

T.C.
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI



**SIÇANLARDA EKSİZYONEL OLARAK OLUŞTURULAN YARA
MODELİNDE *FERULA PSEUDALLIACEAE RECH. F.*
(HİNGEDAN- HEGEDAN) BİTKİSİNİN YARA İYİLEŞMESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İSMAİL ÖZTAŞ

DOKTORA TEZİ

GAZİANTEP- 2025



LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ DOKTORA TEZ KABUL VE ONAY FORMU

Hemşirelik Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi **İsmail ÖZTAŞ** tarafından hazırlanan “Sıçanlarda Eksizyonel Olarak Oluşturulan Yara Modelinde *Ferula Pseudalliaceae Rech. F.* (Hingedan- Hegedan) Bitkisinin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez, **17/06/2025** tarihinde yapılan savunma sınavı sonucu **başarılı** bulunarak jürimiz tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

<u>Görevi</u>	<u>Unvanı, Adı ve Soyadı</u>	<u>Kurumu/Üniversitesi</u>	<u>İmzası:</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Ayla YAVA	Hasan Kalyoncu Üniversitesi	
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Zahide TUNÇBİLEK	Hacettepe Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Kenan GÜMÜŞ	Amasya Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Aynur KOYUNCU	Hasan Kalyoncu Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Ali GÜZEL	Bitlis Eren Üniversitesi	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Doç. Dr. Ufuk AKBAŞ

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İsmail ÖZTAŞ

19.06.2025

İsmail ÖZTAŞ

Gaziantep, 2025

HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA EKŞİZYONEL OLARAK OLUŞTURULAN YARA
MODELİNDE *FERULA PSEUDALLİACEAE* RECH. F. (HİNGEDAN-
HEGEDAN) BİTKİSİNİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

İsmail ÖZTAŞ

DOKTORA TEZİ

Danışmanı

Prof. Dr. Ayla YAVA

İkinci Danışmanı

Prof. Dr. Gökhan OTO

ÖZET

Son yıllarda tıbbi bitki özleri veya bunların saflaştırılmış aktif bileşiklerini içeren yeni yara bakım ürünlerinin yara tedavisindeki etkinliğinin incelenmesine odaklanılmıştır. Bunlardan biri olan *Ferula pseudolliaceae* Türkiye’de Hakkâri yöresinin yüksek rakımlı dağlarında da yetişen, bölgenin en tipik bitkilerinden bir tanesidir. Bu çalışmada, *Ferula pseudalliaceae*’nın yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin dört gruplu deneysel tasarımda incelenmesi amaçlandı. Araştırma da 200-220 gram ağırlığındaki 32 adet Wistar albino türü dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta 8’er denek olacak şekilde randomize olarak kontrol grubu, vazelin grubu, *Ferula pseudalliaceae* grubu ve dekspantenol grubu şeklinde dört gruba ayrıldı. Tüm gruplardaki sıçanların dorsal skapular bölgesinden 1 cm çapında tam kat deri flebi çıkarılarak eksizyonel yara modeli oluşturuldu ve bu ilk yara açılması günü 0. gün olarak kabul edildi. Kontrol grubundaki sıçanların yara bölgesine tedavi uygulanmazken; *Ferula pseudalliaceae* ve vazelin grubundaki sıçanların yara bölgesine 14 gün boyunca günde bir kere lokal tedavi uygulandı. Yara alanlarını değerlendirmek amacıyla 0., 3., 7., 14. günlerde yara alanları asetat kağıdına çizilerek AutoCAD programıyla alan hesaplamaları ve 3., 7., 14. gün alınan doku örneklerinde histopatolojik inceleme yapıldı. Tüm gruplardaki sıçanlar 14 gün sonra sakrifiye edildi. Tüm sıçanlarda 14. günde kan örneği ve 3., 7. ve 14. günlerde doku örnekleri alınarak histopatolojik ve biyokimyasal analizler yapıldı. *Ferula pseudalliaceae* grubunda, kontrol ve vazelin gruplarına göre daha hızlı, dekspantenol grubu ile benzer bir iyileşme meydana geldi. Hücresel düzeyde, fibroblast yoğunluğu, reepitelizasyon ve vaskülarizasyon gibi iyileşme parametrelerinde *Ferula pseudalliaceae* grubu, dekspantenol grubu ile istatistiksel olarak benzerlik göstermiştir. Biyokimyasal analizlerde, *Ferula pseudalliaceae* grubunun IL-6 düzeylerinde belirgin bir artış gösterdiği, hematolojik parametrelerde ise trombosit düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak *Ferula pseudalliaceae*’nın yara iyileşmesini dekspantenol’e benzer bir şekilde hızlandırdığı ve biyokimyasal parametreleri olumlu yönde etkilediği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Eksizyonel yara modeli, *Ferula pseudalliaceae*, hemşirelik, yara iyileşmesi

**GRADUATE EDUCATION INSTITUTE
DEPARTMENT OF NURSING**

**EVALUATION OF THE EFFECT OF FERULA *PSEUDALLIACEAE* RECH. F.
(HINGEDAN- HEGEDAN) ON WOUND HEALING IN AN EXCISIONALLY
INDUCED WOUND MODEL IN RATS**

**İsmail ÖZTAŞ
PHD THESIS**

**Advisor
Prof. Dr. Ayla YAVA**

**Second Advisor
Prof. Dr. Gökhan OTO**

ABSTRACT

In recent years, increasing attention has been given to investigating the effectiveness of new wound care products containing medicinal plant extracts or their purified active compounds in wound treatment. One such plant, *Ferula pseudalliaceae*, is among the most characteristic species of the Hakkâri region in Turkey, growing naturally in the high-altitude mountains of the area. This study aimed to investigate the effects of *Ferula pseudalliaceae* on wound healing using a four-group experimental design. A total of 32 female Wistar albino rats, each weighing between 200–220 grams, were used in the research. The rats were randomly divided into four groups (n=8 per group): control group, Vaseline group, *Ferula pseudalliaceae* group, and dexpanthenol group. A full-thickness skin flap, 1 cm in diameter, was excised from the dorsal scapular region of all rats to create an excisional wound model, with the day of wound creation considered as day 0. No treatment was applied to the control group, while the *Ferula pseudalliaceae* and Vaseline groups received topical treatment once daily for 14 days. Wound areas were measured on days 0, 3, 7, and 14 by tracing onto acetate sheets, and the surface area was calculated using AutoCAD software. Tissue samples were collected on days 3, 7, and 14 for histopathological analysis. All rats were sacrificed on day 14, and both blood and tissue samples were collected for biochemical and histopathological evaluations. The *Ferula pseudalliaceae* group showed faster healing compared to the control and Vaseline groups, with a healing pattern similar to the dexpanthenol group. At the cellular level, parameters such as fibroblast density, re-epithelialization, and vascularization in the *Ferula pseudalliaceae* group were statistically similar to those in the dexpanthenol group. Biochemical analyses indicated a notable effect of *Ferula pseudalliaceae* on IL-6 levels and an increase in platelet counts among hematological parameters. In conclusion, *Ferula pseudalliaceae* was found to accelerate wound healing in a manner comparable to dexpanthenol and to have positive effects on biochemical parameters.

Keywords: Excisional wound model, *Ferula pseudalliaceae*, nursing, wound healing

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmam, doktora eğitim sürecimin önemli bir parçası olup, bilgi birikimimi derinleştirme ve araştırma yetkinliğimi geliştirme açısından benim için değerli bir deneyim olmuştur. Çalışmam boyunca hem bilimsel hem de kişisel açıdan gelişmemde katkısı olan pek çok kişiye teşekkür etme gereği duyuyorum.

Bu tez çalışmasında, her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayla YAVA'ya teşekkür ederim. Ayrıca tecrübeleri ile çalışmamda bana destek sunan ikinci tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Gökhan OTO'ya; tez izleme komitesinde bulunarak, çalışmalarına katkıda bulunan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aynur Koyuncu ve Sayın Doç. Dr. Kenan GÜMÜŞ'e; labolatuvar aşamasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Semih YAŞAR'a; beni yetiştiren kıymetli Aileme, ayrıca çalışmalarım sürecince sonsuz sabrı, sevgisi ve desteği için sevgili eşim Sevgi ÖZTAŞ'a ve canım kızım Beyza ÖZTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Amacı.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Yara Tanımı ve Yara Bakımının Tarihsel Gelişimi	4
2.2. Yaranın Sınıflandırılması.....	5
2.2.1. Deri Bütünlüğüne Göre Sınıflandırma	5
2.2.2. Nedene Göre Yaraların Sınıflandırılması	5
2.2.3. Yaralanmanın Derinliğine Göre Sınıflandırma	5
2.2.4. Kontaminasyon Durumuna Göre Sınıflandırma	6
2.2.5. Yaradaki Renk'in Durumuna Göre Sınıflandırma	7
2.2.6. Yaradaki İyileşme Süresine Göre Sınıflandırma	7
2.3. Yara İyileşme Süreci.....	7
2.3.1. Hemostaz-inflamasyon Aşaması.....	8
2.3.2. Proliferasyon Aşaması	10
2.3.2.1. Epitelizasyon	2
2.3.2.2. Yeniden damar oluşumu	11
2.3.2.3. Granülasyon dokusu ve kollajen sentezi.....	11
2.3.3. Matürasyon(olgunlaşma) Aşaması	13
2.4. Yara İyileşme Sürecini Etkileyen Faktörler.....	13
2.5. Büyüme Faktörleri ve Sitokinler.....	14
2.5.1. Büyüme Faktörleri	14
2.5.1.1. Epidermal büyüme faktörü (EGF)	14
2.5.1.2. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF).....	15
2.5.2. Sitokinler	15
2.6. Yara Bakımı ve Hemşirelik	16
2.7. Deney Hayvanlarında Kullanılan Yara Modelleri	17
2.7.1. Akut Yara.....	17
2.7.1.1. İnsizyonel Yara Modeli	17
2.7.1.2. Eksizyonel (Açık) Yara Modeli	17
2.7.1.3. Ölü Alan Yara Modeli	20
2.7.1.4. Yanık Yara Modeli	21
2.10.2. Kronik Yara	22
2.8. Fitoterapi (Bitkisel Tedaviler)	22
2.8.1. Hingedan- Hegedan (Ferula pseudalliacae Rech.f.) bitkisi	25
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	26

3.1. Araştırmanın Hipotezleri	26
3.2. Araştırmanın Tipi.....	26
3.3. Materyal	27
3.3.1. Deney Hayvanları	27
3.3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	28
3.3.1. Kullanılan Kimyasallar	29
3.3.1. Kullanılan Bitki Materyali.....	29
3.4. Yöntem.....	29
3.4.1. Çalışma Yeri ve Şartları.....	29
3.4.2. Bitki Numunesinden Ekstraktının ve Pomadın Hazırlanması	30
3.4.3. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deney Planı	31
3.4.3.1. Anestezi	31
3.4.3.1. İşlem Bölgesinin Hazırlanması	31
3.4.4. Eksizyonel Yara Oluşturulması ve Tedavi Protokolü	31
3.4.5. Eksizyonel Yara Alanı Takibi.....	32
3.4.6. Sakrifikasyon ve örneklerin alınması	33
3.4.7. Günlük Yara Bakımı Sırasında Gözlemler	33
3.4.7.1. Kontrol Grubundaki Yara Bakımı Sırasında Gözlemler	34
3.4.7.2. Vazelin Grubundaki Yara Bakımı Sırasında Gözlemler.....	34
3.4.7.3. <i>Ferula pseudalliaceae</i> Grubundaki Yara Bakımı Sırasında Gözlemler	34
3.4.7.4 Dekspantenol Grubundaki Yara Bakımı Sırasında Gözlemler	35
3.4.8. Yara Alanı Hesaplanması	35
3.4.9. Eksizyonel Yara İyileşme Sürecinin Değerlendirilmesi	36
3.4.10. Toplam Yara İyileşme Yüzdesi Hesaplama Yöntemi.....	36
3.4.11. Biyokimyasal İnceleme.....	37
3.4.12. Histopatolojik Analizler.....	37
3.4.13. İstatistiksel Analizler	37
3.4.14. Tezin Çalışma Takvimi.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Yara Alanı	39
4.2. Yara Alanlarının Şematik Görünümü	42
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	43
4.4. ELISA Bulguları	51
4.5. Biyokimyasal Bulgular	55
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
6.1. Sonuçlar	67
6.2. Öneriler	68
6.3. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	68
KAYNAKÇA	69
EKLER	80
Ek 1. Kısa Özgeçmiş	

KISALTMALAR LİSTESİ

%	: Yüzde
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor)
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
EGF	: Epitelyal Büyüme Faktörü
g	: Gram
H&E	: Hematoksilen-Eozin
IL	: İnterlökin
IL-10	: İnterlökin-10
IL-6	: İnterlökin-6
KGF	: Keratinosit Büyüme Faktörü
PDGF	: Trombosit Türevi Büyüme Faktörü
SS	: Standart Sapma
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ

İnsanların en büyük organı olan deri, vücudun sıvı-elektrolit dengesini sürdüren, ısıyı düzenleyen ve organizmayı zararlı dış etkenlere karşı koruyan ilk bariyerdir. Genel morfolojik yapısı epidermis ve dermis olarak iki ana katmandan oluşur (Man ve Hoskins, 2020). Bu katmanlarda fiziksel, kimyasal ya da termal bir etken ile meydana gelen bir zedelenme ve doku bütünlüğünde bozulma deride yaralanma ile sonuçlanır (Gushiken vd., 2021). Organizma, yaralanmanın hemen ardından başlayan iyileşme sürecinde inflamatuvar, proliferatif ve yeniden şekillendirme şeklindeki üç fazda, hücresel, moleküler ve biyokimyasal mekanizmaları hızla devreye sokar (Wang vd., 2018). Yara iyileşme süreci, organizmada gerçekleşen sistemik ve lokal faktörlerin etkisiyle gerçekleşen karmaşık bir biyolojik olaydır. Bu süreçte, büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler gibi biyolojik moleküller önemli bir rol oynamaktadır. Fiziksel iyileşmenin sağlanabilmesi için bu mekanizmaların düzgün bir şekilde çalışması gerekmektedir (Behm vd., 2011; Munger ve Sheppard, 2011). Yaranın kısa sürede ve komplikasyonsuz olarak iyileşmesinde, uygun tedavi ve bakım girişimleri de önemli rol oynar. Yaranın özelliğine göre çeşitli topikal ajanlar optimal iyileşmeyi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.

Günümüzde yara iyileşmesinde, en sık kullanılan topikal tedavi ajanlarından biri dekspantenol'dür. Dekspantenol, pantotenik asidin (B5 vitamini) stabil alkol formudur ve ciltte hızla emilerek, deri hücresel metabolizmasında önemli bir bileşen olan coA'ya dönüşür. Araştırmalar, dekspantenolün insan dermal fibroblast kültürlerinde hücre migrasyonu, proliferasyonu ve gen regülasyonunu teşvik edici etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Heise vd., 2012). Bu yönü ile açık yaralarda, dekspantenol kullanımı önerilmekte ve çoğu sağlık bakım kuruluşunda yara bakım protokolünde de topikal yara bakım ürünü olarak yer almaktadır (Albahri vd., 2023). Yara bakımında en etkili ve uygun maliyetli bakım ürünlerinin kullanılması, bu amaçla stratejilerin geliştirilmesi sağlık bakımının önemli hedeflerindendir. Bu stratejilerin en önemlilerinden biri yaraların doğru bir şekilde kapatılması, doğru tedavi bakım ürünlerinin kullanılması ve yeni tedavi ve bakım stratejilerinin geliştirilmesine yönelik araştırmaların sürdürülmesi olarak öne sürülmektedir (Gushiken vd., 2021).

Yaralanmış cildin onarımı ve yeniden yapılanmasını optimal düzeye taşıyacak biyomedikal ürünler geliştirmeye yönelik araştırmalar günümüzde hızla devam etmekte;

özellikle topikal uygulanan bitkisel ilaçların potansiyeli giderek daha fazla incelenmektedir (Katiyar vd., 2012). Bu çalışmalar, bitkisel preparatların içindeki biyoaktif bileşenlerin keşfi, tanımlanması, izolasyonu ve etki mekanizmalarının açıklığa kavuşturulmasını hedeflemektedir. Günümüzde, farmakolojide yaygın olarak kullanılan bitkisel preparatlar, geleneksel tıp uygulamalarında aktif şekilde yer almakta ve doğal ürünler üzerinden elde edilen tedavi seçenekleri sağlık sistemine dahil olmaktadır (Nayak ve Pereira, 2006; Nimma vd., 2017). Ayrıca, yara iyileşmesi gibi klinik sorunlara yönelik, bu bitkisel preparatların tedavi edici potansiyelini artırmak amacıyla yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Das vd., 2017).

Bitkisel preparatlar; ham veya işlenmiş formda etken maddeyi, bitki parçalarını veya bitki materyalini, bazı yardımcı maddeleri, çözücüler, seyrelticileri veya koruyucuları birlikte içeren ürünler olarak tanımlanmaktadır (Paziar vd., 2014). Son yıllarda birçok bitkinin çeşitli hastalıklara karşı tedavi edici etkilerinin olduğu, sentetik ve geleneksel ilaçların üretiminde de ana malzemenin bitkisel ürünler olduğu ifade edilmektedir (Nimma vd., 2017). Biswas ve Mukherjee'nin (2003) yürüttüğü bir çalışmada, Ayurveda'da kullanılan yara iyileştirici ajanların yaklaşık %70'inin bitkisel, %20'sinin mineral ve %10'unun hayvansal kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Biswas ve Mukherjee 2003).

Son yıllarda bitkilerin doğal formlarının yara tedavisi ve bakımında kullanımına yönelik çalışmaların ivme kazanmasında en önemli etkenler, daha az yan etki ile daha fazla iyileştirme potansiyeline sahip, ucuz, erişilebilir ve sürdürülebilir preparatların geliştirilmesidir. (Nayak ve Pereira, 2006). Bu bitkilerden biri olan *Ferula* cinsi, özellikle Hakkâri yöresinde yaygın olarak tüketilen ve tıbbi olarak da kullanılan bir bitkidir. Bu bitki, gastrointestinal rahatsızlıklar, epilepsi, yaralar, diyabet gibi birçok hastalığın tedavisinde geleneksel olarak kullanılmakta ve araştırmalara konu olmaktadır (Fatehi vd., 2004; Iranshahi vd., 2010; Nabavi vd., 2012; Saleem vd., 2001). Aynı zamanda yöre halkı tarafından çölyak hastalığı (Uce ve Tunçturk, 2014), hayvanların yaralarının tedavisi (Aysü, 2014), yılan zehirlerine karşı panzehir olarak kullanıldığına yönelik raporlar bulunmaktadır (Elibol, 2009). *Ferula pseudalliaceae* türü, antiplasmodial, antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri ile dikkat çekmektedir (Dastan vd., 2012; Mahaki vd., 2019). *Ferula pseudalliaceae* köklerinden elde edilen kumarin bileşiğinin, doğal antibakteriyel ve antioksidan özellikler taşıdığı; bu yönüyle gıda ve ilaç endüstrisinde kullanım potansiyeline sahip olduğu ve kolorektal kanser üzerinde

etkili olabileceği bazı çalışmalarla ortaya konmuştur (Dastan vd., 2016; Mahaki vd., 2019). Hakkâri bölgesine özgü bu bitki, geleneksel tedavi yöntemlerinde yara iyileşmesini hızlandırma potansiyeli taşıyan doğal bir kaynak olarak değerlendirilmektedir. Literatürde *Ferula pseudalliaceae* bitkisinin eksizyonel yaraların iyileşmesindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Deneysel tasarımda yapılacak bir çalışma ile *Ferula pseudalliaceae* bitkisinin sıçanlarda eksizyonel yaraların iyileşmesi üzerine olan etkilerinin, fizyolojik ve biyokimyasal parametrelerle ortaya konulmasının mümkün olabileceği bildirilmiştir. *Ferula pseudalliaceae* bitkisinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini inceleyen bu tür deneysel çalışmalar, cerrahi hemşireliğinde yara bakımı uygulamalarının bilimsel temellere dayanmasına katkı sağlar. Bitkisel ajanların iyileşme sürecine etkisi hakkında bilgi sunarak, alternatif tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanır.

1.1. Araştırmanın Amacı:

Bu çalışmanın amacı, *Ferula pseudalliaceae* bitkisinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemektir. Çalışmada, bu bitkinin etkisi, yara iyileşmesinde etkili olduğu bilinen dekspantenol ile karşılaştırılmıştır. Dekspantenol, hücre yenilenmesini destekleyerek epitel hücrelerinin hızla çoğalmasını sağlar ve bu nedenle yara tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Araştırma, *Ferula pseudalliaceae*'nin fibroblast yoğunluğu, reepitelizasyon ve vaskülarizasyon gibi iyileşme parametreleri ile biyokimyasal analizlerdeki değişiklikleri değerlendirerek, bu bitkinin yara iyileşmesini nasıl etkilediğini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara Tanımı ve Yara Bakımının Tarihsel Gelişimi

Deri, insan vücudunun en büyük organı olup, en önemli işlevleri; hidrasyondan, kimyasal maddelerden, patojenlerden ve mekanik kuvvetlerden korunma, D vitamini sentezi, metabolizma, duyum ve iletişimdir (Sorg vd., 2017; Tottoli vd., 2017). Cilt çevresel koşullara, dış etkenlere ve mikroorganizmalara karşı vücudun ilk savunma hattıdır. Ancak vücuttaki dokuların yapısını ve bütünlüğünü tamamen veya bir kısmını bozan her türlü lezyona yara denilmektedir (Dreifke vd., 2014; Teke Gençtürk, 2022). Yara için diğer bir tanım ise; “hücre ölümü veya hasarının gözle görülür sonucu” şeklindedir. Yara, bir doku veya organın anatomik fonksiyonunun ve mukozal yüzey bütünlüğünün bozulmasına neden olan iç ve dış faktörlerden kaynaklanır. (Shailendra vd., 2017; Azamat vd., 2019).

Yara bakımının tarihi, insanlık tarihi kadar eskidir ve kökeni M.Ö. 2000’li yıllara dayanmaktadır. Bu dönemde, Eski Mısır ve Sümer uygarlıklarında hekimlerin, balı hem açık hem de kapalı yara tedavisinde kullandıkları bilinmektedir. Ayrıca, yara dezenfeksiyonu uygulamalarının öncüsü olarak kabul edilen ilk isim, Antik Yunan hekimi Hipokrat olmuştur (Yüksel, 2021). İbni Sina (980-1037) yara bakımında yara stabilizasyonu, kanama kontrolü, uygun ilaç tedavisi ve doğru beslenmenin gerekliliğinin önemine dikkatini vererek sepsisin önlenmesi vurgusunu yapmıştır. Ambroise Pare (1510-1590) yaraların bakımı sırasında gül suyunu, yumurta sarısını ve terebentinin karışımını kullanmıştır. Florence Nightingale 1854-1856, Kırım Savaşı’nda Selimiye Kışlası’nda yaralı İngiliz askerlerinin bakımını yapmıştır; bu da hemşirelikte modern yara bakımının temellerini atmıştır (Bilik, 2021).

Yaranın türü ve yaralanma nedeni ne olursa olsun, tüm yaralarda bakımın amacı yaralı dokuyu komplikasyonsuz duruma getirip, gecikme olmadan optimal iyileşmeyi sağlamaktır (Akyolcu, 2017; Daunton vd., 2012). Yara tedavisi ve bakımı; kanamayı durdurma, yarayı temiz hale getirme, yarada enfeksiyon oluşumu ve komplikasyonları önleme, yarayı travmalardan uzak tutma, en uygun maliyetli ve en hızlı iyileşmeyi sağlayacak yara bakım ürünü kullanma gibi dokuların onarımını hızlandıracak girişimleri ve yöntemleri içerir (Yüksel, 2021).

2.2. Yara sınıflandırması

Yaralar farklı şekillerde sınıflandırılabilir.

2.2.1. Deri Bütünlüğüne Göre Sınıflandırma

Açık yara: Vücudun dış yüzeyinde oluşan ve derinin ya da mukozanın bütünlüğünün bozulduğu yaralanmalardır. Sıyrıklar, yırtılmalar, kesikler ve yanıklar gibi deri veya mukoza bütünlüğünün değişen derecelerde bozulmasıdır. Kanama, dehidratasyon ve enfeksiyon gelişme potansiyeli yüksektir (Tuncal vd., 2023).

Kapalı Yara: Bu yaralanmalar cilt bütünlüğünün bozulmadığı, ancak künt travma nedeniyle cilt altı dokunun hasar gördüğü yara tipidir. Kontüzyonlar, ekimozlar ve hematomlar kapalı yaralar arasında yer alır. Çoğunlukla burkulma, darbe gibi travmalardan kaynaklanırlar (Yüksel, 2021; Taşdemir, 2018).

2.2.2. Nedene göre Yaraların Sınıflandırılması

Cerrahi girişim yaraları: Bu yaralar cerrahi müdahale ile oluşturulan, çoğunlukla cilt ve cilt altı doku kaybının olmadığı olarak sağlayacak şekilde planlı düz doku katmanlarına sahiptir. Ameliyat yaralarında doku kaybı olmadığından yaraların dikilmesi ve katlanmasıyla onarılması mümkün olmaktadır (Guo ve Dipietro, 2010).

Travmatik yaralar: Termal, kimyasal veya mekanik nedenlerden kaynaklanan yaralardır. Isı, elektrik, radyasyon, asitler, alkaliler veya ateşli silah, bıçak gibi nesnelerin neden olduğu yaralanmalardır (Fry, 2013).

Kronik hastalıklardan kaynaklanan yaralar: Bu yaralara sıklıkla doku perfüzyonun kötüleşmesine yol açan stres, arteriyel ve venöz yetmezlik ile diyabet (DM) neden olur. Basınç yaraları, diyabetik ayak yaralar, ven ve arteriyel ülserler sık görülen kronik yaralara örnek verilebilmektedir (Ubbink vd., 2015; Öğce Aktaş ve Turhan Damar, 2022).

2.2.3. Yaralanmanın Derinliğine Göre Sınıflandırma

Yüzeysel Yara: Cildin epidermal katmanını ve/veya dermal papillayı (epidermin üzerinde dermis tarafından oluşturulan küçük şişlikler) etkileyen bir yaralanma türü olarak belirtilmektedir. Beton, taş, ağaç kabuğu vb. gibi pürüzlü yüzeyler ile derinin sürtünmesi sonucu oluşan sıyrıklar (morluklar) gibi yaralar yüzeysel yaralar olarak bilinmektedir (Guirro vd., 2016).

Kısmi kalınlıkta yara: Cildin epidermal ve dermal katmanlarının hasar gördüğü yara türüdür. Dermisi etkileyen sıyrıklar ve yırtılmalar gibi yaralanmalar olan Evre II basınç yaralanmaları kısmi kalınlıkta yaralanmalardır (Choi vd., 2014).

Tam kat yaralar: Tüm cilt katmanlarının (epidermis, dermis ve cilt altı doku) veya daha derin dokuların (kemik ve cilt altı kas gibi) etkilenebileceği derin yaralardır. Bıçak, ok, kurşun vb. kesici nesnelerin neden olduğu penetran ve perforasyon yaralanmaları, doku ve organların hasarına sebep olacak ciddi, tam kat yaralardır. Yaraya neden olan etkenin akciğerlere zarar vermesi durumunda pnömotoraks, hemotoraks; gibi ciddi yaralanmalara, aort, karotis damarı ve diğer büyük kan damarlarına zarar vermesi yaşam kaybı ile sonuçlanan kanamalara; bağırsak hasar görürse sepsise yol açabilir (Ousey vd., 2013).

2.2.4. Kontaminasyon Durumuna Göre Sınıflandırma

Temiz Yara: Cerrahi asepsi ve optimal steril şartlarda cerrahi kesi ile oluşturulan ve cerrahi dikişlerle kapatılan, patojen mikroorganizma içermeyen, enfeksiyon riski %2'den az olan yaralardır (Kim vd.,2021).

Temiz kontamine yaralar: Endojen floranın varlığında gastrointestinal sistem, renal sistem ve solunum sistemlerinde cerrahi asepsi koşulları altında yapılan cerrahi müdahalelerin sonucunda oluşan yaralar temiz kontamine yaralar olarak kabul edilir. Bu yaralarda enfeksiyon oluşma riski %2-%8 arasındadır (Sworn vd., 2023).

Kontamine yaralar: Kontamine yaralar arasında delici yaralar, ezilme yaraları, hayvan ısırıkları, yaralanmadan sonraki 8-12 saat içinde tedavi edilmeyen yaralar, steril teknik uygulanmayan cerrahi yaralar ve gastrointestinal sistemden kontaminasyon yer alır. Akut inflamasyonun görüldüğü bu yaraların enfeksiyon oluşturma riski %8-15 arasında değişmektedir (Owens vd., 2008).

Kirli yaralar: Bu yaralar yüksek mikrobiyal yüke sahiptir. Perfore apandisit gibi enfeksiyon riski fazla olan cerrahi işlemlerden kaynaklanan yaralar, 24 saatten fazla olan travmatik yaralar, basınç yaralanmaları ve diyabetin neden olduğu kronik yaralar kirli yara olarak kabul edilir. Kirli yaralarda enfeksiyon oluşma riski %15-40'tır (Schechter vd., 2022).

2.2.5. Yaradaki Rengin Durumuna Göre Sınıflandırma

Kırmızı Yara: Travmatik veya cerrahi yaralar, yara iyileşme süreçlerinde hangisinde olursa olsun açık, parlak pembe veya koyu kırmızı görünebilir. Serolojik kanama meydana gelebilir (Bazaliński vd., 2020).

Sarı yara: Bu yaralar krem ya da sarı-yeşil renge sahip olup kremsi, yapışkan bir kabukla kaplıdır (De Lissovoy vd., 2009).

Siyah yara: Nekrotik doku (eskar) içeren yaralardır. Siyah, gri veya kahverengi ölü doku mevcuttur. Bu yaralarda enfeksiyon riski fazladır (Yüksel, 2021; Taşdemir, 2018).

2.2.6. Yaranın İyileşme Süresine Göre Sınıflandırma

Akut yaralar: Ortalama olarak dört ya da altı haftada iyileşen cerrahi yaralar, yanıklar, sıyrıklar ve travmatik yaraların hepsi akut yaralardır (Baczako vd., 2019).

Kronik yaralar: Basınç yaralanmaları, arteriovenöz ülser yaraları, dört ile altı hafta sonra iyileşmeyen yaralar kronik yara olarak tanımlanmaktadır (Guo ve Dipietro, 2010).

2.3. Yara İyileşme Süreci

Yaralanma sırasında doku hasarını veya kaybını en aza indirmek ve onarmak canlı organizmaların en önemli fonksiyonlarından birisidir. Yaraların iyileşmesi yaralanma bölgesi ile sınırlı olmayıp tüm sistemlerdeki dinamik hücresel ve biyokimyasal süreçleri içerir. Bu nedenle lokal yara değerlendirilmesi yanında hastanın sistemik ve genel durumunun birlikte kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi yapılmalıdır (Leaper vd., 2007).

Yara iyileşmesi, travmatik hasarı takiben başlatılan düzenli, ardışık hücresel ve biyokimyasal olaylarla ilerleyen, yeniden doku oluşumu tamamlanana dek devam eden fizyolojik bir süreçtir. Travmayla başlayan yaraların iyileşme süreçleri yaranın tipi, özelliği, doku kaybının varlığı ve enfeksiyon varlığı gibi lokal etkenler yanında bireyin genel sağlık durumu doğrultusunda bu süreç günlerce ya da yıllarca sürebilir. İnsan vücudunda meydana gelen tüm yaralarda iyileşme, genellikle dokuya uygun bir skar dokusunun oluşmasıyla tamamlanır (Gonzalez vd., 2016; Teke Gençtürk, 2022).

Yara iyileşmesi, yaranın boyutuna, derinliğine, etiyolojisine ve bulunduğu vücut kısmına bağlı olarak değişmekle birlikte; kanamanın durdurulması (hemostaz), inflamatuvar yanıt, hücre çoğalması (proliferasyon) ve doku yeniden yapılanması (olgunlaşma) evrelerinden oluşan dinamik bir iyileşme sürecidir (Berk vd., 2015 Lindley vd., 2016).

2.3.1. Hemostaz-İnflamasyon Aşaması

Hemostatik-inflamatuvar aşama, yaralanma anından başlayan ve yaklaşık 3-4 gün sürer. Yara iyileşmesinin ilk aşamasıdır. Bu dönemin en önemli unsuru kan damarlarıdır (Sendir vd., 2012). Kan kaybını önlemek için önce yaralanan bölgedeki damarlarda kuvvetli bir vazokonstriksiyon meydana gelir. Bu aşamada temel işlevi kan pıhtıları oluşturmak ve kanamayı durdurmak olan trombositler de bir araya gelerek pıhtı oluşturur. (Sendir vd., 2012). Pıhtılaşma sırasında trombositler, kan damarı duvarındaki hasar pıhtılaşma faktörleri ile aktive olur. Ayrıca doku hasarı ile yarada güçlü bir vazokonstriktif tepkiye neden olan A2 tromboksan ve prostaglandin alfa-F2 salınır (Sinno ve Prakash, 2013). Bu işlemde her adımın sonunda oluşan ürün bir sonraki adımı aktif hale getirir (Parsak vd., 2007). Örneğin, trombositler iyileşmeyi başlatan büyüme faktörlerini (trombosit türevli büyüme faktörü, trombin peptidleri, epidermal büyüme faktörü, fibronektin, fibrinojen, histamin, prostaglandinler) sentezler. Bu faktörlerden sonra fibroblast, makrofaj ve endotel hücrelerin yara alanına göç etmesini sağlar (Sinno ve Prakash, 2013; Parsak vd., 2007).

İnflamatuvar yanıt; yaralanmadan birkaç dakika sonra meydana gelen vazokonstriksiyon kan akışını azaltır, dokunun hipoksisine ve bölgesel asidoza neden olur. Dokulardaki nitrik oksit üretilir, adenozin ve vazoaaktif maddeler damarların vazodilate olmasına sebep olur ve arteriyel damarlar genişlemeye başlar (Sing vd., 2017). İnflamatuvar aşama sırasında kılcal damarların geçirgenliği artar ve genişler (Trekxler, 2011). Geçici vazokonstriksiyondan sonra kılcal geçirgenliğin arttığı bir vazodilatasyon aşaması meydana gelir. Mast hücrelerinden histaminin, serotonin, bradikinin ve prostaglandinler salınır bu da kılcal damarların geçirgenliğini artırarak venüllerin genişlemesine neden olur. Geçirgenlik arttıkça plazma kan damarlarından interstisyel boşluğa doğru hareket eder ve yara bölgesinde ödem oluşturur (Hollaway vd., 2012; Monaca ve Laawrence, 2003). Vazodilatasyona bağlı olarak kan akışı arttıkça bölgenin sıcaklığı artar ve rengi kırmızıya döner. Dolayısıyla yara iyileşmesinin bu

aşamasında görünen yarada hassasiyet, kızarıklık, ödem ve ısı artışı gibi lokal inflamasyon belirtileri ortaya çıkmaktadır (Yalçın ve Özkalp, 2005; Trexler, 2011).

İnflamatuar aşamada damar geçirgenliğinin artması, inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine göçünü kolaylaştırmaktadır (Trexler, 2011). Nötrofiller, kimyasal sinyaller aracılığıyla hasarlı dokuya ilk ulaşan hücrelerdir ve yaralanmadan sonraki 24–48 saat içinde maksimum düzeye çıkarak bakteri ile nekrotik kalıntıları fagosite ederler (Hollaway vd., 2012; Monaca ve Laawrence, 2003). Bu nedenle olgun nötrofil sayısı yetersizse yaranın iyileşme aşaması uzayabilir ve yarada enfeksiyon riski ortaya çıkar (Ülker, 1998). Nötrofiller kısa ömürlü hücrelerdir; enfeksiyon gelişmediği durumlarda sayıları yaklaşık üç gün içinde azalır ve yerlerini makrofajlar ile lenfositler alır (Hollaway vd., 2012). Yarada nötrofillerin ortaya çıkmasından 24 saat sonra monositler bölgeye göç etmeye başlar. Monositler, dolaşımdan çıkarak yara bölgesine ulaştıklarında doku makrofajlarına dönüşürler. Makrofajlar, nötrofiller gibi nekrotik doku, bakteri ve hücre kalıntılarını fagositozunu gerçekleştirir. Ancak makrofajların yara iyileşmesindeki temel rolü, anjiyogenez ve kollajen sentezinin başlamasını desteklemenin yanı sıra, fibroblastların çoğalması ve farklılaşmasını uyaran çeşitli büyüme faktörlerini salgılamaktır (Sinno ve Prakash, 2013; Hollaway vd., 2012; Monaca ve Laawrence, 2003).

Makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Makrofajların uzaklaştırılması, polimorfonükleer lökositlere kıyasla iyileşme süreci önemli ölçüde engeller. Bu iki hücre tipinin farklı işlevlere sahip olmasının temelinde, makrofajların büyüme faktörleri ve sitokin üretme kapasitesi yatmaktadır (Monaca ve Laawrence, 2003). Makrofajlar tarafından salınan sitokinler, anjiyogenez, fibroblast göçü, fibroblastların proliferasyonu, kollajen üretimi ve yara kontraksiyonunda rol oynar (Sinno ve Prakash, 2013; Monaca ve Laawrence, 2003).

Yara bölgesini temizledikten sonra fagositler ölür ve ölü beyaz kan hücreleri parçalanarak hücre içi enzimleri serbest bırakır. Bu enzimler ölü doku ile beraber yara eksudasını oluşturur. Eksüda oluşumuna katkıda bulunan faktörler kılcal geçirgenliğin artmasına ve yaralanma sonrası kan birikmesine yol açarlar. İnflamatuar eksüda tipik olarak su, kolloidler, iyonlar ve savunma hücrelerini içerir. İnflamatuar eksüdalar yaralı bölgede üç önemli fonksiyona hizmet ederler; bakteriyel toksinleri sulandırmak, doku

onarımı için gerekli besinleri bölgeye getirmek ve savunma hücrelerini bakterileri fagosite edecekleri bölgelere taşımaktır (Opdenakker vd., 2018).

İnflamasyon iyileşmenin gerekli bir aşamasıdır ve inflamasyonu baskılayan koşullar iyileşmeyi geciktirebilir. İnflamasyon uzarsa veya bloke edilirse yara kronikleşir ve yara bölgesinde belirgin miktarda skar dokusu gelişir (Gantwerker vd., 2012).

2.3.2. Proliferasyon Aşaması

Proliferatif aşama, yaralanmayı takiben yaklaşık üçüncü günde başlar ve birkaç hafta süresince devam eder (Trexler, 2011; Hollaway vd., 2012; Ülker, 1998). Bu aşama epitel dokusunun yenilenmesi, damar yapılarının yeniden düzenlenmesi, granülasyon dokusunun oluşumu ve kollajen sentezi ile tanımlanır (Sing vd., 2017). Yara iyileşmesinde rol oynayan başlıca hücreler ve iyileşme sürecindeki görevleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir (Tepebaşı ve Şahin, 2016).

Tablo 2.1. Yara İyileşmesinde Görev Alan Hücreler

Hücre Çeşidi	Görülme Zamanı	Görevleri
Plateletler	Saniyeler içerisinde	-Trombozun meydana gelmesi -Pıhtılaşma faktörlerini serbest bırakır, inflamatuvar mediatörlerin serbest bırakır -İnflamatuvar mediatörlerin salınımı
Nötrofiller	24 saat içinde en yüksek seviyesine ulaşır.	-Debridman yapılması -Bakterilerin fagozitozunun başlaması -Damarda geçirgenliğin artışı
Makrofajlar	48-72 saat	-Bakterilerin fagosite edilmesi -Büyüme faktörlerinin serbestleşmesi -Revaskülarizasyon ve granülasyon -Doku oluşumunun teşvik ettilmesi
Keratinositler	8 saat	-İnflamatuvar mediatörlerinin serbest bırakılması -Keratinositlerin göçü ve epitelizasyonu -Revaskülarizasyon
Fibroblastlar	120 saat	-Granülasyon dokusunun ortaya çıkması -Hücre dışı matriks ve kollajen oluşumu -İnflamatuvar mediatörlerin salınımı

2.3.2.1. Epitelizasyon

Yaralanma meydana geldikten sonraki birkaç saat içerisinde bu süreç başlar (Trexler, 2011; Sinno ve Prakash, 2013). Epitelizasyonun oluşumundan sorumlu hücreler keratinositlerdir (Tablo 2.1). Keratinositler farklılaşmış koruyucu bir dış tabaka oluşturduğunda epitelizasyon da sona erer (Sing vd., 2017). Artan sitokin konsantrasyonları epitel proliferasyonunu artırarak yara yüzeyinin kapanmasını sağlar (Trexler, 2011; Sing vd., 2017). Primer kapatılan yaraların epitelizasyonu 24 saat içerisinde gerçekleşir (Sing vd., 2017).

2.3.2.2. Yeniden Damar Oluşumu

Akut dönemde yara bölgesinde damarın yapısı bozulur, çoğalan hücrelerin diğer olgun hücrelere göre oksijen tüketimleri fazladır laktik asit artar ve pH değeri asidik hale gelmekte, bu durum damarların oluşmasını aktive eder (Monaca ve Lawrence, 2003). Yeniden damar oluşmasından sorumlu ana hücreler endotel hücreleridir (Tablo 2.1) (Sing vd., 2017; Opdenakker vd., 2018). Bu aşamada makrofajların salgıladığı büyüme faktörleri ve sitokinler revaskülarizasyonu uyarır (Sing vd., 2017; Monaca ve Lawrence, 2003, Sing vd., 2017). Hipoksemiye yanıt olarak salgılanan sitokinlerin endotel hücrelerini uyarak vasküler rejenerasyonu ve hasarlı damar duvarlarının onarılmasını sağlar (Sing vd., 2017). Başlangıçta, yara merkezi avaskülerdir çünkü hasar görmemiş kılcal damarlardan difüzyonla beslenir (Sing vd., 2017). Zamanla yara etrafındaki sağlam kılcal damarlar endotel tomurcukları üretmeye başlar (Monaca ve Lawrence, 2003).

Endotel hücrelerinin proliferasyonu ile yara yüzeyinde kılcal damar tomurcukları ve damar lümenleri oluşur. Bu tomurcuklar gelişerek, diğerleriyle birleşip yeni kılcal damar ağlarını meydana getirir (Parsak vd., 2007; Michael vd., 2008). Kan damarlarının tam oluşumunun ardından sitokin düzeyleri düşer ve yeni oluşan damarlar olgunlaşmaya başlar (Monaca ve Lawrence, 2003). Revaskülarizasyon sürecinde yara bölgesine oksijen ve besin taşınması önemlidir. (Sinno ve Prakash, 2013; Opdenakker vd., 2018).

2.3.2.3. Granülasyon Dokusu ve Kollajen Sentezi

Granülasyon dokusunun oluşmasıyla proliferatif aşama tamamlanır (Sinno ve Prakash, 2013). Kollajen sentezlemek ve granülasyon dokusunu oluşturmak için

fibroblast sayısının artması gerekir. Bu aşamada sitokinlerin etkisi altındaki fibroblastlar yaraya göç eder ve aynı zamanda yaradaki bazı hücreler kimyasal sinyaller yoluyla fibroblastlara farklılaşır (Hollaway vd., 2012). Fibroblastlar tarafından salgılanan kollajen, bağ dokusunun en büyük molekülüdür. Kollajen ve proteoglikanlar yara alanının onarılması için temel çerçeveyi oluşturur (Sinno ve Prakash, 2013; Opdenakker vd., 2018). Kollajen, vücutta bulunan toplam protein miktarının yaklaşık %25'ini, skar dokusundaki protein içeriğinin ise %50'sini oluşturur. Kollajen sentezi, oksijen, demir ve C vitamini gibi faktörlere ihtiyaç duyar; ayrıca kollajenin güçlendirilmesi için prolin ve lizin gibi amino asitlere gereksinim vardır (Monaca ve Laawrence, 2003; Opdenakker vd., 2018). C vitamini yetersizliği ve kortikosteroidlerin enzim aktivitesini inhibe etmesi, granülasyon dokusunda yeterli çapraz bağları oluşturan kollajen üretiminin engellenmesine yol açar, bu da yaranın geç iyileşmesine neden olur (Monaca ve Laawrence, 2003; Gantwerker ve Hom, 2012).

Proteoglikanlar aynı zamanda fibroblastlar tarafından üretilen matriks proteinleridir. Bir yaralanma sonrasında yara bölgesindeki konsantrasyonları tıpkı kollajen gibi artar. Proteoglikanlar proteinlere bağlanır ve onların aktivitelerini yönlendirir (Monaca ve Laawrence, 2003). Yara iyileşmesinin beşinci gününden itibaren kollajen üretimi artar, ancak yaranın zorlu kuvvetlere karşı daha az dirençli olduğu dönemde gerilme mukavemeti de artış gösterir (Hollaway vd., 2012; Opdenakker vd., 2018). Fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesiyle yara kontraksiyonu oluşmaktadır (Monaca ve Laawrence, 2003; Gantwerker ve Hom, 2012; Kasuya ve Tokura, 2014).

Miyofibroblastlar yaralanma meydana geldikten 4-6 gün sonrasında ortaya çıkmakta ve yaklaşık 2-3 hafta yara bölgesinde kalır. Yeniden modelleme aşamasındaki yaralarda yara kenarları birbirine daha yakın olduğundan yara kapanması daha net gözlemlenebilir. Doku kaybı olan yaralanmalarda miyofibroblastların başlattığı kasılma ile yara kenarları yara merkez yönüne doğru çekilir. Aşamalı kasılma, yara büyüklüğünü küçültür ve ilerleyici epidermal granülasyon dokusuyla tam kaplama sağlanmaktadır. İnsizyonel yaralarda yaranın basit bir skar oluşturması nedeniyle yara büzülmesi doku kaybı meydana gelen yaralardan daha azdır (Monaca ve Laawrence, 2003).

Yara içindeki granülasyon dokusu, besin ve oksijen taşıyan kan damarlarının sayısının artması nedeniyle koyu pembe renktedir. Yeterli kolajen üretildiğinde yaradaki fibroblast ve kan damarlarının sayısı azalır ve böylece olgunlaşma dönemine geçiş başlar (Monaca ve Lawrence, 2003; Opdenakker vd., 2018).

2.3.3. Matürasyon (olgunlaşma) Aşaması

Olgunlaşma aşaması, yara iyileşmesinin son aşaması olup, yaralanmadan yaklaşık 21 gün sonra başlamakta olup ortalama olarak bir ile iki yıl arasında devam etmektedir. (Trexler, 2011; Monaca ve Lawrence, 2003; Ülker, 1998). Olgunlaşma aşamasında kolajen sentezi devam etse de kolajen bozulmaya başlar, dolayısıyla net kolajen içeriği artmaz (Monaca ve Lawrence, 2003). Yara yatağı skar dokusuna dönüşür. Olgunlaşma aşaması devam ettikçe skar dokusu daha az damarlı hale gelir, epitel kalınlaşır ve rengi kırmızıdan pembeye ve giderek gümüşü beyaza dönüşür (Opdenakker vd., 2018; Gantwerker ve Hom, 2012).

2.4. Yara İyileşme Sürecini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşme süreci; yaş, hormonal durum, enfeksiyon varlığı, diyabet, besin öğeleri eksiklikleri, kullanılan ilaçlar ve çeşitli sistemik faktörlerden etkilenmektedir (Abali, 2022). Yara iyileşmesinde rol alan lokal ve sistemik faktörler Tablo 2.2’de gösterilmiştir (Altan, 2015).

Tablo 2. 2. Yara iyileşmesinde rol alan faktörler

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
-Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi	-Kalıtsal hastalıklar
-Lokalize enfeksiyon	-Hormonlar
-Yabancı cisim kontaminasyonu	-Obezite
-Cilt gerginliği	-İleri yaş
-Nem dengesi	-Kronik hastalıklar
-Yara sıcaklığı	-İlaçlar
-Hematom, ödem	-Doku kuruluğu
-Yaranın lokalizasyonu	-Psiko- Sosyal durum
-Kanser, kronik radyasyon	-Beslenme durumu
-Sigara kullanımı	- Enfeksiyonlar

2.5. Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

2.5.1. Büyüme Faktörleri

Yara iyileşmesi, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, makrofajlar ve trombositlerin dahil olduğu ve çeşitli hücre türlerinin etkileşime girdiği karmaşık bir süreçtir. Bu hücrelerin etkili bir şekilde işlev göstermesi için, büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler gibi moleküller, gerekli sinyalleri ileterek süreçleri koordine eder (Barrientos vd., 2008). Büyüme faktörleri, genellikle ayrı bir grup olarak kabul edilse de, sitokinler, interlökinler ve kolonileri uyarıcı faktörler gibi diğer peptitler de aynı çerçevede değerlendirilmektedir (Ramanathan vd., 2017).

Büyüme faktörleri, parakrin veya otokrin uyarımı yoluyla hücre çoğalmasını ve hücre göçünü sağlamak için spesifik hücre yüzeyi reseptörleri aracılığıyla etki gösteren sinyal peptitleri olarak tanımlanabilmektedir (Follo vd., 2017; Ramanathan vd., 2017). Trombositler, kan pıhtılaşmasında önemli bir rol oynamanın yanı sıra, trombosit türevi büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü de içerir. Yara sıvısında, büyüme faktörü-1 (IGF-1), yara iyileşmesi için özellikle önemli olan birçok büyüme faktörü de üretir; bunlar TGF- β , EGF, PDGF, FGF-2, VEGF, granülositin makrofajların koloni uyarıcı faktördür (Barrientos vd., 2008; Ramanathan vd., 2017).

2.5.1.1. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü biyolojik etki faktörlerini EGF reseptörü, hücre zarında bulunan bir transmembran protein aracılığıyla gösterir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü, astrositlerin proliferasyonu, farklılaşması ve post-mitotik nöronların hayatta kalmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, EGF reseptörünün oligodendrosit gelişimi üzerinde de kritik bir etkisi olduğu bilinmektedir (Yarım vd., 2017).

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve EGF reseptör kompleksi, hücre proliferasyonunda ve hücrenin hayatta kalmasında önemli bir rol oynar. Bu kompleks, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2, fosfatidil inositol 3-kinaz (PI3K)-Akt, fosfolipaz C gama (PLC- γ), Janus kinaz (JAK) ve JAK/STAT gibi sinyal yollarını aktive eder (Jorissen vd., 2003).

2.5.1.2. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Memelilerdeki vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi olarak beş gruba ayrılır. Bunlar; plasental büyüme, VEGF, VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D faktörleridir. VEGF öncelikle endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve silindirik şeklinden sorumlu olmasına rağmen, bu hücrelerin fizyolojik ve patolojik neovaskülarizasyon sırasında işlevlerini yerine getirmesinde önemli bir faktördür (Ferrara vd., 2005).

Anjiyogenez sırasında proteaz salınımının uyarılmasından ve inflamatuvar faz sırasında bölgeye hücre göçünün uyarılmasından sorumludur. Ayrıca apoptozu önlemek için gerekli proteinlerin salınmasını indükleyici etkiye sahip olduğu da gözlemlenmiştir. Endotel hücreleri üzerindeki birincil etkilerine ek olarak, VEGF'nin hematopoetik kök hücrelerin aktivasyonu, monositlerin kimyasal yönetimi, osteoblast aracılı kemik oluşumu ve nöronların korunması yoluyla çeşitli sistemlerde de etki gösterdiği bulunmuştur (Carmeliet vd., 2000).

Vasküler endotelyal büyüme faktörleri ve reseptörleri, vaskülogenez ve vaskülojenik mekanizmalar yoluyla damar sisteminin gelişiminde önemli rol oynar, ayrıca lenfatik damar sisteminin oluşumunda da rol oynamaktadır (Ferrara vd., 2003).

Bu moleküller bir organizmanın ömrüyle orantılıdır ve bir yara oluştuktan sonra doku onarımı veya bir kadının adet döngüsü sırasında endometriyumun yenilenmesi gibi işlemler için gereklidir. Tüm bu nedenlerden dolayı VEGF, anjiyojenik ve lenfanjiyogenik aşamaların indüksiyonu ve erken oluşumu nedeniyle çeşitli hastalıklarda terapötik araştırmaların odak noktası olmuştur (Saaristo vd., 2006; Tammela vd., 2005). Pro-anjiyogenik yaklaşımların çeşitli iskemik hastalıkların tedavisinde kullanılma potansiyeline sahip olduğu ve lenfanjiödem gibi durumlarda yeni lenfatik damar oluşumunun klinik açıdan yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, VEGF'nin bu alanda yeni araştırma alanlarının kapısını aralayabileceği düşünülmektedir (Apte vd., 2019).

2.5.2. Sitokinler

Küçük, düşük molekül ağırlıklı hücre düzenleyici proteinler veya glikoproteinler olarak bilinen sitokinler, özelleşmiş hücreler tarafından salgılanır ve hedef hücrelerin davranışları üzerinde hem faydalı hem de zararlı etkiler meydana getirebilir. Sitokinler,

farklı dokulardaki çeşitli hücreler tarafından belirli uyaranlara yanıt olarak salgılansa da aynı biyolojik etkiye sahiptirler (Öztopalan vd., 2017). Tüm bu hücrelerin uyarılmaları, çoğalmaları, farklılaşmaları ve etkileşimleri, bu hücrelerin ürettiği ve salgıladığı biyomoleküller tarafından düzenlenir. Aktive edilmiş bağışıklık hücreleri, özellikle de aktive edilmiş lenfositler ve makrofajlar tarafından üretilen sitokinler, kendi sitokin üreten hücreler de dahil olmak üzere birçok hücrenin aktivasyonunu, farklılaşmasını ve çoğalmalarını etkileyen proteinlerdir (Follo vd., 2017; Ramanathan vd., 2017; Öztopalan vd., 2017).

Biyolojik olaylar arasında hücre bölünmesi, farklılaşma, hematopoez, bağışıklık sistemi düzeni, kemik gelişimi ve yara iyileşmesi yer alır ve yara iyileşmesindeki en önemli etki, hücre bölünmesi üzerinde görülür (Öztopalan vd., 2017).

2. 6. Yara Bakımı ve Hemşirelik

Yara bakımı hemşirenin öncelikli görevlerinden biridir. Yara bakımının temel ve sürekli amacı, en güncel yöntem ve ürünlerle ve mümkün olduğunca en az komplikasyonla iyileşmenin sağlanmasıdır (Ashton, 2006; Benbow, 2014). Hemşire yaranın tedavi ve bakımını, yaranın çok iyi bir şekilde değerlendirilmesi ile başlatır. Yarayı yönetmek hemşirelerin sorumluluğundadır, fakat bu yara bakım sürecinin hangi yollarla ya da hangi kanıtlarla değerlendirdiği tam olarak bilinmemektedir ve süreçte hemşire kendi tercihiyle karar vermektedir (Welsh, 2018). Yara değerlendirilmesi yapılmadan önce, hemşirenin yaraların iyileşme süreçlerini ve yara iyileşme sürecini etkileyen faktörler hakkında donanımlı bir bilgiye sahip olması beklenmektedir (Flanagan, 2003).

Yaranın oluşumu hangi sebeple olursa olsun hemşirenin görevi yaranın iyileştirilmesinin zeminini oluşturmaktır. Bunun için yapılacak uygulamaları şöyle sıralayabiliriz; yara bölgesindeki kanamanın kontrolü, nekrotik doku ve oluşan irinin temizlenmesi, granülasyon ve epitel dokuların oluşumu, yarayı travma ve patojenlerden korunmasında yardımcı olmaktadır. Ayrıca yara bakımında yaranın özellikleri göz önünde bulundurularak doğru pansuman malzemelerini kullanılması ve yara kapatmanın uygun yapılması gereklidir. Hemşire yara yatağını, yaraya en uygun ve maliyet açısından etkin yara malzemesini seçmelidir. (Morris, 2006; Welsh, 2008). Flanagan (2003), çalışmasında, hemşirelerin yara bakımında pansuman malzemesi seçiminde etkin rol aldığını göstermektedir. Bilgi düzeyi ve klinik deneyim,

hemşirelerin doğru malzeme seçimini yaparak yara iyileşmesi ve hasta konforunu artırmasına katkı sağlar (Flanagan, 2003).

2.7. Deney Hayvanlarında Kullanılan Yara Modelleri

2.7.1. Akut Yara

Günlük yaşamda veya cerrahide karşılaşılan basit/karmaşık travma sonucu oluşan yaralardır. Akut yaralar dikkate alındığında akut modellerin, kronik modellerine göre hızlı ve kolay bir biçimde klinik sonuçlara ulaşabildiği tespit edilmiştir (Hurlow ve Bowler, 2022). Hayvan deneylerinde herhangi bir ikincil patoloji göstermemeleri durumunda belirli akut modelleri temsil edebileceği belirtilmiştir (Price vd., 2004).

2.7.1.1. İnsizyonel Yara Modeli

Bu model, geçmişte yaygın olarak tercih edilmiş olup günümüzde de etkinliğini koruyarak kullanılmaya devam etmektedir. Cerrahi müdahaleler sırasında neşter, lazer cihazları ya da elektrokoter gibi kesici ve yakıcı aletler aracılığıyla cilt dokusunda ve iç organlarda bir ya da birden fazla yara oluşturulabilmektedir. Deri altındaki yağ dokusunu, bağ dokusunu ve bölgedeki gerginlik gibi faktörlerdeki türler arasındaki farklılıklar nedeniyle kesi yarasının alanını standardize etmek zordur, bu sebeple yara bölgelerinin farklı genişliklere sahip olduğu belirtilmektedir (Groenen vd., 2024). Yaralar organizmanın herhangi bir noktasında oluşturulabilir ve birden fazla çalışma yürütmek için yaraların sayısı uygun şekilde artırılabilir. Bu yara modeli öncelikle yara gücünü veya bölgedeki yerel faktörlerin etkisini incelemek için kullanılmaktadır (Gottrup vd., 2000).

2.7.1.2. Eksizyonel (Açık) Yara Modelleri

Yaraların iyileşmesine yönelik son yüzyılda çalışmalar artmıştır. Çok yaygın olarak görülen bu yarayı canlı veya yapay organizmalar üzerinde oluşturan ve yara iyileşme mekanizmalarını inceleyen modellere eksizyonel (açık) yara modelleri denir. Bu model açık yaraların farklı şekil ve derinliklerde gelişebilmesi nedeniyle, farklı iyileşme türlerini inceleme olanağı sağlamaktadır. Tam kat yara oluşturulduğunda neşter, makas veya biyopsi iğnesi ile standart bir deri parçası alınır ve belirli bir zamanda yara kenarları ölçülerek kapanma oranı ve iyileşme faktörlerindeki değişiklikler belirlenebilir (Dahmash vd., 2015).

Açık yara modellerinde yaranın kurumasını önlemek ve bazı çalışmalarda yarayı tamamen açık bırakmak için çeşitli pansumanlar kullanılabilir. İyileşme sürecinde skar dokusunun brüt ölçümleri şeffaf malzeme takibi veya dijital alan ölçümü yardımıyla yapılabilir. Aynı bedende birden çok açık yara modeli oluşturmanın, modellerin yara modeli ve uygulanabilecek tedavilerin karşılaştırılması veya çalışmaların daha hızlı tamamlanması gibi avantajları vardır. Aynı zamanda açık yaralarda histolojik veya immünohistokimyasal değerlendirme yapmak daha kolay olmasına rağmen yara kenarlarından toplanan doku örnekleri kullanılarak moleküler biyoloji çalışmalarının yapılabilmesi bu modeli yara araştırmalarında daha popüler hale getirmiştir (Greenhalgh, 2005).

Sıyrılmış yara: Bu yöntem, epidermal tabakanın farklı yapışkan özelliklere sahip bantla kesildiği, cilde uygulanan en basit yara modellerinden biridir. Deri bariyeri stratum korneumun tabanında yer almaktadır. Bu yöntemle uygulamanın tekrar sayısına bağlı olarak cilt bazal keratinosit tabakası ile karşı karşıya bırakılır. Genellikle epidermal çalışmalar için uygun bir modeldir (Gottrup vd., 2000).

Kabarcıklanma: Bu, epidermin alttaki dermisten yırtılmasına ve kabarcıklar oluşturmaya neden olan bir yara şeklidir. Kabarcık odalarından çıkarılan sıvının incelenmesi veya çeşitli hücrelerin aşılması gibi uygulamalarda kullanılır. Ancak kemirgen derisinin yapısından dolayı bu model hayvanlarda pek uygun değildir (Sharma ve Kaur, 2015).

Kısmi Kalınlıkta Yara: Kısmi kalınlıkta yara modelinde, keskin bir cerrahi araç kullanılarak cilt yüzeyinin belirli bir derinliğine kadar kontrollü bir insizyon gerçekleştirilir. Ancak birçok evcil hayvan için, ince derileri ve yoğun tüyleri nedeniyle uygun olmayan araştırma modelleridir (Garcia vd., 2018).

Sabitleme: Tam kat yara modellerinde derinin dermal tabakası mekanik fonksiyonunu tamamen kaybeder ve yara boyutunda değişiklikler gözlemlenebilir. Bunu önlemek için yara bölgesinin halkalar, tıkaçlar veya farklı mekanik cihazlarla hareketsiz hale getirilmesi gerekir (Zhao vd., 2014).

Tam Kalınlıkta Yara: Bu yara modeli türlerin, ırkların, yaşları, cinsiyetleri veya organizmada farklı patolojilerin varlığına bakılmaksızın günlük yaşamda meydana gelebilecek ve klinik vakalarda sıklıkla karşılaşılan doku kaybı yaralarını temsil eder. Bu model doku kaybını temel alır ve epidermal ve dermal tabakaların yanı sıra deri altı

yağ dokusunun tamamen çıkarılmasıyla oluşturulur. Her ne kadar bu model belirli türlerde oluşturulmuş olsa da diğer dokularla birlikte ince bir kas olan musculus panniculus carnosusun eksize edildiği modeldir (Murray vd., 2002). Bu modelde lezyonlar, biyopsi zımbaları, neşterler ve dermatomlar gibi çeşitli cerrahi aletler kullanılarak belirli kriterlere göre oluşturulur. (Graham vd., 2011).

Oluşan yaranın iyileşme süreci, granülasyon dokusunun oluşturduğu fibrin pıhtısının migrasyonu ve bu iki yapı arasındaki epidermal uzantının ile yaranın dudak ve tabanından ilerlemektedir. İyileşmenin başarısı, anjiyogeneze, eksizyonel edilen toplam kesitin granülasyon dokusuyla doldurulmasına, dokunun yeniden epitelizasyon derecesine, kollajen oluşumuna, bağ dokusunun histolojik düzeyde bağlanma kapasitesine ve çeşitli glikoproteine verilen biyokimyasal tepkilere bağlıdır (Falanga vd., 2001). Bu yöntemin çok tercih edilmesindeki nedenden birisi de, klinik vakalarda sıklıkla karşılaşılmaması ve bu tür yüzeysel yaraların, topikal ajanların araştırılmasına, geliştirilmesine ve yara tedavisi için çeşitli pansuman yöntemlerinin denenmesine olanak sağlamasıdır. Bu yara modeli, çeşitli araştırmacılar tarafından farklı hayvan türlerinde başarıyla uygulanmakta olup, pratikliği sayesinde deneysel çalışmalarda yaygın olarak tercih edilmektedir. Büyük ve küçük deney hayvanlarında çok sayıda yara oluşturmak için bu modelin seçilmesinin aynı zamanda olumlu ekonomik sonuçları da gösterilmiştir (Gottrup vd., 2000). Yaralanmanın yalnızca kenarlarında epitelizasyon sürecinin gerçekleşmesi, bu bölgelerdeki hücresel aktivitenin ve diğer biyolojik faktörlerin sürekli gözlemlenebilir ve ölçülebilir olması, bu modelin tercih edilmesindeki başlıca avantajlardan biri olarak öne çıkmaktadır. "Ayrıca bu model, farklı zaman noktalarında biyopsi örneklerinin alınmasına ve histopatolojik olarak değerlendirilmesine imkân tanınması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bu özelliği sayesinde erken döneme ait verilerin elde edilmesi ve yara iyileşme sürecinin evrelerinin ayrıntılı olarak incelenmesi mümkün olmaktadır (Harding vd., 2006).

Yara kenarlarının invaz kasılma evresi, yara iyileşmesinin sonunu temsil eder; insizyonel yara modeliyle karşılaştırıldığında, tam kat açık yara modelinde önemli bir rol oynar ve iyileşmede önemli bir rol oynar. Araştırmacıların kare kenarlı yara modellerini dairesel modeller yerine tercih etmelerinin nedeni, kare modellerde daralmanın daha hızlı gerçekleşmesidir (Şekil 2.1) (Ramasastry, 2005). Davidson (1998), bu modelin sınırlılıkları arasında özellikle kan kaybı ve sıvı dengesizliği riskinin

diğer modellere kıyasla daha yüksek olduğunu, bunun da yaranın enfeksiyona karşı daha savunmasız hale gelmesine neden olabileceğini belirtmiştir (Davidson, 1998).

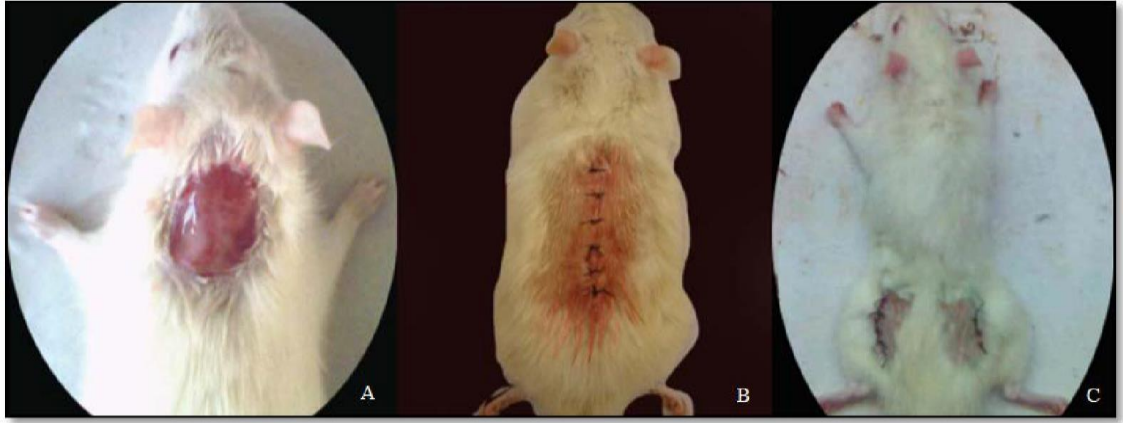


Şekil 2. 1. Şekline göre yara modelleri (Nayak vd., 2011).

2.7.1.3. Ölü Alan Yara Modeli

Bu modelde, vücut tarafından atılamayan ve biyolojik olarak değişikliğe uğramayan malzemelerden üretilmiş implant temel bileşen olarak kullanılmaktadır. Modelin amacı, plazmanın bu alana ulaştıktan sonra önce fibrin yapısının, daha sonra ise granülasyon dokusunun oluşumunu tetiklemektir. Kullanılan implantlar yapışkan veya selüloz süngerler paslanmaz çelik, delikli silikon boru veya polietilen süngerlerden oluşabilir. Bu malzemeler yardımıyla implantın yeri kolaylıkla belirlenebilmektedir (Tariq vd., 2017).

Ek olarak bölgedeki iltihaplanmanın önlenmesi sayesinde implant, çevresindeki kollajen bağ dokusu kapsülünden kolaylıkla ayrılıp çıkarılabilir. Bu modeller, esnek yapıları ve hacimsel özellikleri sayesinde histopatolojik değerlendirmeler ile biyokimyasal analizler için elde edilen doku kesitlerinde sıkça tercih edilmektedir. Ancak bu modelin yara iyileşme sürecindeki kullanımını sınırlandıran temel etkenlerden biri, hücreler arası matriks bileşenleriyle olası etkileşimler sonucu gelişebilecek yabancı cisim reaksiyonları ile kullanılan implant materyalinin iyileşmenin son basamakları üzerindeki potansiyel etkileridir. Bu nedenlerden dolayı, implante edilen materyallerin kullanıldığı çalışmalar, etkilerini ancak yara iyileşmesinin akut fazında gösterebilmektedir ve bununla sınırlı olmaktadır (Şekil 2.2) (Davidson, 1998; Groenen vd., 2024).



Şekil 2. 2. Deney hayvanlarında kullanılan akut yara modelleri. A: Eksizyonel, B: İnsizyonel, C: Ölü Alan (Can, 2021).

2.7.1.4. Yanık Yara Modeli

Yanık yarası modelleri üç farklı şekilde oluşturulabilir: Bunlar soğuk, sıcak ve kimyasal olarak gruplandırılır. Cilde veya diğer organlara uygulanan termal, kimyasal veya radyoaktif maddelerin neden olduğu yanıklar sonucunda canlı dokular ve içerdikleri hücreler farklı hücresel tepkiler üretebilmektedir (Greenhalgh, 2005).

Hedef organda deneysel olarak oluşturulan termal yanık yaraları sınırlıdır ve boyutları küçüktür. Klinik olarak görülebilen yanıkların boyutu deneysel uygulamayla belirlenebilir (Şekil 2.3). Isıya bağlı yanık yaralarının sistemik tepkilerini incelemek amacıyla çeşitli yara iyileşme modelleri kullanılmaktadır. Bu modellerin en belirgin avantajı, yanık sürecinin ilerlemesiyle bölgesel değişimlerin izlenebilmesi ve böylece daha homojen bir yanık oluşturulabilmesidir (Weedon vd., 2010).

Kimyasal yanık modellerinde, farklı korozyif maddeler saf formda ve belirli dozlarda kullanılsa da, bu maddelerin hem araştırmacılara hem de çevreye zarar verme potansiyeli bulunmaktadır. Yanık modellerinde, diğer deneysel modellerde olduğu gibi preoperatif ve cerrahi aşamalar önemli olmasına rağmen, özellikle plazma ve hücresel proteinlerin denatürasyonu sonrası meydana gelen geniş nekroz alanları nedeniyle postoperatif dönemde ek bakım ve dikkat gerekmektedir (Yamada vd., 2013).



Şekil 2. 3. Yanık yarası oluşturmak için deneysel hayvan modelinin hazırlanması (Can, 2021).

2.7.2. Kronik Yara

Kronik yaralar, seyri ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle, yara iyileşmesi alanındaki araştırmacıların en zorlu sorunlarından biri olmayı sürdürmektedir. Yaygın olarak deride görünmelerine rağmen nedenleri oldukça çeşitlidir ve tedavi seçenekleri de çeşitlilik göstermektedir (Whitney vd., 2006).

Kronik yaraların iyileşme şekli, akut yaraların iyileşme sürecinden biraz farklıdır. Bu nedenle iki parametrelili modellerin gecikmiş iyileşmenin nedenlerini tespit etmede ve dolayısıyla kronik yara iyileşme mekanizmalarının dinamiklerini doğru bir şekilde incelemede yetersiz kaldığı rapor edilmiştir. Bu sebeple, kronik yara modellerini standardize etmek amacıyla, modelin kriterlerinin belirlenmesi, uygun parametrelerin seçilmesi, kalite gereksinimlerinin gözden geçirilmesi ve farklı modellerin karşılaştırılarak en uygun olanının seçilmesi önemlidir (Cukjati vd., 2000).

2.8. Fitoterapi (Bitkisel Tedaviler)

"Fitokimya" kelimesi, bitki anlamına gelen Yunanca "phyto" kelimesinden gelmektedir. Fitokimyasallar; besin özelliği olmayan, bitki kökenli biyoaktif bileşiklerdir. Bu maddeler, organizmanın bir ya da daha fazla bileşeniyle etkileşerek çeşitli yollarla etkilerini gösterir. Fitokimyasallar genelde üç kategoriye ayrılır: terpenoidler, fenolikler ve alkaloidlerdir. Bu bitkileri antiinflamatuvar, antioksidan, antikoagülan, antitümör ve yara iyileştirici özellikleri açısından bu kadar ilginç kılan şey, fitokimyasalların zengin etkin maddeler içermesidir (Pushparani vd., 2018). Halk arasında "şifalı bitkiler" olarak adlandırılan ve fitokimyasallar içeren bitkilerin tedavi

amaçlı kullanımına "fitoterapi" adı verilmektedir (Pazyar vd., 2014). Majumder vd., (2019)'nın DSÖ verilerinden aktardığına göre, gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %65 ila %80'i tıbbi bitkileri fitokimyasal ilaç kaynağı olarak kullanıyor olduğu ve bunun şifalı bitkiler farklı ilaçların ortaya çıkması, en uygun seçenek olarak araştırılması gerektiğini belirtmiştir. Yapılan araştırmalar; bitkisel ilaçların sentetik ilaçların yan etkilerini daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bu da farklı bitkilerin tıbbi tedaviye yardımcı olarak değil, doğrudan tedavi amaçlı kullanımına yönelik bilimsel verilerin kanıtları deneysel çalışmaların artırılmasını gerekli hale getirmektedir (Izzo vd., 2016).

Bitkilerin zorlu biyotik ve abiyotik koşullarda hayatta kalmasına destek olan kimyasal özellikleri sayesinde, bitkilerin kendileriyle beslenen organizmalara ve olası çevresel streslere karşı korunmak için sentezlediği bilinmektedir (Pushparani vd., 2018). Bu metabolitler aynı zamanda yara epitelizeasyonunu destekleyen aktif bileşenlerdir ve bu aktif bileşenler birçok farklı bitkide bulunabilmektedir. (Bahramsoltani ve Rahimi, 2014). Bu bitkilerden elde edilen bileşenler, endojen metabolitler üzerinde hormonlar, sinyal iletim molekülleri ya da nörotransmitterler gibi etkiler yapabilmekte ve aynı zamanda yara iyileşmesini destekleyici faydalar sağlayabilmektedir (Ambika ve Nair, 2019).

Bitkilerin yaraları onarma ve tedavi etme üzerindeki potansiyel etkilerinden dolayı hemen hemen tüm toplumlar yara tedavisinde çeşitli bitkilerden faydalanmaktadır (Thakur vd., 2011). Farmakolojik etkileri bitkileri tamamlayıcı tedavilerin ön sıralarına taşımıştır (Pazyar vd., 2014). Bitkisel kaynaklı ilaçlar, bağışıklık sisteminin bileşenlerini aktive ederek etki gösterdiği için yara iyileşmesi sürecinde sıklıkla tercih edilmektedir (Prakoso vd., 2018). Doğal kaynaklardan elde edilen bu malzemeler, doku sıvılarını emerek yaranın kurumasını engeller ve oksijenin yara yüzeyine ulaşmasını sağlayarak kaybolan dokunun iyileşmesine ve yenilenmesine imkân tanır (Das, Behera ve Pramanik, 2017; Thakur vd., 2017).

Yapılan araştırmada, fitokimyasalların yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında, özellikle epitelizeasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve VEGF ile TGF- β gibi faktörleri etkileyerek anjiyogenez sürecini hızlandırdığı, ayrıca yara kenarlarının kısılmasına yardımcı olarak kasılma sürecini iyileştirdiğini göstermektedir (Bahramsoltani vd., 2014). Günümüzde yara tedavisinde kullanılan ürünler çoğunlukla kimyasal maddelerden üretilen sentetik ürünlerdir ve bu ürünlerin yan etkilerinin olması, bitkisel

preparatların yara iyileştirme alanında kullanımına olan ilgiyi artırmıştır (Pushparani vd., 2018). Fitoterapötiklerin dünya çapında özellikle halk arasında cilt yaralarının iyileştirilmesinde yaygın olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Pazyar vd., 2014).

Bitkilerin yaşam döngüleri boyunca ürettikleri bileşenlerin yara iyileşmesine olan potansiyel katkıları, birçok fitofarmasötik laboratuvarı, bu bitkilerin aktif bileşenlerini ve farklı metabolik süreçler üzerindeki etkilerini incelemek adına araştırmalarını yoğunlaştırmaya teşvik etmiştir. Bilim insanları da bitki özlerini inceleyerek yeni, daha etkili ilaçlar keşfetmeyi umarak bu konuya büyük ilgi göstermektedirler. Farmakolojik raporlara göre, farklı yara iyileştirme modelleri kullanılarak geleneksel bitkisel ilaçların etkilerinin güvenilir olduğu ve dünya çapında tanınan fitoterapötiklerin gelişimi için gerekli fırsatları sağladığı kanıtlanmıştır (Thakur vd., 2011).

Ghosh ve Gaba (2013), bitki ekstraktlarının aktif bileşenlerinin yara iyileşmesi üzerindeki ana etkilerinin üç türe ayrıldığını bildirmiştir. Bunlar:

- 1) Antimikrobiyal aktivitesine katkı sağlayan fitokimyasallar,
- 2) Antioksidan ve serbest radikal temizleyici görevi gören fitokimyasallar,
- 3) Mitotik aktiviteyi geliştiren (hücre proliferasyonunu arttıran), anjiyogenezi artıran, kolajen üretimini ve DNA sentezinde aktif rol alan bileşiklerdir.

Bitkilerin farklı bölümlerinden elde edilen ve çeşitli aktif bileşenler içeren bitkisel ilaçların geniş kullanım potansiyeli göz önüne alındığında, bu bileşenlerin belirli bir standardizasyon sürecine tabi tutulması gerekliliği açıkça ortaya çıkmaktadır (Ambika ve Nair, 2019). Ambika ve Nair (2019) bu standartlaştırma süreçlerini şu şekilde sıralamaktadır: (1) iyi tarım uygulamaları, (2) ekstraksiyon için uygun üretim teknikleri, (3) pestisit kalıntıları, aflatoksin düzeyleri, bakteri/mantar kontaminasyonu ve ağır metal varlığının tespiti, (4) farmakodinamik, farmakokinetik, dozaj, stabilite, hayatta kalma oranı ve toksisite gibi değerlendirmelerle ciddi reaksiyonların önlenmesi, (5) tekrarlanabilirlik özelliklerinin artırılması ve seriler arası kontrol için testlerin yinelenmesi ve (6) farmakolojik profilin, ilacın aktif bileşenlerinin etkinlik profiliyle uyumlu hale getirilmesi için kimyasal analiz yöntemlerinin kullanılması (Ambika vd., 2019).

2.8.1. Hingedan- Hegedan (*Ferula pseudalliaceae* Rech.f.) bitkisi

Ferula cinsi, yaklaşık 180 farklı türüyle genellikle Orta Asya, Orta Doğu ve Orta Avrupa bölgelerinde yaygın olarak yetişmektedir (Dastan vd., 2012). Bu cins, monosakkaritler, kükürt içeren türevler, kumarinler, seskiterpenler, seskiterpen kumarinler, seskiterpen laktonlar ve daucane esterler gibi biyolojik olarak aktif bileşikler içerdiği belirlenmiştir (Abd El-Razek vd., 2001; Iranshahi vd., 2007; Kajimoto vd., 1998; Kapoor, 1990).

Ferula pseudolliaceae Türkiye’de Hakkâri yöresinin yüksek rakımlı dağlarında da yetişen, bölgenin en tipik bitkilerinden bir tanesidir. Şekilsel olarak 20-45 cm kadar uzayan, yaprakları kıvrıkcık olan ve halk arasında kök ve gövde kısmı kullanılmaktadır. *Ferula pseudolliaceae* bitki ekstraktının ilaç ve gıda endüstrilerinde elde edilen kumarinlerin organik antibakteriyel ajan olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Dastan vd., 2012). Bu bitki eski çağlardan beri yöre halkı tarafından bilinmekte ve yaygın olarak nefes darlığı ve romatizmayı tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca bitkinin solunum, gaz giderici ve bağırsak rahatsızlıklarına karşı da etkili olduğu söylenmektedir (Uce ve Tunçtürk, 2014).

Dastan ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada demans hastalığının Alzheimer’in en güçlü nedeni olduğunu ve bu hastalığın ana etken enziminin asetilkolin esteraz olduğunu belirtmişlerdir. Hedefe yönelik tedaviler, bu hastalığın tedavisinde kullanılabilecek benzersiz bitkileri, doğal ürünleri ve insanların kullanabileceği zengin kurşun bileşik kaynaklarını içermektedir. Carmorol asetat ekstraktı, asetilkolin esteraz önleyici özelliklere sahiptir ve *Ferula pseudolliaceae* bitkilerinin köklerinden bir aktivite gradyanında keşfedilmiştir.

Çalışmalar, karmolol asetatın, inhibitörün aktif bölgesinin belirli bileşenleri ile etkileşime girerek Ache’yi inhibe ettiğini göstermiş olup, bunun, inhibitörün oluşum sürecinde önemli bir öncü bileşik olarak kabul edileceğine dikkat çekmektedir. Bu amaçla Biçer Artuş (2020), tarafından yapılan çalışmada Hakkâri bölgesinde yetişen ve yenilebilir özelliğe sahip endemik bitkiler olan Kenger, Luşe, Çatak soğanı, Siyabo ve Hingedan bitkilerinin taşıdığı ağır metalleri laboratuvar ortamında incelemiştir. *Ferula pseudadalliaceae* 'nın demir değerinin diğer bitkilerden daha fazla olduğu tespit etmiştir (Artuş Biçer, 2020).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Hipotezleri

H₁: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, iyileşmemiş yara alanını etkiler.

H₂: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, fibroblast yoğunluğunu etkiler.

H₃: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, reepitelizasyonu etkiler.

H₄: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, vaskülarizasyonu etkiler.

H₅: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, kollajen depozisyonunu etkiler.

H₆: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, kan plazmasındaki EGF protein seviyesini etkiler.

H₇: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, kan plazmasındaki VEGF protein seviyesini etkiler.

H₈: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, kan plazmasındaki IL-6 protein seviyesini etkiler.

H₉: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, kan plazmasındaki IL-10 protein seviyesini etkiler.

H₁₀: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, deri dokusundaki EGF protein seviyesini etkiler.

H₁₁: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, deri dokusundaki VEGF protein seviyesini etkiler.

H₁₂: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, deri dokusundaki IL-6 protein seviyesini etkiler.

H₁₃: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, deri dokusundaki IL-10 protein seviyesini etkiler.

H₁₄: Eksizyonel yara modelinde *ferula pseudalliaceae* ekstresi, AST, ALT, Kreatinin, Eritrosit, Trombosit ve Lökosit biyokimyasal parametrelerini etkiler.

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma, sıçanlarda eksizyonel yara modelinde *Ferula pseudolliaceae* bitkisinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmek ve yara bakımında sıklıkla kullanılan vazelin, dekspantenol ile karşılaştırmak amacıyla yapılan kontrol gruplu, invivo, deneysel tasarımda bir çalışmadır. Çalışmada sıçanlar Kontrol, Vazelin, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol olmak üzere dört gruba ayrıldı.

3.3. Materyal

3.3.1. Deney hayvanları

Bu araştırmada, 200-220 gram ağırlığındaki 32 adet Wistar albino türü dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta sekiz denek bulunacak şekilde dört gruba ayrıldı. Sıçanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsüyle ışılandırılan, $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlanmış oda sıcaklığında ve standart pelet yem ile beslenerek barındırıldı. Sıçanlar, su ve yem alımlarının serbest olduğu standart plastik kafeslerde barındırıldı (Şekil 3.1).

Denek olarak kullanılan sıçanlar, işlemlerin yapılacağı merkeze beş gün önceden getirilerek ortama uyum sağlamaları sağlandı. Sıçanlar, her kafeste 8 sıçan bulunacak şekilde standart boyutlardaki kafeslere yerleştirildi ve araştırma süresi boyunca bu üniteye barındırıldı. Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınan izinle gerçekleştirildi (2023/14-15- Ek-2). Çalışma tamamlandıktan sonra ise kesin sonuç onayı alındı (2025/02-13- Ek-3).



Şekil 3.1. Araştırmada kullanılan sıçanların bulunduğu ünite.

3.3.2. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

Kullanılan cihaz ve malzemeler Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarından temin edildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan malzemeler ve kullanım amaçları

Malzeme	Kullanılma Amacı
Hassas terazi	Bitki örneklerinin ince ve dikkatli şekilde tartılması için kullanıldı.
Süzgeç kâğıdı	Bitki özlerinin süzülmesinde kullanıldı.
Distile su cihazı	Saf su elde ederek deneyde kullanmak amacıyla kullanıldı.
Santrifüj tüpü	Hücrel ve biyokimyasal analizlerde örneklerin santrifüj edilmesi için kullanıldı.
Elektrikli değirmen	Bitki örneklerinin toz haline getirilmesi için kullanıldı.
Cerrahi aletler	Yara modellemesi ve sıçanlarda cerrahi işlemler için kullanıldı.
Vorteks	Numunelerin homojen bir şekilde karıştırılması için kullanıldı.
Sıçan kafesleri	Sıçanların barındırılması ve deney sürecinin kontrol edilmesi için kullanıldı.
Eldiven	Hijyen ve güvenlik amacıyla araştırmacılar tarafından kullanıldı.
Parafilm	Numunelerin kapatılması ve korunması için kullanıldı.
Otomatik pipet	Sıvıların hassas bir şekilde ölçülmesi ve transferi için kullanıldı.
Biyokimya tüpleri	Kan ve doku örneklerinin toplanması ve analiz edilmesi için kullanıldı.
Pipet ucu	Otomatik pipetlerle sıvı transferi için kullanıldı.
Biyokimya parametre analiz kiti	Yara iyileşmesi ile ilgili biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi için kullanıldı.
Cam malzeme	Çeşitli kimyasal ve biyolojik işlemler için kullanılan laboratuvar malzemeleri.
Enjektör	İntrakardiyak metodu ile sıçanlardan kan almak amacıyla kullanıldı.
Cam kalemi	Cam yüzeylere yazı yazmak veya işaretleme yapmak için kullanıldı.
Pamuk	Yara bölgesinin temizlenmesi veya örneklerin toplanması için kullanıldı.

3.3.3. Kullanılan kimyasallar

Ketamın hidroklorür (Ketasol, %10 konsantrasyon, 100 mg/1 ml, enjektabl solüsyon): Sıçanları anestezi altına almak ve cerrahi işlemler sırasında ağrıyı kontrol etmek için kullanıldı.

Metanol: Bitki özlerinin ekstraksiyonunda çözücü olarak kullanıldı.

3.3.4. Kullanılan bitki materyali

Bu çalışmada kullanılan bitki materyalini oluşturan *Ferula pseudalliaceae*. bitkisi, toprak üstü kısımları 22.05.2024 tarihinde Mehmet FIRAT tarafından; C9, Hakkari: Yüksekova, Dağlıca bölgesi, Taşlık kayalık sarp yamaçlar, 1800 m lokalitesinden toplanarak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Herbaryumunda gerekli identifikasyon işlemleri yapılarak, (M. Fırat 40194 (VHLV)) kayıt altına alındı. Toplanan bitkiler yaklaşık 12 günde gölgede kurutularak öğütüldü.



Şekil 3. 2. *Ferula pseudalliaceae* (hıngedan) bitkisinin gölgede kurutulmuş görüntüsü.

3.4. Yöntem

3.4.1. Çalışma yeri ve şartları

Bu araştırma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Araştırma sırasında çevreye zarar vermemek için gereken tüm önlemler alınarak araştırma merkezin standartlarına uygun bir şekilde yürütüldü. Deney süresince sıçanların günlük yem ve su ihtiyaçları karşılandı, lokal uygulamalar ve intraperitoneal enjeksiyon gibi rutin işlemler gerçekleştirildi. Kan örnekleri ve doku numunelerinin alınması gibi işlemler üniteye bulunan steril şartlarına uygun alanda yapıldı.

Bitki ekstraktlarının hazırlanması ve diğer ön hazırlık çalışmaları, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında tamamlandı. Çalışma sonunda oluşan tıbbi atıklar, yetkili personel tarafından diğer atıklardan ayrılarak, bekletilmeden tıbbi atık poşetlerine yerleştirildi ve Tıp Fakültesi'ne ait tıbbi atık konteynırlarına teslim edildi.

3.4.2. Bitki numunesinden ekstraktının ve pomadın hazırlanması



Şekil 3. 3. *Ferula pseudalliaceae* (hingedan) bitkisinin ekstraksiyon aşaması.

Öğütülen bitki, ekstraksiyon hazırlamak amacıyla soksalet cihazına bir tutam konuldu ve oda sıcaklığında 24 saat metanolde ekstraksiyona tabi tutuldu. 24 saat sonra rötör evaporatör de dört saate metil alkol uçuruldu (Şekil 3.3). Geriye kalan 20 gr bitki ekstraktı uygulama yapmak üzere %10'luk (10 gram bitki ekstraktı ve 90 gram vazelin) olacak şekilde hazırlandı ve 14 gün boyunca uygulandı (Şekil 3.4).



Şekil 3. 4. *Ferula pseudalliaceae* (hingedan) bitkisinden elde edilen ekstraktın vazelin ile %10'luk olacak şekilde kremin hazırlanması.

3.4.3. Deney gruplarının oluşturulması ve deney planı

Sıçanlar, her bir grupta sekiz adet olacak şekilde dört farklı gruba bölündü.

1. Grup (Kontrol grubu) (n=8): Kesi oluşturuldu ve yara çalışma süresince serum fizyolojik ile temizlendi.
2. Grup (Vazelin grubu) (n=8): Kesi oluşturuldu ve çalışma süresince vazelin uygulandı.
3. Grup (*Ferula pseudalliaceae* grubu %10'lık) (n=8): Kesi oluşturdu ve bitki ekstraktı, vazelin ile %10'luk olacak şekilde karıştırılarak çalışma süresince uygulandı.
4. Grup (%10 Dekspantenol grubu) (n=8): Kesi oluşturulduktan sonra çalışma süresince yaraya uygulandı.

3.4.3.1. Anestezi

İşlem esnasında (0. gün) sedasyon amacıyla sevofluran (Sevoran®, AbbVie Tıbbi İlaç San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye), volatil anestezik olarak kullanıldı. Başta anestezi indüksiyonunda (%4-5 v/v) uygulanan sevofluran, ardından anestezinin devamı için anestezi cihazı üzerinden maske aracılığıyla (%2,5-3,5 v/v) verilmiştir.

3.4.3.2. İşlem bölgesinin hazırlanması

Deneyde kullanılan tüm sıçanlar, sternal pozisyonda yerleştirildi. Önce hayvanların sırt bölgesindeki kıllar, scapula'dan ilium'a kadar tıraş makinesi ile kesildi. Daha sonra denekler, sternal pozisyonu korunarak ameliyat masasına sabitlendi. Yara oluşturulacak bölgenin antiseptik temizliği, povidon iyodin (%10, Betadine®, Kansuk, İstanbul, Türkiye) ile gerçekleştirildi.

3.4.4. Eksizyonel Yara Oluşturulması ve Tedavi Protokolü

Deneyde, sırtın ortasında, her iki scapula'nın arkasında, 1 cm çapında derin eksizyonlar yapılarak yaralar oluşturuldu (Şekil 3.5). Yaraların sol tarafında 3. Ve 7. Günlerde biyopsi almak için oluşturuldu. Hemostaz, steril bir petle basınç uygulanarak sağlandı. Toplam 32 Wistar albino sıçanı, her grupta 8 sıçan olacak şekilde dört gruba bölündü. Tüm gruplar için ilaç uygulamaları, her iki yara alanına, aynı saatte ve aynı kişi (Öztaş İsmail) tarafından 14 gün boyunca günlük olarak yapıldı.

Grup 1: Her iki yara alanına %0,9 NaCl solüsyonu (0,5 ml) uygulandı.

Grup 2: Vazelin, yara alanını tamamen örtecek şekilde uygulandı.

Grup 3: *Ferula pseudalliaceae* ekstraktı ve vazelin karışımından (1:9 oranında) hazırlanan pomad, her iki yara alanına topikal olarak uygulandı.

Grup 4: Dekspantenol pomadı, yara alanını kaplayacak şekilde her iki yara bölgesine uygulandı.

Yara alanları uygulamalar süresince açık bırakıldı. Tüm gruplarında, deneklerin yara alanlarında yeterli ilaç emilimi sağlanana kadar belirli bir süre beklenmiştir.



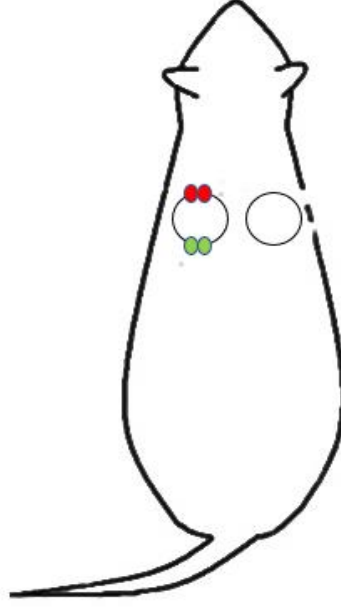
Şekil 3. 5. Sıçanlara uygulanan eksizyonel yara modelinde eksizyon hattının görünümü.

3.4.5. Eksizyonel yara alanı takibi

Tüm gruplardaki yaralar her gün kontrol edilmiştir. Sağ taraftaki yaraların makroskopik incelemesi 3., 7., 10. ve 14. günlerde fotoğraflandıktan sonra, yara izdüşümleri asetat kâğıdına çizilmiş ve AutoCAD programı kullanılarak alan hesaplamaları yapılarak iyileşme süreci izlenmiştir. Sol taraftaki yaralardan ise, 3. ve 7. günlerde farklı köşelerden (Şekil 3,7) 1 mm çaplı punch biyopsi iğneleri (Şekil 3.6) ile örnekler alınarak, bu biyopsi örnekleri %10'luk formaldehit içinde histopatolojik inceleme amacıyla saklanmıştır.



Şekil 3.6. Punch biyopsi iğnesi (1 mm).



Şekil 3.7. Sıçanların sol tarafındaki yaralarından 3. ve 7. gün biyopsi örneklerinin yerleri.

3.4.6. Sakrifikasyon ve örneklerin alınması

Sıçanlar, histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler için 14. günün sonunda, yüksek miktarda kan alımı (eksanguinasyon) ile sakrifiye edilmiştir. Yara bölgesinden de tüm yara alanı içine alacak şekilde 2x3 cm örnekler alındı; %10'luk formaldehite konularak histopatolojik analizler için saklandı ve elde edilen makroskopik ve mikroskopik bulgular, gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.4.7. Günlük Yara Bakımı Sırasında Gözlemler

Çalışmada, tam kalınlıkta eksizyonel yaraların kapanma sürecini, yara alanını düzenli uygulamalarıyla izleyerek değerlendirmektedir. Her uygulama öncesinde steril gazlı bezle yara temizlenmiş, eksudat, kanama veya diğer istenmeyen oluşumlar uzaklaştırılmıştır. Yara üzerinde oluşan kabuk doğal bir şekilde düşene kadar başka bir müdahalede bulunulmamıştır. Yara kapanmasını izlemek için, sıçanların sağ taraftaki yaraları 0., 3., 7., 10. ve 14. günlerde fotoğraflanmış ve açık yara hattının 0., 3., 7., 10. ve 14. günlerde asetat film üzerine çizimler yapılmıştır. Bu ölçümler, yara iyileşmesinin objektif bir şekilde izlenmesine olanak tanımaktadır.

Bu süreç, yaranın doğal kapanma sürecini ve yapılan uygulamaların etkinliğini klinik olarak değerlendirmek için önemli veriler sağlamaktadır.

3.4.7.1. Kontrol Grubundaki Yara Bakımı Sırasında Gözlemler

Bu grupta, yara iyileşme sürecini desteklemek amacıyla %0.9 NaCl (fizyolojik tuzlu su) uygulanmıştır. İlk gün, yaraların her iki tarafına 0.5 ml fizyolojik tuzlu su yara alanına uygulanmış ve bu miktar yara kapanma derecesine göre giderek azaltılmıştır.

Yara iyileşmesi sürecinde, 2. günden itibaren kabuk oluşumunun 6. güne kadar ilerlediği ve açık yara alanının günlük sıvı uygulaması öncesinde kuruyup matlaştığı kaydedilmiştir. Sıvı uygulandıktan sonra yaranın parlak kırmızı bir renge büründüğü gözlemlenmiştir. Kabuğun alt ve üst kısmında, belirli sıçanlarda noktasal tarzda serosanguinöz akıntı olduğu kaydedilmiştir: Bu bulgular sırasıyla sıçan 2 ve 3'te 4. günde, sıçan 5 ve 6'da 7. günde, sıçan 4'te ise 13. günde tespit edilmiştir. Sıçan 7 ve 8 de 3. gündeki doku alımından sonraki anesteziden uyanamamıştır.

3.4.7.2. Vazelin Grubundaki Yara Bakımı Sırasında Gözlemler

Bu grupta, sıçanlar tam kalınlıkta oluşturulan eksizyonel yaralarına, yara kapanması gerçekleşene kadar vazelin uygulanmıştır.

Yara alanları, uygulamanın başlangıcı olan 0. günde parlak kırmızı renkte görünmüş; günlük vazelin uygulamalarının ardından vazelinin 24 saat içinde tamamen emildiği tespit edilmiştir. Kabuk oluşumunun başladığı 6. güne kadar akıntıya rastlanmamış; ancak 6. günde denek 6'da, 11. günde ise denek 3'te kabuk üzerinde sınırlı seröz sıvı birikimi saptanmıştır. Ancak bu akıntılar kısa sürede kaybolmuş ve takip eden günlerde tekrarlanmamıştır. Topikal ilaç uygulamaları öncesinde tüm akıntılar steril gazlı bezle temizlenmiştir. Sıçan 3 ve 7'de 3. gündeki doku alımından sonraki anesteziden uyanamamıştır.

3.4.7.3. *Ferula pseudalliaceae* (hıngedan) Grubundaki Yara Bakımı Sırasında Gözlemler

Bu grupta, sıçanlar tam kalınlıkta oluşturulan eksizyonel yaralarına %0.10 konsantrasyonda vazelinin içinde hazırlanmış solüsyonu, yara kapanması tamamlanana kadar uygulanmıştır.

Yara bölgelerinde yapılan gözlemlerde, 3. güne kadar akıntı oluşumu saptanmamıştır. Ancak, sıçan 5'de 3. günde noktasal bir kanama odaklanırken, bu kanama 4. günde seröz bir sıvıyla yer değiştirmiştir. Sıçan 2 ve 3'te ise 5. günde yara

yüzeyinde seröz sıvı birikimi gözlemlenmiştir. Ancak, bu akıntılar 24 saat sonra yapılan kontrollerde tekrarlanmamıştır.

3.4.7.4. Dekspantenol Grubundaki Yara Bakımı Sırasında Gözlemler

Bu grupta, sıçanların tam kalınlıkta oluşturulan eksizyonel yaralarına bepanthen® kremi, yara kapanması tamamlanana kadar uygulanmıştır. İncelenen yara bölgelerinde, 4. güne dek seröz ya da pürülan akıntı gözlenmemiştir. Ancak 4. günde sıçan 3'de, 5. günde sıçan 6' da 5. günde seröz sıvı akıntısı tespit edilmiştir. Denek 7'de, 4. günde seröz akıntıya ek olarak noktasal kanama odakları gözlemlenmiştir. Denek 4 ve 8'deki ilk seröz akıntıdan 24 saat sonra, denek 6'da ise 48 saat sonra akıntı tekrarlamış; ancak bu durum, son gözlenen akıntıdan 24 saat sonra tamamen sona ermiştir.

3.4.8. Yara Alanı Hesaplanması

Bu çalışmada, 0. gün gerçekleştirilen eksizyonel yara oluşturma işlemi sırasında uygulanan anestezi protokolü, sıçanların 3., 7. ve 14. günlerinde de tekrarlanmıştır. Tüm gruplardaki sıçanların sağ taraftaki yara alanları, asetat kalemi kullanılarak şeffaf asetat kâğıdı üzerine çizilmiş ve bu çizimlerden "total yara alanı" belirlenmiştir. Epitel dokunun ilerleyen kenarındaki sınır da aynı şekilde çizilmiş ve bu alan "iyileşmemiş yara alanı" olarak adlandırılmıştır. Elde edilen çizimler, milimetrik ölçüm kâğıdına aktarılmış AutoCAD programı yardımıyla yara alanı ölçülmüştür. Total yara iyileşme yüzdesi, Swaim et al. (1993) tarafından önerilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

Eksizyonel yara oluşumu sırasında, anestezi protokolü ile anesteziye alınan hayvanlarda 3., 7., 10. ve 14. günlerde özel işaretleme kalemi kullanılarak yara çevresi, steril bir şeffaf asetat üzerine çizildi. Yara alanının boyutları, milimetrik ölçüm kâğıdı üzerinde mm² cinsinden belirlenerek planimetrik bir ölçüm yapıldı. Muayeneyi yapan kişi (ÖZTAŞ, İ), normal deri ile yara arasındaki sınırları takip ederek, yara kenarlarını izledi. Bu çizimler doğrultusunda, çizimle belirlenen alan "toplam yara alanı" olarak tanımlandı. Ardından, ilerleyen epitelin ön kenarı takip edilerek, epitelizasyon süreciyle kapanmamış olan alan "epitelize olmamış (iyileşmemiş) yara alanı" olarak kaydedildi. Elde edilen çizimler, şeffaf asetatlardan milimetrik ölçüm kâğıdına aktarıldı; bu kâğıtta 1x1 mm boyutunda küçük kareler ve 5x5 mm'lik büyük kareler yer almaktadır.

Toplam yara iyileşme oranı, iki aşamalı formül esas alınarak hesaplanmıştır. Her ölçüm gününde iyileşmemiş yara alanı ve toplam yara iyileşme oranı kaydedilmiş ve elde edilen veriler istatistiksel analizlerde kullanılmıştır (Gul vd., 2007).

3.4.9. Eksizyonel Yara İyileşme Sürecinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, eksizyonel yara modeli oluşturulurken uygulanan anestezi protokolü sonrasında anesteziye alınan sıçanlarda yara iyileşme süreci izlenmiştir. Yaranın çevresel sınırları, 3., 7., 10. ve 14. günlerde bir asetat kağıdına özel bir işaretleme kalemi kullanılarak çizilmiştir. Çizim işlemi sırasında, muayeneyi gerçekleştiren kişi normal deri ile yara dokusu arasındaki sınırları takip ederek yara alanını belirlemiştir. Çizimlerle tespit edilen ve mm² cinsinden ölçülen alan “toplam yara alanı” olarak tanımlanmıştır.

Yara sınırının belirlenmesinin ardından, ilerleyen epitel dokusunun ön sınırı da aynı yöntemle çizilmiştir. Bu çizim, epitelizasyonun henüz tamamlanmadığı, iyileşmemiş yara alanını ifade etmektedir. İlerleyen epitel sınırının içerisindeki bu alan, “iyileşmemiş yara alanı (İYA)” olarak adlandırılmıştır.

Alan ölçümlerinin yapılabilmesi için çizimler, 1 mm²’lik küçük ve 25 mm²’lik büyük karelerden oluşan milimetrik kâğıda geçirilmiştir. Bu kâğıt yardımıyla hem toplam yara alanı hem de iyileşmemiş yara alanı ölçülerek kaydedilmiştir.

3.4.10. Toplam Yara İyileşme Yüzdesi Hesaplama Yöntemi

Toplam yara iyileşme yüzdesi, Swaim ve arkadaşlarının (1993) çalışmasında belirtilen iki aşamalı formül kullanılarak hesaplanmıştır (aktaran Gul, Topal, Cangul & Yanık, 2007):

1. Aşama:

$$\text{Orijinal yara ile karşılaştırılan \% yara büyüklüğü (gün}_n\text{)} = \frac{\text{Total yara alanı (gün}_n\text{)}}{\text{Orijinal yara alanı (gün}_0\text{)}} \times 100$$

2. Aşama:

$$100 - \text{Orijinal yara ile karşılaştırılan \% yara büyüklüğü (gün}_n\text{)} = \% \text{ Total yara iyileşme (gün}_n\text{)}$$

3.4.11. Biyokimyasal İnceleme

Sıçanlardan 14. gün sonunda anestezi altında intrakardiyak ile kan alımı yapıldı. Alınan kanlardan elde edilen serumda; EGF (Epidermal Büyüme Faktörü), VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü), IL-6 (Interlökin 6) ve IL-10 (Interlökin 10) protein seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Proteinlerinin seviyeleri ise sıçan spesifik ELISA kitleri (Bioassay Technology Laboratory, China, E0659Ra, ELK1144, ELK1158, ELK1268) aracılığıyla tespit edildi. Dokulardaki hedef proteinler ng/mg protein olacak şekilde hesaplandı. Aynı zamanda alınan kanlardan rutin biyokimya (AST, ALT, Kreatinin, Trombosit, Eritrosit, Lökosit) değerleri ölçülerek değerlendirildi.

3.4.12. Histopatolojik Analizler

Yara alanı çizildikten sonra, 1 mm çaplı punch biyopsi ile sıçanların sol tarafındaki yaralardan, her seferinde farklı köşelerden bir adet olacak şekilde, deri örnekleri 3. ve 7. günlerde alındı. 14. günde ise tüm yara bölgesinden biyopsi alındı. Bir biyopsi örneği ELISA analizi için ayrılırken, diğeri histopatolojik inceleme için %10 tamponlu formaldehit içinde 48 saat tespit edilip rutin doku işleme işlemlerine tabi tutuldu. Değerlendirme için; fibroblast proliferasyonu, reepitelizasyon, neovaskülarizasyon ve kollajen birikimi skorlandı. Skor 0: değişiklik yok, Skor 1: değişiklik az, Skor 2: değişiklik orta, Skor 3: değişiklik çok olarak derecelendirildi. Ayrıca istatistik analiz içinde 3., 7. ve 14. gün fibroblast proliferasyonu, reepitelizasyon, neovaskülarizasyon ve kollajen birikimi ortlamalarını alarak hesaplanmıştır.

3.4.13. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler, SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma verilerinin incelenmesinde tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklar, Friedman testi ile analiz edildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildiğinde, Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca, ANOVA testi ve Tukey post-hoc testi kullanılarak çoklu karşılaştırmalar yapıldı. İstatistiksel anlamlılık, $P < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

4.14. Tez Çalışması Takvimi

Tez çalışması takvimi Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Tezin planlama ve uygulama takvimi

Uygulama	Tarih
Doktora yeterlilik sınavı	17. 05.2023
Literatür taraması ve tez konusunun belirlenmesi	20.05.2023-20.09.2023
Tez konu önerisinin sunumu ve tez konu başlığının kabulü	20.10.2023
Araştırmanın etik kurul onayı ve kurum izinlerinin alınması	28.12.2023
Deneysel sıçanlar için başvurunun yapılması	28.12.2023
Birinci Tez İzleme Komitesi Toplantısı	26.06.2024
Araştırma verilerinin toplanması (deneysel sürecin başlaması)	17.07.2024-02.08.2024
İkinci Tez İzleme Komitesi Toplantısı	05.12.2024
Literatür taraması, araştırmanın giriş, genel bilgiler ve gereç-yöntem bölümlerinin Hasan Kalyoncu Üniversitesi Tez Yazım Kılavuzu’na göre hazırlanması	15.03.2024
Literatür taraması, araştırma verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi, yorumlanması ve bulgular bölümünün HKÜ Tez Yazım Kılavuzu’na göre yazılması	20.12.2024
Üçüncü Tez İzleme Komitesi Toplantısı	12.02.2025
Araştırmanın tartışma bölümünün yazılması	20.12.2024
Araştırma raporunun HKÜ tez yazım kılavuzuna göre son halinin düzenlenmesi	02.06.2025
Tez jürisi karşısında sunum ve savunma	17.06.2025

4. BULGULAR

4.1. Yara Alanı

Çalışmanın sonuçlarına göre, 3., 7., 10. ve 14. günlerdeki iyileşmemiş yara alanı ortalamaları+standart sapma değerleri Tablo 4.1'de, ortalama, minimum-maksimum değerleri ve değerlendirme günlerine göre ikili karşılaştırmaları ise Tablo 4.2'te verilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm gruplara ait 0., 3., 7., 10. ve 14. günlerdeki iyileşmemiş yara alanı (mm²)

Gruplar	0.gün	3.gün	7.gün	10.gün	14.gün
	Yara Alanı (mm ²)	İyileşmemiş Yara Alanı (mm ²) Ort±SS*	İyileşmemiş Yara Alanı (mm ²) Ort±SS*	İyileşmemiş Yara Alanı (mm ²) Ort±SS*	İyileşmemiş Yara Alanı (mm ²) Ort±SS*
Kontrol	76	20.31±6.16	12.74±2.58	8.57±1.13	4.93±0.65
Vazelin	76	17.11±2.38	10.45±1.41	7.41±0.73	1.66±0.30
<i>Ferula pseudallieae</i>	76	13.84±2.87	9.28±1.5	5.33±0.81	0.85±0.36
Dekspantenol	76	15.38±3.32	10.12±1.7	6.07±0.99	1.02±0.49

*Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma

Tablo 4.1'de, 0., 3., 7., 10. ve 14. günlerde iyileşmemiş yara alanı ortalama ve standart sapma değerleri görülmektedir. Buna göre, iyileşmemiş yara alanı ortalaması 0. günde tüm gruplarda 76 mm² olarak standardize edilmiştir. Diğer tüm günlerde iyileşmemiş yara alanı en yüksek olan kontrol grubu, en düşük olan ise *Ferula pseudallieae* grubu olmuştur.

Tablo 4.2. İyileşmemiş yara alanının gruplar bazında 3., 7., 10. ve 14. günde ortalama değerleri ve karşılaştırmaları

Gruplar	İyileşmemiş Yara Alanı (mm ²)				Uygulama Günleri İkili Karşılaştırmalar					
	Ortalama (minimum-maksimum)									
Günler	3.gün	7.gün	10.gün	14.gün	3.-7.gün	3.-10.gün	3.-14.gün	7.-10.gün	7.-14.gün	10.-14.gün
Kontrol	20.31(14.32-30.58) ^a	12.74(9.00-15.74) ^b	8.57(7.58-10.56) ^c	4.93(4.10-5.54) ^c	0.046* *	0.028**	0.028* *	0.46**	0.028* *	0.028**
Vazelin	17.11(14.07-20.16) ^{ab}	10.45(7.97-12.33) ^{ab}	7.41(6.70-8.71) ^{bc}	1.66(1.28-2.119) ^b	0.028* *	0.028**	0.028* *	0.028* *	0.028* *	0.028**
<i>Ferula pseudalliceae</i>	13.84(10.92-19.6) ^b	8.28(7.12-9.8) ^a	5.33(3.96-6.2) ^a	0.75(0.20-1.40) ^a	0.012* *	0.012**	0.012* *	0.012* *	0.012* *	0.012**
Dekspantenol	17.19(11.83-22.30) ^{ab}	10.39(8.24-13.27) ^{ab}	6.07(4.80-7.5) ^{ab}	1.01(0.33-1.80) ^{ab}	0.017* *	0.012**	0.012* *	0.012* *	0.012* *	0.012**
P değeri (Gruplar arası)	0.04*	0.027*	0.001*	0.001*						

a, b, c : Aynı sütunda yer alan aynı harfler gruplar arasındaki benzerliği, farklı harfler ise gruplar arasındaki farkı ifade etmektedir. ANOVA ve posthoc testlerinden Tukey testi

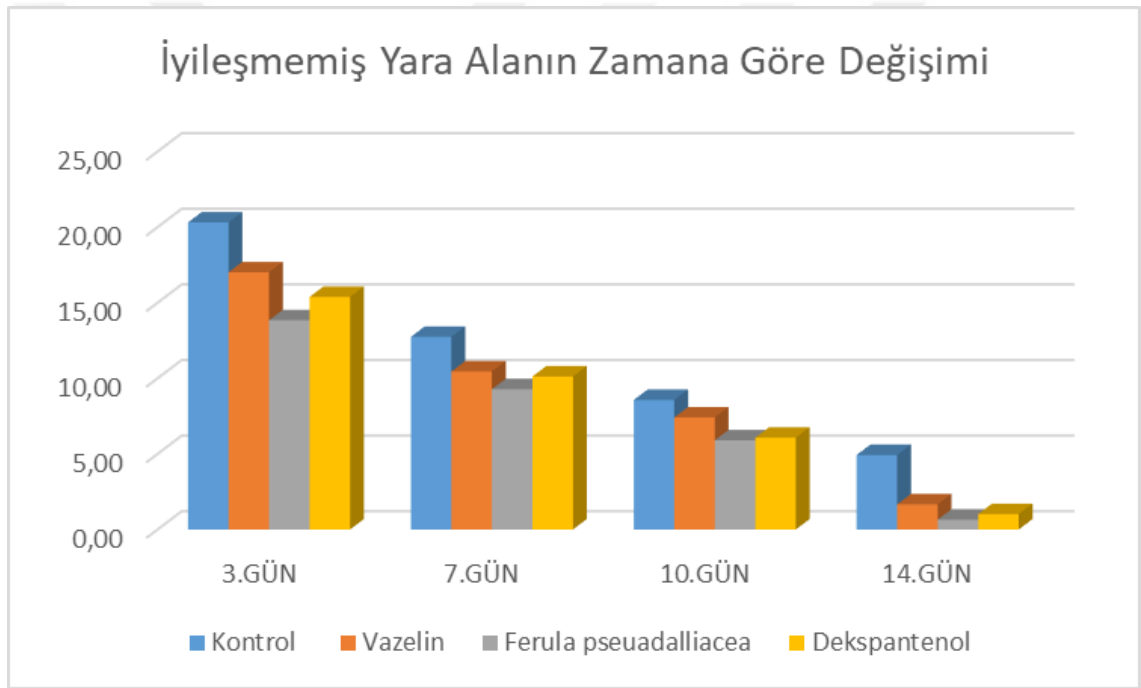
*: p<0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardır.

** : Wilcoxon testi

Tablo 4.2’de gösterilen istatistiksel karşılaştırmalara göre iyileşmemiş yara alanı ortalamalarının tüm günlerde gruplar arasında farklı olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). İleri analiz sonuçlarına göre; üçüncü gün farkı oluşturan kontrol grubu ile *Ferula pseudalliceae* gruplarıdır. *Ferula pseudalliceae* grubunun yara iyileşmesi kontrol grubuna göre daha fazladır, diğer gruplarda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Yedinci gün iyileşmemiş yara alanı incelendiğinde; farkı oluşturan yine kontrol grubu ile *Ferula pseudalliceae* gruplarıdır (p<0.05). *Ferula pseudalliceae* grubunun yara iyileşme alanı kontrol grubuna göre daha fazladır; diğer gruplarda farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p>0.05). Onuncu gün kontrol grubu ile hem *Ferula pseudalliceae* ve hem de dekspantenol grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). *Ferula pseudalliceae* ve dekspantenol grubunda yara iyileşme oranı kontrol grubuna göre daha fazladır. On dördüncü gün için yapılan ileri analize göre *Ferula pseudalliceae* ve Dekspantenol gruplarının iyileşme alanları ortalamalarının istatistiksel olarak benzer olduğu (p>0.05); *Ferula pseudalliceae* ve dekspantenol grubunun yara iyileşmesinin kontrol ve vazelin grubuna göre daha fazla olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05) (Tablo 4.2).

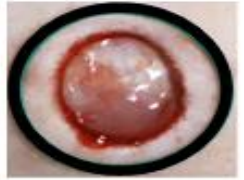
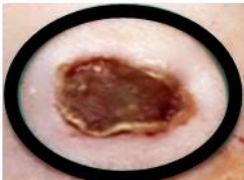
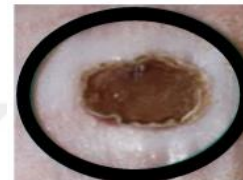
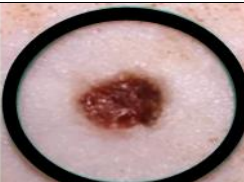
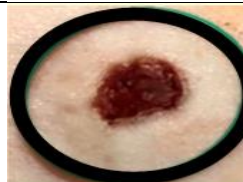
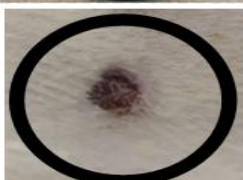
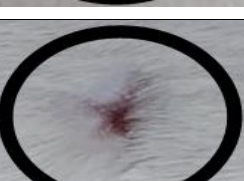
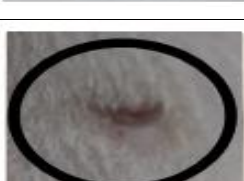
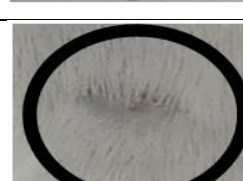
Wilcoxon testi ile her bir grup için zamanlar arası farklılıklara bakıldığında 3. günden 14. güne kadar iyileşmemiş yara alanının azaldığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.2, Grafik 4.1.). Tüm gruplarda iyileşmemiş yara alanı ortalaması açısından en büyük istatistiksel fark 10. günde kaydedilmiştir ($p=0.001$). Gruplar arasında günlere göre iyileşmemiş yara alanı ortalamaları karşılaştırmalarda tüm günlerde ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Her bir grubun kendi içinde günlerin ikili karşılaştırmalarında ise kontrol grubunda 7. ve 10. günlerde iyileşmemiş yara alanı açısından fark bulunmazken ($p=0.46$), diğer tüm gruplarda ve tüm ikili gün karşılaştırmalarında bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).



Grafik 4.1. İyileşmemiş yara alanın zamana göre değişimi

4.2. Yara Alanlarının Şematik Görünümü

Şekil 4.1. Her bir grup için sağ tarafta oluşturulmuş yaraların 0., 3., 7., 10. ve 14. günlerdeki şematik görselleri.

Gün-ler	Kontrol G.	Vazelin G.	Ferula pseudalliaceae G.	Dekspantenol G.
0.				
3.				
7.				
10.				
14.				

4.3. Histopatolojik Bulgular

Postoperatif 14. günün sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek, insizyon hattını içeren tam kat deri örnekleri alınmış ve parafin bloklarından elde edilen Hemotokselin Eozin (H&E) boyalı preparatlar histopatolojik incelemeye alınmıştır. Bu incelemede; fibroblast proliferasyonu, reepitelizasyon, neovaskülarizasyon ve kollajen birikimi değerlendirilmiş olup, istatistiksel veriler Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Histopatolojik Değerlendirme

Tablo 4.3. Histopatolojik değerlendirme sonrası istatistiksel sonuçlar

Histopatolojik Parametreler	Gruplar				P
	Kontrol (Ort±SS) **	Vazelin (Ort±SS) **	<i>Ferula pseudalliaceae</i> (Ort±SS) **	Dekspantenol (Ort±SS) **	
Fibroblast yoğunluğu	1.00±0.00 ^c	1.37±0.18 ^{b,c}	2.63±0.18 ^a	2.00±0.19 ^{a,b}	<0.05*
Reepitelizasyon	1.00±0.00 ^c	1.50±0.27 ^{b,c}	2.75±0.16 ^a	2.00±0.27 ^b	<0.05*
Vaskülarizasyon	1.00±0.00 ^c	2.00±0.19 ^b	2.35±0.16 ^a	2.75±0.16 ^a	<0.05*
Kollajen depozisyonu	1.00±0.00 ^c	1.87±0.23 ^a	2.00±0.19 ^a	2.13±0.23 ^a	<0.05*

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası farklılığı gösterir. ANOVA ve posthoc testlerinden Tukey testi,

* p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

** Ort±SS: Ortalama±standart sapma

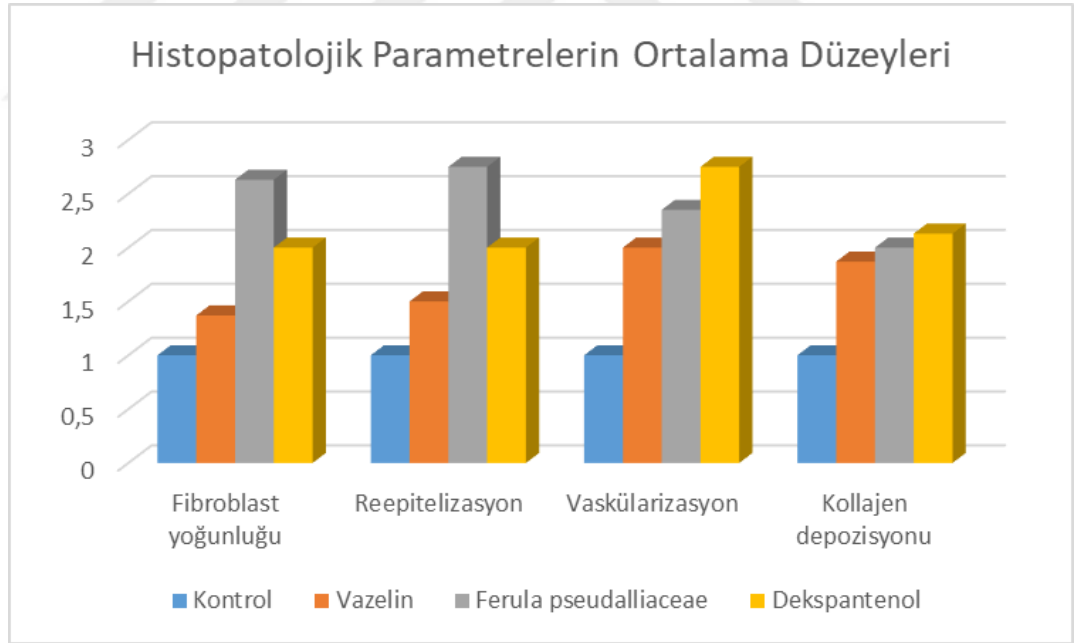
Tablo 4.3'te histopatolojik parametrelerde yapılan ölçümlere göre gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (p<0.05). *Ferula pseudalliaceae* grubu fibroblast yoğunluğu açısından dekspantenol da dahil olmak üzere diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). En düşük fibroblast yoğunluğu kontrol grubunda gözlenirken; vazelin grubunda, fibroblast yoğunluğu kontrol grubundan daha yüksek, diğer gruplardan daha düşüktü. Dekspantenol grubunda fibroblast yoğunluğu *Ferula pseudalliaceae* grubundan daha düşük, kontrol ve vazelin gruplarından yüksektir (p<0.05).

Kontrol grubunun, en düşük reepitelizasyon değerine sahip olduğu ve diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu görüldü. Vazelin grubu kontrol grubundan daha yüksek reepitelizasyon yoğunluğuna sahip iken; *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol gruplarına göre daha düşük reepitelizasyon yoğunluğuna sahip olduğu belirlendi. *Ferula pseudalliaceae* grubu en yüksek reepitelizasyon düzeyine sahiptir ve

diğer gruplardan anlamlı şekilde farklıdır. Dekspantenol grubu; *Ferula pseudalliaceae* grubundan daha düşük reepitelizasyona sahip olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Kontrol grubu, en düşük vaskülarizasyon değerine sahip olup diğer tüm gruplardan anlamlı şekilde farklıdır. Vazelin grubu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir vaskülarizasyon düzeyine sahiptir; ancak *Ferula pseudalliaceae* ve dekspantenol gruplarına göre daha düşük kalmaktadır. *Ferula pseudalliaceae* grubu, vazelin grubundan daha yüksek bir vaskülarizasyon düzeyine sahip olmakla birlikte, dekspantenol grubu ile benzer sonuçlar göstermektedir. (Tablo 4.3).

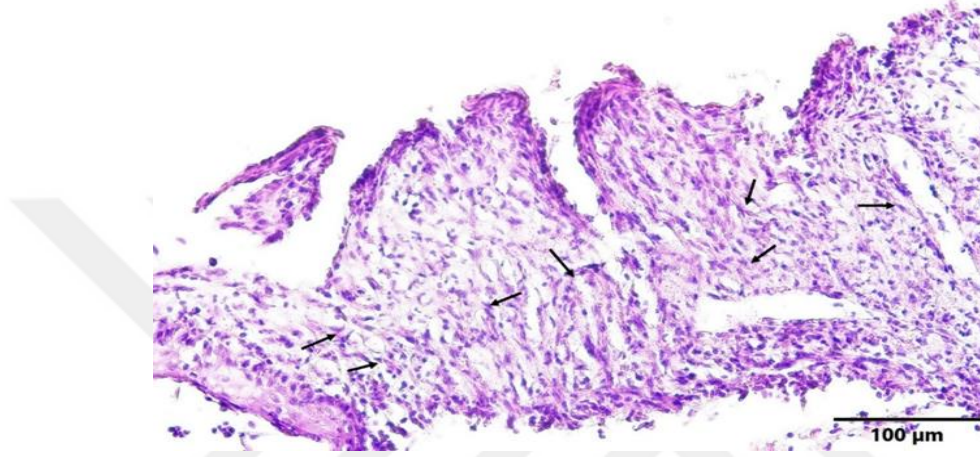
Kontrol grubu, en düşük kollajen depozisyonuna sahip olup diğer gruplardan anlamlı şekilde farklıdır. Vazelin grubu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir kollajen depozisyonuna sahiptir. *Ferula pseudalliaceae* ve dekspantenol grupları ise benzer sonuçlar göstermiş olup vazelin grubundan biraz daha yüksek değerlere sahiptir (Tablo 4.3; Grafik 4.2).



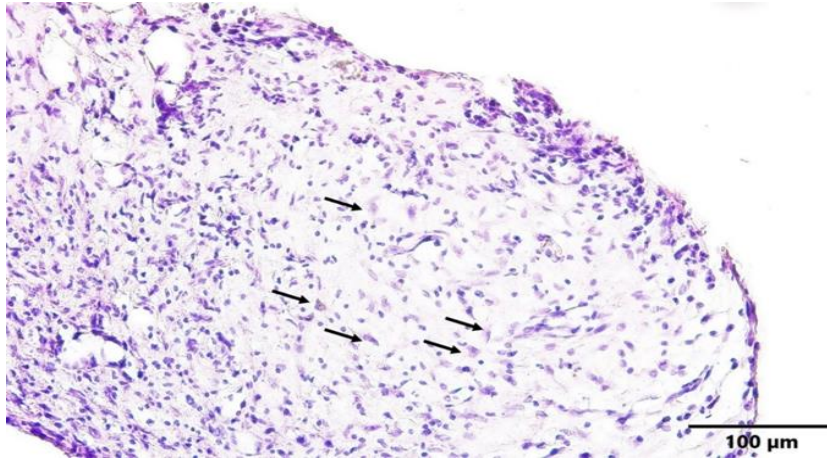
Grafik 4.2. Histopatolojik parametreler (fibroblast yoğunluğu, reepitelizasyon, vaskülarizasyon ve kollajen deposu) düzeyleri

Üçüncü gün, kontrol grubunun yara dokusunun mikroskopik görüntüsünde Vaskülarizasyon (-), reepitelizasyon (-), kollajen depozisyonu (-) görülmezdi ve fibroblast yoğunluğu (++++) fazla idi (Şekil 4.2). Aynı gün vazelin grubunun yara

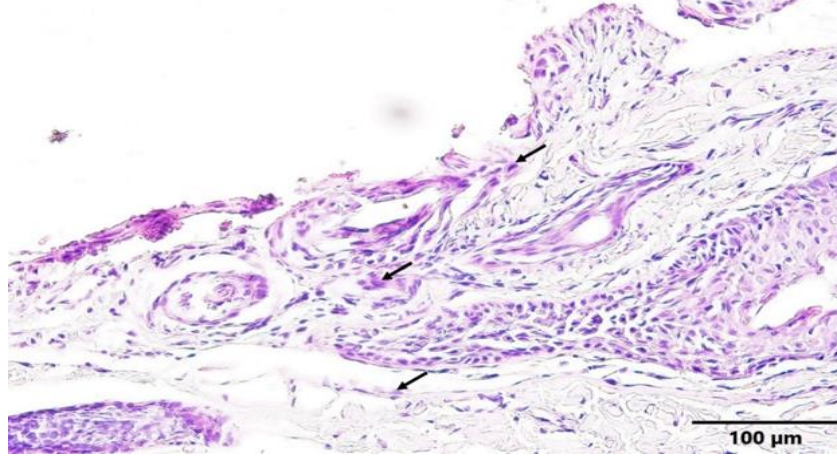
dokusunun mikroskopik görüntüsünde vaskülarizasyon (-), reepitelizasyon (-), kollajen depozisyonu (-) görülmezken; fibroblastlar (+++) yoğun bir şekilde görüldü (Şekil 4.3.). *Ferula pseudalliceae* grubunda üçüncü gün, vaskülarizasyon (+), reepitelizasyon (-), kollajen depozisyonu (-) görülmezken ve fibroblast yoğunluğu (++) orta düzeyde idi (Şekil 4.4). Dekspantenol grubunda vaskülarizasyon (+) reepitelizasyon (-) kollajen depozisyonu (-) görülmezken ve Fibroblast yoğunluğu (++) orta düzeyde görüldü (Şekil 4.5).



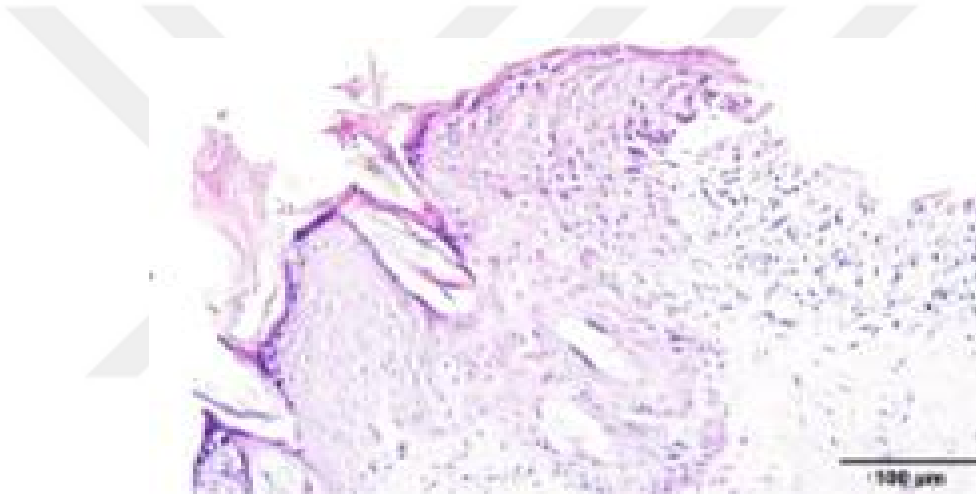
Şekil 4.2. Kontrol grubunda 3. gün derinin mikroskopik görüntüsü: Fibroblast (OK) (Bar=10 µm). H-E 100x



Şekil 4.3. Vazelin grubunda 3. gün derinin mikroskopik görüntüsü: Fibroblast (OK) (Bar=10 µm). H-E 100x



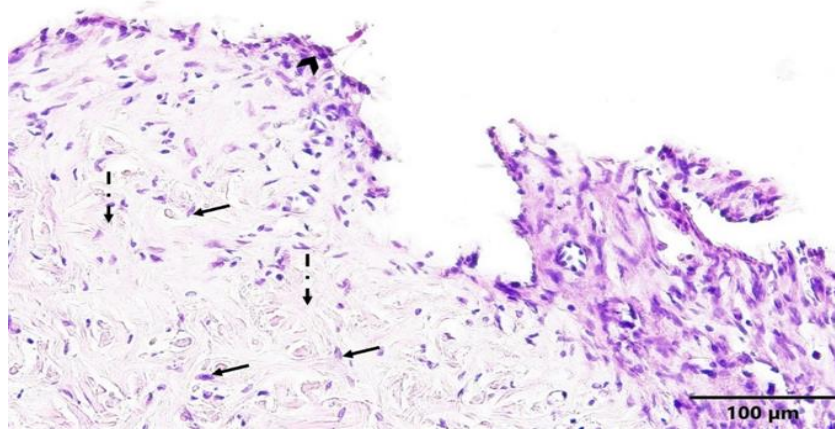
Şekil 4.4. *Ferula pseudalliaceae* grubunda 3. gün derinin mikroskopik görüntüsü: Fibroblast (OK) (Bar=10 µm). H-E 100x



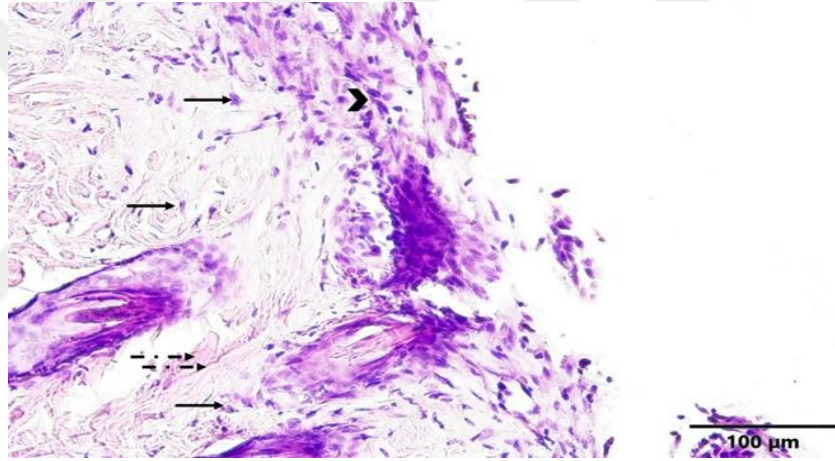
Şekil 4.5. Dekspantenol grubunda 3. gün derinin mikroskopik görüntüsü. (Bar=10 µm). H-E 100x

Yedinci güne ilişkin incelemelere göre: kontrol grubunda vaskülarizasyon (+), reepitelizasyon (+), kollajen depozisyonu (+) hafif, fibroblast yoğunluğu (++) orta düzeyde gerçekleşti (Şekil 4.6). Vazelin grubunda vaskülarizasyon (+) reepitelizasyon (+), kollajen depozisyonu (+) hafif fibroblast yoğunluğu (++) orta düzeyde idi. (Şekil 4.7).

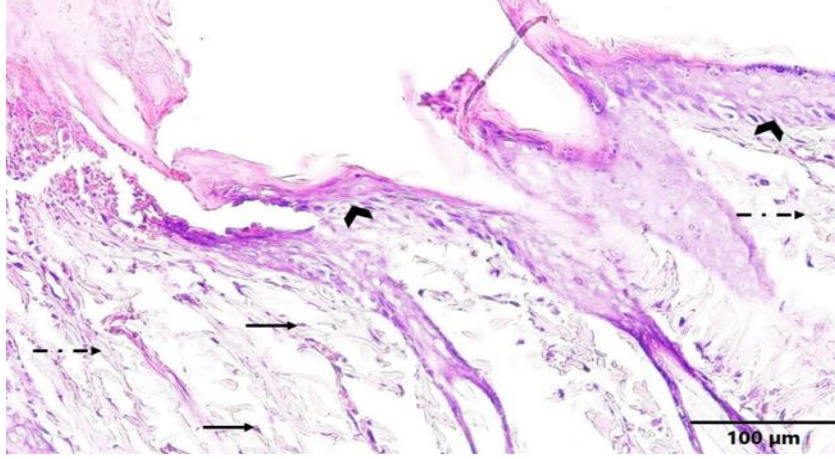
Ferula pseudalliceae grubunun mikroskopik görüntüsünde; vaskülarizasyon (+) ve fibroblast yoğunluğu (+) hafif düzeyde; reepitelizasyon (++) ve kollajen depozisyonu (++) orta düzeyde görüldü (Şekil 4.8). Dekspantenol grubunda vaskülarizasyon (+) ve fibroblast yoğunluğu (+) hafif; reepitelizasyon (++) ve kollajen depozisyonu (++) orta düzeyde belirlendi (Şekil 4.9).



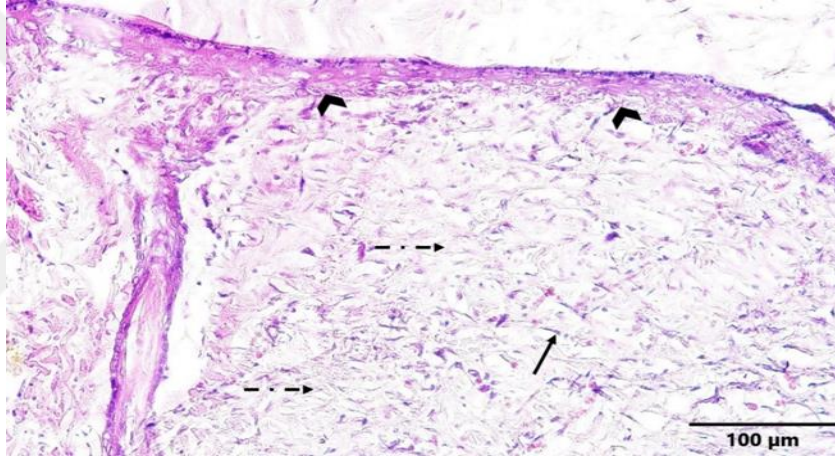
Şekil 4.6. Kontrol grubunda 7. gün derinin mikroskopik görüntüsü: kolajen lifler (kesikli ok), epitelizasyon dokusu (ok başı), Fibroblast (OK) (Bar=10 μ m). H-E 100x



Şekil 4.7. Vazelin grubunda 7. gün derinin mikroskopik görüntüsü: kollajen lifler (kesikli ok), epitelizasyon dokusu (ok başı), Fibroblast (OK) (Bar=10 μ m). H-E 100x

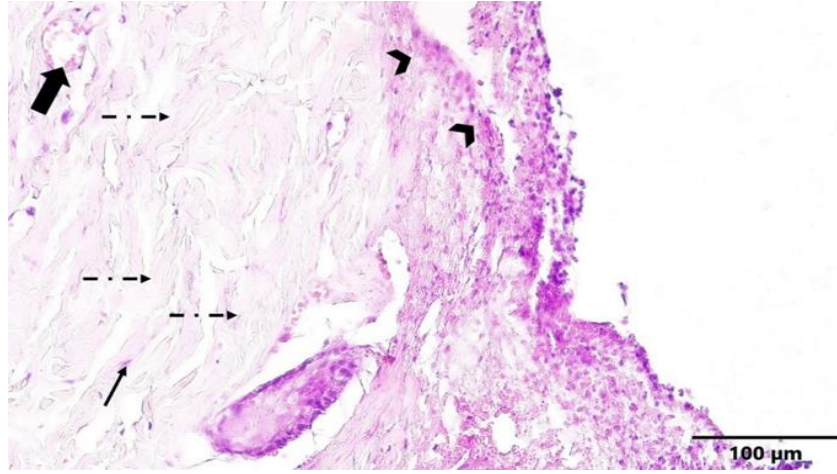


Şekil 4. 8. *Ferula pseudalliacea* grubunda 7. gün derinin mikroskopik görüntüsü: kolajen lifler (kesikli ok), epitelizasyon dokusu (Ok başı), Fibroblast (Ok) (Bar=10 µm). H-E 100x

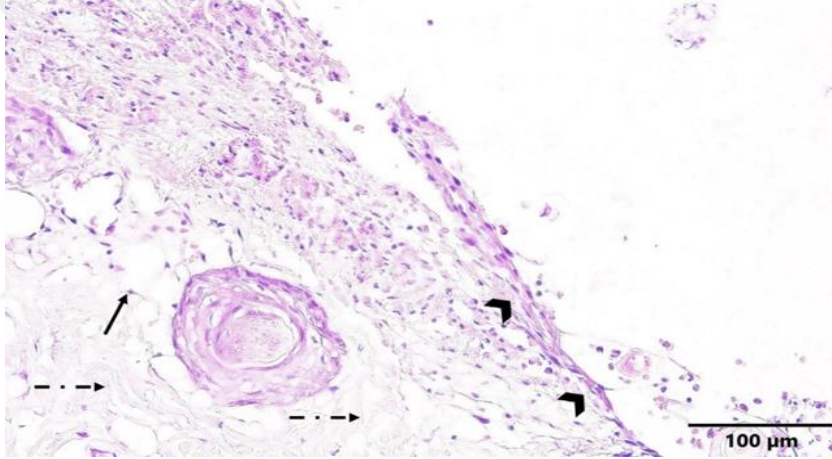


Şekil 4.9. Dekspantenol grubunda 7. gün derinin mikroskopik görüntüsü: kolajen lifler (kesikli ok), epitelizasyon dokusu (Ok başı), Fibroblast (Ok) (Bar=10 µm). H-E 100x

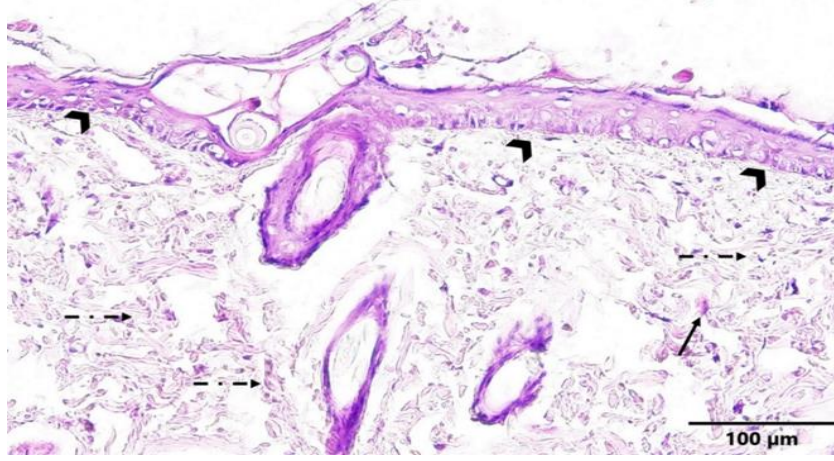
Yara dokusunun 14. gündeki mikroskopik görüntülerinin incelemelerine göre; kontrol grubunda vaskülarizasyon (+), fibroblast yoğunluğu (+) hafif, reepitelizasyon (++) orta, kollajen depozisyonu (+++) yoğun bir şekilde görüldü (Şekil 4.10). Vazelin grubunun vaskülarizasyonu (+) ve fibroblast yoğunluğu (+) hafif, reepitelizasyon (++) ve kollajen depozisyonu (++) orta düzeyde idi (Şekil 4.11). Aynı gün, *Ferula pseudalliceae* grubunun mikroskopik görüntüsünde vaskülarizasyon (+) ve fibroblast yoğunluğu (+) hafif düzeyde görülürken; reepitelizasyon (+++), kollajen depozisyonu (+++) yoğun düzeyde saptandı (Şekil 4.12). Dekspantenol grubunda reepitelizasyon (+++) ve kollajen depozisyonu (+++) çok yoğun görülürken; vaskülarizasyon (+) ve fibroblast yoğunluğu (+) hafif sayıda görüldü (Şekil 4.13).



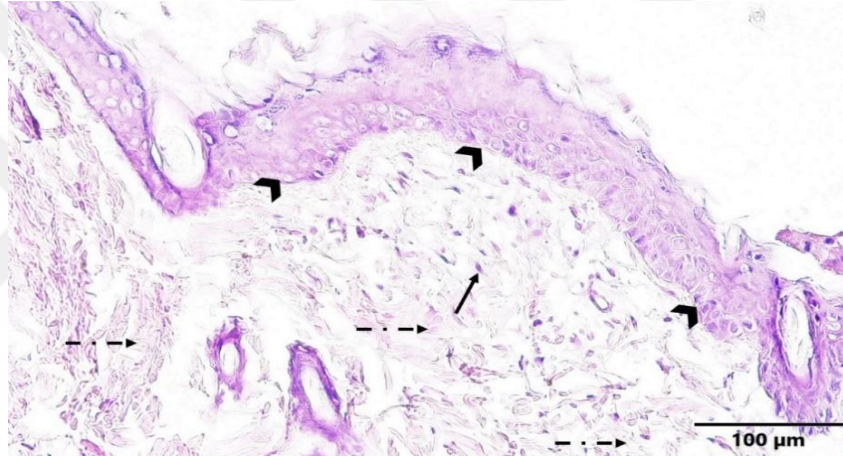
Şekil 4.10. Kontrol grubunda 14. gün derinin mikroskopik görüntüsü: kollajen lifler (kesikli ok), epitelizasyon dokusu (ok başı), Fibroblast (OK) (Bar=10 µm). H-E 100x



Şekil 4.11. Vazelin grubunda 14. gün derinin mikroskopik görüntüsü: kollajen lifler (kesikli ok), epitelizasyon dokusu (ok başı), Fibroblast (OK) (Bar=10 µm). H-E 100x



Şekil 4.12. *Ferula pseudalliaceae* grubunda 14. gün derinin mikroskopik görüntüsü: kollajen lifler (kesikli ok), epitelizasyon dokusu (ok başı), Fibroblast (OK) (Bar=10 μ m). H-E 100x



Şekil 4.13. Dekspantenol grubunun 14. gün derinin mikroskopik görüntüsü: kolajen lifler (kesikli ok), epitelizasyon dokusu (ok başı), Fibroblast (OK) (Bar=10 μ m). H-E 100

4.4. ELISA Bulguları

Tablo 4. 4. Kan plazma örneklerindeki EGF, VEGF, IL-6 ve IL-10 proteinlerinin ortalama seviyeleri

Protein	Grup	Plazma (ng/ml) Ort±SS**	Minimum	Maksimum	f	p
EGF	Kontrol	178.29±20.63 ^{ab}	153.44	203.81	6.987	0.002*
	Vazelin	252.72±86.78 ^b	161.75	412.22		
	<i>Ferula pseudalliceae</i>	132.68±15.53 ^a	108.95	150.62		
	Dekspantenol	222.44±35.11 ^b	155.02	247.69		
VEGF	Kontrol	34.12±1.41 ^{ab}	32.42	36.51	6.506	0.003*
	Vazelin	36.34±1.77 ^b	34.27	39.54		
	<i>Ferula pseudalliceae</i>	35.01±0.64 ^b	34.31	36.21		
	Dekspantenol	32.00±2.58 ^a	28.16	35.74		
IL-6	Kontrol	22.22±1.00 ^a	21.45	24.18	1.779	0.184*
	Vazelin	28.14±9.89 ^a	21.56	47.71		
	<i>Ferula pseudalliceae</i>	21.95±0.93 ^a	21.37	23.81		
	Dekspantenol	28.66±8.95 ^a	22.26	46.35		
IL-10	Kontrol	35.91±7.85 ^a	26.61	49.85	106.056	0.000*
	Vazelin	37.46±13.78 ^a	22.22	56.32		
	<i>Ferula pseudalliceae</i>	48.64±12.37 ^a	31.70	69.16		
	Dekspantenol	162.14±20.91 ^b	126.71	188.03		

a, b: Aynı sütun yer alan aynı harfler gruplar arasındaki benzerliği, farklı harfler ise gruplar arasındaki farkı ifade etmektedir. ANOVA ve posthoc testlerinden Tukey testi, *: p<0.05, ** Ort±SS: Ortalama±standart sapma

Kan plazma örneklerindeki EGF, VEGF, IL-6 ve IL-10 protein düzeylerinin ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.4 ve Grafik 4.3'te gösterilmiştir. EGF plazma protein seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir (p<0.05). Ancak, ikili gruplarla yapılan ileri analiz sonuçlarına göre; kontrol grubu ile diğer grupların ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

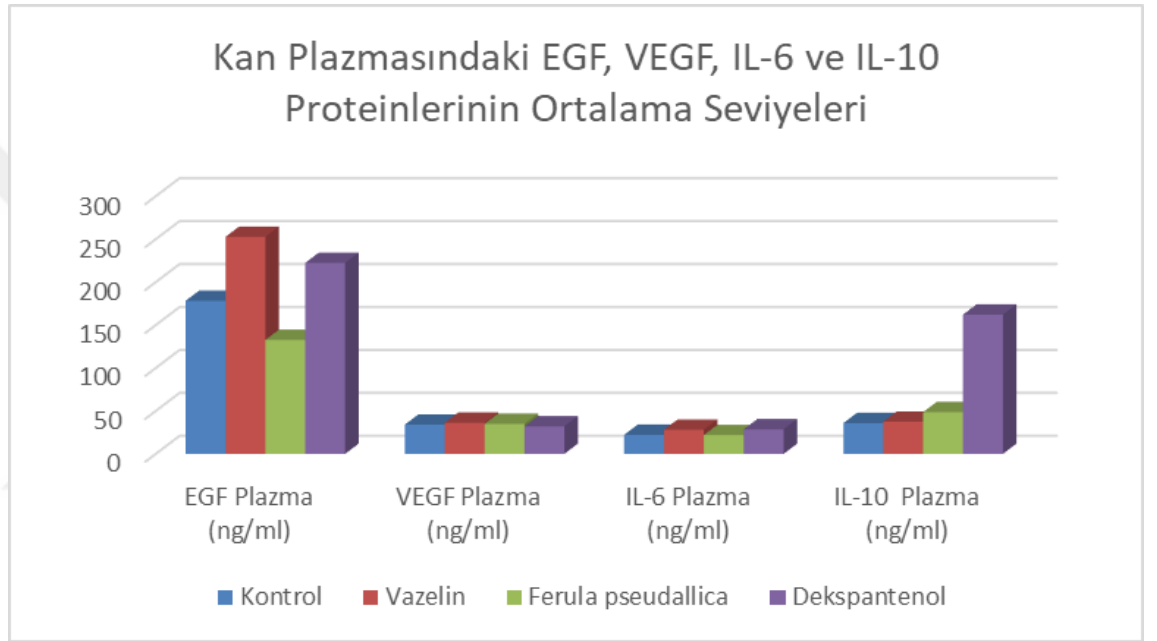
VEGF plazma protein ortalama seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.003). Ancak, kontrol grubu ile diğer grupların ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Farklı oluşturan dekspantenol grubunun ortalaması (32.00±2.58) diğer vazelin ve *Ferula pseudalliceae* (36.34±1.77 ve 35.01±0.64) gruplarından daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

IL-6 plazma protein seviyeleri ortalamaları incelendiğinde, gruplar arasında IL-6 seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0.184).

IL-10 plazma protein seviyelerini ortalamaları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.001). Dekspantenol grubu,

diğer tüm gruplara kıyasla IL-10 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek değer göstermiştir ($p < 0.05$).

Kontrol, Vazelin ve *Ferula pseudalliacea* grupları arasında ise IL-10 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grupları içinde, Dekspantenol grubu IL-10 seviyelerinin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Farkı oluşturan Dekspantenol grubu (162,14 ng/ml), diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek IL-10 seviye ortalamasına sahiptir. Ancak *Ferula pseudalliacea*, vazelin ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).



Grafik 4. 3. Grupların kan plazmasındaki EGF, VEGF, IL-6 ve IL-10 protein ortalamalarının seviyeleri

Tablo 4. 5. Doku örneklerindeki EGF, VEGF, IL-6 ve IL-10 proteinlerinin ortalama seviyeleri

Protein (ng/mg protein)	Gruplar	Ort $\pm$ SS**	Minimum	Maksimum	f	p
EGF	Kontrol	67.97 $\pm$ 13.33 ^a	54.57	93.32	9.370	0.001*
	Vazelin	67.316 $\pm$ 27.7 ^a	26.58	101.74		
	<i>Ferula pseudalliceae</i>	110.21 $\pm$ 12.59 ^b	78.14	115.84		
	Dekspantenol	120.45 $\pm$ 25.28 ^b	91.01	153.42		
VEGF	Kontrol	33.15 $\pm$ 1.06 ^a	31.76	34.85	4.401	0.016*
	Vazelin	33.12 $\pm$ 0.88 ^a	32.82	35.25		
	<i>Ferula pseudalliceae</i>	35.48 $\pm$ 1.48 ^b	32.49	36.48		
	Dekspantenol	35.60 $\pm$ 1.37 ^b	33.30	37.28		
IL-6	Kontrol	32.38 $\pm$ 13.29 ^a	13.96	48.51	14.762	0.001*
	Vazelin	32.94 $\pm$ 7.51 ^a	19.07	41.06		
	<i>Ferula pseudalliceae</i>	85.82 $\pm$ 21.31 ^b	65.49	114.12		
	Dekspantenol	50.62 $\pm$ 18.26 ^a	20.38	75.13		
IL-10	Kontrol	30.64 $\pm$ 8.81 ^a	16.96	42.24	8.597	0.001*
	Vazelin	39.25 $\pm$ 13.71 ^a	24.76	63.12		
	<i>Ferula pseudalliceae</i>	60.31 $\pm$ 21.01 ^b	28.96	89.29		
	Dekspantenol	70.59 $\pm$ 11.67 ^b	51.65	86.66		

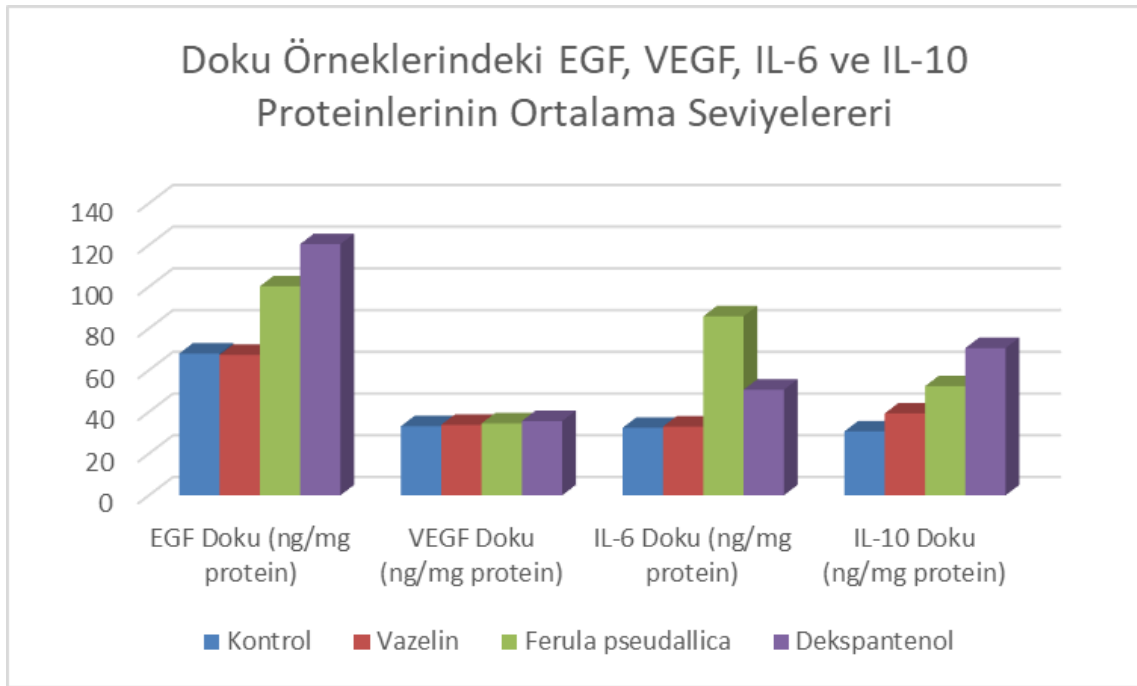
a, b: Aynı sütun yer alan aynı harfler gruplar arasındaki benzerliği, farklı harfler ise gruplar arasındaki farkı ifade etmektedir. ANOVA ve posthoc testlerinden Tukey testi, *: $p < 0.05$,

** Ort $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ standart sapma

Doku örneklerindeki EGF, VEGF, IL-6 ve IL-10 protein düzeylerinin ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.5 ve Grafik 4.4'te gösterilmiştir. Doku örneklerinde yapılan incelemelere göre; EGF seviyeleri ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). İkili gruplarla yapılan ileri analiz sonuçlarına göre; kontrol ve vazelin grubunun ortalamaları benzerdi ($p>0.05$). Bu iki grubun EGF ortalamaları hem *Ferula pseudalliceae* hem de Dekspantenol grubu ortalamalarından oldukça düşük olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.05$). VEGF düzeyleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0.016$). EGF seviyesinde olduğu gibi; kontrol ve vazelin gruplarının ortalamaları birbirine benzer ($p>0.05$) olup; *Ferula pseudalliceae* ve Dekspantenol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulundu ($p<0.05$). *Ferula pseudalliceae* ve dekspantenol gruplarının ortalamaları benzer (sırasıyla 35.48 $\pm$ 1.48 ve 35.60 $\pm$ 1.37) olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışma gruplarının doku protein seviyeleri IL-6 ortalamaları açısından incelendiğinde; ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). İleri analizde kontrol ve vazelin gruplarında ortalamaların dekspantenol

grubundan daha düşük (sırasıyla; 32.38 ± 13.29 , 32.94 ± 7.51 ve 50.62 ± 18.26) olmakla beraber, bu üç grubun ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı ($p > 0.05$) görüldü. Farkı oluşturan *Ferula pseudalliceae* grubunun IL-6 ortalaması 85.82 ± 21.31 olup, diğer gruplardan oldukça yüksekti ($p < 0.05$). IL-10 düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0.001$) olup; farkın kontrol ve vazelin grupları ile *Ferula pseudalliceae* ve dekspantenol grupları arasındaki farklardan kaynaklandığı tespit edildi ($p < 0.05$).



Grafik 4. 4. Grupların doku örneklerindeki EGF, VEGF, IL-6 ve IL-10 protein ortalamalarının seviyeleri

4.5. Biyokimyasal Bulgular

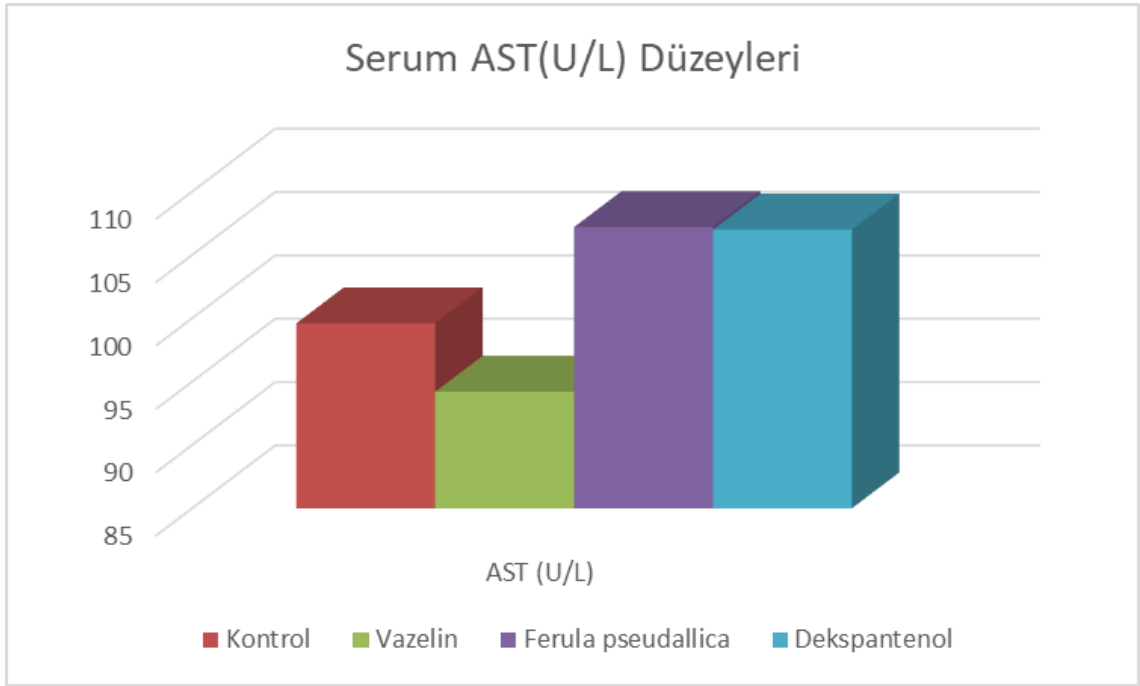
Tüm gruplardaki postoperatif 14. gün kan serum AST, ALT, Kreatinin, Eritrosit, Trombosit ve Lökosit değerlerindeki değişimler ve istatistiksel analizleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Bazı biyokimyasal parametrelerin gruplar arası ortalama düzeylerinin karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Gruplar	Ort ±SS**	Minimum	Maksimum	f	p
AST (U/L)	Kontrol	99.60±18.53 ^a	81.0	135.0	0.910	0.454
	Vazelin	94.20±10.64 ^a	80.0	113.0		
	<i>Ferula pseudallieae</i>	107.20±20.85 ^a	87.0	144.0		
	Dekspantenol	107.00±12.31 ^a	91.0	119.0		
ALT (mg/dl)	Kontrol	31.59±3.82 ^{ab}	26.00	35.00	6.066	0.004*
	Vazelin	30.800±1.16 ^a	29.00	32.00		
	<i>Ferula pseudallieae</i>	28.40±2.05 ^a	26.00	31.00		
	Dekspantenol	35.80±4.16 ^b	33.00	44.00		
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	0.32±0.03 ^b	0.27	0.38	3.781	0.027*
	Vazelin	0.28±0.01 ^{ab}	0.26	0.30		
	<i>Ferula pseudallieae</i>	0.25±0.05 ^a	0.20	0.35		
	Dekspantenol	0.31±0.04 ^{ab}	0.24	0.37		
Eritrosit	Kontrol	6.79±0.25 ^b	6.40	7.09	5.693	0.006*
	Vazelin	6.68±0.53 ^{ab}	6.03	7.25		
	<i>Ferula pseudallieae</i>	5.93±0.74 ^a	5.07	6.75		
	Dekspantenol	7.04±0.23 ^b	6.80	7.33		
Trombosit	Kontrol	661.80±17.12 ^a	637.0	687.0	3.631	0.031*
	Vazelin	788.60±53.00 ^{ab}	703.0	850.0		
	<i>Ferula pseudallieae</i>	827.60±177.82 ^b	668.0	1050.0		
	Dekspantenol	723.00±23.88 ^{ab}	690.0	750.0		
Lökosit	Kontrol	5.84±0.95 ^a	4.39	7.30	16.988	0.001*
	Vazelin	9.94±1.85 ^b	7.60	12.02		
	<i>Ferula pseudallieae</i>	6.98±0.46 ^a	6.40	7.50		
	Dekspantenol	6.39±0.40 ^a	6.10	7.20		

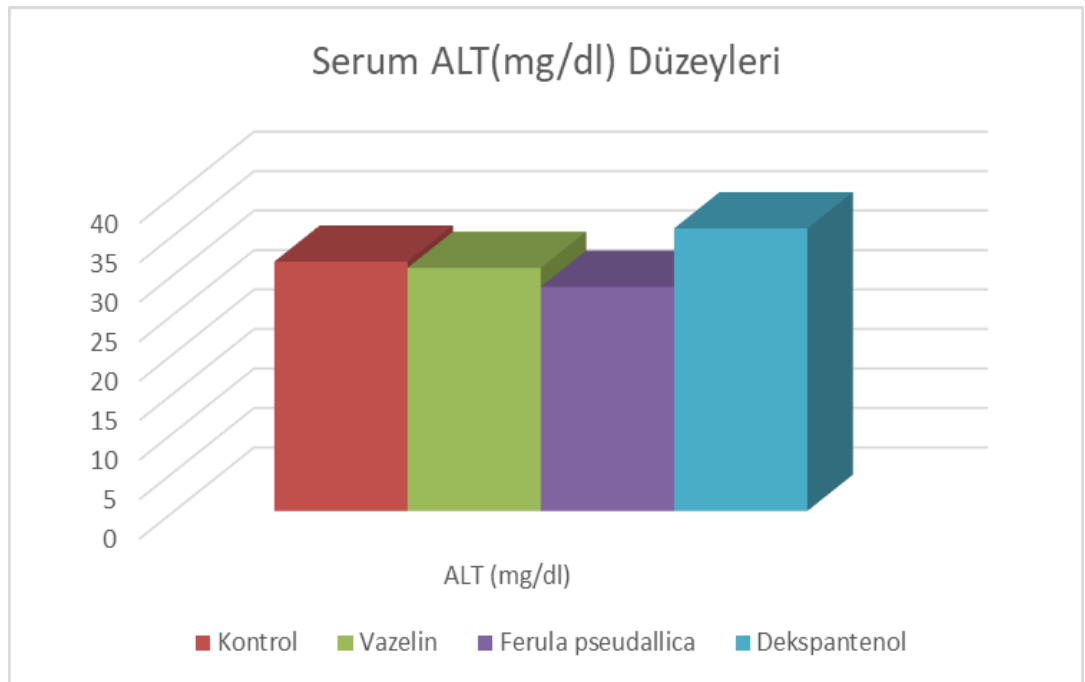
a, b : Aynı sütunda yer alan aynı harfler gruplar arasındaki benzerliği, farklı harfler ise gruplar arasındaki farkı ifade etmektedir. ANOVA ve posthoc testlerinden Tukey testi, *: p<0.05, ** Ort ±SS: Ortalama±standart sapma

Kanda ölçülen bazı biyokimyasal parametrelerinin gruplar arasında ortalama düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.6 ve Grafik 4.5’de gösterilmiştir. AST düzeylerinin ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.454).



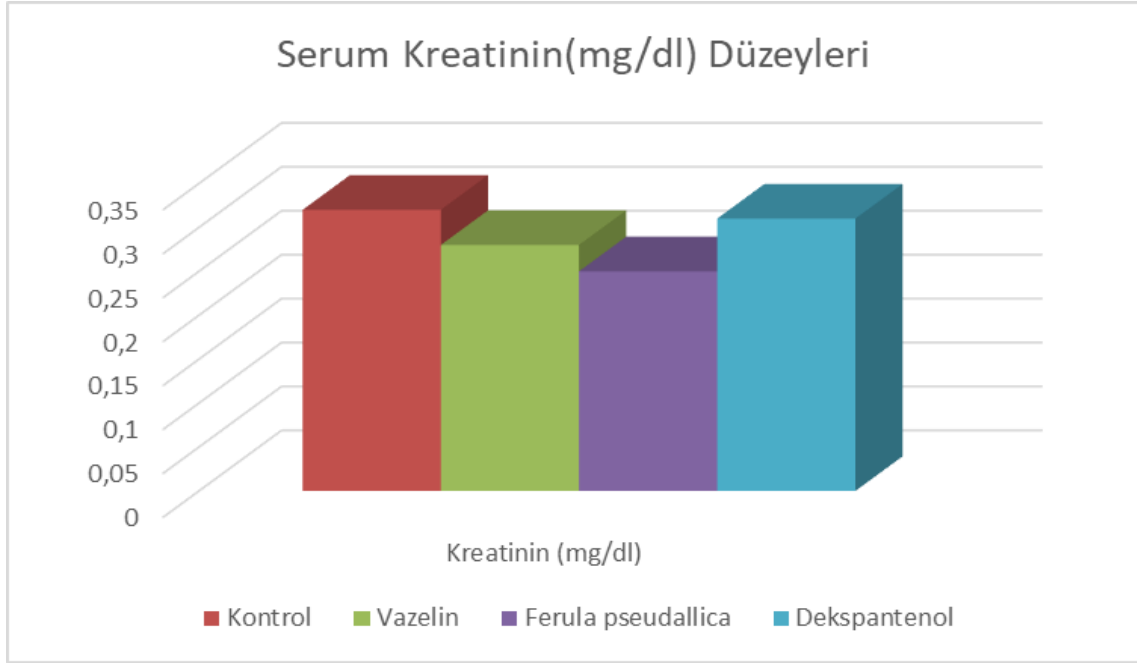
Grafik 4. 5. Serum AST Düzeyleri

ALT düzeyleri incelendiğinde, gruplar arasındaki ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.004$). İkili gruplarla yapılan ileri analiz sonuçlarına göre; kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışma grupları içinde, Dekspantenol grubuna kıyasla ALT ortalama (35.80 ± 4.16) seviyeleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).



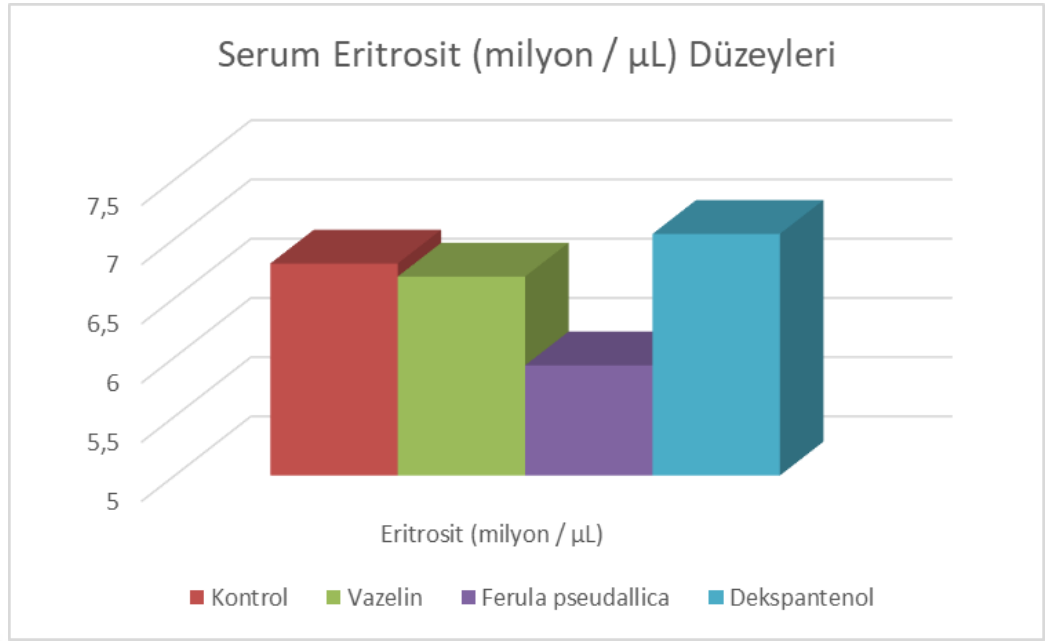
Grafik 4. 6. Serum ALT Düzeyleri

Kreatinin düzeylerinin ortalamaları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.027$). Kontrol grubuna kıyasla diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışma grupları içinde, *Ferula pseudalliaceae* grubuna göre kreatinin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).



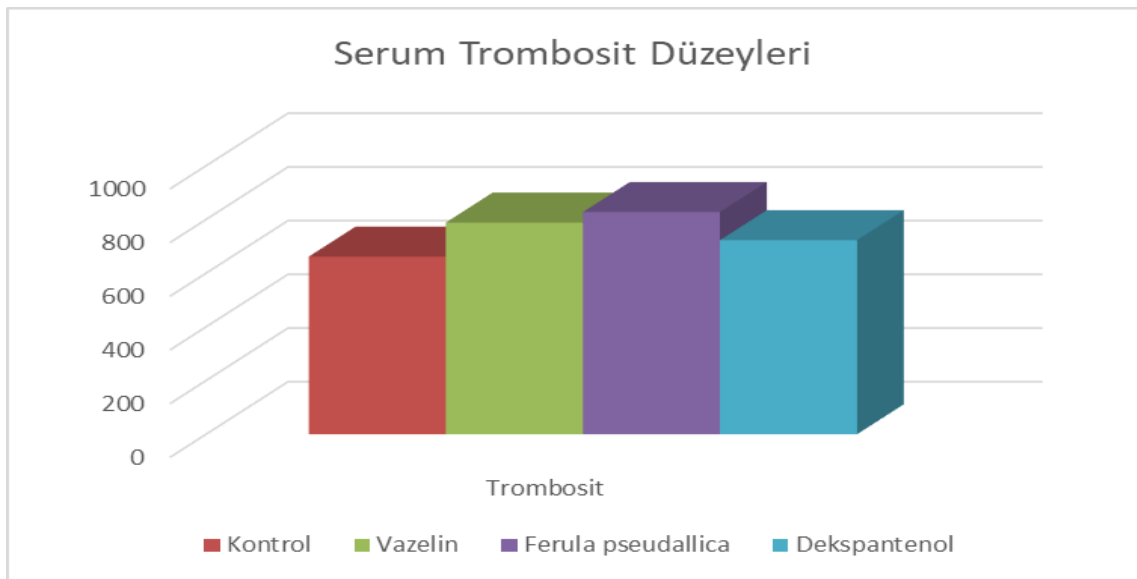
Grafik 4. 7. Serum Kreatinin Düzeyleri

Eritrosit düzeylerinin ortalamaları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.006$). Kontrol grubuna kıyasla diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışma grupları içinde, *Ferula pseudalliaceae* grubuna göre eritrosit seviyelerinin ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ($p<0.05$). *Ferula pseudalliaceae* grubunun eritrosit düzeyi, kontrol ve Dekspantenol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşüktür ($p<0.05$).



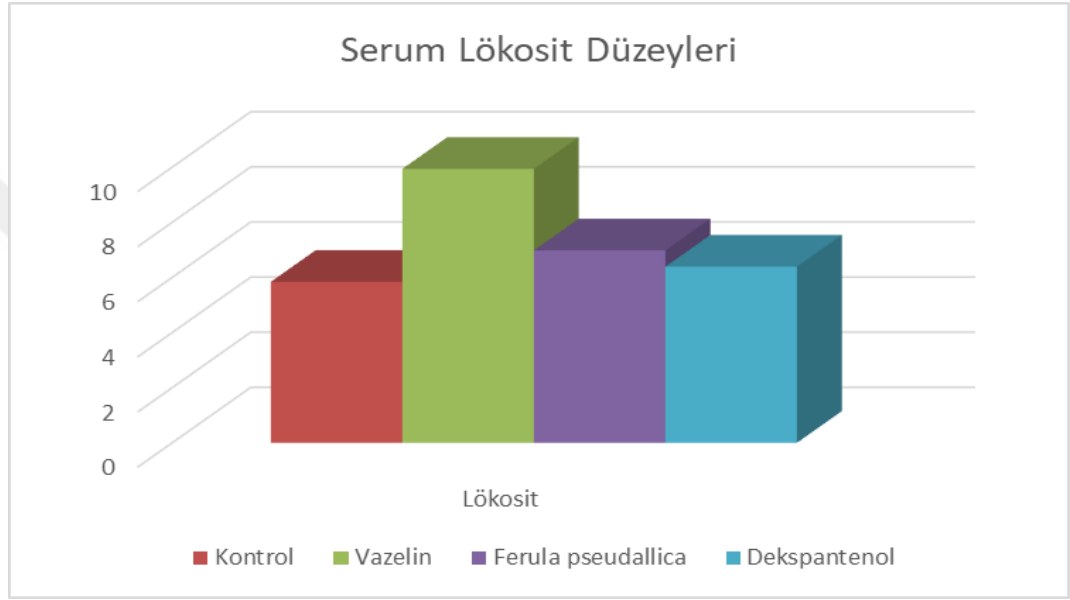
Grafik 4. 8. Serum Eritrosit Düzeyleri

Trombosit düzeylerinin ortalamaları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.031$). *Ferula pseudalliaceae* grubunun trombosit düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.



Grafik 4. 9. Serum Trombosit Düzeyleri

Lökosit düzeylerinin ortalamaları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.001$). Kontrol grubuna kıyasla diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışma grupları içinde, vazelin grubunun lökosit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Vazelin grubu, kontrol, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek lökosit seviyelerine sahiptir.



Grafik 4. 10. Serum Lökosit Düzeyleri

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, geleneksel tıpta yara iyileştirici etkileriyle bilinen *Ferula pseudalliaceae* Rech. F. (Hingedan-Hegedan) bitkisinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, sıçanlarda eksizyonel yara modeli oluşturulmuştur. Literatürde, bu bitkinin içerdiği flavonoid, fenolik bileşik ve diğer fitokimyasal bileşenlerin anti-inflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal özellikler taşıdığı belirtilmekte; bu özelliklerin yara iyileşmesini destekleyebileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda, söz konusu bitkinin iyileştirici potansiyelini ortaya koymak amacıyla hazırlanan bitkisel ekstraktın etkisi, histopatolojik, biyokimyasal ve makroskobik düzeyde değerlendirilmiştir. Uygulanan tedavinin etkinliği; yara boyutundaki küçülme, granülasyon dokusu oluşumu, vaskülarizasyon düzeyi, kolajen birikimi ve epitelizasyon düzeyi gibi parametreler üzerinden değerlendirilmiş ve elde edilen veriler yara iyileşmesinde klinik kullanımı olan ve referans grup olarak belirlediğimiz dekspantenol, kontrol ve vazelin grupları ile karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Yara iyileşmesini değerlendirmek için kullanılan farklı modeller vardır. Tez çalışmamızda, yara iyileşme sürecindeki değişkenleri değerlendirmek için tercih ettiğimiz model, eksizyonel tam kat yara modelidir. Bu model, basit olmasına rağmen yara iyileşmesi sürecini anlamak için ideal bir seçenektir. Tam kat deri yaralarının iyileşme süreci; yara kontraksiyonu, granülasyon dokusu oluşumu, yeniden epitelizasyon ve doku yeniden yapılanması gibi aşamaları içerir (Kietzmann, 1999). Dorsett-Mart'ın (2004), sıçanlarla ilgili yaptığı bir literatür taramasında, 55 makalenin %78.2'sinin yara yeri olarak sıçan sırtını, %38.2'sinin ise rezeksiyon modelini tercih ettiğini belirtmiştir (Dorsett- Mart, 2004).

Açık yaraların oluşturulduğu deneysel çalışmalarda, yaraların günlük takibi bulgular açısından büyük önem taşımaktadır (Oryan vd., 2016). Günlük yara bakımı sırasında, açık yaraların gözlemlenmesinde dikkat edilmesi gereken en önemli noktalar, yaraların temizliği ve akıntı varlığıdır. Bu unsurlar, yaranın iyileşme sürecini doğru bir şekilde değerlendirebilmek için kritik rol oynamaktadır (Gul Satar vd., 2017). Cangul ve diğerleri (2006) tarafından yapılan çalışmada tavşanların sırtlarındaki tam kalınlıktaki açık yaralarda sadece Tripeptid-Bakır Kompleksi (TCC) ile tedavi edilen yaralarda akıntı tespit ederken, kontrol ve çinko oksit gruplarında herhangi bir akıntı tespit etmemişlerdir. Can (2021) tarafından yapılan çalışmada, yara alanlarındaki akıntı gözlemlerine bakıldığında, Aloe vera solüsyonu uygulanan gruplarda 11. güne kadar seröz akıntının devam ettiği, buna karşın Carravet® grubunda serosanguinöz akıntının

gözlendiği tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise serosanguinöz akıntı son olarak 13. günde gözlenmiştir. Akıntının kaybolduğu en erken gün, sadece %0,1 ve %0,5 Aloe vera solüsyonu gruplarında beşinci gün olmuştur. Sari ve diğerleri (2018) tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir yara çalışmasında, tedavi için Aloe vera jeli tercih edilmiş ve günlük yara bakımı gözlemleri sırasında tüm gruplarda eksüda varlığı tespit edilirken, aloe vera jeli uygulanan grupta nekrotik dokuya rastlanmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise yara iyileşme sürecinde eksüda ve nekrotik doku açısından gruplar arasında belirgin farklılıklar gözlemlendi. Kontrol grubunda, ikinci günden itibaren kabuk oluşumu başlayıp altıncı güne kadar ilerledi. Açık yara alanları sıvı uygulaması öncesinde kuruyup matlaşıırken, uygulama sonrası parlak kırmızı bir renge büründü. Bazı sıçanlarda kabuk altında ve üstünde noktasal serosanguinöz akıntılar kaydedildi. Vazelin grubunda, yara alanları başlangıçta parlak kırmızıydı. Günlük jel uygulamalarının ardından jel, 24 saat içinde tamamen emildi. Kabuk oluşumu altıncı günde başladı ve yalnızca birkaç denekte noktasal seröz sıvı birikimi gözlemlendi. Bu akıntılar kısa sürede kayboldu. *Ferula pseudalliaceae* grubunda, üçüncü güne kadar akıntı gözlenmezken, bazı sıçanlarda geçici seröz sıvı ve kanama odakları tespit edildi. Ancak bu durum takip eden günlerde tekrarlamadı. Dekspantenol grubunda, dördüncü güne kadar akıntı görülmezken, sonraki günlerde bazı deneklerde seröz sıvı akıntıları ve noktasal kanamalar kaydedildi. Bu akıntılar genellikle 24-48 saat içinde kendiliğinden sonlandı. Genel olarak, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol gruplarında yara iyileşme sürecinin daha düzenli ilerlediği ve seröz akıntıların kısa sürede ortadan kalktığı söylenebilir.

Yara alanının ölçülmesi için belirli bir zaman dilimi olmadığı için, düzenli aralıklarla ölçülmesi tavsiye edilmektedir (Lait ve Smith, 1998). Bazı çalışmalarda 0., 7., 14. ve 21. günlerde iyileşmemiş yara alanı ve toplam yara iyileşme yüzdesi ölçümleri yapılmış, ardından çizimler ölçüm kağıdına aktararak planimetri uygulanmıştır (Gul vd., 2007; Topal vd., 2018). Haritha- Yadav ve diğerleri (2012) yaptıkları yara çalışmada planimetri ölçümlerini grafik kâğıdına aktararak ve iyileşmemiş alana karşılık gelen kare sayısını hesaplayarak değerlendirmişlerdir. Yapılan farklı çalışmalarda, iyileşmemiş yara alanı açısından yedinci günde gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı bulunurken, kontrol gruplarının 14. ve 21. günlerde iyileşmemiş yara alanlarının her zaman daha büyük kaldığı tespit edilmiştir (Cangul vd., 2006; Gul vd., 2007). Topal ve diğerleri (2018)'nın çalışmasına göre; yedinci gün değerlerinde istatistiksel bir fark

bulunmazken, yine 14. ve 21. günlerde kontrol grubuna ait iyileşmemiş yara alanının daha büyük olduğu kaydedilmiştir. Can (2021) tarafından yapılan çalışmada ise, ortalama iyileşmemiş yara alanı günlük olarak incelendiğinde, istatistiksel farkın en fazla gözlemlendiği zamanın yedinci gün olduğu belirtilmektedir ($p < 0.05$). Bu araştırmada yara iyileşme alanı değerlendirmelerinde farklı zaman noktalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Üçüncü günde ($p=0.04$) ve yedinci günde ($p=0.027$), bu farkın kontrol grubu ile *Ferula pseudalliaceae* grubu arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir. İzlemin 10. gününde ($p=0.001$), anlamlı farklılık kontrol, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol grupları arasında gözlenmiştir; 14. günde, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol grupları arasında fark bulunmazken, her iki grubun da kontrol ve vazelin gruplarına kıyasla daha fazla yara iyileşmesi sağladığı değerlendirilmiştir. Bu bulgular, özellikle *Ferula pseudalliaceae*'nin yara iyileşmesini hızlandırmada dekspantenol kadar etkili olabileceğini ortaya koyarken; bu sonuçlar H_1 hipotezini doğrulamıştır.

Yeniden epitelizasyon, hücresellik, kolajen birikimi ve neovaskülarizasyon dâhil olmak üzere yara iyileşmesini değerlendirmek için birçok farklı parametre kullanılabilir (Can, 2021). Fahmeeda ve diğerleri (2013) yaptığı çalışmada, Wistar albino sıçanlarda oluşturulan eksizyonel yara modelinde %10 oranında incir yaprağı ekstresi içeren merhem, yara oluşumunun üçüncü gününden itibaren iyileşmeyi desteklediği histopatolojik incelemelerle belirlenmiştir. Çalışma grubunda, erken dönem dermal ve epidermal yenilenme, hücre çoğalmasında artış, granülasyon dokusunun gelişimi, 14 ± 2 gün içinde epitelizasyon, yeni damar oluşumu ve orta düzeyde hücre dışı matriks sentezi gibi iyileşme göstergeleri kaydedilmiştir. Buna karşın kontrol gruplarında iyileşme sürecinin 24 ± 2 güne uzadığı, epitel tabakanın eksik olduğu, düzensiz kalın kollajen lifleri, dejenere nötrofil kümeleri ve üst dermiste inflamatuvar eksudalar gibi patolojik bulgular gözlenmiştir (Fahmeeda vd., 2013). Tosun (2024) tarafından yapılan çalışmada da %5'lik *Ficus carica* kremi gruplarında Kontrol ve Cold krem gruplarına kıyasla 3., 7. ve 14. günlerde yara bölgesinde kanama ve inflamatuvar hücre yoğunluğunda ciddi azalma meydana gelirken; epitelizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunda ciddi artış gözlenmiştir (Tosun, 2024). Çalışmamızda, kontrol grubunun fibroblast yoğunluğu, reepitelizasyon, vaskülarizasyon ve kollajen depozisyonu açısından en düşük değerlere sahiptir. Vazelin grubu, kontrol grubuna kıyasla tüm parametrelerde daha yüksek değerlere sahip olsa da genellikle diğer gruplara göre daha

düşük seviyelerde kalmıştır. *Ferula pseudalliaceae* grubu, fibroblast yoğunluğu ve reepitelizasyon açısından en yüksek değerlere sahip olup, diğer gruplardan anlamlı şekilde ayrılmıştır. Vaskülarizasyon açısından ise Dekspantenol grubu en yüksek değeri göstermiş, ancak *Ferula pseudalliaceae* ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kollajen depozisyonu bakımından, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol grupları benzer düzeylerde olup, her ikisi de vazelin grubundan daha yüksek değerler göstermiştir. Sonuç olarak, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol grupları yara iyileşmesini destekleyen en etkili ajanlar olarak öne çıkarken, vazelin grubunun sınırlı bir iyileştirici etkiye sahip olduğu ve H₂, H₃, H₄ ve H₅ hipotezlerinin doğrulandığı görülmüştür.

Büyüme faktörleri ve sitokinleri, tek başlarına veya birlikte hareket ederek hem insanlarda hem de hayvanlarda yara iyileşme sürecinin normal ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Sidhu vd., 1998). Yara iyileşmesinde bütün aşamalarında aktif rol üstlenen fibroblastlar da TGF- β 1 ve VEGF aracılığıyla üretilmektedir (Negahdari vd., 2017). EGF gibi büyüme faktörleri de yara bölgesini hedef alarak ortama salınır ve çeşitli hücre tiplerini aktive ederek farklı bölgelere taşınarak, farklılaşmalarını sağlar (Sidhu vd., 1998). VEGF, fibroblastlar, makrofajlar, endotelial ve düz kas hücrelerini de içeren birçok farklı hücre tarafından üretilmektedir (Bao vd., 2009). Endotel hücrelerinin vasküler geçirgenliğini artırarak, çoğalmalarını ve diğer bölgelere göç etmelerini kolaylaştırarak yara iyileşme sürecine katkıda bulunur (Tammela vd., 2005). Ayrıca anjiyogenezi destekler ve ilerlemesini sağlar (Gharaboghaz vd., 2020). Birçok çalışmada, VEGF'nin yara iyileşme sürecindeki aşamaları üzerindeki etkisinden bahsedilmektedir (Olczyk ve Komosinska, 2014; Coppé vd., 2006). VEGF etkisi, diğer mekanizmalarla senkronize bir şekilde skar dokusu oluşumunda da gözlenmektedir (Negahdari vd., 2017). Benzerlik gösteren başka bir çalışmada (Gao vd., 2015) VEGF marker olarak tercih edilmiş ve ELISA yöntemi kullanılarak süreç boyunca VEGF seviyeleri incelenmiştir.

Tammela ve diğerleri (2005) VEGF'nin etkilerinin incelenmesinde in vivo olarak sıklıkla derinin tercih edildiğini bildirmiştir. Çalışmanın devamında, kutanöz yara iyileşmesinin tüm aşamalarında rol oynayan ve fibroblastlar tarafından üretilen VEGF, bir diğer belirteç olarak seçilmiştir. Jettanacheawchankit ve diğerleri (2009) Aloe vera'da bulunan bir madde olan acemannan'ın fibroblast proliferasyonunu indüklediğini ve yara iyileşmesinde VEGF uyarımı sağladığını ortaya koymuştur. Benzer bir araştırmada Gharaboghaz ve diğerleri (2020)'nın farelerdeki yaralarına Aloe

vera jeli uygulama yaptıkları çalışma sonucunda Aloe vera' nın VEGF seviyesini önemli ölçüde arttırdığını ortaya konmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise ve VEGF plazma ve doku protein seviyelerinde yapılan analizlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. VEGF plazma seviyeleri de benzer bir şekilde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark göstermemiştir ($p>0.05$), ancak vazelin, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol gruplarında anlamlı artışlar gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu bulgu, bu ajanların plazma düzeylerinde damar yapısının iyileşmesine katkıda bulunduğunu, ancak bu farkların tek başına kontrol grubuna kıyasla gözle görülür şekilde yüksek olmadığına işaret etmektedir. VEGF doku seviyeleri ise, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol gruplarında daha belirgin bir artış göstermiştir ($p=0.016$), bu da her iki ajanın damar oluşumunu iyileştirici etkilerini desteklemektedir. Bu sonuçlar, doku düzeyindeki etkilerin plazma düzeylerinden daha belirgin olduğunu ve iyileşme sürecine daha fazla katkı sağladığını, H_7 ve H_{11} hipotezlerinde doğrulanmıştır.

EGF plazma seviyeleri de benzer şekilde, kontrol grubuna kıyasla diğer gruplarda anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0.05$), ancak vazelin ve dekspantenol gruplarında EGF seviyeleri anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.05$). Bu durum, her iki ajanının plazma düzeylerinde iyileşme sağladığını ancak kontrol grubuna kıyasla tek başına çok belirgin bir fark yaratmadığını göstermektedir. EGF doku seviyeleri açısından ise, tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemlenmiş ve özellikle *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol gruplarında belirgin yükselişler kaydedilmiştir ($p=0.001$). Bu bulgular, bu iki ajanının doku düzeylerinde daha güçlü bir etkisi olduğunu ve yara iyileşmesini destekleyici potansiyel taşıdığını düşündürmektedir. Bu sonuçlar H_6 ve H_{10} hipotezlerini doğrulamıştır.

IL-10, bağışıklık yanıtında rol oynayan bir anti-enflamatuar sitokindir. IL-10, organizmaya verilen zararı en aza indirirken enfeksiyonu ortadan kaldırır (Majumdar vd., 2021). Güçlü bir anti-enflamatuar sitokin olan IL-10, monositleri ve makrofajları devre dışı bırakır ve pro-enflamatuar sitokinlerin yapımını yavaşlatır (King vd., 2014). Pro-inflamatuar sitokinler fibrozis ile ilişkili olduğundan, IL-10 anti-inflamatuar sitokinlerin fibroze karşı protektif etkinliği için gerekmektedir. Başka bir deyişle IL-10, yara izlerinin önlenmesinde önemli rolü olduğu gösterilen bir anti-enflamatuar sitokindir. Ülseratif kolit ve Crohn gibi enflamasyonla ilişkili çeşitli hastalıkların önlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Singampalli vd. 2020). IL-6 ve IL-10

sitokinleri zıt mekanizmaya sahiptir. IL-6 artarken, IL-10 sitokin azalır ve bunun tersi de geçerlidir (King vd. 2014). Kırgız (2021) tarafından yapılan çalışmada, biyoaktif cam grubundaki IL-10 ve IL-6 düzeylerinin King ve diğerleri (2014)'nın bulgularına benzer olduğu bulunmuştur. Peranteau ve diğerleri (2008), IL-10 enjeksiyonundan sonra yara modelinin oluşturulmasından sonraki 3. günde IL-10'un antienflamatuar ve antifibrotik etkileri olduğunu göstermiştir. İntraspinal IL-10 uygulamasının, omurilik yaralanmasından sonra ortaya çıkan sistemik inflammatuar yanıtta inflamasyonu baskılayarak klinik ve nörolojik iyileşmeye neden olduğunu bulmuşlardır ve Ricchetti ve diğerleri (2008), deneysel tendon yaralanmasından sonra IL-10'un artmasının kontrol grubuna kıyasla üstün biyomekanik özelliklerle sonuçlandığını bildirmiştir. Burdan yola çıkılarak, sunduğumuz çalışmanın verilerine bakacak olursak; IL-6 doku seviyeleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0.001$), özellikle kontrol grubuna kıyasla *Ferula pseudalliaceae* grubunda IL-6 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu durum, *Ferula pseudalliaceae*'nin erken faz inflamasyonu daha güçlü şekilde uyarak yara iyileşme sürecini başlatabileceğini düşündürmektedir. Bunun aksine, IL-6 plazma seviyeleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p = 0.184$), yani bu inflammatuar sürecin sistemik bir yanıt oluşturmadığı, daha çok lokal düzeyde sınırlı kaldığı söylenebilir. Bu durum, *Ferula pseudalliaceae*'nin kontrollü inflamasyon mekanizmasını destekleyerek yara iyileşmesini hızlandırabileceğini akla getirmektedir. Bu doğrultuda H_{12} hipotezi doğrulanırken, H_8 hipotezi desteklenmemiştir.

Diğer yandan, IL-10 doku seviyeleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p = 0.001$). Kontrol grubuna kıyasla *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol gruplarında IL-10 seviyelerinin anlamlı şekilde artış gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0.05$). IL-10'un antiinflammatuar ve doku yenilenmesini teşvik edici rolü göz önüne alındığında, bu bulgu, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol'un yara iyileşmesini inflamasyonun baskılanması ve doku onarımının desteklenmesi yoluyla hızlandırdığına işaret edebilir. IL-10 plazma seviyeleri açısından ise Dekspantenol grubunda anlamlı bir artış gözlenmiştir (162.14 ng/ml , $p < 0.05$), bu da Dekspantenol'un antiinflammatuar etkisinin lokal düzeyin ötesine geçerek sistemik düzeyde de iyileşmeyi destekleyebileceğini düşündürmektedir. Ancak, *Ferula pseudalliaceae*, kontrol ve diğer gruplar arasında IL-10 plazma seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir, yani *Ferula pseudalliaceae*'nin antiinflammatuar etkisinin daha

çok lokal düzeyde sınırlı kaldığı söylenebilir. Bu sonuçlara bakılarak H₁₂ hipotezi doğrulanırken H₉ hipotezi doğrulanmamıştır.

Yara üzerine lokal olarak uygulanan ilaçlar emilerek genel dolaşıma katıldığını bilinmektedir. Bu ilaçların vücut sistemi üzerindeki etkilerine bakmak için organa özgü biyokimyasal kan parametrelerini incelenmektedir. Kırgız (2021) tarafından yapılan çalışmada da 21.gün sakrifikasyon sonrası alınan kan örneklerinde ALT, AST, GGT, TP, ÜRE ve KRE değerlerinde gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise; ALT (p= 0.004), kreatinin (p= 0.027), eritrosit (p = 0.006), trombosit (p = 0.031) ve lökosit (p = 0.001) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. *Ferula pseudalliaceae* grubunda trombosit seviyeleri yüksek, kreatinin ve eritrosit seviyeleri ise düşüktür, bu da hematopoetik ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin araştırılmasını gerektirebilir hatta böbrek fonksiyonlarına zarar vermediğini söylenebilir. Dekspantenol grubunda ALT seviyelerinin yükselmesi, karaciğer enzimleri üzerindeki potansiyel etkisine işaret edebilir. Bu sonuçların analizlerine göre H₁₄ hipotezi doğrulanmıştır.

Lökosit seviyelerinin en yüksek olduğu grup ise vazelin olup, bu durum inflamatuvar yanıtın artışıyla ilişkilendirilebilir (Jelinek, 2023). Genel olarak, *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol'un biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde belirgin değişiklikler yarattığı, ancak bu değişimlerin klinik etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiği görülmektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Çalışmamızda, *Ferula pseudalliaceae*'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri makroskopik, histolojik ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmiştir. Yara alanı analizlerinde, *Ferula pseudalliaceae* grubunun kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha hızlı iyileşme gösterdiği ve özellikle 3. ve 7. günlerde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). 10. gün itibarıyla bu farklılık daha da belirgin hale gelmiş, 14. gün itibarıyla ise *Ferula pseudalliaceae* ve Dekspantenol grupları arasında anlamlı bir fark kalmazken, her iki grup da kontrol grubuna kıyasla daha yüksek iyileşme oranlarına ulaşmıştır ($p = 0.001$).

Histolojik değerlendirmelerde, *Ferula pseudalliaceae* grubunun fibroblast yoğunluğu, reepitelizasyon ve kollajen depozisyonu açısından en yüksek değerlere sahip olduğu belirlenmiştir. Bu durum, *Ferula pseudalliaceae*'nin yara iyileşme sürecinde hücresel proliferasyonu ve doku tamirini destekleyici bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, vaskülarizasyon açısından *Ferula pseudalliaceae* grubu, dekspantenol ile benzer düzeyde olup kontrol grubuna kıyasla belirgin bir artış göstermiştir. Bu bulgu, *Ferula pseudalliaceae*'nin damar oluşumunu teşvik ederek yara iyileşmesini hızlandırabileceğini göstermektedir.

Biyokimyasal incelemelerde, *Ferula pseudalliaceae* grubunda EGF ve VEGF seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Bu artış, epitel hücre yenilenmesi ve damar gelişiminin desteklenmesiyle doğrudan ilişkili olabilir. İnflamatuar belirteçler açısından değerlendirildiğinde, *Ferula pseudalliaceae* grubunda IL-6 seviyeleri düşük, IL-10 seviyeleri ise yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu durum, *Ferula pseudalliaceae*'nin inflammatuar yanıtı baskılayarak yara iyileşmesini hızlandırabileceğini düşündürmektedir.

Hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından *Ferula pseudalliaceae* grubunda dikkat çeken değişiklikler gözlenmiştir. Kreatinin seviyelerinin anlamlı şekilde yüksek bulunması ($p < 0.05$), böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı incelenmesini gerektirmektedir. Eritrosit seviyelerinin bu grupta anlamlı olarak düşük olması, uzun süreli kullanımda anemi riskinin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Trombosit seviyelerinin yüksek olması ise yara iyileşmesi sırasında pıhtılaşma mekanizmalarını destekleyici bir etki yaratabileceğini göstermektedir. *Ferula*

pseudalliaceae yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri ile dikkat çekmektedir. Fibroblast aktivitesini, epitelizasyonu ve damar gelişimini teşvik ederek doku tamirini desteklemekte, inflamasyonu düzenleyerek yara iyileşme sürecini optimize etmektedir. Bu çalışma, literatüre bilimsel katkı sağlamayı hedeflemenin yanı sıra, klinik uygulamalarda doğal ve alternatif bir tedavi seçeneği sunma potansiyelini taşımaktadır. Elde edilen bulgular, *Ferula pseudalliaceae* bitkisinin yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyarak, gelecekte gerçekleştirilecek ileri düzey araştırmalara ve olası klinik uygulamalara bilimsel bir temel oluşturmaktadır.

6.2. Öneriler

Bu çalışmada *Ferula pseudalliaceae*'nin yara iyileşmesi üzerindeki potansiyel faydaları belirgin şekilde ortaya çıkmıştır. Ancak bu bitkinin yara iyileşmesindeki etkinliğinin daha iyi anlaşılabilmesi için uzun süreli ve daha geniş kapsamlı klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Özellikle *Ferula pseudalliaceae*'nin inflamasyon, fibroblast aktivitesi ve kollajen depozisyonu üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı şekilde incelenmesi, bu bitkinin yara iyileşmesindeki rolünü netleştirecektir. Ayrıca, *Ferula pseudalliaceae*'nin farklı formülasyonlar (örneğin, merhem, jel veya yara bandı) ile uygulanarak etkinlik ve biyoyararlanımının artırılması önerilmektedir. Bu şekilde, *Ferula pseudalliaceae*'nin yara tedavisindeki potansiyeli daha etkin bir şekilde kullanılabilir ve geleneksel tedavi yöntemlerine destekleyici bir alternatif olarak değerlendirilerek yara iyileşmesinde daha doğal ve etkili bir çözüm sunulabilir. Bunun yanında, bu bitkinin uzun dönem etkilerinin araştırılması, güvenli kullanım sınırlarının belirlenmesi açısından önemlidir.

6.3. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmada sıçanların tek tek kafese konulmaması, yalnızca makroskobik ve histolojik parametrelerle değerlendirilmiş olması ve moleküler düzeydeki iyileşme süreçlerine ilişkin analizlerin yapılmamış olması araştırmanın sınırlılıkları arasındadır. . Kullanılan *Ferula pseudalliaceae* ekstraktı kimyasal olarak standardize edilmemiştir ve sadece tek doz ve uygulama yöntemiyle sınırlandırılmıştır. Bu da etkinliğin doz-bağımlılığı açısından değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Ayrıca çalışma süresinin yara iyileşmesinin yalnızca proliferatif fazını kapsamaması, doku yeniden yapılanma (remodelling) sürecinin dışarıda bırakılması sınırlılıklar arasındadır.

KAYNAKÇA

- Abali, A. E., Cabioglu, T., Bayraktar, N., Ozdemir, B. H., Moray, G., & Haberal, M. (2022). Efficacy of acupuncture on pain mechanisms, inflammatory responses, and wound healing in the acute phase of major burns: An experimental study on rats. *Journal of Burn Care & Research*, 43(2), 389-398.
- Abou Auda, M. (2011). An ethnobotanical uses of plants in the middle area, Gaza Strip, Palestine. *Advances in Environmental Biology*, 5(11), 3681-3687. https://www.researchgate.net/publication/330010221_An_Ethnobotanical_uses_of_Plants_in_the_Middle_Area_Gaza_Strip_Palestine
- Akyol, T. (2017). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan yara modelinde civanperçemi (*achillea millefolium*) bitkisinin yara iyileşmesi ve oksidatif stres üzerine etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması (Yüksek lisans tezi). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Albahri, G., Badran, A., Hijazi, A., Daou, A., Baydoun, E., Nasser, M., & Merah, O. (2023). The therapeutic wound healing bioactivities of various medicinal plants. *Life*, 13(2), 317. <https://doi.org/10.3390/life13020317>
- Altan, A., Damlar, İ., Aras, M., & Alpaslan, C. (2015). Sarı kantaronun (*Hypericum perforatum*) yara iyileşmesi üzerine etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 24(4), 578-591.
- Ambika, A. P., & Nair, S. N. (2019). Wound healing activity of plants from the Convolvulaceae family. *Advances in Wound Care*, 8(1), 28-37. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0781>
- Anaya, D. A., et al. (2003). Risk factors for surgical site infections in clean-contaminated cases of the head and neck. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 129(3), 311-318. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(03\)00557-6](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(03)00557-6)
- Apte, R. S., Chen, D. S., & Ferrara, N. (2019). VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell*, 176(6), 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- Artuğ Biçer, Ş. (2020). Hakkâri bölgesinde yetişen *Gundeliarosea*, *Gundeliacolemerikensis*, *Diplotaeniaturcica*, *Ferulapseudalliacea*, *Alliumrhethoreanum*, *Alliumshatakiense* ve *Thymuskotschyanusboiss & hohen var. kotschyanus* bitkilerinin bakır, çinko, demir, kadmiyum, kurşun, mangan, kobalt, arsinik ağır metal değerlerinin saptanması (Yüksek lisans tezi, Hakkari Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı).
- Ashton, J., & Price, P. (2006). Survey comparing clinicians' wound healing knowledge and practice. *British Journal of Nursing*, 15, 18-26.
- Atalay, C. (2013). Ayva çekirdeği müsilajı ve buğday ruşeym yağının sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi (Yüksek lisans tezi). Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Ayello, E. A., Baranoski, S., & Salati, D. S. (2005). Nursing 2005 wound care survey report. *Nursing*, 35(6), 36-45.
- Aysu, T. (2014). *Yaban çasırtı bitkisi (Ferula orientalis L.) saplarının sıvılaştırılması, pirolizi ve optimum şartlarda elde edilen sıvı ürünlerin karakterizasyonu* (Doktora tezi,

- Yüzüncü Yıl Üniversitesi). Yüksek Öğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. (Tez No: 367465)
- Azamat, İ. F., Kulle, C. B., & Yanar, F. (2019). Yara iyileşmesi. In *Genel Cerrahide Vasküler Sorunlar* (ss. 40-48). Türkiye Klinikleri.
- Baczako, A., Fischer, T., Konstantinow, A., & Volz, T. (2019). Die Versorgung akuter Wunden [Acute wounds]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 161(4), 46–53. <https://doi.org/10.1007/s15006-019-0005-y>
- Bahramsoltani, R., Farzaei, M. H., & Rahimi, R. (2014). Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: An integrative review. *Archives of Dermatology*, 306, 601–617. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1474-6>
- Balsa, I. M., & Culp, W. T. N. (2015). Wound care. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(5), 1049-1065. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.04.009>
- Bao, P., Kodra, A., Tomic-Canic, M., Golinko, M. S., Ehrlich, H. P., & Brem, H. (2009). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*, 153, 347–358. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.04.023>
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 6, 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
- Bazaliński, D., Karwicz, A., Kucharzewski, M., & Więch, P. (2020). Negative Pressure Wound Therapy in Pyoderma Gangrenosum Treatment. *The American journal of case reports*, 21, e922581. <https://doi.org/10.12659/AJCR.922581>
- Behm, B., Babilas, P., Landthaler, M., & Schreml, S. (2011). Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(7), 812-820. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04415.x>
- Benbow, M. (2014). Parameters of wound assessment. *British Journal of Nursing*, 4(11), 647-648.
- Berk, A., Dokumacı, A. H., & Kaymaz, M. B. (2015). Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 24, 185-192.
- Bilik, Ö. (2021). Yara iyileşmesi ve hemşirelik bakımı. In S. Arslan (Ed.), *Cerrahi hemşireliğinde temel kavramlar ve bakım* (1. baskı, ss. 100-123). Akademiyen Kitabevi.
- Biswas, T. K., & Mukherjee, B. (2003). Plant medicines of Indian origin for wound healing activity: A review. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2(1), 25-39. <https://doi.org/10.1177/1534734603002001006>
- Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117, 12-34.
- Can, H. (2021). *Aloe vera (Aloe barbadensis Miller) içeren solüsyon ve jelin açık yara iyileşmesi üzerine etkinliğinin klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal, serolojik ve biyomekaniksel yönden araştırılması: Ratlarda deneysel çalışma* (Doktora tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Cangul, I. T., Gul, N. Y., Topal, A., & Yilmaz, R. (2007). Evaluation of the effects of topical tripeptide-copper complex and zinc oxide on open-wound healing in rabbits. *Veterinary Dermatology*, 17, 417–423. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2006.00551.x>

- Carmeliet, P. (2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nature Medicine*, 6(4), 389-395. <https://doi.org/10.1038/74651>
- Chen, R. F., Chang, C. H., Wang, C. T., Yang, M. Y., Wang, J. G., & Kuo, Y. R. (2018). Modulation of vascular endothelial growth factor and mitogen-activated protein kinase-related pathway involved in extracorporeal shockwave therapy accelerate diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 27, 69–79. <https://doi.org/10.1111/wrr.12686>
- Choi, E. P. H., et al. (2014). A comparison of partial- and full-thickness skin graft healing: An experimental study in a pig model. *Journal of Wound Care*, 23(5), 224-230. <https://doi.org/10.12968/jowc.2014.23.5.224>
- Coppé, J. P., Kauser, K., Campisi, J., & Beauséjour, C. M. (2006). Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 29568–29574. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)33862-1/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)33862-1/fulltext)
- Cukjati, D., Reberšek, S., Karba, R., & Miklavcîc, D. (2000). Modelling of chronic wound healing dynamics. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 38, 339–347. <https://doi.org/10.1007/bf02347056>
- Dahmash, E. Z., Al-Hariri, M., & Kadhum, H. (2015). Wound healing in excisional wound models in the rat. *International Journal of Surgery*, 20, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.06.005>
- Das, U., Behera, S. S., & Pramanik, K. (2017). Ethno-herbal-medicinal in wound repair: An incisive review. *Phytotherapy Research*, 31, 579–590. <https://doi.org/10.1002/ptr.5786>
- Dastan, D., Salehi, P., Aliahmadi, A., Gohari, A. R., Maroofi, H., & Ardalan, A. (2016). New coumarin derivatives from *Ferula pseudalliacea* with antibacterial activity. *Natural Product Research*, 30(24), 2747-2753. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1149705>
- Dastan, D., Salehi, P., Gohari, A. R., Ebrahimi, S. N., Aliahmadi, A., & Hamburger, M. (2014). Bioactive sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*. *Planta Medica*, 80(13), 1118-1123. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382996>
- Dastan, D., Salehi, P., Reza, G. A., Zimmermann, S., Kaiser, M., & Hamburger, M. (2012). Disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*, and determination of their absolute configurations. *Phytochemistry*, 78, 170-178. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.02.016>
- Daunton, C., Kothari, S., Smith, L., & Steele, D. (2012). A history of materials and practices for wound management. *Wound Practice and Research*, 20(4), 174-185.
- Davidson, J. M. (1998). Animal models for wound repair. *Archives of Dermatological Research*, 290, S1–S11. <https://doi.org/10.1007/PL00007448>
- Davis, P. (1988). Prangos Lindl. In *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol. 10, pp. 151). Edinburgh University Press.
- De Lissovoy, G., et al. (2009). Surgical site infection: Incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *American Journal of Infection Control*, 37(5), 387-397. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.12.010>

- Deniz, M. (2024). *Diyabetik ve diyabetik olmayan ratlarda hidrojenle zenginleştirilmiş suyun eksizyonel tam katmanlı deri yaralarında iyileşme üzerine etkisi* (Doktora tezi). Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Diallo, D., Sogn, C., Samaké, F. B., Paulsen, B. S., Michaelsen, T. E., & Keita, A. (2002). Wound healing plants in Mali, the Bamako region: An ethnobotanical survey and complement fixation of water extracts from selected plants. *Pharmaceutical Biology*, 40(2), 117-128. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.2.117.5846>
- Donnelly, R. J., & Pruitt, B. A. (1996). Wound classification: A review of the literature. *Journal of Trauma*, 40(5), 750-755. <https://doi.org/10.1097/00005373-199605000-00004>
- Dorsett-Martin, W. A. (2004). Rat models of skin wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 12(6), 591–599. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.12601.x>
- Dreifke, M. B., Jayasuriya, A. A., & Jayasuriya, A. C. (2015). Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering: C*, 48, 651-662.
- Elilbol, Z. (2009). *Türkiye'deki bazı Ferula L. (Apiaceae) türlerinin moleküler teknikler kullanarak taksonomik olarak incelenmesi* (Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi). Yüksek Öğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. (Tez No: 259627)
- Eming SA, Werner S, Bugnon P, Wickenhauser C, Siewe L ve ark. Accelerated wound closure in mice deficient for interleukin-10. *Am J Pathol*, s. 2007, 170: 188.
- Enoch, S., & Leaper, D. J. (2008). Basic science of wound healing. *Surgery*, 6, 31-37.
- Falanga, V. (1993). Growth factors and wound healing. *Dermatologic Clinics*, 11(4), 667-675. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1993.tb00414.x>
- Falanga, V. (2001). Wound healing and its impact on the role of the clinician. *Journal of Investigative Dermatology*, 117(5), 899-906. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01456.x>
- Fatehi, M., Farifteh, F., & Fatehi-Hassanabad, Z. (2004). Antispasmodic and hypotensive effects of Ferula assafoetida gum extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(2-3), 321–324. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.01.002>
- Ferrara, N., & Kerbel, R. S. (2005). Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 438(7070), 967-974. <https://doi.org/10.1038/nature04483>
- Ferrara, N., Gerber, H. P., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*, 9(6), 669-676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
- Flanagan, M. (2003). Wound measurement: Can it help us to monitor progression to healing? *Journal of Wound Care*, 12(5), 189-194.
- Follo, F., Dejana, D. O., Belletti, M., Bongiovanni, N., Scarpa, G., Pezzali, P., Borsi, S., Sanfilippo, L., Lusetti, N., Zaini, L., Loritto, P., Pogliacomì, F., & Pedrazzini, A. (2017). Management and effect of platelet-rich plasma on wound healing: small reality of Oglio Po Hospital. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 88(5S), 66–70. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i5-S.6895>
- Fry, D. E. (2013). Surgical site infections and the Surgical Care Improvement Project (SCIP): Evolution of national quality measures. *Surgical Infections*, 14(6), 507-511.

- Gantwerker, E. A., & Hom, D. B. (2012). Skin: Histology and physiology of wound healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 39, 85-97.
- Gao, M., Nguyen, T. T., Suckow, M. A., Wolter, W. R., Gooyit, M., Mobashery, S., & Chang, M. (2015). Acceleration of diabetic wound healing using a novel protease-anti-protease combination therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(49), 15226–15231. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517847112>
- García, C. R., & De Lima, T. R. (2018). Effects of local administration of stem cells on excisional wound healing in rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 18(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2058-3>
- Gharaboghaz, M. N. Z., Farahpour, M. R., & Saghaie, S. (2020). Topical co-administration of *Teucrium polium* hydroethanolic extract and *Aloe vera* gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110189. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110189>
- Ghosh, P. K., & Gaba, A. (2013). Phyto-extracts in wound healing. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 16(5), 760–820. <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/21054>
- Ghosh, P. K., Gupta, V. B., Rathore, M. S., & Hussain, I. (2011). Wound-healing potential of aqueous and ethanolic extracts of apamarga leaves. *International Journal of Green Pharmacy*, 5, 12-15. <https://doi.org/10.4103/0973-8258.93481>
- Gillespie, B. M., Chaboyer, W., Allen, P., Morely, N., & Nieuwenhoven, P. (2013). Wound care practices: A survey of acute care nurses. *Journal of Clinical Nursing*, 23, 2618-2627.
- Gonzaga de Faria, G. B., Nascimento do Prado, T., Almeida Lima, E. D. F., Brunet Rogenski, N. M., Tomazini Borghardt, A., & Massaroni, L. (2016). Knowledge and practice of nurses on the care of wounds. *Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE*, 10(12), 11-15.
- Gonzalez, A. C., Costa, T. F., Andrade, Z. A., & Medrado, A. R. (2016). Wound healing - A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(5), 614-620. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
- Gottrup, F., Ågren, M. S., & Karlsmark, T. (2000). Models for use in wound healing research: A survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue. *Wound Repair and Regeneration*, 8(2), 83-96. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2000.00083.x>
- Graham, I. D., & Logan, J. (2011). Lost in translation: The role of patient education in wound care. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 9(2), 162-170. <https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2011.00214.x>
- Greenhalgh, D. G. (2005). Models of wound healing. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, 26, 293-305. <https://doi.org/10.1097/01.bcr.0000169885.66639.b5>
- Groenen, H., Bontekoning, N., Jalalzadeh, H., Buis, D. R., Dreissen, Y. E. M., Goosen, J. H. M., Graveland, H., Griekspoor, M., IJpma, F. F. A., van der Laan, M. J., Schaad, R. R., Segers, P., van der Zwet, W. C., Orsini, R. G., Eskes, A. M., Wolfhagen, N., de Jonge, S. W., & Boermeester, M. A. (2024). Incisional Wound Irrigation for the Prevention of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA surgery*, 159(7), 792–800. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2024.0775>

- Guirro, P., Hinarejos, P., Puig-Verdie, L., Sánchez-Soler, J., Leal-Blanquet, J., Torres-Claramunt, R., & Monllau, J. C. (2016). Superficial wound infection does not cause inferior clinical outcome after TKA. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA, 24(10), 3088–3095. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4290-z>
- Gul Satar, N. Y., Cangul, I. T., Topal, A., Kurt, H., Ipek, V., & Onel, G. I. (2017). The effects of *Tarantula cubensis* venom on open wound healing in rats. *Journal of Wound Care*, 26(2), 66–71. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.2.66>
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219-229.
- Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J., & Pellizzon, C. H. (2021). Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. *Life*, 11(7), 665. <https://doi.org/10.3390/life11070665>
- Güdücüoğlu, H., Gökhan, O. T. O., Bayram, İ., Dülger, A. C., & Fırat, M. (2020). Sıçanlarda çölyak hastalığı oluşturma potansiyeline sahip gliadin maruziyetinde *Ferula pseudalliacea* Rech. f. bitkisinin sitoprotektif etkileri. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 10(3), 205-213.
- Güneş, H. (1999). Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *Tr. J. of Biology*, 23, 283–292. <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TIRJME5UUTA>
- Hadidi, K. A., Aburjai, T., & Battah, A. K. (2003). A comparative study of *Ferula* hermonis root extracts and sildenafil on copulatory behaviour of male rats. *Fitoterapia*, 74(3), 242-246.
- Harding, K. G., Morris, H. L., & Patel, G. K. (2006). Wound healing. *BMJ*, 332(7539), 538-541. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7539.538>
- Haritha-Yadav, K. C., Ravi Kumar, J., Ilias Basha, S., Deshmukh, G. R., Gujjula, R., & Santhamma, B. (2012). Wound healing activity of topical application of Aloe vera gel in experimental animal models. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(2), 64–72. <https://www.ijpbs.net/details.php?article=1277>
- Hashemi, S. A., Madani, S. A., & Abediankenari, S. (2015). The review on properties of Aloe Vera in healing of cutaneous wounds. *BioMed Research International*, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/714216>
- Heise, R., Skazik, C., Marquardt, Y., Czaja, K., Sebastian, K., Kurschat, P., ... & Riedel, A. (2012). Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo. *Skin Pharmacology and Physiology*, 25(5), 241-248. <https://doi.org/10.1159/000341144>
- Hollinworth, H., Taylor, D., & Dyble, T. (2008). An educational partnership to enhance evidence-based wound care. *British Journal of Nursing (Tissue Viability Supplement)*, 17(20), 25-33.
- Holloway, S., Harding, K., Stechmiller, J., et al. (2012). Acute and chronic wound healing. In S. Baranoski & E. Ayello (Eds.), *Wound care essentials: Practice principles* (3rd ed., ss. 83-90). Lippincott Williams & Wilkins.

- Horan, T. C., et al. (1992). CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 13(10), 606-608. <https://doi.org/10.1086/646436>
- Hurlow, J., & Bowler, P. G. (2022). Acute and chronic wound infections: microbiological, immunological, clinical and therapeutic distinctions. *Journal of wound care*, 31(5), 436–445. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.5.436>
- Iranshahi, M., Sahebkar, A., Hosseini, S. T., Takasaki, M., & Konoshima, T. (2010). Cancer chemopreventive activity of diversin from *Ferula diversivittata* in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, 17, 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.05.020>
- Iranshahi, M., & Iranshahi, M. (2011). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of asafoetida (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin)—A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.067>
- Jettanacheawchankit, S., Sasithanasate, S., Sangvanich, P., Banlunara, W., & Thunyakitpisal, P. (2009). Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type I collagen; and wound healing. *Journal of Pharmacological Sciences*, 109, 525–531. <https://doi.org/10.1254/jphs.08204FP>
- Jorissen, R. N., Walker, F., Pouliot, N., et al. (2003). Epidermal growth factor receptor: Mechanisms of activation and signalling. *Experimental Cell Research*, 284, 31-53.
- Kanji, S., & Das, H. (2017). Advances of Stem Cell Therapeutics in Cutaneous Wound Healing and Regeneration. *Mediators of inflammation*, 2017, 5217967. <https://doi.org/10.1155/2017/5217967>
- Kartal, N., Sokmen, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., & Sokmen, A. (2007). Investigation of the antioxidant properties of *Ferula orientalis* L. using a suitable extraction procedure. *Food Chemistry*, 100(2), 584–589.
- Kasuya, A., & Tokura, Y. (2014). Attempts to accelerate wound healing. *Journal of Dermatological Science*, 76, 169-172.
- Katiyar, C., Gupta, A., Kanjilal, S., & Katiyar, S. (2012). Drug discovery from plant sources: An integrated approach. *Ayu*, 33(1), 10–19. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.100281>
- Kazak, F., & Yarim, F. G. (2016). Epidermal büyüme faktörü. *Kocatepe Veterinary Journal*, 9(3), 215-225.
- Kırgız, Ö. (2021). *Ratlarda deneysel yara modelinde biyoaktif cam'ın yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi* (Doktora tezi). Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kırsaçlıoğlu, C. T., Kuloğlu, Z., Üstündağ, G., Ensari, A., & Kansu, A. (2010). Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda çölyak hastalığı taramalı mıyız? *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 10(4), 249-252.
- Kietzmann, M. (1999). Improvement and retardation of wound healing: Effects of pharmacological agents in laboratory animal studies. *Veterinary Dermatology*, 10, 83-88. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.1999.00155.x>
- Kim, S. H., Lee, J. H., Kim, S. E., Shin, S. H., Kim, H. J., Lee, S. J., Kim, J. H., & Suh, I. S. (2021). Retrospective study of the efficacy of vascularized tissue transfer for treating antibiotic-resistant bacteria-infected wound: Comparison with clean and antibiotic-

- sensitive bacteria-infected wound. *Medicine*, 100(23), e25907.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025907>
- Lait, M. E., & Smith, L. N. (1998). Wound management: A literature review. *Journal of Clinical Nursing*, 7, 11–17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.1998.00133.x>
- Lania, B. G., Morari, J., Almeida, A. R. D., Silva, M. N. D., Vieira-Damiani, G., & Lins, K. D. A. ... Velho, P. E. N. F. (2019). Topical essential fatty acid oil on wounds: Local and systemic effects. *PLOS ONE*, 14(1), e0210059.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210059>
- Lazarus, G. S., et al. (1994). Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair and Regeneration*, 2(3), 165-170.
<https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1994.20305.x>
- Leaper, D. J., & Harding, K. G. (1998). Wound healing and wound management. *BMJ*, 317, 239-242.
- Leaper, D. J., et al. (2007). Appropriate use of antibiotics in wound management. *Wounds*, 19(12), 325-333.
- Lee, M. N., Kang, K. A., Park, S. J., et al. (2017). Effects of pre-education combined with a simulation for caring for children with croup on senior nursing students. *Nursing & Health Sciences*, 19(2), 264-272.
- Lindley, L. E., Stojadinovic, O., Pastar, I., & Tomic-Canic, M. (2016). Biology and biomarkers for wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 138(Suppl. 3), 18-28.
- Mahaki, H., Tanzadehpanah, H., Abou-Zied, O. K., Moghadam, N. H., Bahmani, A., Salehzadeh, S., Dastan, D., & Saidijam, M. (2019). Cytotoxicity and antioxidant activity of Kamolanol acetate from *Ferula pseudalliacea*, and studying its interactions with calf thymus DNA (ct-DNA) and human serum albumin (HSA) by spectroscopic and molecular docking techniques. *Process Biochemistry*, 79, 203-213.
<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.12.004>
- Majumder, R., Das, C. K., & Mandal, M. (2019). Lead bioactive compounds of *Aloe vera* as potential anticancer agent. *Pharmacological Research*, 104416.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104416>
- Man, E., & Hoskins, C. (2020). Towards advanced wound regeneration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 149, 105360. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105360>
- Matyas Jelinek, Kamil Duris, Inflammatory response in sepsis and hemorrhagic stroke, *Brain Hemorrhages*, Volume 4, Issue 2, 2023, Pages 96-107, ISSN 2589-238X,
<https://doi.org/10.1016/j.hest.2022.10.005>.
- Maver, T., Maver, U., Kleinschek, K. S., Smrke, D. M., & Kreft, S. (2015). A review of herbal medicines in wound healing. *International Journal of Dermatology*, 54(7), 740-751.
<https://doi.org/10.1111/ijd.12766>
- Michael, W., Mulholland, G., & Doherty, M. (2008). Yara iyileşmesi komplikasyonları. In Ü. Değerli & Y. Erbil (Eds.), *Cerrahide komplikasyonlar* (ss. 102-125). Güneş Tıp Kitabevi.
- Monaca, J. L., & Lawrence, W. T. (2003). Acute wound healing: An overview. *Clinics in Plastic Surgery*, 30, 1-12.

- Morris, C. (2006). Wound management and dressing selection. *Wound Essentials*, 1, 178-183.
- Munger, J. S., & Sheppard, D. (2011). Cross talk among TGF- β signaling pathways, integrins, and the extracellular matrix. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(11), a005018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220354/>
- Murray, C. D., & Telford, T. (2002). The role of fibroblasts in the healing of excisional wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 10(1), 55-65. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.2002.10105.x>
- Nabavi, S. F., Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. M., & Eslami, B. (2010). Antioxidant activity of flower, stem and leaf extracts of *Ferula gummosa* Boiss. *Grasas y Aceites*, 61(3), 244-250. <https://doi.org/10.3989/gya.110809>
- Nanadini, N., Nagababu, P., Umamaheswara Rao, V., & Venugopal, N. (2014). Phytochemical, antimicrobial and antioxidant properties of an invasive weed *Chromolaena odorata* (L.) King Robinson. *International Journal of Phytomedicine*, 6(2), 286-292. <https://doi.org/10.3126/ijp.v6i2.9921>
- Nayak, B. S., & Pereira, L. M. P. (2006). *Catharanthus roseus* flower extract has wound-healing activity in Sprague Dawley rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6, 1-6. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-41>
- Nayak, B. S., Kanhai, J., Milne, D. M., Swanston, W. H., Mayers, S., Eversley, M., & Chalapathi Rao, A. V. (2010). Investigation of the wound healing activity of *Carapa guianensis* L. (Meliaceae) bark extract in rats using excision, incision, and dead space wound models. *Journal of Medicinal Food*, 13(5), 1141-1146. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0214>
- Negahdari, S., Galehdari, H., Kesmati, M., Rezaie, A., & Shariati, G. (2017). Wound healing activity of extracts and formulations of *Aloe vera*, henna, *Adiantum capillus-veneris*, and myrrh on mouse dermal fibroblast cells. *International Journal of Preventive Medicine*, 8, 18. <https://www.ijpvmjournal.net/text.asp?2024/8/1/18/201922>
- Nichols, R. L. (2001). Preventing surgical site infections: A surgeon's perspective. *Emerging Infectious Diseases*, 7(2), 220-224. <https://doi.org/10.3201/eid0702.010215>
- Nimma, V. L., Talla, H. V., Bairi, J. K., Gopaldas, M., Bathula, H., & Vangdoth, S. (2017). Holistic healing through herbs: Effectiveness of Aloe Vera on post extraction socket healing. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(3), ZC83-ZC86. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/9627.9627>
- Olczyk, P., Mencner, L., & Komosinska-Vassev, K. (2014). The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *BioMed Research International*, 2014, 747584. <https://doi.org/10.1155/2014/747584>
- Opdenakker, G., Van Damme, J., & Vranckx, J. J. (2018). Immunomodulation as Rescue for Chronic Atonic Skin Wounds. *Trends in immunology*, 39(4), 341-354. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.010>
- Orsted, H., Keast, D., Lalande, L., et al. (2011). Basic principles of wound healing. *Wound Care Canada*, 9, 4-13.
- Oryan, A., Mohammadalipour, A., Moshiri, A., & Tabandeh, M. R. (2016). Topical application of Aloe vera accelerated wound healing, modeling, and remodeling: An experimental

- study. *Annals of Plastic Surgery*, 77(1), 37–46.
https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/2016/07000/Topical_Application_of_Aloe_vera_Accelerated_Wound.9.aspx
- Ousey, K., et al. (2013). Understanding wound types and healing process in pressure ulcers. *Journal of Tissue Viability*, 22(4), 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2013.09.001>
- Owens, C. D., et al. (2008). Surgical site infections: Epidemiology, microbiology, and prevention. *Journal of Hospital Infection*, 70(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.05.010>
- Öğce Aktaş, F., & Turhan Damar, H. (2022). Yara iyileşmesi, pansumanlar, drenler. In M. Yavuz van Giersbergen & Ş. Kaymakçı (Eds.), *Ameliyathane hemşireliği* (ss. 549-566). Meta Basım.
- Özşahin, C. (2020). Hakkâri bölgesinde yetişen *Gundeliarosea*, *Gundeliacolemerikensis*, *Diplotaeniaturcica*, *Ferulapseudalliacea*, *Alliumrhetoreanum*, *Alliumshatakiense* ve *Thymuskotschyanusboiss & hohen var. kotschyanus* bitkilerinin antioksidan enzim aktiviteleri (Yüksek lisans tezi, Hakkari Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı).
- Öztopalan, D. F., Işık, R., & Durmuş, A. S. (2017). Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 83-88. <https://doi.org/10.2116/duvet.2017.009>
- Parsak, C., Sakman, G., & Çelik, Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. *Arşiv*, 16, 145.
- Pavlovic, I., Petrovic, S., Radenkovic, M., Milenkovic, M., Couladis, M., Brankovic, S., Pavlovic-Drobac, M., & Niketic, M. (2012). Composition, antimicrobial, antiradical and spasmolytic activity of *Ferula heuffelii griseb. ex heuffel* (Apiaceae) essential oil. *Food Chemistry*, 130(2), 310-315.
- Pazyar, N., Yaghoobi, R., Rafiee, E., Mehrabian, A., & Feily, A. (2014). Skin wound healing and phytomedicine: A review. *Skin Pharmacology and Physiology*, 27, 303–310. <https://doi.org/10.1159/000357477>
- Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, Badillo AT, Radu A ve ark. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol*, 2008, s. 128: 1852.
- Powers, J. G., Higham, C., Broussard, K., & Phillips, T. J. (2016). Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74, 607-625.
- Prakoso, Y. A., Rini, C. S., & Wirjaatmadja, R. (2018). Efficacy of Aloe vera, Ananas comosus, and Sansevieria masoniana cream on the skin wound infected with MRSA. *Advances in Pharmacological Sciences*, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2018/4670569>
- Price, R., Das-Gupta, V., Harris, P., Leigh, I., & Navsaria, H. (2004). The role of allogenic fibroblasts in an acute wound healing model. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 113(6), 1719-1729. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000117367.86893.ce>
- Probst, S., Salla, S., Gerber, V., Hopkins, A., Rimdeika, R., & Gethin, G. (2014). EWMA document home care-wound care: Overview, challenges and perspectives. *Journal of Wound Care*, 23, 1-41.

- Pushparani, D. S., Hemalatha, R., Nivethitha, D. K., & Pushpanjali, C. (2018). Role of herbal extracts in wound healing process – A review. *International Journal of ChemTech Research*, 11(10), 280-286. [https://www.sphinxesai.com/2018/ch_vol11_no10/3/\(280-286\)V11N10CT.pdf](https://www.sphinxesai.com/2018/ch_vol11_no10/3/(280-286)V11N10CT.pdf)
- Ramanathan, G., Muthukumar, T., & Tirichurapalli Sivagnanam, U. (2017). In vivo efficiency of the collagen coated nanofibrous scaffold and their effect on growth factors and pro-inflammatory cytokines in wound healing. *European journal of pharmacology*, 814, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.08.003>
- Ramasasthy, S. S. (2005). Acute wounds. *Clinics in Plastic Surgery*, 32, 195–208. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2004.12.001>
- Raziyeva, K., Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Kassymbek, K., Jimi, S., & Saparov, A. (2021). Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*, 11(5), 700. <https://doi.org/10.3390/biom11050700>
- Ricchetti ET, Reddy SC, Ansorge HL, Miltiadis H, Zgonis MD ve ark. Effect of interleukin-10
- Russo, R., Autore, G., & Severino, L. (2009). Pharmaco-toxicological aspects of herbal drugs used in domestic animals. *Natural Product Communications*, 4(0), 1-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20120122/>
- Saleem, M., Alam, A., & Sultana, S. (2001). Asafoetida inhibits early events of carcinogenesis: A chemopreventive study. *Life Sciences*, 68(16), 1913-1921. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)00977-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)00977-8)
- Schechter, S. C., Imhoff, L., Lasker, M. V., Hornbeck, S., & Flores, H. C. (2022). Single-stage abdominal wall reconstruction in contaminated and dirty wounds is safe: a single center experience. *Surgical endoscopy*, 36(8), 5766–5771. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09058-4>
- Sendir, M., Büyükyılmaz, F., & Aktaş, A. (2012). Doku bütünlüğünün sağlanması ve yara bakımı. In T. Atabek Astı & A. Karadağ (Eds.), *Hemşirelik esasları: Hemşirelik bilimi ve sanatı* (ss. 488-528). Akademi Basın ve Yayıncılık.
- Sharma, A., & Kaur, G. (2015). Role of excisional wound model in evaluating wound healing potential of plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.026>
- Shofler, D., Rai, V., Mansager, S., Cramer, K., & Agrawal, D. K. (2021). Impact of resolvin mediators in the immunopathology of diabetes and wound healing. *Expert review of clinical immunology*, 17(6), 681–690. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1912598>
- Sidhu, G. S., Singh, A. K., Thaloor, D., Banaudha, K. K., Patnaik, G. K., Srimal, R. C., & Maheshwari, R. K. (1998). Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair and Regeneration*, 6, 167-177. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1998.60211.x>
- Singh, S., Young, A., & McNaught, C. (2017). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 35(9), 473-477.
- Sinno, H., & Prakash, S. (2013). Complements and the wound healing cascade: An updated review. *Plastic Surgery International*, 2013, 1-8.
- Sorg, H., Tilkorn, D. J., Hager, S., Hauser, J., & Mirastschijski, U. (2017). Skin wound healing: An update on the current knowledge and concepts. *European Surgical Research*, 58(1-2), 81-94. <https://doi.org/10.1159/000454919>

- Steenfos, H. H. (1994). Growth factors and wound healing. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 28, 95-105. <https://doi.org/10.3109/02844319409071186>
- Su, Z., Ma, H., Wu, Z., Zeng, H., Li, Z., Wang, Y., Liu, G., Xu, B., Lin, Y., Zhang, P., & Wei, X. (2014). Enhancement of skin wound healing with decellularized scaffolds loaded with hyaluronic acid and epidermal growth factor. *Materials Science and Engineering: C Materials for Biological Applications*, 44, 440-448.
- Süntar I, Küpeli Akkol E, Keles H, Yesilada E, Sarker SD, Baykal T. (2012). Comparative evaluation of traditional prescriptions from *Cichorium intybus* L. for wound healing: stepwise isolation of an active component by in vivo bioassay and its mode of activity. *J Ethnopharmacol*, Aug 30;143(1):299-309
- Sürme, Y., & Çürük, G. N. (2020). Yara bakımında fitoterapi: Çay ağacı yağı (Derleme). *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(2), 35-41.
- Sworn, K., Poku, E., Thokala, P., Sutton, A., Foster, S., Siddall, I., & Reuter, H. (2023). Effectiveness of iodine-impregnated incise drapes for preventing surgical site infection in patients with clean or clean contaminated wounds: A systematic literature review and cost-consequence analysis. *Journal of perioperative practice*, 33(12), 368–379. <https://doi.org/10.1177/17504589221139603>
- Tariq, H., & Ashraf, M. (2017). Classification of skin wounds: An overview. *Journal of Wound Care*, 26(1), 1-10. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.1.1>
- Taşdemir, N. (2018). Yara iyileşmesi ve hasta bakımı. In S. Çelik (Ed.), *Güncel yöntemlerle cerrahi hastalıklarda bakım* (1. baskı, ss. 140-156). Nobel Tıp Kitapevi.
- Tepebaşı, M. Y., & Şahin Calapoğlu, N. (2016). Yara iyileşmesinin hücresel ve moleküler mekanizması (Cellular and molecular mechanism of wound healing). *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 23(4).
- Thakur, R., Jain, N., Pathak, R., & Sandhu, S. S. (2011). Practices in wound healing studies of plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2011/438056>
- Topal, A., Gul Satar, N. Y., Cangul, I. T., Oktay, M. A., Inan, K., Cecen, G., Akarsu, E. P., & Can, H. (2018). Ankaferd blood stopped accelerates deep second degree burn wound healing in rats. *Acta Veterinaria Brno*, 87, 261-267. <https://doi.org/10.2754/avb201887030261>
- Topdaş, E. F. (2018). *Çaşırın (Ferula orientalis L.) esansiyel yağı ile farklı ekstraktlarının antioksidan, antimikrobiyal ve in vitro nöroprotektif aktivitelerinin araştırılması* (Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi). Yüksek Öğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. (Tez No: 512042)
- Tosun, G.S. (2024). Sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine incir (*ficus carica*) yaprağı ekstresinin biyolojik aktivitesinin RNA düzeyinde araştırılması (Doktora tezi). Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), 735. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>
- Trexler, R. A. (2011). Assessment of surgical wounds in the home health patient. *Home Healthcare Nurse*, 29, 551-559.

- Tuncal, S., Altiner, S., Ergüder, E., Büyükkasap, Ç., Kuşabbi, R., & Ünal, Y. (2023). Comparison of open and closed burn wound dressing applications with tissue culture sampling. Doku kültürü örneklemeyle açık ve kapalı yanık yara pansuman uygulamalarının karşılaştırılması. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*, 29(7), 758–763. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2023.78662>
- Ubbink, D. T., Brölmann, F. E., & Vermeulen, G. H. (2014). Evidence-based care of acute wounds: A perspective. *Advances in Wound Care*, 4(5), 286-294.
- Uce, G., & Tunçtürk, M. (2014). Hakkâri'de doğal olarak yetişen ve yaygın olarak kullanılan bazı yabancı bitkiler. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 7(2), 21-25. <https://bibad.gen.tr/index.php/bibad/article/view/244>
- Ülker, S. (1998). *Yara ve hemşirelik* (1. baskı). Aydogdu Ofset.
- Wang, P.-H., Huang, B.-S., Horng, H.-C., Yeh, C.-C., & Chen, Y.-J. (2018). Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(2), 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
- Weedon, D. (2010). *Skin pathology*. Wiley-Blackwell.
- Welsh, L. (2018). Wound care evidence, knowledge and education amongst nurses: A semi-systematic literature review. *International Wound Journal*, 15, 53-61.
- Whitney, J., Phillips, L., Aslam, R., Barbul, A., Gottrup, F., Gould, L., Robson, M. C., Rodeheaver, G., Thomas, D., & Stotts, N. (2006). Guidelines for the treatment of pressure ulcers. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, 14(6), 663–679. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00175.x>
- Wu, Z., Tang, Y., Fang, H., Su, Z., Xu, B., Lin, Y., Zhang, P., & Wei, X. (2015). Decellularized scaffolds containing hyaluronic acid and EGF for promoting the recovery of skin wounds. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26(5322). <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5322-0>
- Yalçın, H., & Özkalp, B. (2005). Vücut hijyeninin önemi ve yara bakımında yeni gelişmeler. In *4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi* (ss. 287-308). Samsun.
- Yamada, Y., & Kishi, K. (2013). Classification of skin wounds. *International Wound Journal*, 10(4), 388-394. <https://doi.org/10.1111/iwj.12014>
- Yarim, G. F., Yarim, M., Kazak, F., & Torunoğlu, E. İ. (2017). Epidermal büyüme faktörünün nöroprotektif etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 31(2), 99-103.
- Yusufoglu, H. S., Soliman, G. A., Abdel-Rahman, R. F., Abdel-Kader, M. S., Ganaie, M. A., & Bedir, E. (2015a). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Ferula duranii* in experimental type 2 diabetic rats. *International Journal of Pharmacology*, 11(6), 532-541. <https://doi.org/10.3923/ijp.2015.532.541>
- Yusufoglu, H. S., Soliman, G. A., Abdel-Rahman, R. F., Abdel-Kader, M. S., Genaie, M. A., & Bedir, E. (2015b). Antioxidant and antihyperglycemic effects of *Ferula drudeana* and *Ferula huber-morathii* in experimental diabetic rats. *International Journal of Pharmacology*, 11(7), 738-748. <https://doi.org/10.3923/ijp.2015.738.748>
- Yüksel, S. (2021). Yara iyileşmesi ve hasta bakımı. In S. Çelik (Ed.), *Cerrahi hemşireliğinde güncel uygulamalar* (ss. 140-156). Çukurova Nobel Tıp Kitapevi.

Zhao, Y., & Liao, D. (2014). An excisional wound healing model to study the effect of topical administration of wound healing agents. *Journal of Wound Care*, 23(1), 31-36.
<https://doi.org/10.12968/jowc.2014.23.1.31>



EKLER

EK 1. Kısa Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : İsmail ÖZTAŞ
Uyruğu : T.C.

EĞİTİM

Derece	Adı	Bitirme Yılı
Üniversite	: Adıyaman Üniversitesi	2013
Yüksek Lisans	: Hasan Kalyoncu Üniversitesi	2018
Doktora	: Hasan Kalyoncu Üniversitesi	2025

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2013-2016	Yüksekova Devlet hastanesi	Hemşire
2016-2018	Dr. Ersin ARSLAN Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Hemşire
2019-	Hakkari Üniversitesi	Öğr. Gör.

UZMANLIK ALANI

YAYINLAR

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Öztaş, İ., Yava, A., & Koyuncu, A. (2024). The effect of early mobilization on constipation after abdominal surgery: A systematic review: The effect mobilization on constipation. *Journal of Surgery and Medicine*, 8(9), 151-155. Doi: 10.28982/josam.7832
2. Öztaş, İ., Yava, A., & Çelik, B. (2024). Determining the awareness of surgical nurses regarding frail patients: a cross-sectional study. *The European Research Journal*, 10(4), 398-404. Doi: 10.18621/eurj.1398799
3. Öztaş, İ., Yava, A., Koyuncu, A., & Kaptanoğlu, S. (2025). Identification of needs of family members of surgical intensive care unit patients: a cross-sectional study. *The European Research Journal*, 1-11. Doi: 10.18621/eurj.1478912
4. Öztaş, İ., Yava, A., & Koyuncu, A. (2023). Exposure of emergency nurses to workplace violence and their coping strategies: a cross-sectional design. *Journal of emergency nursing*, 49(3), 441-449, <https://doi.org/10.1016/j.jen.2022.09.002>.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

1. ÇELİK Barış, ÖZTAŞ İSMAİL, YAVA AYL A, OLGUN NERMİN (2024). THE USE OF INTERACTION THEORY IN NURSING BY IDA JEAN ORLANDO TO A POSTPARTUM MOTHER WITH HER BABY IN THE HOSPITAL: CASE REPORT. WORLD CHILDREN CONFERENCE-V June 07-09, 2024 Hakkari, Türkiye (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 9139574)

2. ÖZTAŞ İSMAİL (2022). DETERMINATION OF EXPOSURE TO VIOLENCE AND COATING METHODS OF EMERGENCY SERVICE NURSE. 2. ULUSLARARASI HEMŞİRELİK BAKIMI VE ARAŞTIRMA KONGRESİ INCARE 2022, 1 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8166569)