

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI



RATLARDA DENEYSEL YARA MODELİNDE BİYOAKTİF CAM'IN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ
ÖMER KIRGIZ

Danışman

Prof. Dr. Muhammed Enes ALTUĞ

Prof. Dr. Mehmet Cengiz HAN

HATAY – 2021

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL YARA MODELİNDE BİYOAKTİF CAM'IN
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

ÖMER KIRGIZ

Danışman

Prof. Dr. Muhammed Enes ALTUĞ

Prof. Dr. Mehmet Cengiz HAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimi tarafından 20.D. 003 nolu proje ile desteklenmiştir.

HATAY – 2021

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL YARA MODELİNDE BİYOAKTİF CAM'IN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Ömer KIRGIZ

Bu tez, aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 02.12.2021 tarihinde sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: **Jüri Başkanı: Prof. Dr. Musa GENÇCELEP.....**
 Üye: Prof. Dr. Muhammed Enes ALTUĞ.....
 Üye: Prof. Dr. Mehmet Cengiz HAN.....
 Üye: Prof. Dr. Gültekin ATALAN.....
 Üye: Doç. Dr. Altuğ KÜÇÜKGÜL.....

Bu tez, Enstitümüz Cerrahi (VET) Anabilim dalında hazırlanmıştır.

02.12.2021

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması sürecindeki katkıları, ayrıca her zaman yanımda büyük bir destek olduğunu hissettiren kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Muhammed Enes ALTUĞ'a, bu süreçte ortak doktora programı çerçevesinde özverili yaklaşımlarıyla 2. danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Cengiz HAN'a olmak üzere tüm Fırat Üniversitesi Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine, desteğini ve çalışmalarda paylaşımlarını esirgemeyen, bana her konuda kolaylık sağlayan Sayın Prof. Dr. Ramazan GÖNENCİ, Doç. Dr. Cafer Tayer İŞLER, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zeki Yılmaz DEVECİ ve Dr. Öğr. Üyesi Ziya YURTAL'a; tez süresince yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Altuğ KÜÇÜKGÜL'e, birlikte başladığımız lise hayatımıza doktora eğitim sürecini de ekleyerek aynı odayı ve ameliyathaneyi paylaştığım değerli mesai arkadaşlarım Arş. Gör. İbrahim ALAKUŞ ve Öğr. Gör. Halil ALAKUŞ'a, deneysel çalışma sürecinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hüseyin ÖZKAN'a, deneysel çalışmamızın tamamlanmasındaki katkılarından dolayı Vet. Hek. Eren CEYLAN'a, tez çalışmamda bana biyomalzemenin üretimini sağlayıp her konuda destek olan Yıldız Teknik Üniversitesi Öğretim Üyesi, Sayın Prof. Dr. Sevil YÜCEL ve Alican ÖZARSLAN'a tez çalışmamda desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Ufuk KAYA'ya, ayrıca üniversitemizde desteklerini hissettiğim tüm akademik ve idari çalışanlara teşekkürlerimi arz ederim. Doktora eğitimim süresince fedakârlıklarıyla çalışmalarımı destekleyen ve kolaylaştıran sevgili eşim Fatma Ceren KIRGIZ'a, beni bugünlere dek maddi ve manevi her yönden yetiştiren annem Melek KIRGIZ ve babam Oğuz KIRGIZ'a, her konuda yanımda olan sevgili kardeşlerim Mithat KIRGIZ ve Mehmet Caner KIRGIZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamı 20.D.003 no'lu proje ile destekleyen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Derinin Yapısı ve Fonksiyonu.....	3
2.1.1. Epidermis	4
2.1.2. Dermis	6
2.1.3. Hipodermis	7
2.2. Yara ve Yara İyileşmesi.....	9
2.3. Yaranın Sınıflandırılması.....	9
2.3.1. Primer Yara İyileşmesi	9
2.3.2. Sekonder Yara İyileşmesi	10
2.2.3. Gecikmiş Primer Yara İyileşmesi (Tersiyer)	10
2.3. Yara İyileşme Evreleri	10
2.3.1. Hemostaz ve İnflamasyon Evresi	10
2.3.2. Proliferatif Faz.....	12
2.3.3.Yeniden Şekillenme Evresi (Remodelling).....	13
2.4. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	14
2.4.1. Tümör Nekroz Faktörü (Tumor Necrosis Factor- α).....	14
2.4.1. İnterlökin-6 (IL-6)	15
2.4.2. İnterlökin-10 (IL-10).....	15
2.4.3. Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (Transforming Growth Factor - β).....	16
2.4.4. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	16
2.6. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler	17

2.6.1. Oksijenizasyon	17
2.6.2. Enfeksiyon.....	17
2.6.3. İskemi.....	18
2.6.4. Beslenme	19
2.6.5. İlaçlar	20
2.6.6. Radyasyon	20
2.6.7. Yaş	20
2.6.8. Hastalıklar	21
2.7. Biyoaktif Cam	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar	25
3.2. Kullanılan Merhemler	26
3.2.1. Biyoaktif Cam	26
3.2.1.1. Öğütme İşlemi	26
3.2.1.2. Merhemin Hazırlanması.....	26
3.2.2. Dexpanthenol Krem.....	27
3.3. Anestezi.....	27
3.4. Yara Modelinin Oluşturulması.....	27
3.5. İlaçların Uygulanması.....	31
3.6. Klinik Değerlendirmeler ve Yara Alan Ölçümü	33
3.7. Ötenazi ve Örneklerin Toplanması.....	34
3.8. Total RNA İzolasyonu	35
3.9. cDNA Sentezi (Complementary DNA)	35
3.10. Real Time qPCR Uygulaması	35
3.11. ELISA Uygulaması.....	36
3.12. Histopatolojik Değerlendirme	36
3.13. İstatistiksel Analizler	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Vücut Ağırlığı.....	38
4.2. Yem Tüketimi.....	38
4.3. Su Tüketimi	39
4.4. Yara Alanı	40
4.5. Biyokimyasal Bulgular	41
4.6. Histopatolojik Bulgular.....	42

4.7. Gen Ekspresyonu Sonuçları	51
4.7.1. RT-qPCR bulguları.....	52
4.7.2. Gen Ekspresyonu Bulguları	61
4.7.3. ELISA Bulguları.....	63
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKLAR	73
ÖZGEÇMİŞ.....	80



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Derinin katmanlarının şematik gösterilmesi.....	4
Şekil 2.2. Epidermis katmanları ve hücrelerinin gösterilmesi	6
Şekil 2.3. Derinin katmanlarının ayrıntılı olarak gösterilmesi	8
Şekil 2.4. Yara iyileşme evreleri.....	14
Şekil 3.1. Biyoaktif cam merhem görüntüsü	27
Şekil 3.2. Dorsal torasik bölgenin tıraşlanarak povidon iyot ile antiseptisin yapılması.....	28
Şekil 3.3. Dorsal torasik bölgede bir cetvel yardımıyla 2x2 cm alanın belirlenmesi.....	29
Şekil 3.4. Dorsal torasik bölgenin 2x2 cm alanının belirlenmesi sonrası görüntüsü.....	30
Şekil 3.5. Belirlenen alandan 2x2 cm ² alanında tam kat deri flebinin çıkarılması.....	31
Şekil 3.6. Biyoaktif cam merhem yara bölgesine uygulanması	32
Şekil 3.7. Dexpanthenol kremin uygulanması.....	33
Şekil 3.8. Yara boyutlarının bir cetvel ile belirlenmesi	34
Şekil 4.1. Gruplarda günlere göre yara alanlarının şematik görünümüleri	41
Şekil 4.2. Kontrol grubuna ait normal deri yapısının histopatolojik görüntüsü	44
Şekil 4.3. Kontrol grubuna ait normal histomorfolojide deri-deri altı dokusu	45
Şekil 4.4. Sham grubuna ait histopatoloji görüntüsü	46
Şekil 4.5. Sham grubuna ait bir başka histopatolojik görüntü.....	47
Şekil 4.6. Biyoaktif cam grubuna ait reepitelize olmuş deri histopatolojik görüntüsü	48
Şekil 4.7. Biyoaktif cam grubuna ait histopatolojik görüntü.	49
Şekil 4.8. Dexpanthenol grubuna ait iyileşme sürecindeki histopatolojik görüntü	50
Şekil 4.9. Dexpanthenol grubuna ait tümüyle epitelize olmuş histopatolojik görüntü.....	51
Şekil 4.10. Gruplardaki Total RNA Agaroz Jel Elektroforez görüntüleri	52
Şekil 4.11. PPIA geni Real-Time PCR Ct grafiği	52
Şekil 4.12. PPIA geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği	53
Şekil 4.13. TNF α geni Real-Time PCR Ct grafiği	53
Şekil 4.14. TNF α geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği	54
Şekil 4.15. IL-6 geni Real-Time PCR Ct grafiği.....	54
Şekil 4.16. IL-6 geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği.....	55
Şekil 4.17. IL-10 geni Real-Time PCR Ct grafiği.....	55
Şekil 4.18. IL-10 geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği.....	56
Şekil 4.19. TGF β geni Real-Time PCR Ct grafiği.....	56
Şekil 4.20. TGF β geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği.....	57
Şekil 4.21. VEGF geni Real-Time PCR Amplifikasyon grafiği	57
Şekil 4.22. VEGF geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği.....	58
Şekil 4.23. Gruplarda PPIA Geninin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü.....	58
Şekil 4.24. Gruplarda TNF α Geninin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü.....	59
Şekil 4.25. Gruplarda IL-6 Geninin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü	59
Şekil 4.26. Gruplarda IL-10 Geninin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü	60
Şekil 4.27. Gruplarda TGF β Geninin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü.....	60
Şekil 4.28. Gruplarda VEGF Geninin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü	61
Şekil 4.29. Gruplar Arası Gen Ekspresyon Sonuçları	61

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. 45S5 Biyoaktif cam kompozisyonları	26
Çizelge 3.2. Gen dizilimleri	36
Çizelge 4.1. Gruplara göre vücut ağırlığının haftalık gram cinsinden istatistiksel sonuçları ..	38
Çizelge 4.2. Gruplara göre yem tüketimi gram cinsinden istatistik sonuçları	38
Çizelge 4.3. Gruplara göre su tüketiminin ml cinsinden istatistik sonuçları.....	39
Çizelge 4. 4. Yara alanlarının gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması	40
Çizelge 4.5. Bazı biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması	42
Çizelge 4.6. Doku ve plazma örneklerindeki TNF α , IL-6 ve IL-10 proteinlerinin seviyeleri .	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	Adenozin trifostat
BC	Biyoaktif cam
C ⁰	Santigrad
DNA	Deoksiribonükleik asit
ECM	Ekstra selüler matriks
EGF	Epitelyal büyüme faktörü
ET	Endotelin
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
H&E	Hematoksilen-Eozin
HCA	Hidroksiapatit
IFN	İnterferon gama
IL	İnterlökin
kD	Kilodalton
KGF	Keratinosit büyüme faktörü
MMP	Matriks metalloproteinaz
PDGF	Trombosit türevi büyüme faktörü
PG	Prostaglandin
pH	Potansiyel hidrojen
PIGF	Plasenta büyüme faktörü
PPIA	Peptidilpropil izomeraz
RNA	Ribonükleik asit
ROS	Reaktif oksijen türevi
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü
TNF	Tümör nekroz faktör
TXA	Tromboksan
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÖZET

Ratlarda Deneysel Yara Modelinde Biyoaktif Cam'ın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, deneysel yara modeli sonrası Biyoaktif camın yara iyileşmesindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada, 200-300 g ağırlığında 32 adet Wistar albino erkek rat rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol grubu, sham grubu, biyoaktif cam grubu ve dexpanthenol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu ratlara herhangi bir yara oluşturulmadı. Diğer gruptaki ratların dorsal skapular bölgesinde 2x2 cm boyutunda tam kat deri flebi çıkarılarak yara oluşturuldu ve 0.gün olarak kabul edildi. Sham grubundaki ratların yara bölgesine tedavi uygulanmayarak negatif kontrol grubu olarak kabul edildi. Biyoaktif cam ve dexpanthenol grubundaki ratların yara bölgesine 21 gün boyunca günde bir kere lokal tedavi uygulandı. Yara alanlarını değerlendirmek amacıyla 0., 3., 7., 14 ve 21. günlerde ImageJ2x programıyla alan hesaplamaları yapıldı. Tüm gruptaki ratlar 21.gün sonunda kurban edildi. Tüm ratlarda kan ve doku örnekleri alınarak histopatolojik, biyokimyasal ve genetik olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede biyoaktif camın inflamatuvar hücreleri azalttığı ($P<0.05$), ülserli alanların neredeyse hiç görülmediği tespit edildi. Genetik analizde yara dokusundan ekspresyonu yapılan sitokinlerden TNF- α 'nın diğer gruplara göre anlamlı derecede az olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Ayrıca IL-10*, VEGF** ve TGF- β ***'nın ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (* $P<0.05$, ** $P<0.001$). Bu sonuçlar doğrultusunda biyoaktif camın yara dokusunda iyileşmeyi arttırdığı ve yara iyileşme sürecine olumlu katkılarının olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yara, Yara iyileşmesi, Biyoaktif cam, Gen ekspresyonu, Rat

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Bioactive Glass on Wound Healing in Experimental Wound Model in Rats

In this study, it was aimed to evaluate the effectiveness of bioactive glass on wound healing in an experimental wound model. Thirty-two male Wistar albino rats, weighing 200-300 g, included in the study were randomly divided into 4 groups. Groups was determined control group sham group, bioactive glass group and dexpanthenol group. No wound was created in the control group rats. A wound was created by removing a 2x2 cm full-thickness skin flap in the dorsal interscapular region of each rat. Wound formation was accepted as day 0. Wound area calculations were made with the ImageJ2x program on days 0, 3, 7, 14, and 21 in order to evaluate wound areas within a twenty one-day period. Sham, bioactive glass, and dexpanthenol groups were treated for 21 days and all groups were sacrificed at the end of the 21st day. Blood and tissue samples were taken from all rats and evaluated histopathologically, biochemically, and genetically. In the histopathological evaluation, it was determined that bioactive glass reduced inflammatory cells ($P<0.05$), and ulcerated areas were almost never seen. In the genetic analysis, $\text{TNF-}\alpha$, one of the cytokines expressed in the scar tissue, was found to be significantly less than the other groups ($P<0.05$). In addition, IL-10^* , VEGF^{**} and $\text{TGF-}\beta^{**}$ were found to be significantly higher ($*P<0.05$, $**P<0.001$). In line with these results, it was concluded that bioactive glass increased the healing of the scar tissue and contributed positively to the wound healing process.

Keywords: Wound, Wound healing, Bioactive glass, Gene expression, Rat

1. GİRİŞ

Yara, fiziksel veya kimyasal bir etki sonucu doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır. Bütünlüğü bozulmuş dokunun fonksiyonel durumunun yenilenmesi için yaranın doğru şekilde iyileşmesi gerekir (Parsak ve ark. 2007, Murthy ve ark. 2013). Genel olarak yara iyileşmesinde inflamasyon, proliferasyon ve remodeling olmak üzere üç aşama bulunmaktadır (White ve Barbul 1997). Yara bu aşamalarda, kan hücrelerini, hücre dışı matrisi ve parankimal hücreleri içeren dinamik, etkileşimli bir süreçtir (Singer ve Clark 1999). Organizma genel olarak yaralanma sonrası ortamda bulunan yaralı doku ve ölü hücrelerin uzaklaştırılmasını ve sonrasında yeniden doku onarımını hedefler (Rajan ve Murray 2008).

İyileşme süreci, inflamasyon, anjiyogenez, fibroplazi, yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve matriksin yeniden şekillenmesi gibi bir dizi iyi organize edilmiş hücresel ve moleküler olayı içerir. Bölgesel yara faktörleri, sistemik mediatörler ve yaralanma şekli iyileşme sürecinde önemli unsurlardır. Bu etkenler, fizyolojik veya akut yara iyileşmesi olup olmadığını, kronik olarak ise anormal bir iyileşme süreci olup olmadığını belirlemek için birleşir (Prisacaru ve ark. 2013).

Yara iyileşmesi, deride yenilenmeyi hedefleyen, karmaşık ve çok hücreli bir süreçtir. Bu süreçte, keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve trombositler gibi çok sayıda hücre tipi birlikte rol oynar. Yaralı dokunun iyileşme süreci hücrelerin göçü, infiltrasyonu, çoğalması, farklılaşması, inflamatuvar yanıt, yeni doku oluşumu ve nihayetinde yaranın kapanması ile sonuçlanır (Barrientos ve ark. 2008).

Biyoaktif camlar 1969 yılında Dr. Larry Hench tarafından, kemik ve diş gibi mineralize dokuların onarımında kullanılmak amacıyla üretilmiştir. Biyoaktif camlar biyoseramikler sınıfına girer. Yapısal olarak silikon dioksit (%45), kalsiyum oksit (%24.5), sodyum dioksit (%24.5) ve fosfor oksitten (%6) oluşmaktadır. Bu elementler vücutta doğal olarak sentezlenmektedir (Naseri ve ark. 2017). Biyoaktif camlar genellikle kemik dokuda greft materyali olarak kullanılmaktadır (Farooq ve ark. 2012). Kemik dokuya organik bağlarla bağlanan biyoaktif camlar enzimatik aktiviteye sahip olmaları yanı sıra vaskülerizasyonu da sağlarlar. Ayrıca biyoaktif camların bakterisid etkileri en önemli özelliklerindendir. Bu özellikleri dolayısıyla klinik olarak kullanım alanı bulmuşlardır (Kumar 2009, Öztöpalan ve Durmuş 2017).

Biyoaktif camlarla ilgili deneysel çalışmalar mevcuttur (Wang ve ark. 2017, Kargozar ve ark. 2019). Yapılan literatür taramalarında bu molekülün daha çok kemik doku ile ilişkili temel biyolojik araştırmalarda kullanıldığı, bununla birlikte sınırlı sayıda yara üzerine yapılan çalışmanın materyalini oluşturduğu tespit edilmiştir (Gillette ve ark. 2001, Naseri ve ark. 2017). Son yıllarda yara onarımının çeşitli yönlerini hedef alan biyoaktif cam ile ilgili hücre kültürü çalışmaları mevcuttur (Lin ve ark. 2012, Moura ve ark. 2017, Balasubramanian ve ark. 2018, Marza ve ark. 2019). Her ne kadar biyoaktif cam ile ilgili hücre kültürü çalışmaları olsa da in vivo düzeydeki rolü ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır (Lin ve ark. 2012, Naseri ve ark. 2017). ve moleküler aktivitesi ile ilgili bilgiye ulaşılmamıştır.

Bu çalışmada biyoaktif cam molekülünün (45S5) merhem formunun, wistar albino erkek ratlarda deneysel yara modelinde, 21 gün süreyle lokal olarak kullanımı sonucu, yara iyileşme sürecine olan etkileri TNF- α (Tümör Nekroz Faktör), IL-6 (İnterlökin-6) ve IL-10 (İnterlökin 10) sitokinlerinin yanı sıra VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) ve TGF- β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü) genlerinin mRNA ve protein düzeyinde incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla merhem formundaki biyoaktif cam molekülünün bahsi geçen sitokinler ve diğer faktörler aracılığıyla inflamasyon ve yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

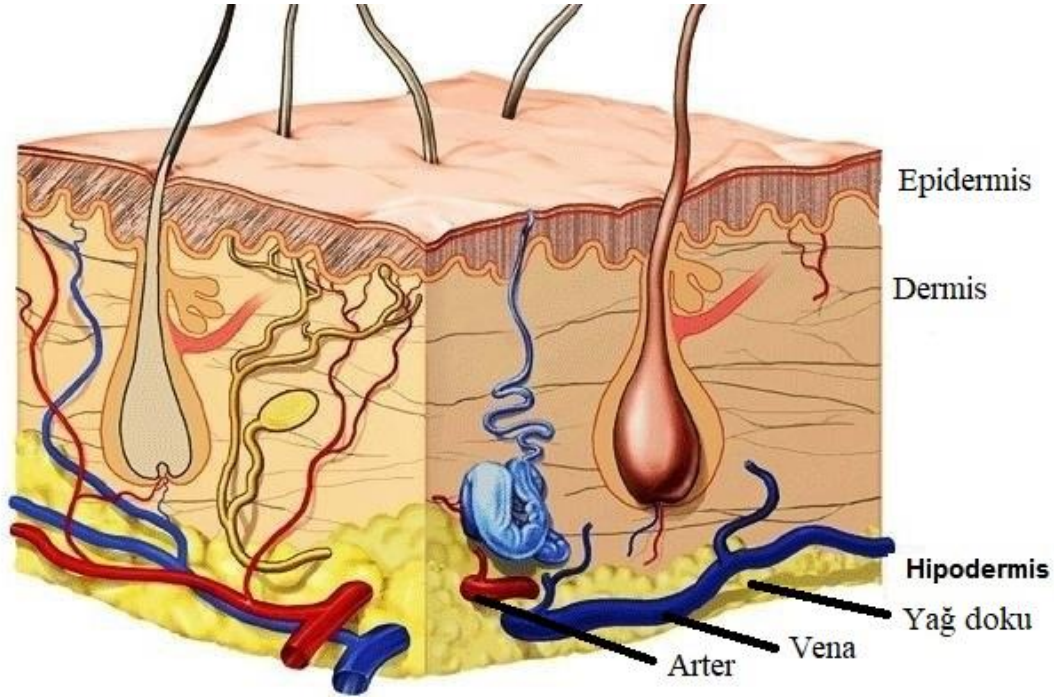
2.1. Derinin Yapısı ve Fonksiyonu

Deri vücuttaki en büyük organdır. Vücudun tüm dış yüzeyini kaplayan deri patojenlere, ultraviyole (UV) ışığa ve kimyasallara karşı birinci dereceden bariyer görevi görür ve yaralanmaya karşı mekanik koruma sağlar. Organizma ile çevre arasında tampon görevi görür (Margadant ve ark. 2010, Fredriksson 2008). Deri vücut ağırlığının ortalama % 16'sını meydana getirir. Deri yapısal olarak vücudun farklı anatomik bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Gövde ve baş derisinde ısı kaybını ve zararlı ışınların etkisini en aza indirmek için kıl kökleri bulunur. El ve ayak ayasında kıl kökleri yoktur, fakat bu bölgede dokunma duyusunun en üst seviyede olması için sinirsel bir ağ sistemi mevcuttur (Evans ve ark. 2013). Deri dokunma, titreşim, basınç, sıcaklık, ağrı ve kaşıntı uyarıcılarını tespit eden duyuşal ve otonom sinirler ve duyu reseptörleri içerir (Khavkin ve Ellis 2011). Derinin kalınlığı vücut bölgesine, yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Örneğin avuç içi ve ayak tabanındaki epidermis kalınlığı 1.5 mm iken, göz kapaklarında ve postauriküler bölgede ortalama 0.05 mm civarındadır (McGrath ve Uitto 2012).

Deri sıvı-elektrolit dengesi ve ısı regülasyonunda önemli rol oynar. Deri fiziksel, kimyasal ve immünolojik bariyerlere sahiptir. Dış etkenlere karşı muhafaza sağlayan fiziksel bariyer epitelyal membrandan meydana gelir. Kimyasal bariyer ise yağ bezlerinden salgılanan asidik sekresyondan oluşur. pH'nın düşük olması bakterinin üremesini önler. İmmün sistem hücreleri tarafından oluşturulan immünolojik bariyer ise fagositoz ile bakteri ve virüsleri öldürür. Melanositler UV ışınlarının istenmeyen etkilerine karşı koruyucu rol oynarlar. Deri terleme fonksiyonu ve kan damarlarının genişleme veya büzülmesi yoluyla vücut sıcaklığının

düzenlenmesini kontrol eder. Ayrıca su, elektrolitler ve bazı metabolik atıklar, terleme yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (Honari 2017).

Deri ektodermal kökenli epiteliyal bir tabaka olan epidermis, mezodermal kökenli bir bağ doku tabakası olan dermis ve hipodermis tabakalarından oluşur (Şekil 2.1), (Khavkin ve Ellis 2011).



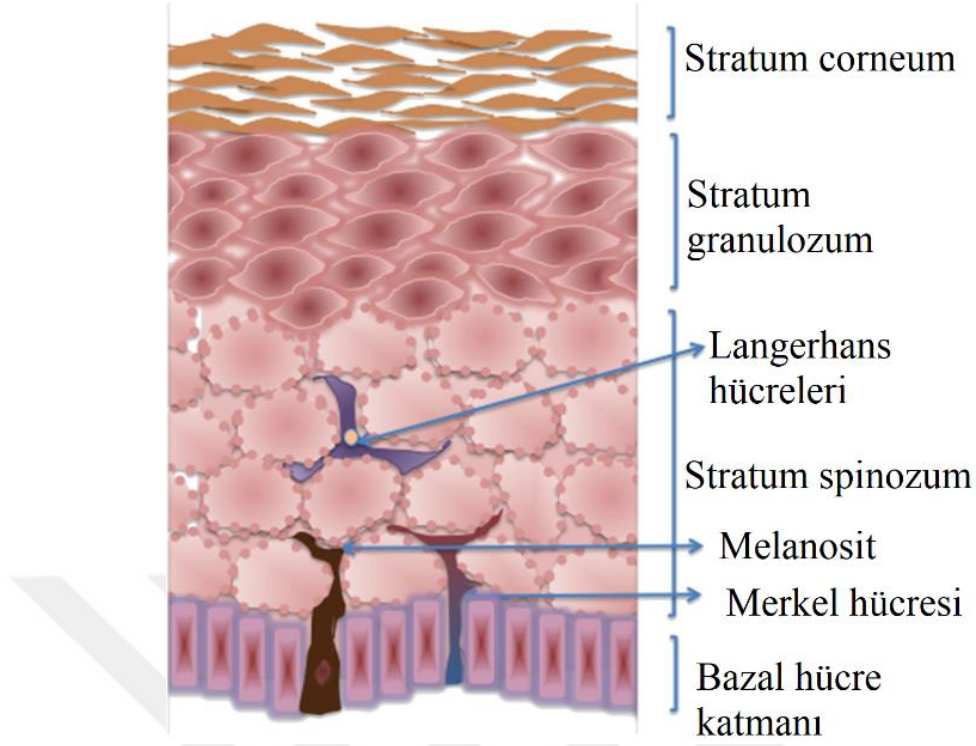
Şekil 2. 1 Derinin katmanlarının şematik gösterilmesi (<https://hisham.id/lapisan-hipodermis-kulit-dan-fungsinya.html>. Erişim tarihi 25.11.2019).

2.1.1. Epidermis

Epidermis, yüzey ektoderminden köken alan, sürekli kendini yenileyen derinin en dış tabakasıdır. Çok katlı yassı keratinize epitelden meydana gelir ve dört farklı hücre tipine sahiptir. Bunlar keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücreleridir (Gaboriau ve Murakami 2001, Zomer ve Trentin 2008). İçinde bulunan baskın hücre tipi keratinositlerdir. Keratinositler epidermal hücrelerin yaklaşık %95'ini (Haake ve ark. 2001, Khavkin ve Ellis 2011), melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücreleri ise % 5'ini oluşturur (Lai-Cheong ve McGrath 2017). En alt bazal katmandaki birçok keratinosit, çoğalma yeteneğine sahip olup kübik formdadır. Bazal keratinositler tek bir tabakadır ve epidermisin bazal membrana tutunmasında görev alır. Ayrıca epidermisin ilave keratinosit hücreleriyle

desteklenmesini sağlar (Martin 1997). Melanositler, melanin üretimi yapan hücrelerdir. Melanositler, DNA hasarına karşı koruma sağlama amacıyla UV radyasyonunu absorbe etmek için gerekli olan melanini üretir (Costin ve Hearing 2007). Melanositler, stratum bazalede yer alır ve melanoblastlardan köken alırlar. Melanositler, büyümekte olan epidermis içine girip farklılaşmakta olan keratinositlerle herhangi bir desmozom bağlantısı olmadan bağımsız hücreler olarak kalırlar. Melanositlerin yaşam döngüsü keratinositlere kıyasla daha yavaştır. Melanositler, subselüler organellerde (melanozomlar) paketlenmiş ve daha sonra komşu bazal keratinositlere nakledilen melanini sentezler. Melanozomlar, bazal keratinosit çekirdeklerini zararlı ultraviyole ışınlarından koruyan bir "melanin kapağı" oluşturur. Melanosit sayısında çok az ırksal değişiklik vardır. Deri rengi, melanozomların sayısı ve büyüklüğü ile melanine göre belirlenir (Ischia ve ark. 2015). Langerhans hücreleri, kemik iliği kökenli hücrelerdir. Bu hücreler antijenler tarafından uyarıldığında epidermisten bölgesel lenf düğümlerine göç ederler ve T hücrelerini aktive ederler. Hücreler dendritiktir ve komşu hücrelerle hücresel birleşme oluşturmazlar (Chu 2008, Raaby ve ark. 2017). Merkel hücreleri, temasta yer alan nöroektodermal kaynaklı hücrelerdir. Bazal tabakada yer alırlar ve modifiye keratinositlere benzerler. Dermisten epidermise uzanan myelinli sinir lifleri ile bağlantılıdır. Parmak uçlarında daha fazla sayıda mekanoreseptör hücreye sahip olduğundan yüksek dokunma hassasiyeti sağlarlar (Moll 1994). Epidermin herhangi bir kan damarı yoktur. Besin maddelerini dermo-epidermal kavşaktan yayılan derminin kan damarlarından alır (Zaidi ve Lanigan 2010). Yara iyileşmesindeki epidermal cevaptan primer olarak keratinositler sorumludur.

Epidermis stratum korneum, stratum granulozum, stratum spinosum ve stratum bazale (germinativum) olmak üzere 4 ayrı tabakadan oluşur (Şekil 2.2). Stratum bazale tek tabaka halinde bazal lamina üzerinde bulunur. Silindirik veya yüksek kübik şekilli keratinositlerden meydana gelir. Stratum spinosumdaki keratinositler, yassı poligonal şekilli ve belirgin oval bir çekirdeğe sahip hücrelerdir. Sitoplazma içinde küçük granüller halinde lamelli bir yapı bulunur (Broughton ve ark. 2006). Sürekli sürtünmeye ve basınca maruz kalan bölgelerdeki epidermis daha kalın bir stratum spinosusa sahiptir. Stratum granulozum birkaç sıra yassı çekirdekli keratinositlerden oluşur. Bu tabakadaki keratinositlerin temel ürünü filaggrindir. Filaggrin keratinlerin kümeleşmesini sağlar.



Şekil 2. 2 Epidermis katmanları ve hücrelerinin gösterilmesi (Honari 2017).

2.1.2. Dermis

Dermis, derinin bağ doku bileşeni olarak işlev görür. Deriye esneklik ve çekmeye karşı dayanıklılık sağlar. Epidermise kıyasla, dermis daha kalın bir tabakadır ve daha az hücre yoğunluğuna sahiptir (Vogel 1974, Zaidi ve Lanigan 2010). Dermis tabakası epidermisi destekleyen iki ayrı tabakadan oluşur. Bunlar papiller dermis ve retiküler dermistir. Epidermisin hemen altında bulunan papiller dermis, elastin, kollajen lifleri, kan damarı, kılcal damarları ve doku tabakası ile karakterizedir. Retiküler dermis daha derindedir ve cilt yüzeyine doğru uzanan çok miktarda elastin ve kollajen lifler içerir. Bu liflerin görevi, derinin travmatik yaralanmalardan kaynaklanan hasara karşı korunmasına ve dayanıklılık sağlamasına yardımcı olmaktır. Yağ bezleri, ter bezleri ve saç kökleri bu tabakaya yerleşir (Silver ve ark. 2001, Tintinalli ve ark. 2010).

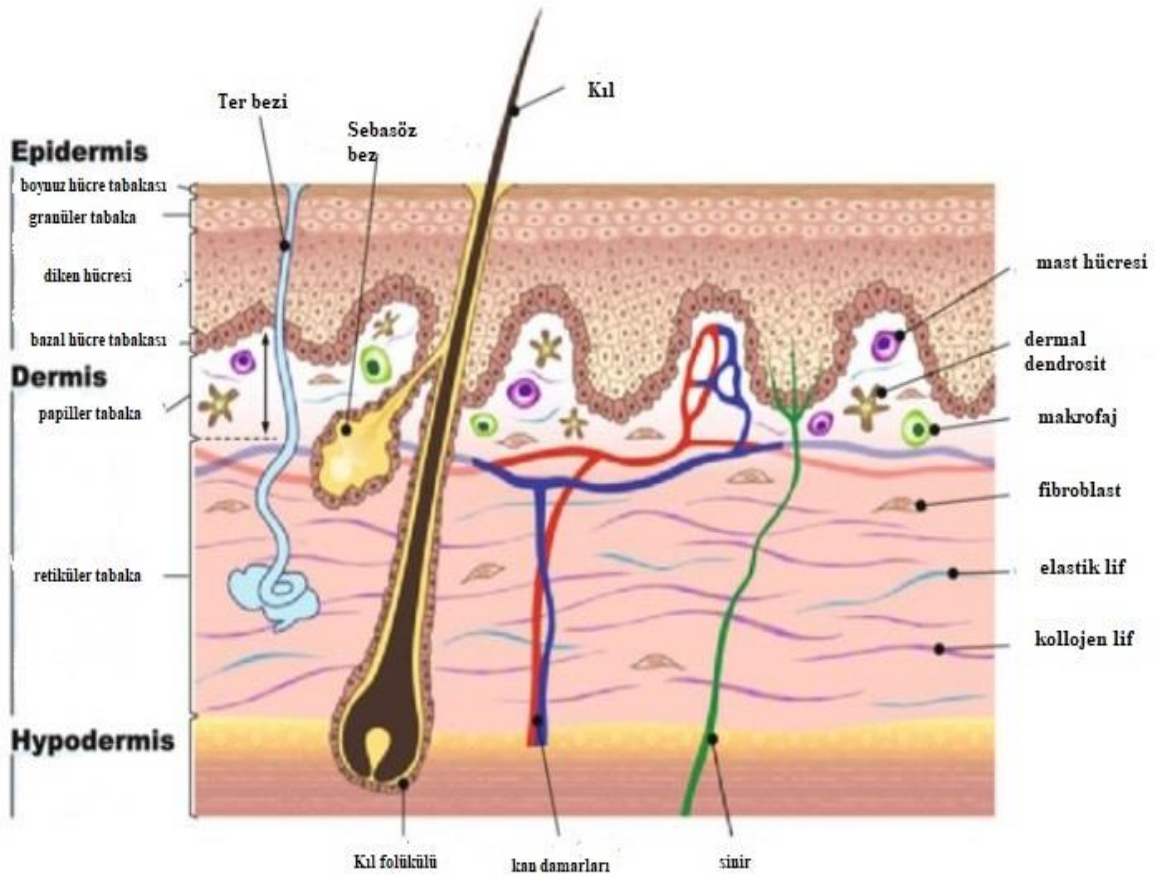
Dermis, interstisyel (kolajen lifleri, elastik doku, öğütülmüş madde) ve hücresel (fibroblast, mast hücre, plazma hücresi, lenfositler, dermal dendritik hücre, histiyosit) bileşenlerinden oluşur. Dermis içerisinde kan damarları, lenfatik kanallar ve sinirler bulunur (Lai-Cheong ve

McGrath 2017). Dermisteki en yaygın hücre tipi fibroblasttır. Fibroblastlar, cildin en fazla kollajen ve elastin sentezinden sorumludur (Sephel ve Davidson 1986). Kollajen lifler ve elastin lifler fibroblastlar tarafından biriktirilir. Bu mezenkimal hücreler, önemli embriyonik heterojenite ve vücut alanı çeşitliliği gösterir. Fibroblastların farklı alt türleri deri homeostazına, yara iyileşmesine, yara izlerine ve saç foliküllerinin yeniden oluşmasına katkıda bulunur. Dermis ayrıca, yabancı maddeleri fagozite eden ve antijenleri T hücrelerine ileten histiyositleri de içerir (Lai-Cheong ve McGrath 2017). Dermisde bulunan kan damarlarının, besin sağlama ve vücut ısını muhafaza etmeye yardımcı olmak gibi görevleri vardır. Dermisin kan damarları, birbirine bağlı iki yatay pleksusta yer alır. Yüzeysel pleksus, papiller dermisin alt sınırında ve retiküler dermisin alt kısmında derin pleksus yerleşimlidir. Vücut ısını düşürmek için kan, derinden yüzeysel pleksusa doğru yayılması sonucu deride soğuma meydana gelir. Soğuk havalarda kan, yüzeysel pleksustan derin pleksusa doğru yayılır ve böylece ısı korunur. Kutanöz sinirler hem miyelinli hem de miyelinsizdir. Miyelinsiz lifler, epidermise granüler tabakaya kadar uzanır. Miyelinli lifler dermisteki özelleşmiş uç organlarda son bulur. Bu sinir lifleri kutanöz duylardan sorumludur ve sıcak, soğuk, ağrı, basınç vb. nedenlerden dolayı yaralanmanın önüne geçer (Zaidi ve Lanigan 2010). Dermisin en üst tabakası papiller dermis olarak adlandırılır. Bu yapı, epidermisten geriye kalan küçük çaplı çıkıntıların yanı sıra küçük ince kollajen fibrilleri ve olgunlaşmamış elastik lif demetlerini içerir (Fore 2006). Papiller dermisin yapısal özellikleri cilt üzerindeki mekanik strese dayanma kabiliyetini vermektedir. Bu katman ayrıca dermal hacmi düzenlemek için proteoglikanları sentezleme kabiliyetine sahip büyük miktarda aktif fibroblast içerir. Papiller dermisteki subpapiller pleksustan uzanan kılcal damarlar hem dermal hem de epidermal tabakalara besin alışverişinde bulunmak için gereklidir (Gilmartin 2015).

2.1.3. Hipodermis

Hipodermis derinin en alt tabakasıdır (Şekil 2.3). Dermisin altında bulunur. Bedeni mekanik yaralanmalardan korur ve yedek enerji kaynağı görevi görür. Bünyesinde çok fazla damar ve sinir barındırır ayrıca yağ dokusundan da zengindir. Hipodermisin temel hücreleri, bağ dokusu ile ayrılmış lobüller halinde düzenlenmiş adipositlerdir. Bu tabakanın kalınlığı anatomik ve bireysel çeşitlilik gösterir. Hipodermisin kalınlığı canlının beslenme durumunu yansıtır (Khavkin ve Ellis 2011). Hipodermisteki baskın olan doku adipöz dokudur ve sıklıkla deri altı yağ doku olarak adlandırılır. Bu tabakadaki çok sayıda adiposit, vücuttaki açlık

durumunda vücuda enerji rezervi sağlar (Hausman ve ark. 1981). Ayrıca tabaka içinde, terin salgılanmasından sorumlu apokrin ve ekrin ter bezlerinin yanı sıra, hipodermisin derinliklerine kadar uzayabilen kıl kökleri de bulunur (Wilke ve ark. 2007). Vücudun belirli bölgelerinde hipodermise özgü panniculus carnosuslar bulunur. Bu, kafa derisi, yüz ve el gibi alanlarda bulunan çizgili bir kas tabakasıdır ve seğirme kasılmalarından sorumludur. Fareler ve sıçanlar gibi hayvanlarda panniculus carnosus daha geniş bir alanı kapsar. Bu tür hayvanlarda sırt bölgesinde daha çok bulunur (Treuting ve ark. 2012).



Şekil 2.3. Derinin katmanlarının ayrıntılı olarak gösterilmesi (Kawasumi ve ark. 2012).

2.2. Yara ve Yara İyileşmesi

Yara, canlı dokunun künt travma veya başka bir sebeple normal anatomik yapısını kaybetmesi sonucu oluşur. Yara derinin tüm katmanlarına ulaşabilir, yumuşak dokulara ve hatta kemiğe kadar uzanabilir (Deniz 2010). Yara iyileşmesi ise doku bütünlüğü bozulan derinin eski anatomik haline yeniden gelebilmesi için ortaya çıkan fizyolojik olaylar bütünüdür (Tsala ve ark. 2013). Yara iyileşmesine hem lokal hem de sistemik faktörler aracılık eder (Bozkurt 2018). İyileşme süreci, inflamasyon, anjiyogenez, fibroplazi, granülasyon, epitelizasyon ve matrisin yeniden şekillenmesi gibi bir dizi iyi organize edilmiş hücresel ve moleküler olayı içeren lokal yara faktörlerine, sistemik mediatörlere, altta yatan hastalığa ve yaralanma tipine bağlıdır (Serarslan ve ark. 2007). Optimal yara iyileşmesinin temel prensibi, uygun beslenme ve nemli yara iyileşme ortamını sağlamaktır. Bunun için doku hasarını en aza indirmek ve etkilenen kısmın anatomik devamlılığını ve fonksiyonunu sağlamak için yeterli doku perfüzyonu ve oksijenasyonun sağlanması gereklidir (Prisacaru ve ark. 2013). Yaralanma, nedenden bağımsız olarak ve şekli ne olursa olsun, dokuya zarar verir ve içindeki doğal ortamı bozar. Zararlı faktörlere karşı fizyolojik bir cevap olarak kanama, pıhtılaşma, damar kontraksiyonu ve inflamasyon şekillenir (Velnar ve ark. 2009). Normal yara iyileşmesi; kanama, pıhtılaşma, ilk yaralanmaya karşı akut bir inflamatuar yanıtın başlatılması, rejenerasyon, bağ dokusu ve parankima hücrelerinin çoğalması, hücre dışı matrix proteinlerinin sentezi dahil olmak üzere bir dizi koordineli olay içeren dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Yara onarımı düzenli bir şekilde gerçekleşir ve hasar görmüş dokuların onarımı ile sonuçlanır (Rivera ve Spencer 2007, Velnar ve ark. 2009). Yara iyileşme türleri primer, sekonder ve gecikmiş primer (tersiyer) yara iyileşmesi olarak üçe ayrılır.

2.3. Yaranın Sınıflandırılması

2.3.1. Primer Yara İyileşmesi

Yapısal bütünlüğü bozulan canlı dokunun ortaya çıkan yara dudaklarının birbirine temas etmesi, stapler veya yapışan bantlarla onarılması sonrası şekillenen iyileşme türüdür (Witte ve Barbul 1997, Parsak ve ark. 2007). Bu işlem sonrasında daha az granülasyon dokusu, epitelizasyon ve doku onarımı şekillenir. Primer yara iyileşmesi enfeksiyon, yaygın ödem ve komplikasyon şekillenmeden yaranın sorunsuz bir şekilde iyileşmesi esasına dayanır. Yara hattında çok ince bir skar oluşumu gözlemlenir. İstenen iyileşme bu tiptir (Parsak ve ark. 2007).

Yara meydana geldikten sonra bölgede kan ve fibrinler artarak yara kabuğunu oluştururlar (Türköz 2009). Ortaya çıkan hücre dışı matriks elemanları epitel tarafından algılanır (Yüksel 2019). Yara bölgesinde nötrofil ve monosit infiltrasyonu görülür. Keratinositler kesit alanın altında sürekli bir tabaka meydana getirir. Makrofajlarında olaya dahil olamasıyla kollajen sentezi başlar ve epitel tabaka olgunlaşır (Kasap 2013).

2.3.2. Sekonder Yara İyileşmesi

Bazı yaralarda (geniş doku kayıplı, enfekte, böcek ısırıkları, yanıklar vs.) yaraya müdahale edilmeden kendiliğinden iyileşmesi beklenir. Bu tür iyileşmelerde yara reepitelizasyon ve kontraksiyonlarla iyileşmeye çalışır. Sekonder iyileşmede önemli olan epitelizasyonun sağlanmasıdır. Bu tür iyileşmede granülasyon oluşumu önemlidir. Sekonder iyileşme yaklaşık 4-8 haftalık bir süreye kadar uzayabilir. Proliferasyon evresinden sonra onarılan dokunun kontraksiyonu fazla, yara gerilim kuvveti daha zayıf, skar bölgesi ise büyük olmaktadır (Arslan 2003, Bozkurt 2018).

2.2.3. Gecikmiş Primer Yara İyileşmesi (Tersiyer)

Üzerinden yaklaşık 5-6 gün geçmiş enfekte ve geniş yaralanmalarda yara dokusunda meydana gelir. Gecikmiş yara iyileşmesi, yaralanmaya uğramış bölgenin bir süre açık bırakılıp daha sonrasında birincil iyileşme sürecinin uygulanması şeklindeki durumdur. Yarayı dış etmenlerden korumak için dikiş veya stapler uygulaması ile yara dudakları birbirine temas ettirilebilir (Enoch ve Leaper 2008, Dindar 2015). 3-4 gün sonra, fagositik hücrelerin yarada birikmesi sonucu kontamine edici bakterileri yok eder. Yara kenarları birkaç günlük bir gecikmeden sonra bile yaklaştırılabilir. Kollajen metabolizması genellikle etkilenmez ve yara gerilme mukavemetini korur (Enoch ve Leaper 2008).

2.3. Yara İyileşme Evreleri

2.3.1. Hemostaz ve İnflamasyon Evresi

Yaralanmadan hemen sonra (1-5 gün), yarada pıhtılaşma ve hemostazın meydana geldiği evredir (Broughton ve ark. 2006). Bu mekanizmaların temel amacı, kanamayı önlemektir. Vasküler sistemin korunması ve hayati organların zarar görmemesi adına oldukça

önemlidir (Enoch ve Leaper 2008). Epidermal tabakayı aşan bir deri hasarı ile kan ve lenfatik damarlar travmaya uğrar (Şekil 2.4a). Hasar sonrasında kanamayı durdurmak için katekolamin salgınımıyla beraber vazokonstriksiyon başlar. Damar bütünlüğünün bozulması sonucu subendotelyal kollajenler ortaya çıkar ve trombositlerle temas eder. Böylece Hageman faktörünü (faktör XII) aktive olmuş olur. Bu olay trombositlerin sekresyonuyla beraber sitokinlerin, büyüme faktörlerini salgılanmasına yol açar. Hageman faktörü bir dizi biyokimyasal olayı başlatır. Bunlar pıhtılaşma, kompleman, kinin sistemi ve plazmin yapımı olarak sıralanır (Kasap 2013).

Pıhtıda bulunan trombositler hemostaz ve normal inflamatuvar yanıt için gereklidir (Enoch ve Leaper 2008). Trombositler onarım sürecini harekete geçirerek Trombaksan A2 (TXA2) açığa çıkarır. Açığa çıkan TXA2 trombosit kümeleşmesi ve vazokonstriksiyona sebep olarak trombosit tıkaçını oluştururlar (Lawrence 1998, Kasap 2013). Trombositler ayrıca trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta1 (TGF- β 1) salgılar (Grainger ve ark. 1995). PDGF, nötrofiller, monositler, makrofajların ve yeni ekstra selüler matriks (ECM) proteinlerinin birikmesi için gerekli fibroblastları toplayan güçlü bir kimyasal çekici olarak işlev görür (Hosgood 1993). TGF- β 1, inflamatuvar stokinler olan interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör α (TNF α)'nın yanı sıra PGDF'nin fibroblastları kemotaksise daha fazla teşvik etmesi için makrofajları uyarır (Nurden ve ark. 2008).

İnflamatuvar evrede, nötrofiller pro-inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir. Nötrofiller diyapedezis yoluyla yaraya yakın kılcal damarlardan çıkarak ölü hücreleri, bakterileri ve kalıntıları fagozite etmeye başlar (Şekil 2.4b). Nötrofillerin yanı sıra, monositler de yara bölgesine gelir. Monositlerin makrofajlara dönüşmesi TGF- β 1 ve ECM tarafından sağlanır. Nötrofiller 2-3 gün sonra azalırken, makrofajlar kendini göstermeye başlar. Monositler olgunlaştıkça, M1 veya M2 makrofaj alt tipleri haline gelmek için farklı şekilde aktive edilebilirler. M1 makrofajları, interferon gama (IFN- γ), IL-1, interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-23 (IL-23) gibi inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra reaktif oksijen türlerini (ROS) salgılayan pro-inflamatuvar bir rol benimser. Bunlar patojenlerin ve ölü nötrofillerin kontrollü yıkımından ve fagositozundan sorumludur (Diegelmann ve Evans, 2004). M2 makrofajlar ise M1 makrofajlardan farklı olarak anjiyogenez ve doku rejenerasyonunu destekleyen makrofaj alt tipidir. Bunlar arasında IL-10, TGF- β 1 ve az da olsa IL-12 bulunur. Makrofajlar ayrıca PDGF ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere çeşitli mitojenlerin salgınmasından sorumludur (Gilmartin 2015, Witte 1997). Bu nedenle, etkili yara iyileşmesinin

gerçekleşmesi için makrofaj alımının ve fonksiyonunun çok önemli olduğunu ve makrofaj sayısındaki düşüş yara iyileşmesinde azalmaya neden olacağı bildirilmiştir (DiPietro ve Polverini 1993).

İnflamatuar fazın sonlarına doğru makrofaj sayısında düşüş meydana gelir. Bu faz yaranın şekli ve derinliğine göre 3-5 gün sürebilir (Kasap 2013).

2.3.2. Proliferatif Faz

Epitelizasyon, anjiyogenez ve granülasyon dokusu oluşumu, yara iyileşmesinin bu fazdaki temel adımlarıdır. Epitelizasyon yara iyileşmesinde erken ortaya çıkar. Bazal membran bozulmadan kalırsa, epitel hücreleri yaraya doğru göç eder (Şekil 2.4c). Epitel progenitör hücreleri yara uzantısında bozulmadan kalır ve 2-3 gün içerisinde epidermisin onarımı tamamlanır. Eğer bazal membran tahrip olmuşsa, deri kenarında bulunan epitel hücreleri çoğalmaya ve koruyucu bir bariyeri yeniden oluşturmaya başlar (Broughton ve ark. 2006, Grotendorst ve ark. 1989). TNF- α tarafından uyarılan anjiyogenezis, endotelial hücre göçü ve kılcal oluşum ile meydana gelir. Kılcal damarların yara bölgesine göçü, uygun yara iyileşmesi için önemli bir olaydır. Besin maddeleri kılcal damarlar yoluyla sağlanır. Besinler granülasyon fazı ve doku birikimi için oldukça önemlidir. Eğer beslenme sağlanamaz ise, sonucunda iyileşmeyen kronik bir yara ortaya çıkar. Deri kenarında bulunan epitel hücreleri, sıvı kayıplarına ve bakteri istilasına karşı koruyucu bir bariyer oluşturmak için çoğalmaya başlar. Trombositler ve makrofajlar tarafından üretilen epidermal büyüme faktör (EGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü alfa (TGF- α) epitel proliferasyonu ve kemotaksisinde uyarıcı rol oynar (Grotendorst ve ark. 1989, Lawrence ve Diegelman 1994). Epitelizasyon yaralanmadan kısa bir süre sonra başlar ve önce inflammatuar sitokinler tarafından uyarılır. IL-1 ve TNF- α fibroblastlardaki keratinosit büyüme faktörünün (KGF) gen ekspresyonunu düzenler (Öztopalan ve ark. 2017).

Proliferatif fazın son kısmı granülasyon dokusu oluşumudur. Fibroblastlar, çevre dokudan yara bölgesine göç eder, aktive olur, kollajeni sentezlemeye başlar ve çoğalır. PDGF ve EGF, fibroblastların ana sinyalleridir. Trombositlerden ve makrofajlardan türetilirler. Yara bölgesinde hali hazırda bulunan fibroblastlar yara fibroblastları" olarak adlandırılır. Bunlar kollajeni sentezler ve yara kasılması için miyofibroblastlara dönüşür (Broughton ve ark. 2006).

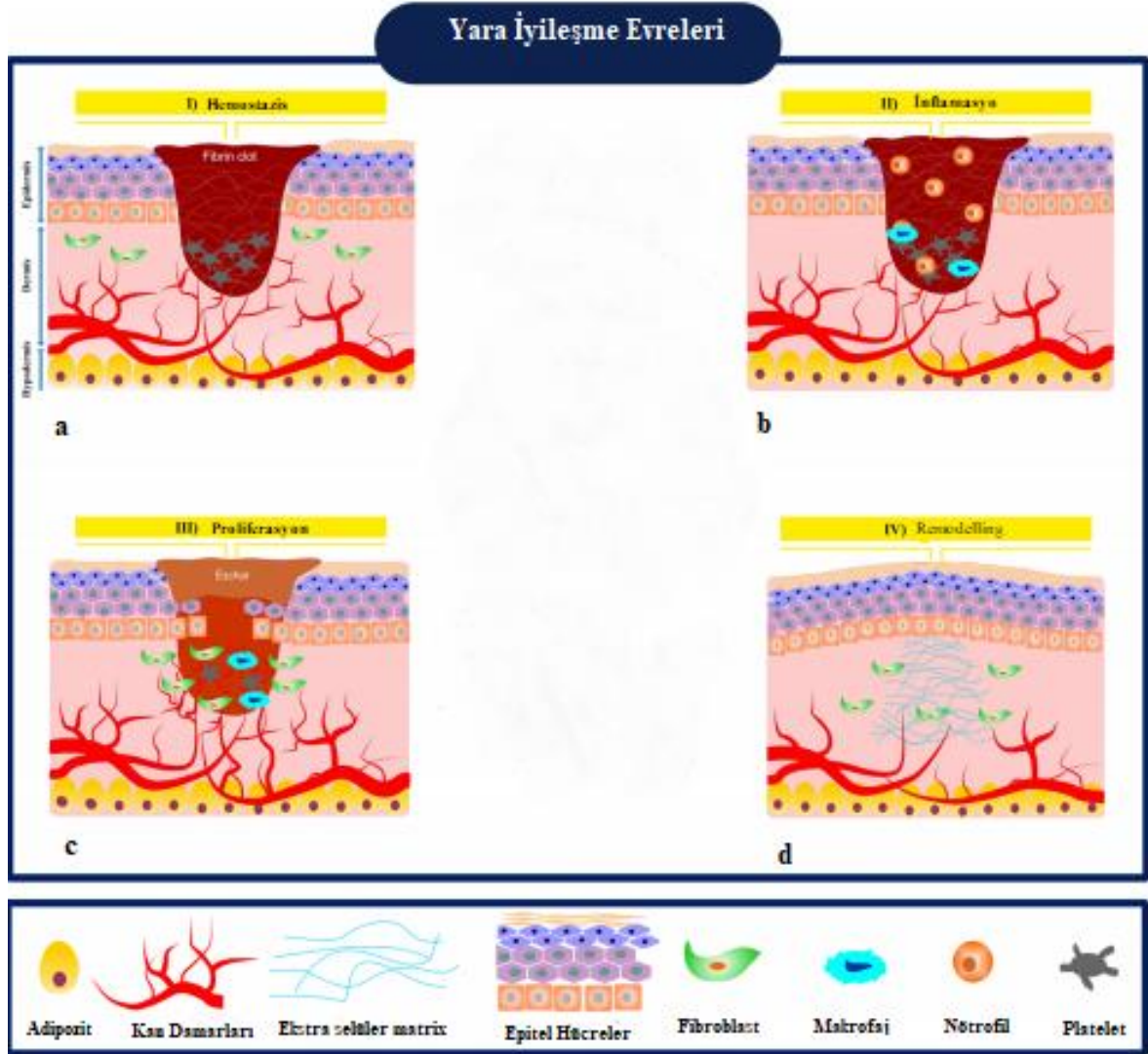
2.3.3.Yeniden Şekillenme Evresi (Remodelling)

Klinik olarak matürasyon ve remodeling fazı oldukça önemlidir. Bu fazın başlıca özelliği, kollajeni organize etmek ve iyi bir şekilde iletişim ağı oluşturmaktır (Şekil 2.4d) (Broughton ve ark. 2006). Bu aşamanın temel amacı hücre dışı matriksin düzenlenmesi ve yeniden sentezlenmesiyle maksimum gerilme mukavemetini elde etmektir. Yara iyileşmesinin bu son aşamasında, normal doku yapısının korunması ve granülasyon dokusu oluşumu ile daha az hücrel ve vasküler yapıda olan skar dokusu oluşur (Gonzalez ve ark. 2016). Yaranın olgunlaşması sırasında ekstraselüler matriks bileşenleri belirli değişikliklere uğrar. Proliferatif fazda üretilen kollajen III'ün yerini daha güçlü kollajen I alır. Bu yeni kollajen lifler, uygulanan strese göre dizilim göstererek organize olurlar (Reinke ve Sorg 2012).

Akut bir yaranın yeniden modellenmesi, normal iyileşmeye yol açan bozulma ve sentez arasında hassas bir denge sağlamak amacıyla düzenleyici mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Hücre içi matriks olgunlaşması ile birlikte, kollajen demetleri çap olarak artar ve hyaluronik asit ile fibronektin bozulur. Yaranın gerilme mukavemeti, kolajen toplanmasına paralel olarak giderek artar (Velnar ve ark. 2009, Baum ve Arpey 2005). Kollajen lifleri, sağlıklı dokuya kıyasla orijinal gücün yaklaşık % 80'ini geri kazanabilir. Edinilen nihai güç, onarımın lokalizasyonuna ve süresine bağlıdır, ancak dokunun orijinal gücü asla geri kazanılamaz (Robson ve ark. 2001). Kollajenin sentezi ve bozulması ile hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi sürekli olarak gerçekleşir ve her ikisi de yaralanmadan yaklaşık 3 hafta sonra sabit bir duruma gelme eğilimindedir. Yaradaki nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilen matriks metalloproteinaz enzimleri (MMP), kolajenin bozulmasından sorumludur. Aktiviteleri, inhibitör faktörler tarafından düzenlenir ve senkronize edilir. Yavaş yavaş, metaloproteinazların doku inhibitörlerinin aktivitesi artar, MMP aktivitesinde bir düşüşle sonuçlanır, böylece yeni matris birikimini teşvik eder. Kollajen demetlerinin ilk birikimi oldukça düzensiz olmasına rağmen, yeni kollajen matriksi zaman içinde daha oryante ve çapraz bağlı şeklini alır (Velnar ve ark. 2009).

Yeniden şekillendirme aşamasının son aşaması, büyük ölçüde proliferatif fazda hali hazırda başlamış olan yara kasılması ile elde edilir. Bağ dokusu küçülür ve hücre dışı matriks ile fibroblast etkileşimleri nedeniyle yara kenarları birbirine yaklaşır. Yara iyileştikçe, fibroblastların ve makrofajların yoğunluğu apoptoz ile daha da azaltılır (Velnar ve ark. 2009, Baum ve Arpay 2005). Süreç içerisinde kılcal damarların büyümesi durur, bölgeye kan akışı azalır ve yara bölgesindeki aktivite azalır. Sonuç olarak, hücre ve kan damarlarının sayısında

azalma ve yüksek gerilme mukavemeti ile tamamen olgunlaşmış bir yara meydana gelir (Falanga 1998, Hart 2002).



Şekil 2. 4. Yara iyileşme evreleri (Mehrabı ve ark. 2020).

2.4. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

2.4.1. Tümör Nekroz Faktörü (Tumor Necrosis Factor- α)

Tümör Nekroz Faktör (TNF- α), 19 üyesi bulunan TNF süperfamilyasının bir üyesidir. İmmün sistemin düzenlenmesinde kilit role sahip olan bu sitokin yangıyla ilişkili birçok olayda öncelikli olarak görev alır (Aggarwal ve ark. 2012). Hücre çoğalması, apoptozis gibi hücrel olaylarda aktivite gösteren TNF- α makrofaj, monosit, nötrofil ve T hücreleri gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmekte ve doku hasar göstergesi olarak gen ve protein düzeyinde

incelenebilmektedir (El-Tahan ve ark. 2016). TNF- α inflamasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde önemli rol oynar. IL-1 ve IL-6 ile birlikte pro-inflamatuar aktivite gösterir. Pleiotropik etkilidir. Düşük miktarlarda ekspresse olduğunda organizmada savunma aktivitesi gösterir. İnflamasyon ve doku hasarının şiddetine bağlı olarak seviyesinin arttığı söylenmektedir (Vilcek 2008, Aggarwal ve ark. 2012).

2.4.1. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, inflamasyon, immun yanıt ve hematopoesiste görev alan 26 kD ağırlığında önemli bir pro-inflamatuar sitokindir (Akyol 1994). Keratinositler üzerindeki mitojenik ve nötrofiller için kemoatraktan etkinliği sayesinde yara iyileşmesi cevabının başlayabilmesi için kritik ehemmiyete sahiptir (Yüksel 2019). IL-6 'nın önemli görevlerinden biri, B lenfositlerinin farklılaşmasını sağlamak ve antikor sekresyonunu uyarmaktır (Akyol 1994). Buna ek olarak kemik iliği hücrelerini uyararak özellikle nötrofil ve makrofaj oluşturan hücreleri uyarır. TNF- α ve IL-1 β , IL-6 üretimi için transkripsiyon faktörlerini etkinleştirir. IL-6'nın organizmadaki inflamasyonla ilişkili olaylarda gen ve protein seviyesinde aktivitesinin değiştiği bilinmektedir (Tanaka ve ark. 2014).

IL-6 normal bir yara iyileşmesinde dermal fibroblast göçüne etki etmesi dolayısıyla temel bileşenlerden biri olarak kabul edilir. IL-6'nın keratinosit göçü ve proliferasyonunu arttırdığı da bildirilmiştir (Walter ve ark. 2010). IL-6 farklı dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen bir sitokindir. Hedef hücreye göre büyümeyi uyarır, inhibe eder ya da farklılaşmasını sağlar. Sistemik inflammatuar yanıt esnasında ortaya çıkan akut faz reaktanları içerisinde IL-6, inflammatuar olay esnasında mononükleer fagositlerden mikrobik uyarıları cevap olarak ve TNF- α ile IL-1 üretiminin sonucunda salınan bir sitokindir (Aydın 2007).

2.4.2. İnterlökin-10 (IL-10)

İnterlökin-10 (IL-10) kromozom 1 üzerinde bir genden kodlanan, 34-40kD ağırlığında inflamasyonda görevli en önemli sitokinlerden biridir (Aydın 2007). İlk olarak T hücreleri, monositler ve makrofajların aktivasyonunu ve efektör fonksiyonunu inhibe etme yeteneği ile tanınan IL-10, çoğu hemopoietik hücre tipi üzerinde çeşitli etkileri olan çok fonksiyonlu bir sitokindir (Moore ve ark. 2001). IL-10, konakçıyı immün kökenli doku hasarından koruyan

doğal ve uyarlanabilir, bağışıklık tepkilerini sınırlayan, anti-inflamatuar bir sitokin olarak bilinmektedir (Eming ve ark. 2007). Anti-inflamatuar etkiye sahip sitokinlerden en güçlüsüdür (Dağlı 2011). IL-10 koruyucu özelliğini TNF- α , interlökin 1 beta (IL-1 β), IL-8, IFN - γ , IL-6 ve prostaglandin (PG) metabolitlerini inhibe ederek gerçekleştirir (Aydın 2007). IL-10, TNF reseptörlerinin yüzey ekspresyonunu ve dolaşımdaki reseptörlerini azaltıcı etki gösterir (Dağlı 2011). IL-10'un oluşmasında T ve B lenfositleri, keratinositler ve monositler/makrofajlar rol alır. IL-10, T, B ve mast hücrelerinin fonksiyonunu ve gelişmesini direkt olarak etkiler (Akyol 1994).

2.4.3. Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (Transforming Growth Factor - β)

Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF- β) epitelyal hücre büyümesini, farklılaşmasını, apoptoz, motilite ve tümör genезisini düzenleyen proteindir. Memelilerde TGF- β 'nın TGF- β_1 , TGF- β_2 ve TGF- β_3 , olarak farklı 3 isoformu tanımlanmıştır (Roberts 1998). Ağırlıklı olarak T hücreleri tarafından üretilen proteinlerdir (Kehrl ve ark. 1986). Vücudun tüm hücrelerinden eksprese edilen bu sitokin parakrin ve otokrin olarak trombosit, makrofaj, nötrofil, kemik, plasenta, böbrekler, endometrium ve malign hücreler tarafından da üretilirler (Roberts ve ark. 1983, Frolik ve ark. 1983, Cetrella ve Canalis 1985, Kothapalli ve ark. 1997). Trombositlerin alfa granüllerinde yüksek miktarda bulunur. Monositleri uyarır ve IL-1 ve TNF- α 'nın salınmasına sebep olur. TGF- β 'nın en önemli özelliği fibroblastların yara bölgesine iletilmesini, çoğalmasını ve kollajen üretimini stimüle etmektir. Yine önemli özellikleri arasında inflamasyonu baskılaması, anjiogenezis, reepitelizasyon ve bağ doku rejenerasyonu gibi unsurlar sayılabilir (Öztopalan ve ark. 2017). Yara iyileşmesi üzerine rejeneratif etkisinin bulunduğu da bildirilmiştir (Mohammed ve ark. 1998).

2.4.4. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) damar endotel hücrelerine has homodimetrik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. 45 kD ağırlığındadır (Erol 2007). Damar geçirgenliği, histamine nazaran elli kat daha fazladır (Senger ve ark. 1986). VEGF'nin altı adet üyesi bulunmaktadır. Bunlar VEGF-A (Human- VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasenta büyüme faktörü (placenta growth factor; PlGF)'dür (Yazır ve ark. 2004). Genellikle VEGF olarak isimlendirilen büyüme faktörü VEGF-

A'dır. VEGF'nin birçok önemli fonksiyonları vardır. Endotel hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasında rol oynar. Monositler için kemotaktiktir. Endotel hücrelerde apoptozisi engeller ve hücre sürekliliğini sağlar. Vaskülojenez, anjiyogenez, lenfanjiyogenezi düzenler. Proinflamatuvar etkilidir ve lökositlere bağlanabilirler (Uzun 2013). VEGF yara iyileşmesindeki en işlevsel anjiyogenetik faktördür. VEGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) anjiyogenezisi en fazla uyaran büyüme faktörleridir. Yaralanma sonrası FGF seviyesi artar ve 48. Saatte normal değerine düşer. VEGF ise yaralanma sonrası birkaç gün sonra pik düzeye ulaşır (Nissen ve ark. 1996, Brown ve ark. 2002).

2.6. Yara İyileşmesine Etki Eden Faktörler

2.6.1. Oksijenizasyon

Oksijen, hücre metabolizması, özellikle enerji üretimi için oldukça önemlidir. Yaraların enfeksiyondan korunmasını, anjiyogenezi, keratinosit farklılaşmasını, kretinosit göçünü ve yeniden epitelizasyonunu, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Ayrıca yara kasılmasını teşvik eder (Bishop 2008, Rodriguez ve ark. 2008). Ek olarak, polimorfonükleer lökositlerin süperoksit üretim seviyesi (oksidatif öldürme patojenleri için önemli bir faktör), kritik olarak oksijen seviyelerine bağlıdır (Guo ve DiPietro 2010). Oksijenasyonun geri kazanılmadığı yaralarda iyileşme bozulur. Yaralanma sonrası geçici hipoksi yara iyileşmesini tetikler, ancak uzun süreli veya kronik hipoksi yara iyileşmesini geciktirir (Bishop 2008, Rodriguez ve ark. 2008). Akut yaralarda hipoksi, yara iyileşme sürecinin birçok yönünü uyaran bir sinyal görevi görür. Hipoksi, makrofajlardan, keratinositlerden ve fibroblastlardan sitokin ve büyüme faktörü üretimini indükleyebilir. Hipoksiye yanıt olarak üretilen sitokinler arasında PDGF, TGF- β , VEGF, TNF- α ve endotelin-1 (ET-1) bulunur ve yara iyileşmesinde hücre çoğalması, migrasyon, kemotaksi ve anjiyogenezin önemli promotörleridir (Rodriguez ve ark. 2008). Özetle, optimum yara iyileşmesi için uygun oksijen seviyesi çok önemlidir. Hipoksi, büyüme faktörleri ve anjiyogenez gibi yara iyileşmesini uyarırken iyileşme sürecini sürdürmek için oksijene ihtiyaç vardır (Bishop 2008).

2.6.2. Enfeksiyon

Deri yaralandığında, deri yüzeyinde normal olarak bulunan mikroorganizmalar alttaki dokularla etkileşim şansı bulur. Yaralanma sonrası kontaminasyon, kolonizasyon, lokal enfeksiyon ve invazif enfeksiyon varlığı mikroorganizmanın enfeksiyon yapma gücünü etkiler. Kontaminasyon, yara üzerinde çoğalmayan organizmaların varlığıdır. Kolonizasyon ise doku hasarı olmaksızın mikroorganizmanın doku üzerinde üremesi olarak tanımlanır. Lokal enfeksiyon ya da kritik kolonizasyon, mikroorganizma replikasyonu ve lokal doku yanıtlarının

başlaması ile ara bir aşamadır. İnvaziv enfeksiyon ise, konakçı yaralanması olan bir yara içindeki organizmaların replike edilmesi olarak tanımlanır (Edwards ve Harding 2004, Guo ve DiPietro 2010). İnflamasyon fazı uzayıp kronik hale geldiğinde enfeksiyon artarak ECM'i bozabilecek bir proteaz ailesi olan matriks metaloproteazların (MMP) artmasına neden olur. Artmış proteaz içeriğine bağlı olarak, doğal olarak oluşan proteaz inhibitörlerinin seviyesi azalır. Proteaz dengesindeki bu değişim, kronik yaralarda görülen büyüme faktörlerinin hızla bozulmasına neden olabilir (Edwards ve Harding 2004, Menke ve ark. 2007, Guo ve DiPietro 2010). Staphylococcus aureus (S. aureus) ve Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) enfekte ve klinik olarak enfekte olmayan yaralarda yaygın bulunan bakterilerdir (Davis ve ark. 2008). Yaradaki bakteri sayısı doku gramı başına 1×10^5 organizmayı aşarsa veya herhangi bir betahemolitik Streptokok varsa, yara flep kapanması, deri grefti yerleşimi veya primer sütürler dahil hiçbir şekilde iyileşmez (Robson 1997, Broughton ve ark. 2006). Bakteriler inflamatuvar fazı uzatır ve epitelizeasyon, kasılma ve kollajen birikmesine neden olur. Endotoksinlerin kendileri fagositozu ve kollajenaz salınımını uyarır, bu da daha önce normal olan dokunun çevresindeki kollajenin yıkımına ve tahrip olmasına sebep olur. Doku hipoksisi ile ilişkili yara kontaminasyonu, fibroblast proliferasyonunu baskılayarak iyileşmeyi etkiler (Bankey ve ark. 1989, Broughton ve ark. 2006).

2.6.3. İskemi

İyileşme enerjiye bağımlı bir süreç olmakla beraber yeterli miktarda kaynak ve adenozin trifosfat (ATP)'a ihtiyaç vardır. Yaralanma sonrası ilk anaerobik koşullarda glikolizis yoluyla ATP üretimi başlar (Broughton ve ark. 2006). Özellikle proliferatif iyileşme fazında, oksidatif fosforilasyon yoluyla artan metabolizma ve protein sentezi için çok daha büyük oranda ATP gerekir (Kivisaari ve ark. 1975).

Hipoksi iyileşme sürecini yavaşlatma veya durdurma potansiyeline sahiptir. Yara iyileşmesinin erken aşamasındaki lokal hipoksiye karşı vasküler endotelin fizyolojik yanıt olarak, vazodilatasyonun hızlandırılması, fibrin birikiminin uyarılması, proinflamatuvar aktivitenin ve neovaskülarizasyonun arttırılması sayılabilir. Sürekli bir hipoksiye karşı endotelial hücrenin yanıtı, apoptozun TNF- α indüksiyonudur. Sürekli hipoksi endotel hücre apoptozuna neden olacaktır. Yara nötrofil aktivitesinin, yaralarda tanımlanan düşük oksijen gerilimlerinde azaldığı gösterilmiştir. Düşük sıcaklık, düşük pH (power of hydrogen) ve yüksek

glikoz konsantrasyonları da lökosit fonksiyonunu sınırlar. Daha uzun süre hipoksiye maruz kalan fibroblastlar, hücre dışı matriks oluşumuna katılmayabilir, böylece iyileşmeyi geciktirebilir (Broughton ve ark. 2006).

2.6.4. Beslenme

Yüz yıldan uzun bir süredir beslenme, yara iyileşmesini etkileyen önemli bir unsur olarak bilinmektedir (Arnold ve Barbul 2006). Yara iyileşmesinde hücre bölünmesi, protein sentezi ve enzim aktiviteleri için enerji gerekmektedir. Enerji ihtiyacını karşılamak için protein, karbonhidrat, vitaminler ve çinko gibi yapı taşlarına ihtiyaç vardır (Wild ve ark. 2010, Singh ve ark. 2017).

Protein yara iyileşmesini etkileyen en önemli besin maddelerinden biridir. Yangısel yanıtta görev alan ve bağışıklık sisteminde görevli lenfositler, monositler, lökositler ve makrofajlar protein yapısındadır. Protein iyileşmenin tüm aşamalarında gereklidir. Protein yetersizliğinde yeniden damarlaşma süreci yavaşlar, kollajen sentezi ve fibroblast aktivitesi azalır (Wild ve ark. 2010).

Vitamin C (L-askorbik asit), vitamin A (retinol) ve vitamin E (tokoferol) güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etki gösterirler. C vitamininin yara iyileşmesinde birçok rolü vardır ve bu vitamindeki bir eksikliğin doku onarımı üzerinde birçok etkisi vardır. C vitamini kollajen sentezinde görev alır ve eksikliğinde kollajen sentezi azalarak yara gerim kuvveti de azalır (Guo ve DiPietro 2010). A vitamini epitelizasyonda rol oynar ve eksikliğinde yara iyileşmesinde bozukluğa yol açar. Ayrıca fibroblast aktivitesini uyarır ve steroidlerin yara iyileşmesi üzerine yangısel etkisini engeller (Dryden ve ark. 2013).

Çinko, yara epitelizasyon hızını ve yara gerim kuvvetini artırır. Aynı zamanda deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezinde görev alan enzimlere kofaktör görevi görür. İdeal iyileşme için suyun da oldukça önemi vardır. Su hücrelerin bölünmesini ve göçünü kolaylaştırır. Dehidrasyon durumunda epidermis tabakası sertleşir ve kurur (Dryden ve ark. 2013).

2.6.5. İlaçlar

Yara iyileşmesini direkt veya indirekt etkileyen bazı ilaç grupları mevcuttur. Steroidlerin operasyon öncesi kullanımı inflamatuvar yanıtı bozarak, iyileşmenin ilk basamağı olan inflamasyonu baskılar. Steroidler inflamatuvar hücre sayısını azaltarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca steroidler kollejen lizisini arttırır ve epitelizasyonu bozarlar (Parsak ve ark. 2007). Sitotoksik ilaçlar, özellikle siklofosamid, methotrexate gibi ilaçlar fibroblast aktivitesini baskılayarak, kollojen sentezi bozar ve yara iyileşmesini olumsuz etkilerler.

Antineoplastik ilaçlar, hücre çoğalmasını inhibe ederler ve DNA ve protein sentezini de engeller. Antineoplastinler aynı zamanda trombositleri de baskılayarak büyüme faktörleri ve kollajen sentezini azaltırlar. Kemoterapi tedavisi yapılan hastalarda nötrofil fonksiyonlarının bozulduğu bildirilmiştir. Dolaşımda azalan nötrofil sayısından ötürü yara bölgesinde yeterli nötrofil bulunmaz ve enfeksiyona açık hale gelerek iyileşmeyi olumsuz etkiler (Sürme 2019).

2.6.6. Radyasyon

Radyasyon, yara üzerinde akut ve kronik dejeneratif değişikliklere neden olur. Akut etkisi genelde yoktur ve absorbe edilir. Radyasyonun kronik etkileri arasında fibroblast, keratinosit ve endotel hücreleri olumsuz yönde etkileme ve bu hücrelerde DNA hasarlarına yol açması sayılabilir. Radyasyon, iyileşme dokusunun meydana geldiği aşamada, kılcal damar oluşumunu ve fibroblast profilerasyonunu baskılayarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler (Tibbs 1997).

2.6.7. Yaş

Yara iyileşme oranı yaşla beraber sabit bir şekilde düşüşe geçer. Kronik yaraların birçoğu yaşlı bireylerde görülmektedir. Yaşlanma üzerine enfeksiyon ve iskemi gibi durumlar eklendiğinde iyileşmedeki sorunlar daha net bir şekilde ortaya çıkar. Yaşlılıkla birlikte enflamatuvar hücre sayısında azalma sebebiyle yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir (Gottrup ve ark. 2009).

2.6.8. Hastalıklar

Özellikle diyabet ve damar hastalıklarında yara iyileşmesi olumsuz etkilenmektedir. Diyabet yara gerim kuvvetinde ve kollajen birikiminde azalma meydana getirerek yara iyileşmesini geciktirir (Jones 2012).

Damar hastalıklarında yara bölgesinin dolaşımı bozulacağından bölgede enfeksiyon veya nekroz gelişebilir. Karaciğer ve böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hemofili gibi kan hastalıkları ve bağ doku hastalıkları yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (Şenol 1995).

2.7. Biyoaktif Cam

Biyoaktif cam (BC) ilk olarak 1969 yılında Dr. Larry Hench tarafından kemik ve diş dokusunun mineralizasyonunun artırılması ve doku hasarının onarılması amacıyla üretilmiştir. BC'ler, biyoseramikler sınıfında yer alırlar. Yapısal kompozisyonu, silikon dioksit (%45), kalsiyum oksit (%24.5), sodyum dioksit (%24.5) ve fosfor oksitten (%6) oluşmaktadır. Bu elementler vücutta doğal olarak bulunmaktadır (Baino ve ark. 2018). Diğer cam bileşimleri sodyum içermez. Silikat ağında flor, magnezyum ve çinko gibi ek elementlere sahiptir. Tüm biyoaktif camların ortak özelliği, canlı dokularla etkileşime girme yeteneğine sahip olmasıdır. Kemik dokuya kolay bağlanmaları, enzimatik reaksiyonlara sahip olmaları, kemik dokuda mezenşimal hücrelerin farklılaşmasına katkı sağlaması, vasküler yapı oluşumuna destek olmaları önemli özellikleri arasında yer alır (Brunner ve ark. 2007). BC'yi diğer cam seramiklerden ayıran önemli özelliklerinden biride kimyasal özelliklerinin ve dokuyla bağlantısının kontrol altına alınabilmesidir (Öztopalan ve Durmuş 2017).

BC kemik dokusuyla yaptığı kimyasal bağ ile bağlanmakta ve osteoblastlar tarafından primer mineralizasyon sağlamak amacıyla kollajen ve matriks vezikülleri oluşumuna katkı sağlayarak kemik oluşumunu gerçekleştirmektedir. BC'nin bir diğer dikkat çekici özelliği, kullanım sırasında parçalanması halinde, parçaların birbirinden ayrılmadığı takdirde, apatit tabakasının kendi kendini onarma özelliğiyle tekrar birleşebilmektedir (Hench 2006). BC kemik ile temasında cam tabaka çözünerek hidroksiapatit (HCA) kristallerine dönüşür. HCA, kemik mineraline benzer ve kemik ile bütünleşmek (bağlanmak) için kolonajen fibrillerle etkileşime girer. Bu özellik sayesinde, BC bölgede ki sert dokuya kimyasal olarak bağlanabilmektedir (Jones 2013). HCA oluşumu greft partiküllerinin transplantasyonundan sonra 1 saat içerisinde tamamlanır. Kalsiyumdan zengin olan HCA tabakası, mineralize

ekstrasellüler matriks oluşumu için gerekli proteinlerin yoğunluğunu ve adsorbsiyonunu artırır (Ceyhan ve ark. 2007).

BC, VEGF'yi uyararak anjiyogeneze katkıda bulunur. Yapılan in vitro çalışmalarda, biyoaktif camın fibroblastları, VEGF ve endotel hücrelerini çoğalması için salgılamaya teşvik edebileceğini göstermektedir (Xie ve ark. 2016). BC'nin bir diğer önemli özelliği ise antibakteriyal özelliklerinin olmasıdır. BC, çözünme sırasında katyon salınımının neden olduğu pH artışı nedeniyle bakterileri öldürür. Örnek olarak, Streptococcus mutans çürükleri, kök çürükleri (Actinomyces naeslundii, S. Mu-tans) ve periodontitis (Actinobacillus actinomycetemcomitans) ile bağlantılı patojenleri in vitro öldürdüğü bildirilmiştir (Jones 2013).

Biyoaktif camlar tedavi amacıyla birçok alanda kullanılmaktadır. Bazı kullanım alanlarıyla alakalı bilgiler Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Biyoaktif camın kronolojik olarak bazı alanlarda kullanımının gösterilmesi (Baino ve ark. 2018).

Yıl	İlk deneysel kullanım
1969	45S5 cam bileşiminin icadı (45S5 Bioglass®)
1977	Ceravital® cam seramik kullanarak kulak hastalıklarının tedavisi (orta kulak küçük kemiklerinin değiştirilmesi)
1978	Oküler implant (kornea dokusu ile biyouyumluluk)
1985	45S5 Bioglass® tabanlı Endosseous Ridge Bakım İmplantının (ERMI) insan hastalarda klinik kullanımı
1987	Karaciğer kanseri tedavisi (radyoaktif camlar)
1988	45S5 Bioglass® tabanlı Endosseous Ridge Bakım İmplantının (ERMI) insan hastalarda klinik kullanımı
1993	PerioGlas'ın FDA onayı (kemik ve diş onarımı için kullanılan 45S5 Bioglass® partikül)
1998	Periferik sinir onarımı
1999	Kanser tedavisi için radyoaktif gözlüklerin (TheraSphere®) FDA onayı
2000	Yara iyileşmesi
2002	Medpor®-PlusTM (polietilen / 45S5 Bioglass® kompozit gözenekli orbital implantlar) için FDA onayı.
2003	Antibakteriyel (Zn içeren) kemik / dental sementler

2004	Akciğer doku mühendisliği
2004	Mezogözenekli biyoaktif camın (MBC) ilaç dağıtım sistemi olarak kullanılması
2005	İskelet kası ve ligament onarımı
2005	Gastrointestinal sistem ülserlerinin tedavisi
2010	Kalp doku mühendisliği
2011	Veteriner hekimlikte yara iyileşmesi için pamuk şekeri borat biyoaktif camın ticarileştirilmesi.
2012	Rahim fibroidlerinin embolizasyonu
2012	Spinal Kord onarımı
2018	Karaciğer metastatik kolorektal karsinomu olan hastalarda radyoaktif gözlük (TheraSphere®) kullanımı

BC, mineralize doku rejenerasyonunda uzun zamandır araştırılmaktadır, ancak son zamanlarda yumuşak doku onarımında ve özellikle yara iyileşmesindeki potansiyel uygulamaları büyük umut vadetmiştir (Xie ve ark. 2016, He ve ark. 2019, Kargozar ve ark. 2019). Silikat bazlı Bioglass® 45S5 [(46.1) SiO₂- (26.9) CaO- (24.4) Na₂O- (2.6) P₂O₅ (% mol)] ve borat bazlı 13-93B3 [(54) B₂O₃ gibi yaygın olarak kullanılan camlar - (22) CaO- (6) Na₂O- (8) K₂O- (8) MgO- (2) P₂O₅ (% mol)], süreçleri uyarabilen iyonları serbest bırakma yeteneklerinden dolayı yara iyileşme aşamalarında yer almıştır. Bununla birlikte, bugüne kadar, yara iyileşme süreçlerini hızlandırmadaki spesifik etki mekanizmalarına ilişkin kapsamlı bir rapor bulunmamaktadır. BC'lerin, anjiyogenez için vasküler endotelial büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü ve vasküler hücre yapışma proteini gibi iyileşme süreçlerinde yer alan genlerin ekspresyonunu aktive ettiği bildirilmiştir (Gopalakrishnan ve ark. 2016). Bioglass 45S5'in anjiyojenik potansiyelini gösteren bir dizi erken çalışma rapor edilmiş ve bu alandaki potansiyelinin altını çizmiştir (Detsch ve ark. 2014). Daha yakın zamanlarda, Bioglass 45S5'in endotelial hücreleri koruduğu ve vaskularizasyonu artıran ve sonuç olarak yara iyileşmesini hızlandıran boşluk bağlantı iletişimini geliştirdiği gösterilmiştir. Silikat bazlı BC'lerden salınan Si⁴⁺ + önemli bir iyonik bileşendir ve kolajen üretimini ve neovaskülerizasyonu uyarmada önemli bir role sahiptir.

Bu çalışmada ratlarda deneysel yara modelinde biyoaktif cam'ın yara iyileşmesi üzerine etkisi klinik, histopatolojik ve genetik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada biyoaktif cam içerikli merhem kullanılmış olup literatürde daha önce rneği olmaması dolayısıyla ratlarda deneysel yara modelinde biyoaktif cam'ın yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HMKU-HADYEK) 23/03/2020 tarih ve 2020/03-1 sayılı kararı ile onay alındı ve Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (HMKÜ-DAM)'nde 10.05.2021-31.05.2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Çalışmada her biri 200-300 gram ağırlığında, 4 aylık, 32 adet erkek wistar albino rat kullanıldı. Ratlar çalışmaya başlamadan bir hafta önce su ve gıdaya serbestçe erişebildikleri 23 ± 2 °C oda sıcaklığında, 12 saat gece 12 saat gündüz koşullarında tutularak her biri bireysel kafeslerde ve standart pelet yem verilerek deneysel çalışmaya hazırlandı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrılarak bireysel kafeslerde barındırıldı.

Kontrol grubu: bu gruptaki deney hayvanlarına herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı. Yirmi bir gün boyunca rat ağırlığı, yem ve su tüketimi takip edildi ve 21.gün sonunda anestezi altında kalpten kan alınarak kan ve sağlam doku örnekleri alındı.

Sham grubu: bu gruptaki deney hayvanlarına yara modeli oluşturulduktan sonra herhangi bir işlem uygulanmadı ve ilaç verilmedi. Yirmi bir gün boyunca rat ağırlığı, yem ve su tüketimi takip edildi ve 21.gün sonunda anestezi altında kalpten kan alınarak kan ve yara dokusu örnekleri alındı.

Biyoaktif cam grubu: bu gruptaki deney hayvanlarına yara modeli oluşturulduktan sonra yara bölgesine 21 gün boyunca biyoaktif cam merhemi uygulandı. Yirmi bir gün boyunca rat ağırlığı, yem ve su tüketimi takip edildi ve 21.gün sonunda anestezi altında kalpten kan alındı ve yara dokusu örnekleri alındı.

Dexpanthenol grubu: bu gruptaki deney hayvanlarına yara modeli oluşturulduktan sonra yara bölgesine 21 gün boyunca dexpanthenol krem uygulandı. Yirmi bir gün boyunca rat ağırlığı, yem ve su tüketimi takip edildi ve 21.gün sonunda anestezi altında kalpten kan alındı ve yara dokusu örnekleri alındı.

3.2. Kullanılan Merhemler

3.2.1. Biyoaktif Cam

45S5 biyoaktif cam (Bone-G Active®) Meta Biyomühendislik ve Arge Hizmetleri A.Ş' den temin edildi. Merhem yapım aşamaları Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya ve Metalürji Fakültesi Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çizelge 3.1. 45S5 Biyoaktif Cam Kompozisyonları (% Ağırlıkça)

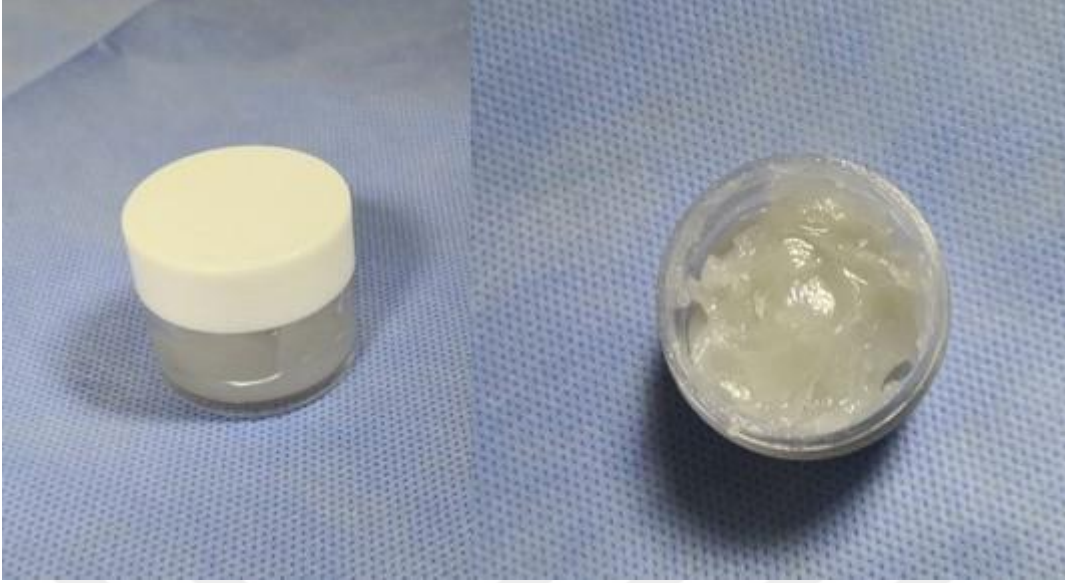
	(% Ağırlıkça)			
Elementler	SiO ₂	CaO	Na ₂ O	P ₂ O ₅
45S5 Biyoaktif cam (BONE-G ACTIVE)	45	24,5	24,5	6

3.2.1.1. Öğütme İşlemi

Kullanılan biyoaktif cam numuneleri agat havanda mekanik olarak öğütülerek bir elek yardımı ile eleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Böylece biyoaktif cam numuneleri, ortalama partikül boyutları <50 µm olacak şekilde ayarlanmıştır.

3.2.1.2. Merhem Hazırlanması

Merhem üretiminde taşıyıcı molekül olarak vazelin (Krauterhof, Germany) kullanıldı. Merhem; 65°C'de eriyik haldeki 84 gram vazelin içerisine öğütülmüş 16 gram biyoaktif cam eklenerek hazırlandı. Ardından 30 dakika boyunca homojenliğin sağlanması için 65°C'de karıştırıldı. Elde edilen kompozit karışım plastik kaplar içerisine depolanarak, oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Merhem formu Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3 1. Biyoaktif cam merhemnin görüntüsü

3.2.2. Dexpanthenol Krem

Dexpanthenol grubuna pozitif kontrol olarak Bepanthol[®] (Bayer, Germany) krem uygulandı.

3.3. Anestezi

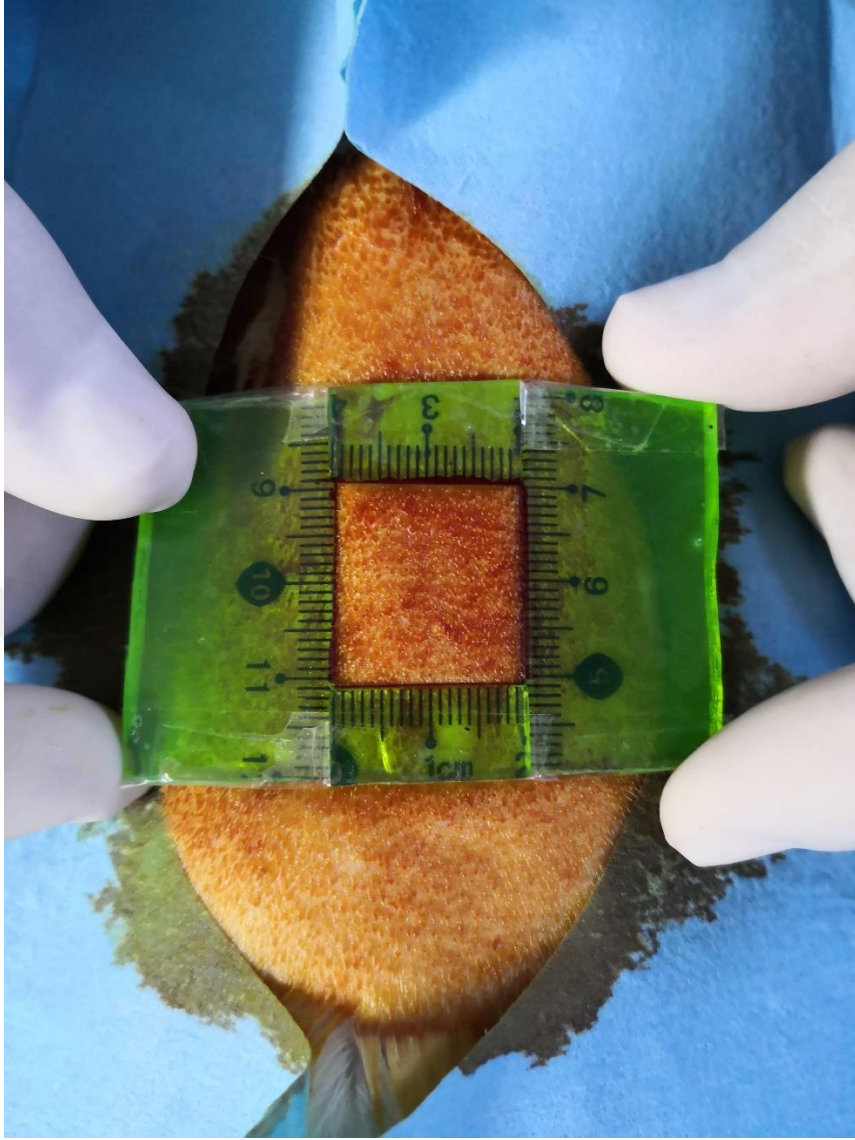
Cerrahi işlem yapılacak olan tüm gruplardaki ratlara genel anestezi amaçlı 10 mg/kg **k**silazin hidroklorür kas içi (im) (Alfazyne %2 enj. 50 ml, EGE-VET, Türkiye) ve 50 mg/kg **k**etamin hidroklorür kas içi (im) (Alfamine %10 enj. 50 ml, EGE-VET, Türkiye) uygulandı.

3.4. Yara Modelinin Oluşturulması

Anesteziye alınan ratlar sternal pozisyonda sırt bölgesi tıraşlandı ve povidon iyot ile antisepsisi sağlandı (Şekil 3.2). Cerrahi işlem yapılacak alan steril serviyet ile sınırlandırıldı. Bütün ratlarda dorsal torasik bölgede her biri 2x2 cm olacak şekilde bir cetvel yardımıyla bölge işaretlendikten sonra tam kat deri flebi çıkarıldı (Şekil 3.3, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5). İşlemler sonrası ratlar bireysel kafeslere yerleştirildi.



Şekil 3.2. Ratların dorsal torasik bölgesi tıraşlanarak povidon iyot ile antisepsisin yapılması



Şekil 3.3. Dorsal torasik bölgede bir cetvel yardımıyla 2x2 cm alanın belirlenmesi



Şekil 3.4. Dorsal torasik bölgenin 2x2 cm alanının belirlenmesi sonrası görüntüsü



Şekil 3.5. Belirlenen alandan 2x2 cm² alanında tam kat deri flebinin çıkarılması

3.5. İlaçların Uygulanması

Biyoaktif cam grubuna, yara modeli oluşturulduktan sonra biyoaktif cam merhem 21 gün boyunca uygulandı (Şekil 3.6). Dexpanthenol grubuna, yara modeli oluşturulduktan sonra (Bepanthol[®]) krem (Şekil 3.7) 21 gün boyunca uygulandı.



Şekil 3.6. Biyoaktif cam merhemın yara bölgesine uygulanması



Şekil 3.7. Dexpanthenol kremin uygulanması

3.6. Klinik Değerlendirmeler ve Yara Alan Ölçümü

Cerrahi işlem sonrası yara makroskopik olarak takip edildi (Şekil 3.8). Deney gruplarındaki her bir ratın 0.,3.,7.,14 ve 21. günlerde yara fotoğrafları çekilerek İmageJ2x programında yara alanları tam olarak hesaplandı.



Şekil 3.8. Yara boyutlarının bir cetvel ile belirlenmesi

3.7. Ötenazi ve Örneklerin Toplanması

Çalışma sonunda ratlar genel anestezi altında kalpten kan alınarak sakrifiye edilmiştir. Kan örnekleri 3000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra elde edilen plazmalar biyokimyasal analizler ve hedef protein seviyelerinin tespiti için 1,5 ml hacimli nükleaz içermeyen tüplere alındı. Doku örnekleri genel anestezi altında sakfiye edilmeden önce kontrol grubunda sağlam deri, diğer gruplarda yaralı bölge sağlam dokuyuda içerecek şekilde alındı. Alınan örneğin yarısı histopatolojik değerlendirme için %10 formol içerisinde muhafaza edilirken, moleküler analiz için geriye kalan doku örneği ise nükleaz içermeyen tüplere alınarak hızlı bir şekilde sıvı azotta donduruldu. Alınan numuneler biyokimyasal ve moleküler analizler yapılmıncaya kadar -86 °C’de muhafaza edildi.

3.8. Total RNA İzolasyonu

Doku örneklerinden total RNA izolasyonu yapıldı. İzolasyon modifiye edilmiş Trizol yöntemine göre gerçekleştirildi (Rio ve ark. 2010). Her örnekten yaklaşık 50 mg doku steril şartlar altında alınarak 1 ml Trizol Reagent (Thermo Fisher Scientific, Cat no: 15596026, USA) içerisinde homojenize edildi. Trizol-kloroform-izopropil alkol ve etil alkol aşamalarından sonra elde edilen total RNA'lar pellet büyüklüklerine göre 20-50 µl nükleaz içermeyen su ile sulandırıldı. İzole edilen total RNA'nın saflık (A260/A280 oranı) ve konsantrasyon değerleri nükleik asit ölçer (Merinton SMA-1000, Spectrophotometry, China) ile ölçüldü. Bununla birlikte RNA kalitesi elektroforetik olarak kontrol edildi (100V ve 30 dk). Saflık ve bütünlük bakımından uygun olmayan örneklerden total RNA izolasyonu tekrarlandı.

3.9. cDNA Sentezi (Complementary DNA)

Total RNA izolasyonu sonrası örneklerde olabilecek genomik DNA kontaminasyonunun eliminasyonu amacıyla örneklere DNA digestion işlemi uygulandı. Bu amaçla DNase I, RNase free (Thermo Fisher Scientific, Cat no: EN0525 USA) kullanıldı. Örneklerden daha sonra ilgili kit protokolüne göre cDNA sentezi gerçekleştirildi (High Capacity cDNA Synthesis Kit, Thermo Fisher Scientific, Cat no: 4368814, USA). Thermal cycler'da reaksiyon 42 °C'de 60 dk, 25 °C'de 5 dk ve 70 °C'de 5 dk olacak şekilde uygulandı. Reaksiyon sonrası örneklerinin son hacimleri nükleaz içermeyen su ile 200µl'ye tamamlandı. Elde edilen cDNA örnekleri gen ekspresyon analizleri yapılncaya kadar -86 °C'de muhafaza edildi.

3.10. Real Time qPCR Uygulaması

Örneklerde hedef (TNFα, IL6, IL10, VEGF, TGFβ) genlerin ifade düzeyleri qPCR (Rotor-Gene Qiagen, USA) aracılığıyla belirlendi. Cihazda reaksiyon protokolü 10 dakikalık denatürasyonu takiben, 40 siklus 95 °C'de 15 saniye ve 60 °C'de 60 saniye olacak şekilde uygulandı. Amplifikasyon SYBR Green boya içeren kit kullanılarak gerçekleştirildi (Power SYBR Green PCR Master Mix, Thermo Fisher Scientific, Cat no: 4367659, USA). İnternal kontrol olarak PPIA housekeeping geni kullanılırken her örnek iki tekrar (duplike) çalışıldı. Genlerin amplifikasyonu için kullanılan primerlerin ileri (forward) ve geri (reverse) dizileri Çizelge 3.2'de gösterildi.

Çizelge 3.2. Gen dizilimleri

Genler	İleri ve Geri Primer Dizileri	Ürün Uzunluğu (bç)	Kaynak
<i>PPIA</i>	F: 5'-CAGACAAAGTTCCAAAGACAGCA-3' R: 5'-CACCTGGCACATGAATCCT-3'	117	Dos Santos 2016
<i>TNFα</i>	F: 5'-ACTGAACTTCGGGGTGATCG-3' R: 5'-GCTTGGTGGTTTGCTACGAC-3'	153	Çalışma ekibi tarafından tasarlandı.
<i>IL6</i>	F: 5'-CTCTCCGCAAGAGACTTCCA-3' R: 5'-TCTCCTCTCCGGACTTGTGAA-3'	92	Çalışma ekibi tarafından tasarlandı.
<i>IL10</i>	F: 5'-TTGAACCACCCGGCATCTAC-3' R: 5'-CCAAGGAGTTGCTCCCGTTA-3'	91	Çalışma ekibi tarafından tasarlandı.
<i>TGFβ</i>	F: 5'-TGACGTCCTGGAGTTGTCC-3' R: 5'-CCTCGACGTTTGGGACTGAT-3'	141	Çalışma ekibi tarafından tasarlandı.
<i>VEGF</i>	F: 5'-TCTCCCAGATCGGTGACAGT-3' R: 5'-GGCAGAGCTGAGTGTTAGCA-3'	71	Lee ve Schwarz 2015

bç: Baz çifti

3.11. ELISA Uygulaması

Çalışmada ratlardan alınan doku ve plazma örneklerinde TNFα, IL6, IL10 proteinlerinin seviyeleri ELISA yöntemiyle belirlendi. Bu amaçla -86 °C'de muhafaza edilen dokular PBS içerisinde homojenize edildi. Ayrıca dokularda Lowry yöntemine göre total protein analizi yapıldı (Lowry ve ark. 1951). TNFα, IL-6, IL-10 proteinlerinin seviyeleri ise rat spesifik ELISA kitleri (Bioassay Technology Laboratory, China, E0764Ra, E0135Ra, E0108Ra) aracılığıyla tespit edildi. Dokulardaki hedef proteinler ng/mg protein olacak şekilde hesaplandı.

3.12. Histopatolojik Değerlendirme

Örnekler %10'luk formaldehit içinde, en az 24 saat olacak şekilde fiksede edildi. Fiksasyon sonrası, rutin “overnight” patoloji takibi yapılarak parafin bloklar üretildi. Ardından 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Değerlendirme Kandhare ve ark. (2016)'nın çalışmasındakine benzer şekilde yapıldı. Değerlendirme için; 1-Ülser ve reepitelizasyon, 2-Fibroblast proliferasyonu, 3-İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, 4-Neovaskülarizasyon ve 5-Kollajen birikimi skorlandı. Ülser ve

reepitelizasyon birlikte değerlendirilerek: Hiç reepitelize olmamış tamamen ülser zemini izleniyorsa Skor 3, Reepitelizasyon var ama tam değil ise skor 2 ve tam kat reepitelizasyon varsa skor 1 olarak değerlendirildi. Diğer skorlamalarda, belirgin olanlar skor 3, orta derecede belirgin 2 ve belirgin olmayan ya da az olanlar 1 olarak derecelendirildi.

3.13. İstatistiksel Analizler

Çalışmada SPSS (Version 26.0) programı aracılığıyla One Way ANOVA ve posthoc testlerinden Tukey testi ile yapıldı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışmada gen ekspresyon sonuçlarının hesaplanmasında hedef genlerin ekspresyon seviyeleri housekeeping gene göre normalize edilerek kat değişimi şeklinde hesaplandı (Livak ve Schmittgen 2001). Tespit edilen protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması ise SPSS (Version 26.0) programı aracılığıyla One Way ANOVA ve posthoc testlerinden Tukey testi ile yapıldı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlığı

Çalışmanın yapıldığı gün 0 olarak kabul edildi. 0., 7., 14. ve 21. günlerinde ratlar hassas terazide tartılarak istatistiksel olarak Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Çalışma sonunda veriler incelendiğinde gruplar arasında vücut ağırlığı (gr) ortalamaları yönünden istatistiksel bir fark görülmemiştir.

Çizelge 4.1. Gruplara göre vücut ağırlığının haftalık gram cinsinden istatistiksel sonuçları (Ort±Sh)

Gün	Kontrol	Sham	Biyoaktif Cam	Dexpanthenol	P değeri
0	289,38±8,84	291,00±7,87	283,13±8,84	288,00±7,20	P>0.05
7	342,25±13,40	316,88±8,49	314,38±8,36	320,13±8,69	P>0.05
14	375,88±15,35	349,13±10,47	347,00±10,13	344,13±10,66	P>0.05
21	395,00±15,93	375,00±13,72	376,38±8,43	372,88±12,13	P>0.05

4.2. Yem Tüketimi

Çalışmanın 7., 14. ve 21. günlerinde grupların bir haftalık yedikleri yemler gram cinsinden hesaplanarak istatistiksel olarak Çizelge 4.2.' de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Gruplara göre yem tüketimi gram cinsinden istatistik sonuçları (Ort±Sh)

Gün	Kontrol	Sham	Biyoaktif Cam	Dexpanthenol	P değeri
7	232,33±14,75	204,33±4,67	216,48±8,42	224,65±7,67	P>0.05
14	247,00±15,14	242,86±7,21	248,86±6,22	243,14±7,49	P>0.05
21	243,06±15,67	242,93±8,48	248,09±8,19	241,00±6,51	P>0.05

Çalışma sonunda veriler incelendiğinde yem tüketimi yönünden gruplar arası istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir.

4.3. Su Tüketimi

Çalışmanın 7., 14. ve 21. Günlerinde grupların bir haftalık su tüketimleri ml cinsinden hesaplanarak istatistiksel olarak Çizelge 4.3.'de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Gruplara göre su tüketiminin ml cinsinden istatistik sonuçları (Ort±Sh)

Gün	Kontrol	Sham	Biyoaktif Cam	Dexpanthenol	P değeri
7	736,88±26,13 ^a	549,38±44,20 ^c	647,50±21,71 ^b	610,63±22,25 ^{b,c}	P<0.05
14	767,50±22,56 ^a	572,50±24,33 ^c	693,13±29,18 ^{a,b}	623,75±23,96 ^{b,c}	P<0.05
21	803,13±21,59 ^a	620,63±15,74 ^b	726,88±24,44 ^a	738,75±20,39 ^a	P<0.05

a,b,c: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası farklılığı gösterir.

Su tüketim verileri incelendiğinde 7.gün sham grubunun en az su tüketen grup olduğu görüldü. En fazla su tüketimi görülen grup kontrol grubu (736,88±26,13) olarak tespit edilmiştir. Dexpanthenol (610,63±22,25) ve sham (549,38±44,20) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, biyoaktif cam (647,50±21,71) grubunda anlamlı bir fark ortaya konmuştur.

Su tüketiminde 14.günde, 7. güne benzer şekilde sham (572,50±24,33) grubunun diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede su tüketiminin az olduğu görüldü. En fazla su tüketimi yine kontrol (767,50±22,56) grubu olarak tespit edildi. Biyoaktif cam (693,13±29,18) grubunun, sham (572,50±24,33) grubundan anlamlı derece de daha fazla su tükettiği görüldü. Dexpanthenol (623,75±23,96) grubu ile biyoaktif Cam (693,13±29,18) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya konmadı.

Su tüketiminde 21.günde kontrol (803,13±21,59), biyoaktif Cam (726,88±24,44) ve dexpanthenol (738,75±20,39) grupları arasında istatistiksel bir fark görülmezken, sham

(620,63±15,74) grubuyla kıyaslandığında bu üç grupta önemli oranda daha fazla olduğu bulunmuştur.

4.4. Yara Alanı

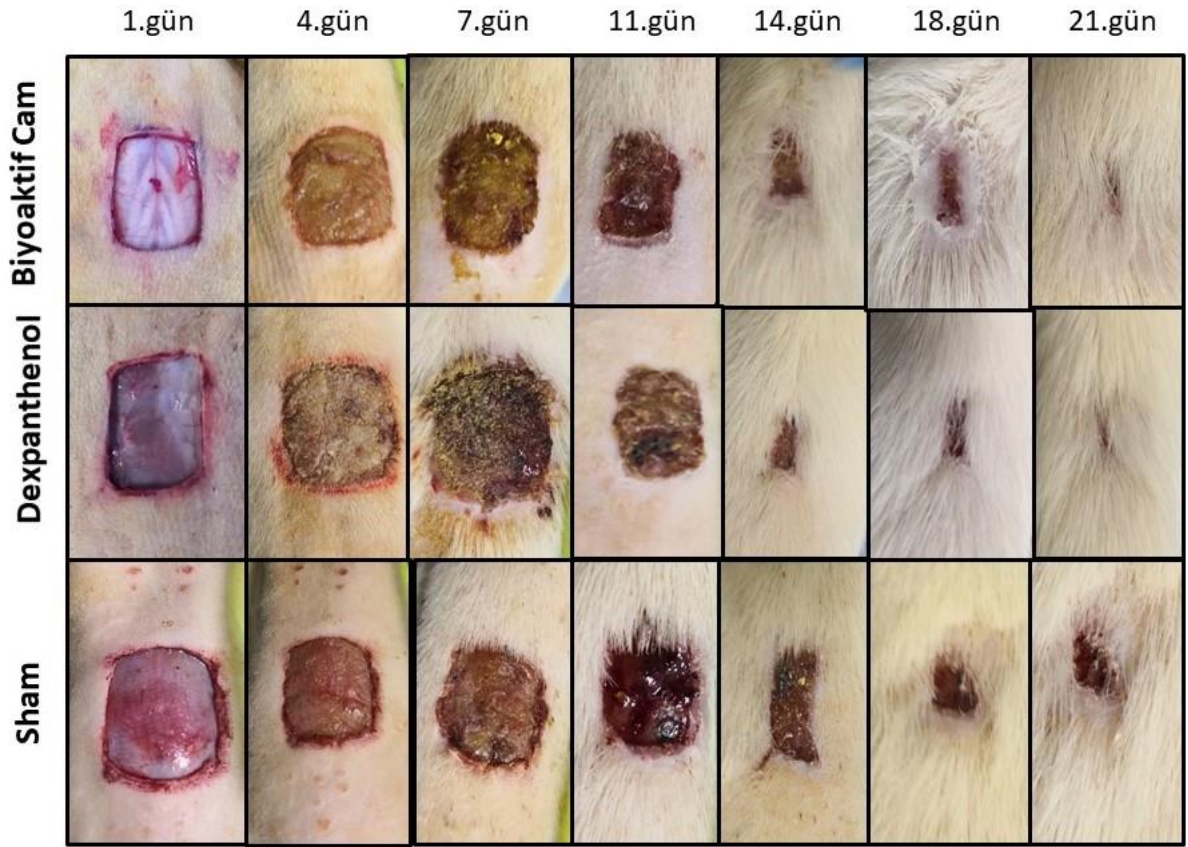
Deney gruplarındaki her bir ratın 0., 3.,7.,14.,21. günlerde yara fotoğrafları çekilerek İmageJ2x programında yara alanları cm² olarak hesaplandı (Çizelge 4.4). Grupların yara fotoğrafları 1.,3.,4.,7.,11.,14.,18. ve 21. günler makroskopik olarak değerlendirildi (Şekil 4.1).

Çizelge 4. 4. Yara alanlarının (cm²) gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması (Ort±Sh)

Gün	Sham	Biyoaktif Cam	Dexpanthenol	P değeri
0	4,03±0,04	4,02±0,03	4,02±0,03	P>0.001
3	3,75±0,03 ^a	3,38±0,08 ^b	3,43±0,07 ^b	P<0.001
7	2,96±0,05 ^a	2,65±0,06 ^b	2,55±0,06 ^b	P<0.001
14	1,01±0,14 ^a	0,58±0,09 ^b	0,59±0,09 ^b	P<0.001
21	0,37±0,08 ^a	0,15±0,04 ^b	0,11±0,03 ^b	P<0.001

a,b: Aynı satıdaki farklı harfler gruplar arası farklılığı gösterir.

Yara alanlarının 0. günlerinde gruplar arası istatistiksel bir fark görülmemiştir. 3., 7., 14 ve 21. günlerde biyoaktif cam ile dexpanthenol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı halde, sham grubu yara alanının diğer gruplardan önemli oranda daha fazla olduğu görülmüştür (P<0.001)



Şekil 4.1 Gruplarda günlere göre yara alanlarının şematik görünüşleri

4.5. Biyokimyasal Bulgular

Tüm gruplardaki postoperatif 21. gün kan serum AST, ALT, GGT, TP, ÜRE ve KRE değerlerindeki değişimler Çizelge 4.5’de verilmiştir.

Çizelge 4.5. Bazı biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması (Ort±Sh)

Testler	Kontrol	Sham	Biyoaktif Cam	Dexpanthenol	P değeri
ALT (mg/dl)	61,88±4,33	53,38±3,83	53,25±3,65	50,88±4,98	P>0.05
AST (U/L)	126,48±6,08 ^{a,b}	110,28±5,60 ^{a,b}	138,13±10,24 ^a	107,49±7,30 ^b	P<0.05
GGT (U/L)	3,38±0,53	2,63±0,18	2,13±0,52	3,38±0,42	P>0.05
TP (mg/dl)	5,65±0,72	5,83±0,40	6,98±0,24	5,58±0,33	P>0.05
ÜRE (mg/dl)	38,13±1,76	41,63±1,72	40,5±1,24	36,63±3,04	P>0.05
KRE (mg/dl)	0,63±0,02 ^{a,b}	0,66±0,02 ^{a,b}	0,71±0,04 ^a	0,57±0,02 ^b	P<0.05

a,b,c: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası farklılığı gösterir.

Kre düzeyi 21.günde biyoaktif cam grubunda (0.71 ± 0.04), dexpanthenol grubuna (0.57 ± 0.02) göre istatistiksel olarak önemli oranda azaldığı ($P<0.05$), dexpanthenol grubunda (0.57 ± 0.02) ise kontrol grubuna (0.63 ± 0.02) göre hafif düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ($P>0.05$). AST düzeyi biyoaktif cam grubu (138.13 ± 10.24) ile kıyaslandığında, AST düzeyi, dexpanthenol grubuna (107.49 ± 7.3) göre önemli oranda azaldığı tespit edilmiştir ($P<0.05$). ALT, TP, GGT ve ÜRE bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

4.6. Histopatolojik Bulgular

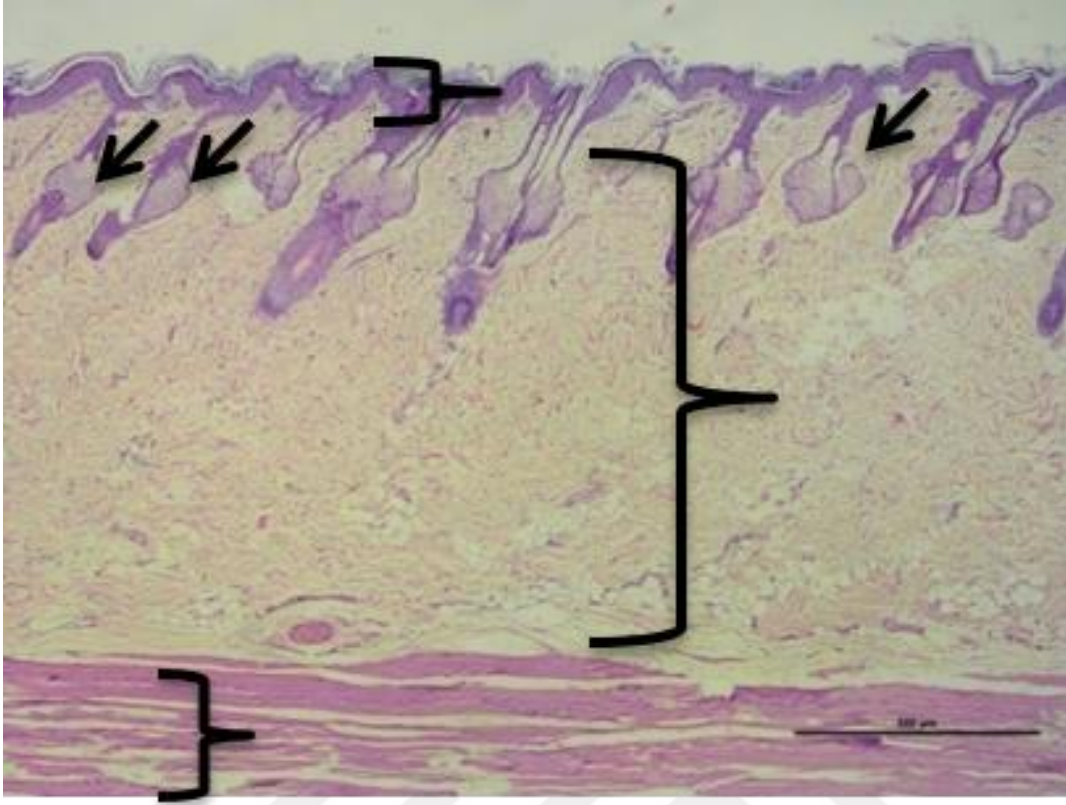
Postoperatif 21. gün ratlar sakrifiye edildikten sonra ensizyon hattını içerecek şekilde alınan tam kat deri örneklerinin parafin bloklarından elde edilen H&E (Hemotoskilen eozin) boyalı preparatların histopatolojik incelemesinde; ülser ve reepitelizasyon, fibroblast proliferasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, neovaskülarizasyon, kollojen birikimi değerlendirilerek istatistiksel veriler Çizelge 4.6’de sunuldu.

Çizelge 4.3. Histopatolojik değerlendirme sonrası istatistiksel sonuçlar

Histopatolojik Parametreler	Kontrol	Sham	Biyoaktif Cam	Dexpanthenol	P değeri
Ülser ve reepitelizasyon	1,00±0,00 ^c	2,75±0,16 ^a	1,37±0,18 ^{b,c}	2,00±0,27 ^b	P<0.05
Fibroblast proliferasyonu	1,00±0,00 ^c	2,63±0,18 ^a	1,50±0,27 ^{b,c}	2,00±0,19 ^{a,b}	P<0.05
İnflamatuar hücre infiltrasyonu	1,00±0,00 ^c	2,63±0,18 ^a	1,50±0,27 ^b	2,00±0,19 ^b	P<0.05
Neovaskülarizasyon	1,00±0,00 ^c	2,75±0,16 ^a	2,00±0,19 ^b	1,75±0,25 ^b	P<0.05
Kollojen birikimi	1,00±0,00 ^b	2,00±0,19 ^a	1,87±0,23 ^a	2,13±0,23 ^a	P<0.05

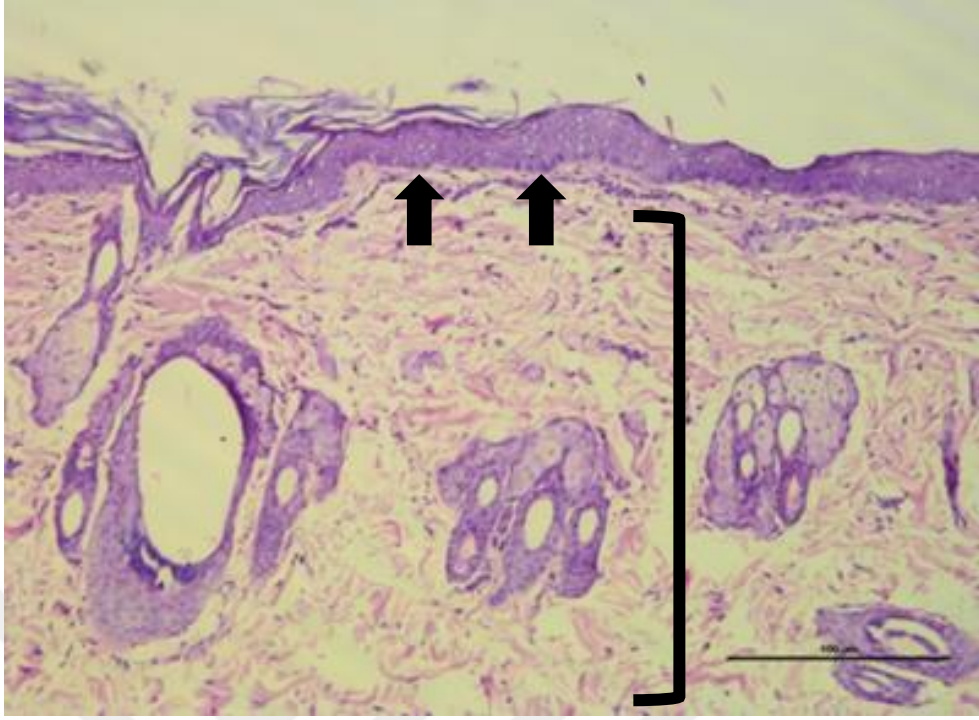
a,b,c: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası farklılığı gösterir.

Kontrol grubundaki ratların deri histopatolojisi incelendiğinde beklendiği üzere, yüzeyde normal epidermis (küçük parantez ile gösterilmiştir), hemen altında subepidermal mesafeler (büyük parantez ile gösterilmiştir), en altta da subepidermal çizgili kas tabakası (orta parantez ile gösterilmiştir) görülmüştür. Epidermis ile ilişkili deri ekleri ve sebase glandlar resimde oklar ile gösterilmiştir. Bu mesafelerde kontrol grubunda ülserasyon ve dolayısı ile de reepitelizasyon görülmemiştir(Şekil 4.2)(HE, x40).



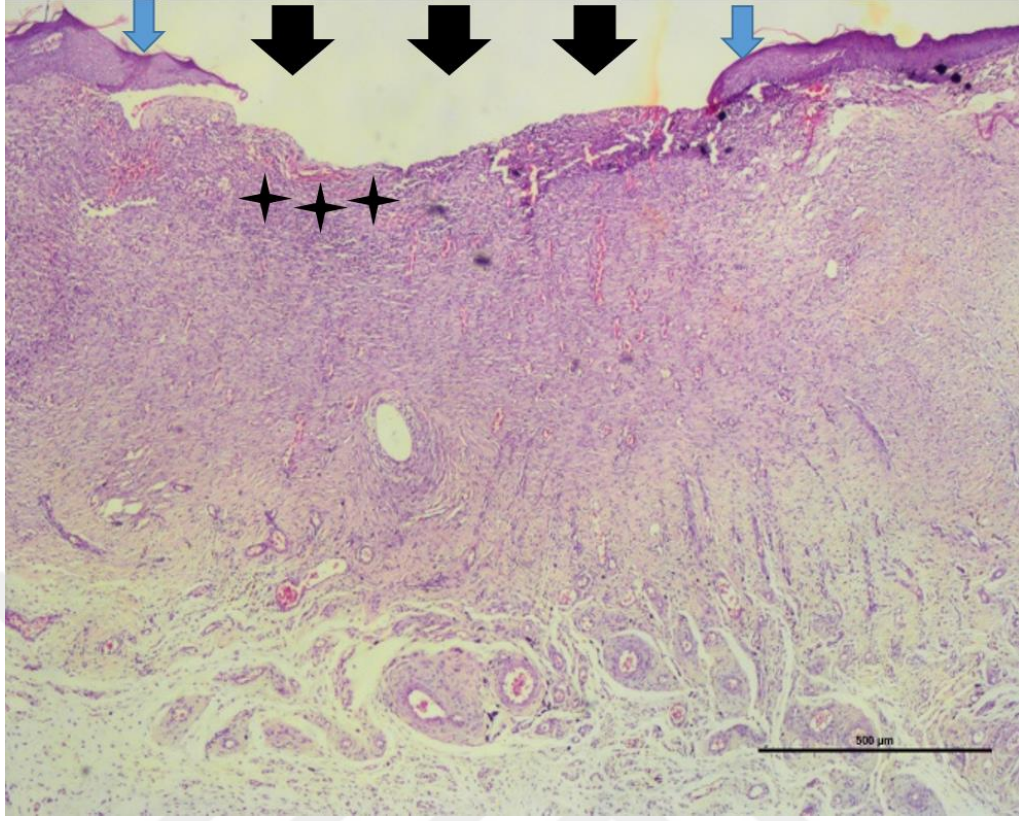
Şekil 4.2. Kontrol grubuna ait normal deri yapısının histopatolojik görüntüsü

Dermal kollojen miktarı, fibroblastlar ve neovaskülarizasyon, normal bir dokuda beklendiği gibiydi. Epidermise daha yakından bakıldığında, yine epidermisin normal olduğu (siyah oklar), ülserasyon bulunmadığı, dermal mesafelerdeki fibroblastların normal histomorfolojide ve miktarda olduğu (prolifere olmadığı), inflamatuvar hücre infiltrasyonu içermediği görülmektedir. Dermal mesafelerde damar miktarı ve kollojen miktarı normaldir (ayraç ile gösterilmiştir) (Şekil 4.3).



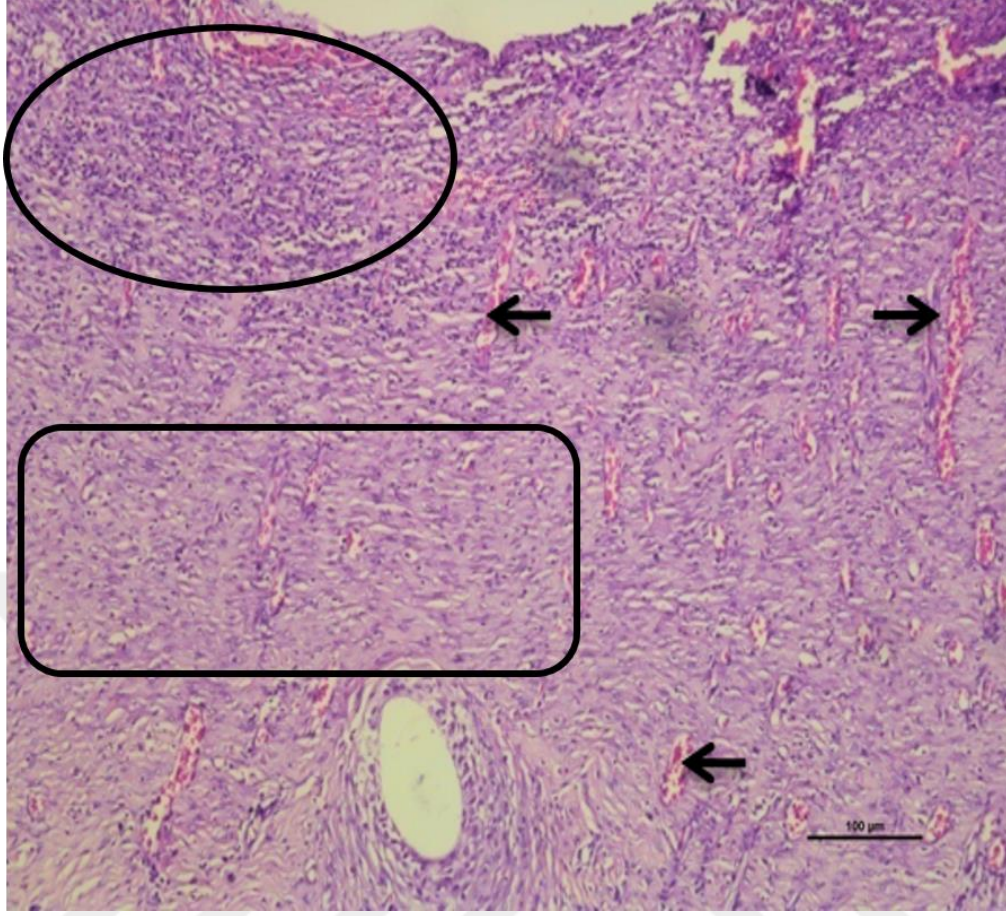
Şekil 4.3. Kontrol grubuna ait normal histomorfolojide deri-deri altı dokusu (HE, x100)

Sham grubunun histopatolojisi incelendiğinde tüm gruplarda belirgin ülserasyon mevcuttu (siyah ok ve ayraç ile gösterilmiştir). Ülserli alan altında yoğun fibrin eksüdasyonu ve polimorf lökosit infiltrasyonu dikkati çekmekteydi (yıldız ile gösterilmiştir). Reepitelizasyon bazı örneklerde başlamıştı ancak tümüyle reepitelize örnek izlenmedi (Şekil 4.4. HE,40x).



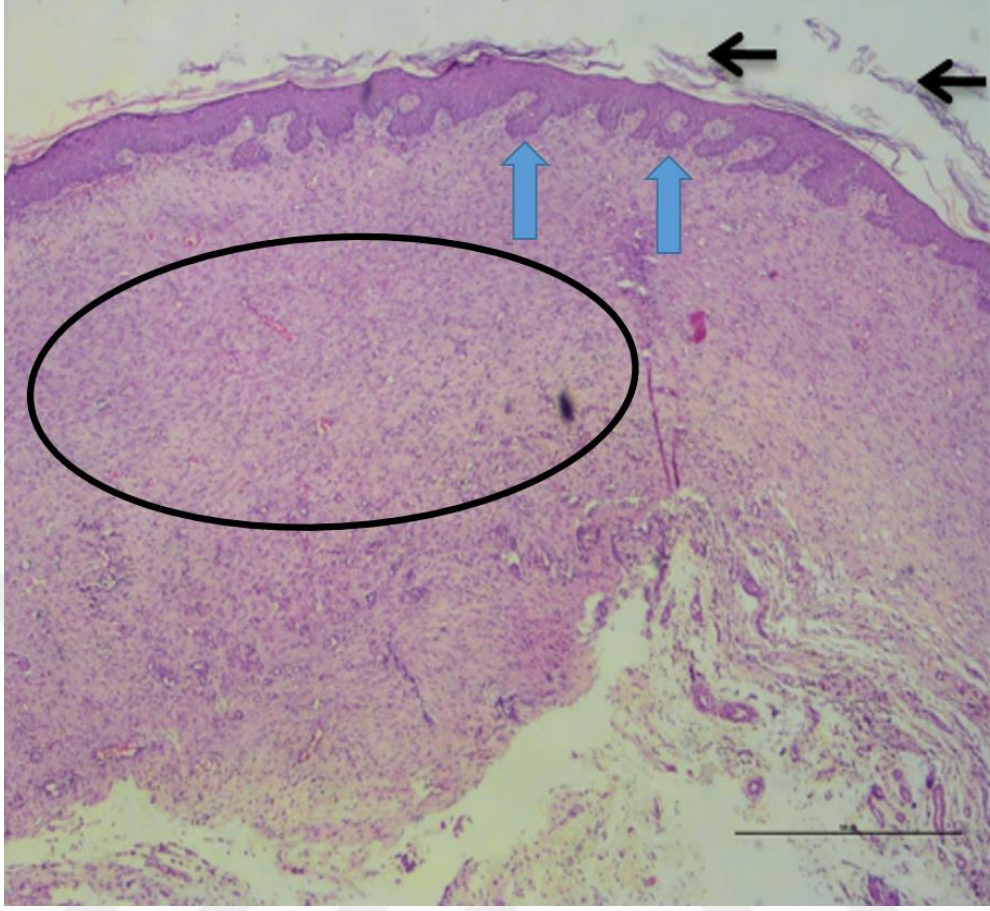
Şekil 4.4. Sham grubuna ait histopatoloji görüntüsünde yüzey ülserasyonu siyah oklar ile belirtilmiştir. Ayrıca sağlam epidermis tabakası mavi oklar ile gösterilmiştir. Yıldız ile belirtilen yerler yoğun fibrin eksudasyonu ve polimorf lökosit infiltrasyonunu göstermektedir (HE, x40)

Sham grubu ratlarının çok azında reepitelizasyon başlamıştı. Bu gruba ait örneklerde, belirgin fibroblast proliferasyonu, neovaskülarizasyon ve kollojen birikimi tespit edildi. Bu örnekte, yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu daire içerisinde gösterilmiştir. İnflamatuvar infiltratın çoğunlukla polimorf lökositlerden oluştuğu görülmektedir. Kontrol grubunun subepidermal alanları ile karşılaştırıldığında, kollojen birikiminin oldukça fazla olduğu dikkati çekmektedir (dikdörtgen alan içinde gösterilmiştir). Ayrıca, içinde eritrositler bulunan yarıklar tarzında damar yapılarının çokluğunda neovaskülarizasyonu göstermektedir (oklar ile gösterilmiştir) (Şekil 4.5).

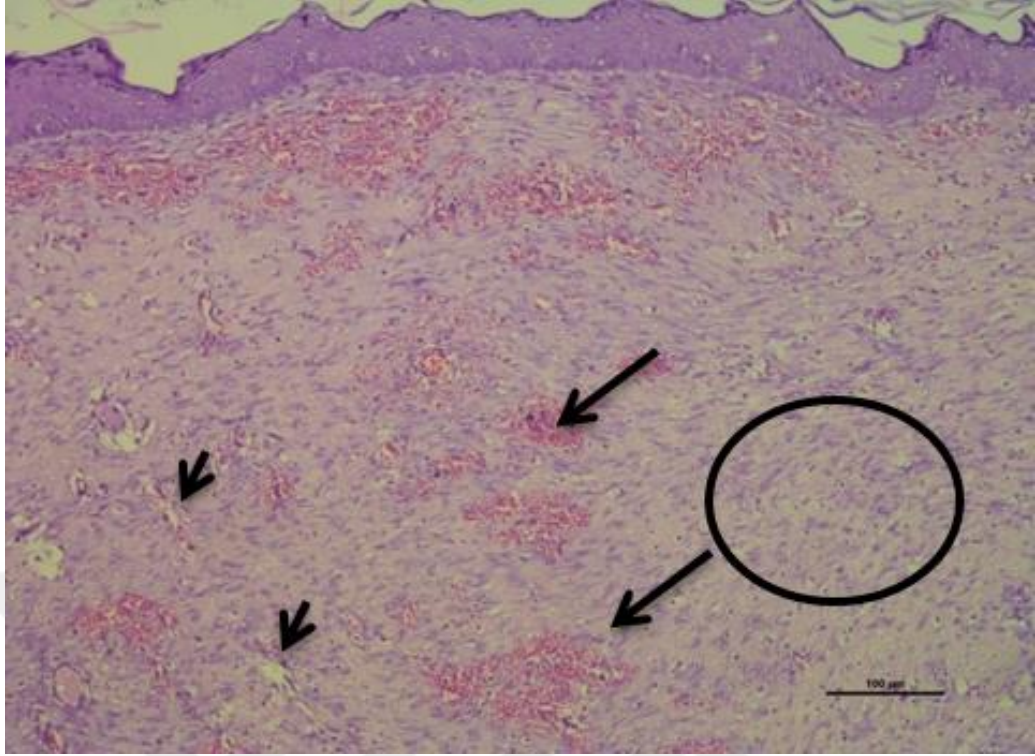


Şekil 4.5. Sham grubunda belirgin fibroblast proliferasyonu, neovaskülarizasyon ve kollojen birikimi tespit edildi dikdörtgen alan). Bu örnekte, yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha yakından izlenmektedir (daire) Ayrıca, içinde eritrositler bulunan yarıklar tarzında damar yapılarının çokluğu da dikkati çekmektedir (oklar).

Biyoaktif cam grubunda, ülser ve reepitelizasyon sham grubu ve dexpanthenol grubuna göre daha iyi olduğu görüldü. Örneklerin tümünde reepitelizasyon vardı ve çoğu örnekte reepitelizasyon tamdı (Şekil 4.6). İnflamasyon, fibroblast proliferasyonu ve neovaskülarizasyon daha azdı. Kollojen birikimi hemen hemen dexpanthenole benzer şekilde görüldü (Şekil 4.7).

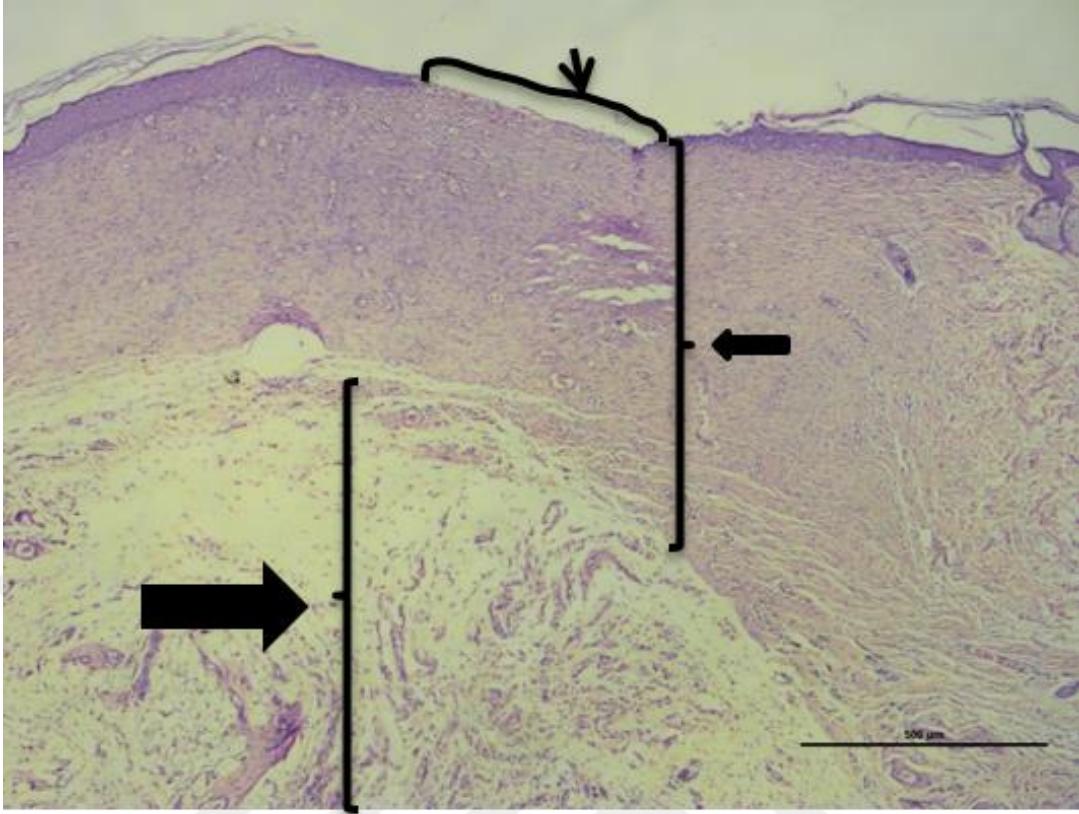


Şekil 4.6. Bu örnekte, biyoaktif cam grubuna ait tümüyle reepitelize olmuş deri-deri altı örneği izlenmekte ve deri eklentilerinin oluşumu görülmektedir (mavi ok ile gösterilmiştir). Deri üzerinde keratinizasyon mevcuttur (kısa oklar ile gösterilmiştir). Ayrıca, dermal mesafelerde travma ardından yoğun kollojen birikimi görülmektedir (daire içerisinde gösterilmiştir).

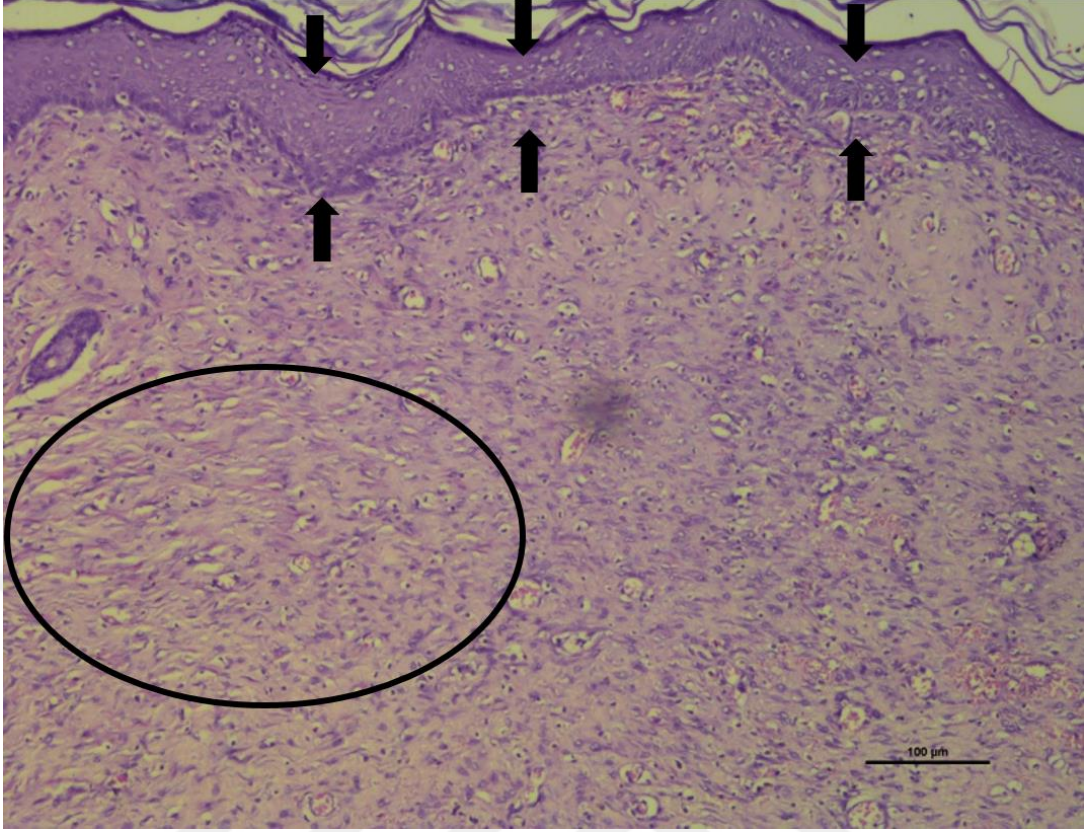


Şekil 4.7. Bu örnekte biyoaktif cam grubuna ait bir örnek daha yakından görülmektedir. Yuvarlak işaretli alanda (diğer alanlarda da benzer şekilde) yoğun kollojenizasyon belirgin bir şekilde görülmektedir. Kontrol grubunun subepitelyal alanları ile karşılaştırıldığında, subepitelyal mesafelerin hem daha sellüler hem de kaba kollojenden zengin olduğu izlenmektedir. Arada içinde eritrositler izlenen bazıları yarık tarzında (kısa oklar), bazıları yuvarlak (uzun oklar) damar yapıları mevcuttur (HE, x100).

Dexpanthenol grubunda, tüm örneklerde reepitelizasyon vardı ancak biyoaktif cam grubuna göre daha düşük seviyeli idi ve bazı alanlarda tam kat ülser izlenmekte idi (Şekil 4.8). İnflamasyon, fibroblast proliferasyonu ve neovaskülarizasyon biyoaktif cam grubuna göre biraz daha belirgindi. Kollojen birikimi biyoaktif cam grubuna benzerdi (Şekil 4.9).



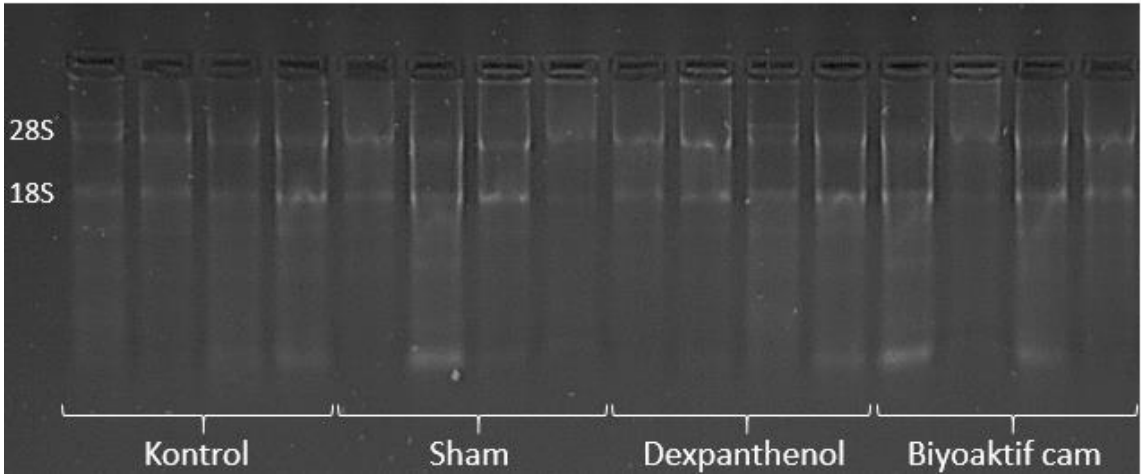
Şekil 4.8. Bu örnekte, dexpanthenol grubuna ait iyileşme sürecinde olsada yüzey epitelizasyonu tam olarak gerçekleşmemiş bir örnek görülmektedir. Ülserli alan ok ve siyah çizgi ile işaretlenmiştir. Dermal mesafeler iyileşme sürecine bağlı olarak kollojenize görülmektedir (küçük dolgulu ok ile gösterilmiştir). Subdermal derin dokular ise ödemli görünümündedir (büyük dolgulu ok) (HE,x40).



Şekil 4.9. Bu örnekte dexpanthenol grubuna ait tümüyle epitelize olmuş bir örnek görülmektedir (oklar). Bu örnekte izlenen epidermal ve dermal mesafeler yoğun kollojenize ve vasküler yapılardan zengindir (daire). Yine biyoaktif cam örneğindeki gibi, beklendiği üzere, Kontrol grubunda izlenen epidermis ilişkili deri ekleri ve sebase glandlar, yoğun kollojenizasyondan dolayı görülmemektedir (HE, x100).

4.7. Gen Ekspresyonu Sonuçları

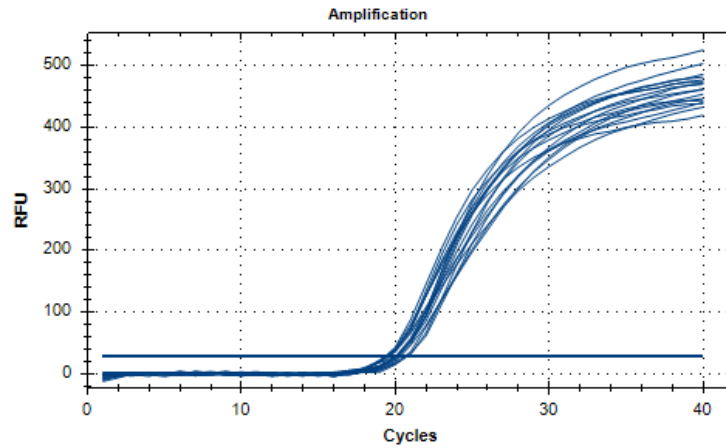
İzolasyon sonrası örnekler nükleik asitölçerde (Merinton SMA-1000) yeterli saflık ($A_{260}/A_{280}=1,81\pm0,01$) ve konsantrasyonda ($195,80\pm12,82$ ng/ μ l) RNA elde edildiği tespit edildi. Ayrıca örneklerin kaliteleri %1'lik agaroz jel elektroforezinde kontrol edildi (Şekil 4.10).



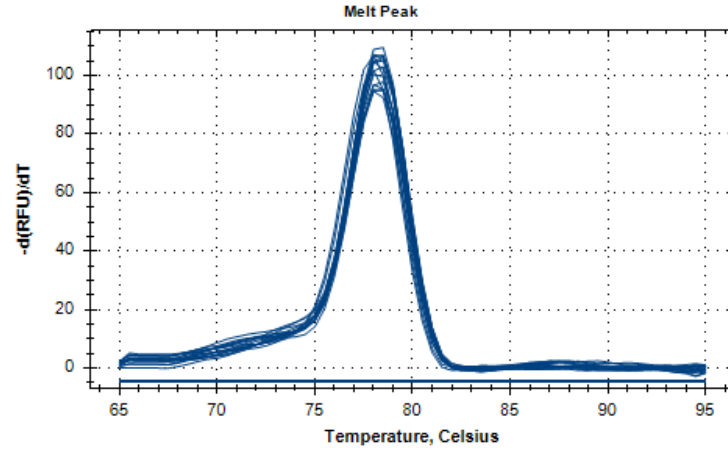
Şekil 4.10. Gruplardaki Total RNA Agaroz Jel Elektroforez görüntüleri

4.7.1. RT-qPCR bulguları

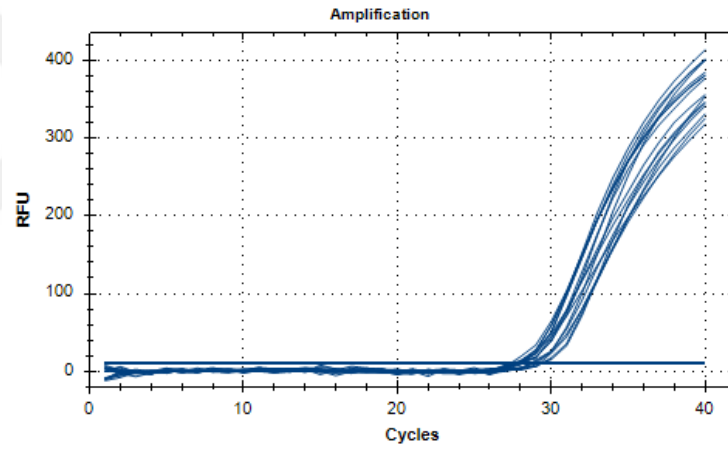
Örneklerde PPIA, $TNF\alpha$, IL-6, IL-10, $TGF\beta$ ve VEGF genlerinin amplifikasyonu ile elde edilen Ct ve Melt curve (erime eğrisi) grafikleri aşağıda verilmiştir (Şekil 4.11., Şekil 4.12., Şekil 4.13., Şekil 4.14., Şekil 4.15., Şekil 4.16., Şekil 4.17., Şekil 4.18., Şekil 4.19., Şekil 4.20., Şekil 4.21., Şekil 4.22).



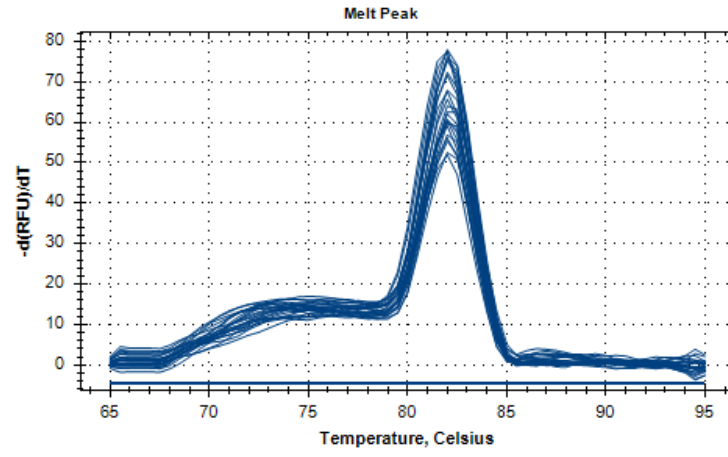
Şekil 4.11. PPIA geni Real-Time PCR Ct grafiği



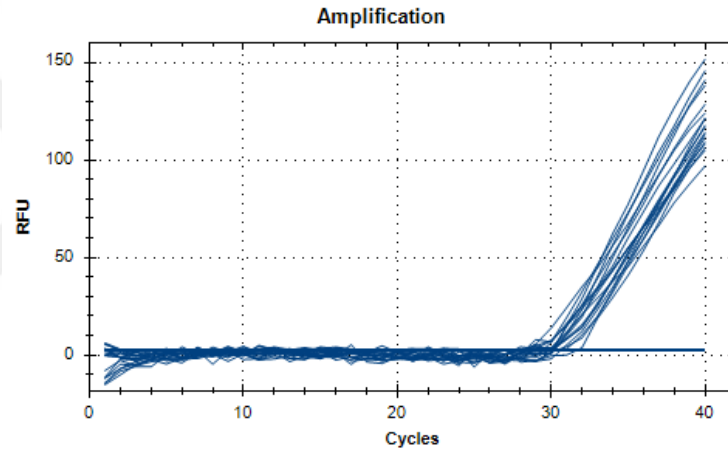
Şekil 4.12. PPIA geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği



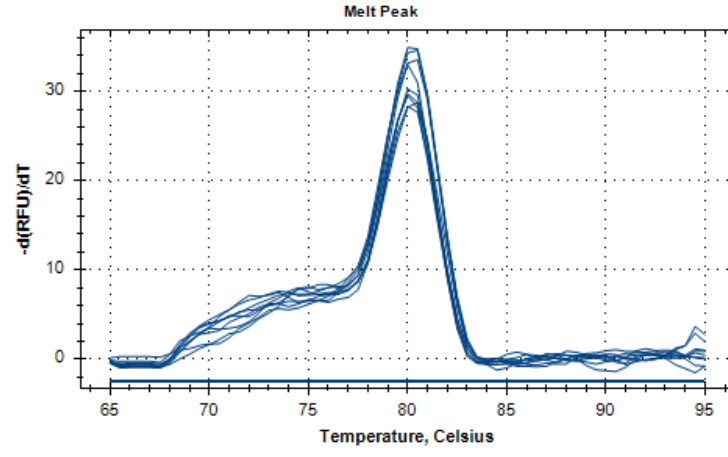
Şekil 4.13. TNF α geni Real-Time PCR Ct grafiği



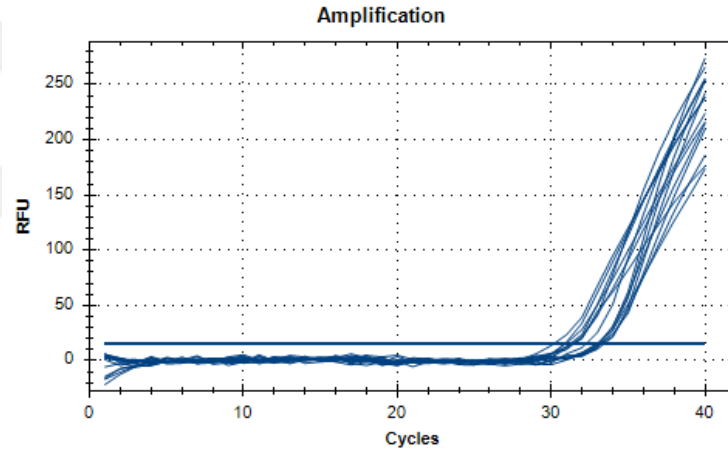
Şekil 4.14. TNF α geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği



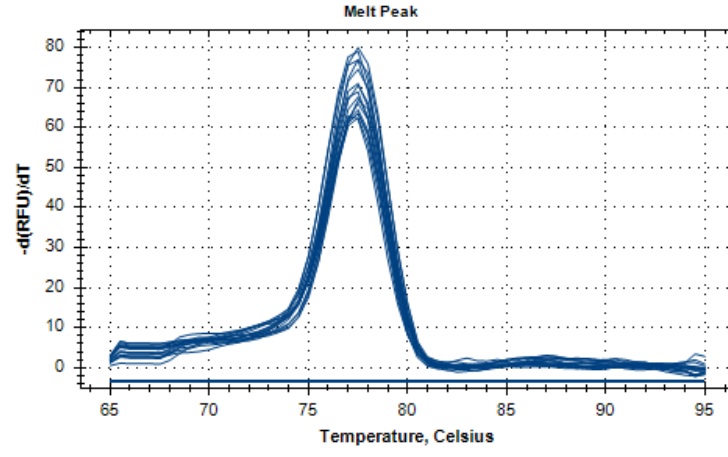
Şekil 4.15. IL-6 geni Real-Time PCR Ct grafiği



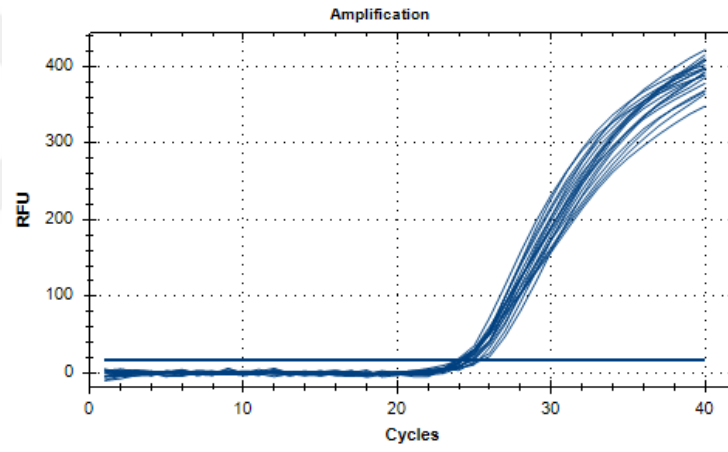
Şekil 4.16. IL-6 geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği



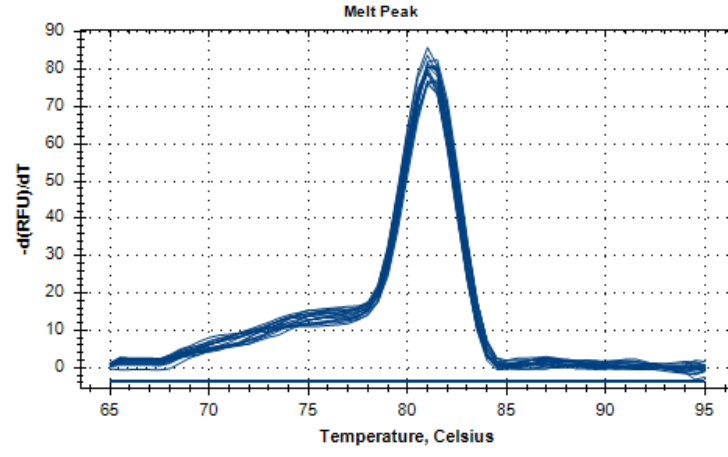
Şekil 4.17. IL-10 geni Real-Time PCR Ct grafiği



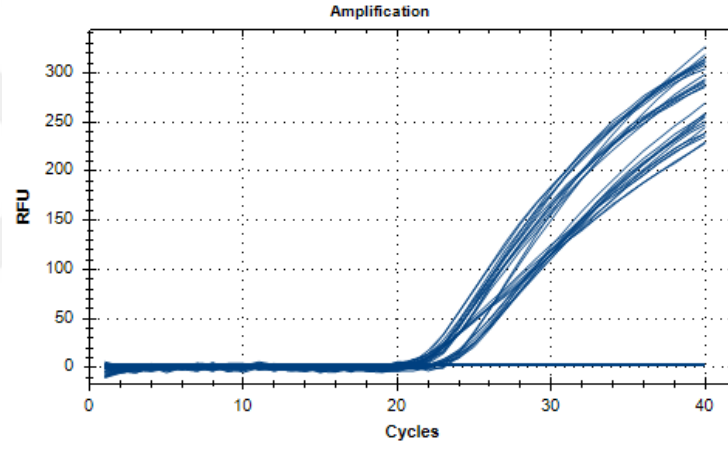
Şekil 4. 18 IL-10 geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği



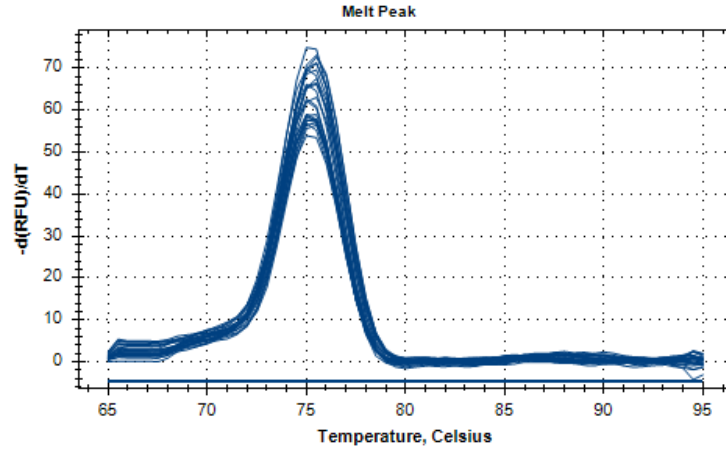
Şekil 4.19. TGF β geni Real-Time PCR Ct grafiği



Şekil 4.20. TGFβ geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği

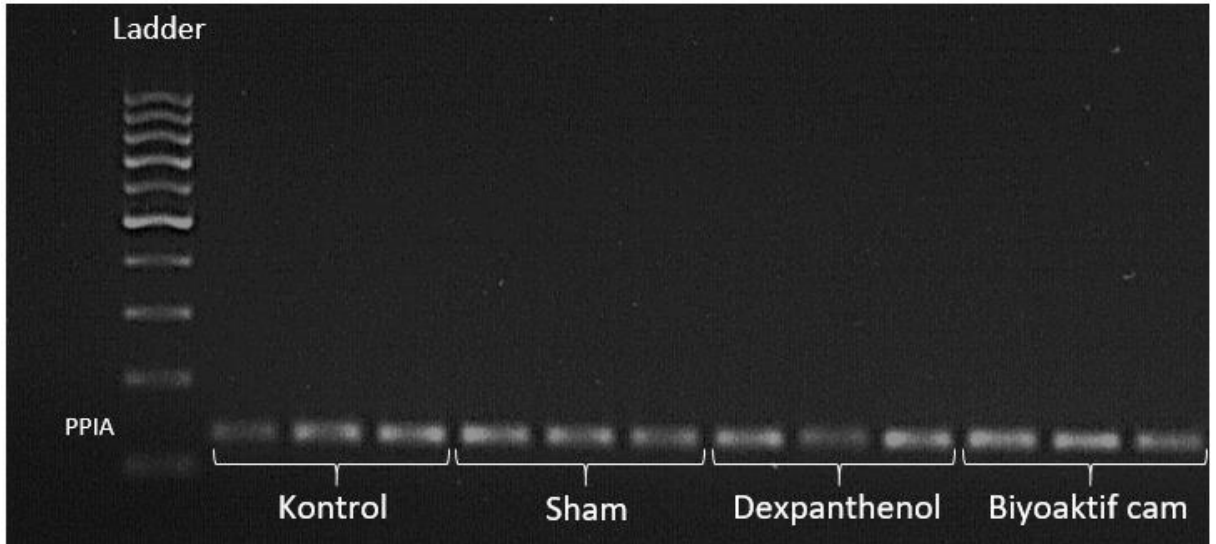


Şekil 4.21. VEGF geni Real-Time PCR Amplifikasyon grafiği

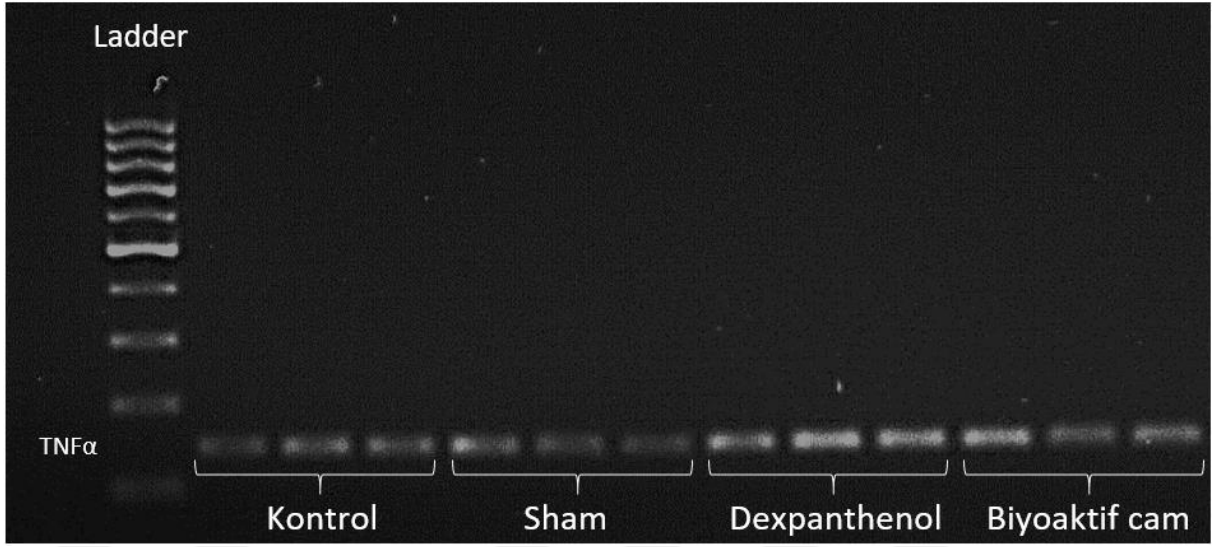


Şekil 4.22. VEGF geni Real-Time PCR Melt Curve grafiği

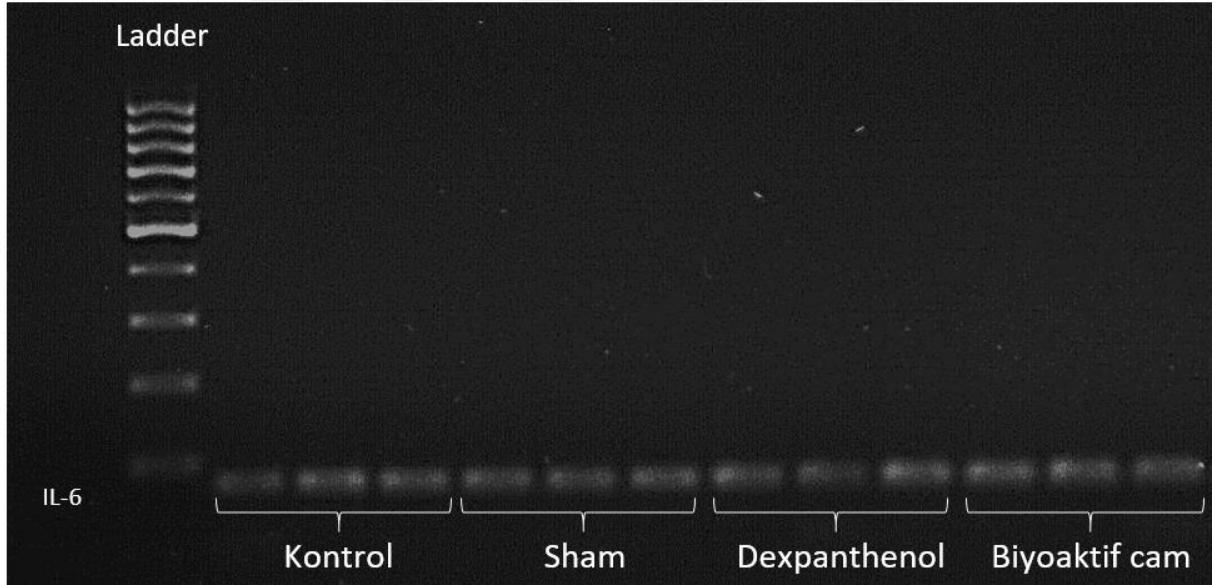
Real-Time PCR ürünlerinin %1,5'luk agaroz jel elektroforez görüntüleri aşağıda verilmiştir (Şekil 4.23., Şekil 4.24., Şekil 4.25., Şekil 4.26., Şekil 4.27., Şekil 4.28).



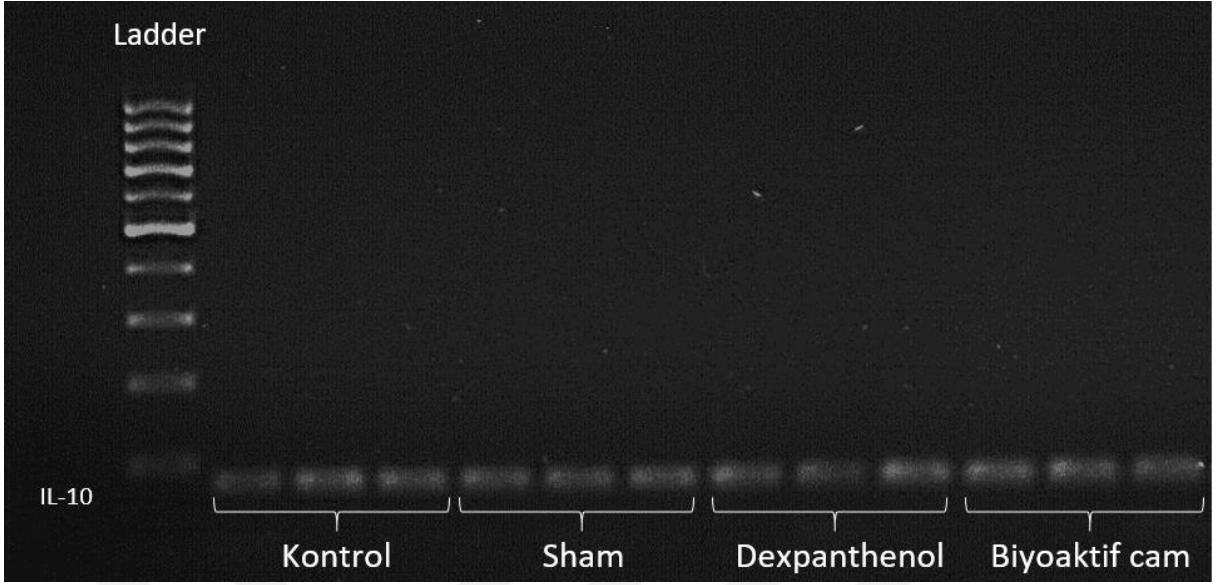
Şekil 4.23. Gruplarda PPIA Geninin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü



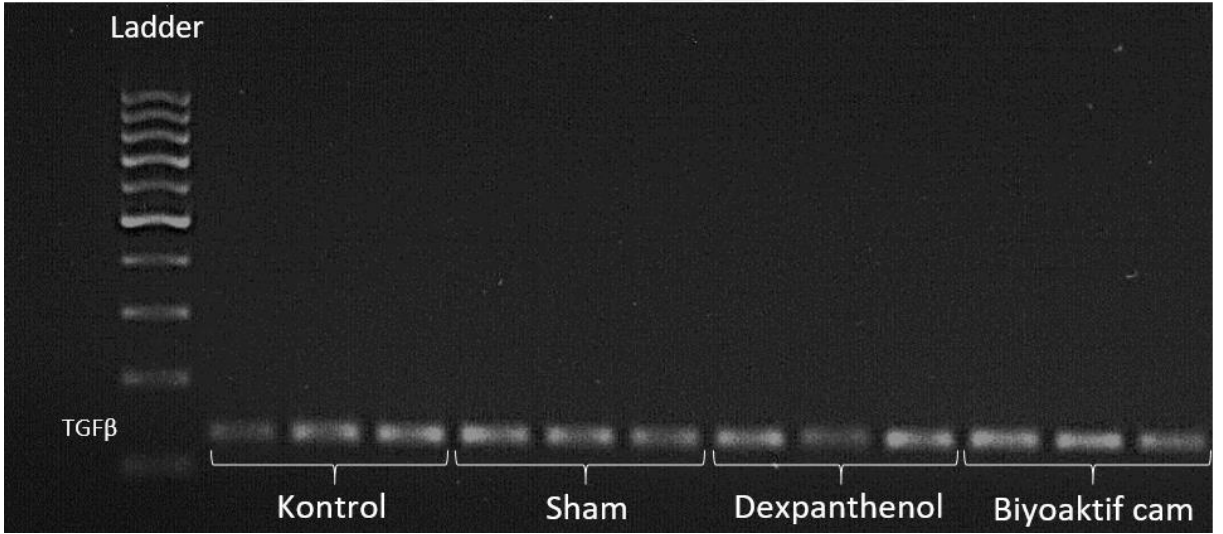
Şekil 4. 24. Gruplarda TNFα Geninin AgaroZ Jel Elektroforez Görüntüsü



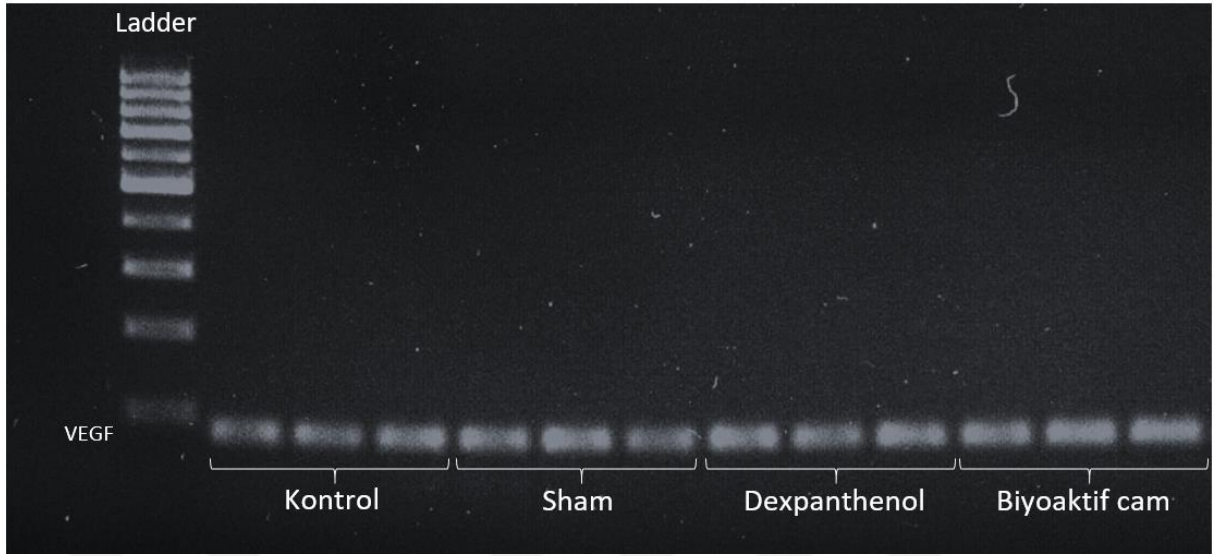
Şekil 4.25. Gruplarda IL-6 Geninin AgaroZ Jel Elektroforez Görüntüsü



Şekil 4.26. Gruplarda IL-10 Geninin AgaroZ Jel Elektroforez Görüntüsü

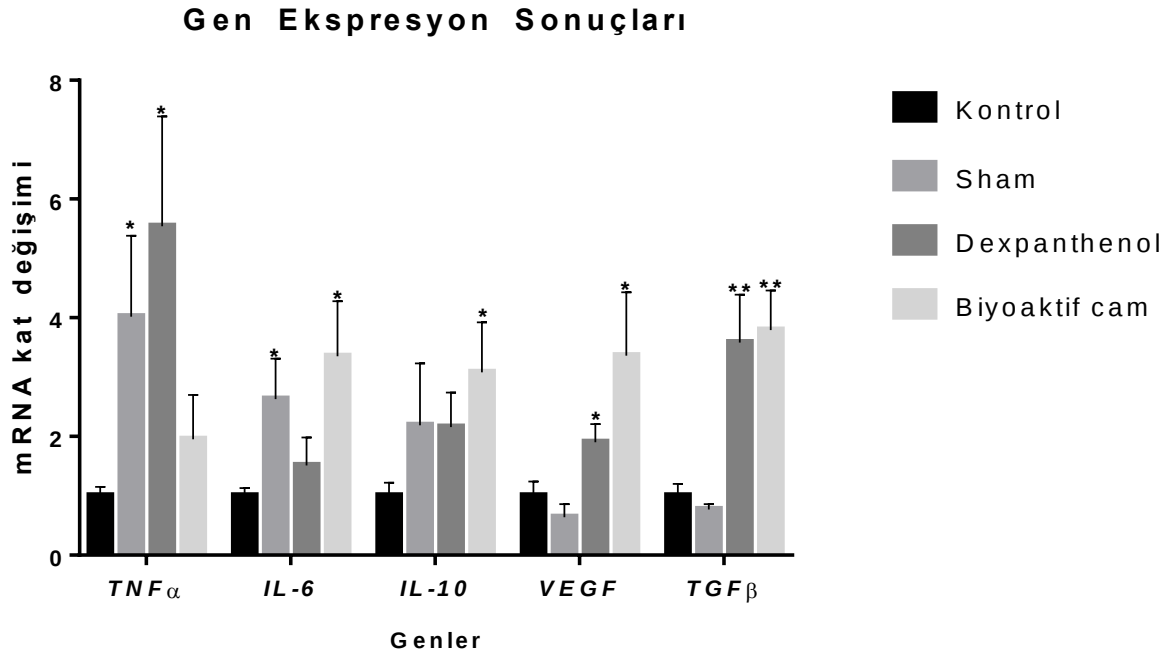


Şekil 4.27. Gruplarda TGFβ Geninin AgaroZ Jel Elektroforez Görüntüsü



Şekil 4.28. Gruplarda VEGF Geninin Agaroz Jel Elektroforez görüntüsü

4.7.2. Gen Ekspresyonu Bulguları



Şekil 4.29. Gruplar arası gen ekspresyon sonuçları (* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$)

Grupların gen ekspresyon seviyelerinin karşılaştırılması Şekil 4.29’ da verilmiştir.

Gruplar arası doku örnekleri gen ekspresyonu incelemesinde TNF- α seviyesi dexpanthenol ve sham gruplarında anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.05$). Biyoaktif cam grubunda ise TNF- α seviyesinin dexpanthenol ve sham gruplarından anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($P<0.05$). Bu sonuçlar ışığında biyoaktif camın 21.gün sonunda inflamasyonu baskılayarak TNF- α seviyesini düşürdüğü sonucuna varıldı.

IL-6 seviyesi biyoaktif cam ve sham grupları diğer gruplara nazaran anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($P<0.05$). Dexpanthenol grubu ve kontrol grubu arasında ise IL-6 seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Bu veriler ışığında dexpanthenol grubunun inflamasyonu IL-6 sitokinleri üzerinden baskıladığı sonucuna varıldı.

IL-10 seviyesi biyoaktif cam grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($P<0.05$). Sham ve dexpanthenol seviyeleri birbirine yakındı. En düşük seviye kontrol grubunda olmasına rağmen, kontrol, sham ve dexpanthenol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$). Biyoaktif cam grubundaki IL-10 seviyesinin anlamlı derecede yüksek olması anti-inflamatuar etkinliğinin diğer gruplardan daha iyi olduğu sonucunu gösterdi.

VEGF seviyesi incelendiğinde biyoaktif cam grubu ile dexpanthenol grubu en yüksek seviyelere sahip gruplar olarak tespit edildi ($P<0.05$). Biyoaktif cam grubu VEGF seviyesi dexpanthenole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmasa da vaskülarizasyon ve iyileşme olarak daha iyi olduğu görüldü. VEGF seviyesi olarak en düşük grubun sham olduğu tespit edildi. Bu veriler sonucunda en iyi sonuca sahip biyoaktif cam grubunun vaskülarizasyonu arttırıp, inflamasyonu azaltarak doku iyileşmesine katkısının diğer gruplardan çok daha iyi olduğu sonucuna varıldı.

TGF- β seviyesi incelendiğinde biyoaktif cam grubu ile dexpanthenol gruplarının daha yüksek seviyelere sahip oldukları tespit edildi ($P<0.01$). Biyoaktif cam grubu TGF- β seviyesi dexpanthenole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmasada daha yüksek olduğu görüldü. TGF- β seviyesi olarak en düşük grubun sham olduğu tespit edildi. TGF- β ’nin inflamasyonu baskılaması, anjiyogenezis, reepitelizasyon ve bağ doku rejenerasyonundaki özellikleri göz önüne alındığında biyoaktif cam ve dexpanthenol gruplarının yara iyileşmesinde TGF- β yönünden diğer gruplardan daha iyi olduğu sonucuna varıldı.

4.7.3. ELISA Bulguları

Hedef proteinlerin doku ve plazma seviyeleri Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.6. Doku ve plazma örneklerindeki TNF α , IL-6 ve IL-10 proteinlerinin seviyeleri (Ortalama $\pm$ Std Hata)

Protein	Grup	Doku (ng/mg protein)	Plazma (ng/ml)
TNF α	Kontrol	42,72 $\pm$ 4,90 ^b	40,58 $\pm$ 2,24 ^{a,b}
	Sham	62,66 $\pm$ 5,14 ^a	47,75 $\pm$ 3,66 ^a
	Dexpanthenol	45,04 $\pm$ 3,84 ^{a,b}	36,13 $\pm$ 2,78 ^{a,b}
	Biyoaktif Cam	52,16 $\pm$ 5,03 ^{a,b}	32,44 $\pm$ 3,34 ^b
	P	0,027	0,009
IL-6	Kontrol	5,96 $\pm$ 0,36 ^{b,c}	3,41 $\pm$ 0,23 ^b
	Sham	7,84 $\pm$ 0,50 ^a	4,28 $\pm$ 0,23 ^a
	Dexpanthenol	4,22 $\pm$ 0,53 ^c	3,81 $\pm$ 0,19 ^{ab}
	Biyoaktif Cam	7,49 $\pm$ 0,52 ^{a,b}	3,96 $\pm$ 0,12 ^{ab}
	P	0,001	0,033
IL-10	Kontrol	106,69 $\pm$ 11 ^{a,b}	64,45 $\pm$ 3,51
	Sham	114,61 $\pm$ 5,79 ^{a,b}	69,55 $\pm$ 2,99
	Dexpanthenol	92,96 $\pm$ 5,49 ^b	65,47 $\pm$ 2,69
	Biyoaktif Cam	127,18 $\pm$ 6,07 ^a	62,8 $\pm$ 2,05
	P	0,023	0,403

a, b, c: Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası farklılığı gösterir.

Doku ve plazma proteinlerinin ELISA testlerine bakıldığında, inflamasyon göstergesi olan TNF- α doku protein seviyesinin sham grubunda en yüksek, kontrol grubunda ise en düşük olduğu görüldü. Biyoaktif cam ile dexpanthenol gruplarının, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark görülmedi (Çizelge 4.7).

TNF- α plazma protein seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlılık derecesine göre en yüksek seviyenin sham grubunda, en düşük seviyenin ise biyoaktif cam grubunda olduğu tespit edildi. Biyoaktif cam, dexpanthenol ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu veriler ışığında hem doku hemde plazmada inflamasyonun en fazla sham grubunda izlendiği kontrol, biyoaktif cam ve dexpanthenol gruplarında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

IL-6 doku protein seviyesi incelendiğinde en yüksek olan grubun sham grubu olduğu, en az olan grup ise dexpanthenol olduğu görüldü. Kontrol grubu ile dexpanthenol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, sham grubu ile anlamlı bir fark olduğu izlendi. Biyoaktif cam grubu, kontrol ve sham grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, dexpanhenol ile arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü.

IL-6 plazma protein seviyesi incelendiğinde en yüksek grubun sham grubu olduğu, en düşük olan grubun ise kontrol grubu olduğu görüldü. Biyoaktif cam, dexpanthenol ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Çizelge 4.7). Bu verilerin sonucunda dexpanthenol grubunun inflamasyonu IL-6 sitokini üzerinden baskılayarak hem dokuda hem de plazmada en düşük seviyelere sahip olduğu sonucu çıkarıldı.

IL-10 doku protein seviyesi incelendiğinde en yüksek olan grubun biyoaktif cam, en düşük olan grubun ise dexpanthenol olduğu görüldü. IL-10 plazma protein seviyeleri bakımından gruplar arası anlamlı bir fark izlenmedi. Bu veriler ışığında biyoaktif cam grubunun inflamasyon ve doku hasarı yönünden en az olduğu düşüncesine varıldı.

5. TARTIŞMA

Yara tedavisi hekimler için ciddi bir problem olarak halen önemli bir unsurdur. Bütünlüğü bozulmuş bir dokuya en az maliyetle yeniden fonksiyon kazandırılması cerrahi biliminin en temel amacıdır (Uzluk 1958). Günümüze kadar yara iyileşmesi üzerine birçok çalışma yapılmış olup, kolay erişilebilir, ucuz ve yan etkileri az veya hiç olmayan, iyileşme sürecini hızlandırıcı alternatif tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Biyoaktif cam Florida Üniversitesinde Larry Hench tarafından 1969 yılında üretilmiştir. Moleküler yapısı $\text{SiO}_2\text{--CaO--Na}_2\text{O--P}_2\text{O}_5$ oksit sisteminden oluşan 45S5 biyoaktif cam, canlı kemiğe bağlanabilen, kararlı ve sıkı bir şekilde bağlanmış bir arayüz oluşturabilen inorganik malzemedir (Jones ve ark. 2016). Genellikle diş hekimliği ve ortopedi alanlarında sentetik kemik grefti olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Biyoaktif camın anjiyogenezis ve antibakteriyel özelliklerinin iyileşme sürecinde hızlandırıcı etki doğurabileceği bildirilmektedir (Öztopalan 2017).

Çalışmamızın planlanmasında biyoaktif camın vaskülarizasyonu arttırması, antibakteriyel ve anti-inflamatuvar özelliklerinden yola çıkılarak yara modeli çalışması tasarlanmıştır. Yapılan bu çalışmada gerekli durumlarda alternatif tedavi seçeneği sunmak, konu ile alakalı yapılacak çalışmalarda araştırmacılara faydalı bir kaynak oluşturması amaçlanmıştır. Bu amaçla deneysel yara modelinde biyoaktif camın histopatolojik, moleküler, biyokimyasal parametreler ve yara boyutları üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Biyoaktif camın etkinliğinin ortaya konması için, yara iyileşmesini arttırıcı etkisi olan dexpanthenol (pozitif kontrol) (Heise ve ark. 2012) ile karşılaştırılmıştır. Yaptığımız literatür taramalarına göre mevcut çalışma deri yara iyileşmesi alanındaki ilk in vivo biyoaktif cam çalışma niteliğindedir.

Lin ve ark. (2012), deneysel yara çalışmasında biyoaktif camın vazkülerizasyon sürecini hızlandırarak, fibroblastların çoğalmasını ve aktivitesinin artmasını sağladığı, buna bağlı olarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir. Kargozar ve ark. (2019), biyoaktif cam grubunda tedavi uygulanmayan gruba göre Konneksin43 (Cx43) proteininin daha fazla görüldüğünü, konneksin proteinlerinin fibroblast aktivitesini temsil ettiğini bildirmiştir. Mevcut çalışmada biyoaktif cam grubunda fibroblast proliferasyonunun sham ($2,63 \pm 0,18$) ve

dexpanthenol ($2,00 \pm 0,19$) gruplarından daha az olduğunun görülmesi daha ileri bir iyileşme döneminde olmasına yorumlanmıştır.

Lin ve ark. (2012), biyoaktif cam uygulamasının inflamatuvar hücre sayısını sham grubuna kıyasla daha fazla azalttığını, Xie ve ark. (2018) ise daha ileri olarak deneysel diyabetik yara modelinde düşük doz (60S: 60 mol % SiO_2 , 36 mol % CaO , 4 mol % P_2O_5),—biyoaktif cam ile yüksek doz (90S: 90 mol % SiO_2 , 6 mol % CaO , 4 mol % P_2O_5) biyoaktif cam grupları arasında düşük konsantrasyon grubunun makrofaj proliferasyonunu/canlılığını uyardığını ve makrofajların geçişini teşvik ettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca düşük doz biyoaktif camın yara kapanmasını kolaylaştırdığını, yüksek konsantrasyon biyoaktif camın ise makrofajlar üzerinde önemli düzeyde sitotoksik etki göstererek, yara kapanmasını yavaşlattığını bildirmişlerdir. Diğer taraftan Xie ve ark. (2018), biyoaktif cam kullanılan her iki grubunda sham grubundan daha az inflamatuvar hücreye sahip olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda biyoaktif cam (45S: 45mol % SiO_2 , 24.5mol % CaO , 6 mol % P_2O_5) grubunun inflamatuvar hücre sayısı ($1,50 \pm 0,27$) sham grubu ($2,63 \pm 0,18$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.05$).

Gorustovich ve ark. (2009), biyoaktif camın neovaskülarizasyonu arttırıp iyileşmeyi hızlandırdığını bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada yara dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde sham grubunda belirgin ülserasyon ($2,75 \pm 0,16$), ülserli alanların altında yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve inflamasyon ($2,63 \pm 0,18$), belirgin fibroblast proliferasyonu ($2,63 \pm 0,18$), neovaskülarizasyon ($2,75 \pm 0,16$) ve kollajen birikimine ait bulgular ($2,00 \pm 0,19$) (Çizelge 4.3), inflamasyonun devam ettiğini gösterirken, biyoaktif cam grubunda ülserli alanlara neredeyse hiç rastlanmamış ($1,37 \pm 0,18$) doku rejenerasyonuna katkı sağlamasının delili olarak düşünülmüştür. Neovaskülarizasyonun sham grubuna kıyasla daha az olduğu görülmüştür ($2,00 \pm 0,19$). Biyoaktif cam grubunda inflamasyonun baskılanması ve kollajen sentezinin şekillenmesi ayrıca dexpanthenol grubuna benzer sonuçların çıkması, sham grubuna göre yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı ve iyileşmeyi hızlandırdığını göstermektedir. Sonuç olarak mevcut çalışmadaki biyoaktif cam uygulamasının anti-inflamatuvar ve vaskülarizasyon arttırıcı özellikleri Xie ve ark. (2018)'nın düşük doz biyoaktif cam uygulamaları ile Lin ve ark. (2012)'nin çalışmalarına benzerlik göstermiştir.

Yetersiz besin alımı veya bazı temel besinlerin eksikliği vücudun yara iyileşme mekanizmasını etkilemektedir. Yara iyileşmesinin beslenmeyle olan yakın ilişkisi uzun

zamandır bilinmektedir (Williams ve Barbul 2012). 1938 yılında yapılan bir çalışmada yetersiz beslenen köpeklerde laparotomi operasyonu sonrası ensizyon hattının kapanmadığı belirlenmiştir (Thompson ve ark. 1938). Dias ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada polyhexamethylene guanidine hydrochloride maddesinin yara üzerine toksik etkisini araştırmış ve ratların yem su ağırlık ölçümlerini 14 gün boyunca takip etmiştir. Çalışma sonunda yem, su ve ağırlık bakımından anlamlı bir fark olmadığını ve tedavi grubu ile sham grubu arasında iyileşme yönünden sonuçların benzer olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ratların 21 günlük yem, su ve ağırlıklarının takibi yapıp yara iyileşmesi üzerine etkileri ortaya konmuştur. Çalışmamızda gruplar arasında ağırlık (Çizelge 4.1) ve yem tüketimi (Çizelge 4.2) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da 21 günlük süreçte biyoaktif cam ve dexpanthenol grupları, sham grubundan daha fazla yem tüketimine sahip olduğu görülmüştür. Su tüketimine bakıldığında biyoaktif cam grubunun su tüketimi dexpanthenol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Çizelge 4.3). Ancak biyoaktif cam grubunda çalışma süresince sham grubundan daha fazla su tüketimi gerçekleştirmiştir. Bu sonuçlar ışığında biyoaktif cam ve dexpanthenol gruplarının anti-inflamatuar özellikleri sayesinde ratların sham grubuna kıyasla daha stressiz bir süreç geçirdiği ve buna bağlı olarak su tüketiminin daha fazla olduğunu varsayılmıştır. Biyoaktif cam ve dexpanthenol gruplarında yara iyileşmesinin sham grubundan daha iyi durumda olmasının tüketilen yem ve su ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yara iyileşmesinin değerlendirmesinde yara alanının hesaplanması önemli bir değerlendirme kriteridir (Flanagan 1994, Grey ve ark. 2006). Çalışmamızda yara alanları dijital kamera ile kayıt altına alınarak ImageJ2x programında alan hesaplamaları sonucu biyoaktif cam ve dexpanhenol gruplarının sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($P<0.05$) daha fazla kapandığı tespit edilmiştir. Lin ve ark. (2012), yaptıkları çalışmada biyoaktif cam gruplarındaki iyileşme sürelerinin, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha kısa olduğunu ($P<0.05$) bildirmişlerdir. Xie ve ark. (2018), düşük doz (60S: 60 mol % SiO_2 , 36 mol % CaO , 4 mol % P_2O_5) biyoaktif cam grubunun, yüksek doz (90S: 90 mol % SiO_2 , 6 mol % CaO , 4 mol % P_2O_5) biyoaktif cam ve sham gruplarından istatistiksel olarak yaranın daha fazla kapandığını bildirmişlerdir. Hu ve ark. (2018), yaptıkları yara iyileşmesi çalışmasında biyoaktif cam kullanılan grubun tedavi edilmeyen gruptan her aşamada daha hızlı iyileştiğini bildirmiştir. Li ve ark. (2016), yanık yarasında biyoaktif cam tedavi grubunun, diğer tedavi gruplarından daha iyi kapandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalar neticesinde biyoaktif camın yara iyileşmesine

olumlu katkısı olduğu ancak dozu ve beraberinde kullanılacak yardımcı maddenin de yara iyileşmesini etkilediği sonucuna varılmıştır. Biyoaktif camın anti-inflamatuar özelliği, vaskülarizasyonu arttırması ve antibakteriyel etkinliği ile yara iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir.

Yara üzerine lokal olarak uygulanan ilaçların emilerek sistemik dolaşıma katıldığı bilinmektedir. Bu ilaçların vücut sistemindeki etkilerine bakmak için organlara spesifik biyokimyasal kan parametrelerine bakılmaktadır. Çalışmamızda 21.gün sakrifikasyon sonrası alınan kan örneklerinde ALT, AST, GGT, TP, ÜRE ve KRE değerlerinde gruplar arası istatistiksel bir fark ortaya çıkmamıştır. Bu bulgular ışığında biyoaktif cam grubu kontrol grubu ile benzer sonuçlar gösterdiğinden sistemik bir yan etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

TNF- α monosit ve makrofajlardan sentezlenen glikoproteinlerdir. Belirli durumlarda T-lenfosit, nötrofil, mast hücresi, fibroblast ve endotel hücrelerinin de üretimine katkı sağlarlar (Çayakar 2018). TNF- α ve IL-6 sistemik inflamasyonda rol alan pro-inflamatuar sitokinlerlerdir. IL-6, pro-inflamatuar sitokin özelliğinin yanında anti-inflamatuar miyokin olarak görev yapan bir interlökindir (Güvenç ve ark. 2019). TNF- α 'nın dokuların yenilenmesinde etkisi olduğu bildirilmiştir. TNF- α , fibroblast ve inflammatuar dokularda büyüme faktörü etkisi yapar. VEGF gibi sitokinlerin salınımını ve damarlaşmayı uyarır (Korkmaz ve ark. 1995). Bryan ve ark. (2005) deneysel yara iyileşme modelinde çeşitli sitokinlerin belirli saatlerdeki gen ekspresyon seviyelerini ölçmüşlerdir. TNF- α 'nın 72. saatte, IL-6'nın 18.saatte ve IL-1 β 'nin ise 24. saatte en yüksek seviyede olduğunu bildirmişlerdir.

Güvenç ve ark. (2019) inflamasyon ile ilgili yaptıkları çalışmada inflamasyon sürecinde TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin mRNA ve protien seviyelerinde artma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir in vitro inflamasyon çalışmasında, inflamasyon sitokinlerinden TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerini azaltarak anti-inflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Cheng ve ark. 2017). Xie ve ark. (2018) diyabetik yara modelinde biyoaktif camın doza bağımlı inflamasyon yolağı üzerine yaptıkları çalışmada 1.gün TNF- α seviyeleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artarken, 5.gün TNF- α seviyeleri düşerek tüm gruplarda benzer olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçla biyoaktif camın yara inflamasyonunu baskılayarak yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir. Zhu ve ark. (2019) dental pulpa hücrelerinde Gümüş (Ag), Biyoaktif Cam (BC) ve Kitosan (CS) kombinasyonunun etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada, Ag-BC/CS ile tedavi edildikten sonra IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 inflammatuar

sitokinlerin mRNA ekspresyon seviyelerini anlamlı düzeyde azaltmasını ($P<0.05$) anti-inflamatuar özelliğine atfetmiştir.

Çalışmamızda, 21.gün gen ekspresyon analizlerinde TNF- α seviyesi dexpanthenol ve sham gruplarında anlamlı derecede yüksek bulunurken ($P<0.05$), biyoaktif cam grubunda ise enflamasyonun baskılanarak TNF- α seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir. IL-6 gen ekspresyon seviyelerinin ise biyoaktif cam ve sham gruplarında diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek değerlere sahip olduğu bulunmuştur. Biyoaktif cam ve sham gruplarının diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir ($P<0.05$). Bu sonuçlar doğrultusunda biyoaktif cam'ın TNF- α gen ifadesini anlamlı düzeylerde azalttığı belirlenmiştir.

IL-10, immun yanıtta rol alan anti-inflamatuar bir sitokindir. IL-10 enfeksiyonu ortadan kaldırırken organizmaya verilen hasarın en az olmasını sağlar (Majumdar ve ark. 2021). Güçlü bir anti-inflamatuar sitokin olarak IL-10, monositleri ve makrofajları deaktive eder ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır (King ve ark. 2014). Pro-inflamatuar sitokinlerin fibrozis ile bağlantılı olmasından dolayı, anti-inflamatuar sitokinlerin fibroze karşı koruyucu aktivitesi için IL-10 gereklidir. Yani, IL-10, yara izlerinin önlenmesinde önemli olduğunu gösteren bir anti-inflamatuar sitokindir. Ülseratif kolitis ve Crohn's gibi inflamasyonla ilişkili çeşitli hastalıkların önlenmesinde rol aldığı bildirilmektedir (Singampalli ve ark. 2020). IL-6 ile IL-10 sitokini ters mekanizmaya sahiptir. IL-6 artarken, IL-10 sitokini azalır, aksi durumda tam tersi meydana gelir (King ve ark. 2014). Mevcut çalışmadaki biyoaktif cam grubundaki IL-10 ve IL-6 seviyeleri King ve ark. (2014)'nın bulgularıyla benzer bulunmuştur (Şekil 4.29).

Peranteau ve ark. (2008), IL-10 enjeksiyonu sonrası yara modeli oluşturulduktan sonraki 3.günde IL-10'un anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak Kori ve ark. (1999) intraspinal IL-10 uygulamasının, spinal kord hasarı sonrası ortaya çıkan sistemik inflammatuar yanıtta inflamasyonu baskılayarak klinik ve nörolojik düzelmeye neden olduğunu, Ricchetti ve ark. (2008) ise deneysel tendo yaralanması sonrası IL-10 artışının kontrol grubuna kıyasla üstün biyomekanik özelliklerle sonuçlandığını bildirmişlerdir. Liechty ve ark. (2000) ise gebe fare fetus insizyonel deri yara modelinde IL-10 uygulanmayan grupta, yara yatağında artan monosit infiltrasyonu ile abartılı bir inflammatuar yanıt meydana geldiğini ve ayrıca IL-10 eksikliği olan fetal farelerde yara iyileşme yanıtının, normal yara iyileşmesine göre daha belirgin bir inflamasyonla sonuçlandığını bildirmiştir. Bu bulgular, fetal yara iyileşmesinde inflammatuar yanıtın IL-10 tarafından düzenlenebileceğini düşündürmektedir.

Bunların aksine Eming ve ark. (2007) ise transgenik IL-10 eksikliği bulunan yavru farelerde yaraların daha hızlı kapandığını ve IL-10'un yara iyileşmesini engelleyebileceğini bildirmiştir. Mevcut çalışmada diğer gruplara kıyasla biyoaktif cam grubundaki IL-10 seviyesinin anlamlı derecede yüksek olması ($P<0.05$) Kori ve ark. (1999), Liechty ve ark. (2000) ve Peranteau ve ark. (2008)'nın bulguları ile uyumlu bulundu ve IL-10 seviyesindeki artışın anti-inflamatuvar etkinliğini arttırdığı sonucuna varıldı.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vaskülogenezi ve anjiyogenezi sağlayan hücreler tarafından üretilen bir sinyal proteinidir ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar (Werner ve Grose 2003). VEGF, yara iyileşmesine katılan fibroblastlar, düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, nötrofiller ve trombositler gibi çeşitli hücreler tarafından salınır. Bu protein iskemi ve inflamasyona yanıt olarak salgılanır ve endotelial göçü, kemotaktik ajanların üretimini, proliferasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu ve anjiyogenezi sağlar. Anjiyogenezin artması VEGF'nin önemli bir özelliğidir. Yara iyileşmesinde proliferatif fazın ana özelliği VEGF tarafından önemli ölçüde arttırılan anjiyogenezdir. Anjiyogenez sürecinde yara bölgesindeki kan damarı sayısı geçici olarak artar (Savari ve ark. 2019). VEGF'nin hidrojen sülfür sentezini ve endotel hücrelerinden salınımını uyararak endotelial hücre büyümesine, göçüne ve geçirgenliğine, mikrodamar oluşumuna ve yara iyileşmesine yol açtığı ifade edilmiştir (Papapetropoulos ve ark. 2009). Deneysel rat deri yara modellerinde (Tang ve ark. 2014, Gopalakrishnan ve ark. 2016) VEGF artışının yara iyileşmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ek olarak, Gopalakrishnan ve ark. (2016) VEGF seviyesinin artışıyla birlikte yara iyileşmesinin hızlandığını ayrıca VEGF seviyesi artarken, TNF- α seviyesinin azaldığını bildirmiştir.

Day ve ark. (2004), biyoaktif cam partiküllerinin, fibroblastlarla etkileştiğinde VEGF salınımını artırma yeteneğine sahip olduğunu, Leach ve ark. (2006) ise biyoaktif camın in vitro endotel hücre proliferasyonunda önemli artışa sebep olduğu ve VEGF düzeyini artırdığını bildirmiştir. Bir başka çalışmada biyoaktif camın granül büyüklüğünün 2 mm'den fazla olmasının VEGF salınımını olumsuz etkilediği, 2 mm'den küçük boyutlarda ise herhangi bir sorun oluşturmadığı söylenmektedir (Detsch ve ark. 2014). Bir in vivo yara modelinde biyoaktif camın, fibroblastların çoğalmasını ve aktivitesini teşvik ettiği, vaskülarizasyon sürecini hızlandırarak granülasyon dokusunun büyümesini sağladığı ayrıca yara iyileşmesi için faydalı büyüme faktörleri olan VEGF ve FGF2'yi uyardığı bildirilmiştir (Lin ve ark. 2012). Hu ve ark. (2014), biyoaktif cam ile bakır ve vitamin E kombinasyonu ile yaptıkları yara örtüsü

uygulamasının VEGF düzeyini arttırdığı ve iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Biyoaktif cam merhem uygulamasının VEGF salınımının anlamlı düzeyde artırması diğer araştırmacılar (Day ve ark. 2004, Leach ve ark. 2006, Detsch ve ark. 2014)'ın bulgularını desteklemektedir ($P<0.05$). Bu veriler ışığında biyoaktif camın VEGF salınımını artırarak iyileşmeye katkıda bulunduğu söylenebilir.

Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β) kollojen üretimi ve fibroblast üretimini destekleyen bir polipeptit olarak tanımlanır. TGF- β trombosit ve kemik dokudan köken almasına rağmen endotel hücreler, T-hücreleri ve makrofajlar gibi dokulardan da sentezlenir (Sporn ve ark. 1986). Yara iyileşme sürecinde yer alan çeşitli büyüme faktörleri arasında, TGF- β , inflamasyon, proliferasyon ve dokunun yeniden şekillenme aşamalarında geniş spektrumlu rollere sahiptir (Naseri ve ark. 2017). TGF- β , yara iyileşmesini düzenlediği ve hemen hemen yara iyileşmesinin tüm aşamalarında rol aldığı bildirilmiştir. Ayrıca TGF- β 'nın patolojik skar dokusunun önüne geçtiğinde söylenmiştir (Finnsen ve ark. 2013). Yara iyileşmesinde, TGF- β , ECM proteinlerinin üretimi ve matris metalloproteinazların (MMP'ler) inhibisyonu yoluyla yaranın kapanmasını ve çözülmesini destekler. Çok sayıda çalışma, yara iyileşmesinde TGF- β_1 'in rolünün altını çizmiştir. Denton ve ark. (2009), bir transgenik farede TGF- β_1 eksikliğinin, epidermal proliferasyon artmasına rağmen yara iyileşmesinin bozulmasına neden olduğunu ifade etmiştir. Bir başka çalışma, TGF- β_1 ve reseptörlerinin yara iyileşme sürecinde kritik öneme sahip olduğu sonucuna varmıştır (Pekyari ve ark. 2013). Yine Pekyari ve ark. (2013), granülasyon evresinde TGF- β_1 'in, fibronektin, kolajen tip I ve III ve VEGF gibi ECM proteinlerinin temel bileşenlerinin ekspresyonunu harekete geçirdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda ise biyoaktif cam ve dexpanthenol uygulamalarının TGF- β seviyelerini önemli düzeyde arttırdığı görülmüştür ($P<0.05$). Yukarıda verilen literatür bilgileri ışığında TGF- β 'nın yara iyileşmesindeki ehemmiyeti ve tüm aşamalardaki önemli rolü göz önünde bulundurulduğunda sonucun iyi yönde bir artış olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bu araştırma ile merhem formundaki biyoaktif cam molekülünün yara iyileşmesi üzerine etkileri değerlendirildi. Biyoaktif camın yara üzerine klinik, histopatolojik ve moleküler bulguları uyumlu bulundu. Biyoaktif camın yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı görüldü.

Yara alanları incelendiğinde 3., 7., 14 ve 21. günlerde anlamlı derecede daha fazla kapandığı görüldü. Bu sonuçla biyoaktif camın yara iyileşmesine olumlu katkısı olduğu belirlendi.

Histopatolojik incelemelerde biyoaktif camın inflamatuvar hücreleri azalttığı, ülserli alanların neredeyse hiç görülmediği tespit edildi. Bu sonuçlar biyoaktif camın yara iyileşmesinde etkili olduğunu gösterdi.

Yara dokusundan ekspresyon düzeyleri araştırılan sitokinlerden TNF- α 'nın biyoaktif cam grubunda, diğer gruplara göre anlamlı derece de az olduğu, ayrıca IL-10, VEGF ve TGF- β 'nın ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Bu sonuçlar doğrultusunda biyoaktif camın yara dokusunda iyileşmeyi arttırdığı ve yara iyileşme sürecine olumlu katkılarının olduğu görüldü.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar temel alınarak, biyoaktif cam ile ileriye dönük farklı yara modeli çalışmaları (örn: diyabetik yara, kronik enfekte yara) planlanabileceği, yeni bilimsel uygulamalar ortaya koyulabileceği ve yara tedavisinde alternatif bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- **Adebayo AH, Abolaji AO, Opata TK, Adegbenro IK.** Effects of ethanolic leaf extract of *Chrysophyllum albidum* G. on biochemical and haematological parameters of albino Wistar rats. *African Journal of Biotechnology*, **2010**, s. 9(14), 2145-2150.
- 2- **Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH.** Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, **2012**, s. 119(3): 651-665.
- 3- **Akyol G, Şengil Z, Baysal B.** İnterlökinler. *SÜ Tıp Fak Derg*, **1994**, s. 10: 117-123.
- 4- **Arnold M, Barbul A.** Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg*, **2006**, s. 117(7): 42-58.
- 5- **Arslan MK.** Yara İyileşmesi ve İyileşmeyi Etkileyen Faktörler. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*, 1st ed., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, **2003**, s. 9-34.
- 6- **Aydın G.** Deneysel Omurilik Yaralanmasında İnterlökin-10'un İnterlökin 1-Beta ve İnterlökin-6 Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Beyin Cerrahi Anabilim Dalı, Isparta, **2007**.
- 7- **Balasubramanian P, Buettner T, Pacheco VM, Boccaccini AR.** Boron-containing bioactive glasses in bone and soft tissue engineering. *Journal of the European Ceramic Society*, **2018**, s. 38(3): 855-869.
- 8- **Bankey P, Fiegel V, Singh R, Knighton D, Cerra F.** Hypoxia and endotoxin induce macrophage-mediated suppression of fibroblast proliferation. *J. Trauma*, **1989**, s. 29: 972.
- 9- **Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP ve ark.** The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*, **2009**, s. 153(2): 347-358.
- 10- **Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M.** Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*, **2008**, s. 16:585.
- 11- **Baum CL, Arpey CJ.** Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg*, **2005**; s. 31: 674–686.
- 12- **Bishop A.** Role of oxygen in wound healing. *Journal of wound care*, **2008**, s. 17(9): 399-402.
- 13- **Blaker JJ, Nazhat SN, Boccaccini AR.** Development and characterisation of silver-doped bioactive glass-coated sutures for tissue engineering and wound healing applications. *Biomaterials*, **2004**, s. 25(7-8): 1319-1329.
- 14- **Bozkurt AS.** Fare Embriyonik Fibroblastlardan İzole Edilen Eksozomların Deneysel Diyabetik Fare Modelinde Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi. Gaziantep Üniversitesi. Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, **2018**.
- 15- **Brewer KL, Bethea JR, Yeziarski RP.** Neuroprotective Effects of Interleukin-10 Following Excitotoxic Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology*, s. **1999**, 159: 484-493.
- 16- **Broughton G, Janis JE, Attinger CE.** The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*, **2006**, s. 117(7): 12–34.
- 17- **Brown NJ, Smyth EAE, Cross SS, Reed MWR.** Angiogenesis induction and regression in human surgical wounds. *Wound Rep Reg*, **2002**, s. 10: 245–251.
- 18- **Brunner TJ, Stark WJ, Boccaccini AR.** Nanotechnologies for the Life Sciences. In: Nanoscale bioactive silicate glasses in biomedical applications.1. baskı, Wiley, **2007**, 203-216.
- 19- **Bryan D, Walker KB, Ferguson M, Thorpe R.** Cytokine gene expression in a murine wound healing model. *Cytokine*, **2005**, s. 31(6): 429-438.
- 20- **Centrella M, Canalis E.** Transforming and nontransforming growth factors are present in medium conditioned by fetal rat calvariae. *Proc Natl Acad Sci*, **1985**, 82: 7335–7339.
- 21- **Ceyhan T, Günay V, Çapaoglu A, Sayrak H, Karaca Ç.** Production and characterization of a glass-ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects. *Acta Orthop Traumatol Turc*, **2007**; s. 41: 307-313.
- 22- **Cheng L, Ren Y, Lin D, Peng S, Zhong B ve ark.** The Anti-Inflammatory Properties of Citrus wilsonii Tanaka Extract in LPS-Induced RAW 264.7 and Primary Mouse Bone Marrow-Derived Dendritic Cells. *Molecules*, **2017**, s. 22(7):19.
- 23- **Chu DH.** Development and structure of skin. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, **2008**, s. 1: 58-75.
- 24- **Costin GE, Hearing VJ.** Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *The FASEB journal*, **2007**, s. 21(4): 976-994.

- 25- **Çayakar A.** Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*, 2018, s. 3(2): 67-76.
- 26- **Dağlı E.** Multipl vücut travmalı ve izole kafa travmalı hastalarda sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve sepsis gelişiminde PCT, CRP, D-dimer, laktat, TNF-A, ıl-1B, IL-6, IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Mersin Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Mersin, 2011.
- 27- **Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH ve ark.** Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen*, 2008, s. 16: 23-29.
- 28- **Day RM, Boccaccini AR, Shurey S, Roether JA, Forbes, A ve ark.** Assessment of polyglycolic acid mesh and bioactive glass for soft-tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*, 2004, s. 25(27), 5857-5866.
- 29- **Deniz Ç.** Yara iyileşmesinde bitki reçinesi olan sığla yağı (Liquidambar orientalis) ile kollagenaz içeren pomadların karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş: Sütçü İmam Üniversitesi. Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, 2010.
- 30- **Denton CP, Khan K, Hoyles RK, Shiwen X, Leoni P ve ark.** Inducible lineage-specific deletion of TbetaRII in fibroblasts defines a pivotal regulatory role during adult skin wound healing. *J Invest Dermatol*, s. 2009, 129: 194.
- 31- **Detsch R, Stoor P, Grünewald A, Roether JA, Lindfors NC ve ark.** Increase in VEGF secretion from human fibroblast cells by bioactive glass S53P4 to stimulate angiogenesis in bone. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. s. 2014, 102(11): 4055-4061.
- 32- **d'Ischia M, Wakamatsu K, Cicoira F, Di Mauro E, Garcia-Borron JC ve ark.** Melanins and melanogenesis: from pigment cells to human health and technological applications. *Pigment cell & melanoma research*, s. 2015, 28(5): 520-544.
- 33- **Dias FGG, de Freitas Pereira L, Parreira RLT, Veneziani RCS, Bianchi TC.** Evaluation of the antiseptic and wound healing potential of polyhexamethylene guanidine hydrochloride as well as its toxic effects. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 160: 105-739.
- 34- **Diegelmann RF, Evans MC.** Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. s. 2004, 9: 283-289.
- 35- **Dindar B.** Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün (Vegf) Ratlarda Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2015.
- 36- **Dipietro LA, Polverini PJ.** Angiogenic macrophages produce the angiogenic inhibitor thrombospondin 1. *Am J Pathol*, s. 1993, 143: 678-684.
- 37- **dos Santos BP, da Costa Diesel LF, da Silva Meirelles L, Nardi NB, Camassola M.** Identification of suitable reference genes for quantitative gene expression analysis in rat adipose stromal cells induced to trilineage differentiation. *Gene*, s. 2016, 594: 211-219.
- 38- **Dryden SV, Shoemaker WG, Kim JH.** Wound management and nutrition for optimal wound healing. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clinics*, s. 2013, 37-47.
- 39- **Dwivedi D, Dwivedi M, Malviya S, Singh V.** Evaluation of wound healing, anti-microbial and antioxidant potential of Pongamia pinnata in wistar rats. *Journal of traditional and complementary medicine*, 2017, 7(1): 79-85.
- 40- **Edwards R, Harding KG.** Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 91-96.
- 41- **El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N.** TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springerplus*. 2016, 5(1): 1-7.
- 42- **Eming SA, Werner S, Bugnon P, Wickenhauser C, Siewe L ve ark.** Accelerated wound closure in mice deficient for interleukin-10. *Am J Pathol*, s. 2007, 170: 188.
- 43- **Enoch S, Leaper DJ.** Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, s. 2008, 26(2): 31-37.
- 44- **Erol N.** Vasküler endotelial büyüme faktörü ve anti-vegf ajanlar. *Ret-Vit*, s. 2007, 15: 35-40.
- 45- **Evans ND, Oreffo RO, Healy E, Thurner PJ, Man YH.** Epithelial mechanobiology, skin wound healing, and the stem cell niche. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, s. 2013, 28: 397-409.
- 46- **Falanga V.** Wound healing and chronic wounds. *J Cutan Med Surg*, s. 1998, 3(1): 1-5.
- 47- **Farooq I, Imran Z, Farooq U, Leghari A, Ali H.** Bioactive glass: a material for the future. *World J Dent*, s. 2012, 3(2): 199-201.
- 48- **Finnson KW, McLean S, Di Guglielmo GM, Philip A.** Dynamics of transforming growth factor beta signaling in wound healing and scarring. *Advances in wound care*, s. 2013, 2(5): 195-214.
- 49- **Flanagan M.** Wound care. Assessment criteria. *Nurs Times*, 1994, (45)77: 9-15.
- 50- **Fore J.** A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage*, s. 2006, 52: 24-35.

- 51- **Fredriksson C.** Keratinocytes in tissue engineering of human skin: invitro and in vivo studies. Doktora Tezi, Linköping Üniversitesi, İsveç, **2008**.
- 52- **Frolík CA, Dart LL, Meyers CA.** Purification and initial characterization of a type beta transforming growth factor from human placenta. *Proc Natl Acad Sci.* s. **1983**, 80: 3676–3680
- 53- **Gaboriau HP, Murakami CS.** Skin anatomy and flap physiology. *Otolaryngologic Clinics of North America*, s. **2001**, 34(3): 555-569.
- 54- **Gillette RL, Swaim SF, Sartin EA, Bradley DM, Coolman SL.** Effects of a bioactive glass on healing of closed skin wounds in dogs. *American journal of veterinary research*, **2001**, 62(7): 1149-1153.
- 55- **Gilmartin DJ.** The design of a synthetic, bioactive dermal scaffold to assist the healing of chronic, non-healing wounds. Doktora Tezi, London Üniversitesi, İngiltere, **2015**.
- 56- **Gonzalez ACO, Costa TF, Andrade ZA, Medrado ARAP.** Wound healing-A literature review. *An Bras Dermatol.* s. **2016**, 91: 614-620.
- 57- **Gopalakrishnan A, Ram M, Kumawat S, Tandan SK, Kumar D.** Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF- β 1, *Indian Journal of Experimental Biology*, s. **2016**, (54): 187.195.
- 58- **Gorustovich AA, Roether JA, Boccaccini AR.** Effect of bioactive glasses on angiogenesis: a review of in vitro and in vivo evidences. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, s. **2010**, 16(2): 199-207.
- 59- **Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T.** News in wound healing and management. *Current opinion in supportive and palliative care*, **2009**, 3(4): 300-304.
- 60- **Grainger DJ, Wakefield L, Bethell HW, Farndale RW, Metcalfe JC.** Release and activation of platelet latent TGF-beta in blood clots during dissolution with plasmin. *Nature medicine*, **1995**, 1: 932-937.
- 61- **Grey JE, Enoch S, Harding KG.** Wound assessment. *BMJ*, **2006**, 332(7536): 285-288.
- 62- **Grotendorst G, Soma Y, Takehara K, Charette M.** EGF and TGF-alpha are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissue regeneration. *J. Cell Physiol*, s. **1989**, 139: 617-623.
- 63- **Guo SA, DiPietro LA.** Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, s. **2010**, 89(3): 219-229.
- 64- **Güvenç M, Cellat M, Özkan H, Tekeli İO, Uyar, A ve ark.** Protective effects of tyrosol against DSS-induced ulcerative colitis in rats. *Inflammation*, **2019**, 42(5), 1680-1691.
- 65- **Hart J.** Inflammation. 2: Its role in the healing of chronic wounds. *J Wound Care*, **2002**, 11: 245-249.
- 66- **Hausman GJ, Campion DR, Richardson RL, Martin RJ.** Adipocyte development in the rat hypodermis. *American Journal of Anatomy*, s. **1981**, 161(1): 85-100.
- 67- **He X, Ding Y, Duan S, Luo S, Song J ve ark.** Wound dressings based on rubidium-doped bioactive glass nanospheres promote diabetic wound healing. *Journal of biomedical nanotechnology*, s. **2019**, 15(10), 2059-2071.
- 68- **Heise R, Skazik C, Marquardt Y, Czaja K, Sebastian K ve ark.** Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo. *Skin pharmacology and physiology*, **2012**, s. 25(5), 241-248.
- 69- **Hench LL.** The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*, s. **2006**, 17(11): 967-78.
- 70- **Honari G, Andersen R, Maibach HL.** Sensitive skin syndrome. 2nd Ed., CRC Press, Florida, **2017**, s.16-22
- 71- **Hosgood G.** Wound healing. The role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta, *Vet Surg*, s. **1993**, 22: 490-495.
- 72- **Hu H, Tang Y, Pang L, Lin C, Huang W ve ark.** Angiogenesis and full-thickness wound healing efficiency of a copper-doped borate bioactive glass/poly (lactic-co-glycolic acid) dressing loaded with vitamin E in vivo and in vitro. *ACS applied materials & interfaces*, s. **2018**, 10(27): 22939-22950.
- 73- **Jones J.** Examining the multifactorial nature of wound infection. *Wounds Essentials*, s. **2012**, 2: 90-97.
- 74- **Jones JR, Brauer DS, Hupa L, Greenspan DC.** Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare. *International Journal of Applied Glass Science*, s. **2016**, 7(4): 423-434.
- 75- **Jones JR.** Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta biomaterialia*, s. **2013**, 9(1): 4457-4486.
- 76- **Kandhare AD, Alam J, Patil MV, Sinha A, Bodhankar SL.** Wound healing potential of naringin ointment formulation via regulating the expression of inflammatory, apoptotic and growth mediators in experimental rats. *Pharmaceutical biology*, s. **2016**, 54(3): 419-432.
- 77- **Kargozar S, Hamzehlou S, Baino F.** Can bioactive glasses be useful to accelerate the healing of epithelial tissues?. *Materials Science and Engineering*, s. **2019**, 97: 1009-1020.
- 78- **Kargozar S, Mozafari M, Hamzehlou S, Baino F.** Using Bioactive Glasses in the Management of Burns. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, s. **2019**, 7.

- 79- **Kasap Ş.** Fare embriyonik kök hücrelerinden faklılaştırılan keratinositlerin diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkisinin moleküler düzeyde analizi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, **2013**.
- 80- **Kawasumi A, Sagawa N, Hayashi S, Yokoyama H, Tamura K.** Wound healing in mammals and amphibians: toward limb regeneration in mammals. *New Perspectives in Regeneration*, s. **2012**, 33-49.
- 81- **Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB.** Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med*, s. **1986**, 163: 1037–1050
- 82- **Khavkin J, Ellis DA.** Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics*, s. **2011**, 19(2): 229-234.
- 83- **Kivisaari J, Viheraari T, Renvall S, Niinikoski J.** Energy metabolism of experimental wounds at various oxygen environments. *Ann. Surg*, s. **1975**, 181(6): 823.
- 84- **Kori BL, John RB, Robert PY.** Neuroprotective effects of interleukin-10 following excitotoxic spinal cord injury. *Experimental neurology*, **1999**, s. 159(2): 484-493.
- 85- **Korkmaz ME, Kart H, Müderrisoğlu H.** Tümör Nekroz Faktörü: Miyokard İskemisi Sendromlarının Patogenezinde Yeni Bir Mediator. *Türk Kardiyol Dern Arş*, s. **1995**, 23: 380-383.
- 86- **Kothapalli R, Buyuksal I, Wu SQ.** Detection of ebaf, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily association of gene expression with endometrial bleeding. *J Clin Invest.* s. **1997**, 99: 2342–2350
- 87- **Kumar C.** Nanoscale Bioactive Silicate Glasses in Biomedical Applications in: Nanostructured Oxides. 1st Ed., Wiley-VCH, **2009**, s.203-216.
- 88- **Lai-Cheong JE, McGrath JA.** Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine*, s. **2017**, 45(6): 347-351.
- 89- **Lawrence W, Diegelmann R.** Growth factors in wound healing. *Clin. Dermatol*, s. **1994**, 12: 157.
- 90- **Lawrence WT.** Physiology of the acute wound. *Clinics in plastic surgery*, s. **1998**, 25(3): 321-340.
- 91- **Leach JK, Kaigler D, Wang Z, Krebsbach PH, Mooney DJ.** Coating of VEGF-releasing scaffolds with bioactive glass for angiogenesis and bone regeneration. *Biomaterials*, **2006**, s. 27(17), 3249-3255.
- 92- **Leach JK, Kaigler D, Wang Z, Krebsbach PH, Mooney DJ.** Coating of VEGF-releasing scaffolds with bioactive glass for angiogenesis and bone regeneration. *Biomaterials*, s. **2006**, 27(17): 3249-3255.
- 93- **Lee DD, Schwarz MA.** Adapted approach to profile genes while reconciling Vegf-a mRNA expression in the developing and injured lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, s. **2015**, 308(12): 1202-1211.
- 94- **Li D, Jiao G, Zhang W, Chen X, Ning, R ve ark.** Hybrid scaffolding strategy for dermal tissue reconstruction: a bioactive glass/chitosan/silk fibroin composite. *RSC advances*, 2016, 6(24): 19887-19896.
- 95- **Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, Crombleholme TM.** Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg*, s. **2000**, 35: 866.
- 96- **Lin C, Mao C, Zhang J, Li Y, Chen X.** Healing effect of bioactive glass ointment on full-thickness skin wounds. *Biomedical Materials*, s. **2012**, 7(4): 1-13.
- 97- **Liu M, Luo G, Wang Y, Xu R, Wang Y ve ark.** Nano-silver-decorated microfibrillar eggshell membrane: processing, cytotoxicity assessment and optimization, antibacterial activity and wound healing. *Sci Rep*, s. **2017**, 27;7(1):436.
- 98- **Livak KJ, Schmittgen TD.** Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻ΔΔCT method. *methods*, **2001**, 25(4): 402-408.
- 99- **Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ.** Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of biological chemistry*, s. **1951**, 193: 265-275.
- 100- **Majumdar S, Hira SK, Tripathi H, Kumar AS, Manna PP.** Synthesis and characterization of barium-doped bioactive glass with potential anti-inflammatory activity. *Ceramics International*, s. **2021**, 47(5), 7143-7158.
- 101- **Mao C, Lin C, Chen X.** Enhanced healing of full-thickness diabetic wounds using bioactive glass and Yunnan baiyao ointments. *Journal of Wuhan University of Technology-Mater*, s. **2014**, 29(5): 1063-1070.
- 102- **Margadant C, Charafeddine RA, Sonnenberg A.** Unique and redundant functions of integrins in the epidermis. *The FASEB Journal*, s. **2010**, 24(11): 4133-4152.
- 103- **Martin P.** Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, **1997**, 276(5309): 75-81.
- 104- **Marza S, Magyari K, Bogdan S, Moldovan M, Pestean C ve ark.** Skin wound regeneration with bioactive glass-gold nanoparticles ointment. *Biomedical Materials*, s. **2019**, 14(2): 1-24.
- 105- **McGrath JA, Uitto J.** Anatomy and Organization of Human Skin. Rook's Textbook of Dermatology. 8th Ed., *Blackwell Science*, New Jersey, **2019**, s.1-53.

- 106- **Mehrabi T, Mesgar AS, Mohammadi Z.** Bioactive glasses: a promising therapeutic ion release strategy for enhancing wound healing. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, s. **2020**, 6(10): 5399-5430.
- 107- **Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF.** Impaired wound healing. *Clin Dermatol*, s. **2007**, 25:19-25.
- 108- **Mohammed S, Pack AR, Kardos TB.** The Effect of Transforming Growth Factor Beta One on Wound Healing, with or without Barrier Membranes, in a Class II Furcation Defect in Sheep. *J Periodontal Res.* s. **1998**, 33: 335-344.
- 109- **Moll I.** Merkel cell distribution in human hair follicles of the fetal and adult scalp. *Cell and Tissue Research*, s. **1994**, 277(1): 131-138.
- 110- **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A.** Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology*, s. **2001**, 19(1): 683-765.
- 111- **Moura D, Souza MT, Liverani L, Rella G, Luz GM ve ark.** Development of a bioactive glass-polymer composite for wound healing applications. *Materials Science and Engineering*, **2017**, 76: 224-232.
- 112- **Murthy S, Gautam MK, Goel S, Purohit V, Sharma H ve ark.** Evaluation of in vivo wound healing activity of Bacopa monniera on different wound model in rats. *BioMed research international*, s. **2013**: 1-9.
- 113- **Naseri S, Lepry WC, Nazhat SN.** Bioactive glasses in wound healing: hope or hype?. *Journal of Materials Chemistry B*, s. **2017**, 5(31): 6167-6174.
- 114- **Nissen NN, Polverini PJ, Gamelli RL, DiPietro, LA.** "Basic fibroblast growth factor mediates angiogenic activity in early surgical wounds", *Surgery*, s. **1996**, 119: 457-465.
- 115- **Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E.** Platelets and wound healing. *Front Biosci*, **2008**, 13: 3532-3548.
- 116- **Öztöpalan DF, Durmuş AS.** Kemik grefti yerine biyoaktif cam kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2017**, s. 10(1): 56-61.
- 117- **Öztöpalan DF, Işık R, Durmuş AS.** Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2017**, s. 10(1): 83-88.
- 118- **Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei, MK, Ghahary A.** Critical role of transforming growth factor beta in different phases of wound healing. *Advances in wound care*, **2013**, s. 2(5): 215-224.
- 119- **Papapetropoulos A, Pyriochou A, Altaany Z, Yang G, Marazioti A.** Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2009**, s. 106(51): 21972-21977.
- 120- **Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü.** Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, **2007**, s.16(2): 145-159.
- 121- **Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, Badillo AT, Radu A ve ark.** IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol*, **2008**, s. 128: 1852.
- 122- **Prisacaru AI, Andritoiu CV, Andriescu C, Havarneanu EC, Popa M ve ark.** Evaluation of the wound-healing effect of a novel Hypericum perforatum ointment in skin injury. *Rom J Morphol Embryol*, **2013**, s. 54(4): 1053-1059.
- 123- **Raaby L, Rosada C, Langkilde A, Lauridsen KL, Vinter H ve ark.** Langerhans cell markers CD1a and CD207 are the most rapidly responding genes in lesional psoriatic skin following adalimumab treatment. *Exp Dermatol*, **2017**, s. 26: 804-810.
- 124- **Rajan V, Murray RZ.** The duplicitous nature of inflammation in wound repair. *Wound Practice Research: Journal of the Australian Wound Management Association*, **2008**, s.16(3): 122.
- 125- **Reinke JM, Sorg H.** Wound repair and regeneration. *European surgical research*, **2012**, s. 49(1): 35-43.
- 126- **Ricchetti ET, Reddy SC, Ansorge HL, Miltiadis H, Zgonis MD ve ark.** Effect of interleukin-10 overexpression on the properties of healing tendon in a murine patellar tendon model. *J Hand Surg [Am]* **2008**, s. 33: 1843.
- 127- **Rio DC, Ares M, Hannon GJ, Nilsen TW.** Purification of RNA using TRIzol (TRI reagent). *Cold Spring Harb Protoc*, pdb-prot, 5439, **2010**.
- 128- **Rivera AE, Spencer JM.** Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clinics in dermatology*, **2007**, s. 25(1): 39-48.
- 129- **Roberts AB, Frolík CA, Anzano MA.** Transforming growth factors from neoplastic and nonneoplastic tissues. *Fed Proc*, **1983**, s. 42: 2621-2626
- 130- **Roberts AB.** Molecular and cell biology of TGF-beta. *Miner Electrolyte Metab*, **1998**, s. 24: 111-119.
- 131- **Robson MC, Steed DL, Franz MG.** Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*, **2001**, s. 38: 72-140.

- 132- **Robson MC.** Wound infection: A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg. Clin. North Am*, 1997, s. 77: 637.
- 133- **Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK.** The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg*, 2008, s. 34: 1159-1169.
- 134- **Savari R, Shafiei M, Galehdari H, Kesmati M.** Expression of VEGF and TGF- β genes in skin wound healing process induced using phenytoin in male rats. *Jundishapur Journal of Health Sciences*, 2019, s. 11(1).
- 135- **Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Peruzzi CA, Harvey VS ve ark.** Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid, *Science*, 1983, s. 219: 983-985.
- 136- **Sephel GC, Davidson JM.** Elastin production in human skin fibroblast cultures and its decline with age. *J Invest Dermatol*, 1986, s. 86: 279-85.
- 137- **Serarslan G, Altuğ E, Kontas T, Atik E, Avci G.** Caffeic acid phenetyl ester accelerates cutaneous wound healing in a rat model and decreases oxidative stress. *Clinical and Experimental Dermatology*, Experimental dermatology, 2007, s. 32(6):709-715.
- 138- **Silver FH, Freeman JW, Devore D.** Viscoelastic properties of human skin and processed dermis. *Skin Res Technol*, 2001, s. 7: 18-23.
- 139- **Singampalli KL, Balaji S, Wang X, Parikh UM, Kaul A ve ark.** The role of an IL-10/hyaluronan axis in dermal wound healing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, s. 8: 636.
- 140- **Singer AJ, Clark RA.** Cutaneous wound healing. *New England journal of medicine* 1999, s. 341(10): 738-746.
- 141- **Singh S, Young A, McNaught CE.** The physiology of wound healing. *Surgery*, 2017, s. 35:9.
- 142- **Sürme Y.** Diyabetik Ratlarda Çay Ağacı Yağının Yara İyileşmesine Etkisi. Doktora Tezi. Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 2019.
- 143- **Şenol M.** Yara iyileşmesi, *T Klin J Dermatol*, 1995, s. 5: 49-53.
- 144- **Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.** IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2014, s. 6(10), 1-16.
- 145- **Tang QL, Han SS, Feng J, Di JQ, Qin, WX ve ark.** Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and bFGF. *Molecular medicine reports*, 2014, s. 9(4): 1277-1282.
- 146- **Thompson WD, Ravdin IS, Frank IL.** Effect of hypoproteinemia on wound disruption. *Archives of Surgery*, 1938, s. 36(3), 500-508.
- 147- **Tibbs MK.** Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiotherapy and Oncology*, 1997, s. 42(2), 99-106.
- 148- **Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline D, Meckler GD ve ark.** Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. McGraw-Hill Education, New York, 2016, s.74-79
- 149- **Treuting P, Dintzis S, Frevert C.** Montine K. Skin and Adnexa. Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas. 2nd ED., Academic Press, London, 2012, s. 511-540
- 150- **Tsala DE, Amadou D, Habtemariam S.** Natural wound healing and bioactive natural products. *Phytopharmacology*, 2013, s.4(3): 532-60.
- 151- **Türköz-Uluer E.** Fare embriyonik kök hücresinden farklılaştırılan epidermal seri hücrelerinden keratinositlerin primer yara iyileşiminde kullanımı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, 2009.
- 152- **URL-1.** Erişim: <https://hisham.id/lapisan-hipodermis-kulit-dan-fungsinya.html>. Erişim tarihi 25.11.2019.
- 153- **Uzluk FN.** Genel Tıp Tarihi. A.Ü. Tıp Fakültesi, 1. Baskı, Ankara, 1958.
- 154- **Uzun E.** Diyabetik Ratlarda Topikal Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vegf) Uygulamasının Yara Dokusundaki Oksidatif Olaylar Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013
- 155- **Velnar T, Bailey T, Smrkolj V.** The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 2009, s. 37(5): 1528-1542.
- 156- **Vilcek J.** First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *The Journal of Immunology*, 2008, s. 181(1): 5-6.
- 157- **Vogel HG.** Correlation between tensile strength and collagen content in rat skin. Effect of age and cortisol treatment. *Connect Tissue Res*, 1974, s. 2:177-82.
- 158- **Walter MNM, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson WEB.** Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: An in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. *Experimental Cell Research*, 2010, s. 316: 1271-1281.

- 159- **Wang C, Zhu F, Cui Y, Ren H, Xie ve ark.** An easy-to-use wound dressing gelatin-bioactive nanoparticle gel and its preliminary in vivo study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **2017**, s. 28(1), 10.
- 160- **Werner S, Grose R.** Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*, **2003**, s. 83(3): 835-870.
- 161- **Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka LMD, Eberlein TMD.** Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition*, **2010**; s. 26: 862-866.
- 162- **Wilke K, Martin A, Terstegen L. Biel SS.** A short history of sweat gland biology. *Int J Cosmet Sci*, **2007**, s. 29: 169-79.
- 163- **Williams JZ, Barbul A.** Nutrition and wound healing. *Critical Care Nursing Clinics*, **2012**, s. 24(2), 179-200.
- 164- **Witte MB, Barbul A.** General principles of wound healing. *Surq Clin N Amer* **1997**; s. 77: 509-28.
- 165- **Xie W, Chen X, Miao G, Tang J, Fu X.** Regulation of cellular behaviors of fibroblasts related to wound healing by sol-gel derived bioactive glass particles. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2016**, s. 104(10), 2420-2429.
- 166- **Xie W, Fu X, Tang F, Mo Y, Cheng J ve ark.** Dose-dependent modulation effects of bioactive glass particles on macrophages and diabetic wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*, **2018**, s. 7(6), 940-952.
- 167- **Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Dalçık H.** Endotel Hücreleri İçin Önemli Bir Protein Ailesi; Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF), Ailenin Üyeleri, Yapısı ve Sentezi, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2004**, s. 26 (4):181–184.
- 168- **Yüksel SN.** Helenalin'in yara iyileşmesi üzerindeki anti-enflamatuar etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir Anadolu Üniversitesi. Eskişehir, **2019**.
- 169- **Zaidi Z, Lanigan SW.** Dermatology in clinical practice. In: *Skin: Structure and Function*, Springer Science & Business Media, **2010**, s.1-16.
- 170- **Zhu N, Chatzistavrou X, Ge L, Qin M, Papagerakis P ve ark.** Biological properties of modified bioactive glass on dental pulp cells. *Journal of dentistry*, **2019**, s. 83: 18-26.
- 171- **Zomer HD, Trentin AG.** Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *Journal of Dermatological Science* **2018**, s. 90(1), 3-12.

ÖZGEÇMİŞ

Ömer KIRGIZ ilk, orta ve lise eğitimini Hatay'ın Antakya ilçesinde tamamladı. 2010 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne başladı ve 5 yıllık eğitimini tamamlayarak 2015 yılında Veteriner Hekim olarak mezun oldu. 2016 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda Doktora eğitimine başladı. 2017 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesinde Araştırma Görevlisi olarak akademik hayatına başladı. Halen aynı kurumda çalışmaya devam etmektedir. Başlıca mesleki ilgi alanları ortopedi, biyomalzemeler, genel cerrahi, radyoloji, anestezi, yara cerrahisi ve tedavi seçenekleri olmakla birlikte veteriner cerrahi kapsamında birçok konuda çalışmaktadır. Dili İngilizcedir. Evli ve henüz çocuğu yoktur.