



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2021; 35 (1): 27 - 32
http://www.fusabil.org

Ratlarda Deneysel Deri Yaralarının İyileşmesi Üzerine Ankaferd Blood Stopper'in Etkilerinin Değerlendirilmesi *

Aydın SAĞLIYAN ^{1,a}
Cihan GÜNAY ^{1,b}
Ali Said DURMUŞ ^{1,c}
Mustafa KÖM ^{1,d}
Esra KIRMAN ^{2,e}
Yasin BAYKALIR ^{3,f}

¹ Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Atatürk Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Erzurum, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Zootekni Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-8226-0740

^b ORCID: 0000-0002-0476-6164

^c ORCID: 0000-0003-4873-5690

^d ORCID: 0000-0001-5026-9559

^e ORCID: 0000-0003-3877-7686

^f ORCID: 0000-0002-9248-6065

Bu çalışmada, geleneksel Türk tıbbında hemostatik bir ajan olarak kullanılan folklorik tıbbi bitki özütü Ankaferd Blood Stopper'in (ABS) deneysel standart tam kalınlıktaki deri yaralarının iyileşmesi üzerine olan etkileri incelendi. Çalışmada toplam olarak 36 rat kullanıldı. Tüm ratların sırt bölgesinde 5 mm'lik punch biyopsi ile deri yaraları oluşturuldu. Ratlar her bir grupta 12 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grup 1'deki ratlara lokal olarak günde iki defa ABS solüsyonu, Grup 2'deki ratlara yine günde iki kez madecassol uygulanırken Grup 3'deki ratlara herhangi bir tedavi uygulanmadı. Çalışmanın 7. ve 14. günlerinde her bir grupta altışar rat ötenazi edilerek yara alanlarının makroskopik ölçümleri yapıldı. Grup 1 ve 2'deki yara alanlarının Grup 3'e göre daha hızlı kapanmasına rağmen istatistiksel olarak fark görülmedi. Histopatolojik incelemeler için yara bölgesinde doku örnekleri alınarak epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonu değerlendirildi. Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak doğal bir ürün olan ABS'nin güvenli bir ilaç olduğu, yara iyileşmesi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmadığı ve tam kat deri yaralarında etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Ancak ABS'nin yara iyileşmesi üzerindeki klinik ve histopatolojik yararlarını ve olası olumsuz etkilerini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ankaferd blood stopper, madecassol, yara iyileşmesi, rat

Evaluation of the Effects of Ankaferd Blood Stopper on the Healing of Experimental Skin Wounds in Rats

In this study, the effects of Ankaferd Blood Stopper (ABS), a folkloric medicinal plant extract used as a haemostatic agent in traditional Turkish medicine, on wound healing of experimental standard full-thickness skin defects were analysed. A total of 36 rats were used in the study. Skin wounds were created by 5 mm punch biopsy knots on the back of all rats. The rats were divided into 3 groups with 12 rats in each group. While the rats in group 1 were applied ABS solution twice a day locally, and the rats in group 2 madecassol twice a day, no treatment was applied to the rats in group 3. On the 7th and 14th days of the study, six rats in each group were euthanized and macroscopic measurements of the wound areas were made. The wound areas in group 1 and 2 healed faster than group 3, but there was no significant difference. For histopathological examinations, tissue samples were taken at the wound site and epithelization, granulation tissue formation and inflammatory cell infiltration were evaluated. A statistically significant difference was found between the groups in the histopathological evaluations. As a result, it has been concluded that ABS, which is a natural product, is a safe drug, does not have any negative effect on wound healing and can be used effectively and safely in full-thickness skin wounds. However, additional studies are needed to evaluate the clinical and histopathological benefits and possible negative effects of ABS on wound healing.

Key Words: Ankaferd blood stopper, madecassol, wound healing, rat

Giriş

Yara iyileşme süreci, hücresel ve biyokimyasal olayların karşılıklı etkileşimini içeren patofizyolojik ve multifaktöriyel dinamik bir olaydır (1-3). Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositleri içeren birçok hücrenin rol aldığı bir süreç başlar. Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, maturasyon ve remodelling olmak üzere üst üste binen dört ana aşamadan oluşur (4).

Travmatik bir olay ile başlayan hemostaz, doku hasarına bir yanıt olarak ortaya çıkan vasküler bir yanıttır. Doku hasarından hemen sonra hemostaz ve iyileşme sürecindeki kompleks olayları yöneten stokinler salınmaya başlar. Bu akut faz sırasında, trombosit büyüme faktörleri, hemostatik faktörler ve inflamatuvar mediyatörler serbest kalır. İlk yara iyileşme kademesini sürdürmede sorumlu olan bu faktörlerdir (5). İnflamatuvar fazda, birçok kemotaktik faktörün etkisiyle nötrofil ve monositler sahaya toplanırlar. Bu hücreler sahaya geldiğinde lokal çevresel faktörlerin etkisiyle aktive olurlar. Lökositler yaradaki bakterilerle savaşırken, monositler de makrofaja dönüşerek, çeşitli büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgırlar. Makrofajlar bakterileri öldürüp

Geliş Tarihi : 23.11.2020

Kabul Tarihi : 29.12.2020

Yazışma Adresi Correspondence

Aydın SAĞLIYAN
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ – TÜRKİYE

asaglayan@yahoo.com.tr

* Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimince desteklenmiştir (Proje No: VF.18.18).

fagosite ederken, ölü doku ve lökositleri de temizlerler (6, 7). Proliferasyon aşamasında, fibroblastlar kollagen liflerini üretirler. Kollagen de yaranın kontraksiyonunu ve gerilme kuvvetini oluşturur. Bu safhada epitelizasyon ve kontraksiyon gelişir. Doku hasarı çok büyük doku kaybı ile beraberse rejenerasyon yara kenarlarından başlar. Epitel granülasyon dokusunun üzerinden ilerler. Migrasyon epitellerin karşılıklı bir araya gelmesine kadar devam eder. Daha sonraki aşama kontraksiyondur. Yara kontraksiyonu ile yara büyüklüğü azalır. Bu olay çoğunlukla miyofibroblastlarca gerçekleşir. Granülasyon dokusu oluşup epitelizasyon tamamlanınca proliferasyon aşaması sona erer. Remodeling aşamasında ise sentez edilmiş olan kollajenin yeniden düzenlenmesiyle karakterizedir. Bu aşamada yumuşak ve jelatinöz yapıdaki tip III kollajen zamanla daha sıkı olan tip I kollajene dönüşür. Böylelikle yeni doku formasyonu oluşur ve sonuçta yara kapanır. Bu süreçte birçok büyüme hormonları, sitokinler ve kemokinler rol alır (4, 8).

Derideki yara iyileşmesinin kalitesi farklı malzemelerin kullanılması ile iyileştirilebilir. Bu malzemelerin bazıları doğal ürünler olmak üzere geniş bir malzeme yelpazesi vardır. Bunların birçoğu bitkiler, hayvansal ürünler ve minareller gibi doğal kaynaklardan elde edilmektedir (6, 9, 10).

Ankaferd Blood Stopper® (ABS), Türk tıbbında geleneksel olarak kullanılan beş bitkisel içeriğin çeşitli oranlarda karıştırılması ile hazırlanan hemostatik bir ajandır. Aynı zamanda, yapılan çeşitli çalışmalarda (5, 8, 11-14) ABS'nin damar endoteli, kan hücreleri, anjiogenez, hücre proliferasyonu, vasküler dinamikler ve hücre medyatörleri üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir. İçeriğinde, *Glycyrrhiza glabra* (meyan), *Vitis vinifera* (koruk) ve *Alphina officinarum* (havlıcan)'un kurutulmuş yaprak ekstraktları, *Urtica dioica* (ısırgan)'nın kurutulmuş kök ekstresi ve *Thymus vulgaris* (kekik)'in kurutulmuş ot ekstresi bulunmaktadır. Standardize edilmiş karışımın 100 mL'si; 5 mg *Thymus vulgaris*, 9 mg *Glycyrrhiza glabra*, 8 mg *Vitis vinifera*, 7 mg *Alphina officinarum* ve 6 mg *Urtica dioica* içermektedir (15, 16).

Yara iyileşme sürecine katkıda bulunabilecek birçok geleneksel bitkilerle çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı da ABS'nin deri yara iyileşmesi üzerine etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığının onayı alındıktan sonra başlanmıştır (27.06.2018 tarih, Protokol No: 2018/63, Karar No: 114). Çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde temin edilen 36 adet dişi Wistar albino rat kullanıldı. Hayvanlar çalışma süresince aynı merkezde gece-gündüz döngüsü 12'şer saat olan, istedikleri kadar standart yem ve su alabilecekleri 22 °C sıcaklıkta, uygun nem ve havalandırma koşullarında bekletildi.

Ratlar rast gele seçilerek her grupta 12 adet rat olacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Tüm deney

hayvanlarının anestezi 10 mg/kg Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer 23.32 mg/mL) kas içi enjekte edildikten 10 dakika sonra 70 mg/kg kas içi Ketamin hydrochlorur (Ketalar, Parke-Davis, 50 mg/mL) uygulanarak sağlandı. Ratların sırt bölgesi tıraş edilip %1'lik povidon iodin ile silinerek operasyona hazırlandıktan sonra 5 mm'lik punch trepan ile tam kat deri yarası oluşturuldu (Şekil 1).



Şekil 1. Ratların sırt bölgesinde 5 mm'lik tam kat deri yarasının oluşturulması

Ankaferd grubundaki (Grup 1) ratlara lokal olarak günde iki defa ABS solüsyonu (Ankaferd Blood Stopper, Ankaferd İlaç Kozmetik A.Ş., İstanbul, Türkiye), Madecassol grubundaki (Grup 2) ratlara günde iki defa lokal olarak Madecassol pomad (*Centella asiatica*, Madecassol, Bayer), kontrol grubundaki (Grup 3) ratlara ise herhangi bir tedavi uygulanmayarak yaralar kendi halinde iyileşmeye bırakıldı. Yedi ve 14. günlerde her üç grupta da rastgele seçilen 6 rat dekapite edildikten sonra yara ölçümleri yapıldı. Bu amaçla açık yaralar asetatlı kağıt üzerine çizilerek milmetrik kağıt üzerine konuldu ve dijital kamerayla fotoğraflandı. Böylelikle makroskopik olarak yara alanları araştırmacıların (2, 7) önerdiği; Yara alanı %= 100 X (x gündeki yara alanı / başlangıç yara alanı) formülü kullanılarak değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme için yara bölgesinden alınan doku örnekleri rutin doku takip işlemlerinden sonra parafinde bloklandı. Bu bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (H.E.) boyama tekniğine göre boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Deneklerde elde edilen doku örneklerinde 3 grup arasındaki epidermis ve dermisteki histopatolojik farklılıklar değerlendirildi. Değerlendirmede her örneğin ışık mikroskopunda x5'lik büyütmedeki rastgele üç alanındaki epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonu semikantitatif olarak yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak değerlendirildi.

Çalışmadaki tüm istatistiksel analizler IBM®SPSS 22 paket programı kullanılarak yapıldı. 7 ve 14. günlerde Grup I, II ve III'e ait epitelizasyon, granülasyon ve yangısal hücre infiltrasyonuna ait bulguların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi ve ileri analizler için Mann-Whitney U testinden yararlandı. Araştırma gruplarının yara alanı üzerine olan etkinliğinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi, 7 ve 14. günlerde yara alanına ait değerlerin karşılaştırılmasında Paired Sample t-test testi kullanıldı. İleri analizlerin yapılmasında bonferroni düzeltmesi yapıldı. P≤0.05 olduğunda farklılıklar önemli düşünüldü (17).

Bulgular

Deneklerde oluşturulan yara bölgesi her gün makroskopik olarak incelendi ve fotoğraflandı. On dört günlük çalışma süresince hiç bir grupta denek kaybı meydana gelmedi.

Yedinci günde yapılan kontrollerde Grup 1 ve 2'deki yaralar Grup 3'e göre çok daha hızlı ve komplikasyonsuz iyileşme faaliyetinin devam ettiği görüldü. Hemen tüm gruplarda yara yüzeyinde yara kabuklarının kaldığı denekler görüldü. Ancak hiçbir denekte yara enfeksiyonu tespit edilmedi (Şekil 2). Yapılan makroskopik yara ölçümlerinde Grup 1 ve 2'deki yara alanlarının Grup 3'e göre daha hızlı kapandığı (Şekil 3) tespit edilirken istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (Tablo 1).

Yedinci günde yapılan histopatolojik değerlendirmelerde epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 2, $P<0.05$). Epitelizasyonun Grup 3 de henüz tam olarak şekillenmediği görülürken, Grup 1 ve 2'de epitelizasyonun şekillendiği belirlendi. Bu iki grup kendi arasında incelendiğinde ise 2. gruptaki epitelizasyonun, 1. gruba göre daha ileri düzeyde ve kompakt bir yapıda olduğu belirlendi ($P<0.05$, Tablo 2, Şekil 4). Granülasyon dokusu oluşumunun ise 2 ve 3. gruplarda 1. gruba göre daha geri düzeyde ve immatür özellikte olduğu belirlendi. Ayrıca gruplar yangısal hücre infiltrasyonu açısından incelendiğinde, yangı hücrelerinin en fazla Grup 3'de sonra Grup 2'de olduğu belirlendi.

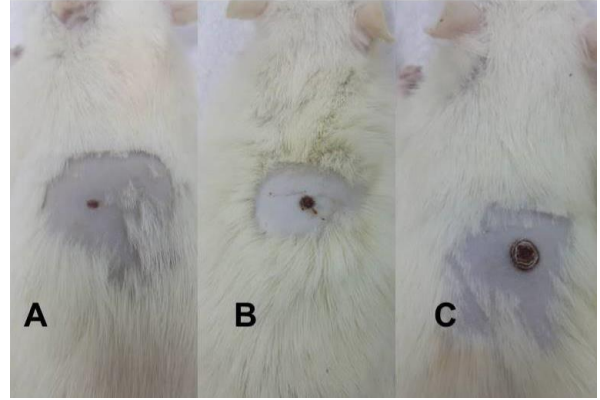
On dördüncü günde yapılan makroskopik yara ölçümlerinde ise grup 1 ve 2 de yara alanlarının grup 3'e oranla daha hızlı kapandığı görüldü (Şekil 5). Hatta her iki grupta da 3 ratta yara bölgesinin tamamen kapandığı tespit edildi (Şekil 6). Ancak yapılan istatistiksel analizlerde gruplar arasında fark olmadığı belirlenirken 7 ve 14. günlerde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü (Tablo 1). Yapılan histopatolojik analizlerde ise epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.05$, Tablo 2). Epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumunun Grup 2'de, Grup 1 ve 3'e göre daha ileri düzeyde olduğu belirlendi ($P<0.05$, Tablo 2, Şekil 7). Fakat yangısal hücre infiltrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 2. Yedi ve 14. günlerde gruplar arasında epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonunun histopatolojik değerlendirilmesi

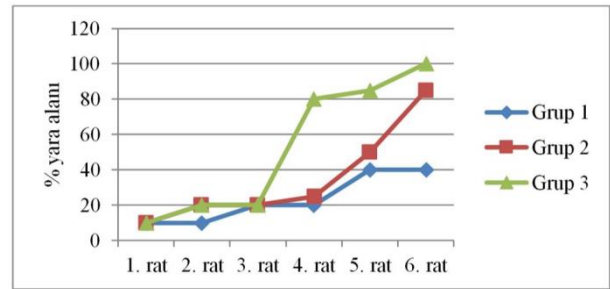
7. gün	Gruplar			P değeri
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	
Epitelizasyon	1.16±0.11 ^b	1.58±0.19 ^a	0.25±0.13 ^c	≤0.05
Granülasyon	1.75±0.13 ^a	1.00±0.12 ^b	0.50±0.19 ^c	≤0.05
Yangısal hücre infiltrasyonu	0.75±0.13 ^b	2.50±0.23 ^a	2.41±0.28 ^a	≤0.05
14. gün				
Epitelizasyon	1.75±0.13 ^b	2.50±0.19 ^a	1.58±0.48 ^b	≤0.05
Granülasyon	2.00±0.12 ^b	2.66±0.14 ^a	1.83±0.11 ^b	≤0.05
Yangısal hücre infiltrasyonu	0.33±0.18	0.25±0.17	0.25±0.13	ÖD

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

ÖD= Önemli Değil



Şekil 2. Yedinci günde yara alanlarının makroskopik görünümü. A. Grup 1, B. Grup 2, C. Grup 3.

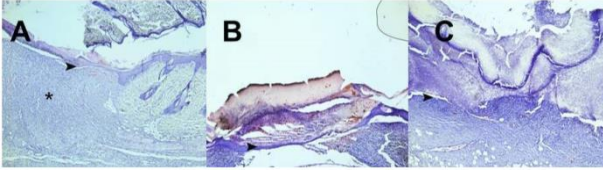


Şekil 3. Grup 1, 2 ve 3'de 7. günde ölçülen yara alanları (%)

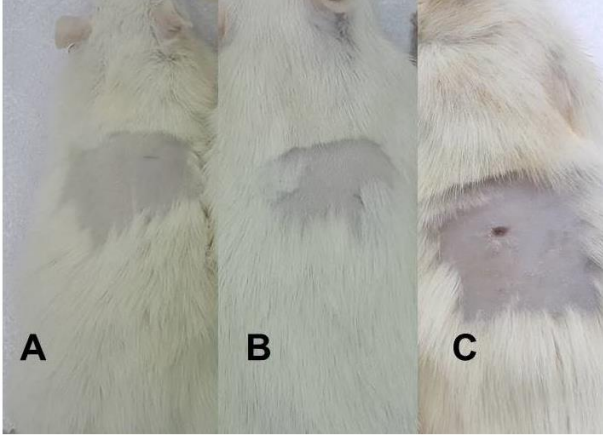
Tablo 1. ABS ve Madecassol'un 7 ve 14. günlerde yara alanına etkisi

Grup	Yara Alanı (%)
Grup 1	14.16±4.02
Grup 2	19.17±6.87
Grup 3	30.41±10.02
Günler	
7	36.39±6.84
14	6.11±1.54
P değeri	
Grup	0.154
Gün	0.000

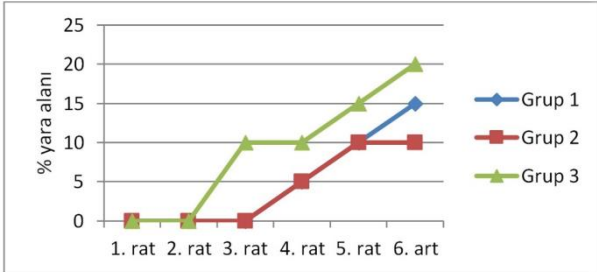
Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur. $P\leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



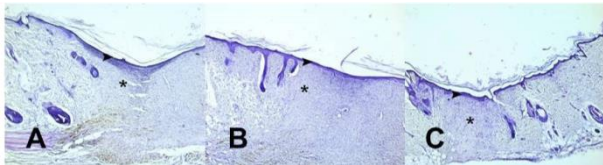
Şekil 4. Yedinci gündeki histopatolojik görünüm x5, H-E. **A.** Grup 1'de hafif düzey epitelizasyon oluşumu (ok başı) ve ileri düzeyde granülasyon dokusu oluşumu (*). **B.** Grup 2'de orta düzeyde epitelizasyon oluşumu (ok başı). **C.** Grup 3'de yetersiz epitelizasyon oluşumu (ok başı).



Şekil 5. On dördüncü gündeki yara alanlarının makroskopik görünümü. **A.** Grup 1, **B.** Grup 2, **C.** Grup 3.



Şekil 6. Grup 1, 2 ve 3 de 14. günde ölçülen yara alanları (%)



Şekil 7. Yedinci gündeki histopatolojik görünüm x5, H-E. **A.** Grup 1'de orta düzeyde epitelizasyon (ok başı) ve granülasyon dokusu oluşumu (*). **B.** Grup 2'de ileri düzeyde epitelizasyon (ok başı) ve granülasyon dokusu oluşumu (*). **C.** Grup 3'de orta düzeyde epitelizasyon (ok başı) ve granülasyon dokusu oluşumu (*).

Tartışma

Deri yaraları mekanik travma, cerrahi prosedürler, kan dolaşımının azalması, yanıklar veya yaşlanmaya bağlı oluşabilir. Deri yaralanmasının neden olduğu cilt

bütünlüğü hasarı veya kaybı, önemli sakatlıktan ölüme kadar değişen ciddi problemlere neden olabilir. Yara iyileşme süreci değişen yoğunluklarda birçok hücre tipinin, çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin birbiriyle uyum içinde rol aldığı biyolojik, komplike, dinamik bir süreçtir. Yara iyileşmesinde kullanılan yöntemlerin ana hedefi; iyileşmeyi iyi yönde hızlandırmak için yara iyileşmesinde rol alan faktörleri etkileyerek, bu fazlara ait süreleri kısaltmak ve ideal bir skar oluşumunu sağlamaktır. Bu amaçla, gerek lokal ve gerekse sistemik çeşitli doğal ve sentetik malzemeler ajan kullanılmış ve yara iyileşmesindeki gecikme ve düzensizliklerin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Doğal malzemelerin çoğu hala çeşitli bitkilerden elde edilmektedir (3, 6, 18).

Yapılan bu çalışmada da Türk hekimlik geleneğinde folklorik olarak kullanılan 5 bitkinin, kurutulmuş kök ve yapraklarından elde edilmiş hemostatik ajan olarak kullanılan ABS'nin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

ABS çeşitli diş operasyonları, değişik sebeplerle oluşan yaralanmalar, burun kanamaları, travmatik kesikler, spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve major kanamaların kontrolünde kullanılmaktadır. Kanama kontrolündeki etkinliği birçok çalışma (19-22) ile kanıtlanmış olan ABS'nin, gerek çeşitli deneysel çalışmalar ve gerekse olgu sunumları ile antimikrobiyal, antifungal, antiseptik, antitümoral özelliklerinin yanında yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisinin de olduğu bildirilmiştir (15, 23, 24). Erçeten ve ark. (25) diş çekimleri ve periodontal tedaviler sırasında lokal ABS uyguladıkları vakalarda, yara iyileşme sürecinin normal geliştiğini ve hiçbir hastada yara enfeksiyonunun görülmediğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak ABS'nin etkin bir hemostatik ajan olduğunu, periodontal cerrahiler ve diş çekimlerinden sonra yara iyileşmesinin hızlanması için ve enfeksiyonların önlenmesinde faydalı olabileceğini rapor etmişlerdir.

Bu araştırmada da yedi ve on dördüncü günlerde yapılan makroskopik yara kontrollerinde Grup 1 ve 2'deki yaraların grup 3'e göre çok daha hızlı ve komplikasyonsuz iyileştiği görüldü. Hemen tüm gruplarda yara yüzeyinde yara kabuklarının kaldığı denekler görüldü. Ancak hiçbir denekte yara enfeksiyonu tespit edilmedi. Bu bulgular ABS'nin antiseptik ve antimikrobiyal özelliklerinin olduğunu desteklemektedir.

Akalın ve ark. (18) ABS'nin ratlarda oluşturdukları tam kat deri yaralarının iyileşmesi üzerine etkilerini histolojik ve fotografik olarak araştırdıkları çalışmada deney grubu ratlardaki inflamatuvar skorlamasının, fibroblast proliferasyon derecesinin, damarlaşma miktarının, yara kasılma oranlarının kontrol grubuna oranla daha üstün olduğunu ifade etmişlerdir. Bu nedenle de ABS doğal bir ürün olarak tam kat deri yaralarında etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilirliği sonucuna varmışlardır. Özcan ve ark. (9)'da ikinci derece yanıklar üzerine yaptıkları deneysel çalışmalarında benzer bulgular elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmada elde edilen makroskopik sonuçlara göre ABS ve Madecassol'un yara iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırdığı söylenebilir. On dördüncü günde yapılan kontrollerde grup 1 ve 2 de üç ratta yara bölgesinin tamamen kapandığı tespit edildi. Ancak yapılan istatistiksel analizlerde gruplar arasında fark olmadığı belirlenirken 7 ve 14. günlerde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. Bu sonuçlara bakıldığında ABS ve Madecassol kullanılan gruplarda daha fazla ratta yara alanlarının tamamen kapandığı tespit edildi. Bu nedenle ABS'nin deri yaraların erken kapanması ve sorunsuz iyileşmesi amacıyla kullanılabilceği şeklinde değerlendirildi.

Yapılan çeşitli araştırmalarda ABS'nin içeriğindeki bitkilerin damar endoteli, kan hücreleri, anjiogenezis, hücre proliferasyon, vasküler dinamikler ve hücre mediatörler üzerinde etkileri olduğu saptanmıştır. Bu etkileri göz önüne alınarak, ABS'nin olası diğer etkilerini araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaya devam etmektedir (26-28).

Bu çalışmada da ratlarda oluşturulan tam kat deri yarasında kullanılan ABS'nin yara kontraksiyonu, epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonu üzerine olan etkileri makroskopik ve histopatolojik olarak da değerlendirildi.

Proliferatif evre boyunca gerçekleşen önemli olaylardan biri olan reepitelizasyon, yara iyileşmesinin ana unsurlarından biridir. Trombositler ve makrofajlar tarafından sentezlenen ve salınan büyüme faktörlerinin uyarısı sonucu gerçekleşen bir süreçtir (10). Yara iyileşmesinin histopatolojik incelemesi için reepitelizasyon, kollajen birikimi ve kan damarı oluşumu gibi çeşitli parametreler farklı araştırmacılar tarafından kullanılmıştır. Aktop ve ark. (29) varfarin verdikleri deney hayvanlarında iki farklı lokal hemostatik ajanın (Celox®, ABS) kısa dönemde yumuşak doku iyileşmesi üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak her iki ajanın da kanama kontrolünde etkili olduğunu, Celox®'un kaliteli bir yara iyileşmesine, ABS'nin de hızlı bir iyileşmeye sebep olduğunu tespit etmişlerdir. İşler ve ark. (30) ratların tibialarında kemik defekti oluşturdukları çalışmalarında ABS'nin erken kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Dokuların 7. gün histopatolojik değerlendirmesinde ABS uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha az enflamasyon ve nekroz görüldüğü

aynı zamanda erken kemik iyileşmesi sürecinde yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Yara iyileşme sürecini değerlendirmede epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonu düzeyini ölçüt alan bu çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da, histopatolojik değerlendirmeler yapılarak karşılaştırılmıştır. Yedinci günde yapılan histopatolojik değerlendirmelerde epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$, Tablo 2). Epitelizasyonun Grup 3 de henüz tam olarak şekillenmediği görülürken, Grup 1 ve 2'de epitelizasyonun şekillendiği belirlendi. Bu iki grup kendi arasında incelendiğinde ise 2. gruptaki epitelizasyonun 1. gruba göre daha ileri düzeyde ve kompakt bir yapıda olduğu belirlendi ($P < 0.05$, Tablo 2, Şekil 4). Granülasyon dokusu oluşumunun ise 2 ve 3. gruplarda 1. gruba göre daha geri düzeyde ve immatür özellikte olduğu belirlendi. Ayrıca gruplar yangısal hücre infiltrasyonu açısından incelendiğinde, yangı hücrelerinin en fazla grup 3 de sonra grup 2 de olduğu belirlendi. On dördüncü günde yapılan histopatolojik analizlerde ise epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$, Tablo 2). Epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumunun grup 2'de, grup 1 ve 3'e göre daha ileri düzeyde olduğu belirlendi ($P < 0.05$, Tablo 2, Şekil 7). Fakat yangısal hücre infiltrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Histopatolojik incelemelerde elde edilen bu bulgular, ABS'nin kontrol grubuna göre yara alanının genişliğindeki azalmayı hızlandırarak yara iyileşmesine katkı sağladığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak doğal bir ürün olan ABS'nin güvenli bir ilaç olduğu, yara iyileşmesi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmadığı ve tam kat deri yaralarında etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilceği kanısına varılmıştır. Ancak ABS'nin yara iyileşmesi üzerindeki klinik ve histopatolojik yararlarını ve olası olumsuz etkilerini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu değerlendirilmektedir.

Teşekkür

Çalışmada ABS materyal temininde katkılarını gördüğümüz İmmun Gıda İlaç Kozmetik San. ve Tic. Ltd. Şti.'ne teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

- Reddy G. Laser photo stimulation accelerates wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 248-255.
- Kandemir FM, Sağliyan A, Ozkaraca M, et al. Effects of oral administrations of pomegranate seed extract on surgical wound healing in rabbits. *Rev Med Vet* 164: 400-408.
- Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 9-18.
- Brissett AE, Hom DB. The effects of tissue sealants, platelet gels, and growth factors on wound healing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 245-250.
- Lee SJ, Umamo K, Shibamoto T, Lee KG. Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum L.*) and thyme leaves (*Thymus vulgaris L.*) and their antioxidant properties. *Food Chem* 2007; 91: 131-137.
- Lindblad WJ. Considerations for determining if a natural product is an effective wound-healing agent. *Int J Low Extrem Wounds* 2008; 7: 75-81.
- Sagliyan A, Ceribasi AO, Gunay C, et al. Effects of dietary supplementation with whey proteins on surgical wound healing in rats. *Rev Med Vet* 2010; 161: 455-462.
- Sheela ML, Ramakrishna MK, Salimath BP. Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich

- ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. Int Immunopharmacol 2006; 6: 494-498.
9. Özcan EC, Şenol S, Tokgöz Y, Kulođlu T. The regenerative effects of hemostatic plant extract in second degree burn Wound. Ulutas Med J 2017; 3: 78-84.
 10. Rumalla VK, Borah GL. Cytokines, growth factors, and plastic surgery. Plast Reconstr Surg 2001; 108: 719-733.
 11. Barka EA, Belarbi A, Hachet C, Nowak J, Audran JC. Enhancement of in vitro growth and resistance to gray mould of *Vitis vinifera* co-cultured with plant growth promoting rhizobacteria. FEMS Microbiol Lett. 2000; 186: 91-95.
 12. Barka EA, Gognies S, Nowak J, Audran JC, Belarbi A. Inhibitory effect of endophyte bacteria on *Botrytis cinerea* and its influence to promote the grapevine growth. Biol Control 2002; 24: 135-142.
 13. Matsuda H, Ando S, Kato T, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysacchari deactivated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. Bioorg Med Chem 2006; 14: 138-142.
 14. Testai L, Chericoni S, Calderone V, et al. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) roots extracts: In vitro and in vivo pharmacological studies. J Ethnopharmacol 2002; 81: 105-109.
 15. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. J Int Med Res 2008; 36: 163-170.
 16. Kurt M, Disibeyaz S, Akdogan M, et al. Endoscopic application of Ankaferd Blood Stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2156-2158.
 17. Karagöz Y. SPSS 22 Uygulamalı Biyoistatistik. Güncellenmiş 2. Basım, Ankara: Nobel 2015.
 18. Akalin C, Kuru S, Barlas AM, et al. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: An experimental study. Int Wound J 2014; 11: 64-68.
 19. Al B, Yıldırım C, Cavdar M, et al. Effectiveness of Ankaferd blood stopper in the topical control of active bleeding due to cutaneous-subcutaneous incisions. Saudi Med J 2009; 30: 1520-1525.
 20. Teker AM, Korkut AY, Gedikli O, Kahya V. Prospective, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in children undergoing tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009; 73: 1742-1745.
 21. Leblebisatan G, Bay A, Karakus SC, Kekilli M, Haznedaroglu IC. Topical Ankaferd hemostat application for the management of oral cavity bleedings in children with hemorrhagic diathesis. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23: 494-497.
 22. Beyazit Y, Kart T, Kuscu A, et al. Successful management of bleeding after dental procedures with application of blood stopper: A single center prospective trial. J Contemp Dent Pract 2011; 12: 379-384.
 23. Akkoc N, Akcelik M, Haznedaroglu I, et al. In vitro antibacterial activities of Ankaferd Blood Stopper. Int J Lab Hematol 2008; 30: 95-95.
 24. Akkoç N, Akçelik M, Haznedaroglu İC, et al. In vitro antibacterial activities of Ankaferd medicinal plant extract. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29: 410-415.
 25. Ercetin S, Haznedaroglu IC, Kurt M, et al. Safety and efficacy of Ankaferd Blood Stopper in dental surgery. UHOD 2010; 20: 1-5.
 26. Haznedaroglu IC. Molecular basis of the pleiotropic effects of Ankaferd Blood Stopper. IUBMB Life 2009; 61: 290.
 27. Huri E, Akgul T, Ayyıldız A, Ustun H, Germiyanoglu C. Hemostatic role of a folkloric medicinal plant extract in a rat partial nephrectomy model: Controlled experimental trial. J Urol 2009; 181: 2349-2354.
 28. Gül Ş, Bahadır B, Kalaycı M, et al. Effects of ankaferd blood stopper (R) on bone regeneration in rat calvarial defects. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011; 31: 390-396.
 29. Aktop S, Alturfan EE, Özer C. Ankaferd Blood Stopper ve celox'un varfarin verilmiş sıçan derisinde glutatyon ve lipid peroksidasyon üzerine etkilerinin incelenmesi. Müsbed 2012; 2: 32-42.
 30. Isler SC, Demircan S, Cakarar S, et al. Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper on early bone healing. J Appl Oral Sci 2010; 18: 409-144.