



2019

YÜKSEK LİSANS

CERRAHİ (VETERİNER)

CANSU AKDOĞAN



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI
VCR-2019-0002

FARELERDE SARI KANTARON
(*Hypericum perforatum*) YAĞININ DERİ YARASI
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Cansu AKDOĞAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İbrahim AKIN

AYDIN 2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**FARELERDE SARI KANTARON (*Hypericum perforatum*)
YAĞININ DERİ YARASI İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

CANSU AKDOĞAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İbrahim AKIN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-17062 proje numarası ile desteklenmiştir

AYDIN-2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmamda yardım ve desteğini esirgemeyen danışmanım Sayın Doç. Dr. İbrahim AKIN'a, deneysel çalışma sürecinde ve laboratuarda her zaman yanımda olan ve yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Aykut Göktürk ÖNER'e, deneysel süreç fotoğraflarının değerlendirilmesi konusunda yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Yılmaz KALKAN'a teşekkür ederim.

Her konuda katkı ve yardımlarından dolayı Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Ali BELGE'ye, Sayın Prof. Dr. Murat SARIERLER'e, Sayın Prof. Dr. Nuh KILIÇ'a, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Rahime YAYGINGÜL'e, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Zeynep BOZKAN'a, Sayın Araş. Gör. Dr. Zeynep BİLGİN ŞEN'e ve Sayın Araş. Gör. Büşra KİBAR KURT'a teşekkür ediyorum. Tez çalışmam boyunca ve sonrasında her zaman yardımları ile bana katkı sağlayan Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Gözde ALTINTAŞ'a, ayrıca emeği geçen tüm doktora ve yüksek lisans öğrenci arkadaşlarıma, lisans öğrencilerine, fakültemiz hizmetli görevlilerine teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimin başından sonuna kadar her zaman yanımda olan, beni maddi manevi olarak destekleyen, bana her zaman inanan ve bu günlere getiren annem Benan AKDOĞAN'a, babam Suat AKDOĞAN'a ve ağabeyim Arda AKDOĞAN ile eşi Şerife AKDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Meslek hayatımın en başından beri beni destekleyip bilgi ve deneyimi ile yol gösteren Veteriner Hekim Ali COŞKUN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Yara İyileşmesinin Tarihçesi.....	2
2.2. Yaranın Sınıflandırılması.....	2
2.3. Yaranın Semptomları.....	4
2.4. Yara İyileşmesinin Mekanizması.....	5
2.4.1. Yangı/İnflamasyon Evresi.....	5
2.4.2. Yeni Doku Oluşumu/Onarım/Proliferasyon Evresi.....	7
2.4.2.1. Fibroplazi.....	7
2.4.2.2. Anjiyogenezis.....	8
2.4.2.3. Epitelizasyon.....	9
2.4.3. Olgunlaşma/Yeniden Şekillendirme/Rejenerasyon Evresi.....	9
2.5. Yaranın Sınıflandırılması.....	11
2.6. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	12
2.7. Yara Bakımı.....	13
2.7.1. Yaranın Lavajı (Dekontaminasyonu).....	13
2.7.2. Yaranın Debridmanı.....	14
2.7.2.1. Seçici debridman.....	14
2.7.2.2. Seçici olmayan debridman.....	15

2.8. Yara İyileşmesinde İncelenen Değişiklikler.....	16
2.9. Yara İdaresi.....	18
2.9.1. Medikal Olarak Yara İdaresi.....	18
2.9.2. Cerrahi Olarak Yara İdaresi.....	19
2.10. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) Bitkisi.....	19
2.10.1. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) Bitkisinin Taksonomisi.....	19
2.10.2. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) Bitkisinin Kimyasal Yapısı.....	19
2.10.2.1. Antrakinon türevi (Naftodiantrons)	20
2.10.2.2. Flavonoidler.....	20
2.10.2.3. Prenilleştirilmiş floroglusinoller.....	21
2.10.2.4. Tanenler (%8-9).....	21
2.10.2.5. Diğer fenoller.....	21
2.10.2.6. Uçucu yağlar (%0,05-0,9).....	21
2.10.2.7. Diğer bileşenler.....	21
2.10.3. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) Bitkisinin Medikal Kullanımının Tarihçesi.....	21
2.10.4. Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) Bitkisinin Medikal Kullanım Alanları.....	22
2.10.4.1. Antidepresan aktivite.....	22
2.10.4.2. Antimikrobiyal aktivite.....	22
2.10.4.3. Antiviral aktivite.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Gereç	24
3.2. Yöntem.....	24
3.2.1. Yara Oluşturulması Amacı ile Farelerin Anestezisi.....	26
3.2.2. Eksizyonel Tam Katmanlı Yaraların Oluşturulması.....	26
3.2.3. Etken Madde Uygulamaları (Sarı Kantaron Yağı, Zeytinyağı, Fizyolojik Tuzlu Su) ve Yara İyileşmesinin Takibi.....	28
3.2.4. Yara İyileşmesinin ELISA Yöntemi ile Değerlendirilmesi.....	29
3.2.4.1. Pierce BCA protein assay kit ile total protein düzeyi ölçümü.....	32
3.2.4.2. Mouse (Hyp) ELISA kit ile hidrokspirolin düzeyi ölçümü.....	33
3.2.5. Yara İyileşmesinin Fotoğrafik Takibi/Değerlendirilmesi.....	35
3.2.6. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Klinik Değerlendirme.....	37
4.1.1. Sarı Kantaron Yağı Grubu (Grup 1).....	37

4.1.2. Zeytinyağı Grubu (Grup 2).....	38
4.1.3. Fizyolojik Tuzlu Su Grubu (Grup 3).....	39
4.2. Yara Dokusundaki Total Protein ve Hidroksiprolin Seviyeleri.....	40
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	50
EKLER.....	54
Ek 1. (Etik Kurul Raporu).....	54
ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

®	: Tescilli marka
FTS	: Fizyolojik tuzlu su
<i>H. perforatum</i>	: <i>Hypericum perforatum</i>
HP/Hyp	: Hidroksiprolin
MCMV	: Mürin sitomegalo virüs
MMP	: Matriks metalloproteinaz
SK	: Sarı kantaron yağı
TIMP	: Doku metalloproteinaz inhibitörü
TP	: Total protein
ZY	: Zeytinyağı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yangı/İnflamasyon fazı.....	5
Şekil 2. Proliferasyon evresi.....	9
Şekil 3. Rejenerasyon evresi.....	10
Şekil 4. Hiperforin'in kimyasal yapısı.....	20
Şekil 5. Hiperisin'in kimyasal yapısı.....	20
Şekil 6. Farelerde yara oluşturma aşamaları.....	27

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Isırık yarası.....	3
Resim 2. Kesik yarası.....	3
Resim 3. Yanık yarası.....	3
Resim 4. Henüz debridman fazında olan travmatik bir yara.....	7
Resim 5. Yaranın proliferasyon evresi.....	8
Resim 6. Yaranın anjiyogenezis evresi.....	8
Resim 7. Yaranın rejenerasyon evresi.....	10
Resim 8. Yara kontraktürü şekillenmiş bir kedi.....	11
Resim 9. Her bir fareye ait bireysel kafes düzeni.....	25
Resim 10. Farelerin tartıldığı, anestezide alındığı ve tıraş işleminin gerçekleştirildiği alan...27	
Resim 11. Çalışmada kullanılan farelerde deri yarası oluşturma aşamaları.....	27
Resim 12. Etken maddenin yaraya sürülmesi.....	28
Resim 13. Fare yaralarının fotoğraflanma aşaması.....	29
Resim 14. Doku tartımı işlemi.....	30
Resim 15. Mekanik homojenizasyon işlemi.....	31
Resim 16. Santrifüj işlemi.....	31
Resim 17. Thermo Scientific® Pierce BCA Protein Assay Kit.....	32
Resim 18. Microplate'in inkubatör sonrası hali	33
Resim 19. SunRed® Mouse (Hyp) ELISA Kit.....	33
Resim 20. Kuyucuklara stop solüsyonu eklemeye önceki mavi renk.....	34
Resim 21. Kuyucuklara stop solüsyonu ekledikten sonraki sarı renk.....	34
Resim 22. Görüntünün MATLAB® ile işlenmeden önceki hali.....	35
Resim 23. Görüntünün MATLAB® ile işlendikten sonraki hali.....	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yara iyileşmesinde etkili bazı büyüme faktörleri.....	6
Tablo 2. Yaraların sınıflandırılması	12
Tablo 3. Debridman yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları.....	16
Tablo 4. Yara iyileşmesinin belirlenmesinde önemli olan bazı biyobelirteçler.....	18
Tablo 5. Çalışmada oluşturulan gruplar ve bu gruplara uygulanan deneysel yara ve etken madde.....	25
Tablo 6. Doku ağırlıkları.....	30
Tablo 7. Grup 1’de (sarı kantaron yağı grubu) bulunan beş adet (n=5) farenin yaralarındaki iyileşme süreci.....	38
Tablo 8. Grup 2’de (zeytinyağı grubu) bulunan beş adet (n=5) farenin yaralarındaki iyileşme süreci.....	39
Tablo 9. Grup 3’de (fizyolojik tuzlu su grubu) bulunan beş adet (n=5) farenin yaralarındaki iyileşme süreci.....	40
Tablo 10. Yara alanı küçülmesi ve kapanması ile ilgili elde edilen bilgiler ile hidrokspirolin ve total protein düzeylerine ait test sonuçları.....	41

ÖZET

FARELERDE SARI KANTARON (*Hypericum perforatum*) YAĞININ DERİ YARASI İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Akdoğan C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019

Sarı kantaron yağı geleneksel yara tedavisinde sıkça kullanılan bitkisel ürünlerden biridir. Çalışmada sarı kantaron yağının farelerde deri yarası iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 6 haftalık yaşta, erkek, 15 adet BALB/c ırkı fareler kullanıldı. Fareler, her grupta 5'er adet fare olacak şekilde sarı kantaron yağı, zeytinyağı ve fizyolojik tuzlu su grubu olarak 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi altında her farenin sırt derisine punch biyopsi ile 6 adet tam katmanlı deri yarası açıldı. İyileşen yara alanları 22. günde toplanarak ELISA yöntemi ile hidrokspirolin ve total protein düzeylerine bakıldı. Elde edilen ELISA sonuçları ile yapılan istatistiksel çalışmada; gruplar arası yara iyileşme süresi, yara kapanma miktarı, hidrokspirolin ve total protein miktarları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($P>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Fare, Sarı Kantaron Yağı, Tam Katmanlı Deri Yarası

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ST. JOHN'S WORT (*Hypericum perforatum*) OIL ON SKIN WOUND HEALING IN MICE

Akdoğan C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019

St. John's wort oil is one of the herbal products commonly used in traditional wound treatment. The aim of this study was to investigate the effects of St. John's wort oil on skin wound healing in mice. For this purpose, 6 weeks old, male, 15 BALB/c mice were used. Mice were divided into 3 groups as St. John's wort oil, olive oil and physiological saline group, with 5 mice in each group. Full-thickness six skin wounds were opened by punch biopsy on the dorsal skin of each mouse under general anesthesia. On the day 22, the areas of healed wound were collected and hydroxyproline and total protein levels were determined by ELISA method. In the statistical study performed on the ELISA results, no statistically significant difference was found between the groups in terms of wound healing time, amount of wound closure, hydroxyproline and total protein contents ($P>0.05$).

Key Words: Full Thickness Skin Wound, Mice, St. John's Wort Oil

1. GİRİŞ

Yara; yumuşak dokuları oluşturan yapıların iç ve dış yüzeyinde herhangi bir kesici, delici, yaralayıcı ve buna benzer cisimler ile normal anatomik durumunda değişiklik oluşması ve doku fonksiyonlarının bozulmasına denir (Karasu ve Bakır, 2008; Yanık, 2012).

Yara iyileşmesi ise, yara oluşumundan sonra gerçekleşen onarım işlemidir. Dokuların koruyucu bariyeri bozulduğunda, iyileşme için de süreç başlar. Bu iyileşme sürecine lokal ve sistemik faktörler aracılık eder (Behm ve ark, 2012).

Yara iyileşmesinin başarılı bir şekilde tamamlanmasında ise kollajen proteini büyük önem taşır. Vücutta en fazla bulunan protein kollajendir ve dokuyu kuvvetlendirip destekler. Yapısındaki temel aminoasitler prolin ve hidroksprolindir. Özellikle doku kollajeni içeriğindeki hidroksprolin önemli bir biyobelirteçtir (Nayak ve ark, 2009; Bekem ve ark, 2014). Biyobelirteçler, fizyolojik veya patolojik bir sürecin göstergesi olarak değerlendirilebilen ve objektif olarak ölçülebilir maddelerdir (Lindley ve ark, 2016).

İnsanoğlu tarih boyunca yaraların hızlı ve sağlıklı bir biçimde iyileşmesi amacı ile inorganik ve organik madde uygulamalarının yanında bazı farklı girişimlerde de bulunmuştur. Yara iyileşmesi konusundaki bu girişimler, modern tıbbın ve ilaç üretim tekniklerinin de gelişmesi sayesinde, faydası klinik olarak kanıtlanmış bazı organik veya inorganik maddelerin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin bilinmesine yardımcı olmuştur. Bunlar arasında yüzyıllar boyunca tıbbi bir bitki olarak küçük çaptaki yanıkların, yaraların ve iltihapların tedavisinde haricen kullanılan sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) bitkisi preparatları da yer almaktadır (Greenson ve ark, 2001).

Bu bitkinin ülkemizde halk arasında, özellikle deri yaralanmalarında sıklıkla kullanımının olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda sarı kantaron yağının deri yaraları üzerine iyileşme etkinliğinin irdelenmesi geleneksel ve bilimsel bilgiye katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara İyileşmesinin Tarihçesi

Dokularda oluşan yaraların iyileştirilmesi ve organizmanın bir an önce normal yaşamına dönmesi amacı ile tarih öncesi çağlardan beri birçok uygulama gerçekleştirildiği prehistorik resimlerden anlaşılmaktadır. Bu uygulamaların geliştirilmesi amacı ile birçok girişimde bulunulduğu da bir gerçektir. Yazının icadı ile birlikte bu bilgilerin kayıt altına alınmaya başladığı, Ebers papirüslerinin içerdiği 900 kadar ilaç ile anlaşılmaktadır (Demirhan, 1990).

Eski çağlarda hint yağı ile müshil, yara ve yanık tedavisinde kullanılmış, yara yüzeyine yapılan ilk sargılarda ise taze et kullanılmıştır. Bununla birlikte, tapınaklarda bulunan zehirsiz cinsten yılanlara hastaların gözlerini ve yaralarını yalatarak tedavi edilmeye çalışılmıştır. Antisepsi amacı ile ilk girişim olarak, Hipokrat'ın yaralara katran (goudron) kullandığı bilinmektedir (Demirhan, 1990). Yara iyileşmesinde bilimsel gelişmelere 7. yüzyıldan itibaren yer verildiği ve deri hastalıklarının çoğunun civalı merhemler ile tedavi edildiği bildirilmiştir (Uzluk, 1958).

Cerrahi pansumanın ilerlemesinde ise Ambroise Pare isimli cerrahın rolü büyüktür. Ambroise Pare; savaş zamanında oluşan yaralara yumurta, tereyağı ve gül suyu karışımından bir merhem üreterek uygulamış ve bu şekilde hastaların yaralarından daha az acı duyduklarını belirtmiştir (Uzluk, 1958).

Modern anlamda tıbbın doğuşu 19. yüzyıla gelindiğinde başlamıştır. Bu dönemden sonra kemoterapi ve immünolojide başarılar elde edilmiş olup enfeksiyonlara karşı zafer kazanılmıştır. Tıpta, bilimsel anlamda yeni prensipler gelişmiş ve bu gelişmelerden yara tedavisi de olumlu olarak etkilenmiştir (Uzluk, 1958).

2.2. Yaranın Sınıflandırılması

Tarihteki bu ilerlemeler, yara ve yara iyileşmesi konuları hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilmesi için ışık tutan kaynaklar olmuştur. Bunun sonucunda yara ve yara iyileşmesinin daha kolay anlaşılabilmesi amacı ile ilişkili olarak çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bunlara örnek olarak ülkemizde 2012 yılında yapılan bir sınıflandırma (Yanık, 2012) aşağıda belirtmiştir;

a) Meydana geliş nedenlerine göre: Isırık yarası (Resim 1), sivri cisim yarası, ezik yarası, çekip koparma yarası, ateşli silah yarası, zehirli yaralar, kesik yarası (Resim 2), yanık yarası (Resim 3) ve paraziter yaralar,

b) Yaranın yerine göre: Yüzelek ve derin yaralar,

c) Derecesine göre: Basit, maddi kayıplı ve komplike yaralar,

d) Bulunduğu bölge ve dokulara göre: Baş, boyun, göğüs, karın, deri, mukoza, kornea, eklem, tendo, barsak ve diğer organ yaralanmaları,

e) Sağaltımına göre: Aseptik, septik, bulaşıcı veya enfeksiyondan şüpheli yara (Yanık, 2012).



Resim 1. Isırık yarası (WEB_1).



Resim 2. Kesik yarası (WEB_2).



Resim 3. Yanık yarası (WEB_3).

Yaralar meydana geliş zamanlarına göre akut veya kronik yaralar olmak üzere ikiye ayrılırlar (Bjarnsholt ve ark, 2008; Koyutürk ve Soyaslan, 2016):

a) Akut yaralar: Zamanında ve uygun şekilde, anatomik ve fonksiyonel doku bütünlüğünün normal sürecinde tamamlandığı yaralardır. Bu tip yaralar etkenin geçici olmasından dolayı olması gereken süreçte iyileşirler ve iyileşmeyi engelleyen faktörler az sayıdadır. Bu yaralara örnek olarak cerrahi yaralar, yanıklar, ısırıklar, küçük kesik ve sıyrıklar gösterilebilir (Koyutürk ve Soyaslan, 2016).

b) Kronik yaralar: Bası ülserleri, diyabetik ayak ülserleri, venöz ve arteriyel ülserler gibi nedene bağlı olarak sıklıkla tekrarlayan ve iyileşmenin olmadığı veya çok geç olduğu yaralardır (Güneş, 2007). Kronik yaraların birbirinden farklı sebepleri olmasına rağmen, bazı hastalıklarda iyileşmenin gecikme nedenlerinden bazıları diyabetik fibroblastlarda işlev bozukluğu, doğuştan gelen sorunlar, immünolojik sorunlar, malnutrisyon, obezite, alkol ve sigara kullanımıdır (Bjarnsholt ve ark, 2008).

2.3. Yaranın Semptomları

Yaraların klinik görünümünde ise lokal, görevsel, genel ve uzak semptomlar görülebilir (Yanık, 2012).

1. Lokal Semptomlar:

a) Primer lokal semptomlar; dokulardaki sinirlerin hasar görmesine bağlı olarak oluşan ağrı ve yaralanma sonucu damarların bütünlüğünü yitirmesi sonucu oluşan kanama ile yara dudaklarının açıklığıdır.

b) Sekonder lokal semptomlar ise; yaralanma sonucu bütünlüğünü kaybetmiş doku kenarları arasında zamanla yeni ve sağlıklı dokunun oluşumu ve iyileşme olayının başlamasıyla gözlemlenen semptomlardır.

2. Görevsel semptomlar; yaralanan doku veya organın yaralanma şiddetine bağlı olarak fonksiyonunda meydana gelen azalma veya kayıplardır.

3. Genel semptomlar; genel olarak vücutta etkileri görünen semptomlardır. Travmaya bağlı olarak vücutta ısının 1-1,5°C artması, iştahsızlık, hareket etmede isteksizlik ve titreme gibi belirtiler gözlemlenir.

4. Uzak semptomlar; doku harabiyeti sonucunda hasar gören damar ve sinir sisteminin sebep olduğu ve travma bölgesi dışında şekillenen belirtilerdir (Yanık, 2012).

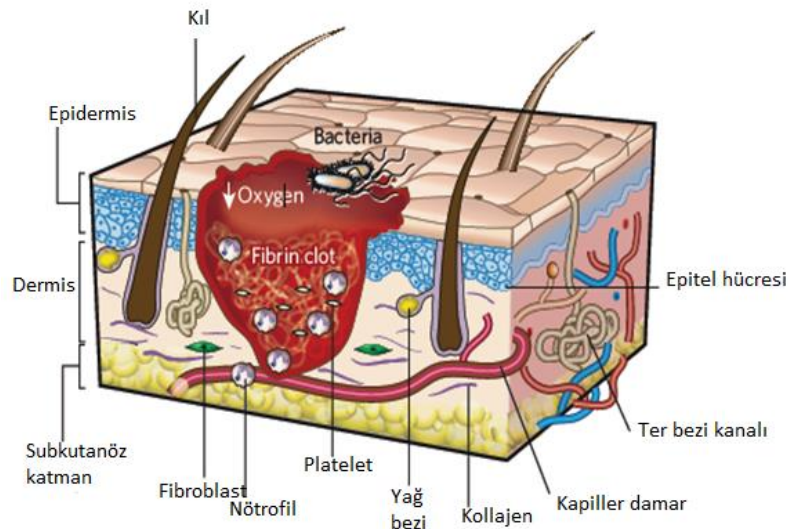
2.4. Yara İyileşmesinin Mekanizması

Yaralanmaya tepki verme ve dokuyu onarma kabiliyeti, tüm çok hücreli organizmaların temel özelliğidir (Geoffrey ve ark, 2008).

Memelilerin tüm organ sistemlerinde, yaralanmaya karşı gelişen normal tepki üç evrede ortaya çıkmaktadır: 1) yangı/inflamasyon, 2) yeni doku oluşumu/proliferasyon ve 3) olgunlaşma/yeniden şekillendirme/rejenerasyon (Balsa ve Culp, 2015).

2.4.1. Yangı/İnflamasyon Evresi

Yaralanma sırasında, başlayan tepkidir (Şekil 1). Bu sırada endotelin üretimi, epinefrin, norepinefrin ve prostaglandin salgılanması nedeniyle vazokonstrüksiyon meydana gelir. Bununla birlikte, 5-10 dakika içerisinde damar geçirgenliğindeki artış dolayısıyla klasik yangı belirtileri (kızarıklık, ödem, sıcaklık ve ağrı) gelişir. Artan damar geçirgenliği dolaşım hücrelerinin kemotaksisini sağlar ve aktif trombositlerden büyüme faktörleri ile sitokinlerin salınmasını kolaylaştırır. Yaralı hücreler koagülasyon basamaklarının ekstrinsik yolunu başlatan tromboplastin'i salgırlar. Kanama ise yaralı bölgeyi doldurduğu ve temizlediği için koruyucu bir mekanizma olarak kabul edilir. Debridman fazı kendi içinde bölümlere ayrıldığında, kan damarlarından sızan akyuvarlar yara bölgesine geldiğinde yangı/inflamasyon evresi tamamlanmış sayılır (Balsa ve Culp, 2015).



Şekil 1. Yangı/inflamasyon fazı (Geoffrey ve ark, 2008).

Yara oluşumundan 6 ile 12 saat sonra ise yangı evresinin bir parçası olan debridman fazı başlar. Akyuvarların, özellikle nötrofillerin ve monositlerin yara bölgesine göçü ile karakterizedir. Nötrofillerin buradaki amacı; yarayı kontamine eden mikroorganizmaları ve yara üzerindeki debris fagosite etmektir. Nötrofiller bakterileri öldüren, ekstrasellüler ve nekrotik debris parçalayan enzimleri ile serbest radikalleri parçalamaktadır. Monositler ise makrofajlara dönüşürler. Bu hücreler, doku oluşumundan ve yaranın yeniden modellenmesinden sorumlu olan büyüme faktörlerinin (Tablo 1) sentezlenmesi ve salgılanmasından da sorumludurlar. Bu faktörler, yara iyileşmesi için oldukça gereklidir. Makrofajlar ayrıca, bakterileri ve hasar görmüş olan dokuları da fagosite ederler. Aynı zamanda anjiyogenezisi uyararak, mezenşimal hücreleri devreye sokarlar ve yaralarda matriks üretimini uyarırlar. Makrofajların yokluğunda, yara iyileşmesinin ve yaranın iyileştikten sonraki mukavemetinin bozulmakta olduğu belirtilmiştir (Balsa ve Culp, 2015).

Tablo 1. Yara iyileşmesinde etkili bazı büyüme faktörleri (Balsa ve Culp, 2015).

Büyüme Faktörü	Kaynağı
Platelet derive büyüme faktörü (PDGF)	Trombositler, makrofajlar, endotelial hücreler, keratinositler
Dönüştürücü büyüme faktörü- α (TGF- α)	Makrofajlar, T-lenfositler, keratinositler
Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β)	Trombositler, T-lenfositler, makrofajlar, endotelial hücreler, keratinositler, fibroblastlar
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Trombositler, makrofajlar
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	Keratinositler
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	Makrofajlar, mast hücreler, T-lenfositler, endotelial hücreler, fibroblastlar



Resim 4. Henüz debridman fazında olan travmatik bir yara (Balsa ve Culp, 2015).

2.4.2. Yeni Doku Oluşumu/Onarım/Proliferasyon Evresi

Bu evre; yara oluşumundan 3-12 gün sonra başlar ve 3 aşamada izlenmektedir; fibroplazi, anjiyogenezis, epitelizasyon (Resim 5) (Balsa ve Culp, 2015).

2.4.2.1. Fibroplazi

Fibroblastlar yarayı çevreleyen dokuyla bağlantılı olarak farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden köken alırlar. Bunlar, fibrin ağları boyunca fibrin tıkaçına göç ederler. Fibroblastların çoğalması öncelikli olarak makrofajlar, sitokinler ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF- β ve endotelial büyüme faktörü gibi ekstrasellüler matriks molekülleri tarafından stimüle edilmektedir. Fibroblast hücre bağlanması ve hareketi TGF- β tarafından uyarılır ve sonrasında fibronektin üretimi olur. Yara ortamı, hafif olan asitlik düzeyi ve dokunun oksijen içeriği aynı zamanda fibroblast çoğalmasını ve bundan kaynaklı kollajen sentezini uyarır. Fibroblastlar başlangıçta düzenlenmiş bir şekilde elastin, kollajen ve proteoglikan'ları üretirler. İyileşmenin yaklaşık 5. gününde yaradaki gerginlik fibroblastları, lifleri ve kılcac damarları yara kenarlarına paralel yönlendirmeye zorlamaktadır. Bunun sonucunda fibrin yeniden şekillendirilir ve yarada artmış kollajen görülür. Yara içeriğinde kollajen miktarı arttıkça fibroblastların sayısı da bu artışa paralel olarak azalmaktadır. Yaradaki maksimum kollajen içeriğine, yara iyileşmesinin başlamasından yaklaşık 2-3 hafta sonra ulaşılır (Balsa ve Culp, 2015).



Resim 5. Yaranın proliferasyon evresi (Balsa ve Culp, 2015).

2.4.2.2. Anjiyogenezis

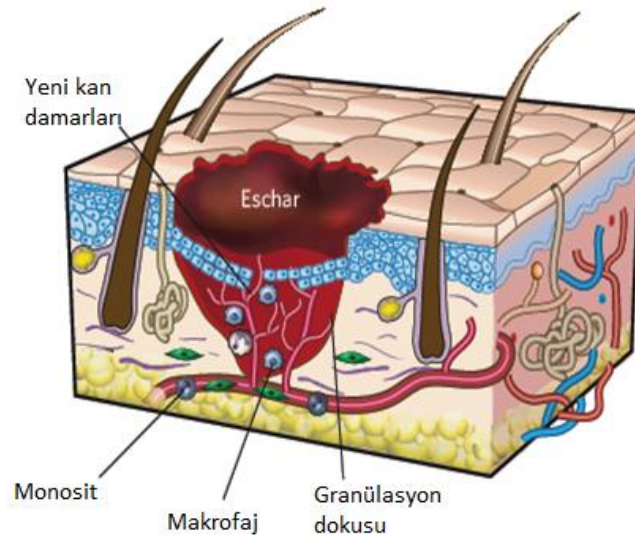
Fibroblast aktivitesinin hemen arkasından mevcut olan damarlardan yaraya doğru kapillar ağlar oluşmaya başlar (Resim 6). Anjiyogenezis, sitokinler, özellikle temel fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelial hücre büyüme faktörü, endotelial büyüme faktörü ve TGF- β ile uyarılır. Yeni kapillar ağlar, fibroblastlar, fibröz doku ve aktif ekstrasellüler matriks, yara oluşumundan sonra en geç 4 gün içerisinde mevcut olan granülasyon dokusunu oluşturur. Granülasyon dokusu oluşumunun yara iyileşmesinde önemli bir kriter olmasının sebebi enfeksiyona karşı direnç sağlaması, yara kontraksiyonunda rol alması ve epitelizasyon için bir temel oluşturmasıdır (Balsa ve Culp, 2015).



Resim 6. Yaranın anjiyogenezis evresi (Balsa ve Culp, 2015).

2.4.2.3. Epitelizasyon

Bu aşamada yaranın yüzeyinde eskar (yara kabuğu) oluşur (Şekil 2). Tam katmanlı yaralarda epidermis'in bazal membranı sağlam kalmamaktadır. Bu nedenle epitelizasyon yara kenarlarından başlayarak meydana gelir. Bunun sonucunda epitelial hücreler, makrofajlar ve trombositler tarafından salgılanan sitokinlere, endotelial bütüme faktörlerine ve TGF- α 'ya yanıt olarak yara kenarlarında proliferasyon olurlar. Bazal epitelial hücreler ise, yara kenarından dışarı doğru göç ederler. Bu göç, yaranın boyutuna bağlı olmakla birlikte haftalar sürebilmektedir. Başlangıçta bu kaplama alanı ince ve kırılabilir (Geoffrey ve ark, 2008; Balsa ve Culp, 2015).

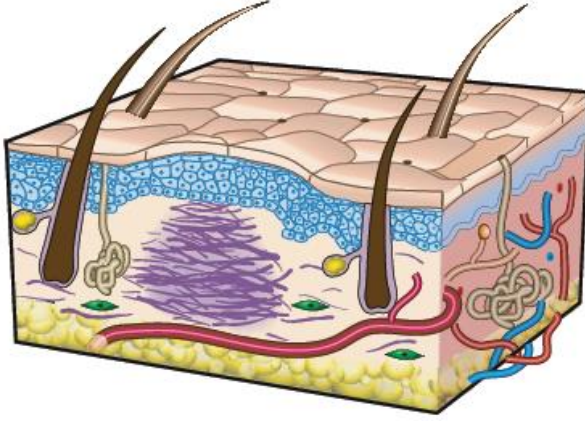


Şekil 2. Proliferasyon evresi (Geoffrey ve ark, 2008).

2.4.3. Olgunlaşma/Yeniden Şekillendirme/Rejenerasyon Evresi

Yara oluşumundan 7 gün sonra başlar ve birkaç ay sürebilir (Şekil 3, Resim 7). Bu evre sırasındaki en önemli olay, yeni oluşan kollajenin güçlendirilmesidir. Zamanla kollajen lifleri daha da kalınlaşır ve gittikçe çapraz olarak bağlanır. Bunlar vücudun gerilme yönlerinde hizalanırlar, fonksiyonel olmayan lifler zamanla yok olurlar. Yaraya daha önce gelen mevcut fibroblastlar, TGF- β 'nın etkisi altında miyofibroblastlara dönüşürler. Miyofibroblastlar kontraktildir ve bu nedenle yara kenarlarını çekerek kontrakte ederler. Yara mukavemetindeki en büyük artış, bu fazın ilk 7 gününde veya yaranın başladığı andan itibaren yaklaşık 1-2 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bu sırada en fazla kollajen birikimi sağlanmış olur. Olgunlaşma

evresi aylarca devam eder, sonuç olarak yaralanmadan önceki doku orijinal mukavemetinin %80'ini oluşturan bir yara izi kalmaktadır (Balsa ve Culp, 2015).



Şekil 3. Rejenerasyon evresi (Geoffrey ve ark, 2008).



Resim 7. Yaranın rejenerasyon evresi (Balsa ve Culp, 2015).

Doku hasarı gerçekleştiikten sonra, geçen süreye bağlı olarak, yaranın tamamen iyileşip kapanması farklı şekillerde olmaktadır. Buna göre yapılan sınıflandırmalarda yaralar; birincil (primer, çabuk skatrizasyon, yapışma), ikincil (sekonder, granülasyon dokusu), üçüncül (tersiyer, gecikmiş birincil yara kapanması) iyileşme (Mickelson ve ark, 2016) ve anormal iyileşme (Amalsadvala ve Swaim, 2006) şeklinde değerlendirilir.

Birincil (primer, çabuk skatrizasyon, yapışma ile iyileşme) yara kapanması: Yara dudaklarının birbiri ile temas haline getirilip kapanmanın sağlandığı iyileşme olarak nitelendirilir. Temiz yaralar (Tablo 2, 1. sınıf yaralar) ve tamamen eksize edilmiş, cerrahi yara niteliği taşıyan yaralar bu şekilde iyileşirler (Mickelson ve ark, 2016).

İkincil (sekonder, granülasyon dokusu ile iyileşme) yara kapanması: Yara dudaklarının birbirine yaklaşmadığı veya geniş bir doku kaybı söz konusu olduğunda, yara dudaklarının hareketli olduğu durumlarda bu şekilde iyileşme gözlemlenir. Sekonder yara kapanmasında granülasyon dokusu oluşur ve epitelizasyon ile birlikte yara kontraktürü de gerçekleşir. Bu şekilde iyileşen yaralarda iyileşme aktivitesi tamamlanamayabilir ve yara bakımı için uzun bir zaman harcanması gerekmektedir. Oluşan yeni doku ise dayanıksız, bütünlüğü bozulmaya yatkın bir epiteliyal dokudur (Mickelson ve ark, 2016).

Üçüncül (tersiyer, gecikmiş birincil yara kapanması): Primer ve sekonder yara iyileşmesinin kombinasyonudur. Üçüncül yara kapanmaları, eğer yara çok fazla kontamine ise

enfeksiyon riskini azaltmak için tercih edilir. Bu gibi durumlarda, öncelikle yara bölgesi temizlenir ve birkaç gün boyunca gözlemlenerek yaranın hâlâ temiz ve enfeksiyonun görülmediğine emin olduğunda cerrahi yöntem ile yara kapatılır. Bu işlem granülasyon dokusu oluşmadan önce veya sonra yapılabilir. Granülasyon dokusu oluştuğundan sonra yapılması tercih edilirse, bu dönemde vaskülarizasyon da arttığı için yara iyileşmesine katkı sağlanmış olur (Mickelson ve ark, 2016).

Anormal iyileşme (fena skatrizasyon-yara kontraktürü): Açık yara iyileşmelerinin onarım evresi sırasında oluşan kontraksiyonun kaynağı, granülasyon dokusunun içerisindeki fibroblast, miyofibroblast ve kollajenlerdir (Resim 8). Eğer eklemlerin fleksiyon yüzlerinde geniş bir yüzeye sahip yara oluşmuş ise, iyileşme sırasında yara kontraktürü şekillenebilir. Bu gibi durumlarda kontraksiyon şekillenebileceği düşünülerek, yara büyüklüğü ve yerine göre deri flebi, deri grefti veya Z plastisi yöntemleri uygulanabilir (Balsa ve Culp, 2015).



Resim 8. Yara kontraktürü şekillenmiş bir kedi (Amalsadvala ve Swaim, 2006).

2.5. Yaranın Sınıflandırılması

Yaraların sınıflandırılma sistemi aşağıda belirtilen şekilde açıklanabilir (Balsa ve Culp, 2015):

Tablo 2. Yaraların sınıflandırılması (Balsa ve Culp, 2015).

Sınıf	Açıklama	Tanımı
1	Temiz yara	Hiçbir yangı belirtisi göstermeyen, solunum, sindirim, genital veya üriner sistem yollarına giriş yapılmamış cerrahi yaralardır. Genellikle birincil derece iyileşme ile kapanır.
2	Temiz-Kontamine olmuş yara	Solunum, sindirim, genital veya üriner sistem yollarında herhangi bir kontaminasyon, enfeksiyon riski olmadan, steril teknik ile gerçekleştirilmiş cerrahi yaralardır.
3	Kontamine olmuş yara	Açık, yeni kaza yaralanmaları, akut, nonprulent yangılı ensizyonlar, gastrointestinal kaynaklı akıntıların olduğu yaralar, steril tekniğin önemli derecede bozulduğu cerrahi yaralar bu gruptadır.
4	Kirli-Enfekte olmuş yara	Canlılığını yitirmiş eski travmatik yaralar ile enfeksiyonun var olduğu veya perfore iç organların bulunduğu yaralardır.

2.6. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Lokal ve/veya sistemik birçok faktör yara iyileşmesini olumlu veya olumsuz olarak etkileyebilmektedir.

Lokal olarak etkileyen faktörler;

- Yara bölgesindeki yabancı cisim varlığı,
- Yara bölgesindeki damar ağlarının hasara uğraması sonucu bölgedeki kan akışının azalması ve buna bağlı olarak oksijenizasyonun azalması,
- Uygun olmayan cerrahi teknikler,
- Bölgedeki enfeksiyon,
- Hematom, ödem,
- Yaranın lokalizasyonu,
- Mekanik stres (Köklü ve Çankal, 2013; Gupta ve Kumar, 2015; Balsa ve Culp,

2015),

Sistemik olarak etkileyen faktörler;

- Yaş,
- Irk,
- Cinsiyet,
- Hastalıklar (diyabet, üremi, sarılık, kanser vb.),
- Kullanılan ilaçlar (non-steroid antienflamatuarlar, steroidler [bu tip ilaçlar, epidermal dokunun atrofisine sebep olurlar ve yaranın mukavemetini azaltarak yara iyileşmesini geciktirirler], glukokortikoidler, kemoterapötik ilaçlar [iyileşme sırasında hızla bölünen hücrelere de saldırarak fibroblast çoğalmasını sekteye uğratarak yara mukavemetini etkilerler] vb.),
- Beslenme,
- Hormonal bozukluklar (Köklü ve Çankal, 2013; Gupta ve Kumar, 2015; Balsa ve Culp, 2015).

2.7. Yara Bakımı

Yara bakımında ilk odaklanması gereken yabancı maddelerin, bakteriyel yükün, hasarlı veya nekrotik dokunun varlığının azaltılmasıdır. Bu maddelerin varlığı enfeksiyon odağının gelişmesini sağlayabilir, yaranın iyileşmesinde yangı fazını uzatabilir, yarıdaki kontraksiyon ve epitelizasyonu engelleyebilir. Eğer yara az miktarda kontamine olmuşsa ve sağlıklı dokuyu içinde barındırıyorsa, yaranın temizlenmesi sonrasında kapanma ihtimali vardır. Fakat eğer yarıda büyük miktarda kontaminasyona neden olan yabancı maddeler varsa, doku hasarı büyükse veya yumuşak dokuda doku kaybı varsa, açık yara olarak tedavisine devam edilebilir (Davidson, 2015).

Bunlara bağlı olarak; yara bölgesindeki bakteriyel yükü azaltmak, yabancı maddelerin ve nekrotik dokuların uzaklaştırılması amacıyla yaranın lavajı ve debridmanı sağlanmalıdır.

2.7.1. Yaranın Lavajı (Dekontaminasyonu)

Yara lavajının asıl amacı; yara bölgesindeki bakteri ve yabancı materyallerin uzaklaştırılmasıdır. Yaranın ilk muayenesinden sonra yara bölgesindeki kıllar tıraşlanır ve

bölgenin laktatlı ringer solüsyonu, fosfat tamponlu salin solüsyonu veya steril izotonik sıvıların ılık bir şekilde kullanımı ile en kısa sürede yara lavajı yapılmalıdır. Yara lavajı yapılırken, sıvılar bol miktarda yara bölgesine uygulanmalıdır. Lavaj yaparken dikkat edilmesi gereken diğer unsur ise; yıkama esnasındaki basınçtır. Bu basıncı sağlamak için 60 ml'lik bir enjektör ve 18G'lik bir enjektör iğnesi ile yıkama işlemi gerçekleştirilebilir (Davidson, 2015).

Yara lavajı yaparken lavaj solüsyonlarına antiseptiklerin eklenmesi lavajın faydasını daha da arttırmaktadır. Bu amaçla %0,05 klorheksidin veya %0,5-1 povidon iyodür kullanılabilir. Klorheksidin'in povidon iyodür'e göre üstünlüğü yara bölgesindeki organik madde varlığında inaktive olmamasıdır. Dikkat edilmesi gereken nokta, bu sıvıların fazla konstantre formlarının kullanılması durumunda granülasyon dokusu oluşumunu yavaşlatabileceği ve yara iyileşmesini olumsuz etkileyebileceğidir. Lavaj için EDTA (Tris-etilendiamin tetraasetik asit) seçilebilir. Böylece yara bölgesindeki özellikle gram negatif bakterilerin antibiyotiklere ve antiseptiklere olan duyarlılığı arttırılmış olur. Normal dokular için sitotoksik olduklarından alkol, hidrojen peroksit, dakin solüsyonu ve asetik asitten kaçınılmalıdır (Mickelson ve ark, 2016).

2.7.2. Yaranın Debridmanı

Yara bölgesindeki nekrotik ve hasar görmüş dokuların iyileşmeyi geciktirmemesi için bölgeden uzaklaştırılması gerekmektedir. Böylece yara yatağı ve yara kenarlarına uygun kan akışı sağlanabilir, sonuç olarak yara iyileşmesi başarılı bir şekilde gerçekleşir. Bu amaçla yapılan işlemlere debridman denir (Balsa ve Culp, 2015).

Debridman; seçici ve seçici olmayan olarak ikiye ayrılır (Davidson, 2015; Mickelson ve ark, 2016):

2.7.2.1. Seçici debridman

Enzimatik ve otolitik olarak yapılır. Enzimatik debridman genellikle endojen ve ekzojen enzimlerin kullanılarak sağlıklı dokuya dokunmadan sadece debris veya hasarlı dokuyu ortadan kaldırmaya yönelik yapılan bir işlemdir. Bu amaçla en çok kollajenaz enzimi içeren merhem ya da jeller kullanılır. Avantajları ise; ağrı duyusu oluşturmadıkları için anesteziye ihtiyaç doğurmamalarıdır. Bunun yanı sıra dezavantajları ise; debridman işlemini yavaş gerçekleştirmeleri ve büyük çaptaki yaralar için pratik olmamalarıdır. Otolitik debridman ise;

yara sıvısında bulunan enzimlerin nekrotik dokuları parçalaması için yara bölgesindeki nemin muhafaza edilmesi sonucu oluşan doğal bir süreçtir. Doku canlılığı şüpheli olan dokularda tercih edilirken, enfekte yaralarda kullanılmamalıdır (Davidson, 2015; Mickelson ve ark, 2016).

2.7.2.2. Seçici olmayan debridman

Doku ve debris fiziksel olarak ortadan kaldırılır, bu işleme mekanik debridman adı da verilmektedir. Bu işlem cerrahi veya mekanik yöntemlerle yapılabilir. Cerrahi debridmanda nekrotik doku, canlı dokuyu da kapsayacak şekilde kesilerek çıkartılır. Yara alanı geniş olduğunda uygulanması kolaydır ve tercih edilir. Genellikle ağrılı bir işlem olduğu için analjezikler kullanılmalıdır. Mekanik debridmanda ise, yara bölgesi kuru veya yaş pansuman ile kapatılır ve gazlı bezin yara bölgesine yapışmasına izin verilir. Pansuman kurduktan sonra gazlı bez yaradan çekilir ve böylece nekrotik dokular da bölgeden uzaklaşmış olur. Bu debridmanın dezavantajı ise; nekrotik doku ve debris ile birlikte, sağlıklı dokuların da ayrılmasıdır (Davidson, 2015; Mickelson ve ark, 2016).

Aşağıda debridman yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları tablo şeklinde belirtilmiştir (Tablo 3) (Taşdemir ve Yavuz, 2008):

Tablo 3. Debridman yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları (Taşdemir ve Yavuz, 2008).

Debridman Yöntemi	Avantajları	Dezavantajları
Enzimatik	<ul style="list-style-type: none">- Uygulaması kolaydır.- Seçicidir.- Ağrısızdır.- Diğer debridman yöntemlerinin kontrendike olduğu enfekte olmamış yaralarda kullanılabilir.	<ul style="list-style-type: none">- Çevre dokuda irritasyona sebep olabilir.- Yavaş bir yöntemdir.- Yara pH'sı veya kullanılan diğer topikal ajanlar enzimlerin çalışmasını etkileyebilir.
Otolitik	<ul style="list-style-type: none">- Uygulaması kolaydır.- Doğal bir süreçtir.- Seçicidir.- Ağrısızdır.- Minimal debridman gerektiren yaralarda uygulanabilir.	<ul style="list-style-type: none">- Yavaş bir yöntemdir.- Enfekte yaralarda kullanılmamalıdır.
Cerrahi	<ul style="list-style-type: none">- Hızlı sonuçlar verir.- Seçicidir.- Geniş miktarlarda nekroz ve eskar bulunan ülserlerde uygulanabilir.	<ul style="list-style-type: none">- Becerikli klinisyen hekim gerektirir.- Kanama ve ağrıya neden olabilir.- Analjezi gerektirir.
Mekanik	<ul style="list-style-type: none">- Uygulaması kolaydır.- Otolitik ve kimyasal debridmandan daha hızlıdır.- Orta miktardan geniş miktara kadar eksudat ve nekrotik doku içeren yaralarda kullanışlıdır.	<ul style="list-style-type: none">- Seçici değildir.- Canlı dokuyu da uzaklaştırabilir.- Çevre dokuya hasar verebilir.

2.8 Yara İyileşmesinde İncelenen Değişiklikler

Yara iyileşmesinde beklenti; fiziksel ve fonksiyonel olarak zedelenme öncesine dönüşün sağlanmasıdır (Kahraman, 2016).

Makroskobik olarak ilk 5-15 dakika içerisinde hemostazın sağlanması, ilk 24-48 saatten başlayıp 2 haftaya kadar geçen süreçte bölgede yangının oluşması, yaralanmadan 3-4 gün sonra proliferasyonun başlayıp 21 güne kadar sürmesi ve skar dokusunun 2 yıla kadar pekişmesi ile tedavi edilen yaranın olgunlaşması beklenir (Elma ve Avki, 2016). Yara iyileşmesindeki en belirgin gösterge ise, düzenli biçimde granülasyon dokusu gelişimidir (Karasu ve Bakır, 2008). Yaranın boyutunda küçülme olup olmadığı, yara çevresindeki renk değişiklikleri, yara çevresinde yıldız şeklinde bir iyileşmenin oluşup oluşmadığı, yara dokusunun parlaklığı (parlak kırmızı veya mat-kuru bir görüntü) ve yarada herhangi bir enfeksiyon varlığı gelişip gelişmediğinin izlenmesi önemlidir.

Makroskobik olarak yara iyileşmesinin takibi yara fotoğrafları belirli bir düzen içinde çekilerek yapılabilir. Hemmati ve ark (2007), tavşanlar üzerinde yaptıkları yara çalışmasında yaraları fotoğraflayarak makroskobik takibini yapmışlardır

Makroskobik olarak fotoğraflanan görüntünün işlenmesi ise morfolojik görüntü işleme yöntemlerinden yararlanarak yapılır. Bu yöntemlerin kullanılması; dokulardaki yara kapanma seviyesi, röntgeni çekilen kanserli dokuların tespiti ve avuç içi izinden yapay sinir ağlarının tanımlanmasına kadar birçok alanda fayda sağlanmaktadır (Çelik, 2011; Yurdusev ve ark, 2018).

Moleküler olarak ise, yara iyileşmesinin göstergesi biyobelirteçlerdir. Biyobelirteçler, fizyolojik veya patolojik bir sürecin göstergesi olarak değerlendirilebilen ve objektif olarak ölçülebilir maddelerdir (Lindley ve ark, 2016). Bu biyobelirteçlerden bazıları matriks metalloproteinazlar ve doku metalloproteinaz inhibitörleri, doku miyeloperoksidaz, spermin, spermidin ve putresin'dir (Patel ve ark, 2016).

Yara iyileşmesinin başarılı bir şekilde tamamlanmasında kollajen proteini büyük önem taşır. Vücutta en fazla bulunan protein kollajendir ve dokuyu kuvvetlendirip destekler. Kollajenin yapısındaki temel aminoasitler, prolin ve hidroksiprolindir. Özellikle doku kollajeni içeriğindeki hidroksiprolin önemli bir biyobelirteçtir (Shukla ve ark, 1999; Nayak ve ark, 2009; Bekem ve ark, 2014). Omurgalı canlıların dokularındaki kollajen miktarının belirlenmesinde de çok kullanılır. Ayrıca doku gerilim kuvveti ve hidroksiprolin miktarı arasında pozitif korelasyon vardır (Nagelschmidt ve Struck, 1977). Dokudaki hidroksiprolin konsantrasyonu arttıkça, hücre proliferasyonu da artar ve artan kollajen sentezi sonucunda daha hızlı yara iyileşmesi şekillenir. Düşük hidroksiprolin konsantrasyonu olduğu zaman, zayıf bir yara iyileşmesi şekillenir (Honnegowda ve ark, 2014). Diğer önemli olan biyobelirteç de total protein miktarıdır. Doku kollajeni içinde çok yüksek miktarda aminoasitler bulunur ve hidroksiprolin miktarı ile birlikte doku gerilim kuvvetinin önemli bir ölçütüdür (Kaplan ve ark,

2004). Granülasyon dokusunun temel maddesini total protein oluşturur (Honnegowda ve ark, 2014).

Bazı biyobelirteçlerin seviyesi ve yara iyileşmesindeki seviyeleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4) (Shah ve ark, 2012):

Tablo 4. Yara iyileşmesinin belirlenmesinde önemli olan bazı biyobelirteçler (Shah ve ark, 2012).

Moleküller	Yara iyileşmesindeki etkisi
MMP seviyesi	İyileşmemiş yaralarda seviyesi artar
MMP/TIMP oranı	İyileşmemiş yaralarda seviyesi artar
Sitokin seviyesi	İyileşmemiş yaralarda seviyesi artar
Prokalsitonin seviyesi	İyileşmemiş yaralarda seviyesi artar
Yara sıvısındaki miyeloperoksidaz seviyesi	İyileşmemiş yaralarda seviyesi artar
Reaktif oksijen türü	İyileşmemiş yaralarda seviyesi artar

*MMP: Matriks Metalloproteinaz, TIMP: Doku Metalloproteinaz İnhibitörü

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde objektif kriterler arayışı amacı ile yapılan çalışmalar arasında, yara boyutunun ölçülmesini amaçlayan ve çekilen fotoğrafik görüntüleri inceleyen çalışmalar (Lin ve ark, 2012; Moreira ve ark, 2015) mevcuttur. Bu çalışmalar; yara yüzeyinin alanını, piksel sayısını, hacmini kantitatif verilere dönüştürerek analiz etmeyi ve nesnelliği artırmayı hedeflemiştir.

2.9. Yara İdaresi

2.9.1. Medikal Olarak Yara İdaresi

Derinin kıvrım bölgelerinde hastalık oluşan çoğu hastada uygun medikal tedavi ile başarı sağlanabilmektedir. Bölgedeki sebum (yağ bezi salgısı) ve diğer sekresyonların toplanmasını azaltmak için bölgedeki kılların tıraşının yapılması ve bölgenin topikal antiseptik solüsyonlarla temizliği (klorheksidin, povidon iyodin), topikal sistemik steroidler ve antibiyotik tedavisi ile lezyonların daha da ilerleyip kronik durumunun sınırlandırılmasına yardımcı olabilmektedir.

Obezite kaynaklı bir deri kıvrımı mevcutsa; kilo kaybı, bu kıvrımlarda oluşan yaraların önlenmesinde etkili olabilmektedir (White, 2006).

2.9.2. Cerrahi Olarak Yara İdaresi

Medikal tedaviye dirençli lezyonların cerrahi olarak tedavi edilmesi uygundur. Birçok hastaya cerrahi operasyondan önce geniş spektrumlu parenteral antibiyotik kullanılması ve topikal tedavi uygulanması, operasyon sırasında bakteriyel kontaminasyon potansiyelini sınırlamak ve sağlıklı bir cerrahi işlem için tercih edilmelidir (White, 2006).

2.10. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) Bitkisi

2.10.1. Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) Bitkisinin Taksonomisi

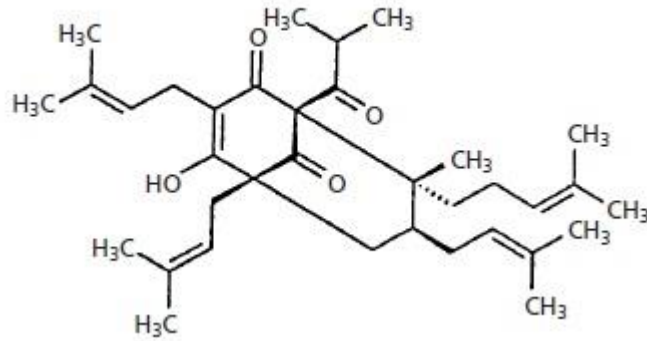
Hypericum L. cinsi (St. John's Wort, *Hypericaceae*), Antartika kıtası dışında dünyanın her kıtasında doğal olarak bulunmaktadır ve dünyada tanınan 469 tür içermektedir. Bu bitkiler otlar, çalılar ve ağaçlar halinde bulunabilirler. Ilıman ve tropik bölgelerdeki yüksek dağlarda, aşırı kuraklık, sıcaklık ve tuzluluk bölgelerinden kaçınacak şekilde çeşitli habitatlarda bulunmaktadır. Bu tür üzerindeki çalışmalar sonucunda 36 taksonomik kesim tanımlanmıştır (Crockett ve Robson, 2011).

Günümüzde en iyi bilinen *Hypericum* türü *H. perforatum L.* olduğu tespit edilmiştir. Bu bitki ve diğer *Hypericum* türleri dünya genelinde, geleneksel tıp sistemlerine dahil edilmiş veya süs bitkisi olarak bakılmıştır (Crockett ve Robson, 2011).

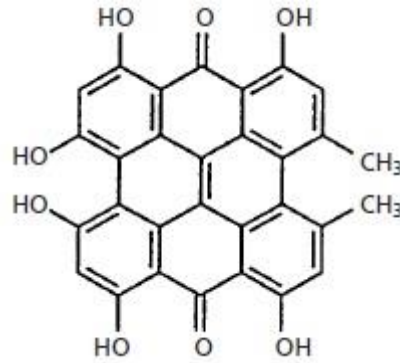
2.10.2. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) Bitkisinin Kimyasal Yapısı

H. perforatum'da bulunan başlıca aktif bileşenler; hiperforin ve hiperisindir (Barnes ve ark, 2001). Birbirine dönüşebilen bileşiklerin dengede bulunmasına tautomer adı verilir ve hiperforin, birbiri içine geçmiş tautomerlerin karışımından oluşmaktadır. Ayrıca oksijen, ışık

ve sıcaklık gibi etkenlere karşı duyarlıdır (Gaid ve ark, 2017). Biyolojik olarak diğer aktif bileşenlere örnek olarak flavonoidler ve tanenler verilebilir (Barnes ve ark, 2001).



Şekil 4. Hiperforin'in kimyasal yapısı (Barnes ve ark, 2001).



Şekil 5. Hiperisin'in kimyasal yapısı (Barnes ve ark, 2001).

2.10.2.1. Antrakinon türevleri (Naftodianthrones)

Bu grupta hiperisin, pseudehiperisin ve isohiperisin bulunur. Protohiperisin hiperisinin, protopsöydohiperisin ise psöydohiperisinin biyosentetik öncüleridir. Bunlar taze materyalde bulunurlar (Barnes ve ark, 2001).

2.10.2.2. Flavonoidler

Flavonollar (örnek olarak kuersetin ve kaempferol), flavonler (örnek olarak luteolin) ve glikozidler (örnek olarak hiperosit, isokuersitrin, kuersitrin ve rutin), biflavonoidler biapigenin (bir flavon türevi) ve amentoflavon (biapigenin türevi) içerirler (Barnes ve ark, 2001).

2.10.2.3. Prenilleştirilmiş floroglusinoller

Bunlar; hiperforin (%2 ile %4,5), adhiperforin (%0,2 ile %1,9) ve oksijenlenmiş hiperforin analoglarıdır (Barnes ve ark, 2001).

2.10.2.4. Tanenler (%8-9)

Tipleri belirtilmemiştir. Yoğunlaştırılmış tipte proantosiyandinler rapor edilmiştir (Barnes ve ark, 2001).

2.10.2.5. Diğer fenoller

Hidroksibenzoik ve hidroksisinamik asitler olarak üzere iki çeşit fenolik asit vardır. Kafeik asit, *p*-kumarik asit ve *o*-kumarik asit hidroksisinamik asitler grubuna girer. *p*-hidroksibenzoik asit, gallik asit ve vanilik asit ise hidroksibenzoik asitler grubuna girer (Barnes ve ark, 2001; Nizamlıoğlu ve Nas S, 2010).

2.10.2.6. Uçucu yağlar (%0,05-0,9)

Ana bileşen (%30'dan az değildir) metil-2-oktan'dır (doymuş hidrokarbondur). Diğerleri; *n*-nonan ve metil-2-dekan'ın izleri ve *n*-undekan, α - ve β -pinen, α -terpineol, geraniol ve mirsen ve limonen'nin izleri, karyofilen ve humulendir (Barnes ve ark, 2001).

2.10.2.7. Diğer bileşenler

Asitler (izovalerianik, nikotik, miristik, palmitik, stearik), karotenoidler, kolin, nikotinamid, pektin, β -sitosterol, düz zincirli doymuş hidrokarbonlar (C16, C30) ve alkoller (C24, C26, C28)' dir (Barnes ve ark, 2001).

2.10.3. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) Bitkisinin Medikal Kullanımının Tarihçesi

Yüzyıllar boyunca *Hypericum perforatum* tıbbi bir bitki olarak kullanılmıştır. Yağlı *Hypericum perforatum* preparatları küçük çaptaki yanıkların, yaraların ve iltihapların

tedavisinde haricen kullanılmıştır. Dahili olarak ise, anksiyete ve depresif hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır. Günümüzde ise, Almanya’da ve ABD’de yaygın olarak kullanılan antidepresanlardan biri olan fluoksetin’den daha fazla reçete edilerek depresyonun tedavisi için kullanılmaktadır. Ayrıca ABD’de birçok insan tarafından reçetesiz olarak da depresyonun tedavisi için *Hypericum perforatum* kullanılmaktadır (Greenson ve ark, 2001).

2.10.4. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) Bitkisinin Medikal Kullanım Alanları

H. perforatum’un kullanılan kısımları çiçek açan bölümleridir. Bu çiçekler genellikle ya dekoksasyon ya da infüzyon şeklinde hazırlanmaktadır. Böylece tonik amacıyla harici olarak kullanılır. Yara iyileşmesini hızlandırmak için yağ infüzyonu olarak da hazırlanabilmektedir. Çiçekli kısımlarının ve üst yapraklarının özleri uzun yıllardan beri Avrupa’da kullanılmıştır ve hafif-orta şiddetteki depresyonun tedavisi için Birleşik Devletlerde destekleyici amaçla kullanıldıkları bilinmektedir (Crockett ve Robson, 2011).

2.10.4.1. Antidepresan aktivite

H. perforatum’un antidepresan etkisinin mekanizması tam olarak belirlenememiştir. İlk başlarda bu etkinin hiperisin kaynaklı olduğu düşünülmekteydi. Daha sonra yapılan deneysel çalışmalar ve klinik bulgular ışığında, antidepresan etki için gerekli olan en önemli bileşenlerden birinin hiperforin olduğu ortaya çıkartılmıştır (Barnes ve ark, 2001).

2.10.4.2. Antimikrobiyal aktivite

Hiperforin’in *Staphylococcus aureus*’a karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Birçok ilaca karşı dirençli olan *S. aureus* ve gram pozitif bakteriler, *Streptococcus pyogenes* ve *Corynebacterium diphtheriae*’yı da kapsayan bakterilere karşı hiperforin’in antibakteriyel aktivitesi rapor edilmiştir. Ancak bu etkinin hiperforin’in yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığı zaman ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca hiperforin *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif bakterilere karşı veya *Candida albicans*’a karşı herhangi bir baskılayıcı aktivite göstermemiştir (Barnes ve ark, 2001).

2.10.4.3. Antiviral aktivite

H. perforatum'un flavonoid ve kateşin içeren kısımlarının influenza virüsüne karşı etki gösterdiği ortaya çıkartılmıştır. Hiperisin'in ve psödohiperisin'in herpes virüs tip 1 ve 2'yi, HIV-1'i ve ayrıca in vitro olarak kapsüllenmiş virüsleri baskıladığı tespit edilmiştir. Ayrıca hiperisin'in mürin sitomegalovirüsü (MCMV) ve Sindbis virüsü inaktive ettiği de rapor edilmiştir. Hiperisin'in antiviral etkisinin mekanizması, foto aktifleştirme işlemi içermektedir (Barnes ve ark, 2001).

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı, ülkemizde de sıklıkla yaraların tedavisinde kullanılan ve kullanımının önerildiği de bilinen sarı kantaron yağının, farelerde deneysel olarak oluşturulan tam katmanlı deri yaralarının iyileşmesi üzerine etkinliğinin araştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan tez çalışması “Diyabetli farelerde sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) ve çörek otu (*Nigella sativa*) yağının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin görüntü işleme tekniği ile araştırılması” isimli araştırmadan üretilmiştir. Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) yağı uygulanan diyabetli fare grubunun kontrolü amacı ile oluşturulmuş, sağlıklı fare grubunun gereç, yöntem ve bulgularını içermektedir.

3.1. Gereç

Çalışma materyalini 6 haftalık yaşta olan, ortalama 55 gr ağırlığında, toplam 15 adet erkek BALB/c ırkı fareler oluşturdu. Fareler uygun ortam (12 saat aydınlık/12 saat karanlık) ve oda ısısı (22 ± 2 °C) barındırıldı. Fareler, her grupta 5'er adet fare (n=5) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı (Tablo 5). Daha sonra her kafeste bir (1) adet fare olacak şekilde bireysel kafesleme yapıldı. Fareler çalışma sonlandırılana kadar standart fare yemi ile beslendi. Yem ve su ad libitum olarak verildi. Kafeslerin temizlikleri ise günlük olarak gerçekleştirildi (Resim 9).

Bu çalışma, ADÜ-HADYEK'in 13 Haziran 2017 tarih ve 64583101/2017/051 sayılı onayı ile Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Yöntem

Grup 1, 2 ve 3'teki her bir fareye anestezi uygulanarak sırt derilerinde 6 adet eksizyonel tam katmanlı deri yarası açıldı (1 farenin sırtında 6 adet yara; Tablo 5 ve Şekil 6). Grup 1'de bulunan farelerde açılan yaralara sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) yağı olarak “birçok yönetim sistemleri ve ürün sertifikalarına sahip olduğu belirtilen ve Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri organik üretim izni bulunan bir firmaya ait” yağ (Zade Vital®, Konya/Türkiye), Grup 2'de bulunan farelerin yaralarına zeytinyağı olarak, yine aynı firmaya ait, natürel sızma zeytinyağı (Zade Vital®, Konya/Türkiye), Grup 3'te bulunan farelerin yaralarına ise fizyolojik tuzlu su (FTS) olarak %0,9 izotonik sodyum klorür (Polifarma®,

Tekirdağ/Türkiye) uygulanarak tekrar kafeslerine konuldu. Yara iyileşmeleri tamamlanana dek, farelerin günlük takipleri ve ait oldukları gruba göre uygulamaları gerçekleştirildi. Yaraların iyileşmesini takiben fareler ötenazi edildi ve iyileşen yara dokuları toplandı. İyileşen yara dokuları ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Tüm bu aşamaların ayrıntıları aşağıdaki başlıklar altında sıra ile belirtilmiştir.

Tablo 5. Çalışmada oluşturulan gruplar ve bu gruplara uygulanan deneysel yara ve etken madde.

Gruplar	n	Deneysel yara uygulaması	Uygulanan etken madde
1. grup	5	Eksizyonel tam katmanlı deri yarası (Her bir farenin sırtında 6 adet yara)	Sarı kantaron yağı
2. grup	5	Eksizyonel tam katmanlı deri yarası (Her bir farenin sırtında 6 adet yara)	Zeytinyağı
3. grup	5	Eksizyonel tam katmanlı deri yarası (Her bir farenin sırtında 6 adet yara)	Fizyolojik tuzlu su



Resim 9. Her bir fareye ait bireysel kafes düzeni.

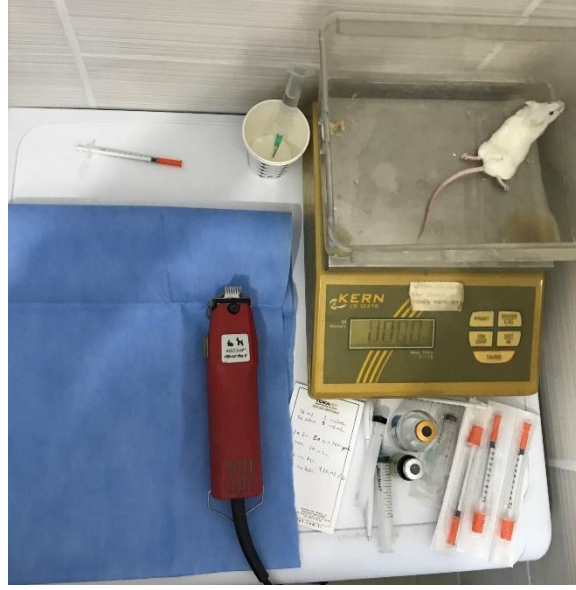
3.2.1. Yara Oluşturulması Amacı ile Farelerin Anestezisi

Farelerin anestezisi amacı ile 50 mg/kg ketamin HCl (Ketazol®Interhas %10, Ankara/Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin HCl (Xylazinbio®Bioveta %2, Ankara/Türkiye) kullanıldı. 10 mL %0,9'luk izotonik sodyum klorür solüsyonu içine 50 mg ketamin ve 10 mg ksilazin HCl karıştırılarak stok solüsyon elde edildi. Hazırlanan bu stok solüsyon, vücut ağırlığının (gram) 10 katı olacak şekilde µL olarak intraperitoneal (ip) olarak verildi (Moreira ve ark, 2015).

3.2.2. Eksizyonel Tam Katmanlı Yaraların Oluşturulması

Gruplarda bulunan her bir fareye punch biyopsi aleti (Biopsy punch®Kai medical, Gifu/Japan) ile eksizyonel olarak tam katmanlı deri yarası oluşturuldu. Bu işlem anestezisi altında gerçekteştirildi.

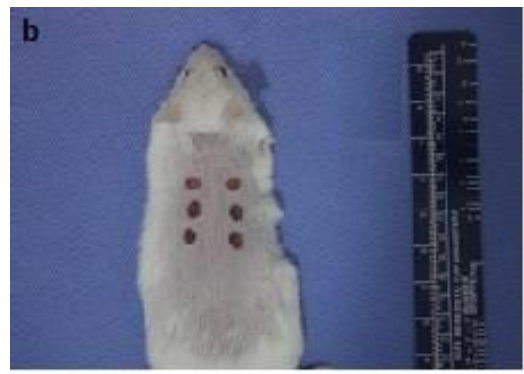
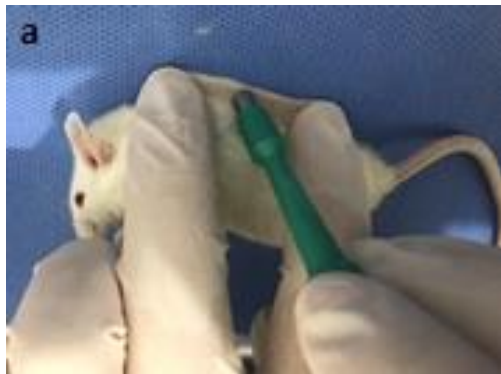
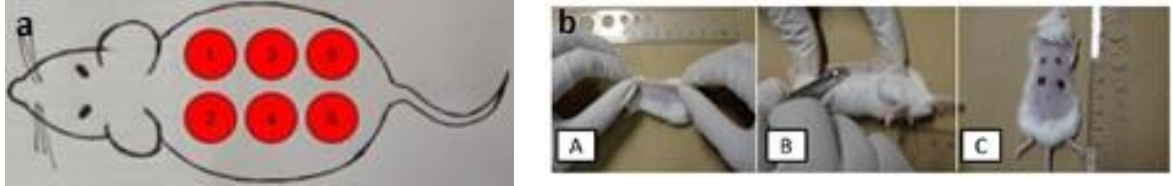
Eksizyonel tam katmanlı yara oluşturmak amacı ile anestezisiye alınan farelerin sırt bölgesindeki kıllar tıraş makinesi ile tıraş edildi (Resim 10). Bölge %70'lik alkol ile temizlendikten sonra dorsal deri, kranial ve kaudalde median hattın her iki elin işaret parmağı ve başparmağı aracılığı ile (örneğin sol el ense derisinden ve sağı el sağı derisinden) tutularak kaldırıldı, daha sonra fare bu şekilde yan yatırıldı. Kıvrılan ense derisi sol elin parmakları ile zemin arasına sıkıştırıldı (Resim 11, a). Takiben 5 mm çaplı steril punch biyopsi aleti sağı ele alındı, birbirine temas etmiş ve yere yaslanmış olan iki deri katmanı tamamen ortadan kaldırılacak şekilde biyopsi aleti zemin doğırtusunda bastırılarak (Resim 11, b) her fareye tam katmanlı 6 adet simetrik deri yarası (Şekil 6, a; Şekil 6, b) oluşturuldu (Moreira ve ark, 2015). Yara oluşturma işlemi, her seferinde aynı kişi (CA) tarafından yapıldı.



Resim 10. Farelerin tartıldığı, anesteziye alındığı ve tıraş işleminin gerçekleştirildiği alan.

Grup 2 (fare no 5) ve Grup 3'te (fare no 1) 1'er adet farede tıraş esnasında deri yarası oluştu. Tıraş uygulaması sırasında oluşan bu yaralar, çalışmada açılması planlanan yaralar gibi eksizyonel tam katmanlı deri yarası idi. Bu nedenle öngörülemeyen ve tıraş uygulaması sırasında açılan bu yaralar da açılması planlanan yaralar gibi çalışmaya dahil edildi.

Şekil 6. Farelerde yara oluşturma aşamaları. a) Farelerde oluşturulan yaranın şematik görüntüsü, b) Farelerde deri yarası oluşturulması (Moreira ve ark, 2015'den alınmıştır).



Resim 11. Çalışmada kullanılan farelerde deri yarası oluşturma aşamaları. a. Parmaklarla derinin gerdirilmesi ve punch biyopsi aletinin uygulanması, b. Oluşturulan yaraların görüntüsü.

3.2.3. Etken Madde Uygulamaları (Sarı kantaron, zeytinyağı ve fizyolojik tuzlu su) ve Yara İyileşmesinin Takibi

Oluşturulan yaralara sürülen etken maddeler aynı araştırmacı (CA) tarafından uygulandı. Grup 1'deki farelerin yaralarına sarı kantaron yağı, Grup 2'deki farelerin yaralarına zeytinyağı, Grup 3'deki farelerin yaralarına ise fizyolojik tuzlu su (FTS) uygulandı. Bu sürme işlem kulak pamuğu yardımı ile gerçekleştirildi. Her deney grubu için farklı kulak pamuğu kullanıldı. Kulak pamuğunun ucu önce etken maddeye batırıldı ve ardından da farelerin deri yüzeyindeki yaralara tek seferde sürmek suretiyle uygulandı (Resim12). Her bir yara için etken maddeye batırma işlemi tekrar edildi. Bu işlem 22 gün boyunca, günde bir kere olacak şekilde uygulandı. Farelerin genel sağlık durumları ile yaraların iyileşmeleri her gün takip edildi ve klinik olarak değerlendirildi. Üç günde bir olacak şekilde yara alanlarının fotoğrafları çekilerek takibi yapıldı (Resim 13).



Resim 12. Etken maddenin yaraya sürülmesi (Sarı Kantaron Grubu, 1 numaralı fare).



Resim 13. Fare yaralarının fotoğraflanma aşaması.

3.2.4. Yara İyileşmesinin ELISA Yöntemi ile Değerlendirmesi

Çalışma sonunda iyileşen yara dokularının değerlendirilmesi amacı ile fareler ötenazi edildi (ADU HADYEK, 64583101/2017/051). Farelerin ötenazisi izofluran (Isoflurane USP®, Adeka ilaç, İstanbul/Türkiye) ile gerçekleştirildi. Ötenazi prosedürü için pamuk, cam bir kap ve izofluran kullanıldı. Bir miktar pamuğa, pamuğu ıslatacak kadar izofluran döküldü. Daha sonra bu pamuk cam kaba koyuldu ve ardından bir adet fare cam kaba bırakıldı. Bu şekilde anestezide giren fare, daha sonra solunumunun durmasıyla birlikte kavanozdan çıkartıldı ve ardından servikal dislokasyon işlemi ile ötenazi prosedürü sonlandırıldı (Pekcan, 2009). Her bir fare için aynı işlem tekrar edildi.

Ötenaziyi takiben iyileşen yara alanı dokuları toplandı (Liu ve ark, 2013). Yara dokularını toplama işlemi, her seferinde aynı kişi tarafından (CA) yapıldı. Her bir fareden toplam 6 adet iyileşen yara alanı dokusu toplandı. Toplama işlemi, iyileşen yara alanı dokusunun 1 mm çevresinden yapıldı. Toplanan dokular -70°C'de saklandı. Toplamda 90 adet doku üzerinde çalışıldı. Toplanan dokularda yara iyileşmesini iyi tanımlayan ve gösteren biyobelirteç olan hidroksiprolin ve total protein düzeylerine ELISA yöntemi ile bakıldı (Teoh ve ark, 2009; Lin ve ark., 2012). Bu amaçla; hidroksiprolin için katalog numarası 201-02-0543 olan SunRed® Mouse (Hyp) ELISA Kit (Shanghai/Çine) ve total protein için katalog numarası 23225 23227 olan Thermo Scientific® Pierce BCA Protein Assay Kit (Rockford/USA) önerilen protokolleri ile kullanıldı.

ELISA işlem basamaklarından önce tüm dokular tartıldı (Resim 14). Dokuların ağırlıkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 6).



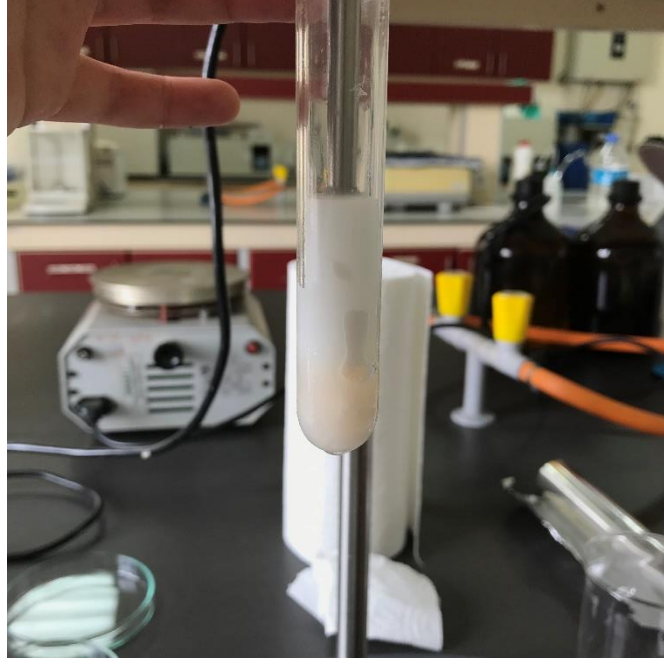
Resim 14. Doku tartımı işlemi.

Tablo 6. Doku ağırlıkları.

Uygulanan Madde	Etken	Doku Ağırlığı (gr)*				
		1. fare	2. fare	3. fare	4. fare	5. fare
Sarı Kantaron		0.26	0.31	0.27	0.39	0.18
Zeytinyağı		0.32	0.10	0.38	0.18	0.11
FTS		0.25	0.28	0.25	0.27	0.18

*Her bir farenin sırtında bulunan 6 adet iyileşen yara dokusunun toplam ağırlığı; her grupta 30, toplamda 90 adet iyileşen yara dokusu.

Doku tartımından sonra mekanik homojenizasyon için hazırlık yapıldı. Bu işlem için, dokular oda ısısına yaklaştıktan sonra bistüri ile küçük parçalar haline getirildi. Daha sonra dokular homojenizasyon işlemine tabi tutuldu (Resim 15). Her bir doku 10 dakika boyunca 2000 devir/dk mekanik homojenizatöre tabi tutuldu. Elde edilen homojenatlar eppendorf tüplerine aktarıldı.



Resim 15. Mekanik homojenizasyon işlemi.

Eppendorf tüplerine aktarılan homojenatlar yeniden 3000 devir/dk santrifüj işlemine tabi tutuldu (Resim 16). Bu işlemde elde edilen santrifugat, protein düzeyi ölçümü ve hidroksiprolin düzeyi ölçümü için yeni eppendorf tüplerine aktarıldı.



Resim 16. Santrifüj işlemi.

3.2.4.1. Pierce BCA protein assay kit ile total protein düzeyi ölçümü



Resim 17. Thermo Scientific® Pierce BCA Protein Assay Kit.

Aşağıda bahsedilen tüm işlem basamakları ve bu basamaklarda kullanılan süre, sıcaklık, miktar, dalga boyu gibi veriler, katalog numarası 23225 23227 olan Thermo Scientific® Pierce BCA Protein Assay Kit (Rockford/USA) (Resim 17) için önerilen prosedüre göre yapıldı.

Başlangıç olarak dilüe Albumin Standartları (BSA-Bovine Serum Albumin) hazırlandı. Dilüsyon hazırlama işlemi mikropate prosedürüne göre gerçekleştirildi. Bir Albumin Standart (BSA) ampulünün dilüe içeriği, örnekler ile aynı seyreltici kullanılarak temiz eppendorf tüplerine seyreltilti. Her Albumin Standardının hazırlanması amacıyla örnekler ile aynı seyreltici kullanılarak 1mL'lik şişelerde ve 2 mg/mL içerecek şekilde temiz eppendorf tüplerine seyreltilti. Böylece Albumin standartları oluşturuldu.

Albumin standartlarının hazırlanmasından sonra ise, BCA working-reagent (WR) hazırlandı. WR hazırlanmasında aşağıdaki formülden yararlanıldı:

“(standart sayısı + bilinmeyen) x (tekrar sayısı) x (her örnek için WR hacmi) = gerekli olan toplam WR hacmi”

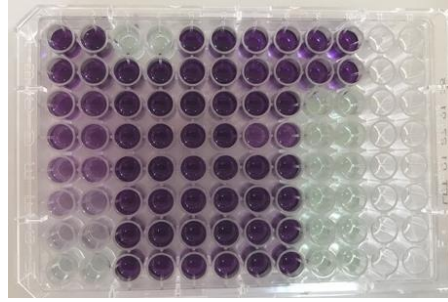
Buna formüle göre kullanılması gereken toplam WR hacmi:

“(9+31) x (2) x (200µL) = 16mL” olarak hesaplandı.

WR'ı hazırlarken ilgili kitin içinde bulunan “A ayıracı”ndan 50 birim, “B ayıracı”ndan ise 1 birim kullanıldı.

Daha önce eppendorflara ayrılan doku homojenatların her birinden 25 µL alarak mikropate kuyucuklarına eklendi. Her homojenat iki tekrarlı olacak şekilde analiz edildi. Daha

sonra her kutucuğa 200 µL WR eklendi ve mikropate 30 saniye boyunca bir plaka çalkalayıcıya yerleştirilerek sıvıların iyice karışması sağlandı. Üzeri yapışkanlı bir membran ile kapatılan mikropate 37°C’de 30 dakika boyunca inkübatöre konuldu. Mikropate oda ısısında soğuduktan sonra (Resim 18) plaka okuyucuya yerleştirildi. Plaka okuyucuda optik dansitesi 562 nm dalga boyunda olacak şekilde absorbans ölçümü yapıldı.



Resim 18. Mikropate’in inkubator sonrası hali.

3.2.4.2. Mouse (Hyp) ELISA kit ile hidroksiprolin düzeyi ölçümü



Resim 19. SunRed® Mouse (Hyp) ELISA Kit.

Aşağıda bahsedilen tüm işlem basamakları ve bu basamaklarda kullanılan süre, sıcaklık, miktar, dalga boyu gibi veriler, katalog numarası 201-02-0543 olan SunRed® Mouse (Hyp) ELISA Kit (Shanghai/Chine) (Resim 19) için önerilen prosedüre göre yapıldı.

İşlemlere başlamadan önce, kit içinde bulunan standartlar kitin kullanım kılavuzuna göre seyreltilti.

Kitin kullanım şekline göre, her bir standart kopyalandı ve bir boş kuyucuğun (blank well) içine bırakıldı.

Bu bölümde bahsedilen “boş kuyucuk (blank well)”, biotin ile etiketli hidroksiprolin antikoru (Hyp-antibody) ve numune eklenmemiş olan kuyucuk anlamına gelmektedir. Sadece

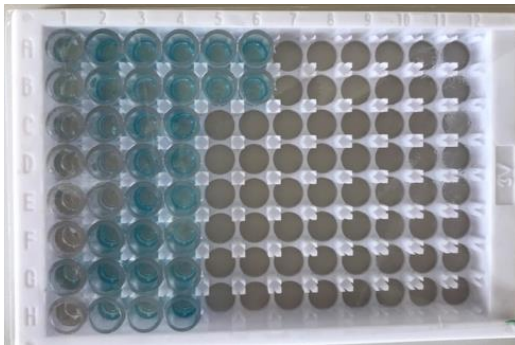
Chromogen A ve B solüsyonu ile stop solüsyonu eklendi. Diğer işlemlerde ise aynı prosedür izlendi.

Standartlar, kuyucuklara 50 μ L olacak şekilde eklendi. Test kuyucuklarına ise her bir örnekten 40 μ L eklendi. Her örnekten birer numune alındı. Daha sonra sadece bu örneklerin üzerine 10 μ L hidrokisprolin antikoru (Hyp-antibody) eklendi. Ayrıca boş kuyucuk (blank well) hariç tüm kuyucuklara 50 μ L Streptavidin-HRP eklendi. Daha sonra test kitinin içinden çıkan yapışkanlı membran ile plate kapatıldı ve 37°C’de 60 dakika boyunca hafifçe sallayarak inkübasyona bırakıldı.

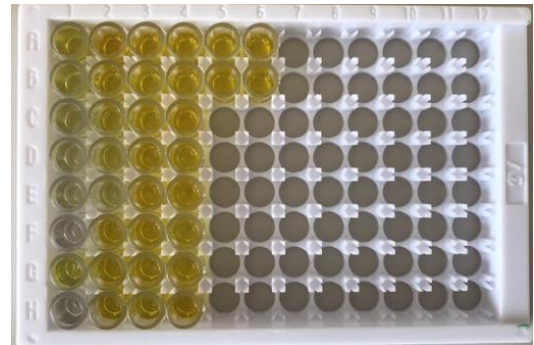
İnkübasyondan sonra yapışkanlı membran dikkatlice çıkarıldı. Konsantre olan 30X yıkama solüsyonu distile su ile 30 kat seyreltildi ve yıkama solüsyonu hazırlandı. Daha sonra plate kurutma kâğıdına ters bir şekilde çırpılarak kuyucukların içindeki suyun uzaklaşması sağlandı. Bu kuyucuklara yıkama solüsyonu eklenerek tekrar yıkama işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.

Son kurutma işleminden sonra bütün kuyucuklara Chromogen A solüsyonundan 50 μ L eklendi. Bunun üzerine ise yine bütün kuyucuklara Chromogen B solüsyonundan 50 μ L eklendi. Test kitinin içinden çıkan yapışkanlı membran yine plate yüzeyine yapıştırıldı. Hafifçe sallayarak iki solüsyonun karışması sağlandıktan sonra 37°C’de 10 dakika boyunca ışık görmeyen bir ortamda plate inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon tamamlandıktan sonra reaksiyonun durdurulması için her kuyucuğa stop solüsyonundan 50 μ L eklendi. Bu sırada kuyucuklardaki mavi renk (Resim 20) hemen sarı renge (Resim 21) dönüştü.



Resim 20. Kuyucuklara stop solüsyonu eklemeden önceki mavi renk.



Resim 21. Kuyucuklara stop solüsyonu ekledikten sonraki sarı renk.

Son işlem olarak 15 dakika içinde plate, plate okuyucuya yerleştirildi ve optik dansitesi 450 nm dalga boyunda olacak şekilde absorbans ölçümü yapıldı.

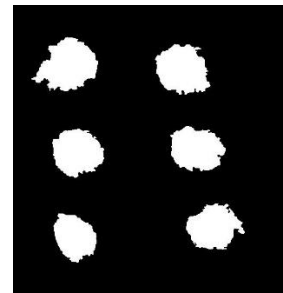
3.2.5. Yara iyileşmesinin Fotoğrafik Takibi/Değerlendirmesi

Yaraların iyileşme süreçlerinin takip edilebilmesi için yara bölgeleri düzenli olarak fotoğraflandırdı ve bu fotoğraflar bilgisayarda depolandı. Bu amaçla Canon® EOS 550D marka ve modelde fotoğraf makinesi kullanılarak her 3 günde bir yara bölgelerinin fotoğrafı çekildi. Fotoğraf çekim işlemi aynı kişi (CA) tarafından yapıldı. Çekim sırasında fotoğraf kalitesinin artırılabilmesi ve yara bölgesinin sabitlenebilmesi için fareler izofluran (Isoflurane usp® Adeka ilaç, İstanbul/Türkiye) ile anesteziye alındı. Elde edilen fotoğraflar daha sonra bilgisayar ortamında MATLAB® programı kullanılarak R2015a sürümünde geliştirilen/yazılan bir arayüz (yazılım) ile analiz edilerek her bir fare için yara alanının büyüklükleri hesaplandı. Bu amaçla MATLAB® programının görüntü işleme fonksiyonları ve kütüphaneleri kullanıldı. Geliştirilen programın işlem adımları şu şekilde verilebilir:

1. Bilgisayarda kaydedilmiş görüntü programa yüklenir,
2. Yara bölgesi kullanıcı tarafından seçilir,
3. Elde edilen kırılmış resim renk süzgeçlerinden geçirilerek yaralı alan algılanır,
4. Renkli olarak kaydedilen resim (Resim 22), daha doğru sonuç alabilmek için siyah-beyaz resme dönüştürülür,
 - Siyah bölge sağlam dokuyu, beyaz bölge ise yara oluşturulmuş dokuyu göstermektedir (Resim 23).
5. Beyaz bölgenin (yara) alanı, beyaz piksellerin sayısı hesaplanarak bulunur.
6. Bulunan sonuç ekranda gösterilir.



Resim 22. Görüntünün MATLAB® ile işlenmeden önceki hali.



Resim 23. Görüntünün MATLAB® ile işlendikten sonraki hali.

Çalışmanın ilk günü (1. gün) tüm farelere ait çekilen fotoğraflar, MATLAB programı ile görüntü işleme aşamasından geçirilmiştir. Elde edilen yara dokusu alanı verileri (piksel), iyileşme süresi olan 22. gün baz alınarak piksel/gün verisi elde edilmiştir. Böylece yara dokusu alanının günlük ortalama küçülme miktarı piksel cinsinden elde edildi.

3.2.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağılım tespit edilemediği ve varyanslar homojen olmadığı için veriler Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. $P>0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Klinik Değerlendirme/Yara İyileşmesinin Makroskobik Takibi

Çalışmada kullanılan farelerin yaralarının klinik değerlendirmeleri günlük rutin uygulamalar sırasında kaydedildi. Ayrıca, klinik incelemeler ve yara alanındaki küçülmenin değerlendirilmesinde, üç günde bir çekilen fotoğraflar kullanıldı. Yara alanlarının günlük küçülme oranları Tablo 10'da belirtilmiştir.

4.1.1. Sarı Kantaron Yağı Grubu (Grup 1)

Sarı kantaron yağının yaralar üzerine sürülmesi sırasında farelerin acı/ağrı bulguları göstermediği gözlemlendi. Yaralara 22 gün boyunca her gün uygulanan sarı kantaron yağı sürme işlemleri ile eş zamanlı olarak farelerin genel durum ve yara kontrolleri de (enfeksiyon, akıntı, yabancı cisim-talaş, dışkı, yem vb.) gerçekleştirildi. Bu kontroller sırasında sarı kantaron grubunda (Grup 1) herhangi anormal bir durum ile karşılaşılmadı.













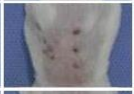













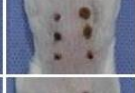













Bir numaralı farenin tüylerindeki uzama diğer farelere nazaran dördüncü günden itibaren daha belirgin gözlemlendi. Diğer farelerde ise onuncu günden itibaren hızlanma görüldü.

İlk gün Grup 1'deki tüm yaralar taze olduğu için parlak kırmızı görünümde idi. Sarı kantaron yağının sürülmesi ile birlikte bu parlaklıkta artış görüldü. Uygulanan sarı kantaron yağının tamamının ertesi gün emildiği gözlemlendi. Yapılan kontrollerde sarı kantaron yağı sürülmeden önce emilimin gerçekleştiği düşünölen alanlarda mat bir kırmızılık dikkat çekti.

Yara dokusunda dördüncü günden itibaren yara kenarlarındaki belirgin bir demarkasyon sınırı ile birlikte granölasyon dokusunun oluşmaya başladığı tespit edildi. Yedinci günden itibaren gözle görülür bir şekilde yara çaplarında küçülme meydana geldiği belirlendi. Bu süreçte yara kabuğu gözlemlenmedi.

On üçüncü günden sonra yara dokusundaki rejenerasyonun belirgin bir hale geldiği, 19. günde 3 ve 4 numaralı farenin yaralarının tamamen iyileştiği, 1, 2 ve 5 numaralı farelerde ise yirmi ikinci günde tamamen iyileşme sağlandığı belirlendi.

Tablo 7. Grup 1’de (sarı kantaron yağı grubu) bulunan beş adet (n=5) farenin yaralarındaki iyileşme süreci.

Fare No	Günlere Göre Yara İyileşme Süreci							
	1.gün	4.gün	7.gün	10.gün	13.gün	16.gün	19.gün	22.gün
1								
2								
3								
4								
5								

4.1.2. Zeytinyağı Grubu (Grup 2)

Zeytinyağının yaralara uygulanması sırasında acı/ağrı hissinin oluşmadığı belirlendi. Günlük rutin yara kontrolleri sırasında, 22 gün boyunca yaralarda anormal bir durum (enfeksiyon, akıntı, yabancı cisim vb.) gözlemlenmedi.

Onuncu günden itibaren gruptaki tüm farelerde tüylerin uzaması dikkat çekti.

İlk gün parlak kırmızı görünümde olan taze yaralara zeytinyağı uygulamasından sonra, ertesi gün zeytinyağının yara bölgesinde tamamen emildiği dikkat çekti.

Onuncu günden itibaren 1, 3, 4 ve 5 numaralı farelerin yara dokusundaki rejenerasyon belirgindi. İki numaralı farenin yara dokusundaki rejenerasyon ise, on üçüncü günden sonra belirgin hale geldi. Üç numaralı farenin yaraları 19. günde tamamen iyileşirken, 1, 2, 4 ve 5 numaralı farelerin yaraları 22. günde tamamen iyileşme gösterdi.

Tablo 8. Grup 2’de (zeytinyağı grubu) bulunan beş adet (n=5) farenin yaralarındaki iyileşme süreci.

Fare No	Günlere Göre Yara İyileşme Süreci							
	1.gün	4.gün	7.gün	10.gün	13.gün	16.gün	19.gün	22.gün
1								
2								
3								
4								
5								

4.1.3. Fizyolojik Tuzlu Su Grubu (Grup 3)

Yaralara FTS’nin sürülmesi sırasında farelerin acı/ağrı reaksiyonları göstermediği gözlemlendi. Günlük rutin yara kontrolleri sırasında, 22 gün boyunca yaralarda anormal bir durum (enfeksiyon, akıntı, yabancı cisim vb.) gözlemlenmedi.

Yedinci günden itibaren 2, 3, 4 ve 5 numaralı farelerin tüylerindeki uzamanın hızlandığı, 1 numaralı farenin tüylerindeki uzamanın ise on üçüncü günden sonra hızlandığı dikkat çekti.













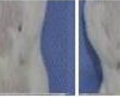
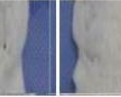





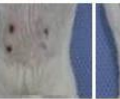
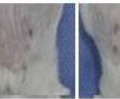







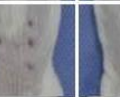








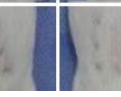


İlk gün parlak kırmızı görünümde olan taze yaralara FTS uygulandıktan sonra, ertesi gün bu FTS’nin tamamen emildiği görüldü. İkinci gün FTS uygulanmadan önce yara dokusu mat ve kuru bir görünümdeydi. Uygulamadan sonra ise, yara dokusunda sadece ıslaklık kaldı ve mat-kuru görünüm devam etti.

Yaraların çaplarında 7. günden itibaren gözle görülür bir şekilde küçülme gözlemlendi. Demarkasyon çizgileri belirgindi ve granülasyon dokusu gözle görülür haldeydi.

Farelerin yara dokularındaki rejenerasyon 10. günden itibaren belirgin idi.

Dört numaralı farenin yaraları 16. günde; 1 ve 2 numaralı farelerin yaraları 19. günde tamamen iyileşme gösterirken, 3 ve 5 numaralı farelerin yaraları ise 22. günde tamamen iyileşme gösterdi.

Tablo 9. Grup 3’de (fizyolojik tuzlu su grubu) bulunan beş adet (n=5) farenin yaralarındaki iyileşme süreci.

Fare No	Günlere Göre Yara İyileşme Süreci							
	1.gün	4.gün	7.gün	10.gün	13.gün	16.gün	19.gün	22.gün
1								
2								
3								
4								
5								

4.2. Yara Dokusundaki Hidroksiprolin ve Total Protein Seviyeleri

Mouse (Hyp) ELISA Kit ve Pierce BCA Protein Assay Kit prosedürüne göre elde edilen total protein ve hidroksiprolin seviyeleri Tablo 10’da gösterilmektedir.

Tablo 10. Yara alanı küçülmesi ve kapanması ile ilgili elde edilen bilgiler ile hidroksiprolin ve total protein düzeylerine ait test sonuçları.

		Yara alanı özellikleri			ELISA test sonuçları		
Grup	Fare no	1. gün (piksel)	Kapanma (gün)	Günlük küçülme (piksel/gün)	Günlük küçülme (%)	HP* (µg/gram doku)	TP* (gr/gram doku)
1 (SK)	1	37.688	22	1.713	4,54	47,3	0,068
	2	41.360	22	1.880	4,54	63,39	0,058
	3	34.183	19	1.799	5,26	27,6	0,081
	4	53.554	19	2.818	5,26	62,11	0,043
	5	34.668	22	1.575	4,54	23,91	0,103
	Ortalama	40.291	21	1.957	4,83	44,86	0,0706
	SS	7.949	1,64	494	0,39	18,60	0,02
2 (ZYT)	1	51.338	22	2.334	4,54	68,82	0,046
	2	39.223	22	1.782	4,54	16,36	0,135
	3	27.976	19	1.472	5,26	62,82	0,043
	4	47.457	22	2.157	4,54	64,14	0,04
	5	53.909	22	2.450	4,54	13,85	0,153
	Ortalama	43.981	21	2.039	4,68	45,20	0,0834
	SS	10.531	1,34	405	0,32	27,58	0,056
3 (FTS)	1	120.461	19	6.340	5,26	65,04	0,069
	2	44.382	19	2.335	5,26	53,82	0,056
	3	48.252	22	2.193	4,54	53,52	0,079
	4	32.943	19	1.734	5,26	51,71	0,06
	5	26.992	22	1.227	4,54	44,24	0,079
	Ortalama	54.606	20	2.766	4,97	53,67	0,0686
	SS	37.794	1,64	2.045	0,39	7,45	0,011
P Değerleri[#]		0.811	0.459	0.878	0.459	0.827	0.911

*: HP: Hidroksiprolin, TP: Total protein.

[#]: Kruskal-Wallis ANOVA'dan elde edilen P değerlerini ifade etmektedir.

SK: Sarı kantaron, ZY: Zeytin yağı, FTS: Fizyolojik tuzlu su

5. TARTIŞMA

İnsan ve hayvanlarda yaraların oluşma sebepleri çok çeşitlidir. Yaralar meydana geliş nedenlerine, derinliklerine, büyüklük ve etkiledikleri komşu doku/organlara, buldukları bölgeye, enfekte olup olmadıklarına göre sınıflandırılırlar (Yanık, 2012). Belirtilen sınıflandırmalarda yer alan yaraların iyileşme süreleri ve iyileşen dokunun kalitesi, organizmanın durumu ile birlikte uygulanan tedaviye de bağlı olarak farklılık gösterir.

Genel bilgi olarak yaraların iyileşme süreci memelilerde üç aşamada gerçekleşir. Yaralanma ile eş zamanlı başlayan yangı aşaması, yara oluşumundan 3-12 gün süre içerisinde onarım aşaması ve yara oluşumundan 7 gün sonra başlayıp birkaç ay kadar sürebilen olgunlaşma aşamasıdır (Balsa ve Culp, 2015). Lokal (yabancı cisim, enfeksiyon, uygulanan ilaç vb.) ve/veya sistemik (yaş, ırk, cinsiyet hormonal durum vb.) birçok faktör yara iyileşmesini olumlu veya olumsuz olarak etkileyebilmektedir (Köklü ve Çankal, 2013; Gupta ve Kumar, 2015; Balsa ve Culp, 2015).

Yara iyileşmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli avantajları nedeni ile fareler tercih edilmektedir (Zomer ve Trentin, 2018). Sunulan çalışmada 6 haftalık yaşta, toplam 15 adet erkek, BALB/c ırkı fare kullanılarak sarı kantaron yağının deri yarası iyileşmesi üzerine etkileri araştırıldı. Aynı yaş grubuna ait, benzer kilolarda, aynı cinsiyete sahip farelerin seçilmesi ile gruplar arası farklılığın (varyasyonun) mümkün olduğunca azaltılması sağlanmaya çalışıldı.

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*, *Hyperici oleum*, Kantaron çiçeği, Kanotu, Kılıçotu, Koyun kıran, Kuzu kıran, Mayasıl otu, Yara otu, Binbirdelik otu, St. John's wort, Klamathweed) bitkisi yağının insan ve hayvanlarda çeşitli kullanım alanları olmakla birlikte (Greenson ve ark, 2001; Crockett ve Robson, 2011), yaralanmalarda da kullanıldığı bilinmektedir.

Sunulan çalışma, sarı kantaron yağının farelerin tam katmanlı deri yaralarındaki etkinliğini araştırmayı amaçlayarak, literatür bilgiye bilimsel katkı sağlamak amacı ile yürütülmüştür. Sarı kantaron yağının elde edilmesi amacı ile zeytinyağı kullanılmaktadır. Farelerde açılması planlanan yaralara uygulanacak sarı kantaron yağının zeytinyağı içermesi, iyileşen dokuda zeytinyağının etkisi olabileceği ihtimalini de ortaya çıkarmaktadır. Yara iyileşmesinde zeytinyağının etkisinin ayrıştırılabilmesi amacı ile çalışmaya bir adet zeytinyağı grubu (n=5) eklenmiştir. Fizyolojik tuzlu suyun yaralara uygulandığı bir grup (n=5) çalışmaya

dahil edilmiş ve kontrol grubunu oluşturmuştur. Sarı kantaron yağının uygulandığı grup (n=5) ile birlikte toplam 3 grup ile çalışma tamamlanmıştır.

Sarı kantaron yağı yapımında daha önce de değinildiği gibi zeytin yağı kullanılmaktadır. Sunulan çalışmanın planlanması esnasında Aydın ve Antalya ilinde toplam 7 adet aktar gezilmiş ve sarı kantaron yağının yapımında kullanılan zeytin yağının da satılıp satılmadığı sorulmuş; “*aynı yağın bulunmadığı, bulunmasının oldukça zor olduğu*” bildirilmiştir. Ayrıca, hazırlanan ve aktarlarda satılan sarı kantaron yağlarının yapımında kullanılan sarı kantaron bitkisinin “*ne kadar/hangi miktarda kullanıldığı*” bilgisinin olmadığı sözlü onayı da alınmıştır. Bilimsel yöntemlerle yapılan çalışmalarda standardizasyon ve çalışmanın tekrar edilebilirliği oldukça önemlidir. Sunulan çalışmanın gruplarından ikisinde (grup sarı kantaron yağı ve grup zeytinyağı), olabildiğince benzer özelliklere sahip (mümkünse standardı olan) sarı kantaron yağı ve zeytin yağının bulunması için araştırma yapılmıştır. Bu sayede içeriği belirli, çeşitli kurumlarca standart onayları bulunan sarı kantaron yağı ve zeytinyağı kullanılarak bilimsel uygunluk yakalanmaya çalışılmıştır. Bahsedilen özelliklerde ve çalışmamız için uygun olduğu kararı verilen, aynı firmaya (Zade Vital®, Konya/Türkiye) ait sarı kantaron yağı ve zeytin yağı kullanılmıştır. Böylece çalışmada bir örneklik sağlanmış, ayrıca çalışmanın tekrar edilebilirliği ve güvenilirliğinin de artırıldığı düşünülmüştür. Çalışmada kullanılan sarı kantaron yağı ve zeytinyağının içeriğinde bulunan doymuş (palmitik asit vb.) ve doymamış (oleik, palmitoleik vb.) yağ asitleri ile tekli doymamış yağ, çoklu doymamış yağ, doymuş yağ, trans yağ asitleri bulunmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda içeriklerinde anılan yağ ve yağ asitleri miktarlarının bilindiği preparatların kullanılması yara iyileşmesi literatürüne daha ayrıntılı bilgiler sunabilir.

Çalışmamızda kullanılmış olan sarı kantaron ve zeytinyağı grupları ile FTS grubu arasında yara iyileşmesi süresi, yara kapanma miktarı, HP ve TP miktarları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Farklı firmalara ait veya geleneksel yöntemlerle elde edilen zeytinyağı ve sarı kantaron yağı ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunabildiği düşünülmektedir (Mukherjee ve ark, 2000; Hemmati ve ark, 2007). Zira bu sav gelecek çalışmalar için bir araştırma konusu olarak ele alınabilir. Geleneksel yöntemlerle hazırlanmış sarı kantaron yağı ve fabrikasyon yöntemlerle hazırlanan sarı kantaron yağının yara iyileşmesindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar, farklı disiplinlerin de katkısı ile konuya daha fazla bilimsel açıklık kazandırabilir.

Mukherjee ve ark (2000), sarı kantaron yağı ile ilgili yaptıkları yara çalışmasında her grup için, her iki cinsiyetten oluşan 10 adet Wistar albino rat kullanmışlardır. Çalışmalarında yara alanı 500 mm² olacak şekilde, tam katmanlı deri yarası oluşturulmuştur. Kendi

hazırladıkları iki farklı konsantrasyona sahip (%5 ve %10) sarı kantaron yağından elde ettikleri merhemi yaralara uygulamışlardır. Buna göre %10 konsantrasyon uygulanan grupta yara dokusu 4. günden itibaren iyileşme gösterdiği, %5 konsantrasyon ile yapılan grupta ise 8. günden itibaren iyileşme başladığı rapor edilmiştir. Yara kapanma süresi ise %10 konsantrasyon ile yapılan çalışmada 18 ± 2 gün iken, %5 konsantrasyon ile yapılan çalışmada 20 ± 2 gün olarak bulunmuştur.

Hemmati ve ark (2007)'nin yaptıkları sarı kantaron ile ilgili çalışmada ise her grup için, her iki cinsiyetten oluşan 6 adet İran tavşanı kullanılmıştır. Yara alanı 400 mm^2 olacak şekilde, tam katmanlı deri yarası oluşturulmuştur. Kendi hazırladıkları %2, %5 ve %10 olmak üzere üç farklı konsantrasyon ile hazırlanmış krem preparatlar kullanılmıştır. Ayrıca bu gruplar standart yara iyileşme ajanı olarak eucerin grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu için herhangi bir iyileştirici ajan kullanmamışlardır. İyileşme sürecini histolojik olarak incelemek amacı ile yara oluşumunun 7. gününde deri örneği alınarak yangı hücreleri, granülasyon dokusu ve dokuyu oluşturan yapılar incelenmiştir. Sırası ile yaraların iyileşmesi 14, 15, 16 gün sürmüştür. İstatiksel sonuçlara göre ise farklı konsantrasyonlara sahip sarı kantaron yağları arasında belirgin bir fark çıkmaz iken, %2'lik sarı kantaron kremi ile eucerin grubu arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendiği belirtilmiştir ($P>0,05$). Histolojik %2 konsantrasyona sahip olan grubun tedavisinin 14. gününde epidermal tabaka, 21 gün sonra tedavi edilmeyen dokuya benzer veya daha kalın olarak tespit edilmiştir.

Sunulan çalışmamızda 6 haftalık yaşta olan toplam 15 adet BALB/c ırkı erkek fare kullanıldı. Piyasadan hazır olarak elde edilen, Zade Vital® (Konya/Türkiye) sarı kantaron yağı yaralar üzerine uygulandı ve yaraların kapanma süreleri Grup 1, 2 ve 3'te sırası ile 21, 21 ve 20 gün idi ($P>0,05$). Çalışmamızda, sarı kantaron grubunda, Mukherjee ve ark (2000)'nin çalışmasında kullanılan %5'lik konsantrasyona benzer olarak 7. günden itibaren yaralarda gözle görülür iyileşme bulguları başladı. Mukherjee ve ark (2000) ve Hemmati ve ark (2007) çalışmalarında kendi hazırladıkları sarı kantaron ilaçlarını kullandıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda sarı kantaron konsantrasyonu hakkında bilginin bulunmadığı, ancak birçok yönetim sistemleri ve ürün sertifikalarına sahip olduğu belirtilen, piyasada hazır bulunan sarı kantaron yağı kullanılmıştır. Sunulan çalışmada kullanılan sarı kantaron yağının konsantrasyonunun bilinmemesi çalışmanın kısıtlayıcı bir yönü olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda yara iyileşme kriterleri olarak, iyileşen yara dokusunda hidroksprolin ve total protein düzeyleri araştırılması amaçlanmıştır. Her farenin sırtında toplamda 6 adet 5 mm çapında yara alanı her fare için toplamda yaklaşık 120 mm^2 'lik yara alanı şekillendirmiştir.

Yara iyileşme süreleri uygulanan preparat konsantrasyonuna ve seçilen deney hayvanına göre değişebileceği gibi, toplam yara alanına göre de değişebilmektedir.

Yukarıda değinilen çalışmalar (Mukherjee ve ark, 2000; Hemmati ve ark, 2007) farklı hayvan türlerinin derilerinde farklı büyüklüklerde oluşturulan yaralar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Aynı canlının farklı dokularında veya farklı türlerde meydana gelen yaraların iyileşmeleri farklılıklar gösterebilir. Bununla birlikte, sarı kantaron yağının deri yaralarındaki etkinliğini araştırmayı amaçlayan çalışmamızda, standardizasyon olması bakımından piyasada bulunan sarı kantaron yağı (sıvı-akışkan) ile yaraların tedavisi gerçekleştirilmiştir. Sarı kantaron yağının kulak pamuğu aracılığı ile yara üzerine sürülmesi şeklinde, günde bir kez yaralara uygulama gerçekleştirilmiştir.

Yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde birçok parametre vardır. Bunlar histolojik parametreler (granülasyon dokusu miktarı, erken veya olgun kollajen miktarı, kollajen dağılımı vb.), matematiksel olarak ölçülen parametreler (yara derinliği, yaranın sınırları arasındaki mesafe, reepitelizasyon bölgesinin uzunluğu, bağ dokusu kalınlığı) olarak gruplandırılabilir (Gupta ve Kumar, 2015). Yara iyileşmesindeki en belirgin mikroskobik gösterge, düzenli biçimde granülasyon dokusu gelişimidir (Karasu ve Bakır, 2008) ve beklenen dokunun fiziksel ve fonksiyonel olarak yaranın öncesi haline geri dönebilmesidir (Kahraman, 2016; Elma ve Avki, 2016). İyileşme, yara kapanma oranının belirlenmesi gibi makroskobik olarak veya mikroskobik gözlem ile histolojik verilere dayanarak incelenebileceği gibi, ELISA metodları ile bazı biyobelirteçlerin (*marker*'ların) düzeylerinin ölçülmesi şeklinde de incelenebilir (Mukherjee ve ark, 2000; Lin ve ark, 2012). Bununla birlikte, fiziksel ve fonksiyonel olarak eski haline dönen her doku için biyolojik olarak da eski haline dönmüş denilemez. Sunulan çalışmada yara iyileşmesinin gözle görülür/makroskobik bulgularının araştırılması birincil amaç değildi. Çalışmamızda yer alan sarı kantaron yağı grubunda yara iyileşmesi 4. günden itibaren başlamış, 7. günden itibaren de makroskobik değişiklikler fark edilmiştir. Zeytinyağı grubunda 10. günden itibaren bu değişiklikler dikkat çekmiştir. Fizyolojik tuzlu su grubunda bulunan farelerin yaralarında makroskobik değişikliklerin 7. günden itibaren gözle görüldüğü, 10. günden itibaren ise yara iyileşmesinin belirginleştiği fark edildi. Ayrıca fizyolojik tuzlu su grubunda diğer iki gruptan farklı olarak yara kabuğunun oluştuğu dikkati çekti. Bu durumun sarı kantaron ve zeytinyağı gruplarında kullanılan ve ortak madde olan zeytinyağından kaynaklanmış olabileceğine işaret etti.

Mukherjee ve ark (2000) iyileşme kriteri olarak yara alanı küçülmesini incelerken değişiklikleri planimetrik olarak grafik kâğıdı kullanılarak yara kenarlarının milimetre kare cinsinden küçülmesini ifade edecek şekilde izlendiğini belirtmişlerdir. Hemmati ve ark (2007)

yara iyileşme oranını belirlemek amacı ile tavşanlar normal oturma pozisyonlarında dururken yara üzerine şeffaf plastik bir levha koymuş ve yara sınırlarını ince uçlu kalem ile bu levhaya çizdiklerini belirtmiştir. Bu işlemi her gün her ölçümde üç kez tekrar etmişler ve hatayı en aza indirmek için ortalamayı kullandıklarını belirtmiştir. Görüntü işleme teknikleri insan hatasını ortadan kaldırmak için kullanılan analiz yöntemleri arasında yerini almıştır. Çalışmamızda insan hatasını ortadan kaldırmak, daha objektif veri elde etmek amacı ile yara kapanmasının takibinin fotoğrafik ve bilgisayar ortamında gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 3 günde bir fareler sedasyona alınmış ve fotoğrafları çekilmek sureti ile takip gerçekleştirilmiştir. Ancak iyileşme süreci belirgin olmaya başladıktan sonra fotoğrafların bilgisayarda analizi sırasında, yaraların çevresinde kılların büyümesi nedeni ile programın piksel analizinde hatalar verdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle her bir fotoğrafın piksel analizinden vazgeçilmiştir. Bunun yerine yaraların açıldığı 1. gün fotoğrafındaki piksel sayısı, yara kapanma süresine (gün) bölünerek günlük yara küçülmesi (piksel/gün) olarak irdelenmiş ve Tablo 10'da özetlenmiştir. Yara kapanmasının planimetrik olarak (Mukherjee ve ark, 2000), şeffaf plastik levhalara çizilerek (Hemmati ve ark, 2007) veya sunulan çalışmadaki gibi piksel olarak takibinin yapıldığı ve hangi yöntemin daha güvenilir olduğunu inceleyen araştırmaların gerçekleştirilmesi, daha güvenilir sonuçların alınmasına yardımcı olacaktır.

İyileşen yara dokusunda bazı biyobelirteçlerin varlığı ve miktarı iyileşmenin kalitesini belirlemek bakımından önem arz eder. Yara dokusundaki biyobelirteçlerin seviyesi, yara iyileşmesinin ve biyolojik durumun göstergesi olarak kabul edilir (Patel ve ark, 2016). Bu amaçlarla kullanılan biyobelirteçler; MMP seviyesi, MMP/TIMP oranı, bazı sitokin seviyeleri, prokalsitonin seviyesi, yara sıvısındaki miyeloperoksidaz seviyesi, reaktif oksijen türleri, hidroksiprolin ve total protein düzeyleridir (Shukla ve ark, 1999; Teoh ve ark, 2009; Shah ve ark, 2012; Lin ve ark, 2012). Bu belirteçlerden protein yapıda olan hidroksiprolin, kollajenin temel maddelerinden birisidir (Shukla ve ark, 1999). Doku kollajenleri içerisinde çok yüksek miktarda aminoasit bulunur. Doku gerilim kuvvetinin (dayanıklılığının) önemli bir bölümünü bu amino asitler ve hidroksiprolin oluşturur (Kaplan ve ark, 2004). Bu bilgiler doğrultusunda, sunulan çalışmada iyileşen yara dokularının biyolojik olarak kalitesini göstermesi amacı ile hidroksiprolin'in "biyobelirteç" olarak kullanılması uygun görüldü ve iyileşen yara dokularındaki HP düzeyleri belirlendi. Sunulan çalışmanın sonunda toplanan dokuların ağırlıkları aynı değildi. Aynı ağırlıktaki dokularda çalışılsa bile her dokudaki protein miktarı farklı olabilmektedir; bu farkın ortadan kaldırılması amacı ile tüm gruplardan toplanan dokularda total protein miktarları değerlendirildi (Tablo 10) ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$). Total proteinler arasında fark bulunmaması dokulardaki hidroksiprolin

düzeylerinin güvenilirliğine katkı sağladı. Ayrıca, hidroksprolin düzeyleri dokudaki total protein miktarı üzerinden değerlendirilerek dokudaki hidroksprolin miktarlarının salt değişimleri elde edildi.

Süntar ve ark (2010) sarı kantaron yağını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada tam katmanlı eksizyonel yaralar ve dairesel ensizyonel yaralar üzerinde çalışmışlardır. Tam katmanlı eksizyonel yaraları 21. günde, dairesel ensizyonel yaralar ise 17. günde toplanmıştır. Bu çalışmada sadece eksizyonel tam katmanlı yara modeli kullanıldı ve 22. günde yaralar toplandı. Süntar ve ark (2010)'nın yaptığı çalışma sonuçlarına göre, yara dokusu kasılma değerleri eksizyonel yaralarda 1. günde %15,1 iken, 21. günde %82,6 olmuştur. Ensizyonel yaralarda ise bu değer 1. günde %20,2 iken, 17. günde %100 olmuştur. Bu çalışmanın da gösterdiği gibi sarı kantaron bitkisinin zeytinyağı ile birlikte kullanılmasıyla oluşturulan sarı kantaron yağı, yara iyileşmesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

Shukla ve ark (1999) *Centella asiatica*'dan izole ettikleri asiaticoside ile yaptıkları çalışmada erkek Guinea piglerde 8 mm çapında tam katmanlı deri yarası oluşturulmuşlar ve yara iyileşmesinde hidroksprolin düzeylerini de takip etmişlerdir. Topikal olarak fizyolojik tuzlu su ile tedavi edilen gruptan elde edilen yara dokularındaki hidroksprolin seviyelerinin, diğer bazı gruplara kıyasla daha yüksek olduğunu, bu etkinin topikal fizyolojik tuzlu su uygulamasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda BALB/c ırkı erkek fareler kullanılmış ve iyileşen yara dokularında hidroksprolin düzeyleri bakımından fizyolojik tuzlu su grubunun hidroksprolin düzeyi (53,67 µg/gram doku) diğer iki gruba göre (sarı kantaron grubu= 44,86 µg/gram doku ve zeytinyağı grubu= 45,20 µg/gram doku) daha fazla tespit edilmiş, fakat toplanan dokulardaki HP düzeyleri arasında da (Tablo 10) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P>0,05). Shukla ve ark (1999) ile benzer şekilde, topikal uygulanan fizyolojik tuzlu suyun iyileşen deri yarası dokusunda hidroksprolin düzeyini etkileyebileceği yönünde bir yorum yapılabileceği gibi, sunulan çalışmada hidroksprolin düzeylerinin üç grupta da farklı çıkmaması, zeytinyağı ve sarı kantaron'un hidroksprolin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı şeklinde de yorumlanabilir. Bununla birlikte, yaralar neredeyse tamamen iyileştikten sonra hidroksprolin düzeylerine bakılmıştır. Bu durum, yara iyileşme sürecinde belirlenebilecek hidroksprolin düzeyi farklılıklarının tespit edilememesine sebep olmuş olabilir. Yara iyileşme sürecinde bazı farelerin ötenazi yapılarak dokuların incelendiği bir başka çalışmada (Kaplan ve ark, 2004), çinko ve hidroksprolin en yüksek seviyeye 5. günde ulaştığı, yara dokusu gerilme kuvvetinin yara oluşumundan sonraki 7. günde belirgin bir şekilde yükseldiği fakat çinko seviyesinde bir değişiklik görülmediği belirtilmiştir. Çalışmamızda iyileşme sürecinde fare ötenazi edilmemiş, tüm yaralar iyileştikten sonra

dokulardaki hidroksprolin düzeyleri belirlenmiştir. Sunulan çalışmamızın metodolojisinde, Kaplan ve ark (2004) olduğu gibi 5, 9, 13, 17. günlerde fareler ötenazi edilerek, yara dokularının değerlendirilmesi planlanmadı. Çalışmamızda gruptaki farelerin 22. günde (yaralar neredeyse tamamen iyileştikten sonra) ötenazileri gerçekleştirildi ve dokularındaki hidroksprolin düzeyleri tespit edildi. Eğer metodolojimizde anılan günlerde farelerin ötenazisi ve sonrasında dokulardaki hidroksprolin düzeyleri incelenseydi, çalışmaya farklı bir ışık tutabilirdi. Bu yöntem, konu ile ilgili gelecekte yapılması planlanan çalışmalarda dikkate alınabilir.

Gruplar arasında istatistiksel fark olmamasına ($P>0,05$) rağmen, Grup 1 ve Grup 2’de tespit edilen hidroksprolin düzeylerinin birbirine yakın bulunması ve anılan gruptaki farelerin yaralarında kullanılan ortak maddenin zeytinyağı olması hidroksprolin düzeyleri üzerinde zeytinyağının etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Bu bağlamda zeytinyağının kalitesinde en önemli belirteçlerden olan asiditenin, yara iyileşmesi ve hidroksprolin düzeyleri üzerinde etkisi olabileceği akla gelmiştir. Sunulan çalışmada kullanılan zeytinyağı ve sarı kantaron yağının asiditesi ölçülmemiştir. Yaraya uygulanan ilaçların asitliklerinin, yara iyileşmesi üzerine etkisi bu nedenle irdelenmemiş, bu durum çalışmamızın tartışmasını kısıtlayıcı bir yön olarak değerlendirilmiştir. Yara iyileşme çalışmalarında kullanılacak sarı kantaron, zeytinyağı vb. etken maddeler ile BALB/C ırkı erkek fareler üzerinde gelecekte yapılması planlanan ve hidroksprolin düzeylerinin araştırılacağı tam katmanlı deri yarası çalışmalarında etken maddelerin asitlik düzeylerinin dikkate alınması da önerilmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, 15 adet, erkek, BALB/c farelerin sırtında oluşturulan tam katmanlı deri yaraların tedavisinde sarı kantaron yağının etkinliğinin araştırılması amacıyla tasarlanmıştır. Bu amaçla fareler 3 gruba ayrılmıştır (sarı kantaron yağı, zeytinyağı ve fizyolojik tuzlu grubu). Oluşturulan yaraların iyileşen dokuları 22. günde toplanmış, ELISA yöntemi ile hidrokspirolin ve total protein düzeyleri incelenmiştir. Elde edilen ELISA sonuçları ile yapılan istatistiksel çalışmada; gruplar arası yara iyileşme süresi, yara kapanma miktarı, hidrokspirolin ve total protein miktarları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P>0,05$).

Çalışmada standardizasyon ve tekrar edilebilirlik amacı ile özel bir firmaya (Zade Vital®, Konya/Türkiye) ait sarı kantaron ve zeytinyağı kullanıldı. Sunulan çalışmada gruplar arasındaki hidrokspirolin düzeylerinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ($P>0,05$). Gruplar arası istatistiksel fark bulunmaması, zeytin yağı ve sarı kantaronun BALB/c farelerin sırtında oluşturulan tam katmanlı deri yaralarının iyileşen dokularındaki hidrokspirolin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı şeklinde yorumlandı. Farklı firmalara ait olan ve/veya geleneksel yöntemler ile evde yapılan zeytinyağı ve sarı kantaron yağının kullanılması farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabileceği gibi, farklı hayvan türlerinde ve farklı dokularda başka sonuçlar da elde edilebilir. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerine tartışma bölümünde yer verildi. Gelecekte konu ile ilgili yapılacak bilimsel çalışmalarda, bu yönler dikkate alınarak planlama yapılması önerilmektedir. İleri dönemlerde yapılacak çalışmalarda dişi fareler veya farklı deney hayvanları da kullanılarak, sarı kantaron yağının yara iyileşmesindeki etkinliğini farklı yönlerden değerlendirecek çalışmalar yapılmalı, konu ile ilgili bilimsel bilgiler daha da zenginleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

Amalsadvala T, Swaim SF. Management of hard-to-heal wounds. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2006, 36(4), 693-711.

Balsa IM, Culp WT. Wound care. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2015, 45(5), 1049-1065.

Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2001, 53(5), 583-600.

Behm B, Babilas P, Landthaler M, Schreml S. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012, 26, 812-820.

Bekem A, Ünal A, Aydın H, Tüzün İS, Karşıdağ T. Deri iyileşmesinin mekanik olarak incelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi* 2014, 2(3), 141-145.

Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Madsen KG, Phipps R, Kroghfelt K, Høiby N, Givskov M. Why chronic wounds will not heal: A novel hypothesis. *Wound Repair and Regeneration* 2008, 16(1), 2-10.

Crockett SL, Robson NK. Taxonomy and chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology* 2011, 5(1), 1-13.

Çelik E. Görüntü İşlemeye Dayalı Avuç İçi İzinin Yapay Sinir Ağı ile Tanınması, Yüksek Lisans Tezi, Fen bilimleri enstitüsü, İstanbul 2011, 76.

Davidson JR. Current concepts in wound management and wound healing products. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2015, 45(3), 537-564.

Demirhan Ü. Mısır Çarşısı Drogları, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1990.

Elma E, Avki S. İyileşmeyen yaralar; etiyopatofizyolojik süreçler ve tedavi yolları. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences Surgery - Special Topics* 2016, 2(1), 50-7.

Gaid M, Biedermann E, Füller J, Haas P, Behrends S, Krull R, Scholl S, Wittstock U, Müller-Goymann C, Beerhules L. Biotechnological production of hyperforin for pharmaceutical formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2018, 126, 10-26.

Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): A review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology* 2001, 153, (4), 402-414.

Gupta A, Kumar P. Assessment of the histological state of the healing wound. *Plastic and Aesthetic Research* 2015, 2(5), 239-239.

Güneş ÜY. Kronik yaraların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2007, 11(3), 38-44.

Hemmati AA, Rashidi I, Jafari M. Promotion of wound healing by *Hypericum perforatum* extract in rabbit. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products* 2007, 2(2), 78-86.

Honnegowda TM, Kumar P, Udupa P, Rao P, Bhandary S, Mahato KK, Sharan A, Mayya SS. Effect of limited access dressing on hydroxyproline and enzymatic antioxidant status in nonhealing chronic ulcers. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2014, 47(2), 216-220.

Kahraman MM. Yara iyileşmesi mikroskop altında. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences Surgery- Special Topics* 2016, 2(1), 1-6.

Kaplan B, Gönül B, Dinçer S, Dinçer Kaya FN, Babül A. Relationship between tensile strength, ascorbic acid, hydroxyproline, and zinc levels of rabbit full-thickness incision wound healing. *Surgery Today* 2004, 34(9), 747-751.

Karasu A, Bakır B. Yara ve yara iyileşmesi. *Veteriner Cerrahi Dergisi* 2008, 14(1), 36-43.

Koyutürk A, Soyaslan DD. Yara ve yanık tedavisinde kullanılan örtüler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2016, 1, 58-65.

Köklü AHK, Çankal DAU. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler içerisinde beslenmenin yeri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2013, 23(7), 135-141.

Lin TS, Abd Latiff A, Abd Hamid NA, Wan Ngah WZ, Mazlan M. Evaluation of topical tocopherol cream on cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012.

Lindley LE, Stojadinovic O, Partar I, Tomic-Canic M. Biology and biomarkers for wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016, 138(3), 18-28.

Liu X, Wang Z, Wang R, Zhao F, Shi P, Jiang Y, Pang X. Direct comparison of the potency of human mesenchymal stem cells derived from amnion tissue, bone marrow and adipose tissue at inducing dermal fibroblast responses to cutaneous wounds. *International Journal of Molecular Medicine* 2013, 31(2), 407-415.

Mickelson MA, Mans C, Colopy SA. Principles of wound management and wound healing in exotic pets. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* 2016, 19(1), 33-53.

Moreira CF, Cassini-Vieira P, da Silva MF, da Silva Barcelos L. Skin wound healing model-excisional wounding and assessment of lesion area. *Journal of Immunology* 2015, 22(5).

Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2000, 70(3), 315-321.

Nagelschmidt M, Struck H. Hydroxyproline fractions in serum and urine of rats during wound healing. *Research in Experimental Medicine* 1977, 170(3), 211-215.

Nayak SB, Sandiford S, Maxwell A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morina citrifolia L.* leaf. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2009, 6(3), 351-356.

Nizamhoğlu NM, Nas S. Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 2010, 5(1), 20-35.

Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *Journal of Wound Care* 2016, 25(1), 46-55.

Shah JM, Omar E, Pai DR, Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2012, 45(2), 220–228.

Shukla A, Rasik AM, Jain GK, Shankar R, Kulshrestha DK, Dhawan BN. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *Journal of Ethnopharmacology* 1999, 65(1), 1-11.

Süntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M, Yeşilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum L.* *Journal of Ethnopharmacology* 2010, 127(2), 468-477.

Taşdemir N, Yavuz M. Yara bakımında debridman yöntemleri. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2008, 1(2), 69-75.

Teoh SL, Latiff AA, Das S. The effect of topical extract of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009, 34(7), 815-822.

Uzluk FN. Genel Tıp Tarihi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları*, Ankara, 1958, 68.

WEB_1. (2019). Emergency pet information's web site. <http://emergencypetinfo.weebly.com/bite-wounds--lacerations.html> (20.04.19).

WEB_2. (2019). American college of veterinary surgeons's web site. <https://www.acvs.org/large-animal/general-wound-management> (20.04.19).

WEB_3. (2019). Veterinary care's web site. <http://peacelovepets.org/hyperbaric-oxygen-saves-lives-.html> (20.04.19).

White RA. Management of specific skin wounds. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2006, 36(4), 895-912.

Yanık K. Travma. In: *Veteriner Genel Cerrahi*, Medipres Matbaacılık, Ankara, 2012, s301-332.

Zomer HD, Trentin AG. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *Journal of Dermatological Science* 2018, 90(1), 3-12.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 13.Haziran. 2017

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2017 Yılı VI. Oturum
Sayı : 64583101/2017/051
Proje Başlığı : Diyabetli farelerde sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) ve çörek otu (*Nigella sativa*) yağının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin görüntü işleme tekniği ile araştırılması.
Proje Yürütücüsü : İbrahim AKIN
Proje Ekibi : Aykut Göktürk ÜNER, Yılmaz KALKAN, Cansu AKDOĞAN


Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır


Prof. Dr. M. Dinçer BİLİBİN
Başkan


Prof. Dr. Turhan DOST
Başkan Yardımcısı

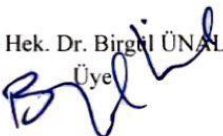
(Yıllık İzinli)
Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye


Prof. Dr. Deniz ÇOBAN
Üye


Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye

Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN
Üye


Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
Üye


Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL
Üye

Yurdağın ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : AKDOĞAN Cansu
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Ankara/ 1992
Telefon : 0.5544668386
E-mail : cansuakdogan92@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce (YÖKDİL 2017- 48,75)

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	xxx	
Y. Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi	
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi	03.06.2015

BURSLAR ve ÖDÜLLER:

II. International Congress on Advances in Veterinary Sciences & Technics, 4-8 Ekim, Üsküp, Makedonya, Yara Sağaltımında Alternatif Yöntemler, 1. En İyi Görsel Sunum Ödülü.

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2015-2016	Özel Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim
2018-2019	Özel Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

xxx

2. PROJELER

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) yağının deri yarası iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması, Aydın ADÜ BAP, VTF-17062, Yardımcı araştırmacı, 2019.

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

II. International Congress on Advances in Veterinary Sciences & Technics, 4-8 Ekim, Üsküp, Makedonya, Yara Sağaltımında Alternatif Yöntemler, Poster Bildirisi.