



## Yara İyileşmesinde Centella Asiatica Ekstraktı, Çinko Oksit ve Alaptidum İçeren Merhemlerin Etkinliğinin Klinik ve Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması

Murat KORKMAZ<sup>1</sup>, Tunahan SANCAK<sup>2</sup>\*

<sup>1</sup> Van Yuzuncu Yil University, Health Sciences Institute, Department of Veterinary Surgery, 65040, Van, Turkey

<sup>2</sup> Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Surgery, 58070, Sivas, Turkey

Received: 12.10.2022

Accepted: 22.11.2022

### ÖZ

Yara, canlı dokunun anatomik ve fiziksel bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak; dokunun mevcut fizyolojik faaliyetlerinin tamamının veya bir kısmının ortadan kalktığı durum olarak tanımlanabilir. Günümüzde yara iyileşmesini hızlandırmak ve süreci kısaltmak adına farklı birçok tedavi protokolü güncel yara tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Gelişen teknoloji ve tıp alanındaki gelişmelere bağlı olarak ortaya çıkan medikal ürünler tedavinin seyrinde etkilemiştir. Bu çalışmada Winstar albino ratlarda oluşturulan kesik yaralarında, *C. asiatica* ekstraktı, çinko oksit ve alaptidum içeren merhemlerin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 36 adet winstar ırkı rat rastgele önce onikişerli daha sonra bu gruplar kendi aralarında altışarlı gruplara ayrılmıştır. Oluşturulan çalışma grupları 5. ve 10. gün olmak üzere gruplandırılmıştır. Gruplara genel anestezi altında tıraş ve dezenfeksiyonun ardından sırtın sağ ve sol bölgesine tüm katları içerecek şekilde 2 adet kesik yarası oluşturulmuş ve bu yaralara sabah akşam olmak üzere merhemler uygulanmıştır. 5. ve 10. gün sonunda kurban edilmiş ratlardan alınan örnekler laboratuvara histopatolojik inceleme için gönderilmiştir. Yapılan çalışma sonunda alaptidum ve çinko oksit içeren merhemlerin uygulandığı gruplarda epitelyal rejenerasyonun daha erken tamamlandığı ve dermiste fibrovasküler bağ doku proliferasyonunun daha erken olgunlaştığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Alaptidum, Centella asiatica, Çinko oksit, Yara iyileşmesi.

### ABSTRACT

## Clinical and Histopathological Comparison of the Efficacy of Ointments Containing Centella Asiatica extract, Zinc Oxide and Alaptidum in Wound Healing

Wound, depending on the deterioration of the anatomical and physical integrity of living tissue; It can be defined as the situation in which all or some of the existing physiological activities of the tissue disappear. Today, many different treatment protocols are frequently used in current wound treatments in order to accelerate wound healing and shorten the process. Medical products that emerged depending on the developing technology and developments in the field of medicine also affected the course of treatment. In this study, it was aimed to histopathologically examine the effects of ointments containing *C. asiatica* extract, zinc oxide and alaptidum on wound healing in cut wounds in Winstar albino rats. For this purpose, 36 winstar albino rats were randomly divided into groups of twelve and then six groups among themselves. The created study groups were grouped as 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days. After shaving and disinfection under general anesthesia, 2 cut wounds were created in the right and left areas of the back, including all layers, and ointments were applied to these wounds' morning and evening. At the end of the 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days, the samples taken from the sacrificed rats were sent to the laboratory for histopathological examination. At the end of the study, it was observed that epithelial regeneration was completed earlier and fibrovascular connective tissue proliferation matured earlier in the groups in which ointments containing alaptidum and zinc oxide were applied.

**Keywords:** Alaptidum, Centella asiatica, Wound healing, Zinc oxide.

### GİRİŞ

Yara deri, müköz membranlar ve organlarda fiziksel, kimyasal, radyasyon, termal, cerrahi müdahale veya patolojik olarak dokuların (deri, deri altı dokular, kaslar, tendonlar, sinirler, damarlar ve hatta kemik) bütünlüğünün bozulmasıdır (Uyar ve ark. 2017; Negut ve

ark. 2018; Dai ve ark. 2020; Herman ve Bordoni 2022). Yara çeşitli nedenlerle meydana gelebilir. Bunlar, fiziksel ve kimyasal yanma, hayvan ısırığı ya da sokması, çeşitli metabolik bozukluklar, travma, ilaç etkileşimleri, ya da beslenmedeki yetersizlikler sonucunda meydana gelebilir (Özkorkmaz ve Özay 2009; Negut ve ark. 2018). En çok karşılaşılan yara semptomlarına bakacak olursak yaranın



lokalize olduğu bölgede fiziksel hasarlar, kanama, duyu ve fonksiyon kaybı, yara çevresinde kızarıklık, acı zonklama hissi, bölgedeki dokularda büzüşme ve akıntı dikkat çeker. Yaralar kısmi ve tam kalınlıktaki yaralar gibi sınıflandırılabilirken yine akut ve kronik yaralar, açık ve kapalı yaralar olarak da sınıflandırılabilir. Özellikle kronik yaralar şekillendikleri bölge ve sürecin uzunluğuna bağlı olarak hastanın yaşam kalitesini etkilerler (Özkorkmaz ve Özyay 2009; Fossum 2013; Özel 2018). Yaraların iyileşmesi için belirli bir süre verilemediği gibi makul süreler içinde iyileşmeyen yaralar için kronik yara ifadesi kullanılır. Diyabet, periferik damar hastalıklarının artmasıyla birlikte derinin total bütünlüğünü bozan akut ve kronik yaraların görülme sıklığı da artmıştır (Kuzay 2019; Mutlu ve Yılmaz 2019). Yara sağaltımında yaraya yaklaşım yaranın niteliğine bağlı olarak değişmektedir. Yara sağaltımında komplikasyonun en az ve iyileşme sürecinin en hızlı olduğu seçenekler üzerinde durulmalı ve iyileşme süreci olabildiğince kısaltılmalıdır (Rızalar ve ark. 2019). Yara iyileşmesi sürecinde yaranın lokalize olduğu bölge, canlılığın türü ve yaranın kontaminasyon derecesi göz önünde bulundurularak uygun sağaltım seçenekleri değerlendirilmelidir. Bütün yaralar aynı prensiple iyileşmekle birlikte bütün sistemleri içeren hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olaylar bütünüdür (Parsak ve ark. 2007). Yara iyileşmesi temelde 4 safhada gerçekleşir bunlar sırasıyla; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve epitelizeasyon ile maturasyon ve remodeling evresidir (Kuranel 2012).

Sonuç olarak bu çalışmada; Winstar albino ratlarda oluşturulan kesik yaralarında çinko oksit ve alaptidum içeren merhemlerin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin histopatolojik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 30/09/2021 tarih ve 2021/09-13 sayılı karar ile izin alınarak Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü'nde yapılmıştır.

### Hayvan Materyali

Çalışmada her biri ortalama 250 gr ağırlığında 36 adet Wistar cinsi albino erkek rat kullanılmıştır. Ratlara yaralar oluşturulmadan önce genel anestezi sağlamak amacıyla 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Basilazin® %2, 50 ml, Bavet) ile 80 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketasol®, İnterhas) (Erman 2021) aynı enjektöre çekilerek, birlikte intraperitoneal olarak uygulanmıştır (Smith 1993).

### Kesik Yarasının Oluşturulması

Anesteziye alınan çalışma ve kontrol grubundaki 36 adet Wistar cinsi albino rat denemelerden önce bölgenin tıraş ve dezenfeksiyonun yapılmasının ardından rastgele 3 ayrı gruba ayrılmıştır. Tıraş ve dezenfeksiyon işleminin tamamlanmasına müteakip ratların sırt bölgesinin bir adet sağına ve bir adet soluna 1 cm büyüklüğünde olacak şekilde tam katlı deri ensizyonu gerçekleştirilerek iki adet kesik yarası oluşturuldu.

### İlaç Materyali

Bu çalışmada 3 farklı ticari ilaç kullanılmıştır. Kullanılan ilaçlar Centella asiatica ekstraktı (Madecassol® %1, 40 gr, Bayer), çinko oksit (Sudocrem®, 60gr, Teva) ve alaptidumdur (Alaptid®, 20gr, Bioveta).

### Hayvan Deneyleri

Çalışmada kullanılan 36 adet Winstar ırkı ratın sırtlarına iki adet tam kat deri ensizyonu oluşturulduktan sonra

rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Oluşturulan bu gruplar ise kendi içinde 2 gruba ayrılarak toplamda 6 adet grup oluşturulmuştur. Sol taraftaki yara bölgesine 1. gruptaki ratlara *C. asiatica* ekstraktı, 2. gruptaki ratlara çinko oksit ve 3. gruptakilere alaptidum içeren merhemler uygulanmıştır. Ayrıca tüm gruplarda sağ taraftaki yara bölgesi ise kontrol yarası olarak belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Ratın sırt kısımlarına oluşturulan yaralar.

Figure 1: Wounds on the back of the rat.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 de bulunan ratların sağ tarafındaki yaralar kontrol yarası olarak kalmış ve yara üzerine sadece izotonik solüsyon uygulanmıştır. Sol taraflarındaki yaraya ise 10 gün boyunca grup 1'e *C. asiatica* ekstraktı, grup 2'ye çinko oksit ve grup 3'e alaptidum içeren merhemler sabah akşam olacak şekilde günde toplamda 2 kere uygulanmıştır. Erken ve geç dönem yara iyileşmesinin izlenmesi için (Falcioğlu 2017; Hancıoğlu 2018) 12'şer rattan oluşan bu 3 grupta 5. günde 6 rat, 10. günde ise kalan 6 rat kurban edilmiştir.

### Histopatolojik İnceleme İçin Örnek Alınması

Toplamda 36 adet rat çalışma sırasında 3 farklı gruba ayrıldı her grupta kendi içinde 6'şarlı iki gruba ayrılmıştır. 1. gruptaki 6 rat, 2. gruptaki 6 rat ve 3. gruptaki 6 rat 5. gün sonunda kurban edilmiştir. Kontrol grubunu 1. 2. ve 3. gruplardan rastgele her gruptan 2 adet olmak üzere alınan örnekler oluşturmuştur. Geriye kalan 18 rat yine aynı şekilde 10. gün sonunda kurban edilmiştir. Deneklerden örnekler, yara bölgesinden ve lezyonsuz çevre dokudan yaklaşık 0,5 cm kadar kalınlığı içerecek şekilde alınarak ve patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Laboratuvara gönderilen örnekler %10' luk tamponlu formaldehit solusyonunda 72 saat fikse edilmiştir. Rutin takip işlemi kapsamında; doku örnekleri alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyonları, ksilol serilerinden geçirilerek şeffaflandırılmaları sağlanmış ve daha sonrasında parafinde bloklanmıştır. Bu bloklardan mikrotomda (Leica RM 2135) 4µm kalınlığında alınan kesitler Hematoksilin-Eozin (H&E) boyama tekniğine göre boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir.

## BULGULAR

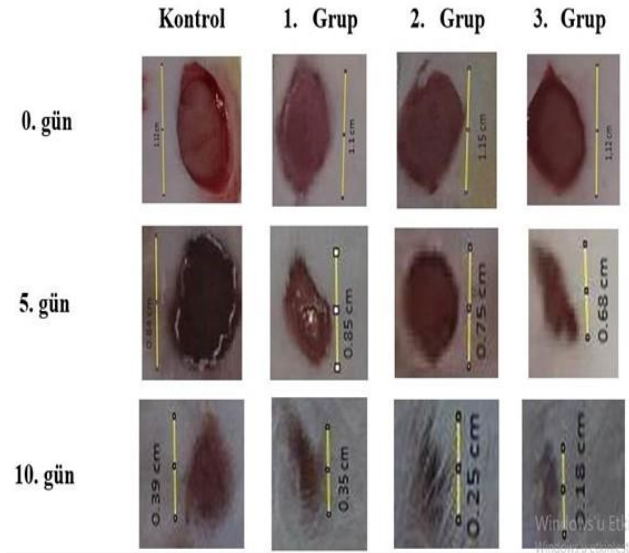
### Morfolojik Bulgular

Çalışma boyunca alınan fotoğraflarda Image J2 programı kullanılarak yara ölçümleri yapılmıştır. Yapılan bu ölçümler sonucunda oluşan değerler Şekil 2'de verilmiştir. Çalışmanın 5. ve 10. gününde yapılan makroskobik incelemelerde kontrol grubuna ait ratların yara bölgelerinde diğer tedavi gruplarına göre kısmen düzensiz bir kabuklanma gözlenmiştir. 1. grupta yaralarda kabuklanma daha az fakat yara bölgesinde seröz sıvı mevcuttur. 2. grup ve 3. grupta ise kabuklanma daha düzenli bir görünüme sahiptir. 10. günde kontrol grubunda yara iyileşmesinin büyük oranda tamamlanmadığı görülürken, 1. grup, 2. grup ve 3. gruplarda yara izlerinin kısmen kaybolduğu gözlenmiştir (Şekil 2).

**Tablo 1:** 5. ve 10. gün nekropsi yapılan ratların yara bölgelerinde rejenerasyonla ilgili saptanan histopatolojik değişikliklerin skorlanması.

**Table 1:** Scoring the histopathological changes related to regeneration in the wound areas of rats necropsied on the 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days.

Histopatolojik değişiklikler	Histopatolojik değişikliklerin derecesi	5. gün				10. gün			
		Kontrol	1.grup	2.grup	3.grup	Kontrol	1.grup	2.grup	3.grup
Epitelyal rejenerasyon	*	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
	**	4	4	3	3	0	5	-	1
	***	2	2	2	3	1	1	1	2
		-	-	1	-	5	-	5	3
Fibrovasküler Bağ Doku Proliferasyonu	*	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
	**	-	4	2	3	6	6	1	-
	***	6	2	3	3	-	0	3	5
		-	-	1	-	-	-	2	1
Akut İnflamasyon	*	6/6	6/6	6/6	4/6	6/6	6/6	6/6	6/6
	**	2	4	3	3	1	-	5	4
	***	3	2	3	3	4	6	1	2
		1	-	-	-	1	-	-	-



**Şekil 2.** Gruplar arası morfolojik değişiklikler.

**Figure 2.** Morphological changes in between groups.

### Histopatolojik Bulgular

Parafin bloklardan Rotary mikrotomla 4-5 µm'lik kesitler alınmasının ardından, kesitler hematoxilen-eozin (HE) yöntemiyle boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiş ve fotoğraflanmıştır (Nikon 80i, DS-R12; Nikon, Japan). Kesitler histopatolojik olarak; epitelyal rejenerasyon, akut inflamasyon, anjiyogenezis (vaskülarizasyon) ve fibrozis (fibrovasküler bağ doku proliferasyonu) bakımından değerlendirilmiştir. Saptanan histopatolojik değişikliklerin derecesi; hafif (\*), orta (\*\*), ve belirgin (\*\*\*) şeklinde skorlanmış ve Tablo 1'de verilmiştir.

### 5. Gün Histopatolojik Bulgular

#### Kontrol Grubu

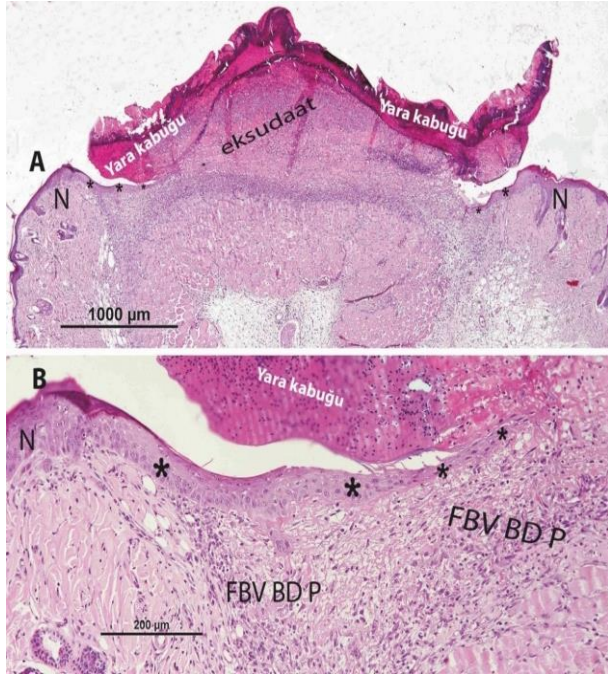
Kontrol grubunda; (A) derinin yara oluşturulan bölgelerinde (N harfleri arasındaki alanda); kısmi bir epitelyal rejenerasyon (\*) saptanmıştır. \* işaretli bölgenin daha büyük görüntülemesinde; (B) normal (N) bölgenin hemen sağında epitelyal rejenerasyonun yara kabuğu altından ilerlediği ve çok kısa bir alanda izlenebildiği (\*), ileriki bölgelerde üstte yara kabuğu altta purulent bir eksudat, daha alt kısımlarda ise fibrovasküler bağ doku proliferasyonu (FBV BD P) gözlenmiştir (Şekil 3A-B).

#### 1. Grup

1. grupta; (A) derinin yara oluşturulan bölgelerinde (N harfleri arasındaki alanda); kısmi bir epitelyal rejenerasyon (\*) saptanmıştır. \* işaretli bölgenin daha büyük görüntülemesinde; (B) normal (N) bölgenin hemen sağında epitelyal rejenerasyonun purulent eksudat- yara kabuğu altından ilerlediği ve çok kısa bir alanda izlenebildiği (\*), ileriki bölgelerde üstte yara kabuğu altta purulent bir eksudat, daha alt kısımlarda ise fibrovasküler bağ doku proliferasyonu (FBV BD P) gözlenmiştir (Şekil 4A-B).

#### 2. Grup

Derinin yara oluşturulan bölgelerinde (N harflerinin solundaki alanda); çok kısmi bir epitelyal rejenerasyon (ok) saptanmıştır. Epitelyal rejenerasyonun yara kabuğu-purulent eksudat altından ilerlediği ve ancak çok kısa bir alanda izlenebildiği (ok), ileriki bölgelerde üstte yara kabuğu altta purulent bir eksudat, daha alt kısımlarda ise fibrovasküler bağ doku proliferasyonu (FBV BD PR) gözlenmiştir. Diğer bir olguda (B) derinin yara oluşturulan bölgelerinde (N harflerinin sağındaki alanda); belirgin bir epitelyal rejenerasyon (\*) saptanmıştır. Epitelyal rejenerasyonun başlangıç bölgelerinde keratinizasyonun (oklar) da olduğu dikkati çekmiştir. Dermiste ise anjiyogenezisten zengin belirgin fibrovasküler bağ doku proliferasyonu (FBV BD P) gözlenmiştir (Şekil 5A-B).



**Şekil 3:** A. Kontrol grubunun 5. gün histopatolojik bulguları (H&E) (1000 µm), N: normal deri bölgesi, \*: kısmi epitel rejenerasyon, B. Kontrol grubunun 5. gün histopatolojik bulguları (H&E) (200 µm), N: normal deri bölgesi, \*: kısmi epitel rejenerasyon, FBV BD P: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu

**Figure 3:** A. Histopathological findings of the control group on the 5<sup>th</sup> day (H&E) (1000 µm), N: normal skin area, \*: partial epithelial regeneration. B. Histopathological findings of the control group on the 5<sup>th</sup> day (H&E) (200 µm), N: normal skin area, \*: partial epithelial regeneration, FBV BD P: fibrovascular connective tissue proliferation.

### 3. grup

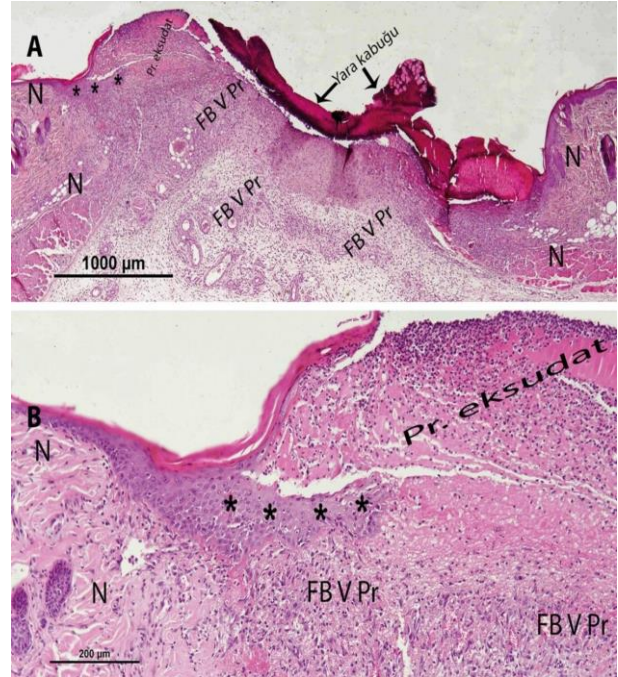
3. grupta; (A) derinin yara oluşturulan bölgelerinde (N harfleri arasındaki alanda); belirgin bir epitelyal rejenerasyon saptanmamıştır. Kalın oklar arasındaki bölgenin daha büyük görüntülemesinde; (B) normal (N) bölgenin hemen sağında epitelyal rejenerasyonun henüz yeni başladığı ve çok kısa bir alanda izlenebildiği (ince oklar arası), ileriki bölgelerde üstte purulent bir eksudat (\*), daha alt kısımlarda ise fibrovasküler bağ doku proliferasyonu (FBV BD P) gözlenmiştir (Şekil 6A-B).

Sonuç olarak denemenin 5. gününde kesilen ratlarda çoğunlukla benzer bulgular saptanmış olup epitelyal rejenerasyonun çok zayıf olduğu, ancak 2. grupta bir ratta epitelyal rejenerasyonun ve fibrovasküler bağ doku proliferasyonunun oldukça belirgin olduğu dikkati çekmiştir. Bu grupların hemen hepsinde en üstte değişen miktarlarda nekrotik eksudattan oluşan bir yara kabuğu vardır. Hemen altında da makrofaj, mikrofaj, eritrosit ve plazmatik bir kitleden oluşan eksudat görülmüştür. Daha alt kısımlarda (dermiste) ise yeni damar (anjyogenezis) oluşumlarından zengin aktif ve gevşek bağ doku proliferasyonu izlenmiştir (Şekil 3, 4, 5, 6).

### 10. Gün Histopatolojik Bulgular

#### Kontrol Grubu

Kontrol grubunda; bir olgu dışında epidermiste epitelyal rejenerasyon (\*) tamamlandığı, dermiste fibrovasküler bağ doku (FBV BD PR) proliferasyonunun (fibrozis) olgunlaştığı, kollajence zenginleştiği ve hücrel infiltrasyonların azaldığı saptanmıştır (Şekil 7A-B).



**Şekil 4:** A. 1. grubun 5. gün histopatolojik bulguları (H&E) (1000 µm), N: normal deri bölgesi, \*: kısmi epitel rejenerasyon, FB V Pr: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu, B. Kontrol grubunun 5. gün histopatolojik bulguları (H&E) (200 µm), N: normal deri bölgesi, \*: kısmi epitel rejenerasyon, FBV BD P: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu.

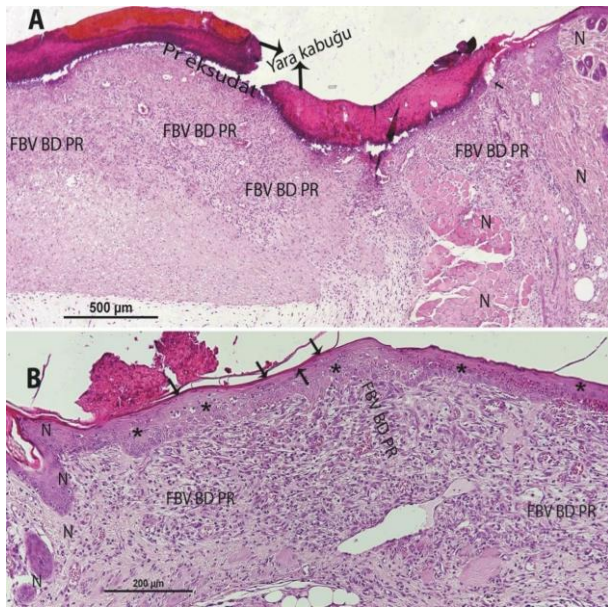
**Figure 4:** A. Histopathological findings of the 1st group on the 5<sup>th</sup> day H&E] (1000 µm), N: normal skin area, \*: partial epithelial regeneration. B. Histopathological findings of the control group on the 5<sup>th</sup> day (H&E) (200 µm), N: normal skin area, \*: partial epithelial regeneration, FBV BD P: fibrovascular connective tissue proliferation.

### 1. Grup

Sadece 1 olguda epidermiste epitelyal rejenerasyonun (\*) tamamlandığı, ancak bu olguda rejener epitel katmanının da daha az sayıda epitel hücresinden oluştuğu, ayrıca epitelyal rejenerasyonun (\*) henüz tamamlanmadığı (oklar) olgularda daha belirgin olmak üzere, dermiste fibrovasküler bağ doku (FBV BD PR) proliferasyonunun henüz tam olgunlaşmadığı (fibrozis yetersiz) yani daha aktif bir bağ doku görünümünde olduğu ve hücrel infiltrasyonların devam ettiği saptanmıştır (Şekil 8A-B).

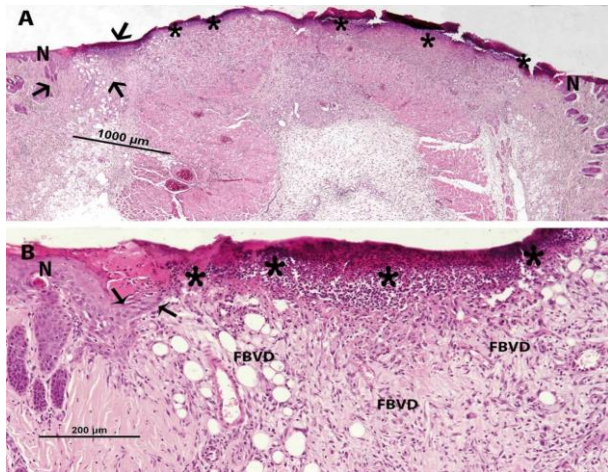
### 2. Grup

Bu grupta, bütün olgularda epidermiste epitelyal rejenerasyon (\*) tamamlandığı, dermiste fibrovasküler bağ doku (FBV BD PR) proliferasyonunun çoğunlukla olgunlaştığı (fibrozis), kollajence zenginleştiği ve hücrel infiltrasyonların azaldığı saptanmıştır. Ayrıca epitelyal rejenerasyonunun tamamlandığı bölgelerde bazı olgularda aynı zamanda rejener epitelin yer yer dermise doğru papiller uzantılar (oklar) da oluşturduğu, stratum korneum ve stratum bazale (germinativ hücrelerinin de) tabakalarının da rejener olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 9A-B).



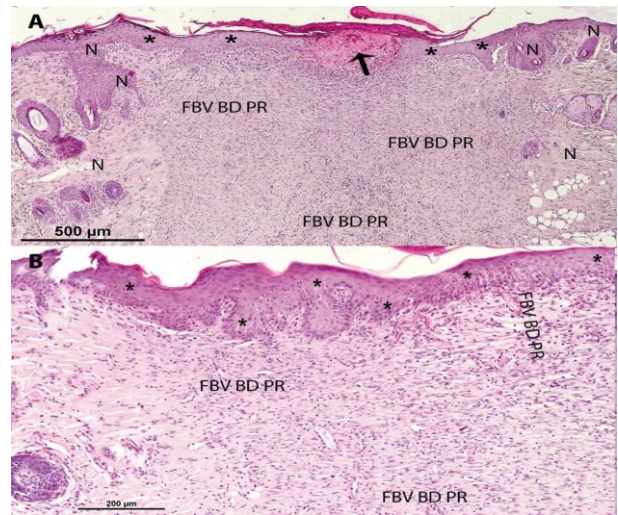
**Şekil 5:** A. 2. grubun 5. gün histopatolojik bulguları (H&E) (500 µm), N: normal deri bölgesi, →: purulent eksüdat, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu, B. 2. grubunun 5. gün histopatolojik bulguları (H&E) (200 µm), N: normal deri bölgesi, \*: epitel rejenerasyon, →: keratinizasyon, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu.

**Figure 5:** A. Histopathological findings of group 2 on day 5 (H&E) (500 µm), N: normal skin area, →: purulent exudate, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue proliferation, B. Histopathological findings of group 2 on day 5 (H&E) (200 µm), N: normal skin area, \*: epithelial regeneration, →: keratinization, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue proliferation.



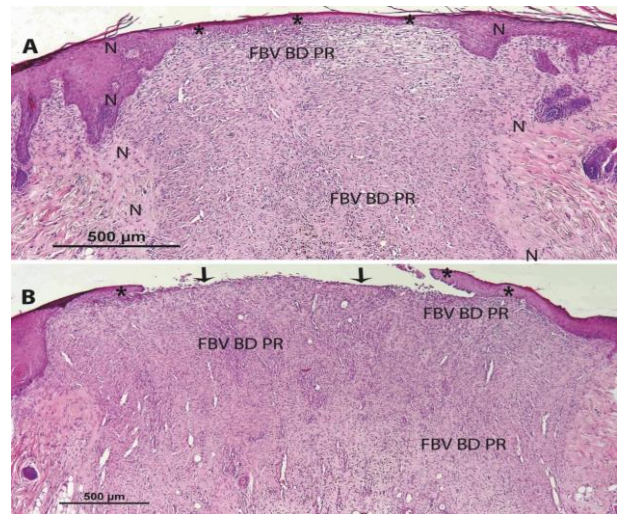
**Şekil 6:** A. 3. grubun 5. gün histopatolojik bulguları (H&E) (1000 µm), N: normal deri bölgesi, →: epitel rejenerasyon, \*: purulent eksüdat, B. 3. grubunun 5. gün histopatolojik bulguları (H&E) (200 µm), N: normal deri bölgesi, \*: purulent eksüdat, →: epitel rejenerasyon, FBVD: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu.

**Figure 6:** A. Histopathological findings of group 3 on day 5 (H&E) (1000 µm), N: normal skin area, →: epithelial regeneration, \*: purulent exudate, B. Histopathological findings (H&E) on day 5 of group 3 (200 µm), N: normal skin area, \*: purulent exudate, →: epithelial regeneration, FBVD: fibrovascular connective tissue proliferation.



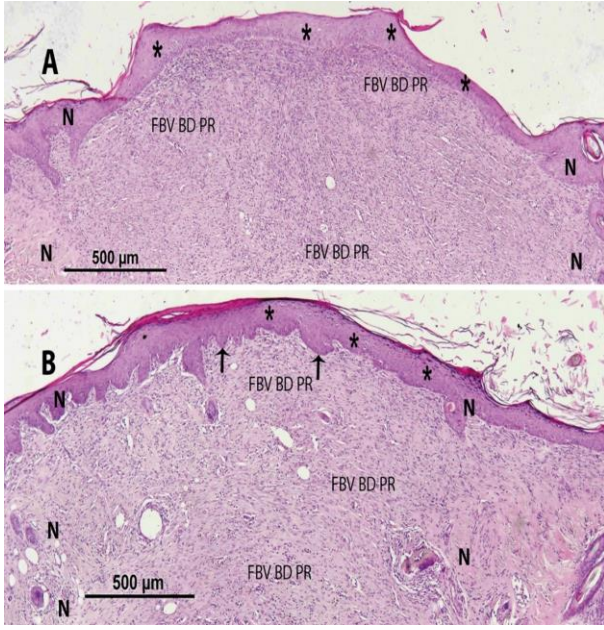
**Şekil 7:** A. Kontrol grubun 10. gün histopatolojik bulguları (H&E) (500 µm), N: normal deri bölgesi, \*: epitel rejenerasyon, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku, B. Kontrol grubunun 10. gün histopatolojik bulguları (H&E) (200 µm), N: normal deri bölgesi, \*: epitel rejenerasyon, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu.

**Figure 7:** A. Histopathological findings (H&E) (500 µm) of the control group on the 10<sup>th</sup> day, N: normal skin area, \*: epithelial regeneration, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue, B. Histopathological findings (H&E) of the control group on the 10<sup>th</sup> day (200 µm), N: normal skin area, \*: epithelial regeneration, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue proliferation.



**Şekil 8:** A. 1. grubun 10. gün histopatolojik bulguları (H&E) (500 µm), N: normal deri bölgesi, \*: epitel rejenerasyon, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku, B. 1. grubunun 10. gün histopatolojik bulguları (H&E) (500 µm), \*: epitel rejenerasyon, →: yetersiz epitel rejenerasyon, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu.

**Figure 8:** A. Histopathological findings on day 10 of group 1 (H&E) (500 µm), N: normal skin area, \*: epithelial regeneration, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue, B. Histopathological findings of group 1 on day 10 (H&E) (500 µm), \*: epithelial regeneration, →: insufficient epithelial regeneration, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue proliferation.



**Şekil 9:** A. 2. grubun 10. gün histopatolojik bulguları (H&E) (500 µm), N: normal deri bölgesi, \*: epitel rejenerasyon, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku, B. 2. grubunun 10. gün histopatolojik bulguları (H&E) (500 µm), \*: epitel rejenerasyon, →: papil, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu.

**Figure 9:** A. Histopathological findings of group 2 on day 10 (H&E) (500 µm), N: normal skin area, \*: epithelial regeneration, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue, B. Histopathological findings on day 10 of group 2 (H&E) (500 µm), \*: epithelial regeneration, →: papilla, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue proliferation.

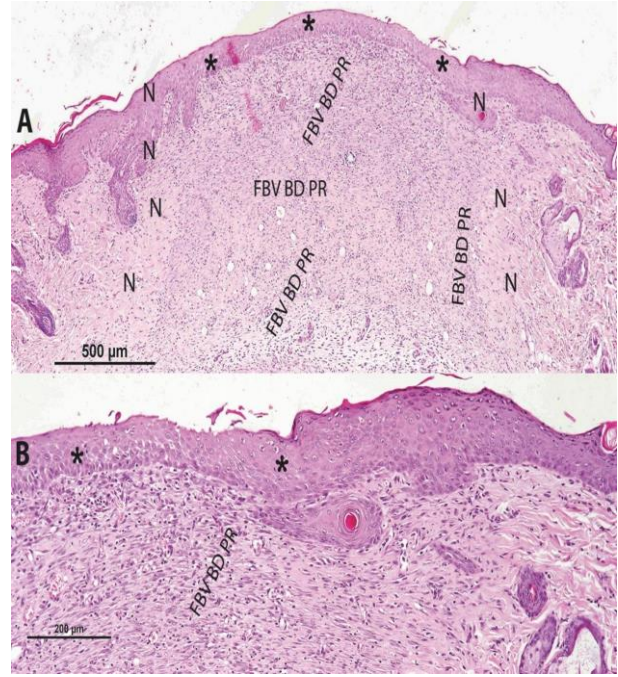
### 3. Grup

Bu grupta bütün olgularda epidermiste epitelyal rejenerasyonun (\*) tamamlandığı, dermiste fibrovasküler bağ doku (FBV BD PR) proliferasyonunun (fibrozis) olgunlaştığı, kollajence zenginleştiği ve hücrel infiltrasyonların azaldığı saptanmıştır (Şekil 10A-B).

Sonuç olarak çalışmanın 10. gününde kesilen ratlarda gruplar arasında benzer bulgular gözlenmekle birlikte; 3. grup ve özellikle de 2. grupta epitelyal rejenerasyonun diğer gruplara göre daha güçlü bir şekilde gerçekleştiği, fibrozisin kollajence zengin olduğu ve hücrel infiltrasyonların da daha az bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca rejener epitel tabakanın daha çok hücreden oluştuğu, rejener epitelin dermise doğru papiller uzantılar oluşturduğu ve tek sıralı germinativ hücrelerinin de rejener olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 7, 8, 9, 10). Sonuçta 2. ve 3. gruplarda epitelyal rejenerasyonun daha erken tamamlandığı ve dermiste fibrovasküler bağ doku proliferasyonunun daha erken olgunlaştığı söylenebilir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yara tedavisi, tıp tarihinin başlangıcından beri araştırmacıların temel ilgi alanı olmuştur. Son yıllarda gelişen tıp ve teknolojiye bağlı olarak ortaya çıkan modern yara örtüleri ve merhemler tedavilerin seyrini olumlu yönde etkilemiştir. Yara tedavilerinde kullanılan değişik içerik ve muhteviyata sahip merhemler ve tıpta sıkça kullanılan geleneksel bitkiler hakkında literatüre bakıldığında konuyla alakalı birçok çalışmanın olduğu görülmüştür (Kurtoğlu ve Karataş 2009; Fossum 2013; Karasu ve Bakır, 2016; Li ve ark. 2020; Bao ve ark. 2022; Jin ve ark. 2022; Zeng ve ark. 2022).



**Şekil 10:** A. 3. grubun 10. gün histopatolojik bulguları (H&E) (500 µm), N: normal deri bölgesi, \*: epitel rejenerasyon, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku, B. 3. grubunun 10. gün histopatolojik bulguları (H&E) (200 µm), \*: epitel rejenerasyon, →: papil, FBV BD PR: fibrovasküler bağ doku proliferasyonu.

**Figure 10:** A. Histopathological findings of group 3 on day 10 (H&E) (500 µm), N: normal skin area, \*: epithelial regeneration, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue, B. Histopathological findings on day 10 of group 3 (H&E) (200 µm), \*: epithelial regeneration, →: papilla, FBV BD PR: fibrovascular connective tissue proliferation.

Erman (2021) yaptığı çalışmada magnezyum sülfat içeren krem formundaki topikal ajanların yara iyileşmesi üzerine kontrol grubuna göre 7. günde daha fazla anjiyogenezis şekillendirdiği görülmüştür. Han ve ark. (2017) yaptığı çalışmada da *Nigella sativa* ve *Hypericum perforatum* uygulanan yaralarda kontrol grubuna göre 7. günde anjiyogenezin daha zengin olduğu görülmüştür. Yapılan bu çalışmada da Erman (2021) ve Han ve ark. (2017) nin yaptığı çalışmalara benzer olarak erken dönemde çinko oksit ve alaptidum içeren kremlerinin yara bölgesinde anjiyogenezisi kontrol grubuna göre daha da artırdığını görülmüştür. Çalışmanın bu sonuçları diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Altan ve ark. (2015) yılında yaptıkları çalışmada Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) bitkisinin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Bitkinin yapısında ihtiva ettiği amentoflavon, hiperforin ve hiperisin gibi maddeler bitkiye antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antiviral birtakım özellikler kazandığı ve yapılan bu çalışmada *Hypericum perforatum* bitkisinin enflamasyon periyodunu kısalttığı aynı zamanda fibroblast göçünü hızlandırdığı, kollajen depolanmasını artırdığı ve daha iyi epitelizeasyona neden olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan bu tez çalışmasında 10. günde çinko oksit ve alaptidum içeren kremlerinin uygulandığı gruplarda kontrol ve *C. asiatica* ihtiva eden merhemlerin uygulandığı gruplara göre daha erken bir epitel rejenerasyonun şekillendiği ve dermiste fibrovasküler bağ doku proliferasyonunun daha erken olgunlaştığı gözlenmiştir. Yapılan bu tez çalışmasındaki sonuçların, Altan ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarıyla benzer etkileri olduğu görülmektedir.

Güngör (2013) yara iyileşmesinde sık kullanılan vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknarı reçinesinin yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemiştir. Yara iyileşmesinde biyokimyasal ve histopatolojik inceleme için altı sarı sham, kontrol, vişne çekirdeği yağı, çörek otu yağı ve toros göknarı reçinesi rat grupları oluşturulmuştur. Bu gruplarda tam kat yara modeli oluşturularak 7. ve 14. günde alınan dokularda oksidatif stres ve eser element (Zn, Cu, Se) parametreleri değerlendirilmiştir. Histopatolojik inceleme de ise, akut ve kronik inflamasyon, damar proliferasyonu, yüzeyin kapanması, epitelizasyon, fibroblast aktivite artışı ve kollejen kabaşma parametreleri yönünden incelenmiş ve biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler sonunda sham ve kontrol grupları ile tedavi grupları kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunduğu yapılan değerlendirme sonucunda vişne çekirdeği yağı ve çörek otu yağı grubunda iyileşme süreleri daha erken olup, mikroskopik değerlendirme sonucu da rejenerasyon oluşumu açısından belirgin farklılık gözlenmiştir.

Çalışmada 5. gün sonrası alınan örneklerde kontrol, çinko oksit alaptidum ve *C. asiatica* ekstrati ihtiva eden merhem uygulandığı grubun histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonrası; gruplar arasında çoğunlukla benzer bulgular olduğu, epitelyal rejenerasyonun çok zayıf olduğu, ancak çinko oksit ihtiva eden merhem uygulandığı gruplarda bir ratta epitelyal rejenerasyonun ve fibrovasküler bağ doku proliferasyonunun oldukça belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Bu grupların hemen hepsinde en üstte değişen miktarlarda nekrotik eksudattan oluşan bir yara kabuğu tespit edilmiştir. Hemen altında da makrofaj, mikrofaj, eritrosit ve plazmatik bir kitleden oluşan eksudat görülmüştür. Daha alt kısımlarda (dermiste) ise yeni kapillar damar (anjyogenezis) oluşumlarından zengin aktif ve gevşek bağ doku proliferasyonu izlenmiştir.

Çalışmanın 10. günü sonrası alınan örneklerde ise, gruplar arasında benzer bulgular gözlenmekle birlikte; alaptidum ve özellikle de çinko oksitin uygulandığı gruplarda epitelyal rejenerasyonun diğer gruplara göre daha güçlü bir şekilde gerçekleştiği, fibrozisin kollajence zengin olduğu ve hücrel infiltrasyonların da daha az bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca rejener epitel tabakanın daha çok hücreden oluştuğu, rejener epitelin dermise doğru papiller uzantılar oluşturduğu ve tek sıralı germinatif hücrelerinin de rejener olduğu dikkati çekmektedir.

Şındak ve ark. (2017)'nin yaptığı çalışmada Japon Bildircinlarında (*Coturnix Coturnix Japonica*) yara iyileşmesinde topikal olarak menengiç yağı ile farklı deneysel karışımların etkileri karşılaştırılmıştır. Buna göre 10. günde alınan örneklerde menengiç yağı ve *C. asiatica* ekstrati karışımı uygulanan ratlarda bağ doku artışının menengiç yağı ve rifamisin karışımı uygulanan ratlara göre daha belirgin olduğu; menengiç, menengiç yağı ve *C. asiatica* ekstrati karışımı ile menengiç yağı ve rifamisin karışımı uygulanan gruplarda da epitelizasyonun başladığı görülmüştür. Yapılan bu tez çalışmasında 10. günde alınan örneklerde çinko oksit ve alaptidum uygulanan ratlarda epitelizasyonun güçlü olduğu kontrol grubu ve *C. asiatica* ekstrati uygulanan grupta ise Şındak ve ark. (2017)'nin yaptığı çalışmada olduğu gibi epitelizasyonun zayıf olduğu belirlenmiştir.

Falcıoğlu (2017)'nin yaptığı çalışmada tam kat deri yarası oluşturulmuş ve bu yaralara trombosit zengin membran uygulaması yapılmıştır. 10. günde alınan yara örneklerinin histopatolojik incelenmesinde de epitelizasyon gözlenmiştir. Sunulan bu tez çalışmasında

çinko oksit ve alaptidum merhemlerinin uygulandığı ratlarda epitelizasyonun, 10. günde Falcıoğlu (2017)'nin çalışmasındaki sonuçlarla benzer çıktığı görülmüştür.

Hancıoğlu (2018)'nin ratlarda kesi yarasında ankaferd blood stopper ampul uygulamasının yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin incelenmesinde 10. günde histopatolojik bulgularda fibrozisi belirgin olarak gördüğü görülmüştür. Yapılan bu tez çalışmasında da çinko oksit ve alaptidum merhemlerinin uygulandığı ratlarda Hancıoğlu (2018)'nin bulduğu sonuçlarla benzer sonuçlar bulunmuştur.

Sonuç olarak 5. ve 10. gün sonunda alınan örnekler bakılarak yapılan histopatolojik değerlendirmede; 2. grup ve 3. gruptaki ratlarda epitelyal rejenerasyonun daha erken tamamlandığı ve dermiste fibrovasküler bağ doku proliferasyonunun daha erken olgunlaştığı görülmüştür. Çinko oksit ihtiva eden merhem uygulandığı ratlarda (2. grup) morfolojik olarak yaralardaki kapanma alaptidum içeren merhem kullanılan ratlardaki (3. grup) yaraların kapanma oranına benzer sonuçlar vermiştir. *C. asiatica* ekstrati ihtiva eden merhem uygulandığı ratlarda ve kontrol grubundaki ratlarda ise morfolojik olarak yaraların kapanma oranı benzer olup çinko oksit ve alaptidum içeren merhemlerin uygulandığı gruplara göre yetersiz olduğu gözlemlenmiştir.

Alaptidumun tüm sıcakkanlı gıda dışı hayvanlarında kullanılıyorken çinko oksitin beşerî olarak dahi kullanılıyor olması, daha ulaşılabilir bir ürün olduğunu göstermektedir. Ayrıca her ne kadar morfolojik olarak alaptidum ihtiva eden merhem diğer merhemlere göre daha iyi sonuçlar gösterece, histopatolojik olarak çinko oksit ihtiva eden merhem yara iyileşmesinde kullanılan diğer merhemlerden epitel rejenerasyon ve fibrovasküler bağ doku proliferasyonu açısından daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## TEŞEKKÜR VE BİLGİLENDİRME

Çalışmanın histopatoloji çalışmalarını yapan Prof. Dr. Zabit YENER'e ve Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk KELEŞ'e, çalışmaya destek sağlayan ve çalışmanın hazırlıklarında yardımda bulunan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederiz.

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından "TYL-2022-9813" nolu proje olarak desteklenmiştir.

Bu çalışma Murat KORKMAZ isimli yazarın yüksek lisans tezinden özetlenmiştir.

Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 30/09/2021 tarih ve 2021/09-13 sayılı karar ile izin alınarak Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü'nde yapılmıştır.

## YAZAR KATKILARI

Fikir/Kavram: MK, TS

Denetleme/Danışmanlık: MK, TS

Veri Toplama ve/veya İşleme: MK, TS

Analiz ve/veya Yorum: MK, TS

Makalenin Yazımı: MK, TS

Eleştirel İnceleme: MK, TS

**KAYNAKLAR**

- Altan A, Damlar İ, Aras M, Alpaslan C (2015).** Effect of St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*) On Wound Healing. *AKTD*, 24 (4), 578-591.
- Bao L, Cai X, Zhang M ve ark. (2022).** Bovine collagen oligopeptides accelerate wound healing by promoting fibroblast migration via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *J Funct Foods*, 90, 1-9.
- Dai C, Shih S, Khachemoune (2020).** Skin substitutes for acute and chronic wound healing: an updated review. *J Dermatolog Treat*, 31 (6), 639-648.
- Erman MM (2021).** Magnezyum Sülfat İçeren Krem Formundaki Topikal Ajanların Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Rat Modelinde İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.
- Falcoğlu Ç (2017).** Tam Kat Cilt Defektlerinde Trombositten Zengin Fibrin Membran Kullanımının Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.
- Fossum TW (2013).** Small Animal Surgery Textbook. 4th Edition. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Güngör M (2013).** Ratlarda Vişne (*Prunus Cerasus*) Çekirdeği Yağı, Çörek Otu (*Nigella Sativa*) Yağı ve Toros Göknarı (*Abies Cilicica Carr.*) Reçinesinin Yara İyileşmesine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, Türkiye.
- Han MC, Durmuş AS, Sağlıyan A ve ark. (2017).** Effects of *Nigella sativa* and *Hypericum perforatum* on wound healing. *Turk J Vet Anim Sci*, 41, 99-105.
- Hancıoğlu S (2018).** Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Tam Kat Cilt Kesisinde Ankaferd Blood Stopper Ampul Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Histopatolojik ve Mekanik Etkilerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye.
- Herman TF, Bordonni B (2022).** Wound Classification. StatPearls Publishing LLC, Treasure Island (FL).
- Jin L, Ma Y, Wang R ve ark. (2022).** Nanofibers and hydrogel hybrid system with synergistic effect of antiinflammatory and vascularization for wound healing. *Mater Today Adv*, 14, 1-9.
- Karasu A, Bakır B (2016).** The Effect of Octyl-Cyanoacrylate in Wound Healing at Closing the Experimentally Formed Skin Incision in Rabbits. *Van Vet J*, 27 (1), 5-9.
- Kuranel E (2012).** *Plantago Lanceolata* Bitkisinin Yara İyileştirici Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek lisans tezi. İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye.
- Kurtoğlu AH, Karataş A (2009).** Current Approaches To Wound Therapy: Modern Wound Dressings. *J Fac Pharm Ankara*, 38 (3), 211-232.
- Kuzay H (2019).** Evde Bakımda Kronik Yara Bakımı Verenlerin Özellikleri ve Kronik Yara Bakımında Kullandığı Yöntemlerin Belirlenmesi. Yüksek lisans tezi. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye.
- Li M, Liang Y, He J, Zhang H, Guo B (2020).** Two-Pronged Strategy of Biomechanically Active and Biochemically Multifunctional Hydrogel Wound Dressing To Accelerate Wound Closure and Wound Healing. *Chem Mater*, 32 (23), 9937-9953.
- Mutlu S, Yılmaz E (2019).** Yara Yönetiminde Yenilikçi Yaklaşımlar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8 (4), 481-494.
- Negut I, Grumezescu V, Grumezescu Am (2018).** Treatment Strategies for Infected Wounds. *Molecules*, 23 (9), 1-23.
- Özel GŞ (2018).** Kedi ve Köpeklerde Akut ve Kronik Yaraların İyileşiminde Düşük Doz Lazer Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.
- Özkorkmaz EG, Özay Y (2009).** Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesinde Kullanılan Bazı Bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2 (2), 63-67.
- Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü (2007).** Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. *Arşiv*, 16, 145-159.
- Rızalar S, Tural BE, Kaplan Uzunkaya G, Şahin R, As T (2019).** Hemşirelerin Yara Bakım Uygulamaları Üniversite Hastanesi Örneği. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 12 (3), 163-169.
- Smith W (1993).** Responses of laboratory animals to some injectable anaesthetics. *Lab Anim*, 27, 30-39.
- Şındak N, Akgül MB, Gülaydın A, Karakoç Z (2017).** Effects of Topical Terebinth Berry Oil and Different Experimental Mixtures on Wound Healing in Japanese Quails (*Coturnix Coturnix Japonica*). *Van Vet J*, 28 (2), 69-74.
- Uyar A, Akyol T, Yaman T, Keleş ÖF (2017).** Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Yara Modelinde Civanperçemi (*Achillea millefolium*) Bitkisinin Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması. *Van Vet J*, 28 (3), 157-163.
- Zeng J, Chen X, Zhang J ve ark. (2022).** Stem cell spheroids production for wound healing with a reversible porous hydrogel. *Mater Today Adv*, 15, 1-13.