

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RAT YANIK YARASINDA BİR HEMOSTATİK AJAN OLAN
ANKAFERD VE %0,9'LUK SODYUM KLORÜR ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Erhan Cahit ÖZCAN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

Plastik Cerrahi Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR

Danışman

Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, cesur ve azimli bir cerrah olabilme yolunda adımlar atmamı sağlayan, tez danışmanım olan saygıdeğer hocam, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, 2014 yılına kadar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi olan ve 2014 yılı Ocak ayında kurumumuzdaki görevinden ayrılarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi olarak görevine devam eden sayın hocam Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM'a daima minnettar kalacağım.

Yrd. Doç. Dr. Serdar ALTUN hocamıza ve asistanlık yıllarını birlikte geçirdiğim, üzerimde büyük emekleri olan Yrd. Doç. Dr. Ali BAL hocamıza da katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca yardımlarını, bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen Fırat Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU'na ve yine yardımlarını aldığım Fırat Üniversitesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Selçuk İlhan'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde uzun yıllar birlikte uyum içinde çalıştığım tüm personel, hemşire ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olduklarını hissettiğim canım eşim ve aileme, tez yazım aşamasında büyüdükçe bana engel olma çabaları olan canım oğluma teşekkür ederim.

ÖZET

Deri, en geniş organımız olarak vücudu koruyucu bir bariyerdir. Deri bütünlüğünün bozulmasına neden olan en sık nedenlerden birisi yanıktır. Yanık tedavisi için birçok araştırma devam etmektedir. Tedavi için kullanılan ajanlardan bitkisel özlü olanlar dikkati çekmektedir. Ankaferd daha çok kanama kontrolü için kullanılır, ancak bitkisel özlü bir ajan olarak, antimikrobiyal etkileri de vardır. Buradan hareketle, ankaferdin yanık yaraları üzerindeki etkilerini, plasebo olarak kullanılan %0.9'luk NaCl ile karşılaştırmayı planladık.

Deneyssel çalışma toplam 24 adet sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Tüm sıçanlar Kontrol, Yanık Kontrol, Ankaferd ve Serum Fizyolojik olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deneklerin vücut yüzeylerinde 2x1 cm'lik 4 adet metal plakla 2. derece yanık oluşturuldu. Sıçanların yanık yara yerlerinden, 0., 7., 14., 21. gün biyopsiler alındı. Deney sonrası bulgular makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Fibroblast artışı değerlendirmesinde ankaferd grubu ile yanık kontrol ve serum fizyolojik grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Konjesyon değerlendirilmesinde; 0.-7. Günlerdeki histopatolojik veriler arasındaki değişim miktarlarına bakıldığında ankaferd ile yanık kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptandı. 7. günde ankaferd grubunda konjesyonda az artış görülürken, yanık kontrol grubunda konjesyonda şiddetli derecede artış görüldü. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İnflamatuar hücre artışı değerlendirilmesinde ; 0.-7. gün ve 0.-21. günlerdeki histopatolojik veriler arasındaki değişim miktarlarına bakıldığında ankaferd ile yanık kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptandı. 7. günde ankaferd grubunda İnflamatuar hücrelerde az artış görülürken, yanık kontrol grubunda İnflamatuar hücrelerde şiddetli derecede artış, görüldü. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Epitelizasyon değerlendirmesinde ; 0.-7. gün ve 0.-21. günlerdeki histopatolojik veriler arasındaki değişim miktarlarına baktığımızda da yanık kontrol grubu ile izotonik ve ankaferd grupları arasında anlamlı bir fark saptandı. 7. günde ankaferd grubunda epitelizasyonda çok artış görülürken, izotonik grubunda epitelizasyonda orta derecede artış görüldü. Oysa 7. günde yanık kontrol grubunda epitelizasyonda artış yoktu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Ankaferdin, yanık kontrol grubuna kıyasla, konjesyon ve inflamatuvar hücre artışını minimize edip, epitelizasyonu artırdığı bu sayede, yara iyileşme sürecini hızlandırdığı fakat serum fizyolojik grubuna göre yara iyileşmesinde belirgin bir üstünlüğü olmadığı görüldü. Ankaferdin, epitelizasyon değerlendirilmesinde; yanık kontrol ve serum fizyolojik gruplarına göre daha üstün olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Yanık, Yara İyileşmesi, Epitelizasyon, Ankaferd

ABSTRACT

COMPARISON AND RESEARCH ABOUT A HEMOSTATIC AGENT OF ANKAFERD AND SODIUM CLORUR 0,9% FOR TOPICAL EFFECT ON BURN WOUNDS IN RATS

As the largest organ of our body skin is a protective barrier. Burn is one of the most common causes the deterioration of skin integrity. Many research continues to burn treatment. Those agents used for treatment of vegetable content is noteworthy. Ankaferd used intentionally to control bleeding. It has also antimicrobial effect as an agent of vegetable content. From this point of view we planned comparing the Ankaferd which effects of burn injuries and 0,9% NaCl which effects of placebo and wound healing.

Experimental work was carried out on a total of 24 rats. All rats were divided into for groups as named control, burn control, Ankaferd, and physiological saline solution (normal saline). 2nd degree burns were created on the subjects body surface by 4 pieces of 2x1 cm metal plate. At intervals of 0, 7, 14, and 21 days we conducted a biopsy on the burn field of rats. After the test a macroscopic and histological findings was considered.

In the evaluation of fibroblast increase, no significant difference was found between the Ankaferd group, and the control burn and serum physiologic groups. In the evaluation of congestion, when the degree of change in histopathological data between day 0 and day 7 were investigated, a significant difference was observed between the Ankaferd and the control burn group. On the 7th day, a slight increase in congestion was identified in the Ankaferd group, whereas congestion increased in the control burn group to a statistically significant degree. When level of increase in inflammatory cells was evaluated in terms of the changes in histopathological data between days 0–7 and days 0–21, a significant difference was found between the Ankaferd and the control burn group. Inflammatory cells saw a slight increase on the 7th day in the Ankaferd group, while increasing severely in the control burn group to a statistically significant degree. When epithelization was evaluated for changes in histopathological data, a significant difference was observed between the control burn group, and the isotonic saline and Ankaferd groups between days 0–7 and days

0–21. Epithelization increased considerably on the 7th day in the Ankaferd group, whereas epithelization increased only moderately in the isotonic saline group. Epithelization did not increase in the control burn group on the 7th day. The differences between the groups were found to be statistically significant.

Ankaferd minimized congestion and inflammatory cell proliferation, and increased epithelization when compared to the control burn group, leading to an acceleration of the wound healing process; however, Ankaferd was not prominently superior to serum physiologic in the wound healing process. When epithelization was taken into account, Ankaferd was found to be superior to the control burn and serum physiologic groups.

Keywords: Burn, Wound Healing, Epithelialization, Ankaferd

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Derinin Anatomisi Histolojisi	3
1.1.2. Yanık Tanımı	5
1.1.3. Yanık İnsidansı	6
1.1.4. Yanığın Etiyolojisi	6
1.1.5. Yanık Derinliği ve Derecelendirme	8
1.1.5.1. Birinci derece yanıklar	8
1.1.5.2. İkinci derece yanıklar	8
1.1.5.3. Üçüncü derece yanıklar	9
1.1.5.4. Genişliğine göre yanık şiddetinin hesaplanması	9
1.1.6. Yanığın Patogenezi	11
1.1.6.1. Sıvı Kaybı ve şok	11
1.1.6.2. Enfeksiyon	12
1.1.6.3. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu	12
1.1.6.4. Koagülasyon Nekrozu	12
1.1.6.5. Hematolojik Değişiklikler	13
1.1.6.6. Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri	14
1.1.6.7. Solunum Sistemi Değişiklikler	14
1.1.6.8. İmmünolojik Değişiklikler	14
1.1.6.9. Endokrin Değişiklikler	15
1.1.6.10. Nörolojik Değişiklikler	15
1.1.6.11. İskelet -Kas Sistemi Değişiklikleri	15
1.1.6.12. Renal Sistem	15
1.1.7. Yanıkta yatış endikasyonları	15

1.1.8. Yanık komplikasyonları	16
1.1.8.1. Erken Dönem Komplikasyonlar	16
1.1.8.1.1. Enfeksiyon	16
1.1.8.1.2. Gastrointestinal komplikasyonlar	16
1.1.8.1.3. Solunum sistemi komplikasyonları	17
1.1.8.1.4. Dolaşım sistemi komplikasyonları	17
1.1.8.1.5. Böbrek komplikasyonları	17
1.1.8.1.6. Sinir sistemi komplikasyonları	17
1.1.8.2.7 Geç Dönem Komplikasyonlar	17
1.2. Yara iyileşmesi	18
1.2.1. Yara iyileşmesinin fazları	19
1.2.1.1. İnflamatuvar faz (Faz 1)	19
1.2.1.2. Proliferasyon ve doku formasyonu (Faz 2)	21
1.2.1.3. Matriks formasyonu ve yeniden yapılanma (Faz 3)	23
1.3. Ankaferd İle İn Vitro	26
1.3.1. Ankaferd Blood Stopper ® (ABS)	26
1.3.1.1. Ankaferd İsminin Kökeni	28
1.3.1.2. Ankaferd'in İçeriği	29
2. GEREÇ ve YÖNTEM	35
2.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri	35
2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Uygulamalar	35
2.2.1. Kontrol grubu (Grup I)	36
2.2.2. Yanık Kontrol grubu (Grup II)	36
2.2.3. Ankaferd grubu (Grup III)	37
2.2.4. %0,9'luk Sodyum klorür Grubu (Grup IV)	37
2.3. Histolojik Değerlendirme	44
2.3.1. Histolojik Çalışma	44
2.3. İstatistiksel Analiz	45
3. BULGULAR	47
4. TARTIŞMA	84
5. KAYNAKLAR	92
6. ÖZGEÇMİŞ	106

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Yanık etiyojisi	7
Tablo 2.	Yanık Yüzeyinin Hesaplanmasında 9'lar Kuralı.	9
Tablo 3.	Lund-Browder metoduna göre, pediatrik yaş grubundaki yanık yüzey alanı oranı	10
Tablo 4.	Yanıkta Genişlik, Derinlik, Lokalizasyon ve Türe Göre Sınıflandırma	11
Tablo 7.	Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkihi	35
Tablo 8.	Histolojik takip serileri	45
Tablo 9.	Histopatolojik bulguların derecesi	45
Tablo 10.	Tüm deneklerin histopatolojik değerlendirilmesi	49
Tablo 11.	Grupların konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuar hücre artışı ve epitelizasyon değerleri	51
Tablo 12.	Grupların konjesyon değerlerinin karşılaştırılması	59
Tablo 13.	Grupların 7. gün konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	60
Tablo 14.	Grupların 14. gün konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	60
Tablo 15.	Grupların 21. gün konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	60
Tablo16.	Grupların fibroblast artış değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 17.	Grupların 7. gün fibroblast artış değerlerinin ikili karşılaştırılması	62
Tablo 18.	Grupların 14. gün fibroblast artış değerlerinin ikili karşılaştırılması	62
Tablo 19.	Grupların 21. gün fibroblast artış değerlerinin ikili karşılaştırılması	63
Tablo 20.	Grupların İnflamatuar hücre artış değerlerinin karşılaştırılması	63
Tablo 21.	Grupların 7. gün İnflamatuar hücre artış değerlerinin ikili karşılaştırılması	64
Tablo 22.	Grupların 14. gün İnflamatuar hücre artış değerlerinin ikili karşılaştırılması	65
Tablo 23.	Grupların 21. gün İnflamatuar hücre artış değerlerinin ikili karşılaştırılması	65
Tablo 24.	Grupların epitelizasyon değerlerinin karşılaştırılması	66
Tablo 25.	Grupların 0. gün epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	67
Tablo 26.	Grupların 7. gün epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	67
Tablo 27.	Grupların 14. gün epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	68

Tablo 28. Grupların 21. gün epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	68
Tablo 29. Yanık grubunda konjesyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	69
Tablo 30. Yanık grubunda konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	69
Tablo 31. İzotonik grubunda konjesyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	70
Tablo 32. İzotonik grubunda konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	70
Tablo 33. Ankaferd grubunda konjesyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	71
Tablo 34. Ankaferd grubunda konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	71
Tablo 35. Yanık grubunda fibroblast artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	72
Tablo 36. Yanık grubunda fibroblast artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması	72
Tablo 37. İzotonik grubunda fibroblast artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	73
Tablo 38. İzotonik grubunda fibroblast artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması	73
Tablo 39. Ankaferd grubunda fibroblast artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	74
Tablo 40. Ankaferd grubunda fibroblast artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması	74
Tablo 41. Yanık grubunda İnflamatuar hücre artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)	75
Tablo 42. Yanık grubunda İnflamatuar hücre artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması	75
Tablo 43. İzotonik grubunda İnflamatuar hücre artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	76
Tablo 44. İzotonik grubunda İnflamatuar hücre artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması	76
Tablo 45. Ankaferd grubunda İnflamatuar hücre artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	77
Tablo 46. Ankaferd grubunda İnflamatuar hücre artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması	77

Tablo 47. Yanık grubunda epitelizasyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	78
Tablo 48. Yanık grubunda epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	78
Tablo 49. İzotonik grubunda epitelizasyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	79
Tablo 50. İzotonik grubunda epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	79
Tablo 51. Ankaferd grubunda epitelizasyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması	80
Tablo 52. Ankaferd grubunda epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması	80
Tablo 53. Grupların konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuvar hücre artışı ve epitelizasyon değerlerinin (7-0). Gün ve (21-0). Gün Değişimlerinin karşılaştırılması	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Derinin histolojik görünümü	5
Şekil 2.	Yanık derinliği	8
Şekil 3.	Lund-Browder metoduna göre, erişkin yaş grubundaki yanık yüzey alanı oranı (%)	10
Şekil 4.	Jackson'un yanık zonları ve etkileri	13
Şekil 5.	Yara iyileşmesinin aşamaları	25
Şekil 6.	Yara iyileşmesinde rol alan büyüme faktörlerinin etkileşimi	26
Şekil 7.	Lokal olarak ABS uygulanmasının şema ile gösterilmesi	29
Şekil 8.	Çalışma grupları	36
Şekil 9.	Ratların yanığa hazırlanmış hali	38
Şekil 10.	Ratların yanık oluşturulmuş hali	38
Şekil 11.	Ratlarda yanık sonrası 0. gün (Biyopsi alınmış hali)	39
Şekil 12.	Grup II'deki Ratlarda yanık sonrası 7. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)	39
Şekil 13.	Grup II'deki Ratlarda yanık sonrası 14. gün	40
Şekil 14.	Grup II'deki Ratlarda yanık sonrası 21. gün	40
Şekil 15.	Yanık sonrası 0. gün Grup III'deki deneklerden birine Ankaferd uygulanması	41
Şekil 16.	Grup III'deki Ratlarda yanık sonrası 7. gün	41
Şekil 17.	Grup III'deki Ratlarda yanık sonrası 14. gün	42
Şekil 18.	Grup III'deki Ratlarda yanık sonrası 21. gün	42
Şekil 19.	Grup IV'deki Ratlarda yanık sonrası 7. gün	43
Şekil 20.	Grup IV'deki Ratlarda yanık sonrası 14. gün	43
Şekil 21.	Grup IV'deki Ratlarda yanık sonrası 21. gün	44
Şekil 22.	Kontrol grubuna ait normal görünümlü deri dokusu.	51
Şekil 23.	Yanık Kontrol grubunda 0. Günde şiddetli epidermis hasarı	51
Şekil 24.	Ankaferd grubunda 0. Günde şiddetli epidermis hasarı	52
Şekil 25.	Serum Fizyolojik grubunda 0. Günde şiddetli epidermis hasarı	52
Şekil 26.	Yanık Kontrol grubunda 7. Günde az sayıda fibroblast, şiddetli inflamatuvar hücre artışı, epitelizasyon ise yok.	53

Şekil 27.	Ankaferd grubunda 7. Günde az sayıda fibroblast ve inflamatuvar hücre, epitelizasyonda çok artış	53
Şekil 28.	Serum Fizyolojik grubunda 7. Günde çok sayıda fibroblast ve inflamatuvar hücre, epitelizasyonda orta derecede artış Skala bar:	54
Şekil 29.	Yanık Kontrol grubunda 14. Günde şiddetli fibroblast artışı, inflamatuvar hücreler azalmış, epitelizasyonda az artış.	54
Şekil 30.	Ankaferd grubunda 14. Günde çok sayıda fibroblast ve az sayıda inflamatuvar hücre, epitelizasyonda çok artış	55
Şekil 31.	Serum Fizyolojik grubunda 14. Günde çok sayıda fibroblast, şiddetli inflamatuvar hücre artışı, epitelizasyon çok artmış	55
Şekil 32.	Yanık Kontrol grubunda 21. Günde şiddetli fibroblast artışı, inflamatuvar hücreler azalmış, epitelizasyonda orta-çok artış.	56
Şekil 33.	Ankaferd grubunda 21. Günde çok sayıda fibroblast ve inflamatuvar hücrelerde azalış, epitelizasyonda çok-şiddetli artış S	56
Şekil 34.	Serum Fizyolojik grubunda 21. Günde çok sayıda fibroblast, şiddetli inflamatuvar hücre artışı devam etmekte, epitelizasyon çok artmış	57
Şekil 35.	Değişim (7-0) Gün Konjesyonu	82
Şekil 36.	Değişim (7-0) Gün İnflamatuvar Hücre Artışı	82
Şekil 37.	Değişim (7-0) Gün Epitelizasyon	83

KISALTMALAR DİZİNİ

ABS	: Ankaferd Blood Stopper
ADP	: Adenozin difosfat
CTGF	: Konnektif doku büyüme faktörü (Connective tissue growth factor)
ddsu	: Distile su
ECM	: Ekstraselüler matriks (Extracellular matrix)
EGF	: Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor)
FGF	: fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor)
GAPDH	: Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
H	: Hidrojen
H-E	: Hemotoksilen-eozin
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü (Hepatocyte growth factor)
IFN	: İnterferon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like growth factor)
IL	: İnterlökin
IP	: İmmün protein
KGF	: Keratinosit büyüme faktörü (Keratinocyte growth factor)
LDL	: Low density lipoprotein
MPO	: Matriks metalloproteinaz
NO	: Nitrik oksit
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor)
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
TGF	: Transormer Edici Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktör
tPA	: Doku tipi plazminojen aktivatörü
uPA	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ

Yanık ve tedavisi üzerine en eski kanıtlar M.Ö. 1500 yıllarına ait bulunan Mısır papirüslerinde, bal ve reçine özlerinden oluşan kremlerin yanık tedavisinde kullandığı bildirilmiştir (1). 1947'de Dr.Truman Blocker, Teksas'ta meydana gelen bir patlama sonucu oluşan 800 civarındaki yanık hastasının takip ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımı tanımlamış ve yanıklı hastaların temizliği, beslenmesi, hava ile teması konularında öncü kabul edilecek çalışmalar yayımlamıştır. Dr. Blocker sayesinde 1962 yılında çocuklar için ilk yanık ünitesi kurulmuştur (2-4). Enfeksiyon kontrolü, hipermetabolik yanıtta destek, beslenme desteği, stres ülserlerinin önlenmesi, inhalasyon yanıklarının tedavisi, yanık yaralarının erken kapatılması, anabolik ajanların etkin kullanımı gibi alanlarda multidisipliner yaklaşımla gelişmeler kaydedilmiştir. 1942-1950 yılları arasında vücudunun %50'si oranında yanan hastaların %50'si ölmüştür (5). Sonraki gelişmelerle vücudunun %95'i yanan %50'nin üzerinde hayatta kalma oranı yakalanmıştır (6).

Yanık halen önemli sıklıkta karşılaşılan, morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam eden bir travmadır (7). Termal, elektrik, radyasyon ve kimyasal nedenlerle olabilmektedir. Yanığın ciltte oluşturduğu hasar epidermisle sınırlı ise birinci derece, epidermis ile beraber dermisin bir bölümünü etkilemişse ikinci derece, deride tam kat hasar var ise üçüncü derece, derinin tam kat yanığı ile beraber ciltaltı doku, yağ ve kas dokusu da etkilenmiş ise dördüncü derece yanık olarak tanımlanır (8, 9). Birinci derece yanığın tedavisi medikaldir ve iz bırakmadan iyileşir. Üçüncü ve dördüncü derece yanıkların tedavisi cerrahidir. İkinci derece termal yanık (parsiyel kalınlıkta termal yanık) tedavisinde ise literatürde tam bir fikir birliği sağlanmamıştır (10, 11). Yanık yarasının iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılan tedavi yöntemlerindeki hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri etkileyerek, bu fazlara ait süreleri kısaltmak ve ideal bir skar oluşumunu sağlamaktır. Bunun için, pek çok topikal ve sistemik ajan kullanılmış ve yara iyileşmesindeki gecikme ve düzensizliklerin önüne geçilmeye çalışılmıştır Ancak bu tedavi seçeneklerinden hiç birisinin diğerlerinden daha üstün olduğu ispatlanamamıştır.(12).

Son yıllarda, yara iyileşmesi mekanizması daha iyi anlaşılmış ve yara iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktör belirlenmiştir. Hayvan

modellerinde, yara iyileşmesini hızlandıran çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin rapor edilmiştir. Yara iyileşmesinde; parankimal büyüme faktörleri, çeşitli mediyatörler, kan elemanları, ekstraselüler matriks ve parankimal hücreler rol almaktadır (13).

Dokuda, yaralanma sonucu, yara iyileşmesi ile sonlanan organize ve karmaşık bir takım hücrel ve biyokimyasal olaylar gelişir. Yara iyileşmesi, ayrı, ancak birbirleriyle içiçe geçen 3 farklı aşamadan oluşur. Bu aşamalar sırası ile inflamasyon, epitelizasyon ve granülasyon dokusu ile matriks oluşumudur (13-15). Kutanöz doku onarımında amaç, derinin bariyer fonksiyonunun korunmasıdır. Bunun sağlanabilmesi için, defektin, yeni bağ dokusunu oluşturmak üzere, granülasyon dokusu ile dolması, fiziksel bariyerin sağlanabilmesi için de, epitel tarafından yaranın kapatılması gerekir (16). Yara iyileşmesini hızlandırmak amaçlı bir çok ajan kullanılmakta ve bunla için deneyler yapılmaktadır. Bu ajanlar arasında bitkisel özlü olanlar dikkati çekmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsatlı ilk Türk tıbbi ürünü olan ABS (Ankaferd Blood Stopper) aynı zamanda Türk tıp tarihinde hemostatik bir ajan olarak kullanılan ilk tıbbi bitki ekstraktıdır. Vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesikler, diş operasyonları ve spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minor ve major kanamaların durdurulmasında kullanılmaktadır. ABS, etki mekanizmasının ortaya çıkarılmasını takiben Herbal PDR literatürü ve folklorik kullanımı yanı sıra stabilite, toksisite, sterilite, iritabilite testlerinden başarıyla geçmesi sonrası, Ankaferd kanama durdurucu sprey ve Ankaferd ampul formu, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından eksternal kanamaların kontrolünde kullanılmak üzere 31 Mayıs 2007 tarihinde 2007/31-35 izin no ile ara ürün olarak ruhsatlandırılmıştır.

Acil Servis ve 112 ilk yardım ambulanslarında da rutin kullanımı başlamıştır. Uygulanması kolay, antibakteriyel özelliğe sahip, hızlı etki gösteren, normal dokuya zarar vermeyen, nöral yapı üzerinde bası etkisi oluşturmayan, kanama ve pıhtılaşma bozukluğu olan vakalarda etkin, iyi birhemostatik ajanın sahip olması gereken özellikleri taşıyan bir bitkisel karışımdır (17-23).

Direkt uygulama için ampul, sprey, tampon gibi çeşitli formları bulunmaktadır. ABS, ülkemizde dental uygulamalarda da Sağlık Bakanlığı

tarafından ruhsatlandırılmaktadır. Kanama bozuklukları ya da antikoagülan tedavi nedeniyle diş çekimi operasyonlarında problem yaşanan olgularda, lokal kanamayı kontrol etmeye yönelik diş kavitesine uygulanarak, akut dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (24).

Kanama durdurucu olarak bilinen Ankaferd® (ABS: Ankaferd Blood Stoper); Kekik(*Thymus vulgaris*), Meyan(*Glycyrrhiza glabra*), Koruk(*Vitis vinifera*), Havlican (*Alpinia officinarum*) ve Isırgan(*Urtica dioica*) isimli beş farklı bitkiden köken alan bir üründür (28, 29). ABS ile şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalarda vücut bölgelerindeki kritik kanamalarda etkili olduğu gözlenmiştir. Bunun yanında ABS'in antibakteriyel, antifungal, antineoplastik etkinliklerinin de olduğu yapılan klinik gözleme dayalı yayınlardan anlaşılmaktadır (17, 18, 25-27).

Ayrıca ABS'nin hücrel ve vasküler proliferasyonu etkilediği ve bu kombine etki ile doku beslenmesini artırdığı bildirilmektedir (30-32). Bu bitkisel karışım; endotel, kan hücreleri, damar oluşumu (anjiogenezis), hücrel çoğalma, vasküler dinamikler ve değişik mediyatörler üzerinde etkilidir. Etkili kan durdurucu özellikleri olan Ankaferd'in, aynı zamanda güçlü antibakteriyel özellikleri olduğu gösterilmiştir (29, 30).

Buradan hareketle, bu bitkisel ekstrenin deneysel olarak oluşturulmuş yanık yaraları üzerindeki etkilerini, plasebo olarak kullanılan %0.9 'luk NaCl'nin etkileri ile karşılaştırmayı planladık. Bu çalışmanın planlandığı tarihe kadar, literatürde ABS'in yanık yaralarının iyileşmesi üzerine etkilerini, karşılaştırmalı olarak araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Eğer yanık yarası iyileştirici etkisi kanıtlanabilirse, deri ve mukozalarda, kronik ülser ve yara ile seyreden pek çok hastalığın tedavisinde yeni bir alternatif olacaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Derinin Anatomisi Histolojisi

Vücudun dış yüzünü kaplayan bir organ olan deri vücut boşluklarını döşeyen müköz membranlar ile süreklilik gösterir (8). Derinin her tabakasının cinsiyet, yaş, ırk, anatomik yerleşime göre değişen farklı yapı ve fonksiyonları vardır (9). Deri vücudun en ağır organıdır, toplam vücut ağırlığının %16'sını oluşturur ve erişkinlerde dış çevreye açık olan alanın 1,2-2,3 m² kadarını oluşturur. Ektoderm

kökenli bir epitel katmanı olan epidermisten ve mezoderm kökenli bir bağ dokusu katmanı olan dermisten oluşur. Epidermis türevlerini kıllar, tırnaklar, yağ ve ter bezleri oluşturur. Dermisin altında hipodermis yer alır. Derinin bir parçası kabul edilmeyen hipodermis, deriyi komşu dokulara gevşekçe bağlar ve makroskobik anatomideki yüzeysel fasyaya benzer. Deri çevre ile devamlı iletişim halinde olan reseptör organ olarak davranır ve organizmayı çarpma ve sürtünme sonucu oluşabilecek hasarlardan korur (10). Epidermisen çok katlı yassı epitel tabakasında dört ayrı hücre tipi bulunur. Hakim hücre tipi keratinositlerdir. Bu hücreler, başlıca ara filaman proteini olan keratin nedeniyle melanositler, Langerhans hücreleri, Merkel hücreli keratinositler isimlerini almışlardır.

Epidermis beş tabaka şeklinde düzenlenmiştir (9):

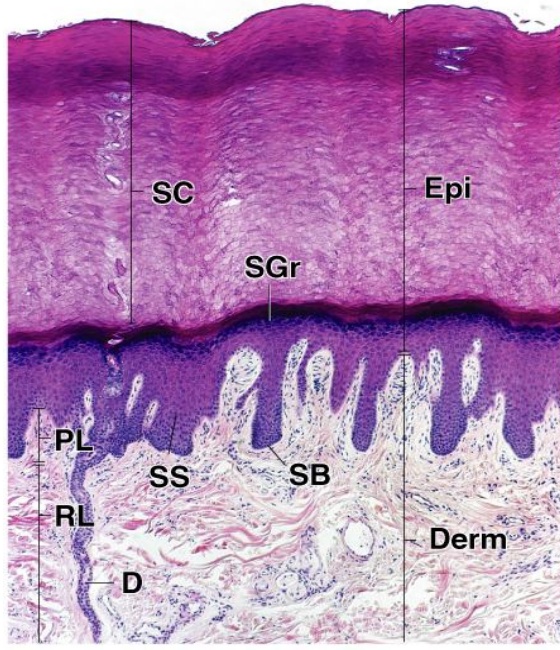
1) Stratum bazale; bazal hücreler tek sıralı bir yapı oluştururlar. Bazal hücreler kolumnar olup uzun eksenleri epidermis ve dermis arasındaki ara çizgiye dik olacak şekilde uzanır.

2) Stratum spinosum; bazal hücre tabakasının üstünde bulunan bu tabakanın poligonal hücreleri 5 ile 10 hücre tabakası arasında farklı mozaik yapı oluşturur.

3) Stratum granulosum; bu tabakanın hücreleri yassılaştırmıştır ve sitoplazmaları belirgin olarak bazofilik boyanan, düzensiz sayı ve şekilli keratohyalin granülleri ile doludurlar. Normal deride, bu tabakanın kalınlığı stratum korneumun kalınlığı ile orantılıdır.

4) Stratum lüsidum

5) Stratum korneum; hücrelerinde nükleus bulunmayan bir tabakadır (9, 11) (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Derinin histolojik görünümü (9)

Epi: Epidermis, SC: stratum korneum, SGr: stratum granülozum, Derm:dermis, SB:stratum bazale,SS: stratum spinozum,PL:papiller lamina, RL:retiküler lamina

1.1.2. Yanık Tanımı

Yanık; ısı, elektrik, kimyasal madde veya radyasyon etkisi ile deri bütünlüğünün bozulması demektir. Doku harabiyeti proteinin denatüre olmasına bağlıdır; karşılaşmanın süresi ve şiddeti ile ilgili olarak çok değişik derinlik ve genişlikte görülür (33). Yanık; ısı, elektrik ve kimyasal maddelerin etkisiyle vücudun koruyucusu olan derinin epidermis ve dermiş katmanlarının, bazı durumlarda da derialtı, kas ve kemik sisteminin farklı derinlik ve genişlikte zedelenmesiyle ortaya çıkan önemli bir sağlık sorunudur (34, 35). Travmanın şekli geniş ve/veya derin ise oluşan elektrolit imbalansı, enfeksiyon, şok ve çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüme kadar uzanan bir perspektifte bakıldığında yanık travmasının ne kadar ciddi boyutlara ulaşabileceği; yanıklı hastaların hayati tehlikeyi atlatsa bile sonraki devam eden yaşamı boyunca ihtiyaç duyduğu bakım ve tedavi de göz önünde bulundurulduğunda ne kadar önemli bir toplum sorunu olduğunu daha iyi anlaşılacaktır (33).Bütün bu problemlerin oluşturduğu tıbbi, ekonomik ve sosyal nedenlerden ötürü %20'den daha geniş olan yanıklar hep felaket niteliği taşır (33). Yanığın asıl tedavisi yanmamaktır. Koruyucu hekimliğin içerisinde yanmayı önleyici

tedbirlerin ailelere anlatılması çok daha önem kazanmaktadır (33). Günümüz bilgileri ile yangın sadece deriyi etkileyen lokal bir sorun olmadığı anlaşılmıştır.

Yanık, bütün organizmayı etkileyen ve meydana getirdiği fizyopatoloji ile prognozu belirleyen çok yönlü bir travmadır. Yanıkta sebep ne olursa olsun, oluşan doku harabiyeti; hücre proteinlerinin denatürasyonu ile karakterize olup, yanık bölgesinin genişliği ve yangı oluşturan etkenin devamlılığına bağlı olarak artış göstermektedir (36). Bununla birlikte, yanık tedavisindeki uygulanması gereken prosedürler kompleks bir hal almaktadır (37). Her insan yaşamı boyunca birçok kez küçük sayılabilecek sıcak yaralanması ile karşı karşıya kalırken, daha nadir olarak da yaşamını tehdit edecek kadar büyük sıcak yaralanmasına maruz kalmaktadır. Yaşamı kolaylaştırmak için teknolojinin sağladığı yeni olanaklar yanma tehlikelerini de beraberinde getirdiğinden, bu tür yaralanmalara giderek daha sık rastlanmaktadır (38-40).

1.1.3. Yanık İnsidansı

Her yıl yanık nedeniyle binlerce insan hastanelere başvurmakta, bunların bir kısmı yatırılarak tedavi edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2 milyondan fazla insan yanık yaralanmasına maruz kalmaktadır. Bunların 74.000'i hastaneye yatırılırken, yirmi bini ise yanık merkezine ihtiyaç gösterir. 12.000 hasta ise yanık nedeniyle kaybedilir. 1991 yılında aynı ülkede 5053 insan yanık nedeniyle kaybedilmiştir. Ülkemizde ise yanık sıklığına yönelik kesin rakamlar yoktur (41-32).

Ülkemizde sağlıklı istatistiksel veriler olmamasına rağmen yılda yaklaşık 1.000.000 birey yanık nedeniyle hastanelere başvurmakta, bunların 12.000'i hastanede yatarak tedavi edilmekte ve yaklaşık 2000 kişi yanık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (44).

1.1.4. Yanığın Etiyolojisi

Yanık türleri arasında sıcak sıvılarla haşlanma en sık karşılaşılan nedendir. Buna karşın haşlanma yanık mortalitesinde daha alt sıralarda yer alır. Alev yangı ve kimyasal yanıklar, sıklığı daha az, ancak morbidite ve mortalitesi daha fazla olan yanık türleridir (41). Yaralanmaların %80-90'ı kaza sonucu, %33'ü de yaz aylarında olmaktadır. Hastalarda en sık yanan bölge el ve kol (%63), daha sonra yüz ve bacaklardır (%34) (40).

Yanığa yol açan sebepler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yanık etiyojisi

Etiyoloji	%
Haşlanma	37
Yangınlar	18
Yanıcı sıvı ve gazlar	15
Elektrik	7
Sigaraya bağlı	6
Ateş	6
Sıcakla temas	5
Taşıt yangınları	2
İtfaiye çalışmaları	2
Kimyasal nedenler	1
Diğer	1

a) Haşlanma: Bu tür yanıklar çocuklarda görülen yanıkların %70’ini oluşturmaktadır. Yaşlılarda da bu tür yanıklar genellikle sıcak içeceklere veya sıcak banyo suyuna bağlı olmakla birlikte genellikle birinci derece veya yüzeysel ikinci derece yanıklardır (45).

b) Alev yanıkları: Erişkin yanıklarının %50’sini oluşturur. Genellikle derin ikinci derece veya üçüncü derece yanıklardır (46).

c) Elektrik Yanıkları

Vakaların %90’ı erkek olup, en sık 20-40 yaşlarını kapsamaktadır. Ölümle biten yanıkların %20’si elektrik yanıklarına bağlıdır (46).

d) Kimyasal yanıklar

Bu yanık türü küçük bir yüzdeyi oluşturmasına karşın ölümle sonuçlanan yanıkların %14-30’u bu yanıklara bağlıdır (38).

Genellikle güçlü alkali ve asitlere bağlıdır. Nadir olarak fenol, fosfor bileşikleri ve petrol ürünlerine bağlı olarak oluşur. Kimyasal yanıkların etki mekanizması termal yanıklar gibidir. Oluşan hasar kimyasal maddelerin temasına bağlı meydana gelen koagülasyon nekrozudur. Kimyasal yanıkların en belirgin özelliklerinden biride lokal etkinin yanı sıra akciğer ve deri yolu temas sonucu sistemik etkiler de meydana getirmeleridir (45, 47).

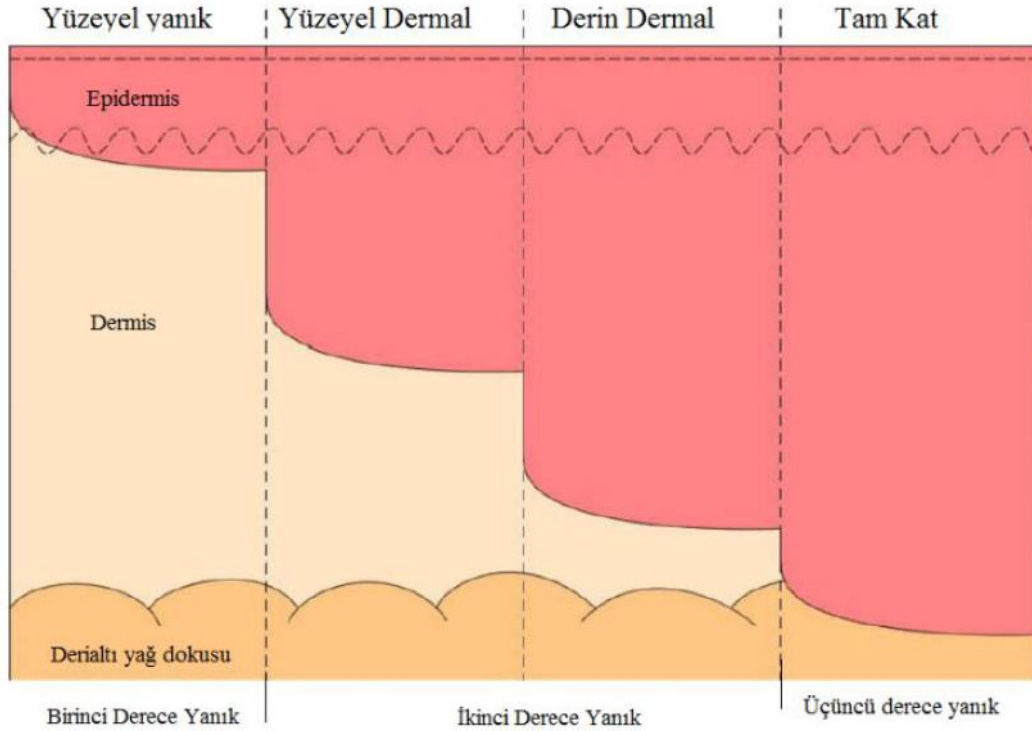
e) Radyasyon Yanıkları

Bu yanıkların etkileri radyoaktif ışının miktarına, süresine ve alınma hızına göre değişiklik gösterir. Ani ve şiddetli alınan bir doz öldürücü olabilir.

Organizmanın radyasyona en hassas yapıları lenf hücreleri, kan hücreleri, intestinal epitel, üreme organları mesane epiteli ve yemek borusudur (48).

1.1.5. Yanık Derinliği ve Derecelendirme

Yanık deride farklı miktarlarda hasara neden olur. Bu hasar kısmi veya tam kat olabilir. Yanığın derinliği üç derece olarak ifade edilir (Şekil 3).



Şekil 2. Yanık derinliği

1.1.5.1. Birinci derece yanıklar

Epiderminin yüzeyel tabakalarında harabiyet vardır. Bu yanıklar ağrılıdır ve kırmızı renk görülür. Vezikül ve bül oluşumu gözlenmez. Yanma çok yüzeyel olduğundan enfeksiyon gelişmez, yara bir haftada sıklıkla iz bırakmadan iyileşir. Güneş yanıkları birinci derece yanıklara güzel bir örnektir (49-51).

1.1.5.2. İkinci derece yanıklar

Dermise kadar uzanan termal hasarlar ikinci derece yanıkları oluşturur ve yüzeyel ve derin olmak üzere ikiye ayrılırlar (49-51). İkinci derece yüzeyel yanıklarda pembe ve kırmızı renk oluşur, ağrılıdır ve büller gelişir. Bu yaralar enfeksiyon gelişmezse 10-20 gün içerisinde skarsız veya çok az bir skar ile iyileşir.

Vücut yüzey alanının %20 sinden fazla olan ikinci derece yüzeysel yanıklarda hastaları moniterize etmek gerekebilir (49-51). İkinci derece derin yanıklar daha kırmızı ve kuru olup ağrı daha azdır. Ciddi derece bir skar oluşturur (50, 51).

1.1.5.3. Üçüncü derece yanıklar

Bu yanıklar derinin tüm katlarını etkiler ve duyu kaybı vardır. Doku hasarı kaslara kadar veya daha derine ulaşmış olabilir. Üçüncü derece yanıklarda ciddi fonksiyon kaybı ve deformite oluşur (50, 51).

1.1.5.4. Genişliğine göre yanık şiddetinin hesaplanması

Yanık yüzeyinin doğru hesaplanması, verilecek sıvı tedavisinin hesaplanmasında ve hayati tehlikenin belirlenmesi için oldukça önemlidir. Hesaplama yanık alanının tüm vücut alanına oranına bakılır (38, 43). Vücudun alanını % 50'sini kaplayan bir yanık büyük oranda direkt olarak ölüm sebebi olabilir. Vücudun %30'dan fazla yanıklarda hayati tehlike vardır. Yanık alanının genişliğini ölçmek için 9'lar kuralı kullanılır (Tablo 2) (Şekil 4) (38, 43).

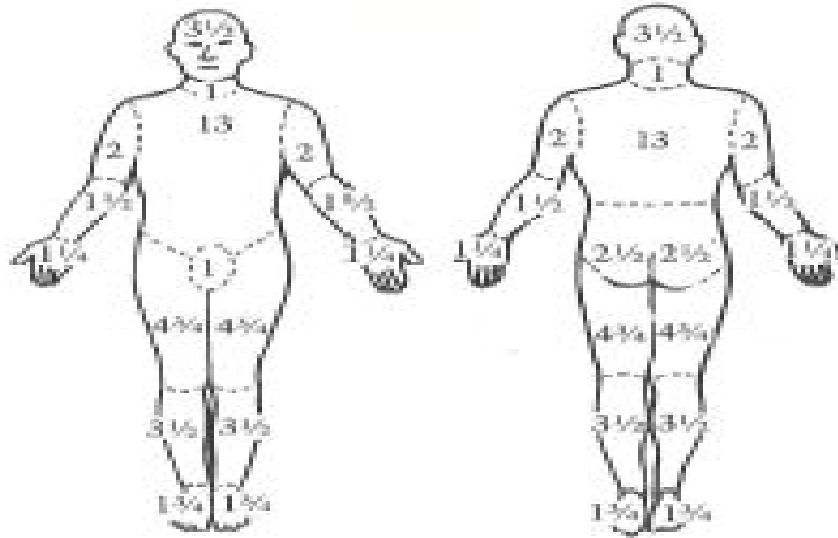
Tablo 2. Yanık Yüzeyinin Hesaplanmasında 9'lar Kuralı.

	Erişkin	Çocuk
Baş -boyun	9	18
Kol	9	9
Gövde ön yüzü	18	18
Gövde arka yüzü	18	18
Bacak	18	14
Perine	1	

Yukarıdaki tablo kısmen doğru bir hesaplama olsa bile değişik yaş gruplarında bu oranların farklılık gösterdiği bilinmelidir. Çocuklardaki yanık yüzeyi hesaplamalarının daha hassas yapılabilmesi için “Lund ve Browder” kartı ve “Berkow” kartları geliştirilmiştir (38) (Tablo 3).

Tablo 3. Lund-Browder metoduna göre, pediatrik yaş grubundaki yanık yüzey alanı oranı (%)

Bölge	0-1 Yaş	1-4 Yaş	5-9 Yaş	10-14 Yaş	15 Yaş
Baş	19	17	13	11	9
Boyun	2	2	2	2	2
Gövde ön	13	13	13	13	13
Gövde arka	13	13	13	13	13
Sağ kalça	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Sol kalça	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Genital	1	1	1	1	1
Sağ kol	4	4	4	4	4
Sol kol	4	4	4	4	4
Sağ ön kol	3	3	3	3	3
Sol ön kol	3	3	3	3	3
Sağ el	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Sol el	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Sağ uyluk	5,5	6,5	8	8,5	9
Sol uyluk	5,5	6,5	8	8,5	9
Sağ bacak	5	5	5,5	6	6,5
Sol bacak	5	5	5,5	6	6,5
Sağ ayak	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Sol ayak	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5



Şekil 3. Lund-Browder metoduna göre, erişkin yaş grubundaki yanık yüzey alanı oranı (%)

Yanıklar yukarıdaki hesaplamalara göre küçük, orta ve büyük olarak üçe ayrılır (Tablo 4) (42, 43).

Tablo 4. Yanıkta Genişlik, Derinlik, Lokalizasyon ve Türe Göre Sınıflandırma

Yanıklar	
Küçük yanıklar (Ayaktan tedavi).	%10 2'nci derece, %2'den az 3'üncü derece yanıklar (el, ayak, yüz, genital bölge, solunum sistemi ve çocuk yanıkları hariç).
Orta yanıklar (Hastanede tedavi).	%10-30 2'nci derece, %2-10 3'üncü derece yanıklar.
Büyük yanıklar (yanık merkezlerinde tedavi).	%30'dan büyük 2'nci derece, %10'dan büyük 3'üncü derece yanıklar, 2 yaş altı ve 50 yaş üstü hastalar, elektrik yanıkları, kimyasal yanıklar, el, ayak, yüz, genital bölge, solunum sistemi yanıkları, kırıklar veya yumuşak doku hasarı ile beraber olan yanıklar.

1.1.6. Yanığın Patogenezi

Yanıkta patolojik olaylar vücut sıcaklığının ayarlanmasında, sıvı elektrolit dengesinin korunmasında, D vitamini sentezinde ve vücudu fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere karşı korumakla görevli, vücudun en geniş organı olan derinin bütünlüğünün bozulması ile başlar (38, 42, 43).

1.1.6.1. Sıvı Kaybı ve şok

Yanığı takip eden ilk 24 saat içerisinde fazla miktarda sıvı kaybı oluşur. Sıvı kaybı sebepleri;

1. Buharlaşma
2. Kapiller geçirgenliğin artması
3. ATP'ye bağımlı olarak çalışan Na-K pompasının görev yapmamasıdır (42, 43).

Yanığın oluşumu ile birlikte birçok reaksiyon gelişmeye başlar. Yaralanmaya bağlı gelişen ilk cevap olarak meydana gelen vazodilatasyon ile birlikte inflamatuvar reaksiyon oluşur. Geniş yanıklarda yanık alanında ve diğer dokularda yoğun olarak inflamatuvar mediatörler salınmaya başlar (41, 51). Bu mediatörlerin salınımı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyona yol açar. Histamin, prostaglandin, tromboksan, kinin, serotonin gibi birçok bilinen mediatörlerin yanıkta farklı etkileri olduğu bilinmektedir. Kapiller geçirgenliğin artışına bağlı olarak yanıklı bölgede ve uzak organlarda ödem gelişmeye başlar (41, 51). Hızlı ödem oluşumu, ilk birkaç saatte en fazladır ve 24 saate kadar gelişmeye devam eder. Bu nedenle yaralanmadan sonraki

birkaç saat içinde fazla miktarda sıvı resüsitasyonu gerekmektedir (41). Yanık sonrası oluşan şok hipovolemik şok şeklindedir. Hemokonsantrasyona bağlı olarak kan akımı yavaşlar ve miyokard hipoksisi gelişir. Buna bağlı olarak da tüm dokularda perfüzyon yetersizliği olur (38, 43, 52, 53).

1.1.6.2. Enfeksiyon

Termal hasara bağlı olarak derinin koruyucu bariyer özelliği bozular ve kontaminasyon kaçınılmaz bir hal alır. Enfeksiyon yanık yaralarının en ciddi komplikasyonudur. Flora ilk 5 gün gram pozitiflerden, 5. günden sonra gram negatiflerden oluşur (41, 42).

İlk günlerde yanık şoku atlatıldığından sonra immün sistemin depresyonuna bağlı olarak yaygın ve öldürücü enfeksiyonlar gelişebilir. (50, 51).

1.1.6.3. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

Patolojik olay karşısında organizmanın verdiği nonspesifik sistemik inflamatuvar yanıtıdır. Özgül olmayan klinik bulgular içerir. Bu sendrom yanığın haricinde bazı durumlarda (travma, pankreatit) gelişmekle birlikte en sık yanıkta gözlenir. Klinik olarak şöyle teşhis edilir;

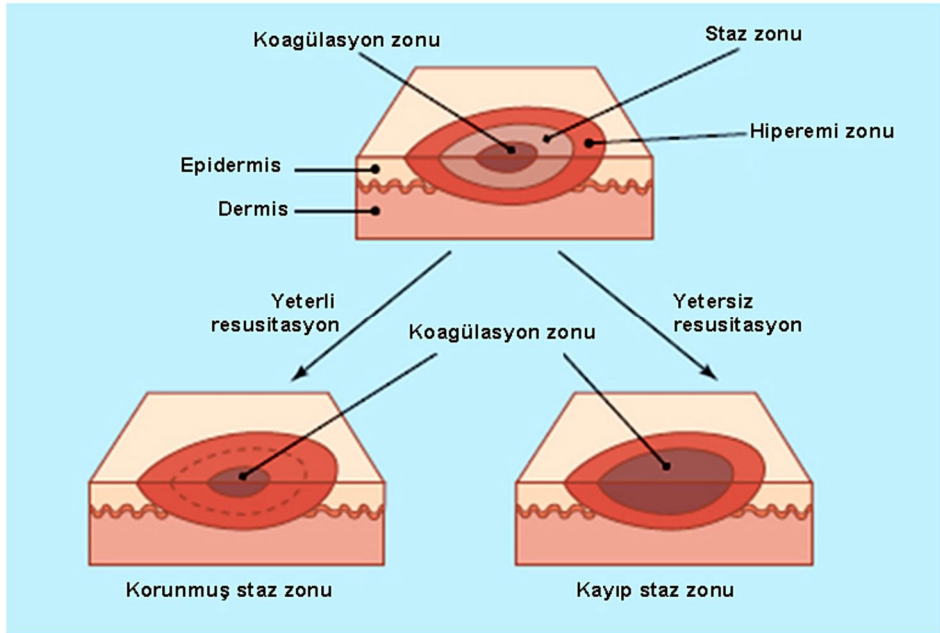
- 1) Vücut ısısı: $<36^{\circ}\text{C}$ veya $>38^{\circ}\text{C}$
 - 2) Kalp atım hızı: $>90/\text{dakika}$
 - 3) Solunum hızı: $> 20/\text{dakika}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$
 - 4) Beyaz küre: $>12000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ veya $>10\%$ immatur (band) formu
- (53)

1.1.6.4. Koagülasyon Nekrozu

Sıcak yaralanması epidermis ve altındaki dokularda koagülatif tipte nekrozuna yol açar. İnsan cildinin sıcak yaralanması iki aşamada oluşur. İlki, hemen hücre hasarı ile birlikte oluşan sıcak yaralanmasıdır. İkincisi ise ilerleyici dermal iskemi sonucu oluşan hücre ölümüne bağlı gecikmiş yaralanmadır (38).

Jackson tarafından tarif edildiği gibi, yanık yarasında başlangıçta içten dışa doğru 3 adet konsantrik zon (halka) vardır: Koagülasyon, staz ve en dışta hiperemi zonu (Şekil 4) (54).

En içteki bölge, ısı kaynağına en yakın bölgedir ve en çok hasar buradadır. Hücrelerdeki hasar koagülasyon nekrozu ile karakterize olup, koagülasyon zonu adını alır. Bu bölgedeki doku, yaralanma zamanında irreversibl olarak hasar görmüştür. Bu santral bölgeden çevreye ve derine gittikçe yanık hasarı azalır. Bu bölgenin hemen dışındaki bölge staz zonu ya da iskemik halka olarak isimlendirilir. Bu zonda orta derecede hasar vardır ve doku perfüzyonu azalmıştır. Yaranın çevresel şartlarına bağlı olarak bu bölge yaşayabilir ya da koagülatif nekroza doğru sürüklenir. Üçüncü ve en dıştaki bölge hiperemi zonudur. Yanık hasarlı bölgede en dıştaki katman olan hiperemi zonu, yanığı çevreleyen inflamasyondan dolayı vazodilatasyon ile karakterizedir. Kolaylıkla fark edilebilen bu dokuda iyileşme olayı hemen başlar ve bu bölgede daha ileri nekroz gelişme riski genellikle yoktur (38).



Şekil 4. Jackson'un yanık zonları ve etkileri (54)

1.1.6.5. Hematolojik Değişiklikler

Yanıklı bölgede lokal hasara bağlı hemoliz gelişmektedir. Ayrıca trombositopeni, antitrombin III ve protein C artışı gözlenmektedir (43, 44).

1.1.6.6. Gastrointestinal Sistem Değiklikleri

Termal hasarın derecesine bağı olarak gastrointestinal fonksiyonlarda ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk meydana gelebilir. Yanık yüzeyi %25'i geçerse sık olarak ileus gözlenir. Yanıktan 3-5 saat sonra mide ve duodenumda fokal iskemik mukozal alanlar oluşabilir. Stres ülseri tedavisi yapılmaz ise ülsera dönüşebilir (42). Yanık yüzeyi %50'yi geçerse karaciğer enzimlerinde artma olur. Enzimlerdeki bu artış kardiyak debideki azalmaya, kan vizkositesindeki artmaya ve splanknik vazokonstrüksiyona bağlı oluşur (55)

1.1.6.7. Solunum Sistemi Değişiklikler

Termal hasar sonrası duman inhale edilmezse bile solunum fonksiyonlarında bazı değişiklikler oluşur. Yanık sonrası erken dönemde anksiyeteye bağlı olarak hafif derecede hiperventilasyon gözlenebilir (55).

Geniş yanıklarda sistemik vasküler direncin artışına paralel olarak pulmoner vasküler dirençte de artış gözlenir. Bu durum düşük kalp debisine bağlı gelişen sol kalp yetmezliği ile birlikte pulmoner ödem gelişimini artırıcı etkenlerdir. Göğüs duvarında çevresel yanıtı olan hastalarda, gelişen ödem ile birlikte skar dokusu kompresyona ve restriktif tip solunum yetmezliğine neden olur (41). Buhar yanıkları dışında üst ve alt solunum yolları ısıya doğrudan maruz kalmaz. İnhalasyon yanığı; yanma sonrası ortaya çıkan duman ve sayısız toksik madde ile oluşan kimyasal bir trakeobronşit ve akut pnömonidir. İnhalasyon hasarında hem hava yolları hem de pulmoner vasküler sistem etkilenir (41).

1.1.6.8. İmmünolojik Değişiklikler

Yanıkta hücresele immün yanıtta baskılanma ve bunun sonucunda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunda azalma, periferik kandaki lenfosit çoğalmasında azalma görülür (34). Yanık alanının genişliği ile orantılı olarak hücresele ve hümorele immün yanıt deprese olmaktadır (55).

1.1.6.9. Endokrin Değişiklikler

Yanık sonrası erken dönemde glukagon, kortizol ve katekolamin düzeylerinde artma; insülin ve triiyodotironin düzeylerinde azalma ile tanımlanabilecek akut bir yanıt ortaya çıkar. Bu değişiklikler yanık genişliği ile doğru orantılıdır (41).

1.1.6.10. Nörolojik Değişiklikler

Daha sık olarak yüksek voltajlı elektrik yanıklarında, eşlik eden travma ile birlikte ortaya çıkar. Tüm yanık hastalarında diğer travma türlerinde de görülen özgül olmayan nörolojik değişiklikler görülür (41).

1.1.6.11. İskelet -Kas Sistemi Değişiklikleri

Yanık yaraları tam olarak iyileşse bile iskelet sisteminde geçici veya kalıcı birçok patolojik sorunlara neden olur. En sık ortaya çıkan iskelet-kas sistemi değişiklikleri, osteoporoz, osteomyelit ve kemik kırıklarıdır. Yanık hastalarında, özellikle akut dönemde kemiklerden kalsiyum kaybı olur ve kemik gelişimi, büyümesi yavaşlar. Kalsiyum kaybı yanık sonrası 7. haftaya kadar sürer. Geniş yanıklarda, yanık tedavisi tamamlandıktan sonra bile kalsiyum kaybı ve osteoporoz devam eder. Yanığın kemik gelişimindeki olumsuz etkilerinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (41).

1.1.6.12. Renal Sistem

Renal hasar kardiyovasküler hasara paralel seyreder. Yanığın büyüklüğüne bağlı olarak böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır. Geç müdahale akut tübüler nekroz ve renal yetmezliğe yol açabilir. Katekolamin, anjiyotensin, aldosteron, vazopressin ve stres hormonlarında meydana gelen artışlar akut renal yetmezliğin oluşmasında rol oynamaktadır (56).

1.1.7. Yanıkta yatış endikasyonları

1. % 10'dan fazla 2. derece yanıklar
2. El, ayak, yüz, genital bölge ve büyük eklem yanıkları
3. Her türlü üçüncü derece yanık
4. Elektrik yanıkları
5. Kimyasal yanıklar

6. İnhalasyon hasarı
7. Tedavi sürecini etkileyebilecek yandaş hastalığın varlığı
8. Yanığa eşlik eden travma
9. Çocuk hastalara bakabilecek donanıma sahip olmayan hastanede yatan çocuk hastalar
10. Özel bakım gerektiren sosyal durumlar (taciz, horlanma, kötü muamele, çocuk istismarı gibi) (34).

1.1.8. Yanık komplikasyonları

1.1.8.1. Erken Dönem Komplikasyonlar

1.1.8.1.1. Enfeksiyon

En sık gözlenen komplikasyondur. Yaranın basit enfeksiyonundan ölümcül sepsise kadar uzanan geniş bir yelpazesi vardır (57).

1.1.8.1.2. Gastrointestinal komplikasyonlar

a) Curling Ülseri

Genellikle yanık yüzey alanı %30'dan daha fazla olan hastalarda görülür. Sepsis varlığı görülme sıklığını artırır. Stres ülseri olarakta bilinir. Midede oluşan ülserler genellikle multifokal iken duodenumda olanlar genellikle tek ülser halindedir. Geniş yanıklı hastalarda gastrointestinal sistemdeki mukozal değişiklikler üçüncü günden itibaren başlar. Klinikte gastrointestinal kanama ve perforasyon şeklinde bulgu verir. Önlenmesi mümkündür. Agresif sıvı tedavisi, H2 reseptör blokörleri, proton pompası inhibitörleri veya antiasitlerle önlenir. Kontrol edilemez ise cerrahi tedavi uygulanır

b) Akut Mide Dilatasyonu

Yanık alanı %35 ve üzeri olanlarda genellikle yanık sonrası 5-7. günlerde, karında şişlik, bulantı ve kusma olarak belirir. Şüpheli durumda uygulanacak bir nazogastrik sonda bu komplikasyonu önler (58).

c) Paralitik İleus

Yüzde 20'den fazla Yanık alanı olan hastalarda görülebilir (45).

d) Süperior Mezenterik Arter Sendromu

Hasta vücut ağırlığının yaklaşık %25'ini kaybetmesi sonrası görülür. Karın ağrısı, projektıl kusma ve distansiyon klinik belirteçlerdir. Cerrahi tedavi, tıbbi tedavi başarısız kalırsa yapılır (59).

e) Taşsız Kolesistit

Daha az gözlenir. Mortalitesi yüksektir. %40 ve üzeri yanıklarda rastlanır (59).

f) Enterokolit

Hipovolemiye bağı gelişir. Sepsise kadar ilerleyebilir (59).

g) Karaciğer-Pankreas Bozuklukları

Hiperalimentasyon uygulanan hastalarda daha çok görülür. Sarılık ve karaciğer büyümesi önemli klinik bulgularadır (59).

1.1.8.1.3. Solunum sistemi komplikasyonları

Kapalı alanlardaki yanıklarda görülmekle beraber solunum yollarını direkt etkilemeyen yanıklardada izlenebilir. Yanığa maruz kalanların %3-15'inde solunum sistemi etkilenir. Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi, pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, akciğer embolisi sık görülen durumlardır (60, 61).

1.1.8.1.4. Dolaşım sistemi komplikasyonları

Elektrik yanıklarında sık görülür. Kalpte ritim bozukluğu, enfarktüs ve ölümle sonuçlanabilir. Ayrıca tromboflebit de gözlenmektedir (62).

1.1.8.1.5. Böbrek komplikasyonları

Akut böbrek yetmezliği en sık görülen komplikasyondur (56).

1.1.8.1.6. Sinir sistemi komplikasyonları

Ekstremitelerde periferik sinir sistemine ait komplikasyonlar en sık olarak gözlenir. Ayrıca merkezi sinir sisteminde güç kaybından felçe kadar ilerleyebilen komplikasyonlar ortaya çıkabilir (63).

1.1.8.2.7 Geç Dönem Komplikasyonlar

Yara iyileşmesinden sonra görülen komplikasyonlardır.

a) Göz

En sık ektropionlar gözlenir. Bu da göz kapaklarındaki skara bağlı oluşur. Ayrıca ileriki dönemlerde katarakt oluşumu da izlenir (64).

b) Merkezi Sinir Sistemi

Genellikle elektrik yanıklarına bağlıdır. Güç kaybı ve his azalması gözlenir (65).

c) Skar

Yara iyileşmesinden sonra ortaya çıkan skar dokusu yanığın en sık görülen komplikasyonudur. Hipertrofik skar, keloid ve kontraktür şeklinde gözlenir (65).

d) Marjolin Ülseri

Skara bağlı ortaya çıkan deri kanseridir.

e) Heterotopik Kemikleşme

En sık dirsekte gözlenir (65).

1.2. Yara iyileşmesi

Derinin görevlerini yerine getirebilmesi için bütünlüğünü koruması gerekir. Doku bütünlüğünün bozulduğu durumlar; erozyon, ülser ve yara olarak tanımlanır. Epidermisi etkileyen yüzeysel doku kaybı erozyon, dermis ve daha derin dokuları etkileyen doku kaybı ülser olarak adlandırılır. Yara ise, kaza veya operasyona bağlı oluşan travmatik hasarı tanımlamak için kullanılır. Ülser ve yara birçok nedenle oluşabilir, skar ve fibrozis ile iyileşir. Skar dokusu mekanik olarak yetersizdir ve deri ekleri yoktur. Aşırı bağ dokusu oluşması hipertrofik skar ve keloide yol açar (66, 67).

Kutanöz yara iyileşmesi; temel olarak primer, sekonder ve tersiyer iyileşme olmak üzere üç kategoride incelenir (66, 68). Yara kenarlarının karşılıklı getirildiği, iltihapsız ve minimum doku kaybıyla oluşan iyileşme, primer yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara kenarlarının karşılıklı gelmediği, geniş doku kaybına yol açan, iltihaplı yaralar sekonder yara iyileşmesi ile iyileşir (69, 70). Bu tür yaralarda, çok miktarda nekrotik artık, eksuda ve fibrin bulunur. Yara iyileşme süreci daha uzun sürer (71, 72).

Tersiyer yara iyileşmesi (gecikmiş primer iyileşme), enfekte yaralarda görülen iyileşme tipidir. Bu tür yaralar, başlangıçta açık bırakılır, enfeksiyon geçtikten sonra yara kenarları eksize edilir ve karşılıklı getirilerek birleşme sağlanır

(68). Yara iyileşme süreci, temelde tüm canlılarda benzerdir. Sadece zaman açısından önemli farklılıklar gösterir. Mesela insanlarda yara iyileşmesi aylar hatta yıllar içinde tamamlanabilirken, bu süre ratlarda 8 hafta kadardır (73).

1.2.1. Yara iyileşmesinin fazları

Yara iyileşmesi, hücrel ve biyokimyasal olayların karşılıklı etkileşimini içeren patofizyolojik ve multifaktöriyel bir süreçtir (74, 75). Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositleri içeren birçok hücrenin rol aldığı bir süreç başlar. Bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu ile yeni doku formasyonu oluşur ve sonuçta yara kapanır. Bu süreçte birçok büyüme hormonları, sitokinler ve kemokinler rol alır. Bunlardan en önemlileri; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), konnektif doku büyüme faktörü (CTGF), interlökin ailesi (IL), keratinosit büyüme faktörü (KGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve tümör nekroz faktör (TNF)'dür (76).

Yara iyileşmesi 3 fazda incelenir:

- (A) İnflamasyon (Faz 1)
- (B) Proliferasyon ve doku formasyonu (Faz 2)
- (C) Matriks formasyonu ve yeniden yapılanma (Faz 3)

1.2.1.1. İnflamatuvar faz (Faz 1)

İlk faz olan inflamatuvar faz, akut hasarı takiben ortaya çıkar. Yaralanmadan hemen sonra başlayıp, 4-6 gün kadar sürer (77). İnflamasyonun baskın olduğu bu fazda; trombosit göçü ve agregasyonu, lökosit toplanması, epitelizasyon ve granülasyon aşamaları yer almaktadır (78). Trombositler yara oluştuğunda ilk aktive olan hücrelerdir (79). Yaralanmadan sonra bölgede gerçekleşen ilk olay, kanama kontrolüdür. Yara bölgesinde trombositler, aktivasyon, adezyon ve agregasyonlarını tetikleyen trombin ve kollajen ile karşılaşır. Aktive trombositlerden; adenosin difosfat (ADP), fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve faktör VIII (von Willebrand) gibi adeziv faktörler salgınır. Fibrinojen, fibronektin ve trombospondin, trombosit agregasyonunu kolaylaştırırken, faktör VIII, trombositlerin kollajene

yapışmasını hızlandırır. Sonuçta trombosit pıhtısı oluşur. Fibrinojenin trombinle polimerizasyonu, fibrin oluşumuna neden olur, fibrin de pıhtıyı genişleterek, yaraya hücre göçü için gerekli olan geçici ekstraselüler matriksin bir kısmını oluşturur. Trombositlerin hakim olduğu bu fazda, bir yandan da endotel hücreleri trombosit agregasyonunu ve pıhtı oluşumunu sınırlayıcı bir işlev görürler. Bu işlev prostasiklinle trombosit agregasyonunun inhibisyonu, antitrombin 3 ile trombin aktivitesinin inhibisyonu, protein C ile koagülasyon faktörleri V ve VIII'in degradasyonu ve plazminojenin plazmine dönüşümü sonucunda pıhtı yıkımının başlatılmasını sağlar. Pıhtılaşma sırasında, hasarlanmış kan damarlarından plazma ve diğer kan elemanları damar dışına çıkar ve trombüs oluşumuna katkıda bulunurlar. Pıhtılaşma süreci, koagülasyon kaskadını aktive eden uyarıların kalkması ile sonlanır (67).

Hemostazı takiben damarlar, koagülasyon ve kompleman sistemi ürünlerinin etkisiyle dilate olur ve permabiliteleri artar. Ayrıca trombosit kaynaklı kemotaktik faktörlerin etkisi ile inflamatuvar hücreler yaraya geçer. Trombositler ayrıca TGF- α , TGF- β ve PDGF salgılayarak doku rejenerasyonunu ilerletirler. TGF- α , keratinosit migrasyon ve reepitelizasyonda, TGF- β , fibroblast ve endotel hücre migrasyonu ile granülasyon oluşumunda rol oynar (15).

Lökositler, yaralanmadan birkaç dakika sonra yara alanını istila ederler. Erken evrede nötrofiller ve monositler dominanttır (15). Endotel hücrelerinden salınan selektin ve β -2 integrinlerin etkisi ile dolaşımdaki lökositler, yavaşlar, yuvarlanır ve endotel hücrelerinin arasından geçerek yara bölgesine gelirler. Nötrofiller, hücresel yıkım maddelerini, yabancı cisimleri ve bakterileri fagositoz, enzimatik yol ve oksijen radikalleri aracılığıyla ortadan kaldırır (80). Bu hücreler, hedefe göre değişen çeşitli proteazlar [örneğin miyeloperoksidaz (MPO)] içerirler.

İnflamatuvar yanıtın büyüklüğü ile orantılı olarak oluşan proteaz miktarına göre, matriks hasarının şiddeti değişebilir. Yaralanmamış doku matriksi, proteaz inhibitörleri ile korunur. Bugün için bilinmeyen bir mekanizma ile fonksiyonu biten nötrofillerin çoğu apoptoza uğrar (81). Kollajen, elastin, fibronektin yıkım ürünleri, aktif trombin ve TGF- β etkisi ile hasardan sonraki 24-48 saat içinde, ortama monositler gelmeye başlar (82). Bunlar, fenotipik değişiklik geçirerek doku makrofajlarında dönüşür. Aktive makrofajlar, yara iyileşmesinde, proliferatif faza

geçiş için önemlidir. Yara onarımında en temel ve kritik hücrelerdir. Bakterileri fagosite ederek öldürür ve doku debrisini ortadan kaldırır. Ayrıca aktive makrofajlar; VEGF, FGF, TNF, PDGF, IL-1 ve nitrik oksit (NO) sentezleyerek anjiyogeneze arabuluculuk eder (83). Doku yaralanmasından birkaç gün sonra, apoptoza uğramayan nötrofiller makrofajlar tarafından fagosite edilir ve yara iyileşmesinin ikinci fazı olan proliferasyon ve doku formasyonu başlar (15).

1.2.1.2. Proliferasyon ve doku formasyonu (Faz 2)

Yaralanmadan yaklaşık 4 gün sonra başlar ve yaklaşık 14. güne kadar devam eder. Geçici ekstraselüler matriks, granülasyon dokusuyla yer değiştirmeye başlar. Kapillerlerin invazyonuyla ilişkilendirilen bu morfolojik değişim, aynı zamanda hücresele seviyede, dermisen kalıcı elemanlarının bölgede oluşmasıyla kendini gösterir. Bunlar, fibroblastlar, kollajen ve kan damarlarıdır (83). İkinci fazda keratinosit migrasyonu, hipoksi, fibroplazi, anjiogenez, ekstraselüler matriks proliferasyonu görülür ve integrinlerin rolü vardır. Bu fazda hücresele aktivite baskındır (3).

Reepitelizasyon, yaralanma sonrası epidermisen tamiridir. Erken dönem reepitelizasyonda keratinosit migrasyonu görülür. Epidermal büyüme faktörü, KGF ve TGF- α keratinosit migrasyonunu, proliferasyonunu ve reepitelizasyonu uyarır. Keratinositler yaranın serbest kenarından hasarlı bölgeye göç ederler. Deri ekleri zarar görmediyse, kıl folikülü gibi yapılardan da keratinosit göçü olur. Keratinosit göçü deride fonksiyonel bariyer oluşuncaya kadar devam eder (83). Göç sırasında, keratinositlerde belirgin morfolojik değişiklikler olur. Bazal keratinositler normal küboid şekillerini kaybederek düzleşirler ve yara yatağına lamelli podlar uzatırlar. Hemidezmozomlar plazma membranından çekilirler ve bağlantı kanalı (gap junction) sayısı artar. Göç eden keratinositler, doku tipi (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün (uPA) düzeyini artırır. Bu enzimler, keratinositlerin fibrin pıhtısı içinde hareket edebilmeleri için gereklidir (15).

Yara yerinde hipoksi, fibroblast ve endotel hücrelerinin aktivasyonunda etkili bir faktördür. Endotelin-1, TGF- β 1, PDGF-B zinciri ve VEGF gibi birçok büyüme faktörünün sentezi de, hipoksi ile artar (15). Fibroplazi, fibrin pıhtı içine fibroblast proliferasyonu, migrasyonu ve kollajen ile diğer matriks proteinlerinin üretimi olarak

tanımlanır. Kollajen üretimi, yara iyileşmesinde, matriksin yeniden şekillenmesi ve ekstraselüler matriks depozisyonu evrelerinde görülür (83). Kollajen sentezinin başlaması ve proliferasyon için, fibroblastlar yaralı dokunun etrafındaki sağlam dokudan gelip aktive olurlar. Trombosit ve makrofajlar tarafından üretilen PDGF, FGF ve TGF- β , fibroblastlar için ana sinyali oluşturur. Platelet kaynaklı büyüme faktörü'ne yanıt olarak, fibroblastlar tip III kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektinden oluşan geçici matriks sentezine başlarlar (84, 85).

Transforme edici büyüme faktörü- β , fibroblastların tip I ve tip III kollajen sentezlemesini uyarır, MMP aktivitesini azaltır, doku inhibitörlerinin ve adezyon moleküllerinin üretimini artırır (15, 81). Bu fazı durduran sinyalin, bir fibroblast inhibitörü olan, interferonla indüklenen protein 10 (IP-10)'dan geldiği düşünülmektedir (71). Sekonder iyileşmede, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu, TGF tarafından yönetilir (85). Fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonuna katkıda bulunur (15). Anjiogenez, yeni kan damarları oluşumu olup, bu süreçte en etkili hücre, endotel hücreleridir. Ekstraselüler matriks ve komşu hücrelerden gelen kemotaktik sinyaller endotel hücrelerinin yaraya göçünde etkilidirler (15, 67).

Vasküler endotelial büyüme faktörü, FGF-2 ve anjiopoetinler, anjiogenezi uyaran çeşitli faktörlerden en önemlileridir, bazal membrandaki proteoglikanlara bağlanır ve bu yapılar hasarlanınca serbestleşirler. Direkt veya indirekt olarak endotel hücrelerini uyarırlar, bu uyarı sonucu, bazal membranı parçalayan proteinazlar salgılanır, endotel hücre göçü ve proliferasyonu başlar. Laminin ile etkileşmeleri sonucu, endotel hücre proliferasyonu artar ve yeni damarlar oluşur (85).

Endotel hücreleri NO sentez ederler. Nitrik oksit, vazodilatasyonu artırıp dokuyu hipoksi, iskemi ve reperfüzyon hasarından korur. Yapılan çalışmalarda NO'nun yara iyileşmesinde çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir (66). Erken dönemde sitostatik, kemotaktik, vazodilatatör olarak görev yapar, değişik hücrelerin diferansiyasyonunu ve çoğalmasını düzenler. Geç dönemde anjiogenezis ve kollajen depozisyonunu modüle eder (85).

Matriks metalloproteinazlar; yara iyileşmesinde, inflamasyon, proliferasyon, matürasyon ve yeniden yapılanmada rolü olan, Ca⁺² ve çinko bağımlı

endopeptidazlardır. Kollajenazlar, jelatinazlar, stromelizinler, matrilisinler ve membranöz tip MMP'lar olarak, 5 sınıfta incelenir (59). Matriks metalloproteinaz-1, MMP-2, MMP-9, MMP-19 ve membranöz tip MMP (MT-MMP), anjiogeneizde rol alan en önemli MMP'lerdir (85). Matriks metalloproteinaz-1, tip I kollajen matriks içine endotel hücre migrasyonu için gereklidir (85). Matriks metalloproteinaz-2, endotel hücre yüzeyindeki integrinler sayesinde, endotel hücrelere yapışır, önlerine çıkan geçici ekstraselüler matriksi (ECM) parçalayarak ilerlemelerini sağlar (85).

1.2.1.3. Matriks formasyonu ve yeniden yapılanma (Faz 3)

Yaranın granülasyon dokusuyla dolup, keratinosit migrasyonu ile reepitelizasyonun sağlanmasını takiben başlar. Yaralanmanın 8. günü başlayıp 1 yıla kadar devam eden bu fazda, fibroblast kökenli TNF- α , IL-1, PDGF ve TGF- β ile endotel hücrelerinden salgılanan EGF ve TGF- β rol alır (86, 87). Hücrelerdeki ve ekstraselüler matriksteki abartılı artışın ortadan kaldırılması ve yaralanmadan önceki duruma dönebilmesi için, dokunun yeniden yapılandırılması gerekir. Apoptotik mekanizmalar ve MMP'lerin enzimatik aktivitesi bu dönemde devreye girer. Apoptozisin gerçekleşmediği durumlarda, aşırı skatizasyon, fibrozis ve keloid oluşumu gibi patolojik iyileşmeler görülebilir (15, 87).

Yeniden yapılanma safhasında, özellikle MMP-1, 2, 3, 7, 8, 9, 10 ve 12'nin rolü vardır. Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13); tip I, II ve III kollajeni, jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9); tip I, V, VII, X kollajeni, elastin ve diğer bazal membran proteinlerini, stromelizinler (MMP-3, MMP-10 ve MMP-11); kollajen IV, V, X ve elastini, matrilisinler (MMP-7); fibronektin, jelatin ve elastini parçalar. Membranöz tip MMP'lar (MMP-14 ve MMP-17), hücre membranı üzerinde bulunur, diğer MMP'ların aktivasyonuna ve hücre yüzeyine bağlanmalarına yardım ederler (84). Dokunun yeniden yapılandırılması, yara kontraksiyonu ve kollajenin yeniden şekillendirilmesi süreçleri ile karakterizedir (84). Bu süreçte, fibronektin komponentleri, hiyalüronik asit ve proteoglikanlar, kollajen ve miyofibroblastlar devreye girer (15).

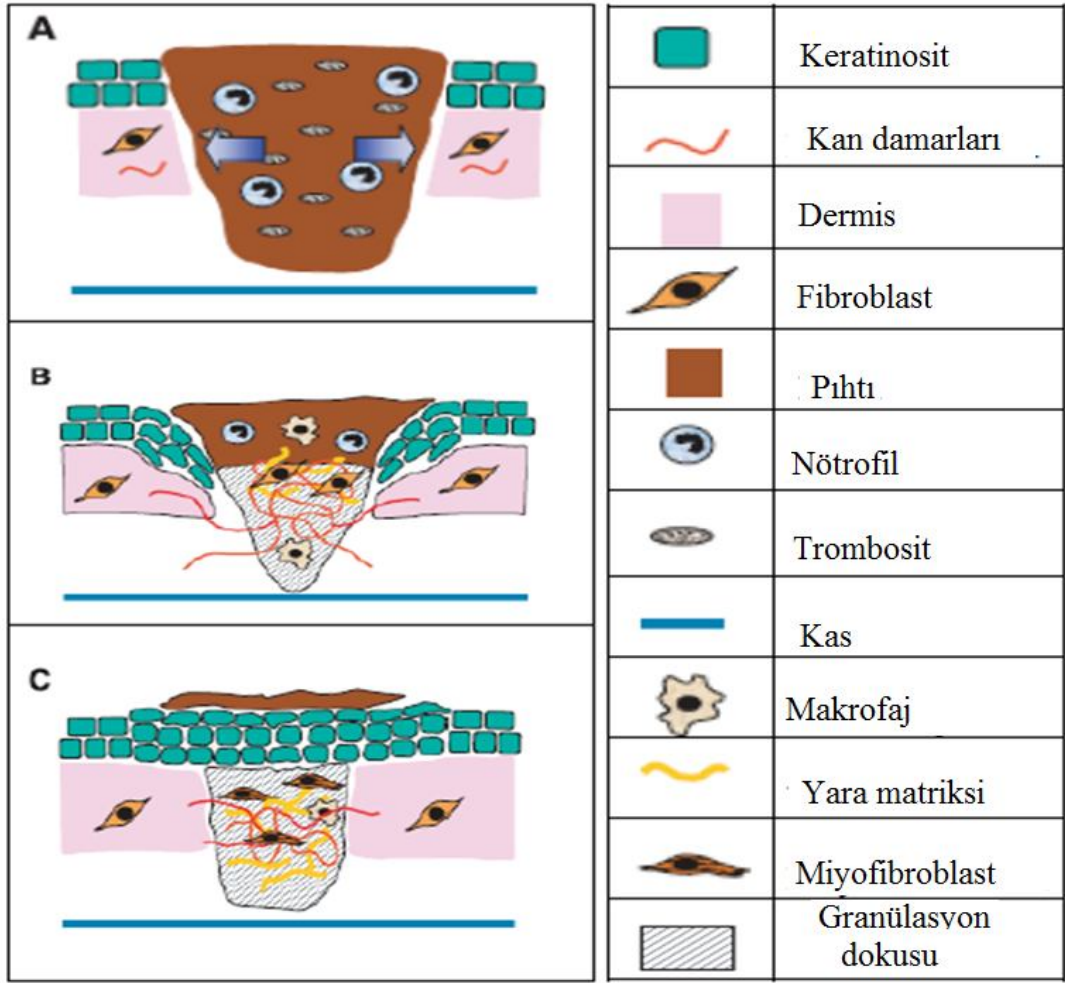
Yaranın kontraksiyonu işlemi, miyofibroblastlar tarafından yapılır. Bunlar; bölünme ve matriks kontraksiyonunu gerçekleştirme potansiyeli olan, intraselüler

aktin mikrofilamentlerine sahip fibroblastlardır. Miyofibroblast diferansiyasyonu, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından salgılanan TGF- β tarafından indüklenir. Fibroblastlar, yara bölgesine geldikten sonra fibronektin üretirler. Fibronektin üretimi, başta TGF- β olmak üzere birçok büyüme faktörü tarafından tetiklenir (15, 84, 87). Matriksin önemli bir bileşeni olan hiyalüronik asit, hücre hareketlerinde belirgin bir kolaylaşmaya neden olur.

Granülasyon dokusundaki fibroblastlar, bol miktarda hiyalüronik asit üretirler. Yeniden yapılandırma gerçekleşirken, hiyaluronik asit, hiyaluronidazlar tarafından yıkılır ve yerini daha güçlü bir yapıya sahip olan, ancak hücre hareketlerini yavaşlatan, sülfatlı proteoglikanlar alır. İki temel proteoglikan olan kondroitin-4-sülfat ve dermatan sülfat, olgun skar fibroblastları tarafından üretilirler. Bunlar onarımın 2. haftasında yara alanına gelir ve matriksin esnekliğini sağlar (15, 67).

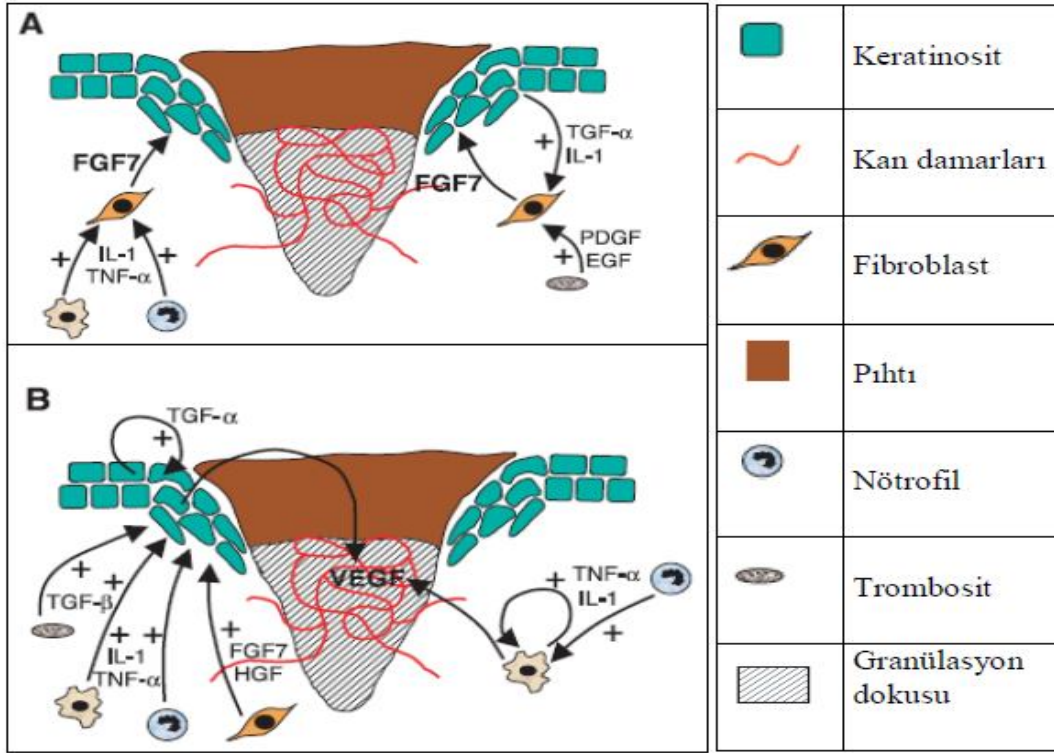
Kollajen, yeniden şekillendirme aşamasının en karakteristik proteindir. Proliferatif aşama boyunca, başlangıçta tip III kollajenler, fibroblastlar tarafından yaraya döşenirler, sonraki birkaç ay içinde bunlar, tip I kollajen ile yer değiştirirler. Tip III kollajenin yavaş degradasyonu, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücrelerin salgıladığı MMP'lar tarafından sağlanır. Sağlam dokudaki kollajen oranı, %80-90 tip I ve %10-20 tip III şeklindedir. Granülasyon dokusunda, kollajen tip III %30'lara ve olgun skar dokusunda ise %10'lara düşer, ayrıca granülasyon dokusunda tip V kollajen de görülür. Skar dokusundaki proteinin %50'den fazlasını kollajen oluşturur.

İyileşen yaranın direnci, bu süreç boyunca yavaş yavaş artar. Üçüncü haftada, yara direnci, sağlam dokudakinin %20'si civarındadır. İyileşmenin optimal şekilde tamamlanması durumunda bile, orijinal direncin ancak %70 kadarına ulaşılabilir (66, 67, 76, 84) (Şekil 5, 6).



Şekil 5. Yara iyileşmesinin aşamaları (88).

Şekil 5.A'da yaralanmadan 12-24 saat sonra yara alanı kan pıhtısı ile dolar. Nötrofiller pıhtı içinde hakim olur. B'de Yaralanmadan 3-4 gün sonra nötrofillerin çoğu apoptoza uğrar. İyileşmenin bu evresinde yara dokusuna makrofajlar hakim olur. Pıhtı içine endotel hücreleri göç eder, proliferer olur ve yeni kan damarları oluşur. Yara dokusuna fibroblastlar göç eder ve ekstraselüler matrikste çoğalırlar. Oluşan yeni doku granülasyon dokusu olarak adlandırılır. Keratinositler yara kenarlarında proliferer olur, aşağıya doğru dermise göç eder ve geçici matriks içinde dağılırlar. C'de Yaralanmadan 1-2 hafta sonra yara alanı komple granülasyon dokusu ile dolar. Fibroblastlar myofibroblastlar ile yer değiştirir, kollajen birikimine ve yara kontraksiyonuna yol açar.



Şekil 6. Yara iyileşmesinde rol alan büyüme faktörlerinin etkileşimi (88).

Şekil 6.A'da yara alanında FGF-7 regülasyonu. Lokal hemoraji trombositlerin damar dışına çıkmasına neden olur ve trombositler PDGF ve EGF salgılar. Bunlar fibroblastlardan mitojenik olan FGF-7 üretimini uyarır. Ek olarak nötrofil ve makrofajlar proinflatuar sitokinler olan IL-1 ve TNF- α salgılar. Bunlar da fibroblastlardan FGF-7 üretimini artırır ve FGF-7 uyarısı ile keratinositlerden IL-1 ve TGF- β salınır. B'de yara alanında VEGF regülasyonu. Lokal hemoraji, trombositlerin damar dışına çıkışına neden olur ve bunlar da TGF- β salgılar. Makrofajlar da büyüme faktörleri ile birlikte IL-1 ve TNF α gibi proinflatuar sitokinleri salgılar. Bu faktörler keratinosit ve makrofajlardan VEGF salınımını uyarır. Ek olarak, fibroblastlardan üretilen FGF-7, hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve keratinositlerden üretilen TGF- α , epidermisten VEGF salınımını uyarır.

1.3. Ankaferd İle İn Vitro

1.3.1. Ankaferd Blood Stopper® (ABS)

ABS Türk tıp tarihinde hemostatik bir ajan olarak kullanılan ilk tıbbi bitki ekstraktıdır. ABS, bitkilerden alınan ekstraktların standardize karışımından oluşur:

100 ml'lik ekstraktta 5 g *Thymus vulgaris* (Kekik), 7 g *Glycyrrhiza glabra* (Meyan), 8 g *Vitis vinifera* (Asma), 7 g *Alpinia officinarum* (Havlıcan) ve 6 g *Urtica dioica* (Isırgan) içerir (89, 90) (Tablo 5).

Tablo 5. ABS içeriğindeki maddeler.

	Miktar (g/100 ml)
<i>Urtica dioica</i> (ısırgan)	6.0
<i>Vitis vinifera</i> (Asma)	8.0
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Meyan)	7.0
<i>Alpinia officinarum</i> (Havlıcan)	7.0
<i>Thymus vulgaris</i> (Kekik)	5.0

Tablo 6. ABS içeriğindeki maddeler.

Etkin madde adı	Etkin madde miktarı (mg)			Sprey ml
	Ampul 2 ml	Tampon 2.5x7 cm	Tampon 5x7.5 cm	
<i>Urtica doica</i> (ısırgan)	0.12	0.18	0.6	0.06
<i>Vitis vinifera</i> (Asma)	0.16	0.24	0.8	0.08
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (meyan)	0.18	0.27	0.9	0.09
<i>Alpinia officinarum</i> (havlıcan)	0.14	0.21	0.17	0.14
<i>Thymus vulgaris</i> (kekik)	0.10	0.15	0.5	0.10

Ankaferd *Blood Stopper*® (ABS) İmmun Gıda İlaç kozmetik San. Ve Tic. Ltd.Şti. tarafından üretilen (İstanbul-Türkiye) direkt uygulama için ampul, sprej, tampon gibi çeşitli formları bulunmaktadır. Ankaferd solüsyonu bitki ekstraktlarından oluşan kayıtlı bir üründür. Öncelikle hemostatik bir ajan olduğu vurgulanarak piyasaya sunulan Ankaferd, sağlık bakanlığından kemoterapötikler, tedaviye yönelik olmayan bitkisel ürünler, beslenmeyi destekleyici ürünler (nutrasötikler) ve topikal uygulanan ilaç dışı ürünler kategorisi altında 31 Mayıs 2007 tarihinde alınmış ruhsatı bulunmaktadır. ABS'nin topikal deneysel uygulamalarında ne bir lokal yan etki ya da sistemik toksisite gözlemlenmemiştir (91, 92). Fizyolojik hücre bazlı koagülasyon ABS'nin topikal uygulanmasıyla klinik

olarak düzenlenebilir ve böylece birçok klinikopatolojik durumda kanama önlenip tedavi edilebilir (93, 94). ABS ile indüklenen protein ağı oluşumu, bilinen fizyolojik hemostatik yollardan bağımsız gerçekleşmektedir (Şekil 7). Türk Sağlık Bakanlığı tarafından eksternal hemorajiler ve dental kanamalarda kullanılmak üzere onaylandıktan sonra ABS, Türkiye'deki dental prosedürlerde meydana gelebilecek aşırı kanama durumlarını engellemek ve tedavi etmek için kullanılacak protokollere eklenmiştir (91). ABS'nin hem normal hemostatik parametrelere sahip bireylerde hem de primer veya sekonder hemostaz hastalarında etkili bir yöntem olabileceği vurgulanmaktadır (89). ABS'nin anti-infeksiyon özelliği in vitro olarak kanıtlanmış, standart önlemlerle kontrol edilemeyen birçok zor klinik olguda aşırı kanamaları durdurmak için topikal olarak uygulanmıştır (93, 94).

1.3.1.1. Ankaferd İsminin Kökeni

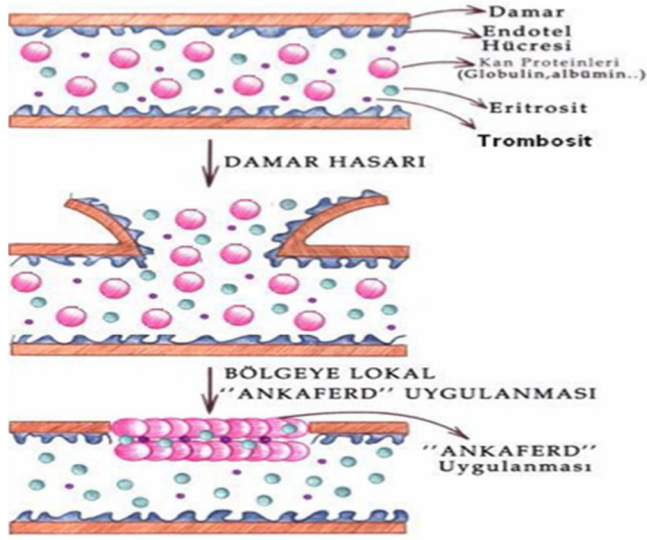
Anka: Mitolojik bir dağ olan Kafdağı'nda yaşadığına inanılan mitolojik bir kuş. Doğu mitolojileri ve efsanelerinde Zümrüdü Anka Kuşu, Batı kültürlerinde ise Phoenix adlarıyla anılır. Adı uzun boynu veya boynundaki beyaz halkadan gelir.

Her hayvandan bir iz taşıyan, rengarenk tüylü, yüzü insana benzeyen mitolojik bir hayvandır. Bazı kaynaklara göre seside güzeldir. Simurg, Zümrüd, Zümrüdü Anka, Tuğrul, Anka-yi mugrip, Huma Kuşu, Devlet Kuşu, Batı kültürlerinde ise Phoenix adlarıyla anılır. Adı Daima tektir ve erkektir. Ömrünün sonuna gelince bahar ağacı yapraklarından yaptığı yuvasını ateşe verip kendini yakarak, yeniden dünyaya gelir.

Yeniden dünyaya gelen kuş kuvvetlenince babasının küllerini Mısır'daki Heliopolis'e götürerek güneş sunağına bırakır. Bu anlatının pekçok versiyonu vardır. Anka'nın ölmek için Mısır'a gittiği de söylenir. Hatta hala Mısır'da ara sıra görüldüğü rivayet edilir.

Batı'da M.Ö. V. yy'dan itibaren mitolojik anlatımları başlayan Anka kuşu Hristiyanlıkta yeniden dirilmenin sembollerinden biri olarak görülmüştür. Araplar arasında Anka hikayesi Semender ile karıştırılır. Semender de bazen kuş olarak tasvir edilir. Çin mitolojilerinde dans ve müziğin icadıyla ilgili bir kuş olarak tasvir edilir. İran mitolojisinde Simurg'un yeri Kafdağı'dır. Hem ruhun ölmezliğinin hemde yeni yılın simgesi olarak da düşünülür.

Ferd: Osmanlıca da, tek, bir, yekta, eşi benzeri olmayan anlamına gelmektedir



Şekil 7. Lokal olarak ABS uygulanmasının şema ile gösterilmesi

1.3.1.2. Ankaferd'in İçeriği

Vitis vinifera (Asma): Üzüm çekirdeği ekstraktlarında bulunanlar proantoksiyanidinler, resveratroler ve kuersetin gibi aktif bileşenler potansiyel antioksidan etki taşırlar (95-97). *V. vinifera* ve içerdiği biyoaktif bileşenlerinin farmolojik olarak anti-karsinogenik, anti-oksidan, anti-enflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri vardır (95). Bunun yanı sıra bazı kanser hücre dizilerinde (*celline*) yapılan in vitro çalışmalar, hepatik ve kardiyak koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (95).

Antioksidan Etki: Üzüm çekirdeği ekstraktlarının antioksidan ve serbest radikal temizleyici aktivitesi bulunur (96, 97). İçeriğindeki prosiyanidinlerin oksidasyonu geri dönüştürücü etkisi, *V. vinifera* çekirdeklerindeki alfatokoferol, kırmızı kan hücreleri ve fosfolipidkoline lipozomları tarafından sağlanır. Prosiyanidinler serbest radikalleri temizleyici etkilerine ilaveten güçlü bir şekilde xantine oksit oluşumunu engeller ve oksiradikallerin uzaklaştırılmasını tetikler (98).

Kardiyak Koruyucu Etki: Proantoksiyanidinden zengin üzüm çekirdeği ekstraktlarının kalp damar sisteminde koruyucu etkisi reperfüzyon başlatılmış hasarlı rat kalplerinde incelenmiştir (99). Direkt veya indirekt olarak miyokardiyumdan

serbest radikallerin azaltılması veya uzaklaştırılması üzüm çekirdeği ekstraktları olan grupta daha etkili olmuştur (98).

Hepatik Koruyucu Etki: Üzüm çekirdeği ekstraktı kullanılarak 28 gün boyunca oral yoldan günde 50 mg/kg olacak şekilde yapılan bir çalışmada ratların safra kanallarında oksidatif etkiye bağlı oluşan karaciğer hasarı daha az olmuştur (100).

Antikarsinojenik Etki: Kimyasal olarak indüklenmiş fare derisinde üzüm çekirdeği ekstraktından elde edilen polifenolik fraksiyonlarının topikal uygulamaları forbol ester ile indüklenmiş tümör promosyon hücrelerine karşı yüksek derecede koruma sağlamıştır. Bu etkinin, prosiyandinlerin belirgin antioksidan etkisi nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (95). Kırmızı üzüm çekirdeğinin kabuğundaki polifenolik ekstraktı (25 µg/ml) Matrijel modelindeki endotel ve kanser hücrelerinde incelenmiş ve hücrelerin anjiyogenesisini azalttığı gösterilmiştir. Sfingosine-1-fosfatın (S1P) ve vasküler endotelial growth faktörünün (VEGF) kemotaktik etkisini geriye çevirdiği alınan sonuçlar arasındadır (101).

Antimikrobiyal ve Antiviral Etkisi: Gallik asit, hidrokisidamik asit, flavonol, trans-resveratrol ve tanninler gibi çeşitli üzüm bileşenlerinde, antimikrobiyal aktivite rapor edilmiştir. *Ribier* üzüm çekirdeği ve kabuğundan elde edilen ekstraktlar 10 dakika içerisinde *L. monocytogenes* miktarında 106-107 CFU/ml'den hiç koloni kalmayacak şekilde azaltıcı etki göstermiştir (102).

Dermatolojik Etkisi: Üzüm çekirdeği proantoksiyanidin ekstraktı içeren 5000 ppm resveratol farelerde yara kontraksiyonunu ve yara iyileşmesini hızlandırmıştır. Topikal olarak uygulanan bileşim oksidant indükleyen VEGF'nin keratinositler tarafından ekspresyonunu hızlandırmıştır. Buradaki etki yolu H₂O₂ ve TNF-α sinyalizasyon mekanizmaları ile benzerlik göstermiştir (101).

Diğer Etkileri: Rat mandibulasındaki büyüme fazının incelendiği bir çalışmada rat beslenmesi değerlendirilmiştir. Üzüm çekirdeği proantoksiyanidin ekstraktı ile beslendiğinde rat kemik kalitesi arttırdığı ve kemik gücünün fazlaştığı bulunmuştur (103).

***Glycyrrhiza glabra* (Meyan Kökü):** Aktif bileşeni saponinlerden gliseritik asit, izoliküritin, glabridin ve glabrendir. Mukolitik, antitüssif, antitrombik, ekspektoran, antifungal, antifilojistik, antioksidan, spazmolitik, anjiyogenik,

antitümoral, bakteriyostatik ve antiviral etki gösterir. Aynı zamanda da glisirizin histamin salınımını inhibe ederek antialerjik etki gösterir. Histamin, serotonin, prostaglandin gibi vazoaaktif maddelerin salınımı vazokonstriksiyona yol açar (104). *G. glabra*'nın histamini inhibe edici etkisi dolaylı yoldan inflamatuvar cevabın süresini arttırır.

Antianjiyogenik ve Antitümöral Etki: *G. glabra*'nın köklerinden elde edilen ekstraktlarla ratlar üzerinde yapılan in vivo bir çalışmada, kontrol grubuna göre VEGF salınımını baskılamış ve tümör büyümesi neovaskülerizasyonun az olmasına bağlı olarak azalmıştır (104).

Antifungal Etkisi: *G. glabra*'nın sıcak su ve metanolla hazırlanan ekstrelerinde *A. sacchari* M001 ve *C. funicola* M002'ye karşı yüksek antifungal aktivite göstermiştir. *A. sacchari* M001'e karşı 1 mg/ml konsantrasyonda hiçbir koloni oluşumu gözlenmemiştir (103).

Antimikrobiyal ve Antiviral Etkisi: *G. glabra*'dan elde edilen flavonoit yapısındaki glabren, *Staphylococcus*'a karşı kuvvetli antimikrobiyal aktivite göstermiştir (103). Değişik çalışmalarda *G. glabra*'dan elde edilen glisirizik asitin influenza virus A ve B ile HIV'e karşı antiviral etkinliği gözlenmiştir (104).

Antioksidan Etkisi: *G. glabra*'nın köklerinden hazırlanan aseton ekstresinin kolon kromatografisine uygulanması sonucu, glabridin, hispaglabridin A, hispaglabridin B, 4'-O-metil glabridin izole edilmiştir. Glabridin ve türevleri makrofajlarla yapılan çalışmalarda LDL oksidasyonunu arttırmışlardır. Glabridin'in antioksidan etkisinin 2'OH gruplarından ve hidrofobik özelliğinden kaynaklandığı gözlenmiştir (104).

Antiülser Etkisi: Bitki ekstresi peptik ülser tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardandır. *G. glabra* bileşiminde olan glabridin ve glabren *Helicobacter pylori*'nin çoğalmasını inhibe eder ve klaritromisin ve amoksisiline dayanıklı suşlarda *H. pylori*'ye karşı etki gösterir (105).

Ekspektoran Etki: Antitussif ve ekspektoran niteliği mukus sekresyonunu hızlandıran glisirizine bağlıdır (105).

Enzim İnhibitör Etkisi: Gliseritik asit, steroid hormonları inhibe eden enzimatik mekanizmayı ortadan kaldırır (105).

Antienflamatuar Etki: *G. glabra*'dan izole edilen izole edilen izolikürütinin 0.31-3.1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandığında doza bağlı olarak anjiyogenezi inhibe ettiği gözlenmiştir (104).

Antitrombotik Etki: *G. glabra*'dan izole edilen ve antiinflamatuvar etkili olan glisirizini trombin inhibitörü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada glisirizinin trombozisi indükleyen etkisi sıçanlar üzerinde iki model baz olarak in vivo olarak incelenmiştir. Glisirizin intravenöz uygulamada doza bağlı olarak redüksiyon yapmıştır. Glisirizin 180 mg/kg dozda kullanıldığında trombus ağırlığında %93 azalma yapmıştır (103).

Hepatik Koruyucu Etki: *G. glabra*'dan elde edilen glisirizin, karbontetraklorür ve galaktozamin kaynaklı sitotoksik etkiyi kültür sıçan hepatositlerinde antioksidan etkisiyle azaltmıştır. Glisirizin histamin salınımını inhibe ederek sıçan mast hücrelerini CCl₄ ile indüklenmiş karaciğer lezyonlarından korur ve makrofaj sitotoksitesini engeller. Meyan kökünden elde edilen intragastrik uygulanan flavonoit fraksiyonunun sıçanları CCl₄ hepatoksisitesine karşı koruduğu gözlenmiştir. Glisirizin, membran stabilizasyonu etkisiyle karaciğeri korur.

İmmünostimulan Etki: *G. glabra* köklerinin immünostimulan potansiyeli çeşitli in vivo ve in vitro testler kullanılarak denenmiştir. İnsan granülositleri ile yapılan in vitro patogeneizde 100 µg/ml oral uygulamada *G. glabra* ve *Echinacea* (Ekinezya) karışımı olan *Revitonil* ile %44-53 stimüle edici etki gözlenmiştir (106).

***Thymus vulgaris* (Kekik):** *T. vulgaris* bronşiyal antispazmotik ve ekspektoran etkilidir. Antibakteriyal, antifungal, antiprotozoan ve antioksidan etkileri bulunur. Flavon fraksiyonu bu spazmolitik etkiyi verirken içerdiği terpenes ise siliar aktiviteyi sağlayarak ekspektoran etki yapar (107).

Antibakteriyal Etki: *T. vulgaris* türleri ve esansiyal yağlarının antibakteriyel etkisi olduğu uzun süredir bilinmektedir. Gram-pozitif bakteriler bu etkiye gram negatiflere oranla daha duyarlıdır. Yaprak ekstraktından edilen yağlar ile yapılan testler özellikle *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* türlerine antibakteriyel etki göstermektedir (106).

Antifungal Etki: Çeşitli in vitro ve in vivo görüntüleme çalışmaları fenolik yapılar içeren karvakol ve timol gibi uçucu yağların etkisi hayvan, bitki ve insan patojenik fungusları üzerinde etkisi gösterilmiştir (107).

***Alpinia officinarum* (Havlıcan):** İçeriğinde flavanol ve galantinin bulunmaktadır. *A. officinarum*'un antibakteriyal, antiinflamatuvar, antioksidan, antiviral etkileri bulunur. İn vitro ve in vivo çalışmalar galantinin anti oksidan etkili olduğunu ve serbest radikal temizleyici etkisinin enzim aktivitelerini modüle ettiğini ve kimyasalların genotoksitesini (potansiyel olarak mutajenik veya karsinojenik etki oluşturan) baskıladığını göstermiştir (108).

Antimikrobiyal Etki: Bakteriler üzerine etki eden inhibitör mekanizma *A. officinarum*'dan elde edilen %40 etanol ekstraktı ile olur ve bu etki *Staphylococcus aureus*, *ahemolitik streptokoklar*, β *hemolitik streptokoklar* ve *Streptokokus pnömonia* üzerinde etkilidir (107).

Antiinflamatuvar Etki: %80'lik *A. officinarum*'un etanolik ekstraktı antiinflamatuvar etki gösterdiği ödemli sıçan pençe modellerinde gösterilmiştir. Bu etki bitkinin kök bölgesinden elde edilen ekstraktla sağlanmıştır (108).

Antiviral Etki: İnfluenza virüsüne karşı A/PR/8/34 (H1N1) aktivitesi *A. officinarum*'dan elde edilen Diarylheptanoid ekstraktlarının uygulanması ve MTT metodu ile test edilmiştir. Test sonucunda Diarylheptanoidin potansiyel bir antiviral ajan olduğu in vitro koşullarda gösterilmiştir (107).

Antioksidan Etki: İn vitro ve in vivo çalışmalar galantinin anti oksidan etkili olduğunu ve serbest radikal temizleyici etkisinin enzim aktivitelerini modüle ettiğini ve kimyasalların genotoksitesini (potansiyel olarak mutajenik veya karsinojenik etki oluşturan) baskıladığını göstermiştir. *A. officinarum*'dan isole edilen Diarylheptanoidler biyolojik antioksidan etki meydana getirdiği gösterilmiştir (108)

***Urtica dioica* (Isırgan):** Antioksidan, antimikrobiyal, antiülser, analjezik, immünoestimulan, hipotansif, hipoglisemik, antiinflamatuvar ve antiromatizmal etkiler ile benign prostat hipertrofinde yararlı etkileri tespit edilmiştir (109-115)

Antioksidan Etki: Değişik yöntemler ile *Urtica dioica*'nın antioksidan aktivitesi belirlenmiştir. Toprak üstü kısımlarının sulu ekstresi 50, 100 ve 250 µg/ml dozlarda linoleik asit emülsiyonunun peroksidasyonunda %39, 66 ve 98 inhibisyon yaparken aynı şartlarda tokoferol %30 inhibisyon göstermiştir. Bunun yanında aynı konsantrasyonlarda süperoksit anyon ve hidrojen peroksit radikalleri süpürücü etkisi ile şelasyon inhibisyonu da saptanmıştır (116). Bir başka çalışmada ısırgan tohumlarından elde edilen sabit yağın CCl₄ uygulanan ratlarda lipid peroksidasyon,

antioksidan enzim sistemleri ve bazı karaciğer enzimleri üzerine etkileri incelenmiştir. CCl₄ ile karaciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda 45 gün süreyle 2 ml/kg intraperitoneal olarak ısırgan yağı uygulaması, artmış lipid peroksidasyon ve karaciğer enzim seviyesini düşürürken, azalmış antioksidan enzim seviyelerini de arttırmıştır (117).

Antimikrobiyal Etki: *U. dioica* topraküstü kısımlarının sulu ekstresi Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı mikonazol nitrat, amoksisilin, klavulanik asit, ofloksasin ve netilmisin gibi kuvvetli antimikrobiyal ajanlar ile karşılaştırılabilir düzeyde antimikrobiyal aktivite göstermiştir (116).

Antiviral Etki: *U. dioica* Avrupa'da halk arasında yaygın olarak özellikle *Herpes zoster*'e karşı antiviral olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu nedenle bitkinin köklerinin HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) enfeksiyonlarına karşı da etki gösterip göstermediği AIDS hayvan modeli kullanılan kedilerde FIV (*Feline Immunodeficiency Virus*) enfeksiyonunda araştırılmıştır. *Urtica dioica* köklerinin sulu ekstresi düşük dozlarda virüsü inhibe etmektedir. Ancak yüksek dozlarda sitotoksik etki meydana gelmiştir (118).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Deney Hayvanları ve Beslenmeleri

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen erişkin, Spraque dawley dişi sıçanlar kullanıldı. 21°C oda ısısında 12 saat ışık (7:00–19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00–7:00) tutulan sıçanlar her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler çelik kaplarda, su cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri Yem Sanayi T.A.Ş. Elazığ Yem Fabrikası'nda hazırlandı. Yemlerin terkibi aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 6).

Tablo 7. Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkibi

Buğday (%)	15
Mısır (%)	10
Arpa (%)	27
Kepek (%)	8
Soya (%)	29,4
Balık Unu (%)	8
Tuz (%)	0,6
Kavimix VM 23-Z (%) *	0,2
Methionin (%)	0,2
DCP (%)**	1,6

*1 gramında: 4800 IU A, 960 IU D₃, 12 mg E, 0,8 mg K₃, 0,8 mg B₁, 2,4 mg B₂, 1,2 mg B₆, 0.006 mg B₁₂ vitaminleri, 16 mg Nicotin amid, 3,2 mg Cal. D. Panth. 0.32 mg Folic acid, 0.02 mg D-Biotin, 50 mg Cholin Chloride, 20 mg Zinc Bacitracin, 32 mg Mn, 16 mg Fe, 24 mg Zn, 2 mg Cu, 0,8 mg I, 0,2 mg Co, 0.06 mg Se, 4 mg Antioksidan ve 200 mg Ca.

**% 18 fosfor, %25 kalsiyum, %0,2 flor'dan oluşur.

2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Uygulamalar

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulun'dan 15.01.2014 tarihli, 2014/2 sayı, 25 nolu kararı ile izin alındı. Deneysel çalışmalar, toplam 24 adet sıçan üzerinde gerçekleştirildi (Şekil 8). Tüm sıçanlar aynı ortamda gözetim altında tutuldu ve aynı standart sıçan yemi verilerek ad-libitum su, yiyecek alımları sağlandı. Tüm sıçanlar Kontrol, Yanık Kontrol, Ankaferd ve Serum Fizyolojik (% 0.9'luk sodyum klörür) olmak üzere 4 gruba ayrıldı;



Şekil 8. Çalışma grupları

2.2.1. Kontrol grubu (Grup I)

Bu grupta 6 adet sıçan kullanıldı. 12 saat aç bırakılmış deneklere 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg rompun kullanılarak anestezi uygulandı. Deneklerin tıraş edilmiş sırtlarından deneyin 0. Gününde tam kat cilt biyopsileri alındı. 0. gün alınan biyopsilerden sonra deneklere karbondioksit gazı ile sakrifiye edildi.

2.2.2. Yanık Kontrol grubu (Grup II)

Bu grupta 6 adet sıçan kullanıldı. 12 saat aç bırakılmış deneklere 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg rompun kullanılarak anestezi uygulandı. Deneklerin vücut yüzey alanlarının %10'unu geçmeyecek şekilde 2x1 cm'lik 4 adet metal plak 30 saniye kaynar suda bekletildikten sonra deneklerin tıraş edilmiş (Şekil 9) sırtlarına 10 saniye basılı tutularak ikinci derece yanık oluşturuldu (Şekil 10). 4 adet metal plağın her biri, deneyin 0. 7. 14. ve 21. Günlerinde alınacak olan tam kat cilt biopsilerine ön hazırlık olacak şekilde düzenlendi. Vücut yüzey alanının %10'u hesaplanmış olan deneklerde meydana gelecek olan toplam yanık alanı, hayati risk oluşturmayacağından, sıvı resüsitasyonu yapılmadı. Analjezi sağlamak amacıyla fentanil sitrat 0,02 mcg/kg dozunda subkutan 2x1 enjeksiyon yapıldı. 0. gün yanık oluşturulduktan sonra steril gazlı bez ile kapatıldı. Her gün eter anestezisi altında

hiçbir madde kullanılmadan steril gazlı bezle günlük kapalı yara pansumanı ve takibi yapıldı. Deneyin 0, 7,14 ve 21. günlerinde anestezi altında önceden belirlenen yanık alanlarından tam kat cilt biyopsisi alındı (Şekil 11, 12, 13, 14). 21. gün alınan biyopsilerden sonra deneklere karbondioksit gazı ile sakrifiye edildi.

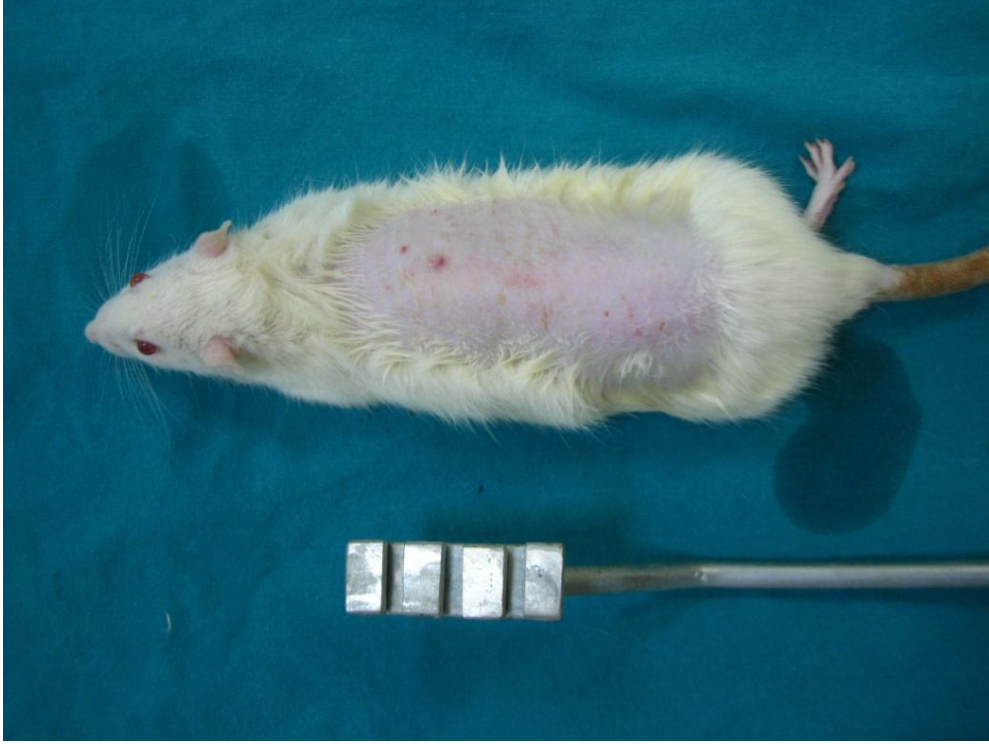
2.2.3. Ankaferd grubu (Grup III)

Bu grupta 6 adet sıçan kullanıldı. 12 saat aç bırakılmış deneklere 50 mg/kg Ketamin ve 10mg/kg Rompun kullanılarak anestezi uygulandı. Deneklerin vücut yüzey alanlarının %10'unu geçmeyecek şekilde 2x1 cm'lik 4 adet metal plak 30 saniye kaynar suda bekletildikten sonra deneklerin tıraş edilmiş sırtlarına 10 saniye basılı tutularak ikinci derece yanık oluşturuldu 4 adet metal plağın her biri, deneyin 0. 7. 14. ve 21. günlerinde alınacak olan tam kat cilt biyopsilerine ön hazırlık olacak şekilde düzenlendi. Vücut yüzey alanının %10'u hesaplanmış olan deneklerde meydana gelecek olan toplam yanık alanı, hayati risk oluşturmayacağından, sıvı resüsitasyonu yapılmadı. Analjezi sağlamak amacıyla fentanyl sitrat 0,02 mcg/kg dozunda subkutan 2x1 enjeksiyon yapıldı. Her gün eter anestezisi altında Ankaferd yanık yarasına sürüldü (Şekil 15). Steril gazlı bez ile kapalı pansuman yapıldı ve 21 gün boyunca devam edildi. Deneyin 0,7, 14 ve 21. günlerinde anestezi altında önceden belirlenen yanık alanlarından tam kat cilt biyopsisi alındı (Şekil 16, 17, 18). 21. gün alınan biyopsilerden sonra deneklere karbondioksit gazı ile sakrifiye edildi.

2.2.4. %0,9'luk Sodyum klorür Grubu (Grup IV)

Bu grupta 6 adet sıçan kullanıldı. 12 saat aç bırakılmış deneklere 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg rompun kullanılarak anestezi uygulandı. Deneklerin vücut yüzey alanlarının %10'unu geçmeyecek şekilde 2x1 cm'lik 4 adet metal plak 30 saniye kaynar suda bekletildikten sonra deneklerin tıraş edilmiş sırtlarına 10 saniye basılı tutularak ikinci derece yanık oluşturuldu. 4 adet metal plağın her biri, deneyin 0. 7. 14. ve 21. günlerinde alınacak olan tam kat cilt biyopsilerine ön hazırlık olacak şekilde düzenlendi. Vücut yüzey alanının %10'u hesaplanmış olan deneklerde meydana gelecek olan toplam yanık alanı, hayati risk oluşturmayacağından, sıvı resüsitasyonu yapılmadı. Analjezi sağlamak amacıyla fentanyl sitrat 0,02 mcg/kg dozunda subkutan 2x1 enjeksiyon yapıldı. Her gün eter anestezisi altında serum fizyolojik ile yanık yarası ıslatılarak steril gazlı bez ile kapalı pansuman yapıldı ve 21

gün boyunca devam edildi. Deneyin 0, 7, 14 ve 21. günlerinde anestezi altında önceden belirlenen yanık alanlarından tam kat cilt biyopsisi alındı (Şekil 19, 20, 21). 21. gün alınan biyopsilerden sonra deneklere karbondioksit gazı ile sakrifiye edildi.



Şekil 9. Ratların yanığa hazırlanmış hali



Şekil 10. Ratların yanık oluşturulmuş hali



Şekil 11. Ratlarda yanık sonrası 0. gün (Biyopsi alınmış hali)



Şekil 12. Grup II'deki Ratlarda yanık sonrası 7. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)



Şekil 13. Grup II'deki Ratlarda yanık sonrası 14. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)



Şekil 14. Grup II'deki Ratlarda yanık sonrası 21. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)



Şekil 15. Yanık sonrası 0. gün Grup III'deki deneklerden birine Ankaferd uygulanması



Şekil 16. Grup III'deki Ratlarda yanık sonrası 7. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)



Şekil 17. Grup III'deki Ratlarda yanık sonrası 14. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)



Şekil 18. Grup III'deki Ratlarda yanık sonrası 21. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)



Şekil 19. Grup IV'deki Ratlarda yanık sonrası 7. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)



Şekil 20. Grup IV'deki Ratlarda yanık sonrası 14. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)



Şekil 21. Grup IV'deki Ratlarda yanık sonrası 21. gün (Biyopsi alınmadan önceki hali)

2.3. Histolojik Değerlendirme

2.3.1. Histolojik Çalışma

Her gruptan alınan tam kat cilt dokusu örnekleri, % 10'luk formaldehit tespit solüsyonunda 24 saat süresince tespit edildikten sonra musluk suyu altında yıkamaya alındı. Musluk suyunda 24 saat yıkanan dokular daha sonra rutin histolojik takip serilerinden geçirildi (Tablo 8). Daha sonra dokular parafin bloklara gömüldü. Bu parafin bloklardan 5–6 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Masson Trikrom ile boyandı. Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Olympus BH–2) incelenip fotoğraflandı. Kontrol grubu referans alınarak değişiklikler (konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuvar hücre artışı, Epitelizasyon) histopatolojik durumlarına göre yok (0), az (1), orta (2), çok (3), şiddetli (4) olarak değerlendirildi. Her bir sıçan için skorlama yapıldı ve her grup için ortalama değerler saptandı (Tablo 9).

Tablo 8. Histolojik takip serileri

Sıra	İşlem	Süresi
1	%70 Alkol	2 saat
2	%80 Alkol	1,5 saat
3	%96 Alkol I	30 dakika
4	%96 Alkol II	30 dakika
5	%100 Alkol I	30 dakika
6	%100 Alkol II	30 dakika
7	Alkol + Xylol	15 dakika
8	Xylol I	15 dakika
9	Xylol II	15 dakika
10	Yumuşak parafin + Xylol	45 dakika
11	Yumuşak parafin	1 saat
12	Yumuşak parafin + Sert parafin	1,5 saat
13	Sert parafin	3 saat
14	Gömme	

Tablo 9. Histopatolojik bulguların (konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuvar hücre artışı, Epitelizasyon) derecelendirilmesi

Derece	Anlamı
0	Yok
+1	Az
+2	Orta
+3	Çok
+4	Şiddetli

2.3. İstatistiksel Analiz

Denek takip formları aracılığı ile toplanan veriler, SPSS 11.5 paket programı kullanılarak veri tabanı oluşturulduktan sonra elektronik ortama aktarılmış ve istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmıştır.

Örneklem boyutunun 24 denekten oluşması nedeni ile değişkenler normal dağılıma uymadığı için istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanılmıştır.

Kontrol, Yanık, İzotonik ve Ankaferd grupların konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuvar hücre artışı ve epitelizasyon değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmış ardından Post Hoc ikili grup karşılaştırmalarında Mann-

Whitney U testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis Testi sonrasında ikili grup karşılaştırmalarında kullanılan Mann-Whitney U testinde Bonferroni düzeltmesi yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,0125 olarak kullanılmıştır (bağımsız 4 grup olduğu için $0,05/4:0,0125$).

Her bir grubun (Yanık, İzotonik ve Ankaferd grupların) konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuvar hücre artışı ve epitelizasyon değerlerinin tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanılmış ardından post hoc ikili karşılaştırmalarında ise Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanılmıştır. Friedman testi sonrasında ikili grup karşılaştırmalarında kullanılan Wilcoxon İşaretli Sıralar testinde Bonferroni düzeltmesi yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,0125 olarak kullanılmıştır (tekrarlayan 4 ölçüm olduğu için $0,05/4:0,0125$).

3. BULGULAR

Işık mikroskobu incelemelerinde kontrol grubunda (bir denekte konjesyonda az artış ve inflamatuvar hücrelerde az artış görülmesi dışında) konjesyon, fibroblast proliferasyonu ve inflamatuvar hücre artışında bir değişiklik görülmezken, epitelizasyonun şiddetli olduğu saptandı (Şekil 22). Yanık grubunun 0. gününde konjesyon, fibroblast proliferasyonu, ve inflamatuvar hücre artışında bir değişiklik görülmezken, yanığa bağlı olarak epidermis katmanının belirgin şekilde hasarlandığı gözlemlendi (Şekil 23). Yanık grubunun 7. gününde şiddetli inflamatuvar hücre artışı ve konjesyon gözlenirken tüm deneklerde fibroblast proliferasyonunda az derecede bir artış belirlendi. Epitelizasyon ise yoktu (Şekil 26). Yanık grubunun 14. gününde inflamatuvar hücre artışında azalma gözlenirken fibroblast proliferasyonunda şiddetli artış belirgindi. Ayrıca epitelizasyonda deneklerin yarısında az yarısında ise orta derecede artış saptandı (Şekil 29). Yanık grubunun 21. gününde konjesyon ve inflamatuvar hücre artışında azalma gözlenirken, deneklerin yarısında epitelizasyon orta derecede diğer yarısında ise çok artmış olarak, fibroblast proliferasyonu ise deneklerde şiddetli artmış olarak gözlemlendi (Şekil 32). Ankaferd grubunun 0. gününde konjesyon, fibroblast proliferasyonu ve inflamatuvar hücre artışında bir değişiklik görülmezken, yanığa bağlı olarak epidermis katmanının belirgin şekilde hasarlandığı gözlemlendi (Şekil 24). Ankaferd grubunun 7. gününde deneklerin yarısında inflamatuvar hücre artışı görülmezken diğer yarısında az artış görüldü. Konjesyonda az artış gözlenirken deneklerde fibroblast proliferasyonunda az-orta bir artış belirlendi. epitelizasyon ise deneklerin yarısında orta artmış, diğer yarısında ise çok artmış olarak saptandı (Şekil 27). Ankaferd grubunun 14. gününde inflamatuvar hücrelerde az artış gözlenirken fibroblast proliferasyonunda deneklerin yarısında orta derecede diğer yarısında ise çok artış belirgindi. Ayrıca epitelizasyonda deneklerin yarısında orta diğer yarısında ise çok artış saptandı (Şekil 30). Ankaferd grubunun 21.gününde konjesyon ve inflamatuvar hücre az artmış olarak gözlenmeye devam ederken, deneklerin yarısında epitelizasyon çok artmış diğer yarısında ise şiddetli artmış olarak gözlemlendi. Fibroblast proliferasyonu ise deneklerin yarısında orta derecede artmış diğer yarısında ise çok artmış olarak gözlenmeye devam etti (Şekil 33).

İzotonik grubunun 0. gününde konjesyon, fibroblast proliferasyonu, ve inflamatuvar hücre artışında bir değişiklik görülmezken, yanığa bağlı olarak epidermis

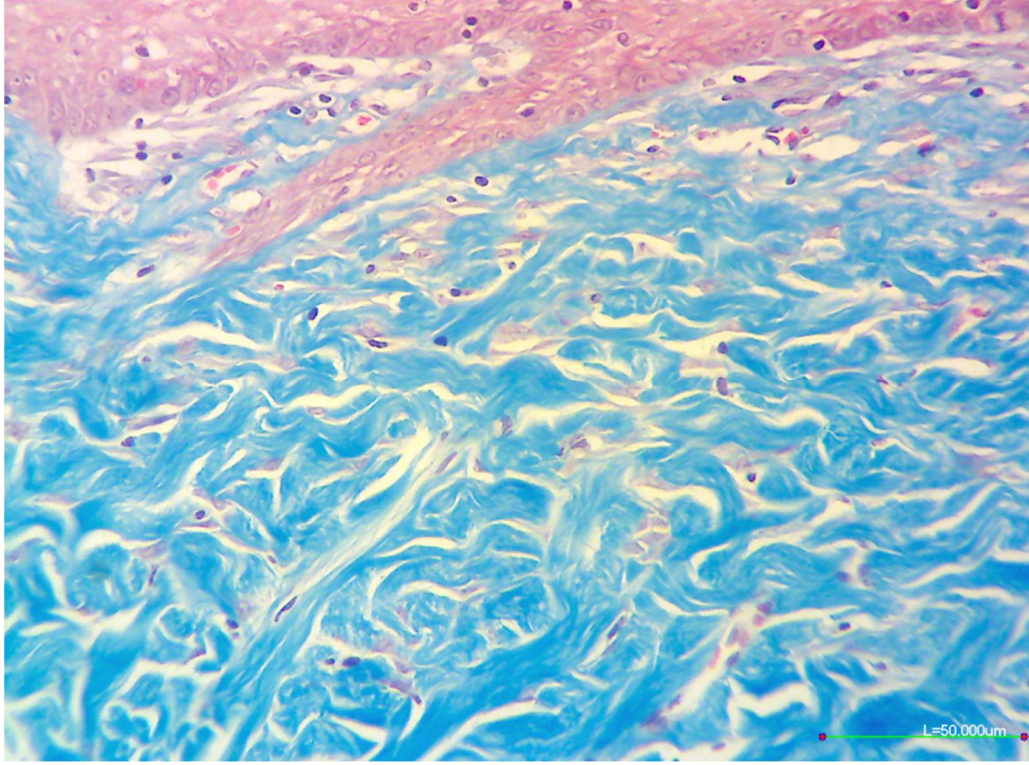
katmanının belirgin şekilde hasarlandığı gözlemlendi (Şekil 25). İzotonik grubunun 7. gününde inflamatuvar hücrelerde çok artış saptandı. konjesyonda deneklerin yarısında orta derecede artış, diğer yarısında çok artış gözlenirken, deneklerde fibroblast proliferasyonunda çok artış belirlendi. Epitelizasyonda ise orta derecede artış belirlendi (Şekil 28). İzotonik grubunun 14. gününde inflamatuvar hücrelerde şiddetli derecede artış gözlenirken fibroblast proliferasyonu çok artmış olarak gözlenmeye devam etti. Ayrıca epitelizasyon çok artmış olarak saptandı (Şekil 31). İzotonik grubunun 21. gününde konjesyonda azalma gözlenirken, inflamatuvar hücrelerde şiddetli derecede artış gözlenmeye devam etti. Epitelizasyon ve fibroblast proliferasyonu deneklerde çok artmış olarak gözlemlendi (Şekil 34) (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm deneklerin histopatolojik değerlendirilmesi

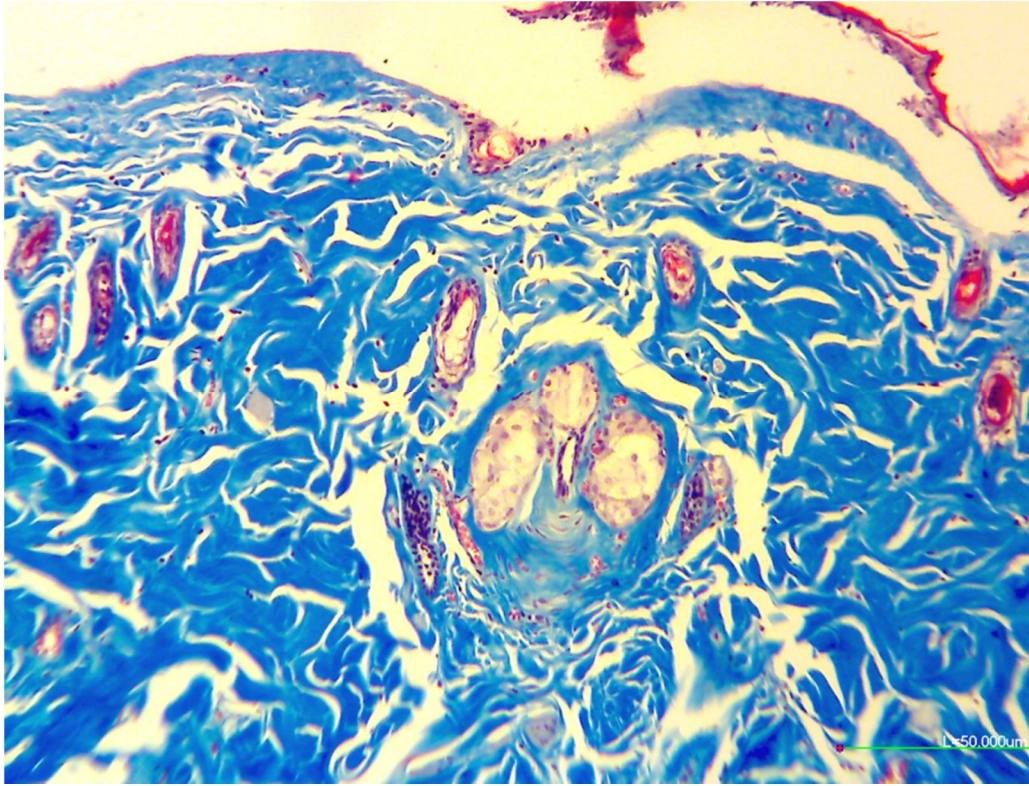
	konjesyon	fibroblast artışı	İnf. Hücre artışı	Eitelizasyon
Kontrol 1	1	0	1	4
Kontrol 2	0	0	0	4
Kontrol 3	0	0	0	4
Kontrol 4	0	0	0	4
Kontrol 5	0	0	0	4
Kontrol 6	0	1	0	4
Yanık 0. Gün 1	1	0	1	0
Yanık 0. Gün 2	0	0	0	0
Yanık 0. Gün 3	0	0	0	0
Yanık 0. Gün 4	0	0	0	0
Yanık 0. Gün 5	0	0	0	0
Yanık 0. Gün 6	0	1	0	0
Yanık 7. Gün 1	3	1	3	1
Yanık 7. Gün 2	4	1	4	0
Yanık 7. Gün 3	4	1	4	0
Yanık 7. Gün 4	4	1	4	0
Yanık 7. Gün 5	4	2	4	0
Yanık 7. Gün 6	4	2	4	0
Yanık 14. Gün 1	2	4	3	1
Yanık 14. Gün 2	2	4	3	2
Yanık 14. Gün 3	3	4	3	1
Yanık 14. Gün 4	2	4	2	1
Yanık 14. Gün 5	3	4	2	2
Yanık 14. Gün 6	2	3	2	2
Yanık 21. Gün 1	1	4	1	2
Yanık 21. Gün 2	2	4	1	3
Yanık 21. Gün 3	2	4	1	3
Yanık 21. Gün 4	1	4	2	3
Yanık 21. Gün 5	1	3	2	2
Yanık 21. Gün 6	1	4	2	2
Anka 0. Gün 1	1	0	1	0
Anka 0. Gün 2	0	0	0	0
Anka 0. Gün 3	0	0	0	0
Anka 0. Gün 4	0	0	0	0
Anka 0. Gün 5	0	0	0	0
Anka 0. Gün 6	0	1	0	0

Tablo 10. (Devam) Tüm deneklerin histopatolojik değerlendirilmesi

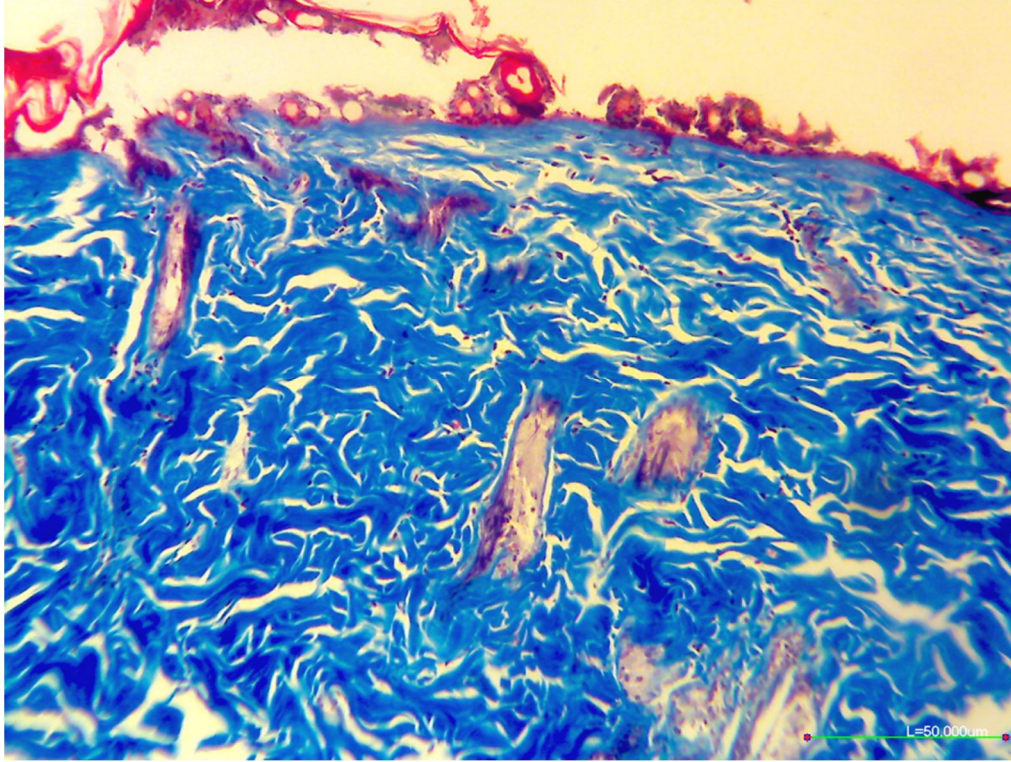
	konjesyon	fibroblast artışı	İnf. Hücre artışı	Eitelizasyon
Anka 7. Gün 1	1	1	0	2
Anka 7. Gün 2	1	1	0	2
Anka 7. Gün 3	1	1	0	2
Anka 7. Gün 4	1	2	1	3
Anka 7. Gün 5	1	1	1	3
Anka 7. Gün 6	2	2	1	3
Anka 14. Gün 1	1	2	1	3
Anka 14. Gün 2	1	2	1	3
Anka 14. Gün 3	2	2	1	3
Anka 14. Gün 4	2	3	1	2
Anka 14. Gün 5	3	3	2	2
Anka 14. Gün 6	1	3	2	2
Anka 21. Gün 1	1	2	1	4
Anka 21. Gün 2	1	2	1	4
Anka 21. Gün 3	1	2	1	2
Anka 21. Gün 4	1	3	1	4
Anka 21. Gün 5	1	3	2	3
Anka 21. Gün 6	2	3	2	3
İZO 0. Gün 1	1	0	1	0
İZO 0. Gün 2	0	0	0	0
İZO 0. Gün 3	0	0	0	0
İZO 0. Gün 4	0	0	0	0
İZO 0. Gün 5	0	0	0	0
İZO 0. Gün 6	0	1	0	0
İZO 7. Gün 1	2	3	3	1
İZO 7. Gün 2	2	3	3	2
İZO 7. Gün 3	2	3	3	3
İZO 7. Gün 4	3	3	2	1
İZO 7. Gün 5	3	2	2	2
İZO 7. Gün 6	3	2	3	2
İZO 14. Gün 1	2	3	4	3
İZO 14. Gün 2	2	3	4	3
İZO 14. Gün 3	2	3	4	2
İZO 14. Gün 4	2	3	4	3
İZO 14. Gün 5	3	3	4	3
İZO 14. Gün 6	3	2	3	2
İZO 21. Gün 1	1	4	4	3
İZO 21. Gün 2	1	3	4	3
İZO 21. Gün 3	2	3	4	2
İZO 21. Gün 4	2	3	4	3
İZO 21. Gün 5	3	3	4	3
İZO 21. Gün 6	3	1	3	3



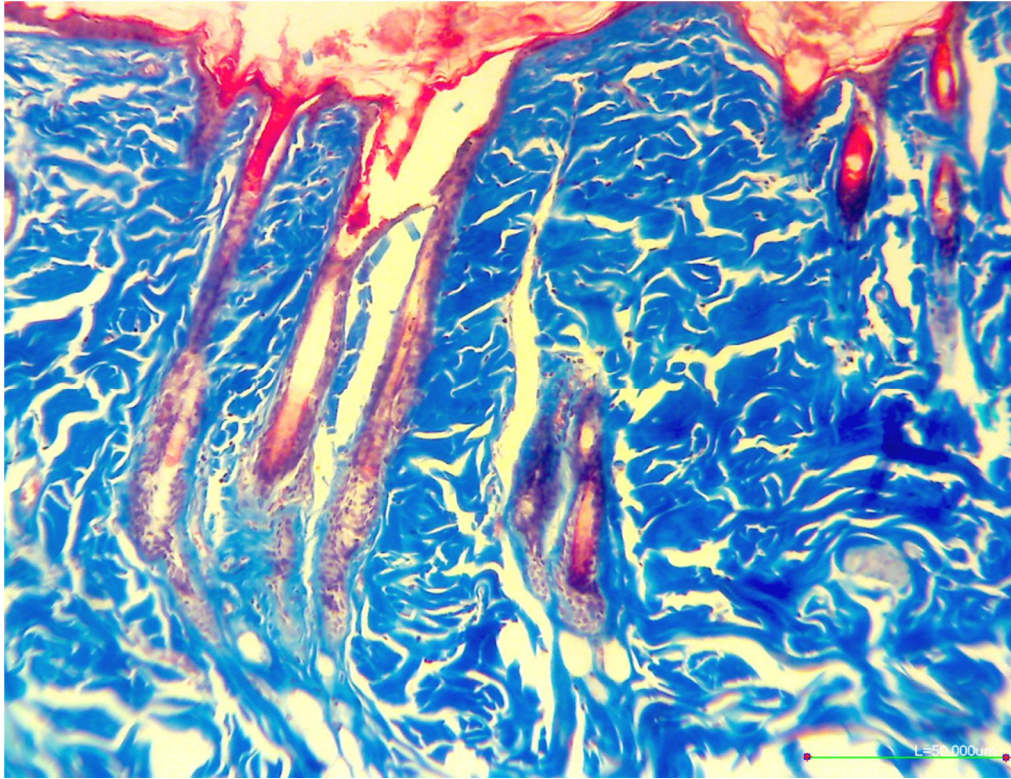
Şekil 22. Kontrol grubuna ait normal görünümlü deri dokusu. Skala bar: 50μm(→).(Masson Trikrom x 400).



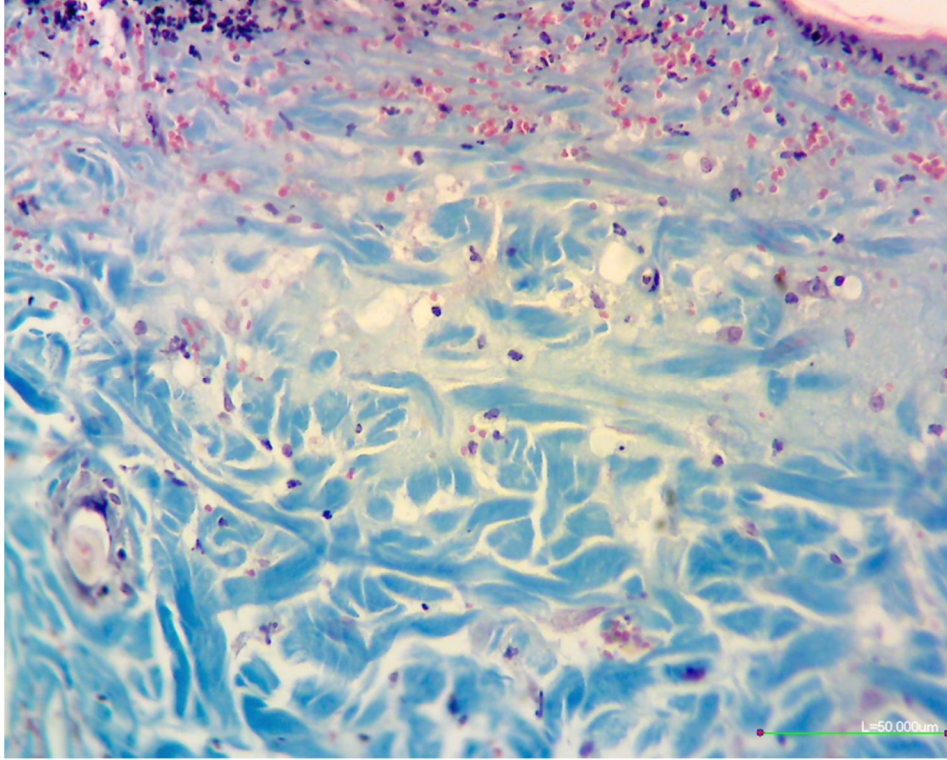
Şekil 23. Yanık Kontrol grubunda 0. Günde şiddetli epidermis hasarı Skala bar: 50μm(→).(Masson Trikrom x 400).



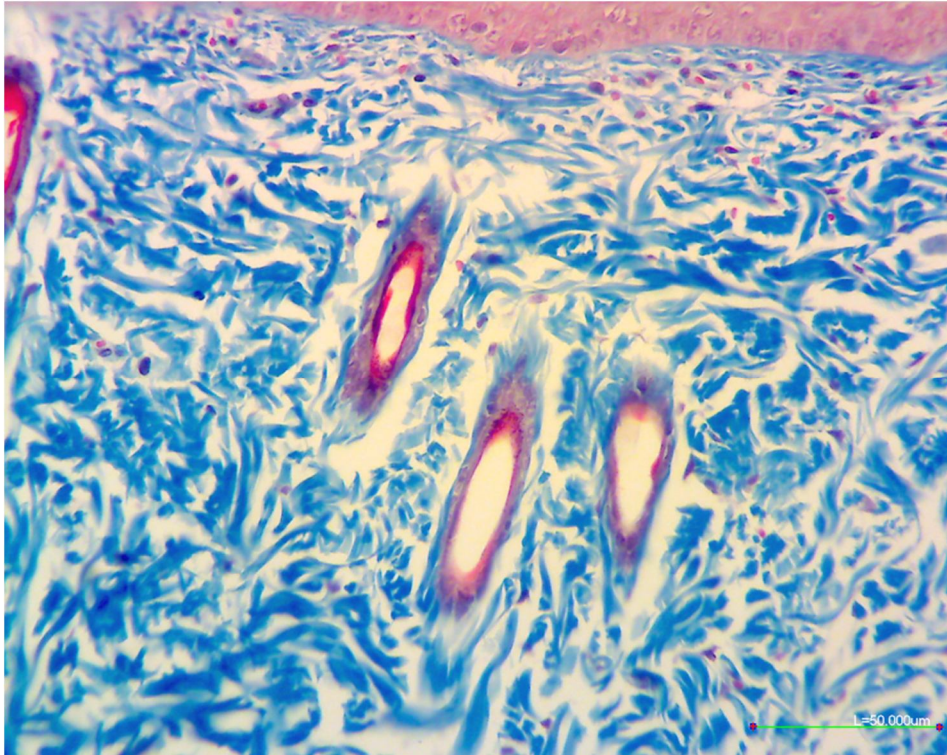
Şekil 24. Ankaferd grubunda 0. Günde şiddetli epidermis hasarı Skala bar: 50µm(→).(Masson Trikrom x 400)



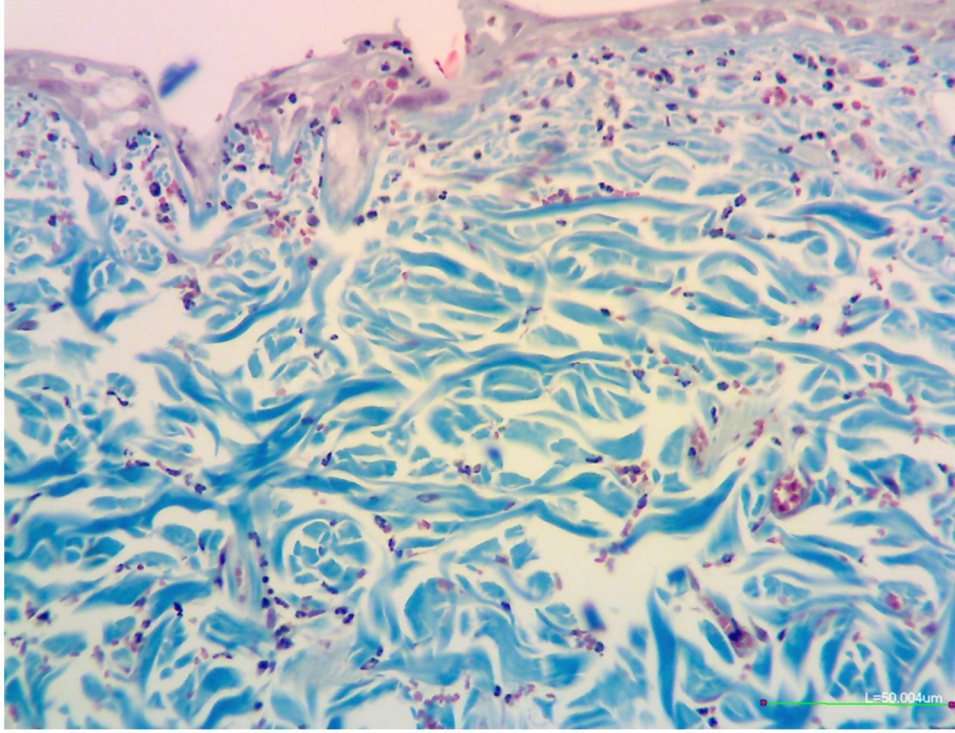
Şekil 25. Serum Fizyolojik grubunda 0. Günde şiddetli epidermis hasarı Skala bar: 50µm(→).(Masson Trikrom x 400)



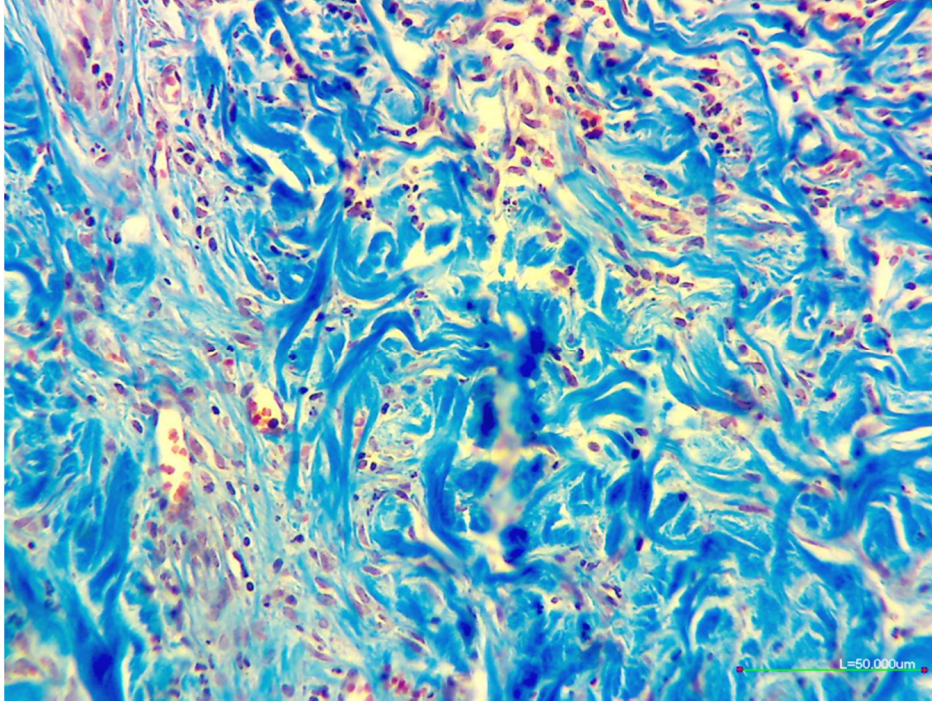
Şekil 26. Yanık Kontrol grubunda 7. Günde az sayıda fibroblast, şiddetli inflamatuvar hücre artışı, epitelizasyon ise yok. Skala bar: 50µm(→).(Masson Trikrom x 400).



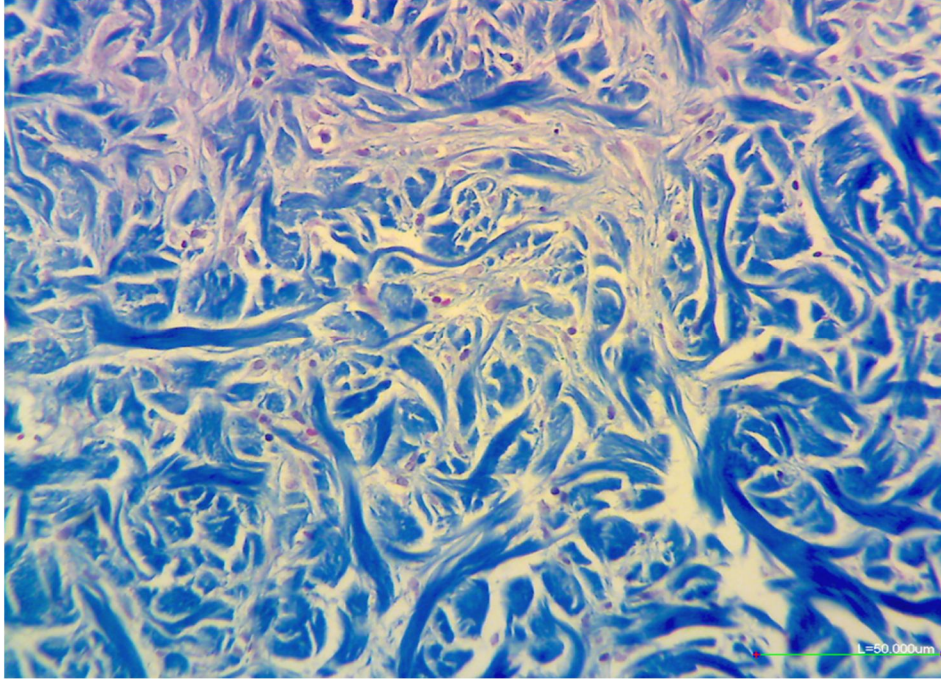
Şekil 27. Ankaferd grubunda 7. Günde az sayıda fibroblast ve inflamatuvar hücre, epitelizasyonda çok artış Skala bar: 50µm (→). (Masson Trikrom x 400)



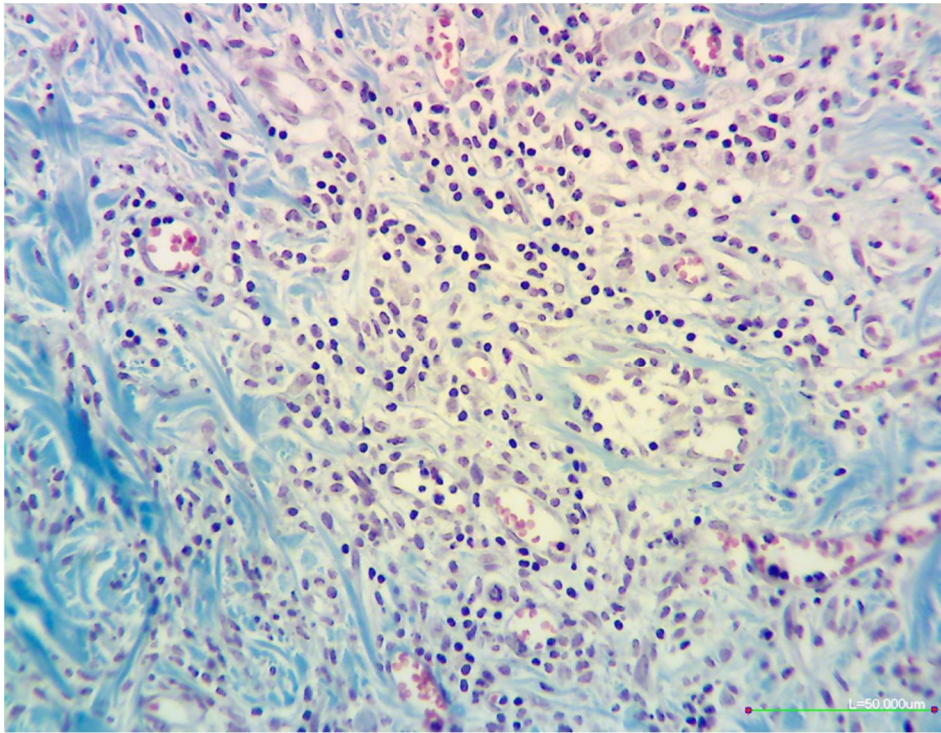
Şekil 28. Serum Fizyolojik grubunda 7. Günde çok sayıda fibroblast ve inflamatuvar hücre, epitelizasyonda orta derecede artış Skala bar: 50 μ m (\rightarrow). (Masson Trikrom x 400)



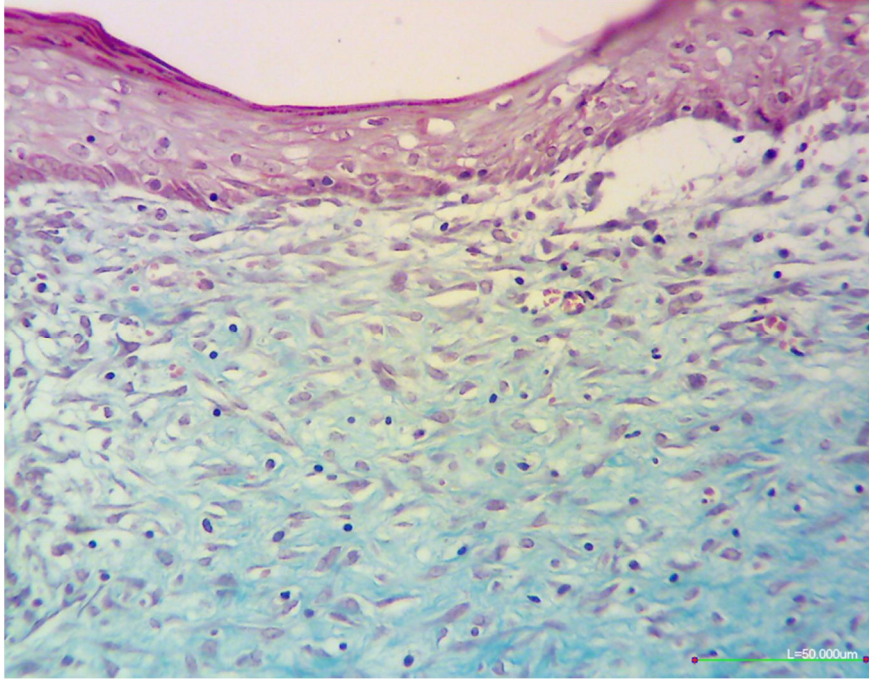
Şekil 29. Yanık Kontrol grubunda 14. Günde şiddetli fibroblast artışı, inflamatuvar hücreler azalmış, epitelizasyonda az artış. Skala bar: 50 μ m (\rightarrow). (Masson Trikrom x 400).



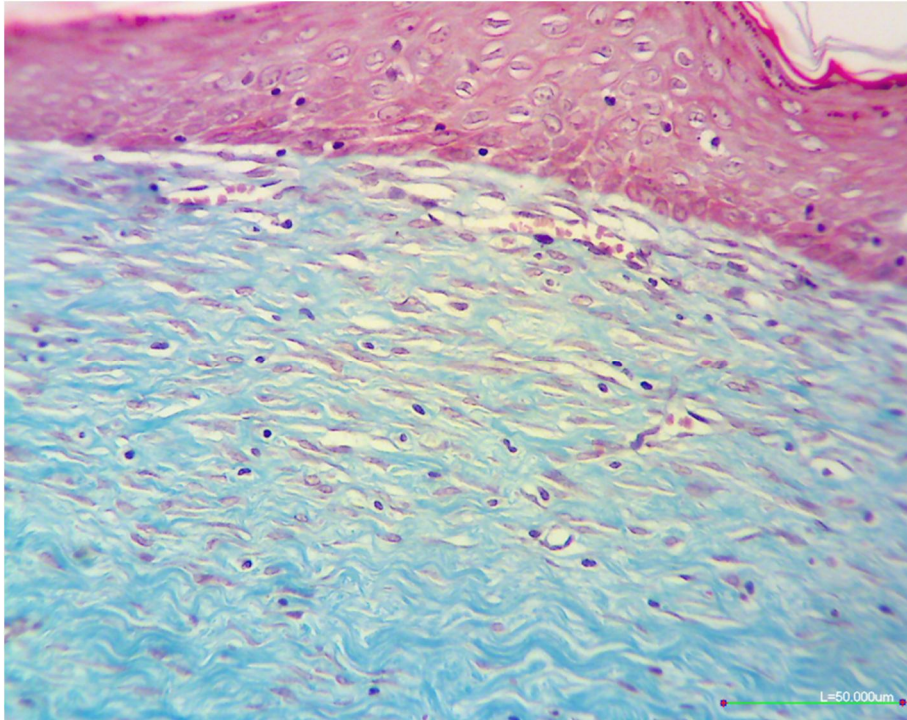
Şekil 30. Ankaferd grubunda 14. Günde çok sayıda fibroblast ve az sayıda inflamatuvar hücre, epitelizasyonda çok artış Skala bar: 50µm (→). (Masson Trikrom x 400)



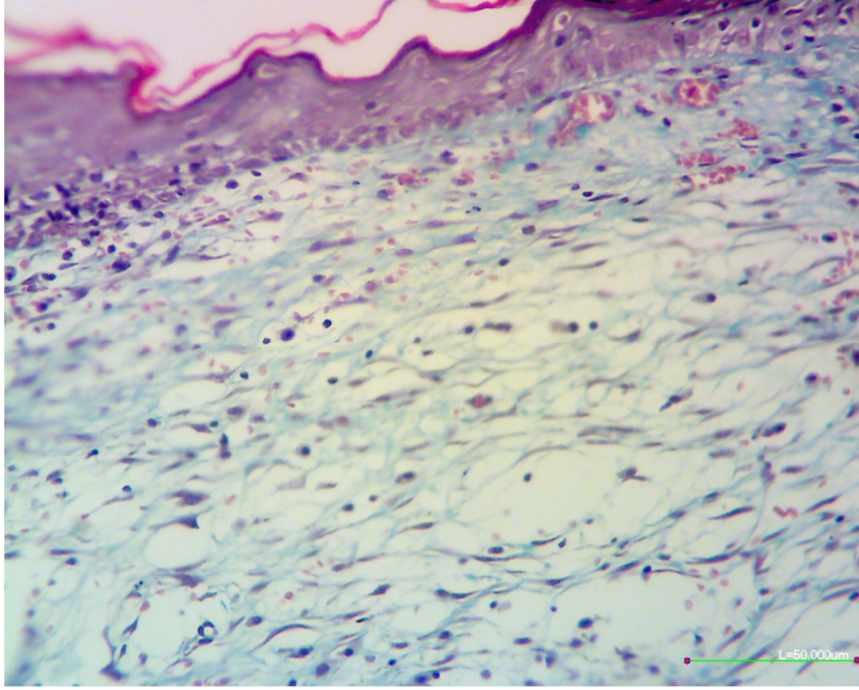
Şekil 31. Serum Fizyolojik grubunda 14. Günde çok sayıda fibroblast, şiddetli inflamatuvar hücre artışı, epitelizasyon çok artmış Skala bar: 50µm (→).(Masson Trikrom x 400)



Şekil 32. Yanık Kontrol grubunda 21. Günde şiddetli fibroblast artışı, inflamatuvar hücreler azalmış, epitelizasyonda orta-çok artış. Skala bar: 50µm(→). (Masson Trikrom x 400)



Şekil 33. Ankaferd grubunda 21. Günde çok sayıda fibroblast ve inflamatuvar hücrelerde azalış, epitelizasyonda çok-şiddetli artış Skala bar: 50µm (→). (Masson Trikrom x 400)



Şekil 34. Serum Fizyolojik grubunda 21. Günde çok sayıda fibroblast, şiddetli inflamatuvar hücre artışı devam etmekte, epitelizasyon çok artmış Skala bar: 50µm(→). (Masson Trikrom x 400)

Tablo 11. Grupların konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuvar hücre artışı ve epitelizasyon değerleri

Grup	Ölçüm günü	n	konjesyon		fibroblast artışı		İnflamatuvar hücre artışı		Epitelizasyon	
			Ortanca	1.ve 3. çeyrek	Ortanca	1.ve 3. çeyrek	Ortanca	1.ve 3. çeyrek	Ortanca	1.ve 3. çeyrek
Kontrol		6	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,25	4,00	4,00/4,00
	0. gün	6	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,00
Yanık	7. gün	6	4,00	3,75/4,00	1,00	1,00/2,00	4,00	3,75/4,00	0,00	0,00/0,25
	14. gün	6	2,00	2,00/3,00	4,00	3,75/4,00	2,50	2,00/3,00	1,50	1,00/2,00
	21. gün	6	1,00	1,00/2,00	4,00	3,75/4,00	1,50	1,00/2,00	2,50	2,00/3,00
İzotonik	0. gün	6	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,00
	7. gün	6	2,50	2,00/3,00	3,00	2,00/3,00	3,00	2,00/3,00	2,00	1,00/2,25
	14. gün	6	2,00	2,00/3,00	3,00	2,75/3,00	4,00	3,75/4,00	3,00	2,00/3,00
Ankaferd	21. gün	6	2,00	1,00/3,00	3,00	2,50/3,25	4,00	3,75/4,00	3,00	2,75/3,00
	0. gün	6	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,25	0,00	0,00/0,00
	7. gün	6	1,00	1,00/1,25	1,00	1,00/2,00	0,50	0,00/1,00	2,50	2,00/3,00
	14. gün	6	1,50	1,00/2,25	2,50	2,00/3,00	1,00	1,00/2,00	2,50	2,00/3,00
	21. gün	6	1,00	1,00/1,25	2,50	2,00/3,00	1,00	1,00/2,00	3,50	2,75/4,00

Kontrol grubunun konjesyon değeri ortancası 0,00; Yanık grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün konjesyon değeri ortancası sırasıyla 0,00, 4,00, 2,00, 1,00; İzotonik grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün konjesyon değeri ortancası sırasıyla 0,00, 2,50, 2,00, 2,00; Ankaferd grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün konjesyon değeri ortancası sırasıyla 0,00, 1,00, 1,50 ve 1,00 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun fibroblast artışı değeri ortancası 0,00; Yanık grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün fibroblast artışı değeri ortancası sırasıyla 0,00, 1,00, 4,00, 4,00; İzotonik grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün fibroblast artışı değeri ortancası sırasıyla 0,00, 3,00, 3,00, 3,00; Ankaferd grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün fibroblast artışı değeri ortancası sırasıyla 0,00, 1,00, 2,50 ve 2,50 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun İnflamatuar hücre artışı değeri ortancası 0,00; Yanık grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün İnflamatuar hücre artışı değeri ortancası sırasıyla 0,00, 4,00, 2,50, 1,50; İzotonik grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün İnflamatuar hücre artışı değeri ortancası sırasıyla 0,00, 3,00, 4,00, 4,00; Ankaferd grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün İnflamatuar hücre artışı değeri ortancası sırasıyla 0,00, 0,50, 1,00 ve 1,00 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun epitelizasyon değeri ortancası 4,00; Yanık grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün epitelizasyon değeri ortancası sırasıyla 0,00, 0,00, 1,50, 2,50; İzotonik grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün epitelizasyon değeri ortancası sırasıyla 0,00, 2,00, 3,00, 3,00; Akkaferd grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün epitelizasyon değeri ortancası sırasıyla 0,00, 2,50, 2,50 ve 3,50 olarak tespit edilmiştir (Tablo11).

Tablo 12. Grupların konjesyon değerlerinin karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Testi)

Ölçüm günü	Grup	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	Kontrol	6	12,50	0,00	0,000	1,000
	Yanık	6	12,50	0,00		
	İzotonik	6	12,50	0,00		
	Ankaferd	6	12,50	0,00		
7. gün	Kontrol	6	3,92	0,00	21,187	0,000
	Yanık	6	21,25	4,00		
	İzotonik	6	15,50	2,50		
	Ankaferd	6	9,33	1,00		
14. gün	Kontrol	6	3,75	0,00	15,504	0,001
	Yanık	6	17,00	2,00		
	İzotonik	6	17,00	2,00		
	Ankaferd	6	12,25	1,50		
21. gün	Kontrol	6	4,42	0,00	14,395	0,002
	Yanık	6	14,33	1,00		
	İzotonik	6	18,33	2,00		
	Ankaferd	6	12,92	1,00		

Grupların 0. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$).

Gruplarının 7. gün, 14. gün ve 21. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Kontrol grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 3,92 ortancası 0,00 iken 7. gün Yanık grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 21,25 ortancası 4,00, İzotonik grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 15,50 ortancası 2,50, Ankaferd grubunu konjesyon değeri sıra ortalaması 9,33 ortancası 1,00 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 3,75 ortancası 0,00 iken 14. gün Yanık grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 17,00 ortancası 2,00, İzotonik grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 17,00 ortancası 2,00, Ankaferd grubunu konjesyon değeri sıra ortalaması 12,25 ortancası 1,50 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 4,42 ortancası 0,00 iken 21. gün Yanık grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 14,43 ortancası 1,00, İzotonik grubunun konjesyon değeri sıra ortalaması 18,33 ortancası 2,00, Ankaferd grubunu konjesyon değeri sıra ortalaması 12,92 ortancası 1 olarak tespit edilmiştir.

Gruplarının 7. gün, 14. gün ve 21. gün konjesyon değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Mann-Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır (Tablo12).

Tablo 13. Grupların 7. gün konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,002
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	2,500	0,006
Yanık-İzotonik	1,500	0,005
Yanık-Ankaferd	0,000	0,002
İzotonik-Ankaferd	1,500	0,005

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd, Yanık-İzotonik, Yanık-Ankaferd ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 7. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,0125$) (Tablo13).

Tablo 14. Grupların 14. gün konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,002
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	1,500	0,005
Yanık-İzotonik	18,000	1,000
Yanık-Ankaferd	9,000	0,118
İzotonik-Ankaferd	9,000	0,118

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd gruplarının 14. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,0125$); Yanık-İzotonik, Yanık-Ankaferd ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 14. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,0125$) (Tablo14).

Tablo 15. Grupların 21. gün konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	2,000	0,006
Kontrol-İzotonik	1,000	0,004
Kontrol-Ankaferd	2,500	0,006
Yanık-İzotonik	10,000	0,162
Yanık-Ankaferd	15,000	0,523
İzotonik-Ankaferd	8,000	0,071

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd gruplarının 21. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p<0,0125$); Yanık-İzotonik, Yanık-Ankaferd ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 21. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 15).

Tablo 16. Grupların fibroblast artış değerlerinin karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Testi)

Ölçüm günü	Grup	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	Kontrol	6	12,50	0,00	0,000	1,000
	Yanık	6	12,50	0,00		
	İzotonik	6	12,50	0,00		
	Ankaferd	6	12,50	0,00		
7. gün	Kontrol	6	4,17	0,00	18,125	0,000
	Yanık	6	12,50	1,00		
	İzotonik	6	20,83	3,00		
	Ankaferd	6	12,50	1,00		
14. gün	Kontrol	6	3,50	0,00	19,827	0,000
	Yanık	6	20,83	4,00		
	İzotonik	6	13,92	3,00		
	Ankaferd	6	11,75	2,50		
21. gün	Kontrol	6	3,58	0,00	18,535	0,000
	Yanık	6	20,33	4,00		
	İzotonik	6	14,33	3,00		
	Ankaferd	6	11,75	2,50		

Grupların 0. gün fibroblast artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Gruplarının 7. gün, 14. gün ve 21. gün fibroblast artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Kontrol grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 4,17 ortancası 0,00 iken 7. gün Yanık grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 12,50 ortancası 1,00, İzotonik grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 20,83 ortancası 3,00, Ankaferd grubunu fibroblast artış değeri sıra ortalaması 12,50 ortancası 1,00 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 3,50 ortancası 0,00 iken 14. gün Yanık grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 20,83 ortancası

4,00, İzotonik grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 13,92 ortancası 3,00, Ankaferd grubunu fibroblast artış değeri sıra ortalaması 11,75 ortancası 2,50 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 3,58 ortancası 0,0 iken 21. gün Yanık grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 20,33 ortancası 4,00, İzotonik grubunun fibroblast artış değeri sıra ortalaması 14,33 ortancası 3,00, Ankaferd grubunu fibroblast artış değeri sıra ortalaması 11,75 ortancası 2,50 olarak tespit edilmiştir (Tablo 16).

Gruplarının 7. gün, 14. gün ve 21. gün fibroblast artış değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Mann-Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 17. Grupların 7. gün fibroblast artış değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	2,000	0,006
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	2,000	0,006
Yanık-İzotonik	2,000	0,007
Yanık-Ankaferd	18,000	1,000
İzotonik-Ankaferd	2,000	0,007

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd, Yanık-İzotonik ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 7. gün fibroblast artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,0125$); Yanık-Ankaferd gruplarının 7. gün fibroblast artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,0125$) (Tablo 17).

Tablo 18. Grupların 14. gün fibroblast artış değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,002
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	0,000	0,002
Yanık-İzotonik	2,500	0,006
Yanık-Ankaferd	1,500	0,005
İzotonik-Ankaferd	12,000	0,241

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd, Yanık-İzotonik ve Yanık-Ankaferd gruplarının 14. gün fibroblast artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,0125$); İzotonik-Ankaferd gruplarının 14. gün fibroblast artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,0125$) (Tablo 18).

Tablo 19. Grupların 21. gün fibroblast artış değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,002
Kontrol-İzotonik	0,500	0,003
Kontrol-Ankaferd	0,000	0,002
Yanık-İzotonik	5,500	0,026
Yanık-Ankaferd	1,500	0,005
İzotonik-Ankaferd	12,000	0,280

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd ve Yanık-Ankaferd gruplarının 21. gün fibroblast artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,0125$); Yanık-İzotonik ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 21. gün fibroblast artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,0125$) (Tablo 19).

Tablo 20. Grupların İnflamatuar hücre artış değerlerinin karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Testi)

Ölçüm günü	Grup	n	Sıra		χ^2	p
			ortalaması	Ortanca		
0. gün	Kontrol	6	12,50	0,00	0,000	1,000
	Yanık	6	12,50	0,00		
	İzotonik	6	12,50	0,00		
	Ankaferd	6	12,50	0,00		
7. gün	Kontrol	6	5,50	0,00	20,426	0,000
	Yanık	6	21,17	4,00		
	İzotonik	6	15,83	3,00		
	Ankaferd	6	7,50	0,50		
14. gün	Kontrol	6	3,83	0,00	20,889	0,000
	Yanık	6	15,25	2,50		
	İzotonik	6	21,25	4,00		
	Ankaferd	6	9,67	1,00		
21. gün	Kontrol	6	4,08	0,00	19,535	0,000
	Yanık	6	12,75	1,50		
	İzotonik	6	21,50	4,00		
	Ankaferd	6	11,67	1,00		

Grupların 0. gün İnflamatuar hücre artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Gruplarının 7. gün, 14. gün ve 21. gün İnflamatuar hücre artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Kontrol grubunun inflammatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 5,50 ortancası 0,00 iken 7. gün Yanık grubunun İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 21,17 ortancası 4,00, İzotonik grubunun İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 15,83 ortancası 3,00, Ankaferd grubunu İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 7,50 ortancası 0,50 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 3,83 ortancası 0,00 iken 14. gün Yanık grubunun İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 15,25 ortancası 2,50, İzotonik grubunun İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 21,25 ortancası 4,00, Ankaferd grubunu İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 9,67 ortancası 1,00 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 4,08 ortancası 0,00 iken 21. gün Yanık grubunun İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 12,75 ortancası 1,50, İzotonik grubunun İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 21,50 ortancası 4,00, Ankaferd grubunu İnflamatuar hücre artış değeri sıra ortalaması 11,7 ortancası 1,00 olarak tespit edilmiştir.

Gruplarının 7. gün, 14. gün ve 21. gün İnflamatuar hücre artış değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Mann-Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır (Tablo 20).

Tablo 21. Grupların 7. gün İnflamatuar hücre artış değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,002
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	12,000	0,241
Yanık-İzotonik	2,000	0,006
Yanık-Ankaferd	0,000	0,002
İzotonik-Ankaferd	0,000	0,003

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Yanık-İzotonik, Yanık-Ankaferd ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 7. gün İnflamatuar hücre artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p<0,0125$); Kontrol-Ankaferd

gruplarının 7. gün İnflamatuar hücre artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 21).

Tablo 22. Grupların 14. gün İnflamatuar hücre artış değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,002
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	2,000	0,006
Yanık-İzotonik	1,500	0,005
Yanık-Ankaferd	3,000	0,011
İzotonik-Ankaferd	0,000	0,002

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd, Yanık-İzotonik, Yanık-Ankaferd ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 14. gün İnflamatuar hücre artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,0125$) (Tablo 22).

Tablo 23. Grupların 21. gün İnflamatuar hücre artış değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	1,500	0,005
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	2,000	0,006
Yanık-İzotonik	0,000	0,002
Yanık-Ankaferd	15,000	0,575
İzotonik-Ankaferd	0,000	0,002

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd, Yanık-İzotonik ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 21. gün İnflamatuar hücre artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p<0,0125$); Yanık-Ankaferd gruplarının 21. gün İnflamatuar hücre artış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 23).

Tablo 24. Grupların epitelizasyon değerlerinin karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Testi)

Ölçüm günü	Grup	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	Kontrol	6	21,50	4,00	23,000	0,000
	Yanık	6	9,50	0,00		
	İzotonik	6	9,50	0,00		
	Ankaferd	6	9,50	0,00		
7. gün	Kontrol	6	21,50	4,00	20,619	0,000
	Yanık	6	3,67	0,00		
	İzotonik	6	10,83	2,00		
	Ankaferd	6	14,00	2,50		
14. gün	Kontrol	6	21,50	4,00	18,559	0,000
	Yanık	6	4,75	1,50		
	İzotonik	6	12,50	3,00		
	Ankaferd	6	11,25	2,50		
21. gün	Kontrol	6	20,00	4,00	14,129	0,003
	Yanık	6	6,75	2,50		
	İzotonik	6	9,25	3,00		
	Ankaferd	6	14,00	3,50		

Gruplarının 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Kontrol grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 21,50 ortancası 4,00 iken 0. gün Yanık grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 9,50 ortancası 0,00, İzotonik grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 9,50 ortancası 0,00, Ankaferd grubunu epitelizasyon değeri sıra ortalaması 9,50 ortancası 0,00 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 21,50 ortancası 4,00 iken 7. gün Yanık grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 3,67 ortancası 0,00, İzotonik grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 10,83 ortancası 2,00, Ankaferd grubunu epitelizasyon değeri sıra ortalaması 14,00 ortancası 2,50 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 21,50 ortancası 4,00 iken 14. gün Yanık grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 4,75 ortancası 1,50, İzotonik grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 12,50 ortancası 3,00, Ankaferd grubunu epitelizasyon değeri sıra ortalaması 11,25 ortancası 2,50 olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 20,00 ortancası 4,00 iken 21. gün Yanık grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 6,75 ortancası 2,50, İzotonik grubunun epitelizasyon değeri sıra ortalaması 9,25 ortancası 3,00, Ankaferd grubunu epitelizasyon değeri sıra ortalaması 14,00 ortancası 3,50 olarak tespit edilmiştir (Tablo 24).

Tablo 25. Grupların 0. gün epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,001
Kontrol-İzotonik	0,000	0,001
Kontrol-Ankaferd	0,000	0,001
Yanık-İzotonik	18,000	1,000
Yanık-Ankaferd	18,000	1,000
İzotonik-Ankaferd	18,000	1,000

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd gruplarının 0. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,0125$); Yanık-İzotonik, Yanık-Ankaferd ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 0. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,0125$) (Tablo24).

Tablo 26. Grupların 7. gün epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,001
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	0,000	0,002
Yanık-İzotonik	1,000	0,004
Yanık-Ankaferd	0,000	0,002
İzotonik-Ankaferd	9,000	0,116

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd, Yanık-İzotonik ve Yanık-Ankaferd gruplarının 7. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,0125$); İzotonik-Ankaferd gruplarının 7. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,0125$) (Tablo 26).

Tablo 27. Grupların 14. gün epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,002
Kontrol-İzotonik	0,000	0,002
Kontrol-Ankaferd	0,000	0,002
Yanık-İzotonik	3,000	0,011
Yanık-Ankaferd	4,500	0,019
İzotonik-Ankaferd	15,000	0,575

Kontrol-Yanık, Kontrol-İzotonik, Kontrol-Ankaferd, Yanık-İzotonik gruplarının 14. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,0125$); Yanık-Ankaferd ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 14. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,0125$) (Tablo 27).

Tablo 28. Grupların 21. gün epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar	U	p
Kontrol-Yanık	0,000	0,002
Kontrol-İzotonik	0,000	0,001
Kontrol-Ankaferd	9,000	0,058
Yanık-İzotonik	12,000	0,241
Yanık-Ankaferd	7,500	0,073
İzotonik-Ankaferd	10,500	0,176

Kontrol-Yanık ve Kontrol-İzotonik gruplarının 21. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken ($p < 0,0125$); Kontrol-Ankaferd, Yanık-İzotonik, Yanık-Ankaferd ve İzotonik-Ankaferd gruplarının 21. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,0125$) (Tablo 27).

Tablo 29. Yanık grubunda konjesyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra		χ^2	p
		ortalaması	Ortanca		
0. gün	6	1,08	0,00	17,431	0,001
7. gün	6	4,00	4,00		
14. gün	6	2,92	2,00		
21. gün	6	2,00	1,00		

Yanık grubunun konjesyon değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,08 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 4,00 ortancası 4,00, 14. gün sıra ortalaması 2,92 ortancası 2,00 ve 21. gün sıra ortalaması 2,00 ortancası 1,00 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Yanık grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün konjesyon değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır (Tablo 29).

Tablo 30. Yanık grubunda konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,333	0,020
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,232	0,026
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,070	0,038
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	6	3,50	2,251	0,024
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	0			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	6	3,50	2,251	0,024
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	0			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	5	3,00	2,121	0,034
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	1			

Yanık grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 30).

Tablo 31. İzotonik grubunda konjesyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	6	1,08	0,00	14,932	0,002
7. gün	6	3,33	2,50		
14. gün	6	3,08	2,00		
21. gün	6	2,50	2,00		

İzotonik grubunun konjesyon değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,08 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 3,33 ortancası 2,50, 14. gün sıra ortalaması 3,08 ortancası 2,00 ve 21. gün sıra ortalaması 2,50 ortancası 2,00 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

İzotonik grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün konjesyon değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır (Tablo 31).

Tablo 32. İzotonik grubunda konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,232	0,026
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,232	0,026
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,041	0,041
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	1	1,00	1,000	0,317
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	5			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	3	2,00	1,732	0,083
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	3			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	2	1,50	1,414	0,157
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	4			

İzotonik grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 32).

Tablo 33. Ankaferd grubunda konjesyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	6	1,25	0,00	11,571	0,009
7. gün	6	2,75	1,00		
14. gün	6	3,25	1,50		
21. gün	6	2,75	1,00		

Ankaferd grubunun konjesyon değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,25 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 2,75 ortancası 1,00, 14. gün sıra ortalaması 3,25 ortancası 1,50 ve 21. gün sıra ortalaması 2,75 ortancası 1,00 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 33).

Ankaferd grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün konjesyon değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 34. Ankaferd grubunda konjesyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,121	0,034
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,041	0,041
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,121	0,034
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	1	2,00	1,134	0,257
	Pozitif sıra	3	2,67		
	Eşit	2			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	0,000	1,000
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	6			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	3	2,67	1,134	0,257
	Pozitif sıra	1	2,00		
	Eşit	2			

Ankaferd grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün konjesyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 34).

Tablo 35. Yanık grubunda fibroblast artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	6	1,00	0,00		
7. gün	6	2,00	1,00	17,357	0,001
14. gün	6	3,50	4,00		
21. gün	6	3,50	4,00		

Yanık grubunun fibroblast artışı değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,00 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 2,00 ortancası 1,00, 14. gün sıra ortalaması 3,50 ortancası 4,00 ve 21. gün sıra ortalaması 3,50 ortancası 4,00 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Yanık grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün fibroblast artışı değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır (Tablo 35).

Tablo 36. Yanık grubunda fibroblast artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,333	0,020
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,333	0,020
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,271	0,023
	Eşit	0			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,264	0,024
	Eşit	0			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,264	0,024
	Eşit	0			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	1	1,50		
	Pozitif sıra	1	1,50	0,000	1,000
	Eşit	4			

Yanık grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün fibroblast artışı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 36).

Tablo 37. İzotonik grubunda fibroblast artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra		χ^2	p
		ortalaması	Ortanca		
0. gün	6	1,08	0,00	13,295	0,004
7. gün	6	2,83	3,00		
14. gün	6	3,08	3,00		
21. gün	6	3,00	3,00		

İzotonik grubunun fibroblast artışı değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,08 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 2,83 ortancası 3,00, 14. gün sıra ortalaması 3,08 ortancası 3,00 ve 21. gün sıra ortalaması 3,00 ortancası 3,00 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 37).

İzotonik grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün fibroblast artışı değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 38. İzotonik grubunda fibroblast artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,264	0,024
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,333	0,020
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,121	0,034
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	1,000	0,317
	Pozitif sıra	1	1,00		
	Eşit	5			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	1	2,00	0,577	0,564
	Pozitif sıra	2	2,00		
	Eşit	3			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	1	1,50	0,000	1,000
	Pozitif sıra	1	1,50		
	Eşit	4			

İzotonik grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün fibroblast artışı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 38).

Tablo 39. Ankaferd grubunda fibroblast artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	6	1,00	0,00		
7. gün	6	2,00	1,00	18,000	0,000
14. gün	6	3,50	2,50		
21. gün	6	3,50	2,50		

Ankaferd grubunun fibroblast artışı değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,00 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 2,00 ortancası 1,00, 14. gün sıra ortalaması 3,50 ortancası 2,50 ve 21. gün sıra ortalaması 3,50 ortancası 2,50 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 39).

Ankaferd grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün fibroblast artışı değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 40. Ankaferd grubunda fibroblast artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,333	0,020
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,271	0,023
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,271	0,023
	Eşit	0			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,333	0,020
	Eşit	0			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,333	0,020
	Eşit	0			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	0	0,00	0,000	1,000
	Eşit	6			

Ankaferd grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün fibroblast artışı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 40).

Tablo 41. Yanık grubunda İnflamatuvar hücre artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra		χ^2	p
		ortalaması	Ortanca		
0. gün	6	1,08	0,00	16,636	0,001
7. gün	6	3,92	4,00		
14. gün	6	2,83	2,50		
21. gün	6	2,17	1,50		

Yanık grubunun İnflamatuvar hücre artışı değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,08 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 3,92 ortancası 4,00, 14. gün sıra ortalaması 2,83 ortancası 2,50 ve 21. gün sıra ortalaması 2,17 ortancası 1,50 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 41).

Yanık grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün İnflamatuvar hücre artışı değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 42. Yanık grubunda İnflamatuvar hücre artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,333	0,020
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,271	0,023
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,070	0,038
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	5	3,00	2,070	0,038
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	1			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	6	3,50	2,271	0,023
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	0			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	3	2,00	1,732	0,083
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	3			

Yanık grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün İnflamatuar hücre artışı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 42).

Tablo 43. İzotonik grubunda İnflamatuar hücre artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	6	1,00	0,00	17,118	0,001
7. gün	6	2,17	3,00		
14. gün	6	3,42	4,00		
21. gün	6	3,42	4,00		

İzotonik grubunun İnflamatuar hücre artışı değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,00 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 2,17 ortancası 3,00, 14. gün sıra ortalaması 3,42 ortancası 4,00 ve 21. gün sıra ortalaması 3,42 ortancası 4,00 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 43).

İzotonik grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün İnflamatuar hücre artışı değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretili Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 44. İzotonik grubunda İnflamatuar hücre artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,251	0,024
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,271	0,023
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,271	0,023
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,070	0,038
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,070	0,038
	Pozitif sıra	5	3,00		
	Eşit	1			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	0,000	1,000
	Pozitif sıra	0	0,00		
	Eşit	6			

İzotonik grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün İnflamatuar hücre artışı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 44).

Tablo 45. Ankaferd grubunda İnflamatuar hücre artışı 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra ortalaması			χ^2	p
			Ortanca			
0. gün	6	1,50	0,00			
7. gün	6	1,83	0,50	13,304	0,004	
14. gün	6	3,33	1,00			
21. gün	6	3,33	1,00			

Ankaferd grubunun İnflamatuar hücre artışı değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,50 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 1,83 ortancası 0,50, 14. gün sıra ortalaması 3,33 ortancası 1,00 ve 21. gün sıra ortalaması 3,33 ortancası 1,00 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 45).

Ankaferd grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün İnflamatuar hücre artışı değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 46. Ankaferd grubunda İnflamatuar hücre artışı değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	1	2,50		
	Pozitif sıra	3	2,50	1,000	0,317
	Eşit	2			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	5	3,00	2,070	0,038
	Eşit	1			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	5	3,00	2,070	0,038
	Eşit	1			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	5	3,00	2,236	0,025
	Eşit	1			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	5	3,00	2,236	0,025
	Eşit	1			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	0	0,00	0,000	1,000
	Eşit	6			

Ankaferd grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün İnflamatuvar hücre artışı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 46).

Tablo 47. Yanık grubunda epitelizasyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	6	1,42	0,00		
7. gün	6	1,67	0,00	16,558	0,001
14. gün	6	3,08	1,50		
21. gün	6	3,83	2,50		

Yanık grubunun epitelizasyon değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,42 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 1,67 ortancası 0,00, 14. gün sıra ortalaması 3,08 ortancası 1,50 ve 21. gün sıra ortalaması 3,83 ortancası 2,50 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 47).

Yanık grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün epitelizasyon değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 48. Yanık grubunda epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	1	1,00	1,000	0,317
	Eşit	5			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,251	0,024
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,251	0,024
	Eşit	0			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	5	3,00	2,070	0,038
	Eşit	1			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,232	0,026
	Eşit	0			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	4	2,50	1,857	0,063
	Eşit	2			

Yanık grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 48).

Tablo 49. İzotonik grubunda epitelizasyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra ortalaması	Ortanca	χ^2	p
0. gün	6	1,00	0,00		
7. gün	6	2,42	2,00	14,167	0,003
14. gün	6	3,17	3,00		
21. gün	6	3,42	3,00		

İzotonik grubunun epitelizasyon değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,00 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 2,42 ortancası 2,00, 14. gün sıra ortalaması 3,17 ortancası 3,00 ve 21. gün sıra ortalaması 3,42 ortancası 3,00 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 49).

İzotonik grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün epitelizasyon değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 50. İzotonik grubunda epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,232	0,026
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,271	0,023
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	6	3,50	2,333	0,020
	Eşit	0			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	1	2,00		
	Pozitif sıra	4	3,25	1,518	0,129
	Eşit	1			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	1	2,50		
	Pozitif sıra	5	3,70	1,730	0,084
	Eşit	0			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00		
	Pozitif sıra	1	1,00	1,000	0,317
	Eşit	5			

İzotonik grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 50).

Tablo 51. Ankaferd grubunda epitelizasyon 0., 7., 14. ve 21. gün değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Testi)

Ölçüm günü	n	Sıra		χ^2	p
		ortalaması	Ortanca		
0. gün	6	1,00	0,00		
7. gün	6	2,75	2,50	13,316	0,004
14. gün	6	2,67	2,50		
21. gün	6	3,58	3,50		

Ankaferd grubunun epitelizasyon değerleri 0. gün sıra ortalaması 1,00 ortancası 0,00, 7. gün sıra ortalaması 2,75 ortancası 2,50, 14. gün sıra ortalaması 2,67 ortancası 2,50 ve 21. gün sıra ortalaması 3,58 ortancası 3,50 olarak tespit edilmiş ve tekrarlanan ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 51).

Ankaferd grubunun 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün epitelizasyon değerleri arasında gözlenen farkın kaynağını tespit etmek üzere Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile ikili grup karşılaştırmaları aşağıda yapılmıştır.

Tablo 52. Ankaferd grubunda epitelizasyon değerlerinin ikili karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		n	Sıra ortalaması	z	p
0. gün-7. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,251	0,024
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-14. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,251	0,024
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
0. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	2,232	0,026
	Pozitif sıra	6	3,50		
	Eşit	0			
7. gün-14. gün	Negatif sıra	3	3,50	0,000	1,000
	Pozitif sıra	3	3,50		
	Eşit	0			
7. gün-21. gün	Negatif sıra	0	0,00	1,633	0,102
	Pozitif sıra	3	2,00		
	Eşit	3			
14. gün-21. gün	Negatif sıra	1	3,00	1,667	0,096
	Pozitif sıra	5	3,60		
	Eşit	0			

Ankaferd grubunun 0. gün-7. gün, 0. gün-14. gün, 0. gün-21. gün, 7. gün-14. gün, 7. gün-21. gün ve 14. gün-21. gün epitelizasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,0125$) (Tablo 52).

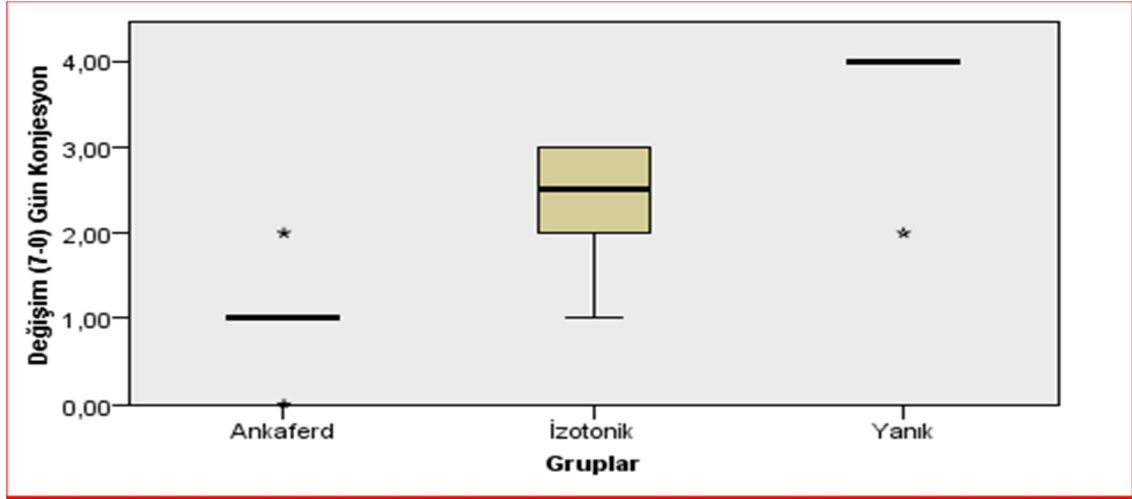
Tablo 53. Grupların konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuar hücre artışı ve epitelizasyon değerlerinin (7-0). Gün ve (21-0). Gün Değişimlerinin karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Testi)

	Gruplar			χ^2	P Değeri
	Ankaferd	İzotonik	Yanık		
Konjesyon 0. Gün	0 (1-0)	0 (1-0)	0 (1-0)		
Konjesyon 7. Gün	1 (2-1)	2,5 (3-2)	4 (4-3)		
Değişim (7-0) Gün konjesyon	1 (2-0) ^c	2,5 (3-1)	4 (4-2)	12,290	<0,001
Konjesyon 14. Gün	1,5 (3-1)	2 (3-2)	2 (3-2)		
Konjesyon 21. Gün	1 (2-1)	2 (3-1)	1 (2-1)		
Değişim (21-0) Gün konjesyon	1 (2-0)	2 (3-0)	1 (2-0)	2,510	0,333
Fibroblast artışı 0. Gün	0 (1-0)	0 (1-0)	0 (1-0)		
Fibroblast artışı 7. Gün	1 (2-1)	3 (3-2)	1 (2-1)		
Değişim (7-0) Gün fibroblast artışı	1 (2-1)	3 (3-1) ^{a c}	1 (2-1)	9,067	0,008
Fibroblast artışı 14. Gün	2,5 (3-2)	3 (3-2)	4 (4-3)		
Fibroblast artışı 21. Gün	2,5 (3-2)	3 (4-1)	4 (4-3)		
Değişim (21-0) Gün fibroblast artışı	2 (3-2) ^c	3 (4-0)	4 (4-3)	8,324	0,007
Inf.hücre artışı 0. Gün	0 (1-0)	0 (1-0)	0 (1-0)		
Inf.hücre artışı 7. Gün	0,5 (1-0)	3 (3-2)	4 (4-3)		
Değişim (7-0) Gün inf.hücre artışı	0,5 (1-(-1)) ^c	2,5 (3-2)	4 (4-2)	14,066	<0,001
Inf.hücre artışı 14. Gün	1 (2-1)	4 (4-3)	2,5 (3-2)		
Inf.hücre artışı 21. Gün	1 (2-1)	4 (4-3)	1,5 (2-1)		
Değişim (21-0) Gün inf.hücre artışı	1 (2-0)	4 (4-3) ^{a c}	1,5 (2-0)	12,090	<0,001
Epitelizasyon 0. Gün	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)		
Epitelizasyon 7. Gün	2,5 (3-2)	2 (3-1)	0 (1-0)		
Değişim (7-0) Gün epitelizasyon	2,5 (3-2)	2 (3-1)	0 (1-0) ^{a b}	12,710	<0,001
Epitelizasyon 14. Gün	2,5 (3-2)	3 (3-2)	1,5 (2-1)		
Epitelizasyon 21. Gün	3,5 (4-2)	3 (3-2)	2,5 (3-2)		
Değişim (21-0) Gün epitelizasyon	3,5 (4-2)	3 (3-2)	2,5 (3-2)	4,348	0,125

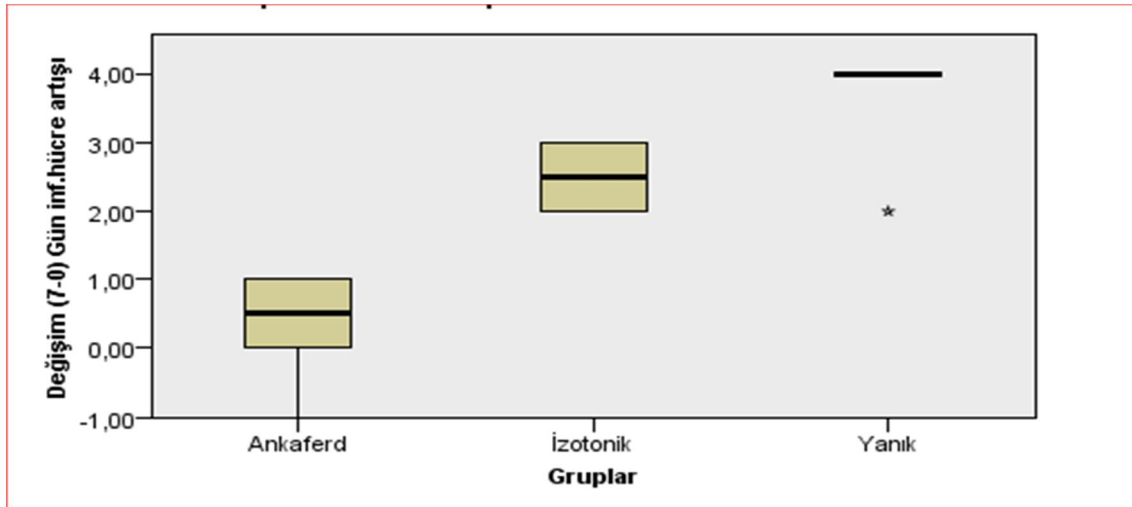
^a Ankaferd Grubuna Göre Anlamlı ^b İzotonik Grubuna Göre Anlamlı ^c Yanık Grubuna Göre Anlamlı

Grupların konjesyon, fibroblast artışı, İnflamatuar hücre artışı ve epitelizasyon değerlerinin (7-0). Gün ve (21-0). Gün Değişimlerinin karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Testi) yapıldı.

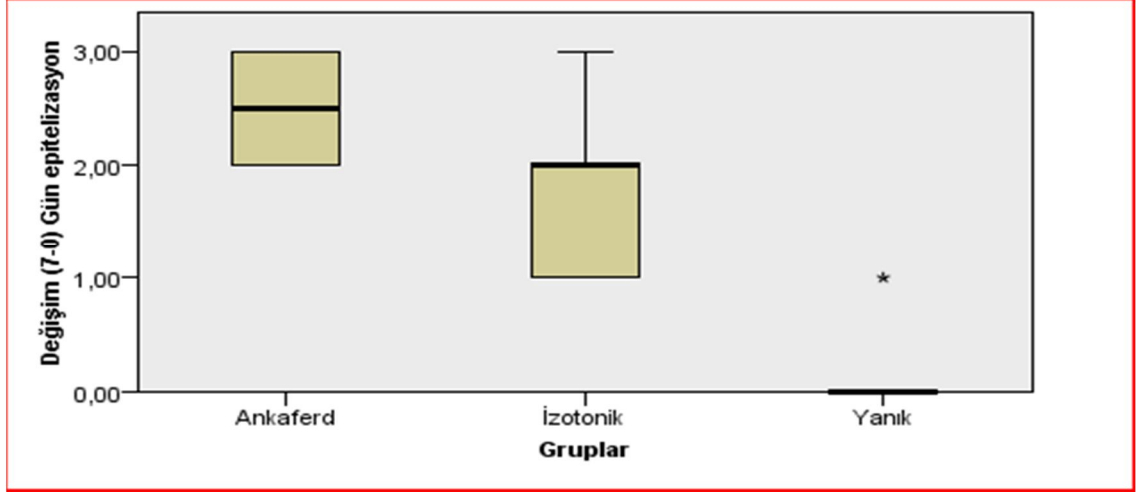
Konjesyon değerlendirilmesinde 7-0 sadece günlerinin karşılaştırılmalarında ankaferd ile yanık gurubunda arasında bir fark saptanırken ($p < 0,001$) diğer gruplarda anlamlı bir fark görülmedi. İNFLAMATUAR hücre artışı değerlendirmesinde 7-0 günlerdeki veri değişimlerinden sadece ankaferd ile yanık gurubunda arasında bir fark saptanırken ($p < 0,001$) diğer gruplarda anlamlı bir fark görülmedi. İNFLAMATUAR hücre artışı değerlendirmesinde 21-0 günlerdeki veri değişimlerinde izotonik grubunun ankaferd ve yanık grubu ile ayrı ayrı verilerindeki değişiklerde anlamca fark saptanırken ($p < 0,001$) diğer gruplarda anlamlı bir fark görülmedi. Epitelizasyonun 7-0 günlerdeki verilerine baktığımızda yanık grubu verileri ile izotonik ve ankaferd grupları ile anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,001$) diğer gruplarda anlamlı bir fark görülmedi (şekil 35-37) (Tablo 53).



şekil 35. Değişim (7-0) Gün Konjesyonu



şekil 36. Değişim (7-0) Gün İNFLAMATUAR Hücre Artışı



Şekil 37. Değişim (7-0) Gün Epitelizasyon

4. TARTIŞMA

Deri, en geniş organ olarak vücudu koruyucu bir bariyerdir ve mikroorganizmaların, kimyasal maddelerin penetrasyonunu engeller. Ayrıca vücut ısı-sıvı dengesinin sağlanmasına yardımcı olur (118, 119). Derinin görevlerini yerini getirebilmesi için, bütünlüğünün korunması gerekir ki bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel hücreleri, makrofaj ve trombositleri içeren birçok hücrenin rol aldığı, kompleks bir iyileşme süreci başlar. Bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon ve proliferasyonu ile, yeni doku formasyonu başlar ve yara kapanır (14, 15, 67).

Dünyada her yıl yaklaşık 265.000 insan yanık nedeniyle ölmektedir (120) ve bu ölümlerin yarısından fazlası sadece Güneydoğu Asya ülkelerinde olmaktadır. Yanık, termal, elektrik, radyasyon ve kimyasal madde gibi çeşitli nedenlerle olabilmektedir (121).

Yanık yarasının iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılan tedavi yöntemlerindeki hedef yara iyileşmesinde rol alan faktörleri etkileyerek bu fazlara ait süreleri kısaltmak ve ideal bir skar oluşumunu sağlamaktır. Bu nedenle, pek çok topikal ve sistemik ajan kullanılmış olup, yara iyileşmesindeki gecikme ve düzensizliklerin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Bu tedavi seçeneklerinden hiçbirisi alternatif olma özelliğine sahip olamamıştır (12). Yanıkların tedavisinde tam tatmin edici tedavi seçeneğini ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada aynı amaca yönelik yapılmış deneysel bir çalışmadır.

Yanık tedavisi ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırmak amaçlı ankaferd içerikli tedavi materyallerini deneysel olarak kullanılması amaçlandı. Ankaferd, folklorik olarak Türk hekimlik geleneğinde hemostatik ajan olarak kullanılan 5 bitkinin, kurutulmuş kök ve yapraklarından elde edilmiş bir ekstrattır. Bu karışım minör ve major kanamaların kontrolünde kullanılmaktadır (122-124). Kanama kontrolündeki etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmış olan ankaferdin, az sayıda hayvan çalışması ve olgu sunumları ile, antimikrobiyal, antifungal. Yara iyileşmesini hızlandırıcı etki ve antiseptik özelliklerinin olduğu da bildirilmiştir (125-127). Bu çalışmalara destek olmak ve kanıtlamak amacıyla bu karşılaştırmalı deneysel çalışmayı planladık.

Deneysel olarak ikinci derece yanık oluşturulan bu çalışmada ankaferd uygulaması ve serum fizyolojik ile ıslak pansuman yöntemlerinin aynı şartlar altında, aynı yanık yaralarına olan etkilerini araştırarak, ankaferdin yanık travmasında yara iyileşmesine olan etkisine açıklık getirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda ankaferd, yanık kontrol ve serum fizyolojik gruplarına ait doku örneklerinin 0. Gününde yanığa bağlı olarak epidermis katmanının belirgin şekilde hasarlandığı gözlemlendi. Bununla birlikte 7. günde inflamatuvar hücre artışı yanık kontrol ve serum fizyolojik gruplarında en üst seviyede iken, ankaferd grubunda az artış göstermişti. Yanık kontrol, serum fizyolojik ve ankaferd gruplarında fibroblast proliferasyonu 14. günde en üst seviyede idi. Yanık kontrol ve serum fizyolojik gruplarında 7. günde konjesyon belirgin olarak artmış iken ankaferd grubunda çok az artış göstermişti. Epitelizasyon ankaferd grubunda 7. günden itibaren belirgin olarak artış gösterirken, serum fizyolojik grubunda 7. günde orta derecede artış göstermiş olup yanık kontrol grubunda ise 7. günde epitelizasyon az artmış olan bir denek dışında diğer deneklerde yoktu. Serum fizyolojik grubunda 14. günden itibaren, yanık kontrol grubunda ise 21. günde epitelizasyonda belirgin artış gözlemlendi.

Yaptığımız çalışmadaki histopatolojik değerlendirmelerde özetle şu bulgular saptandı. konjesyon değerlendirilmesinde 0. ve 7. Günlerindeki veriler karşılaştırıldığında ankaferd ile yanık grubu arasında bir fark saptanırken ($p < 0,001$) diğer gruplarda anlamlı bir fark görülmedi. İnflamatuvar hücre artışı değerlendirmesinde 0. ve 7. günlerdeki veri değişimlerinden sadece ankaferd ile yanık grubunda arasında bir fark saptanırken ($p < 0,001$) diğer gruplarda anlamlı bir fark görülmedi. İnflamatuvar hücre artışı değerlendirmesinde 0. ve 21. günlerdeki veri değişimlerinde izotonik grubunun ankaferd ve yanık grubu ile ayrı ayrı verilerindeki değişikliklerde anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,001$) diğer gruplarda anlamlı bir fark görülmedi. Epitelizasyonun 0. ve 7. günlerdeki verilerine baktığımızda yanık grubu verilerinin izotonik ve ankaferd grupları ile anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,001$) diğer gruplarda anlamlı bir fark görülmedi.

Ciltte yanığın verdiği hasarın ulaştığı derinliğe göre yanık derecelendirilmektedir. Birinci derece yanıkta epiderminin bir kısmında hasarda söz konusu iken ikinci derece yanıkta ise epiderminin tamamı ve derminin bir kısmı

etkilenmiştir. Üçüncü derece yanık tam kalınlıkta yanık olup epidermis ve dermisen tamamı harap olmuştur. Birinci derece yanık topikal nemlendiricili pomatlarla tedavi edilir ve genellikle iz bırakmaz (15, 122, 123). İkinci derece yanıklar daha sık karşılaşılan yanıklardır. Üçüncü derece yanığın tedavisi eksizyon ile greftlemedir ve skar kaçınılmazdır. Birinci ve üçüncü derece yanıkların tedavi protokolü net iken ikinci derece yanıkların tedavi algoritması ile ilgili literatürde bir açmaz vardır (12, 122, 123).

Parsiyel kalınlıktaki yanık yarasının tedavisinde, hücre kültürleri gibi biyolojik örtüler, gümüşlü hidrofiberli, gümüşlü alginatlı, gümüşlü hidrokoloidli sentetik yara örtüleri, antibiyotikli veya antiseptikli yara örtüleri, antibiyotikli pomadlar, gümüş içerikli pomadlar ve epitelizan merhemler yanında bazı doğal özler (aloe vera, çay ağacı yağı, tualang balı v.b.) gibi çok geniş yelpazeden ürünler kullanılmaktadır (129-131).

Cuttle ve ark. (132) aloe vera ve salyanın kısmi kalınlıktaki yanık yaralarının ilk yardım tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırdıkları deneysel çalışmada, aloe vera ve salyanın reepitelizasyon, skar histolojisi veya kozmetik sonuç açısından kontrol grubuna üstünlüklerini ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmada da ankaferdin kısmi kalınlıktaki yanık yarasında yara iyileşmesi üzerine etkileri kontrol ve serum fizyolojik uygulanan gruplarla karşılaştırıldı. Yanık yarasında epitelizasyonu artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı, inflamasyonu azalttığı belirlendi.

Nasir ve ark. (133) karşılaştırmalı çalışmasında tualang balının yanık tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmüş, bakterisidal ve bakteriostatik etkilerine değinilmiştir. Akkoç ve ark. (114) ABS'nin *in vitro* antibakteriyel aktivitesini test ettikleri çalışmada, ABS'nin aralarında insan patojeni ve gıda bozulma etmeni bakterilerin de bulunduğu gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı yüksek inhibisyon aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Araştırmacılar, yara iyileşme sürecinde ABS'nin hemostatik etkisine ek olarak antimikrobiyal özelliğinin de yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Tasdelen ve ark. (118) yaptığı çalışmada ABS'nin antimikrobiyal aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, antibiyotiğe dirençli hastane enfeksiyonlarının etkenleri olan ve aralarında methicilin'e dirençli staphylococcus aureus (MRSA) ile *E.coli*'nin de bulunduğu 102 mikroorganizma üzerinde çalışılmış

ve ABS'nin birden çok ilaca direnci olan farklı bakteri gruplarına karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu rapor edilmiştir.

Erçetin ve ark. (134) diş tedavisi sırasında kanama kontrolü sağlamak amacıyla uygulanan ABS'in, bu etkisi yanında, enfeksiyonu engellediğini ve yara iyileşmesini de olumlu yönde etkilediğini rapor etmişlerdir.

Yeşilada ve ark. (135)'ları, henüz yayınlanmamış deneysel bir sıçan çalışmasında, Ankaferd'in McFarlane flebi oluşturulan 32 sıçanda nekroz oranını azalttığını ve flep sağkalımını artırdığını gözlemlemişlerdir. Diğer bir çalışmalarında ise, sırt ciltlerinde yara oluşturulan 20 sıçanda, Ankaferd'in sekonder yara iyileşme süresini kısalttığını tespit etmişlerdir (136).

Çalışmamızda ankaferd uygulanan grupta, daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak enfeksiyon bulgusu görülmedi. Yanık kontrol ve serum fizyolojik uygulanan gruplara göre epitelizasyon daha iyiydi. Gros değerlendirme açısından, Ankaferd'in yara iyileşmesini hızlandırdığı görüldü. Histopatolojik incelemede de , makroskopik incelemeye paralel sonuçlar elde edildi.

Saba ve ark. (137) parsiyel kalınlıkta yanığı olan çocuklarda, gümüşlü hidrofiberli (Aquacel Ag®) yara örtüsü ile basitrasın ve çinko merhemli gazlı bezin yanık yarası tedavisinde etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada gümüşlü hidrofiberli yara örtüsünün yedi gün önce epitelizasyon sağladığı, daha az ağrı ve pansuman sıklığı avantajları nedeni ile üstünlüklerini göstermiş ve pediatrik yanıklarda tedavide rutine girmesini önermişlerdir. Bunun yanında Aziz ve ark. (138) yanık yarasında gümüş içerikli yara örtüleri ve topikal gümüşlü ajanlarla kapalı pansuman ile ilgili literatür taramasında, gümüş içerikli yara örtüleri yada topikal gümüşlü ajanlar ile kapalı pansumanın yanık yarasında iyileşmeyi hızlandırdığına veya yavaşlattığına dair tutarlı ve yeterli kanıt bulamamışlardır.

Çalışmamızda da, Saba ve ark. (137) nın çalışmasıyla paralel olarak 7. Günde ankaferd uygulanan grupta epitelizasyonun, yanık kontrol ve serum fizyolojik uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında önemli oranda arttığı gözlemlendi. Ancak pansuman sıklığı ve ağrının azaldığına dair bir araştırma yapılmadı.

Ghasemali ve ark. (139) deneysel yanık oluşturmuş ve safran kullanımının gümüşsulfadiazin kullanımından daha iyi yara iyileştirici etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Yaman ve ark. (140) yanık yarası iyileşmesinde Nigella sativa ve

gümüş sülfadiazin kullanımını karşılaştırmışlar ve deneyin 4. gününde tüm gruplarda hücre artışı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca deneyin 9. gününde skar dokusunun tüm gruplarda devam ettiğini belirtmişlerdir. Eski ve ark. (141) yaptıkları çalışmada deneysel olarak yanık oluşturmuş ve cerium nitrat ile salini karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında yanıkta sistemik nötrofil aktivasyonunu gösteren postkapiller venüllerde nötrofil sayısının arttığını göstermişlerdir. İnflamasyonu gösteren sistemik nötrofil artışının salin verilen grupta değişmediğini, cerium nitrat verilen grupta azaldığı gösterilmiştir (141).

Çalışmamızda da, ankaferd uygulanan kısmi kalınlıktaki yanıklı grupta inflamatuvar hücre artışının, yanık kontrol ve serum fizyolojik uygulanan gruplara oranla, artışın belirgin olarak daha az olduğu gözlemlendi.

Özyamaner ve ark. (142), ikinci derece yanıklara bağlı yara iyileşmesinde antibiyotikli pomad ile steril likid vazelinin yara iyileşme sürecine etkilerini karşılaştırmış ve epitelizasyon oluşumu ile enfeksiyon gelişmemesi açısından antibiyotikli pomad kullanımının mutlaka gerekli olmadığı kanaatine varmışlardır.

Çalışmamızda, Özyamaner ve ark.(142) çalışmasındaki gibi antibakteriyel bir ajan kullanılmadı, ancak ankaferdin antibakteriyel ve antifungal etkilerinden dolayı, ankaferd uygulanan grupta inflamatuvar hücre artışı belirgin olarak az oldu ve enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Serum fizyolojik ve yanık kontrol grubunda inflamatuvar hücre artışı daha fazla idi.

Akalın ve arkadaşları sırtlarında tam kalınlık deri defekti oluşturdukları çalışmalarında, ABS'nin sekonder yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini histolojik ve fotoğrafik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamıza benzer, oluşturulan tam kalınlıktaki deri defektinde 3., 7., 10., 14. Günlerde fibroblast proliferasyonu, inflamatuvar hücre artışı, kollajen depolanması, yara kontraksiyonu ve konjesyon artışını incelemişlerdir. Çalışmamızın bulgularına paralel şekilde sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, yara yüzeyine ABS uygulanan deney grubunda fibroblast proliferasyon derecesi, damarlanma derecesi, yara kontraksiyon oranı ve tip I/tip III kollajen oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (143, 144).

Benzer bir deneysel hayvan çalışmasında, ratların sırt bölgelerinde Er: YAG ile kısmi kat yaralar oluşturulmuş ve yara yüzeyine topikal olarak uygulanan

ABS'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre, kollajen yoğunluğu ve fibrozis açısından kontrol grubuna göre üstünlük sağlayan ABS'nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (145).

Ünlü'nün (146) ABS'nin çeşitli konsantrasyonlarının gingival fibroblastlar üzerindeki etkilerini incelediği doktora çalışmasında, ABS'nin gingival fibroblastlar üzerinde herhangi bir toksik etki yaratmadığı aksine hücre canlılığında anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, ABS ile etkileşen gingival fibroblastların daha fazla tip I kollajen eksprese ettiği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda da literatürdeki gibi ankaferdin yara iyileşme üzerine olumlu etkileri olduğu belirlendi. Fibroblast artışı açısından ankaferd uygulanan grup ile yanık kontrol ve serum fizyolojik grupları arasında literatürdeki aksine belirgin bir fark gözlenmedi. Ancak konjesyonun 0. gün ve 7. gün arasındaki artış değerlerine bakıldığında; ankaferd uygulanan grubun konjesyon artışı değerinin, yanık kontrol ve serum fizyolojik uygulanan gruplara göre belirgin olarak az olduğu görüldü. Ankaferd'in yanık yarasında 7. Günde konjesyon artışını belirgin olarak azalttığı gözlemlendi.

Arslan ve ark. (124) 80 yaşındaki kadın hastada travmaya bağlı gelişen ve primer kapama ile onarım şansı olmayan yumuşak doku laserasyonu üzerine ABS uygulamışlardır. 24 saat sonra yapılan kontrolde yara ağzının kapanmaya başladığı tespit edilmiş, ABS'nin yüzeysel yara iyileşmesinde etkin olduğu kanısına varılmıştır.

Aktop ve ark. (147) varfarin verilen deney hayvanlarında iki yeni nesil farklı lokal hemostatik ajanın kısa dönemde yumuşak doku iyileşmesi üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlardır. 24 adet ratın sistemik varfarin verilen 12 tanesini deney grubu, kalan 12 tanesini de kontrol grubu olarak 2 alt gruba ayırdıkları çalışmalarında, ratların sırt derisine birbirlerinden 2 cm aralıklarla 2 cm uzunluğunda 3 adet bistüri insizyonu yapılmıştır. Yaralardan birine Celox®, (**Celox Kanama Durdurucu**, vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesikler, diş operasyonları, spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve majör kanamaların durdurulmasında kullanılan tıbbi bir üründür. FDA'ndan ruhsatlı ve 93/42/CE - Tam Kalite Belgesiyle vücut içinde kullanılabilir bir hemostatik ajan (kanama durdurucu) statüsündedir) (148) diğerine ABS uygulanırken diğer yaraya hiçbir hemostatik ajan uygulanmamıştır.

Fibrozis değerleri Celox® grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve bu da Celox® grubunda geç ama daha iyi bir iyileşme olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak her iki ajanın da kanama kontrolünde etkili olduğunu, Celox®'un geç bir iyileşme yaratırken ABS'nin hızlı bir iyileşmeye sebep olduğunu tespit edilmiştir (147)

Ibis ve ark. (149) dentat çizginin yakınında 1 cm caplı polip eksizyonundan sonra rektal ülsere bağlı devam eden kanamaya topikal olarak 10 ml ABS solüsyonu uygulamışlar. Baska herhangi bir medikal ya da cerrahi tedavi uygulanmayan hastanın kanaması durmuş ve 1 ay sonunda rektal ülser tamamen iyileşmiş.

İşler ve ark. (150) ratların tibialarında kemik defekti oluşturdıkları 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, erken kemik iyileşmesi sürecinde yeni kemik oluşununun daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Arpacı'nın (151) doktora çalışmasında ratlarda diş çekimi sonrasında uygulanan ABS'nin doku iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir. Histolojik olarak yapılan değerlendirmelerin neticesinde ABS uygulanan çekim soketlerinde yeni kemik oluşununun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna göre, ABS'nin doku iyileşmesini olumlu yönde hızlandıran bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda ABS'nin morfolojik olarak 0. Günden itibaren kanama kontrolünü sağladığı, 7. günden itibaren epitelizasyonu belirgin olarak arttırdığı, yüzeyel yara iyileşmesinde etkin olduğu ve yarada hızlı bir iyileşme sağladığı gözlendi. Ancak alışmamızda ankaferdin kısmi kalınlıktaki yanık yarasına olan etkileri araştırıldığından, ciltaltı diğer dokulara olan etkilerini belirlemek için ayrı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Huri ve ark. (152) 24 sıçanda yaptıkları parsiyel nefrektomilerde ABS uyguladıkları grupta parsiyel nefrektomi ve sıcak iskemi surelerini azaltıp hemostaz sağladığını belirtmişler. Ankaferdin etkisini, histopatolojik olarak; glomerüler nekroz, akut inflamasyon, kalsifikasyon, fibrozis, fibroblast aktivasyonu ve mikrovasküler proliferasyonu değerlendirerek incelemişlerdir. Deneklerde inflamasyon, fibrozis, fibroblast aktivasyonu ve mikrovasküler proliferasyonun

anlamli derecede etkilenmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca glomeruler nekroz ve kalsifikasyon görülmemesinin renal dokuya olan pozitif etkisi olarak değerlendirmişlerdir.

Kalaycı ve ark. (153), deneysel olarak oluşturdukları karaciğer yaralanmasında, Ankaferd'in; hemoraji, nekroz, fibrovasküler yapı, inflamatuvar eksuda ve rejenerasyon gibi histopatolojik olaylar üzerine etkilerini incelemişler ve bu olayları değerlendiren histopatolojik skorların, Ankaferd grubunda daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Akgül ve arkadaşları ankaferdin, penil kavernozaal cerrahilerde kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada; Ankaferdin histopatolojik olarak, kavernoza dokuda eritrosit agregasyonu oluşturduğunu, hemostatik ve antiinflamatuvar etki gösterdiğini, fakat inflamasyonu etkilemediğini ve fibrozisi artırmadığını gözlemlemişlerdir. Tam iyileşme açısından, Ankaferd uygulanan grubun kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu ve kavernozaal cerrahilerde hemostatik ve antiinflamatuvar olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (28, 154).

Çalışmamızda da, ankaferdin kısmi kalınlıktaki yanık yarasında antiinflamatuvar etkiler gösterdiği, epitelizasyonu artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı, yanık travması sonucu hasarlanmış cilt dokusuna pozitif etkileri olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak makroskopik ve histopatolojik incelemelerde, Ankaferd'in daha önceki çalışmaları destekler şekilde, tedavisiz kontrol grubuna kıyasla yara iyileşme sürecini hızlandırdığı tespit edildi. Ankaferdin kısmi kalınlıktaki yanık yarasında epitelizasyon aşamasında izotonik ve yanık kontrol gruplarına göre daha üstün olduğu, konjesyonu ve inflamatuvar hücre artışını minimize ederek antiinflamatuvar etkiler gösterdiği tespit edildi. Ankaferd'in ekonomik açıdan uygun alternatif bir ajan olarak tercih edilebileceği kanaatine varıldı.

Ankaferd'in, kontrol grubuna oranla yara iyileşmesini hangi mekanizma ile hızlandırdığını tam olarak açıklayamadık. Daha geniş popülasyonlar üzerinde ve daha değişik etken maddeler kullanılarak yapılacak kontrollü çalışmalar ile elde edilecek verilerin, konunun aydınlanmasına yardımcı olacağını düşünüyoruz

5. KAYNAKLAR

1. Majo G. The healing hand. Harvard: Harvard University Press; 1973: 1-120.
2. Dupuytren G. Lecons orales de clinique chirorjica faites a 'l'Hotel-Dieu de Paris. Paris: Baillière; 1832; 1: 413-516.
3. Curling TB. On acute ulceration of the duodenum in cases of burn. Med Chir Trans London 1842; 25: 260-281.
4. Blocker TG Jr. Talk given to plastic surgery residents. David N. Total burn care. Galveston, Texas, Unpublished, 1981: 1-10.
5. Bull JP, Fischer AJ. A study of mortality in a burns unit: a revised estimate. Ann Surg 1954; 139: 269-274.
6. Wolf SE, Rose JK, Desai MH. Mortality determinants in massive pediatric burns. Ann Surg 1997; 225: 554-569.
7. Kuyumcu M, Şen H, Özkan S. Yanıklı hastalarda anestezi, TAF prev med. Bull 2011; 10: 351-360.
8. Griffs RW. Management of multiple casualties with burns. BMJ 1985; 91: 917-918.
9. Zor F, Ersöz N, Külahçı Y, Kapı E, Bozkurt M. Birinci basamak yanık tedavisinde altın standartlar, Dicle Tıp Dergisi, 2009; 36: 219-225.
10. Kahn SA, Patel JH, Lentz CW. Firefighter Burn injures: Predictable patterns influenced by Turnout Gear, Journal of Burn Care& Research 2011; 22: 215-222.
11. Salmanpakoğlu N. Yanıklar ve Tedavileri, GATA Basımevi Ankara 1998: 1-48.
12. Arslan S, Yeşil Y, Ülger Z. Yaşlı bir hastada yumuşak doku travmasına bağlı gelişen yara iyileşmesinde Ankaferd. Akad Geriatri Derg 2010; 2: 58-60.
13. Tüzün Y. Derinin yapısı ve gelişmesi. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, OğuzO, Aksungur LA (eds). Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 17-32.

14. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-870.
15. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 9-18.
16. İkizoğlu G. Ekstraselüler matriks, kan damarları ve sinirlerin biyolojisi. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Oğuz O, Aksungur LA (eds). *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 33-99.
17. Akkoç N, Akçelik M, Haznedaroğlu İC, Göker H, Turgut M, Aksu S, et al. In Vitro Anti-Bacterial Activities of Ankaferd Medicinal Plant Extract. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29: 410-415.
18. Tasdelen FN, Tanriverdi CY, Coban AY, Ozatlı D, Tanyel E, Durupınar B, et al. Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper. *Fitoterapia* 2009; 80: 48-50.
19. Ulaş DAK. Kanama Durdurucu Ajan Ankaferd Blood Stopper'in Serebral Doku Üzerine Olan Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi ve Santral Sinir Sisteminde Kullanılabilirliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, 2009.
20. Berktaş M, Yaman G, Ayhan H, Aksakal A, Güdücüoğlu H, Öztürk Ö, Parlak, M. Ankaferd BloodStopper: aynı zamanda ideal bir antibiyotik öncülü mü? 34.Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0146 no'lu bildiri, Çeşme, İzmir, 2008.
21. Bilgili H. 2006. Rapor No 2. Ankaferd Blood Stopper hemostatik test raporları, 2006.
22. Bilgili H, Captug O, Kosar A, Kurt M, Kekilli M, Shorbagi A, et al. Oral systemic administration of Ankaferd blood stopper has no short-term toxicity in an in vivo rabbit experimental model. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010; 16 (5); 533-536.
23. Bilgili H, Kosar A, Kurt M, Onal İK, Goker H, Captug O, et al. Hemostatic efficacy of Ankaferd Blood Stopper in a swine bleeding model. *Med Princ Pract*, 2009; 18; 165-169.
24. Baykul T, Alanoglu EG, Kocer G. Use of Ankaferd Blood Stopper as ahemostatic agent: a clinical experience. *J Contemp Dent Pract* 2010; 11; 88-94.

25. Ciftci S, Keskin F, Keceli SO, Erdem MA, Çankaya B. In Vitro Antifungal Activity of Ankaferd Blood Stopper Against Candida albicans 2011;72 120-126
26. Göker HKE, Uçar ÇD, Büyükasık Y, Aksu S, Turgut M, Haznedaroglu İC. Ankaferd'in in vitro ortamda insan kolon kanseri hücreleri üzerine olan antikanser aktivitesi. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı P044 no'lu bildiri, Antalya, 2008.
27. Göker HU, Kılıç E, Haznedaroglu C, Kirazlı S, Fırat HC. Ankaferd BloodStopper'in (ABS) in vitro ortamda osteosarkom hücre dizilerinde olan antikanser aktivitesi. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P066 no'lu bildiri, İzmir, 2008.
28. Akgül T, Huri E, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu C. Yerel tıbbi bitki ekstresi olan Ankaferd Blood Stopper'in sıçan penil fraktür modeli üzerine olan histopatolojik etkisi: Deneysel çalışma. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P042 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
29. Öner AF, Dogan M, Kaya A, Sal E, Bektas MS, Aktar F, Yesilmen O, Ayhan H Sünnet edilme yerinde durdurulamayan kanaması olan inhibitörlü hemofili A olgusunda Ankaferd Blood Stopper ile dramatik cevap. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı B051 no'lu bildiri, İzmir: 2008.
30. Canatan D, Savas Ç, Kubulu AE, Çubukçu E, Anıl H, Duman H, Gürtuna A. İnhibitörlü hemofili A hastasında RFVIIA ve Ankaferd kullanımı. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, B056 no'lu bildiri İzmir: 2008.
31. Al B, Yıldırım C, Taysı S, Zengin S, Büyükaslan H. Ankaferd Bloodstopper'ın tampon formu ile normal steril spançın cilt-cilt altı kesilerinde meydana gelen kanamada uygulanması. 4. Türkiye Acil Tıp Kongresi S-076 no'lu bildiri, Antalya: 2008.
32. Çalıskan Ü, Uçar Albayrak C, Acıpayamlı C. Glanzman trombastenili bir vakada dis çekimi ve sünnete bağlı kanamanın Ankaferd ile durdurulması. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, P0140 no'lu bildiri İzmir: 2008.
33. Değerli Ü. Yanıklar, donmalar. Değerli Ü, Erbil Y (ed). Genel Cerrahi. 8. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2006: 147-157.

34. Algün C, Nuray K. Yanıkta Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi Rehabilitasyon Yüksek Okulu Yayınları, 1987: 2-20.
35. Numanoğlu I. Yanıklar. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1978: 25-105.
36. Barret-Nerin JP, Herndorn DN, Marcel D. Principles and Practice of Burn Surgery. New York 2005: 1-50.
37. Stal D, Cole P, Hollier L. Nonoperative management of complex burn injuries. J Craniofac Surg 2008; 19: 1016-1019.
38. Çetinkale O. Yanıklar. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M. (ed) Travma 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2005: 563-593.
39. Mindıkoğlu AN. Yanıklar ve tedavileri. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Dersleri I. İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi 1993: 1-60.
40. Selmanpakoğlu N. Yanıklar ve tedavileri. Ankara: GülhaneAskeri Tıp Akademisi Basımevi 1998: 1-48.
41. Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar. Sayek (ed). Temel Cerrahi. 3. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi 2004: 494-508.
42. Holmes JH, Heimbach DM. Burns. Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds). Schwartz's Principles of Surgery. 8th edition New York: The McGraw-Hill Companies Inc, 2005: 189-221.
43. Wolf SE, Herndon DN. Burns. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery. 17th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004: 569-595.
44. Sevin K. Yanık ders notları. <http://www.estetiks.com/yanik.html>. 2009.
45. Hettiaratchy S, Dziewulski P. Pathophysiology and types of burns. BMJ 2004; 328: 1427-1429.
46. Pierre EJ, Wolf SE. Nonthermal Burns. Wolf SE, Herndon DN, (eds). Burn Care. 1st edition Landes Bioscience 1999: 97-103.

47. Sanford AP, Herndon DN. Chemical burns. Herndon D (ed). Total Burn Care. London: Harcourt Publishers 2002: 475-480.
48. Markovchick VJ. Radiation Injuries. Marx JA, Hockberger RS, (eds). Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 5th ed. St Louis, Mosby 2002: 1066-1074.
49. Lee JO, Herndon DN. Burns and Radiation Injuries. Feliciano DV, Kenneth L, Moore EE, (eds). Trauma. 6th ed. McGraw-Hill 2008: 1051-1066.
50. Giannou C, Baldan M, Niflanci M. Yanık Yaralanmaları. ICRC, 2010: 277-297.
51. Yowler CJ. Burn Injuries. Critical Care In Severe Burn Injury. Trauma Anesthesia. Cambridge University Press 2008: 314-321.
52. Demling RH. Fluid replacement in burned patients. Surg Clin North Am 1987; 67: 15-30.
53. Hinder F, Traber D. Pathophysiology of the systemic inflammatory responsesyndrome. Chapter 19, Total Burn Care, Herndon DN, (ed). London: WB Saunders Company 1996: 207-213.
54. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. Br J Surg 1953;40:588-96
55. Mazingo DW, Cioffi WG, Pruitt BA. Burns. Bongard FS, Sue DY, Vintch JRE, (eds). Current Diagnosis & Treatment Critical Care. 3rd edition. The McGraw-Hill Companies 2008: 723-751.
56. Bittner EA, Grecu L, Martyn J. Anesthetic management of the burned patient. Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM (eds). Anesthesiology The McGraw-Hill Companies 2008: 1674-1687.
57. Bakır MN. Yanık komplikasyonları. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 25: 79-88.
58. Arı A. Yanıklar ve Tedavileri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2000: 69-78.
59. Arnoldo BD, Hunt JL, Purdue GF. Acute cholecystitis in burn patients. J Burn Care Res 2006; 27: 170-173.

60. Pitzpatrick JC, Cioffi G. Diagnosis and treatment of inhalation injury. Herndon DN (ed). Total Burn care. 1 Ed. London: WB Saunders 1996: 184-192.
61. Traber DL, Pollard V. Pathophysiology of inhalation injury. Herndon DN, (ed). Total Burn care. 1 Ed. London: WB Saunders 1996: 175-183.
62. Salisbury RE. Thermal burns. McCarthy JG, (ed). Plastic Surgery. İstanbul. Philadelphia: WB Saunders 1990: 787-813.
63. Kowalske K, Holavanahalli R, Helm P. Neuropathy after burn injury. J Burn care Rehabil 2001; 22: 353-357.
64. Ozturk S, Deveci M, Zor F, Sobaci G, Sengezer M. Cataract formation after a major burn due to explosion: a case report. Burns 2002; 28: 276-278.
65. Asakage N, Katami A, Takekavva S, Suzuki T, Goto M, Fukai R. Pyogenic cervical spondylitis with quadriplegia as a complication of severe burns: report of a case. Surg Today 2006; 36: 1015-1018.
66. Strodtbeck F. Physiology of wound healing. Infant Nurs Rev 2001; 1: 43-52.
67. Theoret CL. Update on wound repair. Clin Tech Equine Pract 2004; 3: 110-122.
68. Mercandetti M, Johen AD. Wound healing, healing and repair. 2008; <http://emedicine.medscape.com/article/1298129-overview>.
69. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Tissue renewal and repair: regeneration, healing and fibrosis. In: Pathologic Basis of Diseases. 7th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005; 87-118.
70. www.baskent.edu.tr/~bmeweb/20393329.htm.
71. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. Surg Clin North Am 2003; 83: 483-507.
72. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin North Am 1997; 77: 509-528.
73. Levenson SM, Geever EF, Crowley LV, Oates JF, Berard CW, Rosen H. The healing of rat skin wounds. Ann Surg 1965; 161: 293-308.

74. Serarslan G, Altuğ ME, Kondaş T. Kafeik asid fenetil ester'in insizyonel yara modelinde plazma lipid peroksidasyonu, antioksidan durum ve nitrik oksit seviyesi üzerine etkisi. *Türkderm* 2007; 41: 11-4.
75. Kapoor M, Appleton L. Wound healing: Abnormalities and future therapeutic targets. *Curr Anaesth Crit Care* 2005; 16: 88-93.
76. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Canic MT. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 585-601.
77. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 12-34.
78. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 998-1008.
79. Emekçi P, Bostancı S. Yara iyileşmesi. *T Klin J Dermatol* 2002; 12: 114-120.
80. Tonnesen MG, Worthen GS, Johnston RB. Neutrophil emigration, activation, and tissue damage. In: *Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Clark RAF, Henson PM (eds). New York, Plenum 1998; 149-83.
81. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: Past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17: 24-35
82. Clark RAF. Wound repair. Overview and general considerations. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Clark RAF (ed). 2nd ed. New York, Plenum 1996: 3-50.
83. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *Engl J Med* 1999; 341: 738-746.
84. Broughton G, Janis J, Attinger C. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 12-34.
85. Louis W. The study of cytokine dynamics at the operation site after mastectomy. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 326-330.
86. *Plastic Surgery*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott-RavenPublishers 2007: 15-22.

87. Mendonca RJ, Coutinho-Netto J. Cellular aspect of wound healing. *Ann Bras Dermatol* 2009; 84: 257-262.
88. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-870.
89. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008; 36: 163-1170.
90. Kosar A, Cipil HS, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu IC, Goker H. The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antithrombotic druginduced primary and secondary hemostatic abnormalities of a ratbleeding model. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 185-190.
91. Ercetin, S, Haznedaroglu IC, Kurt M, Onal IK, Aktas A, Kurt OK, et al. Safety and Efficacy of Ankaferd Blood Stopper in Dental Surgery. *International Journal of Hematology and Oncology* 2010; 20: 1-5.
92. Kurt M, Kacar S, Onal, IK, Akdogan M, Haznedaroglu IC. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. *Endoscopy* 2008; 40: 262.
93. Arslan S, Haznedaroglu IC, Oz B, Goker H. Endobronchial application of Ankaferd blood stopper to control profuse lung bleeding leading to hypoxemia and hemodynamic instability. *Resp Med* 2009; 2: 144-146.
94. Kurt M, Oztas, E, Kuran S, Onal IK, Kekilli M, Haznedaroglu IC. Tandem oral, rectal, and nasal administrations of ankaferd blood stopper to control profuse bleeding leading to hemodynamic instability. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 631-632.
95. Nassiri-Asl, M, Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2009; 23: 1197-1204.
96. Caillet S, Salmieri S, Lacroix M. Evaluation of free radicalscavenging properties of commercial grape phenol extracts by a fast colorimetric method. *Food Chem* 2006; 95: 1-8.

97. Jayaprakasha, G.K, Selvi, T, Sakariah, K.K. Antibacterial and antioxidant activities of grape (*Vitis vinifera*) seed extracts. *Food Res Int* 2003; 36: 117-122.
98. Maffei Facino, R, Carini, M, Aldini, G, Bombardelli, E, Morazzoni, P, Morelli, R. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 592-601.
99. Pataki T, Bak I, Kovacs P, Bagchi D, Das DK, Tosaki A. Grape seed proanthocyanidins improved cardiac recovery during reperfusion after ischemia in isolated rat hearts. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 894-899.
100. Dulundu E, Ozel Y, Topaloglu, U, Toklu, H, Ercan, F, Gedik, N et al. Grape seed extract reduces oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 885-892.
101. Barthomeuf C, Lamy S, Blanchette M, Boivin D, Gingras D, Beliveau, R. Inhibition of sphingosine-1-phosphate- and vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell chemotaxis by red grape skin polyphenols correlates with a decrease in early platelet-activating factor synthesis. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 581-590.
102. Rhodes PL, Mitchell JW, Wilson MW, Melton LD. Antilisterial activity of grape juice and grape extracts derived from *Vitis vinifera* variety Ribier. *Int J Food Microbiol*, 206; 107: 281-286.
103. Gunjima, M, Tofani I, Kojima Y, Maki K, Kimura M. Mechanical evaluation of effect of grape seed proanthocyanidins extract on debilitated mandibles in rats. *Dent Mater J* 2004; 23: 67-74.
104. ESCOP Monographs Second ed. Thieme. 2003.
105. Fukai T, Marumo A, Kaitou K, Kanda T, Terada S, Nomura T. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life Sci* 2002; 71: 1449-1463.
106. Wagner, H, Jurcic, K. Immunological studies of Revitonil, a phytopharmaceutical containing *Echinacea purpurea* and *Glycyrrhiza glabra* root extract. *Phytomedicine* 2002; 9: 390-397.

107. Sabovljevic, A, Sokovic, M, Sabovljevic, M, Grubisic, D. Antimicrobial activity of *Bryum argenteum*. *Fitoterapia* 2006; 77: 144-145.
108. Heo MY, Sohn SJ, Au WW. Anti-genotoxicity of galangin as a cancer chemopreventive agent candidate. *Mutat Res* 2001; 488: 135-150.
109. Bnouham M, Merhfour FZ, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M, Legssyer A. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia* 2003; 74, 677-681.
110. Gulcin I, Kufrevioglu OI, Oktay M, Buyukokuroglu ME. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol*, 2004; 90, 205-215.
111. Harput US, Saracoglu I, Ogihara Y. Stimulation of lymphocyte proliferation and inhibition of nitric oxide production by aqueous *Urtica dioica* extract. *Phytother Res*, 2005; 19: 346-348.
112. Kanter M, Coskun O, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6684-6688.
113. Randall C, Randall H, Dobbs F, Hutton C, Sanders H. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J R Soc Med*, 2000; 93: 305-309.
114. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled, crossover study. *J Herb Pharmacother*, 2005; 5: 1-11.
115. Tahri A, Yamani S, Legssyer A, Aziz M, Mekhfi H, Bnouham M, et al. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J Ethnopharmacol*, 2000; 73: 95-100.
116. Gulcin I, Kufrevioglu OI, Oktay M, Buyukokuroglu, ME. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L). *J Ethnopharmacol* 2004; 90: 205-215.

117. Kanter, M, Coskun, O, Budancamanak, M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol* 2006; 11: 6684-6688.
118. Uncini Manganelli RE, Zaccaro L, Tomei PE. Antiviral activity invitro of *Urtica dioica* L, *Parietaria diffusa* M, *Sambucus NL*. *J Ethnopharmacol* 2005; 98: 323-327.
119. Öztürk G. Derinin yapısı ve görevleri. *T Klin J Cosmetol* 1999; 2: 10
120. Barka EA, Belarbi A, Hachet C. 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.
121. Testai L, Chericoni S, Calderone V. Cardiovascular effect of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol* 2002; 81: 105-109.
122. Jimenez PA, Jimenez SE. Tissue and cellular approaches to wound repair. *Am J Surg* 2004; 187: 56-64.
123. Cıplı HS, Kosar A, Kaya A. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. *Clin Appl Thromb Hem* 2009; 15: 270-276.
125. Canatan D, Savaş Ç, Kubulu AE. İnhibitörlü hemofili A hastasında RFVIIA ve Ankaferd kullanımı. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, İzmir, 2008; 056.
126. Akkoc N, Akcelik M, Haznedaroglu IC. In vitro anti-bacterial activities of Ankaferd Medicinal Plant Extract. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 95.
127. Berktaş M, Yaman G, Ayhan H, ve ark. Ankaferd Blood Stopper: aynı zamanda ideal bir antibiyotik öncülü mü? İzmir: 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, 2008; P0146.

128. Schwarze H, Küntsher M, Uhling C, Hierlemann H, Prantl L, Ottomann C, Hartmann B. Suprathel a new skin substitute, in the management of partial-thickness burn wounds. *Ann plast surg* 2008; 60: 181-185.
129. Atiyeh BS, Gun SW, Hayek SN. State of the art in burn treatment. *World J surg* 2005; 29: 131-148.
130. Haik J, Ashkenazy O, Sinai S. Burn care standards in israel: lack of concensus. *Burns* 2005; 31: 845-849.
131. Caruso DM, Foster KN, Hermans MHE, Rick C. Aquacel Ag in the management of partialthickness burns: Results of a clinical trial. *J Burn Care Rehabil* 2004;25: 89-97.
132. Cuttle L, Kempf M, Krauchuk O, George N, Liu P-Y, Chang H-E, Mill J, Wang X-Q, Kimble RM. The efficacy of aloe vera, tea tree oil and saliva as first aid treatment for partial thickness burn injuries. *Burn* 2008; 34: 1176-1182.
133. Nasir NAM, Halim AS, Singh K-KB, Dorai AA, Haneef M-NM. Antibacterial properties of tualang honey and its effect in burn wound management: a comparative study. *BMC J* 2010 10: 31.
134. Erçetin S, Haznedaroğlu İC, Kurt M. Ağız, diş ve çene cerrahisinde Ankaferd Blood Stopper'in etkinliği ve güvenilirliği. İzmir: 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, 2008; P0143.
135. Yeşilada AK, Tatlıdede S, Sümer O. Ankaferd Blood Stopper hemostatik ajanın flep sağkalımına etkisinin sıçanlarda değerlendirilmesi: Deneysel Çalışma, Ankaferd Bilimsel perspektif ve temel klinik veriler kitabı. 2008
136. Yeşilada AK, Tatlıdede S, Sümer O. Ankaferd Blood Stopper hemostatik ajanın sekonder yara iyileşmesi üzerine etkisinin ratlarda değerlendirilmesi: Deneysel Çalışma, Ankaferd Bilimsel perspektif ve temel klinik veriler kitabı, 2009.
137. Saba SC, Tsai R, Glat P. Clinical evulation comparing the efficacy of aquacell ag hydrofiber dressing versus petrolatum gauze with antibiotic oinment in partial thickness burns in a pediatric burn center. *J Burn Care Res* 2009; 30: 380-385.

138. Aziz Z, Abu SF, Chong NJ. A systemic review of silver – containing dressing and topical silver agents (used with dressing) for burn wounds. *Burns* 2012; 38: 307-318.
139. Ghasemali K, Seyed JH, Peyman Z, Maryam G, Amirhossein A. The Effect of Saffron Extract for Healing of Second-degree Burn Wounds in Rats. *Keio J Med* 2008; 57: 190-195
140. Yaman AS, Durmus S, Ceribasi M. Effects of Nigella sativa and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Vet Med* 2010; 55: 619–624.
141. Eski M. Yanıkta Cerium Nitratın Nötrofil Fonksiyonlarına Etkisinin Rat Kremaster Kas Flebinde Vital Olarak İncelenmesi. Uzmanlık tezi: GATA Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı. Ankara, 1999
142. Özyamaner G. İkinci Derece Yüzeysel Yanıklarda Antibiyotikli Pomad (Furacim Pomad) ile Steril Likid Vazelin Kullanımının Yara İyileşme Sürecine Etkisinin Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı. İstanbul, 2004.
143. Akalin C, Kuru S, Barlas AM, Kismet K, Kaptanoğlu B, Demir A, Astarci HM, Ustun H, Ertas E. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: an experimental study. *Int Wound J* 2014; 11: 64–68.
144. Akalin C, Kuru S, Barlas AM, Kismet K, Kaplanoğlu B, Demir A, et al. Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: an experimental study. *Int Wound J* 2012; (Article in Press)
145. Türker GE. Sıçanlarda Er: YAG ile oluşturulmuş yarada bitki ekstraktlarının karışımı topikal hemostatik bir ajanın yara iyileşmesine etkisi. Uzmanlık Tezi. Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği. İstanbul: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009
146. Ünlü L. Gingival Fibroblastların Ankaferd ile in vitro Koşullarda Etkileşimi. Doktora Tezi. Çene Cerrahisi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010.
147. Aktop S, Alturfan EE, Özer C. *Müşbed* 2012; 2: 32-42.
148. http://tr.wikipedia.org/wiki/Celox_Kanama_Durdurucu

149. Ibis M. Successful management of bleeding due to solitary rectal ulcer via topical application of Ankaferd blood stopper. *J Altern Complement Med* 2008;14: 1073-1074.
150. İsler SC, Demircan S, Cakarer S, Cebi Z, Keskin M, Soluk C, et al. Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper on early bone healing. *J Appl Oral Sci* 2010; 18: 409-414.
151. Arpacı SE. Sıçanlarda diş çekimi sonrasında uygulanan lokal hemostatik ajan Ankaferd'in doku iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Doktora Tezi. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. İstanbul Marmara Üniversitesi, 2010
152. Huri E, Akgul T, Ayyıldız A, Ustun H, Germiyanoglu C. Hemostatik role of a folkloric medicinal plant extract in a rat partial nephrectomy model: controlled experimental trial. *J Urol* 2009; 181: 2349-54.
153. KalaycıMU, Eroglu HE, Soylu A. Effect of Ankaferd Blood Stopper on hemostasis and histopathological score in experimental liver injury. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111: 183-188
154. Akgul T, Huri E, Ayyıldız A, Ustun H, Germiyanoglu C. Haemostatic and histopathological effect of Ankaferd Blood Stopper on penile cavernosal tissue in rats. *Int J Hem Oncol* 2009; 3: 159-165.

6. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokulu 1981-1985 yılları arasında Elazığ Dumlupınar İlkokulu'nda okudum. Ortaokulu 1986-1988 yıllarında Elazığ Mezre Ortaokulunda okudum. Lise öğrenimimi 1989-1992 yılları arasında Elazığ Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde tamamladım.

1994 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne başladım. 2000 yılında Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Mezun olduktan sonra 2001 yılı Eylül ayında Elazığ Merkez İçme Sağlık Ocağında göreve başladım.

2003-2004 yılları arasında Balıkesir Ordudonatım Okulu 30 Yataklı Revirinde Tabip Asteğmen olarak askerlik görevimi tamamladım.2004-2007 yılları arasında İstanbul Sirkeci Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım.

2007-2008 yılları arasında İstanbul Sultanahmet Adliyesinde Adli Yargı Tabibi olarak görev yaptım.2008 Eylül dönemi tıpta uzmanlık sınavında Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir cerrahisini kazandım. Bu Klinikte 8 ay çalıştıktan sonra istifa ettim.

2009 Eylül dönemi tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümünü kazandım ve Ocak 2009'da göreve başladım. Halen bu görevde çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuğum var.