



**BİOİNDİRGENİR NANOENKAPSÜLASYON
YAPILMIŞ YUMURTA YAĞININ ETKİNLİĞİNİN
RATLARDA SIRT TA YARA İYİLEŞMESİNDE
BİYOMETRİK VE HİSTOLOJİK YÖNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ersen ŞAHANOĞLU

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç.Dr. Mustafa Volkan YAPRAKCI

2. Danışman: Dr. Öğr.Üy.Hasan Hüseyin DEMİREL

Tez No: 2023-002

Afyonkarahisar

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİOİNDİRGENİR NANOENKAPSÜLASYON YAPILMIŞ
YUMURTA YAĞININ ETKİNLİĞİNİN RATLARDA SIRT TA
YARA İYİLEŞMESİNDE BİYOMETRİK VE HİSTOLOJİK
YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Ersen ŞAHANOĞLU

Danışman
Doç. Dr. Mustafa Volkan YAPRAKCI
2. Danışman
Dr. Öğr. Üy. Hasan Hüseyin DEMİREL

Tez No: 2023-002

AFYONKARAHİSAR

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No: “21.SAĞ.BİL.09”

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Cerrahi Anabilim Dalı'nda** Ersen ŞAHANOĞLU tarafından hazırlanan “Bioindirgenir Nanoenkapsülasyon Yapılmış Yumurta Yağının Etkinliğinin Ratlarda Sırtta Yara İyileşmesinde Biyometrik Ve Histolojik Yönden Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 30/12/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Fahrettin ALKAN

Üye

Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Üye

Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN

Üye

Doç. Dr. M. Volkan YAPRAKCI

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin DEMİREL

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

30/12/2022

İmza

Ersen ŞAHANOĞLU

ÖZET

Bioindirgenir nanoenkapsülasyon yapılmış yumurta yağının etkinliğinin ratlarda sırtta yara iyileşmesinde biyometrik ve histolojik yönden değerlendirilmesi

Yara, canlı vücudunda dış etkiler ve benzeri nedenlerle doku ve yapıların bozulması olarak tanımlır. Tarihte yaraların tedavisinde birçok ilaç ve ilaç niteliğindeki maddelerden faydalanıldığı görülmektedir. Doğal ilaçların yanında 1800’lü yıllardan sonra sentetik ilaçların üretimine başlanması ile çok çeşitli maddeler geliştirilerek yara tedavisinde kullanılmıştır. Sentetik ilaç üretiminde birçok kimyasal kullanılmaktadır ve gerek yararlı gerekse iyileşmeyi geciktiren birçok etkileri vardır. Bu etkilerinde antibakteriyel özellik ve hücre yenilenmesi gibi faydaları yanında ilaçların yan etkileri de bulunur. Yarada kullanılabilecek pansuman materyalleri çok çeşitlidir. Bu araştırmada doğal bir ürün olan yumurta sarısından çeşitli yöntemlerle elde edilen yumurta yağı nanoenkapsüle edilerek yara pansuman malzemesi olarak kullanılmıştır. Her bir ratın sırtında 1x1 cm alanında kranialinde 1 adet tam kat kalınlıkta, kaudalde 1x1 cm alanında olmak üzere iki adet tam kat kalınlıkta yara oluşturuldu. Kontrol grubunda (n=10) steril serum fizyolojikle yıkama, Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağı deney grubunda (n=10) steril serum fizyolojikle yıkanma sonrasında yumurta sarısı yağı içeren nanoenkapsüle ajan, Yumurta sarısı yağı deney grubunda (n=10) steril serum fizyolojikle yıkanma sonrasında nanoenkapsüle edilmemiş yumurta sarısı yağı kullanılırken, Nitrofurantoin merhem grubunda (n=10) ise steril serum fizyolojikle yıkanma sonrasında nitrofurantoin merhem (furacin merhem) kullanılmıştır. Tüm gruplara 21 gün boyunca, günde 1 defa lokal olarak uygulanarak pansuman yapıldı. Tüm rat gruplarının 1., 7., 14. ve 21. günlerde ağırlıkları ölçölüp; yaralarının fotoğrafları çekildi ve yaraların alan hesaplamaları yapılarak iyileşmeleri izlendi. Yara alanlarının ölçölmesinde her bir kare 1 mm² olan kare çizgili şeffaf asetat kağıt kullanıldı. Yirmi bir gün boyunca yara değerlendirmeleri yapıldıktan sonra ratlar yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildi ve histolojik inceleme amacı ile her bir yara kenarı ve yüzeyini içeren doku parçalarının eksizyonel biyopsisi yapıldı. Yara

ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analiz sonuçlarına ilişkin p değerleri incelendiğinde tüm gruplarda zamanlar arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Yirmi birinci günde Kontrol, Nitrofurantion merhem, Yumurta sarısı yağı ve Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağı gruplarının kranial yara ölçüleri sırası ile 10,30; 6,62; 25,37; 0,90 mm² kaudal yara ölçüleri ise sırası ile 8,30; 4,00; 2,62; 3,20 mm² ölçülmüştür. Yumurta sarısı yağı ve Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağı gruplarının yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Histopatolojik bulgularda Kollagen, Re-epitelizasyon oluşumu yönünden her dört grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$) Neovaskülarizasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Nanoenkapsülasyon, Sıçan, Yara, Yumurta Yağı,

SUMMARY

BIOMETRIC AND HISTOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF BIODEGRADABLE NANOENCAPSULATED EGG YOLK OIL ON THE DORSAL WOUND TREATMENT IN RATS

Wound is the definition given to the deterioration of tissues and structures due to various reasons caused by both internal or external effects. In the past, many drugs and medicinal agents were defined for the treatment of wounds. After 1800's, the production of synthetic drugs was gained attraction and frequently used in the wound treatment. Many chemicals are introduced in the production of synthetic drugs and many of them have beneficial effects as well as side effects such as delayed healing. Besides having side effects, these drugs have benefits such as antibacterial properties and promoted cell regeneration. Wound dressing materials are countless today.

In this study, the egg oil obtained from egg yolk was nanoencapsulated (NEYO group) and used as a wound dressing material as a test material. Full-thickness square shaped dermal wound was created on the cranial-dorsal side and another full-thickness wound on the caudal-dorsal side with the dimension of 1x1 cm in all study groups. In both control (C) (n=10) and experimental groups, wounds were washed with sterile saline at first. In the NEYO experimental groups (n=10) a nanoencapsulated agent containing egg yolk oil was used as wound dressing material. In the egg yolk oil (EYO) experimental group (n=10), egg yolk oil was used as bare substance for wound dressing. In the nitrofurantoin (N) group (n=10), a commercial wound dressing nitrofurantoin ointment was used. All wound ointments was applied topically over the dermal wounds for 21 days and closed with sterile bandages till wound scab formation seen for consecutive 3 days at the beginning The weights of all rat groups were measured on the 1st, 7th, 14th and 21st days. Macroscopic photographs of the wounds were taken and the area calculations of the wounds were made for the healing follow up. Millimeter scribed transparent acetate paper was used on wounds for through-view photographs of

wounds with each square of 1 mm square to measure wound areas. After the healing period, rats were sacrificed by giving high-dosed anesthesia on the 21st day and excisional biopsy of wound edges and surface was performed for histological examination. In results, there was a significant difference between all groups ($p < 0.05$). The cranial wound measurements of the C, N, EYO and NEYO groups were 10.30; 6.62; 25.37; 0.90 mm² and caudal wound measurements were 8.30, 4.00; 2.62; 3.20 mm² respectively. EYO and NEYO groups were found to have accelerated wound healing. In histopathological findings, the difference between four groups in terms of collagen and re-epithelialization formation was statistically significant ($p < 0.05$), while neovascularization was not ($p > 0.05$).

Keywords: Nanoencapsulation, Rat, Wound, Yolk Oil,

ÖNSÖZ

Çalışmam boyunca bana yol gösteren, değerli katkı ve önerileriyle çalışmamı başarı ile tamamlamama destek sağlayan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa Volkan YAPRAKCI'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin DEMİREL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca mesleki ve akademik açıdan bana büyük katkıları bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zülfikar Kadir SARITAŞ'a, Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN'a, Prof. Dr. Musa KORKMAZ'a, Prof. Dr. Kamuran PAMUK'a, teşekkürlerimi sunarım. Prof. Dr. Atilla EVCİN'e katkılarından dolayı teşekkür ederim. Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖRÜCÜ' ye, Arş. Gör. Yusuf KOÇ' a yardımları için teşekkür ederim.

Tez çalışması sürecinde yardımcı olan meslektaşlarım Sami Onur ERSÖZ'e, Zehra YAŞAR'a, İpek OKÇUOĞLU'na Oğuzhan YILMAZ'a, Mevlüt CAN'a, İlker BİLGİLİ'ye, Musa YILMAZ'a teşekkür ederim. Bu süreçte desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Zeliha LÜLE'ye, Sevgi DAMAR'a, Süleyman ÖZUYSAL'a, Fethullah SERÇE'ye, Keziban SERÇE'ye, Menderes KAHRAMAN'a, Murat KABAKÇIOĞLU'na, Necmittin DEMİR'e, Kadriye Tuğçe LÜLE'ye, Kazım Tarık LÜLE'ye teşekkür ederim.

Başta rahmetli babam Ömer ŞAHANOĞLU'na beni bu zamanlara gelmemde sürekli destekleyen, çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen annem Gönül ŞAHANOĞLU ile kardeşlerim Erkan ŞAHANOĞLU'na ve Adnan ŞAHANOĞLU'na, varlığı ile bana güç veren biricik kızım Senanur ŞAHANOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından kabul edilen 21.SAĞ.BİL.09 kodlu proje kapsamında desteklenmiştir.

Ersen ŞAHANOĞLU

Afyonkarahisar

2023

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	
ÖZET	I
SUMMARY	III
ÖNSÖZ SAYFASI	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER	IX
ÇİZELGELER	X
GRAFİKLER	XI
RESİMLER	XII
1. GİRİŞ	1
1.1.YARA NEDİR?	2
1.1.1.Yara İyileşmesi ve Basamakları	3
1.1.1.1.1.Hemostaz	4
1.1.1.2. İnflamasyon Evresi	5
1.1.1.3. Proliferasyon Evresi	8
1.1.1.4. Olgunlaşma (Matürasyon) Evresi	10
1.1.2. Yara İyileşme Türleri	11
1.1.2.1. Birinci Yara İyileşme Türü	11
1.1.2.2. İkinci Yara İyileşme Türü	12
1.1.2.3. Üçüncü Yara İyileşme Türü (Gecikmiş Birinci Yara İyileşmesi)	13
1.1.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal ve Sistemik Faktörler	14
1.1.3.1. Lokal Faktörler	14
1.1.3.2. Sistemik Faktörler	15
1.2. Yara İyileşmesinde Kullanılan Materyaller	15
1.2.1. Sentetik Materyaller	15
1.2.2. Doğal Materyaller	16
1.2.2.1. Yara İyileşmesinde Kullanılan Hayvansal Kaynaklı Ürünler	17

1.2.2.1.1. Yumurta Sarısı Yağı	17
2. MATERYAL ve METOT	22
2.1. Deney Hayvanları	22
2.2. Yumurta Sarısı Yağı Hazırlama	22
2.3. Yumurta Sarısı Yağının Nanoenkapsülasyon Yapılması	23
2.4. Grupların Oluşturulması	25
2.5. Metot	26
2.5.1. Yara Oluşturulması ve Takibi	26
2.5.2. Histopatolojik İnceleme	35
2.5.3. İstatiksel Analiz	36
3. BULGULAR	37
3.1. Makroskopik Bulgular	37
3.2. Histopatolojik Bulgular	43
3.2.1. Kollagen	46
3.2.2. Neovaskülarizasyon	47
3.2.3. Re-epitelizasyon	47
4. TARTIŞMA	49
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	53
6. KAYNAKLAR	54
7. EKLER	58
7.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	58
ÖZGEÇMİŞ	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Alb. : Albumin

CaCl₂: Kalsiyum Klorür

C: Kollajen

EYO: Yumurta Sarısı Yağı kullanılan rat grubu

F: Frekans

K: Kontrol rat grubu

MÖ: Milattan önce

MS: Milattan sonra

N: Nitrofurozan kullanılmış rat grubu

n: Örneklem büyüklüğü

NEYO: Nanoenkapsüle edilmiş Yumurta Sarısı Yağı kullanılan rat grubu

Nv: Neovaskülarizasyon

p: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri

Re: Re-epitelizasyon

Rpm: Dakika devir sayısı

S: Skar

SD: Standart sapma

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T.C. : Türkiye Cumhuriyeti

Vb.: Ve benzeri

Vd.: Ve diğerleri

x: Ortalama

%: Yüzde

ŞEKİLLER

	SAYFA
Şekil 1.1. Yaralanmaya karşı erken vasküler cevap. Başlangıçta oluşan geçici vazokonstriksiyon.	4
Şekil 1.2. Yara iyileşme dönemleri.	6
Şekil 1.3. Hemostazın ardından oluşan vazodilatasyon.	7
Şekil 1.4. Yara iyileşmesi dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri.	11
Şekil 1.5. Birinci yara iyileşme türü.	12
Şekil 1.6. İkinci yara iyileşme türü.	13
Şekil 1.7. Üçüncü yara iyileşme türü (Gecikmiş birinci yara iyileşmesi).	14

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 3.1. Tam kat açık yara modelinde Rat Yüz İfadesi Skalası ağrı ortalamalarının zaman ve gruplara göre karşılaştırılması.	38
Çizelge 3.2. Kranial yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması.	40
Çizelge 3.3. Kaudal yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması.	42
Çizelge 3.4. Tam kat açık yara modelinde uygulama gruplarının reepitelizasyon, neovaskülarizasyon ve kollajen düzeyleri üzerine etkileri.	48

GRAFİKLER

	SAYFA
Grafik 3.1. Rat Yüz İfadesi Skalası (Rat Grimace Scale) ağrı ortalamaları.	37
Grafik 3.2. Kranial yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması grafiği.	39
Grafik 3.3. Kaudal yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması grafiği.	41
Grafik 3.4. Tam kat açık yara modelinde uygulama gruplarının reepitelizasyon, neovaskülarizasyon ve kollajen düzeyleri üzerine etkileri.	48

RESİMLER

	SAYFA
Resim 2.1. Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının asit ayarlandıktan sonraki görüntüsü.	23
Resim 2.2. Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının gluteralehit eklendikten sonraki görüntüsü.	24
Resim 2.3. Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının gum arabic eklendikten sonraki görüntüsü.	24
Resim 2.4. Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının jelatin tve ys yapıldıktan sonraki görüntüsü.	25
Resim 2.5. Ratlarda kıllar temizlenip antiseptinin sağlanması.	27
Resim 2.6. Ratlarda kıllar temizlenip antiseptisi sağlandıktan sonra tam kat oluşturulan yaralar.	28
Resim 2.7. Ratlara pansuman yapılması.	29
Resim 2.8. Ratlara yapılan pansuman sonrası steril spanç ile kapatılması.	30
Resim 2.9. Ratlara uygulanan hypofix yara koruyucu bandaj.	31
Resim 2.10. Ratların yara alanlarının fotoğraflanarak ölçülmesi.	32
Resim 2.11. Rat Yüz İfadesi Skalası (Rat Grimace Scale).	33
Resim 2.12. Ratların yüz ifadesi skalasına göre değerlendirilmesi.	34
Resim 3.1. Serum fizyolojik (Kontrol) grubu histopatolojik kesitleri (H-E boyama).	43
Resim 3.2. Yumurta sarısı yağı grubu histopatolojik kesitleri (H-E boyama).	44
Resim 3.3. Nanoenkapsüle yumurta sarısı yağı grubu histopatolojik kesitleri (H-E boyama).	45
Resim 3.4. Nitrofurazon grubu histopatolojik kesitleri (H-E boyama).	46

1. GİRİŞ

Tarihte yaraların tedavisinde birçok ilaç ve ilaç benzeri bileşikten faydalandığı görülmektedir. Bin sekiz yüzlü yıllardan sonra sentetik ilaçların üretimi başlamış ve yara tedavisinde kullanılmıştır. Sentetik ilaç üretiminde birçok kimyasal madde kullanılmakta olup; yara iyileşmesinde gerek faydalı gerekse iyileşmeyi geciktiren birçok çeşit etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerin antibakteriyel özellik ve hücre yenilenmesi gibi faydalarının yanında yan etkileri de vardır. Bunun yanında yara pansuman materyalleri çok çeşitlidir (Gün Gök, 2020).

Yara tedavisi, bilinen en eski kayıtlara göre MÖ 2100 yıllarında Sümer tabletlerinde yarayı yıka, bitki özleri ve yağlarla kapat, üstünü ört şeklinde ifade edilmektedir. Kitabelerinde çeşitli tıbbi bilgiler yazan Babil Kralı Hammurabi Mezopotamya’da MÖ 2000 yıllarında yaşamıştır (Yalçın ve Özkalp, 2005). Eski Mısırda Eber Papyrus yazmasında tıp alanında tedavilerden bahsedilmektedir ve MÖ 1500 yıllarında “İrrite ise sakinleştir, sert ise yumuşat, sıcak ise soğut, şiş ise söndür, ağrılı ise rahatlat” sözü papyrus yazıtlarında yer almaktadır. Roma’da Hipokrat MÖ 400 bitkiler ve yağların yara tedavisinde kullanımını anlatmıştır. Albert Christian Theodor Billroth (1892) “Bir cerrah için en önemli gereksinim yaraların uygun tedavisidir” söylemiyle yara tedavisine önem vermiştir. Savaşlarda Türk-Rus savaşı 1880’li yıllarda gerçekleşmiş ve bu savaşta yarada debridman uygulanmaya başlanmıştır. Birinci Dünya Savaşı’nda tül greft kullanılmış olup, İkinci Dünya Savaşı’nda gümüş, rymplecloth gazlı bez kullanılmıştır ve daha sonra 1963’de nemli pansuman uygulanmaya başlanmıştır (Savcı, 2020; Mirasoğlu, 2020).

Uzun yıllar öncesinden günümüze kadar özütleme ile elde edilen yağlar önem kazanmaktadır. Farklı alanlarda geliştirilmekte olup insan yaşamı için kolaylıklar oluşturmaktadır. Bu kapsamda nano teknolojinin etkisi önem arz etmektedir. Nano malzemeler, sağlık, endüstri, kozmetik gibi birçok sektörde kullanılabilir. Günümüzde doku mühendisliğinin gelişmesi ile modern yara örtüleri köpükler, şeffaf filmler,

hidrokolloidler, aljinatlar, hidrojel, antibakteriyel içeren, büyüme faktörü içeren, vitamin-mineral içeren, biyoaktif, greft ve greft içeren yara örtüleri kullanılmaktadır (Gün Gök, 2020).

Günümüzde hayvansal kaynaklı yağlar üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Bunlara örnek olarak, morina balığı karaciğer yağının yara iyileşmesine ve kollajen sentezine olumlu etki gösterdiğini bildirmiştir (Biçer, 2020). Mavi Yengeç'ten (*Portunus trituberculatus*) elde edilen yumurta yağı, insanlarda insülin direncini yenerek vücut ağırlığını, yağ ve kilo alımını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu canlıdan elde edilen yumurta yağı, yüksek yağlı diyet beslenmesinde obezite ve barsak mikrobiyotasını iyileştirmektedir, antiobezite üzerindeki profilaktik etkiler için alternatif gıda takviyesi olarak kullanılabilir. Ayrıca insan barsak sağlığını düzeltmek için kullanılabileceği de ifade edilmektedir (Hu vd., 2020).

Yapılacak olan bu tez çalışmasının en önemli noktası çok kısa sürede nano boyutlarda emilim sağlayarak analjezi temelinde spazmı (kas gerginliği) çözme, çok önemli bir özelliği olan hemostatik özelliği ile kan kaybı ve yara eksudasyonunu sınırlama (Anton, 2007), içeriğindeki esansiyel yağlar ve zengin mineral (çinko vb.) varlığıyla doku gelişimini uyarma ve hızlandırma özelliği bulunmaktadır (Nagori ve Solanki, 2011; Zhao vd., 2017; Anton, 2007; Leung vd., 2016).

1.1. YARA NEDİR?

Kısaca yara, doku ve organların internal veya eksternal kaynaklı nedenler ile şekillenen patolojik bir olay olarak tanımlanmakla birlikte cerrahi yaklaşımlar gibi farklı nedenlerle oluşan yara, doku bütünlüğünün bozulması ya da doku kaybıyla, mevcut durumdaki fizyolojik ve anatomik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybedilmesi olarak tanımlanmaktadır (Samsar ve Akin, 2003; Değim, 2008; Doğan, 2012; Koyutürk ve Demiray Soyaslan, 2016; Sivrikaya ve Erdem, 2019).

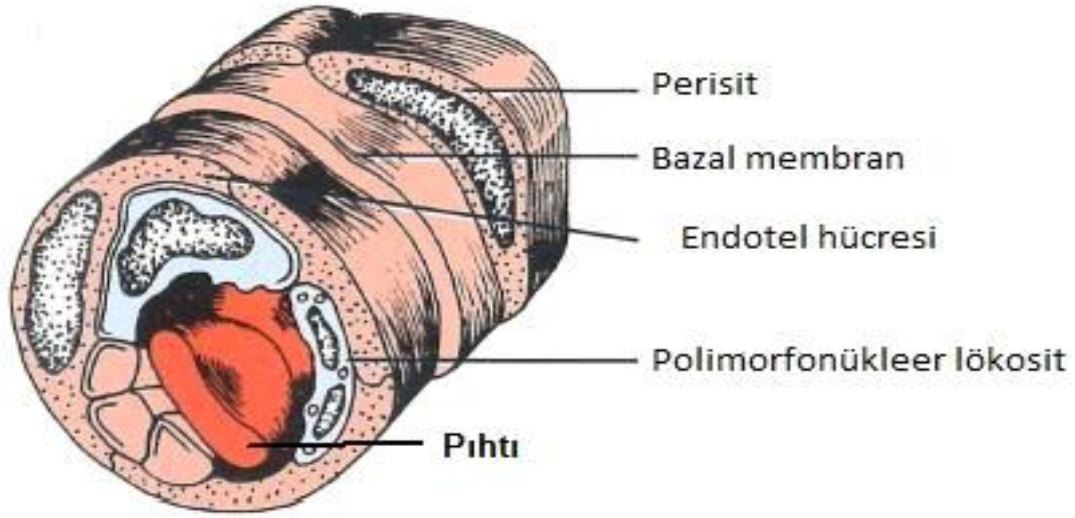
Yara iyileşmesi doku bozulması ile başlayıp sistematik olaylar, hücrel aktiviter ve biyokimyasal değişimler sonucu dokuların yenilenmesi ile sonuçlanmasıdır. Yaraların iyileşmesini hızlandırmanın temel prensibi dokuda oluşan hasarları mümkün olduğunca en aza indirmek, dokunun yeterli perfüzyonu, oksijenlenmesini ve dokunun olabildiğince nemli kalmasını ve beslenmesini sağlamaktır. Yaralar, tam kalınlıkta veya kısmi kalınlıkta sınıflandırılma yapılmasına ilave olarak süresine göre akut ve kronik olarak, ayrıca açık ve kapalı yaralar şeklinde de sınıflandırma yapılmaktadır. Deri ve ya mukoza bütünlüğü bozulmadan, bunların altında bozukluk oluşur. Deri ve ya mukozanın bütünlüğü bozularak atmosferle direk temas halinde olanlar açık yara olarak tanımlanmaktadır (Samsar ve Akın, 2003). Direk temas halinde olması hücre ve dokuları olumsuz etkilemesi yanında; kısa zamanda kapatılmayan yaralarda da dehidrasyon ve enfeksiyon riski, doku kaybı gibi bazı olumsuzluklar oluşabilmekte ve bu durumda da yara iyileşmesi gecikmektedir. Yaranın oluşumunda, fiziksel veya kimyasal yanıklar, beslenme yetersizlikleri, çeşitli hayvanların ısırığı yada sokması, farklı ilaçların etkileşimleri, diyabet vb. gibi metabolik hastalıklar ya da travma gibi sebepler gösterilmektedir (Özkorkmaz ve Yusuf, 2009). Yaranın morfolojisine göre sınıflandırılma incelendiğinde operasyon yarası, kesik yarası, sivri cisim yarası, ezik ve yırtık yara gibi çeşitleri bulunmaktadır (Samsar ve Akın, 2003).

1.1.1 Yara İyileşmesi ve Basamakları

Yaralanma sonucu oluşan doku hasarının giderilerek bütünlüğünün eski haline getirmek amacıyla geçen süreye yara iyileşmesi adı verilmektedir Birinci evre kanamanın durması, ikinci evre yangı, üçüncü evre çoğalma ve dördüncü evre maturasyon olarak tanımlanmaktadır (Köklü, 2013).

1.1.1.1. Hemostaz

Yaralanma sonucunda meydana gelen doku ve damarlardaki hasar ekstrinsik ve intrinsik koagölasyon mekanizmaları ile başlar (George Broughton vd., 2006). İlk görülen değişim damarların vazokonstriksiyonudur (Shetty ve Bertolami, 2004). Vazokonstriksiyon sonucu kan akışı yavaşlar ve azalır. Böylece kanın pıhtılaşması kolaylaştırılır. Kandaki trombositler, yara bölgesinde toplanır; birbirlerine yapışan trombositler ve açığa çıkmış vasküler subendotelyal kollajene de yapışarak, fibrin matriks içinde birinci trombosit tıkaçını şekillendirir. Kısa süre içerisinde, salgılanan trombosit aktivasyon ürünleri ve vazokonstriksiyon sonucunda pıhtı şekillenir (Şekil 1.1). İyileşme sürecinin devam etmesi için hemostaz sağlanması gerekir. Yara yüzeyinde oluşan pıhtı, matriks (çatı-omurga) şeklinde iyileşme için hücrelere gereken temeli sağlar (Köklü, 2013).



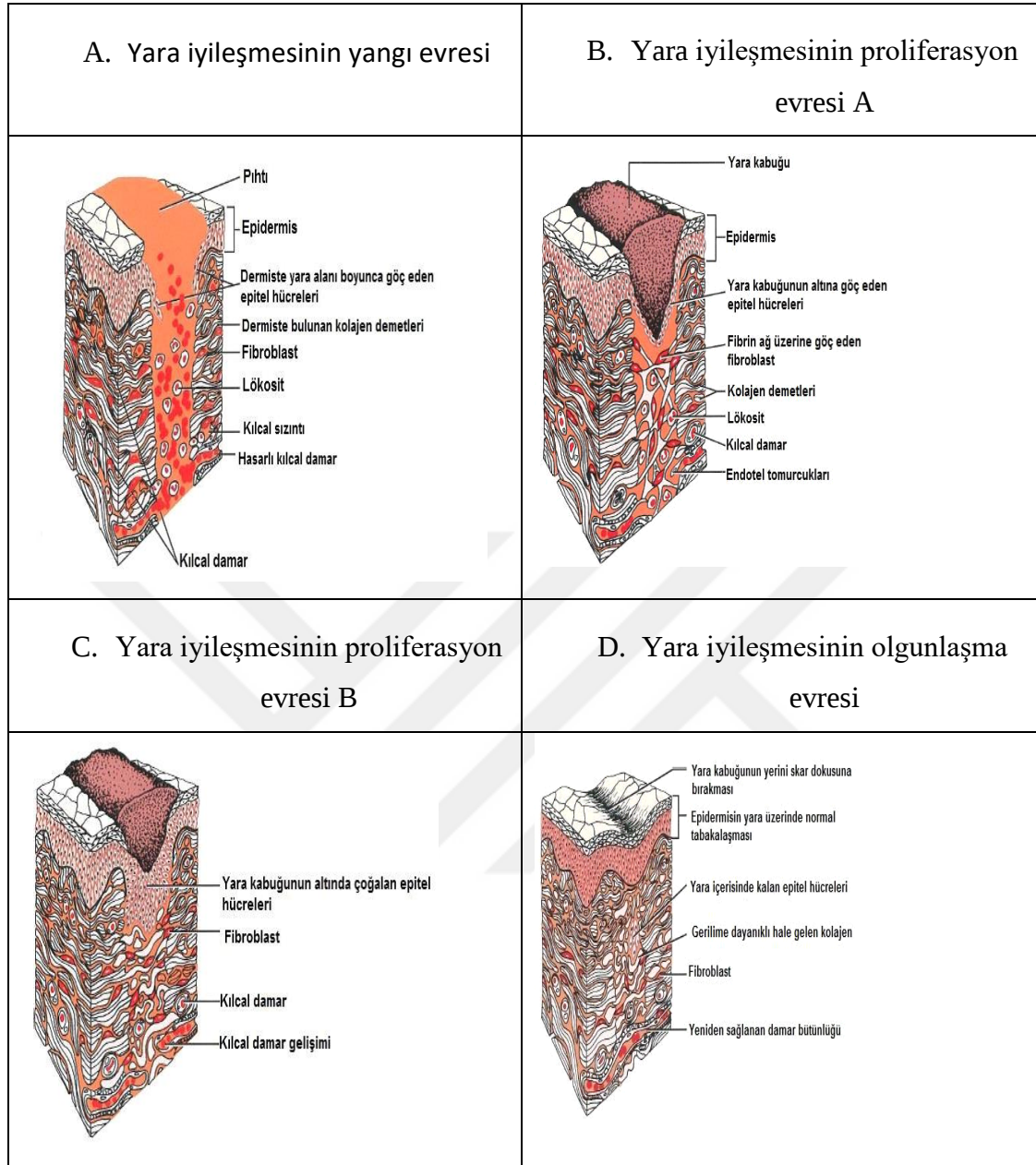
Şekil 1.1. Yaralanmaya karşı erken vasküler cevap. Başlangıçta oluşan geçici vazokonstriksiyon (Köklü, 2013).

1.1.1.2. İnflamasyon Evresi

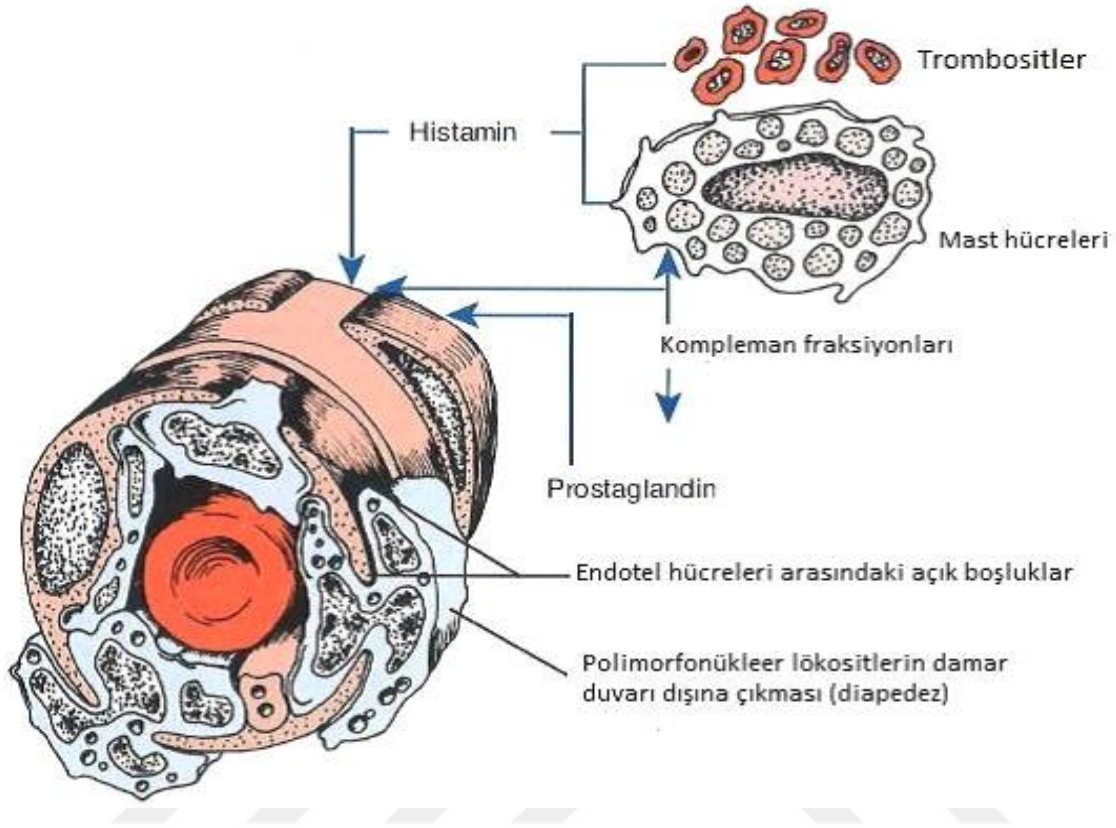
İnflamasyon; kan kaybını engellemek, yaranın iyileşmesi için hazır hale getirmek ve yabancı madde etkilerini önlemek için gelişen bir reaksiyondur (Li vd., 2007) (Şekil 1.2.A.). Bu evre, olumsuz etkiler oluşmazsa 3-5 gün içerisinde sona erer (Köklü, 2013).

Yarada kızarıklık (eritem) şekillenir, şişlik (ödem) görülür, ağrı ile birlikte sıcaklık artışı bu olayları takip eder ve şekillenen fonksiyon kaybı önemli yangısal belirtilerdendir (Diegelmann ve Evans, 2004). Sıcaklık ve kızarıklık damarların genişlemesi sonucu şekillenirken, yarada damar dışına sızan kan plazması etkisi sebebiyle ödem oluşur. Yarada oluşan ödem ve lökositlerden salınan histamin, prostaglandin ve kininlerin aktivasyonunu sağlayarak ağrı ile fonksiyon kaybına yol açar (Köklü, 2013).

Hemostaz sonrasında damarlar, pıhtılaşma ve kompleman sistemi sonucu oluşan ürünlerin etkisi ile genişler ve geçirgenlik özelliği artar. Endotel hücrelerinin arasındaki küçük boşluklardan dokular arasına trombosit kaynaklı kemotaktik faktörlerin salgılanması sonucu, plazma sızıntısı şekillenerek makrofaj ve nötrofil bulunduran lökosit göçü şekillenir (Köklü, 2013) (Şekil 1.3). Büyüme faktörlerini trombositler salgılayarak yarada oluşan doku rejenerasyonunu destekler (Li vd., 2007).



Şekil 1.2. Yara iyileşme dönemleri (Köklü, 2013). Şekil 1.2.A. Yara, pıhtılaşmış kan, yangısal hücreler ve plazma ile dolar. Komşu epitel hücreleri yara içine göç eder ve farklılaşmamış mezenkimal hücreler fibroblastlara dönüşmeye başlar. Şekil 1.2.B. Epitel hücrelerinin göçü devam eder, lökositler yabancı cisimleri yok eder, kılcal damarların büyümesi başlar ve fibroblastlar fibrin ağ üzerine göç eder (Köklü, 2013). Şekil 1.2.C. Epitel kalınlığı artar, fibroblastlar tarafından oluşturulan kollajen lifleri gelişi güzel sıralanır ve tomurcuklanan kılcal damarlar birbirleriyle birleşir (Köklü, 2013). Şekil 1.2.D. Epitel tabakalaşma düzenlenir, kollajen daha verimli bir yapıya dönüştürülür, fibroblastlar yavaş yavaş kaybolur ve damar bütünlüğü yeniden sağlanır (Köklü, 2013).



Şekil 1.3. Hemostazın ardından oluşan vazodilatasyon. Vazodilatasyon, histamin, prostaglandinler ve diğer damar genişletici maddelerin etkisi ile gerçekleşir. Plazma çıkışına ve lökosit göçünü sağlayan hücreler arası boşlukların oluşmasına neden olur (Köklü, 2013).

Yangısal hücreler ve plazma, pıhtılaşmış kan ile yaranın olduğu bölgeyi doldurur. Yara içine göç eden ve ayrıca çevresinde bulunan epitel hücrelerden farklılaşmamış mezenkimal hücreler fibroblastlara dönüşmeye başlar (Köklü, 2013) (Şekil 1.2.A).

Yangısal hücreler yaradan uzaklaştırılır ise yara iyileşmesi hızlanır. Nötrofiller yara bölgesine gelerek debris temizler, bakterileri yok etmeye çalışır ve sitokinleri üretir, ayrıca büyüme faktörlerini ve proteolitik enzimleri de üretirler (Williamson ve Harding, 2004). Nötrofiller ayrıca bu hasarlara neden olan reaktif oksijen türevlerini de üretirler.

Yara oluşumundan yaklaşık 48 saat sonra makrofajlar çoğalmaya başlar (Fetil, 2007). Makrofajlar, görevi biten nötrofilleri fagosite ederler (Fetil, 2007). Makrofajlar

kollajenaz ve elastaz salgılamak, aynı zamanda nitrik oksit sentezini de gerçekleştirirler. Bunların yanında sitokin ve büyüme faktörleri de salgırlar. Daha önceden nötrofiller tarafından salgılanan ve degranüle trombositler tarafından salgılanmış olan kimyasal ve hücrel mediyatörlerin etkisini makrofajlar sürekli ve daha güçlü hale getirirler. Yara iyileşme sürecinde makrofajların engellenmesi sonucu yaranın iyileşmesinde gecikme şkillenir (Köklü, 2013).

1.1.1.3. Proliferasyon Evresi

Hücrel aktivite bu evrede daha yoğundur (Şekil 1.2.B.). Yarada geçirgenliğe karşı bariyer oluşumu şkillenir (reepitelizasyon). Yarada kanlanma (anjiyogenezi) artar. Yaralı dokunun güçlenmesi (fibroplazi) şkillenir. Fibroblastların bir kısmının miyofibroblastlara dönüşmesi sonrasında yara kontraksiyonu meydana gelir. Yara oluşumundan sonraki 48 saat içinde başlayan bu evre, üçüncü haftaya kadar sürebilir (Shetty ve Bertolami, 2004).

Bu evrede salgılanan sitokinler fibroblast aktivasyonuna yol açar. Ayrıca endotel hücrelerini de aktive eder. Fibroblastların proliferasyonu sonucu kollajen ve bağ dokusu yapımı (fibroplazi) başlar. Endotel hücrelerinin proliferasyonu ise anjiyogenezi başlatır (Nursal vd., 1999).

İyileşme bölgesine oksijen ve besin maddelerini taşımak için bu evrede yeni kan damarları oluşturularak lokal bir mikro dolaşım sağlanır (Scardina vd., 2013). Laktik asit, hipoksi ve birçok büyüme faktörü nedeniyle anjiyogenezi aktif olur (Diegelmann ve Evans, 2004).

Bu evrede oluşan geçici matriks, yapısında bulunan sitokinler, büyüme faktörü ve fibronektin sayesinde granülasyon dokusu gelişmesini sağlar. Yara yüzeyinde şkillenen parlak kırmızı renkli dokuya granüler görünümü nedeni ile granülasyon denilmektedir (Nursal vd., 1999).

Granülasyon dokusunun gelişimi sonucunda fibroplazi olarak tanımlanan fibroblastların aktivasyonu şekillenir ve bu aşamada anjiyogenez görülür (Nursal vd., 1999). Fibroblastlar, proliferasyon evresinde sayıca artarak yara alanının her yerinde bulunan hücrelerdir (Diegelmann ve Evans, 2004). Fibroblastlar ekstrasellüler matriksin sentezine aracılık eder, depo edilmesinde ve yeniden şekillenmesine yardımcı olur (George Broughton vd., 2006).

Fibroblastlar kollajenin öncül maddesi olan tropokollajeni içermekte ve kollajeni oluşturmaktadırlar. Hidroksiprolin ve hidroksilizin hidrosilasyonundan kollajen meydana gelir. Yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına kollajen fibrillerinin birbirleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar aracılık eder (Karasu ve Bakır, 2008). Yara yüzeyinde kollajen başlangıçtan itibaren aşırı miktarda ve düzensiz bir şekilde üretilse bile, yaranın 2-3 hafta içerisinde dayanım gücü artar (Köklü, 2013) (Şekil 1.2.C.).

Granülasyon dokusunda miyofibroblastlara dönüşen fibroblastların bir kısmı kontraktile yeteneğe sahip olduğundan yara kontraksiyonunu şekillendirir. Kontraksiyon sayesinde yaranın büyüklüğü azalır. Yaranın derinliğine ve konumuna bağlı olarak yara kontraksiyonu değişir (Köklü, 2013).

Derinin ya da mukozanın yaralanmasından hemen sonra doku bütünlüğü bozulduğu için bariyer olarak koruyucu özelliğinin tekrar kazandırılması amacıyla epitel hücreleri üretilmesi esastır (Karasu ve Bakır, 2008). Bu sürece reepitelizasyon denir. Oral mukozada reepitelizasyon deriden daha hızlı oluşur. Yara kontraksiyonu sayesinde yara kenarlarının birbirlerine doğru yaklaşması reepitelizasyonun daha kolay şekillenmesini sağlar (Shetty ve Bertolami, 2004).

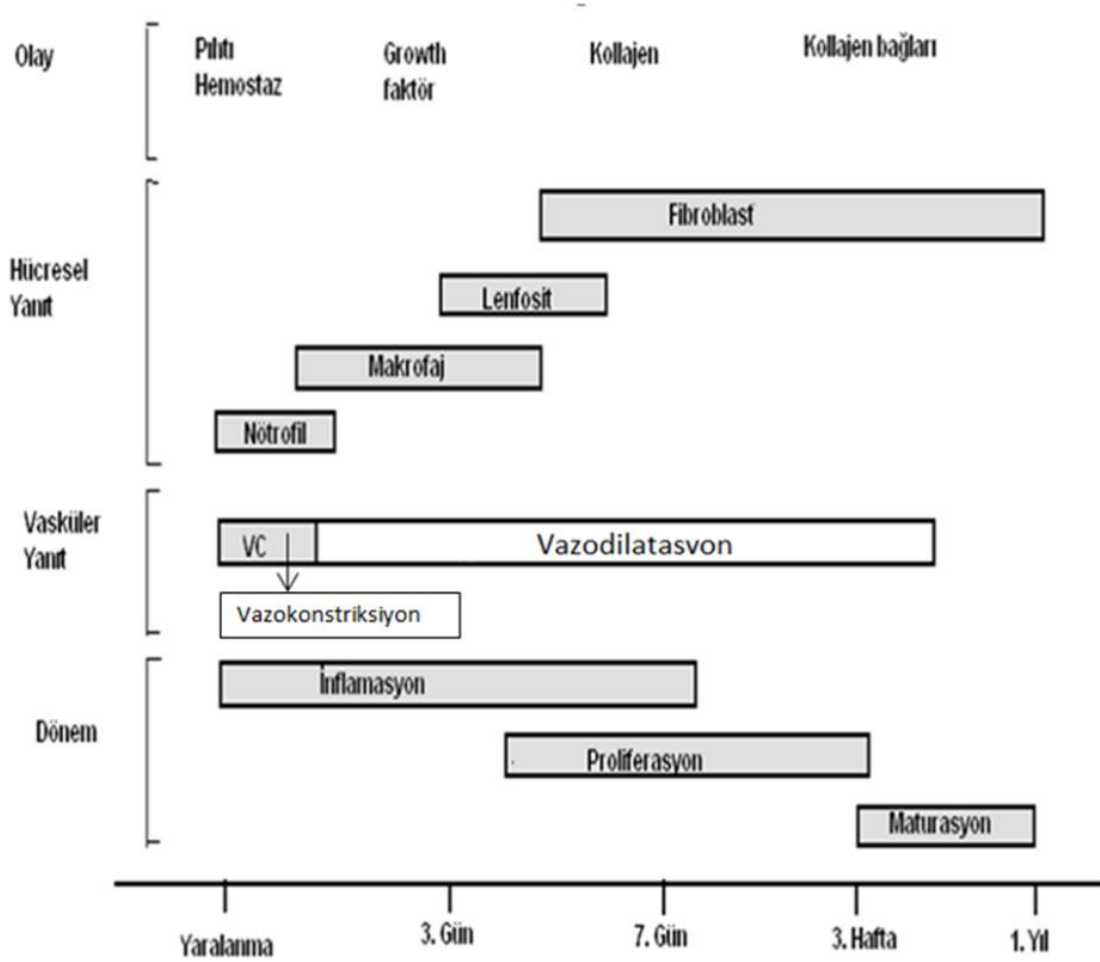
Proliferasyon evresinin sonlarına yaklaştıkça yara alanının görünümü, kollajen üretiminin çok fazla olması nedeniyle sert ve damarlanmanın çokça olmasından dolayı kızarıktır. Bu aşamada yara dokusunun dayanımı sağlıklı normal dokuya oranla %70 ile %80 düzeyindedir (Köklü, 2013).

1.1.1.4. Olgunlaşma (Matürasyon) Evresi

Bu evrede yara bölgesindeki bulunan fibroblast sayısı azalır, kollajen üretimi dengeye gelir ve epitelizasyon tamamlanır. Yara rengi soluklaşmış haldedir ve yara gerilim direnci artmıştır. Skar dokusunun hacmi azalır ve iyileşmiş skar dokusu oluşur (Karasu ve Bakır, 2008). Bu evre yaranın doku kaybının şiddetine göre 3 günden 540 güne kadar uzayabilir. Makrofajlar kaybolarak fibroblast proliferasyonunda azalma ve anjiyogeneze düşme görülür. Organize olan yeni kollajen lifleri, kafes yapısını oluşturur ve yaranın gerilim kuvvetinin giderek artmasını sağlar (Şekil 1.2.D.). Kollajen sentezi ve yıkımı olayları yara matriksinin matürasyonu süresince tekrarlanır. Yaranın kapanması ile tip III kollajenin yıkımı şekillenirken; tip I kollajen sentezi artmaya devam eder. Matriks metalloproteinazların sıkı kontrolü aracılığıyla bu dönüştürme süreci gerçekleşir. Matriks metalloproteinazlar, ekstrasellüler proteazlar olarak da bilinmektedir. Yaklaşık olarak 28 enzimden oluşmakta olup, fizyolojik ve patolojik doku yıkımında önemli rol üstlenirler. Ayrıca sağlıklı dokuda da ya çok düşük seviyede bulunur ya da hiç bulunmazlar (Köklü, 2013).

Olgunlaşmaya başlamış bir skar dokusu yumuşak doku iyileşmesinde genellikle 3. haftanın sonunda gelişmiş olur. Yeniden şekillenme evresi bu dönemde başlamış ise tamamlanması bazen yıllarca sürebilir (D'Arcangelo vd., 2007).

Sonuç olarak yara iyileşmenin basamakları ve bu dönemdeki etkili hücre tipleri Şekil 1.4' de belirtilmiştir.



Şekil 1.4. Yara iyileşmesi dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri (Özler vd.,2010).

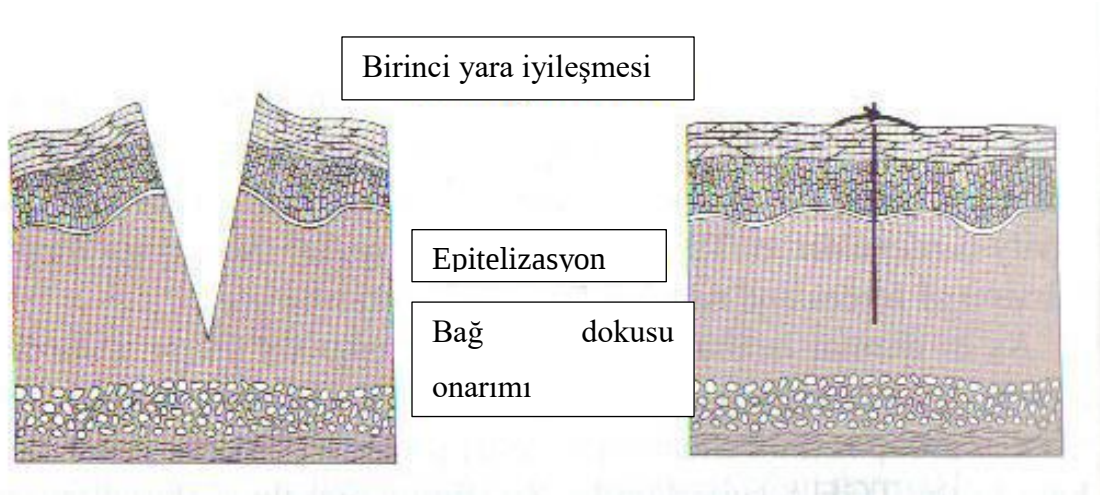
1.1.2. Yara İyileşme Türleri

Genel olarak 3 tip yara iyileşmesi vardır: Birinci, gecikmiş birinci ve ikinci yara iyileşmesi (Parsak vd., 2007).

1.1.2.1. Birinci Yara İyileşme Türü

Dikiş uygulanarak, stapler veya yapışan bantlarla bütünlüğü bozulan dokunun yara dudaklarının yan yana kapatılma esasına dayanır. Matriks proteinleri, kollajen sentezi yapılır ve depolanır. Kollajen lifleri arasındaki bağlar oluşur. Yara iyileşmesi minimal ödem ve çok ince bir skar dokusu ile enfeksiyon şekillenmeden tamamlanır. Yara

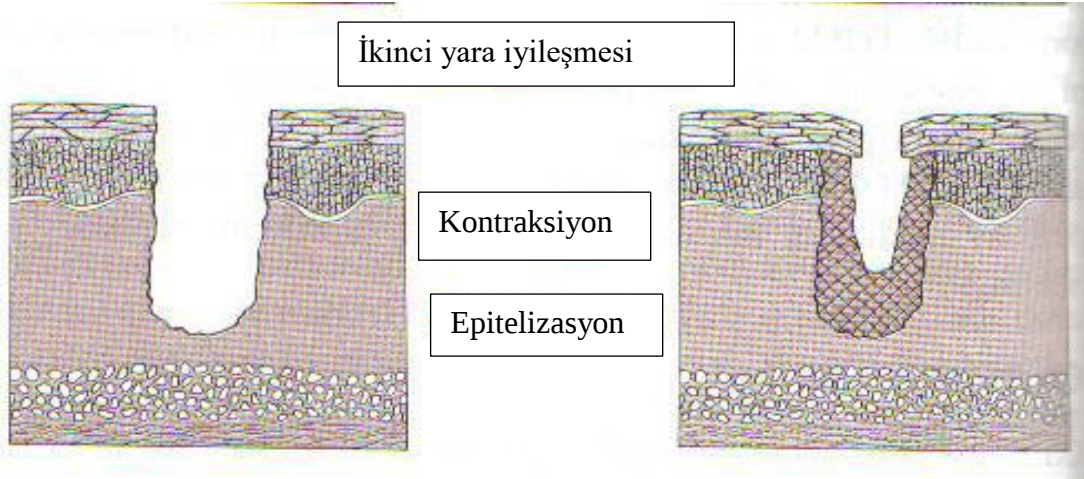
gücünün %85-90'nını geri kazanır. Skar dokusu çok iyi şekillenir. En çok tercih edilen iyileşme şeklidir. Operasyon yaraları buna örnek gösterilebilir (Parsak vd., 2007) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Birinci yara iyileşme türü (Parsak vd., 2007).

1.1.2.2. İkinci Yara İyileşme Türü

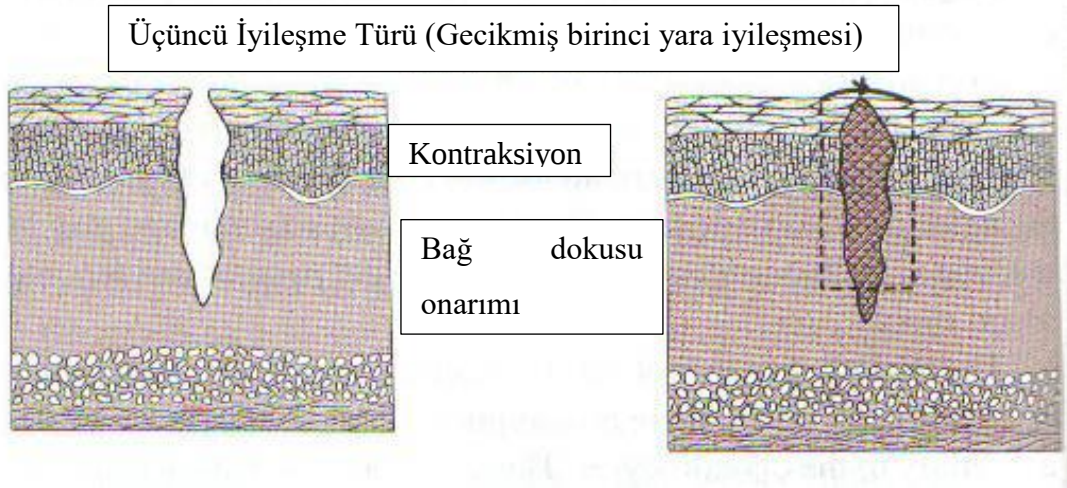
Granülasyon dokusu ve yara kontraksiyonu ile yara epitelizasyonu birlikte yara iyileşmesini sağlamak için tam kat yaralar özellikle doku hasarı oluşan olgularda açık bırakılır ve dikiş uygulanmaz. Birinci iyileşmede skar dokusu matürasyonu, inflamasyon, epitelizasyon, matriks oluşumu görülür. Granülasyon dokusu içerisinde yeni kapiller, fibronektin, prolifere fibroblastlar, laminin, proteoglikan, kollajen bulunmaktadır. Yara iyileşmesinin başlangıç aşamasında gerilme kuvvetini sağlayan kollajen sentezi, sonradan gerilim kuvvetinin oluşumunda kollajenin matürasyonu ve kollajen lifleri arasındaki bağlar yer alır. İkinci yara iyileşmesinde epitelizasyonun bütünlüğü oluşturmak önemlidir. Skar dokusunun gerilme kuvvetini oluşturmasında epitelizasyonlar önem kazanır. İkinci yara iyileşmesi yavaş ilerleyen bir süreci kapsamına alır ve 4-8 hafta kadar süren epitelizasyon şekillenir. Plonidal sinüs olgularında ve perianal fistülotomi durumlarında birincil iyileşme tercih edilmeyen durumlarda ikincil iyileşme daha çok tercih edilir (Parsak vd., 2007) (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. İkinci yara iyileşme türü (Parsak vd., 2007).

1.1.2.3. Üçüncü Yara İyileşme Türü (Gecikmiş Birinci Yara İyileşmesi)

Bakteri kontaminasyonu yüksek olan geniş doku yaralanmalarında ve yabancı cisimle açılan yaralarda, enfeksiyonu önlemek amacı ile yara birkaç gün sonra kapatılır. Bu nedenle yara steril serum fizyolojikli bezlerle örtülür. Yara iyileşmesinde normal biyolojik safhalar gözlenir. Yara birkaç gün açık bırakılarak enfeksiyon riskinin önlenmesi amaçlanır. Yara iyileşmesinin sonunda birinci yara iyileşmesinde ulaşılan gerilme kuvvetine ulaşılır, bu yara iyileşmesine üçüncü yara iyileşmesi de denir. Kirli postoperatif, peritonit ya da empiyeme bağlı kontamine yaralar ve 24 saatin üzerinde enfekte olmuş doku bütünlüğü olan yaralarda tercih edilebilir (Parsak vd., 2007) (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Üçüncü yara iyileşme türü (Gecikmiş birinci yara iyileşmesi) (Parsak vd., 2007).

1.1.3.Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal ve Sistemik Faktörler

1.1.3.1. Lokal Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen önemli bir etken de doku kan akımıdır (oksijenizasyon). İyi vaskülarize olan yaralarda oksijenizasyon sorunu olmayıp iyileşme hızlıdır. Oksijenizasyonu az olan dokularda tendon ve kırıkdağlar gibi yara iyileşmesi çok geç şekillenir. Hematom ve seroma varlığı, yara yerinde yara uçlarındaki ayrılmayı artırdığından ve bakteri üremesi için uygun olması yara iyileşmesini geciktirir. Enfeksiyonun varlığı yara iyileşme sürecini geciktirmektedir. Aşırı basınçlı yara pansumanı yaranın kanlanması ve oksijenizasyonunu engelleyerek iyileşmesini geciktirir. Kötü skar ve nedbe dokusuna cerrahi teknik, çok sık dikiş uygulamak veya sıkı düğüm, çok gergin olması yara iyileşmesini geciktirir. Abdominal fasya yaralanmalarında, dikiş uygularken kollojenaz aktivitesinin şekillendiği yere dikiş iplerinin yakın olmaması gerekmektedir. Aksi halde yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır. Ayrıca nekrotik doku, yabancı cisimler, lokal steroid kullanımı, doku ödemi gibi nedenler yara iyileşmesini geciktirmektedir. Radyoterapi, endotel hasarı yaparak, dokunun atrofiye olmasına neden olur. Yoğun fibrozise ve hücre bölünmesini engelleyerek yara iyileşmesini geciktirir. Radyoterapi uygulanmış dokuda yara

iyileşmesinin ilk haline gelebilmesi için gerekli latent süre altı ay ile bir yıl arasında değişir (Parsak vd., 2007).

1.1.3.2. Sistemik Faktörler

Uzun süre protein yetersizliği yara iyileşmesini geciktirir. Anemi yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Hipoalbüminemi ($\text{Alb} < 3 \text{ gr/dl}$) varlığı yara iyileşmesini engellemektedir. C vitamini kollajen sentezinde rol oynadığı için C vitamini yetersizliği yara iyileşmesini ve yara kontraksiyonunu olumsuz yönde etkilemektedir (Pekbilir A., 1990). Yara epitelizeşyonunu çinko eksikliği kötü etkilemektedir. Preoperatif dönemde steroid kullanılması, inflamatuvar etkiyi bozmaktadır, kollajen lizisini artırmaktadır, enfeksiyon direncini inhibe etmektedir ve epitelizeşyonu bozarak yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Fibroblast çoğalmasını baskılayan sitotoksik ilaçlar ve özellikle metotreksat, 5-Fluorocil, siklofosamid, kollajen sentezini bozarak yara iyileşmesini engeller. Ayrıca sepsis yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Diabetes mellitus olan hastalarda yara iyileşmesi normal değildir. Kollajen sentezi kontrolsüz diabette bozulmakta ve inflamasyon, anjiyogenezisi de olumsuz etkilemektedir. Kollajen sentezini engellemekte ve yara iyileşmesini geciktirmektedir. Postoperatif ciddi ağrı şekillenmesi, adrenalın ve noradrenalin salınmasına neden olur. Adrenalin ve noradrenalin damarların vazokonstriksiyonu sonucu yara dokularının beslenmesi zayıflar (Parsak vd., 2007).

1.2.Yara İyileşmesinde Kullanılan Materyaller

1.2.1. Sentetik Materyaller

Yara iyileşmesinde kullanılan yapay yara örtüleri film/membran formda üretilen poliüretan, poliüretan hidrokolloid, polivinil klorür, sentetik elyaf+alüminyum, naylon+kadife, poliviniliden klorür, sentetik elyaf+metal, aktifleştirilmiş odun kömürü ana malzemeler olarak sayılmaktadır. Köpük formdaki örtüler de ana madde olarak formalize polivinil alkol, poliüretan, poly (dimetilsiloksan) kullanılmaktadır. Jel formdaki örtüler de ise kalsiyum aljinat, aşılı akrilamid ve hidroksietilmetakrilatlı

poliüretan yer almaktadır. Kompozit formda poliprolilen film ve poliüretan köpük, naylon kumaşlı silikon film ana maddedir. Sprey formda ise metakrilik asit etoksietilester, polihidroksietilmetakrilat ve polietilen glikol içerir (Bahar, 2021).

1.2.2. Doğal Materyaller

Yara iyileşmesinde birincil aşamada canlının kendisinden elde edilerek yara yerine uygulanabilecek otojen kaynaklı ürünlerin yanı sıra gelişen teknoloji ve laboratuvar teknikleri ile bulaşıcı etkenlerden arındırılmış homojen ve hatta ksenojen doğal ürünlerin işlenerek kullanılması günümüzde mümkün olmaktadır. En sık kullanılan otojen doğal ürünlerin başında kan ürünleri gelmektedir. Kanın trombositten zengin plazma kısmı, doğal yara iyileşmesinde kullanılabilen büyüme faktörü yönünden zengin bir kısımdır ve en sık kullanılan otojen doğal ürünlerin başında gelir (Erdemir ve Özkan, 2014).

Kan ürünlerinden sonra doku iyileşmesi için başvurulmuş en sık yöntemler arasında doku kaydırma flepleri veya canlının yine kendisinden aktarılabilecek serbest ada greftleri yer almaktadır. Canlının kendisinden sağlanan yara iyileşmesi için çözüm yolları yetersiz kaldığında bitkisel kaynaklı doğal yara iyileşmesine destek olabilen materyaller de kullanılabilir. Bunların içinde en başta selüloz yara bandı, lignin, doğal kaynaklı polimer (Örneğin kitin/kitosan, kollajen, aljinik asit, hyaluronik asit, fukoidan, poly n-asetil glukozamin) bulunmaktadır (Bahar, 2021).

Kaya vd. (1995) yaptığı bir çalışmada kollajen ped uygulanan yaralarda epitelizasyon yara oluşumu 5. günde başladığı 8. günde tamamlandığını ve skatriks olumunun deri ile aynı seviyede olduğunu bildirmiştir.

Yara iyileşmesinde kullanılan bitkisel ürünler, en çok sarı kantaron (*hypericum perforatum*), hibiskus-çin gülü (*Hibiskus rosasissnsis*), papatya (*matricaria chamomilla*), aleo vera (sarısabır), aynı sefa (*canlendlula officinalis*) bitkilerinden elde edilmektedir (Kahraman vd., 2021).

1.2.2.1.Yara İyileşmesinde Kullanılan Hayvansal Kaynaklı Ürünler

1.2.2.1.1.Yumurta Sarısı Yağı

Eski zamanlardan beri, yağlar her zaman çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ve böylece insan sağlığında merkezi bir rol oynayan güvenilir ve önemli bir biyoaktif bileşik kaynağı olmuştur. Ek olarak, yağlar çok çeşitli tıbbi kullanımlara sahip zengin bir biyoaktif ikincil metabolit kaynağıdır. Şu anda, ilaçların %90'ının doğal veya yarı sentetik kökenlerden gelmesinin nedeni de budur. Yağların kimyasal çeşitliliği, onları ikincil metabolitlerin (etken maddelerinin) çıkarılması ve saflaştırılması için ana kaynaklardan biri haline getirmiştir. Kimyasal olarak bazı yağların ağrı kesici özellikleri bilinmektedir ve çeşitli mekanizmalar yoluyla ağrıyı hafifletmektedirler. Bu bağlamda, ağrıyı hafifleten maddeler (aljezi) analjezikler (ağrı kesiciler) olarak tanımlanabilir. Merkezi (opioid reseptör agonizmi) veya periferik olarak hareket etmektedirler. Sinir hücresi yapısı büyük ölçüde yağdan oluştuğu için ağrının kaynağı olan sinir zedelenmesinde ağrıyı hafifletme ve antiinflamatuvar etkide yağlar büyük önem taşımaktadır (Ferreira ve Nunes, 2019).

Yumurta sarısı yağı tedavisinin ilk literatüre aktarımı MS 500 civarında tarihlenen "Set Prescription" de ağır ve hafif yanıklarda etkili olduğu bulunmuş ve aynı zamanda ünlü Ming Hanedanlığı döneminde yazılmış "Compendium of Materia Medica" da yumurta sarısı yağı, akut ve kronik egzamanın yanı sıra yanık tedavisinde kullanıldığı anlatılmaktadır. Birçok çalışmada, yumurta sarısı yağının analjezik, antioksidatif ve yaşlanma karşıtı özelliklere sahip olduğunu ve hafızayı güçlendirdiğini, kanda kolesterolü azaltıp, mikrosirkülasyonu ve ödemi iyileştirdiğini bildirmektedir (Wu vd., 2016; Zhao vd., 2017; Xiao vd., 2020). Yara tedavisinde kullanılan birçok ağrı kesici (analjezik) krem bulunmasına karşın, çoğu hem geç etki etmekte, hem de yan etkisi bulunmaktadır (Flores-Villaseñor vd., 2016; Zhao vd., 2017).

Geleneksel Çin bitkisel tıbbına göre yumurta sarısı yağı, esas olarak hafif ve ileri derece yanıkları, orta kulak iltihabını, çatlamış deriyi, travmayı ve parazit yaralarını tedavi edebilmektedir. Modern farmakolojik çalışmalar, yumurta sarısı yağının ağrı kesici ve yara iyileştirici özellik içerdiğini göstermiştir. Ayrıca iyileştirme, antioksidan, yaşlanma karşıtı, hafızayı iyileştirme, kan basıncını düşürme, antiinflamatuvar ve diğer birçok etkisi de bulunmaktadır (Wu vd., 2016; Xiao vd., 2020).

Yumurta sarısı taze bütün tavuk yumurtasının yaklaşık %36'sını, kurutulduğunda ise %50-52 sini oluşturmaktadır. Taze yumurta sarısında %51,1 su, %3,6 lipit, %16 protein, %0,6 karbonhidrat, %1,7 mineral bulunmaktadır. Kurutulmuş yumurta sarısında %0 su, %62,5 lipit, %33 protein, %1,2 karbonhidrat, %3,5 mineral bulunmaktadır (Anton, 2007; Nagori ve Solanki, 2011; Zhang vd., 2019).

Wu vd. (2016) çalışmalarında yumurta sarısından pişirme yönteminde $49,10 \pm 2,32$ oranında yağ elde etmişlerdir. Yumurta sarısı yağının siyah kahverengi renkte olduğunu ve yanık kokusu bulunduğunu ifade etmişlerdir.

Yumurta sarısı yağındaki su içeriğini $14,26 \pm 1,29$ 'dan 0,88'e düşürmek mümkün olmaktadır ve su içeriğinin düşmesi ile gıda uygulamasına uygun yüksek kaliteli yumurta sarısı yağı elde edilmiş olur. Safılaştırılmış yumurta sarısı yağı, doymamış yağ asitleri ve β -karoten açısından zengindir (Kovalcuks, 2014). Zhao vd. (2017) çalışmalarında yumurta sarısı yağının hemostazı aktive ettiğini, kan pıhtılaşma sistemini uyardığını ve fibrinojeni aktive ettiğini farelerde kuyruk kanaması ve karaciğer kanamasını durdurduğunu bildirmişlerdir.

Rastegar vd. (2011) çalışmalarında üçüncü derece yanık yara tedavisinde yumurta sarısı yağı, %1 gümüş sülfadiazin ve kontrol gruplarının sırasıyla yara boyutlarını 7. günde 3,4; 5,3; 6,7 cm, 14. günde 1,4; 2,6; 3,5 cm, 30. günde 0,1; 1,3; 1,8 cm olarak bildirmişlerdir. Yumurta sarısı yağı grubunun üçüncü derece yanık yara tedavisinde

diğer gruplara göre daha hızlı iyileşme görüldüğü, epitelizasyonun hızlı olduğu ve yara izi oluşturmadağını ifade etmişlerdir.

Ili (2019) çalışmasında yumurta sarısı yağının diabetes mellitus hastası sıçanlarda yara iyileşme süreciyle ilgili olan mast hücreleri degranülasyonunu indüklediğini ve yara iyileşmesinin ilk birkaç gününde mast hücreleri konsantrasyonunu düşürdüğünü göstermektedir. Diabetes mellitus hastalarındaki mast hücreleri konsantrasyonundaki bu düşüş, muhtemelen yaranın diğer bazı vakalardan daha erken iyileşmesini sağlayacağını söylemektedir.

Bereiter-Hahn vd. (2015) çalışmalarında yumurta sarısı yağı ile periferik kan mononükleer lenfositlerinden türetilen interlökinlerin konsantrasyonun azaltılması, antiinflamatuvar durumu enfeksiyon savunmasına müdahale etmeden azalttığı için yaşlanmayı geciktirici bir etki oluşturmaktadır. Güneş yanığı sonrası epidermis hücrelerinin geri oluşumu, yumurta yağı ile güçlü bir şekilde desteklenir. Bu sonuçlar, yumurta yağının inflamatuvar süreçleri ve reaktif oksijen üretimini azaltarak etki ettiği görüşünü desteklemektedir. Bu süreçler, kronik yaraların iyileşmesinde olduğu gibi hücresel yaşlanmada da eşit derecede önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Yumurta sarısı yağı, yanık yarası tedavisi için çok başarılı bir uygulamadır. Hücre deneyleri yumurta sarısı yağının iyi bir biyoyumluluk ve antioksidan özelliği olduğunu göstermektedir. Antibakteriyel testlerde yumurta sarısı yağları S. aureus ve E. coli'ye karşı olağanüstü antibakteriyel akti viteye sahiptir (Zhang vd., 2019). Yenilmez vd. (2015) ile Salari vd. (2016) çalışmalarında yumurta sarısı yağı, yumurta sarısı yağı içeren kitosan bazlı jel formülasyonları ve yumurta sarısı yağı ve epidermal büyüme faktör içeren kitosan bazlı jel formülasyonları, doku yanıklarının iyileşmesinde Silverdin®'e göre daha etkili olduğu ifade edilmektedir.

Hekzan ve ısıl işlem gören ördek yumurta sarısı ile hekzan ve ısıl işlem gören organik ve normal tavuk yumurta sarısı yağı ağrı kesici ve antiinflamatuvar özellik

göstermektedir. Tüm yumurta sarısı yağları 100 mg/kg'da kullanıldığında diklofenak ile benzer antiinflamatuvar etki göstermektedir. Hekzan ve ısıl işlem gören organik tavuk yumurta sarısı yağı diklofenaktan bile fazla en yüksek kayda değer aktiviteyi göstermektedir. Organik yumurta sarısının hekzan kullanılarak çıkarılan yağı (300 mg/kg) ve ısıl işlem ile çıkarılan ördek yumurta sarısı yağı (200 ve 300 mg/kg) sıcak plaka testinde morfine benzer ağrı kesici özellik göstermektedir (Mahmoudi vd., 2013).

Yumurta sarısı yağı akut anal fissür tedavisinde nitrogliserin merhemden (%0,2) daha etkilidir. Yumurta sarısı yağı ağrı ve kanamada önemli bir azalmaya neden olduğu görülmüştür. Ağrı yoğunluğunda ilk günlerde önemli bir istatistiksel fark olmamasına rağmen ilerleyen günlerde yumurta sarısı yağının ağrı kesici özelliğinin önem kazandığı belirlenmiştir. Yumurta sarısı yağının ağrı kesici, antiinflamatuvar, kanama durdurucu etkisi ve yara iyileşmesinde etkili olduğunu ifade etmişlerdir (Salari vd., 2016).

Afyonkarahisar ili, ülkemizin yumurta üretiminde ilk sıralarda yer almakta olup, yumurtacılık sektöründen elde edilecek yumurta yağının biyoteknoloji ile geliştirilerek yara iyileşmesinde kullanılması sonucunda, ülkemizi bu alanda dünyada öne taşıyacak gelişmeler olması beklenmektedir. Yapılan literatür araştırmalarında sadece bir çalışmada yumurta sarısı kılıfının proteinleri özümленerek titanyum dioksit–gümüş ve ganoderma lusidum mantarı ile birleştirildiği biomateriyalin oluşturulduğu bir çalışma (Zhang vd., 2019), ayrıca yumurta yağının hemostatik özelliğinin ve yara iyileşmesinde yarattığı değişimlerin güncel kaynaklar ışığında incelendiği bir diğer çalışma Zhao vd. (2017) haricinde nanoenkapsüle yumurta yağının saf çalışıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yara tedavisi için yara örtücü filmler (bantlar) üzerine birçok ürün bulunmaktadır. Fakat kimyasal içermeyen, doğal, antibakteriyel özellik gösteren yağlardan üretilen yara pansuman materyalleri nispeten azdır.

Bu araştırmada gelişmiş malzeme mühendisliği teknikleri ile nanoenkapsülasyon yapılarak üretilen ve biyomateriyal haline getirilen antibakteriyel, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olan yumurta yağının ratlarda oluşturulan sırtta tam kat yara

modelinde etkinliğinin kontrol gruplara karşılaştırılmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.



2. MATERYAL VE METOT

2.1.Deney Hayvanları

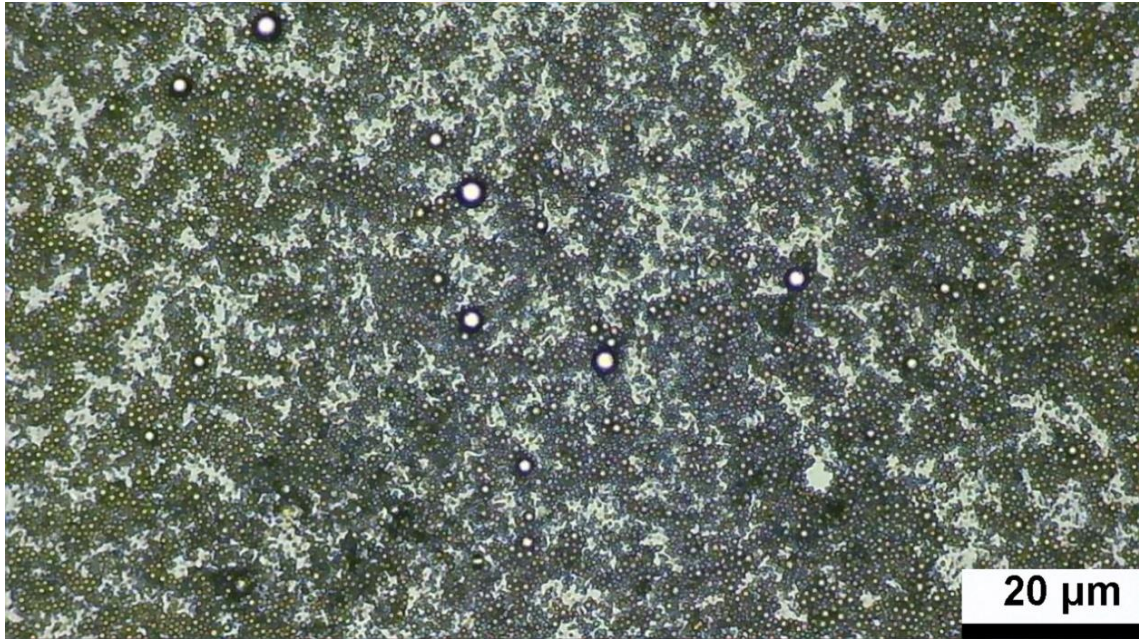
Bu çalışmada 200-250 gr ortalama ağırlığında erkek erişkin Wistar-albino türü 40 adet rat deney hayvanı olarak kullanıldı. Ratlar, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli izin (16.03.2021 tarih ve 49533702-40 sayı) alındıktan sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi Başkanlığından temin edildi. Deney süresince Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama merkezinde üçerli ayrı kafeslerde 12-12 saat aydınlık/karanlık ışıklandırılması, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ısı, %45-50 nemi otomatik olarak ayarlanmış odalarda barındırılan ratlar, ad libitum içme suyu ve ad libitum standart pellet yem ile beslendi.

2.2 Yumurta Sarısı Yağı Hazırlama

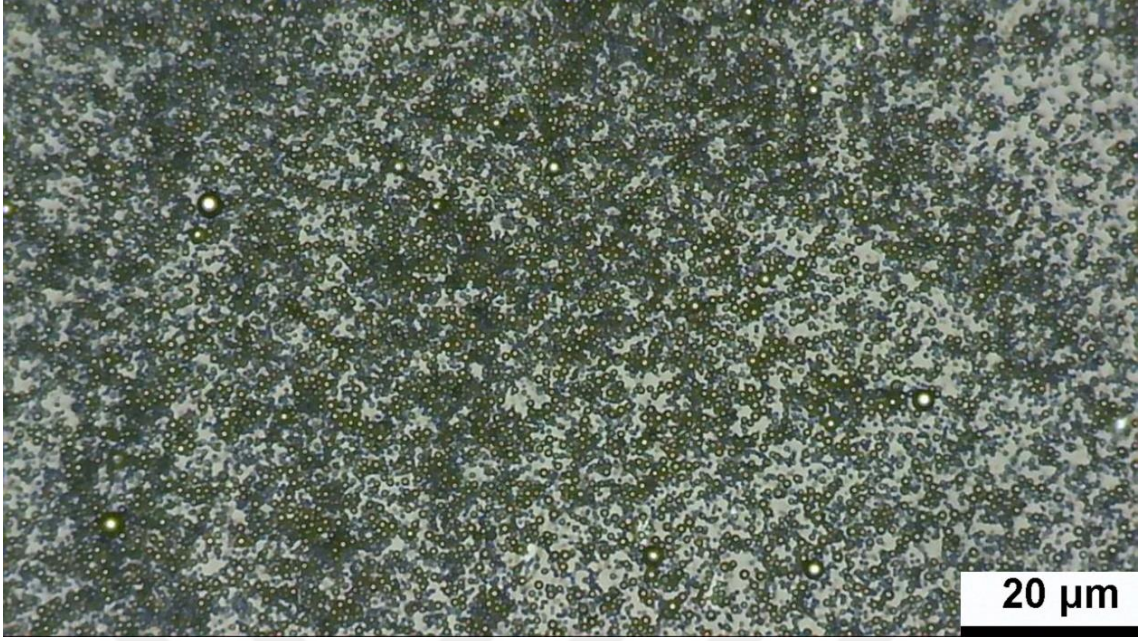
Deneyde kullanılacak yağların elde edilmesi için kullanılan yumurtalar Afyonkarahisar bölgesinde bulunan kanatlı sektörüne ait Gallus gallus türü Gallus gallus domesticus alt türüne bağlı tavuk ırklarına ait kanatlı yumurtası kullanılarak elde edildi. Yumurta sarısı yağının ekstraksiyonunda Wu vd. (2016)'nın çalışmasında bildirdiği yöntemlerden ısı ile ekstraksiyon yöntemi kullanıldı. Elli adet yumurta yirmi dakika boyunca suda kaynatıldı. On beş dakika soğutulduktan sonra yumurtaların kabukları ve beyaz kısımları ayrılarak atıldı. Yumurta sarıları 1 mm^2 deliklere sahip elekten geçirildikten sonra 12-20 saat boyunca 37°C de kurutuldu. Kurutulan bu yumurta sarıları bir fırında 240°C ısıda 30 dk boyunca pişirildi. Çıkan yumurta sarısı yağları steril kaplarda soğutulduktan sonra ağzı kapalı şekilde buzdolabında $+4^{\circ}\text{C}$ de saklandı.

2.3. Yumurta Sarısı Yağının Nanoenkapsülasyon Yapılması

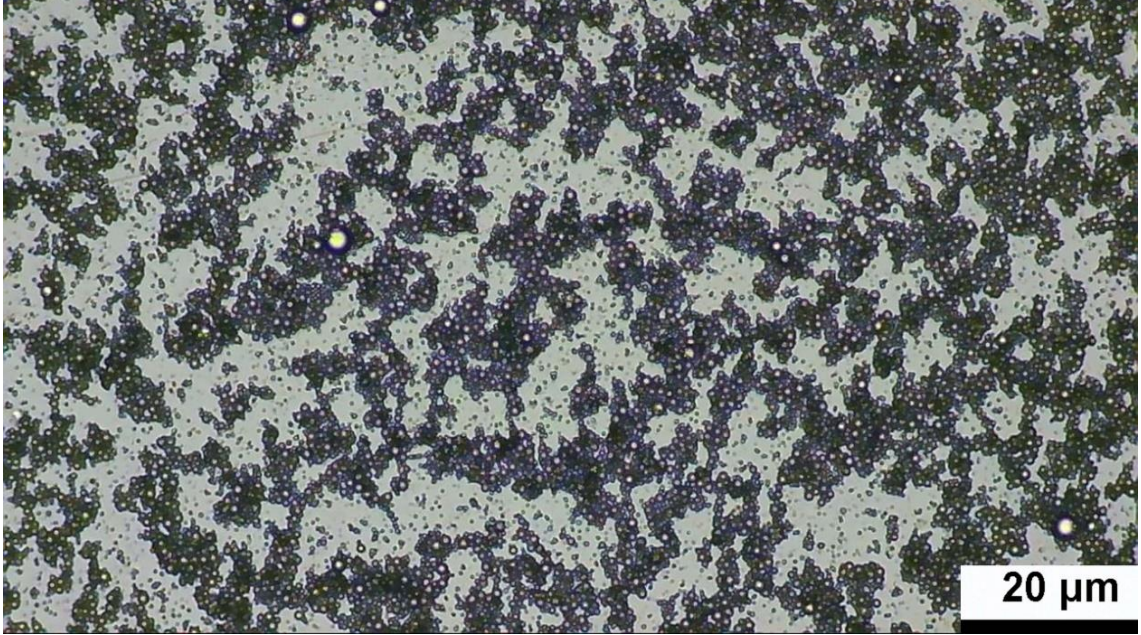
Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Biyomalzeme laboratuvarlarında iyonik jelleşme yöntemi ile sodyum aljinat kaplama materyali kullanılarak nanoenkapsülasyon gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde 1 gram sodyum alginat 300 ml saf suda karıştırılmıştır. İyice çözündükten sonra 2 gram yumurta sarısı yağı ilave edilmiştir. Karışım üzerine 50 ml saf su üzerine eklenerek 3000 rpm de 30 dakika karıştırılmıştır. Daha sonra hazırlanmış %2'lik CaCl_2 çözeltisi yayvan bir kaba koyuldu. Mikropipetler yağ emisyonu damla damla CaCl_2 çözeltisine damlatılıp, yayvan kap hafifçe sallanarak karıştırıldı. Kürelerin oluştuğu gözle görüldü. Küreler kuru olarak kullanılacaksa, filtre kağıdından süzülerek petri kabında toplayıp ve oda sıcaklığında kurutulması gerekmektedir.



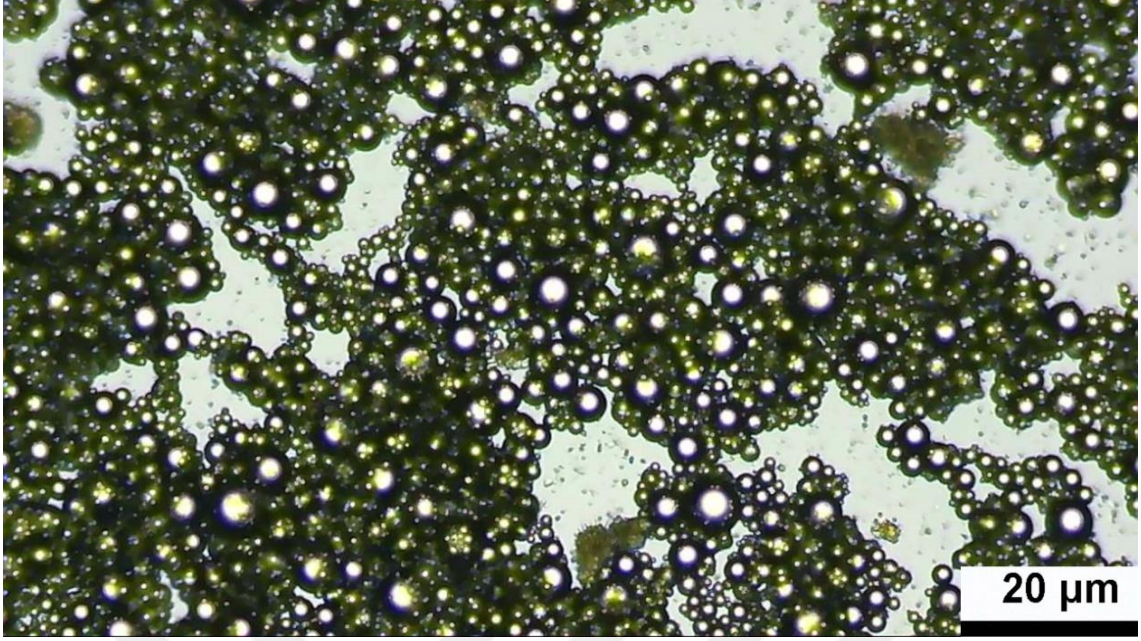
Resim 2.1. Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının asit ayarlandıktan sonraki görüntüsü.



Resim 2.2. Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının gluteraldehit eklendikten sonraki görüntüsü.



Resim 2.3. Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının gum arabic eklendikten sonraki görüntüsü.



Resim 2.4. Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının jelatin tve ys yapıldıktan sonraki görüntüsü.

2.4. Grupların Oluşturulması

Erkek erişkin ratlar her grupta onar (10) adet olmak üzere dört gruba ayrıldı. Her grup dört kafese yerleştirildi. Ratlar birbirinden ayrılması amacı ile kuyruklarına doku kalemi ile numaralandırılarak işaretlendi.

Kontrol (K) grubu: Bu grupta sadece 5 ml steril serum fizyolojik ile ratların yaraları tedavi edildi.

Nitrofurantoin merhem (furacin merhem) (N) grubu: Pozitif kontrol amacıyla bu gruptaki ratların yaralarına 1gr nitrofurantoin (furacin merhem, SANOFI, Lüleburgaz/KIRKLARELİ) merhem sürüldü.

Yumurta sarısı yağı grubu (EYO): Bu gruptaki ratların yaralarına 5 ml steril serum fizyolojikle yıkanma sonrasında 2 ml yumurta yağı uygulandı.

Nanoenkapsüle yumurta sarısı yağı grubu (NEYO): Bu gruptaki ratların yaralarına 5 ml steril serum fizyolojikle yıkanma sonrasında 2 ml yumurta yağı içeren nanoenkapsüle süspansiyon uygulandı.

2.5. Metot

2.5.1. Yara Oluşturulması ve Takibi

Yara modeli oluşturulmasında, ratlar operasyon öncesinde üçerli ayrı kafeslere alınarak akomode edildi ve operasyon gününde ratların dorsal interscapular bölgelerinde oluşturulan yaralar için öncelikle İzofluran %3-5 İndüksiyon dozu ile derin anestezi altına alındı. Ağrının giderilmesi için oral yolla 5 mg/kg dozda Carprofen, 0.3 ml derialtı Lidokain enjekte edildi. Yara oluşturulacak bölgenin elektrikli tıraş makinesi ile kılları temizlendi. Bölgenin antisepsisi, scrub antiseptik solüsyon ile silinerek sağlandı (Resim 2.5). Operatif aşamada her bir ratın sırtında sefalikte (interscapular bölge) 1x1 cm alanında kare şeklinde 1 adet tam kat kalınlıkta yara, kaudalde (iki tuber koksa arası) 1x1 cm alanında kare şeklinde 1 adet tam kat kalınlıkta yara oluşturuldu (Resim 2.6).

Yaraların oluşturulmasında tam steril ameliyathane ve cerrahi setler kullanılarak tek kullanımlık ameliyat örtüsü ve scrublar ile antisepsi sağlandı. Yara yerlerinin günlük takibi yapılırken, bandajlar her gün değiştirilerek pansuman materyali (Resim 2.8) ve steril fizyolojik tuzlu su ile pansumanları gerçekleştirildi (Resim 2.7).



Resim 2.5. Ratlarda kıllar temizlenip antisepsinin sağlanması.

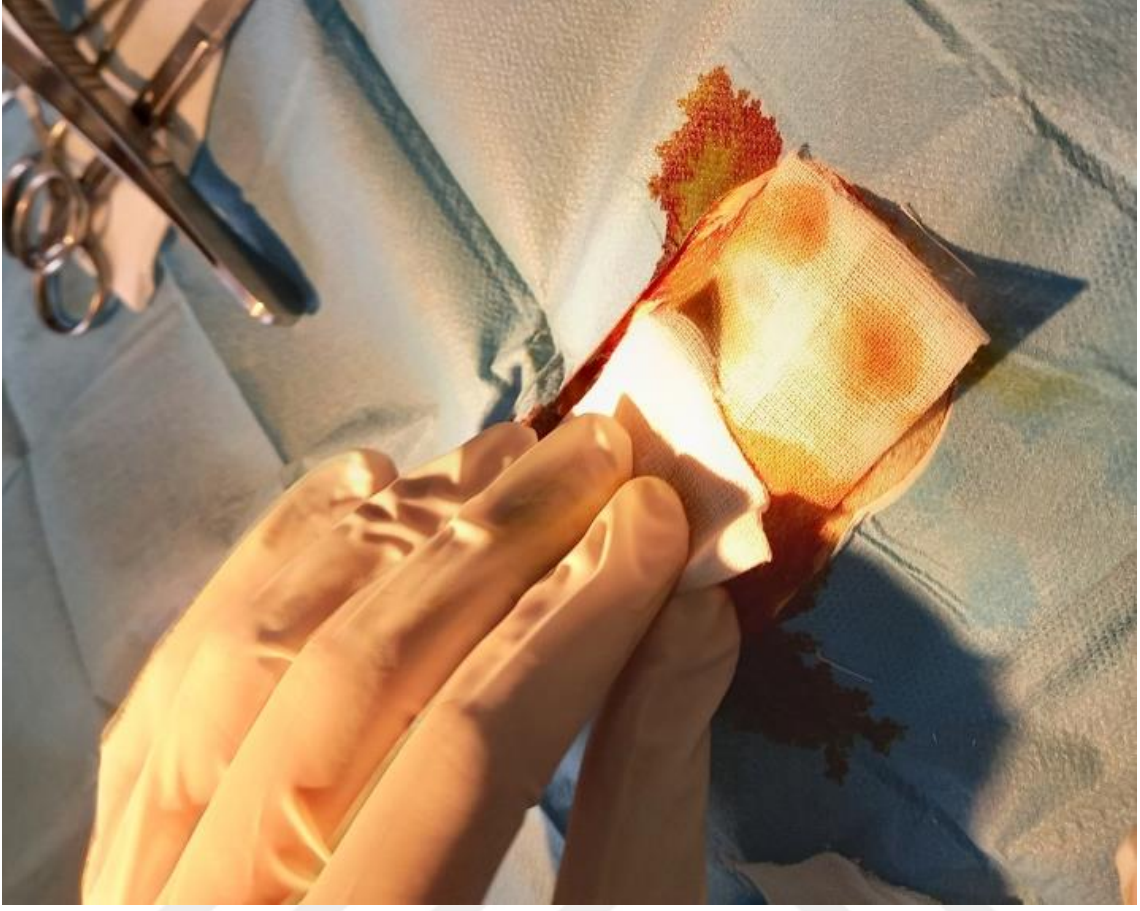


Resim 2.6. Ratlarda kıllar temizlenip antisepsisi sağlandıktan sonra tam kat oluşturulan yaralar.

Yara bölgesi bir kontrol, üç deney grubundan oluşan çalışma modelinde; ratların sırtında oluşturulan yaralara, kontrol grubunda (n=10) 5 ml steril serum fizyolojikle yıkama, NEYO deney gruplarında (n=10) 5 ml steril serum fizyolojikle yıkanma sonrasında 2ml yumurta sarısı yağı içeren nanoenkapsüle ajan, EYO deney grubunda (n=10) 5 ml steril serum fizyolojikle yıkanma sonrasında 2 ml nanoenkapsüle edilmemiş yumurta sarısı yağı kullanılırken, N grubuna (n=10) ise 5 ml steril serum fizyolojikle yıkanma sonrasında 1 gr nitrofurantoin merhem (furacin merhem, SANOFİ, Lüleburgaz/KIRKLARELİ) kullanılmıştır. Tüm gruplar 21 gün boyunca, günde 1 defa lokal olarak uygulanarak pansuman edildi. Çalışma gruplarının hepsinin yara bölgeleri üzerine ilk üç gün boyunca steril spanç örtülerek hipofix yara koruyucu bandaj yapıldı. Daha sonraki günlerde gruplara pansuman yapılarak yara açık bırakılmıştır.



Resim 2.7. Ratlara pansuman yapılması.



Resim 2.8. Ratlara yapılan pansuman sonrası steril spanç ile kapatılması.



Resim 2.9. Ratlara uygulanan hypofix yara koruyucu bandaj.

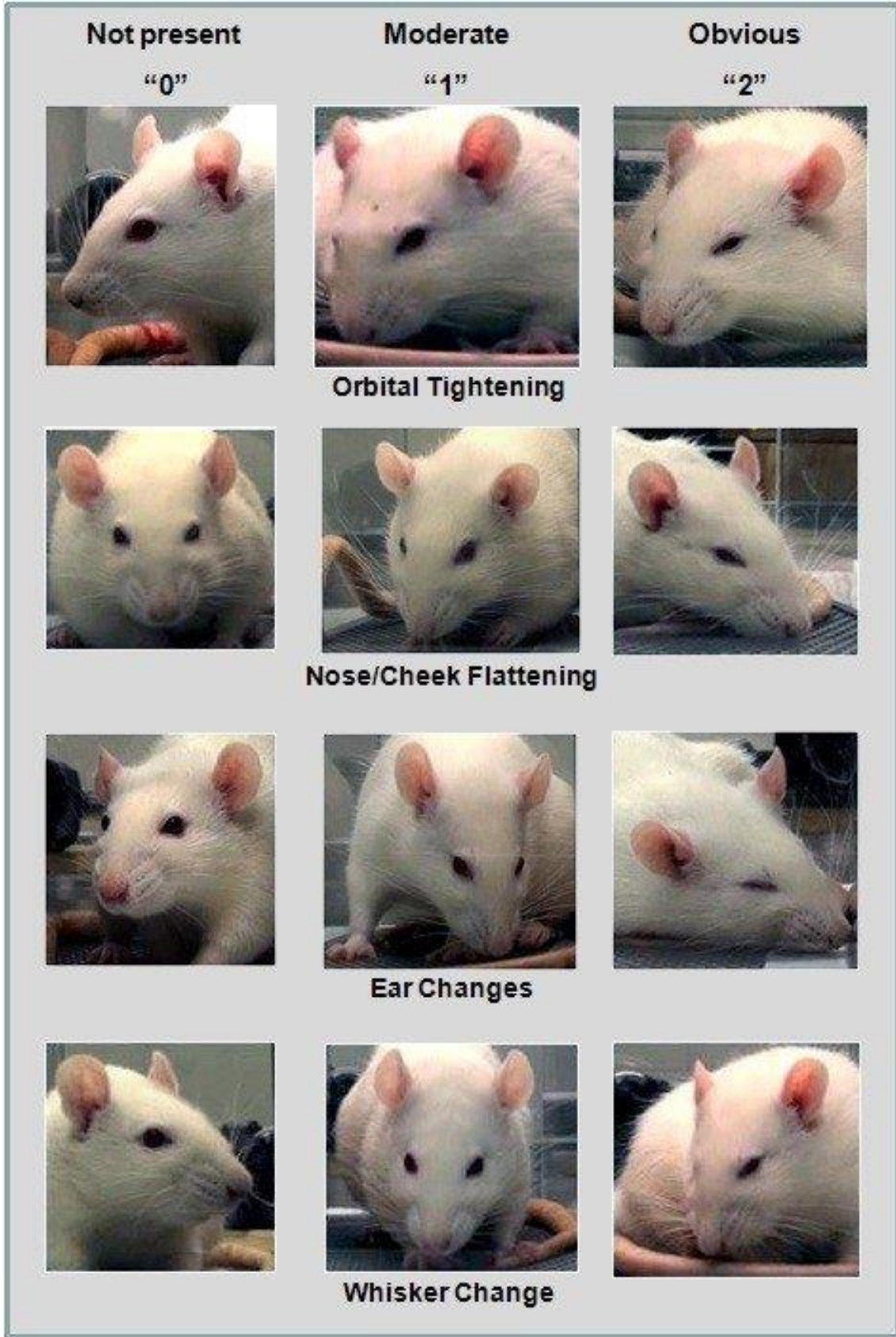
Tüm rat gruplarının 1., 7., 14. ve 21. günlerde ağırlıkları ölçülüp, yaralarının makroskobik fotoğrafları çekildi ve yaraların alan hesaplamaları yapılarak yara iyileşmeleri takip edildi. Yara alanlarının ölçülmesinde her bir kare 1 mm^2 olan kare çizgili şeffaf asetat kağıt kullanılmıştır (Resim 2.10).



Resim 2.10. Ratların yara alanlarının fotoğraflanarak ölçülmesi.

Ratlarda oluşturulacak yara ve ağrı belirlenmesi modelinde kullanılan yöntemler için Rat Yüz İfadesi Skalası (Rat Grimace Scale) kullanılmıştır. Bu konuda çeşitli örnek çalışmalar referans alınmıştır (Sotocina vd., 2011; Leung vd., 2016; Deuis vd., 2017; Klune vd., 2019).

Ağrının belirlenmesinde incelenecek ölçütlerin değerlendirilmesi Resim 2.11’de olduğu şekilde skorlanmıştır.



Resim 2.11. Rat Yüz İfadesi Skalası (Rat Grimace Scale)(Sotocina vd., 2011).



Resim 2.12. Ratların yüz ifadesi skalasına göre değerlendirilmesi (Skala ortalaması=0).

İyileşme günü (re-epitelizasyon) kriteri ve kabuk oluşumu açısından değerlendirilmiştir. Ratlar 21. günde yara değerlendirmeleri yapıldıktan sonra yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildi ve histolojik inceleme yapılması amacı ile her bir yara kenarı ve yüzeyini içeren doku parçalarının eksizyonel biyopsi yapıldı.

Yaraların ölçümü için üzerine milimetrik kareler çizilerek hazırlanmış asetatlar kullanıldı.

Yara yerlerine günübirlik uygulanan pansumanlar yapılarak 1, 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerde elde edilen yara görüntülerinden iyileşme hızı, komplikasyon varlığı/yokluğu, granülasyon derecesi ve diğ r yara iyileşme kriterleri göz önünde bulundurularak kayıt tutuldu. İncelenen yara iyileşme evreleri biyometrik yönden incelenerek yara yüzey

alanı ölçümü ile istatistiksel yönden karşılaştırıldı. Ayrıca 21. gün yara iyileşmesi histolojik analizlerle incelendi.

2.5.2. Histopatolojik İnceleme

Deri örnekleri histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit içinde korunarak laboratuara getirildi. Histopatolojik değerlendirmeler için alınan deri örnekleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Bayat Meslek Yüksekokulu Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü laboratuvarında gerçekleştirildi. Yara dokuları %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda iki hafta süre ile tespit edildi. Deri dokusu örnekleri akan çeşme suyunda yıkama işlemini takiben, artan derecelerdeki etanol (%50-%99) ve ksilen serilerinden geçirildikten sonra 62°C'de erimiş parafin infiltrasyonunu takiben parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM2245 ile 5-7 µm kalınlığındaki kesitler lamalar üzerine alındı. Bu kesitler hematoksisilen-eosin boyama yöntemiyle boyanıp yara iyileşme skalasına göre değerlendirmeleri yapıldı (Çizelge 3.3). Boyanmış olan kesitler, Nikon Ci-S ışık mikroskop, Nikon DS-Fi3 kamera ve NIS Elements D görüntü analiz sisteminde (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) incelenerek fotoğraflar alındı (Resim 3.1, 3.2, 3.3, 3.4).

Histopatolojik inceleme için yara bölgesinden alınan deri dokusu örnekleri re-epitelizasyon, kollajen birikimi, neovaskülarizasyon bakımından histolojik yara iyileşmesi analiz skorlaması ile değerlendirildi. Değerlendirmede; her örneğin ışık mikroskopunda X10'lik büyütmedeki rastgele üç alanındaki epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonu semikantitatif olarak yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi (Durmuş vd., 2018; Gündüz vd., 2019; Gülbenat vd., 2022).

2.5.3. İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS paket programı (SPSS Versiyon 22) kullanılarak yapıldı. Yaranın iyileşmesinde tek yönlü varyans analizi her bir gün için grupların karşılaştırılması amacı ile kullanıldı. İlişkili ölçümler için tek faktörlü varyans analizi her bir grubun zamana göre karşılaştırılması amacı ile kullanıldı. İlişkili ölçümler için iki faktörlü varyans analizi grupların iyileşme süresine etkisini belirlemek için kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve her değer ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi.

Çalışma sonunda histopatolojik yönden elde edilen veriler ve Yüz İfade Skalası ağrı ortalaması verileri, SPSS 22 istatistik paket programında grup ortalamaları arasındaki farklar tek yönlü ANOVA testi uygulanarak hesaplandı. PostHoc olarak Duncan testinden faydalanılarak veriler "ortalama $\pm$ standart sapma" olarak ifade edilmiştir ($X \pm SD$). İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

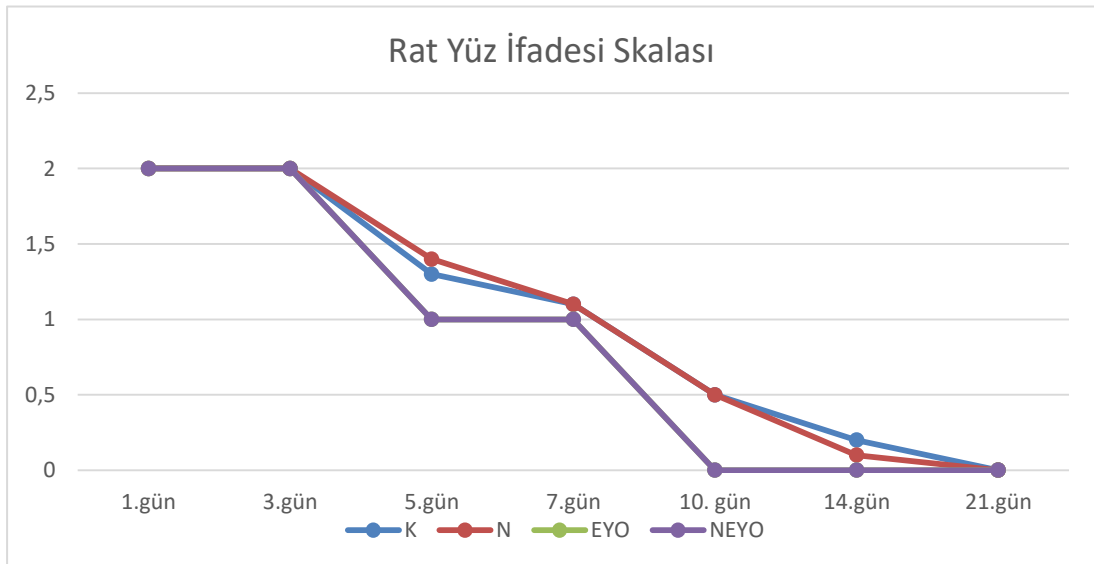
3. BULGULAR

3.1. Makroskobik Bulgular

Çalışma başlangıcı, deney hayvanlarının temini ve akomodasyon süresi sonunda ağırlıklarının ölçülerek Denek Bilgi ve Yara İzlem Formuna kaydedildi.

Operatif girişim ile sırt bölgesinde tam kat kalınlıktaki yaraların oluşturulduğu deney ve kontrol gurubundaki ratların fotoğrafları çekildi yara boyutları düzenli şekilde ölçülerek pansumanları gerçekleştirildi. Yara kabuğu oluşuncaya kadar pansumanlar başarıyla devam ettirildi.

Rat Yüz İfadesi Skalası (Rat Grimace Scale) kullanılarak ratlarda 1, 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerde ağrı belirlenmesi yapıldı. Ratlarda göz kısma (Orbital Tightening), Burun/yanak gerdirme (Nose/Cheek Flattening), kulak ifade değişimleri (Ear Changes), bıyık ifade değişimleri (Whisker Change) skorları ayrı ayrı ölçüldü ve ortalamaları Grafik 3.1' de verildi.



Grafik 3.1. Rat Yüz İfadesi Skalası (Rat Grimace Scale) ağrı ortalamaları.

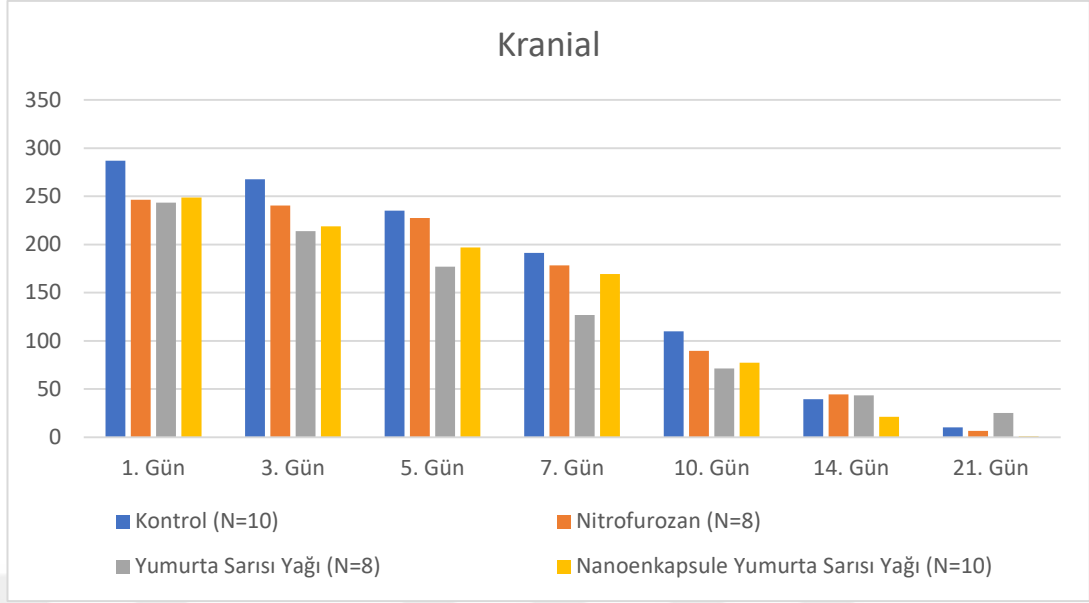
Çizelge 3.1. Tam kat açık yara modelinde Rat Yüz İfadesi Skalası ağırlı ortalamalarının zaman ve gruplara göre karşılaştırılması.

Gruplar	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün	10.gün	14.gün	21.gün
Kontrol Grubu	2,00±0,00	2,00±0,00	1,30±0,48 ^a	1,10±0,31	0,50±0,52 ^a	0,20±0,42	0,00±0,00
Yumurta Sarısı Yağı Grubu	2,00±0,00	2,00±0,00	1,00±0,00 ^b	1,00±0,00	0,50±0,52 ^a	0,00±0,00	0,00±0,00
Nanoenkapsüle Yumurta Sarısı Yağı Grubu	2,00±0,00	2,00±0,00	1,00±0,00 ^b	1,00±0,00	0,00±0,00 ^b	0,00±0,00	0,00±0,00
Nitrofurazon Grubu	2,00±0,00	2,00±0,00	1,40±0,51 ^a	1,10±0,31	0,00±0,00 ^b	0,10±0,31	0,00±0,00
p	-	-	0,034	0,500	0,003	0,304	-

Her bir parametrenin istatistiksel analizi kendi içinde yapıldı. Değerler her biri 10 hayvandan oluşan bir grup için ortalama $\pm$ SD *a-b aynı sütunda farklı harfle gösterilen değerler arasındaki fark olarak verildi ($p<0.05$).

Rat Yüz İfadesi Skalası ağırlı ortalamaları sonuçlarına Çizelge 3.1' e göre yumurta sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağı gruplarının kontrol ve nitrofurazon gruplarına göre 5. Ve 10. günlerde ağrıyı daha hızlı azalttığı görüldü($p<0,005$).

Ratların 1, 3, 5, 7, 10, 14, ve 21. günlerde fotoğrafları çekildi ve yaraların alanları hesaplandı (Çizelge 3.2; 3.3), alanı hesaplanan yaraların 1., 3., 5, 7., 10., 14. ve 21. günlerde Walker formülü kullanılarak iyileşme yüzdeleri hesaplandı, 1., 3., 5, 7., 10., 14. ve 21. günlerde yaralar, iyileşme günü (reepitelizasyon) kriteri açısından değerlendirildi (Çizelge 3.4).



Grafik 3.2. Kranial yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması grafiği.

Kranial yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analiz sonuçları Çizelge 3.2 ve Grafik 3.2 de verildi. Her bir grubun zamana göre karşılaştırılmasına ilişkin p değerleri incelendiğinde tüm gruplarda zamanlar arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Değerler incelendiğinde yara çapının bütün gruplarda giderek azaldığı görüldü. K ve N grubuna göre 3. günde EYO ve NEYO grubunda hızlı bir iyileşme görülmektedir ($p<0,05$). Yumurta sarısı yağı grubunda 5. günde kontrol grubuna göre hızlı yara iyileşmesi olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer gruplara göre 7. günde EYO ve NEYO grubunda daha hızlı bir iyileşme görüldü. EYO grubunun 10. ve 14. günlerde yara iyileşmesinin yavaşladığı görüldü bunun nedeni yumurta sarısı yağının kokusu ratların hoşuna gittiğinden dolayı kanibalismus geliştiği görüldü, ratların yara yüzeylerini tekrar kemirmesine rağmen yara iyileşmesi diğer gruplara göre hızlı oldu. EYO grubunun tekli kafeslerde beslenmelerinin daha uygun olduğu görüldü.

Çizelge 3.2. Kranial yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması (mm²).

CRANİAL	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün	21. Gün	P
Kontrol(K) (N=10)	286,80 Aa	267,60 Aa	235,10 Ab	191,30 Ab	109,90 Ac	39,50 Ad	10,30 ABCd	0,000* **
Nitrofurozan (N) (N=8)	246,50 Aa	240,37 Aab	227,50 ABab	178,37 ABb	89,70 Ac	44,37 Ad	6,62 Be	0,000* **
Yumurta Sarısı Yağı(EYO) (N=8)	243,50 Aa	213,87 Aab	176,87 Bb	126,87 Bb	71,37 Ac	43,62 Ad	25,37 Acđ	0,000* **
Nanoenkaps üle Yumurta Sarısı Yağı(NEYO) (N=10)	248,80 Aa	218,80 Aa	196,90 ABb	169,50 ABb	77,40 Ac	21,10 Ad	0,90 Cd	0,000* **
p	0,374	0,191	0,170	0,164	0,429	0,389	0,032*	0,000* **

A, B, C: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

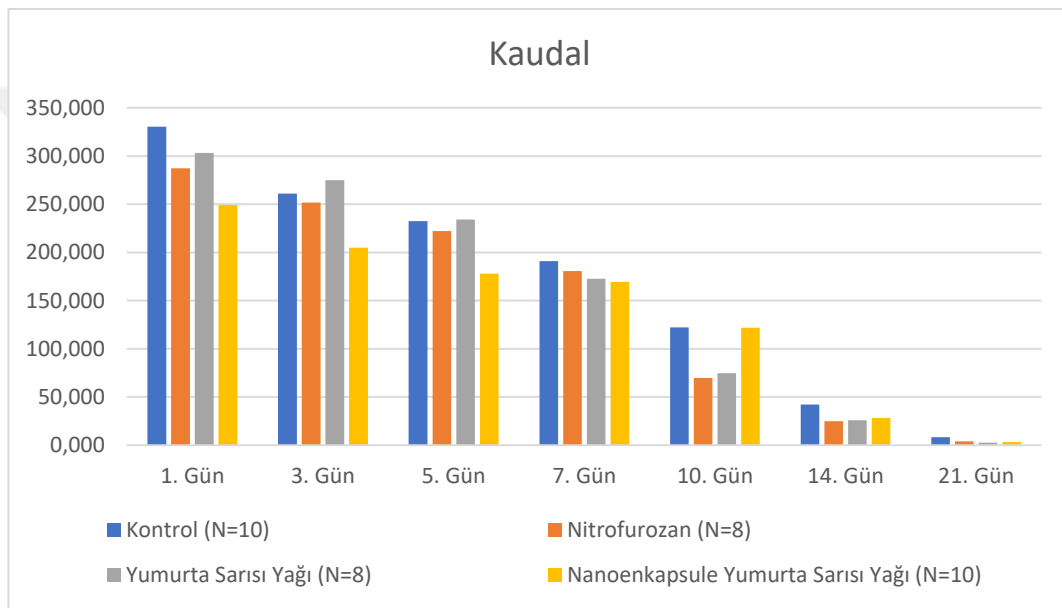
a, b, c, d, e: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

*: p<0,05 **: p<0,01 ***: p<0,001

Çizelge 3.2’de her bir zaman için karşılaştırılmasına yönelik p değerleri incelendiğinde gruplar arasında 21. günde anlamlı farklılık görüldü (p<0,05). Gruplar arası yara iyileşme ortalamalarına bakıldığında EYO grubu 21. günde yara iyileşmesinde kanibalismus görülmesine rağmen yara iyileşmesinde NEYO grubuna yaklaştığı görüldü. 21. güne ilişkin değerler incelendiğinde nanoenkapsüle yumurta sarısı yağı kullanılan grubun kontrol grubu, yumurta sarısı yağı ve nitrofurozan kullanılan gruplara göre daha fazla iyileştiği görüldü. Bununla birlikte nitrofurozan kullanılan grubun yumurta sarısı yağı ve kontrol grubuna göre daha hızlı iyileştiği görüldü.

En etkili madde 5. günde yumurta sarısı yağı iken, 21. günde en etkili maddenin nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının kullanıldığı grup olduğu görüldü.

Çizelge 3.2’deki sonuçlara göre, kranial yara çapının farklı zamanlar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($F=349,821$; $p<0,05$). Kranial yara çapı ile ilgili ortalamalara bakıldığında 1. günün yara çapının ortalaması ($\bar{x}=256,40$), 21. günün yara çapından büyüktür ($\bar{x}=10,8$). Ek olarak nitrofrozan, yumurta yağı ve nanoenkapsüle maddelerinin kullanılması yaranın iyileşmesi üzerinde anlamlı bir farklılığa yol açtığı görüldü ($p<0,05$).



Grafik 3.3. Kaudal yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması grafiği.

Çizelge 3.3. Kaudal yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması(mm²).

KAUDAL	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün	21. Gün	p
Kontrol (N=10)	330,4 Aa	261,10 Ab	232,60 Ac	190,90 Ad	122,20 Ae	42,00 Af	8,30 Ag	0,000* **
Nitrofurozan (N=8)	287,37 ABa	251,87 ABCa	222,00 ABab	180,62 Ab	69,75 Bc	24,75 Ac	4,00 ABd	0,000* **
Yumurta Sarısı Yağı (N=8)	303,25 ABa	275,12 ACa	234,00 ABab	172,75 Ab	74,62 Bc	25,87 Ad	2,62 Bd	0,000* **
Nanoenkapsü le Yumurta Sarısı Yağı (N=10)	249,00 Ba	204,80 Bb	178,10 Bc	169,40 Ac	121,80 Ad	28,30 Ae	3,20 Bf	0,000* **
p	0,084	0,087	0,147	0,804	0,035*	0,323	0,084	0,000* **

A, B, C: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

a, b, c, d, e, f, g: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

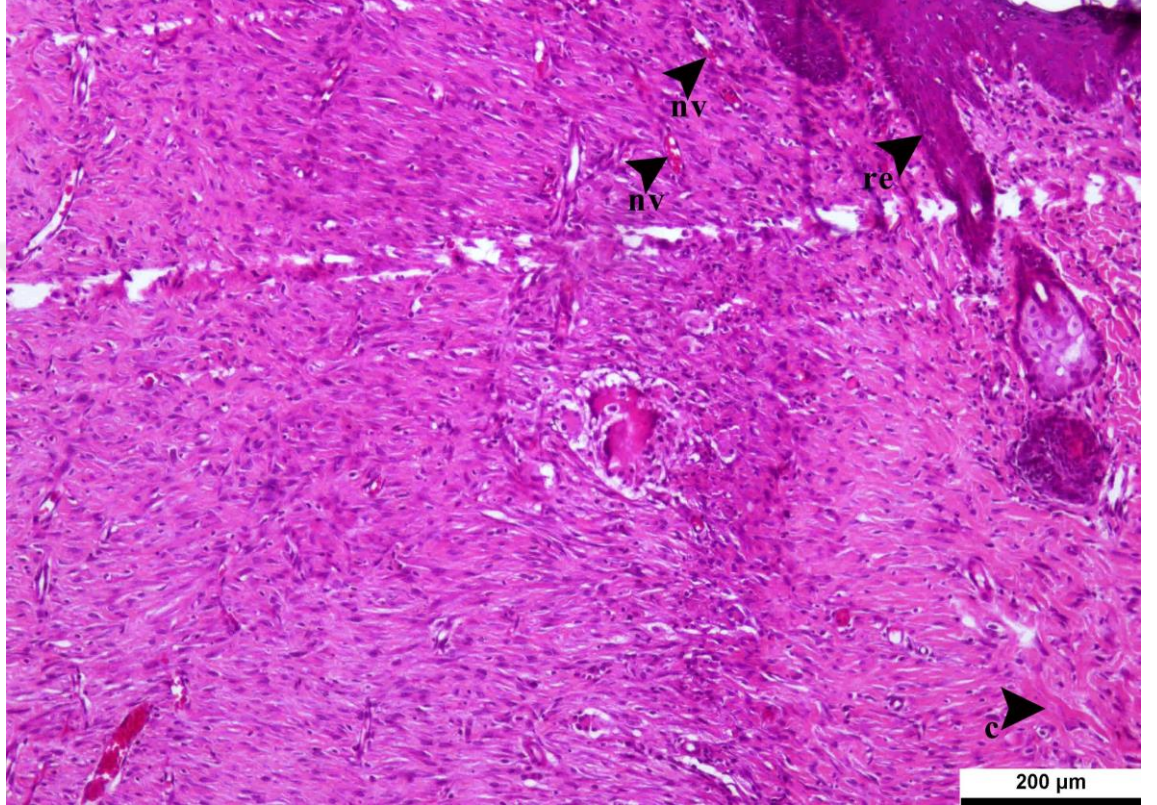
*: p<0,05 **: p<0,01 ***: p<0,001

Çizelge 3.3 ve Grafik 3.3’de kaudal yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik varyans analiz sonuçları verildi. Her bir grubun zamana göre karşılaştırılmasına ilişkin p değerleri incelendiğinde tüm gruplarda zamanlar arasında anlamlı bir fark görüldü (p<0,05). Değerler incelendiğinde yara çapının bütün gruplarda giderek azaldığı görüldü. Diğer gruplara göre 3. günde kontrol grubunda daha hızlı iyileşme görüldü. Aradaki farkın yara yüzeyinin esnemesinden dolayı olduğu düşünülmektedir. EYO grubunda 5. ve 7. günlerde diğer gruplara göre yara iyileşmesinde anlamlı bir fark görüldü. N ve EYO grubunda 10. günde diğerlerine göre yara iyileşmesi daha hızlı olduğu görüldü. NEYO grubunda 14. günde diğer gruplardan daha hızlı iyileşme olduğu görüldü.

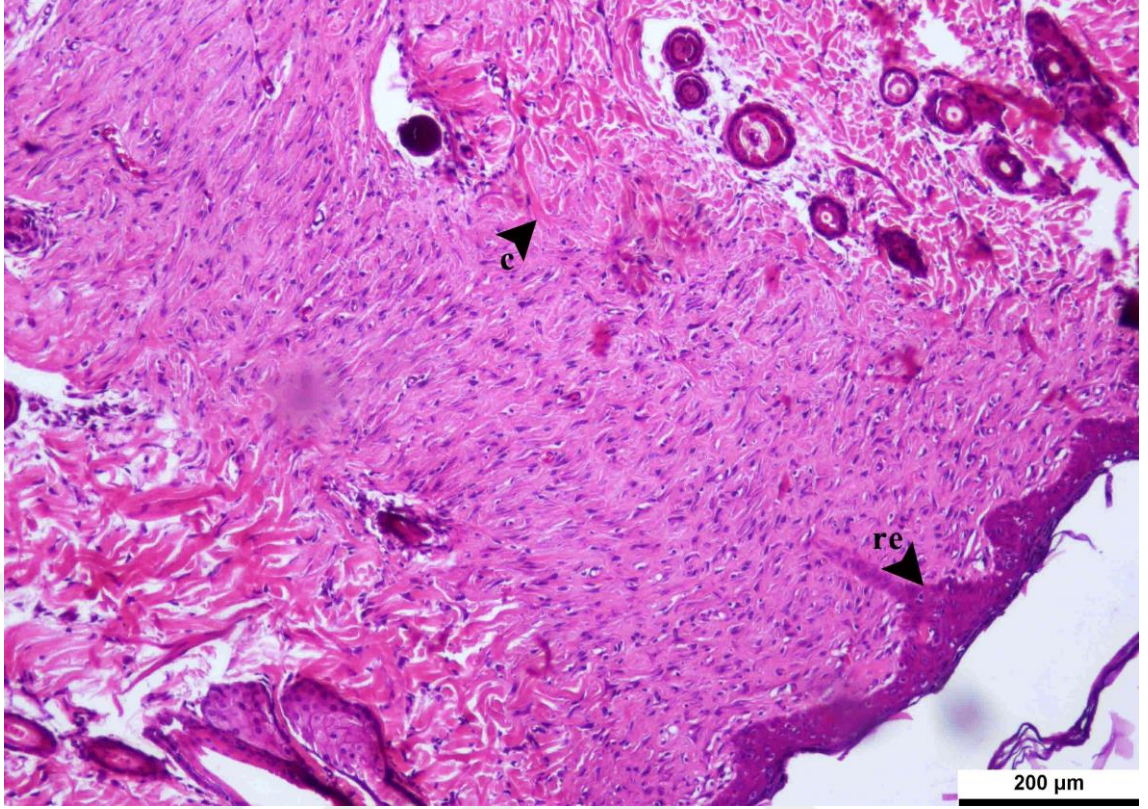
Değerler incelendiğinde 21. günde EYO grubu K grubu, NEYO ve N gruplarına göre daha fazla iyileştiği görüldü. Bununla birlikte NEYO kullanılan grubun N ve K grubuna göre daha hızlı iyileştiği görüldü.

Yavaş iyileşme görülmesine rağmen, 21. günde NEYO grubu yara kapanmasında etkili olduğu görüldü. En etkili madde 21. günde yumurta sarısı yağı olduğu görüldü.

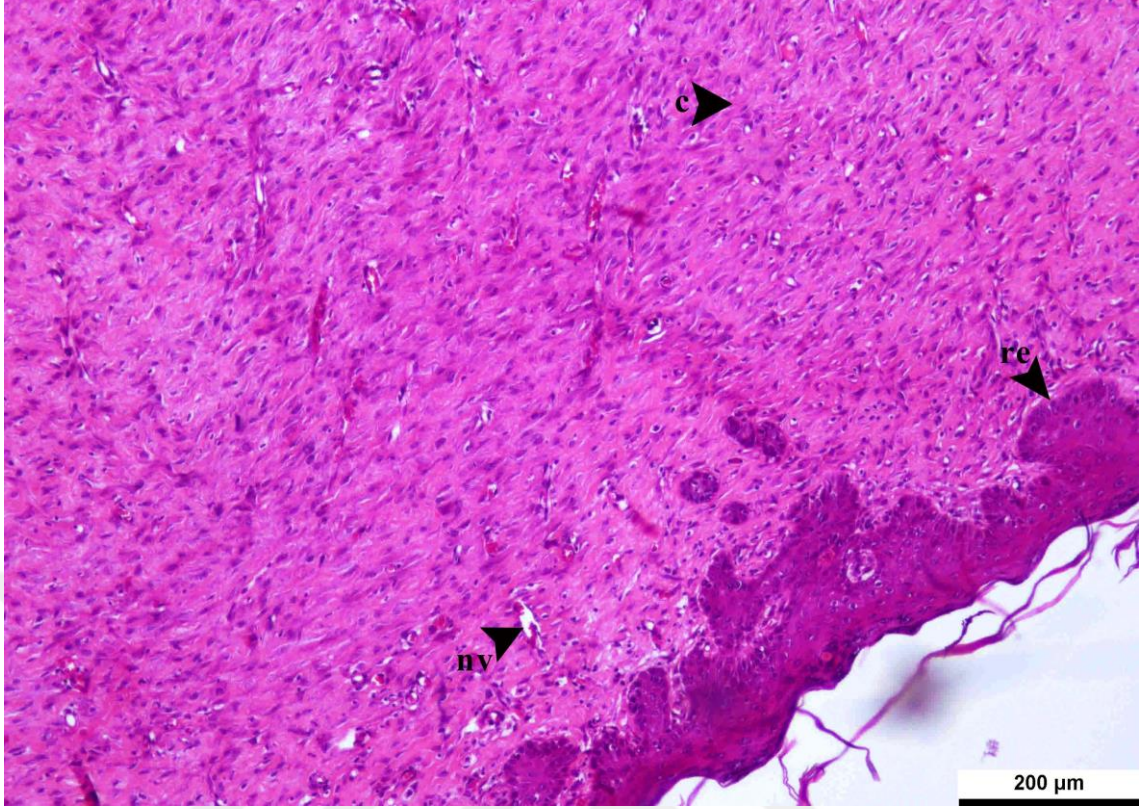
3.2. Histopatolojik Bulgular



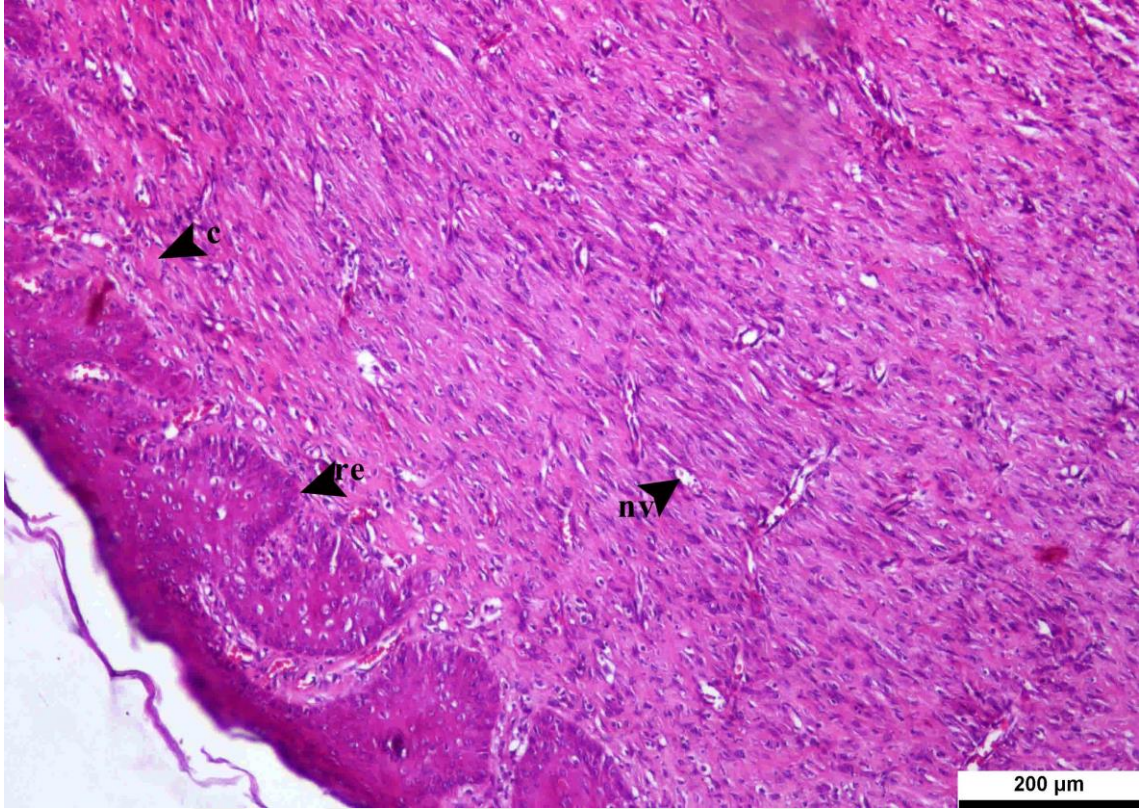
Resim 3.1. Serum fizyolojik (Kontrol) grubu histopatolojik kesitleri (H-E boyama). c: kollajen, nv: neovaskülarizasyon, re: reepitelizasyon, s: skar dokusu.



Resim 3.2. Yumurta sarısı yağı grubu histopatolojik kesitleri (H-E boyama). c: kollajen, nv: neovaskülarizasyon, re: reepitelizasyon.



Resim 3.3. Nanokapsüle yumurta sarısı yağı grubu histopatolojik kesitleri (H-E boyama). c: kollajen, nv: neovaskülarizasyon, re: reepitelizasyon.



Resim 3.4. Nitrofurazon grubu histopatolojik kesitleri (H-E boyama). c: kollajen, nv: neovaskülerizasyon, re: reepitelizasyon.

3.2.1. Kollajen

Kollajen aktivite değerlendirmesi preparatlardaki kollajen yoğunluğuna göre yapıldı. Ratlardan alınan 21.gün preparatları incelendiğinde oranlar nitrofurazon ve nanoenkapsüle yumurta sarısı yağı grubunun %80'inde yüksek düzeyde iken %10'unda orta ve %10'unda ise hafif düzeyde kollajen oluşumu görüldü. Yumurta sarısı yağı grubunda %80 yüksek düzey kollajen ve %20 orta düzey kollajen oluşumu görüldü. Kontrol grubunda ise %80 yüksek düzey kollajen %10 orta ve %10 hafif düzey kollajen şeklinde bulundu (Çizelge 3.4; Grafik 3.4). Her dört grup arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

3.2.2. Neovaskülarizasyon

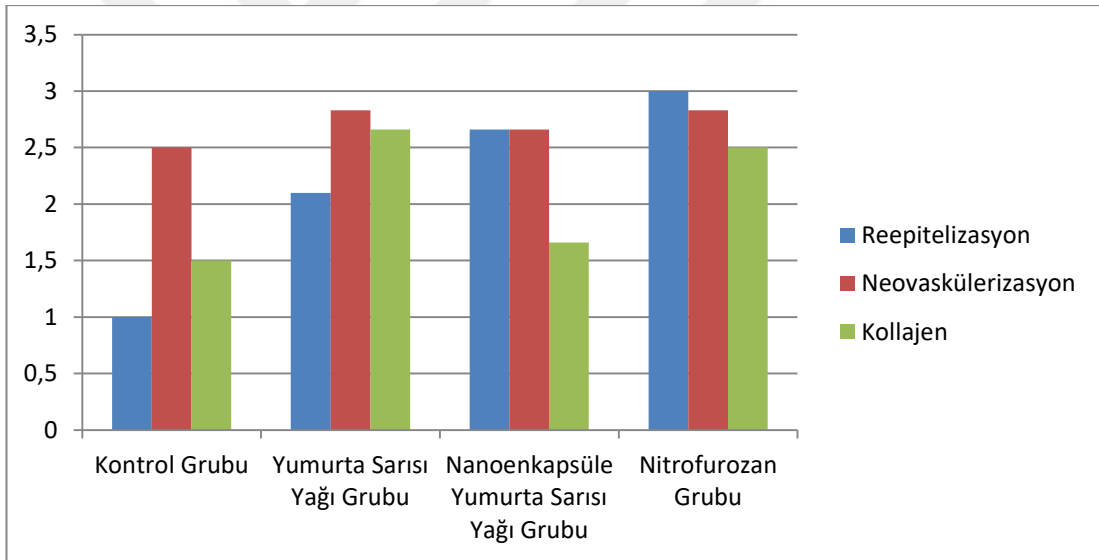
Ratlardan alınan 21.gün preparatları incelendiğinde oranlar nitrofurazon ve nanoenkapsüle yumurta sarısı yağı grubunun %90 inde yüksek düzeyde iken %10'unda orta düzeyde vasküler proliferasyon oluşumu görüldü. Yumurta sarısı yağı grubunda ise bu oranlar %80 inde yüksek düzey, %20 sinde orta düzeyde rastlandı. Kontrol grubunda ise %80 yüksek düzey vasküler proliferasyon %20 de orta düzeyde belirlendi (Çizelge 3.4; Grafik 3.4). Her dört grup arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

3.2.3. Re-epitelizasyon

Ratlardan alınan 21.gün preparatları incelendiğinde oranlar nitrofurazon ve nanoenkapsüle yumurta sarısı yağı grubunun %90'ında yüksek düzeyde iken %10'unda orta düzeyde reepitelizasyon oluşumu görüldü. Yumurta sarısı yağı grubunda da benzer bulgularla karşılaşıldı. Kontrol grubunda ise bu oranlar %50 inde yüksek düzey, %30 unda orta ve %20 sinde hafif düzeyde olduğu görüldü (Çizelge 3.4; Grafik 3.4). Her dört grup arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Çizelge 3.4. Tam kat açık yara modelinde uygulama gruplarının reepitelizasyon, neovaskülarizasyon ve kollajen düzeyleri üzerine etkileri.

Gruplar	Reepitelizasyon	Neovaskülarizasyon	Kollajen
Kontrol Grubu	1,00±1,09 ^g	2,5±0,83 ^b	1,50±0,54 ^g
Yumurta Sarısı Yağı Grubu	2,1±0,40 ^{efg}	2,83±0,40	2,66±0,51 ^{fg}
Nanoenkapsüle Yumurta Sarısı Yağı Grubu	2,66±0,51 ^{defg}	2,66±0,51 ^a	1,66±0,51 ^{efg}
Nitrofurozan Grubu	3,00±0 ^{efg}	2,83±0,40 ^a	2,50±0,83 ^{defg}



Grafik 3.4. Tam kat açık yara modelinde uygulama gruplarının reepitelizasyon, neovaskülarizasyon ve kollajen düzeyleri üzerine etkileri.

4. TARTIŞMA

Zhao vd. (2017) ve Flores-Villaseñor vd. (2016) yaptığı çalışmalar yara tedavisinde kullanılan birçok analjezik ağrı kesici krem bulunmasına rağmen, pek çoğu hem geç etki göstermekte hem de yan etkisi bulunduğunu ifade etmektedirler. Yapılan çalışmada da ratlarda herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

İçeriğindeki esansiyel yağlar ve zengin mineral (çinko vb.) varlığıyla doku gelişimini uyarma ve hızlandırma özelliği olacağını ifade etmektedirler (Nagori ve Solanki, 2011; Zhao vd., 2017; Anton, 2007; Leung vd., 2016). Çalışmamızda ise ratlarda diğer gruplara göre doku gelişimini hızlandırdığı ve aynı zamanda uyardığı diğer gruplara göre daha hızlı yara iyileşmesi olduğu görüldü.

Saydam vd. (2005) çalışmalarında nitrofurazon ve rifamisin kombinasyonunun tam kat kalınlıkta yara iyileşmesi üzerine Nitrofurazon, Rifamisin, Neomisin-Basitrasin ve kontrol grubuna göre yara iyileşmesinin hızlı olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağı grubu, yumurta sarısı yağı grubu nitrofurazon grubu ve kontrol grubuna göre daha hızlı yara iyileşmesi görüldü.

Wu vd. (2016) ve Xiao vd. (2020) yaptığı çalışmalarda geleneksel Çin bitkisel tıbbına göre yumurta sarısı yağı, esas olarak hafif ve ileri derece yanıkları, orta kulak iltihabını, çatlamış deriyi, travmayı ve parazit yaralarını tedavi etmektedir. Modern farmakolojik çalışmalar, yumurta sarısı yağının ağrı kesici ve yara iyileştirici özellik içerdiğini göstermiştir. Ayrıca iyileştirme, antioksidan, yaşlanma karşıtı, hafızayı iyileştirme, kan basıncını düşürme, antiinflamatuvar ve diğer birçok etkisi bulunmaktadır. Çalışmamızda Rat Yüz İfadesi Skalası (Rat Grimace Scale) sonuçlarına göre yumurta sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının ağrı kesici özelliği olduğu söylenebilir.

Yumurta sarısından pişirme yönteminde $49,10 \pm 2,32$ oranında yağ elde ettiklerini ve yumurta sarısı yağının siyah kahverengi renkte olduğunu ve yanık kokusu bulunduğunu bildirmişlerdir (Wu vd., 2016). Çalışmamızda yumurta sarısından 47 oranında siyah kahverengi renkte yoğun yanık kokusu bulunan yağ elde edildi.

Kovalcuks (2014) yumurta sarısı yağındaki su içeriğini $14,26 \pm 1,29$ 'dan $0,88$ 'e düşürmenin mümkün olduğunu söylemiştir ve gıda uygulamasına uygun yüksek kaliteli yumurta sarısı yağı elde edilmiş olacağını bildirmiştir. Saflaştırılmış yumurta sarısı yağı, doymamış yağ asitleri ve β -karoten tarafından zengin olduğunu bildirmiştir. Yara iyileşmesinin hızlı olması su içeriğinin az olduğunu destekler niteliktedir.

Üçüncü derece yanık yara tedavisinde yumurta sarısı yağı grubunun 1 gümüş sülfadiazin ve kontrol gruplarına göre daha hızlı yara iyileşmesi olduğunu bildirmişlerdir. Yumurta sarısı yağının üçüncü derece yanık yara tedavisinde diğer gruplara göre daha hızlı iyileşme görüldüğü, epitelizasyon hızlı olduğu ve yara izi bırakmadığını söylemişlerdir (Rastegar vd., 2011). Çalışmamızda da yumurta sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının nitrofurazon ve kontrol grubuna göre ratlarda yara iyileşmesinin ve reepitelizasyonun hızlı olduğu görüldü.

Diabetes mellitus hastası sıçanlarda yara iyileşme süreciyle ilgili olan mast hücreleri degranülasyonunu indüklediğini ve yara iyileşmesinin ilk birkaç gününde yumurta sarısı yağının mast hücreleri konsantrasyonunu düşürdüğünü ve bu düşüşün, muhtemelen yaranın diğer bazı vakalardan daha erken iyileşmesini sağlayacağını ifade etmektedir (İli, 2019). Çalışmamızda da yumurta sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının ratlarda yara iyileşmesinin hızlı olduğu görüldü.

Yumurta sarısı yağı ile periferik kan mononükleer lenfositlerinden türetilen interlökinlerin konsantrasyonun azaltılması, antiinflamatuvar durumu enfeksiyon savunmasına müdahale etmeden azalttığı için yaşlanmayı geciktirici bir etki uygulayabilir. Güneş yanığı sonrası epidermis hücrelerinin geri kazanımı, yumurta yağı

ile güçlü bir şekilde desteklenir. Bu sonuçlar, yumurta yağının inflamatuvar süreçleri ve reaktif oksijen üretimini azaltarak etki ettiği görüşünü desteklemektedir. Bu süreçler, kronik yaraların iyileşmesinde olduğu gibi hücresel yaşlanmada da eşit derecede önemli olduğunu bildirmişlerdir (Bereiter-Hahn vd., 2015). Çalışmamızda da kontrol ve nitrofurazon gruplarına göre yumurta sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının kullanıldığı ratlarda daha hızlı yara iyileşmesi olduğu görüldü.

Özkaya vd. (2015) çalışmalarında kısmi kalınlıktaki yaralarda Nitrofurazon ile rifampisin ile birlikte kullanılmasının nitrofurazon, rifampisin, basitrasin- neomisin ve kontrol grubuna göre yaranın daha hızlı kapandığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda yumurta sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının tam kat kalınlıktaki yara iyileşmesinde nitrofurazon ve kontrol grubuna göre etkili olduğu görüldü.

Zhang vd. (2019) Yumurta sarısı yağı, yanık yarası tedavisi için çok başarılıdır. Hücre deneyleri yumurta sarısı yağının iyi biyouyumluluk ve antioksidan özelliği olduğunu gösterdi. Antibakteriyel testlerde yumurta sarısı yağları *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı olağanüstü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ifade etmektedir. Çalışmamızda Nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağı ve yumurta sarısı yağı grubunun, nitrofurazon ile kontrol grubuna göre daha hızlı iyileşme olduğu ve reepitelizasyon ve neovaskülarizasyonun yüksek olduğu görüldü.

Mahmoudi vd. 2013 çalışmalarında hekzan ve ısıl işlem gören ördek yumurta sarısı ile organik ve normal tavuk yumurta sarısı yağlarının ağrı kesici ve antiinflamatuvar özellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Tüm yumurta sarısı yağları 100 mg/kg'da diklofenak ile benzer antiinflamatuvar etki göstermektedir. Hekzan ve ısıl işlem gören organik tavuk yumurta sarısı yağı diklofenaktan daha fazla ve yüksek düzeyde kayda değer aktivite gösterdiği belirtilmektedir. Organik yumurta sarısının hekzan kullanılarak çıkarılan yağı (300 mg/kg) ve ısıl işlem ile çıkarılan ördek yumurta sarısı yağı (200 ve 300 mg/kg) sıcak plaka testinde morfine benzer ağrı kesici özellik gösterdiği ifade edilmektedir. Çalışmamızda Rat Yüz İfadesi Skalası (Rat Grimace Scale) sonuçlarına göre yumurta

sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının ağrı kesici özelliği olduğu söylenebilir.

Salari vd. (2016) çalışmasında yumurta sarısı yağı akut anal fissür tedavisinde nitrogliserin merhemden (%0,2) daha etkilidir. Yumurta sarısı yağının ağrı ve kanamada önemli bir azalmaya neden olduğu görülmüştür. Ağrı yoğunluğunda ilk günlerde önemli bir istatistiksel fark olmamasına rağmen ilerleyen günlerde yumurta sarısı yağının ağrı kesici özelliğinin önem kazandığı görülmüştür. Yumurta sarısı yağının ağrı kesici, antiinflamatuvar, kanama durdurucu etkisi ve yara iyileşmesinde etkili olduğunu bildirmiştir. Ratlarda da gördüğümüz üzere Yüz ifadesi skalası sonuçlarına göre ağrı kesici aynı zamanda da yara iyileşmesinde yumurta sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının kontrol ve nitrofurazon grubuna göre etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Zhao vd. (2017) yılında beyan ettiği gibi farmakolojik çalışmalarda yumurta sarısı yağının analjezik, antioksidatif, yaşlanma karşıtı özelliklere sahip olduğunu, hafızayı güçlendirdiğini, kolesterolü azalttığı ve mikrosirkülasyon ile ödemi iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda yüz ifadesi skalası verilerine göre yumurta sarısı yağı ve nanoenkapsüle edilmiş yumurta sarısı yağının nitrofurazon ve kontrol gruplarından daha az ağrı görülmesi ağrı kesici özelliği olduğunu söyleyebiliriz.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yumurta yağının yara pansuman materyali olarak, emsali olan nitrofurontoin merhem kadar etkili ve yara iyileşmesinde fark yaratan bir materyal olduğu görülmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında yumurta yağının biyoteknolojik yöntemlerle nanoenkapsüle edilmesi neticesinde yara iyileşmesinde verimliliğinin daha da artırılabilceği kanısına varılmıştır. Gelişen teknolojiler ışığında bir veya birden çok yara pansuman materyalinin aynı taşıt madde üzerinde birleştirilmesi ile faydalarından ortak yarar sağlanması mümkün olacaktır. Bu amaçla yumurta sarısı yağı ve biyoteknolojik olarak işlenen diğer yara pansuman materyalleri konusunda daha fazla çalışma ve daha çok örnek üzerinde deney yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Öte yandan, ülkemizin yeni gelişen tedavi seçeneklerinde çağı yakalayabilmesi için gerek bilimsel, gerekse coğrafik özelliklerini birleştirerek dünya genelinde talep oluşturacak ürünlerin üretilmesi gereklidir. Bu açıdan geliştirmeyi hedeflediğimiz ürünün ülkemizi temsil eden örnek bir ürün olması planlanmaktadır. Bu ürünlerin temini kolay ve ekonomik olması, hazırlanmalarının ülkemizin sahip olduğu teknik altyapı sayesinde mümkündür. Yumurtanın aynı zamanda aseptik bir ürün olması, ülkemizde çok fazla üretilmesi, ekonomik olması, toplum ve insan sağlığı açısından da herhangi bir risk içermemesi, tıbbi alanda yara pansuman materyali olarak geliştirilmesinin yanı sıra, kozmetik sanayiinde ve benzeri birçok alanda kullanılarak ülkemize ve bilime değer katacağına inanmaktayız.

6. KAYNAKLAR

- Anton, M. (2007). Composition and structure of hen egg yolk. Bioactive egg components. R. Huopalathi, R. López-Fandino, M. Anton, R. Schade, editors.
- Üner Bahar, D. (2021). Yara İyileştirme Özellikli Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. (13), 157-181.
- Bereiter-Hahn, J., Bernd, A., Beschmann, H., Eberle, I., Kippenberger, S., Rossberg, M., Strecker, V., Zöller, N. (2015). Cellular responses to egg-oil (charismon©). *Acta Medica*, 57(2), 41-48.
- Biçer, M. (2020). Sıçan yara modelinde rekombinant insan epidermal büyüme faktörü ile sığla yağı ve morina balığı karaciğer yağının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması.
- George Broughton, I. I., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7S), 12S-34S.
- D'Arcangelo, C., Di Maio, F. D. N., Prosperi, G. D., Conte, E., Baldi, M., Caputi, S. (2007). A preliminary study of healing of diode laser versus scalpel incisions in rat oral tissue: a comparison of clinical, histological, and immunohistochemical results. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103(6), 764-773.
- Değim, Z. (2008). Use of microparticulate systems to accelerate skin wound healing. *Journal of drug targeting*, 16(6), 437-448.
- Deuis, J. R., Dvorakova, L. S., Vetter, I. (2017). Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 284.
- Diegelmann, R. F., Evans, M. C. (2004). Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front biosci*, 9(1), 283-289.
- Doğan, Z. (2012) Nanolif yara örtücü yüzeylerin geliştirilmesi ve karakterizasyonu, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 103s, İstanbul.
- Durmuş, A. S., Han, M. C., Sağlıyan, A., Özkaraca, M., Kandemir, F. M. (2018). Propolis ve Hypericum perforatum krem'in yanık yara iyileşmesi üzerine etkileri. Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri enstitüsü, *F.U. Vet. J. Health Sci*. 2018; 32 (3): 173 – 177.
- Erdemir, H. E., & Özkan, S. (2014). Trombositten zengin materyaller ve periodontolojideki kullanımı. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(1), 18-30.
- Ferreira, C. D., Nunes, I. L. (2019). Oil nanoencapsulation: development, application, and incorporation into the food market. *Nanoscale research letters*, 14(1), 1-13.
- Fetil, E. (2007). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 3(48), 13-17.
- Flores-Villaseñor, S. E., Peralta-Rodríguez, R. D., Ramirez-Contreras, J. C., Cortes-Mazatán, G. Y., Estrada-Ramírez, A. N. (2016). Biocompatible microemulsions for the nanoencapsulation of essential oils and nutraceuticals. In *Encapsulations* (pp. 503-558). Academic Press.
- Gülbenat, Ö., Kayapınar, S. D., Çeribaşı, S., Kızıl, M., Han, M. C. (2022). Deri yaralarında çeşitli dikiş materyallerinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 36(2), 83-90.

- Gündüz, A., Durmuş, A. S., Özkaraca, M., & Sağlıyan, A. (2019). Oktıl-Siyanoakrilat ve fibrin yapıştırıcıların ensizyonel yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 33(3), 131-137.
- Gün Gök, Z. (2020). Fonksiyonel Pet Nano Fiberlerin Üretilmesi ve Yara Örtüsü Olarak Kullanmak Üzere Modifiye Edilmiş Pet Fiberlere Protein Kaplı Gümüş Nanoparçacıkların Adsorpsiyonu. Hacettepe Üniversitesi, Biyomühendislik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 164s, Ankara.
- Hu, S., Yang, H., Gao, X., Li, S., Jiang, W., Liu, Y. (2020). Egg oil from portunus trituberculatus alleviated obesity and regulated gut microbiota in mice. *Scientific Reports*, 10(1), 1-10.
- Ili P. (2019). The effect of egg yolk oil on the mast cell concentration in excisional wound healing of stz-diabetic rats. *The Eurasia Proceedings of Science Technology Engineering and Mathematics*, 8, 35-41.
- Kahraman H., Ceyhan Ö., Taşcı S. (2021). Cerrahi yara iyileşmesinde bitkisel ürünlerin kullanımı. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, *YBH dergisi*. 2021;2(2): 74-86. Kayseri.
- Karasu A, Bakır B. (2008). Yara ve yara iyileşmesi. *Vet. Cerr. Derg.* 2008;14(1):36-43.
- Kaya A., Bilgili H., Olcay B., Aydın Y. (1995). Yara iyileşmesinde kullanılan çeşitli materyallerin iyileşme üzerindeki etkilerinin deneysel olarak araştırılması. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), 58-66.
- Klune, C. B., Larkin, A. E., Leung, V. S., Pang, D. (2019). Comparing the Rat Grimace Scale and a composite behaviour score in rats. *PloS one*, 14(5), e0209467.
- Kovalcuks, A. (2014). Purification of egg yolk oil obtained by solvent extraction from liquid egg yolk. In *Annual 20th International Scientific Conference Research for Rural Development, submitted for publication*.
- Koyutürk, A., Demiray Soyaslan, D. (2016) Yara ve yanık tedavisinde kullanılan örtüler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi Özel Sayı 1*: 58-65.
- Köklü, D. A. H. (2013). L-Kartinin oral mukozada yara iyileşmesi üzerine etkisinin farklı yöntemlerle incelenmesi. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş VE Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 112s, Ankara.
- Leung, V., Zhang, E., Pang, D. S. (2016). Real-time application of the Rat Grimace Scale as a welfare refinement in laboratory rats. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.
- Li, J., Chen, J., Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*, 25(1), 9-18.
- Mahmoudi, M., Ebrahimzadeh, M. A., Pourmorad, F., Rezaie, N., Mahmoudi, M. A. (2013). Anti-inflammatory and analgesic effects of egg yolk: a comparison between organic and machine made. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(4), 472-6.
- Mirasoglu, B. (2020). Yara örtüleri ve pansuman. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2014/06/2.-Uzm.-Dr.-Beng%C3%BCsu-M%C4%B0RASO%C4%9ELU.pdf>.

- Nagori, B. P., Solanki, R. (2011). Role of medicinal plants in wound healing. *Research Journal of Medicinal Plant*, 5(4), 392-405.
- Xiao, N., Zhao, Y., Yao, Y., Wu, N., Xu, M., Du, H., Tu, Y. (2020). Biological activities of egg yolk lipids: A review. *Journal of agricultural and food chemistry*, 68(7), 1948-1957.
- Hamaloğlu, E. (1999). Yaşlılarda yara iyileşmesi: Fark var mı. *Turk J Geriatr*, 2, 29-32.
- Özkorkmaz, E. G., Özyay, Y. (2009). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (2), 63-67.
- Özler, M., Şimşek, K., Topal, T., Öter, Ş., Korkmaz, A. (2010). Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 52(3), 181-184.
- Özkaya, N. K., Gümüş, N., Yılmaz, S., Mesci, B. L., Çınar, Z. (2015). Topikal nitrofurazon uygulamasının kısmi kalınlıkta yara iyileşmesine etkisi. *Türk Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 23(3), 113-117.
- Parsak, C. K., Sakman, G., Çelik, Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2), 145-159.
- Pekbilir A. (1990). Yara iyileşmesi. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. Sayı:1-2-3 (1989), 1-2-3 (1990), Cilt: 8-9, Yıl: 9-10, 1989-1990.
- Rastegar F, Azarpira N, Amiri M, Azarpira A. (2011). The effect of egg yolk oil in the healing of third degree burn wound in rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011;13(10):739.
- Salari, M., Salari, R., Dadgarmoghadam, M., Khadem-Rezaian, M., Hosseini, M. (2016). Efficacy of egg yolk and nitroglycerin ointment as treatments for acute anal fissures: A randomized clinical trial study. *Electronic physician*, 8(10), 3035.
- Samsar E., Akın F. (2003). Genel Cerrahi. Medipres Yayıncılık. Malatya.
- Savcı, A. (2020). Yara bakımında güncel gelişmeler ve kanıta dayalı uygulamalar. <http://hmyo.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/438/2019/03/Yara-Bak%C4%B1m%C4%B1nda-G%C3%BCncel-Geli%C5%9Fmeler.pdf>.
- Saydam, İ. M., Yılmaz, S., Seven, E. (2005). Topikal olarak uygulanan nitrofurazon ve rifamisin'in tam kalınlıkta yara iyileşmesi üzerine etkileri. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 27(3), 113-120.
- Scardina, G. A., Carini, F., Noto, F., Messina, P. (2013). Microcirculation in the healing of surgical wounds in the oral cavity. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 42(1), 31-35.
- Sotocina S.G., Sorge R.E., Zaloum A, Tuttle AH, Martin L.J, Wieskopf J.S, Mapplebeck J.C.S., Wei P., Zhan S., Zhang S., McDougall J.J., King O.D., Mogil J. S. (2011). The rat grimace scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular pain*. 2011;7:1744-8069-7-55.
- Shetty V, Bertolami CN. (2004). Wound healing. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, editors. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2 nd ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 3-15.
- Sivrikaya, S. K., Erdem, G. (2019). Kronik Hastalıklarda Yara Bakımı. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 99-104.
- Yalçın, H., Özkalp, B. (2005). Vücut hijyeninin önemi ve yara bakımında yeni gelişmeler. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi – 2005.

- Yenilmez, E., Başaran, E., Arslan, R., Berkman, M. S., Güven, U. M., Baycu, C., Yazan, Y. (2015). Chitosan gel formulations containing egg yolk oil and epidermal growth factor for dermal burn treatment. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(2), 67-73.
- Williamson, D., Harding K. (2004). Wound healing. *Medicine*. 2004;32:4-7.
- Wu P, Pan Y, Yan J, Huang D, Li S. (2016). Assessment of egg yolk oil extraction methods of for shizhenkang oil by pharmacodynamic index evaluation. *Molecules*. 2016;21(1):106.
- Zhang C., Li Y., Hu Y., Peng Y., Ahmad Z., Li J. S., Chang M. W. (2019) Porous yolk-shell particle engineering via nonsolvent-assisted trineedle coaxial electrospraying for burn-related wound healing. *ACS applied materials & interfaces*. 11(8):7823-35.
- Zhao Y., Zhang Y., Liu X., Kong H., Wang Y., Qin G., Cao P., Song X., Yan X., Wang Q., Qu H. (2017). Novel carbon quantum dots from egg yolk oil and their haemostatic effects. *Scientific reports*, 7(1):1-8.

