilerlemesine yol açacaktır. Bu başlık altında, dikişli ve dikişsiz yaralarda plazma uygulamalarının etkisi incelenecek, her iki yara tipindeki iyileşme süreçleri histopatolojik skorlar, kontraksiyon analizleri ve inflamatuvar yanıtlar gibi kriterler açısından değerlendirilecektir.

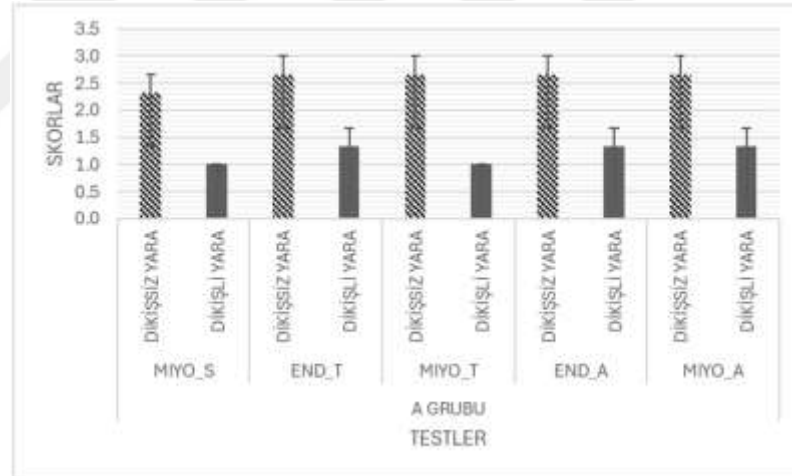


Şekil 5.1. Sabit Güç, sürede sıfırinci saatte plazma uygulamasının yedinci günde dikişli ve dikişsiz yaralarda histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)

Şekil 5.1, 5.2 ve 5.3 incelendiğinde, dikişli ve dikişsiz yaraların skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan parametrelerde bile dikişli yaraların skorlarının genellikle daha düşük olduğu gözükmemektedir. Bu bulgu, dikişli yaraların iyileşme sürecinin plazma uygulamalarıyla daha etkin bir şekilde desteklenebileceğini göstermektedir.



Şekil 5.2. Sabit Güç, Süre ve sıfırıncı saatte plazma uygulamasının on dördüncü günde dikişli ve dikişsiz yaralarda histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)



Şekil 5.3. Sabit Güç, Süre ve yirmi dördüncü saatte plazma uygulamasının on dördüncü günde dikişli ve dikişsiz yaralarda histopatolojik skorlarının karşılaştırılması (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2, C: Güç2Süre1, D: Güç2Süre2)

Özellikle TGF- β ve SMAD2 belirteçlerinde dikişli yaraların daha düşük skorlar elde etmesi, plazma uygulamasının fibroblast aktivitesi ve endotelial düzenleme üzerindeki etkilerini vurgulamaktadır. Dikişli yaralarda plazma uygulamasının, dikişlerin potansiyel enfeksiyon riskini azaltarak doku mikroçevresini iyileştirdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu durumun dikiş materyalinin plazma ile etkileşiminden kaynaklanan fiziksel ve kimyasal özellikler ile de ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir.

Dikişli yaralarda, yara kenarlarının fiziksel olarak birbirine yaklaştırılması, iyileşme sürecini dikişsiz yaralara kıyasla farklı bir şekilde etkileyebilir. Kontraksiyon analizi sonuçları, dikişli yaraların yara alanlarının dikişsiz yaralara göre daha hızlı bir kapanma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bunun temel nedeni, dikişli yaralarda yara kenarlarının yakınlığı ve plazma uygulamasının bu fiziksel yakınlık sayesinde daha etkin bir etki göstermesi olabilir. Bu fiziksel avantaj, plazmanın doku üzerindeki etkisini artırarak fibroblastların daha hızlı aktivasyonuna ve granülasyon dokusu oluşumunun hızlanmasına olanak tanıyabilir.

Deney esnasında dikişli yaraya plazma ışıması ile muamele ederken dikiş yüzeyine plazmanın daha kuvvetli ve belirgin bir atlayış yaptığı gözlemlenmiştir. Bu durum plazmanın iyonize gazların yüksek enerji taşımamasından kaynaklı dikiş materyalinin yüzeyinde yük yoğunlaşmasının meydana gelebileceği düşündürmektedir. Plazma ile dikiş materyali arasındaki potansiyel farktan plazma arkı daha sert atlamasına yol açabilir. Plazma, nötr reaktif türler (ROS ve RNS gibi radikaller) ve farklı yüklü parçacıkların bir kombinasyonunu içerir. Plazma ışıması nötr bir yapı sergilese de ışıma içerisindeki farklı yük parçacıklarının yüzeyde farklı dağılımlara yol açabileceği düşünülmektedir [113]. Dikişli yaralarda kullanılan sütür malzemesinin yüzey enerjisi, plazma ışımasının yoğunlaşmasına neden olabilir ve bu da daha etkin bir ışıma etkisi oluşturabilir. Bu araştırmada, bu etkinin literatürde ilk kez tespit edildiği ve plazma uygulamalarında dikiş materyali ile yüzey enerjisi arasındaki ilişkiye dikkat çekilmesi gerektiği ortaya konmuştur. Dikişsiz yaralarda bu etki daha homojen bir yüzey üzerine dağılırken, dikişli yaralarda lokal bir yük birikim noktası oluşturabileceği düşünülmektedir.

Yaraların hematoksil-eozin boyaması ile bakılan rutin morfolojik sonuçları EK 1 de verilmiştir.

5.3. Referans Yaraların Karşılaştırılması

Yaraların immunohistokimyasal, hematoksil-eozin ve kontraksiyon analizleri sonucunda, kontrol grubu ile deney grubundaki plazma uygulanmamış referans yaralar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu bulgular, plazma uygulanmayan referans yaraların yara iyileşme sürecinin ve moleküler düzeyde skar dokusu belirteçlerinin kontrol grubuyla benzer seviyelerde olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, plazmanın reaktif türleri kan dolaşımı yoluyla uzak dokulara taşıdığına dair bir kanıt elde edilememiştir. TAS/TOS sonuçlarında da herhangi bir tutarlılık yakalanmamıştır.

6. SONUÇ VE GELECEK

Bu çalışma, soğuk atmosferik plazmanın yara iyileşmesi ve skar formasyonundaki etkinliğini incelemeyi amaçlamış ve plazma uygulamalarının farklı güç, süre ve uygulama günü parametreleri altında dikişli ve dikişsiz yaralar üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmiştir. Çalışmada, plazma cihazının iki farklı gücü (35 Watt ve 55 Watt), iki farklı süresi (2 dakika ve 5 dakika) ve uygulama zamanlamaları (0. Saat ve 24. Saat) kullanılarak dikişli ve dikişsiz yaralar üzerindeki etkiler immunohistokimyasal testler, yara kontraksiyon analizleri ve rutin hematoksilen analiz parametreleri açısından incelenmiştir.

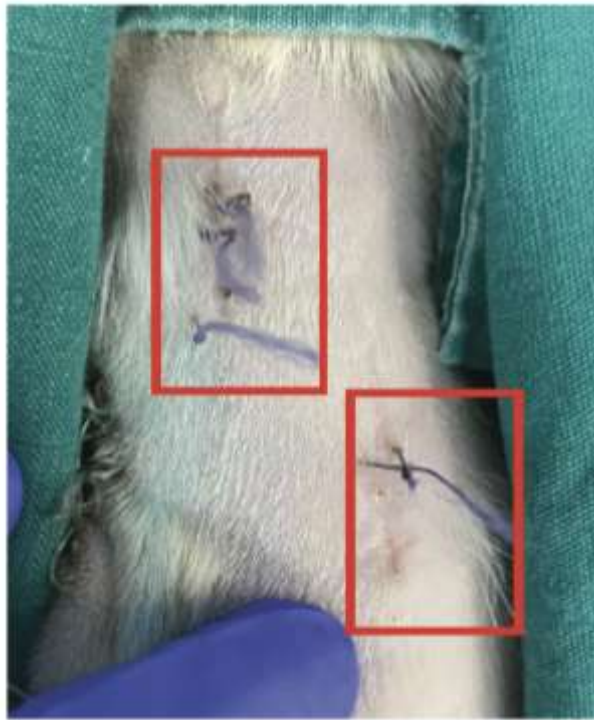
Çalışmada literatürde ilk kez üç farklı parametre ile skar formasyonu detaylıca incelenmiştir. Aynı zamanda plazma uygulama günü parametresi ilk defa bu çalışmada test edilmiştir. Üç farklı parametrenin hem dikişli hem de dikişsiz yaralarda değerlendirilerek plazma etkisinin yara iyileşmesi ve skar formasyonunda etkiler karşılaştırılmıştır. İmmunohistokimyasal skar parametrelerinin ilk kez bu çalışmada detaylı analizi yapılmış, elde edilen bulgular, dikişli ve dikişsiz yaraların plazma etkisi altında farklı sonuçlar verdiğini göstermiştir.

Dikişsiz yaralarda 24. Saatte uygulanan plazma gruplarının kontrol grubuna kıyasla daha düşük skar belirteçlerine sahip olduğunu ortaya koymuştur. D grubu (Güç 2Süre 2: 55 W, 5 dk) tüm test analizlerinde en olumlu sonuçları vermiştir. Bu grup, özellikle rutin hematoksilen analizlerinde bakılan granülasyon dokusu, fibrozis ve inflamasyon parametrelerinde de skorlarında istenilen yönde etkiler göstermiştir. Ayrıca 24. Saatte plazma uygulanan grubun yara kontraksiyon analizleri diğer gruplara göre daha yavaş ilerlemiştir. Bu sebeple dikişsiz yaraların 24. Saatte plazma uygulanmasının inflamasyonu tetiklemek yerine dengeleyici bir rol oynayarak yara iyileşme sürecini optimize ettiği ve skar oluşumunu azalttığı kanıtlanmıştır.

Dikişli yaralarda plazma uygulamasının 0. Saatte daha etkili olduğu görülmüştür. Bu bulgu, dikişli yaraların fiziksel olarak stabil bir çevreye sahip olmasının plazma uygulamasını daha etkin kıldığına işaret etmektedir. A ve B grubu (Güç 1Süre 1: 35W, 2dk; Güç1Süre2: 35 W, 5dk) moleküler düzeyde tüm belirteçlerde en düşük skorlara ulaşmış ve histopatolojik değerlendirmelerde en olumlu sonuçları vermişlerdir. Kontraksiyon analizi

sonuçlarına göre, dikişli yaraların yara kapanma sürecinin dikişsiz yaralara kıyasla daha hızlı olduğu tespit edilmiş ancak kontrol grubu ile de aynı trendde olduğu belirtilmiştir.

Deney esnasında fark edilen bir başka gözlem ise dikişli yaralara plazma ışıması yaptıktan 5-6 gün sonra dikiş materyalinin plazma tutulmayan dikiş materyaline göre oldukça hızlı bir şekilde degrede olduğudur. Aşağıdaki Şekil 6.1’de sağ alttaki yara plazma ışımasını maruz bırakılan dikişli yara, üstteki ise plazma ışıması yapılmayan bir yaradır. Bu gözlem sonucu literatürde yapılan araştırmalarda soğuk plazmanın farklı dikiş ipliklerinin in vitro ortamda biyofilm tabakasının azaltılması ve degradasyonunu inceleyen çalışmalara rastlanılmıştır.



Şekil 6.1. Plazma ışıması yapılan yarada dikiş ipliğinin plazma ışıması yapılmayan yaraya göre degrede olması

Yaptıkları çalışma sonucunda dikiş ipliklerine plazma ile muamele sonrasında bakteri kolonilerinde azalma olduğu ve bazı iplik türlerinin daha hızlı degradasyona uğradıklarını belirtmişlerdir. Ancak literatürde in vivo ortamda herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Dikiş materyalinin canlı ortamda plazma ışımasına maruz bırakılması, bu materyalin in vitro ortamda görülen degradasyonuna kıyasla farklılıklarını ortaya koymayı amaçlayan gelecekteki çalışmaların temelini oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] F. B. Niessen, P. H. M. Spauwen, J. Schalkwijk, and M. Kon, “On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 104, no. 5, pp. 1435–1458, Oct. 1999, doi: 10.1097/00006534-199910000-00031.
- [2] X. F. Wang et al., “Potential effect of non-thermal plasma for the inhibition of scar formation: a preliminary report,” *Scientific Reports* 2020 10:1, vol. 10, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-57703-6.
- [3] M. B. Witte and A. Barbul, “General Principles Of Wound Healing,” *Surgical Clinics of North America*, vol. 77, no. 3, pp. 509–528, Jun. 1997, doi: 10.1016/S0039-6109(05)70566-1.
- [4] J. G. Powers, C. Higham, K. Broussard, and T. J. Phillips, “Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 74, no. 4, pp. 607–625, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.JAAD.2015.08.070.
- [5] Z. M. Peled, G. S. Chin, W. Liu, R. Galliano, and M. T. Longaker, “Response To Tissue Injury,” *Clin Plast Surg*, vol. 27, no. 4, pp. 489–500, Oct. 2000, doi: 10.1016/S0094-1298(20)32755-3.
- [6] N. A. Monteiro-Riviere, “Comparative Anatomy, Physiology, and Biochemistry of Mammalian Skin,” *Dermal and Ocular Toxicology*, pp. 3–71, Nov. 2020, doi: 10.1201/9781003069126-2.
- [7] T. Marjukka Suhonen, J. A. Bouwstra, and A. Urtti, “Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations,” *Journal of Controlled Release*, vol. 59, no. 2, pp. 149–161, May 1999, doi: 10.1016/S0168-3659(98)00187-4.
- [8] A. Kulukian and E. Fuchs, “Spindle orientation and epidermal morphogenesis,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 368, no. 1629, Nov. 2013, doi: 10.1098/RSTB.2013.0016.
- [9] P. Ernfors, “Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes,” *Exp Cell Res*, vol. 316, no. 8, pp. 1397–1407, May 2010, doi: 10.1016/J.YEXCR.2010.02.042.
- [10] A. Uysal, F. Oltulu, D. Çalık Kocatürk, and B. Özdil, “Deri ve deri eklerinin embriyolojik gelişimi,” *Dermatoloji Dergisi*, vol. 1, no. 1, pp. 1–10, Sep. 2016.

- [11] M. Yusuf Tepebaşı and N. Şahin Calapoğlu, “Yara iyileşmesinin hücresel ve moleküler mekanizması,” *SDÜ Tıp Fak Dergisi*, p. 7, Mar. 2017.
- [12] B. M. Borena et al., “Regenerative Skin Wound Healing in Mammals: State-of-the-Art on Growth Factor and Stem Cell Based Treatments,” *Cell Physiol Biochem*, vol. 36, no. 1, pp. 1–23, May 2015, doi: 10.1159/000374049.
- [13] W. Ma et al., “Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue,” *Clin Exp Dermatol*, vol. 26, no. 7, pp. 592–599, Oct. 2001, doi: 10.1046/J.1365-2230.2001.00905.X.
- [14] G. S. Ashcroft, M. A. Horan, and M. W. J. Ferguson, “Aging Is Associated with Reduced Deposition of Specific Extracellular Matrix Components, an Upregulation of Angiogenesis, and an Altered Inflammatory Response in a Murine Incisional Wound Healing Model,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 108, no. 4, pp. 430–437, Apr. 1997, doi: 10.1111/1523-1747.EP12289705.
- [15] P. A. Hebda, M. A. Collins, and M. D. Tharp, “Mast Cell and Myofibroblast in Wound Healing,” *Dermatol Clin*, vol. 11, no. 4, pp. 685–696, Oct. 1993, doi: 10.1016/S0733-8635(18)30221-3.
- [16] H. A. Wallace, B. M. Basehore, and P. M. Zito, “Wound Healing Phases,” *StatPearls*, Jun. 2023, Accessed: Jan. 28, 2025.
- [17] D. I. Latoni, D. C. McDaniel, H. Tsao, and S. S. Tsao, “Update on the Pathogenesis of Keloid Formation,” *JID Innov*, vol. 4, no. 6, p. 100299, Nov. 2024, doi: 10.1016/J.XJIDI.2024.100299.
- [18] G. Broughton, J. E. Janis, and C. E. Attinger, “The basic science of wound healing,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 117, no. 7 SUPPL., Jun. 2006, doi: 10.1097/01.PRS.0000225430.42531.C2.
- [19] J. A. L. Monaco and W. T. Lawrence, “Acute wound healing: An overview,” *Clin Plast Surg*, vol. 30, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0094-1298
- [20] F. B. LaVan and T. K. Hunt, “Oxygen and Wound Healing,” *Clin Plast Surg*, vol. 17, no. 3, pp. 463–472, Jul. 1990, doi: 10.1016/S0094-1298(20)30621-0.
- [21] A. Bikfalvi, “Significance of angiogenesis in tumour progression and metastasis,” *Eur J Cancer*, vol. 31, no. 7–8, pp. 1101–1104, Jul. 1995, doi: 10.1016/0959-8049(95)00169-J.

- [22] J. Massagué et al., “TGF- β receptors,” *Mol Reprod Dev*, vol. 32, no. 2, pp. 99–104, Jun. 1992, doi: 10.1002/MRD.1080320204.
- [23] J. Hart, “Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds,” <https://doi.org/10.12968/jowc.2002.11.6.26411>, vol. 11, no. 6, pp. 205–209, Sep. 2013, doi: 10.12968/JOWC.2002.11.6.26411.
- [24] S. A. Eming, P. Martin, and M. Tomic-Canic, “Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation,” *Sci Transl Med*, Dec. 2014, doi: 10.1126/SCITRANSLMED.3009337.
- [25] G. Broughton, J. E. Janis, and C. E. Attinger, “The basic science of wound healing,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 117, no. 7 SUPPL., Jun. 2006, doi: 10.1097/01.PRS.0000225430.42531.C2.
- [26] R. M., “Acute wounds: an overview of the physiological healing process.,” *Nurs Times*, vol. 100, no. 4, pp. 50–53, Jan. 2004, Accessed: Jan. 14, 2025.
- [27] A. Barbul, “Immune Aspects of Wound Repair,” *Clin Plast Surg*, vol. 17, no. 3, pp. 433–442, Jul. 1990, doi: 10.1016/S0094-1298(20)30618-0.
- [28] P. Lin, G. Zhang, and H. Li, “The Role of Extracellular Matrix in Wound Healing,” *Dermatologic Surgery*, vol. 49, no. 5, pp. S41–S48, May 2023, doi: 10.1097/DSS.0000000000003779.
- [29] S. A. Eming, P. Martin, and M. Tomic-Canic, “Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation,” *Sci Transl Med*, vol. 6, no. 265, Dec. 2014, doi: 10.1126/SCITRANSLMED.3009337/ASSET/15893E95-9D60-47EA-AC97-4F334197C959/ASSETS/GRAPHIC/6-265SR6-F5.JPEG.
- [30] “Bası Yarası (Yatak Yarası) Basınç Ülserleri Nedir, Nasıl Önlenebilir, Pansumanı Nasıl Yapılmalıdır? - Medikal Portalı.” Accessed: Jan. 15, 2025
- [31] D. G. Greenhalgh, “The role of apoptosis in wound healing,” *Int J Biochem Cell Biol*, vol. 30, no. 9, pp. 1019–1030, Sep. 1998, doi: 10.1016/S1357-2725(98)00058-2.
- [32] M. A. Darzi, N. A. Chowdri, S. K. Kaul, and M. Khan, “Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study,” *Br J Plast Surg*, vol. 45, no. 5, pp. 374–379, 1992, doi: 10.1016/0007-1226(92)90008-L.

- [33] B. Cosman and M. Wolff, "Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision. A negative report," *Plast Reconstr Surg*, vol. 50, no. 2, pp. 163–166, 1972, doi: 10.1097/00006534-197208000-00011.
- [34] E. E. Peacock, J. W. Madden, and W. C. Trier, "Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars," *South Med J*, vol. 63, no. 7, pp. 755–760, 1970, doi: 10.1097/00007611-197007000-00002.
- [35] J. Peltonen et al., "Activation of collagen gene expression in keloids: co-localization of type I and VI collagen and transforming growth factor-beta 1 mRNA," *J Invest Dermatol*, vol. 97, no. 2, pp. 240–248, 1991, doi: 10.1111/1523-1747.EP12480289.
- [36] M. B. Sporn and A. B. Roberts, "Transforming growth factor-beta: recent progress and new challenges," *J Cell Biol*, vol. 119, no. 5, p. 1017, 1992, doi: 10.1083/JCB.119.5.1017.
- [37] S. A. Eming, P. Martin, and M. Tomic-Canic, "Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation," *Sci Transl Med*, Dec. 2014, doi: 10.1126/SCITRANSLMED.3009337.
- [38] R. Ogawa, "The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago," *Plast Reconstr Surg*, vol. 149, no. 1, pp. 79E-94E, Jan. 2022, doi: 10.1097/PRS.00000000000008667.
- [39] W. T. Lawrence, "Physiology of the Acute Wound," *Clin Plast Surg*, vol. 25, no. 3, pp. 321–340, Jul. 1998, doi: 10.1016/S0094-1298(20)32467-6.
- [40] I. E. M. G. Willems, M. G. Havenith, J. G. R. De Mey, and M. J. A. P. Daemen, "The alpha-smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars," *Am J Pathol*, vol. 145, no. 4, p. 868, 1994, Accessed: Jan. 14, 2025. /
- [41] A. V. Shinde, C. Humeres, and N. G. Frangogiannis, "The role of α -smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1863, no. 1, pp. 298–309, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.BBADIS.2016.11.006.
- [42] H. L. Moses, R. J. Coffey, E. B. Leof, R. M. Lyons, and J. Keski-Oja, "Transforming growth factor β regulation of cell proliferation," *J Cell Physiol*, vol. 133, no. S5, pp. 1–7, Jan. 1987, doi: 10.1002/JCP.1041330403.

- [43] E. E. Peacock, J. W. Madden, and W. C. Trier, "Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars," *South Med J*, vol. 63, no. 7, pp. 755–760, 1970, doi: 10.1097/00007611-197007000-00002.
- [44] P. Öztaş, "Yara iyileşmesi, bakımı ve tedavisi," *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.*, pp. 1–11, May 2021, doi: 10.20492/aeahtd.931499.
- [45] J. C. Dumville, S. Deshpande, S. O'Meara, and K. Speak, "Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2013, no. 8, Aug. 2013, doi: 10.1002
- [46] W. Prager and G. G. Gauglitz, "Effectiveness and Safety of an Overnight Patch Containing *Allium cepa* Extract and Allantoin for Post-Dermatologic Surgery Scars," *Aesthetic Plast Surg*, vol. 42, no. 4, pp. 1144–1150, Aug. 2018, doi: 10.1007/s00266-018-1172-4.
- [47] P. Bao, A. Kodra, M. Tomic-Canic, M. S. Golinko, H. P. Ehrlich, and H. Brem, "The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing," *Journal of Surgical Research*, vol. 153, no. 2, pp. 347–358, May 2009, doi: 10.1016/J.JSS.2008.04.023.
- [48] A. R. C. Lee, H. Leem, J. Lee, and K. C. Park, "Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor," *Biomaterials*, vol. 26, no. 22, pp. 4670–4676, Aug. 2005, doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2004.11.041.
- [49] M. J. Carter, C. P. Fylling, and L. K. S. Parnell, "Use of Platelet Rich Plasma Gel on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Eplasty*, vol. 11, p. e38, 2011, Accessed: Jan. 14, 2025.
- [50] G. H. Willital and H. Heine, "Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents.," *Int J Clin Pharmacol Res*, vol. 14, no. 5–6, pp. 193–202, Jan. 1994, Accessed: Jan. 14, 2025. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/7672876>
- [51] Ç. Güler, Ü. Yolcu, M. Koparal, E. Çakır, and P. Demir, "Biostimulatory Effects of Diode Laser and Ozone on Wound Healing in Rats," *Meandros Med Dent J*, vol. 19, pp. 160–167, Nov. 2017, doi: 10.4274/meandros.97269.
- [52] C. C. Zouboulis and C. E. Orfanos, "[Cryosurgical treatment of hypertrophic scars and keloids].," *Hautarzt*, vol. 41, no. 12, pp. 683–688, Dec. 1990, Accessed: Jan. 14, 2025.

- [53] C. C. Chang, Y. F. Kuo, H. C. Chiu, J. L. Lee, T. W. Wong, and S. H. Jee, “Hydration, Not Silicone, Modulates the Effects of Keratinocytes on Fibroblasts,” *Journal of Surgical Research*, vol. 59, no. 6, pp. 705–711, Dec. 1995, doi: 10.1006/JSRE.1995.1227.
- [54] J. E. C. Norris, “Superficial x-ray therapy in keloid management: a retrospective study of 24 cases and literature review,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 95, no. 6, pp. 1051–1055, 1995, doi: 10.1097/00006534-199505000-00015.
- [55] M. A. Darzi, N. A. Chowdri, S. K. Kaul, and M. Khan, “Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study,” *Br J Plast Surg*, vol. 45, no. 5, pp. 374–379, 1992, doi: 10.1016/0007-1226(92)90008-L.
- [56] B. Cosman and M. Wolff, “Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision. A negative report,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 50, no. 2, pp. 163–166, 1972, doi: 10.1097/00006534-197208000-00011.
- [57] J. Zhang, M. Guan, C. Xie, X. Luo, Q. Zhang, and Y. Xue, “Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers,” *Oxid Med Cell Longev*, vol. 2014, no. 1, p. 273475, Jan. 2014, doi: 10.1155/2014/273475.
- [58] “Topical Wound Agents Market Size And Share Report, 2030.” Accessed: Jan. 14, 2025.
- [59] A. Subrahmanyam, “A Brief History and Chronology of Plasma,” *Cold Plasma in Nano-Matter Synthesis*, pp. 329–331, 2024, doi: 10.1007/978-3-031-64041-4_8.
- [60] V. N. Tsytovich, G. E. Morfill, S. V. Vladimirov, and H. M. Thomas, “Complex Plasma — Why It Is an Unusual State of Matter?,” *Lecture Notes in Physics*, vol. 731, pp. 1–45, 2008, doi: 10.1007/978-3-540-29003-2_1.
- [61] A. S. Eddington, “The Internal Constitution of the Stars,” *The Internal Constitution of the Stars*, Jan. 1988, doi: 10.1017/CBO9780511600005.
- [62] V. Nehra and A. Kumar, “Atmospheric Non-Thermal Plasma Sources”. vol. 19, pp. 160–167, Nov. 2017, doi: 10.4274/meandros.97269.
- [63] L. Li et al., “Effects of cold plasma treatment on seed germination and seedling growth of soybean,” *Scientific Reports* 2014 4:1, vol. 4, no. 1, pp. 1–7, Jul. 2014, doi: 10.1038/srep05859.

- [64] A. Fridman, A. Chirokov, and A. Gutsol, "Non-thermal atmospheric pressure discharges," *J Phys D Appl Phys*, vol. 38, no. 2, p. R1, Jan. 2005, doi: 10.1088/0022-3727/38/2/R01.
- [65] J. Liu, F. Wang, L. C. Lee, P. D. Ronney, and M. A. Gundersen, "Effect of fuel type on flame ignition by transient plasma discharges," *AIAA Paper*, pp. 9418–9422, 2004, doi: 10.2514/6.2004-837.
- [66] P. Bourke, D. Ziuzina, D. Boehm, P. J. Cullen, and K. Keener, "The Potential of Cold Plasma for Safe and Sustainable Food Production," *Trends Biotechnol*, vol. 36, no. 6, pp. 615–626, Jun. 2018, doi: 10.1088/0022-3727/38/2/R01.
- [67] B. A. Niemira, "Cold plasma decontamination of foods *," *Annu Rev Food Sci Technol*, vol. 3, no. 1, pp. 125–142, Apr. 2012, doi: 10.1146
- [68] N. N. Misra, X. Yopez, L. Xu, and K. Keener, "In-package cold plasma technologies," *J Food Eng*, vol. 244, pp. 21–31, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.JFOODENG.2018.09.019.
- [69] P. Skundric et al., "Wetting properties of hemp fibres modified by plasma treatment," *Journal of Natural Fibers*, vol. 4, no. 1, pp. 25–33, 2007, doi: 10.1300/J395V04N01_03.
- [70] A. Zille, F. R. Oliveira, and P. A. P. Souto, "Plasma Treatment in Textile Industry," *Plasma Processes and Polymers*, vol. 12, no. 2, pp. 98–131, Feb. 2015, doi: 10.1002/PPAP.201400052.
- [71] A. Fridman, "Plasma chemistry," *Plasma Chemistry*, vol. 9780521847353, pp. 1–978, Jan. 2008, doi: 10.1017/CBO9780511546075.
- [72] N. Vandencastele and F. Reniers, "Plasma-modified polymer surfaces: Characterization using XPS," *J Electron Spectros Relat Phenomena*, vol. 178–179, no. C, pp. 394–408, May 2010, doi: 10.1016/J.ELSPEC.2009.12.003.
- [73] S. J. Kim, T. H. Chung, S. H. Bae, and S. H. Leem, "Bacterial inactivation using atmospheric pressure single pin electrode microplasma jet with a ground ring," *Appl Phys Lett*, vol. 94, no. 14, Apr. 2009, doi: 10.1063/1.3114407/324456.
- [74] M. Imran, M. Khan, M. A. Javed, S. Ahmad, and A. Qayyum, "Spectroscopic investigation of atmospheric pressure cold plasma jet produced in dielectric barrier discharge," *Current Applied Physics*, vol. 50, pp. 81–91, Jun. 2023, doi: 10.1016/J.CAP.2023.04.001.

- [75] M. J. Shenton and G. C. Stevens, "Surface modification of polymer surfaces: atmospheric plasma versus vacuum plasma treatments," *J Phys D Appl Phys*, vol. 34, no. 18, p. 2761, Sep. 2001, doi: 10.1088/0022-3727/34/18/308.
- [76] C. M. Wolff et al., "Combination of cold plasma and pulsed electric fields – A rationale for cancer patients in palliative care," *Clin Plasma Med*, vol. 16, p. 100096, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.CPME.2020.100096.
- [77] M. G. Kong et al., "Plasma medicine: An introductory review," *New J Phys*, vol. 11, Nov. 2009, doi: 10.1088/1367-2630/11/11/115012.
- [78] L. Boeckmann et al., "Cold Atmospheric Pressure Plasma in Wound Healing and Cancer Treatment," *Applied Sciences* 2020, Vol. 10, Page 6898, vol. 10, no. 19, p. 6898, Oct. 2020, doi: 10.3390/APP10196898.
- [79] J. Chauvin, F. Judée, M. Yousfi, P. Vicendo, and N. Merbahi, "Analysis of reactive oxygen and nitrogen species generated in three liquid media by low temperature helium plasma jet," *Scientific Reports* 2017 7:1, vol. 7, no. 1, pp. 1–15, Jul. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-04650-4.
- [80] M. Laroussi and T. Akan, "Arc-Free Atmospheric Pressure Cold Plasma Jets: A Review," *Plasma Processes and Polymers*, vol. 4, no. 9, pp. 777–788, Nov. 2007, doi: 10.1002/PPAP.200700066.
- [81] H. Karabulut and M. Ş. Gülay, "Serbest Radikaller Free Radicals", Accessed: Jan. 14, 2025.
- [82] K. Krumova and G. Cosa, "Overview of Reactive Oxygen Species," pp. 1–21, Mar. 2016, doi: 10.1039/9781782622208-00001.
- [83] S. Sen, R. Chakraborty, C. Sridhar, Y. S. R. Reddy, and B. De, "Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect," *Int. J Pharm Sci Rev Res*, vol. 3, no. 1, Sep. 2010, Accessed: Jan. 14, 2025. [Online]. Available: www.globalresearchonline.net
- [84] C. Çavdar, A. Sifil, and T. Çamsarı, "Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma," *Office Journal of the Turkish Nephrology, Association*, vol. 3, no. 4, pp. 92–95, 1997.
- [85] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, and J. Telser, "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease," *Int*

- J Biochem Cell Biol, vol. 39, no. 1, pp. 44–84, Jan. 2007, doi: 10.1016/J.BIOCEL.2006.07.001.
- [86] T. Bolgeo et al., “The Role of Cold Atmospheric Plasma in Wound Healing Processes in Critically Ill Patients,” J Pers Med, vol. 13, no. 5, p. 736, May 2023, doi: 10.3390/JPM13050736.
- [87] K. Reineke, K. Langer, C. Hertwig, J. Ehlbeck, and O. Schlüter, “The impact of different process gas compositions on the inactivation effect of an atmospheric pressure plasma jet on Bacillus spores,” Innovative Food Science & Emerging Technologies, vol. 30, pp. 112–118, Aug. 2015, doi: 10.1016/J.IFSET.2015.03.019.
- [88] S. J. Kim, T. H. Chung, S. H. Bae, and S. H. Leem, “Bacterial inactivation using atmospheric pressure single pin electrode microplasma jet with a ground ring,” Appl Phys Lett, vol. 94, no. 14, Apr. 2009, doi: 10.1063/1.3114407/324456.
- [89] M. Laroussi, C. Tendero, X. Lu, S. Alla, and W. L. Hynes, “Inactivation of Bacteria by the Plasma Pencil,” Plasma Processes and Polymers, vol. 3, no. 6–7, pp. 470–473, Aug. 2006, doi: 10.1002/PPAP.200600005.
- [90] Z. Machala et al., “DC discharges in atmospheric air for bio-decontamination – spectroscopic methods for mechanism identification,” The European Physical Journal D 2009 54:2, vol. 54, no. 2, pp. 195–204, Feb. 2009, doi: 10.1140/EPJD/E2009-00035-7.
- [91] M. Laroussi, I. Alexeff, and W. L. Kang, “Biological decontamination by nonthermal plasmas,” IEEE Transactions on Plasma Science, vol. 28, no. 1, pp. 184–188, 2000, doi: 10.1109/27.842899.
- [92] G. Daeschlein, T. Von Woedtke, E. Kindel, R. Brandenburg, K. D. Weltmann, and M. Jünger, “Antibacterial Activity of an Atmospheric Pressure Plasma Jet Against Relevant Wound Pathogens in vitro on a Simulated Wound Environment,” Plasma Processes and Polymers, vol. 7, no. 3–4, pp. 224–230, Mar. 2010, doi: 10.1002/PPAP.200900059.
- [93] M. Klebes et al., “Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment,” J. Biophotonics, vol. 8, no. 5, pp. 382–391, 2015, doi: 10.1002/jbio.201400007.
- [94] G. Isbary et al., “Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: Results of an open retrospective randomized controlled

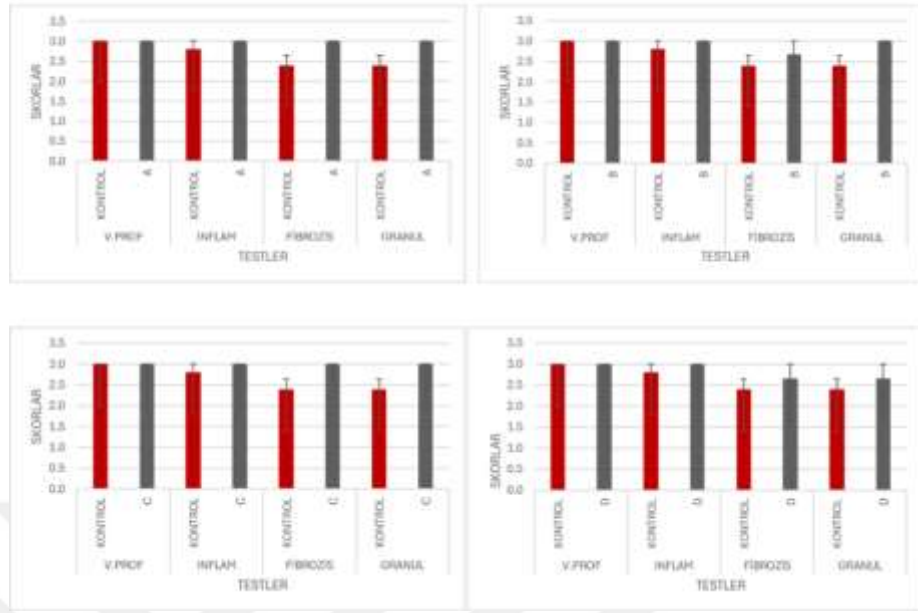
- study in vivo,” *Clin Plasma Med*, vol. 1, no. 2, pp. 25–30, Dec. 2013, doi: 10.1016/J.CPME.2013.06.001.
- [95] P. Mohseni, A. Ghorbani, and N. Fariborzi, “Exploring the potential of cold plasma therapy in treating bacterial infections in veterinary medicine: opportunities and challenges,” *Front Vet Sci*, vol. 10, p. 1240596, 2023, doi: 10.3389/FVETS.2023.1240596.
- [96] A. Schmidt, S. Bekeschus, K. Wende, B. Vollmar, and T. von Woedtke, “A cold plasma jet accelerates wound healing in a murine model of full-thickness skin wounds,” *Exp Dermatol*, vol. 26, no. 2, pp. 156–162, Feb. 2017, doi: 10.1111/EXD.13156.
- [97] D. Shome, T. Von Woedtke, K. Riedel, and K. Masur, “The HIPPO Transducer YAP and Its Targets CTGF and Cyr61 Drive a Paracrine Signalling in Cold Atmospheric Plasma-Mediated Wound Healing,” *Oxid Med Cell Longev*, vol. 2020, no. 1, p. 4910280, Jan. 2020, doi: 10.1155/2020/4910280.
- [98] M. Hunt, M. Torres, E. Bachar-Wikstrom, and J. D. Wikstrom, “Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing,” *Communications Biology* 2024 7:1, vol. 7, no. 1, pp. 1–13, Nov. 2024, doi: 10.1038/s42003-024-07219-w.
- [99] T. Bolgeo et al., “The Role of Cold Atmospheric Plasma in Wound Healing Processes in Critically Ill Patients,” *J Pers Med*, vol. 13, no. 5, p. 736, May 2023, doi: 10.3390/JPM13050736.
- [100] K. P. Arjunan and A. Morss Clyne, “A Nitric Oxide Producing Pin-to-Hole Spark Discharge Plasma Enhances Endothelial Cell Proliferation and Migration,” *Plasma Med*, vol. 1, no. 4, pp. 279–293, 2011.
- [101] H. R. Metelmann et al., “Scar formation of laser skin lesions after cold atmospheric pressure plasma (CAP) treatment: A clinical long term observation,” *Clin Plasma Med*, vol. 1, no. 1, pp. 30–35, Jun. 2013, doi: 10.1016/J.CPME.2012.12.001.
- [102] A. Grada, J. Mervis, and V. Falanga, “Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 138, no. 10, pp. 2095–2105.e1, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.JID.2018.08.005.

- [103] Z. H. Lin et al., “Acute Rat Cutaneous Wound Healing for Small and Large Wounds Using Ar/O₂ Atmospheric-Pressure Plasma Jet Treatment,” *Plasma Med*, vol. 7, no. 3, pp. 227–244, 2017, doi: 10.1615/PLASMAMED.2017020386.
- [104] J. P. Zhang et al., “Effects and mechanisms of cold atmospheric plasma on skin wound healing of rats,” *Contributions to Plasma Physics*, vol. 59, no. 1, pp. 92–101, Jan. 2019, doi: 10.1002/CTPP.201800025.
- [105] A. Akbiyik et al., “The antimicrobial and tissue healing efficacy of the atmospheric pressure cold plasma on grade III infected pressure ulcer: randomized controlled in vivo experiment,” *J Appl Microbiol*, vol. 131, no. 2, pp. 973–987, Aug. 2021, doi: 10.1111/JAM.14980.
- [106] T. Von Woedtke, H. R. Metelmann, and K. D. Weltmann, “Clinical Plasma Medicine: State and Perspectives of in Vivo Application of Cold Atmospheric Plasma,” *Contributions to Plasma Physics*, vol. 54, no. 2, pp. 104–117, Feb. 2014, doi: 10.1002/CTPP.201310068.
- [107] D. Li et al., “Promotion of Wound Healing of Genetic Diabetic Mice Treated by a Cold Atmospheric Plasma Jet,” *IEEE Transactions on Plasma Science*, vol. 47, no. 11, pp. 4848–4860, Nov. 2019, doi: 10.1109/TPS.2019.2928320.
- [108] J. M. Jung et al., “Cold Plasma Treatment Promotes Full-thickness Healing of Skin Wounds in Murine Models,” *International Journal of Lower Extremity Wounds*, vol. 22, no. 1, pp. 77–84, Mar. 2023, doi: 10.1177
- [109] X. F. Wang et al., “Potential effect of non-thermal plasma for the inhibition of scar formation: a preliminary report,” *Scientific Reports 2020 10:1*, vol. 10, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-57703-6.
- [110] S. Kubinova et al., “Non-thermal air plasma promotes the healing of acute skin wounds in rats,” *Scientific Reports 2017 7:1*, vol. 7, no. 1, pp. 1–11, Mar. 2017, doi: 10.1038/srep45183.
- [111] J. Dostal, P. Klein, T. Blassova, and V. Prihan, “Impact of Suturing Techniques on Microvascular Anastomosis Maturation,” *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, vol. 0, Aug. 2024, doi: 10.1055/A-2389-7761.
- [112] E. Ö. Çelik, “Canlı dokuya doğrudan uygulanabilir medikal plazma cihazı üretimi ve bakteriler üzerine etkisinin araştırılması: İlk yerli prototip tasarımı,” *Başkent Üniversitesi, Ankara*, 2020. Accessed: Jan. 15, 2025. [Online].

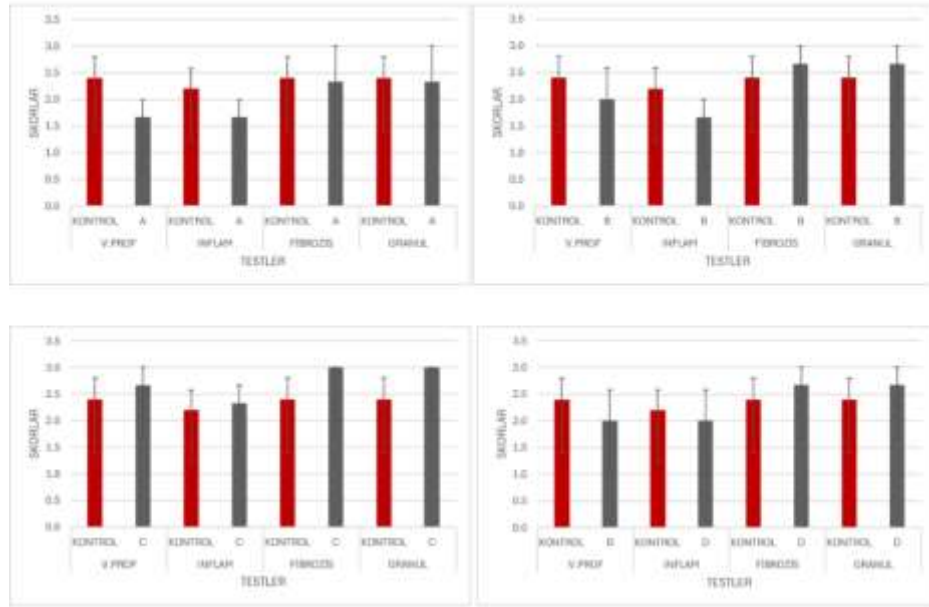
- [113] M. Laroussi, C. Tendero, X. Lu, S. Alla, and W. L. Hynes, "Inactivation of Bacteria by the Plasma Pencil," *Plasma Processes and Polymers*, vol. 3, no. 6–7, pp. 470–473, Aug. 2006, doi: 10.1002/PPAP.200600005.



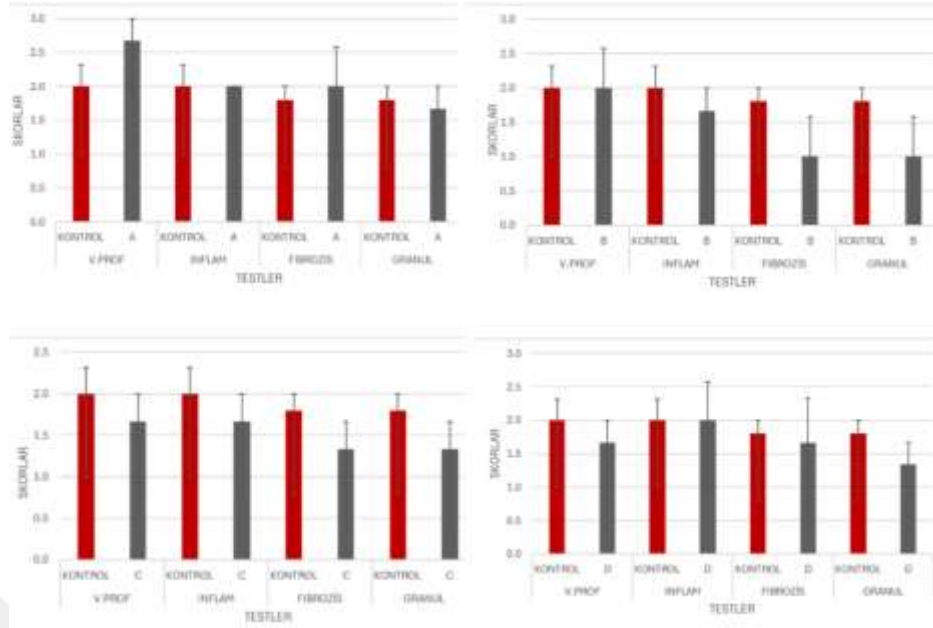
EK 1: Hematoksilen Parametrelerinin Ortalama ve Standart Hata Grafikleri



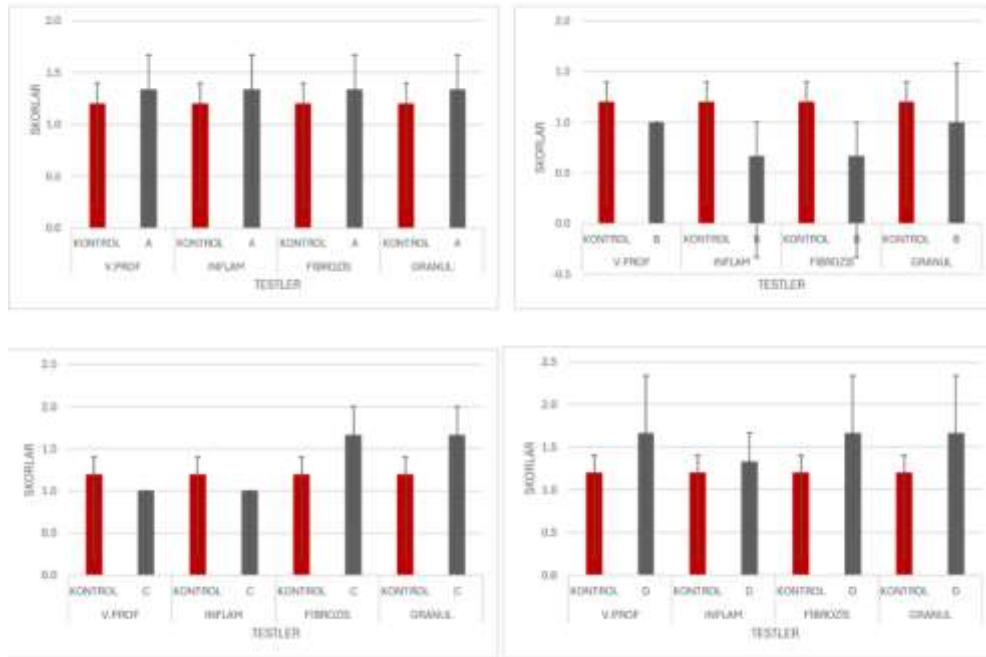
Şekil 1. 0. Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişsiz Yaralar Üzerinde Doku Morfolojisi Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin Yedinci Gün Hematoksilen Eozin İncelemesi Skor Tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre2, D:Güç2Süre2)



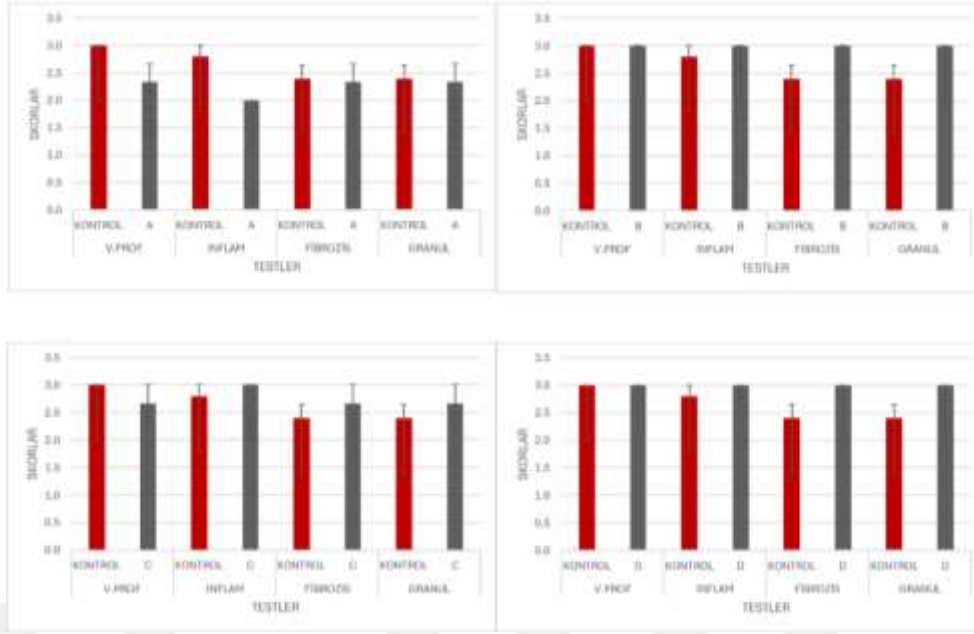
Şekil 2. 0. Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişsiz Yaralar Üzerinde Doku Morfolojisi Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin On Dördüncü Gün Hematoksilen Eozin İncelemesi Skor Tablosu. (A: Güç1Süre1, B: Güç1Süre2,C:Güç2Süre2, D:Güç2Süre2)



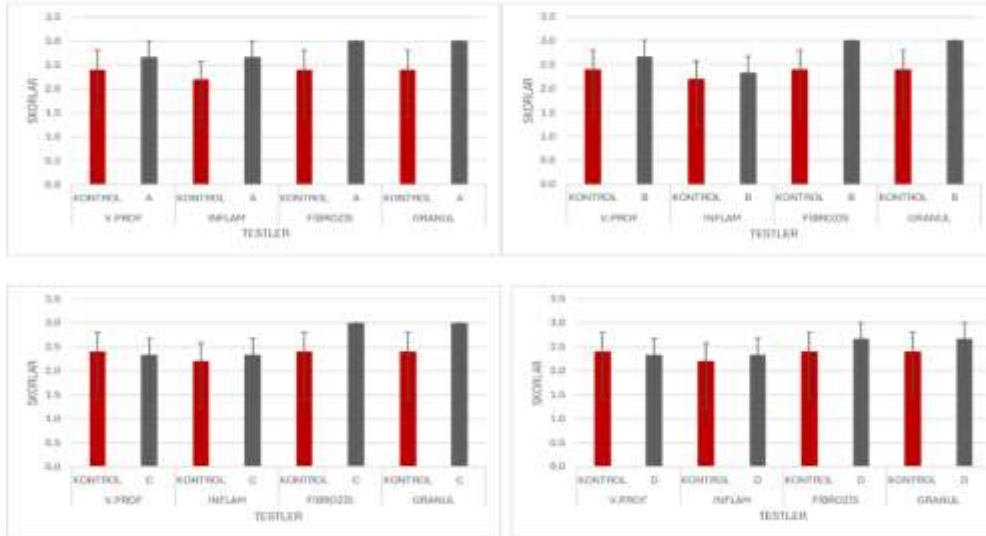
Şekil 3. 0. Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişli Yaralar Üzerinde Doku Morfolojisi Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin Yedinci Gün Hematoksilen Eozin İncelemesi Skor Tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



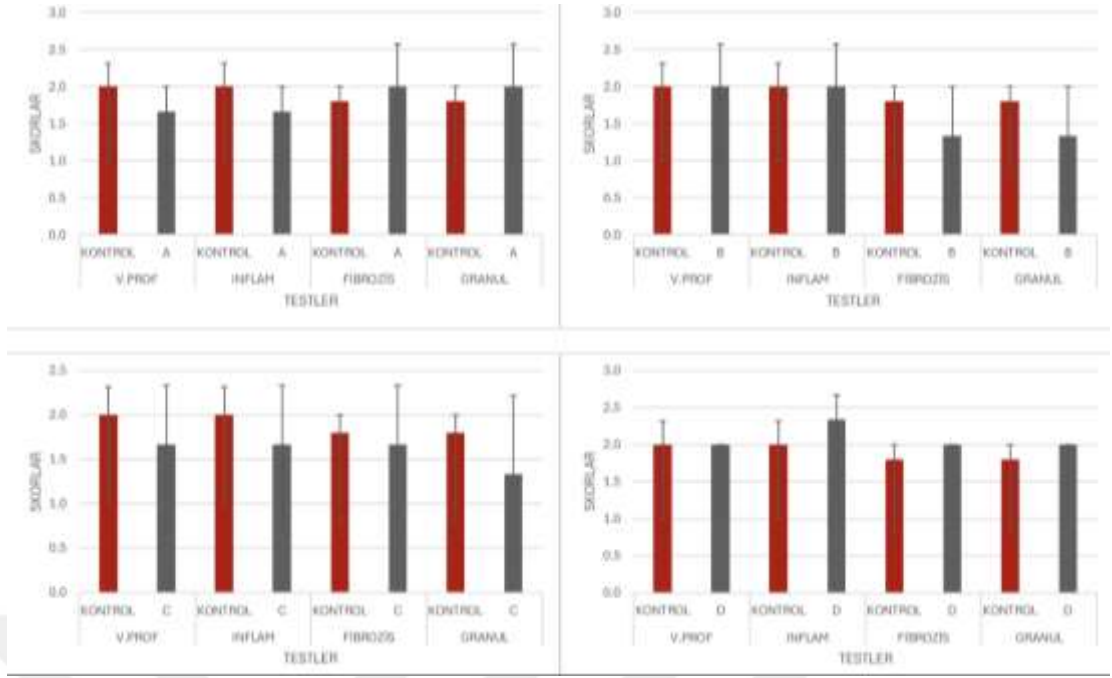
Şekil 4. 0. Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişli Yaralar Üzerinde Doku Morfolojisi Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin On Dördüncü Gün Hematoksilen Eozin İncelemesi Skor Tablosu. . (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



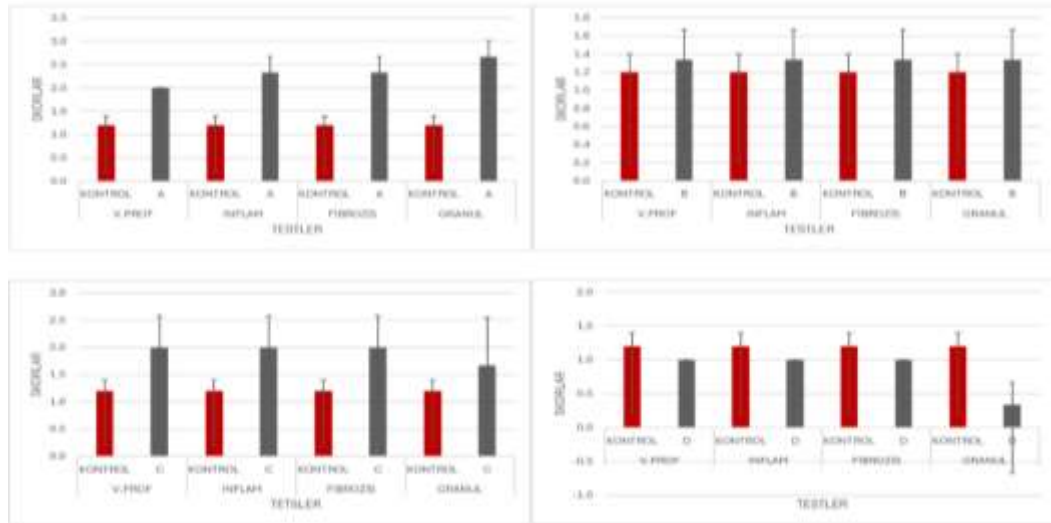
Şekil 5. 24. Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişsiz Yaralar Üzerinde Doku Morfolojisi Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin Yedinci Gün Hematoksilen Eozin İncelemesi Skor Tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 6. 0. Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişsiz Yaralar Üzerinde Doku Morfolojisi Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin On Dördüncü Gün Hematoksilen Eozin İncelemesi Skor Tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 7. 24. Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişli Yaralar Üzerinde Doku Morfolojisi Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin Yedinci Gün Hematoksilen Eozin İncelemesi Skor Tablosu (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)



Şekil 8. 24. Saatte Uygulanan Farklı Güç ve Süre Parametrelerinde Soğuk Plazma Uygulamasının Dikişli Yaralar Üzerinde Doku Morfolojisi Hakkında Bilgi Veren Belirteçlerin On Dördüncü Gün Hematoksilen Eozin İncelemesi Skor Tablosu. (A: Güç1Süre1, B:Güç1Süre2,C:Güç2Süre1, D:Güç2Süre2)