



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

TOPIKAL ENGİNAR YAPRAĞI EKSTRESİ KREMİNİN
ETKİLERİNİN RATLAR ÜZERİNDE OLUŞTURULAN
YARALARDA ARAŞTIRILMASI

Dr. Adem Safa KORGUN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA / 2024



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**TOPIKAL ENGİNAR YAPRAĞI EKSTRESİ KREMİNİN
ETKİLERİNİN RATLAR ÜZERİNDE OLUŞTURULAN
YARALARDA ARAŞTIRILMASI**

Dr. Adem Safa KORGUN

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Hakan DEMİRCİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
KISALTMALAR	İİ
TABLO LİSTESİ	İİİ
ŞEKİL LİSTESİ	İV
ÖZET	VI
ABSTRACT	Vİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 YARA TANIMI VE ÇEŞİTLERİ.....	2
2.1.1 Akut Yaralar	3
2.1.2 Kronik Yaralar	3
2.2 YARA İYİLEŞMESİ VE EVRELERİ.....	4
2.2.1 Hemostaz Evresi	4
2.2.2 İnflamasyon Evresi	5
2.2.3 Proliferasyon Evresi.....	7
2.3 YARA İYİLEŞMESİNİN ÇEŞİTLERİ	8
2.3.1 Primer İyileşme.....	8
2.3.2 Sekonder İyileşme.....	9
2.3.3 Tersiyer İyileşme (Gecikmiş Primer İyileşme).....	9
2.4 YARA İYİLEŞMESİNİ OLUMSUZ YÖNDE ETKİLEYEN FAKTÖRLER ...	9
2.5 ENGİNAR	10
2.5.1 Enginarın Besinsel Değeri ve Kimyasal Yapısı.....	10
2.5.2 Enginarın Karaciğere Etkisi.....	13
2.5.3 Enginarın Vücut Kitle İndeksine Etkisi	13
2.5.4 Enginarın Sindirim Sistemine Etkisi.....	13
2.5.5 Enginarın Kan Glikozuna Etkileri	15
2.5.6 Enginarın Antioksidan Etkisi.....	16
2.5.7 Enginarın Cilt Yaşlanmasına Etkisi.....	16
2.5.8 Enginarın Antiinflamatuvar Etkileri	16
2.5.9 Enginarın Prebiyotik ve Probiyotik Etkileri	16

2.5.10 Enginarın Antifungal ve Antibakteriyel etkileri	17
2.5.11 Enginarın Antitümöral Etkileri	17
2.5.12 Enginarın İstenmeyen Etkileri	17
2.5.13 Enginarın içeriği ve kalite kontrolü	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1 ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	19
3.2 KULLANILAN CİHAZ VE EKİPMANLAR	19
3.3 MATERYAL TEMİNİ	20
3.4 ENGİNAR YAPRAĞI EKSTRESİNDEN POMAD HAZIRLANMASI.....	20
3.5 DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	21
3.6 RATLARDA YARA OLUŞTURULMASI.....	22
3.7 DENEY VE KONTROL GRUPLARINDA YARAYA POMAD UYGULANMASI	23
4. DENEY SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	25
4.1 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	25
4.2 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	26
5. BULGULAR.....	28
6. TARTIŞMA	54
7. KISITLILIKLARIMIZ	60
8. SONUÇ.....	61
9. KAYNAKLAR	62

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Hakan DEMİRCİ başta olmak üzere, Bugünlere gelmem de attığım her adımın arkasında olan sevgili anne ve babama, Uzmanlık eğitimimi eğlenceli hale getiren meslektaşım ve kardeşim Dr. Ahmet Selman KORGUN ve Uzm. Dr. Emre YALÇINTAŞ olmak üzere diğer tüm meslektaşlarıma,

Histopatolojik örneklerimizin değerlendirilmesinde yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Şafak ATAHAN'a

Deneyimi gerçekleştirdiğim müddetçe, deney öncesi ve sonrası desteğini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden Veteriner Hekim Faruk KÜÇÜKYILDIZ'a,

Tezimi hazırlamamda maddi manevi emeğini esirgemeyen Ecz. Umut KALAYCI ve İnş. Yük. Müh. Muhammet DİNGİL'e,

Çalıştığım sürece, bulunduğum rotasyon ve aile sağlığı merkezlerindeki hemşire arkadaşlarıma ve personellere teşekkürü borç bilirim.

Dr. Adem Safa KORGUN

KISALTMALAR

(w/w):	Ağırlıkça Yüzde
ALT:	Alanin Transaminaz
AST:	Aspartat Transaminaz
CD-40:	Cluster of Differentiation-40
Cyr61:	Cysteine-rich Angiogenic Inducer 61
EGF:	Epidermal Growth Factor
ETS 123:	European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes
FGF 2:	Fibroblast Growth Factor 2
FGF-7:	Fibroblast Growth Factor 7
FGF-10:	Fibroblast Growth Factor 10
H&E:	Hematoksilen ve Eozin
HGF:	Hepatocyte Growth Factor
IGF:	Insulin-like Growth Factor
IL-1 α :	Interleukin-1 alpha
IL-1 β :	Interleukin-1 beta
IL-6:	Interleukin-6
LDL:	Low-density Lipoprotein
Nf-Kb:	Nuclear Factor kappa B
NGF:	Nerve Growth Factor
PDGF:	Platelet Derive Growth Factor
PMNL:	Polimorf Nükleer Lökosit
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TGF- β :	Transforming Growth Factor-beta
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor-alpha
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
TürKomp:	Türkiye Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı

TABLO LİSTESİ

tablo 1: Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	9
Tablo 2: 100 Gr Enginarın Enerji, Lif, Protein, İçerdiği Vitamin Ve Mineraller Vs. Açısından Analizi.....	12
Tablo 3:Enginar Yaprağı Ekstresinin Etki Mekanizmaları.....	15
Tablo 4: Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri.....	26
Tablo 5: Modifiye Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri.....	26
Tablo 6: Yara Kenarlarından 7. Günde Alınan Biyopsi Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	28
Tablo 7: Yara Kenarlarından 14. Günde Alınan Biyopsi Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	29
Tablo 8: Yara Kenarlarından 21. Günde Alınan Biyopsi Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	29
Tablo 9: Yara Bölgesi 1 İçerisinde Histopatolojik Değerlendirme Kriterlerinin Sonuçlarının Zamana Göre Değişimi.....	31
Tablo 10: Yara Bölgesi 2 İçerisinde Histopatolojik Değerlendirme Kriterlerinin Zamana Göre Değişimi	33
Tablo 11: Yara Bölgesi 3 İçerisinde Histopatolojik Değerlendirme Kriterlerinin Zamana Göre Değişimi	35
Tablo 12: Yara Bölgeleri Arasında Kapiller Damar Yoğunluğunun Zamana Göre Değişimi.....	37
Tablo 13: Yara Bölgeleri Arasında Konjesyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi..	39
Tablo 14: Yara Bölgeleri Arasında Ödem Şiddetinin Zamana Göre Değişimi	41
Tablo 15: Yara Bölgeleri Arasında Nekroz Şiddetinin Zamana Göre Değişimi	43
Tablo 16: Yara Bölgeleri Arasında Pmnl İnfiltrasyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi.....	45
Tablo 17: Yara Bölgeleri Arasında Fibroblast Proliferasyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi	46
Tablo 18: Yara Bölgeleri Arasında Matür Kollajenizasyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi.....	49
Tablo 19: Yara Bölgeleri Arasında Epitelizasyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Bazı Faktörler	3
Şekil 2: Zedelenen Dokudaki Damarlardan Serbestleşen Trombosit ve Kan Hücreleri	5
Şekil 3: Yara İyileşmesinin İnflamasyon Evresinde Rol Alan Nötrofil ve Makrofaj Hücreleri.....	6
Şekil 4: Makrofaj Hücrelerinden Salınan Bazı Sitokinler.....	6
Şekil 5: Yara İyileşmesinin Proliferasyon Evresi	7
Şekil 6: Yara İyileşmesinin Maturasyon ve Remodelling (Yeniden Şekillenme) Evresi.....	8
Şekil 7: Enginar Yaprağı Ekstresi ve Cold Kremden Hazırlanan Krem.....	21
Şekil 8: Rat Sırtının Traş Edilmesi.....	22
Şekil 9: Rat Sırtında Batikonla Antisepsi Sağlandıktan Sonra Oluşturan Tam Kat Cilt Eksizyon Yaraları.....	23
Şekil 10: Enginar Yaprağından Hazırlanan Krem ve Cold Kremle ile Yapılmış Açık Pansuman	24
Şekil 11: Kendiliğinden İyileşmeye Bırakılan Yaranın 7. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	38
Şekil 12: Enginar Yaprağı Kremi Sürülen Yaranın 7. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	40
Şekil 13: Kendiliğinden İyileşmeye Bırakılan Yaranın 14. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	42
Şekil 14: Spontan İyileşmeye Bırakılan Yaranın 7. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	44
Şekil 15: Enginar Yaprağı Kremi Sürülen Yaranın 7. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	47
Şekil 16: Enginar Yaprağı Kremi Sürülen Yaranın 14. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	48
Şekil 17: Cold Krem Sürülen Yaranın 14. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	48
Şekil 18: Cold Krem Sürülen Yaranın 21. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	50

Şekil 19: Enginar Yaprağı Kremi Sürülen Yaranın 14. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	52
Şekil 20: Enginar Yaprağı Kremi Sürülen Yaranın 21. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.....	53

ÖZET

Amaç: Enginar, sağlık açısından birçok fayda sunan bir bitkidir ve pek çok medikal konuda araştırılmıştır fakat yara iyileşmesine olan etkisi henüz netleştirilmemiştir. Bu sebepten dolayı enginarın yara iyileşmesine olan etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, Şubat-Mart 2023 tarihlerinde 8 adet Wistar Albino cinsi dişi rat üzerinde, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nde yapılmıştır. Ratların sırtlarında üçer adet 25 mm çapında boyundan kuyruk kısımlarına kadar olacak şekilde tam kat eksizyon yaraları oluşturulup, 21 gün boyunca boyunlarına yakın kısımları enginar yaprağı kremiyle, kuyruklarına yakın kısımları cold kremle tedavi edilmiş, ortadaki yara bölgeleri ise kendiliğinden iyileşmeye bırakılmıştır.

Bulgular: Konjesyon şiddetinin enginar yaprağı kremi sürülen gruptaki azalma miktarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı ($p=0,001$). Ödem şiddeti, kontrol ve cold krem sürülen gruplara göre enginar yaprağı kremi sürülen grupta daha düşük saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,015$). Nekroz şiddetinin, kontrol grubunda ilk bir haftada, enginar yaprağı kremi sürülen yara bölgesine göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,010$). Enginar yaprağı kremi sürülen grupta PMNL infiltrasyonunun kontrol grubuna kıyasla azalma miktarının daha fazla olduğu saptandı ($p<0,001$). Enginar yaprağı kremi sürülen grupta, 1. haftada, fibroblast proliferasyon şiddetinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Enginar yaprağı kremi sürülen ve cold krem sürülen grubun kollajen maturasyon şiddetindeki artış miktarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı. ($p<0,001$ ve $p=0,040$) Epitelizasyon şiddeti enginar yaprağı kremi sürülen yara bölgesinde, kontrol ve cold krem sürülen gruba göre daha fazla saptandı. ($p=0,002$ ve $p=0,012$)

Sonuç: Çalışmamızda enginarın yara iyileşmesine olan etkilerini inceledik ve yapılan incelemeler sonucunda enginarın yara iyileşmesine olumlu yönde etkilerinin olduğunu tespit ettik. Bu konuda, daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğu düşünülebilir

Anahtar Kelimeler: Enginar, cynara scolymus, yara iyileşmesi, deneysel tıp, cold krem.

ABSTRACT

Aim: Artichoke is a plant that offers many health benefits and has been researched in many medical subjects, but its effect on wound healing has not yet been clarified. For this reason, it was aimed to investigate the effects of artichoke on wound healing.

Methods: The research was conducted on 8 Wistar Albino female rats between February and March 2023, at Uludağ University Faculty of Medicine, Experimental Animal Breeding and Research Unit. Three full-thickness excision wounds, 25 mm in diameter, were created on the backs of the rats, from neck to tail, and the parts near their necks were treated with artichoke leaf cream and the parts near their tails were treated with cold cream, and the wound areas in the middle were left to heal spontaneously.

Results: It was determined that the decrease in congestion severity in the group applied with artichoke leaf cream was greater than in the control group ($p = 0,001$). Edema severity was found to be lower in the artichoke leaf cream applied group compared to the control and cold cream applied groups ($p < 0,001$ and $p = 0,015$). It was determined that the severity of necrosis was higher in the control group in the first week than in the wound area where artichoke leaf cream was applied ($p = 0,010$). It was determined that the amount of decrease in PMNL infiltration was greater in the artichoke leaf cream applied group compared to the control group ($p < 0,001$). In the group applied with artichoke leaf cream, the severity of fibroblast proliferation was found to be higher in the first week than in the control group ($p = 0,001$). It was determined that the increase in the intensity of collagen maturation in the artichoke leaf cream applied and cold cream applied groups was higher than the control group. ($p < 0,001$ and $p = 0,040$) The severity of epithelialization was detected to be higher in the wound area where artichoke leaf cream was applied, compared to the control and cold cream applied groups. ($p = 0,002$ and $p = 0,012$)

Conclusion: In our study, we examined the effects of artichoke on wound healing and as a result of the examinations, we found that artichoke has positive effects on wound healing. It may be thought that more evidence is needed on this issue.

Keywords: Artichoke, cynara scolymus, wound healing, experimental medicine, cold cream.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda, doğal kaynaklardan elde edilen bitkisel ekstraktların biyolojik etkileri üzerine yapılan araştırmaların sayısında belirgin bir artış yaşanmaktadır. Bu bağlamda, enginar (*Cynara scolymus*) yaprağı özleri, antioksidan, anti-inflamatuar ve hücre sel yenilenmeyi destekleyici özellikleriyle dikkat çekmektedir. Topikal uygulamalar, özellikle cilt sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirmek adına önemli bir alanı kapsamaktadır.

Bu çalışma, topikal enginar yaprağı ekstresi kremi uygulamasının ratlarda oluşturulan yaralardaki biyolojik etkilerini sistemli bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır. Cilt rejenerasyonu ve yara iyileşmesi, biyomedikal araştırmalarda öne çıkan kritik konular arasında yer almaktadır. Bitkisel kökenli ürünlerin bu süreçteki potansiyel terapötik rolünün bilimsel olarak anlaşılması, farmakolojik açıdan önemli bir katkı sağlayabilir.

Araştırmamızın temel amacı, topikal enginar yaprağı ekstresi kremi uygulamasının ratlarda oluşturulan yara modelinde biyolojik etkilerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 YARA TANIMI VE ÇEŞİTLERİ

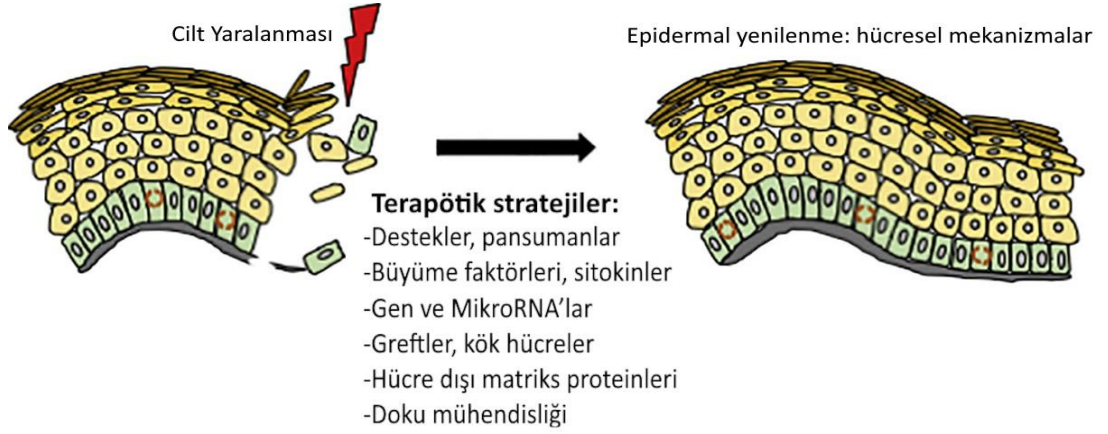
Deri bütünlüğünün herhangi bir şekilde bozulmasına yara denir ve oluşumundan itibaren Şekil 1'de gösterildiği gibi çeşitli ve bazı kompleks mekanizmalarla bir iyileşme süreci başlar (1).

Bu muntazam süreci etkileyen olumlu ve olumsuz birçok faktör vardır.

Yara ve iyileşmesiyle ilgili olarak, bitkisel, kimyasal, biyolojik pek çok madde yaralar üzerinde denenmiş ve hala denenmeye devam etmektedir. Kimi zaman bir savaş yarası, kimi zaman bir iş kazası kişiyi maluliyet ve hatta ölümle sonuçlanan bir süreçle karşılaştırabilmektedir. Bunların dışında, kozmetik olarak kötü sonuçlar doğurabilecek olan yaralar olabilmektedir. Bu nedenle yerine göre hızlı bir iyileşme gereksinimi yerine göre minimal skar olacak şekilde bir yara iyileşmesi istenmektedir.

Yara iyileşmesinde istenmeyen şeylerin başında yara yeri enfeksiyonu gelir. İstenen şeyler arasında ise maksimum kozmetik ve fonksiyonel sonuç, minimal skar oluşumu ve mümkün olan en kısa sürede iyileşme gelmektedir. Ayrıca, kısa sürede iyileşmenin amaçlarından biri de özellikle acil durumlarda ve harplarda oluşan yaralarda hastayı daha hızlı stabilize etmektir (1).

Yaralar, iyileşme süreleri göz önünde bulundurarak akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.



Şekil 1: Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Bazı Faktörler (1)

2.1.1 Akut Yaralar

Akut yaralar çeşitli etmen ve mekanizmalara bağlı olarak oluşan, kronik yaralara göre daha kısa sürede iyileşen yaralardır. Bunlara örnek verilmesi gerekirse; yüzeysel olarak genelde sürtünmeye bağlı oluşan abrazyonlar, dokunun kopması sonucu oluşan avülsiyonlar, künt bir cisimle oluşabilen kontüzyonlar, yüksek enerjili travmalar, ateşli silah yaralanmaları, yanıklar, operatif veya bıçaklanma gibi durumlarda oluşabilen laserasyonlar, iş veya ev kazası olarak meydana gelebilecek ezilme ve delinme gibi durumlar verilebilir (2, 3).

2.1.2 Kronik Yaralar

Yara, ortalama 28 gün sürmesi beklenen epidermal iyileşme sürecinin, 3 ayı geçmesi durumunda, kronik vasıftadır (4).

Kronik yaralara dünya genelinde sık rastlanmakta olup, bu yaraların tedavisi ve bakımı için çok fazla para harcanmaktadır.

Kronik yaralar başlıca şunlardır; Arteriyel ülserler, diyabetik yaralar, venöz ülserler ve bası yaraları (dekübitis).

Her birinin kendine özgü oluşum mekanizması ayrı olup genellikle altta yatan başka sistemik hastalıklar, hareketsizlik (immobilizasyon) vb. etmenler ve bunlarla beraber dokunun yeterli oksijenize olamaması, yara bakımının iyi olmaması, yara yerinin enfekte olması gibi nedenler vardır. Kontrol altına alınamadığında maluliyet veya ölümlerle sonuçlanabilecek kadar ciddi ve önem verilmesi gereken yaralardır (5).

2.2 YARA İYİLEŞMESİ VE EVRELERİ

Yaranın oluşturulmasından daha zor olan yara iyileşme sürecinde, bağ doku elemanları, kan hücreleri, büyüme faktörleri, oksijen gibi birçok etmen bulunur. Her birinin kendine ait vazifesi olan bu etmenlerle, süreç kendi içerisinde evreler halinde takip eder. Bu evreler kimi zaman birbirleri içinde örtüşse de kabaca şu sırayla takip eder; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, maturasyon ve onu takip eden remodelasyon evresi. Bu evrelere net bir süre vermek güçtür. Yaraya ve yaranın iyileşmesine etki eden faktörlere göre değişiklik gösterir.

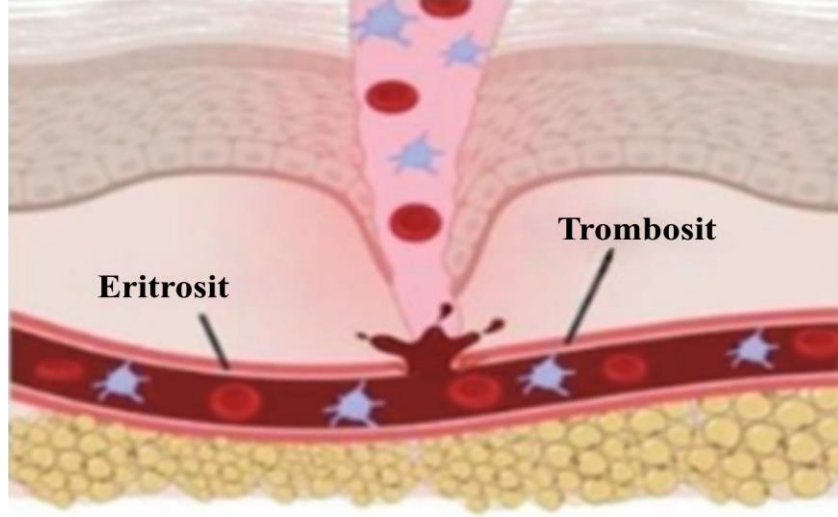
Oluşan bir yaranın iyileşmesi, bu evrelerden herhangi birinde bir sorun olması veya dış etmenlere bağlı olarak yavaşlatılması halinde yıllarca sürebilir ve hatta iyileşmeyip bazen ölümlü sonuçlanabilir.

2.2.1 Hemostaz Evresi

Yara iyileşmesine bağlı olarak Şekil 2'de gösterildiği üzere zedelene dokudaki damarlardan serbestleşen trombosit hücreleri, damar duvarındaki kollajenlerle etkileşime girerek ve birbirlerine yapışarak bazı sitokinlerin salınımına neden olur ve akabinde gevşek ilk pıhtı -pıhtı tıkaçı- meydana gelir. Böylece hemostazın başlangıcı olmuş olup ilk kanama kontrolü sağlanmış olur (6, 10).

Trombositlerden salınan serotonin ve diğer bazı vazokonstriktör maddeler sayesinde hasarlı bölge damarlarında vazokonstriksiyon sağlanır. Koagülasyon kaskadının ekstrinsik kısmı aktifleşir ve zincirleme reaksiyon sonucunda oluşmuş olan gevşek pıhtı, daha güçlü bir pıhtı haline döner. Bu pıhtının içeriğinde kan dolaşımında bulunan eritrositler, trombositler, lökositler, trombin ve fibrin gibi bazı proteinler bulunur.

Birbirlerine yapışmış olan trombositler(agrega), platelet derive growth factor (PDGF), endotelial growth factor (EGF), Transforming growth factor beta (TGF-β), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) salgılayarak hasarlı bölgeye nötrofilleri, akabinde makrofaj ve fibroblastları çeker (7-9).



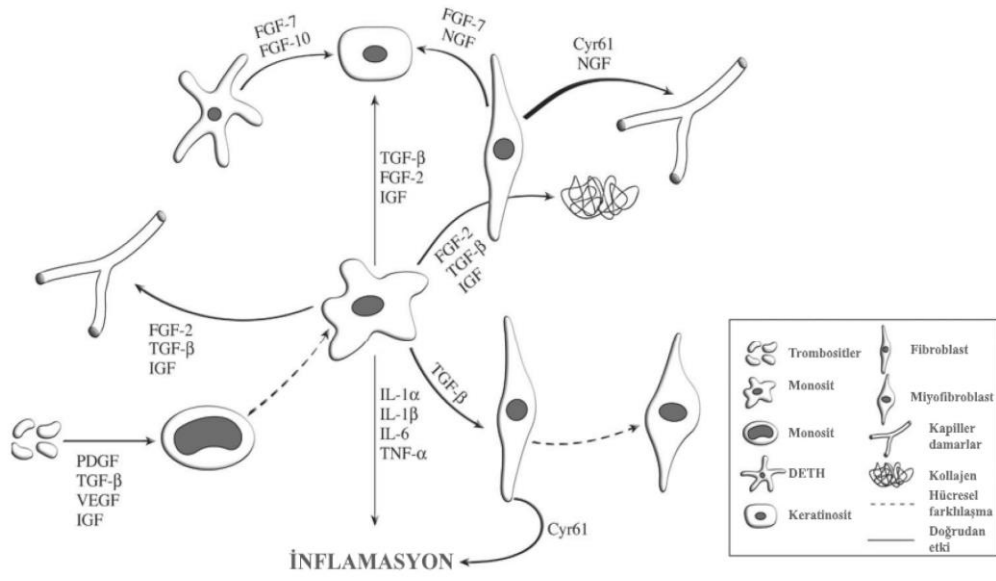
Hasarlı damar

Şekil 2: Zedelenen Dokudaki Damarlardan Serbestleşen Trombosit ve Kan Hücreleri Pourshahrestani ve ark.'dan (10)

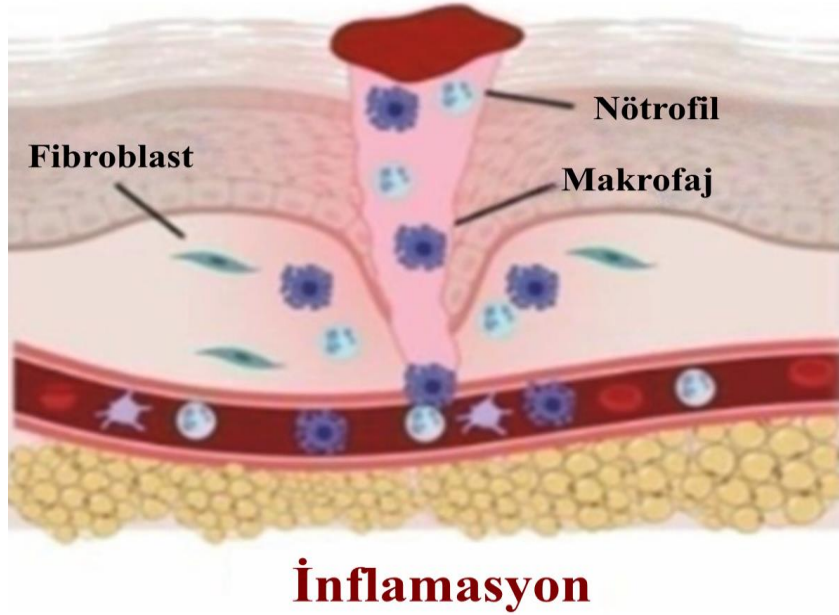
2.2.2 İnflamasyon Evresi

İnflamasyon, vücudun hasarlı dokuya verdiği kimyasal yanıttır. Oluşan yaralarda da bir inflamasyon olacaktır ve yara iyileşmesinde kabaca bu evre; baskın olan hücelere göre erken ve geç inflamasyon evreleri olarak ikiye ayrılır. Bu hüceler nötrofiller ve makrofajlardır, Şekil 3'te gösterilmişlerdir (10).

Erken inflamasyon evresinde sorumlu temel hücre nötrofillerdir. Yara iyileşmesinde ilk 24 saatte sayıca baskın hücelerdir. Salgıladıkları proteaz sayesinde yara yerindeki ölü dokuları temizlerler, bakterileri fagosite ederler (11). 72. Saate doğru ortamdan uzaklaşmaya başlayarak yerlerini monositlerden farklılaşan makrofajlara bırakırlar. Geç inflamasyon fazı böylece başlamış olur. Makrofajlar bazı reaktif oksijen metabolitlerini kullanarak enfeksiyonu önler, keratinosit hücrelerinin göç etmesinde ve çoğalmalarında fayda sağlar, Şekil 4'te gösterildiği gibi bazı sitokinler salgılar, anjiyogenez ve matriks sentezinde de görevlidirler (12,13).



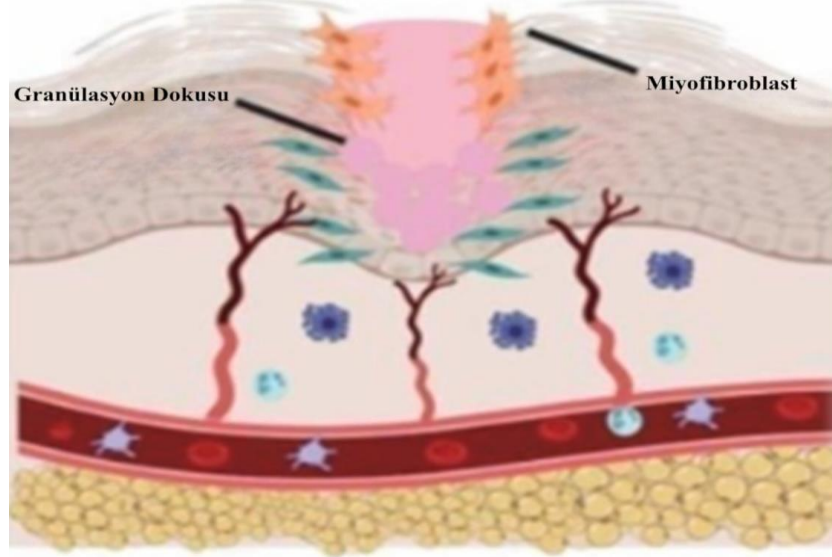
Şekil 3: Yara İyileşmesinin İnflamasyon Evresinde Rol Alan Nötrofil ve Makrofaj Hücreleri Pourshahrestani ve ark.'dan (10)



Şekil 4: Makrofaj Hücrelerinden Salınan Bazı Sitokinler -Baum ve ark.'dan (13)

2.2.3 Proliferasyon Evresi

Şekil 5'te gösterilen bu evrede ortamda sayıları artan fibroblast hücreleri kollajen sentezlemeye başlarlar (10). Oluşan geçici yara iyileşme yapısı, sağlamlaşmaya başlar. Granülasyon dokusu meydana gelir.



Proliferasyon

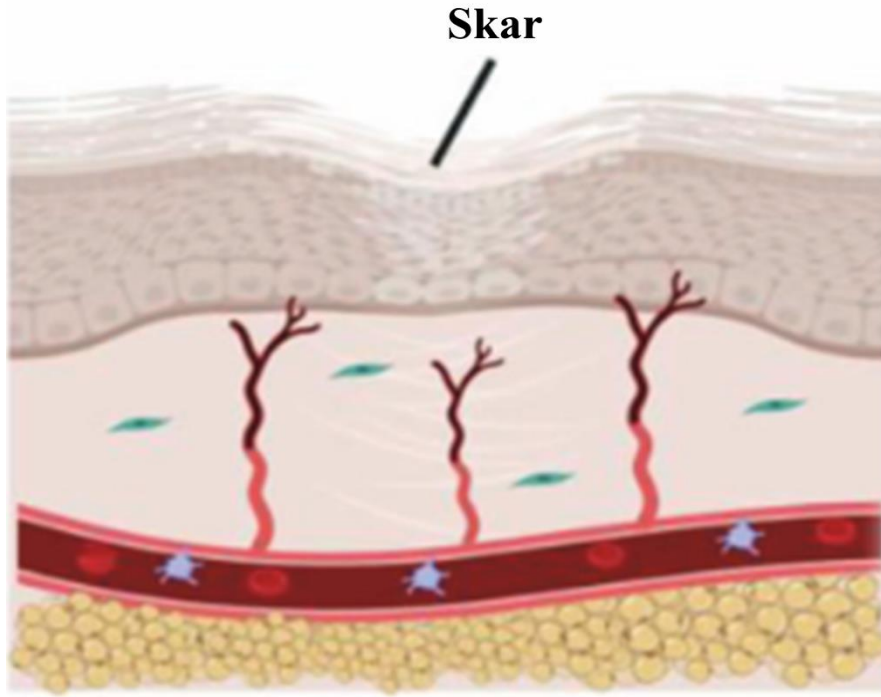
Şekil 5: Yara İyileşmesinin Proliferasyon Evresi Pourshahrestani ve ark.'dan (10)

2.2.4 Maturasyon ve Remodeling(Yeniden Şekillenme) Evresi

Yaranın oluşumdan sonra tekrar şekillenmesi birçok etmene bağlı olarak kimi zaman aylar kimi zaman yıllar alabilir (14).

Maturasyon ve remodeling evresinde artık geçici oluşan tip 3 kollajen matriks; yerini, tip 1 kollajen ağırlıklı; daha güçlü bir matrikse bırakmıştır. Miyofibroblastlar, bu evrede kasılarak yara dokusunun daha stabil hale gelmesini sağlar (15).

Nebde (skar) dokusunun oluşumu, Şekil 6'da gösterilmiştir (10).



Remodelling(Yeniden şekillenme)

Şekil 6: Yara İyileşmesinin Maturasyon ve Remodelling (Yeniden Şekillenme) Evresi Pourshahrestani ve ark.'dan (10)

2.3 YARA İYİLEŞMESİNİN ÇEŞİTLERİ

Yara iyileşmesi; iyileşme sonuçlarına göre üç çeşittir.

2.3.1 Primer İyileşme

Primer iyileşme tipi, granülasyon dokusunun en az miktarda oluştuğu, en hızlı iyileşme sürecinin görüldüğü, sekonder iyileşmeye göre daha düzgün vasıfta yaraların olup yara dudakları arasındaki mesafenin kısa, genelde cerrahiye sekonder veya keskin bir cisimle oluşan ev kazası gibi düzgün kesilere sahip, sütüre edildiğinde, doku yapıştırıcılarıyla yapıştırıldığında veya cerrahi zimba stapler ile yara dudakları birleştirildiğinde daha az istenmeyen kozmetik sonuçlar doğuran genelde minimal skarla kapanan yaralardır (16-18).

Bu iyileşme tipinde yaranın enfekte olma olasılığı, yara dudakları arası mesafenin kısa olması ve inflamatuvar sürecin daha kısa sürede tamamlanmasından dolayı sekonder yara iyileşmesine göre daha düşüktür.

2.3.2 Sekonder İyileşme

Sekonder iyileşme tipi primer iyileşme tipine göre daha uzun sürede oluşan, yara dudakları arasında oluşan mesafenin daha fazla olduğu, iyileşme sürecinin daha uzun ve iyileşmenin enfeksiyona daha açık, oluşan granülasyon dokusunun daha fazla olduğu iyileşme tipidir. Epitelizasyon daha geç olur bu nedenle yarada oluşan gerim daha düşüktür (19).

Bu yara iyileşmesi tipine örnek olarak bazı cerrahi operasyonlardan sonra istenerek açık bırakılan yaraları, hayvanlar tarafından oluşturulan enfeksiyona açık ve düzensiz yaralara sebep olan ısırıklarını verebiliriz (20).

2.3.3 Tersiyer İyileşme (Gecikmiş Primer İyileşme)

Sekonder iyileşme sürecine bırakılan veya dolaylı olarak sekonder iyileşme sürecine kalan yaranın, primer iyileşme sürecine girmesine denir. Bu yaralarda oluşacak olan gerim de primer yara iyileşme tipiyle aynıdır.

2.4 YARA İYİLEŞMESİNİ OLUMSUZ YÖNDE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Malnütrisyon, sigara kullanımı, yaş, hareketsizlik (immobilizasyon), bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi almak, şeker hastalığı ve kalp damar hastalıkları yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen nedenlerin başında gelmektedir (21-23). Tablo 1’de yara iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler liste halinde gösterilmiştir.

Tablo 1: Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler -Köklü ve ark.’dan. (23)

SİSTEMİK FAKTÖRLER	LOKAL FAKTÖRLER
<ul style="list-style-type: none">• Beslenme• Dolaşım bozuklukları• Kalıtsal hastalıklar• Hormonlar• Büyüme faktörleri• Yaş, cinsiyet, menapoz, ırk• Kronik hastalıklar• İlaçlar	<ul style="list-style-type: none">• Uygun olmayan cerrahi teknikler• Oksijen seviyesi• Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi• Lokalize enfeksiyon• Yabancı cisim ile kontaminasyon• Mekanik stres, Ölü boşluklar, Sütürler• Yara hidrasyonu• Sıcaklık• Hematom, Ödem• Yaranın lokalizasyonu• Kanser, Kronik radyasyon• Sigara kullanımı

2.5 ENGİNAR

Enginar, Asteraceae (Papatyagiller) familyasına ait, boyları 150 cm' e uzanabilen bir bitki türüdür. Tarihçesi milattan önce 4. yüzyıla dayanır. Bu bitkiyi Mısır, Yunan ve Romalılar hem yemek olarak hem de ilaç olarak (hepatobiliyer hastalıklara karşı faydalı etkileri ve sindirime yardımcı olması nedeniyle) kullanmışlardır (24). Günümüzde de özellikle Akdeniz bölgesinde yetişen enginar; hala beslenme ve fitoterapi açısından önemli bir yere sahiptir.

Dünyada Güney Avrupa ve Akdeniz bölgesinde, ülkemizde de İzmir, Bursa ve Yalova'da yetiştirilmektedir.

Enginar bitkisinin yapraklarının değerlendirildiğine ilişkin ilk bilgiler M.Ö. 300 senesine dayanmaktadır (25). Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde enginarın yaprağında; kafeil kinik asit türevleri, flavonoid birleşikler, laktonlar, tanen ve bir fruktoz oligomeri olan inülinin bulunduğu tespit edilmiştir (26). Ayrıca yüksek oranda sinarin adı verilen bir polifenol bileşiği bulunmaktadır (27).

Enginarın mitolojik tarihçesine baktığımızda ise; Yunan Mitolojisi'nde Zinara adasında Cynara isminde genç ve güzel bir kız yaşamaktadır. Zeus, kardeşi Poseidonu ziyaret etmeye giderken, bu kızı görür. Ondan hoşlanır, birlikte olurlar. Yalnız Cynara, Tanrılara inanmamaktadır. Zeus onu Tanrıça yapar ve Olimpos'ta yaşamaya başlarlar. Bir gün Cynara, dünyayı ve ailesini özler ve Zeus'tan izin almadan dünyaya gider. Bu olaya sinirlenen Zeus, Cynara'yı bir bitki olarak dünyaya gönderir.

2.5.1 Enginarın Besinsel Değeri ve Kimyasal Yapısı

Enginar; fenol bileşikleri, vitamin, mineral ve liften zengin posalı bir bitkidir (28).

Türkiye Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı (TürKomp)'ndaki veriler göz önünde bulundurulduğunda; Tablo 2 incelendiğinde; 100 g yenilebilir enginar da 32 kcal enerji bulunmaktadır (29). Çok çeşitli vitamin ve mineralleri de ihtiva eden enginarın içerdiği fenolik bileşikler ise; sinarin, sinnamik asitler, 1,5-O-dikafeoilkinik asit, klorojenik asit, 3,4-O-dikafeoilkinik asittir. Temel flovonoid olarak da luteolin, rutin, apigenin ve bunların glikozitleri bulunmaktadır.

İçerikler enginar bitkisinin yetiştirildiği yere, mevsime ve dış etmenlere karşı değişkenlik gösterebilir.

Ayrıca enginarın bileşiminde bulunan temel fenolikler ise; sinnamik asitler, klorojenik asit, sinarin, 1,5-O-dikafeoilkinik asit ve 3,4-O-dikafeoilkinik asit, temel flavonoidler; apigenin, luteolin, rutin ve bunların glikozitleridir (30).

Yüksek besin değeri ile dikkat çeken enginarın içeriğinde bulunan vitaminler ve minareller yara iyileşmesinin farklı aşamalarında önemli rol oynar (31-38)

İçeriğinde bulunan C vitamini, bilindiği üzere insan vücudunda birçok biyokimyasal süreçte aktif role sahip olup yara iyileşme süreci de bu süreçlerden biridir. Bu süreçteki rolü kollajen üretimi, antioksidan etkisi, doku onarım desteği ve bağışıklığı destekleyici rolüyle yara enfeksiyonu riskini azaltmasıdır (31, 32). A vitamini yara iyileşmesinin erken enflamatuvar fazını etkileyerek geliştirir. İmmun yanıtı uyarır (33). B vitamin kompleksi; hücre çoğalmasında, savunma ve sinir sisteminde, sağlıklı cilt ve kas tonusunun korunmasında etkilidir. B vitamini eksiklikleri yara iyileşmesini bozar ve deri bulguları olan birçok bozukluk ile ilişkili olabilir. Özellikle, B1 (tiamin) eksikliğinin yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (34). K vitamini yeşil yapraklı sebzeler, et, yumurta ve sütte bulunur. Pıhtılaşma faktörlerinin oluşmasında kilit rol oynar ve eksikliğinde yara içerisinde hematoma oluşur, iyileşmeyi geciktirir (35).

Demir, kollajen sentezi sırasında lizin ve prolinin hidroksilasyonu için C vitaminiyle beraber gerekli olup ayrıca hemoglobinin yapısında olup hemoglobinin oksijen taşıma fonksiyonunu yerine getirebilmesi için gereklidir (32). Yara yerine yeterli miktarda oksijenlenmiş kan ulaşamazsa yara iyileşmesi de gecikecektir. Magnezyum protein ve kollajen sentezinde kofaktör olarak görev yapar ve eksikliğinde yara iyileşmesi etkilenir. (36) Kalsiyum, trombositlerin aktivasyonunu destekler ve pıhtılaşma kaskadında Faktör 9 ismiyle görev alır. Ayrıca fibroblast hücreleri kollajen üretiminde kalsiyum kullanırlar. (37) Çinko, yara iyileşmesi için gerekli olan bir mineral olup, protein sentezinde DNA-RNA polimeraz enzim sisteminin, kollajenaz ve metalloproteazların kofaktörüdür (36). A ve C vitamininin emilimini artırır (38). Eksikliğinde epitelyal ve fibroblastik proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir. Yara bakımında, çinkonun topikal uygulanmasının antiseptik ve antiinflamatuvar rol oynadığı bildirilmiştir (33).

Tablo 2: 100 gr Enginarın Enerji, Lif, Protein, İçerdiği Vitamin ve Mineraller Vs. Açısından Analizi- Türkiye Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı'ndan Alınan Verilere Göre (29)

Bileşen	Birim	Ortalama	Minimum	Maksimin
Enerji	kcal	32	29	34
Enerji	kJ	132	122	140
Su	g	89,22	88,69	89,96
Kül	g	0,77	0,74	0,87
Protein	g	2,46	2,19	2,81
Azot	g	0,39	0,35	0,45
Yağ, toplam	g	0,2	0,18	0,22
Karbonhidrat	g	2,62	2,24	2,95
Lif, toplam diyet	g	4,74	4,5	4,88
Lif, suda çözünür	g	0,24	0,16	0,53
Lif, suda çözünmeyen	g	4,5	4,26	4,72
Sakaroz	g	0	0	0
Glukoz	g	1	0,74	1,19
Fruktoz	g	1,72	1,38	2,07
Laktoz	g	0	0	0
Maltoz	g	0	0	0
Tuz	mg	164	127	210
Demir, Fe	mg	0,88	0,09	1,24
Fosfor, P	mg	51	28	78
Kalsiyum, Ca	mg	99	79	136
Magnezyum, Mg	mg	55	40	81
Potasyum, K	mg	425	315	543
Sodyum, Na	mg	65	51	84
Çinko, Zn	mg	0,53	0,29	0,71
C vitamini	mg	9,6	9,2	9,9
L-askorbik asit	mg	9,6	9,2	9,9
Tiamin	mg	0,042	0,004	0,084
Riboflavin	mg	0,04	0,018	0,062
Niasin	mg	0,866	0,74	1,004
B-6 vitamini, toplam	mg	0,078	0,052	0,11
A vitamini	RE	4	3	8
Beta-karoten	µg	53	37	95
Likopen	µg	0	0	0
Lutein	µg	73	15	220
K-1 vitamini	µg	0,8	0,8	0,9

2.5.2 Enginarın Karaciğere Etkisi

Karaciğer insan vücudunda bulunan birçok önemli görevi olan bir organdır. Birçok maddenin, ilaçların vs. metabolizma edilmesi, salgıların sağlanması, toksinlerin vücuttan uzaklaştırılması, protein ve yağ sentezi gibi önemli görevleri bulunan karaciğer, sağ üst kadranda diyaframın alt kısmında bulunmaktadır (39).

Kendisine ait birçok hastalığı olan karaciğerde, metabolik olarak bakıldığında en sık karaciğer yağlanması görülmektedir. Karaciğer yağlanmasıyla ilgili olarak günümüzde pek çok çalışma yapılmış olup, diyet ve egzersiz dışında net bir medikal tedavi saptanamamıştır (40).

Karaciğerin non-alkolik yağlı hastalığıyla ilgili olarak daha önceden enginarla yapılan bir çalışmada enginar yaprağı ekstresiyle tedavi edilen bir grup hastada karaciğer boyutunun küçüldüğü, AST ve ALT değerlerinin düştüğü, total kolesterol, LDL ve trigliserit seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (41).

2.5.3 Enginarın Vücut Kitle İndeksine Etkisi

Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg), boyun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplanır. Normal referans aralığı ≥ 18.5 to $24,9$ kg/m^2 arasındadır. ≥ 25.0 to $29,9$ kg/m^2 olması fazla kilo, ≥ 30 kg/m^2 olması aralıklarına göre obezite olarak değerlendirilir.

Obezite, dünya çapında insan yaşamını tehdit eden durumların başında gelmektedir.

Diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi çeşitli hastalıklara zemin hazırlamakta, zamanla bunların da meydana gelmesiyle bu hastalıklara sekonder inme, koma, kalp krizi gibi durumlar hastaları beklemektedir. Obezite ve fazla kiloyla mücadele yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersizle başlarken çeşitli medikal ve cerrahi yöntemler de uygulanmaktadır. Bu yöntemlerle beraber fitoterapik ajanlara yönelim de günümüzde artmıştır.

Enginarla ilgili olarak bu hususta daha önceden yapılan bir randomize çalışmada, günlük enginar yaprağı ekstresi kullanılan hastalarda vücut kitle indekslerinin anlamlı ölçüde düştüğü saptanmıştır (42).

2.5.4 Enginarın Sindirim Sistemine Etkisi

Dışarıdan oral yolla aldığımız besinlerin ufak bir kısmının sindirimi her ne kadar ağızda tükürük vasıtasıyla başlasa da sindirim sistemi denilince akla mide ve

barsaklar gelir. Mide salgıladığı hidroklorik asit vasıtasıyla kendisine ulaşan besinleri parçalar, çeşitli enzimlerle bir kısmının (özellikle proteinler) sindirimini başlatır. Ve bu besinleri kimus haline getirip; sindirimin devamı, emilimi ve atılımı için barsaklara iletir.

Mideyle ilgili olarak en sık görülen rahatsızlıklar; gastroözegial reflü hastalığı, dispepsiler, gastritlerdir (43).

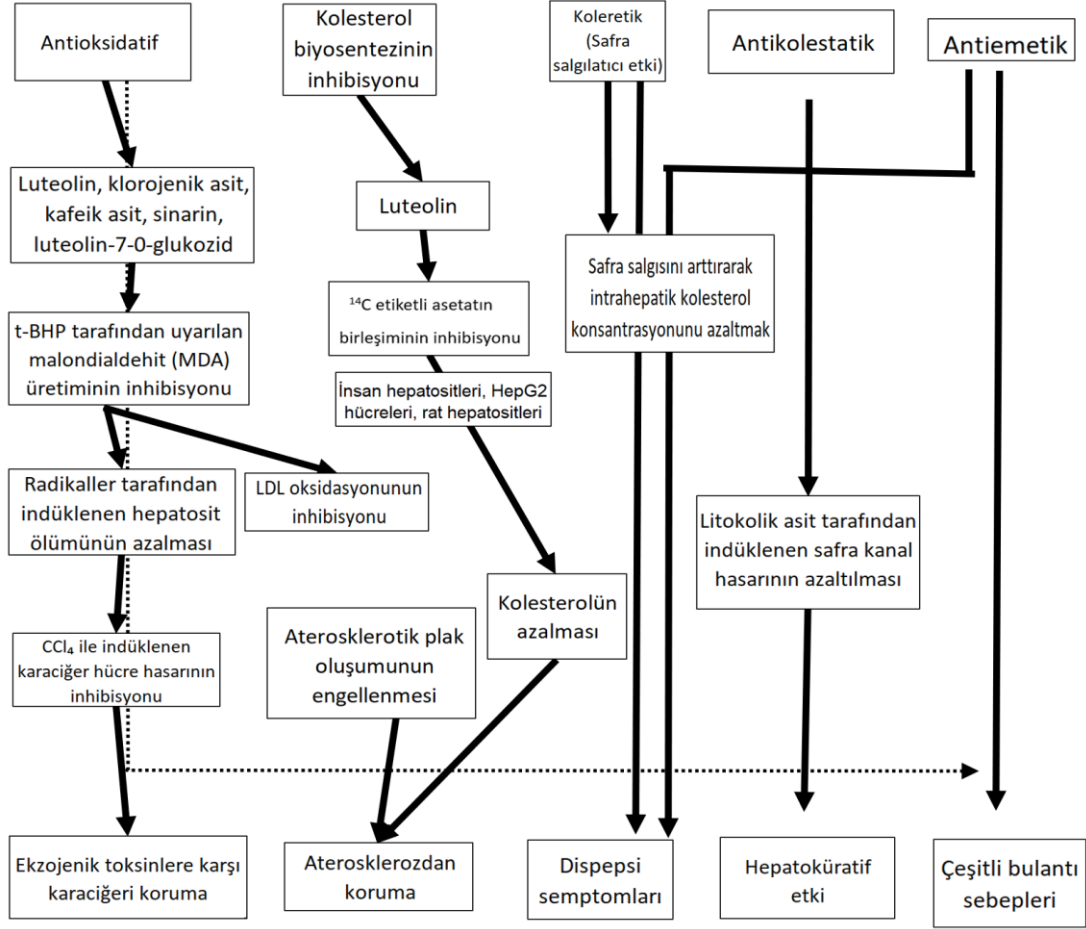
Halk arasında hazımsızlık olarak bilinen dispepsi, üst gastrointestinal sistemde görülen, karın ağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgularla kendini gösterebilen; özellikle kadınlarda, sigara kullananlarda ve non steroid antiinflamatuvar ilaç kullananlara %20'lere varan oranda görülebilen bir semptomdur (44, 45).

Dispepsiyle ilgili olarak daha önceden yapılan bir çalışmada, düzenli kullanılan enginar yaprağı ekstresinin, dispepsi semptomları olan hastalarda, semptomlarının anlamlı ölçüde azaldığını göstermiştir (46).

Ayrıca enginarın içerdiği scolymoside maddesi sayesinde, kolorektik özellik göstererek safra salgısını tetiklediği, safra salgısının barsaklara dökülmesini kolaylaştırdığı ve dispepsiyi azalttığı gösterilmiştir (47).

Enginarın sindirim sistemine, karaciğere, kolesterole, dispepsiye ve bulantıya olan etkileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3:Enginar Yaprağı Ekstresinin Etki Mekanizmaları -Salem ve ark.'dan(48)



2.5.5 Enginarın Kan Glikozuna Etkileri

Glikoz, metabolizmanın devamlılığı açısından hayati öneme sahiptir. Vücutta tüm hücreler glikozu enerji kaynağı olarak kullanır. Glikoz, karbonhidratların son ürünüdür. Hemen hemen her madde için olduğu gibi glikozun da fazla ya da az olması çeşitli hastalıklara sebebiyet verir. Normal bir insanda açlık kan glukoz düzeyi (en az 8 saat, ideal süre 10 saat) 70-100 mg/dl arasındır. Yemekten 2 saat sonra ölçülen kan şekeri düzeyine ise tokluk kan şekeri denir ve 140 mg/dl'nin altında olması beklenir.

Bu düzeylerin üzerinde kronik olarak bulunulduğunda bozulmuş açlık glukozu, metabolik sendrom ve akabinde Diyabetes Mellitus hastalığı ortaya çıkabilir. Diyabet, insan hayatını tehdit eden kronik hastalıkların başında gelmektedir. Sakatlıklara, inme, kalp krizi, zor iyileşen yaralara ve hatta ölüme sebep olabilmektedir.

Enginarla ilgili önceden yapılan araştırmalardan birinde, enginarın açlık ve tokluk kan şeker düzeylerini diyabetik bireylerde önemli ölçüde azalttığına dair veriler elde edilmiştir. Kontrol grubuyla mukayese edildiğinde, fazla glikoz düzeyine(hiperglisemi) olan etkisinin daha fazla olduğu saptanmıştır (49).

2.5.6 Enginarın Antioksidan Etkisi

Enginarın içerdii polifenol bileşikleri sayesinde antioksidan etkileri olduğu düşünölmektedir. Önceden yapılan bazı çalışmalarda enginarın antioksidan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (50).

Yine enginarında bulunan sinarin maddesiyle ilgili olarak yapılan bir rat deneyinde, sinarinin antioksidan etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır (51).

2.5.7 Enginarın Cilt Yaşlanmasına Etkisi

Cilt, zamanla elastikiyetini kaybeden, yaşlanan bir yapıya sahiptir. Ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada, ratlara cilt yaşlanma modeli uygulanmış ve intradermal %2'lik enginar ekstresi formları verilmiş. Enginar ekstreleriyle takip edilen ratlarda, kollajen metabolizmasının olumlu yönde etkilendiği ve inflamasyon düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (52).

2.5.8 Enginarın Antiinflamatuvar Etkileri

Ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada, enginar ekstreleri yağlı beslenen ratlara verilmiş, non alkolik hepatosteatoz modeli oluşturulmuş ve kanlarındaki antiinflamatuvarların, sitokinlerin vs. düzeylerine bakılmış. Leptin, Nf-kB, TNF- α , resistin, CD-40, adiponektin ve HGF (Hepatosit Growth Factor) düzeylerinde anlamlı değişiklikler olduğu görölmüştür (53).

2.5.9 Enginarın Prebiyotik ve Probiyotik Etkileri

Gastrointestinal sistemin dengeli ve sağlıklı bir biçimde işlev görebilmesi için, güçlü bir intestinal floranın olması, bunun için de prebiyotik ve probiyotik maddelerin varlığı gerekmektedir.

Probiyotikler, zararlı mikroorganizmaların inhibisyonunu sağlar, sindirimi kolaylaştırır, bağışıklığı arttır ve prebiyotiklerin emilimini arttırır.

Prebiyotikler, kalın barsaktaki bakterilerin miktarlarını, aktivitelerini ve probiyotiklerin etkilerini arttıran sindirilmeyen karbonhidratlardır (54).

İnülin enginarında bulunan bir fruktoz oligomeridir ve prebiyotik etkileri vardır. Ek olarak probiyotiklerin canlılıklarını arttırabilir (55, 56).

Ayrıca enginarın probiyotik etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (57).

2.5.10 Enginarın Antifungal ve Antibakteriyel etkileri

Günümüzde mantar, bakteri, virüs gibi etmenlere karşı birçok yeni medikal tedaviler ortaya çıkmaktadır. Eski zamanlardan beri bitkisel maddelerin enfeksiyon tedavilerinde kullanımı araştırmalara konu olmuştur.

Yapılan bazı çalışmalarda enginar ekstrelerinin antifungal, antibakteriyel etkilerinin olduğu; bazı bakteri şuşlarına karşı toksisite ve inhibisyon etkisi yaptığı gösterilmiştir (58).

2.5.11 Enginarın Antitümöral Etkileri

Kanser tarama ve tedavileri günümüzde geçmişe göre büyük bir ilerleme kat etmiş olup, kanserlerin tedavisinde de büyük adımlar atılmaya başlanmıştır. Medikal olarak denenen birçok kimyasal ilacın yanında fitoterapi de kanser tedavi ve araştırmalarında önemli bir paya sahiptir.

Oluşum mekanizması ve tedavileri birbirinden yerine göre büyük farklılıklar yerine göre benzerlikler gösteren kanserlerde enginarla ilgili olarak daha önce yapılan bazı çalışmalarda prostat, meme ve kanserin önlenmesi ya da tedavilerine destek olabilecek birçok polifenol bileşimini içerdiği söylenmektedir. Yapılan çalışmalar enginar yaprağının içerisinde bulunan bazı maddelerin (rutin, gallic asit, kuersetin) antioksidan etkilerinin olduğu ve apoptozisi indükleyerek tümörlü hücrelerin çoğalmasını engellediğini göstermiştir (56).

Yine yapılan başka bir çalışmada ise lösemik hücrelere 24 saat enginarla muamele edilmiş ve apoptozislerinin tetkiklendiği görülmüş (59).

Enginarın içerisinde bulunan polifenolların, meme kanseri hücre dizilerini inhibe ederek kanserden koruyucu etkileri olabileceği gösterilmiştir (60).

Yine enginarın; kanserle ilgili önemli oluşum mekanizmalardan biri olan anjiyogenezi inhibe edebileceği gösterilmiştir (61).

Son olarak yine başka bir çalışmada ise anaplastik tiroid kanser hücrelerinde sitotoksik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (62).

2.5.12 Enginarın İstenmeyen Etkileri

Aşırı dozda enginar tüketilmesi, özellikle alerjik yapıya sahip kişilerde, ciltte döküntülere, kaşıntıya, nefes darlığına, boğazda şişmeye sebep olabilir. Safra salınımını uyardığı için safra kesesi problemi olan kişilerde kullanımına dikkat

edilmelidir. Ek olarak; diyare, şişkinlik ve halsizlik gibi yan etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (63).

2.5.13 Enginarın içeriği ve kalite kontrolü

Enginarın insan sağlığı üzerine etkisinde içerdiği fenolik bileşiklerin rolünün büyük olduğu göz önünde bulundurulduğunda, yapılacak araştırmalarda ve uygulanacak medikal tedavilerde bu fenol bileşiklerinin oranı önem arz etmektedir. Enginarın içerdiği fenol bileşiklerini analiz etmek için iki metod vardır. Birincisi, enginarın içerdiği fenol ve flavonoid bileşiklerin miktarının tayin edilmesidir, bu yöntem daha kolaydır fakat sonuçları tartışmalıdır çünkü içerikle oynanabilir. İkinci metod ise, faydalı olduğu düşünülen bileşiklerin bireysel olarak belirlenmesidir. Bu metotta oynama yapılması daha zor olduğundan sonuçların güvenilirliği daha ön plandadır (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nin 23.08.2022 tarih 2022 – 11 / 04 karar numaralı izni ile yapıldı.

Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) uyuldu.

Toplamda 8 adet, 250-300 g ağırlıklarında, 3 aylık dişi Wistar Albino cinsi rat üzerinde çalışıldı. Ratların birbirlerine zarar vermemeleri ve deneyi olumsuz yönde etkilememeleri için hepsi ayrı ayrı olmak üzere standart polietilen kafeslerde tutuldu.

Ratlar optimal nem ve ısıya sahip odalarda beslendi. (%50-55 nem, 22-24 °C) Merkezi havalandırma sağlanarak hava sirkülasyonu sağlandı.

Beslenmelerinde standart pelet sıçan yemi ve içme suyu kullanıldı.

3.1 ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

1. Enginar yaprağı ekstratı (SOLGAR)
2. Cold cream (EGAŞ)
3. Etil alkol (%99,9, The Merck)
4. %10 Povidon İyot (Dermosept)
5. Sevofluran (Sevorane %100, AbbVie Tıb. İlaç. San. ve Tic. Ltd. Şti.)
6. Hazır Hematoksilen-Eozin boyası
7. %37-40 formaldehit
8. Sodyum fosfat monobazik
9. Sodyum fosfat dibazik
10. Dereceli alkoller (60°, 70 °, 80 °, 90 °)
11. Absolut alkol 100 °
12. Ksilol (50-60 ° 'de eriyebilirlik)
13. Lityum Karbonat
14. Hidroklorik asit
15. Entellan

3.2 KULLANILAN CİHAZ VE EKİPMANLAR

Enginar yaprağı ekstratı tozlarının ve cold kremin karıştırılmasında spatül (Galenik, Spatül Kaşıklı, İzmir, Türkiye), enginar yaprağı tozu, cold kremin ve

karışımın tartılmasında hassas terazi (Dikomsan, Ht-Sa 600 Eczane Terazisi, İstanbul, Türkiye), ratların kutularının değişimi ve temizlenmesinde iş eldiveni (Beybi®, KN350 Pamuk Nitril Eldiven, Türkiye), ratlarda oluşturulan yaralara kremleri sürmek için fırça (Seçkin Fırça Sanayii, Doruk Kestirme 014, No:1,5, Türkiye), elde edilen verilen işlenmesi için diz üstü bilgisayar (Monster, Tulpar T7 V10.1.1 17.3" Gaming Laptop, Windows® 10 Pro), verilerin yazdırılması için yazıcı (Epson L310) kullanıldı.

Ratların sırtlarının traş edilmesinde AprillaAhc-5050 Titanium Pro Ipx7 Islak Kuru Saç Kesme Makinesi kullanıldı.

Histopatolojik incelemeler için; ototeknikon cihazı, mikrotom cihazı, doku takip ve gömme cihazları ve ışık mikroskopu kullanıldı.

3.3 MATERYAL TEMİNİ

Çalışmada enginar yaprağı ekstresi içeren kapsüllerinden elde edilen toz halinde ekstreler kullanıldı. Kullanılan üründe, (Solgar® Artichoke Leaf Extract, Leonia, USA) 60 adet kapsül bulunmakta olup, her bir kapsül 300 mg ağırlığında olup 1200 mg enginar yaprağı tozu ekstratına eşdeğer nitelikteydi. Ürün içeriğinde ayrıca, hacim arttırıcı olarak mikrokristalin selüloz, kapsül kabuklarını oluşturan hidroksi propilmetn selüloz, topaklanmayı önleyici silikon dioksit ve bitkisel magnezyum sterat bulunmaktaydı. Kapsüllerden 48 tanesi kullanıldı.

Enginar yaprağı tozlarını, pomat haline getirip 1. gruptaki yaralara uygulamak için ve 3. gruptaki yaralara sürmek amacıyla krem olarak Cold krem (EGAŞ, Cold Cream, Unguentum Leniens, Ankara, Türkiye) 100 gr ve 500 gr formlarında kullanıldı.

3.4 ENGİRAR YAPRAĞI EKSTRESİNDEN POMAD HAZIRLANMASI

Solgar marka Artichoke Leaf Extract ürünüde bulunan kapsüllerden 48 tanesi ayrı bir kaba konuldu. Şekil 7’de karışımın gösterildiği üzere enginar yaprağı ekstreleriyle, 100 gr Cold krem 1:7(w/w) oranında daha büyük bir kap içerisinde homojen ve pürüzsüz bir kıvam alana kadar karıştırıldı. (Şekil 7)



Şekil 7: Enginar Yaprağı Ekstresi ve Cold Kremden Hazırlanan Krem

3.5 DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

8 adet, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen Wistar Albino cinsi dişi ratın kullanıldığı çalışmamızda tüm ratlarda sırt bölgelerinde yaralar oluşturulmuştur.

Her bir ratın sırt bölgesine 250 mm çap ve 2 mm derinlikte 3 adet sirküler tam kat eksizyon yarası oluşturuldu. Bu yaralardan bir tanesi 21 gün cold krem ile hazırlanan enginar yaprağı ekstresi kremi uygulanarak tedavi edildi. (1. grup)

İkinci yara grubu 21 gün kendiliğinden iyileşmeye bırakıldı. (2. grup)

Üçüncü yara grubuna ise 21 gün cold krem sürüldü.

3.6 RATLARDA YARA OLUŞTURULMASI

Ratlar kafeslerinden ayrı ayrı alınarak inhale sevofluran anestezisi altında pron pozisyonunda sabitlendi. Sırt bölgelerinde bulunan tüyler Şekil 8’de gösterildiği gibi traş makinasıyla traş edildi. Cerrahi kalem ile eksizyon yapılacak alanlar işaretlendi. Batikonla sırt bölgesinin antisepsisi sağlandı.

Antisepsi işleminden sonra Şekil 9’da gösterildiği üzere sırt bölgesinde boyun bölgesinin altından kuyruk kısmının üzerine kadar 3 adet 250mm çapında, 2mm derinliğinde tam kat cilt eksizyonu yapıldı.



Şekil 8: Rat Sırtının Traş Edilmesi



Şekil 9: Rat Sirtında Batikonla Antisepsi Sağlandıktan Sonra Oluşturan Tam Kat Cilt Eksizyon Yaraları

3.7 DENEY VE KONTROL GRUPLARINDA YARAYA POMAD UYGULANMASI

Operasyonu takiben hemostaz sağlandıktan sonra yara yerleri temiz steril spançla temizlendi. Boyun kısmının altında bulunan eksizyon yarasına enginar yaprağı eksratından hazırlanmış krem, kuyruk kısmının üst kısmındaki eksizyonun üzerine ise cold krem sürüldü. Orta kısım kontrol grubu olduğu için kendiliğinden iyileşmeye bırakıldı, herhangi bir şey sürülmedi.

Operasyonun yapıldığı günden itibaren her gün yara bölgeleri temizlenerek, 21 gün boyunca 2,5-3 gr kremler belirtilen yara bölgelerine ince tabaka halinde (Şekil 10'daki gibi) sürüldü. Oluşturulan eksizyon yaraları örtülmeden açık pansuman halinde izlendi.



Şekil 10: Enginar Yaprağından Hazırlanan Krem ve Cold Kremle ile Yapılmış Açık Pansuman

4. DENEY SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Her bir ratta oluşturulan üçer adet tam kat ekzisyon yaralarının kenarlarından operasyon günü 0. gün kabul edilerek 7., 14. ve 21. günlerde punch biyopsi örnekleri uzman bir patolog tarafından incelendi.

Dokular ototeknikon cihazında takip işlemi sonrası parafin bloklar içerisine gömüldü. Mikrotom cihazında parafin bloklardan 2-3 µm kalınlığında kesitler alındı ve lamlara alınan bu kesitler deparafinize edilerek hematoxilen-eozin ile boyandı. Değerlendirme, ışık mikroskopunda yapıldı.

Hazırlanan örnekler kapiller damar yoğunluğu, konjesyon, ödem, nekroz, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, kollajenizasyon, fibroblast proliferasyonu ve epitalizasyon şiddetleri açısından 200x büyütme altında incelenip değerlendirildi.

Kesitlerde incelenen örnekler semikantitatif olarak derecelendirildi. Derecelendirme kriterleri; 0'dan 4'e kadar olacak şekilde şiddeti derecelendirecek şekilde puanlandı. Değerlendirme Tablo 4 modifiye edilerek yapıldı (56).

Tek sütun halinde puanlanan "Fibroblast proliferasyonu ve kollajen" kısmı; "matür kollajenizasyon" ve "fibroblast proliferasyonu" olarak ayrıldı. Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sütunundaki kriterler değiştirilmedi, sütundan kollajen çıkarıldı, kollajen oluşumuna dair tabloya eşdeğer kriterlerde derecelendirme yapılarak ayrı bir sütun eklendi. Yeni oluşturulan modifiye tablo, Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri -Bagdas ve ark.'dan (56)

Kriter	Kapiller yoğunluk	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL infiltrasyonu	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen	Epitelizasyon
0 'yok'	Kapiller yok	Yok, teşhis edilemez.	Perivasküler sıvı yok.	Tamamen iyileşmiş	0, PMNL yok	Aktif fibroblast proliferasyonu yok	Yok
1 'hafif'	0-5 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Nadiren (<%25)	Nadiren (<%25)	Epidermis ve dermisin tamamen yeniden modellenmesi (remodeling)	0-5 PMNL	İnce granülasyon dokusu	Hücreler yara yatağına göç halinde
2 'orta'	5-10 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Orta (%25 - %50)	Orta (%25 - %50)	Erozif, orta epidermal ve dermal organizasyon	5-10 PMNL	Granülasyon dokusu	Kısmi stratum korneum
3 'şiddetli'	10-20 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Yoğun, şiddetli (%50 - %75)	Yoğun, şiddetli (%50 - %75)	Nekrotik, az epidermal ve dermal organizasyon	10-20 PMNL	Kalın granülasyon dokusu	Hipertrofik
4 'çok şiddetli'	>20 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Yaygın (%75 - %100)	Yaygın (%75 - %100)	Doku sağlıksız ve enfekte	>20 PMNL	Çok kalın granülasyon dokusu	Tamamlanmamış epitel

Tablo 5: Modifiye Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

Kriter	Kapiller Damar Yoğunluğu	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL İnfiltrasyonu	Matür Kollajenizasyon	Fibroblast proliferasyonu	Epitelizasyon
0 'yok'	Kapiller yok	Yok, teşhis edilemez.	Perivasküler sıvı yok.	Tamamen iyileşmiş.	0, PMNL yok.	Kollajen yok	Aktif fibroblast proliferasyonu yok	Yok
1 'hafif'	0-5 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Nadiren (<%25)	Nadiren (<%25)	Epidermis ve dermisin tamamen yeniden modellenmesi (remodelling)	0-5 PMNL	%25'den az fokal kollajen	İnce granülasyon dokusu	Hücreler yara yatağına göç halinde.
2 'orta'	5-10 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Orta (%25-50)	Orta (%25-50)	Erozif, orta epidermal ve dermal organizasyon.	5-10 PMNL	%25-50 arası kollajen	Granülasyon dokusu	Kısmi stratum korneum.
3 'şiddetli'	10-20 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Yoğun, şiddetli (%50-75)	Yoğun, şiddetli (%50-75)	Nekrotik, az epidermal ve dermal organizasyon.	10-20 PMNL	%50-75 arası kollajen	Kalın granülasyon dokusu	Hipertrofik
4 'çok şiddetli'	>20 eritrosit ile perfüze edilmiş kapiller damar	Yaygın (%75-100)	Yaygın (%75-100)	Doku sağlıksız ve enfekte.	>20 PMNL	Tamamlanmış matür kollajen	Çok kalın granülasyon dokusu	Tamamlanmamış epitel

4.2 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Deney sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi uzman bir biyoistatistik doktoru tarafından gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edilmiştir. Her bir yara bölgesi içerisinde zamana göre olan farklılıkların belirlenmesinde Friedman testi kullanılmıştır. Yara bölgeleri arasında yapılan karşılaştırmalarda her bir hafta için elde edilen skorlara ait fark skorları hesaplanmış

ilgili skor farkları ise Kruskal Wallis testi kullanılarak yara bölgeleri arasında karşılaştırılmıştır. Alt grup analizler ise Dunn Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Analizler SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup analizlerde anlam düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır.

5. BULGULAR

Yapılan çalışmada ratlarda oluşturulan tam kat eksize yara bölgelerinin kenarlarından 7. 14 ve 21. günlerde alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilme sonuçları Tablo 6, 7 ve 8’de gösterilmiştir.

Tablo 6: Yara Kenarlarından 7. Günde Alınan Biyopsi Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Olgular	Kapiller damar yoğunluğu)	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL infiltrasyonu	Fibroblast proliferasyonu	Matür kollajenizasyon	Epitelizasyon
Enginar-1	2	2	1	3	4	3	0	0
Enginar-2	3	2	1	3	4	3	0	0
Enginar-3	3	3	1	3	4	3	0	0
Enginar-4	3	3	2	3	4	3	0	0
Enginar-5	4	4	2	3	4	3	0	0
Enginar-6	3	4	2	3	4	3	0	0
Enginar-7	4	4	2	4	4	4	0	0
Enginar-8	4	4	2	3	4	3	0	0
Spontan-1	3	2	4	4	4	2	0	0
Spontan-2	2	2	4	4	4	1	0	0
Spontan-3	3	3	4	4	4	2	0	0
Spontan-4	4	1	4	3	4	1	0	0
Spontan-5	3	2	3	4	4	2	0	0
Spontan-6	3	3	4	4	4	3	0	0
Spontan-7	3	2	4	4	4	2	0	0
Spontan-8	3	3	4	4	4	2	0	0
Kold krem-1	4	3	4	4	4	3	0	0
Kold krem-2	3	3	4	3	4	3	0	0
Kold krem-3	3	4	3	3	4	3	0	0
Kold krem-4	2	3	3	4	4	2	0	0
Kold krem-5	2	3	3	4	4	3	0	0
Kold krem-6	2	3	3	3	4	2	0	0
Kold krem-7	2	2	3	4	4	3	0	0
Kold krem-8	2	2	3	3	4	2	0	0

Tablo 7: Yara Kenarlarından 14. Günde Alınan Biyopsi Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Olgular	Kapiller damar yoğunluğu)	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL infiltrasyonu	Fibroblast proliferasyonu	Matür kollajenizasyon	Epitelizasyon
Enginar-1	3	1	1	2	2	3	1	1
Enginar-2	3	1	1	2	2	4	2	1
Enginar-3	3	1	1	2	2	3	2	1
Enginar-4	3	3	1	2	2	3	1	1
Enginar-5	3	1	1	3	2	4	1	1
Enginar-6	3	2	1	2	2	4	1	2
Enginar-7	3	2	2	2	2	4	2	1
Enginar-8	3	2	2	3	2	3	1	2
Spontan-1	2	2	3	4	3	2	0	0
Spontan-2	2	2	3	2	4	2	0	1
Spontan-3	2	3	4	4	3	3	0	1
Spontan-4	2	1	4	4	4	3	0	1
Spontan-5	2	3	3	3	3	2	0	0
Spontan-6	2	3	4	2	3	3	0	1
Spontan-7	2	2	3	3	3	2	1	0
Spontan-8	2	3	3	3	3	3	1	0
Kold krem-1	3	2	3	3	3	3	1	1
Kold krem-2	3	2	2	3	3	2	1	1
Kold krem-3	2	3	2	2	3	2	1	1
Kold krem-4	2	3	2	3	2	3	1	1
Kold krem-5	2	2	3	2	3	3	1	1
Kold krem-6	2	3	3	2	2	4	1	1
Kold krem-7	2	2	2	3	3	2	2	1
Kold krem-8	3	2	3	2	3	3	1	1

Tablo 8: Yara Kenarlarından 21. Günde Alınan Biyopsi Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Olgular	Kapiller damar yoğunluğu)	Konjesyon	Ödem	Nekroz	PMNL infiltrasyonu	Fibroblast proliferasyonu	Matür kollajenizasyon	Epitelizasyon
Enginar-1	3	1	1	2	1	4	3	3
Enginar-2	3	1	1	1	2	4	3	2
Enginar-3	3	1	1	1	1	4	3	3
Enginar-4	3	2	1	2	1	4	3	3
Enginar-5	3	1	1	1	1	3	3	3
Enginar-6	3	2	1	1	1	3	3	3
Enginar-7	3	1	1	2	1	4	3	3
Enginar-8	3	1	2	1	1	3	3	3
Spontan-1	2	2	2	3	3	3	2	1
Spontan-2	1	2	2	3	3	3	2	1
Spontan-3	2	3	3	2	2	3	1	2
Spontan-4	1	1	3	2	3	3	2	1
Spontan-5	2	3	3	3	3	3	1	1
Spontan-6	1	2	3	3	3	3	2	2
Spontan-7	2	2	3	2	2	2	1	2
Spontan-8	2	3	3	3	3	3	1	1
Kold krem-1	2	2	2	2	2	3	2	1
Kold krem-2	3	2	1	2	2	3	2	2
Kold krem-3	2	2	2	3	1	3	3	2
Kold krem-4	2	2	2	1	1	3	2	1
Kold krem-5	3	3	2	3	2	3	3	1
Kold krem-6	3	2	2	2	2	4	2	2
Kold krem-7	3	2	2	3	2	4	3	1
Kold krem-8	3	2	2	2	2	3	3	3

Modifiye histopatolojik değerlendirme kriterleri üzerindeki kriterler göz önünde bulundurulduğunda, şiddet; yokluk ve varlık üzerine nicel değerlendirmelere tabi tutulmuştur. Bu nedenle istatistiksel değerlendirmeler bazı kriterlerde yüksek puan olması istenen bir şey iken bazı kriterlerde ise istenmeyen durumdur.

Bunlar arasında konjesyon, ödem ve PMNL infiltrasyonun varlığı ilk dönem bulguları olup zamanla azalmaları beklenir. Nekroz doku kaybını gösterir ve yara iyileşmesinin ilerleyen dönemlerinde varlığı istenmez.

Bu durumlar ilgili başlıkların altında ayrı olarak yorumlanacaktır.

İstatistiksel bulgularda; 1. yara bölgesi, ratların kafa kısmına yakın olan cold krem kullanılarak elde edilen enginar yaprağı ekstresi kreminin sürüldüğü kısmı (Enginar yaprağı kremi olarak kısaltılacaktır), 2. yara bölgesi kendiliğinden iyileşmeye bırakılan ortadaki kısmı, 3. yara bölgesi ise kuyruğa yakın olan ve cold kremle takip edilen kısmı ifade etmektedir.

Tablo 9: Yara Bölgesi 1 İçerisinde Histopatolojik Değerlendirme Kriterlerinin Sonuçlarının Zamana Göre Değişimi

Yara Bölgesi 1 Enginar Yaprağı Kremi	HAFTA 1			HAFTA 2			HAFTA 3			p ^a
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Kapiller Damar Yoğunluğu	3	2	4	3	3	3	3	3	3	0,368
Konjesyon	3,5	2	4	1,5	1	3	1	1	2	<0,001
Ödem	2	1	2	1	1	2	1	1	2	0,039
Nekroz	3	3	4	2	2	3	1	1	2	0,001
PMNL İnfiltrasyonu	4	4	4	2	2	2	1	1	2	<0,001
Matür Kollajenizasyon	0	0	0	1	1	2	3	3	3	<0,001
Fibroblast proliferasyonu	3	3	4	3,5	3	4	4	3	4	0,115
Epitelizasyon	0	0	0	1	1	2	3	2	3	<0,001
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	PHF1-HF2			PHF1-HF3			PHF2-HF3			
Kapiller Damar Yoğunluğu	-			-			-			
Konjesyon	0,053			0,003			>0,999			
Ödem	0,702			0,401			>0,999			
Nekroz	0,182			0,002			0,401			
PMNL İnfiltrasyonu	0,101			<0,001			0,240			
Matür Kollajenizasyon	0,137			<0,001			0,137			
Fibroblast proliferasyonu	-			-			-			
Epitelizasyon	0,137			<0,001			0,137			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yaprağı kremi sürülen kısım

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Friedman Testi

Tablo-9 incelendiğinde enginar yaprağı kreminin sürüldüğü yara bölgesinde kapiller damar yoğunluğu ve fibroblast proliferasyonu şiddetinin zamana göre farklılık göstermediği görülmektedir. (p=0,368 ve p=0,115). Bununla birlikte konjesyon, ödem, nekroz, PMNL infiltrasyonu, matür kollajenizasyon ve epitelizasyon şiddeti ise zamana göre farklılık göstermekteydi (p<0,05).

Birinci hafta sonunda medyan konjesyon şiddet puanı 3,50, ikinci hafta sonunda 1,5 ve üçüncü hafta sonunda ise 1 olarak saptandı. Alt grup analizlerde konjesyon şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre azalma gösterdiği

saptanmış olup ($p=0,003$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında konjesyon şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Ödem şiddetinin haftalara göre farklılık gösterdiği belirlenmiş olmasına karşın ($p=0,039$) alt grup analizlerde haftalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nekroz şiddetinin de zamana göre farklılık gösterdiği saptanmış olup, ($p=0,001$) birinci hafta sonunda nekroz şiddetine ait medyan puan 3, ikinci hafta sonunda 2 ve üçüncü hafta sonunda ise 1 idi. Alt grup analizlerde üçüncü hafta sonunda nekroz şiddetinin birinci haftaya göre azaldığı saptanmış olup ($p=0,002$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında nekroz şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda PMNL infiltrasyon şiddetine ait medyan puan 4, ikinci hafta sonunda 2 ve üçüncü hafta sonunda 1 idi. Alt grup analizlerde PMNL infiltrasyonu şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre azalma gösterdiği saptanmış olup ($p<0,001$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında PMNL infiltrasyonu şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda matür kollajenizasyon şiddetine ait medyan puan 0, ikinci hafta sonunda 1 ve üçüncü hafta sonunda 3 idi. Alt grup analizlerde matür kollajenizasyon şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre artış gösterdiği saptanmış olup ($p<0,001$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında matür kollajenizasyon şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda epitelizasyon şiddetine ait medyan puan 0, ikinci hafta sonunda 1 ve üçüncü hafta sonunda 3 idi. Alt grup analizlerde epitelizasyon şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre artış gösterdiği saptanmış olup ($p<0,001$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 10: Yara Bölgesi 2 İçerisinde Histopatolojik Değerlendirme Kriterlerinin Zamana Göre Değişimi

Yara Bölgesi 2 Kontrol Grubu	HAFTA 1			HAFTA 2			HAFTA 3			p ^a
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Kapiller Damar Yoğunluğu	3	2	4	2	2	2	2	1	2	<0,001
Konjesyon	2	1	3	2,5	1	3	2	1	3	0,607
Ödem	4	3	4	3	3	4	3	2	3	0,003
Nekroz	4	3	4	3	2	4	3	2	3	0,012
PMNL İnfiltrasyonu	4	4	4	3	3	4	3	2	3	0,001
Matür Kollajenizasyon	0	0	0	0	0	1	1,5	1	2	0,002
Fibroblast proliferasyonu	2	1	3	2,5	2	3	3	2	3	0,008
Epitelizasyon	0	0	0	0,5	0	1	1	1	2	0,001
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	PHF1-HF2			PHF1-HF3			PHF2-HF3			
Kapiller Damar Yoğunluğu	0,053			0,003			>0,999			
Konjesyon	-			-			-			
Ödem	0,634			0,012			0,312			
Nekroz	0,240			0,018			0,952			
PMNL İnfiltrasyonu	0,137			0,003			0,634			
Matür Kollajenizasyon	>0,999			0,008			0,073			
Fibroblast proliferasyonu	0,507			0,053			0,952			
Epitelizasyon	0,634			0,003			0,137			

Yara Bölgesi 2: Orta kısım-Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan kısım

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Friedman Testi

Tablo-10 incelendiğinde kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesinde konjesyon şiddetinin farklılık göstermediği saptandı (p=0,607). Bununla birlikte kapiller damar yoğunluğu, ödem, nekroz, PMNL infiltrasyonu, matür kollajenizasyon, fibroblast proliferasyonu ve epitelizasyon şiddeti ise zamana göre farklılık göstermekteydi (p<0,05).

Birinci hafta sonunda kapiller damar yoğunluğu şiddetine ait medyan puan değeri 3, ikinci hafta sonunda 2 ve üçüncü hafta sonunda ise 2 olarak saptandı. Alt grup analizlerde kapiller damar yoğunluğu şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre azalma gösterdiği saptanmış olup (p=0,003), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında konjesyon şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi (p>0,05).

Birinci hafta sonunda ödem şiddetine ait medyan puan değeri 4, ikinci hafta sonunda 3 ve üçüncü hafta sonunda 3 idi. Alt grup analizlerde üçüncü hafta sonunda ödem şiddetinin birinci haftaya göre düşüş gösterdiği saptanmış olup ($p=0,012$), buna karşın birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda nekroz şiddetine ait medyan puan değeri 4, ikinci hafta sonunda 3 ve üçüncü hafta sonunda 3 idi. Alt grup analizlerde üçüncü hafta sonunda nekroz şiddetinin birinci haftaya göre düşüş gösterdiği saptanmış olup ($p=0,018$), buna karşın birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda PMNL İnfiltrasyon şiddetine ait medyan puan 4, ikinci hafta sonunda 3 ve üçüncü hafta sonunda 3 idi. Alt grup analizlerde PMNL infiltrasyonu şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre azalma gösterdiği saptanmış olup ($p=0,003$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında PMNL infiltrasyonu şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda matür kollajenizasyon şiddetine ait medyan puan 0, ikinci hafta sonunda 0 ve üçüncü hafta sonunda 1,5 idi. Alt grup analizlerde matür kollajenizasyon şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre artış gösterdiği saptanmış olup ($p=0,008$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında matür kollajenizasyon şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda fibroblast proliferasyon şiddetine ait medyan puan 2, ikinci hafta sonunda 2,5 ve üçüncü hafta sonunda 3 idi. Zamana göre genel anlamlılık elde edilmesine karşın, alt grup analizlerde anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda epitelizasyon şiddetine ait medyan puan 0, ikinci hafta sonunda 0,5 ve üçüncü hafta sonunda 1 idi. Alt grup analizlerde epitelizasyon şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre artış gösterdiği saptanmış olup ($p=0,003$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 11: Yara Bölgesi 3 İçerisinde Histopatolojik Değerlendirme Kriterlerinin Zamana Göre Değişimi

Yara Bölgesi 3 Cold Krem	HAFTA 1			HAFTA 2			HAFTA 3			p ^a
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Kapiller Damar Yoğunluğu	2	2	4	2	2	3	3	2	3	0,504
Konjesyon	3	2	4	2	2	3	2	2	3	0,029
Ödem	3	3	4	2,5	2	3	2	1	2	0,002
Nekroz	3,5	3	4	2,5	2	3	2	1	3	0,004
PMNL İnfiltrasyonu	4	4	4	3	2	3	2	1	2	<0,001
Matür Kollajenizasyon	0	0	0	1	1	2	2,5	2	3	<0,001
Fibroblast proliferasyonu	3	2	3	3	2	4	3	3	4	0,143
Epitelizasyon	0	0	0	1	1	1	1,6	1	3	<0,001
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	PHF1-HF2			PHF1-HF3			PHF2-HF3			
Kapiller Damar Yoğunluğu	-			-			-			
Konjesyon	0,507			0,137			>0,999			
Ödem	0,312			0,003			0,312			
Nekroz	0,037			0,018			>0,999			
PMNL İnfiltrasyonu	0,101			<0,001			0,240			
Matür Kollajenizasyon	0,137			<0,001			0,137			
Fibroblast_proliferasyonu	-			-			-			
Epitelizasyon	0,037			0,001			0,952			

Yara Bölgesi III: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi
Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Friedman Testi

Tablo-11 incelendiğinde cold krem sürülmüş yara bölgesinde kapiller damar yoğunluğu ve fibroblast proliferasyonu şiddetinin zamana göre farklılık göstermediği görülmektedir. ($p=0,504$ ve $p=0,143$). Bununla birlikte konjesyon, ödem, nekroz, PMNL infiltrasyonu, matür kollajenizasyon ve epitelizasyon şiddeti ise zamana göre farklılık göstermekteydi ($p<0,05$).

Birinci hafta sonunda medyan konjesyon şiddet puanı 2, ikinci hafta sonunda 2 ve üçüncü hafta sonunda ise 3 olarak saptandı. Alt grup analizlerde genel anlamlılık elde edilmiş olmasına rağmen ($p=0,029$), zaman dilimleri arasında gerçekleştirilen ikili karşılaştırma sonuçlarına göre anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda ödem şiddetine ait medyan puan 3, ikinci hafta sonunda 2,5 ve üçüncü hafta sonunda ise 2 idi. Alt grup analizlerde üçüncü hafta sonunda

ödem şiddetinin birinci haftaya göre azaldığı saptanmış olup ($p=0,003$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda nekroz şiddetine ait medyan puan 3,5 ikinci hafta sonunda 2,5 ve üçüncü hafta sonunda ise 2 idi. Alt grup analizlerde ikinci ve üçüncü hafta sonunda nekroz şiddetinin birinci haftaya göre azaldığı saptanmış olup ($p=0,037$ ve $p=0,018$), ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında nekroz şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,999$).

Birinci hafta sonunda PMNL infiltrasyon şiddetine ait medyan puan 4, ikinci hafta sonunda 3 ve üçüncü hafta sonunda 2 idi. Alt grup analizlerde PMNL infiltrasyon şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre azalma gösterdiği saptanmış olup ($p<0,001$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında PMNL infiltrasyon şiddetine göre farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda matür kollajenizasyon şiddetine ait medyan puan 0, ikinci hafta sonunda 1 ve üçüncü hafta sonunda 2,5 idi. Alt grup analizlerde Matür kollajenizasyon şiddetinin üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre artış gösterdiği saptanmış olup ($p<0,001$), birinci hafta ile ikinci hafta arasında ve ikinci hafta ile üçüncü hafta arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Birinci hafta sonunda epitelizasyon şiddetine ait medyan puan 0, ikinci hafta sonunda 1 ve üçüncü hafta sonunda 1,6 idi. Alt grup analizlerde epitelizasyon şiddetinin ikinci ve üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre artış gösterdiği saptanmış olup ($p=0,037$ ve $p=0,001$) olup, ikinci hafta üçüncü hafta arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 12: Yara Bölgeleri Arasında Kapiller Damar Yoğunluğunun Zamana Göre Değişimi

Kapiller Damar Yoğunluğu	Yara Bölgesi 1 Enginar Yaprağı Kremi			Yara Bölgesi 2 Kontrol			Yara Bölgesi 3 Cold Krem			p ^b
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Hafta 1	3	2	4	3	2	4	2	2	4	0,095
Hafta 2	3	3	3	2	2	2	2	2	3	-
Hafta 3	3	3	3	2	1	2	3	2	3	-
Δ Hafta 2→Hafta 1	0	-1	1	-1	-2	0	0	-1	1	0,027
Δ Hafta 3→Hafta 1	0	-1	1	-1	-3	-1	0,5	-2	1	0,011
Δ Hafta 3→Hafta 2	0	0	0	0	-1	0	0	-1	1	0,075
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	P_{YARA BÖLGESİ 1-2}			P_{YARA BÖLGESİ 1-3}			P_{YARA BÖLGESİ 2-3}			
Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 2→Hafta 1	0,109			>0,999			0,037			
Δ Hafta 3→Hafta 1	0,085			>0,999			0,012			
Δ Hafta 3→Hafta 2	-			-			-			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yaprağı kremi sürülmüş yara bölgesi

Yara Bölgesi 2: Ortadaki kısım- Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

Yara Bölgesi 3: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Δ Hafta 2→Hafta 1: İkinci haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 1: Üçüncü haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 2: Üçüncü haftadan ikinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

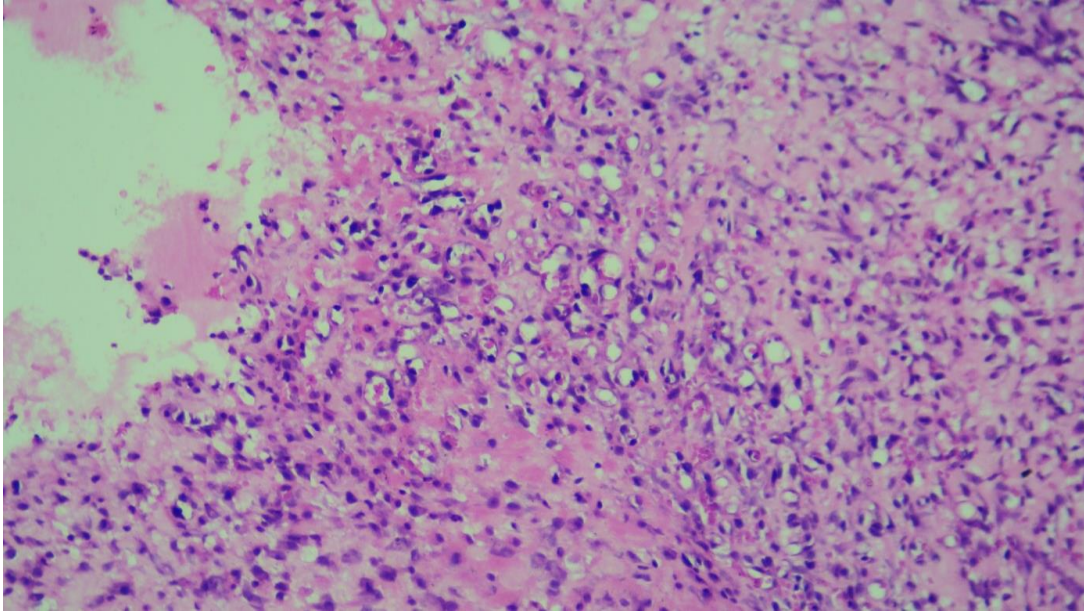
b: Kruskal Wallis Testi

Kapiller damar yoğunluğu şiddetinin fazla olması yara iyileşmesinde istenen bir durumdur. Yara bölgeleri arasında kapiller damar yoğunluğu şiddetinin medyan puanlarına bakıldığında yara bölgesi 1’de haftalara göre sırasıyla 3-3-3 olup yüksek bir ortalama fakat stabil seyretmiş, yara bölgesi 2’de sırasıyla 3-2-2 olup en başta yüksek daha sonra stabil seyretmiş, yara bölgesi 3’te sırasıyla 2-2-3 olduğu görülüp kapiller damar yoğunluğunun 2. ve 3. haftalar arasında 1 birimlik artış gösterdiği görülmüştür.

Tablo 12 istatistiksel olarak yorumlandığında; yara bölgeleri arasında kapiller damar yoğunluğu şiddetinin ilk hafta ölçümüne göre anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0,095$). Şiddet puanlarının ikinci haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı ($p=0,027$). Yara bölgesi 1 ve 3’ün şiddetinde değişim gözlenmezken yara bölgesi 2’nin şiddetinde 1 birimlik azalma meydana geldiği saptandı. Alt grup

analizlerde yara bölgesi 2'deki azalma miktarının yara bölgesi 3'e göre daha fazla olduğu saptanmış ($p=0,037$), yara bölgesi 1 ve 2 ve yara bölgesi 1 ve 3 arasında ikinci hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Şiddet puanlarının üçüncü haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı ($p=0,011$). Yara bölgesi 1'in şiddetinde değişim gözlenmezken, yara bölgesi 2'nin şiddetinde 1 birimlik azalma ve yara bölgesi 3'ün şiddetinde ise 0,5 birimlik artış gözlemlendi. Alt grup analizlerde yara bölgesi 2'deki azalma miktarının yara bölgesi 3'e göre daha fazla olduğu saptanmış ($p=0,012$), yara bölgesi 1 ve 2 ve yara bölgesi 1 ve 3 arasında üçüncü hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Şiddet puanına ait üçüncü hafta ölçümünün ikinci hafta ölçümüne göre olan değişimine göre ise yara bölgeleri arasında farklılık olmadığı saptandı ($p=0,075$).

Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara grubundan 7. günde alınan biyopsi örneğinin resmi, Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Kendiliğinden İyileşmeye Bırakılan Yaranın 7. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.

Kapiller vasküler proliferasyon (x200, H&E)

Tablo 13: Yara Bölgeleri Arasında Konjesyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi

Konjesyon	Yara Bölgesi 1 Enginar Yapağı Kremi			Yara Bölgesi 2 Kontrol			Yara Bölgesi 3 Cold Krem			p ^b
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Hafta 1	3,5	2	4	2	1	3	3	2	4	0,064
Hafta 2	1,5	1	3	2,5	1	3	2	2	3	-
Hafta 3	1	1	2	2	1	3	2	2	3	-
Δ Hafta 2→Hafta 1	-2	-3	0	0	0	1	-0,5	-1	0	0,001
Δ Hafta 3→Hafta 1	-2	-3	-1	0	-1	1	-1	-2	0	<0,001
Δ Hafta 3→Hafta 2	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	1	0,608
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	P _{YARA BÖLGESİ 1-2}			P _{YARA BÖLGESİ 1-3}			P _{YARA BÖLGESİ 2-3}			
Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 2→Hafta 1	0,001			0,112			0,313			
Δ Hafta 3→Hafta 1	0,001			0,108			0,296			
Δ Hafta 3→Hafta 2	-			-			-			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yapağı kremi sürülen yara bölgesi

Yara Bölgesi 2: Ortadaki kısım- Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

Yara Bölgesi 3: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Δ Hafta 2→Hafta 1: İkinci haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

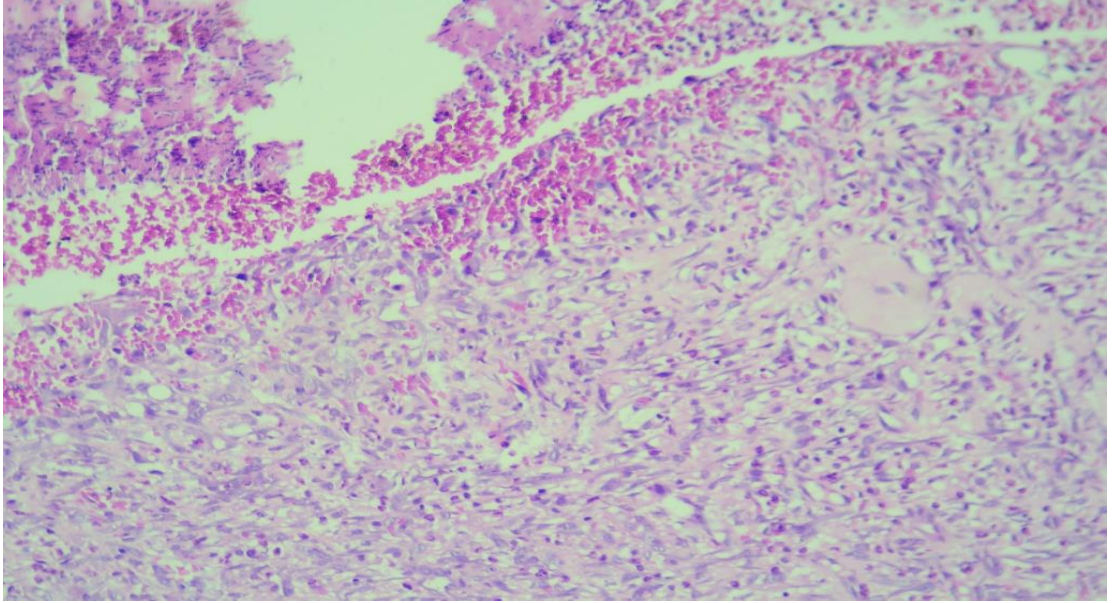
Δ Hafta 3→Hafta 1: Üçüncü haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 2: Üçüncü haftadan ikinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

b: Kruskal Wallis Testi

Yara bölgeleri arasında konjesyon şiddetinin ilk hafta ölçümüne göre anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0,064). Şiddet puanlarının ikinci haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı (p=0,001). Yara bölgesi 1'in şiddetinde 2 birimlik azalma gözlenirken (Medyan değer 3,5-1,5 şeklinde değişim göstermiş. 7. güne ait yara bölgesi 1'e ait konjesyonun histopatolojik görüntüsü Şekil 12'de gösterildiği gibidir.) yara bölgesi 2' nin şiddetinde değişim gözlenmemiş ve yara bölgesi 3'ün şiddetinde ise 0,5 birimlik azalma gözlenmiştir. Alt grup analizlerde yara bölgesi 1'deki azalma miktarının yara bölgesi 2'ye göre daha fazla olduğu saptanmış (p=0,001), yara bölgesi 1 ve 3 ve yara bölgesi 2 ve 3 arasında ikinci hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). Şiddet puanlarının üçüncü haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (p<0,001). Yara bölgesi 1'in şiddetinde 2 birimlik azalma gözlenirken, yara bölgesi 2'nin şiddetinde üçüncü hafta sonunda birinci

haftaya göre değişim olmadığı ve yara bölgesi 3'ün şiddetinde ise 1 birimlik azalma gözlemlendi. Alt grup analizlerde yara bölgesi 1'deki azalma miktarının yara bölgesi 2 ye göre daha fazla olduğu saptanmış ($p=0,001$), yara bölgesi 1 ve 3 ve yara bölgesi 2 ve 3 arasında üçüncü hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Şiddet puanına ait üçüncü hafta ölçümünün ikinci hafta ölçümüne göre olan değişimine göre ise yara bölgeleri arasında farklılık olmadığı saptandı ($p=0,608$).



Şekil 12: Enginar Yaprağı Kremi Sürülen Yaranın 7. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.

Yara yerinde belirgin konjesyon (x200, H&E).

Tablo 14: Yara Bölgeleri Arasında Ödem Şiddetinin Zamana Göre Değişimi

Ödem	Yara Bölgesi 1 Enginar Yaprağı Kremi			Yara Bölgesi 2 Kontrol			Yara Bölgesi 3 Cold Krem			p ^b
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Hafta 1	2	1	2	4	3	4	3	3	4	<0,001
Hafta 2	1	1	2	3	3	4	2,5	2	3	-
Hafta 3	1	1	2	3	2	3	2	1	2	-
Δ Hafta 2→Hafta 1	0	-1	0	-0,5	-1	0	-1	-2	0	0,505
Δ Hafta 3→Hafta 1	-0,5	-1	0	-1	-2	0	-1	-3	-1	0,034
Δ Hafta 3→Hafta 2	0	-1	0	-1	-1	0	-1	-1	0	0,076
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	P _{YARA BÖLGESİ 1-2}			P _{YARA BÖLGESİ 1-3}			P _{YARA BÖLGESİ 2-3}			
Hafta 1	<0,001			0,015			0,417			
Δ Hafta 2→Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 3→Hafta 1	0,148			0,042			>0,999			
Δ Hafta 3→Hafta 2	-			-			-			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yaprağı kremi sürülen yara bölgesi

Yara Bölgesi 2: Ortadaki kısım- Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

Yara Bölgesi 3: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Δ Hafta 2→Hafta 1: İkinci haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 1: Üçüncü haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

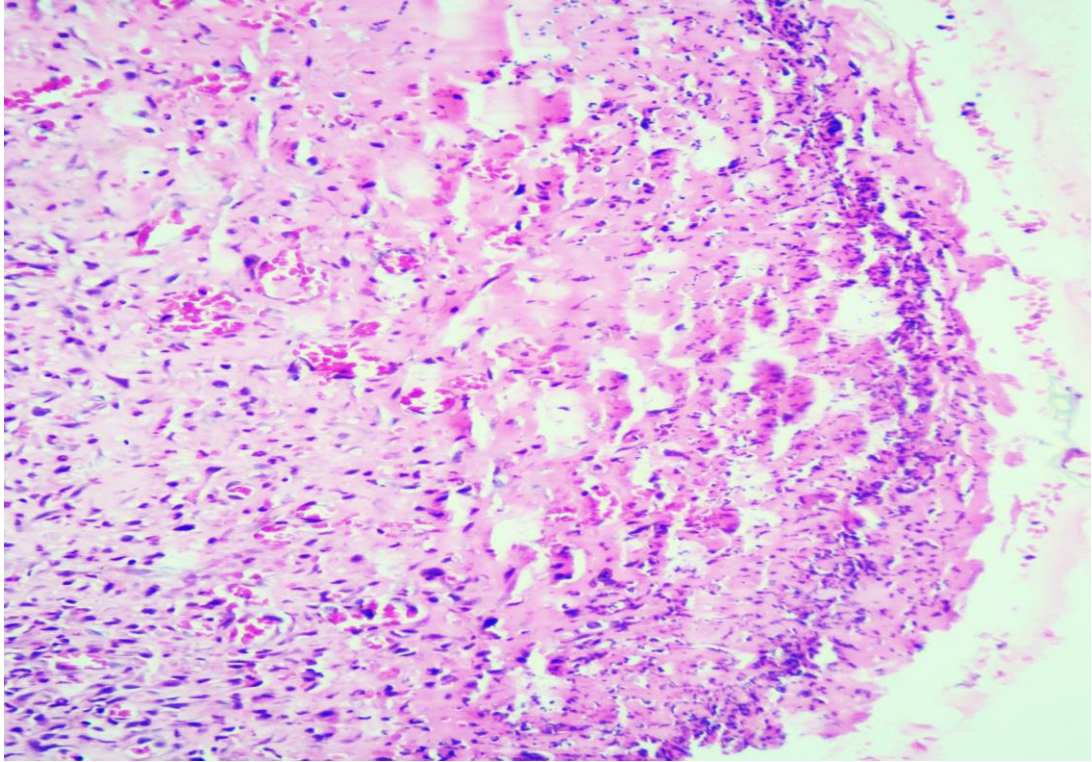
Δ Hafta 3→Hafta 2: Üçüncü haftadan ikinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

b: Kruskal Wallis Testi

Yara bölgeleri arasında ödem şiddetinin ilk hafta ölçümlerinin farklılık gösterdiği saptandı ($p<0,001$). Yara bölgesi 1 için ödem şiddetine ait puanın medyan değeri 2, yara bölgesi 2 için 4 ve yara bölgesi 3 için ise 3 olarak hesaplandı. Yara bölgesi 2'ye ait 14. gün histopatolojik görüntüleme Şekil 13'te gösterildiği gibidir.

Alt grup analizlerde yara bölgesi 2 ve yara bölgesi 3 için hesaplanan ödem şiddetinin yara bölgesi 1'e göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,015$). Yara bölgesi 2 ve yara bölgesi 3 arasında birinci hafta ölçülen ödem şiddeti puanlarının farklılık göstermediği saptandı ($p=0,417$). Şiddet puanlarının ikinci haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olmadığı saptandı ($p=0,505$). Şiddet puanlarının üçüncü haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı ($p=0,034$). Yara bölgesi 1'in şiddetinde 0,5 birimlik azalma gözlenirken, yara bölgesi 2'nin şiddetinde ve yara bölgesi 3'ün şiddetinde ise 1 birimlik azalma gözlemlendi. Alt grup analizlerde yara bölgesi 3'teki azalma miktarının yara bölgesi 1'e göre daha fazla

olduğu saptanmış (p=0,042), yara b6lgesi 1 ve 2 ve yara b6lgesi 2 ve 3 arasında uğüncü hafta 6lęümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). şiddet puanına ait uğüncü hafta 6lęümünün ikinci hafta 6lęümüne göre olan değişimine göre ise yara b6lgeleri arasında farklılık olmadığı saptandı (p=0,076).



şekil 13: Kendiliğinden İyileşmeye Bırakılan Yaranın 14. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.

Ödem ve konjesyon bulguları (x200, H&E)

Tablo 15: Yara Bölgeleri Arasında Nekroz Şiddetinin Zamana Göre Değişimi

Nekroz	Yara Bölgesi 1 Enginar Yaprağı Kremi			Yara Bölgesi 2 Kontrol			Yara Bölgesi 3 Cold Krem			p ^b
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Hafta 1	3	3	4	4	3	4	3,5	3	4	0,013
Hafta 2	2	2	3	3	2	4	2,5	2	3	-
Hafta 3	1	1	2	3	2	3	2	1	3	-
Δ Hafta 2→Hafta 1	-1	-2	0	-1	-2	1	-1	-2	0	0,866
Δ Hafta 3→Hafta 1	-2	-2	-1	-1	-2	-1	-1	-3	0	0,118
Δ Hafta 3→Hafta 2	-1	-2	0	-0,5	-2	1	0	-2	1	0,476
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	P_{YARA BÖLGESİ 1-2}			P_{YARA BÖLGESİ 1-3}			P_{YARA BÖLGESİ 2-3}			
Hafta 1	0,010			0,426			0,426			
Δ Hafta 2→Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 3→Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 3→Hafta 2	-			-			-			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yaprağı kremi sürülmüş yara bölgesi

Yara Bölgesi 2: Ortadaki kısım- Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

Yara Bölgesi 3: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Δ Hafta 2→Hafta 1: İkinci haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

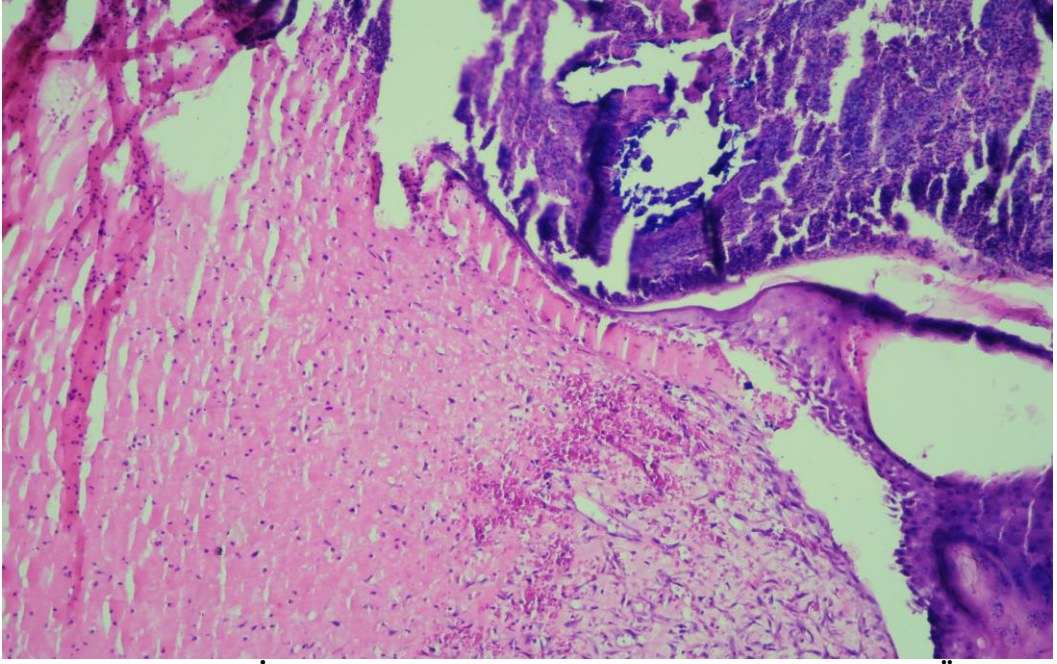
Δ Hafta 3→Hafta 1: Üçüncü haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 2: Üçüncü haftadan ikinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

b: Kruskal Wallis Testi

Yara bölgeleri arasında nekroz şiddetinin ilk hafta ölçümlerinin farklılık gösterdiği saptandı (p=0,013). Yara bölgesi 1 için nekroz şiddetine ait puanın medyan değeri 3, yara bölgesi 2 için 4 ve yara bölgesi 3 için ise 3,5 olarak hesaplandı. 7. günde 2. yara bölgesinden alınan Şekil 14'te gösterilen biyopsi örneği incelendiğinde geniş nekroz varlığı göze çarpmaktadır.

Alt grup analizlerde yara bölgesi 2 için hesaplanan nekroz şiddetinin yara bölgesi 1'e göre daha yüksek olduğu saptandı (p=0,010). Yara bölgesi 1 ve 2 arasında ölçülen nekroz şiddeti puanlarının yara bölgesi 3'e göre farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). İkinci ve üçüncü hafta şiddet puanlarının birinci hafta puanına göre değişiminin yara bölgelerine göre farklılık göstermediği saptanmazken (p>0,05), üçüncü hafta sonunda hesaplanan şiddet puanı ölçümlerinin birinci haftaya göre hesaplanan değişiminin yine yara bölgelerine göre farklılık göstermediği saptandı (p>0,05).



Şekil 14: Spontan İyileşmeye Bırakılan Yaranın 7. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.

Geniş nekroz varlığı (x200, H&E)

Tablo 16: Yara Bölgeleri Arasında PMNL İnfiltrasyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi

PMNL İnfiltrasyonu	Yara Bölgesi 1 Enginar Yaprağı Kremi			Yara Bölgesi 2 Kontrol			Yara Bölgesi 3 Cold Krem			p ^b
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Hafta 1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	>0,999
Hafta 2	2	2	2	3	3	4	3	2	3	-
Hafta 3	1	1	2	3	2	3	2	1	2	-
Δ Hafta 2→Hafta 1	-2	-2	-2	-1	-1	0	-1	-2	-1	<0,001
Δ Hafta 3→Hafta 1	-3	-3	-2	-1	-2	-1	-2	-3	-2	<0,001
Δ Hafta 3→Hafta 2	-1	-1	0	-0,5	-1	0	-1	-2	0	0,123
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	P _{YARA BÖLGESİ 1-2}			P _{YARA BÖLGESİ 1-3}			P _{YARA BÖLGESİ 2-3}			
Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 2→Hafta 1	<0,001			0,028			0,467			
Δ Hafta 3→Hafta 1	<0,001			0,270			0,053			
Δ Hafta 3→Hafta 2	-			-			-			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yaprağı kremi sürülmüş yara bölgesi

Yara Bölgesi 2: Ortadaki kısım- Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

Yara Bölgesi 3: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Δ Hafta 2→Hafta 1: İkinci haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 1: Üçüncü haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 2: Üçüncü haftadan ikinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

b: Kruskal Wallis Testi

Yara bölgeleri arasında PMNL infiltrasyon şiddetinin ilk hafta ölçümüne göre fark olmadığı saptandı ($p>0,999$). Şiddet puanlarının ikinci haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$). İkinci haftadan birinci haftaya göre PMNL infiltrasyonu şiddetine göre yara bölgesi 1'in şiddetinde 2 birimlik azalma gözlenirken yara bölgesi 2'nin ve yara bölgesi 3'ün şiddetinde ise 1 birimlik azalma gözlenmiştir. Alt grup analizlerde yara bölgesi 1'deki azalma miktarının yara bölgesi 2 ve yara bölgesi 3'e göre daha fazla olduğu saptanmış ($p<0,001$ ve $p=0,028$), yara bölgesi 2 ve 3 arasında ikinci hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Şiddet puanlarının üçüncü haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$). Yara bölgesi 1'in şiddetinde 3 birimlik azalma gözlenirken, yara bölgesi 2'nin şiddetinde üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre 1 birimlik azalma olduğu ve yara bölgesi

3'ün şiddetinde ise 2 birimlik azalma olduğu gözlemlendi. Alt grup analizlerde yara bölgesi 1'deki azalma miktarının yara bölgesi 2'ye göre daha fazla olduğu saptanmış ($p < 0,001$), yara yara bölgesi 1 ile 3 ve yara bölgesi 2 ve 3 arasında üçüncü hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı ($p > 0,05$). Şiddet puanına ait üçüncü hafta ölçümünün ikinci hafta ölçümüne göre olan değişimine göre ise yara bölgeleri arasında farklılık olmadığı saptandı ($p = 0,123$).

Tablo 17: Yara Bölgeleri Arasında Fibroblast Proliferasyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi

Fibroblast proliferasyonu	Yara Bölgesi 1 Enginar Yaprağı Kremi			Yara Bölgesi 2 Kontrol			Yara Bölgesi 3 Cold Krem			p ^b
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Hafta 1	3	3	4	2	1	3	3	2	3	0,002
Hafta 2	3,5	3	4	2,5	2	3	3	2	4	-
Hafta 3	4	3	4	3	2	3	3	3	4	-
Δ Hafta 2→Hafta 1	0	0	1	0,5	0	2	0	-1	2	0,511
Δ Hafta 3→Hafta 1	0,5	0	1	1	0	2	0,5	0	2	0,356
Δ Hafta 3→Hafta 2	0	-1	1	0	0	1	0	0	2	0,723
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	P _{YARA BÖLGESİ 1-2}			P _{YARA BÖLGESİ 1-3}			P _{YARA BÖLGESİ 2-3}			
Hafta 1	0,001			0,388			0,121			
Δ Hafta 2→Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 3→Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 3→Hafta 2	-			-			-			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yaprağı kremi sürülmüş yara bölgesi

Yara Bölgesi 2: Ortadaki kısım- Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

Yara Bölgesi 3: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Δ Hafta 2→Hafta 1: İkinci haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 1: Üçüncü haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 2: Üçüncü haftadan ikinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

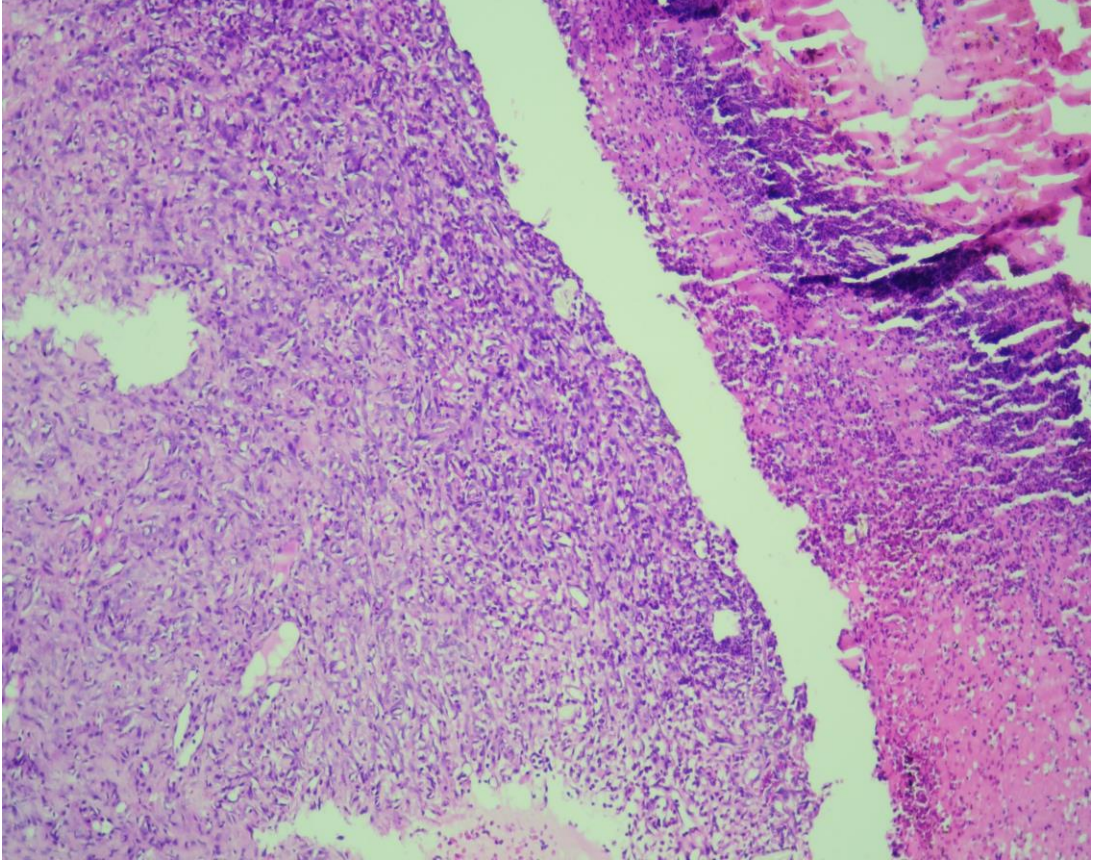
b: Kruskal Wallis Testi

Yara bölgeleri arasında fibroblast proliferasyon şiddetinin ilk hafta ölçümlerinin farklılık gösterdiği saptandı ($p = 0,002$). Yara bölgesi 1 için fibroblast proliferasyon şiddetine ait puanın medyan değeri 3, yara bölgesi 2 için 2 ve yara bölgesi 3 için ise 3 olarak hesaplandı.

Yara bölgesi 1'e ait 7. güne ait Şekil 15'te gösterilen histopatolojik görüntüleme ve Şekil 16'da gösterilen histopatolojik görüntüleme incelendiğinde

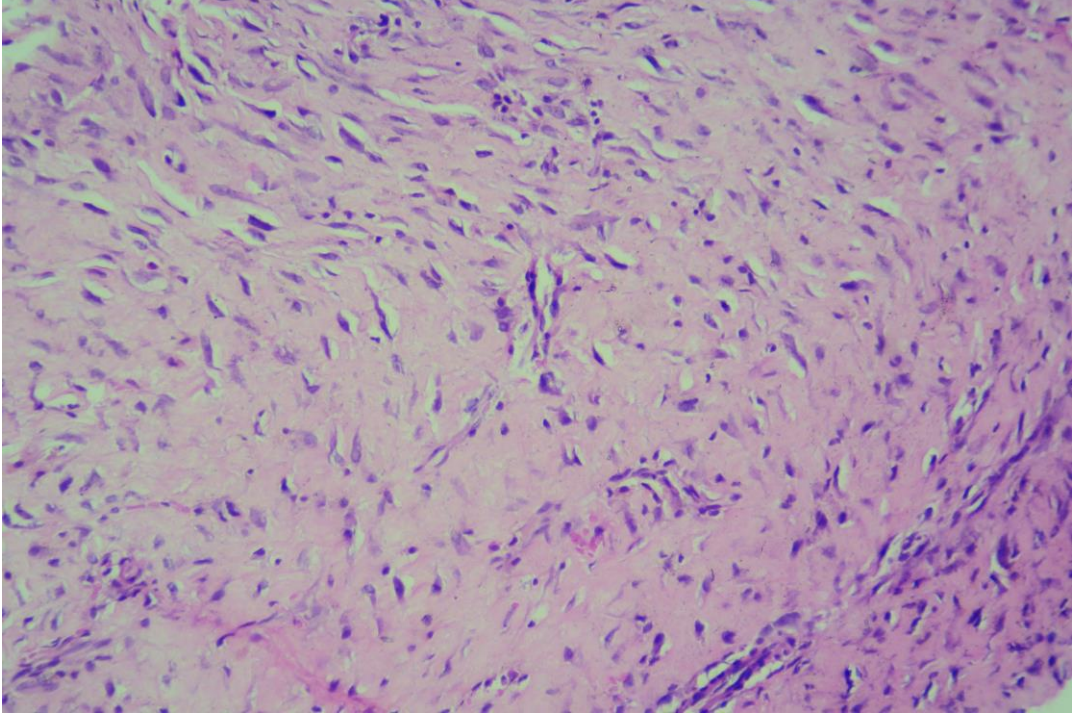
fibroblast yoğunluğu göze çarpmaktadır. Şekil 17’de ise yara bölgesi 3’ün 14. güne ait histopatolojik görüntüsü gösterilmiştir.

Alt grup analizlerde yara bölgesi 1 için hesaplanan fibroblast proliferasyon şiddetinin yara bölgesi 2 ye göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Yara bölgesi 1 ile 3 ve yara bölgesi 2 ve 3 arasında ölçülen fibroblast proliferasyon şiddeti puanlarının farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). İkinci ve üçüncü hafta şiddet puanlarının birinci hafta puanına göre değişiminin yara bölgelerine göre farklılık göstermediği saptanmazken ($p>0,05$), üçüncü hafta sonunda hesaplanan şiddet puanı ölçümlerinin birinci haftaya göre hesaplanan değişiminin yine yara bölgelerine göre farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).



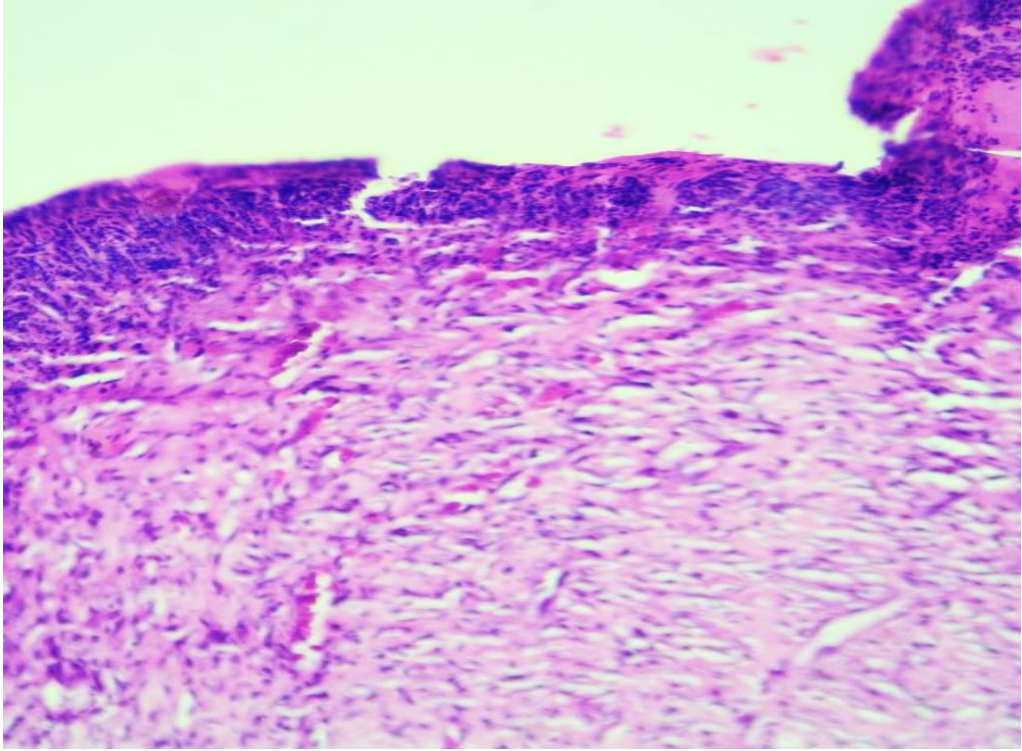
Şekil 15: Enginar Yaprığı Kremi Sürülen Yaranın 7. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.

Yüzeyde eksuda ile karakterli kurut altında iltihabi granülasyon dokusu (x100, H&E).



Şekil 16: Enginar Yaprakı Kremi Sürülen Yaranın 14. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü

Fibroblastların belirgin proliferasyonu ile gelişmiş granülasyon dokusu (x200, H&E)



Şekil 17: Cold Krem Sürülen Yaranın 14. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.

(Fibroblastik proliferasyon) (x200, H&E)

Tablo 18: Yara Bölgeleri Arasında Matür Kollajenizasyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi

Matür Kollajenizasyon	Yara Bölgesi 1 Enginar Yaprağı Kremi			Yara Bölgesi 2 Kontrol			Yara Bölgesi 3 Cold Krem			p ^b
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Hafta 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>0,999
Hafta 2	1	1	2	0	0	1	1	1	2	-
Hafta 3	3	3	3	1,5	1	2	2,5	2	3	-
Δ Hafta 2→Hafta 1	1	1	2	0	0	1	1	1	2	0,001
Δ Hafta 3→Hafta 1	3	3	3	1,5	1	2	2,5	2	3	<0,001
Δ Hafta 3→Hafta 2	2	1	2	1,5	0	2	1	1	2	0,591
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	P_{YARA BÖLGESİ 1-2}			P_{YARA BÖLGESİ 1-3}			P_{YARA BÖLGESİ 2-3}			
Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 2→Hafta 1	0,002			>0,999			0,017			
Δ Hafta 3→Hafta 1	<0,001			0,365			0,040			
Δ Hafta 3→Hafta 2	-			-			-			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yaprağı kremi sürülmüş yara bölgesi

Yara Bölgesi 2: Ortadaki kısım- Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

Yara Bölgesi 3: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Δ Hafta 2→Hafta 1: İkinci haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 1: Üçüncü haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

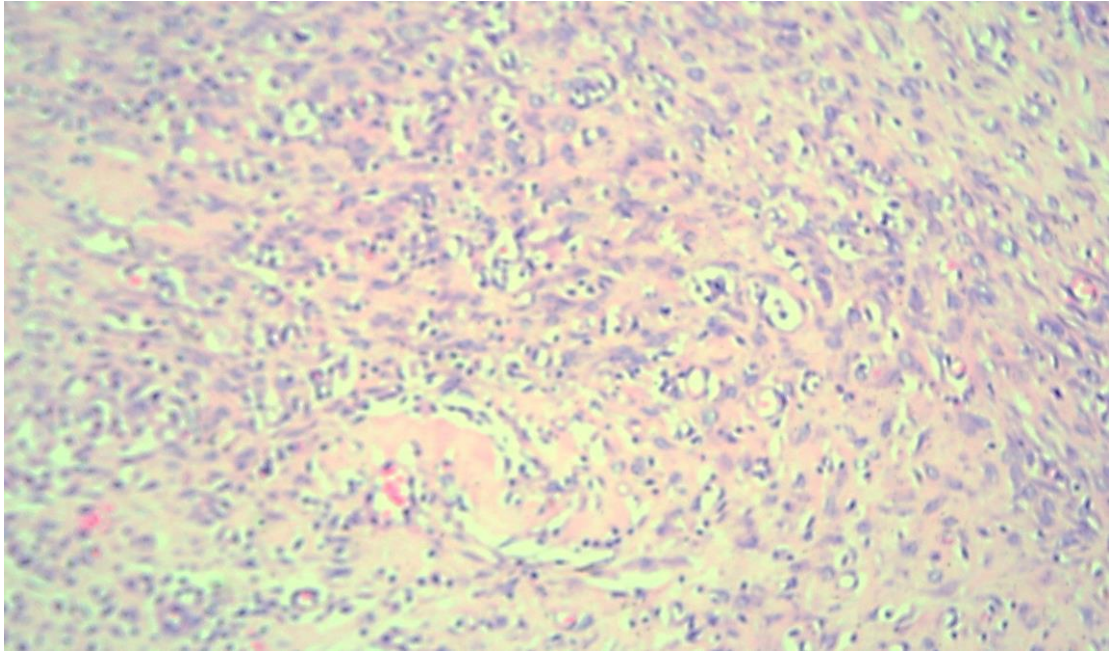
Δ Hafta 3→Hafta 2: Üçüncü haftadan ikinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

b: Kruskal Wallis Testi

Yara bölgeleri arasında matür kollajenizasyon şiddetinin ilk hafta ölçümüne göre anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,999$). Şiddet puanlarının ikinci haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0,001$). İkinci haftadan birinci haftaya göre matür kollajenizasyon şiddetindeki değişime göre yara bölgesi 1 ve yara bölgesi 3 de 1 birimlik artış ve yara bölgesi 2 de ise değişim gözlenmemiştir. Alt grup analizlerde yara bölgesi 1 ve 3 de şiddet puanlarında gözlenen artış miktarının yara bölgesi 2'ye göre daha fazla olduğu saptanmış ($p=0,002$ ve $p=0,017$), yara bölgesi 1 ve 3 arasında ikinci hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Şiddet puanlarının üçüncü haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$). Yara

bölgesi 1'in şiddetinde 3 birimlik artış gözlenirken, yara bölgesi 2'nin şiddetinde üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre 1,5 birim artış ve yara bölgesi 3'ün şiddetinde ise 2,5 birimlik artış olduğu gözlemlendi. Alt grup analizlerde yara bölgesi 1 ve 3 de şiddet puanlarında gözlenen artış miktarının yara bölgesi 2 ye göre daha fazla olduğu saptanmış ($p<0,001$ ve $p=0,040$), yara bölgesi 1 ve 3 arasında ikinci hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı ($p=0,365$). Şiddet puanına ait üçüncü hafta ölçümünün ikinci hafta ölçümüne göre olan değişimine göre ise yara bölgeleri arasında farklılık olmadığı saptandı ($p=0,591$).

Yara bölgesi 3'e ait 21. günde alınan biyopsi örneğinin histopatolojik görüntüsü Şekil 18'de gösterilmiştir.



Şekil 18: Cold Krem Sürülen Yaranın 21. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü.

(Granülasyon dokusu, minimal kollajen sentezi) (x200, H&E)

Tablo 19: Yara Bölgeleri Arasında Epitelizasyon Şiddetinin Zamana Göre Değişimi

Epitelizasyon	Yara Bölgesi 1 Enginar Yaprağı Kremi			Yara Bölgesi 2 Kontrol			Yara Bölgesi 3 Cold Krem			p ^b
	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	
Hafta 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>0,999
Hafta 2	1	1	2	0,5	0	1	1	1	1	-
Hafta 3	3	2	3	1	1	2	1,5	1	3	-
Δ Hafta 2→Hafta 1	1	1	2	0,5	0	1	1	1	1	0,009
Δ Hafta 3→Hafta 1	3	2	3	1	1	2	1,5	1	3	<0,001
Δ Hafta 3→Hafta 2	2	1	2	1	0	2	0,5	0	2	0,021
Zaman Dilimleri Arasındaki İkili Karşılaştırmalar										
	P _{YARA BÖLGESİ 1-2}			P _{YARA BÖLGESİ 1-3}			P _{YARA BÖLGESİ 2-3}			
Hafta 1	-			-			-			
Δ Hafta 2→Hafta 1	0,008			>0,999			0,120			
Δ Hafta 3→Hafta 1	0,002			0,012			>0,999			
Δ Hafta 3→Hafta 2	0,132			0,023			>0,999			

Yara Bölgesi 1: Kafaya yakın kısım-Enginar yaprağı kremi sürülmüş yara bölgesi

Yara Bölgesi 2: Ortadaki kısım- Kendiliğinden iyileşmeye bırakılan yara bölgesi

Yara Bölgesi 3: Kuyruğa yakın kısım- Cold krem sürülmüş yara bölgesi

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Δ Hafta 2→Hafta 1: İkinci haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 1: Üçüncü haftadan birinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

Δ Hafta 3→Hafta 2: Üçüncü haftadan ikinci haftaya göre hesaplanan skor farkı

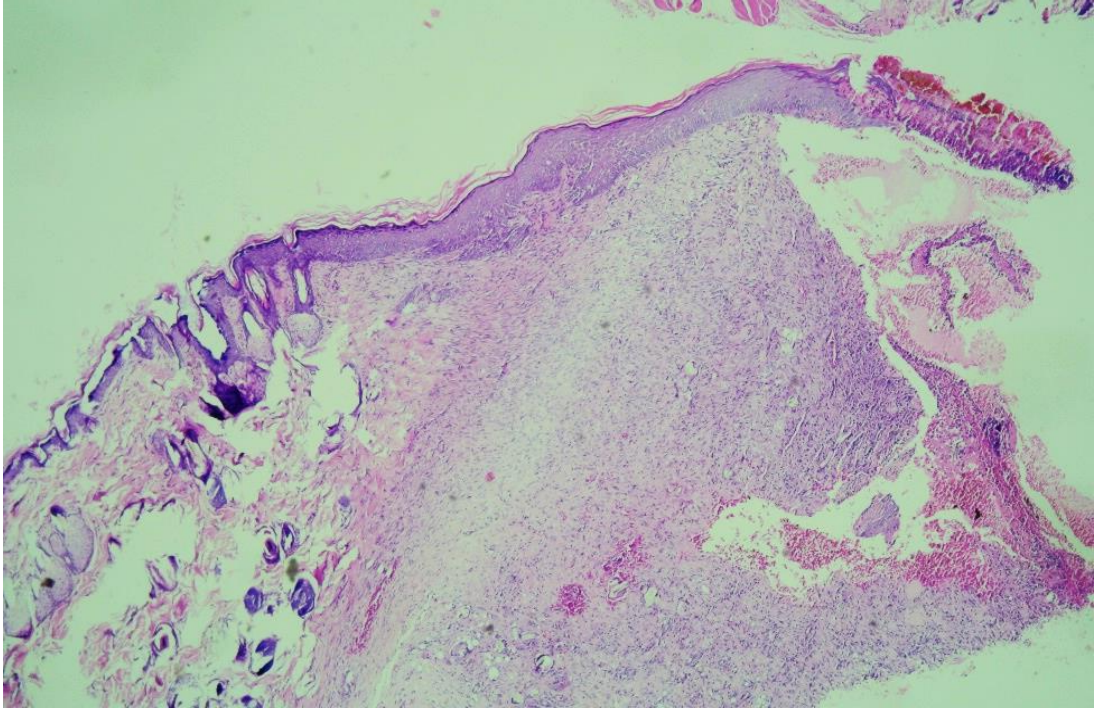
b: Kruskal Wallis Testi

Yara bölgeleri arasında epitelizasyon şiddetinin ilk hafta ölçümüne göre anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,999$). Şiddet puanlarının ikinci haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0,009$). İkinci haftadan birinci haftaya olan epitelizasyon şiddetindeki değişime göre yara bölgesi 1 ve yara bölgesi 3 de 1 birimlik artış ve yara bölgesi 2 de ise 0,5 birimlik artış gözlenmiştir. Alt grup analizlerde yara bölgesi 1 de gözlenen artış miktarının yara bölgesi 2 ye göre daha yüksek olduğu saptanmış ($p=0,008$), yara bölgesi 1 ile 3 ve yara bölgesi 2 ile 3 arasında ikinci hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Şekil 19'da yara bölgesi 1'in 14. gün biyopsisine ait histopatolojik görüntüsü gösterilmiştir.

Şiddet puanlarının üçüncü haftada ölçülen değerinin birinci hafta ölçümüne göre hesaplanan fark skoru incelendiğinde yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$). Yara bölgesi 1'in şiddetinde 3 birimlik artış gözlenirken, yara

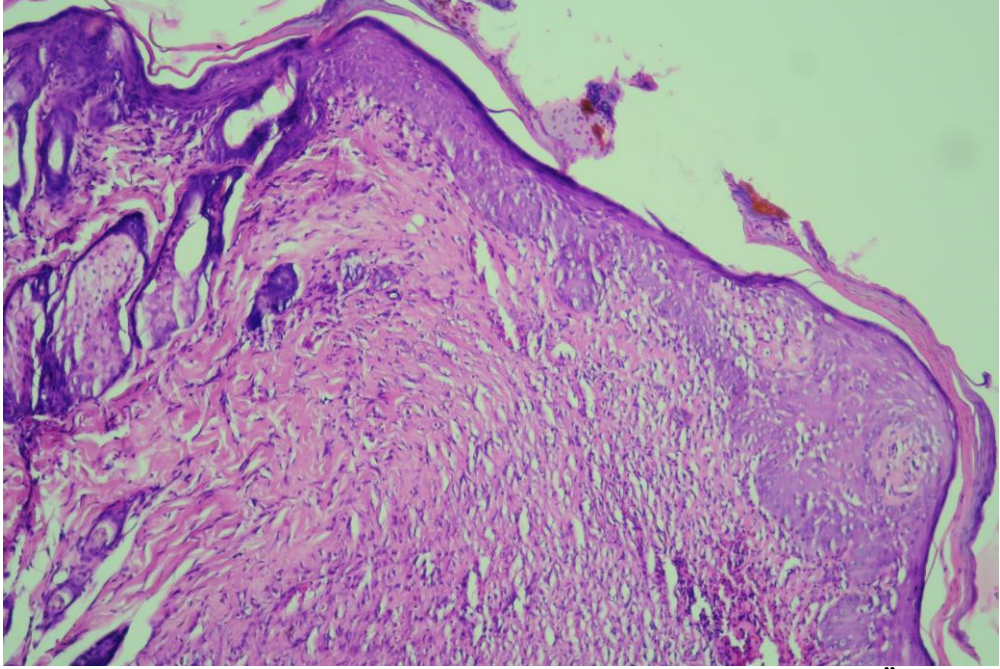
bölgesi 2'nin şiddetinde üçüncü hafta sonunda birinci haftaya göre 1 birim artış ve yara bölgesi 3'ün şiddetinde ise 1,5 birimlik artış olduğu gözlemlendi. Şekil 20'ye bakıldığında yara bölgesi 1'in 21. gün biyopsisine ait histopatolojik görüntülemesi açıklamalı şekilde gösterilmiştir.

Alt grup analizlerde yara bölgesi 1 de gözlenen şiddet artışındaki miktarın yara bölgesi 1 ve 3'e göre daha fazla olduğu saptanmış ($p=0,002$ ve $p=0,012$), yara bölgesi 2 ve 3 arasında üçüncü hafta ölçümünün birinci haftaya göre olan şiddet değişiminin anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,999$). Şiddet puanına ait üçüncü hafta ölçümünün ikinci hafta ölçümüne göre olan değişimine göre yine yara bölgeleri arasında farklılık olduğu saptandı ($p=0,021$). Üçüncü haftadan ikinci hafta ölçümüne göre hesaplanan değişime göre yara bölgesi 1'in şiddetinde 2 birimlik artış gözlenirken, yara bölgesi 2'nin şiddetinde üçüncü hafta sonunda ikinci haftaya göre 1 birim artış ve yara bölgesi 3'ün şiddetinde ise 0,5 birimlik artış olduğu gözlemlendi. Alt grup analizlerde yara bölgesi 1 de şiddet puanında gözlenen puan artışının yara bölgesi 3'e göre daha fazla olduğu ($p=0,023$) saptanmış, yara bölgesi 1 ile 2 ve yara bölgesi 2 ve 3 arasında ise anlamlı farklılık olmadığı saptandı.



Şekil 19: Enginar Yaprağı Kremi Sürülen Yaranın 14. Gün Biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü

Yara yüzeyinde hiperplastik epitel ve altta fibroblastik proliferasyon (x40, H&E)



Şekil 20: Enginar Yaprığı Kremi Sürülen Yaranın 21. Gün biyopsi Örneğinin Histolojik Görüntüsü

Normal doku onarılmış yara komşuluğu. Yara yüzeyinde epitelde hiperplazi ve keratinizasyon, daha altta kollajen senteziyle birlikte onarım (x100, H&E)

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda enginar yaprağı kreminin yara iyileşmesine olumlu etkilerinin olduğu tespit edildi. Enginar grubunda konjesyon şiddeti açısından kontrol grubuna kıyasla 1-2. ve 1-3. haftalar arasında anlamlı bir gerileme olduğu saptandı. 7. günde en az ödeme sahip olan grup enginar grubuydu ve cold krem grubuna kıyasla da 1-3. haftalar arasında daha etkiliydi. Enginar grubu, kontrol grubuyla kıyaslandığında 7. günde nekroz şiddeti açısından daha düşük skora sahipti. Yine enginar grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında, 1-2. ve 1-3. haftalar arasında, PMNL infiltrasyonu açısından anlamlı şiddet değişikliğine sahipti ayrıca 1-3. haftalar arasında cold krem grubuna göre de anlamlı sonuçlar verdi. 7. günde enginar grubu, kontrol grubuna göre daha yüksek fibroblast proliferasyon şiddeti gösterdi. Enginar grubunda kollajenizasyon kontrol grubuna kıyasla, 1-2. ve 1-3. haftalar arasında anlamlı derecede daha yüksekti. Cold krem grubunda ise kontrol grubuna kıyasla 1-2. ve 1-3. haftalar arası anlamlı farklılık saptandı. Enginar grubu kontrol grubuna kıyasla 1-2. ve 1-3. haftalar arasında anlamlı epitelizasyon farkı gösterdi. Yine enginar grubunda cold krem grubuna kıyasla 1-3. ve 2-3. haftalar arasında anlamlı epitelizasyon farkı olduğu görüldü.

Araştırmamızda enginar yaprağı kremi kullanılan grupta histopatolojik değerlendirme sonuçları ve istatistiksel bulgular bir araya getirildiğinde; kapiller damar yoğunluğu açısından anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Konjesyon şiddeti açısından değerlendirdiğimizde; enginar yaprağı kremi uyguladığımız grubun konjesyon şiddetinde kontrol ve cold krem grubuna göre daha fazla bir azalma olduğu saptanıp anlamlı bulunmuştur. Ödem şiddeti açısından değerlendirdiğimizde; enginar yaprağı kremi uyguladığımız gruptaki şiddet skoru tüm haftalarda kontrol ve cold krem grubuna göre daha düşük olup anlamlı bulunmuştur. Nekroz açısından incelediğimizde, enginar yaprağı kremi uyguladığımız grupta sadece ilk hafta açısından kontrol grubuna kıyasla anlamlı sonuç bulunmuştur. PMNL infiltrasyon hızının şiddetinin azalmasının enginar yaprağı kremi kullandığımız grupta istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermesine rağmen, PMNL infiltrasyon şiddetinin azalması konusu tartışmaya açıktır. Bu nedenle anlamlılıktan bahsedilmeyecektir. Yara grupları fibroblast proliferasyonu açısından değerlendirildiğinde; ilk 1 haftaya göre enginar yaprağı kremi uyguladığımız grubun kontrol grubuna göre daha fazla

fibroblast proliferasyon skoruna sahip olup anlamlı olduğunu tespit ettik. Yaraları zamana göre matür kollajenizasyon açısından değerlendirdiğimizde ise; matür kollajenizasyonun enginar yaprağı uyguladığımız grubu kontrol grubuyla kıyasladığımızda anlamlı olduğunu tespit ettik. Son olarak yaralarımızı epitelizasyon açısından değerlendirdiğimizde; enginar yaprağı kremi uyguladığımız grubun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek epitelizasyon şiddetine sahip olduğunu ve anlamlı olduğunu tespit ettik.

Yara iyileşmesiyle ilgili olarak günümüze kadar hücresel düzeyde, hayvansal deneylerle ve hasta çalışmaları gibi birçok alanda araştırmalar yapılmıştır ve yapılmaya da devam etmektedir. Günümüzde özellikle farmakolojik preparatlar göz önünde bulundurulduğunda yaranın enfekte olması, yaranın iyileşmesini etkileyen olumsuz faktörlerin başında geldiğinden dolayı antibiyotik topikal preparatlar sık kullanılmakta ve araştırma havuzu çok geniş ve yan etki potansiyeli daha az olduklarından dolayı olan bitkisel topikal preparatlar yaygın kullanılmakta olup hala da yeni bitkisel preparatlar üzerinde çalışmalara devam edilmektedir (65, 66).

Deri ve zührevi sistem olarak bakıldığında enginarla ilgili olarak cilt yaşlanması üzerine yapılan bir araştırma mevcuttur. Sukoyan ve arkadaşları, D-galaktoz kullanılarak ratlarda cilt yaşlandırma modeli oluşturmuş ve çeşitli enginar ekstraktlarını cilde uygulayıp gözlemlemişler. Çalışma sonucunda enginarla yapılan uzun süreli lokal tedavinin kollajen metabolizmasını iyileştirdiği ve D-galaktoza bağlı cilt yaşlanma modelinde oluşan inflamasyonun ilerlemesini yavaşlattığı tespit etmişler. (67)

Yara iyileşmesi bir bütün olarak değerlendirildiğinde ise enginarın yara iyileşmesine etkilerini inceleyen yeterli sayıda çalışma literatür tarandığında bulunamamıştır. Bu nedenle enginar gibi bitkisel preparatlara benzerlik gösteren fitoterapik ajanlarla yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde zeytinyağı, gotu kola, propolis, çörek otu, sarı kantaron, aloe vera, bal gibi fitoterapide kullanılan bitki ve ürünlerin yara iyileşmesi üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (64, 68-75).

Sevin ve arkadaşlarının, Bal ile ilgili olarak yaptıkları deneyde, çam balı ve kestane balı kremleri topikal olarak ratlar üzerinde denenmiş. Çalışmalarında yaraları değerlendirirken, histopatolojik inceleme ve hidroksiprolin analizi yapmışlar.

Histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre kronik inflamasyonun, kestane balı uyguladıkları grupta, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını ayrıca granülasyon dokusu ve fibroblast proliferasyonu ve neovaskülarizasyon açısından da kestane balının daha etkili olduğunu saptamışlar. Sonuç olarak kestane balı kremi uyguladıkları yaralarda yara iyileşmesinin daha olumlu yönde etkilendiği kanısına varılmış (68). Bizim çalışmamızın istatistiksel yorumlanmasında ise ise tüm haftalarda, enginar grubunda, diğer gruplara (kendiliğinden iyileşme ve cold krem) kıyasla fibroblast proliferasyon şiddeti daha yüksekti. Alt grup analizlerimizde enginar uygulanan grubun kendiliğinden iyileşmeye bırakılan gruba göre istatistiksel olarak daha şiddetli bir fibroblastik proliferasyon paternine sahip olduğu saptandı. Çalışmamız kapiller damar yoğunluğu şiddeti açısından incelendiğinde enginar haftalık olarak medyan değerler olarak incelendiğinde diğer gruplara göre ortalama olarak daha şiddetli olduğu görülse de istatistiksel açıdan enginar lehine anlamlı bir bulgu bulunamamıştır.

Gürdal ve arkadaşlarının yaptığı deneysel araştırmada ise doğal balın greft ve flep tedavisinde yara iyileşmesinde etkileri araştırılmış. 14 rat üzerinde yapılan araştırmada denek hayvanlar iki gruba ayrılmış. Tüm hayvanların karın derilerinden yaklaşık 1 cm çapında ikişer adet tam kat greftler alınmış, greftlerden biri diğer alana sturlanmış. Açıkta kalan 2. alan ise Z sütur atılarak kapatılmış. İyileşme süreçleri boyunca 7 rata balla, 7 rata da ıslak pansumanla pansuman yapılmış. 15. günde flep ve greft alanlarından biyopsi örnekleri alınarak histopatolojik olarak değerlendirilmiş. Histopatolojik değerlendirme kriterleri olarak, akut ve kronik inflamasyon, fibrozis ve damar proliferasyon dereceleri göz önünde bulundurulmuş. Değerlendirme sonucunda mikroskopik olarak anlamlı bir fark elde edilememiş ancak makroskobik olarak balla tedavi edilen grupta iyileşme sürelerinin daha erken olduğunu saptamışlar (69). Bizim alışmamızda rutin olarak tüm hayvanlardaki yaraların her gün olacak şekilde fotoğrafları çekilmedi. Günlük olarak tek denek hayvanın fotoğrafı çekildi, 21. günde ise tüm hayvanların fotoğrafı çekildi. Bu nedenle makroskobik olarak yara derinliği, yara çapı gibi değişkenlerin tek hayvan üzerinden ortalama olarak hesaplanması mümkün olmadığından sonucun objektifliğini etkilememesi adına bahsi geçilmedi. Klinik gözlem olarak ise, hemen hemen tüm deneklerde 1. yara grubundaki(enginar) yaranın daha erken kapandığı ve

21. günde boyutunun en küçük olduğu, onu cold krem uygulanan grubun takip ettiği ve en son kapanıp en büyük yara boyutuyla kalan grubun kendiliğinden iyileşmeye bırakılan grup olduğu tespit edildi.

Satar ve arkadaşlarının, Gotu kola (*Centella asiatica*) bitkisiyle ilgili olarak yaptıkları bir tavşan deneyinde gotu kola ve kudret narının yara iyileşmesine olan etkileri araştırılmış. Kullanılan 30 adet Yeni Zelanda tavşanı 5 gruba ayrılıp, iki grup kudret narının yağlı homojenize formu ve toz formuyla, bir grup gotu kolanın titre edilmiş ekstresinin pomat formuyla, bir grup zeytinyağıyla ve bir grupta kontrol grubu olmak üzere 5 grup üzerinde 28 gün boyunca yara alanı ve toplam yara iyileşme yüzdelerini ölçmek amacıyla planimetre vasıtasıyla izlenmiş. Tüm deney gruplarında, ilk gözlenen granülasyon dokusu zamanı, kontrol grubuna göre daha kısa bir süre olacak şekilde bulunmuş. Yara yatağının granülasyon dokusu ile deri yüzeyine kadar dolma süresi, kudret narının yağlı homojenize formu ve gotu kolanın titre edilmiş ekstresinin pomat formu uygulanan gruplarda diğer gruplardan daha hızlı olduğu sonucuna varılmış. Ortalama iyileşme zamanı ise, kudret narı yağlı homojenize formu ve gotu kola titre edilmiş ekstratının pomat formunun uygulandığı gruplarda daha kısa olduğu olduğu saptanmış. Çalışma sonucunda, kudret narı yağlı homojenize formunun ve gotu kola ekstratının pomad formunun topikal olarak yaralara uygulanmasının tavşanlarda oluşturulan açık yaralarda iyileşme sürecinde önemli etkileri olabileceğini göstermiş (70). Bizim çalışmamızda ise çalışmamız histopatolojik bulgulara ön planda öncelik verdiğinden dolayı, teferruatlı ve istatistiksel biçimde yer verebileceğimiz şekilde makroskobik bulgular üzerinden analiz mevcut olmayıp, klinik izlemlerimize göre enginar yaprağı kremi uyguladığımız gruplarda diğer gruplara kıyasla daha hızlı granülasyon dokusu ile dolum olduğu ve yaranın yaklaşık 1-2 gün daha hızlı kapandığını gözlendi.

Propolis, üzerinde uzun zamandır çeşitli konularda araştırmalar yapılan ve yara iyileşmesi konusunda da hala araştırmalara devam edilen maddelerden biridir. Eröksüz ve arkadaşlarının propolisin etkilerini araştırmak için tavşanlar üzerindeki bir gerçekleştirdikleri deneyde, propolis ve gümüş sülfadiazinin yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmış. 10 adet tavşanın sırtlarına üçer adet tam kat yara oluşturulmuş. Yara grupları propolis, gümüş sülfadiazin ve kontrol grubu olmak

üzere üçe ayrılmış. Propolisin histopatolojik, makroskopik ve kalitatif olarak deneyde olan diğer gruplara göre daha etkili olduğu sonucuna varılmış (71).

Akgül ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada ise, ratların sırtları üzerinde yanık yarası modeli oluşturulup 6 gruba ayrılmış (kontrol grubu-%1 gümüş sülfadiazin grubu-%0,2 nitrofurazon grubu-propolis çözücüsü grubu-%10'luk suda çözünen propolis grubu-%15'lik suda çözünen propolis grubu.) 3, 7, 14 ve 21. günlerde yaralardan biyopsi örnekleri alınarak histopatolojik incelemede bulunulmuş. Histopatolojik incelemelerde, 14. güne ait örneklerde, deney grupları arasında fibroblast proliferasyonu, kollajenizasyon, fibrozis ve mononükleer hücre yoğunluğu açısından propolis lehine farklılıklar tespit edilmiş (72). Bizim çalışmamıza baktığımızda, PMNL infiltrasyonu açısından üç grubumuzun da ilk haftada şiddetli ve eşit medyan skora sahip olduğu görülmüş, devamında gruplar ve haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar tespit edilmiş olsa da, PMNL infiltrasyonunun en başlarda varlığının şiddeti anlamlı iken, devam eden süreçte azalması zaten beklenen bir bulgu olup, azalma şiddetinin anlamlılığıyla ilgili olarak net bir veri bulunmayıp yoruma açık bir konu olduğundan dolayı bu hususta anlamlılıktan bahsedilmedi.

Çaycı'nın 2022 yılında yaptığı bir araştırmada ise, 18 adet rat 6 şarlı olarak 3 gruba ayrılmış, ratların sırtlarında tam kat eksizyon yaraları oluşturulmuş ve oluşturulan grupların yaralarına ayrı ayrı; propolis-domuz yağı karışımı, domuz yağı ve mupirosin krem sürülerek 21 gün boyunca takip edilmiş. Üç etken maddenin de yara iyileşmesinde makroskopik olarak genel olarak iyi olduğu, histopatolojik değerlendirmenin istatistiksel olarak yorumlanmasında ise kapiller yoğunluk ve epitelizasyon şiddet açısından propolis sürülen grubun diğer gruplara göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Detaylı olarak istatistiksel açıdan incelendiğinde kapiller yoğunluk ve epitelizasyona göre propolis lehine anlamlı sonuçlar elde edilmiş (64). Bizim çalışmamızda ise önceden bahsettiğimiz üzere vasküler kapiller yoğunluk açısından anlamlı bir sonuç elde edilememiş fakat epitelizasyon şiddeti açısından anlamlı sonuçlar bulunmuştur.

Çörek otu günümüzde eskiden bu yana araştırılan ve araştırılmaya devam edilen bitkisel preparatlardandır. Varol'un 2008 yılında yaptığı bir araştırmada,

ratlarda çörek otunun yara iyileşmesi üzerine olan etkileri araştırılmış. Çörek otu yağı uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür (73).

Akın ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, deneysel olarak ratlarda Tip-1 Diyabet oluşturulmuş, diyabetik hale getirilen bu ratların sırtlarında yaralar oluşturup, gruplara ayrılmış. Çalışmada sarı kantaron, çörek otu ve zeytinyağı, normal salin solüsyonu ve fusidik asit-gotu kola karışımı kullanılmış. Çörek otu ve sarı kantaronunun yara iyileşmesini hızlandırmadığı tespit edilmiş fakat çörek otu uygulanan grubun sarı kantaron uygulanan gruba göre günlük yara kapanma oranının daha fazla olduğu tespit edilmiş (74).

Takzare ve arkadaşlarının, Aloe vera jel formunun ratlarda oluşturulmuş tam kat eksizyon yara modelinde etkilerini araştırdığı bir çalışmada, 63 adet erkek ratın boyun bölgesinin arkasında 2 cm çapında yara modeli oluşturup, 21 şerli olarak 3 gruba ayırıp, bu üç gruptan birincisine günde 1 defa aloe vera jeli, ikincisine günde 2. defa aloe vera jeli sürmüşler, üçüncü grubu ise kendiliğinden iyileşmeye bırakmışlar. (Kontrol grubu) Operasyon sonrası 4, 7 ve 14. günlerde yara kenarlarından biyopsi örnekleri alarak histopatolojik olarak hücre sayılarını değerlendirmişler. Çalışma sonucunda, fibroblast sayılarının aloe vera uyguladıkları gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu tespit edip bunun da kollajenizasyonu hiç tedavi verilmeyen gruba göre daha erkenden uyarabileceğini tespit etmişler. Ayrıca günde 2 defa aloe vera jeli uyguladıkları grupta kontrol grubuna göre daha fazla makrofaj ve nötrofil miktarları saptamışlar (75). Bizim çalışmamızda ise PMNL şiddeti açısından ilk haftaya ait histopatolojik incelemelerimizde gruplar arasında anlamlı bir şiddet farkı yoktu.

7. KISITLILIKLARIMIZ

Ratlar dayanıklı ve çok hareketli hayvanlar olup uygulanan topikal kremleri birbirine az miktarda da olsa karıştırabilirler. Daha fazla sayıda ratla çalışılıp her bir rata ayrı ve tek bir şekilde kremle veya kontrol grubu da ayrı şekilde bırakılarak deney yapılmış olsaydı daha farklı ve daha objektif sonuçlar elde edilebilirdi.

Histopatolojik değerlendirme kriterleri içerisinde baktığımızda şiddet skalası 0'dan 4'e kadar niceliksel olarak artacak vasıftaydı fakat ödemin şiddetli olması ile epitelizasyonun şiddetli olması zıt mekanizmalardır. Değerlendirme kriterlerini kısmen modifiye etmeye çalışıp en azından fibroblast proliferasyonu ve matür kollajenizasyonu ayrı sütunlara yerleştirsek de bazı kriterlerin puanlarının artışı ile bazı kriterlerin puanlarının az olması yaraya olumlu sonuçlar açısından anlamlı olduğundan, istatistiksel olarak yorumlamada güçlükler sebeptir.

8. SONUÇ

Çalışmamızda enginar yaprağı ekstresini krem haline getirip enginarın yara iyileşmesine etkilerini araştırdık.

Çalışmamızın sonucunda konjesyon, ödem, fibroblast proliferasyonu, matür kollajenizasyon ve epitelizasyon açısından enginar lehine sonuçlar bulduk. Vitamin ve mineral açısından zengin içeriğe sahip olan enginarın, yara iyileşmesine de etkisinin olduğunu tespit ettik.

Histopatolojik ve istatistiksel inceleme sonuçları bir araya getirildiğinde enginarın yara iyileşmesine olumlu yönde etkilerinin olduğunu fakat daha fazla sayıda çalışmaya ve daha büyük örneklerde çalışmanın tekrarlanmasına ihtiyaç olduğunu tespit ettik.

9. KAYNAKLAR

1. Adler, S. C., & Kent, K. J. (2002). Enhancing wound healing with growth factors. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 10(2), 129-146.
2. KAYA, B. D. H. Yara ve çeşitleri 2016-2017 ders notu 1.
3. Amadasi, A., Kock, T., Kny, S., Amadasi, L., & Tsokos, M. (2023). Characteristics of skin injuries caused by power drill. *Journal of forensic sciences*, 68(1), 335-338.
4. Bowers, S., & Franco, E. (2020). Chronic wounds: evaluation and management. *American family physician*, 101(3), 159-166.
5. Shettigar, K., & Murali, T. S. (2020). Virulence factors and clonal diversity of *Staphylococcus aureus* in colonization and wound infection with emphasis on diabetic foot infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39, 2235-2246
6. ÖZTAŞ, P. YARA İYİLEŞMESİ, BAKIMI VE TEDAVİSİ. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 54(2), 341-351
7. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Vol. 453, Nature. Nature Publishing Group; 2008. 314– 21.
8. PARSAK, C. K., SAKMAN, G., & ÇELİK, Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2), 145-159
9. Leong M, Murphy KD, Phillips LG. Wound Healing. In: Townsend CM, Evers BM, Beauchamp RD, Mattox KL; eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Canada: Elsevier; 2017. p. 150 – 162
10. Pourshahrestani, S., Zeimaran, E., Kadri, N. A., Mutlu, N., & Boccaccini, A. R. (2020). Polymeric hydrogel systems as emerging biomaterial platforms to enable hemostasis and wound healing. *Advanced healthcare materials*, 9(20), 2000905.
11. Calloway H, Arnold MG, Odland RM. Skin Flap Physiology and Wound Healing. In: Flint P, Haughey B, Lund V, Robbins K, Thomas JR, Lesperance M, Francis HW; eds. *Cummings Otolaryngology*. 7th ed. New York: Elsevier; 2020. p. 1085 – 1097.
12. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research*. 2001; 31(1):81–110.)
13. Baum, C. L., & Arpey, C. J. (2005). Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatologic surgery*, 31(6), 674-686.
14. Aktaş Ş. Kronik yarada lokal faktörler ve yardımcı tedaviler. *ANKEM Derg*. 2012; 26: 217-222.
15. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*. 2007; 25, 9–18
16. Arslan MK. Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler. In: Kurt N, editor. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. 9–33.
17. Lipsett, S., & Wolfson, A. B. (2017). Closure of minor skin wounds with staples.

18. Hollander, J. E., & Wolfson, A. B. (2020). Assessment and management of facial lacerations. AB Wolfson(Ed.), UpToDate. Recuperado el, 5.
19. Nguyen DT, Orgill DP, Murphy GF. The pathophysiologic basis for wound healing and cutaneous regeneration. In: Biomaterials for Treating Skin Loss: A volume in Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Elsevier Ltd; 2009. 25–57.
20. Oram, Y., Doğan, G., Hazneci, E., Şaşamaz, S., & Karıncaoğlu, Y. (1999). Tümör cerrahisinden sonra sekonder yara iyileşmesine bırakılan olgulardaki gözlemlerimiz
21. Lipscomb, G. H., & Ling, F. G. (2003). Wound healing, suture material, and surgical instrumentation. TeLinde's Operative Gynecology, 9th edition, Rock, JA, Jones, HA, III (Eds), 233.
22. Armstrong, D. G., Lavery, L. A., & Harkless, L. B. (1998). Validation of a diabetic wound classification system: the contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes care, 21(5), 855-859.
23. ÇANKAL, D. A. U. (2013). Yara iyileşmesini etkileyen faktörler içerisinde beslenmenin yeri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 23.
24. Lattanzio, V., Kroon, P. A., Linsalata, V., & Cardinali, A. (2009). Globe artichoke: A functional food and source of nutraceutical ingredients. Journal of functional foods, 1(2), 131-144.
25. Eser, B., İlbi, H., & Uğur, A. (2006). Enginar Yetiştiriciliği. Hasad Yayıncılık, ISBN, 975, 8377-45.
26. Naci, Ö. C. A. L., AŞKAR, T. K., BÜYÜKLEBLEBİCİ, O., Dilara, T. O. K., DÖLARSLAN, M., & GÜLERYÜZLÜ, Z. (2019). The effect of artichoke supplement on lipid metabolism in rats subjected to experimental acute exercise model. Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(3), 114-119.
27. Özdem, B. (2021). Meme epiteli ve meme kanseri hücre hatlarında sinarin bileşiğinin apoptoz üzerine olan etkilerinin araştırılması (Master's thesis, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
28. Petropoulos, S.A., Pereira, C., Ntatsi, G., Danalatos, N., Barros, L., Ferreira, I.C.F.R. (2017). Nutritional Value and Chemical Composition of Greek Artichoke Genotypes. Food Chem.
29. T.C. (2023) Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı (TürKomp). Erişim Adresi: . <https://turkomp.tarimorman.gov.tr/food-enginar-241>
30. Ceccarelli N, Curadi M, Picciarelli P, Martelloni L, Sbrana C, Giovannetti M. Globe artichoke as a functional food. Mediterr J Nutr Metab 2010; 3:197–201
31. PARSAK, C. K., SAKMAN, G., & ÇELİK, Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 16(2), 145-159.
32. Kurumlu, Z., & CR, Ç. (2010). Yara İyileşmesi ve Beslenme. Erişim Adresi: <http://www.google.com.tr/url>.
33. Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. Clin Dermatol 2010; 28: 432-9

34. Orgill D, Demling RH, Current concepts and approaches to wound healing Crit Care Med 1988; 16: 899-908.
35. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. Plast Reconstr Surg 2006; 117: 42-58.
36. Hunt T, Hopf H. Nutrition in wound healing. In J. Fischer (Ed.), Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient. Boston: Little, Brown, 1996: 423-42.
37. Hancı, V., & Özbilgin, Ş. (2018). Kalsiyum dengesi bozuklukları: hipokalsemihiperkalsemi. Yoğun Bakım Dergisi, 12(1), 43-58.
38. Posthauer ME, Dorner B, Collins N. Nutrition: a critical component of wound healing. Adv Skin Wound Care 2010; 23:560-72.
39. Karıncaoğlu M. Hepatobiliyer Anatomi ve Fizyoloji. Değertekin H, Yalçın K, editörler. Karaciğer Hastalıklarına Klinik Yaklaşım; 2009. 49-53)
40. Günşar, F. (2017). Karaciğer Hastalıklarında Tamamlayıcı (Komplementer) Tedavi. Güncel Gastroenteroloji 21(3), 211-216.
41. Yunes Panahi, Parisa Kianpour, Reza Mohtashami, Stephen L Atkin, Alexandra E Butler, Ramezan Jafari, Roghayeh Badeli, Amirhossein Sahebkar. 2018. "Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot double-blind randomized controlled trial", Phytother Res 2018 Jul;32(7):1382-1387.
42. Hamidreza Ardalani, Parisa Jandaghi, Aramsadat Meraji, Maryam Hassanpour Moghadam. 2019. "The Effect of Cynara scolymus on Blood Pressure and BMI in Hypertensive Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial" Complement Med Res 2020;27(1):40-46.
43. Ünsal, A., Demir, G., Özkan-Çoban, A., & Arslan-Gürol, G. (2011). Huzurevindeki yaşlılarda kronik hastalık sıklığı ve ilaç kullanımları.
44. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut 2015; 64:1049.
45. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3:252.
46. A Sannia. 2010. "Phytotherapy with a mixture of dry extracts with hepato-protective effects containing artichoke leaves in the management of functional dyspepsia symptoms", Minerva Gastroenterol Dietol 2010 Jun;56(2):93-9.
47. Rodriguez, T. S., Giménez, D. G., & De la Puerta Vázquez, R. (2002). Choleric activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. Phytomedicine, 9(8), 687-693.
48. Salem, M. B., Affes, H., Ksouda, K., Dhouibi, R., Sahnoun, Z., Hammami, S., et al., (2015). Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and their Health Benefits. Plant Foods Hum Nutr 70(4), 441- 53

49. Nazni, P., Vijayakumar, T. P., Alagianambi, P. & Amirthaveni, M. (2006). Hypoglycemic and Hypolipidemic Effect of *Cynara Scolymus* Among Selected Type 2 Diabetic Individuals. *Pak. J. Nutr* 5, 147–151
50. Gebhardt, R. (1997). Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicology and applied pharmacology*, 144(2), 279-286.
51. Köktentürk, R. (2014). Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda sinarin ve oleuropeinin oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkisi (Doctoral dissertation, Bursa Uludağ University (Turkey)).
52. Galina Sukoyan, Edisher Tsivitsivadze, Veronika Golovach, Tamara Kezeli, Natalya Demina. 2018. “Anti-Aging Effect of *Cynara cardunculus* L. var. *Cynara scolymus* L. Extract in D-Galactose-Induced Skin Aging Model in Rats”, *Pharmacology & Pharmacy*, 2018, 9, 428-439
53. S.H. Mohamed, H.H. Ahmed, A.R.H. Farrag, N.S. Abdel-Azim, A.A. Shahat *Cynara scolymus* for relieving on nonalcoholic steatohepatitis induced in rats *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 5 (2013), pp. 57-66
54. SEZEN, A. G. (2013). Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin insan ve hayvan sağlığı üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8(3), 248-258.
55. Akram, W., Garud, N. & Joshi, R. (2019). Role of Inulin as Prebiotics on Inflammatory Bowel Disease. *Drug Discoveries & Therapeutics* 13(1), 1-8.
56. Valero-Cases, E. & Frutos, M. J. (2017). Effect of Inulin on the Viability of *L. Plantarum* During Storage and in Vitro Digestion and on Composition Parameters of Vegetable Fermented Juices. *Plant Foods for Human Nutrition* 72(2), 161-167
57. Kraft K. Artichoke leaf extract- recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine*1997;4(4):369-378.
58. Zhu, X. F., Zhang H. X. & Lo R. (2005). Antifungal Activity of *Cynara Scolymus* L. Extracts, *Fitoterapia* 76(1), 108-111
59. Nadova, S., Miadokova, E., Mucaji, P., Grancai, D. Cipak L. (2008). Growth Inhibitory Effect of Ethyl Acetate-Soluble Fraction of *Cynara Cardunculus* L. in Leukemia Cells Involves Cell Arrest, Cytochrome C release and Activation of Caspases. *Phytother Res* 22, 165–168
60. Mileo, A. M., Di Venere, D., Abbruzzese, C. & Miccadei, S. (2015). Long Term Exposure to Polyphenols of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Exerts Induction of Senescence Driven Growth Arrest in the MDAMB231 Human Breast Cancer Cell Line. *Oxid. Med. Cell Longev* 363827
61. Sokkar, H. H., Dena, A. S. A., Mahana, N. A. & Badr, A. (2020). Artichoke Extracts in Cancer Therapy: Do the Extraction Conditions Affect the Anticancer Activity?. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 6(1), 1-21.
62. Lepore, S. M., Maggisano, V., Lombardo, G. E., Maiuolo, J., Mollace, V., Bulotta, S., et al., (2019). Antiproliferative Effects of Cynaropicrin on Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 19(1), 59-66

63. Jalili, C., Moradi, S., Babaei, A., Boozari, B., Asbaghi, O., Lazaridi, A. V., ... & Miraghajani, M. (2020). Effects of *Cynara scolymus* L. on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary therapies in medicine*, 52, 102496.
64. Çaycı, E. (2022). Sıçanda eksizyon ile oluşturulan yara modelinde propolis pomad ve mupirosin pomad'ın yara iyileşmesine etkileri (Doctoral dissertation, Bursa Uludağ University (Turkey)).
65. Sançar, B., Canbulat, Ş., & İlhan, S. E. (2017). Yara bakımında kullanılan bitkisel yöntemler ve hemşirelik. *Türkiye Klinikleri Internal Medicine Nursing-Special Topics*, 3(2), 116-124.
66. Freedman, G., Cean, C., Duron, V., Tarnovskaya, A., & Brem, H. (2003). Pathogenesis and treatment of pain in patients with chronic wounds. *Surgical Technology International*, 11, 168-179
67. Lepore, S. M., Maggisano, V., Lombardo, G. E., Maiuolo, J., Mollace, V., Bulotta, S., et al., (2019). Antiproliferative Effects of Cynaropicrin on Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 19(1), 59-66
68. Sevin, S., & Yarsan, E. (2022). Investigation of the effects of Pine and Chestnut Honey on wound healing. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.*)
69. Gürdal, M., Kireççi, S., Pirinççi, N., Sakiz, D., & Karaman, M. İ. (2003). GREFT VE FLEP TEDAVİSİNDE DOĞAL BALIN YARA İYİLEŞMESİNDEKİ ETKİSİ
70. Satar, N. Y. G., Topal, A., & Yanik, K. (2013). Comparison of the effects of bitter melon (*Momordica charantia*) and gotu kola (*Centella asiatica*) extracts on healing of open wounds in rabbits. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg*, 19, 161-166
71. ERÖKSÜZ, Y., CANPOLAT, İ., & SİLİCİ, S. (2008). Comparison of healing effects of propolis to silver sulfadiazine on full thickness skin wounds in rabbits. *FÜ Sağ. Bil. Derg*, 22(1), 17-20.)
72. Ardahan Akgül, E. (2021). Deneysel yanık modelinde topikal propolis uygulamasının yanık iyileşmesine etkisi
73. Varol, Y. (2008). *Nigella sativa* yağının sıçanlarda oluşturulan Yara Modeli üzerine Etkisinin İncelenmesi (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey))
74. İbrahim, A. K. I. N., ÖZTURAN, Y. A., AKDOĞAN, C., KALKAN, Y., ÇEVİK, Ö., & ÜNER, A. G. (2022). The Effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) and *Nigella sativa* (Black Cumin) Oils on Wound Healing in Type-1 Diabetic Mice. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(1), 21-27.
75. Takzare, N., Hosseini, M. J., Hasanzadeh, G., Mortazavi, H., Takzare, A., & Habibi, P. (2009). Influence of Aloe Vera gel on dermal wound healing process in rat. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 19(1), 73-77.