



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**SIÇANLARDA ORAL YAĞ KULLANIMININ YARA  
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

GÖKÇE ÇAKMAK KAFADAR

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. NİHAL BÜYÜKUSLU

İSTANBUL – 2022

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)  
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik  
Tez Sahibi : Gökçe ÇAKMAK KAFADAR  
Tez Başlığı : Sıçanlarda Oral Yağ Kullanımının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi  
Sınav Tarihi : 22.03.2022

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman

### Kurumu

### İmza

Doç.Dr. Nihal BÜYÜKUSLU

İstanbul Medipol Üniversitesi

### Sınav Jüri Üyeleri

Doç.Dr. İlknur KESKİN

İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Rabia İclal ÖZTÜRK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Fatma Esra GÜNEŞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Havvanur Y. İLKTAÇ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun  
...../...../..... tarih ve ...../..... - ..... sayılı kararı ile şekil  
yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.**

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Gökçe Çakmak Kafadar

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında ve bu çalışmanın yürütülmesinde her zaman bilgi, tecrübe ve emeklerini esirgemeyen, özveri, sabır ve sevgi ile en büyük desteği veren değerli danıŐmanım sayın Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU'ya, doktora eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve imkanlarını hiçbir zaman esirgemeyen ikinci tez danıŐmanım sayın Doç. Dr. Yeliz MERCAN'a, tezimin tüm aŐamalarında desteklerini eksik etmeyen sayın Doç. Dr. İlknur Keskin'e ve Dr. Öğr. Üyesi Rabia İclal Öztürk'e, doktora başladığım ilk günden beri desteğini her günümde bana hissettiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Muazzez Garipağaoğlu'na, hayatımın her döneminde olduğu gibi bu çalışma süresince de beni hep yüreklendiren, destekleyen ve her zaman yanımda olan canım ailem; babam Hasan ÇAKMAK, annem Meral ÇAKMAK ve kardeŐlerim Dr. Ceren ÇAKMAK ŞAHİN'e ve Av. Cemre ÇAKMAK'a ve son olarak da tüm akademik hayatım boyunca bilgi birikimi ile desteği, dostluğu ve harika bir eş olarak sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eŐim Ata KAFADAR'a,

Sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
RESİMLER .....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
<b>1. ÖZET .....</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
4.1. Deri Dokusu .....	5
4.1.1. Epidermis .....	5
4.1.2. Dermis.....	6
4.1.3. Hipodermis.....	6
4.1.4. Deri Fonksiyonları .....	7
4.2. Yara.....	7
4.2.1. Yara iyileşmesi.....	7
4.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler .....	13
4.4. Yara iyileşmesi beslenme.....	13
4.4.1. Balık yağı, kantaron çiçeği yağ ekstresi ve bitkisel yağların yara iyileşmesi üzerine etkileri .....	16
<b>5. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>20</b>
5.1. Sıçanların Temini, Beslenme ve Barınma Durumları .....	21
5.2. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması .....	22
5.3. Sıçanlara Verilen Besin Destekleri .....	22
5.3.1. Kantaron zeytinyağı ekstraktı .....	23
5.3.2. Zeytinyağı .....	24
5.3.3. Balık yağı.....	24
5.3.4. Çörek otu ve susam yağı .....	24

5.3.5. Ayçiçek yağı .....	24
5.3.6. Yağ miktarlarının belirlenmesi .....	24
5.4. Yara Modelinin Oluşturulması.....	24
5.5. Deney Hayvanları Ağırlıklarının, Yem ve Su Tüketimlerinin Belirlenmesi .....	26
5.6. Bulgular ve Analizler .....	27
5.6.1. Makroskopik yara iyileşmesi değerlendirmesi.....	27
5.6.2. Histolojik / immünohistokimyasal çalışmalar.....	28
5.6.3. Histoloji: Işık mikroskobu değerlendirmeleri .....	30
5.6.4. İmmünohistokimyasal analizler .....	31
5.6.5. İmmünohistokimyasal analizlerin 'Image J' prosedürü ile değerlendirilmesi .....	36
5.7. İstatistiksel Analiz ve Raporlama .....	36
5.8. Çalışmanın Sınırlılıkları.....	36
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
6.1. Sıçanların Ağırlık Ölçümleri.....	38
6.2. Yemlerin Ağırlık Ölçümleri.....	38
6.3. Makroskopik Yara İyileşmesinin İzlenimi.....	39
6.3.1. HPEO grubu makroskopik yara iyileşmesi .....	40
6.3.2. Zeytinyağı grubunun makroskopik yara ölçümü .....	42
6.3.3. Susam yağı grubunun makroskopik yara ölçümü .....	43
6.3.4. Balık yağı grubunun makroskopik yara ölçümü .....	45
6.3.5. Çörek otu yağı grubunun makroskopik yara ölçümü .....	46
6.3.6. Ayçiçek yağı grubunun makroskopik yara ölçümü .....	47
6.3.7. Tüm grupların makroskopik yara ölçümü.....	49
6.4. Histolojik Yara İyileşmesi Skorlaması .....	50
6.4.1 HPEO grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması.....	52
6.4.2. Zeytinyağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması....	53
6.4.3. Susam yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması... 54	
6.4.4. Balık yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması.....	55
6.4.5. Çörek otu yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması .....	56
6.4.6. Ayçiçek yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması	57
6.4.7. Tüm çalışma gruplarının histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması .....	58

6. 5. İmmünohistokimyasal Analizler .....	59
6.5.1. HPEO ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .....	62
6.5.2. Zeytinyağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .....	63
6.5.3. Susam yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması ....	64
6.5.4. Balık yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .....	66
6. 5.5. Çörek otu yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .....	67
6.5.6. Ayçiçek yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .	68
6.5.7. Tüm grupların immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .....	70
6.6. Deney ve Kontrol Gruplarının Etki Düzeyi Sıralaması .....	71
<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>74</b>
<b>8. SONUÇ .....</b>	<b>86</b>
8.1. HPEO Grubu (Deney 1) .....	86
8.2. Zeytinyağı Grubu (Deney 2): .....	87
8.3. Susam Yağı (Deney 3) .....	88
8.4. Balık Yağı (Deney 4) .....	89
8.5. Çörek Otu Yağı (Deney 5) .....	90
8.6. Ayçiçek Yağı (Deney 6) .....	91
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>93</b>
<b>10. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>109</b>
<b>11. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>112</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<b>bFGF</b>	: Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>dB</b>	: Desibel
<b>DHA</b>	: Dokosaheksaenoik Asit
<b>EGF</b>	: Epidermal Büyüme Faktörü
<b>EPA</b>	: Eikosapentaenoik Asit
<b>g</b>	: Gram
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HCl</b>	: Hidroklorik asit
<b>HP</b>	: <i>Hypericum Perforatum</i>
<b>HPEO</b>	: <i>Hypericum Perforatum</i> zeytinyağı ekstraktı
<b>HRP-SA</b>	: Horseradish peroksidaz konjugatı streptavidin
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>Ip</b>	: İntraperitoneal
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KGF</b>	: Keratinosit Büyüme Faktörü
<b>Kkal</b>	: Kilokalori
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>NS</b>	: <i>Nigella sativa</i> (çörek otu)
<b>PBS</b>	: Fosfat Tamponlu Salin
<b>PDGF</b>	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SF</b>	: Serum fizyolojik
<b>TGF-alfa</b>	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü $\alpha$
<b>TGF-beta</b>	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü $\beta$
<b><math>\mu</math>L</b>	: Mikrolitre



**$\mu\text{mol}$**  : Mikromol  
**VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü  
**WBC** : Beyaz Kan Hücreleri



## ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Deri anatomisi.....	5
Şekil 4.2.1. Yara iyileşme fazları.....	8
Şekil 4.2.1.2. Normal ve yara dokusu epidermis yapısı.....	11
Şekil 6.3.1. Kontrol grubu ve HPEO gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	41
Şekil 6.3.2. Kontrol ve zeytinyağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	43
Şekil 6.3.3. Kontrol grubu ve Susam yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	44
Şekil 6.3.4. Kontrol grubu ve balık yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	46
Şekil 6.3.5. Kontrol grubu ve çörek otu yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	47
Şekil 6.3.6. Kontrol grubu ve ayçiçek yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	48
Şekil 6.3.7. Hesaplanan yara çevresi ölçümleri.....	50
Şekil 6.4.1. HPEO ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	52
Şekil 6.4.2. Zeytinyağı ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	53
Şekil 6.4.3. Susam yağı ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	54
Şekil 6.4.4. Kontrol grubu ve balık yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	55
Şekil 6.4.5. Kontrol grubu ve çörek otu yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	56
Şekil 6.4.6. Kontrol grubu ve Ayçiçek Yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	57
Şekil 6.4.7. Tüm grupların histolojik yara iyileşme skorlaması.....	59
Şekil 6.5.1. HPEO yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması.....	63
Şekil 6.5.2. Zeytinyağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması.....	64
Şekil 6.5.3. Susam yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması.....	65
Şekil 6.5.4. Balık yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması.....	67

<b>Şekil 6.5.5.</b> Çörek otu yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması.....	68
<b>Şekil 6.5.6.</b> Ayçiçek yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması.....	69
<b>Şekil 6.5.7.</b> İmmünohistokimyasal yoğunluk ölçümleri.....	71



## RESİMLER

<b>Resim 5.</b> Grafiksel özet.....	21
<b>Resim 5.4.1.</b> Sırt bölgesi tıraşlanmış sıçan.....	25
<b>Resim 5.4.2.</b> Sırt bölgesinde yara oluşturulmuş sıçan.....	26
<b>Resim 5.5.1.</b> Gavaj uygulaması.....	27
<b>Resim 6.3.</b> Tüm grupların 0, 2, 4, 6, 8 ve 10. günlerde makroskopik görüntüleri....	40
<b>Resim 6.4.</b> Yara kesitlerinde mason trikrom boyaması.....	51
<b>Resim 6.5.1.</b> Yara iyileşme bölümlerinde kolajen III ve antiinflamatuvar faktör (TGF- $\beta$ 1) immünohistokimyasal analizi.....	60
<b>Resim 6.5.2.</b> Yara iyileşme bölümlerinde proinflamatuvar faktörler (TNF- ve IL-6) immünohistokimyasal analizi.....	61

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 4.3.</b> Yara iyileşmesini etkileyen faktörler.....	13
<b>Tablo 5.2.</b> Çalışma grupları.....	22
<b>Tablo 5.3.</b> Susam yağı, çörek otu yağı, zeytinyağı, ayçiçek yağı ve balık yağının 100 gramında bulun yağ asidi içeriği.....	23
<b>Tablo 5.6.2.1.</b> Mayer's Hematoksilen-Eozin boyama prosedürü.....	29
<b>Tablo 5.6.2.2.</b> Üçlü boyama prosedürü.....	30
<b>Tablo 5.6.4.4.</b> Tip III kolajen boyaması prosedürü.....	35
<b>Tablo 6.1.</b> Sıçanların Ağırlık Ölçümleri.....	38
<b>Tablo 6.2.</b> Sıçanların Yem Tüketimleri ve sıçan başına günlük yem tüketimi....	39
<b>Tablo 6.3.1.</b> Kontrol grubu ve HPEO gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	41
<b>Tablo 6.3.2.</b> Kontrol ve zeytinyağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	42
<b>Tablo 6.3.3.</b> Kontrol grubu ve Susam yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	44
<b>Tablo 6.3.4.</b> Kontrol grubu ve balık yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları.....	45
....	45

<b>Tablo 6.3.5.</b> Kontrol grubu ve çörek otu yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü	
karşılaştırmaları.....	47
<b>Tablo 6.3.6.</b> Kontrol grubu ve ayçiçek yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü	
karşılaştırmaları.....	48
<b>Tablo 6.3.7.</b> Hesaplanan yara çevresi ölçümleri	
.....	49
<b>Tablo 6.4.1.</b> HPEO ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması...	52
<b>Tablo 6.4.2.</b> Zeytinyağı ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması	
.....	53
<b>Tablo 6.4.3.</b> Susam yağı ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması	
.....	54
<b>Tablo 6.4.4.</b> Kontrol grubu ve balık yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	
....	55
<b>Tablo 6.4.5.</b> Kontrol grubu ve çörek otu yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	56
<b>Tablo 6.4.6.</b> Kontrol grubu ve Ayçiçek Yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması.....	57
<b>Tablo 6.4.7.</b> Tüm grupların histolojik yara iyileşme skorlaması	
.....	58
<b>Tablo 6.5.1.</b> HPEO yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması	
.....	63
<b>Tablo 6.5.2.</b> Zeytinyağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması	
.....	64

<b>Tablo 6.5.3.</b> Susam yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .....	65
<b>Tablo 6.5.4.</b> Balık yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .....	66
<b>Tablo 6.5.5.</b> Çörek otu yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması ....	68
<b>Tablo 6.5.6.</b> Ayçiçek yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması .....	69
<b>Tablo 6.5.7.</b> İmmünohistokimyasal yoğunluk ölçümleri .....	70
<b>Tablo 6.6.</b> Deney ve kontrol gruplarının analizlerdeki etki sıralaması .....	73

## 1. ÖZET

### SIÇANLARDA ORAL YAĞ KULLANIMININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yara iyileşme sürecinde birçok modern ve geleneksel tedavi yöntemi geliştirilmeye birlikte geleneksel tedaviler uygun maliyetli ve erişimi kolaydır. Bu çalışmada, deneysel olarak yara oluşturulan sıçanlarda tüketilebilir çeşitli yağların oral kullanımının yara iyileşmesi üzerindeki makroskopik, histolojik ve immünohistolojik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma 7 gruptan oluşmaktadır: Kontrol, *Hypericum perforatum* (Kantaron) zeytinyağı ekstraktı (HPEO), zeytinyağı, susam yağı, balık yağı, çörek otu yağı ve ayçiçek yağı. Her gruba 8 adet *Wistar Albino* sıçan bulunmaktadır. Deney gruplarında 1,25 mL/kg/gün yağ 10 gün boyunca gavaj yolu ile verilmiştir. Bu süreçte 2 günde bir yara alanlarının makroskopik fotoğraflanması yapılmıştır. Yara iyileşme skorlaması histolojik analiz sonrası yapılmıştır. Yara dokusu örneklerinde Kolojen III, IL-6, TNF- $\alpha$  ve TGF  $\beta$ 1 yoğunluk analizleri incelenmiştir. Makroskopik analizlere göre, yara kapanması 2. ve 4. günlerde tüm deney gruplarında kontrolden daha fazladır. Epidermal dermal rejenerasyon skorlamasında en başarılı gruplar HPEO, zeytinyağı, susam yağı ve çörek otu yağı gruplarıdır skorları sırasıyla 3,3, 3,4 3,4, 3,6 şeklindedir. Granülasyon doku kalınlığı skorlamasında en başarılı gruplar HPEO, zeytinyağı ve susam yağı gruplarıdır skorları sırasıyla 3,3, 3,1, 3,6 şeklindedir. Anjiyogenesiz skorlamasında en başarılı gruplar HPEO ve susam yağı gruplarıdır skorları sırasıyla 3,8, 3,6 şeklindedir. İmmünohistolojik analizler sonucunda tüm gruplar arasında en yüksek Kolajen III yoğunluğu gösteren grup HPEO (48,49 $\pm$ 3,33); en düşük IL-6 yoğunluğu gösteren grup balık yağı (11,09 $\pm$ 4,92); en yüksek TGF- $\beta$ 1 yoğunluğu gösteren grup HPEO (47,52 $\pm$ 2,45) ve en düşük TNF- $\alpha$  yoğunluğu gösteren grup balık yağıdır (35,55 $\pm$ 4,05). Bu çalışma ve literatür incelemesi sonucunda HPEO grubunun yara iyileşmesinde umut vaadeden sonuçları olduğu görülmektedir. Ancak analiz sonuçlarına göre zeytinyağı ve susam yağlarının da yara iyileşmesinde etkili olabileceğini görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ayçiçek yağı, Balık yağı, Çörek otu yağı, Kantaron zeytinyağı ekstraktı, Susam yağı, Yara iyileşmesi, Zeytinyağı



## 2. ABSTRACT

### EFFECTS OF ORAL OIL USE ON WOUND HEALING IN RATS

Many modern and traditional treatment methods have been developed in the wound healing process. Traditional treatments are cost-effective and easy to access. In this study, it was aimed to examine the macroscopic, histological and immunohistological effects of oral use of various edible oils on wound healing. The study consisted of 7 groups: Control, *Hypericum perforatum* (St John's Wort) extracted in olive oil (HPEO), olive oil, sesame oil, fish oil, black cumin oil and sunflower oil. There are 8 Wistar Albino rats in each group. In the experimental groups, 1.25 mL/kg/day of oil was given by gavage for 10 days. In this process, macroscopic photographing of the wound areas was made every two days. Wound healing scoring was done after histological analysis. Collagen III, IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF  $\beta$ 1 density analyzes were examined on tissue samples. According to macroscopic analyses, wound closure was greater on days 2 and 4 in all experimental groups than in the control. The most successful groups in epidermal dermal regeneration scoring are HPEO, olive oil, sesame oil and black cumin oil groups, with scores of 3.3, 3.4, 3.4, 3.6, respectively. The most successful groups in granulation tissue thickness scoring are HPEO, olive oil and sesame oil groups, with scores of 3.3, 3.1, 3.6, respectively. HPEO and sesame oil groups are the most successful groups in angiogenesis scoring, with scores of 3.8 and 3.6, respectively. As a result of immunohistological analysis, the group with the highest Collagen III density among all groups was HPEO ( $48.49 \pm 3.33$ ); the group showing the lowest IL-6 density was fish oil ( $11.09 \pm 4.92$ ); the group with the highest TGF- $\beta$ 1 density is HPEO ( $47.52 \pm 2.45$ ) and the group with the lowest TNF- $\alpha$  density is fish oil ( $35.55 \pm 4.05$ ). As a result of this study and literature review, it is seen that the HPEO group has promising results in wound healing. However, according to the results of the analysis, it is seen that olive oil and sesame oils can also be effective in wound healing.

**Keywords:** Black cumin oil, Fish oil, Olive oil, Sesame oil, St. John's Wort olive oil extract, Sunflower oil, Wound healing.

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri, insan vücudunun en büyük organıdır (1). Cilt hasarından muzdarip birçok insan olması nedeniyle yara iyileşmesi hem günlük hayatta hem de sağlık alanında kritik bir role sahiptir (2,3). Hücreden hücreye ve hücreden matrikse direkt etkileşimden oluşan yara iyileşme sürecinin üç önemli adımı vardır; homeostaz ve inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma ve yeniden şekillenme (4). Bu kompleks süreci etkileyen en önemli faktörlerden biri beslenmedir. Çeşitli çalışmalar yetersiz beslenmenin yara iyileşme sürecini olumsuz etkilediğini göstermektedir (5). İyileşme sürecindeki her adım nihayetinde dolaşımdaki amino asitlere, lipitlere ve karbonhidratlara bağlıdır (6). Yara varlığında bazal metabolizma hızı artar, bu da protein (kas) parçalanmasına ve vücut dehidrasyonuna neden olur (7). Bir gram kolajen sentezi için 1 kkal enerji gereklidir ve amino asitlerin veya enerji substratının varlığındaki herhangi bir değişiklik kolajen birikimini etkileyecektir (8). Lipidler ise, temel yağ asitlerini içerdikleri ve yağda çözünen vitaminlerin taşıyıcıları olarak görev yaptıkları için en önemli diyet bileşenlerinden biridir (9). Bazı araştırmalar yağ asitlerinin yara iyileşme sürecinde önemli bir bileşen olduğunu göstermiştir (10).

Yara iyileşme sürecinde birçok modern ve geleneksel tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Geleneksel tedaviler uygun maliyetli ve erişimi kolaydır. Bitkisel ve hayvansal kaynaklardan elde edilen çok sayıda besin, yara iyileşmesini hızlandırmak veya düzenlemek için araştırmalarda kullanılmıştır. Bazı çalışmalar, balık yağının yara iyileşme süreci üzerinde olumlu etkileri olabileceğini öne sürmüştür, ancak nihai faydası hala tartışmalıdır (10-12). Zeytinyağının baskın yağ aside olan oleik asidin yara iyileşme sürecinde etkili olduğu bilinmektedir (13,14).

Ancak uzun yıllardır halk arasında gastrit, yanık ve yatak yarası gibi çeşitli hastalıkları iyileştirmek için kullanılan *Hypericum perforatum* (HP) özütünün zeytinyağı ekstraktının yara iyileşmesi için kullanıldığı çalışmalar (15-18), HP zeytinyağı ekstraktının (HPEO) yara iyileşme sürecinde büyük potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. HP'nin antiinflamatuvar ve kolajen birikimini artırıcı etkisinin yara iyileşme sürecinde etkili olduğu belirtilmektedir (19). Zeytinyağı genellikle HP yağ ekstraktında kullanılmaktadır. Zeytinyağı üzerine yapılan

arařtırmalar, zeytinyađının yara iyileřmesine olumlu etkileri olduđunu bildirmiřtir; bu nedenle, HPEO'nun yara iyileřtirici etkisinin zeytinyađı ve HP'nin sinerjik etkisi olduđu dűřünülmektedir (20, 21).

Susam yağı, anti-inflamatuar, antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelere sahiptir (22). Ayrıca alışmalar, susam yağının fibroblast üretimini uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu ve bu nedenle cilt yaralarında yara iyileşmesini ve doku yenilenmesini hızlandırma kabiliyetine sahip olduğunu göstermiştir (23).

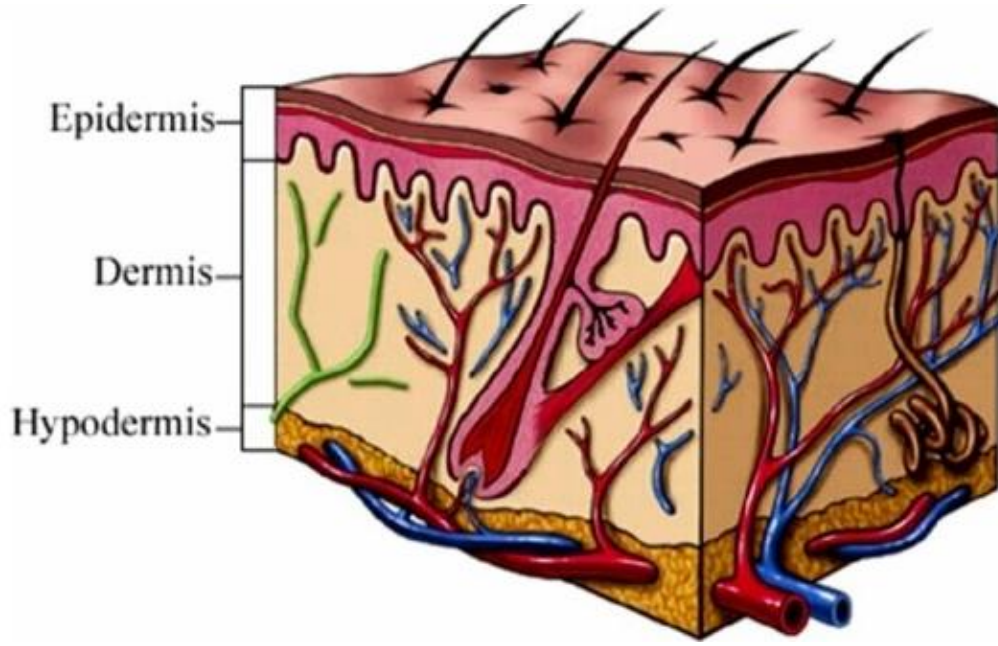
Çörek otu olarak da bilinen *Nigella sativa* (NS) tohumları uçucu yağlar, proteinler, alkaloidler ve saponinler içerir (24). Bazı alışmalar NS yağının yara iyileşme sürecine etkilerini değerlendirmiştir, ancak yara iyileşme sürecinde kullanımı ile ilgili kesin bir sonuç bulunamamıştır ve tartışmalar devam etmektedir (25,26). Yapılan bir çalışmada, yanık yaralarının tedavisi için zeytinyağı kullanan hastalarda, daha yüksek serum albümin seviyeleri, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha kısa yara iyileşme süresi olduğu saptanmıştır (27). Literatürde ayçiçek yağının yara iyileşmesine etkisi olduğunu gösteren çalışmalar sınırlıdır. Bununla birlikte, ayçiçek yağının yara iyileşme sürecinde artan enerji ihtiyacına bağlı olarak olumlu etkileri olabileceği dűřüncesi ile bu çalışmada ayçiçek yağının etkisi de araştırılmıştır.

Bu çalışmada, deneysel olarak yara oluşturulan sıçanlarda tüketilebilir çeşitli yağların oral kullanımının yara iyileşmesi üzerindeki makroskopik, histolojik ve immünohistolojik etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Deri Dokusu

Deri vücudun dışını kaplayan tabakayı oluşturmaktadır ve vücudun toplam kütesinin %15-20'sini oluşturan en büyük organdır (28). Embriyonal dönemde ektoderm ve mezodermden köken alan deri (29,30) temelde üç ana tabakadan oluşur (28).



Şekil 4.1. Deri anatomisi (31)

#### 4.1.1. Epidermis

Epidermis, keratinize çok katlı yassı epitelden oluşmaktadır. Bu tabaka sürekli olarak büyümesine rağmen normal kalınlığını korumaktadır. Epidermis ektoderm kökenlidir. Epidermis birbirinden farklı dört tabakadan oluşur ancak kalın deride ise beşinci tabaka da bulunabilmektedir (28).

- Stratum bazale (stratum germinativum)
- Stratum spinozum (spinöz tabaka)

- Stratum granülozum
- Stratum lusinum
- Stratum korneum

Epidermis dört farklı tipte hücreden oluşmaktadır.

- Keratinositler, yüksek oranda özelleşmiş epitelyum hücrelerdir ve organizmanın dış çevreden ayrılmasını sağlamaktadır.
- Melanositler, pigment üretimini sağlar.
- Langerhans hücreleri, immün sistem sinyalizasyonunu sağlar.
- Merkel hücreleri, duyuusal sinir sonlanmaları ile ilişkilidirler.

#### **4.1.2. Dermis**

Dermis, yoğun bir bağ dokusundan oluşmaktadır ve bu doku deriye mekanik destek, dayanıklılık ve kalınlık kazandırmaktadır. Dermis mezoderm kökenlidir. Papiller tabaka ve retiküler tabakadan oluşmaktadır (28):

- Papiller tabaka (epidermisin hemen altındadır): Terminal kılcak damarları ve sinir uçları burada bulunur. Cilt yüzeyine dik yönde ve gevşek demetler halinde kolajen lifleri papillaya uzanır.
- Retiküler tabaka (deri altı üzerinde bulunur): Kolajen lifleri cilt yüzeyine paralel ve daha sıkı demetlerde görülür. Daha yoğundur (32). Cildi derin dokularla birleştirir. Termoregülasyon damarlarında yardımcı olur. Yağ rezervini biriktirir (33).

Dermis üç komponentten oluşur:

- Hücreler (Fibroblast, histiyosit, lenfosit, plazma hücreleri ve mast hücreleri)
- Lifler (kolajen, elastik ve retikulum)
- Temel madde (Hyaluronik asit, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat)

#### **4.1.3. Hipodermis**

Hipodermis, bağ dokusu yapısındaki septumlar ile birbirinden ayrılmış lobüller halinde düzenlenmiş, değişken miktarda adipoz doku içermektedir. Dermisin

derinlerinde bulunur ve makroskobik anatomide tarif edilen subkutan fascia eşdeğeridir. İyi beslenmiş ve soğuk iklimlerde yaşayan bireylerde adipoz dokunun daha kalın olması beklenmektedir (33).

#### **4.1.4. Deri Fonksiyonları**

Deri fonksiyonları genel olarak şu şekilde sıralanabilir:

- Dışarıdan gelen tehlikelere karşı fiziksel bir koruma görevi görür,
- Termoregülasyon sağlar,
- D3 Vitamini sentezler,
- Lipit sentezler ve depolar,
- Duyu organıdır (33).

#### **4.2. Yara**

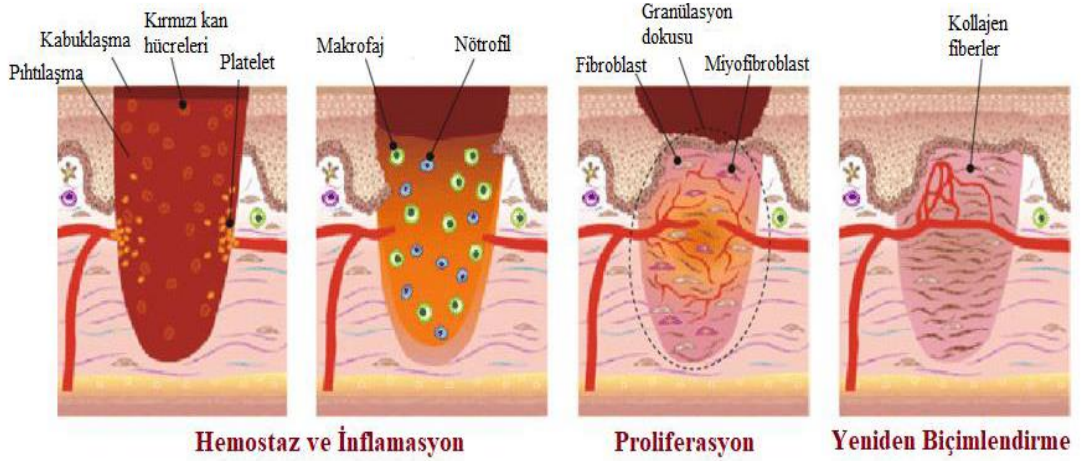
Yara terimi, şiddeti ve derinliği değişebilir olsa da basit anlamda normal cilt yapısının kırıldığı veya tahrip olduğu bir durumu ifade eder. Yaralar, deri altı dokuda (açık bir yara) açığa çıkmış cilt tabakasında sadece yırtılma ve yırtılmaları değil, aynı zamanda daralmayı (kapalı yara) içerir. Bununla birlikte, patolojide, terim cilt yapılarıyla sürdürülen travmanın epidermisten geçtiği ve dermise zarar verdiği durumlar ile sınırlıdır (4).

##### **4.2.1. Yara iyileşmesi**

Yara onarımı, aynı anda yaranın enfeksiyonunu önlerken aynı zamanda bu işlevleri hızla geri kazandıracak şekilde de gelişmiştir.

Yara iyileşme süreci üç fazdan oluşur (Şekil 4.2.1.):

- İnflamasyon
- Proliferasyon
- Olgunlaşma ve yeniden şekillenme (4,34).



Şekil 4.2.1. Yara iyileşme fazları (35)

#### 4.2.1.1. İnflamasyon fazı

Cilt yaralanması sonrası ilk olaylar inflamasyon fazında gerçekleşir. Bu fazdaki ilk süreç homeostazdır. Bir yara meydana geldiğinde; epidermis, dermis, deri altı dokular, damar bileşenlerinde de çok geçmeden hasar oluşur ve yok olurlar ve buna karşı ilk reaksiyon homeostazdır. Hasarlı doku, kanama ile mikrovasküler hasara neden olur. Hasarlı damarlar hızlı bir şekilde büzülür ve trombositler (diğer bazı maddelerle birlikte) kan pıhtıları oluşturur; bu eylemler, kan kaybını mümkün olan en kısa sürede en aza indirmek için gerçekleştirilir. Kan pıhtıları yarayı kapatarak bakteriyel enfeksiyon ve dehidrasyona karşı fizyolojik bir engel görevi görür. Ayrıca, trombositlerin alfa granüllerinde bulunan çeşitli büyüme faktörleri (PDGF, IGF-1, EGF, TGF-  $\beta$ , vb.) salgılanır ve hızla fibroblastları, vasküler endotel hücrelerini ve makrofajları aktive ederek yaradan çevre dokulara yayılır. Bu hücrelerin aktivasyonu, fiili yara iyileşme sürecini etkili bir şekilde tetikler. Trombositler ayrıca, damar geçirgenliğini artıran serotonin gibi vazoaaktif aminleri depolayan yoğun gövdelere sahiptir (4,34).

Dolayısıyla, trombositler pasif bir pıhtılaşma faktöründen daha fazlasıdır; bunlar iyileşme sürecini düzenleyen ve kontrol eden suda çözünür molekülleri aktif olarak salgılayan, yara bölgesine ilk cevap veren hücrelerdir. Damar kasılması, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma işleminin aktivasyonu ile yaraya çeşitli maddeler girer. 10-

15 dakika içinde, bu maddeler lökositleri de aktive ederken vasküler geçirgenlikte bir artış ile ikincil vazodilatasyona neden olur (4,34).

İnflamasyon ise yara iyileşme sürecinin ilk fazının son aşamasıdır. Bu aşama yaralanma sonrası yaklaşık 48-72 saate kadar sürer. Yara, bir fibrin pıhtısının oluşturduğu hipoksik (iskemik) bir ortam ile karakterize edilir. Bakteriler, nötrofiller ve trombositler yarada bol miktarda bulunur. Normal cilt ekleri (saç kökleri ve ter kanalı bezleri gibi) hala yaranın dışındaki ciltte mevcuttur (36). Nötrofiller ve makrofajlar bu aşamada başrolü üstlenirler. Nötrofiller, akut inflamasyona neden oldukları yara bölgesine gelen ilk lökositlerdir. Ayrıca, yara bölgesinde bulunan bakterilerin kontaminasyona ve enfeksiyona karşı korunmasını sağlayan immünolojik bir rolü de vardır. Ayrıca, nötrofiller, elastaz ve kolajenaz gibi proteazları salgılar ve hasar görmüş veya dejenere olmuş hücre dışı matrisleri ve ölü dokuları uzaklaştırır (4,37). Yaralanma sırasında ortaya çıkan sitokinler ve hemostaz, bu bağışıklık hücrelerinin yaraya alınması için kritiktir. İmmün hücre akışına, artmış kan akımı ve kılcal sızıntı ile karakterize, tipik olarak kızarıklık, şişme ve sıcaklık artışı semptomlarına neden olan lokal bir inflamatuvar reaksiyon eşlik eder. Yara bölgesini temizlemeye ve bulaşıcı ajanları uzaklaştırmaya ek olarak, immün hücreler, diğer hücrelerin iyileşme davranışlarına katılmaya teşvik eden bir dizi sitokin ve diğer kimyasal medyatörleri salgılar (34).

Nötrofil şişmesi 24 saatte zirve yapar ve monositler yaraya girerken azalmaya başlar. Nötrofiller gibi, monositler de bakteri ürünleri ile yara bölgesine çekilir. Erken bir geçici matris proteini olan fibronektin, monositler için kemotaktik bir ajan olarak görev yapar. Dolaşımdaki monositler, yara bölgesine girdiklerinde aktive olurlar ve sonunda yarayı temizlemek için yabancı cisimleri ve bakterileri fagositleyen makrofajlara dönüştürülürler. Bu makrofajlar, iltihaplanma aşamasında, doku onarımının ana kontrol hücreleri olarak en önemli role sahiptir. Yaralanmadan 48 ila 72 saat sonra, makrofajlar yaradaki baskın hücre tipi haline gelir. Bu nedenle, makrofajlardaki bir eksiklik, iltihabik fazın, vaskülarizasyonun ve fibroblast proliferasyonunun ilerlemesini geciktirirken, aynı zamanda, yara iyileşmesinde ciddi değişikliklere yol açan kusurlu fibrozis oluşumunu geciktirecektir (4).



Normal yara iyileşmesinde rol oynayan başka bir inflamatuvar hücre tipi olan lenfositlerin rolü henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Lenfositlerin, sitokinlerin üretilmesinden dolayı iltihap yanıtının önemli bileşenleri olduğu söylenmiş olsa da diğer çalışmalar, lenfositlerin iyileşme yaralarının gücünü zayıflattığını bildirmiştir. Bunlar yara bölgesine ulaşan ve genellikle yaralanmadan en az 72 saat sonra ortaya çıkan son hücre tipidir; bunların yara bölgesine gelişinden sorumlu olan kemotaktik ajanlar, interlökin-1, immünoglobulin G ve tamamlayıcı ürünlerdir. Yabancı cisimlerin varlığına veya enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olarak, lenfositler normal inflamasyon fazını uzatabilir, yarayı bu fazda tutabilir ve bu nedenle kronik bir yaraya çevirebilir (4).

#### ***4.2.1.2. Proliferasyon fazı***

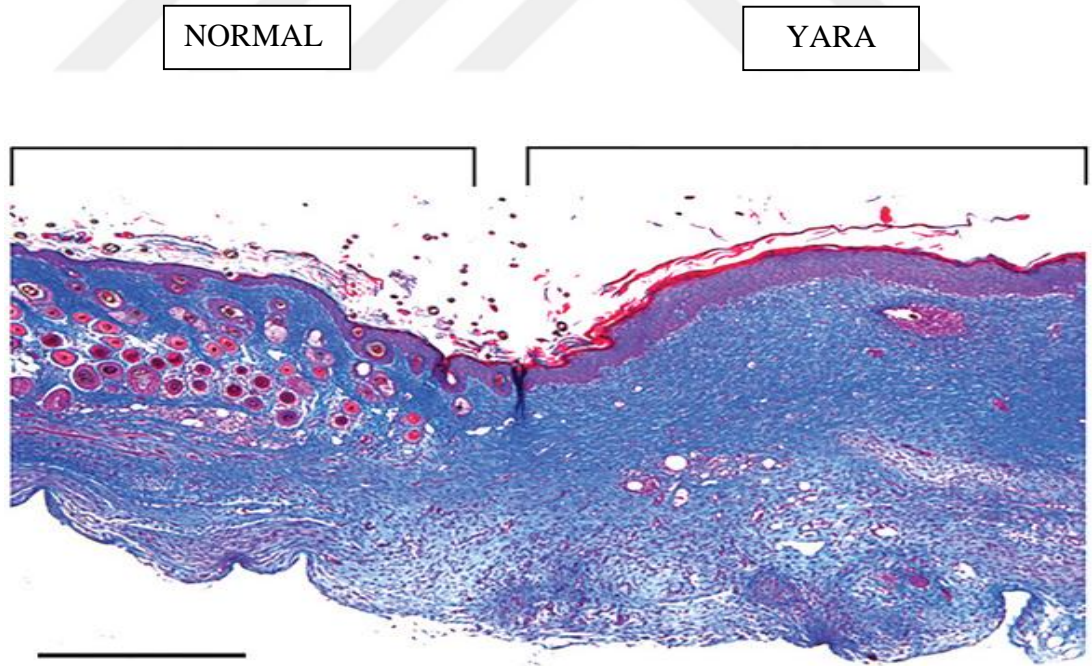
İnflamasyon sürecini ise rejenerasyon fazı izler. Bu evre yaralanmadan yaklaşık 48-72 saat sonra ortaya çıkar (36).

Yara hemostaz ve inflamatuvar fazlarda temizlendikten sonra, bir sonraki ana olay çeşitli hücrelerin ve hücre dışı matrislerin çoğalmasdır. Yarada salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri, çeşitli hücrelerin çoğalma, yer değiştirme ve sentezlerini teşvik eder (4). Bu süreçte hücrelerin özellikle yaranın yeniden yapılandırılması için yeni dokuların oluşturulmasından sorumlu olan fibroblastlara ve keratinositlerin yaraya geçişi gözlenir (34). Tartışmasız yalnızca proliferatif fazda değil, tüm yara iyileşme sürecinde en önemli hücre tipi olan fibroblastlar, çoğaldıkları ve yaradaki fibroblast hücre yoğunluğunda bir artışa yol açtığı yara alanının geçici matrisine geçer (4). Bu hücreler, inflamatuvar faz sırasında immün hücreler tarafından salgılanan kimyasal mediatörlere oldukça duyarlıdır (38). Bu yaklaşık 3 hafta boyunca devam eder (4).

Yaradaki makrofajların sayısı azalmaya başladığında, fibroblastlar, vasküler endotel hücreleri ve keratinositler gibi diğer hücreler oluşur ve çeşitli büyüme faktörlerini salgırlar. Fibroblastlar IGF-1, bFGF, TGF-  $\beta$ , PDGF, KGF, vb. salgırlarken vasküler endotel hücreleri, VEGF, bFGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerini ve keratinositler, TGF-  $\alpha$ , TGF-  $\beta$  ve KGF'yi salgırlar. Bu büyüme faktörleri, hücre dışı matris proteinlerinin neovaskülarizasyonunu, oluşumunu ve

çoğalmasını uyarır. Proliferatif faz, yaranın gerçekte kapandığı aşamadır ve üç süreçte gerçekleşir: Epitelizasyon, hücre dışı matrislerin birikmesi ve yara kasılması. Normal yaralarda, bu işlemlerin üçü de aynı anda gerçekleşir (4). Bu aşamada yaranın bıraktığı boş alanı değiştirmek için yeni epidermis ve dermis yapılır. Neredeyse tüm yaralarda, yüzeyde bir kabuk oluşur. Normal deri ile karşılaştırıldığında, kabukta kıl folikülleri ve ter bezleri yoktur, daha sert ve sıklıkla kabarıktır ve hiperpigmentedir (34, 39).

Şekil 4.2.1.2.'de de görüldüğü gibi epidermisin bazal zarı skar şeklinde yassıdır ve normal olarak dermise aşağıya doğru çıkan perçinleri içermez (40). Bununla birlikte, tipik yara koşullarında, bu üçünden biri diğer iki işlem üzerinde baskın olabilir. Bu aşamada, yenilenen dokuya oksijen ve besin sağlayan anjiyogenezin de olduğu not edilmelidir. İnsan dokusu ya skar dokusu veya orijinal dokunun yenilenmesi ile onarılır. İdeal olarak, yaralar tarafından yapılan tüm kusurlar, yenilenen normal doku tarafından onarılmalıdır, ancak cilt, kendini yenilenmeden ziyade yara izi yoluyla onarabilen tipik bir organ örneğidir (4).



Şekil 4.2.1.2. Normal ve yara dokusu epidermis yapısı

#### 4.2.1.3. Olgunlaşma ve yeniden şekillenme fazı

Yara iyileşmesinin son ve en uzun evresi olgunlaşma evresidir. Dokuma kumaşı pamuktan hayal etmeyi deneyin: pamuk yığınları çoğalma evresine benzetilebilir. Bununla birlikte, pamuğun kendisi bir arada durmaz ve bu nedenle ne kadar yığılırsa yığılsın gerilime dayanmak için yeterli değildir. Pamuğun dış kuvvetlere dayanabilen bir bez olarak düzgün çalışması için ipliklere bükülmeli ve bu iplikler sırayla yoğun bir kütle halinde bükülmeli ve dokunmalıdır. Olgunlaşma aşaması bu dokuma ve güçlendirme işlemine benzetilebilir (4). Bu aşama, kolajeni sentezleyen fibroblastlardan başlar ve birkaç ay ile yıllar arasında sürebilen dinamik bir süreçtir (4,39).

Yaraya gelişen fibroblast hücreleri tarafından düzensiz kolajenler salınır. Yara yüzey bölgesinden daralmaya başlar. En derin kısmı yara kenarlarına en uzak kısmıdır. Yeniden epitelize olan yara çevre yüzeyden biraz daha yüksektir ve iyileşmiş bölgede bulunan normal cilt eklerini içermez (39). Ne yazık ki, iyileşmiş ve yenilenmiş doku, yaralanmamış normal dermis tarafından oluşturulan yüksek organize yapının hiçbir zaman tam olarak yerini alamaz. Farelerde, iyileşen yaranın gerilme mukavemetinin büyüme hızı 1. ayda doruğa çıkarak 3. ayda düşmeye başlar; ancak bu tamamen iyileşmiş tepe durumda bile, yaralanmamış derinin normal değerinin sadece %80'i kadardır. Bu aşamada, iyileşmiş yaranın hücresel bileşenleri artmaz. Olgunlaşma evresinin temel süreçleri kolajen yeniden yapılanması ve olgun bir yara izi oluşumudur. Yara olgunlaşması yaralanmadan yaklaşık 3 hafta sonra başlar ve 20 yıl sonra bile devam ettiği kanıtlanmıştır (4).

Kolajen sentezi olgunlaşma sırasında azalsa da yaranın gerilme mukavemeti kademeli olarak artar. Bu yeni biriken kolajenin yapısal değişikliklerinden kaynaklanmaktadır. Daha spesifik bir ifadeyle, kolajen molekülleri arasında kovalent bağlar lifleri daha yakından örmektedir. Kolajen fibril çapının artması, yara gerilme mukavemeti artışıyla doğrudan orantılıdır. Kolajen fibrilinin birbirine çaprazlanması bu yapısal değişikliklerle ve yara gerilme kuvvetinin artmasıyla ilgilidir. Olgunlaşma ilerledikçe, moleküller arasında daha karmaşık çapraz bağlanma meydana gelir (4).

### 4.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Son yıllarda yapılmış çalışmalarla yara iyileşmesi daha çok anlaşılmış ve yara iyileşmesini etkileyen birçok sistematik ve lokal faktörler saptanmıştır. Tablo 4.1’de bu faktörlerin özetlenmiş hali gösterilmektedir (41-45).

**Tablo 4.3.** Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

LOKAL FAKTÖRLER	SİSTEMATİK FAKTÖRLER
• Yaralanma şekli	• Beslenme
• Oksijen seviyesi	• Dolaşım bozuklukları
• Lokalize enfeksiyon	• Kalıtsal hastalıklar
• Yabancı cisim ile kontaminasyon	• Hormonlar
• Mekanik stres,	• Büyüme faktörleri
• Ölü boşluklar	• Yaş
• Sütürler	• Cinsiyet,
• Yara hidrasyonu,	• Menapoz
• Sıcaklık	• İrk
• Hematom,	• Kronik hastalıklar
• Hematokrit-hemoglobin	• İlaçlar
• Enfeksiyon	
• Ödem	
• Yaranın lokalizasyonu	
• Kanser	
• Kronik radyasyon	
• Sigara kullanımı	

### 4.4. Yara iyileşmesi beslenme

Malnütrisyon, kelimenin tam anlamıyla kötü veya hatalı beslenme anlamına gelir. Kötü beslenme, enerji, protein ve diğer besinlerin yetersiz veya fazla (veya dengesizliği) alınmasının doku / vücut formu (vücut şekli, büyüklüğü ve bileşimi), işlevi ve klinik sonuçları üzerinde ölçülebilir olumsuz etkilere neden olduğu bir beslenme halidir (46).

Araştırmalar yetersiz beslenmenin yara iyileşme s¼recini olumsuz y¼nde etkilediğini g¼stermektedir (5). İyileşme s¼recindeki her adım (inflamasyon, proliferasyon, yeniden şekillenme) sonuçta dolaşımdaki amino asitlere, lipitlere ve karbonhidratlara bağlıdır (6). Bozulmuş beslenme sadece kolajen birikimi, fibroblast proliferasyonu ve hidroksiprolin birikiminin mod¼lasyonunu değiştirmez, aynı zamanda bağışıklık fonksiyonunu ve oksijen taşınmasını da bozabilir (7).

Metabolik hız bir yaranın varlığında artar, bu da protein (kas) parçalanmasına ve v¼cut su kaybına neden olur. Artan enerji talepleri ile kas, glukoneogenez için amino asiti kaynak olarak kullanılır. Protein eksikliği, anjiyogenezi baskılayabilir, b¼ylece proliferasyon fazındaki kılcal rejenerasyonu değiştirebilir. K¼t¼ beslenme, fibroblast proliferasyonunu ve aynı zamanda kolajen sentezini değiştirebilir, b¼ylece yara iyileşmesinin hızını ve stabilitesini değiştirebilir. Membran stabilizasyonunda ve inflamasyonda ¼nemli olan değişmiş lipid seviyelerinin bile, yara iyileşmesini olumsuz y¼nde etkilediği g¼sterilmiřtir (7).

Bir gram kolajen sentezi için 1 kcal enerji gerekir ve ¼nc¼ amino asitlerin veya enerji substratının mevcudiyetindeki herhangi bir değişiklik, kolajen birikimini etkileyecektir. Her 500 mg gran¼lasyon dokusu, ¼retim için 0,5 kcal/mg gerektirir. Yaralanma veya d¼ř¼k oksijen mevcudiyeti nedeniyle aşırı laktik asit ¼retiminin olduğu yaralarda, laktat piruvat d¼ng¼s¼nde geri d¼n¼řt¼r¼l¼r ve doku verimli bir enerji haline gelir (8).

Yaraları ve yetersiz beslenme riski olan veya yetersiz beslenen hastalarda, resmi bir beslenme riski değerlendirme aracı kullanılarak durum tespiti yapılmalıdır. Geliştirilmiş ve onaylanmış birçok beslenme değerlendirme aracı vardır: Subjektif Global Değerlendirme (47), Mini Beslenme Değerlendirmesi (48), Beslenme Riski Taraması (49) ve K¼t¼ Beslenme Evrensel Tarama Testi (50). Hepsini d¼ř¼k maliyetli, geçerliliği olan ve hastalar için hızlı ve kolay uygulanabilir. Bazı alışmalar bu araçların hastanın klinik sonucunu ¼ng¼rebileceđini g¼stermiřtir (51).

Beslenme değerlendirme standartları şunlara odaklanmalıdır: tahmini beslenme gereksinimleri, besin alımının tahmini gereksinimlerle karşılaştırılması ve uygun bir diyet danışmanlığına dayalı beslenme m¼dahalesi sağlama (örneğin; oral takviyeler,

tüple beslenme, sık aralıklarla beslenme durumunun yeniden değerlendirilmesi ile beslenme sonucunun izlenmesi ve değerlendirilmesi gibi). Genellikle stres altındaki bireylere günlük 30-35 kkal/kg enerji, 1,25-1,5 g/kg protein ve 30 mL/kg veya 1-1,5 mL/kkal su verilmesi gerektiği kabul edilir (52).

Yara varlığı enerji ihtiyacını %30-50 ve protein ihtiyacını en az %50 oranında artırır. Protein enerji malnütrisyonu durumunda da kaybedilen yağsız kütlenin kazanılması için enerji %50 oranında ve protein ihtiyacı iki katı miktarına kadar artar. Optimum beslenme herhangi bir hiperkatabolik durum ve ayrıca önceden mevcut yetersiz beslenme veya kronik hastalık bulunan, özellikle zayıf yaşlılarda olmak üzere, zaten tehlikede olan bir hastada hemen başlatılmalıdır (53). Enerji dağılımında ideal olan karbonhidratlardan (kompleks karbonhidrat) %55-60, yağlardan (çoklu doymamış) %25 ve proteinden (yüksek biyolojik değer) %20 oranında enerji sağlanmasıdır.

Karbonhidratların enerji kaynağı olmalarının yanında sağlık için birçok yararı vardır. Matris, proteine bağlı polisakarit zincirlerinden yapılan proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Laktat glikozun metabolik bir yan ürünüdür. Tüm yara hücreleri tarafından üretilen laktattaki artış genetik ekspresyonu aktive eder (54). Protein alımı yara iyileşmesi için en yararlı olanıdır. Günlük 1,5 g/kg alımı ideal değer olarak belirtilmektedir (55,56). Klinik çalışmalar esansiyel bir aminoasit olan lösinin doğal bir metaboliti olan beta-hidroksi-metil-bütiratın stres ilişkili yaralanmalardan yağsız dokuyu koruyabileceği ve protein sentezini arttırabileceğini belirtmektedir (57). Artan konsantrasyonlarda esansiyel ve yarı esansiyel aminoasitler içeren proteinin biyolojik değeri yüksektir. Arjinin ve glutamin onarımda önemli çeşitli öğeleri içeren nitrojenden zengin aminoasitlerdir (58). Hem arjinin hem de glutamin yarı esansiyel amino asitler olarak kabul edilir, çünkü endojen üretim “strese cevap verme” sırasında talebe yetişmek için yeterli değildir. Hem hücre zarı oluşumu hem de prostaglandin üretimi için esansiyel omega-6 yağ asitleri, linoleik ve linolenik asit gereklidir (59). Diyetle zenginleştirilmiş eikosapentaenoik asit ve gama-linoleik asit, kritik hastalık hastalarında önemli ölçüde yeni yara oluşumunun azalması ile ilişkilidir (60).

Yetişkin vücut ağırlığının %60'ını oluşturan su tüm besin öğeleri arasında en önemlisidir (61). Su vücutta 3 sıvı bölüme ayrılmıştır (hücre içi, dokular arası ve intravasküler). Tıbbi olarak kontrendike olmadıkça sıvı gereksinimleri 30 mL/kg/gün ile karşılanır. Drenaj yaraları, kusma, diyare, yüksek sıcaklık veya artan terleme olan hastalarda sıvı ihtiyacı artar. Dehidrasyon yara gelişimi için bir risk faktörüdür. Mikro besinler öncelikle biyokimyasal tepkimelerde kofaktörler olarak işlev görür ve bu nedenle de makro besin öğelerinin tüm faaliyetleri için kritik öneme sahiptir. Protein sentezi, yeterli miktarda B6, çinko ve bakır olmadan devam edemez (62). Kolajen sentezi, C vitamini, demir ve bakırdaki eksikliklerle bozulacaktır. B12 vitamini, folat ve çinko, nükleik asit metabolizması için önemlidir ve yara iyileşmesinin hızı için önemlidir. Kötü beslenmeyi tedavi etmek ve yara iyileşmesini teşvik etmek için reçetelenebilir çeşitli besin destekleri vardır (63). Arginin, çinko ve antioksidanlarla zenginleştirilmiş yüksek enerjili protein takviyelerinin etkileri yaşlı hastalarda bası yaralarının iyileşmesinde çok önemlidir (64-66). 1974'te 1 g C vitamini takviyesinin ülser yüzey alanında belirgin bir azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir (67). Askorbik asit takviyesi alan grupta 1 ay sonunda, plasebo grubunun %42,7'sine kıyasla, ortalama %84'lük bir yara azalması oluşmuştur (68).

#### **4.4.1. Balık yağı, kantaron çiçeği yağ ekstresi ve bitkisel yağların yara iyileşmesi üzerine etkileri**

##### **4.4.1.1. Balık yağı**

Yapılan çalışmalar incelendiğinde balık yağı (omega-3 kaynağı) ve yara iyileşmesindeki yararları ile ilgili antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi gereği beklenenin aksine çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Omega-6 yağ asitleri, trombosit agregasyonu ve inflamatuvar vazokonstriksiyonu ile sonuçlanan inflamatuvar yanıtta prostaglandin, tromboksan ve lökotrien üretiminin önemli bir öncüsüdür (69). Öte yandan Omega-3 yağ asitleri, inflamatuvar tepkileri azaltır, proinflamatuvar sitokin salınımını artırır, hücre metabolizmasını, gen ekspresyonunu ve yara bölgelerinde anjiyogenezi etkilemektedir (70,71).

Omega-3 yağ asidi takviyesinin, azalmış yara çekme mukavemeti ile yara iyileşmesi üzerinde zararlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (72). Bununla birlikte, balık

yağında omega-6 yağ asitleri ile kullanıldığında basınç ülserlerinin ilerlemesini azalttığı da gösterilmiştir (73). Omega-3 yağ asitlerinin, konağın sistemik bağışıklık fonksiyonunu iyileştirme kabiliyetleri olabilir, böylece bulaşıcı komplikasyonları azaltır ve sağkalımı iyileştirir (5). Esansiyel yağ asitlerinin yara iyileşmesi üzerindeki genel etkisi hala net olmasa da omega-6 ile omega:3 oranının 1:1 olduğunda iltihaplanma fazında yararlı etkileri gözlenmiştir (69).

Ekci ve ark. (74) yararlı etkisini bulurken bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Albina ve ark. (72) ise 10. günde farklı bir etki göremezken 30. gün sonunda daha yararlı bir etkisi olduğunu belirtmiştir. Mc Daniel ve ark. (70) tarafından yapılan çalışmada omega-3 yağ asiti takviyesinin yara iyileştirmesini geciktirdiği ve beklenen yararlı etkiyi göstermediği gibi IL-1 $\beta$  seviyesinin artmış olduğu (inflamasyonu arttırdığı) sonucuna varmıştır. Bunun yanında Mc Daniel ve ark. (75) balık yağı suplementasyonu kullanarak yetişkin bireylerde omega-3'ün yara iyileşmesine etkisini incelemiş ve omega-3 alan hastaların yara dokusunda epitelizasyonun daha fazla olduğu sonucuna varmıştır.

#### **4.4.1.2. Kantaron çiçeği yağ ekstraktı**

Yüz yıllardan beri tedavi amaçlı kullanılan sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) zeytinyağı ekstraktı halk arasında yanık ve yara iyileşmesinde topikal olarak uygulanmaktadır. Bu etkisinin bir kısmının antibakteriyel etkisinden kaynaklandığı (76) ve bir kısmının ise aktivite ve kolajen sentezindeki artıştan kaynaklandığı rapor edilmiştir (77).

Geleneksel tıpta, yara tedavisinde, deri hastalıkları ve bulaşıcı hastalıklarının tedavisinde kullanımını destekleyen bir dizi çalışma mevcuttur (78-80). Başka bir çalışmada, *H. Perforatum*'un çiçek üstü parçalarından elde edilen zeytinyağı ekstraktının önemli bir yara-iyileştirici etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır (19).

#### **4.4.1.3. Çörek otu yağı**

Güney ve Güneydoğu Asya'da yetişen bir bitki olan *Nigella sativa*'nın (çörek otu) antioksidan, anti-inflamatuar, antibakteriyel ve yara iyileştirici özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (81-86).



*N. sativa* tohumunun ve yağının çiftlik hayvanlarında yara iyileşmesini desteklediği bulunmuştur (87). Ayrıca, farelerde topikal olarak stafilocok enfekte olmuş cilde topikal olarak uygulanan *N. sativa* tohumunun eter özü, toplam ve mutlak diferansiyel WBC (beyaz kan hücresi) sayısını, lokal enfeksiyon ve enflamasyonu, bakteriyel genişmeyi ve doku bozulmasını azaltarak iyileşmeyi arttırmıştır (88). Tek katmanlı olarak insan dişeti fibroblastının kullanılmasıyla, *N. sativa*'nın sulu ekstraktının kollojen sentezinde anlamlı sonuçları olmamasına rağmen, düşük serbest radikal temizleme aktivitesi ve diş eti fibroblast proliferasyonu ile hızlandırılmış yara kapama aktivitesi göstermiştir (89).

#### **4.4.1.4. Zeytinyağı**

On beşinci yüzyılda, ünlü Türk doktor Ibn-i Sharif, “Yadigar” adlı kitabında, sarı mum ve çam reçinesi ile karıştırılarak merhem haline getirildiğinde yaraların tedavisinde zeytinyağının kullanıldığını yazmıştır (90).

Zeytinyağındaki fenolik asidin, flavonoidlerden daha zengin olması nedeniyle IL6, IL8 ve histamin salınımını inhibe ederek yara iyileşmesi sürecinde anti-inflamatuar, antioksidan ve hücre koruyucu etkileri gösterdiği bildirilmiştir (91,92). Literatürde zeytinyağının yara bakımı uygulamalarında tek başına kullanılabileceğini ve ayrıca yara bakımı uygulamalarında bazı ek maddelerin kombinasyonu ile birlikte kullanılabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (91, 93-96).

Zeytinyağı ve ayçiçek yağının yanık yaraları, yara iyileşme süresi ve hastanede kalış süreleri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada zeytinyağını oral kullanan hastaların, ayçiçeği yağı verilen hastalardan daha yüksek serum albümin seviyesine sahip oldukları bildirilmiştir ve hastane kalış süresi ve yara iyileşme süresi önemli ölçüde azalmıştır (27). Zeytinyağının diyabetik yaralar üzerindeki etkinliğini araştıran başka bir çalışmada ise, yara üzerine yapılan topikal uygulamanın, diyabetik yaralarda fibroblastik aktivite ve kolajen üretimini artırarak yara iyileşmesine neden olduğu belirlenmiştir (21). Hangan ve ark. (97) tarafından yapılan bir çalışmaya göre ise zeytinyağında bulunan kimyasal bileşikler cilt yanık lezyonlarının iyileşme sürecini hızlandırdığı sonucu bulunmuştur. Alto Costa ve ark. (98) tarafından yapılan bir

çalışmaya göre zeytinyağı uygulamasının farelerde ROS sentezini ve basınç ülserinde yara kapanmasını hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.

#### **4.4.1.5. Susam yağı**

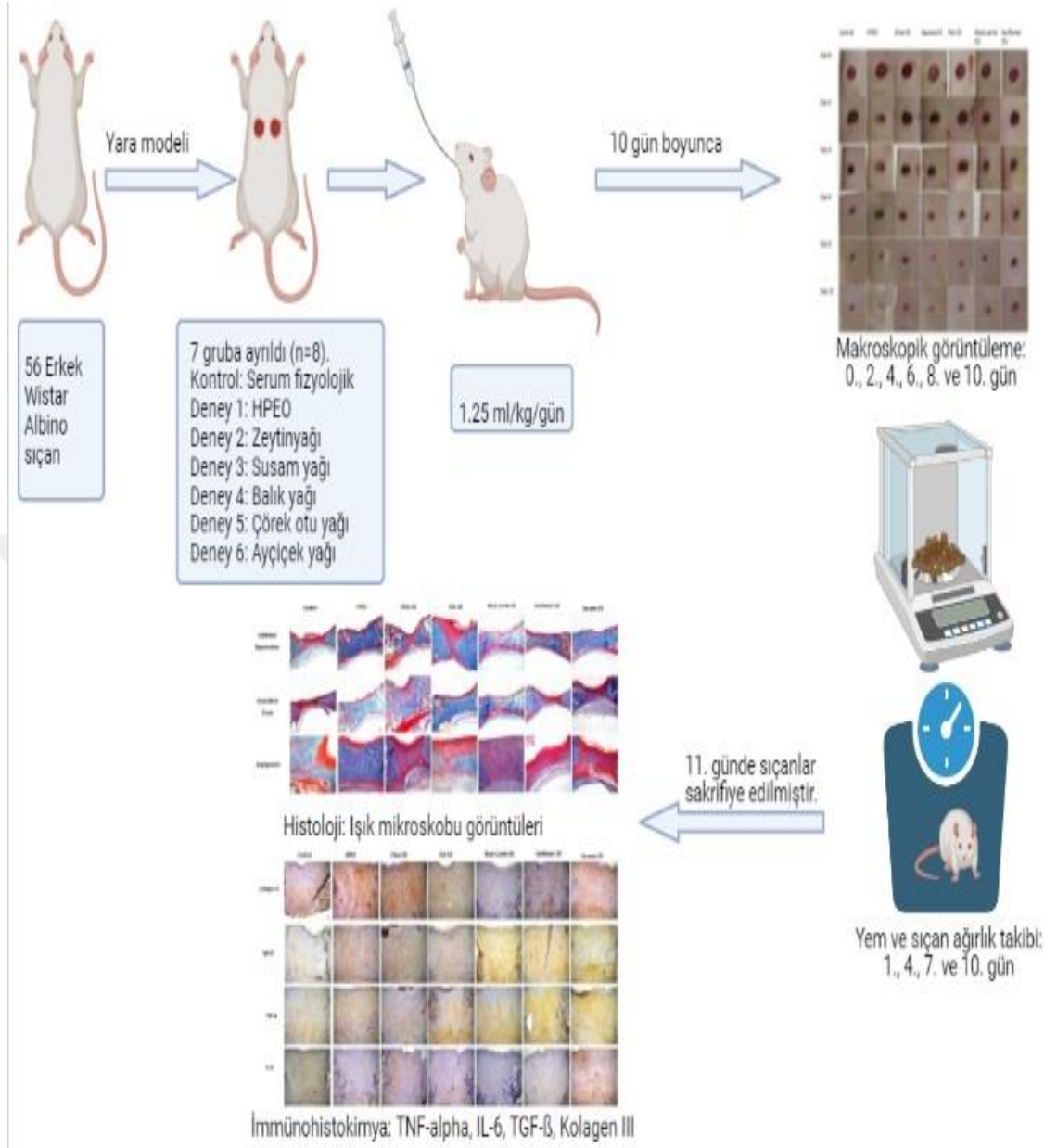
Susam yağı, antioksidan, anti-mutajenik ve anti-inflamatuar aktiviteler gibi kendine has fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinden sorumlu olan lignanlardan samin ve seminolü %5,1 oranında içerir (99).

Susam içeriğindeki en fazla bulunan lignan olan sesamin yağının karaciğer detoksifikasyonunu arttırdığı, oksidatif strese karşı koruduğu ve hipertansiyon gelişimini engellediği saptanırken (100); susam yağının antimikrobiyal aktiviteleri olduğu gösterilmiştir (101). Tabatabaei ve ark. (102) tarafından yapılan bir çalışmaya göre susam yağı farelerde 3. derece yanıkların iyileşmesinde etkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada susam yağı miktarı arttıkça yara iyileşmesinde, epitelizasyondaki etkinliğinin arttığı ve susam yağının potansiyel bir yara iyileştiricisi olduğu sonucuna varılmıştır (103).

## 5. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma sıçanlar üzerinde yapılan randomize kontrollü klinik bir araştırmadır. Yapılan hayvan deneyleri etik kurul raporu (EK-1) İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (26/07/19 tarihli Sayı: 38828770-604.01.01-E.34945). Çalışmanın başında, geniş etki büyüklüğü (%50) %5 hata ve %80 güç ile her grupta 6, toplamda 42 sıçan olması gerektiği belirlenmiştir. Uygulanacak işlemler sırasında olabilecek kayıpları da göz önünde bulundurularak, her grupta 8 adet olacak şekilde, toplam sıçan sayısı 56 adet olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda yapılan güç analizinde ise, toplam 56 hayvan için geniş etki büyüklüğü (0,52) %5 hata ile %85 güç hesaplanarak, çalışma tamamlanmıştır.

Yapılan çalışmanın grafiksel özeti Resim 5.'de verilmiştir. Bu çalışma ile sıçanlarda, yara iyileşmesinde oral olarak kullanılan yağların (kantarón zeytinyağı ekstresi, zeytinyağı, susam yağı, çörek otu yağı, balık yağı, ayçiçeğı yağı) etkisini incelemek amaçlanmıştır.



**Resim 5.** Grafiksel özet

### 5.1. Sıçanların Temini, Beslenme ve Barınma Durumları

Bu çalışma; İstanbul Medipol Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı'nda, sağlıklı 12 haftalık, 300-350±5 gram ağırlığındaki 56 adet *Wistar Albino* erkek sıçan üzerinde yürütüldü. Sıçanlar deney süresince, oda sıcaklığı 21±2 °C, rölatif nemi %40-60, kafes içi ışık şiddeti 40 lüks, ışık periyodu 12 saat aydınlık/12 saat karanlık, gürültü düzeyi 85 dB'in altında-gürültüsüz ortam

olacak şekilde kontrollü ve hava değişimini 10-15/saat olacak şekilde sağlayabilen havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda barındırıldı ve bakımı yapıldı.

Çalışma boyunca tüm gruplara ait sıçanlar standart yem ile ad libitum beslendi. 56 adet sıçan randomize şekilde her bir grupta 8 adet sıçan olacak şekilde bir kontrol 6 deney grubu olmak üzere toplam 7 gruba ayrıldı.

## 5.2. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Sıçanlar her bir grupta 8 adet olacak şekilde randomize bir şekilde gruplanmıştır. Yağ ve serum fizyolojik oral gavaj ile deney süresince 1,25 mL/kg/gün verildi (Tablo 5.2.).

**Tablo 5.2.** Çalışma grupları

No	Grup No	Gavaj İçeriği	Kısaltma	Oral Gavaj Miktarı
1	Kontrol Grubu	Serum fizyolojik	K1	1,25 mL/kg/gün
2	Deney Grubu 1	Kantaron çiçeği zeytin yağı ekstraktı	D1	1,25 mL/kg/gün
3	Deney Grubu 2	Zeytinyağı	D2	1,25 mL/kg/gün
4	Deney Grubu 3	Susam yağı	D3	1,25 mL/kg/gün
5	Deney Grubu 4	Balık yağı	D4	1,25 mL/kg/gün
6	Deney Grubu 5	Çörek otu yağı	D5	1,25 mL/kg/gün
7	Deney Grubu 6	Ayçiçek yağı	D6	1,25 mL/kg/gün

## 5.3. Sıçanlara Verilen Besin Destekleri

Tablo 5.3.'de çalışmada kullanılan yağların 100 gramında bulunan yağ asiti içeriği bulunmaktadır (104-106).

**Tablo 5.3.** Susam yağı, çörek otu yağı, zeytinyağı, ayçiçek yağı ve balık yağının 100 gramında bulun yağ asidi içeriği

	Susam Yağı (g) <sup>104</sup>	Çörek otu Yağı (g) <sup>105</sup>	Zeytinyağı (g) <sup>106</sup>	Ayçiçek Yağı (g) <sup>106</sup>	Balık Yağı (g)
Toplam SFA (Doymuş Yağ Asidi)	15,53	11,6	15,583	10,382	
Toplam MUFA (Tekli Doymuş Yağ Asidi)	42,31	27,7	68,373	30,917	
Toplam PUFA (Çoklu Doymamış Yağ Asidi)	42,30	59,7	11,434	54,071	30
Miristik asit (14:0)	0,01	0,1		0,067	
Palmitik asit (16:0)	9,57	7,1	12,399	5,774	
Margarik asit (17:0)	0,04		0,096		
Stearik asit (18:0)	4,99	3,2	2,486	3,308	
Araşidik asit (20:0)	0,63		0,459	0,249	
Behenik asit (22:0)	0,10	0,6	0,143	0,717	
Lignoserik asit (24:0)	0,05			0,268	
Palmitoleik asit (16:1 , n-7)	0,11		0,755	0,105	
Oleik asit (18:1 , n-9)	42,05	27,7	67,293	30,649	
Gadoleik asit (20:1 , n-9)	0,15	0,2	0,325	0,163	
Linoleik asit (18:2 , n-6)	42,04	59,2	10,812	53,985	
$\alpha$ - Linolenik asit (18:3 , n-3)	0,26	0,5	0,621	0,086	
EPA- Eikosapentaenoik asit (20:5 n-3)					18
DHA- Dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3)					12

### 5.3.1. Kantaron zeytinyağı ekstraktı

Bu çalışmada İzmir Bergama dağlıklarında yetişen kantaron çiçeği (*Hypericum perforatum*) bitkisinin Temmuz 2019 döneminde toplanan çiçekleri kullanıldı. Doğadan toplanan *Hypericum perforatum* çiçekleri kurutulup toz haline getirildi. 50 gr *Hypericum perforatum*, 500 mL zeytinyağı içeren cam şişeye eklendi. Şişe yaz aylarında günde 12 saat olacak şekilde, 4 hafta boyunca güneş altında tutuldu. Bitkide bulunan kırmızı boyar maddenin zeytinyağına geçtiği görüldü (19).

### 5.3.2. Zeytinyağı

Bu çalışmada kullanılan zeytinyağı, İzmir/Dikili’de yaşayan yerel halk tarafından üretilmiştir. Kantaron çiçeği yağ ekstraktının hazırlanmasında kullanılan zeytinyağı ile aynı zeytinyağı (soğuk sıkım, naturel sızma zeytinyağı) kullanıldı.

### 5.3.3. Balık yağı

Balık yağı, piyasada oral kapsül olarak bulunan Marincap Kapsül (500 mg omega-3) kullanıldı.

### 5.3.4. Çörek otu ve susam yağı

Çörek otu yağı ve susam yağı, Karden (Ankara) markasının soğuk sıkım olarak ürettiği yağlar kullanıldı.

### 5.3.5. Ayçiçek yağı

Ayçiçek yağı olarak ise Vera marka, marketlerde bulunabilen bir yağ kullanıldı.

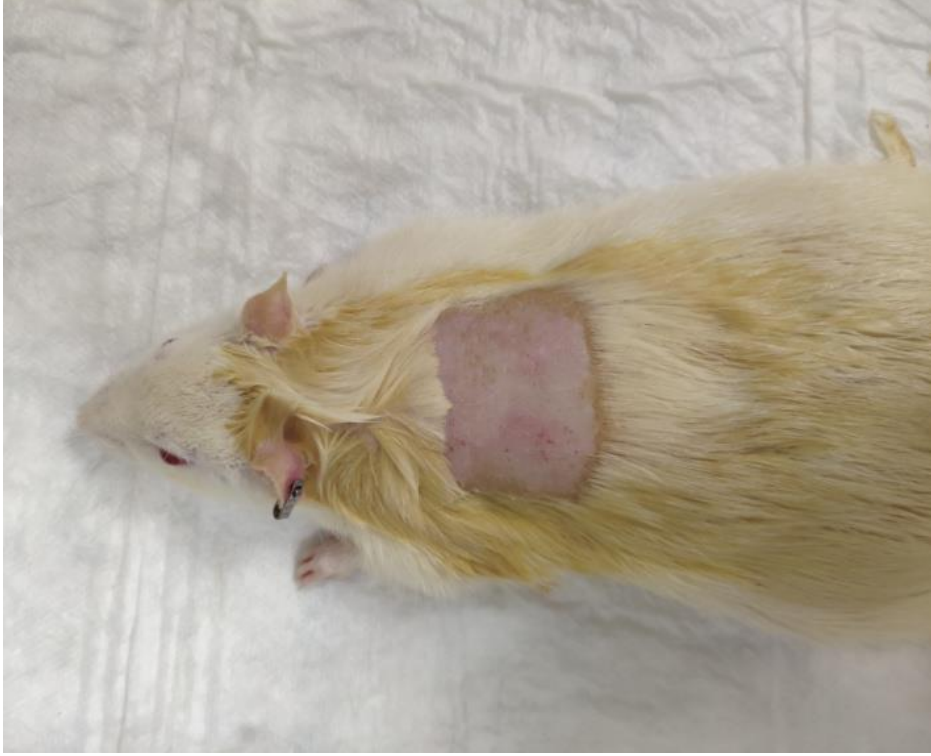
### 5.3.6. Yağ miktarlarının belirlenmesi

Tüm yağlar (*Hypericum perforatum*, zeytinyağı, balık yağı, çörek otu yağı, ayçiçeği yağı ve susam yağı) ve serum fizyolojik (SF) gavaj yoluyla verilecektir. Literatürde deney gruplarında kullanılan tüm bu yağların oral gavaj ile 0,5; 1; 1,25; 1,5; 2; 4 ve 5 mL/kg/gün gibi çok çeşitli dozlarda tek uygulamaları olduğu görülmüştür (21,107-110). Kullanılacak yağ miktarı belirlerken tüm yağ gruplarında literatürde kullanılmış olan ve sıçanlarda ağırlık kaybı gibi olumsuz sonuçlara yol açmayan en düşük miktar olan 1,25 mL/kg/gün tek doz miktarı seçilmiştir (107). Deney grupları arasında enerji alımı farkı olmaması için tüm gruplarda doz 1,25 mL/kg/gün olarak belirlenmiştir.

## 5.4. Yara Modelinin Oluşturulması

Sıçanlara genel anestezisi amacı ile 50 mg/kg ketamin HCl (Ketasol %10, Richter Pharma, Avusturya) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (%2 Rompun, Bayer, İstanbul, Turkey) kullanıldı. 10 mL %0,9'lük izotonik sodyum klorür solüsyonu içine 10 mg

ksilazin HCl ve 50 mg ketamin karıştırılarak stok solüsyon elde edildi. Hazırlanan bu solüsyon vücut ağırlığının (gram) 10 katı olacak şekilde  $\mu$ L olarak intraperitoneal (ip) olarak verildi (111). Genel anesteziden sonra sıçanların sırt kılları tıraş edildi ve providon iyot çözeltisi ile yıkandı. Tüm işlemler aseptik olarak gerçekleştirildi. İki adet eksizyonel deri yarası, orta hattan 1 cm ve 5 mm çaplı bir bpush biyopsi aleti kullanılarak tam kat deri yaraları oluşturuldu (112).



**Resim 5.4.1.** Sırt bölgesi tıraşlanmış sıçan





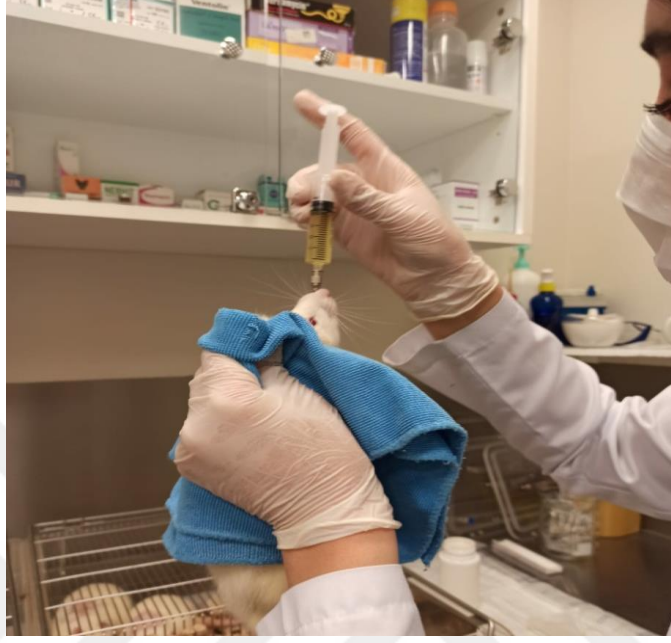
**Resim 5.4.2.** Sırt bölgesinde yara oluşturulmuş sıçan

### **5.5. Deney Hayvanları Ağırlıklarının, Yem ve Su Tüketimlerinin Belirlenmesi**

Deneyin başlangıç aşamasında ve üç günde bir sıçanların canlı ağırlıkları ölçüldü. Kontrol ve deney gruplarındaki tüm hayvanların standart yem ve su erişimi serbest bırakıldı. Başlangıçta tartılarak verilen yemler ağırlık ölçümlerinin yapıldığı günlerde bir kez olacak şekilde tekrar tartıldı ve dört günlük farklar alınarak hayvanların ortalama ağırlıklarına bölündü.

Kontrol grupları dahil tüm grupların yara modeli oluşturulduktan sonra da standart yem ve su erişimi serbest bırakıldı. Tüm gruplara yara modeli oluşturulduktan sonra 10 gün boyunca oral gavaj ile günde 1 kez olmak üzere Kontrol grubu 1'e 1,25 mL/kg SF, Deney grubu 1'e 1,25 mL/kg kantaron çiçeği yağ ekstresi (107), Deney grubu 2'ye 1,25 mL/kg zeytinyağı (21), Deney grubu 3'e 1,25 mL/kg susam yağı (110), Deney grubu 4'e 1,25 mL/kg balık yağı (108), Deney grubu 5'e 1,25 mL/kg çörek otu yağı (109), Deney grubu 6'ya 1,25 mL/kg ayçiçek yağı verildi. Deney

süresince sıçanların genel durumları günlük olarak kontrol edildi, canlı ağırlıkları kaydedildi, hareketlilik, duruş ve tüylerinin durumu, ateş, yem ve su tüketimleri vb. parametreleri takip edildi.



**Resim 5.5.1.** Gavaj uygulaması

## **5.6. Bulgular ve Analizler**

### **5.6.1. Makroskopik yara iyileşmesi değerlendirmesi**

Fotoğraflar dijital kamera kullanılarak her yaranın ilk gün ve 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerde yara kontraksiyonları ölçülerek resimlendi. Fotoğraflar yaraya 90 derece açı ile çekildi. Yara yüzey alanları (cm<sup>2</sup>), iyileşme esnasındaki değişiklikler görüntü analizleri kullanılarak ölçümlendi (J.2.0 software, National Institutes of Health, Bethesda, MD). Yara dokusu yüzey ölçümü (YDYÖ) iyileşme oranları hesaplanması sırasında yaranın ilk gün alanı %100 olarak kabul edilmiştir. Daha sonraki günlerde bulunan alanlar ilk güne oranlanarak hesaplanmıştır.

Örneğin ilk gün yara alanı 0,200 cm<sup>2</sup> ve 2. gün yara alanı 0,170 cm<sup>2</sup> olduğu durumda şu işleme göre  $0,170 \times 100 / 0,200 = 85$  olarak hesaplanır. Bu şekilde 2. gün yara dokusu yüzey ölçümü oranı %85 olduğu ve yara alanının 2. güne kadar %15 oranında kapandığı ifade edilir.

### 5.6.2. Histolojik / immünohistokimyasal çalışmalar

Sıçanların sırtlarında oluşturulan yara dokuları 11. günde uygun cerrahi yöntemlerle sakrifiye edildikten sonra %10 fosfat tamponlu formaldehit çözeltisi (pH 7,0) içerisine alındı. Deney hayvanlardan alınan dokular yaranın tam ortasından ikiye ayrılarak (A ve B) formaldehit çözeltisi içerisinde 4-5 gün boyunca +4 °C'de bekletilmiştir. Yarayı merkezinden ikiye ayırmanın üç temel amacı bulunmaktadır. İlki yara bölgesine formaldehitin daha iyi nüfuz etmesidir; ikincisi doku takibi sonrası mikrotom ile kesit alma işlemleri gerçekleştirilirken yara bölgesine daha kolay ulaşılması ve yara bölgesinden kaybın daha az olmasıdır ve üçüncü sebebi ise kesit alınırken hata payı göz önünde bulundurularak yara bölgesinin kaybedilmesi durumunda aynı yaranın diğer kadranı ile çalışılabilme imkânı sağlamasıdır. Dokular formaldehit çözeltisinde bekletilirken günde bir kez doku durumları incelendi ve çözelti tazelendi.

Formaldehit çözeltisi içerisinde fikse edilen dokulardan formaldehitin uzaklaştırılması için dokular bir gece akan suda bekletildi. Daha sonra örnekler dereceli alkol çözeltilerinden (%70-80-90-100) geçirilerek dokulardaki suyun alkol ile yer değiştirmesi sağlandı. Dokular dereceli alkol çözeltilerinden geçirildikten sonra dokulardaki alkolün giderilmesi, dokunun berraklaştırılması ve parafinin doku içine girmesini sağlamak için ksilenden geçirildi. Dokunun sertleşip kesit alınabilir hale gelmesi için parafinin dokuya infiltre olması gerekmektedir ve bu amaçla dokular erimiş parafine alındı. Son olarak rutin yöntemlerle bloklama (parafin içerisine gömme) işlemi gerçekleştirildi.

Parafin bloklardan mikrotomda (Leica RM 2125, Çin) 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Kesitler lamlara alındı ve lamlar 60°C'de etüvde 1 gece bekletildi. Bu şekilde dokudaki parafinin uzaklaştırılması ve doku kesitlerinin lamlara tam olarak sabitlenmesi sağlanmış oldu. Doku kesitlerine rutin prosedürler uygulanarak Mayer's hematoksilen-eozin ve Mason trikrom boyama yöntemleriyle boyama yapıldı. Daha sonra Interlökin-6 (IL-6) ve Transform Edici Büyüme Faktörü-β1 (TGF-β1), TNF-a immünohistokimyasal incelemelerle bakıldı. Son olarak Tip III kolajen antikolarıyla Tip III kolajen miktarı belirlendi.

### 5.6.2.1. Mayer's hematoksilin-eozin boyama yöntemi

Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyaması histolojik boyamalarda en yaygın kullanılan yöntemlerdendir. En büyük avantajı çok farklı doku yapılarını açıkça gösterebilen basit bir boyama olmasıdır. Dokular genellikle asidik ve bazik boyalar ile boyanırlar. Hematoksilin bileşenleri bazik olup hücre çekirdeğini mavi-mor renklere boyarken, eozin bileşenleri asidik olup hücre sitoplazmasını pembe-kırmızı renklere boyamaktadır. Hematoksilin boyamayı doğrudan gerçekleştirilmeyip, oksitlenme reaksiyonu sonucu temel oksidasyon ürünü olan hemateine dönüşerek dolaylı olarak gerçekleştirilmektedir (113). Beş µm kalınlığında alınmış parafin kesitler bir saat etüvide bekletildi ve doku çevresinde bulunan parafinin erimesi sağlandı. Hematoksilin ve eozin boyaları her kullanım öncesinde mutlaka süzüldü. Daha sonra rutin Mayer's Hematoksilin-Eozin boyama prosedürü uygulandı (Tablo 5.6.2.1.). Boyama prosedürü tamamlandıktan sonra lamaların yüzeyi kurutulmadan kesitler üzerine birer damla entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı ve kurumaya bırakıldı. Kesitler genel morfolojik özellikleri belirlemek üzere ışık mikroskopta değerlendirmeye alındı.

**Tablo 5.6.2.1.** Mayer's Hematoksilin-Eozin boyama prosedürü

İşlem	Uygulama	Süre	
1	Deparafinizasyon	Ksilen	3 x 10 dakika
2		%100 alkol	5 dakika
3	Rehidratasyon	%90 alkol	5 dakika
4		%70 alkol	5 dakika
5	Yıkama	Distile su	5 dakika
7	Boyama	Mayer's Hematoksilin	5 dakika
8	Yıkama	Distile su	2 x daldır-çıkar
10	Boyama	Eozin	2 dakika 15 saniye
11	Yıkama	Distile su	2 x daldır çıkar
13		%70 alkol	5 dakika
15	Rehidratasyon	%90 alkol	5 dakika
16		%100 alkol	5 dakika
17	Şeffaflaştırma	Ksilen	3 x 5 dakika

### 5.6.2.2. Masson's trichrome (üçlü) boyama yöntemi

Trikrom boyama olarak adlandırılan yöntem kas, kolajen fiberler, fibrin ve eritrositlerin seçici gösterilmesi için sıklıkla kullanılan bir boyama tekniğidir. Masson's trichrome boyama yöntemi ile hücre çekirdeği hematoxilen boyama ile mavi-mor; sitoplazma, kas ve eritrositler asit fuksin-orange G boyaması ile pembe-kırmızı; kolajen fibriller ise anilin mavisi ile mavi rekte boyanmaktadır (113). Bu yöntem Mayer's hematoxilen-eozin boyama yöntemi ile aynı şekilde yapılmış olup boyama prosedürü Tablo 5.6.2.2.'deki şekliyle gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 5.6.2.2. Üçlü boyama prosedürü**

İşlem	Uygulama	Süre	
1	Deparafinizasyon	Ksilen	3 x 10 dakika
2		%100 alkol	5 dakika
3	Rehidratasyon	%90 alkol	5 dakika
4		%70 alkol	5 dakika
5	Yıkama	Distile su	5 dakika
6	Boyama	Weighert Hematoxilen (A ve B karışımı)	5 dakika
7	Yıkama	Akar su	2 dakika
8	Yıkama	Distile su	Daldır-çıkart
9	Boyama	Asit fuksin	15 dakika
10	Yıkama	Distile su	Daldır-çıkart
11	Bağ dokunun beyazlaştırılması	Fosfotungstik asit	Doku beyazlaşana kadar (~15dakika)
12	Boyama	Anilin mavisi	5-10 dakika
13	Yıkama	Distile su	Daldır-çıkart
14	Yıkama	Asetik Asit solüsyonu (%1)	3-5 dakika
15		%70 alkol	5 dakika
16	Rehidratasyon	%90 alkol	5 dakika
17		%100 alkol	5 dakika
18	Şeffaflaştırma	Ksilen	3 x 10 dakika

### 5.6.3. Histoloji: Işık mikroskobu değerlendirmeleri

Işık mikroskobunda incelemeler için alınan kesitler Nikon Eclipse (Nikon® Instruments Inc., Amerika Birleşik Devletleri) ile görüntülendi. Geleano ve ark. (114)

tarafından tanımlanan yara iyileşme skorlamasına göre skorlamalar yapıldı. Bu skorlama sistemine göre gruplar bir ve dört arasında üç başlığa göre puanlanır: epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu kalınlığı ve anjiyogenez.

Epidermal ve dermal rejenerasyon için:

- Skor 1; kötü epidermal ve dermal yapı dokunun %60'ından fazladır.
- Skor 2; tamamlanmamış epidermal ve dermal yapı dokunun %40'ından fazladır.
- Skor 3; orta derece epitelizasyon dokunun %60'ından fazladır.
- Skor 4; dokunun %80'inden fazlasında yeni oluşmuş epidermal yapı vardır.

Granülasyon için:

- Skor 1; ince granülasyon tabakası oluşmuştur.
- Skor 2; orta kalınlıkta granülasyon tabakası oluşmuştur.
- Skor 3; kalın granülasyon tabakası oluşmuştur.
- Skor 4; çok kalın granülasyon tabakası oluşmuştur.

Anjiyogenezis için (sadece olgun damarlar sayılmaktadır ve eritrosit varlığı ile tanımlanmaktadır):

- Skor 1; Yüksek derecede ödem, kanama ve nadiren tıkanıklık ve tromboz ile karakterize edilen anjiyogenez (bölge başına 1-2 damar).
- Skor 2; Birkaç yeni oluşmuş kılcal damar (bölge başına 3-4); orta derecede ödem ve kanama. Ara sıra tıkanıklık ve intervasküler fibrin birikimi; tromboz yokluğu.
- Skor 3; Yeni oluşmuş kılcal damarlar (bölge başına 5-6)
- Skor 4; Yeni oluşan ve iyi yapılandırılmış kılcal damarlar (bölge başına > 7)

#### **5.6.4. İmmünohistokimyasal analizler**

##### **5.6.4.1. TGF- $\beta$ 1 antikor analizi**

Parafin bloklardan alınacak eş kesitlerde, fibroblast ve endotel hücre göçü ile granülasyon dokusu oluşumunun takibi için TGF- $\beta$ 1 antikoruyla immünohistokimyasal boyama yapıldı. Bu amaçla parafin bloklardan pozitif yüklü lamalar üzerine alınan 3  $\mu$ m'lik kesitlerin 1 saat 56 °C'lik etüvde tutularak parafini

giderildi ve toluolde 30 dakika bekletilerek parafinden iyice arındırılması sağlandı. Ardından azalan alkol serilerinden (sırasıyla %100, %96, %90, %70) 2 kez 5'er dakika geçirilip distile suya indirilerek rehidrate edildi ve lam üzerindeki kesitlerin etrafı hidrofobik kalem ile çizilerek havuz oluşturuldu.

Kesitler 3 kez 3'er dakika Fosfat Tamponlu Salin (PBS) (pH: 7,4) ile yıkandıktan sonra özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi amacıyla 10 dakika Ultra V Block uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bloklama aşamasının ardından kesitler yıkanmadan TGF- $\beta$ 1 primer antikörlerine etkin bırakılarak bir gece bekletildi. Kesitler süre sonunda; 3 kez 3'er dakika PBS ile yıkandıktan sonra 20 dakika biyotinli sekonder antikor uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. Takiben PBS ile yıkandıktan sonra dokular enzimin biyotine bağlanması amacıyla 20 dakika streptavidin peroksidaz enzim kompleksine bırakıldı. Kesitler PBS ile yıkandıktan sonra kromojen olan DAP solüsyonu uygulaması yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra 45 saniye Mayer hematoksilen uygulanarak zıt boyama yapıldı ve ardından çeşme suyu ve iki kez distile su ile yıkama sonrasında 20 saniye amonyak solüsyonunda bekletildi. İki kez distile su ile yıkanan kesitler kapatma solüsyonu konarak lamel ile kapatıldı ve değerlendirildi. Elde edilecek skorlar istatistiksel olarak analiz edildi ve gruplar arası immünoreaktiviteleri kıyaslandı.

#### **5.6.4.2. IL-6 sitokin analizi**

Proinflamatuvar sitokin olan IL-6 düzeyinin belirlenmesi immünohistokimyasal analiz ile gerçekleştirildi. Bu amaçla parafin bloklardan pozitif yüklü lamalar üzerine alınan 3  $\mu$ m'lik kesitler 1 saat 56 °C'lik etüvde tutularak parafini giderildi ve ardından toluolde 30 dakika bekletilerek parafinden iyice arındırıldıktan sonra azalan alkol serilerinden (sırasıyla %100, %96, %90, %70) 2 kez geçirilip distile suya indirilerek rehidrate edildi.

Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesi, %30'luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Metanol (1:9) karışımı ile 30 dakikalık uygulamayla ortadan kaldırıldı. PBS ile yıkanan kesitler, üzerlerine ilave edilen bloklama solüsyonu ile 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Kesitler üzerine IL-6 (1:100) primer antikörler ilave edilerek bir gece beklemeye bırakıldı. Kesitler, PBS ile yıkandıktan sonra primer antikörlerle reaksiyon veren,

biotinlenmiş afiniteye sahip sekonder antikorlarla 20 dakika muamele edildi. Tekrar PBS ile yıkanması yapılan kesitlere, biotinlenmiş sekonder antikorlara kolayca bağlanabilen horseradish peroksidaz konjugatı streptavidin (HRP-SA) 10 dakika kadar muamele edildi. Kesitler son kez PBS ile yıkandıktan sonra kromojen boyası DAB ile 3-10 dakika kadar muamele edildi ve antijenin lokalizasyonunun daha iyi gözlenmesi için kesitlere Mayer's hematoksilen ile zıt boyama yapıldı. İki kez distile su ile yıkanan kesitler kapatma solüsyonu eklenerek lamel ile kapatıldı ve değerlendirildi. Elde edilen skorlar istatistiksel olarak analiz edildi ve gruplar arası immünoreaktiviteleri kıyaslandı.

#### **5.6.4.3. TNF- alfa analizi**

Parafin bloklardan pozitif yüklü lamlar üzerine alınan 3 µm'lik kesitler 1 saat 56 °C'lik etüvde tutularak parafini giderildi ve ardından ksilende, deparafinizasyon işlemi için 1 saat bekletildi. Kesitler sırasıyla %100, %96, %70, %50'lik etil alkol serilerinde ikişer dakika bekletildi. Alkolden çıkan preparatlar musluk suyunda yıkanarak 10 dakika PBS'de bırakıldı. Bu aşamada kesitler PAP pen kullanılarak işaretlendi. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesi, %30'luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : Metanol (1:9) karışımı ile 30 dakikalık uygulamayla ortadan kaldırıldı. PBS ile yıkanan kesitler, üzerlerine ilave edilen serum bloklama solüsyonu ile 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Kesitler üzerine uygun TNF alfa primer antikor ilave edilerek 1 gece bekletildi. Bütün primer antikorlar PBS ile dilüe edildi. Kesitler, PBS ile yıkandıktan sonra primer antikorlarla reaksiyon veren, biotinlenmiş afiniteye sahip sekonder antikorlarla 20 dakika muamele edildi. Tekrar PBS ile yıkanması yapılan kesitlere, biotinlenmiş sekonder antikorlara kolayca bağlanabilen horseradish peroksidaz konjugatı streptavidin (HRP-SA) 10 dakika kadar muamele edildi. Kesitler son kez PBS ile yıkandıktan sonra kromojen boyası DAB ile 3-10 dakika kadar muamele edildi. Antijenin lokalizasyonunun daha iyi gözlenmesi için kesitlere hematoksilen (Merk Harris' hematoksilen) ile zıt boyama



yapıldı. Kesitler musluk suyunda yıkanıp sırasıyla %50, %70, %96, %100'lük etil alkol serilerinde ikişer dakika bekletildi. Dokuların üzeri entellan ile kapatıldı.

#### ***5.6.4.4. Tip III kolajen protein analizi***

Yara dokusunda tip 3 kolajen protein ekspresyon oranlarının belirlenebilmesi amacıyla immunohistokimyasal incelemeler gerçekleştirildi. Böyle spesifik protein ekspresyonlarının belirlenmesi için en kullanışlı yöntem işaretlenmiş antikorların kullanıldığı immunohistolojik inceleme yöntemidir. İmmunohistokimya, primer antikorların spesifik protein antijenleri ile eşleşmesi temeline dayanır. İşaretlenmiş sekonder antikorlar ve kromojen substrat, spesifik kolajen antijenlerinin doku kesitindeki yerlerinin belirlenmesini sağlamaktadır. Böylece antijen-antikor bağlanmaları optik mikroskopta görülebilmektedir. Kullanılan tip 3 kolajen antikorlar tavşan antijenlerine karşı geliştirilmiş sıçanlarda kullanıma uygun antikorlardır. Boyamaya başlamadan önce kromojen substrat çözeltisi, tip 3 kolajen çözeltileri temin edilen firmanın uygulama önerilerine göre hazırlandı. Beş µm kalınlığında alınmış olan parafine gömülmüş doku kesitleri bir gece etüvde bekletildi ve böylelikle doku çevresinde bulunan parafinin erimesi sağlandı. Daha sonra Tip 3 Kolajen Boyaması Prosedürü uygulandı (Tablo 5.6.4.4.). Boyama prosedürü tamamlandıktan sonra lamaların yüzeyi kurutulmadan kesitler üzerine birer damla entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı ve kurumaya bırakıldı.

**Tablo 5.6.4.4. Tip III kolajen boyaması prosedürü**

İşlem	Uygulama	Süre
1	60 °C'de etüvde bekletme	1 gece
2	Deparafinizasyon	Ksilen
3	%100 alkol	3 x 20 dakika
4	%90 alkol	2 dakika
5	%80 alkol	2 dakika
6	%70 alkol	2 dakika
7	Yıkama	Distile su
8	Distile su	10 dakika
8	Kesitlerin çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizildi.	
9	Yıkama	PBS çözeltisinde
10	Endojen peroksit blokajı (%3 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	3 x 5 dakika
10	Endojen peroksit blokajı (%3 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	5 dakika
11	Yıkama	PBS çözeltisinde
12	Kesitler üzerine blok solüsyonu (non-immun serum) damlatılmış ve 10 dakika beklenecektir.	3 x 5 dakika
13	Blok solüsyonu yıkamadan uzaklaştırılmış, uygun şekilde dilüsyonu yapıp 50 µl primer antikor damlatıldı. Kapalı nemli kutuda 1 gece +4°C'de bekletildi. * Tip 3 primer antikorlar için çözelti konsantrasyonları: 1 mg/mL şeklindedir.	
14	Yıkama	PBS çözeltisinde
15	Primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor damlatılıp, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda ısısında bekletildi.	3 x 5 dakika
16	Yıkama	PBS çözeltisinde
17	Hazırlanan streptavidinle işaretli sekonder antikor damlatılıp, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda ısısında bekletildi.	3 x 5 dakika
18	Yıkama	18
18	Yıkama	Yıkama
19	DAB solüsyonu damlatılıp ve 10-15 dk kapalı nemli kutuda bekletilecektir.	
20	PBS çözeltisinde	3 x 5 dakika
21	Yıkama	Distile su
21	Yıkama	2 x Daldır-çıkar
22	Mayer's hematoksilen ile çekirdek boyanması kontrol edilerek 10 dk boyama yapıldı.	
23	Yıkama	Distile su
23	Yıkama	2 x Daldır-çıkar
24	%70 alkol	1 dakika
25	%80 alkol	1 dakika
26	Rehidratasyon	%90 alkol
26	Rehidratasyon	1 dakika
27	%100 alkol	3 dakika
28	%100 alkol	5 dakika
29	Şeffaflaştırma	Ksilen
29	Şeffaflaştırma	3 x 5 dakika

### **5.6.5. İmmünohistokimyasal analizlerin 'Image J' prosedürü ile değerlendirilmesi**

Tüm immünohistokimyasal analiz kesitleri, yarı kantitatif yoğunluk analizi için 4X büyütmede Nikon Eclipse ile görüntülendi. Yoğunluk analizi Image J yazılımı kullanılarak yapıldı.

Image J yazılımı kullanılırken şu aşamalara dikkat edilmiştir:

- Görüntüler ImageJ yazılımı ile açılmış ve görüntü menüsünden RGB color oluşturulmuştur.
- RGB color oluşturulan görüntüde yara bölgesi çizilmiş ve RGB stack oluşturulmuştur.
- Üç adet görüntü elde edilmiş ve bu görüntülerden kahverengi alanları en iyi gösteren görüntü seçilmiştir.
- Seçilen alanın dışı temizlenmiş ve siyah-beyaz hale gelen görüntü renkleri değiştirilmiştir.
- Beyaz bölümler renklendirilmiş ve görüntüde daha önce kahve rengi olarak görülen kısımların yoğunluğu belirlenmiştir.

### **5.7. İstatistiksel Analiz ve Raporlama**

Araştırmada tanımlayıcı testler için sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (ss.) ve medyandan yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorow Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Bağımsız gruplar için Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı ve gruplar arasındaki farklılıklar post-hoc testlerinden Tamhane's T2 testi ile incelendi. Bağımlı gruplarda tekrarlı ölçümlerde Friedman testi kullanıldı. Analizler için IBM SPSS 24.0 ve grafikler için Microsoft Office Excel 2016 yazılımlarından yararlanıldı, sonuçlar 0,05 anlamlılık seviyesinde yorumlandı.

### **5.8. Çalışmanın Sınırlılıkları**

Yapılan çalışma hayvan deneyi olarak yürütülmüştür. Elde edilen verilerin insanlarda yapılan klinik ve kohort çalışmalarda desteklenmesi gerekmektedir. Oral olarak verilen yağların analizinin yapılmaması da verileri etkileyebilecek ve yağlarda

bulunan hangi maddeden görülen etkilerin oluştuğunun kestirilmesini engelleyebilecek bir sınırlılık oluşturmaktadır.



## 6. BULGULAR

### 6.1. Sıçanların Ağırlık Ölçümleri

Sıçanların ağırlıkları başlangıçta ve üç günde bir ölçülmüş ve değerler Tablo 6.1.'de verilmiştir. Dördüncü ve yedinci günlerde balık yağı grubundan birer sıçan ölmüş ve bu sıçanların ağırlıkları ortalamaya dahil edilmemiştir.

**Tablo 6.1.** Sıçanların Ağırlık Ölçümleri

Gruplar	1. gün	4. gün	7. gün	10. gün	Ağırlık farkı (W10. gün – W1. gün) (g)
	(g)	(g)	(g)	(g)	
	Ort.±ss	Ort.±ss	Ort.±ss	Ort.±ss	
Kontrol	442,63±20,87	431,00±17,66	429,25±18,16	431,75±16,31	-11
HPEO	421,13±27,97	419,00±27,33	417,88±26,01	416,38±25,96	-5
Zeytinyağı	433,63±35,57	424,50±37,03	424,88±37,84	425,75±35,88	-8
Susam yağı	438,63±44,51	424,25±44,17	425,75±45,35	428,63±46,48	-10
Balık yağı	447,25±19,26	441,14±20,15	441,83±15,13	439,83±16,49	-8
Çörek otu yağı	410,50±42,67	401,25±40,41	402,88±43,16	414,29±37,70	4
Ayçiçek yağı	430,88±10,67	406,63±36,31	407,25±37,04	411,88±36,36	-19
p	0,347	0,374	0,340	0,586	

Gruplardaki sıçanların ağırlıkları arasında farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Tüm çalışma gruplarında dördüncü güne kadar ağırlık kaybı gözlenmiştir. Çörek otu yağı, susam yağı, zeytinyağı ve ayçiçek yağı gruplarında dördüncü günden sonra ağırlık artışı gözlenmiştir. Kontrol ve HPEO gruplarında ağırlık kaybı yedinci güne kadar devam etmiştir. Kontrol grubunda yedinci günden sonra ağırlık kazancı oluşsa da HPEO grubunda çalışma sonuna kadar ağırlık kaybı devam etmiştir. Balık yağı grubunda yedinci günde ağırlık artışı olurken onuncu günde ağırlık kaybı gözlemlenmiştir. Ancak ilk ve son gün ağırlık ortalamalarının değişimine bakıldığında çörek otu yağı grubunda ağırlık artışı olurken diğer gruplarda ağırlık azalması görülmüştür.

### 6.2. Yemlerin Ağırlık Ölçümleri

Üç günde bir tüketilen yem ağırlıkları ve her bir grupta sıçan başına günlük ortalama tüketim miktarları Tablo 6.2.'de gösterilmiştir.

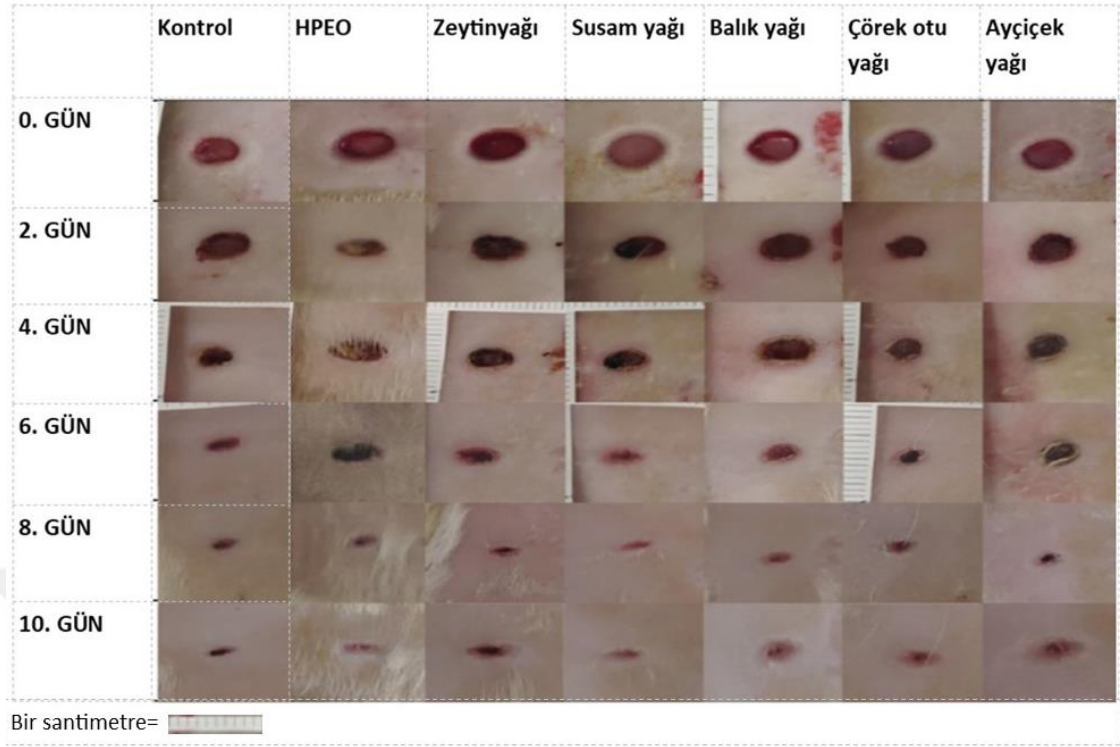
**Tablo 6.2.** Sıçanların yem tüketimleri ve sıçan başına günlük yem tüketimi

Gruplar	1-3. gün	1-3. gün	4-7. gün	4-7. gün	8-10. gün	8-10. gün
	yem tüketimleri (g)	sıçan başına günlük yem tüketimleri (g/sıçan)	yem tüketimleri (g)	sıçan başına günlük yem tüketimleri (g/sıçan)	yem tüketimleri (g)	sıçan başına günlük yem tüketimleri (g/sıçan)
Kontrol	213	8,88	506	15,81	447	18,63
HPEO	301	12,54	395	12,34	457	19,04
Zeytinyağı	221	9,21	475	14,84	456	19,00
Susam yağı	168	7,00	528	16,50	455	18,95
Balık yağı	214	10,19	477	19,88	341	18,94
Çörekotu yağı	179	7,46	490	15,31	418	17,41
Ayçiçek yağı	194	8,08	501	15,66	475	22,62

Sıçanların yara oluşturulduktan sonra ilk üç gün günlük yem tüketimleri dördüncü ve yedinci günler arasındaki yem tüketimlerinden düşüktür (HPEO grubu hariç). Ancak ilerideki günlerde yem tüketimleri artarak devam etmiştir (Balık yağı grubu hariç).

### 6.3. Makroskopik Yara İyileşmesinin İzlenimi

Resim 6.3.'de çalışmada bulunan kontrol ve 7 deney grubunun makroskopik görüntüleri verilmiştir. Her bir yağ uygulamasına ait yara iyileşmesinin makroskopik değerlendirilmesi aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.



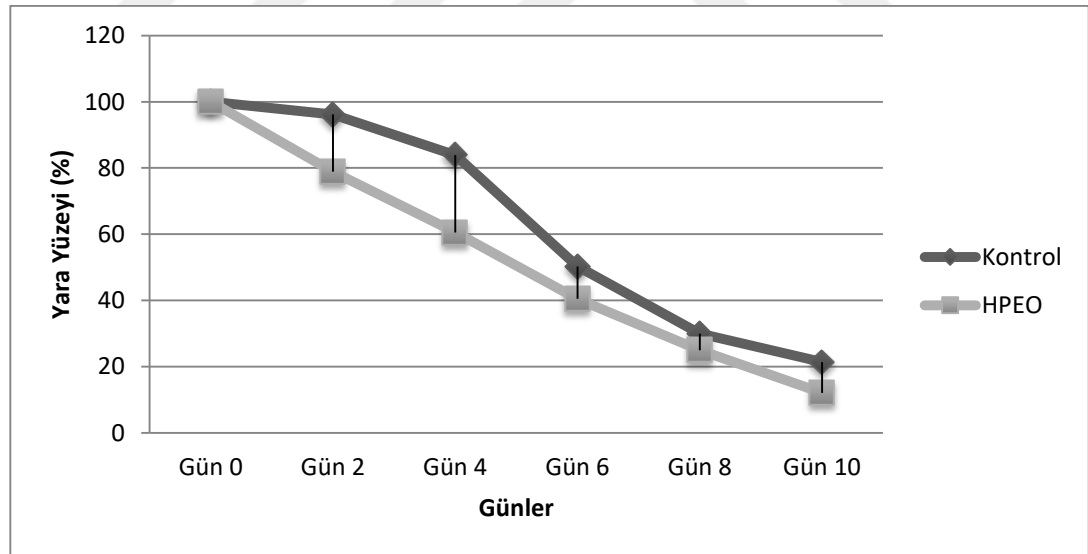
**Resim 6.3.** Tüm grupların ilk gün ve 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerde makroskopik görüntüleri

### 6.3.1. HPEO grubu makroskopik yara iyileşmesi

Tablo 6.3.1.'de HPEO grubu ve kontrol grubunun gittikçe azalan yara alanı ölçümlerinin başlangıcı 100 olarak belirlenerek ilk gün, 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerdeki alanları verilmiştir. HPEO grubunun kontrol grubu ile istatistiksel farklılıkları olan veriler belirlenmiştir. Gruplar arası yara yüzey alanlarında görülen anlamlı farklılıklar 2. ve 4. günlerde görülmüştür. Bu günlerdeki HPEO grubunun yara alanındaki küçülme kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha fazladır. Altıncı, 8. ve 10. günlerde de yara yüzey alanı ortalaması HPEO grubunun kontrol grubundan daha küçük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 6.3.1.** Kontrol grubu ve HPEO gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

		<b>Ort.±ss</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>p</b>
Gün 0	Kontrol	100,00±0	100,00	100,00	
	HPEO	100,00±0	100,00	100,00	
Gün 2	Kontrol	96,17±1,46	94,23	98,30	0,001
	HPEO	78,83±5,99	70,70	86,70	
Gün 4	Kontrol	83,88±7,32	73,14	91,85	0,001
	HPEO	60,54±9,05	45,41	74,11	
Gün 6	Kontrol	50,28±22,18	24,58	84,13	0,462
	HPEO	40,46±9,98	26,60	53,30	
Gün 8	Kontrol	29,94±21,47	7,73	63,40	0,834
	HPEO	24,95±13,49	13,27	42,86	
Gün 10	Kontrol	21,36±13,66	6,28	43,27	0,083
	HPEO	12,05±8,29	3,76	27,62	



**Şekil 6.3.1.** Kontrol grubu ve HPEO gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

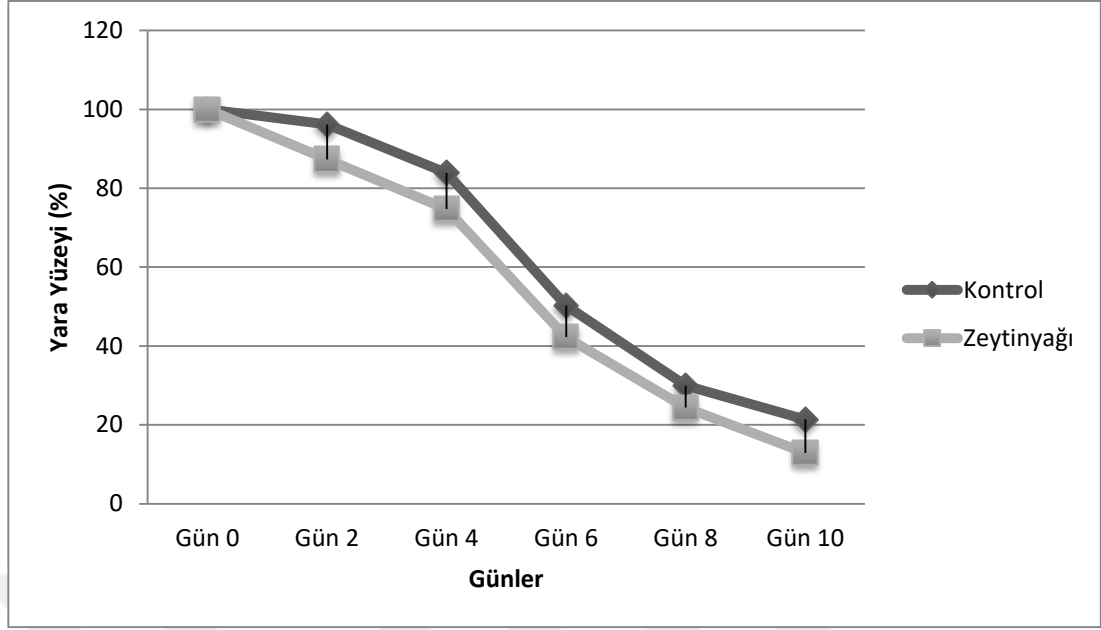


### 6.3.2. Zeytinyağı grubunun makroskopik yara ölçümü

Tablo 6.3.2.'de zeytinyağı grubu ve kontrol grubunun gittikçe azalan yara alanı ölçümlerinin başlangıcı 100 olarak belirlenerek ilk gün, 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerdeki alanları verilmiştir. Gruplar arası yara yüzey alanı farklılıkları 2. ve 4. günlerde görüldü. Bu günlerde zeytinyağı grubunun yara alanındaki küçülme kontrol grubundan daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Altıncı, 8. ve 10. günlerde de zeytinyağı grubunun yara yüzey alanı ortalaması kontrol grubunda daha küçük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 6.3.2.** Kontrol ve zeytinyağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

		Ort.±ss	Min.	Maks.	p
Gün 0	Kontrol	100,00±0	100,00	100,00	
	Zeytinyağı	100,00±0	100,00	100,00	
Gün 2	Kontrol	96,17±1,46	94,23	98,30	0,001
	Zeytinyağı	87,31±2,26	84,73	90,91	
Gün 4	Kontrol	83,88±7,32	73,14	91,85	0,012
	Zeytinyağı	74,71±3,41	71,36	79,59	
Gün 6	Kontrol	50,28±22,18	24,58	84,13	0,462
	Zeytinyağı	42,24±3,16	37,24	46,80	
Gün 8	Kontrol	29,94±21,47	7,73	63,40	0,916
	Zeytinyağı	24,39±5,40	18,23	32,14	
Gün 10	Kontrol	21,36±13,66	6,28	43,27	0,294
	Zeytinyağı	12,87±4,55	4,74	19,70	



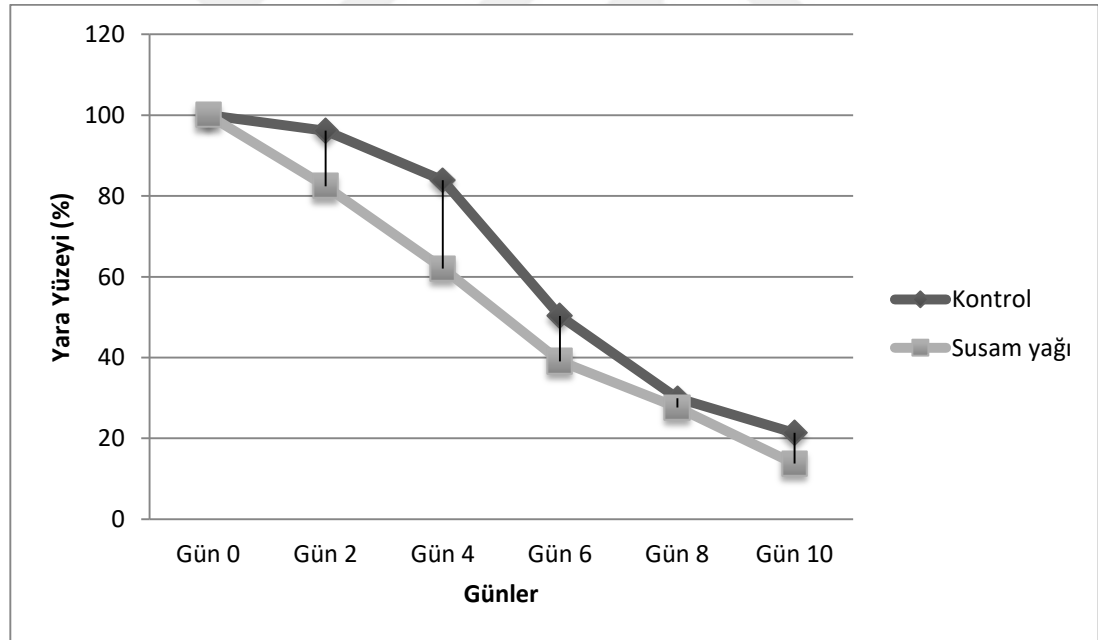
**Şekil 6.3.2.** Kontrol ve zeytinyağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

### 6.3.3. Susam yağı grubunun makroskopik yara ölçümü

Tablo 6.3.3.'de susam yağı grubu ve kontrol grubunun gittikçe azalan yara alanı ölçümlerinin başlangıcı 100 olarak belirlenerek ilk gün, 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerdeki alanları verilmiştir ve susam yağı grubunun kontrol grubu ile istatistiksel farklılıkları olan veriler belirlenmiştir. Gruplar arası yara yüzey alanı farklılıkları 2. ve 4. günlerde görülmüştür. Bu günlerde susam yağı grubunun yara alanındaki küçülme kontrol grubundan daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Altıncı, 8. ve 10. günlerde de yara yüzey alanı ortalaması susam yağı grubunun kontrol grubunda daha küçük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 6.3.3.** Kontrol grubu ve susam yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

		Ort.±ss	Min.	Maks.	p
Gün 0	Kontrol	100,00±0	100,00	100,00	
	Susam yağı	100,00±0	100,00	100,00	
Gün 2	Kontrol	96,17±1,46	94,23	98,30	0,001
	Susam yağı	82,42±4,81	76,35	91,13	
Gün 4	Kontrol	83,88±7,32	73,14	91,85	0,003
	Susam yağı	62,05±12,33	45,41	84,73	
Gün 6	Kontrol	50,28±22,18	24,58	84,13	0,294
	Susam yağı	39,08±9,58	24,24	51,79	
Gün 8	Kontrol	29,94±21,47	7,73	63,40	0,674
	Susam yağı	27,64±9,07	13,64	37,44	
Gün 10	Kontrol	21,36±13,66	6,28	43,27	0,345
	Susam yağı	13,77±5,73	5,13	23,32	



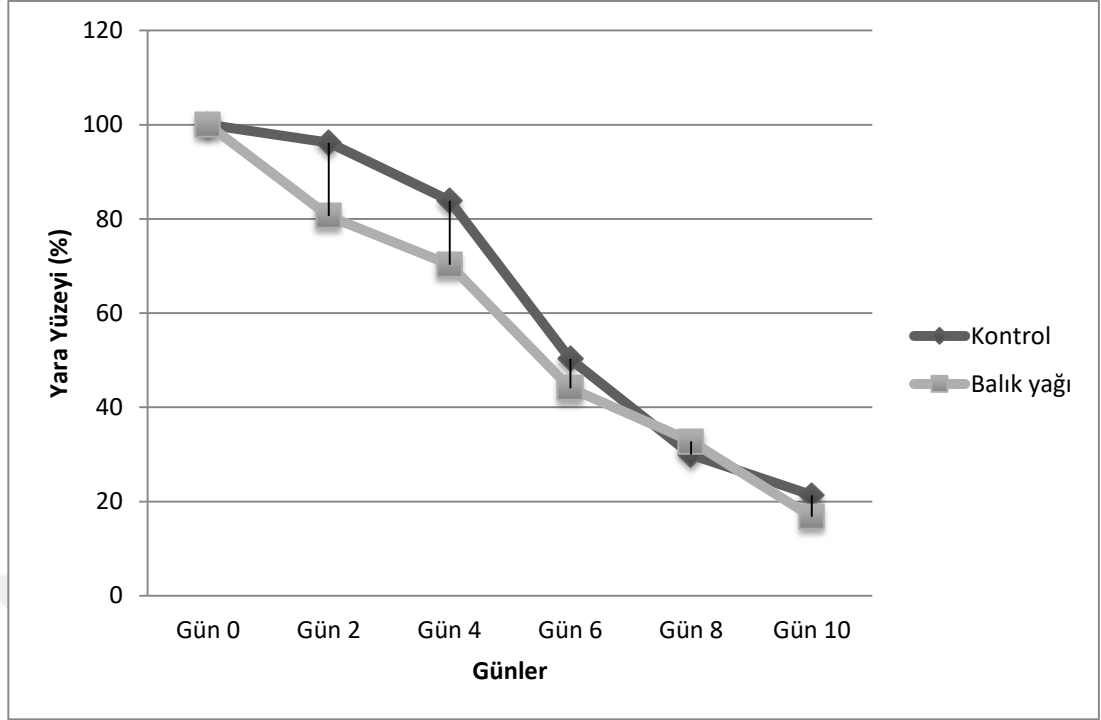
**Şekil 6.3.3.** Kontrol grubu ve Susam yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

#### 6.3.4. Balık yağı grubunun makroskopik yara ölçümü

Tablo 6.3.4.'de balık yağı grubu ve kontrol grubunun gittikçe azalan yara alanı ölçümlerinin başlangıcı 100 olarak belirlenerek ilk gün, 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerdeki alanları verilmiştir ve susam yağı grubunun kontrol grubu ile istatistiksel farklılıkları olan veriler belirlenmiştir. Gruplar arası yara yüzey alanı farklılıkları 2. ve 4. günlerde görülmüştür. Bu günlerde balık yağı grubunun yara alanındaki küçülme kontrol grubundan daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Altıncı günde balık yağı grubunun yara yüzey alanı ortalaması kontrol grubundan daha küçük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla beraber 8. günde kontrol grubunun yara yüzey alanı ortalaması balık yağı grubundan daha küçüktür ( $p>0,05$ ) ancak 10. günde kontrol grubu yüzey alanı ortalaması balık yağı grubunda daha fazladır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.3.4.** Kontrol grubu ve balık yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

		Ort.±ss	Min.	Maks.	p
Gün 0	Kontrol	100,00±0	100,00	100,00	
	Balık yağı	100,00±0	100,00	100,00	
Gün 2	Kontrol	96,17±1,46	94,23	98,30	0,002
	Balık yağı	80,57±3,49	76,44	87,06	
Gün 4	Kontrol	83,88±7,32	73,14	91,85	0,003
	Balık yağı	70,30±4,05	63,50	74,87	
Gün 6	Kontrol	50,28±22,18	24,58	84,13	0,796
	Balık yağı	44,06±12,94	27,14	57,07	
Gün 8	Kontrol	29,94±21,47	7,73	63,40	0,606
	Balık yağı	32,77±14,63	15,58	54,45	
Gün 10	Kontrol	21,36±13,66	6,28	43,27	0,699
	Balık yağı	16,76±7,29	11,33	30,89	



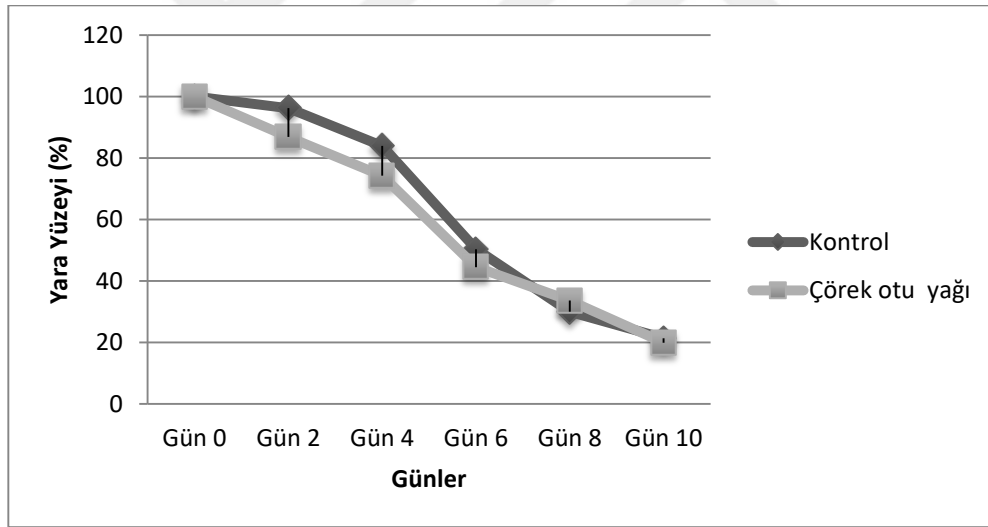
**Şekil 6.3.4.** Kontrol grubu ve balık yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

### 6.3.5. Çörek otu yağı grubunun makroskopik yara ölçümü

Tablo 6.3.5.'de çörek otu yağı grubu ve kontrol grubunun gittikçe azalan yara alanı ölçümlerinin başlangıcı 100 olarak belirlenerek ilk gün, 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerdeki ortalama alanları verilmiştir ve çörek otu yağı grubunun kontrol grubu ile istatistiksel farklılıkları olan veriler belirlenmiştir. Gruplar arası yara yüzey alanı farklılıkları 2. ve 4. günlerde görülmüştür. Bu günlerde çörek otu yağı grubunun yara alanındaki küçülme kontrol grubundan daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. 6. günde de benzer şekilde çörek otu yağı grubunun yara alanı ortalaması kontrol grubundan daha küçüktür ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sekizinci günde kontrol grubunun yara alanı ortalaması çörek otu yağı grubundan daha küçüktür ( $p>0,05$ ) ancak 10. günde çörek otu yağı grubunun yara alanı ortalaması kontrol grubundan daha küçüktür ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.3.5.** Kontrol grubu ve çörek otu yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

		Ort.±ss	Min.	Maks.	p
Gün 0	Kontrol	100,00±0	100,00	100,00	
	Çörek otu yağı	100,00±0	100,00	100,00	
Gün 2	Kontrol	96,17±1,46	94,23	98,30	0,004
	Çörek otu yağı	86,79±6,35	79,08	95,41	
Gün 4	Kontrol	83,88±7,32	73,14	91,85	0,028
	Çörek otu yağı	74,22±8,57	60,94	89,50	
Gün 6	Kontrol	50,28±22,18	24,58	84,13	0,728
	Çörek otu yağı	44,46±6,86	37,24	58,00	
Gün 8	Kontrol	29,94±21,47	7,73	63,40	0,355
	Çörek otu yağı	33,58±5,82	25,51	40,10	
Gün 10	Kontrol	21,36±13,66	6,28	43,27	0,817
	Çörek otu yağı	19,89±4,57	10,61	23,50	



**Şekil 6.3.5.** Kontrol grubu ve çörek otu yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

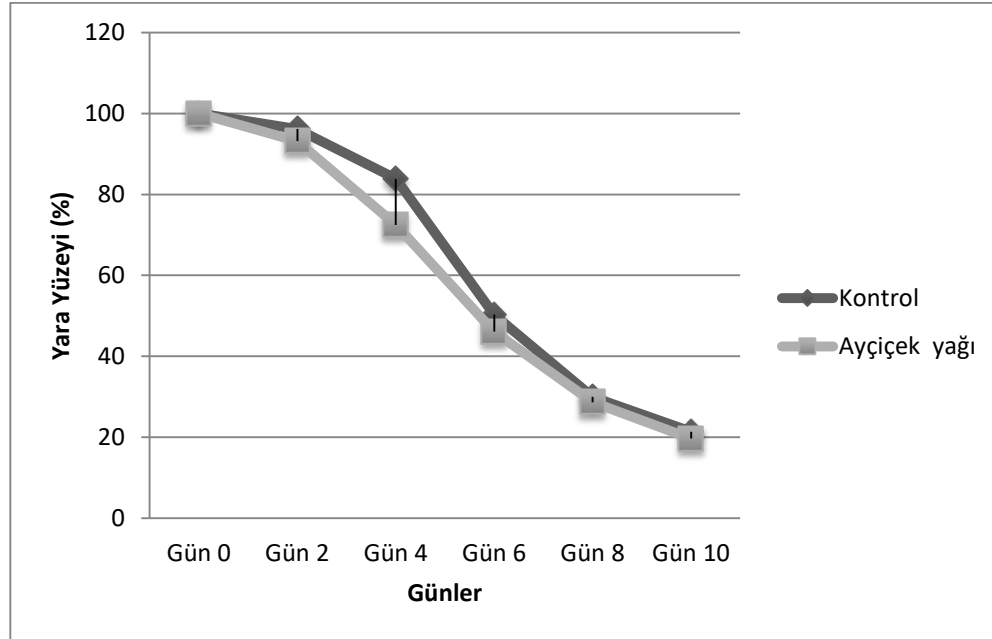
### 6.3.6. Ayçiçek yağı grubunun makroskopik yara ölçümü

Tablo 6.3.6.'de ayçiçek yağı grubu ve kontrol grubunun gittikçe azalan yara alanı ölçümlerinin başlangıcı 100 olarak belirlenerek ilk gün, 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerdeki alanları verilmiştir ve ayçiçek yağı grubunun kontrol grubu ile istatistiksel farklılıkları olan veriler belirlenmiştir. Gruplar arası yara yüzey alanı farklılıkları 2. ve

4. günlerde görülmüştür. Bu günlerde ayçiçek yağı grubunun yara alanı ortalaması kontrol grubundan daha küçüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Altıncı, 8. ve 10. günlerde de ayçiçek yağı grubunun yara yüzey alanı ortalaması kontrol grubundan daha küçüktür ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 6.3.6.** Kontrol grubu ve ayçiçek yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

		Ort.±ss	Min.	Maks.	p
Gün 0	Kontrol	100,00±0	100,00	100,00	
	Ayçiçek yağı	100,00±0	100,00	100,00	
Gün 2	Kontrol	96,17±1,46	94,23	98,30	0,003
	Ayçiçek yağı	93,17±2,15	88,61	96,00	
Gün 4	Kontrol	83,88±7,32	73,14	91,85	0,015
	Ayçiçek yağı	72,47±8,33	58,00	84,42	
Gün 6	Kontrol	50,28±22,18	24,58	84,13	0,878
	Ayçiçek yağı	46,10±8,63	35,57	62,69	
Gün 8	Kontrol	29,94±21,47	7,73	63,40	0,645
	Ayçiçek yağı	28,65±6,21	21,11	35,42	
Gün 10	Kontrol	21,36±13,66	6,28	43,27	0,959
	Ayçiçek yağı	19,69±6,80	12,82	31,50	



**Şekil 6.3.6.** Kontrol grubu ve ayçiçek yağı gruplarının günlere göre yara ölçümü karşılaştırmaları

### 6.3.7. Tüm grupların makroskopik yara ölçümü

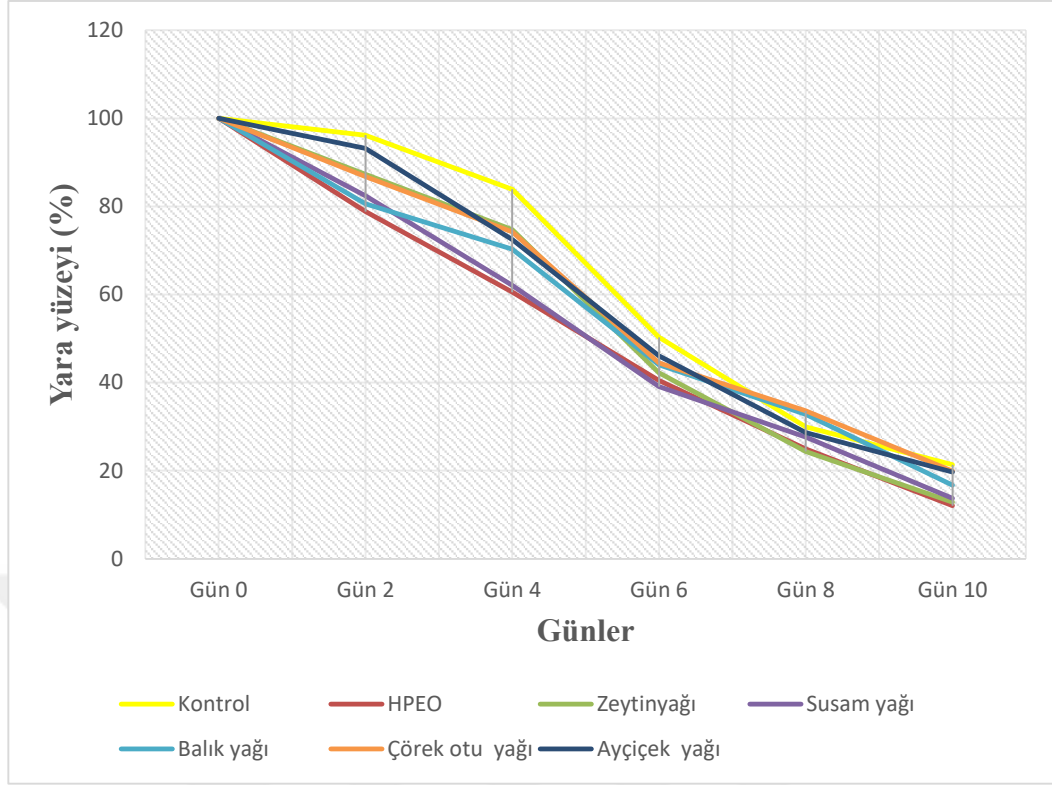
Tablo 6.3.7.'de tüm grupların gittikçe azalan yara alanı ölçümlerinin başlangıcı 100 olarak belirlenmiştir. İlk gün ve 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerdeki alanları verilmiştir ve kontrol grubu ile istatistiksel farklılıkları olan veriler belirlenmiştir. Deney gruplarının yara yüzey alanı 2. ve 4. günlerde kontrol grubundan azdır ( $p<0,05$ ). Altıncı, 8. ve 10. günlerde de yara yüzey alanı en yüksek olan grup kontrol grubu olmasına rağmen; deney grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.3.7.** Hesaplanan yara çevresi ölçümleri

	Gün 0	Gün 2	Gün 4	Gün 6	Gün 8	Gün 10
		Ort.±ss	Ort.±ss	Ort.±ss	Ort.±ss	Ort.±ss
Kontrol	100,0	96,17±1,4	83,88±7,32	50,28±22,1	29,94±21,4	21,36±13,6
	0	6		8	7	6
HPEO	100,0	78,83±5,99 <sup>a</sup>	60,54±9,05 <sup>a</sup>	40,46±9,98	24,95±13,49	12,05±8,29
	0					
Zeytinyağ	100,0	87,31±2,26 <sup>a</sup>	74,71±3,41 <sup>b</sup>	42,24±3,16	24,39±5,40	12,87±4,55
1	0					
Susam	100,0	82,42±4,81 <sup>a</sup>	62,05±12,33	39,08±9,58	27,64±9,07	13,77±5,73
Yağı	0		<sup>b</sup>			
Balık	100,0	80,57±3,49 <sup>b</sup>	70,30±4,05 <sup>b</sup>	44,06±12,94	32,77±14,63	16,76±7,29
Yağı	0					
Çörekotu	100,0	86,79±6,35 <sup>b</sup>	74,22±8,57 <sup>c</sup>	44,46±6,86	33,58±5,81	19,89±4,57
Yağı	0					
Ayçiçek	100,0	93,17±2,15 <sup>b</sup>	72,47±8,33 <sup>c</sup>	46,10±8,63	28,65±6,21	19,69±6,80
Yağı	0					

Grupların anlamlılık düzeyleri kontrole göre karşılaştırılmıştır (a:  $p<0,001$ . b:  $p<0,005$ . c:  $p<0,05$ )

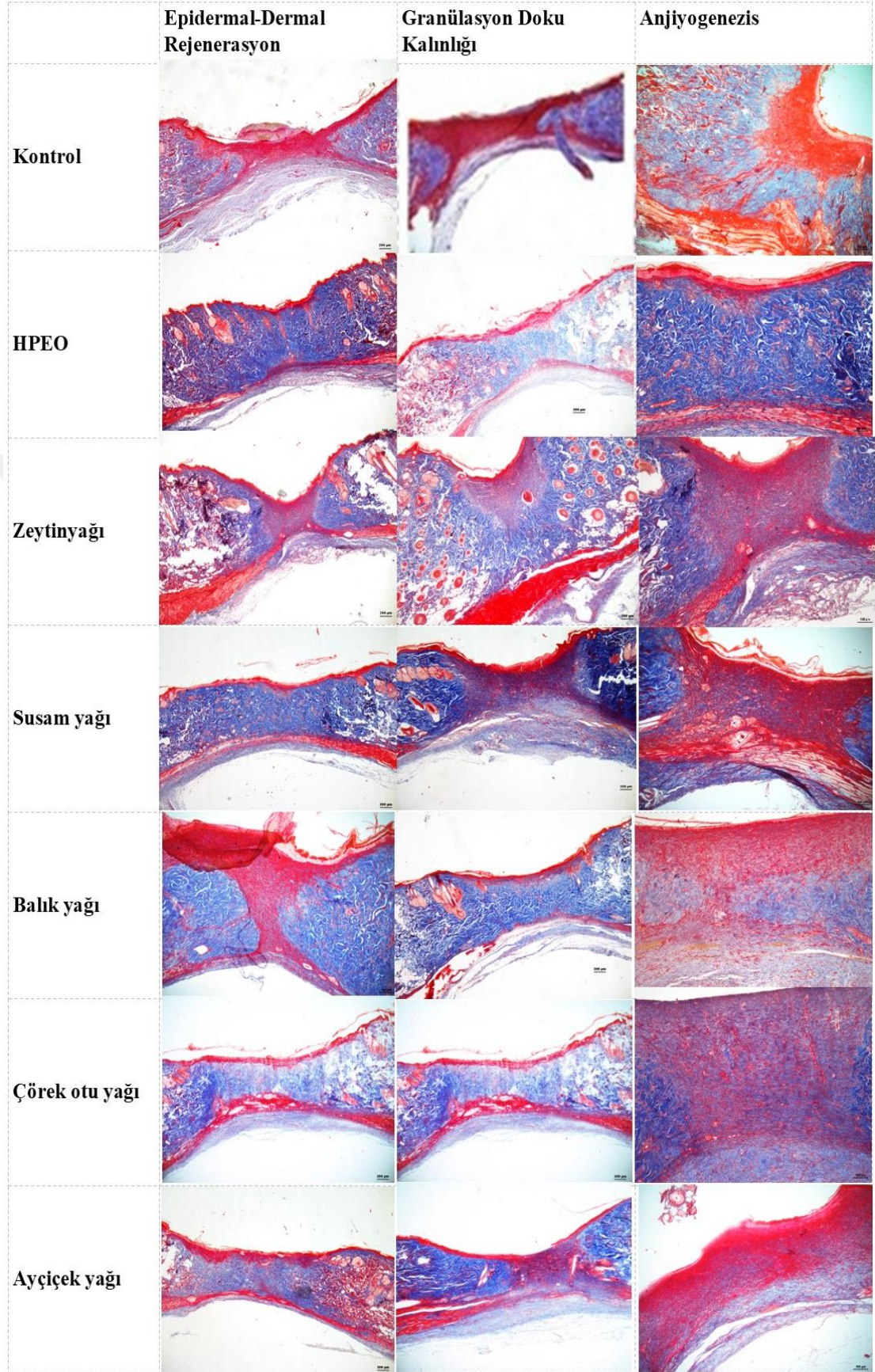




Şekil 6.3.7. Hesaplanan yara çevresi ölçümleri

#### 6.4. Histolojik Yara İyileşmesi Skoruması

Mason Trichrome boyaması yapılan dokuların histolojik yara iyileşmesi skorlamasına ait çekilen görüntüler Resim 6.4.'de verilmiştir. Her bir yağ uygulamasının histolojik yara iyileşmesi skoruması değerlendirilmesi aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.



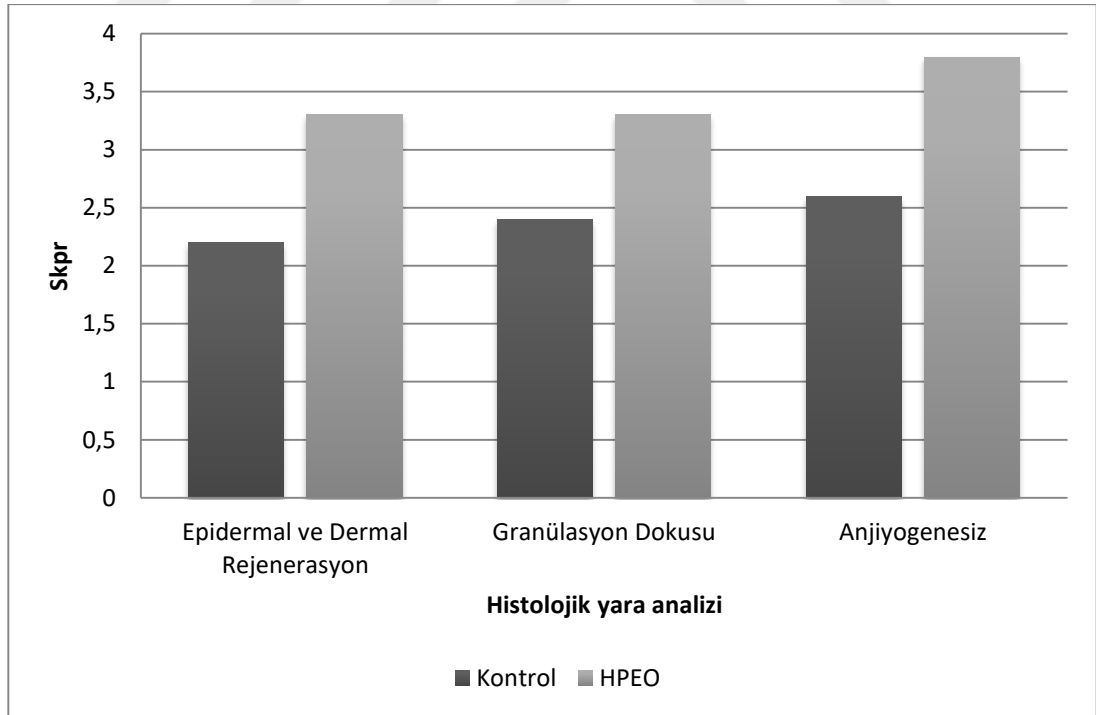
**Resim 6.4.** Yara kesitlerinde mason trikrom boyaması

#### 6.4.1 HPEO grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması

HPEO grubunun histolojik yara iyileşme skorunun verildiği Tablo 6.4.1.'de HPEO grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. HPEO grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skoru kontrolden yüksektir ve bu skor ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6.4.1.** HPEO ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

		Ort.±ss	Medyan	Min.	Maks.	p
<b>Epidermal ve Dermal Rejenerasyon</b>	Kontrol	2,20±0,45	2,00	2,0	3,0	0,010
	HPEO	3,33±0,52	3,00	3,0	4,0	
<b>Granülasyon Dokusu</b>	Kontrol	2,40±0,55	2,00	2,0	3,0	0,026
	HPEO	3,33±0,52	3,00	3,0	4,0	
<b>Anjiyogenez</b>	Kontrol	2,60±0,55	3,00	2,0	3,0	0,008
	HPEO	3,83±0,41	4,00	3,0	4,0	



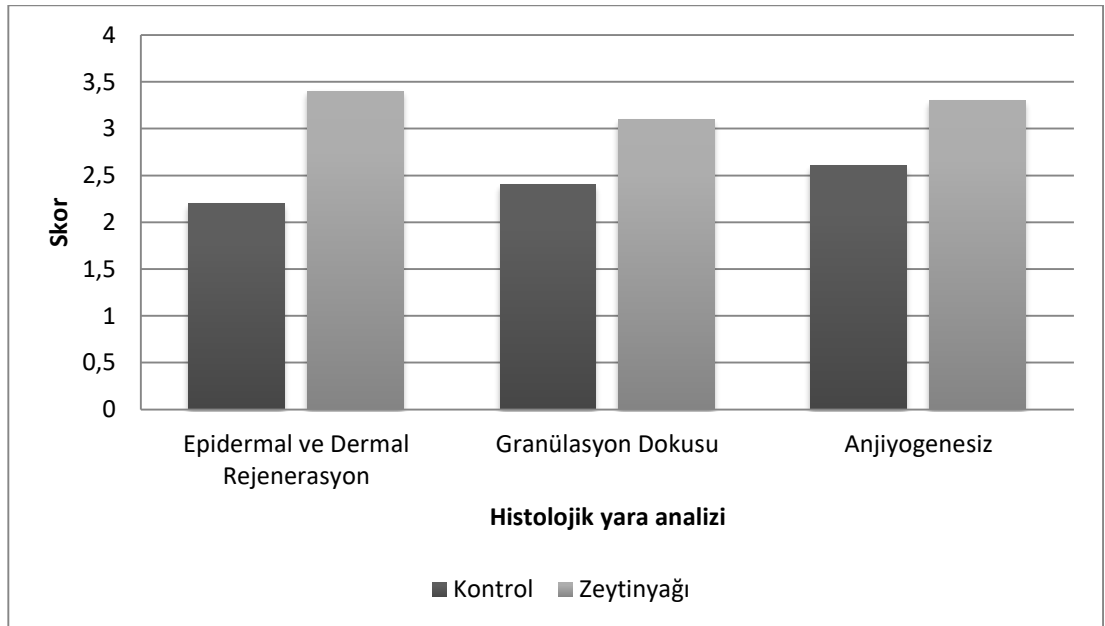
**Şekil 6.4.1.** HPEO ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

#### 6.4.2. Zeytinyağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması

Zeytinyağı grubunun histolojik yara iyileşme skorunun verildiği Tablo 6.4.2.'de zeytinyağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Zeytinyağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon ve granülasyon dokusu skoru kontrolden yüksektir ve bu skor ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Bununla beraber zeytinyağı grubunun anjiyogenez skoru kontrol grubundan fazladır ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6.4.2.** Zeytinyağı ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

		Ort.±ss	Medyan	Min.	Maks.	p
<b>Epidermal ve Dermal Rejenerasyon</b>	Kontrol	2,20±0,45	2,00	2,0	3,0	0,007
	Zeytinyağı	3,43±0,54	3,00	3,0	4,0	
<b>Granülasyon Dokusu</b>	Kontrol	2,40±0,55	2,00	2,0	3,0	0,025
	Zeytinyağı	3,14±0,38	3,00	3,0	4,0	
<b>Anjiyogenez</b>	Kontrol	2,60±0,55	3,00	2,0	3,0	0,052
	Zeytinyağı	3,29±0,49	3,00	3,0	4,0	



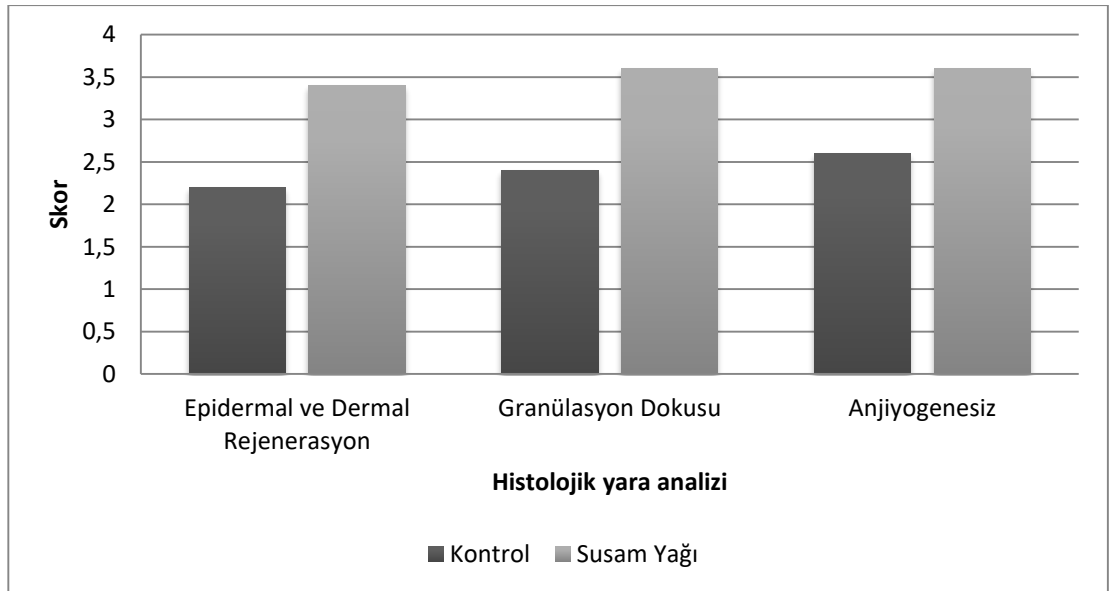
**Şekil 6.4.2.** Zeytinyağı ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

### 6.4.3. Susam yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması

Susam yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorunun verildiği Tablo 6.4.3.'de susam yağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Susam yağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skoru kontrol grubundan yüksektir ve bu skor ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6.4.3.** Susam yağı ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

		Ort.±ss	Medyan	Min.	Maks.	p
<b>Epidermal ve Dermal Rejenerasyon</b>	Kontrol	2,20±0,45	2,00	2,0	3,0	0,007
	Susam Yağı	3,43±0,54	3,00	3,0	4,0	
<b>Granülasyon Dokusu</b>	Kontrol	2,40±0,55	2,00	2,0	3,0	0,012
	Susam Yağı	3,57±0,54	4,00	3,0	4,0	
<b>Anjiyogenez</b>	Kontrol	2,60±0,55	3,00	2,0	3,0	0,021
	Susam Yağı	3,57±0,54	4,00	3,0	4,0	



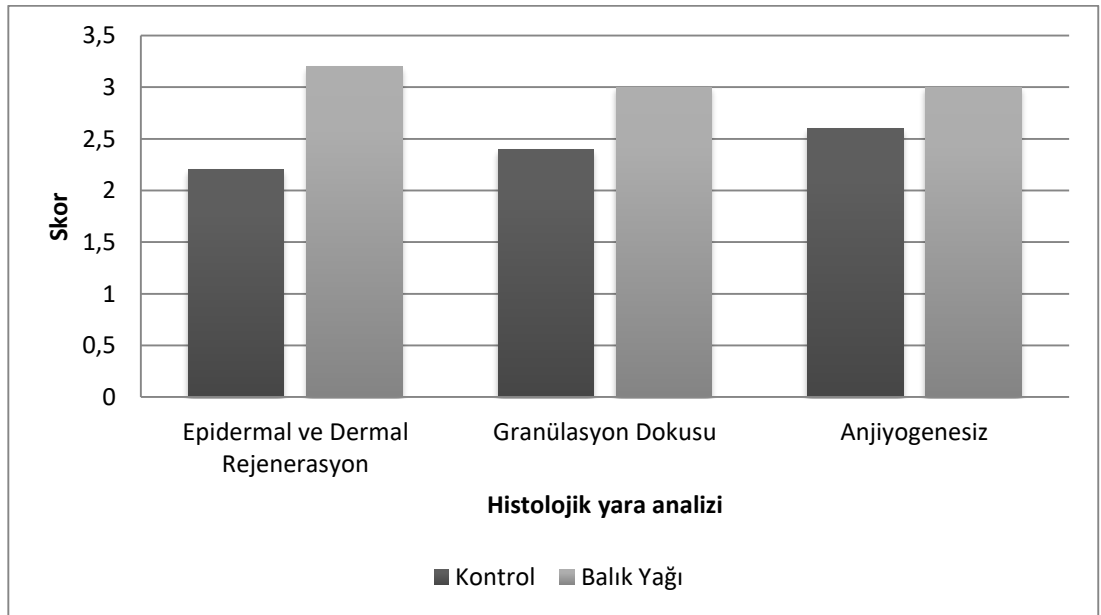
**Şekil 6.4.3.** Susam yağı ve kontrol gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

#### 6.4.4. Balık yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması

Balık yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorunun verildiği Tablo 6.4.4.'de balık yağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Balık yağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skoru kontrol grubundan yüksektir ancak bu skor ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.4.4.** Kontrol grubu ve balık yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

	Gruplar	Ort.±ss	Medyan	Min.	Maks.	p
Epidermal ve Dermal Rejenerasyon	Kontrol	2,20±0,45	2,00	2,0	3,0	0,054
	Balık Yağı	3,20±0,84	3,00	2,0	4,0	
Granülasyon Dokusu	Kontrol	2,40±0,55	2,00	2,0	3,0	0,166
	Balık Yağı	3,00±0,71	3,00	2,0	4,0	
Anjiyogenez	Kontrol	2,60±0,55	3,00	2,0	3,0	0,339
	Balık Yağı	3,00±0,71	3,00	2,0	4,0	



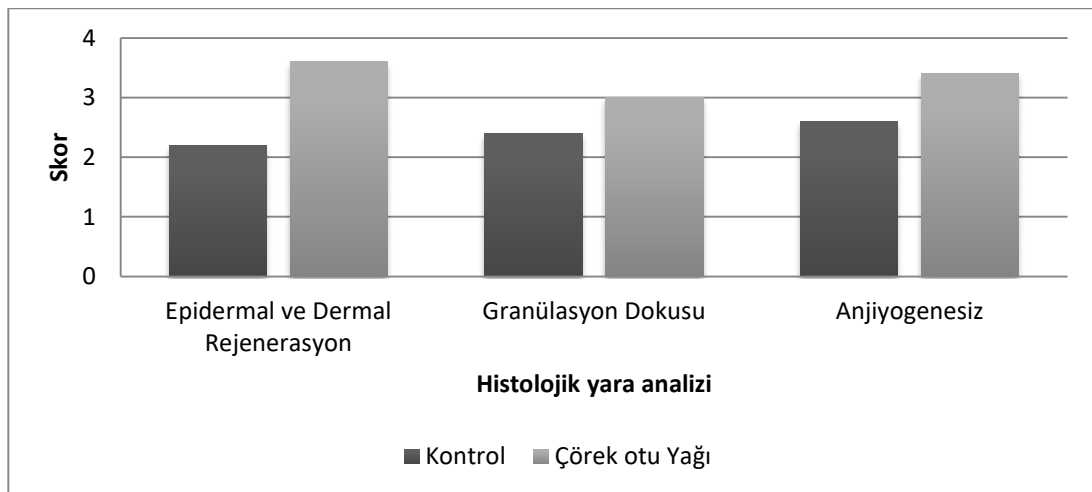
**Şekil 6.4.4.** Kontrol grubu ve balık yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

#### 6.4.5. Çörek otu yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması

Çörek otu yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorunun verildiği Tablo 6.4.5.'de çörek otu yağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çörek otu yağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skoru kontrol grubundan yüksektir ancak bu skor ortalamaları arasındaki fark sadece epidermal ve dermal rejenerasyon skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı olurken ( $p < 0,05$ ); granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorlamasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6.4.5.** Kontrol grubu ve çörek otu yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

	Gruplar	Ort.±ss	Medyan	Min.	Maks.	p
<b>Epidermal ve Dermal Rejenerasyon</b>	Kontrol	2,20±0,45	2,00	2,0	3,0	0,011
	Çörek otu yağı	3,60±0,55	4,00	3,0	4,0	
<b>Granülasyon Dokusu</b>	Kontrol	2,40±0,55	2,00	2,0	3,0	0,050
	Çörek otu yağı	3,00±0,00	3,00	3,0	3,0	
<b>Anjiyogenez</b>	Kontrol	2,60±0,55	3,00	2,0	3,0	0,058
	Çörek otu yağı	3,40±0,55	3,00	3,0	4,0	



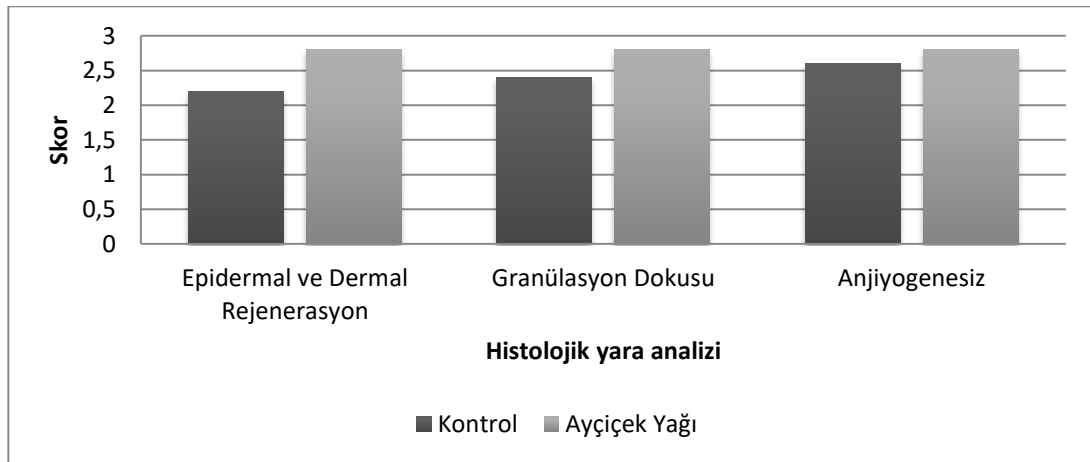
**Şekil 6.4.5.** Kontrol grubu ve çörek otu yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

#### 6.4.6. Ayçiçek yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması

Ayçiçek yağı grubunun histolojik yara iyileşme skorunun verildiği Tablo 6.3.6.'da ayçiçek yağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Ayçiçek yağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skoru kontrol grubundan yüksektir ancak bu skor ortalamaları arasındaki fark sadece epidermal ve dermal rejenerasyon skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı olurken ( $p < 0,05$ ); granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorlamasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6.4.6.** Kontrol grubu ve ayçiçek yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması

Gruplar		Ort.±ss	Medyan	Min.	Maks.	P
Epidermal ve Dermal Rejenerasyon	Kontrol	2,20±0,45	2,0	3,0	3,0	0,229
	Ayçiçek yağı	2,75±0,89	2,50	2,0	4,0	
Granülasyon Dokusu	Kontrol	2,40±0,55	2,00	2,0	3,0	0,241
	Ayçiçek yağı	2,75±0,46	3,00	2,0	3,0	
Anjiyogenez	Kontrol	2,60±0,55	3,00	2,0	3,0	0,795
	Ayçiçek yağı	2,75±1,17	3,00	1,0	4,0	



**Şekil 6.4.6.** Kontrol grubu ve ayçiçek yağı gruplarının histolojik yara iyileşme skorlaması



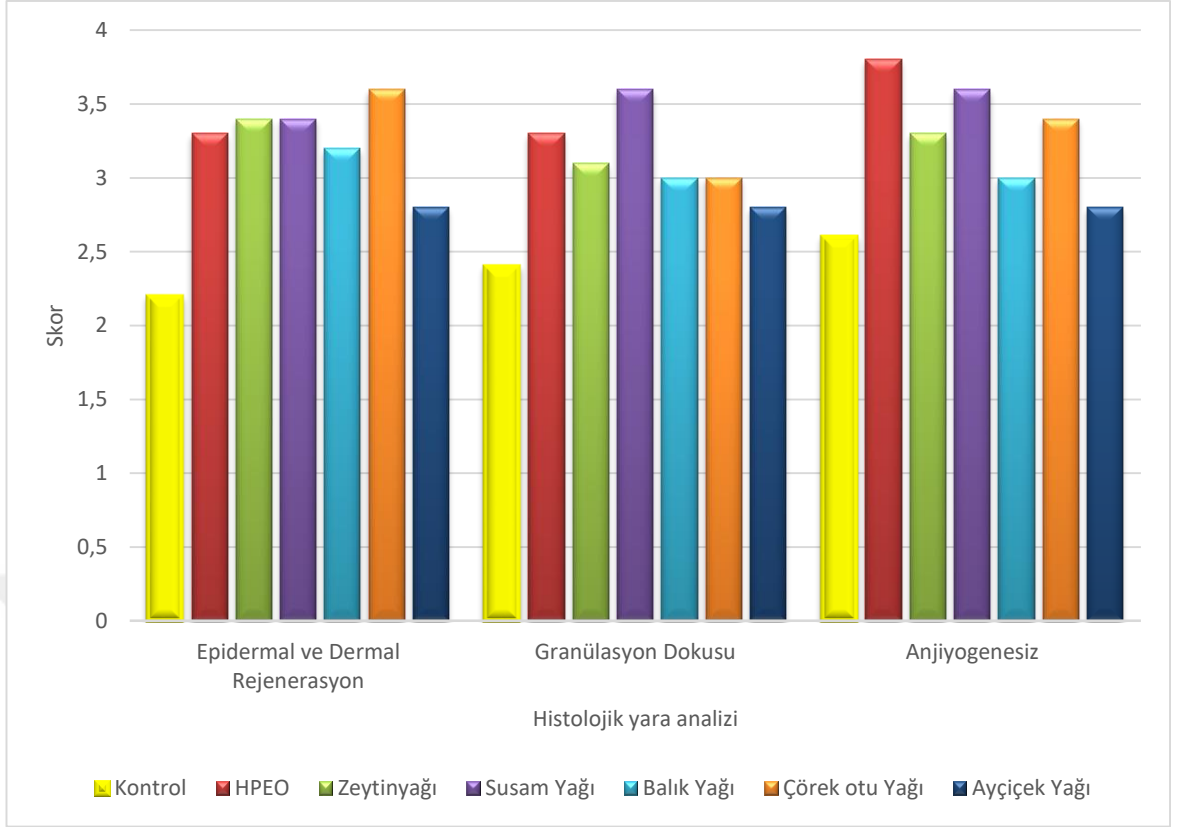
#### 6.4.7. Tüm çalışma gruplarının histolojik yara iyileşme skorlamasının karşılaştırılması

Grupların histolojik yara iyileşme skorunun verildiği Tablo 6.4.7’de tüm deney gruplarının epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon dokusu ve anjiyogenez skorları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Tüm deney gruplarının epidermal-dermal rejenerasyon skoru kontrolden yüksektir ancak balık yağı ve ayçiçek yağı gruplarının skorlarındaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tüm deney gruplarının granülasyon dokusu skoru da kontrolden yüksektir ancak balık yağı, çörekotu yağı ve ayçiçek yağı gruplarının skorlarındaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grupların anjiyogenez skorları karşılaştırıldığında tüm deney gruplarının skorunun kontrol grubunun skorundan yüksek olduğu görülmektedir ancak bu yükseklik yalnızca HPEO ve susam yağı gruplarının skorları için istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 6.4.7.** Tüm grupların histolojik yara iyileşme skorlaması

	Epidermal ve Dermal Rejenerasyon		Granülasyon Dokusu		Anjiyogenez	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan
Kontrol	2,20±0,45	2,00	2,40±0,55	2,00	2,60±0,55	3,00
HPEO	3,33±0,52	3,00 <sup>a</sup>	3,33±0,52	3,00 <sup>b</sup>	3,83±0,41	4,00 <sup>a</sup>
Zeytinyağı	3,43±0,54	3,00 <sup>a</sup>	3,14±0,38	3,00 <sup>b</sup>	3,29±0,49	3,00
Susam Yağı	3,43±0,54	3,00 <sup>a</sup>	3,57±0,54	4,00 <sup>b</sup>	3,57±0,54	4,00 <sup>b</sup>
Balık Yağı	3,20±0,84	3,00	3,00±0,71	3,00	3,00±0,71	3,00
Çörek otu Yağı	3,60±0,55	4,00 <sup>b</sup>	3,00±0,00	3,00	3,40±0,55	3,00
Ayçiçek Yağı	2,75±0,89	2,50	2,75±0,46	3,00	2,75±1,17	3,00

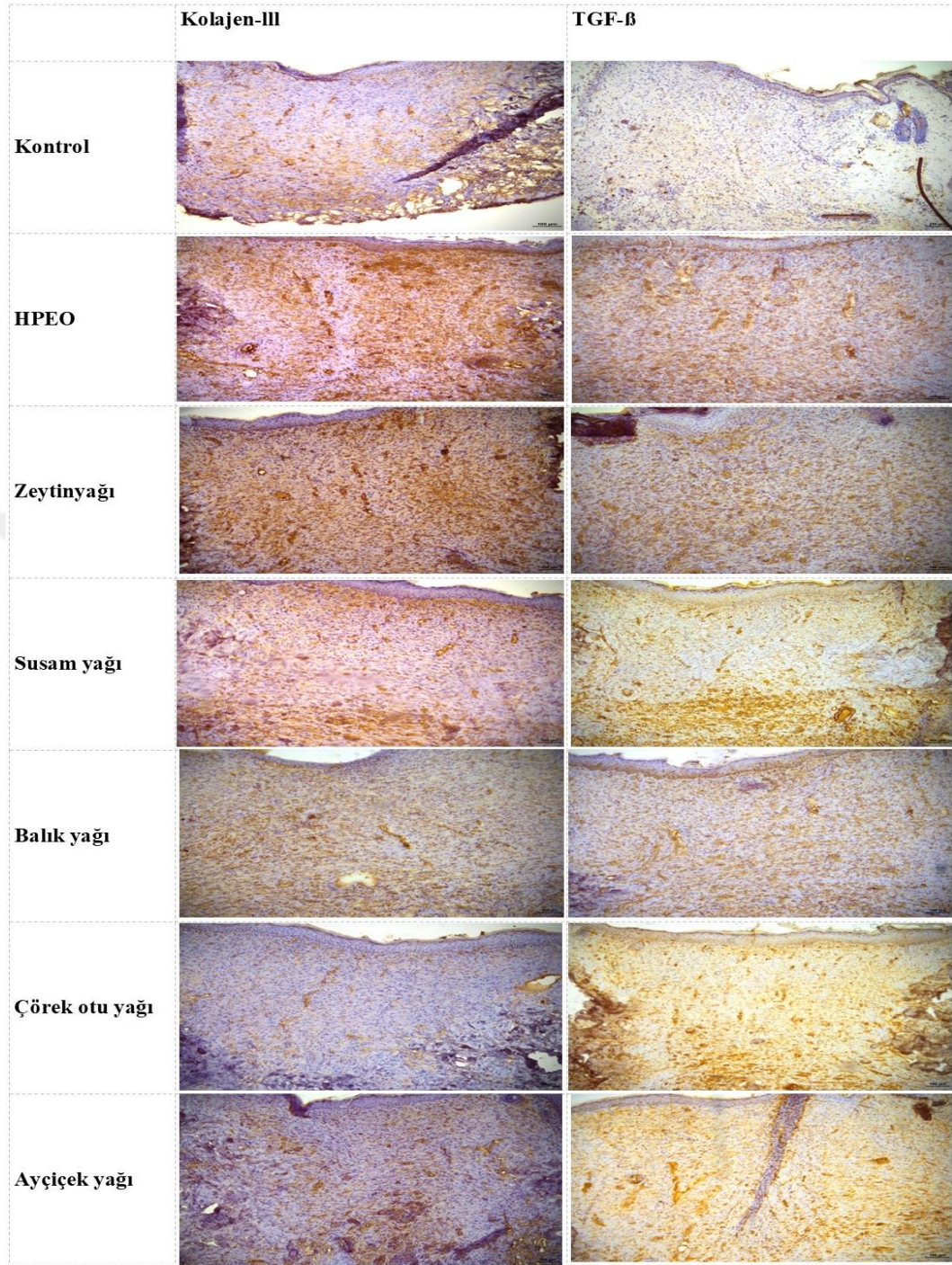
Grupların anlamlılık düzeyleri kontrole göre karşılaştırılmıştır (a:  $p < 0,01$ , b:  $p < 0,05$ ).



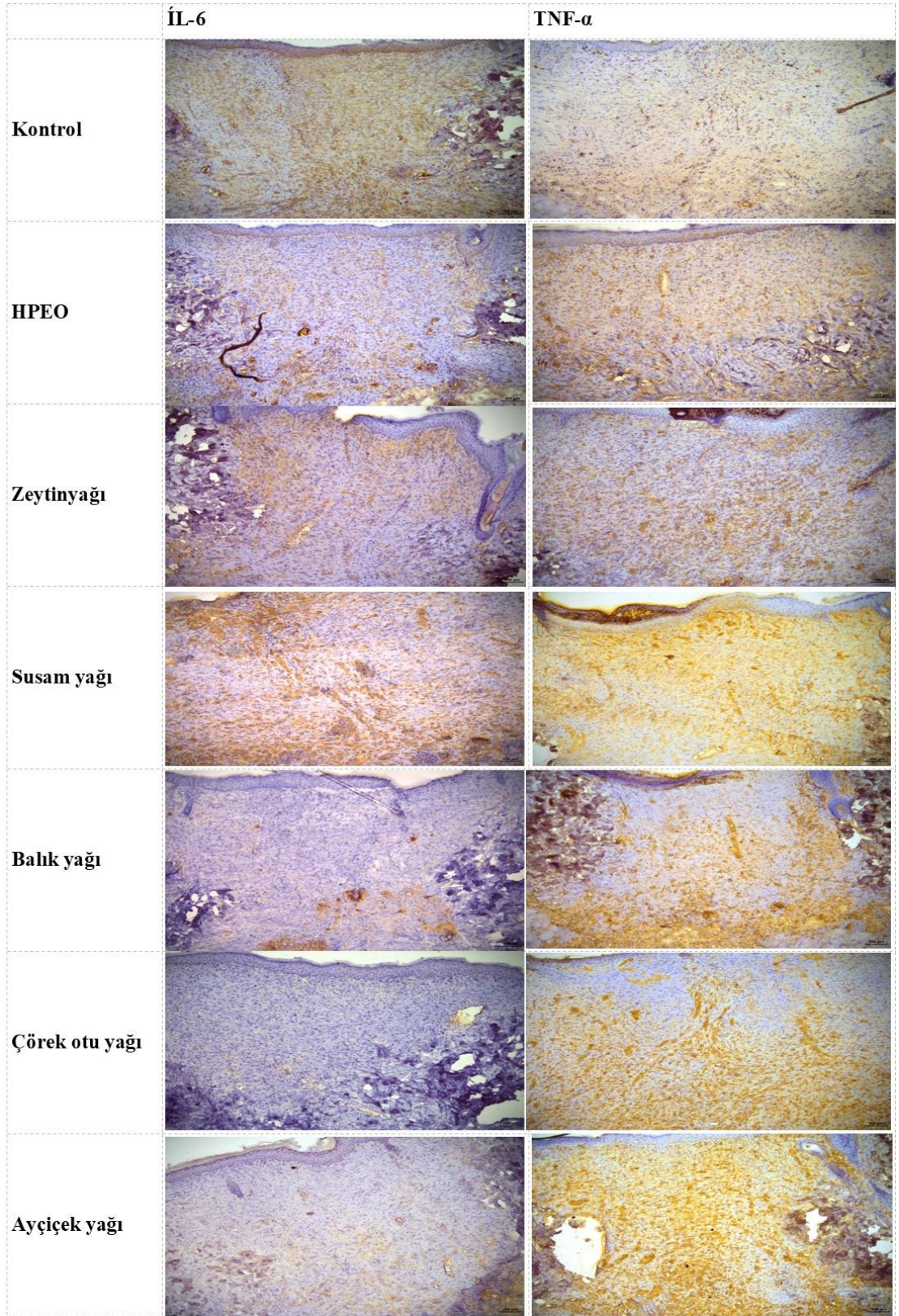
**Şekil 6.4.7.** Tüm grupların histolojik yara iyileşme skorlaması

## 6. 5. İmmünohistokimyasal Analizler

Resim 6.5.1. ve 6.5.2.'de tüm gruplarının kolajen III, TGF-  $\beta$ 1, TNF-  $\alpha$  ve IL-6 immünohistokimyasal analiz yoğunluklarının fotoğraflarından bir kesit verilmiştir.



**Resim 6.5.1.** Yara iyileşme bölümlerinde kolajen III ve antiinflamatuvar faktör (TGF- $\beta$ 1) immünohistokimyasal analizi



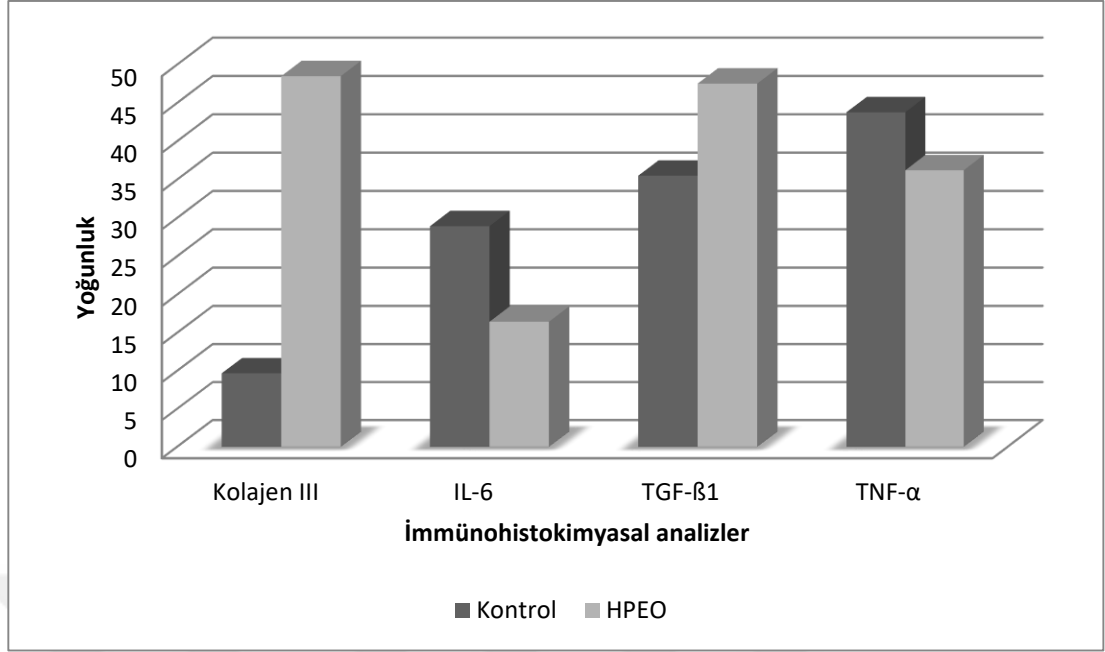
**Resim 6.5.2.** Yara iyileşme bölümlerinde proinflamatuvar faktörler (TNF- ve IL-6) immünohistokimyasal analizi

### 6.5.1. HPEO ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

Tablo 6.5.1.'de HPEO ve kontrol gruplarının immunohistokimyasal analizlerinin yoğunluk sonuçlarının karşılaştırmaları verilmiştir. Tablo 6.3.1'e göre HPEO grubunun kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). IL-6 yoğunluğunu incelediğimizde HPEO grubunun IL-6 yoğunluğu kontrol grubundan düşük olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubunun TGF- $\beta$ 1 yoğunluğu HPEO grubundan düşüktür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). TNF- $\alpha$  yoğunluğunun incelendiğinde kontrol grubunun HPEO grubundan yüksek yoğunluğa sahip olduğu görülmektedir ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 6.5.1.** HPEO yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

		Ort. $\pm$ ss	Medyan	Min.	Maks.	p
IL-6	Kontrol	28,92 $\pm$ 8,20	27,68	17,20	43,14	0,007
	HPEO	16,45 $\pm$ 6,74	18,29	0,38	21,48	
TNF- $\alpha$	Kontrol	43,78 $\pm$ 3,07	42,79	40,93	48,15	0,003
	HPEO	36,21 $\pm$ 4,53	36,21	28,01	43,24	
Kolajen III	Kontrol	9,67 $\pm$ 2,52	9,15	6,30	13,05	0,000
	HPEO	48,49 $\pm$ 3,33	47,00	45,15	54,06	
TGF- $\beta$ 1	Kontrol	35,50 $\pm$ 2,05	34,77	33,16	38,50	0,000
	HPEO	47,52 $\pm$ 2,45	47,88	44,50	50,33	



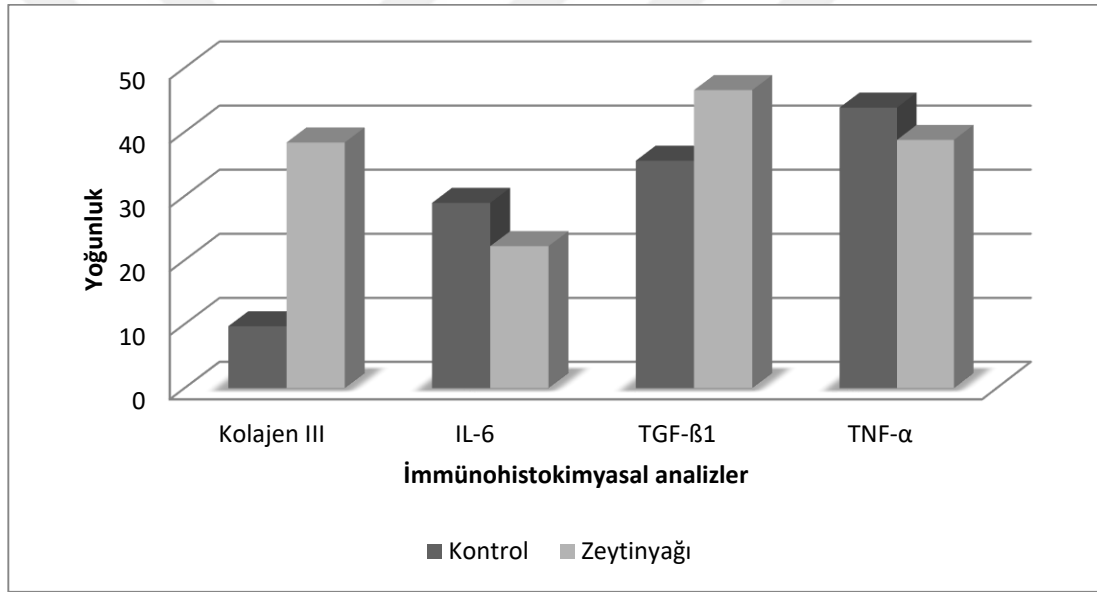
**Şekil 6.5.1.** HPEO yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

### **6.5.2. Zeytinyağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması**

Tablo 6.5.2.'de zeytinyağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analizlerinin yoğunluk sonuçlarının karşılaştırmaları verilmiştir. Tablo 6.3.2'ye göre zeytinyağı grubunun kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). IL-6 yoğunluğunu incelediğimizde zeytinyağı grubunun IL-6 yoğunluğu kontrol grubundan yüksektir ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunun TGF-β1 yoğunluğu zeytinyağı grubundan düşüktür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). TNF-α yoğunluğunun incelendiğinde kontrol grubu zeytinyağı grubundan yüksek yoğunluğa sahip olduğu görülmektedir ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 6.5.2.** Zeytinyağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

		<b>Ort.±ss</b>	<b>Medyan</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>p</b>
IL-6	Kontrol	28,92±8,20	27,68	17,20	43,14	0,088
	Zeytinyağı	22,17±3,40	22,60	16,37	25,74	
TNF- $\alpha$	Kontrol	43,78±3,07	42,79	40,93	48,15	0,006
	Zeytinyağı	39,11±1,50	39,24	37,11	40,77	
Kolajen III	Kontrol	9,67±2,52	9,15	6,30	13,05	0,000
	Zeytinyağı	38,34±7,83	39,10	28,90	50,11	
TGF- $\beta$ 1	Kontrol	35,50±2,05	34,77	33,16	38,50	0,004
	Zeytinyağı	46,51±3,21	47,33	41,36	49,67	



**Şekil 6.5.2.** Zeytinyağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

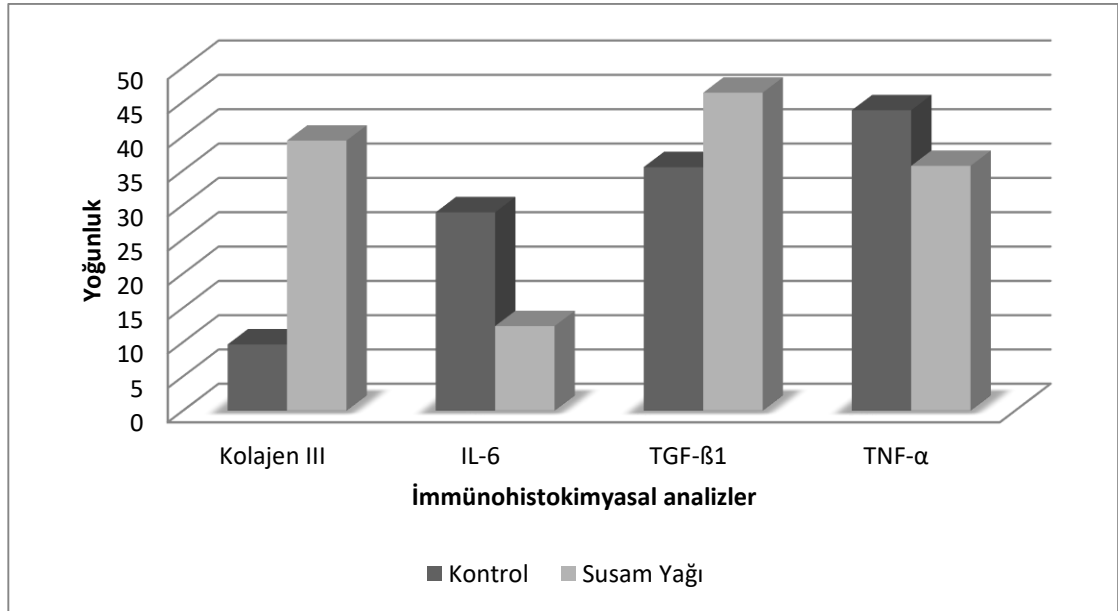
### 6.5.3. Susam yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

Tablo 6.5.3.'de susam yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analizlerinin yoğunluk sonuçlarının karşılaştırmaları verilmiştir. Tablo 6.3.3'e göre susam yağı grubunun kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). IL-6 yoğunluğunu incelediğimizde susam yağı grubunun IL-6

yoğunluğu kontrol grubundan düşük olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubunun TGF- $\beta$ 1 yoğunluğu susam yağı grubundan düşüktür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). TNF- $\alpha$  yoğunluğunun incelendiğinde kontrol grubu susam yağı grubundan yüksek yoğunluğa sahip olduğu görülmektedir ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 6.5.3.** Susam yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

		Ort. $\pm$ ss	Medyan	Min.	Maks.	p
IL-6	Kontrol	28,92 $\pm$ 8,20	27,68	17,20	43,14	0,002
	Susam yağı	12,34 $\pm$ 7,63	10,15	1,26	22,74	
TNF- $\alpha$	Kontrol	43,78 $\pm$ 3,07	42,79	40,93	48,15	0,000
	Susam yağı	33,23 $\pm$ 4,95	32,11	27,13	41,57	
Kolajen III	Kontrol	9,67 $\pm$ 2,52	9,15	6,30	13,05	0,000
	Susam yağı	39,36 $\pm$ 6,80	36,64	32,02	49,48	
TGF- $\beta$ 1	Kontrol	35,50 $\pm$ 2,05	34,77	33,16	38,50	0,003
	Susam yağı	46,33 $\pm$ 4,46	46,86	38,92	51,72	



**Şekil 6.5.3.** Susam yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

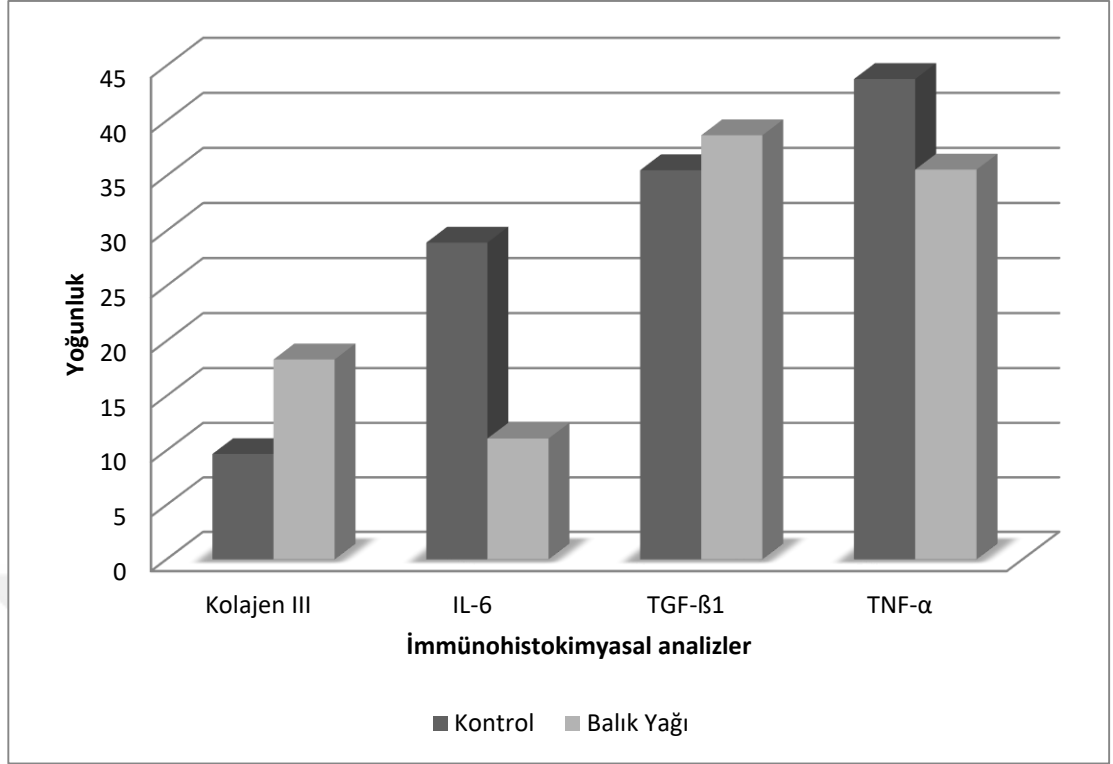


#### 6.5.4. Balık yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

Tablo 6.5.4.'de balık yağı ve kontrol gruplarının immunohistokimyasal analizlerinin yoğunluk sonuçlarının karşılaştırmaları verilmiştir. Tablo 6.3.4'e göre balık yağı grubunun kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). IL-6 yoğunluğunu incelediğimizde balık yağı grubunun IL-6 yoğunluğu kontrol grubundan düşük olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunun TGF- $\beta$ 1 yoğunluğu balık yağı grubundan düşüktür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). TNF- $\alpha$  yoğunluğunun incelendiğinde kontrol grubunun balık yağı grubundan yüksek yoğunluğa sahip olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6.5.4.** Balık yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

		Ort. $\pm$ ss	Medyan	Min.	Maks.	p
IL-6	Kontrol	28,92 $\pm$ 8,20	27,68	17,20	43,14	0,002
	Balık yağı	11,09 $\pm$ 4,92	9,49	7,01	19,18	
TNF- $\alpha$	Kontrol	43,78 $\pm$ 3,07	42,79	40,93	48,15	0,002
	Balık yağı	35,55 $\pm$ 4,05	34,86	29,70	39,61	
Kolajen III	Kontrol	9,67 $\pm$ 2,52	9,15	6,30	13,05	0,002
	Balık yağı	18,31 $\pm$ 4,67	19,38	13,37	24,13	
TGF- $\beta$ 1	Kontrol	35,50 $\pm$ 2,05	34,77	33,16	38,50	0,001
	Balık yağı	38,47 $\pm$ 3,81	38,23	35,31	44,82	



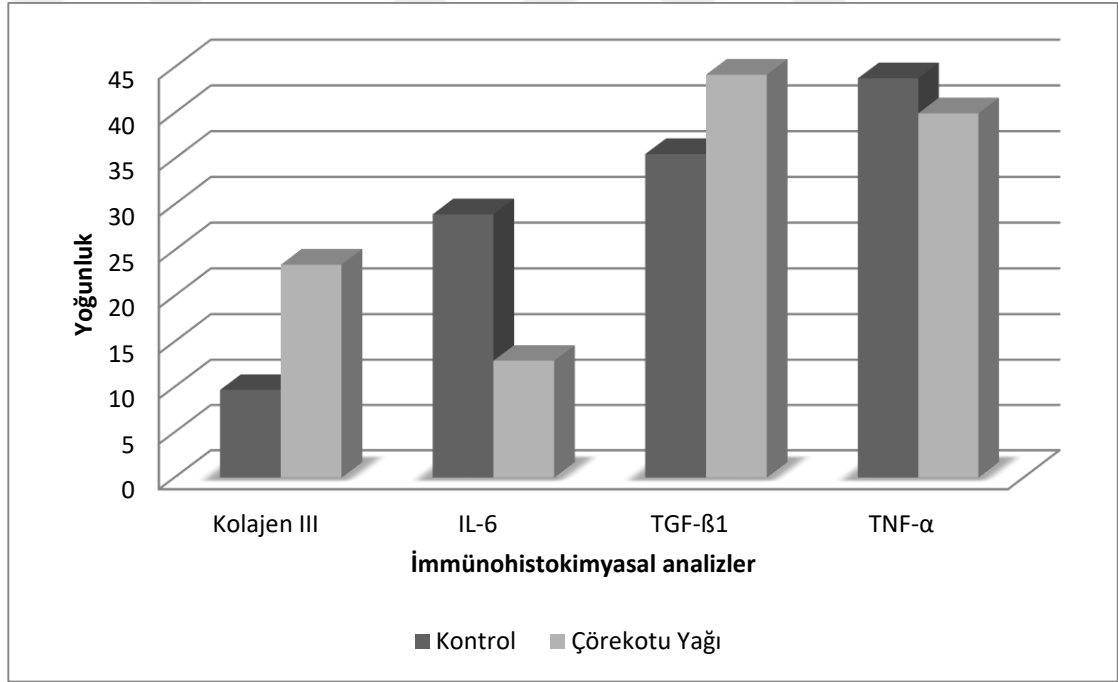
Şekil 6.5.4. Balık yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

### 6. 5.5. Çörek otu yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

Tablo 6.5.5.'de çörek otu yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analizlerinin yoğunluk sonuçlarının karşılaştırmaları verilmiştir. Tablo 6.3.5'e göre çörek otu yağı grubunun kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). IL-6 yoğunluğunu incelediğimizde çörek otu yağı grubunun IL-6 yoğunluğu kontrol grubundan düşük olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubunun TGF-β1 yoğunluğu çörek otu yağı grubundan düşüktür ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). TNF-α yoğunluğu incelendiğinde kontrol grubunun çörek otu yağı grubundan yüksek yoğunluğa sahiptir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6.5.5.** Çörek otu yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

		Ort.±ss	Medyan	Min.	Maks.	p
IL-6	Kontrol	28,92±8,20	27,68	17,20	43,14	0,000
	Çörekotu yağı	12,89±3,01	11,63	10,34	17,22	
TNF- $\alpha$	Kontrol	43,78±3,07	42,79	40,93	48,15	0,121
	Çörekotu yağı	39,95±5,23	40,72	31,05	45,28	
Kolajen III	Kontrol	9,67±2,52	9,15	6,30	13,05	0,000
	Çörekotu yağı	23,41±3,11	23,70	18,12	26,56	
TGF- $\beta$ 1	Kontrol	35,50±2,05	34,77	33,16	38,50	0,073
	Çörekotu yağı	44,18±4,94	46,57	35,31	48,25	



**Şekil 6.5.5.** Çörek otu yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

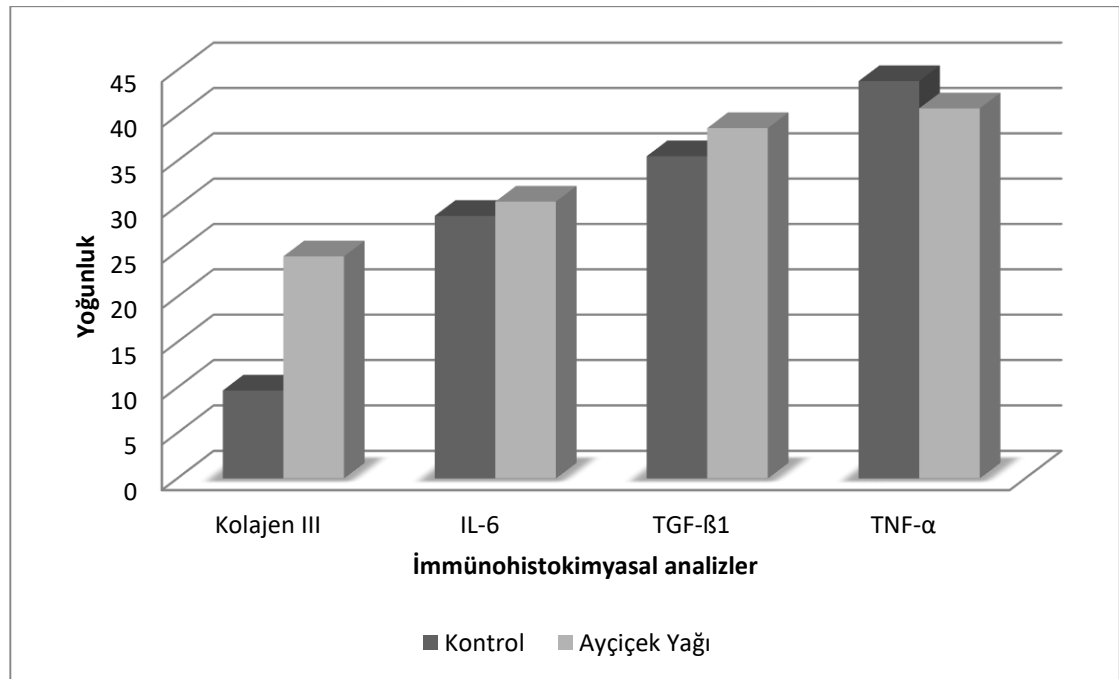
### 6.5.6. Ayçiçek yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

Tablo 6.5.6.'da ayçiçek yağı ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal analizlerinin yoğunluk sonuçlarının karşılaştırmaları verilmiştir. Tablo 6.3.6'ya göre ayçiçek yağı grubunun kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksektir ve istatistiksel

olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). IL-6 yoğunluğunu incelediğimizde ayçiçek yağı grubunun IL-6 yoğunluğu kontrol grubundan yüksektir ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunun TGF- $\beta$ 1 yoğunluğu ayçiçek yağı grubundan düşüktür ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). TNF- $\alpha$  yoğunluğu incelendiğinde kontrol grubu ayçiçek yağı grubundan yüksek yoğunluğa sahip olduğu görülmektedir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6.5.6.** Ayçiçek yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

		Ort. $\pm$ ss	Medyan	Min.	Maks.	p
IL-6	Kontrol	28,92 $\pm$ 8,20	27,68	17,20	43,14	0,702
	Ayçiçek yağı	30,49 $\pm$ 3,91	28,88	26,32	34,69	
TNF- $\alpha$	Kontrol	43,78 $\pm$ 3,07	42,79	40,93	48,15	0,299
	Ayçiçek yağı	40,77 $\pm$ 6,39	39,09	33,74	49,62	
Kolajen III	Kontrol	9,67 $\pm$ 2,52	9,15	6,30	13,05	0,000
	Ayçiçek yağı	24,45 $\pm$ 7,35	23,04	15,55	36,49	
TGF- $\beta$ 1	Kontrol	35,50 $\pm$ 2,05	34,77	33,16	38,50	0,251
	Ayçiçek yağı	38,60 $\pm$ 3,66	39,36	34,99	43,64	



**Şekil 6.5.6.** Ayçiçek yağının immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

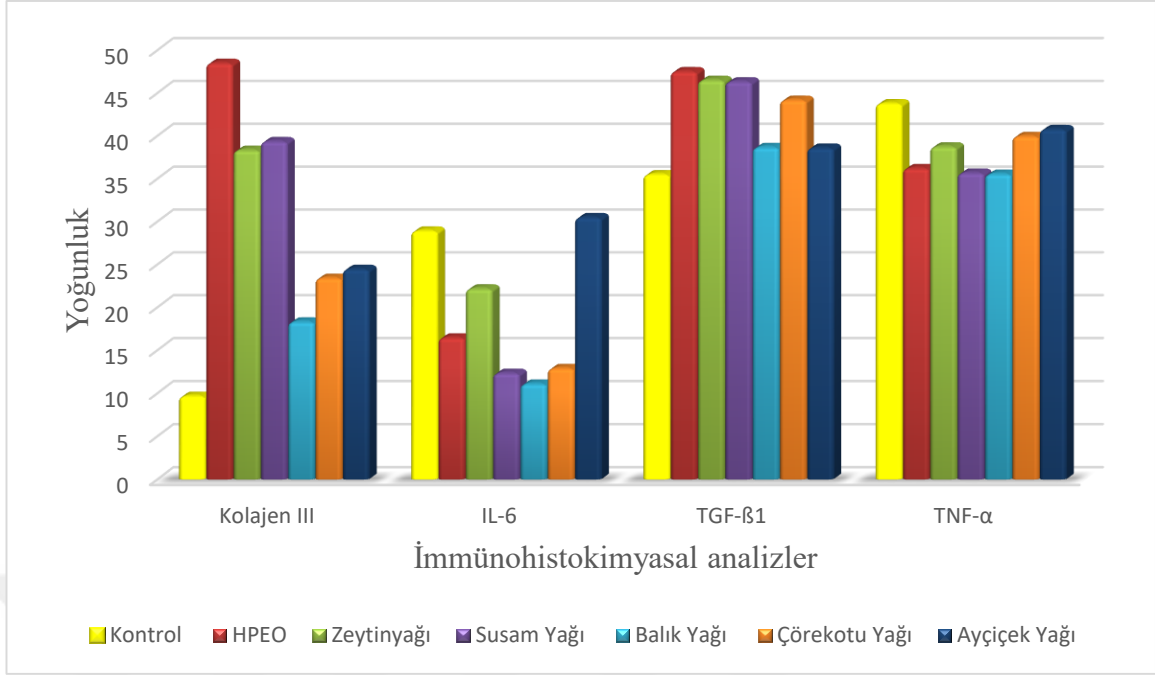
### 6.5.7. Tüm grupların immünohistokimyasal analiz karşılaştırması

Tablo 6.5.7’de ise immünohistokimyasal analiz sonucu elde edilen yoğunluk sonuçları ve kontrol grubu ile karşılaştırmaları verilmiştir. Tablo 6.3.7’ye göre deney gruplarının tamamının kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksektir ve bu tüm gruplar için istatistiksel olarak anlamlıdır. Bunun yanında grupların IL-6 yoğunluğunu incelediğimizde ayçiçek yağı hariç tüm grupların IL-6 yoğunluğu kontrol grubundan düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ancak IL-6 bakımından kontrol grubu ile ayçiçekyağı ve zeytinyağının istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kontrol grubunun TGF-β1 yoğunluğu tüm deney gruplarından düşük olmasına rağmen balık yağı ve ayçiçek yağı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. TNF-α yoğunluğunun incelendiğinde kontrol grubunun tüm gruplardan yüksek yoğunluğa sahip olduğu ancak çörekotu ve ayçiçek yağı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

**Tablo 6.5.7.** İmmünohistokimyasal yoğunluk ölçümleri

	IL-6		TNF-α		Kolajen III		TGF-β1	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan
Kontrol	28,92±8,20	27,68	43,78±3,07	42,79	9,67±2,52	9,15	35,50±1,92	34,77
HPEO	16,45±6,74	18,29 <sub>e</sub>	36,21±4,53	36,21 <sup>d</sup>	48,49±3,33	47,00 <sup>a</sup>	47,52±2,45	47,88 <sup>b</sup>
Zeytinyağı	22,17±3,40	22,60	38,74±1,50	39,24 <sup>b</sup>	38,34±7,83	39,10 <sup>b</sup>	46,51±3,21	47,33 <sup>b</sup>
Susam Yağı	12,34±7,63	10,15 <sub>c</sub>	35,68±8,30	32,11 <sup>c</sup>	39,36±6,80	36,64 <sup>b</sup>	46,33±4,46	46,86 <sup>b</sup>
Balık Yağı	11,09±4,92	9,49 <sup>d</sup>	35,55±4,05	34,86 <sup>c</sup>	18,31±4,67	19,38 <sup>c</sup>	38,67±3,81	38,23
Çörekotu Yağı	12,89±3,01	11,63 <sub>c</sub>	39,95±5,23	40,72	23,41±3,11	23,70 <sup>b</sup>	44,18±4,94	46,57 <sup>d</sup>
Ayçiçek Yağı	30,49±3,91	28,88	40,77±6,39	39,09	24,45±7,35	23,04 <sup>b</sup>	38,60±3,66	39,36

Grupların anlamlılık düzeyleri kontrole göre karşılaştırılmıştır (a:  $p<0,001$ ; b:  $p=0,001$ ; c:  $p<0,005$ ; d:  $p=0,005$ ; e:  $p<0,05$ )



**Şekil 6.5.7.** İmmünohistokimyasal yoğunluk ölçümleri

## 6.6. Deney ve Kontrol Gruplarının Etki Düzeyi Sıralaması

Tablo 6.6.'da grupların epidermal-dermal rejenerasyon skoruna, granülasyon dokusu kalınlığı skoruna, anjiyogenesis skoruna, kolajen III yoğunluğuna, TGF- β1 yoğunluğuna, IL-6 yoğunluğuna, TNF-α yoğunluğuna ve 10. gün makroskopik yara yüzeyi ölçümlerine göre etki düzeyi sıralaması yapılmıştır.

Epidermal-dermal rejenerasyon etki düzeyi sıralamasında tüm deney grupları benzer etki göstermelerinin yanı sıra kontrolden etki düzeyleri yüksektir ( $p < 0,05$ ). Granülasyon dokusu etki düzeyi incelendiğinde en etkili olan susam yağı grubunun HPEO, zeytinyağı, çörek otu ve balık grupları ile etki düzeyi farkı bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Ayçiçek yağı grubu balık yağı grubu ile granülasyon dokusu kalınlığında benzer etki gösterirken ( $p > 0,05$ ) tüm deney grupları gibi kontrolden daha etkili olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Anjiyogenesis etki düzeyi sıralamasında tüm deney grupları benzer etki göstermelerinin yanı sıra kontrolden etki düzeyleri yüksektir ( $p < 0,05$ ).

Kolajen III yoğunluğu etki düzeyi incelendiğinde en etkili grup HPEO grubudur. HPEO grubu etki düzeyi eşit olan susam yağı ve zeytinyağı gruplarından daha etkilidir ( $p < 0,05$ ). Susam yağı ve zeytinyağı grupları etki düzeyi eşit olan ayçiçek yağı, çörek

otu yağı ve balık yağı gruplarından daha yüksek Kolajen III yoğunluğuna sahiptir ( $p<0,05$ ). Tüm deney gruplarının Kolajen III yoğunlu kontrol grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).

TGF- $\beta$ 1 yoğunluğuna göre etki düzeyi sıralamasında HPEO, zeytinyağı ve susam yağı grupları eşit etki düzeyine sahiptir ( $p>0,05$ ). Susam yağı ile çörek otu yağı grupları arasında bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Çörek otu yağı ile balık yağı gruplarının etki düzeyleri eşittir ( $p>0,05$ ). Ancak ayçiçek yağı grubu dışındaki tüm deney grupları etki düzeyi eşit olan ayçiçek yağı ve kontrol gruplarından daha yüksek TGF- $\beta$ 1 yoğunluğuna sahiptir ( $p<0,05$ ).

IL-6 yoğunluğuna göre etki sıralaması yapıldığında en etkili olan grup balık yağı grubudur. Bu grup ile susam yağı ve çörek otu yağı grupları arasında bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Çörek otu yağı grubu ile HPEO gruplarının IL-6 yoğunlukları arasında bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). HPEO ve zeytinyağı gruplarının IL-6 yoğunlukları arasında fark bulunamamıştır. Tüm deney grupları ayçiçek yağı grubundan daha düşük IL-6 yoğunluğuna sahiptir ( $p<0,05$ ).

TNF-  $\alpha$  yoğunluğuna göre etki düzeyi sıralamasında en etkili grup balık yağı grubudur. Balık yağı grubu ile susam yağı grupları aynı etki düzeyindedir ( $p>0,05$ ). Susam yağı grubu HPEO grubu ile benzer etki düzeyindedir ( $p>0,05$ ). Zeytinyağı grubu çörek otu yağı grubu ile benzer etki düzeyindedir ( $p>0,05$ ). Ayçiçek yağı grubu hariç tüm deney gruplarının TNF-  $\alpha$  yoğunluğu kontrolden düşüktür ( $p<0,05$ ).

Onuncu gün yara iyileşmesi makroskopik incelemesine bakıldığında deney ve kontrol grupları arasında bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.6.** Deney ve kontrol gruplarının analizlerdeki etki sıralaması

YARA İYİLEŞME	ÇOK ETKİLİ										AZ ETKİLİ		
	Minimum										Maksimum		
<b>Epidermal ve Dermal Rejenerasyon</b>	Çörekotu	=	Zeytinyağı	=	Susam	=	HPEO	=	Balık	=	Ayçiçek	>	Kontrol
<b>Granülasyon Dokusu</b>	Susam	=	HPEO	=	Zeytinyağı	=	Çörekotu	=	Balık	≥	Ayçiçek	>	Kontrol
<b>Anjiyogenesis</b>	HPEO	=	Susam	=	Çörekotu	=	Zeytinyağı	=	Balık	=	Ayçiçek	>	Kontrol
<b>Kolajen III</b>	HPEO	>	Susam	=	Zeytinyağı	>	Ayçiçek	=	Çörekotu	=	Balık	>	Kontrol
<b>TGF-β1</b>	HPEO	=	Zeytinyağı	=	Susam	≥	Çörekotu	≥	Balık	>	Ayçiçek	=	Kontrol
	Minimum										Maksimum		
<b>10. Gün Yara Alanı</b>	HPEO	=	Zeytinyağı	=	Susam	=	Balık	=	Ayçiçek	=	Çörekotu	=	Kontrol
<b>IL-6</b>	Balık	=	Susam	=	Çörekotu	≤	HPEO	≤	Zeytinyağı	≤	Kontrol	≤	Ayçiçek
<b>TNF- α</b>	Balık	=	Susam	≤	HPEO	=	Zeytinyağı	≤	Çörekotu	=	Ayçiçek	≤	Kontrol

=: İstatistiksel olarak fark yok

≤: Önceki ve sonraki gruplar istatistiksel olarak birbirleriyle aynı etki düzeyindedir. Bir önceki grubun ortalaması, bir sonraki grubun ortalamasından daha küçüktür. Bununla birlikte, en az iki önceki grup ve sonraki grup istatistiksel olarak farklı etki seviyelerindedir.

≥: Önceki ve sonraki gruplar istatistiksel olarak birbirleriyle aynı etki düzeyindedir. Bir önceki grubun ortalaması, bir sonraki grubun ortalamasından daha büyüktür. Bununla birlikte, en az iki önceki grup ve sonraki grup istatistiksel olarak farklı etki seviyelerindedir.

<: Bir önceki grubun ortalaması, bir sonraki grubun ortalamasından daha küçüktür.

>: Bir önceki grubun ortalaması sonraki grubun ortalamasından büyüktür.



## 7. TARTIŞMA

Yara, cilt ve mukozanın fonksiyonel doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır (115). Bu bütünlüğün tamamen bozulmadığı ezilme, burkulma gibi yaralar ‘kapalı yaralar’ olarak adlandırılırken delinme, kesik gibi sebeplerle doku bütünlüğünün bozulduğu yaralara ‘açık yaralar’ denir (116). Akut yaralar belirli bir süre içerisinde doku bütünlüğüne kavuşurken kronik yaralar iyileşme sürecinde oluşan çeşitli patolojik sebepler nedeniyle iyileşmesi gecikmiş veya iyileşemeyen yaralardır.

Kronik yaralar dünyada birçok hastayı etkileyen, hastaların yaşam kalitesini bozan bir sağlık sorunudur. Aynı zamanda bu sağlık sorununun tedavisi ülkeler için ciddi bir finansal yüküdür (117-119). Bu sebeplerden dolayı yara ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. Hali hazırda bugün PUBMED’de yara (wound) olarak arama yaptığınızda karşınıza ‘1.367.924’ sonuç çıkmaktadır. Bu sonuçlar yalnızca yara tedavisi ile ilgili değildir aynı zamanda yara izi önleme üzerine de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda yara tedavisi için çeşitli teknolojiler, ilaçlar, bitki ekstraktları, supplementler, cihazlar araştırılmakta ve finansal olarak bu çalışmalara büyük bütçeler ayrılmaktadır ancak bunun yanında yara izi önleme ve giderme ürünleri de pazarda yüksek payı olan bir alandır (119).

Yara iyileşmesinde çeşitli yağlar gibi tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır (10). Bu yöntemler genel olarak yara üzerine topikal olarak uygulansa da bazı çalışmalarda oral olarak kullanıldıklarını görmek de mümkündür (16, 107, 112). Bu çalışmalarda kullanılan çeşitli yağların yara tedavi edici özellikleri kesinlik göstermese de yağların yağ asidi içerikleri ve uçucu yağ bileşikleri sayesinde yara iyileşme sürecinde etkili olabileceği düşünülmektedir (120).

Bu çalışmada, deneysel olarak yara oluşturulan sıçanlarda tüketilebilir çeşitli yağların oral kullanımının yara iyileşmesi üzerindeki makroskopik, histolojik ve immünohistolojik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmada sırt yaraları oluşturulmuş sıçanlara 10 gün boyunca deney grupları için 1,25 mL/kg/gün çeşitli yağlar (HPEO, zeytinyağı, susam yağı, balık yağı, çörek otu yağı ve ayçiçek yağı) ve kontrol grubuna ise aynı miktarda serum fizyolojik verildi. Takviyenin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini ölçmek için yara kapanma ölçümü, histolojik yara

iyileşmesi incelemesi, immünohistolojik analizler yapıldı. Deney ve kontrol gruplarının çeşitli analizlerdeki etki sıralamaları Tablo 6.6.'da verilmiştir.

Bu kadar önemli ve yoğun çalışılan yara iyileşmesi sürecinde beslenme faktörünün etkisi yadsınmaz. Yara varlığında metabolik hız artışı gözlenir. Enerji ihtiyacı %30-50 ve protein ihtiyacı %50 oranında artar (53). Bu süreçte dengeli ve yeterli beslenmeye erişilemezse vücut anabolik süreçten katabolik sürece geçer ve glukoneogenez için kas gibi protein yapıları aminoasit kaynağı olarak kullanılmaya başlar (7). Diğer makro besin öğelerinden biri olan karbonhidratların enerji kaynağı olmalarının yanında sağlık için birçok yararı vardır. Matris, proteine bağlı polisakarit zincirlerinden yapılan proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Laktat glikozun metabolik bir yan ürünüdür. Tüm yara hücreleri tarafından üretilen laktattaki artış genetik ekspersyonu aktive eder (54). Aminoasit ve karbonhidratların yanında yağ ve yağ asitleri de yara iyileşmesinde önemli etkilere sahiptir. Hem hücre zarı oluşumu hem de prostaglandin üretimi için esansiyel omega-6 yağ asitleri, linoleik ve linolenik asit gereklidir (59). Diyetle zenginleştirilmiş eikosapentaenoik asit ve gama-linoleik asit, kritik hastalıklarda önemli ölçüde yeni yara oluşumunun azalması ile ilişkilidir (60).

Yara iyileşmesinde mikro besin öğeleri metabolizmada kofaktör olarak yer aldıkları için önemli işlevlere sahiptir. Yara iyileşmesi literatürü incelendiğinde A, B kompleks, C, D, E ve K vitaminleri ve bakır, çinko, demir, kalsiyum ve selenyum mineralleri dikkat çekmektedir.

A vitamini retinolün hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasında etkili olması sebebiyle epidermal proliferasyon ve yeniden epitelizasyon için gereklidir. Kronik yaralarda uzayan inflamatuvar fazda monosit ve makrofaj sayısını arttırdığı ve immün sistemi uyardığı için önemlidir (121, 122). Kortikosteroidin neden olduğu yara iyileşmesi inhibisyonunu tersine çevirmekte ve ayrıca kollajenazı inhibe ederek dermal büyümeyi etkilemektedir (121, 122). A Vitamini eksikliği kolajen sentezini ve yeniden epitelizasyonu geciktirir, kolajen stabilitesini azaltır ve enfeksiyona yatkınlığı artırır (121, 122). Birden fazla çalışmada, kronik yara hastalarında düşük A vitamini düzeyi rapor edilmiştir (122-124). B vitamini kompleksi hücre çoğalmasını teşvik eder, sağlıklı cilt ve kas tonusunu korumaya, metabolizmayı desteklemeye yardımcı

olur ve bağıklık ve sinir sistemi işlevini geliştirir. B vitamini eksiklikleri yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir ve birçoğu cilt belirtileri olan çeşitli bozukluklarla ilişkilidir (122). Özellikle tiamin yetersizliği yara iyileşmesi ve mukavemet gücünde azalma ile ilişkilidir (125). Kronik yara hastalarında serum B12 ve B6 vitamini düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (125, 126). C vitamininin, kolajen sentezinde immün modülasyonu ve antioksidan fonksiyonları sağlayarak kofaktör rolü vardır (121, 122). Bunun yanında reaktif oksijen türleri için güçlü bir indirgeyici ajan ve çoklu enzimler için bir elektron donörü olmak üzere çok sayıda rolü bulunmaktadır (121, 122). Bu enzimatik süreçlerin bazıları, kolajenin üçlü sarmal bir yapı alması için gerekli olan lizin ve prolin hidrosilasyonu, adenosin trifosfat üretimi için mitokondriye yağ asidi taşınmasında gerekli olan karnitin sentezi ve tirozin metabolizmasının modüle edilmesini içerir (122). C vitamini ayrıca eser metallerin metabolizmasına, demir alımına ve metabolizmasına, epidermal gradyanlar için kalsiyum metabolizmasına ve bağıklığa katkıda bulunur (122, 127). Yaralı ciltte lokal C vitamini tükenmesi bozulmuş kollajen sentezine yol açabilir (128). Vitamin C eksikliği ayrıca kollajen kusurları, kusurlu fibroblast tepkileri ve anormal skar dokusu oluşumu ile ilişkilidir (121, 122, 127). D vitamini, kalsitonin ve paratiroid hormonunun salgılanmasını engelleyerek kalsiyum alımı ve metabolizmasında rol oynar. Bu hormonlar kıkırdak ve kemik yeniden şekillenmesinde, nöromusküler fonksiyonda ve bağıklık fonksiyonunda rol oynar (122). D vitamininin CRP seviyeleri ve kolesterol üzerinde antiinflamatuvar etkisi, glukoz homeostazisi üzerindeki etkisi ile yara iyileşmesinde dolaylı bir rol oynadığı belirtilmektedir (121, 129). D vitamini, fibronektin sentezi ve makrofajların maturasyonunda etkili olduğu gibi kalsiyum ile  $\beta$ -katenin transkripsiyonel aktivitesiyle epidermal yanıtta da etkili olduğu düşünülmektedir (130, 131). E vitamini, selenyuma bağımlı glutatyon oksidaz ile etkileşerek hücre zarı yağ asitlerini ve çoklu doymamış lipidleri ROS saldırısından koruyarak selenyum gibi antioksidan bir rol oynar (122, 127, 132). Kronik yaralarda serbest radikal oluşumu artmaktadır ve kronik yara hastalarında düşük E vitamini seviyeleri bildirilmiştir (122, 123, 133, 134). E Vitamini ayrıca bağ dokusu büyüme faktörünün (CTGF) ekspresyonunu modüle eder ve gen ekspresyonunu ve transkripsiyonunu düzenler, böylece yaraların metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi enfeksiyonlara karşı korunmasını kolaylaştırır (132). K vitamini,

esas olarak pıhtılaşma ve kemik metabolizması için gerekli olan belirli proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonunda görev aldığı için hemostaz fazında önemlidir (122).

Kalsiyum vücudun toplam mineral içeriğinin %99'unu oluşturur ve cilt dahil birçok yumuşak dokuda kofaktör ve düzenleyicidir. Yara çevresindeki kalsiyum iyonları hemostaza katkıda bulunur (121, 127). Bakır, yara izlerini gideren çapraz bağlanma reaksiyonlarında kofaktör olarak görev alır (122, 123, 135). Ayrıca da endotel büyüme faktörü, anjiyogenez ve ekstrasellüler deri proteinlerinin ekspresyonu ve stabilizasyonunun uyarılmasını sağlar (122, 136). Yüksek düzeyde bakır ve çinko, artan yara elastikiyeti ve direnci ile ilişkilidir (122). Düşük serum bakır, kusurlu kollajen ve elastik doku oluşumuna yol açar, yara iyileşmesinin bozulmasına ve gerilme mukavemetinin azalmasına neden olur (122). Demir hemoglobin oluşumu ve oksijen taşınmasında görev aldığı için eksikliği doku hipoksisine neden olarak yara iyileşmesini engeller ve lökositlerin bakterisidal kabiliyetini azaltır (122). Çinko, DNA ve RNA polimerazlar, proteazlar, kollajenaz ve karbonik anhidraz dahil olmak üzere yara iyileşmesinde önemli olan en az 70 ana enzim sistemi için bir kofaktördür (122, 127, 137). Ayrıca hücre zarı stabilizasyonu, karbonhidrat ve vitaminlerin (özellikle A ve C) metabolizmasında da görev alır (122). Birçok çalışma çinkonun, albümin ile taşındığı için, travma ve kronik yara hastalarında önemli ölçüde düştüğünü rapor etmiştir (122, 123, 138, 139) Topikal uygulanan çinko, yara bakımında antiseptik ve anti-inflamatuar ajan olarak işlev görmektedir (122). Ayrıca bir çalışmada, %1 çinko oksit kreminin mitoz ve yeniden epitelizasyon oranlarını arttırdığı görülmüştür (127).

Bu çalışmada yara oluştuktan sonra deney ve kontrol gruplarında dördüncü güne kadar ağırlık kaybı gözlemlendiği gibi besin alımları da 4.-10. günlerden düşüktür. Burada besin alımları ile ilgili farklılığa sebep olan balık yağı grubudur. Bu farklılık deneyin 4. ve 7. günlerinde balık yağı grubundaki ölen sıçanların ağırlık ortalamasını etkilemesi sebebiyle oluşmuş olabilir. Yara iyileşme sürecinin ilk aşaması inflamasyon hücrelerinin salınımının artışı açlığı baskılayan ve ağırlık kaybını hızlandıran bir süreçtir (140). Bizim çalışmamızda olduğu gibi yapılan çalışmalarda yara oluşumu ile ağırlık kaybı birlikte gözlemlenmiştir (140-142).

Yara iyileşmesi sırasında enerji ihtiyacı %30-50 düzeylerinde artar (53) ve bu süreçte iştah baskılanması (140) sebebiyle besin alımı azalması malnütrisyon ve yara kapanmasının gecikmesine sebep olabilir. Bu sebeple bu çalışmada yara iyileşmesi ile birlikte ağırlık ve yem tüketimi takibi yapılarak yara uygulamasının mortalite ihtimalinin önüne geçilmiş oldu.

Çalışmada kullanılan ayçiçek yağının makro görüntülemelerde etkisine bakıldığında ikinci günde deney grupları arasında en az yara kapanması olan grup olduğu ancak kontrolden daha fazla yara kapanması olduğu ve bu kapanma miktarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla beraber dördüncü gün kontrolü sırasında Şekil 6.3.6.'da da görülebileceği gibi ayçiçek yağı grubunun yara kapanma ivmesi artış göstermiştir. Altıncı ve sekizinci günlerde de yara kapanması benzer şekilde hızlı olsa da kontrol grubu altıncı ve sekizinci günlerde diğer gruplarla arasındaki yara kapanma farkını kapatmıştır. Altıncı, sekizinci ve onuncu günlerde hiçbir deney grubunun makro ölçümünün kontrol ile aralarında fark yoktur. Histolojik analizlerde yara skorlamasına bakıldığında deney grupları arasında en düşük puanlamaya sahip grup olan ayçiçek yağı grubunun kontrolden yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Histoloji analizlerinde kontrol ile en yüksek farkın epidermal-dermal rejenerasyon ve granülasyon doku kalınlığı puanlamalarında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızın bu sonucu ile benzer şekilde yapılan bir çalışma (143), ayçiçek yağının granülasyon dokusunda bir artış ve epidermin tamamen iyileşmesini sağladığı sonucuna varmıştır. Ayçiçek yağının immünohistolojik analiz sonuçlarına göre kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu ancak diğer yapılan immünohistoloji analizlerde kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Tablo 6.6. incelendiğinde ayçiçek yağının deney grupları arasında histolojik puanlamada en düşük puana sahip olduğu ancak kontrolden daha başarılı olduğu görülmüştür. Tablo 6.6.'ya göre immünohistolojik analizlerde kolajen III incelemesi dışında tüm gruplarda kontrol ve ayçiçek yağı benzer özelliklere sahipken ayçiçek yağı verilen grubun kolajen III yoğunluğu kontrolden yüksektir. Diğer çalışmalarda (144-146) ayçiçek yağının yara iyileşmesinde kontrole göre daha etkili olduğu ve bunun linoleik asit içeriğinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızla benzer şekilde literatürde ayçiçek yağı verilen farelerin dokularında artmış IL-6 ve TNF- $\alpha$  görüldüğü bildirilmiştir (147).

Balık yağı grubunun makroskopik yara kapanması sonuçları incelendiğinde ikinci günde yara kapanması ortalaması HPEO grubu ile benzer olmasına rağmen HPEO grubunun kontrole göre anlamlılığı daha yüksektir. Bu durum balık yağı grubundaki standart sapmanın daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Tablo 5.3.'de görüldüğü gibi balık yağı yağ asiti örüntüsünde EPA ve DHA bulunmaktadır. Bu yağ asitleri yaranın birinci aşamasında oluşan inflamasyon oluşumunu azaltmaya yönelik etki ettiği için çalışmamızda balık yağı grubunun başlangıçta makroskopik yara kapanmasının daha hızlı olması beklenmekteydi. Dördüncü güne geçildiğinde yara kapanması ivmesinde Şekil 6.4.4.'de görüldüğü gibi bir azalma olmasına rağmen yara kapanma miktarı kontrol grubuna göre daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Altıncı günden itibaren kontrol grubu makroskopik yara kapanma ivmesinin artışı nedeniyle balık yağı grubu ile aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Histolojik analiz sonuçlarına bakıldığında balık yağı kontrolden daha yüksek skorlamalara sahip olmasına rağmen bu durum hiçbir skorlamada istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum histolojik analizlerin onuncu günden sonra yapılması ve balık yağının antiinflamatuvar etkisinin yara iyileşme sürecinin ilk aşamasında etkili olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu durum aynı zamanda sekizinci gün makroskopik yara kapanması sonuçlarında balık yağı yara kapanma miktarının kontrol grubundan daha az olmasının da sebebi olabilir. Benzer şekilde çeşitli yağların kullanıldığı bir çalışmada (148), balık yağı takviyesi grubunda epitelizasyonda ve yara kapanmada gecikmeler gözlenmiştir. Yara dokularının histolojik yara iyileşmesini incelediğimizde, balık yağı grubunun kontrolden daha etkili, ayçiçek yağı grubu dışındaki tüm deney gruplarından daha az etkili olduğu görüldü. Omega-3 yağ asitlerinin kullanıldığı bir yara iyileştirme çalışmasında (149), EPA ve DHA'nın beklenen aksine yara iyileşmesinde başarılı olmadığı bulunmuştur. Bu durum EPA ve DHA'nın oksidasyona açık olması ve oksidasyonu engelleyecek E vitamini gibi antioksidan mikrobeyin öğelerinin kullandığımız besin takviyesinde bulunmamasından kaynaklanıyor olabilir (122, 127, 132). Bununla beraber çalışmamızda da görülen benzer sonucun EPA ve DHA'nın anti-inflamatuvar etkisi ile ilişkili olabilir. İltihaplanma, iyileşme sürecinde erken yara iyileşmesini uyarır ve

şiddetlendirir, bu nedenle iltihap yokluğunda yara iyileşmesi gecikebilir. Komprda (150) tarafından hazırlanan bir derlemede, çeşitli çalışmalarda EPA ve DHA'nın yara iyileştirici etkilerinin karışık olduğu (tutarsızlık) görülmüştür: "kolajen birikiminin azalması / artması, iyileşen dokudaki inflamatuvar hücrelerin daha düşük / yüksek sayıları." Bizim çalışmamızda immünohistolojik çalışmalar sonucunda balık yağı grubu inflamasyon göstergelerinin (IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) yoğunluğunun en az olduğu grup olduğu görülmüştür. Görüldüğü üzere bizim çalışmamızın sonucu gibi diğer çalışmalar da inflamasyonun azalmasının yara iyileşmesine aslında zararlı etkiler oluşturabileceği görüşündedir. Bunun yanında immünohistolojik çalışma sonuçlarında yara iyileşmesinin etkili olduğunu gösteren kolajen III ve TGF- $\beta$ 1 yoğunluğunun yüksek olması gerekmektedir. Anti-inflamatuvar etkisi kanıtlanmış balık yağı grubu deney grupları arasında en düşük kolajen seviyesine sahip olduğu gibi TGF beta yoğunluğu da deney grupları arasından sadece ayçiçek yağından yüksektir. Bu sonuçlar da balık yağının yara iyileşmesinde beklenen etkiyi vermediğini göstermektedir.

Susam yağı grubunun makroskopik yara iyileşmesi sonuçlarına bakıldığında ikinci ve dördüncü günlerde susam yağı grubunun yara kapanma oranları kontrolden fazla olduğu gibi HPEO grubu ile de benzerlik göstermektedir. Altıncı, sekizinci ve onuncu günlerde susam yağı grubunun makroskopik yara iyileşme oranı kontrolden daha fazla olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durumun sebebi altıncı günden itibaren kontrol grubunun yara kapanma oranının yüksek olmasıdır. Bu durum da yara kapanmasında beslenmenin önemini göstermektedir. Çünkü dördüncü günden sonra kontrol grubunun sıçan başına düşen günlük yem tüketim miktarı neredeyse iki katına çıkmıştır. Histolojik analizler sonucu yapılan yara skorlama sonucunda susam yağı en yüksek epidermal-dermal rejenerasyon ve granülasyon doku kalınlığı skorlarına sahiptir ve bu skorların kontrol grubu skorlarından farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. Bunun yanında anjiyogenezis skorlaması HPEO grubundan sonra ikinci sırada ve kontrol grubu skoru ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum Tablo 5.3.'deki yağ asiti örüntüsü incelendiğinde şaşırtıcıdır. Çünkü balık yağı gibi susam yağı da yüksek oranda doymamış yağ asitlerine sahiptir. Yüksek seviyelerde çoklu doymamış yağ asitleri, yağı oksidasyona aşırı derecede duyarlı hale getirebilir. Ancak susam yağı E

vitamini (tokoferol), sesamol, sesamolin, sesamin ve sesangolin içeriği sebebiyle antioksidan özellik gösterir ve balık yağına göre daha kararlı yapı göstermektedir (151). İmmünohistolojik analizlere bakıldığında balık yağı grubunun inflamatuvar göstergelerindeki (IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) doku yoğunlukları ile susam yağı grubunun yoğunlukları benzerdir. Bununla birlikte, susam yağı, antioksidan içeriği (polifenoller, karoten gibi) nedeniyle son derece kararlıdır. Ayrıca susam yağı, A vitamininin öncüsü olan karoteni 15,24 mg/kg miktarında içerir. Cilt yapısının sağlıklı bir şekilde yenilenmesi için A vitamini gereklidir. Susam yağı ayrıca yara iyileşmesinde önemli bir özellik olan antibakteriyel aktivite gösterir (152). Susam, yağda çözünen lignan bileşikleri olarak en çok sesamin ve sesamolin içerir. Bu bileşikler, antioksidan ve antikanser özelliklere sahiptir. Sesamin oksidatif strese karşı koruyucudur (103). Susam yağı, zeytinyağı ve ayçiçek yağının FRAP (Ferric Reducing / Antioxidant Power) değerlerini karşılaştıran bir çalışmada (153) sırasıyla 803  $\mu\text{mol/L}$ , 153  $\mu\text{mol/L}$  ve 108  $\mu\text{mol/L}$  olduğu sonucuna varılmıştır. 15. ve 31. günde susam ve zeytinyağı en düşük oksidan değerine sahipken, ayçiçek yağının en yüksek değere sahip olduğu görülmüştür. Susam yağı, tümü antioksidan etkiye sahip olan sesaminol, sesamolinol, sesamolin ve sesamol içerir. Bu içerik lipid oksidasyonunu azaltır ve yara iyileştirici etki sağlar (154). Bunlara ek olarak susam yağı E vitamini içeriği sebebiyle antioksidan etki gösterdiği (151, 155), K vitamini içeriği sebebiyle homeostaz fazında pıhtılaşma aktivasyonunun etkili olduğu (122, 155) ve kalsiyum içeriği nedeniyle epidermal yanıtta etkili olduğu (130, 131, 155) düşünülmektedir. Susam yağının yağ asidi ve mikro besin ögesi içeriği çalışmamızda susam yağı grubunun kolajen III ve TGF- $\beta$ 1 doku yoğunluklarının balık yağının aksine diğer gruplardan ve kontrol grubundan daha etkili ve zeytinyağı grubu ile benzer etkide olmasının nedeni olabilir (Tablo 6.6.). Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar gösteren bir çalışmada, susam merheminin yara iyileşmesini hızlandırdığı ve fibroblast proliferasyonunu uyardığı bulunmuştur. Ayrıca susam merheminin anjiyogenezde etkili olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak susam merheminin inflamasyon fazını kısalttığı ve proliferasyon fazını desteklediği sonucuna varılmıştır (23).

Zeytinyağı grubunun ikinci ve dördüncü günlerdeki makroskopik yara iyileşmesi yüzdesi kontrol grubundan daha başarılı olduğu gibi altıncı, sekizinci ve onuncu günlerde de kontrol grubundan daha başarılı sonuçlar vermiştir. Zeytinyağı



grubunun başarı durumunu Tablo 6.6.'da gördüğümüzde başarı oranı HPEO ve susam yağı grupları ile benzer düzeylerde. Zeytinyağının Tablo 5.3.'deki yağ asiti içeriği bu durumu açıklamak için yeterli değildir. Ancak zeytinyağı içerdiği oleik asit, E vitamini ve fenol bileşikleri (tirosol, hidroksitirosol, oleuropein, 1-asetoksinopiresinol ve flavonoid) içeriğinden dolayı antioksidan özelliklere sahiptir (156-159). Donato-Trancoso ve ark. (158) zeytinyağı uygulamasının ROS (reaktif oksijen ürünleri) ve NO (Nitrik Oksit) oluşumunu azaltarak oksidatif hasarı azalttığını, böylece iltihap ve nekrozu azalttığını, yara kapanmasını artırdığını ve kolajen birikimini iyileştirdiğini gözlemlemiştir. Histolojik analiz sonrasında yara iyileşme skorlamasına bakıldığında zeytinyağı grubunun epidermal-dermal rejenerasyon ve granülasyon doku kalınlaşması skorlamasında kontrol grubu ile farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldüğü gibi tüm skorlamalarda yüksek puanlar almıştır. Bu da yapılan çalışmalarda etkili bir yara iyileşme özelliği olduğu belirtilen zeytinyağının bizim çalışmamızda kullanılan yağlar arasında da en etkili yağlardan biri olduğunu göstermektedir. Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda da zeytinyağı grubunun dokularında kolajen yoğunluğu yüksek ve susam yağı ile benzer şekildedir. Aynı zamanda TGF- $\beta$ 1 yoğunluğu HPEO grubu ile benzer ve diğer gruplardan daha yüksektir ve bu sonuç literatür ile uyumludur (157). Bu da zeytinyağının yara iyileşmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Ancak IL-6 ve TNF- $\alpha$  bakımından incelendiğinde zeytinyağının balık yağı kadar etkili bir anti-inflamatuar olmadığı görülmüştür. Ancak Komprda'nın (150) da çalışmasında belirttiği gibi balık yağındaki EPA ve DHA'dan kaynaklı bu anti-inflamatuar etki kolajen yoğunluğunu azaltıcı bir etki gösterdiği için yara iyileşmesinde tutarsız sonuçlar verebileceği için zeytinyağının yüksek kolajen birikimini sağlaması yara iyileşmesinde kullanılması için onu ideal bir gıda takviyesi yapmaktadır. Zeytinyağı ile balık yağını karşılaştıran bir çalışmada (157), balık yağının norepinefrin düzeylerini artırarak iltihaplanmaya neden olduğu, ancak zeytinyağı grubunda anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı iltihaplanma görülmediği belirtilmiştir. Bu da zeytinyağının balık yağına göre yara iyileşmesinde daha etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda zeytinyağının tüm skorlamalarda ayçiçek yağından yara iyileşmesinde daha etkili olduğu görülmektedir. Bu sonucu destekler şekilde bir çalışmada, diyetin ayçiçek yağı yerine zeytinyağı ile takviye edilmesi yanıkların iyileşmesini iyileştirmiş ve yanık hastalarında hastanede yatış

süresini azaltmıştır (27). Edraki ve arkadaşlarının çalışmasına göre (156) enfeksiyon kontrol grubunda görülürken zeytinyağı grubunda görülmemiştir. Bunun, sekoiridoidler (oleuropein ve türevleri) gibi zeytinyağının fenolik içeriğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

*Hypericum perforatum*'un zeytinyağı ekstresinin geleneksel olarak yara iyileşmesinde kullanıldığı bilinmektedir (154). Çeşitli çalışmalar bu etkiyi kanıtlamıştır (160-163). Bu sebeple bu çalışmada en etkili olmasını beklediğimiz grup HPEO grubuydu. Ancak zeytinyağı ve susam yağı grupları HPEO grubu ile benzer başarılar göstermiştir. HPEO grubu makroskopik yara iyileşmesi bakımından ikinci ve dördüncü günlerde tüm gruplar arasında en başarılı gruptur. Ancak altıncı günde makroskopik yara kapanma yüzdesi susam yağından, sekizinci günde ise zeytinyağından daha azdır. Histolojik analizler sonunda yapılan skorlamalarda zeytinyağı, çörek otu yağı ve susam yağı epidermal-dermal rejenerasyon bakımından HPEO grubundan daha yüksek ortalamaya sahip olduğu gibi granülasyon doku kalınlaşması bakımından susam yağı tüm gruplardan daha başarılıdır. Ancak anjiyogenezis skorlamasında HPEO grubu '3,8/4,0' bir skorla tüm gruplar arasında en yüksek skora sahiptir. İmmünohistokimyasal analizler sonucunda en yüksek doku kolajen ve TGF-β1 yoğunluğu HPEO grubunda görülmüştür. HPEO grubunun yara iyileşmesinde bu kadar etkili olmasının sebebi HP'deki bileşiklerin biyolojik özellikleri ve HP'nin ekstrakte edildiği yağın sinerjik etkisi olduğu düşünülmektedir. HP, antimikrobiyal, antiviral ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olan hiperisin içerir (164-167). HP'de bulunan hyperforin, antibakteriyel ve antimalaryal etkilere sahip olarak yara iyileşmesine katkıda bulunur (167-170). Ek olarak quercetin, monoamin oksidaz A'nın inhibisyonunda rol oynadığından serbest radikal oluşumunu azaltır ve yara iyileşmesine yardımcı olur (171). HP, quercitrin hyperosidei, rutin, kaempferol, biopigenin ve amentoflavone gibi glavanoidler içerir (172).

Çörek otu yağı incelendiğinde, sonuçların kontrolden daha etkili olduğu ancak susam yağı, HPEO ve zeytinyağı grupları kadar etkili olmadığı görülmüştür. Çörek otu yağının içeriğinde bulunan B kompleks (Tiamin, B6, Niasin, Folik asit) vitaminler nedeniyle proliferasyon, yara mukavemetinde artış ve metabolizma destekleyici etkileri ile yara iyileşmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (122, 125, 126, 173).

Bunun yanında çörek otu yağının bakır, demir, çinko ve kalsiyum minerallerini içerdiği için etkili homeostaz, artmış epidermal yanıt, artmış yara elastikiyeti, kusursuz kolajen oluşumu, doku kanlanması artış gibi yara iyileşmesinde olumlu etkileri olması beklenmektedir(121-123, 130, 131, 135-137,173). Ancak çörek otu yağı yüksek doymamış yağ asidi içeriği sebebiyle susam yağı gibi oksidasyona karşı stabil bir içerik gösterememektedir (174). Çörek otu yağı grubunun makroskopik yara kapanması ilk altı günde kontrol grubundan daha etkili olurken sekizinci günde kontrol grubunun yara kapanma oranı çörek otu yağı grubundan daha fazladır. Bununla beraber epidermal-dermal rejenerasyon skorlamasında çörek otu yağı grubu en yüksek skora sahiptir. Çörek otu yağının kalsiyum içeriği bu etkiyi açıklayabilir (130, 131). Ancak granülasyon doku kalınlaşması ve anjiyogenezis skorlaması kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bizim çalışmamızın aksine HP yağlı ve çörek otu yağlı krem kullanılan bir çalışmada (175) çörek otu grubunun antioksidan özellikleri daha yüksek olmasına rağmen, HP grubunun epidermal-dermal rejenerasyon skoru daha yüksektir ancak bizim çalışmamızla benzer şekilde HP grubunun granülasyon doku skorları çörek otu grubundan daha yüksektir. Çörekotu yağının yağ asidi ve uçucu yağ içeriği sebebiyle geleneksel bir medikal yağlı tohumdur. Çörek otu yağı, %30'dan fazla sabit yağ ve %0,4-%0,45 uçucu yağ içeriğine sahiptir. Bu uçucu yağ içeriğinin en büyük bileşeni timokindir (%27,8-57,0). Timokini p-simen, varvakrol, 4-terpineol, longifolin ve t-anetol izlemektedir (26,105). Ek olarak, çörek otu yağı yaklaşık %60 esansiyel yağ asitleri içerir (105). Thymoquinone'un antioksidan, analjezik ve anti-inflamatuar etkiden sorumlu olduğu belirtilmektedir (26,105). Çörek otu yağının antiinflamatuvar etkisi çalışmamızda IL-6 doku yoğunluğunda da görülmektedir. Çalışmamızda çörek otu yağı grubunun doku IL-6 yoğunluğu susam yağı grubu ile benzer olarak bulunmuştur ancak TNF- $\alpha$  yoğunluğu kontrolden düşük olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çörek otu yağı grubunun kolajen birikimi balık yağı grubundan yüksektir ve ayçiçeği yağı grubu ile benzerdir. Kolajen birikimine çörek otu yağının bakır içeriği sağlamış olabilir (122, 136). Bunun yanında TGF- $\beta$ 1 yoğunluğu balık yağı, ayçiçek yağı ve kontrol grubundan yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak çörek otu yağı yara iyileşmesi bakımından HPEO, susam yağı ve zeytinyağı kadar etkili bulunamamıştır. Tablo 5.2.'de görüldüğü gibi çörek otu yağı %59,2 linoleik asit

ve %27,7 oleik asit içermektedir (105). Oleik asidin serbest radikal oluşumunu engellediğini daha önce belirtmiştik. Bununla birlikte, çörek otu yağının oleik asit içeriği, zeytinyağı içeriğinin yarısından azdır. Bu nedenle çörek otu yağı, yara iyileşme sürecinde zeytinyağı kadar etkili olmayabilir. Ayrıca ayçiçek yağı ve çörek otu yağının linoleik asit içeriğinin benzer olması bu iki yağın oksidasyona karşı stabil bir yapı göstermemesine sebep olmuş ve bu çalışmada iki yağ grubunun da yara iyileşmesi üzerinde benzer etki seviyelerine sahip olmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, mevcut çalışmanın bulguları, oral kullanılan yağ ekstraktı (HPEO) ve sıvı yağların (susam yağı, zeytinyağı, karaçam yağı, balık yağı ve ayçiçek yağı) yara iyileştirici etkileri olduğunu açıkça göstermiştir. Çalışmamızda kullanılan tüm yağlar literatürde genel olarak topikal uygulama olarak yara iyileşmesinde çalışılmıştır. Bu çalışmada yara iyileşmesinde oral gıda takviyesi olarak çeşitli yağların etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ve literatür incelemesi sonucunda HPEO grubunun yara iyileşmesinde umut vaadeden sonuçları olduğu görülmektedir. Ancak buna ek olarak zeytinyağı ve susam yağının yapılan analizlerde verdikleri sonuçlar bu yağların da yara iyileşmesinde etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak bu çalışma bir hayvan çalışmasıdır ve kullanılan yağların toksikolojik incelemesi yapılmamıştır. Bu nedenle ileride yapılacak çalışmaların da yardımıyla çeşitli yağların yara iyileşmesinde gıda takviyesi olarak kullanılmasının mevcut tedavi ve hastanede kalış süresini kısaltılması açısından önemlidir.

## 8. SONUÇ

Deney grupları ile yara yüzey alanı farklılıkları ikinci ve dördüncü günlerde görülmüştür. Bu günlerde tüm deney gruplarının yara alanındaki küçülme kontrol grubundan daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Altıncı, sekizinci ve onuncu günlerde de yara yüzey alanı en yüksek olan grup kontrol grubu olmasına rağmen; deney gruplarından hiçbiri ile bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

### 8.1. HPEO Grubu (Deney 1)

Yapılan histolojik analize göre epidermal dermal rejenerasyon skorlamasında 7 grup arasında 4. sırada olmasına rağmen 1. Olan çörekotu yağı grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre granülasyon skorlamasında 7 grup arasında 2. sırada olmasına rağmen 1. Olan susam yağı grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol ve ayçiçek yağı gruplarından daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre anjiyogenezis skorlamasında 7 grup arasında 1. sırada olmasına rağmen deney grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre Kolajen III yoğunluğunda 7 grup arasında 1. sıradadır ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TGF- $\beta$ 1 yoğunluğunda 7 grup arasında 1. sırada olmasına rağmen susam yağı ve zeytinyağı grupları ile arasında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ) ancak kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre IL-6 yoğunluğunda 7 grup arasında 4. sırada olmasına rağmen zeytinyağı, kontrol ve ayçiçek gruplarından daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TNF-  $\alpha$  yoğunluğunda 7 grup arasında 3. sırada olmasına rağmen 2. sırada olan susam yağı ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ).

## **8.2. Zeytinyağı Grubu (Deney 2):**

Yapılan histolojik analize göre epidermal dermal rejenerasyon skorlamasında 7 grup arasında 2. sırada olmasına rağmen 1. olan çörekotu yağı grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre granülasyon skorlamasında 7 grup arasında 3. sırada olmasına rağmen 1. olan susam yağı grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol ve ayçiçek yağı gruplarından daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre anjiyogenezis skorlamasında 7 grup arasında 4. sırada olmasına rağmen deney grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre Kolajen III yoğunluğunda 7 grup arasında 3. sıradadır ve 2. olan susam yağı grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bununla beraber kontrol, balık yağı, çörekotu yağı ve ayçiçek yağı gruplarından daha başarılı sonuç göstermiştir ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TGF- $\beta$ 1 yoğunluğunda 7 grup arasında 2. Sırada olmasına rağmen susam yağı ve HPEO grupları ile arasında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ) ancak kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre IL-6 yoğunluğunda 7 grup arasında 5. sırada olduğu görülmüştür.

Yapılan immünohistolojik analize göre TNF-  $\alpha$  yoğunluğunda 7 grup arasında 4. sırada olmasına rağmen 3. sırada olan HPEO grubu ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ).

### **8.3. Susam Yağı (Deney 3)**

Yapılan histolojik analize göre epidermal dermal rejenerasyon skorlamasında 7 grup arasında 3. sırada olmasına rağmen 1. olan çörekotu yağı grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre granülasyon skorlamasında 7 grup arasında 1. sıradadır ve ayçiçek yağı ile kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre anjiyogenezis skorlamasında 7 grup arasında 2. sırada olmasına rağmen deney grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre Kolajen III yoğunluğunda 7 grup arasında 2. sıradadır. Bununla beraber HPEO dışındaki tüm gruplardan daha fazla kolajen III yoğunluğu gözlenmiştir.

Yapılan immünohistolojik analize göre TGF- $\beta$ 1 yoğunluğunda 7 grup arasında 3. sırada olmasına rağmen zeytinyağı ve HPEO grupları ile arasında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ) ancak kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre IL-6 yoğunluğunda 7 grup arasında 2. sırada olduğu ve balık ve çörekotu yağı grupları ile arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TNF-  $\alpha$  yoğunluğunda 7 grup arasında 2. sırada olmasına rağmen 1. sırada olan balık yağı grubu ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ).

#### **8.4. Balık Yağı (Deney 4)**

Yapılan histolojik analize göre epidermal dermal rejenerasyon skorlamasında 7 grup arasında 5. sıradadır ancak kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre granülasyon skorlamasında 7 grup arasında 5. sıradadır ve ayçiçek yağı ile benzer başarı gösterirken ( $p>0,05$ ) kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre anjiyogenezis skorlamasında 7 grup arasında 5. sırada olmasına rağmen deney grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre Kolajen III yoğunluğunda 7 grup arasında 6. sıradadır ve sadece kontrol grubundan daha başarılıdır ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TGF- $\beta$ 1 yoğunluğunda 7 grup arasında 5. sırada olmasına rağmen 4. sırada bulunan çörekotu yağı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Buna ek olarak ayçiçek yağı ve kontrol gruplarından daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre IL-6 yoğunluğunda 7 grup arasında 1. sırada olduğu ve susam ve çörekotu yağı grupları ile arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TNF-  $\alpha$  yoğunluğunda 7 grup arasında 1. sırada olmasına rağmen 2. sırada olan balık yağı grubu ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ).



### 8.5. Çörek Otu Yağı (Deney 5)

Yapılan histolojik analize göre epidermal dermal rejenerasyon skorlamasında 7 grup arasında 1. sıradadır ancak deney grupları ile arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre granülasyon skorlamasında 7 grup arasında 4. sıradadır ve ilk üç sırada olan gruplarla (sırasıyla; susam yağı, HPEO, zeytinyağı) benzer başarı göstermiştir ( $p>0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre anjiyogenezis skorlamasında 7 grup arasında 3. sırada olmasına rağmen deney grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre Kolajen III yoğunluğunda 7 grup arasında 5. sıradadır ancak ayçiçek yağı ve balık yağı grupları ile aralarında istatistiksel fark bulunmazken ( $p>0,05$ ) sadece kontrol grubundan daha başarılıdır ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TGF- $\beta$ 1 yoğunluğunda 7 grup arasında 4. sırada olmasına rağmen 3. sırada bulunan susam yağı grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Buna ek olarak ayçiçek yağı ve kontrol gruplarından daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre IL-6 yoğunluğunda 7 grup arasında 3. sırada olduğu ve ilk iki sırada olan (sırasıyla balık ve susam yağı) gruplar ile arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TNF-  $\alpha$  yoğunluğunda 7 grup arasında 5. sırada olmasına rağmen 4. sırada olan zeytinyağı grubu ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ).

## 8.6. Ayçiçek Yağı (Deney 6)

Yapılan histolojik analize göre epidermal dermal rejenerasyon skorlamasında 7 grup arasında 6. sıradadır ancak deney grupları ile arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre granülasyon skorlamasında 7 grup arasında 6. sıradadır ve ilk üç sırada olan gruplarla (sırasıyla; susam yağı, HPEO, zeytinyağı) benzer başarı göstermiştir ( $p>0,05$ ).

Yapılan histolojik analize göre anjiyogenezis skorlamasında 7 grup arasında 3. sırada olmasına rağmen deney grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) ve kontrol grubundan daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre Kolajen III yoğunluğunda 7 grup arasında 5. sıradadır ancak ayçiçek yağı ve balık yağı grupları ile aralarında istatistiksel fark bulunmazken ( $p>0,05$ ) sadece kontrol grubundan daha başarılıdır ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TGF- $\beta$ 1 yoğunluğunda 7 grup arasında 4. sırada olmasına rağmen 3. sırada bulunan susam yağı grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Buna ek olarak ayçiçek yağı ve kontrol gruplarından daha başarılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre IL-6 yoğunluğunda 7 grup arasında 3. sırada olduğu ve ilk iki sırada olan (sırasıyla balık ve susam yağı) gruplar ile arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Yapılan immünohistolojik analize göre TNF-  $\alpha$  yoğunluğunda 7 grup arasında 5. sırada olmasına rağmen 4. sırada olan zeytinyağı grubu ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak, çalışmamızda kullanılan kantaron yağ ekstresi, susam yağı, zeytinyağı, balık yağı, çörekotu yağlarının çeşitli hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde faydalı etkileri bilinmektedir. Bununla beraber bu çalışmada

kullanıldığı gibi yara iyileşmesi sürecinde de etkileri olduğu görülmektedir. Özellikle kantaron yağı, susam yağı ve zeytinyağının tüm gruplar arasında yara iyileşmesi üzerine etkileri öne çıkmaktadır. Bu gıda takviyelerinin yara iyileşme sürecindeki etki mekanizmaları ile ilgili daha fazla çalışılmaya ihtiyaç duyulmaktadır. İleride çalışmamızda kullandığımız yağların toksikolojik incelemelerinin yapıldığı ve besin ilaç etkileşimlerinin göz önünde tutulduğu ileri faz çalışmalarının yapılması gerekmektedir.



## 9. KAYNAKLAR

1. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 99(1):665-706,2019.
2. Mogoşanu GD, Grumezescu AM. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing." *International journal of pharmaceutics.* 463(2):127-136,2014.
3. Xu R, Luo G, Xia H, He W, Zhao J, Liu B, et al. Novel bilayer wound dressing composed of silicone rubber with particular micropores enhanced wound re-epithelialization and contraction. *Biomaterials,* 40:1-11,2015.
4. Han S-K. *Innovations and Advances in Wound Healing*, 2th edition, New York, Springer, 2015.
5. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 117(7):42-58,2006.
6. Smith HJ, Wyke SM, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res.* 65:277–83,2005.
7. Cereda E, Gini A, Pedrolli C, Vanotti A. Disease-specific, versus standard nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial. *J Am Ger Soc.* 57:1395-1402, 2009.
8. Tobon J, Whitney JD, Jarrett M. Nutritional status and wound severity of overweight and obese patients with venous leg ulcers: a pilot study. *J Vasc Nurs.* 26(2):43–52, 2008.
9. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing, *Altern Med Rev.* 8(4):359–377, 2003.
10. Rodriguez NA, Jeschke MG, Williams FN, Kamolz LP, Herndon DN. Nutrition in burns: Galveston contributions. *J Parenter Enter Nutr.* 35(6):704–714,2011.
11. Alexander JW, Saito H, Trocki O, Ogle CK. The importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg.* 204(1):1–8, 1986.
12. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr.* 32(4):497–502, 2013.

13. Cardoso CR, Favoreto Jr S, Oliveira LL, Vancim JO, Barban GB, Ferraz DB, et al. Oleic acid modulation of the immune response in wound healing: a new approach for skin repair. *Immunobiology*. 216(3):409–415, 2011.
14. Rodrigues HG, Vinolo MAR, Magdalon J, Vitzel K, Nachbar RT, Pessoa AFM, et al. Oral administration of oleic or linoleic acid accelerates the inflammatory phase of wound healing. *J Invest Dermatol*. 132(1):208–15, 2012.
15. Ernst E, Rand JI, Barnes J, Stevinson C. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Eur J Clin Pharmacol*. 54(8):589–594, 1998.
16. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, Simon JC. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream--a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine* 10(4):31–37, 2003.
17. Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M, Behnam HR. The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean. *J Altern Complement Med*. 16(1):113–117, 2010.
18. Yucel A, Kan Y, Yesilada E, Akın O. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report. *J Ethnopharmacol*. 196:236–241, 2017.
19. Sutar I, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M, Yesilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol*. 127(2):468–477, 2010.
20. Sutar I, Akkol EK, Keles H, Oktem A, Baser KHC, Yesilada E. A novel wound healing ointment: a formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. *J Ethnopharmacol*. 134(1):89–96, 2011.
21. Altıparmak M, Eskitaşçıoğlu T. Comparison of systemic and topical *Hypericum perforatum* on diabetic surgical wounds. *J Investig Surg*. 31(1):29–37, 2018.
22. Zahmatkesh M, Manesh MJ, Babashahabi R. Effect of Olea ointment and Acetate Mafenide on burn wounds—A randomized clinical trial. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 20(5):599-603, 2015.

23. Tehrani S, Lotfi P, Tehrani S, Jangholi E, Aryan H, Aidun A. Healing effect of sesame ointment on second-degree burn wound in rats. *Galen Medical Journal* 5(2):56-62, 2016.
24. Compes LS, Amoros TP, Campos RM, Delachica AM, Barrios HA. Therapeutic uses for Asian yellow flower crowfoot, genus *Ranunculus*: the case of *Blastoestimulina*. *Rev Enferm.* 28(1):59-62, 2005.
25. Abu-Zinadah OA. Using *nigella sativa* oil to treat and heal chemical induced wound of rabbit skin. *JKAU: Sci.* 21(2):335-346, 2009.
26. Sarkhail P, Esmaily H, Baghaei A, Shafiee A, Abdollahi M, Khademi Y et al. Burn healing potential of *Nigella sativa* seed oil in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2(1):34, 2011.
27. Najmi M, Shariatpanahi ZV, Tolouei M, Amiri Z. Effect of oral olive oil on healing of 10-20% total body surface Area burn wounds in hospitalized patients. *Burns* 41(3):493-496, 2015.
28. Michael HR, Wojciech P. *Histology: A Text and Atlas (Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas)*, 6. Baskı, Çeviren: Baykal B., Ankara, Palme Yayıncılık, 2014.
29. Kazancı A. Yaşlanmayla deride meydana gelen değişimlerin incelenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, 2012.
30. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Experimental dermatology*, 2016;25(2):92-8.
31. Wong, David J, Howard YC. Skin tissue engineering.1-9, In: Girard L, editör. *StemBook* [Internet] (2009).
32. James WD, Elston D, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus I. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*, 13th Edition, Amsterdam, Elsevier Health Sciences, 2019.
33. Martini F, Tallitsch R, Nath J. *Human Anatomy*, 9th Edition, New York, Pearson, 2017.
34. Turksen, K. *Wound Healing: Stem Cells Repair and Restorations, Basic and Clinical Aspects*, 1st Edition, John Wiley & Sons, 2017.
35. Kawasumi A, Sagawa N, Hayashi S, Yokoyama H, Tamura K. Wound healing in mammals and amphibians: toward limb regeneration in mammals. pp. 33-49.

- In: Haber-Katz E, Stocum DL, editors. *New Perspectives in Regeneration*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
36. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 453(7193):314–21, 2008.
  37. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 25:9–18, 2007.
  38. Archontogeorgis K, Steiropoulos P, Tzouvelekis A, Nena E, Bouros D. Lung cancer and interstitial lung diseases: a systematic review. *Pulm Med* 315918, 2012.
  39. Barrientos S, Stojadinovic O, Goliinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 16:585–601, 2008.
  40. Monaco JL & Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clinics in Plastic Surgery*. 30(1):1–12, 2003.
  41. Lavan FB, Hunt TK. Oxygen and Wound Healing. *Clin Plast Surg*. 17: 463, 1990.
  42. Erdem C, Çelebi CR. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi, 2. Baskı, Ankara, TDD Yayınları, 1996.
  43. Fetil E. Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler. *T Klin J Int Med Sci*. 3: 13-7, 2007.
  44. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 99:219-29, 2010.
  45. Fetil E. Tips for interventional dermatology. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology*. 51:143-4, 2017.
  46. Breslow RA, Hallfrisch J, Goldberg AP. Malnutrition in tubefed patients with pressure sores. *JPEN*. 15:663–8, 1991.
  47. Langer G, Fink A. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 6, 2014.
  48. Green SM, Winterberg H, Franks PJ, Moffatt CJ, Eberhardie C, McClaren S. Dietary intakes of adults, with and without pressure sores, treated by community nursing staff. *Proc Nutr Soc*. 58(3):140A, 1999.
  49. De Santi L. Involuntary weight loss and the non healing wound. *Adv Skin Wound Care*. 13:11–20, 2000.

50. Armstrong M. Obesity as an intrinsic factor effecting wound healing. *J Wound Care.* 7:220–1, 1998.
51. Elia M. Screening for malnutrition: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) for adults. THE ‘MUST’ REPORT. BAPEN; Reg. Charity No: 1023927, 2003.
52. Collins N. The facts about vitamin C and wound healing. *Ostomy Wound Manag.* 55:8–9, 2009.
53. Emery PW. Metabolic changes in malnutrition. *Eye.* 19:1029–34, 2005.
54. Stratton RJ, King CL, Stroud MA, Jackson AA, Elia M. Malnutrition Universal Screening Tool predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr.* 95:325–30, 2006.
55. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence based approach to treatment. *Am J Clin Nutr.* 79:1128–9, 2004.
56. Desneves K, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 24:979–87, 2005.
57. Shenkin A. The key role of micronutrients. *Clin Nutr.* 25:1–13, 2006.
58. Stratton RJ, Ek AC, Enger M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, Elia M. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 4:422–50, 2005.
59. Schols JM, Heyman H, Meijert E. Nutritional support in the treatment and prevention of pressure ulcers: an overview of studies with an arginine enriched oral nutritional supplement. *J Tissue Viability.* 18:72–9, 2009.
60. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN.* 11:8–13, 1987.
61. Allison S. Malnutrition and disease related outcomes. *Clin Nutr.* 16:590–3, 2000.
62. Posthauer M. Hydration: an essential nutrient. *Adv Skin Wound Care.* 18:32–3, 2003.
63. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 54:59–65, 1996.



64. Bergstrom N, Braden B. A prospective study of pressure sore risk among institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc.* 40:747–58,1992.
65. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Scientific criteria for defining malnutrition. pp. 1-34. In: *Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment.* Cambridge, CABI Pub, 2003.
66. Whitney JD. Overview: acute and chronic wounds. *Nurs Clin North Am.* 40:191–205,2005.
67. Chernoff RS, Milton KY, Lipschitz DA. The effect of a very high-protein liquid formula on decubitus ulcer healing in long term tube fed institutionalized patients. *J Am Diet Assoc.* 90:A-130,1990.
68. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 22:321–36, 2003.
69. Turek JJ. Fat and wound healing. pp.27-48. In: Molnar JA, ed. *Nutrition and Wound Healing.* Boca Raton, FL: CRC Press, 2007.
70. McDaniel, JC, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair Regen.* 16(3):337-45, 2008.
71. Shingel KI, Faure MP, Azoulay L, Roberge C, Deckelbaum RJ. Solid emulsion gel as a vehicle for delivery of polyunsaturated fatty acids: implications for tissue repair, dermal angiogenesis and wound healing. *J Tissue Eng Regen Med.* 2:383-393,2008.
72. Albina JE, Gladden P, Walsh WR. Detrimental Effects of an  $\omega$ -3 Fatty Acid-Enriched Diet on Wound Healing. *J Parenter Enteral Nutr,* 17(6), 519-21,1993.
73. Theilla M, Schwartz B, Cohen J, Shapiro H, Anbar R, Singer P. Impact of a nutritional formula enriched in fish oil and micronutrients on pressure ulcers in critical care patients. *American J Crit Care,* 21(4):102-9,2012.
74. Ekçi B, Karabicak I, Atukeren P, Altinli E, Tomaoglu K, Tasci I. The effect of omega-3 fatty acid and ascorbic acid on healing of ischemic colon anastomoses. *Ann Ital Chir.* 82, 475-9,2011.
75. McDaniel JC, Massey K, Nicolaou A. Fish oil supplementation alters levels of lipid mediators of inflammation in microenvironment of acute human wounds. *Wound Repair Regen.* 19(2):189-200,2011.

76. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 131(3): 511-21,2010.
77. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. (2007). Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol.* 111(1):33-9,2007.
78. Brondz I, Greibrokk T, Groth PA, Aasen AJ. The relative stereochemistry of hyperforin-an antibiotic from *hypericum perforatum* L. *Tetrahedron Letters.* 23(12):1299-1300,1982.
79. Grauds C. St. John's Wort for depression. *Pharmacy Times.* 63:40-43,1997.
80. Tolkunova NN, Cheuva EN, Bidyuk AY. Effect of medicinal plant extracts on microorganism development. *Pishchevaya Promyshlennost.* 8:70-71,2002.
81. Zohary D, Hopf M, Weiss E. *Domestication of Plants in the Old World: The origin and spread of domesticated plants in Southwest Asia, Europe, and the Mediterranean Basin.* Oxford University Press on Demand,2012.
82. Aljabre SH, Alakloby OM, Randhawa MA. Dermatological effects of *Nigella sativa*. *J Dermatol Dermatologic Surg.* 19(2):92-98,2015.
83. Emeka LB, Emeka PM, Khan TM. Antimicrobial activity of *Nigella sativa* L. seed oil against multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* isolated from diabetic wounds. *Pakistan J Pharm Sci.* 28(6):1985-90,2015.
84. Awadalla EA. Ameliorative effect of the crude oil of the *Nigella sativa* on oxidative stress induced in rat testes by cisplatin treatment. *Biomed Prev Nutr.* 2(4):265-8,2012.
85. Mohammed NK, Manap A, Yazid M, Tan CP, Muhialdin BJ, Alhelli AM, et al. The effects of different extraction methods on antioxidant properties, chemical composition, and thermal behavior of black seed (*Nigella sativa* L.) oil. *Evid Based Complementary Altern Med.* 5(7):1-10,2016.
86. Majdalawieh AF, Fayyad MW. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol.* 28(1):295-304,2015.
87. Ahmed IH, Awad MA, El-Mahdy M, Gohar HM, Ghanem AM. The effect of some medicinal plant extracts on wound healing in farm animals. *Assiut Vet Med J.* 32(64):236-244,1995.

88. Abu-Al-Basal MA. Influence of *Nigella saliva* Fixed Oil on Some Blood Parameters and Histopathology of Skin in Staphylococcal-Infected BALB/c\lice. *Pakistan J Biol Sci.* 14(23):1038-1046,2011.
89. Ab Rahman MR, Abdul Razak F, Mohd Bakri M. Evaluation of wound closure activity of *Nigella sativa*, *Melastoma malabathricum*, *Pluchea indica*, and *Piper sarmentosum* extracts on scratched monolayer of human gingival fibroblasts. *Evid Based Complementary Altern Med.* 190342, 2014.
90. Altıntaş A, Okutan MY, Koçer D, Yıldız M.15. *Yüzyıl Türkçe Tıp Kitabı Yâdigâr-ı İbn-i Şerif, İstanbul, Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği*, 2004.
91. Moustafa A, Atiba A. The effectiveness of a mixture of honey, beeswax and olive oil in treatment of canine deep second-degree burn. *Global Veterinaria.* 14(2):244-250,2015.
92. Theoharides TC, Alexandrakis M, Kempuraj D, Lytinas M. Anti-inflammatory actions of flavonoids and structural Requirements for New Design. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 14(3):119-127,2001.
93. Al-Waili NS. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Complement Ther Med.* 11(4):226-234,2003.
94. Assimopoulou AN, Boskou D, Papageorgiou VP. Antioxidant activities of alkannin, shikonin and alkanna tinctoria root extracts in oil substrates. *Food Chem.* 87:433-438,2004.
95. Al-Waili NS. Mixture of honey, beeswax and olive oil inhibits growth of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. *Arch Med Res.* 36(1):10-13,2005.
96. Abdulrhman M, Samir Elbarbary N, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil–propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol.* 29(3):285-292,2012.
97. Hangan LT, Carabineanu ADRIAN, Badiu D, Crainiceanu ZORIN, Cumanas A, Bardan R. et al. The benefits of olive oil compounds in healing burned skin lesions. *Rev de Chim.* 67(9):1793-1796,2016.

98. Alto Costa AM, Donnato-Trancoso A, Romana-Souza B. Olive Oil Administration Improves Cutaneous Wound Healing of Pressure Ulcers in Mice. *FASEB J*, 30(S1):1036-5,2016.
99. Ide T, Ono Y, Kawashima H, Kiso Y. Interrelated effects of dihomo- $\gamma$ -linolenic and arachidonic acids, and sesamin on hepatic fatty acid synthesis and oxidation in rats. *Br J Nutr*. 108(11):1980-1993,2012.
100. Matsumura Y, Kita S, Morimoto S, Akimoto K, Furuya M, Oka N, et al. Antihypertensive effect of sesamin. I. Protection against deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension and cardiovascular hypertrophy. *Biol Pharm Bull*. 18(7):1016-9,1995.
101. Chitravadivu C, Bhoopathi M, Balakrishnan V, Elavazhagan T, Jayakumar S. Antimicrobial activity of Laehiums prepared by herbal venders, South India. *Am Eur J Sci Res*. 4:142-7,2009.
102. Tabatabaei SM, Far AM, Saremi Z, Zandi M, Aghaei S, Gohari M, et al. The Effect of Sesame Oil and Cucurbita on Healing Wounds Caused by Third-Degree Burn. *J Skin Stem Cell*. 4(3-4):e68333,2017.
103. Sharif MR, Alizargar J, Sharif A. Evaluation of the wound healing activity of sesame oil extract in rats. *World J Medical Sci*, 9(2):74-78,2013.
104. Ozdemir IS, Karaoglu O, Dag C, Bekiroglu S. Assessment of sesame oil fatty acid and sterol composition with FT-NIR spectroscopy and chemometrics. *Turk J Agric For*. 42(6):444-52,2018.
105. Isik F, Akbay TT, Yarat A, Genc Z, Pisiriciler R, Caliskan-Ak E, et al. Protective effects of black cumin (*Nigella sativa*) oil on TNBS-induced experimental colitis in rats. *Dig Dis Sci*. 56(3):721-730,2011.
106. TURKOMP-National Food Composition Database. <http://www.turkomp.gov.tr/> (Erişim: 24.09.2020)
107. Arsić I, Žugić A, Antić DR, Zdunić G, Dekanski D, Marković G, et al. *Hypericum Perforatum* L. *Hypericaceae/Guttiferae* Sunflower, Olive and Palm Oil Extracts Attenuate Cold Restraint Stress-Induced Gastric Lesions. *Molecules*. 15(10):6688-98,2010.

108. Evrenkaya TR, Bilgi O, Atasoyu EM, Gültepe M, Tulbek MY. Ratlarda sisplatin nefrotoksitesisi uzerine verapamil ve balik yaginin etkileri. Turk J Nephrol. 1:25-29,2000.
109. Culhaoglu B, Erbek SS, Erbek S, Hizal E. Protective effect of Nigella sativa oil on acoustic trauma induced hearing loss in rats. Audiol Res. 7(2):38-41,2017.
110. Periasamy S, Yang SS, Chen SY, Chang CC, Liu, MY. Prophylactic sesame oil attenuates sinusoidal obstruction syndrome by inhibiting matrix metalloproteinase-9 and oxidative stres. JPEN. 37(4):529-537,2013.
111. Moreira CF, Cassini-Vieira P, da Silva MF, Barcelos LS. Skin wound healing model-excisional wounding and assessment of lesion area. Bio-protocol. 5(22):1661e,2015.
112. Gunal MY, Heper AO, Zaloglu N. The effects of topical carvacrol application on wound healing process in male rats. Phcog J. 6(3):10-14,2014.
113. Bancroft JD, Gamble M. Theory and practice of histological techniques, 6th Edition, Churchill Livingstone, Elsevier Health Sciences, 2008.
114. Galeano M, Altavilla D, Cucinotta D, Russo GT, Calo M, Bitto A, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. Diabetes. 53(9):2509-17,2004.
115. Özkorkmaz EG, Özay Y. Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesinde Kullanılan Bazı Bitkiler. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi. 2(2):63-67,2009.
116. Baktır G. Wound Repair and Experimental Wound Models. Experimed. 9(3):130-137,2019.
117. Mercandetti M, Cohen AJ. Wound healing and repair. Emedicine. 14(1):12-20,2017.
118. Macdonald J, Asiedu K. WAWLC: World Alliance for Wound and Lymphedema Care. Wounds. 22(3): 55-59,2010.
119. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. Adv Ther. 34(3):599-610,2017.
120. Altan A, Damlar İ, Aras M, Alpaslan C. Sarı Kantaronun (Hypericum Perforatum) Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 24(4):578-591,2015.

121. Seçkiner S. Diyabetik Ayağın İyileşmesinde Beslenme Tedavisinin Rolü Var mı? *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 47:82-91,2019.
122. Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. *Clinics in dermatology*. 28(4):432-439,2010.
123. Rojas AI, Phillips TJ. Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamins A and E, carotenes, and zinc. *Dermatologic Surgery*, 25(8):601-604,1999.
124. Ete SI, Ofodile FA, Oluwasanmi JO. Vitamins and trace elements profiles in chronic leg ulcers in Nigerians. *Tropical and geographical medicine*. 34(1):73-75,1982.
125. Alvarez OM, Gillbreath RI. Thiamine influence on collagen during granulation of skin wounds. *J Surg Res*. 32:24-31,1982.
126. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Repair Regen*.11:419-23,2003.
127. Lansdown ABG. Nutrition 2: a vital consideration in the management of wounds. *Br J Nurs*. 13:1199-210,2004.
128. Levenson SM, Demetriou AA. Metabolic factors. In: Cohen IK, Diegelmann R, Lindblad WJ (ed) *Wound healing: biochemical and clinical aspects*. Philadelphia: Saunders, 1992.
129. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 31:766-72,2017.
130. Gottschlich MM. Fat-Soluble Vitamins and Wound Healing. In: Molnar J (ed), *Nutrition and Wound Healing*. New York: CRC Press Taylor and Francis Group, 2007.
131. Ali MZASH. Study of vitamin d level in relation to pressure ulcer in elderly. *International Journal Of Recent Scientific Research*. 7(2):8970-3,2016.
132. Hobson R. Vitamin E and wound healing: an evidence-based review. *Int Wound J*. 13:331–335,2016.

133. Shukla A, Rasik AM, Pataik GK. Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defense enzymes in a healing cutaneous wound. *Free Radic Res.* 26:93-101,1997.
134. Baxter CR. Immunologic reactions in chronic wounds. *Am J Surg.* 167(1):12-4,1994.
135. Doley J. Nutrition Management of Pressure Ulcers. *Nutrition in Clinical Practice.* 25(1):50-60,2010.
136. Borkow G, Gabbay J, Zatzoff RC. Could chronic wounds not heal due to too low local copper levels? *Med Hypotheses.* 70(3):610-13,2008.
137. Sakae K, Agata T, Kamide R, Yanagisawa H. Effects of L-carnosine and its zinc complex (Polaprezinc) on pressure ulcer healing. *Nutrition in Clinical Practice.* 28(5):609-16,2013.
138. Saghaleini SH, Dehghan K, Shadvar K, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Ostadi Z. Pressure ulcer and nutrition. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 22(4):283-89,2018.
139. Posthauer ME, Banks M, Dorner B, Schols JM. The role of nutrition for pressure ulcer management: national pressure ulcer advisory panel, European pressure ulcer advisory panel, and pan pacific pressure injury alliance white paper. *Adv Skin Wound Care.* 28(4):175-88,2015.
140. Steinstraesser L, Burkhard O, Fan MH, Jacobsen F, Lehnhardt M, Su G, et al. ... & Wang, S. C. (2005). Burn wounds infected with *Pseudomonas aeruginosa* triggers weight loss in rats. *BMC Surg.* 5(1):1-7,2005.
141. Zaloga GP, Bortenschlager L, Black KW, Prielipp R. Immediate postoperative enteral feeding decreases weight loss and improves wound healing after abdominal surgery in rats. *Crit Care Med.* 20(1):115-8,1992.
142. Kiang JG, Zhai M, Liao PJ, Elliott TB, Gorbunov NV. Ghrelin therapy improves survival after whole-body ionizing irradiation or combined with burn or wound: amelioration of leukocytopenia, thrombocytopenia, splenomegaly, and bone marrow injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2014.
143. Marques SR, Peixoto CA, Messias MS, Albuquerque ARD, Silva Junior VAD. The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound healing in lambs. *ACTA CIR BRAS.* 19(3):196-209,2004.

144. Coelho CS, Gama JAN, Oliveira Júnior LAT, Silva BSF, Souza VRC, Endringer DC, et al. Use of extracts of sunflower-seed oil (*Helianthus annus L.*) for the treatment of cutaneous injuries in equine metatarsus: a case report. *Rev Bras Pl Med.* 14(1):125-129,2012.
145. Oliveira Jr LAT, Souza VR, Endringer DC, Hendrickson DA, Coelho CS (2012) Effects of topical application of sunflower-seed oil on experimentally induced wounds in horses. *J Equine Vet Sci.* 32(3):139-145,2012.
146. Stoia M, Oancea S. Selected evidence-based health benefits of topically applied sunflower oil. *App Sci Rep.* 10:45-49,2015.
147. Masi LN, Martins AR, Neto JCR, Amaral CLD, Crisma AR, Vinolo, MAR, et al. Sunflower oil supplementation has proinflammatory effects and does not reverse insulin resistance in obesity induced by high-fat diet in C57BL/6 mice. *J Biomed Biotechnol.* 945131,2012.
148. Otranto M, Do Nascimento AP, Monte-Alto-Costa A. Effects of supplementation with different edible oils on cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen.* 18(6):629-636,2010.
149. Turk HF, Monk JM, Fan YY, Callaway ES, Weeks B, Chapkin RS. Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on injury-induced epidermal growth factor receptor transactivation contribute to delayed wound healing. *Am J Physiol Cell Physiol.* 304(9):905-917,2013.
150. Komprda T, Sladek Z, Sevcikova Z, Svehlova V, Wijacki J, Guran, R, et al. Comparison of Dietary Oils with Different Polyunsaturated Fatty Acid n-3 and n-6 Content in the Rat Model of Cutaneous Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 21(21):7911,2020.
151. Pal D, Chandra P, Sachan N. Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention, pp.183-210, second edition, London, Academic press, 2020.
152. Moalla Rekik D, Ben Khedir S, Ksouda Moalla K, Kammoun NG, Rebai T, Sahnoun Z. Evaluation of wound healing properties of grape seed, sesame, and fenugreek oils. *Evid Based Complementary Altern Med.* 7965689, 2016.
153. Cheung SCM, Szeto YT, Benzie IF. Antioxidant protection of edible oils. *Plant Foods Human Nutr.* 62(1):39-42,2007.



154. Kiran K, Asad M. Wound healing activity of *Sesamum indicum* L seed and oil in rats. *IJEB*. 46(11):777-782,2008.
155. Nagendra Prasad MN, Sanjay KR, Prasad DS, Vijay N, Kothari R, Nanjunda Swamy S. A review on nutritional and nutraceutical properties of sesame. *J Nutr Food Sci*. 2(2):1-6,2012.
156. Edraki M, Akbarzadeh A, Hosseinzadeh M, Tanideh N, Salehi, A, Koochi-Hosseiniabadi O. Healing effect of sea buckthorn, olive oil, and their mixture on full-thickness burn wounds. *Adv Skin Wound Care*. 27(7):317-323,2014.
157. Rosa ADS, Bandeira LG, Monte-Alto-Costa A, Romana-Souza B. Supplementation with olive oil, but not fish oil, improves cutaneous wound healing in stressed mice. *Wound Repair Regen*. 22(4):537-547,2014.
158. Donato-Trancoso A, Monte-Alto-Costa A, Romana-Souza B. Olive oil-induced reduction of oxidative damage and inflammation promotes wound healing of pressure ulcers in mice. *J Dermatol Sci*. 83(1):60-69,2016.
159. Kaçar O, Azkan N. Bursa'da Doğal Florada Bulunan Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Populasyonlarında Farklı Yüksekliklerin Hiperisin Oranı Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 19(1):77-89,2005.
160. Farsak M, Özdağlı G, Özmüş D, Çömelekoğlu Ü, Yalın S, Gen R, et al. Effects of *Hypericum perforatum* on an Experimentally Induced Diabetic Wound in a Rat Model. *Wounds*. 29(2):E10-E17,2017.
161. Yılmaz U, Kaya H, Turan M, Bir F, Şahin B. Investigation the effect of *Hypericum perforatum* on corneal alkali burns. *Cutan Ocul Toxicol*. 38(4):356-359,2019.
162. Gunpınar S, Kılıç OA, Duran I, Tosun M, Fırat T, Söyler G. Evaluation of the effect of topical *Hypericum perforatum* oil on excisional palatal wound healing in rabbits. *J Invest Surg*. 1:1-10,2018.
163. Çobanoğlu A, Şendir M. The effect of *hypericum perforatum* oil on the healing process in the care of episiotomy wounds: A randomized controlled trial. *Eur J Integr Med*. 34:100995,2020.
164. Barroso RA, Navarro R, Tim CR, de Paula Ramos L, de Oliveira LD, Araki ÂT, et al. Antimicrobial photodynamic therapy against *Propionibacterium acnes*

- biofilms using hypericin (*Hypericum perforatum*) photosensitizer: In vitro study. *Lasers Med Sci.* 36(6):1235-1240,2021.
165. Shrivastava M, Dwivedi LK. Therapeutic potential of *Hypericum Perforatum*: a review. *Int J Pharm Sci Res.* 6(12):4982-4988,2015.
166. Berköz M, Allahverdiyev O, Yıldırım M. Investigation of the effect of hyperforin and hypericin on inflammatory response in RAW 264.7 macrophages. *Van Medical Journal.* 25(2):124-131,2018.
167. He M, Wang Y, Hua W, Zhang Y, Wang Z. De novo sequencing of *Hypericum perforatum* transcriptome to identify potential genes involved in the biosynthesis of active metabolites. *PLoS ONE.* 7:e42081,2012.
168. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 131(3):511-521,2010.
169. Lyles JT, Kim A, Nelson K, Bullard-Roberts AL, Hajdari A, Mustafa B, et al. The chemical and antibacterial evaluation of St. John's Wort oil macerates used in Kosovar traditional medicine. *Front Microbiol.* 8:1639,2017.
170. Gaid M, Biedermann E, Füller J, Haas P, Behrends S, Krull R, et al. Biotechnological production of hyperforin for pharmaceutical formulation. *Eur J Pharm Biopharm.* 126:10-26,2018.
171. Ibrahim KA, Eleyan M, Abd El-Rahman HA, Khwanes SA, Mohamed RA. Quercetin attenuates the oxidative injury-mediated upregulation of apoptotic gene expression and catecholaminergic neurotransmitters of the fetal rats' brain following prenatal exposure to fenitrothion insecticide. *Neurotoxicity Res.* 37(4):871-882,2020.
172. Orhan IE, Kartal M, Gülpinar AR, Cos P, Matheussen A, Maes L, Tasdemir D. Assessment of antimicrobial and antiprotozoal activity of the olive oil macerate samples of *Hypericum perforatum* and their LC-DAD-MS analyses. *Food Chem.* 138(2-3):870-875,2013.
173. Takruri HR, Dameh MA. Study of the nutritional value of black cumin seeds (*Nigella sativa*L). *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 76(3): 404-10,1998.
174. Forouzanfar F, Hosseinzadeh H. *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*, pp.127-146, second edition, London, Academic press, 2020.

175. Han MC, Durmuş AS, Sağlıyan A, Gunay C, Ozkaraca M, Kandemir FM, et al. Effects of *Nigella sativa* and *Hypericum perforatum* on wound healing. *Turk J Vet Anim Sci.* 41:99-105,2017.



## 10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.34945  
Konu : Etik Kurulu Kararı

26/07/2019

Sayın Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Sıçanlarda Cilt Yaralarında Kullanılan Sarı Kantoran Çiçeği Yağ Ekstresi, Zeytinyağı, Balık Yağı Çörekotu Yağı Ve Susam Yağı Oral Kullanımının Yara İyileşme Üzerine Etkileri” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (1 sayfa)



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
17/07/2019	35		Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU

“Sıçanlarda Cilt Yaralarında Kullanılan Sarı Kantoran Çiçeği Yağ Ekstresi, Zeytinyağı, Balık Yağı Çörekotu Yağı Ve Susam Yağı Oral Kullanımının Yara İyileşme Üzerine Etkileri” başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna “Oybirliği” ile karar verilmiştir.

**Etik Onay Geçerlilik Süresi:** 1 yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Burak ÇAĞLAYAN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet OZANSOY	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Uzm.Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Cem GÜNEŞ	
Üye	Burak Sefa DERİBAŞ	



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı**

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.41160  
Konu : Etik Kurulu Kararı

19/08/2019

**Sayın Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU**

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 17/07/19 tarihli 35 karar no ile onay verilen "Sıçanlarda Cilt Yaralarında Kullanılan Sarı Kantoran Çiçeği Yağ Ekstresi, Zeytinyağı, Balık Yağı, Çörekotu Yağı Ve Susam Yağı Oral Kullanımının Yara İyileşme Üzerine Etkileri" isimli çalışmamızın başlığını "Sıçanlarda Oral Yağ Kullanımının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri" olarak değiştirilmesi isteğiniz uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.  
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(İMÜ-HADYЕК) Başkanı