

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARELERDE OLUŞTURULAN TAM KALINLIKLI
YARADA İPEK PROTEİNİ, PROPOLİS, SIĞLA YAĞI
VE HEMOSTATİK BİR ÜRÜNÜN YARA İYİLEŞMESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Ayşe ÇELİK YILMAZ

Enstitü Anabilim Dalı : Hemşirelik

Enstitü Bilim Dalı : Hemşirelik

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilek AYGİN

HAZİRAN-2022

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARELERDE OLUŞTURULAN TAM KALINLIKLI
YARADA İPEK PROTEİNİ, PROPOLİS, SIĞLA
YAĞI VE HEMOSTATİK BİR ÜRÜNÜN YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ
Ayşe ÇELİK YILMAZ

Enstitü Anabilim Dalı: Hemşirelik
Enstitü Bilim Dalı : Hemşirelik

“Bu tez/....../2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANNATİ	İMZA

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 04/12/2019 tarihinde 46 no'lu onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ayşe Çelik Yılmaz

20/06/2022

Çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2019-7-25-300 proje numarası ile desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve mesleki yaşamımda değerli bilgileri ve deneyimi ile yolumu aydınlatan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilek Aygin'e, doktora eğitiminde verdiği teorik derslerde ve tez dönemimde sunduğu değerli katkıları için sayın Prof. Dr. Nursan Çınar'a, yara tedavisindeki tecrübe ve bilgilerini paylaşarak tez sürecinde yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Alper Erkin'e, araştırmanın sürdürülmesinde destek ve yardımları için Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Çakıroğlu ve İbrahim Ulusoy'a, araştırmanın laboratuvar aşamasındaki katkıları için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Erdem Çokluk, Arş. Gör. Dr. Fatma Betül Tuncer ve Histoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Özcan Budak'a, tez savunmasında bulunarak değerli görüş ve katkılarını sunan Prof. Dr. Neriman Akansel ve Dr. Öğr. Üyesi Züleyha Şimşek Yaban'a, Sakarya Üniversitesi Cerrahi Hemşireliği Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde görevli tüm akademik ve idari personele, yaşamımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de sevgi ve desteğini esirgemeyen çok kıymetli aileme, varlıklarıyla bana güç veren sevgili eşim ve kızıma, adını sayamadığım ve bu çalışmaya katkıda bulunan herkese, tüm kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

İÇİNDEKİLER

ONAY	II
BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
KISALTMALAR	VII
TABLolar	VIII
ŞEKİLLER	IX
RESİMLER	X
ÖZET	XI
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. YARA TANIMI VE FİZYOLOJİSİ	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Yara iyileşme patofizyolojisi	4
2.1.3. Yara iyileşme tipleri	12
2.1.4. Yara iyileşmesi sürecinde görülen komplikasyonlar	14
2.1.5. Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi	17
2.2. YARA TEDAVİSİ VE BAKIMI	21
2.2.1. Yara örtüleri	21
2.2.2. Yara bakımında güncel yaklaşımlar	24
2.3. YARA BAKIMINDA HEMŞİRELİK UYGULAMALARI VE ÖNEMİ	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE AMACI	35
3.2. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ	35
3.3. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ	35
3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	36
3.5. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN	36
3.6. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	37
3.7. ÖRNEKLEMİN SEÇİM KRİTERLERİ	37
3.8. VERİLERİN TOPLANMA ARAÇLARI	37
3.9. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ	38

3.10. YARA BAKIMINDA KULLANILAN ÜRÜNLER.....	38
3.11. DENEYSEL YARA OLUŞTURMA SÜRECİ.....	39
3.12. KAN ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI VE BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	42
3.13. DOKU ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI VE HİSTOKİMYASAL ANALİZLER.....	45
3.14. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	49
3.15. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	49
3.16. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. YARA İYİLEŞMESİNE İLİŞKİN MAKROSKOBİK BULGULAR	51
4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELERE AİT BULGULAR	53
4.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLERE İLİŞKİN BULGULAR	62
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	64
5.1. YARA İYİLEŞMESİNE İLİŞKİN GÖZLEMSEL DEĞERLENDİRMELER	65
5.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE BİYOKİMYASAL ANALİZLERDE İYİLEŞME PARAMETRELERİ	66
5.3. YARA BAKIMINDA KULLANILAN ÜRÜNLERİN İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİLERİ	69
KAYNAKLAR	75
EKLER.....	95
ÖZGEÇMİŞ	98

KISALTMALAR

EGF: Epidermal Growth Factor (Endotelyal Büyüme Faktörü)

FGF: Fibroblast Growth Faktör (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)

Gr: Gram

H/E: Hematoksilen / Eozin

HCl: Hidroklorür

IGF: İnsulin-Like Growth Faktör

IHC: İmmünohistokimya

IL-1: İnterlökin 1

IL-2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökin-10

NO: Nitrik Oksit

TGF- α : Transforming Growth Faktör Alfa

TGF- β : Transforming Growth Faktör Beta

TNF: Tümör Nekroz Faktör

UV: Ultraviyole

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLÖLAR

Tablo 1. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri	8
Tablo 2. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	13
Tablo 3. Yara Örtülerinin Özellikleri ve Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri	23
Tablo 4. Yara İyileşme Skoru Değerlendirme Kriterleri	45
Tablo 5. Çalışmada Kullanılan Primer Antikorlar	49
Tablo 6. İyileşme Süresi ve Yara Boyutu Bakımından Gruplar ve Zamanlar Arasındaki Farkın İncelenmesi	52
Tablo 7. İmmünohistokimyasal Analizde IGF, EGF, KI-67, IL-6 ve Hidroksiprolin Seviyeleri Bakımından Gruplar ve Zamanlar Arasındaki Farkın İncelenmesi	58
Tablo 8. Yedinci Gündeki Doku Örneklerinde Reepitelizasyon, Granülasyon, Kollajen, Enflamatuar Hücre, Anjiyogenez ve Ülser Yoğunluğu ile Gruplar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	60
Tablo 9. Ondördüncü Gündeki Doku Örneklerinde Reepitelizasyon, Granülasyon, Kollajen, Enflamatuar Hücre, Anjiyogenez ve Ülser Yoğunluğu ile Gruplar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	61
Tablo 10. Biyokimyasal Analizde, IGF, EGF, KI-67, IL-6 ve Hidroksiprolin Seviyeleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farkın İncelenmesi	62
Tablo 11. Kullanılan Yara Bakım Ürünlerinin Etkilerinin Karşılaştırılması	63

ŞEKİLLER

Şekil 1. Yara İyileşme Aşamaları.....	5
Şekil 2. Biyokimyasal Ölçüm İşleminin Şematik Görünümü.....	44
Şekil 3. Gruplardaki Zamana Göre Yara Boyutu Değişimleri.....	53



RESİMLER

Resim 1. İpek Kozaları ve İpek Proteinlerinin Mikroskopik Görünümü.....	26
Resim 2. Bal Kovanında Propolisin Görünümü ve Propolis Ekstratı	29
Resim 3. Sığıla Ağacı Yaprakları ve Tohumları, Sığıla Yağı Eldesi İçin Ağacın Gövdesine Açılan Çizgiler, Sığıla Yağının Görünümü.....	30
Resim 4. Cerrahi İşlemin Uygulanması	40
Resim 5. Farelerden Deneyin 7. Gününde Alınan Yara Dokusu Örneklerinin Histopatolojik İncelemeler İçin Doku Kasetlerine Yerleştirilmesi.....	41
Resim 6. Yara Boyutlarının Araştırmacı Tarafından Ölçülmesi.....	42
Resim 7. Kan Örneklerinin Biyokimyasal Analizlerinin Uygulanması.....	44
Resim 8. Gruplardaki Yaraların İyileşme Süreçlerine Ait Fotoğraflar	52
Resim 9. Gruplara ait H.E boya preparatları (200X büyütmede 50 scala bar)	54
Resim 10. Gruplara ait M.T.T. boya preparatları (200x büyütmede 50 scala bar). ...	54
Resim 11. KI-67 IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar).....	55
Resim 12. Hidroksiprolin IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar).....	55
Resim 13. EGF IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar).....	56
Resim 14. IL-6, IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar)	56
Resim 15. IGF, IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar).....	57

ÖZET

Farelerde Oluşturulan Tam Kalınlıklı Yarada İpek Proteini, Propolis, Sığla Yağı ve Hemostatik Bir Ürünün Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkinliğinin Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Tarih boyunca insanlar, yaraları tedavi etmek için bitki yaprakları, kökleri, bitkilerden elde edilen sıvılar ve hayvansal ürünler gibi birçok doğal materyali kullanmışlardır. Literatür incelendiğinde araştırmacıların son yıllarda yara tedavisi için yeni ve alternatif yöntemler üzerinde çalıştıkları görülmektedir. Bu araştırmada; yara tedavisi için kullanım potansiyeli bulunan sığla yağı, propolis, ipek proteini ve Ankaferd'in deneysel eksizyonel yara modelinde, yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 36 adet Balb/c cinsi fare dahil edildi ve eşit olarak dört gruba ayrıldı. Anestezi altında punch biyopsi aleti ile farelerin sırt derilerinde iki adet dairesel eksizyonel yara oluşturuldu. 1. gruptaki farelerin yaralarına topikal olarak sığla yağı, 2. gruptaki farelere propolis, 3. gruptaki farelere ipek proteini ve 4. gruptaki farelere Ankaferd ile günlük olarak pansuman yapıldı. Yara oluşturulmasının 7. ve 14. gününde farelerin yaralarından doku örnekleri alındı ve immünohistokimyasal incelemeler yapıldı. 14. gün takip edilen yaraların boyutu günlük olarak ölçüldü ve fotoğraflandı. Deney sonunda tüm farelerden venöz kan örnekleri alınarak iyileşme parametreleri (IGF, EGF, KI-67, IL-6 ve hidroksiprolin) biyokimyasal olarak incelendi.

Bulgular: İpek proteini ve sığla yağı uygulanan yaraların, diğer gruplara göre daha hızlı iyileşme gösterdiği bulundu. İmmünohistokimyasal incelemelerde gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Ankaferd grubunda inflamatuvar süreç bulguları daha belirgin olduğu saptandı.

Sonuç: Araştırma sonuçlarına dayanarak; propolis, sığla yağı, ipek proteini ve Ankaferd'in yara iyileşmesinde farklı parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğu, genelde anlamda reepitelizasyon, anjiyogenez, kollajen üretimi ve yeniden yapılanma süreçlerini destekledikleri ve yara iyileşmesini hızlandırdıkları bulundu.

Anahtar kelimeler: ankaferd, deneysel model, hemşirelik bakımı, ipek proteini, propolis, sığla yağı, yara iyileşmesi

SUMMARY

Comparison of the Efficiency of Silk Protein, Propolis, Sweetgum Oil, and a Hemostatic Product on Wound Healing in Full Thickness Wound in Mice

Background/aim: People have used many natural materials such as plant leaves, roots, liquids derived from plants, and animal products to treat wounds throughout history. It can be said that the researches on wound care in recent years have focused on traditional and natural products again. This study aimed to investigate the effects of sweetgum oil, propolis, silk protein, and Ankaferd on wound healing in an experimental excisional wound model.

Materials and methods: Including 36 Balb/c inbred mice in the study were divided equally into four groups. Two circular excisional wounds were created on the dorsal skin of mice under anesthesia using a punch biopsy device. The wounds of the first group of mice were topically dressed with sweetgum oil, the second group mice with propolis, the third group mice with silk protein, and fourth group mice with Ankaferd daily. Tissue samples were taken from the wounds of mice on the 7th and 14th day of wound formation, and histological examinations were performed. On the 14th day, the wounds created in all mice were healed, and the experiment was terminated.

Results: Mice in the silk protein and sweetgum oil groups had faster wound healing. There was no statistical difference between the groups in immunohistochemical examinations. In the Ankaferd group, the findings of the inflammatory process were more prominent.

Conclusion: In conclusions, propolis, sweetgum oil, silk protein, and Ankaferd positively affect different parameters in wound healing and support wound healing.

Keywords: ankaferd, nursing care, propolis, silk protein, sweetgum oil, the experimental model, wound healing

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanoğlunun en eski sağlık sorunlarından biri olan yaranın tedavisi ve en etkili olan yöntemin ne olacağı sorusu günümüzde halen güncelliğini korumaktadır. Geçmişte yara tedavisinde bitki lifleri, bal ve hayvansal ürünlerin kullanıldığı bilinmektedir. Tarihte yarayı tedavi etmek için kullanılan doğal pansumanların, yara eksüdasının buharlaşmasına izin vererek, zararlı mikroorganizmaların yaraya girmesini önlediği ve yarayı kuru tuttuğu bildirilmiştir. Temel tıp bilimlerinde ve teknolojiye gelişmelere paralel olarak yaranın tedavi ve bakımına ilişkin önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte yeni biyopolimerlerin ve üretim tekniklerinin varlığı iyileşme sürecini destekleyen, gelişmiş özelliklere sahip yara örtülerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Vasconcelos and Cavaco-Paulo 2011, Akyolcu 2017, Üner Bahar 2021).

Yara, dış faktörler ile bir organ ya da dokunun fiziksel ve fonksiyonel yapısının bozulması olarak tanımlanmıştır (Dorantes and Ayala 2019). Toplumda birbirinden farklı özelliklere sahip çeşitli yaralarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Tüm yara türlerinin bakımında öncelikli amaç sağlıklı iyileşme için elverişli ortamın hazırlığıdır. Bu doğrultuda gerçekleştirilecek uygulamalar; kanama kontrolü, ölü doku ve eksüdanın uzaklaştırılması, yeni hücre ve doku oluşumunun desteklenmesi, yaranın dış etmenlerden korunmasıdır. Yara alanın iyileşme için uygun hale getirilmesinde, yaranın ve hastanın özelliklerine uygun, maliyet etkinliği olan doğru bakım materyalinin seçilmesi de büyük önem taşır (Welsh 2018, Stoica et al 2020). Yara bakımında kullanılmak üzere yüzlerce materyal geliştirilmiştir ve bu durum yara çeşidine uygun bakım ürünü seçimini zorlaştırmaktadır (Nelson and Dilloway 2002, Yapucu Güneş ve Eşer 2006). Pansuman materyali seçiminde sargının fiziksel, mekanik ve kimyasal yapısı göz önünde bulundurulmalıdır. Yara pansumanı olarak uygulanacak kapama ürünleri; yaranın etrafında yeterli nem ve etkili oksijenlenme sağlamalı, biyolojik ajanları yaralı alana bırakarak epitelizasyonu desteklemeli, toz ve bakteri gibi zararlıların yaraya ulaşmasını önlemelidir. Günümüzde hidrokolloidler, aljinatlar, poliüretan, kollajen, kitosan, pektin ve hiyalüronik asitten oluşanlar dâhil olmak üzere piyasada çok sayıda sargı biyomateryali bulunmaktadır. Günümüzde de

yara iyileşmesini hızlandıracak ve komplikasyonları en aza indirecek bakım yöntemleri üzerine araştırmalar güncelliğini korumaktadır (Vasconcelos and Cavaco-Paulo 2011, Vasconcelos et al 2012, Stoica et al 2020).

Yara tedavisi ve bakımının temel prensibi, yeterli doku beslenmesini ve oksijenlenmesini sağlayarak iyileşme için uygun ortamı hazırlamaktır (Gökalp Özkorkmaz ve Özay 2009, Vural ve Savcı 2017). Başarılı yara iyileşmesifarklı işlevlerdeki hücre türleri, sitokin mediatörleri ve hücrelerarası matriks arasındaki etkileşimi düzenlemek için uygun tedavilerin yapılmasını gerektirir. Günümüzde bu karmaşık süreci destekleyen ve iyileşmeyi hızlandırabilen birçok doğal/biyouyumlu tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. Bazıları kökenini geçmişte yara tedavisinde kullanılan doğal malzemelerden alırken, bazıları teknolojiyle birlikte biyouyumlu hale getirilmiş ve yara bakımında kullanılması gündeme gelmiştir. Yeni geliştirilen bir yara bakım ürününün doğrudan insan üzerinde uygulanmasının sağlık açısından doğuracağı riskler göz önünde bulundurulduğunda, klinik öncesi (preklinik) araştırmaların ve hayvan deneylerinin önemi ön plana çıkmaktadır (Grada, Mervis and Falanga 2018, Baktır 2019). Çeşitli yara bakım ürünlerinin ve ilaçların yara iyileşmesine etkisini değerlendirmek için, tam kalınlıkta deri yara modeli (yani deri eksizyonlu yara) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kutanöz eksizyon yarasının iyileşme süreci, enflamasyon, yeniden epitelizasyon, granülasyon dokusu proliferasyonu ve kollajen üretimini kapsayan yara iyileşme aşamalarının tümünü içerir (Gil et al 2013, Baktır 2019).

Yara tedavisi ve bakımı, karmaşık yapısı nedeniyle, multidisipliner bir ekip ile yürütülmesi gerekir (Gürkan 2019). Yaraların etkili bir şekilde yönetilmesi ve hastalar için bakım sonuçlarının en üst düzeye çıkarılması amacıyla, tedavi ve bakımdan sorumlu olan sağlık profesyonellerinin optimum seviyede bilgi ve donanıma sahip olması önerilmektedir (Benbow 2016). Yara bakımı, sağlık ekibinin temel üyelerinden olan hemşirelerin temel sorumlulukları içerisinde yer alır. Sağlık hizmetlerinde birçok alanda hemşirelerin akut ve kronik yarayla karşılaştıkları ve yara yönetimine aktif olarak katıldıkları bilinmektedir. Bu bağlamda, hemşirelerin yara bakımı konusundaki bilgilerini sürekli güncellemeleri, yara iyileşmesinin temel ilkeleri doğrultusunda klinikte yara değerlendirmesi yapmaları, ekip ile iş birliği içinde kanıta dayalı olarak

en güncel yönteme, ideal bakım ürününe karar verip bakımlarını gerçekleştirmeleri, en az komplikasyonla iyileşme sürecini desteklemeleri ve yara iyileşme sürecine olumlu katkı sağlamaları beklenmektedir. En iyi düzeyde yürütülen bakım çabalarının sonucunda da bakım kalitesinin ve hasta memnuniyetinin artması sağlanacaktır (akır Umar ve Turhan Damar 2017, Rızalar ve ark 2019).

Bu bilgiler ışığında araştırma; farelerde tam kalınlıklı yara oluşturularak bu yarada ipek proteini, propolis, sığla yağı ve hemostatik bir ürünün yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla deneysel olarak yürütüldü.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. YARA TANIMI VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Tanımı

Yara; “*deri ve doku bütünlüğünün farklı nedenlerle bozulmasıdır*”. Yara oluşumuna neden olan mekanizmalar ısı, mekanik kuvvetler, basınç, perfüzyon bozuklukları gibi geniş bir yelpazede sıralanabilir. Yaralar oluşum nedenine, derinliğine, fizyolojik durumuna, iyileşme süresine göre birçok şekilde sınıflandırılır. Oluşum nedenlerine göre; cerrahi ve cerrahi dışı yaralar, derinliğine göre; yüzeysel ve derin yaralar, fizyolojik durumlarına göre; nekrotik (siyah), kabuklu (sarı), granüle (kırmızı), epitelleşen (pembe) ve iltihaplı yaralar (yeşil) ,iyileşme süresine göre ise; akut ve kronik yaralar olarak sınıflandırılır (Akyolcu 2017, Çakır Umar ve Turhan Damar 2017).

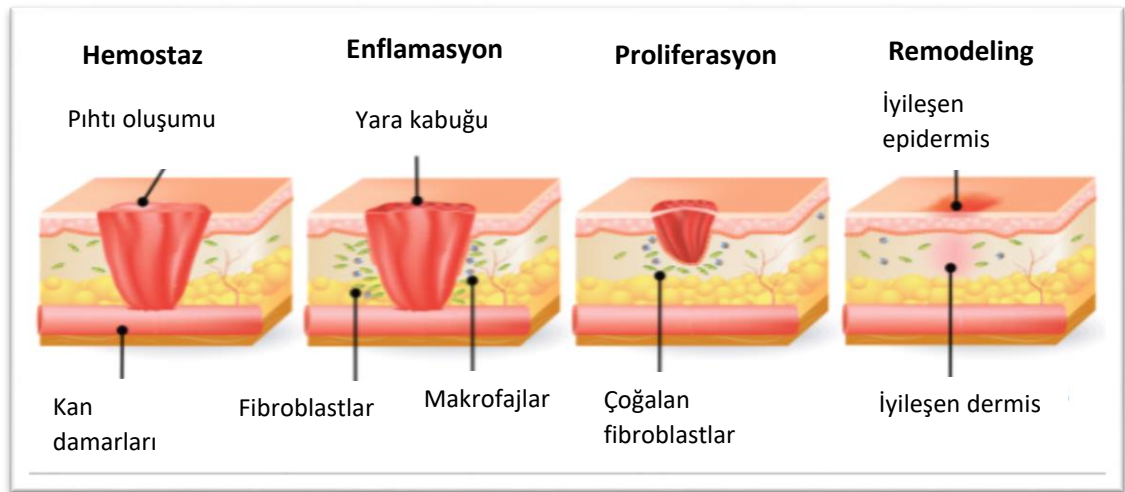
Akut yaralar, “*kesi, ısı, mekanik travma gibi nedenlerle oluşan, genellikle derinin epidermis ve dermis tabakalarını içeren yüzeysel yaralanmalar*” olarak tanımlanır ve ortalama üç hafta içerisinde iyileşme gösterirler (Korting et al 2011). Normal iyileşme sürecinin bir veya daha fazla aşamasının düzensizliği veya kesintiye uğraması, kronik yaralara yol açar. Klinik olarak üç ay içinde iyileşme görülmeyen yaralar kronik yara olarak nitelendirilir. Kronik yaralara örnek olarak; basınç yaraları, diyabetik/nöropatik ayak ülserleri, venöz ülserler ve iskemik yaralar verilebilir (Aktaş 2012).

2.1.2. Yara iyileşme patofizyolojisi

Tüm canlı türlerinin yaşamını sürdürmesi için gerekli olan iyileşme süreci, canlı dokuların en temel özelliğidir. Etkili yara yönetimi, yara tipinin ve iyileşme sürecinin anlaşılmasını gerektirir. Yara iyileşmesi; “*dokunun çeşitli faktörler nedeniyle bozulan yapı ve fonksiyonlarının iyileşme/düzelme sürecidir*”. Yara oluşumunu takiben iyi şekilde organize olmuş, karmaşık ve dinamik tamir süreci başlar (Young ve McNaught 2011, Akyolcu 2017). Organizmanın çeşitli sitemlerinin oluşturduğu bu organizasyonda gelişebilecek bozukluklar iyileşme sürecini aksatır, sonuç olarak yara geç iyileşir ya da kronikleşir. Normalde yara iyileşmesi sürecinde, yaranın olduğu

bölgede hücre göçünün, proliferasyonun ve yeniden yapılanmanın bir bütünlük içerisinde sürmesi gerekir. Sınırları düzenli, oksijenlenmesi ve hidrasyonu yeterli yaralarda epitelizasyon daha hızlı gerçekleşir. Enfeksiyon, diyabet, radyasyon, perfüzyon bozukluğu gibi faktörlerin varlığında ise yara iyileşme süreci olumsuz etkilenir (Guo and DiPietro 2010, Azamat, Kulle ve Yanar 2019, Dorantes and Ayala 2019).

Bütünlüğü bozulmamış deride epidermis ve dermis düzenli halde bulunur ve dış dünyayla vücut arasında bir sınır oluşturur. Yara oluştuğunda, koruyucu bariyer görevi gören deri bütünlüğü bozulur ve yara iyileşmesi süreci o anda başlar (Nawaz and Bentley 2011). Yara iyileşmesi; yaranın fizyolojik özellikleri, hastanın sağlık durumu ve çevresel faktörlerden etkilenir. Akut yaralarda iyileşme süresi kısarken, kronik yarada iyileşmeyi olumsuz etkileyen faktörler (diyabet, enfeksiyon, malnütrisyon, dolaşım bozukluğu gibi) nedeniyle enflamasyon fazı uzar ve iyileşme süreci zaman alır. Yara iyileşmesi; enflamasyon, proliferasyon ve matürasyon olarak adlandırılan, birbirini izleyen üç aşamada gerçekleşir (Şekil 1.) (Sançar ve ark 2017, Dreifke et al 2015).



Şekil 1. Yara iyileşme aşamaları

(Kaynak: <https://www.inovanewsroom.org/ilh/2017/05/wound-healing-center-at-inova-loudoun-treats-complex-wound-and-ostomy-cases/>)

2.1.2.1. Enflamasyon fazı

Yaralanmadan sonra hemostazın sağlanmasının ardından 2-6 gün süren enflamasyon süreci başlar. Enflamasyon, “*çeşitli nedenlerle oluşan doku hasarına karşı, hücre ve dokularda akut olarak gelişen koruyucu fizyolojik yanıtlar dizisidir*”. Yaralanmaya bağlı hücresel bozulmalar, hücreler arası etkileşimi sağlayan birçok kimyasal mediatör ve sitokinlerin ekspresyonuna neden olur. Bu maddeler aktivasyon ve inhibisyon mekanizmasıyla birçok karmaşık fizyolojik olayı başlatıp, hemostaz ve iyileşmeyi sağlarlar. Enflamasyon sürecinde kan damarları, kan, immün sistem hücreleri, antikorlar ve çevre dokular görev alır. Enflamasyon aşamasındaki fizyolojik reaksiyonların amacı; kan kaybının önlenmesi, yaradaki ölü doku ve yabancı maddelerin temizlenerek iyileşme için uygun bir ortam hazırlanmasıdır (Young and McNaught 2011, Aktaş 2012, Akyolcu 2017).

Vasküler yanıt: Dokuda meydana gelen hasar, damar bütünlüğünün bozularak, dolaşımda bulunan kan hücrelerinin ve plazmanın damar dışına çıkmasına neden olur. Bu süreçte öncelikli olarak hemostazın sağlanması için epinefrin, norepinefrin, tromboksan ve prostaglandin salgılanması ile vazokonstriksiyon meydana gelir. Takip eden süreçte ise damar duvarında fibrin yapılarının oluşması ve trombosit agregasyonu ile damar lümenini onarmada geçici iskelet yapı oluşur. Fibrinojen, fibronektin ve trombospondin gibi koagülasyonu uyaran faktörler hücrelerden salınarak koagülasyon mekanizmasını başlatır. Oluşan pıhtıdan ve çevre hücrelerden proinflatuar sitokinler ve büyüme faktörleri (Epidermal Büyüme Faktörü [EGF- Epidermal Growth Factor], Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü [PDGF-Platelet Derived Growth Factor], Fibroblast Büyüme Faktörü [FGF – Fibroblast Growth Factor], interlekin-1 [IL-1], interlekin-2 [IL-2], Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü [VEGF- Vasküler Endotelyal Growth Factor], Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β [TGF- β – Transforming Growth Factor- β] ve Tümör Nekrozan Faktör Alfa [TNF- α]) salınır (Tablo 1.). Bu kimyasallar lokal vazodilatasyona yol açar ve yara yerine kan akışı artar (Young and McNaught 2011, Öztaş 2021).

Kan damarlarında permeabilite artışıyla, plazma kapillerden dışarı çıkarak doku içine hareket eder. Kapiller geçirgenliğin artmasını, enflamatuar eksüda oluşumu,

fagositozun etkinleşmesi ve büyüme faktörlerinin sekresyonu takip eder (Balsa and Culp 2015, Sançar ve ark 2017). Yara bölgesinde başlangıçta seröz sıvı, daha sonra ise albumin ve diğer plazma proteinlerini içeren enflamatuvar eksüda oluşur. Enflamatuvar eksüdanın; bakteri toksinlerini dilüe etme, iyileşme için gerekli besin maddelerinin temini, savunma hücrelerinin bölgeye taşınması gibi işlevleri vardır. Bu sıvıda bulunan proteinler onkotik basıncı artırarak damardan sıvı çekilmesine ve *ödeme* yol açar. Ödem nedeniyle bölgedeki sinir uçlarının basınca maruz kalması ile *ağrı* hissedilir. 5-10 dakika içerisinde damar geçirgenliğindeki artış nedeniyle lokal enflamasyon belirtileri (kızarıklık, ödem, sıcaklık ve ağrı [color, tumor, rubor, dolor]) gelişmeye başlar (Aygin 2017, Akyolcu 2017).

Hücreyel yanıt: Damar geçirgenliğinin artması enflamatuvar hücrelerin kemotaksisini sağlar. Enflamatuvar hücreler nekrotik hücreleri, yabancı maddeleri ve mikroorganizmaları yara alanından uzaklaştırırlar. Bu aşamada, doku mast hücreleri, fibroblastlar, lökositler ve makrofajlar aktif rol oynar. Nötrofiller, yaralanma sonrası bölgeye ilk ulaşan hücrelerdir (6-12 saat içinde). Yara alanındaki mikroorganizmaları, ölü dokuları ve yabancı maddeleri fagosit eden nötrofillerin temel işlevi enfeksiyonu önlemektir. Yaşam süresi kısa olan nötrofiller (24-48 saat) zamanla yara yerinde birikmeye başlar ve ölü nötrofilleri içeren iltihap/apse meydana gelir. Enflamasyonun başlangıcında nötrofiller yoğun olarak görülürken, proliferatif fazın başlangıcında makrofajlar ve T lenfositler artmakta, nötrofiller ise azalmaktadır (Aygin 2017, Akyolcu 2017, Azamat, Kulle ve Yanar 2019).

Monositler yara yerine ulaşan savunma hücrelerinin ikincisidir. Monositlerin kemokaksisi geç olduğu için enflamasyon başladıktan yaklaşık 3-7 gün sonra yara bölgesine ulaşırlar. Monositler makrofajlara dönüşerek doku makrofajları ile birlikte enflamatuvar debrisin fagositozunu sağlarlar. Monositlerin bu aşamadaki diğer işlevleri; anjiyogenezis salgılayarak yeni damar oluşumunu uyarmak, kollajen oluşumunu uyarak endotel hücre büyümesini sağlamak, aminoasit ve glikoz gibi iyileşmeyi olumsuz etkileyen faktörleri sindirmektir. Monositler ayrıca doku oluşumundan ve yaranın yeniden modellenmesinden/remodelasyonunda rol alan büyüme faktörlerinin üretilmesi ve salgılanması görevini de üstlenirler. Bu faktörler,

dokunun doğal yapısına kavuşabilmesi için elzemdir. EGF, PDGF, FGF, IL-1, IL-2, VEGF, TGF- β ve TNF- α gibi birçok mediatör yara iyileşmesinde görev almaktadır (Tablo 1.) (Young and McNaught 2011, Balsa and Culp 2015).

Tablo 1. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri

Büyüme Faktörleri	Kaynağı	Etkileri
Platelet derive büyüme faktörü (PDGF)	Trombositler, makrofajlar, endoteliyal hücreler, keratinositler	Kemotaksis Fibroblast proliferasyon Kollajen birikimini uyarır
Dönüştürücü büyüme faktörü-α (TGF-α)	Makrofajlar, plateletler, T-lenfositler, keratinositler	Granülasyon dokusunun oluşumu Epitelyal hücre ve fibroblastların çoğalması Kemotaksis Nitrik oksit salınımı Diğer büyüme faktörlerinin aktivasyonunu sağlar
Dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β)	Trombositler, T-lenfositler, makrofajlar, endoteliyal hücreler, keratinositler, fibroblastlar	Kemotaksis, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü, kollajen matriks yapısı oluşumunu, Anjiyogenezi, yara kontraksiyonunu, diğer büyüme faktörlerinin serbest bırakılması uyarır.
Vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF)	Keratinositler, trombositler, nötrofiller	Anjiyogenezi /neovaskülarizasyonu uyarır.
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Trombositler, makrofajlar, Fibroblastlar	Keratinosit proliferasyonunu ve göçünü ve dolayısıyla yeniden epitelizeasyonunu teşvik eder. Fibronektin gibi proteinlerin üretimini uyarır. Yaradaki fibroblast sayısını artırır.
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	Makrofajlar, mast hücreler, T-lenfositler, endoteliyal hücreler, fibroblastlar	Yeniden epitelizeasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve matriksin yeniden şekillenmesini uyarır.
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)	Fibroblastlar, nötrofiller, makrofajlar, hepatositler, iskelet kası	Yaranın yeniden epitelizeasyonunu ve fibroblast çoğalmasını uyarır.

Kaynaklar: Young and McNaught 2011, Balsa and Culp 2015, Öztaş 2021

2.1.2.2. Proliferasyon fazı

Yaklaşık 5-6 gün süren enflamasyon fazının sonlanması ile başlayan proliferasyon fazı 2-3 hafta devam eder. Esas olarak bu aşamada, yaralanan bölgede geçirgen bir membranın oluşması, yeterli perfüzyonun sağlanması ve dokunun yapılanması meydana gelir. Bu dönemde gerçekleşen fizyolojik değişiklikler; kollajen sentezi, angiyoenez, granülasyon dokusu gelişimi ve yara kontraksiyonu başlıklarında incelenebilir (Gil et al 2013, Akyolcu 2017).

Kollajen oluşumu: Bağ dokusunda bulunan fibroblastlar hücrel mediatörler yolu ile yara bölgesine getirilir. Makrofajların, sitokinler, TGF- β ve EGF gibi ekstrasellüler matriks molekülleri tarafından uyarılması ile fibroblastlar çoğalır. Takip eden süreçte fibronektin üretimi gerçekleşir. Fibroblastlar, bağ dokusunun yeniden oluşumunu sağlayan elastin, kollajen ve proteoglikanları üretirler. Yara yatağında kollajen miktarı artış gösterirken, fibroblastların sayısı da bu artışa birlikte azalmaktadır. İyileşmenin başlamasından yaklaşık 2-3 hafta sonra yara alanındaki maksimum kollajen yoğunluğu oluşur (Balsa and Culp 2015).

Anjiyogenez (Yeniden damarlanma, Neovaskülarizasyon): Proliferasyon fazında ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretimi için dokunun yeterince beslenmesine ve oksijenlenmesine gereksinim vardır. Gelişmekte olan kan damarları (anjiyogenez/neovaskülarizasyon) yeniden yapılanma sürecinde artan metabolizma ihtiyacının (oksijen ve besin) karşılanması için önemlidir (Sançar ve ark 2017). Bu fazda fibroblastlar, enflamatuar hücreler ve gelişmekte olan damarlar nedeni ile yara alanında pembe bir görünüm söz konusudur. Sitokinler, özellikle temel FGF, VEGF, EGF ve TGF- β gibi faktörlerin salınımı ile anjiyogenezis uyarılır. Yeni kapiller ağlar, fibroblastlar, fibröz doku ve aktif ekstrasellüler matriks, yara oluşumundan sonra en geç dört gün içerisinde mevcut olan granülasyon dokusunu oluşturur. Oluşan bu granülasyon dokusu ile mikroorganizmalara karşı koruma sağlanır, yara kontraksiyonu ve epitelizasyon için bir temel hazırlanır. Bu nedenle granülasyon dokusu gelişimi, yara iyileşmesinde önemli bir kriterdir (Balsa and Culp 2015, Powers et al 2016).

Granülasyon dokusu: Kapiller ve kollajenlerin matriksi ile bir araya gelen hücreler yeni bağ dokusu oluşturarak yara boşluğunu doldurur ve sonuçta skar dokusu meydana gelir. Geniş anlamda, yara tabanı ve kenarlarından gelişen granülasyon dokusu kapiller oluşumlarla doldurulur, makrofaj ve fibroblastlarla çevrelenir. Fibroblastlar kollajen sentezini yaparken, makrofajlar yarayı debride ederek fibroblastları ve anjiyogenezi uyarır. Granülasyon dokusunu takiben epitelizasyon süreci başlar (Akyolcu 2017).

Epitelizasyon: Bu aşamada yara yüzeyi epitel dokusuyla kaplanmaya başlar. Epitelizasyonun oluşumunu sağlayan temel süreçler, migrasyon (hücre göçü) ve mitozdur. Derinin tüm katmanlarını içeren yaralarda epidermisin bazal membranı zarar görür. Bu nedenle yara çevresindeki dokudan bölünerek çoğalan epitel hücreler göç ederek epitelizasyonu başlatır. Epiteliyal hücreler, sitokinler ve büyüme faktörlerinin (EGF, TGF- α) etkisiyle yara kenarlarında gelişirler. Bazal epiteliyal hücreler ise, yara kenarından dışarı doğru göç ederler. Bu süreç, yaranın boyutlarıyla ilişkili olarak haftaca sürebilir (Balsa and Culp 2015). Başlangıçta ince ve kırılgan olan epitel doku, yarayı dış etkenlerden korur, sıvı ve elektrolit kaybını önler, ayrıca bakteri girişi için bariyer oluşturur. Oluşan skar dokusu, başlangıçta parlak kırmızı, kalın ve basınçla solan niteliktedir (Azamat, Kulle ve Yanar 2019).

Yara kontraksiyonu: Yara kontraksiyonu, yaranın güçlenerek, yara kenarlarının karşılıklı gelmesiyle oluşur. Bu mekanizmada etkili olan miyofibroblastlar, yarada karşıdan karşıya uzantılar gönderip, yara kenarlarını birbirine yaklaştırır ve alanın kapanmasını sağlar. Bu süreç, sürekliliği sağlamak için önemli bir aşamadır. Doku kaybı fazla olan akut yaralanmalarda kontraksiyon aşamasında kontraktür gelişerek hem işlevsel hem de estetik bozukluklara yol açabilir (Akyolcu 2017).

Proliferasyon fazında, yara çevresinde bulunan hücrelerden salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri gerçekleşen fizyolojik olaylar için itici güç oluşturur. Bu kimyasal habercilerin etkisi ile fibroblastlar Kollajen-III salgırlar. Bununla birlikte fibroblastlar kendileri de büyüme faktörü salgılayarak bir geri bildirim mekanizması meydana getirir. Kollajen birikimi ile yaranın gerilmelere karşı direnci de artar. Proliferasyon fazında etkili olan sitokinler (interlökinler ve interferonlar) lökositlerin

gelişimini, farklılaşmasını ve hareketlerini düzenler. İnterlökinler çok sayıda hücrenin büyümesini ve işlevsel olmasını sağlar. İnterferonlar ise akut ve kronik enflamasyon belirtilerinin gelişiminde ve lökositlerin yara bölgesine hareketinde etkili olur. Ayrıca olgunlaşmamış B hücrelerini ve T hücrelerini geliştirerek bağışıklığı artırır. Bu fazda da yara iyileşme sürecinin katalizörleri olan trombosit ve makrofajlardan salgılanan büyüme faktörlerinin etkisi görülür. Trombositlerden üretilen büyüme faktörleri, yara iyileşme bölgesinin matriksindeki fibronektin ve fibroblastların sentezini, EGF endotal hücreleri ve fibroblastları uyarır. Fibroblast büyüme faktörleri angiyojenesis ve kollajen sentezini sağlar. Değişimi sağlayan büyüme faktörleri, epitel hücreleri ve makrofajları, yanı sıra matriksin bileşenlerinin sentezini ve hücre büyümesini uyarır (Young and McNaught 2011, Gainza et al 2015, Balsa and Culp 2015).

2.1.2.3. Yeniden yapılanma ve olgunlaşma fazı (Matürasyon/ Remodelasyon/Remodeling/Rejenerasyon)

İyileşmenin son fazı olan matürasyon, yaralanmadan 1-3 hafta sonra başlar. Bu dönemde proliferasyon aşamasında oluşan kollajen lifleri şekillenir, sonuçta skar dokusu yeniden yapılır. Bu aşama yaranın ve bireyin özelliklerine göre birkaç hafta ya da yıllarca devam edebilir (Sançar ve ark 2017).

Matürasyon fazında fibroblast sayısı ve kapiller yoğunluk azalır, kollajen üretimi durur ve epitelizasyon tamamlanır. İyileşen yara alanı daha açık bir renkte gözlemlenir. Doku gerilim gücü artar, skar dokusu hacmi azalırken yerini iyileşmiş skar dokusuna bırakır. İyileşen dokunun oksijen ve enerji ihtiyacının azalması sonucu yoğun kapiller yapı geriler. Kollajen matriks devamlı olarak yıkılıp ve yeniden üretilerek doku stabilizasyonunu sağlar. Fibroblastlar azalarak kaybolmaya başlar. Proliferasyon aşamasında üretilen Tip III kollajen, bu fazda daha sağlam yapıdaki Tip I kollajene dönüşür. İlerleyen süreçte kollajen lifleri çapraz olarak bağlanır ve kalınlaşır. Bu lifler vücudun gerilme yönlerinde göre hizalanır, işlevsel olmayan lifler zamanla yok olurlar. Kollajen liflerin yeniden yapılanması ve matriksin yenilenmesi sonucu bağlar güçlenir. İyileşme tamamlandığına, doku yaralanma öncesi gerilim kuvvetinin %80-95'ine kadar ulaşabilmektedir. Bu fazda kollajen üretim ve yıkımın dengesinin kurulması diğer bir önemli husustur. Yapımın yıkımdan fazla olması durumunda

beklenenden büyük skar dokusu, üretimin yıkımdan az olması halinde ise yara ayrılması (dehiscence), eviserasyon veya iyileşmede gecikme gözlemlenebilmektedir (Nelson and Dilloway 2002, Balsa and Culp 2015, Aslan 2017).

Yarada bulunan fibroblastlar, TGF- β 'nın etkisiyle miyofibroblastlara dönüşürler. Miyofibroblastlar yara kenarlarını merkeze doğru çekerek kontrakte ederler yani iyileşen doku kenarlarının birleşerek bütünlüğünü sağlamasına yardım eder. Yaranın yapılanmasındaki en büyük artış, en fazla kollajen birikiminin sağlandığı matürasyonun ilk yedi gününde veya yaranın oluşmasından yaklaşık 1-2 hafta sonra sağlanır. Yara iyileşmesinin son adımı olan matürasyon fazı, mevcut hücrelerin yıkımı ve yeni hücrelerin üretimi arasındaki dengenin korunmasını gerektirir. Bu fazda oluşan herhangi bir dengesizlik, yaranın anormal iyileşmesine (hipertrofik skar, nedbe dokusu, keloid vb) ya da kronik yaraya neden olabilir (Balsa and Culp 2015, Powers et al 2016).

2.1.3. Yara iyileşme tipleri

Yara iyileşmesi, yaranın türüne ve eşlik eden faktörlere göre farklı şekillerde gerçekleşir. Ancak tüm yara türlerinde iyileşme aynı aşamaların ilerlemesiyle sağlanır. İyileşme dönemlerinin sürelerinde ve granülasyon dokusu oluşumunda farklılıklar olabilir. Yara iyileşmesi; birincil (primer), ikincil (sekonder), üçüncül (tersiyer, gecikmiş birincil yara kapanması) iyileşme ve anormal iyileşme şeklinde sınıflandırılır (Amalsadvala and Swaim 2006, Mickelson et al 2016, Akyolcu 2017).

Birincil yara kapanması; yara kenarlarının karşılıklı olarak birbirine temas ettiği ve tam olarak kapanmanın sağlandığı yara iyileşmesi olarak tanımlanır. Temiz yaralar, eksizyon uygulanan veya cerrahi yara özelliği taşıyan yaralar bu şekilde iyileşir. Yara kenarları düzenli ve temizdir; doku kaybı azdır ve enfeksiyon riski düşüktür. Yara kenarları sütur veya bant ile birleştirilebilir. Kollajen sentezi ile yara iyileşir, kontraksiyon düşük düzeydedir, skar dokusu küçük ve düz çizgi şeklindedir (Mickelson et al 2016).

İkincil yara iyileşmesi; geniş doku kaybı nedeniyle yara kenarlarının karşılıklı birleştirilemediği veya yara dudaklarının hareketli olduğu durumlarda görülen iyileşmedir. Yara yüzeyi geniş, kenarları düzensizdir. Yara alanının kapanmasında granülasyon dokusu oluşur ve epitelizasyon ile yara kontraktürü gelişir. Primer yara iyileşmesine göre proliferasyon ve matürasyon aşamaları daha uzun sürer. Bu tür yaralarda iyileşme süreci tamamlanmayabilir ve yara bakımı için uzun süre gerekebilir. Bazı yaralarda iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla cilt greftleri ve miyokütanöz flepler uygulanır. İyileşme sonuncunda oluşan skar dokusu çoğunlukla geniş ve pürüzlüdür. Bu yaralara örnek olarak; basınç ülserleri, yanık yaraları, derin aşınmalar (abrasyon) verilebilir (Mickelson et al 2016).

Üçüncül (tersiyer, gecikmiş birincil yara iyileşmesi) yara iyileşmesi; primer ve sekonder yara iyileşmesinin birleşimidir. Enfeksiyon gelişmiş olan yaralarda veya kontamine yaralarda öncelikle yara bölgesi temizlenir ve açık bırakılır. Yaradaki enfeksiyon tedavi edildiğinde ve enfeksiyonun görülmediğine emin olduğunda yara cerrahi yöntem ile kapatılarak birincil iyileşme için hazırlanır. Böylece sonraki süreçte birincil yara iyileşmesi ile yaranın kapanması sağlanmış olur (Mickelson et al 2016).

Tablo 2. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Lokal faktörler	Sistemik faktörler
Yetersiz perfüzyon	İleri yaş
Derinin aşırı gerilmesi	Tütün/sigara kullanımı
Cerrahi yaranın uygun kapatılmaması	Obezite
Yetersiz venöz drenaj	Diyabetes mellitus
Yabancı cisim varlığı	Bağ dokusu hastalıkları
Enfeksiyon	Beslenme bozukluğu/malnütrisyon
Yara bölgesinin hareketli olması	Vitamin ve eser element eksikliği
(Eklem bölgesi vs)	Malignite
Ağrı	Kemoterapi ve radyoterapi
Uygun olmayan pansuman	İmmün sistemi baskılayıcı ilaç kullanımı
	Steroid ve antikoagülan kullanımı

Kaynak: Çakır Umar ve Turhan Damar 2017, Beyene 2020

2.1.4. Yara iyileşmesi sürecinde görülen komplikasyonlar

Yara iyileşmesi “*hücre sel, biyokimyasal ve sistemik olarak travma ile başlayan bozulmanın yeni doku oluşumu ile sonlanmasıdır*”. Yaranın bulunduğu bölge ile bu bölgedeki kan akımı, sitokinler ve büyüme faktörleri, genetik ve immünolojik bozukluklar, diyabet, radyoterapi, kemoterapi, beslenmede yetersizlikler, tütün kullanımı, steroid ilaç kullanımı gibi faktörler yara iyileşmesini olumsuz etkiler (Tablo 2). Sağlıklı yara iyileşmesi, yeterli doku perfüzyonu ve iyileşme için uygun ortamın oluşturulmasının yanında, iyileşmeyi etkileyen faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Yara iyileşme süreçlerinde çeşitli faktörler ile ortaya çıkan bozulmalar; komplikasyonlara ve yaranın kronikleşmesine neden olur (Baktır 2019).

Kanama

Travma sonrası görülen kanamalar hızlıca gerçekleşen hemostaz mekanizması ile durdurulur. Büyük damarların rüptüre olduğu yaralanmalarda pıhtılaşma faktörleri yetersiz kalır ve ciddi kan kaybı görülebilir. Ameliyat sonrası dönemde suture kaçağı, pıhtılaşmada bozulma ve damarlarda erozyon geliştiğinde kanama olabilir. Erken dönemde kanamanın nedeni yetersiz hemostaz iken, geç dönemdeki kanamanın en sık nedeni ise pıhtılaşma bozuklukları ve kan basıncı yüksekliğidir. Geç dönemde gelişen kanamalar genelde hematoma şeklinde belirti gösterir ve yara yerinde anormal basınç oluşturarak iyileşmeyi olumsuz olarak etkilerler. Eksternal kanamalar; açıkça görülen ve beklenenden fazla olan kanamalardır. İnternal kanamalar ise etkilenen bölgede ödem, basınç artışı, kateter/drenden aşırı miktarda kanama, ağrı ve anormal yaşam bulguları ile belirlenebilen kanamalardır (Akyolcu 2017).

Enfeksiyon

Enfeksiyonlar; yaralanma sonrasında ciddi bakteriyel kontaminasyonlar sonucu ortaya çıkan komplikasyonlardır. Ortamdaki bakteri yoğunluğunun fazla olması yara enfeksiyonuna neden olur. Enfeksiyon gelişimi için yara bölgesinde 10^5 org/gr bakteri hücresi gerekmektedir. Travmatik yaralanmalar, dokuda nekrotik artık ya da yabancı cisim varlığı, vücut direncinin düşmesi kontamine yaraların enfekte yaralara dönüşmesine zemin hazırlamaktadır. Cerrahi yaralarda enfeksiyon en sık ameliyat sonrası 3-5. günlerde görülür. Enfeksiyonun belirtileri; yara yerinde kızarıklık, eritem,

sıcaklık, şişlik, ağrı, hassasiyet, pürülan akıntı, kötü koku, vücut sıcaklığında artış ve lökositozdur. Enfeksiyon riskinin azaltılması için yaranın uygun bakımının yapılması ve hemostazın sağlanması gerekir. Yara enfeksiyonlarında yara alanında biriken pürülan sıvı dren kullanılarak veya açık drenajla boşaltılmalıdır. Enfeksiyonun yönetimi için yara kültürü alınır ve enfeksiyon ajanına yönelik antibiyotik tedavisi uygulanır (Yazar ve Karaca 2016).

Yara ayrılması (dehiscence ve evisceration)

Yara ayrılması/yara açılması; en çok yara oluşumundan sonra 6. veya 10. günler arasında ortaya çıkar. Kanseri öyküsü olan, fazla kilolu, kaşektik, beslenme veya solunum sistemi hastalığı olan bireylerde görülme riski yüksektir. Yara enfeksiyonu ve hematoma bulunması da yara açılmasına yol açan faktörlerdir. Batın ameliyatlarından sonra, cildin sağlam kaldığı, fasya ve periton tabakasının açıldığı duruma *evantrasyon* denir. Evantrasyon, insizyonel herni gelişimi ile sonuçlanır. İnsizyon bölgesinin açılıp karın içi organların (veya ilgili bölge neresi ise) dışarı fıtıklaşmasına ise *eviserasyon* adı verilir. En sık nedenleri, yaranın uygun kapatılmaması, distansiyon, inatçı kusma, yüksek intraabdominal basınç ve yara iyileşmesindeki bozukluklardır. Eviserasyonda batının acil cerrahi müdahale ile tedavisi gereklidir (Parsak, Sakman ve Çelik 2007).

Hipertrofik Skar ve Keloid/ Aşırı Granülasyon Dokusu Oluşumu

Skar, yaralanma veya cerrahi insizyonun iyileşmesi sırasında normal cilt dokusunun yerini fibröz dokunun almasıdır (Kelekçi ve ark 2015). Normal yara iyileşmesinde iyileşme süreci tamamlandığında doku yapımı sonlanır. İyileşme aşamalarındaki bir bozukluğa bağlı olarak aşırı hücre üretimi ile anormal nedbe dokusu oluşumu *hipertrofik skar* olarak adlandırılır. Bağ dokusu oluşumunu düzenleyen hormon/enzim mekanizmasındaki bozukluk sonucu hücre üretimi devam eder, kollajen doku aşırı miktarda üretilir ve kabarık bir nedbe oluşumu ile sonuçlanır. Hipertrofik skarların en sık olduğu bölgeler, göğüs, sternum, omuzlar, kulak memeleri, üst kol ve yanaklardır. En sık yanık yaralarında (%90) ve cerrahi insizyonlarda (%40-70) gözlenir, çoğunlukla yara alanıyla sınırlıdır (Basu and Shukla 2012, Shaheen 2017).

Keloid; iyileşmiş bir yara bölgesinde granülasyon dokusunun (kollajen tip 3) aşırı büyümesinin bir sonucudur. Zamanla kollajen tip 3 yerini yavaş yavaş kollajen tip 1'e bırakır. Epidermisin aşırı kalınlaşması ile karakterizedir. Keloidler sert, parlak, kauçuksu fibröz nodüllerdir. Rengi kişinin ten rengine bağlı olarak pembeden koyu kahverengiye kadar değişebilir. Keloidler, şiddetli kaşıntı ve ağrıyla birlikte seyredebilir. Diğer yandan dokudaki değişiklikler bireyin fiziksel görünümünü etkileyerek, beden imajını ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Keloidin Afrika ve Asya kökenli bireylerde daha sık görüldüğü, ailesinde keloid öyküsü bulunanların da keloid geliştirme eğiliminin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Arno et al 2014, Shaheen 2017).

Anormal iyileşme (Yara Kontraktürü)

Normal şartlarda kontraksiyon (kasılma); iyileşme sürecinde beklenen, tam ve normal yara kapanması ile sonuçlanan bir durumdur. Ancak kontraksiyon sırasındaki anormallikler eksik ve anormal iyileşmeye neden olabilir. Yara kontraksiyonu, granülasyon dokusu kollajenindeki fibroblastların hareketi ve granülasyon dokusu miyofibroblastlarının yara kenarlarında oluşturduğu çekme kuvvetleri nedeniyle oluşur. Hareketli eklem bölgelerinde, fleksiyon alanlarında, yanıklarda ve büyük doku kaybının olduğu geniş yüzeye sahip yaralarda, iyileşme sırasında kontraktür gelişebilir. Bu tür yarası olan hastaların iyileşmenin erken evresinde eklem hareketlerinin sağlanması gerekir. Yara alanının büyüklüğüne göre deri flebi/grefti uygulanabilir (Balsa and Culp 2015).

Adezyon (Yapışıklık)

Adezyonlar (adhesion), sıklıkla cerrahiyi ya da enfeksiyon gibi enflamasyon sürecini takiben yara iyileşmesinde görülebilen anormalliklerdir. Adezyon oluşumu büyük ölçüde travma, iskemi, yabancı cisim reaksiyonu, enfeksiyon gibi aşırı fibrin birikimine neden olan faktörlere bağlıdır. Ameliyat sonrası oluşan adezyonlar organ yüzeylerinde az miktarda skar oluşumundan, organların birbirine bağlanmasına kadar değişen derecelerde ortaya çıkabilir. Özellikle abdominal cerrahide peritoneal adezyonlar sık görülür. Karın içi yapışıklıklar, ağrısı, intestinal obstrüksiyon, fistül

gelişimi, kanama, üreteral obstrüksiyon ve kadınlarda infertilite gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Gültekin 2011, Brochhausen et al 2012, Kocaay ve ark 2015).

2.1.5. Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi

Yara iyileşmesi amacıyla uygulanan tedavi ve bakım girişimleri içinde yaranın değerlendirilmesi önemli bir bileşendir. Yara değerlendirmesinde gözle görülebilen makroskopik bulgular ve ayrıntılı inceleme ile tespit edilmesi mümkün olan mikroskopik veriler kullanılır. Elde edilen veriler yara iyileşmesinin fazlarını ve bu fazlarda görülebilen hücresel farklılaşmaları incelemeye, sonuçta yara iyileşme sürecinin değerlendirmesine olanak sağlar (Yapucu Güneş ve Eşer 2007, Kahraman 2016).

Yara iyileşmesinin makroskopik bulguları; ilk 15 dakikada hemostazın sağlanması, 1-14 gün içinde yara yerinde enflamasyon belirtileri (kızarıklık, ödem, ağrı, ısı artışı) oluşması, proliferasyonun 4-21 gün içerisinde gelişmesi, skar dokusunun 1-2 yıla kadar pekişmesi ve yaranın olgunlaşması/yeniden şekillenmesidir. Düzenli şekilde granülasyon dokusu gelişimi iyileşmenin en belirgin göstergesidir. Yara yatağının pembe veya beyaz renkte görünümü, sağlıklı granülasyon dokusunun, koyu kırmızı renkteki yara bölgesi ise sağlıklı granülasyon dokusunun geliştiğinin göstergesidir. Yara kenarları renk, ısı, kontraksiyon, ağrı, duyu ve granülasyon yönünden değerlendirilmelidir (Lewis 2014, Benbow 2016). Yara eksüdası da miktarı, kokusu, yoğunluğu ve rengi bakımından izlenmelidir. Yaranın gözlemlenmesi sırasında önemli noktalar; yaranın boyutlarındaki küçülme, yara ve çevre dokudaki renk değişiklikleri (parlak kırmızı veya mat-kuru bir görüntü), tüm yara kenarlarının iyileşmeye katılıp katılmadığı ve yarada komplikasyon (enfeksiyon gibi) gelişip gelişmediğinin izlenmesidir (Karasu ve Bakır 2008).

Yara büyüklüğünün değerlendirilmesi, yaranın oluştuğu veya ilk görüldüğü günden başlayarak periyodik olarak yapılmalıdır. Yaranın boyutları uzunluk, genişlik ve derinlik açısından ölçülmelidir. Yaranın değerlendirilmesinde iki veya üç boyutlu ölçüm araçları kullanılmalıdır. Yara değerlendirilmesinde kullanılan çok boyutlu araçlara; “Bates-Jensen Yara Değerlendirme Aracı (Bates-Jensen Wound Assessment

Tool-BWAT)", "Sessing Ölçeği (Sessing Scale)", "Yara İyileşme Ölçeği (Wound Healing Scale-WHS)", "Fotoğrafik Yara Değerlendirme Ölçeği (Photographic Wound Assessment Tool-PWAT)" ve "Sussman Yara İyileşme Aracı (Sussman Wound Healing Tool-SWHT)" örnek verilebilir (Yapucu Güneş ve Eşer 2007). Yara iyileşmesinin takibinde; yara boyutları ölçülerek, yara fotoğrafları çekilerek ve yara yüzey alanı hesaplanarak değerlendirilir. Eksüda, ağrı, enfeksiyon bulguları gibi diğer bulguların kayıtları tutularak yara iyileşme süreci içindeki ilerleme belirlenebilir (Çelik 2011, Çakır Umar ve Turhan Damar 2017). Yara yüzey alanının hesaplanmasında "En x Boy x Derinlik = Yüzey Alanı" formülü sıklıkla kullanılır (Çakır Umar ve Turhan Damar 2017). İyileşmenin değerlendirilmesinde kullanılan objektif kriterlerden biri de yara fotoğraflarının çekilerek çeşitli yöntemlerle yara boyutlarının hesaplanmasıdır. Bu amaçla, yaranın ve çevre dokuların aynı mesafeden, aynı cihazla, ışıklandırılmış bir ortamda periyodik olarak çekilen fotoğrafları kullanılır. Fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarılarak bu amaçla tasarlanmış olan programlarda yaranın yüzey alanı iki boyutlu olarak hesaplanır. Bu sayede iyileşme sürecinde beklenen yara boyutlarının küçülmesi sayısal verilerle ortaya konabilir. Literatürde yara fotoğrafları ile değerlendirmenin yapıldığı çalışmalar; yara yüzeyinin alanını, piksel sayısını, hacmini somut verilere dönüştürerek analiz etmeyi ve nesnelliği artırmayı hedeflemiştir (Lin et al 2012, Moreira et al 2015).

Mikroskopik düzeyde ise yara iyileşmesinin göstergesi olarak biyobelirteçlerden yararlanılır. Biyobelirteçler, birçok fizyolojik ve patolojik sürecin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan maddelerdir (Lindley et al 2016). Başarılı bir yara iyileşmesinde kollajen proteininin önemi büyüktür. Vücutta en çok bulunan protein olan kollajen, dokuyu güçlendirir ve destekler. Kollajenin içeriğindeki temel aminoasitler; *prolin* ve *hidroksiprolin*'dir. Özellikle doku kollajeni yapısında bulunan bir protein olan *hidroksiprolin* yara iyileşmesinde izlenen önemli bir biyobelirteçtir (Nayak et al 2009, Aydın ve ark 2019). Hidroksiprolin, omurgalı canlıların dokularında bulunan kollajen miktarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Bunun yanında doku gerilim kuvveti, hidroksiprolin miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Dokudaki hidroksiprolin yoğunluğu arttıkça kollajen sentezi de artar ve sonuç olarak iyileşme süreci hızlanır. Total protein miktarı, bir diğer önemli

biyobelirteçtir. Granülasyon dokusunun yapısında bulunan temel madde *total proteindir*. Doku kollajeni içinde yüksek miktarda bulunan aminoasitler ve hidroksiprolin doku gerilim kuvvetinin önemli bir ölçütüdür (Honnegowda et al 2014).

Dermisin esas yapısal bileşeni olan tip 1 kollajen, yaralanan dokunun yeniden yapılanmasında önemli yere sahiptir. Deneysel koşullarda oluşturulan yaralarda granülasyon dokusu oluşumunun 7. gününde tip 1 kollajen laboratuvar koşullarında tespit edilebilir. Bununla birlikte yeni sentezlenen kollajenle önceden var olan kollajen arasında ayırım yapmak iyileşmenin takibinde kullanılan bir parametredir (Liska 1994, Scharffetter 1989).

Yara iyileşmesinin izlenmesinde *Epidermal Büyüme Faktörü (EGF-Epidermal Growth Factor)* de sık kullanılan bir biyobelirteçtir. Hücrelerin bölünmesi, büyümesi, farklılaşması ve göçü üzerinde önemli etkileri olan EGF, çeşitli vücut salgılarında değişen konsantrasyonlarda bulunur (süt, tükürük, idrar, plazma vs). Yara iyileşmesindeki etkileri; fibroblast çoğalmasını uyarmak, epitelyal hücreler ve fibroblastlar üzerinde mitojenik etki yaratarak ve keratinosit göçünü sağlamak, granülasyon oluşumu ve anjiyogenezi uyarmak olarak sıralanabilir. Tüm bu etkileri ile EGF yara iyileşmesini hızlandırır. Özellikle akut yaralanmalarda salınımı artarak, reepitelizasyonun tamamlanmasında görev alır. Kronik yaralarda ise EGF salınımının azaldığı bilinmektedir (Barrientos et al 2008, Yırım ve Kazak 2016).

İnterlökin-1 (IL-1); makrofajlar, monositler, fibroblastlar, keratinositler ve nötrofillerin oluşturduğu bir polipeptittir. Hücre hasarı, enfeksiyon ve diğer enflamatuvar olaylara yanıt olarak üretilir, sağlıklı epidermiste yüksek miktarlarda üretilip depolanmaktadır. IL-1'in alt tipleri olan IL-1a ve IL-1 β 'nin proinflamatuvar aktiviteleri, üç grupta toplanabilir; sentez ve salıverme, membran reseptörleri ve hücre içi uyarı iletimi. Pozitif ve negatif feedback mekanizması IL-1'in fonksiyonlarını güçlendirir veya sonlandırır. Yara oluşumuyla birlikte keratinositler tarafından biriktirilmiş olan IL-1 salınarak nötrofillerin yara bölgesine toplanmasını sağlar, böylece enflamasyon yanıtı oluşur (Weber et al 2010, Turabelidze and Dipietro 2012). Bu dönemde makrofajları diğer sitokinlerin üretimi için uyarır. IL-1 ayrıca;

keratinositler ve fibroblastların proliferasyonu, anjiyogenezde, matriks sentezinde ve kollajen üretiminde rol oynar (Rozlomiyy and Markov 2010, Safferling et al 2013, Akdoğan ve Yöntem 2018).

İnterlökin-6 (IL-6); yara iyileşmesinin erken aşamasında aktif olan önemli bir sitokindir. Makrofajlar, fibroblastlar, lenfositler ve aktif keratinositler tarafından sentezlenirler. IL-6'nın nötrofillerin göçünü başlattığı ve keratinositler üzerinde mitojenik etki gösterdiği bilinmektedir (Cornelissen 2004, Lin et al 2012). IL-6'nın; lökositler, B hücreleri, T hücreleri ve makrofajların faaliyetleri, keratinosit büyümesi ve çoğalması, yeniden damarlanma ve kollajen üretiminde rolü vardır. Salınımı IL-1 ve TNF- α tarafından sağlanan IL-6, normal yara iyileşmesinde fibroblast migrasyonu üzerindeki etkileri sebebiyle sık izlenen bir parametredir. Kronik yaralarda IL-6 düzeyinin yüksek olduğu ve enflamasyon fazının uzadığı bilinmektedir (Walter et al 2010, Dalkılıç ve ark 2012).

İnterlökin-8 (IL-8); vücutta birçok hücrede üretilebildiği bilinen bu aktivatör, yara iyileşmesinde nötrofiller ve makrofajlardan salgılanarak nötrofillerin yara bölgesinde toplanmasını sağlar. Hipoksi, IL-1 ve TNF- α , yara alanında IL-8'in ekspresyonu uyarır (Gillitzer and Goebeler 2001, Hong and Lyu 2011). Nötrofillerden lizozomal enzimlerin salınmasını uyarır, iyileşmenin son aşamasında fibroblastlardan kollajen üretimini azaltır (Wedler et al 2014).

İnterlökin-10 (IL-10); makrofajlar ve lenfositler tarafından üretilen anti-enflamatuvar bir sitokindir. Makrofaj aktivasyonunu ve pro-enflamatuvar sitokin salınımını azaltarak işlev gösterir (Rajan and Murray 2008, Bermudez et al 2011). Enflamatuvar sürecin sınırlandırılması ve sonlandırılmasında önemli rol oynar. Keratinositler, endotelial hücreler ve savunma hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasını uyarırken, nötrofillerin infiltrasyonu ile birlikte çeşitli enflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder. Diğer yandan monositler, makrofajlar ve nötrofiller gibi enflamatuvar hücrelerin kemotaksisini de inhibe eder (Cornelissen 2004, Peranteau et al 2008, Balaji et al 2014).

Tümör Nekrozan Faktör Alfa (TNF- α - Tumor Necrosis Factor- α) temel proinflatuvar sitokinler arasında yer alır. Yara bölgesinde başlangıçta makrofajlar, monositler, endotelial hücreler ve T hücrelerin sentezlediği bu mediyatör, ortamdaki konsantrasyona bağlı olarak enflamasyondan, doku yeniden yapılanmasına ve sitotoksositeye kadar değişik etkiler gösterir. Enflamatuvar hücrelerin yara bölgesine gitmesini sağlar. Ekstraselüler matriks proteinleri arasındaki etkileşimlerin düzenlenmesinde rol oynar. Enflamatuvar evrede TNF- α 'nın temel kaynağı nötrofiller ve makrofajlardır (Frank et al 2003, Turabelidze and Dipietro, 2012, Ritsu et al 2017). Makrofajlardan diğer sitokinlerin ekspresyonunu uyarır (Cornelissen 2004). İyileşmeyen yaralarda ve hipertrofik skar oluşumu durumlarında TNF- α miktarının yüksek olduğu ve yara iyileşmeye başladığında TNF- α seviyesinin IL-1 ile birlikte azaldığı bildirilmiştir (Han et al 2001, Battaglia et al 2005).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-Vascular Endothelial Growth Factor), birçok hücre tarafından üretilen ve kan damarlarının oluşumunu uyaran bir sinyal proteindir. VEGF'nin normal işlevi, embriyonik gelişim sırasında, yaralanma sonrasında, bazı durumlarda (damarların tıkanması ya da hasar görmesi, hipertrofi/dokuların büyümesi gibi durumlarda kollaterallerin oluşturulması) yeni kan damarlarının oluşturulmasını sağlamaktır. Yara iyileşmesinde en sık görülen keratinositler ve makrofajlardan salınan VEGF-A'dır. İn vitro araştırmalarda VEGF-A'nın endotelial hücre mitogenezini ve hücre göçünü uyardığı gösterilmiştir. VEGF-A aynı zamanda vazodilatör etkisi vardır ve mikrovasküler geçirgenliği artırır (Werner and Grose 2003).

2.2. YARA TEDAVİSİ VE BAKIMI

2.2.1. Yara örtüleri

Akut yaranın tedavisi ve bakımı yaranın lokasyonuna ve türüne göre değişmekle birlikte genel olarak; kanamanın durdurulması, yaranın temizlenmesi, gerekli durumlarda debridman uygulanması ve yaranın uygun şekilde kapatılması olarak özetlenebilir. Yaranın tedavisindeki hedef; hemostazın sağlanması, enfeksiyonun

önlenmesi, yara iyileşmesi için uygun ortamın hazırlanmasıdır (Özkorkmaz ve Özay 2009, Vural ve Savcı 2017).

Sağlıklı yara iyileşmesini desteklemek için koruyucu bir bariyer ile yaranın kapatılması gerekir. Tarihte insanların yara örtüsü olarak; yün, keten gibi doğal lifler ile bal, yumurta ve hayvansal yağ gibi doğal ürünler kullandığı bilinmektedir. Zamanla, yarayı enfeksiyondan korumayı ve iyileşme sürecini desteklemeyi hedefleyen birçok pansuman materyali geliştirilmiştir. Günümüzde farklı yara türleri için üretilmiş yara örtüleri klinikte kullanılmaktadır. İdeal yara örtüsü; yarayı kapatarak dış etkilere korumalı, hücreleri çoğalması için aktive etmeli, fazla sıvıyı yaradan uzaklaştırmalı, gaz alış-verişine izin vermeli ve iyileşme sürecine katkı sağlamalıdır (Tablo 3) (Vasconcelos and Cavaco-Paulo 2011, Çakır Umar ve Turhan Damar 2017). Sentetik veya biyolojik kökenli olan yara örtülerinin ayrıca deri ile uyumlu mekanik özellikte ve iyileşme fizyolojisine katkıda bulunacak yapıda olması gerekir (Abdelrahman and Newton 2011, Aktürk ve Bayramgürler 2016).

Yukarıda belirtilen yara örtülerine örnek verecek olursak;

- *Yarayı örten gazlı bez ve tül gibi pasif pansumanlar*; gazlı bez yaraya yapışabilir ve çıkarıldığında yara yatağını bozabilir. Alanı küçük olan yaraların pansumanı için uygundur. Tül, minimal ila orta derecede eksüda için uygun gazlı bezdir (Vowden and Vowden 2017).
- *Etkileşimli sargılara*, şeffaf su ve atmosferik oksijene geçiren polimerik filmler, köpükler ve hidrojeller örnek verilebilir. Bu sargılar bakterilerin yara ortamına nüfuz etmesini engeller ve yoğun eksüdalı yaralarda kullanımı uygundur (Vowden and Vowden 2017).
- *Biyoaktif yara örtüleri*; antimikrobiyaller ve antibiyotikler gibi aktif bileşenler içerir ve yaradaki yüksek proteaz seviyelerinin azaltılmasını sağlayan yapıdadır. Kollajen, hiyalüronik asit, kitosan, aljinat ve elastin gibi çeşitli biyopolimerlerden üretilen hidrokolloidlere, alginatlar, kollajen ve hidrofiberler bu örtülere örnek verilebilir. (Queen et al 2004, Falabella 2006).

Sorunlu, iyileşmeyen, kronikleşen ve komplikasyon riski yüksek yaraların tedavisinde farklı tedavi yaklaşımları kullanılır. Bu terapötik müdahalelere; rekombinant büyüme faktörleri, gen terapisi, dermal ve mukozal ürünler, topikal ajanlar, negatif basınçlı yara terapisi (NBYT), maggot debritleme tedavisi (Laval terapi), hiperbarik oksijen tedavisi (HBO), kök hücre, biyoaktif yara örtüleri, doku mühendisliği ürünleri, ozon tedavisi, ultrason (US), lazer, aromaterapi, elektrik stimülasyonu, platelet zengin plazma terapisi (PRP) ve nöralterapi (NT) örnek verilebilir. Dokulda oksijenlenme ve kanlanmanın artırılması, yara iyileşme fazlarına hızlı ve seçici müdahale imkânı sunması, yara alanına iyileşmeyi destekleyen maddelerin bırakılması gibi etkileri nedeniyle bu tedavi yöntemleri özellikle kronik yaraların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Yazar ve Karaca 2016, Vural ve Savcı 2017, Mutlu ve Yılmaz 2019).

Tablo 3. Yara Örtülerinin Özellikleri ve Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri

Yara Örtüsünün Özellikleri	Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri
Debridman	-Lökositlerin yara yatağına göçünü artırır. -Enzimlerin yara bölgesinde birikmesini sağlar.
Yaranın nemli tutulması	-Kurumayı ve hücre ölümünü önler. -Epidermal migrasyonu, anjiyogenezi bağ dokusu sentezini destekler. -Kuru dokunun rehidrasyonu ile otolizi destekler.
Kan ve fazla eksüdanın emilimi	-Aşırı eksüda, proliferasyonu ve hücrel aktiviteyi bloke eder ve bağ dokusunu bozar, yarayı çevreleyen sağlıklı dokunun maserasyonuna neden olur.
Geçirgenlik (su buharı, hava)	-Su buharı geçirgenliği, eksüda miktarını kontrol edilmesini sağlar. -Dokuda yüksek oksijen konsantrasyonu sağlar. -Epitelizasyonu ve fibroblastları uyarır.
Mikroorganizmalara karşı bariyer oluşturma	-Enfeksiyon enflamatuvar fazı uzatır ve kollajen sentezini geciktirir, epidermal göçü engeller ve ek doku hasarına neden olur. Bu nedenle mikroroganizmaların yaradan uzak tutulması gerekir.
Normal sıcaklığın korunması	-Normal doku sıcaklığı, yara alanındaki perfüzyonu iyileştirir ve epidermal göçü artırır.
Yaraya yapışma/bağlanma düzeyinin düşük olması	-Yaraya yapışan pansumanların değişimi ağırlı ve zor olabilir, bu durum da daha fazla doku hasarına yol açar.

Kaynak: Vasconcelos and Cavaco-Paulo 2011

2.2.2. Yara bakımında güncel yaklaşımlar

Yara iyileşme fizyolojisinin anlaşılmasına yönelik çalışmalarla birlikte, yara tedavisinde kullanılan ürünlerin etkinliği ve sayısı son yıllarda artmıştır (Abdelrahman and Newton 2011, Aktürk ve Bayramgürler 2016). Yara bakımında başarılı tedavilerin geliştirilmesine yönelik araştırmalarda farklı disiplinlerin bir arada, entegre olarak çalışması ile yara iyileşmesine olumlu katkıları olan sonuçlara ulaşılabilir. Dolayısıyla multidisipliner çalışmaların bir ürünü olarak, yara bakımında fonksiyonel materyaller geliştirilebilir. Bu materyaller doğrudan doğadan alınabileceği gibi, sentetik polimerler, metaller, alaşımlar ve bunların sentezi halinde laboratuvarlarda da elde edilebilmektedir (Langer and Tirrell 2004, Üner Bahar 2021).

Sentetik polimerler farklı çeşitlerde bulunmalarına ve yüksek potansiyel taşımalarına karşın, biyouyumluluk bakımından sınırlıdır. Doğal materyaller ise yara bakımında yeni uygulamalar için uygun alternatiflerdir (Ho, Wang and Lau 2012). Geleneksel yara örtüleri, yara eksüdasının buharlaşmasına izin verirken aynı zamanda yarayı dış faktörlere karşı koruyan bir bariyer işlevi görür (Vasconcelos and Cavaco-Paulo 2011, Vasconcelos et al 2012). Günümüzde, yeni biyopolimerlerin ve üretim tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte, geçmişte kullanılan ve iyileşme sürecini destekleyen özelliklere sahip doğal ürünlerin kullanımı tekrar gündeme gelmiştir (Vasconcelos and Cavaco-Paulo 2011).

Bitkiler geleneksel olarak yara tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkilerin yara iyileşme sürecindeki etkileri; enflamasyon sürecini sınırlandırma, fibroblast fonksiyonlarını artırma, kollajen üretimini uyarma, epitelizasyonu hızlandırma, enfeksiyonu ve yaradaki serbest radikal oluşumunu önlemektir. Sonuçta bu etkilerin tamamı yara iyileşme sürecini hızlandırır (Özkorkmaz ve Özay 2009, Kayıran ve Kırıcı 2019). Bitkisel ürünlerin geleneksel olarak kullanıldığı bilinse de klinik kullanımı için nitelikli araştırmalar ihtiyaç vardır. Yara iyileşmesinde kullanılacak materyallerin klinikte hasta üzerinde kullanılmadan önce, preklinink, in vivo ve in vitro araştırmada, tüm yönleriyle incelenmesi gerekir. İnsanda ve tüm memelilerde benzer olan yara iyileşme patofizyolojisi ve yeni tedavi metodlarıyla ilgili araştırmalarda hayvan deneylerine sıklıkla başvurulur. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda

genellikle yara oluşumu sonrası hücresel düzeyde iyileşme süreci incelenir. Literatürde deney hayvanlarında insizyonel ya da sirküler eksizyonel yara oluşturarak, birçok doğal ve sentetik materyalin yara bölgesindeki lokal etkilerinin araştırıldığı görülmektedir (Okur 2016, Sançar ve ark 2017, Smith et al 2018, Grada, Mervis and Falanga 2018, Baktır 2019).

Bu bölümde tez çalışmasının ana öğelerinden İpek Proteini, Propolis, Sığıla Yağı ve hemostatik bir ürün olan Ankaferd Kanama Durdurucu'dan kısaca bahsedilecektir.

2.2.2.1. İpek proteini

Doğal materyaller arasında yapısal özellikleri ile ipek öne çıkmakta ve sağlık alanında yıllardır kullanılmaktadır. İpek; çeşitli böcek ve örümceklerin epitel hücreleri ile ürettikleri doğal bir protein polimerleridir (Hardy et al 2008, Ak 2013). Sağlık alanında en çok çalışılan iplikler; ipek böceği *Bombyx mori*'nin ürettiği koza ipliği ve örümcek *Nephila Clavipes* tarafından üretilen dragline ipliğidir (Vasconcelos and Cavaco-Paulo 2011, Kunz et al 2016). Lifli yapıda bir protein olan ipek, mekanik kuvvetinin yüksek olması sebebiyle biyomalzemeler arasında yerini almıştır. Yara kapatılmasında sütur materyali olarak geniş kullanım alanı bulmuştur. Fiziksel olarak sağlam yapısının yanında biyoyumumluluğu, potansiyel antibakteriyel özelliği ve kontrol edilebilir biyobozunabilirliği ile yara bakımı için de yüksek potansiyel taşımaktadır (Altman et al 2004, Padol et al 2011).

İpek böceği kozaları “*fibroin*” ve “*serisin*” olmak üzere iki ana proteinden oluşmaktadır (Resim 1). *İpek fibroin* hem biyoyumlu yapısı hem de yüksek fiziksel özellikleri ile gözenekli sünger, nanolif, membran gibi birçok biyomalzemenin üretiminde yıllardır kullanılmaktadır (Gil et al 2013, Sultan et al 2018). *İpek serisin* ise, fibroin fiberlerini kozada birbirine bağlayan, 18 amino asitten oluşan bir polipeptittir. Testil hammaddesi olan ipeğin üretim aşamasında serisin atık olarak uzaklaştırılmaktadır (Zhang et al 2011, Kunz et al 2016). Serisin yapısındaki hidrofilik amino asitlere örnek olarak serin, glisin, lizin verilebilir (Aramwit et al 2013). Serisinin yapısındaki ana aminoasit olan “*serin*” insan derisinde de doğal bir nem faktörü olarak bulunur (Pankaew, Klumdong and Naemchanthara 2015). Serisin,

biyomedikal ve kozmetik sektöründe kullanılabilen önemli bir biyomalzemedir. İnsan dokuları için biyouyumludur, biyolojik bozulmaya ve oksidasyona dirençlidir, antibakteriyel ve Ultraviyole (UV) ışınlarına karşı koruyucu özelliğe sahiptir. Serisinin bir diğer özelliği nemi kolayca hapsedip, serbest bırakabilmesidir. Tirozin ve kinazı inhibe eder, bu özelliklerinden dolayı medikal uygulamalarda kullanılma potansiyeline sahiptir (Roh et al 2006, Zhang et al 2011, Sultan et al 2018).



Resim 1. İpek Kozaları (sol) ve İpek Proteinlerinin Mikroskopik Görünümü (sağ)

Kaynak: <http://wwwchem.uwimona.edu.jm/>, Gün Gök ve ark. 2019.

İpek proteinlerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri ekstraksiyon (üretim) yöntemine göre farklılık gösterse de biyouyumluluk, antioksidan, antibakteriyel aktivite gibi eşsiz özelliklere sahiptir. Tüm bu özellikleriye ipek proteinleri; biyoteknolojik uygulamalarda büyük potansiyele sahiptir. İpek proteini, doku mühendisliği uygulamaları, yara örtüsü geliştirilmesi, tekstil mühendisliği gibi birçok biyoteknolojik alanda kullanılma kullanılabilecek doğal bir polimer olarak dikkat çekmektedir (Aramwit et al 2011, Pollini and Paladini 2020, Öztürk ve Akgüner 2020).

Son yıllarda ipek proteinleri, özellikle serisinin, bazı hücre zarları üzerinde proliferatif etkileri olduğu ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. İn vivo ve in vitro araştırmalarda, serisin yara örtülerinde veya merhem olarak uygulanmıştır (Aramwit and Sangcakul 2007, Siritienthong et al 2012, Aramwit ve ark 2013, Ersel ve ark 2016, Shen et al 2016). Ersel ve arkadaşlarının (2016) ipek proteini serisinin yara iyileşmesindeki sonuçlarını inceledikleri çalışmada, serisin uygulanan yaralarda

oksidatif stres bulgularının düşük seviyede olduğunu, serisinin güçlü antioksidan özellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, serisin uygulanan yaralarda epidermal kalınlığın, vaskülarizasyonun arttığı ve nekroz bulgularının azaldığı saptanmıştır (Ersel ve ark 2016). Aramwit ve arkadaşları (2013) in vitro çalışmalarında da ipek proteininin ciddi yan etki olmadan ikinci derece yanık yaralarında iyileşmeyi hızlandırdığı sonucuna varmışlardır. Aramwit ve Sangcakul (2007) tarafından sıçanlarda yapılan çalışma, serisin içeren merhem, alerjik etkisi göstermeden, yara iyileştirici etkisinin olduğunu göstermiştir.

2.2.2.2. Propolis

Propolis, bal arılarının bitki özütleri, ağaç reçineleri, tomurcuk gibi bitkisel yapılardan topladıkları maddeleri kendi salgılarıyla birleştirerek oluşturdukları mumsu bir maddedir (Takzaree et al 2016). Propolisin ana kaynakları çam, kayın, kavak, söğüt, huş, karaağaç, kıızılağaç ve atkestanesi ağaçlarıdır. Propolis, kovanda iç duvarları kaplamak, kovayı diğer böceklerden ve olumsuz hava koşullarından (rüzgâr, yağmur gibi) korumak, bakteri ve mantar üremesini önlemek için kullanılır. Bir arı kolonisi bir yılda 150 ila 200 g propolis toplayabilir (Martinotti and Ranzato 2015, Martinotti et al 2019).

Propolisin insanlar tarafından kullanımı neredeyse balın gıda maddesi olarak tüketilmeye başlamasına dayanır; arıların evcilleştirilmesiyle birlikte arı ürünleri insanlığın hayatında önemli bir yer edinmiştir. Aristoteles, propolis kelimesini Yunanca “pro (önce)” ve “polis (şehir)” kelimelerinden, yani şehirden önce veya şehrin savunucusu anlamında türetmiştir. Propolisin eski uygarlıklar tarafından birçok hastalığın tedavisinde, parfüm üretiminde ve mumyalama amacıyla kullanıldığını gösteren kayıtlar vardır. MÖ 460-377'de Hipokrat, eksternal yaraları ve ülserleri tedavi etmek için propolis kullanmıştır. Zaman içinde propolisin mobilya cilalama, müzik aletlerinin tamiri, sirke gibi sıvıların yapısının korunması gibi farklı amaçlarla kullanıldığı da görülmüştür (Martinotti and Ranzato 2015, Silva et al 2019). Günümüzde propolis kozmetikten gıda üretimine kadar geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Öte yandan bilim insanlarının dikkatini çekmiş ve sağlık üzerindeki etkileri

araştırmalarda incelenmiştir (Toreti et al 2013, Hozzein et al 2015, Oryan, Alemzadeh and Moshiri 2018).

Propolisin bileşimi, rengi ve aroması üretildiği coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Propolisin rengi, botanik kaynağına bağlı olarak yeşilden kahverengiye ve kırmızıya kadar değişir. Örneğin; Türkiyede daha çok kahverengi propolis görülürken, Brezilya'da elde edilen propolisler kırmızı renklidir. Propolisin bileşimi coğrafi konumu ve botanik kökenine göre değişmekle birlikte esas olarak; reçineler (%50), mum ve yağ asitleri (%30), uçucu yağlar (%10), polifenoller ve flavonoidlerden (%10), polenler (%5), vitaminler ve minerallerden (%5) oluşur. Alifatik asitler, esterler, aromatik asitler, yağ asitleri, karbonhidratlar, aldehitler, amino asitler, ketonlar, kalkonlar, dihidrokalkonlar, terpenoidler, vitaminler ve inorganik maddeler dahil olmak üzere propoliste şimdiye kadar 300'den fazla farklı bileşik karakterize edilmiştir. Propolis yüksek miktarda vitamin, özellikle B vitamini kompleksi, C vitamini, E vitamini ve provitamin A yanı sıra; bakır, demir, kalsiyum, çinko, kobalt, potasyum gibi mineral elementler içerir. Propolisin biyolojik aktivitesi esas olarak flavonoidler, terpenler, kafeik asitler, fenolik asit ve esterlerden kaynaklanmaktadır. Propolisin biyolojik etkileri, zengin bitkisel çeşitliliği nedeniyle tropik bölgelerde daha fazladır (Takzaree et al 2016, Martinotti et al 2019, Değirmencioğlu ve ark 2019, Silva et al 2019).

Sağlık zerine etkilerini inceleyen güncel araştırmalarda; propolisin biyolojik aktivitesinin geniş spektrumlu olduğu ortaya çıkmıştır. Propolisin sağlık üzerindeki olumlu etkileri antimikrobiyal, antienflamatuar, antioksidan, antiviral, antifungal ve antikanser olarak sıralanabilir (Hu et al 2005, Khalil 2006, Marquele et al 2007, Chan et al 2013, Zhang et al 2016). Ayrıca hayvan deneylerinde kan glikozu seviyesini düşürdüğü bulunmuştur (Zhao et al 2016). Propolisin bu etkileri büyük ölçüde polifenollerin antioksidatif etkilerinden kaynaklanmaktadır. Propolisin içerdiği polifenol hem akut hem de kronik enflamatuar süreçlerde antienflamatuar özellikler gösterir. Propolis ayrıca hücre proliferasyonunu veya apoptozu teşvik ettiği bilinen aktif bileşikleri de içerir. Bunlar arasında kafeik asit, kafeik fenil ester, artepilin C,

kersetin, resveratrol, galangin ve genistein bulunur (Yücel ve ark 2014, Martinottia and Ranzato 2015, Oryan, Alemzadeh and Moshiri 2018).



Resim 2. Bal Kovanında Propolisin Görünümü (sol) ve Propolis Ekstratı (sağ)
(Kaynak: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Propolis>)

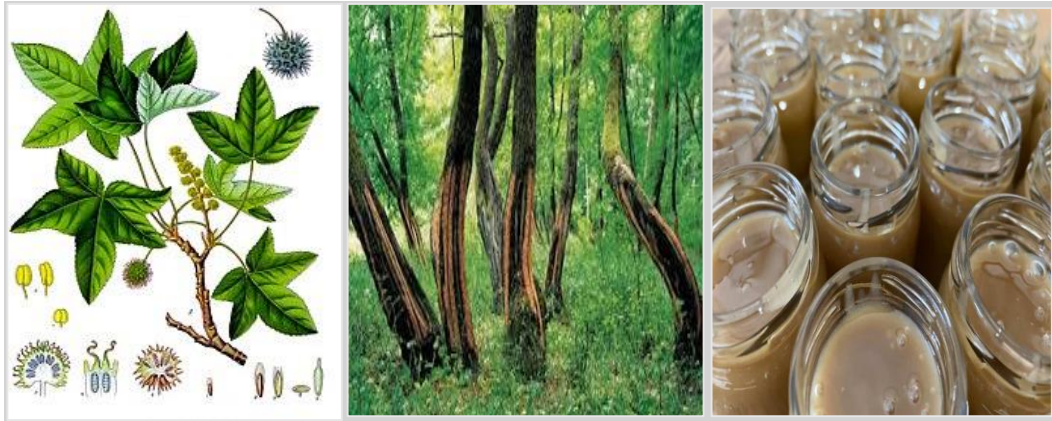
Propolisin üzerinde durulması gereken özelliklerinde biri de yara iyileşmesini desteklemesidir. Propolisin yara iyileşmesi ve doku onarımı üzerindeki etkileri, antienflamatuar, antimikrobiyal ve immünomodülatör özellikleri ile ilişkilendirilmektedir (Song et al 2002). Bu etkiler temelde flavonoidler, fenolik asitler ve bunların esterler gibi propoliste bulunan birçok bileşiğin sinerjik aktivitesinden kaynaklanmaktadır (Olczyk et al 2013). Propolisin yara iyileşmesi ve doku rejenarasyonu üzerine etkileri birçok araştırmada incelenmiştir. McLennan ve arkadaşlarının (2008) diyabetik sıçanlarda tam kalınlıkta yara iyileşmesini inceledikleri çalışmasında, propolisin yaraya topikal olarak uygulanmasıyla yara iyileşmesinde bir artış olduğu görülmüştür. Kemirgenler üzerinde yapılan başka bir çalışmada propolisin, nötrofil infiltrasyonunu azaltma, yaralı bölgeye makrofaj göçünü ve yeniden epitelizasyonunu arttırmada etkili olduğu bulunmuştur (Toreti et al 2013). Hozzein ve arkadaşlarının (2015) farelerle yaptığı araştırmada ise propolisin topikal uygulamasındaki tip-1 kollajen üretiminde artış ve enflamasyonda azalma tesbit edilmiştir.

Propolis toksik olmayan doğal bir bileşiktir. Gerek biyoyoumlu yapısı ve biyolojik bozunabilirliği, gerek patolojik süreçlerdeki terapötik aktivitesi yara tedavisinde kullanılabileceğine işaret etmektedir. Propolis içerdiği kimyasal ve biyolojik

bileşenler dolayısıyla çok yönlü etki gösteren, alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Propolisin yaraları iyileştirmede, iyileşme süresini kısaltmada, yara kontraksiyonunu arttırmada, doku onarımını hızlandırmada, termal hasarda etkileri birçok araştırma ile ortaya kinsa da klinik kullanımı öncesi daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Olczyk et al 2013).

2.2.2.3. Sığla Yağı

Sığla yağı; yöresel adıyla “günnük ağacı” olarak bilinenen “Liquidambar orientalis” ağacının reçinesinden elde edilen doğal bir üründür. Liquidambar ismi, Latince “liquidus”, Arapça “amber” kelimelerinin birleşiminden gelmektedir ve “güzel kokulu sıvı” demektir (Aydınöz ve Bulut 2014, Lingbeck et al 2015). Ülkemizde sığla ismiyle de bilinen bu ağaç türü çoğunlukla Muğla ve Denizli şehirlerinde görülmektedir. Dünyada ise Rodos, Çin ve Güney Amerikada Liquidambar cinsinden farklı türde ağaçlar bulunmaktadır. Endemik bir ağaç olan sığlanın yaprakları, çiçeği, tohumları ve gövdesinden elde edilen sığla yağı, yöre halkı tarafından tarih öncesi çağlardan beri kullanılmaktadır. Özellikle sığla yağı (Styrax storax, Styrax liquids, Orientalis sweet gum, Levant styrax) ismi verilen balzaminin ticari boyutta da değeri büyüktür (Andrikopoulos et al 2003, Bayazit 2009).



Resim 3. Sığla Ağacı Yaprakları ve Tohumları (sol), Sığla Yağı Eldesi için Ağacın Gövdesine Açılan Çizgiler, Sığla Yağının Görünümü (sağ)

(Kaynak: tr.wikipedia.org/wiki/Anadolu_sığla_ağacı)

Sığla yağı en sık, sığla ağacının gövdesinde oluşan hasarın onarılması için ağacın ürettiği bir reçineden elde edilir. Yöre haklı reçinenin miktarını arttırmak amacıyla yılın belli zamanlarında ağacın dış kabuğunda kontrollü şekilde çentikler oluşturur ve bitkinin bu alanda ürettiği reçineler toplanır. Toplanan reçineler ve ağaç kabukları su ile kaynatılır, sonrasında bu sıvının preslenmesi ile sığla yağı ortaya çıkar. Modern yöntemlerle de benzer şekilde üretilen sığla yağının saf hali, ham sığla yağının alkol ekstraksiyonu ve ekstraktın destilasyonu ile elde edilir. Sığla yağının içeriğinde; sinnamik asit, styracin, styrol, styron, storesinol, storegenin gibi moleküllerle birlikte alkol, ester ve fenol gibi yüksek moleküllü bileşikler bulunmaktadır (Duru ve ark 2002, Andrikopoulos et al 2003).

Sığla yağı eski çağlardan beri birçok alanda kullanılmıştır. Fenikeliler döneminde sığla yağının ticaretinin yapıldığı, Eski Mısırlılar'ın bu yağı mumyalamada kullandığı bildirilmiştir. Diğer kullanım şekli; sivrisinek, karasinek ve diğer böcekleri uzaklaştırmak için kabuklarının yakılmasıyla ortaya çıkan tütsüdür. Geçmişten günümüze özellikle yöre haklı tarafından şifa kaynağı olarak bilinen sığla yağı; mide sorunlarında (yanma, hazımsızlık gibi), öksürük, astım, bronşit gibi akciğer rahatsızlıklarında kullanılmaktadır (Topal ve ark 2007, Lingbeck et al 2015). Sığla yağının yatıştırıcı ve ağrı kesici özelliği olduğu düşünüldüğü için özellikle romatizma ağrılarını azaltmakta yararlanılmıştır. Mantar, uyuz gibi dermatolojik rahatsızlıkların tedavisinde, sünnet yarasının hızlı iyileşmesi amacıyla sığla yağı ve bal ile yapılan pomat sıklıkla kullanılmıştır (Duru ve ark 2002, Sağdıç ve ark 2005, Karadeniz ve ark 2011).

Sığla yağının, özellikle son 10 yıldır, geçmişten beri bilinen tedavi edici yönü üzerinde birçok çalışma yürütülmüştür. İnsan sağlığı üzerindeki etkileriyle ilgili ayrıntılı bilgi bulunmamakla birlikte sığla yağının içeriğindeki sinnamik asit ile antioksidan, antienflamatuar ve antimikrobiyal etki gösterdiği düşünülmektedir (Duru ve ark 2002, Aydınöz and Bulut 2014). Sığla yağının, mikroorganizmalar üzerine olan genotoksik ve sitotoksik etkilerinden dolayı antibakteriyel, antifungal ve antiparazit olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (Aydınöz ve Bulut 2014, Lingbeck et al 2015). Bu bağlamda in vitro tekniklerle yapılan çalışmalarda, sığla yağının antioksidan ve

antibakteriyel etkileri ispatlanmıştır (Sağdıç ve ark 2005, Topal ve ark 2007, Oysel ve ark 2012). Yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda sığla yağının iyileşmeyi hızlandırdığı, antimikrobiyal ve antioksidan etkisi olduğu bildirilmiştir (Kumar et al 2007, Aydınöz ve Bulut 2014, Lingbeck et al 2015, Mancarz et al 2016, Wińska et al 2019). Yapılan bir çalışmada, sığla yağının çeşitli patojen mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal etkisi olduğu vurgulanmıştır (Bayazit 2009). Tıbbi kullanımlarının yanı sıra sığla yağı, bitki patojenik mantarlarına karşı bir çevre koruma ilacı ve ayrıca bir antifungal ajan olarak da kullanılma potansiyeline sahiptir (Karadeniz ve ark 2011, Oysel ve ark 2012, Gürbüz ve ark 2013).

2.2.2.4. Ankaferd Kanama Durdurucu (ABS-Ankaferd Blood Stopper)

Topikal hemostatik ajanlar arasında yer alan Ankaferd Kanama Durdurucu (ABS-Ankaferd Blood Stopper), cerrahi uygulamalarda ve travmatik yaralanmalarda kanama durdurucu olarak kullanılmaktadır (Özcan 2015). Ankaferd, geneksel Türk tıbbında yer alan beş bitkiden elde edilen ekstratların çeşitli oranlarda karıştırılması ile oluşturulmuş hemostatik bir ajandır. 100 ml'lik Ankaferd içeriğinde; 5 g Thymus vulgaris (Kekik), 7 g Glycrrhiza glabra (Meyan), 8 g Vitis vinifera (Asma), 7 g Alpinia officinarum (Havlıcan) ve 6 g Urtica dioica (Isırgan) bulunur. Bu bitkisel karışım içeriğinde bulunan her bir bitkinin damar endoteli, kan hücreleri, anjiogenezis, hücre proliferasyonu ve çeşitli mediatörler üzerine etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Göker ve ark 2008, Kurt ve ark 2008, Çiftçiler ve Haznedaroğlu 2020). Piyasada ampul, sprey ve tampon formları ile bulunan Ankaferd kalp damar cerrahisi ve diş hekimliğinde kanama durdurucu olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda Ankaferdin yara iyileşme sürecine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (Akbal ve ark 2012, Seymen 2013, Kaya ve ark 2013, Akalın ve ark 2014, Hancıoğlu 2018).

Ankaferdin yara onarımı sırasında hücre dışı matrisi bozan enzimlerin inhibisyonunu sağlayarak yara iyileşme sürecini iyileştirdiği bildirilmiştir. Ankaferd içeriğinde bulunan bitki özlerinin çeşitli enzimleri inhibe ettiği rapor edilmiştir (Çiftçiler ve Haznedaroğlu 2020). Sezgin ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında ratlarda

oluşturulan akut yaralara lokal olarak Ankaferd uygulanmış ve histopatolojik incelemelerde, Ankaferdin tedavisiz kontrol grubuna göre yara iyileşme sürecini hızlandırdığı gözlemlenmiştir. Başka bir hayvan çalışmasında Ankaferd uygulamasının IL-1 ve IL-6 gibi enflamatuvar belirteçlerin seviyesini düşürerek histopatolojik enflamasyonu iyileştirdiği gözlenmiştir (Büyük ve Beyazıt 2019).

2.3. YARA BAKIMINDA HEMŞİRELİK UYGULAMALARI VE ÖNEMİ

Yara tedavisi ve bakımının ekip iş birliği ile yapılması, sağlıklı yara iyileşmesini sağlayan en önemli faktörlerden biridir. Yara bakımı, bu ekibin bir üyesi olan hemşirenin temel sorumlulukları içerisinde yer alır. Cerrahi tedavi sonrası; yaranın hızlı ve komplikasyonsuz şekilde iyileşmesi, hastanın yaraya bağlı ağrısının azaltılması, konforunun artırılması sonuç olarak iyileşme süresinin kısaltılması ve taburculuğun sağlanması cerrahi girişimin başarısını da artırmaktadır. Yarası bulunan hastanın öyküsünün alınması, yaranın ayrıntılı tanımlanması ve değerlendirilmesi, yaralı dokunun kan akımının ve oksijenlenmesinin sürdürülmesi, hastanın yeterli ve dengeli beslenmesinin sağlanması, iyileşmeyi olumsuz etkileyen faktörlerin ortadan kaldırılması gibi girişimlerin öncelikle yerine getirilmesi gerekir. Hastanın ve yaranın özelliklerine uygun bakım materyalinin seçimi de iyileşmeyi hızlandıran diğer bir unsurdur (Sançar ve ark 2017, Çakır Umar ve Turhan Damar 2017).

Hemşirelerin klinik ortamda sıklıkla karşılaştıkları yaraların nitelikli bakımı için yara iyileşmesi ve bakımıyla ilgili yeterli bilgi ve donanıma sahip olması gerekir (Powers et al 2016, Mutlu ve Yılmaz 2019). Bununla birlikte yara bakımı kanıta dayalı uygulamalara dayandırılmalı, güncel gelişmeler ve bilimsel araştırmalar takip edilmeli, alandaki diğer meslektaşlarla deneyim paylaşımları yapılmalıdır (Sürme ve Çürük 2020). Hemşirelerin de bu alandaki güncel gelişmelere hakim olması, hastalara bireye özgü bütüncül bakım verilmesi, yaranın ve hastanın özelliklerine uygun yara bakım materyalinin seçilmesi, yaranın etkin takibi ve değerlendirilmesi, komplikasyonların önlenmesi başarılı bir iyileşme sürecinin yürütülmesi için elzemdir (Mutlu ve Yılmaz 2019, Rızalar ve ark 2019, Sürme ve Çürük 2020).

Yara bakımında biyouyumlu, iyileşme sürecini hızlandıran, komplikasyon riskini azaltan (enfeksiyon vb) ve maliyet etkin ürün geliştirme çabaları güncelliğini korumaktadır ve bu alan birçok disiplini ilgilendirmektedir. Son yıllarda yara bakımı ile ilgili yeni tedavi yöntemlerinin ve yeni ürünlerin geliştirilmesi yara iyileşmesine olumlu katkılar sağlamaktadır (Sançar ve ark 2017). Yara bakım ekibinin önemli bir üyesi olan hemşire bakım verici rolünün yanı sıra deneysel çalışma ekibi içinde de yer almalı ve deneysel çalışmalara aktif olarak katılmalıdır.

Sağlık alanında ilk kez yapılan araştırmaların doğrudan insanlar üzerinde yürütülmesi etik ilkeler doğrultusunda uygun değildir. Hemşirelik bilminde yapılan araştırmalarda da doğrudan insanlara uygulanamayacak girişimler bulunmaktadır. Bu bağlamda tıp, farmakoloji ve biyomedikal alanlarda olduğu gibi insan sağlığına zarar verebilecek diğer klinik araştırmaların da öncelikle hayvanlar üzerinde denenmesi önerilmektedir (Özsoy ve Yıldırım 2012). Deney hayvanları ile yapılan araştırmalar kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarına katkı sağlar. Kanıt değeri yüksek bu araştırma sonuçlarının bakım uygulamalarına aktarılmasıyla hemşirelik bakımının kalitesinin ve niteliğin artırılması söz konusudur (Kocaman 2003). Literatür incelendiğinde dünyada hemşirelik alanındaki deneysel araştırmaların, farklı hastalıkları, semptomları ve uygulamaların bunlar üzerindeki etkilerini inceledikleri görülmektedir. Çalışma konuları arasında; beyin hasarı, kanserde opioid toleransı, hayvanlarda davranış, Akut Myeloblastik Lösemide sitokin süpresor genlerin etkisi, testosterona bağlı antioksidanların inme bulguları üzerine etkisi, topikal insülin uygulamasının glisemi üzerine etkisi ve yara iyileşmesi bulunmaktadır (Lima et al 2012, Liu et al 2013, Darwish et al 2014, Perez et al 2014, Fanaei et al 2014, Su et al 2016, Viet et al 2017, Hou et al 2017, Ardahan ve Şenol 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE AMACI

Farelerde tam deri katmanlı deneysel yara oluşturularak, dört materyalin akut yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amacı ile planlanan bu çalışma preklini, invivo deneysel ve analitik bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Bağımlı Değişkenler: Farelerin yara iyileşme süresi, iyileşmeyi gösteren tüm makroskobik ve mikroskobik değerlendirme sonuçları (yara yüzey alanı, kollajen düzeyi gibi) bağımlı değişkenlerdir.

Bağımsız Değişkenler: Deneysel oluşturulan yaralarda ipek proteini, propolis, sığla yağı ve Ankaferd uygulaması bağımsız değişkenler olarak belirlendi.

3.3. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ

Hipotez (H1): Farelerde tam kalınlıklı yaralara topikal olarak uygulanan ipek proteini ekstratının yara iyileşmesi üzerinde etkisi vardır.

Hipotez (H1₀): Farelerde tam kalınlıklı yaralara topikal olarak uygulanan ipek proteini ekstratının yara iyileşmesi üzerinde etkisi yoktur.

Hipotez (H2): Farelerde tam kalınlıklı yaralara topikal olarak uygulanan propolis ekstratının yara iyileşmesi üzerinde etkisi vardır.

Hipotez (H2₀): Farelerde tam kalınlıklı yaralara topikal olarak uygulanan propolis ekstratının yara iyileşmesi üzerinde etkisi yoktur.

Hipotez (H3): Farelerde tam kalınlıklı yaralara topikal olarak uygulanan sığla yağı ekstratının yara iyileşmesi üzerinde etkisi vardır.

Hipotez (H3₀): Farelerde tam kalınlıklı yaralara topikal olarak uygulanan sığla yağı ekstratının yara iyileşmesi üzerinde etkisi yoktur.

Hipotez (H4): Farelerde tam kalınlıklı yaralara topikal olarak uygulanan Ankaferd'in yara iyileşmesi üzerinde etkisi vardır.

Hipotez (H4₀): Farelerde tam kalınlıklı yaralara topikal olarak uygulanan Ankaferd'in yara iyileşmesi üzerinde etkisi yoktur.

Hipotez (H5): Farelerde tam kalınlıklı yaralara uygulanan yara bakım ürünleri arasında fark vardır.

Hipotez (H5₀): Farelerde tam kalınlıklı yaralara uygulanan yara bakım ürünleri arasında fark yoktur.

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Araştırma, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu 11853448/302.14.04/1 nolu kararı ile doktora tezi olarak kabul edildi (Ek 1). Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve 06.07.2006 tarih ve 26220 sayılı “Hayvan deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına İlişkin Yönetmelik” gereği “Deney Hayvanları ile Uğraşacak Personelin Eğitimi” başlığı altında 15. Madde doğrultusunda araştırmacı, Kasım 2018’de Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (SÜDETAM) tarafından düzenlenen Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu’na katılım sağlayarak Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası aldı (Ek 2).

Araştırmaya başlanmadan önce Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alındı (No: 46) (Ek 3). Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje no:2019-7-25-300). Deney sırasında deney hayvanlarıyla ilgili evrensel olarak belirlenmiş etik ilkelere uyulmuştur.

3.5. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN

Araştırma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra SÜDETAM’da 01 Şubat 2020- 30 Nisan 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.6. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmanın örneklemini SÜDETAM'dan temin edilen, ağırlıkları 25 ± 3 gr olan, sütten kesilmiş 12-24 haftalık, 36 adet Standart BALB/c ırkı fare oluşturdu. Çalışmada kullanılacak hayvan sayısı G power analizi ile belirlendi. İstatistiksel güç analizi için, 1. Tip Hata Alfa:0.05, çalışmanın gücü 0.80 (power) ve gruplar arasında yüksek bir farkın olduğu anlamlı olarak kabul edilerek etki büyüklüğü 0.55 (Cohen's kriterleri kullanılarak) alındığında araştırma için gerekli olan minimum örneklem sayısı 36 (gruplarda eşit sayıda dokuz fare olmak üzere) olarak belirlendi.

3.7. ÖRNEKLEMİN SEÇİM KRİTERLERİ

Çalışmada 12-24 haftalık yetişin, 25 ± 3 gr ağırlığında sadece erkek eşeyden Standart BALB/c ırkı fareler kullanıldı. Araştırma için bu türün kullanılma nedeni farelerin insanlar ile fizyolojik ve patolojik özellikler açısından benzerlik göstermesidir. Diğer yandan barındırma, boyut, maliyet, bakım, üretim ve üzerinde işlem yapılması ile ilgili karakteristik kolaylıkları fareleri deneysel hayvan modellerinde ideal hale getirmektedir (Rosenthal ve Brown 2007).

Elde edilen fareler su ve standart ticari yem ile ad-libutum beslenerek, 12 saat gece/gündüz döngüsünde, iyi havalandırılmış, %60 rölatif nem oranına sahip, gürültü ve titreşimsel cihazlardan uzak 22 ± 1 °C oda sıcaklığında barındırıldı.

3.8. VERİLERİN TOPLANMA ARAÇLARI

Verilerin toplanma aşamasında yüksek çözünürlüklü fotoğraf makinası ve yara iyileşmesi takip cetveli kullanıldı. Yara iyileşme aşamalarının takibi için yara bölgesinden alınan doku örneklerinde immünohistokimyasal incelemeler ve farelerden alınan venöz kanda biyokimyasal incelemeler yapıldı.

3.9. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Çalışmada, yetişkin, erkek, Standart BALB/c ırkı fare (25 ± 3 gr) kullanıldı. Fareler çalışma boyunca uygun ortam (12 saat aydınlık/12 saat karanlık) ve oda ısısında ($22\pm 1^{\circ}\text{C}$) barındırıldı, standart yem ve çeşme suyu (ad libitum) ile beslenmesi sağlandı. Cerrahi işlem uygulanmadan önce fareler her grupta dokuz fare olacak şekilde randomize olarak dört gruba ayrıldı.

1. Grup (İpek Proteini, n=9): Cerrahi yara oluşturulduktan sonra yaralara her gün ipek proteini ekstratı ile pansumanı yapıldı.

2. Grup (Propolis Ekstratı, n=9): Cerrahi yara oluşturulduktan sonra yaralara her gün propolis ekstratı ile pansumanı yapıldı.

3. Grup (Sığıla Yağı, n=9): Cerrahi yara oluşturulduktan sonra yaralara her gün sığıla yağı ekstratı ile pansumanı yapıldı.

4. Grup (Ankaferd, n=9): Cerrahi yara oluşturulduktan sonra yaralara her gün Ankaferd ile pansumanı yapıldı.

3.10. YARA BAKIMINDA KULLANILAN ÜRÜNLER

Bilimsel çalışmalarda standardizasyon ve çalışmanın tekrar edilebilirliği oldukça önemlidir (Rosenthal and Brown 2007, Smith et al 2018,). Çalışmada yara bakımı için kullanılan propolis ekstratı, sığıla yağı ve ipek proteininin standart formlarının bulunabilmesi için piyasa araştırması yapıldı. Literatürde incelenen çalışmalarda yara bakımı için uygun formları bulundu. İpek proteinin piyasada bulunmaması nedeni ile ipek üreticileri ile iletişime geçildi ve Manisa İpek Koza Üretim Çiftliği'nin markası olan Silkin Firması'ndan uygun özellikteki ipek proteini temin edildi. Çeşitli kurumlarca standart onayları bulunan sığıla yağı ve propolis ekstra(k)tlarının farklı markalarda ve farklı içeriklerde üretildiği görüldü. Literatür incelemesi ile yara tedavisinde topikal olarak kullanılabilecek sığıla yağı ve propolis ekstratları Arpaş Arifoğlu Pazarlama A.Ş.'inden temin edildi (Gülbüz ve ark 2013, Süzek ve ark 2015, Yanık ve ark 2016). Araştırmanın deney aşmasında kullanılan Ankaferd Blood Stopper Ampul formu ise Ankaferd İlaç Kozmetik A.Ş.'inde satış temsilcisi aracılığı ile temin edildi.

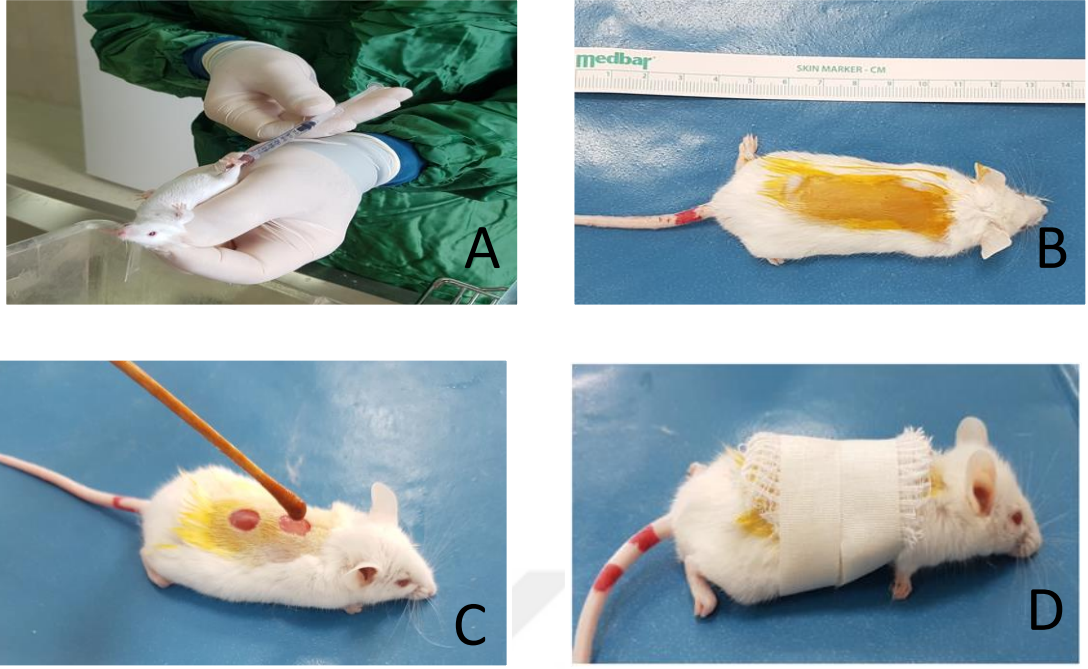
3.11. DENEYSEL YARA OLUŞTURMA SÜRECİ

Preoperatif hazırlık

Deney öncesi dört gruba ayrılan fareler grup olarak dört ayrı kafese yerleştirildi. Sıcaklık ve nem oranı sabit odada aynı yiyecek (standart ticari yem ve musluk suyu) ile beslenmesi sağlandı. Anestezi uygulaması öncesi deneklerin karışmasını önlemek amacıyla, farelerin kuyruklarına silinmeyen kalem ile birden dokuza kadar sayılar yazılarak işaretlendi. Daha sonra hassas ölçüm aracı ile farelerin ağırlıkları ölçüldü ve kayıt edildi. Farelerin anestezisini sağlamak amacıyla 50 mg/kg 100 mg/kg ketamin HCl (Ketasol Interhas %10, Ankara/Türkiye) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (Xylazinbio Bioveta %2, Ankara/Türkiye) ile stok solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan solüsyon insülin enjektörü ile intraperitoneal yolla uygulandı. Anestezi derinliği altındayken sırt bölgeleri elektrikli tıraş makinası (Oster® 40W tıraş makinesi, ABD) ile 0,35 mm uç kullanılarak tüylerden arındırıldı, Polivinyilpirolidon iyod (Batticon solüsyon 1000 ml Adeka) ile lokal saha temizliği yapıldı. Uygulamayı izleyen ilk 24 saat boyunca analjezi amaçlı 2 mg/ml parasetamol (Paracerol®- Polifarma İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) farelerin içme suyuna eklendi.

Cerrahi işlem

Preoperatif hazırlık sonrasında her bir fare yüzüstü pozisyonda tespit edildikten sonra sırt derisinde 6 mm çaplı steril punch (delgi) biyopsi aleti (Kai® Sterile Dermal Biopsy Punch, Kai Industries Co., Ltd., Japonya) ile eksizyonel olarak, epidermis ve dermisin tüm katmanlarını içerecek şekilde yüzeysel fasiaya kadar dairesel iki adet kesit alındı. İnvaziv uygulamalarda asepsi kurallarına uyuldu.



Resim 4. Cerrahi İşlemin Uygulanması (A. İntraperitoneal yoldan anestezi ilaçlarının uygulanması, B. Lokal saha temizliğinin yapılması, C. Yara bakım ürünlerinin yaraya uygulanması, D. Yaranın pansuman sonrası kapatılması)

Yara Bölgesine Ürünlerin Uygulanması

Farelerde deri defekti oluşturulduktan sonra tüm gruptaki farelerin yaraları ve yara etrafı serum fizyolojik ile silindi ve yara bakım ürünleri topikal olarak yara üzerine uygulandı. 1. gruptaki farelerin yaralarına sıvı formdaki ipek proteini, 2. gruptakilere propolis ekstratı, 3. gruptakilere sığla yağı ve 4. gruptakilere Ankaferd uygulandı. Yara oluşturma günü uygulamanın 0. günü kabul edildi ve uygulamayı takiben 14 gün boyunca her gün 16.00 ve 18.00 saatleri arasında yara bakımları yapıldı.

Cerrahi işlemin 7. gününde, anestezi altında farelerin yaralarının birinden histolojik incelemeler için tüm cilt katmanlarını içeren insizyonel örnekler alındı. İnsizyonlar 3.0 vikril iplik ile sütüre edildi. Farelerin ikinci yaralarına iyileşme tamamlanana kadar pansuman uygulanmaya devam edildi.



Resim 5. Farelerden Deneyin 7. Gününde Alınan Yara Dokusu Örneklerinin Histopatolojik İncelemeler için Doku Kasetlerine Yerleştirilmesi.

Yara İyileşmesinin İzleme Süreci

Oluşturulan tüm yaralarda iyileşmenin seyri, farelerin tespitinin sağlanmasından sonra kâğıt cetvel yardımı ile 3., 7., 10. ve 14. günlerde tek tek ölçülerek yapıldı. Ayrıca aynı günlerde yüksek çözünürlüklü fotoğraf makinesiyle yara görüntüleri fotoğraflandı. Işık mikroskopik inceleme için yara oluşturma işleminin 7. ve 14. günlerinde, yaralardan doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri %10 formalin ile tespit edilerek ve rutin parafin takip işlemi için saklandı. Farelerden alınan doku örneklerinden mikrotom ile 4- μ m kalınlıkta kesitler alınarak, her örnek hematoksilien-eozin boyası ile boyanadı. Histopatolojik incelemede her olgu; reepitelizasyon, anjiyogenez, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve granülasyon dokusu oluşumu bakımından incelendi. İmmünohistokimyasal incelemede doku örneklerindeki IL-6, EGF, IGF, Hidroksiprolin ve Ki-67 yoğunluğu araştırıldı. Ayrıca deney sonunda farelerden alınan kan örneklerinde IL-6, EGF, IGF, Hidroksiprolin ve Ki-67 parametreleri değerlendirildi.



Resim 6. Yara Boyutlarının Araştırmacı Tarafından Ölçülmesi

Ötenazi işlemi ve örneklerin alınması

Yara oluşturulmasının 14. gününde tüm hayvanlar eksanguinasyon (vücudundaki tüm kanın aspire edilmesi) yöntemi ile sakrifiye edildi. Yara bölgelerinden sağlam deri sınırı ortada olacak şekilde tam kat doku örnekleri alındı. Alınan örnekler %10'luk nötral formalin solüsyonunda fiske edilip histopatolojik değerlendirme için saklandı. Ayrıca biyokimyasal incelemeler için farelerden intrakardiyak olarak kan örnekleri alındı.

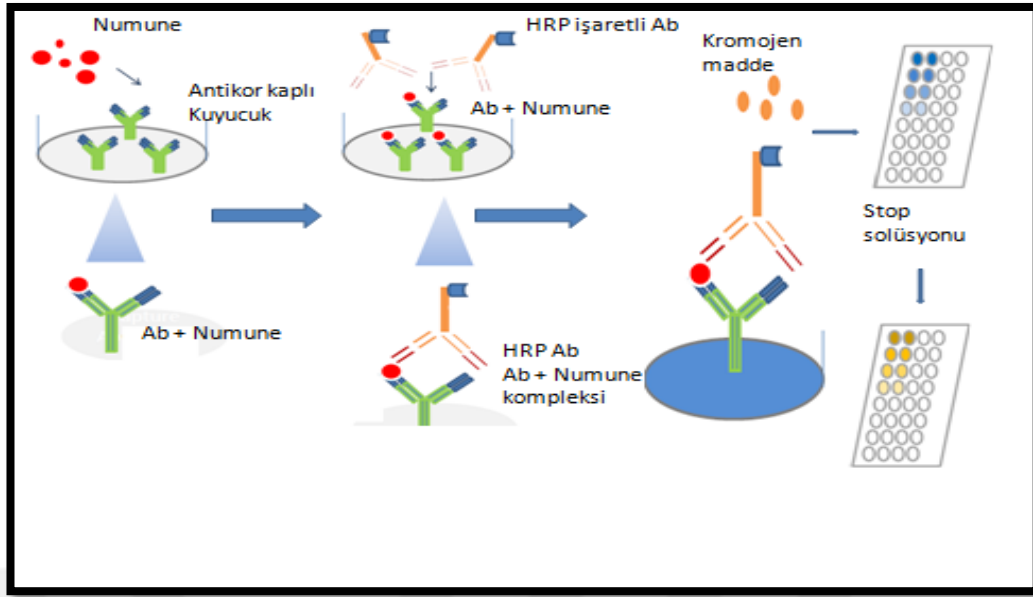
3.12. KAN ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI VE BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Farelerden 14. günde alınan kan örnekleri, antikoagülan içermeyen sarı kapaklı biyokimya tüplerine numuneler alınıp Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda incelendi. Biyokimya tüplerinde gelen numunelerin pıhtılaşma süreci tamamlandıktan sonra santrifüj edildi. Serumlar ependorf tüplerinde porsiyonlanıp laboratuvar incelemesi için -80°C'de muhafaza edildi. Farelerden alınabilecek kan örneği miktarı sınırlı olması (2-4 ml) ve biyokimyasal incelemelerde en az 2 ml kan örneği gerekmesi nedeniyle deneklerden sadece deney sonunda kan örneği alındı.

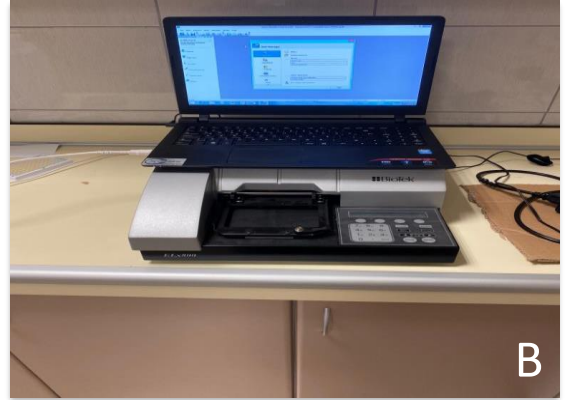
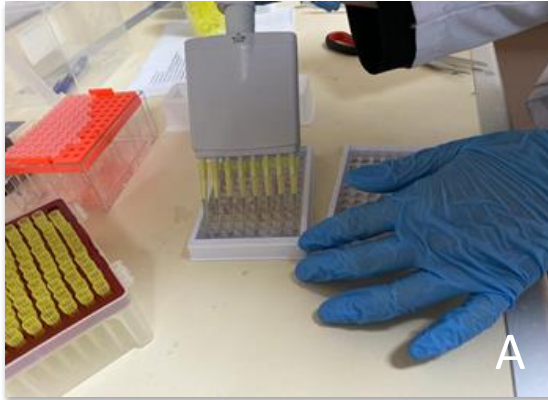
Kandaki parametrelerin seviyeleri, YLbiont (Shanghai YL Biotech Co., Ltd.) marka ticari Mouse ELISA kiti ile sandviç modeli çift antikor enzim bağı immünoabsorbent yöntemi ile incelendi.

Çalışma şu şekilde yapıldı:

1. Monoklonal antikorları ile kaplı kuyucuklara numuneler uygun hacimde pipetlendi.
2. Kuyucuklardaki antikorlara bağlanmış numunedeki partiküllere bağlanmak üzere işaretli monoklonal antikorları pipetlendi.
3. Kör kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara streptavidin-HRP konjugatı pipetlendi ve reaksiyona girmesi için 370C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrası numune ile bağlanmamış antikorları uzaklaştırmak için yıkama işlemi uygulandı.
5. Oluşan bileşiği renklendirmek için kromojen A ve B solüsyonları sırası ile eklendi ve 370C'de 10 dakika inkübe edildi.
6. Reaksiyon sonunda mavi renk oluştu ve reaksiyonu sonlandırmak için her bir kuyucuğa stop solüsyonu eklendi. Oluşan mavi rengin sarıya dönmesi ile reaksiyonun tamamlandı. Oluşan sarı rengin yoğunluğu ile numunelerde bulunan fare IL-6, IGF1, EGF, Ki-67 ve hidroksprolin konsantrasyonu doğru orantılı olarak korelasyon göstermektedir.
7. Ölçüm uygun dalga boyuna ayarlanan mikroelisa okuyucuda 450 nm'de kolorimetrik olarak yapıldı.
8. Standart değerleri ve karşılık gelen optik yoğunluk değerleri eşleştirildikten sonra standartların doğrusal regresyon eşitlik grafiği oluşturuldu. Numunelerin optik yoğunluk değerleri ile standart grafiğindeki konsantrasyonlar eşleştirildikten sonra numune konsantrasyonları otomatik olarak hesaplandı. Üretici firma tarafından yapılmış presizyon çalışmasında kitlerin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV'si <%10 olarak verilmiştir.



Şekil 2. Biyokimyasal Ölçüm İşleminin Şematik Görünümü (Numune antikor kaplı kuyucuklara pipetlenir, üzerine işaretli antikor ve kromojen madde içeren solüsyon ve reaksiyonu durdurucu solüsyon pipetlenir.)



Resim 7. Kan Örneklerinin Biyokimyasal Analizlerinin Uygulanması (A. Serumların porsiyonlandığı eppendorf tüpleri. B. Analizlerin yapıldığı ELİSA okuyucu.)

3.13. DOKU ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI VE HİSTOKİMYASAL ANALİZLER

İmmünohistokimyasal incelemeler için tüm gruptaki farelerden cerrahi müdahalenin 7. ve 14. günlerinde doku örnekleri alındı. Doku örneklerin analizleri, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Yaralardan alınan doku numuneleri %10 formalin ile tespit edilerek ve rutin parafin takip işlemi için saklandı. 48 saat %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilen örnekler, %60, %70, %80, %96 ve %100 lük alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyon işlemine tabi tutuldu. Ardından dokuları şeffaflaştırmak amacıyla ksilol serilerinden geçirildi. Ksilol işleminden sonra parafin kabında tutulan örnekler parafin gömme işlemine alındı ve mikrotom kullanılarak dokulardan 4 µm'luk (mikron) kesitler alındı. Yara histolojik yapı değişikliklerini belirlemek amacıyla alınan kesitler hemotoksilen eozinle (HE) Masson trikrom (MTT) ile boyandı. Işık mikroskopunda (Olympus CX31-Japan) incelenerek, bulgular fotoğraflandı.

Tablo 4. Yara İyileşme Skoru Değerlendirme Kriterleri

Skor	Reepitelizasyon	Granülasyon dokusu	Kollajen birikimi	Enflamatuvar hücre	Anjiyogenez	Ülser
0	Yok	Yok veya immatür	Yok	Yok	Yok	yok
1	Az	Az	Az	Az	5'den az damar	Yok veya küçük
2	Tamamlanmış fakat immatür ya da ince	Orta derecede matürasyon	Orta derecede	Orta derecede	6-10 damar	Geniş ülser
3	Tamamlanmış ve matür	Matür	Bol miktarda	Bol miktarda	10'dan fazla damar	Geniş veya derin ülser, apse formasyon

Kaynak: Sağlıyan ve ark. 2010

Histopatolojik değerlendirmede “Yara İyileşme Değerlendirme Skorlamasına” göre yapıldı (Sağlıyan ve ark 2010). Histopatolojik incelemede her olgu; reepitelizasyon,

anjiyogenez, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve granülasyon dokusu oluşumu bakımından incelendi.

Hematoksilen-Eosin ile Boyama Yöntemi

Deparafinizasyon işlemi için, parafin bloktan lama alınmış 4 µm'lik örnekler lam asansörüne yerleştirilerek 60°C'lik etüvde 1 gece bekletildi. Kimyasal deparafinizasyon işlemi için, kesitler 30'ar dakika 2 değişim ksilende tutuldu. Rehidratasyon işlemi için, %95, %80, %70, %60 etil alkol serilerinde 2'şer dakika tutuldu. 5 dakika akarsuda yıkanan kesitler 10 dakika hematoxilen boya solüsyonunda tutuldu ve takiben 5 dakika akarsuda yıkandı. Kesitler diferansiyasyon işlemi için asit alkol solüsyonuna 1-3 saniye batırılıp çıkarıldı ve takiben 5 dakika akarsuda yıkandı. Kesitler 5 dakika eosin boya solüsyonunda tutulduktan sonra 3-5 dakika akarsuda yıkandı. 1'er dakika %80 ve %95 alkol içinde tutulan kesitler 1'er saat üçlü ksilen serisinde bekletildi. Kesitler üzerine entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı ve penset yardımıyla hava kabarıkları çıkarıldı.

Masson's Trikrom İle Boyama Yöntemi

Deparafinizasyon işlemi için, parafin bloktan lama alınmış 3-5 µm'lik örnekler lam asansörüne yerleştirilerek 60°C'lik etüvde 1 gece bekletildi. Kimyasal deparafinizasyon işlemi için, kesitler 30'ar dakika 2 değişim ksilende tutuldu. Rehidratasyon işlemi için, % 95, % 80, % 70, % 60 etil alkol serilerinde 2'şer dakika tutuldu. Kesitler 5 dakika distile su ile yıkandıktan sonra 10 dakika Weighert's çalışma çözeltisinde tutuldu. 10 dakika akar suda ve distile su ile yıkanan kesitler Biebrich Scarlet-Asit fuksin çözeltisi içinde 15 dakika tutuldu. Distile sudan geçirildikten sonra Fosfomolibdik asit-fosfotungstik asit çözeltisinde 15 dakika tutuldu. Direkt olarak (yikanmadan) anilin mavisi çözeltisi içinde 5 dakika boyadı. Kesitler distile sudan geçirilen kesitler Asetik asit çözeltisinde 1 dakika tutularak tekrar distile su ile çalkalandı. Örnekler birer dakika % 80 ve % 95 alkol serisinden geçirildikten sonra 1'er saat üçlü ksilen serisinde tutuldu. Üzerlerine entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı ve penset yardımıyla hava kabarıkları çıkarıldı.

İmmünohistokimya Uygulaması

Yara alanındaki IL-6, IGF, EGF, Ki-67 ve hidroksiprolini işaretlemek için immünohistokimya çalışması yapıldı. Parafin bloklardan alınan 4-5 mikronluk parafin kesitler Poly-L-Lysine sürülmüş lamalar üzerine alındı. 1 gece 56°C etüvde tutuldu ve parafini giderildi.

- Bu seriden geçirilerek saf suya indirildi.

Toluen.....2x10 dakika

Saf Alkol.....2x5 dakika

%96 Alkol...2x5 dakika

%90 Alkol...2x5 dakika

%70 Alkol...2x5 dakika

Saf Su.....1x5 dakika

- Endojen peroksidazı maskelemek için kesitler karanlıkta % 0,5 H₂O₂ (metanolde) 10 dakika bekletildi.

- 2 defa PBS (Phosphate–Buffer Saline) ile yıkandı.

- Antijenin geri dönüşümünü sağlamak için kesitler, içinde 10 mM Sitrat tamponu

(pH=6) olan saleye konarak mikrodalga fırında 5 dakikalık periyotlarla 2 kere bekletildi.

- Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğumaya bırakıldı.

- 2 defa PBS ile yıkandı.

- İmmünohistokimya kabına konulan kesitlere 30 dakika Ultra V Block (LabVisionmarka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulandı.

- 30 dakika 1/200 oranında sulandırılmış primer antikor (Rabbit IL6, IGF, EGF, Ki-67 ve hidroksiprolin) uygulandı.

- 2 kere PBS ile yıkandı.

- 30 dakika Biotinlated Goat anti-Rabbit (LabVision marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) sekonder antikoru uygulandı.

- 2 kere PBS ile yıkandı.

- 30 dakika Streptavidin Peroxidase (LabVision marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulandı.

- 2 kere PBS ile yıkandı.

- 20 dakika kromojen (LabVision marka AEC Substrat System) karanlıkta dokulara uygulandı. (20ml AEC kromojen + 1 ml AEC substrat iyice karıştırıldı)

- Saf su ile çalkalandı.

- 10 dakika Hemalun ile zıt boyama yapıldı.

- 7 dakika çeşme suyunda bekletildi.

- Preperatlar kurulanıp kapatıcı (ScyTek marka Aqueous Mounting Medium) ile kapatıldı.

IL-6, IGF, EGF, Ki-67 ve hidroksiprolin boyaması olan bölgelerini saptamak için ışık mikroskopunda küçük büyütmede (x4 objektif) değerlendirildi. Rasgele seçilen beş alanda boyanma derecesi skorlaması yapıldı ve skoru en yüksek olan alan tespit edildi. Her iki grup içinde, her X40 büyütme alanında en az 100 hücre işaretlendi. Kesitlerde, boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecesinin kriter olarak alındığı semikantitatif bir yöntemle, skorlama yapıldı. Boyanma derecesi: 0 (boyanma yok), +1(zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma) olarak değerlendirildi. Her kesit için immünohistokimyasal boyanma skorlaması, HSCORE adı verilen ve (I x PC), (I: boyanmanın derecesi, PC: her derecede boyanan hücrelerin yüzdesi) formülüyle hesaplanan bir skorlama algoritması kullanılarak yapıldı.

Tablo 5. Çalışmada Kullanılan Primer Antikorlar

Antikor Adı	Katalog No	Türü	Firma	Dilusyon
EGF	YID1870	Rabbit Polyclonal	YLBiont	1:50-400
IGF1	E-AB-40014	Rabbit Polyclonal	Elabscience	1:50-100
Hidroksiprolin	YID2765	Rabbit Polyclonal	YLBiont	1:500-2000
IL-6	E-AB-40073	Rabbit Polyclonal	Elabscience	1:50-100
Ki-67	E-AB-63523	Rabbit Polyclonal	Elabscience	1:500

3.14. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde “tam epitelizeasyon süresi” gözlemlendi. Yara oluşturulan günden, skar dokusunun geride hiçbir ham yara bırakmadan düştüğü güne kadar geçen zaman tam epitelizeasyon süresi olarak kaydedildi. Yaraların değerlendirilmesinde ayrıca enflamasyon ve enfeksiyon belirtileri olan kızarıklık, şişme, yaradan seröz akıntı, kızarıklık gibi belirtilerin varlığı gözlemlendi. Çalışmada yara iyileşme süreci değerlendirilmesinde; her gün aynı açıdan, aynı fotoğraf makinası ile aynı kişi tarafından çekilen fotoğraflarla bilgisayar ortamına aktarılıp yara yüzey alanı hesaplamaları, yara iyileşme süreleri (gün), immünohistokimyasal ve biyokimyasal analiz sonuçları değerlendirildi.

3.15. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada gözlemsel, immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle toplanan veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı

istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. İki grup arasında fark olup olmadığına bağımsız örneklem t testi ile ikiden fazla grup arasında fark olup olmadığına tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile bakılmıştır. “Tek yönlü varyans analizi” (ANOVA) sonucunda öncelikle varyans homojenliği için Levene testine, ardından farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı “çoklu karşılaştırma testi” (Bonferroni ya da Tamhane’s T2) ile kontrol edilmiştir. Varyans homojenliğini sağlayan değişkenlerde gruplar arasındaki fark incelemesi için Bonferroni, varyans homojenliğini sağlamayan değişkenlerde gruplar arasında fark incelemesi için Tamhane’s T2 testine bakılmıştır. İki zaman arasındaki farklılık için bağımlı örneklem t testinden, ikiden fazla zaman arasındaki farklılık için ise Repeated measures ANOVA testi kullanılmıştır. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

3.16. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Kontrol grubunun olmaması bu çalışmanın sınırlılığı olarak düşünülebilir. Ancak hayvan deneyleri uygulanırken dikkat edilmesi gereken 3R (Reduction, Replacement, Refinement) ilkelerine istinaden deney sırasında kullanılan hayvan sayısının azaltılması önemli bir faktördür. Bu nedenle bu çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır. Normal yara iyileşme süresi ve yara iyileşme parametreleri ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalar referans alınarak bu çalışmadaki deney gruplarından elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

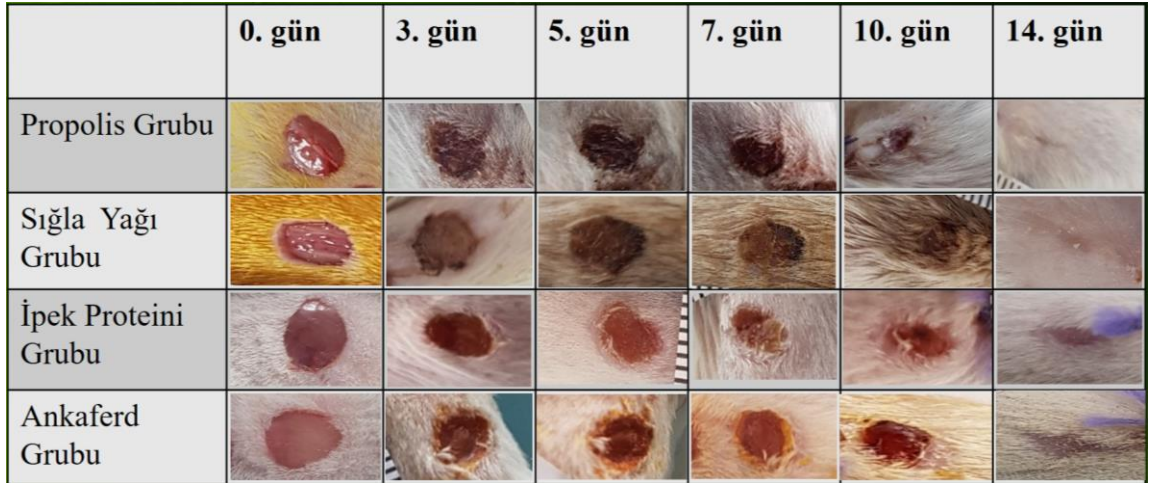
4. BULGULAR

Çalışmada elde edilen sayısal veriler; yara boyutları, tam epitelizasyon süresi (gün), Yara İyileşme Skoru, immünohistokimyasal ve biyokimyasal analiz sonuçları olarak sıralanabilir. Bunlar dışında yaraların günlük olarak çekilen fotoğrafları ve yarayla ilgili gözlemlere de bulgularda yer verildi. Bulgular;

- Yara iyileşmesine ilişkin makroskobik bulgular,
- Histokimyasal incelemelere ait bulgular
- Biyokimyasal analizlere ilişkin bulgular” olmak üzere üç başlıkta sunuldu.

4.1. YARA İYİLEŞMESİNE İLİŞKİN MAKROSKOBİK BULGULAR

Deneyin başlangıç aşamasında farelerin ağırlıkları ölçüldü ve ortalama ağırlıkları 20,97 gr (min:18,2, max: 28,1, $\pm 2,6$) olarak bulundu. Deney süresince farelerin diyetinde değişiklik yapılmadığı ve herhangi bir diyabet modeli kullanılmadığı için deneyin devamında ağırlık ölçümleri tekrarlanmadı. Farelerde oluşturulan yaralar günlük yara bakımı sırasında gözlemlendi, kanama, enflamasyon, irritasyon ya da enfeksiyon yönünden değerlendirildi. Yaralarda enflamasyon ve enfeksiyon bulgularından olan ısı artışı, kızarıklık, ödem, akıntı vb bulguya rastlanmadı. Sağlıklı deride ve yara alanında, yara bakımında kullanılan ürünlerden kaynaklı herhangi bir irritasyon gelişmedi. Yaralar her gün fotoğraflandı, günlük değişimlerin belirgin olmaması sebebiyle 0., 3., 5., 7., 10. ve 14. gün fotoğrafları ve bu günlere ait yara boyutları değerlendirildi. Her gruptan bir farenin yaralarına ait görüntülere Resim 8’de yer verildi.



Resim 8. Gruplardaki Yaraların İyileşme Süreçlerine Ait Fotoğraflar

Tablo 6. İyileşme Süresi ve Yara Boyutu Bakımından Gruplar ve Zamanlar Arasındaki Farkın İncelenmesi

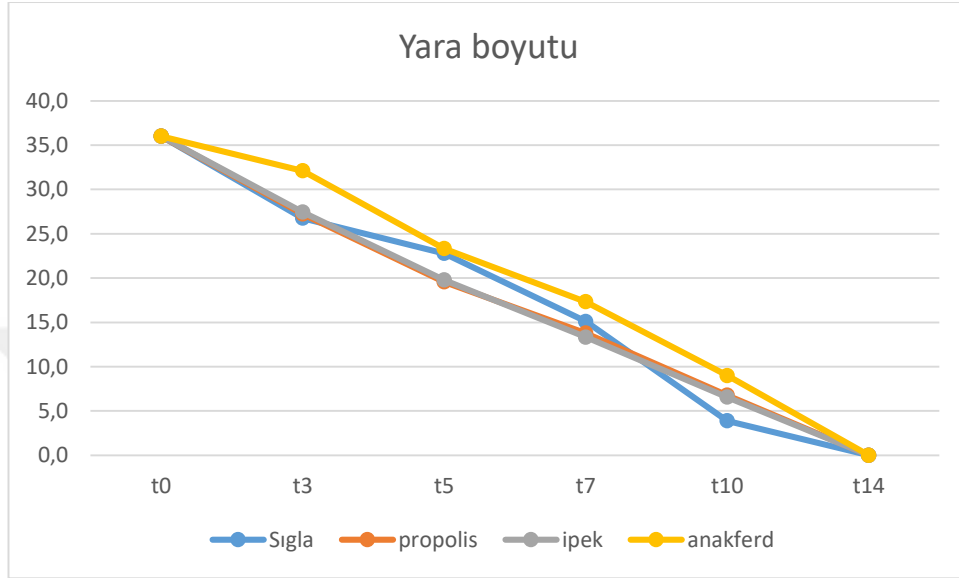
		Sığıla yağı		Propolis		İpek proteini		Ankaferd		İstatistiksel analiz (F/p) ¹
		ort	ss	ort	ss	ort	ss	ort	ss	
İyileşme süresi		13,11	0,93	12,67	0,5	12,56	0,88	13,44	0,73	2,513/0,076
Yara boyutu	t ₀	36	0	36	0	36	0	36	0	-
	t ₃	26,75	7,1	27,22	4,41	27,44	6	32,11	4,01	1,848/0,158
	t ₅	22,78	3,63	19,56	2,83	19,78	3,49	23,33	4,06	2,804/0,056
	t ₇	15,11	4,17	13,78	2,91	13,33	3,2	17,33	3,46	2,417/0,084
	t ₁₀	3,89 ^b	2,42	6,78	2,05	6,56	4,82	9 ^a	4,36	3,012/0,044 *
	t ₁₄	0	0	0	0	0	0	0	0	-
		412,263/0,000		902,826/0,000		157,592/0,000		83,761/0,000*		
İstatistiksel analiz (F/p) ²		*		*		*				
		t ₀ >t ₃ >t ₅ >t ₇ >t ₁₀ >t ₁₄		t ₀ >t ₃ >t ₅ >t ₇ >t ₁₀ >t ₁₄		t ₀ >t ₃ >t ₅ >t ₇ >t ₁₀ >t ₁₄		t ₀ >t ₃ >t ₅ >t ₇ >t ₁₀ >t ₁₄		

a,b,c,d: grupların ortalamaları arasındaki farklılıkları gösterir (a=en yüksek ortalama).

*1:One-way ANOVA testi, 2:Repeated Measures ANOVA testi, *:p<0,05*

Uygulanan One-way ANOVA testi sonucunda, iyileşme süresi ve 3, 5, 7. günlerdeki yara boyutu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta ($p>0,05$) iken 10. gündeki (t₁₀) yara boyutu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, Ankaferd grubundaki 10. günde yara boyutu ortalaması Sığıla yağı grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 6). Uygulanan Repeated Measures ANOVA testi sonucunda, gruplarda yara boyutu bakımından zamanlar

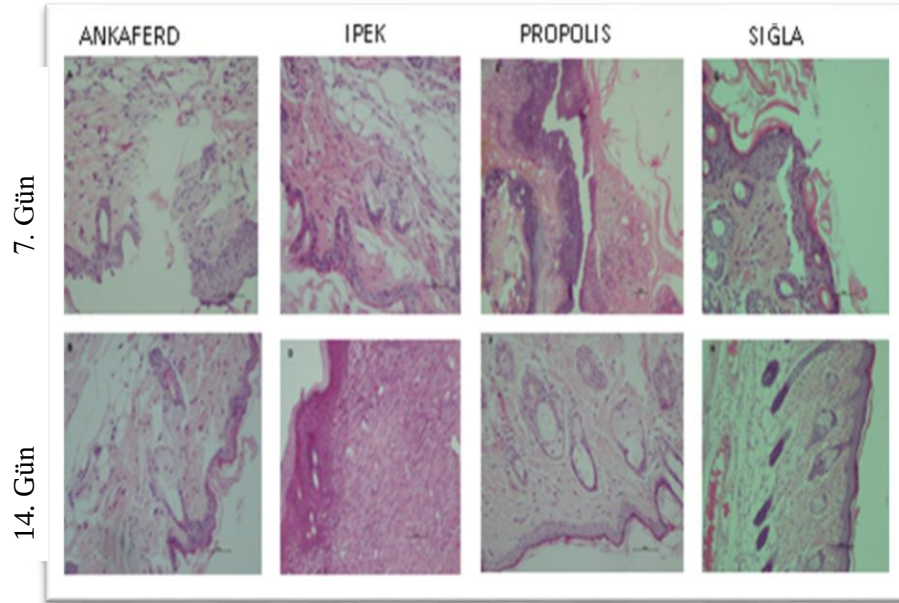
arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, her grup için zamanla yara boyutu ortalamasının anlamlı derecede azaldığı söylenebilir (Şekil 3).



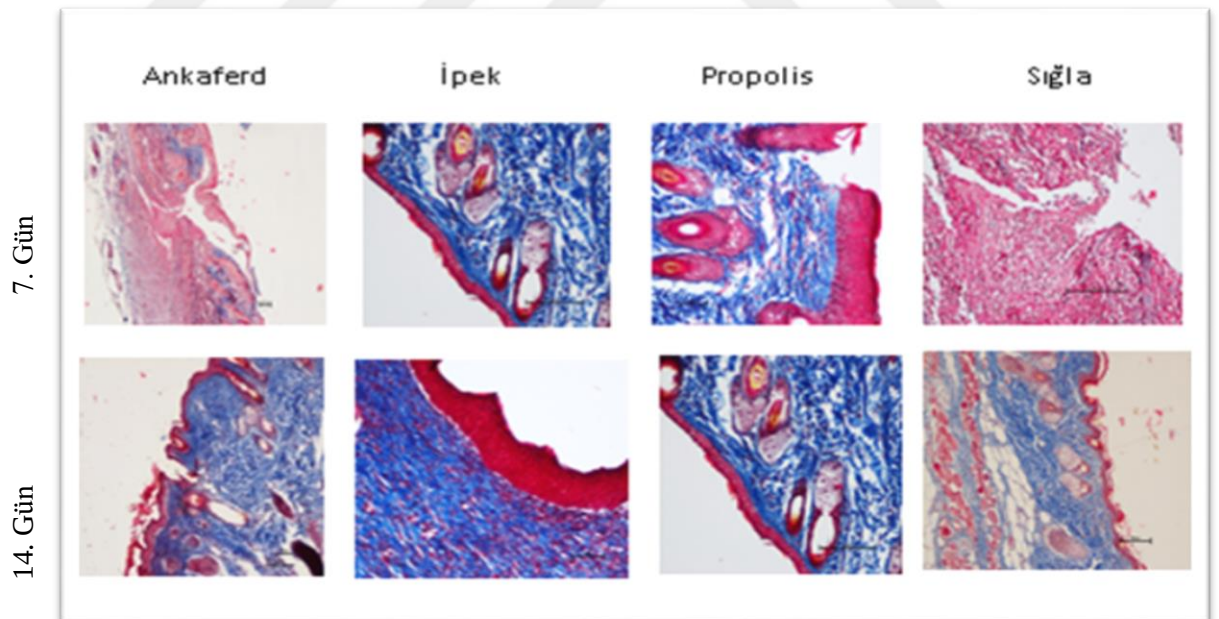
Şekil 3. Gruplardaki Zamana Göre Yara Boyutu Değişimleri

4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELERE AİT BULGULAR

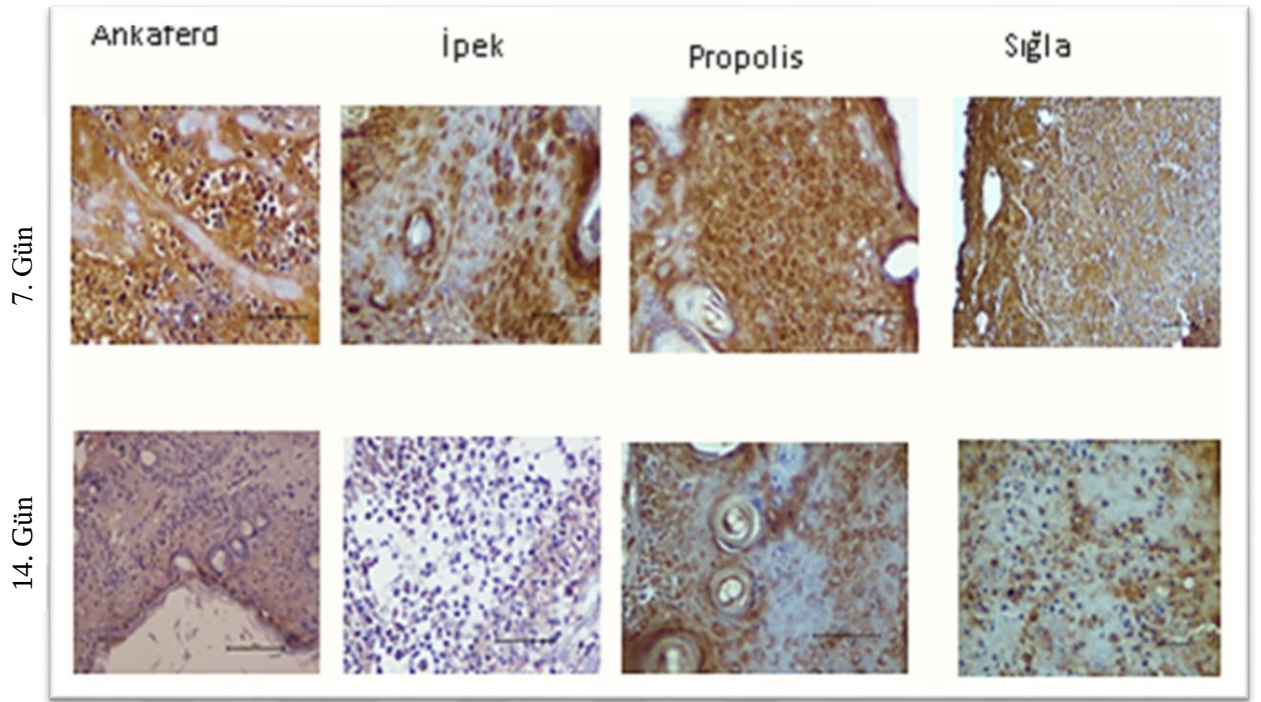
Çalışmada akut yara oluşturulduğu için çok geniş bir yara dokusu kaynaklı hasara histolojik kesitlerde rastlanmadı. Bununla beraber oluşan küçük çapta epitel tabakası hasarları son örnek alınan güncü doku örneklerinin histolojik incelenmesinde iyileşmiş olarak gözlemlendi. Ankaferd ve propolis grubuna ait histolojik incelemelerde, özellikle 7. güne ait histolojik kesitlerde yoğun anjiyogenez ve enflamatuvar hücre birikimi tespit edildi. Son alınan yara örneklerinde iyileşmenin devam ettiği, anjiyogenez ve enflamatuvar hücre birikiminin azaldığı ve yara iyileşmesinin hızlı bir şekilde gerçekleştiği gözlemlendi. İpek proteini ve sıgla yağı gruplarının histolojik bulguları birbirine yakın bulundu. Özellikle dikkat çeken özellik İpek proteini ve sıgla yağı gruplarından 7. ve 14. gün alınan dokularda iyileşme hızlarının birbirlerine yakın ve çabuk olduğunu görüldü. İyileşme aşamalarından anjiyogenez ve reepitilizasyonun çok hızlı bir şekilde gerçekleştiği ve bu iki grupta yara iyileşmesinin Ankaferd ve propolis gruplarına göre daha hızlı olduğu saptandı.



Resim 9. Gruplara ait H.E boya preparatları (200X büyütmede 50 scala bar)

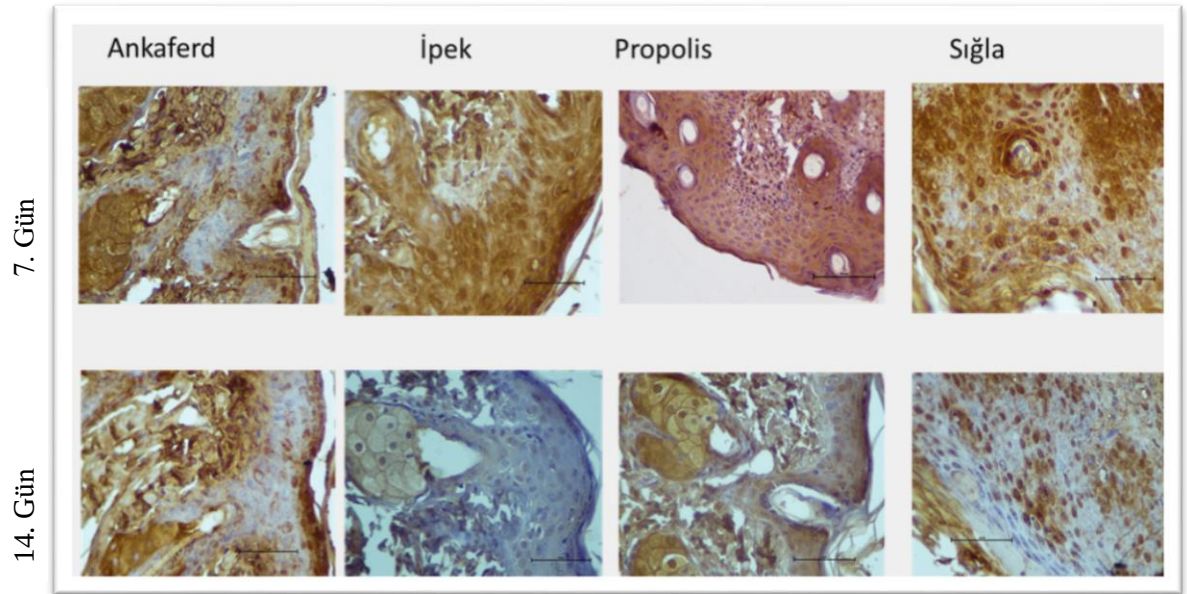


Resim 10. Gruplara ait M.T.T. boya preparatları (200x büyütmede 50 scala bar).



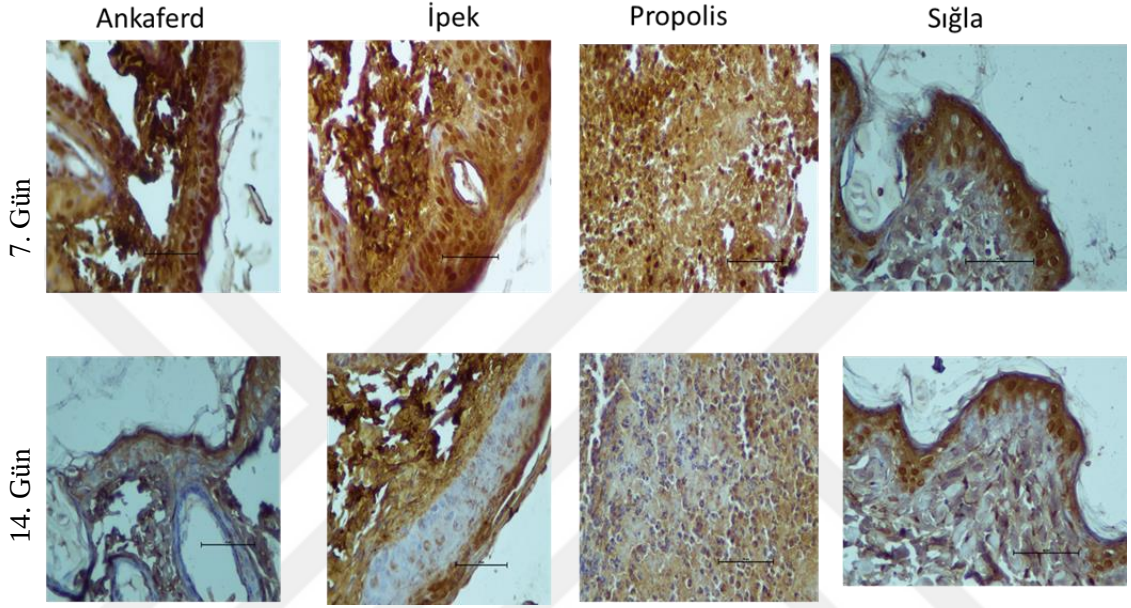
Resim 11. KI-67 IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar)

İpek ve Sığla yağı grubunda, 7. ve 14. gün alınan örneklerde daha az yoğunlukta KI-67 boyanma görüldü. Ankaferd ve Propolis gruplarında ise hem 7. hem de 14. gün alınan örneklerde daha yoğun KI-67 boyanması gözlemlendi.

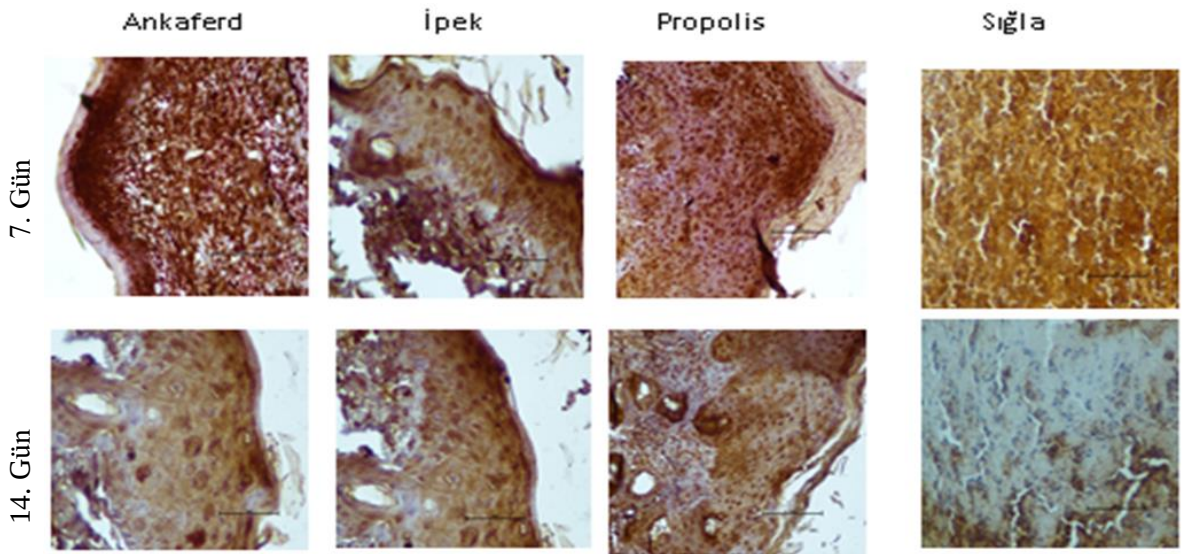


Resim 12. Hidroksiprolin IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar)

İpek ve Sığla grubunda, 7. ve 14. gün alınan örneklerde daha az yoğunlukta Hidroksiprolin boyanma görüldü. Ankaferd ve Propolis gruplarında ise 7. hem de 14. gün alınan örneklerde daha yoğun Hidroksiprolin boyanması gözlemlendi.

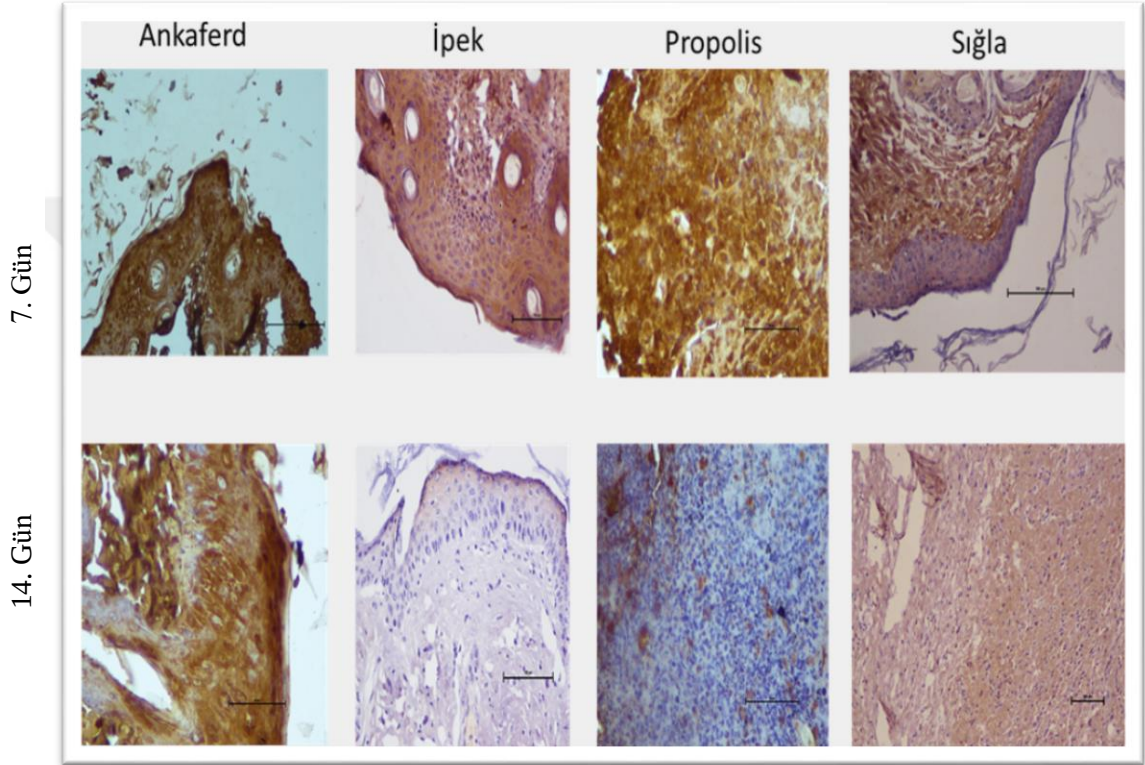


Resim 13. EGF IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar)



Resim 14. IL-6, IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar)

İpek proteini ve Sığla yağı grubunda, 7. ve 14. gün alınan örneklerde daha az yoğunlukta IL-6, IGF, EGF boyanması tespit edilirken, Ankaferd ve Propolis gruplarında ise 7. ve 14. günlere ait örneklerde daha yoğun IL-6, IGF, EGF boyanması gözlemlendi.



Resim 15. IGF, IHC boyanmış preparatlar (200x ve 50 scala bar)

Tablo 7. İmmünohistokimyasal Analizlerde IGF, EGF, KI-67, IL-6 ve Hidroksiprolin Seviyeleri Bakımından Gruplar ve Zamanlar Arasındaki Farkın İncelenmesi

	Sığla yağı		Propolis		İpek proteini		Ankaferd		İstatistiksel analiz (t/p) ¹
	ort	ss	ort	ss	ort	ss	ort	ss	
EGF (7. gün)	63 ^c	6,16	81,56 ^b	6,95	67,56 ^c	4,72	97,67 ^a	6,12	60,164/0,000*
EGF (14. gün)	37,33 ^b	4,85	45,89 ^b	5,64	40 ^b	3,12	64,78 ^a	7,16	47,433/0,000*
İstatistiksel analiz (t/p)	9,879/0,000* t1>t2		24,868/0,000* t1>t2		29,268/0,000* t1>t2		9,098/0,000* t1>t2		
Hidroksiprolin (7. gün)	104,67 ^b	9,63	120,67 ^a	9,85	114,78	14,73	119,56	10,25	3,744/0,021*
Hidroksiprolin (14. gün)	52,22 ^b	7,77	66,11 ^b	13,54	54,89 ^b	12,94	83 ^a	5,55	15,944/0,000*
İstatistiksel analiz (t/p)	18,506/0,000* t1>t2		11,078/0,000* t1>t2		19,949/0,000* t1>t2		15,662/0,000* t1>t2		
IGF (7. gün)	83,22 ^c	4,6	101,11 ^b	17,24	78,67 ^c	3,87	125,56 ^a	5,32	45,074/0,000*
IGF (14. gün)	49,78 ^b	4,87	59,33 ^b	8,72	40,22 ^b	4,47	78,78 ^a	3,35	74,602/0,000*
İstatistiksel analiz (t/p)	14,020/0,000* t1>t2		11,146/0,000* t1>t2		19,834/0,000* t1>t2		17,432/0,000* t1>t2		
IL-6 (7. gün)	93,56	7,54	90,33	6,71	90	7,3	97	8,94	1,640/0,200
IL-6 (14. gün)	55,11	6,19	51,11 ^b	5,3	45,78 ^b	5,4	63,44 ^a	10,79	9,405/0,000*
İstatistiksel analiz (t/p)	18,588/0,000* t1>t2		22,083/0,000* t1>t2		47,827/0,000* t1>t2		14,055/0,000* t1>t2		
KI-67 (7. gün)	76,33 ^c	7,65	105 ^b	10,68	63 ^d	6,26	123,67 ^a	9,07	92,172/0,000*
KI-67 (14. gün)	42,67 ^b	7,45	51,67 ^b	7,28	26,33 ^c	6,93	72,44 ^a	7	64,724/0,000*
İstatistiksel analiz (t/p) ²	22,280/0,000* t1>t2		29,139/0,000* t1>t2		16,166/0,000* t1>t2		13,585/0,000* t1>t2		

a,b,c,d: grupların ortalamaları arasındaki farklılıkları gösterir (a=en yüksek ortalama).

*1:One-way ANOVA testi, 2:Bağımlı örneklem t testi, *:p<0,05*

Uygulanan One-way ANOVA testi sonucunda, 7. gün alınan doku örnekleri analizinde IL-6 bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). 7. gün EGF, hidroksiprolin, IGF, KI-67, 14. gün EGF, hidroksiprolin, IGF, KI-67 bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Buna göre, Ankaferd grubundan 7.

günde alınan örnekler üzerindeki ölçümde EGF ortalaması diğer gruplara göre ve Propolis grubundan 7. günde alınan örneklerin EGF ortalaması Sığla ve İpek proteini grubuna göre anlamlı farkla daha yüksekti. Ankaferd grubundaki 14. gün ölçümdeki EGF ortalaması diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Propolis grubundan 14. günde alınan örnekler üzerindeki ölçümde hidroksiprolin ortalaması Sığla yağı grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Ankaferd grubundan 14. günde alınan örneklerin hidroksiprolin ortalamasının diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Ankaferd grubundaki 7. gündeki IGF ortalaması diğer gruplara göre ve Propolis grubundaki 7. gündeki IGF ortalaması Sığla yağı ve İpek proteini grubuna göre anlamlı farkla daha yüksek olduğu görüldü. Ankaferd grubundaki 14. gün IGF ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksektir. Ankaferd grubundaki 14. gün IL-6 ortalaması Propolis ve İpek proteini gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi. Ankaferd grubundaki 7. gün KI-67 ortalaması diğer gruplara göre, Propolis grubundaki 7. gün KI-67 ortalaması Sığla yağı ve İpek proteini gruplarına göre ve Sığla yağı grubundaki 7. gün KI-67 ortalaması İpek proteini grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Ankaferd grubundaki 14. gün ölçümdeki KI-67 ortalaması diğer gruplara göre, Sığla yağı ve Propolis grubundaki 14. Gün ölçümdeki KI-67 ortalaması İpek proteini grubuna göre anlamlı farkla daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 7).

Uygulanan bağımlı örneklem t testi sonucunda, gruplarda EGF, hidroksiprolin, IGF, IL-6, KI-67 ölçümleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, her grup için zamanla EGF, hidroksiprolin, IGF, IL-6, KI-67 ölçüm ortalamaları anlamlı derecede düşüş göstermektedir.

Tablo 8. Yedinci Gündeki Doku Örneklerinde Reepitelizasyon, Granülasyon, Kollajen, Enflamatuvar Hücre, Anjiyogenez ve Ülser Yoğunluğu ile Gruplar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Yara İyileşme Skoru Değerlendirme Kriterleri		Sığla yağı		Propolis		İpek proteini		Ankaferd	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Reepitelizasyon	Az	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	66,7
	Tamamlanmamış fakat immatür ya da ince	4	44,4	9	100,0	9	100,0	3	33,3
	Tamamlanmış ve matür	5	55,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Granülasyon	Az	8	88,9	0	0,0	8	88,9	7	77,8
	Orta derecede matürasyon	1	11,1	5	55,6	1	11,1	2	22,2
	Matür	0	0,0	4	44,4	0	0,0	0	0,0
Kollajen	Az	7	77,8	0	0,0	0	0,0	8	88,9
	Orta derecede	2	22,2	5	55,6	8	88,9	1	11,1
	Bol miktarda	0	0,0	4	44,4	1	11,1	0	0,0
Enflamatuvar Hücre	Az	6	66,7	0	0,0	2	22,2	5	55,6
	Orta derecede	3	33,3	0	0,0	7	77,8	4	44,4
	Bol miktarda	0	0,0	9	100,0	0	0,0	0	0,0
Anjiyogenez	5'ten az damar	8	88,9	0	0,0	8	88,9	0	0,0
	6-10 damar	1	11,1	3	33,3	1	11,1	3	33,3
	10'dan fazla damar	0	0,0	6	66,7	0	0,0	6	66,7
Ülser	Yok veya küçük	0	0,0	0	0,0	3	33,3	0	0,0
	Geniş ülser	6	66,7	9	100,0	5	55,6	7	77,8
	Geniş veya derin ülser, apse formasyon	3	33,3	0	0,0	1	11,1	2	22,2

Tablo 9. Ondördüncü Gündeki Doku Örneklerinde Reepitelizasyon, Granülasyon, Kollajen, Enflamatuar Hücre, Anjiyogenez ve Ülser Yoğunluğu ile Gruplar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Yara İyileşme Skoru Değerlendirme Kriterleri		Sığla yağı		Propolis		İpek proteini		Ankaferd	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Reepitelizasyon	Tamamlanmamış fakat immatür ya da ince	2	22,2	0	0,0	2	22,2	6	66,7
	Tamamlanmış ve matür	7	77,8	9	100,0	7	77,8	3	33,3
Granülasyon	Yok veya immatür	0	0,0	0	0,0	4	44,4	5	55,6
	Az	6	66,7	9	100,0	5	55,6	4	44,4
	Orta derecede matürasyon	3	33,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kollajen	Az	2	22,2	9	100,0	0	0,0	0	0,0
	Orta derecede	7	77,8	0	0,0	3	33,3	7	77,8
	Bol miktarda	0	0,0	0	0,0	6	66,7	2	22,2
Enflamatuar hücre	Yok	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	44,4
	Az	4	44,4	9	100,0	7	77,8	5	55,6
	Orta derecede	5	55,6	0	0,0	2	22,2	0	0,0
Anjiyogenez	Yok	0	0,0	0	0,0	5	55,6	4	44,4
	5'ten az damar	2	22,2	9	100,0	4	44,4	5	55,6
	6-10 damar	7	77,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ülser	Yok	3	33,3	0	0,0	3	33,3	2	22,2
	Yok veya küçük	6	66,7	0	0,0	5	55,6	7	77,8
	Geniş ülser	0	0,0	0	0,0	1	11,1	0	0,0
	Geniş veya derin ülser, apse formasyon	0	0,0	9	100,0	0	0,0	0	0,0

Histopatolojik değerlendirmede reepitelizasyon, granülasyon, kollajen birikimi, enflamatuar hücre miktarı, anjiyogenez ve ülser parametreleri Tablo 8 ve Tablo 9 baz alınarak değerlendirildi. Farelerden 7. ve 14. günde alınan doku örneklerinde reepitelizasyon bakımından Ankaferd grubunun diğer gruplardan daha geride kaldığı görüldü. Propolis grubunun 7. gün enflamatuar hücre yoğunluğu diğer gruplardan daha fazladır. Reepitelizasyon açısından bakıldığında; 7. gün örneklerinde Sığla yağı grubu, 14. gün örneklerinde ise Ankaferd grubun tamamlanmış (matür) reepitelizasyon düzeyinde olduğu bulundu. 7. gün kollajen birikimi bakımından Propolis grubu ve 14. gün örneklerinde İpek proteini grubu diğer gruplardan daha fazla kollajen bulundu. Propolis ve Sığla yağı gruplarında her iki doku örneğinde anjiyogenez gözlemlendi.

4.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLERE İLİŞKİN BULGULAR

Uygulanan One-way ANOVA testi sonucunda, hidroksiprolin, IGF ve KI-67 bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta ($p>0,05$) iken EGF ve IL-6 bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, Propolis grubundaki EGF ortalaması diğer gruplara göre anlamlı oranda daha düşüktür. Ayrıca sıgla yağı grubundaki IL-6 ortalaması ipek grubuna göre anlamlı farkla daha yüksektir (Tablo 10).

Tablo 10. Biyokimyasal Analizde, IGF, EGF, KI-67, IL-6 ve Hidroksiprolin Seviyeleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farkın İncelenmesi

	Sıgla yağı		Propolis		İpek proteini		Ankakferd		İstatistiksel analiz (t/p) ¹
	ort	ss	ort	ss	ort	ss	ort	ss	
EGF	744 ^a	62,48	543,33 ^b	148,06	897,78 ^a	120,38	795,11 ^a	121,86	14,470/0,000*
Hidroksiprolin	769,89	462,46	696,78	405,57	864,33	742,82	997,78	316,26	0,590/0,626
IGF	1,39	0,46	1,68	0,62	1,8	0,96	1,5	0,76	0,562/0,644
IL6	185,16 ^a	87,54	114,49	42,39	90,69 ^b	21,72	135,71	73,55	3,795/0,020*
KI67	5,68	6,77	7,03	6,99	9,42	8,99	7,62	6,85	0,390/0,761

a, b, c, d: grupların ortalamaları arasındaki farklılıkları gösterir (a=en yüksek ortalama). ¹: One-way ANOVA testi, *: $p<0,05$

Çalışmada kullandığımız yara bakım ürünlerinin her birinin yara iyileşmesi üzerine etkisi bulunmaktadır. Fakat hangi tedavi grubunun daha üstün olduğunu ortaya koymak, incelenen parametrelerin çokluğu ve alınan sonuçların farklılığı nedeniyle zor olmaktadır. Bu nedenle deney gruplarında incelenen parametrelerde alınan sonuçlara göre Tablo 11’de 1-4 arasında skorlandı ve bu skorların toplamına göre etki düzeyleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda sıgla yağının yara iyileşmesindeki etkinliğinin yaralara uygulanan diğer ürünlere göre fazla olduğu görüldü.

Tablo 11. Kullanılan Yara Bakım Ürünlerinin Etkilerinin Karşılaştırılması

İyileşme parametreleri	Sığıla yağı (SY)	Propolis (PR)	İpek proteini (İP)	Ankaferd (AN)	Etki düzeyleri sıralaması
İyileşme süresi	2	3	4	1	İP>PR>SY>AN
Yara boyutlarında küçülme	4	2	3	1	SY>İP>PR>AN
Biyokimya Hidroksiprolin	3	4	2	1	PR>SY>İP>AN
Biyokimya IL-6	1	3	4	2	İP>PR>AN>SY
Biyokimya EGF	3	4	1	2	PR>SY>AN>İP
Biyokimya IGF	4	2	1	3	SY>AN>PR>İP
Biyokimya Ki-67	4D	3	1	2	SY>PR>AN>İP
Histoloji 7. Gün Hidroksiprolin	1	4	2	3	PR>AN>İP>SY
Histoloji 7. Gün IL-6	3	2	1	4	AN>SY>PR>İP
Histoloji 7. Gün EGF	1	3	2	4	AN>PR>İP>SY
Histoloji 7. Gün IGF	2	3	1	4	AN>PR>SY>İP
Histoloji 7. Gün Ki-67	2	3	1	4	AN>PR>SY>İP
Histoloji 14. Gün Hidroksiprolin	4	2	3	1	SY>İP>PR>AN
Histoloji 14. Gün IL-6	2	3	4	1	İP>PR>SY>AN
Histoloji 14. Gün EGF	4	2	3	1	SY>İP>PR>AN
Histoloji 14. Gün IGF	3	2	4	1	İP>SY>PR>AN
Histoloji 14. Gün Ki-67	3	2	4	1	İP>SY>PR>AN
Granülasyon	4	3	2	1	SY>PR>İP<AN
Anjiyogenez	4	3	1	2	SY>PR>AN>İP
Reepitelizasyon	3	4	2	1	PR>SY>İP>AN
Enflamatuar hücre yoğunluğu	1	3	2	4	AN>PR>İP>SY
Kollajen yoğunluğu	2	1	4	3	İP>AN>SY>PR
Ülser	3	1	2	4	AN>SY>İP>PR
Toplam	63	62	54	51	SY>PR>İP>AN

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Yara iyileşmesi, travma, cerrahi işlemler, kesiler, yanık gibi birçok farklı etkenin dokuya hasar vermesi ile başlayan, çok iyi organize olmuş bir tamir sürecidir. Lokal ve sistemik olarak farklı hücrelerin entegrasyonunu gerektiren iyileşme süreci, doku veya organı tekrar anatomik, fizyolojik ve işlevsel bütünlüğüne kavuşturmayı amaçlar. İnsanoğlunun yara tedavisiyle ilgili uğraşı geçmişten günümüze kadar uzanan geniş bir zaman dilimini kapsamaktadır. Bu süreçte yaraların kapatılmasında doğadaki malzemeler sıklıkla kullanılmıştır. Bunlara örnek olarak bitki kökleri, tohumları, yaprakları ve özütleri, hayvansal yağlar, yün, pamuk, ipek gibi dokular, çeşitli lifler, bal, süt, toprak ve çamur verilebilir (Uyar ve ark 2017). Modern tıbbın gelişmesiyle özellikle 19'uncu yüzyıl ve sonrasında biyomedikal ürünler geliştirilmiş ve bunların seri üretimi ile kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu gelişmelerle yara bakımında ve enfeksiyonun önlenmesinde büyük ilerlemeler görülmüştür. Geliştirilen yeni ürünlerle birlikte yara bakımındaki doğal materyallerin kullanımı azalmıştır. Yara iyileşme patofizyolojisi ve iyileşmeyi destekleyecek yeni yöntemler üzerine birçok araştırma yapılmasına rağmen iyileşmesi geciken, iyileşmeyen yaralar ve komplikasyonlar gerek hasta gerekse sağlık profesyonelleri açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir (Özler ve ark 2010). Bu nedenle günümüzde de yara tedavisi üzerinde araştırmalar yoğunlukla sürmektedir. Bilim dünyasında araştırmacılar, son yıllarda yara bakımı için tekrar doğal ürünlere yönelmeye başlamışlardır. Bu durumun nedenleri; yarada gelişen enfeksiyonlar ve yara komplikasyonlarının tam olarak çözümlenememesi, yara iyileşme sürecini hızlandıran, yan etkisi olmayan ve maliyet etkin ürün arayışı olarak sıralanabilir. Yara iyileşmesi karmaşık yapısı nedeniyle sağlık alanında birçok disiplinin ilgi alanına girmektedir. Sağlık profesyonellerinin yaralar için ideal bakım ürünü geliştirme çabası için yaptıkları araştırmalarda, hayvan deneyleri önemli bir yere sahiptir. Yeni geliştirilen ürünler insanlara uygulanmadan önce klinik öncesi (pre-klinik) çalışmalar ile hayvanlar üzerinde denenmektedir (Kapan ve ark 2008, Özler ve ark 2010, Grada, Mervis and Falanga 2018, Baktır 2019).

Bu çalışma; geçmişten günümüze yara bakımında kullanılan sığıla yağı ve propolis, son dönemde yara tedavisi açısından gündemde olan ipek proteini ve akut yaralarda kanama durdurucu olarak sıklıkla kullanılan Ankaferd'in akut yara iyileşmesi

üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi. Çalışmada, yaralara topikal olarak uygulanan bu ürünlerin; enflamasyon, reepitelizasyon, granülasyon, anjiogenez, kollajen sentezi aşamalarındaki etkileri araştırıldı. Yara iyileşmesi üzerindeki etkileri bilinen, tamamen doğal olarak üretilerek halk arasında kullanılan sığla yağı ve propolis, cerrahi uygulamalarda en sık kullanılan kanama durdurucu Ankaferd ve son yıllarda yara bakımında popüler olan ipek proteini yara bölgelerine uygulanarak, iyileşme sürecindeki etkileri birbirleriyle biyokimyasal ve histopatolojik olarak karşılaştırıldı. Hali hazırda kullanılmakta olan bu maddelerin birbirine olan üstünlükleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Araştırma bulgularının tartışılması “Yara İyileşmesine İlişkin Gözlemsel Değerlendirmeler”, “Histokimyasal ve Biyokimyasal Analizlerde İyileşme Parametreleri”, “Yara Bakımında Kullanılan Ürünlerin İyileşme Üzerine Etkileri” olmak üzere üç başlıkta ele alındı.

5.1. YARA İYİLEŞMESİNE İLİŞKİN GÖZLEMSEL DEĞERLENDİRMELER

Aktif bir süreç olan yara iyileşmesi boyunca, yara bölgesinde karakteristik değişiklikler meydana gelir. Gözlemsel olarak değerlendirilebilen bu değişiklikler iyileşme fazlarını belirlemek ve komplikasyon gelişimini tanımlamak için bakım verenlere yol gösterir. Örneğin enflamatuar fazda yara yerinde hafif ödem (eksuda), açık pembe cilt dokusu görülürken proliferatif faza gelindiğinde canlı pembe renk görülür. Enfeksiyon gelişiminde ise pürülan akıntı, kızarıklık, şişlik ağrı gibi bulgular görülür (Vowden and Vowden 2017). Çalışmada yara iyileşmesine ilişkin anormal belirtiler görülmedi. Yaralarda kanama, kabuklanma veya herhangi bir komplikasyon bulgusu izlenmedi, kullanılan ürünlere bağlı irritasyon ya da alerjik reaksiyon gelişmedi.

İyileşme sürecinin değerlendirilmesinde, yara boyutlarının belirlenmesi sıklıkla kullanılan bir ölçüttür. Yaranın boyutlarının kontraksiyon ile zamanla küçülmesi beklenir. Yaranın olduğu zamandan başlayan ölçümler ilerleyen zamandaki ölçümlerle karşılaştırılarak iyileşme süreci hakkında fikir edinilebilir. Bu ölçümlerde kullanılan teknikler ultrason, manyetik rezonans ya da stereofotometri olarak

sıralanabilir. Klinikte ise yara cetvelleri ve yara üzerine yerleştirilen bir asetat üzerinde yara boyutlarının işaretlenmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır (Uyar ve ark 2017). Yapılan bu çalışmada yara iyileşmesinde önemli bir gösterge olan yara yüzey alanı değerlerinin tüm gruplarda yara boyutları zamanla küçülmekle birlikte, sıgla yağı grubunda yara kapanması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha hızlı gerçekleşti.

Yapılan çalışmalarda farelerde akut yara iyileşmesi süresinin 8-21 gün arasında değiştiği görülmektedir (Kaya ve ark 2013, Akalın ve ark, 2014, Satar ve ark 2014, Takzaree et al 2016). Çalışmada da benzer şekilde tüm gruplarda yara kapanmasının 10-14. günde tamamlandığı görüldü. Yaraların tam kapanma sürelerine bakıldığında ipek proteini ve propolis grubunda ortalama yara iyileşme süresi, Ankaferd ve sıgla yağı grubuna göre daha kısadır.

5.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE BİYOKİMYASAL ANALİZLERDE İYİLEŞME PARAMETRELERİ

Yara iyileşmesi sürecinde zamanla düzenli biçimde granülasyon dokusu oluşumu beklenir. Akut ve doku kaybının olduğu yaralarda, yaralanmadan sonraki 72-96 saatlerde granülasyon oluşumu başlar ve belirgin şekilde izlenebilir. Deneysel olarak yapılan çalışmalarda, eksizyon yaralarının oluşumundan 3-4 gün sonra yara içindeki pıhtının fibrin ipliklerinin yara yüzeyine vertikal olarak yöneldiği, yaklaşık altı gün sonra ise, eksizyonel yara arasındaki kapıllarlar, fibroblastlar ve kollajen lifleri yara yüzeyine horizontal bir yapı olarak yara kenarlarını birbirine yaklaştırdığı gözlenmiştir (Uyar ve ark 2017, Dorantes and Ayala 2019).

Büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler, iyileşme sürecinde farklı hücreleri koordine etmek için çok önemlidir ve bu sayede kutanöz yara iyileşmesi gerçekleşir. Uygun yara iyileşmesi, bu ajanların sıkı bir şekilde düzenlenmesinin yanı sıra faaliyetlerini destekleyen bir yara ortamı tarafından yönlendirilir. Akut yarada iyileşme süreci, bu büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin, iyileşmenin ilerlemesine yol açan ve cildin bariyer işlevinin yeniden tesis edilmesiyle sonuçlanan etkisiyle kontrol edilir. Diğer yandan proenflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı,

enflamasyon süresinin uzaması ve cilt hasarının genişlemesi yoluyla normal yara iyileşmesini bozar. Bu bağlamda yara iyileşme sürecini düzenleyen kimyasal ajanların dengeli biçimde salınımı önemlidir (Barrientos et al 2008, Akdoğan ve Yöntem 2018, Öztaş 2021).

Çalışmada yara oluşturulmasından sonraki 7. günündeki enflamatuvar hücre yoğunluğu propolis grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulunurken, sıgla yağı grubunda düşük yoğunlukta enflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı. 14. gündeki örneklerde ise propolis grubunda enflamatuvar hücre yoğunluğunun diğer gruplara göre daha az, sıgla yağı grubunda ise daha yoğun olduğu görüldü.

Ki-67 proteininin, hücre proliferasyonu ve hücre döngüsü ilerlemesinde rol aldığı bilinmektedir. Ki-67 yıllardır yara yaşının belirlenmesinde ve tümör hücreleri için proliferasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Hücre çoğalmasında, mitoz bölünme sırasında Ki-67, yoğunlaşmış kromozomları kaplayan bir ribonükleoprotein kılıfı olan perikromozomal tabakanın oluşumu için gereklidir (Sun and Kaufman 2018). Çalışmada uygulanan biyokimyasal analizlerde plazma Ki-67 seviyeleri tüm gruplarda birbirine yakın bulundu. Histokimyasal analizlerde ise Ki-67 düzeyinin 7. ve 14. günkü doku örneklerindeki ortalamalarında Ankaferd grubunda anlamlı derecede yükseklik bulundu. Bu doğrultuda Ankaferd grubundaki yaraların iyileşme süreçlerinin devam ettiği sonucu çıkarılabilir.

EGF trombositler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilir ve keratinositler, fibroblastlar ve düz kas hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etkilere sahiptir. Antienflamatuvar etkileriyle birlikte, yara iyileşmesinde granülasyonu ve epitelizeasyonu artırır, neovaskülarizasyonu uyarır. Yara iyileşmesindeki etkileri nedeniyle özellikle iyileşmesi zor olan komplike yaralarda lokal olarak uygulanmakta veya EGF salınımını arttıran yara bakım ürünleri kullanılmaktadır (Yarım ve Kazak 2016). Çalışmada yara bakımında kullanılan materyallerin kanda ve doku düzeyinde EGF seviyelerindeki etkisi araştırıldı. Kan örneklerinde EGF düzeyleri en yüksek değerler ipek proteini grubunda saptandı (897,78). 7. gün ve 14. gün EGF bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Ankaferd grubundan 7. günde alınan örnekler üzerindeki ölçümde EGF ortalaması diğer gruplara göre ve propolis grubundan 7. günde alınan örneklerin EGF ortalaması sıgla ve ipek

proteini grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Ankaferd grubunun 14. gün ölçümündeki EGF ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksektir. EGF salınımının özellikle re-epitelizasyonda artması, maturasyon fazında azalması beklenir. Biyokimya ve histokimya sonuçlarına bakıldığında Ankaferd ve ipek proteini grubunda yara kapanması tamamlanmış olmasına rağmen maturasyon fazının devam ettiği kanısında bulunulabilir.

IGF hücre çoğalmasının başlatılması ve hücre ölümünün inhibe edilmesinde önemli rol oynamaktadır (Barrientos et al 2008, Öztaş 2021). Çalışmada incelenen serum IGF ortalamaları benzer düzeyde bulunmuştur. Sığıla yağı grubunda en düşükken, ipek proteini grubunda en yüksektir; ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. Ankaferd ve propolis grubundaki yaralardan 7. gün alınan doku örneklerinde tespit edilen IGF düzeyleri sığıla yağı ve ipek proteini grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Ankaferd grubundaki 14. gün IGF ortalaması diğer gruplara göre anlamlı farkla daha yüksekti. Sonuç olarak Ankaferd grubundaki yaralarda iyileşme sürecinin devam ettiği söylenebilir.

İnterlökin-6 (IL-6), enflamatuar ve onarıcı sürecin anahtar modülatörüdür. Yaralanmaya yanıt olarak erken salınan IL-6, dokuda yerleşik makrofajlardan, keratinositlerden, endotel hücrelerden ve stromal hücrelerden proenflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. IL-6 lökositlerin, endotel hücrelerinin, keratinositlerin ve fibroblastların farklılaşması, aktivasyonu ve çoğalmasında rol oynar (Johnson et al 2020). Çalışmada yaralardan alınan doku örneklerinde ve kan örneklerinde IL-6 düzeyleri incelendi. Kan örneklerinde IL-6 düzeyleri sığıla yağı grubunda (185,16) en yüksekken, ipek proteini grubunda en düşüktür (90,69). IL-6 düzeyi enflamasyon aşamasında yükselirken, yeniden yapılanma fazında yaralanmadan önceki düzeyine iner. Bu durumda araştırma sonuçları göz önüne alındığında, ipek proteini grubunda iyileşmenin tamamlandığı, sığıla yağı grubunda yeniden yapılanma ve maturasyon fazının devam ettiği söylenebilir. Histokimyasal analiz sonuçları açısından değerlendirildiğinde 7. günde yaralardan alınan doku örneklerinde IL-6 bakımından farklılık görülmedi. 14. günde alınan doku örneklerinde ise Ankaferd grubundaki IL-6 ortalaması propolis ve ipek proteini gruplarına göre

anlamli oranda daha yuaksekti. Ankaferd uygulanan grupta da yeniden yapilanma ve matuasyon fazinin devam ettiği duşunulmektedir.

Yara alanındaki kollajen duzeyi, iyileşmeyi goşteren onemli oľcuťlerdendir. Dokudaki proteinlerden hidroksiprolin yoğunluğu belirlenerek iyileşme suşeci aćısından fikir edinilebilir. Araştırmada hidroksiprolin duzeylerinin incelenmesi amacıyla kan ve doku oşnekleri alındı. Biyokimyasal analizlerde hidroksiprolin duzeylerinin Ankaferd grubunda en yuakse (997,78), propolis grubunda ise en duşuk değerlerde (696,78) olduğu bulundu. Ankaferd grubundan 14. günde alınan doku oşneklerin hidroksiprolin ortalaması diğer gruplara goře anlamli derecede daha yuaksektir. Dięer biyobelirtećler de dikkate alındığında Ankaferd grubundaki yaraların fiziksel olarak kapandığı, hucre duzeyinde iyileşme suşecinin devam ettiği sonucuna ulaşılabilir.

5.3. YARA BAKIMINDA KULLANILAN UŐRŐNLERİN İYİLEşME UŐZERİNE ETKİLERİ

Literatürde, cilt yaralarının tedavisi ićin farklı deneysel modellerde, pek  ok başka doğal tedavinin kullanıldığı  alışmalara rastlanmaktadır. Araştırmalarda, ipek b ceğinde bulunan epitel hucreleri tarafından sentezlenen doğal bir polimer olan iki ana protein, serisin ve fibroinin, ayrı ayrı kullanıldığı ve her iki ipek proteininin kutano z yara iyileşmesini desteklediği g r lmektedir (Aramwit et al 2012, Kanokpanont et al 2012, Chen et al 2016, Farokhi et al 2018).  alışmamızda hem uşretim tekniği hem de maliyet aćısından daha avantajlı olan ve iki ana protein t r n  i eren ekstrat kullanıldı. Ratlar uşzerinde yapılan ipek filmlerinin guvenlik  alışmaları, ipek sargıların akut dermal toksisite, akut dermal tahriş ve cilt hassaslanmasında guvenli olduğunu doğrulamaktadır (Padol et al 2011, Gil et al 2013). U nl 'n n  alışmasında, serisinin kollajen yoğunluğu aćısından diğer tedavilere goře daha uşt n olduğu g r lm şt r (U nl  2015). Serisin proteininin oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu ve hucrenin  oğalması ićin uygun ortamı sağladığı (Dash et al 2008), enflamatuvar mediyat rlerin salınımında etkili olduğu fakat sitokinlerin seviyesini aşırı derece artırmadan, kollejen uşretimini desteklediği belirlenmiştir (Aramwit et al 2009).  alışmada da literat re benzer şekilde ipek proteinin lokal olarak uygulandığı

yaralarda proliferatif fazla büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin doku örneklerindeki seviyeleri yüksekken, matürasyon fazında azaldığı bulundu. Bununla birlikte ipek proteini uygulanan yaralar iyileşme süresi bakımından diğer gruplardan daha hızlı iyileşme (ortalama:12,56 gün) gösterdi.

Doğal reçineli bir malzeme olan propolis, biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Propolisin tedavi edici etkileri; antimikrobiyal, antienflamatuar, antioksidan, hepatoprotektif, immüностimülan, antitümör ve sitostatik aktiviteler olarak sıralanabilir (Almuhayawi 2020). Bu yararlı etkilere ek olarak propolis, yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinde de büyük bir potansiyele sahiptir. Propolis içeriğinde yer alan B vitamini kompleksi, provitamin A, arginin ve çeşitli mineraller ve ayrıca bioflavonoidler sayesinde kollajen üretimini destekler (Eröksüz et al 2008, Sağlam ve Düz 2012). Oryan ve arkadaşlarının (2018) yürüttükleri metaanaliz çalışmasında, propolisin yara iyileşmesine etkisini inceleyen araştırmaları ele almışlardır. İncelenen 19 araştırmalarda propolisin, yara komplikasyonlarını ve iyileşme süresinin azalttığı, yara kontraksiyonunun arttırdığı, doku onarımını hızlandırdığı vurgulanmıştır (Oryan et al 2018). Jacob ve arkadaşlarının (2015) propolisinin akut yara iyileşmesi üzerine etkileri inceledikleri çalışmalarında; hücre proliferasyonunu ve büyüme kapasitesini artırdığı, aynı zamanda kollajen tip I ve III'ün üretimini de indüklediği sonucuna varmışlardır. Takzaree ve arkadaşları (2016) deneysel kütanöz yara iyileşmesinde bal ve propolisin etkilerini araştırmışlar; bal ve propolisin birlikte uygulandığı yaraların kontrol grubuna göre enflamatuar fazı kısalttığı, doku granülasyonunu ve anjiyogenezi artırdığını saptamışlardır. Krupp ve arkadaşları (2019) ise deneysel yanık modelinde yaralara lokal olarak propolis ekstratı uygulamışlar ve yara oluşumunu takip eden 10. günde doku örnekleri almışlardır. Histokimyasal incelemelerde propolis uygulanan yaralarda kollajen üretimi, anjiyogenez, reepitelizasyon bakımından kontrol grubundan daha iyi sonuçlar alındığı görülmüştür (Krupp et al 2019). Bu çalışmada; propolis grubundaki yaralarda enflamatuar hücre yoğunluğunun sıgla yağı ve ipek proteini grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçta, propolisin içeriğinde bulunan ve enflamatuar yanıtı artıran maddelerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte 7. gündeki doku

incelemesinde anjiyogenez bakımından, 14. gündeki incelemelerde ise reepitelizasyon bakımından diğer gruplardan daha iyi sonuçlar alındı. Dolayısıyla, literatürle benzer biçimde propolisin yara iyileşmesini desteklediği görülmektedir.

Propolisin 40'tan fazla potansiyel temas alerjisi içerdiği var sayılmaktadır. Propolisin antibakteriyel ve antioksidan özellikleri gibi olumlu etkilerine rağmen lokal uygulaması sonrasında bazı alerji ve kontakt dermatit vakaları bildirilmiştir (Matos et al 2014, Nyman and Hangvall 2016, Lamoureux et al 2017). Yüksek konsantrasyonlarda (300µg/ml), propolisin mast hücrelerini doğrudan aktive ettiği ve enflamatuvar mediatörlerin salınımını artırdığı bilinmektedir; bu etki alerjik durumlara sebep olabilmektedir. Propolisin yara iyileşmesi üzerinde yan etkileri olup olmadığını araştıran kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır (Oryan et al 2018). Propolisin topikal olarak uygulandığı bu çalışmada, farelerde herhangi bir alerjik reaksiyon, irritasyon ya da tahriş bulgusuna rastlanmadı.

“*Storaks*” ve “*sweetgum orientalis*” olarak bilinen sığla yağı, yüzyıllardır cilt problemleri, öksürük ve gastrit gibi yaygın rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. Ülkemizde Muğla yöresinde yerel halk tarafından yaygın olarak bilinen bu doğal materyalin, günümüzde antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antienflamatuvar etkileri ortaya konmuştur. Sığla yağının, Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus gibi çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı bile güçlü bir antimikrobiyal ajan olduğu kanıtlanmıştır. Sığla ağacından elde edilen yağ dışında, sığlanın yaprakları, kabuğu ve tohumları da sağlık için faydalı bileşiklere sahiptir (Lingbeck et al 2015, Ulusoy, Ceylan ve Peker 2021). Son yıllarda sığla yağı özellikle Türk araştırmacıların dikkatini çekmiş ve yara üzerindeki olumlu etkileri farklı araştırmalarla ortaya konmuştur (Algül ve ark 2011, Gürbüz ve ark 2013, Altıparmak ve ark 2019). Öcse ve arkadaşları (2012) domuzlarda tam kalınlıklı deneysel yara oluşturdıkları çalışmada, sığla yağının topikal uygulamasının hem reepitelizasyonu hem de granülasyon dokusu oluşumunu artırdığını, gümüş ve hidrokolloidten daha hızlı iyileşme geliştiğini saptamışlardır. Yanık ve arkadaşları (2016) ratlarda oluşturdıkları deneysel yanık modelinde gümüş sülfadiazin ve sığla yağının iyileşme üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada sığla yağı grubunda gümüş sülfadiazine göre hidrokspirolin bakımından anlamlı artış bulunmuştur (Yanık ve ark 2016). Biçer’in çalışmasında (2020) sığla yağının özellikle epitelizasyonda kontrol grubundan daha üstün olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada,

literatür bilgilerini destekleyen sonuçlar elde edildi. Sığıla yağının topikal olarak uygulandığı yaraların diğer gruptakilere kıyasla daha hızlı kapandığı görüldü. Sığıla yağı uygulanan yaralarda anjiyogenez ve reepitilizasyonun çok hızlı bir şekilde gerçekleştiği, iyileşmenin Ankaferd ve propolis gruplarına göre daha hızlı olduğu bulundu.

Pıhtılaşma üzerine etki eden beş ayrı folklorik bitkiden üretilen ve kanama durdurucu olarak kullanılan Ankaferd'in yara iyileşmesi üzerindeki etkileri farklı araştırmalarda incelenmiştir. Kaya ve arkadaşlarının (2013) ratlarda yaptığı deneysel çalışmada, Ankaferd'in, yanık yarası oluşturulan ratlarda enflamasyon ve yara boyutunu azalttığı, yaranın kasılmasını ve doku fibrozunu artırdığı gösterilmiştir. Akalın ve arkadaşları (2014) ratlarda oluşturulan tam kalınlıktaki deri defektinde 3., 7., 10., 14. günlerde fibroblast proliferasyonu, enflamatuar hücre artışı, kollajen depolanması, yara kontraksiyonu artışı incelenmiştir. Sonuç olarak, Ankaferd'in olumlu histopatolojik sonuçlarından dolayı akut yaralarda etkin ve güvenli bir ürün olduğunu bildirmişlerdir (Akalın ve ark 2014). Satar ve arkadaşları (2014) çalışmalarında eksizyonel yaralarda Ankaferd uygulamasının yara iyileşme süresi ve yara boyutlarında küçülme bakımından kontrol grubundan daha üstün olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Aktaş ve arkadaşlarının (2013) deneysel çalışmasında Ankaferd'in yumuşak dokuda oluşan yaralarda, enflamasyon cevabı artırdığı, bu sayede enflamatuar fazın hızlı ilerlediği ve genel iyileşme hızının arttığı görülmüştür. Akbal ve arkadaşları (2012), özofagus kostik yaralanmalarında lokal Ankaferd uyguladıkları çalışmada, Ankaferd'in mukozal iyileşmeyi artırdığı, enflamasyonu azalttığı, striktür ve skar oluşumunu önlediğini ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada, Ankaferd uygulamasının fibroblast proliferasyonunu belirgin olarak artırdığı gözlenmiştir (Hancıoğlu 2018). Günay ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında ise Ankaferd'in yara iyileşmesini hızlandırmasının yanı sıra antibakteriyel özellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, Ankaferd uygulanan yaralarda, enflamasyonun göstergelerinden olan IL-6, IGF, EGF, Ki-67 seviyeleri doku düzeyinde diğer gruplardan daha yüksek bulundu. Ayrıca iki ayrı zamanda alınan doku örneklerinde anjiyogenez ve inflamatuvar hücre yoğunluğun diğer gruplara göre daha fazla artış gösterdiği tespit edildi. Öte yandan biyokimyasal analiz sonuçları ve yara kapanma hızı bakımından diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Bu

verilere dayanarak, literatüre benzer şekilde, Ankaferdin akut yara bakımında iyileşmeye katkı sağladığını söylemek mümkündür. Kanama durdurucu özelliğinin yanında yara iyileşmesini desteklediği birçok çalışmada ortaya konmuş olan Ankaferd, özellikle açık kanamayla birlikte olan akut yaraların tedavisinde alternatif oluşturabilir. Bununla birlikte cerrahi yara kapatılmasında kullanılmasının hem insizyonda gelişen kanamaları azaltacağı hem de yara iyileşmesini hızlandırabileceği ön görülmektedir (Günay ve ark 2021).

Sonuç olarak; binlerce yıldır tüm dünyada insanlar tarafından tıbbi bitkiler arasında yaygın bir şekilde kullanılmakta olan sıgla yağı, diğer arı ürünleri gibi şifa verici olarak kullanılan propolis; son yıllarda biyomedikal araştırmalarda öne çıkan ipek proteini ve Türk folklorik kültüründe yer alan bitkisel ekstratları içeren Ankaferd'in akut yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini karşılaştıran bu çalışmada;

- Tüm ürünlerin karmaşık/komplike yara iyileşmesinin farklı yönlerini desteklediği,
- Hızlı ve komplikasyonsuz iyileşme sağladığı,
- Büyüme faktörü ve sitokinlerin salınımını uyarak/artırarak etki gösterdikleri,
- Ürünlerin topikal uygulanmasında deride ve yarada alerjik reaksiyon ve irritasyon oluşturmadığı,
- Topikal yoldan uygulanan bu ürünlerin kandaki iyileşme göstergeleri üzerinde herhangi bir farklılık oluşturmadığı sonucuna varılabilmektedir.

Yara iyileşme süreçlerini desteklemek, yara komplikasyonlarını azaltmak ve iyileşme hızını artırmak cerrahi tedavilerin nihai sonuçlarını da iyileştirir. Yara iyileşmesi için biyofilm oluşması ve iyileşmeyi organize eden kimyasal mediatörlerin dengeli biçimde salınması önemlidir. Biyoyumlu doğal ürünlerin bu koşulları sağlamada sentetik ürünlerden daha iyi olduğu araştırmalarla ortaya konmaktadır. Diğer yandan büyüme faktörleri ve sitokinler gibi iyileşmeyi sağlayan hücreleri aktive eden moleküllerin kontrollü salınımı için daha gelişmiş biyomateriyaller; hücre dışı matrisi yeniden üretmek, anjiyogenez ve yeniden epitelizasyonu teşvik etmek, böylece yara iyileşme sürecini desteklemek için tercih edilebilir. İyileşmeyi modüle edecek doğal malzemelerin yara bakımında güvenle kullanılması ve klinikte kabul görmesi ile özellikle sorunlu iyileşmesi güç yaraların sağaltımında daha fazla yol katedileceği

aşikârdır. Çalışma alanlarının çoğunda akut ve kronik yaralarla karşılaşan hemşirelerin; biyouyumlu yeni bakım ürünlerinin geliştirilmesi ve klinik kullanımlarında rolü büyüktür. Bu araştırma sonuçları; yara iyileşmesinin farklı süreçlerine etkinlikleri tespit edilen bu bitkisel, hayvansal ve tıbbi ürünlerin karışımının uygulanmasının daha iyi yara iyileşme sonucu doğurabileceğini düşündürmektedir. Doğal ürünlerin yara üzerinde kullanımında en uygun konsantrasyonda birleştirilebilmesi ve insanda uygulanabilmesi için daha fazla preklinik çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Abdelrahman T, Newton H. (2011). Wound dressings: principles and practice. Surgery (Oxford), 29(10):491-495.
- Acar B, Babademez MA, Karabulut H. (2010). Topical hemostatic agents in otolaryngologic surgery. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 20(2):100-109.
- Ak F. (2013). İpek Fibroin Kriyojellerinin Sentezi ve Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Oğuz Okay).
- Akalın C, Kuru S, Barlas AM, Kısmet K, Kaptanoğlu B, Demir A, Aktarcı HM, Ustun H, Ertaş E. (2014). Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: an experimental study. Int Wound J, 11:64–68.
- Akbal E, Köklü S, Karaca G, Astarıcı HM, Koçak E, Taş A, Haznedaroğlu IC. (2012). Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on caustic esophageal injuries: an experimental model. Diseases of the Esophagus, 25(3):188-194.
- Akdoğan M, Yöntem M. (2018). Sitokinler. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(1):36-45.
- Aktaş A, Er N, Korkusuz P, Zeybek D, Onur MA, Tan G, Karabulut E. (2013). Ankaferd-induced early soft tissue wound healing in an experimental rat model. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 33(6):1344-53.
- Aktaş Ş. (2012). Kronik yarada lokal faktörler ve yardımcı tedaviler. ANKEM Dergisi, 26:217-222.
- Akyolcu N. (2017). Yara İyileşmesi ve Hemşirelik Bakımı. Aksoy G, Kanan N, Akyolcu N. (Eds), Cerrahi Hemşireliği I. Nobel Tıp Kitabevleri, Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul, s.79-114.
- Algül D, Uzuner YY, Kılıç E. (2011). Wound healing effects of new cream formulations. Planta Medica, 77(12):146-151.
- Almuhayawi MS. (2020). Propolis as a novel antibacterial agent. Saudi Journal of Biological Sciences, 27(11):3079-3085.

- Altıparmak M, Kule M, Öztürk Y, Çelik SY, Öztürk M, Duru ME, Koçer U. (2019). Skin wound healing properties of *Hypericum perforatum*, *Liquidambar orientalis*, and propolis mixtures. *European Journal of Plastic Surgery*, 42(5):489-494.
- Altman GH, Diaz F, Jakuba C, Calabro T, Horan RL, Chen JS, Lu H, Richmond J, Kaplan DL. (2004). Silk-based biomaterials, *Biomaterials*, 24:401–416.
- Aktürk AŞ, Bayramgürler D. (2016). Yara İyileşmesinde Lazer Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 9 (1):9-46.
- Amalsadvala T, Swaim SF. (2006). Management of hard-to-heal wounds. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(4):693-711.
- Andrikopoulos N, Kaliora AC, Assimopoulou AN, Papapeorgiou VP. (2003). Biological activities of some naturally occurring resins, gums, and pigments against in vitro LDL oxidation. *Phytotherapy Research*, 17:501-507.
- Aramwit P, Kanokpanont S, Punyarit P, Srichana T. (2009). Effectiveness of Inflammatory Cytokines Induced by Sericin Compared to Sericin in Combination With Silver Sulfadiazine Cream on Wound Healing. *WOUNDS*, 21(8):198-206.
- Aramwit P, Palapinyo S, Srichana T. (2013). Silk sericin ameliorates wound healing and its clinical efficacy in burn wounds. *Arch Dermatol Res*, 305: 585–94
- Aramwit P, Siritientong T, Srichana T. (2012). Potential applications of silk sericin, a natural protein from textile industry by-products. *Waste Manag Res*, 30(3):217-24.
- Aramwit P, Sangcakul A. (2007). The effects of sericin cream on wound healing in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71: 2473–2477.
- Ardahan SS, Şenol S. (2018). Deney Hayvanı Kullanılarak Yapılan Hemşirelik Çalışmaları, (Tam metin/özet? Sözel bildiri?/Poster bildiri?)5. Ulusal 1. Uluslararası Hemşirelikte Güncel Yaklaşımlar Kongresi.

- Arno S, Anna I, Gauglitz, Gerd G, Barret A, Juan P, Jeschke K, Marc G. (2014). Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: A useful guide. *Burns*, 40 (7): 1255–1266.
- Aslan FE. (2017). Ameliyat Sonrası Bakım. Karadakovan A, Aslan FE. (Eds), Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Akademisyen Kitabevi, 4. Baskı, Cilt 1, Ankara, s.
- Aydın H, Tatar C, Savas OA, Karsidag T, Ozer B, Dursun N, Tuzun IS. (2019). The Effects of Local and Systemic Administration of Proline on Wound Healing in Rats. *Journal of Investigative Surgery*, 32(6):523-529.
- Aydınöz M, Bulut S. (2014). Egenin Gizli Kalmış Şifa İksiri: Sığla. *Afyon Kocatepe University Journal of Science & Engineering*, 14.1:42-48.
- Aygin D. (2017). Enflamasyon, İmmün Yanıt ve İyileşme. Aslan FE, Olgun N. (Eds), Fizyopatoloji. Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara, s.53-81.
- Azamat İF, Kulle CB, Yanar F. (2019). Yara iyileşmesi. Kurtoğlu M, editör. Genel Cerrahide Vasküler Sorunlar. 1. Baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri; p.40-8.
- Baktır G. (2019). Wound Repair and Experimental Wound Models. *Experimed*,9(3): 130-137.
- Balaji S, Moles CM, Bhattacharya SS, LeSaint M, Dhamija Y, Le LD, King A, Kidd M, Bouso MF, Shaaban A, Crombleholme TM, Bollky P, Keswani SG. (2014). Comparison of interleukin 10 homologs on dermal wound healing using a novel human skin ex vivo organ culture model. *Journal of Surgical Research*, 190:358-366.
- Balsa IM, Culp WT. (2015). Wound care. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(5):1049-1065.
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 16(5):585-601.

- Basu S, Shuka V. (2012).Complications of Wound Healing. In: Measurements in Wound Healing, Ed. Mani R,Romanelli M, Vijay S. Springer, pp.109-144.
- Battaglia TM, Masson JF, Sierks MR, Beaudoin SP, Rogers J, Foster KN, Booksh K S. (2005). Quantification of cytokines involved in wound healing using surface plasmon resonance. *Analytical Chemistry*, 77(21):7016-7023.
- Bayazit V. (2009). Effects of Sweet Gum (*Liquidambar orientalis*), Mulberry leaves (*Morus alba*) and the larval ganglion extracts of Silkworm (*Bombyx mori*) on stroke parameters (hemoglobin, strokin, cortexin, frontalin, temporalin, parietalin, occipitalin, brain ventriculin, hemorrhagic clot) in rabbits (*Lepus capensis*). *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8:2164-2170.
- Benbow M. (2016).Best practice in wound assessment. *Nursing Standard*,30(27):40-7.
- Bermudez DM, Canning DA, Liechty KW. (2011). Age and pro-inflammatory cytokine production: Wound-healing implications for scar-formation and the timing of genital surgery in boys. *Journal of Pediatric Urology*, 7:324-331.
- Biçer, M. (2020). Sıçan yara modelinde rekombinant insan epidermal büyüme faktörü ile sığla yağı ve morina balığı karaciğer yağının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya. (Danışman: Prof. Dr. Şakir Tekin)
- Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, Rajab TK, Hollemann D, Tapprich C, Kirkpatrick CJ. (2012). Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion preventionCao. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(6):1256-1274.
- Büyük B, Beyazit F. (2019). The efficacy of Ankaferd Blood Stopper® in an experimental Asherman syndrome model created in rats. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*,16 (1):7-14.
- Chan GC, Cheung KW, Sze DM. (2013). The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 44(3):262–73.

- Chen J, Chen Y, Chen Y, Yang Z, You B, Ruan YC, Peng Y. (2016). Epidermal CFTR suppresses MAPK/NF- κ B to promote cutaneous wound healing. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 39(6):2262-2274.
- Cornelisse LH. (2004). Which molecules of the initial phase of wound healing may be used as markers for early detection of skin damage. *Materials Technology Institute: Eindhoven University of Technology*, 1:41-47.
- Çakır Umar D, Turhan Damar H. (2017). Akut ve Kronik Yaralar ve Hemşirelik Bakımı. *Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics*, 3(3):157-63.
- Çelik S. (2011). Cerrahi bakımda bilgi güncelleme. *ACU Sağlık Bil Derg*, (2):61-65.
- Çiftçiler R, Haznedaroğlu İC. (2020). Ankaferd hemostat: from molecules to medicine. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-2):1739-1750.
- Dalkılıç, E, Gül, C, Alkış, N. (2012). Interlökin-6: İnflamasyonda Başrol Oyuncularından. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 38 (2):157-160.
- Darwish H, Mahmood A, Schallert T, Chopp M, Therrien B. (2014). Simvastatin and environmental enrichment effect on recognition and temporal order memory after mild-to-moderate traumatic brain injury. *Brain Injury*, 28(2):211-226.
- Dash R, Acharya C, Bindu PC, Kundu SC. (2008). Antioxidant potential of silk protein sericin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in skin fibroblasts. *BMB Rep*. 31;41(3):236-41.
- Değirmencioğlu HT, Guzelmeric E, Yuksel PI, Kırmızıbekmez H, Deniz I, Yesilada E. (2019). A new type of Anatolian propolis: Evaluation of its chemical composition, activity profile and botanical origin. *Chemistry & Biodiversity*, 16(12): e1900492.
- Dorantes CL, Cañedo-Ayala M. (2019). Skin acute wound healing: a comprehensive review. *International journal of inflammation*, 2:1-16
- Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. (2015). Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering: C*, 48:651-662.

- Duru ME, Cakir A, Harmandar M. (2002). Composition of the volatile oils isolated from the leaves of *Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis* and *L. orientalis* var. *integriloba* from Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*, 17(2):95-98.
- Eröksüz Y, Canpolat G, Silici S. (2008). Comparison of healing effects of propolis to silver sulfadiazine on full thickness skin wounds in rabbits. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.*, 22 (1):17-20.
- Ersel M, Uyanikgil Y, Karbek Akarca F, Ozcete E, Altuncu YA, Karabey F, Cavusoglu T, Meral A, Yigitturk G, Cetin EO. (2016). Effects of Silk Sericin on Incision Wound Healing in a Dorsal Skin Flap Wound Healing Rat Model. *Medical Science Monitor*, 22:1064-1078.
- Falabella AF. (2006). Debridement and wound bed preparation. *Dermatologic Therapy*, 19(6):317-325.
- Fanaei H, Morteza Karimian SM, Sadeghipou HR, Hassanzade G, Kasaeian A, Attari F, Khayat S, Ramezani V, Javadimehr M. (2014). Testosterone enhances functional recovery after stroke through promotion of antioxidant defenses, BDNF levels and neurogenesis in male rats. *Brain Research*, 1558,74-83.
- Farokhi M, Mottaghiab F, Fatahi Y, Khademhosseini A, Kaplan DL. (2018). Overview of silk fibroin use in wound dressings. *Trends in Biotechnology*, 36(9):907- 922.
- Frank J, Born K, Barker JH, Marzi I. (2003). In vivo effect of tumor necrosis factor alpha on wound angiogenesis and epithelialization. *European Journal of Trauma*, 29(4):208-219.
- Gainza G, Villullas S, Pedraz JL, Hernandez RM, Igartua M. (2015). Advances in drug delivery systems (DDSs) to release growth factors for wound healing and skin regeneration. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(6):1551-1573.
- Gil ES, Panilaitis B, Bellas E, Kaplan DL. (2013). Functionalized silk biomaterials for wound healing. *Advanced Healthcare Materials*, 2(1):206-217.

- Gillitzer R. Goebeler M. (2001). Chemokines in cutaneous wound healing. *Journal of Leukocyte Biology*, 69:513-521.
- Göker H, Haznedaroğlu IC, Erçetin S, Kirazlı S, Akman U, Öztürk Y, (2008). Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res*, 36:163-170.
- Grada A, Mervis J, Falanga V. (2018). Research techniques made simple: animal models of wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(10):2095-2105.
- Guo S, DiPietro LA. (2010). Factors affecting wound healing. *J Dent Res*, 89:219-229.
- Gültekin FA. (2011). Komplike Abdominal Yaralarda Karın Duvarı Kapama Tekniklerine Güncel Yaklaşım. *Haseki Tıp Bülteni*, 49: 126-30.
- Gün Gök Z, Yiğitoğlu M, Vargel İ. (2019). İpek Serisin ve Potansiyel Uygulama Alanları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (15):450-459.
- Günay C, Sağlıyan A, Durmuş AS, Mokhtare B, Köm M. (2021). Ratlarda Ankaferd Blood Stopper'ın Hemostatik ve Doku İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.*, 35(1):13-19.
- Gürbüz I, Yeşilada E, Demirci B, Sezik E, Demirci F, Başer KH. (2013). Characterization of volatiles and anti-ulcerogenic effect of Turkish sweetgum balsam (*Styrax liquidus*). *J Ethnopharmacol*, 148(1):332-6.
- Gürkan A. (2019). Ameliyat sonrası yara iyileşmesi komplikasyonları ve hemşirelik bakımı. Yıldız Fındık Ü, editör. *Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar ve Hemşirelik Bakımı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.37-42.
- Han M, Gao X, Su JZ, Nie S. (2001). Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules. *Nature Biotechnology*, 19(7):631-635.
- Hancıoğlu S. (2018). Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Tam Kat Cilt Kesisinde Ankaferd Blood Stopper Ampul Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Histopatolojik ve Mekanik Etkilerinin İncelenmesi. *Ondokuzmayıs*

Üniversitesin Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Samsun.
(Danışman: Doç. Dr. Ünal Bıçakcı)

- Hardy JG, Römer LM, Scheibel TR. (2008). Polymeric materials based on silk proteins. *Polymer*, 49:4309-4327.
- Ho MP, Wang H, Lau KT. (2012). Effect of degumming time on silkwormsilk fibre for biodegradable polymer composites. *Appl Surf Sci*, 258:3948–55.
- Hong CE, Lyu SY. (2011). Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of Korean red ginseng extract in human keratinocytes. *Immune network*, 11(1):42-49.
- Honnegowda TM, Kumar P, Udupa P, Rao P, Bhandary S, Mahato KK, MayyaSS. (2014). Effect of limited access dressing on hydroxyproline and enzymatic antioxidant status in nonhealing chronic ulcers. *Association of Plastic Surgeons of India*, 47(2):216-224.
- Hou HA, Lu JW, Lin TY, Tsai CH, Chou WC, Lin C, Kuo YY, Liu CY, Tseng MH, Chiang YC, Peng YL, Tang JL, Gong Z, Lin LI, Tien HF. (2017). Clinico-biological significance of suppressor of cytokine signaling 1 expression in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Journal*, 7(7):e588.
- Hozzein WN, Badr G, Al Ghamdi AA, Sayed A, Al-Waili NS, Garraud O. (2015) Topical application of propolis enhances cutaneous wound healing by promoting TGF-beta/Smad-mediated collagen production in a streptozotocin-induced type I diabetic mouse model. *Cell Physiol Biochem*, 37(3):940–54.
- Hu F, Hepburn HR, Li Y, Chen M, Radloff SE, Daya S. (2005). Effect of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol*, 100(3):176–83.
- Jacob A, Parolia A, Pau A, Amalraj FD. (2015). The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. *BMC Complement Altern Med*, 15,294
- Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. (2020). The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*, 8(5):101-109.

- Kahraman E, Demirci EA, Tanyolaç ZG, Yaralı ZB, Karaman O. (2016). The efficacy of using RGD peptide sequence on in vitro wound healing. In 2016 20th National Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), pp.1-3.
- Kanokpanont S, Damrongsakkul S, Ratanavaraporna J, Aramwit P. (2012). An innovative bi-layered wound dressing made of silk and gelatin for accelerated wound healing. *Int J Pharm*, 436:141–153.
- Karadeniz B, Ulker Z, Alpsoy L. (2011). Genotoxic and cytotoxic effects of storax in vitro. *Toxicology and Industrial Health*, 29(2):181-186.
- Karasu A, Bakır B. (2008). Wound and wound healing. *YYÜ Veteriner Cerrahi Dergisi*, 14(1):36-43.
- Kaya H, Gökdemir MT, Sogut O, Demir T, Kocarslan S. (2013). Effects of folk medicinal plant extract ankaferd blood stopper on burn wound healing. *Acta Medica Mediterranea*, 29(3):497-502.
- Kayıran SD, Kırıcı S. (2019). Adana (Türkiye) aktarlarında tedavi amacıyla satılan bitkisel droglar. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 22(2):183-192.
- Kelekçi KH, Karaca Ş, Demirel E, Desticioğlu R, AM Biçer, Er O, Aydoğmuş S. (2015). Cerrahi insizyon sonrası skar oluşumunu etkileyen risk faktörleri. *Türkderm*, 49: 213-7.
- Khalil ML. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 7(1):22–31.
- Kocaay AF, Çelik SU, Eker T, Çetinkaya ÖA, Genç V. (2015). İntraperitoneal Adezyonlar: Patogenezi, Klinik Önemi ve Önleme Stratejileri. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 49(4):231-238.
- Kocaman G. (2003). Hemşirelikte kanıta dayalı uygulama. *HEMAR-G*, 2: 61-69.
- Korting HC, Schöllmann C, White RJ. (2011). Management of minor acute cutaneous wounds: importance of wound healing in a moist environment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(2):130-137.

- Kumar B, Vijayakumar M, Govindarajan R, Pushpangadan P. (2007). Ethnopharmacological approaches to wound healing: Exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology*, 114:103–113.
- Kunz RI, Brancalhão RMS, Ribeiro LFC, Natali MRM. (2016). Silkworm Sericin: Properties and Biomedical Applications. *BioMed Research International*, Article ID 8175701.
- Krupp T, Dos Santos BD, Gama LA, Silva JR, Arrais-Silva WW, de Souza NC, de Souza Souto PC. (2019). Natural rubber-propolis membrane improves wound healing in second-degree burning model. *International journal of biological macromolecules*, 131: 980-988.
- Kurt M, Disibeyaz S, Akdogan M, Sasmaz N, Aksu S, Haznedaroglu C. (2008). Endoscopic application of Ankaferd Blood Stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. *Am J Gastroenterol*, 103:2156-8.
- Lamoureux A, Meharon M, Durand AL, Darrigade AS, Doutre MS, Milpied B. (2017). A first case of erythema multiforme-like contact dermatitis caused by propolis. *Contact Dermatitis*, 77:250–67.
- Langer R, Tirrell D. (2004). Designing materials for biology and medicine. *Nature*, 428:487-492.
- Lewis SL. (2014). Inflammation and wound healing, In: Lewis Sl. Dirksen SR. Heitkemper MM. Bucher L. Harding MM. *Medical-Surgical Nursing: Assessment And Management Of Clinical Problems*, p. 172-90.
- Lima MHM, Caricilli AM, de Abreu LL, Araujo EP, Pelegrielli FF, Thirone ACP, Tsukumo DM, Pessoa AFM, dos Santos MF, De Moraes MA, Carnevalheira JBC, Velloso LA, Saad MJA. (2012). Topical Insulin Accelerates Wound Healing in Diabetes by Enhancing the AKT and ERK Pathways: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *PLoS ONE*, 7(5):e36974.

- Lin J, Li C, Zhao Y, Hu J, Zhang LM. (2012). Co-electrospun nanofibrous membranes of collagen and zein for wound healing. *ACS applied materials & interfaces*, 4(2):1050-1057.
- Lindley L, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. (2016). Biology and biomarkers for wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 138(3):18.
- Lingbeck JM, O'Bryan CA, Martin EM, Adams JP, Crandall PG. (2015). Sweetgum: An ancient source of beneficial compounds with modern benefits. *Pharmacognosy reviews*, 9(17):1.
- Liska DJ, Reed MJ, Sage EH, Bornstein P. (1994). Cell-specific expression of alpha 1 (I) collagen-hGH minigenes in transgenic mice. *The Journal of cell biology*, 125(3):695-704.
- Liu J, Richmond TS, Raine A, Cheney R, Brodtkin ES, Gur RC, Gur RE. (2013). The Healthy Brains and Behavior Study: objectives, design, recruitment, and population coverage. *Int J Methods Psychiatr Res*, 22(3):204–216.
- Mancarz GFF, Lobo ACP, Baril MB, Franco FA, Nakashima T. (2016). Antimicrobial and antioxidant activity of the leaves, bark and stems of *Liquidambar styraciflua* L.(Altingiaceae). *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 5(1):306-317.
- Marquele-Oliveira F, Fonseca YM, De Freitas O, Fonseca MJ. (2007). Development of topical functionalized formulations added with propolis extract: stability, cutaneous absorption and in vivo studies. *Int J Pharm*, 342(2):40–8.
- Martinotti S, Ranzato, E. (2015). Propolis: a new frontier for wound healing?. *Burns & trauma*, 3(1):1-7.
- Martinotti S, Pellavio G, Laforenza U, Ranzato E. (2019). Propolis Induces AQP3 Expression: A Possible Way of Action in Wound Healing. *Molecules*, 24(8):1544.
- Matos VR, Alencar SM, Santos FA. (2014). Pollen types and levels of total phenolic compounds in propolis produced by *Apis mellifera* L.(Apidae) in an area of the

Semiarid Region of Bahia, Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 86:407-418.

McLennan SV, Bonner J, Milne S, Lo L, Charlton A, Kurup S. (2008). The antiinflammatory agent propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair Regen*, 16(5):706–13.

Mickelson MA, Mans C, Colopy SA. (2016). Principles of wound management and wound healing in exotic pets. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 19(1):33-53.

Moreira CF, Cassini-Vieira P, da Silva MF, Barcelos LS. (2015). Skin wound healing model-excisional wounding and assessment of lesion area. *Bio-protocol*, 5(22):1661.

Mutlu S, Yılmaz E. (2019). Yara Yönetiminde Yenilikçi Yaklaşımlar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(4):481-494.

Nawaz Z, Bentley G. (2011). Surgical incisions and principles of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 29(2):59-62.

Nayak BS, Sandiford S, Maxwell A. (2009). Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. leaf. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 6(3):351-356.

Nelson DB, Dilloway MA. (2002). Principles, products, and practical aspects of wound care. *Critical Care Nursing Quarterly*, 25(1):33-54.

Nyman G, Hagvall L. (2016). A case of allergic contact cheilitis caused by propolis and honey. *Contact Dermatitis*, 74(3):186–87.

Ocsel H, Teke Z, Sacar M, Kabay B, Duzcan SE, Kara IG. (2012). Effects of oriental sweet gum storax on porcine wound healing. *Journal of Investigative Surgery*, 25(4): 262-270.

Okur H. (2016). Deneysel araştırma yöntemleri. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*, 30(1):7-11.

- Olczyk P, Ramos P, Komosinska-Vassev K, Stojko J, Pilawa B. (2013). Positive effect of propolis on free radicals in burn wounds. *Evid Based Complement Alternat Med.* pp.1–12.
- Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. (2018). Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98:469-483.
- Özcan EC. (2015). Rat Yanık Yarasında Bir Hemostatik Ajan Olan Ankaferd ve %0,9'luk Sodyum Klorür Etkisinin Karşılaştırılması ve Araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD, Tıpta Uzmanlık Tezi, Elazığ (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan Okur).
- Özkorkmaz EG, Özay Y. (2009). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2(2):63-67.
- Özler M, Şimşek K, Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. (2010). Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 52, 181-184.
- Özsoy S, Yıldırım JG. (2012). Hemşirelikte Hayvan Araştırmaları. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing*, 14(1):56-69.
- Öztürk AB, Akgüner ZP. (2020). İpek Fibroin/Polivinil Alkol Esaslı İlaç Taşıyıcı Yara Örtüleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24(1):25-34.
- Padol AR, Jayakumar K, Shridhar NB, Narayana Swamy HD, Narayana M, Swamy L, Mohan K. (2011). Safety evaluation of silk protein film (a novel wound healing agent) in terms of acute dermal toxicity, acute dermal irritation and skin sensitization. *Toxicology international*, 18(1):17-24
- Pankaew P, Klumdong P, Naemchanthara K. (2015). A Study of the Preparation of Silk Sericin/Chitosan Composite Film for Future Wound Dressing Applications. *Applied Mechanics and Materials*, 804:179-182.
- Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2):145-159.

- Peranteau, W. H., Zhang, L., Muvarak, N., Badillo, A. T., Radu, A., Zoltick, P. W., Liechty KW. (2008). IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(7),1852-1860.
- Perez-Caballero L, Perez-Egea R, Romero-Grimaldi C, Puigdemont D, Molet J, Caso LR, Mico JA, Pere V, Leza JC, Berrocoso E. (2014). Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Molecular Psychiatry*, 19:607-14.
- Pollini M, Paladini F. (2020). Bioinspired materials for wound healing application: the potential of silk fibroin. *Materials*, 13(15):3361.
- Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. (2016). Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol*, 74:607-25.
- Queen D, Orsted H, Sanada H, Sussman G. (2004). A dressing history. *International wound journal*, 1(1), 59-77.
- Rajan V, Murray RZ. (2008). The duplicitous nature of inflammation in wound repair. *Wound Practice and Research*, 16(3):122-129.
- Rızalar S, Tural Büyük S, Kaplan Uzunkaya G, Şahin R, As T. (2019). Hemşirelerin Yara Bakım Uygulamaları; Üniversite Hastanesi Örneği. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 12 (3):163-169.
- Ritsu M, Kawakami K, Kanno E, Tanno H, Ishii K, Imai Y, Tachi M. (2017). Critical role of tumor necrosis factor- α in the early process of wound healing in skin. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 21(1):14-19.
- Roh DH, Kang SY, Kim JY, Kwon YB, Kweon HY, Lee KG, Lee J H. (2006). Wound healing effect of silk fibroin/alginate-blended sponge in full thickness skin defect of rat. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17(6):547-552.
- Rosenthal N, Brown S. (2007). The mouse ascending: perspectives for human-disease models. *Nat Cell Biol*, 9(9):993-9.

- Rozlomiyl VL, Markov AG. (2010). Effect of Interleukin-1 β on the expression of tight junction proteins in the culture of HaCaT keratinocytes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 149(3):280-283.
- Safferling K, S  tterlin T, Westphal K, Ernst C, Breuhahn K, James M, J  ger D, Halama N, Grabe N. (2013). Wound healing revised: A novel reepithelialization mechanism revealed by in vitro and in silico models. *Journal of Cell Biology*, 203(4):691-709.
- Sağdıç O,   zkan G,   zcan M,   zcelik S. (2005). A study on inhibitory effect of sığla tree (*Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis*) storax against several bacteria. *Phytotherapy Research*, 19:549-551.
- Sağlam K, D  z E. (2012). Propolisin Yara İyleşmesine Etkileri. *Dicle   niversitesi Veteriner Fak  ltesi Dergisi*, (2):75-83.
- Sağlıyan A,   eribaşı A, G  nay C, Han M, Benzer F, Kandemir M. (2010). Effects of dietary supplementation with whey proteins on surgical wound healing in rats. *Rev Med Vet*, 161:455-62.
- Sanęar B, Canbulat Ő , İlhan S. (2017). Yara Bakımında Kullanılan Bitkisel Y  ntemler ve Hemşirelik. *Turkiye Klinikleri Internal Medicine Nursing-Special Topics*, 3(2), 116-124.
- Satar NG, Cang  l IT, Topal A, Oktay A, Inan K, Akg  l MB. (2014). Effects of Ankaferd Blood Stopper (ABS) and topical tripeptide copper complex (TCC) on wound healing in rats: An experimental study. *Kafkas Universitesi Veteriner Fak  ltesi Dergisi*, 20(4):545-551.
- Scharffetter K, Balz-Herrmann C, Lagrange W, Koberg W, Mittermayer C. (1989). Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts: morpho-functional explanation for recurrences. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 17(5):226-233.
- Seymen G. (2013). Tıbbi Bir Bitki Ekstresi Olan Ankaferd Blood Stopper Uygulamasının Sekonder Yara İyileşmesi   zerine Etkisinin Histolojik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi. *Doktora Tezi, Gazi   niversitesi Sağlık*

Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Ayşen Bodur).

Sezgin SÖ, Saraç GC, Şamdancı E, Şenol M. (2015). Hemostatik ajan Ankaferd'in yara iyileşmesi üzerine etkileri. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi, 49(3):218-221.

Shaheen A. 2017. Comprehensive review of keloid formation. Clin Res Dermatol; 4: 1-18.

Shen X, Zhang Y, Gu Y, Xu Y, Liu Y, Li B, Chen L. (2016). Sequential and sustained release of SDF-1 and BMP-2 from silk fibroin-nanohydroxyapatite scaffold for the enhancement of bone regeneration. Biomaterials, 106:205-216.

Silva MVD, Moura Jr NGD, Motoyama AB, Ferreira VM. (2019). A review of the potential therapeutic and cosmetic use of propolis in topical formulations. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 10:131-141.

Siritienthong T, Ratanavaraporn J, Aramwit P. (2012). Development of ethyl alcohol-precipitated silk sericin/polyvinyl alcohol scaffolds for accelerated healing of full-thickness wounds. Int J Pharm, 439:175–186.

Smith AJ, Clutton RE, Lilley E, Hansen KE, Brattelid T.(2018). PREPARE: guidelines for planning animal research and testing. Laboratory animals, 52(2):135-141.

Song YS, Park EH, Jung KJ, Jin C (2002).Inhibition of angiogenesis by Propolis. Arch Pharm Res 25(4):500-04.

Stoica AE, Chircov C, Grumezescu AM. (2020). Nanomaterials for wound dressings: an up-to-date overview. Molecules, 25(11):2699.

Su X, Li Z, Wang M, Li Z, Wang Q, Lu W, Li X, Zhou Y, Xu H. (2016). The protective effect of different airway humidification liquids to lung after tracheotomy in traumatic brain injury: The role of pulmonary surfactant protein-A (SP-A). Gene,577(1)89–95.

Sun X, Kaufman PD. (2018). Ki-67: more than a proliferation marker. Chromosoma, 127(2):175-186.

- Sultan M, Lee OJ, Kim SH, Ju HW, Park CH. (2018). Silk fibroin in wound healing process. *Novel Biomaterials for Regenerative Medicine*, 115-126.
- Sürme Y, Çürük GN. (2020). Yara Bakımında Fitoterapi: Çay Ağacı Yağı. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(2):35-41.
- Süzek H, Celik I, Dogan A, Yildirim S. (2015). Protective effect and antioxidant role of sweetgum (*Liquidambar orientalis*) oil against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Pharm Biol*, 16:1-7.
- Takzaree N, Hadjiakhondi A, Hassanzadeh G, Rouini MR, Manayi A. (2016). Synergistic effect of honey and propolis on cutaneous wound healing in rats. *Acta Medica Iranica*, 54(4):233-239.
- Topal U, Sasaki M, Goto M, Otles S. (2007). Chemical compositions and antioxidant properties of essential oils from nine species of Turkish plants obtained by supercritical carbon dioxide extraction and steam distillation. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 59:619-634.
- Toreti VC, Sato HH, Pastore GM, Park YK. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evid Based Compl Alternative Med.*, 697390
- Turabelidze A ve Dipietr LA. (2012). Inflammation and wound healing. *Endodontic Topics*, 24:26–38.
- Ulusoy H, Ceylan Ş, Peker H. (2021). Determination of antioxidant and antimicrobial activity of sweetgum (*Liquidambar orientalis*) leaf, a medicinal plant. *Polímeros*, 31.
- Uyar A, Akyol T, Yaman T, Keleş ÖF. (2017). A Histopathological and Biochemical Investigation of the Wound Healing and Oxidative Stress Effect on the Wound Model of the *Achillea millefolium* in Rats. *Van Vet J*, 28(3):157-163.
- Üner Bahar D. (2021). Yara İyileştirme Özellikli Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı. *IGUSABDER*, 13:157-181.

- Ünlü D. (2015). Deneysel Temas Tipi Yanıklarda, Acil Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İpek Proteini Serisinin (İpek Böceği Kozasından Elde Edilen Saf Molekül) Topikal Tedavisi İle Karşılaştırılması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir (Danışman: Doç Dr. Murat Ersel).
- Vasconcelos A, Cavaco-Paulo A. (2011). Wound dressings for a proteolytic-rich environment. *Applied microbiology and biotechnology*, 90(2):445-460.
- Vasconcelos A, Gomes AC, Cavaco-Paulo A. (2012). Novel silk fibroin/elastin wound dressings. *Acta biomaterialia*, 8(8):3049-3060.
- Viet CT, Dang D, Aouizerat BE, Miaskowski C, Ye Y, Viet DT, Ono KL, Schmidt BL. (2017). OPRM1 Methylation Contributes to Opioid Tolerance in Cancer Patients. *J Pain*, 18(9):1046-59.
- Vowden K, Vowden P. (2017). Wound dressings: principles and practice. *Surgery (Oxford)*, 35(9):489-494
- Vural F, Savcı A. (2017). Yara Bakımında Yeni Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics*, 3(3):224-32.
- Walter MNM, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson W. (2010). Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: an in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. *Experimental cell research*, 316(7):1271-1281.
- Weber A, Wasiliew P, Kracht M. (2010). Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Science signaling*, 3(105):20-25.
- Welsh L. (2018). Wound care evidence, knowledge and education amongst nurses: asemi-systematic literature review. *Int Wound J*, 15:53–61.
- Werner S, Grose R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*, 83(3):835-870.

- Wińska K, Mączka W, Łyczko J, Grabarczyk M, Czubaszek A, Szumny A. (2019). Essential oils as antimicrobial agents—Myth or real alternative?. *Molecules*, 24(11): 2130.
- Yanık ME, Uygur R, Aktaş C, Emir S, Kumral B, Şener U, Kulaç M. (2016). Comparison of topical treatment with silver sulfadiazine and sweetgum oil (*Liquidambar orientalis*) on burn wound healing in an experimental rat model. *Anal Quant Cytol Histol*, 38(3):168-174.
- Yapucu Güneş Ü, Eşer İ. (2007). Nemli Yara İyileşmesi ve Oklusif Pansumanların Nemli Yara İyileşmesindeki Önemi. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10(2):57-65.
- Yarım GF, Kazak F. (2016). Epidermal Büyüme Faktörü. *Kocatepe Veterinary Journal*, 9(3), 215-225.
- Yazar H, Karaca İR. (2016). Yumuşak dokuda yara iyileşmesi, etkileyen faktörler ve skar revizyonu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 15:152-161.
- Young A, McNaught CE. (2011). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 29(10):475-479.
- Yücel B, Topal E, Akçiçek E, Kösoğlu M. (2014). Propolisin İnsan Sağlığına Etkileri. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 24(2):41-49.
- Zhang J, Shen X, Wang K, Cao X, Zhang C, Zheng H, Hu F. (2016). Antioxidant activities and molecular mechanisms of the ethanol extracts of *Baccharis propolis* and *Eucalyptus propolis* in RAW64.7 cells. *Pharm Biol*, 54(10):2220–35.
- Zhang X, Tsukada M, Morikawa H, Aojima K, Zhang G, Miura M. (2011). Production of silk sericin/silk fibroin blend Nanofibers. *Nanoscale Research Letters*, 6(1):510.

Zhao L, Pu L, Wei L, Li J, Wu J, Xin Z, Gao W, Guo C. (2016). Brazilian green propolis improves antioxidant function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health*, 13:1–9.

