

HASAN EKMEKCİOĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2021



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

DOKTORA TEZİ

**HYALÜRONİK ASİT, BİTKİSEL BİR EKSTRAKT VE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN SIÇANLARDA
OLUŞTURULAN YUMUŞAK DOKU DEFEKTİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

HASAN EKMEKCİOĞLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. DR. MELTEM KORAY**

**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ HASTALIKLARI PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgisi, tecrübesi ve hoşgörüsü ile her zaman bana destek olan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Dr. Meltem KORAY'a,

Doktora tezim süresince gerek fikirleriyle gerekse sonuçların değerlendirilmesinde yoğun temposundan zaman ayırarak büyük emek veren İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Vakur OLGAÇ' a,

Deneyler sırasında ve doktora eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Dt. Umutcan DEMİRAL'a, Dr. Dt. Ayşem YURTSEVEN GÜNAY' a, Dr. Dt. Murat GÜNBATAN'a ve doktoramız süresince en zorlu günlerde dahi hep birbirimize yardımcı olduğumuz kıdemdaşılarım ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu uzun ve zorlu süreçte hep yanımda olan değerli aileme, Her ihtiyaç duyduğumda desteğini yanımda hissettiğim eşim Burcu EKMEKCİOĞLU'na,

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar VE GRAFİKLER LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YARA.....	3
2.1.1. Yara İyileşmesinin Evreleri	3
2.1.1.1. Koagülasyon Ve Hemostaz Evresi	3
2.1.1.2. Enflamatuar evre	5
2.1.1.3. Proliferasyon Fazı	7
2.1.1.4. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı.....	10
2.1.1.5. Fibrozis	11
2.1.2. YARA İYİLEŞMESİNDE ETKİLİ BAZI MEDYATÖRLER	12
2.1.2.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	12
2.1.2.2. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)	12
2.1.2.3. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF).....	13
2.1.2.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)	13
2.1.3. Lökositler.....	13
2.1.3.1. Interlökin-1 (IL-1).....	14
2.1.3.2. Interlökin-6 (IL-6).....	14
2.1.3.3. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α).....	14
2.2. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	16
2.2.1. Lokal Faktörler	16
2.2.1.1. Doku Kan Akımı (Oksijenizasyon).....	16
2.2.1.2. Yara Yerde Hematom ve Seroma Gelişimi.....	17
2.2.1.3. Enfeksiyon	17
2.2.1.4. Cerrahi Teknik.....	17
2.2.1.5. Yabancı Cisimler ve Nekrotik Doku	17
2.2.1.6. Radyoterapi.....	17

2.2.2. Sistemik Faktörler.....	18
2.2.2.1. Yaş	18
2.2.2.2. Beslenme	18
2.2.2.3. Steroidler	19
2.2.2.4. Diabetes mellitus	19
2.2.2.5. Ağrı	19
2.2.2.6. Konnektif Doku Metabolizma Bozukluğu Yapan Genetik Hastalıklar	19
2.3. YARA İYİLEŞMESİNDE ORTAYA ÇIKAN KOMPLİKASYONLAR.....	20
2.3.1. Yaranın Enfekte Olması	20
2.3.2. Kanama.....	20
2.4. YARA İYİLEŞMESİNİN HIZLANDIRILMASI.....	20
2.4.1. Hyaluronik Asit (HA)	23
2.4.1.1. Keşif.....	23
2.4.1.2. Yara İyileşmesinde HA'nın Rolü.....	24
2.4.1.3. HA'nın Oral ve Maksillofasiyal Cerrahideki Kullanımı	28
2.4.2. Bitkisel Bir Ekstrakt (<i>Ankaferd Blood Stopper</i>)	33
2.4.2.1. ABS'nin Bileşimi	33
2.4.2.2. ABS'nin Etki Mekanizması	34
2.4.2.3. ABS'nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanımı	34
2.4.3. Trombositten Zengin Fibrin (TZF)	38
2.4.3.1. TZP.....	39
2.4.3.2. L-TZF	40
2.4.3.3. TZF'nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanımı	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. GEREÇ	48
3.2. YÖNTEM	50
3.2.1. Deney Hayvanları (<i>Deneyisel Çalışmanın Tanımlanması</i>)	50
3.2.2. Çalışma Planı.....	51
3.2.2.1. Çalışma Grupları	51
4. BULGULAR	59
4.1. HISTOPATOLOJİK BULGULAR.....	59
4.2. İSTATİSTİKSEL BULGULAR	63
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ	79
7. KAYNAKLAR	81
HAM VERİLER	98

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	99
----------------------------------	----



TABLolar VE GRAFİKLER LİSTESİ

Tablo 2.1-1 : Yara iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri ²⁹	15
Tablo 4.2-1 : Grup HA.....	63
Tablo 4.2-2 : Grup ABS.....	63
Tablo 4.2-3 : Grup TZF	64
Tablo 4.2-4 : Grup Kontrol.....	64
Tablo 4.2-5 : Gruplara ait iyileşme kriterlerinin karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma).....	65
Grafik 1 : Erken dönem yara iyileşmesi ortalamaları.....	65
Grafik 2 : Geç dönem yara iyileşmesi ortalamaları.....	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Yara iyileşmesi fazları şematik gösterim ⁴⁶	11
Şekil 2 Ankaferd Blood Stopper® ampul	49
Şekil 3 %0,8 Hyaluronik asit içeren jel (Gengigel Prof Syringes)	49
Şekil 4 Kan alma tüpü içerisinde oluşturulmuş TZF	50
Şekil 5 Traşlandıktan sonra opere edilecek bölgenin povidon iyot (batikon) ile antiseptinin sağlanması.....	53
Şekil 6 Ratların sırtında 4 mm’lik punch biyopsi aleti ile defektlerin oluşturulması	53
Şekil 7 4 mm’lik punch biyopsi aleti ile açılmış simetrik defektler	54
Şekil 8 İşlem sonrası koruyucu amaçla defektlerin gazlı bez ile kapatılması	54
Şekil 9 Erken dönem iyileşme HA grubu	54
Şekil 10 Erken dönem yara iyileşmesi ABS grubu.....	55
Şekil 11 Erken dönem yara iyileşmesi TZF grubu	55
Şekil 12 Erken dönem yara iyileşmesi kontrol grubu	55
Şekil 13 Geç dönem yara iyileşmesi HA grubu.....	56
Şekil 14 Geç dönem yara iyileşmesi ABS grubu.....	56
Şekil 15 Geç dönem yara iyileşmesi TZF grubu	57
Şekil 16 Geç dönem yara iyileşmesi kontrol grubu	57
Şekil 17 : Erken dönem HA grubu. Yüzeyde kalınca debris tabakası altında yoğun iltihap infiltrasyonu içeren bağ dokusu görülmektedir (H&E X100).	59
Şekil 18 : Geç dönem HA grubu. Yara yüzeyinin yarısından fazlasını kapatan rejenere epitel (ok) görülmektedir. Altında hafif iltihapsal infiltrasyon içeren bağ dokusu vardır (H&E X 200).	59
Şekil 19 : Erken dönem ABS Grubu. Yüzeyde kalınca bir krut tabakası altında yoğun iltihap hücreleri infiltrasyonu içeren gevşek yapıda bağ dokusu vardır (H&E X100).	60
Şekil 20 : Geç dönem ABS Grubu. Yüzeyde kalınca krut tabakası ve altında yüzeyi fibrin ve debris ile örtülü kalın bağ dokusu görülmektedir (H&E X100).	60
Şekil 21 : Erken dönem TZF Grubu. Yüzeyde ekduda ve debris altında yoğun iltihap hücreleri infiltrasyonu içeren damardan zengin bağ dokusu ve bir kenarda rejenere olan çok katlı yassı epitel (ok) dikkati çekmektedir (H&E X100).	61
Şekil 22 : Geç dönem TZF Grubu. Yüzeydeki krut tabakası altında ince rejenere epitel (ok) ve altında kollajen liften zengin bağ dokusu izlenmektedir (H&E X200).	61

- Şekil 23 : Erken dönem kontrol grubu. Yara bölgesinde yüzeyi eksüda ve debris örtmekte, bunun altında yoğun nötrofil ve eozinofil polimorf infiltrasyonu, derinde yağ ve bağ dokusu görülmektedir (H&EX200). 62
- Şekil 24 : Geç dönem kontrol grubu. Yüzeyde kalınca eksüda ve fibrin tabakası altında granülasyon dokusu ve bir kenarında prolifer olmaya başlayan çok katlı yassı epitel (ok) izlenmektedir (H&E X200). 62



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

vWF: von-Willebrand Faktör
ADP: Adenozin difosfat
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
C: Kompleman
IL: İnterlökin
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
LT: Lökotrien
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü
ECM: Ekstraselüler matriks
TIMP: Metalloproteinaz doku inhibitörleri
MMP: Matriks Metalloproteinaz
TZP: Trombositten Zengin Plazma
TZF: Trombositten Zengin Fibrin
L-TZF: Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin
cTZP: Plazmadan Zengin Büyüme Faktörü
TFP: Trombositten Fakir Plazma
TZFM: Trombositten Zengin Fibrin Matriksi
GAG: Glikozaminoglikan
HA: Hyaluronik Asit
ABS: Ankaferd Blood Stopper
CAPE: Kafeik Asit Fenetil Esterin
TIMP: The Tissue İnhibitor Metalloproteinase
PRFE: Pulsatif Radyo Frekansı Enerjisi
TCC: Topikal Tripeptid Bakır Kompleksi

ÖZET

Ekmekcioğlu, H. (2021). Hyalüronik asit, bitkisel bir ekstrakt ve trombosit zengin fibrinin sıçanlarda oluşturulan yumuşak doku defekti üzerine etkilerinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2021

Anahtar Kelimeler : Hyalüronik asit, Ankaferd Blood Stopper, Trombosit Zengin Fibrin, Yara iyileşmesi, Bitkisel bir ekstrakt

Son yıllarda özellikle yumuşak doku iyileşmesini sağlamak amacıyla genellikle hyalüronik asit (HA) preparatları ve trombosit zengin fibrin (TZF) tercih edilmektedir. Bunun yanında son zamanlarda yapılan araştırmalar, *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinden elde edilen bitkisel bir ekstrakt olan Ankaferd Blood Stopper'ın (ABS) da doku iyileşmesine katkısını değerlendirmektedir. Çalışmamızdaki amacımız; literatürde tek tek bakıldığında HA, TZF ve ABS'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendiren birçok çalışma olmasına karşın bu üç materyali birbiri ile kıyaslayarak değerlendiren herhangi bir çalışma olmamasıdır. Çalışmamızda 24 adet Wistar albino türü sıçanın dorsal bölgesinde en az 2 mm aralık bırakacak şekilde 4 mm punch biyopsi aleti ile yumuşak doku defektleri oluşturulmuş ve her sıçana tek bir materyal olacak şekilde bu defektlere materyaller uygulanmıştır. Kontrol grubuna yara izolasyonu haricinde herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Sıçanlar işlem sonrası 2. ve 5. günlerde histopatolojik değerlendirme için kurban edilmiştir. Tüm gruplardan hazırlanan örnekler iltihap, nekroz, fibrozis, epitel rejenerasyonu ve yabancı cisim reaksiyonu açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda ABS grubunda geç dönem fibrozis oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve HA grubunda geç dönem nekroz oluşum oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Diğer tüm değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlanmamıştır. Elde edilen veriler ışığında ABS'nin geç dönem yara iyileşmesinde fibrozis oranını artırarak sağlıklı bir yara iyileşmesini engellemesi ve diğer parametrelerinin kontrol grubuna benzer sonuçlar göstermesi nedeniyle yara iyileşmesine anlamlı bir katkı sağlamadığını, HA'nın ise geç dönem yara iyileşmesinde nekroz oluşumunu anlamlı bir şekilde azaltması ve diğer parametrelerde ise kontrol grubuna göre yine daha iyi sonuçlar göstermesi sebebiyle iyileşme sürecinde daha iyi katkı sağladığını düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Ekmekcioğlu, H. (2021). Investigation of the effects of hyaluronic acid, a herbal extract and platelet-rich fibrin on soft tissue defect in rats. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Oral and Maxillofacial Surgery. PhD Thesis. Istanbul. 2021

Key Words: Hyaluronic acid, Ankaferd Blood Stopper, Platelet-Rich Fibrin, Wound healing, a herbal extract

In recent years, hyaluronic acid (HA) preparations and platelet-rich fibrin (PRF) are generally preferred, especially in order to provide soft tissue healing. In addition, recent studies evaluate the contribution of Ankaferd Blood Stopper (ABS), an herbal extract obtained from *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* and *Urtica dioica* plants, to tissue healing. Our aim in our work; Although there are many studies evaluating the effects of HA, PRF and ABS on wound healing in the literature, there is no study evaluating these three materials by comparing them with each other. In our study, soft tissue defects were created with a 4 mm punch biopsy tool in the dorsal region of 24 Wistar albino type rats, leaving a gap of at least 2 mm, and materials were applied to these defects as a single material for each rat. No application was made to the control group, except for wound isolation. Rats were sacrificed for histopathological evaluation on the 2nd and 5th days after the procedure. Samples prepared from all groups were evaluated in terms of inflammation, necrosis, fibrosis, epithelial regeneration and foreign body reaction As a result of our study, the rate of late fibrosis in the ABS group was found to be statistically significantly higher. In the HA group, the rate of late necrosis formation was found to be statistically significantly lower. No statistically significant finding was found in all other evaluations. In the light of the data obtained, ABS does not make a significant contribution to wound healing because it prevents a healthy wound healing by increasing the fibrosis rate in late wound healing and its other parameters show similar results to the control group, whereas HA significantly reduces the formation of necrosis in late wound healing. We think that it will make a better contribution to the healing process, as it shows better results in other parameters compared to the control group.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara, çeşitli sebeplere bağlı olarak organ veya dokuların devamlılığının bozulması veya bütünlüğünü kaybetmesi sonucunda fizyolojik özelliklerini geçici olarak ya da tamamen kaybetmesi olarak tanımlanmaktadır ¹. Çeşitli nedenlerle doku bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan yara, vücudun mikroorganizmalara karşı direncinin ortadan kalkmasına neden olmaktadır ². Enflamasyon, anjiyogenezis, fibrogenezis, epitelizasyon ve matriksin yeniden şekillenmesi fazlarından oluşan iyileşme süreci birbiri içine geçmiş, birçok faktöre bağlı olarak uzun süre devam edebilmektedir ³.

Yaranın meydana gelmesiyle başlayan ve kanamanın kontrol altına alındığı aşamaya hemostaz denir. Pıhtılaşma sonrası enflamasyon aşamasında, nötrofil ve makrofajlarla, ortamda kontaminasyona neden olan bakteri, yabancı cisim ve nekrotik dokular fagosit edilmekte ve dokunun yapılanması ve sağlıklı hale gelmesi amacıyla uygun ortam yaratılmaktadır. Yara kenarlarından bölgeye gelen fibroblastlar, proliferasyonu uyarak granülasyon dokusu meydana getirecek kemokinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadır. Epitelizasyon fazında, epidermisin en alt katmanından göç eden hücreler proliferasyona uğrayarak, organize olmaktadır. Ortamda kollajen miktarının artmasıyla geçici matriksin yerini skar dokusuna bıraktığı remodeling aşaması ise iyileşmenin en son ve en uzun süren aşamasıdır ⁴. Yara iyileşmesinin bu aşamalarının herhangi bir nedene (lokal ya da sistemik) bağlı olarak sekteye uğraması iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemekte ve süreci sekteye uğratmaktadır. Bu nedenle uygulanacak çeşitli yaklaşımlar ve terapötik yöntemler yara iyileşmesinin farklı süreçlerini olumlu yönde etkileyebilmektedir⁴.

Yara iyileşmesinin sorunsuz ve daha hızlı bir şekilde sona ermesi için kullanılan birçok materyal vardır. Bu materyaller çok eskilere dayanan doğal materyallerden çeşitli biyomateryallere, ultrasonik tedaviler ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi çok çeşitli uygulamaları kapsamaktadır ⁵⁻⁷.

Çalışmamızda Hyaluronik asit (HA), bitkisel bir ekstrakt olan Ankafed Blood Stopper (ABS) ve Trombositten Zengin Fibrinin (TZF) yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Bu sebeple her bir sıçanın dorsal bölgesinde en az 2 mm aralık bırakacak şekilde 4 mm punch biyopsi aleti ile yumuşak doku defektleri oluşturulmuş ve her sıçana tek bir materyal olacak şekilde bu defektlere materyaller

uygulanmıştır. Kontrol grubuna yara izolasyonu haricinde herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Sıçanlar işlem sonrası 2. ve 5. günlerde histopatolojik değerlendirme için sakrifiye edilmiş, alınan örneklerde Hematoksilen Eozin(HE) boyasıyla histopatolojik inceleme yapılması ve Olympus analySIS 5 (Tokyo – Japan) görüntü programı kullanılarak histomorfometrik inceleme yapılarak kıyaslanması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. YARA

Yara, çeşitli sebeplere bağlı olarak organ veya dokuların devamlılığının bozulması veya bütünlüğünü kaybetmesi sonucunda fizyolojik özelliklerini geçici olarak ya da tamamen kaybetmesi olarak tanımlanmaktadır ¹. Yara dokusu mekanik olarak, travma nedeniyle, fiziksel, kimyasal olarak veya tedavi amacıyla meydana gelebilmektedir ². Yara iyileşmesi, en karmaşık biyolojik olaylardan birisi olup birçok farklı mekanizmanın etkileşiminin bir sonucudur. Doku hasarı ile başlayan yara iyileşme süreci, enflamasyon, anjiyogenezis, fibrogenezis, epitelizasyon ve matriksin yeniden şekillenmesi gibi birçok hücrel ve moleküler olaydan meydana gelmektedir ³. Yara iyileşme mekanizmasının hızlandırılması ya da tamamlanması amacıyla geliştirilen standart bir yöntem henüz yoktur ⁸.

2.1.1. Yara İyileşmesinin Evreleri

Yara iyileşmesi karmaşık bir yapıya sahiptir ve iç içe geçen dört evreden oluşur⁹:

1. Koagülasyon ve hemostaz evresi
2. Enflamasyon evresi
3. Proliferasyon evresi
4. Maturasyon evresi (remodeling) (Şekil 1)

2.1.1.1. Koagülasyon Ve Hemostaz Evresi

Doku yaralanmasından sonra kan damarlarının yapısında meydana gelen bozulma nedeniyle kanama olmaktadır ¹⁰. Yaralanmadan sonra, kan kaybını ve hayati organların zarar görmesini engellemek için hemostaz ve koagülasyon mekanizmaları çalışmaya başlar ¹¹. İlk olarak endotelial düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon meydana gelir. Refleks vazokonstriksiyona bağlı olarak kanama azalır veya durur. Endotelial hasardan sonra subendotelial ekstraselüler matriks (ECM) ortaya çıkar. Böylece trombositlerin yapışmasını ve agregasyonunu sağlar. Yara bölgesindeki zedelenmiş endotelium, içeriğinde bulunan von-Willebrand faktörü (vWF)'nü ve tromboplastinini açığa çıkarır. vWF, trombositlerin subendotelial kollajenlere yapışmasını sağlar. Sonrasında adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan A2'yi aktiveleştirir ve trombositlerin agregasyonunu sağlar. Trombosit agregasyonu sonrası vasküler defektin olduğu alan dolar. Bu olaya birincil hemostatik tıkaç, denir ¹². Hemostatik mekanizma fibrin tıkaç oluşumu için yeterli

değildir¹³. Hemostatik olaylarla birlikte, koagülasyon kaskadı, intrinsek ve ekstrinsek yollarla trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu için aktive edilir¹⁴. Bu sırada açığa çıkan ECM bileşenleri, kollajen, kan bileşenleri ve trombositlerle temasa geçer. Bu temasla birlikte fibronektin, fibrin, vitronektin ve trombospondinler pıhtı oluşumunu ve pıhtılaşma faktörlerinin salınımını sağlarlar. Böylece sekonder hemostatik tıkaç oluşumu gerçekleşir¹¹. Kan pıhtısı ve trombositler sadece hemostazı sağlamakla kalmaz aynı zamanda hemostatik ve enflamatuvar fazın ilerleyen aşamalarında hücrelerin migrasyonu için geçici bir iskelet sağlar. Trombositlerin alfa granülleri, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokin ve büyüme faktörlerini içerir. Bu moleküller öncelikle nötrofilleri sonra makrofajları, endotel hücreleri ve fibroblastları uyarır ve yara bölgesine çeker¹⁵. Ayrıca trombositler vasküler geçirgenliği yüksek vazoaaktif serotonin gibi aminlerle enflamasyon sırasında sıvının damar dışına çıkışını sağlar¹⁶. Lokal ya da sistemik nedenlere bağlı olarak hemostazda görev alan faktörlerin eksikliği hemostazın sağlanmasını geciktirebilir veya engeller. Bu nedenle kanamayı kontrol altına almak için birçok yöntem geliştirilmiştir ve günümüzde geliştirilmeye devam etmektedir^{17,18}.

Hemostatik ajanlar, kanamayı kontrol altına almak amacıyla kullanılan yani hemostazı destekleyen maddelerdir. Kompresyon, elektrokoter ve ligatür süturları kanama kontrolü için en sık kullanılan tekniklerdir. Hemostazı sağlamak amacıyla kullanılan teknikler ve ajanlar şöyledir; kompresyon, mekanik ajanlar, soğuk uygulaması, elektrokoter, kimyasal ajanlar, plastik adezivler, biyolojik ajanlar (doku tromboplastini, trombin), emilim gösterebilen hemostatik ajanlar (Gelfoam, Avitene, Surgicel, Tiseel), bitkisel içerikli ajanlar (Ankaferd Blood Stopper® vb.)^{17,18}.

Ancak kanama yaygın sızıntı halinde olduğu zaman kompresyon yeterli olmayabilir ve elektrocerrahi aletler anatomik yapılarda hasar yaratabilir. Bu sebeple topikal hemostatik ajanlara gereksinim duyulur¹⁷.

Kemik içi kanamalar ya da parankimal doku kanamaları, enfekte dokularda ya da diffüz ve çok sayıda kapiller damarda olduğu zaman; mekanik ve termal yöntemlerle kanama kontrolünü sağlamak zordur. Bu tip durumlarda hemostaz, doğal pıhtılaşma mekanizmasını fiziksel ve mekanik yöntemlerle hızlandıran lokal hemostatik ajanlarla

sağlanır. Lokal hemostatik ajanlar pasif hemostatik etkiye sahip ajanlar ve aktif hemostatik etkiye sahip ajanlar olarak ikiye ayrılabilir ¹⁷.

Pasif hemostatik ajanlar, trombositlerin kümelenebileceği ve stabil bir pıhtının meydana gelebileceği bir çatı oluşturur. Etkisini kanama alanına yapışan kafes benzeri bir matriks oluşturarak gösterir ve bu matriks ekstrinsik pıhtılaşma mekanizmasının aktivasyonunu sağlayarak trombositlerin pıhtı oluşturmak üzere kümelenebileceği bir çatı sağlar. Pasif hemostatik ajanların etkisi fibrin üretimiyle hemostazın sağlanmasına dayandığı için, bozulmamış bir pıhtılaşma mekanizması olan hastalarda kullanımı uygundur. Diğer ajanlara oranla daha ucuz olmaları ve ön hazırlık gerektirmemesi sebebiyle öncelikli tercih edilen ajanlardır. Islak dokuya tutunmaları zordur ve bu sebeple aktif kanamaya sahip yaralar üzerinde etki göstermesi zordur. Ancak fibröz, yoğun yapıları ve yüksek düzeyde emilim göstermeleri sebebiyle şiddetli kanamalarda etkilidirler. Boyutlarına göre çok daha fazla genleşme potansiyeli olduğu için olabildiğince az miktarda kullanılmaları ve kanama kontrolü sağlandıktan sonra ortamdan uzaklaştırılmaları önerilir. Aksi halde hemoraji bölgesinin etrafındaki yapılara baskı uygulayabilirler. Kollajenler, jelatinler ve polisakkarit küreler pasif hemostatik ajanlara örnek sayılabilir ¹⁷.

Aktif hemostatik ajanlar, trombin ve trombin aktivasyonu sağlayan yapıları içerir ve direkt olarak pıhtılaşma mekanizmasına katılarak pıhtının oluşumunu uyarırlar. Bu ajanlar pasif hemostatik ajanlara göre daha pahalıdır. Bu grupta yapıştırıcı ve akışkan ajanlar da yer alır. Fibrin yapıştırıcılar, albumin, gluteraldehit ve siyonakrilat aktif hemostatik ajanlara örnek sayılabilir ¹⁷.

2.1.1.2. Enflamatuvar evre

Enflamasyon; yaralanma sonrası vücudun, doku onarımı ve fonksiyonun tekrar kazanılmasını sağlamak amacıyla verdiği cevaptır. Yaralanma sonrası başlar ve üç beş gün arasında devam eder. Yaralanmanın erken döneminde iltihabın başlıca belirtileri; lokal vazodilatasyon, kan ve sıvıların ekstrasvasküler alana geçişi, lenfatik drenajın engellenmesi gibi nedenlere bağlı olarak kızarıklık, şişlik ve sıcaklıktır ¹⁹.

Enflamasyona karşı oluşan hücresel yanıt, yaralı alana lökositlerin gelmesi ile başlar. Enflamasyonun erken döneminde, yara bölgesindeki baskın hücreler nötrofiller ve monositlerdir. Yaralanmadan hemen sonra, nötrofiller ve monositler yaralı alana doğru

göç ederler. Bölgeye ulaşan ilk hücreler nötrofillerdir. Enflamasyonun geç döneminde ise makrofajlar baskın hücreler haline gelirken nötrofillerin sayısı düşer¹⁹.

Nötrofiller ve monositler hemostaz esnasında mast hücrelerince salınan kemotaktik ajanların açığa çıkması ile bölgeye gelirler. Tümör nekroz faktörü (TNF), proteazlar, lökotrienler (LT), interlökin (IL), histamin gibi sitokinler ve mast hücreleri tarafından açığa çıkarılan maddeler, ek kemotaktik sinyaller oluşturarak bölgeye lökositleri çağırırlar¹⁹.

Nötrofillerin görevi, bakterilerin ortamdaki uzaklaştırılması ve ortamdaki yabancı maddelerin ve bakterilerin fagosite edilmesidir. Nötrofil infiltrasyonu, normalde birkaç gün sürer, fakat yaranın kontamine olması halinde ortamda nötrofillerin varlığı devam eder. Bu durumda iyileşme gecikebilir²⁰.

Monositler ise doku boşluklarına göç eder, büyük makrofajlar haline dönüşür ve enflamasyonun erken döneminden sonraki dönemlerinde baskın hale gelir. Makrofajlar enflamatuvar reaksiyonun en önemli hücresidir. Fagositoz, patojenik organizmaların yok edilmesi; doku artıklarının ortamdaki uzaklaştırılması ve ortamda kalan nötrofillerin yok edilmesi gibi önemli işlevler makrofajlar tarafından yerine getirilmektedir. Doku, bakteri ve hücre fagositozları, aktif oksijen ve enzimatik proteinlerin ortama salınımıyla yerine getirilmektedir. Monositler ya da makrofajlar bir yandan bu işlemleri yerine getirirken diğer yandan anjiyogenez ve granülasyon dokusunun meydana gelişinin stimülasyonunu da sağlamaktadır²¹. Makrofajlar, fibroblastları yaralı alana çeken kemotaktik faktörleri serbest bırakırlar. Makrofajlar; PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TGF- β ve TGF- α gibi faktörler için üretim yeri olarak da kabul edilebilir. Bu sitokinler, hücre göçü, hücrelerin çoğalması ve matriks üretiminde önemli bir role sahiptir. Makrofajlar, enflamasyon ile onarım arasındaki süreçte önemli bir role sahiptirler²².

Enflamatuvar faz, mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görmektedir. Erken enflamatuvar faz ve geç enflamatuvar faz olarak iki bölümde ele alınmaktadır²³.

Erken enflamatuvar faz koagülasyon fazından sonra başlar. Esas görevi enfeksiyonu önlemek ve yara yüzeyine nötrofillerin infiltrasyonunu sağlayarak kompleman kaskadının aktivasyonunu sağlayan moleküler olayları başlatmaktır¹⁵. Nötrofiller hasara uğramış dokuyu, yabancı cisimleri ve mikroorganizmaları fagosite ederek parçalar ve ortamdaki uzaklaştırır. Fagositik etki, iyileşme süreci için önemlidir

çünkü akut yaralarda yara bölgesinde bakteri yoğunluğu fazla ise bu iyileşmenin gecikmesine neden olur ^{24,25}. Nötrofiller, TGF- β , kompleman (C) 3a ve C5a, sitokinler ve trombositler gibi ajanlarla yara bölgesine çekilir ¹¹. Yüzey adezyon moleküllerine ait değişimler başlar. Nötrofiller sabit duruma gelir ve yara çevresindeki post kapiller venüllerdeki endotel hücrelere bağlanmaya başlar. Endotel hücreleri tarafından salınan kemokinler ve integrinler, tutunmayı güçlü bir şekilde aktive eder ^{25,26}. Yara bölgesindeki nötrofil etkinliği birkaç gün sonra değişir çünkü nötrofiller işlevlerini tamamladıktan sonra iyileşmenin sonraki safhasına kadar elimine edilirler ^{22,24,27}.

Geç enflamatuvar fazda makrofajlar ortaya çıkar ve fagositoz işlemi devam eder ^{25,28}. Trombosit ve nötrofillerin ürünü olan TGF- β , monositler için kuvvetli kemotaktik ajanlardan biridir. Dolaşımdaki monositler, yara bölgesine geldiği zaman aktive olarak makrofajlara dönüşürler ve bakterilerin fagosite edilmesini sağlarlar. Makrofajlar, yaranın iyileşme sürecinde hücresel ve biyokimyasal birçok olayı etkileyen sitokin ve büyüme faktörlerini salgılamasından dolayı önemlidir ²⁴. Geç inflamatuvar fazda interlökin-1 (IL-1) etkisi ile son gelen hücreler lenfositlerdir (yaralanmadan 72 saat sonra) ²³.

2.1.1.3. Proliferasyon Fazı

Hemostaz, koagülasyon ve enflamasyon fazları tamamlanmış doku hasarı sonrası bağışıklık cevabı oluşturulmuştur. Artık akut yara, doku onarımına geçmektedir ^{25,28}. Proliferasyon fazı yaralanmadan sonraki üçüncü günden itibaren başlayarak 2. haftanın sonuna kadar devam eder. Proliferatif faz, geçici bir ağ görevi gören, fibrin ve fibronektinden oluşan yeni sentezlenmiş ECM birikimi ve fibroblastların göçüyle karakterizedir. Yara iyileşmesinin bu döneminde granülasyon dokusu oluşumu başlamış ve gözle görülebilecek düzeye ulaşmıştır. Proliferatif faz;

- a) Fibroblast göçü,
- b) Kollojen sentezi,
- c) Anjiogenez
- d) Granülasyon dokusunun oluşumu basamaklarından oluşmaktadır ²⁹.

a) Fibroblast Göçü

Yaralanmadan sonraki ilk 3 gün bölgedeki fibroblast ve myofibroblastlar proliferasyon amacıyla uyarılırlar²⁸. Daha sonra enflamatuvar hücreler ve trombositlerce salınan büyüme faktörleri yara bölgesine gelirler²⁵. 3. günden itibaren yara bölgesinde sayıca artan fibroblastlar; matriks proteinleri, hyaluronan, fibronectin, proteoglikan, tip 1 ve tip 3 prokollajen üretimi sağlarlar^{24,30}. İlk 7 gün hücre göçü ve onarım için gerekli olan ECM miktarı artar ve fibroblastlar myofibroblastlara dönüşürler²⁸. Myofibroblastlar plazma zarlarının altında aktin destekleri ve yalancı ayak uzantılarıyla fibronectin ve kollojene bağlanırlar. Myofibroblastların yarattığı etki ile meydana gelen yara kontraksiyonu yara uçlarını birbirine yaklaştırır²⁸.

b) Kollajen Sentezi

Kollajenler, fibroblastlarca sentezlenirler ve iyileşmenin tüm aşamalarında önemli bir role sahiptirler. Özellikle proliferatif faz ve remodelling aşamalarında dokulara bütünlük ve güç kazandırmak amacıyla çok önemli bir role sahiptirler¹⁴. Kollajenler aynı zamanda yara bölgesinde hücre içi matriks oluşumunda temel rol oynarlar. Sağlam dermiste %80 tip 1 ve %20 tip 3 kollajen bulunurken, yara bölgesinde oluşan granülasyon dokusunda %40 oranında tip3 kollajen bulunmaktadır¹¹.

c) Anjiogenez ve Granülasyon Dokusu Oluşumu

Hemostaz fazında salgılanan birçok faktör angiogenezi tetiklemektedir²⁶. Endotel hücreleri, FGF, VEGF, PDGF, anjiogenin, TGF- α ve TGF- β gibi birçok anjiogenik faktöre yanıt verir. Bu durum anjiostatin ve steroid gibi inhibe edici faktörlerin etkisi ile dengelenir²⁷. İnhibitör ve uyarıcı faktörler endotel hücrelerinin bölünerek çoğalmasında direkt görev alırlarken indirekt olarak da epidermal büyüme faktörü (EGF)'nü serbest bırakmak amacıyla konak hücreleri uyarılırlar ve mitoz bölünmeyi aktive ederler³¹. Hipoksik durumlarda, proliferasyonu ve endotelyal hücrelerin büyümesini sağlayan moleküller yara etrafındaki dokulardan salgılanırlar. Bu moleküllere yanıt dört basamaklı bir mekanizma ile gerçekleşir. İlk olarak ekstraselüler matriks boyunca ilerlemek amacıyla ana damarda bazal laminanın bozulmasını sağlayan proteaz, endotelyal hücreler tarafından üretilir. Bu basamağı FGF ve VEGF'nin çok önemli bir görev aldığı kemotaksis, yeniden yapılanma ve farklılaşma izler. VEGF anjiyogenezi uyaran en önemli anjiyogenik faktördür^{32,33}. İyileşme sırasında anjiyogenez için FGF, ilk 3 günde etkinlik gösterirken, VEGF 4. ve 7. günler arası etkinlik sürdürmektedir³⁴. Başta yara

merkezinde kanlanma için kaynak yoktur, beslenme yara çevresindeki kan damarlarından olur. Birkaç gün sonra yara çevresinde kılcal damarların meydana getirdiği mikrovasküler bir ağ oluşmaktadır ²⁶.

Hücre iskeleti organizasyonu, sinyal iletimi ve hücre adezyonu ile ilgili olaylar, vasküler sistemdeki fiziksel ve kimyasal faktörler tarafından regüle edilir. Regülasyon üç farklı mekanizma ile gerçekleşir; kemotaksis, mekanotaksis (mekanik kuvvetlerin yarattığı migrasyon) ve haptotaksi (hücrelerin yönlü hareketliliği veya aşırı büyümesidir). Migrasyon anjiogenez için gereklidir ve kemotaktik aktivite sonucu gerçekleşir ^{35,36}. Kemotaksis, hücrelerin kimyasal yolla hareket etme kabiliyetidir ³⁷. Hücrelerin farklılaşmasını, proliferasyonunu ve migrasyonunu sağlayan uyaranlara cevabını sağlar. Kemotaktik faktörler, hücre hareketinde ve anjiogenezde görev alırlar ³⁸. Hücre hareketliliği üç farklı eylem gerektirir, protrüzyon (hücre önünde uzantı), adezyon ve traksiyon (çekiş) ^{39,40}.

Yaralanmaya karşı oluşan ilk enflamatuvar tepkiler, yeni bir bariyerin yaratılması için gerekli alt yapıyı oluşturmaktadır. Yara iyileşmesinin bu aşamasında, 3-5. günlerde başlayan yüksek hücresel aktivite 15-21. günlere kadar devam etmektedir. Yeni vaskülarizasyonun oluşumu, kollajen lif sentezi, fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinin proliferasyonu iyileşmenin bu aşamasında meydana gelen önemli olaylardır. Enflamatuvar fazdaki hücrelerin aktivitesi azalırken fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinin aktivitesi artmaktadır. Makrofajların salgıladığı büyüme faktörlerinin büyük çoğunluğu fibroblast hücrelerinin proliferasyonunu, anjiyojenezisi ve ECM'nin sentezini sağlamaktadır. TGF- α keratinosit göçünde ve reepitelizasyonda önemli bir role sahiptir. TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 fibroblast ve endotel hücrelerinin göçünü stimüle eder. Bu aşamadaki baskın hücreler fibroblastlardır ve esas görevi kollajen sentezidir ⁹.

Fibroblastlar yarada bölgesinde 48-72 saat sonra ortaya çıkmaktadır. 5-7. günler kollajen sentezinin en yüksek seviyeye ulaştığı günlerdir. Vaskülarizasyonun ortaya çıkışı bu evrede olmaktadır. Anjiyogenez ismi verilen bu olay endotel hücrelerinin organizasyonu sonucu oluşur. Endotel hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu ile bu migrasyonu stimüle eden kemotaktik faktörler yeni damarları ortaya çıkışını sağlarlar. VEGF yeni damarların oluşumunu stimüle eden en önemli büyüme faktörüdür ^{32,33}. Yara iyileşmesi sürecinde anjiyogenez için β -FGF ilk 3 gün boyunca etkiliyken, VEGF 4-7. günler arası etkinlik göstermektedir ³⁴. Yara bölgesinde, lökositleri, plazma hücrelerini,

makrofajları ve fibroblastları içeren nodüllerin bir araya gelmesiyle granülasyon dokusu oluşur. Granülasyon dokusunun oluşumu sonrası yara kenarları kontraksiyona uğrar ve yaranın boyutu küçülür ⁹.

Proliferasyon evresinin aşamalarından reepitelizasyon da keratinositlerin yaralı bölgeye migrasyonu ve yara bölgesinde çoğalması sonucunda granülasyon dokusunun yerini epitel hücreleri almaya başlamaktadır. Epitel hücreleri ortamdaki büyüme faktörlerinin etkisiyle göç eden hücrelere dönüşür. Yara kenarlarındaki epidermal hücrelerin migrasyonu ile epitel oluşumu başlar^{23,41}.

Yara yüzeyinin üzeri kapanıp epidermal hücrelerin normal bir görüntüye sahip olması sonrası epidermin keratinizasyonu başlar. Keratinosit ve fibroblastlar, ortama laminin ve tip IV kollajen salgılayarak bazal membranı oluştururlar. Epidermis ile dermis arasında bazal membranın sağlıklı bir şekilde oluşumu doku bütünlüğünün ve dokunun fonksiyonunun yeniden oluşturulması için gereklidir ³³.

2.1.1.4. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı

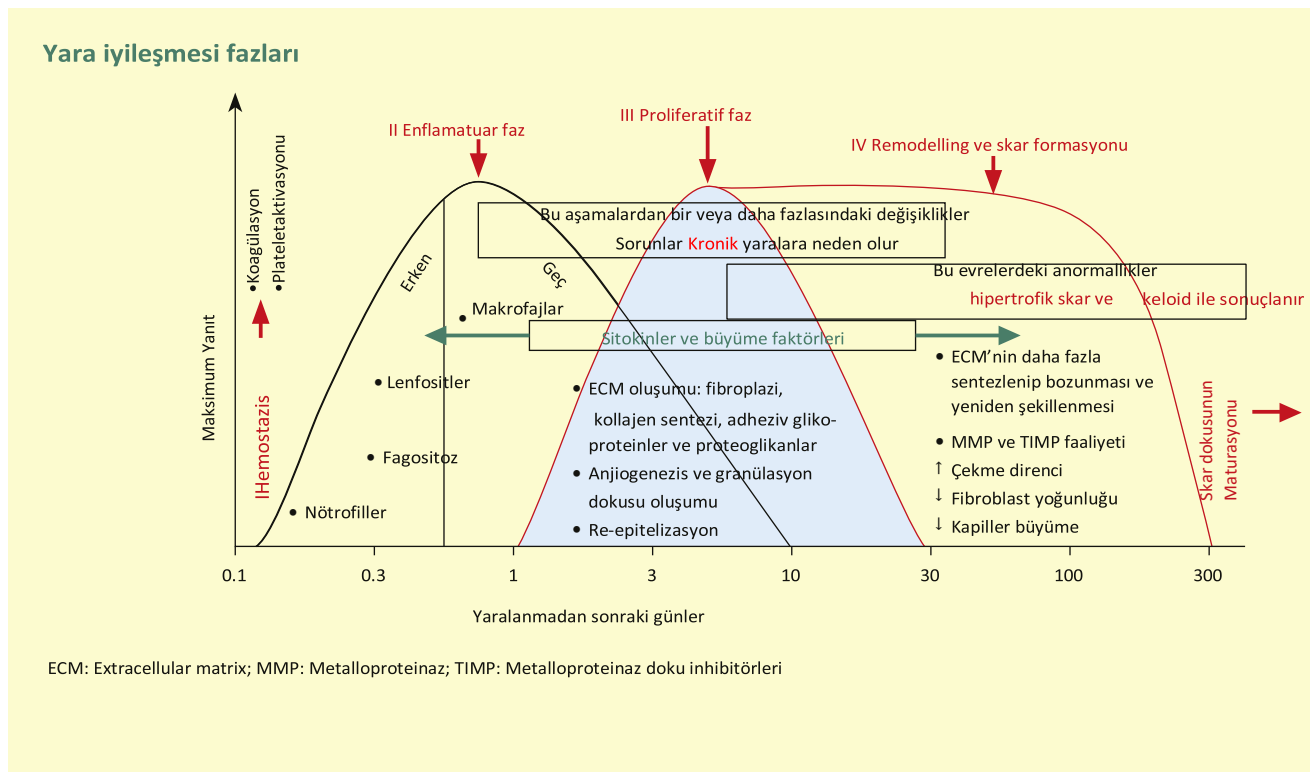
Epitelyal hücre göçü yaralanmadan sonra birkaç saat içerisinde başlar ve yara kenarlarındaki epitelyal hücrelerde yüksek mitotik aktivite başlar. Epitelyal hücrelerin toplanması ile göç sona erer ve bazal membran oluşumu başlar ^{21,27}.

Yara iyileşmesinin son aşaması olan remodelling, epitel ve skar dokusu oluşumu ile karakterizedir. Bu aşama aylarca sürebilir^{8,30}. Akut yaralarda, iyileşme sürecinde yapım ve yıkım arasında hassas dengeyi korumak için remodelling aşaması düzenleyici mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Hücre içi matriksin matürasyonu ile, kollajen fibrillerin çapı artar, hyaluronik asit ve fibronektin yıkıma uğrar. Yaranın gerilme kuvveti artar ¹⁴. Yaralanmış doku yaralanmadan önceki gücün yaklaşık %80'ini yeniden kazanabilir. Dokunun geri kazandığı son güç lokalizasyonuna ve onarım süresine bağlıdır fakat doku eski gücünü tam anlamıyla kazanamaz ¹¹. Fibroblast, makrofaj ve nötrofiller tarafından üretilen Matriks metalloproteinaz (MMP) enzimi ve kollojenin yıkımından sorumludur ^{42,43}. Bu fazda iyileşmenin erken döneminde meydana gelen organize olmamış ve jel benzeri bir yapıya sahip olan tip III kollajenin yerini tip I kollajen alır. Tip I kollajene sahip matriks sağlam ve dirençlidir ³⁶. Ekstrasellüler matriks ve fibroblast etkileşimleri sebebiyle bağ dokusunun boyutları azalır ve yara boşluğu küçülür. Bu durum PDGF, TGF- β ve FGF gibi faktörlerle düzenlenir. İyileşme süreci ilerledikçe, fibroblast

ve makrofajların yoğunluğu apoptozis yoluyla giderek azaltılır⁴⁴. Yoğun hücrel aktivite ve damarlanmaya sahip doku, daha az yoğunlukta hücrel aktivite ve damarlanmaya sahip skar dokusuyla yer değiştirir. Skar dokusundaki kollajen fibriller, normal dokuya göre daha karmaşık bir düzene sahiptir³⁶.

Hastanın yaşı, genetik faktörler, yaranın tipi, lokalizasyonu ve enflamasyon süresi gibi faktörler remodelling fazının süresini belirlemede önemli role sahiptir⁴⁵.

Yara iyileşmesinde görülen bu dört aşamanın tamamlanması sonrası epitelizasyon ve bağ dokusu oluşumu sağlanır ve iyileşme tamamlanır³⁹.



Şekil 1 Yara iyileşmesi fazları şematik gösterim⁴⁶

2.1.1.5. Fibrozis

Fibrozis terimi, bir dokuda kolajen ve diğer ECM bileşenlerinin aşırı birikimini belirtmek için kullanılır. Skar ve fibrozis terimleri birbirinin yerine kullanılır, ancak fibrozis çoğunlukla kronik hastalıklarda kollajen birikimini ifade eder. Fibrozisin temel mekanizması, doku onarımı sırasında skar oluşumu ile aynıdır. Bununla birlikte, doku onarımı tipik olarak kısa süreli bir yaralanmadan sonra meydana gelir ve düzenli bir sırayı takip eder, oysa fibrozis enfeksiyonlar, immünolojik reaksiyonlar ve diğer doku hasarı türleri gibi kalıcı zararlı uyaranlar tarafından indüklenir⁴⁷.

2.1.2. YARA İYİLEŞMESİNDE ETKİLİ BAZI MEDYATÖRLER

Yara iyileşmesi kompleks bir olaydır. Yaralanma sonrası ya da cerrahi işlem sonucu vasküler bütünlük bozulduğunda, trombositler, ortaya çıkan kollajen proteinlerine yapışarak, tromboksan içeren granüllerin salınımını sağlarlar. Bu moleküller hemostaz mekanizmasına katılırlar ve pıhtı oluşumunu başlatırlar. Bölgeye gelen diğer trombositler de trombosit tıkaçını meydana getirirler. Oluşan trombosit tıkaçı, fibrin ile güçlenerek pıhtılaşmayı tamamlar. Trombositler yaranın iyileşme sürecini, hemostazı sağlayarak başlatırlar ve aynı zamanda salgıladıkları büyüme faktörleriyle iyileşmeyi desteklerler ⁴⁰.

Büyüme faktörleri çeşitli yöntemlerle rekombinant olarak ya da direkt kişiden elde edilebilir. Büyüme faktörlerinin bölgeye lokal olarak uygulaması sonucu; dokunun iyileşme süreci yönlendirilip hızlandırılabilir. Ayrıca postoperatif ağrı, kanama, şişlik ve skar dokusunun azalması da etkilidir. Elde edilen bu yöntemle, trombosit ve ürünlerinin iyileşme sürecini hızlandırmak ve iyileşme ile ilgili komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılması fikrinin doğmasını sağlamıştır ^{48,49}.

2.1.2.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

A, B, C ve D alt tiplerine sahip büyüme faktör ailesidir. VEGF-A genel olarak VEGF olarak bilinir. VEGF, vaskülarizasyonu uyaran ve dolayısıyla yara bölgesinde kan akışını arttıran en güçlü büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır ^{50,51}. Hipoksi sonucu uyarılırlar ⁵². Ortamda varlığı anjiyogenezisin başlaması için yeterlidir. Endotelyal hücrelerin göçü, çoğalması ve sağkalımında önemli rol oynar ⁵³. Makrofaj ve granülositlerin kemotaksisini ve nörogenezisi stimüle eder ⁵⁴.

2.1.2.2. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, mezenkimal hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve hayatta kalması için gereken temel düzenleyicilerdir ve iyileşme sırasında ECM'nin, yeniden yapılandırılması için kollajen üretimini stimüle eder. Trombositler, çeşitli gruplarla homo- (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC ve PDGF-DD) ve disülfid bağlarıyla bağlanmış hetero-dimerik (PDGF-AB) polipeptit dimerlerine bölünmüş ana PDGF kaynağıdır ⁵⁵⁻⁵⁸.

2.1.2.3. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

EGF, endotel hücrelerinin kemotaksisini, anjiyogenezini ve mezenkimal hücrelerin mitozunu stimüle eder. Bunlara ek olarak epitelizasyonu artırır ve yaranın iyileşme süresini belirgin derecede kısaltır. Akut yaralanmalardan sonra yaralanan bölgenin gerilme direncini artırır. EGF reseptörü, fibroblastlar, endotel hücreleri ve keratinositler gibi iyileşme sırasında önemli rol oynayan hücreler de dahil olmak üzere birçok hücre tipinde eksprese edilir⁵⁹.

2.1.2.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

IGF'ler, hücre koruyucu ajanlar olarak işlev gören çoğu hücre tipinin çoğalmasının ve farklılaşmasının düzenleyicileridir⁶⁰. Aktivasyon ve degranülasyon esnasında trombositlerden salınır, mezenkimal hücrelerin farklılaşmasını ve mitogenezini uyarır. Her ne kadar IGF'ler hücre proliferatif arabulucular olsalar da, hücreleri apoptotik uyarılardan koruyan hayatta kalma uyarılarını indükleyerek programlanmış hücre apoptoz regülasyonunun ana eksenini oluştururlar⁶¹.

2.1.3. Lökositler

Lökositler yara iyileşmesinde kilit rol oynamaktadır. Trombositlerin sekresyonlarıyla birlikte lökositler de enflamatuar reaksiyonların düzenlenmesini sağlayan spesifik sitokinleri salgılama kabiliyetine sahiptirler⁶².

Lökositler anjiyogenezis aşamasında aktif role sahip FGF-b ya da VEGF salınımını yapar ve bununla birlikte integrin salınımı da yaparak nötrofil göçünü arttırmırlar. Membrandan CD11c/CD18 salınımını arttırarak damar permeabilitesinin artmasını ve nötrofillerin endotele tutunmasını sağlarlar. Fibroblastları stimüle ederek fibroblastlardan kollajen sentezini başlatırlar ve epitelizasyon oluşumunu hızlandırır⁶³. Lökositlerden salgılanan sitokinler hasarlı bölgede hiperaljezi ve analjezi yaratmaktadırlar. Lökositler; antienfektif ve analjezik etkiye sahiptirler ve trombositlerin içerdiği uyarılara ek olarak VEGF üretimi ile anjiyogenezisi arttırmırlar. Lökosit sitokinlerinin miktarı lökosit sayısına bağlıdır. Enflamasyonda rol oynayan mediyatörden anahtar görevi sitokinler IL-1 α , IL- β , IL-6 ve TNF- α 'dır⁶².

2.1.3.1. Interlökin-1 (IL-1)

Aktif makrofajlar, nötrofiller, endotelial hücreler, fibroblastlar, keratinositler ve Langerhans hücrelerinden salınır. IL-1 salınımı, TNF- α , interferonlar ve bakteriyel endotoksinler tarafından kontrol edilir. IL-1 α ve IL- β olmak üzere farklı iki genden gelişen iki farklı türe sahiptir. IL-1 β daha yaygın olarak görülür ve enflamasyon kontrolünde anahtar göreve sahiptir ⁶⁴. Esas görevi T-yardımcı lenfositlerin stimüle edilmesidir. TNF- α ile osteoklast aktivasyonunu sağlayarak kemik formasyonunu düzenlerler ⁶⁵.

2.1.3.2. Interlökin-6 (IL-6)

Aktif monositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler tarafından salınır. IL-6 kendi salınımını artırma ve azaltma kabiliyetine sahiptir. IL-6 immün hücrelere sinyal taşıyan ve sinyalleri arttıran esas yollardan birisidir. Enflamasyon, yıkım ve olgunlaşma evresinde etkilidir. B lenfositleri için farklılaşma faktörü iken, T lenfositlerini aktive eder. IL-2 varlığında olgunlaşmış ve olgunlaşmamış T lenfositlerini sitotoksik T lenfositlerine dönüştürür. IL-4 tarafından aktive edilirse, B lenfositlerini salınım yapan plazmositlere dönüştürür. B lenfositlerinde antikor salınımını uyarır. Ayrıca in vitro çalışmalarda, hematopoetik kök hücrelerin çoğalmasında IL-6 ve IL-3'ün sinerjistik etki gösterdiği bilinmektedir ⁶⁶.

2.1.3.3. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)

Bakterilerin neden olduğu endotoksin birikimine karşı enflamatuvar yanıt olarak ilk salınan sitokinlerdendir. T lenfositler, monositler/makrofajlar, polimorfnükleer lökositler ve nötrofiller tarafından salınır. TNF- α monosit aktivasyonunu sağlar ve fibroblastların olgunlaşma kapasitelerini artırır. Ayrıca nötrofil sitotoksitesini ve fagositozu artırır. IL-1 ve IL-6'nın sentezini düzenler ⁶⁷. IL-4 aktif T hücreleri tarafından salınır. Esas görevi enflamasyonu kontrol etmek ve iyileşmeyi desteklemektir. Fibroblastlardan kollajenlerin sentezlenmesini artırırken, matriks metalloproteinaz-1 ve matriks metalloproteinaz-3'ün IL-1 β tarafından uyarılmasını azaltır. IL-1 β aracılı bütün enflamatuvar sinyal yollarının nötralizasyonunu sağlar. Aktive B hücrelerinin proliferasyonuna ve farklılaşmasına yardımcı olur ⁵³.

Tablo 2.1-1 : Yara iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri ²⁹

Büyüme Faktörü	Kaynağı	Görevleri
PDGF	Trombositler, makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri	Fibroblast proliferasyonu, nötrofil ve makrofaj kemotaksisi ve proliferasyonu, angiogenez
TGF- β	Trombosit, nötrofil, lenfosit, makrofaj, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kemotaksis, indirekt angiogenez, diğer büyüme faktörlerinin etkilerine yardım
EGF	Trombositler, tükürük, idrar, anne sütü, plazma	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, granülasyon dokusu oluşumunun uyarılması
TGF- α	Aktive makrofajlar, trombosit, keratinosit, bazı dokular	EGF'ye benzer
Interlökinler	Makrofaj, lenfosit, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kollajenaz, nötrofil kemotaksisi
TNF	Makrofaj, mast hücresi, T lenfositler	Fibroblast proliferasyonu
Lökosit kaynaklı büyüme faktörü	Makrofaj, mast hücresi, T lenfositler	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Bağ dokusu büyüme faktörü	Endotel hücreler, fibroblastlar	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
FGF	Beyin, pitüiter bez, makrofaj, diğer doku ve hücreler	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, matriks depolanmasını uyarma, angiogenez, yara kontraksiyonu

Keratinosit büyüme faktörleri	Fibroblastlar	Epitel hücre proliferasyonu
İnsan büyüme hormonu	Pitüiter bez, plazma	Anabolizma, IGF-1 'i uyarır
İnterferonlar	Lenfositler, fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin inhibisyonu
IGF-1	Karaciğer, plazma, fibroblastlar	Sülfat proteoglikanlar ve kollajen sentezini, fibroblast proliferasyonunu uyarma

2.2. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler lokal ve sistemik olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.2.1. Lokal Faktörler

2.2.1.1. Doku Kan Akımı (Oksijenizasyon)

Yara iyileşmesini etkileyen en önemli faktördür. İyi bir şekilde vaskülarize olup oksijenlenmesinde sorun olmayan yaralarda hızlı bir iyileşme görülmektedir ^{68,69}. Kanlanmanın zayıf olması, iyileşme sürecinin önündeki esas engellerden birisidir ^{70,71}. Oksijen; prolin ve lizinin hidroksilasyonu, kollajen lifler arasında çapraz bağların oluşması, kollajenin taşınması, fibroblast ve epitel hücrelerinin yara bölgesinde çoğalması, lökositlerin görevini etkili şekilde yapabilmesi, angiogenez ve yara iyileşmesinin diğer süreçleri için zorunludur. Yara kenarlarındaki hipoksi fibroblastik yanıtı arttırmakta, iyileşme süreci için gerekli olan hücresel elemanların yara bölgesine göçüne yardım etmektedir. Bununla birlikte dokuda düşük oksijen seviyesi enfeksiyona neden olan bakteriler tarafından üretilen laktik asitin bölgedeki pH'ı düşürmesi nedeniyle yara iyileşmesinin bozulmasına neden olmaktadır ⁷². Yara gerilimi ile ilişkili olan kollajen sentezi yara alanındaki oksijenin varlığına bağlıdır. Birçok iyileşme problemi diyabet, radyoterapi, ateroskleroz ve kronik enfeksiyonlara bağlı olarak lokal doku kanlanmasının bozulması nedeniyle oluşmaktadır ⁷³.

2.2.1.2. Yara Yerinde Hematom ve Seroma Gelişimi

Yara uçlarının birbirinden ayrılmasına neden olmakta ve bölgede mikroorganizmaların sayıca artması için ideal bir ortam oluşturmaktadır. Ayrıca üzerinde bulunan dokuların nekrozuna neden olabilmektedir. Kanamayı kontrol altına almak amacıyla uygulanan teknikler agresif olmamalıdır. Agresif uygulamalar yara iyileşmesini bozarak iyileşmenin uzamasına neden olmaktadır^{74,75}.

2.2.1.3. Enfeksiyon

Yara bölgesinde enfeksiyon varlığı enflamatuvar süreci arttırmakta ve yara iyileşmesini geciktirmektedir. Bazı çalışmalarda, enfeksiyonun belli seviyeye kadar enflamasyonu arttırmasının iyileşme hızına olumlu katkı sağladığı ileri sürülse de uzun süren enfeksiyonların yaranın iyileşme hızını azalttığı kesin olarak bilinmektedir⁷⁶.

2.2.1.4. Cerrahi Teknik

Cerrahi prosedür sırasında dokuyu aşırı travmatize etme, sıkı ya da sık sütur atma, flep tasarımının iyi olmaması, hipovolemi ve periferik vasküler hastalıklar da doku iskemisine neden olur ve yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler⁷³.

2.2.1.5. Yabancı Cisimler ve Nekrotik Doku

Nekroz olmuş dokular ya da yara bölgesindeki yabancı cisimler bakterilere barınak olur ve aynı zamanda bakterilerin vücudun bağışıklık sisteminden korunmasını sağlar. Nekrotik dokuda bulunan ölü hücreler ve hücre artıkları konak savunmasını zayıflatmakta ve enfeksiyona neden olmaktadır⁷⁷. Nekrotik doku varlığı enflamasyonu uzatmakta ve iyileşme için mekanik bir engel teşkil ederek yara yüzeyinin epitelizasyonunu engellemektedir⁷³.

2.2.1.6. Radyoterapi

Radyasyona maruz kalmış bir bölgede cerrahi bir işlem ya da travmatik bir yaralanmanın ardından iyileşmenin komplikasyonlu olması beklenmektedir. Bu gibi durumlarda yaranın olduğu bölgede açılmayla sıklıkla karşılaşmaktadır. Yaralar yavaş iyileşmekte veya tam manasıyla iyileşmemektedir. Radyoterapi, dokuda atrofi gelişimine ve yoğun fibroze neden olur ve hücrelerin bölünüp çoğalmasını engeller. Böylece yara iyileşmesini yavaşlatır. Yaralanmadan 1 hafta önce uygulanan radyoterapi, yara gerilim gücünü %50 civarında azaltmaktadır. Radyoterapi almış dokunun yara

iyileşmesinin normal bir şekilde meydana gelebilmesi için gerekli latent periyod 6 ay - 1 yıldır ⁷⁸.

2.2.2. Sistemik Faktörler

2.2.2.1. Yaş

Yara iyileşmesi için yaş önemli bir faktördür. Çocuklar ve genç erişkinlerde yara iyileşmesi oldukça hızlıyken yaş ilerledikçe yara iyileşme hızı da yavaşlamaktadır ⁷⁹. Yaşlılarda iyileşme yanıtındaki azalma; hücre faaliyetlerindeki yavaşlama nedeniyle meydana gelmektedir. Böylece serbest oksidatif radikaller yaşla birlikte dokuda birikmekte ve dermal enzimlere zarar vermektedir ^{61,67}.

2.2.2.2. Beslenme

Özellikle majör cerrahi girişimler sonrası metabolizma hızlanacağından yara iyileşmesi açısından beslenmenin önemi artmaktadır. Operasyon öncesi son 6 ayda vücut ağırlığının %15-25 kaybı yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Kollajen sentezinde rol oynayan C vitamininin eksikliği yara iyileşmesini ve yara kontraksiyonunu olumsuz etkileyecektir. Postoperatif ideal yara iyileşmesi için gerekli C vitamini alımı 1gr/gün'dür. Çinko, Bakır, Mg eksikliği durumlarında ise; yara epitelizeasyonu kötü etkilenmektedir ⁷⁴.

Yara iyileşmesi için enerjiye ve anabolik reaksiyonlara ihtiyaç vardır. Beslenme bozukluğu olan kişilerde yara iyileşmesi tam anlamıyla gerçekleşemez, gecikir ve bu kişilerde savunma mekanizmaları yeterli olmadığından yara bölgesinde enfeksiyon gelişme riski artar ⁸⁰. Proteinlerin; RNA ve DNA yapımı, kollajen ve doku organizasyonu, bağışıklık sistemi ve keratinizasyondaki rolleri nedeniyle iyileşmenin her fazında etkisi vardır. Bu nedenle protein alımı iyileşme için gereklidir ⁸¹. Yara iyileşmesinde yeterli amino asit desteğinin alınabilmesi için protein alımı çok önemlidir. Özellikle bu amino asitlerden metionin, histidin ve arjinin hayati öneme sahiptir ⁷³. Ağır protein eksikliği tablolarında ödem, immün sistemde bozukluk ve benzeri durumlar, epitelizeasyonu ve enflamasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Özetle protein eksikliği iyileşme için olumsuz bir etkiye neden olmaktadır ⁸².

Karbonhidratlar; yara iyileşmesindeki metabolik aktivite için gerekli enerjiyi sağlar. Fibroblastların çoğalması için de glikoz gereklidir. Yağlar; özellikle hücre membranı sentezinde önemlidir. Çoğalma ve diğer hücrel aktivite için gerekli

enerjiyi sağlar. Bazı vitaminler ve mineraller de yara iyileşmesinde önemli role sahiptir. Mg, Cu, Ca, Fe ve Zn kollajen sentezinde etkilidir. Vitamin A; fibroblast proliferasyonunu, kollajen liflerin çapraz bağlanmasını ve steroid kullanımına bağlı uzayan yara iyileşmesini tekrar uyarmaktadır. Vitamin C; oksijenle birlikte kollajen sentezi esnasında lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gereklidir. Ayrıca vitamin C nötrofillerdeki süperoksit radikalinin üretimi için de gereklidir. Eksikliği; kollajen sentezi ve anjiogenezin azalmasına ve hemorajinin artmasına neden olmaktadır ⁷⁸. K vitamini pıhtılaşma faktörleri için kofaktördür. K vitamini eksikliği hemorajilere neden olur ve enfeksiyona zemin hazırlar. Demir eksikliğine bağlı anemi dokuda hipoksiye neden olur ve bu da yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir ⁸³.

2.2.2.3. Steroidler

Dışarıdan uygulanan kortikosteroidler; prolilhidrosilaz ve lizil oksidaz aktivitesinde azalmaya neden olmakta, enflamatuvar cevabı bozmakta, fibroplaziyi azaltmakta, kollajen ve yeni damarlar oluşumunu engellemektedir. Ayrıca yara yüzeyindeki epitelizasyonu ve yara kontraksiyonunu da bozmaktadır ^{69,84}.

2.2.2.4. Diabetes mellitus

Hiperglisemi; nötrofil ve lenfosit hücrelerin fonksiyonlarını bozarak yara iyileşmesini güçleştirmektedir. Diyabeti kontrol altında olan kişilerde enfeksiyon riski sağlıklı bireylerden farksızdır. Kontrol altında olmayan diyabette kırmızı kan hücrelerinin geçirgenliği azalır ve yara bölgesinde kritik önemi olan kılcal damarlardaki kan dolaşımını bozar. Böylece oksijen ve besin eksikliğine sebep olur. Kılcal damarlarda tıkanıklığa neden olan bu durum sonucunda dokuda iskemi meydana gelir ve iyileşmenin bozulmasıyla birlikte, yara enfeksiyona açık hale gelmektedir ⁷³. Ayrıca kan viskozitesinde artış, mikrovasküler hasarlar, humoral ve hücrel immünitenin zayıflaması ve enfeksiyona yatkınlık yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir ⁸⁵.

2.2.2.5. Ağrı

Özellikle postoperatif dönemde ciddi ağrı, adrenal ve noradrenalin deşarjına neden olur. Bu da vazokonstrüksiyona neden olarak yara bölgesinin beslenmesini negatif etkilemektedir ⁷⁴.

2.2.2.6. Konnektif Doku Metabolizma Bozukluğu Yapan Genetik Hastalıklar

- Osteogenezis İmperfekta

- Ehler Danlos Sendromu
- Marfan's Sendromu
- Epidermolizis Büllosa⁸⁶

2.3. YARA İYİLEŞMESİNDE ORTAYA ÇIKAN KOMPLİKASYONLAR

2.3.1. Yaranın Enfekte Olması

Enfeksiyon; Ortamdaki bakteri ve konak rezistansındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Dokunun travmaya maruz kalması, nekroz doku artışı ya da yabancı cisimlerin varlığı enfeksiyonu kolaylaştırmaktadır^{61,73}. Deneysel çalışmalara göre yarada enfeksiyon yaratmak için gram doku başına 10^5 bakteri hücresi gereklidir⁸⁷. Devam eden enfeksiyon konağın savunmasını uyarır, prostoglandin, tromboksan gibi enflamatuar mediatörlerin salınımına neden olur ve bölgede enfeksiyonunun klinik belirtileri olan eritem, ısı artışı, şişlik ve ağrı yaratır. Bu duruma pürülan akıntı ve koku eklenmektedir. Aşırı travma, yabancı cisim varlığı, nekrotik artıklar ya da konak direncinin aşılması kontamine olmuş yaraların enfekte yaralara dönüşmesini kolay bir hale getirmektedir^{61,76}. Enfeksiyon olasılığını en aza indirmek için; yara debridmanının yapılması, kanamanın kontrol altına alınması, yara alanının temiz tutulmasına önem verilmesi ve yaranın travmadan korunması en önemli faktörlerdir⁷³.

2.3.2. Kanama

Erken kanamanın en sık nedeni yetersiz hemostazdır. Erken masif kanamalarda mutlaka cerrahi girişim ile hemostaz sağlanmalıdır. Geç kanamalarda, hemostaz bozuklukları ve hipertansiyon en sık karşılaşılan sebeplerdir. Geç kanamalar genelde kendini hematoma olarak gösterirler. En sık koagülasyon bozukluğu olan hastalarda, trombositopenik kişilerde ve antikoagülan ilaç kullanan bireylerde görülür. Genelde 4-5. günlerde görülmektedir. Yarada meydana gelen enfeksiyonlar, ateşe ve yara bölgesinde ayrışmalara neden olacağı için mutlaka drene edilmelidir⁷⁴.

2.4. YARA İYİLEŞMESİNİN HIZLANDIRILMASI

Çeşitli yaklaşımlar ve terapötik yöntemler yara iyileşmesinin farklı süreçlerini etkileyebilir^{59,71}. Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde çok önemli bir rol oynar. Yapılan araştırmalarda yumuşak ve sert dokuda iyileşmeyi hızlandıran birçok büyüme faktörü

sentezlenmektedir. PDGF ve IL-1 uygulamalarının enflamasyonu azaltıp, proliferasyon hızını hızlandırarak iyileşme sürecini kısaltabileceği düşünülmüştür^{59,71}.

Yara bölgesi elektrik potansiyeli ilk gün pozitiftir. 4. günden itibaren negatif potansiyele döner ve iyileşme süreci sona erene kadar negatif olarak kalır. Elektriksel uyaranlar, fibroblastların çoğalmasını ve kollajen birikimini uyarak maturasyon evresini pozitif yönde etkilemektedir^{59,61,70,71}.

Hiperbarik oksijen tedavisi yüksek basınçlı bir ortamda oksijen verilmesi prensibiyle uygulanan tedavi şeklidir. Ortamda yaratılan yüksek oksijen seviyesi ve basıncın, yara iyileşme hızını arttırdığı görülmüştür. Hiperbarik oksijen tedavisi; anjiogenezi ve fibroblastların çoğalmasını uyarır, makrofaj aktivasyonunu sağlar ve lökositlerin fagositoz yeteneğini artırır^{61,62}.

Yaralanmalardan sonra lazer uygulamaları Avrupa'da 1960'lı yılların sonundan beri uygulanan bir yöntemdir. Düşük enerjili lazerlerin uygulanan bölgedeki hücresel aktiviteyi artırdığı gözlenmiştir⁷⁷.

Doğal kaynakların tedavi amaçlı kullanımı insanlık tarihiyle başlamıştır. Toplumda yara iyileşmesinde yaygın olarak kullanılan pek çok doğal kaynağın etkinliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır^{74,84}.

Yara iyileşmesi için kullanılan biyomateryaller, basit absorbanlardan gelişmiş biyoaktif uygulama araçlarına kadar uzanmaktadır⁵. Gazlı bez, spongestan süngerler gibi rutinde kullanılan ajanlar çoğunlukla yarayı kontaminasyondan korumak amacıyla kullanılır, fakat nemli bir ortam sağlamada da başarısız olurlar. Modern yara örtüleri (Yarı geçirgen film sargılar, hidrojel örtüler, hidrokolloid yara örtüleri, aljinat örtüler, biyoaktif yara örtüleri), yaranın nedenine ve türüne göre uygulamak amacıyla tasarlanmıştır ve iyileşme sürecinde önemli bir rol oynayarak hücrelerin göçünü ve çoğalmasını sağlayan biyoaktif moleküllere sahiptirler⁶.

Yarı geçirgen filmler, yaradan su buharı, oksijen ve karbondioksit geçişine izin veren şeffaf ve yapışkan poliüretandan oluşur ve bakteri geçirmezler. Başlangıçta yarı geçirgen filmler, onları tıkaçıcı hale getiren polietilen çerçevelere sahip naylon türevlerinden üretilmiştir. Naylondan üretilen film sargılar, sınırlı absorpsiyon kapasiteleri nedeniyle yüksek eksüdaya sahip yaralarda kullanıma uygun değildir. Bu

sargılar oldukça elastik ve esnektir ve herhangi bir şekle uyum sağlayabilir. Şeffaf filmler sayesinde yara sargısı çıkarılmadan da yaranın durumunun incelenmesi mümkündür ⁶.

Hidrojeller, polivinil pirolidin gibi sentetik polimerlerden yapılan çözünmez hidrofilik malzemelerdir. Hidrojellerin yüksek su içeriği (%70-90), nemli bir ortamda dokuların ve epitelin granülasyonuna yardımcı olur. Hidrojellerin yumuşak elastik özelliği, bölge zarar görmeden kolay uygulama ve çıkarma imkânı sağlar. Morgan, enfekte ve ağır drenaj gerektiren yaralar dışında, hidrojel sargıların kullanımının yara iyileşmesinin dört aşamasına da uygun olduğunu bildirmiştir. Hidrojel yara örtüleri tahriş edici değildir, biyolojik doku ile reaktif değildir ve metabolitlere karşı geçirgendir. Hidrojel yara örtülerinin zorlukları, eksüda birikiminin, yaralarda kötü koku üreten maserasyona ve bakteriyel çoğalmaya yol açmasıdır. Ayrıca, hidrojellerin düşük mekanik mukavemeti, manipülasyonunu zorlaştırmaktadır ⁸⁸.

Hidrokolloid yara örtüleri en yaygın kullanılan interaktif yara örtüleri arasındadır. İç kısmı koloidal ve dış kısmı su geçirmez iki tabakadan oluşmaktadır. Hidrokolloidler su buharına karşı geçirgendir ancak bakterilere karşı geçirgen değildir. Ayrıca debridman ve yara eksüdalarını absorbe etme özelliklerine sahiptir. Basınç yaraları, küçük yanık yaraları ve travmatik yaralar gibi hafif ila orta derecede eksüdalı yaralarda kullanılabilirler. Hidrokolloidler yara eksüdası ile temas ettiklerinde jel formu meydana getiriler ve eksüdaları absorbe ederek granülasyon dokusunun korunmasına yardımcı olan nemli ortamı sağlarlar ⁸⁹.

Mannuronik ve guluronik asit içerikli aljinat sargılar sodyum ve kalsiyum tuzlarından yapılır. Yüksek absorpsiyon kapasitesine sahip ve biyolojik olarak parçalanabilen aljinatlar deniz yosunundan elde edilmektedir. Güçlü hidrofilik jel formu sayesinde eksüdalarını sınırlar ve bakteriyel kontaminasyonu en aza indirir. Bazı çalışmalar aljinatın keratinosit göçünü inhibe ettiğini bildirmiş olsa da Thomas ve arkadaşları⁹⁰ aljinatların, enflamatuvar sinyalleri başlatan TNF- α 'ları üretmek için makrofajları aktive ederek iyileşme sürecini hızlandırdığını bildirmişlerdir ⁸⁹.

Son dönemlerde yara iyileşmesinde önemli bir rol oynayan biyomalzemelerden üretilen biyomateryallerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu yara örtüleri,

biyoyoumlulukları, biyolojik olarak parçalanabilirlikleri ve toksik olmayan yapıları ile öne çıkmaktadırlar. Genellikle doğal dokulardan veya kolajen, hyaluronik asit, kitosan, aljinat, elastin ve benzeri yapay kaynaklardan elde edilmektedirler ⁶.

2.4.1. Hyaluronik Asit (HA)

2.4.1.1. Keşif

Hyaluronik asit (HA, Hyaluronan), 1880'de, Fransız kimyacı Portes'in vitröz gövdede “hyalomüksin” olarak adlandırdığı, kornea ve kıkırdaktaki diğer mukozitlerden farklı bir musin fark etmesi sonucu ortaya çıkmıştır ⁹¹. Yüksek molekül ağırlığına sahip bir polisakkarit olan Hyaluronik asit, 1934 yılında Meyer ve Palmer tarafından sığır gözünün vitröz kısmında keşfedilmiştir ⁹².

HA, omurgalıların tüm dokularında, vücut sıvılarında ve bazı bakterilerde bulunmaktadır. Deri, sinovyal sıvı, göbek kordonu, dermis, akciğer, beyin, renal papilla ve gözün vitröz gövdesinde daha yüksek düzeyde HA bulunur ^{93,94}. 70 kg'lık bir insanın vücudunda, yaklaşık 15 g hyaluronan bulunduğu tahmin edilmektedir ⁹⁵. HA'nın elde edilebileceği bir çok kaynak mevcuttur fakat en çok tercih edilen yöntem horoz ibiğinden ekstraksiyon ve streptokok bakterisi kullanılarak elde edilen rekombinant üretimdir ⁹⁶.

HA, bağ dokusu polisakaritleri, mukopolisakkaritler veya glikozaminoglikanlar olarak adlandırılan polisakkarit grubunun bir üyesidir. Bu polisakkarit grubunda kondroitin sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat, heparan sülfat ve heparin bulunur. HA, yüksek molekül ağırlığına sahip ve negatif yüklü doğrusal bir polisakkarittir. Meyer ve arkadaşları, HA'yı, bir β (1-4) glikozidik bağ ile bağlanmış N-asetil-d-glukozamin ve d-glukuronik asitten oluşan tekrarlayan bir disakarit ünitesinden oluştuğunu bulmuşlardır. Disakaritler, HA zincirini oluşturmak için β (1-3) bağları ile bağlanır. Hyaluronik asit, β -l, 4-d-glukuronik asit ve β -l, 3-N-asetil-glukozaminin tekrarlayan disakarit birimlerinden oluşan dallanmamış endojen bir polisakkarittir. HA polimerinin kütlesi 5000-20 milyon dalton arasındadır. HA bir glikozaminoglikandır. Çoğu GAG endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında sentezlenir. Çoğu GAG'nın aksine, HA hücre zarında sentezlenmektedir ^{97,98}. HA'nın diğer GAG'lardan farkı non-sülfat olması ve proteinlerle kovalent bağlanmasıdır. Vücutta vitröz varlığına ek olarak, hücre dışı matriks ve sinovyal sıvılar gibi birçok canlı substratta ortaya çıkar ⁹⁹⁻¹⁰¹. HA, doku

rekonstrüksiyonunu desteklediği için yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Doku onarımının ilk birkaç gününde, endojen HA, yarada baskın glikozaminoglikandır ve yaralanmayı takiben yeniden yapılanma için gerekli iskeleti oluşturmaktadır ⁹².

HA'nın eşsiz biyouyumluluk ve fizikokimyasal özellikleri dolayısıyla tıbbi ve farmasötik uygulamalar için kullanılmaktadır. HA kullanımının en yaygın olduğu alanlar oftalmoloji, romatoloji, kulak burun boğaz, ortopedi, dermatoloji, plastik cerrahi ve yara iyileşmesidir ⁹⁹.

2.4.1.2. Yara İyileşmesinde HA'nın Rolü

Sağlıklı dokuda hyaluronik asit, kollajen ve yüksek molekül ağırlıklı maddelerle çapraz bağlı durumdadır. Yaralanma sonrası ortamda serbest HA konsantrasyonu yükselir. Hyaluronan rejenerasyon ve iyileşme için gerekli su homeostazisi, anjiyogenezis ve hücre göçünün düzenlenmesinde rol oynar ⁹⁴. Polimere göre bin kat daha fazla su tutma özelliğine sahiptir ¹⁰². Hidroskopik özelliğinden dolayı HA son derece osmotiktir. Deride enflamasyon fazı sırasında yükselen HA seviyesi bölgedeki hidrasyonun kontrolü için önemlidir. Ayrıca hücrelerin çoğalması ve göçü için de önemlidir. Hyaluronan, ECM'de hücre bağlantısını zayıflatır. Böylece hücre göçünü ve bölünmesini kolaylaştıran bir ayrılmaya imkân sağlar. Hidrat durumdaki HA çevresindeki su moleküllerinin çoğu hareketsiz durumdadır bu da küçük moleküllerin hareketlerinin kısıtlanmasına neden olur. HA'nın akışkan olmayan yapısı; HA'dan zengin bölgede viral ve bakteriyel geçişin engellenmesine yardımcı olur. HA dokunun sağlıklı olduğu fizyolojik durumlarda iyonizedir, ECM'de hücrel sinyallerde iyon akımına yardımcı olur. HA aynı zamanda iyi bir antioksidandır. Serbest radikal yakalama özelliğiyle enflamasyon sürecinde düzenleyici etkiye sahiptir. Ayrıca yine enflamasyon fazında yıkıcı enzimleri ortamdan uzaklaştırarak doku koruyucu bir etkiye sahiptir ^{103,104}.

Enflamasyon iyileşme için gerekli adımlardan birçoğunu içermektedir. Erken enflamasyon aşamasında yara bölgesinde enflamatuar sitokinlere yanıt olarak endotel hücrelerinde HA sentezi başlar ve artan sentezinden dolayı ortam HA konsantrasyonu açısından zengindir. Bu olay sadece mikrovasküler endotel hücrelerinde meydana gelir ^{105,106}.

Enflamasyonun başlaması granülasyon dokusunun oluşumu için önemlidir. Granülasyon dokusu için ise hücre göçü zorunludur. Oluşan granülasyon dokusu HA

içeriği bakımından zengindir. HA, doku onarımı sırasında iyileşme için gereken hücre fonksiyonlarına katkıda bulunabilmekte ve yara bölgesine hücre göçünü kolaylaştırmaktadır. Olgunlaşmamış granülasyon dokusunun özelliklerinden birisi olan HA'dan zengin ECM'den oluşan yara matriksi hücre göçünün gerçekleşmesi için uygun bir çevredir. HA hücre göçünü kolaylaştıran bir matriks sağlamaktadır. Fetal gelişim esnasında nöral krest hücrelerin göç ettiği yol da HA'dan zengindir. HA'ya yanıt olarak hücre hareketinin arttığı diğer hücre tiplerinde de deneysel olarak gösterilmektedir. Bununla birlikte HA yıkımı veya HA reseptör blokajı ile hücre hareketlerinin bazı yönlerden inhibe edildiği belirlenmiştir ^{105,106}.

Granülasyon dokusunun oluşumu için enflamasyon ayrılmaz bir parçadır ancak doku onarımının ilerleyebilmesi için enflamasyonun düzenlenmesi gereklidir. Meydana gelen ilk granülasyon dokusu oldukça enflamatuardır. Aşırı miktarda reaktif O₂ molekülleri enflamatuvar hücrelerce salınmaktadır. Granülasyon dokusunun stabilize olabilmesi için enflamasyonun hafiflemesi gereklidir ve HA'nın enflamasyon düzenleyici bir fonksiyonu olduğu da tespit edilmiştir ¹⁰⁰.

Hyaluronik asit, hücreleri serbest radikallerin yarattığı yıkıma karşı korumaktadır. Fare deneyi modelinde gerçekleştirilen, serbest radikalle yaratılan enflamasyon modelinde HA'nın granülasyon dokusu üzerindeki hasarı azalttığı gösterilmiştir. Serbest radikalleri yakalama görevine ek olarak enflamasyon maddeleriyle olan etkileşimleri yoluyla HA, enflamatuvar fazda negatif feedback yapmaktadır. Enflamasyon fazının en önemli sitokini olan TNF α , fibroblastlarda ve enflamatuvar hücrelerde gen 6 proteini (TSG6) ekspresyonunu stimüle etmektedir. HA bağlayan protein olan gen 6 proteini, serum proteaz inhibitör ile kararlı bir kompleks oluşturarak plazmin inhibitör aktivitelerine pozitif bir etki yapar. Buna göre ECM'de HA'ya bağlanan TSG6 kompleksinin rolü enflamasyonu azaltan negatif feedback yaratmak ve yaranın iyileşme süreci boyunca granülasyon dokusunun stabilizasyonunu sağlamaktır ^{107,108}.

HA'nın anjiyogenez aşamasında da rolü vardır. ECM'deki yüksek molekül ağırlığa sahip HA'nın anjiyogenezi inhibe ettiği ancak düşük molekül ağırlığa sahip HA'nın anjiyogenezi stimüle ettiği ve endotel hücrelerinden salgılanan kollajenin üretimini arttırdığını göstermişlerdir. Bununla birlikte in vivo deneylerde hyaluronidaz seviyesinin artışı ve matriks HA'nın yıkımı anjiyogenezle aynı zamanda izlenmektedir.

Bu sonuç olarak HA'nın anjiyogenezin kontrolünde role sahip olduğu hipotezini desteklemektedir ¹⁰⁹.

HA epidermis üzerinde önemli fonksiyonlara sahiptir. İlk olarak bazal keratinositlerde ECM'nin parçası olarak görev almaktadır. Serbest radikalleri yakalama işlevi, keratinositlerin çoğalması ve göçündeki görevi HA'nın reepitelizasyon aşamasında da görev aldığını düşündürmektedir. HA'nın epidermiste esas görevi ekstrasellüler alanın devamlılığının sürdürülmesi ve besin geçişi için bir alan oluşturmaktır. Epidermal HA, epidermis fonksiyonu ve doku tamirinde gerekli keratinositlerin çoğalmasının kontrolünde de etkilidir ¹⁰⁸.

Hyalüronanın yara iyileşme aşamalarından olan hücre mitozuna dolaylı etkisi bulunmaktadır. Hyalüronanın artan yoğunluğu fibroblastların matriksten ayrılmasını sağlar. Ayrıca enflamasyonun şiddetini arttıran yıkım enzimleri ve reaktif oksijen radikallerinin yarattığı etkileri özellikle antioksidan etki göstererek hafifletir ¹¹⁰.

Yetişkinlerde doku onarımı ile fetal dokunun onarım şekli kısmen farklıdır. Fetal dokuda meydana gelen yaralanmalarda skarsız iyileşme esasında hyalüronan rol oynar. Akut enflamatuvar yanıt oluşmayan, minimal düzeyde fibroblast proliferasyonunun olduğu fetal doku yaralanmalarında, neovaskularizasyon oluşmaz. Bu tip yaralanmalarda hücrelerin göçünü ve sayıca çoğalmasını sağlayan HA'dır ¹¹⁰.

Erişkinlerde yara bölgesinde fibrin ve hyalüronik asit matriks meydana gelir fakat hızlı bir şekilde yerini tip I kollajenden oluşan matrikse bırakır. Fetal dokuda hyalüronan seviyesi üç hafta kadar yüksek düzeyde kalır ¹⁰⁴.

Hyalüronanın gen kodlamasının düzenleyicisi olarak anjiogenik bir ajan olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ¹¹¹.

HA, yara iyileşmesinde kullanılan diğer ajanlardan farklı birtakım özelliklere sahiptir. HA'nın alerjik veya tahriş edici etkisi yoktur. Hem anti-enflamatuvar hem de biyoyarıcı etkilere sahiptir ve dokunun rejenerasyon kabiliyetini arttırmaktadır. HA'nın bu özellikleri, diğer ilaçlarla birlikte iyileşmeyi hızlandırmak için kullanılır. Deri ya da mukozada meydana gelen yaralarının iyileşmesi, yara bölgesinde ilk üç gün boyunca HA konsantrasyonunun artması ve yaralanmadan sonra yedinci gün başlangıç seviyesine dönmesiyle ilişkilidir ¹⁰⁵.

Hyaluronan, mide ve duodenum ülserlerinin tedavisinde de kullanılır. HA'nın anti-ülser etkisi, H₂ histamin reseptörlerini ve tripsin aktivitesini inhibe etme kabiliyeti ile ilişkilidir ¹⁰⁵. Cilt epidermal bariyerine nüfuz etmek için HA, biyoaktif bileşiklerin taşıyıcı maddesi olarak kullanılır. Bazı kaynaklara göre, sadece 400 kDa'lık bir moleküler kütleyle sahip HA fragmanları deriden nüfuz edebilir. Polisakkarit makromolekülün parçaları ne kadar küçükse nüfuz etme oranı o kadar yüksektir ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Hyaluronan yüksek hızlı bir döngü biyopolimeridir. Derideki yarı ömrü yaklaşık 24 saattir. Hyaluronan döngü işlemindeki herhangi bir değişiklik patolojilerin gelişmesine neden olabilir. Doku hasar gördüğünde, mevcut hyaluronan ayrışmaya başlar, bu da hücre dışı matris oluşumunda rol oynayan oligosakarit parçalarının ortaya çıkışını sağlar. Aynı zamanda, hyaluronanın sentezi ve birikmesi, genlerin ve farklı hyaluronat sentezlerinin aktive edilmesiyle doku hasarı alanında hızla indüklenir. Bu, makromolekülün hasarlı dokuların onarıcı süreçlerinin aktif bir üyesi olduğunu göstermektedir ¹¹².

Farklı moleküler ağırlıktaki hyaluronan, remodelling döngüsünün her aşaması için önemlidir. Rolü yara yüzeyini nemlendirmekle sınırlı değil, hücre dışı matrisin yeniden şekillendirilmesi, hücrelerin farklılaşma, çoğalma ve göç süreçleri ve yeni iyonik dengelerin kurulmasına katılır. Bu nedenle tıbbi uygulamada, hyaluronanın temel uygulamalarından biri, özellikle yanık yaraları için yara iyileşmesinin hızlandırılmasıdır. HA, hasar görmüş epidermisin rekonstrüksiyonunda oldukça etkilidir. Granüler ve iç tabakanın, üst deri tabakalarından daha fazla hyaluronan içerdiği bulunmuştur. Yüksek moleküler ağırlıklı polisakarit makromolekülleri, epidermisin üst katmanına nüfuz edememektedir ¹¹².

Günümüzde hala cilt rejenerasyonu ile ilgili tartışmalar vardır. Aynı zamanda HA'nın sağlığın korunması için ana faktörlerden biri olduğu açıktır. Bu doğrultuda yapılan deneysel çalışmalarla birçok yeni ürün ortaya çıkmıştır ve hyaluronan bazlı yeni terapötik ve kozmetik bileşenler için çalışmalar devam etmektedir ¹¹³.

2.4.1.3. HA'nın Oral ve Maksillofasiyal Cerrahideki Kullanımı

Marin ve ark. tip 2 diyabete sahip HbA1C'si 8 ile 10 aralığında olan 30 hasta ile yaptıkları çalışmada, alt çene simetrik diş çekimi yapmışlar, aynı hastada çekim soketine bir tarafa %0,8 HA uygulamışlar ve diğer tarafa herhangi bir materyal uygulamamışlardır. Hastaları çekim sonrası 5., 10, 15, 20. ve 25. günlerde kontrol etmişler, yara kapanma hızı, yara iyileşme skalasındaki klinik skorlar ve ağrı şiddeti verilerini kaydetmişlerdir. Diş çekimi sonrası 5. günde yara kapanma hızı kontrol grubu için %29,11 ve HA grubu için %51,35 iken, 25. günde kontrol grubu için %74,53 ve HA grubu için %84,36 olarak bulunmuştur. Her iki grubun klinik yara iyileşme skalası açısından karşılaştırması yapılmış, 10. gün ve 15. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. 25. günde kontrol grubunda %63,33, HA grubunda ise %76,67 iyileşme skoru saptanmıştır. Ağrı skorları açısından değerlendirmede her iki grupta da zamanla ağrı azalmış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmanın sonucuna göre çekim sonrası sokete HA uygulamasının uygulama sonrası ilk günlerde iyileşme hızına katkısı olacağını söylemişlerdir ¹¹⁴.

Koray ve ark.'nın 2014 senesinde gömülü mandibular üçüncü molarların çekiminden sonra iki oral spreyn (Hyaluronik asit veya benzidamin hidroklorür sprej) şişlik, ağrı ve trismusun azaltılmasındaki etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla yaptığı çalışmada, benzer cerrahi zorlukta çift taraflı simetrik olarak gömülü mandibular üçüncü molar dişleri olan 34 hastadan oluşmaktadır. Elde ettikleri verilere göre ameliyat sonrası ikinci günde, ameliyat öncesi ölçümlere göre her iki grupta da yüzdeki şişlik anlamlı olarak artmış; ancak HA grubunda yüz şişmesi benzidamin hidroklorür sprej grubuna göre daha düşük bulunmuş ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ameliyat sonrası yedinci günde, her iki grupta da yüzdeki şişlik minimal olarak gözlenmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ortalama VAS skorları ile ilgili olarak, ağrı ameliyat günü en yüksek düzeydeyken ameliyat sonrası günlerde her iki grupta da kademeli olarak azalmıştır. Maksimum ağız açıklığı seviyeleri ameliyat öncesi iki grupta benzerken, ameliyat sonrası ikinci günde her iki grupta da ameliyat öncesi ölçümlere göre ortalama maksimal ağız açıklığında anlamlı bir azalma olmuştur (HA grubunda %15,5, Benzidamin hidroklorür grubunda ise %23,0 oranında düşüş gözlenmiştir.) İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ameliyat sonrası yedinci günde hastaların hemen hemen tamamı ameliyat

öncesi ağız açıklıklarını geri kazanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların hiçbirinde alveolar osteitis, postoperatif enfeksiyon veya herhangi bir ilaca alerjik reaksiyon görülmemiştir ¹¹⁵.

Koray ve ark. yayınladıkları vaka raporunda oral mukozitin tedavisinde HA içerikli oral jelin kullanımının yara iyileşmesinin hızlanması üzerinde faydalı olduğunu söylemişlerdir ¹¹⁶.

Yılmaz ve ark.'nın gömülü üçüncü molar dişlerinin cerrahi çekimi sonrası ağrı, şişlik ve trismusun ölçülmesi için HA uygulamasının etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada yaşları 18 ile 29 arasında değişen 25 hastaya cerrahi çekim uygulamışlar, sağ alt yirmi yaş çekim soketlerine %0,8 HA jel uygulamışlar ve sol alt yirmi yaş dişlerinin çekimi sonrası herhangi bir şey uygulamamışlar ve kontrol grubu olarak kabul etmişlerdir. Elde ettikleri verilere göre yüzde meydana gelen şişlik ve maksimum ağız açıklığı açısından gruplar arasında fark saptamamışlardır. Ancak VAS skorlarına göre HA gruplarında ağrı miktarı anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, HA'nın gömülü dişlerin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra çekim sonrası soketlerde analjezik bir etki oluşturabileceğini ve bu nedenle dentoalveolar cerrahi sonrası non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımını azaltmak için klinik bir faydası olduğunu göstermiştir ¹¹⁷.

Quassab ve ark.'ı alt yirmi yaş dişlerinin çekimi sonrası ağrı, şişlik ve trismus gibi ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmada HA jelinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada benzer zorluk derecesine sahip bilateral gömük yirmi yaş dişi olan 46 hastayı çalışmaya dahil etmişler, çekim sonrası bir tarafa HA jeli uygulamışlar diğer tarafa ise herhangi bir şey uygulamamışlar ve kontrol grubu olarak kabul etmişlerdir. Ameliyat sonrası ağrı, trismus ve şişlik komplikasyonlarını 1., 2. ve 7. günlerde değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri verilere göre postoperatif 1., 2. ve 7. günlerde HA jeli uygulanan grupta ağrı duyusu, maksimum ağız açıklığı ve yüzde şişlik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olarak bulunmuştur

Dubovina ve ark.'nın alveolar osteitis tedavisinde hyaluronik asit ve aminokaproik asidin rolünü incelemek için yaptıkları çalışmalarında, alveolar osteitis teşhisi konmuş 60 hastayı rastgele iki gruba ayırmışlar: bir gruba izotonik su ile irigasyon yapılmış; diğer gruptaki hastaların soketleri ise kürete edilmiştir. Bu grupların her ikisi de uygulanan tedaviye göre (HA; HA + aminokaproik asit; Alvogyl®, anestetik ve antiseptik macun), her biri 10 hastadan oluşan üç alt gruba ayrılmıştır: 0.2 mL %0,8 HA jel; 2 mL aminokaproik asit ve HA; Alvogyl®. Ağrı duyusu tamamen yok olana kadar iki günde bir planlanan her ziyarette, hastalara ilk muayenede olduğu gibi tedavi yöntemi tekrar ettirilmiş ve mevcut semptom ve bulgular kayıt altına alınmıştır. Her iki grupta da Aminokaproik asit içerikli veya aminokaproik asit içeriği olmayan hyaluronik asit kullanımında, Alvogyl® kullanımına kıyasla alveolar osteitis semptom ve bulgularının azalmasının yanı sıra ağrı duyusunda da istatistiksel olarak önemli ölçüde daha hızlı bir azalma elde edilmiştir ¹¹⁹.

Koray ve ark. HA ve triamsinolon pomadın rekürrent aftöz stomatit üzerindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında 57 hastayı rastgele 2 gruba ayırmışlar ve 0., 4. ve 7. günlerde ağrı skorunu ölçmüşlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre istatistiksel olarak anlamsız çıksa da ağrı düzeyi önemli ölçüde azalmış, HA kullanılan gruptaysa ağrı düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu nedenle HA jelinin rekürrent aftöz stomatit tedavisinde klinik uygulamalarda ağrı ve yara iyileşmesi için etkili ve güvenilir bir ajan olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamız hayvanlar üzerinde olduğu için HA'nın ağrı etkinliği üzerinde herhangi bir bilgi sahibi değiliz ¹²⁰.

Akyıldız ve ark. TZF ve HA'nın yara iyileşmesi ve kemik oluşumu üzerindeki etkinliğini değerlenmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında sıçanların sağ ve sol tibialarında fraktür hattı oluşturmuşlar, bir grubun fraktür hattına TZF, ikinci gruba HA ve üçüncü gruba ise salin solüsyonu enjekte etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre sıçanların hiçbirinde yabancı cisim reaksiyonu ve nekroz gözlenmemiştir. Kontrol grubunda 6. haftada fibrozis daha belirgin iken HA ve TZF gruplarında kemikleşme miktarı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 6. haftada, fibrozis miktarı HA grubuna göre TZF'de daha yüksek tespit edilmiştir. HA ve TZF grubunda 6. haftada hafif enflamatuar bulgulara rastlanmıştır ¹²¹.

Demirel ve ark.'nın epidural fibrozisin önüne geçebilmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında 32 Spraguee Dawley cinsi sıçana L3-L4 kısmi laminektomi yapmışlar ve operasyon bölgesine TZF, Adcon-L® ve HA uygulayarak etkinliklerini araştırmışlardır. 6. haftanın sonunda tüm sıçanlar histopatolojik inceleme için sakrifiye edilmiş ve elde edilen dokular epidural fibroz yoğunluğu, akut enflamatuvar hücre yoğunluğu, kronik enflamatuvar hücre yoğunluğu, kanama, anjiyogenez ve yeni kemik oluşumu analizi için incelenmiştir. Elde ettikleri verilere göre TZF grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük epidural fibroz seviyesi ortaya çıkarmıştır. Kronik enflamasyon hücre yoğunlukları, çalışma grupları arasında önemli ölçüde farklı bulunmuştur. TZF grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük kronik enflamasyon hücre yoğunluğu tespit edilmiştir. Diğer ikili karşılaştırmalarda önemli bir fark gözlenmemiştir. Akut enflamasyon hücre yoğunluğu, anjiyogenez ve yeni kemik oluşum seviyeleri, çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Ancak yeni kemik oluşumu TZF grubunda daha yüksek bulunmuştur. TZF grubunda kanama düzeyleri diğer çalışma gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Epidural fibrozis, TZF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. TZF grubunda epidural fibrozis düzeyi HA grubuna göre daha düşük bulunmuştur¹²².

Afat ve ark.'nın çalışmasında, mandibular üçüncü molar dişinin cerrahi çekimi sonrası yumuşak doku iyileşmesini incelemek amacıyla L-TZF ve HA süngerinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Yaşları 18 ile 30 arasında değişen 60 hasta ile yaptıkları bu çalışmada gömülü yirmi yaş dişinin cerrahi olarak çekiminden sonra, birinci gruba L-TZF uygulamışlar, ikinci gruba L-TZF ve HA kombinasyonu uygulamışlar ve kontrol grubuna ise hiçbir şey uygulamamışlardır. 7., 14. ve 21. günlerde kontrol amacıyla kliniğe çağırdıkları hastalarda çekim soketi üzerindeki mukozanın iyileşme skorunu ve ameliyat sonrası komplikasyon sıklıklarını (hemorajik komplikasyonlar, alveolar osteit ve ameliyat sonrası yara enfeksiyonu) not etmişlerdir. Hem L-TZF grubu hem de L-TZF+HA grubunda 7., 14. ve 21. günlerde mukoza için ortalama iyileşme skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur. Kontrol grubu için alveolar osteitis oranı %5 ve ameliyat sonrası yara bölgesinde enfeksiyon oranı %5 iken, L-TZF ve L-TZF+HA gruplarında alveolar osteitis veya postoperatif yara bölgesinde enfeksiyon bulgusu gözlenmemişlerdir. Çalışmada herhangi bir hemorajik komplikasyon

gözlenmemiştir. Elde edilen sonuçlara göre L-TZF ya da L-TZF + HA uygulamasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmezken iki grup da iyileşme, alveolar osteitis ve yara enfeksiyonu açısından kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermiştir¹²³.

Hammad ve ark. sekonder olarak iyileşen geniş epitelyal ve bağ dokusu defektlerine sahip ağız içi eksizyonel yaraların iyileşme sürecinde topikal olarak uygulanan klorheksidin jel, hyaluronan jel ve allantoin jelin etkisini araştırmak ve karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, 125 Wistar erkek albino sıçanın damaklarının ortasında 3 mm çapında eksizyonel yaralar oluşturmuşlar, ameliyat sonrası 0, 3., 7., 14. ve 21. günlerde yara alanlarını fotoğrafik olarak ölçmüşler ve epitelizeasyon oranlarını histopatolojik olarak belirlemişlerdir. Ortalama yara alanı ve epitel kenarları arasındaki ortalama mesafe, tüm deney ve kontrol gruplarında zamanla önemli ölçüde azalmıştır. 7. ve 14. günlerde klorheksidin ve hyaluronan jel kullanılan yara bölgelerinde önemli oranda yara iyileşmesi gözlenmiştir. Klorheksidin jelinin diğer ajanlara oranla, 7. günde yara epitelizeasyonunu önemli oranda arttırdığını tespit etmişlerdir. Yara iyileşmesinin ilk 3 gününde hyaluronanın diğer ajanlara göre daha üstün, 7. günde klorheksidin jelin daha üstün olduğunu ve diğer kontrol zamanlarında herhangi bir ajanın diğerine istatistiksel olarak üstün olmadığını söylemişlerdir. Allantoin yara iyileşmesini olumlu veya olumsuz etkilememiştir. Sonuç olarak deneyde kullanılan ajanların hiçbirinin epitelyal ve bağ dokusu defekti olan eksizyonel bir yaraya uygulandığında yara iyileşme hızı üzerinde negatif bir etki yaratmadığını, klorheksidin ve hyaluronan jel ile yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu sonucuna varmışlardır ¹²⁴.

Schulz ve ark. HA'nın dental implantların osteointegrasyonu üzerine etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında 6 domuzun maksillasına bir gruba HA solüsyonu ile kaplanmış ve diğer gruba standart olacak şekilde 6'şar implant uygulamışlardır. Elde ettikleri verilere göre deneyin sonunda herhangi bir grupta yabancı cisim reaksiyonu ve enflamasyon belirtisine rastlamamışlardır ¹²⁵.

Lee ve Bang Hyaluronik asit %0,2 topikal jelin rekürrent aftöz stomatit ve Behçet hastalığında etkinliğini ve güvenliğini gözlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında 17'si Behçet hastalığı, 16'sı sadece rekürrent aftöz stomatit tanısı konmuş 33 hastaya günde

iki kez uygulanacak şekilde 2 haftaboyunca hyaluronik asit %0,2 topikal jel ile tedavi etmişlerdir. Elde ettikleri verilere göre; hastaların %57,6'sında ülser sayısında, %78,8'inde ülser çapında, %72,7'sinde ülserlerin iyileşme süresinde azalma gözlemişler; hastaların %75,8'inde VAS skorunda iyileşme meydana gelmiştir. Sonuç olarak hyaluronik asit %0,2 jelin kullanımının herhangi bir yan etkisi olmadığını, rekürrent aftöz stomatit ve Behçet hastalığında kullanımının etkili ve güvenli olduğu sonucuna ulaşmışlardır ¹²⁶.

2.4.2. Bitkisel Bir Ekstrakt (Ankaferd Blood Stopper)

Ankaferd Blood Stopper® (ABS), Türk tıbbında ilaç olarak kullanılmış, katkı içermeyen, bitkisel ekstratlardan oluşan lokal hemostatik bir ajandır¹²⁷⁻¹³⁰. ABS; Glycrrhiza Glabra (Meyan), Vitis Vinifera (Koruk), Alphina Officinarum'un (Havlican) yaprak ekstreleri, Urtica Dioica (Isırgan) kök ekstresi, Thymus Vulgaris (Kekik) ot ekstresi bitkilerinin standart karışımını içermektedir. ABS'nin hücresel proliferasyon, endotel, kan hücreleri, anjiyogenez ve hücre mediatörleri üzerinde etkileri görülmüştür ¹²⁷. Yapılan çalışmada, ABS'nin kanama kontrolü üzerinde etkinliğini gösterirken, herhangi bir toksik etkiye rastlanmamıştır ¹²⁹. ABS, tonsillektomi, gastrointestinal kanamalar, adenoidektomi, ürolojik cerrahi gibi mukozal kanamalarda kullanılan etkili bir ajan olarak bildirilmiştir ¹³⁰. Diş hekimliğinde ise, gingivitis, perikoronit, oral mukozal lezyonların eksizyonu, sekonder epitelizasyon, protetik ve cerrahi problemleri mevcut ve dental tedavilerde kanama kontrolünün sağlanmasında başarıyla kullanılmaktadır ¹³¹⁻¹³⁵.

2.4.2.1. ABS'nin Bileşimi

Ankaferd Blood Stopper yaralı cilt ve mukozaya sıvı (ampul), sprey veya pansuman (tampon) şeklinde uygulanmak üzere 3 farklı formda hazırlanmıştır. 1 ml ABS, 0,06 mg Urtica dioica, 0,08 mg Vitis vinifera, 0,09 mg Glyrrhiza glabra, 0,14 mg Alpinia officinarum, 0,10 mg Thymus vulgaris içermektedir ^{128,129,136,137}.

Urtica dioica (ısırgan otu); nitrik oksit salınımı, potasyum kanallarının açılması ve negatif inotropik etkiyle oluşan vazodilatasyon sonucu endotelial hipotansif etki yaratır ¹²⁷.

Alpinia officinarum'un (havlıcan), lipopolisakkaritle aktive edilmiş fare peritoneal makrofajlarında nitrik oksit üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Antispazmotik ve antibakteriyel etkiye sahiptir ¹²⁷.

Vitis vinifera (koruk), tümör hücrelerine karşı anti-aterosklerotik ve antitümör etkiye sahiptir ¹²⁷.

Thymus vulgaris (kekik), ateroskleroz ile ilişkili lipid peroksidasyonu gibi oksidatif hasarı önlemeye yardımcı olabilecek çeşitli seviyelerde antioksidan aktivite gösterdiği gösterilmiştir ¹²⁷.

Glycyrrhiza glabra (meyan), sitokin kaynaklı neovaskülarizasyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini azaltır. *Glycyrrhiza glabra* ayrıca anti-trombin, anti-trombosit, anti-enflamatuar, anti-aterosklerotik, antioksidan ve antitümör etkilere sahiptir ¹²⁷.

2.4.2.2. ABS'nin Etki Mekanizması

ABS'nin kanama durdurucu etkisi protein aglütinasyonu yoluyla oluşur. ABS, yaranın meydana geldiği vasküler bölgede eritrositlerin kümelenmesi için boşluklar sağlayan bir protein ağının oluşumunu stimüle eder. Eritrositlerin kümelenmesi, yüksek molekül ağırlığına sahip plazma proteinlerinin (fibrinojen ve immünoglobulinler gibi) konsantrasyonuna bağlıdır ve fibrinojenin varlığı kümelenmeyi artırır. Ankaferd kanama bölgesinde fibrinojen-eritrosit aglütinasyon bağlantısı ile protein ağı meydana getirdiğinden, plazmadaki fibrinojen aktivitesi azalır. ABS uygulaması sonrası serumda kan proteinlerinin (albumin ve globulin gibi) seviyesi düşmektedir. Fibrinojen aktivitesinin azalmasıyla paralel olarak trombin zamanı artar. ABS pıhtılaşma mekanizmasındaki pıhtılaşma faktörlerini etkilemeden tüm hemostatik süreçteki protein ağı biçimlenmesini indükler ve doku oksijenasyonu sağlar ^{129,136}. Pıhtılaşma faktörleri (II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII) seviyeleri üzerinde ABS'nin herhangi bir etkiye sahip olmadığı saptandığından, primer ve sekonder hemostaz eksikliği bulunan hastalarda kullanılmasında herhangi bir sakınca yoktur ¹³⁷.

2.4.2.3. ABS'nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanımı

Keçeli ve ark.'nın ağrı, epitelizasyon ve donör bölgenin renk uyumunu incelemek amacıyla sistemik olarak sağlıklı 40 hastayla yaptıkları çalışmalarında hastaların palatinal bölgelerinden serbest dişeti grefti almışlar, rastgele iki gruba ayırdıkları hastaların bir kısmına sadece nemli gazlı bez ve daha sonra periodontal pat uygulamışlar, diğer gruba ise öncelikle enjektör yardımı ile bölgeye damlattıkları ABS ile gazlı bez uygulamışlar ve daha sonra bölgeye periodontal pat uygulamışlardır. Postoperatif yedi gün boyunca tüm hastalardan, ağrının giderilmesi için alınan ilaç sayısı ve VAS ağrı skorlarını içeren anketi doldurmaları istenmiştir. Epitelizasyon, birinci aya kadar haftada bir kez değerlendirilmiş ve toplam, kısmi veya hiç olarak derecelendirilmiştir. Elde ettikleri verilere göre ameliyat sonrası ilk altı gün boyunca, kontrol grubu hastalarında ortalama VAS ağrı skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Birinci ve ikinci hafta kontrol vizitlerinde ise gruplar arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. ABS uygulanan hasta grubu ilk iki haftada kontrol grubuna göre daha fazla epitelizasyon göstermiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Üçüncü haftada, ABS grubunda hastaların yaklaşık olarak yarısı epitelizasyonu tamamlarken, kontrol grubunda epitelizasyonu tamamlayan hastaların oranı yaklaşık %40 olarak tespit edilmiştir. Dokunun renk uyumu açısından ise her iki grup da benzerlik göstermiştir. Sonuç olarak ise ABS'nin yara iyileşmesine katkısı olduğunu ve yara iyileşmesinin hızlanması için kullanımının umut verici olduğunu söylemişlerdir ¹³⁸.

Gül ve ark. ABS ve Kafeik Asit Fenetil Esterin (CAPE)'in oral mukoza dokusunun sekonder yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile 63 erkek Sprague-Dawley sıçanı 3 gruba ayırmışlar (ABS, CAPE ve kontrol), sıçanların palatinal bölgelerinde 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile tam kalınlıkta eksizyonel yaralar oluşturmuşlar ve oluşturulan yaralara topikal ABS ve CAPE uygulamışlardır. Sıçanları 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre, CAPE grubunda enflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajiler önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Fibrozis, ABS grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. VEGF protein seviyeleri 21 günlük CAPE grubunda ve 7 günlük ABS grubunda yükselmiştir. 7 günlük CAPE grubunda ve 21 günlük ABS grubunda Tümör Nekrozis Faktör uyarılmış, Gen 6 ekspresyonu artmıştır. CAPE grubunda enflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajiler diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Fibrozis ise, ABS grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında

anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Demiralp ve ark.'na göre ABS hemostatik aktivitenin yanı sıra bakteri üremesini de engellemiştir. ABS'nin anti-enfektif etkisi göz önüne alındığında, örneğin travmatik yaraların tedavisinde klinik ortamda faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu nedenle, çeşitli patojenlere karşı etkinliğini belirlemek gerektiğini söylemişlerdir¹³⁹. Gül ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada, 7 günlük ABS grubunda damar dilatasyonu ve kanamalar azalmıştır. Bu bulgu, yara iyileşmesinin erken evresinde ABS'nin bir protein ağı oluşturarak kanamayı azaltabileceğini ve sonuç olarak yaradaki bakteriyel enfeksiyonun yan etkilerini azaltabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak ABS ve CAPE'nin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkiler yaratabileceğini bildirmişlerdir¹⁴⁰.

Emes ve ark. 3 farklı hemostatik ajanın yara iyileşmesi üzerine etkilerini sıçan hücre kültüründe fibroblast hücrelerinin değerlendirmesini yaparak araştırdıkları çalışmalarında ABS, fibrin yapıştırıcı ve traneksamik asidi karşılaştırmışlar ve sonuç olarak bütün bu hemostatik ajanların fibroblastlara karşı negatif etkisi bir olduğunu ve bu negatif etkinin de doku iyileşmesini negatif olarak etkilediğini göstermişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında, hemostatik ajanların fibroblastlar üzerinde oluşturduğu negatif etkiyi, hücre kültüründe fibroblastların hücre proliferasyonu, sayısı, canlılığı ve morfolojisini inceleyerek göstermişlerdir⁷⁵.

Yüce ve ark., ABS'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik olarak incelemek amacıyla tavşanların sırtlarına kesiler yapmışlar, ilk insizyonu herhangi bir materyal uygulamadan sekonder iyileşmeye bırakmışlar, ikinci insizyona ABS (1 mL) uygulamışlar ve sekonder iyileşmeye bırakmışlar, üçüncü insizyonu sütüre etmişler ve dördüncü insizyona ise ABS (1 mL) uygulamışlar ve ardından sütüre etmişlerdir. Yara iyileşmesi sırasında, histopatolojik ülserasyon belirtileri, enflamasyon, proliferatif faz ve erken dönemde yeniden şekillenmenin boyutunu, 5, 10 ve 30. günlerde biyopsiler yaparak karşılaştırmalı olarak değerlendirmişler, elde ettikleri sonuçlara göre ABS ile tedavi edilen yaralardaki enflamatuvar granülasyon dokusunun, normal yaralardan daha az olduğunu ve 30. günde tüm yaraların benzer durumda olduğunu gözlemlemişlerdir¹⁴¹.

Günay ve ark.'nın ABS'nin antimikrobiyal etkinliğini ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında ratların sağ bacak içi bölgesindeki

femoral veni kesmisler, bir gruba yalnızca gazlı bezle tampon uygulamışlar ve diğer gruba ABS tampon uygulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre 5. ve 10. günlerde yapılan kontrollerde ABS'nin kontrol grubuna göre yara kenarlarının kapanması, ödem, kızarıklık açısından çok daha üstün olduğunu ve yapılan histopatolojik değerlendirmede ABS uygulanan grupta iyileşen damar duvarının daha kalın olduğunu görmüşlerdir ¹⁴².

Akalın ve ark. ABS'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek amacıyla iki gruba ayırdıkları toplam 20 erkek Wistar albino ratın sırtında 2*1 cm genişliğinde tam kalınlıklı dermal yaralar oluşturmuşlardır. Kontrol grubunda cilt yaralarına herhangi bir müdahale yapılmamış, yaralar sadece günlük olarak salinle temizlenmiş ve nemli pansumanlarla kapatılmıştır. Çalışma grubunda yaralar günlük olarak salin ile temizlenmiş, ABS solüsyonu uygulanmış ve ardından nemli pansumanlarla kapatılmıştır. Tüm yaralar 14 gün takip edilmiş ve bu süre içinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Elde ettikleri verilere göre ABS grubunda yara kapanması 14. günde neredeyse tamamlanmışken kontrol grubunda granülasyon dokusu yara tabanından yara yüzeyine yavaş bir şekilde hareket etmiştir. Kontrol grubunda yara kontraksiyonu daha yavaş ilerlemiş, ABS grubunda hem deney sırasında hem de deney sonunda yara kontraksiyon oranı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ortalama enflamasyon skorlarına göre kontrol ve ABS grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Sonuç olarak ABS'nin doğal bir ürün olarak yaralarda etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini söylemişlerdir ¹⁴³.

Satar ve ark. ABS ve Topikal Tripeptid Bakır Kompleksinin (TCC) yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek için 24 Wistar albino ratı rastgele 3 gruba ayırmışlar ve ratların sırtında bilateral yaralar oluşturmuşlardır. Her bir yaraya ABS veya TCC jel uygulamışlar ya da yarayı serum fizyolojik ile yıkamışlardır. Yara alanlarını 0, 7, 14 ve 21. günlerde ölçmüşler ve biyopsi örnekleri almışlardır. Açık yara sahasının granülasyon dokusu oluşumu süresi, kontrol grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. ABS ve TCC ile tedavi edilmiş olan yaraların 7, 14 ve 21. günlerde yapılan ölçümlerinde iyileşmemiş yara bölgesinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha küçük ve kontrol grubuna göre total yara iyileşme yüzdesinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, ABS ve TCC topikal uygulamalarının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu sonucuna varmışlardır ¹⁴⁴.

2.4.3. Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

Yara iyileşmesi, hücre içi ve hücre dışı birçok mediyatörün görev aldığı bir olaydır. Yapılan çalışmalar sonucu enflamasyonu düzenleyen ve iyileşmeyi hızlandıran birçok biyoaktif madde tanımlanmıştır. Konsantre trombosit büyüme faktörleri ilk olarak, cerrahi sırasında ve cerrahi sonrası yara iyileşmesini desteklemek amacıyla kullanılmıştır^{80,81}. Bu kavramlar daha sonra, 1990'larda Whitman ve Marx gibi önde gelen bilim adamları tarafından “trombositten zengin plazma” (TZP) olarak tanımlanmıştır^{83,145}. Sert ve yumuşak doku iyileşmesini en iyi şekilde düzenlemek ve iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla trombosit içeren biyomateryallerin kullanımı 1997 yılında ilk kez Whitman tarafından ortaya atılmıştır⁵¹. Trombosit konsantrelerinin kullanımının TZF'nin keşfedilmesinden bu yana son 10 yılda popülerliği çarpıcı biçimde artmıştır. Ancak, kandan elde edilen büyüme faktörleri tıpta yirmi yıldan uzun süredir kullanılmaktadır^{146,147}. Trombositler; kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşan, 2-4 mikron çapında, yuvarlak veya oval biçiminde, çekirdeği olmayan yapılardır. Ömürleri 7-10 gündür. Sitoplazmaları aktive olduğunda salınım yapma özelliğine sahip birçok granül içerir. Alfa granülleri trombositte spesifik ve trombositte spesifik olmayan pek çok protein içermektedir. Trombosit membranı iki katlı fosfolipid bir yapıya sahip olup, kollajen, trombin gibi pek çok molekülün resöptörünü içermektedir. Yaralanmış bölgede kümelenip, pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirip desteklemek için aktivasyona ihtiyaç duyarlar. Koagülasyon esnasında meydana gelen degranülasyon sırasında fibrin matriks oluşurken, diğer yandan hücrelerin çoğalmasını ve göçünü uyaran sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasıyla iyileşmenin ilk basamakları oluşur. Yarada trombosit yoğunluğunun artmasıyla daha komplikasyonsuz ve hızlı iyileşme sağlanabilmektedir⁶². Trombositler; hücrelerin çoğalmasını, matriksin şekillenmesini ve anjiyogenezisi uyaran büyüme faktörlerini (TGF- β 1, TGF- β 2, VEGF, FGF, IGF) bol miktarda içermektedirler^{83,87}. Trombosit konsantrasyonları, kişinin kendi venöz kanını santrifüj ederek trombositlerin ayrıştırılması sonucu, yüksek yoğunlukta trombosit ve büyüme faktörüne sahip kan komponentleridir¹⁴⁸.

Yara iyileşmesi ve rejenereasyonunu hızlandırmak amacıyla pek çok alanda kullanılan fibrin adezivlerin kullanımı otuz yıl öncesine dayanmaktadır. Zamanla özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan birçok fibrin adeziv, kontaminasyon riski sebebiyle piyasadan kaldırılmıştır⁶².

Otojen fibrin adeziv elde etmek amacıyla yapılan çalışmalar, zamanla artmış olsada sonuçlar pek başarılı olmamıştır. İstenilen türde fibrin adeziv elde edilse bile bu işlem çok uzun ve çok zor olmuştur. 1994 yılında Tayapongsak ve ark. yaptıkları bir çalışmada elde ettikleri fibrin adezivin istenilen özelliklere sahip olduğunu fakat bu işlem için gerekli kanın işlem öncesi 7. ve 21. günlerde alınması gerektiğini ve fibrin adezivi elde etmek için gerekli laboratuvar evresinin 2 gün ya da daha fazla sürdüğünü bildirmişlerdir ⁵⁵.

Sürecin uzun ve zorlu olması nedeniyle, büyüme faktörlerinin yardımıyla trombosit konsantrasyonlarının kullanılmasını sağlayan TZP geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır ⁵¹.

Trombosit konsantrasyonlarının eldesinde farklı yöntemler vardır ve bu yöntemler kullanılarak elde edilen ürünler farklı içeriklere sahiptirler.

Trombosit konsantrasyonları lökosit ve fibrin içeriklerine göre kategorilere ayrılmaktadır ¹⁴⁸. Bunlar:

1. Saf trombosit zengin plazma (P-TZP)
2. Lökosit ve trombosit zengin plazma (L-TZP)
3. Saf trombosit zengin fibrin (P-TZF)
4. Lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-TZF)

2.4.3.1. TZP

TZP, kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen ve tam kandan daha yüksek yoğunlukta trombosit içeren plazma bileşenidir ⁵⁶. TZP; trombositopeni, medüller aplazi gibi hastalıkların tedavisinde kanamayı kontrol altına almak veya korunma amacıyla kullanılan bir maddedir. 1996 yılında yeni bir metodla elde edilen TZP'ye, klasik TZP terimi ile karışmasını diye “konsantre trombosit zengin plazma (cTZP)”, “plazmadan zengin büyüme faktörü” gibi farklı isimler verilmiştir ⁶².

cTZP eldesinde bir çok farklı yöntem vardır ⁶². Basit olarak cTZP elde etmek amacıyla; venöz kan, antikoagülan içeren bir tüpe alınır (pıhtılaşmayı ve degranülasyonu önlemek amacıyla) ve daha sonra düşük devirde kısa bir süre santrifüj edilir. Tüpteki kan 3 tabaka haline gelir. Tüpün en alt kısmında bulunan eritrositler toplam hacmin %55'ini, orta kısımda toplam hacmin %5'ini oluşturan TZP ki bu kısım daha sonraki evrelerde cTZP'nin temel kısmını oluşturacaktır ve en üst bölümde de toplam hacmin %40'ını

oluşturan trombositlerden fakir fibrinden zengin plazma oluşmaktadır. İkinci safhada; TFP, TZP ve eritrositlerin bulunduğu tabakalar enjektör yardımıyla bir diğer tüpe transfer edilir. İkinci tüp daha uzun süre ve daha hızlı devirde santrüj işleminden geçer. Bu işlem sonrası tüpte tekrar 3 tabaka oluşur. Tüpün en alt kısmında eritrositlerin bulunduğu tabaka, orta kısımda konsantre TZP tabakası, en üst tabakada ise TFP. Artık TZP'yi toplamak daha kolay hale gelmiştir. Yine enjektör yardımıyla TFP ortamdan uzaklaştırılır. Kalan kısım ise cTZP'dir. Bu evrede tabanda eritrositler bulunduğu için normalde sarımtırak bir renge sahip olan cTZP gül rengine dönüşmüştür. İkinci aşamada elde edilen cTZP, trombositleri aktive etmek ve fibrin polimerizasyonunu sağlamak için hayvan kaynaklı trombin ve/veya kalsiyum klorid ile karıştırılır ve enjektör yardımı ile cerrahi bölgeye uygulanır⁵⁷. cTZP bu şekilde jel ya da sprey formunda kullanılabilir. Her iki kullanım şeklinde de fibrin polimerizasyonu kısa süre içerisinde tamamlanmaktadır. Fibrin jel sitokinler için çok iyi bir kaynaktır ancak, elde edilirken ortaya çıkan hızlı ve agresif polimerizasyon sebebiyle molekülerin fibrin matriks içine tutunması zordur, hızlı bir şekilde dışarı salınırlar ve TZF'e göre çok daha kısa süre içerisinde tükenirler⁶². Büyüme faktörleri, pıhtılaşmanın başlamasından itibaren 10 dakika içinde salınmaya başlarlar ve 60 dakika sonra %95'i salınmış olur¹⁴⁹. Sonuç olarak trombosit sitokinlerinin tesiri, fibrin aktivasyonu ve jel formasyonu esnasında kademeli olarak azalmaktadır. cTZP'nin lokal kullanımda etkili olduğu ancak kemik ve yumuşak doku rejenerasyonunda uzun dönemde etkisiz olduğu bildirilmiştir⁶².

2.4.3.2. L-TZF

TZF bu protokollerin içerisinde en son geliştirilen ve ikinci nesil trombosit konsantresidir. İlk kez 2001'de Joseph Choukroun, oral ve maksillofasial cerrahide kullanılmak üzere geliştirmiştir. Sitokinlerin, trombositlerin ve lökositlerin içinde hapsediği ve bir süre sonra ortama salındığı fibrin matriks olarak tanımlanmıştır⁶². Bu metot büyüme faktörleri ve sitokinleri fibrin ağda hapseden en kolay ve ucuz yöntemdir⁵⁷.

Bu yöntemle, güçlü biyomekanik özelliklere sahip otolog membran elde edilir. TZP eldesinden farklı olarak; kullanılan tüpte antikoagülan olmaması ve herhangi bir farklı ajan kullanılmaması yöntemi daha hızlı, ucuz ve kolay hale getirmiştir^{63,87}. Kullanılan tüpler antikoagülan içermediği için kanın fizyolojik şekilde trombin konsantrasyonuyla meydana gelen polimerizasyon aşamalı olarak ve neredeyse doğal

şekilde gerçekleşmektedir. Polimerizasyon hızının azalmasıyla tamamen homojen, fizyolojik yapı olarak güçlü, doğal bir fibrin çatıya sahip, doğal fibrin pıhtısından daha yapışkan ve elastik yapıya sahip olan TZF membran elde edilir ⁶². Böylelikle kan dolaşımındaki sitokinlerin fibrin ağı tutunması daha kolay olur ve büyüme faktörlerinin proteolizinin önüne geçilmiş olur ⁵⁸.

Kanın alınmasıyla tüp içerisinde sıkı bir trombosit aktivasyonu ve sitokinlerin salınımı başlar. Trombositler, lökositler ve sitokinler polimerizasyon esnasında esnek fibrin matriks içerisinde hapsolür ve zamanla serbestleşirler. Sitokinler çözünebilen moleküllerdir, enflamasyon ve iyileşme sürecinde anahtar medyatörlerdir. Bu çözülebilir partiküllerin TZF içinde tutunmasını açıklayabilen bir teori henüz bulunmamaktadır. TZP ve TZF'nin sahip olduğu büyüme faktörü oranı benzer miktarda olmasına rağmen; TZF ağlarındaki büyüme faktörleri alana daha kontrollü ve daha uzun bir süre salgılanırken, TZP'de hızlı bir şekilde salgılanır ve ömürleri kısadır ⁶².

Yapılan bir çalışmada, rat osteoblastlarının çoğalması ve farklılaşmasında TZF ve TZP'nin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre TZF daha uzun süre ve aşamalı olarak otojen büyüme faktörü salınımı göstermiştir. Son araştırmalarda TZF'nin TZP'ye göre daha uzun süre etki gösterdiği ve kemik rejenerasyonuna etkisinin çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir ⁵⁸.

TZF matrikste trombosit, sitokin ve büyüme faktörleri ile kan ve trombositlerdeki heparin, hyaluronik asit gibi glikozaminoglikanlar da gömülmüş halde bulunurlar. Histopatolojik olarak bu yapıların fibrinin fibriler yapısına bağlı durumda olduğu görülmektedir. Glikozaminoglikanların (GAG) kan dolaşımdaki trombosit sitokinleri gibi peptitlere bağlanma yetenekleri yüksek olduğu için hücre migrasyonu ve iyileşmeyi destekleme kapasiteleri de yüksektir ¹⁵⁰.

L-TZF elde etme yönteminde, hastadan alınan kan, içerisinde antikoagülan bulunmayan 10 ml'lik tüplerde 3000 rpm hızda 10 dakika veya 2700 rpm hızda 12 dakika santrifüj edilmektedir. Kullanılan tüpün antikoagülan içermemesinden dolayı kan tüp duvarları ile doğrudan temasa geçer ve trombositlerin aktivasyonu birkaç dakika içinde başlar. Böylece tüp yüzeyine yakın bölgelerde koagülasyon basamaklarını başlatır ⁶².

Başta fibrinojen tüpün üst bölümünde yoğunlaşırken, ilerleyen dakikalarda fibrinojen fibrine dönüşür. Santrifüjün bitiminde üst kısımda aselüler plazma, orta kısımda fibrin pıhtı, alt kısımda ise eritrositler bulunur. Trombositler de fibrin yığınlarının

arasında yer alır ⁵⁷. Asellüler plazma enjektör yardımıyla ayrılır. Ardından periost elevatörünün yardımıyla fibrin tüp içerisinde çıkarılır, TZF kutusuna yerleştirilir ve kutunun kapağı kapatılır. Ortalama 1 dakika içerisinde fibrin membran elde edilir ⁶⁰.

Yapılan çalışmalarda asellüler plazma veya eritrositler içerisinde trombosit bulunmadığı gösterilmiştir. Santrifüj edilmiş tüpte, trombositlerin en çok fibrin pıhtısının eritrositlerle olan bağlantı kısmında toplandığı bildirilmiştir. Hatta fibrin pıhtısının eritrosit tabakası ile bağlantı yerindeki trombositlerin fibrinin üst kısmındaki trombositlere göre daha etkili olduğu öne sürülmektedir ⁶².

Bu yöntemin başarısı tamamıyla kan alma ve santrifüj transfer işleminin çabukluğuna bağlıdır. Alınan kanın hız bir şekilde manipüle edilmesi kullanılabilir TZF'ye ulaşmanın tek yoludur. Eğer bu basamaklar yeterince çabuk olmazsa, fibrin tüp içerisinde polimerize olur ve çok az ve yoğun olmayan bir pıhtı oluşur. Diğer trombosit konsantrasyonlarında elde edilen trombosit zengin kısım uygulandıktan sonra hızlı bir şekilde ortamdan kaybolan zayıf bir fibrin yapıya sahipken TZF'de elde edilen tabaka uygulandığı bölgeden hızlıca yok olmayan, sağlam, yoğun bir fibrin matrikstir ⁶⁰.

İçerik olarak trombosit ve lökosit sitokinlerinin bulunması ve fibrin matriksle desteklenmesi L-TZF'nin iyileştirme gücünün potansiyelini oluşturmaktadır. L- TZF'nin biyolojik özellikleri nedeniyle iyileşmenin her dönemine pozitif etkisi olduğu söylenmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda klinik uygulamalarda etkin bir neovaskülarizasyon gelişimini, skatrisyel doku oluşumunu ve doku onarımını arttırmasının yanı sıra neredeyse hiç enfeksiyon gelişmediği söylenmektedir. L- TZF iyileşme ve yumuşak dokunun olgunlaşmasında çok önemli olan anjiyogenezis ve immün kontrolde etkin rol oynar ⁶⁰.

Anjiyogenezis için gerekli olan büyüme faktörleri, FGF-b, VEGF ve PDGF, fibrin matriks içinde bulunur ve fibrin, anjiyogenezis için iskele görevi görür. Yapılan çalışmalarda bu faktörlerin yüksek bir afiniteyle fibrine bağlandığı görülmüştür. Ayrıca TZF doğal bir fibrin matriks gibi kök hücreleri için (özellikle anjiyogenezisin arttığı dönemde) bir ağ işlevi görür. Farklılaşmamış bu hücreler dolaşım ile yaralanmış bölgeye gelerek birçok hücre tipine farklılaşır ve bu dokuların rejenerasyonunu sağlarlar. İlk farklılaşma aşaması için fibrin ve fibronektin aracılığıyla oluşturulmuş skar matriksine ihtiyaç vardır. Bu durum fibrinin neden hücreler için gerekli olduğunun ispatıdır ⁶⁰.

Enflamasyonda lökositler de trombositler kadar önemlidir. L- TZF lökosit içeriği bakımından yüksektir ve lökosit sitokinleri, trombosit sitokinleri gibi fibrin yapı içerisinde depolanarak ortama salınırlar. TZF yalnızca bir trombosit konsantrasyonu değil, aynı zamanda savunma mekanizmalarını uyaran bir immün ağıdır ^{92,151}.

L-TZF, immün sistem için anahtar rol oynayan sitokinlerin salınımını sağlar ve sitokinler için kemotaktik özelliklere sahiptir. Çalışmalar L-TZF'nin lökositik olması nedeniyle, enflamatuvar sitokinlerin daha fazla salındığını göstermiştir. Ayrıca içeriğinde yüksek miktarda IL-4 sitokinine rastlanmıştır. IL-4 B ve T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak enflamasyonda retro-kontrolü sağlamaktadır ^{63,151}.

Nehls ve Hermann'ın yaptığı in vitro çalışmalarda fibrin pıhtının bazı (yapısal ve mekanik) özelliklerinin anjiyogenezis için önemli etkenler olduğu belirtilmiştir ¹⁵². Matriksin rijitliği, endotelial hücrelerin oluşturduğu kapiller formasyonunu etkiler. Fibrin matriks yapılanmasındaki farklar cTSP, fibrin yapıştırıcılar ve TZF'nin biyolojik kinetikleri arasındaki farklılıkları anlamada kritik öneme sahiptir ⁶².

Fibrin ve fibrinojenin yıkım ürünleri nötrofillerin göçünü uyarır ve CD11c/CD18 reseptörünün membrandaki ekspresyonunu artırır. Nötrofillerin fagositozu ve enzimatik yıkımı da bu yıkım ürünleri tarafından düzenlenir. Yaralanan bölgeye nötrofillerden sonra monositler gelir. Makrofajların ve fibrinin, fiziksel ve kimyasal özellikleri fibrin ağı içerisinde hapsolan kemotaktik ajanlar aracılığıyla fibronektin tarafından kontrol edilmektedir ⁶⁰.

Fibrin matriks epitelyal hücre ve fibroblast metabolizmasını etkiler ve hasarlı dokuların iyileşmesine rehberlik eder. Doku kenarlarında, epitelyal sitokinlerin daha çok salındığı görülmüştür. Bunun sebebi L-TZF'nin lökositik olmasıdır. Yapılan araştırmalarda L-TZF içeriğinde yüksek seviyede IL-4 sitokinine rastlanmıştır. Bu sitokin B ve T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak enflamasyonda retro-kontrolü sağlamaktadır ^{63,151}.

Fibrin anjiyogenezis için rehber görevi görür. Endotelial hücrelerin bölünmesi ve göçü için ekstrasellüler bir matrikse ihtiyaç vardır ⁶². Fibrin matriksin anjiyogenezis üstündeki etkisi fibrin jelin yapısı ve fibrin ağı üzerindeki sitokinlerin etkisi ile açıklanabilir. Anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri olan FGF-b, VEGF, PDGF ve anjiopietin fibrin jel içerisinde bulunurlar ve fibrine yüksek bir afiniteyle bağlanabilirler⁶⁰.

L-TZF özellikle fibrin membranda anjiyogenezisde artış durumunda kök hücreler için ağ görevi görür.

Fibrin matriks epitelyal hücre ve fibroblast metabolizmasını etkiler, hasarlı dokuların iyileşmesine rehberlik eder. Dokunun uç kısımlarında, epitelyal hücrelerin polariteleri kaybolur ve dokuya doğru genişleme yaparlar. Sonra fibrinojen, fibronektin, tenaskin ve vitronektin aracılığıyla yapılan geçici matrikse göçe başlarlar. Fibrin, fibronektin, PDGF ve TGF- β ; integrin salınımı, fibroblast çoğalması ve doku içine göçün düzenlenmesi için gerekli yapılardır. Bu yapılar fibrine farklı integrinler yardımıyla direkt bağlanırlar. Fibrinin göçü ve yıkımından sonra fibroblastlar kollajen sentezine başlarlar¹⁵³.

Bu temel fikir ve neticelerin ışığında L-TZF, mikrovaskülarizasyon gelişimini destekleyen ve yüzeyine epitelyal hücre göçüne rehberlik edebilen, doğal, fibrin bazlı bir materyal kabul edilebilir. Choukroun ve arkadaşları, TZF'nin yara iyileşmesini hızlandıran ve arttıran bir materyal olduğunu ve iyi bir iyileşme için gerekli tüm parametreleri sağladığını söylemişlerdir^{63,92,151}. Ayrıca yapısında bulunan nötrofil ve lökositlerle immün sistemi desteklemektedir^{63,92}.

2.4.3.3. TZF'nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanımı

Jankovic ve ark.'nın dişeti çekilmesine sahip 15 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, iki gruba ayırdıkları hastaların bir grubuna TZF ve diğer gruba bağdokusu grefti uygulamışlar, keratinize dişeti oluşumu ve ağrıyı incelemişler ve 6. ayın sonunda bağdokusu grefti uyguladıkları hastalarda keratinize dişeti oluşumunun anlamlı şekilde fazla olduğunu ve postoperatif iyileşme sürecinde TZF grubunda yara iyileşmesi, ağrı ve hasta konforu açısından anlamlı şekilde TZF'nin üstün olduğunu söylemişlerdir¹⁵⁴.

Hoaglin ve Lines çift taraflı gömülü yirmi yaş çekimi yapılmış 200 hasta üzerinde, bir gruba sadece medikal tedavi vererek ve diğer gruba medikal destek ve çekim soketine TZF uygulayarak yapmış oldukları çalışmada hastaları 7-10 gün boyunca takip etmişler ve lokalize osteitis insidansını incelemişlerdir. Çalışma sonucunda TZF'nin lokalize osteitis insidansını %90 oranında azalttığını tespit etmişlerdir¹⁵⁵.

Suttaperiyasri ve ark.'nın yapmış olduğu çekim soketlerine TZF uygulamasının yara iyileşmesi, alveolar kret konturu değişiklikleri ve krestal kemik rezorpsiyonu üzerine

etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, 20 simetrik premolar diş çekimini takiben bir tarafa TZF uygulanmış ve herhangi bir şey uygulanmayan diğer taraf kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Alçı modeller ve periapikal röntgenlerle değerlendirilen ölçümler sonucunda ilk 4 haftada TZF uygulanan taraf çekim soketlerinin iyileşmesi ve kapanması açısından erken dönemde çok daha başarılı bulunmuş ancak 8. hafta sonunda TZF uygulanan taraf kemik iyileşmesi açısından daha iyi bir sonuç gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ¹⁵⁶.

Kulkarni ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları çalışmaya göre, 18 hastanın palatinal bölgesinden 1 mm kalınlığında serbest dişeti grefti alınmış ve bu hastaların 10'unda donör bölgeye TZF uygulanmış kalan 8 hastaya ise sadece periodontal pat uygulanmıştır. 7, 14 ve 21. günlerde donör alanı doğrudan inceleyerek palatinal bölgedeki iyileşmeyi değerlendirmişler ve epitelizasyon, donör bölgenin periferik dokusundaki enflamasyonun derecesi ve yara kenarlarının görünümünü bakılacak kriterler olarak belirlemişlerdir. Hastalardan ameliyat sonrası ağrıyı Wong ve Baker Yüz Skalası üzerinde derecelendirmelerini istemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre donör sahaya TZF uygulanan hastalarda 7. günde yara kenarlarının normal bir görünüm kazandığı, herhangi bir iltihabi belirti olmadığı, donör saha yarasının elde edilen greftin boyutlarından daha küçük olduğu ve 14. günde yara bölgesinin tamamen iyileştiği gözlenmiştir. Bunun aksine kontrol grubunda 7. günde donör bölgede ham bir yara görünümü ve yara yüzeyinde kabuklanma izlenmiştir. 14. günde ise donör sahada tam olmayan bir yara kapanması ve komşu alanlarda bir miktar iltihaplanma tespit edilmiştir. Ağrı açısından TZF uygulanan grubun birinci hafta sonunda nispeten daha rahat olduğunu izlemişlerdir ¹⁵⁷.

Ding ve ark. diyabete sahip farelerde cilt yaralarının iyileşme sürecinde TZF'nin yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında 16 diyabet farenin sırtında simetrik iki cilt yarası oluşturmuşlar, 14 gün boyunca sadece rutin pansuman yapmışlar, diğer yaraya ise rutin pansumana ek olarak ilk gün TZF uygulaması yapmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre kontrol grubunda enflamatuar belirtiler mevcutken TZF grubunda herhangi bir enflamatuar belirtiyeye rastlamamışlardır. Ayrıca TZF grubunda kılcaldamar yoğunluğunun daha yüksek olduğunu ve bulgularının TZF'nin yaralı bölgede vaskülarizasyonu desteklediğini söylemişlerdir ¹⁵⁸.

Hamed ve ark. TZF'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek amacıyla on iki sağlıklı eşeği iki gruba ayırmışlar ve her bir eşekte 2*2 cm genişliğinde dört tam kalınlıkta eksizyonel yara meydana getirmişlerdir. Elde edilen bu yaraların bir grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken diğer gruba 1., 2., 4. ve 6. günlerde topikal olarak TZF uygulanmış ve tüm yaralar yapışkan olmayan bir pansuman kullanılarak bandajlanmıştır. Elde ettikleri verilere göre TZF uygulanan yarada herhangi bir enflamasyon belirtisi gözlenmezken, kontrol grubunda enflamasyon bulguları ikinci haftanın sonunda azalmaya başlamıştır. TZF grubunda epitelizasyon ve yara kontraksiyonunun daha yüksek olduğunu ayrıca TZF ile tedavi edilen tüm yaraların kontrol grubuna göre daha hızlı iyileştiğini söylemişlerdir ⁷.

Alishahi ve ark.'nın 15 sağlıklı köpek ile TZF'nin yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında; köpeklerin sırtında birbirine paralel 10 cm uzunluğunda iki cilt yarası oluşturmuşlar, bir tarafı kontrol grubu kabul edip herhangi bir materyal uygulamadan sütüre etmişler diğer tarafı ise TZF uyguladıktan sonra sütüre etmişlerdir. Daha sonra köpekleri beşerli üç gruba ayırmışlar, 3., 7. ve 14. günlerde histopatolojik inceleme için doku örneği almışlardır. Elde ettikleri bulgulara göre doku örneği alınan tüm günlerde TZF grubunda epitelizasyon daha iyi seviyede gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır ¹⁵⁹.

Pathak ve ark.'nın 2015 yılındaki çalışmasında TZF membranı, oral mukozanın küçük, yüzeysel ve potansiyel olarak kötü huylu lezyonlarının eksizyonu ile oluşan 26 yaranın üzerine uygulamış, 7, 15, 30 ve 60. günlerde klinik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışma oral mukozanın yüzeysel (yalnızca mukozal ve submukozal) ve displastik olmayan, biyopsi ile kanıtlanmış potansiyel olarak malign lezyonları olan 20 oral lökoplaki, liken planus ve oral submuköz fibrosis hastasından oluşmaktadır. Tedavi grubuna dahil edilen hastaların lezyonları eksize edildikten sonra TZF membran uygulanmış, TZF membranın üzerine parafin gazlı bez yerleştirilmiş ve 24 saat boyunca nemli gazlı bez rulo ile basınçlı pansuman uygulanmıştır. Tüm hastalara 5 ila 7 gün boyunca geniş spektrumlu antibiyotik ve analjezikler (8 saatte bir oral amoksisilin 500 mg, gerekirse her 8 ila 12 saatte bir 400 mg oral ibuprofen) reçete edilmiş ve 1 hafta boyunca sıvı veya yarı katı bir diyet önerilmiştir. Hastalardan 3 hafta boyunca her

yemekten sonra %0.12 klorheksidin glukonat gargarası ve günde 4-5 kez ılık tuzlu su ile ağızlarını hafifçe çalkalamaya başlamaları istenmiştir. Dikişler ameliyattan 7 ila 10 gün sonra alınmış, yaralar ilk 2 gün klinik olarak ve ardından haftalık aralıklarla değerlendirilmiştir. Değerlendirme için tüm ölçümler ameliyat öncesi (iyileşme skoru hariç) ve ameliyat sonrası 4 takip ziyaretinde (ameliyattan sonraki 7, 15, 30 ve 60. günlerde) yapılmıştır. Hastalar yara bölgesinin durumu, maksimum ağız açıklığı, ağrı (sayısal derecelendirme ağrı skoru kullanılarak), klinik iyileşme açısından ve cerrahi bölgede herhangi bir geç değişiklik veya önceki lezyonun nüksü açısından değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeye göre 3 hafta içinde klinik olarak yara bölgelerinde ilerleyici bir azalma ve ameliyat sonrası 60. günde tüm bölgelerin tamamen iyileştiği görülmüştür. Ağrı, biri hariç tüm vakalarda sonraki postoperatif vizitlerde kademeli olarak azalmış, ağrısı 30 günden uzun süren (ancak postoperatif 60. günde olmayan) tek hastanın, lezyon bölgesinin dilin ventral yüzeyinde olan hasta olduğu görülmüş ve bunun nedeninin, dilin sürekli hareketinin yara bölgesinde travmaya yol açarak ağrıya yol açması olduğunu düşünmüşlerdir. 2 aylık veya daha uzun takip süresinde hiçbir hastada lezyon veya semptomlarda nüks saptanmamıştır ¹⁶⁰.

Yelamali ve Saikrishna 2014 yılında 20 hastaya çift taraflı yirmi yaş çekimi yapmışlar, bir çekim soketine TZF ve diğer çekim soketine PRP uygulamışlar ve bu biyomalzemelerin yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini araştırmışlardır. Çekim sonrası 7. günün sonunda yumuşak doku iyileşmesi ve 4. ayın sonunda dijital panoramik görüntüleri kemik dokusunun iyileşmesini değerlendirmek için kaydedilmiştir. Yapılan değerlendirmeye göre operasyon sonrası birinci hafta sonunda yumuşak doku iyileşmesi TZF grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş ayrıca 4. ayın sonunda kemik iyileşmesi de aynı şekilde TZF grubunda istatistiksel olarak yine anlamlı bulunmuştur ¹⁶¹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Aşağıda çalışmamızda kullanılan gereçler sıralanmıştır:

- 26 adet Wistar Albino cinsi ortalama 250g±50g ağırlığında yetişkin erkek sıçan
- Ketazol %10 flakon (Richter farma, Austria)
- Rompun® flakon (Ksilazin hidroklorür, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti)
- Ameliyat seti (bisturi sapı , bisturi ucu , cerrahi dişli penset, periost elevatörü, presel, kıvrık hemostat, portegü, cerrahi makas)
- Ankaferd Blood Stopper ® (Ankaferd İlaç Kozmetik Üretim Pazarlama A.Ş.,Kağıthane, İstanbul, Türkiye) (Şekil 2)
- Gengigel %0.8 hyaluronik asit şırınga (Farmalink® Sağlık Ürünleri San. Ve Tic. Ltd. Şti.) (Şekil 3)
- 1 cc'lik insülin enjektörleri
- % 10'luk formaldehit çözeltisi
- 4 mm'lik punch biyopsi aleti
- 6 ml'lik kırmızı kapalı kan alma tüpü (Şekil 4)
- 5 cc'lik enjektör
- Hematokrit ve mikrolitre santrifüj cihazı (Nüve, NF048)
- Mikrotom bıçağı
- Kapaklı gömme kaseti
- Rodajlı lam
- Hassas terazi



Şekil 2 Ankaferd Blood Stopper® ampul



Şekil 3 %0,8 Hyaluronik asit içeren jel (Gengigel Prof Syringes)



Şekil 4 Kan alma tüpü içerisinde oluşturulmuş TZF

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Deney Hayvanları (Deneysel Çalışmanın Tanımlanması)

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 31.05.2018 tarih ve 2018/46 karar numaralı izni ile, Hyalüronik asit, Ankaferd Blood Stopper ve Trombositten Zengin Fibrinin Sıçanlarda oluşturulan yumuşak doku defekti üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı laboratuvarında, ağırlıkları $350g \pm 50g$ arasında değişen toplam 26 adet erkek Wistar Albino cins rat üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmanın histopatolojik incelemeleri İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Ratlar birbirlerine zarar vermemeleri için birbirinden ayrı şekilde standart metal kafeslerde muhafaza edildi. Ratların muhafaza edildiği ortam, $20^{\circ}C$ olacak şekilde ısıtıldı. 12 saat gündüz (Sabah 7:00'den akşam 19:00'a kadar) ve 12 saat gece olacak şekilde ışık sistemi kuruldu. Deney öncesi hayvanların 1 hafta süresince ortama uyum sağlamaları için beklenilmiştir.

3.2.2. Çalışma Planı

Çalışmamızda hayvanlar 3'er sıçandan oluşan 8 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda intraperitoneal 50 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketasol %10 flakon) 100 mg/kg ve Ksilazin Hidroklorür (Rompun) 10mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra ratların sırtları 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile aynı ratın sırtında simetrik 4 defekt olacak şekilde defektler oluşturulmuştur (Şekil 6, Şekil 7). Ratlar standart laboratuvar yemi ve çeşme suyuyla ad libitum beslenmeleri sağlanmıştır. Defekt oluşturma işlemi öncesi işlem bölgesi batikonla dezenfekte edilmiş (Şekil 5), asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmuş ve işlem esnasında steril cerrahi aletler kullanılmıştır. İşlem sonrası cerrahi saha steril gaz tamponla kapatılmış ve flaster yardımıyla gaz tamponlar sabitlenmiştir (Şekil 8).

3.2.2.1. Çalışma Grupları

1. GRUP (Erken dönem yara iyileşmesi HA grubu)

3 hayvandan oluşan bu grupta aynı gün yukarıda belirtilen koşullarda tüm ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile 4'er defekt oluşturulmuş ve daha sonra %0,8'lik konsantrasyona sahip hyaluronik asit jel kendi enjektörü yardımıyla oluşturulan defektlere uygulanmış ve daha sonra gaz tampon yardımıyla yara bölgesinin üzeri örtülmüş ve flaster yardımıyla sabitlenmiştir. 2. günün sonunda anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 9).

2. GRUP (Erken dönem yara iyileşmesi ABS grubu)

3 hayvandan oluşan bu grupta aynı gün yukarıda belirtilen koşullarda tüm ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile 4'er defekt oluşturulmuş ve daha sonra bir enjektör yardımıyla ampulden çekilen Ankaferd Blood Stopper (ABS) meydana gelen defektleri dolduracak şekilde uygulanmıştır. Uygulanan ABS'in defekte pıhtılaştığını gördükten sonra gaz tampon yardımıyla yara bölgesinin üzeri örtülmüş ve flaster yardımıyla sabitlenmiştir. 2. günün sonunda anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 10).

3. GRUP (Erken dönem yara iyileşmesi TZF grubu)

3 hayvandan oluşan bu grupta aynı gün yukarıda belirtilen koşullarda tüm ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile 4'er defekt oluşturulmuş ve daha sonra işlem başında intrakardiyak yolla kan alımı sağlanmış ve daha sonra alınan kan 6 ml'lik kan

alma tüpünde 3000 devirde 10 dakika santrifüj işlemine tabii tutulduktan sonra elde edilen TZF oluşturulan defektlere uygulanmıştır. Daha sonra gaz tampon yardımıyla yara bölgesinin üzeri  rt lm   ve flaster yardımıyla sabitlenmiştir. 2. günün sonunda anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir ( ekil 11).

4. GRUP (Erken dönem yara iyileşmesi kontrol grubu)

3 hayvandan oluşan bu grupta aynı gün yukarıda belirtilen koşullarda tüm ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile 4'er defekt oluşturulmuş, 2. günün sonunda anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir ( ekil 12).

5. GRUP (Geç dönem yara iyileşmesi HA grubu)

3 hayvandan oluşan bu grupta aynı gün yukarıda belirtilen koşullarda tüm ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile 4'er defekt oluşturulmuş ve daha sonra %0,8'lik konsantrasyona sahip hyaluronik asit jel kendi enjektörü yardımıyla oluşturulan defektlere uygulanmış ve daha sonra gaz tampon yardımıyla yara bölgesinin üzeri  rt lm   ve flaster yardımıyla sabitlenmiştir. 5. günün sonunda anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir ( ekil 13).

6. GRUP (Geç dönem yara iyileşmesi ABS grubu)

3 hayvandan oluşan bu grupta aynı gün yukarıda belirtilen koşullarda tüm ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile 4'er defekt oluşturulmuş ve daha sonra bir enjektör yardımıyla ampulden çekilen Ankaferd Blood Stopper (ABS) meydana gelen defektleri dolduracak şekilde uygulanmıştır. Uygulanan ABS'in defekte pıhtıla tı ını gördükten sonra gaz tampon yardımıyla yara bölgesinin üzeri  rt lm   ve flaster yardımıyla sabitlenmiştir. 5. günün sonunda anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir ( ekil 14).

7. Grup (Geç dönem yara iyileşmesi TZF grubu)

3 hayvandan oluşan bu grupta aynı gün yukarıda belirtilen koşullarda tüm ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile 4'er defekt oluşturulmuş ve daha sonra işlem başında intrakardiyak yolla kan alımı sağlanmış ve daha sonra alınan kan 6 ml'lik kan alma tüpünde 3000 devirde 10 dakika santrifüj işlemine tabii tutulduktan sonra elde edilen TZF oluşturulan defektlere uygulanmıştır. Daha sonra gaz tampon yardımıyla yara

bölgesinin üzeri örtülmüş ve flaster yardımıyla sabitlenmiştir. 5. günün sonunda anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir (şekil 15).

8. GRUP (Geç dönem yara iyileşmesi kontrol grubu)

3 hayvandan oluşan bu grupta aynı gün yukarıda belirtilen koşullarda tüm ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile 4'er defekt oluşturulmuş, 5. günün sonunda anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir (şekil 16).



Şekil 5 Traşlandıktan sonra opere edilecek bölgenin povidon iyot (batikon) ile antiseptinin sağlanması



Şekil 6 Ratların sırtında 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile defektlerin oluşturulması



Şekil 7 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile açılmış simetrik defektler



Şekil 8 İşlem sonrası koruyucu amaçla defektlerin gazlı bez ile kapatılması



Şekil 9 Erken dönem iyileşme HA grubu



Şekil 10 Erken dönem yara iyileşmesi ABS grubu



Şekil 11 Erken dönem yara iyileşmesi TZF grubu



Şekil 12 Erken dönem yara iyileşmesi kontrol grubu



Şekil 13 Geç dönem yara iyileşmesi HA grubu



Şekil 14 Geç dönem yara iyileşmesi ABS grubu



Şekil 15 Geç dönem yara iyileşmesi TZF grubu



Şekil 16 Geç dönem yara iyileşmesi kontrol grubu

3.2.3. Histopatolojik Değerlendirme

3.2.3.1. Histopatolojik Değerlendirme İçin Preperatların Hazırlanması

Deney hayvanları yüksek doz anestezi maddeyle sakrifiye edildikten sonra doku örnekleri alındı ve 1 hafta süreyle tamponlanmış %10'luk formalinde fikse edildi. Fiksasyonun ardından defektin en uzun eksininden geçen kesitlerle diseksiyon yapıldı. Diseke edilen parçalar rutin doku takibinden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan elde edilen 3 mikron kalınlığındaki kesitler hematoxilen – eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

3.2.3.2. Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

- İltihap
- Nekroz
- Fibrozis
- Epitel rejenerasyonu
- Yabancı cisim reaksiyonu

İncelemeler	0	1	2	3
İltihap	Yok (şekil 1)	Hafif	Orta	Ağır
Nekroz	Yok	Var	-	-
Fibrozis	Yok	%5-30	%30-60	%60 üzeri
Epitel Rejenerasyonu	Yok	Defektin %30'una kadar	Defektin %60'ına kadar	Defektin %60 üzeri alanına kadar
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	Var	-	-

3.2.4. Histomorfometrik Değerlendirme

Histomorfometrik ölçümlerde tüm ölçümler, kesitlerden çekilen dijital fotoğraflar üzerinden “Olympus analySIS 5” (Tokyo – Japan) görüntü analiz programı kullanılarak yapıldı.

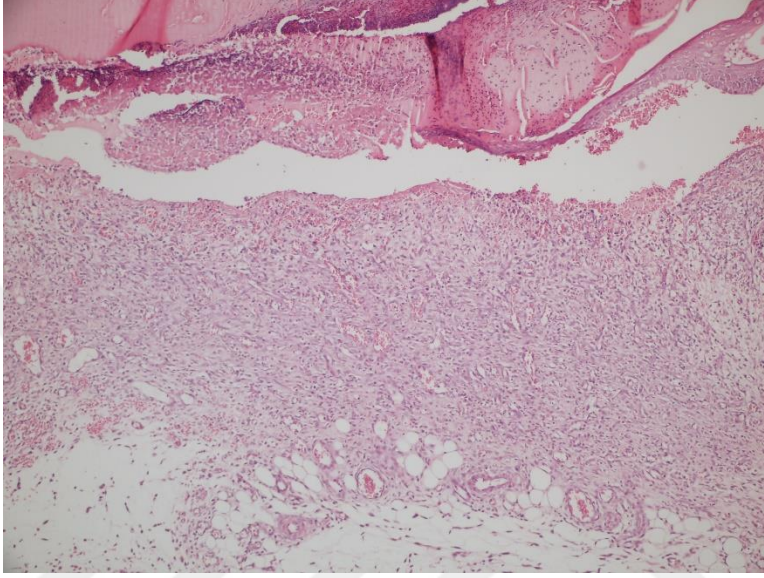
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçülen değerlerdeki değişimin incelenmesi grup içinde Wilcoxon Testiyle, gruplar arasında tekrarlayan ölçümler analizi ile yapılmıştır. $p<0.05$ 'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

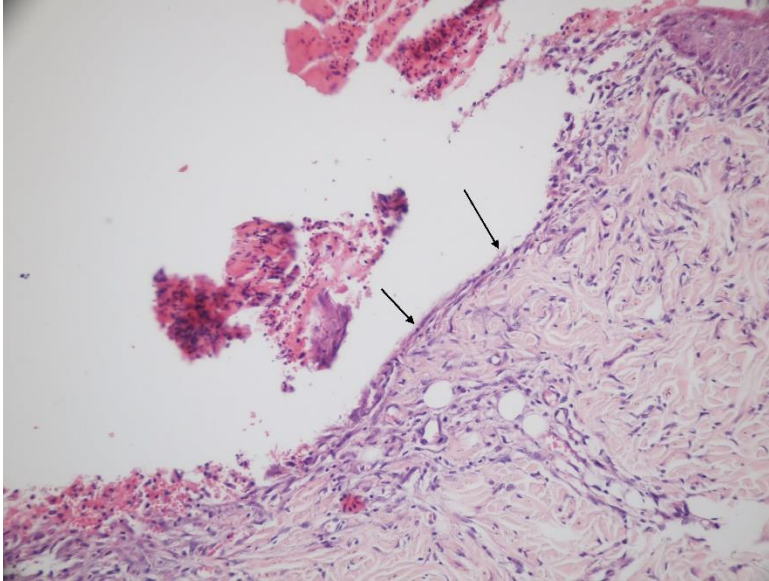
4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

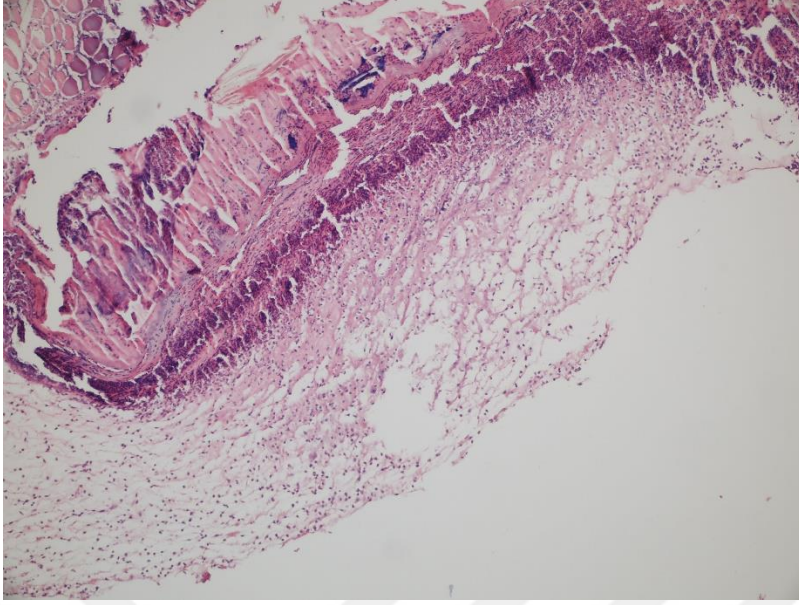
Histopatolojik incelemelerimizde iltihap, nekroz, fibrozis, epitel rejenerasyonu ve yabancı cisim reaksiyonunu incelediğimiz çalışmamıza ait histopatolojik bulgular aşağıdadır.



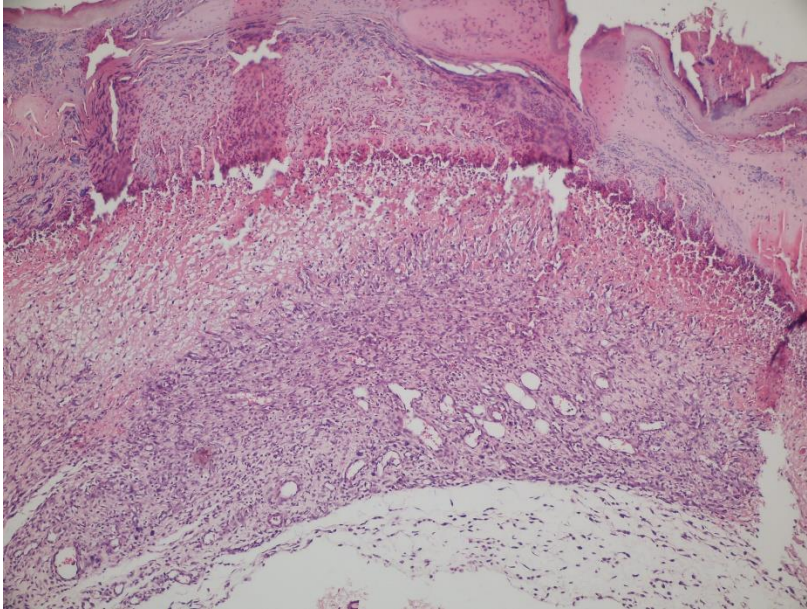
Şekil 17 : Erken dönem HA grubu. Yüzeyde kalınca debris tabakası altında yoğun iltihap infiltrasyonu içeren bağ dokusu görülmektedir (H&E X100).



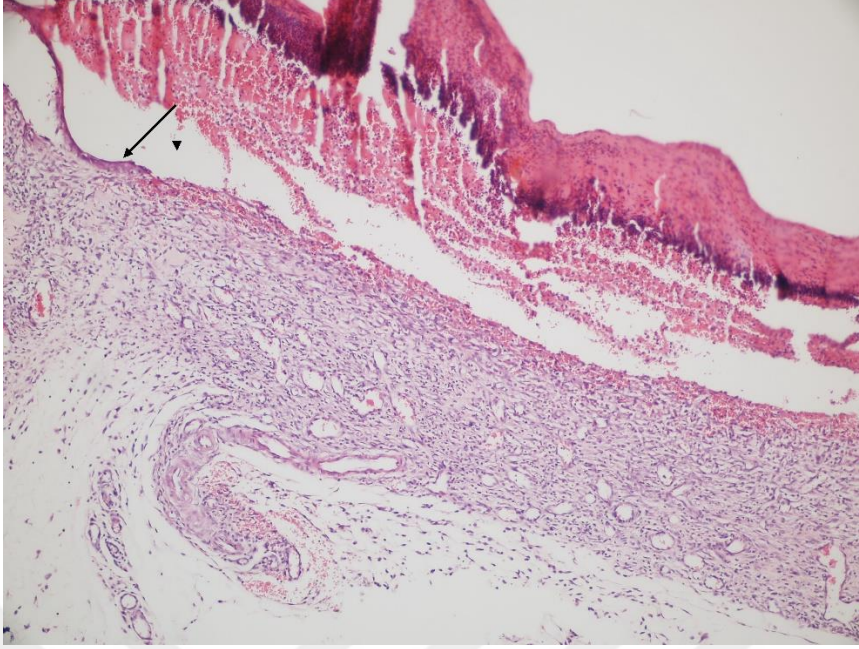
Şekil 18 : Geç dönem HA grubu. Yara yüzeyinin yarısından fazlasını kapatan rejenere epitel (ok) görülmektedir. Altında hafif iltihapsal infiltrasyon içeren bağ dokusu vardır (H&E X 200).



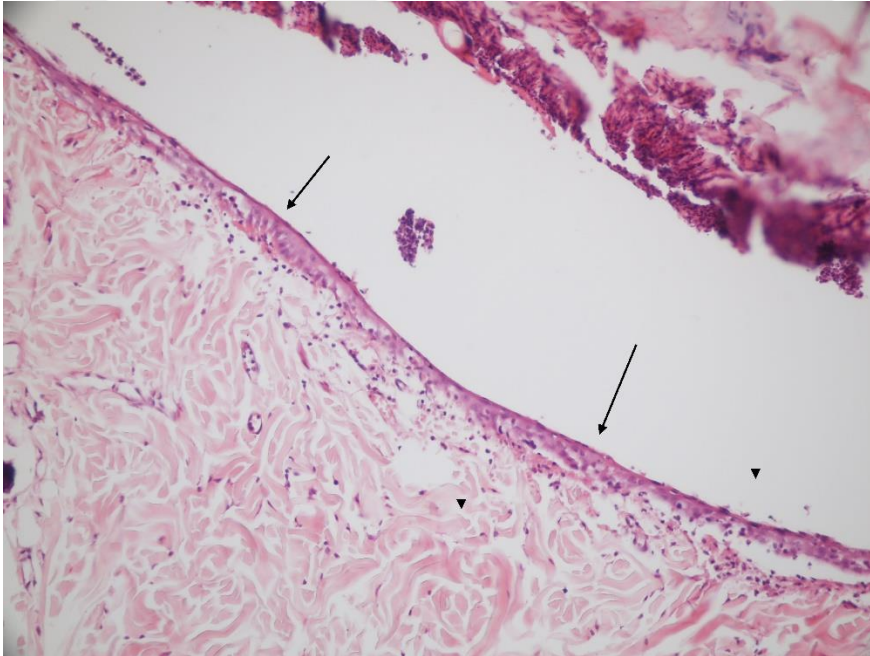
Şekil 19 : Erken dönem ABS Grubu. Yüzeyde kalınca bir krut tabakası altında yoğun iltihap hücreleri infiltrasyonu içeren gevşek yapıda bağ dokusu vardır (H&E X100).



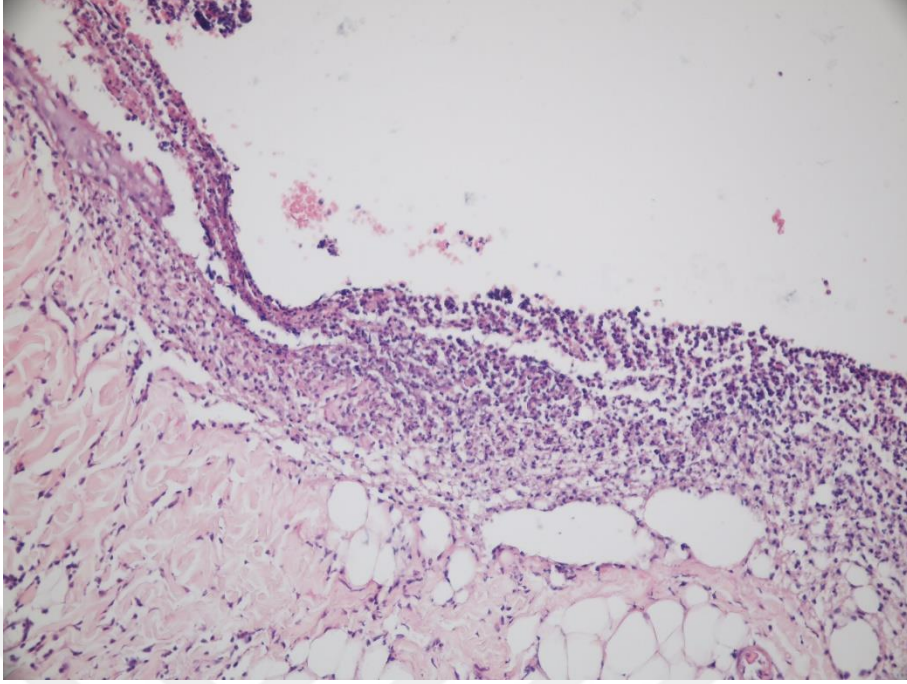
Şekil 20 : Geç dönem ABS Grubu. Yüzeyde kalınca krut tabakası ve altında yüzeyi fibrin ve debris ile örtülü kalın bağ dokusu görülmektedir (H&E X100).



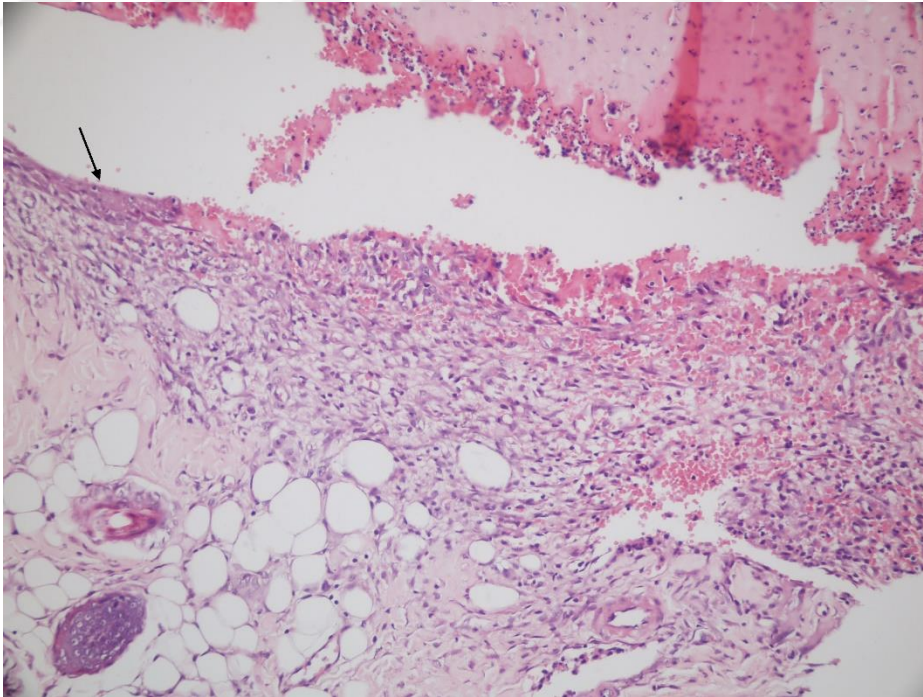
Şekil 21 : Erken dönem TZF Grubu. Yüzeyde ekduda ve debris altında yoğun iltihap hücreleri infiltrasyonu içeren damardan zengin bağ dokusu ve bir kenarda rejenere olan çok katlı yassı epitel (ok) dikkati çekmektedir (H&E X100).



Şekil 22 : Geç dönem TZF Grubu. Yüzeydeki krut tabakası altında ince rejenere epitel (ok) ve altında kollajen liften zengin bağ dokusu izlenmektedir (H&E X200).



Şekil 23 : Erken dönem kontrol grubu. Yara bölgesinde yüzeyi eksüda ve debris örtmekte, bunun altında yoğun nötrofil ve eozinofil polimorf infiltrasyonu, derinde yağ ve bağ dokusu görülmektedir (H&EX200).



Şekil 24 : Geç dönem kontrol grubu. Yüzeyde kalınca eksüda ve fibrin tabakası altında granülasyon dokusu ve bir kenarında prolifer olmaya başlayan çok katlı yassı epitel (ok) izlenmektedir (H&E X200).

4.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 4.2-1 incelendiğinde, HA ile kontrol grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda diğer faktörlerde anlamlı bir fark bulunamazken ($P>0.05$) geç dönem nekroz oluşumu kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur ($P:0.046^*$).

Tablo 4.2-1 : Grup HA

EVRE	İLTİHAP	NEKROZ	FİBROZİS	EPİTEL	YC
ERKEN	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
	ORT=1±0.00	ORT=1±0.00	ORT=0±0.00	ORT=0±0.00	ORT=0±0.00
GEÇ	0	0	2	1	0
	1	0	2	1	0
	1	0	3	1	0
	ORT=0.67±0.58	ORT=0±0.00*	ORT=2.33±0.58	ORT=1±0.00	ORT=0±0.00

Tablo 4.2-2 incelendiğinde, ABS grubu ile kontrol grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda diğer faktörlerde anlamlı bir fark bulunamazken ($p>0.05$) geç dönem fibrozis oluşumu ABS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($P:0.046^{**}$).

Tablo 4.2-2 : Grup ABS

EVRE	İLTİHAP	NEKROZ	FİBROZİS	EPİTEL	YC
ERKEN	2	1	0	0	0
	2	1	0	0	0
	2	1	0	0	0
	ORT=2±0.00	ORT=1±0.00	ORT=0±0.00	ORT=0±0.00	ORT=0±0.00
GEÇ	1	1	3	1	0
	1	1	3	1	0
	1	1	3	1	0
	ORT=1±0.00	ORT=1±0.00	ORT=3±0.00**	ORT=1±0.00	ORT=0±0.00

Tablo 4.2-3'e bakıldığında, TZF grubu ile kontrol grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda hiçbir iyileşme faktöründe anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P>0.05$).

Tablo 4.2-3 : Grup TZF

EVRE	İLTİHAP	NEKROZ	FİBROZİS	EPİTEL	YC
ERKEN	1	1	1	0	0
	2	1	0	1	0
	2	1	1	1	0
	ORT=1.67±0.58	ORT=1±0.00	ORT=0.67±0.58	ORT=0.67±0.58	ORT=0±0.00
GEÇ	1	1	2	1	0
	1	1	3	1	0
	1	1	3	1	0
	ORT=1 ±0.00	ORT=1±0.00	ORT=2.67±0.58	ORT=1±0.00	ORT=0±0.00

Tablo 4.2-4'te kontrol grubuna ait erken ve geç dönem iyileşme faktörlerine ait değerler ve ortalama değerleri görülmektedir.

Tablo 4.2-4 : Grup Kontrol

EVRE	İLTİHAP	NEKROZ	FİBROZİS	EPİTEL	YC
ERKEN	2	1	2	1	0
	3	1	0	0	0
	ORT=2.50±0.71	ORT=1±0.00	ORT=1±01.41	ORT=0.50±0.71	ORT=0±0.00
GEÇ	2	1	2	1	0
	2	1	2	1	0
	ORT=1 ±0.00	ORT=1±0.00	ORT=2±0.00	ORT=1±0.00	ORT=0±0.00

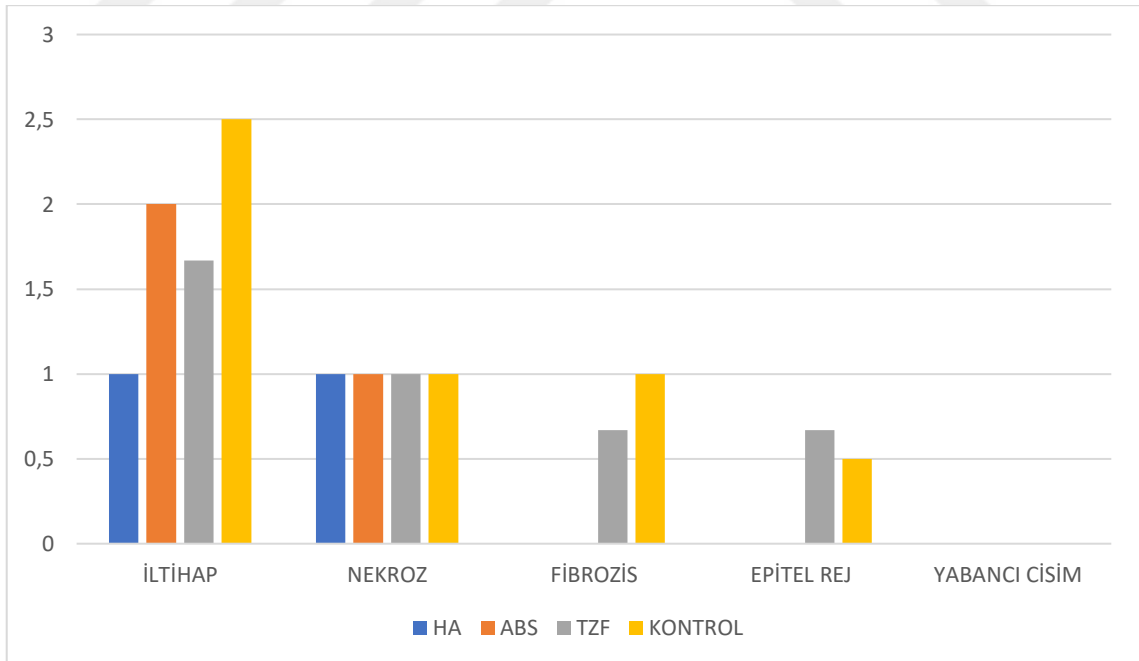
Tablo 4.2-5'te bütün gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda tekrarlayan ölçümler analizi yapılmış, iltihap, nekroz, fibrozis, epitel rejenerasyonu ve yabancı cisim reaksiyonu açısından hiçbir grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.2-5 : Gruplara ait iyileşme kriterlerinin karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)

GRUP	İLTİHAP	NEKROZ	FİBROZİS	EPİTEL	YC
1. GRUP ERKEN	1 $\pm$ 0.00	1 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00
1. GRUP GEÇ	0.67 $\pm$ 0.58	0 $\pm$ 0.00*	2.33 $\pm$ 0.58	1 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00
2. GRUP ERKEN	2 $\pm$ 0.00	1 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00
2. GRUP GEÇ	1 $\pm$ 0.00	1 $\pm$ 0.00	3 $\pm$ 0.00**	1 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00
3. GRUP ERKEN	1.67 $\pm$ 0.58	1 $\pm$ 0.00	0.67 $\pm$ 0.58	0.67 $\pm$ 0.58	0 $\pm$ 0.00
3. GRUP GEÇ	1 $\pm$ 0.00	1 $\pm$ 0.00	2.67 $\pm$ 0.58	1 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00
4. GRUP ERKEN	2.50 $\pm$ 0.71	1 $\pm$ 0.00	1 $\pm$ 0.41	0.50 $\pm$ 0.71	0 $\pm$ 0.00
4. GRUP GEÇ	1 $\pm$ 0.00	1 $\pm$ 0.00	2 $\pm$ 0.00	1 $\pm$ 0.00	0 $\pm$ 0.00

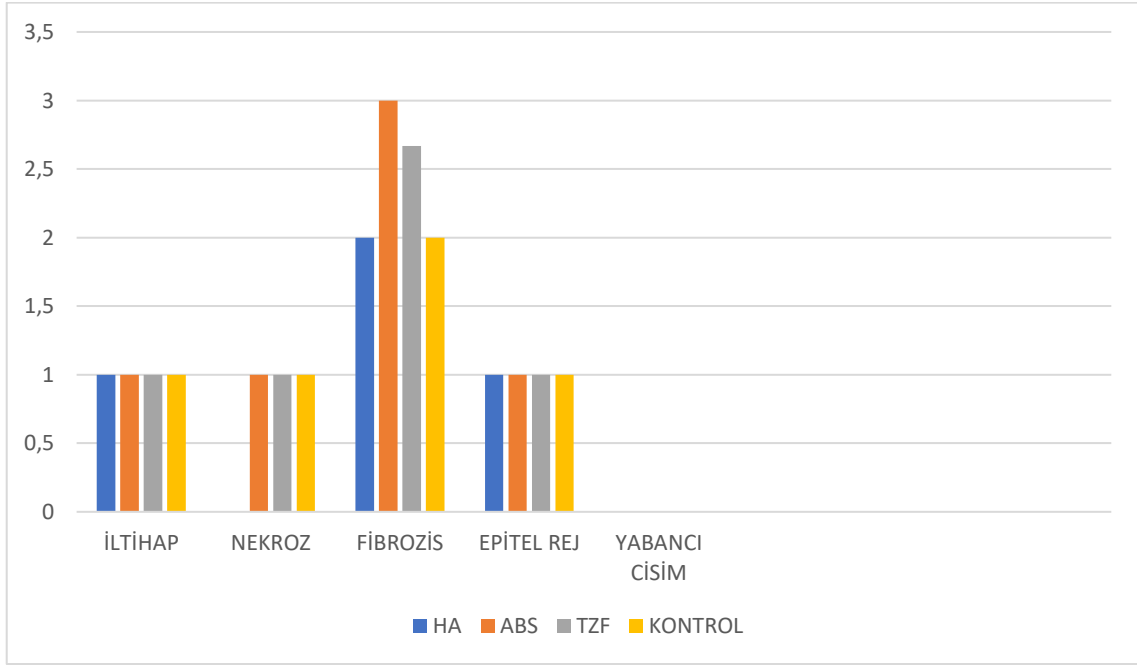
* P:0.046 ** p:0.046 Mann Witney U test, Wilcoxon testi

Grafik 1'de HA, ABS, TZF ve kontrol grubunun erken dönem yara iyileşmesinde bakılan faktörlerin ortalama değerleri karşılaştırmalı grafik olarak verilmiştir.



Grafik 1 Erken dönem yara iyileşmesi ortalamaları

Grafik 2’de HA, ABS, TZF ve kontrol grubunun geç dönem yara iyileşmesinde bakılan faktörlerin ortalama değerleri karşılaştırmalı grafik olarak verilmiştir



Grafik 2 Geç dönem yara iyileşmesi ortalamaları

5. TARTIŞMA

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, ağız içerisinde gerçekleştirilen tüm cerrahi işlemler, travma, yanık ya da vücudun sistemik rahatsızlıklarının belirtileri ağız içerisinde yara oluşumuna neden olabilmektedir. Bütün cerrahi işlemler gibi oral mukozada gerçekleştirilen tüm cerrahi işlemlerde de yara iyileşmesinin hızlı ve komplikasyonsuz bir şekilde gerçekleşmesi yapılan tedavinin başarısında önemli bir faktördür. Meydana gelen yaranın iyileşmesinin gecikmesi enfeksiyon riskini arttırmakta, hastanın beslenmesine olumsuz yönde etki etmekte ve hastanın yaşam kalitesini azaltmaktadır. Bu nedenlerden dolayı ağız içerisinde herhangi bir sebeple oluşmuş yaranın hızlı bir şekilde iyileşmesi bizim için önemlidir.

Literatüre bakıldığında yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla yapılmış birçok in vitro çalışma, insan ve hayvan çalışmaları mevcuttur. Ve bu çalışmalarda kullanılmış birçok yöntem ve materyal karşımıza çıkmaktadır ^{114,115,159,162-168,117-122,144,158}.

Günümüzde hastalıkların teşhisinde, hastalığın patolojisinin belirlenmesinde, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde deneysel hayvan modelleri sık olarak kullanılmaktadır ^{169,170,179,171-178}. Hayvan deney modellerinin kullanımı; istatistiksel değerlendirmenin daha anlamlı değerlendirilmesi olanağını sağlar. Ayrıca ratlarda, turn-overın çok daha hızlı olması nedeniyle çalışma süresi kısalmış ve çalışma sonucunu etkileyebilecek kontrol dışı çevresel faktörler de engellenmiş olur.

Literatüre bakıldığı zaman, yumuşak dokuda oluşturulan defektlerin iyileşmesinin değerlendirildiği çalışmalarda genel olarak ratların tercih edildiği görülmektedir ^{124,175-182}.

Coelho ve ark. ¹⁶⁹, Wagner ve ark. ¹⁷⁰, Roh ve ark. ¹⁷¹, farklı materyallerle yara iyileşmesini araştırdıkları çalışmalarda ratlarda dilin dorsumunu tercih etmişler, Cieszkowski ve ark. ¹⁷² gingival bölgeyi seçmişlerdir. Lee ve ark. ¹⁷⁴, Yılmaz ve ark. ¹⁷⁵, Deyhimi ve ark. ¹⁷³ ise bukkal mukozayı yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla kullanmışlardır.

Ratlarda sırt bölgesini tercih etme nedenimiz çalışma alanının kolay olması ve uygulanan materyallerin stabilitesinin sağlanabilme imkanındır. Dil dorsumu ve bukkal mukozanın travmaya açık ve hareketli bölgeler olması, palatinal bölge ve gingival bölgenin ise hekimin kontrolü dışında olması ve uygulanan materyalin bölgeden kolaylıkla uzaklaştırılabilme olanağı nedeniyle tercih etmedik.

Çalışmamızda kullandığımız deney hayvanlarının cinsiyetinin erkek olma sebebi, dişilerin hormonal sebeplere bağlı olarak çalışmayı etkileyebilme ihtimalidir.

Çalışmamızdaki amacımız; literatürde tek tek bakıldığında HA, TZF ve ABS'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendiren birçok çalışma olmasına karşın bu üç materyali birbiri ile kıyaslayarak değerlendiren herhangi bir çalışma olmamasıdır.

Çalışmamızda, ratların sırt bölgelerinde meydana getirilen yara modelinde, iyileşme sürecine olan etkileri incelenmiştir. 2. ve 5. günlerde alınan örnekleri histopatolojik olarak kontrol grupları ve çalışma gruplarıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda histopatolojik inceleme için dokular 2. ve 5. günlerde eksizyonel olarak çıkarılmıştır. Literatürde farklı günler tercih eden çalışmalar bulunmaktadır.

Yara iyileşmesinin sorunsuz ve daha hızlı bir şekilde sona ermesi için kullanılan birçok materyal vardır. Bu materyaller çok eskilere dayanan doğal materyallerden çeşitli biyomateryallere, ultrasonik tedaviler ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi çok çeşitli uygulamaları kapsamaktadır ⁵⁻⁷.

HA, omurgalıların tüm dokularında, vücut sıvılarında ve bazı bakterilerde bulunmaktadır. Sağlıklı dokuda hyaluronik asit, kollajen ve yüksek molekül ağırlıklı maddelerle çapraz bağlı durumdadır. Yaralanma sonrası ortamda serbest HA konsantrasyonu yükselir. HA rejenerasyon ve iyileşme için gerekli su homeostazisi, anjiyogenezis ve hücre göçünün düzenlenmesinde rol oynar ^{91, 94}. HA'nın yara iyileşme aşamalarından olan hücre mitozuna dolaylı etkisi bulunmaktadır. HA'nın artan yoğunluğu fibroblastların matriksten ayrılmasını sağlar. Ayrıca enflamasyonun şiddetini

arttıran yıkım enzimleri ve reaktif oksijen radikallerinin yarattığı etkileri özellikle antioksidan etki göstererek hafifletir ¹¹⁰. Gerçekten de sıçanlar üzerinde yaptığımız deneysel çalışmamızda, HA ile kontrol grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda iltihap, fibrozis, epitel rejenerasyonu ve yabancı cisim reaksiyonunda anlamlı bir fark bulunamazken geç dönem nekroz oluşumu kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur. Bu sebeple HA'nın iyileşme sürecine daha iyi katkı sağladığını düşünmekteyiz. Yapılan klinik çalışmalarda da HA'nın yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir ^{115,118,124,125,180}.

Koray ve ark.'nın 2014 senesinde gömülü mandibular üçüncü molarların çekiminden sonra iki oral spreyn (Hyaluronik asit veya Benzidamin hidroklorür spreyn) ödem, ağrı ve trismusun azaltılmasındaki etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla yaptığı çalışma; benzer cerrahi zorluğa sahip çift taraflı simetrik olarak gömülü mandibular üçüncü molar dişleri olan 34 hastadan oluşmaktadır. Elde ettikleri verilere göre ameliyat sonrası ikinci günde, ameliyat öncesi ölçümlere göre her iki grupta da ödem anlamlı olarak artmış; ancak HA grubunda Benzidamin hidroklorür spreyn grubuna göre daha düşük bulunmuş ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ameliyat sonrası yedinci günde, her iki grupta da yüzdeki şişlik minimal olarak gözlenmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ortalama VAS skorları ile ilgili olarak, ağrı ameliyat günü en yüksek düzeydeyken ameliyat sonrası günlerde her iki grupta da kademeli olarak azalmıştır. Maksimum ağız açıklığı seviyeleri ameliyat öncesi iki grupta benzerken, ameliyat sonrası ikinci günde her iki grupta da ameliyat öncesi ölçümlere göre ortalama maksimal ağız açıklığında anlamlı bir azalma olmuştur (HA grubunda %15,5, Benzidamin hidroklorür grubunda ise %23,0 oranında düşüş gözlenmiştir.) İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ameliyat sonrası yedinci günde hastaların hemen hemen tamamı ameliyat öncesi ağız açıklıklarını geri kazanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların hiçbirinde alveolar osteitis, postoperatif enfeksiyon veya herhangi bir ilaca alerjik reaksiyon görülmemiştir ¹¹⁵.

Yılmaz ve ark.'nın gömülü üçüncü molar dişlerinin cerrahi çekimi sonrası ağrı, şişlik ve trismusun ölçülmesi için HA uygulamasının etkinliğini değerlendirmek amacıyla

yaptıkları çalışmada yaşları 18 ile 29 arasında değişen 25 hastaya cerrahi çekim uygulamışlar, sağ alt yirmi yaş çekim soketlerine %0,8 HA jel uygulamışlar ve sol alt yirmi yaş dişlerinin çekimi sonrası herhangi bir şey uygulamamışlar ve kontrol grubu olarak kabul etmişlerdir. Elde ettikleri verilere göre yüzde meydana gelen şişlik ve maksimum ağız açıklığı açısından gruplar arasında fark saptamamışlardır. Ancak VAS skorlarına göre HA gruplarında ağrı miktarı anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, HA'nın gömülü dişlerin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra çekim sonrası soketlerde analjezik bir etki oluşturabileceğini ve bu nedenle dentoalveolar cerrahi sonrası non-steroid antiinflatuar ilaçların kullanımını azaltmak için klinik bir faydası olduğunu göstermiştir ¹¹⁷.

Quassab ve ark.'ı alt yirmi yaş dişlerinin çekimi sonrası ağrı, şişlik ve trismus gibi ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmada HA jelinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada benzer zorluk derecesine sahip bilateral gömük yirmi yaş dişi olan 46 hastayı çalışmaya dahil etmişler, çekim sonrası bir tarafa HA jeli uygulamışlar diğer tarafa ise herhangi bir şey uygulamamışlar ve kontrol grubu olarak kabul etmişlerdir. Ameliyat sonrası ağrı, trismus ve şişlik komplikasyonlarını 1., 2. ve 7. günlerde değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri verilere göre postoperatif 1., 2. ve 7. günlerde HA jeli uygulanan grupta ağrı duyusu, maksimum ağız açıklığı ve yüzde şişlik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olarak bulunmuştur ¹¹⁸.

Koray, Yılmaz ve Quassab'ın yapmış oldukları çalışmaların sonuçlarına bakıldığında HA uygulamasının özellikle ağrı duyusu üzerinde anlamlı şekilde etkili olduğu, Yılmaz ve Quassab'a göre ödemin de anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur. Ağrı ve ödemin nekroza bağlı belirteçler olduğu düşünüldüğünde HA uygulaması nekrozu azaltabilir. Biz de çalışmamızda HA'nın kontrol grubuna kıyasla nekrozu anlamlı şekilde azalttığını gösterdiğimizden bu klinik çalışmalarla uyumlu sonuçlarımız olduğunu söyleyebiliriz.

Akyıldız ve ark. TZF ve HA'nın yara iyileşmesi ve kemik oluşumu üzerindeki etkinliğini değerlenmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında sıçanların sağ ve sol tibialarında fraktür hattı oluşturmuşlar, bir grubun fraktür hattına TZF, ikinci gruba HA ve üçüncü gruba ise salin solüsyonu enjekte etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre

sıçanların hiçbirinde yabancı cisim reaksiyonu ve nekroz gözlenmemiştir. Kontrol grubunda 6. haftada fibrozis daha belirgin iken HA ve TZF gruplarında kemikleşme miktarı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 6. haftada, fibrozis miktarı HA grubuna göre TZF'de daha yüksek tespit edilmiştir. HA ve TZF grubunda 6. haftada hafif enflamatuar bulgulara rastlanmıştır¹²¹. Bizim çalışmamızda HA grubunda geç dönem nekroz oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ancak TZF grubunda herhangi anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Biz yumuşak doku iyileşmesini incelememize rağmen çalışma sonuçlarımız araştırmacılarla benzerlik göstermektedir.

Demirel ve ark.'nın epidural fibrozisin önüne geçebilmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında 32 Sprague Dawley cinsi sıçana L3-L4 kısmi laminektomi yapmışlar ve operasyon bölgesine TZF, Adcon-L® ve HA uygulayarak etkinliklerini araştırmışlardır. 6. haftanın sonunda tüm sıçanlar histopatolojik inceleme için sakrifiye edilmiş ve elde edilen dokular epidural fibrozis yoğunluğu, akut enflamatuar hücre yoğunluğu, kronik enflamatuar hücre yoğunluğu, kanama, anjiyogenez ve yeni kemik oluşumu analizi için incelenmiştir. Elde ettikleri verilere göre TZF grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük epidural fibrozis seviyesi ortaya çıkarmıştır. Kronik enflamasyon hücre yoğunlukları, çalışma grupları arasında önemli ölçüde farklı bulunmuştur. TZF grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük kronik enflamasyon hücre yoğunluğu tespit edilmiştir. Diğer ikili karşılaştırmalarda önemli bir fark gözlenmemiştir. Akut enflamasyon hücre yoğunluğu, anjiyogenez ve yeni kemik oluşum seviyeleri, çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Ancak yeni kemik oluşumu TZF grubunda daha yüksek bulunmuştur. TZF grubunda kanama düzeyleri diğer çalışma gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Epidural fibrozis, TZF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. TZF grubunda epidural fibrozis düzeyi HA grubuna göre daha düşük bulunmuştur¹²². Bizim çalışmamızda ise fibrozis seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ancak TZF grubunda kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Bu bağlamda araştırmacıların çalışma bulguları bizim çalışmamızla uyumlu değildir.

Hammad ve ark. sekonder olarak iyileşen geniş epitelyal ve bağ dokusu defektlerine sahip ağız içi eksizyonel yaraların iyileşme sürecinde topikal olarak

uygulanan klorheksidin jel, HA jel ve allantoin jelin etkisini araştırmak ve karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, 125 Wistar erkek albino sıçanın damaklarının ortasında 3 mm çapında eksizyonel yaralar oluşturmuşlar, ameliyat sonrası 0, 3., 7., 14. ve 21. günlerde yara alanlarını fotoğrafik olarak ölçmüşler ve epitelizasyon oranlarını histopatolojik olarak belirlemişlerdir. Ortalama yara alanı ve epitel kenarları arasındaki ortalama mesafe, tüm deney ve kontrol gruplarında zamanla önemli ölçüde azalmıştır. 7. ve 14. günlerde klorheksidin ve HA jel kullanılan yara bölgelerinde önemli oranda yara iyileşmesi gözlenmiştir. Klorheksidin jelinin diğer ajanlara oranla, 7. günde yara epitelizasyonunu önemli oranda arttırdığını tespit etmişlerdir. Yara iyileşmesinin ilk 3 gününde HA diğer ajanlara göre daha üstün, 7. günde klorheksidin jelin daha üstün olduğunu ve diğer kontrol zamanlarında herhangi bir ajanın diğerine istatistiksel olarak üstün olmadığını söylemişlerdir. Allantoin, yara iyileşmesini olumlu veya olumsuz etkilememiştir. Sonuç olarak deneyde kullanılan ajanların hiçbirinin epitelyal ve bağ dokusu defekti olan eksizyonel bir yaraya uygulandığında yara iyileşme hızı üzerinde negatif bir etki yaratmadığını, klorheksidin ve HA jel ile yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu sonucuna varmışlardır ¹²⁴. Biz de çalışmamızda makroskopik ve histopatolojik olarak incelendiğinde HA grubunda yara iyileşme hızının diğer ajanlarla kıyaslandığında daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Schulz ve ark. HA'nın dental implantların osteointegrasyonu üzerine etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında 6 domuzun maksillasına bir gruba HA solüsyonu ile kaplanmış ve diğer gruba standart olacak şekilde 6'şar implant uygulamışlardır. Elde ettikleri verilere göre deneyin sonunda herhangi bir grupta yabancı cisim reaksiyonu ve enflamasyon belirtisine rastlamamışlardır ¹²⁵. Biz de alışmamızda Schulz ve ark.'nın çalışma sonuçlarına paralel şekilde HA grubunda herhangi bir yabancı cisim reaksiyonuna rastlamadık. Enflamasyon açısından bakıldığında ise diğer gruplara göre daha düşük oranda enflamasyon gözledik.

şahin ve ark. lokal antimikrobiyal ajanların yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla 84 Wistar ratın palatinal bölgesinde punch biyopsi aletiyle defektler oluşturmuşlar ve oluşturdukları defektlere klorheksidin diğlukonat %1 jel, oktenidin, poliheksanid solüsyon, hyaluronik asit %0,8 jel ve kontrol grubu olarak da serum fizyoloğiği her gün 1 dakika bölgeye uygulamışlardır. 3., 7., 14. ve 21. günlerde

oluşturdukları defektleri histomorfometrik inceleme amacıyla sakrifiye etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre, en yüksek iyileşme yüzdesi başlangıca göre %87,61 değişim oranıyla poliheksanid solüsyon uygulanan grupta görülmüştür. Daha sonra %84,66'lık oranla hyaluronik asit %0,8 jel, %79,80 oranla klorheksidin diglukonat %1 jel ve %77,80'lik değişim oranıyla oktenidin izlemiştir. Herhangi bir grupta yabancı cisim reaksiyonu gibi etkiler görülmemiştir¹⁸¹. Biz de çalışmamızda HA grubunda herhangi bir yabancı cisim reaksiyonuna rastlamadık. Şahin ve ark.'nın bulguları ile çalışmamızın bulguları paralellik göstermektedir.

ABS, oral cerrahi, tonsillektomi, gastrointestinal kanamalar, adenoidektomi, ürolojik cerrahi, anterior epistaksis gibi mukozal kanamalarda kullanılan etkili bir ajan olarak bildirilmiştir. Literatürde, ABS'nin kanama kontrolü üzerinde etkinliği ile ilgili çalışmalar, ABS ile ilgili herhangi bir toksik etkiye rastlanmadığını bildirmesine rağmen, kanamayı kontrol altına almak amacıyla uygulanan teknikler iyileşmenin uzamasına neden olabileceği de birçok göstermiştir^{74,75,129,130,132-135,183}. Bizim çalışmamızda da ABS'nin iltihap, nekroz, epitel rejenerasyonu ve yabancı cisim reaksiyonu yönünden kontrol grubu ile anlamlı bir fark göstermemesine rağmen, geç dönem yara iyileşmesini geciktiren bir faktörün göstergesi olan fibrozis, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artmış olduğundan, ABS'nin yara iyileşmesini geciktirdiğini düşünmekteyiz.

Emes ve ark. 3 farklı hemostatik ajanın yara iyileşmesi üzerine etkilerini sıçan hücre kültüründe fibroblast hücrelerinin değerlendirmesini yaparak araştırdıkları çalışmalarında ABS, fibrin yapıştırıcı ve traneksamik asidi karşılaştırmışlar ve sonuç olarak bütün bu hemostatik ajanların fibroblastlara karşı negatif etkisi bir olduğunu ve bu negatif etkinin de doku iyileşmesini negatif olarak etkilediğini göstermişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında, hemostatik ajanların fibroblastlar üzerinde oluşturduğu negatif etkiyi, hücre kültüründe fibroblastların hücre proliferasyonu, sayısı, canlılığı ve morfolojisini inceleyerek göstermişlerdir⁷⁵. Bizim çalışmamızda da ABS'nin geç dönem yara iyileşmesinde fibrozis oranını arttırdığını sıçanlar üzerinde gösterdik, bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının araştırmacıların sonuçlarıyla benzer olduğunu söyleyebiliriz.

Gül ve ark. ABS ve Kafeik Asit Fenetil Esterin (CAPE)'in oral mukoza dokusunun sekonder yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile 63 erkek Sprague-Dawley sıçanı 3 gruba ayırmışlar (ABS, CAPE ve kontrol) ve sıçanların palatinal bölgelerinde 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile tam kalınlıkta eksizyonel yaralar oluşturmuşlar ve oluşturulan yaralara topikal ABS ve CAPE uygulamışlardır. Sıçanları 7, 14 ve 21. günlerde kurban etmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre, CAPE grubunda enflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajiler önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Fibrozis, ABS grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. VEGF protein seviyeleri 21. gün kurban edilen CAPE grubunda ve 7. gün kurban edilen ABS grubunda yükselmiştir. 7. gün kurban edilen CAPE grubunda ve 21 günlük ABS grubunda Tümör Nekrozis Faktör uyarılmış, Gen 6 ekspresyonu artmıştır. CAPE grubunda enflamasyon, damar dilatasyonu ve hemorajiler diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Fibrozis ise, ABS grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Demiralp ve ark.'na göre ABS hemostatik aktivitenin yanı sıra bakteri üremesini de engellemiştir. ABS'nin anti-enfektif etkisi göz önüne alındığında, örneğin travmatik yaraların tedavisinde klinik ortamda faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu nedenle, çeşitli patojenlere karşı etkinliğini belirlemek gerektiğini söylemişlerdir ¹³⁹. Gül ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada, 7 günlük ABS grubunda damar dilatasyonu ve kanamalar azalmıştır ¹⁴⁰. Bu bulgu, yara iyileşmesinin erken evresinde ABS'nin bir protein ağı oluşturarak kanamayı azaltabileceğini ve sonuç olarak yaradaki bakteriyel enfeksiyonun yan etkilerini azaltabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak ABS ve CAPE'nin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkiler yaratabileceğini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda geç dönem yara iyileşmesi fibrozis oranını ABS grubunda anlamlı derecede yüksek bulduk. Bu nedenle Gül ve ark. ile çalışmamız benzerlik göstermektedir. Ancak enflamasyon açısından kontrol grubu ile ABS arasında erken dönemde bir farklılık gözlenmezken geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ABS grubunda enfeksiyon oranı daha düşük gözlenmiştir.

Yüce ve ark., ABS'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik olarak incelemek amacıyla tavşanların sırtlarına kesiler yapmışlar, ilk insizyonu herhangi bir materyal uygulamadan sekonder iyileşmeye bırakmışlar, ikinci insizyona ABS (1 mL) uygulamışlar ve sekonder iyileşmeye bırakmışlar, üçüncü insizyonu sütüre etmişler ve

dördüncü insizyona ise ABS (1 mL) uygulamışlar ve ardından suture etmişlerdir. Yara iyileşmesi sırasında, histopatolojik ülserasyon belirtileri, enflamasyon, proliferatif faz ve erken dönemde yeniden şekillenmenin boyutunu, 5, 10 ve 30. günlerde biyopsiler yaparak karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre ABS ile tedavi edilen yaralardaki enflamatuvar granülasyon dokusunun, normal yaralardan daha az olduğunu ve 30. günde tüm yaraların benzer durumda olduğunu gözlemlemişlerdir ¹⁴¹. Bizim çalışmamızda ise Yüce ve ark.'nın çalışma bulgularının aksine enflamasyon bulgusu ABS grubu ile kontrol grubunda benzerlik göstermektedir.

Akalın ve ark. ABS'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek amacıyla iki gruba ayırdıkları toplam 20 erkek Wistar albino ratın sırtında 2*1 cm genişliğinde tam kalınlıklı dermal yaralar oluşturmuşlardır. Kontrol grubunda cilt yaralarına herhangi bir müdahale yapılmamış, yaralar sadece günlük olarak salinle temizlenmiş ve nemli pansumanlarla kapatılmıştır. Çalışma grubunda yaralar günlük olarak salin ile temizlenmiş, ABS solüsyonu uygulanmış ve ardından nemli pansumanlarla kapatılmıştır. Tüm yaralar 14 gün takip edilmiş ve bu süre içinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Elde ettikleri verilere göre ABS grubunda yara kapanması 14. günde neredeyse tamamlanmışken kontrol grubunda granülasyon dokusu yara tabanından yara yüzeyine yavaş bir şekilde hareket etmiştir. Kontrol grubunda yara kontraksiyonu daha yavaş ilerlemiş, ABS grubunda hem deney sırasında hem de deney sonunda yara kontraksiyon oranı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ortalama enflamasyon skorlarına göre kontrol ve ABS grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Sonuç olarak ABS'nin doğal bir ürün olarak yaralarda etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini söylemişlerdir ¹⁴³. Bizim çalışmamızda ise enfeksiyon bulguları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ve yapılan bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızla uyumlu değildir.

Satar ve ark. ABS ve Topikal Tripeptid Bakır Kompleksinin (TCC) yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek için 24 Wistar albino ratı rastgele 3 gruba ayırmışlar ve ratların sırtında bilateral yaralar oluşturmuşlardır. Her bir yaraya ABS veya TCC jel uygulamışlar ya da yarayı serum fizyolojik ile yıkamışlardır. Yara alanlarını 0, 7, 14 ve 21. günlerde ölçmüşler ve biyopsi örnekleri almışlardır. Granülasyon dokusu oluşumu açısından ABS, TCC ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark bulunmamıştır. Açık yara sahasının granülasyon dokusu ile dolma süresi, kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. ABS ve TCC ile tedavi edilmiş olan yaraların 7, 14 ve 21. günlerde yapılan ölçümlerinde iyileşmemiş yara bölgesinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha küçük ve kontrol grubuna göre total yara iyileşme yüzdesinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, ABS ve TCC topikal uygulamalarının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu sonucuna varmışlardır¹⁴⁴. Çalışma bulguları bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Konsantre trombosit büyüme faktörleri ilk olarak, cerrahi sırasında ve sonrasında yara iyileşmesini desteklemek amacıyla kullanılmıştır^{80,81}. Bu kavramlar daha sonra, 1990'larda Whitman ve Marx gibi önde gelen klinisyen bilim adamları tarafından “trombositten zengin plazma” (TZP) olarak tanımlanmıştır^{83,145}. Cerrahide sert ve yumuşak doku iyileşmesini en iyi şekilde düzenlemek ve iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla trombosit içeren biyomateryallerin kullanımı 1997 yılında ilk kez Whitman tarafından ortaya atılmıştır⁵¹. Trombosit konsantrelerinin kullanımının TZF'nin keşfedilmesinden bu yana son 10 yılda popülerliği çarpıcı biçimde artmıştır. Buna rağmen, kandan elde edilen büyüme faktörleri tıpta yirmi yıldan uzun süredir kullanılmaktadır^{146,147}. Bizim çalışmamızda da deneysel olarak sıçanların yara iyileşmesinde kullandığımız TZF'nin iltihap, nekroz, fibrozis, epitel rejenerasyonu ve yabancı cisim reaksiyonun dahil olduğu iyileşme faktörlerinin hiçbirisinde kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sybil ve ark. 25 hastaya mandibular çift taraflı üçüncü molar cerrahi çekim sonrası her hastada rastgele seçilen bir tarafa TZF uygulamışlar diğer taraf ise kontrol tarafı olmuştur. Ağrı, ödem, hassasiyet, duyarlılık, sulkus kanama indeksi, plak indeksi, klinik atışman düzeyi, sondalama derinliği ve kemik yüksekliğini 6 ay süreyle farklı aralıklarla ölçmüşler, TZF kullanımı ile hastaların ağrı, hassasiyet, ödem belirti ve semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir. Sulkus kanama indeksi, plak indeksi ve sondalama derinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülürken, klinik atışman düzeyi ve kemik oluşumu TZF kullanımından etkilenmemiştir¹⁸⁴. Ağrı ve ödem oluşumunun enfeksiyona bağlı belirteçler olduğu göz önüne alındığında çalışma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi bizim

çalışmamızda da TZP kullanımının yara iyileşme sürecinde kontrol grubuna göre enfeksiyon skorlarının daha düşük bulunduğu düşünüldüğünde Sybil ve ark.'nın bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Suttaperiyasri ve ark.'nın yapmış olduğu çekim soketlerine TZF uygulamasının yara iyileşmesi, alveolar kret konturu değişiklikleri ve krestal kemik rezorpsiyonu üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, 20 simetrik premolar diş çekimini takiben bir tarafa TZF uygulanmış ve herhangi bir şey uygulanmayan diğer taraf kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Alçı modeller ve periapikal röntgenlerle değerlendirilen ölçümler sonucunda ilk 4 haftada TZF uygulanan taraf çekim soketlerinin iyileşmesi ve kapanması açısından erken dönemde çok daha başarılı bulunmuş ancak 8. hafta sonunda TZF uygulanan taraf kemik iyileşmesi açısından daha iyi bir sonuç gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ¹⁵⁶.

Ding ve ark. diyabetik sıçan modelinde cilt yaralarının iyileşme sürecinde TZF'nin yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında 16 diyabetik sıçanın sırtında simetrik iki cilt yarası oluşturmuşlar, bir gruba 14 gün boyunca sadece rutin pansuman yapmışlar, diğer gruba ise rutin pansumana ek olarak ilk gün TZF uygulaması yapmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre kontrol grubunda enflamatuar belirtiler mevcutken TZF grubunda herhangi bir enflamatuar belirtiye rastlamamışlardır. Ayrıca TZF grubunda kılcaldamar yoğunluğunun daha yüksek olduğunu ve bulgularının TZF'nin yaralı bölgede vaskülarizasyonu desteklediğini söylemişlerdir. Sonuç olarak TZF'nin diyabetik fare modelinde iyileşmeyi desteklediğini söylemişlerdir ¹⁵⁸. Ding ve ark.'nın bulguları ile bizim çalışmamız birbirini desteklememektedir.

Hamed ve ark. TZF'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek amacıyla on iki sağlıklı eşeği iki gruba ayırmışlar ve her bir eşekte 2*2 cm genişliğinde dört tam kalınlıkta eksizyonel yara meydana getirmişlerdir. Elde edilen bu yaraların bir grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken diğer gruba 1., 2., 4. ve 6. günlerde topikal olarak TZF uygulanmış ve tüm yaralar yapışkan olmayan bir pansuman kullanılarak bandajlanmıştır. Elde ettikleri verilere göre TZF uygulanan yarada herhangi bir enflamasyon belirtisi gözlenmezken, kontrol grubunda enflamasyon bulguları ikinci

haftanın sonunda azalmaya başlamıştır. TZF grubunda epitelizasyon ve yara kontraksiyonunun daha yüksek olduğunu ayrıca TZF ile tedavi edilen tüm yaraların kontrol grubuna göre daha hızlı iyileştiğini söylemişlerdir ⁷. Hamed ve ark. bulguları bizim çalışmamızla paralellik göstermemektedir. Bu durumun sebebinin iki çalışma arasında çalışma günlerindeki farklılık olabileceğini düşünmekteyiz.

Alishahi ve ark.'nın 15 sağlıklı köpek ile TZF'nin yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında; köpeklerin sırtında birbirine paralel 10 cm uzunluğunda iki cilt yarası oluşturmuşlar, bir tarafı kontrol grubu kabul edip herhangi bir materyal uygulamadan sütüre etmişler diğer tarafı ise TZF uyguladıktan sonra sütüre etmişlerdir. Daha sonra köpekleri beşerli üç gruba ayırmışlar, 3., 7. ve 14. günlerde histopatolojik inceleme için doku örneği almışlardır. Elde ettikleri bulgulara göre doku örneği alınan tüm günlerde TZF grubunda epitelizasyon daha iyi seviyede gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır ¹⁵⁹. Bizim çalışmamızda da TZF ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Bu bağlamda bizim çalışmamız ile Alishahi ve ark.'nın çalışması uyumludur.

Doktora çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların, klinikte yara iyileşme sürecinde meydana gelebilecek komplikasyonların engellenmesi ve iyileşmenin sorunsuz şekilde ilerleyebilmesi için HA, ABS ya da TZF kullanımının iyileşmeye katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. Çalışmamız bu üç materyalin birbiri üzerinde etkinliğini kıyaslayan ilk çalışmadır. Çalışmamızda birbirine olan üstünlüklerini tam gösteremesek de elde ettiğimiz verilere göre HA grubunda geç dönemde nekroz oluşumu kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. ABS grubunda ise geç dönemde fibrozis oluşumu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. TZF grubunda ise kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda herhangi bir veride istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu nedenle histopatolojik değerlendirmelerin yanında biyokimyasal değerlendirmelerin de yapıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızın sonuçlarına göre HA, ABS ve TZF gruplarının hiçbirisinde erken ya da geç dönemde iltihabi reaksiyon oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir. Ancak iltihap oluşumunun HA grubunda diğer gruplara göre görece daha iyi sonuçlar vermiştir.
2. Erken dönemde herhangi bir grupta nekroz oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemezken, geç dönemde HA grubunda nekroz oluşumu oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. ABS ve TZF grubunda ise nekroz oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir. Bu sonuca göre nekrozun yeni doku oluşumunu engellediğini ve enfeksiyona yol açtığını göz önüne alırsak yara iyileşme sürecinde HA uygulamasının diğer ajanlara göre daha faydalı olabileceğini söyleyebiliriz.
3. Fibrozis oluşumu açısından değerlendirildiğinde HA, ABS ve TZF gruplarında erken dönemde herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilmezken, geç dönem fibrozis oluşumunun ABS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. HA ve TZF grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilmemiştir. Fibrozis; hücreler arasında fibröz doku oluşumunun patolojik olarak artışı ve dokunun doğal yapısından geri dönülemez şekilde farklı olarak iyileşmesidir. Bu tanımdan yola çıkarak ABS uygulamasının HA ve TZF uygulamalarına göre dezavantaj sağlayabileceğini düşünmekteyiz.
4. Epitel rejenerasyonuna baktığımızda ise gruplar arasında herhangi bir ajanda erken ve geç dönemde herhangi bir istatistiksel anlamlı bir veri elde edilememiştir.
5. HA, ABS ve TZF'nin sıçanlarda oluşturulan yumuşak doku defekti üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda bu üç materyalde de erken ve geç dönemde yabancı cisim reaksiyonuna rastlamadık. Bu sonuç 3 materyalin de non toksik ve biyouyumlu olduğunu göstermektedir.

6. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçların, klinikte yara iyileşme sürecinde meydana gelebilecek komplikasyonların engellenmesi ve iyileşmenin sorunsuz şekilde ilerleyebilmesi adına HA, ABS ya da TZF kullanımının iyileşmeye katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. Elde edilen veriler ışığında ABS'nin geç dönem yara iyileşmesinde fibrozis oranını arttırarak sağlıklı bir yara iyileşmesini engellemesi ve diğer parametlerinin kontrol grubuna benzer sonuçlar göstermesi nedeniyle yara iyileşmesine anlamlı bir katkı sağlamadığını, HA'nın ise geç dönem yara iyileşmesinde nekroz oluşumunu anlamlı bir şekilde azaltması ve diğer parametlerde ise kontrol grubuna göre yine daha iyi sonuçlar göstermesi sebebiyle iyileşme sürecinde daha iyi katkı sağladığını düşünmekteyiz. Çalışmamız bu üç materyalin birbiri üzerinde etkinliğini kıyaslayan ilk çalışmadır. Bu nedenle histopatolojik değerlendirmelerin yanında biyokimyasal değerlendirmelerin de yapıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Halim AS, Khoo TL, Mat Saad AZ. Wound bed preparation from a clinical perspective. *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):193-202. doi:10.4103/0970-0358.101277
2. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):9-18. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.09.007
3. Duarte TL, Cooke MS, Jones GDD. Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(1):78-87. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.028
4. Kaltalıoğlu K. Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü'nün Yara Dokusu Oksidatif Olayları Üzerine Etkisi. *Gazi Üniversitesi Fen Bilim Enstitüsü.* Published online 2012:18-35.
5. Dalisson B, Barralet J. Bioinorganics and Wound Healing. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(18):1-22. doi:10.1002/adhm.201900764
6. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - A review. *Biomed.* 2015;5(4):24-28. doi:10.7603/s40681-015-0022-9
7. Hamed MA, Abouelnasr KS, El-Adl M, Abo Elfadl EA, Farag A, Lashen S. Effectiveness of Allogeneic Platelet-Rich Fibrin on Second-Intention Wound Healing of Experimental Skin Defect in Distal Limb in Donkeys (*Equus asinus*). *J Equine Vet Sci.* 2019;73:131-138. doi:10.1016/j.jevs.2018.12.014
8. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 SUPPL.):1-32. doi:10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9
9. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1528-1542. doi:10.1177/147323000903700531
10. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin.* 1993;11(4):629-640. doi:10.1016/s0733-8635(18)30216-x
11. Robson MC. Wound healing: biologic features and approaches to maximum healing trajectories. *Curr Prob Surg* 2001;38; 61-148. *Curr Probl Surg.* 2001;38(2):72-141. doi:10.1067/j.cpsurg.2008.10.004
12. Clemetson KJ. Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res.* 2012;129(3):220-224. doi:10.1016/j.thromres.2011.11.036

13. Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG. Soft Tissue Wounds and Principles of Healing. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25(1):1-22. doi:10.1016/j.emc.2006.12.002
14. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatologic Surg.* 2005;31(6):674-686. doi:10.1097/00042728-200506000-00011
15. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 SUPPL.):12-34. doi:10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2
16. Richardson M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nurs Times.* 2004;(100):50-53.
17. Santhosh Kumar MP. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016;9(3). doi:10.22159/ajpcr.2016.v9s3.12615
18. Evans BE. Local Hemostatic Agents (and Techniques). *Scand J Haematol.* 1984;33(40 S):417-422. doi:10.1111/j.1600-0609.1984.tb02594.x
19. Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol.* 2001;12(6):303-313. doi:10.1046/j.0959-4493.2001.00272.x
20. Simpson DM, Ross R, Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair: A study with antineutrophil serum Find the latest version: The Neutrophilic Leukocyte in Wound Repair A STUDY WITH ANTINEUTROPHIL SERUM. *J Clin Invest.* 2009;51(8):2009-2023.
21. Lewis JS, Lee JA, Underwood JCE, Harris AL, Lewis CE. Macrophage responses to hypoxia: Relevance to disease mechanisms. *J Leukoc Biol.* 1999;66(6):889-900. doi:10.1002/jlb.66.6.889
22. Hansson C. Optimal Treatment of Venous (Stasis) Ulcers in Elderly Patients. *Drugs Aging.* 1994;5(5):323-334. doi:10.2165/00002512-199405050-00002
23. Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care.* Published online 2002. doi:10.12968/jowc.2002.11.6.26411
24. Alves CC, Torrinhas RS, Giorgi R, et al. Short-term specialized enteral diet fails to attenuate malnutrition impairment of experimental open wound acute healing. *Nutrition.* 2010;26(9):873-879. doi:10.1016/j.nut.2010.05.003
25. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future.

- Adv Skin Wound Care*. 2004;17(1):24-35. doi:10.1097/00129334-200401000-00012
26. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest*. 1994;93(2):662-670. doi:10.1172/JCI117018
 27. Oike Y, Ito Y, Maekawa H, et al. Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes angiogenesis. *Blood*. 2004;103(10):3760-3765. doi:10.1182/blood-2003-04-1272
 28. Ramasastry SS. Acute wounds. *Clin Plast Surg*. 2005;32(2):195-208. doi:10.1016/j.cps.2004.12.001
 29. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. Published online 2004. doi:10.2741/1184
 30. Krizbai IA, Bauer H, Amberger A, et al. Growth factor-induced morphological, physiological and molecular characteristics in cerebral endothelial cells. *Eur J Cell Biol*. 2000;79(9):594-600. doi:10.1078/0171-9335-00084
 31. Ferrara N, Mayo K, Cidlowski J, Kochupillai N, Cutler G. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. In: *Recent Progress in Hormone Research*. ; 2000.
 32. Sierva S. *Suturing Techniques In Oral Surgery*. 1st Ed. Mi. Quintessence Publishing; 2001.
 33. Singer AJ, Clark RAF. CUTANEOUS WOUND HEALING. *N Engl J Med*. Published online 1999.
 34. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin M V., Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*. 1998;152(6):1445-1452.
 35. Mulder GD, Vande Berg JS. Cellular Senescence and Matrix Metalloproteinase Activity in Chronic Wounds. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92(1):34-37. doi:10.7547/87507315-92-1-34
 36. M. A. DİABETİK RATLARDA KANTARONUN DERİ YARASI ÜZERİNE ETKİSİ. Published online 2012.
 37. Manes, Emilia Mira, Concepcion Gome S. Cells on the Move: A Dialogue Between Polarization and Motility. *IUBMB Life (International Union Biochem*

- Mol Biol Life*). 2000;49(2):89-96. doi:10.1080/15216540050022386
38. Hsu S, Thakar R, Li S. Haptotaxis of endothelial cell migration under flow. *Methods Mol Med*. 2007;139:237-250. doi:10.1007/978-1-59745-571-8_15
 39. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. 1998;176(2 A):26S-38S. doi:10.1016/S0002-9610(98)00183-4
 40. Liu Y, Zhou Y, Feng H, Ma G e., Ni Y. Injectable tissue-engineered bone composed of human adipose-derived stromal cells and platelet-rich plasma. *Biomaterials*. 2008;29(23):3338-3345. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.04.037
 41. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the Induction of Pathological Angiogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2007;2(1):251-275. doi:10.1146/annurev.pathol.2.010506.134925
 42. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(4):489-496. doi:10.1016/j.joms.2003.12.003
 43. Lozito TP, Taboas JM, Kuo CK, Tuan RS. Mesenchymal stem cell modification of endothelial matrix regulates their vascular differentiation. *J Cell Biochem*. 2009;107(4):706-713. doi:10.1002/jcb.22166
 44. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998;30(9):1019-1030. doi:10.1016/S1357-2725(98)00058-2
 45. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219-229. doi:10.1177/0022034509359125
 46. enoch David John Leaper S. Basic science surgery 26:2 31 Basic science of wound healing. 2008;26(2):37-42.
 47. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster JC. *Robins Basic Pathology*. Vol Ninth Edit.; 2017. doi:10.1590/s1516-93322004000300029
 48. Tunevall TG. Postoperative wound infections and surgical face masks: A controlled study. *World J Surg*. 1991;15(3):383-387. doi:10.1007/BF01658736
 49. Anfossi G, Trovati M, Mularoni E, Massucco P, Calcamuggi G, Emanuelli G. Influence of propranolol on platelet aggregation and thromboxane B2 production from platelet-rich plasma and whole blood. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 1989;36(1):1-7. doi:10.1016/0952-3278(89)90154-3
 50. Pietersz RN, de Korte D, Gouwerok CW, Dekker WJ, Reesink HW, Roos D. Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the

- platelet-rich plasma and the buffy coat methods. *Transfusion*. 1990;30(7):634-638. doi:10.1046/j.1537-2995.1990.30790385523.x
51. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(11):1294-1299. doi:10.1016/S0278-2391(97)90187-7
 52. Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development*. 2012;139(8):1371-1380. doi:10.1242/dev.072348
 53. Harry LE, Paleolog EM. From the Cradle to the Clinic: VEGF in Developmental, Physiological, and Pathological Angiogenesis. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev*. 2003;69(4):363-374. doi:10.1002/bdrc.10024
 54. Lundquist R, Dziegiel MH, Ågren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen*. 2008;16(3):356-363. doi:10.1111/j.1524-475X.2007.00344.x
 55. PAIROT TAYAPONGSAK, Brien DAO, Monteiro B, Arceo-diaz L YNY. Reconstruction With Particulate Cancellous Bone and Marrow. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994;52:161-165.
 56. Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GAC, Orchard J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. *Clin J Sport Med*. 2011;21(1):37-45. doi:10.1097/JSM.0b013e31820758c7
 57. Intini G. The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials*. 2009;30(28):4956-4966. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.05.055
 58. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009;108(5):707-713. doi:10.1016/j.tripleo.2009.06.044
 59. Babensee JE, McIntire L V., Mikos AG. Growth factor delivery for tissue engineering. *Pharm Res*. 2000;17(5):497-504. doi:10.1023/A:1007502828372
 60. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;101(3):56-60. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.011
 61. Giannobile W V., Hernandez RA, Finkelman RD, et al. Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually

- and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *J Periodontal Res*. 1996;31(5):301-312. doi:10.1111/j.1600-0765.1996.tb00497.x
62. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;101(3). doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.008
 63. Bowler PG. The 10(5) bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage*. Published online 2003.
 64. Dinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(4):378-385. doi:10.1016/j.coph.2004.03.010
 65. Steeve KT, Marc P, Sandrine T, Dominique H, Yannick F. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(1):49-60. doi:10.1016/j.cytogfr.2003.10.005
 66. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(4):386-391. doi:10.1016/j.coph.2004.03.005
 67. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: A double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):745-756. doi:10.1038/nri1184
 68. Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *J Wound Care*. 2009;18(8):349-351. doi:10.12968/jowc.2009.18.8.43636
 69. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: Workable options for every size practice. *J Oral Implantol*. 2014;40(4):500-510. doi:10.1563/AAID-JOI-D-12-00104
 70. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: Platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *J Oral Implantol*. 2014;40(4):511-521. doi:10.1563/AAID-JOI-D-12-00106
 71. Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: Directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1224-1235. doi:10.1160/TH14-08-0662
 72. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg*.

- 1991;214(5):605-613. doi:10.1097/00000658-199111000-00011
73. Shettys V BC. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. 3 ed. Onta.; 2004.
 74. Doç Y, Kaan C. Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2007;16(2):145-159. doi:10.17827/aktd.64247
 75. Emes Y, Aybar B, Vural P, et al. Effects of hemostatic agents on fibroblast cells. *Implant Dent*. 2014;23(6):641-647. doi:10.1097/ID.0000000000000159
 76. Spann CT, Tutrone WD, Weinberg JM, Scheinfeld N, Ross B. Topical antibacterial agents for wound care: A primer. *Dermatologic Surg*. 2003;29(6):620-626. doi:10.1046/j.1524-4725.2003.29143.x
 77. Burns JL, Mancoll JS, Phillips LG. Impairments to wound healing. *Clin Plast Surg*. 2003;30(1):47-56. doi:10.1016/S0094-1298(02)00074-3
 78. Köklü HA. L-KARNİTİNİN ORAL MUKOZADA YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN FARKLI YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ. Published online 2013.
 79. Erfan G. SIÇANLARDA ER: YAG İLE OLUŞTURULMUŞ YARADA BİTKİ EKSTRELERİNİN KARIŞIMI TOPIKAL HEMOSTATİK BİR AJANIN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ. Published online 2009.
 80. Perez R, Davis SC, Linscott. Relevance of animal models for wound healing. *Wounds*. Published online 2008.
 81. Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. *Clin Dermatol*. 2010;28(4):432-439. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.03.028
 82. Holly SP, Larson MK, Parise L V. Multiple roles of integrins in cell motility. *Exp Cell Res*. 2000;261(1):69-74. doi:10.1006/excr.2000.5040
 83. Mandal A. Do malnutrition and nutritional supplementation have an effect on the wound healing process? *J Wound Care*. 2006;15(6):254-257. doi:10.12968/jowc.2006.15.6.26923
 84. A B. *Schwartz's Principles of Surgery*. Mc Graw Hi.; 2005.
 85. Brem H, Tomic-canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes Find the latest version : Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1219-1222. doi:10.1172/JCI32169.Despite
 86. Royce PM, Steinmann B. Connective tissue and its heritable disorders — Molecular, genetic and medical aspects. *Jpn J Hum Genet*. 1993;38(4).

doi:10.1007/bf01907993

87. Frost RFHDBMPDE. *Oral and Maxillofacial Trauma*. 4th Editio.; 2013.
88. Martin L, Wilson CG, Koosha F, et al. The release of model macromolecules may be controlled by the hydrophobicity of palmitoyl glycol chitosan hydrogels. *J Control Release*. 2002;80(1-3):87-100. doi:10.1016/S0168-3659(02)00005-6
89. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. *J Pharm Sci*. 2008;97(8):2892-2923. doi:10.1002/jps.21210
90. Thomas A, Harding KG, Moore K. Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor- α . *Biomaterials*. 2000;21(17):1797-1802. doi:10.1016/S0142-9612(00)00072-7
91. Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, van den Broek LAM, Eggink G. Production Methods for Hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem*. 2013;2013:1-14. doi:10.1155/2013/624967
92. Lapčák L, Lapčák L, De Smedt S, Demeester J, Chabreček P. Hyaluronan: Preparation, structure, properties, and applications. *Chem Rev*. 1998;98(8). doi:10.1021/cr941199z
93. Spicer AP, McDonald JA. Characterization and molecular evolution of a vertebrate hyaluronan synthase gene family. *J Biol Chem*. 1998;273(4):1923-1932. doi:10.1074/jbc.273.4.1923
94. Aytakin M, Çaylak E. Hiyalüronan, tani ve tedavideki önemi. *Tuberk Toraks*. 2009;57(3):356-364.
95. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: Are we there yet? *Glycobiology*. 2003;13(12):105-115. doi:10.1093/glycob/cwg112
96. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2007;60(10):1110-1119. doi:10.1016/j.bjps.2007.03.005
97. Sun LT, Bencherif SA, Gilbert TW, Farkas AM, Lotze MT, Washburn NR. Biological activities of cytokine-neutralizing hyaluronic acid-antibody conjugates. *Wound Repair Regen*. 2010;18(3):302-310. doi:10.1111/j.1524-475X.2010.00591.x
98. Voigt J, Driver VR. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: A systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen.* 2012;20(3):317-331. doi:10.1111/j.1524-475X.2012.00777.x
99. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): A review. *Vet Med (Praha).* 2008;53(8):397-411. doi:10.17221/1930-VETMED
 100. Brown JA. The role of hyaluronic acid in wound healing's proliferative phase. *J Wound Care.* Published online 2004. doi:10.12968/jowc.2004.13.2.26573
 101. Iocono JA, Krummel TM, Keeper KA, Allison GM, Ehrlich HP. Repeated additions of hyaluronan alters granulation tissue deposition in sponge implants in mice. *Wound Repair Regen.* 1998;6(5):442-448. doi:10.1046/j.1524-475X.1998.60506.x
 102. Kennedy CI, Diegelmann RF, Haynes JH, Yager DR. Proinflammatory cytokines differentially regulate hyaluronan synthase isoforms in fetal and adult fibroblasts. *J Pediatr Surg.* 2000;35(6):874-879. doi:10.1053/jpsu.2000.6869
 103. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dent Update.* Published online 2002. doi:10.12968/denu.2002.29.3.144
 104. Mast BA, Diegelmann RF, Krummel TM, Cohen IK. Scarless wound healing in the mammalian fetus. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174(5):441-451.
 105. Radaeva IF, Kostina GA. Use of hyaluronic acid for the treatment of various pathologic states. *Pharm Chem J.* 1998;32(9):492-494. doi:10.1007/BF02539226
 106. Brown TJ, Alcorn D, Fraser JRE. Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin. *J Invest Dermatol.* 1999;113(5):740-746. doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00745.x
 107. Peck CMC, Joos ZP, Zaugg BE, et al. Comparison of the corneal endothelial protective effects of Healon-D and Viscoat. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(4):397-401. doi:10.1111/j.1442-9071.2009.02034.x
 108. Maytin E V., Chung HH, Seetharaman VM. Hyaluronan participates in the epidermal response to disruption of the permeability barrier in vivo. *Am J Pathol.* 2004;165(4):1331-1341. doi:10.1016/S0002-9440(10)63391-3
 109. Perng CK, Wang YJ, Tsi CH, Ma H. In vivo angiogenesis effect of porous collagen scaffold with hyaluronic acid oligosaccharides. *J Surg Res.* 2011;168(1):9-15. doi:10.1016/j.jss.2009.09.052
 110. RYAN MOSELEY RJW. Hyaluronan and its Potential Role in Periodontal

- Healing. 2002;(April).
111. Fraser JRE., Laurent TC., Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242:27-33. doi:10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x
 112. Selyanin MA, Boykov PY. *Hyaluronic Acid: Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine.*; 2005.
 113. Kuo JW. *PRACTICAL ASPECTS OF HYALURONAN BASED MEDICAL PRODUCTS.* Taylor & Francis Group; 2013.
 114. Marin S, Popović-Pejičić S, Radošević-Carić B, Trtić N, Tatić Z, Selaković S. Hyaluronic acid treatment outcome on the post-extraction wound healing in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled split-mouth study. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2020;25(2):e154-e160. doi:10.4317/medoral.23061
 115. Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, et al. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(11):1399-1403. doi:10.1016/j.ijom.2014.05.003
 116. Koray M, Ozgon A, Ofluoglu D YM. Treatment of drug-Induced Oral Ulceration with Hyaluronic Acid gel: A case report. *ICOSMPR 2018 20th Int Conf Oral Surg Med Pathol Radiol Londra.*
 117. Yilmaz N, Demirtas N, Kazancioglu HO, Bayer S, Acar AH, Mihmanli A. The efficacy of hyaluronic acid in postextraction sockets of impacted third molars: A pilot study. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(12):1626-1631. doi:10.4103/1119-3077.224131
 118. Qassab AHM, Kumar. Effects of hyaluronic acid gel application in reduction of post-surgical complications after lower wisdom teeth removal—a prospective study. *Plant Arch.* 2020;20(December 2019):2796-2800.
 119. Dubovina D, Mihailović B, Bukumirić Z, et al. The use of hyaluronic and aminocaproic acid in the treatment of alveolar osteitis. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(11):1010-1015. doi:10.2298/VSP150304125D
 120. M K, D O, A S, H Í, M Y. The Efficacy of Hyaluronic Acid Gel in Pain Control of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Int J Dent Oral Sci.* 2016;(January 2012):273-275. doi:10.19070/2377-8075-1600055

121. Akyildiz S, Soluk-Tekkesin M, Keskin-Yalcin B, et al. Acceleration of fracture healing in experimental model: Platelet-rich fibrin or hyaluronic acid? *J Craniofac Surg*. 2018;29(7):1794-1798. doi:10.1097/SCS.00000000000004934
122. Demirel E, Yildiz K, Çadirci K, Aygün H, Şenocak E, Gündoğdu B. Effect of platelet-rich fibrin on epidural fibrosis and comparison to ADCON® Gel and hyaluronic acid. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018;52(6):469-474. doi:10.1016/j.aott.2018.07.005
123. Afat IM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on early soft tissue healing after surgical extraction of impacted mandibular third molars: A prospective clinical study. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2019;47(2):280-286. doi:10.1016/j.jcms.2018.11.023
124. Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: A clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg*. 2011;9(1):9-16. doi:10.1111/j.1601-5037.2009.00410.x
125. Schulz MC, Korn P, Stadlinger B, et al. Coating with artificial matrices from collagen and sulfated hyaluronan influences the osseointegration of dental implants. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(1):247-258. doi:10.1007/s10856-013-5066-3
126. Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: Comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008;22(5):590-595. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02564.x
127. H Goker, IC Haznedaroglu, S Ercetin, S Kirazli, U Akman YOA, Firat H. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *J Int Med Res*. 2009;37(1):279. doi:10.1182/blood.v110.11.3943.3943
128. Aktop S, Emekli-Alturfan E, Ozer C, et al. Effects of ankaferd blood stopper and celox on the tissue factor activities of warfarin-treated rats. *Clin Appl Thromb*. 2014;20(1):16-21. doi:10.1177/1076029613490254
129. Alpay A, Ugurbas SC, Evren C, Bektas S, Çaliskan S, Ugurbas SH. Use of a novel haemostatic agent: Ankaferd blood stopper in conjunctival incisions. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(8):793-798. doi:10.1111/j.1442-9071.2011.02578.x
130. Orhan I, Dogan R, Soylu E, et al. Histopathological evaluation of Ankaferd blood

- stopper use in the rabbit septoplasty model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(3):305-309. doi:10.1016/j.ijporl.2014.11.015
131. Ercetin S, Haznedaroğlu IC, Kurt M, et al. Safety and efficacy of Ankaferd Blood Stopper in dental surgery. *UHOD - Uluslararası Hematol Derg*. 2010;20(1):1-5. doi:10.4999/uhod.09032
 132. Koray M, Ofloğlu D, Tanyeri H SA. Impact of a new hemostatic agent “Ankaferd Blood Stopper” in surgical excision of giant cell granuloma: A case report. *3rd Int Oral Maxillofac Surg Soc Congr 22-26 Nisan, Antalya- Türkiye*. Published online 2009.
 133. Koray M., Ergun S. SA ve TH. Use of a new local haemostatic agent ankaferd blood stopper after surgical excision of eruption cyst: A case report. *19th Int Conf Oral Maxillofac Surg 24-27 Mayıs, Şangay, Çin*. Published online 2009.
 134. Koray M, Somtürk E TH. Used of Ankaferd Blood Stopper After Surgical Excision of Peripheral Giant Cell Granuloma: A Case Report. *15th Int Congr Turkish Association Oral Maxillofac Surg 29 Ekim- 2 Kasım, 158, Antalya- Türkiye*. Published online 2008.
 135. Koray M., Ofloğlu D., Balkaya M.C., Altın A. TH. Ankaferd blood stopperin sekonder epitelizasyon üzerine etkileri. *Dişhekimliği Derg*. 2010;5:56-59.
 136. Pamuk F, Cetinkaya BO, Keles GC, et al. Ankaferd blood stopper enhances healing after osseous grafting in patients with intrabony periodontal defects. *J Periodontal Res*. 2016;51(4):540-547. doi:10.1111/jre.12334
 137. Kose R, Sogut O, Demir T, Koruk I. Hemostatic efficacy of folkloric medicinal plant extract in a rat skin bleeding model. *Dermatologic Surg*. 2012;38(5):760-766. doi:10.1111/j.1524-4725.2011.02288.x
 138. Keceli HG, Aylikci BU, Koseoglu S, Dolgun A. Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery. *J Clin Periodontol*. 2015;42(6):582-589. doi:10.1111/jcpe.12404
 139. Demiralp DÖ, Haznedaroğlu IC, Akar N. Functional proteomic analysis of Ankaferd® blood stopper. *Turkish J Hematol*. 2010;27(2):71-77. doi:10.5152/tjh.2010.03
 140. Gül M, Günay A, Tanik A. An evaluation of the effects of caffeic acid phenethyl ester and ankaferd blood stopper on secondary wound healing of oral mucosal tissue. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(1):248-257. doi:10.3906/sag-1908-114

141. Yüce S, Çandırli C, Yenidünya S, Muslu B. New hemostatic agent: The effect of ankaferd blood stopper on healing wounds in experimental skin incision model. *Turkish J Med Sci.* 2014;44(2):288-294. doi:10.3906/sag-1302-92
142. GÜNAY, C., SAĞLIYAN, A., DURMUŞ, A. S., MOKHTARE, B., KÖM M. Ratlarda Ankaferd Blood Stopper'in Hemostatik ve Doku İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. *FÜSağBilVetDerg.* 2021;35(1):13-19.
143. Akalin C, Kuru S, Barlas AM, et al. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: An experimental study. *Int Wound J.* 2014;11(1):64-68. doi:10.1111/j.1742-481X.2012.01063.x
144. Gül Satar NY, Cangül IT, Topal A, Oktay A, Inan K, Akgül MB. Ankaferd Blood Stopper (ABS) ve topikal tripeptid baki{dotless}r kompleksinin (TCC) ratlarda yara İyileşmesi üzerine etkisi: Deneysel çalışma. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2014;20(4):545-551. doi:10.9775/kvfd.2013.10555
145. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care.* Published online 1998.
146. de Vries RA, de Bruin M, Marx JJM, Hart HC, Van de Wiel A. Viability of platelets collected by apheresis versus the platelet-rich plasma technique: A direct comparison. *Transfus Sci.* 1993;14(4):391-398. doi:10.1016/S0955-3886(05)80012-8
147. Yaltrık M, Koray M, Kocaelli H OD. Platelet- Rich Plasma in trauma patients. In: Gozler S, ed. *TRAUMA IN DENTISTRY.* ; 2018.
148. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27(3):158-167. doi:10.1016/j.tibtech.2008.11.009
149. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* Published online 2001. doi:10.1097/00008505-200110000-00002
150. CLARK RAF. Fibrin and Wound Healing. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;936(1):355-367. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03522.x
151. Prehm P. Hyaluronate is synthesized at plasma membranes. *Biochem J.* 1984;220(2):597-600. doi:10.1042/bj2200597
152. Nehls V, Herrmann R. The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration. *Microvasc Res.* 1996;51(3):347-

364. doi:10.1006/mvre.1996.0032
153. Tuan TL, Song A, Chang S, Younai S, Nimni ME. In vitro fibroplasia: Matrix contraction, cell growth, and collagen production of fibroblasts cultured in fibrin gels. *Exp Cell Res*. 1996;223(1):127-134. doi:10.1006/excr.1996.0065
 154. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012;32(2):e41-50. doi:10.11607/prd.00.1048
 155. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/875380
 156. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg*. 2013;24(4):1088-1094. doi:10.1097/SCS.0b013e31828b6dc3
 157. Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS. Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(3):399-402. doi:10.4103/0972-124X.134591
 158. Ding Y, Cui L, Zhao Q, Zhang W, Sun H, Zheng L. Platelet-Rich Fibrin Accelerates Skin Wound Healing in Diabetic Mice. *Ann Plast Surg*. 2017;79(3):e15-e19. doi:10.1097/SAP.0000000000001091
 159. Majid Khanzadeh Alishahi H. Histopathological evaluation of the effect of platelet-rich fibrin on canine cutaneous incisional wound healing. *Int J Agro Vet Med Sci*. 2014;8(5):134-141.
 160. Pathak H, Mohanty S, Urs AB, Dabas J. Treatment of oral mucosal lesions by scalpel excision and platelet-rich fibrin membrane grafting: A review of 26 sites. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(9):1865-1874. doi:10.1016/j.joms.2015.03.041
 161. Yelamali T, Saikrishna D. Role of Platelet Rich Fibrin and Platelet Rich Plasma in Wound Healing of Extracted Third Molar Sockets: A Comparative Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015;14(2):410-416. doi:10.1007/s12663-014-0638-4
 162. Arndt S, Unger P, Wacker E, et al. Cold atmospheric plasma (CAP) changes gene expression of key molecules of the wound healing machinery and improves wound healing in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013;8(11):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0079325
 163. ter Riet G, Kessels AGH, Knipschild PG. Randomized clinical trial of ascorbic

- acid in the treatment of pressure ulcers. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(12):1453-1460. doi:10.1016/0895-4356(95)00053-4
164. Stone CA, Wright H, Devaraj VS, Clarke T, Powell R. Healing at skin graft donor sites dressed with chitosan. *Br J Plast Surg*. 2000;53(7):601-606. doi:10.1054/bjps.2000.3412
 165. Ho WS, Ying SY, Choi PCL, Wong TW. A prospective controlled clinical study of skin donor sites treated with a 1-4,2-acetamide-deoxy-B-D-glucan polymer: A preliminary report. *Burns*. 2001;27(7):759-761. doi:10.1016/S0305-4179(01)00050-X
 166. Kratz G, Back M, Arnander C, Larm O. Immobilised heparin accelerates the healing of human wounds in vivo. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998;32(4):381-386. doi:10.1080/02844319850158462
 167. Aktaş A, Er N, Korkusuz P, et al. Ankaferd-induced early soft tissue wound healing in an experimental rat model. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2013;33(6):1344-1353. doi:10.5336/medsci.2012-31185
 168. Rawe IM, Vlahovic TC. The use of a portable, wearable form of pulsed radio frequency electromagnetic energy device for the healing of recalcitrant ulcers: A case report. *Int Wound J*. 2012;9(3):253-258. doi:10.1111/j.1742-481X.2011.00853.x
 169. Coelho FH, Salvadori G, Rados PV, et al. Topical Aloe Vera (*Aloe barbadensis* Miller) Extract Does Not Accelerate the Oral Wound Healing in Rats. *Phyther Res*. 2015;29(7):1102-1105. doi:10.1002/ptr.5352
 170. Wagner VP, Meurer L, Martins MAT, et al. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. *J Biomed Opt*. 2013;18(12):128002. doi:10.1117/1.jbo.18.12.128002
 171. Roh JL, Jang H, Lee J, Kim EH, Shin D. Promotion of oral surgical wound healing using autologous mucosal cell sheets. *Oral Oncol*. 2017;69:84-91. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.04.012
 172. Cieszkowski J, Warzecha Z, Ceranowicz P, et al. Therapeutic effect of exogenous ghrelin in the healing of gingival ulcers is mediated by the release of endogenous growth hormone and insulin-like growth factor-1. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(4):609-617.
 173. Deyhimi P, Khademi H, Birang R, Akhoondzadeh M. Histological Evaluation of

- Wound Healing Process after Photodynamic Therapy of Rat Oral Mucosal Ulcer. *J Dent (Shiraz, Iran)*. 2016;17(1):43-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26966708><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4771052>
174. Lee J, Shin D, Roh JL. Treatment of intractable oral ulceration with an oral mucosa equivalent. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2019;107(6):1779-1785. doi:10.1002/jbm.b.34270
 175. Yllmaz N, Nlsbet Ö, Nlsbet C, Ceylan G, Hoşgör F, Dede ÖD. Biochemical evaluation of the therapeutic effectiveness of honey in oral mucosal ulcers. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9(4):290-295. doi:10.17305/bjbms.2009.2781
 176. Zhu T, Park HC, Son KM, Yang HC. Effects of dimethyloxalylglycine on wound healing of palatal mucosa in a rat model. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):1-8. doi:10.1186/s12903-015-0047-1
 177. Hashemipour MA, Lotfi S, Torabi M, et al. Evaluation of the Effects of Three Plant Species (*Myrtus Communis* L., *Camellia Sinensis* L., *Zataria Multiflora* Boiss.) on the Healing Process of Intraoral Ulcers in Rats. *J Dent (Shiraz, Iran)*. 2017;18(2):127-135. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620637><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5463770>
 178. Altan A, Aras MH, Damlar I, Gokce H, Ozcan O, Alpaslan C. The effect of *Hypericum Perforatum* on wound healing of oral mucosa in diabetic rats. *Eur Oral Res*. 2019;52(3):143-149. doi:10.26650/eor.2018.505
 179. Çalışır M, Akpınar A, Talmaç AC, Lektemur Alpan A, Göze ÖF. Humic Acid Enhances Wound Healing in the Rat Palate. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/1783513
 180. Zhu T, Park HC, Son KM, Kwon JH, Park JC, Yang HC. Effects of thymosin β 4 on wound healing of rat palatal mucosa. *Int J Mol Med*. 2014;34(3):816-821. doi:10.3892/ijmm.2014.1832
 181. Şahin S, Saygun I, Kurt B, et al. Lokal antimikrobiyal ajanların palatinal bölgeden alınan greft alanındaki doku defektinin iyileşmesi üzerine etkilerinin histomorfometrik yöntemle incelenmesi. *Gülhane Tıp Derg*. 2009;(51):27-33.
 182. Kozlovsky A, Artzi Z, Hirshberg A, Israeli-Tobias C, Reich L. Effect of local antimicrobial agents on excisional palatal wound healing: A clinical and

- histomorphometric study in rats. *J Clin Periodontol*. 2007;34(2):164-171. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.01033.x
183. Ünür M, Oflluoglu D, Koray M, Önal E TH. Comparison Of A New Medicinal Plant Extract And Triamcinolone Acetonide In The Treatment Of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Balk J Stom Balk J Dent Med*. 2014;(18):29-34.
184. Uchiyama Y, Sumi T, Marutani K, et al. Neurofibromatosis Type 1 in the Mandible. *Ann Maxillofac Surg*. 2018;8(1):121-123. doi:10.4103/ams.ams



HAM VERİLER

Histomorfometrik ve histopatolojik inceleme sonucunda her bir biyopsi örneğine ait veriler aşağıdaki gibidir:

	İlt.	Nekroz	Fib.	Ep. Rej.	Yb. Cis.
Kon 2g 1	2	1	2	1	0
Kon 2g 2	3	1	0	0	0
Kon 5g 1	2	1	2	1	0
Kon 5g 2	2	1	2	1	0
TZF 2g 1	1	1	1	0	0
TZF 2g 2	2	1	0	1	0
TZF 2g 3	2	1	1	1	0
TZF 5g 1	1	1	2	1	0
TZF 5g 2	1	1	3	1	0
TZF 5g 3	1	1	3	1	0
HA 2g 1	1	1	0	0	0
HA 2g 2	1	1	0	0	0
HA 2g 3	1	1	0	0	0
HA 5g 1	0	0	2	1	0
HA 5g 2	1	0	2	1	0
HA 5g 3	1	0	3	1	0
ABS 2g 1	2	1	0	0	0
ABS 2g 2	2	1	0	0	0
ABS 2g 3	2	1	0	0	0
ABS 5g 1	1	1	3	1	0
ABS 5g 2	1	1	3	1	0
ABS 5g 3	1	1	3	1	0

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HYALÜRONİK ASİT, BİTKİSEL BİR EKSTRAKT VE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN SIÇANLARDA OLUŞTURULAN YUMUŞAK DOKU DEFEKTİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 13	% 5	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
3	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	dfd.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
7	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	% 1
8	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1

docs.com