



**DENEYSEL OLARAK YARA OLUŞTURULAN
RATLARDA EQUUS ASINUS SÜTÜ İÇERİKLİ POMAD
İLE BİRLİKTE KULLANILAN DÜŞÜK SEVİYELİ
LAZERİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Fatma Lina ARGİN

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe GÖLGELİ BEDİR**

Yüksek Lisans Tezi-2025



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**DENEYSEL OLARAK YARA OLUŞTURULAN RATLARDA
EQUUS ASINUS SÜTÜ İÇERİKLİ POMAD İLE BİRLİKTE
KULLANILAN DÜŞÜK SEVİYELİ LAZERİN YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Fatma Lina ARGİN

**Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe GÖLGELİ BEDİR**

**ERZURUM
2025**

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| İÇİNDEKİLER | I |
| TEŞEKKÜR | III |
| ÖZET | IV |
| ABSTRACT | V |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | VI |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | VIII |
| TABLolar DİZİNİ | XI |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Yara..... | 3 |
| 2.1.1. Akut Yaralar | 3 |
| 2.1.2. Kronik Yaralar | 3 |
| 2.2. Yara İyileşmesi | 4 |
| 2.2.1. Yaranın Fizyolojik Olarak İyileşme Aşamaları | 4 |
| 2.3. Equus Asinus Sütü | 7 |
| 2.4. Lazer Uygulaması | 9 |
| 2.5. Termal Kamera | 10 |
| 3. MATERYAL VE METOT | 11 |
| 3.1. Etik Kurul Onayı..... | 11 |
| 3.2. Gruplar ve Çalışma Dizaynı | 11 |
| 3.3. Eksizyonel Yara Modelinin Oluşturulması ve Tedavisi | 12 |
| 3.4. Yaraların Tedavisi..... | 13 |
| 3.4.1. Pomad Tedavisi..... | 13 |
| 3.4.2. Lazer Terapisi | 14 |

| | |
|--|-----------|
| 3.5. Termografik Analizler | 14 |
| 3.6. Yara Alanı Ölçümleri..... | 15 |
| 3.7. Deneyin Sonlandırılması..... | 15 |
| 3.8. Histopatolojik İnceleme | 16 |
| 3.9. İstatistiksel Analizler | 16 |
| 4. BULGULAR..... | 18 |
| 4.1. Canlı Ağırlık Ölçümleri | 18 |
| 4.2. Makroskobik Bulgular | 18 |
| 4.3. Termografik Bulgular | 21 |
| 4.4. Histopatolojik Bulgular..... | 23 |
| 5. TARTIŞMA..... | 40 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 47 |
| KAYNAKLAR | 49 |
| EKLER | 57 |
| EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu..... | 57 |
| EK-2. Etik Kurul Onay Formu | 58 |

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalıőmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşe GÖLGELİ BEDİR'e en derin saygı ve őükranlarımı sunarım.

Akademik yolculuğum boyunca paha biçilmez rehberlikleri ve sarsılmaz destekleri için Anabilim Dalında görev yapmakta olan Doç. Dr. Sıtkıcan OKUR ve Doç. Dr. Mümin Gökhan őENOCAK hocalarıma katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızı destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine őükranlarımızı sunarız.

Çalıőmamda katkı ve yardımları için ekip arkadaşlarım Dr. Öğrencisi Büőra BAYKAL, Dr. Öğrencisi ağlar ÖZKALIPI, Dr. Öğrencisi Esra MODOĞLU, YL. Öğrencisi Ceyda Deniz TORLAK, YL Öğrencisi őule KAő'a teşekkürlerimi sunarım.

Fatma Lina ARGİN

ÖZET

DeneySEL Olarak Yara Oluşturulan Ratlarda Equus Asinus Sütü İçerikli Pomad ile Birlikte Kullanılan Düşük Seviyeli Lazerin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması

Amaç: Equus Asinus sütü içerikli pomadın Düşük Düzeyli Lazer Terapisi (LLLT) ile birlikte kullanımının etkinliğinin klinik, termografik, histopatolojik, histometrik, olarak potansiyelinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda Wistar Albino ırkı ratlarda deneySEL olarak sırt bölgesinde oluşturulan tam katmanlı deri yarası modelinde hücre migrasyonu ve yara iyileştirici etkileri incelenmiştir.

Materyal ve Metot: Hayvanlar rastgele 2 gruba ayrıldı ve her grupta 25 hayvan olack şekildi ayrıldı. Yapılan tüm işlemler hayvanlarda stres oluşturmadan ve etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

Hayvanların genel anestezi sonrası sırt bölgesindeki kıl örtüsü tıraş makinesiyle tıraş edildi. %10 'luk Povidon iyot solüsyonu kullanılarak derinin rutin aseptik hazırlıkları yapıldı. Daha sonra deri aseptik koşullarda tespit edilerek vertebral hattın sağ ve solundan 2 şer adet olmak üzere olmak üzere punch aleti ile her hayvanın sırt tüm deri katmanlarını kapsayan 1 cm çapında 4 adet dairesel eksizyon yarası oluşturuldu. Pomad olarak %0.9'luk izotonik sodyum klorür, equus asinus sütü içerikli pomad (Easip), %1'lik Silverdin pomad sol üstten başlayarak yara alanına saat yönünde izotonik, easip, 1:1 oranında karıştırılmış easip ve silverdin karışımı ve silverdin pomad şeklinde kullanıldı.

1. Grup: Düşük Seviyeli Lazer terapi (LLLT) uygulaması yapılmayan, sadece pomat uygulaması yapılan tedavi grubu oluşturuldu.

2. Grup: Pomat uygulaması ile birlikte Düşük Seviyeli Lazer terapi (LLLT) uygulaması yapılan tedavi grubu oluşturuldu ve tedaviler 21 gün boyunca uygulandı.

Yara iyileşmesi, yara alanı hesaplaması ve yaranın 7, 14 ve 21. günlerde termografik ölçümleri ve histopatolojik değerlendirmeleri yapılarak analizleri çıkartıldı.

Yaralar oluşturulduktan sonra 7. gün ve 14. Günler de her gruptan 8'er ve 21. Gün gruplar 6 hayvana sabitlenerek her gruptan 6'şar rat genel anestezi altında servikal dislokasyon ve sakrifiye edilerek yara dokusu örnekleri toplandı.

Bulgular: Makroskobik ve termografik ölçümler istatistiksel olarak yaraların iyileşme hızı equus asinus sütü içerikli pomadın silverdin pomadına göre ve ek olarak Düşük Seviyeli Lazer tedavisi uygulamasının yaraya sadece pomad uygulanmasına karşı anlamlı bir fark olduğunu gösterdi.

Sonuç: Elde edilen Makroskobik görüntüler ve termal kamera ölçümleri ile Equus Asinus sütü içerikli pomadın silverdin pomadına göre yara iyileşmesinde daha etkili olduğu gözlenmiştir. Düşük etkili lazer tedavisi ile de etkinliğini arttırdığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Düşük düzeyde lazer terapisi, eşek sütü, kazein, kesik süt suyu proteini, yara iyileşmesi

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Low-Level Laser Therapy Combined with Equus Asinus Milk-Based Ointment on Wound Healing in Experimentally Induced Wounds in Rats

Aim: This study aimed to investigate the potential clinical, thermographic, histopathological, and histometric effectiveness of combining a pomade containing Equus asinus (donkey) milk with Low-Level Laser Therapy (LLLT). Full-thickness skin wounds were experimentally created on the dorsal region of Wistar Albino rats to evaluate the effects of the treatment on cellular migration and wound healing.

Materials and Method: Animals were randomly divided into two groups, with 25 rats in each group. All procedures were performed in compliance with ethical guidelines and without causing stress to the animals. Following general anesthesia, the dorsal hair of the rats was shaved. Routine aseptic skin preparation was carried out using 10% povidone-iodine solution. Under aseptic conditions, four circular excisional wounds, each 1 cm in diameter and extending through the full skin thickness, were created bilaterally along the vertebral line using a punch biopsy tool.

The topical applications included: 0.9% isotonic sodium chloride, Equus asinus milk-based ointment (Easip), 1% silver sulfadiazine (Silvadene), a 1:1 mixture of Easip and Silvadene, applied clockwise starting from the top left wound.

Group 1: Treated with topical ointments only, without LLLT.

Group 2: Treated with both topical ointments and Low-Level Laser Therapy. Treatments were administered for 21 consecutive days.

Wound healing was assessed by calculating wound areas and performing thermographic and histopathological evaluations on days 7, 14, and 21 post-injury. On days 7 and 14, eight animals from each group were sacrificed under general anesthesia via cervical dislocation, and wound tissue samples were collected. On day 21, six animals per group were similarly sacrificed for final analyses.

Results: Macroscopic and thermographic evaluations demonstrated that wound healing was significantly improved in the group treated with the Equus asinus milk-based pomade compared to the group treated with silver sulfadiazine. Additionally, the combination of pomade with Low-Level Laser Therapy showed a statistically significant enhancement in wound healing compared to pomade application alone.

Conclusion: Macroscopic imaging and thermal camera assessments revealed that the Equus asinus milk-based ointment was more effective in promoting wound healing than silver sulfadiazine. Furthermore, its effectiveness was enhanced when combined with Low-Level Laser Therapy.

Keywords: Casein, donkey milk, Low-Level Laser Therapy, whey proteins, wound healing

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------------------|--|
| ANOVA : | Varyans analizi |
| ATP : | Adenozin trifosfat |
| BJ : | Bir fibroblast hücre çeşidi |
| CHO : | Karbonhidrat |
| cm : | Santimetre |
| DDLT : | Düşük dozlu lazer terapi |
| DITI : | Dijital kızılötesi termal görüntüleme |
| DSL : | Düşük dozlu lazer |
| EASIP : | Equus asinus sütü içerikli pomat |
| g : | Gram |
| GSH : | Glutasyon hormonu |
| IGF : | İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| IL-1 : | İnterlökin-1 |
| J : | Joule |
| kg : | Kilogram |
| kcal : | Kilokalori |
| LLLT : | Düşük düzeyli lazer terapi |
| LTB₄ : | Lökotrien B ₄ |
| mg : | Miligram |
| mL : | Mililitre |
| MMP-1 : | Matriks metalloproteinaz-1 |
| MMT : | Metilsiklopentadienil manganez trikarbonil |
| mW : | Miliwatt |
| PDGF : | Trombosit kökenli büyüme faktörü |

| | |
|---------------|--|
| pH : | Hidrojen iyon konsantrasyonu |
| PF4 : | Trombosit faktörü 4 |
| PC-3 : | İnsan prostat kanseri hücresi – 3 |
| °SH : | Soxhlet-Henkel |
| TGF : | Dönüştürücü büyüme faktörü |
| TNF : | Tümör nekroz faktörü |
| VEGF : | Vasküler endotelyal büyüme faktörü |
| Whey : | Süt ürünlerinden elde edilen yüksek kaliteli bir protein kaynağı |
| % : | Yüzde |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil No</u> | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| Şekil 4.1. Grupların düşük seviyeli laser terapi (LLLT) uygulaması yapılmayan sadece pomad uygulaması yapılan tedavi grubu 0, 7, 14 ve 21. gün makroskopik görüntüsü..... | 20 |
| Şekil 4.2. Grupların düşük seviyeli laser terapi (LLLT) uygulaması ile pomat uygulaması yapılan tedavi grubu 0, 7, 14 ve 21. gün makroskopik görüntüsü..... | 20 |
| Şekil 4.2. Grupların düşük seviyeli laser terapi (LLLT) uygulaması yapılmayan sadece pomad uygulaması yapılan tedavi grubu 7, 14 ve 21. gün termografik ölçüm görüntüsü..... | 22 |
| Şekil 4.4. Grupların düşük seviyeli laser terapi (LLLT) uygulaması ile pomad uygulaması yapılan tedavi grubu 7, 14 ve 21. gün termografik ölçüm görüntüsü..... | 23 |
| Şekil 4.5. 7. gün, izotonik, cilt dokusu, yeni başlamış epitel rejenerasyonu, akut granulasyon dokusu, hafif düzeyde anjiogenesis | 24 |
| Şekil 4.6. 7. gün, EASİP, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granulasyon doku oluşumu, hafif düzeyde anjiogenesis, yeni başlamış epitel rejenerasyonu | 25 |
| Şekil 4.7. 7. gün, silverdin, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, hafif düzeyde anjiogenesis, akut granulasyon ve yeni başlangıç aşamasında epitel rejenerasyonu | 25 |
| Şekil 4.8. 7. gün, EASİP + SİLVERDİN, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granulasyon doku oluşumu, hafif düzeyde anjiogenesis, yeni başlayan epitel rejenerasyonu | 26 |

| | |
|--|----|
| Şekil 4.9. 7. gün, izotonik + LLLT, cilt dokusu, yeni başlamış epitel rejenerasyonu, akut granulasyon dokusu, orta düzeyde anjiogenesis | 26 |
| Şekil 4.10. 7. gün, EASİP + LLLT, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granulasyon oluşumu, şiddetli anjiogenesis, yeni başlamış epitel rejenerasyonu | 27 |
| Şekil 4.11. 7. gün, silverdin + LLLT, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granulasyon doku oluşumu, orta düzeyde anjiogenesis, yeni başlamış epitel rejenerasyonu | 27 |
| Şekil 4.12. 7. gün, EASİP + silverdin + LLLT, cilt dokusu, akut granulasyon dokusu, şiddetli düzeyde anjiogenesis, başlangıç aşamasında epitel rejenerasyonu | 28 |
| Şekil 4.13. 7. gün deri dokusunda görülen histopatolojik bulguların, boyama sonuçlarının istatistiksel analiz verileri. Anjiogenesis (** p=0.0022) | 28 |
| Şekil 4.14. 14. gün, izotonik, cilt dokusu, kronik granulasyon dokusu, sıkı bağdoku oluşumu, az gelişmiş epitel rejenerasyon | 30 |
| Şekil 4.15. 14. gün, EASİP, cilt dokusu, kronik granulasyon, sıkı bağ doku , orta düzeyde epitel rejenerasyonunu | 30 |
| Şekil 4.16. 14. gün, SİLVERDİN, cilt dokusu, kronik granulasyon dokusu, sıkı bağ doku oluşumu, orta düzeyde epitel rejenerasyonu | 31 |
| Şekil 4.17. 14. gün, EASİP + SİLVERDİN, cilt dokusu, kronik granulasyon, sıkı bağdoku oluşumu, orta düzeyde epitel rejenerasyonu | 31 |
| Şekil 4.18. 14. gün, izotonik + LLLT, cilt dokusu, kronik granulasyon, sıkı bağdoku oluşumu, orta düzeyde epitel rejenerasyonu | 32 |
| Şekil 4.19. 14. gün, EASİP + LLLT, cilt dokusu, sıkı bağdoku, kronik granulasyon, orta düzeyde epitel rejenerasyonu | 32 |

| | |
|---|----|
| Şekil 4.20. 14. gün, silverdin + LLLT, cilt dokusu, kronik granülasyon, sıkı bağdokü, şiddetli epitel rejenerasyonu | 33 |
| Şekil 4.21. 14. gün, EASİP + silverdin + LLLT, cilt dokusu, bağdokü gevşemesi, şiddetli epitel rejenerasyonu, keratinosit oluşumu | 33 |
| Şekil 4.22. 14. gün deri dokusunda görülen histopatolojik bulguların, boyama sonuçlarının istatistiksel analiz verileri. Epitel rejenerasyonu (** p=0.0022). | 34 |
| Şekil 4.23. 21. gün, izotonik, cilt dokusu, bağdokünün gevşemeye başladığı, epitel rejenerasyonu tamamlanmak üzere, keratinositlerde artış | 35 |
| Şekil 4.24. 21. gün, EASİP, cilt dokusu, gevşek bağ dokü oluşumu, epitel rejenerasyonu, keratinositlerde proliferasyon | 36 |
| Şekil 4.25. 21. gün, silverdin, cilt dokusu, epitel rejenerasyonu, hafif düzeyde gevşek bağdokü | 36 |
| Şekil 4.26. 21. gün, EASİP + silverdin, cilt dokusu, epitel rejenerasyonu tamamlanmış, şiddetli düzeyde gevşek bağ dokü, keratinositlerde proliferasyon | 37 |
| Şekil 4.27. 21. gün, izotonik + LLLT, cilt dokusu, orta düzeyde gevşek bağ dokü, epitel rejenerasyonu tamamlanmak üzere, keratinositlerde proliferasyon | 37 |
| Şekil 4.28. 21. gün, EASİP + LLLT, cilt dokusu, tamamlanmış epitel rejenerasyonu, keratinositlerde proliferasyon, şiddetli düzeyde gevşek bağdokü | 38 |
| Şekil 4.29. 21. gün, silverdin + LLLT, cilt dokusu, tamamlanmış epitel rejenerasyonu, keratinositlerde proliferasyon, orta düzeyde gevşek bağdokü | 38 |
| Şekil 4.30. 21. gün, EASİP + silverdin + LLLT, cilt dokusu, tamamlanmış epitel rejenerasyonu, keratinositlerde proliferasyon, gevşek bağdokü | 39 |
| Şekil 4.31. 21. gün deri dokusunda görülen histopatolojik bulguların, boyama sonuçlarının istatistiksel analiz verileri. Gevşek bağ dokü oluşumu | 39 |

TABLULAR DİZİNİ

| <u>Tablo No</u> | <u>Sayfa No</u> |
|---|------------------------|
| Tablo 2.1. Yara iyileşmesinde bazı hücrelerin fonksiyonları | 5 |
| Tablo 2.2. Eşek sütünün kimyasal analizi | 7 |
| Tablo 2.3. Süt çeşitlerinin besin değeri | 8 |
| Tablo 4.1. Zamana ve gruplara göre yara hattının görüntü analiz programı ile yapılan makroskopik yara alanı (cm ²) ölçümleri | 18 |
| Tablo 4.2. Zamana ve gruplara göre yara hattının termografik sıcaklık (°C) ölçüm değerleri | 21 |

1. GİRİŞ

Yaranın iyileşme fizyopatolojisi, uzun süredir incelenmekte olup halen bu konuda pek çok çalışma yürütülmektedir ve bu konu önümüzdeki dönemlerde de önemini koruyarak araştırma ve inceleme konusu olmaya devam edecektir. Organizmanın bütününde oluşan her yaranın iyileşmesi canlılığın devamı açısından elzemdir. Yaranın deride daha çok meydana gelme sebebiyse dış çevre ile temasının yoğun ve doğrudan temas etmesidir. Bu nedenle yapılan çalışmalar ve incelemeler daha çok derinin iyileşmesi üzerine yoğunlaşmıştır (Eroğlu ve ark., 2021; Galiano ve ark., 2004; Garcia ve ark., 2010; Öztopalan ve ark., 2017). Deri, temel olarak epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç katmandan meydana gelir. Bu katmanlar fonksiyonelleri açısından birbirinden farklıdır. Derinin fizyolojik ve anatomik yapısını anlamak ciltte ortaya çıkan hastalıkları teşhis etmeye ve tedavi sürecini oluşturmaya yarar. Birçok neden ile meydana gelen yaraların onarılması için çeşitli biyolojik süreçlerin devreye girmesi gerekir. Bu mekanizmalardan biri de bağ doku ile parankim hücrelerinin kendilerini yenileyebilme, hareketlilik ve farklılaşma özellikleridir. Derinin doku kayıpları epidermis katmanında oluşur ise yenilenme sayesinde onarım daha kolay gerçekleşmektedir. Doku kaybı derin katmanlarda yaşanmış ise onarım için ilk olarak bağ dokunun onarılması gerekmektedir. Derinin katmanlarındaki doku kayıplarının onarımı zor olmasa da sekonder etkenlere bağlı olarak oluşabilecek komplikasyonların da önlenmesi gerekmektedir. Yara bölgesindeki onarımın hızı ve başarılı bir şekilde maksimum düzeye ulaştırmak için uzun yıllardır birçok yöntemsel araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara bitkisel ve hayvansal içerikli ürünlerin kullanımı da dahildir (Calvin ve ark., 1998; Nagori ve ark., 2011).

Yapılan bu çalışmalarda çeşitli süt globülinlerinin yara üzerine etkisi de incelenmiştir. Süt globülinleri yara iyileşmesi için gerekli ortamı hazırlaması ve rejenerasyonun hızlanmasına yardımcı olacağı öngörülmektedir (Mokreş, 2022). Bilhassa

Whey proteini, besleyici özellikleriyle öne çıkan ve fonksiyonel bir gıda olarak değerlendirilen süt bileşenlerinden biridir. Peynir yapımı sürecinde ortaya çıkan whey proteini, içerdiği esansiyel amino asitler bakımından yüksektir. Ayrıca, antioksidan özelliklere sahip sülfürlü amino asitler ile bazı zincirli amino asitlerden lösin izolösin ve valin bakımından da zengin bir içeriğe sahiptir (Aktan ve ark., 2022). Süt serumu yaranın onarım mekanizmasında görev alan birçok protein de içermektedir. Bu proteinler; serum albümin, immüoglobülinler, β -laktoglobulin, α -laktalbümin, ve laktoperoksidaz, glikomakropeptidler, mikroglobulin, laktoferrin, lizozim, insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF), γ -globulinlerdir. Süt yağ globülünde bulunan lizozimin etkinliği sayesinde antimikrobiyal özellik göstererek sekonder enfeksiyon nedenlerinin de önüne geçilerek yaranın iyileşme sürecinin kılmasını sağlar (Bayram, 2007). Biz de yaptığımız bu araştırmada eşek sütü içerikli pomadın yara iyileşmesi üzerine düşük seviyeli lazer terapi ile birlikte kullanımının etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara

Yara, iç ya da dış etkenler kaynaklı patolojik bir unsur nedeniyle, doku veya organın anatomik bütünlüğünün ya da fonksiyonunun bozulması olarak adlandırılır. Yara derinin sıyrılması, kasın yırtılması, kırık veya yanık sonucu oluşabilir. Yara oluşumu klinik olarak akut ve kronik iki sınıfa ayrılır (Arab ve ark., 1994).

2.1.1. Akut Yaralar

Yaralanma sonrası çok hızlı iyileşme ve yara hattında iz bırakmadan onarılan yaralar akut yaralar olarak adlandırılır. Akut yaralar için iyileşme süresi genellikle 5, 10 veya 30 gün arasında değişiklik göstermektedir. Akut yaraların oluşumuna dokunun travmatik kaybı ya da cerrahi işlemler sebep olabilir (Tepebaşı ve ark., 2017).

2.1.2. Kronik Yaralar

Bu yaralarda ise iyileşmenin fizyolojik aşamalarında aksamalar ve sürelerde gecikmeler gelişir, yara nizamlı ve zamanında onarılamaz (Tepebaşı ve ark., 2017).

Hemostaz, inflamasyon, proliferasyon veya remodelling aşamalarında birçok nedenlerden dolayı ortaya çıkan aksamalar sonucunda iyileşme süreci tam anlamıyla gerçekleşemez. Bu yüzden enfeksiyon, dokuda nekroz, hipoksi, akıntı veya inflamatuvar sitokinlerin sayısının artışı kaynaklanabilir. Yara dokusunda inflamasyonun sürekli olması, dokunun iyileşmeye karşı tepkisi koordinasyonsuz ve daha uzun bir sürede oluşmasına neden olur ki bu da yaraların sıklıkla yeniden oluşması ile sonuçlanır. Kronik yaralar basınç, arteriyel ve venöz yetmezlik, yanığa bağlı, devamlı süren enfeksiyon hali veya vaskülit gibi birçok sebepten kaynaklanabilir.

2.2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesinin 4 ana fazı vardır: Hemostaz, İnflamasyon, Proliferasyon, Olgunlaşma veya Yeniden tasarlanma (Biswas ve ark., 2003; Menke ve ark., 2007).

Yaralarda erken ve geç komplikasyonlar sıkça görülüp, çeşitli klinik problemler meydana getirirler. Yara patolojik olarak morbidite ve mortaliteye sahiptir (Alonso ve ark., 1996; Natarajan ve ark., 2000).

2.2.1. Yaranın Fizyolojik Olarak İyileşme Aşamaları

Hemostaz fazı; bu evre vücudun kanamayı durdurması ve yaralanmadan hemen sonra onarım yapma mekanizmasıdır. Bir iyileşmenin başlayabilmesi için hemostaz gereklidir. Bu da yarayı aşırı kanamadan, gerçekleşebilecek dehidratasyondan ve infeksiyondan riskinden korunur.

Hemostaz mekanizması 4 aşamadan meydana gelir.

- 1) Kan damarının daralması.
- 2) Geçici bir "trombosit tıkaçı"nın oluşumu.
- 3) Pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu.
- 4) "Fibrin tıkaçı" veya son pıhtının oluşumu.

İnflamasyon fazı; yaranın meydana gelmesinden itibaren 4 ya da 6 güne kadar olan süreyi kapsar ve bu süreç ikiye ayrılır.

Erken inflamatuvar fazı; başlıca nötrofil hücrelerinin yara dokusuna hücum ettiği ve foksiyonunun üstün olduğu başlangıç dönemidir.

Geç inflamatuvar fazı; bu fazda hücrel yoğunluk olarak Makrofaj işlevlerinin daha ağırlıklı olduğu dönemdir.

Proliferasyon fazı, 96 saatten sonra oluşmaya başlayan ve iki hafta kadar süren granülasyon dokusunun oluşmasıyla epitelizasyonun son bulduğu süreyi kapsayan fazdır. Bu aşamada foksiyon olarak sitokinler ve büyüme faktörleri önem ihtiva eder.

Remodeling Fazı: Bu süreç 1 yıla kadar devam edebilir Çoğunlukla tüm fazlar bir arada ve içiçe geçmiş olarak gerçekleşir. Bu yüzden net bir faz ayrımı yapılamaz (Guo ve ark., 2007; Han ve ark., 2006).

Hemostaz evresinde; yara meydana gelmesi ile vazokonstrüksiyonu izleyen trombositler bir araya gelerek hücre dışında koagülasyon mekanizmasını başlatır. Meydana gelen pıhtıyı kollajen, platelet, trombin ve fibronektin oluşturur. Bu dokunun oluşumu ile yara kontaminasyondan korunur. Hücre kimyasalların göçü ve tutunması için temel bir matriks meydana getirir. Bir araya gelmiş trombositler ortama trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF Beta, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) salgılayarak yara dokusuna nötrofil ve sonrasında makrofaj, endotelial hücre ve fibroblastları nüfuz eder (Leong ve ark., 2017; Öztopalan ve ark., 2017, Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Yara iyileşmesinde bazı hücrelerin fonksiyonları

| Hücre Tipi | Aktivite Zamanı | Fonkiyon |
|--------------------|---------------------------------|---|
| Trombosit | Saniyeler içinde | Trombus oluşumu Koagülasyon sürecinin aktivasyonu İnflamatuar medyatörlerin salınımı |
| Fibroblast | 120 saat | Granülasyon dokusu oluşumu Kollojen sentezi Ekstraselüler matriks komponentlerinin üretimi Proteaz ve inflammatuar meyatörlerin salınımı |
| Nötrofiller | 24 saatte pik seviyesine ulaşır | Yara debrimanı Bakterilerin fagositozu Protolitik enzimlerin salınımı ROS üretimi |
| Lenfositler | 72-120 saat | Vasküler permabilite artışı Kollojen depozisyonu Proliferasyon fazının düzenlenmesi |

Inflamatuar evresinde ilk 24 saatte genellikle nötrofiller daha ağırlıklı olarak ortama salınır ve bu hücreler proteolitik enzimleri ile nekroze hücreleri ve bakterileri

elimine eder. Üçüncü günde yara dokusuna makrofajlar ihtiva eder ve bu süreçte inflamatuvar sitokinler ile büyüme faktorleri salgılanır. Bu pıhtıdaki plazminojen plazmine çevrilir. Oluşan yapı fibrini parçalar. Fibrin yara dokusunda elastikimsi bir bariyer ve ağ meydana getirir. Bu yapının görevi hem de yara iyileşmesinde aktif sitokini ve büyüme faktörü salgılayan hücreleri yara ortamına çekmek hem de proliferasyon aşamasına yardımcı olmaktır (Aktaş ve ark., 20012; Broughton ve ark., 2006; Öztaş, 2021; Han ve ark., 2006).

Erken inflamasyon döneminde hücrelerin nötrofillerce baskındır. Ve bu süreçte nekroze dokunun ve yaradaki bakterinin elimine edilmesi bu nötrofil hücrelerinin ortama salgıladığı proteolitik enzimler ile gerçekleşir. Nötrofil hücreleri tarafından interlökin -1 (IL-1) alfa, IL 1 beta ve TNF alfa salgılanması, ilerleyen süreçlerde makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan salgılanacak olan büyüme faktörlerinin aktivatörleri olarak görev yapar. Süreç ilerledikçe nötrofillerin yara dokusundaki miktarı apoptoz ve fagositozla mekanizması ile azalır (Broughton ve ark., 2006). Geç inflamasyon döneminde özellikle PDGF, TGF Beta, lökotrien (LT) B4 ve trombosit faktörü (PF) 4 ile monosit hücreleri yara dokusunda fonksiyonel makrofaj haline gelirler. Makrofajlar, antijen gibi görev alan hücre özelliği gösterdikleri için fagositoz olayında ve keratinositlerin göçünde ya da bu hücrelerin çoğalmasında da önemlidir. Patojenlerin yok edilmesinde özellikle nitrik oksit gibi serbest radikallerden yararlanırlar. IL 1, kompleman ve immünoglobülin G tahribat ürünleri ile lenfositler yara bölgesine nüfuz edilir (Öztaş, 2021).

Proliferasyon evresinde fibroblastların sayısı artmaya başlar. Yara dokusunun onarılmasında komşu fibroblastlar aktive olarak kolajen salgılar veya büyüme faktorleri yardımı ile fibroblastlar yara dokusuna iletilir. Fibroblastlar kollajen lifleri ve ara maddeyi salgırlar (Aktaş ve ark., 20012; Broughton ve ark., 2006; Han ve ark., 2006; Li ve ark., 2007). Bu sürece anjiogenez eşlik eder ve granülasyon dokusu meydana gelir.

Remodeling evresinde artık hücresel göç olayları azalmış yerini kollajen sentezine bırakmıştır. Çapraz bağ oluşumuyla bölgedeki dokunun kalınlaşması ve sağlamlaşması gerçekleşir (Aktaş ve ark., 2012; Broughton ve ark., 2006; Han ve ark., 2006).

Geçici matriks oluşması fibrin, fibronektin ve kollajen tip 3'ten meydana gelir. Sekonder matriksi ise kollajen tip 1'ler oluşturur (Aktaş ve ark., 2012; Broughton ve ark., 2006). Miyofibroblastlar yaranın onarılmasında önemli bir yere sahiptir. Kas kontraksiyonları yardımı ile yaranın boyutunu küçültürler. Yapısal olarak düz kas hücrelerine benzeyen bu hücreler yara dokusu boyunca zincirler şeklinde dizilirler (Wang ve ark., 2018).

2.3. Equus Asinus Sütü

Eşek sütünün protein karakterizasyonu insan sütü ile benzerlik göstermektedir. İnek sütüne nazaran çok daha düşük değerler içerir (Giosue ve ark., 2008; Guo ve ark., 2007; Şahintürk ve ark., 2017) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Eşek sütünün kimyasal analizi

| Kuru Madde(%) | Yağ(%) | Asitlik(SH) | pH |
|----------------------|---------------|--------------------|-----------|
| 9,19±0,39 | 0,58 ± 0,18 | 2,68±0,41 | 7,35±0,11 |

Eşek sütündeki serum proteinlerinin yapısı bakımından kısırak sütüne benzemektedir. Ayrıca kazein içeriği ise insan sütüne göre düşüktür (Giosue ve ark., 2008; Guo ve ark., 2007; Özdemir ve ark., 2015) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Süt çeşitlerinin besin değeri

| 100 ml Süt | İnsan (13) | İnek | Keçi(15) | Eşek(13) |
|------------------------|-------------------|-------------|-----------------|-----------------|
| CHO(Laktoz)(g) | 6,5 | 4,8 | 4,5 | 6,6 |
| Yağ (g) | 3,5 | 3,2 | 4,6 | 0,3 |
| n:6/n:3 yağ asit oranı | 7,08 | 9,5 | 3,2 | 1,8 |
| Kazein/Whey oranı | 75/97 | 407/99 | 3,48/0,535 | 120/107 |
| Total Solud Yük(mg) | 1205 | 13,0 | 12,9 | 9,5 |
| Kül(g) | 0,2 | 0,7 | 0,8 | 0,4 |
| Protein(g) | 0,94 | 3,4 | 3,5 | 1,6 |
| Enerji(kkal) | 62 | 57 | 69 | 42 |

Yapılan bir çalışmada, süt yağ içeriği düşük inek sütü proteinlerinin ve kesik süt suyundaki proteinlerin tavşanlarda yara dokusunun iyileşme hızını arttırdığı sonucuna varılmıştır (Hemmati ve ark., 2018). İnek sütünün içeriğinin hücre onarımını hızlandırdığı ve yara dokusunun onarımında olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir (Hemmati ve ark., 2018). Kesik süt suyundaki proteinin sistein aminoasidince zengindir. Bu zengin içerik yüksek besin değerine sahip olması immun sisteme dolaylı yollardan da olsa olumlu yönde etkilediği düşünülp tartışmakta ve araştırılmaktadır. Bakır ve selenyum yönünden zengin olan kesik süt suyu proteinin kemoterapi tedavisi alan kanser hastaları besin niyetine tüketildiğinde; hastalara bolca miktarda sistein amino asidi takviye ettiği, bu sistein takviyesine bağlı olarakta glutathion (GSH) miktarında bir artış meydana geldiği gözlenmiştir. Kesik süt proteininin yüksek besin değerleri sebebiyle de hastalarda immun sistemin yanıtısal olarak arttığı ve güçlendiği ifade edilmiştir (Eroğlu ve ark., 2020).

Eşek sütü kullanılarak yapılan bir çalışmada kesik süt suyu proteininin ve kazein ile in vitro ortamda çalışılan insan prostat kanseri hücre hattı (PC-3) üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Eroğlu ve ark., 2021). Eşek sütü proteinlerinin antikanser aktivitesi

Metilsiklopentadienil manganez trikarbonil (MTT) hücre proliferasyon testi kullanılarak incelenmiş ve bu çalışma sonucunda ise antikanser aktiviteye sahip olmadığı ifade edilmiştir. MMT denemelerinde bilhassa kazein proteininin %140 hücre proliferasyonuna neden olduğu ifade edilmiştir. Çalışma doğrultusunda, insan fibroblast hücre hattı (BJ) üzerindeki yapılan çizik testi bu proteinlerin hücrelerin bir araya gelmesini ve yara dokusunu onarıcı etkileri incelenmiş (Eroğlu v ark., 2021). Eşek sütü, esik süt suyu proteini (3200 µg/ml) ve kazein kontrol grubuna göre daha fazla hücre artışı ve bir araya gelmesinde ve in vitro yara iyileşme hızında anlamlı bir artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Yapılan bu çalışma sanucunda eşek sütünün ve protein içeriğinin in vitro ortamda hücre proliferasyonda bir artışa neden olduğu ama antikanser aktivite göstermediği görülmüştür. Yara dokusunun onarımı için kullanılabilceği ifade edilmiştir (Eroğlu ve ark., 2020).

2.4. Lazer Uygulaması

Dokuları uyarıcı, aneljezik etki gösteren, dokularda yenilenmeye ve antiinflamatuvar etki gösteren lazer terapisi; bağışıklık ve hematolojik sistemleri de aktive etmektedir (Doğan ve ark., 2014). Düşük seviyeli lazerler çıkış kuvveti 250 milivolt (mW)tan düşük, uygulanan dokularda termal etki göstermeden hücrelerde fotokimyasal reaksiyonlar başlatan lazerlerdir. Bu etkilerin ortaya çıkmasında lazerin mW gücünden çok cm² başına düşen güç yoğunluğu daha önemlidir. Eğer bu yoğunluk 670 mW/santimetre (cm)²'den düşük ise termal etkileşim olmadan biyostimülatör reaksiyonlar meydana geldiği ifade edilmiştir (Khalighi ve ark., 2010). Düşük seviyeli lazer tedavisinin (LLLT) bir biyomodülasyon tedavisi amacıyla kullanılması, lazer tedavisinin mitokondriyal solunumu ve adenozin trifosfat (ATP) sentezini desteklemesi, onarılacak dokunun biyomodülasyonuna yardımcı olmaktadır. Lazer terapisi hücre çoğalmasını indükler ve nükleik asit üretimi ile hücre bölünmesini sağlar. Aynı zamanda

kollajen sentezini arttırır. Kemik dokusunda ise yeni kemik dokusunun oluşum hızını arttırabilir. Artan bu osteoblastik aktivite lazer terapisi ile desteklenebilir, Lazer terapisi dokuda damarlaşmayı ve kollajen liflerinin kordinasyonunu arttırır (Garcia ve ark., 2010).

2.5. Termal Kamera

Termal görüntüleme yöntemi, anlık olarak dokunun iki boyutlu sıcaklık ölçümünü yapar. Modern teknoloji ile birlikte, alınan tek bir görüntü dokuda kaydedilen binlerce sıcaklık noktasını içerebilir. İnsan vücudu termoregülasyon sayesinde homeotermik bir yapıya sahiptir. Yani vücut hayatta kalmak için gerekli olan sıcaklık düzeyini kendi kendine oluşturabilir ve bunu bir düzeyde sabit tutar. Termal görüntüleme yöntemi deri sıcaklığının dokulardaki yangılanma olgusunun belirlenebileceği ya da klinik vakalarda anormal derecede kan akışının azaldığı ya da arttığı birçok hastalıkları belirlemek için uygulama alanları oluşturulmuştur (Turan, 2019).

Dijital kızılötesi termal görüntüleme (DITI)'nin tıbbi önemi özellikle klinik anlamda sinir, kas, kemiksel çatı, damarda yüksek hassaslığı olması ile hekimin patogeneze ek olarak hastalığın doğru tanı koymasında uygulanma kolaylığı olmasıdır. Termal kamera termografik olarak derinin yüzeyinde olağandışı, karakteristik ya da patojenik olarak sıcaklıkların ölçümünü yaparak bunu göselleştirir. Yangısal odaktaki ağrının ise sempatik sinir sistemini uyararak hem sıcak halanları hem de soğuk alanları bu görüntüleme de birlikte görülebilmek mümkündür. Sıklıkla romatolojik hasar alanları görüntüleme sırasında sıcak alanlar olarak görülmektedir. Bu artan ısı alanları, enfeksiyon veya maligniteler ya da iltihaplanma yüzünden artan vazokontrüksiyonu gösterir. Sinir hasarı, emboli veya skar dokusunda ortaya çıkan iskemi ise soğuk alanları göstermektedir (Krumova ve ark., 2008; Varju ve ark., 2004).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın etik kurul izni Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından 02.01.2024 tarihli ve E-75296309-050.01.04-2300423305 sayılı belge ile alınmıştır.

3.2. Gruplar ve Çalışma Dizayını

Proje toplam 50 adet erkek, ağırlıkları 250-350 gr arasında olan Wistar Albino Rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar Araştırma Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Sıçanlar, ad libitum su ve yiyecek bulunan 12 saat aydınlık-karanlık döngüsüne sahip bir odada ve gruplar ayrı kafeslerde olacak şekilde barındırıldı. Hayvanlar rastgele 2 gruba ayrıldı ve her grupta 25 hayvan yer aldı. Yapılan tüm işlemler hayvanlarda stres oluşturmadan ve etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

Bir hayvanın sırtında 4 adet tam deri katmanlı yara modeli meydana getirildi. Gruplar Düşük Seviyeli Laser terapi (LLLT) uygulanmayan tedavi grubu ve Düşük Seviyeli Laser terapi (LLLT) uygulanmayan tedavi grubu olarak ana iki gruba ayrıldı.

1.grup: Sol üstten başlayarak saat yönünde olacak şekilde Serum Fizyolojik, Equus Asinus sütü içerikli pomad, Silverdin pomad, 1/1 oranında Silverdin pomad + Equus Asinus sütü içerikli pomad karışım uygulandı. Düşük Enerjili Lazer terapisi uygulanmayacak olan bu grupta da cihaz "off" konumuna getirilerek uygulama gerçekleştirildi.

2.grup: Sol üstten başlayarak saat yönünde olacak şekilde Serum Fizyolojik, Equus Asinus sütü içerikli pomad, Silverdin pomad, 1/1 oranında Silverdin pomad + Equus Asinus sütü içerikli pomad karışım uygulamasından sonra her yara hattına ayrı ayrı

olacak şekilde Düşük seviyeli lazer (LLLT) (1 Joule/ cm², 30 saniye /gün) uygulaması gerçekleştirildi.

Yaralar meydana getirildikten 7,14 ve 21. günlerde 7. Gün her gruptan 8'er rat, 14. Gün her gruptan 8'er rat ve 21. Gün grupları 6 hayvana sabitleyerek her gruptan 6'şar rat genel anestestezi altında uyutma işlemi sonrasında servikal dislokasyon ve sakrifiye edilerek yara dokusu örnekleri toplandı.

3.3. Eksizyonel Yara Modelinin Oluşturulması ve Tedavisi

Hayvanlara genel uyutma işlemik olarak Ketamin/Ksilazin oranı 40/5 miligram/kilogram olacak şekilde dozlandı ve uygulandı. Anestezi sonrası sonra ratların sırt bölgesindeki kıl örtüsünü uzaklaştırmak için tıraş makinesiyle (#40/0.25 mm uçlu, Heiniger, Saphir, Herzogenbuchsee-İsviçre) tıraş edildi. Povidon iyot (%10, Kornix®, Üye medikal, İstanbul) solüsyonu kullanılarak derinin rutin aseptik hazırlıkları gerçekleştirildi. Daha sonra deri aseptik koşullarda tespit edilerek vertebral hattın sağ ve solundan 2 şer adet olmak üzere olmak üzere punch aleti (Kai, Medical Biopsy Punc, Dahlhausen) ile her hayvanın sırt tüm deri katmanlarını kapsayan 1 cm çapında 4 adet dairesel eksizyon yarası meydana getirildi (Şekil 3.1). Yara çizgisinin oluşturulduğu gün, 0. gün olarak kabul edildi.



Şekil 3.1. Ratlarda punch aracılığıyla 1 cm çapında oluşturulan dört adet eksizyonel yara modelinin görüntüsü

1.Grup: Düşük Seviyeli Laser terapi (LLLT) uygulaması yapılmayan, sadece pomat uygulaması yapılan tedavi grubu

2.Grup: Pomat uygulaması ile birlikte Düşük Seviyeli Laser terapi (LLLT) uygulaması yapılan tedavi grubu

3.4. Yaraların Tedavisi

3.4.1. Pomad Tedavisi

Oluşturulan yara alanlarının tedavisinde pomad olarak %0.9 izotonik sodyum klorür (POLİFARMA), Equus asinus sütü içerikli pomad (Eşek sütü % 60, Vitamin B3, Vitamin B5, Vitamin Susam yağı,üzüm çekirdeği yağı, Buğday yağı, Kollajen, Hyaluronik asit bulunur, TÜRKİYE), %1 silverdin pomad (Her 1 gr krem 10 mg gümüş sülfadiazin ve yardımcı maddeler olarak setil alkol (40 mg), metil paraben (3 mg), propilen glikol (70 mg) içerir, DEVA), 1:1 oranında karıştırılmış easip ve silverdin pomadların karışımı kullanıldı.

Ölçümler tamamlandıktan sonra yaralara sol üst köşeden başlayarak saat yönünde izotonik, Equus asinus sütü içerikli pomad, Silverdin pomad ve 1-1 oranında karıştırılmış Equus Asinus sütü içerikli pomad + Silverdin pomad karışımı yaralara uygulandı (Şekil 3.2).

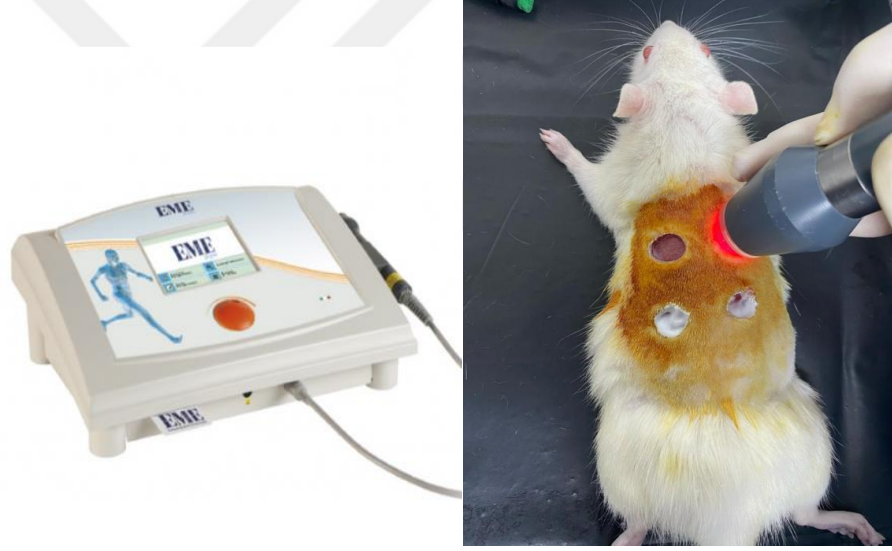


Şekil 3.2. Equus asinus sütü içerikli pomad preparatı

3.4.2. Lazer Terapisi

Çalışmada kullanılacak olan cihaz 905 nanometre dalga boyu özelliğine ve 25 mW güç çıkışına sahip olan bir cihazdır (Lasarmed 2200, Eme Phsio İtaly). Lazer terapisi 2. çalışma grubuna 21 gün boyunca ve günde 1 kez olacak şekilde 1 J/ cm² 30 saniye süreyle uygulandı.

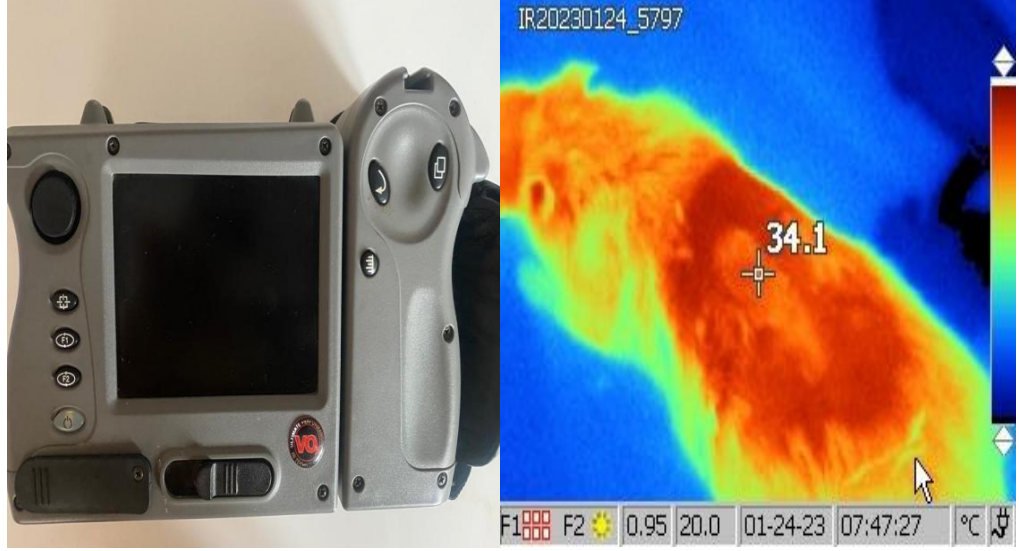
Düşük Enerjili Lazer Terapisi uygulanacak gruplarda cihaz "on" konumuna getirilerek deneysel yara oluşturulmuş bölgeye tedavi uygulandıktan sonra, Düşük Enerjili Lazer terapisi uygulanmayacak olan gruplarda da gerçekleştirilecek ancak cihaz "off" konumuna getirilerek uygulama gerçekleştirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Çalışmada kullandığımız tıbbi lazer cihazı ve lazer cihazının yara hattına (sağ) uygulanması

3.5. Termografik Analizler

Termografik muayenelerde ölçümler kapalı, oda sıcaklığının 25°C olduğu ve güneş ışığı almayan bir oda da termal kamera cihazı kullanılarak (IR Flexcam-S®, Burlington-ABD) gerçekleştirildi. Bütün değerlendirmeler aynı uzaklık mesafesinde gerçekleştirildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Çalışmada kullanılan termografi cihazı ve ratların yara hattının merkezinden alınan termografik görüntü

Ölçüm zamanları deneysel yara modelinin oluştuğu gün 0. gün kabul edilerek, 0. 7. 14 ve 21. günlerde elde edildi.

3.6. Yara Alanı Ölçümleri

Yara bölgesinin değerlendirmeleri 7, 14 ve 21. günlerde gerçekleştirildi. Yara hesaplamasında üç boyutlu yara ölçüm programı ImageJ (Java, LOCI, Wisconsin Üniversitesi) tercih edildi. Yara bölgesinin fotoğraflı dokümantasyonunda yara bölgesine 30 cm uzaklıkta stant üzerine kurulan dijital kamera (Nikon, D5100, Japonya) tercih edildi.

3.7. Deneyin Sonlandırılması

Çalışmanın 7 ve 14. günlerinde her gruptan 8'şar hayvan, 21. günde ise her grup 6 hayvana sabitlenerek 6'şar hayvan genel uyutma işlemi altında (8 mg/kg ksilazin, 60 mg/kg ketamin) servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Yara bölgesini içine alan deri, steril bistüri (No: 15, Beybi, İstanbul) ve pens yardımıyla eksize edilerek %10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi.

3.8. Histopatolojik İnceleme

Termografik değerlendirmelerden sonrasında, ratların yara bölgesinden çıkarılan dokular histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan dokular %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat tespit edilip, dokuların küçültme işlemi yara bölgesinin tam ortasından kesilerek gerçekleştirildi ve kasetlere yerleştirildi. Dokudaki formaldehit kalıntısını uzaklaştırmak için 24 saat boyunca akan çeşme suyunda yıkama işlemi gerçekleştirildi. Rutin doku takip işlemleri sonunda parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4 m kalınlığında kesitler alınıp histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoxilen-eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi (Olympus BX 51, JAPONYA). Kesitler histopatolojik özelliklerine göre sonuçlar çıktığında yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel Analizler

Her bir grupta gerekli olan minimum hayvan sayısını belirlemek için güç analizi gerçekleştirildi (PS-Power and Sample Size Calculation, Version 3.1.2, Vanderbilt University, TN, ABD). Buna göre Tip I hatanın (α) 0.05 ve Tip II hatanın (güç, β) 0,95 olarak belirlendiği bir hesaplamada, yara alanlarındaki %10' luk farklılığın (Standart sapma $\pm 0.1 \text{ cm}^2$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilmesi için her grup için 20 hayvana ihtiyaç duyulduğu belirlendi. Bu çalışmanın verilerini oluşturabilmek için daha önce Gölge Bedir ve Yanmaz (2023) tarafından diyabetik ratların yara iyileşmesinde Triticum vulgare ve terapötik ultrasonun etkinliği araştırılan çalışma kullanıldı.

Yara alanları gruplandırılarak 8 alt grup şu şekilde belirlendi; İzotonik, Easip, Silverdin, Easip + Silverdin, İzotonik + LLLT, Easip + LLLT, Silverdin + LLLT ve Easip + Silverdin + LLLT grup analizleri one-way ANOVA işlemi gerçekleştirildi. Anlamlılık

düzeyi %5 olarak belirlendi ($p < 0.05$). Hesaplamalar, SPSS versiyon 22.0 programı kullanılarak tüm veriler toplandığında gerçekleştirildi.

Histopatolojik incelemelerde ise istatistiksel analiz için GraphPad Prism 8.0.2 programı(Kanada) tercih edildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilerek veriler değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmada Duncan testi tercih edildi. Grup etkileşiminin saptanmasında non parametrik Kruskal-Wallis testi, gruplar arasındaki farklılıkları belirlenmesi için Mann Whitney U testi tercih edildi.



4. BULGULAR

4.1. Canlı Ağırlık Ölçümleri

Hayvanların deneysel eksizyonel yara modeli oluşturulmasını takiben, 0, 7, 14 ve 21. Günlerde yapılan canlı ağırlık ölçümlerinde grup içi ve gruplar arasında herhangi bir istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

4.2. Makroskopik Bulgular

Çalışmamızda tedavi uygulaması sonrası herhangi bir hayvanda ölüm gerçekleşmedi. 7, 14 ve 21. günlerde dijital fotoğraf makinası ve görüntü analiz programı kullanılarak yaranın makroskopik ölçümleri arasında istatistiksel olarak farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.001$, Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Zamana ve gruplara göre yara hattının görüntü analiz programı ile yapılan makroskopik yara alanı (cm^2) ölçümleri

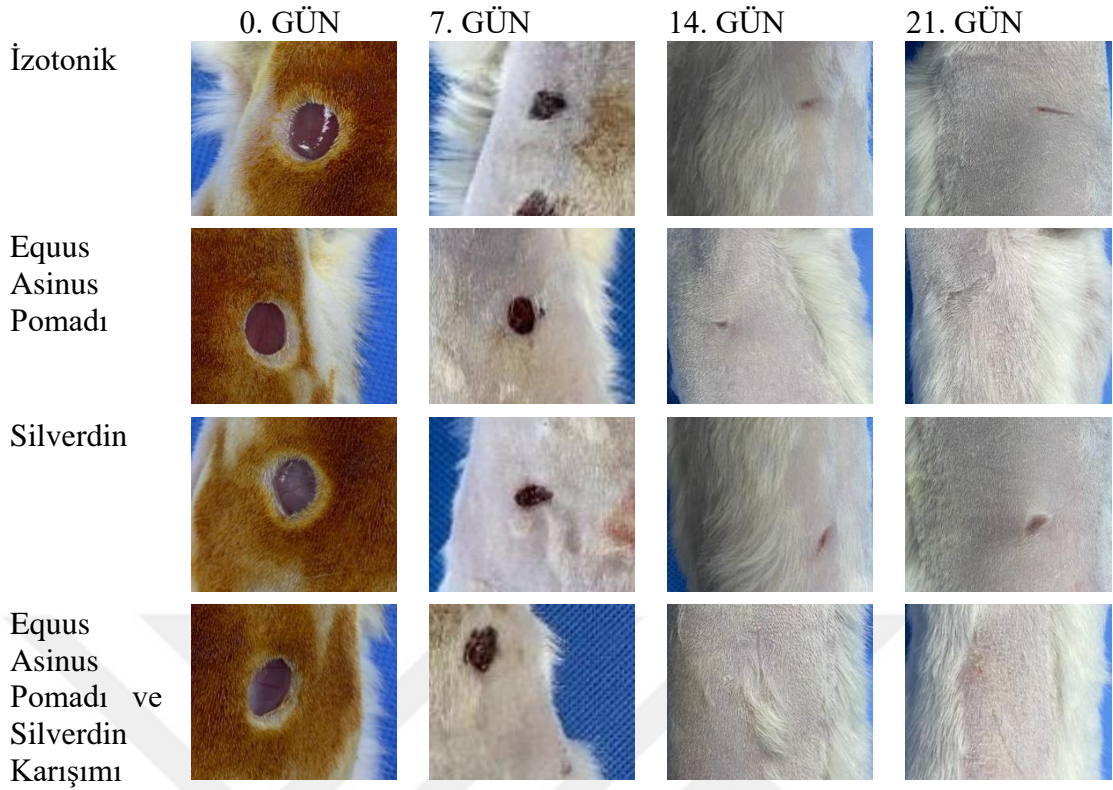
| Zaman (Gün) | | | | |
|----------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Grup | 0.Gün | 7.Gün | 14.Gün | 21.Gün |
| İZOTONİK | 0.73(0.73-0.75) | 0.6(0.6-0.7) ^b | 0,5(0.5-0.55) ^b | 0,3(0.25-0.3) ^{b**} |
| İZOTONİK+LLLT | 0.73(0.71-0.75) | 0.6(0.6-0.65) ^{ab} | 0,4(0.4-0.45) ^{bd} | 0,3(0.2-0.3) ^{ab**} |
| EASİP | 0.73(0.73-0.75) | 0.6(0.55-0.6) ^{ab} | 0,35(0.3-0.4) ^{abc} | 0,15(0.1-0.2) ^{ab**} |
| EASİP +LLLT | 0.73(0.73-0.75) | 0.5(0.5-0.6) ^a | 0,35(0.25-0.35) ^a | 0,1(0.1-0.2) ^{a**} |
| SİLVERDİN | 0.73(0.73-0.75) | 0.6(0.6-0.65) ^b | 0,4(0.4-0.4) ^{abc} | 0,2(0.2-0.25) ^{ab**} |
| SİLVERDİN+LLLT | 0.73(0.73-0.75) | 0.6(0.6-0.65) ^{ab} | 0,3(0.3-0.4) ^{cd} | 0,2(0.15-0.3) ^{ab**} |
| EASİP+SİLVERDİN | 0.73(0.73-0.75) | 0.6(0.55-0.6) ^{ab} | 0,4(0.3-0.4) ^{abc} | 0,2(0.1-0.2) ^{ab**} |
| EASİP+SİLVERDİN+LLLT | 0.73(0.73-0.75) | 0.6(0.55-0.6) ^{ab} | 0,3(0.25-0.3) ^{ac} | 0,15(0.1-0.2) ^{ab**} |

EASİP; Equus Asinus sütü içerikli pomad, LLLT; Düşük Düzeyli Lazer Terapisi, *işareti grup içi 0. gün ile istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir (* $p<0.05$, ** $p<0.001$). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman diliminde gruplar arası farkı göstermektedir ($p<0.05$).

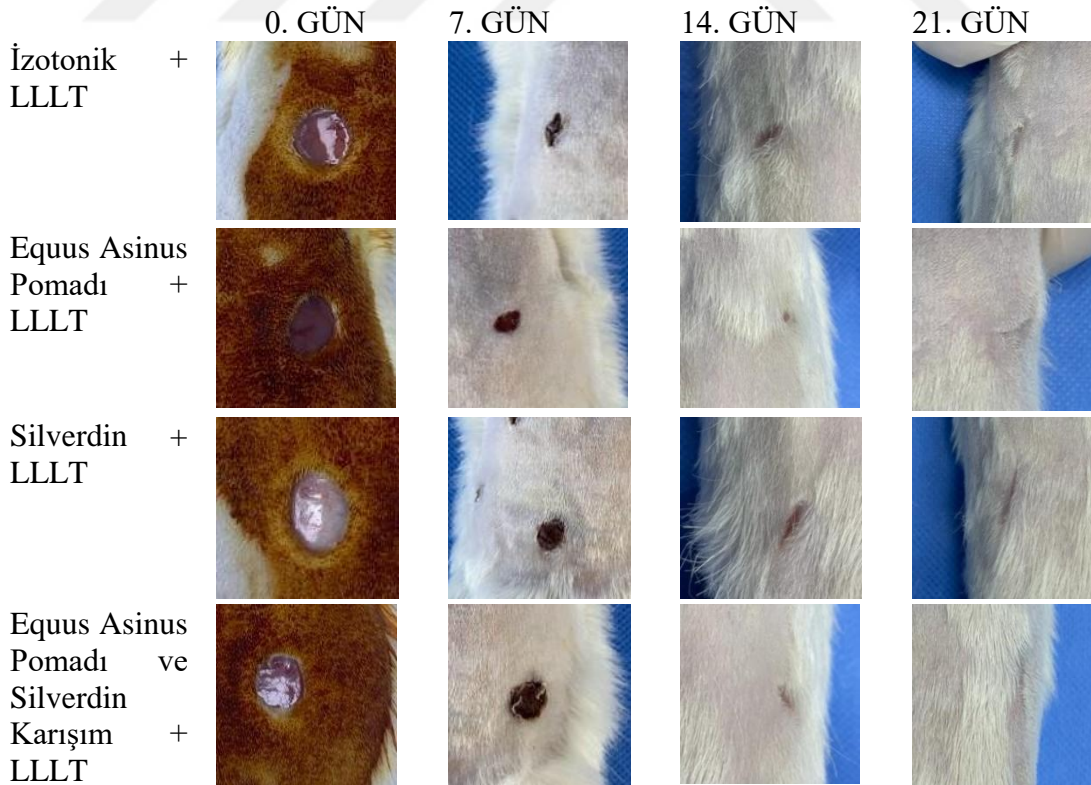
Yapılan görüntü analizleri sonucuna göre, 0. gün yara alanı ölçümlerinde (cm^2) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi ($p= 0,737731$). Çalışmanın 7. gününde yapılan ölçümlerde ise, EASİP +LLLT grubu yara alanı ölçümlerinin, İZOTONİK ve SİLVERDİN gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit

edildi ($p<0.001$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Yara ölçümlerinin 14. gününde ise EASİP+LLLT ile İZOTONİK ve İZOTONİK +LLLT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi. ($p<0.01$), İZOTONİK grubu ile EASİP+SİLVERDİN+LLLT ve SİLVERDİN+ LLLT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi ($p<0.01$). EASİP, SİLVERDİN ve EASİP+SİLVERDİN grupları arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Bunun yanı sıra, EASİP ve EASİP +LLLT grublarının her ne kadar istatistiksel olarak fark gözlenmesede 14. günde diğer gruplara göre yara alanı ölçümlerinin daha düşük olduğu tespit edildi. Benzer şekilde çalışmanın 21. gününde EASİP+LLLT grubunun İZOTONİK grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlendi ($p<0.001$), diğer gruplarda istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Grup içi yara alanı ölçümleri değerlendirildiğinde, tüm gruplarda yara alanı ölçümlerinin 0. güne kıyasla 7, 14 ve 21. günlerde istatistiksel olarak sürekli azaldığı tespit edildi ($p<0.001$, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Grupların düşük seviyeli laser terapi (LLLT) uygulaması yapılmayan sadece pomad uygulaması yapılan tedavi grubu 0, 7, 14 ve 21. gün makroskopik görüntüsü



Şekil 4.2. Grupların düşük seviyeli laser terapi (LLLT) uygulaması ile pomat uygulaması yapılan tedavi grubu 0, 7, 14 ve 21. gün makroskopik görüntüsü

4.3. Termografik Bulgular

Grupların 0. gün gruplar arası yara alanı sıcaklık ölçümlerinde (°C) istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.2).

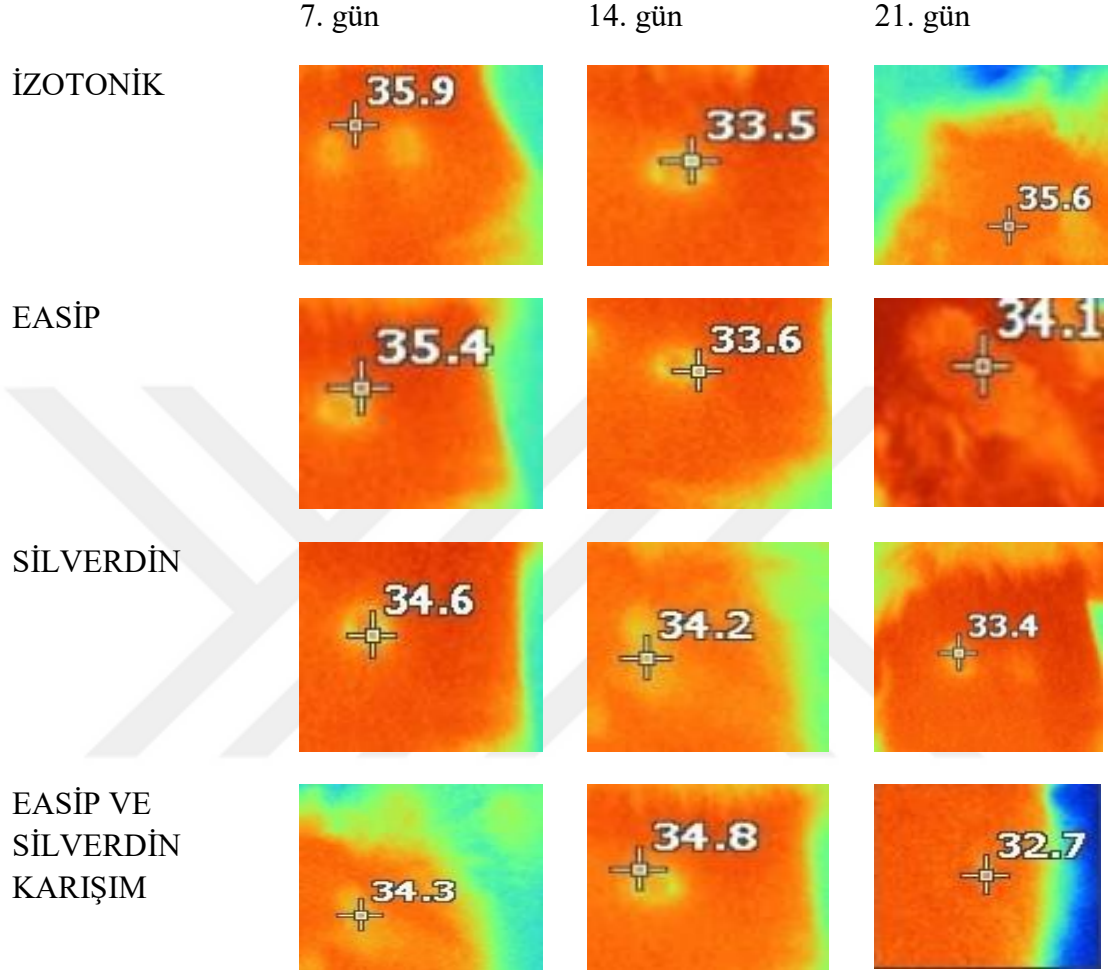
Tablo 4.2. Zamana ve gruplara göre yara hattının termografik sıcaklık (°C) ölçüm değerleri

| Grup | Zaman (Gün) | | | |
|----------------------|---------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| | 0.Gün | 7.Gün | 14.Gün | 21.Gün |
| İZOTONİK | 29.1(29-29.3) | 33.9(33-35) ^{ab*} | 33.6(32.5-34.4)* | 33.8(33.4-34)* |
| İZOTONİK+LLLT | 29.2(29-29.3) | 34.8(34.5-36) ^{a**} | 34.1(33.5-34)** | 34.2(33-34.5)** |
| EASİP | 29.1(29-29.3) | 33.4(33-34) ^{ab*} | 33.1(32.5-34)* | 33.4(33-34)* |
| EASİP+LLLT | 29.1(29-29.3) | 33.5(30.5-35) ^{ab*} | 33.1(32.5-34)* | 32.6(32.5-34.5)* |
| SİLVERDİN | 29.2(29-29.3) | 33.9(33-34.5) ^{ab*} | 33.7(33.5-34)* | 33.7(33-35)* |
| SİLVERDİN+LLLT | 29.2(29-29.3) | 34.6(34-35.5) ^{ab**} | 33.8(33.5-34.5)** | 33.9(33.5-34.5)** |
| EASİP+SİLVERDİN | 29.1(29-29.3) | 33(33-34.5) ^{b*} | 33.2(32-34)* | 33.1(32-33.5)* |
| EASİP+SİLVERDİN+LLLT | 29.1(29-29.3) | 34.1(33-35.5) ^{ab**} | 33.5(32-34.5)** | 32.9(32-34)** |

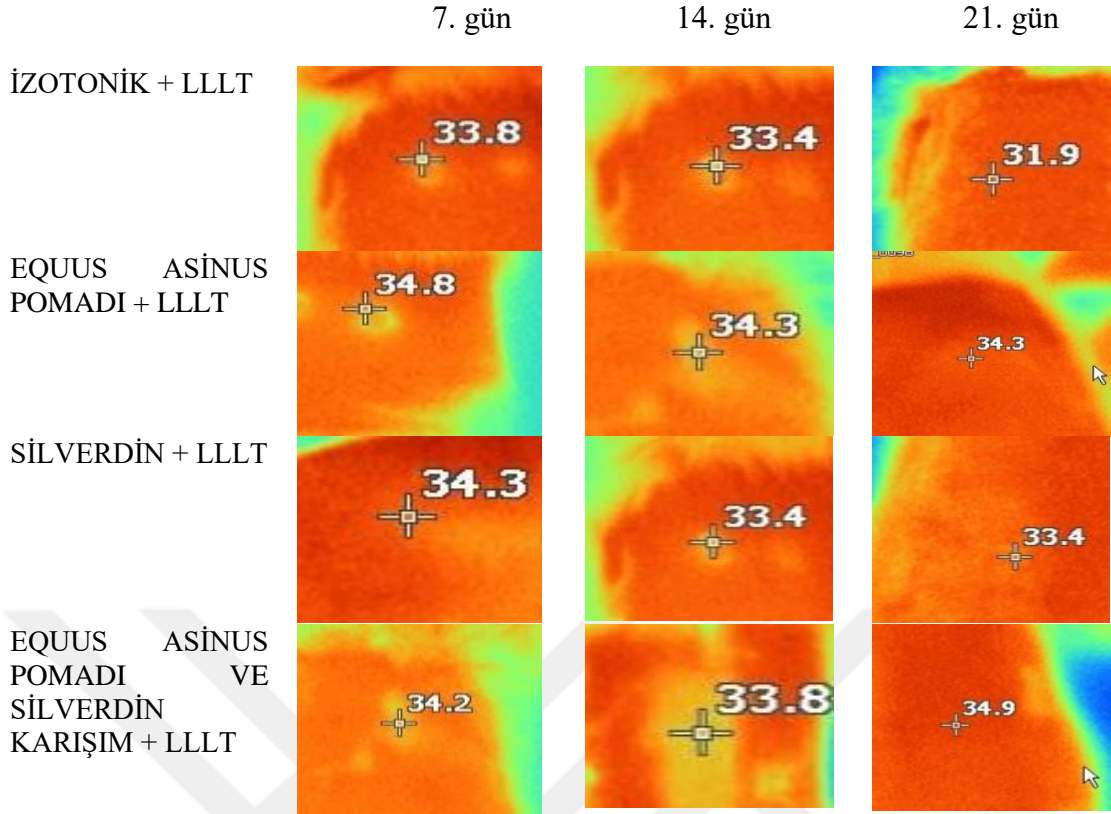
EASİP; Equus Asinus sütü içerikli pomad, LLLT; Düşük Düzeyli Lazer Terapisi, *işareti grup içi 0. gün ile istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir (* $p<0.05$, ** $p<0.001$). Rakamların üzerindeki harflendirmeler aynı zaman diliminde gruplar arası farkı göstermektedir ($p<0.05$).

Çalışmanın 7. gününde yapılan yara alanı sıcaklık ölçümlerinde ise, EASİP+LLLT (33.5 (30.5-35) °C) ve SİLVERDİN (33.9 (33-34.5) °C) grupları sıcaklık ölçümleri arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0.05$). 14. gün gruplar arası yara sıcaklığı ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$). Bunun yanı sıra 14. gün istatistiksel olarak bir fark gözlemlenmedi de EASİP+LLLT (33.1 (32.5-34) °C) grubu yara alanı sıcaklığı diğer gruplardan daha yüksekti. Sıcaklık alanı ölçümlerinin yapıldığı 21. gün de ise gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi

($p>0.05$). İstatiksel olarak 21. gün de gruplar arası sıcaklık ölçümlerinde fark gözlenmese dahi EASİP+LLLTT (32.6 (32.5-34.5) °C) ve EASİP+SİLVERDİN+LLLTT (32.9 (32-34) °C) gruplarının sıcaklıkları diğer gruplara göre yüksekti (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4).



Şekil 4.2. Grupların düşük seviyeli laser terapi (LLLTT) uygulaması yapılmayan sadece pomad uygulaması yapılan tedavi grubu 7, 14 ve 21. gün termografik ölçüm görüntüsü

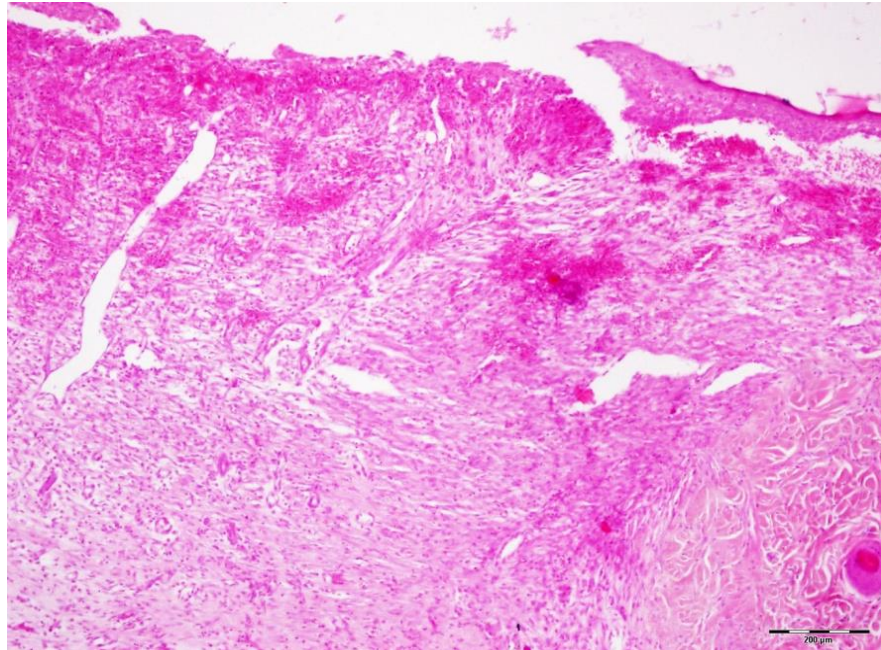


Şekil 4.4. Grupların düşük seviyeli laser terapi (LLLT) uygulaması ile pomad uygulaması yapılan tedavi grubu 7, 14 ve 21. gün termografik ölçüm görüntüsü

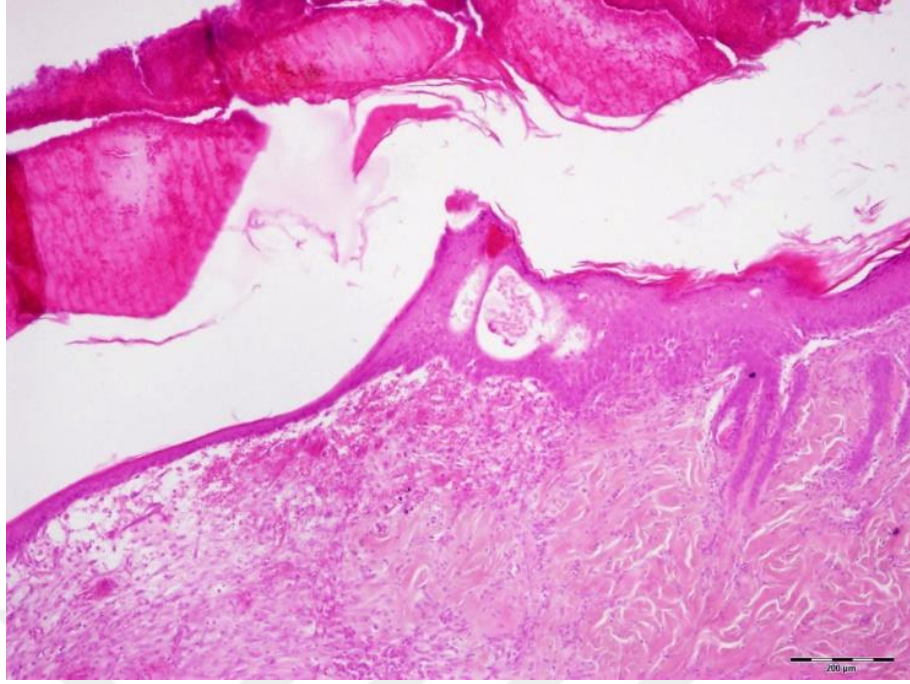
4.4. Histopatolojik Bulgular

7. günde gözlenen histopatolojik bulgular; izotonik grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, yara bölgesinde nekrotik hemorajik kabuk oluştuğu, epitel rejenerasyonunun yeni başladığı, hafif düzeyde anjiogenesis ve hemorajik granülasyon dokusunun oluştuğu gözlemlendi (Şekil 4.5). Easip grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde ise, nekrotik dokudan ibaret olan yara kabuğu oluşumu, akut granülasyon oluşumu, hafif düzeyde anjiogenesis ve yeni başlayan epitel rejenerasyonunun oluştuğu belirlendi (Şekil 4.6). Silverdin grubunda, ise yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, yara kabuğu oluşumu, akut granülasyonun şekillendiği, hafif düzeyde anjiogenesis, epitel rejenerasyonun yeni başladığı gözlemlendi (Şekil 4.7). Easip+Silverdin grubunda; yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, nekrotik yara kabuğu, orta düzeyde anjiogenesis,

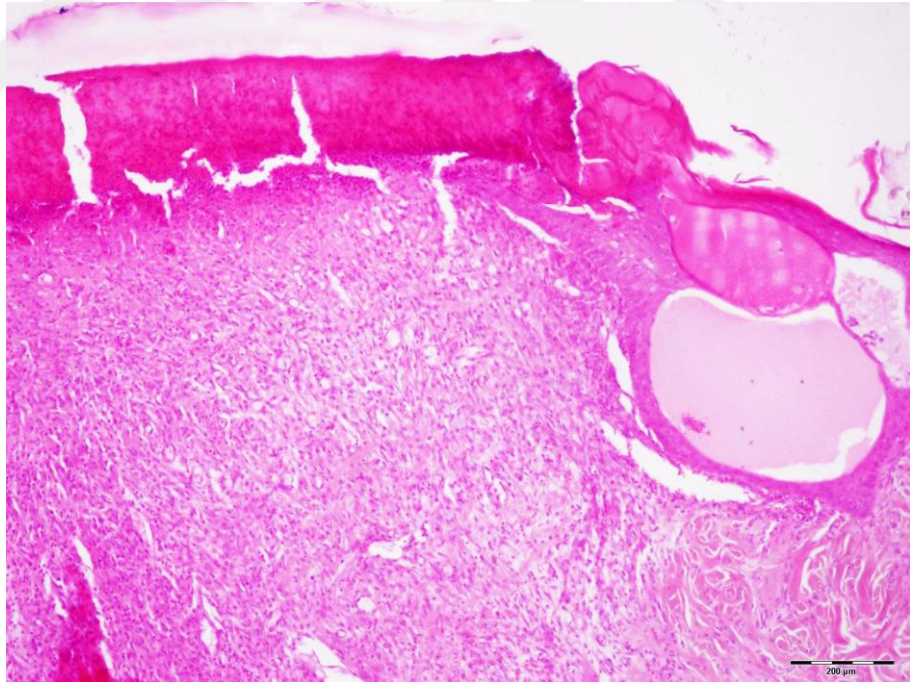
akut granülasyon dokusu oluşumu ve yeni başlangıç aşamasında epitel rejenerasyonu belirlendi (Şekil 4.8). İzotonik+LLLT uygulaması yapılan grupta, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, akut granülasyon dokusunun olduğu orta düzeyde anjiogenesis, yeni başlamış epitel rejenerasyonu gözlemlendi (Şekil 4.9). Easip+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, nekrotik yara kabuk oluşumu, akut granülasyon doku oluşumu, orta düzeyde anjiogenesis, yeni başlangıç aşamasında epitel rejenerasyonu gözlemlendi (Şekil 4.10). Silverdin+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granülasyon doku oluşumu, orta düzeyde anjiogenesis ve yeni başlamış epitel rejenerasyonu gözlemlendi (Şekil 4.11). Easip+Silverdin+LLLT grubunda ise yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, akut granülasyon doku oluşumu, şiddetli düzeyde anjiogenesis, başlangıç aşamasında epitel rejenerasyonu gözlemlendi (Şekil 4.12). 7. günlük çalışmada histopatolojik bulgulara ait istatistiksel veriler Şekil 4.13’de sunuldu. Çalışmanın 7. günlük periyodunu içeren gruplar kendi aralarında kıyaslanmıştır. 14. gün ve 21. gün grupları ile kıyas yapılmamıştır.



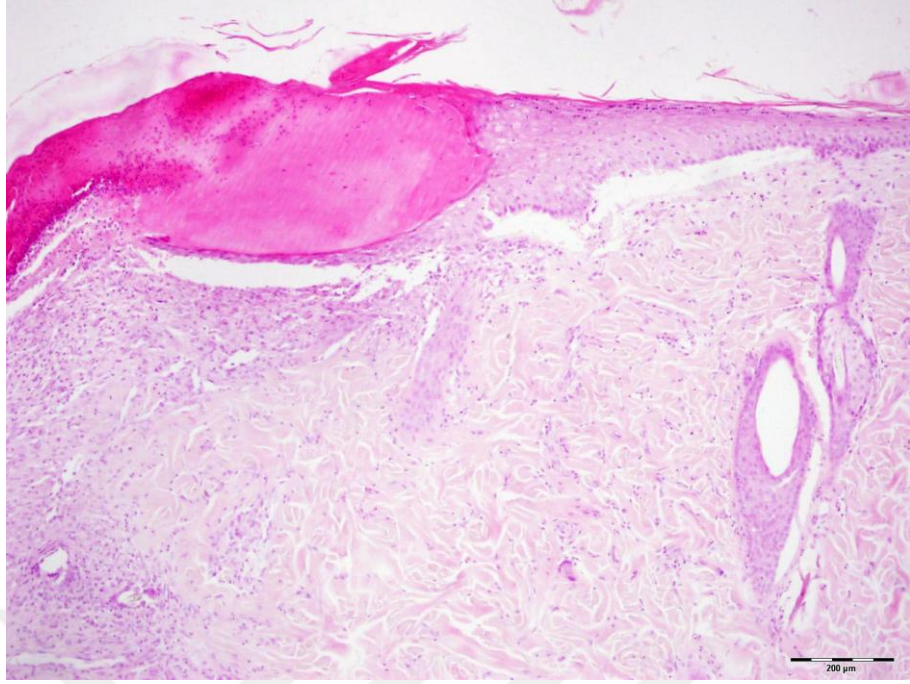
Şekil 4.5. 7. gün, izotonik, cilt dokusu, yeni başlamış epitel rejenerasyonu, akut granülasyon dokusu, hafif düzeyde anjiogenesis, H&E, Bar:200µm.



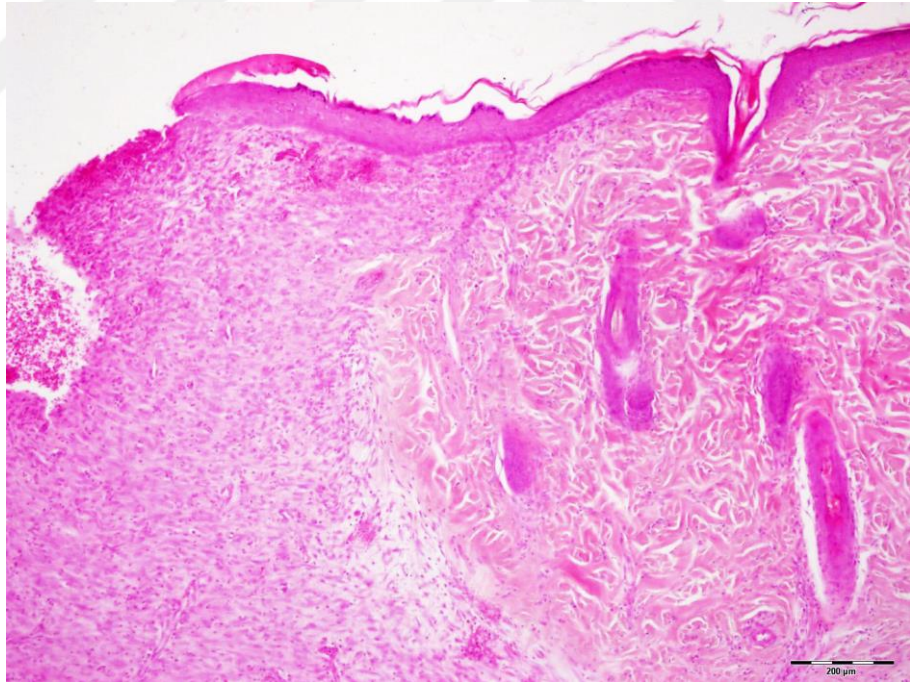
Şekil 4.6. 7. gün, EASİP, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granülasyon doku oluşumu, hafif düzeyde anjiogenesis, yeni başlamış epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200μm.



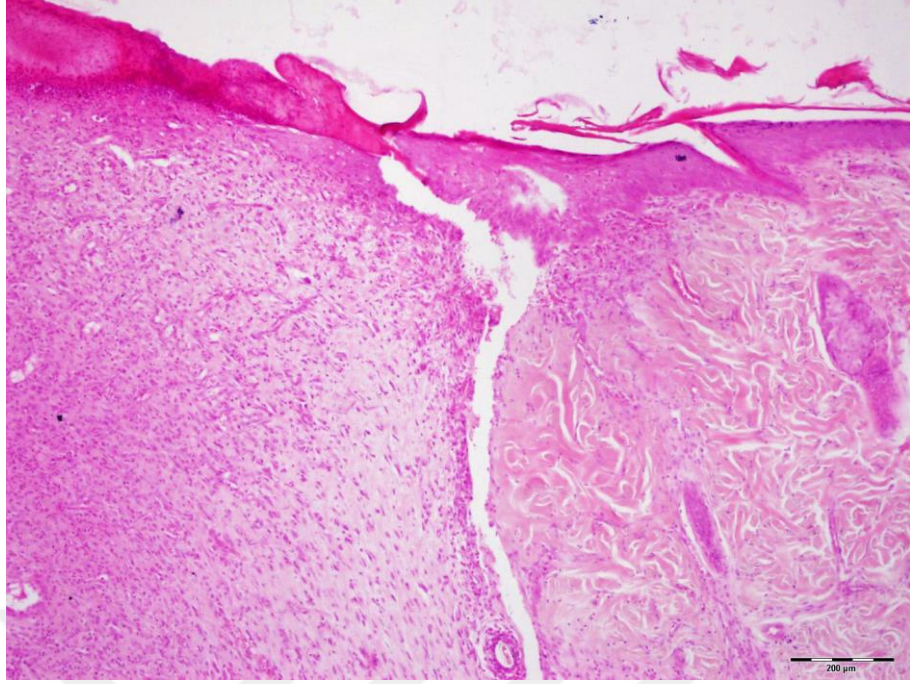
Şekil 4.7. 7. gün, silverdin, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, hafif düzeyde anjiogenesis, akut granülasyon ve yeni başlangıç aşamasında epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200μm.



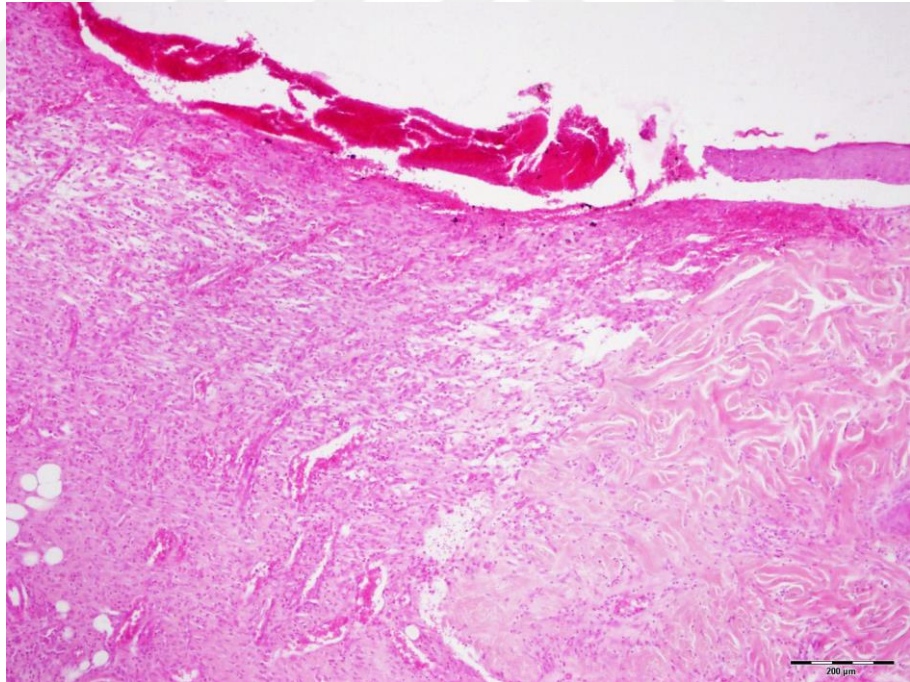
Şekil 4.8. 7. gün, EASİP + SİLVERDİN, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granulasyon doku oluşumu, hafif düzeyde anjiogenesis, yeni başlayan epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200µm.



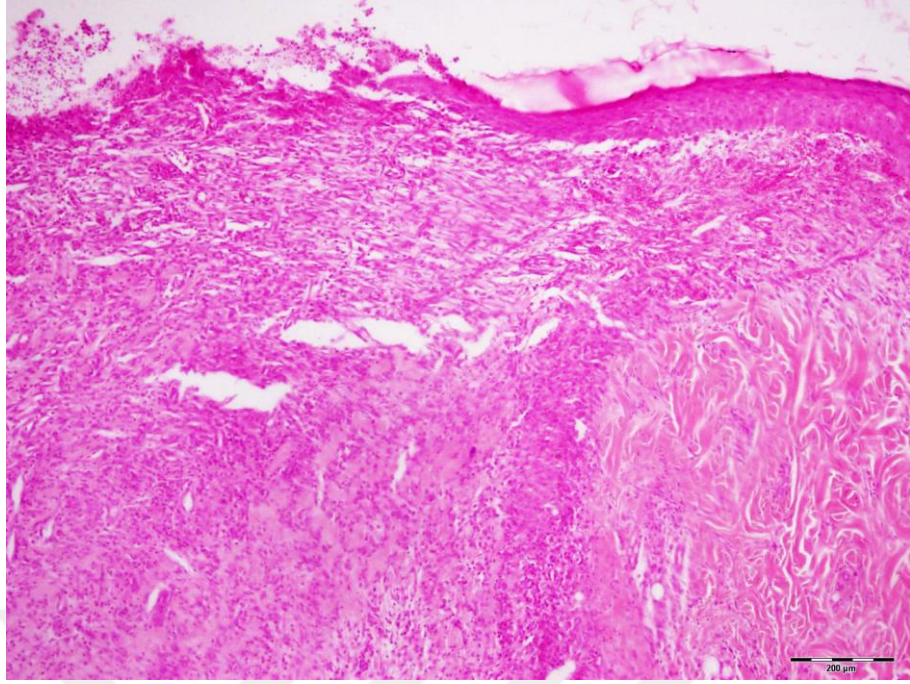
Şekil 4.9. 7. gün, izotonik + LLLT, cilt dokusu, yeni başlamış epitel rejenerasyonu, akut granulasyon dokusu, orta düzeyde anjiogenesis, H&E, Bar:200µm.



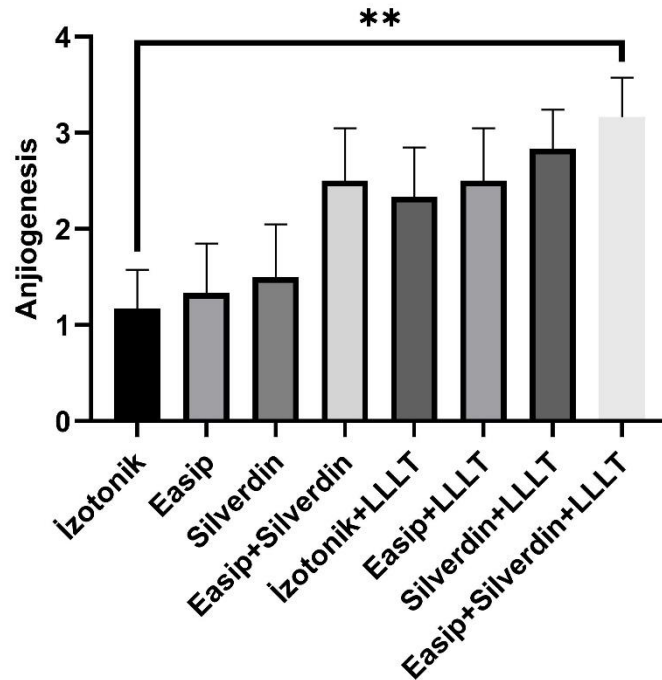
Şekil 4.10. 7. gün, EASİP + LLLT, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granulasyon oluşumu, şiddetli anjiogenesis, yeni başlamış epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200µm.



Şekil 4.11. 7. gün, silverdin + LLLT, cilt dokusu, nekrotik yara kabuğu oluşumu, akut granulasyon doku oluşumu, orta düzeyde anjiogenesis, yeni başlamış epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200µm.



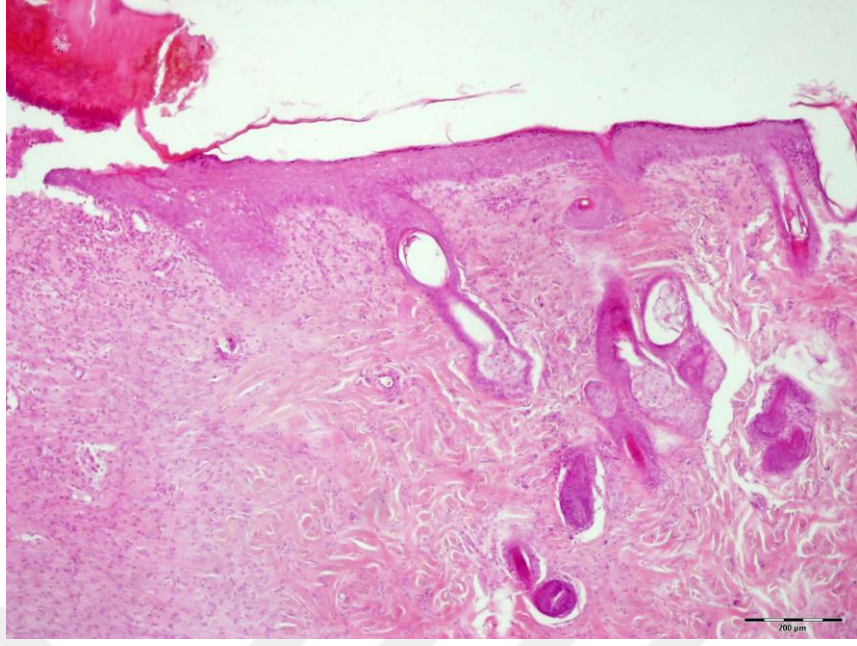
Şekil 4.12. 7. gün, EASİP + silverdin + LLLT, cilt dokusu, akut granulasyon dokusu, şiddetli düzeyde anjiogenesis, başlangıç aşamasında epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200μm.



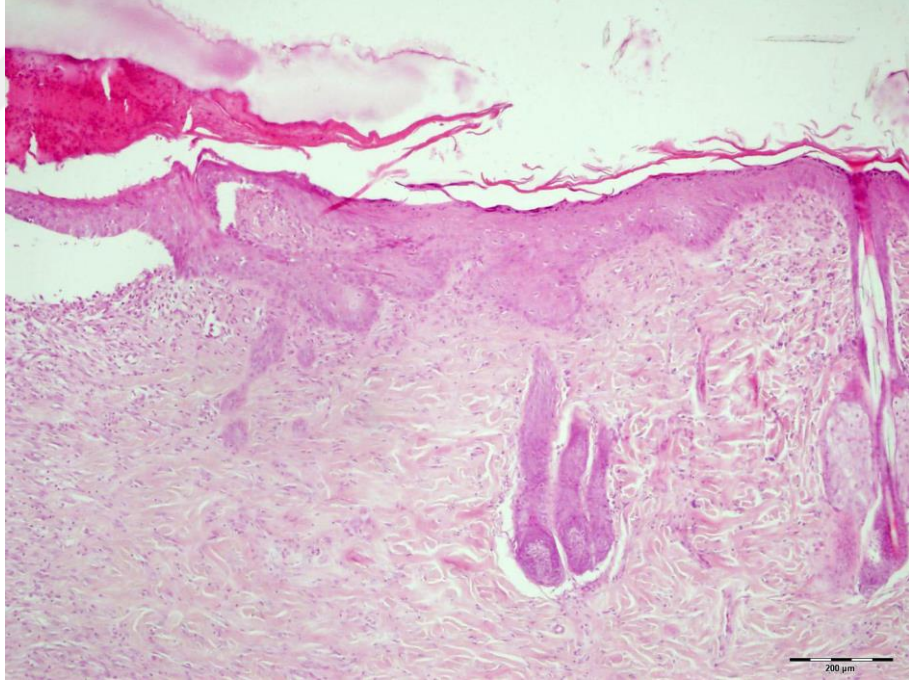
Şekil 4.13. 7. gün deri dokusunda görülen histopatolojik bulguların, boyama sonuçlarının istatistiksel analiz verileri. Anjiogenesis (** p=0.0022)

14. günde gözlenen histopatolojik bulgular;

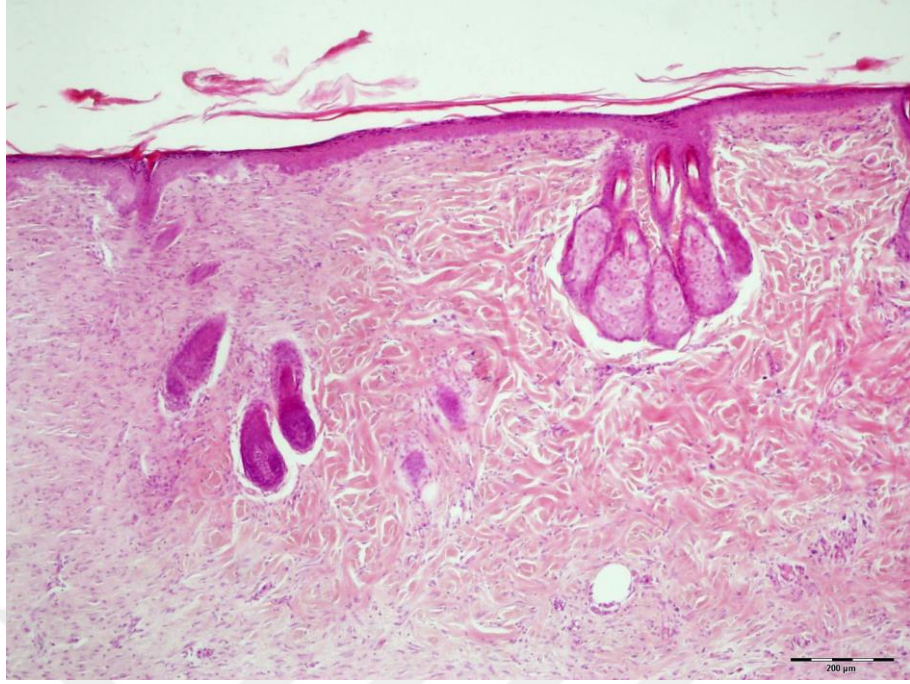
İzotonik grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, granülasyonun dokusunun kronikleştiği sıkı bağdokunun olduğu, epitel rejenerasyonunun çok az ilerlediği gözlendi (Şekil 4.14). Easip grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, kronik granülasyon doku oluşumu, sıkı bağdoku şekillendiği ve epitel rejenerasyonunun orta düzeyde ilerlediği görüldü (Şekil 4.15). Silverdin grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, epitel rejenerasyonunun orta düzeyde proliferasyon olduğu, granülasyon dokusunun kronikleşip sıkı bağ dokuya dönüştüğü gözlendi (Şekil 4.16). Easip+Silverdin grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, kronik granülasyon dokusu oluşumu, sıkı bağdoku şekillenmesi, orta düzeyde epitel rejenerasyonu belirlendi (Şekil 4.17). İzotonik+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, kronik granülasyon dokusu gelişimi, sıkı bağdoku şekillenmesi, orta düzeyde epitel rejenerasyonu olduğu gözlendi (Şekil 4.18). Easip+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, kronik granülasyon, sıkı bağdoku oluşumu, şiddetli düzeyde epitel rejenerasyonu gözlendi (Şekil 4.19). Silverdin+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, kronik granülasyon dokusu, sıkı bağdoku oluşumu ve şiddetli düzeyde epitel rejenerasyonu gözlendi (Şekil 4.20). Easip+Silverdin+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, sıkı bağdokunun çözülmeye başladığı, epitel rejenerasyonunun şiddetli düzeyde geliştiği, keratinositlerin oluşmaya başladığı gözlendi (Şekil 4.21). 14. günlük çalışmada histopatolojik bulgulara ait istatistiksel veriler Şekil 4.22’de sunuldu. Çalışmanın 14. günlük periyodunu içeren gruplar kendi aralarında kıyaslanmıştır. 7. gün ve 21. gün grupları ile kıyas yapılmamıştır.



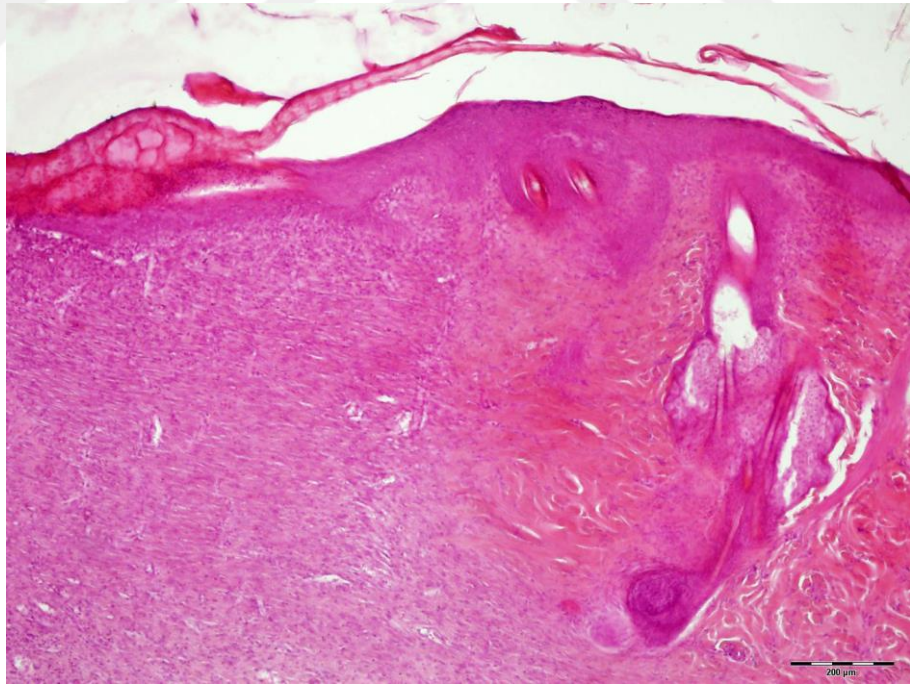
Şekil 4.14. 14. gün, izotonik, cilt dokusu, kronik granulasyon dokusu, sıkı bağdoku oluşumu, az gelişmiş epitel rejenerasyon, H&E, Bar:200µm.



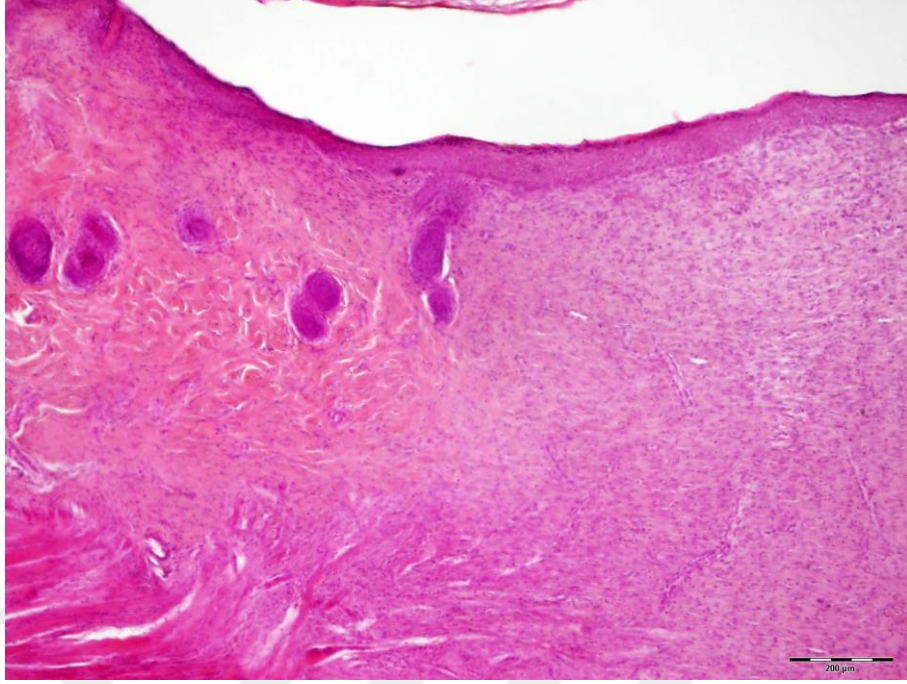
Şekil 4.15. 14. gün, EASİP, cilt dokusu, kronik granulasyon, sıkı bağ doku , orta düzeyde epitel rejenerasyonunu, H&E, Bar:200µm.



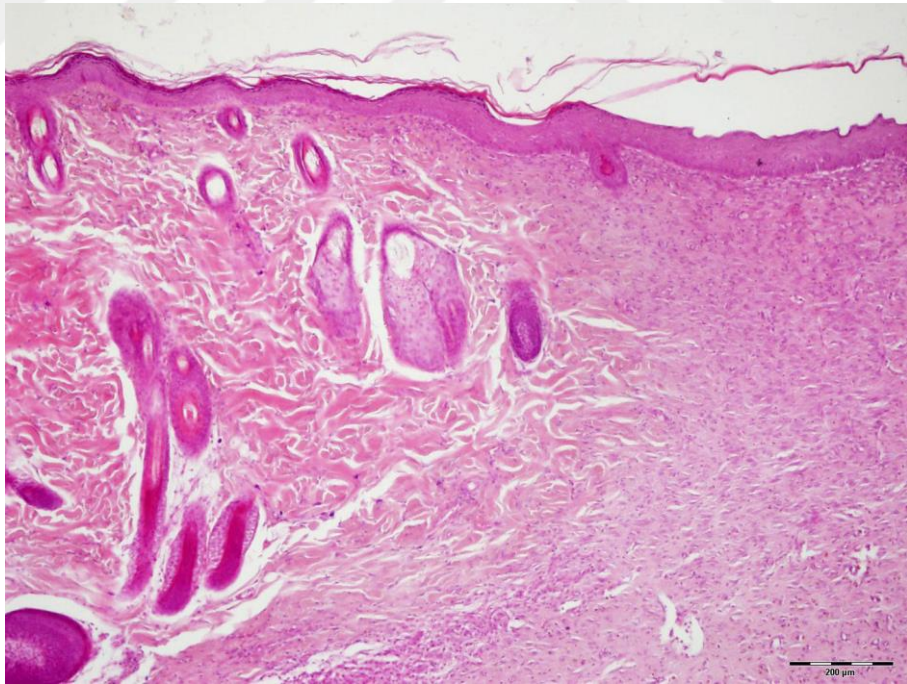
Şekil 4.16. 14. gün, SİLVERDİN, cilt dokusu, kronik granülasyon dokusu, sıkı bağ doku oluşumu, orta düzeyde epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200μm.



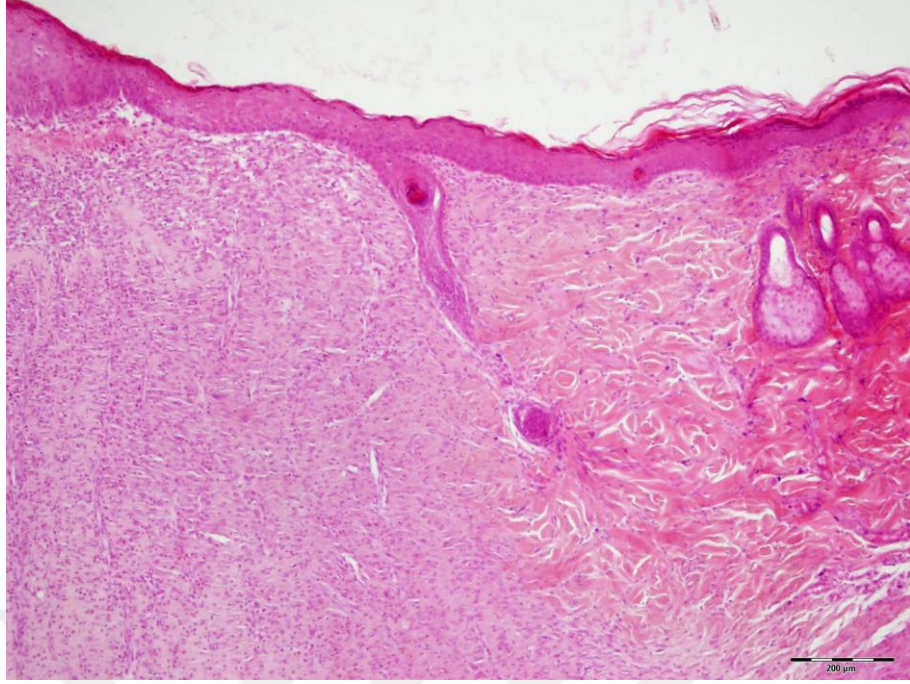
Şekil 4.17. 14. gün, EASİP + SİLVERDİN, cilt dokusu, kronik granülasyon, sıkı bağdoku oluşumu, orta düzeyde epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200μm.



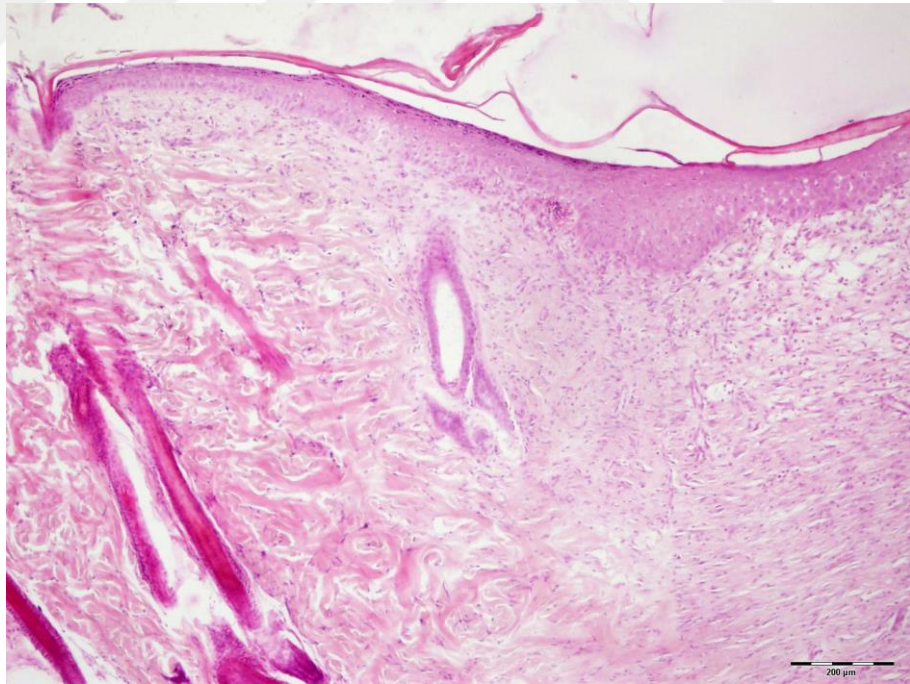
Şekil 4.18. 14. gün, izotonik + LLLT, cilt dokusu, kronik granulasyon, sıkı bağdoku oluşumu, orta düzeyde epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200µm.



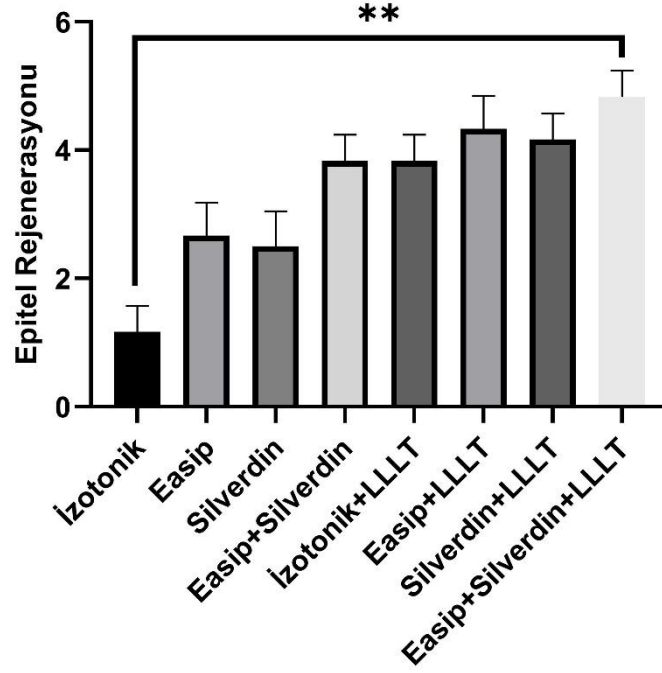
Şekil 4.19. 14. gün, EASİP + LLLT, cilt dokusu, sıkı bağdoku, kronik granulasyon, orta düzeyde epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200µm.



Şekil 4.20. 14. gün, silverdin + LLLT, cilt dokusu, kronik granülasyon, sıkı bağdoku, şiddetli epitel rejenerasyonu, H&E, Bar:200µm.



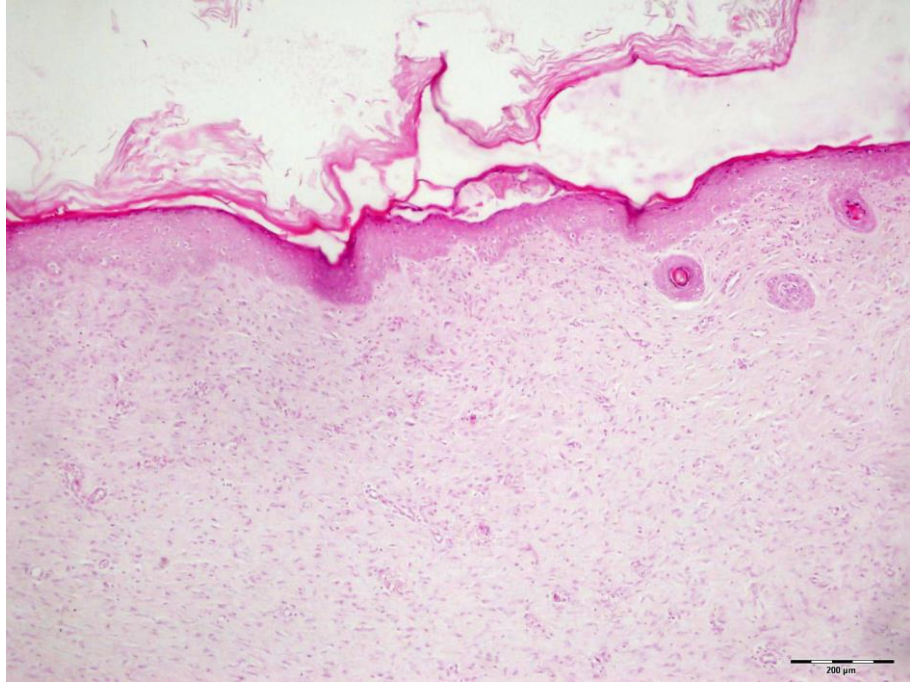
Şekil 4.21. 14. gün, EASİP + silverdin + LLLT, cilt dokusu, bağdoku gevşemesi, şiddetli epitel rejenerasyonu, keratinosit oluşumu, H&E, Bar:200µm.



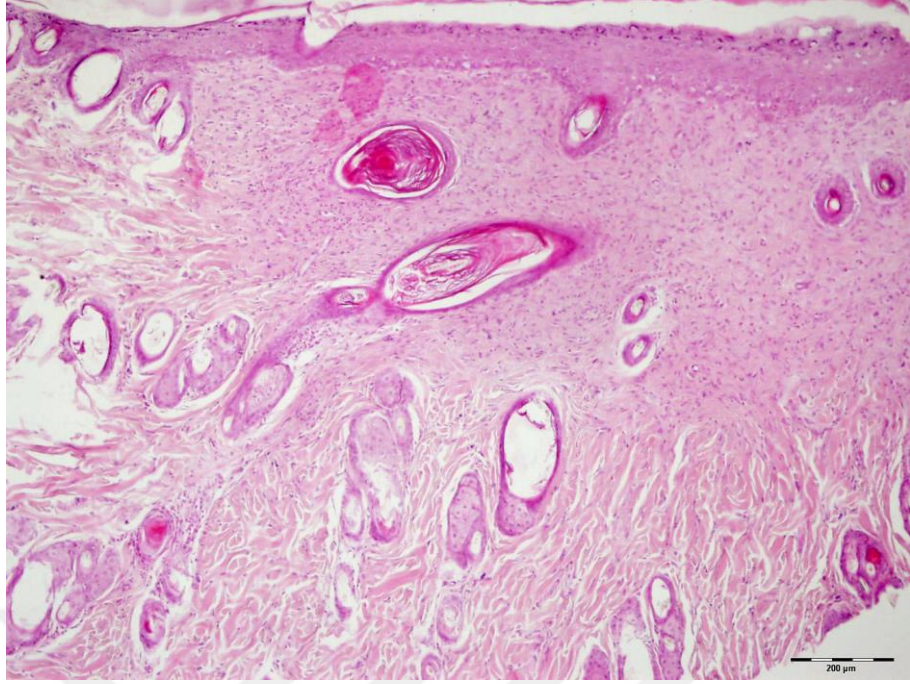
Şekil 4.22. 14. gün deri dokusunda görülen histopatolojik bulguların, boyama sonuçlarının istatistiksel analiz verileri. Epitel rejenerasyonu (** p=0.0022).

21. günde gözlenen histopatolojik bulgular; izotonik grubu, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, bağ dokunun gevşemeye başladığı, kollojenin orta seviyede olgunlaştığı, epitel rejenerasyonunun önemli bir kısmının tamamlandığı ve keratinositlerin gelişmeye başladığı gözlendi (Şekil 4.23). Easip grubu, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, epitel rejenerasyonu neredeyse tamamlandığı, keratinositlerde artış, bağ dokunun önemli bir kısmının gevşek bağdokuya dönüştüğü inflamasyonun azaldığı belirlendi (Şekil 4.24). Silverdin grubu, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, epitel rejenerasyonu tatamlanmak üzere olduğu, keratinositlerde proliferasyon, hafif düzeyde bağdokunun gevşek dokuya dönüşümü gözlendi (Şekil 4.25). Easip+Silverdin grubu, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, epitel rejenerasyonunun tamamlandığı, kollojenin önemli bir kısmının gevşek bağdokuya dönüştüğü ve keratinositlerde

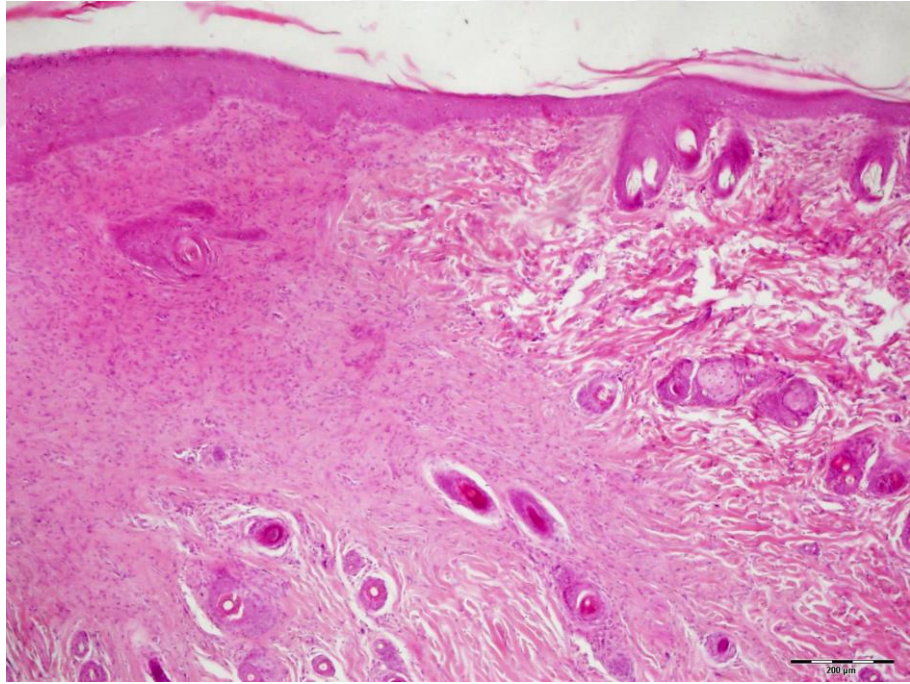
proliferasyon belirlendi (Şekil 4.26). İzotonik+LLLT grubu, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, epitel rejenerasyonu neredeyse tamamlandığı, sıkı bağ doku orta düzeyde gevşek bağdokuya dönüştüğü, keratinositlerde proliferasyon belirlendi (Şekil 4.27). Easip+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, epitel rejenerasyonunun tamamlandığı, keratinositlerin proliferasyonu olduğu gözlemlendi (Şekil 4.28). Silverdin+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, bağdokunun çoğunluğunun gevşek bağ dokuya dönüştüğü, epitel rejenerasyonunun tamamlandığı, keratinositlerde proliferasyonların olduğu gözlemlendi (Şekil 4.29). Easip+Silverdin+LLLT grubunda, yara bölgesi cilt dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, epitel rejenerasyonunun tamamen şekillendiği, keratinositlerin proliferasyonu olduğu, bağ dokunun olgunlaşıp gevşek bağdokuya dönüştüğü belirlendi (Şekil 4.30). 21. Günlük çalışmada histopatolojik bulgulara ait istatistiksel veriler Şekil 4.31’de sunuldu. Çalışmanın 21. günlük periyodunu içeren gruplar kendi aralarında kıyaslanmıştır. 7. gün ve 14. gün grupları ile kıyas yapılmamıştır.



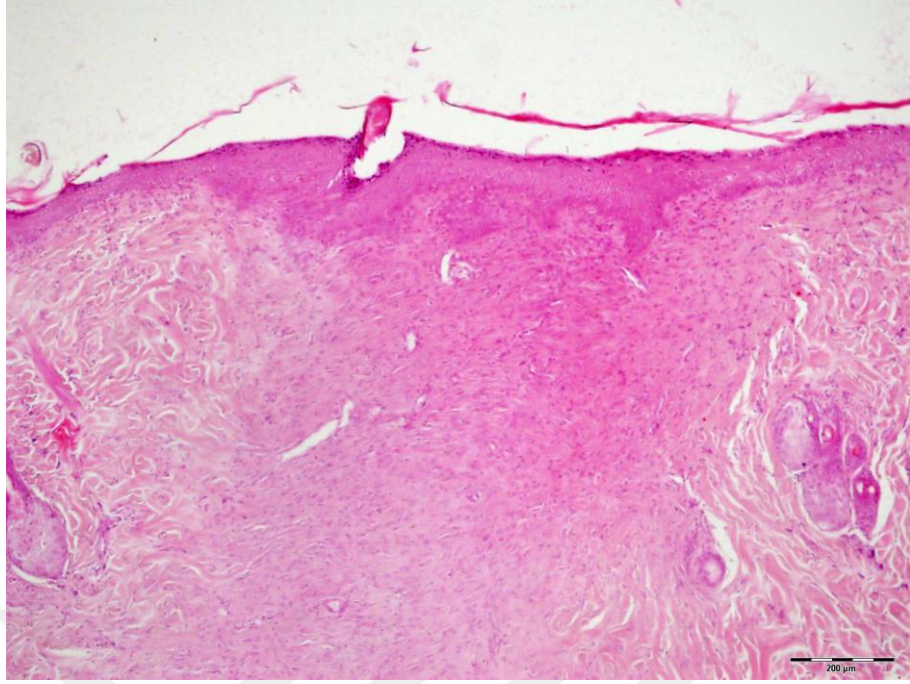
Şekil 4.23. 21. gün, izotonik, cilt dokusu, bağdokunun gevşemeye başladığı, epitel rejenerasyonu tamalanmak üzere, keratinositlerde artış, H&E, Bar:200µm.



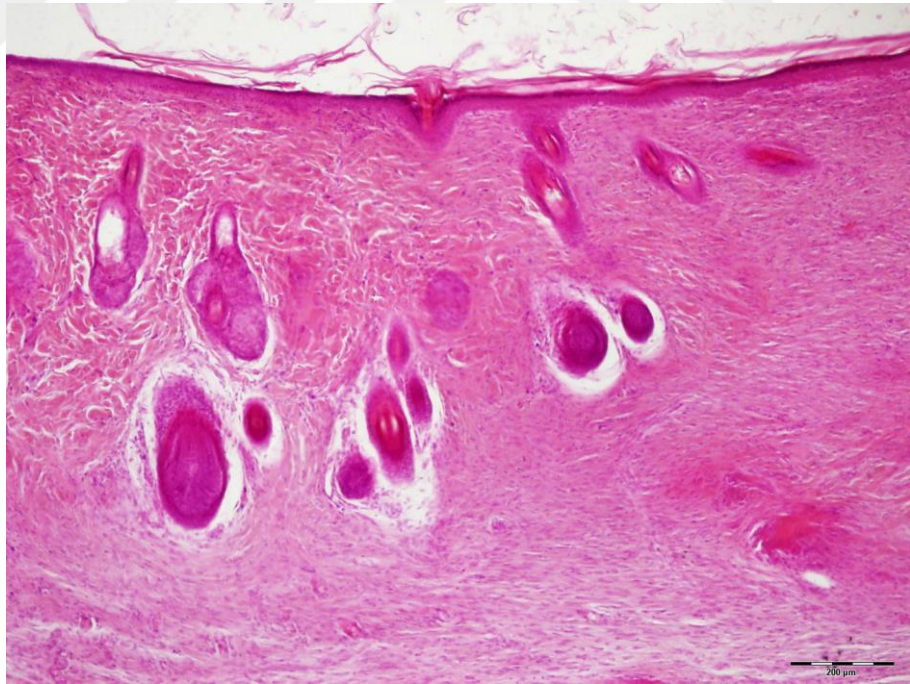
Şekil 4.24. 21. gün, EASİP, cilt dokusu, gevşek bağ doku oluşumu, epitel rejenerasyonu, keratinositlerde proliferasyon, H&E, Bar:200µm.



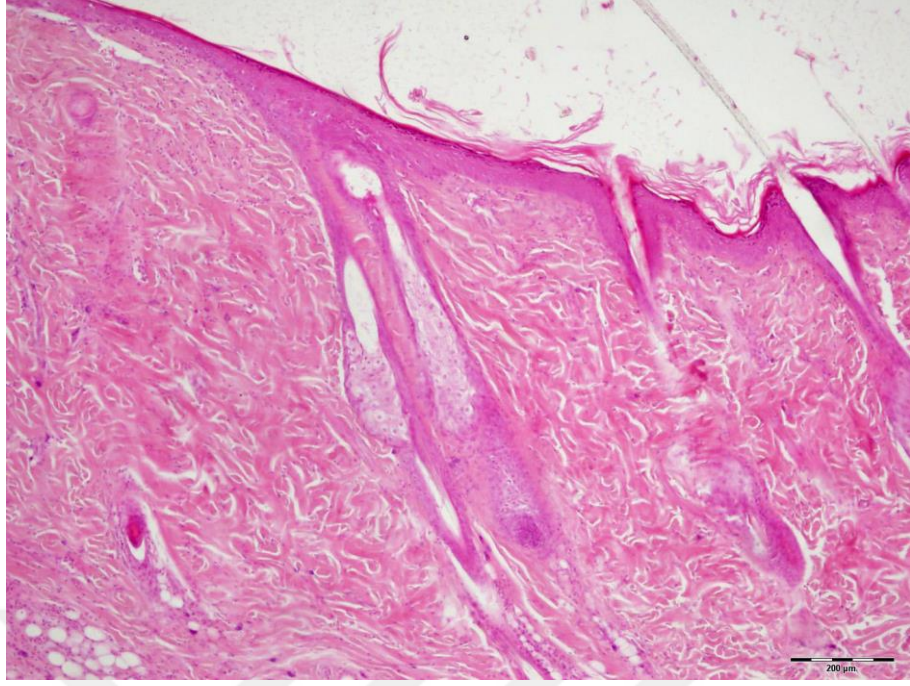
Şekil 4.25. 21. gün, silverdin, cilt dokusu, epitel rejenerasyonu, hafif düzeyde gevşek bağdoku, H&E, Bar:200µm.



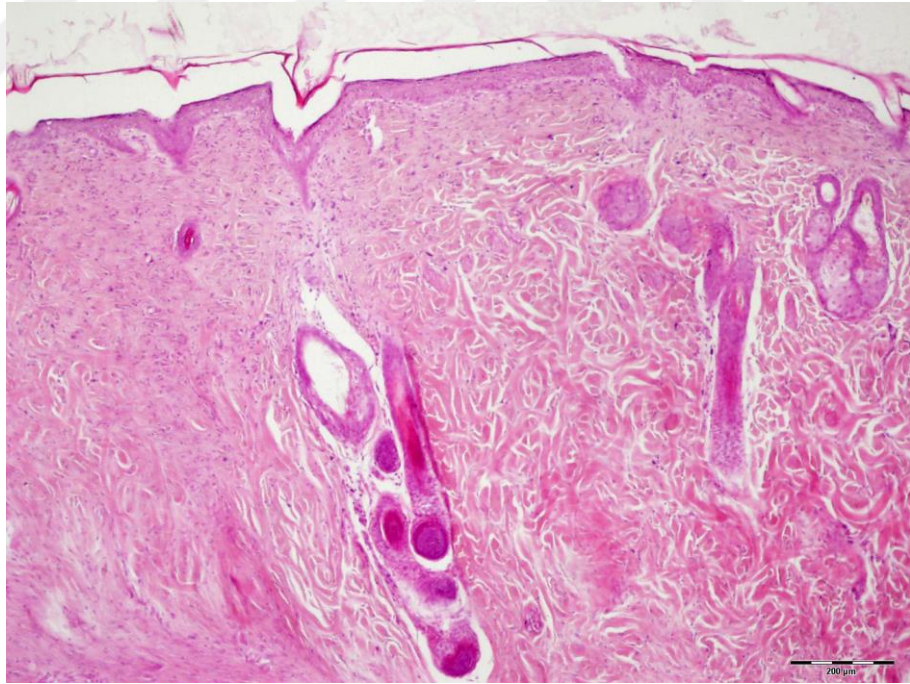
Şekil 4.26. 21. gün, EASİP + silverin, cilt dokusu, epitel rejenrasyonu tamamlanmış, şiddetli düzeyde gevşek bağ doku, keratinositlerde proliferasyon, H&E, Bar:200µm.



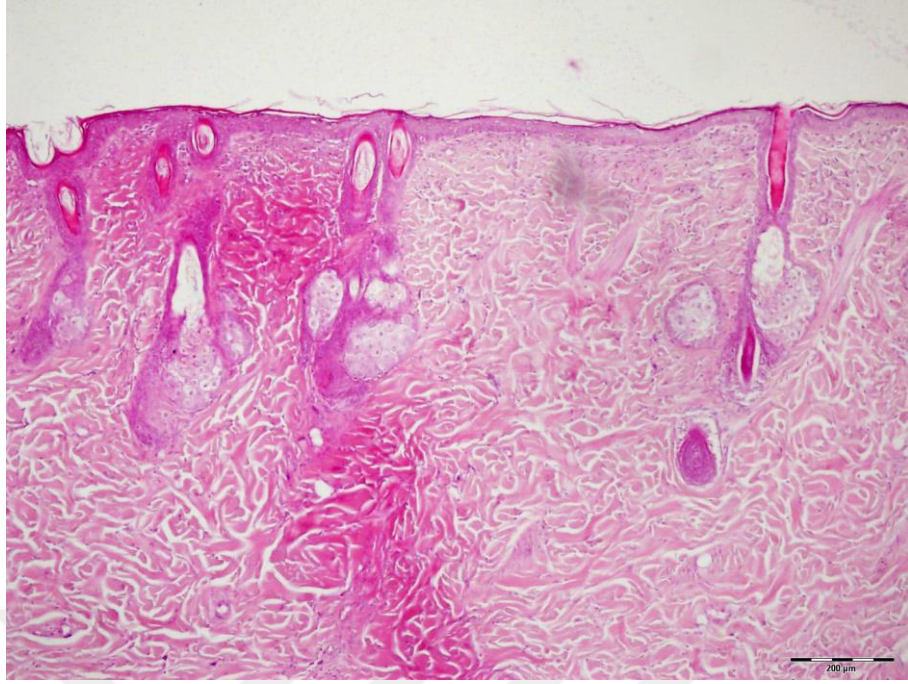
Şekil 4.27. 21. gün, izotonik + LLLT, cilt dokusu, orta düzeyde gevşek bağ doku, epitel rejenrasyonu tamamlanmak üzere, keratinositlerde proliferasyon, H&E, Bar:200µm.



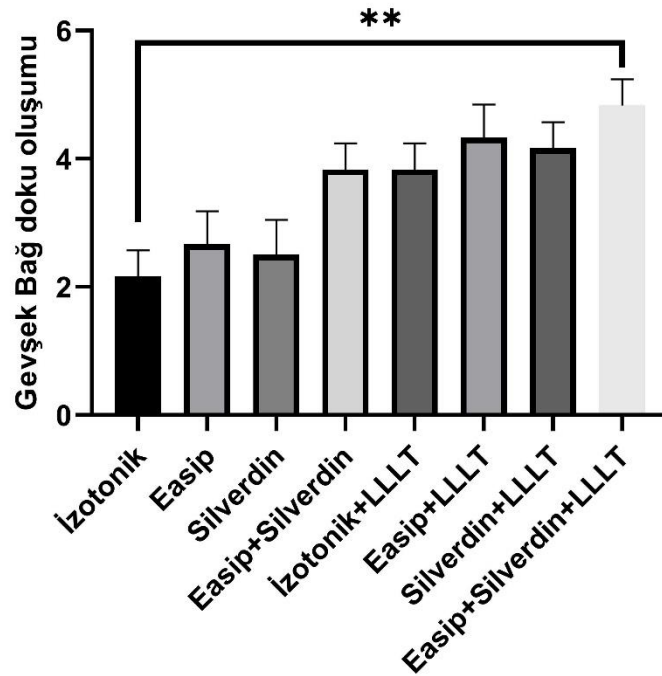
Şekil 4.28. 21. gün, EASİP + LLLT, cilt dokusu, tamamlanmış epitel rejenerasyonu, keratinositlerde proliferasyon, şiddetli düzeyde gevşek bağdoku, H&E, Bar:200μm.



Şekil 4.29. 21. gün, silverdin + LLLT, cilt dokusu, tatamlanmış epitel rejenerasyonu, keratinositlerde proliferasyon, orta düzeyde gevşek bağdoku, H&E, Bar:200μm.



Şekil 4.30. 21. gün, EASİP + silverdin + LLLT, cilt dokusu, tamalanmış epitel rejenerasyonu, keratinositlerde proliferasyon, gevşek bağdoku, H&E, Bar:200µm.



Şekil 4.31. 21. gün deri dokusunda görülen histopatolojik bulguların, boyama sonuçlarının istatistiksel analiz verileri. Gevşek bağ doku oluşumu (** p=0.0022).

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesinin daha hızlı ve daha ekonomik yollar ile iyileştirmeye çalışmak birçok çalışmaya amaç ve konu olmuştur. Biz de çalışmamızı bu amaç doğrultusunda hazırlamış ve elde edilen bulgularda Equus asinus sütü içerikli pomad ve Düşük seyiyeli lazer terapisi kombinasyonunun birlikte uygulanmasının yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Lazer uygulanan grupta, epitelizasyonun daha erken evrede başladığı, inflamatuvar yanıtın daha sınırlı olduğu ve granülasyon dokusunun daha düzenli bir yapı sergilediği gözlemlenmiştir. Bu durum, LLLT'nin fotobiyomodülasyon etkisiyle hücrel aktiviteyi artırarak doku rejenerasyonunu hızlandırdığı ve eşek sütü içerikli pomadın lokal dokuya sağladığı biyokimyasal destekle bu etkinin pekiştirildiğini düşündürmektedir.

Eksizyonel yara modelleri, tüm deney hayvanları için uygulanabilen, deneysel olarak oluşturulan diğer yara modellerinden daha kullanışlı ve bir hayvanda birden fazla yara hattı oluşturmayı mümkün kıldığından (Galiano ve ark., 2004) bu çalışmada eksizyonel yara modeli tercih edildi.

Yüzyıllar boyu süre gelen eşek sütü tedavi edici olarak, iyileştirici, aynı zamanda besleyici ve kozmetik ürünlerin başlıca ham maddesi olarak kullanılmıştır. Eşek sütü özellikle son zamanlarda hem tıbbi tedavide hem de kozmetik sektöründe zengin içeriği sebebiyle ilgi odağı haline gelmiştir. Protein içeriğinin insan sütüne büyük ölçüde benzemesi, eşek sütünü diğer memeli sütlerinden ayıran önemli bir özelliktir. Ayrıca, lizozim ve laktoferrin gibi proteinlerin yüksek düzeyde bulunması, eşek sütüne antimikrobiyal özellikler kazandırmaktadır (Akça ve ark., 2015). Biz de çalışmamız da eşek ssütün bu biyokimyasal yapısında bulunan yüksek protein ve lizozim enziminin varlığından dolayı kullandık. Daha önce yapılan bir çalışmada (Eroğlu ve ark., 2020) Eşek sütü, kesik süt suyu proteini ve kazeinin 3200 µg/ml doz da kullanımının kontrol

grubuna göre yara bölgesine hücre göçünde ayrıca in vitro ortamda oluşturulmuş yaranın rejeneratif etkisinin arttığını ve iyileşme hızında da önemli bir artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Eroğlu ve ark., 2020).

Bu güne kadar yapılan bir çok çalışmada pomad ve benzeri bir etken madde kullanılarak yara iyileşmesinin aşamaları değerlendirilmiştir. Yapılan literatür taramalarında, topikal pomadlar yara yüzeyinde nemli bir ortam oluşturarak hücrelerin ameboid hareketlerini artırarak migrasyon süreçlerini hızlandırdığı ve kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Özbek ve ark., 2015). Ayrıca literatür taramaları sonucunda eşek sütünün yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiş ve aksini kanıtlayıcı bir çalışma bulunmamıştır.

Yaptığımız çalışmada da, eşek sütü içerikli pomad ile 4 joule enerji düzeyinde uygulanan LLLT kombinasyonunun yara bölgesindeki hücre göçünü anlamlı ölçüde desteklediği gözlenmiştir. Lazerin temel etki mekanizması, dokular üzerinde oluşturduğu uyarıdır. Bu uyarı; hücresel düzeyde, damar yapılarında, interstisyel dokularda ve bağışıklık sistemi üzerinde etkili olmaktadır. Lazerin biyostimülatif etkisinden esas olarak polarizasyonun sorumlu olduğu bildirilmektedir (Armstrong, 1996). Düşük seviyeli lazer tedavisinin (LLLT) bir biyomodülasyon tedavisi amacıyla kullanılması, lazer tedavisinin mitokondriyal solunumu ve adenozin trifosfat (ATP) sentezini desteklemesi, onarılabilecek dokunun biyomodülasyonuna yardımcı olmaktadır. Böylece yara alanındaki damarlaşmaya bağlı granülasyon dokusunun oluşumu gerçekleşir.

Düşük Dozlu Lazer Terapisi; hasar görmüş, dejenerasyona uğramış ya da canlılığını yitirme riski taşıyan dokuların uyarılması, onarılması, yenilenmesi ve korunması amacıyla kırmızı ya da yakın kızılötesi ışığın kullanımını ifade eder (Tabakoğlu ve ark., 2024). Lazer, yoğunluğu yüksek, tek dalga boyunda, uyumlu ve büyük ölçüde paralel ışık huzmesi oluşturan bir aygıttır. Dalga boylarına göre lazerler;

düşük seviyeli (yumuşak), orta seviyeli (orta güçte) ve yüksek seviyeli (sert ya da sıcak) olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir (Turgut ve ark., 2021). Yara iyileşmesi ise hücre göçü ve proliferasyonu gibi karmaşık biyolojik süreçlerin etkileşimiyle gerçekleşir. Düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT), mitokondriyal aktiviteyi artırarak hücrelerin enerji üretimini ve metabolik fonksiyonlarını destekler; bu sayede fibroblast ve keratinositlerin yara bölgesine göçü hızlanır (Enwemeka ve ark., 2004).

Düşük enerjili lazerler; mikrosirkülasyon bozukluklarının tedavisi, doku onarımı, ağrı kontrolü, kırık iyileşmesi ve inflamasyonun azaltılması gibi amaçlarla tıp ve diş hekimliği alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Obradović ve ark., 2013). Bu tedavi çeşitli biyolojik ölçeklerde fotofiziksel ve fotokimyasal olayları ortaya çıkaran termal olmayan bir süreçtir (Tabakoğlu ve ark., 2024). Bizde çalışmamızda önceki yapılmış çalışma verilerine dayanarak DSL terapisinin biyostimülasyon etkisi ile doku yenilenmesini ve yara iyileşmesini hızlandıran etki özelliğini baz alarak kullandık. Düşük seviyeli lazerin (DSL), diyabetik bireylerde görülen ayak ve deri ülserlerinin iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Demirtürk, 2018).

Yaranın alan ölçümü ise birçok klinisyenler, hastalar ve araştırmacılar için özellikle diyabet sonucu oluşan yaraların iyileşme sürecini ve akıbetini belirlemede önemlidir (Toygar ve ark., 2020). Yarada yüzey alanı ölçümü, çeşitli teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Ancak, bu yöntemlerden yaraya direk temas ve dijital fotoğraftan ölçüm yapılarak kullanılan yara alanı ölçümünde %10 ile 44 arasında değişebilen bir yanılma payı olduğu bildirilmektedir (Chang ve ark., 2011). Yaraya direk temas yöntemi ile yara hattının zarar göreceği düşünülerek yapılan çalışmada (Gölgeli Bedir ve Yanmaz, 2022) hem daha güvenilir hem de daha objektif sonuçlar verdiği kanıtlanmış yara alanı hesaplamasında üç boyutlu yara ölçüm programı ImageJ (Java, LOCI, Wisconsin Üniversitesi) yöntemini çalışmamızda kullandık.

Yara alanı küçülmesi ve epitelizasyon süresi değerlendirildiğinde, EASİP ve LLLT'nin birlikte uygulandığı grupta en hızlı iyileşmenin gözlemlendiği saptanmıştır. Literatürde LLLT'nin fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini artırdığı, EASİP'in ise biyolojik aktif bileşenlerce zengin olduğu bildirilmektedir (Guo et al., 2007; Han & Ceilley, 2017). Bu nedenle kombinasyon tedavisinin yara iyileşmesine olumlu etkisi beklenen bir sonuçtur.

Yara alanının 21. gün ölçümlerinde, EASİP+LLLT ve EASİP+SİLVERDİN+LLLT gruplarının diğer gruplara kıyasla yara alanını daha fazla azalttığı bunu EASİP, EASİP+ SİLVERDİN, SİLVERDİN, SİLVERDİN+LLLT, İZOTONİK, İZOTONİK+LLLT gruplarının izlediği gözlemlendi.

Çalışmamız ile uyumlu olarak Eroğlu ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada eşek sütü, kazein ve kesik süt suyu proteini kontrol grubuna kıyasla hücre migrasyonunda ve in vitro yara kapanma hızında anlamlı artışa sebep olmuştur. Chunyuan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise equus asinus sütünün yara iyileşmesi ve yaşlanma karşıtı etkileri incelenmiş ve equus asinus sütü ile 24 saat tedavi edilen hücre kültüründe kontrol grubuna göre önemli ölçüde yara kapanması ve yara alanına hücre göçü gözlemlenmiştir (Chang ve ark., 2011). Eroğlu ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada equus asinus sütünün ve içerisindeki diğer proteinlerin in vitro ortamda hücre proliferasyonuna sebep olduğu ve yara iyileştirme amaçlı kullanılabileceği gösterilmiştir. Chunyuan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise equus asinus sütünün yara iyileşmesi ve yaşlanma karşıtı etkileri incelenmiş ve equus asinus sütü ile 24 saat tedavi edilen hücre kültüründe kontrol grubuna göre önemli ölçüde yara kapanması ve yara alanına hücre göçü gözlemlenmiştir (Chang ve ark., 2011).

Termal görüntüleme (termografi), canlı dokulardan yayılan kızılötesi radyasyonun tespit edilmesiyle yüzey sıcaklık dağılımlarının görsel hale getirilmesini

sağlayan temassız ve non-invaziv bir teknolojidir. Tıbbi termografi, farklı patolojik durumların neden olduğu bölgesel sıcaklık değişimlerini analiz ederek tanı, izlem ve tedavi süreçlerine katkı sağlamaktadır (Ring ve Ammer, 2012).

Dermatolojik birçok hastalığın teşhisinde anatomik, fizyolojik ve fizyopatolojik değişiklikleri belirlemek amacıyla diğer bir parametre ise ısı değişimidir ve bu amaçla termografiden yararlanılmaktadır (Turner, 1991). Termal kameralar, özellikle inflamasyon, vasküler bozukluklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve tümöral süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Örneğin, akut veya kronik inflamasyon durumlarında ilgili dokularda kan akımı artışı meydana geldiğinden, bu alanlar termal görüntüde daha sıcak bölgeler olarak görünür (Head ve Elliott, 2002). Bu sayede, artrit gibi iltihabi hastalıkların erken tanısı ve takibi mümkün olabilmektedir.

Bu değişimlerin ölçümü ve ispatlanmasına yara alanlarının termal kamera cihazı (IR Flexcam-S®, Burlington-ABD) ile ölçümleri yapılmıştır.

Yaptığımız deneyde eksizyonel yara modelinin oluşturulmasını izleyen zamanda yara alanının sıcaklık değeri vücut sıcaklığına oranla azalma göstermiştir. Çalışmamızda da daha önce yapılmış çalışmaya (Gölgeli Bedir ve Yanmaz, 2022) paralel olarak yara bölgelerindeki yangıya bağlı önce sıcaklık değerleri İnflamasyon evresinde tüm gruplarda artmış, sonra poliferasyon evresinde ise hafif düşerek veya vücut sıcaklığına yaklaşmış, yaranın tam kapanma gösterdiğinde ise vücut sıcaklığına erişmiştir. Yapılan literatür taramalarında equus asinus sütünün yara sıcaklığı üzerine bir etkisinin araştırıldığı çalışma veya inceleme bulunamamıştır. Fakat yara iyileşmesinde kollajen birikimini, poliferasyonu, MMP-1 salgılanmasını inhibe ederek ve yara alanına hücre göçünü teşvik ederek doku hasarını onardığı belirtilmiştir (Chang ve ark., 2011). Yapılan başka bir çalışmada yara yüzey alanını azaldıkça, yara ile sağlıklı doku arasındaki sıcaklık farkının

azaldığı, dolayısıyla yara alanındaki sıcaklığın iyileşmeyle birlikte arttığı belirtilmiştir (Demirtürk, 2018; Toygar ve ark., 2020).

Yaptığımız çalışmada 7. Günde EASİP ve EASİP + SİLVERDİN + LLLT grubunda yangısal hücre infiltrasyonu, akut granulasyon dokusu, şiddetli düzeyde anjiogenesis, başlangıç aşamasında epitel rejenerasyon gözlenirken İZOTONİK + LLLT ve SİLVERDİN + LLLT gruplarında orta düzeyde gözlenmiştir. İZOTONİK, EASİP, SİLVERDİN, EASİP + SİLVERDİN gruplarında ise bu bulgular hafif düzeyde gözlenmiştir. Bu durum, eşek sütü bileşenlerinin immün modülatör ve epitelizan etkileri ile LLLT'nin hücre göçü ve proliferasyonu artırıcı özelliklerinin sinerjik etki gösterdiğini düşündürmektedir (Eroğlu ve ark., 2021; Hamblin, 2018).

Çalışmanın 14. Gününde EASİP + LLLT, Silverdin + LLLT ve EASİP + Silverdin + LLLT gruplarında bağ dokusunun gevşediği ve belirgin epitel rejenerasyonunun başladığı gözlenmiştir. Özellikle EASİP + Silverdin + LLLT grubunda yoğun keratinosit oluşumu dikkat çekmiştir. Diğer gruplarda epitel rejenerasyonunun orta düzeyde olduğu ve granülasyon dokusunun kronikleşerek sıkı bağ dokuya dönüştüğü belirlenmiştir. Benzer şekilde, LLLT'nin fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırdığı, keratinosit göçünü hızlandırdığı literatürde de bildirilmiştir (Enwemeka ve ark., 2014).

Deneyin 21.günde ise EASİP + LLLT ve EASİP + Silverdin + LLLT gruplarında epitel rejenerasyonunun tamamlandığı, keratinosit proliferasyonunun yoğun olduğu ve bağ dokusunun büyük ölçüde gevşek bağ dokuya dönüştüğü gözlenmiştir. EASİP + Silverdin ve İZOTONİK + LLLT gruplarında ise epitel rejenerasyonu tamamlanmak üzereydi, bağ dokusunda orta düzeyde bir olgunlaşma mevcuttu. Bu bulgular, eşek sütünün keratinizasyon ve kollajenizasyonu artırdığı yönündeki çalışmalarla uyumludur (Eroğlu ve ark., 2021; Guo ve DiPietro, 2010).

Benzer deneysel çalışmalarda, LLLT'nin hücre proliferasyonu, kollajen sentezi ve anjiogenezi artırdığı, topikal ajanların ise anti-inflamatuvar ve epitelizan etkilerle bu süreci desteklediği bildirilmiştir (Karu, 2008; Pereira ve ark., 2002). Çalışmamızda da kombine tedavi gruplarının histopatolojik olarak en ileri iyileşmeyi göstermesi, bu bulgularla paralellik arz etmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, deneysel olarak oluşturulan tam kat deri yaralarının iyileşme sürecinde Equus asinus sütü içerikli topikal pomad ve düşük seviyeli lazer tedavisinin (LLLT) tek başına ve kombine kullanımının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla yürütülmüştür. Araştırmada ayrıca bu kombinasyonun rutin tedavi seçeneği olan Silverdin pomad ve izotonik solüsyon uygulamaları ile karşılaştırması yapılmıştır.

Elde edilen bulgular hem LLLT'nin hem de Equus asinus sütü içerikli pomadın tek başına yara iyileşmesi üzerine olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak bu iki tedavi yönteminin kombine uygulanması, makroskopik, histopatolojik ve histometrik bulgular açısından tek başına uygulamalara kıyasla anlamlı şekilde daha üstün bir etki sağlamıştır. Kombine tedavi grubunda yara kapanma süresi kısalmış, inflamasyon bulgularının daha erken gerilediği görülmüş ve epitelizasyon sürecinin hızlandığı tespit edilmiştir. Histopatolojik analizlerde granülasyon dokusunun daha düzenli olduğu, kolajen liflerin daha olgun şekilde organize olduğu ve fibroblast proliferasyonunun belirgin düzeyde arttığı gösterilmiştir.

Bu sonuçlar, LLLT'nin hücrel metabolizmayı uyarıcı ve mikrosirkülasyonu artırıcı etkileri ile Equus asinus sütü içerikli pomadın antiinflamatuvar, epitelizan ve biyolojik aktif bileşenlerden zengin yapısının sinerjik bir şekilde etki gösterdiğini desteklemektedir. Özellikle fibroblast aktivitesi ve kollajen sentezindeki artış, doku yenilenmesinin hızlanmasına ve yara iyileşmesinin daha kısa sürede tamamlanmasına katkı sağlamıştır.

Sonuç olarak, düşük seviyeli lazer tedavisi ile kullandığımız topikal pomad olan Equus asinus sütü içerikli pomadın birlikte kullanımı, yara iyileşmesini hızlandırıcı ve doku rejenerasyonunu destekleyici etkiler göstermiştir. Kombine tedavi yaklaşımı, kronik ve iyileşmesi zor olan yaraların tedavisinde alternatif bir yöntem olarak

değerlendirilebilir. Bu kombinasyonun kullanımı, postoperatif komplikasyonların azalmasına ve iyileşme sürelerinin kısalmasına katkıda bulunarak hasta bakım kalitesini artırabilir. Kombine tedavinin, maliyet etkinliği açısından da incelenmesi gerekmektedir.

Bu etkinliğin daha detaylı ortaya konabilmesi için farklı LLLT parametreleri (dalga boyu, enerji yoğunluğu, uygulama süresi) ile doz-yanıt ilişkisini ortaya koyan ileri deneysel çalışmalar yapılmalıdır. Kronik yara modelleri üzerinde uzun süreli takiplerle değerlendirmeler gerçekleştirilmelidir ve bu çalışmanın bulgularını klinik pratiğe aktarmak için randomize kontrollü insan klinik çalışmaları yapılmalıdır. Equus asinus sütü içerikli pomadın içeriğinin standartlaştırılması ve endüstriyel üretim koşullarının oluşturulması, klinik kullanıma geçişi hızlandıracaktır.

KAYNAKLAR

- Akca, Ç. (2015). *Eşek (Equus asinus L. 1758) sütünün sitotoksik ve genotoksik etkilerinin kanserli ve sağlıklı insan akciğer hücre hatları üzerine karşılaştırmalı olarak araştırılması* (Yüksek lisans tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Türkiye).
- Aktan, E., & Uçar, A. (2022). Peynir altı suyu protein takviyesi ve sağlık üzerindeki potansiyel etkileri. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 318–329. <https://doi.org/10.51123/jgehes.2022.68>
- Aktaş, Ş. (2012). Kronik yarada lokal faktörler ve yardımcı tedaviler. *ANKEM Dergisi*, 26, 217–222.
- Alonso, J. E., Lee, J., & Burgess, A. R. (1996). The management of complex orthopaedic injuries. *Surgical Clinics of North America*, 76, 879–903. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70486-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70486-2)
- Arab, Y. A., Orakçı, A. V., Erbilin, Ö. G. D. M., Şahin, Y. M. (1994). Yara iyileşmesi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 1(2).
- Armstrong, D. G., & Lavery, L. A. (1996). Monitoring neuropathic ulcer healing with infrared dermal thermometry. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 35, 335–338. [https://doi.org/10.1016/S1067-2516\(96\)80083-4](https://doi.org/10.1016/S1067-2516(96)80083-4)
- Armstrong, D. G., Holtz-Neiderer, K., & Wendel, C., (2007). Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. *American Journal of Medicine*, 120, 1042–1046. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.06.028>
- Bayram, T. (2007). *Süt serumu proteinlerinin peynir altı suyundan elde edilmesi* (Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi, Türkiye).

- Biswas, T. K., & Mukherjee, B. (2003). Plant medicines of Indian origin for wound healing activity: A review. *Lower Extremity Wounds*, 2, 25–39. <https://doi.org/10.1177/1534734603002001006>
- Boyraz, İ., & Yıldız, A. (2016). Lazer çeşitleri ve yüksek yoğunluklu lazer kullanımı. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1, Ek), 104–109. <https://doi.org/10.16899/ctd.55797>
- Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117, 12S–34S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2>
- Öztaş P. Yara İyileşmesi, Bakımı Ve Tedavisi. (2021). *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. August 54(2):341-351. <https://doi:10.20492/aeahtd.931499>
- Calvin, M. (1998). Cutaneous wound repair. *Wounds*, 10, 12–32.
- Chang, A. C., Dearman, B., & Greenwood, J. E. (2011). A comparison of wound area measurement techniques: Visitrak versus photography. *Eplasty*, 11, e18. PMID: 21559060; PMCID: PMC3080766.
- Demirtürk Göçgün, O. (2018). *Tip 2 diyabeti olan periodontitis hastalarında periodontal başlangıç tedavisiyle birlikte düşük seviyeli lazer uygulamasının periodontal yara iyileşmesine etkisi* (Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi).
- Doğan, G. E., Demir, T., & Orbak, R. (2014). Periodontolojide düşük doz lazer uygulamaları. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 4(1), 43–50. <https://doi.org/10.5455/musbed.20140208014035>
- Enwemeka, C. S., et al. (2004). The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomedicine and Laser Surgery*, 22(4), 323–329. <https://doi.org/10.1089/pho.2004.22.323>

- Eroğlu, E., & Öksüz, C. (2020). Eşek sütü ve bazı bileşenlerinin in vitro ortamda antikanser/yara iyileştirme aktivitesinin incelenmesi. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 22(2), 649–659. <https://doi.org/10.25092/baunfbed.744654>
- Öztopalan F., D., Işık, R., & Durmuş, A. S. (2017). Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 83–88.
- Galiano, R. D., Tepper, O. M., Pelo, C. R., Bhatt, K. A., Callaghan, M., Bastidas, N., & Gurtner, G. C. (2004). Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *The American Journal of Pathology*, 164(6), 1935–1947. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63754-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63754-6)
- Garcia, V. G., Fernandes, L. A., de Almeida, J. M., Bosco, Á. F., Nagata, M. J. H., Martins, T. M., & Theodoro, L. H. (2010). Comparison between laser therapy and non-surgical therapy for periodontitis in rats treated with dexamethasone. *Lasers in Medical Science*, 25, 197–206. <https://doi.org/10.1007/s10103-009-0678-z>
- Giosue, C., Alabiso, M., Russo, G., Alicata, M. L., & Torrisi, C. (2008). Jenet milk production during the lactation in a Sicilian farming system. *Animal*, 2(10), 1491–1495. <https://doi.org/10.1017/S1751731108002231>
- Gölgeli Bedir, A., & Yanmaz, L. E. (2023). The effects of cream-based *Triticum vulgare* with and without therapeutic ultrasound on excisional wound healing in diabetic rats. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 42(2), 61–67. <https://doi.org/10.1080/15569527.2023.2201833>
- Guo, H. Y., Pang, K., Zhang, X. Y., Zhao, L., Chen, S. W., Dong, M. L., & Ren, F. Z. (2007). Composition, physiochemical properties, nitrogen fraction distribution,

- and amino acid profile of donkey milk. *Journal of Dairy Science*, 90, 1635–1643.
<https://doi.org/10.3168/jds.2006-600>
- Guo S, DiPietro LA. (2010). Factors affecting wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 125(2): 225S–235S. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>
- Hamblin MR. (2018). Mechanisms of low level light therapy. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 36(5): 241–245. <https://doi.org/10.1117/12.646294>
- Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic wound healing: A review of current management and treatments. *Advances in Therapy*, 34, 599–610.
<https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y>
- Head, J. F., & Elliott, R. L. (2002). Infrared imaging: Making a case for breast screening. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 21(6), 52–57.
<https://doi.org/10.1109/MEMB.2002.1175131>
- Hemmati, A. A., Larki-Harchegani, A., Shabib, S., Jalali, A., Rezaei, A., & Housmand, G. (2018). Wound healing property of milk in full thickness wound model of rabbit. *International Journal of Surgery*, 54, 133–140.
<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.030>
- Karu T. I. (2008). Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochemistry and photobiology*, 84(5), 1091–1099.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2008.00394.x>
- Khalighi, H. R., Anbari, F., Beygom Taheri, J., Bakhtiari, S., Namazi, Z., & Pouralibaba, F. (2010). Effect of low-level laser on treatment of orofacial pain. *Journal of*

- Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 4(3), 37–41.
<https://doi.org/10.5681/joddd.2010.019>.
- Krumova, E. K., Frettlöh, J., Klauenberg, S., Richter, H., Wasner, G., & Maier, C. (2008). Long-term skin temperature measurements: A practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome. *Pain*, 140(1), 8–22.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.003>
- Leong, M., Murphy, K. D., & Phillips, L. G. (2017). Wound healing. In C. M. Townsend, B. M. Evers, R. D. Beauchamp, & K. L. Mattox (Eds.), *Sabiston textbook of surgery* (20th ed., pp. 150–162). Elsevier.
- Li, J., Chen, J., & Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>
- Liu, C., Fan, Y., He, J., Zhou, G., Su, N., & Liao, F. (2021). Study on the effects of donkey milk in delaying skin aging. *China Surfactant Detergent & Cosmetics*, 51(8), 754–760. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1803.2021.08.009>
- Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G., & Diegelmann, R. F. (2007). Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25, 19–25.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.12.005>
- Mokreş, M. Y. (2022). *Ratlarda deneysel yara modelinde lokal süt yağ globülleri uygulamasının yara iyileşmesi ve patogenezi üzerine etkisinin araştırılması* (Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum).
- Nagori, B. P., & Solanki, R. (2011). Role of medicinal plants in wound healing. *Research Journal of Medicinal Plant*, 5(4), 392–405.
<https://doi.org/10.3923/rjmp.2011.392.405>

- Natarajan, S., Williamson, D., & Stiltz, A. J. (2000). Advances in wound care and healing technology. *American Journal of Clinical Dermatology*, 1, 269–275. <https://doi.org/10.2165/00128071-200001050-00002>.
- Obradovic, R., Kesic, L., Mihailovic, D., et al. (2013). A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Lasers in Medical Science*, 28(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1058-7>
- Özbek, S., Kahveci, Z., Kahveci, R., Özcan, M., & Sırmalı, Ş. (2015). Liyoflize heterolog kollajenin epitelizasyona etkisi. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 5(2).
- Özdemir, F., Birtane, M., & Kokino, S. (2001). The clinical efficacy of low-power laser therapy on pain and function in cervical osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, 20, 181–184. <https://doi.org/10.1007/s100670170061>
- Özdemir, M. B., & Tek, N. A. (2015). Bileşimi ve sağlık üzerine etkileri açısından eşek ve keçi sütü. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4, 189–193.
- Pereira, A. N., Eduardo, C. deP., Matson, E., & Marques, M. M. (2002). Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers in surgery and medicine*, 31(4), 263–267. <https://doi.org/10.1002/lsm.10107>
- Postolache, G., Postolache, O., Martim, F. F., Vardasca, R., & Mendes, J. (2018). Feasibility of infrared thermography use for neuromusculoskeletal rehabilitation. In *Proceedings of the International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*. <https://doi.org/10.1109/MeMeA.2018.8438814>
- Ring, E. F. J., & Ammer, K. (2012). Infrared thermal imaging in medicine. *Physiological Measurement*, 33(3), R33–R46. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/33/3/R33>

- Singer, A. J., & Clark, R. A. (1999). *Cutaneous wound healing. The New England Journal of Medicine*, 341(10), 738–746. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>
- Şahintürk, M., & Öner, Z. (2017). Isparta’da üretilen eşek sütünün kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerinin belirlenmesi. *Gıda*, 42(4), 348–354. <https://doi.org/10.15237/gida.GD16105>
- Tabakoğlu, H. Ö., Güleç, N., & Zabun, O. K. (2024). Düşük dozlu lazer terapisinin kullanım alanları. *İzmir Demokrasi Üniversitesi, Bildiri Kitabı*, 21–22 Kasım, 26.
- Tepebaşı, M. Y., & Calapoğlu, N. Ş. (2017). Yara iyileşmesinin hücresel ve moleküler mekanizması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 23(4).
- Toygır, I., Şimşir, İ. Y., & Çetinkalp, S. (2020). Evaluation of three different techniques for measuring wound area in diabetic foot ulcers: A reproducibility study. *Journal of Wound Care*, 29(9), 518–524. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.9.518>
- Turan, R. (2019). *Akut/kronik fiziksel travmalı olguların dijital kızılötesi termal kamera ile değerlendirilmesi ve elde edilen bulguların travma ile nedensellik bağının incelenmesi* (Tıpta uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı).
- Turgut, F., & Gölge Bedir, A. (2021). Kırık iyileşmesinde düşük seviyeli lazer terapisinin kullanılması. *Bozok Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2(2), 80–84.
- Turner, T. A. (1991). Thermography as an aid to the clinical lameness evaluation. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 7, 311–338. [https://doi.org/10.1016/s0749-0739\(17\)30502-3](https://doi.org/10.1016/s0749-0739(17)30502-3)
- Varju, G., Pieper, C., Renner, J., & Kraus, V. (2004). Assessment of hand osteoarthritis: Correlation between thermographic and radiographic methods. *Rheumatology*, 43(7), 915–919. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh204>

Wang, P. H., Huang, B. S., Horng, H. C., et al. (2018). *Wound healing. Journal of the Chinese Medical Association*, 81, 94–101.
<https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>



EKLER

EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

| Bölümler | Benzerlik Oranı | Maksimum Benzerlik Oranları |
|------------------------|-----------------|-----------------------------|
| I. Giriş | %8 | % 15 |
| II. Genel Bilgiler | %18 | % 35 |
| III. Materyal ve Metod | %12 | % 35 |
| IV. Bulgular | %9 | % 15 |
| V. Tartışma | %13 | % 20 |

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

| Tez Yazarı (Öğrenci) | Tez Danışmanı |
|----------------------|---------------|
| | |

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp tezin Ekler kısmına EK-1 olarak eklenmelidir.

EK-2. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2300423305
Konu : HADYEK Kararı.

02.01.2024

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 20.12.2023 tarihli ve E-36643897-000-2300411460 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulumuzun 25.12.2023 tarihli ve 2023/14 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 219 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, katılanların oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 25.12.2023

TOPLANTI SAYISI : 2023/14

KARAR N0 219: Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi un yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "**Deneysel Olarak Yara Oluşturulan Ratlarda Equus Asinus Sütü İçerikli Pomad İle Birlikte Kullanılan Düşük Seviyeli Lazerin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması**" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 20.12.2023 tarih ve E-36643897-000-2300411460 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, katılanların oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.