



**RATLARDA ZERDEÇAL VE KARABAŞ OTU YAĞ  
KATKILI POLİLAKTİK ASİT BİYOFİLMLEİN YARA  
İYİLEŞMESİNDE BİYOMETRİK VE HİSTOLOJİK  
YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Sami Onur ERSÖZ**

**Danışman: Doç. Dr. Mustafa Volkan YAPRAKCI**

**2.Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEN AKKAYA**

**Tez No: 2022-30**

**Afyonkarahisar**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**CERRAHİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**RATLARDA ZERDEÇAL VE KARABAŞ OTU YAĞ KATKILI POLİLAKTİK ASİT  
BİYOFİLMLEİN YARA İYİLEŞMESİNDE BİYOMETRİK VE HİSTOLOJİK  
YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

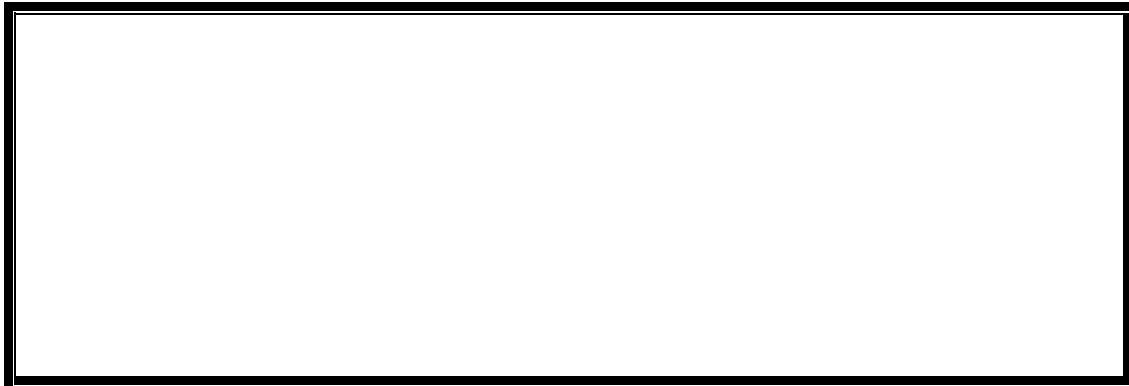
**Hazırlayan**  
**Sami Onur ERSÖZ**

**Danışman**  
**Doç. Dr. Mustafa Volkan YAPRAKCI**

**İkinci Danışman**  
**Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEN AKKAYA**

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No: "20.SAĞ.BİL.30"**

**AFYONKARAHİSAR 2022**



## **BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;**

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

**beyan ederim.**

05/08/2022

Sami Onur ERSÖZ

## ÖZET

### **RATLARDA ZERDEÇAL VE KARABAŞ OTU YAĞ KATKILI POLİLAKTİK ASİT BİYOFİLMLEMLERİN YARA İYİLEŞMESİNDE BİYOMETRİK VE HİSTOLOJİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yaraların iyileştirilmesinde çok çeşitli biyomateryal kullanılır. Bu biyomateryallerin yapısında antibiyotik, antifungal ve antiviral ajanlar yer alır. Hali hazırda kullanımda olan sentetik tıbbi ajanlara karşı artmakta olan patojenik direnç birçok araştırmacının bitki bazlı yeni bileşiklere ve bunların sahip oldukları fitokimyasallara ilgi duyulmasına neden olmuştur. Tıbbi bitkiler, bakteri sayısını azaltmak, anjiyogenezi arttırmak, kollajen yapılanmasını hızlandırmak ve fibroblast proliferasyonunu artırmak gibi birçok farklı mekanizma ile yara iyileşmesinde rol oynamaktadır. Yeni geliştirilen yara iyileşmesi üzerine etkili biyoaktif kimyasalların hem tek başlarına hem de bileşik halinde sinerjistik etkilerini incelenmesi amacıyla güncel literatürde bir çeşit çalışma bulunabilir. Ele aldığımız bu çalışmada, günümüz gelişen biyomedikal endüstrisinde sıklıkla kullanılmakta olan polilaktik asit biyomalzemesi karabaş ve zerdeçal otu ile ileri düzey laboratuvar teknikleri kullanılarak birleştirildi ve oluşturulan yara bandı ürününün etkinliği ratlarda sırtta tam kat deri yarası üzerine uygulanarak sonuçlar değerlendirildi. Tüm gruplarda başarıyla oluşturulan yara bölgelerinde iyileşme 21 gün sonunda tamamlandı. Deney boyunca bazı gruplarda minör komplikasyonlara rastlandı. En iyi yara iyileşmesinin sırasıyla katkısız polilaktik asit film ve kontrol gruplarında olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). En hızlı yara küçülme düzeyi polilaktik asit film grubunda görülürken en geç yara iyileşmesi de karabaş otu özünün polilaktik asit film ile birleştirilen biyomalzeme grubunda gerçekleştiği belirlendi. Histolojik açıdan en az yangı (inflamatuvar) hücresi karabaş-zerdeçal grubunda en fazla yangı hücresi ise karabaş grubunda görüldü. Yeni oluşan kollajen sağlıklı doku kısımlarındaki kollajene göre daha ince yapıya sahip olduğu görüldü. Kontrol grubunda kıl folikülü görülmezken diğer gruplarda da bu oran çok düşüktü. Bununla birlikte gruplar arasında değerlendirilen parametreler yönünden istatistiksel olarak fark belirlenmedi ( $p<0,05$ ).

Elde edilen veriler ışığında Katkısız Film grubunun yara küçülmesinde diğer gruplara göre daha iyi olduğu tespit edildiğinden polilaktik asitin zerdeçal ve karabaş otuyla sinerjik etkilerinden söz edilmesi mümkün olamamaktadır. Ötesinde, karabaş otunun polilaktik asitle tek başına kullanımının yara iyileşmesine antagonist etkisi belirlenmiş ve biyomalzeme temelinde zerdeçal ile beraber kullanımı daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Deney sınırlılıkları nedeniyle gerçekleştirilemeyen zerdeçal özünün polilaktik asitle tek başına

kullanıldığı deney gruplarının çalışılması ümit vadetmektedir. Polilaktik asit içeren yara bandı tek başına incelendiğinde açık yaralarda iyi sonuçlar verdiği belirlenmiş ve polilaktik asitle birleştirildiğinde sinerjistik etkisinden faydalanabileceğimiz yeni bitkisel ürünlerin araştırılmasına ihtiyaç olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelime : Karabaş otu, Polilaktik Asit, Rat, Yara, Zerdeçal**



## SUMMARY

### **BIOMETRIC AND HISTOLOGICAL EVALUATION OF TURMERIC AND BLACKHEAD OIL-ADDED POLYLACTIC ACID BIOFILMS ON WOUND HEALING IN RATS**

A wide variety of biomaterials are used to heal wounds. Antibiotic, antifungal and antiviral agents are included in the structure of these biomaterials. Increasing pathogenic resistance to synthetic medicinal agents currently in use has led many researchers to be interested in new plant-based compounds and their phytochemicals. Medicinal plants play a role in wound healing with many different mechanisms such as reducing the number of bacteria, increasing angiogenesis, accelerating collagen restructuring and increasing fibroblast proliferation. A kind of study can be found in the current literature in order to examine the synergistic effects of newly developed bioactive chemicals on wound healing, both individually and in combination. In this study, the polylactic acid biomaterial, which is frequently used in today's developing biomedical industry, was combined with black head and turmeric herb using advanced laboratory techniques, and the effectiveness of the created Band-Aid product was applied to a full-thickness skin wound on the back of rats and the results were evaluated. Healing in the wound areas successfully created in all groups was completed at the end of 21 days. Minor complications were encountered in some groups throughout the experiment. The best wound healing was observed in the pure polylactic acid film and control groups, respectively ( $p < 0.05$ ). It was determined that the fastest wound shrinkage level was seen in the polylactic acid film group, while the last wound healing was achieved in the biomaterial group that combined black head extract with polylactic acid film. Histologically, the least inflammatory cells were seen in the blackhead-turmeric group, and the most inflamed cells were seen in the blackhead group. It was observed that the newly formed collagen had a finer structure than the collagen in the healthy tissue parts. While no hair follicles were observed in the control group, this rate was also very low in the other groups. However, there was no statistical difference between the groups in terms of the parameters evaluated ( $p < 0.05$ ).

In the light of the data obtained, it is not possible to talk about the synergistic effects of polylactic acid with turmeric and black cumin, since it was determined that the Non-Additive Film group was better in wound shrinkage than the other groups. On the other hand, the antagonist effect of black cumin with polylactic acid alone on wound healing has been

determined and it has been seen that using turmeric together with turmeric on the basis of biomaterial gives better results. The study of experimental groups in which turmeric extract was used alone with polylactic acid, which could not be realized due to the limitations of the experiment, is promising. When the band-aid containing polylactic acid was examined alone, it was determined that it gave good results in open wounds, and it was seen that there was a need to research new herbal products that could benefit from the synergistic effect when combined with polylactic acid.

**Keywords: Blackbash, Polylactic Acid, Rat, Turmeric, Wound**



## İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....	
ÖZET.....	I
SUMMARY.....	III
ÖNSÖZ.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER.....	X
ÇİZELGELER.....	XI
GRAFİKLER.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Deri.....	3
2.2. Yara.....	3
2.3. Yara İyileşmesi.....	4
2.3.1. Yara İyileşme Aşamaları.....	4
2.3.1.1. Hemostaz ve İnflamatuvar Evre.....	5
2.3.1.2. Proliferasyon Evresi.....	6

2.3.1.3. Maturasyon Evresi.....	8
2.4. Epitelizasyon.....	8
2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	9
2.6. Yara Sağaltımında Kullanılan Yöntemler.....	12
2.6.1. Yara Sağaltımında kullanılan Cerrahi Yöntemler.....	12
2.6.1.1. Debridman .....	12
2.6.1.2. Yara Kapama Yöntemleri.....	12
2.6.2. Yara Sağaltımında Günümüzde Kullanılan Başlıca Materyaller.....	13
2.6.2.1. Yara Örtüleri.....	13
2.6.2.2. Topikal Antimikrobiyaller .....	14
2.6.2.3. Biyofilm.....	17
2.6.3. Tıbbi Bitkiler.....	18
2.6.3.1 Aloe Vera.....	18
2.6.3.2. Ginseng.....	18
2.6.3.3. Sarı Kantaron ( <i>Hypericum perforatum</i> ).....	19
2.6.3.4. Karabaş Otu ( <i>Lavandula stoechas</i> ).....	19
2.6.3.5. Zerdeçal ( <i>Curcuma longa</i> ).....	21
2.6.4. Alternatif Maddeler ve Yöntemler.....	22
2.6.4.1. Gen Terapisi.....	22
2.6.4.2. Kök Hücre Tedavisi.....	22
2.6.4.3. Kitosan .....	23
2.6.4.4. Polilaktik Asit.....	23
<b>3.MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>25</b>

3.1. Deney Hayvanları.....	25
3.2. Bitki Numunelerinden Biyofilmlerin Hazırlanması.....	25
3.3. Grupların Oluşturulması.....	26
3.4. Yaraların Oluşturulması ve Takibi.....	26
3.5. Numunelerin Alınması.....	29
3.6. Histolojik İnceleme.....	29
3.7 İstatiksel Analiz.....	30
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>31</b>
4.1. Makroskopik Bulgular.....	33
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	38
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKÇA.....</b>	<b>46</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>µL:</b>	Mikrolitre
<b>A.:</b>	Aloe
<b>AMKH:</b>	Adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücre
<b>bFGF:</b>	Fibroblast büyüme faktörü
<b>CA:</b>	Kaudal
<b>cm :</b>	Santimetre
<b>cm<sup>2</sup>:</b>	Santimetre kare
<b>CR:</b>	Kranial
<b>GC:</b>	Gaz Kromatografi
<b>H:</b>	Hypericum
<b>KF:</b>	Katkısız Film
<b>L:</b>	Lavandula
<b>MKH:</b>	Mezenkimal Kök Hücre
<b>ml:</b>	Milimetre
<b>MS:</b>	Kütle Spektrometresi
<b>PDGF:</b>	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>PGE :</b>	Prostaglandin E
<b>PLA :</b>	Polilaktik asit
<b>PLGA:</b>	Polilaktik-ko-glikolik asit
<b>ZK:</b>	Zerdeçal Karabaş

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Derinin histolojik yapısı.....	3
Şekil 2.2: Yara İyileşme basamakları.....	4
Şekil 2.3: Deri yaralanması sonrası inflamasyon evresi; hemostaz ve inflamatuvar hücreler.....	5
Şekil 2.4: Proliferatif Evre.....	6
Şekil 2.5: Maturasyon Evresi.....	8
Şekil 2.6: Karabaş Otu (Lavandula stoechas).....	20
Şekil 2.7: Zerdeçal Bitkisi ve Rizomları.....	21
Şekil 3.1: Yara oluşturulmadan önce operasyon bölgesinin, ratın sırt derisinin tıraşlanması ve povidin iyotla dezenfeksiyonu.....	27
Şekil 3.2: Yara oluşturulduktan sonra yaranın boyutunun milimetrik kâğıt yardımı ile ölçülmesi ve ardından biyofilm uygulanması.....	28
Şekil 3.3: Biyofilmlerin üzerine steril gazlı bez koyulduktan sonra bandaj uygulanması.....	28
Şekil 4.1: Kontrol grubu histopatolojik görünüm (A, B, C).....	39
Şekil 4.2: Karabaş zerdeçal grubu histopatolojik görünüm (A, B, C).....	39

Şekil 4.3: Katkısız grubu histopatolojik görünüm (A, B, C).....40

Şekil 4.4: Karabaş grubu histopatolojik görünüm (A, B, C).....40

## ÇİZELGELER

Çizelge 3.1: Yara ölçüm skalası .....29

Çizelge 4.1: Karabaş grubu günlere göre yara boyutlar (cm<sup>2</sup>).....31

Çizelge 4.2: KZ grubu günlere göre yara boyutlar (cm<sup>2</sup>).....32

Çizelge 4.3: KF grubu günlere göre yara boyutlar (cm<sup>2</sup>).....32

Çizelge 4.4: Kontrol grubu günlere göre yara boyutlar (cm<sup>2</sup>).....33

Çizelge 4.5: Kranial Yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması.....33

Çizelge 4.6: Kaudal yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması.....35

Çizelge 4.7: Grupların histolojik değerlendirmesi.....38

## GRAFİKLER

Grafik 4.1: Kranial Yara Büyüklüğü Grafiği (cm <sup>2</sup> ).....	36
Grafik 4.2: Kaudal Yara Büyüklüğü Grafiği (cm <sup>2</sup> ).....	37
Grafik 4.3: Grupların Histolojik Değerlendirme Grafiği.....	38

## 1.GİRİŞ

Kutanöz yaraların iyileşmesi, cildin yaralanmadan sonra kendini onardığı karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu süreç son derece entegre üç adımdan oluşur. Bunlar inflamasyon, doku çoğalması ve dokunun yeniden şekillenmesidir. Doku onarımı ve rejenerasyonunu düzenlemek için aktif mediatörlerin (sitokinler ve büyüme faktörleri) sentezi ve serbest bırakılması ile birlikte inflamatuvar hücrelerin, endotelial hücrelerin, keratinositlerin ve fibroblastların aktivasyonunu içerir. Bu adımlar ve fizyolojik bileşenler, derinin yaralı bölgesinin optimal işlevini ve gerilme mukavemetini elde etmek için uygun sırayla ve belirli zamanlarda gerçekleşmelidir (Atiyah ve AL-Falahi, 2021).

Derideki yara iyileşmesini desteklemek için lokal veya sistemik antibiyotiklerin uygulanması veya antiseptik solüsyonların kullanımı gibi farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Antibiyotikler, antifungal ve antiviral ürünler gibi şu anda kullanılan sentetik tıbbi ajanlara karşı artan patojenik direnç, birçok araştırmacının bitki bazlı yeni antibakteriyel bileşiklerin ve halen kullanılan antibiyotiklere olası alternatif olarak bitki bazlı fitokimyasallara ilgi duyulmasına neden olmuştur . Son zamanlarda, bitkiler veya bitkilerden türetilen kimyasal bileşikler, kutanöz yaraları tedavi etmek için farmasötik maddeler olarak kullanılmıştır. Tıbbi bitkiler, bakteri sayısını azaltmak, anjiyogenezi arttırmak, kollajen birikimini hızlandırmak ve fibroblast proliferasyonunu artırmak gibi birçok farklı mekanizma ile yara iyileşmesinde rol oynamaktadır (Atiyah ve AL-Falahi, 2021).

Tıbbi bitkilerin biyolojik özellikleri, yara iyileşme yolunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayarak, kilit olayları etkiler. Bu nedenle, yara iyileşmesini uyarmak, yeni ilaçlar geliştirmek için biyomateryal olarak kullanılabilen karbonhidratlar, yağ asitleri ve proteinler gibi birçok makromolekülün kaynağı olarak kabul edilirler (Atiyah ve AL-Falahi, 2021). Yeni geliştirilen yara iyileşmesi üzerine etkili biyoaktif kimyasalların hem tek başlarına hem de bileşik halinde sinerjistik etkilerini incelenebilmesi amacıyla güncel literatürde bir çeşit çalışma bulunabilir. Ele aldığımız bu çalışmada, günümüz gelişen biyomedikal endüstrisinde sıklıkla kullanılmakta olan polilaktik asit biyomalzemesi karabaş ve zerdeçal otu ile ileri düzey laboratuvar teknikleri kullanılarak birleştirildi ve oluşturulan yara bandı ürününün etkinliği ratlarda sırtta tam kat deri yarası üzerine uygulanarak sonuçlar değerlendirildi.

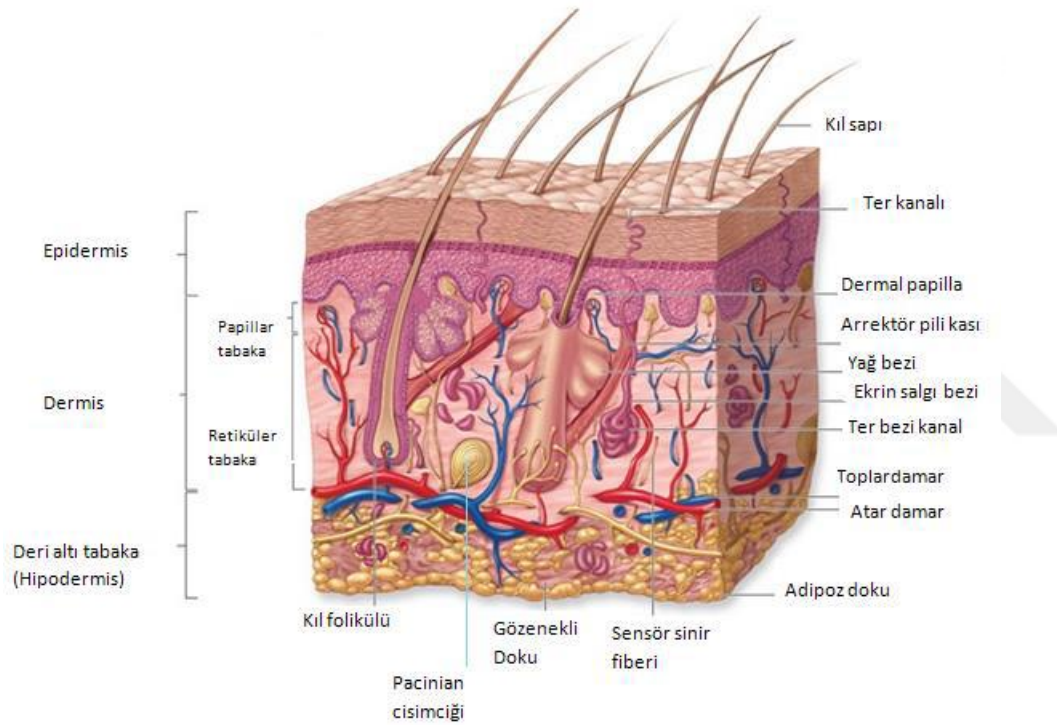
Bu alışmada Karabaş, Karabaş ve Zerdeçal katkılı ve Katkısız biyofimlerin 21. günün sonundaki yara iyileşmesine etkilerinin makroskobik ve histo-patolojik olarak incelemek amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Deri

Deri vücudun en büyük organıdır ve vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Deri dış etkilere karşı korumada dahil fiziksel, kimyasal ve biyolojik saldırıların yanı sıra vücuttan aşırı su kaybının önlenmesi ve termoregülasyon gibi bir çok hayati işlevi yerine getiririr (Kolarsick vd, 2011). Derinin özellikleri,kişiden kişiye hatta aynı kişinin değişik bölgelerinde bile renk, doku yapısı, esneklik, kalınlık, kıl ve sebaceöz bezlerin sayısı açısından farklılık gösterir (Şekil 1) (Kılınç, 2015).



Şekil 2.1: Derinin histolojik yapısı (Kılınç, 2015).

### 2.2.Yara

Yara; cildin veya mukozanın epitel sınırında sürekliliğin bozulması (Dorai, 2012), hücre, doku veya organların yapısal ve işlevsel özelliklerinin çeşitli nedenlere bağlı bozulması olarak tanımlanmaktadır (Ekizce,2019). Yara tiplerine, etiyolojilerine ve iyileşme sürelerine göre akut ya da kronik olarak ikiye ayrılmaktadır.

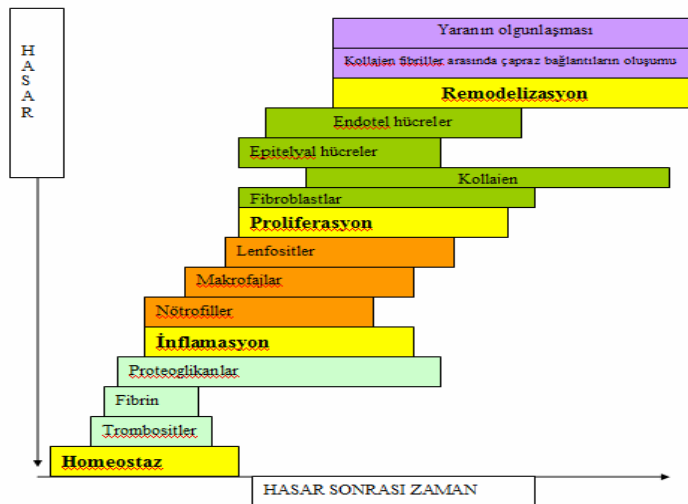
**Akut Yara:** Hem fonksiyonel hem de anatomik onarım sonucu olarak, zamanında ve düzenli bir iyileşme yolunu izleyerek kendilerini onaran ve normal olarak ilerleyen yaralar akut yaralar olarak sınıflandırılır. İyileşme süresi ortalama 5 - 10 gündür ve 30 güne kadar uzayabilmektedir (Velnar vd, 2009).

**Kronik Yara:** İyileşmesi normal seyrinde ilerleyemeyen ve zamanında tamir edilemeyen yaralardır. Hemostazis, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma aşamalarının bir veya daha fazlasında çeşitli faktörler nedeniyle değişiklikler vardır (Velnar vd, 2009). En çok görülen kronik yaralar; insanlarda görülen basınç ülserleri, diyabetik ayak ülserleri, venöz ve iskemik ülserlerdir.

### 2.3. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi önemli ve karmaşık fizyolojik bir olaydır. Birbiri ile örtüşen birkaç aşamadan meydana gelir. Bu aşamalar hemostaz ve inflamatuar yanıt aşaması, proliferasyon aşaması ve yeniden şekillenme aşamasıdır. Yara iyileşmesi normal seyrini sağlamak için çok sayıda hücre ve biyokimyasal düzenleyicinin karmaşık bir etkileşimini içerir (Pan vd, 2021).

#### 2.3.1. Yara İyileşme Aşamaları

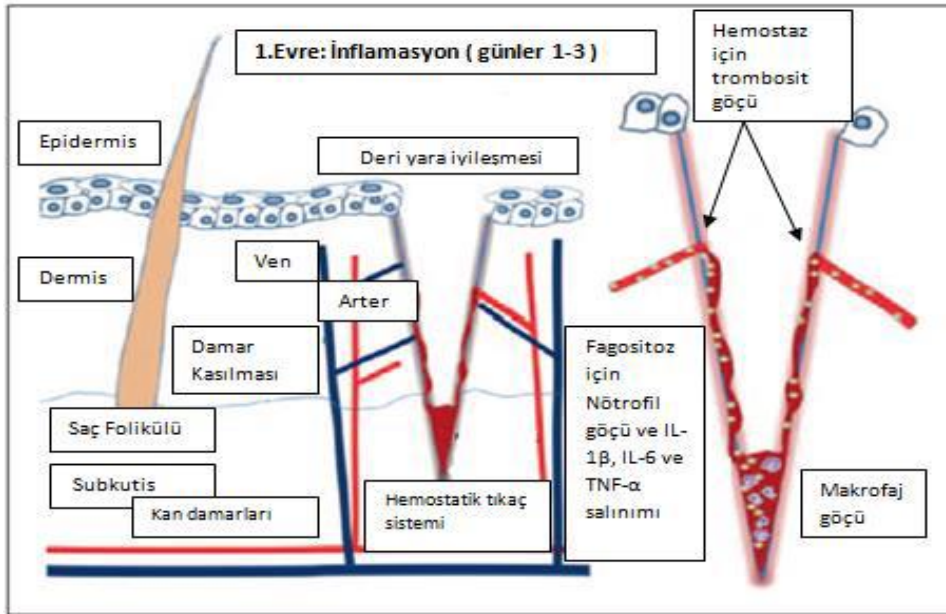


Şekil 2.2: Yara İyileşme basamakları (Özkorkmaz ve Özay,2009).

### 2.3.1.1.Hemostaz ve İnflamatuar Evre

Pıhtılaşma yarada kademeli olarak başlar. Vasküler doku hasarı refleks vazokonstriksiyon ile olur. Doku faktörleri ve kalsiyum, faktör VII'yi aktive eder ve ardından kan pıhtılaşması ve vazokonstriksiyonla birlikte tüm pıhtılaşma kademelerini aktive eder. Böylelikle daha fazla kan kaybı engellenir. Bununla birlikte, pıhtılaşma süreciyle bağlantılı birçok araçlar (pıhtılaşma zincirinin proteinleri, trombositlerden türetilen faktörler ve yerel hormonlar) da lokal inflamasyon evrelerini başlatır.

İnflamatuar evre beş ana belirtilerle karakterizedir. Bunlar; rubor (kızarıklık), calor (sıcaklık), tumor (ödem), dolor (acı) ve functio laesa (fonksiyon kaybı). Derinin akut yaralanmasından sonra hemostatik mekanizma başlar.



Şekil 2.3: Deri yaralanması sonrası inflamasyon evresi; hemostaz ve inflammatuar hücreler (Kılınc, 2015).

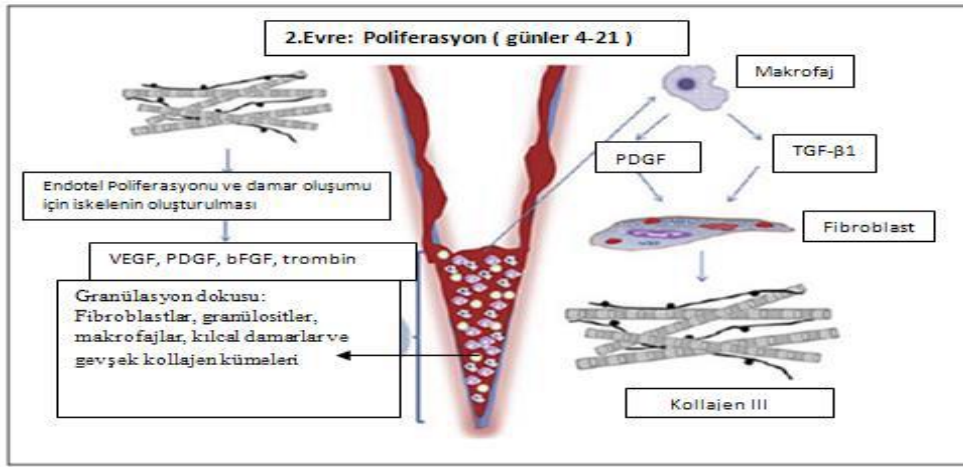
İlk vazokonstriksiyondan sonra, klasik inflamasyon belirtileri artar vasküler geçirgenlikle kendini gösterir. Rubor, prostasiklin, prostaglandin A, prostaglandin D ve prostaglandin E'nin (PGE) aracılık ettiği vazodilatasyondan kaynaklanır. Tumor (ödem), vasküler endotel boşlukları arttıkça vasküler geçirgenliğin artmasından kaynaklanır ve plazma proteinlerinin ve sıvının interstisyel boşluğa kaçmasına izin verir. Bu değişiklikler PGE2 ve prostaglandin F2 $\alpha$  ile güçlendirilir ve inflammatuar hücrelerin yaralanma alanına girmesini

destekler. Bu aynı zamanda mikroorganizmalara düşman olan bir ortamı destekleyen yerel sıcaklıkta (kalor) bir artışa yol açar. Dolor (ağrı) periferik nosiseptörler üzerinde prostasiklin, PGE ve PGE2 etkisi olarak algılanır.

Bu aşamada mikrobiyal hastalıklara karşı bir bariyer inşa edilir ve bütün beyaz kan hücresi tipleri ve makrofajlar o bölgeye hücum eder. Ağrı bile önemli bir rol oynar çünkü vücudun yaralı kısmının aktivitesini azaltır.

İnflamasyon iyileşme sürecini başlatır. İnflamatuar döngünün sonuna doğru, yaradaki eikosanoidlerin gelişen ortamı, mevcut hücre tipleri ile etkileşime girerek, kollajen ve zemin maddesinin (Bir doku veya organın temel maddesi) fibroblast sentezi ile sonuçlanır (prostaglandin F2 $\alpha$  'nın PGE2'ye artan oranından). Ek olarak, makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri optimal seviyelerdedir. İlk fibroblastların, keratinositlerin akışını güçlü bir şekilde etkiler ve sonra endotel hücreleri yaraya girer. Mononükleer hücreler beyaz kan hücrelerinin ve makrofajların yerini almaya devam ettikçe, proliferasyon evresi başlar (Wild vd., 2010).

### 2.3.1.2.Proliferasyon Evresi



Şekil 2.4: Proliferatif Evre: Tıkaç organizasyonu, büyüme faktörlerinin salınımı, kollajen III sentezi ve anjiyogenezin başlaması (Kılınç, 2015).

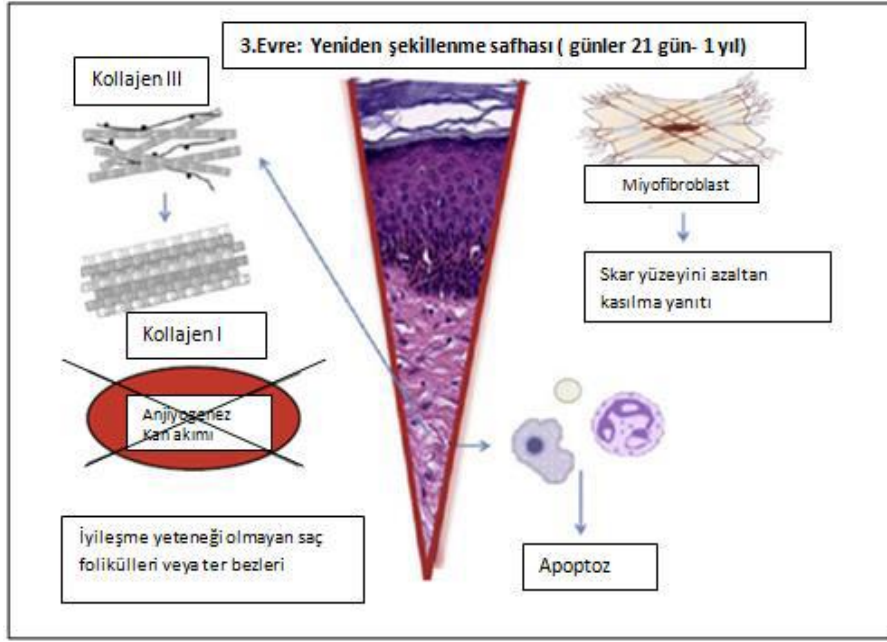
Fibroblastlar yara kenarlarından içe doğru hareket etmeye başlarlar. Makrofajlardan temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve tümör büyüme faktörü- $\beta$  ve plateletlerden trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) tarafından uyarılırlar. İlk haftada fibroblastlar glikozaminoglikanlar (hyaluronik asit), proteoglikanlar ve kollajen üretir; bu ürünler granülasyon dokusunun ana ekstraselüler maddeleridir (Wild vd., 2010).

Daha sonra, fibroblastlar yaralı dokuda baskın hücre tipi haline gelir. Glikozaminoglikanlara ek olarak, proteoglikanlar ve kollajen PDGF, tümör büyüme faktörü- $\beta$ , bFGF, keratinosit büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi sitokinler üretir. Fibroblastlar ayrıca kollajen moleküllerini çapraz bağlanmış ve demetler halinde düzenlenmiş liflere birleştirir. Bu nedenle, kollajen akut yara bağ dokusunun ana bileşenidir ve net üretim 6 hafta boyunca devam eder. Yara kollajeninin artan içeriği, artan gerilme mukavemeti ile ilişkilidir (Wild vd., 2010).

Keratinositlerin ve endotelial hücrelerin çoğalması da bu aşamada belirgindir; bu hücreler, büyümelerini sürdüren otokrin büyüme faktörleri üretir. Sağlam damarlar granülasyon dokusunda tomurcuklar oluşturduğundan, eşzamanlı endotelial genişleme anjiyogeneze katkıda bulunur. Neovaskülarizasyon, ilerleyen fibroblast çizgisinin yara doğru büyümesini kolaylaştırarak onlara gerekli besinleri ve sitokinleri sağlar (Wild vd., 2010).

Fibrin pıhtısının ve geçici matriksin bozulması granülasyon dokusunun birikmesi ile birlikte (öğütülmüş madde, rastgele biriken kollajen, kılcak damarlar, fibroblastlar), yara kapanana kadar devam eder. Eşzamanlı, epitel hücreleri yara kenarından içe doğru göç etmeye yara kapatılıncaya kadar devam eder. Bu noktada temas engelleme fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü indükler. Daha sonra, temel madde veya hücreler arası matrikste hyaluronik asitte bir azalma ve kondroitin sülfat seviyelerinde bir artış, fibroblast göçünü ve çoğalmasını yavaşlatır ve fibroblast farklılaşmasını indükler. Bu da yara iyileşmesinde maturasyon aşamasını başlatır (Wild vd., 2010).

### 2.3.1.3. Maturasyon Evresi



Şekil 2.5: Maturasyon Evresi: Tamir süreci sonlanır ve bağ dokusunun yeniden şekillenmesi ve yara kontraksiyonu bunu takip eder (Kılınç, 2015).

Granülasyon dokusunda rastgele biriken yeni sentezlenen kollajen, yeni oluşan granülasyon dokusu için tipiktir. Ardından, kollajen daha fazla gerilme direncine sahip daha organize bir yapıya dönüştürülür. Tip I kollajen, 4'e 1'lik normal cilt oranına ulaşılan kadar kademeli olarak tip III kollajenin yerini alır. Yeniden modelleme devam ederken, matriks metalloproteinaz kollajenoliz, kollajen sentezi ile kararlı bir duruma ulaşır. Yaralanmadan 1 yıl sonra orjinal mukavetin yaklaşık %80'ine ulaşır (Wild vd., 2010).

## 2.4. Epitelizasyon

Epitelin ana fonksiyonu, vücut yüzeyi ve çevre arasındaki bakteri, toksik madde, radyasyon gibi çeşitli etkenlere karşı koruyucu bir kalkan oluşturmaktır. Ayrıca dış ortam ve vücut arasındaki sıvı-elektrolit ve diğer maddelerin geçişini ve dengesini sağlar. Ancak bu bariyer mutlak bir bariyer değildir. Patojen mikroorganizmalar, toksik maddeler ve iyonize radyasyon bu bariyeri geçerek vücut iç ortamına ulaşabilir (Akyol, 2017).

Yaralanmadan birkaç saat içinde, epitel hücre tabakası yara kenarlarına hassas bir örtü oluşturmak için hareket eder bu işleme “epiboly” denir.

Yaklaşık 12 saatten itibaren, yara kenarlarının bazal epitel hücrelerinde mitotik aktivitede belirgin bir artış olur. Bu hücreler, lamellipodia'yı ilerleme boyunca kenarı uzatan bir tabaka olarak göç eder. Daha sonra, normal olarak sağlam bağlarını altta yatan dermise gevşeterek, geçici matriks boyunca bir 'leapfrog (adım adım)' tarzında göç etmelerine izin verirler. İlerleyen epitel hücreleri bulunduğu, temas inhibisyonu ile daha fazla hareket durdurulur ve yeni bir bazal membran yenilenir; daha fazla büyüme ve epitel hücresinin farklılaşması tabakalı epiteli yeniden oluşturur (Enoch ve Leaper, 2008).

Epitelizasyon nemli bir ortam, yeterli beslenme ve bakteriyolojik kontrol gerektirir ve keratinosit büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörü dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörleri tarafından modüle edilir (Enoch ve Leaper, 2008).

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

Yara iyileşmesini etkileyen bir çok sebep bulunmaktadır. Bunlar başlıca aşağıda sıralanmıştır.

### **a) Yaş**

Yaşlandıkça yara iyileşmesi hızını azaltmaktadır. Yaranın dayanıklılığında da azalma gözükmektedir (Bisla ve Tanelina, 1992). Yaşın ilerlemesiyle inflamatuvar yanıt azalır yaranın iyileşme süreci uzar (Sisco ve Mustoe, 2003).

### **b) Vitamin ve Mineral**

Vücudun yara iyileşmesi için birkaç besine ihtiyacı vardır. Protein, karbonhidratlar, lipitlerin yanı sıra çinko özellikle A, C, D, E ve K vitaminlerine gerek duyulmaktadır. Örneğin çinko, yara geriliminin sağlanmasında ve kollajen sentezi sırasında lizin oksidaz aktivitesinde görev alırken, K vitamini kanın pıhtılaşmasında işlev yapmaktadır (Kumar vd., 2007).

A vitamini; yara iyileşmesinde, fibroblast proliferasyonunda, kollajen çapraz bağlarının yapılmasında, epitel oluşumunda önemli rol oynar. İmmünsüprese hastalarda yara

iyileşmesinde meydana gelen negatif etkilerin düzeltilmesinde etkilidir. Eksikliğinde yara iyileşmesi bozulur (Biçer, 2020).

C vitamini; kollajen sentezi için kofaktördür. Fibroblast proliferasyonu, ekstraselüler matriks oluşumu ve olgunlaşması, kapiller formasyonun meydana gelmesi, granülasyon dokusunun oluşması gibi pek çok görevi vardır (Carrico vd., 1984).

E vitamini; membranların sağlamlaştırılmasında görevlidir. En bilinen özelliği antioksidan etkisidir. Radyasyon yaralarında olumlu sonuçları vardır. Yara yeri açılma direncini artırır. Yüksek dozlarda kullanıldığında kollajen oluşumunu etkilediği için gerilim kuvvetini azaltabilir (Carrico vd., 1984).

Çinko; protein sentezinde görevli olan DNA-RNA polimeraz enzim sisteminin, kollajenaz ve metalloproteinazların kofaktörüdür. Serum çinko düzeyi 100 mg/dl 'den düşük olduğu durumlarda yara iyileşmesinin bozulduğu kanıtlanmıştır (Biçer, 2020).

Bakır; kollajen fibrillerinin kovalent çapraz bağlarının oluşumunda aktif görev alır. Bakır eksikliğine bağlı yara iyileşme kusuruna sık rastlanmaz. Bunun sebebi bakır eksikliği nadir olarak görülmesidir (Robbins vd., 2000).

### **c) Çevre Sıcaklığı**

Yara iyileşmesi 30 °C' de artmaktadır. Yaranın gerilim direnci ise soğukta (12 °C' de) %20 azalır (Sisco ve Mustoe, 2003).

### **d) Yaranın Lokalizasyonu ve Kanlanması**

Doku geriliminin az olduğu yaralar çabuk iyileşmektedir. İskemik doku ise geç iyileşme göstermektedir. Kollajen sentezinde görev yapan lizin ve prolinin hidrosilasyonu için oksijen gereklidir. Reaktif oksijen türleri, hücre ve dokular üzerindeki etkilerinden dolayı yaralara zarar verirler. Reaktif oksijen türlerini deaktif hale getiren ve uzaklaştıran serbest radikal süpürücü enzimler yara iyileşmesi sürecinin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Akut yanıtın bir parçası olan inflamasyonda nötrofiller yara bölgesine akın etmektedir. Ancak bu hücrelerde solunum patlaması olayı gerçekleştiğinde serbest radikaller açığa çıkmaktadır.

Yara oluşumuna bağlı fagositik olmayan hücreler de  $\text{NADPH}^+$  oksidaz mekanizması ile serbest radikalleri meydana getirirler. Böylece yara bölgesi hem oksijen hem de nitrojen içeren reaktif türler ve onların türevleri ile zengin hale gelmiş olur. Bu radikallerin varlığı oksidatif strese ve dolayısıyla peroksidasyonuna DNA'da kırılmalara, serbest radikal süpüren enzimlerde dahil bazı enzimlerin inaktivasyonuna neden olur (Özkorkmaz ve Özay,2009).

#### **e) Oksijen**

Yara, iyileşme sürecindeyken normal dokulardan daha fazla oksijene ihtiyaç duyar. Oksijen, nötrofillerin bakteri fagositozunda, fibroblast ve epitel hücre proliferasyonunda ve kollajen sentezinde rol oynar. Yara bölgesindeki parsiyel oksijen basıncının direk olarak epitelyal hücre proliferasyon hızını etkilediği gösterilmiştir (Sisco ve Mustoe, 2003).

#### **f) Sistemik Hastalıklar**

Diyabet yara gerilimi ve hidroksprolin düzeyini azaltıcı etkisi vardır. Bu yüzden diyabeti olan hastalarda yaralar güç iyileşmektedir (Özkorkmaz ve Özay,2009).

#### **g) İmmunosupresyon**

Kemoterapötik ilaçların sıkça kullanımı nedeniyle oluşan immunosupresif hastalarda nötrofil fonksiyonları bozular. Dolaşımda nötrofil seviyesi düştüğü için yara yerine ulaşan sayıları da azalmış olur ve yara iyileşmesi yavaşlar (Akyol, 2017).

#### **h) Steroid Kullanımı**

Hastada steroid kullanımıyla hasta vücudunda protein sentez hızını azaltmakta, inflamatuvar yanıt yavaşlatmakta, anjiogenezi inhibe etmekte, fibroblast gelişimi ve epitelizasyon hızı azalmaktadır (Kumar vd., 2007).

## **2.6. Yara Sağaltımında Kullanılan Yöntemler**

### **2.6.1. Yara Sağaltımında Kullanılan Cerrahi Yöntemler**

#### **2.6.1.1. Debridman**

Canlı olmayan dokuların uzaklaştırılmasıdır. Kronik yaralar için standart bir tedavi yöntemidir. Yara bakımının önemli bir parçası olarak kabul görmektedir (Doerler vd., 2012).

#### **2.6.1.2. Yara Kapama Yöntemleri**

##### **a) Dikiş Uygulaması**

Yarayı kapamak için birçok alternatif yöntem olsa da yaraya dikiş atmak geleneksel bir yöntemdir. Dikişte başarı cerrahın teknik özelliklerine bağlıdır (Murtha vd., 2006).

##### **b) Zımba Uygulamaları**

Yaralarda normal dikiş uygulaması hastalara acı verici bir deneyime neden olabilir. Günümüzde daha iyi kozmetik sonuçlar nedeniyle geleneksel dikişler yerine metal zımbalar tercih edilmektedir. Ayrıca zımba uygulaması daha hızlı olması sebebiyle de tercih edilmektedir (Tseng vd., 2017)..

Zımbalar hassas cilt bölgelerinde örneğin; ön diz gibi bölgelerde çıkarılmasında dikişlere göre daha fazla ağrıya neden olmaktadır. Zımbanın çıkarılması kolay olmasına rağmen geleneksel dikişlere göre daha ağırlı olduğu için zımbanın çıkarılma işlemi uzayabilmektedir (Tseng vd., 2017).

##### **c) Doku Yapıştırıcıları**

Doku yapıştırıcıları, hemostaz, yara kapanması ve fistül onarımı dahil olmak üzere çeşitli endikasyonlar için lokal olarak uygulanabilen bir grup bileşiği temsil eder. Gastrointestinal

endoskopide kullanılan doku yapıştırıcılarının ana sınıfları arasında siyanoakrilatlar, fibrin yapıştırıcılar ve trombin bulunur. Siyanoakrilatlar, gastrik varis kanaması ve daha az ölçüde ülser kanaması ve fistül kapanması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fibrin yapıştırıcılar ve trombin, çeşitli cerrahi disiplinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak son zamanlarda gastrointestinal endoskopide, özellikle hemostaz ve fistül kapanması için kullanılmaktadır. Ek olarak, kollajen bazlı yapıştırıcılar ve Polietilen Glikol polimerleri gibi diğer yapıştırıcılar da incelenmeye başlanmaktadır (Ryou ve Thompson, 2006).

## 2.6.2. Yara Sağaltımında Günümüzde Kullanılan Başlıca Materyaller

### 2.6.2.1. Yara Örtüleri

Yara örtülerinde geçmişten günümüze kadar birçok gelişme olmuştur. En büyük gelişme olan steril teknik ve materyallerin kullanımı 19.yüzyılda Semmelweiss ve Pasteur tarafından gerçekleştirilmiştir (Ovington, 2007).

Yara örtüleri;

- Yarayı bakteri ve yabancı cisimler gibi dış etkenlere karşı korur.
- Yaradaki eksudatı emer.
- Yaradan ısı ve sıvı kaybını önler.
- Ödemi en aza indirmek için yaraya kompresyon yapar.
- Yaraya nemli ve karanlık ortam sağlayarak yaranın hızlı epitelizasyon olmasını sağlar (Jonas vd., 2006).

Yara örtüleri içerdiği malzemeye göre üç şekilde sınıflandırılır. Bunlar; geleneksel örtüler, biyomalzeme bazlı örtüler ve yapay örtüler şeklindedir (Freyman vd., 2001).

**Geleneksel örtüler:** Yara sağaltımında standart olarak kullanılan yara örtüleridir. Hızlı debridasyon yapmasına rağmen yara yüzeyinden de kolaylıkla kayabilirler. Bu nedenle kanama ve epitelyumda yeni hasarlara neden olabilirler. Bu örtülerden sızan eksudalar da enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Ancak bu malzemeler en ekonomik örtülerdendir (Lim vd.,

2000). Geleneksel örtülere örnek olarak gazlı bezler ve absorbent pamuk örtüler örnek verilebilir (Üner, 2021).

**Biyomalzeme bazlı örtüler:** En etkin uygulama allograftlardır. Ancak büyük yüzey kaplayan yaralar için donör yetersiz kalacağından kullanımı da kısıtlı olmaktadır. Genellikle kollajen kaynaklı biyolojik yapılar kullanılır. Uygun donör bulunduğunda oldukça etkin sonuçlar alınabilmektedir, ancak uygulama maliyeti yüksektir. Bu tip örtüler de iki gruba ayrılmıştır bunlar: Allograft, ksenograft ve deri türevleri (Üner, 2021).

**Yapay örtüler:** Geleneksel ve biyomalzeme kaynaklı örtülerin stabilite sorunu ve enfeksiyon riski olduğundan kullanım alanları kısıtlı kalmaktadır. Bu sebeple bilim insanları daha etkili ve daha az riskli malzeme tasarımına yönelerek yapay örtüleri geliştirmişlerdir. Burada amaç daha ucuz, daha etkin ve daha uzun ömürlü örtü oluşturabilmektir. Birçok yara örtüsü yara için ideal mekanik özelliklere sahip olmasına karşın, yara ve yanık için farklı patofizyolojilerden dolayı farklılaştırılmak zorunda kalmıştır. Bu durum da her yara tipi için optimum malzeme seçimini kısıtlamakta ve farklılaştırmaktadır. İnflamasyon, doku yenilenmesi, fibrosis, koagülasyon gibi iyileşme faktörleri dikkate alınarak optimum şartları sağlayan bir örtü geliştirilebilmektedir (Üner, 2021).

### 2.6.2.2. Topikal Antimikrobiyaller

Antimikrobiyal ilaçlar, vücuda yerleşmiş olan mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için verilen ajanlardır. Bu ajanların kullanılması uygun koşullarda enfeksiyonlara karşı koruma sağlayabilmektedir. Gelişme olasılığı fazla bir enfeksiyonu engellemek amacıyla hastaya, etken ajanla karşılaşmadan önce ya da karşılaştıktan hemen sonra koruyucu olarak antimikrobiyal ilaç uygulanmasına "antimikrobiyal profilaksi" veya "kemoprofilaksi" denir (Baykam, 2007).

Bir yarada mikroorganizmaların varlığı olağandışı değildir, ancak tüm yaralar aynı tür aralığını ve sayısını desteklemez. Elektif yaralar genellikle preoperatif antiseptik önlemlere ve aseptik cerrahi tekniklere tabidir ve bu nedenle enfeksiyon en aza indirilir ve iyileşme genellikle beklenen zaman dilimleri içinde ilerler. Travmatik yaraların cansız doku ve hasarlı

doku içermesi, çevresel kaynaklardan gelen mikroorganizmalarla kontamine olması daha olasıdır; dolayısıyla enfeksiyon oranları daha yüksektir (White vd., 2001).

Günümüzde yara bakımında bir çok antimikrobiyal kullanılmaktadır. Antimikrobiyallara örnek olarak; iyot, gümüş, proflavin, klorheksidin, hidrojen peroksit ve potasyum permanganat gösterilebilir.

**İyot:** Özellikle güvenli olmasıyla, çok etkili geniş spektrumlu bakterisid ve bakteriyostatik bir ajandır. Povidon-iyodin yara antiseptisindeki değeri tartışmaya açık olmasına rağmen, cerrahi öncesi cilt antiseptiği olarak kullanımı sorgulanmamaktadır.

Inadine (suda çözünür bir baz içinde %10 Povidon-iyodin ile emprenye edilmiş steril bir örgü viskoz pansuman) ve İoban (bir film üzerine birleştirilmiş iyodofor) gibi Povidon-iyodin içeren pansumanlar, düşük seviyelerde serbest iyodin sürekli salınımını sağlar. Sonuç olarak, bu ve diğer modern iyotlu pansumanlar, en iyi etkiyi sağlamak için yalnızca eksudatlı yaralarda kullanılmalıdır (White vd., 2001).

İyot ayrıca alkollü tentür ve iyodoform olarak da mevcuttur; bunların hiçbiri sırasıyla ağrı ve sınırlı bakteri aktivitesi nedeniyle yara tedavisinde değerli olarak kabul edilmez (White vd., 2001).

**Gümüş:** Aktif element, gümüş nitrat ( $AgNO_3$ ) ve gümüş sülfadiazin ( $AgSD$ ) içindeki gümüş iyonudur ( $Ag^{2+}$ ). Genellikle topikal gümüş antiseptikler, çoğunlukla *S. aureus* ve *Pseudomonas*'ın neden olduğu cilt ve yara enfeksiyonlarının önlenmesi için krem veya solüsyon formlarında uygulanır ve yeni doğanlarda bakteriyel enfeksiyonlar için göz damlası preparatlarında kullanılır. Gümüşün yara bakımındaki değerli rolünü gösteren çok sayıda çalışma vardır. Ek olarak, gümüş bileşikleri, kateterler veya dişçilik aletleri gibi bakteri kolonizasyonuna eğilimli yüzeyleri kaplamak için de yaygın olarak kullanılır (Hoang vd., 2021).

Gümüş bileşikleri, özellikle Gram pozitif bakteriler üzerinde oldukça düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik ve bakterisidal aktivite sergiler. Etki mekanizması ile ilgili olarak, aktif gümüş iyonları mikroorganizma yüzeylerindeki amino asitlerin sülfidril, amino ve karboksil gruplarına bağlanarak proteinleri denatüre eder, hücre duvarı ve zar fonksiyonlarını bozar. Gümüş ayrıca hücre duvarı metabolizmasını ve elektron taşınmasını ve ayrıca solunum zincirini spesifik olarak inhibe eder (Hoang vd., 2021).

Argyria, gümüş içeren müstahzarların aşırı veya kronik kullanımından kaynaklanan nadir bir deri hastalığıdır ve en karakteristik semptom, özellikle güneş ışığına maruz kalan alanlarda derinin mavi veya mavi-griye dönüşmesidir (Hoang vd., 2021).

**Proflavin:** Aslında Proflavin boyaların üretiminde orijinal olarak kullanılan bir bileşiktir. Yara tedavisinde yavaş etkili hafif bakteriyostatik olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Proflavin, bu açıdan bir aljinat pansumandan daha düşük olduğu bulunmuş olmasına rağmen, yarayı sarmak için gazlı bez ıslatma amacıyla profilaktik olarak hala yaygın olarak kullanılmaktadır (White vd., 2001).

**Klorheksidin:** Hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı aktif olan geniş spektrumlu bir antibakteriyeldir ve mayalar, dermatofitler ve bazı lipid zarflı virüsler üzerinde bir miktar aktivite sergiler. Klorheksidin antimikrobiyal aktivitesinin mekanizması, pozitif yüklü molekülün negatif yüklü lipid bakteri hücre yüzeyine bağlanması, böylece hücre zarı bütünlüğünü zayıflatması, ardından sitoplazma sızıntısı ve proteinlerin ve nükleik asitlerin daha düşük konsantrasyonlarda çökmesi ve daha yüksek konsantrasyonlarda membran bozulmasının olmasıdır.

Yara bakımında kullanılmasının dışında Klorheksidin glukonat (CHG) ve klorheksidin diasetat, dihidroklorür ve dihidrobromür gibi diğer tuzlar, yüzey dezenfektanları (cilt ve ellerin dezenfeksiyonu), kozmetikte (kremlerde, diş macunlarında, saç bakım ürünlerinde, deodorantlarda ve ter önleyicilerde) ve farmasötiklerde kullanılır (Hoang vd., 2021).

**Hidrojen Peroksit:** Genellikle nekrotik enfekte yaraları temizlemek için %3 (10 hacim) veya %6 (20 hacim) sulu solüsyon olarak kullanılan hidrojen peroksit, dokularla temas halinde oksitleyici bir ajan olan oksijenin salınması nedeniyle antiseptiktir. Doku embolisi raporları nedeniyle hidrojen peroksit solüsyonlarının açık yaralarda kullanılmasıyla ilgili güvenlik endişeleri vardır (White vd., 2001).

**Potasyum Permanganat:** Bu oksitleyici maddenin zayıf solüsyonları (5000'de 1 , 10000'de 1), egzama yaralarını ve bacak ülserlerini temizlemek ve kokularını gidermek için ıslatma olarak kullanılır. Dermatologlar tarafından tercih edilmesine rağmen, kullanımlarını destekleyen yayınlanmış hiçbir kanıt yoktur (White vd., 2001).

### 2.6.2.3. Biyofilm

Biyofilm varlığı ilk olarak 17. yüzyılda Loewenhoek'un kendi dışından aldığı plaklar içinde yaşayan mikroorganizmaları tanımlamasıyla keşfedilmiştir (Donlan ve Costerton, 2002). Biyofilmler, yüzeylerle ilişkili karmaşık mikroorganizma topluluklarıdır ve hücre dışı bir polimer matriksi ile ilişkili yüksek hücre yoğunlukları ile karakterize edilir. Son yıllarda, mikrobiyal araştırmalar, bakteriyel biyofilmlerin daha önce fark edilenden çok daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Aslında, temelde sınırsız enerji kaynaklarına sahip planktonik kültürde büyüyen bakterilerin geleneksel görüşüyle karşılaştırıldığında, biyofilmlerin laboratuvar ortamı dışındaki bakteri davranışının çok daha gerçekçi bir şekilde temsil ettiği fark edildi. Biyofilm oluşumunda yer alan genetik sinyaller, Gram-pozitif koklar *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* dahil olmak üzere klinik olarak ilgi duyulan çeşitli bakteri türlerinde aydınlatılmış ve çekirdek algılama kavramı, biyofilm topluluğunu oluşturmak için gerekli olan temel bir bakteriyel iletişim aracı olarak ortaya çıkmıştır. Bakterilerin başka bir niş içine planktonik salınımını kolaylaştırmak için hem biyofilm oluşumunu hem de biyofilm çözünmesini destekleyen ayrı sinyal moleküllerinin mevcut olduğu artık kabul edilmektedir (Schierle vd., 2009).

Biyofilmler tarafından salgılanan kapsülleyici matriks, birçok işleve hizmet eder. Matriks, hem biyolojik hem de farmasötik antimikrobialların penetrasyonuna karşı fiziksel bir bariyer görevi görür (Mah ve O'Toole, 2001). Ayrıca bakteri hücrelerinin ilişkili yüzeylerine, özellikle yabancı cisimlere yapışmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak, bakteriyel biyofilmler artık implante edilebilir tıbbi cihazların düzeninde giderek daha önemli patojenler olarak kabul edilmektedir. Biyofilmler tarafından yabancı cisim kolonizasyonunun bir dizi hayvan modeli literatürde tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Bunlar, bir ekzopolisakkarit tabakası ile bağlantılı olarak bir yüzey üzerinde büyüyen organizmaların varlığını göstermiştir, böylece bir biyofilm tanımı için kriterleri karşılamaktadır. Araştırmacılar, bu büyüme durumundaki organizmaların geleneksel antibiyotiklerin etkilerine karşı nispeten geçirimsiz olduğunu göstermiştir, ancak biyofilm sinyalleşmesini ve farklılaşmayı bozmayı

hedefleyen stratejiler, bu tür sistemlerde biyolojik yükün ortadan kaldırılmasında etkinlik göstermiştir (Schierle vd., 2009).

Biyofilmler, diyabetik yaralar, venöz staz ülserleri ve bası yaraları dahil olmak üzere bir dizi kronik yara durumuyla ilişkili olarak tanımlanmıştır (Wolcott vd,2008). Gerçekten de, bu yaraların çoğu, mikroskobik düzeyde analiz edildiğinde biyofilmleri temsil eden, çok belirgin balçık tabakaları sergilemektedir. Pek çok araştırma, bu kronik yara ortamlarında görüntülenen anormal yara iyileşme tepkisini aydınlatmaya odaklanmıştır. Bu yaraları sürdürmede hipoksi, iskemi, yaşlanma ve büyüme faktörleri ve proteazlardaki dengesizliğin rolü iyi belgelenmiştir, ancak biyofilmlerin önemi son zamanlarda dikkat çekmiştir. Bu yaralarda bakteriyel biyolojik yükün her yerde bulunması, biyofilm balçık tabakası şeklindeki bakteri kolonizasyonunun bu ortamlarda yara iyileşmesini geciktirmede bir başka kritik faktörü temsil ettiği yönündeki spekülasyonlara yol açmıştır. Bununla birlikte, bugüne kadar hiçbir model sistem, bakteriyel bir biyofilmin varlığının bir sonucu olarak reepitelizasyonda doğrudan bir gecikme göstermemiştir (Schierle vd., 2009).

Biyofilmler sentetik olarakta üretilebilmektedir (Kassinger ve Van Hoek, 2020).

### **2.6.3. Tıbbi Bitkiler**

#### **2.6.3.1. Aloe Vera**

Liliaceae familyasına ait olan Aloe vera (Aloe barbadensis), yanıkların yanı sıra bulaşıcı ve diyabetik deri yaraları da dahil olmak üzere çeşitli cilt rahatsızlıkları için yara iyileştirici aktiviteye sahip en eski şifalı bitkilerden biridir. A. vera yaprakları ve jeli, yaraları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Aloe vera'nın aktif bileşenleri arasında vitaminler (A, C, E ve B<sub>12</sub>), enzimler (aşırı iltihabı azaltmaya yardımcı olan Bradykinaz), mineraller, şekerler, antrakinonlar (aloin ve emodin), hormonlar (yara iyileşmesine yardımcı olan oksinler ve giberellinler), salisilik asit (antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikler), amino asitler , lignin, saponinler, fenolik bileşikler bulunur (Yazarlu vd., 2021).

#### **2.6.3.2. Ginseng**

Çin, Japonya, Kore ve Doğu Sibirya'da tüketilen en popüler şifalı bitkilerden biridir. Ayrıca bağışıklığı, fiziksel çevikliği arttırdığı ve yorgunluğu azalttığı varsayılmaktadır. Bu nedenle

Panax ginseng, depresyon, anksiyete ve kronik yorgunluk bozukluklarını tedavi etmek için kullanılır. Panax ginseng'in vazodilatasyona neden olduğu, kan lipidlerini kontrol ettiği, inflamasyonu azalttığı ve antioksidan, anti-kanser, antibakteriyel, anti-alerjik, anti-aging ve immünomodülatör kapasite sağladığı gösterilmiştir. Panax ginseng kökü ekstraktının cildi akut ultra-viole ışınlarından koruduğu ve lazer yanması ve eksizyonel yara yaralanmasının ardından iyileşmeyi önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Çalışmalar, Panax ginseng özlerinin keratinosit göçünü güçlendirdiğini ve proliferasyonu indüklediğini ve insan dermal fibroblastlarında in vitro kollajen üretimini artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, Panax ginseng'den izole edilen ginsenosid Rb2'nin, tümü hayati önem taşıyan epidermal büyüme faktörü ve reseptör ekspresyonunu, fibronektin ve reseptörü ve keratin ve kollajenaz I'i artırarak sal kültüründe epidermisin gelişimini indüklediğini de göstermiştir ve bunlar yara tedavisinde kritik roller oynamaktadır (Sharma vd., 2021).

### **2.6.3.3. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*)**

Yunan ve Roma döneminden beri bilinen bir bitkisel ilaç olan *Hypericum perforatum* L. (Sarı Kantaron), Türk halk hekimliğinde ülser, şeker hastalığı, soğuk algınlığı, mide-barsak hastalıkları, sarılık, karaciğer ve safra hastalıklarına karşı kullanılmaktadır. *H. japonicum* Thunb., *H. perforatum* L., *H. lydiu*m Boiss., *H. papuanum* Ridley, *H. perforatum* vb. gibi türler, halk arasında yara ve yanıkların iyileşmesi için hem oral hem de topikal olarak uzun süredir kullanılmaktadır (Dikmen vd., 2011).

Bir klinik çalışmada, *H. perforatum*'un yağlı ekstraktının, epitel rekonstrüksiyonundaki artışın bir sonucu olarak sezaryen doğumdan kaynaklanan cerrahi yaraların iyileşmesini desteklediğini göstermiştir (Lavagna vd., 2001). Sıçanlarla yapılan deneysel bir çalışmada, bir *H. perforatum* tentürünün oral yoldan uygulanmasıyla insizyon, eksizyon ve ölü boşluk yaralarının iyileşmesinin arttığı bildirilmiştir (Rao vd., 1991). *H. patulum* Thunb., *H. mysurense* Heyne ex Wight & Arn. ve *H. hookerianum* Wight & Arn. farklı yara tiplerine sahip sıçanlarda in vivo yara iyileştirme aktiviteleri gösterilmiş olan Hint kökenli diğer *Hypericum* türleridir (Mukherjee vd., 2000). Başka bir çalışmada, kültürlenmiş tavuk embriyonik fibroblastları üzerinde *H. perforatum*'un yara iyileştirici etkisini bildirmiş olsa da (Öztürk vd., 2007), hücresel ve moleküler seviyelerde yara iyileştirme aktivitesinin mekanizma(lar)ına ilişkin yalnızca sınırlı veri mevcuttur (Dikmen vd., 2011).

#### 2.6.3.4. Karabaş Otu (*Lavandula stoechas*)

*Lavandula stoechas*, iyi bilinen bir bitki türüdür ve esas olarak uçucu yağ içeriğine atfedilen tıbbi özellikleri nedeniyle tüm Akdeniz bölgesinde kullanılmaktadır. Ayrıca geleneksel yemeklerin ve bitki çaylarının hazırlanmasında ve kozmetik amaçlı kullanılmaktadır (Msaada vd, 2012) (Bousta ve Farah, 2020).



Şekil 2.6: Karabaş Otu (*Lavandula stoechas*) (Bousta ve Farah, 2020).

Fas'ta yapılan çalışmalara göre Karabaş otu romatizmal hastalıkları ve nefrotik sendromları tedavi etmek, antispazmodik bir ajan olarak ve ağrı ve inflamatuvar sorunları azaltmak için kullanılmakta olduğunu tespit edilmiştir (Yassine vd., 2016).

Bugüne kadar Karabaş otunun uçucu yağlarının ve özlerinin farmakolojik etkileriyle ilgili bir çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar Karabaş otunun antibakteriyel, antifungal, böcek öldürücü, anti-leishmanial, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri üzerine olmuştur. Bu araştırmalarla birlikte bu yağın diğer potansiyel farmakolojik etkileri henüz tam olarak değerlendirilmemiştir (Bousta ve Farah, 2020).

*L. stoechas* ayrıca yaralar, idrar yolu enfeksiyonları, egzamaya karşı olumlu etkilere sahiptir ve analjezik, yatıştırıcı ve antiseptik özelliklere sahiptir. Fas, Cezayir ve Tunus gibi ülkelerde, bu bitki geleneksel farmakopide baş ağrısı, depresyon, diyabet ve iltihaplı ve romatizmal hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır (Bousta ve Farah, 2020).

Filistin geleneğinde, lavantanın alansal kısmının kaynatılması migren ve epilepsiyi tedavi etmek için kullanılır (Gilani vd., 2000). Çiçek infüzyonu Türk fitoterapisinde insanlarda balgam söktürücü, antispazmodik, gaz giderici, adet düzenleyici, uyarıcı, müshil, resluent ve yara iyileştirici ajan olarak kullanılmaktadır (Giray vd., 2008).

Zuzarte ve arkadaşlarının (2013) yaptığı bir araştırmada *L. stoechas*'ın anti-inflamatuar etkileri, bir lipopolisakkaritmakrofaj modeli yoluyla inflamasyon indüklenerek değerlendirilmişlerdir. Bu *in vitro* çalışmanın sonucunda, 0.16 µL / mL ve 0.32 µL / mL konsantrasyonlarda *L. stoechas* uçucu yağın hücre kültürlerinde nitrit üretimini hücresel hasara neden olmadan önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir.

### 2.6.3.5. Zerdeçal (*Curcuma longa*)

*Curcuma longa*, Zingiberaceae familyasına ait çok yıllık rizomatöz bir bitkidir, zerdeçal olarak bilinen mutfak baharatının kaynağı olan ve kurkumin adı verilen şifalı özünün kaynağı olan kök sisteminde birçok rizom bulunan küçük, çok yıllık bir bitkidir. Geleneksel tıpta, antitümör, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan özellikleri nedeniyle yüzyıllardır kullanılmaktadır ve asetilkolinesteraz inhibe edici aktivite sunmaktadır (Pawar vd., 2015).



Şekil 2.7: Zerdeçal Bitkisi (solda) ve Rizomları (sağda) (Aksu Kapucu, 2012).

Zerdeçal optimum bir yara iyileştirici, yara dokusunu bakteriyel enfeksiyondan korur, inflamasyonu azaltır ve hasarlı dokunun yeniden yapılanmasına yardımcı olmak için hücre proliferasyonunu tetikleme özelliklerine sahiptir. Zerdeçal yara iyileşme sürecinde, ideal

olarak serbest radikaller iltihabın ana nedeni olarak kabul edildiğinden, ideal olarak bir antioksidan görevi de görür. Zerdeçalın yara iyileştirme potansiyeli, antiinflamatuvar, anti-enfeksiyöz ve anti-oksidan aktiviteleri gibi biyokimyasal etkilerine bağlanmaktadır. Zerdeçalın ayrıca doku yeniden modellemesi, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen birikimine dahil olarak kutanöz yara iyileşmesini arttırdığı bulunmuştur. Çeşitli çalışmalar, kurkuminin yara üzerine uygulanmasının epitel rejenerasyonunu da arttırdığını ve fibroblast proliferasyonunu ve vasküler yoğunluğu arttırdığını göstermiştir (Akbik, 2014).

## **2.6.4. Alternatif Maddeler ve Yöntemler**

### **2.6.4.1. Gen Terapisi**

Gen tedavisi, bir genin alıcı hücrelere yerleştirilmesi olarak tanımlanır. Başlangıçta konjenital problemler veya malign tümörler için bir tedavi olarak geliştirilmiş olmasına rağmen, daha yakın zamanlarda deri terapötik bir hedef haline gelmiştir. Gen terapisindeki araştırmalar, yara iyileşmesinin fizyolojisini güçlendirmede umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu, genlerin verilmesiyle hücrel fizyolojide geçici veya kalıcı bir değişiklik sunabilir ve sırayla yara iyileşme sürecini iyileştirmek için bir dizi etkiyi başlatabilir. Hem hücrel bileşenlerin hem de büyüme faktörlerinin tanımlanması ve anlaşılması yoluyla, gen tedavisi kusurlu mekanizmaları seçici olarak düzeltebilir ve iyileşmeyi hızlandırabilir. Mevcut araştırmalar viral ve viral olmayan vektörlerin VEGF ve gangliosid-monosialik asit 3 (GM3) sentaz gibi genleri iletmedeki yara iyileşmesini artırmadaki potansiyelini araştırıyor. Bu yaklaşımların, genleri doğrudan yerel ortama veya hastaya enjekte ederek veya kültürlenmiş hücrelerde transfeksiyondan sonra sırasıyla konakçıya transplantasyon yaparak hem in vivo hem de ex vivo olarak gerçekleştirilebilir. Benzer şekilde, VEGF'yi kodlayan haberci RNA (mRNA) gibi DNA temelli olmayan genler, yara mikroçevrelerini iyileştirmede potansiyel göstermiştir (Pang vd., 2021).

### **2.6.4.2. Kök Hücre Tedavisi**

Adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücreler (AMKH'ler), parakrin sinyalleme, farklılaşma yoluyla yara iyileşmesini destekleyen, anti-inflamatuar etkiler uygulayan ve yerleşik progenitör hücreleri destekleyen rejeneratif kapasiteye sahip kök hücrelerdir. Ek olarak, AMKH'ler epitelizasyonu, doku oluşumunu ve neovaskularizasyon için faydalı olan

sitokinlerin sentezini artırarak ve inflamasyonu ve apoptozu baskılayarak diyabetik yara iyileşmesini iyileştirebilir. Eksozomlar son zamanlarda kardiyovasküler hastalık, akut böbrek hasarı, karaciğer hasarı ve akciğer hasarı için klinik kullanım için mezenkimal kök hücrelerin (MKH) parakrin aracılı olarak çok dikkat çekmiştir, çünkü hücre bazlı veziküllerin kullanımı potansiyel olarak tümörijenite ve bağışıklık reddi içermez. MKH tedavisinin ana mekanizması, hücre replasmanı veya farklılaşmasına değil, eksozom bazlı parakrin etkilerine atfedilmiştir. MKH'ler, doğrudan temas olmadan yara iyileşmesini artırabilir, böylece parakrin sinyallemenin önemini gösterir. Bu bulgular, eksozomların çeşitli hastalıklar için daha güvenli bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliğini göstermektedir (Heo vd., 2021).

#### **2.6.4.3. Kitosan**

Kitosan, doğal polimer kitin hidrolizinden türetilen doğrusal bir yapıya sahip katyonik bir biyopolimerdir. Biyouyumluluğu, biyolojik olarak parçalanabilirliği, hücre nakli kabiliyeti, antibakteriyel ve antifungal özellikleri ile birlikte, rejeneratif tıp uygulamaları ve yara iyileşmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kitosan yara tedavi ürünleri, doğal kaynağı ve yara iyileştirme özelliği nedeniyle ciddi yanık cilt vakaları, açık ve derin yara tedavilerinde kullanılır. Ayrıca nanolifli kitosan, yaraların granüler tabakasının yeniden epitelizasyonu ve rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle yara iyileşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, Kitosan'ın yara örtülerinde kullanımıyla ilgili bazı sınırlamaları vardır. Örneğin, etkili yara örtüsü için yetersiz olan, zayıf mekanik mukavemet ve düşük antibakteriyel aktivite örnek gösterilebilir (Bagheri vd., 2021).

#### **2.6.4.4. Polilaktik Asit**

Polilaktik asit (PLA) dünya üzerinde en çok bulunan ikinci biyoplastiktir. PLA biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir olabilmesinden dolayı bir çok tıbbi dikişler, ortopedik implantlar, ve vidalar gibi bir çok biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir. PLA, biyouyumluluğu, mekanik dayanıklılığı ve esnekliği nedeniyle yara pansuman uygulamaları için umut verici bir matriks olarak kabul edilebilir (Gomaa, vd., 2017). Ayrıca, zayıf hidrofilitesi nedeniyle, PLA'nın hücre afinitesi nispeten zayıftır, bu da hücre yapışması ve çoğalması için yeterli değildir. PLA nanofilmlerin bozulma hızının kontrol edilmesi zordur ve şişme performansı da zayıftır, bu da yara pansuman alanında uygulanmasına kısıtlamalar getirir (Zou vd., 2019).

Yeni geliştirilen yara iyileşmesi üzerine etkili biyoaktif kimyasalların hem tek başlarına hem de bileşik halinde sinerjistik etkilerini incelenebilmesi amacıyla güncel literatürde bir çok çeşit çalışma bulunabilir. Ele aldığımız bu çalışmada, günümüz gelişen biyomedikal endüstrisinde sıklıkla kullanılmakta olan polilaktik asit biyomalzemesi karabaş ve zerdeçal otu ile ileri düzey laboratuvar teknikleri kullanılarak birleştirildi ve oluşturulan yara bandı ürününün etkinliği ratlarda sırtta tam kat deri yarası üzerine uygulanarak sonuçlar değerlendirildi.



### **3.MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Deney Hayvanları**

Bu çalışmada deney hayvanı olarak 200-350 gr ağırlığında Wistar albino türü erişkin 40 erkek rat kullanıldı. Ratlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan 24.02.2020 tarih ve 49533702/235 sayılı iziniyle temin edildi. Deney süresince Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları bölümünde 12 Saat aydınlık/karanlık ışıklandırılması,  $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$  ısısındaki odalarda barındırılan ratlar, şehir şebeke yemi ve standart pellet yemler ile beslenmişlerdir.

#### **3.2. Bitki Numunelerinden Biyofilmlerin Hazırlanması**

Çalışmada kullanacak o karabaş ve zerdeçal uçucu yağları elde edilmek için aktardan 1 kg karabaş otu (*lavandula stoechas*) ve 2 kg zerdeçal (*curcuma longa*) temin edildi. Daha sonra bu bitkilerin yağının su buharı distilasyonu ile daha verimli çıkması için karabaş ve zerdeçal küçük parçalar haline getirildi. Boyutu küçültülen bitkiler clevenger aparatının 5000 ml lik balonuna yerleştirildi ve yaklaşık 4000-4500 ml balona su eklendi. Balon ısıtıcı ceketine yerleştirildi ve ısıtıcı çalıştırıldı. İlk olarak  $130-140^{\circ}\text{C}$  de çalıştırıldı, kaynama başlayınca  $100^{\circ}\text{C}$  ye indirildi.

Uçucu yağın eldesi yaklaşık olarak 4 saat sürdü. Elde edilen saf uçucu yağlar kapaklı numune tüplerinde  $4-7^{\circ}\text{C}$  ortamda (buzdolabı) muhafaza edildi. Distilasyon sonucu elde edilen yağların kalitesini kontrol etmek için GC-MS (gaz kromatografi- kütle spektrometresi) cihazında GC ve MS analizi yapıldı.

Zerdeçal ve karabaş yağı katkılı PLA dan film üretim işlemlerine başlandı. PLA polimerinden yaklaşık 5 gr ( $+0.0010$ ,  $-0.0010$ ) tartıldı ve 500 ml lik behere döküldü. Sonra PLA maddesini çözmesi için 75 ml kloroform eklendi ve manyetik karıştırıcıda PLA çözülünceye kadar karıştırıldı. Çözülen PLA içerisine 5 ml gliserin ve 5 ml karabaş yağı (bir

diğer yapımda zerdeçal) eklendi (Gliserin, çözeltiliye uçucu yağı bağlamasını sağlar.). Karışımın karışması için yaklaşık 1-1,5 saat beklendi. 1-1,5 saat sonunda karışıma 7,5 ml Triton X-100 eklendi ve 30 dk daha karıştırma işi gerçekleştirildi (Triton X-100, çözeltiliye esneklik sağlamaktadır.). Hazır olan çözeltiliden film oluşturmak için 3 ml alındı ve camın üzerine koyulan aplikatör cihazının haznesine döküldü.

Kullanılan aplikatör cihazı manuel olduğu için filmi el ile yavaş yavaş çekildi. Eğer hızlı çekim olursa çözeltili cam ile iyi temas edemeyeceği için filmde çatlaklar oluşur.

Cam üzerine çekilen filmler 1 gün temiz ortamda kurumaya bırakıldı. Kuruyan filmler yavaş ve dikkatli bir şekilde cam üzerinden alındı ve temiz bir ortamda muhafaza edildi.

### **3.3. Grupların Oluşturulması**

Ratlar her grupta 10'ar (n=10) tane olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı.

1. Kontrol (K) grubu: Bu gruptaki ratların yaralarına sadece serum fizyolojik ile tedavi yapıldı.
2. Karabaş (KB) grubu: Bu gruptaki ratların yaralarına karabaş otu katkılı polilaktik asit içeren biyofilmler kullanılarak tedavi yapıldı.
3. Karabaş + Zerdeçal (KZ) grubu: Bu gruptaki ratların yaralarına Karabaş otu ve zerdeçal katkılı polilaktik asit içeren biyofilmler kullanılarak tedavi yapıldı.
4. Katkısız Film (KF) grubu: Pozitif kontrol amacıyla bu gruptaki ratların yaralarına katkı maddesi içermeyen sadece polilaktik asit içeren biyofilmler kullanılarak tedavi yapıldı.

### **3.4. Yaraların Oluşturulması ve Takibi**

Ratlar sırt ve dorsal kısımlarında oluşturulacak yara için 75-100mg/ kg Ketamine + 1-5 mg/kg Xylazine ile anestezi sağlandı. Elektrikli tıraş makinesi ile yara oluşturulacak olan

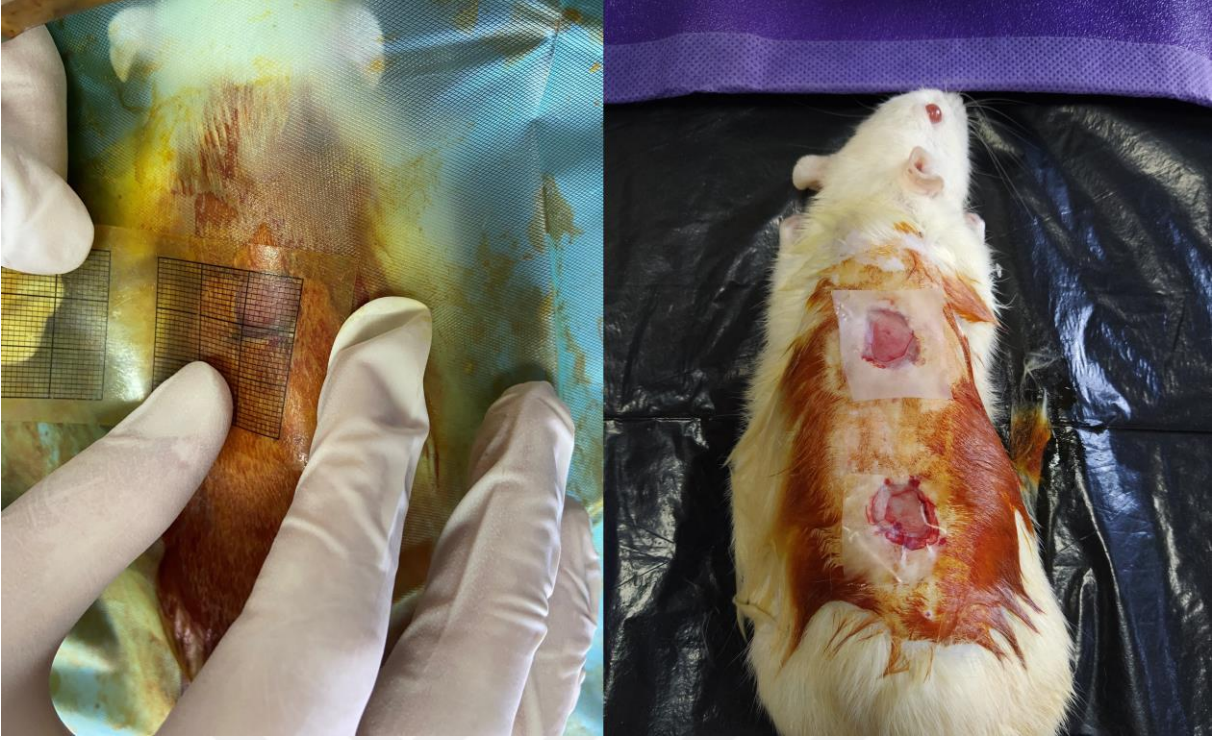
operasyon bölgesinden kıllar uzaklaştırıldı. Operasyon bölgesi siyah asetat kalem ile belirlendikten sonra aseptik solüsyon ile silinerek antisepsisi sağlandı. Steril serviyet altında, steril operasyon aletleri ile sırt ve kaudalde 1x1 cm boyutlarında, deri eksizyon yapılarak tam kat kalınlıkta yaralar oluşturuldu. Yaraların oluşturulmasında iki operatör farklı gruplarda çalıştı ve yaralar aynı günde oluşturularak gruplar arasında iyileşme yönünden zaman farkı oluşmasının önüne geçildi.

Oluşturulan yaraların üzerine Kontrol grubunda yaranın üzerine sadece steril gazlı bez koyularak bandaj yapıldı. Çalışma gruplarında ise gruplara uygun olarak hazırlanmış biyofilmler koyularak üzerine steril gazlı bezle kapatılarak bandaj yapıldı.

Çalışma gruplarında ilk 3 gün boyunca biyofilmler ve bandajlar değiştirilerek pansuman yapıldı. Kontrol grubunda ise ilk 3 gün yara bölgelerine serum fizyolojik damlatılarak bandajları değiştirilerek pansuman yapıldı. Kabuk oluşumu görüldükten sonra bütün grupların üzerine her gün sadece serum fizyolojik dökülerek 7, 14 ve 21. günlerde ağırlıkları ölçüldü ve yara alanları hesaplandı. Yirmi ikinci günde ratlar sakrifiye edilerek eksizyonel biyopsi alınarak numuneler oluşturuldu.



Şekil 3.1 : Yara oluşturulmadan önce operasyon bölgesinin ratın sırt derisinde tıraşlanması (solda), operasyon yerinin belirlenmesi (ortada) ve povidin iyotla dezenfeksiyonu (sağda)



Şekil 3.2: Yara oluşturulduktan sonra yaranın boyutunun milimetrik kâğıt yardımı ile ölçülmesi (solda) ve ardından biyofilm uygulanması (sağda)



Şekil 3.3: Biyofilmlerin üzerine steril gazlı bez koyulması (solda) ve ardından bandaj uygulanması (sağda)

### 3.5. Numunelerin Alınması

Çalışma tamamlandıktan sonra deney hayvanlarına yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildiler. Sakrifiye olan deney hayvanlarında yara bölgeleri eksizyon yapılarak numuneler alındı ve %10'luk tampon formaldehit içine koyuldu.

### 3.6. Histolojik İnceleme

Yara dokusu numuneleri alındıktan sonra denekler yüksek doz anestezi verilerek ötenazi yapıldı. Ratların yara bölgesini içine alacak şekilde deri örnekleri alındı ve histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit içine konuldu. Histopatolojik değerlendirmeler için alınan deri numuneleri numunelerin hazırlanması üniversite dışı laboratuvarında gerçekleştirildi. Dokuların hazırlanması için öncelikle dokular %10'luk tamponlanmış formaldehitte 1 hafta süre ile fikse edildi. Deri dokusu örnekleri akan çeşme suyunda yıkama işleminin ardından, artan derecelerdeki etanol serilerinden (%50-%99) ve ksilen serilerinden geçirildikten sonra 62C<sup>o</sup>'de erimiş parafin infiltrasyonunu takiben parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM2245 ile 5-7 µm kalınlığındaki kesitler lamalar üzerine alındı. Bu kesitler trikrom üçlü boyama yöntemiyle boyanıp yara iyileşme skalasına göre değerlendirmeleri yapıldı (Çizelge 1). Boyanmış olan kesitler, Nikon Ci-S ışık mikroskop, Nikon DS-Fi3 kamera ve NIS-Elements D görüntü analiz sisteminde (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) incelenerek fotoğraflar alındı.

Çizelge 3.1: Yara ölçüm skalası (Gurlek vd., 2018).

Skor	YANGI HUCRELERİ	FİBROBLAST	EPİTEL	KOLLAGEN	DAMAR HUCRESİ
1	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
2	Az	Az	Az	Az	Az
3	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
4	Orta	Orta	Orta	Orta	Orta
5	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin

### 3.7. İstatiksel İnceleme

Çalışmada elde edilen sonuçlar, SPSS 18.0 istatistik paket programında tek yönlü olarak ANOVA testi uygulanarak yapılmıştır. İstatistiksel fark bulunan sonuçlara Duncan testi uygulanmış, veriler “Ortalama  $\pm$  standart sapma” olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık anlamlılık için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi



#### 4.BULGULAR

Dört eşit grupta her biri n:10 rat olacak şekilde 40 rat üzerinde çalışma yapıldı. Çalışmanın sonunda ratlar sakrifiye edilerek doku numuneleri alındı. İyileşme döneminde pansumanlar her gün düzenli olarak yapıldı. Karabaş grubunda yara yerinde n=2 (%20) ratta, KZ grubunda da n=1 (%10) ratta yara yerinin enfekte olarak komplikasyonu ve buna bağlı geç iyileşme ile karşılaşıldı. Ancak diğer 2 grupta (KB ve KF grupları) bu durum gözlenmedi. Diğer ratlarda tüm yaralar kabuk altı iyileşme ile sorunsuz şekilde tamamlandı. Çizelge 2,3,4 ve 5’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1: Karabaş grubu günlere göre yara boyutları (cm<sup>2</sup>)

Karabaş	1.Gün		7.Gün		14.Gün		21.Gün	
	CR	CA	CR	CA	CR	CA	CR	CA
1	1,92	3,24	1,44	2,52	0,6	1	0,36	0,49
2	1,44	4	1,3	2,38	0,15	0,9	0,06	0,63
3	2,52	1,54	0,75	1,32	0,28	0,56	0,13	0,49
4	2,25	3,23	2,47	2,28	0,9	1,17	0,24	0,32
5	1,69	1,68	0,8	1,54	0,15	0,32	0,06	0,28
6	3,04	2,4	2,6	2,08	1,7	0,56	0,24	0,2
7	1,8	1,95	1,3	2,31	0,5	0,55	0,24	0,3
8	1,69	2,1	1,43	1,4	1,5	0,54	3,06	0,15
9	2,1	1,56	3,4	2,34	3,8	0,56	4	0,3
10	3,24	3,24	1,56	2,25	0,5	0,48	0,21	0,12

Çizelge 4.2: KZ grubu günlere göre yara boyutları (cm<sup>2</sup>)

<b>Karabaş+Zerdeçal</b>	<b>1.Gün</b>		<b>7.Gün</b>		<b>14.Gün</b>		<b>21.Gün</b>	
	CR	CA	CR	CA	CR	CA	CR	CA
<b>1</b>	2,56	2,88	0,91	1,4	0,15	0,28	0,06	0,09
<b>2</b>	1,82	1,6	2,08	2,21	0,45	0,28	0,3	0,45
<b>3</b>	1,32	1,68	1,5	1,8	0,4	0,66	0,2	0,9
<b>4</b>	1,2	1,43	1,1	1,32	0,2	0,25	0,3	0,2
<b>5</b>	1,1	1,43	1,04	1,3	0,36	0,4	0,72	0,6
<b>6</b>	1,68	1,56	0,49	1,3	0,9	0,36	0,24	0,35
<b>7</b>	3,4	3,06	0,6	1,5	0,09	0,18	0,04	0,09
<b>8</b>	1,56	1,43	1,43	1,3	0,2	0,7	0,21	0,12
<b>9</b>	1,56	1,32	1,6	1,3	0,3	0,24	0,3	0,12
<b>10</b>	2,34	1,69	1,56	1,3	0,3	1	0,3	0,84

Çizelge 4.3: KF grubu günlere göre yara boyutları (cm<sup>2</sup>)

<b>KF Grubu</b>	<b>1.GÜN</b>		<b>7.GÜN</b>		<b>14.GÜN</b>		<b>21.GÜN</b>	
	CR	CA	CR	CA	CR	CA	CR	CA
<b>1</b>	1,69	2,24	1,89	2,16	0,2	0,72	0	0,24
<b>2</b>	1,95	2,47	2,08	2,88	0,42	1,04	0,3	0,7
<b>3</b>	3,04	4	1,54	4	0,35	2,52	0	0,65
<b>4</b>	4	1,68	1,9	2,21	0,45	0,9	0,34	0,42
<b>5</b>	3,6	4,2	2,8	1,9	0,49	0,7	0,34	0,21
<b>6</b>	2,55	2,56	1,08	1,3	0,25	0,7	0	0,01
<b>7</b>	1,5	2,52	0,72	1,3	0,32	0,56	0	0,03
<b>8</b>	2,52	3,42	1,56	1,21	0,48	0,45	0	0,01
<b>9</b>	3,24	3,42	2,08	1,69	0,4	0,24	0	0
<b>10</b>	3,42	2,55	2,4	1	0,42	0,7	0,01	0,02

Çizelge 4.4: Kontrol grubu günlere göre yara boyutları (cm<sup>2</sup>)

Kontrol	1.GÜN		7.GÜN		14.GÜN		21.GÜN	
	CR	CA	CR	CA	CR	CA	CR	CA
1	2,21	2,16	1,1	1,3	0,28	0,48	0,03	0,12
2	2,24	2,66	1,4	1,43	0,3	0,42	0,15	0,15
3	1,54	1,68	1	2,28	0,25	1,2	0,05	0,18
4	2,24	1,44	0,9	0,65	0,2	0,45	0,08	0,02
5	1,56	1,44	1,08	1,6	0,54	0,7	0,35	1
6	2,1	1,69	1,43	1	0,18	0,35	0,5	0,15
7	1,56	2,08	0,7	1,56	0,18	0,5	0,07	0,09
8	1,56	1,56	1,1	1,12	0,21	0,5	0,1	0,27
9	1,56	1,3	0,9	1,1	0,49	0,25	0,25	0,25
10	1,56	2,1	1	1,8	0,2	0,4	0,06	0,09

## 2.2. Makroskobik Bulgular

Çizelge 4.5: Kranial Yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

Kranial	1. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün	P
<b>Kontrol (n=10)</b>	1,813Ba ± 0,3	1,061Bb ± 0,2	0,283Bc ± 0,1	0,164Bc ± 0,1	0,000***
<b>Katkısız Film (n=10)</b>	2,751Aa ± 0,8	1,805Ab ± 0,6	0,378Bc ± 0,1	0,099Bd ± 0,1	0,000***
<b>Zerdeçal ve Karabaş (n=10)</b>	1,854Ba ± 0,7	1,231Ba ± 0,4	0,335Bb ± 0,2	0,267Ab ± 0,1	0,000***
<b>Karabaş (n=10)</b>	2,169Aba ± 0,5	1,705Aa ± 0,8	1,008Ab ± 1,1	0,860Ab ± 1,4	0,003**
<b>P</b>	0,010*	0,019*	0,025*	0,095	0,005**

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

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

\*: p<0,05    \*\*: p<0,01    \*\*\*: p<0,001

Standart sapma değerleri tabloda da gösterilmiştir.

Katkısız film grubunda (PLA katkısız) 1.'inci ve 7.'inci günler arasında kranial yaralarında anlamlı bir boyut küçülme farklılığı olduğu görülmüştür. Bu istatistiksel farkın 14 ve 21.'inci günlerde de devam ettiği belirlenmiştir ( $p<0.001$ ). Karabaş grubunda 1.'inci günde bulunan yara boyutunun 7.'inci gün yara boyutlarından farkı büyükken, 7. ve 14.'üncü günlerde bu fark istatistiksel anlamda devam etmiştir ( $p<0,01$ ). Zerdeçal ve Karabaş grubunda 1.'inci günde yara boyutu 7.'inci gün yara boyutu küçülürken 7. ve 14. gün arasında yara boyutları arasında anlamlı bir boyut küçülme farklılığı olduğu görülmüştür. 14.'üncü gün ile 21. gün arasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunda 1.'inci ve 7.'inci günler arasında anlamlı yara boyutu küçülme farklılığı olduğu görülmüştür. Bu istatistiksel fark 14.'üncü günde de devam etmiştir. Ancak 14.'üncü ile 21.'inci gün arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir( $p<0,001$ ).

Kontrol ve zerdeçal+karabaş grubu arasında 1. günde yara boyutları arasında istatistiksel fark saptanamamışken katkısız film grubuyla aralarında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Karabaş grubunun da ise 1. günde yara boyutları diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Yedinci günde katkısız film ile ve karabaş arasında yara boyutlarında anlamlı bir fark olmadığı ve kontrol ile zerdeçal karabaş grubu arasında da anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ( $p<0,019$ ). On dördüncü günde kontrol, karabaş zerdeçal ve katkısız film grupları arasında yara boyutlarında anlamlı bir fark yokken karabaş grubunun diğer üç gruptan yara boyutu istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır ( $p<0,025$ ). Yirmi birinci günde kontrol ve katkısız film grubu ile arasında yara boyutlarında anlamlı bir fark yokken karabaş zerdeçal ve karabaş grubu arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak kontrol ve katkısız film grubu, karabaş zerdeçal ve karabaş grubu arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,095$ ).

Çizelge 4.6: Kaudal yara ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması

<b>Kaudal</b>	<b>1. Gün</b>	<b>7. Gün</b>	<b>14. Gün</b>	<b>21. Gün</b>	<b>P</b>
<b>Kontrol</b> (n=10)	1,811Ba ±0,4	1,384Ba ±0,4	0,525ABb ± 0,2	0,232Ab ± 0,2	0,000***
<b>Katkısız</b> <b>Film (n=10)</b>	2,906Aa ± 0,8	1,965ACa ± 0,9	0,853Ab ± 0,6	0,229Ac ± 0,2	0,000***
<b>Zerdeçal ve</b> <b>Karabaş</b> (n=10)	1,808Ba ± 0,6	1,473BCa ± 0,3	0,435Bb ± 0,6	0,376Ab ± 0,3	0,000***
<b>Karabaş</b> (n=10)	2,494Aa ± 0,8	2,042Aa ± 0,4	0,664ABb ± 0,2	0,328Ac ± 0,1	0,000***
<b>P</b>	0,002**	0,029*	0,105	0,519	0,001**

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

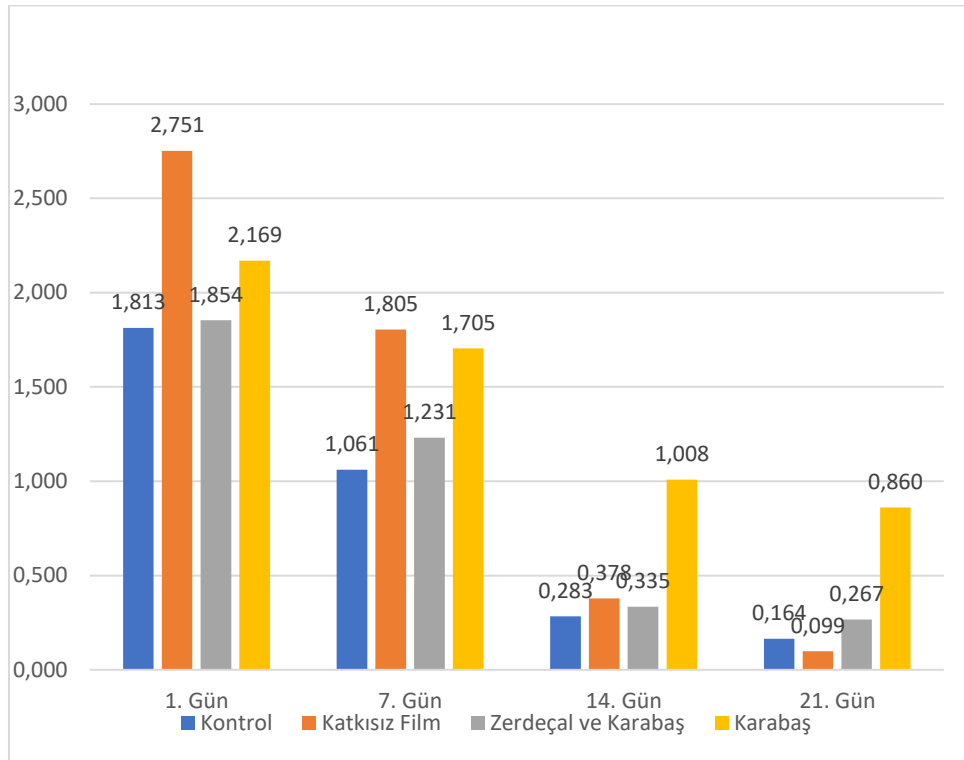
a, b, c, d: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

\*: p<0,05    \*\*: p<0,01    \*\*\*: p<0,001

Standart sapma değerleri tabloda da gösterilmiştir.

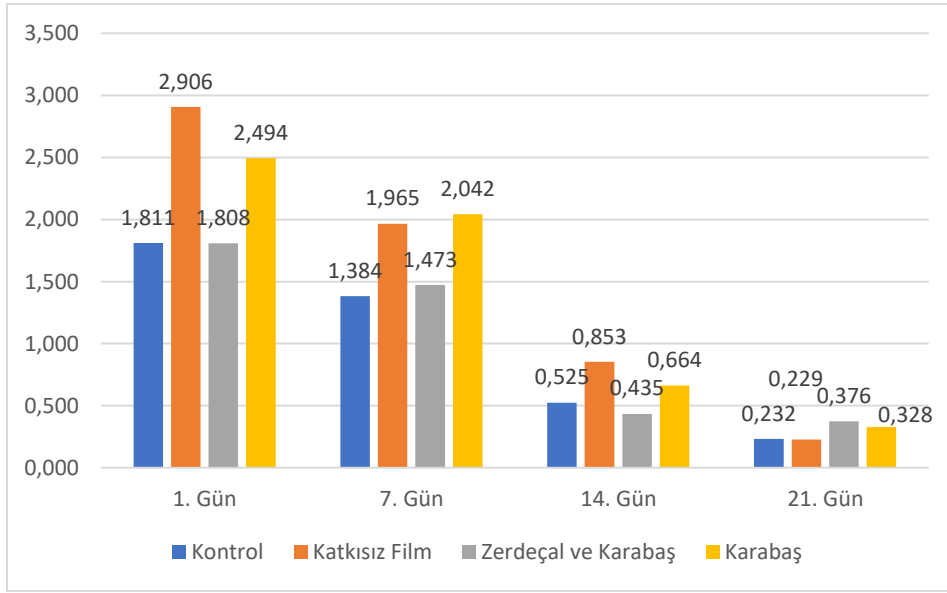
Katkısız film grubunda 1. ve 7.günde kaudal yara boyutlarında anlamlı bir küçülme gözlemlenmiştir. Aynı anlamlı küçülme istatistiksel olarak 14.'üncü ve 21.'inci günde de devam etmiştir (p<0,001). Karabaş grubunda 1.'inci ve 7.'inci grupta istatistiksel olarak anlamlı bir küçülme saptanmamıştır ancak 7.'inci ve 14.'üncü gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir küçülme saptanmamıştır. Aynı anlamlı küçülme 21.'inci günde de devam etmiştir (p<0,005). KZ grubunda 1. Ve 7. günde kaudal yara boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamıştır. Yedinci ve on dördüncü gün arasında yara boyutlarında anlamsal bir fark gözlemlenmiştir ancak 14. ve 21. gün arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (p<0,005). Kontrol grubunda 1. ve 7. günde yara boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yedinci ve on dördüncü günler arasında yara boyutlarında anlamlı bir fark gözlenmiştir. On dördüncü ve yirmi birinci gün arasında da istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptanmıştır (p<0,05).

Birinci günde yara boyutlarında Katkısız film ve Karabaş grubunda anlamlı bir fark yok iken kontrol ve KZ gruplarıyla arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Kontrol ve KZ grubu arasında da anlamlı bir fark olmadığı da saptanmıştır ( $p<0,002$ ). Yedinci günde de bu anlamlı farklılıklar devam ettiği saptanmıştır ( $p<0,029$ ). On dördüncü günde ZK ve KF arasında yara boyutlarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p<0,105$ ) ancak yirmi birinci günde bütün gruplar arasında yara boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma saptanmamıştır ( $p<0,519$ ).



Grafik 4.1: Kranial Yara Büyüklüğü Grafiği (cm<sup>2</sup>)

Kranial yaralarda birinci günde en büyük yara alanı KF grubunda iken son gün en küçük yara alanı yine KF grubunda olmuştur. Bu da kullanılan temel biyomateryalin etkin çalıştığı bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. KZ grubu ilk gün yara alanı kontrol grubuyla yakın olsada 7. günden itibaren aralarında küçük fark olduğu gözlemlenmiştir ancak karabaş grubuna göre yara alanları daha iyi kapandığı saptanmıştır. Karabaş grubunda ise ilk günden son güne kadar yara iyileşmesi hızının diğer gruplara göre daha yavaş olduğu görülmüştür.



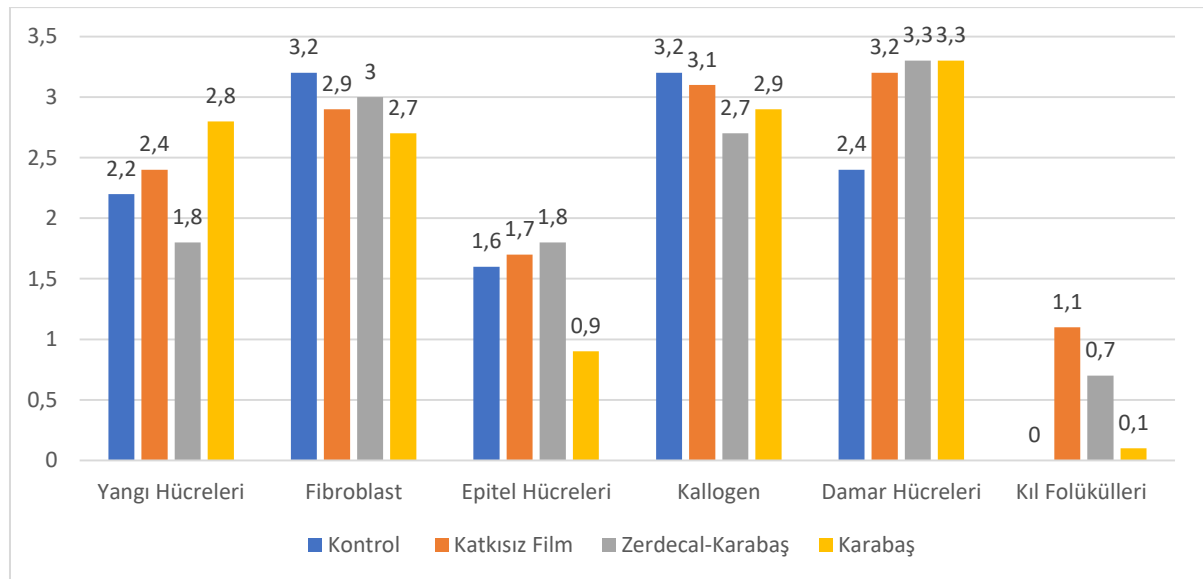
Grafik 4.2: Kaudal Yara Büyüklüğü grafiği (cm<sup>2</sup>)

Kaudal yaralarda kranial yarada olduğu gibi ilk gün yara alanı en çok olan KF grubu yara iyileşmesinde diğer gruplara göre daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir. İlk gün kontrol ve ZK grubunun yara alanları birbirine yakın iken 7. günde kontrol grubu öne geçmiş ancak 14. günde KZ grubu daha iyi kapanmış iken son gün kontrol grubunda yara alanının daha az olduğu tespit edilmiştir. Karabaş grubu kranial yara grubunda olduğunun aksine kaudal yara iyileşmesinde 14. ve 21. günde KZ grubuna daha iyi sonuç verdiği saptanmıştır.

## 2.3. Histopatolojik Bulgular

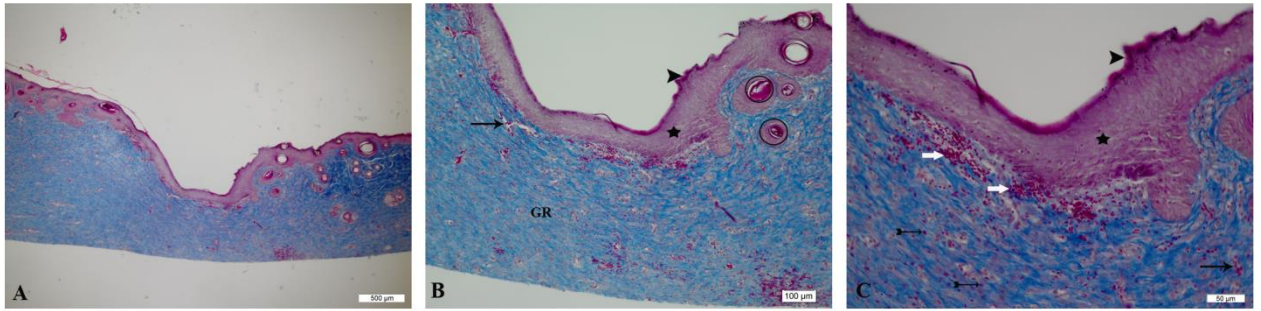
Çizelge 4.7: Grupların histolojik değerlendirmesi

Gruplar	Yangı	Fibroblast	Epitel	Kallogen	Damar	Kıl
<b>Kontrol</b> (n=5)	2,2±0,84	3,2±0,45	1,6±2,19	3,2±0,45	2,4±0,89	0±0
<b>Katkısız</b> (n=10)	2,4±1,26	2,9±0,74	1,7±1,49	3,1±0,88	3,2±1,13	1,1±1,59
<b>Zerdeçal- Karabaş</b> (n=6)	1,8±0,98	3±0,89	1,8±1,47	2,7±1,03	3,3±1,03	0,7±0,82
<b>Karabaş</b> (n=10)	2,8±0,91	2,7±0,67	0,9±1,29	2,9±1,29	3,3±1,06	0,1±0,32
<b>Chi- Square</b>	3,171	1,921	1,634	0,899	3,056	7,172
<b>P</b>	0,366	0,589	0,652	0,826	0,383	0,067
<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>		
<b>YOK</b>	<b>AZ</b>	<b>HAFIF</b>	<b>ORTA</b>	<b>BELİRGİN</b>		

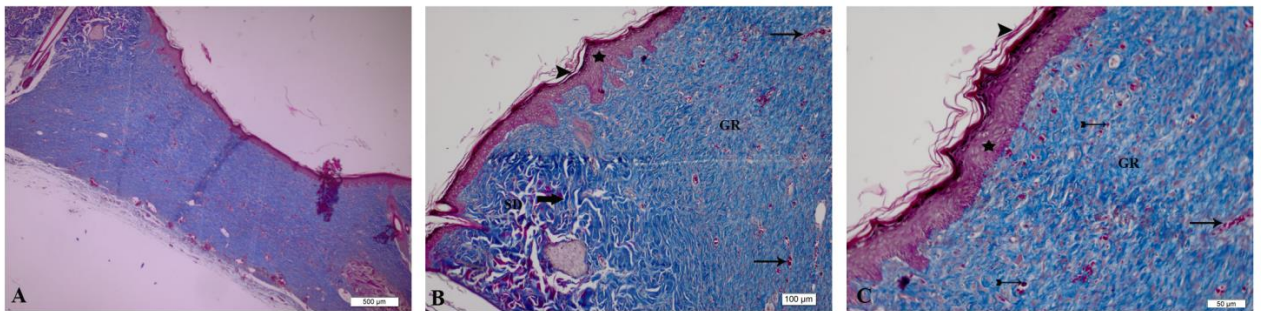


Grafik 4.3: Grupların histolojik değerlendirme grafiği

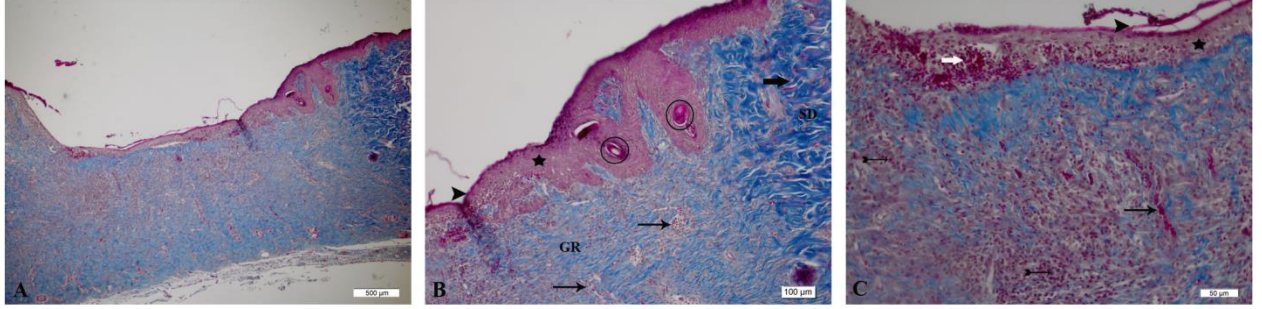
Yara iyileşme düzeyleri 21. günde reepitelizasyon, fibroblast, damar oluşumu, yangı hücresi ve kıl folikülleri dikkate alınarak değerlendirildi. Tüm gruplar incelendiğinde gruplar arası farkların yanı sıra grup içinde de yara iyileşme parametrelerinde bireysel farklılıklar gözlemlendi. Gruplar arasında değerlendirmede reepitelizasyon oranının karabaş-zerdeçal, kontrol ve katkısız gruplarında, karabaş grubuna göre iyi olduğu gözlemlendi. Yine kontrol, karabaş-zerdeçal ve katkısız gruplarında katkısız gruplarında, karabaş grubuna oranla fibroblast yoğunluğunun fazla olduğu belirlendi. En az yangı (inflamatuvar) hücresi karabaş-zerdeçal grubunda en fazla yangı hücresi ise karabaş grubunda görüldü. Yeni oluşan kollajen sağlıklı doku kısımlarındaki kollajene göre daha ince yapıya sahip olduğu görüldü. Kontrol grubunda kıl folikülü görülmezken diğer gruplarda da bu oran çok düşüktü. Bununla birlikte gruplar arasında değerlendirilen parametreler yönünden istatistiksel olarak fark belirlenmedi. (Çizelge 8).



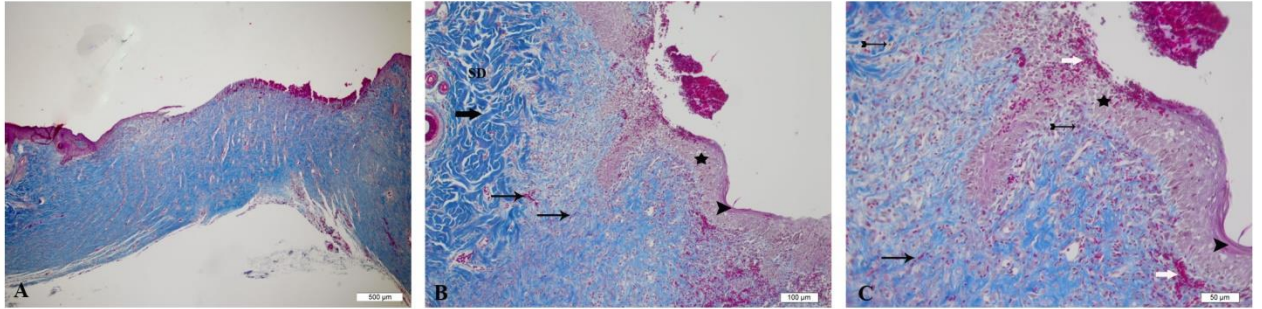
Şekil 4.1: Kontrol grubu histopatolojik görünüm (A, B, C). ok başı keratin tabakası, yıldız: epitel doku, GR: granülasyon dokusu, beyaz kalın ok kanama alanları (hemoroji), ince ok: damarlar, kuyruklu ok yangı hücreleri, halka: yeni oluşan kıl folikülleri. Bar 500µm (A), Bar 100µm (B), Bar 50µm (C).



Şekil 4.2: Karabaş zerdaçal grubu histopatolojik görünüm (A, B, C). ok başı: keratin tabakası, yıldız: epitel doku, GR: granülasyon dokusu, SD: sağlıklı bağ dokusu, siyah kalın ok tip I kollajen iplikler, ince ok: damarlar, kuyruklu ok yangı hücreleri. Bar 500µm (A), Bar 100µm (B), Bar 50µm (C).



Şekil 4.3: Katkısız grubu histopatolojik görünüm (A, B, C). ok başı keratin tabakası, yıldız: epitel doku, GR: granülasyon dokusu, SD: sağlıklı bağ dokusu, siyah kalın ok tip I kollajen iplikler, beyaz kalın ok kanama alanları (hemoroji), ince ok: damarlar, kuyruklu ok: yangı hücreleri, halka: yeni oluşan kıl folikülleri. Bar 500µm (A), Bar 100µm (B), Bar 50µm (C).



Şekil 4.4: Karabaş grubu histopatolojik görünüm (A, B, C). ok başı keratin tabakası, yıldız: epitel doku, SD: sağlıklı bağ dokusu, siyah kalın ok tip I kollajen iplikler, beyaz kalın ok kanama alanları (hemoroji), ince ok: damarlar, kuyruklu ok: yangı hücreleri. Bar 500µm (A), Bar 100µm (B), Bar 50µm (C).

## 5.TARTIŞMA

Yara iyileşmesi çeşitli aşamalarını içeren, dokuda bütünlüğün ve homeostazı yeniden oluşmasını sağlayan dinamik ve karmaşık bir süreçtir (Meguellati vd., 2019). Bakteriyel, viral, paraziter enfeksiyon, kan akışının engellenmesi daha da ötesinde oksidatif stres veya nekrotik doku varlığı gibi birçok faktörün yanı sıra aynı zamanda lenfatik blokaj ve diyabet gibi metabolik hastalıklar da yara iyileşmesini geciktirebildiği veya engelleyebildiği görülmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, yara iyileşmesinin basamakları olan; inflamasyon, yeniden epitelizasyon, doku oluşumu, neo-vaskülarizasyon, yara kontraksiyonu ve hücre dışı matriksin şekillenmesinin yalnızca bir ya da birkaçını değiştirerek hızlandırabilen bir ajan, iyileşmeye fayda sağlayabilir (Tatke vd., 2018).

Tıbbi bitkilerin tedavide ilk tercih olarak kullanılması nerdeyse insanlık tarihi kadar eskidir. Günümüzde, dünya nüfusunun yaklaşık %80'inin temel sağlık hizmeti olarak geleneksel tıbbi seçtiği tahmin edilmektedir (Nayak vd., 2013). Bu bitkiler arasında Karabaş otu ve Zerdeçalın da olduğu görülmektedir.

Yara iyileştirmesini geciktiren birçok sebep vardır. Bunlardan bir tanesi de aspirin kullanımınıdır. Pawar ve arkadaşları (2015) zerdeçaldan elde ettikleri etanolik %10'luk ekstraktın aspirinin yara iyileştirmesini geciktirmesine karşı bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada ratların sırtında insizyon ve eksizyon modellerinde yara oluşturulmuş, aspirin oral olarak operasyondan sonraki ilk gün içirmeye başlanmış, post-operatif 9. güne kadar aspirin içirmeye devam edildiği süre zarfında zerdeçaldan elde edilen etanolik ekstrat yara yerine topikal olarak kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda zerdeçaldan elde edilen etanolik ekstraktın aspirinin iyileşmeyi geciktirici etkisini baskılayarak yara iyileştirmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Zerdeçal içeren merhem aspirinin yara iyileşmesini geciktirici etkisine karşı etki göstermiş olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda KZ grubunun KB grubuna göre yara iyileşmesinde daha iyi olduğunu tespit ettik. Bu grubun karabaş grubuna nazaran yara iyileşmesinin daha iyi olmasının sebebinin karabaş grubundan farklı olarak içerdiği zerdeçaldan kaynaklı olduğunu düşünüyoruz.

Karabaş otu dünya tarafından kullanılan, iyi bilinen bir bitkidir. Yangılarda, akciğer enfeksiyonlarında, kolik ağrılarında, gaz gidermede, epilepsi, migren ve merkezi sinir sistemi hastalıklarında da kullanıldığı bilinmektedir. Karabaş otunun geleneksel yönden en sık kullanıldığı alanın yanık kaynaklı enfeksiyonların iyileştirilmesi olduğu rapor edilmiştir (Celep vd. 2018). Karabaş otunun yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (Bousta ve Farah, 2020). Bu bitkinin en büyük özelliği ise antibakteriyel özellikte olmasıdır. Türkiye’de yetişen karabaş otunun gram pozitif ve negatif bakterilere karşı antibakteriyel özellik gösterdiği de bilgilenmiştir (Sarac ve Ugur, 2009).

Zerdeçal geleneksel Çin ilaçlarının içindeki en değerli tıbbi bitkilerden biridir (Chattopadhyay vd., 2004). Hint geleneksel tıbbında da zerdeçalın kullanıldığı birçok alan bulunmaktadır. Bunlar öksürük, diyabetik ülserler, karaciğer bozuklukları, romatizma ve sinüzit gibi hastalıklarda yaygın olarak kullanılmakta olduğu bilinmektedir (Akbik vd. 2014). Ayrıca evlerde yaraları iyileştirmede kullanıldığı bilinmektedir (Yaday ve Tarun, 2017).

Zerdeçalın yara iyileşmesine etkisini Maghima ve Alharbi (2020) yatak örtülerinde de etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Zerdeçalın yaprağındaki sulu özden elde ettikleri gümüşlü nano parçacıkları pamuklu kumaşa eklediler. Hastalara bu yatak örtüsünü kullandılar. Elde ettikleri sonuçlarda Zerdeçal kaplı pamuk kumaşların antimikrobiyel etki gösterdiğini ve yara iyileşmesini pozitif yönde etkilediğini bulmuşlardır.

Karabaş otu sadece sırt yaralarında değil doğum sırasında epizyotomi yapılan bayanlarda da kullanılmıştır. Bu çalışmada 120 gebede yapılmış rasgele olarak dağıtılan gruplarda kontrol grubunda (n=60) povidon-iyot kullanılarak doğum sonrası rutin bakım önerilirken vaka grubunda (n=60) 10 gün boyunca günde iki kez olmak üzere 5 e7 damla esansiyel Lavanta yağı kullanılan oturma banyosu kullanmışlardır. Doğum sonrası 10.günde kesi değerlendirilmiş ve Lavanta grubunda yer alan 60 ve kontrol grubundaki 17 anneden 25’inde ağrı görülmemiştir (p ¼ 0.06). Operasyon yeri komplikasyonlarında iki grup arasında anlamlı farklılık bulamamışlar. Ancak lavanta grubunda kızarıklık kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğu saplanmış (p < 0,001). Bu çalışma, epizyotomi yara bakımı için Povidon-iyot yerine lavanta esansiyel yağı uygulanmasını önermektedir (Vakilian vd., 2011).

Kundu ve ark., 2005’nin, zerdeçalın yara iyileştirme özelliğinin tavşanlarda denediği çalışmada sırt bölgesinde 155-205 mm<sup>2</sup> boyutunda 4 tane deri yarası yapılmıştır. Çalışmada zerdeçalın yara iyileştirmesi bal ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu da dahil olmak üzere 3

grup bulunmaktadır. Deneklere operasyondan 1 gün sonra zerdeçal emdirilmiş gazlı bez pansuman yapılmıştır. Gazlı bezler tavşanlara mikropor bant kullanılarak yapıştırılmıştır. Ondördüncü günden sonra yara yerlerinden biyopsi alınarak çalışma tamamlanmıştır. Sonuç olarak bal ve zerdeçalın yara iyileşmesi kontrol grubuna göre daha iyi olduğu tespit edildiği görülmüştür. Ele aldığımız çalışmada kullanılan albino wistar ratların sırt bölgesinde 1x1 cm boyutunda deride eksizyon yarası oluşturuldu. Deney gününden itibaren biyofimler yara bölgesine uygulandı ve diğer gruplar dahil gazlı bezle pansuman yara kabuğu oluşuncaya kadar yapıldı. Yirmi birinci günde ratlar sakrifiye edildikten sonra eksizyon yaparak deri parçalarını alındı. Ancak zerdeçal ile karabaş otunun PLA ile iyi sonuç vermediği tespit edilmiştir.

Sentetik tıbbi ajanlara karşı giderek artan patojenik dirençten dolayı yara iyileşmesinde yeni alternatif yollar arandığı bilinmektedir (Atiyah ve AL-Falahi, 2021). Bunun için Milan ve arkadaşları (2022), kitosan ve kollajene zerdeçal eklenmesiyle elde edilen biyo malzemeler üzerine çalışmışlardır. Çalışmanın sonucunda zerdeçalın kitosan ve kollajenle birlikte yara iyileşmesinde biyomalzeme olarak kullanılabileceğini tespit etmişlerdir. Polilaktik asitte kitosan ve kollojen gibi yara iyileşmesinde yaygın olarak kullanılan bir biyomateryaldir.

Chereddy ve arkadaşları (2013) poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) ve zerdeçal içeren nano parçacıkların yara iyileşmesinde etkisini araştırmışlardır. Ratlarda biyopsi punç ile eksizyonel yarayı oluşturulmuş ve nano parçacıkları kapsüllenmiş halde yaranın etrafına intra dermal olarak yerleştirmiştir. Bu çalışmanın sonucunda PLGA-zerdeçal kapsüllerinin kontrol gruplarından 2 kat daha hızlı yarayı iyileştirdiğini tespit etmişlerdir. Ele aldığımız bu çalışmada tam kat eksizyon yaraların şekilleri kare olarak gerçekleştirildi. Polilaktik asit içeren karabaş ve zerdeçal grubunda yara iyileşmesi diğer gruplara göre kötü olduğu tespit edilmiştir.

Boukhatem ve arkadaşları (2021) karabaş otundan elde ettikleri kremleri ratların sırtında dairesel olarak açtıkları eksizyonel yaralarda Medecasol ile karşılaştırmıştır. Elde ettikleri sonuçlarda Karabaş yağından yapılan kremin yara iyileşmesinde kullanılabilceğini tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada, elde ettiğimiz sonuçlar da Karabaş otunun PGA ile birlikte kullanıldığında yara iyileştirmede kötü olduğunu ve zerdeçalla birlikte kullanıldığında iyi sonuç vermediği tespit edilmiştir.

Baali ve arkadaşları (2020) Karabaş otunun yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada Karabaş otuna ek olarak Pennyroyal bitkisinde yara iyileşmesine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada ratların sırtının dorsalinde yuvarlak yaralar oluşturulmuş ve her grupta 5 rat olacak şekilde 7 grupta çalışmıştır. Bu gruplar ayrı ayrı Karabaş otu ve Pennyroyal bitkisinin merhemleri %5 ve %10'luk olarak hazırlanmıştır. Referans olarak Cicatryl merhemi kullanmış ve hiçbir merhem kullanılmadığı kontrol grubu yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda %5'lik ve %10'luk Karabaş otu merhemi ve Pennyroyal merhemi referans gruba göre iyileşmeyi daha çok hızlandırdığı tespit etmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada aktif iyileştirici özelliği olan zerdeçal ve karabaş merhem yerine biyofilm olarak kullanıldı. Karabaş otu özünü ile hazırlanmış PLA grubunda iyileşme oranı diğer gruplara göre daha kötü olduğu tespit edildi.

Yara iyileşmesinde standart olarak povidin iyot ile zerdeçal özünü ekstratının karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışma vardır. Bu çalışmada zerdeçal ekstratı etanolik halde hazırlanmış ve povidin iyot ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ratların sırtında dairesel 500 mm<sup>2</sup> alanında eksizyon yaraları yapılmıştır. Zerdeçal ve povidin iyot yaralara topikal yolla uygulanmış ve 15 gün boyunca gözlemlenmiştir. Sonuç olarak zerdeçal ekstratı povidin iyota göre daha hızlı yara kapanması ve yara kontsasyonu gözlemlenmiştir (Purohit vd., 2013). Ele aldığımız çalışmada pozitif kontrol grubu olarak sadece PGA'dan oluşan KF grubu vardır. Bu grupta yara iyileşmesi diğer gruplara göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Yirmi birinci günün sonunda yara boyutlarında en küçük olan grup KF grubudur.

Nguyen ve arkadaşları (2013) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada; ratların sırtında dairesel yaralar yaparak Zerdeçal katkılı PLA'nın yara iyileşmesi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda Zerdeçal katkılı PLA grubu kontrol gruplarına göre yara iyileşmesi daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Zerdeçal katkılı PLA nanofiber örtüler 7. günden itibaren kontrol gruplarına göre daha iyi sonuç vermiş ve 15. günde %99 yara kapanması gözlemlenmiştir. Ele aldığımız bu çalışmada KZ grubumuz kontrol ve pozitif kontrol grubumuz olan KF grubuna göre yara iyileşmesinde geride kaldığı KF grubunun yara iyileşmesinde daha iyi olduğu tespit edildi. Bunun sebebinin polilaktik asit ile birlikte karabaş otunun kullanıldığında antagonist etkili olabileceği fikrini bize vermektedir.

KZ grubu ve KB grubunda oluşan enfeksiyonların sebebi karabaş ve zerdeçalın polilaktik asitle birlikte kullanıldığında bağışıklık sisteminin düşürebileceği ihtimalini ortaya çıkarmaktadır. Bu varsayımın ortaya çıkarılmasında geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Elde edilen veriler ışığında Katkısız film grubunun yara küçülmesinde diğer gruplara göre daha iyi olduğu tespit edildiğinden polilaktik asitin zerdeçal ve karabaş otuyla sinerjik etkilerinden söz edilmesi mümkün olamamaktadır. Ötesinde, karabaş otunun polilaktik asitle tek başına kullanımının yara iyileşmesine negatif etkisi belirlenmiş ve biyomalzeme temelinde zerdeçal ile beraber kullanımı daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

Deney sınırlılıkları nedeniyle gerçekleştirilemeyen zerdeçal özünün polilaktik asitle tek başına kullanıldığı deney gruplarının çalışılması ümit vadetmektedir. Polilaktik asit içeren yara bandı tek başına incelendiğinde açık yaralarda iyi sonuçlar verdiği belirlenmiş ve polilaktik asitle birleştirildiğinde sinerjistik etkisinden faydalanabileceğimiz yeni bitkisel ürünlerin araştırılmasına ihtiyaç olduğu görülmüştür.

## 7.KAYNAKÇA

Akbik, D., Ghadiri, M., Chrzanowski, W., & Rohanizadeh, R. (2014). Curcumin as a wound healing agent. *Life sciences*, 116(1), 1-7.

Aksu Kapucu, Ş. (2012). Türkiye'de Piyasalarda Bulunan Bazı Curcuma Longa L. Rizom Ve Preparatları Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar.

Akyol T. (2017). Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Yara Modelinde Civanperçemi (*Achillea Millefolium*) Bitkisinin Yara İyileşmesi Ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Histopatolojik Ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi

Atiyah, A. G., & AL-Falahi, N. H. R. (2021). The role of Helianthus tuberosus powder in healing of full-thickness wounds in mice. *Veterinary World*, 14(5).

Baali, F., Boumerfeg, S., Boudjelal, A., Denaro, M., Ginestra, G., Baghiani, A., ... & Trombetta, D. (2020). Wound-healing activity of Algerian Lavandula stoechas and Mentha pulegium extracts: from traditional use to scientific validation. *Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 1-13.

Bagheri, M., Validi, M., Gholipour, A., Makvandi, P., & Sharifi, E. (2021). Chitosan nanofiber biocomposites for potential wound healing applications: Antioxidant activity with synergic antibacterial effect. *Bioengineering & Translational Medicine*, e10254.

BAYKAM, N. (2007). Yarada Antimikrobiyal Tedavi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 11: 27-32

Biçer, M. (2020). Sıçan yara modelinde rekombinant insan epidermal büyüme faktörü ile sıgla yağı ve morina balığı karaciğer yağının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması.

Bisla, K., & Tanelian, D. L. (1992). Concentration-dependent effects of lidocaine on corneal epithelial wound healing. *Investigative ophthalmology & visual science*, 33(11), 3029-3033.

Boukhatem, M. N., Chader, H., Houche, A., Oudjida, F., Benkebaili, F., & Hakim, Y. (2021). Topical Emulsion Containing Lavandula stoechas Essential Oil as a Therapeutic Agent for Cutaneous Wound Healing. *J*, 4(3), 288-307.

Bousta, D., & Farah, A. (2020). A Phytopharmacological review of a Mediterranean plant: Lavandula stoechas L. *Clinical Phytoscience*, 6(1), 1-9.

Broadley, K. N., Aquino, A. M., Hicks, B., Ditesheim, J. A., McGee, G. S., Demetriou, A. A., ... & Davidson, J. M. (1989). The diabetic rat as an impaired wound healing model: stimulatory effects of transforming growth factor-beta and basic fibroblast growth factor. *Biotechnology therapeutics*, 1(1), 55-68.

Carrico, T. J., Mehrhof Jr, A. I., & Cohen, I. K. (1984). Biology of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 64(4), 721-733.

Celep, E., Akyüz, S., İnan, Y., & Yesilada, E. (2018). Assessment of potential bioavailability of major phenolic compounds in Lavandula stoechas L. ssp. stoechas. *Industrial Crops and Products*, 118, 111-117.

Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current science*, 44-53.

Cherreddy, K., Coco, R., Memvanga, P., Ucakar, B., des Rieux, A., Vandermeulen, G., Pr'eat, V., 2013. Combined effect of PLGA and curcumin on wound healing activity. *J. Control. Release* 171, 208–215

Dikmen, M., Öztürk, Y., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., & Maggi, F. (2011). Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of Hypericum perforatum on cultured NIH3T3 fibroblasts. *Phytotherapy Research*, 25(2), 208-214.

Doerler, M., Reich-Schupke, S., Altmeyer, P., & Stücker, M. (2012). Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10(9), 624-631.

Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical microbiology reviews*, 15(2), 167-193.

Dorai, A. A. (2012). Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 45(2), 418.

Ekizce, E. (2019). *Deneyisel olarak tip II diyabet oluşturulmuş ratlardaki yara modelinde kudret narı (momordica charantia) meyvesi yağının yara iyileşmesi üzerine etkileri* (Master's thesis, Kırıkkale Üniversitesi).

Enoch, S., & Leaper, D. J. (2008). Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 26(2), 31-37.

Freyman, T. M., Yannas, I. V., & Gibson, L. J. (2001). Cellular materials as porous scaffolds for tissue engineering. *Progress in Materials science*, 46(3-4), 273-282.

Gilani, A. H., Aziz, N., Khan, M. A., Shaheen, F., Jabeen, Q., Siddiqui, B. S., & Herzig, J. W. (2000). Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1-2), 161-167.

Giray, E. S., Kırıcı, S., Kaya, D. A., Türk, M., Sönmez, Ö., & Inan, M. (2008). Comparing the effect of sub-critical water extraction with conventional extraction methods on the chemical composition of *Lavandula stoechas*. *Talanta*, 74(4), 930-935.

Gomaa, S. F., Madkour, T. M., Moghannem, S., & El-Sherbiny, I. M. (2017). New polylactic acid/cellulose acetate-based antimicrobial interactive single dose nanofibrous wound dressing mats.

Gurlek Kisacik, O., Yaprakci, M. V., & Altunbas, K. (2018). Effectiveness of bitter melon extract in the treatment of ischemic wounds in rats.

Heo, J. S., Kim, S., Yang, C. E., Choi, Y., Song, S. Y., & Kim, H. O. (2021). Human Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Key Player in Wound Healing. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 1-12.

Hoang, T. P. N., Ghori, M. U. U., & Conway, B. R. (2021). Topical Antiseptic Formulations for Skin and Soft Tissue Infections. *Pharmaceutics*, 13(4), 558.

Jones, V., Grey, J. E., & Harding, K. G. (2006). Wound dressings. *Bmj*, 332(7544), 777-780

Kassinger, S. J., & Van Hoek, M. L. (2020). Biofilm architecture: An emerging synthetic biology target. *Synthetic and systems biotechnology*, 5(1), 1-10.

Kılınç Ö. (2015). *Deneyisel Diyabetik Sıçan Yara Modelinde Lucilia Sericata Larva Salgılarının Yara İyileşme Süreci İle İlişkilendirilmiş Mikrorrna'ların Ekspresyon Seviyeleri Üzerine Etkisi*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi

Kolarsick, P. A., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.

Krischak, G. D., Augat, P., Claes, L., Kinzl, L., & Beck, A. (2007). The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *Journal of wound care*, 16(2), 76-78.

Kumar, B., Vijayakumar, M., Govindarajan, R., & Pushpangadan, P. (2007). Ethnopharmacological approaches to wound healing—exploring medicinal plants of India. *Journal of ethnopharmacology*, 114(2), 103-113.

Kundu, S., Biswas, T. K., Das, P., Kumar, S., & De, D. K. (2005). Turmeric (*Curcuma longa*) rhizome paste and honey show similar wound healing potential: a preclinical study in rabbits. *The international journal of lower extremity wounds*, 4(4), 205-213.

Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. 2001. Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Farmaco* 56: 451–453.

Lim, J. K., Saliba, L., Smith, M. J., Curtin, P., McTavish, J., & Raine, C. (2000). Normal saline wound dressing—is it really normal?. *British journal of plastic surgery*, 53(1), 42-45.

Maghimaa, M., & Alharbi, S. A. (2020). Green synthesis of silver nanoparticles from *Curcuma longa* L. and coating on the cotton fabrics for antimicrobial applications and wound healing activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 204, 111806

Mah, T. F. C., & O'Toole, G. A. (2001). Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in microbiology*, 9(1), 34-39.

Meguellati, H., Ouafi, S., Saad, S., & Djemouai, N. (2019). Evaluation of acute, subacute oral toxicity and wound healing activity of mother plant and callus of *Teucrium polium* L. subsp. *geyrii* Maire from Algeria. *South African Journal of Botany*, 127, 25-34.

Milan, E. P., Bertolo, M. R. V., Martins, V. C., Bogusz Junior, S., & Plepis, A. M. G. (2022). Chitosan and Collagen-Based Materials Enriched with Curcumin (*Curcuma longa*): Rheological and Morphological Characterization. *Polysaccharides*, 3(1), 236-249.

Msaada, K., Salem, N., Tammar, S., Hammami, M., Jamal Saharkhiz, M., Debiche, N., ... & Marzouk, B. (2012). Essential oil composition of *Lavandula dentata*, *L. stoechas* and *L. multifida* cultivated in Tunisia. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 15(6), 1030-1039.

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

Murtha, A. P., Kaplan, A. L., Paglia, M. J., Mills, B. B., Feldstein, M. L., & Ruff, G. L. (2006). Evaluation of a novel technique for wound closure using a barbed suture. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(6), 1769-1780.

Nayak, S. B., Rodrigues, V., Maharaj, S., & Bhogadi, V. S. (2013). Wound healing activity of the fruit skin of Punica granatum. *Journal of medicinal food*, 16(9), 857-861.

Nguyen, T. T. T., Ghosh, C., Hwang, S. G., Dai Tran, L., & Park, J. S. (2013). Characteristics of curcumin-loaded poly (lactic acid) nanofibers for wound healing. *Journal of materials science*, 48(20), 7125-7133.

Ovington, L. G. (2007). Advances in wound dressings. *Clinics in dermatology*, 25(1), 33-38.

ÖZKORKMAZ, E. G., & Yusuf, Ö. Z. A. Y. (2009). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2(2), 63-67

Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. 2007. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 111: 33–39

Pan, L., Zhang, X., & Gao, Q. (2021). Effects and mechanisms of histatins as novel skin wound-healing agents. *Journal of Tissue Viability*.

Pang, C., Fan, K. S., Wei, L., & Kolar, M. K. (2021). Gene therapy in wound healing using nanotechnology. *Wound Repair and Regeneration*, 29(2), 225-239.

Pawar, R. S., Toppo, F. A., Mandloi, A. S., & Shaikh, S. (2015). Exploring the role of curcumin containing ethanolic extract obtained from *Curcuma longa* (rhizomes) against retardation of wound healing process by aspirin. *Indian journal of pharmacology*, 47(2), 160.

Purohit, S. K., Solanki, R., Mathur, V., & Mathur, M. (2013). Evaluation of wound healing activity of ethanolic extract of *Curcuma longa* rhizomes in male albino rats. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 3(2), 79-81.

Rao SG, Udupa AL, Udupa SL, Rao PGM, Rao G, Kulkarni DR. 1991. Calendula and Hypericum: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia* 6: 508–510.

Robbins, S. L., Cotran, R. S., & Kumar, V. (1984). Pathologic basis of disease Philadelphia. *B. Saunders Company*.

Ryou, M., & Thompson, C. C. (2006). Tissue adhesives: a review. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 8(1), 33-37.

Sarac, N., & Ugur, A. (2009). The in vitro antimicrobial activities of the essential oils of some Lamiaceae species from Turkey. *Journal of medicinal food*, 12(4), 902-907.

Schierle, C. F., De la Garza, M., Mustoe, T. A., & Galiano, R. D. (2009). Staphylococcal biofilms impair wound healing by delaying reepithelialization in a murine cutaneous wound model. *Wound repair and regeneration*, 17(3), 354-359.

Sharma, A., Khanna, S., Kaur, G., & Singh, I. (2021). Medicinal plants and their components for wound healing applications. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 1-13.

Sisco, M., & Mustoe, T. A. (2003). Animal Models of Ischemic Wound Healing. In *Wound Healing* (pp. 55-65). Humana Press, Totowa, NJ.

Tatke, P., Nehete, M., & Gabhe, S. (2018). Antioxidant, antimicrobial and wound healing activity of *Salvadora persica* twig extracts. *J. Complement. Med. Altern. Healthc*, 7, 555720.

Tseng, T. H., Jiang, C. C., Fu, S. H., Lee, T. L., Chuang, Y. H., & Chiang, H. (2017). Topical anesthesia for staple removal from surgical wounds on the knee: a prospective, double-blind, randomized trial. *Journal of Surgical Research*, 215, 167-172.

Üner Bahar, D. (2021). Yara İyileştirme Özellikli Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı.

Vakilian, K., Atarha, M., Bekhradi, R., & Chaman, R. (2011). Healing advantages of lavender essential oil during episiotomy recovery: a clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*, 17(1), 50-53.

Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528-1542.

Wild, T., Rahbarnia, A., Kellner, M., Sobotka, L., & Eberlein, T. (2010). Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition*, 26(9), 862-866.

White, R. J., Cooper, R., & Kingsley, A. (2001). Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials. *British Journal of Nursing*, 10(9), 563-578.

Wolcott, R. D., Rhoads, D. D., & Dowd, S. E. (2008). Biofilms and chronic wound inflammation. *Journal of wound care*, 17(8), 333-341.

Yadav, R. P., & Tarun, G. (2017). Versatility of turmeric: A review the golden spice of life. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6(1), 41-46.

Yassine, E. Z., Dalila, B., Latifa, E. M., Smahan, B., Lebtar, S., Sanae, A., & Abdellah, F. (2016). Phytochemical screening, anti-inflammatory activity and acute toxicity of hydro-ethanolic, flavonoid, tannin and mucilage extracts of *Lavandula stoechas* L. from Morocco. *Int J Pharm Phytochem Res*, 8(1), 31-37.

Yazarlu, O., Iranshahi, M., Kashani, H. R. K., Reshadat, S., Habtemariam, S., Iranshahy, M., & Hasanpour, M. (2021). Perspective on the application of medicinal plants and natural products in wound healing: A mechanistic review. *Pharmacological Research*, 105841.

Zou, F., Sun, X., & Wang, X. (2019). Elastic, hydrophilic and biodegradable poly (1, 8-octanediol-co-citric acid)/polylactic acid nanofibrous membranes for potential wound dressing applications. *Polymer Degradation and Stability*, 166, 163-173.

Zuzarte, M., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Cruz, M. T., Benzarti, A., Marongiu, B., ... & Salgueiro, L. (2013). Antifungal and anti-inflammatory potential of *Lavandula stoechas* and *Thymus herbarona* essential oils. *Industrial Crops and Products*, 44, 97-103.

