



**T.C.**

**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ORİGANUM SİPYLEUM'UN ETANOLİK EKSTRESİNİN YARA  
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN RAT SIRT  
EPİTELİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Halit ŞENGEL**

**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2019**



**T.C.**

**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ORİGANUM SİPYLEUM'UN ETANOLİK EKSTRESİNİN YARA  
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN RAT SIRT  
EPİTELİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Halit Şengel**

**UZMANLIK TEZİ**


**Prof. Dr. HASAN YELER**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

**2019**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

	AD SOYAD	İmza
Başkan	Prof. Dr. Hasan YELER	
Üye	Prof. Dr. A. İlker ÖZEÇ	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Halis Ali ÇOLPAK	

Bu tez, 16.12.2019 tarih ve 2...sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU

DİŞ HEKİMİĞİ FAKÜLTESİ

DEKANI



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan ve zor durumlarımda yol gösterici olan, emeğini ve anlayışını eksik etmeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Hasan YELER'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini benimle paylaşan sevgili hocam Dr. Öğr. Gör. Esra MAVİ'ye

Tez çalışmamın deneysel aşamalarında yardımlarını sunan Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Serpil Ünver SARAYDIN ve Araştırma Görevlisi Berna ÖZDENOĞLU KUTLU'ya;

*Origanum Sipyleum L.* ekstresinin hazırlanmasındaki ve projenin birçok aşamasındaki desteğinden dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ceylan HEPOKUR'a;

Tez çalışmamı maddi olarak destekleyen Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na;

Varlığı ile bana her zaman güç veren yol arkadaşım Aylin GÜNER'e;

Beni yetiştiren, bugün olduğum insan olmamı sağlayan haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili ANNEM ve BABAMA;

Canım kardeşlerim Hatice ŞENGEL'e ve Gizem ŞENGEL'e;

Teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

Bu tez çalışması DİŞ-225 numaralı proje kapsamında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (CUBAP) tarafından desteklenerek yapılmıştır.



## ÖZET

### ORİGANUM SİPYLEUM'UN ETANOLİK EKSTRESİNİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN RAT SIRT EPİTELİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Halit Şengel

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı

SİVAS

2019

Yara, travma sonrası doku bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise yaralanmanın ardından başlayan, üç evreden oluşan karmaşık bir süreçtir. İltihabi hücrelerin ve bu hücrelerden salınan mediatörlerin birbirini etkilemesi ile ilerleyen bu süreci hızlandırmak için topikal pek çok ajan kullanılmaktadır. Yara iyileşmesi sitokinler ve/veya antioksidan mekanizma üzerinden yürümektedir. *Origanum Sipyleum L.* üzerine yapılan çalışmalarda bu türün kuvvetli antioksidan ve antibakteriyel özellikleri olduğu gözlenmiştir.

Orta ve Batı Anadolu'da halk arasında Bayırçayı ya da Güveyotu olarak bilinen, yüksek oranda karvakrol, timol ve p-simen içerdiği saptanmış olan *Origanum Sipyleum L.*'nin, mide ağrısı ve öksürük tedavisinde sıkça kullanıldığı bilinmektedir.

Bu çalışmada, endemik bir bitki türü olan *Origanum Sipyleum L.* ekstresinin ratlarda deneysel olarak oluşturulan yaralara; topikal olarak uygulanması sonucunda, yara iyileşmesindeki değişikliklerin histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi ve yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek yeni ajanların geliştirilmesine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

Çalışmada 54 adet erkek Wistar albino cinsi rat kullanıldı. Bütün gruplarda ratların sırt bölgesinde 200 mm<sup>2</sup> boyutunda defekt oluşturulmuştur. Ratlar rastgele seçilerek hiçbir ajan uygulanmayan kontrol grubu (K), %5 Povidone iodine grubu (P), %10'luk *Origanum Sipyleum L.* grubu (O) olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Bu gruplar kendi içerisinde 7., 14. ve 21. günlerde kurbanlık olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Ratlar kurbanlık edildikten sonra histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme için

doku örnekleri alındı. Histopatolojik değerlendirmede, epitelizasyon, granulasyon dokusu, inflamatuvar hücre ve kollajen liflere bakıldı. İmmunohistokimyasal değerlendirmede, VEGF, bFGF ve PDGF değerlerine bakıldı.

Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme sonuçlarına göre, *Origanum Sipyleum* uygulanan gruptaki bFGF ve PDGF gibi yara iyileşmesini etkileyen parametrelerde, diğer gruplara oranla artış görölmüştür. Epitelizasyon ve kollajen lif miktarı da *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara oranla daha fazla miktarda görölmüştür. Ayrıca yara yüzey alanı ölçümlerinde *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara oranla daha fazla küçölme görölmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Origanum sipyleum, Yara iyileşmesi, Wistar Albino Rat

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE EFFICACY OF ORIGANUM SIPYLEUM'S ETHANOLIC EXTRACT ON WOUND HEALING IN RAT BACK

EPITELLE

Halit Şengel

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

SİVAS

2019

Wound is disruption of the tissue integrity after trauma. Wound healing is a complex process which occurs in three stages. There are topical agents in usage to accelerate this continues process which is affected by inflammatory cells and secreted mediators. Wound healing is mediated by cytokines and / or antioxidant mechanisms. Studies on *Origanum Sipyleum* have shown that this species has strong antioxidant and antibacterial properties.

*Origanum sipyleum L.*, known as Bayırçayı or Güveyotu, which contains high levels of carvacrol, thymol and p-simene among the people in Central and Western Anatolia, is known to be used frequently in the treatment of stomach pain and cough.

In this study, *Origanum Sipyleum L.* extract, is an endemic plant species; As a result of topical application, it was aimed to investigate the changes in wound healing by histopathological and immunohistochemical methods and to help the development of new agents that could contribute to wound healing.

54 male Wistar albino rats were used in the study. In all groups, 200 mm<sup>2</sup> defects were formed on the dorsal regions of the rats. The rats were randomly selected and divided into three groups; no agent applied control group (K), 5% Povidone iodine group (P) and 10% *Origanum Sipyleum L.* group (O). These groups were divided into 3 subgroups to be sacrificed on days 7, 14 and 21. After rats were sacrificed, tissue samples were taken for histopathological and immunohistochemical examination. Histopathological examination revealed epithelialization, granulation tissue,



inflammatory cells and collagen fibers. Immunohistochemical evaluation revealed VEGF, bFGF and PDGF.

According to histopathological and immunohistochemical evaluation results, parameters affecting wound healing such as bFGF and PDGF in *Origanum Sipyleum L.* group increased compared to other groups. Epithelialization and amount of collagen fiber were also higher in *Origanum Sipyleum L.* group than in other groups. In addition, wound surface area measurements showed greater shrinkage in *Origanum Sipyleum L.* group compared to other groups.

**Keywords:** Origanum sipyleum, Wound Healing, Wistar Albino Rat



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
TABLOLAR DİZİNİ .....	xx
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Yara.....	3
2.2. Yara İyileşmesi.....	3
2.3. Yara Onarım Tipleri.....	4
2.3.1. Primer Yara İyileşmesi.....	4
2.3.2. Sekonder Yara İyileşmesi .....	5
2.3.3. Tersiyer Yara İyileşmesi .....	6
2.4. Yara İyileşmesinin Fazları .....	7
2.4.1. İnflamatuar (Eksudatif) Faz .....	9
2.4.2. Proliferatif Faz .....	11
2.4.3. Yeniden Şekillenme (Maturasyon) Fazı.....	14
2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler .....	15
2.5.1. Lokal Faktörler.....	15
2.5.2. Sistemik Faktörler .....	18
2.6. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi .....	23
2.6.1. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF).....	24

2.6.2. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) .....	24
2.6.3. Trombositlerce Salınan Büyüme Faktörü (PDGF) .....	25
2.6.4. Somatomedinler (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri).....	26
2.6.5. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF $\beta$ ).....	26
2.6.6. Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa (TGF- $\alpha$ ).....	27
2.6.7. İnterlökin-1 (IL-1).....	27
2.6.8. İnterlökin-2 (IL-2).....	27
2.6.9. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF $\alpha$ ) .....	28
2.7. Yara Bakımı .....	28
2.7.1. Debridman.....	28
2.7.2. Hiperbarik Oksijen .....	28
2.7.3. Antimikrobiyal Ajanlar: .....	29
2.7.4 Büyüme Faktörleri .....	32
2.8. Origanum Sipyleum L.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
3.1. Çalışma Gruplarının Tanımlanması .....	35
3.2. Cerrahi Teknik .....	36
3.3. Origanum Sipyleum L.'nin Etanolik Ekstresinin Hazırlanması .....	37
3.4. Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması .....	38
3.5. Değerlendirme Yöntemleri.....	38
3.5.1. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme .....	38
3.5.2. Yara Yüzey Alanının Değerlendirilmesi.....	42
4.BULGULAR .....	43

4.1. Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal Bulgular .....	43
4.1.1. Kontrol Grubu Bulguları .....	43
4.1.2. %5 Povidone İodine Grubu Bulguları .....	52
4.1.3. Origanium Sipyleum L. Grubu Bulguları .....	61
4.2. Yara Yüzey Alanı Bulguları.....	71
5.TARTIŞMA .....	76
6.SONUÇ VE ÖNERİLER .....	86
7.KAYNAKLAR .....	87
8.ÖZGEÇMİŞ .....	108
EKLER	
EK-1. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>%</b>	: Yüzde
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>g</b>	: Gram
<b>g/dl</b>	: Gram/desilitre
<b>mg/kg</b>	: Miligram/kilogram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>mm<sup>2</sup></b>	: Milimetre kare
<b>mmHg</b>	: Milimetre civa
<b>pH</b>	: Hidrojenin gücü
<b>ppm</b>	: Milyonda bir
<b>rpm</b>	: Dakikadaki devir sayısı
<b>w/w</b>	: Ağırlık başına ağırlık
<b>°C</b>	: Santigrad derece
<b><math>\mu</math>l</b>	: Mikrolitre
<b><math>\mu</math>m</b>	: Mikrometre
<b>ADP</b>	: Adenozin Di Fosfat
<b>ark</b>	: Arkadaşları
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>CTLs</b>	: Sitotoksik T lenfositleri

<b>DHT</b>	: Dihidro testeteron
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik asit
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>FGFR</b>	: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Histojen peroksit
<b>HBO</b>	: Hiperbarik oksijen
<b>HCl</b>	: Hidroklorik asit
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IM</b>	: İntramüsküler
<b>IP</b>	: İnterperitoneal
<b>IP 10</b>	: İnterferonla indüklenen protein10
<b>IUCN</b>	: Dünya Doğa ve Doğal Kaynakları Koruma Birliği
<b>KGF</b>	: Keratinosit büyüme faktörü
<b>LR</b>	: Düşük oran
<b>MDGF</b>	: Meme kaynaklı büyüme faktörü
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>MRSA</b>	: Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus

<b>NK</b>	: Naturel killer
<b>NSAİİ</b>	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
<b>NaOCl</b>	: Sodyum hipoklorit
<b>PBS</b>	: Fosfat Tampon Tuz Çözeltisi
<b>PDGF</b>	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
<b>PF 4</b>	: Trombosit Faktör 4
<b>PGE 2</b>	: Prostaglandin E2
<b>PMNL</b>	: Polimorf nüveli lökositler
<b>PVI</b>	: Povidone iodine
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>TGF</b>	: Transforme edici büyüme faktörü
<b>TIMP</b>	: Matriks. Metalloproteinaz doku inhibitörleri
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotel büyüme faktörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Primer yara iyileşmesi modeli .....	5
Şekil 2.2. Sekonder Yara İyileşmesi Modeli .....	6
Şekil 2.3. Tersiyer Yara İyileşmesi Modeli .....	6
Şekil 2.4. Origanum Sipyleum L. bitkisinin genel görünümü .....	34
Şekil 2.5. Origanum Sipyleum L. bitkisinin çiçek yapısı .....	34
Şekil 3.1. Deney hayvanlarında defekt oluşturulacak bölgenin tıraşlanması ve defektin oluşturulması .....	37
Şekil 3.2. Leica doku takip cihazı .....	38
Şekil 3.3. Leica mikrotom .....	39
Şekil 3.4. Olympus BX51 floresan mikroskop .....	39
Şekil 4.1. Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde skab oluşumu, inflamatuvar hücreler ve dermis alanı, granüler doku görünümü .....	43
Şekil 4.2. Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde dermis alanında kollajen lif ve granülasyon dokusu oluşumu .....	44
Şekil 4.3. Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde dermis alanında yeni damar oluşumlarında VEGF immüno lokalizasyonu .....	44
Şekil 4.4. Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde dermis alanında zayıf PDGF immüno lokalizasyonu .....	45
Şekil 4.5. Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde dermis alanında zayıf bFGF immüno lokalizasyonu .....	45
Şekil 4.6. Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde skab , yeni epitel oluşumu ve granülasyon dokusu görünümü .....	46
Şekil 4.7. Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde skab, inflamatuvar hücreler ve dermis alanında kollajen lif oluşumu .....	47



<b>Şekil 4.8.</b> Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu.....	47
<b>Şekil 4.9.</b> Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde dermis alanında PDGF immünolokalizasyonu .....	48
<b>Şekil 4.10.</b> Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde dermis alanında bFGF immünolokalizasyonu .....	48
<b>Şekil 4.11.</b> Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde skab, yeni epitel oluşumu ve granülasyon dokusu görünümü .....	49
<b>Şekil 4.12.</b> Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde dermis alanında yoğun kollajen lif oluşumu. ....	50
<b>Şekil 4.13.</b> Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu.....	50
<b>Şekil 4.14.</b> Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde dermis alanında PDGF immünolokalizasyonu .....	51
<b>Şekil 4.15.</b> Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde dermis alanında bFGF immünolokalizasyonu .....	51
<b>Şekil 4.16.</b> Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde skab oluşumu, epidermis, inflamatuvar hücreler ve dermis alanı, granüler doku görünümü .....	52
<b>Şekil 4.17.</b> Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında kollajen lif oluşumu .....	53
<b>Şekil 4.18.</b> Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu.....	53
<b>Şekil 4.19.</b> Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında PDGF immünolokalizasyonu .....	54
<b>Şekil 4.20.</b> Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında bFGF immünolokalizasyonu .....	54

<b>Şekil 4.21.</b> Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde skab oluşumu, inflamatuvar hücreler ve dermis alanı, granüler doku görünümü .....	55
<b>Şekil 4.22.</b> Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde yeni epitel ve dermis alanında kollajen lif oluşumu .....	56
<b>Şekil 4.23.</b> Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarında VEGF immüno lokalizasyonu .....	56
<b>Şekil 4.24.</b> Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde dermis alanında PDGF immüno lokalizasyonu .....	57
<b>Şekil 4.25.</b> Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde dermis alanında bFGF immüno lokalizasyonu .....	57
<b>Şekil 4.26.</b> Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde skab oluşumu, inflamatuvar hücreler ve dermis alanı, granüler doku görünümü .....	58
<b>Şekil 4.27.</b> Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde yeni epitel ve dermis alanında kollajen lif oluşumu .....	59
<b>Şekil 4.28.</b> Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarında VEGF immüno lokalizasyonu .....	59
<b>Şekil 4.29.</b> Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında PDGF immüno lokalizasyonu .....	60
<b>Şekil 4.30.</b> Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında bFGF immüno lokalizasyonu .....	60
<b>Şekil 4.31.</b> Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde skab oluşumu, inflamatuvar hücreler ve dermis alanı, granüler doku görünümü .....	61
<b>Şekil 4.32.</b> Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında kollajen lif oluşumu .....	62
<b>Şekil 4.33.</b> Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarında VEGF immüno lokalizasyonu .....	62

- Şekil 4.34.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında PDGF immünolokalizasyonu..... 63
- Şekil 4.35.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında bFGF immünolokalizasyonu ..... 63
- Şekil 4.36.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde skab oluşumu, inflamatuvar hücreler ve dermis alanı, granüler doku görünümü ..... 64
- Şekil 4.37.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde yeni epitel ve dermis alanında kollajen lif oluşumu..... 65
- Şekil 4.38.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu ..... 65
- Şekil 4.39.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde dermis alanında PDGF immünolokalizasyonu..... 66
- Şekil 4.40.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde dermis alanında bFGF immünolokalizasyonu ..... 66
- Şekil 4.41.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde bütünlüğü sağlanan epitel, dermis alanı, granülasyon dokusu ve skar doku görünümü..... 67
- Şekil 4.42.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında kollajen lif oluşumu ..... 68
- Şekil 4.43.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde dermiste yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu ..... 68
- Şekil 4.44.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında PDGF immünolokalizasyonu..... 69
- Şekil 4.45.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında bFGF immünolokalizasyonu ..... 69

- Şekil 4.46.** Kontrol gurubundaki deney hayvanlarının 21 günlük yara yüzey alanı çizimleri..... 71
- Şekil 4.47.** 11. günde kontrol grubundaki yara boyutlarının başlangıç yara boyutuna göre karşılaştırılması ..... 71
- Şekil 4.48.** %5 Povidone iodine uygulanan deney hayvanlarının 21 günlük yara yüzey alanı çizimleri..... 72
- Şekil 4.49.** 11. günde %5 Povidone iodine uygulanan gruptaki yara boyutlarının başlangıç yara boyutuna göre karşılaştırılması ..... 72
- Şekil 4.50.** Origanum Sipyleum L. uygulanan denek hayvanlarının 21 günlük yara yüzey alanı çizimleri ..... 73
- Şekil 4.51.** 11. günde Origanum Sipyleum L. uygulanan gruptaki yara boyutlarının başlangıç yara boyutuna göre karşılaştırılması ..... 73

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Yara iyileşmesinde Selüler ve Ekstraselüler Faktörlerin Rolü .....	8
<b>Tablo 3.1.</b> Deney Grupları ve Denek Sayıları .....	36
<b>Tablo 4.1.</b> Kontrol ve Deney Gruplarının Histopatolojik Skorları.....	70
<b>Tablo 4.2.</b> Kontrol ve deney gruplarının 7, 14. ve 21. günlerde immünohistokimyasal bulgularının toplu olarak değerlendirilmesi. ....	70
<b>Tablo 4.3.</b> Kontrol grubundaki deney hayvanlarının deney süresi boyunca yara boyutları, yara alanı yüzdesi ve günlere göre yara küçülme yüzdeleri .....	74
<b>Tablo 4.4.</b> %5 Povidone iodine uygulanan gruptaki deney hayvanlarının deney süresi boyunca yara boyutları, yara alanı yüzdesi ve günlere göre yara küçülme yüzdeleri	74
<b>Tablo 4.5.</b> Origanum Sipyleum L. uygulanan gruptaki deney hayvanlarının deney süresi boyunca yara boyutları, yara alanı yüzdesi ve günlere göre yara küçülme yüzdeleri.....	75

## 1.GİRİŞ

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün fiziksel, kimyasal veya biyolojik travma sonucu bozulmasıdır (1, 2).

Yaralar kesici ve delici aletler ile mekanik olarak, travma sonucu, fiziksel ve kimyasal etkenlerle veya mikroorganizmalar vasıtasıyla meydana gelebildiği gibi, hekim tarafından tedavi amacıyla da meydana gelebilmektedir (3). Yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan yaralanmaya yanıt olup, pıhtı oluşumu, inflamatuvar hücrelerin birikimi, granülasyon dokusunun oluşumu, yara kontraksiyonu ve oluşan destek dokunun sağlamlaştırılması gibi birçok basamağı içeren bir süreçtir (1, 2).

Yara iyileşmesi, yapılan cerrahi işlemin başarısını direk olarak etkilemektedir. İyileşme çoğu zaman komplikasyonsuz sonuçlanır ancak bazı lokal ve sistemik faktörler nedeniyle iyileşme süreci bozulabilir. Bu nedenle uzun yıllar boyunca yara iyileşmesi sürecini hızlandıracak materyaller ve teknikler üzerinde çalışmalar yapılmış, farklı yara tiplerinde farklı yara iyileştirici ajanların etkileri incelenmiştir (4-6).

Yapılan birçok çalışmada yara bakımında kullanılan ilaçların etkileri ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir (7). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, terapötik ajanlara alternatif olarak kullanılacak bitkisel preparatların antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelenmiştir (8-11).

Eski zamanlardan beri yara tedavisinde kullanılan bitki türleri yaşanan bölgelerdeki insanların tecrübelerinden destek alınarak seçilmiştir. Bu tür anonimleşmiş bitkisel ilaçlar, özellikle kırsal bölgelerde sağlık hizmetine önemli katkıda bulunmuştur (12).

IUCN tarafından 1994'te oluşturulan "Red Data Book" kategorisine göre en az beş farklı lokalitede varlığı bilindiği için LR (Lower Risk) kategorisinde yer alan *Origanum Sipyleum L.*, Türkiye için endemik bir bitki türüdür. *Origanum Sipyleum L.*, içerdiği bazı etken maddelerin fazlalığı nedeniyle tıbbi amaçlar doğrultusunda yaygın olarak kullanılmaktadır (13)

Orta ve Batı Anadolu'da halk arasında Bayır kekiği, Bayırçayı ya da Güveyotu olarak bilinen *Origanum Sipyleum L.*'nin yüksek oranda karvakrol, timol ve p-simen içerdiği saptanmıştır. Bu nedenle mide ağrısı ve öksürük tedavisinde sıkça kullanıldığı bilinmektedir (14).

Özkan ve ark. (15) çalışmalarında *Origanum Sipyleum L.*'nin güçlü antioksidan ve antibakteriyel özellikleri olduğunu belirtmişlerdir. Nakibođlu ve ark. (16) çalışmalarında *Origanum Sipyleum L.*'nin antioksidan özelliklere sahip olduğundan bahsetmiştir.

*Origanum Sipyleum L.* bitkisini antioksidan ve antibakteriyel etkileri nedeniyle yara iyileşmesinde kullanmak istedik. Çalışmamız, *Origanum Sipyleum L.* bitkisinin yara iyileşmesi üzerine etkileri ile ilgili ilk çalışma olma özelliğine sahiptir.

Bu çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan yara modelinde *Origanum Sipyleum L.* bitkisinin yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik, immünohistokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yara

Yara; fiziksel, kimyasal, ısı, radyasyon ve cerrahi müdahaleler nedeniyle veya kendiliğinden gelişebilen doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır. Diğer bir ifadeyle yara, yaralanma sonucunda vücudun herhangi bir dokusunda meydana gelen anatomik, fizyolojik ve fonksiyonel olarak işlevinin azalması ya da doku veya organların çeşitli etkenler tarafından bütünüyle veya kısmi olarak fonksiyonlarının bozulmasına denir (17).

### 2.2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi yapılan cerrahi işlemin başarısını etkilemesi nedeniyle çok eski zamanlardan beri araştırılmakta ve günümüzde de birçok araştırmaya konu olmaktadır. Yara iyileşmesi, yaralanmayı takiben doku bütünlüğü ve fonksiyonel kapasiteyi geri kazanmaya yönelik hücrel ve biyokimyasal, ince ve çok hassas bir şekilde düzenlenmiş yanıtlar zinciridir. Yara iyileşmesi fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünleşmesi şeklinde gerçekleşen, çok sayıda hücre, hücrelerin ürettiği sitokin veya medyatörler ve ekstrasellular matriksin oluşturduğu kompleks bir süreçtir (18). İyileşme çoğu durumda komplikasyonsuz sonuçlanır; ancak çeşitli içsel ya da dışsal faktörler iyileşme sürecini bozabilir (19). Meydana gelen hasar sonucu bazı dokular eski haline gelemediğinden kalan dokularda tam olarak bir iyileşme gerçekleşmeyebilir. Bu nedenle yara bölgesindeki gerçek dokunun yerini, bütünlüğünü kısmen veya tamamen sağlayan ancak fonksiyonları aynen yerine getiremeyen bağ dokusu alır (20). Yani yara iyileşmesi, hasarlı bölgeyi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, akabinde hücrelerin proliferasyonu ve matriksin depolanması ile son olarak da skar oluşumunun izlemesidir denilebilir (21).

Yara tiplerini iyileşme süreçlerine ve süreci sonlandırabilmelerine göre akut ve kronik olarak gruplandırabiliriz. Yine, yara tiplerinin onarım zamanlarına ve iyileşmede yönlendirilmelerine göre primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 gruba ayırabiliriz (22, 23). Klinikte yaralar, akut ve kronik olarak sınıflandırılmalarına rağmen iyileşme sürecine bağlı olarak akut ve kronik iyileşme arasında kesin sınırlarla



ayrılmayan farklar vardır. Akut ve kronik yara arasındaki fark yaranın lokalizasyonu, nedeni, hastanın yaşı ve fizyolojik durumudur. (24).

Akut yaralar, yara iyileşmesinde gecikmeye yol açan lokal veya sistemik nedenler olmadan yaranın beklenen vaktinde iyileştiği yaralardır (25).

Kronik yaralar, iyileşmeyi geciktiren faktörlerden bir veya daha fazlasının olmasından dolayı iyileşmenin zaman aldığı yaralardır. Yaranın nedenlerine bağlı olarak iyileşme 4-6 haftadan daha fazla sürede gerçekleşir (25).

Yaralanan dokuların onarımında iki ayrı süreç vardır. İyileşme zedelenen dokunun kendi hücreleriyle gerçekleşiyorsa rejenerasyon-yenilenme, bağ dokusu hücreleriyle gerçekleşiyorsa reparasyon-onarım olarak adlandırılır (26). Onarılmış doku esas dokuya göre daha kaba bir formdadır ve esas dokudan daha az hücre içeriğine sahiptir (19).

### **2.3. Yara Onarım Tipleri**

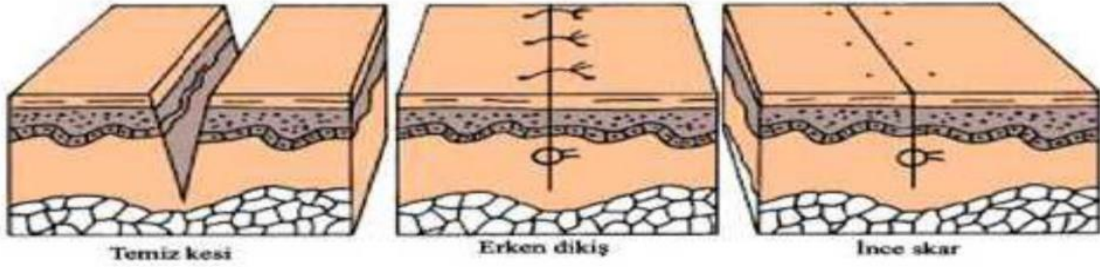
Yara iyileşmesi primer, sekonder ve tersiyer yara iyileşmesi olmak üzere 3 gruba ayrılır.

#### **2.3.1. Primer Yara İyileşmesi**

Bakteriyel enfeksiyonun ve doku harabiyetinin az olduğu durumlarda yara kenarlarının sütüre edilip birbirine direk olarak yaklaştırılarak kapanması sonucunda meydana gelen iyileşmedir (27). Primer yara iyileşmesinde ilk 24 saatte hafif bir eksuda oluşur. Yaranın bölgesinde hiperemi ve hafif bir ödem mevcuttur. Daha sonra 2-3 gün içinde çevredeki sağlam dokulardan ince kapillerler çoğalarak yara aralığını kapatırlar ve bu aralıkta bir granülasyon dokusu meydana getirirler. Primer yarada yara kenarlarında nekrotik kısımlar yok denecek kadar azdır, açıklık yoktur, meydana gelen granülasyon dokusu küçük bir alanı kaplar ve bakteri kontaminasyonu çok azdır (19, 28, 29).

Beşinci günde yara bölgesinin granülasyon dokusuyla dolmasıyla birlikte anjiogeneziste artış görülür. Kollajen fibrillerde daha fazla bir artış meydana gelerek insizyon hattından karşıya geçer. Epidermis normal doku kalınlığına ulaşır ve böylece yüzeydeki hücreler olgun epidermis yapısı kazanır (27, 30). İkinci hafta süresince yara

bölgesinde kollajen ve fibroblast artışı devamlılığını sürdürür. Lökosit infiltrasyonu, ödem ve anjiogenezis büyük ölçüde azalır (30). Birinci ayın sonunda, epidermisle örtülü hücresel bağ dokusunun olduğu skar dokusu oluşmuş olur. Daha sonra da yaranın tamamen kapandığı gözlenir (27).



Şekil 2.1. Primer yara iyileşmesi modeli (50)

### 2.3.2. Sekonder Yara İyileşmesi

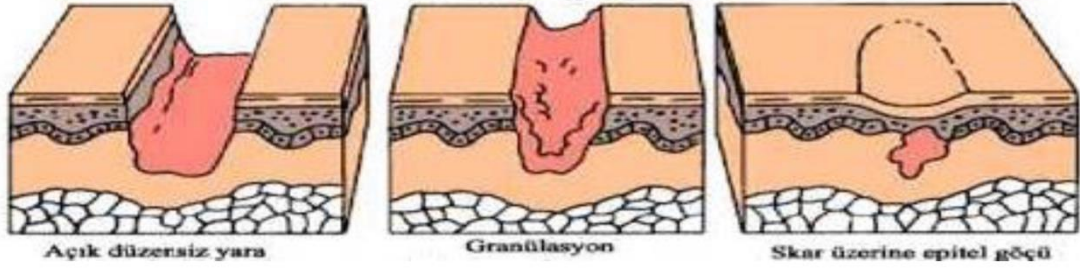
Sekonder yara iyileşmesi, suture atılmadan spontan iyileşmeye bırakılmış yaralardır. İnfarktüs, iltihabi ülser, apse oluşumu, hücre veya doku kaybının fazla olduğu büyük yaralarda onarım daha karmaşıktır. Bu durumda yalnızca parankimal hücre çoğalması orijinal yapının kazanılmasını sağlamaya yetmez. Sonuçta yara kenarlarında aşırı granülasyon dokusu artışını zamanla ekstraselüler matriks birikimi ve skarlaşma takip eder. Bu yaraların iyileşme süreleri yaranın derinliği ve kenarlarının birbirinden uzaklığıyla yakından ilgilidir (26, 31). Sekonder iyileşmesi genellikle avulsiv yaralanma, lokal enfeksiyon ya da yaranın yetersiz kapanmasıyla birlikte izlenir (19, 32). Suture atılmadan spontan iyileşmeye bırakılmış veya atılan sutureler sonradan alındığında kenarları birbirinden ayrılmış yaraların iyileşmesi bu gruba girer (31, 33).

Sekonder iyileşme primer iyileşmeden çeşitli yönleri ile farklıdır:

1- Büyük doku defektleri daha büyük nekrotik doku, fibrin ve eksuda içerir ve bunların ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Sonuçta sekonder iltihaba bağlı olarak zedeleme gücü yüksek yoğun iltihabi reaksiyon görülür.

2- Daha fazla granülasyon dokusu oluşumu genellikle daha büyük skar doku kitlesi ile sonuçlanır.

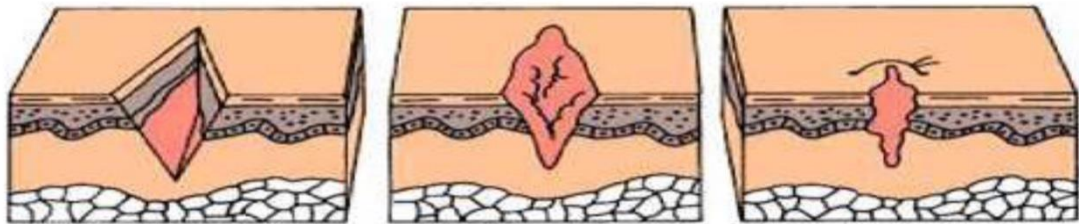
3- Sekonder iyileşme yara büzüşmesine neden olur. Örneğin büyük deri defektleri 6 haftada büyük ölçüde büzüşerek ilk boyutlarının % 5-10'una kadar iner. Bu olay ultrastrüktürel ve fonksiyonel nitelikleri, kasılabilen düz kas hücreleriyle bağdaşan ve modifiye fibroblastlardan gelişen myofibroblastlarla açıklanır (26).



**Şekil 2.2.** Sekonder Yara İyileşmesi Modeli (50)

### 2.3.3. Tersiyer Yara İyileşmesi

Tersiyer yara iyileşmesi, gecikmiş primer kapama olarak da adlandırılır. Bu gecikme eksudanın drenajı ve ödem şiddetinin azalması gibi fizyolojik süreçlere izin verir (34). Avülsiv ya da kontamine yara debride edilir; granülasyon dokusunun oluşması beklenir ve daha sonra 5-7 gün boyunca sekonder iyileşmeye bırakılır. Yeteri kadar granülasyon dokusu oluştuğunda ve enfeksiyon riskinin minimale indiği düşünüldüğünde, yara primer iyileşmesi için sütüre edilir. Bu tarz bir iyileşme için doku greftleri de kullanılabilir (19, 35, 36).



**Şekil 2.3.** Tersiyer Yara İyileşmesi Modeli (50)

## 2.4. Yara İyileşmesinin Fazları

Yaralanma olayı, travmanın tipine bağlı olmaksızın yaralı dokunun morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini yeniden kazanmasını sağlayacak dinamik ve oldukça karmaşık olaylar dizisini başlatır. Bu olaylar dizisi yara iyileşmesi fazlarıdır (31). Yara iyileşmesi birbirlerinden ayrı, ancak iç içe geçmiş üç fazdan oluşur (37, 38). Bu fazların herhangi birinde gerçekleşen başarısızlık veya fazın gerçekleşmesi gereken süre içinde tamamlanamaması, iyileşmede gecikmeye veya yaranın kapanmamasına neden olabilir (2).

Bu fazlar;

- 1- İnflamatuar (eksüdatif) faz: Trombosit, granülosit ve makrofaj safhalarına ayrılabilir.
- 2- Proliferasyon fazı: Fibroblast çoğalması, anjiogenez, yara kontraksiyonu oluşur.
- 3- Yeniden şekillenme (maturasyon) fazı: Epitelleşme ve skar matürasyonu oluşur (31, 39, 40).

Her bir fazda selüler ve ekstraselüler ajanların yanı sıra sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin karakteristik olarak uyarıcı veya baskılayıcı görevleri vardır. Yara iyileşmesinde rol oynayan selüler ve ekstraselüler faktörler Tablo 2.1’de gösterilmiştir (41).

**Tablo 2.1.** Yara iyileşmesinde Selüler ve Ekstraselüler Faktörlerin Rolü

Yara Elemanları	Yaralanmadan sonra görülme zamanları	Yara iyileşmesinde major etkileri
Trombositler	Hemen	Hemostaz, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- $\beta$ , EGF, TGF- $\alpha$ ) ve proteolitik enzimlerin salınımı
Nötrofiller	6. saat, 24-48. saatlerde en fazla, 72. saatte kaybolmaya başlar	Yara debridmanı, bakteri ve yabancı cisimlerin temizlenmesi
Makrofajlar	3-5. günde en çok	Yara debridmanı, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , FGF, IL-1, EGF, TNF- $\alpha$ ) salınımı
Fibroblastlar	48-72. saatler arası	Kollajen, proteoglikanlar ve elastin sentezi; büyüme faktörlerinin (TGF- $\beta$ , PDGF, KGF, FGF, IGF-1, IFN) salınımı, yara kontraksiyonu, yaranın yeniden yapılanması
Keratinositler	Epidermal göç başlayınca	Mitoz ve migrasyona sekonder epidermal iyileşme; fibronektin sentezi; büyüme faktörlerinin (TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , IGF-1) üretimi
Endotel Hücreleri	48-72. saatler arası	Fibronektin sentezi; büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- $\beta$ , IGF-1) üretimi
Fibronektin	Erken	Hücre migrasyonu için yapısal destek; kollajenin organizasyonu
Kollajen	Tip III: 2 gün sonra Tip I: Birkaç hafta sonra	Yapısal destek ve güç; hücreler arası etkileşimi düzenleme
Proteoglikanlar	2. haftada en fazla sentez	Kollajen sentezinin düzenlenmesi; hücreler arası etkileşimler; matriks komponenti
Hyalüronik Asit	Erken; 4. günde en fazla	Hücre hareketinin artırılması

### 2.4.1. İnflamatuar (Eksudatif) Faz

Enflamasyon fazı; damar geçirgenliğinin artması, dolaşımdaki hücrelerin yaralanan doku etrafına kemotaksisi, büyüme faktörleri ve sitokinlerin lokal olarak salınması ve migrasyon hücrelerinin aktivasyonu aşamalarından oluşan yara iyileşmesinin en temel fazıdır (2). Enflamasyon, ölü veya ölmekte olan doku ürünlerini yok etmeyi ve vücudu yabancı maddelere karşı savunmayı sağlayan vasküler ve hücrel yanıtıdır (42). Diğer bir deyişle enflamasyon, normal bir dokunun travmaya karşı verdiği akut cevaptır (31, 37). İnflamatuar faz, vücudun tamir yanıtının habercisidir (31); yaralanmadan hemen sonra meydana gelir ve genellikle 3-5 gün sürer (43-45). Doku travması sonucu gözlenen kanama sonrası gerçekleşen ilk vasküler yanıt 5-10 dakika süren geçici vazokonstriksiyondur. Yaralanma sonrası derhal kan kaybını durdurmaya yönelik koagülasyon basamakları devreye girer. Hageman faktörü; kompleman, plazminojen ve kinin sistemlerini uyarır (19).

Kan damarlarında oluşan hasar nedeniyle kan bileşenleri dokular arası boşluğa sızar. Damarın endotelial bütünlüğünün bozulması, subendotelial yapı ve bağ doku bileşenlerinin açığa çıkmasına neden olur. Vasküler subendotelial kollajenin açığa çıkması, dolaşımda bulunan trombositlerin hızla yaralanma bölgesinde kümelenmesini (agregasyon) ve yapısal proteinlere bağlanmalarını (adezyon) sağlayarak pıhtılaşma sürecini başlatır. Trombositler, açığa çıkan subendotelial kollajene bağlanarak yapışırlar. Takiben, trombositlerin granül içeriklerini salgılamaları sonucunda yeni trombositler aktif hale gelir. Aktif hale gelen trombositlerin kümeleşmeleri sonucunda geçici bir pıhtı oluşur (19). Faktör XIII (fibrin stabilize edici faktör) eksikliği gibi durumlarda görülen yetersiz pıhtı oluşumu, yara iyileşmesinde gecikme, sekonder olarak ya enflamasyon alanındaki hücrelerde azalmış adezyona ya da azalmış kemotaksise bağlı olarak gözlenir (2). Trombositlerin, primer hemostatik tıkaç içinde kümelenmesiyle birlikte koagülasyon sistemi aktive edilmiş olur. Pıhtılaşma faktörleri protrombinin trombine, fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlayarak stabil pıhtıyı meydana getirir (31). Meydana gelen bu pıhtı, hem hemostazı sağlar hem de hücrelerin tamir süreci sırasında geçebileceği geçici bir matriks oluşturur. Ayrıca pıhtı aktif trombositlerin degranüle olmasıyla salınan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin rezervuarı olarak da işlev görür (46, 47). Trombositlerin içindeki alfa granüllerden trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), farklılaştırıcı büyüme faktörü  $\alpha$  ve  $\beta$

(TGF  $\alpha$  ve TGF  $\beta$ ), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), trombosit kökenli epidermal büyüme faktörlerinin yanı sıra albumin, fibrinojen, fibronektin, immunglobulin G, faktör V ve faktör VIII salınır. Yine trombositlerin içinde bulunan yoğun cisimlerde, adenozin difosfat (ADP), adenozin trifosfat (ATP), serotonin ve kalsiyum gibi pıhtılaşma zincirinde önemli rolleri olan faktörler bulunmaktadır (11). Bu moleküller; nötrofilleri, makrofajları, endotelial hücreleri ve fibroblastları aktive ederek yara iyileşme evrelerini desteklerler (26, 42, 48)

Hemostaz sağlandıktan sonra, reaktif vazokonstriksiyonun yerini histamin, prostoglandinler, kininler ve lökotrienlerin mediyatörlüğünü yaptığı daha kalıcı bir vazodilatasyon dönemi alır. Damarsal geçirgenliğin artması, kan plazmasının ve diğer hücrel iyileşme mediyatörlerinin damar duvarlarından diyapedez yoluyla geçip ekstravasküler alana yerleşmesine izin verir (19, 33). PMNL ve plazma, damar yatağından dışarı çıkarak yara alanına göç eder. Lökositlerin yara alanına gelmesiyle inflamasyon araçları serbestleşirler (2, 49). Kan akımının artması ve trombositlerden salınan kemotaktik faktörler aracılığı ile yara alanına yoğun inflamatuvar hücre göçü olur. İnflamasyonun neden olduğu artmış damar geçirgenliği, kompleman faktörler, interlökin-1, Tümör nekroz faktör- alfa (TNF- $\alpha$ ), Trombosit Faktör 4 (PF-4), Transforming growth faktör- $\beta$  gibi kemotaktik maddeler, nötrofil göçünü uyarır (2, 48, 50).

Yara bölgesine gelen ilk hücreler nötrofillerdir ve yaralanmadan 6 saat sonra yarada görülürler. 1-2 günde maksimum sayıya ulaşan nötrofillerin görevi fagositoz, enfeksiyonun önlenmesi ve proteaz salınımı ile ölü dokuların eritilmesidir (51). Kısa ömürlü lökositler, fibrinle zenginleşmiş pıhtı ağı içinden göç edip bölgeyi proteaz ve sitokinlerle doldurarak yarayı kontamine edici bakteri, cansız doku ve parçalanmış matriks unsurlarından temizlemeye yardım ederler (19, 47). Değişikliğe uğramış damar yapısından opsonik antikörlerin yara bölgesine sızmasıyla birlikte nötrofil aktivitesi artar. Eğer yara ağır bir şekilde enfekte olmazsa, nötrofil infiltrasyonu birkaç günden sonra sona erer. Ancak, ölen nötrofillerden salınan tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ )'yı ve interlökinleri (IL-1a, IL-1b) içeren proenflamatuvar sitokinler, enflamatuvar yanıtı daha uzun süreli stimüle etmeye devam ederler (19). Nötrofil aktivitesi, bakteri ve ürünlerinin uzaklaştırılmasıyla birlikte yaralanmadan sonraki

birkaç gün içinde sonlanır. Yaralanmadan sonraki 48-72 saat içinde nötrofillerin yerini monosit/makrofajlar alırlar (52).

Makrofajlar, inflamatuvar evrenin kritik hücresidir. Kandaki monositlerin dokuya geçmesiyle oluşan makrofajlar, yaralanmanın 3. gününde yarada baskın hücre haline gelirler (53, 54). Erken dönemde ortamdaki hücre artıklarının fagositozuna yönelik olarak makrofaj konsantrasyonunda artış görülür. Ayrıca makrofajlardan serbestleşen kimyasal yangı mediyatörlerinden nötral proteazlar bir taraftan plazminojenin plazmine dönüşümünde rol alırken, diğer taraftan kompleman ve pre-hageman faktörü aktive eder. Ayrıca mezotelyal hücreler için kemotaktik ve mitojenik uyarı kaynağı olurlar. Cerrahi travma sonucunda aktive olan makrofajlar, fibroblastik proliferasyon ve transformasyonun yanısıra, yeni damar oluşumu hızlandırır ve kollajen sentezini de uyaran bazı mitojen maddeler serbestleştirirler. Makrofajların fagositik görevleri dışında proteazların, vazoaktif peptitlerin, fibroblast, epitel ve endotel hücreleri için gerekli büyüme faktörleri ve kemotaktik faktörlerin salgılanmasını da sağlarlar. Doku makrofajları tarafından, nötrofil ve makrofajların aktivasyonu ve kemotaksisi, epitelizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kemotaksisi, yeni damar oluşumu, kollajen sentezi ve birikiminde önemli rol oynayan PDGF, FGF, TGF- $\beta$  ve  $\alpha$ , IL-1, TNF- $\alpha$  ve MDGF gibi büyüme faktörleri salgılanır (55-57). Makrofajlar, proteolitik enzimlerle (matriks metalloproteinaz ve kollajenaz) lokal dokunun yeniden oluşumunu düzenlerler. Fibroblastları, keratinositleri ve anjiogenezisi uyarak doku rejenerasyonuna ve yara iyileşmesinin proliferatif evresine geçişte destek olurlar (51). Makrofajların sayısı ve aktivitesi yaralanmadan sonraki beşinci güne kadar azalır ancak makrofajlar onarım tamamlanana kadar yara iyileşmesini düzenlemeye devam ederler (19).

#### **2.4.2. Proliferatif Faz**

Hemostaz ve inflamasyon aşamalarındaki akut yanıt döneminin hızı kesildiğinde yara onarımı için gerekli basamaklar olan anjiogenez, fibroplazi ve epitalizasyon aşamaları ön plana çıkar (22). İnflamatuvar faz sırasında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, yara iyileşmesinin ikinci evresi olan proliferasyon fazını stimüle eder (19, 40). Proliferatif evre, yaralanmadan sonraki 4. günde başlayıp yaranın büyüklüğüne bağlı olarak üçüncü haftaya kadar sürebilir (58). Proliferatif



evrede inflamatuvar hücrelerin sayısı azalırken fibroblastların sayısı artar (40, 59, 60). Fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleri; proliferatif evrede etkin olan primer hücrelerdir (2, 31, 40, 60).

Bu faz ekstrasellüler matriksin depozisyon ve farklılaşması, fibroplazi, epitelizasyon, anjiogenez ve kontraksiyon komponentlerini kapsar (61).

Yara iyileşmesi sırasında anjiogenez ile ilgili yeni damar oluşumu, arteriyogenez ve vaskülogenez olmak üzere üç süreç vardır (62, 63). Anjiogenezin olmaması durumunda oksijen ve besin olmayacağından yara yatağına makrofaj ve fibroblastların invazyonu olmayacaktır (21). Çeşitli büyüme faktörleri, dokuda oksijen konsantrasyonunun azalması, asidik pH ve yüksek laktik asit anjiogenez aktivatörleri olarak düşünülmektedir (64, 65). Bu aktivatörlerin son yolağında makrofajlar, endotelial hücreler ve yara kenarındaki aktive epidermal hücrelerin uyarılması ile vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve temel fibroblast growth faktör üretilir. Böylece endotelial hücrelerden salgılanan kollajenaz ve plazminojen aktivatörleri gibi proteolitik enzimler endotelial bazal membranı yıkıma uğratar. Bazal membranın yıkıma uğratılması, yara bölgesini çevreleyen stimüle olmuş dermal endotelial hücrelerin proliferasyonuna, migrasyonuna ve yeni damar oluşumuna yol açar (64). Mevcut damarların kapiller tomurcuklanması sonucunda yeni kapiller damarlar oluşur. Bu olay anjiogenezis olarak adlandırılmaktadır. Anjiogenezis sonrası yara bölgesinde kan akımının artmasıyla, inflamatuvar hücrelerin birbirleri ile etkileşimi ve kan damarı endotelial bazal membranından yara bölgesine geçişleri mümkün olur. Anjiogenezis, yeni ekstrasellüler matriksin (ECM) sentezi ve depozisyonu için de gereklidir (54, 66).

Proliferatif evrede gözlenen diğer önemli bir olay ise; granülasyon dokusunun yapımıdır (67). İnflamatuvar faz esnasında yara yatağından sellüler debris ve bakteriler çıkarıldıktan sonra bir defekt meydana gelir. İyileşmenin devam etmesi için bu defektin doldurulması gerekir. Granülasyon dokusu, bu defekti dolduran vaskülarize geçici bir bağ dokusu ağıdır (39). Yaralanmadan sonra yaklaşık 4. günde granülasyon dokusunun yapımına başlanır. Granülasyon dokusu; fibronektin, hyalüronik asit ve kollajenden oluşan geçici bir matriks içindeki kan damarları, makrofajlar ve fibroblastlardan zengin dokudur (67).

Fibroblastlar, yara dokusundan ve inflamatuvar hücrelerden (makrofaj ve nötrofil) köken alan sitokin ve büyüme faktörlerine (PDGF, FGF) yanıt olarak yara bölgesine göç ederler (54). Hem 'üretim' hem de 'mekanik' görevleri olan fibroblastlar, yara iyileşmesinde görev alan en önemli mezenkimal hücrelerdir (68). Fibroblastlar yaralanmadan sonra 3-4. günlerde görülmeye başlarlar ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak 15-21. güne kadar yara alanında aktif olarak kalırlar (19, 58). Fibroblastlar, geçici matriksin yerini alacak olan kollajen bazlı matriksin üretiminden sorumludur (68). Yara iyileşmesinde, matriksin yeniden şekillenmesi ve ekstraselüler matriks depozisyonu evrelerinde kollajen üretimi görülür (69, 70). Tek bir fibroblastın bütün ekstraselüler matriks komponentlerini ard arda veya aynı anda sentezleme kapasitesi vardır (68). Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ , fibroblastların tip I ve tip III kollajen sentezlemesini uyarır, MMP aktivitesini azaltır, doku inhibitörlerinin ve adezyon moleküllerinin üretimini artırır (3, 71). Bu fazı durduran sinyalin, bir fibroblast inhibitörü olan, interferonla indüklenen protein 10 (IP-10)'dan geldiği düşünülmektedir (72). Kollajen liflerinin çeperleri, yarayı besleyen yeni oluşmuş damarları destekler. Stimüle edilmiş fibroblastlar, bir dizi büyüme faktörü salgılayarak bir geri beslenme halkası oluşturur ve onarım sürecini devam ettirirler. Kollajen birikimi sonucunda yaranın gerilim gücünü hızla artar ve yara kenarlarını bir arada tutmak için kapanma materyaline duyulan ihtiyacı azalır (19). Sekonder iyileşmede, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu, TGF tarafından yönetilir (73). Fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonuna katkıda bulunur (3, 74). Aktin filamentlerinden zengin olan miyofibroblastlar yara kenarlarını bir araya çekerek defektin boyutlarını azaltır. Yara kontraksiyonunun boyutları yaranın derinliği ve boyutlarına göre farklılık gösterir, örneğin; lineer yaralar, kare ve dikdörtgen yaralara göre daha hızlı kontraksiyon gösterirken, en yavaş kontraksiyon daire şeklinde olan yaralarda görülür. Ayrıca yara kontraksiyonu tam kalınlıktaki yaralarda yarım kalınlıktaki yaralara göre daha fazladır bunun nedeni tam kalınlık yaralarda daha fazla granülasyon dokusu oluşumudur (39).

Epitelizasyon, derinin alt katmanlarında bölünerek çoğalan keratinositlerin granülasyon dokusunun üzerini örtmesidir. Yaralanmadan 24 saat sonra yara kenarlarında ve deri eklerinde tekrar epitelizasyon başlar. Epidermal hücre proliferasyonu ve migrasyonunu uyaran faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte

ekstraselüler matriks, büyüme faktörleri (EGF, TGF- $\beta$  ve KGF) ve yaranın oluşturduğu elektriksel alandaki değişiklikler epitel hücrelerinin migrasyonu ile ilişkili görülmektedir (31, 64). Yaralanmadan sonraki ilk saatlerde önce yara kenarındaki epidermis belirginleşir ve bazal tabakalarda mitoz başlar. Yara yüzeyini kapatan epitel hücreleri yara kenarına yakın bölgelerdeki bazal hücrelerden meydana gelir. Yara yüzeyinin tamamen örtülmesinden sonra epidermis keratinize olmaya başlar. Epitel tabakası tamamlandıktan sonra keratinosit ve fibroblastlar laminin ve tip IV kollajen salgılayarak bazal membranı oluşturur (31, 75).

Yara iyileşmesinde proliferatif aşamanın en önemli özelliği, bu fazda meydana gelen bütün süreçlerin belirli bir noktada sona ermesi, ekstraselüler matriks ve granülasyon dokusu oluşumunun durmasının gerekmesidir. Yara kavitesi kollajen matriks ile dolduktan sonra fibroblastlar hızlıca ortadan kaybolur, bu programlı olaylar apoptoz adı verilen kompleks, düzenleyici bir mekanizmanın kontrolü altındadır. Organizmada yaygın olarak görülen, tipik morfoloji gösteren, inflamasyona neden olmadan, istenmeyen ve hasarlı hücrelerin programlı ve fizyolojik bir şekilde yok edilmesine 'Apoptoz' denir (76).

### **2.4.3. Yeniden Şekillenme (Maturasyon) Fazı**

Yeniden şekillenme aşaması yara iyileşmesinin en uzun süre devam eden fazıdır. Bu fazın, insanlarda 21 günden başlayarak 1 yıla kadar sürdüğü düşünülmektedir. Yara kavitesi granülasyon dokusu ile dolduktan sonra keratinosit migrasyonu ile reepitelizasyonun tamamlanmasıyla birlikte yeniden şekillendirme aşaması başlar (77).

Kollajen sentezi yaralanmadan 10 saat sonra başlar ve 3-5. günlerde maksimum düzeye ulaşır. Dördüncü haftadan sonra ise kollajen sentez hızı düşer. Sonrasında kollajen sentezi ve yıkımı bir dengeye ulaşır. Bu aşamaya yeniden şekillenme (remodelling) denir (78). Bu evrede, hücresel yoğunluğu ve damarlanması fazla olan granülasyon dokusu, daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile yer değiştirir. İyileşen yaranın metabolik ihtiyacı azalır bu nedenle yoğun kapiller ağı gerilemeye başlar. Kollajen matriks; sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi altında sürekli parçalanır, yeniden sentezlenir, düzenlenir ve moleküler çapraz bağlarla skar dokusunun içine sabitleşir (19). Biriken Tip III kollajen yerini yavaş yavaş daha güçlü

olan Tip I kollajene bırakır. Böylece yara dokusunun gerilme gücü giderek artar ve en sonunda orijinal gücünün %80'ine ulaşır (79).

Yara iyileşmesinde yapım olayları kadar yıkım olaylarının da önemi büyüktür. Yeniden şekillenme evresi boyunca devam eden kollajen yıkımı büyük ölçüde matriks metalloproteinazlar (MMPs) tarafından düzenlenir (60). MMP aktivitesi metalloproteinazların doku inhibitörü (TIMP) tarafından düzenlenir. TIMP'lar, MMP'lere karşı doğal bir karşı denge oluşturur ve skar dokusu içindeki proteolitik aktiviteyi sıkı bir şekilde kontrol eder (80). Bu dengenin herhangi bir şekilde bozulması durumunda, aşırı veya yetersiz matriks oluşumu ya da yaranın açık kalması gibi sonuçlar meydana gelebilir (19).

Maturasyon fazının süresi, hastanın genetik yapısı ve yaşı, yaranın tipi ve vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi ile yoğunluğu gibi birçok etkene bağlı olarak değişiklik gösterir.

Yara iyileşmesinde bu 3 fazın sonunda yara bölgesinde morfolojik olarak üç ana özellik olan yara kenarlarının kontraksiyonu, reepitelizasyon ve bağ dokusu oluşumu görülmesiyle birlikte yara iyileşmesi tamamlanmış olur (45, 50, 81).

## **2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler**

Düzenli yara iyileşmesi sırasında bir kısmı belirli bir kısmı ise bilinmeyen birçok etken rol oynar. Bu etkenler bazı durumlarda onarım olayının kalitesini ve yeterliliğini bozarak yara iyileşmesi periyodunda gelişen olayların değişmesine sebep olurlar (82, 83). Son yıllarda moleküler biyoloji, biyomühendislik ve immünohistokimya alanlarında sağlanan gelişmelerle yara iyileşmesi hümoral, hücrel ve metabolik düzeyde daha iyi anlaşılmış ve yara iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktör belirlenmiştir (50, 81, 84, 85).

### **2.5.1. Lokal Faktörler**

#### ***Uygun olmayan cerrahi teknik***

Cerrahi yaralarının iyileşmesinde şüphesiz en önemli faktörlerden birisi cerrahın kendisidir (31). Açık yaranın kurutulması, elektrokoterin fazlaca kullanılması, ekartörlerin yarattığı travma, yara bölgesinin gergin kapatılması ve

yetersiz debridman gibi faktörler yara iyileşmesini geciktirebilir ya da bozabilir (31, 86). Yaranın gergin kapatılması, yara bölgesinde mikrosirkülasyonun bozmasına neden olur. Bu bakımdan yarayı gergin kapatmak yerine deri greftleri veya fleplerin kullanılması tercih edilmelidir (86).

### ***Enfeksiyon***

Bakteriyel kontaminasyon yara iyileşmesini etkileyen lokal doku faktörlerinden en önemlilerinden birisidir (87-90). Yara bölgesinin bakterilerle kontamine olması; doku oksijeninde azalmaya, kollajenolizisde artmaya, inflamatuvar evrenin uzamasına dolayısıyla epitelizasyon ve anjiogenezisde azalmaya neden olarak yara iyileşmesinde gecikmelere sebep olur (82, 83). Bakteriler yaraya dışarıdan veya kan yolu ile olmak üzere iki şekilde gelebilirler. Enfeksiyonun önlenememesi durumunda yara iyileşmesi gecikir. Kontamine olan her yara enfekte olmaz (86). Enfeksiyon olup olmadığına bakteri kültürleri değil, klinik bulguların olması ile karar verilir (91, 92). Bir gram dokuda 100.000'den fazla bakteri bulunduğu durumlarda yarada enfeksiyon oluşma ihtimali %50'dir. Gramında 100.000'e kadar yoğunlukta bakteri içeren dokuların, bu yoğunlukta organizmaya rağmen iyileşme göstermesi, vücut rezistansının önemini göstermektedir (86, 93). Bakteriler tarafından üretilen proteazlar ve toksinler direk doku hasarına neden olabilirler. Bakterilerin alternatif kompleman yolağını aktive etmesi, yara iyileşmesinin inflamatuvar fazının uzamasına ayrıca doku yıkımına neden olur (41).

### ***Topikal steroidler***

Steroidlerin uzun süre kullanımı nedeniyle yara iyileşmesini baskılar. Steroid ajanlar; makrofaj migrasyonu, nötrofil fonksiyonu, fibroblastların kollajen sentezini inhibe eder. Bunun sonucunda epitelizasyon ve anjiogenezisde gerileme olur. Kronik steroid kullanan hastalarda dermiste incelmeye görülür, kollajen düzeylerinde ve yara iyileşme yeteneğinde azalma meydana gelir (83, 94).

### ***Yabancı Cisimler***

Yabancı cisimlere bağlı olarak inflamatuvar evre uzar, enfeksiyon ve yara iyileşmesinde gecikme görülür (95). Yabancı cisim varlığında doku oksijeni ve pH'ı azalır (41). Kontamine olmuş yaralarda bulunan yabancı cisimlerin temizlenmesi,

enfektif bakteriyel popülasyonun seviyesini büyük oranda düşürür (86). Yabancı cisim varlığı potansiyel enfeksiyon kaynağı oluşturur (86, 93).

### ***Doku Perfüzyonu***

Doku iskemisi, doku onarımını engelleyen en önemli faktörlerden birisidir (96, 97). Lokal dolaşım bozukluklarında nötrofillerin ve enflamasyon mediatörlerinin yara bölgesine ulaşmasındaki gecikme fagositik aktivitenin geç başlaması yara bölgesinin daha kolay enfekte olmasına neden olur, bu durum yara iyileşmesinde gecikme nedenidir (31, 86). Yara iyileşmesi için gerekli oksijen ve besleyici maddeler yara alanına yeterli miktarda ulaşamayacağından doku nekroze olabilir (96, 97).

### ***Yara Bölgesindeki Hematom ve Ödem***

Hematomlar mikroorganizmaların büyümesi için uygun ortam sağlayarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler. Antikoagulan ve antitrombositer ilaç kullanımı hematom oluşumunu artırır (41). Yara çevresinde ödem oluşumu dolaşımı etkileyebilir, ayrıca granülasyon dokusunun proliferasyonunu bozar (86).

### ***Basınçlı (Uygunsuz) Örtüler ve Sargılar (Kuru Sargılar)***

Uygunsuz örtü ve sargı kullanımı, çok sık ve sıkı sütür atılması, dolaşımı bozarak veya oluşan epiteli kaldırarak yara iyileşmesini geciktirir (31, 86).

### ***Oksijenizasyon***

Birçok kronik yaranın temel karakteristik özelliği hipoksidir. Bu nedenle hipoksinin anlaşılması yara iyileşmesinde çok önemlidir (98). Doku oksijen seviyeleri yara iyileşmesindeki morfolojik bulgular ile ilişkilidir. Hipoksi hücre migrasyonu ve anjiogenezise katkıda bulunurken, hücre proliferasyonu, kollajen sentezi ve bakteriyel dirençte bozukluğa yol açar (41). Yara içerisindeki küçük damarlarda görülen hasar, yara bölgesinde hipoksiye neden olur. Yara bölgesinde ortalama oksijen basıncı 25 mmHg iken yara çevresindeki normal dokularda 40 mmHg dir (98). Vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon etkileri olan bazı ilaçlar doku oksijenizasyonu ve beslenmesini bozarak yara iyileşmesini etkileyebilir. Doku pH'sındaki aşırı değişikliklerle birlikte dokuda hasar görülebilir. Nekroz durumunda anoksi, şiddetli inflamasyon ve enfeksiyon için artmış riskten dolayı yara iyileşmesi

bozular. Açık yaralarda antiseptiklerin kullanımı nekroz dokuların oluşmasına neden olur (41). Kronik yaralarda çevresel fibrozis hipoksi oluşumuna neden olur. Yeterli oksijenizasyon, bir takım problem ve komplikasyonları oluşmadan önleyebildiğinden yara bölgesinin oksijenizasyonu mutlaka sağlanmalıdır (99).

### ***Radyasyon***

Radyasyon inflamasyonu, fibroblast proliferasyonunu, ECM üretimini, anjiogenezis ve büyüme faktörü sentezini inhibe ederek yara iyileşme sürecinin tüm basamaklarını etkiler (100). Radyoterapi uygulama zamanına göre yara iyileşmesinin gecikme derecesi farklıdır. Radyoterapinin inflamasyon evresinde uygulanması granülasyon dokusunun olduğu bu dönemde kapiller ve fibroblastik proliferasyonda azalmaya ve ayrıca hücre sayısında azalmaya neden olur. Yara iyileşmesinde en fazla gecikme radyoterapinin radyasyona duyarlılığın en fazla olduğu proliferasyon evresinde uygulanmasıyla meydana gelir. Yaralanmadan aylar veya yıllar öncesindeki radyoterapi uygulamaları iyileşme sürecini olumsuz etkiler ve geri dönüşümsüz dermal fibrozis, vasküler tromboz, doku atrofisi gibi bazı değişiklikler meydana gelir. Yaralanmadan birkaç saat sonraki radyasyon uygulamalarında da yara iyileşmesi gecikir. Cerrahi girişim sonrası 3. hafta radyoterapi uygulamaları için en uygun zamandır (101, 102).

### **2.5.2. Sistemik Faktörler**

#### ***Malnütrisyon***

Yara bölgesi, hızlı metabolik aktiviteye sahiptir ve bu nedenden fazla miktarda besine ihtiyaç duyar. Protein, karbonhidrat, yağ ve vitamin yetersizliği ve buna bağlı olarak kilo kaybı yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (82, 83).

Protein eksiklikleri, yara iyileşmesinde ihtiyaç duyulan aminoasit desteğinin sağlanamaması anlamına gelir. Aşırı protein eksikliklerinde oluşacak ödem, immün sistemde bozukluk ve benzeri durumlar da epitelizasyon ve inflamasyon sürecini olumsuz yönde etkilemektedir (103). Yara iyileşmesi için; metionin, sistin, sistein ve arjinin gibi aminoasitlerin hayati önemi vardır. Bu proteinlerin eksikliği, inflamasyon fazının uzamasına ve fibroplazinin bozulmasına neden olur. Fibroplazi; fibroblastların yara kenarından göç edip proliferasyon olmaları, kollajen üretilmesi ve birikimi süreci

olarak tanımlanır (86, 104). Serum protein konsantrasyonunun 2 g/dl'nin altına düşmesi yara iyileşmesinin önemli ölçüde bozulma nedenidir. Yaranın yeniden şekillenme fazı etkilenir (86).

Karbonhidratlar ve yağlar hücrenin enerji kaynağı olarak yara iyileşmesinde rol alırlar. Hücre membranı sentezi başta olmak üzere hücre sentezinde yağların rolü büyüktür. Eksiklikleri yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (86).

Yara iyileşmesinde sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, çinko ve magnezyum iyonlarının rolü büyüktür. Eksiklikleri iyileşmeyi olumsuz yönde etkiler ve kollajen sentezinde bozukluklara neden olur (86). Çinko eksikliğinde ise epitelizasyon hızı ve yara gerilme kuvveti azalır. Kollajenin sentezlenmesi ve fiziksel özellikleri olumsuz yönde etkilenir. İleri derecede demir eksikliği hidroksiprolin sentezini azaltarak yeterli kollajenin sentezlenmesini engeller (105, 106).

A, B, C, D, E gibi vitaminler yara iyileşmesi için gereklidirler ve bu vitaminlerin eksikliği yara iyileşmesinde ciddi problemlere neden olur (86, 93).

A vitamini; epitelizasyon ve hücrel differansiyasyonda görev alır ayrıca immün sistem fonksiyonları için de gereklidir. A vitamini yara bölgesindeki monosit/makrofaj sayısını artırarak, kollajenaz aktivitesini düzenleyerek ve epitelial hücre differansiyasyonunu uyararak yara iyileşmesinde rol alır (107, 108). Vitamin C (askorbik asit) eksikliğinde fibroplazi fazı hasarlanmaktadır bu nedenle yeterli miktarda ve kalitede kollajen üretiminin gerçekleşmemektedir. Vitamin C, prolin hidroksilasyonu ve lizin depolanması için gereklidir. Hidroksiprolin eksikliğinde, yeni sentezlenen kollajen hücrelere transport edilememekte, hidroksilizin eksikliğinde ise kollajen fibriller arasındaki çapraz bağlanma olamamaktadır (109, 110). E vitamininin antioksidan ve lizozomal membran stabilizasyonunu sağlama etkileri vardır (111). K vitamini pıhtılaşma faktörlerinin üretiminde önemli bir unsurdur. Eksikliğinde yetersiz hemostazdan dolayı hematoma oluşumu kaçınılmazdır. B kompleks vitaminleri farklı metabolik yollarda kofaktör olarak görevlidirler, hayvan çalışmalarında protein ve kollajen sentezini azaltabilirler (112).



### ***Yaş, cinsiyet, menapoz, ırk***

Büyüme çağındaki çocuklarda yara iyileşmesi daha hızlı gerçekleşir (86, 93). Kronik yaralar, genellikle yaşlılarda görülmektedir (60 yaş ve üstü). Örneğin 45-65 yaş arası her 100. 000 kişide 120 kişi, 75 yaş üzeri her 100. 000 kişide 800 kişinin kronik yaradan etkilendiği tahmin edilmektedir (113). Yaşlı hastalarda yaralar genellikle sorunsuz iyileşir ancak yaşlılıkta iyileşme oranı hafif ama sabit bir şekilde düşüşe geçer. Yaşlanma, etkisini, yarada iskemi ya da enfeksiyon gibi değişkenler meydana geldiğinde belli eder. Yaşlı fibroblastlar ve endotelial hücrelerde, yapılan laboratuvar çalışmalarında doku onarımı için gerekli birtakım moleküler işlevlerde azalma saptanmıştır. Bunlar; hızlanmış yaşlılık, büyüme faktörlerinde azalmış üretim, toksik ve hipoksik stress durumunda yaşayabilme kabiliyetinde azalma, kollajen ve diğer matriks proteinlerinde azalmadır (114). Cinsiyet ve pre-post menapozal dönemlerin yara iyileşmesinde etkisi olabilir. Skar oluşumu genç yaş gruplarında, bayanlarda daha sık görülmekte iken diğer yaş gruplarında ise eşit olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda postmenapozal dönemdeki kadınlarda yara iyileşmesinin yavaşladığı ancak skar gelişiminin daha az olduğu görülmüştür. Yara alanına ekzojen olarak östrojen eklendiğinde yara iyileşmesinin hızlandığı ancak skar gelişiminin de arttığı tespit edilmiştir (115). Zencilerde iyileşmesinde keloid oluşumu daha sık görülür (86).

### ***Hormonlar***

Hormon denge ve seviyelerindeki değişikliğe bağlı olarak yara iyileşmesinin hızında ve skar gelişiminde farklılıklar meydana geldiği düşünülmektedir. Menopoz öncesi ve sonrası dönemde yapılan bazı çalışmalar, östrojenin yara iyileşmesi için önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Östrojen, lokal inflamasyonu azaltarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Testesteron ve özellikle dihidrotestesteron (DHT) inflamatuvar sinyalleri arttırarak yara iyileşmesini hızını yavaşlatmaktadır (116-118).

Yara iyileşmesi sürecinde tiroid, surrenal, hipofiz ve pankreas hormonlarının etkili olduğu düşünülmektedir. Diyabette, anjiyopatiye bağlı olarak lokal dolaşım bozukluğu, enfeksiyon ve periferik nöropati gibi nedenlerle yara iyileşmesinde bozulmalar meydana gelir (86).

Yara iyileşmesinde, yetersiz insülin salınımı ve artan kan glikoz miktarı nedeniyle bazı aksaklıklar meydana gelebilir, çünkü hiperglisemi hücrelerin davranışlarını etkilemektedir (119).

Diyabetik insan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, inflamasyon, kollajen birikimi, hücrelerarası matriks farklılaşması, fibroblast çoğalması ve yara kontraksiyonu gibi yara iyileşme sürecinde anormallikler olduğunu göstermektedir (120).

Diyabetlilerde görülen yetersiz yara iyileşmesinin inflamatuvar faz sırasındaki anormal doku cevapları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (120). Yara iyileşmesinin ilk evresi olan inflamatuvar fazın tipik özellikleri, diyabetli hastaların yaralarında anormallikler gösterir. Yara bölgesinde hücre birikiminin yetersiz olması, inflamatuvar hücre yoğunluğunun azalmasına ve böylece inflamatuvar medyatörlerin azalmasına yol açmaktadır. Bu durum fibroblast göçünün yavaşlamasına ve kollajen sentezinde azalmaya sonuç olarak da yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Azalmış anjiogenez nedeniyle meydana gelen hipoksi ve enfeksiyon riskinde artışın haricinde diyabetik yara iyileşmesinde meydana gelen problemlerin çoğunluğu inflamatuvar fazda gerçekleşmektedir. Bu durum da inflamatuvar fazın dengesinin yara iyileşmesinin temelini oluşturduğunu gösterir (121).

### ***Sigara***

Sigaranın yara iyileşmesinde, vazoaaktif kan akımında, doku oksijenasyonunda, kollajen depozitlerinde ve nötrofil öldürme mekanizmalarında azalma gibi birçok olumsuz etkisi bulunmaktadır. Aynı zamanda sigara kullananlarda büyüme faktörleri ve metalloproteinazlarda da azalma gözlenmektedir. Postoperatif yara enfeksiyonlarının önlenmesi açısından sigara, cerrahi prosedürlerden 4 hafta önce kesilmelidir fakat sigara kullanımı kesilse dahi yine de sigaranın negatif etkileri tam olarak önlenememektedir (115).

### ***Alkolizm***

Alkolizm, hastalarda besinsel eksiklik için predispozan bir durum olmasına rağmen, yara iyileşmesini ciddi boyutlarda etkilemez. Alkol alımı nedeniyle yara iyileşmesinin başlangıç fazında hücre göçünde yavaşlama meydana gelir (41).

### ***Kemoterapi***

Kemoterapötik ilaçların sıkça kullanımı nedeniyle oluşan immunosupresif hastalarda nötrofil fonksiyonları bozular. Dolaşımdaki nötrofil seviyesi düşer, yara bölgesine ulaşan nötrofil sayıları da azalmış olur ve bu nedenle yara iyileşmesi yavaşlar (82, 94).

### ***İlaçlar***

İlaçlar, yara iyileşme sürecini çeşitli evrelerde engellerler veya sıklıkla durdururlar bu durum yara iyileşmesini geciktirir. Kortikosteroidler, prostasiklin sentezini inhibe ederek inflamatuvar fazı baskırlarlar. Granülasyon dokusu oluşumunu, epidermal rejenerasyonu, makrofaj kemotaksisini, fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini ve glikozaminoglikan sentezini inhibe ederler. Metalloproteinaz ekspresyonunu baskılayarak kollajenin yıkımını inhibe ederler. Topikal florlu kortikosteroidlerin kullanımı nedeniyle reepitelizasyon azalabilir (41, 92). Sitostatikler özellikle inflamatuvar yanıtı baskırlarlar bu durum yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur (41). Kolşisin vazokonstruksiyona neden olarak kan akımında azalma yapar (92). Kollajen sentezini, hücrel içeriğin salınımını, yaraya granülosit migrasyonunu ve yara kontraksiyonunu engeller. Kollajen sentezi için gerekli olan prokollajenin ekstraselüler boşluğa sekresyonunu mikrotübül oluşumunu bloke ederek önler. Aspirin ve NSAİİ gibi anti- trombositler ilaçlar yara iyileşmesinin koagülasyon fazını ve inflamatuvar fazını etkiler. Aspirin trombosit agregasyonunu geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Aspirin ve NSAİİ, trombosit agregasyonunu ve arşidonik asit metabolizmasından kaynaklanan inflamatuvar medyatörleri inhibe ederler. Varfarin, heparin gibi antikoagülanlar koagülasyonu inhibe ederler bu durum hematom oluşum riskini artırır. Tetrasiklin ve eritromisin gibi antibiyotikler, lökosit kemotaksisini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Dapson polimorf nükleer lökosit aktivitesini inhibe eder. Topikal antiseptikler, keratinosit ve fibroblastlarda toksik etki meydana getirirler, bu nedenle topikal antiseptiklerin yara gerilimi, kontraksiyon ve epitelizasyonu azalttığı bildirilmiştir (41).

### ***Genetik ve bağ doku hastalıkları***

Werner sendromu, Ehlers Danlos, Osteogenesis İmperfekta gibi kollajen sentezinin bozulduğu konjenital bağ dokusu hastalıklarında yara iyileşmesi bozulur (92, 122).

### ***Kronik hastalıklar***

Karaciğer ve böbrek yetmezliği, hematopoetik hastalıklar, maligniteler, otoimmün hastalıklar, konnektif doku hastalıkları gibi birçok kronik hastalık nedeniyle yara iyileşmesini bozulur (86).

## **2.6. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi**

Büyüme ve gelişme sürecinde kemotaksis, hücre proliferasyonu, büyümesi ve farklılaşması gibi birçok hücreyel olay düzenlenir, bu süreçte vücudun gereksinimlerine göre büyüme olayı ile ilgili birçok kimyasal ileti molekülleri üretilmektedir. Bu kimyasal ileti moleküllerinden biri olan ve çok az miktarlarıyla bile etkili olabilen polipeptit yapıdaki büyüme faktörleri; hücre bölünmesini aktive veya inaktive eden, özelleşmiş hücrelere farklılaşmayı başlatan proteinlerdir (123, 124).

İnflamatuvar ve travmatik olaylara cevap olarak, duyarlı hücreler aktifleşir ve sitokinler salınır. Salınan bu sitokinler, otokrin, parakrin ve endokrin yollarla hedef hücreleri etkilerler (125). Sitokinler; antikor olmayan çeşitli proteinlerin oluşturduğu, hücreler arasında mediatör olarak davranan bir grup moleküldür. Sitokinler; inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içeren bir çok bağışıklık ve inflamatuvar olayı düzenler (126).

Büyüme faktörleri, anjiogenezi ve hücreyel çoğalmayı uyararak yara iyileştirici özelliklerini, gösterdikleri için yara iyileşmesinin tüm evrelerinde önemli bir yere sahiptir. Sitokinlerin uygun zamanlarda ve kontrollü olarak salınması iyileşme işleminin aynı şekilde tekrarlanabilmesine imkan tanır (124).

Yara iyileşmesinde etkili olan bazı büyüme faktörleri ve sitokinler bulunur (127-130). Bunlar, aşağıda özetlenmiştir:

- Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

- Trombositlerce salınan büyüme faktörü (PDGF)
- Somatomedinler
- Transforming Büyüme Faktörü Beta (TGF  $\beta$ )
- Transforming Büyüme Faktörü Alfa (TGF  $\alpha$ )
- İnterlökin-1 (IL-1)
- İnterlökin-2 (IL-2)
- Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF  $\alpha$ )

### **2.6.1. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)**

53 aminoasitten oluşmuş mitojenik bir polipeptit olan EGF, birçok memelinin vücut sıvılarında ve değişik dokularında bulunur (131-133). Mezodermal ve ektodermal birçok hücre için mitojenik özelliğe sahip olan EGF birçok hücrede, özellikle plasenta ve karaciğer hücrelerinde bulunur. İnsan vücudunda tükürük ve idrarda, pankreas, mide, seminal, serebrospinal ve prostat sıvılarında ayrıca kan ve sütte EGF'ye ait reseptörler bulunmaktadır (134-136). Epidermal büyüme faktörü ve TGF- $\alpha$ , aynı hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak benzer biyolojik aktivite gösterirler. Yara iyileşmesinin erken dönemlerinde başlıca trombositlerden salgılanan epidermal büyüme faktörü hemostazı sağlar. Ayrıca epitel dokuda migrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonunu artırarak epitelizasyonu hızlandırır (125). EGF, epitel hücreleri, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özelliğe sahiptir. Anjiogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir. Epidermal büyüme faktörüyle desteklenmiş olan yaralarda, desteklenmeyenlere oranla, daha fazla kollajen ve glikozaminoglikan bulunduğu, ayrıca selülaritenin arttığı gösterilmiştir (129, 130, 137, 138). Hücrelerde iyon alınımını, DNA ve RNA ile protein yapımını ve glikolizisi artırıcı özelliklere sahip olan EGF (81, 136), yara iyileşmesinde ve neoplastik büyümede etkilidir (139). EGF, yara iyileşmesinde birbirinin ardı sıra gelişen enflamatuvar faz, proliferasyon fazı ve yeniden şekillenme fazlarının hepsinde etkisini göstermektedir (140).

### **2.6.2. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)**

Fibroblast büyüme faktörleri nematodlardan insanlara kadar birçok değişik organizmada bulunmaktadır (141). Mezenkimal hücreler için mitojen özelliklere sahip

olan FGF'nin anjiogenezi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Endotel hücreler FGF'ü sentezlerken aynı zamanda ona yanıt da verirler. FGF; endotel proliferasyonu ve motiliteyi artırarak neovaskülarizasyonun hızlanmasına katkıda bulunur. Kollajen sentezini uyararak FGF; yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır. Ayrıca heparinin etkilerini güçlendirir (138, 142, 143). Fibroblast growth faktör reseptörlerine bağlanan FGF'ler biyolojik olarak aktif hale gelirler. FGF'ler için günümüze kadar FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3 ve FGFR-4 olmak üzere 4 adet reseptör olduğu belirlenmiştir (144). Faktör ve reseptörün birbirine bağlanmasıyla reseptörde otofosforilasyon gerçekleşir ve FGF aktif hale gelir. Aktifleşen FGF tarafından transkripsiyonun düzenlenmesinde rol alan birtakım proteinler uyarılır (145).

Polipeptid yapıda olan fibroblast büyüme faktörü, hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunda görev alır. FGF ailesi içinde asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF-1 veya aFGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (FGF-2 veya bFGF) olmak üzere iki üye öne çıkar. İn vivo olarak hem aFGF'nin hem de bFGF'nin granülasyon dokusunun oluşumunu ve fibroblast proliferasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir, Ayrıca her iki tip FGF'nin kollajen birikimini, vaskülarizasyonu ve epitel yenilenmesini artırdığı da gösterilmiştir (146). Bazik FGF'nin neovaskülarizasyonu uyarıcı özelliği yaklaşık 10 kat daha fazladır (119, 147). bFGF, insan vücudunda en çok endotel hücrelerinden ve periodontal ligamentteki fibroblastlardan üretilir. Özellikle mezodermal kökenli hücreler üzerinde kemotaktik, mitojenik ve anjiogenik etkileri mevcut olan bFGF 'ler, periodontal dokuların tamir ve rejenarasyonunda aktif olarak görev almaktadırlar (50).

### **2.6.3. Trombositlerce Salınan Büyüme Faktörü (PDGF)**

Özellikle erken dönem inflamatuvar fazda önemli rol oynayan trombosit kaynaklı büyüme faktörü, trombositlerin  $\alpha$  granüllerinde bulunan bir polipeptiddir (148). Travmanın başlatıcı etkisi ile birlikte PDGF, trombositlerden ve ayrıca makrofajlar, aktive fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ile epitelial hücrelerden yara yatağına salınırlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü A ve B zinciri olmak üzere iki genden oluşmaktadır ve AA, AB, BB olmak üzere üç ayrı formu vardır (40). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; makrofajlar ve polimorf nüveli

lökositlerin kemotaksisini uyarır. Fibroblast ve düz kas hücrelerinde hem kemotaksisi hem de mitogenezi uyarır (149). Fibronektin reseptörlerini uyararak, fibroblast migrasyonunu artıran PDGF, indirekt olarak anjiogeneziste, granülasyon dokusu oluşumunda ve fibroblast proliferasyonu ile ECM üretiminde de rol oynar. Hipertrofik skar ve keloid dokusunda yüksek düzeyde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü, fibroblastların aktivitesini artırır (150).

#### **2.6.4. Somatomedinler (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri)**

Yapısal olarak insüline benzeyen İnsülin-benzeri büyüme faktörleri (IGF), I ve II olarak (IGF I, IGF II) bulunmaktadır. İnsan IGF'leri (jenerik olarak somatomedinler olarak isimlendirilir) 7.5 kilodalton ağırlığında tek zincir peptid şeklindedir. IGF-I için 70 ve IGF-II için 67 aminoasitten oluşmaktadır. IGF'ler tüm hormonal peptitlerin aksine üretildikleri gibi salgılanırlar (151, 152). IGF'ler büyüme hormonunun metabolik etkilerine aracılık ederler. Temelde karaciğer tarafından sentezlenirken, otokrin ve parakrin etkilerini gösterdikleri kas dokusu gibi bazı lokal dokular da IGF'leri sentezler (153). Fibroblast proliferasyonunu uyarmada Somatomedinler PDGF ile birlikte çalışır. Hücrelerin, hücre siklusuna erken girmelerini sağlayan trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve FGF gibi maddeler (GO ve GI); kompetans faktörü olarak davranırlar. Hücre siklusunun diğer basamaklarının ilerlemesini sağlayan İnsülin, EGF ve somatomedinler de progresyon faktörü olarak davranır (149).

#### **2.6.5. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF $\beta$ )**

Gelişimi çok yönlü kontrol eden ekstrasellüler büyüme faktörlerinin büyük bir grubu TGF- $\beta$  ailesidir. Yapısal olarak ilişkili çok sayıda polipeptid büyüme faktörleri içeren TGF- $\beta$  ailesi, organizmanın tüm dokularının gelişiminde, homeostazisinde ve onarımında çok önemli rol oynar. Bunların her biri hücre proliferasyonu, farklılaşması, motilitesi, adezyonu ve ölümü gibi hücresel süreçleri düzenleme yeteneğine sahiptir (154). Kendi üretimini makrofajlar tarafından otokrin yolla düzenler. Ayrıca monositleri uyararak FGF, PDGF, TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Neredeyse tüm hücrelerin TGF- $\beta$  için reseptörü vardır ve en azından teorik olarak TGF- $\beta$  ile uyarılabilirler. Transforme edici faktör- $\beta$ , makrofajlar için kemotaktiktir; fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonunu uyarır.

Kollajen sentezinin en güçlü uyarıcısı olarak bilinen TGF-  $\beta$ , kollajenazı aktive eden diğer faktörlerin uyarıcı etkisini de azaltır. TGF- $\beta$  fibroblastlar tarafından fibronektin ve proteoglikan sentezini; keratinositler tarafından da fibronektin sentezini uyarır. Yara kontraksiyonunda rol oynar, matriksi organize edebilme özelliği nedeni ile remodeling olayında görev yapar. Tek başına, endotel hücre proliferasyonunu inhibe ederken, başka bir kofaktörle birlikte anjiogenezi stimüle eder. Ayrıca epitelyal hücre proliferasyonunu da uyarır (149).

#### **2.6.6. Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa (TGF- $\alpha$ )**

Mezenşimal, epitelyal, endotelyal hücre büyümesini ve endotel hücre kemotaksisini uyarır. Endotelyal hücre proliferasyonunu sağlaması açısından EGF ile aynı güçte; ancak anjiogenezi stimüle etmesi açısından 10 kat daha güçlüdür. Agar plaklarında fibroblast uyarımı sağlarken, TGF- $\beta$ ' nın mutlaka olması gereken bir kofaktörüdür (138, 149).

#### **2.6.7. İnterlökin-1 (IL-1)**

İnterlökin-1 proenflamatuar bir sitokin olmasıyla birlikte enflamatuar ve immün cevabın merkezi düzenleyicisi olan güçlü multifonksiyonel bir sitokindir (155). Monosit, B-hücreler, keratinositler, mezengial ve endotel hücreler gibi birçok hücre tipi tarafından meydana getirilebilmektedir (156). Epitel hücreleri, polimorf nüveli lökositler, monosit ve lenfositler için kemotaktiktir; ancak fibroblastlar için kemotaktik değildir. IL-1, fibroblast proliferasyonunu, araşidonik asit metabolizmasını, kollajen sentezini, kollajenaz ve hyaluronidaz aktivitesini uyarmasıyla birlikte vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder (149).

#### **2.6.8. İnterlökin-2 (IL-2)**

İnterlökin-2 (IL-2), aktive edilen yardımcı T hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir (157). IL-2, lenfositleri ve makrofajları aktive eder ve lenfokin salınımını uyarır. IL-2 antijenlerin uyardığı T hücrelerinin çoğalmasını uyarır, sitotoksik T lenfositleri (CTLs) (CD8+), Natural Killer (NK) hücreleri aktive eder. B hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasında kofaktör görevi görür (158, 159). IL 2 yara iyileşmesinde rol oynayabilir; ancak esas görevi T hücre büyüme faktörü olarak davranmaktır (138, 149).



### **2.6.9. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF $\alpha$ )**

TNF- $\beta$  ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen Tümör nekroz faktörü-alfa fibroblastlar için mitojenik özellik taşır; kollajen ve kollajenaz biyosentezi ve PGE-2 salınımını uyarır. Invitro, endotel proliferasyonunu inhibe etmesine rağmen anjiogenezi uyarıcı etkisini, ikinci bir mesajcı yoluyla yaptığı sanılmaktadır. Bir seri hücrel fonksiyonu düzenleyen değişik faktörlerin salınmasını uyarır (160).

## **2.7. Yara Bakımı**

### **2.7.1. Debridman**

Tüm yaralarda öncelikle yabancı cisimler, nekroz alanlar ve hematoma temizlenmeli, dolaşım bozukluğu ve bakteriyel kontaminasyon mutlaka engellenmelidir (161).

Debridman, bakteri kolonizasyon yoğunluğunu azaltarak dokuları iyileşme için hazır hale getirir. Yeterli bir debridman yapılamazsa, yara her zaman toksik streslere açık olur ve besin ve oksijen gibi ihtiyaçlar için bakteriler ile mücadele etmek zorunda kalır (93, 162). Debridman, klasik olarak cerrahi bir işlem olarak adlandırılır. Enzimatik, mekanik (küretaj) ya da biyolojik ajanlar yoluyla debridman yapılabilir ve bu tekniklerin herhangi birinin diğerine üstünlüğü tam olarak kanıtlanmamıştır. Cerrahi debridman özellikle diabet, venöz ve bası ülserlerinde hızlı ve etkilidir. Enzimatik ya da proteolitik ajanlar, bakterilerin salgıladığı yabancı eskar veya biyofilm tabakayı henüz oluşmadan, eksuda olmuş komponentlerin çapraz bağlanmasına engel olarak etki gösterirler. Bazı pansuman malzemeleri (çoğu hidrokolloid pansuman malzemeleri), kabuk dokusundaki dehidrate olmuş dokunun rehidrasyonunu sağlayarak yumuşatırlar ve daha sonra da bu yumuşamış dokular lökositler tarafından fagosite edilirler (162). Debridmana sağlıklı granülasyon dokusu elde edilinceye kadar devam edilir (161).

### **2.7.2. Hiperbarik Oksijen**

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisiyle birlikte (2-3 atmosfer basıncı altında verilen %100 oksijen) plazmadaki oksijen saturasyonu %0.3 ile %7 arasında artış göstermektedir. Oksijendeki bu artış oksijenin interstisyel difüzyon kabiliyetinin 4 ile 5 kat kadar artmasını sağlar (163). Hiperoksi plazmada yüksek miktarda oksijen

çözünmesine ve dokularda oksijen difüzyon mesafesinin etkin bir şekilde artmasına neden olur. Diabette kapiller bazal membran anormallikleri nedeni ile doku oksijenasyonu bozulmuştur. Artan difüzyon mesafesi sayesinde iskemik yara dokusunda tekrar oksijen seviyesi yükseltilebilir (164). HBO tedavisi yarada fibroblastik aktiviteyi uyararak, dokulara sağlamlık ve esneklik veren kollajen, elastin, proteoglikan sentezini artırır, yeni oluşan dokuların beslenmesini sağlamak için anjiogenezisi uyarır. Yaranın normal görünümüne uygun, komplikasyonsuz bir şekilde kapanmasını sağlar (165).

### 2.7.3. Antimikrobiyal Ajanlar:

Antimikrobiyal ajanlar; dezenfektanlar, antiseptikler ve antibiyotikler olarak 3 gruba ayrılırlar (166).

*Dezenfektanlar*, mikroorganizmaları öldürerek etki ederler. İnsan dokusuna zararlı etkileri mevcut olduğundan yaralarda kullanılmazlar (166).

*Topikal Antiseptikler*, mikrobik ajanlara mekanik ya da kimyasal mekanizmalarla etki ederler. Mikroorganizmaların çoğalmalarını inhibe ederler. Antibiyotiklerden daha geniş etki spektrumuna sahiptirler. Bakteri, fungus, virus, protozoa ve prionlara karşı etkili olabilmektedirler. Yapılan in vitro çalışmalarda bu ajanların fibroblast, lökosit ve keratinositlere karşı sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiş, fakat invivo çalışmalarda bu etkiler ispatlanamamıştır. Bu etkiler fibroblast, granülosit, monosit, keratinosit ve kültürlerinde gözlenmesine rağmen klinik kanıt yoktur (28).

Günümüzde kullanılan antiseptik solüsyonları arasında; povidone-iodine, klorheksidin (biguanid), alkol, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve sodyum hipoklorid bulunmaktadır (166-170).

- **Povidone İodine**

Antibakteriyal moleküler iodine ve polivinil/pyrolidon kombinasyonundan oluşan Povidone-iodine (PVI)'in solüsyon, krem, yağ ve sabun formları mevcuttur. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında kronik yaralar için uygun olmadığı söylenmiştir ancak yapılan insan deneylerinde yara enfeksiyonunu azalttığı görülmüştür. Yanıklarda kullanımında konsantrasyon bağımlı sitotoksite gözlenmiştir, fakat kronik yara iyileşmesinde spesifik bağımsız yan etkiler gözlenmemiştir.

PVI, prooksidan etkilerle yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Yara iyileşmesinin anjiogenez aşamasında da etki gösterir ve silver sülfadiazin ve klorheksidinden daha az toksiktir. Aktive monosit, makrofaj ve T lenfositlerini etkilemektedir ve fazla proteaz düzeyini azaltmaktadır. Epitelizasyonu inhibe etmemekte ve granülasyon dokusu oluşumunun gecikmesine yol açmamaktadır (169).

Yara tedavisinde kullanılan en efektif ansiteptik solusyonları topikal iodine formlarıdır. En basit formu Lugol solusyonudur. Preoperatif deri hazırlanması için %2'lik iodine konsantrasyonu kullanılmaktadır. Iodofor, en yaygın olarak kullanılan topikal iodinedir.

Kadeksomer nişastalarının sferik hidrofilik başlarından oluşan ve iodine içeren kadeksomer iodine, yüksek düzeyde absorbandır ve yüzeysel yaralarda antimikrobiyal iodine yavaşça salınır. Dekubit yaralarında kullanılmaktadır. Yüksek absorpsiyon özelliği ile inhibitör sitokin ve matriks metalloproteinazları temizlemektedir. Venöz ülserlerinde de kullanımı mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında yara bölgesinde MRSA düzeyini azalttığı gözlenmiştir. PVI'ya benzer ve kültür çalışmalarında nontoksik olduğu ve epidermal rejenerasyonu ve iyileşmeyi stimüle ettiği gözlenmiştir (167).

- **Biguanidler**

Klorheksidin, katyonik (pozitif yüklü), bis-biguanide biyosit olup, bakteri hücre duvarı gibi negatif yüklü yüzeylere bağlanır ve birçok mikroorganizmaya karşı etkilidir (171). Klorheksidin aerop ve anaeroplara da dahil olmak üzere gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mantarlara, dermofitlere ve bazı lipofilik virüslere karşı etkili geniş antimikrobiyal etkinliğe sahiptir (172). Ancak bakteri sporları ve mikobakterilere karşı etkinliği sınırlıdır (173, 174).

Poliheksanid, bir diğer biguanid türevi antiseptiktir ve hidrojel preperasyonu metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus*'a etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda 2. derecede yanıklara povidone iodine ve silver nitrat kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkisini reepitelizasyon sürecini inhibe etmeden gerçekleştirmektedir (170).

- **Alkol**

Etil alkol (etanol), isopropil alkol (isopropanol) ve n-propanol gibi alkol bileşenleri yüzey dezenfeksiyonunu sağlamakta ve deri antiseptiği olarak

kullanılmaktadırlar. Bu alkol bileşenleri gram (+) ve gram (-) bakterisidal aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda Mycobacterium Tuberculosis ve mantarlara da etkilidir. Sporisidal aktivitesi yoktur ve birçok virüse karşı da etkili değildir. %60-70 konsantrasyonlarında antimikrobal aktivitesi vardır. Membran hasarı ve hızlı protein denatürasyonu ile aktivitesini göstermektedir (168).

- **Hidrojen Peroksit**

Dezenfeksiyon, sterilizasyon ve antiseptik amaçlı %3 ve %90'luk konsantrasyonlarda kullanımları mevcuttur. Kimyasal debridman ajanı olarak nekrotik dokuların temizlenmesinde kullanılmaktadır (168).

- **Sodyum Hipoklorid**

Hipokloritler, klorlu dezenfektanların en eski, en çok kullanılan, ucuz, kolay bulunan ve hızlı etki gösteren şekilleridir. Sıvı (örn: sodyum hipoklorit) veya katı (örn: kalsiyum hipoklorit, sodyum dikloroizosiyanürat) halde bulunurlar. Tahriş edici özelliktedirler ve kuvvetli asitlerle karıştırılırsa klor gazı çıkışına neden olurlar (175). Klor bileşikleri yüksek konsantrasyonlarda sporisidal etkiye sahip olabilir. Sodyum hipoklorit (NaOCl), en yaygın kullanılan klor içeren dezenfektandır. Çamaşır suyu %5,25 oranında sodyum hipoklorit içerir ve içinde 50,000 ppm serbest klor bulunur. Dezenfektanın biosidal aktivitesi, solüsyonun içerdiği serbest klor miktarı ile ölçülür. Temiz yüzeyler için 1000 ppm aktif klor yeterlidir. Düşük konsantrasyonlar (2-500 ppm) vejetatif bakterilere, funguslara ve çoğu virüse karşı etkilidir. Ancak sporisidal aktivite 2500 ppm civarında sağlanabilir. Bu konsantrasyon oldukça koroziv etkilidir ve sınırlı kullanılmalıdır. Yüksek konsantrasyonlar, mukoz membranlarda, gözlerde ve ciltte irritasyona neden olur (175, 176).

### ***Antibiyotikler***

Yara bakımında yaygın olarak kullanılan topikal antibiyotikler dokunun enfeksiyon ve enflamasyonuna bağlı biyolojik harabiyetini önlerler (161). Kronik yaralar için profilaktik ya da rutin antibiyotik kullanımının klinik enfeksiyonu azalttığına dair kanıtlar mevcut değildir. Bununla birlikte kullanılan topikal antibiyotikler kritik kolonize yaralarda bakteri sayısını azaltmaktadır (32). Topikal antibiyotiklerin kullanımının birçok avantajı vardır. Bunlar; uygulama bölgesinde aktif maddenin yüksek konsantrasyonda bulunması ve etkinlik göstermesi, sistemik yan

etkilerinin olmaması ve çoğu kez antibiyograma gerek duyulmamasıdır. Dezavantajları ise direnç gelişimi, duyarlanma ve kontakt dermatit gelişimi, doku penetrasyonunun sınırlı olması ve yara iyileşmesinde gecikmedir. Topikal antibiyotiklerde en sık kontakt alerjiye sebep olan antibiyotik Neomisin'dir. Basitrasin ise alerjik yan etkisi az olan ve yara iyileşmesi üzerine inhibitör etkisi olmayan bir topikal antibiyotiktir (161).

#### **2.7.4 Büyüme Faktörleri**

Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) yara iyileşmesinin tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk büyüme faktörüdür. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Endikasyonları arasında olmamasına rağmen yaşlı hastalarda ve radyasyon yaraları gibi çeşitli yara tiplerinde de geniş çapta kullanılmaktadır. Yara tabanında bol miktarda proteazın bulunduğu enfekte yaralarda peptit hızla yıkılacağından bu büyüme faktörünün yara tabanının temiz olduğu durumlarda etkili olduğu gözlenmektedir. VEGF gibi büyüme faktörleri şimdilik klinik çalışmalarda denenmektedir (122).

GM-CSF, yara iyileşmesinde rol oynayan, fibroblast, lenfosit, keratinosit ve endotel hücreler tarafından üretilen, yara iyileşmesi için gerekli olan nötrofil ve makrofajların aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağlayan bir sitokindir. Ayrıca granülasyon dokusunun oluşmasını sağlayan fibroblast, endotel hücresi ve keratinositlerin de çoğalmasını uyarır. Yara iyileşmesinin farklı basamaklarında etkili olabilmesi nedeniyle son yıllarda yara tedavisinde önemi artmıştır. GM-CSF'ün, diyabetik ülser, bası ülseri, kronik venöz ülser, kemoterapi ilaçlarının ekstrevasiyonuna bağlı ülser, Behçet hastalığının genital ülserleri gibi çeşitli ülserlerde lokal uygulandığında yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (1, 177).

Yara iyileşme sürecini kısaltma ve ideal skar oluşumunu sağlamada temel yaklaşım, bu süreçte rol oynayan başta inflamatuvar hücreler, trombositler ve mediyatörler olmak üzere, kollajen sentezini, anjiogenezi ve hücre dışı matriks gibi etmenleri etkilemektir (178, 179). Bu amaçla uzun yıllardır yara tedavisinde bitkisel ilaçların kırsal bölgelerde sağlık hizmetine önemli katkıları mevcuttur (12).

## 2.8. *Origanum Sipyleum* L.

Dünyada 41 türüyle temsil edilen *Origanum* cinsi, Türkiye florasında ise 23 tür ve 5 türaltı takson ile temsil edilmektedir ve bunlardan 15 tür Türkiye için endemiktir. Türkiye birçok bitki türünde olduğu gibi *Origanum L.* cinsine ait çok sayıda türün dünyadaki en önemli gen merkezi konumundadır (180).

*Origanum Sipyleum L.* boyu 80 cm'ye kadar uzayabilen yarı çalı (sadece alt tarafları odunsu) ve çok yıllık bir bitkidir. Bitkinin alt kısımları birbiriyle az çok karışmış sık yumuşak tüylü ya da tüsüzdür. Her gövdede 26 çift dal vardır ve bu dallar yaklaşık 35 cm uzunluktadır. Yaprak kısımları elips, oval veya kalp şeklinde, 3-24 x 3-15 mm, sivri veya sivri yuvarlak arası ve donuk mavimsi yeşil renktedir. Başağa benzeyen küçük çiçekler 7-28 x 5-12 mm'dir. Kaliks (çanak, çiçekteki yeşil örtü) yaklaşık 4 mm ve 2 dudaklıdır. Küçük fındıksı meyve yumurta şeklinde ve kahverengidir. *Origanum Sipyleum L.* Türk florası için endemiktir (181).

*Origanum L.* cinsine ait çok sayıda bitki türü uçucu ve aromatik yağlar ve benzeri sekonder metabolitler nedeniyle çeşitli alanlarda ekonomik öneme sahip bitkilerdir. Ayrıca, solunum sistemi uyarıcısı, yara ve gastrik ülser tedavisi, karın ağrısı, soğuk algınlığı, antiromatizmal etki, baş ağrısı, kanser ve tümör tedavisi gibi birçok tıbbi özellikleri nedeni ile üzerinde çok çalışılmış bitkilerdir (182, 183). Aynı zamanda *Origanum L.* cinsine ait bitki türlerinin etnobotanik açıdan halk tıbbında da yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (184).

Düz kaslar üzerine gevşetici etkisi olduğu bilinen karvakrol etken maddesi *Origanum* türlerinde yüksek oranda (%74-80) bulunmaktadır. Terapötik indeksinin de oldukça geniş olması nedeniyle midevi, ağrı kesici ve sakinleştirici olarak da tedavide kullanılabileceği rapor edilmiştir (185). Yüksek oranda karvakrol, timol ve p-simen içerdiği saptanmış olan *Origanum Sipyleum L.*'nin, mide ağrısı ve öksürük tedavisinde sıkça kullanıldığı bilinmektedir (186).



**Şekil 2.5.** Origanum Sipyleum L. bitkisinin genel görünümü



**Şekil 2.4.** Origanum Sipyleum L. bitkisinin çiçek yapısı

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenen bu çalışma deneysel kısım ve histolojik değerlendirme olarak iki bölüm altında gerçekleştirildi. Deneysel kısmı; Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi ise Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce 20.06.2018 tarih ve 146 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alındı ve çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergelerinin 13. maddesinde belirtilen "Etik kurallara uygunluk esası" kararına uyuldu.

Bu çalışma için kullanılacak olan ratlar, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Çalışma, veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen ağırlıkları yaklaşık 230-250 gram arasında olan, 16-18 haftalık yetişkin 54 adet erkek Wistar albino rat üzerinde yapıldı. Denekler, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusu sağlanacak şekilde tutularak, serbest diyet ve içme suyu ile beslenmeleri sağlandı. Oda ısısı  $22 \pm 2$  °C'de sabit tutuldu. Buldukları odanın nispi nem oranı %30-45 arasında tutularak, odanın havalandırılması filtre edilerek, kontaminasyon riski önlenildi. Ratlar kafeslerde tek olarak ve altlarında talaş olacak şekilde barındırıldı.

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Ratlar rastgele seçilerek kontrol grubu (K), %10'luk *Origanum Sipyleum L.* grubu (O) ve %5 Povidone iodine grubu (P) olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Daha sonra her grup kendi içerisinde 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye edilecek şekilde 3 alt gruba ayrıldı. (Bkz. Tablo 3.1). Bu gruplardaki deney hayvanlarının sırtlarında yaklaşık 200 mm<sup>2</sup> boyutunda tam kat cilt defekti oluşturuldu. Kontrol grubuna defekt açıldıktan sonra herhangi bir işlem yapılmazken, deney gruplarından birisine defekt açıldıktan sonra %5'lik povidone iodine diğer deney grubuna ise %10'luk *Origanum Sipyleum L.*'nin etanolik ekstresi deney süresi boyunca günde bir kez olmak üzere her gün topikal olarak uygulandı.



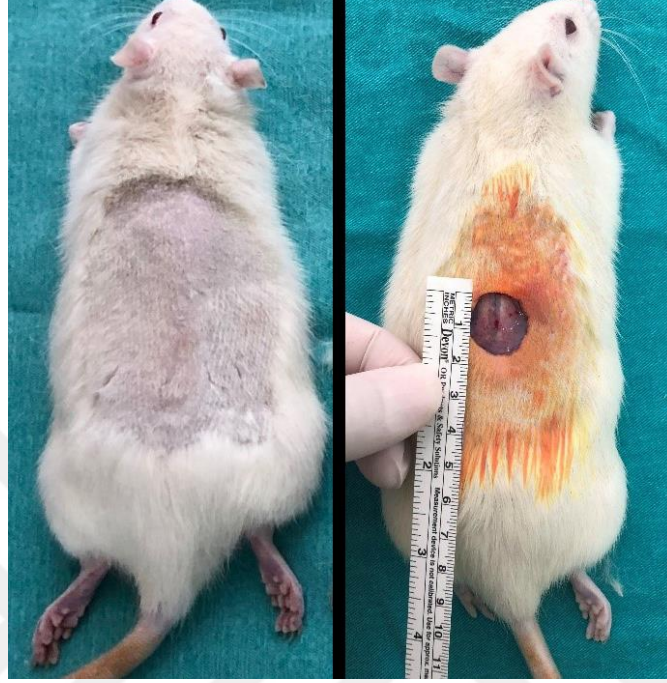
**Tablo 3.1.** Deney Grupları ve Denek Sayıları

GRUPLAR			n
1	Kontrol (K) n=18	7. günde sakrifiye edilecekler	6
		14. günde sakrifiye edilecekler	6
		21. günde sakrifiye edilecekler	6
2	%10(w/w) <i>Origanum</i> <i>Sipyleum L.</i> Ekstesi (O) n=18	7. günde sakrifiye edilecekler	6
		14. günde sakrifiye edilecekler	6
		21. günde sakrifiye edilecekler	6
3	%5 Povidone iodine (P) n=18	7. günde sakrifiye edilecekler	6
		14. günde sakrifiye edilecekler	6
		21. günde sakrifiye edilecekler	6
Toplam			54

### 3.2. Cerrahi Teknik

Deney hayvanlarının anestezisi intramusküler enjeksiyon yöntemi ile 3 mg/kg Xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 90 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı, Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak sağlandı. Yeterli bir anestezi derinliği için göz kapağı refleksinin kaybolması beklenildi ve ratların sırt bölgesindeki deri tıraş edildi. Serum ile yıkanarak bu alandaki kıllar uzaklaştırıldı. Betadine kullanılarak sırt çevresi boyandı. Steril örtüler kullanılarak işlem yapılacak alan operasyona hazır hale getirildi. Kullanılacak olan el aletleri dahil olmak üzere bütün malzemeler otoklavda sterilize edildi. Operasyonda asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek steril olarak çalışıldı.

Ratların sırtında yaklaşık 200 mm<sup>2</sup> lik yaralar oluşturabilmek için 16 mm çapında daireler çizildi. Daha sonra bistüri yardımıyla ratların sırt epitelinde tam kat yumuşak doku defekti oluşturuldu.



**Şekil 3.1.** Deney hayvanlarında defekt oluşturulacak bölgenin tıraşlanması ve defektin oluşturulması

### 3.3. *Origanum Siphyleum L.*'nin Etanolik Ekstresinin Hazırlanması

*Origanum Siphyleum L.* bitkisi 2018 yılı Ekim ayında, çiçekli olarak, Manisa-Spil dağı'ndan (700m) toplanmıştır.

Araziden toplanan bitkilerin yaprakları önce çeşme suyu, ardından distile su ile yıkanır. Laboratuvar ortamında 2 hafta boyunca kurutulan örnekler öğütülür. 10 g toz *Origanum Siphyleum L.* saf etanol 100 ml'ye tamamlandı. İyiçe vortekslendikten sonra 45°C'de 150 rpm'de sürekli çalkalanarak 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 4000 rpm'de 10 dk santrifüjlendi. Süpernatantlar süzgeç kağıdından süzüldü ve ardından 0,22 µm'lik filtrelerden geçirildi. Daha sonra kullanılmak üzere alikotlanıp -20°C'de, karanlıkta saklandı.

### 3.4. Ratların Bakımı ve Deneyin Sonlandırılması

Ratlara post-op dönemde 3 gün boyunca 50 mg/kg IM Seftriakson (Cephaxon-toprak) verildi ayrıca çalışmayı bozacağı düşünüldüğü için analjezik olarak antienflamatuar ilaç verilmedi. Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde hazırlanan %10'luk *Origanum Sipyleum L.* ekstresi günde 1 kez olmak üzere sakrifikasyona kadar her gün pamuk pelet yardımıyla yara bölgesine uygulandı. Ekstrenin etkisini belirlenmesi için kontrol ve ekstre uygulanan modelleri %5 Povidone iodine uygulanan ratlarla karşılaştırıldı. Her hayvanın yara bölgesinin boyutu günlük olarak ölçüldü. Deney hayvanları işlem sonrası çalışmanın 7. 14. ve 21. günlerinde ilgili günde her gruptan 6'şar hayvan IP yolla 200 mg/kg Pantotal verilerek sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası ratların sırtlarında oluşturulan defektlerden diseksiyonla yumuşak doku örnekleri çıkarıldı. Çıkarılan örnekler, histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme için %10'luk formolün içine konularak saklandı.

### 3.5. Değerlendirme Yöntemleri

#### 3.5.1. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme

##### *Kullanılan Cihazlar*

- Doku Takip Cihazı (Leica, Germany)



**Şekil 3.2.** Leica doku takip cihazı

- Gömme fırını (MKN Taab, UK)
- Ben Mari (Leica, Germany)
- Mikrotom (Leica, Germany)



**Şekil 3.3.** Leica mikrotom

- pH Metre (Metle Toledo MP 2200, UK)
- Manyetik Karıştırıcı (BIBBY Stuart, UK)
- Floresan mikroskop (Olympus BX51, Japan)



**Şekil 3.4.** Olympus BX51 floresan mikroskop

- Hassas Tartı (Denver InstrumentCompany, USA)
- Mikrodalga Fırın (Arçelik MD 554 İntellwave, Türkiye)
- Mikropipetler -10 $\mu$ l, 20 $\mu$ l, 200 $\mu$ l ve 1000 $\mu$ l- (Gilson, USA)

### ***Doku Preparasyonu***

Ötenazi sonrasında alınan deri dokuları %10'luk tamponlanmış nötralformalin ile 72-96 saat süre ile fikse edildikten sonra dehidrasyon ve şeffaflandırma basamaklarını takiben parafinde bloklandı.

### ***Işık Mikroskopi***

Işık mikroskopik incelemeler için parafine gömülen örneklerden Leicamikrotom ile alınan 3 µm kalınlığında seri kesitlere genel morfolojiyi göstermek amacıyla hematoxilen-eozin (Biostain, Manchester), granülasyon ve skar doku oluşumlarının belirlenmesi için Massontrikrom (BioOptica, Milano) boyama yöntemleri uygulandı. Olympus BX51 (Tokyo, Japan) mikroskobu ile uygun görüntüler alındı.

Ratlardan elde edilen örneklerde tüm yara alanı değerlendirildi. Değerlendirme kriterleri üretilen kollajen miktarı inflamatuvar hücre varlığı ve granülasyon dokusu olup bunlar subjektif olarak 1: yok, 2: hafif, 3: orta, 4: fazla, ve 5: çok fazla olarak beş kategoride değerlendirildi.

### ***İmmünohistokimya***

Deri dokusunda VEGF, PDGF-A ve bFGF/FGF2'nin belirlenmesi için immünohistokimyasal boyama yapıldı. Parafin bloklardan alınan kesitler poly-L-lysine kaplı adhezivli lamalar (isotherm marka) üzerine alındı. Bir gece 56 °C'lik etüvde tutularak parafini giderildi. Kesitler aşağıdaki serilerden geçirilerek saf suya indirildi.

- %100 Alkol... 5 dk
- %96 Alkol... 5 dk
- %96 Alkol... 5 dk
- %70 Alkol... 5 dk
- %70 Alkol... 5 dk
- Distile su... 5 dk

- Endojenperoksidazı maskelemek için kesitler oda ısısında H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de (hidrojen peroksit) 10 dakika bekletildi.
- 2 defa PBS ile yıkandı.
- Antijenin geri dönüşümünü sağlamak için kesitler, içinde sitrat tamponu (pH=8) olan şaleye konarak mikrodalga fırında orta ayarda 10 dakika kaynatıldı.
- Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğumaya bırakıldı.
- 2 defa PBS ile yıkandı.
- İmmünohistokimya kabına konulan kesitlere 30 dakika Ultra V Block (Thermo marka UltraVisionLarge Volume DetectionSystem Anti-rabbit, HRP) uygulandı.
- +4'te 1 gece kullanıma hazır olmayan primer antikor (VEGF, PDGF-A ve bFGF/FGF2) %25 oranında sulandırılarak uygulandı.
- 2 kere PBS ile yıkandı.
- 20 dakika StreptavidinPeroxidase (Thermo marka Ultra Vision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulandı.
- 2 kere PBS ile yıkandı.
- 20 dakika kromojen (Thermo marka AEC Substrat System) dokulara uygulandı (20 ml AEC kromojen +1 ml AEC substrat iyice karıştırıldı).
- Saf su ile çalkalandı.
- 10 dakika Hematoksilen ile zıt boyama yapıldı.
- Çeşme suyunda yıkandı.
- Preperatlar kurulanıp kapatıcı (Thermo marka Large Volume Vision Mount) ile kapatıldı.
- VEGF, PDGF-A ve bFGF/FGF2 immüno lokalizasyonları skorlama yöntemi ile her grup için ayrı ayrı saptandı.

### 3.5.2. Yara Yüzey Alanının Değerlendirilmesi

Deney süreci boyunca yara yüzey alanındaki değişimi saptayabilmek için 21. günde sakrifiye edilecek olan her gruptan 6'şar deney hayvanı olmak üzere toplam 18 deney hayvanı arasından her gruptan rastgele 3 hayvan olmak üzere toplam 9 hayvan seçilip işaretlendi, işaretli olan hayvanların yara boyutları hergün milimetrik asetat kağıdına 0.3 mm çapında ucu olan kalıcı marker kullanılarak çizildi.

Yara alanının hesaplanmasında Autocad 2018 adlı program kullanıldı. Bu teknik resim ve mimari proje çizimleri için kullanılan, genellikle mimarlık ve mühendislik çizimlerinde kullanılan bir bilgisayar programıdır.

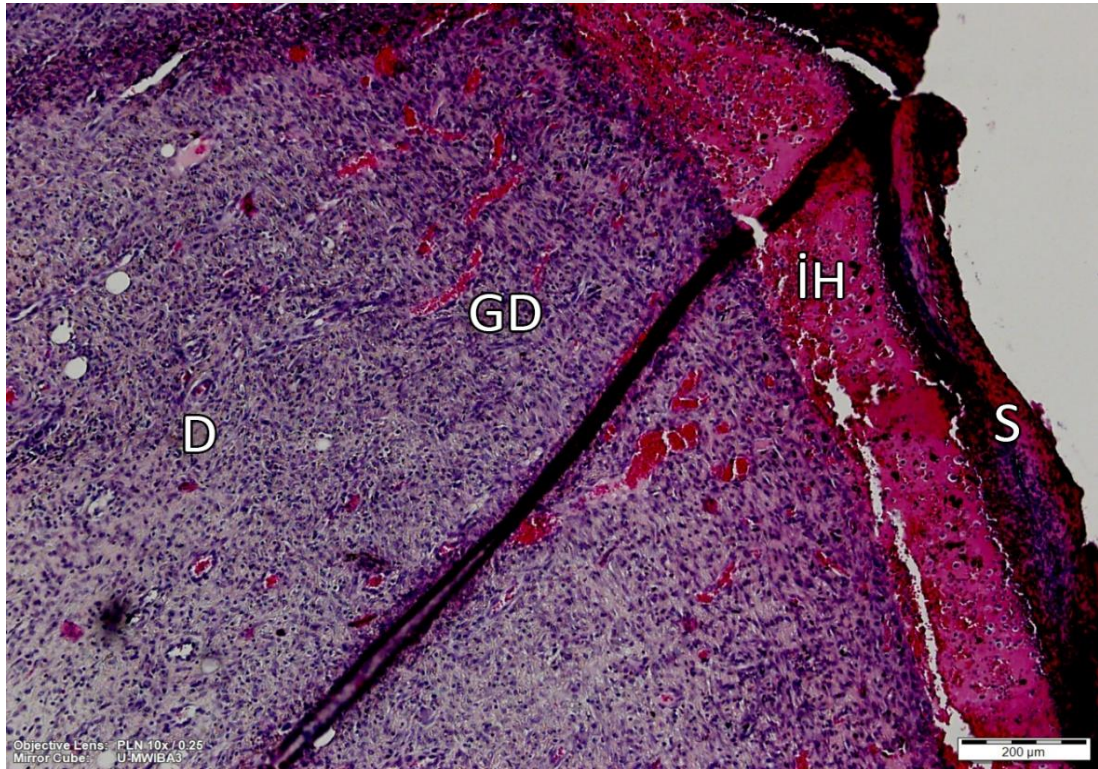
Yaralar üzerinden geçilerek elde edilen çizimler tarayıcı ile taranarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Daha sonra dijital veriler Autocad 2018 programına aktarıldı. Görüntüler çizimlerdeki milimetrik çizgilere dikkat edilerek bire bir boyutta olacak şekilde scale edildi. Daha sonra taranan verilerdeki yara bölgeleri Autocad programında dijital olarak çizilerek yara alanları hesaplandı.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal Bulgular

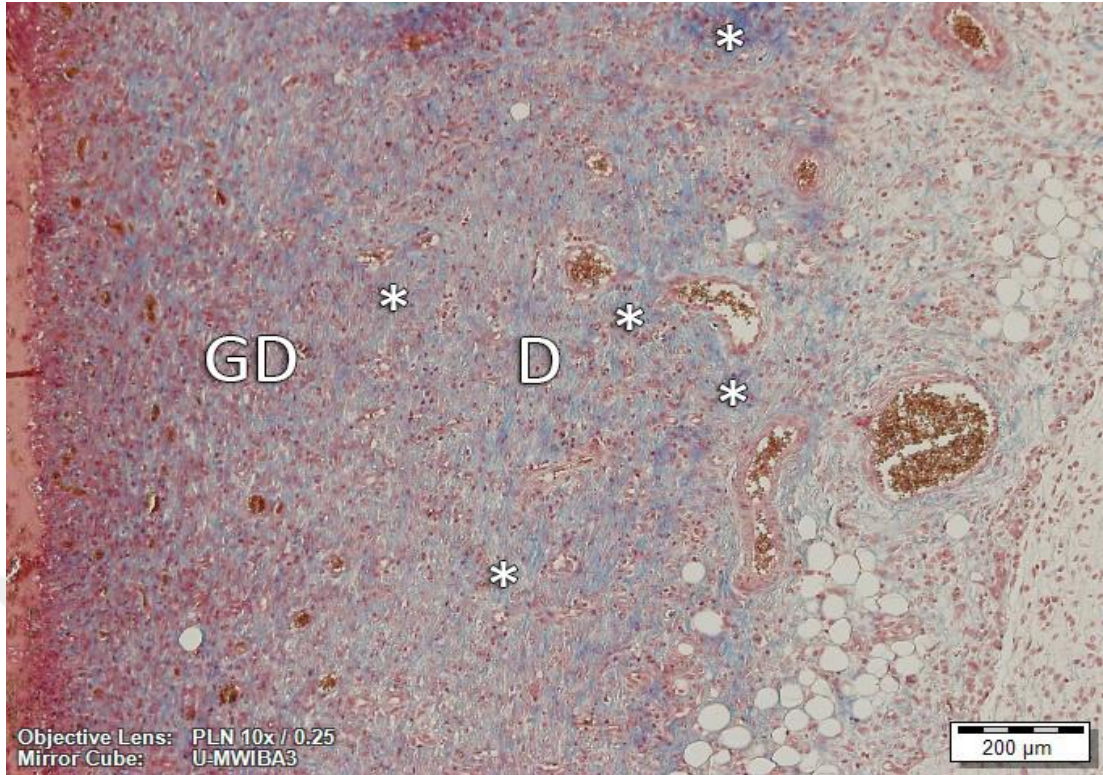
#### 4.1.1. Kontrol Grubu Bulguları

Sekonder yara iyileşme modelinde, kontrol grubunda iyileşmenin 7. gününde hematoksileneozin boyası uygulamalarında yara bölgesinde skab oluşumu ve yoğun inflamatuvar hücreler görülmektedir. İyileşme alanında epidermis ve dermis bölgelerinin yavaş yavaş kaynaşmaya başladığı belirlenmiştir. Kaynaşma bölgesinde dermişte granüler doku oluşumu ve kollajen lifler dikkat çekmektedir. Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF dışında, PDGF ve bFGF’de çok zayıf reaksiyon gözlemlendi (Şekil 4.1-4.5)

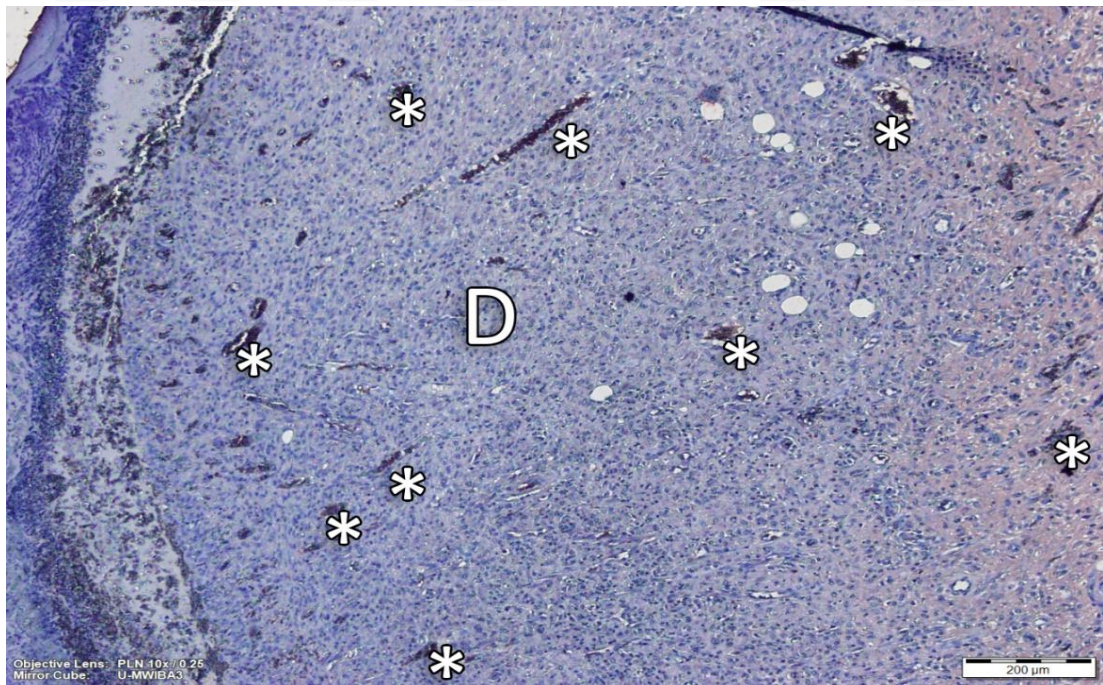


**Şekil 4.1.** Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde skab (S) oluşumu, inflamatuvar hücreler (İH) ve dermis alanı (D), granüler doku (GD) H-E, 10X.

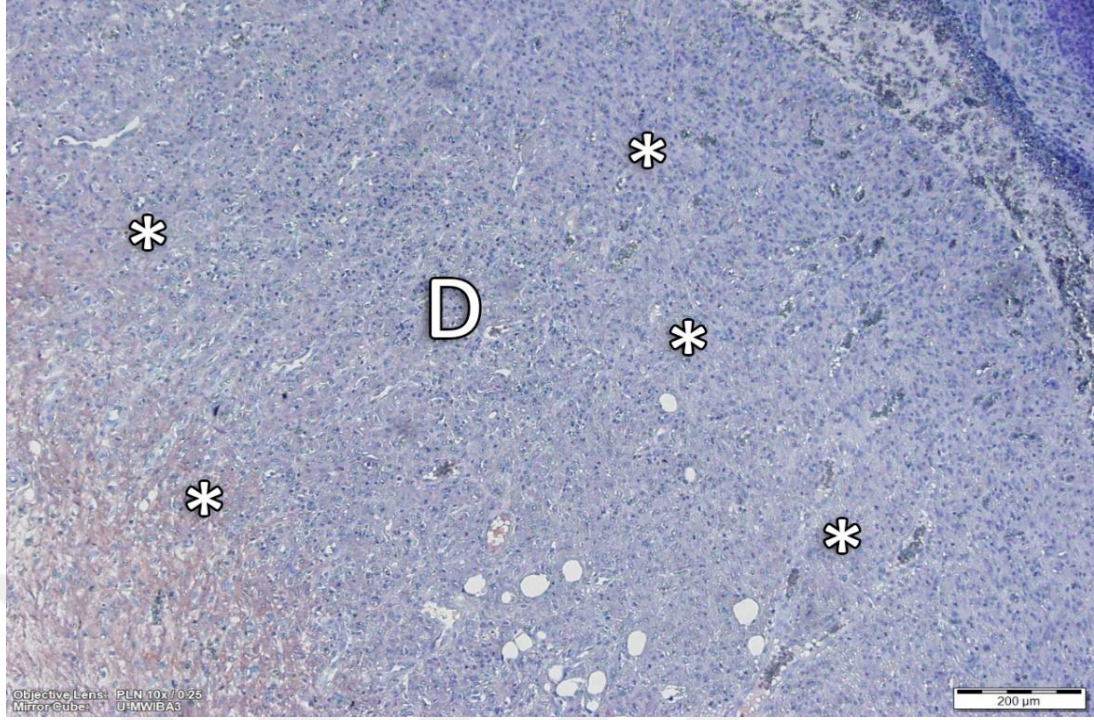




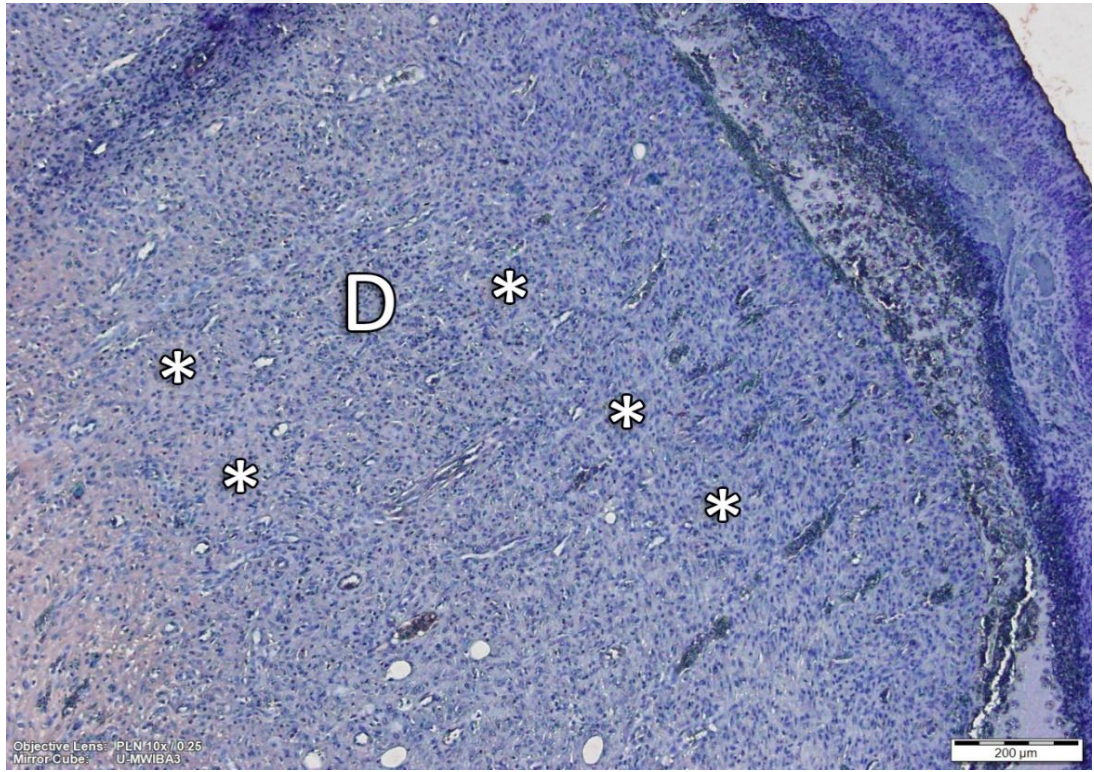
**Şekil 4.2.** Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) kollajen lif ve granülasyon dokusu (GD) oluşumu (\*), MT, 10X.



**Şekil 4.3.** Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

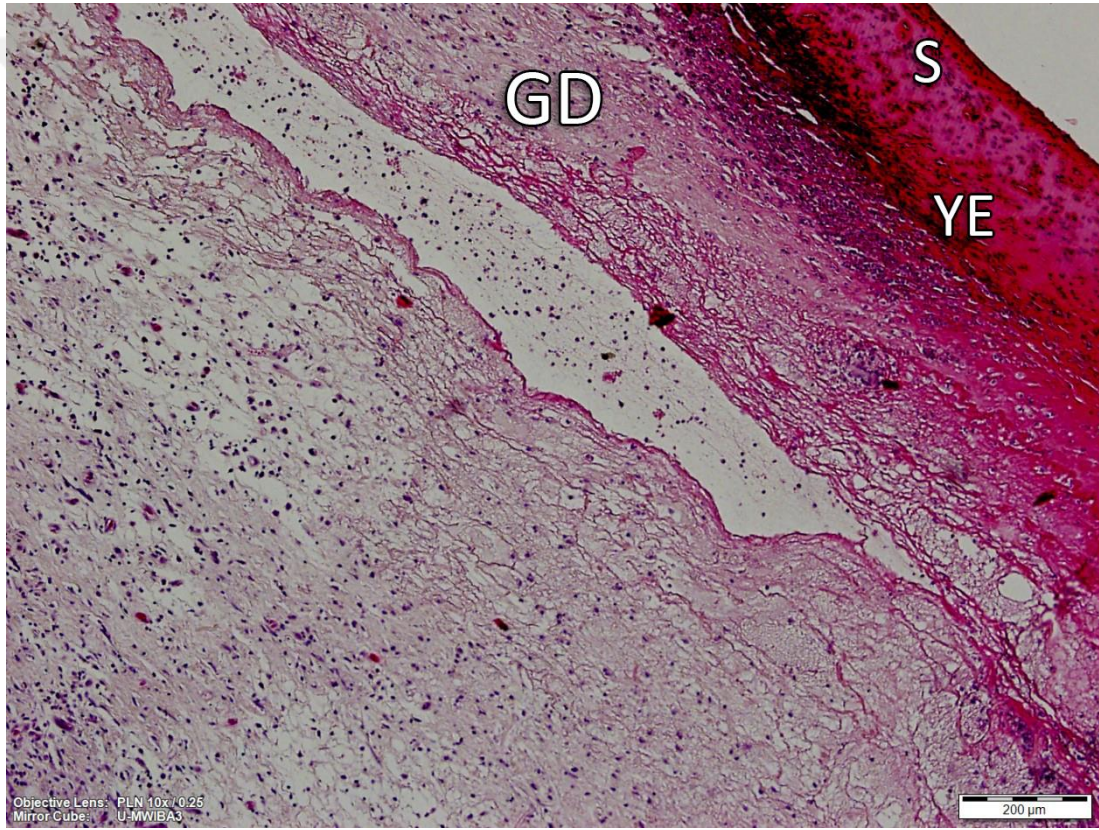


**Şekil 4.4.** Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) zayıf PDGF immüno­lokalizasyonu (\*), 10X.

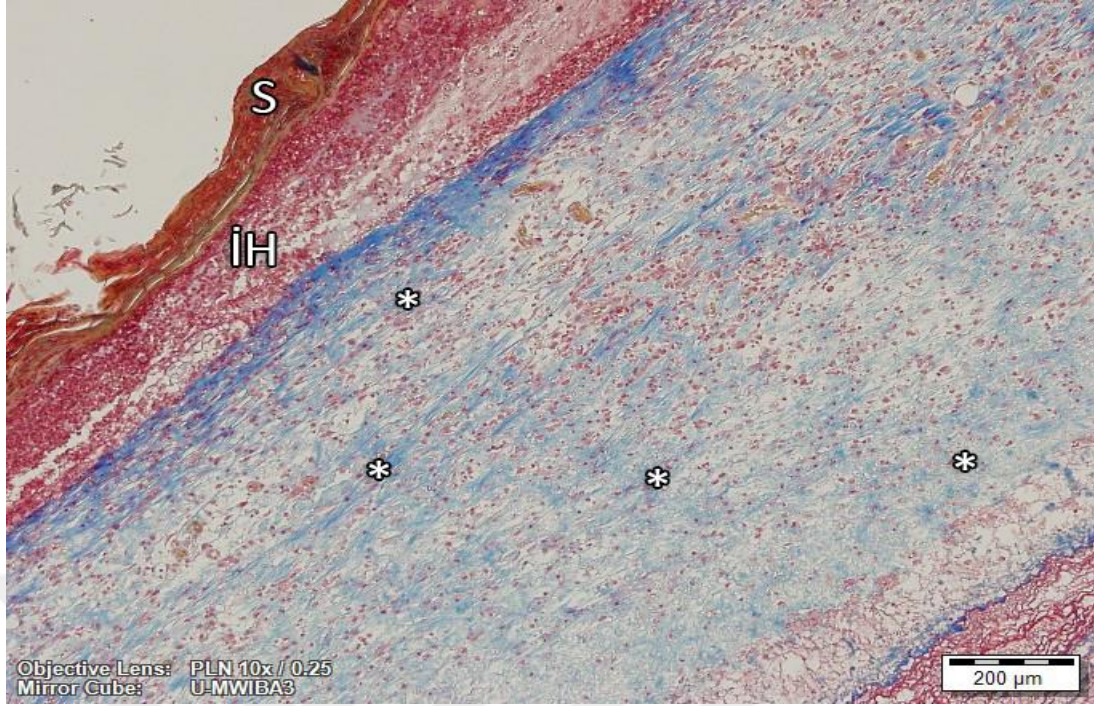


**Şekil 4.5.** Kontrol grubu 7. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) zayıf bFGF immüno­lokalizasyonu (\*), 10X.

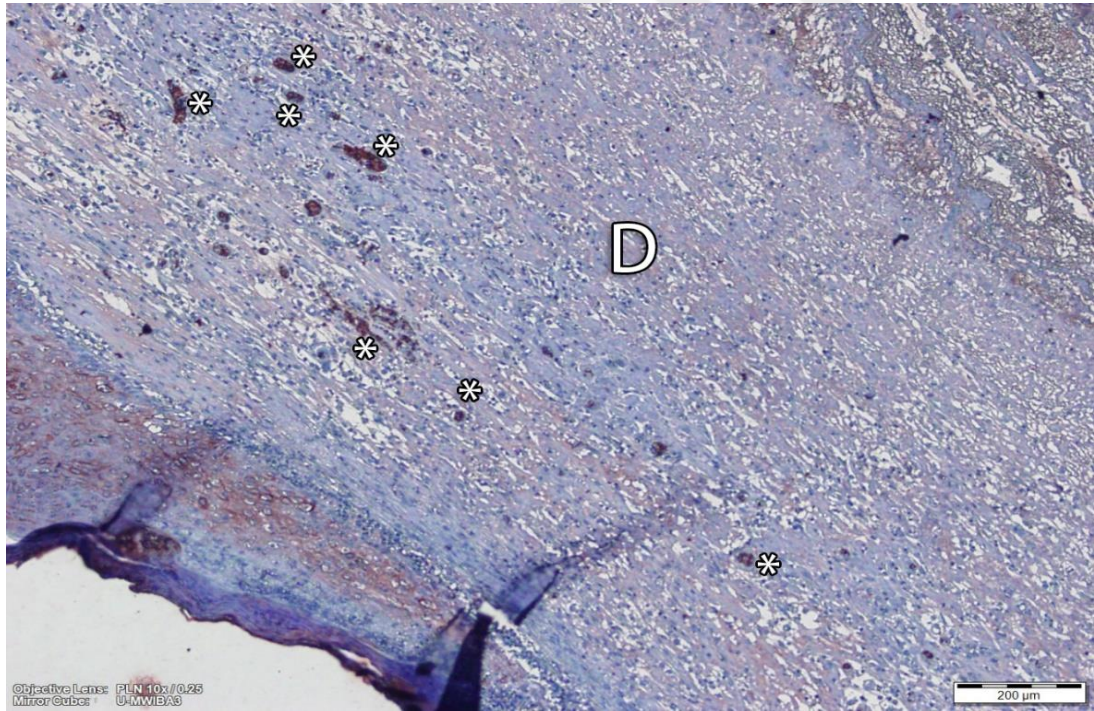
Yara iyileşmesinin 14. gününde skab oluşumu ile birlikte yara kenarlarında bulunan epitel hücrelerinin bazal tabakasından kaynaklanan epitel hücrelerinin çoğalması sonucu yeni epitel oluşumu gözlenmiştir. Skab oluşumu altında yoğun inflamatuvar hücre grubu bulunmaktadır. Granülasyon dokusu 7. güne oranla kollajen lifler açısından oldukça zengindir (Şekil 4.7) epidermis ve dermis alanında yara bölgesinin kaynaştığı tespit edilmiştir (Şekil 4.6, 4.7). Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF, PDGF ve bFGF’de 7. güne oranla daha pozitif reaksiyon gözlendi (Şekil 4.8-4.10).



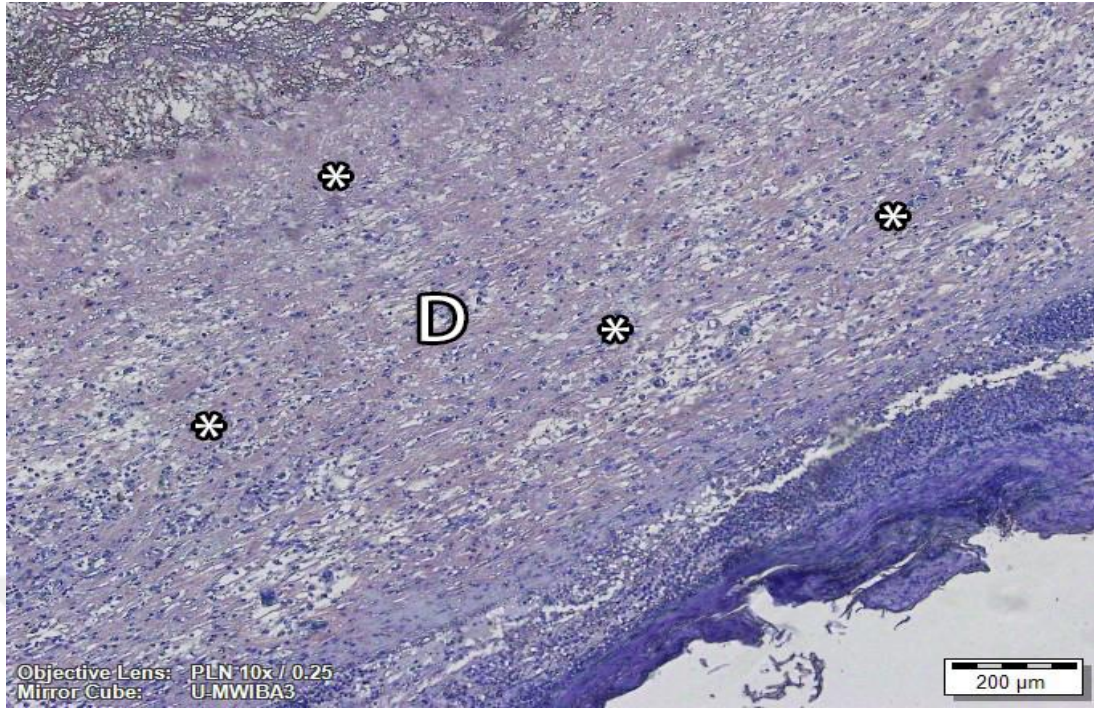
**Şekil 4.6.** Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde skab (S), yeni epitel (YE) oluşumu ve granülasyon dokusu (GD) H-E, 10X.



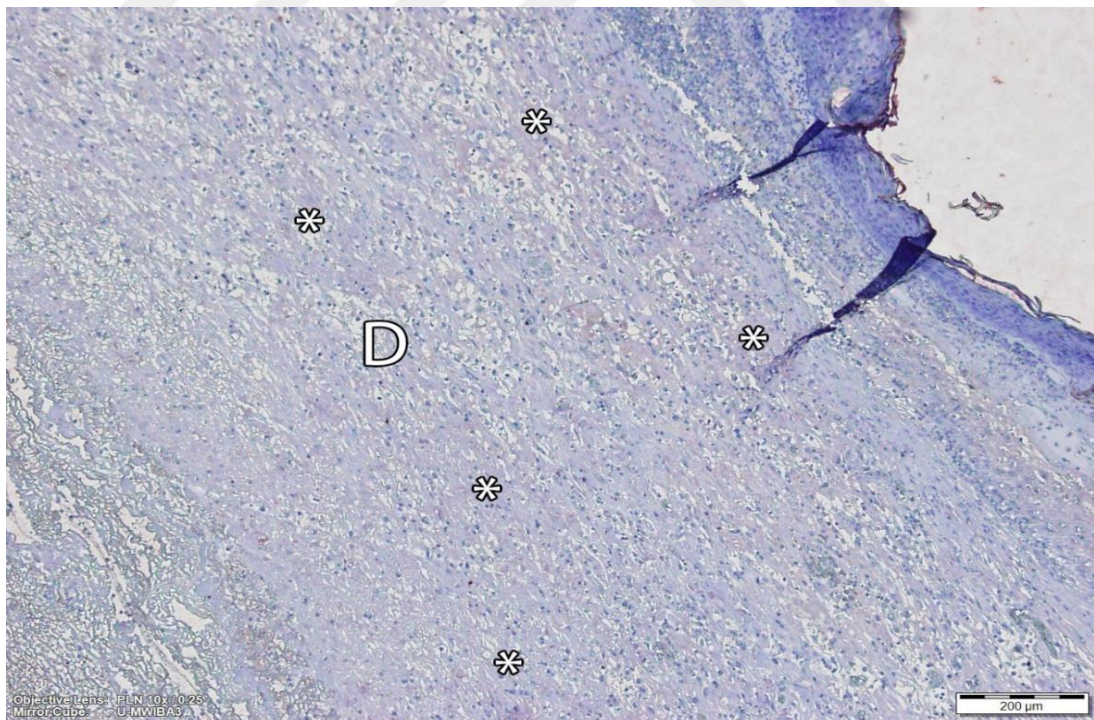
**Şekil 4.7.** Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde skab (S), inflamatuvar hücreler (İH) ve dermis alanında (D) kollajen lif oluşumu (\*), MT, 10X.



**Şekil 4.8.** Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde dermiste (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

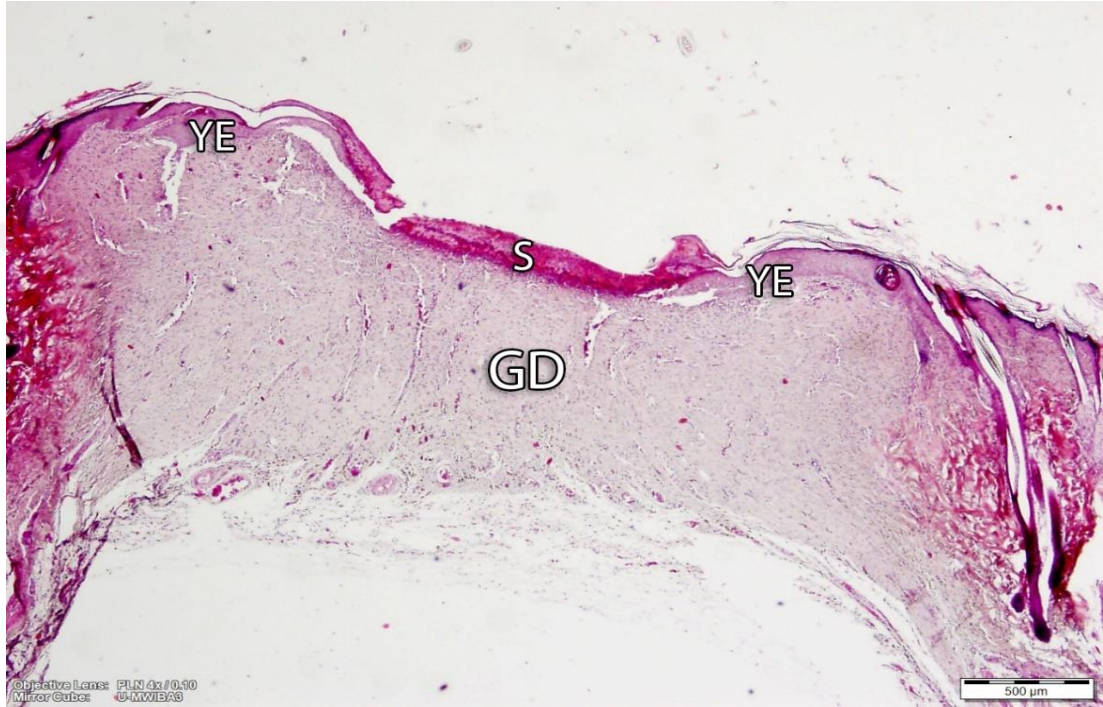


**Şekil 4.9.** Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) PDGF immüno­lokalizasyonu (\*), 10X.

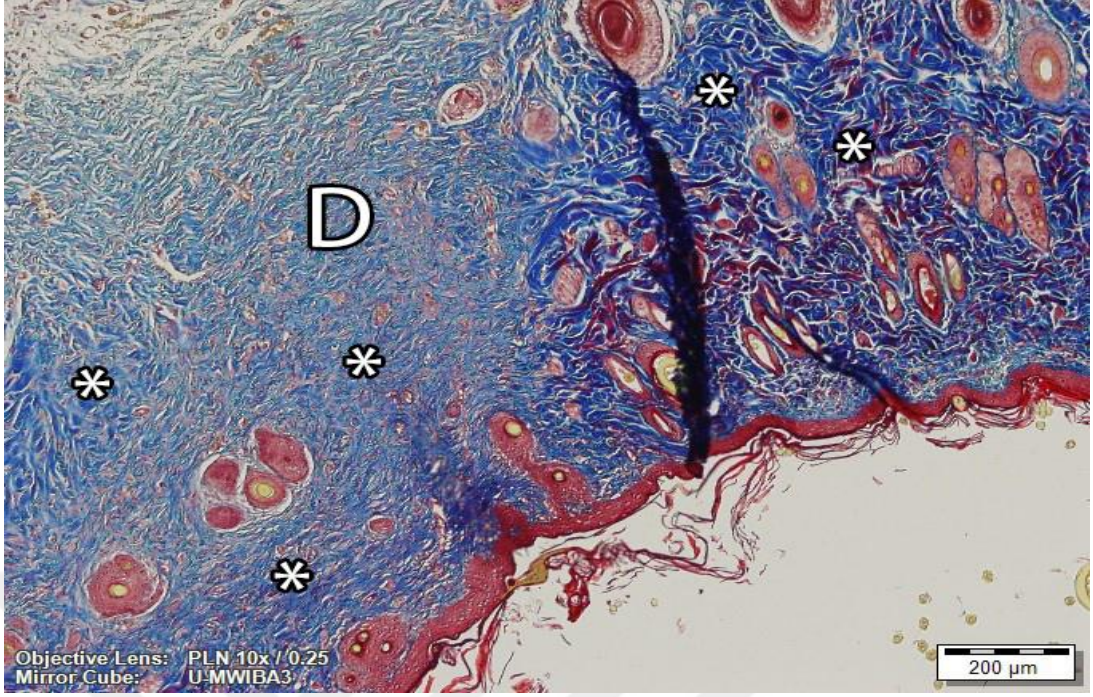


**Şekil 4.10.** Kontrol grubu 14. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) bFGF immüno­lokalizasyonu (\*), 10X.

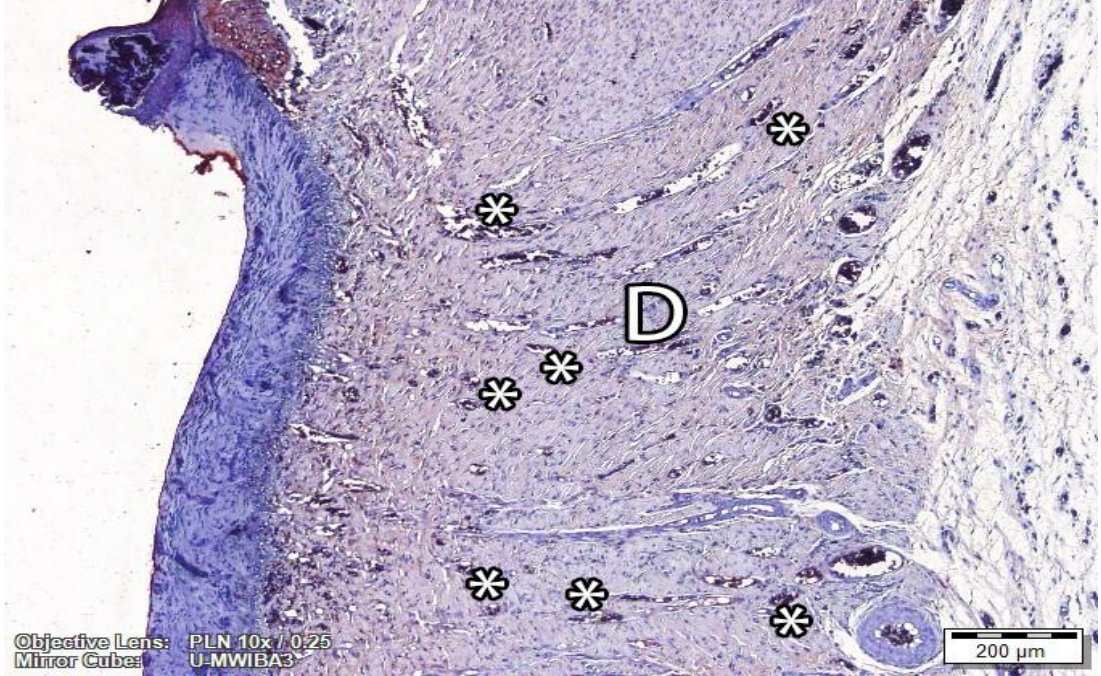
Yara iyileşmesinin 21. gününde skab oluşumu ile birlikte yara kenarlarında bulunan epitel hücrelerinin bazal tabakasından kaynaklanan epitel hücrelerinin çoğalması sonucu epitel oluşumu gözlenmiştir (Şekil 4.11). Granülasyon dokusu 7 ve 14. günlere oranla kollajen lifler açısından oldukça zengindir (Şekil 4.12) Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF, PDGF ve bFGF'nin 7 ve 14. günlere oranla daha pozitif reaksiyon gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 4.13-4.15).



**Şekil 4.11.** Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde skab (S), yeni epitel (YE) oluşumu ve granülasyon dokusu (GD) H-E, 4X.



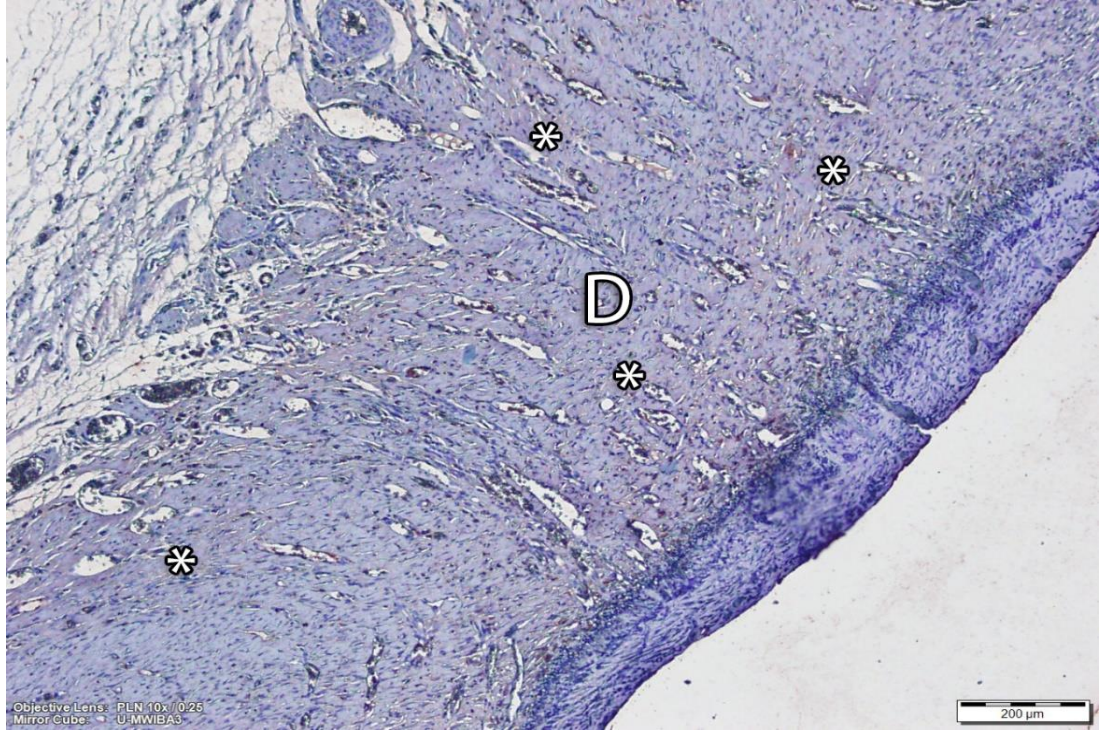
**Şekil 4.12.** Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) yoğun kollajen lif oluşumu (\*), MT, 10X.



**Şekil 4.13.** Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde dermiste (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.



**Şekil 4.14.** Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) PDGF immüno­lokalizasyonu (\*), 10X.

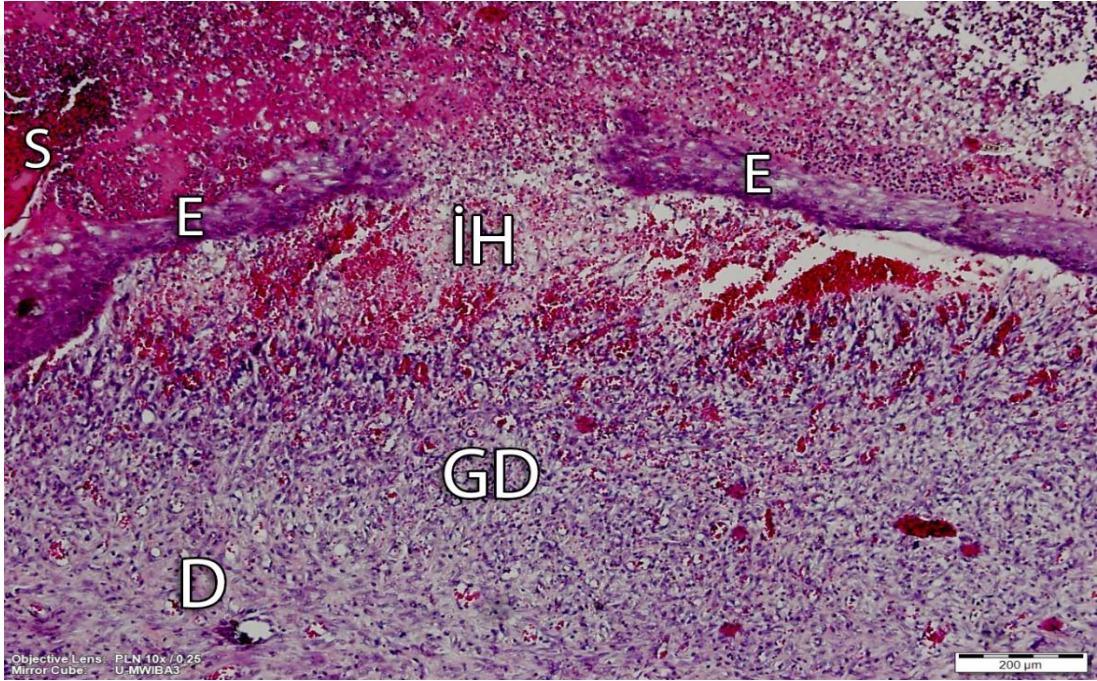


**Şekil 4.15.** Kontrol grubu 21. günde yara bölgesinde dermis alanında (D) bFGF immüno­lokalizasyonu (\*), 10X.

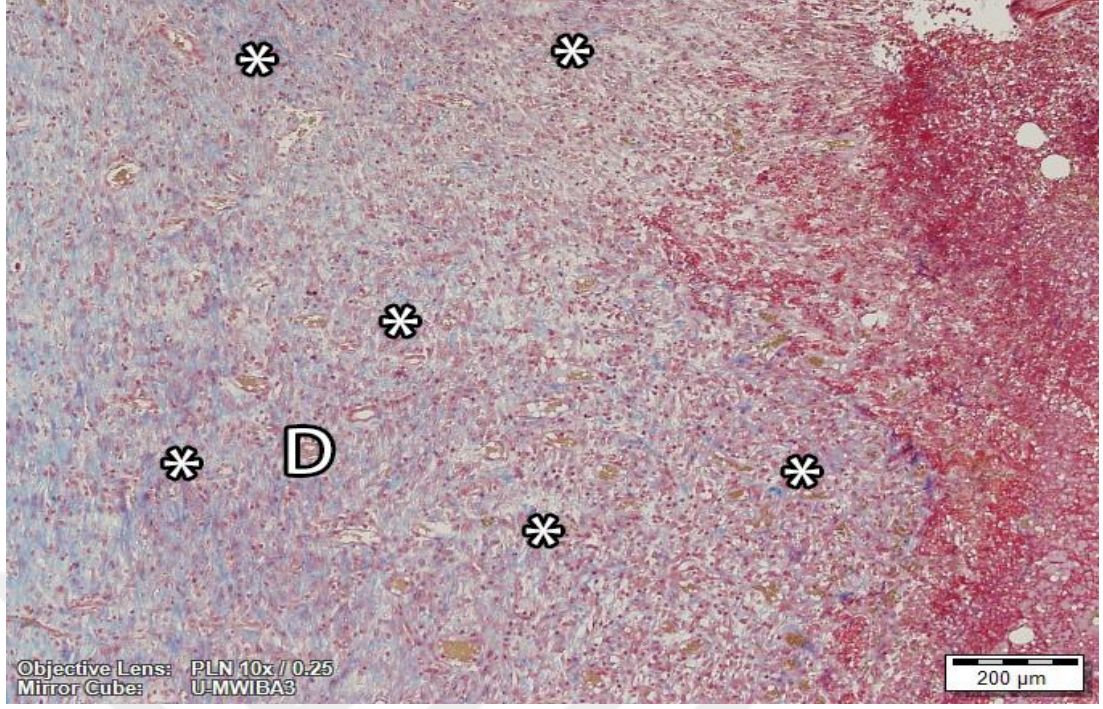


#### 4.1.2. %5 Povidone İodine Grubu Bulguları

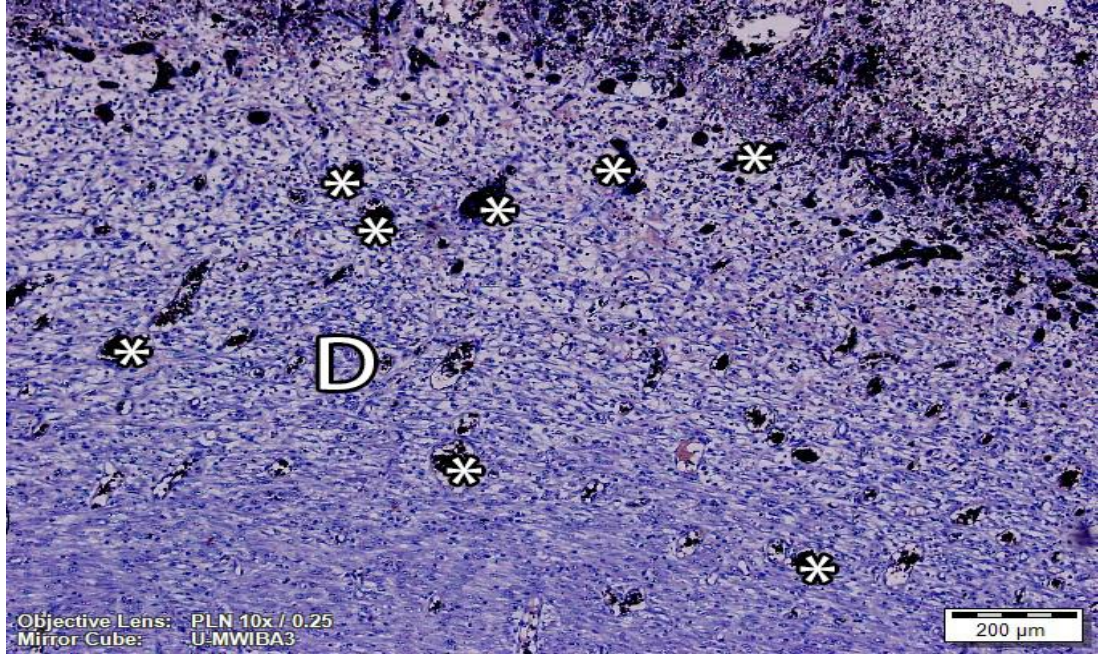
Yara bölgesine 7 gün boyunca Povidone iodine uygulamasının arkasından alınan örneklerde, skab oluşumu ve kontrol grubuna oranla daha yoğun inflamatuvar hücre grubu gözlenmiştir. İyileşme alanında epidermis ve dermis bölgelerinin yavaş yavaş kaynaşmaya başladığı belirlenmiştir (Şekil 4.16). Kaynaşma bölgesinde dermişte granüler doku oluşumu ve kollajen lifler dikkat çekmektedir (Şekil 4.17). Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF, PDGF ve bFGF lokalizasyonunun kontrol grubuna oranla daha pozitif olduğu gözlendi (Şekil 4.18-4.20)



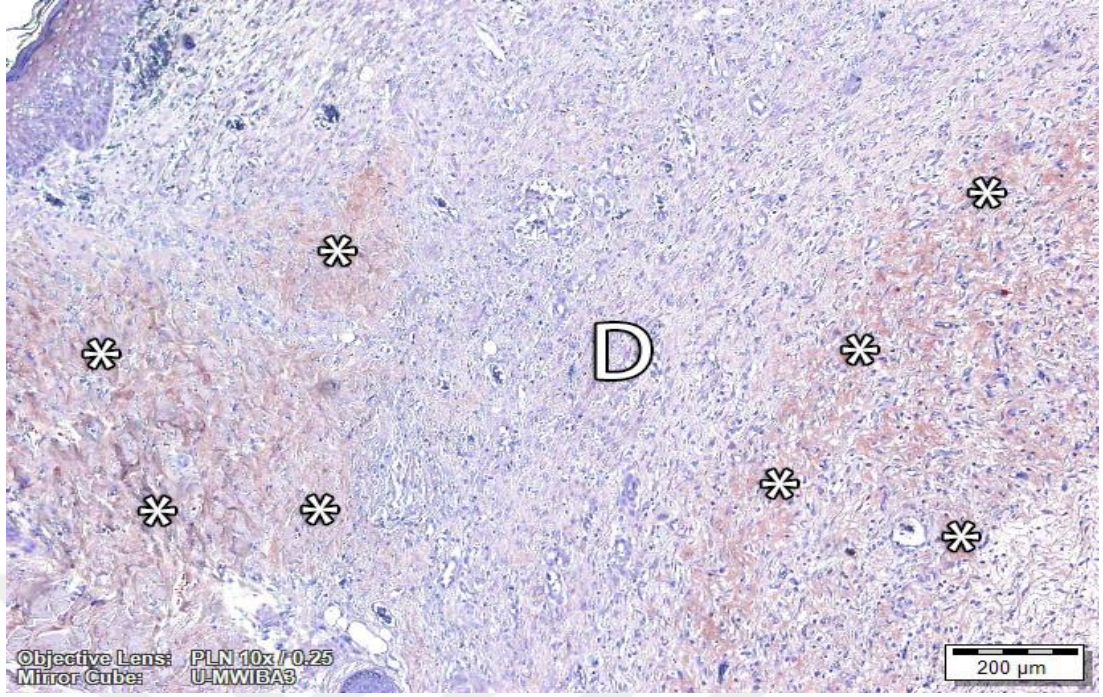
**Şekil 4.16.** Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde skab (S) oluşumu, epidermis (E), inflamatuvar hücreler (İH) ve dermis alanı (D), granüler doku (GD) H-E, 10X.



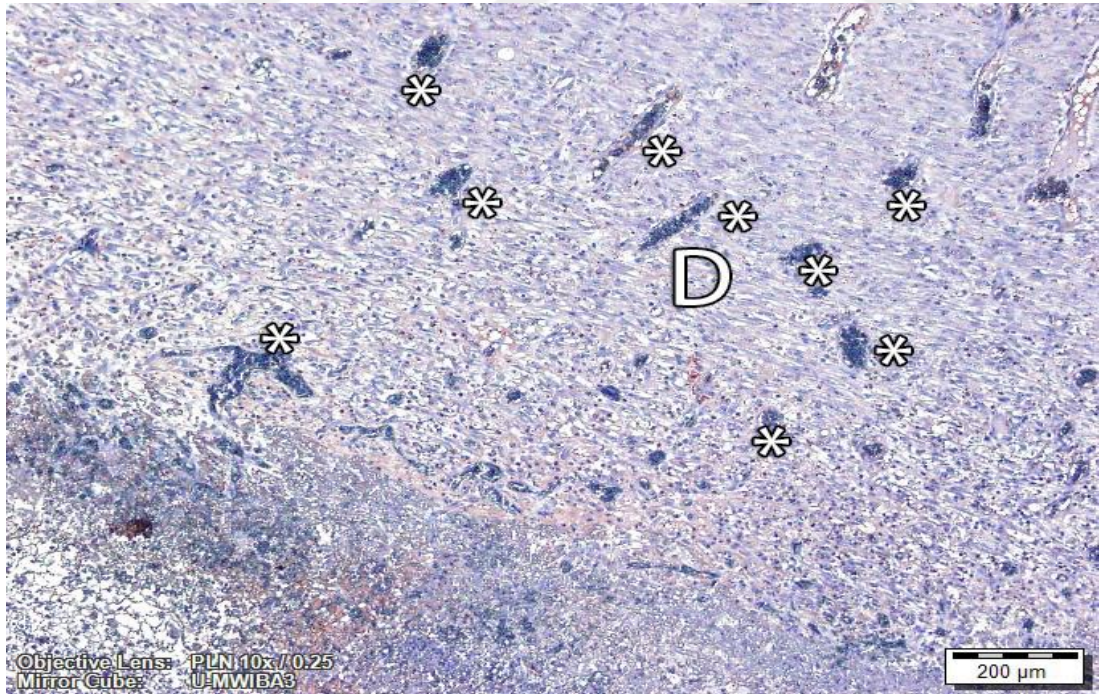
**Şekil 4.17.** Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) kollajen lif oluşumu (\*), MT, 10X.



**Şekil 4.18.** Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde dermiste (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

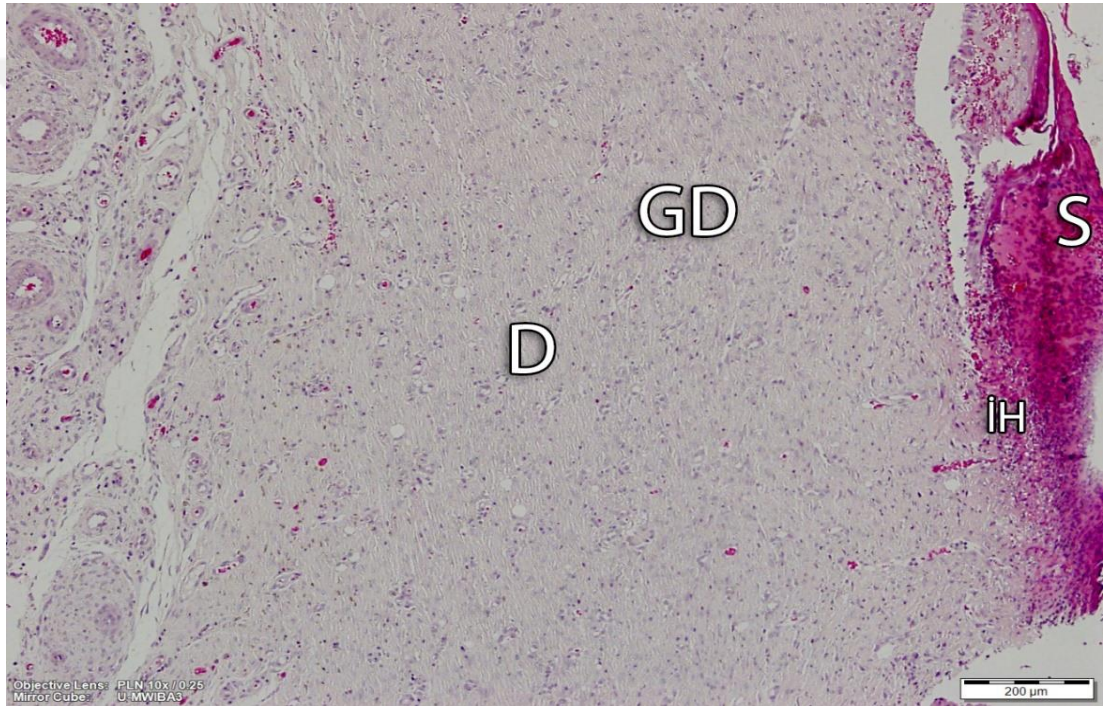


**Şekil 4.19.** Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) PDGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

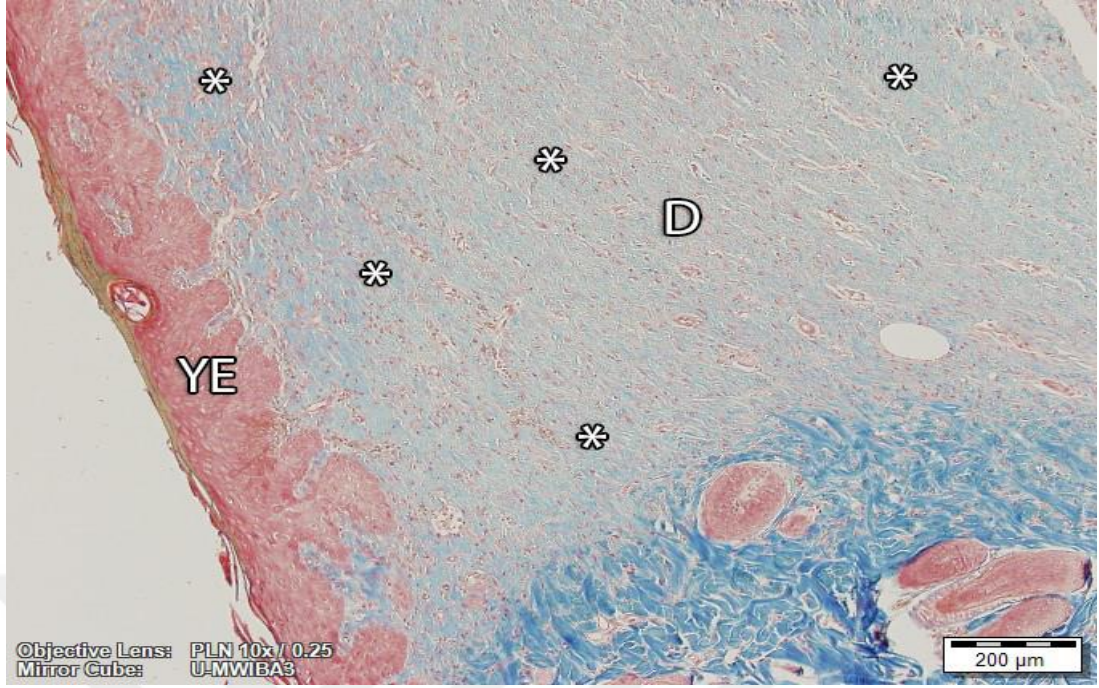


**Şekil 4.20.** Povidone iodine uygulamasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) bFGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

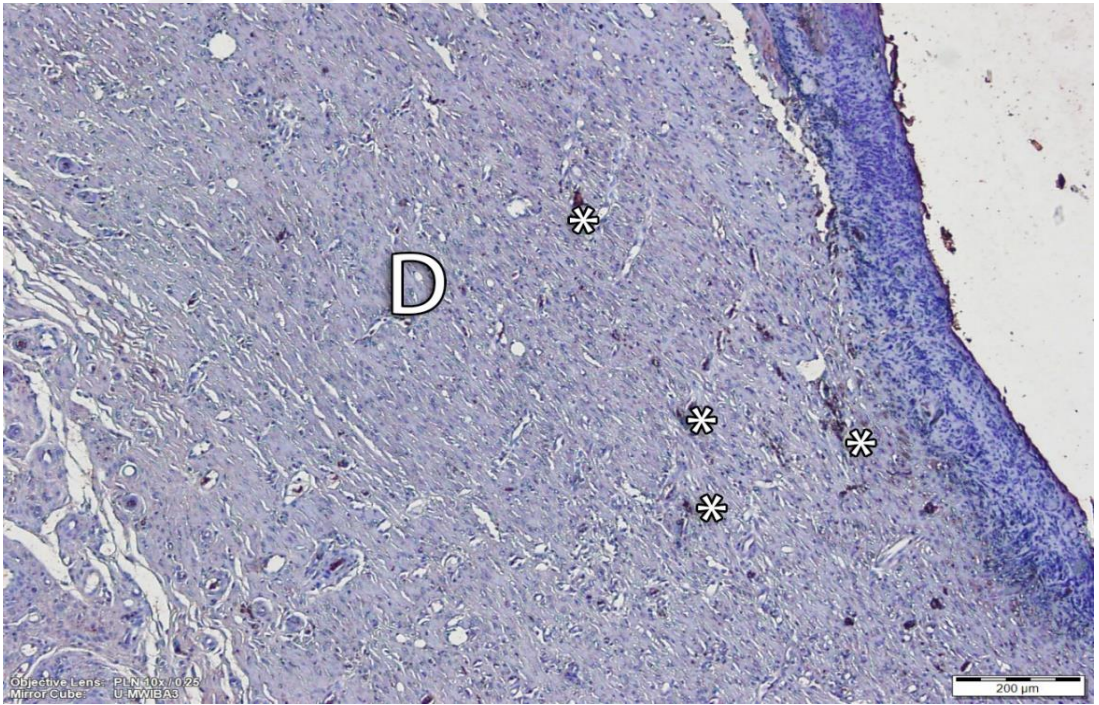
Yara bölgesine 14 gün boyunca Povidone iodine uygulamasının arkasından alınan örneklerde, skab oluşumu ile birlikte yara kenarlarında bulunan epitel hücrelerinin bazal tabakasından kaynaklanan epitel hücrelerinin çoğalması sonucu yeni epitel oluşumu gözlenmiştir. Skab oluşumu altında yoğun inflamatuvar hücre grubu bulunmaktadır. Granülasyon dokusu 7. güne oranla kollajen lifler açısından oldukça zengindir (Şekil 4.21-4.22) epidermis ve dermis alanında yara bölgesinin kaynaştığı tespit edilmiştir. Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF'nin 7. güne göre hafif zayıf, PDGF ve bFGF'nin 7. güne oranla daha pozitif reaksiyon gösterdiği gözlemlendi (Şekil 4.21-4.25).



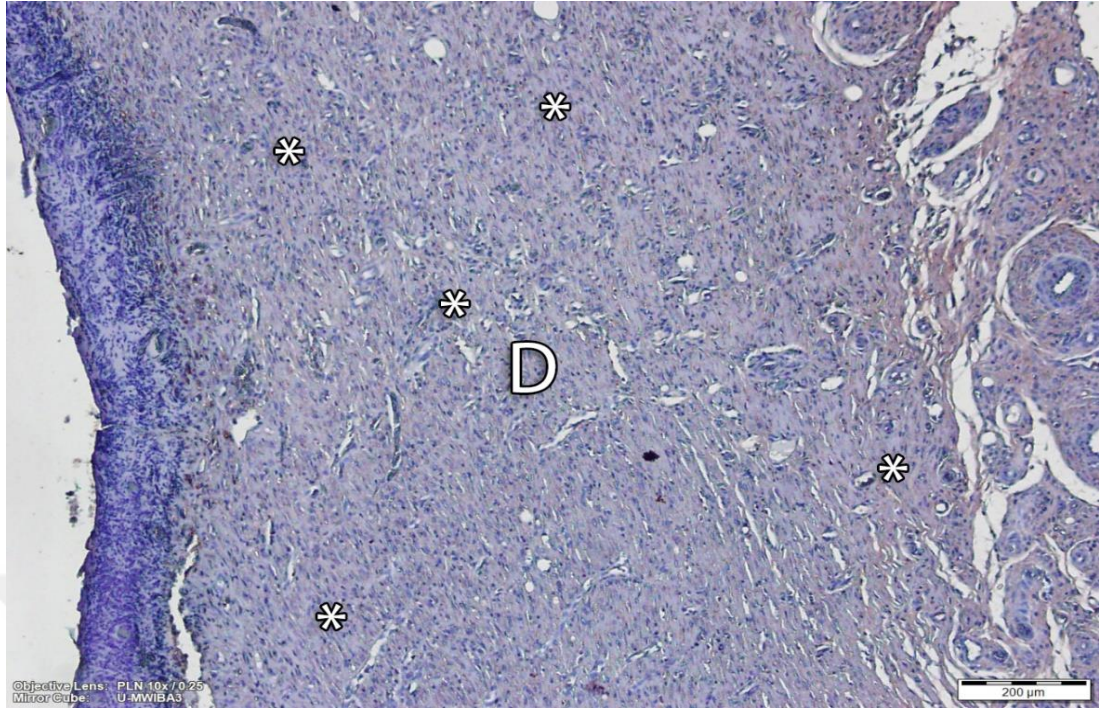
**Şekil 4.21.** Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde skab (S) oluşumu, inflamatuvar hücreler (İH) ve dermis alanı (D), granüler doku (GD) H-E, 10X.



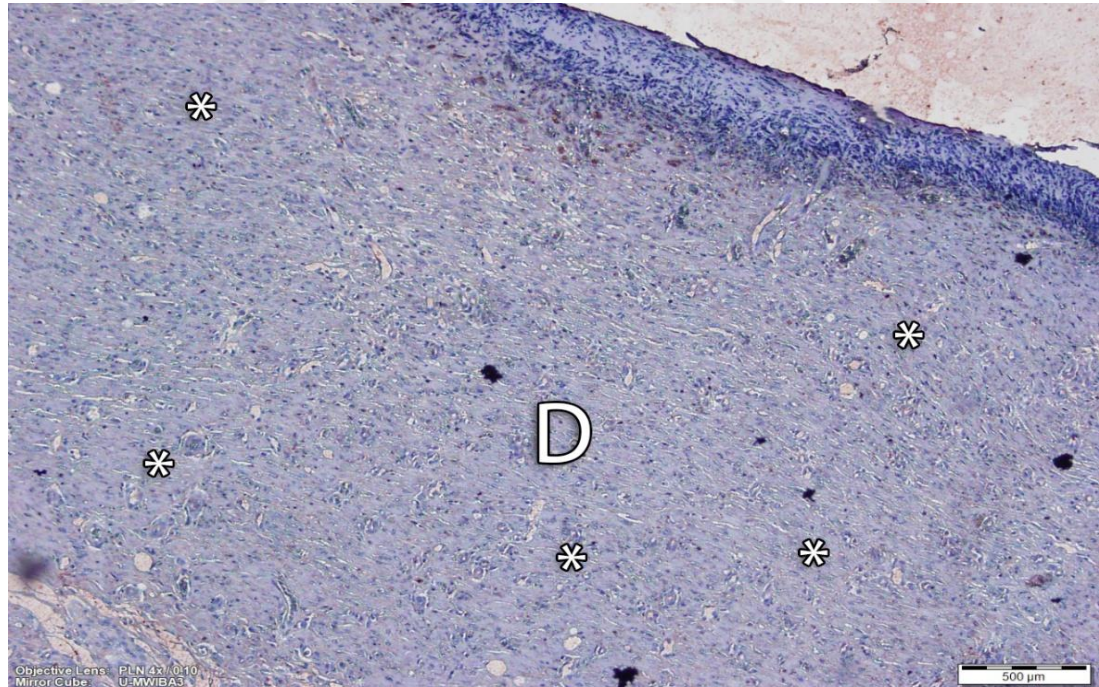
**Şekil 4.22.** Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde yeni epitel (YE) ve dermis alanında (D) kollajen lif oluşumu (\*), MT, 10X.



**Şekil 4.23.** Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde dermiste (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

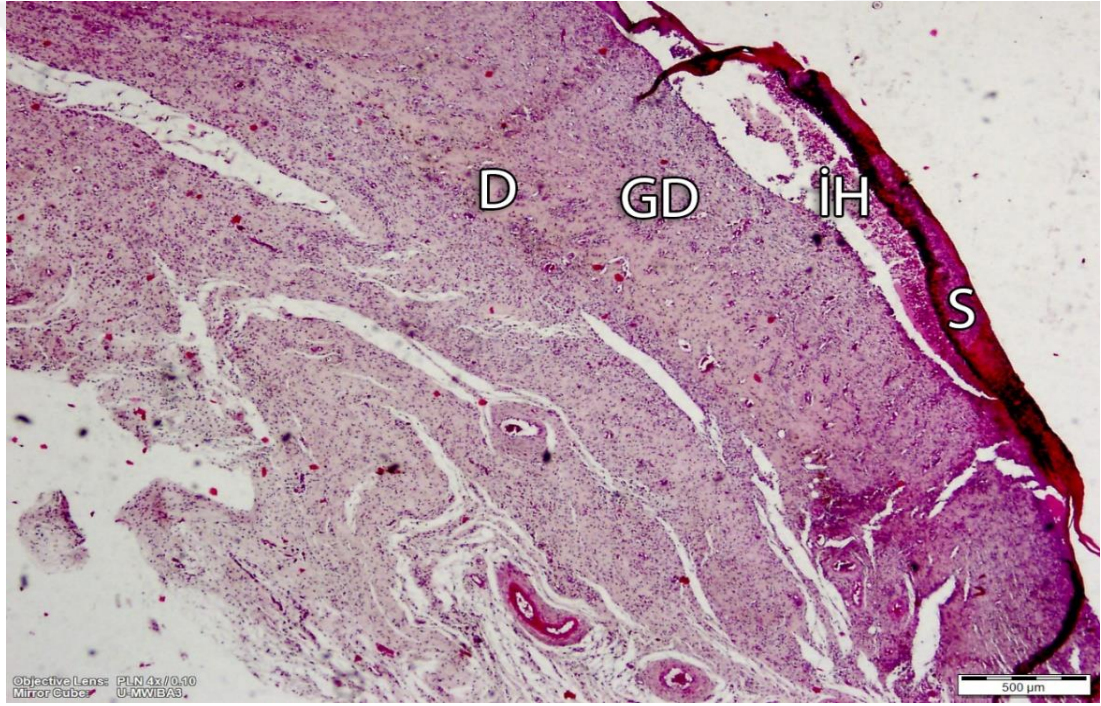


**Şekil 4.24.** Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) PDGF immüno lokalizasyonu (\*), 10X.

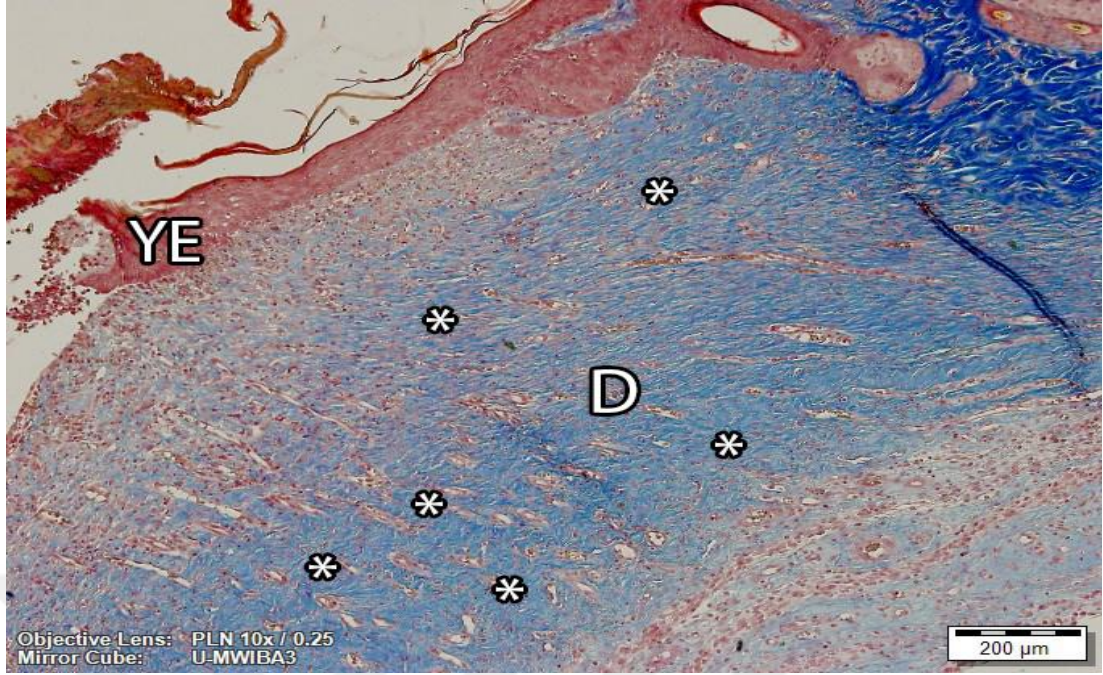


**Şekil 4.25.** Povidone iodine uygulamasının 14. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) bFGF immüno lokalizasyonu (\*), 10X.

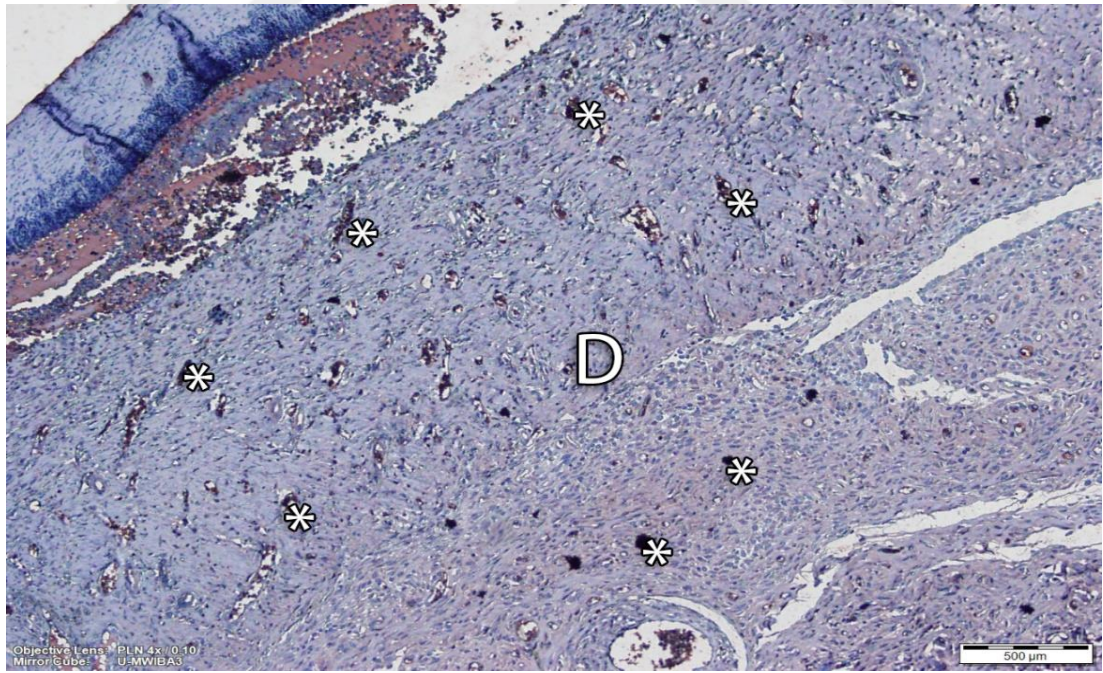
Yara bölgesine 21 gün boyunca Povidone iodine uygulamasının arkasından alınan örneklerde, skab oluşumu ile birlikte yara kenarlarında bulunan epitel hücrelerinin bazal tabakasından kaynaklanan epitel hücrelerinin çoğalması sonucu yeni epitel oluşumu gözlenmekle birlikte epitelde bütünlük halen gerçekleşmemiştir. Skab oluşumu altında yoğun inflamatuvar hücre grubu bulunmaktadır. Granülasyon dokusu 7 ve 14. günlere oranla kollajen lifler açısından oldukça zengindir (Şekil 4.26, 4.27) epidermis ve dermis alanında yara bölgesinin kaynaştığı tespit edilmiştir. Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF'nin 14.günle aynı fakat 7. güne oranla hafif zayıf, PDGF ve bFGF'nin ise 7 ve 14. günlere oranla daha pozitif reaksiyon gösterdiği belirlendi (Şekil 4.28-4.30).



**Şekil 4.26.** Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde skab (S) oluşumu, inflamatuvar hücreler (İH) ve dermis alanı (D), granüler doku (GD) H-E, 4X.

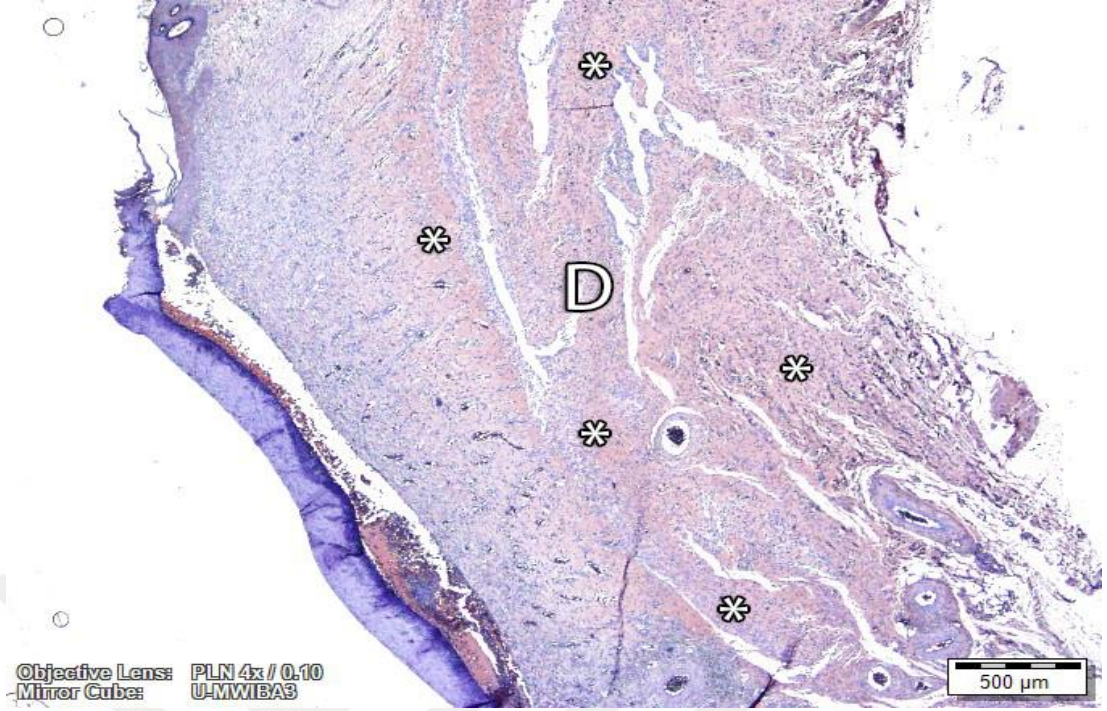


**Şekil 4.27.** Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde yeni epitel (YE) ve dermis alanında (D) kollajen lif oluşumu (\*), MT, 10X.

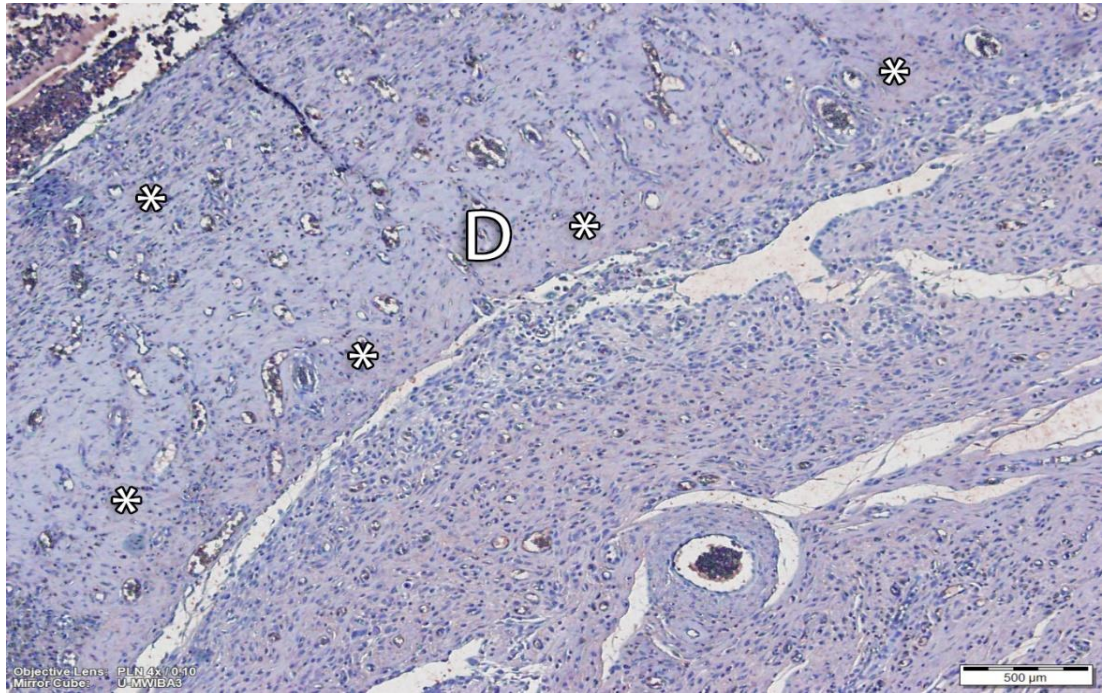


**Şekil 4.28.** Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde dermiste (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.





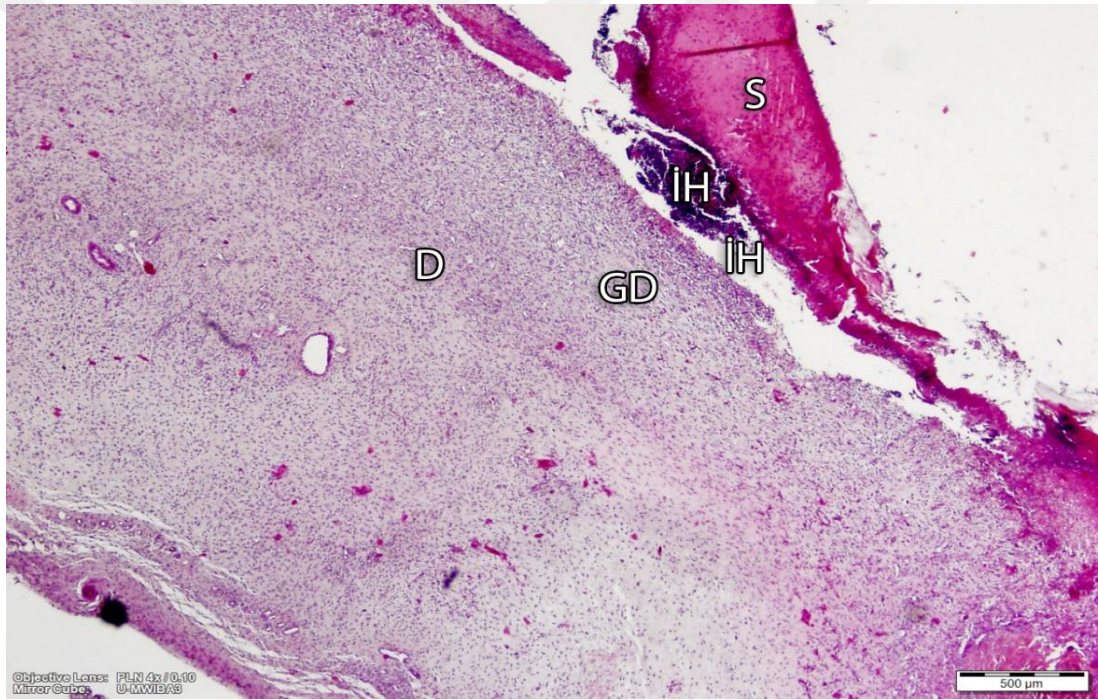
**Şekil 4.29.** Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) PDGF immünolokalizasyonu (\*), 4X.



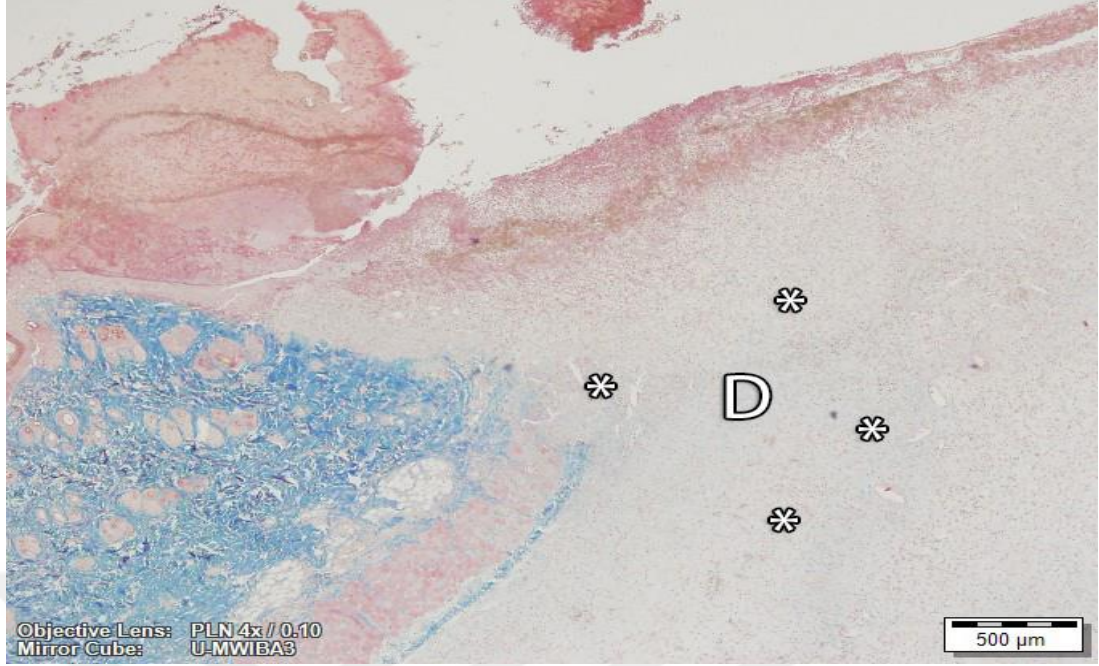
**Şekil 4.30.** Povidone iodine uygulamasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) bFGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

### 4.1.3. *Origanium Sipyleum* L. Grubu Bulguları

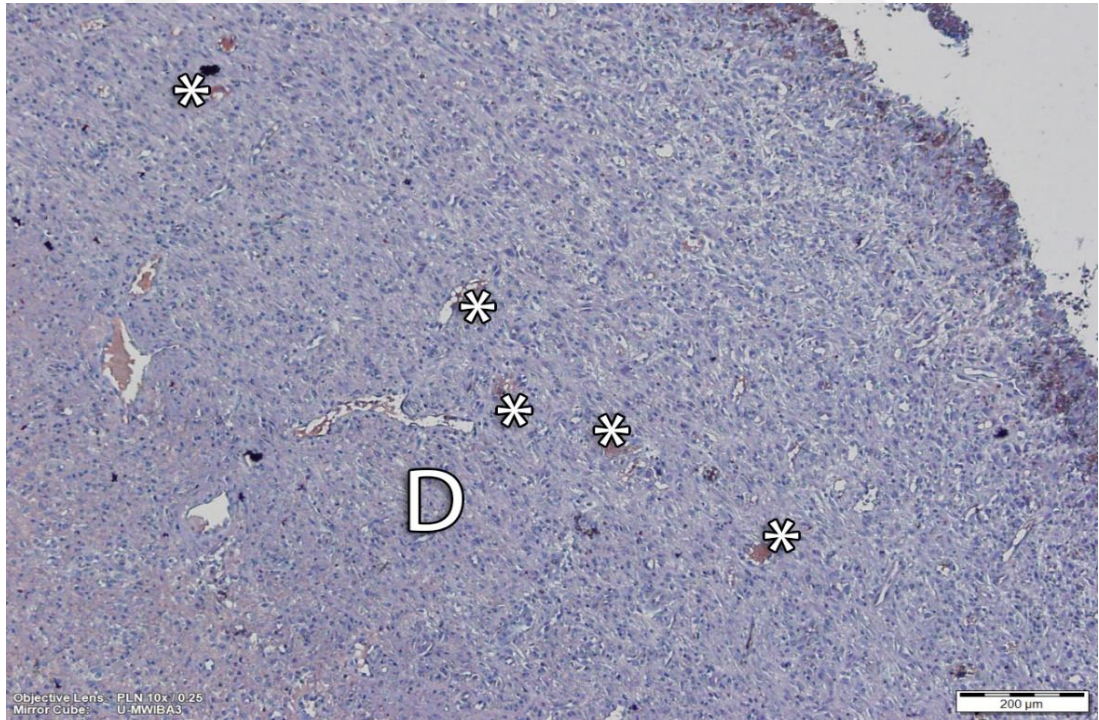
Yara bölgesine 7 gün boyunca *Origanium Sipyleum* L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının arkasından alınan örneklerde, skab oluşumu ve inflamatuvar hücre grubu gözlenmiştir (Şekil 4.31). İyileşme alanında epidermis ve dermis bölgelerinin kaynaşmasının kontrol grubuna oranla daha iyi olduğu belirlenmiştir. Kaynaşma bölgesinde dermişte granüler doku oluşumu ve kollajen lifler dikkat çekmektedir (Şekil 4.32). Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF lokalizasyonunun kontrol ve Pİ grubuna göre daha zayıf olduğu (Şekil 4.33) fakat PDGF ve bFGF lokalizasyonunun kontrol ve Pİ gruplarına oranla daha pozitif olduğu gözlemlendi (Şekil 4.34, 4.35)



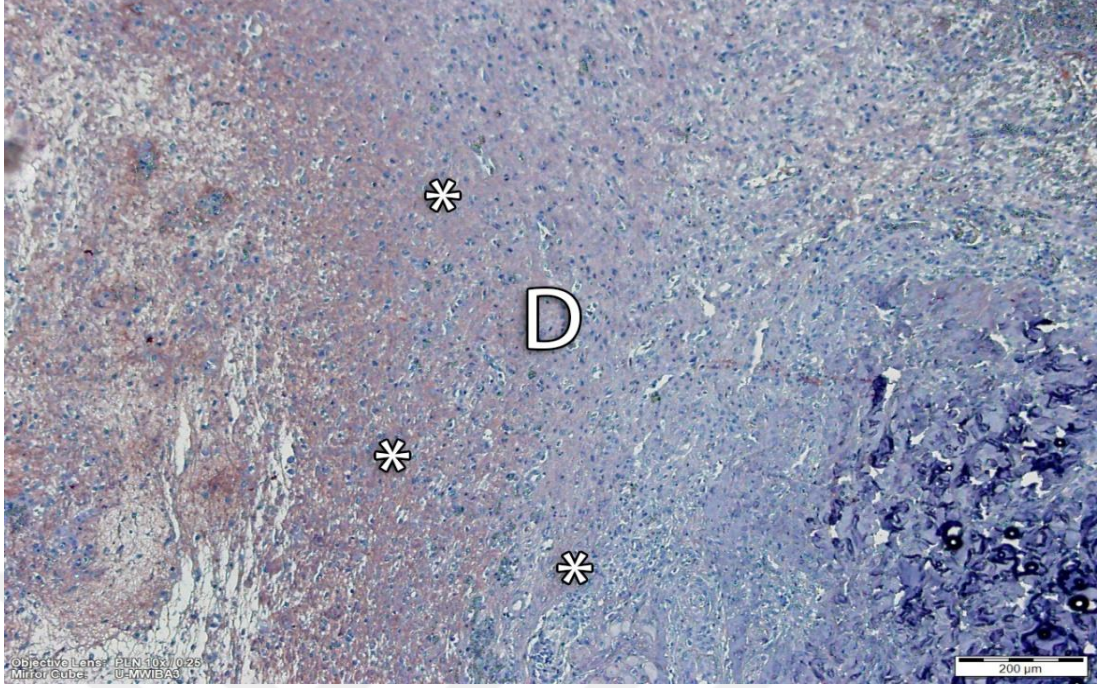
**Şekil 4.31.** *Origanium Sipyleum* L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde skab (S) oluşumu, inflamatuvar hücreler (İH) ve dermis alanı (D), granüler doku (GD) H-E, 4X.



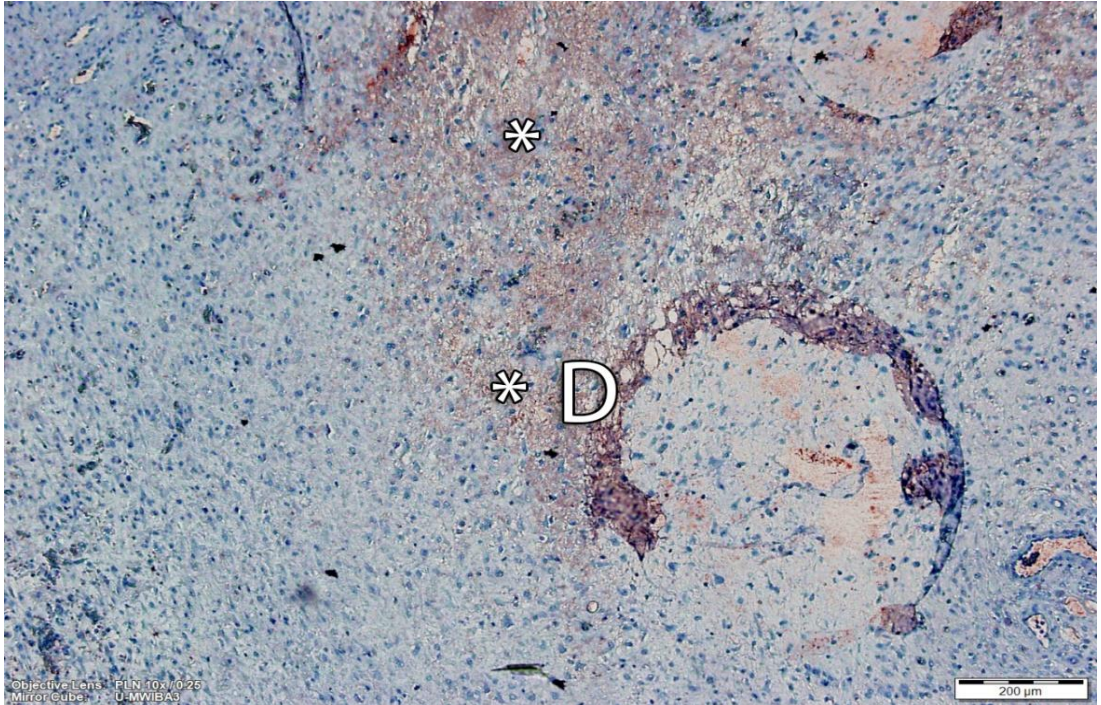
**Şekil 4.32.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) kollajen lif oluşumu (\*), MT, 4X.



**Şekil 4.33.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde dermiste (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immüno lokalizasyonu (\*), 10X.



**Şekil 4.34.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) PDGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

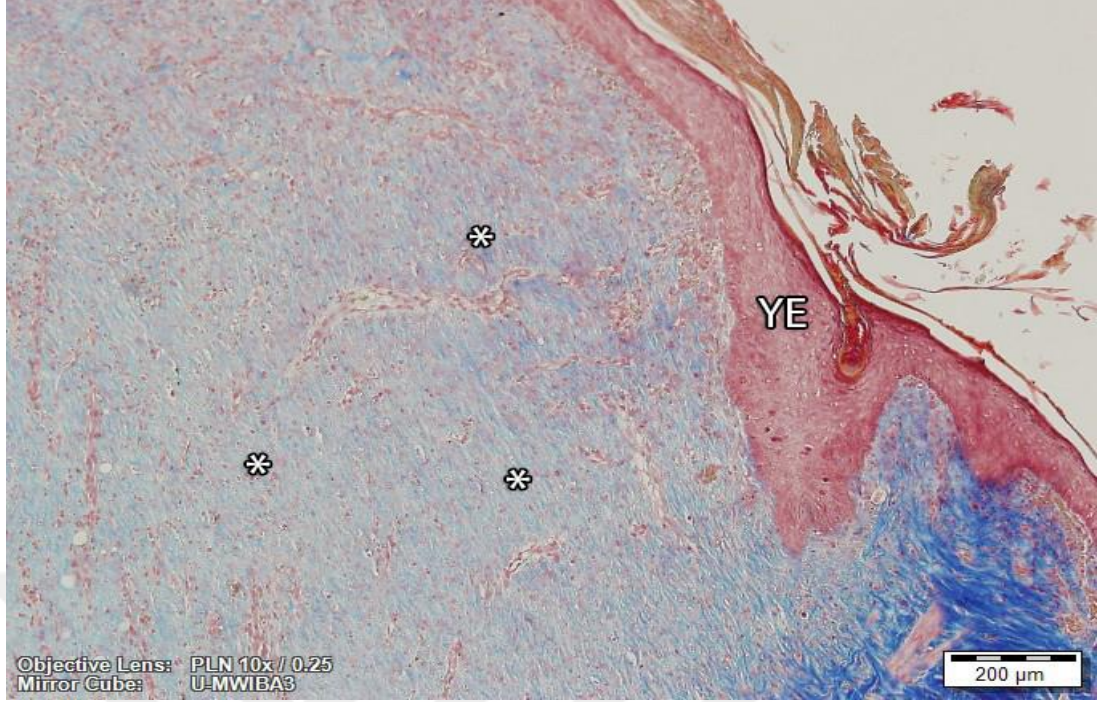


**Şekil 4.35.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 7. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) bFGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

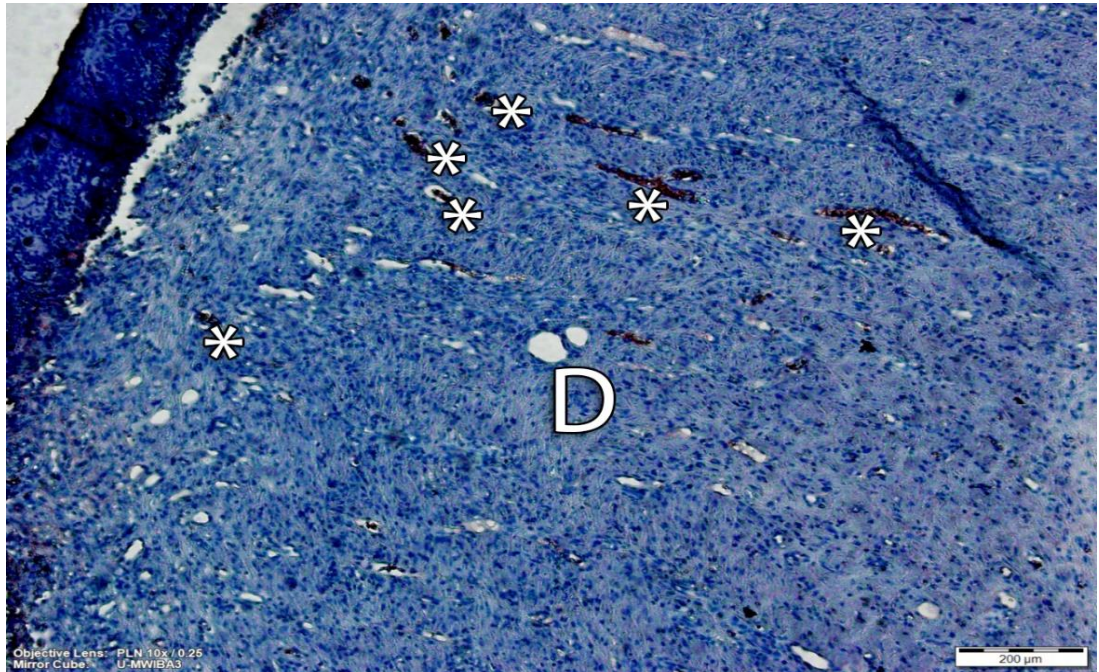
Yara bölgesine 14 gün boyunca *Origanium Sipyleum* L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının arkasından alınan örneklerde, skab oluşumu ile birlikte yara kenarlarında bulunan epitel hücrelerinin bazal tabakasından kaynaklanan epitel hücrelerinin çoğalması sonucu yeni epitel oluşumu gözlenmiştir. Skab oluşumu altında inflamatuvar hücre grubu topluluğu kontrol ve Povidone iodine uygulanan yara alanlarına göre daha az bulunmaktadır. Granülasyon dokusu 7. güne oranla kollajen lifler açısından oldukça zengindir epidermis ve dermis alanında yara bölgesinin kaynaştığı tespit edilmiştir (Şekil 4.36-4.37). Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF'nin çok zayıf, PDGF ve bFGF'nin 7. güne oranla daha pozitif reaksiyon gösterdiği gözlemlendi (Şekil 4.38-4.40).



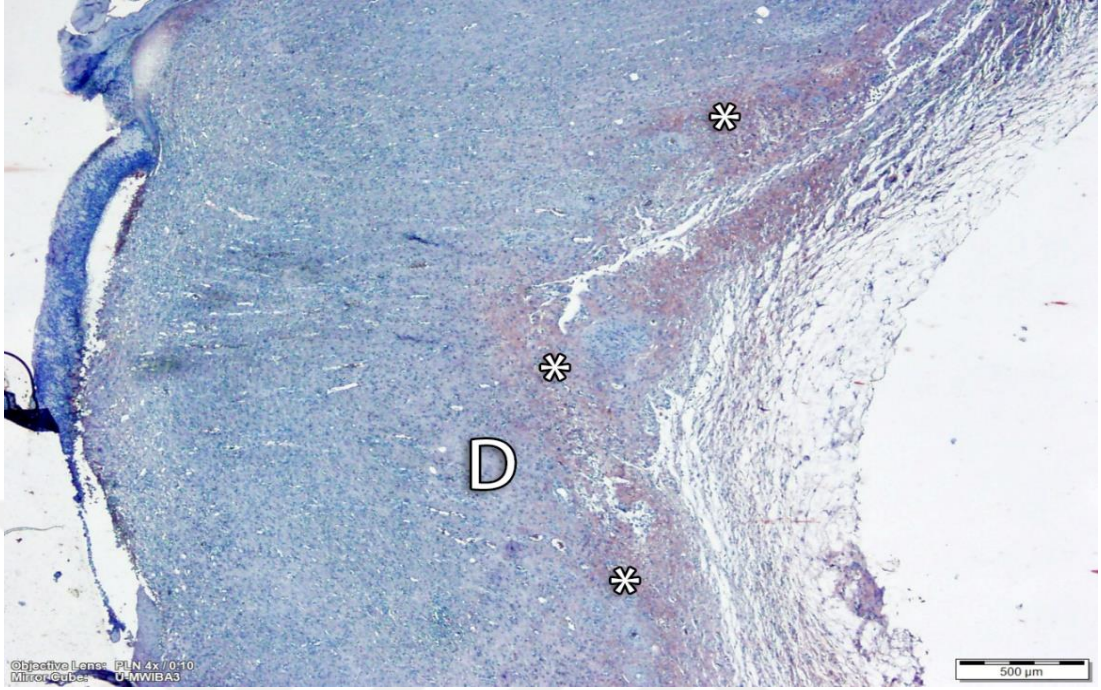
**Şekil 4.36.** *Origanium Sipyleum* L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde skab (S) oluşumu, inflamatuvar hücreler (IH) ve dermis alanı (D), granüler doku (GD) H-E, 4X.



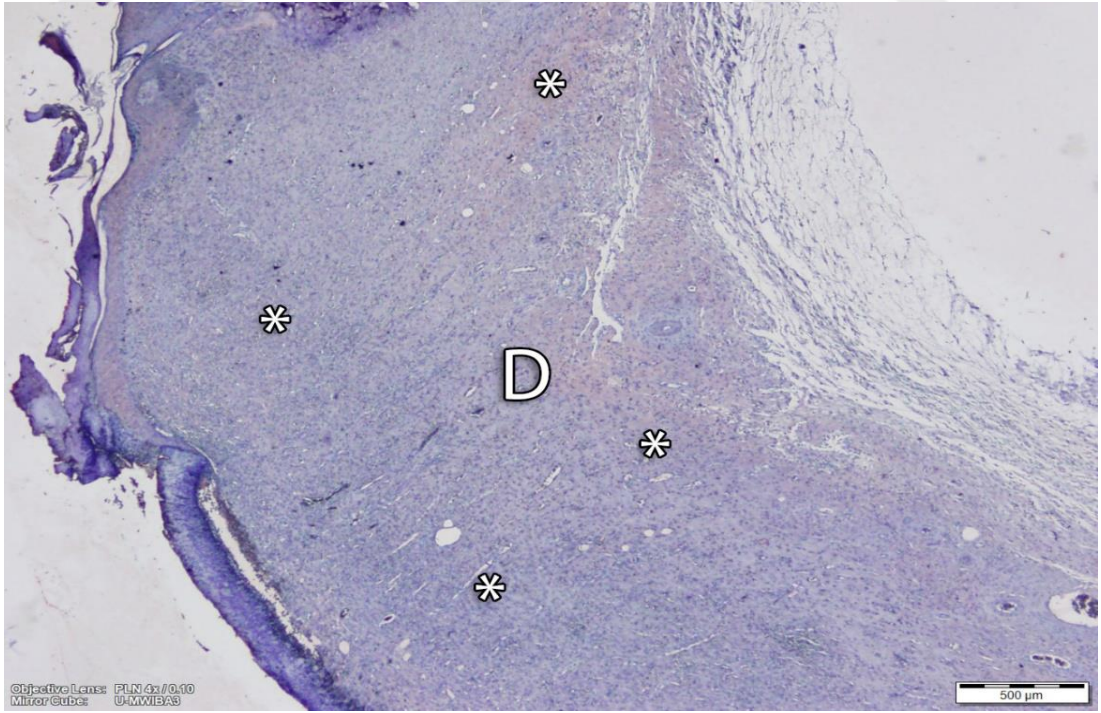
**Şekil 4.37.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde yeni epitel (YE) ve dermis alanında (D) kollajen lif oluşumu (\*), MT, 10X.



**Şekil 4.38.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde dermiste (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immüno lokalizasyonu (\*), 10X.

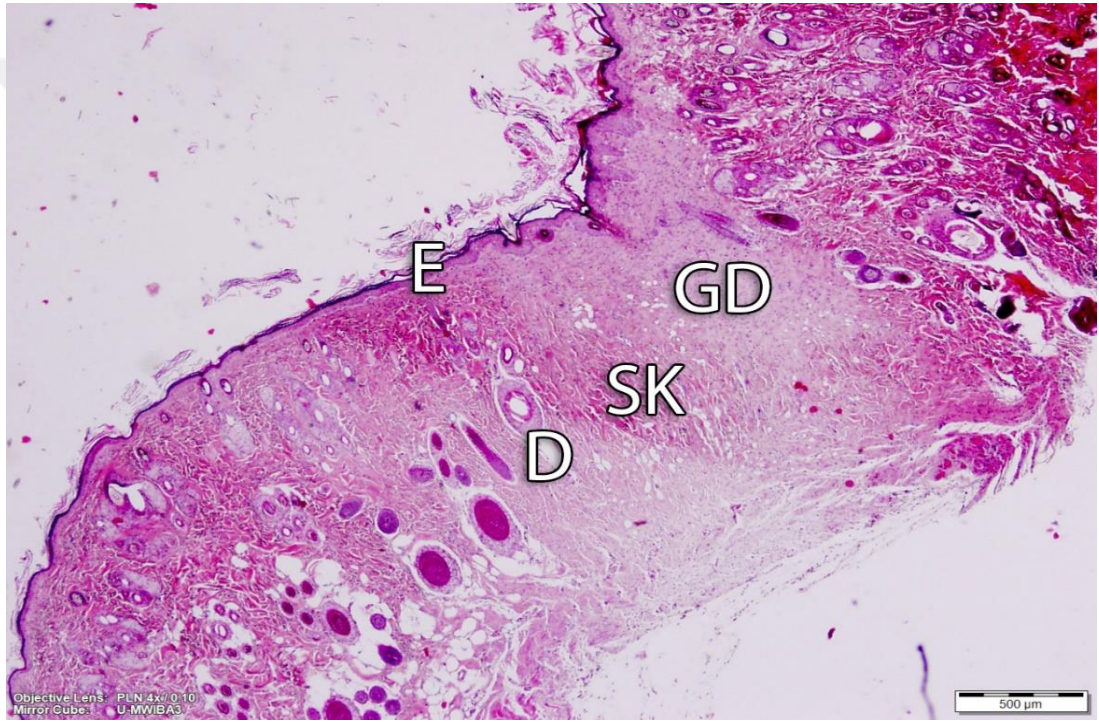


**Şekil 4.39.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) PDGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.



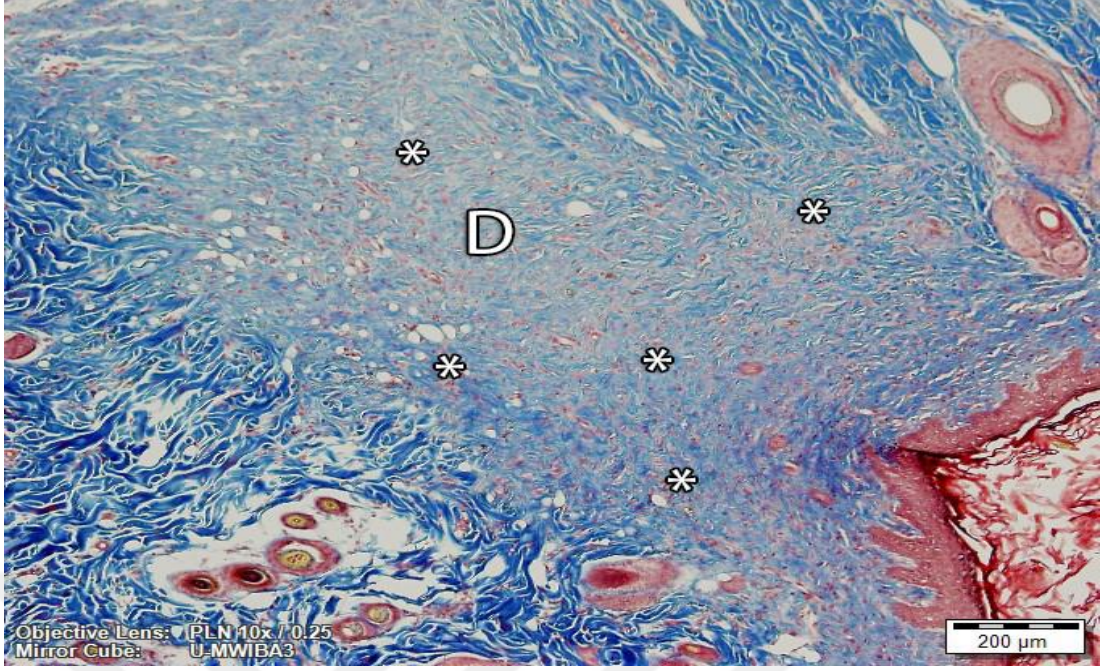
**Şekil 4.40.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 14. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) bFGF immünolokalizasyonu (\*), 4X.

Yara bölgesine 21 gün boyunca *Origanium Sipyleum* L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının arkasından alınan örneklerde, skab oluşumunun ortadan kalkarak yüzey epitelinin tamamen yenilediği ve epitel bütünlüğünün sağlandığı gözlenmiştir (Şekil 4.41). Epidermis ve dermis alanında yara bölgesinin kaynaştığı tespit edilmiştir (Şekil 4.42). Granülasyon dokusu yerini artık skar dokuya bırakmıştır. Bu alanda 7 ve 14. günlere oranla kollajen liflerin yoğunluğu artmıştır. Bu gruba uygulanan immünohistokimyasal yöntemlerde VEGF lokalizasyonunun 7. güne göre çok zayıf olduğu, PDGF ve bFGF'nin ise 7 ve 14. günlere oranla daha pozitif reaksiyon verdiği gözlendi (Şekil 4.43-4.45).

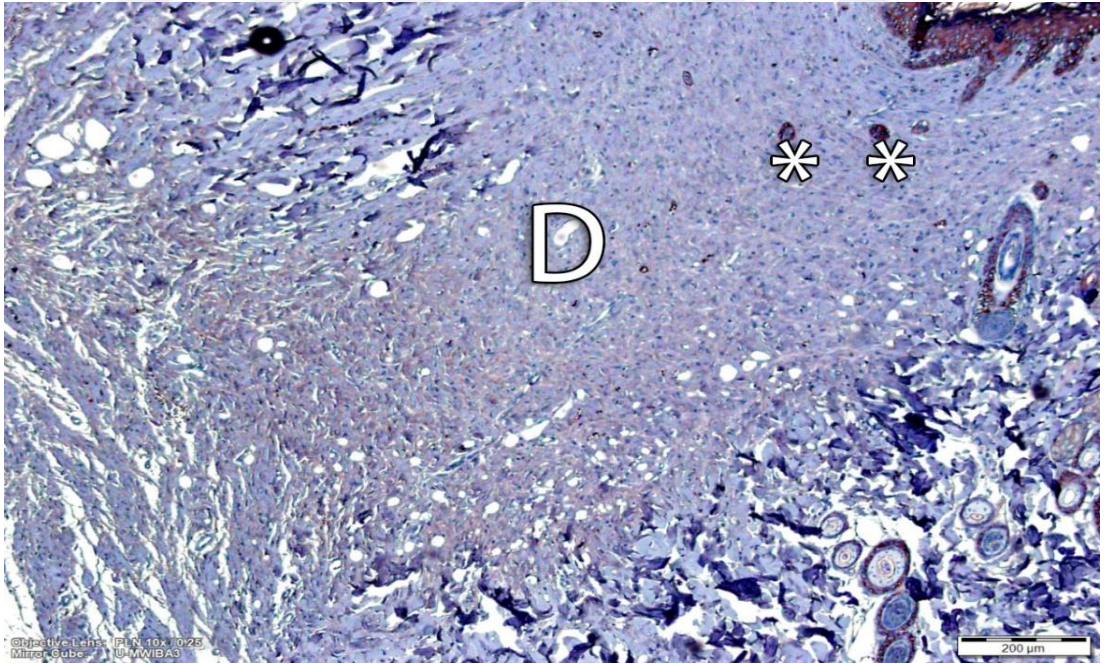


**Şekil 4.41.** *Origanium Sipyleum* L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde bütünlüğü sağlanan epitel (E), dermis alanı (D), granülasyon dokusu (GD) ve skar doku (SD) H-E, 4X.

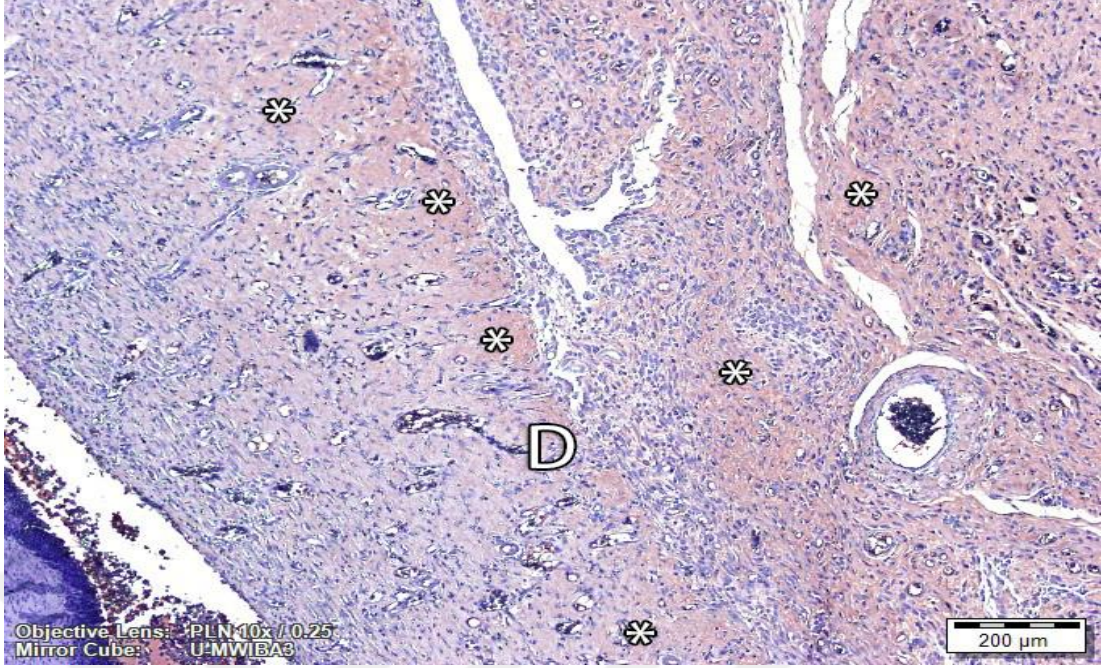




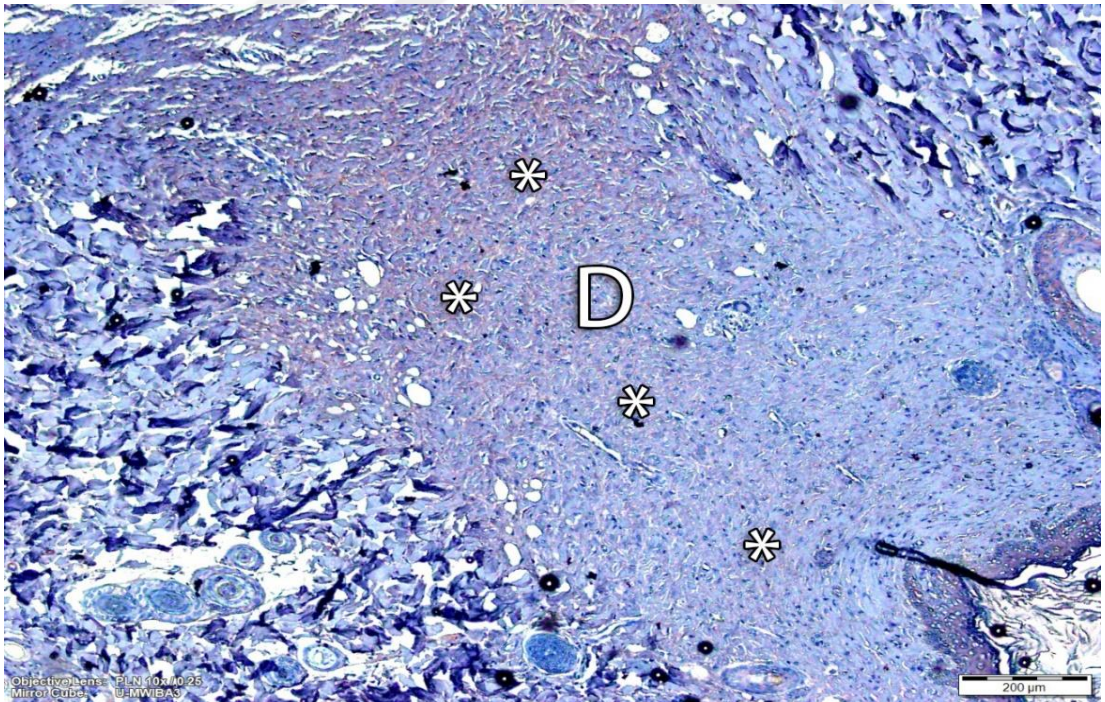
**Şekil 4.42.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) kollajen lif oluşumu (\*), MT, 10X.



**Şekil 4.43.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde dermiste (D) yeni damar oluşumlarında VEGF immünlökazasyonu (\*), 10X.



**Şekil 4.44.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) PDGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.



**Şekil 4.45.** Origanium Sipyleum L.'nin etanolik ekstresinin uygulanmasının 21. gününde yara bölgesinde dermis alanında (D) bFGF immünolokalizasyonu (\*), 10X.

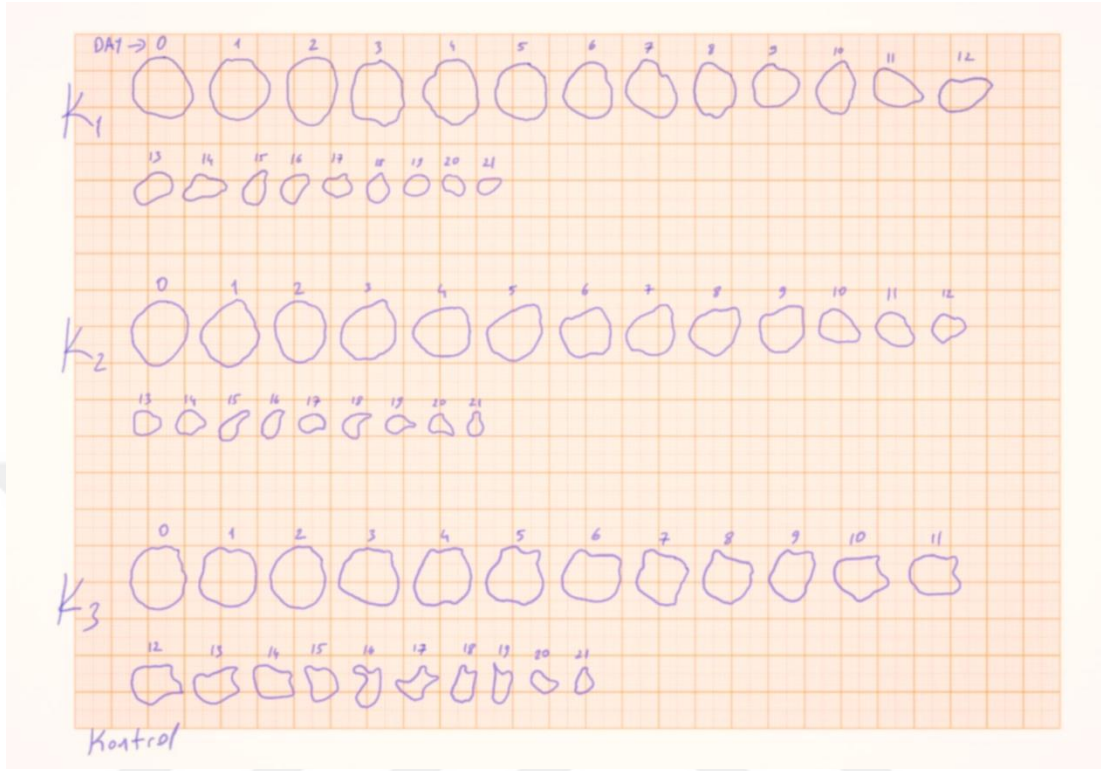
**Tablo 4.1.** Kontrol ve Deney Gruplarının Histopatolojik Skorları

	Granülasyon dokusu	İnflamatuar hücre	Kollajen lif
Kontrol 7. gün	3	5	2
Kontrol 14. gün	4	5	3
Kontrol 21. gün	2	1	4
P 7. gün	3	5	2
P 14. gün	4	3	3
P 21. gün	3	2	4
O 7. gün	4	2	1
O 14. gün	3	2	4
O 21. gün	2	1	5

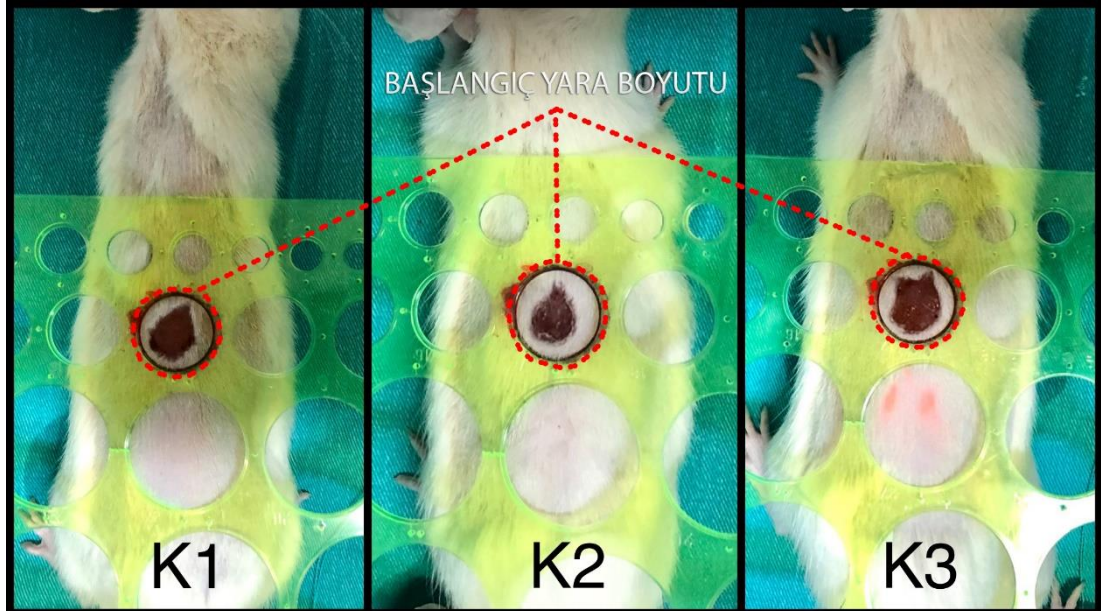
**Tablo 4.2.** Kontrol ve deney gruplarının 7, 14. ve 21. günlerde immünohistokimyasal bulgularının toplu olarak değerlendirilmesi.

	Kontrol	Povidone iodine	Origanum Sipyleum L.
VEGF 7. gün	3	5	2
PDGF 7. gün	1	2	3
bFGF 7. gün	1	2	3
VEGF 14. gün	4	4	1
PDGF 14. gün	2	3	4
bFGF 14. gün	2	3	4
VEGF 21. gün	5	4	1
PDGF 21. gün	3	4	5
bFGF 21. gün	3	4	5

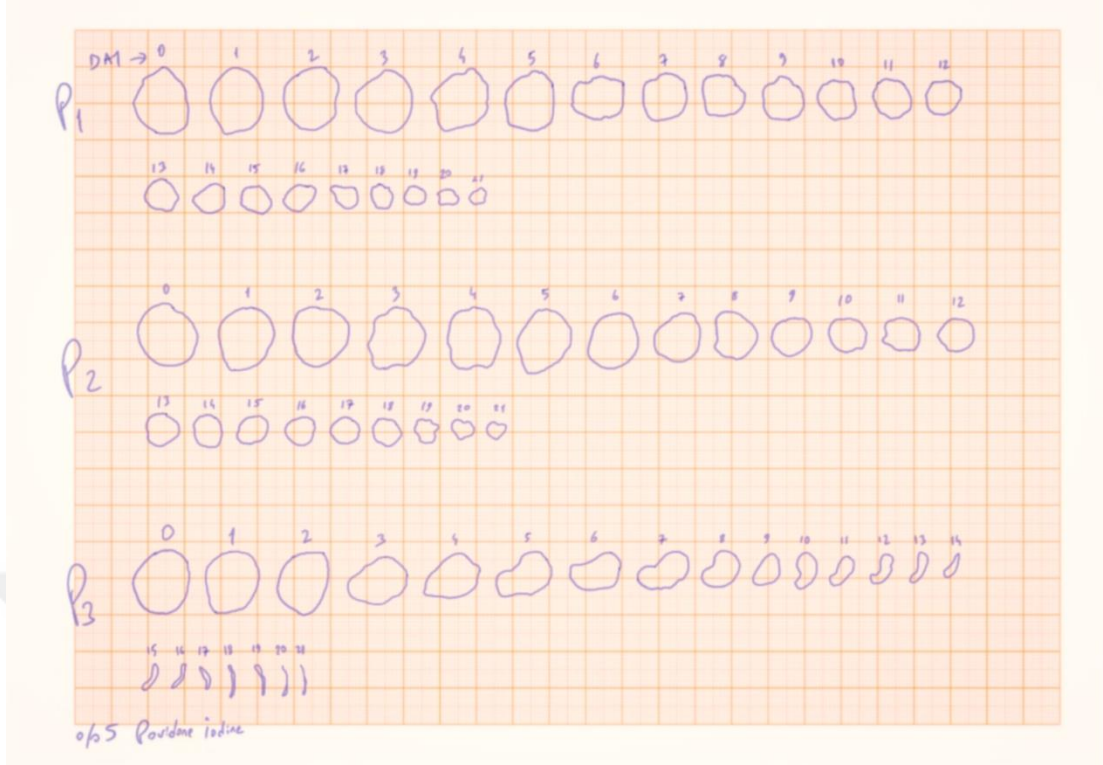
## 4.2. Yara Yüzey Alanı Bulguları



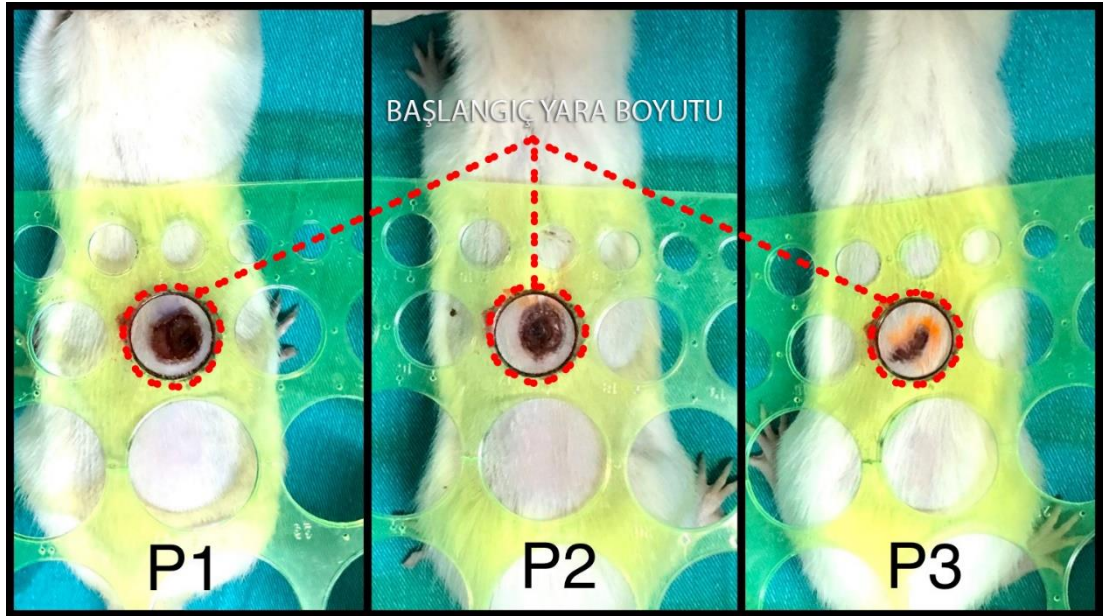
Şekil 4.46. Kontrol gurubundaki deney hayvanlarının 21 günlük yara yüzey alanı çizimleri



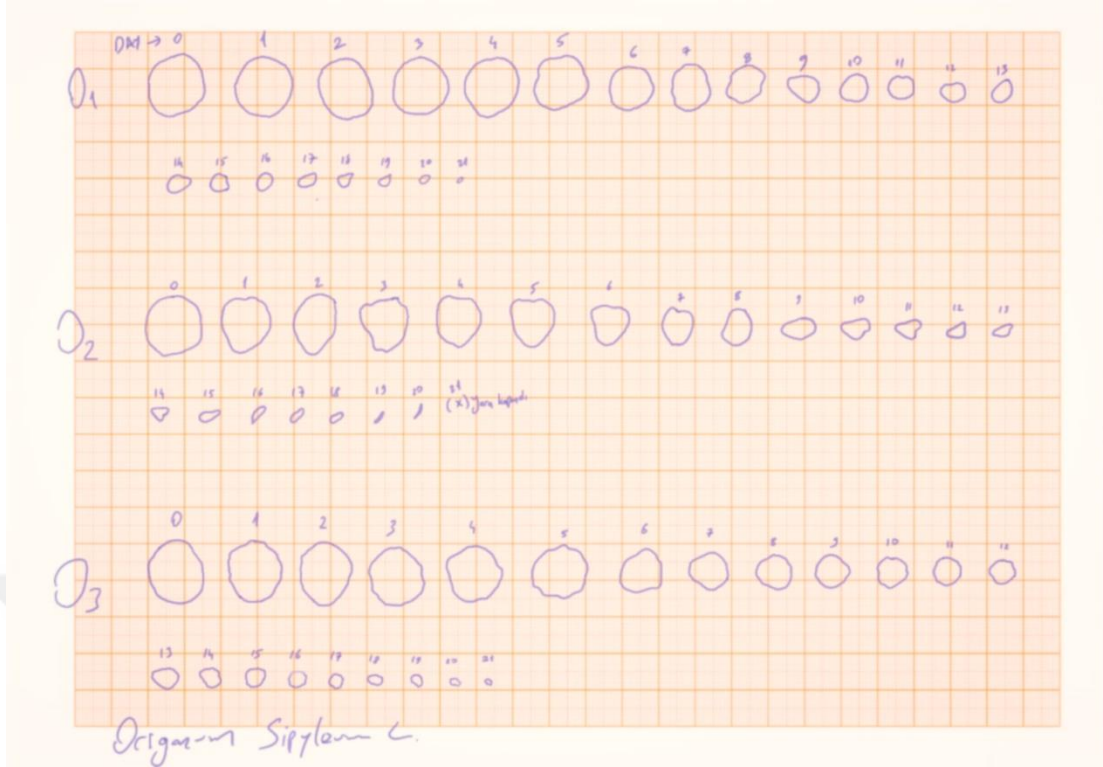
Şekil 4.47. 11. günde kontrol gurubundaki yara boyutlarının başlangıç yara boyutuna göre karşılaştırılması



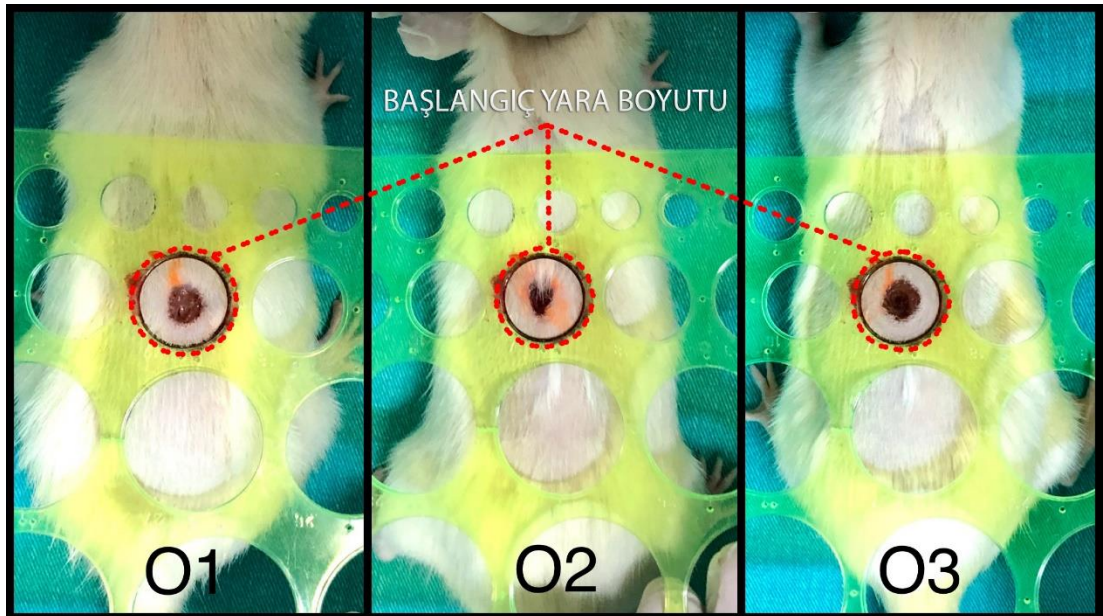
**Şekil 4.48.** %5 Povidone iodine uygulanan deney hayvanlarının 21 günlük yara yüzey alanı çizimleri



**Şekil 4.49.** 11. günde %5 Povidone iodine uygulanan gruptaki yara boyutlarının başlangıç yara boyutuna göre karşılaştırılması



**Şekil 4.50.** Origanum Sipyleum L. uygulanan denek hayvanlarının 21 günlük yara yüzey alanı çizimleri



**Şekil 4.51.** 11. günde Origanum Sipyleum L. uygulanan gruptaki yara boyutlarının başlangıç yara boyutuna göre karşılaştırılması

**Tablo 4.3.** Kontrol grubundaki deney hayvanlarının deney süresi boyunca yara boyutları, yara alanı yüzdesi ve günlere göre yara küçülme yüzdeleri

	K1	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ	K2	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ	K3	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ
0. Gün	203,81	100		201,71	100		200,79	100	
1. Gün	202,39	99,30	0,70	194,71	96,53	3,47	197,85	98,54	1,46
2. Gün	199,78	98,02	1,98	180,46	89,47	10,53	194,47	96,85	3,15
3. Gün	196,02	96,18	3,82	177,48	87,99	12,01	193,17	96,20	3,80
4. Gün	193,16	94,77	5,23	164,66	81,63	18,37	189,75	94,50	5,50
5. Gün	169,07	82,95	17,05	164,19	81,40	18,60	181,88	90,58	9,42
6. Gün	149,26	73,23	26,77	138,65	68,74	31,26	180,09	89,69	10,31
7. Gün	143,98	70,64	29,36	127,88	63,40	36,60	144,44	71,94	28,06
8. Gün	123,14	60,42	39,58	125,82	62,38	37,62	135,67	67,57	32,43
9. Gün	107,51	52,75	47,25	117,4	58,20	41,80	123,74	61,63	38,37
10. Gün	106,43	52,22	47,78	72,96	36,17	63,83	122,01	60,76	39,24
11. Gün	94,74	46,48	53,52	66,82	33,13	66,87	118,24	58,89	41,11
12. Gün	92,63	45,45	54,55	45,12	22,37	77,63	100,73	50,17	49,83
13. Gün	60,94	29,90	70,10	36,12	17,91	82,09	81,77	40,72	59,28
14. Gün	52,56	25,79	74,21	35,53	17,61	82,39	76,1	37,90	62,10
15. Gün	41,64	20,43	79,57	34,13	16,92	83,08	56,29	28,03	71,97
16. Gün	38,61	18,94	81,06	27,18	13,47	86,53	50,7	25,25	74,75
17. Gün	33,16	16,27	83,73	26,22	13,00	87,00	45,46	22,64	77,36
18. Gün	32,96	16,17	83,83	26,06	12,92	87,08	43,96	21,89	78,11
19. Gün	29,8	14,62	85,38	24,91	12,35	87,65	34,83	17,35	82,65
20. Gün	23,31	11,44	88,56	23,91	11,85	88,15	27,02	13,46	86,54
21. Gün	19,73	9,68	90,32	19,33	9,58	90,42	23,34	11,62	88,38

**Tablo 4.4.** %5 Povidone iodine uygulanan gruptaki deney hayvanlarının deney süresi boyunca yara boyutları, yara alanı yüzdesi ve günlere göre yara küçülme yüzdeleri

	P1	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ	P2	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ	P3	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ
0. Gün	201,06	100		202,89	100		201,78	100	
1. Gün	200,29	99,62	0,38	202,39	99,75	0,25	196,78	97,52	2,48
2. Gün	199,44	99,19	0,81	198,6	97,89	2,11	178,72	88,57	11,43
3. Gün	195,8	97,38	2,62	193,71	95,48	4,52	149,99	74,33	25,67
4. Gün	193,17	96,08	3,92	192,23	94,75	5,25	127,5	63,19	36,81
5. Gün	175,68	87,38	12,62	184,04	90,71	9,29	125,49	62,19	37,81
6. Gün	134,26	66,78	33,22	160,07	78,89	21,11	99,91	49,51	50,49
7. Gün	124,65	62,00	38,00	125,87	62,04	37,96	93,89	46,53	53,47
8. Gün	104,58	52,01	47,99	113,69	56,04	43,96	69,89	34,64	65,36
9. Gün	100,16	49,82	50,18	86,51	42,64	57,36	43,85	21,73	78,27
10. Gün	87,46	43,50	56,50	74,93	36,93	63,07	40,15	19,90	80,10
11. Gün	84,9	42,23	57,77	70,26	34,63	65,37	29,52	14,63	85,37
12. Gün	70,44	35,03	64,97	65,66	32,36	67,64	26,94	13,35	86,65
13. Gün	56,41	28,06	71,94	61,17	30,15	69,85	17,76	8,80	91,20
14. Gün	49,6	24,67	75,33	56,36	27,78	72,22	11,71	5,80	94,20
15. Gün	46,37	23,06	76,94	49,54	24,42	75,58	12,51	6,20	93,80
16. Gün	45,67	22,71	77,29	48,77	24,04	75,96	8,27	4,10	95,90
17. Gün	32,34	16,08	83,92	43,26	21,32	78,68	8,17	4,05	95,95
18. Gün	29,28	14,56	85,44	43,45	21,42	78,58	8,02	3,97	96,03
19. Gün	23,18	11,53	88,47	29,5	14,54	85,46	6,74	3,34	96,66
20. Gün	18,07	8,99	91,01	23,39	11,53	88,47	3,43	1,70	98,30
21. Gün	14,13	7,03	92,97	16,98	8,37	91,63	3,13	1,55	98,45

**Tablo 4.5.** *Origanum Sipyleum L.* uygulanan gruptaki deney hayvanlarının deney süresi boyunca yara boyutları, yara alanı yüzdesi ve günlere göre yara küçülme yüzdeleri

	O1	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ	O2	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ	O3	YÜZDE	KÜÇÜLME YÜZDESİ
0. Gün	202,47	100		201,46	100		200,23	100	
1. Gün	199,47	98,52	1,48	155,38	77,13	22,87	191,84	95,81	4,19
2. Gün	190,06	93,87	6,13	143,37	71,17	28,83	186,78	93,28	6,72
3. Gün	186,59	92,16	7,84	141,24	70,11	29,89	181,33	90,56	9,44
4. Gün	182,70	90,24	9,76	129,29	64,18	35,82	173,34	86,57	13,43
5. Gün	168,80	83,37	16,63	120,54	59,83	40,17	165,6	82,70	17,30
6. Gün	114,00	56,30	43,70	82,77	41,03	58,91	101,65	50,77	49,23
7. Gün	105,96	52,33	47,67	63,98	31,76	68,24	79,38	39,64	60,36
8. Gün	75,60	37,34	62,66	59,85	29,71	70,29	68,74	34,33	65,67
9. Gün	47,20	23,31	76,69	39,21	19,46	80,54	60	29,97	70,03
10. Gün	43,55	21,51	78,49	29,97	14,88	85,12	51,06	25,50	74,50
11. Gün	36,16	17,86	82,14	22,9	11,37	88,63	42,77	21,36	78,64
12. Gün	26,72	13,20	86,80	14,33	7,11	92,89	33,18	16,57	83,43
13. Gün	24,22	11,96	88,04	11,44	5,68	94,32	29,12	14,54	85,46
14. Gün	20,37	10,06	89,94	10,91	5,42	94,58	22,69	11,33	88,67
15. Gün	17,94	8,86	91,14	10,94	5,43	94,57	21,1	10,54	89,96
16. Gün	15,68	7,74	92,26	7,52	3,73	96,27	16,21	8,10	91,90
17. Gün	14,00	6,91	93,09	7,28	3,61	96,39	11,19	5,59	94,41
18. Gün	9,30	4,59	95,41	6,03	2,99	97,01	8,31	4,15	95,85
19. Gün	6,12	3,02	96,98	2,79	1,38	98,62	7,08	3,54	96,46
20. Gün	5,03	2,48	97,52	2,23	1,11	98,89	4,21	2,10	97,90
21. Gün	1,69	0,83	99,17	0	0,00	100,00	2,12	1,06	98,94

Deneyin 7. gününde *Origanum Sipyleum L.* uygulanan deney hayvanlarında yara yüzey alanı ortalama %58,75 oranında küçülmüştür. kontrol grubunda %31,34, Povidone iodine uygulanan grupta ise ortalama %43,14 oranında küçülmüştür. Bu verilere göre deneyin 7. gününde yara yüzey alanında en fazla küçülme *Origanum Sipyleum L.* ekstresi uygulanan deney hayvanlarında gözlenmiştir.

Deneyin 14. gününde *Origanum Sipyleum L.* uygulanan deney hayvanlarında yara yüzey alanı ortalama %91,06, kontrol grubunda ortalama %72,9, Povidone iodine uygulanan grupta ise ortalama %80,58 oranında küçülmüştür. Bu verilere göre deneyin 14. gününde *Origanum Sipyleum L.* uygulanan deney hayvanlarının yara yüzey alanındaki küçülmenin diğer gruplara göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Deneyin 21. gününde *Origanum Sipyleum L.* uygulanan deney hayvanlarında yara yüzey alanı ortalama %99,37, kontrol grubunda ortalama %89,71, Povidone iodine uygulanan grupta ise ortalama %94,35 oranında küçülmüştür. Bu verilere göre deneyin sonlandırıldığı 21. günde yara yüzey alanında en fazla küçülme *Origanum Sipyleum L.* uygulanan deney hayvanlarında görülmüştür. Ancak 7. ve 14. günlere göre değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark azalmıştır.



## 5.TARTIŞMA

Yara, normal deri anatomisi ve fonksiyonunda bozulma ile birlikte oluştuğu bölgede epitelin sürekliliğinin kaybı ile sonuçlanan bir doku hasarıdır (187). Yara iyileşmesi, farklı doku ve hücrelerin birlikte organize olarak, yara bölgesinde bulunan matriks sinyalleri ile büyüme faktörlerinin yanı sıra proliferasyon, migrasyon, matriks sentezi ve kontraksiyon gibi birçok fazı içeren ve sonucunda sağlıklı bir skar dokusunun oluştuğu kompleks bir süreçtir (188). Klinisyenler için bu kompleks sürecin daha iyi anlaşılması, yara iyileşmesine ve olası başarısızlıklara yaklaşımda yardımcı olur (39).

Bu çalışma *Origanum Sipyleum L.* bitkisinin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Yara iyileşmesi, sağlıklı Wistar Albino türü ratların sırt epitelinde tam kat oluşturulan yaraların histolojik boyamalarını takiben yapılan histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Ayrıca yaraların yüzey alan ölçümleri de 21. günde sakrifiye edilecek 18 deney hayvanı içerisinde her gruptan rastgele seçilen 3'er deney hayvanı olmak üzere toplam 9 deney hayvanında deney süresince yara yüzeyleri her gün milimetrik kağıtlara çizilmiş ve dijital ortama aktarılan çizimlerde yara yüzey alanlarının 21 günlük değişimleri hesaplanıp değerlendirilmiştir.

Günümüzde birçok hastalık için tanı konulması, patogenezin aydınlatılması, hastalıktan korunma ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda deneysel hayvan modellerinin kullanımı yaygındır. Hayvan modellerinin kullanımının; istatistiksel olarak anlamlı değerlendirme yapmaya izin verecek sayıda örnekte çalışılabilmesi, çalışmanın çok daha kısa sürede tamamlanabilmesi, çevresel faktörlerin etkilerini belirlemek için kontrollerin kullanılabilmesi gibi birçok avantajı vardır (189). Tavşanlar ve ratlar, kolay bulunmaları, barınma ve beslenmelerinin kolaylığı ve ucuz olmalarından dolayı deneysel hayvan çalışmalarında en sık kullanılan modellerdir. Bizim çalışmamız da Wistar Albino türü ratlar üzerinde gerçekleştirildi.

Yara iyileşmesi süreçleriyle ilgili histopatolojik değerlendirmeler yapılması için biyopsi alınacak günler konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Movaffagh ve ark. (190) çalışmalarında ratların sırt bölgesinde tam kalınlık yara oluşturmuşlar ve 3,

7 ve 14. günlerde biyopsi almışlardır. Zangeneh ve ark. (191) ratların sırt bölgesinde tam kalınlık yara oluşturdukları çalışmalarında yalnızca 10. günde doku örneği almışlardır. Uyar ve ark. (192) ratların sırt bölgesinde tam kalınlık yara oluşturdukları çalışmalarında 7 ve 15. günlerde doku örnekleri almışlardır. Araştırmacılar, yapılan çalışmalarda ratlar için 4. günden itibaren 21 günlük sürenin yara iyileşmesi ve anjiogenezi gözlemek için yeterli bir süre olduğunu bildirmişlerdir (2, 31, 45, 50, 81). Bizim çalışmamızda da iyileşmeyi değerlendirmek için ratlar 7., 14. ve 21. günde sakrifiye edildi.

Ratların sırt epiteli üzerinde yapılan çalışmalarda oluşturulacak tam kat yara defektinin boyutu hakkında görüş birliği bulunmamaktadır. Mavanuri ve ark. (193) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda 200 mm<sup>2</sup> boyutunda yara defekti oluşturmuşlardır. Zangeneh ve ark. (191) yaptıkları çalışmada rat sırt epitelinde 2 x 2 cm boyutlarında tam kat yara oluşturmuşlardır. Movaffagh ve ark. (190) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada 15 mm'lik punch ile tam kat yara defekti oluşturmuşlardır. Bizim çalışmamızda ratların sırt bölgesinde 16 mm çapında yaklaşık 200 mm<sup>2</sup> yüzey alanına tam kat eksizyonel yara defekti oluşturuldu.

İnsanlık tarihi boyunca doğal ürünler tedavi amacıyla kullanılmıştır. Günümüzde dünya nüfusunun % 60'ı tedavi gereksinimlerinin büyük bir kısmını tıbbi bitkilerden sağlamaktadır (194). Halk arasında kolay sağlanabilmesi nedeniyle özellikle bitkisel ürünler yara iyileştirici amaçla yaygın olarak tercih edilmektedir (195). Asteraceae, Boraginaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Hypericaceae, Liliaceae, Malvaceae, Pinaceae, Ranunculaceae gibi pek çok familyaya ait bazı bitki türleri geleneksel olarak yara iyileştirici amaçla dünya genelinde kullanılmaktadır (196, 197).

Birçok bitki ve yağ içerikli üründe antioksidan aktivite mevcuttur ve bu ürünler, topikal olarak yara iyileşmesinde kullanılmak üzere denenmiştir. Zhou ve ark. (198) yaptıkları çalışmada, farelerde ve ex vivo insan deri modellerinde, fulleren derivelerinin deri iritasyonunda antioksidan ve antienflamatuar etki ile yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Shukla ve ark. (199) ratlarda yaptıkları çalışmada, Centella Asiatica bitkilerini kullanmışlar ve bu bitkilerden elde edilen asiasikosidin derivelerinin, yara iyileşmesinde kollajen formasyonu ve anjiogenezis etkileriyle birlikte antioksidan etkisinin olduğu göstermişlerdir.

Özkan ve ark. (15) yaptıkları çalışmada *Origanum Sipyleum L.* bitkisinin güçlü antioksidan ve antibakteriyel etkileri olduğunu saptamışlardır.

*Origanum Sipyleum*'un yüksek oranda karvakrol, timol ve p-simen içermesi nedeniyle halk arasında, mide ağrısı ve öksürük tedavisinde sıkça kullanıldığı bilinmektedir (14). *Origanum Sipyleum L.* Türk florası için endemik bir türdür (181).

Yapılan bu çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan yara modelinde *Origanum Sipyleum L.* bitkisinin etanolik ekstresinin yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak araştırılması amaçlandı.

Roy ve ark. (200) yaptıkları çalışmada Wistar Albino türü ratlarda *Ficus Religiosa* bitkisinin %5'lik ve %10'luk ekstrelerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Standart tedavi olarak %5'lik Povidone iodine ile karşılaştırma yaptıkları çalışmada %10'luk bitki ekstresinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Demilew ve ark. (201) çalışmalarında *Acanthus Polystachyus* bitkisinin %5'lik ve %10'luk ekstrelerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. %10'luk bitki ekstresinin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Abdulla ve ark. (202) yaptıkları çalışmada *Lantana Camara* bitkisinin %5'lik ve %10'luk ekstrelerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. %10'luk bitki ekstresinin %5'lik bitki ekstresine göre yara iyileşmesini anlamlı ölçüde hızlandırdığını belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda *Origanum Sipyleum L.* bitkisinin %10'luk ekstresinin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini inceledik. Standart tedavi olarak %5'lik Povidone iodine ile kıyaslama yaptık.

Yara iyileşmesi esas olarak 3 ana olay çevresinde gerçekleşir. Bunlar; hemostaz-inflamasyon, yeni doku oluşumu ve yeniden modellenmedir (33, 60, 203-205). Olaylar, ardışık bir düzen içerisinde olmadan, sınırları tam olarak ayırt edilemeyecek şekilde birbiri içerisine girmiş biçimde gerçekleşir. İnflamasyon süreci, yaralanmadan 48 saat sonrasına kadar devam eder. Yara, fibrin bir tıkaçla kapatılmış olan hipoksi (iskemi) durumu ile karakterizedir. Bakteriler, nötrofiller ve trombositler yara bölgesinde bol miktarda bulunur. Normal deri ekleri (kıl follikülleri ve ter bezleri) yara bölgesi dışında bulunur. Yaralanmadan sonra 2-10 gün kadar yeni doku oluşum süreci devam eder. Yara yüzeyinde bir yara kabuğu (escar, scab) oluşur. Bir önceki

fazdan yaraya doğru birçok hücre göç eder ve artık yeni kan damarları da bu alanda görülmeye başlar. Yeniden şekillenme (remodelling) fazı bir yıl veya daha fazla sürebilir. Organizasyonu bozulmuş kollajenler yara alanına göç eden fibroblastlar tarafından oluşturulur. Yara kendine yakın olan yüzeyleri kasar ve böylece yara artık daha derinlerde yer alır. Yara epitelinin yeniden oluşmasıyla birlikte tamir edilen bölge çevredeki yara olmayan bölgelere göre daha yukarıda yer alır ve iyileşmiş olan bölge normal deri eklentilerini içermez (44).

Yara iyileşmesinin ilk aşaması hemostaz ve inflamasyondur. Hemostaz, karmaşık ve birbirini takip eden bir mekanizmadır. Yaralanmadan 1-2 saniye sonra zedelenmiş damarlarda vazokonstriksiyon meydana gelir ve bölgede kan akımı yavaşlar. Dolaşımdaki trombositler, reseptörleri aracılığıyla damar endotelindeki hasarı fark ederler ve hasarlı damar endoteline yapışırlar. Trombositlerin granüllerinden salınan faktörlerle birlikte şekil değişimi meydana gelir ve küme oluşturabilme özelliği belirginleşir. Bundan sonra inaktif olan pıhtılaşma proteinlerinin aktif hale gelmesiyle birlikte bir dizi olay başlar. Fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtıyı oluşturur. Pıhtı daha sonra trombositler ve endotel yardımıyla ortadan kaldırılır (206). Yara iyileşmesinin ilk aşamasında trombositler tarafından skab (yara kabuğu) oluşturulur (44). Çalışmamızda 7. günde Kontrol, *Origanum Sipyleum L.* ve Povidone iodine uygulanan grupların tümünde skab oluşumu gözlenmiştir.

Yara iyileşme sürecinde kollajen lif sentezi sırasında iyileşmenin ilk aşamalarında tip III kollajen bakımından zengin lifler oluşurken ilerleyen evrelerde lifler olgunlaşır ve tip III kollajen yerini tip I kollajene bırakır. Rapor edilen bir çalışmada yaralanma sonrası sentezlenen tip I ve tip III kollajen oranları belirlenmiştir. Bulgular tip III kollajen sentezinin yaralanmadan sonra ilk 10. saatte başladığını ve 24. saatten sonra üretimin normal derideki seviyesine indiğini belirtmiştir (207). Yara iyileşmesi sürecinde retiküler liflerden sonra kollajen lifler yara bölgesinde bulunurlar. Çalışmamızdaki gruplar, kollajen lif görünümü açısından değerlendirildiğinde 7. günde Kontrol grubu ile Povidone iodine uygulanan grupta benzer oranda kollajen lif görülürken *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta daha az miktarda kollajen lif gözlenmiştir. 14. ve 21. günlerde kontrol grubu ve Povidone iodine uygulanan gruplarda benzer oranda kollajen lif görülürken *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara oranla daha yoğun kollajen lif gözlenmiştir.

Normal yara iyileşme sürecinde, granülasyon dokusu, hemostaz ve inflamasyon evresi sonrası, 5–7. günlerde yoğun makrofaj, fibroblast, mast hücreleri, yeni kan damarlarından zengin, fibronektin, kollajen ve bol miktarda hiyaluronik asit içeren gevşek bir bağ dokusundan meydana gelir (23, 39, 64, 100). Yara iyileşmesinde granülasyon dokusu oluşumu önemlidir. Çünkü granülasyon dokusu, reepitelizasyonda gereken dermal bütünlüğün sağlanması ve primer reepitelizasyonun tam olmadığı ya da hiç olmadığı durumlarda, sekonder ve tersiyer yara iyileşmesi için gereklidir. Ayrıca granülasyon dokusu deri grefti ya da fleplerin canlı kalmasında da önemlidir (208). Çalışmamızda 7. günde *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta, Kontrol grubu ve Povidone iodine uygulanan gruba göre daha fazla miktarda granülasyon dokusu oluşumu gözlenmiştir. Bu durum erken safhada *Origanum Sipyleum L.* ekstresinin yara iyileşmesini diğer gruplara oranla olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. 14 ve 21. günlerde ise en az granülasyon dokusu *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta gözlenmiştir. Bu durum *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta yara iyileşmesi periyotlarının diğer gruplara oranla daha başarılı ilerlemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yara iyileşmesinde hücrelerin yara ortamına kemotaksisinden sonra fonksiyonel hücresel aktivasyon başlar. Hücresel aktivasyon, lokal mediyatörlerin hücresel, biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri fenotipik olarak değiştirmesi anlamına gelir. Hücresel aktivasyon ile; yeni hücre yüzey antijen ekspresyonu, sitotoksitede artış, sitokinlerin üretiminde ve salınımında artış ve diğer fenotipik değişiklikler stimüle edilebilir. Yara iyileşmesi sürecine katılan bütün hücreler aktive olmalıdır. Nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler enflamasyon aşamasında dominant olan hücrelerdir, ancak her hücre popülasyonunun yara iyileşmesinin başarılı sonuçlanmasına katkısı değişkenlik gösterir. Makrofajlar ve lenfositler yara iyileşmesi için hayati rol oynar. Ancak nötrofillerin rolü, bakteriyel kontaminasyonun olmadığı durumlarda hayati değildir; çünkü nötrofillerin fagositoz ve antimikrobiyal savunmadaki rollerini makrofajlar üstlenebilir. Makrofajların aktivasyonunun yara iyileşmesinde debridman, matriks sentezi ve anjiogenez gibi çeşitli olaylar üzerinde önemli etkileri vardır. Makrofajların aktivasyonu ile sitokinler salınır, onlar da anjiogenez ve fibroplaziye aracılık ederler. Yara makrofajlarının aktivasyonu, nitrik oksit sentezi ile de sonuçlanır. Yara iyileşmesine katılan, fibroblastlar, monositler ve

lenfositler gibi bir çok hücre de in vitro aktive olup nitrik oksit üretebilirler. Aktive olan makrofajlar sitokinler vasıtasıyla lenfositler gibi başka hücreleri aktive edebilirler. Lenfositler de interferon ve interlökinler gibi lenfokinleri salarlar (2). Çalışmamızda 7. günde Kontrol ve Povidone iodine uygulanan grupta yoğun inflamatuvar hücre görülürken *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara oranla belirgin oranda daha az inflamatuvar hücre gözlemlenmektedir. 14. günde Kontrol grubunda yoğun inflamatuvar hücre birikiminin devam ettiği gözlemlenmiştir. Povidone iodine uygulanan Grupta 14. günde 7. güne oranla inflamatuvar hücre sayısında azalma gözlemlenmiştir. 14. günde en az inflamatuvar hücre görülen grup *Origanum Sipyleum L.* uygulanan gruptur. 21. günde *Origanum Sipyleum L.* ve Kontrol grubunda benzer olarak çok az miktarda inflamatuvar hücre gözlenirken Povidone iodine uygulanan grupta diğer gruplara oranla daha fazla inflamatuvar hücre gözlenmiştir. İnflamasyon fazı, inflamasyonun uzamasına neden olacak herhangi bir neden olmadığı durumlarda genellikle 3-5 gün içerisinde sona erer (19). *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta inflamasyon fazı diğer gruplara oranla daha kısa sürede tamamlandığı için erken günlerde diğer gruplara göre daha az inflamatuvar hücre görülmüştür.

Yara iyileşmesi, birçok hücre tipi, büyüme faktörleri ve diğer proteinlerin birbirleriyle etkileşimde olduğu bir süreçtir. Araştırmacılar, bu faktörlerin yara iyileşmesindeki gerçek rollerini ve iyileşme mekanizmasını ortaya çıkaracak çalışmalar yapmaktadırlar. Herhangi bir nedenle dokudaki damarlar yaralandığında, pıhtı formasyonundaki rollerinin yanı sıra yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen büyüme faktörlerini salgılama fonksiyonlarından dolayı, yara bölgesinde trombositlerin yoğunluğu artar. Yara bölgesinde, trombosit yoğunluğunun artması, trombosit kaynaklı PDGF, TGF- $\beta$ , IGF, EGF, FGF ve VEGF gibi başlıca büyüme faktörlerinin de yara bölgesindeki yoğunluklarının artması anlamına gelmektedir (209). Çalışmamızda, bu sürecin gelişimi ile birlikte dokuda görülen değişimlerin gözlemlenmesi amacıyla defekt bölgeleri histolojik olarak incelenmiştir. Ayrıca, defektlerin iyileşme sürecini etkileyen faktörlerin de ortaya konması amacıyla biyokimyasal olarak defekte ait VEGF, PDGF ve bFGF düzeyleri değerlendirilmiştir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü biyolojik aktivitesini çoğunlukla endotelyal hücreler üzerinde gösteren ve anjiogeneziste anahtar rol oynayan bir mediatördür (210). VEGF mikrovasküler geçirgenliği artırmasının yanı sıra güçlü bir vazodilatördür (211, 212). VEGF vücutta; arteriollerini çevreleyen fibroblastlar, aktive makrofajlar, ovaryum folikülleri, korpus luteum, Leydig hücreleri, akciğer alveol hücreleri, bronşiyal ve koroid pleksus epitelyum hücreleri, renal glomerül visseral epitelyum hücreleri, böbrek proksimal tübül hücreleri, adrenal korkeksin tüm hücreleri ve hepatositler tarafından salgılanır (213).

VEGF reseptörlerinin aktive olmasıyla birlikte bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinleri fosforile olur ve bu sayede endotelyal hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonu sağlanır, apoptozis inhibe edilir (214, 215). VEGF, yara alanındaki vaskülarizasyonu ve permeabiliteyi düzenleyen esas faktördür ve proliferasyon evresi boyunca granülasyon dokusunun yapımına katılmaktadır (216, 217).

Yapılan son araştırmalar, VEGF'nin aynı zamanda kollajen deposizyonunda ve epitel oluşumunda da etkili olduğunu göstermektedir (218). Vasküler endotelyal büyüme faktörünün yara iyileşmesinin inflamasyon evresinde vaskülarizasyonu sağlamak için inflamatuvar hücrelerden, daha sonraki evrelerde ise yara alanına gelen fibroblast, endotel ve makrofajlardan salınmasıyla immünolokalizasyonunun giderek arttığı bildirilmiştir (219). Yapılan araştırmalar, tam kat kesilerde, yaralanmadan 1 gün sonra, yara yakınındaki keratinositlerden, iyileşme alanı içindeki fibroblast ve makrofajlardan ve büyüyen kan damarları çevresinden VEGF salınmaya başladığını ve 3-7. günlerde en fazla seviyeye ulaştığını bildirmiştir (217, 220, 221). Çalışmamızın 7. gününde Povidone iodine uygulanan grupta diğer gruplara oranla VEGF değeri daha yüksek bulunmuştur. 14. günde ise Kontrol grubu ve Povidone iodine uygulanan grupta benzer derecede yüksek VEGF gözlenirken, *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara oranla çok düşük derecede VEGF gözlenmiştir. 21. günde ise en yüksek VEGF değeri kontrol grubunda görülürken en düşük VEGF değeri ise *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta görülmüştür. 7, 14 ve 21. günlerin tamamında en düşük VEGF skoru *Origanum Sipyleum L.* uygulanan gruptadır. İnflamatuvar hücre sayısı da VEGF skorlarına paralel olarak *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara oranla daha düşük bulunmuştur. Bu durum inflamasyon fazının

*Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara göre daha hızlı sona erdiğini ve inflamatuvar hücre sayısının azaldığını buna bağlı olarak da VEGF miktarının da diğer gruplara oranla belirgin şekilde daha az olduğunu göstermektedir.

Pıhtılaşmış kandan elde edilen serumda, kültür ortamında fibroblastların ve bağ dokusu hücrelerinin çoğalmasını sağlayan bir maddenin varlığı bildirilmiştir. Sonraki çalışmalarda bu maddenin plateletler tarafından salındığı tespit edilmiş ve bundan dolayı bu maddeye platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) adı verilmiştir (222).

PDGF'nin birincil olarak trombositlerdeki  $\alpha$  granüllerinden salınırlar ancak monositler, aktive olmuş makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve kemik matriksi gibi diğer doku ve hücrelerden de salınabilirler (223).

PDGF'nin, büyümeyi artırıcı, kemotaksis, dokuların şekillenmesi, yara iyileşmesi, angiogenesis ve iskelet kas rejenerasyonları gibi birçok önemli fonksiyonu mevcuttur. Bunun yanında, artrit, ateroskleroz, kemik iliği fibrozlarını içeren patolojik durumlarda PDGF'nin düzenleyici rolleri vardır (224). PDGF, normal hücreler ve tümör hücrelerini otokrin veya parakrin yolla uyararak çoğalmalarını sağlar (222).

PDGF'nin fibronektin (225), kollajen (226), proteoglikanlar ve hyalüronik asit (227) gibi bir çok matriks molekülünün sentezini uyardığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, ciltlerine PDGF içeren kapsüller aşılana sıçanlarda granülasyon dokusunun gelişmesinde artış izlenmiştir (127). PDGF ile tedavi edilen yaralarda, granülasyon dokusu ile fibroblast miktarında artış, glikozaminoglikanların birikimi ve angiogenesis ile epitelizasyonun hızlanması görülür (228-230). Çalışmamızın 7, 14 ve 21. günlerinin tamamında *Origanum Sipyleum L.* ekstresi uygulanan grupta diğer gruplara göre PDGF değeri daha yüksek bulunmuştur. PDGF yara iyileşmesinin birçok aşamasında etkili olan ve yara iyileşmesinin hızlanmasına katkıda bulunan bir sitokindir. *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta 7, 14 ve 21. günlerin tamamında PDGF miktarının diğer gruplara göre fazla bulunması *Origanum Sipyleum L.*'nin yara iyileşmesini hızlandığını göstermektedir.

Mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan FGF'nin angiogenesisi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Asidik ve bazik olmak üzere



iki tip FGF tanımlanmıştır. Bazik FGF'nin anjiogenezisi uyarıcı özelliği yaklaşık 10 kat fazladır. Endotelial hücreler FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler. Hem asidik hemde bazik FGF, endotel proliferasyonu ve motiliteyi arttırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır. Heparinin etkilerini güçlendirir. Ayrıca bazik FGF kollajen sentezini de uyarır; yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarıcı etkileri vardır.

FGF'de çeşitli hayvan modellerinde incelenmiş; deney hayvanının kulağındaki yaraya topikal FGF uygulaması sonrasında, bazik FGF'nin epitelizasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir. Kobaylara subkütan enjeksiyon ile FGF uygulandığında hücre sayısı ve kollajen içeriği artmıştır. Topikal olarak uygulanan bazik FGF, farelerde enfeksiyon ve diyabetin neden olabileceği yara iyileşmesi problemlerine olumlu etki etmektedir (127, 142). Çalışmamızın 7,14 ve 21. günlerinin tamamında *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara göre bFGF değeri daha yüksek bulunmuştur. *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta yara bölgesinin epitelizasyonu diğer gruplara oranla daha başarılı olmuştur. Bu bulgu, bFGF değerinin *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta diğer gruplara oranla daha yüksek olmasıyla desteklenmiştir.

Yara bölgesinin uzunluk, genişlik ve derinliğinin ölçülmesi yara değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır (231). Yara bölgesinin yüzey alanı ultrason, manyetik rezonans ya da stereofotometri gibi birçok yöntem kullanılarak ölçülebilmektedir. Klinik olarak ise, cetvel ile yapılan yara bölgesi ölçümleri ve yara boyutlarının asetat kağıdı üzerine aktarılması tekniği sıklıkla kullanılmaktadır. Thomas ve Wysocki (232)'ye göre yara bölgesinde ölçüm cetveli yardımıyla yapılan ölçümler en doğru yara ölçme yöntemi olarak görülmektedir. Bu yöntemde yaranın kenar hatları milimetre ya da santimetre karelik şeffaf bir asetat üzerine çizilir ve çizilen alan içerisinde kalan kareler ya manüel olarak sayılır ya da dijital planimetriler kullanılarak yara alanı hesaplanabilmektedir (233). Bizim çalışmamızda 21. günde sakrifiye edilecek deney hayvanları içerisinde her gruptan rastgele 3 hayvan seçilip işaretlendi. Daha sonra işaretlenen bu 9 hayvanın 0. günden başlayarak 21 gün boyunca hergün yara boyutları şeffaf milimetrik asetat kağıdına çizildi. Daha sonra bu çizimler taranarak dijital ortama aktarıldı. Autocad programında birebir scale edilerek yara boyutları çizilip dijital olarak yara yüzey alanları hesaplandı. Hesaplanan verilere

göre *Origanum Sipyleum L.* uygulanan gruptaki yara boyutlarının, diğer gruplara göre 21 gün boyunca daha hızlı küçüldüğü görüldü. Histolojik olarak da *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta epitelizasyon miktarının daha fazla olduğu görülmüştür. Yine kollajen lif miktarı da 14 ve 21. günlere bakıldığında zaman *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular da *Origanum Sipyleum L.* uygulanan grupta, diğer gruplara oranla yara yüzey alanının daha hızlı bir biçimde küçülmesini desteklemektedir.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

*Origanum Sipyleum L.* ekstresi uygulanan doku defektlerinde epitelizasyonun diğer gruplara oranla daha başarılı olduğu gözlemlendi.

*Origanum Sipyleum L.* ekstresi uygulanan doku defektlerinde 7 ve 14. günlerde inflamatuvar hücre sayıları diğer gruplara oranla daha düşük olduğu gözlemlendi.

*Origanum Sipyleum L.* ekstresi uygulanan doku defektlerinde 14 ve 21. günlerde kollajen lif miktarı diğer gruplara oranla daha fazla gözlemlendi.

*Origanum Sipyleum L.* ekstresi uygulanan doku defektlerinde 7, 14 ve 21. günlerde diğer gruplara göre dokulardan salınan bFGF değerleri daha yüksek bulundu.

*Origanum Sipyleum L.* ekstresi uygulanan doku defektlerinde 7, 14 ve 21. günlerde diğer gruplara göre dokulardan salınan PDGF değerleri daha yüksek bulundu.

*Origanum Sipyleum L.* ekstresi uygulanan doku defektlerinde uygulanmayan gruplara nazaran yara yüzey alanında meydana gelen küçülme daha fazladır.

Hayvan çalışma modellerinin limitasyonları göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmanın histopatolojik ve immünohistokimyasal sonuçlarına göre *Origanum Sipyleum L.*'nin rat sırt epitelinde yara iyileşmesini arttırdığı görüldü. *Origanum Sipyleum L.* ekstresinin yara iyileşmesini düzenleyecek ve hızlandıracak ajan olarak gelecekte tedavi amaçlı kullanılıp kullanılmayacağını araştıran, daha kapsamlı ileri çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Demirçay Z, Gün D. Diabetik bir hastada topikal GM-CSF'in yara tedavisinde kullanımı. *Türkderm*, 37(1), 49-51, 2003.
2. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 509-28, 1997.
3. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*, 25(1), 9-18, 2007.
4. Pereira RF, Bartolo PJ. Traditional therapies for skin wound healing. *Advances in wound care*, 5(5), 208-29, 2016.
5. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Advances in therapy*, 34(3), 599-610, 2017.
6. Krausz AE, Adler BL, Cabral V, Navati M, Doerner J, Charafeddine RA ve ark. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(1), 195-206, 2015.
7. N. KÖ. Topikal Olarak Uygulanan Nitrofurazon Ve Rifampisin'in Kısmi Kalınlıkta Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri (tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
8. Hassan KA, Deogratius O, Nyafuono JF, Francis O, Engeu OP. Wound healing potential of the ethanolic extracts of *Bidens pilosa* and *Ocimum suave*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(2), 132-36, 2011.
9. Davis RH, Leitner M, Russo J, Byrne M. Wound healing oral and topical activity of *Aloe vera*. *J Am Podiatr Med Assoc*, (79), 559-62, 1989.
10. Shim KM, Choi SH, Jeong M-J, Kang SS. Effects of aucubin on the healing of oral wounds. *In vivo*, 21(6), 1037-41, 2007.
11. Nayak BS, Sandiford S, Maxwell A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. leaf. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 6(3), 351-56, 2009.

12. Adetutu A, Morgan WA, Corcoran O. Ethnopharmacological survey and in vitro evaluation of wound-healing plants used in South-western Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 50-56, 2011.
13. Baytop T. "Türkçe Bitki Adları Sözlüğü", Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu. Türk Dil Kurumu Yayınları, Ankara, 578, 33, 1994.
14. Baser K. Essential oils of Anatolian Labiatae: a profile. WOCMAP I-Medicinal and Aromatic Plants Conference: part 1 of 4 333; 1992; 1992. p. 217-38.
15. Özkan G, Sağdıç O, Ekici L, Öztürk I, Özcan MM. Phenolic compounds of *Origanum sipyleum* L. extract, and its antioxidant and antibacterial activities. *Journal of food lipids*, 14(2), 157-69, 2007.
16. Nakiboglu M, Urek RO, Kayali HA, Tarhan L. Antioxidant capacities of endemic *Sideritis sipylea* and *Origanum sipyleum* from Turkey. *Food Chemistry*, 104(2), 630-35, 2007.
17. Aydın S, Çağlıkülekcı M, Çolak T, Dirlik M, Öcal K, Akça T. *Washington Cerrahi El Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
18. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *New England journal of medicine*, 341(10), 738-46, 1999.
19. Shetty V, Bertolami C. Wound healing. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, editors *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* 2 nd ed London: BC Decker Inc, 3-15, 2004.
20. Kamolz L-P, Andel H, Haslik W, Winter W, Meissl G, Frey M. Use of subatmospheric pressure therapy to prevent burn wound progression in human: first experiences. *Burns*, 30(3), 253-58, 2004.
21. Hunt T. Wound Healing. *Current Surgical Diagnosis & Treatment*'de. Ed: Way LW, Doherty GM. United States of America: McGraw Hill, 2004. p. 75-88.
22. Leong M, Phillips L. Wound Healing. Townsend MC, Sabiston *Textbook of Surgery*, 17th Edition, Elsevier, USA, 183-208, 2004.

23. Hunt TK, Godson WM. Wound healing. Jaffe BM, Current Surgical Diagnosis and Treatment, 8th Edition Appleton and Lange, USA, 8, 85-86, 1988.
24. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Percoraro RE, Rodeheaver G ve ark. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. Wound Repair and Regeneration, 2(3), 165-70, 1994.
25. Vaneau M, Chaby G, Guillot B, Martel P, Senet P, Téot L ve ark. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. Archives of dermatology, 143(10), 1291-94, 2007.
26. Kumar V, Cotran R, Robbinson S. Temel Patoloji,(Çev. Edt: Çevikbaş U). Basım Yüce Yayınları İstanbul, 55-56, 2000.
27. Buttenschoen K, Fleischmann W, Haupt U, Kinzl L, Buttenschoen DC. The influence of vacuum-assisted closure on inflammatory tissue reactions in the postoperative course of ankle fractures. Foot and ankle surgery, 7(3), 165-73, 2001.
28. Drosou A, Falabella A, Kirsner R. Antiseptics on wounds: an area of controversy. Wounds, 15(5), 149-66, 2003.
29. Granick MS, Long CD, Ramasastry SS. Wound healing state of the art. Clin Plast Surg, 25(3), 321-483, 1998.
30. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Robbins Basic Pathology 7 TH Ed Saunders Comp Philadelphira, 61-77, 2004.
31. Arslan MK. Akut ve kronik yara bakımı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul, 9-33, 2003.
32. Stephan J, Landis MD. Chronic wound infection and antimicrobial use. Advances in skin & wound care, 21(11), 531-40, 2008.
33. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. Journal of Investigative Dermatology, 127(3), 514-25, 2007.
34. Shai A. HI Maibach Wound Healing and Ulcers of the Skin Diagnosis and Therapy–The Practical Approach. 7-35, 2005.

35. Hupp JR. Wound repair. (In: Peterson LJ, Ellis III E, Hupp JR, Tucker MR, editors) Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, 3rd ed, Mosby Year Book Inc, St Louis, 57-68, 1998.
36. Shetty V, Bertolami CN. The physiology of wound healing. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, In: Peterson LJ, ed Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia, 1, 3-18, 1997.
37. Nursal TZ, Baykal A, Hamaloğlu E. Yaşlılarda yara iyileşmesi: Fark var mı? Geriatri, 29-32, 1999.
38. Zeren I. Yara iyileşmesi ve kollajen. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi, TDD Yayınları, Ankara, 1996.
39. Myers BA. Wound management, 1 st ed. Pearson Education, New Jersey, 2004.
40. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiological reviews, 83(3), 835-70, 2003.
41. Karukonda SR, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GG, Millikan LE. The effects of drugs on wound healing: part 1. International journal of dermatology, 39(4), 250-57, 2000.
42. Peacock EE. Wound Repair 2nd ed Philadelphia: W B Saunders Company, 1984.
43. Krizek TJ, Harries RHC. Biology and tissue injury and repair. In: Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery, 3 Edition Ed, Georgiade, GS, Williams and Wilkins, 1-9, 1997.
44. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature, 453(7193), 314-21, 2008.
45. Kondo T. Timing of skin wounds. Legal Medicine, 9(2), 109-14, 2007.
46. Bissell MJ, Radisky D. Putting tumours in context. Nature Reviews Cancer, 1(1), 46-54, 2001.
47. Schäfer M, Werner S. Transcriptional control of wound repair. Annu Rev Cell Dev Biol, 23, 69-92, 2007.

48. Wahl LM, Wahl SM. Inflammation. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ, editors *Wound Healing: Biochemical & Clinical Aspects* 1st ed Philadelphia: WB Saunders Co, 40-62, 1992.
49. Browder W, Williams D, Lucore P, Pretus H, Jones E, McNamee R. Effect of enhanced macrophage function on early wound healing. *Surgery*, 104(2), 224-30, 1988.
50. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Recons Surg*, 117, 1-31, 2007.
51. Guo Sa, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-29, 2010.
52. Brancato SK, Albina JE. Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. *The American journal of pathology*, 178(1), 19-25, 2011.
53. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585-601, 2008.
54. Kondo T, Ishida Y. Molecular pathology of wound healing. *Forensic Sci Int*, 203, 93-98, 2010.
55. Adzick NS. Wound healing. In: Sabiston DC, Lyerly HK (eds) *Textbook of Surgery* (5 th ed) WB Saunders, Philadelphia, 207-20, 1997.
56. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. Wound healing. In: Aston SJ, Beasley RW, Charles NMT (eds) *Grabb and Smith's Plastic Surgery* (5 th ed) Lippincott and Raven Publishers, Philadelphia, 3-9, 1997.
57. Kelman C, Diegelman RF. Wound care and wound healing. In: Schwartz (ed), *Principles of Surgery* (6 th ed), McGraw Hill Company, New York, 279-304, 1994.
58. Beurden HV. Characterization of fibroblast phenotypes in intra-oral wound healing. Department of Orthodontics and Oral Biology The Netherlands: Radboud University Nijmegen Medical Centre, 2005.



59. Kotil T. Deneysel diyabetli sıçanlarda yara iyileşmesinin histolojik ve ince yapı olarak incelenmesi. Yüksek lisans istanbul: istanbul Üniversitesi, 2006.
60. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing: an overview. *Clinics in plastic surgery*, 30(1), 1-12, 2003.
61. Daly TJ. The repair phase of wound healing-re-epithelialization and contraction. In: LC Kloth, IM McCulloch, and IA Feedar (Eds) *Wound Healing: Alternatives in Management* FA Davis Company, Philadelphia, 14-20, 1990.
62. Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? *Circulation*, 111(12), 1556-66, 2005.
63. Konukoğlu D, Turhan MS. Anjiyogenezin Temel Moleküler Mekanizmaları ve Tümör Anjiyogenezi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 36(1), 42-48, 2005.
64. Williamson D, Harding K. Wound healing. *Medicine*, 32(12), 4-7, 2004.
65. Minchenko A, Salceda S, Bauer T, Caro J. Hypoxia regulatory elements of the human vascular endothelial growth factor gene. *Cell Mol Biol Res*, 40(1), 35-39, 1994.
66. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microscopy research and technique*, 60(1), 107-14, 2003.
67. Bayındır Y. Yara Bakımı: Yaraya Genel Yaklaşım. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 11, 13-18, 2007.
68. Hakkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology 2000*, 24(1), 127-52, 2000.
69. Romana-Souza B, Nascimento AP, Monte-Alto-Costa A. Propranolol improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 611(1-3), 77-84, 2009.
70. Achuth HN, Moochhala SM, Mahendran R, Tan WTL. Nitrosoglutathione triggers collagen deposition in cutaneous wound repair. *Wound Repair and Regeneration*, 13(4), 383-89, 2005.
71. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Advances in skin & wound care*, 17(1), 24-35, 2004.

72. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surgical Clinics*, 83(3), 483-507, 2003.
73. Yang C-C, Lin S-D, Yu H-S. Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar. *Journal of dermatological science*, 14(2), 162-69, 1997.
74. İkizoğlu G. Ekstraselüler matriks, kan damarları ve sinirlerin biyolojisi. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Oğuz O, Aksungur LA (eds) *Dermatoloji 3 baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 33-99, 2008.
75. Kirsner RS. Wound healing. *Dermatology*, Eds: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al, Edinburgh, Mosby, 2205-18, 2003.
76. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*, 30(9), 1019-30, 1998.
77. Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. *Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. Dan Med Bull*, 35(1), 1-33, 1988.
78. Heybeli T, Kulaçoğlu H. İnsizyonel hernilerin FGF-beta yüklenmiş prostetik materyal ile onarımı. Uzmanlık Tezi, TC Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 1-31, 2007.
79. Shah JMY, Omar E, Pai DR, Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 45(2), 220-28, 2012.
80. Schultz GS, Mast BA. Molecular analysis of the environments of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors. *Primary Intention*, 7, 7-14, 1999.
81. George Broughton I, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7S), 12-34, 2006.
82. Cromack D, Pierce G, Mustoe T. Dissecting mechanisms of action of TGF- $\alpha$  and PDGF mediated tissue repair using impaired and normal wound healing models. In:

- Alan R (ed) Progressive Clinical Biological Research, Liss Inc, New York, 101-10, 1991.
83. Sisco M, Mustoe TA. Animal Models of Ischemic Wound Healing. Wound Healing, Springer, 55-65, 2003.
84. Gurtner GC. Wound healing: normal and abnormal. Grabb and Smith's plastic surgery 6th ed Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 15-22, 2007.
85. Lorenz HP, Longaker MT. Wound healing: repair biology and wound and scar treatment. In: Mathes, SJ, Mathes Plastic Surgery, 2 Edition, Saunder Elsevier, 1, 209-34, 2006.
86. Şenol M. Yara iyileşmesi. T Klin J Dermatol, 5, 49-53, 1995.
87. Hunt TK, Knighton DR, Goodson WN. Yara iyileşmesi. Akgül H (Çeviri Editörü), Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi Yöntemleri, Türkiye Klinikleri Kitabevi, Ankara, 125-38, 1985.
88. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G ve ark. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. Arch Dermatol, 130(4), 489-93, 1994.
89. Önerci M. Temel Cerrahi Teknikler. Birinci Baskı, Selim Ofset Basımevi, Ankara, 5-15, 2001.
90. Sayek I. Temel Cerrahi, İkinci Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 266-76, 1996.
91. Fetil E. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler. T Klin Dermatol, 1(48), 161-64, 2005.
92. Ekmekçi P, Bostancı S. Yara iyileşmesi. T Klin Dermatol, 12, 114-20, 2002.
93. Şimşek ŞŞ. Çeşitli nitrik oksit inhibitörlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Doktora, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2005.
94. Sayek I, Özmen M. Temel Cerrahi El Kitabı Güneş Tıp Kitabevleri, 2009.
95. Canda MS, Canda T. Temel Patoloji. Bornova: Ege Üniversitesi Basımevi, 1982.
96. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. Journal of wound care, 17(9), 399-402, 2008.

97. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatologic surgery*, 34(9), 1159-69, 2008.
98. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H ve ark. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Archives of surgery*, 132(9), 991-96, 1997.
99. Padberg Jr FT, Back TL, Thompson PN, Hobson II RW. Transcutaneous oxygen (TcPO<sub>2</sub>) estimates probability of healing in the ischemic extremity. *Journal of Surgical Research*, 60(2), 365-69, 1996.
100. Özbek N, Güneren E, Yıldız L, Meydan D, Çakır S, Coşkun M. The effect of pre-operative conventional and hyperfractionated radiotherapy schedules on wound healing and tensile strength in rats: an experimental study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 34(2), 185-92, 2005.
101. Turgut M, Vargel İ, Özcan G, Kaynaroğlu V, Benli K, Özcan O ve ark. Yara iyileşmesi sürecinin özellikleri ve değişik faktörlerin bu süreç üzerine olan etkileri. *Yeni Tıp Dergisi*, 12(2), 142-49, 1995.
102. Ramasastry S. Chronic wound problems. *Clin Plast Surg*, 25, 367-96, 1998.
103. Kobayashi N, Nagai H, Yasuda Y, Kanazawa K. The early influence of albumin administration on protein metabolism and wound healing in burned rats. *Wound Repair and Regeneration*, 12(1), 109-14, 2004.
104. Karasu A, Bakır B. yara iyileşmesi. *Vet Cerr Derg*, 14, 36-43, 2008.
105. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Ågren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair and Regeneration*, 15(1), 2-16, 2007.
106. Langemo D, Anderson J, Hanson D, Hunter S, Thompson P, Posthauer ME. Nutritional considerations in wound care. *Advances in skin & wound care*, 19(6), 297-303, 2006.
107. MacKay DJ, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Alternative medicine review*, 8(4), 359-77, 2003.

108. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11(3), 281-88, 2008.
109. Alcaín FJ, Burón MI. Ascorbate on cell growth and differentiation. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 26(4), 393-98, 1994.
110. Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutrition in clinical practice*, 25(1), 61-68, 2010.
111. Kim JE, Shklar G. The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. *Journal of periodontology*, 54(5), 305-08, 1983.
112. Reiser KM. Nonenzymatic glycations and enzymatic crosslinking in a model of wound healing. *J Ger Dermotol*, 1, 90-99, 1993.
113. Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T. News in wound healing and management. *Current opinion in supportive and palliative care*, 3(4), 300-04, 2009.
114. Glat PM, Longaker MT. Wound healing. In: *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 3-12, 1997.
115. Ferahbaş A. Skar oluşumunu etkileyen faktörler. *Dermatose*, 4, 192-97, 2004.
116. Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost*, 90(6), 978-85, 2003.
117. Ashcroft GS, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing. *American journal of clinical dermatology*, 4(11), 737-43, 2003.
118. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(4), 555-68, 2005.
119. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *The American journal of pathology*, 162(1), 303-12, 2003.
120. Komesu MC, Tanga MB, Buttros KR, Nakao C. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology*, 11(2), 63-67, 2004.

121. Süntar IP, Akkol EK, Yılmaz D, Baykal T, Kırmızıbekmez H, Alper M ve ark. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 468-77, 2010.
122. Galiano RD, Mustoe TA. Wound care. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, Eds: Thorne CH, Beasley RW, Aston SI, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL, Altıncı baskı Lippincott Williams, Philadelphia, 23-32, 2007.
123. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 26(2), 31-37, 2008.
124. Robbins SL, Kumar B, Cotran R. Tissue repair: Cellular growth, fibrosis and wound healing. In: Robbins SL *Pathologic basic of disease* Philadelphia: WB Saunders, 89-111, 1994.
125. Theoret CL. Update on wound repair. *Clinical techniques in equine practice*, 3(2), 110-22, 2004.
126. Güner I, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 17, 65-74, 1997.
127. Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW, Ross R. Effects of growth factors in vivo. I. Cell ingrowth into porous subcutaneous chambers. *Am J Pathol*, 129(3), 601-13, 1987.
128. Steenfos HH. Growth factors and wound healing. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 28(2), 95-105, 1994.
129. Laato M, Heino J, Kähäri V-M, Niinikoski J, Gerdin B. Epidermal growth factor (EGF) prevents methylprednisolone-induced inhibition of wound healing. *Journal of Surgical Research*, 47(4), 354-59, 1989.
130. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curtsinger III LJ ve ark. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *New England journal of medicine*, 321(2), 76-79, 1989.

131. Dibiase M, Rhodes C. The design of analytical methods for use in topical epidermal growth factor product development. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 43(8), 553-58, 1991.
132. Erbaş D. Epidermal Growth Factor, *Gazi. Üniv Tıp Fak Der I pp*, 30-34, 1990.
133. Miller C, Debas H. Epidermal growth factor stimulates the restitution of rat gastric mucosa in vitro. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 80(6), 1009-18, 1995.
134. Costrini NV, Beck R. Epidermal growth factor-urogastrone receptors in normal human liver and primary hepatoma. *Cancer*, 51(12), 2191-96, 1983.
135. Ertoy D. Yara iyileşmesinin histopatolojisi. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi, TDD Yayınları, Ankara, 1996.
136. Gregory H. Isolation and structure of urogastrone and its relationship to epidermal growth factor. *Nature*, 257(5524), 325-27, 1975.
137. Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ, Nahai F, Schultz G. Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 88(2), 189-96, 1991.
138. Çiğer S. Yara İyileşmesi ve Büyüme Faktörleri. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi, ed: Erdem C, Ankara, 20-26, 1996.
139. Reinke J, Sorg H. Wound repair and regeneration. *European surgical research*, 49(1), 35-43, 2012.
140. Malcherek P, Schultz G, Wingren U, Franzén L. Formation of healing tissue and angiogenesis in repair of connective tissue stimulated by epidermal growth factor. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*, 28(1), 1-7, 1994.
141. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome biology*, 2(1), 3005-12, 2001.
142. McGee GS, Davidson JM, Buckley A, Sommer A, Woodward SC, Aquino AM ve ark. Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. *Journal of Surgical Research*, 45(1), 145-53, 1988.

143. Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, Bishop JB, Youngerman JS, Hayward PG ve ark. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Annals of surgery*, 216(4), 401-06, 1992.
144. Kang T-b, Liang N-c. Studies on the inhibitory effects of quercetin on the growth of HL-60 leukemia cells. *Biochemical pharmacology*, 54(9), 1013-18, 1997.
145. Davidson D, Blanc A, Filion D, Wang H, Plut P, Pfeffer G ve ark. Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 280(21), 20509-15, 2005.
146. Muller E, Courtois Y, Prunieras M, Fournanier AY, Courty J, Barritault D. Eye-derived growth factor isolated from bovine retina and used for epidermal wound healing in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 87(1), 76-80, 1986.
147. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clinics in dermatology*, 12(1), 157-69, 1994.
148. Zhang F, Hu EC, Gerzenshtein J, Lei M-P, Lineaweaver WC. The expression of proinflammatory cytokines in the rat muscle flap with ischemia-reperfusion injury. *Annals of plastic surgery*, 54(3), 313-17, 2005.
149. Durmuş E. Sistemik kortikosteroid verilen ratlarda glukanın kolon anastomozu yara iyileşmesi üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi*, Ankara, 2004.
150. Lineaweaver WC, Lei M-P, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival. *Annals of surgery*, 239(6), 866-75, 2004.
151. Thissen J-P, Ketelslegers J-M, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine reviews*, 15(1), 80-101, 1994.
152. Çolak R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins. *Turkiye Klinikleri J Int 11 Med Sci*, 3(37), 10-17, 2007.
153. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med*, 336(9), 633-40, 1997.
154. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem*, 67, 753-91, 1998.



155. Tatakis D. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *Journal of periodontology*, 64(5 Suppl), 416-31, 1993.
156. Suzuki N, Kansas G, Engleman EG. Lymphocytes. In : *Arthritis and alhed conditions* McCarty DJ, Koopman WJ (Eds) Lea and Febiger, 377-87, 1993.
157. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları, Üçüncü Baskı, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2012.*
158. Yarbro CH, Wujcik D, Gobel BH. *Cancer nursing: principles and practice. 7th. Edition, Jones & Bartlett Publishers, London, 2011.*
159. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Vander insan fizyolojisi: vücut fonksiyon mekanizmaları. Güneş Tıp Kitabevleri, 2014.*
160. Mooney DP, O'Reilly M, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. *Annals of surgery*, 211(2), 124-29, 1990.
161. Oram Y. Yara bakımı. *Dermatolojik Cerrahi Ed: Bostancı S, Özpoymaz M, Oram Y Çukurova Üniversitesi Basımevi, 163-70, 1998.*
162. Attinger C, Bulan E. Debridement: The key initial first step in wound healing. *Foot and ankle clinics*, 6(4), 627-60, 2001.
163. Kulikovsky M, Gil T, Mettanes I, Karmeli R, Har-Shai Y. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing wounds. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 11(8), 480-85, 2009.
164. Mert G, Metin S, Yıldız Ş, Karakuzu E, Çakmak T. Diyabetik ayak ülseri nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi planlanan hastalarda yara kültürü ile tespit edilen enfeksiyon ajanları. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 11(2), 205-10, 2012.
165. Yıldız Ş, Pehlivan Ö, Ay H, Mahiroğulları M, Kuşkucu M, Akmaz İ. Hyperbaric Oxygen Therapy in Chronic Osteomyelitis. *GULHANE MEDICAL JOURNAL*, 46(3), 189-93, 2004.
166. Atiyeh BS, Dibo SA, Hayek SN. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International wound journal*, 6(6), 420-30, 2009.

167. Hansson C. The effects of cadexomer iodine paste in the treatment of venous leg ulcers compared with hydrocolloid dressing and paraffin gauze dressing. Cadexomer Iodine Study Group. *Int J Dermatol*, 37(5), 390-96, 1998.
168. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*, 12(1), 147-79, 1999.
169. Noda Y, Fujii K, Fujii S. Critical evaluation of cadexomer-iodine ointment and povidone-iodine sugar ointment. *International journal of pharmaceutics*, 372(1-2), 85-90, 2009.
170. Thomas GW, Rael LT, Bar-Or R, Shimonkevitz R, Mains CW, Slone DS ve ark. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 66(1), 82-91, 2009.
171. Jones MN, Song Y-H, Kaszuba M, Reboiras MD. The interaction of phospholipid liposomes with bacteria and their use in the delivery of bactericides. *Journal of drug targeting*, 5(1), 25-34, 1997.
172. Russell A, Hammond S, Morgan J. Bacterial resistance to antiseptics and disinfectants. *Journal of Hospital Infection*, 7(3), 213-25, 1986.
173. Russell A. Bacterial spores and chemical sporicidal agents. *Clinical microbiology reviews*, 3(2), 99-119, 1990.
174. Broadley S, Jenkins P, Furr J, Russell A. Anti-mycobacterial activity of biocides. *Letters in applied microbiology*, 13(3), 118-22, 1991.
175. Dvorak G. *Disinfection 101*. Center for food security and public health, Iowa State University, Ames, IA, 1-20, 2005.
176. Özbakkaloğlu B. Hastane ortamında kullanılacak yüzey dezenfektanları. 3. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi Kitabı, 2003.
177. Anadolu RA, Boyvat A, Ekmekçi PK. Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. *Turk J Dermatopathol*, 7, 100-03, 1998.

178. Kapan M, Aslanmirza MY, Karip AB, Bozkurt Y, Evsen MS, Sak E ve ark. Lokal fenitoin ve üre uygulamasının yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. *Yeni Tıp Derg*, 25, 209-12, 2008.
179. Özler M, Şimşek K, Topal T, Öter Ş, Korkmaz A, Hekimliği GS. Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi. *Gulhane Med J*, 52, 181-84, 2010.
180. Duman H, Aytaç Z, Ekici M, Karavelioğulları F, Dönmez A, Duran A. Three new species (Labiatae) from Turkey. *Flora Mediterranea*, 5, 221-28, 1995.
181. Davis PH, Mill RR, Tan K. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol. 10. Edinburgh Univ. Press., Edinburgh, 1988.
182. Tabata M, Honda G, Sezik E. A report on traditional medicine and medicinal plants in Turkey. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 1988.
183. Boydağ İ. Üç *Origanum* türü; *origanum majorana* L., *origanum minutiflorum* O. Schwarz and PH Davis ve *Origanum onites* L. uçucu yağlarının fraksiyonlu distilasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 1996.
184. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, No: 40, İstanbul, 282-83, 325-26, 1984.
185. Cingi MI, Kırimer N, Sarıkardasoglu I, Cingi C, Baser KHC. *Orifganum onites* ve *Origanum minutiflorum* uçucu yağlarının farmakolojik etkileri. 9. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Eskişehir Türkiye, 1991.
186. Baser KHC, Özek T, Kürkçüoğlu M, Tümen G. Composition of the essential oil of *Origanum sipyleum* of Turkish origin. *Journal of Essential Oil Research*, 4(2), 139-42, 1992.
187. Strodbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn and infant nursing reviews*, 1(1), 43-52, 2001.
188. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75-81, 1997.

189. İrer S, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2(3), 127-36, 2004.
190. Movaffagh J, Fazly-Bazzaz B, Yazdi A, Sajadi-Tabassi A, Azizzadeh M, Najafi E ve ark. Wound Healing and Antimicrobial Effects of Chitosan-hydrogel/Honey Compounds in a Rat Full-thickness Wound Model. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 31(9), 228-35, 2019.
191. Zangeneh MM, Ghaneialvar H, Akbaribazm M, Ghanimatdan M, Abbasi N, Goorani S ve ark. Novel synthesis of *Falcaria vulgaris* leaf extract conjugated copper nanoparticles with potent cytotoxicity, antioxidant, antifungal, antibacterial, and cutaneous wound healing activities under in vitro and in vivo condition. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 197, 111556, 2019.
192. Uyar A, Akyol T, Yaman T, Keleş ÖF. A Histopathological and Biochemical Investigation of the Wound Healing and Oxidative Stress Effect on the Wound Model of the *Achillea millefolium* in Rats. *Van Veterinary Journal*, 28(3), 2017.
193. Mavanuri S, Patil V, Hanumanthappa M, Bhairappanavar S, Sadashiv S, Hanumanthappa S. Wound healing activity of *Brugmansia suaveolens* Bercht. & Presl. leaves methanol extract on Wistar albino rats. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, 2(12), 7918-24, 2013.
194. Çırak C. Farklı doku kültürü uygulamalarının iki kantaron türünde (*Hypericum perforatum* ve *H. bupleuroides*) mikroçoğaltım yeteneği ve hiperisin ile toplam fenolik birikimi üzerine etkileri. Doktora Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
195. Sumitra M, Manikandan P, Suguna L. Efficacy of *Butea monosperma* on dermal wound healing in rats. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37(3), 566-73, 2005.
196. Sezik E, Tabata M, Yesilada E, Honda G, Goto K, Ikeshiro Y. Traditional medicine in Turkey I. Folk medicine in northeast Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 35(2), 191-96, 1991.

197. Koca U, Süntar IP, Keles H, Yesilada E, Akkol EK. In vivo anti-inflammatory and wound healing activities of *Centaurea iberica* Trev. ex Spreng. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(3), 551-56, 2009.
198. Zhou Z, Joslin S, Dellinger A, Ehrich M, Brooks B, Ren Q ve ark. A novel class of compounds with cutaneous wound healing properties. *Journal of biomedical nanotechnology*, 6(5), 605-11, 2010.
199. Shukla A, Rasik AM, Dhawan BN. Asiaticoside-induced elevation of antioxidant levels in healing wounds. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 13(1), 50-54, 1999.
200. Roy K, Shivakumar H, Sarkar S. Wound healing potential of leaf extracts of *Ficus religiosa* on Wistar albino strain rats. *Int J Pharm Tech Res*, 1, 506-8, 2009.
201. Demilew W, Adinew GM, Asrade S. Evaluation of the wound healing activity of the crude extract of leaves of *Acanthus polystachyus* Delile (Acanthaceae). *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2018, 2018.
202. M.A. A, P. H, H.M. A, S.M. N, F.H. M, N.S. AB ve ark. Acceleration of Wound Healing Potential by *Lontana cantara* Leaf Extract in Experimental Rats. *Research Journal of Medical Sciences*, 3(2), 75-79, 2009.
203. Acosta JB, Garcia del Barco D, Cibrian Vera D, Savigne W, Lopez-Saura P, Guillen Nieto G ve ark. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *International wound journal*, 5(4), 530-630, 2008.
204. Clark RA, Ghosh K, Tonnesen MG. Tissue engineering for cutaneous wounds. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(5), 1018-29, 2007.
205. Turan M, Ünver Saraydin S, Eray Bulut H, Elagöz S, Çetinkaya Ö, Karadayi K ve ark. Do vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor promote phenytoin's wound healing effect in rat? An immunohistochemical and histopathologic study. *Dermatologic surgery*, 30(10), 1303-09, 2004.
206. Hoffman M, Monroe III DM. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis*, 85(06), 958-65, 2001.

207. Clore JN, Cohen IK, Diegelmann RF. Quantitation of collagen types I and III during wound healing in rat skin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 161(3), 337-40, 1979.
208. Pollock JS, Webb W, Callaway D, O'Brien W, Howdieshell TR. Nitric oxide synthase isoform expression in a porcine model of granulation tissue formation. *Surgery*, 129(3), 341-50, 2001.
209. Berberoğlu A. Periodontal dokuların iyileşmesinde büyüme faktörlerinin rolü. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(3), 114-21, 2007.
210. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine reviews*, 25(4), 581-611, 2004.
211. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*, 9(6), 669-76, 2003.
212. Gyurkovics M, Lohinai Z, Györfi A, Iványi I, Süveges I, Kónya M ve ark. Venodilatory effect of vascular endothelial growth factor on rat gingiva. *Journal of periodontology*, 80(9), 1518-23, 2009.
213. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *Journal of Biological Chemistry*, 271(2), 603-06, 1996.
214. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *The FASEB journal*, 13(1), 9-22, 1999.
215. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 280(6), 1358-66, 2001.
216. Yan X, Chen B, Lin Y, Li Y, Xiao Z, Hou X ve ark. Acceleration of diabetic wound healing by collagen-binding vascular endothelial growth factor in diabetic rat model. *Diabetes research and clinical practice*, 90(1), 66-72, 2010.
217. Nissen NN, Poverini P, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *The American journal of pathology*, 152(6), 1445-52, 1998.

218. Stojadinovic OKA, Golinko M, Tomic-Canic M, Brem H. A novel non-angiogenic mechanism of VEGF: Stimulation of keratinocyte and fibroblast migration. *Wound Repair Regen*, 15, 21-30, 2007.
219. Nogami M, Hoshi T, Kinoshita M, Arai T, Takama M, Takahashi I. Vascular endothelial growth factor expression in rat skin incision wound. *Medical molecular morphology*, 40(2), 82-87, 2007.
220. Frank S, Hübner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *Journal of Biological Chemistry*, 270(21), 12607-13, 1995.
221. Peters KG, De Vries C, Williams LT. Vascular endothelial growth factor receptor expression during embryogenesis and tissue repair suggests a role in endothelial differentiation and blood vessel growth. *Proceedings of the national academy of sciences*, 90(19), 8915-19, 1993.
222. Bowen-Pope DF, Malpass TW, Foster DM, Ross R. Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity, and rate of clearance. *Blood*, 64(2), 458-69, 1984.
223. Dereka X, Markopoulou C, Vrotsos I. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*, 24(4), 260-67, 2006.
224. Heldin C-H, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiological reviews*, 79(4), 1283-316, 1999.
225. Blatti SP, Foster DN, Ranganathan G, Moses HL, Getz MJ. Induction of fibronectin gene transcription and mRNA is a primary response to growth-factor stimulation of AKR-2B cells. *Proceedings of the national academy of sciences*, 85(4), 1119-23, 1988.
226. Canalis E. Effect of platelet-derived growth factor on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 30(10), 970-75, 1981.
227. Schonherr E, Jarvelainen HT, Sandell LJ, Wight TN. Effects of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 on the synthesis of a large versican-like chondroitin sulfate proteoglycan by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 266(26), 17640-47, 1991.

228. Mustoe TA, Pierce GF, Morishima C, Deuel TF. Growth factor-induced acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model. *J Clin Invest*, 87(2), 694-703, 1991.
229. Pierce GF, Vande Berg J, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe TA. Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol*, 138(3), 629-46, 1991.
230. Pierce GF, Mustoe TA, Altmann BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem*, 45(4), 319-26, 1991.
231. Harding KG, Queen D. A 25-year wound care journey within the evolution of wound care. *Adv Skin Wound Care*, 25(2), 66-70, 2012.
232. Thomas AC, Wysocki AB. The healing wound: a comparison of three clinically useful methods of measurement. *Decubitus*, 3(1), 18-20, 24-25, 1990.
233. Güneş Ü. Kronik yaraların değerlendirilmesi. *CÜ Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 11(3), 38-44, 2007.



## 8.ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<i>Adı Soyadı</i>	Halit ŞENGEL
<i>Doğum Yeri ve Tarihi</i>	Ankara, 12.11.1991
<i>Medeni Hali</i>	Bekar
<i>Yabancı Dili</i>	İngilizce, Almanca
<i>İletişim Adresi</i>	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, 58140-SİVAS

### Eğitim ve Akademik Durumu

<i>İlköğretim</i>	Osman Ünyazıcı İlköğretim Okulu Yenişehir İlköğretim Okulu Vakıflar İlköğretim Okulu Adnan Menderes İlköretim Okulu
<i>Lise</i>	Süleyman Demirel Anadolu Lisesi-2009
<i>Üniversite</i>	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi-2015
<i>Uzmanlık</i>	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

### İş Tecrübesi

Kayseri Özel Muayenehane	Diş Hekimi 2015
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	Araştırma Görevlisi 2016-2020

## EKLER

### EK-1

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

05.07.2018

Sayı : 65202830-050.04.04- 192  
Konu : Etik Kurul Kararı.

Sayın Prof.Dr.Hasan YELER  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD.

Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 05.07.2018 tarihinde Prof.Dr.Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Prof.Dr.Hasan YELER'in yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Prof.Dr.Serpil Ünver SARAYDIN Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN Arş.Gör.Halit ŞENGEL'in 20.06.2018 tarih ve 146 sayılı "Origanum Spyleum'un Etanolik Ekstresinin Yara İyileşmesi Üzerine Etkinliğinin Rat Sırt Epitelinde Değerlendirilmesi." İsimli Uzmanlık Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.

(İzintili)  
Prof.Dr.İhsan HUBBEZOĞLU  
Üye

(İzintili)  
Prof.Dr.Zübeyda Akın POLAT  
Üye

(İzintili)  
Dr.Öğr.Üyesi.Ahmet Duran ATAŞ  
Üye

(İzintili)  
Dr.Öğr.Üyesi. Cengiz GÜNEY  
Üye

(İzintili)  
Dr.Öğr.Üyesi Erhan YÜKSEL  
Üye

(İzintili)  
Dr.Öğr.Üyesi Erkan GÜMÜŞ  
Üye

(İzintili)  
Dr.Öğr.Üyesi Hakan İSİDAN  
Üye

(Katılmadı)  
Dr.Öğr.Üyesi.Mustafa ATABEY  
Üye

(İzintili)  
Dr.Öğr.Üyesi.M.Önder KARAYİĞİT  
Üye

(Katılmadı)  
Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN  
Üye – Başkanvekili

(Katılmadı)  
Hilmi GÜL  
Sivil Üye

(Katılmadı)  
Özcan KARATAŞ  
Sivil Üye

(İzintili)  
Prof. Dr. Haki KARA  
Başkan