



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA PLANTAGO LANCEOLATA İLE TRİTİCUM
VULGARE’NİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DR. ŞAKİR KOCA

**TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. BURAK VELİ ÜLGER**

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜR

Çalışmamda desteklerini esirgemeyen uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yön veren değerli tez hocam Prof. Dr. Burak Veli ÜLGER hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Genel cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta sayın anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Abdullah OĞUZ hocam olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerimiz Dr. Öğrt. Üyesi H. Gülşen YILMAZ, Prof. Dr. Sadullah GİRĞİN, Prof. Dr. Ercan GEDİK, Prof. Dr. Mehmet YILMAZ, Prof. Dr. Mehmet Veysi BAHADIR, Doç. Dr. Ulaş ADAY, Doç. Dr. Mehmet Tolga KAFADAR, Doç. Dr. Murat SEVMİŞ hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Histoloji Anabilim Dalında görevli Dr. Eda YILDIZHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca beni her zaman destekleyen bu günlere gelmemi sağlayan ailem; annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca maddi manevi her türlü desteği ile sürekli yanımda olan değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli uzman ve asistan doktor arkadaşlarım; Op. Dr. Esra HAMURCU, Op. Dr. M. Ali KIRŞAN, Op. Dr. Gizem YAMAN, Op. Dr. İbrahim Halil ÖCAL, Op. Dr. Mehmet RENÇBER, Op. Dr. Faruk TATLI, Op. Dr. Hikmet ÖZESMER, Op. Dr. Faik Veysel AKPULAT, Op. Dr. Mehmet Mazlum İNAN, Dr. Azat KÖZGÜN, Dr. Mahsum BARÇIN, Dr. Baran DEMİR, Dr. Aydın BARS, Dr. Ömer Serhat DAĞ, Dr. Mazlum GÜNDÜZ, Dr. Ferdi BAYRAK, Dr. Abdülkadir AKBAŞ, Dr. Alper KIZIL, Dr. Ferhat IŞIK, Dr. Mervan KAMAR, Dr. Hasan ALKLAY, Dr. Bilal URUÇ, Dr. Çağrı ARSLAN, Dr. Dilan YILDIZ, Dr. Hasip GÖZÖNÜNDE, Dr. Zehra ŞEKHO, Dr. Ayşe MUTLU, Dr. İsmail ATAM, Dr. Mirkan Can AYHAN'a teşekkür ederim.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığınca SBE.22.007 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. DERİ ANATOMİSİ	5
2.1.1. Epidermis	5
Stratum korneum	6
Stratum lucidum	6
Stratum granulozum	6
Stratum spinosum	6
Stratum bazale	6
2.1.2. Dermis	7
2.1.3. Hipodermis (Subkutis)	8
2.1.4. Derinin fonksiyonları	8
2.2. YARA İYİLEŞMESİ	9
2.2.1. Yara İyileşmesi Şekilleri	9
Primer yara iyileşmesi	9
Sekonder yara iyileşmesi	9
Tersiyer yara iyileşmesi	9
2.2.2. Yara İyileşme Evreleri	10
Hemostaz ve İnflamasyon Aşaması	10
Proliferasyon Aşaması	12
Yeniden Şekillendirme Aşaması	13
2.2.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	14
Lokal Faktörler	14
Sistemik Faktörler	15

3. MATERYAL ve METOD	17
3.1. Etik Kurul Onamı'nın Alınması	17
3.2. Bilimsel Araştırma Proje Desteği.....	17
3.3. Eksizyonel Yara Modelinin ve Deneyin Oluşturulması	17
3.4. Plantago Lanceolata'nın Hazırlanması	18
3.5. Deney Gruplarının Belirlenmesi	18
3.6. Rutin Histolojik Takip	19
3.7. Makroskopik Değerlendirme	20
3.8. Histokimyasal Metodlar.....	20
3.8.1. Hematoksilen& Eozin (H&E) Boyama Protokolü	20
3.9. İmmunohistokimyasal Metodlar	21
3.9.1. VEGF İmmunohistokimyası	21
3.10. Morfolojik ve İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Makroskopik Değerlendirme Sonuçları	23
4.2. Mikroskopik Değerlendirme Sonuçları.....	25
4.3. İmmunohistokimyasal incelemeler	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yaralarda Walker formülüne göre yara iyileşme oranlarının 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri.....	23
Tablo 2. Yaralarda konjesyonun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri.....	25
Tablo 3. Yaralarda kollajen regülaritesinin 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri.....	26
Tablo 4. Yaralarda kollajen yoğunluğunun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri.....	27
Tablo 5. Yaralarda fibroblast aktivasyonunun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri.....	27
Tablo 6. Yaralarda neovaskülarizasyonun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri.....	28
Tablo 7. Yaralarda miyofibroblast yoğunluğunun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri	29
Tablo 8. Yaralarda histoskorlamaların 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Epidermisin tabakaları	7
Şekil 2. Dermisin tabakaları.....	8
Şekil 3. Yara iyileşmesinin evreleri (29).....	10
Şekil 4. Eksizyonel yaranın oluşturulması (2x2 cm).	18
Şekil 5. Yara iyileşmesinin 7. Gününde gözlenen gruplar arası morfolojik değişiklikler (P.l.: <i>Plantago lanceolata</i> , T.v.: <i>Triticum vulgare</i>)	24
Şekil 6. Yara iyileşmesinin 14. Gününde gözlenen gruplar arası morfolojik değişiklikler (P.l.: <i>Plantago lanceolata</i> , T.v.: <i>Triticum vulgare</i>)	24
Şekil 7. Yara iyileşmesinin 21. Gününde gözlenen gruplar arası morfolojik değişiklikler (P.l.: <i>Plantago lanceolata</i> , T.v.: <i>Triticum vulgare</i>)	24
Şekil 8. Kontrol grubunun 7. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).	30
Şekil 9. Kontrol grubunun 7. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).	30
Şekil 10. Kontrol grubunun 14. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).	31
Şekil 11. Kontrol grubunun 14. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).	31
Şekil 12. Kontrol grubunun 21. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).	32
Şekil 13. Kontrol grubunun 21. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).	32
Şekil 14. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 7. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).....	33
Şekil 15. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 7. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).....	33
Şekil 16. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 14. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).....	34
Şekil 17. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 14. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).	34
Şekil 18. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 21. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).....	35
Şekil 19. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 21. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).	35
Şekil 20. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 7. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).....	36
Şekil 21. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 7. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).	36
Şekil 22. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 14. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).....	37
Şekil 23. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 14. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).	37
Şekil 24. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 21. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).....	38

Şekil 25. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 21. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).	38
Şekil 26. Kontrol grubunun 7. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	40
Şekil 27. Kontrol grubunun 14. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	40
Şekil 28. Kontrol grubunun 21. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	41
Şekil 29. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 7. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	41
Şekil 30. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 14. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	42
Şekil 31. <i>Triticum vulgare</i> grubunun 21. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	42
Şekil 32. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 7. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	43
Şekil 33. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 14. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	43
Şekil 34. <i>Plantago lanceolata</i> grubunun 21. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).	44

KISALTMALAR

bFGF: Temel Fibroblast Growth Faktör

DAB : Diaminobenzidine

EDTA: Etilen Daimin Tetraasetik Asit

EGF: Epidermal Growth Faktör

H&E: Hematoksilen & Eozin

IL-6: İnterlökin-6

MMP: Matriks Metalloproteinaz

PAR: Protease-activated receptor

PDGF : Platelet Kaynaklı Growth Faktör

PL: Plantago lanceolata

PMNL: Pomimorfonükleer Lenfosit

TGF- β : Transforming Growth Faktör - β

TNF α : Tümör Nekrozis Faktör

TIMP: Metaloproteinazın doku inhibitörü

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

ÖZET

Ratlarda *Plantago Lanceolata* ile *Triticum Vulgare*'nin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması

Araş. Gör. Adı ve Soyadı: **Şakir KOCA**

Danışman: **Prof. Dr. Burak Veli ÜLGER**

Anabilim Dalı: **Genel Cerrahi Anabilim Dalı**

Amaç: Yara iyileşme süreçlerinin iyileştirilmesi için yeni yöntemler bulmayı amaçlayan çok sayıda analiz ve klinik çalışma yapılmıştır. Çeşitli bitki özütlerinden yara iyileşmesi onarım sürecini geliştirmek ve iyileştirmek amacıyla yıllardır çalışılmaktadır. *Plantago lanceolata*'nın yara iyileşmesi üzerine etkisi bugüne kadar tam olarak araştırılmamıştır. Bizde planladığımız bu çalışmada yara iyileşmesi üzerine etkisi kanıtlanmış olan *Triticum vulgare* krem ile henüz araştırmaların devam ettiği *Plantago lanceolata* özlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini kıyaslamayı amaçladık.

Materyal/Metod: Çalışmamızda toplam 24 rat kullanılıp, her birinde 8 rat olacak şekilde gruplara ayrıldı. Gruplar; kontrol grubu, *Triticum vulgare* krem ile muamele edilen grup ve *Plantago lanceolata* sulu özütü ile muamele edilen grup olmak üzere 3 farklı grup olarak ayrıldı. Ratlara intraperitoneal (i.p.) olarak 90mg/ kg Ketamin ve 10 mg/ kg Xsilazin ile anestezi verildikten sonra, sırt derisinden 2x2 cm boyutlarında, dermis ve epidermisi içine alacak şekilde tam kat cilt yaraları oluşturuldu. Yaralar oluşturulduktan sonra, tüm ratların 0, 7, 14 ve 21. günlerde yara yüzey ölçümü yapıldıktan sonra, 7, 14 ve 21. günlerde histopatolojik incelemeler için spesmenler alındı.

Bulgular: Van Gieson boyası ile boyanan spesmenlerde kollajen fibrillerin yoğunluğu belirlendi. Yapılan değerlendirmeler sonucu; kollajen fibrillerin yoğunluğu 21. günde *Plantago lanceolata* ile *Triticum vulgare* arasında eşit olarak izlendi.

Sonuç: Sınırlı parametreler eşliğinde karşılaştırmış olduğumuz *Plantago Lanceolata* sulu özlerinin yara iyileşmesi üzerinde olumlu sonuçlarının olduğunu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: *Plantago Lanceolata*, *Triticum Vulgare*, Yara İyileşmesi

Comparison Of The Effects Of Plantago Lanceolata And Triticum Vulgare On Wound Healing In Rats

ABSTRACT

Aim: Numerous analyzes and clinical studies have been conducted to find new methods for improving wound healing processes. Various plant extracts have been studied for years to improve and improve the wound healing repair process. The effect of Plantago lanceolata on wound healing has not been fully investigated to date. In this study, which we planned, we aimed to compare the effects of Triticum vulgare cream, whose effect on wound healing has been proven, and Plantago lanceolata extracts, which are still under investigation, on wound healing.

Material/Method: A total of 24 rats were used in our study and they were divided into groups with 8 rats in each. Groups; The control group was divided into 3 different groups as the group treated with Triticum vulgare cream and the group treated with Plantago lanceolata aqueous extract. After the rats were anesthetized with 90mg/kg Ketamine and 10mg/kg Xsilazine intraperitoneally (i.p.), full-thickness skin wounds were created from the skin area, measuring 2x2 cm, including the dermis and epidermis. After wounds were created, wound surface measurements were made on the 7th, 14th and 21st days of all rats, and specimens were taken for histopathological examinations.

Results: The density of collagen fibrils was determined in specimens stained with Van Gieson stain. As a result of the evaluations made; The extent of collagen fibrils was observed equally between Plantago lanceolata and Triticum vulgare on day 21.

Conclusion: We observed that the aqueous extracts of Plantago Lanceolata, which we compared with limited parameters, had positive results on wound healing.

Keywords: Plantago Lanceolata, Triticum Vulgare, Wound Healing

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi, yaralanmalara yanıt olarak başlar ve bu süreç 4 adımda gerçekleşir: enflamasyon, proliferasyon, matriks birikimi ve remodelling (1-3). Günümüzde, ortalama insan ömrünün uzaması sonucu kronik hastaların sayısının artması, sağlıksız beslenmenin yaygınlaşması v.b. nedenlerden dolayı, yara iyileşme sürecine zararlı etkileri olan birçok faktör vardır. Bu bağlamda, yara iyileşme süreçlerinin hızlanması için yeni yöntemler bulmayı amaçlayan çok sayıda analiz ve klinik çalışmalar yapılmıştır (4). Yara iyileşmesi neoanjyogeneze, lokal immün yanıtın aktivasyonuna ve Epidermal Growth Faktör (EGF), Transforming Growth Faktör - β (TGF- β) ve temel Fibroblast Growth Faktör (bFGF) dahil olmak üzere büyüme faktörlerinin varlığına bağlıdır (5).

Çeşitli bitki özütlerinden yara iyileşmesi onarım sürecini geliştirmek ve iyileştirmek amacıyla yıllardır çalışılmaktadır (6-8). Bu bitkiler arasında Triticum vulgare doku onarımını hızlandırma özelliği sayesinde geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle, biyo endüktif özelliklere sahip sulu Triticum vulgare özütünün, farklı mekanizmalarla yara iyileşme sürecini hızlandırmada yardımcı olduğu görülmüştür (9-10). Yapılan başka çalışmalarda Triticum vulgare ekstraktının fibroblastların ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu indükleyerek yara onarımına hız kazandırdığı gösterilmiştir (11-14). Bu durum, Triticum vulgare özütünün cilt lezyonlarını yenilediğini gösteren, hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (15).

Plantago lanceolatadan (PL) hazırlanan sulu özler ribwort veya buckhorn plantain olarak bilinen bitkiden elde edilir. Slovak halk tıbbında gastrik ülser, öksürük, solunum yolu enfeksiyonları, bademcik iltihabı ve abse drenajlarını iyileştirmek için kullanılmıştır (16). PL, Plantaginaceae familyasına ait, ipeksi, tüylü çiçek sapları ile çok yıllık bir bitkidir. Başta Slovakya olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak yetiştirilir. Günümüzde, çok sayıda deneysel çalışmalarla, Plantaginaceae'den elde edilen bitki özlerini kullanmanın alternatif tıbbı faydaları araştırılmaktadır. Ayrıca Plantaginaceae bitkisinden elde edilen sulu veya alkollü ekstraktların analjezik, antiinflamatuvar, antioksidan (17) ve antiviral (18) özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yapılan in vitro çalışmalarda sulu özütlerinin Streptococcus

hemolyticus, Staphylococcus aureus, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Shigella, Salmonella gibi türlere karşı antibakteriyel özelliklere de sahip olduğu bulunmuştur. Flavonoidler ve feniletanoidler gibi bazı tanımlanmış bileşiklerin memeli lipoksigenazlarının güçlü inhibitörleri olduğu da gösterilmiştir (19).

Sağlık alanındaki gelişmeler ve yükselen refah düzeyi, az gelişmiş ülkelerdeki gelir adaletsizliği nedeniyle, kronik hastalığı olan insanların sayısı, immünsüprese hastaların sayısı ya da sağlıklı beslenme nedeniyle obez ya da malnutrisyonlu hasta sayısı günümüzde giderek artmaktadır. Tüm bu sayılan faktörler, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, yara iyileşmesine katkı sağlayan alternatif tedavi yöntemleri her geçen gün daha sık araştırma konusu olmuştur. Bu bağlamda yeni yöntemler bulmayı amaçlayan çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Plantago'nun yara iyileşmesi üzerine etkisi bugüne kadar tam olarak araştırılmamıştır. Bizde yapmayı planladığımız bu çalışmada yara iyileşmesi üzerine etkisi kanıtlanmış olan Triticum vulgare krem ile henüz araştırmaların devam ettiği Plantago lanceolata özlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini kıyaslamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DERİ ANATOMİSİ

Deri vücudumuzun en büyük organıdır. Derinin başlıca vazifeleri; dokunma, ağrı, basınç gibi duyuları alıp vücudun dış dünya ile iletişimini sağlamak, vücutta ısı dengesini sağlamak, salgı üretmek, vücudu dıştan gelen darbelerden korumak ve dış ortamdan gelebilecek mikroorganizmalara karşı bariyer görevi üstlenmektir.

Deri 3 ana tabakadan oluşur. Bunlar; epidermis, dermis ve hipodermis olarak adlandırılır.

2.1.1. Epidermis: Deriyi oluşturan en dış tabakadır. Kalınlığı vücuttaki lokalizasyona göre farklılık arz etmektedir. Epidermis difüzyonla beslenir. Bu tabakada keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri olmak üzere 4 hücre tipi bulunur

Keratinositler: Epidermiste en fazla bulunan hücre keratinositlerdir. Bu hücreler stratum korneum tabakasına gelinceye kadar organelleri ile nükleuslarını kaybeder ve keratinize olurlar. Vücudun dış yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluştururlar.

Melanositler: Epidermisin stratum bazale tabakasında yerleşmiş dentritik hücrelerdir. Nöral krest kökenli melanoblastlardan gelişirler (20).

Deri ve kıl rengini belirleyen melanin pigmentini üretirler. Bu rengin oluşmasında etkili olan faktör melanosit sayısından ziyade melanosit aktivitesidir. Melanin vücudu zararlı ultraviyole ışınlarına karşı korur (21). Artan yaş ile birlikte deri ve saçlardaki melanin miktarı azalır (22).

Langerhans hücreleri: Stratum spinosumda bulunan kemik iliği kökenli, yıldız şekilli hücrelerdir. Çentikli çekirdekleri ve stoplazmalarında tenis raketine benzeyen Birbeck granülleri bulunur. İmmun sistemde antijen sunan hücreler olarak çalışırlar ve immunolojik deri reaksiyonlarında rolleri vardır (23).

Merkel hücreleri: Bazal tabakada bulunan dokunma duyusunda görevi olan nöral krista kökenli hücrelerdir. Avuç içi ve ayak tabanında çok sayıda bulunurlar. Hücre tabanında terminal disk şeklinde sinir sonlanmaları bulunur ve bu kompleks mekanoreseptör olarak çalışır (21).

Epidermis embriyogenik olarak ektoderm kökenli olup, çok katlı yassı keratinize epitelden oluşur. Epidermis 5 tabakadan oluşur. Bu tabakalar yüzeyden derine doğru stratum korneum, stratum lucidum, stratum granulozum, stratum spinosum ve stratum bazale'dir.

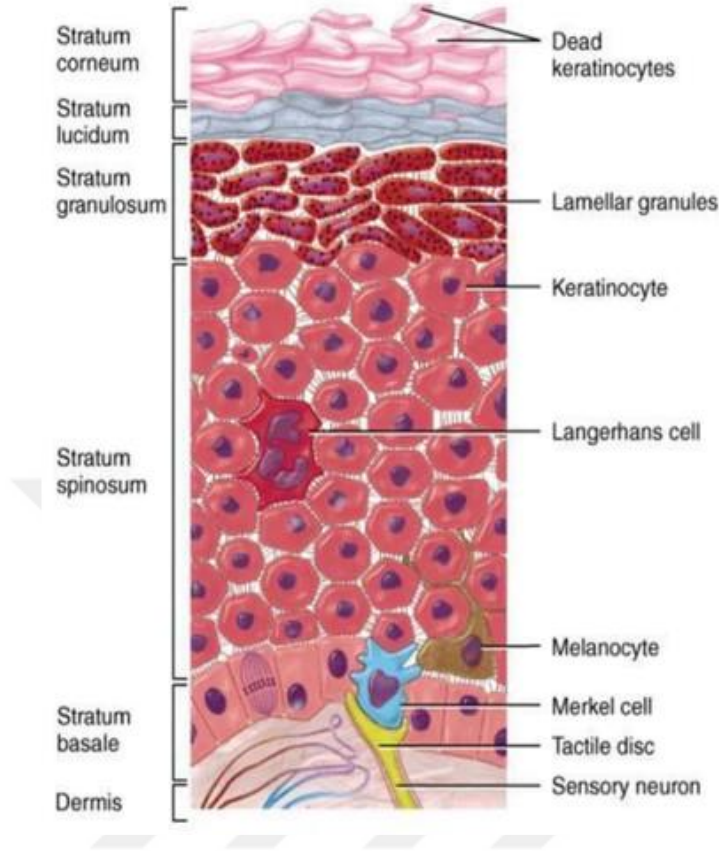
Stratum korneum: En yüzeysel tabakadır. Bu tabakadaki keratinositlerin nükleusları yoktur. Stoplazmaları keratin ile doludur. Bu sebeple mekanik ve kimyasal etkilere bariyer görevi görür. Devamlı travmaya maruz kalan vücut bölgelerinde bu tabaka kalınlaşır.

Stratum lucidum: Avuç içi ve ayak tabanı gibi bölgelerde bulunan bir tabakadır. Bu tabakada bulunan hücreler elaidin içerir (24).

Stratum granulozum: Bu tabakada bulunan hücreler keratohiyalin içerir. Keratohiyalin granüllerinin oluşturduğu bu görüntü tabakaya adını verir. Lipit içeren lamellar granüller mevcuttur.

Stratum spinosum: Fazlaca desmozom içeren bu tabaka mekanik etkenlere karşı dayanıklıdır. Desmozom ve keratin filamanların neden olduğu dikensi-iğsi hücre görünümü bu tabakaya adını verir. Langerhans hücreleri de bu tabakada bulunur. Stratum bazale ve stratum spinosum birlikte oluşturduğu tabaka, Malpighi tabakası adını alır ve bu tabakada mitotik aktivite görülür (24).

Stratum bazale: En derindeki epidermis tabakasıdır. Bu tabakadaki silindirik hücreler bazal membranın üzerine oturur (25). Bu tabakadaki keratinositler mitotik aktivite ile epidermisi sürekli yeniler. Keratinositler yukarı çıktıkça farklılaşır. Bu tabakada bulunan melanositler nöral krest kökenlidir.

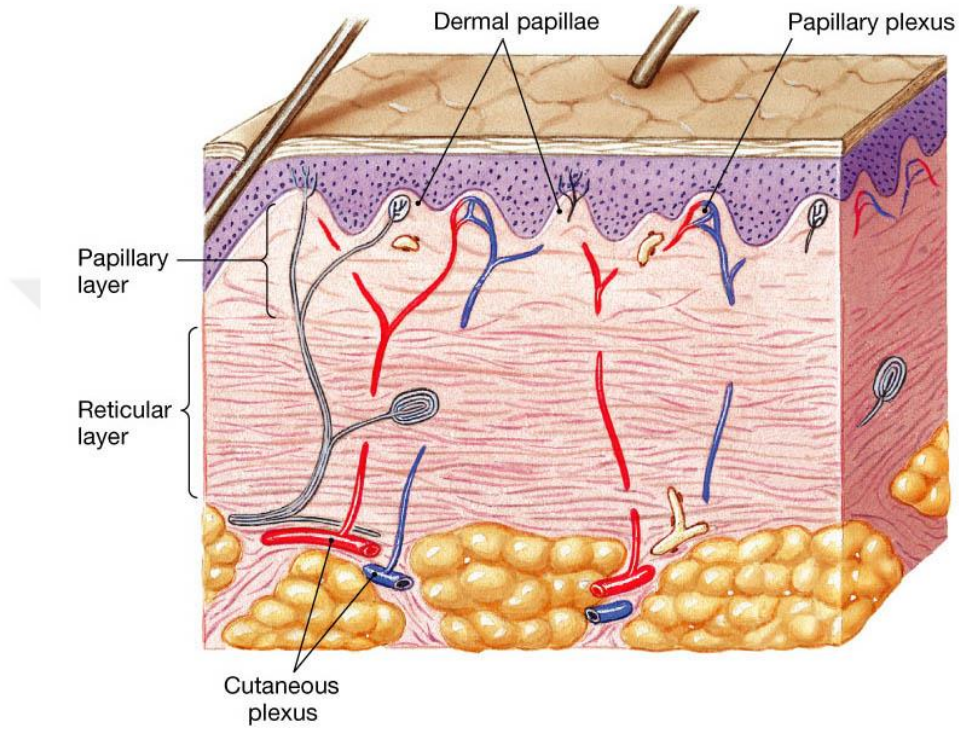


Şekil 1. Epidermisin tabakaları

2.1.2. Dermis

Dermis epidermisten çok daha kalın olup, bağ doku elemanlarından zengindir. Dermis; papiller ve retiküler dermisten oluşur. Dermiste kıl folikülleri, ter bezleri, yağ bezleri, kas lifleri, kan damarları, lenfatikler ve sinirler bulunur. Dermisteki hücreler fibroblastlar, mast hücreleri, histiyositler, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler ve nadir görülen eozinofillerdir. Papiller dermis epidermal papillalara bitişiktir. Papillalar içinde dokunmaya karşı hassas olan Meissner cisimcikleri bulunur. Papiller dermis vasküler açıdan zengin olup,

epidermisin beslenmesini sağlar. Retiküler dermis daha derinde bulunur ve yağ dokuya uzanır. Kollajen ve elastin liflerini içerir. Bu lifler deriye gerilmeye karşı dayanıklılık ve esneklik sağlar. Retiküler dermis daha kalın olup, daha az hücre içerir.



Şekil 2. Dermisin tabakaları

2.1.3. Hipodermis (Subkutis)

Dermisin altında yer alan bu tabaka gevşek bağ dokudan ve yağ hücrelerinden zengindir. Bu tabakada deri altı duyu sinirleri, yüzeysel venler ve lenfatikler yer alır (26). Bu tabaka lamina superficialis ve profundus olmak üzere iki yapraktan oluşur. Yüzeysel yaprak bol yağ doku içerirken, derin yaprak yağ doku bulundurmaz ancak elastik doku içerir.

2.1.4. Derinin fonksiyonları

Koruma: Deri insan vücudunu mekanik darbelerden, bakteri ve toksinlerden, ultraviyole ışınlardan korur ve bariyer görevi görür.

Duyu: Deri dokunma, ağrı, sıcaklık ve basınç duyularını alır.

Isı regülasyonu: Deri vazodilatasyon-vazokonstriksiyon ve terleme ile vücudun ısı regülasyonunu sağlar.

Metabolizma: D vitamini metabolizmasında görevlidir.

Sekretuar: Ter ve yağ bezlerinden salgı yapar.

Emilim: Yağda çözünen maddelerin absorpsiyonunu sağlar.

İmmun sistem: Langerhans hücreleri antijen sunumunda görevlidir.

Sıvı-elektrolit dengesi: Terleme ile bu fonksiyonda görev alır.

2.2.YARA İYİLEŞMESİ

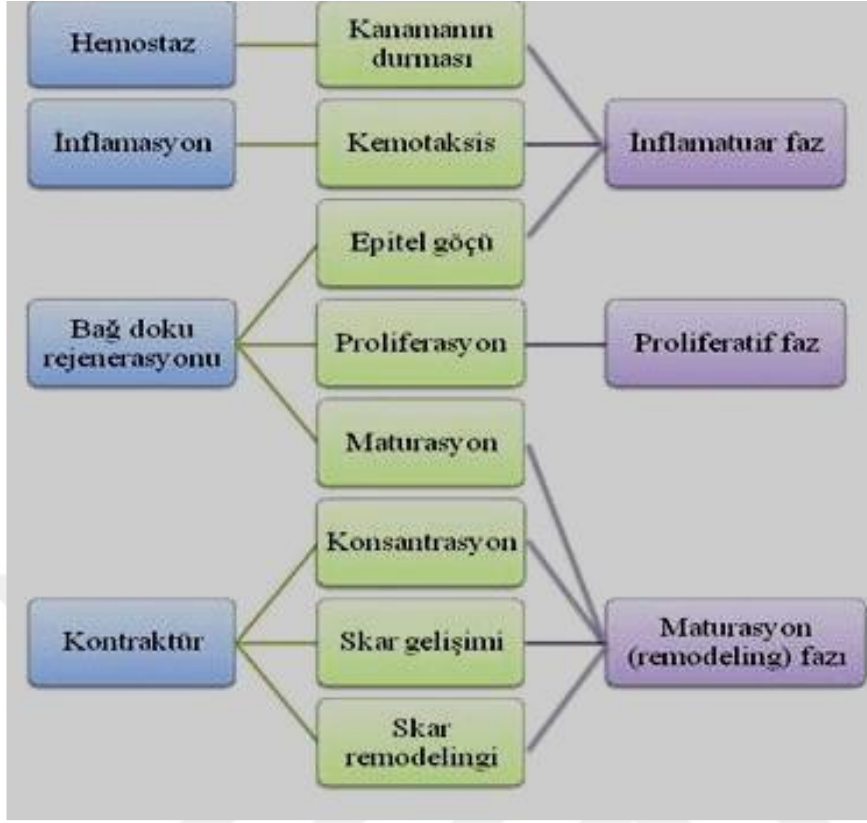
2.2.1. Yara İyileşmesi Şekilleri

Yara iyileşmesi onarım mekanizması ve süresine göre üçe ayrılır. Bunlar; primer yara iyileşmesi, sekonder yara iyileşmesi ve tersiyer yara iyileşmesi olarak adlandırılır.

Primer yara iyileşmesi; yaralanma sonrası ilk 24 saat içinde yara dudaklarının sütür, doku yapıştırıcısı veya bantlarla yan yana getirilerek meydana gelen yara iyileşme şeklidir. Minimal bağ dokusu ve epitel kaybı mevcuttur. Temel mekanizma rejenerasyondur. Her iki yara dudakları arasındaki küçük boşluk koagülüm ile dolduktan sonra granüle olur. Bu alanın üzerinde epitel dokusu gelişir (27).

Sekonder yara iyileşmesi; yara kenarları yaklaştırılamıyorsa yara spontan remisyona bırakılır. Bu şekilde iyileşen yaralarda doku kaybı fazla olduğu için iyileşme süresi daha uzundur. İyileşme sonrası doku kontraksiyonu daha fazla olur (27).

Tersiyer yara iyileşmesi; primer yara iyileşmesinin gecikmesi ile meydana gelen iyileşme şeklidir. Primer iyileşme planlanmasına rağmen yarada gelişen enfeksiyon, ödem, kontaminasyon, yabancı cisim veya sistemsel etmenler dolayısı ile iyileşme aşamalarının sekteye uğradığı iyileşme mekanizmasıdır. İyileşmeye engel olan faktörler ortadan kaldırıldıktan sonra zamanla granülasyon dokusu oluşur. Doğru pansuman yöntemi ile süreç daha olumlu yönetilerek hızlandırılabilir. Alandaki ödem akıntı ve enfeksiyon geriledikten sonra yara kenarları sütür ile birbirlerine yaklaştırılır (28).



Şekil 3. Yara iyileşmesinin evreleri (29).

2.2.2. Yara İyileşme Evreleri

Yara tanım olarak dokunun herhangi bir sebebe bağlı olarak bütünlüğünde bozulmaya verilen isimdir. Oluşan yaraya karşı gelişen gerek lokal gerekse sistemik yanıt ise yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Ciltteki yara iyileşmesinde birçok etmen rol oynar. Fibroblastlar, keratinositler, endotelyal ve inflamatuvar hücreler ve büyüme faktörleri iç içe girmiş karmaşık bir sistem ile re-epitelizasyonda görev alır (30). Yara iyileşmesi 3 evrede incelenir. Bunlar: hemostaz-enflamasyon evresi, proliferasyon evresi ve matürasyon-remodeling evresi olarak sınıflandırılır.

Hemostaz ve İnflamasyon Aşaması

Yara iyileşmesinde ilk olarak hemostazis meydana gelir. Fibrinler, plateletler ve vasküler yapılar hemostaziste esas rol oynayan elemanlardır. Hemostaziste lokalize doku renginde beyazlaşma, pıhtı oluşması ve kanama durması makroskopik bulgulardır. Trombositler yaranın olduğu bölgede birikirler, ardından yaralanma sonucu hasarlanan hücrelerden açığa çıkan pıhtılaşma faktörleri sayesinde birbirlerine ve damar duvarındaki kollajen liflere tutunurlar ve tıkaç oluşturarak hemostazis

sağlarlar. Hemostaz sağlandıktan sonra bu yapıların rolü bitmez. Tam tersine bu bileşenlerin her biri yara iyileşmesinin tüm evrelerinde ayrı ayrı olaylara katılırlar. Oluşan pıhtı sadece kanamayı durdurmakla kalmaz. İçerisinde barındırdığı proteinlerle ve hücre matrisleri ile; inflamatuvar hücreler, büyüme faktörleri ve fibroblastlar için destek ve depo görevi görür (31).

Fibrinjenin trombin enzimi tarafından parçalanması ile fibrin elde edilir. Fibrin monomerleri faktör-13 ile çapraz bağ yapar ve pıhtı oluşumu için fibrin trombosit hücrelerine bağlanır (32).

Yapılan güncel çalışmalar sonucunda fibrinin ekstrasellüler matriks üretimi ve uygun hücre migrasyonu için daha önemli rol oynadığını açığa çıkarmıştır. Örnek olarak fibrinler monosit ve nötrofillerin yüzeyindeki integrin CD11b/CD 18 reseptörlerini bağlayarak enflamatuvar faza katılır (33).

Trombositler PAR-1, PAR-4 ve glikoprotein 1b aracılığı ile aktif olur. Bu aktivasyon sürecinde trombin rol oynar (32).

Trombosit granülleri yara iyileşmesinde kritik roller oynayan proteinler için önemli birer rezerv görevi görür. Örnek olarak alfa granüller içerdiği birtakım proteinler sayesinde erken pıhtı ve matris oluşumunda rol alır. Ayrıca alfa granülleri P-selektin, fibrinojen, albümin ve faktör-5 gibi proteinleri de barındırır (34). Plateletler epidermal growth faktör (EGF), platelet kaynaklı growth faktör (PDGF) ve platelet dönüştürücü growth faktör- β 'yı (TGF- β) serbestler (35). Serbestlenen PDGF makrofajların aktiflenmesinde, fibroblast ve makrofajlar için gerekli olan kemotaksiste, fibroblastların matris ve mitojen üretiminde ve angiogeneizde görev alır (36-37).

Epidermal growth faktör (EGF) replikasyonda ve keratinositlerin göçünde görev alır (38). TGF- β ise fibroblastlar ve makrofajlar için gerekli olan kemotaksiste keratinosit göçünde, remodelingde ve fibroblast matris sentezlenmesinde görev alır (39-40).

Kapillerde belirginleşme ve geçirgenlik artışı buna bağlı ısı artışı, ağrı, şişlik olması ve eritem inflamasyonun makroskobik belirtileridir. Özellikle kapiller alandaki permeabilite artışı ile yara bölgesine serum proteinleri akın eder. Alana ilk ulaşan inflamatuvar hücre polimorfonükleer (PMNL) lenfositlerdir (41). Nötrofiller alandaki yabancı cisim ve mikroorganizmaları uzaklaştırır, sonrasında monositler makrofajlara dönüşür ve bu olayı devam ettirirler (42). Makrofajlar fagositoz görevlerini

sürdürürken diğer yandan TGF- β 'yı ve diğer sitokinleri serbestler, bunun sonucunda epitel hücreleri ve fibroblastlar yara doğru hareket ederler (43).

Proliferasyon Aşaması

Bu aşamada temel olaylar fibroblastların alana göç etmesi, granülasyon dokusu oluşması, re-epitelizasyon ve yarada kontraksiyon gelişmesi olarak özetlenebilir. Fibroblastlar bu aşamada temel rol alan hücredir. ‘‘Fabrika’’ ve ‘‘makine’’ rolleri bu aşamada belirgindir. Fabrika rolü; ekstrasellüler matriks üretimi, makine rolü ise; kasılabilmeleri sebebiyle için yara dudaklarının birbirine yakınlaşmasını sağlamaktır (34).

Yaralanmanın 4. gününde geçici ekstrasellüler matriks yerini granülasyon dokusuna bırakır. Dermal matriks birikimler fibroblastlar ve yaraya doğru göç eden yeni damarlar(neovaskülarizasyon-anjiogenez) granülasyon dokusunun oluşumunda katkıda bulunur. Anjiogenezde görev alan en önemli hücre endotel hücresidir (44).

Yara bölgesindeki kalıntı ve ölü dokuların ortamdan elimine edilmesi ve granülasyon dokusunun üzerinde yeniden epidermin oluşmaya başlaması ile re-epitelizasyon süreci başlar.

Re-epitelizasyon sırasında meydana gelen morfolojik değişiklikler, tüm kalıntı şeklindeki ölü dokunun temizlenmesi ve granülasyon dokusu üzerinde sağlam epidermin yeniden kurulmasını içerir. Re-epitelizasyon devam ettikçe oluşan granülasyon dokusunun üzerinde keratinosit kümesi hareket eder. Bu keratinosit kütlesi önünde ve arka kısmında sürekli keratinosit üretir. Yaranın her iki kenarındaki keratinositler birbirleriyle temas edene kadar bu süreç devam eder. Kıl foliküllerinin dibinde ve yara çevresinde bulunan keratinosit hücreleri re-epitelizasyon aşamasında yardımcı rol oynarlar (45).

Yara kontraksiyonu, etraftaki dokunun yaraya doğru çekinti yapmasıdır. Bu olay 4.-5. günde başlar. Yaranın özelliğine göre 14. güne kadar da devam edebilir. Gerginliğin olmadığı primer olarak iyileşmiş yarada minimal kontraksiyon meydana gelir. Fakat sekonder iyileşen bir yara alanında bir yandan re-epitelizasyon yolu ile yeni bir doku meydana gelirken diğer yandan kontraksiyon-kasılma ile yaranın boyutunda küçülme meydana gelir. Bu şekilde yara daha erken kapanır ve minimal skar ile sonuçlanır.

Sekonder tipte iyileşen bir yarada yara kenarları birbirine doğru 0.6-0.75 mm/g hızla yaklaşır (41).

Bu yaklaşma hareketini miyofibroblast hücreleri sağlar. Miyofibroblast hücreleri fibroblastların granülasyon dokusu değiştiği esnada sitoplazmik mikrofilament demetleri sunarak düz kas hücresi olma özelliği kazandığı özelleşmiş bir hücre grubudur (46).

Yeniden Şekillendirme Aşaması

Remodeling olarak da adlandırılan bu evre süre olarak en uzun olan evredir. 3 hafta ila 1 sene kadar devam edebilmektedir. Granülasyon dokusu ile dolan yara boşluğunun üzeri re-epitelizasyon ile kapandıktan sonra remodeling aşaması başlar. Daha önceden fibroblast hücrelerince üretilen tip-3 kollajenler remodeling evresinde yerini tip-1 kollajene bırakırlar. Tip-3 kollajenin ortamdan degradasyonu fibroblast hücreleri, makrofaj hücreleri ve endotel hücrelerinden salgılanan matriks metalloproteinaz enzimi yardımı ile olur (47).

Kollajen bazlı ekstrasellüler matriksin remodelingi sonucu bir yandan yaranın mukavemeti artarken diğer yandan yara kalınlığı azalır. Remodeling kollajenin sentezi, yıkımı ve yeniden yapılanması arasındaki dengenin sağlandığı bir aşamadır. Kollajen üretimi fibroblastlarca sağlanmakta olup 3. Haftaya kadar artarak devam eder (41,48).

Artan ekstrasellüler matriks kollajeni kollajen sentezinin baskılanması için otoregülasyon sistemi ile fibroblastları uyarır. TNF-alfa ve İnterferon-gama da kollajen sentezini baskılamak amacıyla fibroblastları uyarır (49-50).

Yara gerim kuvveti 3. haftada normal dokunun ancak %20'sine ulaşır. 6. haftada yara gücü uzun vadede sahip olacağı gücün %80-90'ına çıkar. Yaradaki gerilim kuvveti 6 ay sonra normal dokuda yaraki gücün %80'ine kavuşur, ancak hiçbir zaman eski mukavemeti elde edemez (34,41).

MMP ile TIMP üretimi ve aktiviteleri arasındaki denge ile kollajen yıkımı sağlanır. Ekstrasellüler matriksin yedine şekillenmesinden erken dönemlerinde MMP-2, MMP-7 VE TIMP-2 m-RNA düzeylerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (51).

Özellikle MMP ve TIMP enzimlerinin subgruplarının koordine bir şekilde bir araya gelerek işlem görmesi ile optimal yara iyileşmesi sağlanır. Bu olaylar zincirinde IL-1, PDGF, TGF-beta ve Cry-61 gibi ajanların da rol aldığı öngörülmektedir (52-53).

Yara iyileşmesinin ilk aşamalarında baskın tip kollajen tip-3 kollajendir. Normal dokudaki kollajene göre daha ince yapıdadır. Yara iyileştikçe tip-3 kollajen miktarı azalır, tip-1 kollajen miktarı artar, alandaki su ve proteoglikan miktarında da azalma meydana gelir. Yara iyileşmesinin erken evrelerinde yoğun kollajen fibrilleri mevcuttur. Ancak gelişigüzel bir şekilde dizildiği için ve tip-3 kollajen yoğunluğu olduğu için erken dönemde kollajen miktarı fazla olmasına rağmen yara gerim kuvveti düşüktür. Zamanla kollajen fibrillerinin gücü arttıkça yaranın mukavemeti de artar (48).

Skar dokusunun olgunlaşması yılları bulabilmektedir. Zamanla skar üzerinde kırmızılık azalır ve daha soluk bir renk alır. Bunun nedeni yara içindeki kapillerlerin zamanla azalmasıdır. Zamanla yara çevresinde ve içindeki vaskülarite azalır. Trombospondin-1 glikoproteini antianjiogenik etkisi ile bu olayda kilit rol oynar (54-55).

Oluşan skar dokusu etrafındaki pigment miktarı zamanla azalır. Fakat koyu tenli ırklarda veya güneş ışığına maruziyetin fazla olduğu bölgelerdeki yaralarda hiperpigmentasyon da görülebilmektedir (56).

2.2.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen birçok etken bulunmaktadır. Bunlar lokal ve sistemik etkenler olarak sınıflandırılabilir.

Lokal Faktörler

Enfeksiyon: bütün cilt yaraları enfekte kabul edilir. Yara dokusundan alınan örneklerde gram başına 105'ten fazla sayıda bakteri olması enfeksiyon tanısı için yeterlidir. Enfeksiyona bağlı olarak infamasyon süresi artar ve daha şiddetli bir infamasyon gelişir, serbest radikaller artar, büyüme faktörleri düzgün çalışmaz, bunun sonucunda proteazlarca zengin psödoskar meydana gelir (57).

Doku Kanlanması: Kanlanmanın az olduğu dokuda hipoksi gelişir. Oksijenin ve diğer kapiller içeriğinin hücreye ulaşması için damar ile hücre arası mesafenin 60-70 µm'yi geçmemesi gerekmektedir. Yetersiz vaskülarizasyon difüzyonu zorlaştırır, hücreye

oksijen ulaşımını güç hale getirir sonuçta hipoksiye sebep olur. Bu da yara iyileşmesini engelleeyen önemli bir ektendir (57).

Bası ve Ödem: Yumuşak doku kütle olarak yaklaşık %80'i sudur. Basıya bağlı olarak plazmanın ekstrasvazasyonu artar ve ödem gelişir. Ekstravasküler alandaki basınç kapiller basıncı geçtiği durumda perfüzyon bozulur, iskemi gelişir (58).

Yabancı Cisimler ve Nekroze Dokular: Yarada yabancı cisim ve nekrotik dokuların bulunması şiddetli inflamasyon ve enfeksiyona neden olduğu için yara iyileşmesini geciktirir. Erken dönemde debritleme ve yıkama ile bu durum engellenebilir (59).

Sistemik Faktörler

Yaş: Yara iyileşmesinde yaş önemli bir faktördür. Yaş arttıkça fibroblast hücrelerinde fonksiyon kaybı, endotel hücreleri ve büyüme faktörlerinin işlevselliğinde azalma, kollajen üretiminde azalma ve hipoksiye karşı stres yanıtında gecikme gibi durumalar görülür. Moleküler düzeyde yaşlı bireylerin hücreleri; diyabet ve radyasyona maruz kalmış yaralardaki hücreler benzerlik göstermektedir (57).

Diyabet: Diyabetes mellitus birçok yönüyle yara iyileşmesini bozmaktadır. Diyabetik nöropatide ağrı duyusu kaybolur. Doku ülseri yaraya yatkın hale gelir. Diyabetik mikroanjyopatide doku kanlanması bozulur (57). Hipoksemiye sekonder yara geç iyileşir. Ayrıca endotel işlevinde bozulmaya bağlı anjiogenezis sekteye uğrar, kapiller permeabilite bozulur (60). Yaranın kronik hipergliemiye maruz kalması sonucu keratinosit gibi yara iyileşmesinde rol alan perçok hücrenin fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (61).

Steroidler: Glukokortikoidler immün sistemi baskılamaları yönüyle yaranın enfeksiyona yatkın olmasına sebep olurlar, kollajen birikimi, anjiogenezis ve hücre proliferasyonunda azalmaya sebep olarak yara iyileşmesine negatif etkide bulunurlar (57).

Malnutrisyon: temel besinlerden karbonhidrat, protein ve yağın uzun süre bounca yetersiz alımı yara iyileşmesinin bozulmasına neden olur. Vitamin, mineral ve eser elementlerin de yetersiz alımı nedeniyle yara iyileşmesi bozulabilmektedir (62). Vitamin-A eksikliği çapraz bağlanmayı ve kollajen sentezini geciktirerek, kollajen stabilizasyonunu bozar ve yaranın enfeksiyona yatkın hale gelmesine neden olur (63).

B vitamininde eksikliğe bağlı olarak birçok cilt belirtileri ortaya çıkar. Özellikle tiamin eksikliğine bağlı olarak yara gerim kuvveti azalır. (64) C vitamin kofaktör olarak birçok tepkimede rol oynar. Prolinin ve lizin hidroksilasyonunda kollajen sentezinde kollajenin çapraz bağlanmasında kritik rol oynar. Eksikliğinde yara mukavemeti azalır (65). İskorbüt hastalığına ek olarak yara iyileşmesi gecikir, enfeksiyona yatkınlık artar (66). E vitamini üstün antioksidan özelliği ile serbest oksijen radikallerini nötralize eder, doku hasarını minimize eder. E vitamini; gen ekspresyonunu, hücre düzeyinde sinyalleşmeyi metisiline rezistans staf. aureus yara enfeksiyonunu modüle eder. Eksikliğinde yara iyileşmesinde bozulma ve enfeksiyona yatkınlık görülür (67). K vitamini hemostaz aşamasında direkt etkili proteinlerin sentezinde görev alır. Eksikliğinde kanama artar hemostaz bozulur ve enfeksiyona yatkınlık meydana gelir (68).

Bakır iyonları: Bakır iyonu yara iyileşmesi evrelerinde görev alan önemli kofaktördür. Tüm canlı hücrelerde bulunur. Yara iyileşme sürecinde birçok proteinin aktiflenmesinde görev alır. Kollajenin çapraz bağlanma reaksiyonları da dahil olmak üzere çeşitli enzim sistemleri için bir kofaktör olarak rol oynar (69-70).

Tütün Kullanımı: Tütün kullanımı vücuttaki bütün organların sistemini olumsuz etkiler.

Ciltte kan akımını bozar, mikrovasküler alanda endotel hasarına bağlı oksijenizasyon kusuru gelişir. Nihayetinde hipoksik kalan yarada iyileşme süreci sekteye uğrar (71). Buna ek olarak sigara; fibroblast göçünü engeller, fibroblast aktivasyonunu kısıtlar ve yara kenarlarının kasılarak birbirine yaklaşmasını zorlaştırır (72-73).

Kemoterapi: Kemoterapik ilaçlar hızlı bölünen hücrelere etki ettikleri için fibroblastların ve makrofajların proliferasyonunu engelleyerek yara iyileşmesinde olumsuz etki gösterir (74).

Genetik Nedenler: Konnektif bağ dokusu hastalıklarından Ehler Dalos Sendromu, Epidermolizis Bulloza, Marfan Sendromu Ve Osteogenezis İmperfekta'da yara iyileşme evrelerinde çeşitli kusurlar mevcut olup bu hastalarda yaralar geç iyileşir.

3. MATERİYAL ve METOD

3.1.Etik Kurul Onamı'nın Alınması

Bu çalışmanın etik kurul onamı, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 30/12/2021 tarihli toplantısında kararlaştırılan 2021/37 protokol numarası ile izin alınmıştır. Dicle Üniversitesi Sabahattin Payzın Araştırma Merkezi'nden temin edilen (DÜSAM) 8-10 haftalık, 280-400 gram ağırlığında 24 adet Wistar albino cinsi erkek ratlar üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın deneysel bölümü DÜSAM hayvan bakım merkezinde, histolojik doku takipleri ve analizleri ise Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.2.Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Çalışmamızın projesi Dicle Üniversitesi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nce (SBE.22.007) desteklenmiştir.

3.3.Eksizyonel Yara Modelinin ve Deneyin Oluşturulması

Eksizyonel yara modelleri en sık kullanılan ve en basit yara modelleridir. Öncelikle, açık bir yara oluşturulur ve yaranın zamanla kapanma oranı ölçülerek kaydedilir. Granülasyon oluşumu, kollajen birikmesi, reepitelizasyon ve kontraksiyon bu modelle araştırılabilir. Yaralar farklı derinlik ve büyüklüklerde, tam kat (eksizyonel) ya da kısmi kalınlıkta oluşturulabilir (75). Yara yüzey alanı dijital fotoğraflar ve bazı yazılımlar aracılığıyla takip edilmektedir. Yaraların histolojik değerlendirmesi ve eksize edilen dokularda moleküler biyolojik analizlerin (mRNA, protein, apoptoz) yapılması da kolaydır. Dikkat edilmesi gereken en önemli konu, bazı türlerin açık yaralarının, granülasyon ve yeniden epitelizasyon oluşumuna kıyasla daha ziyade kontraksiyon ile iyileşmesidir (76). Bizde yapacağımız bu çalışmayı eksizyonel yara modeli oluşturarak tasarladık.

Ratlara intraperitoneal (i.p.) olarak 90mg/ kg Ketamin ve 10 mg/ kg Xsilazin ile anestezi verildikten sonra, ratların sırt tüyleri traş makinesi ile cilde hasar vermemeye özen gösterilerek traşlandı. Ratlar yüz üstü pozisyonda tespit edilerek serum fizyolojik (SF) ile alan temizliği yapıldı ve her bir rata 15 nolu bistüri ve steril eldiven kullanılarak interscapular deri alanından 2x2 cm boyutlarında, dermis ve epidermisi

içine alacak şekilde tam kat cilt yaraları oluşturuldu. Sonrasında analjezinin sağlanması için, farmakolojik ajan olan parasetamol (2 mg/ml) içme sularına eklendi.

Yaralar oluşturulduktan sonra, tüm ratların 0, 7, 14 ve 21. günlerde yara yüzey ölçümü yapıldıktan sonra, 7, 14 ve 21. günlerde histopatolojik incelemeler için spesmenler alındı.



Şekil 4. Eksizyonel yaranın oluşturulması (2x2 cm).

3.4.Plantago Lanceolata'nın Hazırlanması

Ticari olarak temin edilebilen *Plantago lanceolata* yerel bir satıcıdan temin edilerek, 10 gr kurutulmuş PL yaprağı 100 ml kaynar distile suda 10 dk demlendi. Ardından elde edilen sulu karışım, 0.2 µm filtre kağıdında süzüldü. Yaklaşık 36°C kadar soğuması beklenip sonra sırtta oluşturulan yaraya hergün aynı saatte günde bir defa uygulandı. Deney süresince hergün taze olarak hazırlandı (77).

3.5.Deney Gruplarının Belirlenmesi

Her grupta 8 rat olan, toplam 24 rattan oluşan 3 farklı grup oluşturuldu. Çalışmamız, ortalama yaşları 8-10 haftalık, ağırlıkları 280-400 gram arasında değişen Wistar albino cinsi ratlar üzerinde yapıldı. Paslanmaz çelik kafeslerde 22±2 °C de, % 50 nemli ortamda onikişer saatlik günışığı-karanlık döngüsünde normal diyet ile herhangi bir hareket kısıtlaması yapılmaksızın ad libitum beslendi. Yemler; çelik kaplarda, suları

ise; cam biberonlarda çeşme suyu olarak verildi. Gruplar; kontrol grubu, Tritikum vulgare krem ile muamele edilen grup ve Plantago lanceolata sulu özütü ile muamele edilen grup olmak üzere rastgele üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=8): Kontrol grubu olup, bu gruptaki ratlara anestezi altında 2x2 cm boyutunda eksizyonel yara oluşturulduktan sonra, hergün aynı saatte, günde bir defa yara yüzeyini tamamen kapatacak kadar soğuk krem uygulandı. 7. günde sağ üst köşeden, 14. günde sağ alt köşeden ve 21. günde ise sol alt köşeden dermis ve epidermisi içine alacak şekilde panç biyopsi ile spesmenler alındı. Bu işlemlerin tamamı anestezi altında gerçekleştirildi.

Grup 2 (n=8): Tritikum vulgare (Fito krem) grubu olup, bu gruptaki ratlara da anestezi altında 2x2 cm boyutunda eksizyonel yara oluşturulduktan sonra, hergün aynı saatte, günde bir defa yara yüzeyini tamamen kapatacak kadar Tritikum vulgare (Fito 50 mg/g) krem uygulandı. 7. günde sağ üst köşeden, 14. günde sağ alt köşeden ve 21. günde ise sol alt köşeden dermis ve epidermisi içine alacak şekilde panç biyopsi ile spesmenler alındı.

Grup 3 (n=8): Plantago lanceolata grubu olup, bu gruptaki ratlara da aynı günlerde anestezi altında işlemler uygulandı.

Deney sonunda yine anestezi altında (90mg/ kg Ketamin ve 10 mg/ kg Xsilazin) kalpten kan alınarak ekzanguinasyon ile ratlar sakrifiye edildi. Alınan spesmenler histopatolojik değerlendirme ve immünohistokimyasal incelemeler için Histoloji/ Embriyoloji laboratuvarına gönderildi. Dokular Hematoksilen & Eozin (H&E) ve Van Giesson ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu (Olympus, Germany) ile değerlendirildi. Gruplar arasında ve farklı tedavi süreleri arasında neovaskülarizasyon, kolajen regülaritesi, fibroblast aktivasyonu, miyofibroblast yoğunluğu, kollajen yoğunluğu ve konjesyon derecelerinin yaygınlık derecesine göre minimal=1, hafif=2, orta= 3, güçlü= 4 olarak semi kantitatif skorlandı (78).

3.6. Rutin Histolojik Takip

7.gün, 14. gün ve sakrifikasyon sonrası alınan spesmenler %10 formalin içerisinde 24 saat fikse edildikten sonra, 12 saat akar sudan geçirildi. Sonrasında dehidrasyon için % 70 'lik Alkol'de 120 dk, % 80 'lik Alkol'de 90 dk ve % 96 'lık Alkol I-II'de 30 dk

bekletildi. Parlatma işleminde ise Xylene I ve Xylene II’de 20 dk bekletildi. Son olarak Yumuşak parafin I-II-III’de 60 dk bekletilerek bloklara alındı.

3.7. Makroskopik Değerlendirme

Cerrahi işlem sonrası ratların 0. gün 7, 14 ve 21. günlerde yara iyileşme oranları asetat kağıdına çizilip, Walker formülüne göre hesaplandı (79).

Yara alanı (%)= $\frac{\text{X gününde yara alanı}}{\text{1.günde ölçülen yara alanı}} \times 100$

1.günde ölçülen yara alanı

3.8. Histokimyasal Metodlar

Parafin bloklara alınan spesmenlerden 4-5 µm kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Boyama öncesi 1 saat 58°C’deki etüvde parafin depolimerizasyonu sağlandı ve histolojik değerlendirme için Hematoksilen & Eozin (H&E) ve Van Gieson boyası ile boyandı.

3.8.1. Hematoksilen& Eozin (H&E) Boyama Protokolü

Kalınlığı 4-5 µm olan kesitler Xylolde 30 dakikalık aralarla iki defa geçirilerek parafinden arındırıldı. Ardından azalan alkol serilerinin her birinde (%100, %100, %96, %90, %80, %70) 5 dakika geçirilerek distile suya kadar getirildi. Çekirdek boyaması için Harris Hematoksilen solüsyonunda 6 dakika boyunca bekletildi. Çeşme suyunda 5 dakika kadar yıkanan kesitler %1 alkolik Eozin de 3 dakika boyunca boyandı. Boya fazlasından arındırılıp temizlendikten sonra artan alkol serilerinden (%70, %80, %90, %96, %100) geçirildi. Tekrar Xylolde 20 dakikalık aralarla iki defa bekletilerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi ve Entellan ile kapatıldı. Işık mikroskobu altında incelendi.

3.9. İmmunohistokimyasal Metodlar

Rutin histolojik doku takibi sonrasında yara kenarlarından alınan kesitler VEGF antikoru ile boyandı.

3.9.1. VEGF İmmunohistokimyası

1. Kalınlığı 4-5 µm olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı.
2. Xylolde 2x15 dakika bekletilerek deparafinize edildi.
3. Daha sonra xylolden temizleme işlemi ve dehidrasyon için azalan alkol serilerinin her birinde 5 dakika bekletilip distile suya kadar getirildi.
4. Kesitler, antiijen retrieval işlemi için etilen daimin tetraasetik asit (EDTA) solüsyonuna alındı ve mikrodalga fırında 3x6 dakika ısıtıldı.
5. Kesitler mikrodalga fırından alınarak 15 dakika oda sıcaklığında soğuma işlemine alındı.
6. Kesitler 3x5 dk tamponlanmış fosfat salin (PBS) çözeltisi içine alınarak yıkama işlemi gerçekleştirildi.
7. Yıkama işlemi sırasında kesitlerin kurumaması için immunohistokimya barı hazırlanıp nemli bir ortam sağlandı. Ardından hidrofobik kalem ile kesitlerdeki dokular çizilip bara dizildi.
8. Kesitlerin üzerine metanol ile hazırlanmış %3' lük hidrojen peroksit damlatılarak 20 dakika süreyle endojen peroksit blokajı gerçekleştirildi.
9. Kesitler PBS'e alınarak 3x5 dakika süreyle yıkandı.
10. Kesitlere Ultra V Block solusyonunda (Thermo) damlatılarak 7 dakika boyunca inkübe edildi. Ardından Blocking solüsyonu kesitlerden uzaklaştırıldı.
11. Yıkama işleminden geçirilmeden örnekler antibody diluent ile 1/250 oranında dilüe edilen primer antikor VEGF (Santa Cruz) ile +4 °C'de gece boyunca inkübasyona bırakıldı.
12. Ertesi gün kesitler oda ısısında (28 °C) 1 saat ek inkübasyona tabi tutuldu. Daha sonra kesitler PBS ile 3x5 dakika yıkandı.
13. Anti rabbit sekonder antikor ile kesitler (Thermo) 30 dakika süreyle inkübe edildi.
14. Sekonder antikordan alınan kesitler PBS ile 3x5 dakika süreyle yıkandı.
15. Kesitler streptavidin peroksidaz (Thermo) yardımıyla oda ısısında 30 dk boyunca enzimi bağlamak amacıyla inkübasyona tabi tutuldu.

16. Streptavidin peroksidaz inkübasyonu sonrası PBS ile 3x5 dk yıkandı.
 17. Kesitler 3,3'diaminobenzidine (DAB) kromojen (Thermo) ile reaksiyona tabi tutuldu.
 18. Reaksiyonun gözlendiği ve spesifik tutunumun izlendiği mikroskopik incelemede kesitler PBS'e alınarak reaksiyon sonlandırıldı.
 19. Kesitler 40 saniye süreyle Gill Hematoksilen ile zıt boyamaya yapıldı.
 20. Çeşme suyunda 5 dakika kadar yıkama işlemi gerçekleştirildi.
 21. Kesitler beşer dakikalık artmış alkol serilerinde bekletildi.
 22. Kesitler Xylol'de 2x15 dakika bekletilerek şeffaflandırma işlemi gerçekleştirildi.
 23. Ardından entellanla kapatılan kesitler ve kurumaya bırakılmış oda ısısındaki kesitler sonrasında analiz amacıyla üstü kapatılmış lam kutularında saklandı.
- İmmunohistokimyasal incelemelerde oluşan hasarın derecesi Erdoğan MA ve ark. yaptıkları yöntemle göre belirlendi (80).

3.10. Morfolojik ve İstatistiksel Analiz

İstatistiği SPSS for Windows version 20 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programında yapılan veriler Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Sonuca göre kriter olarak basıklık (kurtosis) ve çarpıklık (skewness) sonuçlarının -1,5 ve +1,5 arasında bulunması ve Shapiro-Wilk testinin $p > 0,05$ olması normal dağılım olarak baz alındı. Normal dağılım göstermeyen verilere ise Kruskal Wallis-H testi uygulandı. Anlamli çıkan değişkenler arasındaki farklılıkların tespiti için Mann Whitney-U testi yapıldı. Değerin $p < 0.05$ olması anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1.Makroskopik Değerlendirme Sonuçları

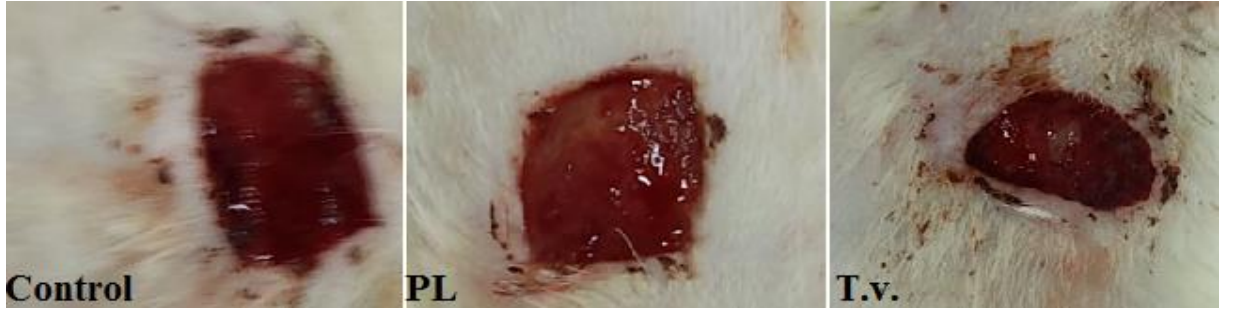
Cerrahi işlem sonrası ratların 0. gün 7, 14 ve 21. günlerde yara iyileşme oranları, Walker formülüne göre hesaplandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede;

7. ve 14. günde hesaplanan yara iyileşme oranları açısından kontrol grubu ile *Plantago lanceolata* grubu arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Fakat *Triticum vulgare* grubunun 7. gündeki yara iyileşme oranı hem kontrol grubundan hem de *Plantago lanceolata* grubundan daha yüksek olduğu izlendi ($p<0.05$) (Tablo 1).

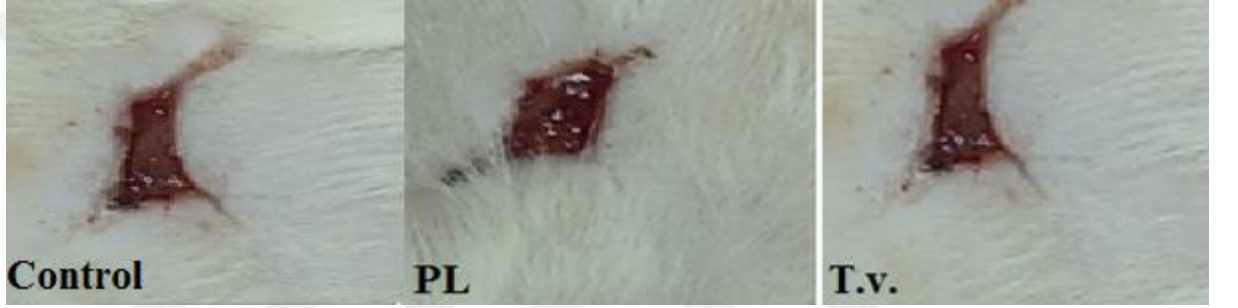
21. günde meydana gelen yara iyileşme oranları hesaplandığında ise; en yüksek iyileşme oranının *Triticum vulgare* grubunda olduğu ve kontrol grubu ile arasında anlamlı fark olduğu görülürken ($p<0.05$), *Triticum vulgare* grubu ile *Plantago lanceolata* grubu arasında anlamlı fark olmadığı izlendi ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Yaralarda Walker formülüne göre yara iyileşme oranlarının 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri

Gruplar	N	Yara iyileşme oranı (%) 7. gün	Yara iyileşme oranı (%) 14. gün	Yara iyileşme oranı (%) 21. gün
Kontrol	8	15.50 $\pm$ 2.92	38.25 $\pm$ 7.62	46.87 $\pm$ 4.15
<i>Plantago lanceolata</i>	8	17.25 $\pm$ 2.49	45.50 $\pm$ 5.31	78.62 $\pm$ 5.92
<i>Triticum vulgare</i>	8	25.50 $\pm$ 4.20	59.00 $\pm$ 9.72	84.37 $\pm$ 6.13



Şekil 5. Yara iyileşmesinin 7. Gününde gözlenen gruplar arası morfolojik değişiklikler (P.l.: *Plantago lanceolata*, T.v.: *Triticum vulgare*)



Şekil 6. Yara iyileşmesinin 14. Gününde gözlenen gruplar arası morfolojik değişiklikler (P.l.: *Plantago lanceolata*, T.v.: *Triticum vulgare*)



Şekil 7. Yara iyileşmesinin 21. Gününde gözlenen gruplar arası morfolojik değişiklikler (P.l.: *Plantago lanceolata*, T.v.: *Triticum vulgare*)

4.2.Mikroskopik Değerlendirme Sonuçları

Ratlardan 7, 14 ve 21. günlerde alınan doku örnekleri, H&E ve Van Gieson boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi. Gruplarda meydana gelen konjesyon, kollajen regülaritesi, kollajen yoğunluğu, fibroblast aktivasyonu, neovaskülarizasyon, miyofibroblast yoğunluğu ve mononükleer hücre infiltrasyonu açısından skorlandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede;

Konjesyon farkının 7. ve 14. günlerde gruplar arasında anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). 21. Günde ise en düşük konjesyon yoğunluğu *Triticum vulgare* grubunda görülürken, *Triticum vulgare* grubu ile *Plantago lanceolata* grubu arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Yaralarda konjesyonun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri

Gruplar	N	Konjesyon 7. gün	Konjesyon 14. gün	Konjesyon 21. gün
Kontrol	8	2.75 $\pm$ 0.70	2.00 $\pm$ 0.53	1.62 $\pm$ 0.51
<i>Triticum vulgare</i>	8	2.87 $\pm$ 0.64	1.75 $\pm$ 0.46	1.00 $\pm$ 0.00
<i>Plantago lanceolata</i>	8	2.62 $\pm$ 0.74	1.87 $\pm$ 0.83	1.00 $\pm$ 0.00

7, 14 ve 21. Günlerde kollajen regülaritesi ve yoğunluğu karşılaştırıldığında en yüksek skorlamanın *Triticum vulgare* grubunda olduğu görüldü. 7 ve 14. günlerde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark olduğu ve diğer grupların kollajen regülaritesi ve yoğunluğu skorlamasının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu izlendi ($p<0.05$). 21. Günde *Triticum vulgare* grubu ile *Plantago lanceolata* grubu arasında ise anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Yara iyileşmesindeki etkinliği kanıtlanmış olan *Triticum vulgare* krem ile *Plantago lanceolata* sulu özlerinin kollajen regülaritesi ve yoğunluğundaki etkinliklerinin hemen hemen aynı skorlamaya ve ortalamaya sahip olduğu izlendi (Tablo 3,4).

Tablo 3. Yaralarda kollajen regülaritesinin 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri

Gruplar	N	Kollajen regülaritesi 7. gün	Kollajen regülaritesi 14. gün	Kollajen regülaritesi 21. gün
Kontrol	8	1.00 $\pm$ 0.00	1.62 $\pm$ 0.51	2.50 $\pm$ 0.53
Triticum vulgare	8	2.25 $\pm$ 0.46	2.75 $\pm$ 0.46	3.50 $\pm$ 0.53
Plantago lanceolata	8	2.25 $\pm$ 0.46	2.62 $\pm$ 0.51	3.50 $\pm$ 0.75

Tablo 4. Yaralarda kollajen yoğunluğunun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri

Gruplar	N	Kollajen yoğunluğu 7. gün	Kollajen yoğunluğu 14. gün	Kollajen Yoğunluğu 21. gün
Kontrol	8	1.12 $\pm$ 0.35	1.75 $\pm$ 0.46	2.62 $\pm$ 0.51
Triticum vulgare	8	2.12 $\pm$ 0.64	2.87 $\pm$ 0.35	3.62 $\pm$ 0.51
Plantago lanceolata	8	2.37 $\pm$ 0.51	2.75 $\pm$ 0.46	3.62 $\pm$ 0.74

7,14 ve 21. Günlerde yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda; fibroblast aktivasyonu skorlamasının 21. Günde Triticum vulgare grubu ile Plantago lanceolata grubu arasında anlamlı fark olmadığı izlendi ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Yaralarda fibroblast aktivasyonunun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri

Gruplar	N	Fibroblast aktivasyonu 7. gün	Fibroblast aktivasyonu 14. gün	Fibroblast aktivasyonu 21. gün
Kontrol	8	1.50 $\pm$ 0.53	2.25 $\pm$ 0.46	2.62 $\pm$ 0.74
Triticum vulgare	8	1.37 $\pm$ 0.51	2.50 $\pm$ 0.53	3.50 $\pm$ 0.53
Plantago lanceolata	8	1.75 $\pm$ 0.46	3.00 $\pm$ 0.53	3.75 $\pm$ 0.46

Neovaskülerizasyon açısından değerlendirdiğimizde ise; 7. günde *Triticum vulgare* grubu ile *Plantago lanceolata* grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Ancak kontrol grubunda oluşan vaskülaritenin *Plantago lanceolata* grubu ile arasında anlamlı fark olduğu ($p<0.05$), *Plantago lanceolata* grubunda diğer çalışma gruplarından daha yüksek skorlamanın olduğu görüldü. 14. günde grupları karşılaştırdığımızda *Triticum vulgare* grubu ile *Plantago lanceolata* grubu arasında vaskülarite açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). *Plantago lanceolata* grubunun neovaskülarite skorlaması yine diğer çalışma gruplarından yüksek izlendi. 21 günde ise; *Triticum vulgare* grubu ile *Plantago lanceolata* grubunun skorlamalarının eşit düzeyde olduğu görüldü ($p>0.05$) (Tablo 6).

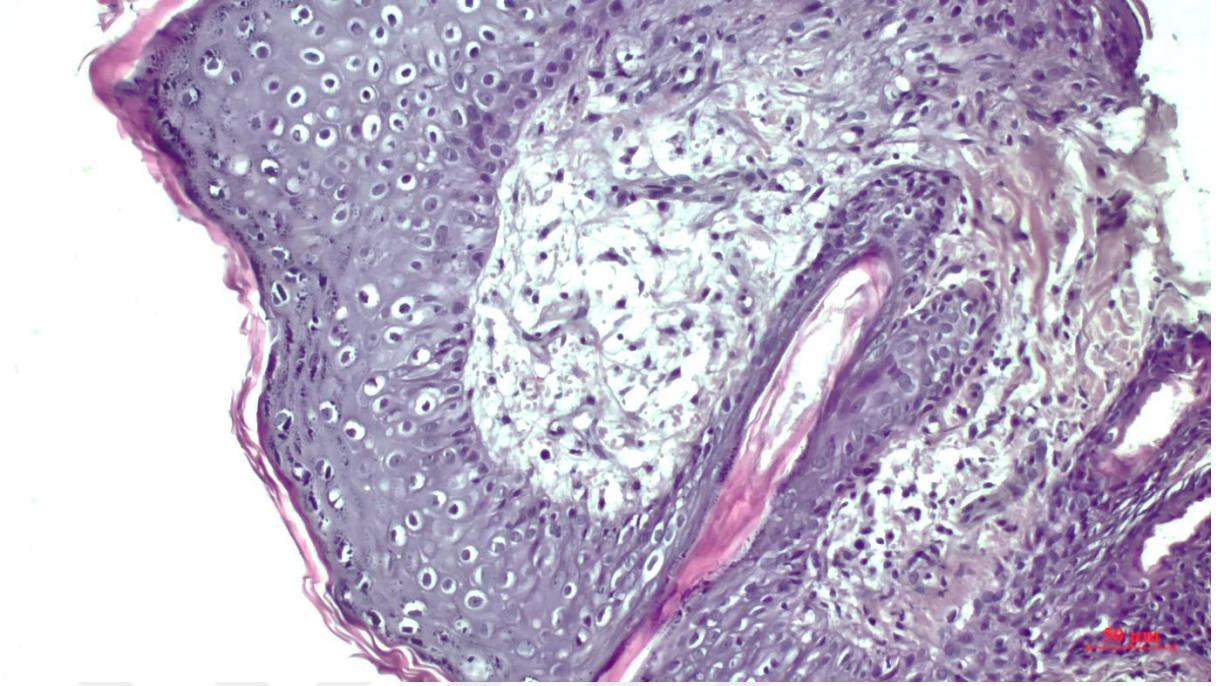
Tablo 6. Yaralarda neovaskülerizasyonun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri

Gruplar	N	Neovaskülerizasyon n 7. gün	Neovaskülerizasyon n 14. gün	Neovaskülerizasyon n 21. gün
Kontrol	8	1.62 $\pm$ 0.51	2.12 $\pm$ 0.35	2.75 $\pm$ 0.46
<i>Triticum vulgare</i>	8	2.25 $\pm$ 0.46	3.00 $\pm$ 0.53	3.62 $\pm$ 0.51
<i>Plantago lanceolata</i>	8	2.50 $\pm$ 0.53	3.25 $\pm$ 0.46	3.62 $\pm$ 0.51

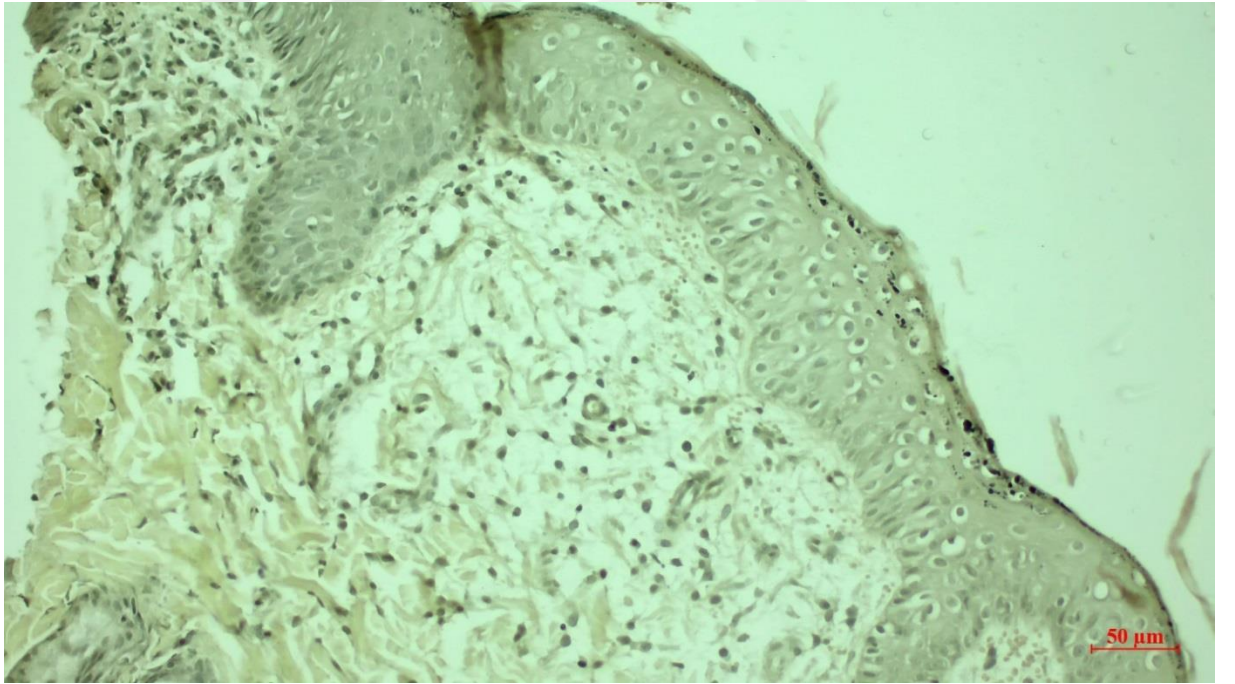
7,14 ve 21. Günlerde yapılan istatistiksel değerlendirmede; miyofibroblast yoğunluğu açısından en yüksek skorlamanın her zaman *Triticum vulgare* grubunda olduğu, sonrasında ise *Plantago lanceolata* grubunda olduğu gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırmada ise 21. Günde oluşan miyofibroblast yoğunlukları açısından *Triticum vulgare* grubu ile *Plantago lanceolata* grupları arasında anlamlı fark olmadığı izlendi ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Yaralarda miyofibroblast yoğunluğunun 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri

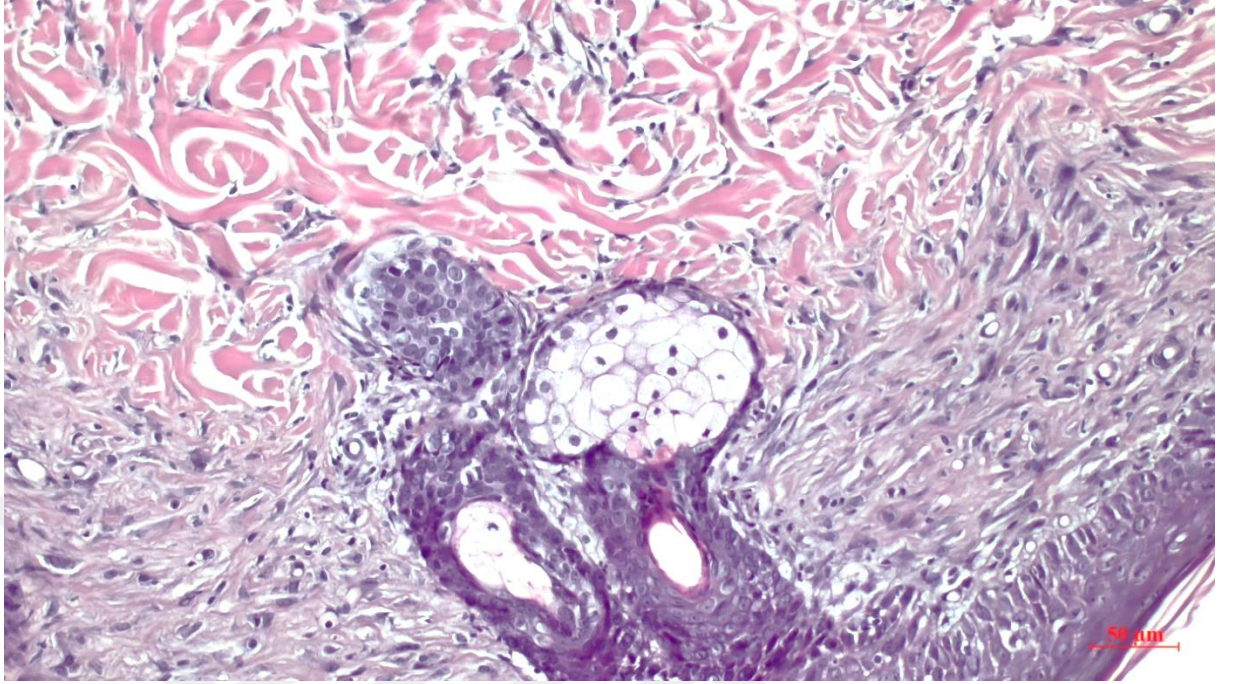
Gruplar	N	Miyofibroblast yoğunluğu 7. gün	Miyofibroblast yoğunluğu 14. gün	Miyofibroblast yoğunluğu 21. gün
Kontrol	8	1.25 $\pm$ 0.46	2.00 $\pm$ 0.53	2.50 $\pm$ 0.53
Triticum vulgare	8	2.25 $\pm$ 0.46	2.37 $\pm$ 0.51	3.62 $\pm$ 0.51
Plantago lanceolata	8	1.37 $\pm$ 0.51	2.33 $\pm$ 0.56	3.50 $\pm$ 0.53



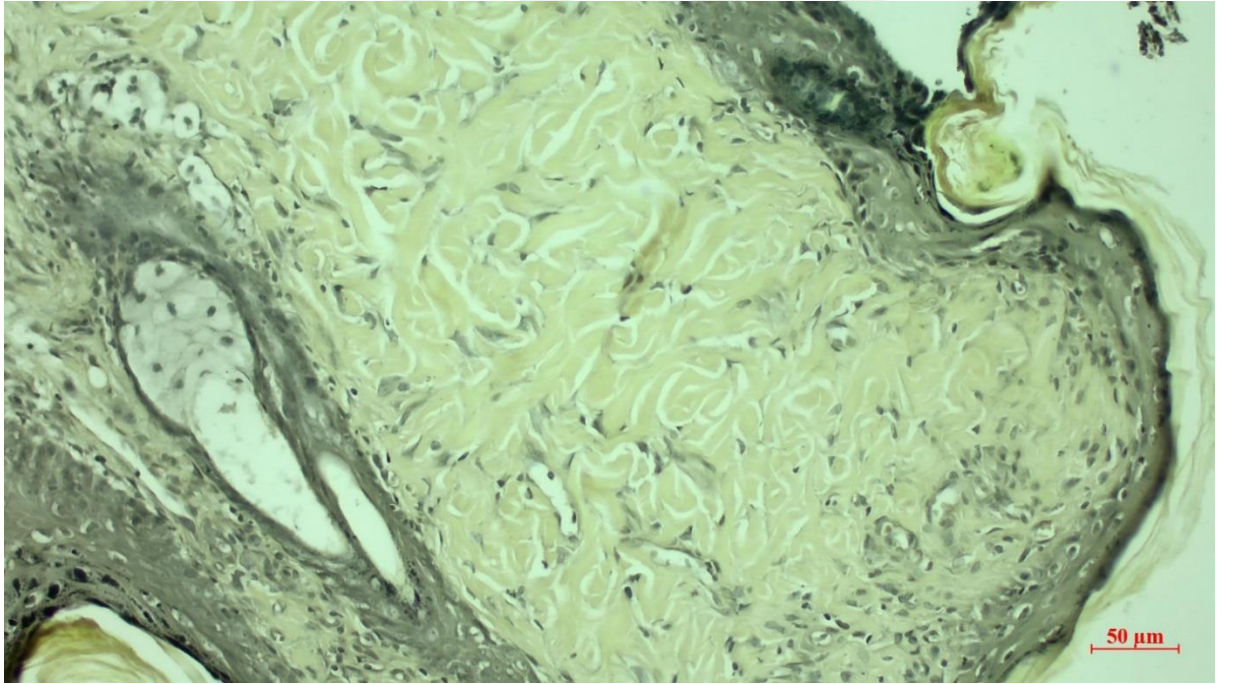
Şekil 8. Kontrol grubunun 7. gününe ait mikrogram (H&E, Bar 50 µm).



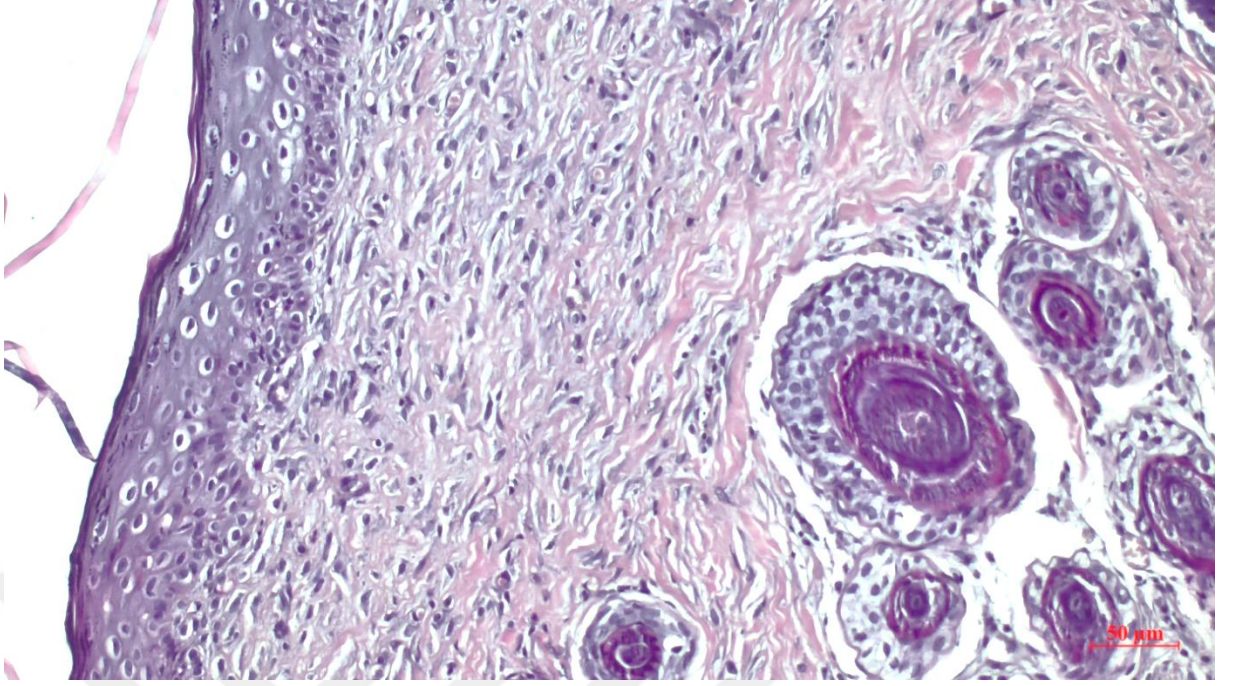
Şekil 9. Kontrol grubunun 7. gününe ait mikrogram (Van Gieson, Bar 50 µm).



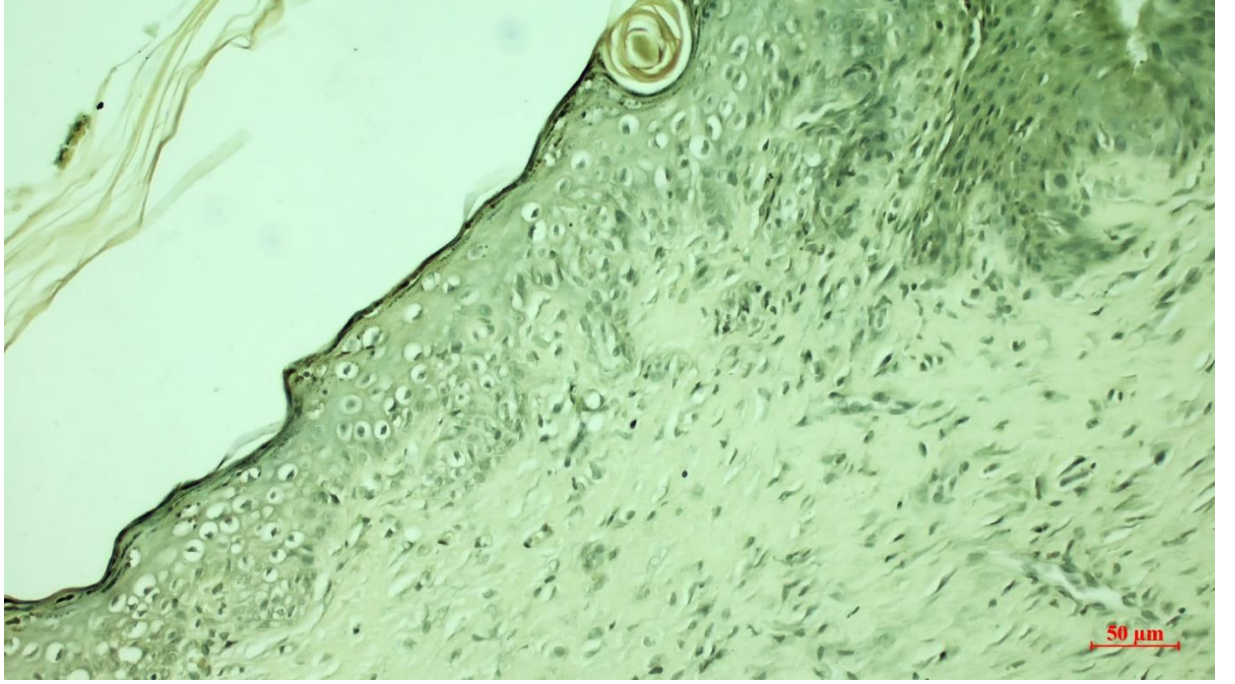
Şekil 10. Kontrol grubunun 14. gününe ait mikrogram (H&E, Bar 50 µm).



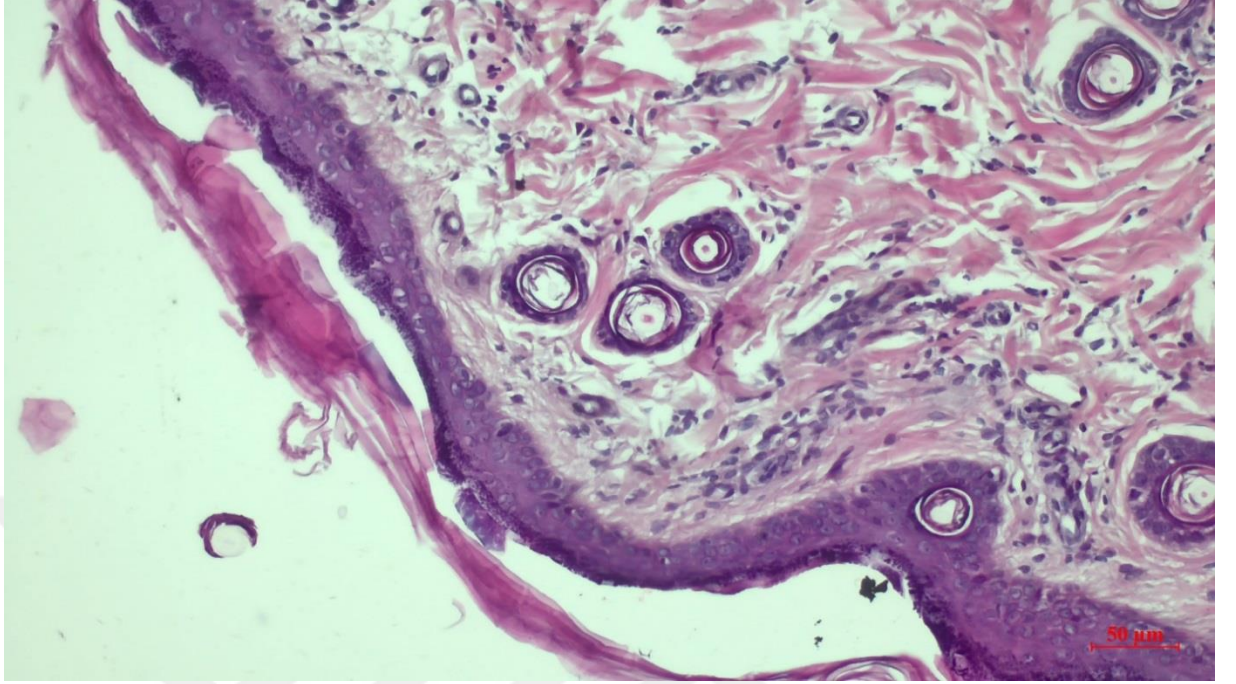
Şekil 11. Kontrol grubunun 14. gününe ait mikrogram (Van Gieson, Bar 50 µm).



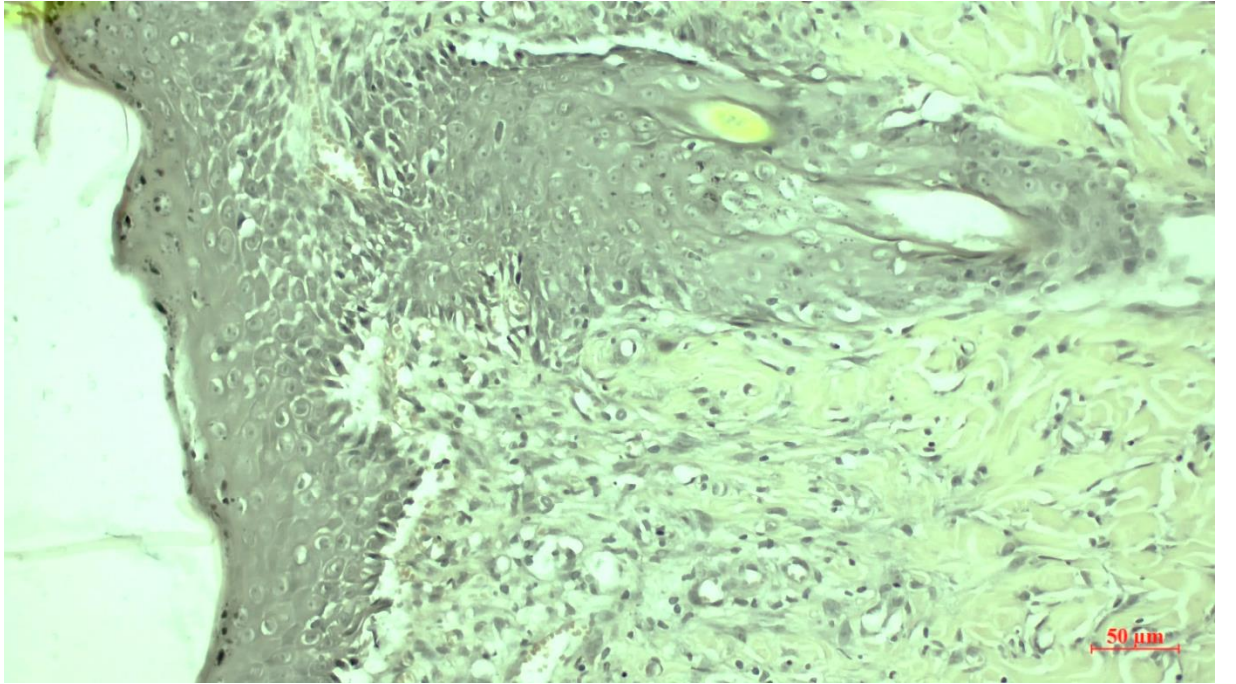
Şekil 12. Kontrol grubunun 21. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).



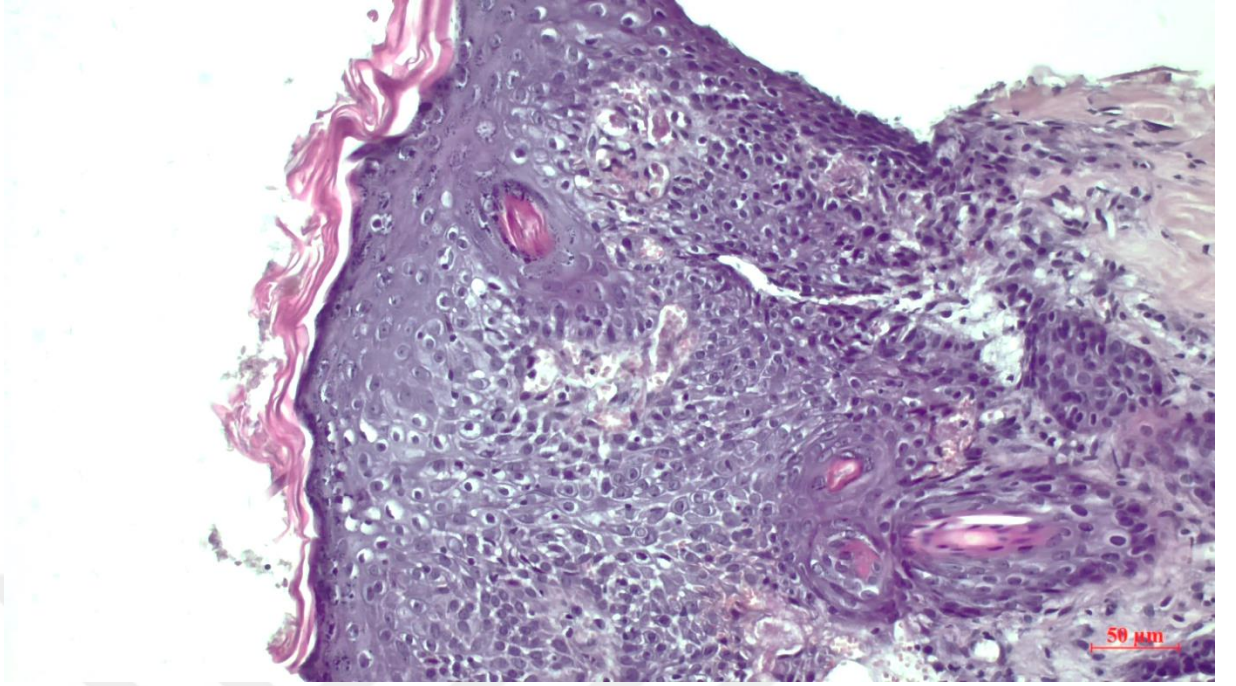
Şekil 13. Kontrol grubunun 21. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).



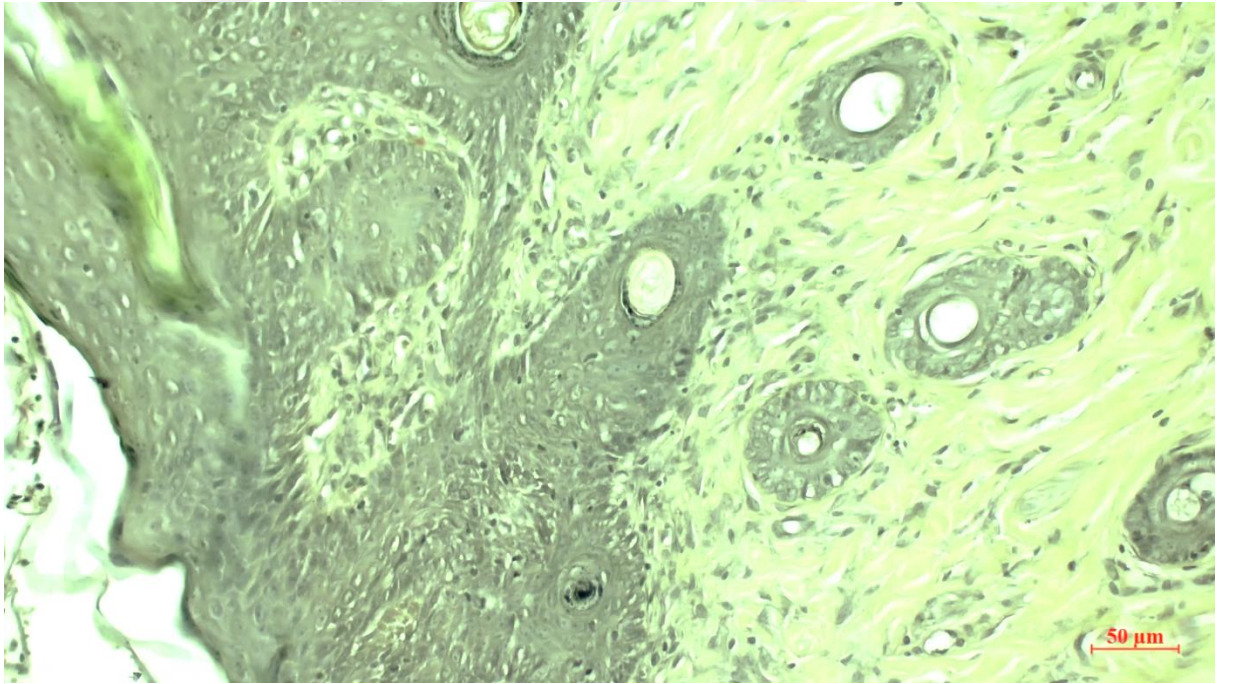
Şekil 14. *Triticum vulgare* grubunun 7. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).



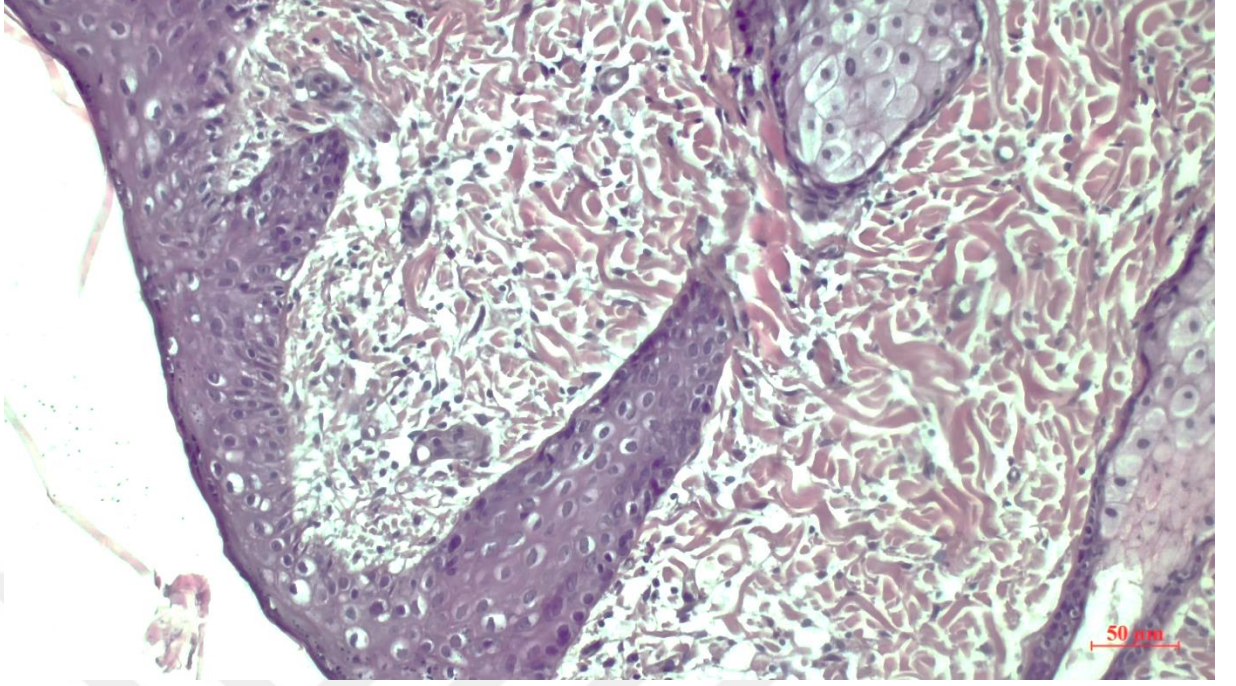
Şekil 15. *Triticum vulgare* grubunun 7. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).



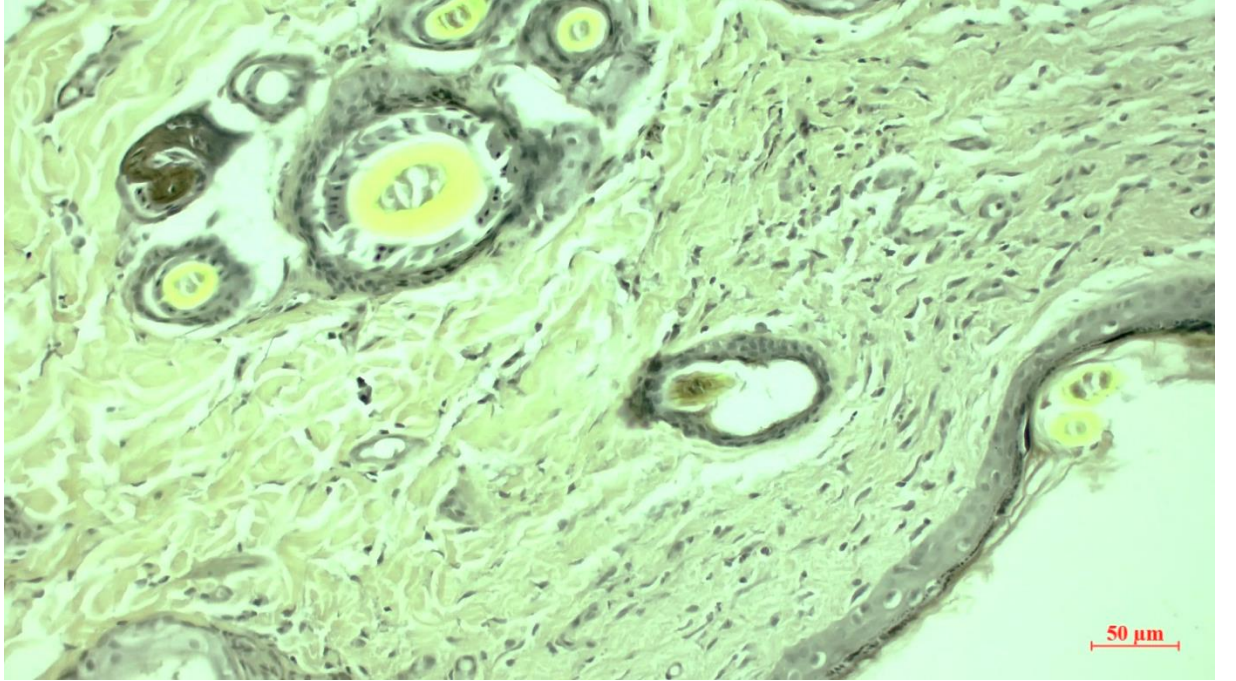
Şekil 16. *Triticum vulgare* grubunun 14. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).



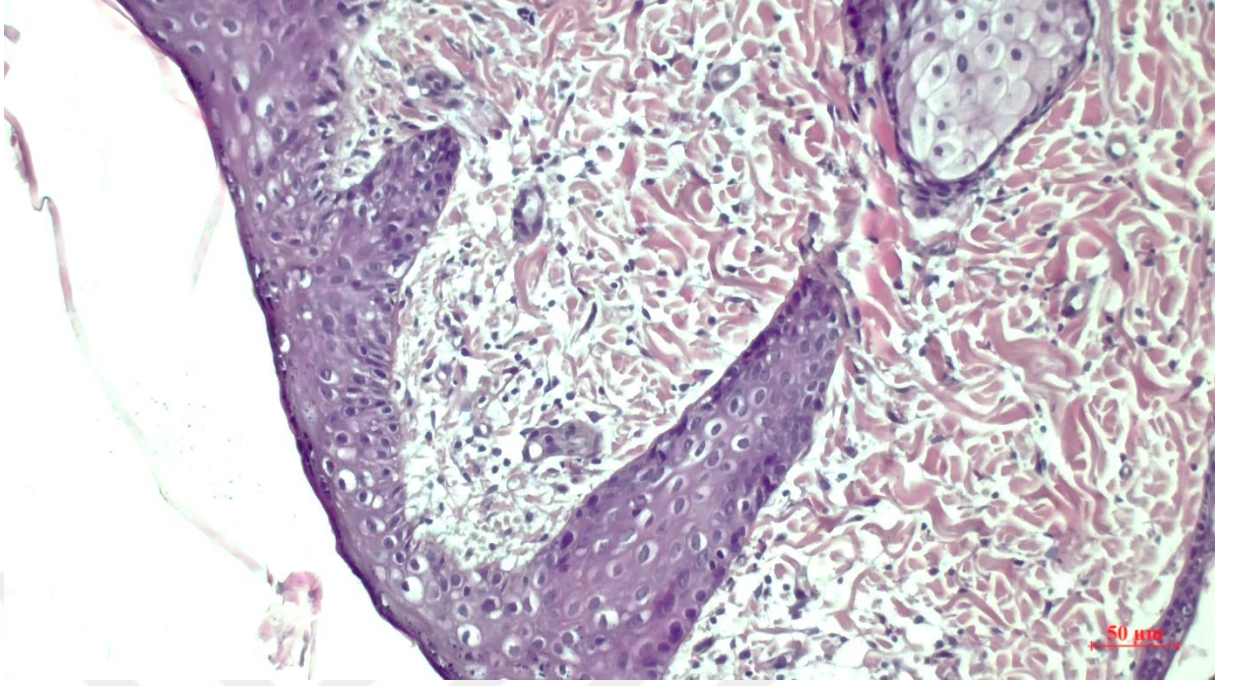
Şekil 17. *Triticum vulgare* grubunun 14. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).



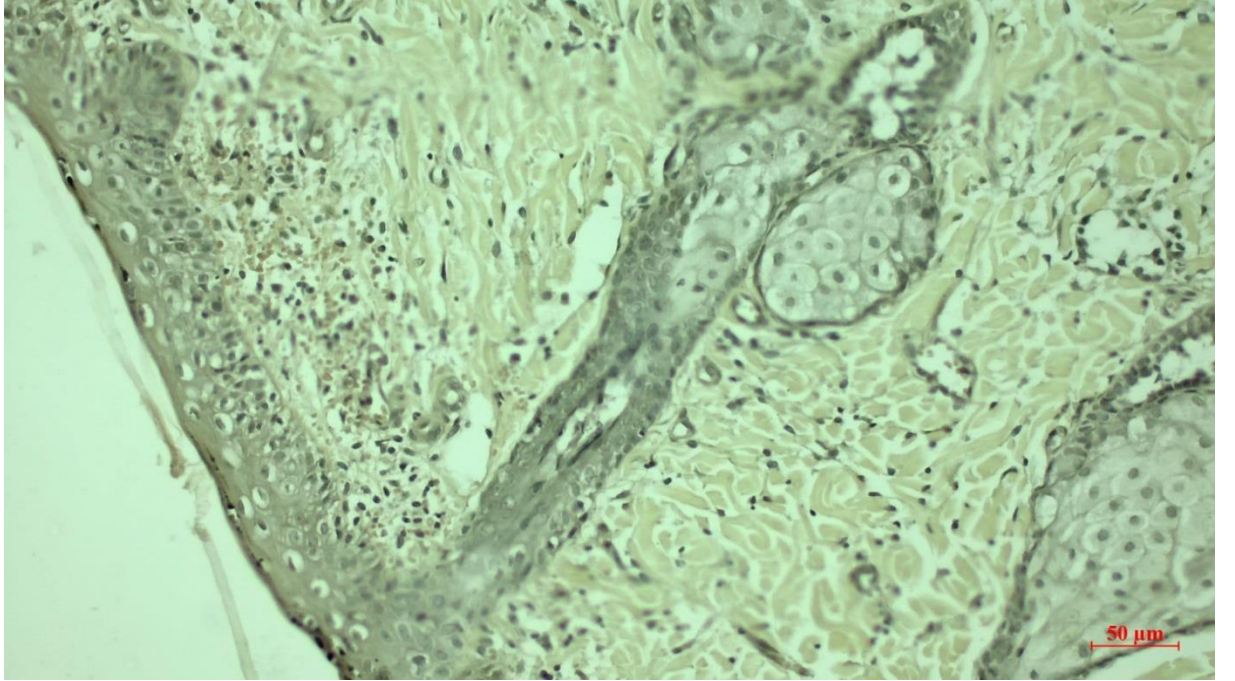
Şekil 18. *Triticum vulgare* grubunun 21. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).



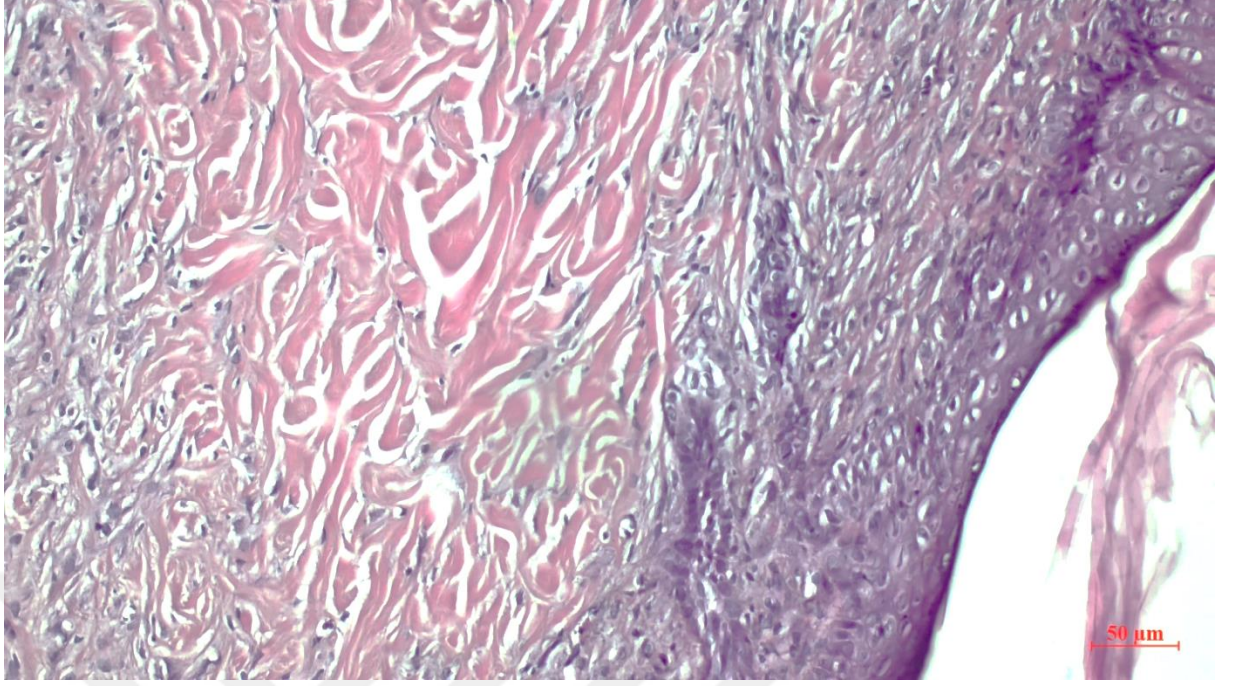
Şekil 19. *Triticum vulgare* grubunun 21. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).



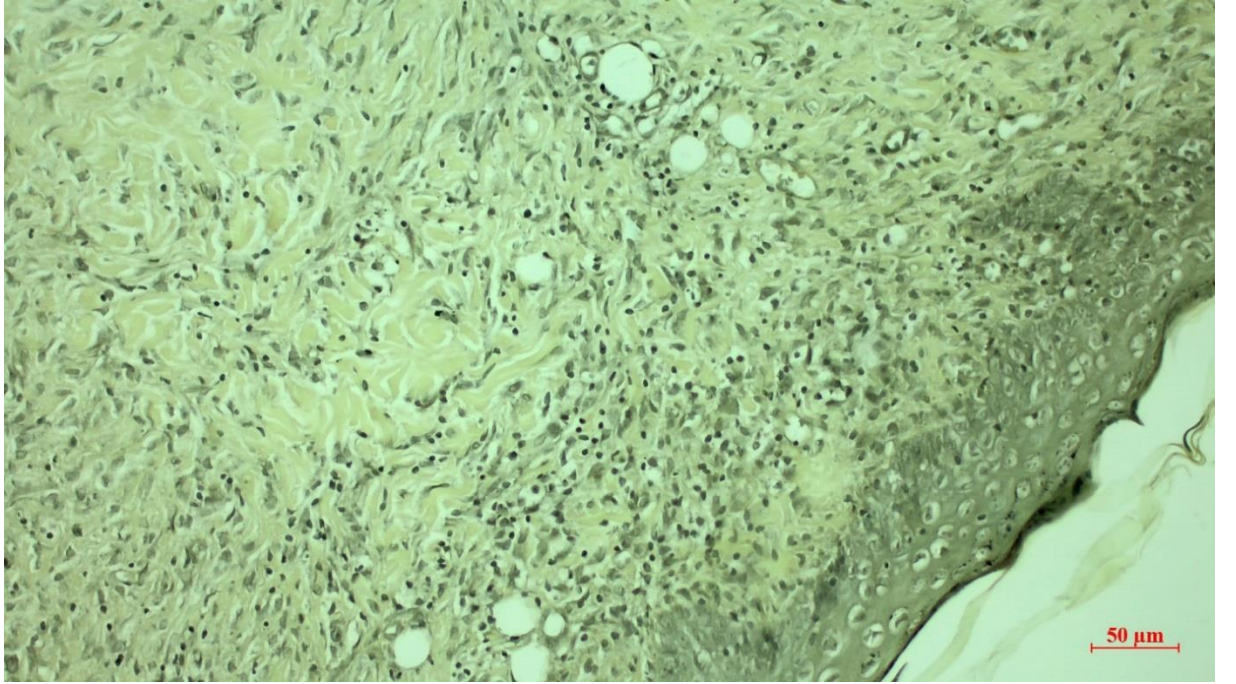
Şekil 20. *Plantago lanceolata* grubunun 7. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).



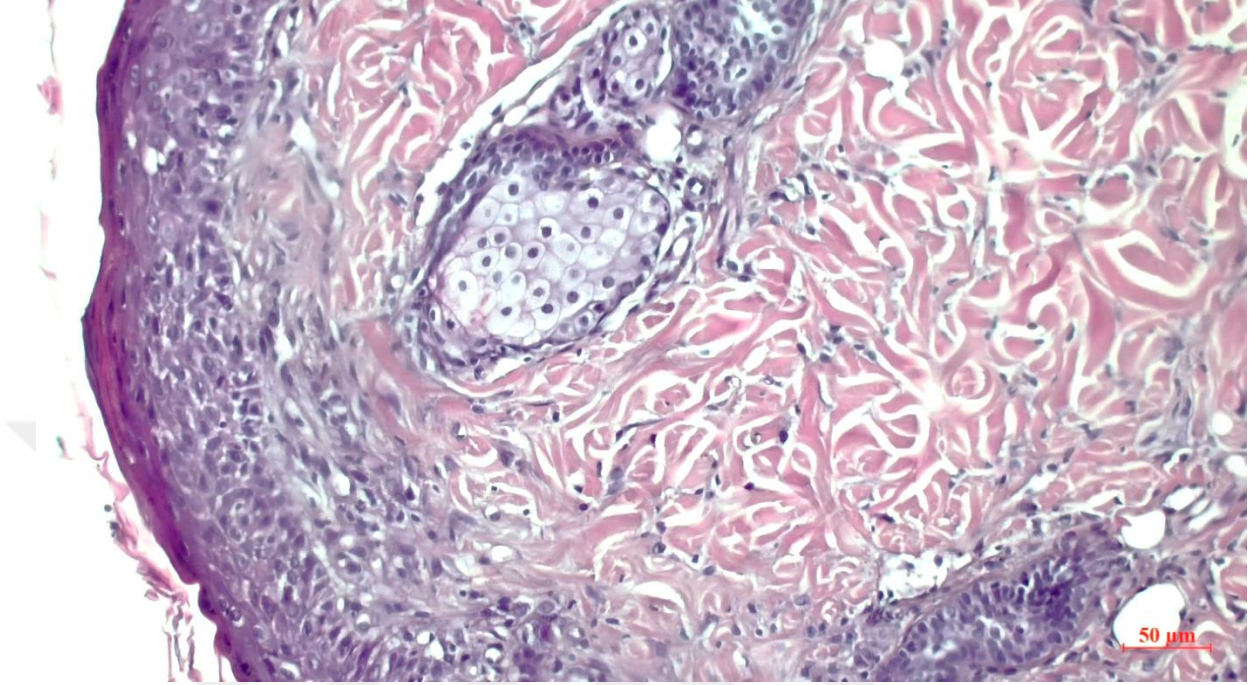
Şekil 21. *Plantago lanceolata* grubunun 7. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).



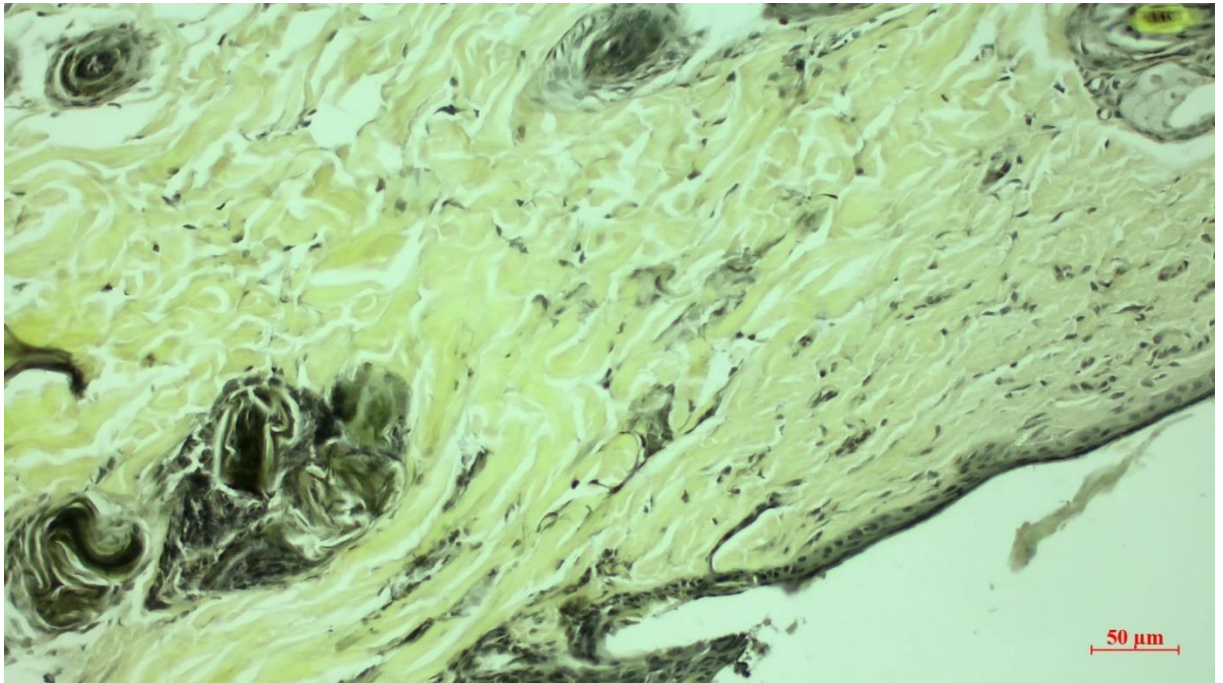
Şekil 22. *Plantago lanceolata* grubunun 14. gününe ait mikrograf (H&E, Bar 50 µm).



Şekil 23. *Plantago lanceolata* grubunun 14. gününe ait mikrograf (Van Gieson, Bar 50 µm).



Şekil 24. *Plantago lanceolata* grubunun 21. gününe ait mikrogram (H&E, Bar 50 µm).



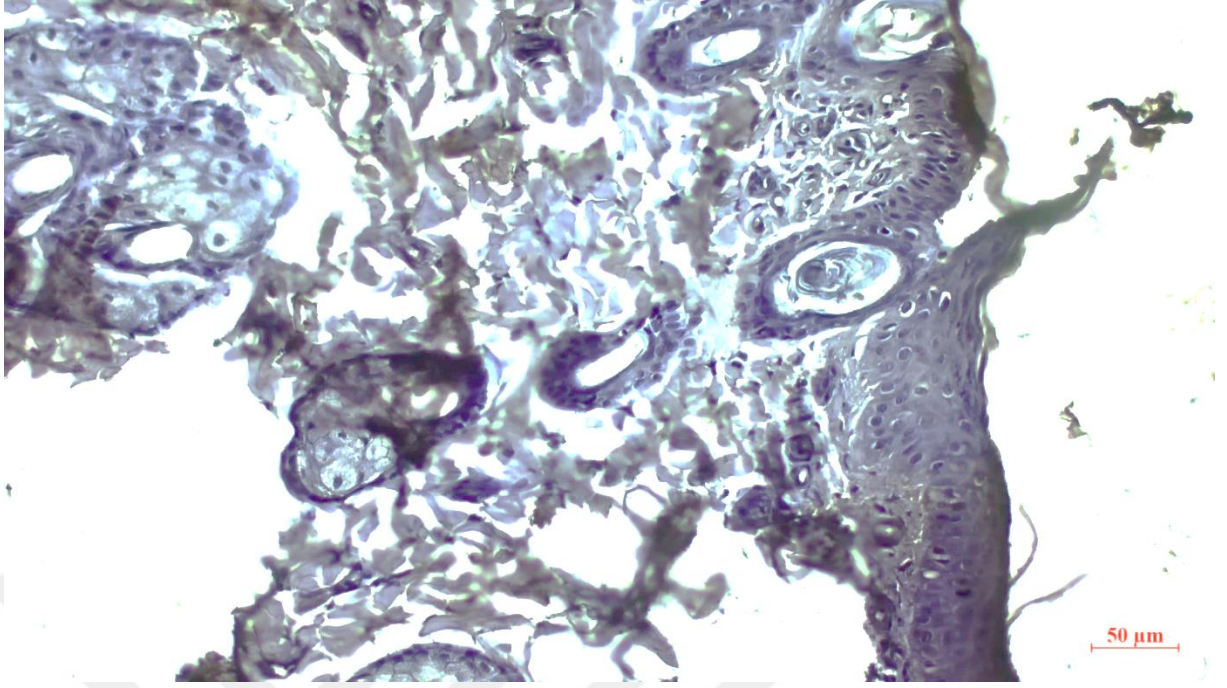
Şekil 25. *Plantago lanceolata* grubunun 21. gününe ait mikrogram (Van Gieson, Bar 50 µm).

4.3.İmmunohistokimyasal incelemeler

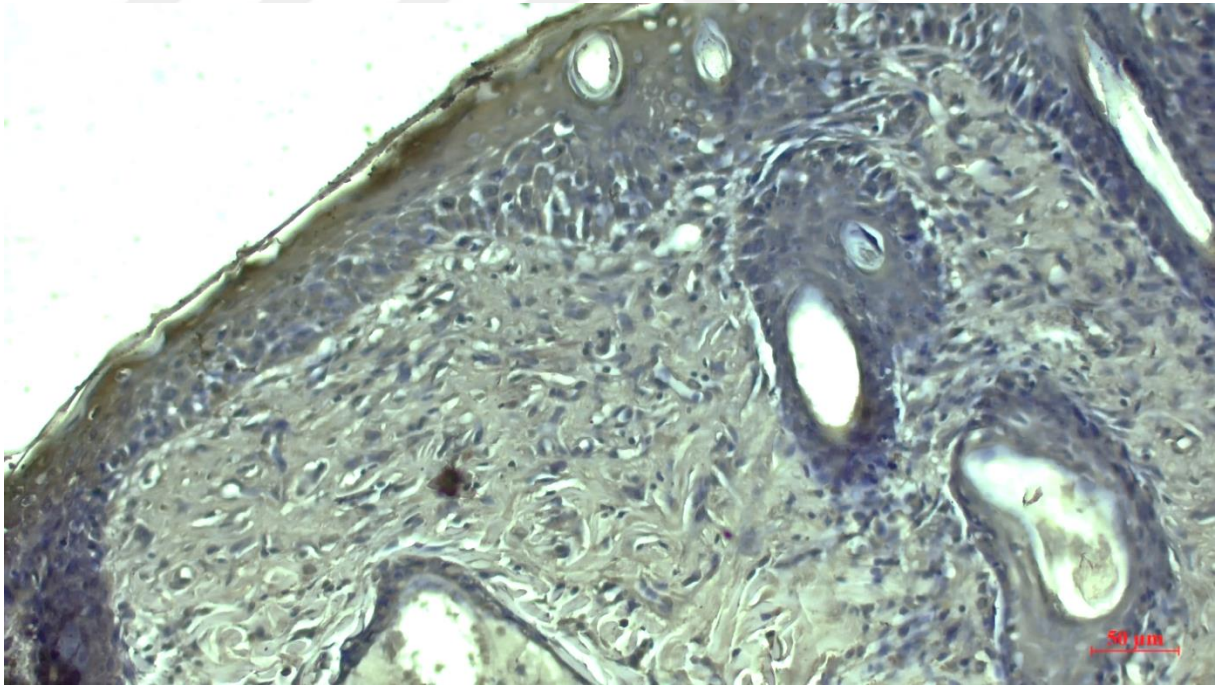
Ratlardan 7, 14 ve 21. günlerde alınan doku örnekleri VEGF antikoru ile boyandıktan sonra histoskorlaması yapıldı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede; 7. günde sadece kontrol grubu ile Triticum vulgare arasında anlamlı fark olduğu izlendi ($p<0.05$). En yüksek skorlamanın Triticum vulgare grubunda olduğu izlendi. 14. günde gruplar arasında karşılaştırmada bütün gruplar arasında anlamlı fark olduğu ve yine en yüksek skorlamanın Triticum vulgare grubunda olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). 21. günde gruplar arası karşılaştırmada ise Triticum vulgare grubu ile Plantago lanceolata grubu arasında histoskorlamanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı izlendi ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Yaralarda histoskorlamaların 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalaması $\pm$ standart sapma değerleri

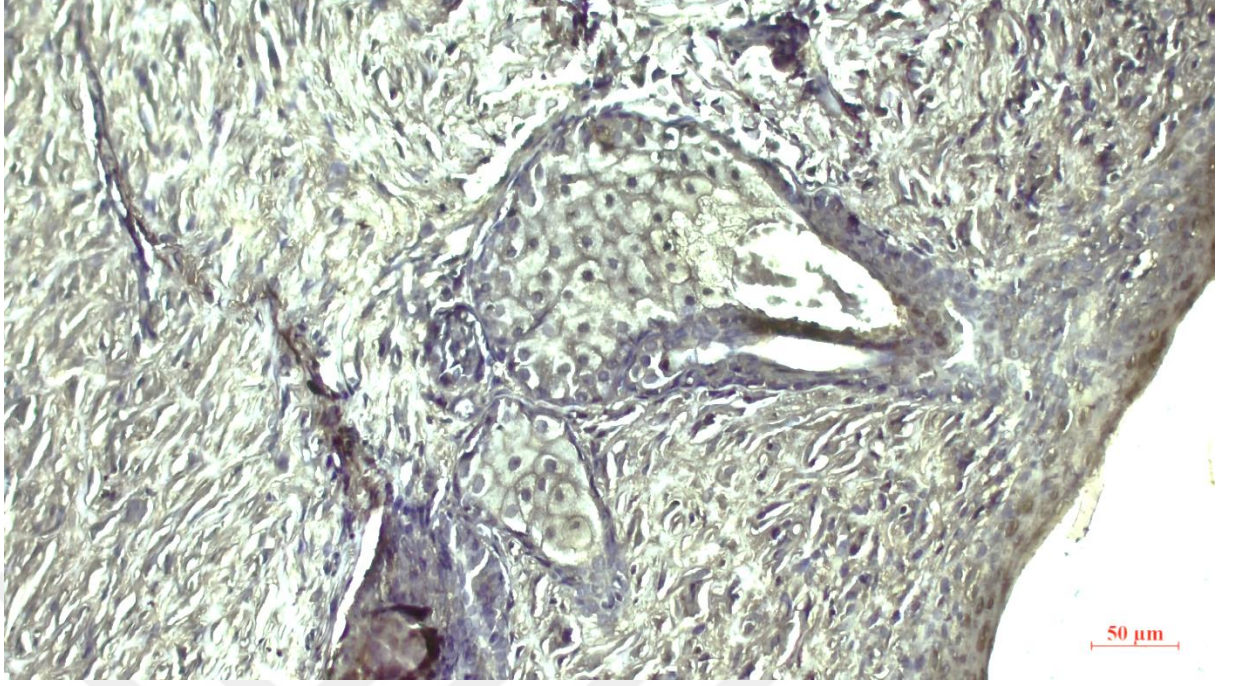
Gruplar	N	Histoskorlama (Yaygınlık x Şiddet) 7. gün	Histoskorlama (Yaygınlık x Şiddet) 14. gün	Histoskorlama (Yaygınlık x Şiddet) 21. gün
Kontrol	8	0.06 $\pm$ 0.02	0.45 $\pm$ 0.27	0.85 $\pm$ 0.23
Triticum vulgare	8	0.35 $\pm$ 0.09	1.57 $\pm$ 0.31	2.36 $\pm$ 0.46
Plantago lanceolata	8	0.16 $\pm$ 0.15	1.02 $\pm$ 0.40	1.65 $\pm$ 0.74



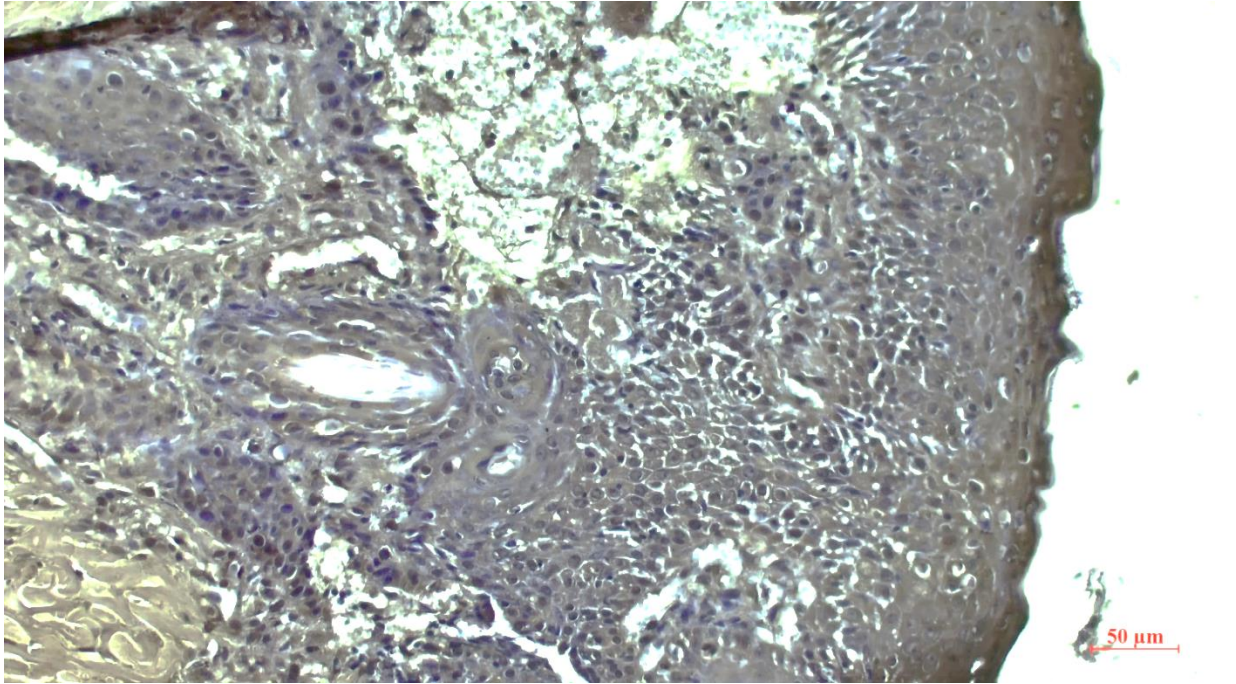
Şekil 26. Kontrol grubunun 7. gününe ait mikrogram (VEGF, Bar 50 µm).



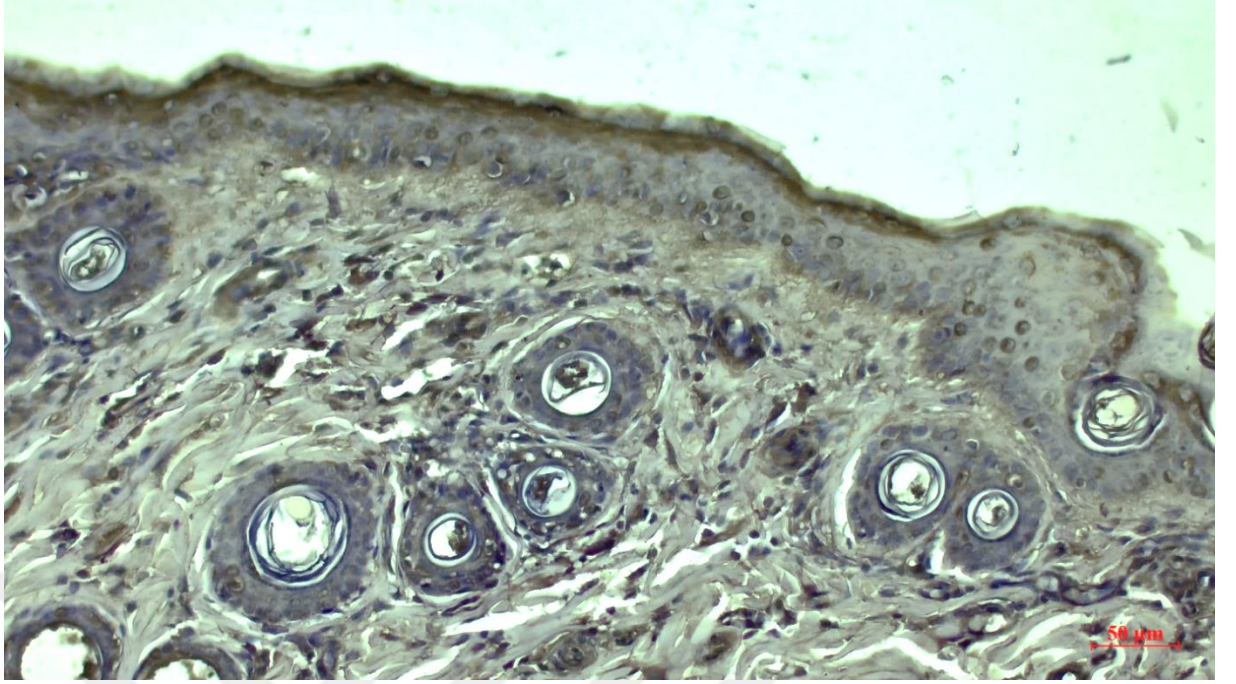
Şekil 27. Kontrol grubunun 14. gününe ait mikrogram (VEGF, Bar 50 µm).



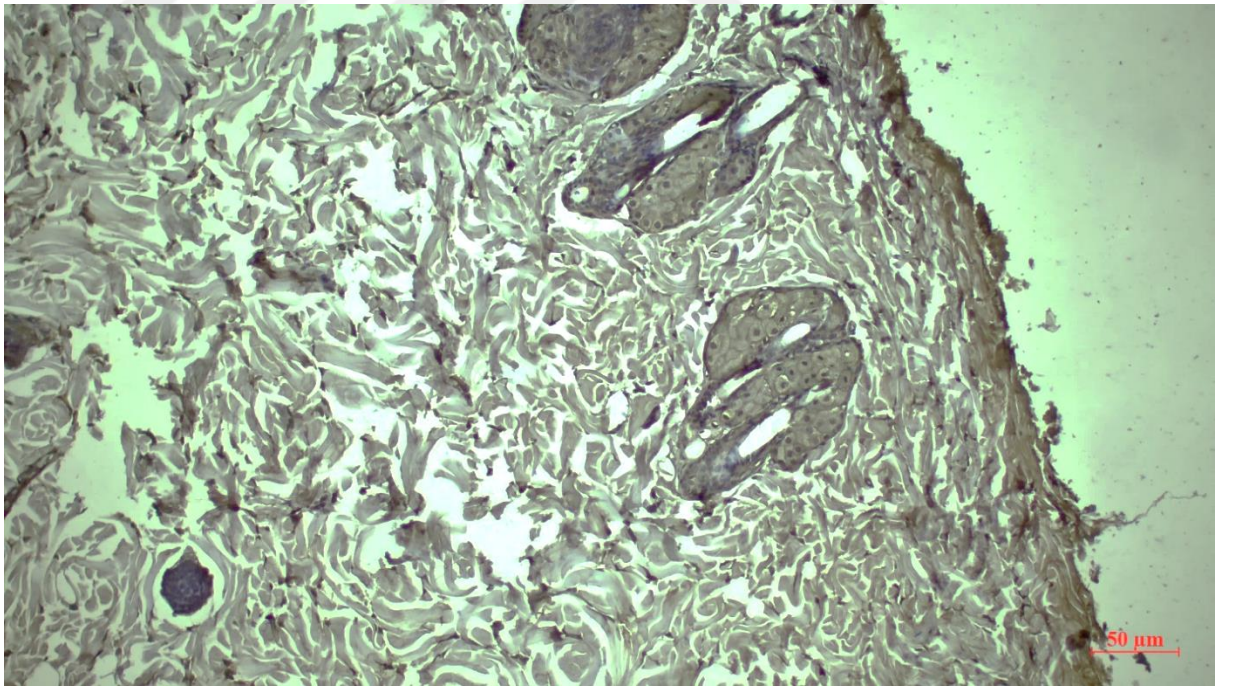
Şekil 28. Kontrol grubunun 21. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).



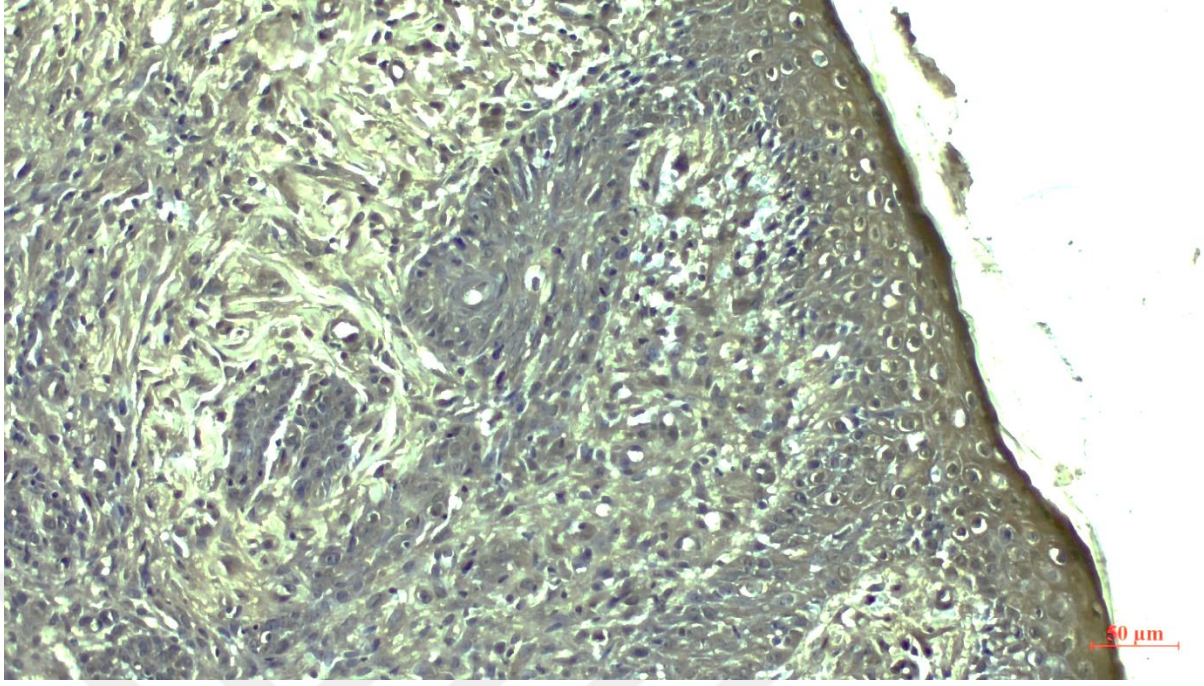
Şekil 29. Triticum vulgare grubunun 7. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).



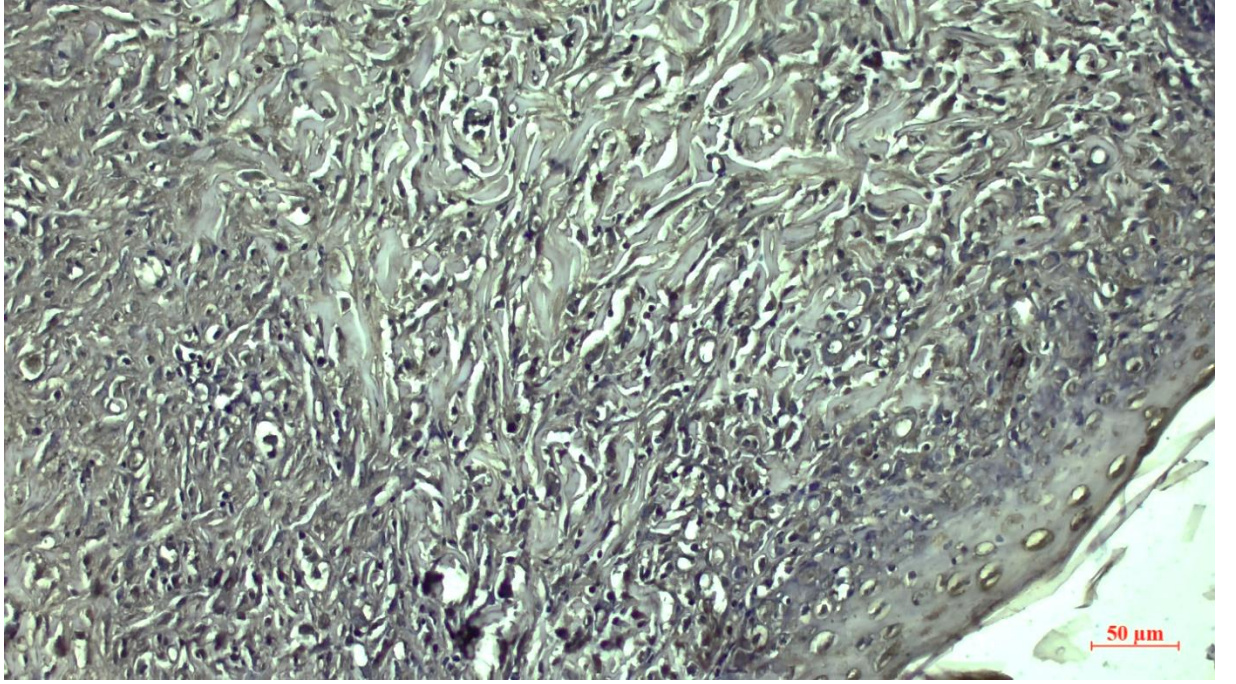
Şekil 30. Triticum vulgare grubunun 14. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).



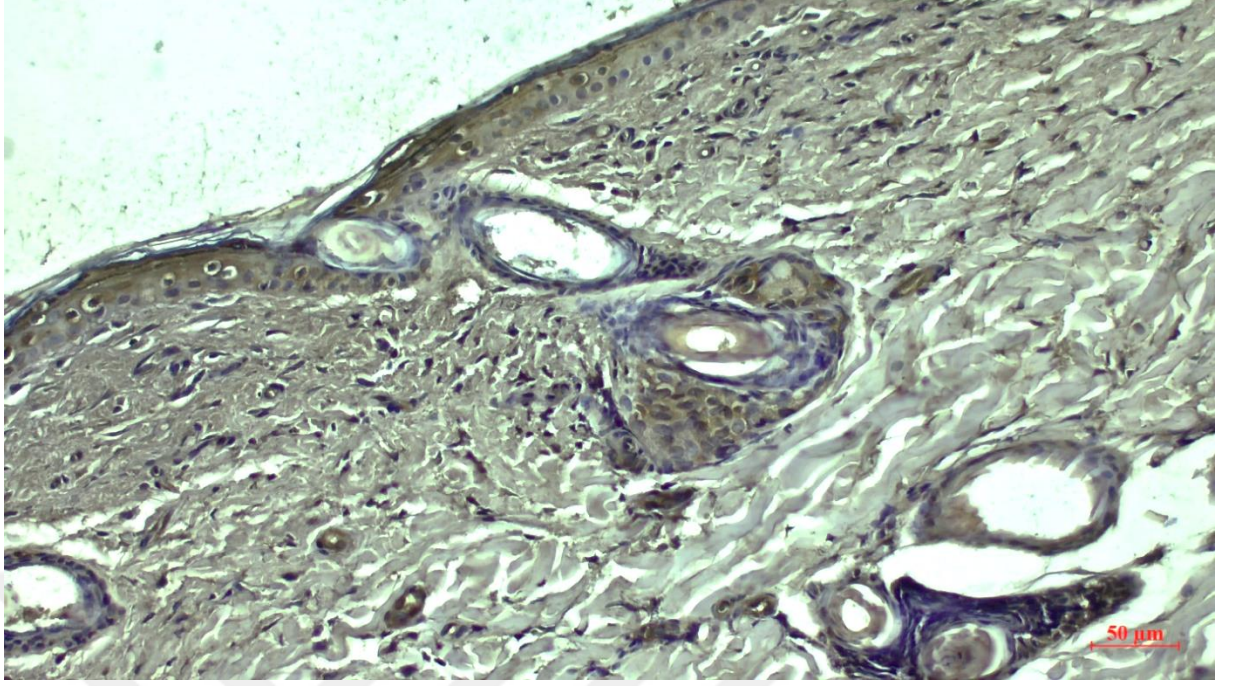
Şekil 31. Triticum vulgare grubunun 21. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).



Şekil 32. *Plantago lanceolata* grubunun 7. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).



Şekil 33. *Plantago lanceolata* grubunun 14. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).



Şekil 34. *Plantago lanceolata* grubunun 21. gününe ait mikrograf (VEGF, Bar 50 µm).

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi birbirini takip eden hemostaz-inflamasyon, proliferasyon ve remodelling evrelerini içeren iç içe geçmiş karmaşık bir süreçtir. Bu evrelerin her birinde birden çok sayıda sitokin ve hücre grubu görev almaktadır. Bu evrelerin herhangi birisinde gelişecek anormallik yara iyileşmesini bozacaktır.

Yara ile ilgili olarak günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda çeşitli bitkiler kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarla elde edilen veriler doğrultusunda modern tıpta birçok bitkiden çeşitli ilaçlar üretilmiştir.

Triticum vulgare buğdaygiller familyasına bağlı bir buğday türüdür. Bu bitki doku onarımını hızlandırma özelliği sayesinde geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle, biyoendüktif özelliklere sahip sulu *Triticum vulgare* özütünün, farklı mekanizmalarla yara iyileşme sürecini hızlandırmada yardımcı olduğu görülmüştür (15,81). Yapılan başka çalışmalarda *Triticum vulgare* ekstraktının fibroblastların ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu indükleyerek yara onarımına hız kazandırdığı gösterilmiştir (82-83). Bu durum, *Triticum vulgare* özütünün cilt lezyonlarını yenilediğini gösteren, hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (15). *Triticum vulgare* sulu ekstraktı, yeni doku büyümesini uyararak ve IL-6, TNF α , prostaglandin E2 ve nitrik oksit gibi inflamatuvar aracılardan ekspresyon seviyelerini azaltarak cilt onarım sürecini tetikleyebilmektedir (84).

Plantago lanceolata Anadolu'da ve dünyanın birçok yerinde geleneksel tıpta çok yaygın kullanım alanının olduğu bir bitkidir. Halk arasında sinir otu sinirli ot, yılan dili, belhaves gibi isimleri vardır (85).

Plantago lanceolata'dan hazırlanan sulu ekstraktlar ribwort veya buckhorn plantain olarak bilinen bitkiden elde edilir. Slovak halk tıbbında gastrik ülser, öksürük, solunum yolu enfeksiyonları, bademcik iltihabı ve abse drenajlarını iyileştirmek için kullanılmıştır (86).

Günümüzde, çok sayıda deneysel çalışmalarla, *Plantaginaceae*'den elde edilen bitki özlerini kullanmanın alternatif tıba faydaları araştırılmaktadır. Ayrıca *Plantaginaceae* bitkisinden elde edilen sulu veya alkollü ekstraktların analjezik, antiinflamatuvar,

antioksidan (87) ve antiviral (88) özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yapılan in vitro çalışmalarda sulu özütlerinin *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus β-hemolyticus*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi türlere karşı antibakteriyel özelliklere de sahip olduğu bulunmuştur. Flavonoidler ve feniletanoidler gibi bazı tanımlanmış bileşiklerin memeli lipoksigenazlarının güçlü inhibitörleri olduğu da gösterilmiştir (89).

Plantago lanceolata üzerinde de birçok çalışma mevcuttur. Fakat deneysel yara çalışması pek azdır. *Plantago lanceolata*nın gerek kaynatılmış sulu ekstraktları gerek yapraklarının direk yaraya uygulanması ile geleneksel tıpta yara iyileşmesinde çok sık olarak karşımıza çıkmaktadır (90). Kanıta dayalı tıp anlamında henüz literatürde yeterli sayıda çalışma elde edilmemiştir (91).

Kültür ve arkadaşları, Tataba ve arkadaşları yaptıkları saha çalışmasında *plantago lanceolata* bitkisinin apse ve yara tedavisinde anadoluda ve dünyanın birçok yerinde geleneksel tıp uygulamaları ile yaygın olarak kullanıldığını gözlemlemişlerdir (92-93).

Kovac ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada P.l. ekstraktı ile tedavi edilen yaralar, tedavi edilmeyen ve suyla tedavi edilen yaralarla karşılaştırıldığında tedavinin 14. ve 21. günlerinde yara kapanmasını önemli ölçüde iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada yaralar makroskopik histolojik ve biyomekanik olarak karşılaştırılmıştır (94).

Kuranel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Plantago lanceolata* sulu ve metanollü özütlerinin yaradaki bakır ve çinko dengesini sağlayarak kollajen sentezini desteklediği bu şekilde yara iyileşmesi üzerinde pozitif etkilerinin olduğu sonucunu elde etmişlerdir (95). Aynı çalışmada *Plantago lanceolata* bitkisinin antioksidan etkinliğinin yanısıra antimikrobiyal ve antiseptik özellikleri ile de yara iyileşmesine olumlu etkileri görülmüştür (96).

Yaptığımız çalışmada *Plantago lanceolata* sulu ekstraktları ile *Tritium vulgare* krem forumunun yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini; konjesyon, kollajen regülaritesi, kollajen yoğunluğu, fibroblast aktivasyonu, neovaskülarizasyon, miyofibroblast yoğunluğu ve mononükleer hücre infiltrasyonu açısından skorlama sistemi ile değerlendirdik.

Fibroblastlar yara iyileşmesinin birçok evresinde rol alır; hücre göçü (migrasyon), çoğalma (proliferasyon), kapanma (kontraksiyon) ve kollajen üretiminde rol alırlar.

Enoch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fibroblast üretimini arttırarak yara iyileşme sürecini hızlandırmışlardır (97). Adetutu ve arkadaşlarının çalışmasında bitkilerde bulunan flavonoidler, tanenler, saponinler ve terpenoidlerin fibroblastların büyümesini tetikleyerek yara iyileşmesine katkıda bulundukları tespit etmişlerdir (98). Sanguigno ve ark. *Triticum vulgare* ekstraktının yarada fibroblast yoğunluğunu arttırıcı etkisini ratlar üzerinde yaptıkları yara çalışmasında ortaya çıkarmışlardır (99). Yaptığımız çalışmada *Plantago lanceolata* grubu ratlarda fibroblast aktivasyonunun 7., 14. ve 21. günlerde daha yüksek olduğu görüldü. Ancak *Triticum vulgare* ile arasında anlamlı fark görülmedi.

İn vivo ve in vitro modellerde deri lezyonları üzerine yapılan çalışmada *Triticum vulgare* sulu ekstresi aktif bileşenlerinin doku onarım süreçlerinde kemotaksis ve fibroblastik olgunlaşmayı uyardığı ve yara iyileşmesini hızlandığı gösterilmiştir (99). Sanguigno ve ark. ratlarda yaptığı çalışmada *Triticum vulgare* sulu ekstresinin antiinflamatuvar etki göstererek TNF- α seviyesini azalttığını bildirmiştir (99). Tito ve ark., hücre kültüründe yaptıkları çalışmada *Triticum vulgare*'nin fibronektin sentezini arttırdığı böylece iyileşmeyi hızlandığını kanıtlamışlardır (100). *Triticum vulgare*'nin kollajen I ve elastin ekspresyonlarını arttırdığı ve iyileşme üzerine olumlu etkisinin olduğu rapor edilmiştir (101). *Triticum vulgare*'nin epidermal büyüme faktörlerini hızlandığı böylece iyileşme süresine olumlu katkı sağladığı belirtilmişti (102).

Diyabetik ratlarda eksizyonel yara iyileşmesinin değerlendirildiği bir çalışmada, *Triticum vulgare* sulu ekstresinin 7. ve 14. günlerde yarada kollajenizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (103). Çalışmamızda 7. ve 14. günlerde *Triticum vulgare*'nin yarada kollajen regülaritesini ve yoğunluğunu daha çok arttırdığını tespit ettik. Ancak 21. günde *Plantago lanceolata* ile arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Akgül ve arkadaşları ratlarda ürokutanöz fistül tedavisinde *Triticum vulgare*'nin fibroblast aktivasyonunu arttırıp miyofibroblast yoğunluklarını arttırdığını ve bu şekilde fistül kapanmasında ve yara iyileşmesinde hızlandırıcı rol oynadıkları sonucuna varmışlardır (104). Yaptığımız çalışmada *Triticum vulgare*'nin her zaman

miyofibroblast yoğunluğı açısından önde olduğu ancak 21. Günde *Triticum vulgare* ile *Plantago lanceolata* arasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik.

Farahpour ve ark. kurutulmuş *Plantago lanceolata* çiçeklerinden bir ekstrakt hazırlamış ve %0,75 ve %1,5 konsantrasyonlarını doğrudan yaralara uygulamışlardır. 14. günde daha yüksek konsantrasyonlu *Plantago lanceolata* grubunda yaranın makroskopik olarak tamamen iyileştiği tespit edilmiştir (105). Kurt ve ark. %10 ve %20'lik *Plantago lanceolata* içeren merhemlerle ratlarda yara iyileşmesi üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada kontrol grubu ve sadece vazelin kullanılan gruba kıyasla %10'lık ve %20'lik *Plantago lanceolata* gruplarının 14. günde yara kapanmasının önemli ölçüde hızlı olduğunu gözlemlemişlerdir (106). Çalışmamızda 7. Ve 14. Günlerde *Triticum vulgare*'nin yara kapanma oranı *Plantago lanceolata* ve kontrol grubundan yüksek olduğu izlenmiş olup anlamlı fark görülmemiştir. 21. Günde ise *Triticum vulgare* grubunda yara kapanma oranı en yüksek olarak ölçülmesine rağmen *Plantago lanceolata* grubu ile arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Anjiyogenez yara iyileşmesinde önemli bir etkidir. 4. günde endotel hücre aktivasyonu ile yaraya doğru neovaskülarizasyon başlar (44). Anjiyopoietin ailesi yara iyileşmesi sırasında damar oluşumunu ve olgunlaşmasını düzenler. Hem fibroblastlarda hem de miyofibroblastlarda Anjiyopoietin-2 ekspresyonu, insanlarda ve farelerde cilt yara iyileşmesinin erken anjiyojenik fazları sırasında önemli ölçüde artar (107). Kurt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada *Plantago lanceolata*'nın yara iyileşmesinde erken dönemde Anjiyopoietin-2'yi arttırarak neovaskülarizasyonu tetkiklediğini gözlemlemişlerdir (108). Çalışmamızda 7. ve 14. günlerde *Plantago lanceolata* grubunda neovaskülarizasyonun diğer gruplardan daha yüksek skorlamaya sahip olduğu görüldü. 21. günde *Triticum vulgare* grubu ile *Plantago lanceolata* grubunun eşit neovaskülarizasyon skoruna sahip olduğu izlendi.

Hücrel ve humoral immün yanıt yara iyileşmesini etkileyen bir diğer önemli etkidir. Uslu ve ark. *Plantago lanceolata*'nın gastrointestinal sistemde mast hücre sayısını arttırarak immün yanıtı desteklediklerini bıldırcınlar üzerinde yaptıkları çalışma ile ortaya çıkarmışlardır (109). Çalışmamızda yaradaki immünolojik aktivite açısından *Triticum vulgare* 7., 14. ve 21. günlerde en yüksek skora sahip izlendi. 7. ve

14. günde fark anlamlıydı. Ancak 21. Günde *Triticum vulgare* ile *Plantago lanceolata* grupları arasında anlamlı fark görülmedi.



6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonucunda; hem makroskobik, hem mikroskobik hem de immunohistokimyasal değerlendirmelerde yara iyileşmesi üzerindeki etkinliği kanıtlanmış olan *Triticum vulgare* krem ile *Plantago lanceolata* sulu özlerinin karşılaştırılması sonucu 21. günde ikisi arasındaki birçok parametreler açısından anlamlı fark olmadığı izlendi.

Yara iyileşmesi üzerinde etkinliği kanıtlanmış olan *Triticum vulgare* ile henüz yeterli sayıda çalışmaya sahip olmayan *Plantago lanceolata*'nın yara iyileşmesi üzerine benzer etkinlik göstermesi çalışmamızın bizim açımızdan şaşırtıcı bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geleneksel tıpta yaygın kullanılan bir bitki olan *Plantago lanceolata*'nın yara iyileşmesi üzerindeki hücresel düzeyde etkinliğinin ortaya çıkarılması için daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89:219–29. .
2. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341(10):738–746. .
3. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83(3):835–870. .
4. Oguz A, Uslukaya O, Alabalık U, Turkoglu A, Kapan M, Bozdog Z. Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: an experimental study. *Int Surg*. 2015 Apr;100(4):656-61.. .
5. Beheshti A, Shafigh Y, Zangivand AA, Samiee-Rad F, Hassanzadeh G, Shafigh N. Comparison of Topical Sucralfate and Silver Sulfadiazine Cream in Second Degree Burns in Rats. *Adv Clin Exp Med* 2013, 22, 4, 481–487. .
6. Lordani TVA, de Lara CE, Ferreira FBP, et al. Therapeutic effects of medicinal plants on cutaneous wound healing in humans: a systematic review. *Mediators Inflamm*. 2018. doi:10.1155/2018/7354250. .
7. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *Int J Mol Sci*. 2018;19:70. doi:10.3390/ijms19010070. .
8. Thakur R, Jain N, Pathak R, Sandhu SS. Practices in wound healing studies of plants. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:438056. doi:10.1155/2011/438056. .
9. Sanguigno L, Minale M, Vannini E, et al. Oligosaccharide fractions derived from triticum vulgare extract accelerate tissutal repairing processes in in vitro and in vivo models of skin lesions. *J Ethnopharmacol*. 2015;159:198–208. doi:10.1016/j.jep.2014.10. .
10. Riccio R. Saccharide fraction from wheat, isolation process and field of use of the invention. United States Patent 2012 n. 9, 895, 392. .
11. Farinella Z, Morale MC, Agosta MR, Rizza V. Stimulation of cell division in mouse fibroblast line 3T3 by an extract derived from triticum vulgare. *Int J Tissue React*. 1986;8(4):337–342. .

12. Favit A, Fiore L, Scapagnini U, Canonico PL. An extract derived from *triticum vulgare* stimulates inositol phospholipid hydrolysis in mouse fibroblasts. *Acta Ther.* 1992;18(2):171–182. .
13. Viano L, Santiano M. Study of the mechanism of action of phytostimulines. *G Batteriol Virol Immunol.* 1978;71(7–12):176–180. .
14. Vanden Berghe DA, Yang QR, Tottè J, Vlietink AJ. Specific stimulation of human endothelial cells by *Triticum vulgare* extract and its biologically active fraction. *Phytother Res.* 1993;7:172–178. doi:10.1002/ptr.2650070216. .
15. Sanguigno L, Minale M, Vannini E, et al. Oligosaccharide fractions derived from *triticum vulgare* extract accelerate tissutal repairing processes in in vitro and in vivo models of skin lesions. *J Ethnopharmacol.* 2015;159:198–208. doi:10.1016/j.jep.2014.10. .
16. Gašpierik F. *Zázrak menom fytoaterapia.* Bratislava: Genezis, 1999: 189. .
17. Gálvez M et al. Antioxidant activity of methanol extracts obtained from *Plantago* species. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 1927–1933. .
18. Chiang LC et al. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds in vitro. *Antiviral Res* 2002; 55: 53–62. .
19. Muc̣aji P et al. HPLC determination of antilipoxygenase activity of a water infusion of *Ligustrum vulgare* L. Leaves and some of its constituents. *Molecules* 2011; 16: 8198–8208. .
20. Fosse N, Itin P. Pigmentary lines of the newborn: a case report and review of the literature. *Dermatology.* 2014;228(3):198-201. .
21. Ross, Mh., Pawlina, W. (2011). *Histology A Text and Atlas With correlated cell andmolecular biology (6th Edition).* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. .
22. Young, B., Heath, JW. (2000). *Wheater’s Functional Histology Fourth Edition,* London: Harcourt Publishers Limited. .
23. Gartner, LP., Hıatt JL.(2009). *Renkli Histoloji Atlası.* (A. Dağdeviren, S. Müftüoğlu, G.Karabay, Çev.) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. .
24. Gökmen, F. (2003). *Sistematik Anatomi.* İzmir: Güven Kitabevi. .
25. Arıncı, K., Elhan A. (2001). *Anatomi (2. Cilt).* Ankara: Güneş Kitabevi. .

26. Yıldırım, M.(1996). İnsan Anatomisi. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım. .
27. Kumar, V. (2000). Temel Patoloji (Çev. S. Tuzlalı, M. Güllüoğlu ve U Çevikbaş). İstanbul: Nobel-Yüce, 201. .
28. Köklü, D. (2003). Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi engelleyen faktörler., Kurt, N. (Editör). Akut ve Kronik Yara Bakımı, 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s. 9–33. .
29. Leong M, Phillips LG. Wound Healing. Townsend MC, Sabiston Textbook of Surgery, 17th Edition, Elsevier U 2004; 183-208. No Title. .
30. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. Vol. 23, Diabetic Medicine. 2006. 594–608. .
31. Baum, C.L. and Arpey, C.J. (2005), Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events. Dermatologic Surgery, 31: 674-686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31612.> .
32. Ofosu FA, Nyarko KA. Human platelet thrombin receptors. Roles in platelet activation. Hematol Oncol Clin North Am. 2000 Oct ve 14(5):1185-98, x. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70178-7. PMID: 11005041. .
33. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. Ann N Y Acad Sci. 2001 ve 11460466., 936:11-30. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03491.x. PMID. .
34. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. Clin Plast Surg. 2003 Jan ve 12636211., 30(1):1-12. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00070-6. PMID. .
35. Apr, Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. Science. 1997 ve 9082989., 276(5309):75-81. doi: 10.1126/science.276.5309.75. PMID. .
36. May, Ross R. Platelet-derived growth factor. Lancet. 1989 ve 2566744., 1(8648):1179-82. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92760-8. PMID. .
37. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. Physiol Rev. 1999 Oct ve 10508235., 79(4):1283-316. doi: 10.1152/physrev.1999.79.4.1283. PMID. .
38. Gibbs S, Silva Pinto AN, Murli S, Huber M, Hohl D, Ponec M. Epidermal growth factor and keratinocyte growth factor differentially regulate epidermal migration, growth, and differentiation. Wound Repair Regen. 2000 May-Jun ve 10.1046/j.1524, 8(3):192-203.. .

39. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10 ve 7935686., 331(19):1286-92. doi: 10.1056/NEJM199411103311907. PMID. .
40. O'Kane S, Ferguson MW. Transforming growth factor beta s and wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997 Jan ve 9076942., 29(1):63-78. doi: 10.1016/s1357-2725(96)00120-3. PMID. .
41. Jul, Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg*. 1998 ve 9696896., 25(3):321-40. PMID. .
42. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*. 2011 Jul ve 21281986., 216(7):753-62. doi: 10.1016/j.imbio.2011.01.001. Epub 2011 Jan 8. PMID. .
43. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2 ve 10471461., 341(10):738-46. doi: 10.1056/NEJM199909023411006. PMID. .
44. Yamaguchi Y, Yoshikawa K. Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol*. 2001 Oct ve 11732719., 28(10):521-34. doi: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00025.x. PMID. .
45. BECK E, DUCKERT F, ERNST M. The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing. *Thromb Diath Haemorrh*. 1961 Dec 15 ve 13866258., 6:485-91. PMID. .
46. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G. Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function. *J Exp Med*. 1972 Apr 1, 4336123, 135(4):719-34. doi: 10.1084/jem.135.4.719. PMID: ve PMC2139162., PMCID. .
47. Gurtner GC, Wound Healing: Normal and Abnormal, in Grabb and Smith's Plastic Surgery, C.H. Thorne, Editor. 2007, Lippincott William's & Wilkins. p.15-22. .
48. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg*. 2003 Jan ve 12636211., 30(1):1-12. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00070-6. PMID. .
49. Granstein RD, Murphy GF, Margolis RJ, Byrne MH, Amento EP. Gamma-interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the mouse. *J Clin Invest*. 1987 Apr, 3104404, 79(4):1254-8. doi: 10.1172/JCI112945. PMID: ve PMC424325., PMCID. .
50. Buck M, Houglum K, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits collagen alpha1(I) gene expression and wound healing in a murine model of cachexia. *Am J Pathol*. 1996 Jul, 8686743, 149(1):195-204. PMID: ve PMC1865213., PMCID. .
51. Soo C, Shaw WW, Zhang X, Longaker MT, Howard EW, Ting K. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound

- repair. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Feb ve 10.1097/00006534-200002000-00024, 105(2):638-47.. .
52. Werb Z, Tremble P, Damsky CH. Regulation of extracellular matrix degradation by cell-extracellular matrix interactions. *Cell Differ Dev*. 1990 Dec 2 ve 2151566., 32(3):299-306. doi: 10.1016/0922-3371(90)90043-v. PMID. .
 53. Circolo A, Welgus HG, Pierce GF, Kramer J, Strunk RC. Differential regulation of the expression of proteinases/antiproteinases in fibroblasts. Effects of interleukin-1 and platelet-derived growth factor. *J Biol Chem*. 1991 Jul 5 ve 1712, 266(19):12283-8. P. .
 54. DiPietro LA, Nissen NN, Gamelli RL, Koch AE, Pyle JM, Polverini PJ. Thrombospondin 1 synthesis and function in wound repair. *Am J Pathol*. 1996 Jun, 8669471, 148(6):1851-60. PMID: ve PMC1861632., PMCID. .
 55. Raugi GJ, Olerud JE, Gown AM. Thrombospondin in early human wound tissue. *J Invest Dermatol*. 1987 Dec ve 3680981., 89(6):551-4. doi: 10.1111/1523-1747.ep12461198. PMID. .
 56. Lorenz HP, Longaker, M.T., Wound Healing: Repair Biology and Wound and Scar Treatment, in *Plastic Surgery*, S.J. Mathes, Editor. 2006, Saunders p.209 234. .
 57. Donald W. Buck, Wound Care, in *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, C.H. Thorne, Editor. 2014, Lippincott William's & Wilkins. .
 58. Karen L. Powers, Pressure Sores, in *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, C.H. Thorne, Editor. 2014, Lippincott William's & Wilkins. .
 59. Canda M. and Canda, T. (1982). *Temel Patoloji*, Ege Üniversitesi Basımevi, 32. .
 60. M. D. Flynn and J. E. Tooke, "Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation?" *Diabetic Medicine*, vol. 9, no. 4, pp. 320–329, 1992. .
 61. N. Spravchikov, G. Sizyakov, M. Gartsbein, D. Accili, T. Tennenbaum, and E. Wertheimer, "Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications," *Diabetes*, vol. 50, no. 7, pp. 1627–1635, 2001. .
 62. Grada A, Phillips TJ. Nutrition and cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2022 Mar-Apr ve 34844794., 40(2):103-113. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.10.002. Epub 2021 Oct 26. PMID. .
 63. R Zinder, R Cooley, LG Vlad, JA. Molnar Vitamin A and wound healing *Nutr Clin Pract*, 34 (2019), pp. 839-849. .

64. OM Alvarez, RL. Gilbreath Thiamine influence on collagen during the granulation of skin wounds J Surg Res, 32 (1982), pp. 24-31. .
65. MK Bartlett, CM Jones, AE. Ryan Vitamin C and wound healing: I. Experimental wounds in guinea pigs N Engl J Med, 226 (1942), pp. 469-473. .
66. AC Carr, S. Maggini Vitamin C and immune function Nutrients, 9 (2017), p. 1211. .
67. R. Hobson Vitamin E and wound healing: an evidence-based review Int Wound J, 13 (2016), pp. 331-335. .
68. ME Jenkins, MM Gottschlich, R Kopcha, J Khoury, GD. WardenA prospective analysis of serum vitamin K in severely burned pediatric patientsJ Burn Care Rehab, 19 (1998), pp. 75-81. .
69. AP Kornblatt, VG Nicoletti, A. TravagliaThe neglected role of copper ions in wound healingJ Inorg Biochem, 161 (2016), pp. 1-8. .
70. Bang, R. L., Bader, A. L., Sharma, P. N., Mattapallil, A. B., Behbehani, A. and Dashti, H. (2002). Trace elements content in serum, normal skin and scar tissues of keloid and normal scar patients. The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine, 15. .
71. Mosely L.H., Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the handHand, 9 (1977), pp. 97-101. .
72. Wong L.S., Green H.M., Feugate J.E., et al. Effects of "second-hand" smoke on structure and function of fibroblasts, cells that are critical for tissue repair and remodelingBMC Cell Biol, 5 (2004), p. 13. .
73. Carnevali S., Nakamura Y., Mio T., et al. Cigarette smoke extract inhibits fibroblast-mediated collagen gel contraction Am J Physiol, 274 (1998), pp. 591-598. .
74. Payne WG, Naidu DK, Wheeler CK, et al. Wound healing in patients with cancer. Eplasty. 2008 ve 11., 8:e9. Published 2008 Jan. .
75. Galiano RD, Michaels VJ, Dobryansky M, Levine JP, Gurtner GC. Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. Wound Repair Regen 2004; 12: 485-92. .
76. Greenhalgh DG. Models of wound healing. J Burn Care Rehabil 2005; 26: 293-305. .
77. Ivan K, Ján D, Martin H, Katarína J et al. Plantago lanceolata L. water extract induces transition of fibroblasts into myofibroblasts and increases tensile strength of healing skin wounds. J Pharm Pharmacol. 2015 Jan;67(1):117-25. doi: 10.1111/jphp.12316. .

78. Yildizhan E, Ulger BV, Akkus M, Akinci D, Basol O. Comparison of topical sucralfate with dexpanthenol in rat wound model. *Int J Exp Path.* 2022;00:1–7. doi:10.1111/iep.12441. .
79. Walker HL, Mason AD Jr. A standard animal burn. *J Trauma.* 1968;8(6):1049-51, doi:10.1097/00005373-196811000-00006. .
80. Erdogan, M. A., & Yalcin, A. (2020). Protective effects of benfotiamine on irisin activity in methotrexate-induced liver injury in rats. *Archives of Medical Science,* 16(1), 205-211. .
81. Riccio R. Saccharide fraction from wheat, isolation process and field of use of the invention. United States Patent 2012 n. 9, 895, 392. .
82. Farinella Z, Morale MC, Agosta MR, Rizza V. Stimulation of cell division in mouse fibroblast line 3T3 by an extract derived from *triticum vulgare*. *Int J Tissue React.* 1986;8(4):337–342. .
83. Vanden Berghe DA, Yang QR, Tottè J, Vlietink AJ. Specific stimulation of human endothelial cells by *Triticum vulgare* extract and its biologically active fraction. *Phytother Res.* 1993;7:172–178. doi:10.1002/ptr.2650070216. .
84. Tito A, Minale M, Riccio S, Grieco F, Colucci MG, Apone F. A *Triticum vulgare* Extract Exhibits Regenerating Activity During the Wound Healing Process. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020 Jan 14;13:21-30. doi: 10.2147/CCID.S216391. PMID: 32021367; PMCID: P. .
85. DALAR, Abdullah; TÜRKER, Musa; KONCZAK, Izabela. Antioxidant capacity and phenolic constituents of *Malva neglecta* Wallr. and *Plantago lanceolata* L. from Eastern Anatolia Region of Turkey. *Journal of herbal medicine,* 2012, 2.2: 42-51. .
86. Gašpíerik F. Závrak menom fytoterapia. Bratislava: Genezis, 1999: 189. .
87. Gálvez M et al. Antioxidant activity of methanol extracts obtained from *Plantago* species. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 1927–1933. .
88. Chiang LC et al. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds in vitro. *Antiviral Res* 2002; 55: 53–62. .
89. Muc̣aji P et al. HPLC determination of antilipoxygenase activity of a water infusion of *Ligustrum vulgare* L. Leaves and some of its constituents. *Molecules* 2011; 16: 8198–8208. .

90. Abate, L., Bachheti, R. K., Tadesse, M. G., & Bachheti, A. (2022). Ethnobotanical Uses, Chemical Constituents, and Application of *Plantago lanceolata* L. *Journal of Chemistry*, 2022. .
91. AKBALIK C,KOA,FM,Şİ,&ÇFÇ. Bitlis Yöresinde Yetişen *Plantago lanceolata* (Yılan Otu) Bitkisinin Antioksidan ve Antimikrobiyal Özelliklerinin Araştırılması. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 10(2), 287-295. (2021).
92. Kültür S. Medicinal plants used in Kırklareli Province (Turkey). *J Ethnopharmacol.* 2007 May 4;111(2):341-64. doi: 10.1016/j.jep.2006.11.035. Epub 2006 Dec 12. PMID: 17257791. .
93. Tabata M, Sezik E, Honda G, Yes_ilada E, Fukui H, Goto K, Ikeshiro Y. Traditional medicine in Turkey. III. Folk medicine in East Anatolia, Van and Bitlis provinces. *Pharm Biology* 1994;32(1):3–12. .
94. Ivan Kováč a bJDumHKJVPPM. *Plantago lanceolata* L. water extract induces transition of fibroblasts into myofibroblasts and increases tensile strength of healing skin wounds. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2015, 67(1);: 117-125.
95. Kuranel, E. (2012). *Plantago lanceolata* bitkisinin yara iyileştirici özelliklerinin araştırılması (Master's thesis, İnönü Üniversitesi). .
96. Kuranel, E., Akkol, E. K., SÜNTAR, I., Gürsoy, Ş., Keleş, H., & Aktay, G. (2016). Investigating biological activity potential of *Plantago lanceolata* L. in healing of skin wounds by a preclinical research. *Turk J Pharm Sci*, 13(2), 135-144. .
97. Enoch, S. and Leaper, D. J. (2008). Basic science of wound healing. *Surgery*, 26, 31-37 Erişim 18 Mayıs 2012, Science Direct. .
98. Adetutu, A., Morgan, W. A. and Corcoran, O. (2011). Ethnopharmacological survey and in vitro evaluation of wound-healing plants used in South-western Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 50-56 Erişim 24 Ağustos 2012, Science Direct. .
99. Sanguigno L,MM,VE,AG,RR,C. Oligosaccharidic fractions derived from *Triticum vulgare* extract accelerate tissutal repairing processes in in vitro and in vivo models of skin lesions.. *Journal of ethnopharmacology*. 2015; 159(198-208).
100. Tito A MMRSGFCMAF. A *Triticum vulgare* extract exhibits regenerating activity during the wound healing process. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2020;(13): 21.

101. D'Agostino A PAFRGFMMSC. 2020 Molecular mechanisms at the basis of pharmaceutical grade *Triticum vulgare* extract efficacy in prompting keratinocytes healing. *Molecules*. 2020;(25(3)): 430.
102. Facchini G, da Silva GH, Pinheiro ALTA, Eberlin S. Comparative study to evaluate the wound healing efficacy of topical formulations containing *Triticum aestivum* L. (*Triticum vulgare*) in a native human skin model. *Surgical Cosmetic*. 2022;(1): 1.
103. Ozay Y GSGOEKMUCYZKA. Biochemical, histopathologic, and genotoxic effects of ethanol extract of *Salvia hypargeia* (Fisch. & Mey.) on incisional and excisional wounded diabetic rats. *Journal of Investigative Surgery*. 2021; 34(1): 7-19.
104. Akgül T,AA,KE,PO,AMvGC. Üretra çözümünü takip eden lokal krem uygulaması: Histopatolojik değerlendirme.. *Türk Üroloji Dergisi*. 2009;(35): 180-84.
105. Farahpour MR,AA,&NHI. Histological evaluation of *Plantago lanceolata* L. extract in accelerating wound healing. *Journal of Medicinal Plants Research*.. 2012; 6(34): 4844-4847.
106. Kurt B,BN,SM,AU,ÖTvÖİ. *Plantago lanceolata* L. ekstraktının fare modelinde tam kalınlıkta eksizyonel yara iyileşmesi üzerine etkileri.. *Biyoteknik ve Histokimya*. 2018; 93(4): 249-257.
107. Kämpfer H,PJ,&FS. Expressional regulation of angiopoietin-1 and-2 and the tie-1 and-2 receptor tyrosine kinases during cutaneous wound healing: a comparative study of normal and impaired repair.. *Laboratory investigation*. 2001; 81(3): 361-373.
108. Kurt B,BN,SM,AU,ÖT,&Öİ. Effects of *Plantago lanceolata* L. extract on full-thickness excisional wound healing in a mouse model.. *Biotechnic & Histochemistry*. 2018; 93 (4): 249-257.
109. USLU S,TC,&YM. The effect of plantago (*Plantago Lanceolata*) added into diets at specific proportions upon distribution of mast cells of digestive system organs in male quails Erkek bildircin rasyonlarına belirli oranlarda katılan sinir otunun (*Plantago Lanceolata*) sindi. *Ataturk Universitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2016; 11(1).