



T.C.
BURDUR MEHMETAKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARIN EKSİZYONEL YARA MODELİNDE SIĞIR
KOLOSTRUM BAZLI JELİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Veteriner Hekim Aybike ÖZBEYLİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ**

BURDUR-2025

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARIN EKSİZYONEL YARA MODELİNDE SIĞIR
KOLOSTRUM BAZLI JELİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Veteriner Hekim Aybike ÖZBEYLİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ

Bu araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 1094-YL-25 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2025

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Aybike ÖZBEYLİ tarafından *Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ* yönetiminde hazırlanan “*Ratların Eksizyonel Yara Modelinde Sığır Kolostrum Bazlı Jelin Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/07/2025

**Dr. Öğr. Üyesi Ferda
TURGUT**
Çukurova Üniversitesi
Ceyhan Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Harun
ÇINAR**
Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Cerrahi
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Latif Emrah
YANMAZ**
Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Cerrahi
Anabilim Dalı

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ramazan ADANIR
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve bu tez çalışması süresince beni sabırla yönlendiren, çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve deneyimleriyle yol gösteren, değerli vaktini ayırarak katkı sağlayan danışmanım Sayın Prof Dr. Latif Emrah YANMAZ'a en derin şükranlarımı sunarım. Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYLU, Sayın Doç. Dr. Yusuf Sinan ŞİRİN, Sayın Doç. Dr. Kürşad YİĞİTARSLAN, Sayın Doç. Dr. Özlem ŞENGÖZ ŞİRİN, Sayın Doç. Dr. Harun ÇINAR, Sayın Dr. Öğr Üyesi Mehmet Nur ÇETİN, Sayın Dr. Öğr Üyesi Doğukan POLAT, Sayın Öğr. Gör. Muhammed Yusuf ŞİRİN'e; tez kapsamında histopatoloji ve immunohistokimya analizlerini yapan hocam sayın Prof Dr. Özlem ÖZMEN'e ve Dr. Vet Hek Şerife AĞIRCA'ya, biyopsi örneklerinin alınmasındaki yardımları için Dr. Vet Hek Adem MİLLETSEVER'e, deney aşamasındaki katkı ve yardımları için Vet Hek Servet YALÇIN ve Vet Hek Oğuzcan ŞAHİN'e; eğitim hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen her daim yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

ETİK BEYAN

“ *Ratların Eksizyonel Yara Modelinde Sığır Kolostrum Bazlı Jelin Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi*” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Aybike ÖZBEYLİ

Tarih:

İmza:

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	<i>i</i>
KABUL ve ONAY	<i>ii</i>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
ETİK BEYAN	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>v</i>
ŞEKİLLER	<i>vi</i>
TABLolar	<i>ix</i>
SİMGE ve KISALTMALAR	<i>x</i>
ÖZET	<i>xii</i>
ABSTRACT	<i>xiii</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Derinin Anatomisi	3
2.1.1. Epidermis	3
2.1.2. Dermis	4
2.1.3. Subkütis	4
2.2. Yara İyileşmesi	5
2.2.1. Hemostazis	5
2.2.2. İnflamasyon Fazı	6
2.2.3. Prolifrasyon Fazı	8
2.2.4. Maturasyon ve Yeniden Şekillenme Fazı	10
2.3. Kolostrum	11
2.3.1. Kolostrumun İçeriği	12
2.3.2. Kolostrumun Kullanım Alanları	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Deney Hayvanları	18
3.2. Deney Modeli	18
3.3. Yara Alanı Ölçümleri	19
3.4. Histopatolojik Analizler	19
3.5. Picro Sirius Red Boyama	22
3.6. İmmünohistokimyasal Analizler	22
3.7. İstatiksel Analizler	24
4. BULGULAR	25
4.1. Makroskopik Bulgular	25
4.2. Histopatolojik Bulgular	27
4.3. Picro Sirius Red Bulguları	30
4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular	33
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	54

ŞEKİLLER

Şekil 4.1	NC (Negatif Kontrol) CG (Kolostrum Jel) ve BG (BepanJel) gruplarında yara iyileşme sürecinin 3, 7 ve 14. günlerde makroskopik karşılaştırması.	26
Şekil 4.2.	Deneyin 3. gününde defekt bölgesinin histopatolojik bulguları, genel görünüm üst sıra ve büyütülmüş görünüm (alt sıra). (A) NC (Negatif Kontrol) grubunda defekt alanında (ok) belirgin nekroz ve inflamasyon (ok başı), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda defekt alanında (ok) kabuk oluşumu, nekroz ve inflamasyonda (ok başı) azalma, (C) BG (Bepanjel) grubunda defekt alanında (ok) kabuk oluşumu ile nekroz ve inflamasyonda azalma (ok başı), HE, barlar =200µm (üst sıra) ve 50 µm (alt sıra).	27
Şekil 4.3.	Deneyin 7. gününde defekt alanının (kalın oklar) genel histopatolojik görünümü (üst sıra) ve büyütülmüş görünüm (alt sıra). (A) NC (Negatif kontrol) grubunda defekt alanında tam olarak epitelizasyonun şekillenmemişken anjiyogenez (ince ok) ve fibrozisin şekillenmeye başlaması, (B) CG (Kolostrum jel) grubunda kabuk oluşumu, anjiyogenez (ince ok) ve belirgin fibrozis oluşumu, (C) BG (BepanJel) grubunda kabuk oluşumu ile birlikte belirgin epitelizasyon, artmış fibrozis ve anjiyogenezis (ince ok), HE, barlar =200µm (üst sıra) ve 50 µm (alt sıra).	28
Şekil 4.4.	Deneyin 14. gününde defekt alanının (kalın oklar) genel histopatolojik görünümü (üst sıra) ve büyütülmüş görünüm (alt sıra) bulguları. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda defekt alanında kabuk oluşumu ve tam olmayan epitelizasyon ile orta düzeyde angiogenez (ince ok) ve fibrozis, (B) CG (Kolostrum jel) grubunda epitelizasyon tamamlanmış, angiogenez (ince ok) artmış ve fibrozis belirginleşmiş (C) BG (BepanJel) grubunda belirgin epitelizasyon, angiogenez (ince ok) ve fibrozis, HE, barlar =200µm (üst sıra) ve 50 µm (alt sıra).	29
Şekil 4.5.	Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde kollajen oluşumunun görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif kollajen oluşumu (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda hafif kollajen oluşumu (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda belirginleşmeye başlayan kollajen oluşumu (ok), Picro Sirius red boyaması, Barlar=200µm.	30
Şekil 4.6.	Deneyin 7. gününde defekt bölgesindeki kolajenin görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirginleşmeye başlayan kolajenin görünümü (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda belirginleşmiş kolajen oluşumu (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda belirginleşmiş ve artmış kolajen oluşumu (ok), Picro Sirius red boyaması, Barlar=200µm.	30
Şekil 4.7.	Deneyin 14. gününde defekt bölgesindeki kollajenin görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirginleşmiş kollajenin görünümü (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda belirginleşmiş	31

	ve artmış kollajen oluşumu (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda belirginleşmiş, artmış ve büyük ölçüde olgunlaşmış kollojen oluşumu (ok), Picro Sirius red boyaması, Barlar=200µm.	
Şekil 4.8.	Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde kaspaz-3 immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirgin ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.	33
Şekil 4.9.	Deneyin 7. gününde defekt bölgesinde kaspaz-3 immunohistokimyasal bulgularının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirgin ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.	33
Şekil 4.10.	Deneyin 14. gününde defekt bölgesinde kaspaz-3 immunohistokimyasal reaksiyonların görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirgin ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.	34
Şekil 4.11.	Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde TGF-α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.	34
Şekil 4.12.	Deneyin 7. gününde defekt bölgesinde TGF-α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.	35
Şekil 4.13.	Deneyin 14. gününde defekt bölgesinde TGF-α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.	35
Şekil 4.14.	Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde TNF-α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda orta düzeyde ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.	36
Şekil 4.15.	Deneyin 7. gününde defekt bölgesinde TNF-α	36

- immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda orta düzeyde ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.
- Şekil 4.16.** Deneyin 14. gününde defekt bölgesinde TNF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda orta düzeyde ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepaJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm. **37**
- Şekil 4.17.** Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde VEGF- β immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm. **37**
- Şekil 4.18.** Deneyin 7. gününde defekt bölgesinde VEGF- β immunoekspresyonlarının görünümü. (A) İzotonik grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) Kolostrum jel grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BepanGel grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm. **38**
- Şekil 4.19.** Deneyin 14. gününde defekt bölgesinde TGF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm. **38**

TABLÖLAR

Tablo 3.1.	Histopatolojik parametrelerin değerlendirme kriteri (Mehrabani ve ark., 2015).	21
Tablo 4.1.	Gruplara (NC: Negatif kontrol; CG: Kolostrum Jel; BG: BepanJel) göre yara iyileşme sürecinin 3, 7 ve 14. günlerde makroskopik karşılaştırılması.	25
Tablo 4.2.	Gruplara (NC: Negatif kontrol; CG: Kolostrum Jel; BG: BepanJel) göre 3., 7. ve 14. günlerde histopatolojik bulgular ve karşılaştırmaları.	32
Tablo 4.3.	Gruplara (NC: Negatif kontrol; CG: Kolostrum Jel; BG: BepanJel) göre 3., 7. ve 14. günlerde immünohistokimyasal bulguların değerleri ve karşılaştırmaları.	39

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
<	Küçüktür
±	Artı eksi
°C	Santigrat derece
α -La	Alfa-laktalbümin
β -Lg	Beta-laktoglobulin
BC	Sığır Kolostrumu
BTC	Betasellülin
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EMT	Epitelyal-mezenkimal Geçiş
FGF-1	Fibroblast Büyüme Faktörü 1
FGF-2	Fibroblast Büyüme Faktörü 2
GI	Gastrointestinal
IFN- γ	İnterferon-gamma
IGF-I	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGF-II	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
Ig	İmmünglobulin
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IgG1	İmmünglobulin G1
IgG2	İmmünglobulin G2
IgM	İmmünglobulin M
IL	İnterlökin
IL-1	İnterlökin-1
IL-1 β	İnterlökin-1-beta
IL-1ra	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
IL-6	İnterlökin-6
INF	İnterferon
La	Laktoperoksidaz
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
MGF-E8	Süt Yağı Globülü-Epidermal Büyüme Faktörü 8
MMP	Matriks Metalloproteinaz
NSAİİ	Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PRP	Prolinden Zengin Polipeptitler
TGF- α	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Alfa
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TGF- β 1	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1
TGF- β 2	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 2
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları)
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Ratların Eksizyonel Yara Modelinde Sığır Kolostrum Bazlı Jelin Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi

Bu çalışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan temin edilen 27 adet rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar her grupta 9 rat olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup NC negatif kontrol grubu olarak belirlendi ve %0,9'luk izotonik tuzlu su solüsyonu uygulandı. Grup CG tedavi grubu olarak değerlendirildi ve kolostrum bazlı jel (Vita-Enriched Colostrum Gel, Environ, Güney Afrika) uygulandı. Grup BG ise pozitif kontrol grubu olarak belirlendi ve BepanJel yara iyileştirici jel (BepanJel®, Bayer, İstanbul) uygulandı. Yaralara 14 gün boyunca günlük olarak tedavileri uygulandı ve pansuman yapıldı. Yara boyutları 3., 7. ve 14. günlerde ölçülerek makroskobik iyileşme değerlendirildi. Aynı günlerde yaralardan histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler için örnekler alındı. Özellikle 14. günde, CG ve BG gruplarında NC grubuna göre yara alanlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Histopatolojik değerlendirmede, CG ve BG gruplarında epitelizasyon, fibrozis ve anjiyogenez bulgularının daha belirgin olduğu, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun ise azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Picro Sirius Red boyamasında en olgun ve organize kolajen liflerinin BG grubunda yer aldığı, CG grubunda ise orta düzeyde kollajen birikiminin gözlemlendiği saptandı. İmmünohistokimyasal analizlerde, NC grubuna göre CG grubunda Caspase-3 ve TNF- α ekspresyonlarının azaldığı, TGF- α ve VEGF ekspresyonlarının ise arttığı gözlemlendi. BG grubunda ise, Caspase-3 ve TNF- α ekspresyonlarındaki azalma ile TGF- α ve VEGF ekspresyonlarındaki artışın hem NC grubuna hem de CG grubuna kıyasla daha belirgin olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada elde edilen makroskobik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular, CG grubunun yara iyileşme sürecinde anlamlı düzeyde olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Kolostrum, Yara İyileşmesi, rat

ABSTRACT

Determination of the Effects of Bovine Colostrum-Based Gel on Wound Healing in the Excisional Wound Model of Rats

This study was conducted on 27 rats obtained from the Local Ethics Committee for Animal Experiments at Burdur Mehmet Akif Ersoy University. The rats were randomly divided into three groups, with nine rats in each group. Group NC was designated as the negative control group and administered a 0.9% isotonic saline solution. Group CG was evaluated as the treatment group and was administered a colostrum-based gel (Vita-Enriched Colostrum Gel, Environ, South Africa). Group BG was designated as the positive control group and was administered BepanJel wound healing gel (BepanJel®, Bayer, Istanbul). The treatments were applied daily to the wounds for 14 days, and dressings were applied. Wound sizes were measured on days 3, 7, and 14 to assess macroscopic healing. On the same days, samples were taken from the wounds for histopathological and immunohistochemical analyses. Notably, on day 14, the wound surface areas in the CG and BG groups were found to be significantly lower than those in the NC group ($p < 0.05$). In the histopathological evaluation, it was observed that epithelialization, fibrosis, and angiogenesis findings were more pronounced in the CG and BG groups, while inflammatory cell infiltration was reduced ($p < 0.05$). Picro Sirius Red staining revealed that the most mature and organized collagen fibers were present in the BG group, while moderate collagen accumulation was observed in the CG group. In immunohistochemical analyses, it was observed that Caspase-3 and TNF- α expression decreased in the CG group compared to the NC group, while TGF- α and VEGF expression increased. In the BG group, the decrease in Caspase-3 and TNF- α expression and the increase in TGF- α and VEGF expression were found to be more pronounced compared to both the NC and CG groups. The macroscopic, histopathological, and immunohistochemical findings obtained in this study demonstrated that the CG group exhibited significant and multifaceted positive effects on the wound healing process.

Keywords: Colostrum, Wound healing, Rat

1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi, deri veya organ yapılarının hasar görmesi veya tahrip olmasıyla başlayan ve çeşitli hücrelerin koordineli katılımıyla ilerleyen dinamik ve karmaşık bir doğal süreçtir (Özaydın & Aydın, 2023). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, yara iyileşmesinin gecikmesine bağlı komplikasyonlar her yıl yaklaşık beş milyon kişinin ölümüne neden olmakta ve bu da etkili ve erişilebilir tedavi stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır (Cedillo-Cortezano et al., 2024). Geleneksel tıp, küresel sağlık sistemlerinin ayrılmaz bir parçası olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, küresel nüfusun %80'i birincil sağlık hizmetleri için geleneksel tedavilere güvenmektedir (Cedillo-Cortezano ve ark., 2024; Dorai, 2012). Yara onarımını desteklemek amacıyla, tedavi edici özellik taşıyan doğal bileşiklere olan ilgi artmakta ve bu bileşikler birincil ya da tamamlayıcı tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedir (Pereira & Bartolo, 2016).

Sığır kolostrumu (BC), doğumdan kısa süre sonra inekler tarafından üretilen besin açısından zengin bir salgıdır ve immünoglobulinler, antimikrobiyal peptitler ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere çok çeşitli biyoaktif moleküller içerir. Bu büyüme faktörleri, granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırarak, epitel proliferasyonunu destekleyerek, enflamasyonu düzenleyerek ve doku yeniden şekillenmesini artırarak yara iyileşmesinde hayati bir rol oynar (Playford & Weiser, 2023; Yalcintas ve ark., 2024). BC, hem immünomodülatör hem de rejeneratif etkilere sahiptir; yara iyileşmesinin erken aşamasında bağışıklık hücrelerinin toplanmasını teşvik ederken, sonraki aşamalarda doku rejenerasyonunu ve inflamasyonun giderilmesini destekler (Andasari ve ark., 2018; Gartner ve ark., 1992; Yalcintas ve ark., 2024). Önceki çalışmalar, BC'nin tek başına veya kurkumin veya bal ile birlikte kullanıldığında, daha hızlı granülasyon dokusu oluşumunu teşvik ederek ve iyileşme süresini kısaltarak yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir (Sakhibalan ve ark., 2022; Tanideh ve ark., 2016; Kshirsagar ve ark., 2015).

Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda eksizyonel yara modelinde sığır kolostrum bazlı jelin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu çalışmanın hipotezi, sığır kolostrumu bazlı jel uygulamasının yara iyileşmesini önemli ölçüde hızlandıracağı ve doku rejenerasyonunu arttıracacağı yönündedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Anatomisi

Vücut örtü sistemi hem insanlarda hem de hayvanlarda vücudun en büyük organ sistemidir ve çevreye karşı bir bariyer görevi görür. Deri, dış etkenlere karşı fiziksel bir bariyer görevi görenin ötesinde vücudun çevredeki mekanik, kimyasal, fiziksel ve biyolojik faktörlere karşı korunması, basınç, ağrı, sıcak ve soğukun algılanması, su, elektrolitler, vitaminler ve yağın depolanması ve atılması, termoregülasyon, immünolojik savunma gibi birçok işlevi yerine getirir. Aynı zamanda farklı bölgesel gereksinimleri nedeniyle (örneğin kulaklar, göz kapakları, dudaklar, prepusyum, nazal planum, ayak pedleri ve pençeler), özelleşmiş yapılar ve işlevler de kazanmıştır (Espedale ve Santoro, 2021; Reese ve ark., 2004).

Memeli vücut örtü sistemi temel olarak üç katmandan oluşur; bunlar epidermis, dermis ve subkutistir (Espedale ve Santoro, 2021). Evrimsel gelişimi sırasında, vücut örtü sistemi kompleks işlevine uyum sağlamak için epidermis, dermis ve subkutisin dışında çeşitli özelleşmiş yapılar geliştirmiştir bunlar; deri bezleri, ayak yastıkları tırnaklar ve boynuzlardır (Reese ve ark., 2004).

2.1.1. Epidermis

Derinin en dış tabakası veya epidermis, bazal membranın üzerinde yer alan çok katlı yassı bir epiteldir. Epidermis tipik olarak beş katmandan oluşur ve katmanları en içten en dışa doğru; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum ve stratum corneumdur (Espedale ve Santoro, 2021; Hamm, 2015; Reese ve ark., 2004). Epidermin kalınlığı vücut bölgeleri arasında önemli farklılıklar gösterir. Kıllı deride ince iken (10-100 µm), kılsız deride (örneğin planum nasale) on ila yirmi kat daha kalındır. En kalın epidermis, epidermin kornifikasyonunun boynuz oluşumuyla sonuçlandığı dijital pedlerde ve toynakta bulunur (Reese ve ark., 2004). Epidermal katmanları oluşturan hücre tipleri keratinositler, melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleridir. Keratinositler epidermal katmanı oluşturan birincil (%85) hücrelerdir (Espedale ve

Santoro, 2021; Hamm, 2015; Reese ve ark., 2004). Keratinositler stratum basale'de mitotik olarak aktiftir, ancak tabakalaşma olarak tanımlanan bir süreçle, avasküler stratum spinosum'a doğru göç ederler. Bazal tabakadan yüzeye doğru ilerlerken keratinositler, son ürünü ölü kornifiye hücre olan bir dizi farklılaşma sürecinden (keratinleşme ve kornifikasyon) geçer. Dış stratum corneum'a ulaştıklarında keratinositler korneosit olarak adlandırılır. Keratinositler derinin dış koruyucu tabakasını oluşturan ölü yassı hücrelerdir (Hamm, 2015; Reese ve ark., 2004).

2.1.2. Dermis

Dermis derinin iç tabakasıdır ve bağ dokusu yapısındadır epidermisi subkutan dokuya bağlar. Vücudun şeklini korumak, hareketle ilişkili stresleri absorbe etmek, hücre büyümesini, yara iyileşmesini, vücut ısını ve vücut duyularını düzenlemek ve vücutta su depolanmasına katkıda bulunmak gibi birçok işlevi vardır (Espedale ve Santoro, 2021; Hamm, 2015). Çözünbilir polimerler (glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar), enflamatuar araçlar, sitokinler ve büyüme faktörlerinden oluşan bir matris içinde birbirine karışmış çözünmeyen liflerden (kolajen ve elastik lifler) oluşur (Espedale ve Santoro, 2021). Dermis retiküler tabaka ve papiller tabaka olarak ikiye ayrılır. Yoğun retiküler tabaka lif bakımından zengin, hücre bakımından fakirdir ve doğrudan subkütis üzerinde yer alır. Papiller tabaka epidermin altında yer alır ve kan damarları ve hücreler açısından zengindir (Reese ve ark., 2004).

2.1.3. Subkütis

Subkütis, deri ile yüzeysel fasya arasındaki gevşek bağ doku tabakasıdır ve deriyi alttaki yapılara bağlar. Subkütis, beyaz yağ ile karışmış gevşek bağ dokusundan oluşur. Yağ, soğuğa karşı koruma, enerji depose, dolgu görevi görür ve derinin altta yatan yapılar üzerinde serbestçe hareket etmesini sağlayarak kas ve eklem hareketlerini kolaylaştırır (Hamm, 2015; Reese ve ark., 2004).

2.2.Yara İyileşmesi

Yara, fiziksel, kimyasal, termal, mikrobik veya immünolojik faktörler nedeniyle oluşabilen, canlı dokunun hücresel, anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır (Özaydın ve Aydın 2023). Yaralar bir hastalık sürecinin parçası olarak ortaya çıkabileceği gibi kaza sonucu veya kasıtlı olarak da oluşabilir. Yaralanma anında, doku bütünlüğünü yeniden sağlamak amacıyla çok sayıda hücresel ve hücre dışı yol aktive edilir (Singh ve ark., 2017). Yara iyileşmesinin başlıca hücresel bileşenleri arasında trombositler, nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar, keratinositler ve daha az oranda lenfositler vardır (Stanley ve Kornell, 2018). Ayrıca sürecin her aşamasında büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler gibi yara iyileşmesinin aracıları da yer alır. Yara iyileşmesi 4 aşamadan oluşur bunlar hemostazis, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon aşamasıdır. Yaralarda, bir önceki aşama tamamlanmış olsa bile, iyileşmenin birden fazla aşaması aynı anda gerçekleşebilir (Özaydın ve Aydın 2023)

2.2.1. Hemostazis

Yaralanmanın ardından vücudun ilk tepkisi kan kaybını önlemek ve hemostazı teşvik etmektir (Singh ve ark. 2017; Stanley ve Kornell, 2018). Hemostaz, yara iyileşmesinin ilk aşamasıdır ve yara oluşumundan sonra dakikalar içinde gerçekleşir. Hemostaz 3 adımda gerçekleşir bunlar: vazokonstriksiyon, trombosit tıkaçı oluşumu ve fibrin tıkaçı oluşumu ile pıhtılaşma kaskadının aktivasyonudur. Bu aşamada birçok ekstrinsik ve intrinsik pıhtılaşma faktörü aktive olur, bu da degranülasyona ve pıhtı oluşumuna yardımcı olabilecek kemotaktik faktörlerin (kemokin) ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar (Gantwerker ve ark. 2012; Hosgood, 2017; Özaydın ve Aydın 2023; Verma ve ark. 2019).

Yaradaki vasküler endotel bozuldukça, endotel hücreleri endotelin salgılar, bu da epinefrin, norepinefrin ve prostaglandinler gibi diğer araçlarla birlikte yoğun lokal arteriyoller ve kapiller vazokonstriksiyonu başlatır (Stanley ve Kornell, 2018). Bu refleks vazokonstriksiyon, yaralanma çapı 5 mm'ye kadar olan arteriyollerden kanamayı önleyecek kadar güçlüdür, ancak bu sadece yaralanma transvers bir

düzlemdeyse gerçekleşebilir. Vazokonstriksiyon sadece 5-10 dakika sürer, bu süreden sonra hipoksi ve asidoz pasif gevşemeye neden olur. Vazokonstirksiyon esnasında trombosit tıkaçı oluşmuştur (Hosgood, 2017; Singh ve ark. 2017; Stanley ve Kornell, 2018).

Daha sonra kan damarları genişler ve intravasküler sıvı ve hücreler damar duvarlarından damar dışı boşluğa geçer. Vazodilatasyona doku hasarıyla aktive olan lokal mast hücrelerinden salınan histamin aracılık eder. Araşidonik yolaktan prostaglandinler, koagülasyon kaskadından kininler ve kompleman faktörleri de vazodilatasyona katkıda bulunur. Endotel hasarı doku faktörünün (doku tromboplastini, faktör III) açığa çıkmasına ve çözünebilir fibrinojenin çözünmez fibrin lifleri ağına dönüştüğü intrinsik pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna neden olur. Aktive olmuş trombositler, kırmızı kan hücreleri, sıvı ve fibrinden oluşan kombinasyon, yara defekti içinde fibrin tıkaçı oluşturur (Hosgood, 2017).

2.2.2. İnflamasyon Fazı

İnflamasyon, dokunun hasar alması ile başlayan koruyucu bir doku yanıtıdır. Bu faz, vasküler geçirgenliğin artması, dolaşım hücrelerinin kemotaksisi, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı ve hücre aktivasyonu (makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve fibroblastlar) ile karakterizedir (MacPhail, 2013). Yara iyileşmesinin bu aşamasının temel amacı enfeksiyonun önlemesidir (Singh ve ark. 2017).

Dilate damarlardan yaraya ilk lökosit göçü büyük ölçüde nötrofillerden oluşur. Nötrofiller ilk 3 gün boyunca yaradaki en baskın hücreler olup pik seviyeye 24-48 saat içinde ulaşırlar (Hosgood, 2017; Stanley ve Kornell, 2018). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), İnterlökin-1 (IL-1), Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), kompleman faktörleri C3a ve C5a ve lökotrien B4 dahil olmak üzere çok sayıda faktör nötrofil marjinasyonunu, yapışmasını ve kemoatraksiyonunu teşvik eder (Stanley ve Kornell, 2018). Nötrofiller tarafından nekrotik dokuyu parçalamak amacıyla salınan proteinazlar da yaraya nötrofil göçünü artırarak kemotaktran görevi görür (Pavletic, 2010; Hosgood, 2017). Nötrofiller bakterileri ve hücre dışı kalıntıları fagosite ederek yaradan uzaklaştırır. Nötrofiller, bakterileri

öldürmek ve bakteriyel makromolekülleri, denatüre ekstraselüler matriksi ve hasarlı hücreleri yok etmek için nitrik oksit gibi toksik oksijen türlerini serbest bırakır. Nitrik oksit, erken enflamatuvar fazda vazodilatasyonun ve vasküler geçirgenliğin artmasının önemli bir aracıdır. Nötrofil aynı zamanda interlökinler ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi pro-enflamatuvar mediatörlerin de kaynağıdır (Hosgood, 2017; Pavletic, 2010). Enfeksiyon mevcut olmadığı sürece, nötrofiller iyileşme süreci için gerekli değildir (Pavletic, 2010). Nötrofiller görevlerini tamamladıklarında ya apoptozise uğrarlar ya yara yüzeyinden sıyrılırlar ya da makrofajlar tarafından fagosite edilirler (Singh ve ark., 2017).

Yara oluşumundan 48 saat sonra, komşu kan damarlarından gelen ve lezyon bölgesine sızan monositlerin göçü yoğunlaşır (Gonzalez ve ark., 2016) yara bölgesine ulaşan monositler, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), TGF- β ve diğer sitokinler tarafından kontrol edilen makrofajlara dönüşür (Özaydın ve Aydın, 2023). Makrofajlar, yaralanmadan 48-72 saat sonra yarada en yüksek konsantrasyona ulaşan çok daha büyük fagositik hücrelerdir (Singh ve ark. 2017). Makrofajlar onarımda çok önemli bir rol oynar; bakteriyel fagositozu kolaylaştırmanın yanı sıra, sitokinlerin ve pro-anjiyojenik, enflamatuvar ve fibrojenik faktörlerin ve serbest radikallerin üretimi ve salınımı işlevlerini yerine getirerek fibrin pıhtının çözünmesi, anjiyogenez ve fibroplazi gibi süreçlerde yer alırlar (Gonzalez ve ark., 2016; Özaydın ve Aydın, 2023). Makrofajlar, enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde, anjiyogenezin uyarılmasında ve granülasyon dokusu oluşumunun artırılmasında önemli olan TGF- β ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörlerini salgırlar (Gonzalez ve ark., 2016; Singh ve ark., 2017). Ayrıca proteazlar (kolajenaz, elastaz ve plazminojen aktivatörü dahil) salgılayarak yaranın debridmanını kolaylaştırırlar (Pavletic, 2010).

Erken enflamasyonda baskın hücre tipi nötrofiller olsa da, varlıkları kısa sürelidir ve daha eski yaralarda monositler baskındır. Yaradaki monosit konsantrasyonu 48-72 saatte zirve yapar ancak hücreler haftalarca yarada kalabilir (Hosgood, 2017). Geç enflamatuvar fazda, genellikle yaklaşık 3 ila 5 günde, IL-1 tarafından önemli sayıda lenfosit de yaraya çekilir. Lenfositlerin hücre dışı matris iskelesi üretimi ve kolajen yeniden şekillenmesi yoluyla yara iyileşmesi

düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Singh ve ark., 2017; Stanley ve Kornell, 2018).

Yara iyileşmesinin enflamatuar fazı, ihtiyaç duyulduğu sürece devam edecek ve yaradaki tüm aşırı bakteri ve döküntülerin temizlenmesini sağlayacaktır. Ancak uzun süreli enflamasyon geniş doku hasarına, proliferasyonun gecikmesine ve kronik yara oluşumuna yol açabilir (Singh ve ark., 2017).

2.2.3. Proliferasyon Fazı

Yaradaki enflamatuar hücrelerin sayısı azaldığında, proliferasyon süreci başlar; ancak monositlerin yaraya göçü ve makrofajlara aktivasyonu devam eder (Özaydın ve Aydın, 2023). Proliferatif evrenin amacı, keratinositleri aktive etmek için canlı bir epitelyal bariyer oluşturarak lezyonlu doku alanını kontraksiyon ve fibroplazi ile azaltmaktır ve bu süreç yaralanma sonrası 2 ila 3. günlerde başlayarak 2-4 hafta kadar devam eder (Özaydın ve Aydın, 2023; Gonzalez ve ark., 2016). Proliferatif faz anjiyogenez, fibroplazi, kontraksiyon ve epitelizasyon ile karakterizedir. Proliferatif faz sırasında granülasyon dokusunun ortaya çıkması nedeniyle yaranın makroskopik görünümü önemli ölçüde değişir. Proliferatif fazın süresi, yaranın boyutu ve anatomik konumunun yanı sıra hayvanın yaşı ve sağlığına bağlı olarak daha uzun olabilir. Proliferatif fazın baskın hücre tipleri arasında makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epitel hücreleri yer alır (Stanley ve Kornell, 2018).

Anjiyogenez, kılcal damarlar şeklinde oluşan ve yarayı çevreleyen mevcut vaskülatürden ortaya çıkan yeni kan damarlarının oluşumudur (Stanley ve Kornell, 2018). Anjiyogenez, endotelyal hücre proliferasyonu, bazal membranın yırtılması ve yeniden düzenlenmesi, tübüler yapılarda göç ve birleşme ve perivasküler hücrelerin aktivasyonunun artmasını içeren koordineli bir süreçtir (Gonzalez ve ark., 2016).

Fibroblastlar, trombosit ve makrofajlardan gelen PDGF, TGF- β ve EGF'ye yanıt olarak yara oluşumundan sonra 3 ila 5 gün içinde komşu bağ dokular içindeki inaktif mezenkimal hücrelerden farklılaşır (Stanley ve Kornell, 2018). Üçüncü günde

yara, hücre dışı matris proteinlerini (hyaluronan, fibronektinler ve proteoglikanlar) bırakan ve daha sonra kolajen ve fibronektin üreten fibroblastlar açısından zengin hale gelir. Yara yerinde pıhtının yerini alan pembe, vasküler, fibröz doku granülasyon dokusu olarak adlandırılır. Bu doku, yarasız dokuda görülenden farklı bir kolajen yelpazesinden (daha yüksek oranda tip 3 kolajen) oluşur. Yeterli matris oluşturulduktan sonra fibroblastlar miyofibroblast fenotipine dönüşür ve psödopodia geliştirir. Bu da fibronektin ve kolajen proteinlerine bağlanmalarını ve yaranın kasılmasına yardımcı olmalarını sağlar. Miyofibroblastlar ayrıca matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesine aracılık ederek anjiyogenezi teşvik eder. (Singh ve ark., 2017)

Fibroblastlar tarafından sentezlenen kolajenler, nihai hücre dışı matrisin önemli bir bileşenidir ve kolajen sentezi, yara iyileşmesinin proliferatif ve yeniden şekillenme aşamalarında önemli rol oynarlar (Stanley ve Kornell, 2018). Net kolajen sentezi, iyileşmenin proliferatif ve olgunlaşma evrelerini kapsayacak şekilde, yaradan sonra en az 4-5 hafta boyunca artmaya devam eder. Artan kolajen birikimi, artan fibroblast sayısına ve her hücreden artan kolajen birikimine bağlıdır. İlerleyen epitel hücrelerindeki ve komşu fibroblastlardaki kolajenaz aktivitesi kolajen birikiminin kontrolünde önemlidir (Pavletic, 2010). Bağ dokularına bütünlük ve güç sağlayan 20'den fazla farklı kolajen tipi vardır; I'den V'e kadar olan tipler en yaygın olanlarıdır. Yaralanmamış dermis %80 tip I ve %20 tip III kolajen içerir, ancak tip III kolajen üretimi yara iyileşmesinin ilk zamanlarında baskındır (Stanley ve Kornell, 2018).

Epitel hücreleri, yaralanmadan çok kısa bir süre sonra yaranın kenarlarından göç ederek yarayı tam bir hücre tabakası kaplayana kadar alttaki matrikse yapışır. Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) olarak adlandırılan embriyolojik bir süreç, epitel hücrelerinin hareket kabiliyeti kazanmasına ve yara yüzeyi boyunca ilerlemesine olanak tanır. Primer olarak kapanan yaralarda bu aşama 24 saat içinde tamamlanabilir. Sitokin konsantrasyonundaki değişiklikler, epitel hücre seviyelerini yeniden kazandırmak ve yara onarımını tamamlamak için epitel hücrelerinin hareketli bir fenotipten proliferatif bir fenotipe geçmesine neden olur. Sekonder iyileşen yaralarda, epitel hücrelerinden yoksun alan geniş olabilir ve epitelizeasyonun

tamamlanabilmesi için yaranın önemli ölçüde büzülmesi gerekir (Singh ve ark., 2017).

Makrofajlar, fibroblastlar, kolajen, hyaluronik asit ve diğer matris bileşenlerini içeren yeni damarlanmış hücre dışı matrisin parlak kırmızı makroskopik görünümü, yara iyileşmesinin proliferatif fazının karakteristiğidir ve granülasyon dokusu olarak adlandırılır. Yaralanmayı takip eden ilk haftanın sonunda ortaya çıkması sağlıklı iyileşme dokusunun bir işaretidir (Stanley ve Kornell, 2018).

Granülasyon dokusu oluştuktan kısa bir süre sonra, toplam açık yara alanı küçülmeye başlar (Stanley ve Kornell, 2018). Yaralanmadan yaklaşık yedi gün sonra, yara miyofibroblastların aracılığı ile kasılmaya başlar. Aktin ve miyozin arasındaki etkileşimler hücre gövdelerini birbirine yaklaştırarak iyileşmesi gereken doku alanını azaltır. Kasılma günde 0,75 mm oranında gerçekleşebilir ve bu da yara izlerinin kısılmasına neden olur. Bu, yara şekli de dahil olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenir; doğrusal yaralar en hızlı, dairesel yaralar ise en yavaş kasılır. İyileşmenin bu aşamasındaki bozukluklar deformiteye ve kontraktür oluşumuna yol açabilir (Singh ve ark., 2017).

2.2.4. Maturasyon ve Yeniden Şekillenme Fazı

Yara onarımının son aşaması olan matürasyon ve yeniden şekillenme evresi, lezyonun başlangıcından iki ila üç hafta sonra başlar ve bir yıl veya daha uzun süre devam edebilir (Stanley ve Kornell, 2018). Yeniden şekillenme aşamasının temel amacı, hücre dışı matrisin yeniden düzenlenmesi, bozulması ve yeniden sentezlenmesi yoluyla yaranın maksimum gerilme mukavemetine ulaşmasıdır. Lezyonun iyileşmesinin bu son aşamasında, normal doku yapısını geri kazanma girişimi gerçekleşir ve granülasyon dokusu kademeli olarak yeniden şekillenerek daha az hücresel ve vasküler olan ve kolajen lif konsantrasyonunda aşamalı bir artış gösteren skar dokusu oluşturur (Gonzalez ve ark. 2016). Hyaluronik asit ve fibronektin parçalanır ve kolajen içeriği artar; böylece ekstraselüler matriks boyunca hücresel göç kabiliyeti azalır. Genç fibroblastlar tarafından üretilen ve erken granülasyon dokusunda bulunan tip III kolajen, daha yoğun glikozillenmiş ve daha

ince kolajen fibrilleriyle ilişkilidir; bu nedenle bu matris nispeten zayıftır. Ancak birkaç hafta içinde tip I kolajen baskın hale gelir ve yara yeniden şekillendikçe nihai yara yalnızca %10 oranında tip III kolajen içerir. Kolajen bileşimi değiştikçe sertlik artar ve matris daha katı hale gelir; ancak yara hiçbir zaman doğal dokunun orijinal gerilme mukavemetine veya viskoelastik özelliklerine ulaşamaz (Stanley ve Kornell, 2018). Yara mukavemetindeki en hızlı artış, kolajen yarada hızla biriktiği için yaralanmadan sonraki 7 ila 14 gün arasında gerçekleşir. Yaralar, yaralanmadan sonraki ilk 3 hafta içinde nihai güçlerinin yalnızca yaklaşık %20'sini, 3 ay içinde orijinal gerilme gücünün %50'sini kazanır (MacPhail, 2013; Singh ve ark., 2017). Daha sonra yara gücünde daha yavaş bir artış meydana gelir, ancak yaralarda normal doku gücü asla geri kazanılmaz; orijinal gücün yalnızca %80'i geri kazanılabilir (MacPhail, 2013). Olgunlaşma ve yeniden şekillenme süreçleri sırasında, kan damarlarının, fibroblastların ve enflamatuar hücrelerin çoğu, göç süreçleri, apoptoz veya diğer bilinmeyen hücre ölüm mekanizmaları nedeniyle yara bölgesinden kaybolur. Bu durum, hücre sayısı azalmış bir yara izinin oluşmasına yol açar (Gonzalez ve ark., 2016). Yara izi olgunlaştıkça damarlanma seviyesi azalır ve yara izi zamanla kırmızıdan pembeye ve griye döner (Singh ve ark., 2017).

2.3. Kolostrum

İlk süt olarak adlandırılan kolostrum doğumun hemen ardından üretilen ilk süttür ve bileşimi laktasyonun ilerleyen dönemlerinde üretilen süttten belirgin şekilde farklıdır (Kazimierska ve ark., 2024; Rathe ve ark., 2014). Bu sıvı, memeli yenidoğanlarının bakımı için evrimleşmiştir ve yenidoğan döneminde ilk immünolojik savunmanın yanı sıra yenidoğan gastrointestinal (GI) sisteminin büyümesine, gelişmesine, olgunlaşmasına ve bütünlüğüne önemli ölçüde katkıda bulunduğu inanılmaktadır (Rathe ve ark., 2014). Kolostrum, yeni doğan memelilerin sağlığı ve gelişimi için gerekli olan yenidoğana fayda sağlayan temel besin maddeleri, bağışıklık faktörleri ve oligosakkaritlerin bileşimi açısından benzersiz bir özelliğe sahiptir (Arslan ve ark., 2021; Yalçıntaş ve ark., 2024). Olgun süt içeriğine kıyasla yağ, protein, peptit, protein olmayan azot, kül, vitamin, mineral, hormon, büyüme faktörleri, sitokin ve immünoglobulin seviyeleri oldukça yüksektir ve laktoz içeriği daha düşüktür (Arslan ve ark., 2021; Bolat ve ark., 2024).

2.3.1. Kolostrumun İçeriği

Sığır kolostrumu, olgun sütle neredeyse aynı içeriğe sahip olsa da içerdiği makro besin profili, büyüme faktörleri, immünoglobulinler ve diğer bağışıklık faktörleri olgun sütten belirgin şekilde farklıdır (Playford ve Weiser, 2021). Genel olarak kolostrum, olgun süt içeriğine kıyasla daha fazla yağ, protein, peptit, protein olmayan nitrojen, kl, vitamin ve mineral, hormon, büyüme faktörleri, sitokinler, nükleotitler ve daha az miktarda da laktoz içerir. Kolostrum içeriğindeki bu maddelerin konsantrasyonu, içerdiği laktoz haricinde laktasyonun ilk 3 gününde giderek azalır (Arslan ve ark., 2021).

Sığır kolostrumu, olgun süte kıyasla daha yüksek oranda yağ içerir ve bu yağın büyük bir kısmı süt yağı globllerinden oluşur (Arslan ve ark., 2021; Playford ve Weiser, 2021; Puppel ve ark., 2019). Yağ asidi kompozisyonu açısından palmitik ve oleik asitler başlıca bileşenlerdir. Ayrıca, kolostrumun palmitik, palmitoleik ve miristik asitler bakımından olgun süte göre daha zengin olduğu bildirilmiştir (Poonia ve Shiva, 2022; Arslan ve ark., 2021; O'Callaghan ve ark., 2020).

Kolostrumda bulunan başlıca karbonhidratlar laktoz, oligosakkaritler, glikolipidler ve glikoproteinlerdir (Playford ve Weiser, 2021). Yaklaşık %2,5 konsantrasyonla en baskın karbonhidrat laktozdur ve temel enerji kaynağıdır (Poonia ve Shiva, 2022; Puppel ve ark., 2019). Ancak, laktoz düzeyi kolostrumda, olgun sütte bulunandan daha düşüktür (Poonia ve Shiva, 2022).

Kolostrum içerdiği yüksek immünoglobülin ve kazein seviyeleri nedeniyle olgun süte göre daha yüksek protein içeriğine sahiptir. Kolostrum proteini yüksek kalitededir ve biyolojik titresi 80'in üzerindedir, bu da yeni doğanlarda bağışıklık sisteminin inşası için büyük önem taşır (Zhou ve ark., 2023). Kolostrumun içerdiği proteinler, çözünür peynir altı suyu proteinleri ve çözünmeyen kazeinler olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (Playford ve Weiser, 2021). Bu proteinler arasında kazein hem süt hem de kolostrumdaki en baskın proteindir ve anneden yavruya amino asit taşınmasında önemli rol oynar (Kazimierska ve ark., 2024; Mehra ve ark., 2021; Playford ve Weiser, 2021). Peynir altı suyu proteinleri ise antioksidan, bağışıklık

sistemini destekleyici ve anti-enflamatuar özellikleri sayesinde yenidoğanın korunmasında önemli işlevler üstlenir (Kazimierska ve ark., 2024). Bu grupta immünoglobulinler, laktoferrin, α -laktalbümin, β -laktoglobulin, laktoperoksidaz ve çeşitli büyüme faktörleri yer alır (Playford ve Weiser, 2021; Hurley ve Theil, 2011). α -Laktalbümin, sığır kolostrumunda yüksek oranda bulunur ve esansiyel amino asit içeriğiyle dikkat çeker (Playford ve Weiser, 2021). Laktoferrin, demir bağlama kapasitesi sayesinde bakteriyostatik etki gösterir ve bunun yanında antifungal, antiviral, antiparazitik, antitümör ve immünmodülatör özelliklere sahiptir (Arslan ve ark., 2021; Poonia ve Shiva, 2022; Puppel ve ark., 2019). α -Laktalbümin ve β -laktoglobulin konsantrasyonları kolostrumda, olgun süte kıyasla daha yüksektir (Poonia ve Shiva, 2022). Ayrıca, α -Laktalbüminin antibakteriyel, antikarsinojenik, antidepresan ve antiviral etkileri bulunduğu bildirilmiştir (Umar ve ark., 2024). Laktoperoksidaz ise tiyosiyanatın oksidasyonunu katalize ederek antimikrobiyal bileşiklerin oluşumunu sağlar ve kolostrumda önemli bir antibakteriyel enzim olarak rol alır (Poonia ve Shiva, 2022; Puppel ve ark., 2019; Umar ve ark., 2024).

Sığır kolostrumu; A, E, D, K gibi yağda çözünen vitaminler ile C vitamini ve B-kompleks vitaminleri gibi suda çözünen vitaminler açısından da oldukça zengindir ve olgun süte göre daha yüksek konsantrasyonlarda içerir. Bu vitaminler antioksidan aktivite ve kemik büyümesi dahil olmak üzere çeşitli metabolik mekanizmalarda önemli rol oynarlar (Arslan ve ark., 2021; Bolat ve ark., 2024; Playford ve Weiser 2021; Poonia ve Shiva 2022). Kolostrum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko, bakır, demir, manganez ve selenyum gibi temel mineraller açısından da oldukça zengindir (Playford ve Weiser, 2021). Özellikle kalsiyum, kemik ve diş gelişimi için hayati öneme sahiptir. Fosfor ise metabolik süreçler, iskelet dokusunun gelişimi, enerji kullanımı ve protein sentezi açısından kritik bir mineraldir (Arslan ve ark., 2021).

İmmünoglobulinler (Ig), süt ve kolostrumda bulunan immünolojik aktivitenin temel bileşenlerindendir (Hurley ve Theil, 2011). İnek kolostrumunda en önemli Ig'ler IgG (IgG1 ve IgG2 alt tipleriyle), IgA ve IgM'dir. IgG, sığır kolostrumunun ana bileşenidir ve toplam Ig konsantrasyonunun %85 ila 95'ini oluşturur (Ahmann ve ark., 2021; Elfstrand ve ark., 2002). İnsanlardan farklı olarak ineklerde Ig'ler

plasenta bariyerini geçemez; dolayısıyla buzağının bağışıklık kazanımı, yalnızca tükettiği kolostrum aracılığıyla gerçekleşir (Ahmann ve ark., 2021; Playford ve Weiser, 2021). Kolostrum Ig'leri, yeni doğan buzağı için mikrobiyal enfeksiyonlara karşı koruma sağlaması açısından önemlidir. IgG sistemik bağışıklığı artırırken, IgG1 çok çeşitli bakteriyel toksinlere karşı koruma sağlar. IgA esas olarak lokal bağışıklık ile ilgiliyken, salgısal IgA gastrointestinal enfeksiyonlara karşı korunmada önemli bir role sahiptir (Borad ve Singh, 2018). Kolostrumu olgun süttten ayıran en belirgin farklardan biri, doğumdan sonraki ilk günlerde 50–100 mg/mL'ye ulaşan yüksek IgG konsantrasyonudur (Arslan ve ark., 2021). Ayrıca kolostrumdan elde edilen immünoglobulinler; patojenlerin makrofajlarla yakalanması, bağırsak mikroflorasının düzenlenmesi, B ve T hücrelerinin aktivasyonu ve lokal IgA üretimi gibi yollarla enfeksiyonlara karşı koruyucu etki gösterir (Poonia ve Shiva, 2022).

Sitokinler, çok küçük konsantrasyonlarda (10 ila 1000 pg/mL-1) büyük biyolojik etkilere sahip çeşitli protein, peptid veya glikoprotein gruplarıdır immün aktivasyon ve hücre göçü, hücrel sinyalizasyon ve patojen tanımda rol oynarlar. İnterlökinleri (IL), tümör nekroz faktörlerini (TNF) ve interferonları (INF) içeren bu moleküller esas olarak bağışıklık sistemini modüle etmekten sorumludur (McGrath ve ark., 2016; Playford ve Weiser, 2021). IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ ve IL-1ra konsantrasyonlarının kolostrumda süttten önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (McGrath ve ark., 2016).

Kolostrumda epidermal büyüme faktörü (EGF), dönüştürücü büyüme faktörü β 1 (TGF- β 1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), betasellülin (BTC), fibroblast büyüme faktörleri (FGF1 ve FGF2) ile insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu büyüme faktörlerinin sığır kolostrumundaki konsantrasyonları doğumdan hemen sonra en yüksek seviyededir buzağılamadan itibaren zaman geçtikçe azalmaya başlar (Mehra ve ark., 2021).

Diğer büyüme faktörlerine kıyasla, insülin benzeri büyüme faktörlerinin kolostrumda daha yüksek düzeylerde bulunduğu bildirilmiştir (Mehra ve ark., 2021). IGF-I, hücre büyümesi, DNA sentezi, kas gelişimi, kemik iyileşmesi, sinir

rejenerasyonu, bağırsak gelişimi ve glikoz metabolizması gibi pek çok fizyolojik süreci düzenler (McGrath ve ark., 2016; Mehra ve ark., 2021). Aynı zamanda inflamatuvar koşullar altında hücre farklılaşmasını destekleyerek büyüme, proliferasyon ve yara iyileşmesi süreçlerinde önemli rol oynar (Emmerson ve ark., 2012; Jafarinejad ve ark., 2024; Najafzadeh ve ark., 2024). EGF ise mitojenik etkisiyle fibroblast ve epitelyal hücre proliferasyonunu destekler; yara iyileşmesi, gastrointestinal doku onarımı ve epidermal hücre farklılaşmasında kritik görevler üstlenir (Borad ve Singh, 2018; Mehra ve ark., 2021; Eker ve ark., 2024). TGF ailesi büyüme faktörleri ise embriyonik gelişim, kemik ve kıkırdak oluşumu, doku onarımı ve bağışıklık sistemi düzenlemesinde görev alır. TGF- α , gastrointestinal mukozanın onarımını desteklerken; TGF- β , bağ dokusu proliferasyonu, immünomodülasyon ve gastrointestinal sistemin bütünlüğünün korunmasında etkilidir (Borad ve Singh, 2018; Mehra ve ark., 2021). Kolostrumda en baskın form TGF- β 2 olup, TGF- β 1'e kıyasla daha yüksek düzeylerde bulunur (Elfstrand ve ark., 2002; McGrath ve ark., 2016). PDGF ise özellikle fibroblastlar ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyararak mezodermal kökenli hücrelerin büyümesini destekler; oral yolla uygulandığında ülser iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Playford ve Weiser, 2023; Jafarinejad ve ark., 2024). VEGF, yeni damar oluşumunu teşvik eden, vasküler geçirgenliği artıran ve hücre proliferasyonunu destekleyen bir büyüme faktörü olup, kolostrumda önemli bir rol oynar (Playford ve Weiser, 2023). Ayrıca, süt yağı globülü-epidermal büyüme faktörü 8 (MFG-E8) adlı glikoprotein, kolostrumda yüksek düzeylerde bulunur ve apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasını, VEGF aracılı anjiyogenezin uyarılmasını ve mukozal iyileşmenin desteklenmesini sağlar (Playford ve Weiser, 2023).

Kolostrum, prolaktin, somatostatin, oksitosin, luteinize edici hormon salgılatıcı hormon, tiroid uyarıcı hormon, tiroksin, kalsitonin, östrojen ve progesteron dahil olmak üzere çok sayıda hormon içerir. Bu faktörlerden en azından bazılarının, hormonların bağırsaktan dolaşıma geçmesi nedeniyle süt emen yenidoğanların gelişimini etkilemesi muhtemeldir (Playford ve Weiser, 2023).

2.3.2. Kolostrumun Kullanım Alanları

Antibiyotiklerin keşfinden binlerce yıl önce, kolostrum tıbbi önemi nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Diyetin bir parçası olarak ve birçok hastalığın tedavisine alternatif veya tamamlayıcı olarak doğal bir formda veya diyet takviyesi olarak kullanılmıştır. Ayrıca, besin yetersizliklerini önlediği, hastalıklara karşı koruduğu ve sağlıklı büyüme ve gelişmeyi teşvik ettiği için son derece besleyicidir (El-Loly, 2022).

Sığır kolostrumu, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) sebep olduğu bağırsak hasarı, kısa bağırsak sendromu, kemoterapiye bağlı mukozit (özellikle oral mukozit) ve enflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli GI hastalıklar için terapötik potansiyel göstermektedir. Ayrıca, sığır kolostrumu veya hiperimmün varyantlarının kullanıldığı klinik öncesi çalışmalar, Clostridium difficile gibi çeşitli gastrointestinal enfeksiyon hastalıkları için umut vaat etmektedir (Playford ve Weiser, 2021; Winiarek ve ark., 2021).

Bazı çalışmalar, kolostrumun kanser hücrelerinin büyümesini engelleme kabiliyetinden kaynaklanan anti-kanser özelliklerine işaret etmiştir; bu da bazı gastrointestinal kanser türlerinin tedavisinde potansiyel öneme sahip olabilir (Winiarek ve ark., 2024).

Son yıllarda, kolostrum üzerine yapılan araştırmalar, otoimmün hastalıkların tedavisi ve önlenmesi kapsamındaki etkinliğine dair giderek artan kanıtlar ortaya koymuştur. Araştırmalar, kolostrumda bulunan prolinden zengin polipeptitlerin (PRP) bağışıklık tepkilerini düzenleme yeteneğine sahip olduğunu ve bunun özellikle otoimmün hastalıkları olan hastalar için önemli olduğunu göstermiştir (Winiarek ve ark., 2024).

BC, burun, soluk borusu, ağız, gırtlak ve boğazı etkileyen, laringotrakeit, nazorafenjit, farenjit, sinüzit ve larenjite neden olan üst solunum yolu enfeksiyonlarını (ÜSYE) önleyebilir. BC'nin ağızdan takviyesinin hem yetişkinlerde

hem de çocuklarda ÜSYE'ye karşı olumlu etki gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Poonia ve Shiva, 2022).

Mükemmel bağışıklık desteğinin yanı sıra, kolostrum dikkate değer kas-iskelet onarımı ve büyüme yeteneklerine sahiptir. Yapılan çalışmalar kolostrumun iki ana büyüme faktörü olan dönüştürücü büyüme faktörleri alfa ve beta (TGF-A ve B) ile insülin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2'nin (IGF-1 ve 2) tek doğal kaynağı olduğunu ortaya koymuştur. Bu büyüme faktörleri olağanüstü kas ve kıkırdak onarım özelliklerine sahiptir ve yara iyileşmesini desteklerler (Uruakpa ve ark., 2002). Sığır kolostrumunun bağırsak geçirgenliğini azaltabildiği ve böylece mide hasarının tedavisinde Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) birlikte yardımcı bir tedavi olarak kullanılabileceği gözlemlenmiştir (Buttar ve ark., 2017).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 28.08.2024 tarih ve 1364 sayılı kararı ile temin edilen ortalama ağırlıkları 200 ± 20 g olan 27 adet Sprague-Dawley rat üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanların bakım, besleme, deney ve biyopsi aşamaları Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Hayvanlar kontrollü sıcaklık koşulları (23 ± 1 °C), 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ışık döngüsü ve %50-70 nem altında tutuldu. Hayvanlara standart yem ve su ad libitum olarak verildi.

3.2. Deney Modeli

Ratlar, 12,5 mg/kg ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta, Ankara) ve 87,5 mg/kg ketamin (Ketasol %10, Richter Pharma, Avusturya) kombinasyonunun quadriceps femoris kasına intramüsküler uygulanmasıyla anestezi altına alındı (Ahmed ve ark., 2024). Anestezi altındaki hayvanların sırt bölgeleri tıraş makinesiyle (0.25 mm uçlu, Heiniger, Saphir, Herzogenbuchsee, İsviçre) tıraş edildikten sonra, her bireyin sırt bölgesine 10 mm'lik biyopsi punch kullanılarak, sağda ve solda ikişer tane olmak üzere toplam dört adet tam kat eksizyonel yara oluşturuldu. Toplam 27 rat, rastgele şekilde her biri 9 hayvandan oluşan üç gruba ayrıldı. Grup NC negatif kontrol grubu olarak belirlendi ve bu gruptaki yaralara herhangi bir tedavi uygulanmaksızın yalnızca %0,9'luk izotonik tuzlu su solüsyonu (Biofleks, Osel, İstanbul) uygulandı. Grup CG tedavi grubu olarak belirlendi ve yaralara kolostrum bazlı jel (Vita-Enriched Colostrum Gel, Environ, Güney Afrika) uygulandı. Grup BG ise pozitif kontrol grubu olarak tanımlandı ve yara bölgelerine yara iyileştirici jel olan BepanJel® (Bayer, İstanbul) uygulandı. Tedavi ajanları, yara yüzeyini kaplayacak miktarda olacak şekilde her gün bir kez uygulandı ve ardından uygulama bölgeleri steril bandaj ile kapatıldı; bu işlem tüm gruplar için 14 gün boyunca tekrarlandı. Histopatolojik değerlendirmeler için 3. günde sağ kaudal yaradan, 7. günde sol kaudal yaradan, 14. günde ise sol kranial yaradan biyopsi örnekleri alındı. Sağ

kranial bölgedeki yara ise yalnızca makroskopik değerlendirme amacıyla ayrıldı ve bu bölgeden biyopsi alınmadı.

3.3. Yara Alanı Ölçümleri

Yara alanı ölçümleri 3., 7. ve 14. günlerde gerçekleştirildi. Yaraların fotoğraflanması, tüm zaman noktalarında ölçüm standardizasyonunu sağlamak amacıyla, her seferinde kadrja yerleştirilen bir cetvel eşliğinde ve sabit 30 cm mesafeden, akıllı telefon kamerası (iPhone 14 Pro, Apple, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Yara alanları, çekilen fotoğraflar üzerinden ImageJ v1.53 yazılımı (National Institutes of Health, ABD) ile ölçüldü.

3.4. Histopatolojik Analizler

Yaraların oluşturulmasından sonra, 3., 7. ve 14. günlerde ratlar genel anestezi altına alındı. Daha sonra, yara bölgesindeki deriden steril bistüri (No: 15, Beybi, İstanbul) ve pens yardımıyla deri eksize edildi. Deri örnekleri %10 tamponlu formaldehit solüsyonu içerisine birkaç kez daldırılıp çıkarılarak düz bir zemin üzerine gergin bir şekilde ve tüm deri düz bir şekil alana kadar düzleştirilerek bırakıldı. Bu şekilde yaklaşık 5 dakika süre ile bırakılan örneklerin düz bir şekilde tespit olmaları sağlandı. Bu aşamadan sonra tüm örnekler formaldehit solüsyonu içine alındı ve 1 gün boyunca tamamen tespit olmaları için burada bekletildi. Ertesi gün örnekler defekt bölgeleri tam ortada kalacak şekilde trimlenerek doku takip kasetlerine yerleştirildi. Tüm deri örneklerinin daha iyi tespit olmaları için iki gün daha bu kasetler içinde formaldehit solüsyonunda tutuldu. Bu sürenin ardından tespit işlemi tamamlanan deri örnekleri, kasetler rutin doku takibi aşaması için tam otomatik doku takip cihazına (Leica ASP300S; Leica Microsystem, Nussloch, Almanya) alındı. Burada gece boyunca vakumlu takip programında cihaz çalıştırılarak takip işlemi bitirildi. Cihazın vakumlu programa ayarlanması solüsyonların deri örnekleri içine daha iyi geçmesini ve tüm tabakaların aynı ölçüde işlenmesini sağladı. Bu rutin doku takibi işlemi için içerisinde defekt bölgesinden alınan deri örneklerinin bulunduğu doku takip kasetleri öncelikle cihaz içinde düşük dereceli alkollerden yüksek dereceli alkollere doğru geçirildi. Bu aşamanın

gerçekleşmesi için deri örnekleri %70'lik alkol serilerinden başlanarak %100'lük absolü alkol serilerine kadar gitgide derecesi arttırılan alkol serilerinden geçirildi. Bu aşamada dokularda bulunan sularının alınması, hemen ardından iki adet ksilolden geçirilerek de deri dokularındaki yağın alınması gerçekleştirildi. Bu işlemi takiben sıcak parafine alınan örneklerde su ve yağın alınmasıyla şekillenen boşluklara sıcak parafinin dolması sağlandı. Ertesi gün sabah takip işlemleri tamamlanmış olan deri dokusu örnekleri doku takip cihazından alınarak doku gömme cihazının (Leica Histocore Arcadia H) (Leica Microsystem, Nussloch, Almanya) sıcak bölmesine yerleştirildi ve sıcak parafin içine deri örneklerinin blokaj işlemleri tamamlandı. Bu aşamada deri örneklerinin yüzeye dik ve düzgün bir pozisyonda parafin içinde sabitlenmesine azami gayret gösterildi. Bu işlemleri takiben hazırlanmış olan parafin bloklar doku gömme ünitesinin soğuk tablalı bölümüne alınarak soğutulmaları gerçekleştirildi. Bu cihazda soğuk tabla üzerinde tüm bloklar ortalama 2 saat kadar tutularak parafinin tamamen soğuyup donması ve sertleşmesi gerçekleştirildi. Donarak metal bloklama kalıplarından ayrılan parafin bloklar kesit alınana kadar buzdolabında saklandı. Kesit işlemi için buzdolabından alınan örnekler tekrar blokaj ünitesinin soğuk tablalı bölümüne üzerine alındı. Soğuyan parafin blokların her birinden hem histopatolojik hem de immunohistokimyasal değerlendirmeler amacıyla tam otomatik rotary mikrotom cihazı ile (Leica 2155, Leica Microsystem, Nussloch, Almanya) 4-5 µm kalınlığında 5 seri kesit alındı. Kesitlerin ikisi hematoksil-eozin (HE) ve Picro Sirius red boyamalar için normal lamlara üçü ise immunohistokimyasal boyamalar için polilizinli lamlara çekildi ve kuruyarak lamların üzerine yapışmaları için bir gece oda ısısında bekletildi.

Ertesi gün kesitlerin bir serisi hematoksil-eozin (HE) boyama için bir serisi de Picro Sirius red boyaması için boyama köprülerine dizilerek boyama prosedürüne geçildi. Boyamaya başlamadan önce kesitler hem üzerindeki parafinin erimesi hem de lam üzerine daha iyi yapışmaları için 60°C'lik etüvde 1,5 saat bekletildi. Bu sürenin ardında etüvden alınan kesitler boyama ünitesine alındı. Boyama aşamasına geçmek için öncelikle kesitlerin üzerinde kalan parafin artıklarının uzaklaştırılması amacıyla boyama köprülerindeki tüm kesitler yaklaşık 30'ar dakikalık sürelerle 3 ayrı ksilol serisinden geçirildi. Bu işlemin ardından dereceleri düşen ve sırasıyla

%100, 96, 90, 80 ve 70'lik alkollerden geçirilerek kesitlere tekrar su verilerek ve rehidre olmaları sağlandı. Daha sonra Harris hematoksisilenle yaklaşık 15 dakika ve hemen ardından eozinle yaklaşık 3 dakika süre ile kontrollü olarak boyandı. Boyamadan sonra dereceleri yükselen ve sırasıyla %70, 80, 90, 96 ve 100'lük alkollerden geçirilen deri örneklerindeki suların tekrar alınması ve kesitlerin dehidre edilmesi sağlandı. Ksilolde bekletilerek parlatılan dokuların üzerine entellan damlatıldı ve lamel yapıştırılarak kapatıldı. Boyama prosedürü tamamlanan kesitler kurumaya bırakıldı. Bir gün boyunca kurutulan kesitler mikroskop altında incelenmeye hazır hale getirildi. Tüm kesitler tek tek Olympus CX21 model ışık mikroskop altında incelendi ve her grubun preparatların grup bazında Olympus DP26 model kamera ile mikroskopik dijital fotoğrafları çekilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. Histopatolojik skorlamalar için Mehrabani ve ark., 2015 skorlama sistemi modifiye edilerek kullanıldı (Tablo 3.1) (Mehrabani ve ark., 2015).

Tablo 3.1. Histopatolojik parametrelerin değerlendirme kriteri (Mehrabani ve ark., 2015).

Skorlar	Epitelizasyon	Fibrozis	Anjiyogenez	Ödem	Kanama	İnfiltrasyon
0	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Kısmen şekillenmiş	Hafif	1-5	Hafif	Hafif	0-25
2	Tamamlanmış ancak olgunlaşmamış	Olgunlaşmamış	6-10	Orta	Orta	26-50
3	Tamamlanmış olgunlaşmış	Olgunlaşmış	>10	Şiddetli	Şiddetli	>50

3.5. Picro Sirius Red Boyama

Diğer bir seri kesit ise ensizyon bölgesindeki bağ doku oluşumunun değerlendirilmesi amacıyla Picro Sirius red metoduna göre boyandı. Bu amaçla histopatolojik yöntemde anlatıldığı gibi kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyonun ardından Picro Sirius red boya kiti ile (Picro Sirrius Red Staining Kit, ab150681, Abcam, İngiltere) ile üretici firma talimatlarına göre boyandı. Boyama işleminin ardından kesitler dehidrasyon işlemi için sırasıyla %70, 80, 90, 96 ve 100'lük alkollerden geçirildi ve dokuların tekrar suyu alındı. Parlatma işlemi için ise ksilolden geçirilen dokuların üzerine entellan damlatılarak lamel yapıştırıldı ve ışık mikroskopunda incelendi.

3.6. İmmunohistokimyasal Analizler

Bu çalışmada immunoperoksidaz inceleme için streptoavidin-biotin kompleks peroksidaz metodu kullanıldı. İmmunhistokimyasal inceleme için doku örnekleri vasküler endotelial büyüme faktörü ([Anti-VEGFA antibody [VG-1], (ab1316)); TGF (Anti-TGF alpha antibody, (ab112030)) ve Cas-3 (Anti-Caspase-3 antibody [EPR18297], (ab184787) ile boyandı. Her üç primer antikor da Abcam (İngiltere) firmasından satın alındı ve 1/100 oranında sukandırılarak kullanıldı. Sekonder kit olarak EXPOSE Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC kit (ab80436) ve kromojen olarak 3,3'-diaminobenzidine (DAB) kullanıldı (Abcam, İngiltere). Negatif kontroller için dokular primer antikorlar yerine antikor sulandırma sıvıları ile inkübe edildi.

İmmunohistokimyasal incelemeler için alınan 3 seri kesit polilizinli lamlara çekilerek bir gün boyunca kurutuldu. Bu aşamanın ardından tüm kesitler ksilol ve dereceleri azalan alkol serilerinden geçirilerek deparafinize ve takiben rehidre edildi. Ardından tüm kesitler 10 dakika süreyle distile su içinde bekletilerek yıkama işleminden geçirildi. Daha sonra kesitler endojen peroksidaz aktivitesini yok etmek için %3'lük metanoldeki hidrojen peroksit içinde 20 dakika süre ile inkübasyona bırakıldı. Hemen ardından tüm kesitler 2 kez 10'ar dakikalık sürelerle fosfat tampon solüsyonu (PBS) içinde yıkandı. Takiben tüm kesitler mikrodalga fırın içinde sitrat

buffer solüsyonu (pH 6) ile 700'lük ayarda 5 dakikalık sürelerle iki kez kaynatıldı. Bu aşamadan sonra tüm kesitler 10'ar dakikalık sürelerle 2 kez PBS içinde yıkandı. Daha sonra non spesifik boyanmaları engellemek için normal serum içinde 20 dakikalık bir süreyle inkübasyona bırakıldı. Bu aşamadan sonra yıkama yapılmadan ve kesitlerin üzerindeki fazla normal serum atılarak primer serumlar damlatıldı ve +4°C'de buzdolabında gece boyunca inkübe edildi. Takiben tüm kesitler yukarıda açıklandığı şekil ve süreyle PBS ile yıkandı. Ardından biotinli serumla 30 dakikalık bir süre kadar inkübe edildi. Bu süre tamamlandığında tüm kesitler tekrar PBS içinde 2 kez 10'ar dakikalık sürelerle yıkandı. Bu aşamadan sonra kesitler streptoavidin ile 30 dakikalık bir süreyle oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Takiben aynı şekil ve süreyle PBS ile yıkandı. Ardından 1ml için 1 damla substrat ile hazırlanmış olan DAB (3,3 diaminobenzidine) kromojen ile kontrollü olarak inkübe edilerek reaksiyonun görünür hale getirilmesi sağlandı. Bu aşama mikroskop altında her bir antikor için ayrı ayrı ve sürekli kontrol edilerek gerçekleştirildi. Immunohistokimyasal metodun mikrodalga fırında kaynatma aşaması dışındaki tüm aşamaları nemli kamara içinde gerçekleştirildi. Bu aşamanın ardından tüm kesitler karşıt boyama için Harris hematoxilen ile 5 dakika kadar kontrollü olarak boyandı. Dehidre edilen ve ksilol ile parlatılan kesitlerin üzerine lamel kapatılarak 1 gün süre ile oda ısısında bekletilerek kurumaları sağlandı. Kuruyan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi.

İmmunohistokimyasal boyanmalar 0-3 arasında skorlandı. VEGF, TGF- α ve Cas-3 ve TNF- α immunohistokimyasal boyaması yapılan deri kesitleri x20 objektif altında immun boyanmaların yoğunluğuna ve dağılımına göre değerlendirildi. Pozitif boyanma yok ise 0, kesitte sadece bir bölgeye sınırlı hafif ya da orta derecede boyanma var ise +1, kesitte 2-3 bölgede hafif ya da orta derecede boyanma var ise +2 ve kesitte değişen derecelerde yaygın boyanmalar var ise +3 olarak değerlendirildi. Elde edilen skorlar istatistik olarak incelendi ve tablollaştırıldı. Morfometrik analizler ve mikrofotografi için Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Co., Tokyo, Japan) kullanıldı.

3.7. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler için gruplar arası ve zaman içi farklar tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile analiz edildi, ikili karşılaştırmalar için Tukey post-hoc testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi, çoklu karşılaştırmalar için ise Dunn post-hoc testi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata (SE) olarak sunuldu ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

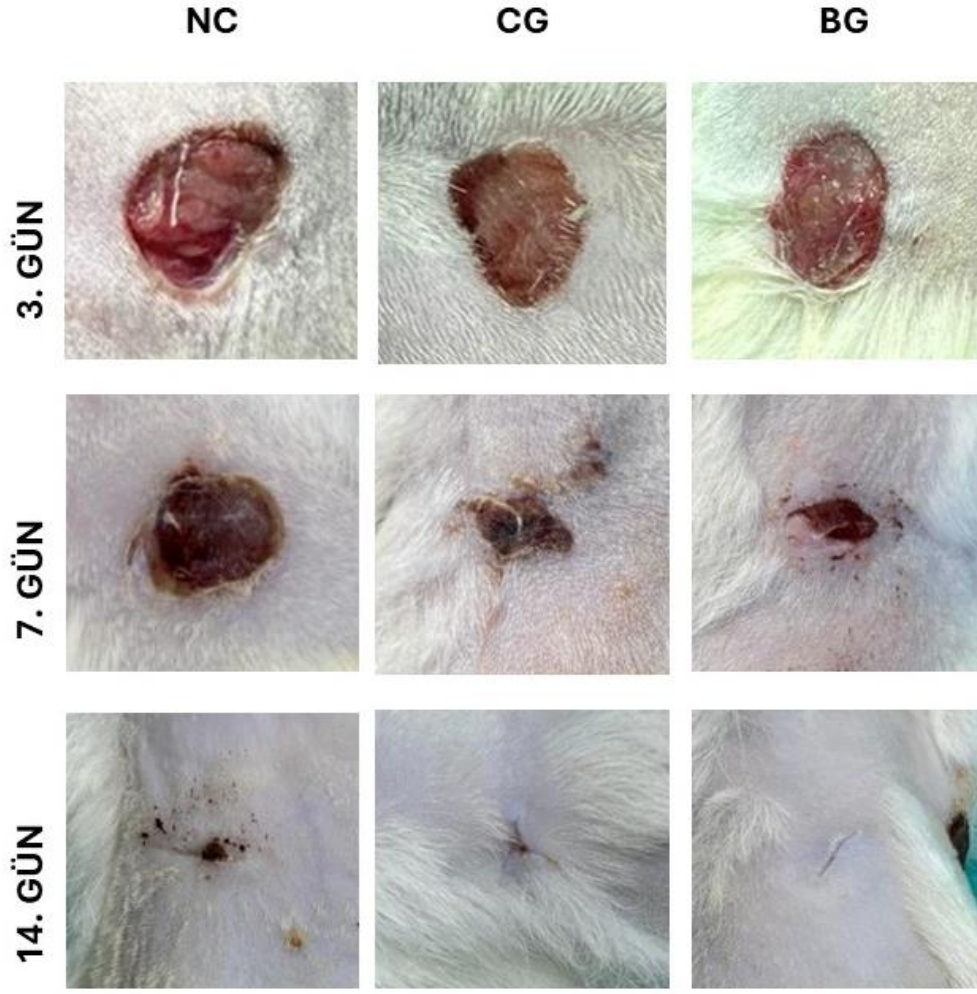
4.1 Makroskopik Bulgular

Çalışma süresince Grup NC'den ve Grup CG'den birer hayvan mortalite nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Tedavi süresince tüm gruplarda yara iyileşmesi komplikasyonsuz gerçekleşti; enfeksiyon, kızarıklık veya şişlik belirtileri gözlenmedi. Tüm tedavi gruplarında, başlangıç ölçümleriyle (0. gün) karşılaştırıldığında 3., 7. ve 14. günlerde yara alanlarında anlamlı bir azalma gözlendi ($p < 0,001$). Başlangıç değerine (0. gün) göre anlamlı azalmaya ek olarak, 3., 7. ve 14. günler arasındaki ikili karşılaştırmalar da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi ($p < 0,05$). Gruplar arasında 3. gün ($p = 0,317$) ve 7. günde ($p = 0,421$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Yara alanları, 14. günde Grup BG ($0,059 \pm 0,034$) ve Grup CG'de ($0,073 \pm 0,063$), Grup NC'ye ($0,128 \pm 0,074$) kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0,05$). Ancak Grup CG ile Grup BG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Gruplara (NC: Negatif kontrol; CG: Kolostrum Jel; BG: BepanJel) göre 3., 7. ve 14. günlerde yara alanı ölçümleri.

	3. Gün	7. Gün	14. Gün
NC	$0,774 \pm 0,164^a$	$0,554 \pm 0,143^a$	$0,128 \pm 0,074^a$
CG	$0,626 \pm 0,185^a$	$0,485 \pm 0,125^a$	$0,073 \pm 0,063^b$
BG	$0,667 \pm 0,283^a$	$0,460 \pm 0,183^a$	$0,059 \pm 0,034^b$

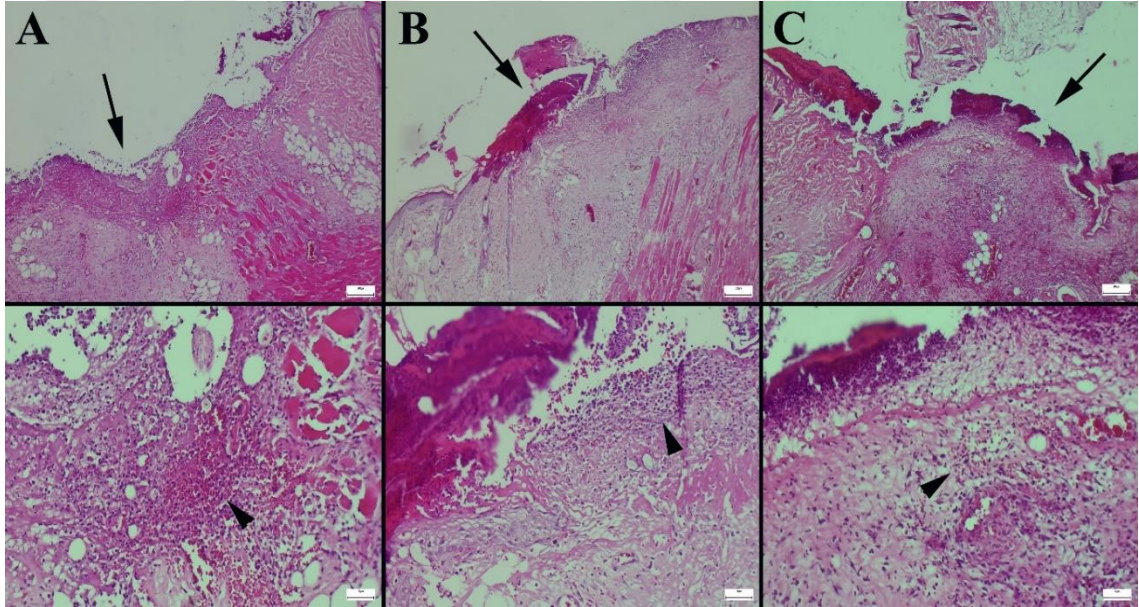
*: Veriler ortalama $\pm$ standart hata (SE) olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistik olarak önemlidir ($p < 0,05$).



Şekil 4.1. Gruplara (NC: Negatif kontrol; CG: Kolostrum Jel; BG: BepanJel) göre yara iyileşme sürecinin 3, 7 ve 14. günlerde makroskopik karşılaştırılması.

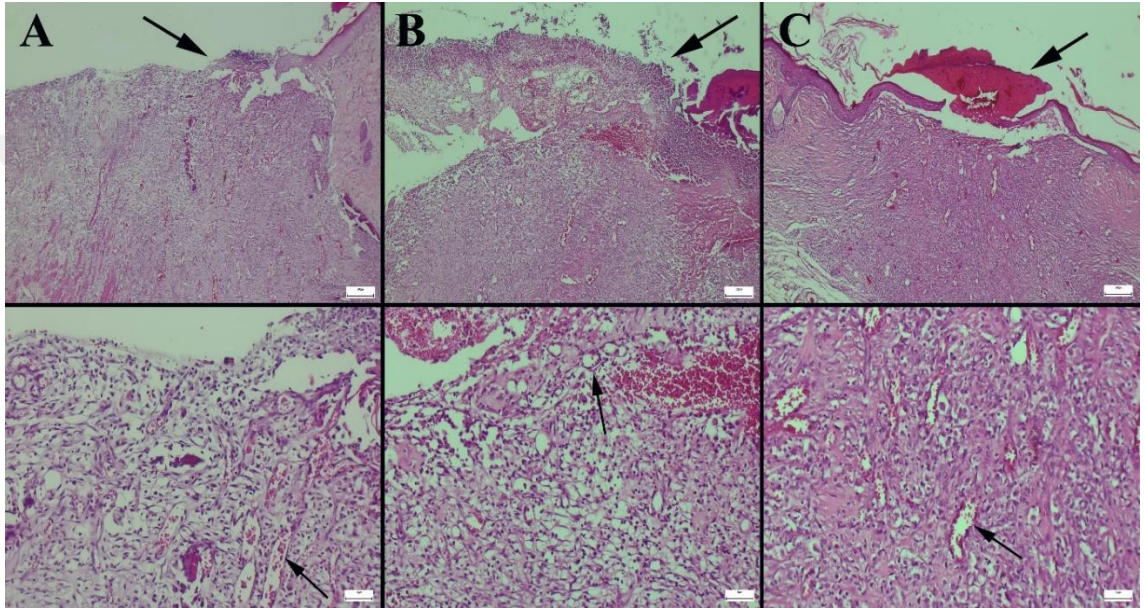
4.2 Histopatolojik Bulgular

Yaraların oluşturulmasını takiben 3. günde alınan doku örneklerinde, NC, CG ve BG grupları epitelizasyon, fibrozis, anjiyogenez ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından değerlendirildi. NC grubunda iyileşme bulguları en düşük düzeydeyken, BG grubunda en belirgin düzeyde gözlemlendi. NC grubunda defekt bölgesinde kabuk oluşumu şekillenmezken CG ve BG gruplarında kabuk oluşumu saptandı. Ayrıca NC grubunda belirgin infiltrasyonlar gözlenirken, CG ve BG grubunda inflamasyonda azalma gözlemlendi. Benzer şekilde fibrozis NC grubunda hafif ve seyrek iken CG ve BG gruplarında fibrozisin belirginleştiği gözlemlendi. Epitelizasyon ve fibrozis hiçbir grupta tam olarak şekillenmedi.



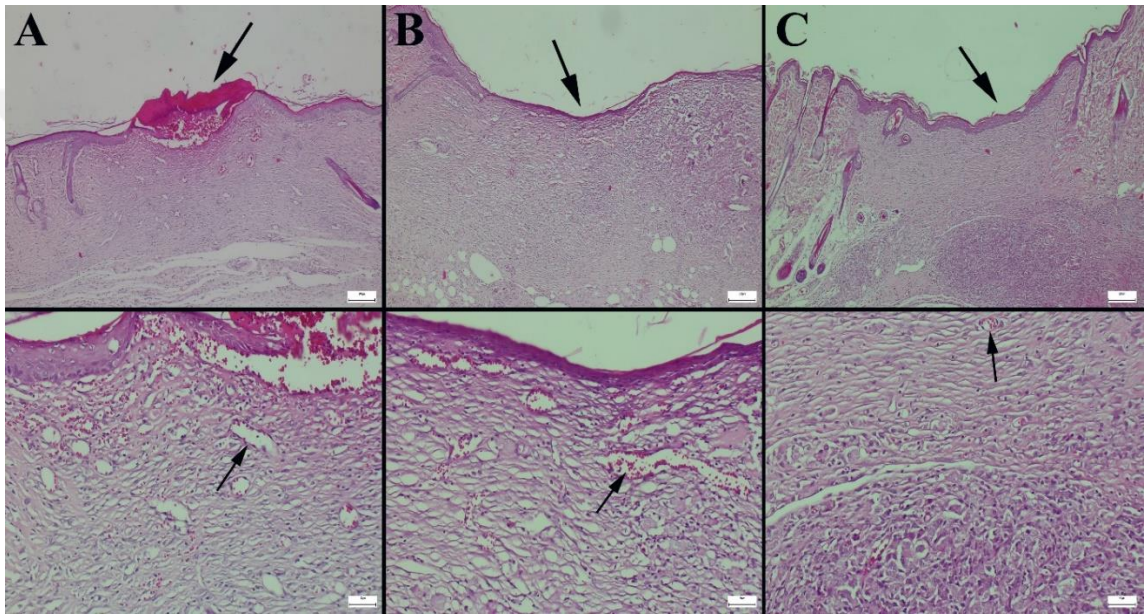
Şekil 4.2. Deneyin 3. gününde defekt bölgesinin histopatolojik bulguları, genel görünüm üst sıra ve büyütülmüş görünüm (alt sıra). (A) NC (Negatif Kontrol) grubunda defekt alanında (ok) belirgin nekroz ve inflamasyon (ok başı), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda defekt alanında (ok) kabuk oluşumu, nekroz ve inflamasyonda (ok başı) azalma, (C) BG (Bepanjel) grubunda defekt alanında (ok) kabuk oluşumu ile nekroz ve inflamasyonda azalma (ok başı), HE, barlar =200µm (üst sıra) ve 50 µm (alt sıra).

Yaraların oluşturulmasını takiben 7. günde elde edilen histopatolojik kesitlerde defekt alanındaki doku iyileşme süreci gruplar arasında farklılık gösterdi. NC grubunda defekt alanında epitelizasyon tam olarak şekillenmemişken, anjiyogenez ve fibrozisin yeni şekillenmeye başladığı görüldü. CG grubunda kabuk oluşumu ile birlikte belirgin fibrozis ve anjiyogenez izlendi; iyileşmenin NC grubuna kıyasla daha ileri bir düzeye ulaştığı belirlendi. BG grubunda ise kabuk oluşumuna ek olarak belirgin epitelizasyon, artmış fibrozis ve yoğun anjiyogenez gözlemlendi.



Şekil 4.3. Deneyin 7. gününde defekt alanının (kalın oklar) genel histopatolojik görünümü (üst sıra) ve büyütülmüş görünüm (alt sıra). (A) NC (Negatif kontrol) grubunda defekt alanında tam olarak epitelizasyonun şekillenmemişken anjiyogenez (ince ok) ve fibrozisin şekillenmeye başlaması, (B) CG (Kolostrum jel) grubunda kabuk oluşumu, anjiyogenez (ince ok) ve belirgin fibrozis oluşumu, (C) BG (BepanJel) grubunda kabuk oluşumu ile belirgin epitelizasyon, artmış fibrozis ve anjiyogenezis (ince ok), HE, barlar =200µm (üst sıra) ve 50 µm (alt sıra).

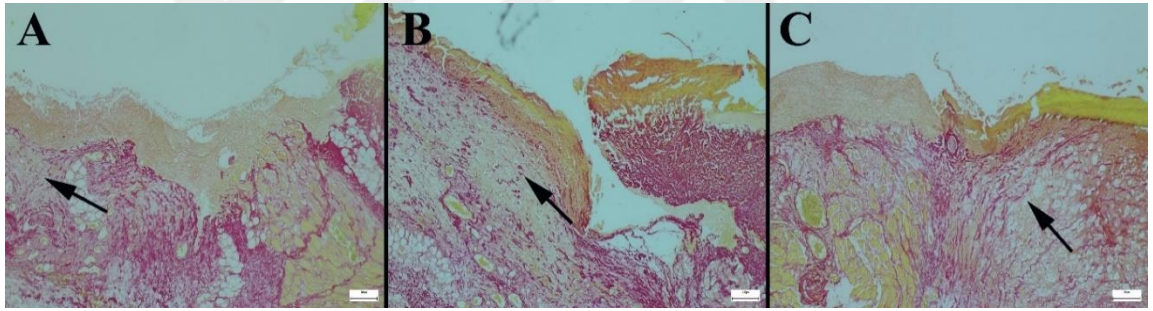
Yaraların oluşturulmasını takiben 14. günde elde edilen histopatolojik kesitlerde defekt alanındaki doku iyileşme sürecinin ileri bir aşamaya ulaştığı gözlemlendi. NC grubunda defekt bölgesinde kabuk oluşumu mevcutken, epitelizasyonun henüz tam olarak gerçekleşmediği, anjiyogenez ve fibrozisin ise orta düzeyde olduğu görüldü. CG grubunda epitelizasyonun tamamlandığı, anjiyogenezin arttığı ve fibrozisin belirginleştiği belirlendi. BG grubunda ise epitelizasyonun tamamen sağlandığı, belirgin anjiyogenez ve fibrozisle birlikte iyileşmenin en ileri düzeyde gerçekleştiği gözlemlendi.



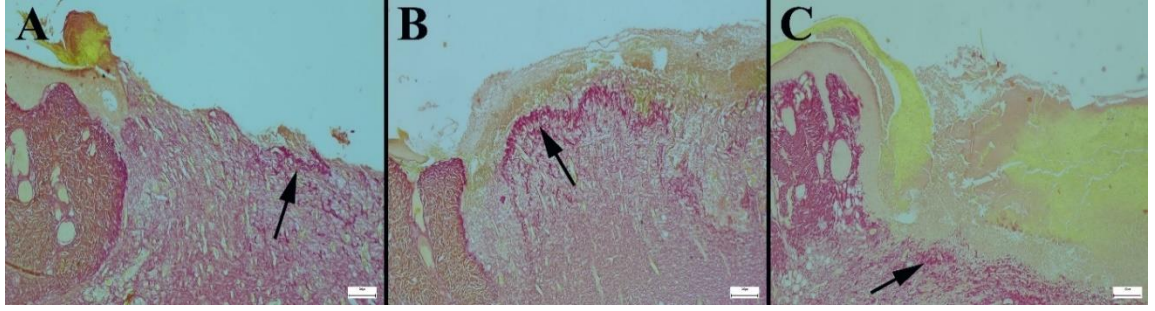
Şekil 4.4. Deneyin 14. gününde defekt alanının (kalın oklar) genel histopatolojik görünümü (üst sıra) ve büyütülmüş görünümü (alt sıra) bulguları. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda defekt alanında kabuk oluşumu ve tam olmayan epitelizasyon ile orta düzeyde angiogenez (ince ok) ve fibrozis, (B) CG (Kolostrum jel) grubunda epitelizasyon tamamlanmış, angiogenez (ince ok) artmış ve fibrozis belirginleşmiş (C) BG (BepanJel) grubunda belirgin epitelizasyon, angiogenez (ince ok) ve fibrozis, HE, barlar =200µm (üst sıra) ve 50 µm (alt sıra).

4.3. Picro Sirius Red Bulguları

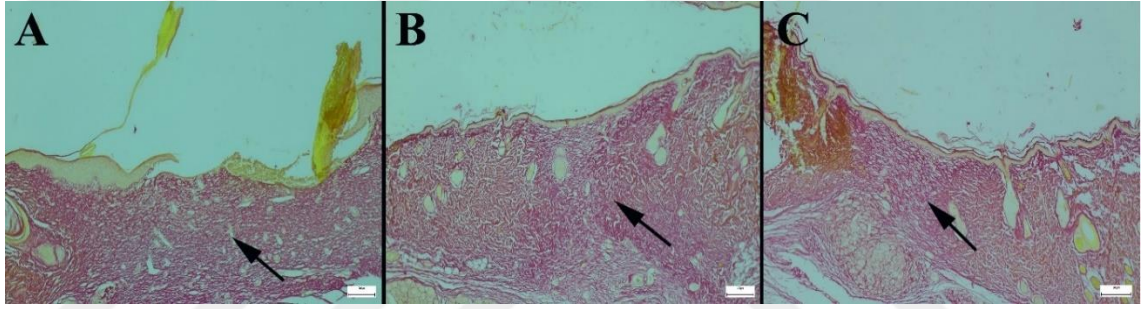
Picro Sirius Red boyaması ile elde edilen kesitlerde defekt bölgesindeki kollajen oluşumuna ilişkin bulgular deneyin 3., 7. ve 14. günlerinde değerlendirildi. Üçüncü günde, NC grubunda kollajen oluşumu oldukça hafif düzeyde gözlenirken, CG grubunda hafif yoğunlukta kollajen birikimi izlendi; BG grubunda ise kollajen oluşumunun belirginleşmeye başladığı görüldü. Yedinci günde NC grubunda kollajen yapılar belirginleşmeye başlarken, CG grubunda bu oluşum daha net bir şekilde gözlendi, BG grubunda ise kollajen miktarının arttığı ve belirginleştiği saptandı. On dördüncü günde NC grubunda kollajen oluşumu belirginleşmiş düzeydeyken, CG grubunda hem belirginleşmiş hem de artmış kollajen birikimi izlendi; BG grubunda ise kollajen oluşumunun belirginleştiği, miktarının arttığı ve büyük ölçüde olgunlaştığı gözlendi. (Şekil 4.5-Şekil 4.7).



Şekil 4.5. Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde kollajen oluşumunun görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif kollajen oluşumu (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda hafif kollajen oluşumu (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda belirginleşmeye başlayan kollajen oluşumu (ok), Picro Sirius red boyaması, Barlar=200µm.



Şekil 4.6. Deneyin 7. gününde defekt bölgesindeki kolajenin görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirginleşmeye başlayan kolajenin görünümü (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda belirginleşmiş kolajen oluşumu (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda belirginleşmiş ve artmış kolajen oluşumu (ok), Picro Sirius red boyaması, Barlar=200µm.



Şekil 4.7. Deneyin 14. gününde defekt bölgesindeki kollajenin görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirginleşmiş kollajenin görünümü (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda belirginleşmiş ve artmış kollajen oluşumu (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda belirginleşmiş, artmış ve büyük ölçüde olgunlaşmış kollojen oluşumu (ok), Picro Sirius red boyaması, Barlar=200µm.

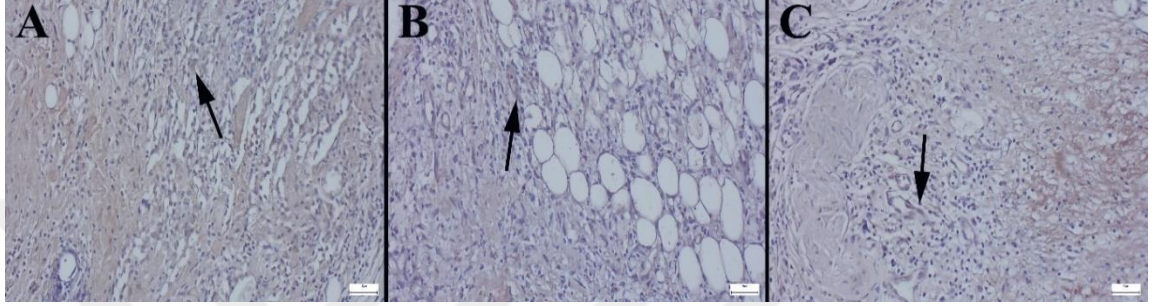
Tablo 4.2. Gruplara göre (NC: Negatif kontrol; CG: Kolostrum Jel; BG: BepanJel); 3., 7. ve 14. günlerde histopatolojik bulgular ve karşılaştırmaları.

	Günler	NC	CG	BG	P değeri
Epitelizasyon	3. gün	0,20±0,13 ^a	0,40±0,16 ^{bc}	0,80±0,13 ^c	<0,05
	7. gün	0,40±0,16 ^a	1,10±0,10 ^b	2,40±0,16 ^c	<0,001
	14. gün	2,10±0,10 ^a	2,50±0,16 ^b	2,80±0,13 ^b	<0,001
Fibrozis	3. gün	0,40±0,16 ^a	0,60±0,16 ^a	1,60±0,16 ^b	<0,001
	7. gün	0,80±0,13 ^a	1,20±0,13 ^b	2,20±0,16 ^c	<0,001
	14. gün	1,60±0,16 ^a	2,40±0,16 ^b	2,60±0,16 ^b	<0,001
Ödem	3. gün	2,80±0,13 ^a	2,30±0,15 ^b	1,90±0,17 ^b	<0,001
	7. gün	1,90±0,10 ^a	1,40±0,16 ^b	1,10±0,17 ^b	<0,001
	14. gün	1,10±0,10 ^a	0,90±0,17 ^b	0,50±0,16 ^b	<0,001
Hemoraji	3. gün	2,40±0,16 ^a	1,50±0,16 ^b	1,40±0,16 ^b	<0,001
	7. gün	1,50±0,16 ^a	1,20±0,13 ^b	0,50±0,16 ^b	<0,001
	14. gün	0,50±0,16	0,30±0,15	0,20±0,13	>0,05
Angiogenez	3. gün	0,60±0,16 ^a	1,80±0,13 ^b	1,90±0,10 ^b	<0,001
	7. gün	0,70±0,15 ^a	1,80±0,13 ^b	2,20±0,20 ^b	<0,001
	14. gün	1,60±0,16 ^a	1,70±0,15 ^a	2,30±0,15 ^b	<0,001
İnfiltrasyon	3. gün	2,80±0,13 ^a	1,60±0,16 ^b	1,40±0,16 ^b	<0,001
	7. gün	1,80±0,13 ^a	1,50±0,16 ^b	1,11±0,09 ^b	<0,01
	14. gün	1,20±0,13 ^a	0,80±0,13 ^b	0,60±0,16 ^b	<0,05

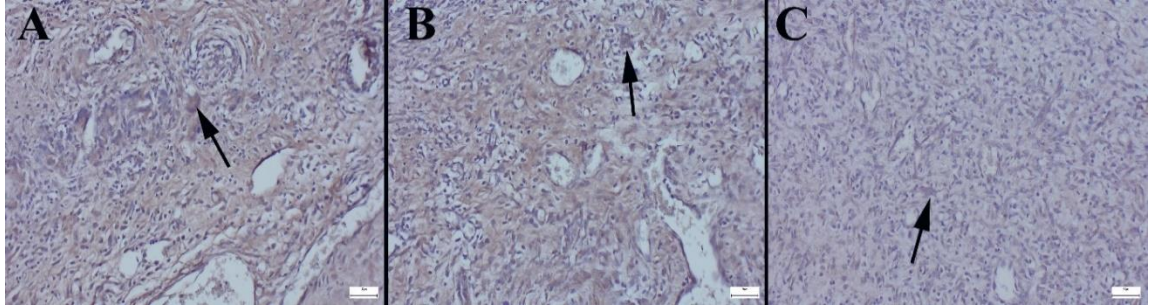
*: Veriler ortalama ± standart hata (SE) olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir.

4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular

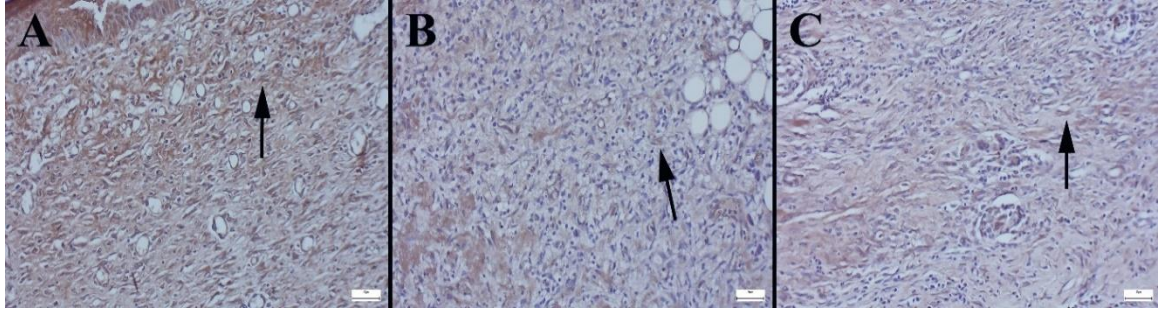
Çalışmanın 3., 7. ve 14. günlerinde elde edilen bulgulara göre, her bir zaman noktasında yapılan grup içi karşılaştırmalarda en yüksek Kaspaz-3 ekspresyonu NC grubunda gözlemlendi. Ekspresyon düzeyleri CG grubunda azalma eğilimi gösterirken, en belirgin düşüş BG grubunda saptandı (Şekil 4.8-4.10).



Şekil 4.8: Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde kaspaz-3 immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirgin ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

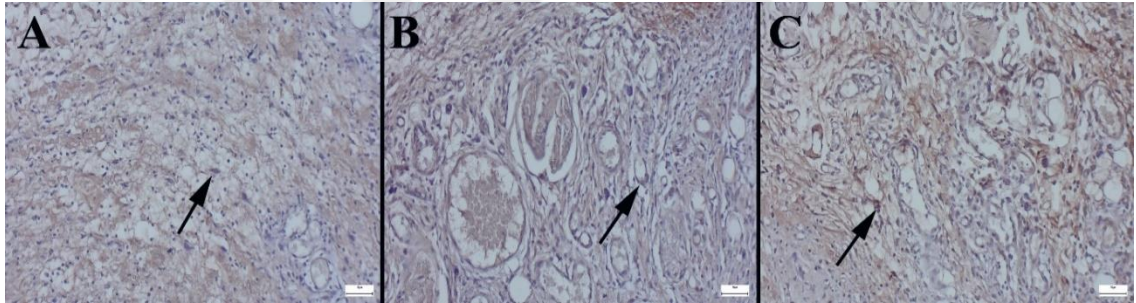


Şekil 4.9: Deneyin 7. gününde defekt bölgesinde kaspaz-3 immunohistokimyasal bulgularının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirgin ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

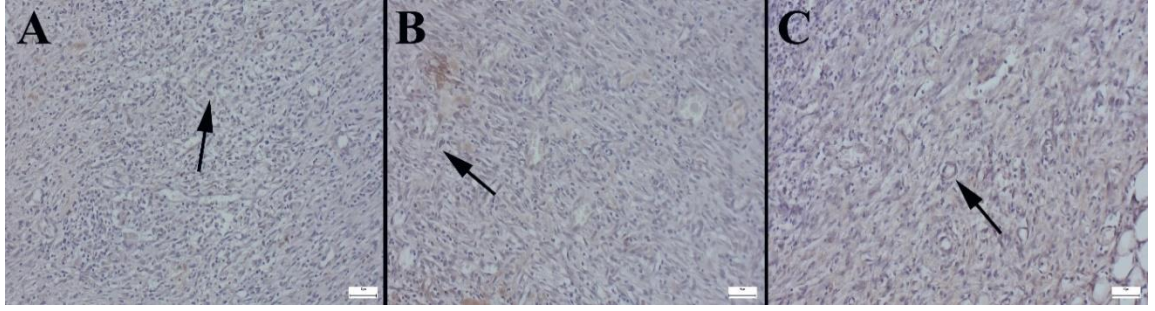


Şekil 4.10. Deneyin 14. gününde defekt bölgesinde kaspaz-3 immunohistokimyasal reaksiyonların görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda belirgin ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

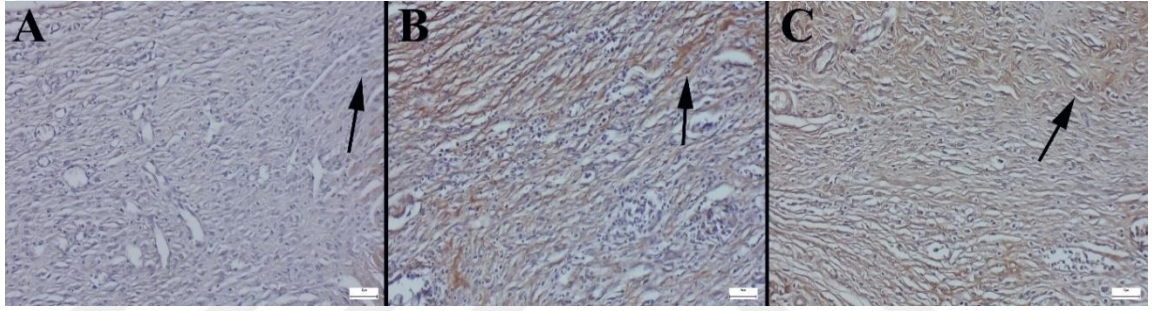
Çalışmanın 3., 7. ve 14. günlerinde gruplara göre defekt bölgelerindeki TGF- α ekspresyonları değerlendirildiğinde, her bir zaman noktasında yapılan grup içi karşılaştırmalarda, ekspresyon düzeylerinin NC grubunda düşük olduğu, buna karşın CG ve BG gruplarında sırasıyla arttığı görüldü. (Şekil 4.11-4.13).



Şekil 4.11. Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde TGF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

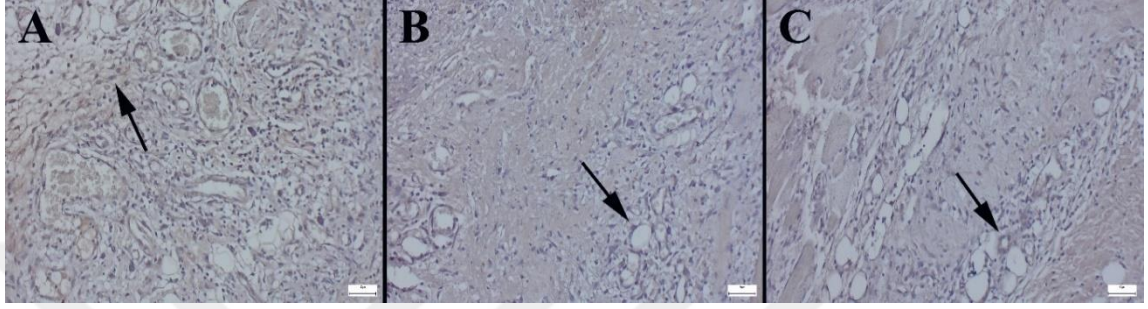


Şekil 4.12. Deneyin 7. gününde defekt bölgesinde TGF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.

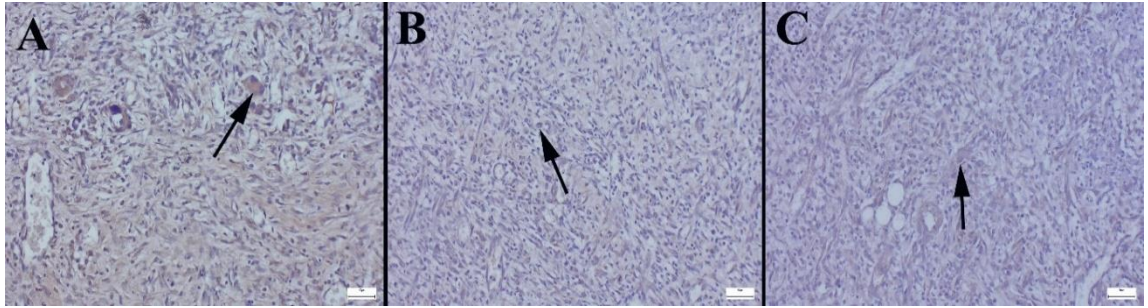


Şekil 4.13. Deneyin 14. gününde defekt bölgesinde TGF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.

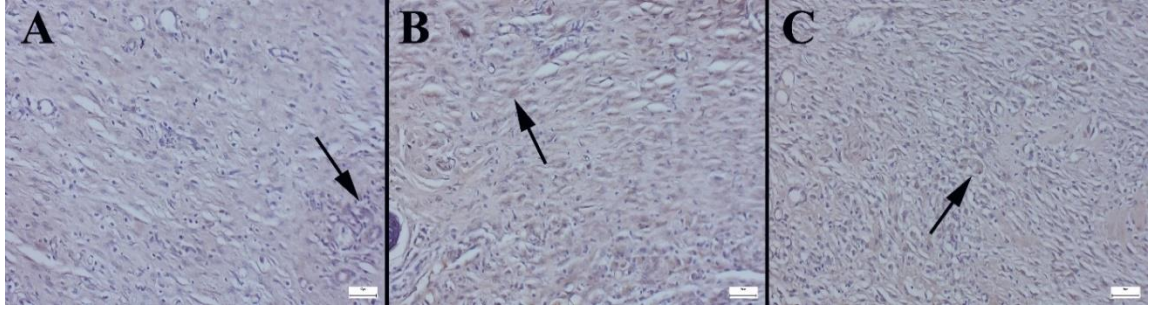
Grupların TNF- α ekspresyonları incelendiğinde, deneyin 3., 7. ve 14. günlerinde NC grubunda ekspresyon düzeylerinin CG ve BG gruplarına kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu görüldü. CG grubunda ekspresyonlar anlamlı düzeyde azalırken, BG grubunda ise yalnızca hafif düzeyde TNF- α ekspresyonu saptandı. (Şekil 4.14-4.16).



Şekil 4.14. Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde TNF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda orta düzeyde ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.

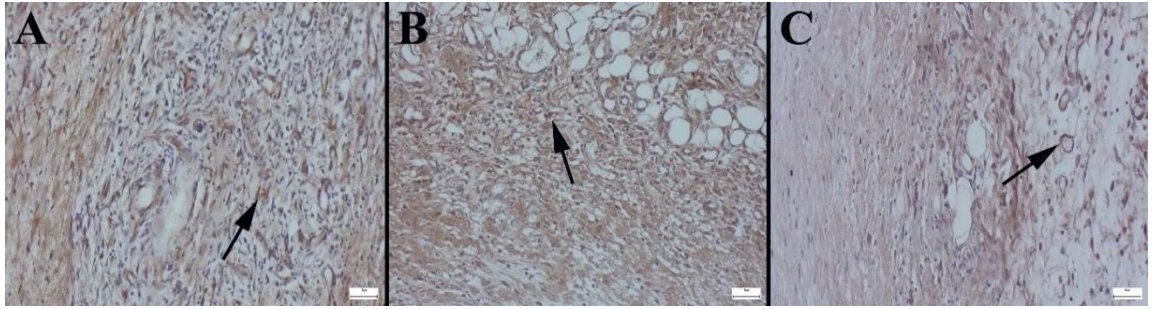


Şekil 4.15. Deneyin 7. gününde defekt bölgesinde TNF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda orta düzeyde ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.

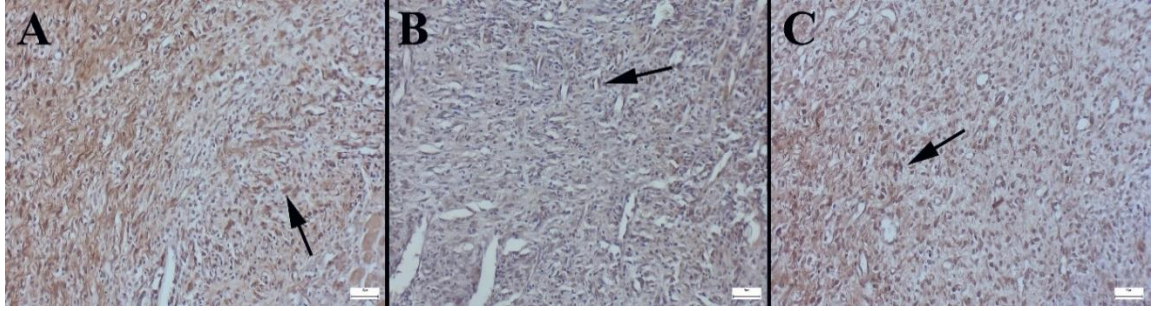


Şekil 4.16. Deneyin 14. gününde defekt bölgesinde TNF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda orta düzeyde ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda azalma (ok), (C) BG (BepaJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde azalmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.

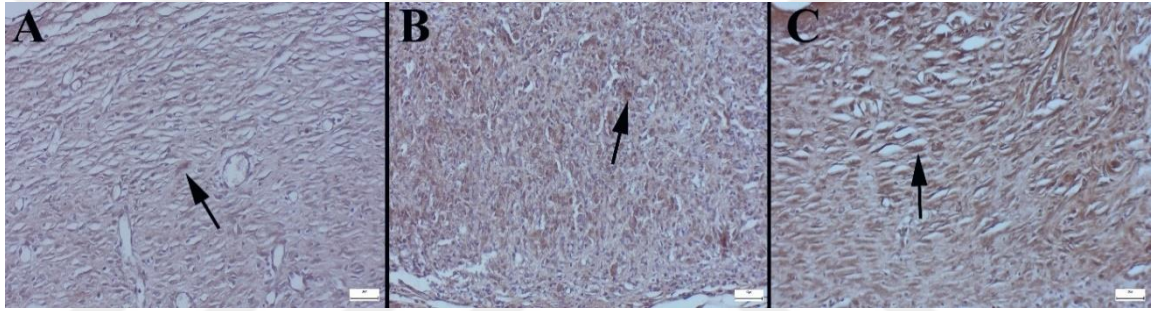
Çalışmanın 3., 7. ve 14. günlerinde gruplara göre defekt bölgelerindeki VEGF ekspresyonları değerlendirildiğinde, her bir zaman noktasında yapılan grup içi karşılaştırmalarda NC grubunda ekspresyon düzeylerinin CG ve BG gruplarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi. CG grubunda ekspresyonlar artış gösterirken, en belirgin VEGF ekspresyonları BG grubunda saptandı (Şekil 4.17-4.19). Gruplara göre IHC skorlarının sonuçları Tablo 4.3 'de gösterildi.



Şekil 4.17. Deneyin 3. gününde defekt bölgesinde VEGF- β immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.



Şekil 4.18. Deneyin 7. gününde defekt bölgesinde VEGF- β immunoekspresyonlarının görünümü. (A) İzotonik grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) Kolostrum jel grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BepanGel grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.



Şekil 4.19. Deneyin 14. gününde defekt bölgesinde TGF- α immunoekspresyonlarının görünümü. (A) NC (Negatif kontrol) grubunda çok hafif ekspresyonlar (ok), (B) CG (Kolostrum jel) grubunda ekspresyonlarda artma (ok), (C) BG (BepanJel) grubunda hücrelerde belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.

Tablo 4.3. Gruplara (NC: Negatif kontrol; CG: Kolostrum Jel; BG: BepanJel) göre 3., 7. ve 14. günlerde immünohistokimyasal bulguların değerleri ve karşılaştırmaları.

		NC	CG	BG	P değeri
Kaspaz-3	3. gün	2,50±0,16 ^a	1,90±0,17 ^b	1,20±0,24 ^c	<0,001
	7. gün	1,80±0,13 ^a	1,70±0,15 ^b	1,20±0,20 ^b	<0,05
	14. gün	1,30±0,15 ^a	0,80±0,13 ^b	0,50±0,16 ^b	<0,05
TGF-α	3. gün	0,60±0,16 ^a	0,70±0,15 ^b	1,30±0,15 ^b	<0,05
	7. gün	1,40±0,26 ^a	1,60±1,16 ^a	2,20±0,24 ^b	<0,05
	14. gün	2,50±0,22 ^a	2,40±0,22 ^b	2,50±0,22 ^b	>0,05
TNF-α	3. gün	1,60±0,26	1,20±0,24	1,00±0,21	<0,05
	7. gün	1,00±0,25	1,60±0,16	1,50±0,15	<0,05
	14. gün	0,70±0,21	0,60±0,22	0,40±0,16	<0,05
VEGF	3. gün	1,10±0,10 ^a	1,90±0,17 ^b	1,60±0,16 ^b	<0,001
	7. gün	1,30±0,15 ^a	2,00±0,14 ^b	2,50±0,16 ^c	<0,001
	14. gün	2,40±0,16	2,60±0,16	2,70±0,15	>0,05

*:Veriler ortalama $\pm$ standart hata (SE) olarak verilmiştir. Aynı satırda üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistik olarak önemlidir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, sıçanlarda tam kalınlıkta oluşturulan eksizyonel yara modeli kullanılarak kolostrum bazlı jelin (Grup CG) yara iyileşmesi üzerindeki terapötik etkilerini değerlendirmeyi amaçladı. Elde edilen bulgular doğrultusunda, kolostrum bazlı jelin (Grup CG) makroskopik, histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmelerle desteklendiği üzere farklı düzeylerde yara iyileşmesine katkı sağladığı görülmüş ve başlangıç hipotezi kabul edilmiştir. Buna ek olarak BepanJel uygulamasının da yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ve iyileşme sürecini anlamlı şekilde desteklediği belirlenmiştir. Bu sonuç, sığır kolostrumunun lezyon boyutunu azaltarak ve doku rejenerasyonunu artırarak yara iyileşmesini anlamlı ölçüde hızlandırdığını bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (Mandloi ve ark., 2024; Sakthibalan ve ark., 2022; Tanideh ve ark., 2016). Benzer şekilde, karnosin ve karnosin bazlı formülasyonların anjiyogenezi destekleyerek, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak, re-epitelizasyonu ve kolajen sentezini hızlandırarak yara iyileşmesini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Sonamuthu ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2024; Keykhaee ve ark., 2023).

Çalışmamızda, CG ve BG grupları ile NC grubu arasında 14. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş olsa da zamanla her grupta yara alanında anlamlı azalmalar kaydedilmiş ve bu durum iyileşmenin sürdüğünü göstermiştir. Bu bulgular, Tanideh ve ark. (2016) tarafından bildirilen verilerle kısmen uyumludur; ilgili çalışmada yalnız kolostrum uygulamasının pozitif kontrol grubu olan balın daha az etkili olduğu, ancak kolostrum ve bal kombinasyonunun 14. ve 21. günlerde daha üstün iyileşme sağladığı rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Sakthibalan ve ark. (2022), kolostrum-kurkumin içeren bir kremin 12. günden itibaren kontrol grubuna kıyasla yara iyileşmesini anlamlı şekilde artırdığını bildirmiştir; bu da kolostrumun doku onarımı üzerindeki etkinliğine ilişkin zamansal seyrini desteklemektedir. Ayrıca, kronik yaraları olan diyabetik hastalarda yapılan başka bir çalışmada, kolostrum pansumanlarının 21. gün itibarıyla konvansiyonel tedavilere göre daha etkin iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Mandloi ve ark., 2024).

Bu çalışmada, kolostrum tedavisiyle 14. gün itibarıyla yara alanında gözlemlenen anlamlı küçülme, büyük olasılıkla yara iyileşmesinin proliferatif fazında yer alan temel süreçleri etkili bir şekilde uyardığını yansıtmaktadır. Bu etki, ekstraselüler matriks bileşenlerini sentezleyen, yara kontraksiyonunu kolaylaştıran ve doku yeniden yapılanmasını destekleyen fibroblastların etkisine bağlanabilir (Dos Santos ve ark., 2024; Doillon ve ark., 2011). Kolostrumun içerdiği biyolojik olarak aktif bileşenler arasında yer alan EGF ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin, fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunu uyardığı gösterilmiştir (Takayama ve ark., 2001; Kovacs ve ark., 2009). Bu çalışmada yapılan makroskopik değerlendirmede, BG grubunda 14. gün itibarıyla kontrol grubuna kıyasla yara iyileşmesinde anlamlı bir ilerleme gözlenmiştir. Buna karşılık, Sonamuthu ve ark. (2020), enfekte diyabetik sıçanlarda karnosin, kurkumin ve ipek fibroin içeren multifonksiyonel bir hidrojel uygulamasıyla 6. günde daha erken yara kontraksiyonu ve artmış kolajen birikimi bildirmiştir. Çalışmamızla karşılaştırıldığında gözlenen erken iyileşmenin, antiinflamatuvar, antioksidan ve rejeneratif etkileriyle bilinen karnosin, kurkumin ve ipek fibroin kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (Mazurek ve ark., 2022; Mohanty ve Sahoo, 2017).

Hem BepanJel hem de kolostrum jel, yara iyileşmesi sürecinde kolajen oluşumunu artırmış, BepanJel uygulamasında ise daha yoğun ve düzenli kolajen demetleri gözlemlenmiştir. Bu bulgu, kolostrum bazlı tedavilerin yeniden şekillenme fazında (14–21. günler) kolajen seviyelerini artırdığını bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (Tanideh ve ark., 2017) aynı zamanda insan kolostrumunun yara iyileşmesinde kullanımını değerlendiren araştırmalarla da örtüşmektedir (Patil ve ark., 2015). Daha önceki çalışmalarda gösterildiği üzere, kolostrumla tedavi edilen yaralarda artan kolajen sentezi, fibroblast proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks rejenerasyonunu uyarıcı büyüme faktörleri içeriğine atfedilmektedir (Thapa, 2005). Ayrıca, bu sonuçlar, karnosin içeren tedavilerde gözlenen kolajen birikimi artışı ve ekstraselüler matriks organizasyonundaki iyileşmelerle de paralellik göstermektedir (Ansurudeen ve ark., 2012; Keykhah ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2024). Bu etkinin, karnosinin bir bileşeni olan β -alaninin, fibroblast aracılı kolajen sentezini

uyarması yoluyla matriksin yeniden yapılanmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (Nagai ve ark., 1986).

Yapılan histopatolojik değerlendirmede hem CG hem de BG gruplarının NC grubuna kıyasla epitelizasyonu, fibrozisi ve anjiyogenezi artırdığını ortaya koymuştur. CG grubunda bu parametrelerin tümünde, inflamasyonun azalması da dahil olmak üzere belirgin iyileşmeler gözlenmiş olsa da BG grubunda genel olarak daha tutarlı ve güçlü bir iyileşme yanıtı izlenmiştir. Bununla birlikte, grup arasındaki farklılıklar görece sınırlı olup, iyileşme sürecinin pek çok yönü bakımından benzer etkililik düzeyleri göstermişlerdir. Bu bulgular, kolostrum ve karnosinin epitelizasyonu teşvik ettiği, kolajen sentezini ve anjiyogenezi artırdığı, ayrıca inflamatuvar yanıtı düzenleyerek yara iyileşmesini desteklediğini bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (Ansurudeen ve ark., 2012; Zhang ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2024).

Çeşitli çalışmalar, sığır kolostrumunun yara iyileştirici özelliklerini; epitel hücre proliferasyonu, doku onarımı ve genel rejenerasyonda kilit rol oynayan IGF-1, IGF-2, EGF ve TGF- α/β gibi biyoaktif büyüme faktörlerince zengin içeriğine atfetmiştir (Sporn ve ark., 1987; Ginjala ve ark., 1998). Bhora ve ark. (1995) da bu büyüme faktörlerinin yara iyileşmesinin hücresel dinamiklerinde önemli rol oynadığını bildirmiştir. Kolostrum bazlı formülasyonlar yoluyla bu faktörlerin topikal uygulanmasının, oral uygulamaya kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir; zira oral yoldan verilen biyoaktif moleküller gastrointestinal sistemde enzimatik yıkıma uğrayarak etkilerini kaybetmektedir. Buna karşılık, topikal uygulama bu büyüme faktörlerinin doğrudan yara bölgesinde lokal olarak bulunmasını sağladığından, rejeneratif etkilerini daha etkin ve doğrudan göstermelerine olanak tanımaktadır (Nabil ve ark., 2011). Tanideh ve ark. (2017) ise kolostrum ve bal ile yapılan tedavinin epitelizasyon, anjiyogenez, kolajen birikimi ve granülasyon dokusu oluşumunu anlamlı şekilde artırdığını; aynı zamanda inflamasyonu kontrol grubuna kıyasla daha etkili biçimde azalttığını ortaya koymuştur.

Karnosinin özellikle büyüme faktörlerinin sıklıkla bozulduğu diyabetik yaralarda, yara iyileşmesi için kritik öneme sahip büyüme faktörlerinin

ekspresyonunu anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (Ansurudeen ve ark., 2012). Çalışmalar, karnosinin, keratinositlerin re-epitelizasyonunu, fibroblast proliferasyonunu ve endotelial hücre kemotaksisini destekleyen bir büyüme faktörü olan IGF-1'in ekspresyonunu yukarı yönde düzenlediğini ortaya koymaktadır (Grant ve ark., 1987; Tsuboi ve ark., 1995). Ayrıca karnosinin, yara dokusunda TGF- β ekspresyonunu artırarak doku yenilenmesi ve onarımında rol oynayan önemli sinyal yollarının modülasyonunu desteklediği bildirilmiştir (Bitar, 1997; Bhora ve ark., 1995). Kandhasamy ve ark. (2021), karnosin ve vitamin K3 yüklü ipek fibroin nanofiberlerle yapılan tedavinin tam epitelizasyon sağladığını, fibroblast migrasyonunu artırdığını ve kontrol gruplarına kıyasla organize neovaskülarizasyonu desteklediğini bildirmiştir. Benzer şekilde, Sonamuthu ve ark. (2020), L-karnosin bazlı bir hidrojel ile yapılan tedavinin erken yara iyileşmesini hızlandırdığını; bu etkinin re-epitelizasyonu teşvik etme, inflamatuvar hücre aktivitesini azaltma ve fibroblast proliferasyonunu artırma yoluyla gerçekleştiğini göstermiştir.

Bu çalışmada yapılan immünohistokimyasal analizler, CG ve BG gruplarının inflamasyon, apoptoz ve anjiyogeneze ilişkili temel belirteçleri NC grubuna kıyasla daha etkili şekilde modüle ettiğini ortaya koymuştur. BG grubunda, VEGF ve TGF-alfa gibi iyileşmeyi destekleyici faktörlerin ekspresyonu belirgin şekilde artarken, Caspase-3 ve TNF-alfa düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir; bu durum, doku onarımı için daha elverişli bir mikrosantral ortam oluştuğunu düşündürmektedir. VEGF, yara iyileşmesinin proliferatif fazında endotel hücrelerinin göçü, proliferasyonu ve yeni damar oluşumunun teşvik edilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır (Jafarinejad ve ark., 2024). Hem CG hem de BG gruplarında gözlemlenen artmış anjiyogenezin, VEGF aktivitesindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer şekilde, Keykhaee ve ark. (2023), karnosin ve sinir büyüme faktörü ile tedavi edilen yaralarda VEGF ekspresyonunun arttığını bildirmiştir. Çalışmamızda TGF-alfa ekspresyonunun CG ve BG gruplarında zamanla arttığı, NC grubunda ise düşük seviyelerde kaldığı belirlenmiştir. Bu artış, söz konusu gruplarda gözlenen epitelizasyonun hızlanması ve hücrel infiltrasyonun artması ile ilişkili olabilir. Bu durum, TGF-alfa'nın, re-epitelizasyonun erken evrelerinde keratinosit proliferasyonu ve migrasyonunu destekleyen; keratinositler, fibroblastlar,

makrofajlar ve trombositler tarafından üretilen bir büyüme faktörü olarak bilinen rolüyle de uyumludur (Bao ve ark., 2008).

Apoptotik yolda kilit bir efektör olan Kaspaz -3, deneysel modellerde apoptozun güvenilir bir belirteci olarak yaygın şekilde kabul edilmektedir (Li ve ark., 2011; Jeruc ve ark., 2006; Fawzy ve ark., 2012). Ancak, inflamasyon fazı sırasında aşırı aktive olması, keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi iyileşme için gerekli hücrelerin erken kaybına yol açarak doku rejenerasyonunu olumsuz etkileyebilir (Vankatesan ve ark., 2025). Çalışmamızda, tüm zaman noktalarında en yüksek Kaspaz-3 ekspresyonunun NC grubunda gözlenmesi, artmış apoptotik aktiviteyi ve muhtemelen gecikmiş iyileşmeyi işaret etmektedir. Buna karşılık, CG ve BG gruplarında Kaspaz -3 ekspresyonunun daha düşük seviyelerde olması, apoptozun azaldığını ve doku onarımı için daha uygun bir ortam oluştuğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde, yara iyileşmesinde erken inflamatuvar yanıtın merkezi bir düzenleyicisi olan TNF-alfa (Ritsu ve ark., 2017), NC grubunda hafif düzeyde eksprese olurken, CG ve BG gruplarında belirgin şekilde daha düşük seviyelerde bulunmuştur. TNF-alfa'nın fibroblast, endotelial hücre ve keratinosit aktivitesinin yanı sıra ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasındaki düzenleyici rolü göz önünde bulundurulduğunda (Mast ve Schultz, 1996), bu azalma, etkili iyileşmeyi destekleyen daha kontrollü bir inflamasyon sürecine işaret edebilir. İlginç bir şekilde, kronik ve iyileşmeyen yaralarda kolostrum bazlı pansumanlar ile konvansiyonel pansumanların karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, kolostrum tedavisine bağlı olarak TNF-alfa düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiş ve bu durumun bağışıklık sistemi üzerinde modülatör bir etki yarattığı öne sürülmüştür (Mandloi ve ark., 2024). Buna karşılık, bizim çalışmamızda immünohistokimyasal bulgular, iyileşme süreci ilerledikçe TNF-alfa ekspresyonunun azaldığını ve inflamasyonun gerilediğini göstermektedir. Bu görünen çelişki, kullanılan yöntemsel farklılıklarla açıklanabilir; örneğin immünohistokimya ile ELISA, doku ile serum örneklemesi ya da değerlendirilen yara iyileşme fazı gibi etkenler bu farkta rol oynamış olabilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma sağlıklı sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir; bu durum, diyabetik, enfekte ya da kronik

yaralar gibi klinik koşullarda görölen karmaşık yara iyileşme dinamiklerini tam olarak yansıtmayabilir. İkinci olarak, histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler üç zaman noktasında yapılmış olsa da, daha fazla ya da daha uzun süreli takip değerlendirmeleri, uzun vadeli iyileşme süreci ve skar oluşumu hakkında daha kapsamlı bilgiler sağlayabilirdi. Üçüncü olarak, immünohistokimya değerli mekanistik veriler sunmuş olsa da, kantitatif PCR veya Western blot gibi moleküler tekniklerin dahil edilmesi, gen ve protein ekspresyonunun analizini güçlendirebilirdi. Son olarak, yalnızca erkek sıçanların kullanılmış olması, yara iyileşmesinde cinsiyete bağlı potansiyel farklılıkların değerlendirilmemiş olması nedeniyle bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Gelecekteki çalışmalar, farklı yara modelleri, daha uzun gözlem süreleri ve daha geniş moleküler analizleri içerecek şekilde tasarlanarak değerlendirilen tedavilerin terapötik potansiyelini daha iyi aydınlatmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak hem kolostrum jeli hem de BepanJel, sıçanlarda tam kat deri eksizyonu modeli kullanılarak oluşturulan yara iyileşmesinde olumlu etkiler göstermiştir. Bu etkiler; makroskopik ölçümler, epitelizasyon, fibrozis ve anjiyogenezdeki histopatolojik iyileşmeler ile VEGF, TGF- α , Kaspaz -3 ve TNF- α gibi temel immünohistokimyasal belirteçlerin olumlu şekilde modülasyonu ile desteklenmiştir. CG ve BG grupları benzer düzeyde etkinlik göstermiş olsa da, BepanJel'in kolajen organizasyonu ve inflamasyonun düzenlenmesi üzerinde biraz daha tutarlı bir etki sağladığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, her iki formülasyonun da yara iyileşmesini destekleyen etkili topikal ajanlar olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu sonuçların doğrulanması ve genişletilmesi amacıyla klinik olarak daha anlamlı yara modelleri, uzun süreli takipler ve ileri düzey moleküler analiz tekniklerini içeren ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Abazari M, Akbari T, Hasani M, Sharifikolouei E, Raoufi M, Foroumadi A, Sharifzadeh M, Firoozpour L, Khoobi M (2022). Polysaccharide-based hydrogels containing herbal extracts for wound healing applications. *Carbohydr. Polym.*, **294**, 119808.

Ahmed KAA, Jabbar AA, Galali Y, Al-Qaaneh AM, Akçakavak G, Salehen NA, Hassan RR, Mothana RA, Abdulla MA, I. Fantoukh O, Hasson S, Hawwal MF (2024). Cumin (*Cuminum cyminum* L.) seeds accelerates wound healing in rats: Possible molecular mechanisms. *Skin Res. Technol.*, **30(5)**, e13727.

Andasari V, Lü D, Swat M, Feng S, Spill F, Chen L, Luo X, Zaman M, Long, M. (2018). Computational model of wound healing: EGF secreted by fibroblasts promotes delayed re-epithelialization of epithelial keratinocytes. *Integr. Biol.*, **10(10)**, 605-634.

Ansurudeen I, Sunkari VG, Grünler J, Peters V, Schmitt CP, Catrina SB, Brismar K, Forsberg EA (2012). Carnosine enhances diabetic wound healing in the db/db mouse model of type 2 diabetes. *Amino Acids*, **43**, 127-134.

Arslan A, Kaplan M, Duman H, Bayraktar A, Ertürk M, Henrick BM, Frese SA, Karav S (2021). Bovine colostrum and its potential for human health and nutrition. *Front. nutr.*, **8**, 651721.

Azimzadeh Asiabi P, Ramazani A, Khoobi M, Amin M, Shakoory M, Mirmohammad Sadegh N, Farhadi R (2020). Regenerated silk fibroin-based dressing modified with carnosine-bentonite nanosheets accelerates healing of second-degree burn wound. *Chem. Pap.*, **74**, 3243-3257.

Baien SH, Seele J, Henneck T, Freibrodt C, Szura G, Moubasher H, Nau R, Brogden G, Mörgelin M, Singh M, Kietzmann M, von Köckritz-Blickwede M, de Buhr N (2020). Antimicrobial and immunomodulatory effect of gum arabic on human and bovine granulocytes against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Front. Immunol.*, **10**, 3119.

Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H (2009). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J. Surg. Res.*, **153(2)**, 347-358.

Bhora FY, Dunkin BJ, Batzri S, Aly HM, Bass BL, Sidawy AN, Harmon JW (1995). Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin. *J. Surg. Res.*, **59(2)**, 236-244.

Bitar MS (1997). Insulin-like growth factor-1 reverses diabetes-induced wound healing impairment in rats. *Horm. Metab. Res.*, **29(08)**, 383-386.

Bolat E, Karagöz Z, Alves JLDB, Neto JPRC, Witkowska, AM, El-Seedi H, Lombardo M, Karav S (2024). The Potential Applications of Natural Colostrum in Skin Health. *Cosmetics*, **11(6)**, 197.

Cedillo-Cortezano M, Martinez-Cuevas LR, López JAM, Barrera López IL, Escutia-Perez S, Petricevich VL (2024). Use of medicinal plants in the process of wound healing: a literature review. *Pharmaceuticals*, **17(3)**, 303.

Doillon CJ, Lehance F, Bordeleau LJ, Laplante-Campbell MP, Drouin R (2011). Modulatory effect of a complex fraction derived from colostrum on fibroblast contractibility and consequences on repair tissue. *Int. Wound J.*, **8(3)**, 280-290.

Dorai AA (2012). Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Indian J. Plast. Surg.*, **45(02)**, 418-424.

Dos Santos PR, Kraus RB, da Silva Nascente P (2024). Exploring the potential of bovine colostrum as a bioactive agent in human tissue regeneration: A comprehensive analysis of mechanisms of action and challenges to be overcome. *Cell Biochem. Funct.*, **42(4)**, e4021.

Fawzy I, Hanna M, El-Tahawy N (2012). The histological changes and caspase-3 expression during wound healing in contused skeletal muscle in male albino rats. *Ain-Shams J.*, **19(2)**, 14-22.

Gartner MH, Benson JD, Caldwell MD (1992). Insulin-like growth factors I and II expression in the healing wound. *J. Surg. Res.*, **52(4)**, 389-394.

Ginjala V, Pakkanen R (1998). Determination of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in bovine colostrum samples. *J. Immunoass. Immunochem.*, **19(2-3)**, 195-207.

Grant M, Jerdan J, Merimee TJ (1987). Insulin-like growth factor-I modulates endothelial cell chemotaxis. *J Clin Endocrinol Metab.*, **65(2)**, 370-371.

Jafarinejad S, Baumgartner A, Elis Gomez J, Najafzadeh M (2024). The Efficacy of a Novel Biological Formulation from Bovine Milk Colostrum Exosomes and its Growth Factors in Enhancing the Process of Wound Healing. *Res. J. Biol.*, **12(1)**.

Jeruc J, Vizjak A, Rozman B, Ferluga D (2006). Immunohistochemical expression of activated caspase-3 as a marker of apoptosis in glomeruli of human lupus nephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, **48(3)**, 410-418.

Kandhasamy S, Liang B, Yang DP, Zeng Y (2021). Antibacterial vitamin K3 carnosine peptide-laden silk fibroin electrospun fibers for improvement of skin wound healing in diabetic rats. *ACS Appl. Bio Mater.*, **4(6)**, 4769-4788.

Kazimierska K, Szablowska-Gadomska I, Rudziński S, Kośła K, Pluciennik E, Bobak Ł, Zambrowicz A, Kalinowska-Lis U (2024). Biologically Active Sheep Colostrum for Topical Treatment and Skin Care. *Int. J. Mol. Sci.*, **25(15)**, 8091.

Keykhaee M, Rahimifard M, Najafi A, Baeri M, Abdollahi M, Mottaghtalab F, Farokhi M, Khoobi M (2023). Alginate/gum arabic-based biomimetic hydrogel enriched with immobilized nerve growth factor and carnosine improves diabetic wound regeneration. *Carbohydr. Polym.*, **321**, 121179.

Kobayashi K, Nishiumi S, Nishida M, Hirai M, Azuma T, Yoshida H, Mizushina Y, Yoshida M (2011). Effects of quinone derivatives, such as 1, 4-naphthoquinone, on DNA polymerase inhibition and anti-inflammatory action. *Med. Chem.*, **7(1)**, 37-44.

Koehler J, Brandl FP, Goepferich AM (2018). Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *Eur. Polym. J.*, **100**, 1-11.

Kovacs D, Cardinali G, Aspite N, Picardo M (2009). Bovine colostrum promotes growth and migration of the human keratinocyte HaCaT cell line. *Growth Factors*, **27(6)**, 448-455.

Kshirsagar AY, Vekariya MA, Gupta V, Pednekar AS, Mahna A, Patankar R, Shaikh A, Nagur B (2015). A comparative study of colostrum dressing versus conventional dressing in deep wounds. *J. clin. diagn. res.*, **9(4)**, PC01.

Kumar S, Gautam S, Sharma A (2013). Antimutagenic and antioxidant properties of plumbagin and other naphthoquinones. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, **755(1)**, 30-41.

Li M, Ding Y, Mu Y, Ao J, Chen X (2011). Molecular cloning and characterization of caspase-3 in large yellow croaker (*Pseudosciaena crocea*). *Fish Shellfish Immunol*, **30(3)**, 910-916.

Lin S, Zhang Q, Li S, Zhang T, Wang L, Qin X, Zhang M, Shi S, Cai X (2020). Antioxidative and angiogenesis-promoting effects of tetrahedral framework nucleic acids in diabetic wound healing with activation of the Akt/Nrf2/HO-1 pathway. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **12(10)**, 11397-11408.

Mandloi V, Banerjee T, Sharma A, Pratap A, Ansari MA, Srivastava V (2024). Role of bovine colostrum dressing on chronic non-healing wounds in comparison to conventional dressing: a case-control study. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.*, 15347346241241578.

Masson-Meyers DS, Andrade TA, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, Frade MAC (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int. J. Exp. Pathol.*, **101(1-2)**, 21-37.

Mast BA, Schultz GS (1996). Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen.*, **4(4)**, 411-420.

Mazurek Ł, Szudzik M, Rybka M, Konop M (2022). Silk fibroin biomaterials and their beneficial role in skin wound healing. *Biomolecules*, **12(12)**, 1852.

Mehrabani M, Najafi M, Kamarul T, Mansouri K, Iranpour M, Nematollahi MH, Ghazi-Khansari M, Sharifi AM (2015). Deferoxamine preconditioning to restore impaired HIF-1 α -mediated angiogenic mechanisms in adipose-derived stem cells from STZ-induced type 1 diabetic rats. *Cell Prolif.* Oct;**48(5)**:532-49. doi: 10.1111/cpr.12209

Mohanty C, Sahoo SK (2017). Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. *Drug Discov. Today*, **22(10)**, 1582-1592.

Nabil S, Gauthier SF, Drouin R, Poubelle PE, Pouliot Y (2011). In vitro digestion of proteins and growth factors in a bovine whey protein extract as determined using a computer-controlled dynamic gastrointestinal system (TIM-1). *Food digestion*, **2**, 13-22.

Nagai K, Suda T, Kawasaki K, Mathuura S (1986). Action of carnosine and β -alanine on wound healing. *Surgery*, **100(5)**, 815-821.

Özaydın İ, Aydın U (2023). Experimental Skin-Wound Methods and Healing-Assessment in Animal Models: A Review. *Pak. Vet. J.*, **43(3)**.

Patil SU, Deshpande PK, Ghongane BB, Rane SR (2015). Assessment of healing potential of colostrum against incisional wound model in mice. *Int J Health Sci Res*, **5(12)**, 197-203.

Patil SU, Deshpande PK, Ghongane BB, Rane SR (2015). Comparative wound healing potential of topical application of phenytoin, epidermal growth factor, dimethyl sulfoxide and colostrum against normal in excisional wound model in mice. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **6(5)**, 661-668.

Pereira RF, Bartolo PJ (2016). Traditional therapies for skin wound healing. *Adv. Wound Care.*, **5(5)**, 208-229.

Playford RJ, Weiser MJ (2021). Bovine colostrum: Its constituents and uses. *Nutrients*, **13(1)**, 265.

Rathe M, Müller K, Sangild PT, Husby S (2014). Clinical applications of bovine colostrum therapy: a systematic review. *Nutrition reviews*, **72(4)**, 237-254.

Ritsu M, Kawakami K, Kanno E, Tanno H, Ishii K, Imai Y, Maruyama R, Tachi M (2017). Critical role of tumor necrosis factor- α in the early process of wound healing in skin. *J. Dermatol. Dermatol.*, **21(1)**, 14-19.

Sadeghi S, Nourmohammadi J, Ghaee A, Soleimani N (2020). Carboxymethyl cellulose-human hair keratin hydrogel with controlled clindamycin release as antibacterial wound dressing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **147**, 1239-1247.

Sakthibalan M, Aakash R, Mangaiarkkarasi A, Prasad C (2022). Evaluation of wound healing effect of colostrum and curcumin cream in rat excision wound model. *J. Appl. Pharm. Res.*, **10(1)**, 15-20.

Sonamuthu J, Cai Y, Liu H, Kasim MSM, Vasanthakumar VR, Pandi B, Wang H, Yao J (2020). MMP-9 responsive dipeptide-templated natural protein hydrogel-based wound dressings for accelerated healing action of infected diabetic wound. *Int. J. Biol. Macromol.*, **153**, 1058-1069.

Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrughe B (1987). Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor-beta. *J. Cell Biol.*, **105(3)**, 1039-1045.

Takayama Y, Kitsunai K, Mizumachi K (2001). Factors in bovine colostrum that enhance the migration of human fibroblasts in type I collagen gels. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65(12)**, 2776-2779.

Tanideh N, Abdordideh E, Yousefabad SLA, Daneshi S, Hosseinabadi OK, Samani SM, Derakhshan far, A (2017). Evaluation of the healing effect of honey and colostrum in treatment of cutaneous wound in rat. *Comp. Clin. Path.*, **26**, 71-77.

Tarff A, Drew-Bear LE, Di Meglio L, Yee R, Vizcaino MA, Gupta P, Annadanam A, Cano M, Behrens A (2022). Effect of topical bovine colostrum in wound healing of corneal surface after acute ocular alkali burn in mice. *Exp. Eye Res*, **220**, 109093.

Thapa BR (2005). Health factors in colostrum. *Indian J. Pediatr.*, **72**, 579-581.

Tsuboi R, Shi CM, Sato C, Cox GN, Ogawa H (1995). Co-administration of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 stimulates wound healing in animal models. *J. Investig. Dermatol.*, **104(2)**, 199-203.

Venkatesan K, Sivadasan D, Abderrahmen Al Weslati M, Gayasuddin Moud M, Goyal M, Bansal M, Salama MEDM, Ghori SA, Ahmad, F. (2025). Protective Effects of Frankincense Oil on Wound Healing: Downregulating Caspase-3 Expression to Facilitate the Transition from the Inflammatory to Proliferative Phase. *Pharmaceuticals*, **18(3)**, 407.

Yalçıntaş YM, Duman H, López JMM, Portocarrero ACM, Lombardo M, Khallouki F, Koch W, Bordiga M, El-Seedi H, Raposo A, de Brito Alves JL, Karav S (2024). Revealing the potency of growth factors in bovine colostrum. *Nutrients*, **16(14)**, 2359.

Zhang L, de Salvo R, Trapp S, Wigger-Alberti W, Williams R, Delcour L, Rossel B, Huisman MT (2020). Evaluation of BepanGel Hydrogel Efficacy and Tolerability Using an Abrasive Wound Model in a Within-Person, Single-Center, Randomized, Investigator-Blind Clinical Investigation. *Dermatol. Ther.*, **10**, 1075-1088.

Zhang W, Li X, Chen W, Huang X, Hua T, Hu J, Zhu J, Ye S, Li X (2024). l-Carnosine loaded on carboxymethyl cellulose hydrogels for promoting wound healing. *RSC Adv.*, **14(26)**, 18317-18329.

