



**SIÇANLARDA TAM KATMANLI DERİ DEFEKTİNDE
MYRTUS COMMUNIS L.1753 EKSTRESİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Melike Nur ÖLÇÜCÜOĞLU

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN

Tez No: 2023-016

Afyonkarahisar

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA TAM KATMANLI DERİ DEFEKTİNDE *MYRTUS*
COMMUNIS L.1753 EKSTRESİNİN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

VETERİNER HEKİM MELİKE NUR ÖLÇÜCÜOĞLU

CERRAHİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN

Tez No: 2023-016

Afyonkarahisar

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: 21.SAĞ.BİL.2**

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Melike Nur ÖLÇÜCÜOĞLU
	Numarası	203312004
	Anabilim Dalı	Cerrahi Anabilim Dalı
	Programı	Veteriner Cerrahi
	Program Düzeyi	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
Tezin Başlığı		Sıçanlarda Tam Katmanlı Deri Defektinde Myrtus communis L.1753 Ekstresinin Etkinliğinin Araştırılması
Tez Savunma Sınav Tarihi		22.06.2023
Tez Savunma Sınav Saati		10.00

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım

Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

22/06/2023

Melike Nur ÖLÇÜCÜOĞLU

ÖZET

SIÇANLARDA TAM KATMANLI DERİ DEFEKTİNDE *MYRTUS COMMUNIS* L.1753 EKSTRESİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmanın amacı deneysel olarak ratlarda dorsal deri üzerinde oluşturulan tam cilt kalınlığını kapsayacak defekt üzerine *Myrtus communis* ekstresinin iyileştirici etkinliğinin ve etakridin laktat solüsyonunun yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Yapılan çalışmada anestezi altında asepti antisepti şartlarına uyularak; 12 adet ratın dorsum bölgesinde steril bir bistüri yardımıyla 4 adet 1 cm çapında deri tam katmanlı olarak ensize edilerek defekt oluşturuldu ve oluşturulan bu defektlere *M. communis* ekstresi, etakridin laktat ve *M. communis* ekstresi ile etakridin laktat kombinasyonu günlük uygulanmıştır. Oluşturulan ilk yara kendi haline bırakılarak doğal iyileşme süreci yönünden değerlendirilmiştir ki bu grup kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma sonunda anestezi altında ilgili bölgelerden deri biyopsileri alınarak histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemler (CD31) kullanılarak yara iyileşmesi prosesi karşılaştırılmıştır. Makroskobik olarak her yara boyutunun kendi içerisinde zamana (1. günden 21. güne kadar olan süre) göre değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) ve ilk günden itibaren en hızlı yara boyutu küçülmesi MCE (*M. communis* ekstresi) grubunda gözlenirken en yavaş küçülme EL (etakridin laktat) grubunda gözlenmiştir. Mikroskobik olarak lezyonların değerlendirilmesinde epitelizasyon, yangı alanı ve damarlaşma gibi 3 önemli değişiklik analiz edilmiştir. Sonuç olarak sadece *M. communis* uygulanan hayvanlarda, *M. communis* ile birlikte etakridin laktat, sadece etakridin laktat ve kontrol gruplarına göre doğal fizyolojik süreçlerle uyumlu olarak yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: yara, *Myrtus communis* ekstresi, etakridin laktat, rat, deri

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF *MYRTUS COMMUNIS* L. 1753 EXTRACT ON FULL-THICKNESS SKIN DEFECTS IN RATS

The aim of this study is to compare the therapeutic efficacy of *Myrtus communis* extract and the effects of ethacridine lactate solution on wound healing on the defect that will cover the full skin thickness on the dorsal skin of rats experimentally. In this study, by complying with the conditions of asepsis and antisepsis under anesthesia; Defects were created by incising 4 pieces of skin with a full layer of 1 cm in diameter with the help of a sterile scalpel in the dorsum of 12 rats, and a combination of *M. communis* extract, ethacridine lactate, and *M. communis* extract and ethacridine lactate was applied daily to these defects. The first wound created was left alone and evaluated in terms of the natural healing process, which formed the control group. At the end of the study, skin biopsies were taken from the relevant regions under anesthesia and the wound healing process was compared using histopathological and immunohistochemical methods (CD31). Macroscopically, the changes in each wound size within itself according to time (from day 1 to day 21) were found to be statistically significant ($p < 0.05$) and the fastest wound size reduction was observed in the MCE (*M. communis* extract) group from the first day, while the slowest reduction was observed in the EL (ethacridine lactate) group. In the evaluation of lesions microscopically, 3 important changes such as epithelialization, area of inflammation and vascularization were analyzed. As a result, it was observed that in animals treated with *M. communis* only, wound healing occurred faster in accordance with natural physiological processes compared to *M. communis* with ethacridine lactate, only ethacridine lactate and control groups.

Keywords: wound, *Myrtus communis* extract, ethacridine lactate, rat, skin

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca düşüncelerime her zaman önem veren, destek olan, bilgisini, hayat tecrübelerini ve mesleki deneyimlerini bütün içtenliğiyle benimle paylaşan danışmanım Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN'a,

Bilgi ve destekleriyle yanımda olan çok değerli hocam Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ'a ve tecrübelerinden faydalandığım çok kıymetli Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Musa KORKMAZ'a, tez çalışmamın tüm aşamalarında büyük bir özveriyle bana destek ve yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖRÜCÜ'ye ve Arş. Grv. Yusuf KOÇ'a,

Tez çalışmamın histopatolojik incelemelerinde değerli zamanını ayıran Doç. Dr. Mehmet Fatih BOZKURT'a, tez çalışmamın projesinde görev alan Prof. Dr. İbrahim KILIÇ'a,

Tezimin deneysel aşamasında yardımlarından dolayı Vet. Hek. Abdülkadir ÇAKIR'a, Vet. Hek. Emin Doğukan ÖZTÜRK'e, Vet. Hek. Aslıhan ÖZDİL'e, Vet. Hek. Beyza Gül ERDOĞAN'a, Vet. Hek. Rabia İrem ALAYBEYOĞLU'na Vet. Hek. Emre KAYA'ya, Vet. Hek. Aya SHALABI'ye,

Ayrıca tez çalışmamın tüm aşamalarında olan yardımlarından ve desteklerinden dolayı sevgili Vet. Hek. Sercan Hüseyin BAYENDUR'a,

Bugünlere gelmemde bana olan inanç ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşime,

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde finansal destek veren Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Başkanlığı (AKÜ BAPK)'na teşekkür ediyorum.

Saygılarımla

Melike Nur ÖLÇÜCÜOĞLU

Afyonkarahisar

2023

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
ÇİZELGELER	viii
RESİMLER	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Derinin Yapısı	3
1.2. Yara	6
1.3. Doku kayıplı yara (Tam katmanlı deri defekti)	8
1.4. Yara İyileşmesi	9
1.5. Yara İyileşme Evreleri	10
1.5.1. Yangı (Hemostaz/İnflamatuvar) Evresi	10
1.5.2. Yıkımlanma (Debridman) Evresi	12
1.5.3. Onarım (Proliferasyon) Evresi	13
1.5.4. Olgunlaşma (Maturasyon) ve Yeniden Şekillenme Evresi	16
1.6. Yara Yönetimi	20
1.6.1. Yara Lavajı	21
1.6.2. Debriman	22
1.6.3. Yaranın Kapatılması	22
1.6.4. Açık Yara Yönetimi	23
1.6.5. Negatif Basıncılı Yara Tedavisi	24
1.6.6. Cerrahi Teknikler	25
1.7. Lokal Antimikrobiyaller ve Antibiyotikler	26
1.8. Yara Tedavisinde Bitkisel Ajanların Kullanımı	26
1.9. Myrtus communis L.1753 Ekstresi	27
1.10. Etakridin Laktat	28
2. MATERYAL ve METOT	30

2.1. Deney Hayvanları	30
2.2. Murt Ekstresinin Hazırlanması	30
2.3. Etakridin Laktat Hazırlanması	31
2.4. Grupların Oluşturulması	31
2.5. Ratlarda Deri Defekti Oluşturulması	31
2.6. Yara Bölgesine Ajan Uygulanması ve Takibi	32
2.7. Patolojik İncelemeler	34
2.7.1. Histopatolojik Yöntem	34
2.7.2. İmmunohistokimyasal Yöntem	35
2.8. İstatistiksel Analizler	35
2.8.1. Makroskobik Bulguların İstatistiksel Analizi	35
2.8.2. Mikroskobik Bulguların İstatistiksel Analizi	36
3. BULGULAR	37
3.1. Makroskobik Bulgular	37
3.2. Mikroskobik Bulgular	41
3.2.1. Histopatolojik Bulgular	41
3.2.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	47
4. TARTIŞMA	51
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
6. KAYNAKLAR	55
7. EKLER	59
7.1. Tüm Ratlara Ait Kısa ve Uzun Dönem Makroskobik Yara Değişimleri	59

SİMGELER ve KISALTMALAR

%: Yüzde

μm^2 : Mikrometre kare

$^{\circ}\text{C}$: Santigrad derece

ANOVA: Analysis of Variance (Varyans analizi)

CD31: Cluster of Differentiation-31 (Farklılaşma kümesi-31)

CFU: Bakteriler gram dokuda 105 koloni oluşturan birim

cm: Santimetre

dl: Desilitre

DNA: Deoksiribonükleik asit

EL: Etakridin Laktat

g: Gram

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HE: Hematoksilen Eozin

HIF-1 α : Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa

IL-10: İnterlökin 10

K: Kontrol

kg: Kilogram

l: Litre

MC: Myrtucommulone

MCE: *Myrtus communis* L.1753 Ekstresi

MCE+EL: *Myrtus communis* L.1753 Ekstresi ve Etakridin Laktat

mg: Mikrogram

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm Hg: milimetre civa

mm² : Milimetre kare

NIH: National Institutes of Health (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü)

p: İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi

PBS: Phosphate buffered saline (fosfat tamponlu salin)

PRP: Platelet Rich Plasma (Plateletten Zengin Plazma)

NPWT: Negative Pressure Wound Therapy (Negatif basınçlı yara tedavisi)

pH: Potansiyel hidrojen

pO₂: Parsiyel oksijen basıncı

RNA: Ribonükleik asit

SS: Standart sapma

S-MC: Semimyrtyucommulone

VAC: Vacuum assisted closure (Vakum yardımcı kapatma)

VEGF: Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

α : Alfa

β : Beta

ŞEKİLLER

	SAYFA
Şekil 2.1. Deneyde oluşturulacak yara lokalizasyon yerleri	33
Şekil 3.1. Yara boyutunun zamana göre makroskopik değişimi	40
Şekil 3.2. Histopatolojik epitelizasyon alan ölçümleri	42
Şekil 3.3. İnflamasyon alan ölçümleri	44
Şekil 3.4. Damarlaşma ölçümleri	47



ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 1.1. Derinin görevleri	4
Çizelge 1.2. Yaraların sınıflandırılması	7
Çizelge 1.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	17
Çizelge 3.1. Yara boyutunun zamana göre makroskopik değişimi	39
Çizelge 3.2. Histopatolojik epitelizasyon açıklığı ölçümleri	41
Çizelge 3.3. Histopatolojik yangısal reaksiyon alanı ölçümleri	43
Çizelge 3.4. Damarlaşma ölçümleri	47



RESİMLER

	SAYFA
Resim 1.1. Derinin yapısı	3
Resim 1.2. Epidermisin hücresel yapısı	6
Resim 2.1. Ratlarda deri defekti oluşturulması	32
Resim 2.2. Ratlarda deri defekti sonrası oluşan yara bölgelerine ajan uygulanması	33
Resim 3.1. Makroskopik görünüm	37
Resim 3.2. Üç numaralı ratın 1., 4.,7. ve 10. gün yara görüntüleri (Grup I)	38
Resim 3.3. On bir numaralı ratın 1., 4.,7., 10., 13., 16., 19. ve 21. gün yara görüntüleri (Grup II)	38
Resim 3.4. Yaraların 10.gün HE histopatolojisinin mikroskopik görünümü. Bar= gerçek uzunluk	45
Resim 3.5. Yaraların 21.gün HE histopatolojisinin mikroskopik görünümü. Bar= gerçek uzunluk	46
Resim 3.6. Yangı bölgesindeki immunohistokimyasal CD31 ile gösterilen damarlaşmanın 21.gündeki mikroskopik görünümü	48
Resim 3.7. Yangı bölgesindeki immunohistokimyasal CD31 ile gösterilen damarlaşmanın 21.gündeki mikroskopik görünümü	49

1. GİRİŞ

Yaralar, iyileşme süreçleri ve bu süreçte karşılaşılan komplikasyonlar, veteriner hekimliğinin halen önemli bir sorunudur. Yaralar, cerrahinin temelidir ve tüm cerrahlar, dokuların yaralanmaya karşı nasıl tepki verdiğini bilmelidir. Cerrahi veya travmatik nedenlerle şekillenebilirler. Travmatik durumlar kesik yaraları, sivri cisim yaraları, yırtık yaraları, ezik yaraları ve açık yaralara neden olabilir. Keskin bir araç, yumuşak dokular üzerinde, basınç, sürtünme ve batma kuvvetleri etkisiyle yara oluşturur. Evcil hayvanlarda görülen yaralanmalara teneke, bıçak, balta gibi kesici-delici aletler sebep olabildiği gibi, diğer hayvanlar tarafından maruz kaldıkları boynuz darbeleri veya çiftle atma sırasında keskin nal uçlarının oluşturduğu travmatik yaralara da rastlanır.

Hayvanların kendi arasındaki kavgaları sırasında veya insan müdahalesi sonucunda da yaralanmalar gözlenmektedir (Kizer, 1979). Trafik kazaları da yaralanmaların veya ölümcül kazaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Rochlitz, 2004a). Hayvanların yaralanması sadece hayvanın refahını ve yaşam tarzını değil, aynı zamanda hayvan sahibinin tutum ve davranışını da etkilemektedir. Trafik kazası geçiren hayvanlar daha agresif, dışarıya daha az çıkar, arabalardan ve yoldan daha çok korkar hale gelirken, hayvanların sahipleri de hayvanlarının sokağa çıkması konusunda daha sınırlayıcı davranmakta, bu da hayvanın psikolojisine olumsuz yönde etki etmektedir. Öte yandan hayvan sahipleri sağaltım ücretlerini karşılamakta düşük profil sergilerken, ruhsal yönden baskı altında kaldıkları da bildirilmiştir (Rochlitz, 2004b).

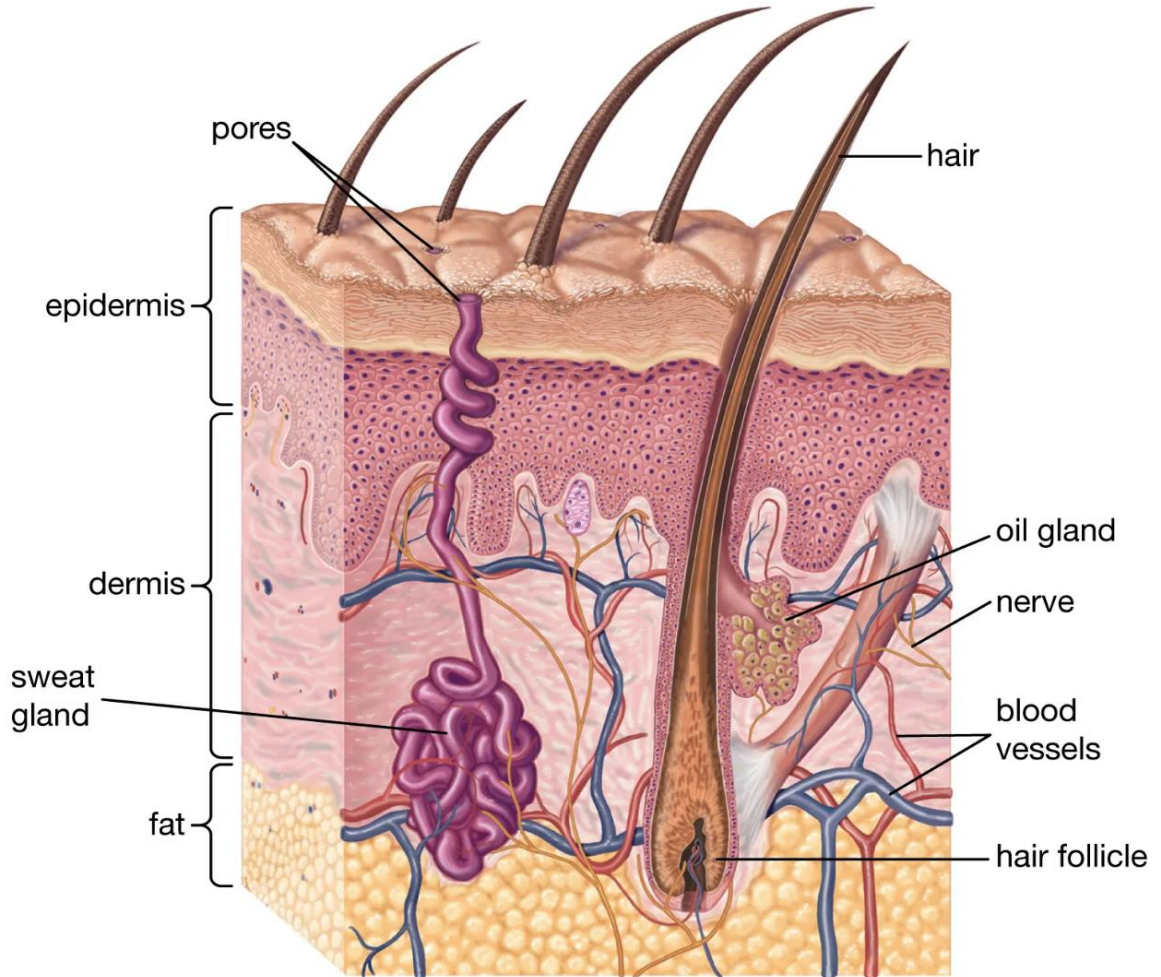
Hayvanlar arasındaki kavgalar sonucu dokularda çok parçalı yırtıklar, ezilme veya çekip koparma yarası karakterindeki travmatik lezyonlar ısırık yarası olarak nitelendirilir. Kedi, köpek ısırma yaraları, sivri cisim yarasına benzerlik gösterir ve ağrılı, şişkin hatta kanamalı olabilir. Şiddetli ısırıklar deri altı dokuların ezilmesine, avülsiyonuna ve devitalizasyonuna sebep olur. Isırığın trakea, özefagus sahasında, torasik bölgede, abdominal bölgede iç organlara nüfuz edecek şekilde konumlanması yaşamı tehdit eden tablolarda sonuçlanır. Yara sağaltımında çok çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir.

Murt ağacı ekstresi daha önce geleneksel olarak dezenfektan, analjezik, antiseptik ve hipoglisemik ajan olarak kullanılmıştır. Halk hekimliğinde ise yaprakları ve meyveleri kaynatılarak özü çıkartılıp tüketildiği belirtilmiştir. Genellikle iştah açıcı olarak, mide ülserlerinde, antihelmentik ve harici olarak yara iyileşmelerinde, antimikrobiyel olarak da kullanılmış ve halen daha öksürükte, hipoglisemide ve ağız hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Murt ağacı ekstresinin bazı gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Micrococcus luteus*, *Listeria monocytogenes*) ve bazı gram negatif (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* ve *Campylobacter jejuni*) bakteriler üzerine etkisi değerlendirilmiştir ve bahsi geçen tüm bakterilere (*C.jejuni* hariç) karşı bakteriyostatik etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Mersin esansiyel yağında bakteriyel hücre zarının lipidlerinin içine nüfuz ederek hücre yapısını bozan özellikleri bulunan hidrofobik yapılar olduğu bildirilmiştir (Baytop, 1984; Elfallah vd., 1984; Duke, 1988; Twaij vd., 1989; Oğur, 1994; Özek vd., 2000; Mansouri vd., 2001; Owlia vd., 2009).

Etakridin laktat eski yıllardan beri yara enfeksiyonunu kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan topikal antiseptik ajanlardandır. En sık kullanımı, %0,1'lik solüsyon içerisinde kullanılmasıdır. Birçok bakteri türü üzerine bakterisit etki gösteren bir antibakteriyeldir (Ziğetek vd., 2020; Alhbou, 2020).

1.1. Derinin Yapısı

Latince integument olarak adlandırılan deri, çatı anlamına gelir. Vücudun en büyük organı olan deri; birçok salgı bezi, sinir ve damar içerir. Deri vücudun ventral ve medialinde en ince iken dorsal ve lateralinde ise en kalın yapıdadır. Dışta embriyonik ektodermden köken alan epitelyum (epidermis) ve altında mezenşimal kökenli dermis (corium) ve bağlantılı adneksadan oluşur (Resim 1.1). Bazı kaynaklara göre bağlantılı adneksa hipodermis (subdermis, subkutan) olarak adlandırılır ve deri altındaki fasia veya kas tabakasına tutunmasında rol oynar (Demirkan 2012; Gültekin, 2015; Fossum, 2017; Soykan 2020). Deri çok fonksiyonlu bir organdır (Çizelge 1.1).



© Encyclopædia Britannica, Inc.

Resim 1.1. Derinin yapısı. (İnt. Kyn. 1).

Çizelge 1.1. Derinin Görevleri (Demirkan 2012; Miller vd., 2013; Lucich vd. 2018; Soykan 2020; Zhou vd. 2022).

Çevresel bariyer	* Difüzyon bariyeri (su, elektrolit ve makromoleküllerin kaybına karşı) * Metabolik bariyer (dış ortamdaki kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik zararlı ajanların iç ortama girişinden korunması)
Isı düzenleme	* Kan akımı regülasyonu * Kıl ve kürk * Terleme
İmmünolojik yanıt	* Langerhans hücresi * Keratinositler * Lenfositler (Kutanöz neoplazmaların ve kalıcı enfeksiyonların gelişimine karşı koruma sağlayan bir immün gözetim yeteneği)
Mekanik destek	Yapısı ve esnekliği, şekil ve form
Nörosensör organ	Merkel hücreleri (Dokunma, basınç, ağrı, kaşıntı, ısı ve soğuk için birincil duyu organı)
Endokrin işlev	Vitamin D sentezi
Salgı	Ter, yağ bezleri
Metabolizma	* Keratin * Kollajen * Melanin * Lipid * Karbonhidrat * Solunum * Ksenobiotiklerin biyotransformasyonu

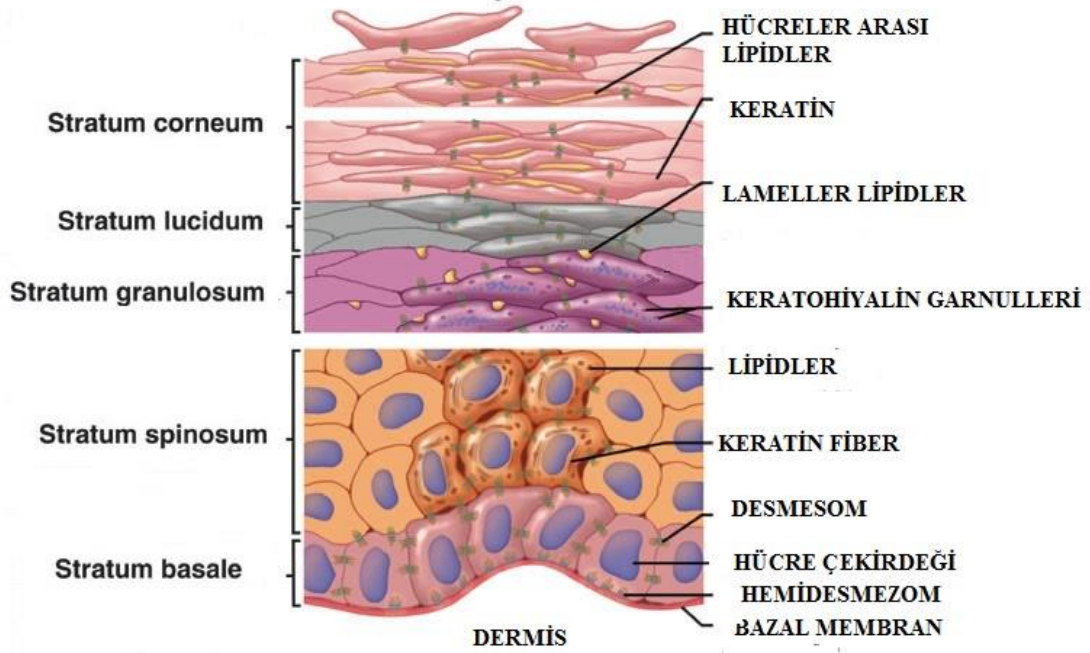
Çizelge 1.1. Devam.

Pigmentasyon	* Deri ve tüy renginin belirlenmesi
	* Güneş radyasyonundan kaynaklanan hasarın önlenmesi (Melanin oluşumu, vaskülarite ve keratinizasyon)
Antimikrobiyal ve antifungal etki	* Lipidler
	* Organik asitler
	* Lizozimler
	* Antimikrobiyal peptidler

Koruyucu olan epidermis özellikle çok kıllı alanlarda ince, daha az kıllı bölgelerde biraz daha kalındır. En kalın olduğu bölgeler keratinize olduğu burun ve taban yastıklarıdır. Avasküler olan epidermis, daha derin katmanlara nüfuz eden sıvılar ve dermal kapıllar damarlardan beslenir. Çoğalma, farklılaşma ve keratinizasyon derinin bu katında gerçekleşir. Stratum (str) basale, str.spinosum ve str.korneum olarak üç tabakadan oluşur. Ek olarak str.granulosum ve str.lucidum'da da keratinosit hücreler bulunur. Str.germativum olarak adlandırılan stratum basale ve str. spinosum, epidermin üremeden sorumlu mitotik hücrelerini (keratinositleri) içerir. Melanosit, Merkel hücreleri ve Langerhans hücreleri non-keratinosit hücrelerdir ve epidermis katında bulunurlar (Demirkan 2012; Gültekin, 2015; Fossum, 2017; Lucich vd. 2018; Soykan 2020).

Daha kalın olan ve beslendiği, desteklediği epidermin altını kaplayan dermis (corium), derinin kapıllar ve lenfatik ağlarını, sinirlerini, kıl foliküllerini, salgı bezlerini ve düz kas liflerini yapısında bulundurken kollajen, glikozaminoglikanlar, elastik lifler açısından da zengin bir ortam içerir. Fibroblastlar, makrofajlar, plazma hücreleri ve mast hücrelerinin bulunduğu dermis, yüzlek str. papillare ve derin str.reticulare katmanlarından oluşur. Stratum papillare, retiküler ve elastik liflerden örülmüş yoğun kollajenden oluşurken, Stratum retikulare ise bazı hücrelerle birlikte daha yoğun ve kalın kollajenlerden şekillenmiştir (Gültekin, 2015; Fossum, 2017; Lucich vd. 2018).

Dermis altındaki subcutis (hipodermis) ile diğer kas ve dokulara bağlanır (Gültekin, 2015; Fossum, 2017). Epidermis katı hücreli ve dinamik bir yapıya sahip sürekli mitozun olduğu bir tabakadır. Aynı zamanda yara iyileşmesinde epitelizasyon ve hücre göçünün gerçekleştiği bir platformdur (Resim 1.2).



Resim 1.2. Epidermin hücreli yapısı. (İnt. Kyn. 2).

1.2. Yara

Dış etkenlere (mekanik, kimyasal, radyasyon veya bunların kombinasyonu), hastalıklara veya cerrahi müdahalelere bağlı olarak canlı dokunun normal anatomik yapısının ve fonksiyonunun bozulması olarak tanımlanır. Yara, derinin epitel bütünlüğündeki basit bir yırtılma şeklinde veya tendon, kas, damar, sinir, parankimal organ ve hatta kemik gibi diğer yapıları da etkileyip zarar verebilecek kadar derin şekilde de olabilir (Baktır, 2019; Alhbou, 2020; Parlar Köprülü vd., 2022).

Ezilme, burkulma, küt travma veya çıkık gibi sebeplerle oluşan cilt/mukoza bütünlüğünün tamamıyla bozulmadığı yaralara “kapalı yaralar” adı verilirken doku bütünlüğünün bozulmuş olduğu kesik, batma, delinme gibi nedenlerle oluşan yaralara “açık yaralar” denir. Uzun süre yatan hastalarda bası sonucu oluşan dekübit yaraları zamanla açık yaralara dönüşebilir (Baktır, 2019; Alhbou, 2020).

Çizelge 1.2. Yaraların sınıflandırılması (Fossum, 2017; Alhbou, 2020).

Deri bütünlüğüne göre	Açık	Kontaminasyon derecesine göre; • Temiz • Temiz kontamine • Kontamine • Kirli ve enfekte
	Kapalı	Doku bütünlüğü bozulmamış
Derinliğine göre	Yüzeysel	Subcutis dokularda herhangi bir yıkımlanma olmaksızın epidermis ve dermisin hasar aldığı yaralar (sıyrık vb.) Bölgede kapillar kanama, ağrı ve kızarıklık görülür
	Derin	Deri altı dokularla birlikte organların da etkilendiği yaralar
Yaranın oluşma zamanına göre	Akut	Akut travma veya cerrahi işlem sonrası şekillenir İyileşme genellikle kaliteli skar dokusu ile şekillenir ve süresi 2-4 hafta arasında değişir • Kontüzyon (Ezilme) • Abrazyon (Sıyrık) • Laserasyon (Yırtılma) • Penetran yara (Batma, delinme, silah yaralanması, hayvan ısırması, böcek sokması) • Yanıklar (Kimyasal, fiziksel)
		Cerrahi yaralar (Ensizyon)

Çizelge 1.2. Devam

Yaranın oluşma zamanına göre	Normal fizyolojik iyileşme süreci dışında yavaş iyileşen yaralar	
	Kronik	• Basınç yaraları • Diyabetik yaralar • Arteriyal ülserler (Periferik damar hasarı) • Venöz ülserler (Kronik venöz yetmezlik, kalp yetmezliği)

1.3. Doku kayıplı yara (Tam katmanlı deri defekti)

Yaralanma, yanıklar, onkolojik ekstirpasyon veya diğer travmalar ve diabetes mellitus gibi kronik hastalıklardan kaynaklanan tam kat deri defektleri ve iyileşmeyen ülserler, çözülmesi zor olan önemli klinik problemlerdendir (Wang vd. 2013; Lucich vd. 2018). Yaralanma sonrası yüksek antibakteriyel aktivite ve anjiyogenez, yara iyileşme süreci için kritik öneme sahiptir (Zhou vd. 2022).

Tam kalınlıkta deri defekti; deri dokusunun tüm katmanlarını içeren fasya ve kaslara kadar olan deri bölümünün birlikte total olarak kaybıdır. Bu doku defekti bölümü epidermis, dermis ve subkutan yağı içerir (Lin vd., 2013; Wang vd., 2013; Aydın vd., 2015)

Deneyisel eksizyonel tam kat yara modelleri in vivo cerrahi açık yara modelleri arasında yer alır (Aydın vd. 2015). Bu şekildeki yaralarda reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, skar oluşumu, kontraksiyon ve anjiyogenezis oluşumu dahil olmak üzere yara iyileşmesinde yer alan mekanizmaların en geniş şekilde değerlendirilmesine izin verir böylece immünohistokimya ve moleküler yöntemlerle iyileşme analiz edilebilir. Ayrıca bu defektlerde, ilaçların doğrudan yara yatağına uygulanmasına izin vererek yeni farmakolojik veya gen temelli müdahalelerin değerlendirilmesine olanak tanınır (Galiano vd. 2004; Reid vd. 2004).

1.4. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, kazara veya kasıtlı olarak meydana gelen travmalardan sonra derinin bütünlüğünü korumak için cilt ve diğer yumuşak dokulardaki yaralanmayı takip eden önemli bir fizyolojik onarım sürecidir. Temel olarak bir bağ dokusu tepkisidir ve iyileşmenin nihai amacı, yaralanma bölgesinde benzer yapıya sahip olan ve vücuda koruma sağlayan doku üretimidir. Yaralanma veya ensizyondan hemen sonra, yara iyileşmesi başlar. Yara iyileşmesinin ilk aşamaları, daha sonra skar oluşturmak üzere yeniden modellenen kollajen ve diğer hücre dışı matrisin sentezini takip eden akut bir yangı (inflamatuvar faz) evresini içerir (Shetty vd. 2008; Fossum, 2017; Lux, 2022; Parlar Köprülü vd. 2022).

Deride oluşan herhangi bir kısmi yara sonucu (epidermis ve kısmen de dermiste kayıp söz konusu olduğunda) reepitelizasyon kıl follikülleri, ter ve yağ bezleri vasıtasıyla sağlanır. Çünkü bu oluşumların canlılığı yüzey oluşmasına katkısıyla devam eder. Ancak tüm deri katlarının kaybı olan bir yarada ise epitelizasyon yara kenarlarında başlayarak merkeze doğru devam ederek iyileşme meydana gelir (Demirkan, 2012).

Kutanöz yara onarımı, hasarlı dokunun bütünlüğünü oluşturan olayların düzenli bir şekilde ilerlemesinden oluşur. Yara iyileşme sürecinde, hasarlı dokunun patojenler tarafından istila edilmesini önlemek ve hasarlı dokuyu kısmen veya tamamen yeniden oluşturmak için esastır. Enflamasyonun baskın olduğu erken bir aşamadan başlayarak granülasyon dokusu oluşumu ve epitelyal yara kapanması sağlandıktan sonra skarın yeniden şekillenmesine yol açan farklı iyileşme evreleri tanınır (Gupta vd., 2008).

Yara iyileşmesi; yaş, yara özellikleri, eşlik eden hastalık, beslenme ve hijyen gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Normal iyileşme süreci, iyileşme yolundaki herhangi bir adımda türe özgü olarak ve hem internal (sistemik) hem de eksternal (çevresel) olarak çeşitli faktörler tarafından engellenebilir. Aşırı yara iyileşmesi (hipertrofik skar ve keloid)

veya kronik yara (ülser), fizyolojik yara iyileşme süreçlerinin bozulduğunun göstergesidir. Bozulmuş yara iyileşmesi, diyabet, bağışıklık bozuklukları, iskemi ve venöz staz ile ilişkili patolojik durumların ve yanık, donma ve ateşli silah yaralanmaları gibi yaralanmaların bir sonucu olabilir (Gupta vd., 2008; Fossum, 2017; Lux, 2022; Parlar Köprülü vd., 2022).

Diyabetik yaralarla ilişkili anormallikler arasında uzamış enflamasyon, bozulmuş neovaskülarizasyon, azalmış kollajen sentezi, artmış proteaz seviyeleri ve kusurlu makrofaj fonksiyonu yer alır. Ayrıca diyabetik yaralar, bozulmuş granülositik fonksiyon ve kemotaksis nedeniyle enfeksiyona yatkındır (Gupta vd., 2008).

1.5. Yara İyileşme Evreleri

Normal yara iyileşmesi, yangı (hemostaz/inflamatuvar) evresi, yıkımlanma (debridman) evresi, onarım (proliferasyon) evresi ile olgunlaşma ve yeniden şekillenme (remodelling) evresi dahil olmak üzere ardışık ve örtüşen 4 evreyi içerir. Birkaç evresi örtüşen zaman içerisinde eşzamanlı olarak meydana gelen yara iyileşmesi dinamik bir süreçtir. Yangı ve debridmanın baskın olduğu ve yaraların kayda değer güç kazanmadığı ilk 3 ila 5 gün, iyileşmenin duraklama safhasıdır (Pekbilir. 1990; Monaco ve Lawrence 2003; Nayak vd., 2009; Fossum, 2017; Öztaş, 2021; Parlar Köprülü vd., 2022; Lux, 2022; Zhou vd., 2022).

1.5.1. Yangı (Hemostaz/İnflamatuvar) Evresi

Koruyucu bir doku tepkisi olan yangı, hasar sonrasında başlar. Vasküler permeabilite artışı, fibrin depolanması, dolaşımsal hücrelerin kemotaksisi, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınması ile hücre aktivasyonu (makrofaj, nötrofil, lenfosit ve fibroblastlar) bu evrede gerçekleşir (Pekbilir, 1990; Fossum, 2017; Lux, 2022).

Tüm önemli travmalar vasküler bir yaralanma yaratır ve böylece hemostaz oluşturan moleküler ve hücrel tepkileri başlatır. Hemostaz gerçekleşmediği takdirde iyileşme süreci devam edemez. Hemostaz için başlıca katkıda bulunanlar arasında vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma basamaklarından kaynaklanan fibrin birikimi bulunur. Kanama yaralanmadan hemen sonra yaraları temizler ve doldurur. Kan damarları kanamayı sınırlandırmak için 5 ila 10 dakikalığına daralır sonra genişler ve yara içine fibrinojen ve pıhtılaşma öğeleri sızdırır. Histamin, bradikinin, serotonin ve katekolaminler gibi vazoaaktif bileşikler, hasarlı hücrelerden salınarak geçici bir vazokonstriksiyona ve ardından sıvıların ve hücrelerin yaralanmanın ekstrasvasküler bölgesine geçmesine izin vermek için vazodilatasyona neden olur. Eksternal koagülasyon mekanizması, hasarlı hücrelerden salınan tromboplastin ile aktive olur. Trombositler serotonin, tromboksan A2 ve fibrinojen, fibronektin ve Von Willebrand-faktör VIII kompleksi gibi koheziv (yapışkan) proteinleri serbest bırakır; bunlar, lokal trombin ile birlikte daha fazla trombosit agregasyonunu uyarak trombosit tıkaçına yol açar. Trombosit agregasyonu ve kan koagülasyonu hemostazı sağlayan bir pıhtı oluşturur ve hücre migrasyonu için iskelet sağlar. Trombositler aynı zamanda potent kemoatraktanlar ve yara iyileşmesinin ileri evrelerinde gerekli olan büyüme faktörlerini (epidermal, trombosit kaynaklı, dönüştürücü büyüme faktörleri α ve β) salar. Fibrinojenin trombin tarafından fibrine dönüştürülmesi, bir fibrin pıhtısı oluşmasına neden olur. Fibrin pıhtısı hemostaz, mikroorganizmalara karşı bir bariyer ve hücre bağlanması için bir matriks yapı iskelesi sağlar ve büyüme faktörlerinin rezervuarı olarak hizmet eder. Fibrin ve plazma transudatlar yaraları doldurur ve lenf damarlarını tıkayarak yangıyı lokalize edip, yara kenarlarını birbirine yapıştırır. Pıhtı içindeki fibronektin dimerleri, etkinleşen faktör XIII'ün varlığında fibrin ve kendi aralarında kovalent çapraz bağ oluşturarak geçici bir ekstrasellüler matriks oluşturur. Bu kan pıhtısı oluşumu yaranın kenarlarını stabilize eder ve yaraya sınırlı bir kuvvet sağlar. Kan pıhtısı kurduğunda oluşan yara kabukları yarayı dış ortamdan ve kontaminasyondan korur, yara bölgesinden daha fazla kanama olmasını engelleyerek sıvı ve elektrolit kaybını önler, daha fazla ve kabuk yüzeyinin altında iyileşmenin ilerlemesine olanak sağlar (Monaco ve Lawrence, 2003; Fossum, 2017; Lux, 2022).

Trombositler, mast hücreleri ve makrofajlar gibi yangı evresi hücreleri iyileşmenin proliferatif evresini başlatan ve sürdüren büyüme faktörlerini veya sitokinleri salgılar. Yangı mediatörleri (histamin, serotonin, proteolitik enzimler, kininler, prostaglandinler, komplement, lizozomal enzimler, tromboksan ve büyüme faktörleri) yaralanmanın hemen akabinde başlayan ve ortalama 5 gün süren bir yangıya neden olur. Kan damarlarından yaraya sızan akyuvarlar debridman evresini başlatırlar (Fossum, 2017).

1.5.2. Yıkımlanma (Debridman) Evresi

Hücrel artıkların ve yaralanmış doku parçalarının ortadan kaldırılması yara iyileşmesinin esasını oluşturur. Yıkımlanma (debridman) evresinde yara üzerinde akyuvarlar, ölü doku ve yara sıvılarından oluşan bir eksudat oluşur. Bu evrede lökosit ve makrofajların aktivitesi, litik enzimlerin aktivitesi ve temel yapılarda fiziksel değişiklikler meydana gelir (Pekbilir, 1990; Fossum, 2017).

Kemoatraktanlar nötrofil ve monositlerin (sırasıyla yara oluşumundan yaklaşık 6 ve 12 saat sonra) yaralarda belirmesini teşvik eder ve debridmanı başlatır. Böylece enfeksiyondan korunur ve organizmalarla atıkları fagosit eder. Dejenere olan nötrofiller, bakterilerin, ekstrasellüler artıkların ve nekrotik materyalin bozulmasını kolaylaştıran enzimler ve toksik oksijen ürünleri salgılar ve monositleri uyarır. Monositler yara iyileşmesi için gerekliken nötrofiller yara iyileşmesi için gerekli değildir. Monositler doku oluşumu ve yeniden şekillendirilmesine yardımcı olan büyüme faktörlerini sentezler. Nötrofiller dejenere olurken monositleri uyarır. Yaralardaki monositler 24 ila 48 saat içinde makrofajlara dönüşür. Doku makrofajları, sonraki yara iyileşme aşamalarında baskın hücre tipidir ve yabancı madde veya bakterilerin kalıcılığı, kronik enflamasyonun bir özelliği olan makrofajların çoğalmasına neden olur. Makrofajlar kollajen salgılayarak nekrotik doku, bakteri ve yabancı maddeleri fagosit ederek uzaklaştırır. Aynı zamanda kemotaktik ve büyüme faktörlerini salgılayan makrofajlar sayesinde granülasyon dokusu oluşumu başlar. Büyüme faktörleri granülasyon dokusu oluşumunu başlatır, sürdürür ve koordine ederken; kemotaktik faktörler makrofajları hasarlı dokuya yönlendirir.

Trombositler fibroblastik aktivite için önemli büyüme faktörleri salar. Lenfositler, nötrofil ve makrofajlara göre yıkımlanma evresinde daha geç ortaya çıkar. Diğer hücrelerin migrasyonu ve protein sentezini uyarabilen veya durdurabilen faktörler salgılar. Böylece genellikle doku onarımının hızını ve niteliğini iyileştirirler. Sağlıklı bir yara yatağında, hemostaz ve inflamatuvar evrenin tamamlanması için ortalama süre 72 saattir. Yaranın kontamine olması halinde, nötrofillerin bölgede kalma süresinde uzama ve yara iyileşmesinde gecikme görülür (Fossum, 2017; Lux, 2022).

1.5.3. Onarım (Proliferasyon) Evresi

Onarım evresi, anjiyogenez, kollajen birikimi, granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterize edilir. Bu onarım evresinde kapillar proliferasyon, fibrin rezorbsiyonu, fibroblast proliferasyonu, mukopolisakkarit ve kollajen artışı, gerilme ve dayanım gücünde hızlı artış gözlenir (Pekbilir, 1990; Nayak vd., 2009).

Anjiyogenezde, endotel hücrelerinden yeni kan damarları gelişir. Fibroplazi ve granülasyon dokusu oluşumunda, fibroblastlar büyür ve kollajen ve fibronektin salgılayarak yeni, geçici bir hücre dışı matris oluşturur (Nayak vd., 2009; Soykan 2020).

Onarım evresi genellikle yaralamadan 3 ila 5 gün sonra başlar. Yangı evresinden onarım evresine geçiş, yaradaki inflamatuvar hücrelerin sayısı azaldıkça gerçekleşir; ancak monositler yaranın içine göç etmeye devam edecek ve makrofajlara aktive olacaktır. Bu aşamada önemli rol oynayan fibroblastlar, endotel hücreleri ve keratinositler dahil olmak üzere üç hücre tipi vardır. Bu üç hücre tipinin çoğalmasının önemi nedeniyle, onarım aşamasına bazen çoğalma aşaması olarak da atıfta bulunulur. Makrofajlar deoksiribonükleik asit (DNA) ve fibroblast proliferasyonunu uyarır. Sitokinler fibroblastları çoğalmaları için uyarır ve yaralara göç ederler. Fibroblastlar, hücre bağlanması ve fibroblast hareketini kolaylaştıran fibronektin üretmek üzere dönüştürücü

büyüme faktörü- β tarafından uyarılır. Yaklaşık 20 mm Hg'lık bir doku oksijen içeriği ve hafif asidite, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini uyarır. Fibroblastlar çevre bağ dokusundaki farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden köken alır ve fibrin pıhtısı içindeki fibrin iplikçikleri boyunca yaralara göç eder. Bunlar kollajen, elastin ve fibröz doku olarak olgunlaşan proteoglikanları sentezleyip bırakmak için yaraları işgal eder. Kollajen biriktikçe yara fibrini kaybolur. Kollajen sentezi yara gerilim kuvvetindeki erken artışla bağlantılıdır. Yara olgunlaştıkça tip I (olgun) kollajenin tip III (olgunlaşmamış) kollajene oranında fark edilir bir artış olur. Yaralanmadan 2 ila 3 hafta sonra kollajen miktarı maksimuma ulaşır. Yaradaki kollajen içeriği arttıkça, fibroblast sayısı ve kollajen sentezinin hızı azalarak onarım aşamasının sonuna işaret eder. İyileşmenin fibroblastik süresi, yaranın yapısına bağlı olarak 2 ila 4 hafta sürer. Makrofajlar olmadığında, fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen üretimi ve kapillar iç bükülme gecikir (Fossum, 2017; Soykan 2020; Lux, 2022).

Anjiyogenezis sürecinde göç eden fibroblastların ardından kapillar damarlar yaraları işgal eder. Anjiyogenezis endotelial hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonunu uyararak ekstrasellüler matriksin sitokinlerle etkileşimine dayanan komplekstir. Bazal fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü spesifik anjiyogenik faktörlerdir. Yeni kapillar damarlar yaralardaki oksijen basıncını arttırarak fibroplaziyi iyileştirir. Kan yeni kapillar damarlarda akmaya başladıkça bitişik mezenşimal hücrelerdeki mitotik faaliyet de artar. Yeni kapillar damarlar, fibroblastlar ve fibröz dokunun birleşimi parlak kırmızı etsi granülasyon dokusunu yaralanmadan 3 ila 5 gün sonra oluşturur. Granülasyon dokusu, özellikle kollajen, yaranın biyomekanik gücünün gelişimi için ana bileşendir. Cerrahi açıdan bakıldığında, yaranın mekanik dayanıklılığı yaranın en önemli özelliğidir. Bir yaradaki gücün gelişimi, sağlam dokudaki kollajen içeriği ile ilgilidir. Yaralanmadan önce düşük kollajen içeriğine sahip dokuda (örneğin, gastrointestinal sistem ve diğer karın içi organ sistemleri), yaralandıktan sonra kapalı olan yaranın bağıl gücünde hızlı bir artış vardır. Yüksek kollajen içeriğine sahip dokularda (örneğin fasya, deri, tendon), bağıl kuvvetteki artış çok daha düşüktür. Biyomekanik mukavemet (gerilme mukavemeti) kesi yaralarında, ezilme yaralarında ve sekonder iyileşme görülen yaralarda ölçülebilir (Gottru, vd. 2000; Fossum, 2017; Soykan 2020).

Her yara kenarında günde 0,4-1 mm hızında oluşan granülasyon dokusu kusurları doldurur ve yarayı korur. Sağlıksız granülasyon dokusu beyazdır ve az sayıda kapillar damar, yüksek fibröz doku içeriği bulundurur. Enfeksiyona bir bariyer, epiteliyal migrasyon için bir yüzey ve yara kontraksiyonu için önemli olan özel bir fibroblast (miyofibroblast) kaynağı oluşturur. Miyofibroblastlar kasıldığında yara kontraksiyonu meydana gelir. Ayrıca epitelizasyonla kapatılmayan açık bir yaranın kontraksiyonu da miyofibroblastlar tarafından sağlanır. Kontraksiyon, granülasyon ve epitelizasyon ile eşzamanlı ancak epitelizasyondan bağımsız olarak meydana gelir (Gottru, vd. 2000; Nayak vd 2009; Fossum, 2017).

Epitelyum, harici enfeksiyon ve dahili sıvı kaybına karşı önemli bir bariyerdir. Epiteliyal onarım epiteliyal hücrelerin mobilizasyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasını içerir. Epitelizasyon kenarları iyi bir şekilde bir araya getirilmiş dikişli yaralarda, granülasyon dokusunu dolduracağı bir kusur bulunmadığından 24-48 saat içerisinde başlar. Epitelizasyon açık yaralarda ise genellikle 4-5 günde yeterli bir granülasyon yatağı oluşunca başlar. Başlangıçta yeni epitelyum yalnızca bir hücre kalınlığında ve kırıkandır ama ilave hücre katmanları oluştukça kalınlaşır. Bir bazal membran oluştuktan sonra epiteliyal hücreler dolgunlaşır, mitoz ile çoğalarak normal katmanlı, yassı epitelyum yapısını geri kazanırlar. Yeni epitelyum genellikle yaralanmadan 4 ila 5 gün sonra görülebilir. Anoksi epiteliyal migrasyon ve mitozisi engellerken, hiperbarik oksijen sağaltımı migrasyonu arttırabilir (Nayak vd 2009; Fossum, 2017; Soykan 2020).

Bu evre genel olarak fibroplazi yoluyla, granülasyon dokusunun görünümü, yeniden epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile belirgindir ve endotel hücrelerinden anjiyogenez yoluyla uygun kan desteğinin sağlanmasını, keratinositlerden yeniden epitelizasyon yoluyla bir geçirgenlik bariyerinin oluşturulmasını ve yaralı dermal dokunun güçlendirilmesini içerir (Fossum, 2017; Lux, 2022).

1.5.4. Olgunlaşma (Maturasyon) ve Yeniden Şekillenme Evresi

Olgunlaşma (maturasyon) ve yeniden şekillenme (remodeling) evresinde; yara sellülaritesi ile birlikte kapillar yapıda azalma, kollajen artışı, gerilme ve dayanma gücünde yavaş artış ve skar (nedbe) dokusunun kontraksiyonu gerçekleşir (Pekbilir, 1990; Fossum, 2017; Soykan 2020).

Yaranın kuvveti, yara iyileşmesinin olgunlaşma evresi sürecince skardaki değişimler yüzünden maksimum seviyesine gelir. Yara olgunlaşması yaralarda yeterince kollajen biriktikten sonra başlar. Bu evre yaralanmadan sonra 17 ila 20 güne tekabül eder ve yıllarca devam edebilir. Granülasyon dokusunun selülaritesi hücreler öldükçe azalır. Ekstrasellüler matriksin kollajen içeriğinde de bir azalma olur. Kollajen lifleri, yönlerindeki değişiklik ve çapraz bağlantının artmasıyla yeniden şekillenir böylece yaranın kuvvetini arttırır. Kollajen lifleri gerilim hatları boyunca yönlenir ve kalınlaşır. Tip III (olgunlaşmamış) kollajen yavaş yavaş azalır ve tip I (olgun) kollajen artar. İşlevsel olarak yönlenmemiş kollajen lifleri makrofajlar, epitelial ve endotelial hücreler ve ekstrasellüler matriks içindeki fibroblastlar tarafından salgılanan proteolitik enzimler tarafından çözünürler. Yara kuvvetindeki en hızlı kazanım, kollajenin yarada hızla biriktiği, yaralanmadan sonraki 7 ila 14 gün arasında meydana gelir. Sonrasındaki yara kuvvetindeki artış daha yavaş olur ve yaralarda normal doku kuvveti hiçbir zaman yeniden kazanılmaz; özgün kuvvetin yalnızca %80'i yeniden kazanılabilir. Fibröz dokudaki kapillar damarların sayısı azaldıkça, skar solgunlaşır. Skar aynı zamanda olgunlaşma sırasında daha az sellüler hale gelir, yassılaşır ve yumuşarlar. Kollajen sentezi ve lizis, olgunlaşan skarlarda aynı hızda olur (Monaco ve Lawrence, 2003; Fossum, 2017).

Çizelge 1.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Nedenler	Mekanizması
Yara özellikleri	
Doku	Periost, fasya, tendo ve sinir kılıfı gibi bütünlüğü bozulmamış yüzeyler granülasyon dokusunu desteklemez; bu nedenle bu yüzeyler açığa çıktıklarında daha yavaş iyileşirler. Açığa çıkartılmış kortikal kemikte fenestrasyon veya delikler açmak osteojenik veya diğer faktörlerin salınmasıyla granülasyonu iyileştirebilir.
Kan dolaşımında yetersizlik (İskemi, Hipoksi)	İyileşme hücrelere oksijen ve metabolik altyapıyı ulaştıran kan akışına bağlıdır. Travma, sıkı pansumanlar veya yara hareketi ile bozulan kan akışı iyileşmeyi yavaşlatır. Makrofajlar hipoksiye direnir ama epitelizasyon ve fibroplastik protein sentezi oksijene bağımlıdır. Kollajen sentezi 20 mm Hg parsiyel oksijen basıncı (pO ₂) gerektirir. Hiperbarik oksijen sağaltımı doku oksijenini artırır ve yara gücünün daha hızlı kazanılmasını sağlar, bu nedenle sağaltımda da kullanılabilir. Ölü bölgede sıvı birikimi, seromanın hipoksik sıvı ortamı onarıcı hücrelerin yaralara migrasyonunu engellediği için iyileşmeyi geciktirir.
Sıcaklık	Sıcaklık (30°C), yaraların oda sıcaklığında olduğundan daha hızlı ve daha büyük gerilim kuvvetiyle iyileşmelerine izin verir.
Nem	Nemli bir yara, hastanın hayati savunmalarını ve hücrelerinin teminini destekleyerek yara iyileşmesini teşvik eder.
Yara bölgesinde enfeksiyon	Toprak; antibiyotikleri, lökositleri ve antikorları engelleyen, enfeksiyon dozunu arttırıcı faktörler içerebilir.

Çizelge 1.3. Devam

Yara bölgesinde enfeksiyon	Yaranın antiseptiklere maruz bırakılması iyileşmeyi geciktirip, enfeksiyona yatkın hale getirebilir. Kontamine dokular, eğer istilacı bakteriler gram dokuda 10 ⁵ koloni oluşturan birim (CFU) ölçüsünde çoğalırsa enfekte hala gelirler. Yara enfeksiyonunun gelişimi, doku travmasının derecesi, mevcut yabancı madde miktarı, yaralanma ile sağaltım arasındaki gecikme ve hasta savunmalarının etkinliğine bağlıdır. Bakteriyal toksinler ve ilgili yangısal infiltratlar hücre nekrozuna ve vasküler tromboza neden olur. Yara eksudatları doku katmanlarını ayırabilir ve iyileşmeyi daha da geciktirebilir. Enfeksiyonun neden olduğu yangı ayrıca damar yayılımını zayıflatarak ilave nekroza yol açar.
Yara üzerinde yabancı cisim varlığı	Kir, kalıntı, dikiş ve cerrahi implantlar gibi yabancı maddeler normal yar iyileşmesi ile çatışarak yoğun yangısal tepkilere yol açabilir. Yabancı maddeleri çözündürmek için tasarlanmış enzimlerin salınması yara matriksini tahrip eder, yangı süresini uzatır ve doku onarımının fibroblastik evresini geciktirir.
Yara büyüklüğü ve çeşidi	Keskin cerrahi aletlerle yapılmış yaralar (ensizyonlar), makas, elektrobistüri veya lazerle yapılmış olanlara göre daha hızlı ve yara kenarlarında daha az nekrozla iyileşirler.
Eksternal faktörler	
Sistemik hastalıklar	Hiperadrenokortisizm, dolaşımdaki glukokortikoid fazlalığı nedeniyle yara iyileşmesini geciktirir. Diabetes mellitus'u olan hayvanların yara iyileşmesi gecikmeli olur ve yara enfeksiyonlarına yatkınlıkları vardır.

Çizelge 1.3. Devam

Yaş, beslenme bozukluğu ve hipovitaminöz	Serum protein konsantrasyonları 1,5-2 g/dl'nin altında olan hayvanlarda yara iyileşmesi gecikebilir ve yara kuvveti azalabilir.
Kemoterapi, radyoterapi ve ilaçlar (Kortikosteroid ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçları)	Bazı kemoterapötik ilaçlar (siklofosfamid, metotreksat ve doksorubisin) yara iyileşmesini engeller. Radyasyon sağaltımı doza ve uygulama zamanının yaralanma zamanına yakınlığına göre yara iyileşmesini ciddi şekilde engeller. Radyasyon kan damarı sayısını azaltır, kollajen olgunlaşmasını etkiler ve dermal fibrozun artmasına yol açar. Postoperatif 2 haftalık süreçte yara iyileşmesini etkileyeceğinden dolayı radyasyondan uzak durulması gerekir. Kortikosteroidler yara iyileşmesinin her evresini baskılar ve enfeksiyon olasılığını artırır. A vitamini ve anabolik steroidler kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini tersine çevirebilir. Antienflamatuvar ilaçlar yangıyı baskılar ama yara kuvveti üzerinde pek az etkileri vardır. Aspirin kanın pıhtılaşmasını geciktirebilir.
Hematopoetik hastalıklar	Karaciğer hastalığı pıhtılaşma faktörü eksikliklerine neden olabilir. Lösemi, trombositopeni ve anemi gibi hastalıklarda yara iyileşmesi gecikir.
Obezite	İnsanlarda postoperatif yara enfeksiyonlarının daha sık rastlanmasıyla bağlantılıdır.
Hayvan türü	Deri yaraları kedilerde köpeklerden daha hızlı iyileşir. Kedilerdeki dikişli yaralar iyileşmenin 7.gününde köpeklerdeki benzer yaraların yalnızca yarısı kadar kuvvetlidir. Kedi yaraları köpeklere göre daha çok yara kenarlarının kontraksiyonu ile iyileşirler.

Çizelge 1.3. Devam

Anestezi süresi	Kedi ve köpeklerde postoperatif yara enfeksiyonu riski anestezi süresinin uzamasıyla artar.
Üremi	Yaralanmadan itibaren 5 gün içinde üremi olmuşsa enzim sistemlerini, biyokimyasal yolları ve hücre metabolizmasını değiştirerek iyileşmeye zarar verir.
Nöropati	Sensorik nöropatiler ağrı duyumunu azaltır bu da hastayı travmaya açık hale getirir. Yara oluşumu kolaylaşır ve iyileşme gecikir (Volmer-Thole and Lobmann, 2016).
Dehidrasyon	Dehidrasyonla birlikte yara şekillendiğinde yara iyileşme süreci oksijen ve besinlerin dağılımındaki azalmadan dolayı yavaşlar. Yara iyileşmesi gecikir. Optimal iyileşmenin sağlanabilmesi için deri hidrasyonunun yeterli olması gereklidir (Ousey vd., 2016).

(Ousey vd., 2016; Volmer-Thole and Lobmann, 2016; Winkler, 2016; Fossum, 2017; Alhbou, 2020).

1.6. Yara Yönetimi

Yara yönetimindeki ilk adım, yaranın ilk değerlendirmesinden sonra hastanın stabilizasyonunun sağlanmasıdır. Yara için ilk yardım mümkün olan en kısa sürede güvenli bir şekilde yapılmalıdır. Hastanın stabilizasyonunun sağlanamaması nedeniyle yara yönetiminin ertelenmesinin gerektiği durumlarda yaralar, yara bakımı güvenli bir şekilde yapılana kadar steril pansuman ve bandajlar ile kapatılmalıdır. Aktif kanamalar direkt basınç ile kontrol altına alınabilmektedir. Şiddetli arteriyel kanamanın olduğu durumlarda turnikeler ile ilişkilendirilen nörovasküler komplikasyonlardan kaçınmak için pnömatik kompresyon manşonları kullanılmalıdır. Lokal yaraların tedavisinde ana hatlar yara lavajı, debrimanı, enfeksiyon ve yangı kontrolü ile nem dengesinin sağlanmasıdır (Winkler, 2016; Fossum, 2017; Marvel ve MacPhail, 2021).

Kronik yaralar, yeterli ve uygun bakıma rağmen iyileşmeyen yaralardır. Bu tür yaraların tedavisi zor ve sinir bozucudur. Kronik yaraları tedavi etmek için kullanılan mevcut yöntemler arasında, büyük dezavantajlara ve istenmeyen yan etkilere sahip olan debridman, irrigasyon, antibiyotikler, doku greftleri ve proteolitik enzimler yer alır (Nayak vd., 2009).

1.6.1. Yara Lavajı

Yara lavajı hem makroskobik hem de mikroskobik debrislerin uzaklaştırılması amacıyla yapılmaktadır. Yaranın irrigasyonu dokudaki bakteri yükünün azaltılarak yara komplikasyonlarının azaltılmasına katkı sağlamakla birlikte altta yatan dokuların daha iyi incelenmesini de sağlamaktadır. Yara lavajında en önemli faktör, çözeltinin toksik olmaması şartıyla irrigant türünden ziyade irrigant hacmidir. Debrisin uzaklaştırılmasını kolaylaştırmak amacıyla büyük hacimlerin kullanılması önerilmektedir. Yara lavajının etkili olabilmesi için uygun basınç altında gerçekleştirilmesi gereklidir. Yara lavajı için ideal basınç 7-8 P'dir ve bu basıncı üretebilmek için uygun teknik, 18 gauge bir iğne ile 300 mmHg'ye kadar basınçlandırılmış 1 litrelik bir sıvı torbasına uygulanan basıncı kullanmaktır. Bir diğer teknik ise 35 ml'lik bir şırınga ve 19 gauge bir iğne kullanılmasıdır. Aşırı bir lavaj basıncı debrisin daha derine ilerlemesine ve dolayısıyla zararlı bir etkiye neden olmaktadır. İdeal bir lavaj sıvısının antiseptik özelliği olmalı ve iyileşen dokular üzerinde toksik olmamalıdır. Steril izotonik salin solüsyonu bir lavaj sıvısı olarak antiseptik olmamasına rağmen iyileşen dokular için en az toksik olanıdır ve sıklıkla kullanılmaktadır. Deterjan bileşenleri dokuya zarar verdikleri için kullanılmamalıdır. Dilüe antiseptikler ise güvenle kullanılabilir. %0,05 klorheksidin diasetat minimal doku yangısına neden olurken, geniş bakteri spektrumuna sahiptir. Bununla birlikte gram negatif bakteriler klorheksidine dirençli hale gelebilmektedir. Daha güçlü klorheksidin solüsyonları iyileşen dokular için toksiktir. Povidon iyot etkili bir antiseptiktir ancak minimal rezidüel aktiviteye sahiptir ve purulent debris tarafından inaktive edilebilmektedir. Etkili birer antiseptik olmalarına rağmen hidrojen peroksit, Dakin solüsyonu ve asetik asit sağlıklı dokular için toksiktir ve yaraların lavajında kullanılmamalıdır (Winkler, 2016; Marvel ve MacPhail, 2021).

1.6.2. Debriman

Debriman, seçici olmayan bir şekilde büyük doku bölümlerinin çıkarılmasını içerebildiği gibi daha seçici bir şekilde gerçekleştirilerek belirli dokuların korunması da sağlanabilmektedir. Deri ve lokal dokuların canlılığı herhangi bir debriman girişiminden önce değerlendirilmelidir. Ölü dokunun ve kontaminasyonun yoğun olduğu yaralarda keskin debriman endikedir. Canlı olup olmadığı şüpheli olan veya temel yapılar ile ilişkili dokular konservatif olarak tedavi edilmeli ve aşırı debrimandan kaçınılmalıdır. Diseksiyona ek olarak mekanik, enzimatik veya biyolojik olarak da debriman yapılabilmektedir (Winkler, 2016; Fossum, 2017; Marvel ve MacPhail, 2021).

1.6.3. Yaranın Kapatılması

Yara bölgesi tıraşlandıktan, temizlendikten, incelendikten ve debride edildikten sonra, yarayı açık bırakmaya ve yarayı kapatmaya karar verilmelidir. Akut bir yaranın yönetiminde dikkate alınması gereken zaman, travma türü, bulaşma, tansiyon, potansiyel yabancı cisim ve kan temini gibi birçok faktör vardır. Primer kapatma, yara yönetiminin en basit yöntemi olmasına rağmen, yara komplikasyonlarından kaçınmak için sadece uygun durumlarda gerçekleştirilmelidir. Minimal derecede ezik içeren akut travmatik yaralar ve sağlıklı dokuya kadar debride edilebilen kontamine yaralar primer kapatılmalıdır. Primer kapatma ile seroma oluşumuna katkıda bulunabilecek ölü alanı en aza indirmek için katmanlar ayrı ayrı kapatılmalıdır. Kullanılan sütur türleri ve paternleri cerrahın tercihine, yaranın boyutuna, yaranın konumuna ve hastanın boyutuna bağlıdır. Kontamine veya enfekte yaralar için primer kapatma uygun bir seçenek olmayabilir. Bu durumda yaranın primer kapatılması kontaminasyon veya enfeksiyon kontrol altına alınana kadar ertelenebilir ve bu süre zarfında açık yara tedavisi yapılır. Bu şekilde yara minimum komplikasyon riski ile güvenli bir şekilde kapatılabilir. İlk debriman ile kapatma arasındaki süre kontaminasyon ve enfeksiyonun derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Minimal düzeyde kontamine yaralar 24-72 saat sonra kapatılabilirken, ileri düzeyde enfekte yaralar için daha uzun süreler gerekebilmektedir. Yaranın

oluşumunu takip eden beş günden sonra kapatılan yaralar sekonder kapatma olarak kabul edilmektedir. Gecikmeli primer kapama, granülasyon dokusu oluşmadan önce, sekonder kapama ise granülasyon dokusu oluşuktan sonra yapılmaktadır (Winkler, 2016; Fossum, 2017; Marvel ve MacPhail, 2021).

1.6.4. Açık Yara Yönetimi

Açık yara yönetimi, bir yaranın kapanmadan kendi kendine iyileşmesini sağlamaktadır. Bir yaranın kapatılmaması gerektiğinde veya kapatılamadığında açık yara yönetiminin uygulanması gerekmektedir. Bu tür yaralar, kapanmayı imkansız kılan bir deri kaybının olduğu veya kapanamayacak kadar ağır enfekte olan yaraları içermektedir. Ekstremitelerin longitudinal soyulma yaraları açık yara tedavisine uygun olan yaralara örnek olarak verilebilmektedir. Açık yara yönetimi progresif debriman prosedürlerini mümkün kılmakta ve özel ekipman gerektirmemektedir. Buna karşın maliyetin artmasına, iyileşme süresinin uzamasına ve komplikasyonlara yol açabilmektedir (Winkler, 2016; Marvel ve MacPhail, 2021).

Açık yara yönetimi, yara iyileşene gerektiğinde tekrarlanan bandajlama ve debrimana dayanmaktadır. Geleneksel olarak uygulanan tedavi, wet-to-dry olarak nitelendirilen ıslaktan kuruya pansumandır. Başlangıçtaki geniş gözeneğe sahip gazlı bezler, her bandaj değişiminde mekanik debrimana yardımcı olmaktadır. Granülasyon yatağı oluşana kadar bandaj günde en az bir kez değiştirilmelidir (Winkler, 2016; Marvel ve MacPhail, 2021).

Açık yara yönetiminde kullanılabilecek çok sayıda yara örtüsü vardır. Bunlara örnek olarak hipertonic salin, şeker, bal, aljinat, çinko, hidrofilik köpük, hidrojel, gümüş örtüler ve petrol içeren örtüler örnek olarak verilebilmektedir. Bu örtüler genel olarak granülasyon dokusunu ve epitelizasyonu desteklerken, antimikrobiyal etkinlik de sağlamaktadır. Yara örtüsü seçildikten ve aseptik bir şekilde yaranın üstüne örtüldükten sonra bandajlar ile desteklenmelidir. Genelde sargı yapılabilecek bölgelerde yumuşak

dolgulu bandajlar tercih edilebilirken sarmanın zor olduğu bölgelerde tie-over bandaj tercih edilebilir (Winkler, 2016; Marvel ve MacPhail, 2021).

Enzimatik ajanlar (genellikle merhem formülasyonunda), nekrotik dokuyu sıvılaştırmak için kullanılan proteolitik bileşiklerdir. Bu ajanlar iyileşmenin yangı evresinde kullanılır. Uygulamaları, cerrahi debridmanın zararlı olabileceği durumlarda endikedir. Maliyete ek olarak, enzimatik debridman işlemi yavaş olabilir. Enzimatik ajanlar, uzun süreli temas halinde bırakılırsa sağlıklı dokuda maserasyona neden olabilir (Winkler, 2016).

Maggot terapi olarak belirtilen tıbbi kurtçuklar, nekrotik doku ve kalıntıları gidermek için yara iyileşmesinin enflamatuvar aşamasında kullanılır. Kurtçuklar, birikintileri sıvılaştırmak için birkaç proteolitik enzim salgılayarak nekrotik dokuyu debride eder. Ayrıca bakterileri yutar ve bazı salgıları biyofilm oluşumunu da engelleyebilir. Bu tedavi kuru yaralarda kontrendike olabilir ve septik bir hastada birincil tedavi olmamalıdır. Yaygın yeşil şişe sineği (*Lucilia sericata*), tıbbi sınıf kurtçukların kaynağı olarak kullanılır ve ek olarak, hastadan hareket etmelerini önlemek için bir biobag kullanılmalıdır. Kurtçuk tedavisi şu anda yaygın olarak kullanılmamaktadır (Winkler, 2016).

1.6.5. Negatif Basıncılı Yara Tedavisi

Vakum yardımcı kapatma (VAC) olarak da bilinen negatif basınçlı yara tedavisi (NPWT), yaranın kapanmasına yardımcı olmak için kullanılır. NPWT'ye atfedilen faydalar arasında sıvı ve kalıntıların uzaklaştırılması, bakteri yükünün azaltılması, granülasyon dokusu oluşumuna yol açan anjiyojenezin artırılması ve yaraların daha hızlı kapanması yer alır. Yara bir NPWT köpüğü ile doldurulur ve hava geçirmez, yapışkan bir örtü ile kaplanır. Bitişik sağlıklı dokuda travmayı önlemek için köpüğü gerçek yarayla sınırlamak önemlidir. Site daha sonra negatif basıncı korumak için bir vakum pompasına bağlanır. Mevcut pompalar, çeşitli yara koşulları için değişken ayarlara izin verir. Dış yaralara ek olarak, karın kontaminasyonunu azaltmak için NPWT de kullanılabilir. Köpük ile bir

atardamar veya karın organı arasında doğrudan temas yapıldığında komplikasyonlar meydana gelebilir. Sıklıkla, prosedürün en zor kısmı, hastanın bandajında hava geçirmezlik sağlamaktır (Winkler, 2016).

1.6.6. Cerrahi Teknikler

Yaralanma sonrası oluşan doku defektleri primer olarak kapatılamıyorsa rekonstrüktif ve plastik cerrahi yöntemleri uygulanabilir. Operasyon sırasında asepsiye dikkat edilerek dokuya nazikçe müdahale edilmeli, vaskülarite korunmalı, nekrotik doku berteraf edilmeli, hemostazis korunmalı ve doku gerilmeden anatomik olarak yaklaştırılmalıdır. Bu esnada ölü hacim yok edilmelidir, uygun dikiş materyali ve implantlar kullanılmadır. Rekonstrüktif veya mikrovasküler cerrahide venöz dolaşımı bozulmuş dokular için medikal amaçlı olarak sülükler (*Hirudo medicinalis*) kullanılabilir (Kibar 2012; Fossum 2017).

Rekonstrüktif ve plastik cerrahi yöntemlerinde açık yaraları kapatmak amacıyla dikişler, zımbalar, doku yapıştırıcıları, drenler, çeşitli flep ve greft teknikleri, hücre terapileri (kök hücre, PRP benzeri) uygulanabilir. Drenler sıvıyı bir yaradan veya vücut boşluğundan dışarı yönlendirmek için kullanılır. Pasif drenaj teknikleri (Penrose drenler) ve aktif drenaj teknikleri cerahatli birikintileri gidermek ve açık bir yaranın kapanmasını hızlandırmak için kullanılır. Aktif, kapalı dren sistemlerinin kullanılması, pasif drenlerle ilişkili olabilecek artan enfeksiyon olasılığını azaltır. Drenaj sıvısının miktarı azalana ve artık irin görünmeyene kadar drenler yerinde bırakılmalıdır. Sıvı sitolojik inceleme ile değerlendirilebilir (Kibar 2012; Lin vd., 2013; Wang vd., 2013; Winkler, 2016; Fossum 2017; Lucich vd., 2018; Martignago vd., 2019).

1.7. Lokal Antimikrobiyaller ve Antibiyotikler

Birçok cerrahi prosedürde klinik olarak etkili çeşitli antibiyotiklerin profilaktik kullanımına rağmen, lokal antiseptiklerin birlikte kullanımı, yara enfeksiyonunu kontrol etmek için hala yaygın ve yararlı bir terapötik önlemi temsil etmektedir. Özellikle bağıışıklığı baskılanmış hastalar için topikal antiseptikler güvenli olmalıdır, yani fizyolojik yara iyileşme sürecini bozmamalıdır. Bununla birlikte, son yayınlar, hücre kültürü sistemleri veya hayvan modelleri kullanılarak yaygın olarak kullanılan yerel antiseptiklerin sırasıyla çeşitli etkileşimlerini bildirmiştir. Bu çalışmalar, yerel antiseptiklerin sadece canlılığı değil, aynı zamanda keratinositler veya fibroblastlar gibi deri hücre tiplerinin temel fonksiyonlarını ve hatta periferik lökositlerin efektör aktivitelerini de derinden etkilediğini göstermektedir. Ayrıca, çeşitli düzenleyici sitokinler üreterek kaçınılmaz olarak yara iyileşmesine dahil olur (Reinhardt vd., 2005).

1.8. Yara Tedavisinde Bitkisel Ajanların Kullanımı

Çağlar boyunca esansiyel yağlar ve diğer bitki özleri, doğal ürün kaynakları olarak ilgi uyandırmıştır. Birçok bulaşıcı hastalığın tedavisinde alternatif ilaçlar olarak potansiyel kullanımları açısından araştırılmışlardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya nüfusunun çoğunluğunun birinci basamak sağlık hizmetleri için geleneksel tıba bağlı olduğunu belirtmiştir. Daha az veya hiç toksisite göstermemesi sebebiyle ve daha ucuz olduğu için, tıbbi ve aromatik bitkiler, ekstraktlar halinde yaygın olarak ilaç olarak kullanılır ve doğal organik bileşiklerin önemli bir kaynağını oluşturur. Bu ekstraktlar antioksidan ve epitelizan etkiler gösterdiğinden yara sağaltımında, geleneksel tıpta ve ilaç endüstrisinde çokça kullanılmaktadır. Uçucu yağların antibakteriyel, antifungal, antiviral, böcek öldürücü ve antioksidan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bazı yağlar kanser tedavisinde kullanılmıştır. Diğer bazı yağlar gıda koruma, aromaterapi ve koku endüstrilerinde kullanılmıştır. Uçucu yağlar, biyolojik olarak aktif bileşiklerin zengin kaynaklarıdır. Yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyen birçok bitki ve bitkisel kaynaklı

ajan vardır (Phan, vd. 1998; Gupta ve ark, 2008; Shetty ve ark, 2008; Nayak ve ark, 2009; uni; Soykan 2020).

1.9. *Myrtus communis* L.1753 Ekstresi

“*Gruplar halinde yetişen adi bitki*” anlamına gelen *Myrtus communis*, Türkçe’de murt, mersin ve hambeles olarak adlandırılır (Gülşen, 2021).

Mersin (*M. communis* L.), Akdeniz’e kıyısı olan bölgelerde yetişen, Myrtaceae familyasına ait kısa boylu ve yaprak dökmeyen bir çalıdır. Toros dağlarında ve Akdeniz bölgesinin tamamında kendiliğinden yetişmekte ve eski çağlardan beri tıbbi, gıda ve baharat amaçlı kullanılmaktadır. Bu türün yaprakları kuvvetli aromatik özelliğe sahiptir. Aromatik bitki ve baharatların fitoterapide kullanımı çoğunlukla uçucu yağlar ve bunların antimikrobiyal, spazmolitik, gaz giderici, hepatoprotektif, antiviral ve antikarsinojenik özellikleri gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinden kaynaklanmaktadır. Bu bitki flavonoidler, tanenler ve uçucu yağlar gibi çeşitli sekonder metabolitler içerir ve bazı yörelerde geleneksel olarak solunum yolu hastalıkları için kullanılmaktadır. *Myrtus*, 5-lipoksijenaz ve 1-siklooksijenaz enzimlerini inhibe etmesiyle güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etkinlik göstermektedir. Bunun yanı sıra antimikrobiyal ve anti-leishmanial etkinliği de mevcuttur (Özek vd. 2000; Mansouri vd. 2001; Mimica-Dukic vd., 2010; Fekri vd., 2018; Görücü, 2021; Gülşen, 2021; Soykan, 2020).

1960’larda yapılan çalışmalarda bir miktar analjezik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (Turner, 1965). Mersin’in bahsi geçen etkilere ek olarak anti-fungal, anti-diyabetik ve pulmoner fibroz üzerinde koruyucu etkiler gibi çeşitli biyolojik ve farmakolojik etkinlikler gösterdiği ve geleneksel olarak oral ülserlerin tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir (Soykan, 2020; Torabi vd., 2022).

Yaprakları ve meyveleri geleneksel olarak antiseptik, dezenfektan ve hipoglisemik olarak kullanılır. Akut yaralarda ve güneş yanıklarında, derinin iyileşme sürecini hızlandırmak

amacıyla çoğunlukla cilt losyonlarında kullanılan mersin bitkisi doğal bitkisel ürünler arasında yer almaktadır (Mimica-Dukic vd., 2010; Gültepe vd., 2020; Görücü, 2021).

Myrtus ekstraktı cilt yanıkları, kızarıklık, alerji, yara iyileşmesi, sivilce gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antitoksik ve nonsteroid özellikleri olan yaygın olarak bulunan saf ve doğal bir bitki özüdür. Ekstraktı anti-enflamatuvar, antikarsinojen, hipokolesterolemik, hepatoprotektif, hipoglisemik, antihistaminik, antiandrojenik, antiartritlik, antihipotansif, antioksidan, antiseptik, dezenfektan, analjezik, antigenotoksik, antibakteriyel, antimikrobik özelliklere sahiptir. Hemoroid, dizanteri, soğuk algınlığı, kalp, böbrek ve üretra hastalıkları, idrar yolu enfeksiyonlarında, ishal, epilepsi, romatizmal ağrı, ekstremitelerde ödem, iştah uyarıcı, saç dökülmesi, epistaksis, kanama durdurucu, kusmalarda, mide ülserlerinde, konjunktivit, yara tedavisi, egzama ve dermatit gibi çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Twaij vd., 1989; Mansouri vd. 2001; Amensour vd., 2009; Aksay, 2016; Görücü, 2021; Gülşen 2021; Soykan 2020).

1.10. Etakridin Laktat

Etakridin laktat, akridin boyaları grubundan, erime noktası 226 °C olan ve turuncu-sarı kristaller oluşturan, organik bir bileşiktir. Akridinlerin antimikrobiyal ajan olarak kullanımı ilk olarak 1912'de Ehrlich ve Benda tarafından önerilmiş ve bu ajanların ilk klinik kullanımı 1917'de gerçekleşmiştir. İkinci Dünya Savaşı sırasında akridin kromoforu içeren birçok bileşik sentezlenmiş ve test edilmiştir böylece aminoakridinler hem antibakteriyel ajanlar ve hem de antimalaryal olarak olarak geniş kullanım bulmuştur. Gram-pozitif bakterilere (özellikle streptokoklar ve stafilokok), gram-negatif bakterilere (pseudomonas türleri hariç) ve birçok patojenik mantar türüne karşı bakterisidal etki gösterir. Topikal kullanım için antiseptik ajan olarak %0,1'lik sulu çözeltiler halinde yara enfeksiyonunu kontrol etmek amacıyla beşerî ve veteriner tıpta yaygın olarak kullanılan nötr bir antiseptik maddedir. Sudaki %2'lik çözeltisinin pH'sı 5,5-7,0 arasında değişmektedir. Etakridin laktat genellikle, purulent cilt enfeksiyonlarının, enfekte olmuş mukoza zarlarının ve iyileşmesi zor yaralar dahil olmak üzere yaraların

tedavisinde uygulanır. Bileşik ayrıca genital enflamasyon, oral enfeksiyonlar, cilt sıyrıkları, yanıklar ve ülserler için de reçete edilir (Wainwright, 2001; Alhbou, 2020; Zişetek vd., 2020).

Akridin boyalarının ishal ve bazı paraziter (protozoan) hastalıkların tedavisinde kullanımına ilişkin literatür raporları da bulunmaktadır. Etakridin laktatın etki mekanizması, mikrobiyal protein sentezinin inhibisyonuna dayanır; bu sayede bileşik, hücrede DNA ve RNA sentezleme yeteneğini inhibe ederek bakteri DNA'sına bağlanır. Trisiklik etakridinin yapısı, bakteriyel nükleik asitte nükleotit baz çiftleri arasına girerek dahil olur. Bu, okuma çerçevesini değiştirerek yanlış transkripsiyona, protein sentezinde daha fazla bozulmaya ve bunun sonucunda bakterilerin ölümüne neden olur. Antibakteriyel etkisi bu şekilde DNA sentezini bozmasına bağlıdır. Etakridin laktat'ın anjiyogenez ve in vitro granülasyon dokusunun oluşumu sırasında anti-inflamatuar sitokinlerin (IL-10) salınımını uyardığı bildirilmiştir (Alhbou, 2020; Zişetek vd., 2020).

Bu çalışmada deneysel olarak ratlarda oluşturulan tam katmanlı deri defektinde *M. communis* ve etakridin laktat solüsyonlarının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. MATERİYAL ve METOT

Çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu onayı (No: 49533702/106 ve 24.08.2021 tarihli protokol izni) kapsamında gerçekleştirilmiştir.

2.1. Deney Hayvanları

Çalışmada 250-300 gram ağırlığında Sprague Dawley erkek ($n=12$) sıçan kullanıldı. Ratlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Standart koşullarda (22 ± 1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) barındırıldı. Standard yem verildi ve su ad-libitum sağlandı.

2.2. Murt Ekstresinin Hazırlanması

M. communis ağacının yaprağı ve gövde kısmı 6 g/l 100 °C'de 15 dakika kaynatıldı. Ekstreler, evaporatör cihazlarında kabaca suyu uçuruldu ve geriye kalan kısmının liyofilizatör cihazında suyun tamamen uçurulması sağlandı. Daha sonra örneklerin her birinden 100 µg/ml olacak şekilde çözeltiler hazırlanarak otoklavda 120 °C'de 1 saat süre ile sterilize edildi. 50'lik falkon tüplerin içerisine konularak deneylerde kullanılmak üzere +4°C'de saklandı. Alkol eksterleri soxhlet cihazı ile hazırlandı. Alkol ise evaporatör cihazıyla uçuruldu (Aksay, 2016). Steril damlalık içerisinde saklandı. *M. communis* ekstresi (MCE) Ars Arthro Biyoteknoloji (Ankara) tarafından sağlanmıştır.

Not: Murt ağacı ekstresi sistemik toksisite çalışmaları ISO 10993-11 standartlarına uygun olarak yapılmış ve herhangi bir yan etki gözlenmemiş, ayrıca deri, göz iritasyon ve sensitizasyon testi sonucunda kullanılan bitki ekstrelerinin özellikle deride iritasyona ve sensitizasyona neden olmadığı gözlenmiştir (SANTEZ-0352.STZ.2013-2 proje sonuç raporu).

2.3. Etakridin Laktat Hazırlanması

Etakridin laktat (Rivanol Toz® İstanbul İlaç, Türkiye) topikal kullanım için 1 litre 40-41°C su içerisinde 1 g'lık toz eritilerek %0,1'lik sulu çözelti halinde her uygulanma öncesinde taze olarak hazırlandı. Steril damlalık içerisinde saklandı.

2.4. Grupların Oluşturulması

Hayvanlar aralarında temas olmayacak şekilde ayrı kafeslerde rastgele iki gruba ayrıldı. Yara iyileşmesinin kısa dönem takibi için 6 hayvan grup I'i oluştururken uzun süre iyileşmenin gözlenmesi için ise 6 hayvan grup II'yi oluşturdu. Grup I'deki hayvanlar 1-6 arasında numaralandırılırken grup II'deki hayvanlar 7-12 arasında numaralandı.

Ratların canlı ağırlıkları 0. gün ve takiben 2 gün aralıklarla tartıldı. Grup I'deki ratlar 10. güne kadar ve grup II'dekiler ise 21. güne kadar tartılarak kayıt altına alındı.

2.5. Ratlarda Deri Defekti Oluşturulması

Deneysel yara oluşturulmasından önce bütün ratlar 10 mg/kg Ksilazin ve 50 mg/kg Ketamin (Rompun® %2 Enjeksiyonluk Çözelti, Bayer, ABD, Ketamol® %10 Enjeksiyonluk Çözelti, İnterhas, Ankara) kombinasyonunun intramusküler enjeksiyonu ile dissosiyatif anestezide alındı. Deri defektinin lokalizasyonu hayvanın yalayıp veya kaşıyarak yara bölgesine zarar vermemesi ve tedavi sürecini etkilememesi amacıyla sırt bölgesi olarak seçildi. Hayvanların sırt bölgesi tıraş makinesi kullanılarak tıraş edildi. Ratların sırt kısmında dört noktada (sağ ve sol ön sırt ve sağ ve sol arka sırt) 1 cm çapında yara oluşturuldu (Şekil 2.1). Kısaca, ratlar sternal pozisyonda iken bir marker ile 1 cm

apında dairesel bir alan işaretlendi. İşaretleme 1 cm çapında silindir metal demir bir blok cilt üzerine yerleştirilerek etrafı sınırlandırıldı ve steril bir bistr yardımıyla hat boyunca deri tam katmanlı olarak ensize edilerek ilgili deri parçası uzaklaştırılarak yara oluşturuldu (Resim 2.1).



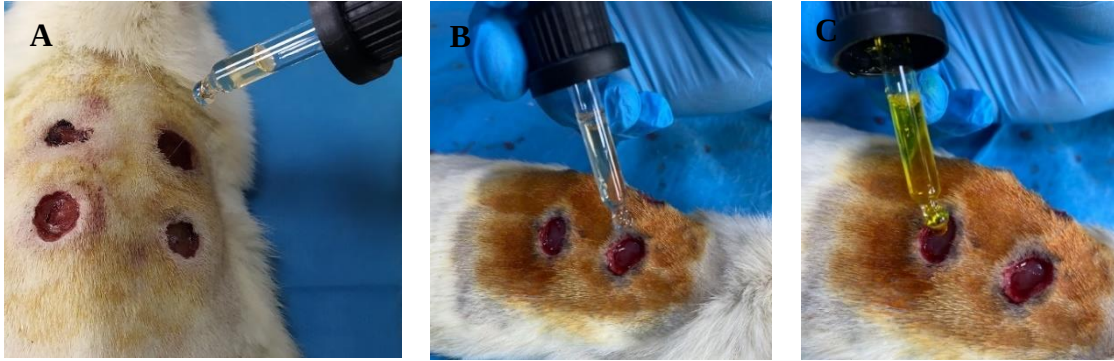
Resim 2.1. Ratlarda deri defekti oluşturulması

2.6. Yara Bölgesine Ajan Uygulanması ve Takibi

Deri defekti sonrası oluşan yara bölgeleri numaralandırıldı. Bir nolu yara doğal iyileşme süreci yönünden değerlendirilmek için kendi haline bırakıldı (kontrol=K), iki nolu yaraya murt ağacı ekstresi (MCE),  nolu noktaya etakridin laktat (EL) ve dördüncü noktaya murt ağacı ekstresi ile etakridin laktat birlikte uygulandı (MCE+EL) (şekil 2.1). Ajanlar günde bir defa yarayı kapatacak şekilde damlatılarak 10 gün boyunca uygulandı.



Şekil 2.1. Deneyde oluşturulan yara lokalizasyon yerleri (<https://biorender.com/category/species/rodents/>).
1=kontrol (K), 2=murt ağacı ekstresi (MCE), 3=etakridin laktat (EL), 4=murt ağacı ekstresi ile etakridin laktat birlikte (MCE+ EL) uygulandı.



Resim 2.2. Ratlarda deri defekti sonrası oluşan yara bölgelerine ajanların uygulanması.
A) 2 numaralı yara üzerine MCE damlatılması B) Başka bir ratta 2 numaralı yara üzerine MCE damlatılması C) 4 numaralı yara üzerine MCE+EL karışımının damlatılması

Her uygulama günde bir defa 10 gün tekrar edildi. Yaraların iyileşmesi sırasında bazı yara kenarlarındaki yüzeyden ayrılmış olan kabukların ajan uygulanmasını engellememesi amacıyla steril bir makasla uzaklaştırıldı. Tedavi süresince ve sonrasında uzayan kıllar

yara hatlarının görüntülenmesini engellediği için yara ile temas etmeyecek şekilde tıraş makinesi ile kısaltıldı. Yaraların günlük kontrolleri yapılarak fotoğraflandı. Yara boyutlarında günlük değişimleri hesaplamak için görüntü alanları kaydedildi.

Fotoğraf ve program ölçümlerinin uyumsuzluğunun giderilmesi amacıyla dijital fotoğraf çekimleri esnasında 1cm'lik ölçek yerleştirildi. Ölçek ile fotoğrafı çekilen yaralara ait görüntüler daha sonra Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından desteklenen Image J Programı yardımıyla yüzey alan ölçümüne tabi tutulmuştur (Aydın vd.2015).

Çalışmanın 10. gününde grup I'deki 6 rat erken dönem yara iyileşmesinin gözlenmesi amacıyla ötenazi (10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin eşliğinde kardiyak punksiyon) yapılarak deri biyopsileri alındı.

Çalışmanın 21. gününde grup II'deki 6 rat uzun dönem yara iyileşmesinin gözlenmesi amacıyla ötenazi (10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin anestezisi altında kardiyak punksiyon) yapılarak deri biyopsileri alındı.

2.7. Patolojik İncelemeler

2.7.1. Histopatolojik Yöntem

Alınan doku örnekleri %10'luk fosfat tamponlu (pH 7.2) formaldehit solüsyonunda 48 saat boyunca tespit edildi. Daha sonra alkol ve ksilen serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Bloklardan 5-6 mikron kalınlığında kesitler normal adhesivli ve kaplanmış lamlara alındı. Hematoksilen Eozin (HE) yöntemi ile tüm lamalar boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi.

2.7.2. İmmunohistokimyasal Yöntem

İmmunohistokimya, anjiyogenezi ölçmek için kullanılır. Seri histolojik kesitler özel boyama teknikleri kullanılarak incelenir (Gottru ve ark. 2000).

Lamlar, avidin-biotin-peroksidaz (ABC) yöntemi uygulanarak immunohistokimyasal olarak boyandı. Lamlar deparafinizasyon ve dehidrasyon aşamalarından geçerek fosfat tamponlu-tuzlu solüsyona (PBS, 0.1 M, pH 7.4) alındı. Endojen peroksidaz aktivitesini gidermek için Lamlar, 10 dakika süreyle, %3'lük H₂O₂ solüsyonunda tutuldu. Antijen ortaya çıkarmak için 20 dakika 0.01 M pH 6.0 Sitrat tamponunda mikrodalgada kaynatıldı. Kesitler hidrofobik kalemle sınırlandırıldı. Endojen serum bloklaması için at serumu uygulandı ve 10 dakika süreyle 37°C'de inkübe edildi. Damar endotellerine belirlemek amacıyla Tavşan CD31 poliklonal antikoru 2 saat 37°C nem kamerasında inkübe edildi ve yıkandı. Daha sonra ABC kitinin uygulamalarına geçildi ve son olarak peroksidaz ile konjuge biotin damlatıldı ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi. Lamlar yıkandı ve kırmızı renk veren AEC peroksidaz substratı ile dokular muamale edildi. Reaksiyon şekillenince lamlar distile suya alınarak reaksiyona son verildi. Kesitler aköz yapıştırıcı kullanılarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskobunda incelendi.

2.8. İstatistiksel Analizler

2.8.1. Makroskobik Bulguların İstatistiksel Analizi

Grupların (K, MCE, EL ve MCE+EL) her bir güne göre karşılaştırılmasında varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Her bir grubun ikili karşılaştırılması için varyans analizi çoklu karşılaştırma testi olarak Duncan testi kullanıldı. Bununla birlikte, her bir grubun zamana (1. gün, 4. gün, 7. gün, 10. gün, 13. gün, 16. gün, 19. Gün ve 21.gün) göre

karşılaştırılması ise tekrarlı ölçümler için varyans analizi (repeated measures ANOVA) ile yapıldı. Zamanların ikili karşılaştırılması için Bonferroni testi kullanıldı. Sonuçlar Ortalama $\pm$ SS olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Windows için SPSS paket programı kullanılarak yapıldı.

2.8.2. Mikroskobik Bulguların İstatistiksel Analizi

Dört farklı yara grubu (K, MCE, EL ve MCE+EL) için varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Her bir grubun ikili karşılaştırılması için varyans analizi çoklu karşılaştırma testi olarak Duncan testi kullanıldı. Her bir grubun (10.gün yara iyileşmesi ve 21.gün yara iyileşmesi) kendi içerisinde ikili karşılaştırılması ise bağımsız örnekleme için T testi (independent sample) uygulandı. Sonuçlar Ortalama $\pm$ SS olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Windows için SPSS paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışma süresince ratlarda ölüm gözlenmedi. Hayvanlar kullanılan ajanları iyi tolere etti. Davranışlarında agresif veya stereotip olmayan herhangi bir bulgu kaydedilmedi. Su ve yem tüketimlerinde bir değişim gözlenmedi. Çalışma boyunca hayvanlar türüne özgü davranış sergiledi, sürekli taze su ve yem tedarik edildi, stres ve korkuya neden olacak uygulamalardan kaçınıldı.

3.1. Makroskobik Bulgular

Ratlara ait farklı günlerde yara iyileşme sürecine ait makroskobik görüntüleri Resim 3.1 'de verilmiştir.



Resim 3.1. Makroskobik görünüm

- A) Operasyon sonrası sırt bölgesinde tam katmanlı deri defekti görünümü,
- B) 10.gün-6 numaralı rattaki yara bölgesi görünümü (Grup I),
- C) 21.gün-8 numaralı rattaki yara bölgesi görünümü (Grup II)

Çalışmada 3 ve 11 numaralı ratlarda kısa ve uzun dönem makroskobik yara değişimleri topluca Resim 3.2 ve Resim 3.3'te verilmiştir.



Resim 3.2. Üç numaralı ratın 1., 4., 7. ve 10. gün yara görüntüleri (Grup I)



Resim 3.3. On bir numaralı ratın 1., 4., 7., 10., 13., 16., 19. ve 21. gün yara görüntüleri (Grup II)

Her yara boyutunun kendi içerisinde zamana (1. günden 21. güne kadar olan süre) göre değişimleri Çizelge 3.1’de verildi ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Erken ve geç dönem analizlerde MCE grubunda yara yüzey alanı diğer gruplarla karşılaştırıldığında 1., 7. ve 10. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi (Çizelge 3.1) ($p<0.01$). Diğer günlerde yapılan ölçümlerde MCE grubu ve diğer gruplar karşılaştırıldığında makroskobik yara yüzey alanı olarak anlamlı bir fark olmasa da yara yüzey alanının sayısal olarak küçüldüğü belirlendi.

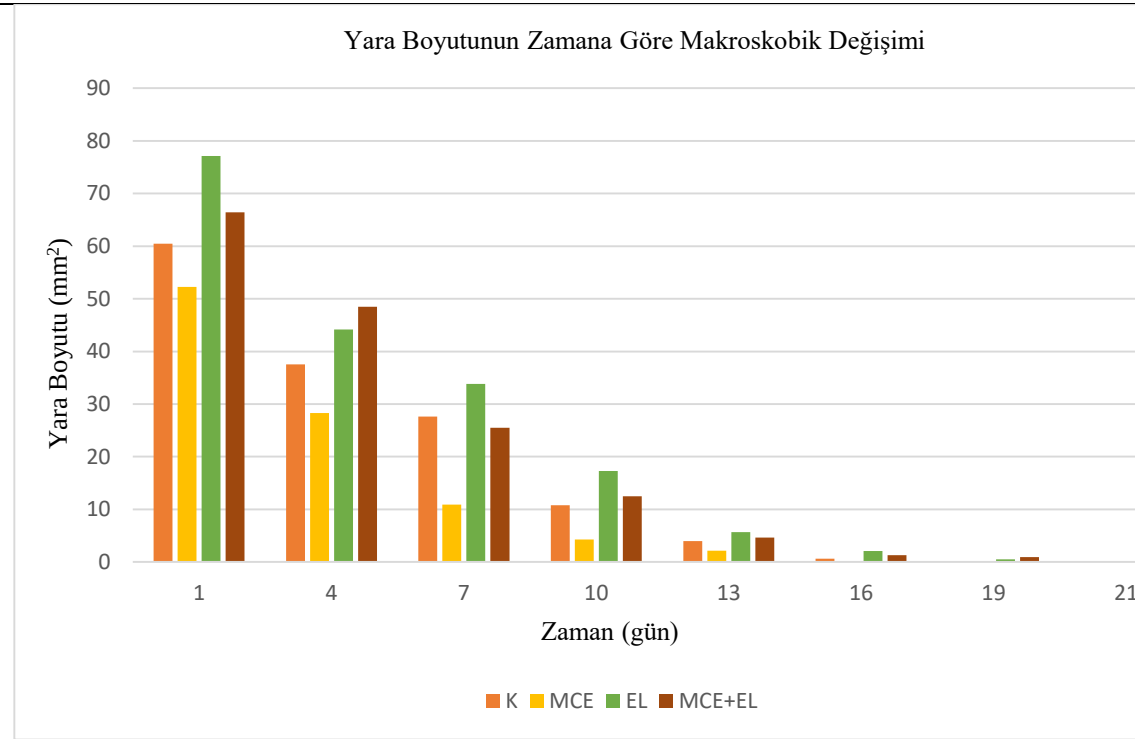
Çizelge 3.1. Yara boyutunun zamana göre makroskobik değişimi

Gün	K	MCE	EL	MCE+EL	P
1	60,49±9,06 ^{Ba}	52,23±9,90 ^{Ba}	77,15±14,43 ^{Aa}	66,44±10,85 ^{Ba}	0,001*
4	37,52±10,13 ^b	28,30±6,93 ^b	44,16±15,32 ^b	48,51±9,20 ^b	0,076
7	27,63±9,84 ^{Bb}	10,90±4,08 ^{Cc}	33,85±9,84 ^{Aab}	25,47±9,22 ^{ABb}	0,000*
10	10,75±4,23 ^{Ac}	4,29±1,13 ^{Bcd}	17,30±5,59 ^{Aab}	12,50±3,80 ^{Ab}	0,000*
13	3,94±1,64 ^c	2,14±1,33 ^d	5,66±3,34 ^c	4,61±6,98 ^{bc}	0,504
16	0,61±0,80 ^d	0,00±0,00 ^e	2,07±2,32 ^c	1,28±3,15 ^c	0,340
19	0,00±0,00 ^d	0,00±0,00 ^e	0,50±0,80 ^c	0,90±2,20 ^c	0,493
21	0,00±0,00 ^d	0,00±0,00 ^e	0,00±0,00 ^c	0,17±0,41 ^c	0,413
P	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	

K=kontrol, MCE= *M. communis* ekstresi, EL= Etakridin laktat, MCE+EL=*M. communis* ekstresi + Etakridin laktat

A, B, C: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

a, b, c, d, e: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.1. Yara boyutunun zamana göre makroskobik değişimi

Makroskobik olarak incelendiğinde ilk günden itibaren en hızlı yara boyutu küçülmesi MCE grubunda gözlenirken en yavaş küçülme EL grubunda gözlenmiştir.

3.2. Mikroskopik Bulgular

Örneklerdeki çeşitli aşamalarda iyileşme lezyonları izlendi. Lezyonların değerlendirilmesinde 3 önemli değişiklik analiz alındı.

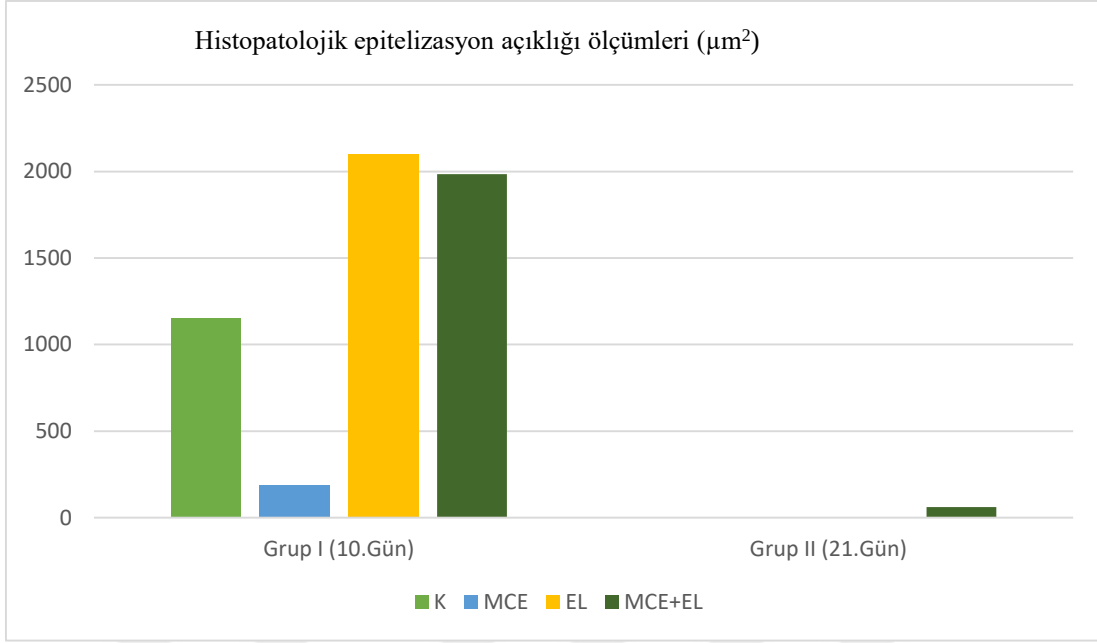
3.2.1. Histopatolojik Bulgular

Epitelizasyon: epitelizasyonu tamamlanmayan örneklerin epitelizasyon açıklığı İmage J programı çizgi aracı kullanılarak ölçülmüştür. Epitelizasyon açıklığının gruplar arası (K, MCE, EL ve MCE+EL) ve günler arası (grup I ve grup II) karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi ve bağımsız örnekleme sonuçları Çizelge 3.2' de verilmiştir ($p<0,05$).

Çizelge 3.2. Histopatolojik epitelizasyon açıklığı ölçümleri (μm^2)

		K	MCE	EL	MCE+EL	P
Grup I (10.Gün)		1151,50±809,76	185,60±415,01	2098,66±1408,95	1985,00±894,99	
						0,084
Grup II (21.Gün)		0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	61,20±136,84	
P		0,006*	0,297	0,004*	0,001*	

K=Kontrol, MCE= *M. communis* ekstresi, EL= Etakridin laktat, MCE+EL=*M. communis* ekstresi + Etakridin laktat ($p<0,05$)



Şekil 3.2. Histopatolojik epitelizasyon açıklığı ölçümleri (μm^2)

Yapılan ölçümlerde MCE grubu ve diğer gruplar karşılaştırıldığında epitelizasyon açıklığının istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da sayısal olarak küçüldüğü belirlendi.

Gözle görülür olarak erken dönemde en hızlı epitalizasyon MCE grubunda gerçekleşmiştir.

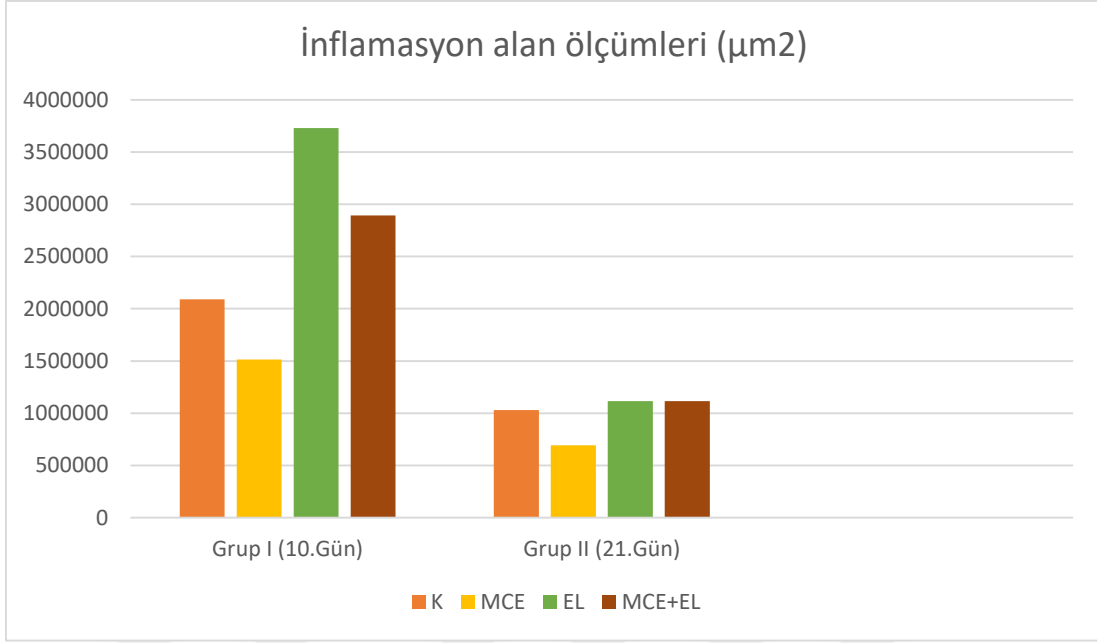
Yangı sahası: epidermisten dermis ve derin dokulara kadar olan iyileşmeye ait yangısal reaksiyon alanı İmage J programı, polygon seçim aracı kullanılarak ölçülmüştür. Yangısal reaksiyon alanı (inflamasyon alanı) gruplar arası (K, MCE, EL ve MCE+EL) ve günler arası (grup I ve grup II) karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi ve bağımsız örnekleme sonuçları Çizelge 3.3’ de verilmiştir ($p<0,05$).

Çizelge 3.3. Histopatolojik yangısal reaksiyon alanı ölçümleri (μm^2)

	K	MCE	EL	MCE+EL	P
Grup I (10.Gün)	2089452,83±683809,57	1512823,40±1136094,22	3731348,00±1593315,64	2892161,83±399142,23	0,100
Grup II (21.Gün)	1031373,83±518152,10	691675,00±225511,40	1114837,66±563035,96	1115219,40±517951,22	
P	0,013*	0,114	0,005*	0,000*	

K=kontrol, MCE= *M. communis* ekstresi, EL= Etakridin laktat, MCE+EL=*M. communis* ekstresi + Etakridin laktat
One way (ANOVA) anlamlı bir fark bulunamadı ($p<0,05$).

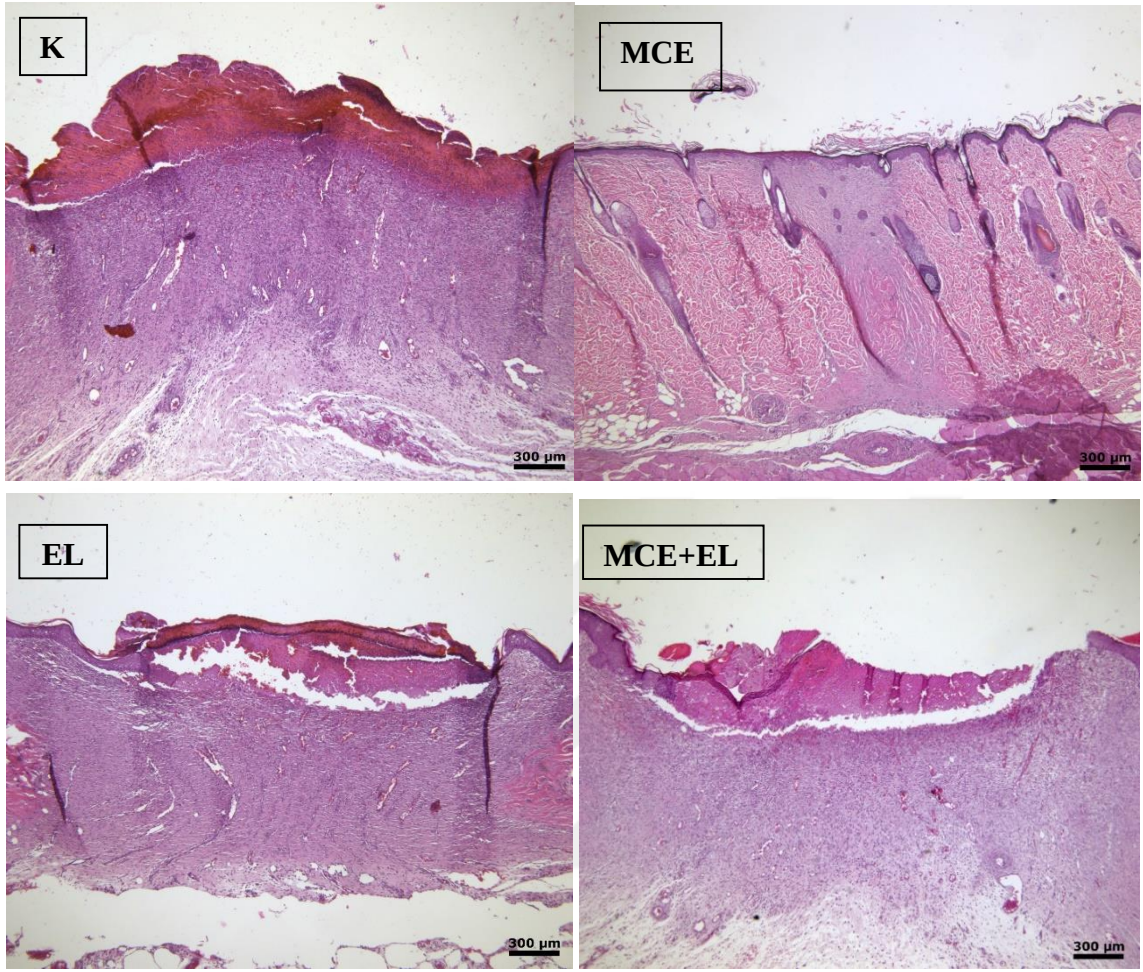
Yapılan ölçümlerde MCE grubu ve diğer gruplar karşılaştırıldığında yangısal reaksiyon alanının ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da sayısal olarak küçüldüğü belirlendi.



Şekil 3.3. İnflamasyon alan ölçümleri (μm^2)

Sayısal olarak bakıldığında ölçümler MCE grubunun antienflamatuar etkinliğinin diğer gruplara göre daha etkin olduğunu göstermiştir.

Yara iyileşmesi sırasında öncelikle yangı alanı olan fibroblast, fibrosit gibi fibröz hücrelerin miktarı fazladır sonrasında yerini kollajenlere bırakır. Sırasıyla fibröz proliferasyon sahası, kollajen artışı sonrasında hücresellik azalmasıyla normal deride bulunan kollajen sahası benzeri mikroskopi gözlenir.

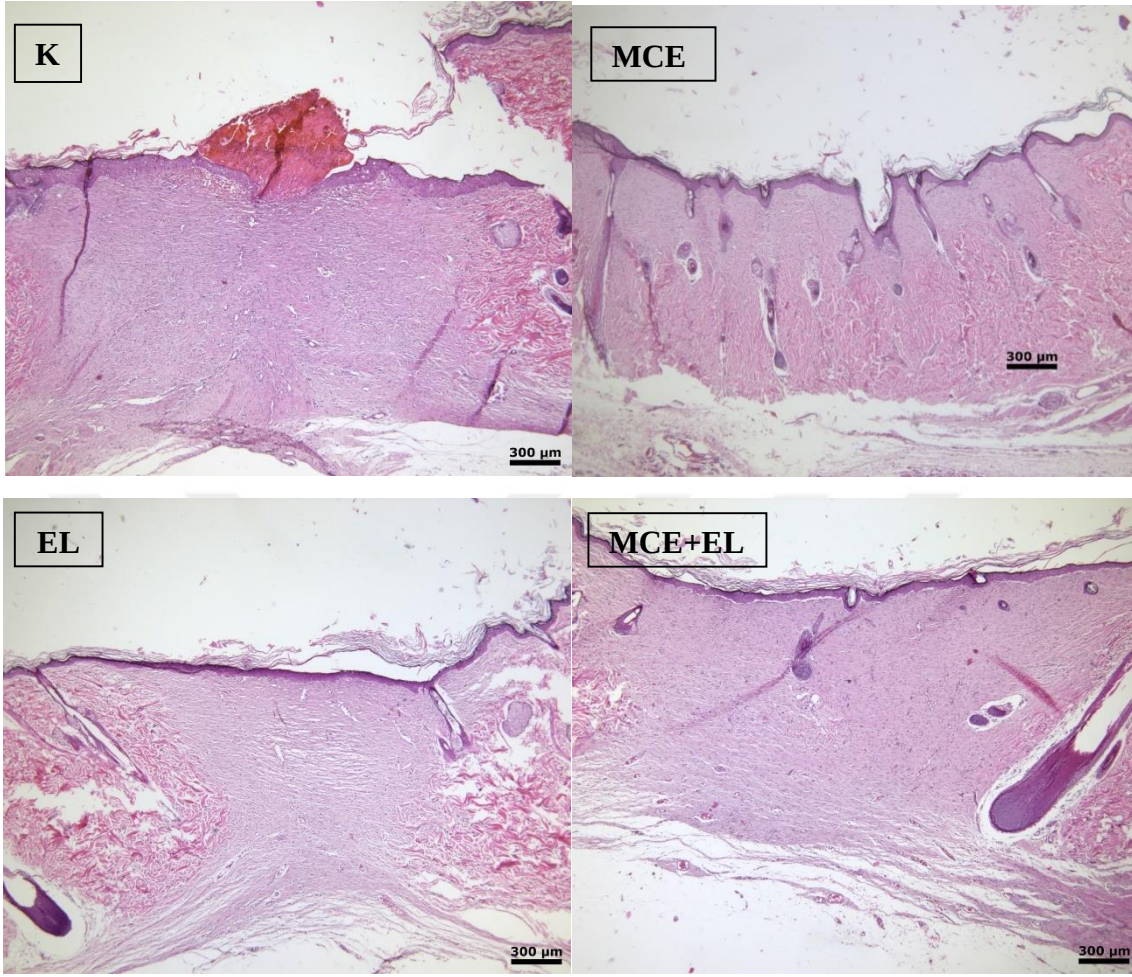


Resim 3.4. Yaraların 10.gün HE histopatolojisinin mikroskopik görünümü (Grup I)

K=Kontrol, MCE= *M. communis* ekstresi, EL= Etakridin laktat, MCE+EL=*M. communis* ekstresi + Etakridin laktat, Bar= gerçek uzunluk

Sırasıyla K, MCE, EL ve MCE+EL gruplarının 10.gündeki Hematoksilen Eozin (HE) yöntemi ile histopatolojik mikroskopik görünümü verilmiştir.

MCE grubunda sınırlı bir alanda; çoğunluğu fibröz proliferasyondan oluşan, yagısal hücreden fakir, damarlaşması azalmış, epitelizasyonu tamamlanmış ve proliferen epitel katmanı normal seviyesine yaklaşmış bir görünümde iyileşme alanı gözlenmektedir.



Resim 3.5. Yaraların 21.gün HE histopatolojisinin mikroskopik görünümü (Grup II)

K=Kontrol, MCE= *M. communis* ekstresi, EL= Etakridin laktat, MCE+EL=*M. communis* ekstresi + Etakridin laktat, Bar= gerçek uzunluk

Sırasıyla K, MCE, EL ve MCE+EL gruplarının 21.gün Hematoksilen Eozin (HE) yöntemi ile histopatolojik mikroskopik görünümü verilmiştir.

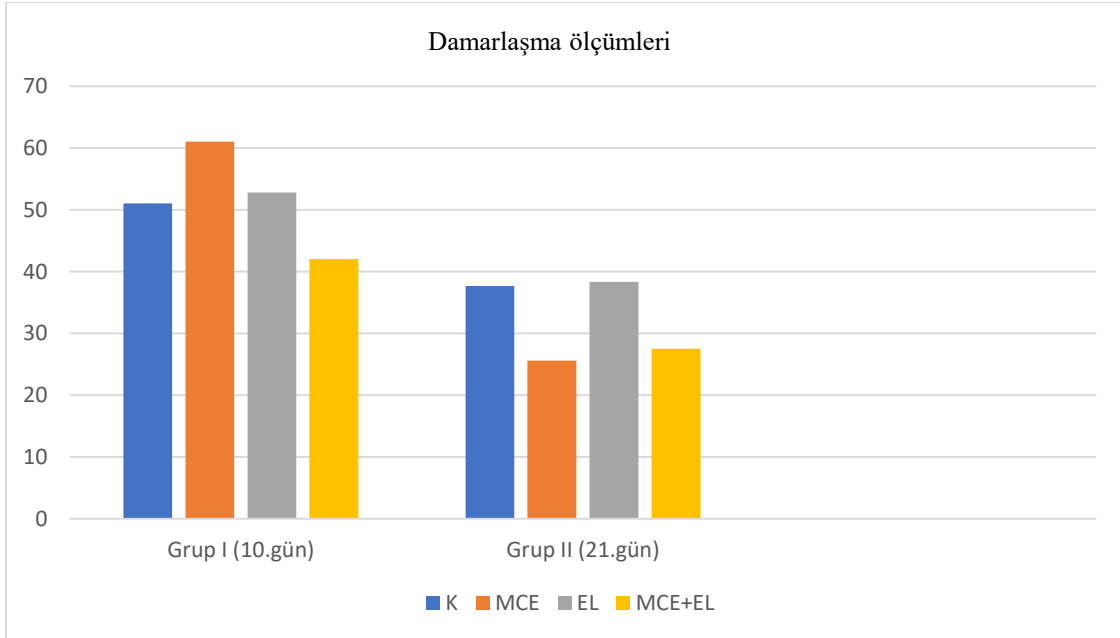
3.2.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

Damarlaşma: yangısal saha içinde, en büyük büyültmede 4 mikroskop alanındaki, CD31 ile boyanan, yarıklanma şekillenmiş lümenleri belli olan damarlar sayılmıştır. Damarlaşma ölçümleri gruplar arası (K, MCE, EL ve MCE+EL) ve günler arası (grup I ve grup II) karşılaştırılmasına yönelik varyans analizi ve bağımsız örnekleme sonuçları Çizelge 3.4’ te verilmiştir (p<0,05).

Çizelge 3.4. Damarlaşma ölçümleri

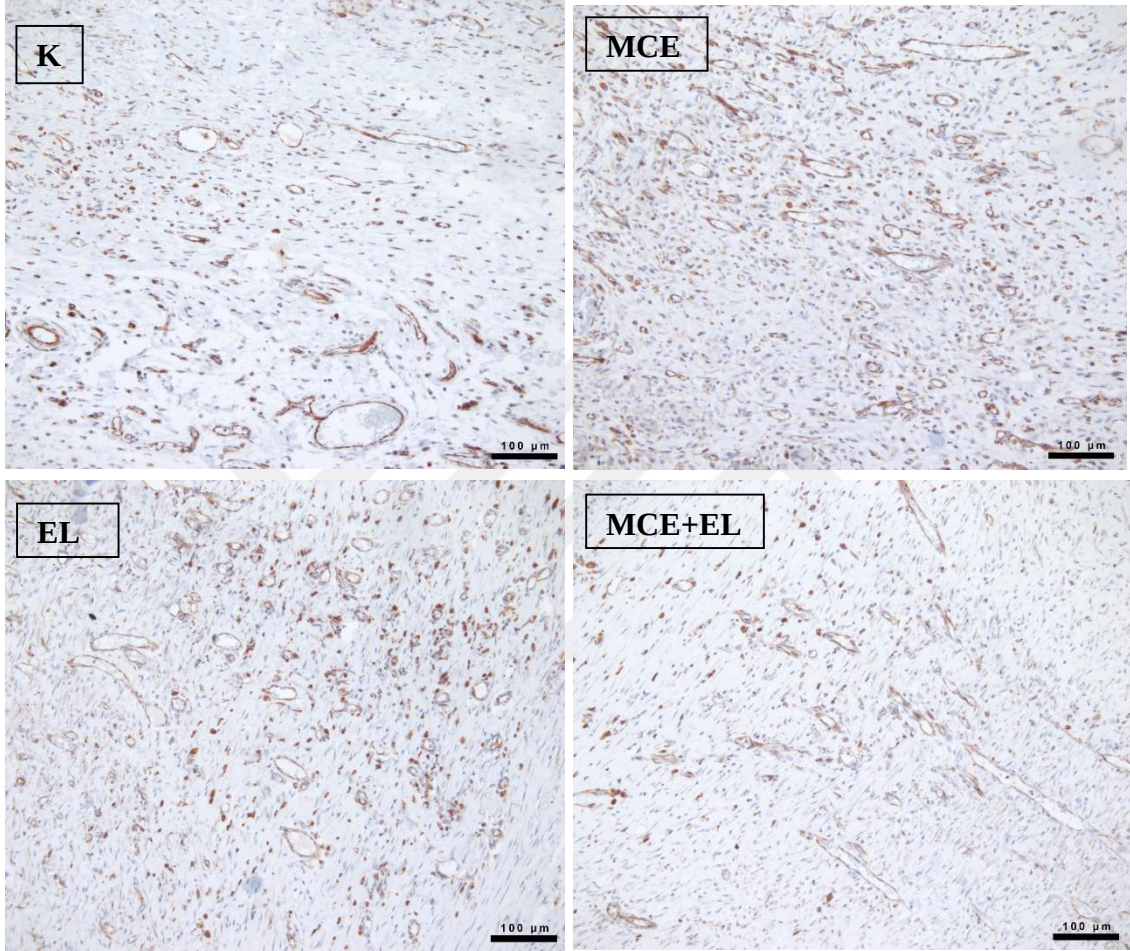
		K	MCE	EL	MCE+EL	P
Grup I (10.Gün)	I	51,00±16,03	61,00±19,72	52,80±29,02	42,00±29,02	0,560
Grup II (21.Gün)	II	37,66±18,89	25,60±12,42	38,33±10,21	27,50±13,61	
P		0,217	0,009*	0,280	0,311	

K=kontrol, MCE= *M. communis* ekstresi, EL= Etakridin laktat, MCE+EL=*M. communis* ekstresi + Etakridin laktat (p<0,05)



Şekil 3.4. Damarlaşma ölçümleri

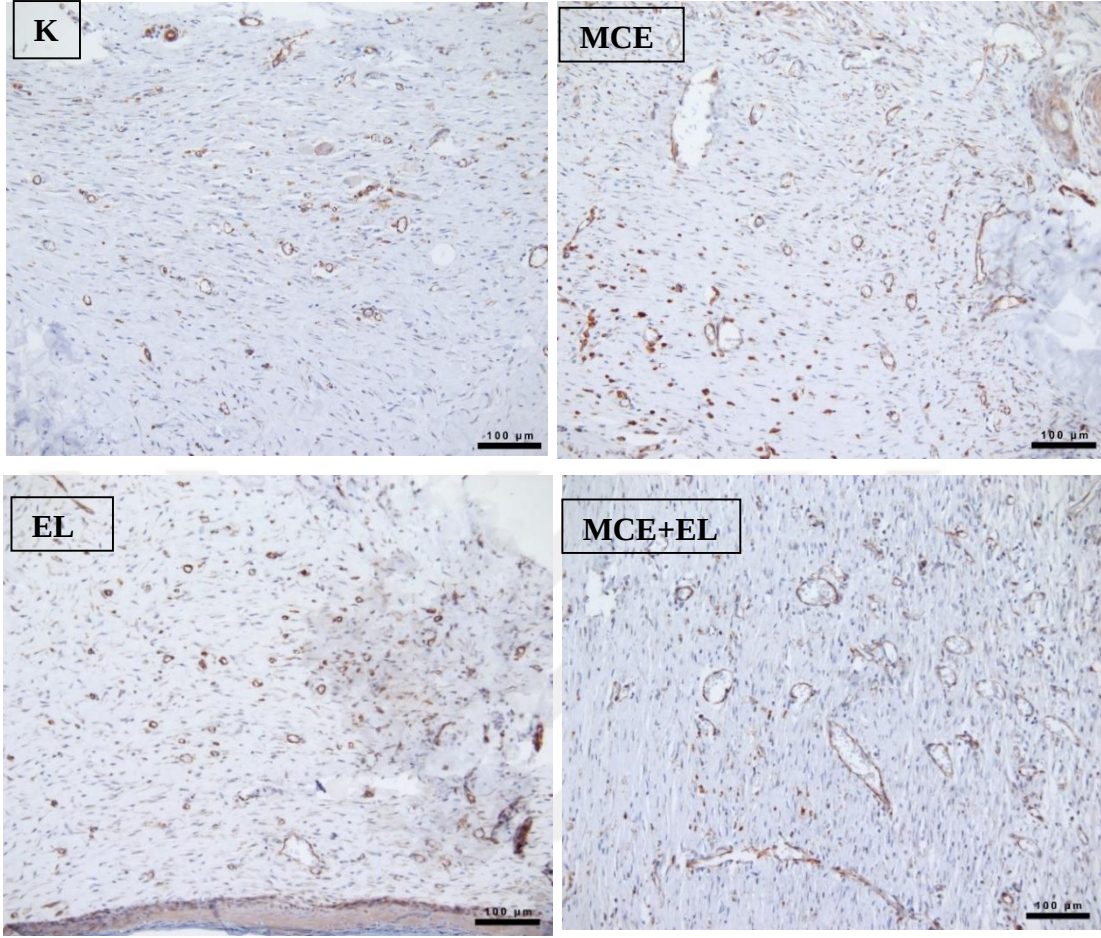
Yara alanlarında yeni dokular oluşurken yangı bölgesinde damarlaşmalar dikkati çeker, iyileşmenin pik evresinde damar sayısı maksimum seviyededir.



Resim 3.6. Yangı bölgesindeki immunohistokimyasal CD31 ile gösterilen damarlaşmanın 10.gündeki mikroskopik görünümü (Grup I)

K=Kontrol, MCE= *M. communis* ekstresi, EL= Etakridin laktat, MCE+EL=*M. communis* ekstresi + Etakridin laktat, Bar= gerçek uzunluk

Sırasıyla K, MCE, EL ve MCE+EL gruplarının 10.günde yangı bölgesindeki immunohistokimyasal CD31 ile gösterilen damarlaşmanın mikroskopik görünümü verilmiştir. En yoğun damarlaşma MCE grubunda gözlenmiştir. Akabinde damarlaşma yoğunluklarına göre sırasıyla EL, K ve MCE+EL grupları izlemiştir.



Resim 3.7. Yangı bölgesindeki immunohistokimyasal CD31 ile gösterilen damarlaşmanın 21.gündeki mikroskopik görünümü (Grup II)

K=Kontrol, MCE= *M. communis* ekstresi, EL= Etakridin laktat, MCE+EL=*M. communis* ekstresi + Etakridin laktat, Bar= gerçek uzunluk

Sırasıyla K, MCE, EL ve MCE+EL gruplarının 21.günde yangı bölgesindeki immunohistokimyasal CD31 ile gösterilen damarlaşmanın mikroskopik görünümü verilmiştir. En yoğun damarlaşma EL grubunda gözlenmiştir. Akabinde damarlaşma yoğunluklarına göre sırasıyla K, MCE+EL ve MCE grupları izlemiştir.

İyileşme evreleri ilerledikçe doku oluşumu devam ederken damarların ortamdan çekildiği görüldü ve damar sayısının azaldığı tespit edildi. Damar az olan iyi iyileşmişken, damar çok olanlarda iyileşme süreci hala devam etmektedir.



4. TARTIŞMA

Tam kalınlıkta bir deri parçasının makas, neşter veya dermatom kullanılarak eksizyonunun yapıldığı açık defekt; reepitelizasyon, dermal rekonstitüsyon ve kontraksiyon ile iyileşir. Böylece epitelizasyon, kontraksiyon, dermal rekonstitüsyon, inflamasyon, kemotaksis, anjiyogenez, kozmetik ve fonksiyonel sonuç, matriks üretimi/organizasyonu süreçleri değerlendirilebilir (Gottru vd., 2000). Bu çalışmada yaranın epitelizasyon, inflamasyon, anjiyogenez parametreleri ve makroskobik süreçleri değerlendirilmiştir.

Skarın oluşması remodeling yani yeniden şekillenme, yaralanmadan yaklaşık 21 gün sonra primer yara iyileşmesi olarak baskın olmaya başlar (Monaco ve Lawrence 2003). Yapılan bu çalışmada da tam katman deri defekti oluşturulmuş ve postoperatif 10. gün ve 21. gün sonunda iyileşme süreci literatür bilgilere benzerlik göstererek yaraların iyileştiği gözlenmiştir (Monaco ve Lawrence, 2003; Alhbou, 2020).

Mikroskobik bulgulardaki (Epitelizasyon açıklığı, inflamasyon alanı ve damarlaşma) Grup I (10.gün)'deki bulgu farklarının ve Grup II (21.gün)'ye göre daha belirgin olmasının sebebinin iyileşmenin erken döneminde kullanılan ajanların etkisinin olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda iyileşme evrelerinden yangı, yıkımlanma (debridman) ve onarım fazlarının erken evrede hızla gerçekleşmesi daha sonrasında olgunlaşma ve yeniden şekillenme fazıyla yara kuvvetindeki 7.günden itibaren gerçekleşen hızlı kazanım ile kullanılan ajanların da etkisiyle istatistiki olarak anlamlı ve mikroskobik olarak gözle görülür bir belirginlik göstermiştir (Fossum 2017).

Alhbou (2020)'nun da araştırmasında tespit edildiği gibi proliferasyon süresinin uzun olmasına bağlı olarak yaraya hiçbir şey uygulanmadığında veya etakridin laktat uygulandığında yara iyileşmesinin geç şekillenebileceği bu çalışmada da benzer şekilde ortaya konulmuştur. Ayrıca bu çalışmada *M. communis* etkinliğinin erken dönemde

epitelizasyon açısından proliferasyon süresini kısaltarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlenmiştir.

Topikal antiseptiklerin yara iyileşmesinde görev alan farklı hücre tipleri üzerindeki etkileri ile ilgili araştırmalar son zamanlarda birkaç makaleye konu olmuştur. Fibroblastların, nötrofillerin ve lenfositlerin bu farmasötiklerin hepsi olmasa da bazılarından olumsuz etkilendiğini (örneğin EL) gösterilmiştir (Reinhardt vd., 2005). Benzer bulgular bu çalışmada da gözlenmiştir. EL grubunda yaralarda iyileşmenin daha geç olduğu ve hafif reaktif (yangı süresinin daha uzun olduğu) tespit edildi.

Yangı alanındaki yangı hücreleri, fibroblast, fibrosit gibi fibröz hücrelerin miktarı Grup I (10. gün) ve Grup II'de (21. gün) de en az MCE grubundadır. Yangısal reaksiyon alanının ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemesine rağmen sayısal olarak en çok MCE grubunun küçüldüğü dikkati çekmektedir. Yangı hücresi miktarının fazlalığı ile kollajen miktarı arasında ilişki kurulduğunda sırasıyla EL'nin olduğu gruplarda ve K (kontrol) grubunda yangı (inflamasyon) evresinin daha uzun olduğu ve onarım (proliferasyon) evresinin MCE grubuna göre geç başladığı düşünülmektedir.

M. communis'in yapraklarında bulunan myrtucommulone (MC) ve semimyrtucommulone (S-MC)'nin, siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenazı doğrudan inhibe ederek eikosanoidlerin biyosentezini güçlü bir şekilde baskıladığını in vitro ve in vivo çalışmalar kanıtlamıştır. Ayrıca bu çalışmalar, MC ve S-MC'nin G proteini sinyal yollarının aracılık ettiği polimorfonükleer lökositlerde kalsiyum iyonu mobilizasyonunu önlediğini ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve salımını baskıladığını göstermiştir (Feißt vd., 2005). Bu etkinin Feißt vd. (2005)'nin ortaya koyduğu gibi tipik proinflamatuvar hücresel yanıtları baskılama yetenekleri göz önüne alındığında, mersinden elde edilen MC ve S-MC'nin antiinflamatuvar potansiyeli bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır.

Anjiyogenez, önceden var olan damarların granülasyon dokusu boyunca mikrovasküler ağ şeklinde organize olarak yeni kan damarları oluşturmaktır ve yara iyileşmesinde çok önemli bir süreçtir. Bu süreç, VEGF izoformlarının endotel hücrelerini stimülasyonu ile başlatılmaktadır (Zimna ve Kurpizs, 2015). Bu çalışmada erken iyileşmenin (Grup I) incelendiği 10. günde alınan örneklerde CD31 ile damarlaşma değerlendirilmiş ve *M. communis* uygulanan örneklerde damarlaşmanın diğer örneklerle kıyasla daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Bu etkinin Raeiszadeh vd. (2018)'nin ortaya koyduğu gibi *M. communis* ekstraktının HIF-1 α ve VEGF gibi anjiyojenik belirteçlerin protein ekspresyon seviyelerini belirgin derecede artırmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. *M. communis*'in tek başına uygulandığı örnekleri etakridin laktatın tek başına uygulandığı örnekler takip etmiştir. Bu durum Reinhard vd., (2005)'in etakridin laktatın neden olduğu IL-10 stimülasyonunun anjiyogenez sırasında yararlı olduğu bulgusu ile tutarlılık göstermektedir. *M. communis* ve etakridin laktatın birlikte uygulandığı örneklerde ise tüm örneklerle kıyasla daha az damarlaşma gözlenmiştir.

Çalışmanın Grup II'si incelendiğinde 21.günde alınan örneklerde CD31 ile damarlaşma değerlendirilmesinde ise doku oluşumu devam ederken damarların ortamdan çekildiği gözlenmiştir. Damarlaşma yoğunluğu en fazla olan grup Etakridin laktatın tek başına uygulandığı örnekleri oluştururken, *M. communis*'in tek başına uygulandığı örnekler damar sayısının en az olduğu ve doku iyileşmesinin gözle görülür en yüksek düzeyde olduğu grup haline gelmiştir. Bu durumun Soykan (2020)'in da yaptığı çalışmada belirttiğine benzer *M. communis* ekstresinin, yeni doku iskeletinin olgunlaştırıldığı reepitelizasyon ve kollajenizasyondaki başarısından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın en önemli sonucu ratlarda deneysel olarak oluşturulan tam katmanlı deri defektinde MCE'nin EL ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yara iyileşmesini etkilemiş olmasıdır.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, sadece *M. communis* uygulanan hayvanlarda, *M. communis* ile birlikte etakridin laktat, sadece etakridin laktat ve kontrol gruplarına göre doğal fizyolojik süreçlerle uyumlu olarak yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür. Yara iyileşmesinde *M. communis*'in herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiştir. Dolayısıyla yara sağaltımında EL'nin yerine güncel ve yan etkileri daha az olan ürünlerin (MCE gibi) tercih edilmesi kanaatine varılmıştır.

Gelecekte *M. Communis* ekstresinin Faz 1 çalışmalarında ve klinik vakalarda denenmesinin ve üzerinde çalışılmasının uygun olabileceği ve yara sağaltımında yeni ilaç geliştirilme potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

6.KAYNAKLAR

- Aksay, S. (2016). "Total Phenolic Content and Antioxidant Properties of Various Extracts of Myrtle (*Myrtus communis* L.) Berries", *Çukurova J. Agric. Food Sci.*, 31(2), 43-50.
- Alhbou, Y. (2020). Ratlarda Açık Yara Tedavisinde Etakridin Laktat ve Hipokloröz Asit'in Etkinliğinin Karşılaştırılması, Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale, s: 52.
- Aydın, O. E., Tan, Ö., Çinal, H., Kara, M., Çakmak, M. A. (2015). Deneysel Yara Modelleri, *Türkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics*, 4(1):5-11.
- Baktır, G., (2019). Yara İyileşmesi ve Deneysel Yara Modelleri, *Experimed*; 9(3): 130-7.
- Baytop, T. (1984). Treatment with plants in Turkey (Publ. No. 3255). Istanbul, Turkey: Istanbul Univ (in Turkish).
- Demirkan, İ. (2012). Deri ve Derialtı Bağ Doku Hastalıkları. İçinde: Veteriner Genel Cerrahi. Eds: Görgül, O. S., Yanık, K., Seyrek İntaş, D., Bilgili, H., Demirkan, İ., Kılıç, N., Altuğ, E., Kibar, M., Kürüm, B., Pekcan, Z., Yiğitarlan, K., Çaptuğ Özdemir, Ö., Medipres Yayıncılık, Malatya, s: 333-335.
- Demirkan, İ. (2012). Deri ve Derialtı Bağ Doku Hastalıkları. İçinde: Veteriner Özel Cerrahi. Eds: Görgül, O. S., Yavru, N., Atalan, G., Bilgili, H., Demirkan, İ., Kılıç, N., Sarierler, M., Taş, A., Altuğ, E., Çeçen, G., Kibar, M., Pekcan, Z., Salcı, H., Kürüm, B., Medipres Yayıncılık, Malatya, s: 7-16.
- Duke, J. A. (1988). Handbook of medicinal herbs (pp. 198–199). Boca Raton, FL: CRC Press
- Elfellah, M. S, Akhter, M. H., Khan, M. T. (1984). Anti-hyperglycaemic effect of an extract of *Myrtus communis* in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 11(3), 275-281.
- Feißt, C., Franke, L., Appendino, G., & Werz, O. (2005). Identification of molecular targets of the oligomeric nonprenylated acylphloroglucinols from *Myrtus communis* and their implication as anti-inflammatory compounds. *Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*, 315(1), 389-396.
- Fekri, M. S., Mandegary, A., Sharififar, F., Poursalehi, H. R., Nematollahi, M. H., Izadi, A., Mehdipour, M., Asadi, A., Fekri, M. S. (2018). Protective effect of standardized extract of *Myrtus communis* L. (myrtle) on experimentally bleomycin-induced pulmonary fibrosis: biochemical and histopathological study. *Drug Chem Toxicol.* DOI: 10.1080/01480545.2018.1459670.
- Fossum, T. W. (2017). Small Animal Surgery Textbook. 4th Ed. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Galiano, R. D., Michaels, J., Dobryansky, M., Levine, J. P., Gurtner, G. C. (2004). Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing, *Wound Rep Reg.*, 12, p: 485–492.
- Gottruf, F., Agren, M. S., Karlsmark, T. (2000). Models for use in wound healing research: a survey focusing on in vitro and in vivo and soft tissue. *Wound Repair Regen*, 8:83–96.
- Görücü, F. (2021). Tavşanlarda deneysel alkali kornea yanıklarında *myrtus communis* (mersin ağacı; yaprak ve gövde) ekstresi, E-PRP (eye platelet rich plasma) ve gentamisin sülfat ajanlarının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 105s, Afyonkarhisar

- Gupta A, Upadhyay NK, Sawhney RC, Kumar R. (2008). A poly-herbal formulation accelerates normal and impaired diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(6): 784–790.
- Gülşen, S. (2021). Farelerde *Myrtus Communis* (murt ağacı) Ekstresinin Sıvı Ehrlich Tümörü Üzerine Koruyucu ve Sağıaltıcı Etkilerinin Karşılaştırılması, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 81s, Afyonkarhisar
- Gültekin, Ç., Koç, B. (2015). Geniş torakolumbal yaranın punch greft uygulaması ile sağıaltımı, *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.* 12(2) 141-146.
- Haktanır, N.T., Yılmaz, G., Bozkurt, M.F., Demir, Y. (2016). Effects of insulin-like growth factor-1 on random pattern skin flap survival in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31 (8), pp. 513-519.
- İnt. Kay. 1, <https://www.britannica.com/animal/mammal/Form-and-function>, 17.11.22
- İnt. Kay. 2, <https://www.hakanbuzoglu.com/deri-ve-derinin-yapisi>, 17.11.22
- Kibar, M. (2012). Rekonstrüktif ve Plastik Cerrahi. İçinde: Veteriner Genel Cerrahi. Eds: Görgül, O. S., Yanık, K., Seyrek İntaş, D., Bilgili, H., Demirkan, İ., Kılıç, N., Altuğ, E., Kibar, M., Kürüm, B., Pekcan, Z., Yiğitarlan, K., Çaptuğ Özdemir, Ö., Medipres Yayıncılık, Malatya, s: 333-335.
- Kizer, K. W. (1979). Epidemiologic and clinical aspects of animal bite injuries. *Journal of the American College of Emergency Physicians*, 8(4): 134-141.
- Lin, Y. C., Grahovac, T., Oh S. J., Ieraci, M., Rubin, J. P., Marra, K. G. (2013). Evaluation of a multi-layer adipose-derived stem cell sheet in a full-thickness wound healing model, *Acta Biomater.* Elsevier. 9 (2) p: 5243–5250.
- Lucich, E. A., Rendon, J. L., Valerio, I. L. (2018). Advances in addressing full-thickness skin defects: a review of dermal and epidermal substitutes, *Regen. Med.*, 13(4), 443–456.
- Lux, C. N. (2022). Wound healing in animals: a review of physiology and clinical evaluation, *Vet Dermatol*, 33: 91–e27.
- Mansouri, S., Foroumadi, A., Ghaneie, T., Najar, A. G. (2001). Antibacterial activity of the crude extracts and fractionated constituents of *Myrtus*
- Martignago, C. C. S., Tim, C. R., Assis, L., Silva, V. R. D., Santos, E. C. B. D., Vieira, F. N., Parizotto, N. A., Liebano, R. E. (2019). Effects of red and near-infrared LED light therapy on full-thickness skin graft in rats, *Lasers Med Sci*, 35, p: 157–164.
- Marvel, S. J., MacPhail, C. M. (2021). Feline Emergency & Critical Care Medicine. In: Wound Management. Eds: Byers, C. G., Giunti, M., Edra Publishing, Milano, p: 169-175.
- Miller, W. H., Griffin, C. E., Campbell, K. L. (2013). Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7th Ed., Elsevier.
- Mimica-Dukic, N., Bugarin, D., Grbovic, S., Mitic-Culafic, D., Vukovic-Gacic, B., Orcic, D., Jovin, E., Couladis, M. (2010). Essential oil of *Myrtus communis* L. as a potential antioxidant and antimutagenic agents. *Molecules*, 15(4): 2759-2770.
- Monaco, J.L., Lawrence, W.T. (2003). Acute wound healing: an overview. *Clin Plastic Surg*, 30(1), 1-12.
- Nayak, B. S., Sandiford, S., Maxwell, A. (2009). Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. leaf, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 6, no. 3, pp. 351–356.

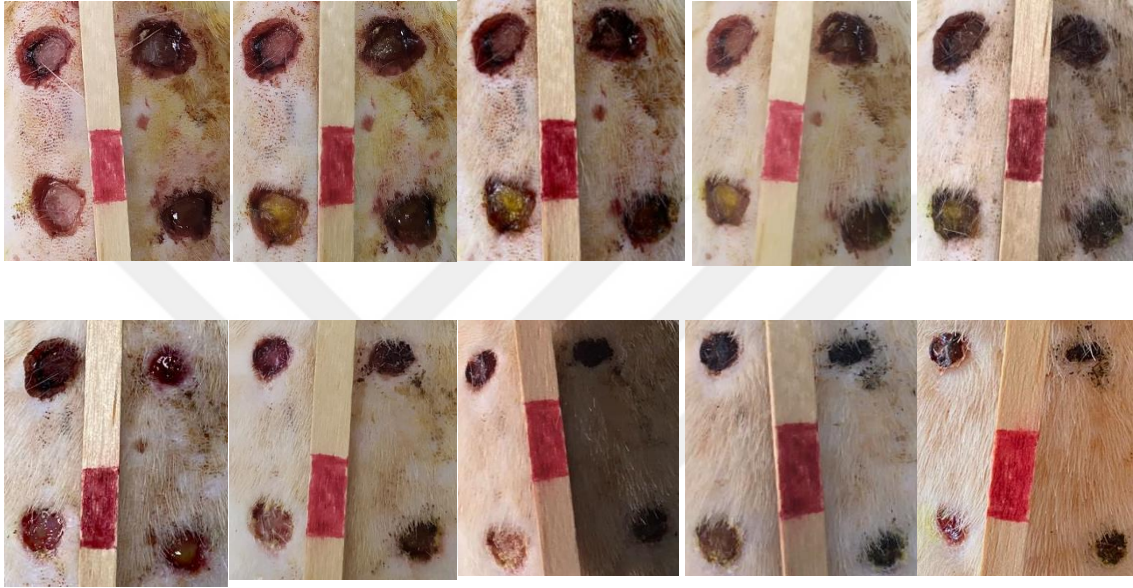
- Oğur, R. (1994). A research about myrtle tree (*Myrtus communis* L.). *Ecology Journal*, 10, 21–25.
- Ousey, K., Cutting, K.F., Rogers, A.A., Rippon, M.G. (2016). The importance of hydration in wound healing: reinvigorating the clinical perspective. *J Wound Care*. Mar;25(3):122, 124-30. doi: 10.12968/jowc.2016.25.3.122. PMID: 26947692
- Owlia P, Saderi H, Rasooli I, Sefidkon F. (2009). Antimicrobial characteristics of some herbal Oils on *Pseudomonas aeruginosa* with special reference to their chemical compositions. *Iran J Pharm Res* 8 (2): 107–114.
- Özek, T., Demirci & Baser, K. H. C. (2000). Chemical composition of Turkish myrtle oil. *Journal of Essential Oil Research*, 12, 541–544
- Öztaş, P. (2021). Yara İyileşmesi, Bakımı ve Tedavisi, *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.*, 54(2) p: 341-351. DOI: 10.20492/aeahtd.931499
- Parlar Köprülü, R. E., Mutlu, G., İpekci, E., Okur, M. E. (2022). Wound Physiology and Experimental Wound Models: Traditional Review, *J Lit Pharm Sci* ;11(2):94-103.
- Pekbilir, A., (1990). Yara iyileşmesi, *J Res Vet Med*, 8-9 (1-2-3): 231-239.
- Phan TT, Hughes MA, Cherry GW. (1998) Enhanced proliferation of fibroblasts and endothelial cells treated with an extract of the leaves of *Chromolaena odorata* (Eupolin), an herbal remedy for treating wounds. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 101, 3: 756–765.
- Raeiszadeh, M., Esmaeili-Tarzi, M., Bahrampour-Juybari, K., Nematollahi-mahani, S. N., Pardakhty, A., Nematollahi, M. H., Mehrabani, M., Mehrabani, M. (2018). Evaluation the effect of *Myrtus communis* L. extract on several underlying mechanisms involved in wound healing: An in vitro study, *South African Journal of Botany*, (118) 144-150.
- Reid, R. R., Said, H. K., Mogford, J. E., Mustoe, T. A. (2004). The Future of Wound Healing: Pursuing Surgical Models in Transgenic and Knockout Mice, *J Am Coll Surg*, 199, p: 578–585.
- Reinhardt, C. S., Geske, T., Schmolz, M., (2005). A Topical Wound Disinfectant (Ethacridine Lactate) Differentially Affects the Production of Immunoregulatory Cytokines in Human Whole-Blood Cultures, *WOUNDS*; 17(8):213–221.
- Rochlitz I. (2004b). The effects of road traffic accidents on domestic cats and their owners. *Animal Welfare-Potters Bar Then Wheathampstead*, 13(1): 51-56.
- Rochlitz, I. (2004a). Clinical study of cats injured and killed in road traffic accidents in Cambridgeshire. *Journal of Small Animal Practice*, 45(8): 390-394.
- Shetty, S., Udupa, S., Udupa, L. (2008). Evaluation of antioxidant and wound healing effects of alcoholic and aqueous extract of *Ocimum sanctum* Linn in rats, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(1): 95–101
- Soykan, B. (2020). Sıçanlarda Yanık Yarasının Murt Ağacı Ekstresi, Amnion Sıvısı ve Gümüş Sülfadiazin ile Sağaltımının Karşılaştırılması, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar, s: 107.
- Torabi, I., Sharififar, F., Izadi, A., Mousavi, S. A. A. (2022). Inhibitory effects of different fractions separated from standardized extract of *Myrtus communis* L. against nystatin-susceptible and nystatin-resistant *Candida albicans* isolated from HIV positive patients. *Heliyon*, 8.
- Tuncer, A.A., Bozkurt, M.F., Bayraktaroğlu, A., Koca, H.B., Doğan, I., Çetinkursun, S., Embleton, D.B. (2017). Examination of histopathological changes of scalp, monopolar,

- bipolar, and thermocautery applications in rat experimental circumcision model. *American Journal of Translational Research*, 9 (5), pp. 2306-2313.
- Turner, R.A. (1965). Analgesic. In: Turner, R.A., Ed., *Screening Methods in Pharmacology*, Academic Press, London, 100.
- Twaij, H. A. A., Elisha, E. E., Khalid, R. M. (1989). Analgesic studies on some Iraqi medicinal plants *Part II. Journal of Crude Drug Research*, 27, 109–112.
- Volmer-Thole, M., Lobmann, R. (2016). Neuropathy and diabetic foot syndrome. *International journal of molecular sciences*, 17(6), 917.
- Wainwright, M. (2001). Acridine – a neglected antibacterial chromophore. *J Antimicrob Chemother*, 47:1–13.
- Wang, X., You, C., Hu, X., Zheng, Y., Li, Q., Feng, Z., Sun, H., Gao, C., Chunmao, H. (2013). The roles of knitted mesh-reinforced collagen–chitosan hybrid scaffold in the one-step repair of full-thickness skin defects in rats, *Acta Biomater*. Elsevier. 9(8), p: 7822-7832.
- Winkler, K. P. (2016). The Merck Veterinary Manual. In: *Wound Management*. Eds: Aiello, S. E., MERCK & CO., INC., USA, p: 1702-1706.
- Zhou, C., Sheng, C., Chen, J., Liang, Y., Liu, Q., Li, P., Huang, X., Liu, B. (2022). Gradual hydrogel degradation for programable repairing full-thickness skin defect wound, *J. Chem. Eng.*, Elsevier, Volume 450, Part 3, 138200.
- Ziętek, J., Dzięgiel, B., Wójcik, A., Wilczyńska, A., Adaszek, Ł., Winiarczyk, S. (2020). Effect of bathing in a 0.1% aqueous solution of ethacridine lactate on selected physiological parameters of *Cornu aspersum* Müller edible snails. *J Vet Res*, (64) 313-318.
- Zimna, A., Kurpiz, M. (2015). Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies, *BioMed Research International*, Article ID 549412, p: 13.

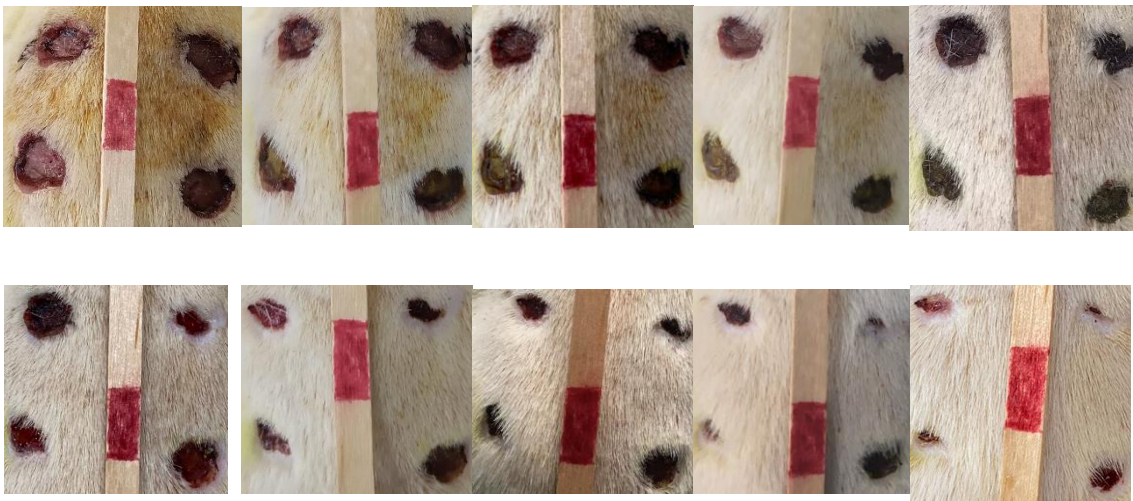
7. EKLER

Ek 7.1. Tüm Ratlara Ait Kısa ve Uzun Dönem Makroskobik Yara Değişimleri

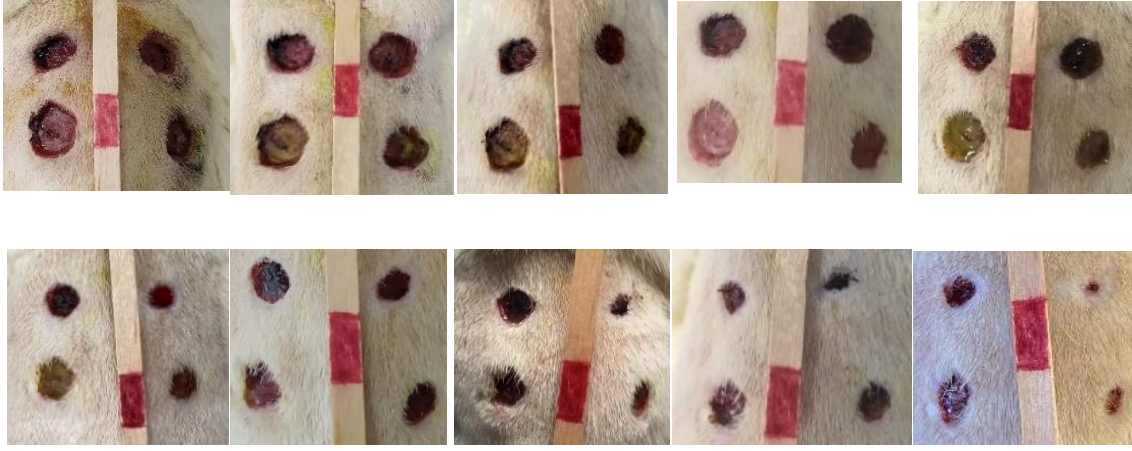
Grup I



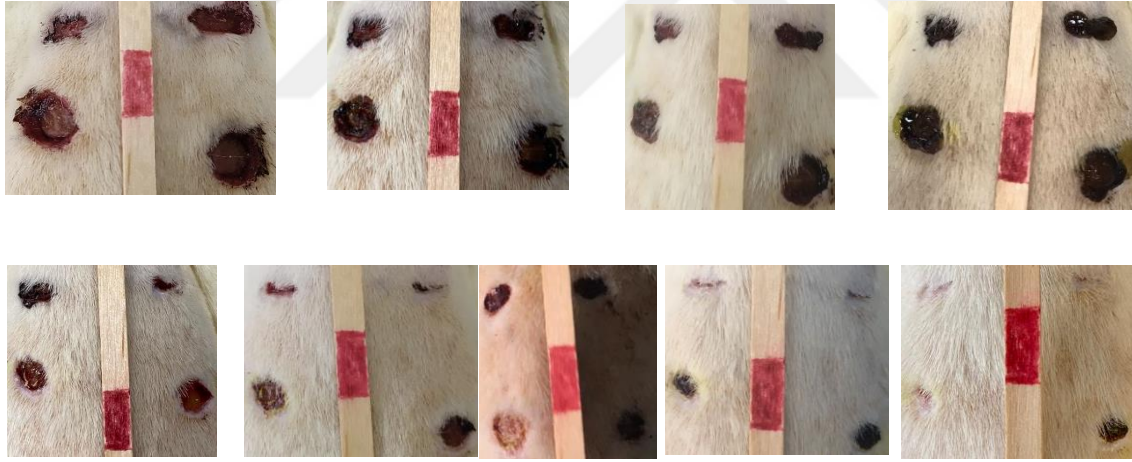
Bir numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. gün yara görüntüleri



İki numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. gün yara görüntüleri



Üç numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. gün yara görüntüleri



Dört numaralı ratın 1., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. gün yara görüntüleri

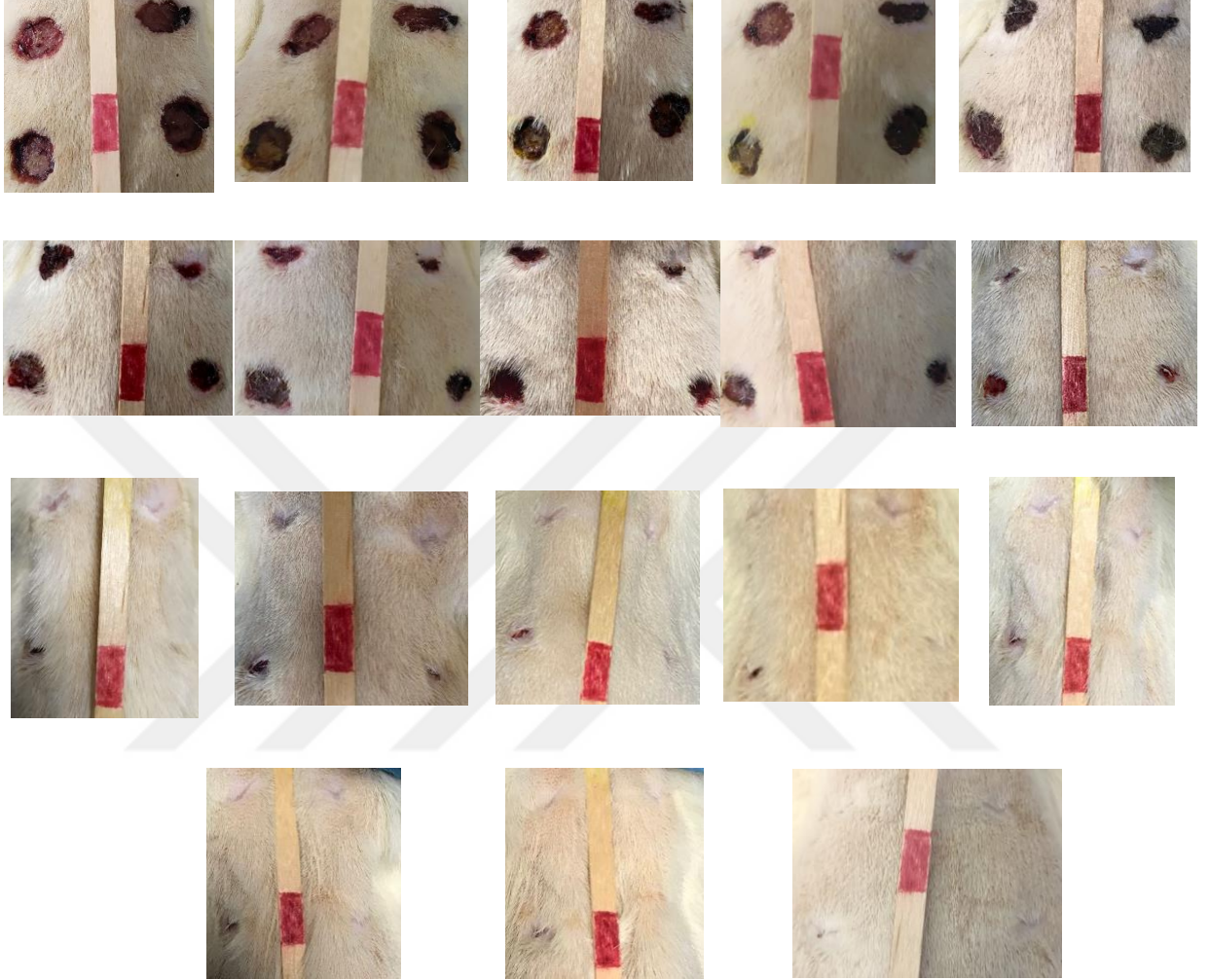


Beş numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. gün yara görüntüleri

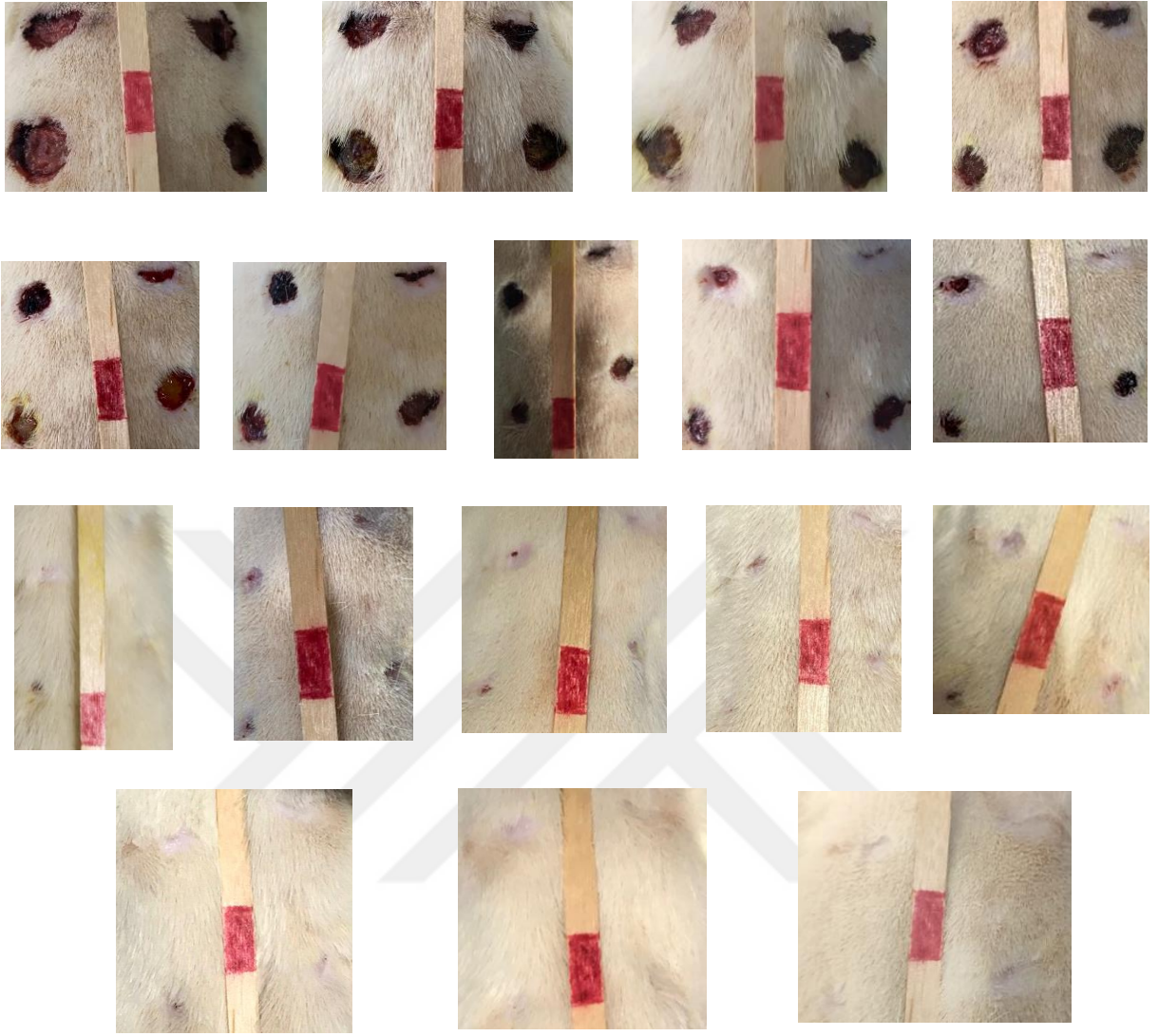


Altı numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. gün yara görüntüleri

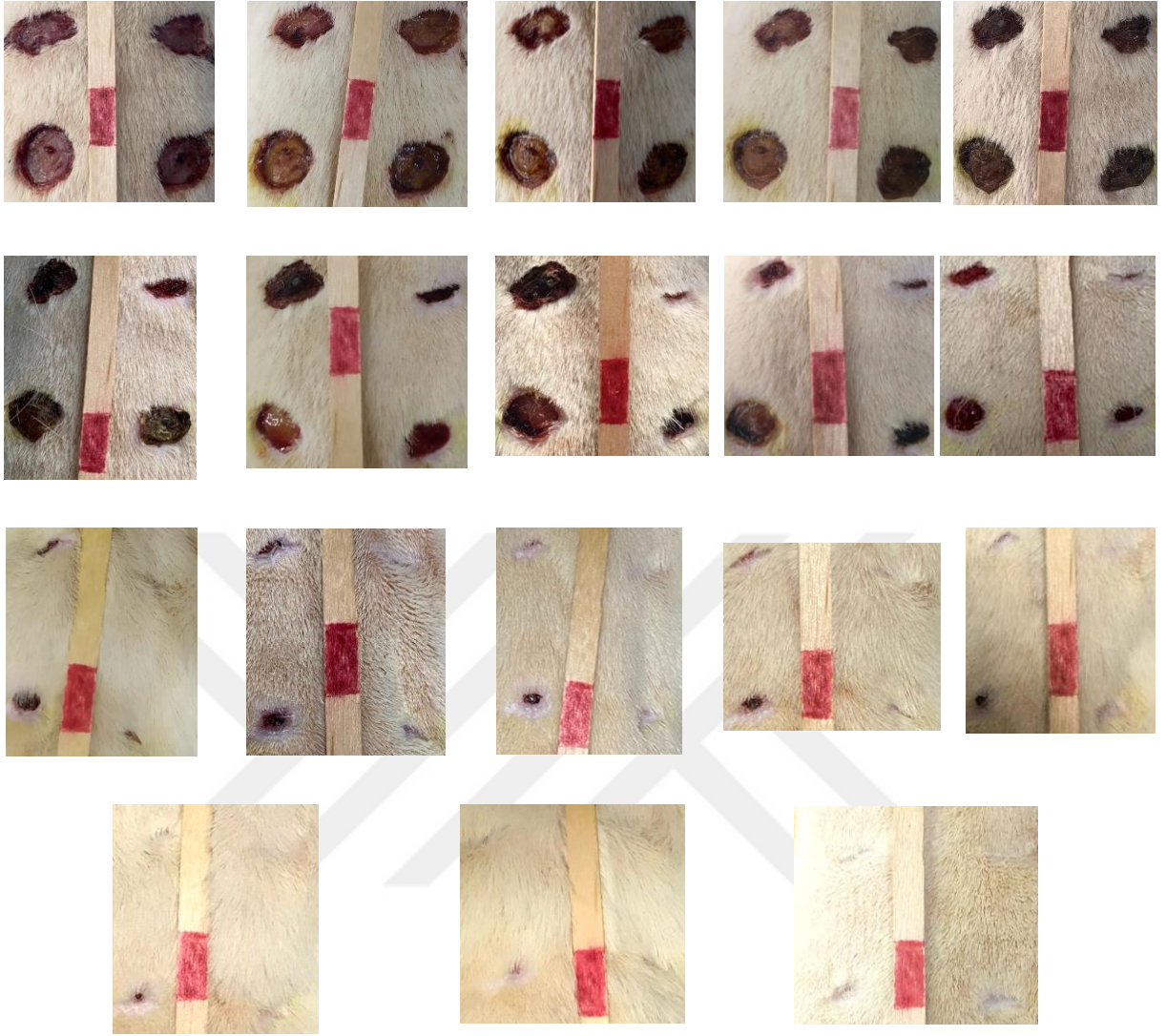
Grup II



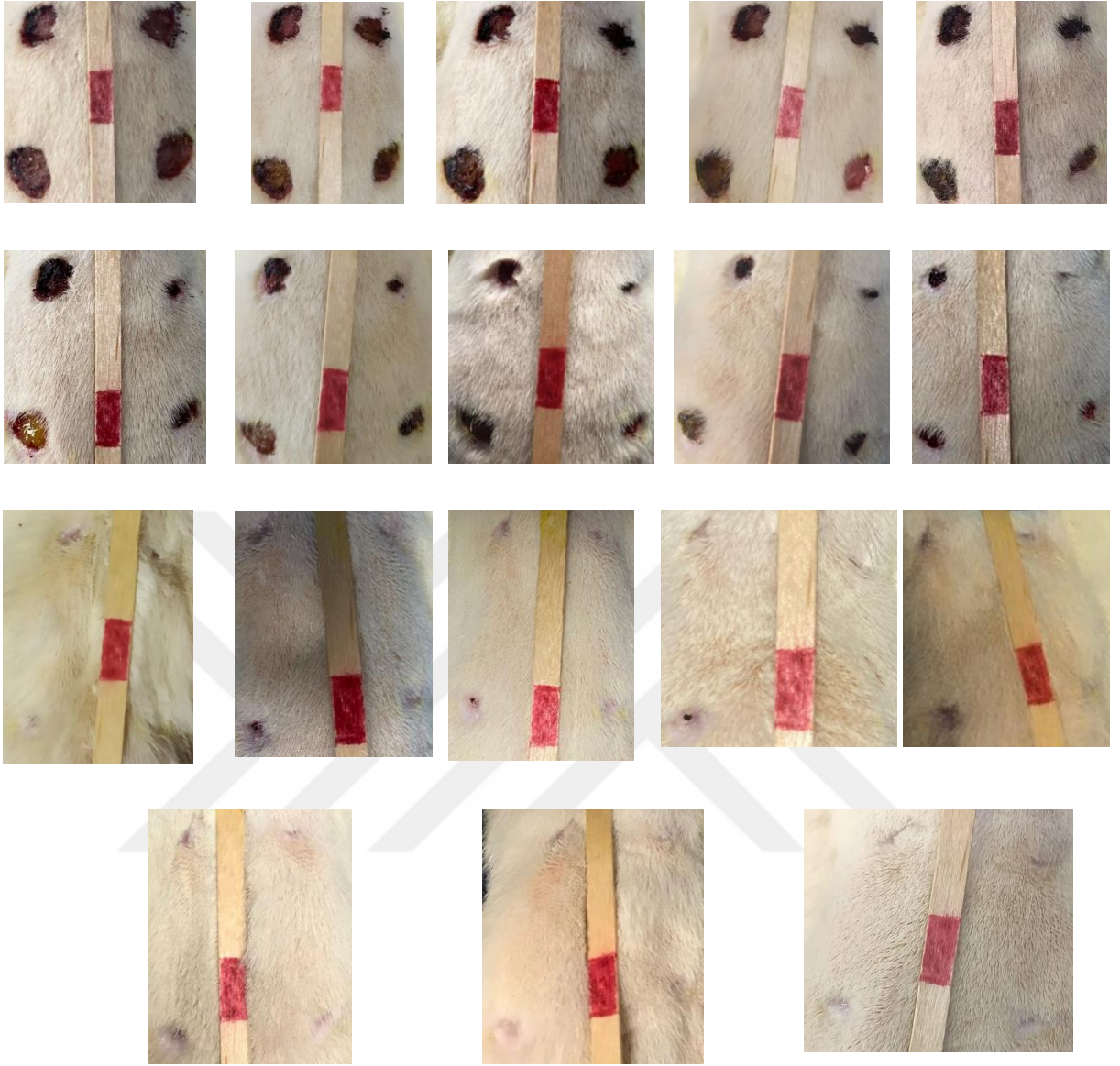
Yedi numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19. ve 21. gün yara görüntüleri



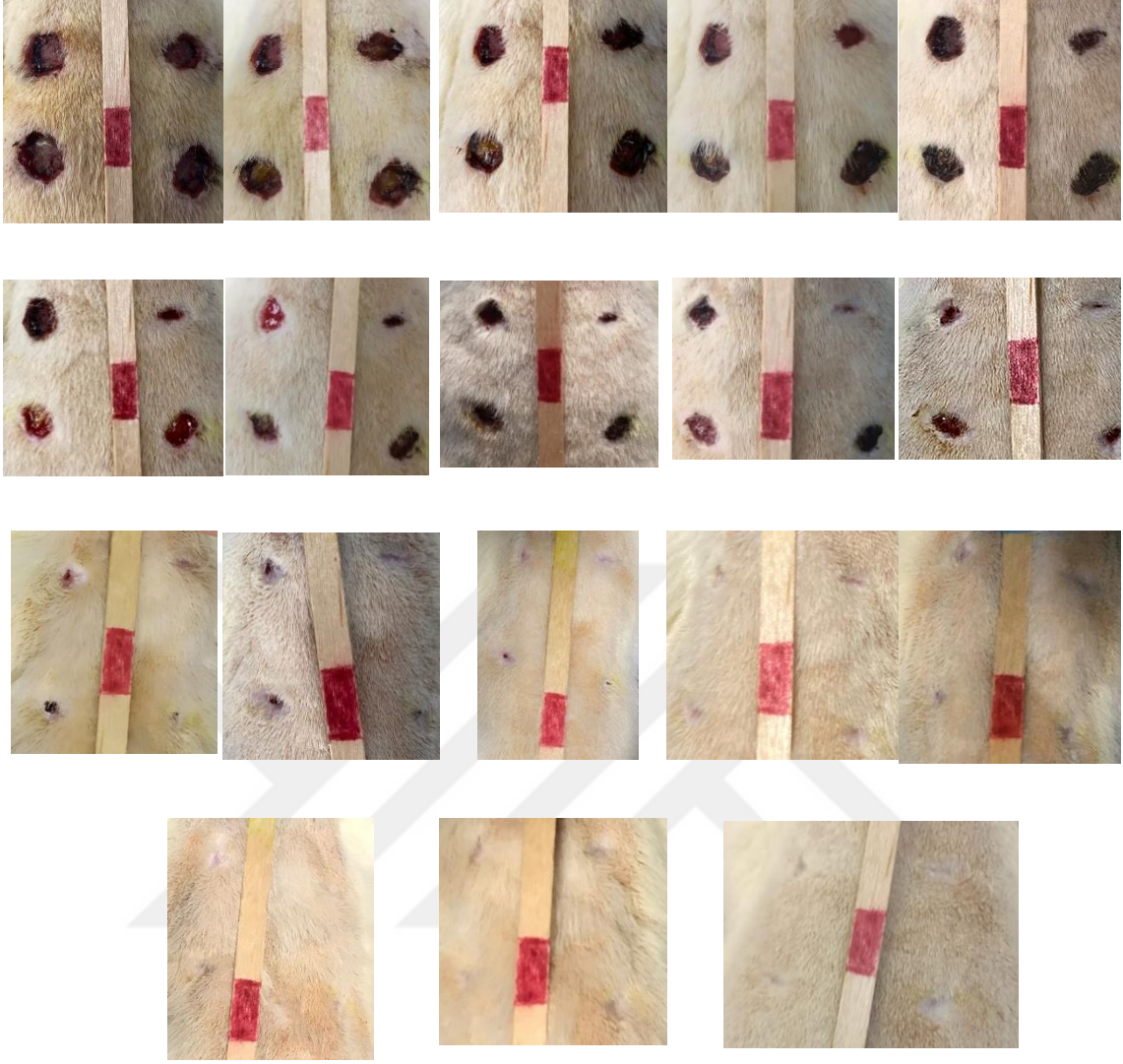
Sekiz numaralı ratın 1., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19. ve 21. gün yara görüntüleri



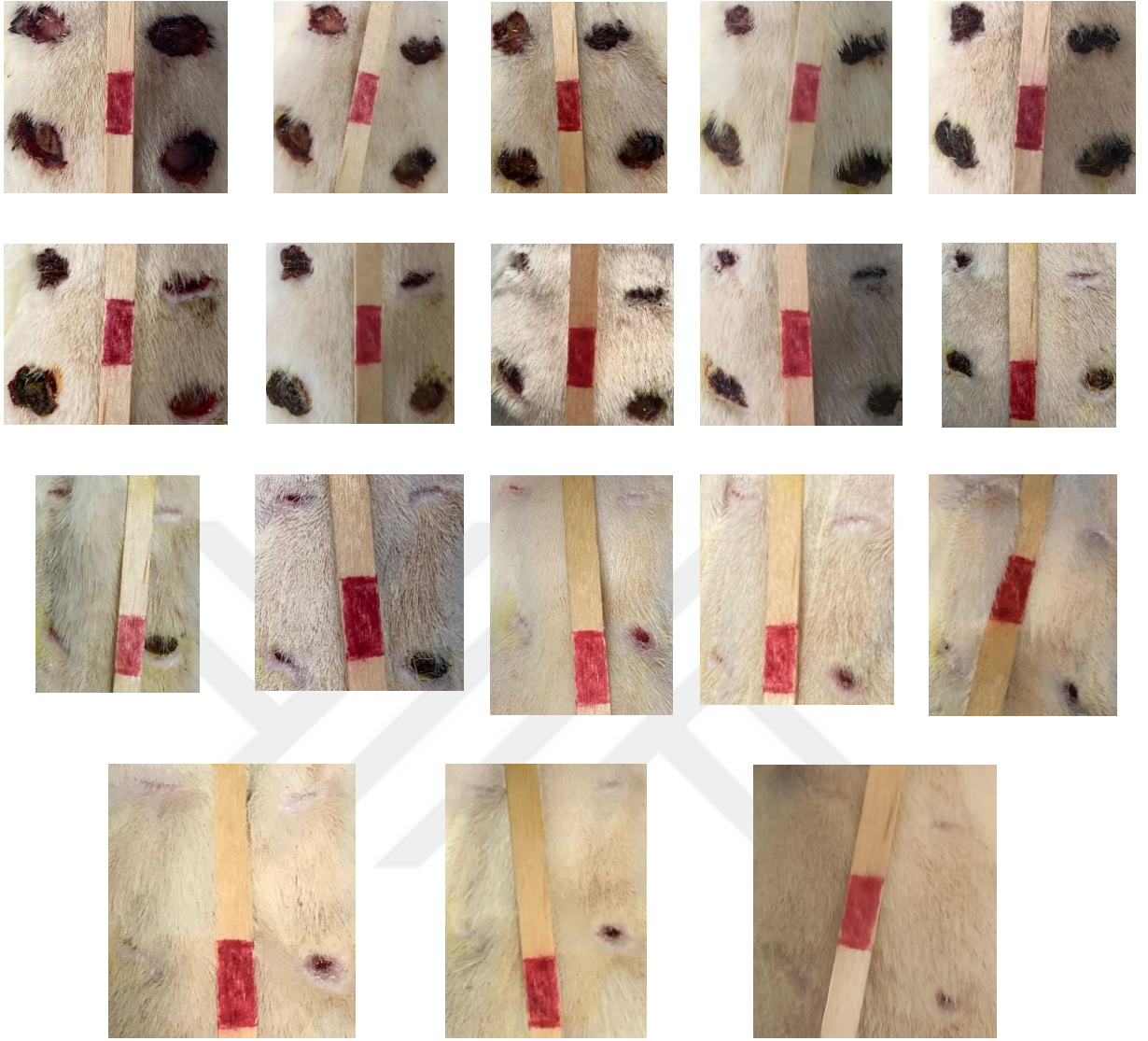
Dokuz numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19. ve 21. gün yara görüntüleri



On numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19. ve 21. gün yara görüntüleri



On bir numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19. ve 21. gün yara görüntüleri



On iki numaralı ratın 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 19. ve 21. gün yara görüntüleri