



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**BASI YARASI OLUŞTURULAN FARELERDE STANDART
YARA BAKIM ÜRÜNÜ İLE MANUKA (LEPTOSPERMUM
SCOPARIUM) BALININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. CEMAL KORAY ÖZTÜRK

OCAK 2020

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**BASI YARASI OLUŞTURULAN FARELERDE STANDART
YARA BAKIM ÜRÜNÜ İLE MANUKA (LEPTOSPERMUM
SCOPARIUM) BALININ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. CEMAL KORAY ÖZTÜRK

DANIŞMAN
PROF. DR. YAKUP TOMAK

Bu tez, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü (SAUBAPK) tarafından 2019-7-25-82 proje numarası ile desteklenmiştir.

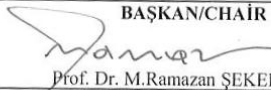
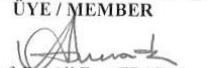
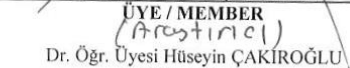


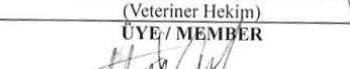
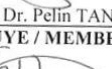

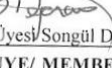

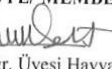
OCAK 2020

Sevgili eşime, canım oğluma ve çok değerli aileme...

ONAY

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA ONAY BELGESİ

SAKARYA UNIVERSITY
ANIMAL EXPERIMENTS LOCAL ETHIC COMMITTEE
RESEARCH APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Başlı Yarası Oluşturulan Farelerde Standart Yara Bakım Ürünü İle Manuka (LEPTOSPERMUM SCOPARIUM) Balının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.	
Yürütücü <i>Chief investigator</i>	Doç. Dr. Yakup TOMAK	
Yrd. Araştırmacı(lar) Co-investigator(s)	Araş. Gör. Dr. Cemal Koray ÖZTÜRK, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇAKIROĞLU, Dr. Öğretim Üyesi Özcan BUDAK,	
Araş. Başlama Tarihi/Research Starting Date		
Proje Süresi/Total Time of Project	6 ay	
Kullanılan Hayvan Türü/Animal Species	Fare	
Kullanılan Hayvan Cinsiyeti ve Sayısı/Animal Sex and number	Erkek- 18 adet	
Araş. Destekleyen Kuruluş (varsa) <i>Funding institution(s) (if available)</i>	-	
Destek Şekli ve Miktarı <i>Type and amount of funding</i>	-	
Karar: Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06 / 03 / 2019 tarih ve 07 sayılı kararı ile; yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin <input checked="" type="radio"/> gerçekleştirilmesinin Uygun Olduğuna Karar Verilmiştir. <input type="radio"/> Yeniden düzenlenmesine Karar Verilmiştir. <input type="radio"/> gerçekleştirilmesinin Uygun Olmadığına Karar Verilmiştir.		
Decision: With the decision of the Local Ethics Committee of Animal Experiments of Sakarya University dated 06/03/2019 and numbered 07 ; it has been decided that above mentioned research project is <input checked="" type="radio"/> Appropriate to carry out. <input type="radio"/> Rearranged <input type="radio"/> Not Appropriate to carry out.		
	BAŞKAN/CHAİR  Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU	
ÜYE / MEMBER  Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM	ÜYE / MEMBER (Araştırmacı)  Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇAKIROĞLU (Veteriner Hekim)	ÜYE / MEMBER  Doç. Dr. Pelin TANYERİ
ÜYE / MEMBER  Doç. Dr. Kerem KARAMAN	ÜYE / MEMBER  Doç. Dr. Hüseyin AKSOY	ÜYE / MEMBER  Dr. Öğr. Üyesi Songül DOĞANAY
ÜYE / MEMBER  Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARA	ÜYE / MEMBER <i>Katılmadı</i> Dr. Öğr. Üyesi Murat ÇİLLİ	ÜYE / MEMBER  Dr. Öğr. Üyesi Havva SERT
ÜYE / MEMBER <i>Katılmadı</i> Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Zahit YILDIZ	ÜYE / MEMBER  Mustafa YILMAZ	ÜYE / MEMBER  İbrahim AKPEKİN

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 06.03.2019 tarih ve 07 sayılı kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

.../.../...

Dr. Cemal Koray ÖZTÜRK

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyen ve beni teşvik edip yönlendiren, tecrübesini bizimle paylaşan tez yazarken tüm bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Yakup TOMAK'a, kliniğimizin bu günlere gelmesinde çok büyük bir payı olan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman bizlerden esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim, Sakarya Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü Klinik ve Eğitim Sorumlusu sayın hocam Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM'e, kendime örnek aldığım ve anlayışıyla her zaman yanımda olan ve tüm bilgi birikimini bize aktaran sevgili hocam sayın Prof. Dr. Serbülent Gökhan BEYAZ'a, eğitimim süresince destek ve teşviklerini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Ayça TAŞ TUNA'ya, her konuda her zaman bizi destekleyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Onur PALABIYIK'a, kliniğimize yeni katılan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Onur BALABAN'a, bizimle oldukları süre boyunca sabrı ve öğretmenliğiyle her zaman bize örnek olan hocam sayın Prof. Dr. Ümit KARADENİZ'e ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Havva SAYHAN KAPLAN'a, hayvan deneyi çalışmam boyunca gerek samimiyetleri gerekse tecrübeleriyle yardımlarını esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇAKIROĞLU ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Özcan BUDAK'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

SÜEAH Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'ndeki birlikte çalıştığım tüm değerli uzman abilerim ve ablalarım, değerli asistan arkadaşlarım, meslektaşlarım, anestezi tekniker ve teknisyenleri, ameliyathane çalışanları ve anestezi yoğun bakım çalışanlarına ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak her zaman yanımda olup bana her konuda yardımcı olan sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Nezihener ÖZTÜRK'e, destekleri sayesinde bu günlere geldiğim sevgili anneme, babama ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Dr. Cemal Koray ÖZTÜRK

SAKARYA, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLolar LİSTESİ

RESİMLER LİSTESİ

KISALTMALAR

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ETİYOLOJİ

2.1.1. Ekstresek Faktörler

2.1.1.1. Basınç

2.1.1.2. Sürtünme

2.1.1.3. Makaslama Etkisi

2.1.1.4. Traksiyon (çekme kuvveti)

2.1.1.5. Nem

2.1.1.6. Enfeksiyon

2.1.2. İntresek Faktörler

2.1.2.1. Yaş

2.1.2.2. Malnütrisyon

2.1.2.3. İmmobilizasyon (hareketsizlik)

2.1.2.4. Obezite

2.1.2.5. Nöropati

2.1.2.6. Nörolojik Hastalık

2.2. PATOGENEZ

2.2.1. Bası Yaralarında Risk Değerlendirilmesi

2.2.2. Bası Yaralarının Evrelendirilmesi

2.3. YARA ÖLÇÜMÜ

2.4. YARA İYİLEŞMESİNİN FAZLARI

2.4.1. Hemostaz ve İnflamasyon Fazı

2.4.2. Proliferasyon Fazı

2.4.3. Yeniden Yapılanma ve Olgunlaşma (Remodelling) Fazı

2.5. YARA BAKIMI VE TEDAVİSİ

2.5.1. Yara Temizliği

2.5.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

2.5.3. Debridman

2.5.4. Negatif Basıncılı Yara Tedavisi

2.5.5. Beslenme

2.5.6. Antimikrobiyal Tedavi

2.5.7. PRP (Platelet Rich Plasma-Plateletten Zengin Plazma)

2.5.8. Nöralterapi

2.5.9. Ozon Terapi

2.5.10. Analjezikler

2.6. BAL HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.6.1. Manuka Balı Hakkında Genel Bilgiler

2.6.1.1. Genel Özellikleri ve Klinik Etkileri

2.6.1.2. Antibakteriyel Özellikleri

2.6.1.3. Metilglioksal

2.7. STANDART YARA BAKIM ÜRÜNÜ

2.7.1. Granülasyon ve Epitelizasyon Üzerine Etkileri

2.7.2. Antiinflamatuvar, Doku Beslenmesi ve Oksijenlenmesi Üzerine Etkileri

2.7.3. Yara Yeri ve Çevresini Koruyucu (Bariyer) Özellikleri

2.7.4. Debridman Özellikleri

2.8. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYALAR
HAKKINDA GENEL BİLGİLER

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. MATERYAL VE METOD

3.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

3.2.1. Histopatolojik Boyama Yöntemi

3.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

3.3.1. Fare Ağırlıklarının İstatistiksel Değerlendirmesi

3.3.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

3.3.3. Yara Yeri Ölçümlerinin İstatistiksel Değerlendirmesi

4. BULGULAR

4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR

4.1.1. Grup K'ye Ait Yara Yeri Görüntüleri

4.1.2. Grup S'ye Ait Yara Yeri Görüntüleri

4.1.3. Grup M'ye Ait Yara Yeri Görüntüleri

4.2. İSTATİSTİKSEL BULGULAR

4.3. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KAYNAKÇA

ÖZGEÇMİŞ



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Bası yaralarının oluşabileceği bölgeler (Medikal bulut)
- Şekil 2.** Bası yarası evrelerinde cilt ve cilt altı yapıların şematik görünümü (yatakbasıyarasitedavisi.blogcu.com)
- Şekil 3.** Yara iyileşmesi evrelerinin şematik görünümü (Edsberg et al. 2016)
- Şekil 4.** Yara iyileşmesi sürecinde meydana gelen olaylar (Robson et al. 2001)
- Şekil 5.** Manuka balının klinik özellikleri (Majtan 2011)
- Şekil 6.** Grup M ve Grup S'nin reepitelizasyon, granülasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 7.** Grup M ve Grup K'nin reepitelizasyon, granülasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 8.** Grup S ve Grup K'nin reepitelizasyon, granülasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 9.** Gruplar arasında VEGF değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 10.** Grupların yara yeri ölçümlerinin günlere göre dağılımı

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Braden basınç ülseri risk değerlendirme ölçeği

Tablo 2. Norton basınç ülseri risk değerlendirme ölçeği

Tablo 3. Yara iyileşmesi histolojik değerlendirme kriterleri (Bozkurt 2018)

Tablo 4. Gruplar arasında fare ağırlıklarının karşılaştırılması

Tablo 5. Gruplar arasında reepitelizasyon, granülasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Grup M ve Grup S'nin reepitelizasyon, granülasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Grup M ve Grup K'nin reepitelizasyon, granülasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Grup S ve Grup K'nin reepitelizasyon, granülasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Gruplar arasında Ki-67 proliferasyon indeksinin karşılaştırılması

Tablo 10. Grupların yara çapı ölçümlerinin günlere göre karşılaştırılması

Tablo 11. Grup M ile Grup K'nin yara çapı ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Grup M ile Grup S'nin yara çapı ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Grup S ile Grup K'nin yara çapı ölçümlerinin karşılaştırılması

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1.** Punch (delgi) aparatı ile yara oluşturulması
- Resim 2.** Grup K'ye ait yara yeri görüntüleri
- Resim 3.** Grup K'ye ait ölçümlü yara yeri görüntüleri
- Resim 4.** Grup K'de panniculus carnosus görüntüleri
- Resim 5.** Grup S'ye ait yara yeri görüntüleri
- Resim 6.** Grup S'ye ait ölçümlü yara yeri görüntüleri
- Resim 7.** Grup M'ye ait yara yeri görüntüleri
- Resim 8.** Grup M'ye ait ölçümlü yara yeri görüntüleri
- Resim 9.** Grup M; Masson Trikrom boyama
- Resim 10.** Grup M; Hematoksilen-Eosin boyama
- Resim 11.** Grup S; Masson Trikrom boyama
- Resim 12.** Grup S; Hematoksilen-Eosin boyama
- Resim 13.** Grup K; Masson Trikrom boyama
- Resim 14.** Grup K; Hematoksilen-Eosin boyama
- Resim 15.** VEGF İmmünohistokimya Boyama
- Resim 16.** KI-67 İmmünohistokimya Boyama

KISALTMALAR

ACE-I	: Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörü
AGEs	: Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri
COX-2	: Siklooksijenaz-2
EGF	: Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
EPUAP	: European Pressure Ulcer Advisory Panel(Avrupa Basınç Ülseri Danışma Paneli)
FGF	: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
gr	: Gram
HBO	: Hiperbarik Oksijen
IL-1	: İnterlökin-1
IL-10	: İnterlökin-10
IL-6	: İnterlökin-6
IFN- γ	: İnterferon-Gama
IFNGR1	: İnterferon-Gama Reseptör 1
MGO	: Metilglioksal
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
mm	: Milimetre
mM	: Milimol
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRJP1	: Major Royal Jelly Protein 1 (Major Arı Sütü Proteini 1)
MRSA	: Metisilin Dirençli S. Aureus
NO	: Nitrik Oksit

NPUAP	: National Pressure Ulcer Advisory Panel (Ulusal Basınç Ülseri Danışma Paneli)
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)
PLGF	: Placental Growth Factor (Plasental Büyüme Faktörü)
PRP	: Platelet Rich Plasma (Plateletten Zengin Plazma)
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta)
TGF- α	: Transforming Growth Factor- α (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Alfa)
TIMPs	: Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri)
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Damar Endoteli Büyüme Faktörü)
vWF	: von Willebrand Faktor

ÖZET

Bası Yarası Oluşturulan Farelerde Standart Yara Bakım Ürünü İle Manuka (*Leptospermum Scoparium*) Balının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

AMAÇ: Bası yarası, hastanelerde ve evde bakım hastalarında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli ve ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bası yaralarını önlemek ve tedavi etmek amacıyla çok eski tarihlerden bu yana birçok yöntem kullanılmaktadır. Bal, uzun yıllardan beri yara iyileşmesi amacıyla kullanılan ürünlerden biridir. Yapılan çalışmalar, Yeni Zelanda'da *Leptospermum Scoparium* çiçeklerinden elde edilen manuka balının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir. Biz de bu çalışmamızda rutinde kullandığımız standart bir yara bakım ürünü ile manuka balının yara iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

METOD: Etik kurul onayı alındıktan sonra, ağırlıkları 20-25 gr arasında değişen 8-12 haftalık Balb-c cinsi 18 adet erkek fare rastgele seçilerek 3 gruba ayrıldı. Gruplar; Kontrol grubu (Grup K, n=6), Standart yara bakım ürünü grubu (Grup S, n=6), Manuka balı grubu (Grup M, n=6) olarak belirlendi. Anestezi altındaki farelerin sağ veya sol iliak kemik üzerinde 6 mm çapında dairesel tam kat yara oluşturuldu. Deneyin 14. gününe kadar Grup M'ye manuka balı ve Grup S'ye standart yara bakım ürünü topikal olarak günde 1 defa uygulandı. Grup K ise hiçbir tedavi uygulanmadan spontan iyileşmeye bırakıldı. Tüm gruptaki farelerin 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde yara yeri çapları ölçüldü. Deneyin sonunda yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra farelerin yara yerleri, altındaki kas dokusunu da içerecek şekilde histopatolojik inceleme amacıyla çıkartıldı. Çalışma boyunca elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 18 adet erkek farenin ağırlıkları ortalama $22,78 \pm 1,568$ idi ($p > 0,05$). Çalışmamızda Grup M'de, Grup S ve Grup K'ye göre reepitelizasyon, kollajen birikimi, ülser ve VEGF değerleri, istatistiksel olarak anlamlı

derecede daha yüksekti ($p<0,017$), inflamatuvar hücre ve anjiyogenez değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,017$). Grup K ile Grup S arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Granülasyon oluşumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Gruplar arasında yara kapanmasını karşılaştırdığımızda 3, 7 ve 14. günlerde sadece Grup M ve Grup K arasında anlamlı farklılık vardı ve Grup M’de yara kapanma hızı Grup K’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). Onuncu günde ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve Grup M’de yara kapanma hızı, Grup K ve Grup S’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$).

SONUÇ: Bası yarası modeli oluşturulan farelerde topikal olarak uyguladığımız manuka balının, yara iyileşmesi üzerinde rutinde kullanılan yara bakım ürününe ve spontan iyileşmeye göre daha fazla olumlu etkileri olduğunu ve daha hızlı yara kapanması sağladığını gözlemledik. Bu nedenle manuka balının, akut yaraların ve bası yaralarının tedavisinde kullanımını önerebiliriz. Ancak manuka balının klinik kullanımının yaygınlaşması için çalışmaların artırılması gerektiğini düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: Manuka balı, bası yarası, yara iyileşmesi, leptospermum scoparium

ABSTRACT

Comparison of the Effects of Standard Wound Care Product and Manuka (*Leptospermum Scoparium*) Honey on Wound Healing in Mice with Pressure Wound

PURPOSE: Pressure wound is an important and serious public health problem that can cause high morbidity and mortality in hospitals and home care patients. Many methods have been used since ancient times to prevent and treat pressure wounds. Honey is one of the products used for wound healing for many years. Studies have shown that manuka honey obtained from *Leptospermum Scoparium* flowers in New Zealand has positive effects on wound healing. In this study, we aimed to compare the effects of manuka honey on wound healing with a standard wound care product we routinely use.

METHOD: After the approval of the ethics committee, 18 male 8-12-week-old Balb-c rats weighing 20-25 g were randomly selected and divided into 3 groups. Groups were defined as; Control group (Group K, n = 6), Standard wound care product group (Group S, n = 6), Manuka honey group (Group M, n = 6). A circular full thickness wound with a diameter of 6 mm was formed on the right or left iliac bone of the mice under anesthesia. Until the 14th day of the experiment, manuka honey to Group M and standard wound care product to Group S were applied topically once a day. Group K was left to spontaneous recovery without any treatment. The wound diameters of mice in all groups were measured on days 0, 3, 7, 10 and 14. After sufficient anesthesia depth was obtained at the end of the experiment, the wounds of the mice were removed for histopathological examination including the muscle tissue beneath. Statistical analysis of the data obtained during the study was done using the SPSS program.

RESULTS: The average weight of 18 male mice included in the study was 22.78 ± 1.568 ($p > 0.05$). In our study, reepithelization, collagen accumulation, ulcer development and VEGF were statistically significantly higher in Group M than in Group S and Group K ($p < 0.017$). Inflammatory cell and angiogenesis were statistically significantly lower in Group M than in Group S and Group K ($p < 0.017$). There was

no statistically significant difference between Group K and Group S ($p>0.05$). No statistically significant relationship was found between the groups in terms of granulation formation and Ki-67 proliferation index ($p>0.05$). When we compared wound closure between groups, there was a significant difference only between Group M and Group K on days 3, 7 and 14, and wound closure rate in Group M was statistically significantly higher than Group K ($p <0.05$). On the tenth day, there was a statistically significant difference between all groups and the wound healing rate in Group M was statistically significantly higher than in Group K and Group S ($p<0.05$).

CONCLUSION: We observed that manuka honey, which we applied topically in mice with a pressure wound model, had more positive effects on wound healing than routine wound care product and spontaneous healing and provided faster wound closure. Therefore, we can recommend the use of manuka honey in the treatment of acute wounds and pressure wounds. However, we think that studies should be increased for the clinical use of manuka honey to become widespread.

KEY WORDS: Manuka honey, pressure wound, wound healing, leptospermum scoparium

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bası yarası vücudun özellikle kemik çıkıntılarının bulunduğu bölgelerde uzun süreli ya da tekrarlayan basılara bağlı olarak o bölgede dolaşımın bozulması sonucu ortaya çıkan nekroz ve ülserasyonlardır (Ersoy ve ark. 2013). 1987’de kurulan Amerikan Ulusal Bası Ülseri Danışmanlık Paneli (NPUAP-National Pressure Ulcer Advisory Panel) bası yarasını, “Tek başına basıncın ya da yırtılma ile basıncın bir arada neden olduğu, genellikle kemik çıkıntılar üzerinde ortaya çıkan lokalize deri ve/veya deri altı doku hasarır” şeklinde tanımlamaktadır (NPUAP- EPUAP 2009, Katran 2015).

Bası yarası hastanede uzun süre yatan hastalarda önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bası yaralarıyla en sık karşılaştığımız hasta grubu yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalardır. 2007 yılında yapılan bir çalışmada bası yarası insidansı hastane içinde %10 ile %23, yoğun bakım ünitelerinde %56 olarak belirtilmiştir (de Laat et al. 2007). 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise bakım hastalarının %15’inde bası yarası geliştiği ve bu oranın önceki raporlara kıyasla %63 kadar arttığı söylenmiştir (Polat ve ark. 2017). Travma hastalarında insidans %20,3 ile %38,5 arasında değişmektedir (Park and Park 2017). Yine farklı çalışmalarda bası yarası insidansının yoğun bakım ünitelerinde %8,8 ile %53,2 arasında değiştiği bildirilmiştir (Gül ve ark. 2016).

Bası yarası hastane güvenliği, hasta güvenliği ve hasta bakım kalitesi için bir gösterge olarak kabul edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl ortalama 5,7 milyon hastanın kronik yara ile ilişkili tedavi gördüğü ve bunun yıllık tahmini olarak 20 milyar dolarlık bir masrafa karşılık geldiği bildirilmiştir (Branski et al. 2009). Amerika’da huzurevinde yaşayanların %11’inde bası yarası görülmektedir ve tüm bası yaralarının %70’i, 70 yaş üzerindeki olgulardır (White-Chu et al. 2011). 2016 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri’nde bası yaralarının tedavi maliyeti 11 milyar doları bulmaktadır ve her olgu için maliyet 20 bin ile 150 bin dolar arasında değişmektedir (HCUP 2016). Türkiye’de yılda yaklaşık 2,5 milyon hastada bası yarası gelişmekte ve hastaların 60.000’i sonunda kaybedilmektedir (Polat ve ark. 2017).

Palyatif bakım merkezlerine baktığımızda palyatif bakımın sadece kanserli hastalara yönelik olmadığı, büyük bölümü kanser hastaları olsa da alzheimer, serebrovasküler

hastalıklar, diyabet gibi diğer kronik hastalıkları bulunan hastaların palyatif bakım hizmetine ihtiyaç duyabildiği belirtilmiştir. Bu kronik hastalıkların görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve bası yaraları bu hastaların izleminde önemli bir sorundur (Tekin 2016).

Bası yarası gelişiminde en önemli faktör basınçtır. Basıncın hem şiddeti hem de süresi oldukça önemlidir. Basıncın lokal etkileri yanında; malnutrisyon, ileri yaş, hipotansiyon, mobilizasyonun azalması, duyuşsal alginın azalması, sepsis, derinin dışkı ve idrar ile kontaminasyonu, nem, sürtünme, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ünitesinde yatış gibi faktörler de bası yarası oluşumunda rol oynamaktadır (Ersoy ve ark. 2013).

Kronik yaralar, yavaş iyileşen ya da 3 aydan daha uzun sürede iyileşmeyen, anatomik ve fonksiyonel düzelmenin olmadığı yaralardır (Demiryılmaz ve Ferah 2017). Yaşlı nüfusun giderek artmasından dolayı kronik yaralar ileri yaşlarda daha sık görülmektedir ve bu yaş grubu içinde en büyük mortalite ve morbidite sebeplerindedir (You and Han 2014, Coşkun ve ark. 2016).

Morbidite, mortalite ve yüksek maliyetlere neden olan bası yaralarının tedavisinde mevcut uygulamalara alternatif bir yol bulabilmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Hastalarda klinik isteğe bağı bası yarası oluşturulamayacağından dolayı hayvan deneyi yapılmasına karar verilmiştir.

Çalışmamızda rutinde kullanılan standart yara bakım ürünü ile manuka balının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Anlamli sonuçlar elde edilmesi halinde manuka balı da standart yara bakım ürünleri gibi hastanelerde ve bakımevlerinde rutin kullanıma girebilir ve yeni bir medikal tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ETİYOLOJİ

Basınç, sürtünme, çekme-germe kuvvetleri, dokunun sıkışması ve fiziksel aktivite eksikliği (immobilizasyon) gibi ekstrensek risk faktörleri bası yarası gelişmesinin önemli nedenlerindedir. Bası yarasının oluşumu ileri yaş, zayıf ve yatalak hastalar, spinal kord hasarı sonrası nöropatisi olan ve büyük ortopedik cerrahi geçiren hastalarla da sıklıkla ilişkilidir (Stadler et al. 2004). Kronik yara gelişimi açısından diyabet hastaları, yaşlılar ve obezler risk grubundadırlar (Falanga et al. 1993).

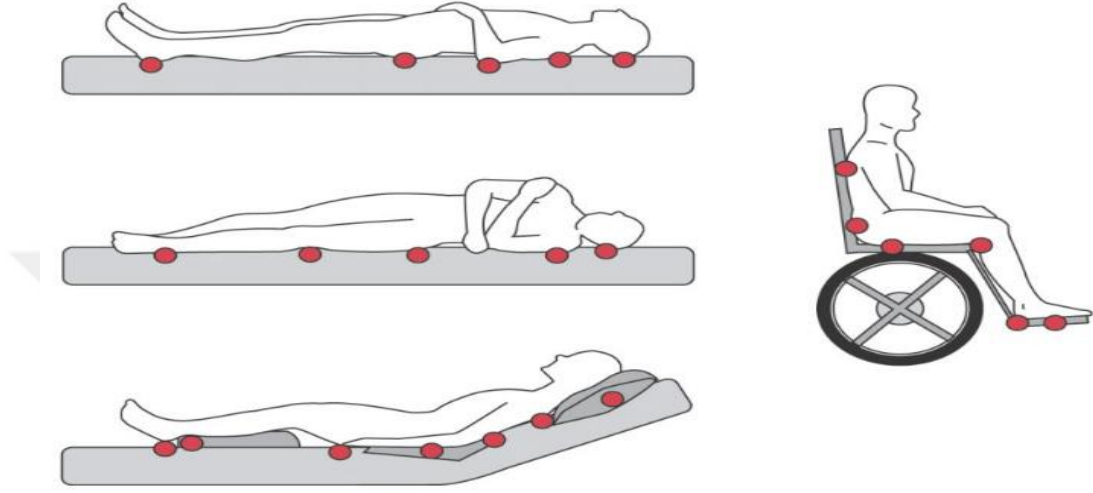
Sigara kullanımı, sistemik hastalıkların varlığı (akciğer hastalığı, kalp hastalığı, diyabet, renal hastalık gibi), bilişsel işlev bozukluğu, ateş yüksekliği ve ileri derece spastisite, malnütrisyon gibi intrensek nedenler, bası yarası gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca psikososyal nedenler; eğitim ve gelir düzeyinin düşüklüğü ve depresyon da bası yarası oluşumunu tetikleyen faktörlerdendir (Polat ve ark. 2017).

Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda bası yarası gelişme riski diğer hasta gruplarına göre daha yüksek olup, şuur kaybı, mekanik ventilasyon, uzun süreli yatağa bağımlılık, fiziksel aktivite kısıtlılığı, sedatif-analjezik ve kas gevşetici ilaçların kullanımı, vazoaktif ilaç kullanımı, metabolik sorunlar, dolaşım sorunları ve idrar/defekasyon kontrolünde sık sorun yaşanması bu hastalarda risk faktörleri arasında sayılabilir (Gül ve ark. 2016, Kıraner ve ark. 2016).

Bası yarası lezyonları vücutta herhangi bir yerde görülebilmesine karşın; en sık iskiyum, sakrum, trokanter majör ve topuk bölgesine yerleşmektedir (Özel 2014). Oksipital çıkıntı, malleoller, epikondiller ve skapulanın alt tarafı, yatalak hastalarda diğer potansiyel bası yarası alanlarıdır (Yücel 2008).

Etiyoloji ve patofizyolojiyi daha iyi anlamak ve yeni terapötik alternatiflerin geliştirilmesini kolaylaştırmak için hayvan modellerinin gerekliliğine birçok yerde vurgu yapılmıştır. Bu bağlamda sıçanlar ve fareler gibi küçük hayvanların kullanımı, araştırmacıların büyük ölçekli çalışmaları daha az maliyetle yapabilmelerine olanak sağlamıştır (Salcido et al. 2007). Bası yarası oluşumu için vurgulanan

mekanizmalardan olan derin doku hasarına karşı araştırmacılar tarafından son zamanlarda artan bir ilgi mevcuttur. Yeni geliştirilen hayvan modellerinde derin doku hasarı ile alakalı bazı önemli bulgular bildirilmiştir (Lin et al. 2010).



Şekil 1. Bası yaralarının oluşabileceği bölgeler (Medikal bulut)

2.1.1. Ekstresek Faktörler

2.1.1.1. Basınç

Bası yarası gelişiminde en önemli faktör basınçtır. Yara oluşumu basıncın yoğunluğu, süresi ve dokunun toleransına bağlıdır. Buradaki temel patoloji, basınca bağlı kan akımının kesilmesi ve doku hipoksisidir. Vücudun herhangi bir bölgesi üzerine dışarıdan uygulanan basınç, fonksiyonel kapiller basıncı aştığı zaman kapiller kollabe olmakta ve doku hipoksisi gelişmektedir. Hareket etme ve duysal algılama problemi olmayan sağlıklı kişiler, kapiller kapandığı zaman ortaya çıkan doku hipoksisinin yol açtığı rahatsızlığı hissetmekte ve pozisyon değiştirerek basıncı başka noktalara kaydırmaktadır. Düşük basınç uzun sürede, yüksek basınç ise kısa sürede doku hasarı oluşturabilmektedir. İmmobil bir hastanın 2 saatten fazla aynı pozisyonda oturmasının bası yarası gelişmesi için yeterli olduğu belirtilmektedir. Doku duyarlılıkları açısından

basıncın yol açtığı en duyarlı alanlar epidermis, dermiş, subkütanöz yağ dokusu ve kaslardır (Karadağ 2003, Şahin ve Akçiçek 2009, Akın ve Karan 2011, Tekin 2016). Kapiller kan basıncı sağlıklı kişilerde 20 mmHg'nin, hasta kişilerde ise 12 mmHg'nin altında olduğunda ven oklüzyonu, kan akımının azalması, dokularda iskemi, hipoksi ve nekrozun olabileceği bildirilmiştir (Beğer 2004).

Yüksek miktarlardaki basınçlar kısa bir süre sonra kaldırılırsa tolere edilebilir ve hasar oluşmadan viskoelastik geri dönüş sağlanabilir, ancak uzun süreli basınçlar geri dönüşsüz doku hasarına yol açarlar. 2 saat süreli 70 mmHg basıncın doku ölümü ile sonuçlandığı gözlenmiştir (Ryan et al. 2001).

2.1.1.2. Sürtünme

Dokunun yatak veya tekerlekli sandalye gibi bir yüzey üzerinde hareket etmesi sonucu ortaya çıkan sürtünme kuvveti, dokulara giden kan akımının azalmasına neden olur (İnan 2009). Sürtünme ile deride oluşan gerilme kuvveti deri yüzeyinde travma meydana getirir ve bu durum bası yarası oluşumunu kolaylaştırır (Bozbaş ve Gürer 2011).

2.1.1.3. Makaslama Etkisi

Dokuların birbirine paralel ancak zıt yönde çekilmesiyle makaslama etkisi ortaya çıkar. Bu etki basınçla birlikte olduğunda bası yarası oluşumunu hızlandırır. Belli bir eğim verilerek yatırılan ya da oturur pozisyonda olan hastanın, yer çekiminin etkisiyle aşağı doğru kayması veya hastanın yatakta yukarı doğru çekilmesi ile epidermis ve dermis dış yüzeyi sabit kalırken, alttaki dokular ileriye doğru itilir. Böylece damarların aşırı gerilmesinin yanı sıra epidermis üzerindeki mekanik etki de bası yarası oluşumuna zemin hazırlar (Akın ve Karan 2011, Tekin 2016).

2.1.1.4. Traksiyon (çekme kuvveti)

Kemik ve cilt altı dokunun yer değiştirmesi çekme kuvvetine yol açar. Yatakta oblik oturma pozisyonu ($>30^\circ$) ile meydana gelen çekme kuvvetleri, doku dolaşımının azalmasına neden olup daha geniş kapsamlı bası yarası meydana getirebilir (Tultak 2018).

2.1.1.5. Nem

İdrar veya gayta inkontinansı, yara akıntısı, kusma ve terlemeye bağlı oluşan nem, basıya uğrayan dokuda nekroz oluşumunu kolaylaştırır (Şahin ve Akçiçek 2009, Bozbaş ve Gürer 2011). Genel olarak ilaçlar, vücut hijyeni, hastanın pozisyonu, elbise ve ayakkabı nem oluşumunda etkilidir (Tekin 2016). Yapılan bir çalışmada idrar inkontinansının bası yarası riskini %15,5, gaita inkontinansının ise %39,7 arttırdığı gösterilmiştir (Donovan et al. 1993).

2.1.1.6. Enfeksiyon

Bası yarası oluşumunu kolaylaştıran etkenlerden birisi de enfeksiyonların varlığıdır. Enfeksiyon en önemli komplikasyon olup, özellikle yaşlı, beslenmesi bozulmuş ve immün yetmezliği olan hastalarda sepsis gelişmesi durumunda yaşamı tehdit edebilir. Bakteriyemi varlığında bası altında kalan bölgelerde bakterilerin yerleşerek lokal enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kontamine yaralara bası uygulandığında bakteriler 100 kat daha hızlı çoğalmaktadır (Bozbaş ve Gürer 2011, Katran 2015). Özellikle yarada nekrotik doku varsa enfeksiyon riski daha yüksektir. İyileşmeyen yaralarda yara enfeksiyonunun tanımlanması güç olabilir. Enfeksiyonun tanımlanmasında dikkatli klinik gözlem, hastanın enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi ve kültür sonuçları önem taşımaktadır (Gardner et al. 2001, Güneş 2007). Aynı zamanda bir yara enfeksiyonu geliştiğinde yara iyileşmesinin gecikebileceği de iyi bilinmelidir (Robson et al. 2001).

2.1.2. İntrensek Faktörler

2.1.2.1. Yaş

Yaşlı hastalarda cilt kurudur, epidermis tabakası incedir ve hücre yenilenmesi yavaştır. Hücre kaybı, hücre yenilenmesinden daha hızlı meydana gelir. Ayrıca ter bezlerinin kaybıyla sıcaklık kontrolü de azalır. Böylece cilt, ülser oluşumu için savunmasız hale gelir. Yapılan çalışmalarda ileri yaş ve bası yarası oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Langemo and Black 2010). Bası yarası özellikle yaşlı hastalarda artmış morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (Salcido et al. 2007).

2.1.2.2. Malnütrisyon

Malnütrisyon yaşlı hasta grubunda %30-70 oranında gözlenen bir durumdur. Bası yarasının gerek oluşumu gerekse iyileşme sürecinde olumsuz bir risk faktörü olması nedeniyle malnütrisyonun önemle üzerinde durulması gerekir (İnöz ve ark. 2012).

Yetersiz beslenme klinik olarak teşhis edilmese bile, yatan hasta grubunda yağsız vücut kitlesi bası yarası gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Kaşeksi, zayıflık, kilo kaybı ve kas atrofisi katabolizmayı arttırmaktadır. Vücut yağ rezervlerinin kaybı, kemikler üzerindeki doğal dolguyu azaltır, bu da basınç ve yumuşak doku bozulmasına karşı hassasiyeti artırır (Langemo and Black 2010). Azalmış albümin seviyeleri, katabolik bir durumu, yetersiz protein ve yetersiz kalorili beslenmeyi gösterdiğinden, bu hastalarda bası yarası gelişme riskini azaltmak için acil beslenme desteği gerekmektedir (Russell 2000).

Anemi, dehidratasyon, hiperkolesterolemi ve çinko, kalsiyum, magnezyum, askorbik asit, D vitamini, E vitamini eksiklikleri beslenme ile ilişkili diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (Bozbaş ve Gürer 2011). Hemogloblin düzeyinin düşük olması hem bası yarası oluşumu hem de yara iyileşmesi için bir risk faktörü olarak görülmektedir (Rochon et al. 1993).

Yapılan hayvan çalışmalarında benzer miktarda basınca maruz kalan beslenme bozukluğu olan hayvanlarda basınca bağlı cilt hasarı, iyi beslenen hayvanlara göre çok daha şiddetli bulunmuştur (Takeda et al. 1992).

2.1.2.3. İmmobilizasyon (hareketsizlik)

Hareketsizlik, bası yarası gelişimiyle ilgili iyi bilinen bir faktördür (Reifsnyder and Magee 2005). Bası yarası gelişme riski, yaşlı hastalarda ve fiziksel aktiviteyi azaltan eşzamanlı hastalıkların varlığında daha da artmıştır (Henoch and Gustafsson 2003). Hareketsizliğin başka bir nedeni de hastaların ağrı veya nefes darlığı korkusundan dolayı hareket etmek istememeleridir (Eisenberger and Zelenzik 2003).

2.1.2.4. Obezite

Bası yarasının gelişiminde diğer bir faktör de obezitedir. Obezler hareket zorluğu ve doku hipoksisi nedeniyle bası yarası gelişimi açısından risk altındadırlar. Beden kitle

indeksi yüksek olan hastalar çevrilme ve kaldırma işlemleri sırasında daha fazla basıya maruz kalırlar. Kaşektiklerde ise koruyucu tabakanın bulunmaması bası yarası gelişme riskini obez bireylere göre daha fazla arttırır (Beğer 2004, Orhan 2017).

2.1.2.5. Nöropati

Nöropati, özellikle diyabetin uzun dönemde en sık görülen, morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyondur. Sık görülen belirtileri arasında ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma, ağrı ve güçsüzlük vardır. Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir (Olgun ve ark. 2011, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014). Spinal kord hasarı olan hastalar da kronik komorbidite ve koruyucu duyuşal algının zayıflamasından dolayı bası yarası gelişimine yatkındırlar. Bu hastalarda tekrarlayan ülserler meydana gelebilir.

Oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu başta olmak üzere, sinir hipoksisi/iskemisi, kollajen molekülleri bozuklukları (elastin, proteoglikan), oksidatif stres, artmış ileri glukasyon ürünleri, büyüme faktörleri eksikliği gibi bazı mekanizmalar, metabolik ve mikrovasküler değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler aksonlarda önce otonom, kısa bir süre sonra da duyuşal ve motor sinir liflerinin tutulumuna neden olmaktadır. Tutulan bu liflerin fonksiyonel özelliklerine göre otonom, duyuşal ve motor nöropati gelişir (Rebolledo et al. 2011).

Motor nöropatinin neden olduğu şekil bozuklukları (pençe ayak, çekiç parmak vb.) ve buna bağlı yüksek bası alan bölgeler ve buralarda oluşan nasırlar, duyuşal nöropatiye bağlı olarak ağrı duyuşunun azalması veya kaybolması, otonom nöropatinin neden olduğu aşırı kuruluk ve çatlaklar yaralanmalara zemin hazırlar (Çolak 2015). Nöropatiye eşlik eden iskeminin varlığı, metabolik artıkların uzaklaştırılmasına engel olur; bu da yaranın iyileşmesini güçleştirir (Saltoğlu ve ark. 2015).

2.1.2.6. Nörolojik Hastalık

Spinal kord hasarı, serebrovasküler hastalık, demans ve nöropati gibi nörolojik hastalıklar bası yarası gelişiminin sık görüldüğü hastalıklardır. Bu hastalarda bası yarası gelişiminin duyu kaybı, immobilitate, spastisite ve kontraktürle ilişkili olduğu

düşünülmektedir (Berlowitz 2012). Bası yaraları omurilik hasarı ve mobilitiyi azaltan diğer bozuklukları olan kişilerde oldukça yaygındır (Salcido et al. 2007).

2.2. PATOGENEZ

Kapsamlı bir bası yarası değerlendirmesinde yaranın evresi, yeri, boyutu, yara yatağının ve çevresinin durumu, koku ve eksüda gibi fiziksel özelliklerin varlığı ve risk faktörleri yer almaktadır (Langemo and Black 2010).

Bası yarası oluşumu patomekaniktir ve sürekli basınç sonucu meydana gelebildiği gibi travma nedeniyle akut olarak da oluşabilmektedir. Bu yaralanmalar, evre 1 ile evre 4 arasındaki klinik şiddette değişir (Salcido et al. 2007).

Zarar verebilecek potansiyel basınç seviyelerine maruz kalan cilt, başlangıçta düşük kan akımından ve yetersiz oksijenlenmeden dolayı solgun görünür. Basınç düştüğünde, reaktif hiperemi adı verilen fizyolojik bir cevap nedeniyle cilt hızla kırmızılaşır. Kısa süreli iskemide kan akışı ve cilt rengi sonunda normale döner. Ancak daha uzun süreli iskemi varlığında, kan hücrelerinin birikmesine ve kılcal damarların tıkanmasına neden olabilir. Kılcal damar duvarları hasar görebilir, eritrositlerin ve damar içi sıvının interstisyel (hücreler arası) alana sızmasına izin verir. Bu süreç, evre 1 bası yarasında görülen beyazlamayan eritem, cilt renginde solma ve sertleşme ile sonuçlanır. Devam eden iskemi, cilt ve cilt altı dokunun nekrozuna ve daha yüksek evrede görülen yüzeysel ve derin doku hasarına neden olur. Yüksek basıncın kas hücrelerini deforme ederek ve yırtarak kas dokusuna zarar verdiği de bilinmektedir (International Review 2010).

2.2.1. Bası Yaralarında Risk Değerlendirilmesi

Bası yaralarında kullanılan risk değerlendirme cetvelleri, hastaların risklerini puan değeri olarak gösterebilmekte, böylece önleyici girişimlere karar vermede bakım verenlere sistemli bir yöntem sunmaktadır. Braden ve Norton ölçekleri bu ölçekler arasında en sık kullanılanlardır (Özel 2014).

Tablo 1. Braden basınç ülseri risk değerlendirme ölçeği

Skor	Duygusal Algılama	Cildin Neme Maruz Kalması	Aktivite	Mobilite	Beslenme	Sürtünme ve Makaslama (tahriş)
4	Uyanık	Nadiren nemli	Sık sık yürüyor	Sınırlama yok	Her öğünün tamamını yiyor	Yok
3	Sözel uyarılara cevap var	Bazen nemli	Ara sıra yürüyor	Hafif sınırlı	Her öğünün yarısını yiyor	Görünür bir sorun yok
2	Ağrılı uyarılara cevap var	Sık sık nemli	Tekerlekli sandalyeye bağımlı	Çok sınırlı	Bazı öğünlerin yarısını yiyor	Olası bir problem yok
1	Uyarılara cevap yok	Sürekli nemli	Yatağa bağımlı	İmmobil (hareketsiz)	Hiçbir öğünü tam yemiyor	Harekette yardıma ihtiyacı var

*Çok yüksek risk ≤ 9 ; Yüksek risk ≤ 12 ; Orta risk: 13-14; Düşük risk: 15-16 (yaş >75 ise 15-18); Risk yok >16 (yaş >75 ise >18).

Tablo 2. Norton basınç ülseri risk değerlendirme ölçeği

	4	3	2	1
Fiziksel durum	İyi	Orta	Kötü	Çok kötü
Mental durum	Uyanık	Apatik-ilgisiz	Zihin bulanık	Stupor
Aktivite	Ayakta (hareketli)	Yardımla yürüyor	Sandalyeye bağımlı	Yatağa bağımlı
Hareketlilik	Tam	Sınırlı	Çok sınırlı	Hareketsiz
İnkontinans	Yok	Bazen	Çoğunlukla idrar	İdrar ve gayta

Puan: ≤ 14 ise riskli grup olarak kabul edilir.

2.2.2. Bası Yaralarının Evrelendirilmesi

Bası yaraları cilt ve cilt altı dokuda ülser derinliğine ve derecesine göre Ulusal ve Avrupa Basınç Ülseri Danışma Paneli (NPUAP/EPUAP) tarafından sınıflandırılmıştır (NPUAP/EPUAP 2009).

Evre 1: Basmakla Solmayan Kızarıklık

Genellikle kemik çıkıntılar üzerindeki sınırlı bir alanda ortaya çıkan, deri bütünlüğü bozulmamış olan, parmakla basmakla solmayan kızarıklık. Basmakla solmayan kızarıklık, koyu renkli deride görülmeyebilir; bu alandaki renk çevresindeki derinin renginden farklı olabilir. Bu alan, çevresindeki alanla karşılaştırıldığında ağrılı, sert, yumuşak, daha sıcak ya da daha soğuk olabilir. Birinci evrenin koyu renk derili kişilerde tespit edilmesi zor olabilir. Bu durum, kişilerin “risk altında” olduğunu gösterebilir.

Evre 2: Dermis Tabakasının Kısmi Kaybı

İkinci evre yüzeysel açık ülser şeklinde görünen, sarı nekrotik doku bulunmayan kırmızımsı pembe renkte yara yatağına sahip kısmi kalınlıkta dermis kaybıdır. Sağlam ya da açık / rüptüre olmuş, serum ya da serö-anjinöz sıvı ile dolu veziküller şeklinde de görülebilir. Sarı nekrotik doku ya da “derin doku hasarı” (bruising)* bulunmayan parlak veya kuru, yüzeysel doku kayıplı ülser şeklinde görülebilir. Bu kategori deri travmaları, medikal bant yaraları, inkontinans ile ilişkili dermatit, maserasyon ya da sıyrılmaya hasarlarını tanımlamak için kullanılmamalıdır.

*bruising: berelenme, morarma; derin doku hasarını gösterir.

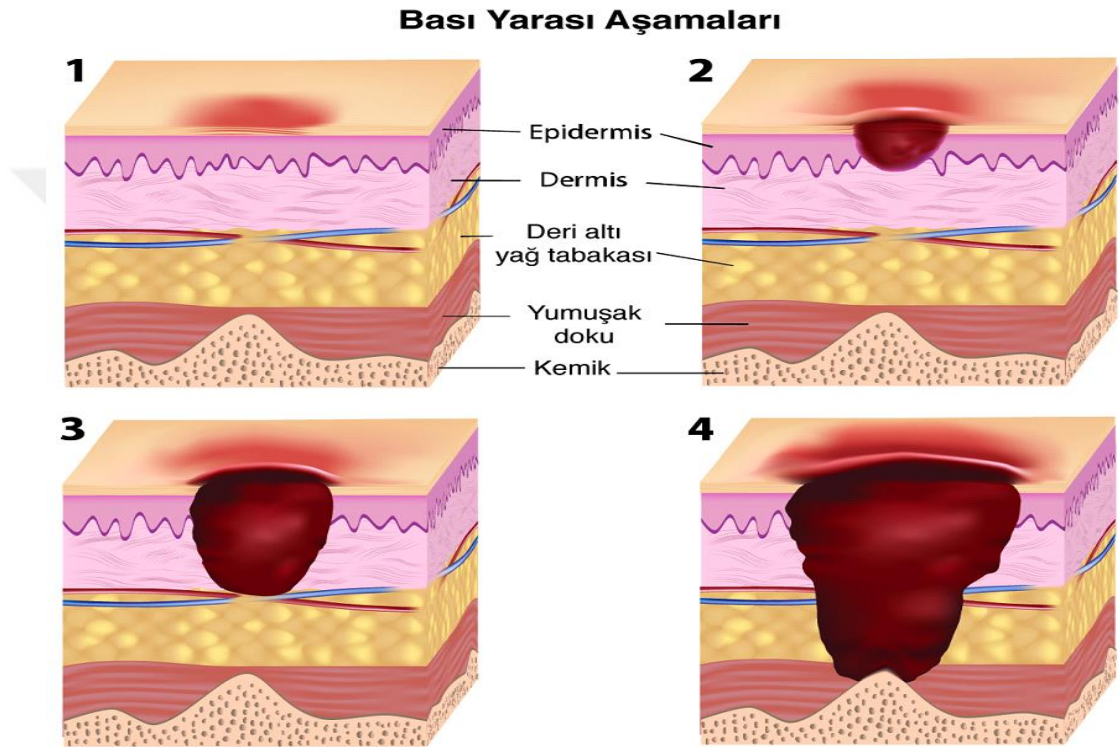
Evre 3: Deri ve Subkutan Doku Tabakalarında Kayıp

Üçüncü evrede tam kalınlıkta doku kaybı vardır. Yara yatağında deri altı yağ dokusu görülebilir, fakat kemik, tendon ya da kaslar etkilenmemiştir. Sarı nekrotik doku bulunabilir, fakat doku kaybının derinliğini kapatacak şekilde değildir. Yarada cepler ve tüneller bulunabilir. Üçüncü evre basınç ülserinin derinliği anatomik yere göre değişiklik gösterir. Burun kemeri, kulaklar, oksiput ve malleollerde subkutan yağ dokusu bulunmadığından, III. evre ülserler, derin olmayan doku kayıpları şeklindedir. Aksine, belirgin bir yağ dokusu bulunan yerlerde oldukça derin olabilir. Yara yatağında kemik / tendon görülmez ya da doğrudan palpe edilmez.

Evre 4: Tam Kalınlıkta Doku Kaybı

Bu evrede, kemik, tendon veya kasların etkilendiği tam kalınlıkta doku kaybı vardır. Sarı nekrotik doku veya eskar bulunabilir. Sıklıkla cepleşme ve tünelleşme vardır.

Dördüncü evre basınç ülserinin derinliği anatomik yere göre değişiklik gösterir. Burun kemeri, kulaklar, oksiput ve malleollerde subkutan yağ dokusu bulunmadığından, dördüncü evre ülserler derin olmayan doku kayıpları şeklinde bulunabilir. Dördüncü evre ülserler, muhtemelen osteomyelit ya da osteitin olduğu, kas ve/veya destek yapılarına (örn. fasya, tendon veya eklem kapsülü) kadar yayılabilir. Yara içinde etkilenmiş olan kemik / kas dokusu görülebilir ya da doğrudan palpe edilebilir.



Şekil 2. Bası yarası evrelerinde cilt ve cilt altı yapıların şematik görünümü (yatakbasıyarasitedavisi.blogcu.com)

Amerika Birleşik Devletleri İçin İlave Evreler

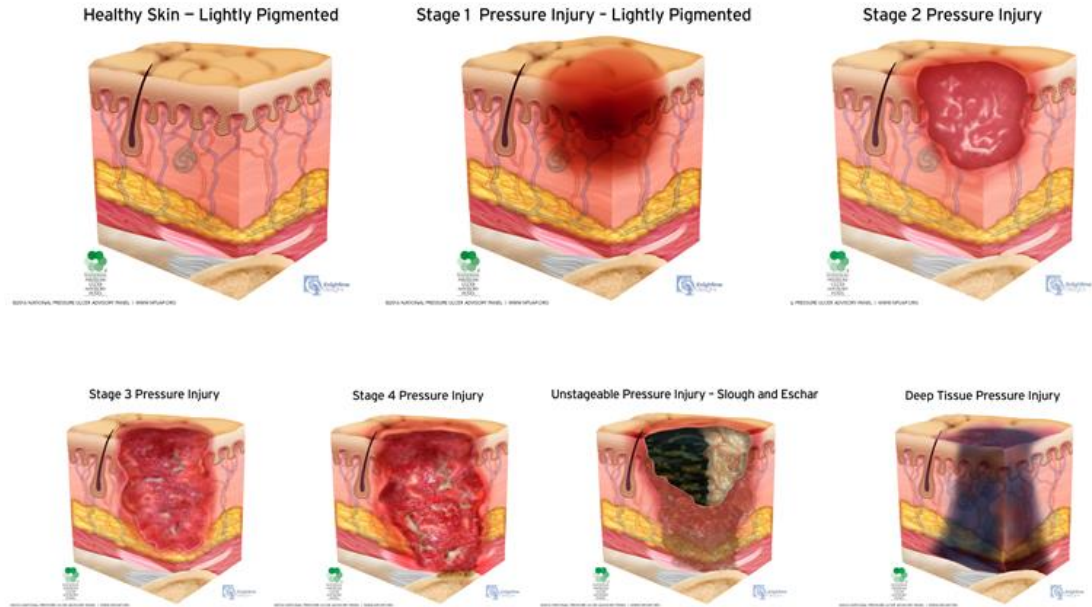
Evrelendirilemeyen / Sınıflandırılmayan Evre: Deri veya Dokuların Tüm Tabakalarında Kayıp (Derinliği Bilinmiyor)

Ülserin gerçek derinliğinin, yara yatağının sarı nekrotik doku (sarı, sarımsı kahverengi, gri, yeşil ya da kahverengi) ve / veya eskar (sarımsı kahverengi, kahverengi veya siyah) ile tamamen kapanmış olması nedeniyle bilinemediği, tüm tabakalardaki doku kaybının yer aldığı evredir. Yara yatağına ulaşmak için yeterli miktarda nekrotik doku

ve / veya eskar temizleninceye kadar, gerçek derinlik saptanamaz; fakat bu yaralar 3. ya da 4. evre ülser olabilir. Topuklarda görülen stabil (kuru, yapışık, bütünlüğü bozulmamış, eritemsiz ya da yerinden oynamamış) eskarlar “vücudun doğal, biyolojik örtüsü” olarak düşünölmelidir.

Şüpheli Derin Doku Hasarı (Derinliği Bilinmiyor)

Sağlam derili mor ya da koyu kahverengi/bordo olarak rengi değişmiş, lokalize alan veya alttaki dokuların basınç ve / veya yırtılma / sürtünme / ayrılma kuvvetleriyle hasar görmesine bağlı olarak gelişen içi kanla dolu veziköl. Bu alanda, daha önce çevresindeki alanla karşılaştırıldığında ağrılı, sert, peltemsi, bataklık hissi veren, daha sıcak ya da daha soğuk bir doku bulunabilir. Koyu renk derili kişilerde derin doku hasarını tespit etmek zor olabilir. Ülserin gelişimi, koyu renkli bir yara yatağında ince bir veziköl şeklinde olabilir. Yara giderek ilerler ve ince bir eskarla kaplanabilir. Ülser, en uygun tedavi altındayken bile hızla ilerleyerek diğer doku tabakalarını da etkiler (NPUAP/EPUAP 2009).



Şekil 3. Yara iyileşmesi evrelerinin şematik görünümü (Edsberg et al. 2016)

2.3. YARA ÖLÇÜMÜ

Yara ölçümü başarılı yara yönetiminin önemli bir bileşenidir. Bu nedenle yara marjının doğru tanımlanması ve yara bölgesinin hesaplanması çok önemlidir (Plassmann et al. 1995). Yara yeri ölçümü yara iyileşmesini öngörmek için oldukça önemlidir (Wang et al. 2017). Yara alanını ölçmede en yaygın yöntemin, en uzun uzunluğu ve en uzun eni birbirine dik olarak ölçen cetvel temelli yöntem olduğu söylenmiştir (Langemo et al. 2008). Başka bir kaynakta da dijital fotoğraflama kullanılarak yapılan yara ölçümünün cetvel yönteminden daha kesin sonuç verdiği belirtilmiştir (Haghpanah et al. 2006).

2.4. YARA İYİLEŞMESİNİN FAZLARI

Yaraların iyileşmesi iki şekilde olmaktadır; onarım (repair) ve / veya yenilenme (rejenerasyon). Onarım ve yenilenme arasında ince bir ayrım vardır. Onarım, kayıp veya hasarlı dokunun tam olarak yerine konulmasından bağımsız olarak sürekliliği yeniden sağlamak amacıyla bir organın yaralanma sonrası fizyolojik adaptasyonunu ifade eder. Yenilenme (rejenerasyon) ise kaybedilen veya zarar görmüş dokunun “tam” bir kopyası şeklinde değiştirilmesini ifade eder, böylece dokunun hem morfolojisi hem de işlevselliği tamamen yenilenir. Ancak memelilerde yara kendiliğinden yenilenmez, skar ile iyileşir (You and Han 2014).

Yara iyileşme bozukluğunda kişinin altta yatan hastalığı, yaşı ve bakım koşulları gibi çok farklı etkenler rol oynasa da genel olarak dört önemli faktörün etkisinden bahse dileyebilir. Bunlar; yetersiz doku oksijenizasyonu, doku hasarı, diyabet gibi altta yatan bir hastalığın varlığı ve enfeksiyonlardır (Mustoe et al. 2006, Coşkun ve ark. 2016).

Yara onarımı, yaralanma sonrasında dokuların normal işlevlerini ve yapılarını sağlamaya çalıştığı bir süreçtir. Bu süreçte, sıvı kaybını ve enfeksiyon gelişimini önlemeye yönelik bariyer oluşturulur, yabancı mikroorganizmaların ve maddelerin girişi sınırlandırılır, normal kan ve lenf akımı sağlanmaya çalışılır ve yaralanmış olan sistemin mekanik onarımına başlanır (Leong and Philips 2004).

Yara iyileşmesi; dokunun bütünlük ve fonksiyonel kapasitesini geri kazanmaya yönelik olarak işleyen karmaşık ve kendi içinde bütünlük arz eden, hücresel ve moleküler bir dizi olaylar sonucu gerçekleşmektedir. Bu olaylar temelde 3 faza ayrılır. Bunlar; hemostaz ve inflamasyon fazı (1-5 gün), proliferasyon (hücrelerin çoğalması) fazı (2-22 gün), yeniden yapılanma ve olgunlaşma (remodelling) fazı (21 gün-2 yıl) (Slemp and Kirschner 2006, Le and Brown 2012, Demiryılmaz ve Ferah 2017). Bu fazların herhangi birinin sekteye uğraması ya da uzun sürmesi, yara iyileşmesinde gecikmeye ve iyileşemeyen yaranın kronik hale gelmesine neden olabilir (Guo and Dipietro 2006).

2.4.1. Hemostaz ve İnflamasyon Fazı

Şiddetli doku yaralanmaları kan damarlarının devamlılığının bozulmasına ve sonuç olarak kan bileşenlerinin damar dışına çıkmasına sebep olmaktadır (Le and Brown 2012). Bu faz damarlarda vazokonstriksiyon ile kısa süreli hemostazın sağlanmasıyla başlamakta ve bunu, damar lümeninde fibrin tıkaç oluşturup hücre migrasyonu amacıyla geçici bir iskelet yapı meydana getirmek üzere koagülasyon ve trombosit çökmesi izlemektedir (Shettys and Bertolami 2004). Fibrinojen, fibronektin ve trombospondini de içeren koagülasyonu uyarıcı çeşitli öncül faktörler, yaralanmış hücrelerden salınmakta ve koagülasyon mekanizmasını başlatmaktadır. Pıhtı ve yara çevresindeki dokulardan proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF-Platelet Derivated Growth Factor), Damar Endoteli Büyüme Faktörü (VEGF-Vascular Endothelial Growth Factor), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-Fibroblast Growth Factor), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF-Epidermal Growth Factor), Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β -Transforming Growth Factor- β) salınmaktadır. Doku hasarı süresince, yaralanan damarlardan ortaya çıkan subendotelyal kollajen ile trombositler tutulur ve trombosit adhezyonu ve agregasyonu ile pıhtılaşma kaskadı harekete geçer. Bölgesel vazokonstriksiyonu takiben de vazodilatasyon ve artmış damarsal geçirgenlik ortaya çıkar (Leong and Philips 2004). Tip 4 ve tip 5 kollajen, trombosit agregasyonu üzerinde etkilidir. Endotelyal hücrelerden ve megakaryositlerden salınan von Willebrand faktor (vWF) de trombositlerin kollajene tutunmasını sağlar (Lawrence 1998).

İnflamasyon, organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı madde invazyonunu önlemek ve yarayı onarıma hazır hale getirmek için gelişen bir reaksiyondur (Hanna and Giacomelli 1997). İnflamatuvar fazda fagositik nötrofil ve makrofajların yara yerine migrasyonu meydana gelmektedir. Fagositler yabancı partikülleri ortadan kaldırır ve inflamatuvar fazın sonunda fibroblast migrasyonunu ve proliferasyonunu sağlayan sitokinleri salgılar. Makrofajlar, bir sonraki aşamayı yönlendirecek olan FGF, EGF, TGF- β ve IL-1 gibi çeşitli sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılar. Fibroblastlar aracılığı ile proliferasyon ve yeniden şekillenme (remodelling) fazı başlamaktadır. Dolaşımdaki monositler, kan damarlarından çıktıktan ve hücre dışı matriksle temas ettikten sonra makrofajlara farklılaşır. Makrofajlar ise yara bölgesindeki nekrotik dokuyu parçalamak için matriks metalloproteinazlar (MMP) adı verilen hücre dışı enzimler salgırlar. MMP'ler, hücre dışı matriksin tüm bileşenleri üzerinde etkilidir ve nekrotik dokuyu çıkarmak, kayıp veya hasarlı dokuyu onarmak ve yeniden şekillendirmekten sorumludurlar ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (tissue inhibitors of metalloproteinases-TIMPs) tarafından inhibe edilirler. MMP'ler ve TIMP'ler arasında bir denge vardır, böylece net bir yeni doku üretimi gerçekleşir (Field and Kerstein 1994, Orsted et al. 2004, Akbik et al. 2014).

Sitokinler hedef hücreye bağlandığında, hücreyi hareket etmesi için uyarırlar. Büyüme faktörleri ise, hedef hücreyi uyararak daha fazla hücre bölünmesini ve hücre dışı matriksi oluşturmak için gerekli olan kollajen gibi maddelerin sentezini ve salınımını sağlar. Hücre dışı matriks, hücrelerle integrin adı verilen reseptörler yoluyla etkileşerek, trombosit aktivasyonuna, epitelyal göç ve fibroblast hareketine yol açarlar ve böylece yara iyileşmesinde aktif bir rol oynamaktadırlar (Orsted et al. 2004).

Bu arada anjiogenik büyüme faktörü salınımıyla yeni damar oluşumları (anjigenez) başlar. Granülasyon dokusu oluşumu yaklaşık 5. günde başlar. Granülasyon dokusu gelişimi yeni damar oluşumuna bağlıdır ve bunun için iyi bir oksijenlenme ve beslenme şarttır. Yeni damarlar oluştuğça, oksijenli kan yara bölgesine ulaştıkça saha daha az hipoksik olur ve beslenmesi düzelir (Parsak ve ark. 2007).

2.4.2. Proliferasyon fazı

Proliferatif faz epitel hücrelerinin proliferasyonu ve matrikse göç etmeleri ile karakterizedir (Le and Brown 2012). İnflamatuar faz sırasında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri proliferasyon fazının başarılı bir şekilde tamamlanmasını sağlamaktadır (Shettys and Bertolami 2004). Bu fazın ana olayları; geçirgen bir bariyer oluşturulması, kan desteğinin sağlanması ve yaralanmış dokunun güçlendirilmesidir (Li et al. 2007).

Proliferasyon aşaması yaralanmadan yaklaşık 4 gün sonra başlar ve genellikle yaranın büyüklüğüne ve hastanın genel durumuna bağlı olarak akut yaralarda 21. güne kadar sürer. Anjiyogenez, kollajen birikmesi, granülasyon dokusu oluşumu, yara kasılması (kontraksiyon) ve epitelizasyon ile karakterizedir (Orsted et al. 2004).

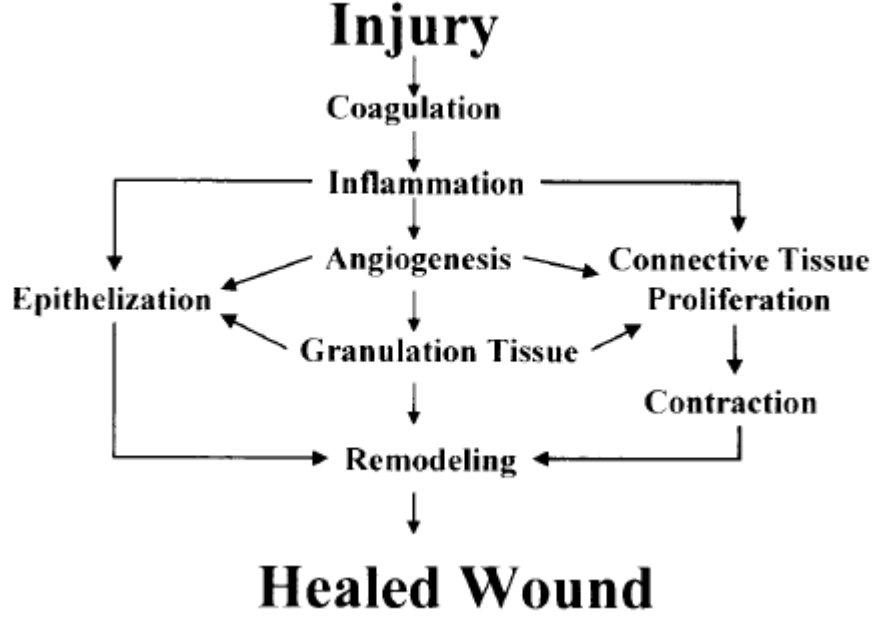
Reepitelizasyon, proliferasyon fazının bir parçası olup yaralanmanın ilk saatlerinde başlar. Yeni kan damarlarının oluşumu (anjiyogenez veya neovaskülarizasyon) ile karakterizedir. Fibroblastlar, hücre çoğalmasını desteklemek için gerekli olan yeni hücre dışı (ekstraselüler) matriksi üretmektedir ve böylece yara iyileşme sürecinde hayati bir rol oynamaktadır (Akbik et al. 2014).

Epitelizasyonun son aşamasında ise keratinositler koruyucu dış tabaka veya stratum korneum oluşturmak üzere farklılaştıkça yara yerinde kontraktür oluşumu meydana gelmektedir (Orsted et al. 2004).

2.4.3. Yeniden Yapılanma ve Olgunlaşma (Remodelling) Fazı

Bu evre, yara bölgesindeki fibroblast sayısının azaldığı, kollajen üretiminin dengeye ulaştığı, epitelizasyonun tamamlandığı, kapiller yoğunluğun azalmasıyla yara alanının renginin soluklaştığı, yara gerilim direncinin arttığı sonuçta skar dokusunun oluştuğu evredir (Köklü 2013). Erken dönemdeki matriks iskeleti Tip 3 kollajen ve fibronektinden oluşurken nihai matriks iskeleti Tip 1 kollajen tarafından oluşturulur. Skar dokusunun direnci orijinal dokunun %80'ine ulaşır. Yeniden yapılanma ve olgunlaşma süreci 21 günden 2 yıla kadar devam edebilir. Optimum yara iyileşmesinin gerçekleşmesi için, yara alanının iyi beslenmesi sağlanmalı, ağrı azaltılmalı, yara

yüzeyi temiz tutulmalı, yaralar travmadan ve enfeksiyondan korunmalıdır (Demiryılmaz ve Ferah 2017).



Şekil 4. Yara iyileşmesi sürecinde meydana gelen olaylar (Robson et al. 2001)

2.5. YARA BAKIMI VE TEDAVİSİ

Yara tedavisinde amaç sağlıklı, fiziksel ve biyokimyasal makro ve mikro çevrenin inşa edilmesi olmalıdır. Bu amaçla; değiştirilebilir predispozan faktörlerin ve yara üzerindeki mekanik stresin ortadan kaldırılması, lokal yara bakımı, enfeksiyon varlığında antibiyotik kullanımı, hücre tedavileri (fibroblast ve keratinosit kültürleri, adipoz doku derive stromal vasküler fraksiyon, kemik iliği kökenli kök hücre ve platelet hücre temelli tedaviler) yapılabilir (You and Han 2014).

Kronik yarası bulunan diyabetik olgularda etkin bir tedavi için iyi bir glisemik kontrolün yanı sıra, damar yatağının yeterli olup olmadığını değerlendirmek çok önemlidir. Duyusal nöropati nedeniyle dokunma ve ağrı hisleri azalmış olan diyabetik olgularda yara üzerindeki basıyı azaltacak uygun destekler kullanılmalı ve sık pozisyon değişikliği sağlanmalıdır. Otonom nöropati ise ter ve yağ bezlerinin

işlevlerini bozarak derinin kurumasına, çatlamasına ve enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmesine neden olur. Bu nedenle yara bölgesi dışındaki deri bölgelerinin gözle kontrolü, günlük olarak vazelin veya nemlendirici kremlerle bakımı önemlidir. Otonom nöropatiye bağlı vasküler tonusun bozulması nedeniyle gelişen ödemi azaltmak için de elevasyon yararlı olacaktır (Boulton et al. 2008).

Havalı yatak kullanımı ve pozisyon değişiklikleri ile yara üzerindeki bası kaldırılır, böylece mevcut yarada nekrozun ilerlemesi önlenir. İki saatte bir yapılan pozisyon değişikliği hastada yeni yara oluşumunu da engeller. Spinal kord yaralanmalı hastalarda kas spazmlarının çözülmesi hastaya pozisyon verebilmek açısından gereklidir. Spazmın çözülebilmesi için kas gevşetici ajanlar kullanılabilir, ancak yetersiz cevap alındığında flask durumun sinir blokları ile sağlanması gerekebilir (Coşkun ve ark. 2016).

2.5.1. Yara Temizliği

Yaralar normal salin veya musluk suyu ile temizlenebilir (Singer and Dagum 2008). Doku hasarı ve toksisiteye neden olabilecekleri için deterjanlar, hidrojen peroksit ve konsantre povidon-iyot çözeltilerinin yara yüzeyine direk temas etmesinden kaçınılmalıdır (Thomas 2001). Ayrıca seyreltilmiş sirkenin özellikle Pseudomonas aeruginosa ile sık görülen enfeksiyonlara eğilimli kronik yaralarda, önemli antimikrobiyal etkilere sahip olabildiği gözlenmiştir (Powers et al. 2016). Yara yeri pansumanı yarayı nemli tutarak kurumayı engeller, anjiogenezi kolaylaştırır, epitelizasyonu artırır ayrıca yara yerindeki ağrıyı da azaltmaktadır (Reddy et al. 2003).

2.5.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, 1 atmosfer basıncının üzerindeki basınçlarda %100 oksijen kullanımı olarak tanımlanır ve bu, kandaki oksijen doygunluğunu artırır. Hiperoksi, büyüme faktörlerindeki artış ve endotel progenitör hücrelerini serbest bırakan nitrik oksit (NO) üretimiyle yara iyileşmesini destekler. HBO tedavisi hipoksik dokuda büyüme faktörlerinin sentezini artırırken, anjiyogenez aracılığı ile mikrovasküler ağların genişlemesine katkıda bulunur, böylece sorunlu ve kronik yaralarda iyileşme potansiyelini de artırır. Aynı zamanda osteoklastların ve

osteoblastların da aktivitesini arttırır, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini uyarır. HBO tedavisi akut/kronik yaralar, zayıf iyileşen yaralar ve diyabetik ayak ülserleri için klinikte kullanılmaktadır. HBO tedavisi alan diyabetik ayak ülserli hastaların yara iyileşmesinde artış ve amputasyon riskinde azalma gözlenmiştir. Ancak yakın tarihli bir sistematik derlemede, cerrahi veya travmatik akut yaralarda HBO kullanımını desteklemek için yeterli kanıt bulunamamıştır. HBO kullanımı, taşıma maliyeti ve tedavi ünitelerine erişim ile sınırlı bir tedavi yöntemidir (Powers et al. 2016, Ozan ve ark. 2017).

2.5.3. Debridman

Yaraların üzerindeki ve kenarındaki canlılığını kaybetmiş dokunun, kontamine ve yabancı maddelerin uzaklaştırılması işlemine debridman denir. Nekrotik dokular normal yara iyileşmesini engeller, bakteri üremesi için uygun bir kültür ortamı oluşturur ve yara iyileşmesine karşı fiziksel bir bariyer oluşturur. Debridman işlemi ile nekrotik dokunun uzaklaştırılması bakteriyel yükü azaltır, enfeksiyonun kontrolünü ve önlenmesini mümkün kılar, yara duvarının ve canlı dokunun görülebilmesine olanak sağlar (Taşdemir ve Yavuz 2008).

Debridman; cerrahi, otolitik, enzimatik, biyolojik veya mekanik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Cerrahi debridman, canlı doku kenarlarını da kapsayacak şekilde ölü dokunun temizlenmesi ve uzaklaştırılmasında en hızlı ve en etkili yoldur (Schultz et al. 2003). Ağrılı bir işlem olduğundan anestezi eşliğinde yapılması gerekebilir (Anderson 2006). Ayrıca sık uygulanan cerrahi debridmanın iyileşmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (Wilcox et al. 2013, Powers et al. 2016).

Otolitik debridman, vücudun nekrotik dokuyu kendi savunma mekanizmaları ile parçaladığı durumdur. Enzimatik debridman, yara yeri çevresi hariç sadece yara içindeki dokuyu parçalamak için enzimatik ajanların kullanıldığı debridman yöntemidir. Mekanik debridman ise yara üzerine ıslak-kuru pansuman uygulaması, ıslak lavaj, jakuzi terapisi ve / veya ölü dokunun cerrahi olarak çıkarılması şeklindedir (Hess and Kirsner 2003, Steed 2004).

Biyolojik debridman, steril sinek larvaları kullanılarak nekrotik dokunun uzaklaştırılması işlemidir. Bu larvaların salgıladıkları enzimler sayesinde nekrotik doku parçalanır. Ayrıca sekresyonlar yara iyileşmesini hızlandıran fibroblast üretimini uyarır. Bu işlem esnasında sağlıklı granülasyon dokusu zarar görmez. Büyük damarlara ve iç organlara yakın olan yaralarda ve yumurta, soya fasulyesi ve sinek larvası alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır (Taşdemir ve Yavuz 2008).

2.5.4. Negatif Basıncılı Yara Tedavisi

Vakum yardımcı kapatma da denilen negatif basınçlı yara tedavisi, 1990'ların sonlarından beri yaraların tedavisinde kullanılmıştır. Açık karın yaraları, açık kırıklar, cilt grefti donör bölgeleri, akut yanıklar, bası yaraları, diyabetik ayak ülserleri, posttravmatik yaralar dahil olmak üzere çeşitli akut ve kronik yaraların tedavisinde kullanılmaktadır (Webster et al. 2014, Powers et al 2016).

Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte nemli bir ortamın oluşması, ödemin azaltılması, yara boyutunun küçültülmesi, anjiyogenezin uyarılması ve granülasyon dokusunun oluşumu negatif basınç tedavisine bağlanmıştır (Moues et al. 2011).

2.5.5. Beslenme

Bası yarası tedavisinin önemli basamaklarından birisi de hastaların nutrisyon durumunun iyi değerlendirilmesi ve hastaya uygun olan beslenme durumunun sağlanmasıdır. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, aktivite ve stres düzeyi gibi birçok faktöre bağlı olarak beslenme durumu değişebilir. Beslenme planlanırken mümkünse oral yol tercih edilmeli, protein ve enerjiden zengin oral gıda alımı sağlanmalıdır. Oral beslenme mümkün değil ise tüple beslenme veya parenteral nütrisyonla başlanması önerilmektedir (Crowe and Brockbank 2009).

2.5.6. Antimikrobiyal Tedavi

Enfekte olmamış bası yaralarının tedavisi; beslenme desteği, basıncın azaltılması, medikal ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Enfekte olmuş bası yaralarının tedavisinde ise yeterli drenaj, yara yeri debridmanı, ölü boşlukların ortadan kaldırılması, yara bakımı ve antimikrobiyal tedavi yer almaktadır. Antibiyotik tedavisi kültür

antibiyoqram sonucuna göre düzenlenmelidir (Cuddigan and Frantz 1998, Bowler and Duerden 2001, Heym et al. 2004).

Topikal ajanlar yara iyileşmesinde destek tedavisi olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Genel olarak basitrasin-çinko merhem, kadeksomer iodin ve gümüş sülfadiazin gibi topikal antimikrobiyaller kullanılmaktadır. Bunlar bakteri çoğalmasını önlemekte ve yaranın nemli kalmasını sağlarlar (Ulma et al. 2013).

2.5.7. PRP (Platelet Rich Plasma-Plateletten Zengin Plazma)

Hastanın kendi (otolog) kan numunesinden hazırlanan PRP, yüksek konsantrasyonlarda endojen büyüme faktörlerinin yara bölgesine göçünü sağlayarak yara iyileşmesinde destekleyici bir rol üstlenir. Otolog materyali kullanmak, allerjik reaksiyon riskini azaltır. Bu tedavinin geniş sistematik incelemeleri mevcuttur. Kronik yaralarda ve diyabetik ayak ülserlerinde iyileşmeyi teşvik ettiği bulunmuştur. Ancak akut yaralarla ilgili çalışmalar henüz yeterli değildir (Erfurt-Berge and Renner 2014).

2.5.8. Nöralterapi

Beden fonksiyonlarının normale döndürülmesi esasına dayalı bir tedavi yöntemi olan nöralterapi, bağ dokusu regülasyonunu sağlamak, kan ve lenf dolaşımını düzenlemek gibi farklı etki mekanizmaları ile yara iyileşmesine önemli katkı sunmaktadır (Nazlıkul 2010).

Nöralterapi ile, lokal anestezi uygulayarak otonom sinir sisteminin uyarılıp organizmanın regülasyonu yoluyla bozulmuş beden fonksiyonlarının normale döndürülmesi amaçlanmaktadır. Hipoksik ve hasara uğramış dokuda; makrofajlar bakterileri ve hasar görmüş yapıları fagosite edemez, fibroblastlar yeni kollajen üretemez ve bunun sonucunda da kronik/iyileşmeyen yara meydana gelmektedir. Ayrıca nöralterapi ile, ağrının azaltılması, doku perfüzyonu ve bağ dokusunun regülasyonu, yara iyileşmesinin hızlanması ve enfeksiyon profilaksisi sağlanır, patolojik nedbe dokusu gelişimi engellenir. Primer yaralarda nöralterapi; operasyon esnasında ya da yaralanmadan hemen sonra, sargı değişikliğinde, dikişlerin alınmasında ve kontrollerde intravenöz yolla veya yara kenarlarına lokal uygulamalar şeklinde yapılır. Kronik yaralarda ise; alt ve üst ekstremitte dolaşımını düzenleyici

nöralterapi tedavi protokolleri, lokal uygulamalar, segment tedavileri, sempatik ganglion enjeksiyonları, sakral kanal enjeksiyonu, intravasküler enjeksiyonlar, bozucu alan araştırılması ve tedavisi, bağ dokusu temizliği, tetik nokta enjeksiyonları ve bağırsak florası düzenlenmesi şeklinde uygulanabilir (Demiryılmaz ve Ferah 2017).

2.5.9. Ozon Terapi

Ozon üç oksijen atomundan oluşan bir moleküldür. Ozon terapi ise belirli oranlarda ozon oksijen karışımının dolaşıma veya vücut boşluklarına uygulanmasına verilen isimdir. Ozon plazmada antioksidanları aktive eder. Tedavi edici etkilerinden sorumlu olan hidrojen peroksit hemoglobin-oksijen dissosiasyon eğrisini sağa kaydır ve kırmızı kan hücrelerinde 2,3-difosfogiserat seviyesini arttırarak dokulara oksijenin kolayca salınımını sağlar. Diyabet, romatoid artrit, Alzheimer hastalığı ve HIV gibi birçok hastalıkta tedavi amaçlı kullanılır. Travmaya bağlı yumuşak doku yaralanmalarında ve diyabetik ayak ülserlerinde kullanılmaktadır. Bu hastalarda yara yerinde ciddi ağrılar olabildiği için analjezi amacıyla da kullanılırlar (Altınbilek ve ark. 2014).

2.5.10. Analjezikler

Ağrı, kronik bası yaraları olan hastalarda, özellikle yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olabilen bir durumdur. Yara oluşumuna neden olan patolojiler, altta yatan hastalıklar, yaranın kendisi ve pansuman değişiklikleri yara ağrısının nedenleri arasında sayılabilir. Ağrıyı azaltmak, yara bakımında önemli bir yer teşkil etmektedir ve ağrı terapistlerinin yara bakım ekibinde yer alması gerekmektedir. Yara ağrısı temelde sistematik olarak uygulanan analjeziklerle tedavi edilmektedir. Analjezik madde içeren yara örtüleri ile topikal tedavi henüz yaygın olmasa da sistemik olarak uygulanan analjeziklerin yan etkilerini azaltmak için bunlarla kombine bir şekilde kullanılabilir (Erfurt-Berge and Renner 2014).

2.6. BAL HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Bal, 500'den fazla aktif bileşene sahip ve birçok geleneksel ilaç ve kültürün bir parçası olarak kabul edilen doğal bir üründür. Bal, içerdiği bu aktif bileşenler sayesinde antibakteriyel, antioksidan, antiinflamatuvar, antiparaziter, antiallerjik, antiviral, antiülser ve antitümöral etkinliği gösterebilir. Bal yüksek besin değerine sahip

iyileştirici bir ajan olarak insan sağlığı üzerindeki yapıcı etkileri nedeniyle uzun yıllar boyunca tüketilmektedir (Islam et al. 2019).

Balın yara tedavisinde kullanımı M.Ö. 2000 yılına kadar dayanmaktadır. Çok eski tarihlerden beri özellikle Çin tıbbında kullanılmıştır. Geliş sırasına göre semavi dinlerin kutsal kitapları olan Tevrat, İncil ve Kuranı Kerimde bal çok defa zikredilmektedir. Sümerler, Eski Mısır, Antik Roma gibi çok uzun yıllar tarih sahnesinde hüküm sürmüş uygarlıklarda oldukça önemli bir yer kaplamıştır. Binlerce yıldır birçok toplumun tıbbi geleneğinde önemli bir rol üstlenmiş olan bal, yara temizliğinde ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasında kullanılmıştır, ancak modern tıp tarafından bilimsel olarak kullanımı 20. yüzyılda gündeme gelmiştir. Bu tarihten itibaren bal ile alakalı birçok klinik ve deneysel araştırma yapılmaktadır (Çelimli 2004, Zbuche 2014).

Balın; yanıklar, diyabetik ülserler, basınç ülserleri ve bacak ülserleri dahil olmak üzere çeşitli yara tiplerinin tedavisinde biyomedikal aktivitesinin olduğu bilinmektedir (Molan 2001). Bazı geleneksel pansumanlarla karşılaştırıldığında balın, hafif ve orta dereceli yüzeysel ve kısmi kalınlıktaki yanıklarda iyileşme sürecini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır (Jull et al. 2013). Yanıklarda uygulanan bal pansumanı iyileşme sürecini hızlandırmakta, yarayı sterilize etmekte ve ağrıyı azalmaktadır. Fournier gangreninde bal pansumanı sonrası, ödem ve akıntıda azalma, hızlı rejenerasyon, etkili yara debridmanı ve mortalitede azalma olduğu görülmüştür (Oskouei and Najafi 2013).

Balın antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile immün modülasyonu destekleyerek yara iyileşmesinin tüm fazlarında olumlu etki gösterdiği ve yara iyileşmesinde iyi bir aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Witman and Downs 2015). Yara kontraksiyonu, granülasyon ve epitelizasyonu desteklemesi, büyüme faktörlerinin salınımını ve kollajen sentezini uyarması, yara yerinde yeni kan damarlarının oluşumunu (anjyogenez) desteklemesi, inflamasyonu ve ödemi azaltması, debridmanı kolaylaştırması ve yara yerindeki ağrıyı azaltması gibi birçok olumlu etkileri vardır (Gill et al. 2019).

Balın antibakteriyel etkinliği birçok özelliği ile ilişkilendirilmiştir. Bal aşırı doymuş bir şeker zeltisidir ve bu durum şeker molekülleri ve su molekülleri arasında gcl bir etkileşim meydana getirir. Bu ozmotik etki ile, mikroorganizmaların büyümesi için gereken su ortamdan uzaklaştırılır ve dehidrate kalan ortamda mikroorganizmaların büyümesi engellenir. Ancak balın bu ozmotik etkisi, yara eksdası ile temas edince azalabilmektedir. Bakteri büyümesinin engellenmesi, bakteri türüne ve bal konsantrasyonuna bağlı olarak değişebilmektedir. Balın asidik yapıda olması da mikroorganizmaların büyümesini engelleyerek antibakteriyel özelliğini desteklemektedir.

Balda bulunan hidrojen peroksit önemli bir antibakteriyel bileşendir ve hücre kültüründe çok düşük konsantrasyonlarda fibroblast büyümesini uyardığı gösterilmiştir (Nisbet et al. 2010). Hidrojen peroksitin baskın özelliği antibakteriyel olmasıdır ancak bazı araştırmacılar peroksit olmayan (nonperoksidal) aktivitenin antibakteriyel etkinlikte daha önemli olduğuna inanmaktadır (Ahmed et al. 2003). Manuka balı peroksit olmayan (nonperoksit) antibakteriyel ve antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Adams et al. 2008). Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde balın, yara iyileşme oranını artırabileceği gösterilmiştir (Seckam and Cooper 2013).

Balın ana bileşenleri şekerler olmasına rağmen proteinler, mineraller, fenolik bileşikler ve diğer küçük bileşenler de biyolojik aktivitelere büyük katkı sağlar (Moniruzzaman et al. 2013). Balın mineral içeriği değişkenlik göstermekle birlikte özellikle koyu renkli ballar elementler açısından oldukça önemlidir. Ayrıca besinsel anlamda çok yüksek bir öneme sahip olmamalarına karşın yapısında; B1, B2, B5, B6 ve C vitaminleri gibi bazı vitaminler de eser miktarlarda bulunur.

Bal, bitkisel kaynağına bağlı olarak az veya çok antioksidan içermesi ve antimikrobiyal aktivite göstermesi nedeni ile sağlık açısından oldukça önemlidir. Antimikrobiyal etkisi, sahip olduğu yüksek ozmotik basınçtan, içerdiği asit miktarından, hidrojen peroksit, flavonoidler ve fenolik bileşiklerden (kafeik ve ferulik asit) kaynaklanır (Sevin 2018). iek kökenli bazı bal türlerinin, E. coli, P. aeruginosa, S. aureus, Proteus vulgaris ve Klebsiella türlerine karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (McLoone et al. 2015).

Balın mantarlar üzerinde inhibe edici etkileri ile antifungal özellik gösterdiği bildirilmiştir. Bazı maya ve *Aspergillus* ve *Penicillium* türlerinin yanı sıra tüm yaygın dermatofitlerde ve *Candida albicans*'ın neden olduğu kandidiyaziste antifungal etkinliği görülmüştür. Bazı kutanöz ve yüzeysel mikozların bala duyarlı olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalar balın topikal uygulanmasının seboreik dermatit ve kepek tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir (Oskouei and Najafi 2013).

Balın hem planktonik hem de biyofiltre edilmiş bakteriler üzerinde yapılan çalışmada baldaki bakterisidal etkilere sahip maddelerin biyofilmin içine nüfuz edebildikleri gözlemlenmiştir (Merckoll et al. 2009). *E. faecalis* gibi bazı bakterilerin biyofilmlerinin, balın antibakteriyel etkilerine dirençli olduğu ve bu nedenle klinik uygulamada kullanımını zorlaştırabileceğine dikkat edilmelidir. Buna ek olarak literatür, balın biyofilmlere karşı güçlü etkinliği için yüksek konsantrasyonların gerekli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, balın miktarını ve dilüsyonunu klinik uygulamada spesifik durumlara göre ayarlamak gerekir. Kalıcı enfeksiyon durumunda daha büyük ve seyreltilmemiş miktarlarda bal gerekirken, daha küçük, daha seyreltik miktarda antiinflamatuvar ve yara iyileşmesini destekleyici olarak kullanılabilir (Minden-Birkenmaier and Bowlin 2018).

Baldaki antioksidan özelliklerin, yara ve yanıkların iyileşme sürecine, diyabetik ülserlere, kanserlere, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklara karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır (Erejuwa et al. 2010). Hem sağlıklı kişilerde hem de yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca balın Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörü (ACE-İ) etkisinin de olduğu bildirilmiştir. Total kolesterol, LDL kolesterol, triaçilgliseroller, açlık kan şekeri ve CRP'yi azaltması, HDL kolesterolü artırması ve vücut ağırlığını arttırmaması özellikle aşırı kilolu ve obez bireylerde iyi bir avantaj olmuştur (Leon-Ruiz et al. 2013, Miguel et al. 2017).

Vitamin ve minerallerden oluşan diğer antioksidan takviyeleri ile karşılaştırıldığında bal hem enzimatik hem de enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar, örneğin glukoz oksidaz, katalaz, askorbik asit, flavonoidler, fenolik asitler, karotenoid türevleri, organik asitler, amino asitler ve proteinler açısından daha zengindir (Baltrusaityt et al. 2007, Jubri et al. 2013). İçerdiği fenolik bileşiklerin antioksidan

özelliklerinin, fenolik olmayanlardan daha güçlü olduğu saptanmıştır (Estevinho et al. 2008).

Flavonoidler bakımından zengin olan balın, in vitro ve in vivo antitümoral etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir (Fernandez-Cabezudo et al. 2013). Birçok çiçek kaynaklı bal türünün (*Abies cephalonica*, *Acacia*, *Citrus*, *Erica arborea*, orman, multifloral, *Pinus sp*, biberiye, kekik ve Tualang) çeşitli insan kanserlerinde (meme, prostat, endometriyal, servikal, akciğer, deri, böbrek, mesane, karaciğer, oral yassı epitel hücreli karsinom ve osteosarkom) güçlü antitümoral aktivitesi gösterilmiştir. Bal potansiyel olarak kanser oluşumunun 3 ana aşamasını (başlangıç, proliferasyon ve ilerleme) bloke ederek kanser gelişimini engellemektedir. Bal tümoral doku üzerindeki antiproliferatif, antimetastatik ve antikanserojen etkilerini, apoptozun indüksiyonu, oksidatif stresin modülasyonu, hücre döngüsünü durdurması, mitokondriyal yolların aktivasyonu, mitokondriyal dış zar geçirgenliğinin uyarılması, insülin sinyalinin modülasyonu, östrojen reseptör ve aktivitesinin modülasyonu ile göstermektedir (Miguel et al. 2017).

2.6.1. Manuka Balı Hakkında Genel Bilgiler

2.6.1.1. Genel Özellikleri ve Klinik Etkileri

Manuka balı, Yeni Zelanda ve Avustralya'da yerli bir bitki olan *Leptospermum scoparium*'un nektarından elde edilen monofloral bir bal türüdür ve literatürde yara sargısında kullanıldığı bildirilmektedir (Kamaratos et al. 2012). Enfekte yaraların tedavisinde kullanılan eski bir ilaçtır ve ilk olarak 1892'de topikal bir antibakteriyel ajan olarak tanınmıştır (Sood et al. 2014). Manuka balında ve *Leptospermum scoparium* çiçeklerinin nektarında bol miktarda leptosperin bulunmaktadır. Leptosperinin bir aglikonu olan metil şırınga, manuka balı içinde de bulunmaktadır ancak bu bala özgü değildir. Lepterin (veya pteridin), manuka balında bulunan başka bir benzersiz kimyasaldır ve manuka balının özgünlüğünü belirlemek için bir belirteç olarak kullanılabilir. Son zamanlarda, *Leptospermum Scoparium* DNA analizi için dört bileşenin (3-fenillaktik asit, 4-hidroksifenillaktik asit, 2-metoksibenzoik asit ve 2-metoksiasetofenon) kullanımı önerilmiştir (Kato et al. 2019).

Manuka balının; flavonoidler, metil şırına ve metoksilebenzoik asit gibi yüksek miktarda fenolik bileşiklerden oluştuğu bildirilmiştir (Stephens et al. 2010). Flavonoidler ve fenolik bileşikler, doğal olarak meydana gelen bir grup sekonder metabolitlerdir ve sayısız farmakolojik aktiviteye sahiplerdir. Bu bileşikler antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antioksidan mekanizmalar yoluyla gastroprotektif etki göstererek mide ülseri oluşumunu önlerler (Mota et al. 2009, Almasaudi et al. 2016). Manuka balında bulunan metil şırına ve leptosin (MSYR'nin glikozidi), myeloperoksidaz aktiviteyi inhibe ederler (Gill et al. 2019).

Pinobanksin, pinokembrin, luteolin, chrysin ve düşük seviyelerde kersetin ve galangin, manuka balında bulunan başlıca flavonoidlerdir ve bunlar toplam flavonoidlerin büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadırlar. Chrysinin proinflamatuvar enzimlerin, COX-2'nin ve NO sentetazın aktivitesini baskılayabildiği gösterilmiştir (Tsang et al. 2015). Ayrıca bazı bal türleri catechin, epicatechin, p-caumeric acid, syringic acid, trans-cinnamic acid ve vanillic acid gibi fenolik olmayan ve fenolik antioksidanlardan zengindir; bunlar oksidatif stresi azaltarak ve proinflamatuvar enzimlerin aktivitelerini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterirler. Balda bulunan chrysin gibi polifenoller, COX-2 enzimlerini baskımlarken, kersetin soğuk alrodini ve hiperaljeziyi azaltır (Islam et al. 2019).

Antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antimikrobiyal etkileri ile manuka balının diyabetik ayak yaraları gibi kronik yaraların iyileşmesinde etkili olduğu ve birçok kronik yarada etkin bir şekilde kullanıldığı çeşitli incelemelerde bildirilmiştir. Bu etkilerini inflamasyon, ödem ve eksüda seviyelerini azaltarak göstermektedir. Antiinflamatuvar etkinin yanı sıra, manuka balının, TNF- α , IL-1 ve TGF- α 'nın monositler tarafından uyarılması gibi immünomodülatör bir etki gösterdiği de belirtilmiştir (White 2016).

Manuka balının proapoptotik proteinlerin (Apaf-1, Kaspaz-9, IFN- γ , IFNGR1 ve p53) ekspresyonunu arttırdığı, antiapoptotik proteinlerin (TNF- α , COX-2 ve Bcl-xL) ise ekspresyonunu azalttığı böylece kanser oluşumunu önleyici etki gösterdiği belirtilmektedir (Ahmed et al. 2017). Yine manuka balının antitümoral etkisinin olduğu ve kemoterapinin neden olduğu toksisiteyi azalttığı vurgulanmaktadır (Fernandez-Cabezudo et al. 2013).

Manuka balının *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton tonsurans* dahil olmak üzere birçok dermatofitin büyümesini önlediği gösterilmiştir. Araştırmalar *Candida albicans*'ın manuka balına diğer mikrobiyal türlerden daha dirençli olduğunu bildirmiştir. Manuka balının varicella zoster virüsüne karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu ve antiviral ilaçların etkilerini artırarak influenzanın viral replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (McLoone et al. 2015, Minden-Birkenmaier and Bowlin 2018).

2.6.1.2. Antibakteriyel Özellikleri

Manuka balı, mükemmel antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri ile bilinmektedir (Alvarez-Suarez et al. 2016). Antibakteriyel etkinliğini peroksit olmayan (nonperoksit) aktivite ile göstermektedir (Adams et al. 2008). Antibakteriyel etkinliği ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve yara tedavisi için önerilmiştir (Molan 1999). Özellikle antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı yararlı olduğu gösterilmiştir (Minden-Birkenmaier and Bowlin 2018). Manuka balının pH değeri 3,2-4,5 arasındadır ve bu asidik yapı, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* türleri ve *Streptococcus pyogenes* gibi çoğu mikroorganizmanın büyümesini engelleyebilmektedir (Molan 2001). *Staphylococcus aureus*, Metisilin dirençli *S. Aureus* (MRSA), vankomisin duyarlı ve vankomisin dirençli enterokok ve *Pseudomonas aeruginosa* dahil bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği gözlenmiştir (George and Cutting 2007, Mavric et al. 2008). Hücre döngüsünün ilerlemesini durdurduğu ve *S. aureus* hücre bölünmesini önlediği ve *P. aeruginosa* hücrelerinin hücre bozulmasını ve parçalanmasını tetiklediği belirtilmiştir (Henriques et al. 2010, 2011). Sıçanlarda MRSA büyümesini azalttığı ve antibakteriyel etki gösterdiği görülmüştür (Günaldi et al. 2013). *Clostridium difficile* suşlarına karşı da barterisidal etki göstermektedir (Hammond and Donkor 2013).

Manuka balı ayrıca selülit, impetigo ve nekrotizan fasiit nedeni olan *Streptococcus pyogenes*'in ve saçkırana neden olan *Trichophyton mentagrophyte*'nin büyümesini engelleyebilmektedir (McLoone et al. 2015). *Streptococcus pyogenes*'in fibronektine bağlanmasını engelleyerek biyofilm oluşumunu azalttığı keşfedilmiştir (Maddocks et al. 2012). Çünkü bakterilerin fibronektine bağlanması biofilm ve kolonizasyon oluşumu açısından oldukça önemlidir (Bonifait et al. 2008).

Manuka balının ilk 2 saatte antibakteriyel etkisinin yavaş olduğu ancak 24 saat sonra bu etkinin arttığı gösterilmiştir. Yavaş başlangıçlı antibakteriyel etkinin nedeninin, manuka balında, arı defensin-1 ve hidrojen peroksit gibi hızlı antibakteriyel aktiviteye sahip önemli faktörlerin çok düşük miktarlarda bulunması olduğu belirtilmiştir (Kwakman et al. 2011). Manuka balının nonperoksidal antibakteriyel aktivite göstermesi içerdiği metilglioksal (MGO) denilen biyoaktif bir madde kaynaklıdır. Leptospermum türlerinin nektarında bulunan öncü dihidroksiasetondan kaynaklanan MGO sayesinde manuka balı, serbest oksijen radikallerinin aktivitesini azaltan güçlü bir süperoksit temizleyici olarak tanımlanmıştır (Jubri et al. 2013, Kato et al. 2019).

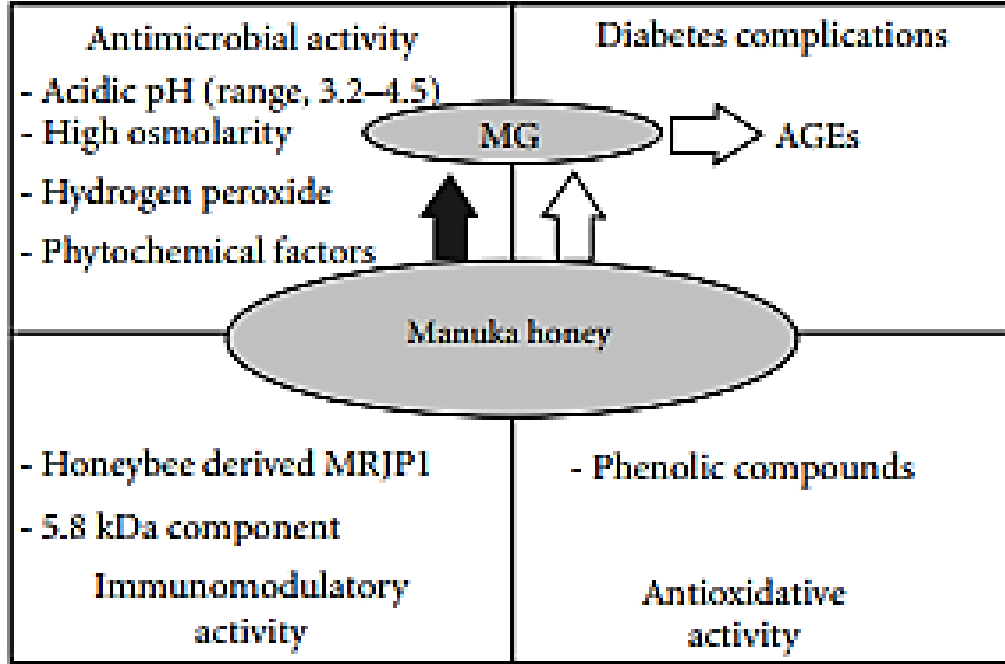
2.6.1.3. Metilglioksal

Metilglioksal, manuka balının içinde tanımlanmış antibakteriyel aktiviteye sahip fitokimyasal faktörlerden biridir ve in vitro çalışmalar MGO'nun nonperoksidal antibakteriyel aktiviteden sorumlu olduğunu göstermiştir (Mavric et al. 2008).

Normal balda MGO değeri 1,6-135 mg / kg, manuka balında ise MGO değeri 38-725 mg / kg aralığında saptanmıştır (Adams et al. 2008). MGO'nun minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri E. coli ve Staphylococcus aureus (S. aureus) için 1,1 mM olarak ölçülmüştür. Glioksal için MİK, sırasıyla 6,9 mM (E. coli) ve 4,3 mM (S. aureus) olarak bulunmuştur. 3- Deoksiglukozuloz'un, 60 mM' ye kadar olan konsantrasyonlarda inhibitör etki göstermediği saptanmıştır (Mavric et al. 2008). Manuka balında tanımlanamayan başka biyokimyasal maddelerin de mevcut olduğu ve antimikrobiyal aktiviteye katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur (Atrott and Henle 2009).

Peroksit olmayan antibakteriyel aktivite, glikoksal, 3-deoksiglukozuloz ve metilglikoksal ile ilişkilendirilir (Gill et al. 2019). Karbonhidratlarda bulunan metilglioksal, glioksal ve 3-deoksiglukozuloz gibi reaktif 1,2-dikarbonil bileşikleri; işlenme, pişirilme ve uzun süreli depolanma sonucunda bozulabilmektedirler. Bozulma sonucunda MGO, proteinlerdeki arginin, lisin ve sistein aminoasitlerinin yan zincirleri ile hızlı bir reaksiyona girerek gelişmiş glikasyon son ürünlerini (AGEs) oluştururlar. Ayrıca nükleik asitlerin yanı sıra, lipoksidasyon son ürünlerini oluşturmak için de amino içeren lipitler ile reaksiyona girerler. Ortaya çıkan AGE'lerin

de bozulmuş diyabetik yara iyileşmesinin patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (Adams et al. 2008, Adams et al. 2009, Majtan 2011).



Şekil 5. Manuka balının klinik özellikleri (Majtan 2011)

2.7. STANDART YARA BAKIM ÜRÜNÜ

2.7.1. Granülasyon ve Epitelizasyon Üzerine Etkileri

Yara yatağı ve çevresinde granülasyon ve epitelizasyon sürecini destekleyerek iyileşmeye yardımcı olurlar. Fibroblast migrasyonunu destekler, yara yatağı ve çevresinde mikro dolaşımı düzenleyerek iskemiye azaltırlar. Tip 1 kollajen sentezini artırır ve hipertrofik skar dokusu (keloid) oluşumunu önlerler. Kollajen aktivitesini artırarak granülasyon sürecini desteklerler. Yara bölgesinde fibroblast aktivitesini artırarak granülasyon sürecine yardımcı olurlar. Kollajen yapısına zarar vermeden antibakteriyel etki gösterirler. Diyabetik ayak yarası tedavisinde önemli fayda sağlarlar. Tip 2 kollajen aktivitesini artırarak granülasyonu hızlandırır (Data Medikal).

Bizim çalışmamızda da standart yara bakım ürünü olarak yara iyileşmesi amacıyla yara üzerine topikal olarak uygulanabilen bir ürün kullanılmıştır.

2.7.2. Antiinflamatuvar, Doku Beslenmesi ve Oksijenlenmesi Üzerine Etkileri

Fitokimyasal içerikleri sayesinde etkin enfeksiyon kontrolü sağlarlar. Yara yatağının ve çevresinin kan dolaşımına (mikrosirkülasyon) yardımcı olurlar ve bu sayede yaranın oksijenlenmesini ve beslenmesini arttırmaya yardımcı olurlar. İyileşmeyi geciktirici antibiyotik, dezenfektan veya sentetik antimikrobiyal içermezler. Biyofilm tabakasına karşı da etkilidirler (Data Medikal).

2.7.3. Yara Yeri ve Çevresini Koruyucu (Bariyer) Özellikleri

İnkontinans ilişkili dermatidin önlenmesine yardımcı olurlar. Tek taraflı ısı ve nem geçirgenliği sayesinde yara yerinden su kaybını azaltırlar. Emilimleri kolaydır, uzun süre kalıcıdır ve yağlı bir tabaka oluşturmazlar. E ve B5 vitaminleri sayesinde cildi beslerler. Cilt üzerinde koruyucu katman oluşturarak sürtünmeyi azaltırlar. Sıvıların cilt ile temasını önlerler ve cilt pH' sini korurlar. İçerdikleri nemlendiriciler sayesinde cildin uzun süre nemli kalmasını sağlarlar. Bazı flavonoidler sayesinde fibroblast migrasyonunu artırırlar. Özellikle Evre 1 eritem ve masere (nemli) dokuların tedavisine yardımcı olurlar (Data Medikal).

2.7.4. Debridman Özellikleri

Nekrotik dokunun yara yatağından uzaklaştırılmasını sağlarlar, yara yatağı ve etrafındaki canlı dokuya zarar vermezler. Antikoagülan ihtiyacı olan ve/ veya kullanan hastalarda güvenle kullanılabilirler. Nekrotik dokunun üzerini kapatacak biçimde uygulanıp daha sonra nemli gazlı bezle kapatılabilirler. Dezenfektanla aynı anda uygulanmamalıdır (Netgrup Sağlık).

2.8. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYALAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Hematoksilen-Eosin

Hücre çekirdeği ve sitoplazma ayrımında kullanılan, histopatolojik boyalar içinde en geniş kullanım alanı olan boyadır (Bancroft and Gamble 1990, Carson 1997).

Hematoksilen genellikle; çekirdeği mavi-siyah renkte boyayarak intranükleer detayı iyi gösterir.

Eosin ise; hücre sitoplazmasını ve bağ dokusu elemanlarını çeşitli varyasyonlarda pembe, turuncu ve kırmızı renkte boyar (Sheehan and Hrapchak 1987).

Masson-Trikrom

Masson-Trikrom, kasların, kollajen fibrillerinin, bağ dokuların, gametlerin, çekirdeklerin, nörofibrillerin, nörogliaların, kollajenin, hücreler arası keratin fibrillerinin görüntülenmesi ve Golgi aygıtının negatif görüntülenmesi için kullanılır (Novogen).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Masson-Trikrom'un, doku örneklerinde mikroskopik olarak kollajen birikimi ve organizasyonu ve inflamasyon yoğunluğunu gösterdiği belirtilmiştir (Sakthianandeswaren et al. 2010).

Yara dokusu boyamasında Masson-Trikrom ile boyama Hematoksilen-Eosin boyama ile karşılaştırıldığında kollajen birikimi ve organizasyonun Masson-Trikrom ile boyanmada daha net gözlemlendiği görülmüştür (Suvik and Effendy 2012).

Ki-67

Ki-67, ilk olarak hücre siklusuna bağımlı nükleer proliferasyon belirteci olarak tanımlanmış olup gastrointestinal mukozadaki boyun hücrelerinde, epidermis bazal hücrelerinde, kortikal folliküllerin germinal merkez hücreleri gibi proliferatif hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (Gerdes et al. 1983).

Ki-67, istirahat halindeki G0 hücrelerinde eksprese edilmezken, hücre siklusunun G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilir. (Vaskivuo et al. 2000, Hayama et al. 2002, Trihia et al. 2003). Ki-67 ekspresyonu hücre döngüsü ile sıkı bir şekilde ilişkili olan kromozom 10 üzerindeki tek bir gen tarafından kodlanan 395 kilo daltonluk bir antijeni tanımlar. Antijen, G1 fazında eksprese edilir, hücre döngüsünün sonraki aşamalarında artar ve mitozdan sonra hızla azalır. Ki-67'nin histolojik olarak proliferasyonun mükemmel bir göstergesi olduğu ve proliferatif verilerin elde edilen dokuların

aktivitesini doğru bir şekilde yansıttığı konusunda fikir birliği vardır (Delahunt et al. 1995).

Ki-67 normal ve neoplastik dokularda hücre proliferasyonunu ölçmede yaygın olarak kullanılmaktadır (Tan et al. 1999, Ambros et al. 2000). Günümüzde Ki-67 proliferasyon indeksi, çeşitli neoplastik ve nonneoplastik dokularla normal dokularda hücre proliferasyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Nisolle et al. 1997).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF)

Anjiyogenez, özellikle kronik ve iskemik yaraların iyileşmesinde oldukça önemlidir, granülasyon dokusu gelişimi ve epitelizasyon süreci için de temel oluşturur (Thakral et al. 2013). VEGF, özellikle yara iyileşmesinin anjiyogenez safhasında ortaya çıkan önemli biyobelirteçlerden biridir. Anjiyogenez, epitelizasyon ve kollajen birikimini teşvik ederek çok sayıda yara iyileşmesi aşamasına katkıda bulunur (Hoeben et al 2004, Bao et al 2009).

VEGF vücutta; arterielleri çevreleyen fibroblastlar, aktive makrofajlar, ovaryum folikülleri, korpus luteum, Leydig hücreleri, akciğer alveol hücreleri, bronşiyal ve koroid pleksus epitelyum hücreleri, renal glomerül visseral epitelyum hücreleri, böbrek proksimal tübül hücreleri, adrenal korteksin tüm hücreleri ve hepatositler tarafından salgılanır. Özellikle de malign tümör hücrelerinde (karaciğer, mesane, böbrek, over, mide, kolon, beyin ve meme kanserleri) sentezlenmektedir. Megakaryositler önemli VEGF kaynağıdır, bunun yanında trombositlerin granüllerinde de depo edilirler (Thomas 1996).

VEGF, inflamatuvar sitokinleri salgılamak ve lökosit yapışmasını ve göçünü kolaylaştırmak için endotel hücrelerini aktive eder; TNF- α ve IL-6'nın üretimini artırır; IFN- γ üretimini artırarak ve IL-10'u azaltarak T hücresi dönüşümünü indükler; iltihap bölgesinde daha ciddi reaksiyonlara yol açan damarlanmayı artırır (Angelo and Kurzrock 2007).

Heparin bağlayıcı glikoprotein yapısında olan VEGF'nin alt grupları tanımlanmıştır. VEGF ailesinin, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve Plasental Büyüme Faktörü (PLGF) olmak üzere 7 üyesi bulunur. (Bilgi 2008). VEGF'nin endotel üzerinde VEGF-R1 ve VEGF-R2 ile lenf damarları üzerinde VEGF-R3 olmak üzere üç reseptörü vardır (Breen 2007). VEGF reseptörlerinin aktive olması sonucu bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinleri fosforile olur ve bu sayede endotel hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşması sağlanır, apoptozis inhibe edilir (Neufeld et al. 1999, Ferrara 2001).

Günümüzde VEGF'nin yara iyileşmesinde terapötik etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmaktadır (Mould 2005, Dickens et al. 2008, Loyd 2012, Barrientos et al. 2014). Bu çalışmalara göre VEGF proteinleri ve reseptörleri, embriyonik damarsal gelişim ve erişkinlerde tümöral büyüme gibi patolojik damarlanma artışı ile ilişkili bulunmuştur (Ribatti 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 06.03.2019 tarihinde 07 sayılı kararı ile onaylandı ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı.

Deney için 8-12 haftalık, ağırlıkları 20-25 gr aralığında değişen, sağlıklı, Balb-c türünde 18 adet erkek fare kullanıldı. Fareler deney boyunca 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda ve 24-25°C oda sıcaklığında takip edildi, ticari fare yemi ve içme suyu ile serbest şekilde (ad libitum) beslendi.

Fareler rastgele her grupta 6 adet fare olacak şekilde Kontrol Grubu (Grup K), Standart Yara Bakım Ürünü Grubu (Grup S) ve Manuka Balı Grubu (Grup M) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Bası yarası modeli oluşturabilmek için Nisbet ve ark. (2010) tarafından daha önce raporlanan bir çalışma kullanıldı (Nisbet et al. 2010). Deneye başlamadan önce kadavra fare üzerinde punch (delgi) aparatı (Kai® Sterile Dermal Biopsy Punch, Kai Industries Co., Ltd., Japonya) ile deneme çalışması yapıldı (Resim 1). Daha sonra deney aşamasına geçildi. Öncelikle farelere 100 mg/kg ketamin (Brema®-Ketamin %10, Bremer Pharma GMBH, Almanya) ve 10 mg/kg ksilazin (Basilazin® %2 Bavet İlaç San. ve Tic. A.Ş. İstanbul) intraperitoneal uygulanarak yeterli anestezi derinliği sağlandı. Tüm gruplardaki farelerin sağ veya sol iliak kemik üzerinde kalan bölgeleri elektrikli tıraş makinesi (Oster® 40W tıraş makinesi, Amerika Birleşik Devletleri) ile 0,35 mm uç kullanılarak mekanik olarak kıllardan tamamen uzaklaştırıldı. Delgi aparatı ile cilt dokusu 6 mm çapında dairesel olarak 3. derece tam kat yara oluşturulacak şekilde çıkartıldı. Uygulamayı izleyen ilk 24 saat boyunca analjezi amaçlı 2 mg/ml parasetamol (Paracerol®- Polifarma İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) farelerin içme suyuna eklendi.

Grup K'deki farelerin yara yüzeyine temas etmeyecek şekilde yara yeri çevresine deney süresi boyunca her gün povidon-iyot ile pansuman yapıldı. Deneyin son gününe (14.gün) kadar hiçbir topikal yara bakım ürünü uygulanmadan spontan (kendiliğinden)

iyileşmeye bırakıldı. Her uygulamadan sonra yara yeri steril gazlı bez ile kapatıldı. Yara yerlerinin 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde çap ölçümleri yapıldı ve fotoğrafları çekildi (Resim 2, Resim 3).

Grup S'deki farelerin yara yüzeyine temas etmeyecek şekilde yara yeri çevresine deney süresi boyunca her gün povidon-iyot ile pansuman yapıldı. Daha sonra günde 1 defa standart yara bakım ürünü (Wcura G[®], Fitolab İlaç Medikal Kozmetik Arge ve Danış. Ltd. Şti., İstanbul) yara yüzeyini tamamen dolduracak şekilde topikal olarak uygulandı. Her uygulamadan sonra yara yeri steril gazlı bez ile kapatıldı. Yara yerlerinin 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde çap ölçümleri yapıldı ve fotoğrafları çekildi (Resim 5, Resim 6).

Grup M'deki farelerin yara yüzeyine temas etmeyecek şekilde yara yeri çevresine deney süresi boyunca her gün povidon-iyot ile pansuman yapıldı. Daha sonra günde 1 defa manuka balı (Kruuse[®] Manuka G %100 Leptospermum Scoparium honey from New Zealand, Jorgen Kruuse A/S, Danimarka) yara yüzeyini tamamen dolduracak şekilde topikal olarak uygulandı. Her uygulamadan sonra yara yeri steril gazlı bez ile kapatıldı. Yara yerlerinin 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde çap ölçümleri yapıldı ve fotoğrafları çekildi (Resim 7, Resim 8).

Deneyin sonunda (14. gün) farelere 100 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin intraperitoneal uygulanarak yeterli anestezi derinliği sağlandı. Histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme amacıyla yara bölgesi, altındaki kas tabakası ile birlikte çıkartılarak doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri %10'luk formol solüsyonunda standart histopatolojik doku takibine alındı. Daha sonra anestezi altındaki tüm farelere ötenazi amaçlı servikal dislokasyon işlemi uygulandı.



Resim 1. Punch (delgi) aparatı ile yara oluşturulması

3.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

3.2.1. Histopatolojik Boyama Yöntemi

Yaralı alandan alınan yara örnekleri alışılmış histolojik yöntemler kullanılarak takip edildi. %10'luk tamponlu formaldehit içinde 18 saat fikse edildi. Doku içindeki suyu almak için (dehidratasyon) sırası ile %70, %80, %90, %96, %100 alkol serilerinden geçirildi ve toluol (Merck 108323) ile saydamlaştırıldı. Dokuların kesite hazırlanması için 56°C'lik etüvde (Herdeus) 2 saat sıvı parafinde (Kimetsan KIMPNB/OICP/040220) bekletildi ve parafin blok içine gömüldü. Leica RM 2255 marka mikrotom ile alınan 4-5 mikronluk kesitler dokuda görmek istediğimiz yapıya özgün histolojik boyalar (Hematoxylin Harris ve Eosyn Y Solusyonu Marka: Bright-Slide, Masson-Trichrome Stain Kit Marka: Beslab) ile boyandı. Leitz Wetzlar marka ışık mikroskobu kullanılarak histolojik olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda yara iyileşmesinin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde daha önce rapor edilmiş bir skorlama sistemi kullanıldı (Bozkurt 2018) (Tablo 3).

Tablo 3. Yara iyileşmesi histolojik değerlendirme kriterleri (Bozkurt 2018)

Skor	Reepitelizasyon	Granülasyon Dokusu	Kollajen Birikimi	İnflamatuar Hücre	Anjiyogenez	Ülser
0	Yok	Yok veya immatür	Yok	Yok	Yok	Geniş veya derin ülser, apse formasyonu
1	Kısmi	Az	Az	Az	5' ten az damar	Geniş ülser
2	Tamamlanmış fakat immatür ya da ince	Orta derecede Matürasyon	Orta Derece	Orta Derece	6-10 damar	Yok veya çok küçük
3	Tamamlanmış ve matür	Matür	Bol miktarda	Bol miktarda	10' dan fazla damar	Yok

3.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Yara alanındaki VEGF (VEGF Antibody Marka: Genetex) ve Ki-67 (Ki67 Antibody Marka: Genetex)'yi işaretlemek için immünohistokimya çalışması yapıldı. Parafin bloklardan alınan 4-5 mikronluk parafin kesitler Poly-L-Lysine sürülmüş lamalar üzerine alındı. 1 gece 56°C etüvde tutuldu ve parafini giderildi. Sırasıyla Toluene 2x10 dakika, Saf Alkol 2x5 dakika, %96 Alkol 2x5 dakika, %90 Alkol 2x5 dakika, %70 Alkol 2x5 dakika, Saf Su 1x5 dakika serilerinden geçirilerek saf suya indirildi. Endojen peroksidazı maskeleyerek için kesitler karanlıkta %0,5 H₂O₂ – metanolde 10 dakika bekletildi. 2 defa PBS ile yıkandı. Antijenin geri dönüşümünü sağlamak için kesitler, içinde 10 mM Sitrata tamponu (pH=6) olan saleye konularak mikrodalga fırında 5 dakikalık periyotlarla 2 kere bekletildi. Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğumaya bırakıldı. 2 defa PBS ile yıkandı. İmmünohistokimya kabına konulan kesitlere 30 dakika Ultra V Block (LabVision marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulandı. 30 dakika 1/200 oranında sulandırılmış primer antikor (Neomarkers marka Rabbit VEGF ve Ki-67) uygulandı. 2 kere PBS ile yıkandı. 30 dakika Biotinlated Goat anti-Rabbit (LabVision marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) sekonder antikorunu uygulandı. 2 kere PBS ile yıkandı. 30 dakika Streptavidin Peroxidase (LabVision marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulandı. 2 kere PBS ile yıkandı. 20 dakika kromojen (LabVision marka

AEC Substrat System) karanlıkta dokulara uygulandı. (20ml AEC kromojen + 1 ml AEC substrat iyice karıştırıldı). Saf su ile çalkalandı. 10 dakika Hemalun ile zıt boyama yapıldı. 7 dakika çeşme suyunda bekletildi. Preperatlar kurulanıp kapatıcı (ScyTek marka Aqueous Mounting Medium) ile kapatıldı.

Çalışmamızda grupların proliferasyon bakımından değerlendirilmesi için daha önce bir çalışmada rapor edilmiş olan Ki-67 proliferasyon indeksi kullanıldı (Hazan et al. 2002). Ki-67 proliferasyonu değerlendirilirken, nükleer boyanma esas alındı. Boyanmanın en yüksek olduğu alan belirlenerek yüzdelik oran verildi. Boyanma %20 den az ise düşük ekspresyon, %20 ye eşit veya fazla ise aşırı ekspresyon olarak tanımlandı (Hazan et al. 2002).

Çalışmamızda VEGF immünohistokimya uygulaması sonrası rastgele seçilen beş alanda boyanma derecesi skorlaması yapıldı ve skoru en yüksek olan alan tespit edildi. Her iki grup içinde, her x40 büyütme alanında en az 100 hücre işaretlendi. Kesitlerde, boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecesi kriter olarak alındı. Semikantitatif bir yöntemle, skorlama yapıldı. Boyanma derecesi: 0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma) olarak değerlendirildi. Her kesit için immünohistokimyasal boyanma skorlaması, H-SCORE adı verilen ve (I x PC), (I: boyanmanın derecesi, PC: her derecede boyanan hücrelerin yüzdesi) formülüyle hesaplanan bir skorlama algoritması kullanılarak yapıldı. Biz de çalışmamızda daha önce bir çalışmada rapor edilmiş H-score adı verilen bu skorlama yöntemini kullandık (Ulloa-Padilla et al. 2019).

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

3.3.1. Fare Ağırlıklarının İstatistiksel Değerlendirmesi

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 23 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında fare ağırlıkları bakımından farklılık olup olmadığını belirlemek için One Way Anova testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

3.3.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak yapıldı. Çalışma verileri sayısal değişkenler için medyan (min, maks) biçiminde verildi. İki'den fazla grup arasında fark olup olmadığına Kruskal Wallis testi ile bakıldı ($p < 0,05$ anlamlı kabul edildi). Gruplar arasında farklılık olması durumunda Mann Whitney U testi ile değerlendirildi (Bonferroni düzeltmesi uygulandı, $p < 0,017$ anlamlı kabul edildi). Ayrıca iki grup arasındaki ilişkinin incelenmesine ki kare testi ile bakıldı ($p < 0,05$ anlamlı kabul edildi).

3.3.3. Yara Yeri Ölçümlerinin İstatistiksel Değerlendirmesi

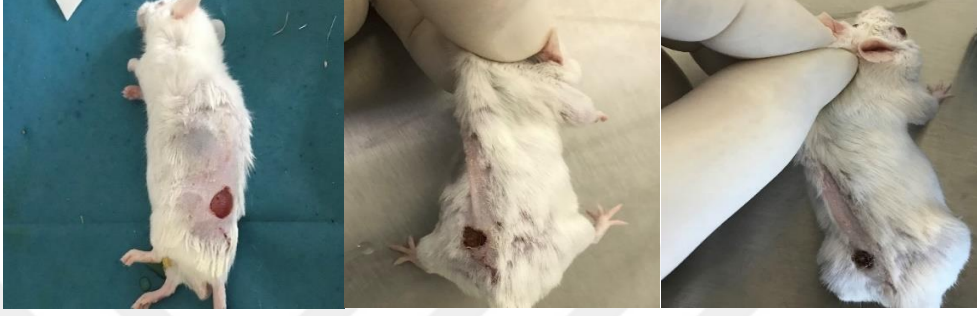
Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum) kullanılmıştır. Verilerde normal dağılıma uygunluk Q-Q Plot çizimi ile incelenebilir. Ayrıca, kullanılan verilerin normal dağılım göstermesi çarpıklık ve basıklık değerlerinin ± 3 arasında olmasına bağlıdır (Shao 2002). Ancak normal dağılımın incelenmesi için örneklem sayısının 30'dan büyük olması gerekmektedir.

Verilerin analizinde normal dağılım varsayımının sağlanmadığı için, verilerin istatistik değerlendirmelerinde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Bunun için tekrarlı ölçümlerde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Friedman testi uygulanmıştır. Bununla beraber günler arasındaki farklılık çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında her gün ölçümüne ilişkin farklılık olup olmadığının belirlenmesi için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Grupların ikili karşılaştırmasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için Mann Whitney U testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR

4.1.1. Grup K'ye Ait Yara Yeri Görüntüleri



İlk gün (0.gün)

3.gün

7.gün



10.gün

14.gün

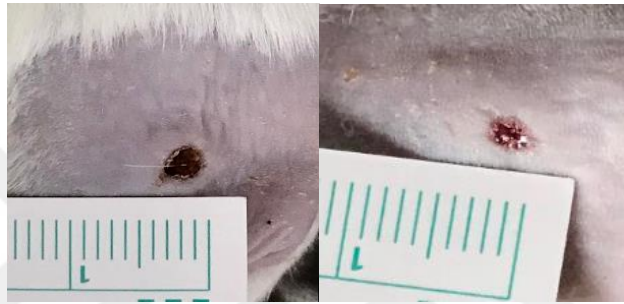
Resim 2. Grup K; 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerdeki yara yeri görüntüleri (siyah ok yara yerini göstermektedir)



İlk gün (0.gün)

3.gün

7.gün



10.gün

14.gün

Resim 3. Grup K; 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde ölçümlü yara yeri görüntüleri (siyah ok yara yerini göstermektedir)

Panniculus Carnosus: İnsanlarda kalıntıları olan düşük memelilerde yaygın olan dermal çizgili bir kas olan panniculus carnosus, yenileyici (rejeneratif) bir kastır ve fonksiyonunun savunma ve titreme termojenezi ile bağlantılı olduğu iddia edilmektedir. Farelerde bu kas, temel olarak geniş dağılım gösteren hızlı seğirmeli tip IIB kas lifleri içermektedir (Bahri et al. 2019).

Dermal Panniculus carnosus, memelilerde yara kasılması için oldukça önemlidir ve yüksek hücre devri nedeniyle ilginç bir kas rejenerasyon modelini temsil eder. Dermal yağ tabakasının altına, derialtı yağ dokusu ve fasyanın üzerine yerleşiktir. İnsanlarda vestigial (kalıntı) yapıya sahip hızlı bir seğirme kasıdır, ancak diğer memelilerde vücudun her yerinde bulunur. Çoğunlukla tip 2 liflerden oluşan panniculus carnosus, seğirme ve termoregülasyon kapasitelerine sahip dokuları zamanla tahrip ettiği ve

ayrıca tam kalınlıktaki eksizyonel yaraların revaskularizasyonunu (anjyogenez) daralttığı düşünölmektedir (Naldaiz-Gastesi et al. 2016).

Çalışmamızda Panniculus carnosus etkinliğinin Grup K'de 3. günde belirgin bir şekilde artmış olduğunu, 7. günde ise yara yüzeyini tamamen kaplamış olduğunu gördük (Resim 4).



3. gün

7. gün

Resim 4. Grup K; 3 ve 7. günlerde panniculus carnosus oluşumunu gösteren görüntüler (siyah ok ile belirtilen alan)

4.1.2. Grup S'ye Ait Yara Yeri Görüntüleri



İlk gün (0.gün)

3.gün

7. gün



10.gün

14.gün

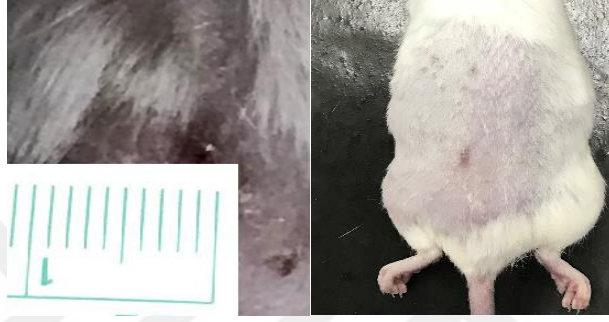
Resim 5. Grup S; 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde yara yeri görüntüleri (siyah ok yara yerini göstermektedir)



İlk gün (0.gün)

3.gün

7.gün



10.gün

14.gün

Resim 6. Grup S; 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde ölçümlü yara yeri görüntüleri

4.1.3. Grup M'ye Ait Yara Yeri Görüntüleri



İlk gün (0.gün)

3.gün

7.gün



10.gün

14.gün

Resim 7. Grup M; 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde yara yeri görüntüleri (siyah ok yara yerini göstermektedir)



İlk gün (0.gün)

3.gün

7.gün



10.gün

14.gün

Resim 8. Grup M; 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde ölçümlü yara yeri görüntüleri (siyah ok yara yerini göstermektedir)

Makroskopik gözlemlerimize göre çalışmamızın 10. gününde neredeyse tama yakın yara kapanması sadece Grup M’de görüldü. On dördüncü günde ise Grup M’de 3 adet farede, Grup S’de 1 adet farede tamamen yara kapanması meydana geldi. Grup K’de ise 14. günde farelerin hiçbirinde tamamıyla yara kapanması olmadı.

4.2. İSTATİSTİKSEL BULGULAR

Tablo 4. Gruplar arasında fare ağırlıklarının karşılaştırılması

Grup	Fare Ağırlıkları (gr)	p
	Ort±SS	
Grup K (n=6)	22,28±1,653	0,602
Grup S (n=6)	23,23±1,479	
Grup M (n=6)	22,83±1,700	
Toplam (n=18)	22,78±1,568	

p: One Way Anova testi ile anlamlılık düzeyi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Tablodaki değerler grupların ortalama ve standart sapma değerleridir.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, gruplar arasında fare ağırlıkları bakımından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,602$) (Tablo 4).

Tablo 5. Gruplar arasında reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Grup K	Grup S	Grup M	p
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
Reepitelizasyon	1 (1-2)	2 (2-2)	3 (3-3)	0,001
Granülasyon Dokusu	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,109
Kollajen Birikimi	1 (1-2)	1 (1-2)	3 (2-3)	0,001
İnflamatuvar Hücre	2 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-1)	0,003
Anjiyogenez	2 (1-2)	1 (1-2)	0 (0-0)	0,001
Ülser	2 (1-2)	3 (1-2)	3 (3-3)	0,001
VEGF	202,8 (191-204)	207,3 (201-216)	270,5 (260-281)	0,001

p: Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

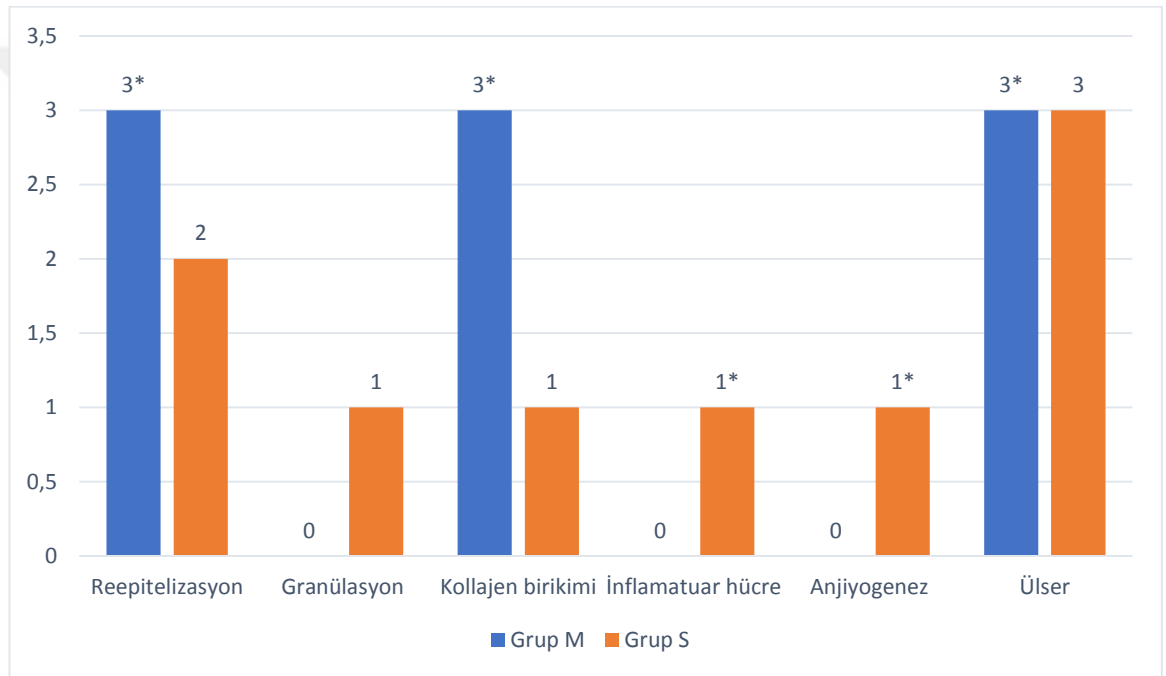
Yapılan istatistiksel analiz sonucunda reepitelizasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Granülasyon dokusu bakımından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p = 0,109$) (Tablo 5).

Tablo 6. Grup M ve Grup S'nin reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Grup M	Grup S	p
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min.-Maks)	
Reepitelizasyon	3 (3-3)	2 (2-2)	0,001
Granülasyon Dokusu	0 (0-1)	1 (0-2)	0,075
Kollajen Birikimi	3 (2-3)	1 (1-2)	0,002
İnflamatuvar Hücre	0 (0-1)	1 (1-2)	0,006
Anjiyogenez	0 (0-0)	1 (1-2)	0,001
Ülser	3 (3-3)	3 (1-2)	0,002
VEGF	270,5 (260-281)	207,3 (201-216)	0,004

p: Man Whitney U testi ile anlamlılık düzeyi. Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,017$ anlamlı kabul edilmiştir.

Yapılan ikili karşılaştırma istatistiksel analizi sonucunda reepitelizasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerleri bakımından Grup M ile Grup S arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir. Grup M, Grup S'ye göre reepitelizasyon, kollajen birikimi ve ülser değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,017$). Grup M, Grup S'ye göre inflamatuvar hücre ve anjiyogenez değerleri bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p<0,017$). Granülasyon dokusu bakımından Grup M ile Grup S arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,075$) (Tablo 6) (Şekil 6).



* $p<0,017$ anlamlı kabul edilmiştir. Grafikteki değerler Tablo 6'dan elde edilen medyan değerleridir.

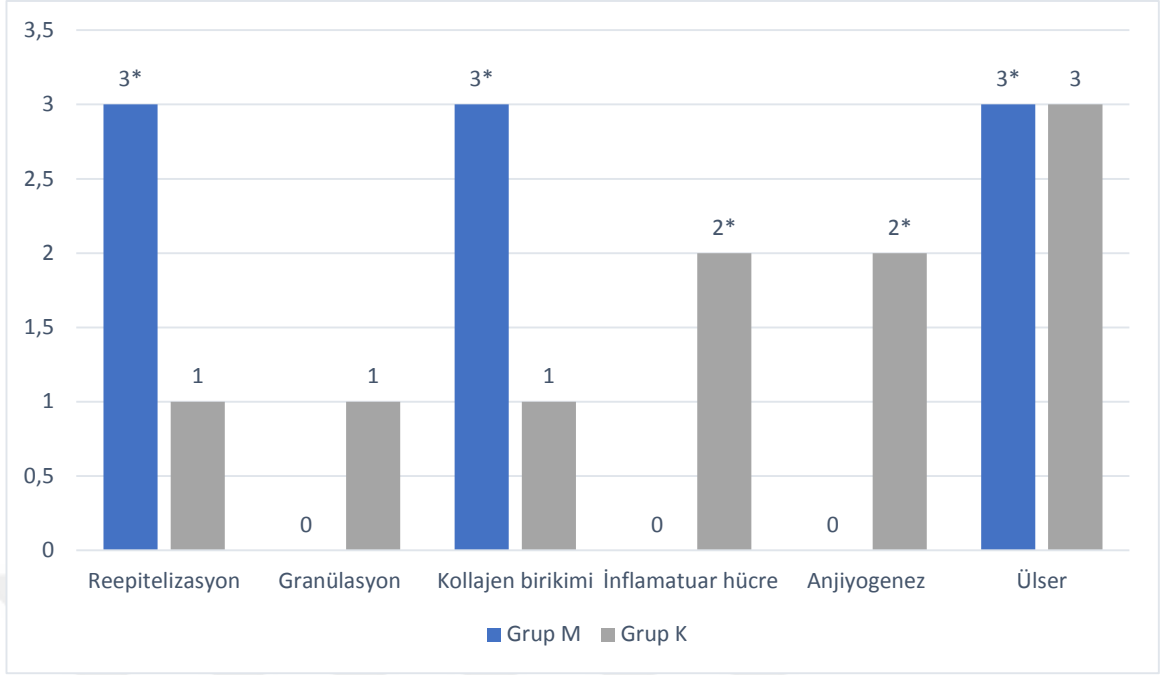
Şekil 6. Grup M ve Grup S'nin reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerlerinin karşılaştırılması (Tablo 6).

Tablo 7. Grup M ve Grup K'nin reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Grup M	Grup K	p
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
Reepitelizasyon	3 (3-3)	1 (1-2)	0,002
Granülasyon Dokusu	0 (0-1)	1 (0-2)	0,075
Kollajen Birikimi	3 (2-3)	1 (1-2)	0,002
İnflamatuvar Hücre	0 (0-1)	2 (1-2)	0,004
Anjiyogenez	0 (0-0)	2 (1-2)	0,001
Ülser	3 (3-3)	2 (1-2)	0,002
VEGF	270,5 (260-281)	202,8 (191-204)	0,004

p: Man Whitney U testi ile anlamlılık düzeyi. Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,017$ anlamlı kabul edilmiştir.

Yapılan ikili karşılaştırma istatistiksel analizi sonucunda reepitelizasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerleri bakımından Grup M ile Grup K arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir. Grup M, Grup K'ye göre reepitelizasyon, kollajen birikimi ve ülser değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0,017$). Grup M, Grup K'ye göre inflamatuvar hücre ve anjiyogenez değerleri bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p < 0,017$). Granülasyon dokusu bakımından Grup M ile Grup S arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p = 0,075$) (Tablo 7) (Şekil 7).



*p<0,017 anlamlı kabul edilmiştir. Grafikteki değerler Tablo 7'den elde edilen medyan değerleridir.

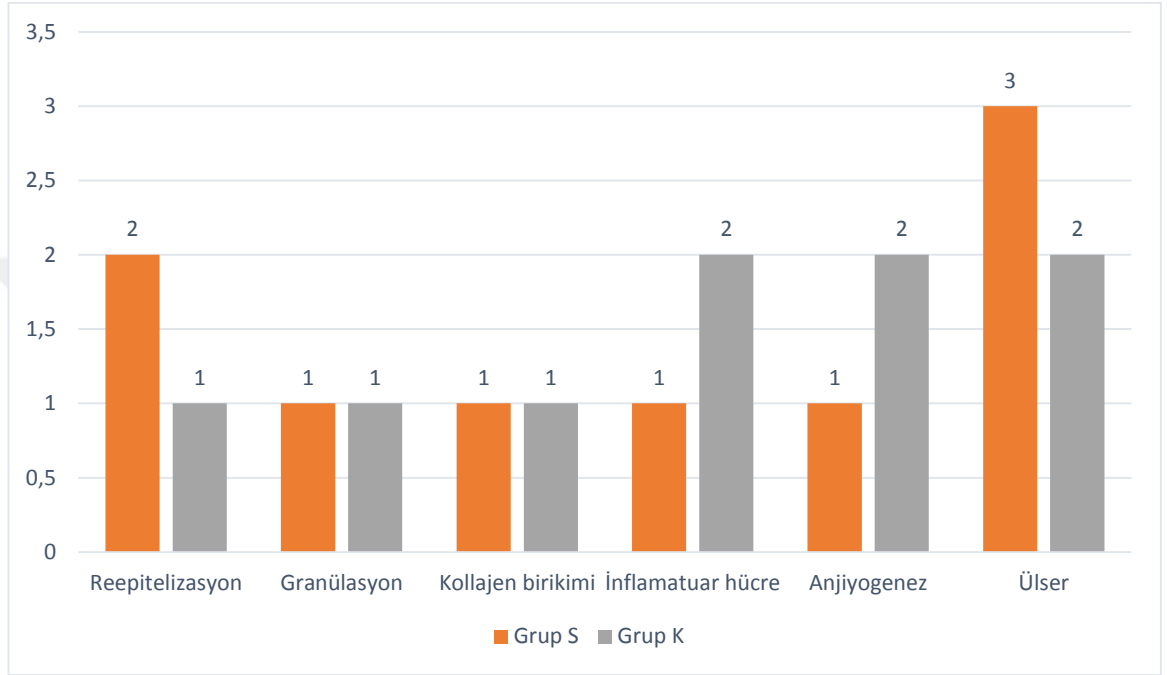
Şekil 7. Grup M ve Grup K'nin reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerlerinin karşılaştırılması (Tablo 7)

Tablo 8. Grup S ve Grup K'nin reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez, ülser ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Grup S	Grup K	p
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
Reepitelizasyon	2 (2-2)	1 (1-2)	0,019
Granülasyon Dokusu	1 (0-2)	1 (0-2)	1,000
Kollajen Birikimi	1 (1-2)	1 (1-2)	1,000
İnflamatuar Hücre	1 (1-2)	2 (1-2)	0,093
Anjiyogenez	1 (1-2)	2 (1-2)	0,027
Ülser	3 (1-2)	2 (1-2)	1,000
VEGF	207,3 (201-216)	202,8 (191-204)	0,037

p: Man Whitney U testi ile anlamlılık düzeyi. Bonferroni düzeltmesi ile p<0,017 anlamlı kabul edilmiştir.

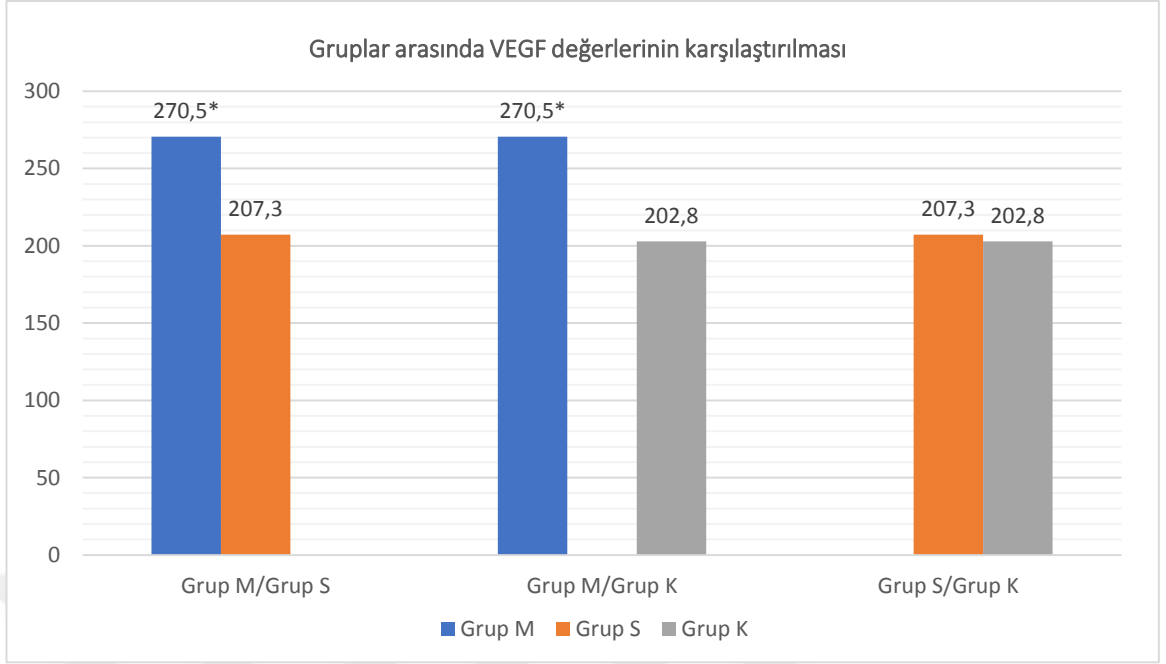
Yapılan ikili karşılaştırma istatistiksel analizi sonucunda reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerleri bakımından Grup S ile Grup K arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,017$) (Tablo 8) (Şekil 8).



* $p<0,017$ anlamlı kabul edilmiştir. Grafikteki değerler Tablo 8’den elde edilen medyan değerleridir.

Şekil 8. Grup S ve Grup K’nin reepitelizasyon, granülasyon dokusu, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, anjiyogenez ve ülser değerlerinin karşılaştırılması (Tablo 8)

Yapılan ikili karşılaştırma istatistiksel analizleri sonucunda VEGF değerleri bakımından Grup M, Grup S’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0,004$) (Tablo 6) (Şekil 9). Yine Grup M, Grup K’ye göre VEGF değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0,004$) (Tablo 7) (Şekil 9). Grup S ile Grup K arasında ise VEGF değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,037$) (Tablo 8) (Şekil 9).



* $p < 0,017$ anlamlı kabul edilmiştir. Grafikteki değerler Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8'den elde edilen medyan değerleridir.

Şekil 9. Gruplar arasında VEGF değerlerinin karşılaştırılması (Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8).

Tablo 9. Gruplar arasında Ki-67 proliferasyon indeksinin karşılaştırılması

		Grup K (n=6)	Grup S (n=6)	Grup M (n=6)	p
Ki-67	<%20	n=5 (%83,3)	n=4 (%66,7)	n=4 (%66,7)	0,758
	≥%20	n=1 (%16,7)	n=2 (%33,3)	n=2 (%33,3)	

p: Ki kare testi ile anlamlılık düzeyi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Ki-67 immünohistokimya boyama sonucunda Grup K'de 5 farede, Grup S'de 4 farede, Grup M'de 4 farede düşük ekspresyon (<%20) gözlenmiştir. Grup K'de 1 farede, Grup S'de 2 farede, Grup M'de ise 2 farede yüksek ekspresyon (≥20) gözlenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda Ki-67 proliferasyon indeksi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,758$) (Tablo 9).

Tablo 10. Grupların yara çapı ölçümlerinin günlere göre karşılaştırılması

Günler	Grup K	Grup S	Grup M	p
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
3.gün	5,70 (5,60-5,90)	5,25 (4,75-5,50)	4,13 (3,75-4,75)	0,001
7.gün	5,50 (5,25-5,75)	4,75 (4,00-5,25)	2,38 (2,00-2,75)	0,001
10.gün	3,63 (3,25-4,25)	3,63 (3,00-4,25)	1,13 (0,75-1,50)	0,003
14.gün	2,38 (1,75-2,75)	1,25 (0,00-2,50)	0,13 (0,00-0,50)	0,003

p: Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Medyan değerleri milimetre olarak verilmiştir.

Yapılan çoklu karşılaştırma analizi sonucunda 3, 7, 10 ve 14. günlerde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11. Grup M ile Grup K'nin yara çapı ölçümlerinin karşılaştırılması

Günler	Grup M	Grup K	p
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
3.gün	4,13 (3,75-4,75)	5,70 (5,60-5,90)	0,000
7.gün	2,38 (2,00-2,75)	5,50 (5,25-5,75)	0,000
10.gün	1,13 (0,75-1,50)	3,63 (3,25-4,25)	0,006
14.gün	0,13 (0,00-0,50)	2,38 (1,75-2,75)	0,002

p: Man Whitney U testi ile anlamlılık düzeyi. Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Medyan değerleri milimetre olarak verilmiştir.

Tablo 12. Grup M ile Grup S'nin yara çapı ölçümlerinin karşılaştırılması

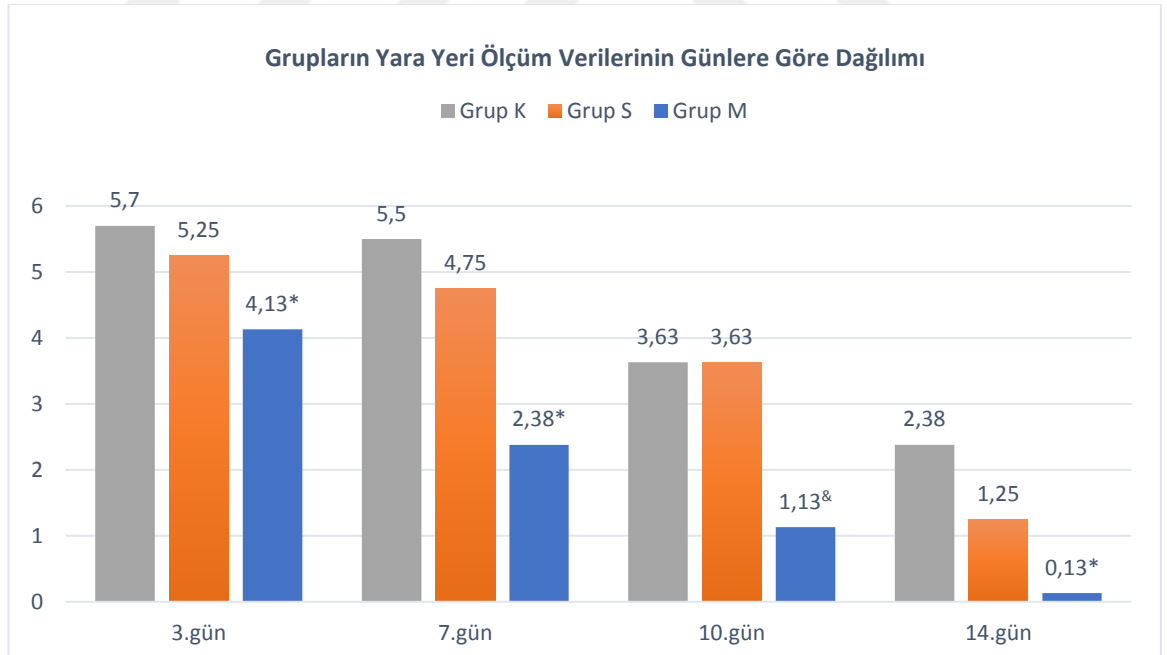
Günler	Grup M	Grup S	p
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
3.gün	4,13 (3,75-4,75)	5,25 (4,75-5,50)	0,173
7.gün	2,38 (2,00-2,75)	4,75 (4,00-5,25)	0,133
10.gün	1,13 (0,75-1,50)	3,63 (3,00-4,25)	0,017
14.gün	0,13 (0,00-0,50)	1,25 (0,00-2,50)	0,243

p: Man Whitney U testi ile anlamlılık düzeyi. Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Medyan değerleri milimetre olarak verilmiştir.

Tablo 13. Grup S ile Grup K'nin yara çapı ölçümlerinin karşılaştırılması

Günler	Grup S	Grup K	p
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
3.gün	5,25 (4,75-5,50)	5,70 (5,60-5,90)	0,143
7.gün	4,75 (4,00-5,25)	5,50 (5,25-5,75)	0,193
10.gün	3,63 (3,00-4,25)	3,63 (3,25-4,25)	0,999
14.gün	1,25 (0,00-2,50)	2,38 (1,75-2,75)	0,289

p: Man Whitney U testi ile anlamlılık düzeyi. Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Medyan değerleri milimetre olarak verilmiştir.



*: Grup M, Grup K'ye göre anlamlı derecede daha küçüktür ($p < 0,05$). &: Grup M, Grup S ve Grup K'ye göre anlamlı derecede daha küçüktür ($p < 0,05$).

Şekil 10. Grupların yara çapı ölçümlerinin günlere göre dağılımı (Tablo 11, Tablo 12, Tablo 13).

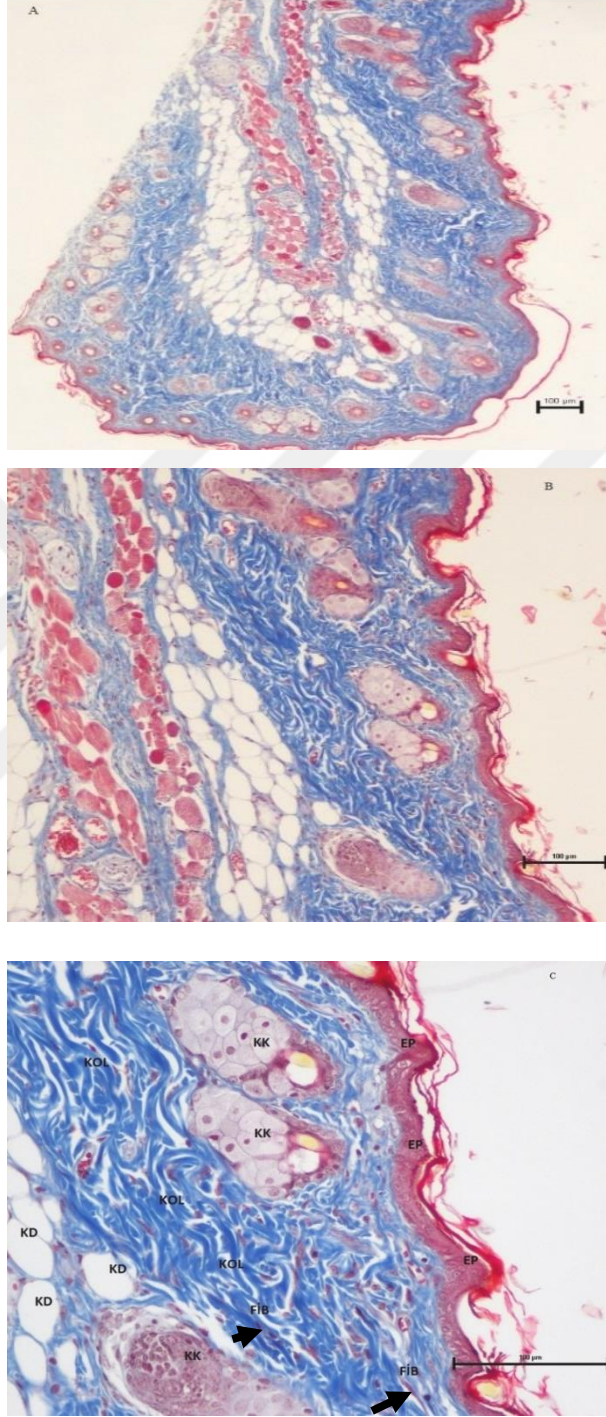
Yapılan ikili karşılaştırma analizi sonucunda 3. günde Grup M ile Grup K arasında yara çapı ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Yara çapı Grup M'de Grup K'ye göre anlamlı derecede daha küçüktür ($p=0,000$) (Tablo 11). Buna göre 3. günde Grup M'nin yara kapanma hızı Grup K'ye göre daha yüksektir. Grup M ile Grup S arasında 3. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,173$) (Tablo 12). Grup S ile Grup K arasında 3. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,143$) (Tablo 13).

Yapılan ikili karşılaştırma analizi sonucunda 7. günde Grup M ile Grup K arasında yara çapı ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Yara çapı Grup M'de Grup K'ye göre anlamlı derecede daha küçüktür ($p=0,000$) (Tablo 11). Buna göre 7. günde Grup M'nin yara kapanma hızı Grup K'ye göre daha yüksektir. Grup M ile Grup S arasında 7. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,133$) (Tablo 12). Grup S ile Grup K arasında 7. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,193$) (Tablo 13).

Yapılan ikili karşılaştırma analizi sonucunda 10. günde Grup M ile Grup K arasında yara çapı ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Yara çapı Grup M'de Grup K'ye göre anlamlı derecede daha küçüktür ($p=0,006$) (Tablo 11). Buna göre 10. günde Grup M'nin yara kapanma hızı Grup K'ye göre daha yüksektir. Grup M ile Grup S arasında 10. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Yara çapı Grup M'de Grup S'ye göre anlamlı derecede daha küçüktür ($p=0,017$) (Tablo 12). Grup S ile Grup K arasında 10. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,999$) (Tablo 13).

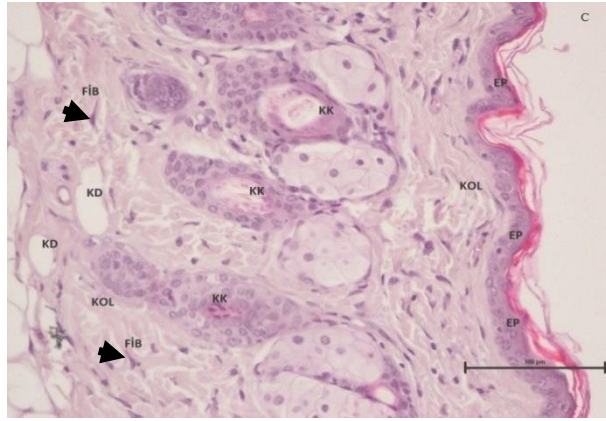
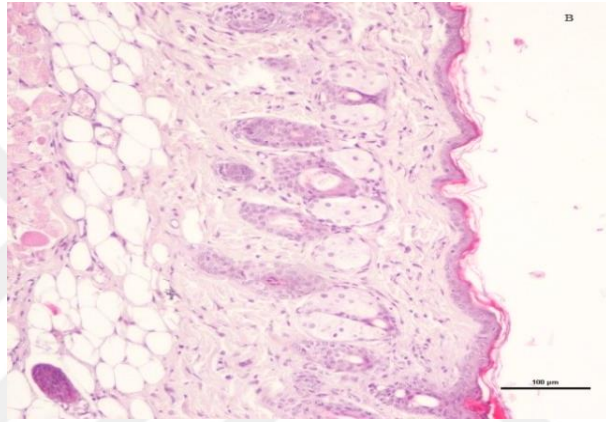
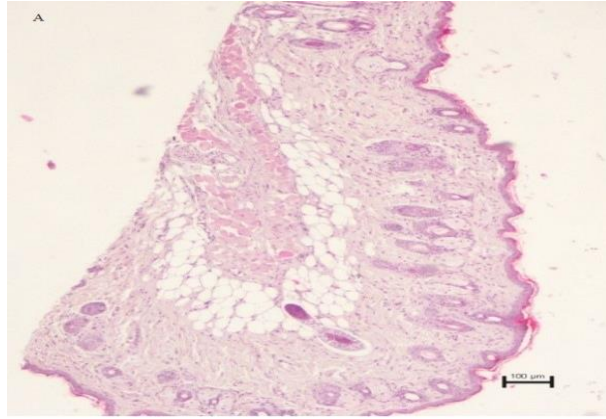
Yapılan ikili karşılaştırma analizi sonucunda 14. günde Grup M ile Grup K arasında yara çapı ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Yara çapı Grup M'de Grup K'ye göre anlamlı derecede daha küçüktür ($p=0,002$) (Tablo 11). Buna göre 14. günde Grup M'nin yara kapanma hızı Grup K'ye göre daha yüksektir. Grup M ile Grup S arasında 14. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,143$) (Tablo 12). Grup S ile Grup K arasında 14. günde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,189$) (Tablo 13).

4.3. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR



EP: Epitelizasyon, KOL: Kollajenizasyon, FİB: Fibroblast (siyah ok başı), KD: Kan Damarı, KK: Kıl Kökü

Resim 9. Manuka balı grubu (Grup M); Masson Trikrom; A-X40, B-X100, C-X200

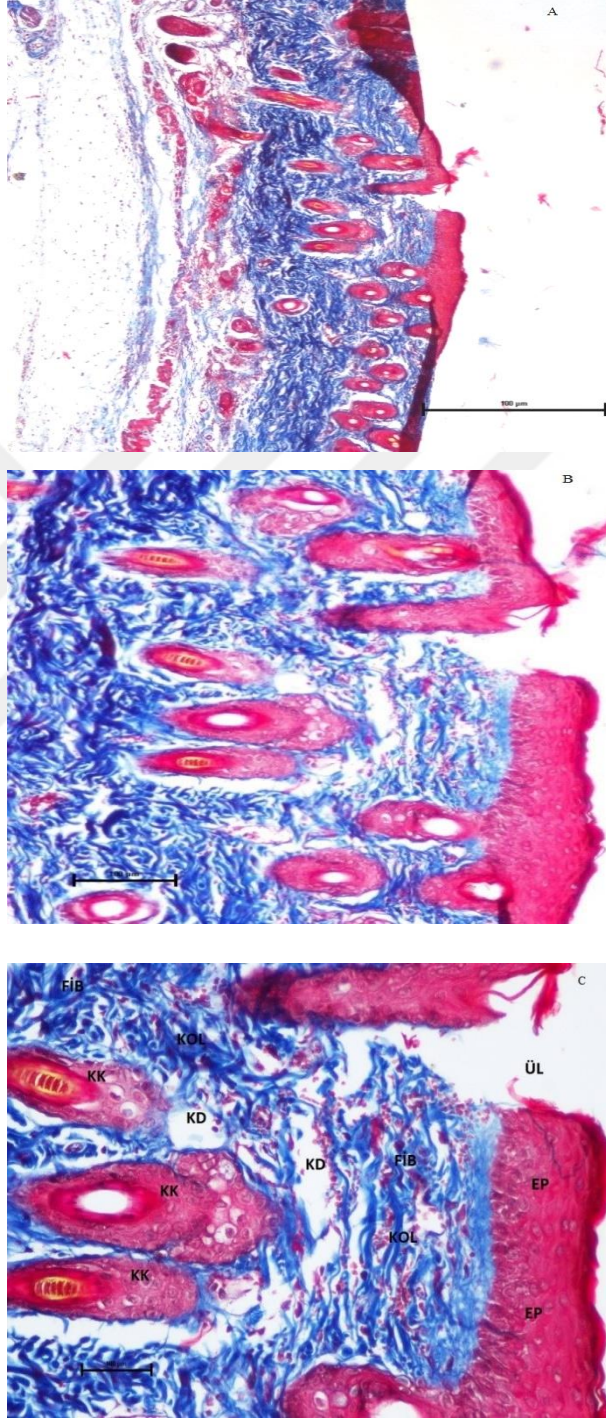


EP: Epitelizasyon, KOL: Kollajenizasyon, FİB: Fibroblast (siyah ok başı), KD: Kan Damarı, KK: Kıl Kökü

Resim 10. Manuka balı grubu (Grup M); Hematoksilen-Eosin; A-X40, B-X100, C-X200

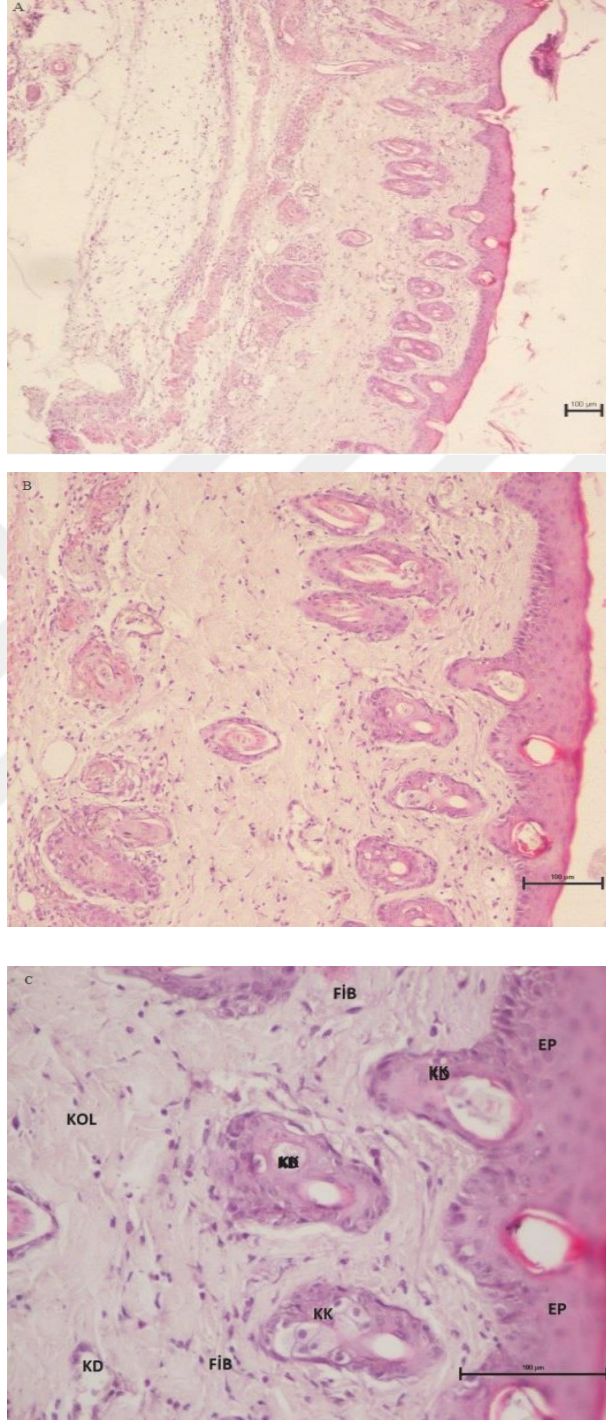
Hematoksilen-Eosin ve Masson Trikrom boyama ile Grup M’de normal epitelizasyon ve normal kollajenizasyon varlığı görülmektedir. Lamina propria oluşumu ve

anjiyogenezin tamamlanmış olduğu gözlenmektedir. İncelenen kesitlerde tüm büyütmelerde yaygın kan damarları göze çarpmaktadır (Resim 9, Resim 10).



EP: Epitelizasyon, KOL: Kollajenizasyon, FİB: Fibroblast, KD: Kan Damarı, KK: Kıl Kökü, GA: Granülasyon alanı, YA: Yara alanı, ÜL: Ülserasyon alanı

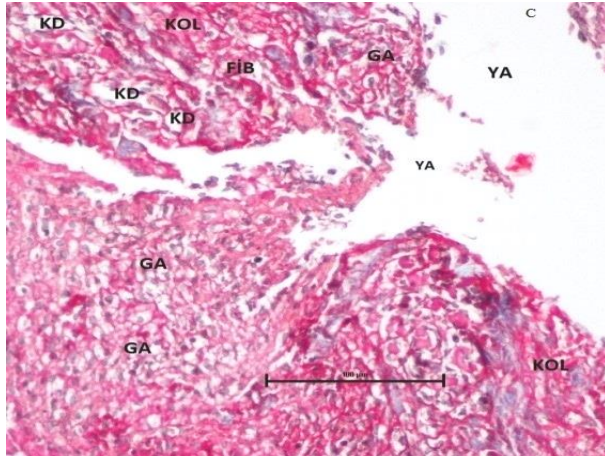
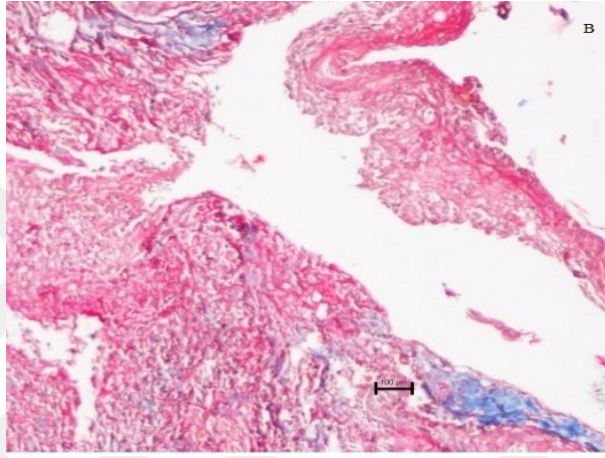
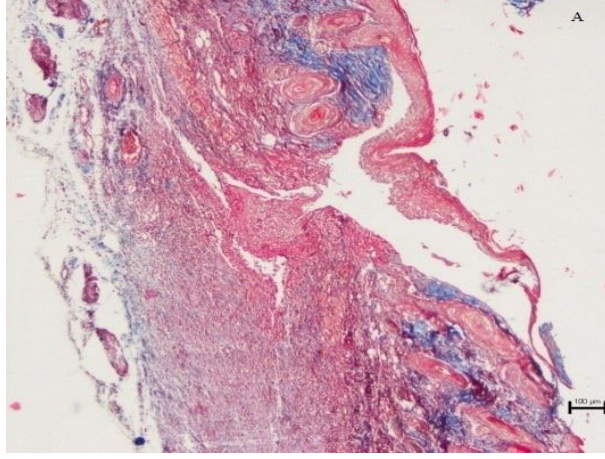
Resim 11. Standart yara bakım ürünü grubu (Grup S); Masson Trikrom; A-X40, B-X100, C-X200



EP: Epitelizasyon, KOL: Kollajenizasyon, FİB: Fibroblast, KD: Kan Damarı, KK: Kıl Kökü, GA: Granülasyon alanı, YA: Yara alanı

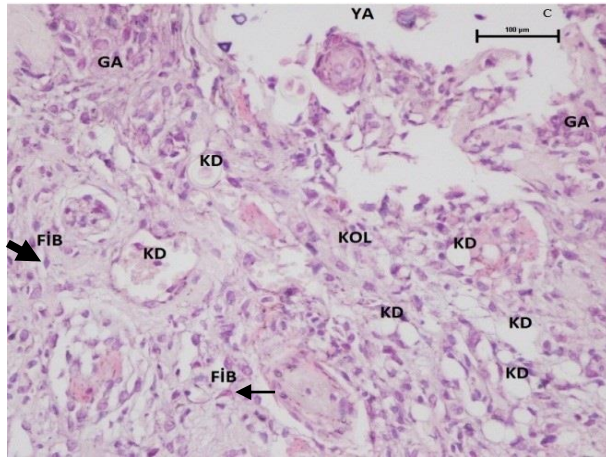
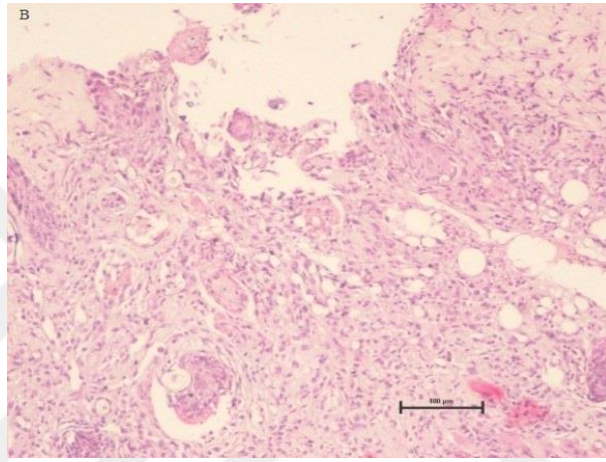
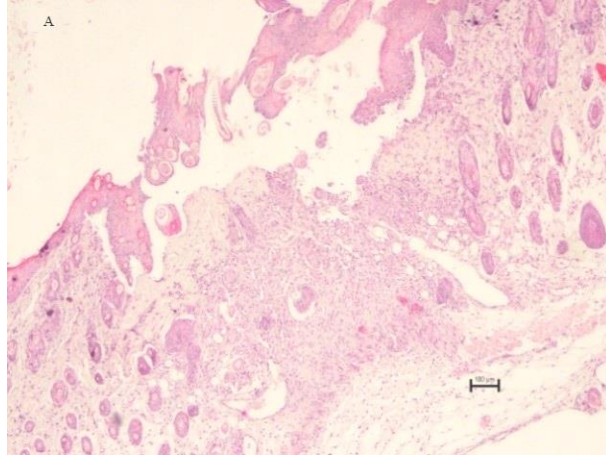
Resim 12. Standart yara bakım ürünü grubu (Grup S); Hematoksilen-Eosin; A-X40, B-X100, C-X200

Hematoksilen-Eosin ve Masson Trikrom boyama ile Grup S’de, Grup M ve Grup K’ye göre farklılıklar görülmektedir. Grup S’de tüm büyütmelelerde ülserasyon yara alanı izlenmektedir ve Grup M’deki gibi normal bir epitelizasyon ve kollajenizasyondan bahsetmek mümkün değildir. Kollajenizasyon alanı ve damaralanma, Grup M’ye göre daha az, Grup K’ye göre daha fazladır. İnflamasyon ve ülserasyon Grup K’ye göre daha az, Grup M’ye göre daha fazladır. Epitelizasyon alanı ise kısmi olarak izlenmektedir ve tam bir epitelizasyondan bahsetmek mümkün değildir. Genel olarak Grup S’de yara iyileşmesinin Grup M’ye göre daha düzensiz olduğu, Grup K’ye göre ise daha düzenli olduğu görülmektedir (Resim 11, Resim 12).



EP: Epitelizasyon, KOL: Kollajenizasyon, FİB: Fibroblast, KD: Kan Damarı, KK: Kıl Kökü, GA: Granülasyon alanı, YA: Yara alanı

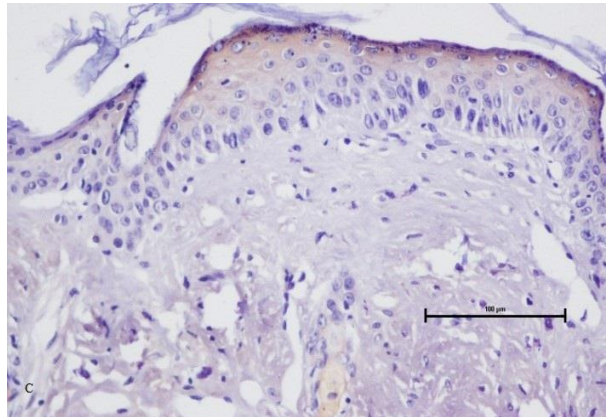
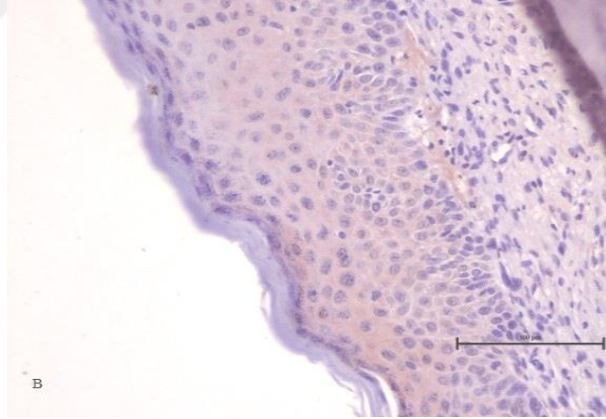
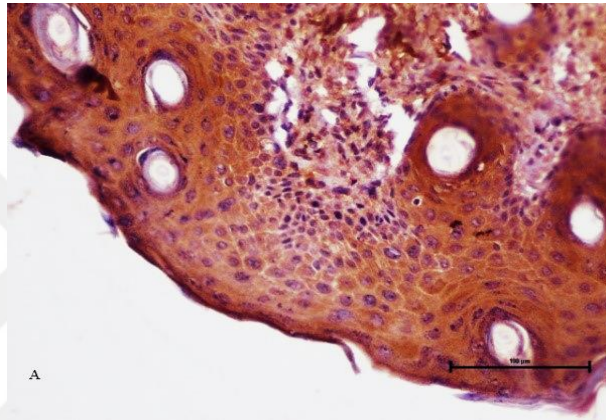
Resim 13. Kontrol grubu (Grup K); Masson Trikrom; A-X40, B-X100, C-X200



EP: Epitelizasyon, KOL: Kollajenizasyon, FİB: Fibroblast (siyah ok başı), KD: Kan Damarı, GA: Granülasyon alanı, YA: Yara alanı

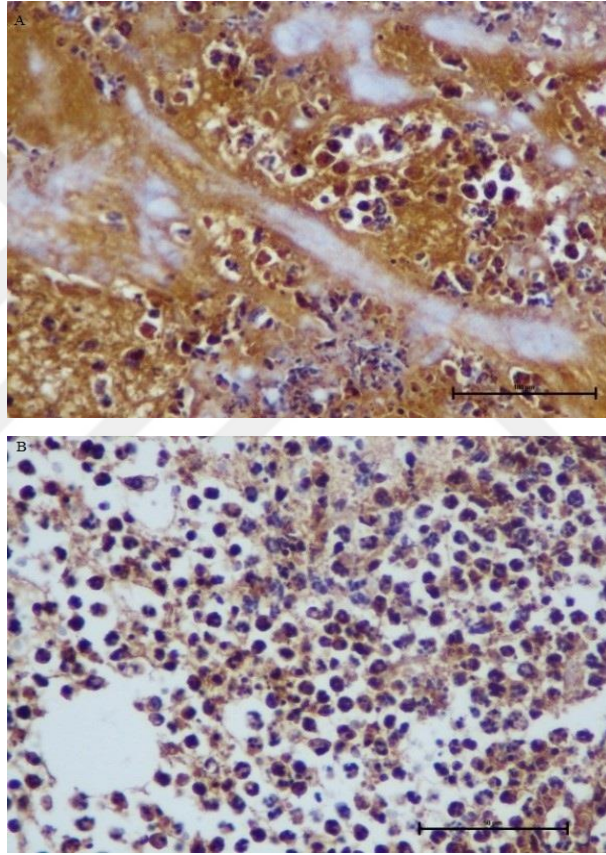
Resim 14. Kontrol grubu (Grup K); Hematoksilen-Eosin; A-X40, B-X100, C-X200

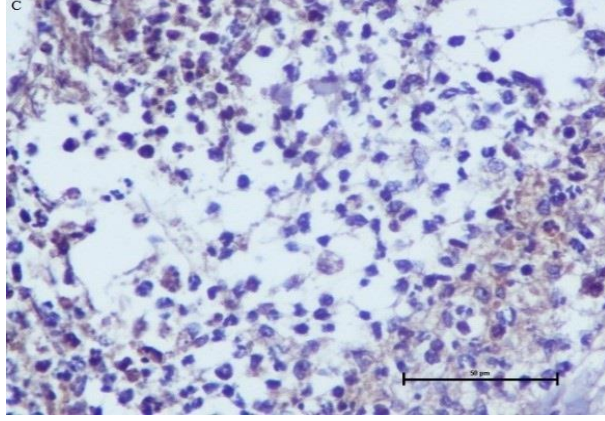
Hematoksilen-Eosin ve Masson Trikrom boyama ile Grup K’de, Grup M ve Grup S’ye göre farklılıklar olduğu görülmektedir. 40X ve 100X büyütmede yara kabuk altı alanda kısmi bir epitelizasyon alanı izlenmektedir ve tam bir epitelizasyondan bahsetmek mümkün değildir. Grup K’de, Grup M ve Grup S’ye göre kollajenizasyon alanı ve damarlanma daha az, granülasyon alanı, inflamasyon ve ülserasyon ise daha fazla izlenmektedir. Genel olarak Grup K’de yara iyileşmesinin Grup M ve Grup S’den daha düzensiz olduğu görülmektedir (Resim 13, Resim 14).



Resim 15. VEGF İmmünohistokimya Boyaması; A: Kontrol Grubu (Grup K), B: Standart Yara Bakım Ürünü Grubu (Grup S), C: Manuka Balı Grubu (Grup M); X20 Büyütme.

VEGF immünohistokimya boyamasında gruplar arasında farklılıklar vardır. Grup K’de artmış immün reaktivite yoğunluğu, Grup S’de azalmış immün reaktivite yoğunluğu ve Grup M’de yok denecek kadar az immün reaktivite yoğunluğu görülmektedir (Resim 15).





Resim 16. Ki-67 İmmünohistokimya Boyaması; A: Kontrol Grubu (Grup K), B: Standart Yara Bakım Ürünü Grubu (Grup S), C: Manuka Balı Grubu (Grup M); X20 Büyütme.

Ki-67 immünohistokimya boyamasında gruplar arasında farklılıklar vardır. Grup K’de artmış immün reaktivite yoğunluğu, Grup S’de azalmış immün reaktivite yoğunluğu ve Grup M’de yok denecek kadar az immün reaktivite yoğunluğu görülmektedir (Resim 16).

VEGF ve Ki-67 immünohistokimya boyamalarında gruplar arasında farklılıklar vardır. Grup M’de, Grup S ve Grup K’ye göre daha az immün reaktivite varlığı gözlemlendi. Grup S’de ise Grup K’ye göre daha az immün reaktivite varlığı gözlemlendi (Resim 15, Resim 16).

VEGF bakımından gruplar arasında hem immünohistokimyasal hem de istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Ki-67 proliferasyon indeksine baktığımızda ise gruplar arasında immünohistokimyasal olarak farklılıklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Referans aldığımız çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksinin cut-off değerinin %20 olarak belirlenmiş olmasını, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemememizin bir nedeni olarak görebiliriz.

Tüm bu histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgulara baktığımızda, manuka balının, rutinde kullanılan standart yara bakım ürünü ve spontan iyileşmeye göre daha düzenli bir yara iyileşmesi sağladığını, standart yara bakım ürününün de spontan iyileşmeden daha düzenli yara iyileşmesi sağladığını söyleyebiliriz.

5. TARTIŞMA

Bası yaraları hastaların yaşam kalitesini azaltan ve sosyal izolasyon gibi psikolojik problemlere neden olabilen önlenemez bir sağlık sorunudur. Özellikle yoğun bakım ve palyatif bakım hastalarında bası yaralarına bağlı nazokomiyal enfeksiyonlar gelişebilir, morbidite ve mortalitede artış görülebilir. Hastalar yara bakımı, debritleme ve greft işlemleri nedeniyle şiddetli ağrılar çekebilirler. Bu durumların varlığı hastanede kalış süresinde ve maliyette artışa yola açar. Hastanelerin bası yarası oranlarının, hasta bakım hizmetlerinin kalitesini ölçmede en önemli belirteçlerden biri olduğu kabul edilir (Stadler et al. 2004, Tekin 2016). Günümüzde yoğun bakım üniteleri, palyatif bakım merkezleri ve evde bakım hastalarında yara iyileşmesi için çeşitli yara bakım ürünleri kullanılmaktadır. Bunlardan özellikle hızlı ve düzenli yara iyileşmesi sağlayan ürünler, daha çok önem arz etmektedir.

Yaranın oluşmasıyla birlikte birçok patofizyolojik olayın meydana geldiği bir onarım süreci başlar. Yara iyileşmesinin ilk safhası olan inflamasyon aşamasında yara alanına nötrofil ve monosit göçü olmaktadır. Monositler makrofajlara dönüşür. Makrofajlardan salınan FGF ve trombositlerden salınan VEGF, büyüme faktörleri ve sitokinler anjiyogenezi uyarır. Proliferasyon aşamasında anjiyogenez, granülasyon, epitelizasyon ve kontraksiyon olmak üzere birbirleriyle ilişkili 4 olay gerçekleşir. Anjiyogenez, yeni damarların oluştuğu süreçtir. Yaralanmış alanda fibroblastlar ve diğer epidermal hücreler 1-2 gün sonra çoğalmaya başlar. Yaralanmadan sonraki 4. günde kollajen sentezi gerçekleşir ve yeni granülasyon dokusu yara alanını örtmeye başlar. Epitelizasyonla birlikte yara alanında dıştan merkeze doğru kontraksiyon başlar. Böylece yara kenarları birbirine yaklaşarak kapanır (Hançer ve Yılmaz 2019). Yara iyileşmesi amacıyla kullanılan tıbbi tedavi ve yöntemler bu süreci destekler nitelikte olmalıdır. Bu amaçla çok uzun yıllardan beri yara iyileşmesi üzerine çok çeşitli tedaviler uygulanmıştır. Bu tedavilerden birisi de çok eski tarihlerden bu yana kullanılan ve doğal bir ürün olan baldır.

Bal binlerce yıldır yara tedavilerinde yara örtüsü olarak kullanılmaktadır, ancak sadece yakın tarihte etkinliği ile alakalı bilimsel çalışmalar mevcuttur. Özellikle son yıllarda yara tedavisinde topikal bir ajan olarak kullanılması konusunda klinik ve deneysel pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda balın; yaraları debride ettiğini,

bakterileri öldürdüğünü, biyofilme nüfuz ettiğini, yara pH'sini düşürdüğünü, akut/kronik inflamasyonu azalttığını ve fibroblast artışını teşvik ettiğini gösteren birçok kanıt bulunmuştur. Böylece balın yara iyileşme sürecini hızlandırmak için çoklu biyoaktivitelere sahip biyolojik bir yara bakım ürünü olduğu artık bilinmektedir. Balın antimikrobiyal ve antibakteriyel özellikleri literatürde geniş bir yer tutmaktadır. Yüksek ozmolaritesi ve asitliği gibi kendine özgü özellikleri, flavonoidlerin ve fenolik asitlerin varlığı, antibakteriyel ve antioksidan etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Antimikrobiyal, antioksidan ve doku koruyucu aktivitelerine ek olarak, makrofajlar ile inflamatuvar sitokin üretiminin uyarılması, nötrofil göçünün ve antikor üretiminin desteklenmesi de dahil olmak üzere bağışıklığın arttırılmasında çok önemli bir rolü olduğu üzerinde durulmuştur. Çoğu balda antibakteriyel etkinlik hidrojen peroksitten kaynaklanır, ancak hidrojen peroksitin büyük bir kısmı kan, serum ve yara dokularında bulunan katalaz enzimi tarafından inaktive edilir. Manuka balının antibakteriyel etkinliği ise katalaz tarafından inaktive edilemeyen ve nonperoksidal etkinlik gösteren metilglioksaldan kaynaklanmaktadır. (Fernandez-Cabezudo et al. 2013, Molan and Rhodes 2015, Minden-Birkenmaier and Bowlin 2018). Yara iyileşmesi bakımından insanlar üzerinde klinik kullanımı henüz pek yaygın olmasa da özellikle manuka balı veteriner hekimler tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Kruuse).

Manuka balı ve normal salinin sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sıçanların sırt bölgesinde 6 mm çapında dairesel yara oluşturulmuş. Deneyin sonunda manuka balı grubunda fibroblast proliferasyonunda anlamlı derecede yükseklik olduğu görülmüştür. Manuka balının yara iyileşmesinde normal saline kıyasla anlamlı derecede daha etkin olduğu bulunmuştur (Tenci et al. 2016). Bizim çalışmamızda ise proliferasyon fazını değerlendirmek amacıyla Ki-67 proliferasyon indeksi kullanıldı. Gruplar arasında proliferasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Referans aldığımız çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksinin cut-off değerinin %20 olarak belirlenmiş olmasını, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemememizin bir nedeni olarak görebiliriz. Histopatolojik olarak baktığımızda ise manuka balı grubunda, standart yara bakım ürünü ve kontrol gruplarına göre daha az proliferasyon olduğu görüldü. Yara yeri örnekleri 14. günde alındığından, özellikle manuka balı grubunda proliferasyon fazının daha erken tamamlanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak Ki-67 proliferasyon

indeksi kullanılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu tümöral dokularla ilgili olup, bizim çalışmamızda ise yara iyileşmesi üzerinde kullanıldı.

Ahmed ve ark. tarafından kronik, cerrahi sonrası komplike veya travmaya bağlı akut yaraları bulunan 60 hastada, balın yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, bal pansumanı yapılan 60 hastanın 57'sinde yaraların düzenli epitelize olduğu görülmüştür (Ahmed et al. 2003). Oryan ve Zaker tarafından tavşanlarda yara iyileşmesi üzerine yapılan bir çalışmada 14. günde yaraların histopatolojik incelemesi yapılmış, bal ile tedavi edilen grupta çok az sayıda inflamatuvar hücre, düzenli fibroblast ve kollajen lifleri ve iyi bir anjiyogeneze rastlanırken, kontrol grubunda nekroz, düzensiz epitelizasyon ve çok sayıda nötrofil varlığı (yoğun inflamasyon) görülmüştür. Yine 14. günde yara kapanma hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Oryan and Zaker 1998). Atlarda yara iyileşmesi üzerine yapılan bir çalışmada manuka balı, manuka balı jeli ve su bazlı nötral jelin etkisi karşılaştırılmış. Manuka balı ve manuka balı jeliyle 12 gün boyunca tedavi edilen yaraların, su bazlı jel ve kontrol grubundan daha hızlı iyileştiği görülmüştür (Bischofberger et al. 2014). Atlarda yapılan başka bir çalışmada manuka balı ile çok kaynaklı bal karşılaştırılmış. Manuka balının, çok kaynaklı bal ve kontrol grubundan daha hızlı yara iyileşmesi sağladığı görülmüştür (Tsang et al. 2017). Travma sonrası ekstremitelerinde derin yaralar oluşan atlarda manuka balı kullanımının hızlı ve düzenli yara iyileşmesi sağladığı görülmüştür (Tessier 2012). Kestane balı, çiçek balı ve orman balının tavşanlarda oluşturulan tam kat yaraların iyileşmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada bal ile tedavi edilen gruplarda granülasyon, epitelizasyon, anjiyogenez ve kollajen seviyelerinin arttığı görülmüştür, ancak kontrol grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Nisbet et al. 2010). Çam balı ve kestane balının sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sıçanların sırt kısmına 10 mm çapında punch (delgi) aparatı ile tam kat yara oluşturulmuş. Sıçanların yarısından 7. günde, geri kalan yarısından 14. günde yara yeri doku örnekleri alınmış. Alınan yara örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda, kronik inflamasyonun, kestane balı uygulanan grupta kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir. Yedinci günde alınan doku örneklerinde kestane balı uygulanan grupta anjiyogenezin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. On dördüncü günde alınan deri

örneklerinde ise granülasyonun kestane balı uygulanan grupta, kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığı görülmüştür (Sevin 2018). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde punch aparatı ile denekler üzerinde yara oluşturuldu ancak yara yerlerinden doku örnekleri sadece 14. günde alındı. İran Urmiye balının yara iyileşmesine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada farelerin sırt derisinde 2 mm çapında tam kat yara oluşturulmuş. Kontrol grubuna steril gazlı bezle basit pansuman uygulanmış, bal grubuna ise doğal Urmiye balı her gün topikal olarak uygulanmış. Yedinci günde bal ile tedavi edilen grupta yara kapanmasının kontrol grubuna göre daha hızlı olduğu görülmüştür (Ghaderi and Afshar 2004). Başka bir çalışmada manuka balı ile tedavinin, çizik yara kapanmasını kontrol grubuna kıyasla %39 hızlandırdığı görülmüştür (Alvarez-Suarez et al. 2016). Manuka balı ile Endonezya balının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki bal grubunda da kontrol grubuna göre yara alanın daha fazla küçüldüğü ve anjiyogenezin daha fazla arttığı görülmüştür (Haryanto et al. 2012). Biz çalışmamızda manuka balı grubunu, epitelizasyon ve kollajen birikimi bakımından standart yara bakım ürünü ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha üstün bulduk. Histopatolojik incelemede de manuka balı grubunda daha düzenli epitelizasyon ve daha fazla kollajen birikimi gözlemledik. Anjiyogenez, manuka balı grubunda standart yara bakım ürünü ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha düşüktü. Yara yeri örneklerini 14. günde aldığımızdan dolayı manuka balı grubunda anjiyogenezin daha erken tamamlanmış olabileceğini düşünmekteyiz. İnflamasyon, manuka balı grubunda standart yara bakım ürünü ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Histopatolojik incelemede de inflamasyon, en az manuka balı grubunda tespit edildi. Granülasyon dokusu oluşumu bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen histopatolojik incelemede granülasyon dokusu en az manuka balı grubunda en fazla kontrol grubunda gözlemlendi. Çalışmamızda 3, 7 ve 10. günlerde manuka balı grubunda, standart yara bakım ürünü ve kontrol grubuna göre yaraların daha hızlı kapandığı görüldü. On dördüncü günde sadece manuka balı grubunda yaraların tamama yakın kapandığı, kontrol grubu ve standart yara bakım ürünü grubunda ise 14. günde yara kapanmasının henüz tamamlanmadığı gözlemlendi. Genel olarak yara kapanma hızı, manuka balı grubunda, kontrol grubu ve standart yara bakım ürünü gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Manuka balı emdirilmiş sargı bezleri ile konvansiyonel pansumanın diyabetik ayak ülserlerinin iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada hastalar 16 hafta boyunca izlenmiş. Ortalama iyileşme süresi manuka grubunda 31 gün iken konvansiyonel grupta 43 gün olarak saptanmıştır. Buna göre manuka balı grubunun daha hızlı iyileşme sağladığı ve yara iyileşmesinde etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (Kamaratos et al. 2012). Diyabetik farelerde yapılan başka bir çalışmada topikal olarak uygulanan VEGF'nin yara bölgesinde anjiyogenezi arttırarak yara iyileşmesini önemli ölçüde hızlandırdığı tespit edilmiştir (Saaristo et al. 2006). Manuka balı ile PRP'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grubun da VEGF salınımını arttırdığı ve anjiyogenezi desteklediği ancak gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Sell et al. 2012). Randomize kontrollü bir çalışmada, manuka balının venöz bacak ülserlerinde debridman işlemine gerek kalmadan yara iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir (Witman and Downs 2015). Bir başka çalışmada ise ratlarda oluşturulan venöz flep modelinde subdermal uygulanan VEGF'nin flep sağ kalımını arttırdığı bildirilmiştir (Zhang et al. 2006).

Etanolla indüklenen gastrik ülser modeli oluşturulan farelerde manuka balı ile proton pompa inhibitörünün karşılaştırıldığı bir çalışmada manuka balı grubunda antiülser ve antiinflamatuvar etkinliğin daha fazla olduğu görülmüştür (Almasaudi et al. 2016). Ülseratif kolit modeli oluşturulan sıçanlarda manuka balı, sulfasalazin ve bu ikisinin kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, kombine tedavinin, tek başına manuka balı ve sulfasalazin grubuna kıyasla inflamasyonu daha fazla azalttığı görülmüştür (Medhi et al. 2008). Bizim çalışmamız diyabetik yaralar, venöz bacak ülserleri, gastrik ülser ve ülseratif kolit üzerinde yapılmamış olmasına rağmen, daha az ülserasyon, daha az inflamasyon gözlemlendi. VEGF salınımı manuka balı grubunda anlamlı derecede daha yüksek olmasına rağmen anjiyogenez daha düşük gözlemlendi.

Bal ve gümüş sulfadiazinin yanıklara etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bal ile tedavi edilen hastalarda skar dokusu oluşmadan yaraların iyileştiği ve yara etrafında ödem olmadığı görülmüştür. Gümüş sulfadiazine göre bal grubunda daha az inflamasyon ve daha hızlı yara iyileşmesi gözlenmiştir (Subrahmanyam 1998). Kısmi yanıklarda bal sargısı ile amniyotik membran sargısının yanıklar üzerine etkileri

karşılaştırılmış. Balla tedavi edilen yanıkların, amniyotik membran ile tedavi edilen yanıklara göre daha erken iyileştiği görülmüştür (Subrahmanyam 1994). Bizim çalışmamız yanıklar üzerinde yapılmamış olmasına rağmen, manuka balı grubunda, standart yara bakım ürünü ve kontrol grubuna göre daha az inflamasyon, daha az ülserasyon ve daha hızlı yara iyileşmesi olduğu gözlemlendi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre topikal olarak uyguladığımız manuka balının, rutinde kullanılan bir yara bakım ürününden ve spontan iyileşmeden daha hızlı ve daha düzenli yara iyileşmesi sağladığını histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmelerle ve makroskopik yara yeri ölçümleri ile göstermiş olduk. Bu sonuçlar ışığında manuka balının da diğer yara bakım tedavilerine alternatif bir farmakolojik tedavi yöntemi olarak klinikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak konu ile alakalı daha fazla deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.



KAYNAKÇA

- Adams CJ, Boulton CH, Deadman BJ, Farr JM, Grainger MNC, Harris MM and Snow MJ. (2008). Isolation by HPLC and characterisation of the bioactive fraction of New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydrate Research* 343, 651–659.
- Adams CJ, Harris MM and Molan PC. (2009). The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydrate Research*, vol. 344, no. 8, pp. 1050–1053.
- Ahmed AKJ, Hoekstra MJ, Hage JJ and Karim RB. (2003). Honey-medicated dressing: transformation of an ancient remedy into modern therapy. *Annals of Plastic Surgery*, vol. 50, no. 2, pp. 143–147, 2003.
- Ahmed S, Sulaiman SA and Othman NH. (2017). Oral administration of tualang and manuka honeys modulates breast cancer progression in Sprague-Dawley rats model. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017, 2017, 5904361.
- Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. (2014). Curcumin as a wound healing agent. *Life Sciences* 116 (2014) 1–7.
- Akın S ve Karan MA. (2011). Bası yaraları. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011;18(2):83-90.
- Almasaudi SB, El-Shitany NA, Abbas AT, Abdel-dayem UA, Ali SS, Al Jaouni SK and Harakeh S. (2016). Antioxidant, Anti-inflammatory, and Antiulcer Potential of Manuka Honey against Gastric Ulcer in Rats. *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2016, Article ID 3643824, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3643824>.
- Altınbilek T., Kaya E., Uyar M., Tuncay MS., Çifçi ÖT., Yılmaz G. (2014). Yaralar ve Ozon Terapi. *Integr Tıp Derg* 2014;2(2):44-48.
- Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Cordero M. (2016). Activation of AMPK/Nrf2 signalling by Manuka honey protects human dermal fibroblasts against oxidative damage by improving antioxidant response and mitochondrial

- function promoting wound healing. *Journal of Functional Foods*, Volume 25, August 2016, Pages 38-49.
- Ambros RA. (2000). Simple hyperplasia of the endometrium: an evaluation of proliferative activity by Ki-67 immunostaining. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 206-11).
- Anderson I. (2006). Debridement methods in wound care. *Nursing Standart* 20 (24);65–72.
- Angelo LS and Kurzrock R. (2007). Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):2825–30.
- Atrott J and Henle T. (2009). Methylglyoxal in manuka honey- correlation with antibacterial properties. *Czech Journal of Food Sciences*, vol. 27, supplement, pp. S163–S165, 2009.
- Bahri OA, Naldaiz-Gastesi N, Kennedy DC, Wheatley AM, Izeta A and McCullagh KJA. (2019). The panniculus carnosus muscle: A novel model of striated muscle regeneration that exhibits sex differences in the mdx Mouse. *Scientific Reports*, (2019) 9:15964, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52071-2>.
- Baltrusaityt V, Venskutonis PR, Ceksteryt V. (2007). Radical scavenging activity of different floral origin honey and bee bread phenolic extracts. *Food Chem.* 2007; 101:502-14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.02.007>.
- Bancroft JD and Gamble M. (1990). *Theory and practice of histological techniques*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1990.
- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. (2009). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*, 153 (2009) 347-358.).
- Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O and Tomic-Canic M. (2014). Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 22(5), 569–78.

- Beğer T. (2004). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İSTANBUL Yoğun Bakımda Dekubit Ülserleri Risk Faktörleri ve Önlenmesi. Yoğun Bakım Dergisi 2004;4(4):244-253.
- Berlowitz D. (2012). Pressure ulcers: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and staging. Available Source: <http://www.uptodate.com>. 2012.
- Bilgi PT. (2008). Romatoid Artritli Hastalarda Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Bischofberger AS, Dart CM, Perkins NR, Kelly A, Jeffcott L, Dart AJ. (2013). The effect of short- and long-term treatment with manuka honey on second intention healing of contaminated and noncontaminated wounds on the distal aspect of the forelimbs in horses. *Vet Surg.* 2013 Feb;42(2):154-60. doi: 10.1111/j.1532-950X.2012.01083.x.
- Bonifait L, Grignon L and Grenier D. (2008). Fibrinogen induces biofilm formation by *Streptococcus suis* and enhances its antibiotic resistance. *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 74, no. 15, pp. 4969–4972, 2008.
- Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, LeMaster JW, Mills JL, Mueller MJ, Sheehan P and Wukich DK. (2008). Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes care.* 2008;31(8):1679-85. Epub 2008/07/30.
- Bowler PG and Duerden BI. (2001). Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14:244–69.

- Bozbaş GT ve Gürer G. (2011). Bası Yaralarında Güncel Tedavi Yaklaşımları- Current Treatment Approaches in Pressure Ulcers. Sakarya Medical Journal doi:10.5505/sakaryamj.2011.24633.
- Bozkurt AS. (2018). Fare Embriyonik Fibroblastlardan İzole Edilen Eksozomların Deneysel Diyabetik Fare Modelinde Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN and Jeschke MG (2009). A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. Journal of the International Society for Burn Injuries. 2009;35(2):171-80.
- Breen EC. (2007). VEGF in biological control. Journal of Cellular Biochemistry, 102(6), 1358–1367.
- Carson FL. (1997). Histotechnology-A self instructional text. 2nd ed. Chicago: ASCP; 1997.
- Coşkun Ö, Uzun G, Dal D, Yıldız Ş, Sönmez AY, Yurttaş Y, Güler A, Mutluoğlu M, Tekindur Ş, Sarı S, Şahin AM, Zor F, Tanyüksel M. (2016). Kronik Yarada Tedavi Yaklaşımları. Gülhane Tıp Derg. 2016;58: 207-228.
- Crowe T and Brockbank C. (2009). Nutrition therapy in the prevention and treatment of pressure ulcers. Wound Pract Res. 2009; 17:90-9.
- Cuddigan J and Frantz RA. (1998). Pressure ulcer research: pressure ulcer treatment. A monograph from the National Pressure Ulcer Advisory Panel. Adv Wound Care. 1998; 11:294-300.
- Çelimli N. (2004). Veteriner Hekimlikte Yara Sağaltımında Bal Kullanımı. Veteriner Cerrahi Dergisi (2004), 10 (3-4), 73-77.
- Çolak R. (2015). Diyabetik Ayağın Fizyopatolojisinde Nöropatik ve Nöro-iskemik Ülserler. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji, 2015-Volume 8-3.
- Data Medikal. <http://www.datasaglik.com/product/wcura>.

- de Laat EH, Pickkers P, Schoonhoven L, Verbeek AL, Feuth T, van Achterberg T. (2007). Guideline implementation results in a decrease of pressure ulcer incidence in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35:815-20.
- Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A and Ribas JL. (1995). Proliferation of RCC assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 antibody labelling. *Cancer* (75):2714-9, 1995.
- Demiryılmaz İ ve Ferah A. (2017). Yara İyileşmesinde Bağ Dokusunun Yeri ve Nöralterapi Yaklaşımı (Place Of Connective Tissue And Neural Therapy Approach At Wound Healing). *Journal of Complementary Medicine, Regulation and Neural Therapy* Volume 11, Number 3: 2017.
- Dickens S, Vermeulen P, Hendrickx B, Van den BS and Vranckx JJ. (2008). Regulable vascular endothelial growth factor165 overexpression by ex vivo expanded keratinocyte cultures promotes matrix formation, angiogenesis, and healing in porcine full-thickness wounds. *Tissue Engineering Part A*, 14(1), 19–27.
- Donovan WH, Dinh T, Garber S, Krouskop T, Rodriguez G, Shenaq S. (1993). Pressure ulcers. *Rehabilitation medicine In JA Delisa (2nd Edn), Principles and practice.* 1993:716-32.
- Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. (2016). Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(6):585-597.
- Eisenberger A and Zeleznik J. (2003). Pressure ulcer prevention and treatment in hospices: a qualitative analysis. *J Palliat Care* 2003; 19:9-14.
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA, Sirajudeen KNS, Salleh MSM, Gurtu S. (2010). Antioxidant protective effect of glibenclamide and metformin in combination with honey in pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci.* 2010;11(5):2056-66.
- Erfurt-Berge C and Renner R. (2014). Recent Developments in Topical Wound Therapy: Impact of Antimicrobiological Changes and Rebalancing the Wound

Milieu, Biomed Res Int. 2014; 2014: 819525. Published online 2014 Apr 15. doi: 10.1155/2014/819525.

Ersoy EO, Öcal S, Öz A, Yılmaz P, Arsava B, Topeli A. (2013). Yoğun Bakım Hastalarında Bası Yarası Gelişiminde Rol Oynayabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Dergisi 2013; 4: 9-12.

Estevinho L, Pereira AP, Moreira L, Dias LG, Pereira E. (2008). Antioxidant and antimicrobial effects of phenolic compounds extracts of Northeast Portugal honey. Food Chem Toxicol. 2008;46(12):3774-9.

Falanga V. (1993). Chronic wounds: pathophysiologic and experimental considerations. The Journal of investigative dermatology. 1993;100(5):721-5. Epub 1993/05/01.

Fernandez-Cabezudo MJ, El-Kharrag R, Torab F, Bashir G, George JA, El-Taji H, al-Ramadi BK. (2013). Intravenous administration of manuka honey inhibits tumor growth and improves host survival when used in combination with chemotherapy in a melanoma mouse model. PLoS ONE, vol. 8, no. 2, Article ID e55993, 2013.

Ferrara N. (2001). Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 280(6), 1358-1366.

Field FK and Kerstein MD. (1994). Overview of wound healing in a moist environment. Am J Surg. 1994;167(Suppl 1A):2S-6S.

Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. (2001). The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. Wound Repair Regen. 2001 May-Jun;9(3):178-86.

George NM and Cutting KF. (2007). Antibacterial honey (Medihoney): in vitro activity against clinical isolates of MRSA, VRE, and other multiresistant Gram-negative organisms including Pseudomonas aeruginosa. Wounds 2007; 19:231-6.

- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. (1983). Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13-20.
- Ghaderi R and Afshar M. (2004). Topical Application of Honey for Treatment of Skin Wound in Mice. *Iran J Med Sci* 2004; 185-188.
- Gill R, Poojar R, Bairy LK, Praveen KSE. (2019). Comparative evaluation of wound healing potential of manuka and acacia honey in diabetic and nondiabetic rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, Year: 2019, Volume: 11. Issue: 2. Page: 116-126.
- Guo S and Dipietro LA. (2006). Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res* 2006; 89: 219-29.
- Gül YG, Köprülü AŞ, Haspolat A, Uzman S, Toptaş M, Kurtuluş İ. (2016). Is Braden Scale Reliable and Sufficient to Evaluate the Risk of Pressure Ulcer Occurrence in Level 3 Intensive Care Unit Patients? *JAREM* 2016; 6: 98-104.
- Günaldi O, Postalci L, Guclu G, Tugcu B, Kizilyildirim S, Daglioglu YK, Ofluoglu E, Emel E. (2013). Assessment of the antimicrobial effect of manuka honey in implantrelated spinal infections in rats. *Journal of Neurological Sciences* 2013; 30 (3): 551- 558.
- Güneş ÜY. (2007). Kronik Yaraların Değerlendirilmesi, C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007, 11(3) 38.
- Haghpanah S, Bogie K, Wang X, Banks PG, Ho CH. (2006). Reliability of Electronic Versus Manual Wound Measurement Techniques. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006; 87(10):1396–402. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.06.014> PMID: 17023252.
- Hammond EN and Donkor ES. (2013). Antibacterial effect of Manuka honey on *Clostridium difficile*. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 188. doi: 10.1186/1756-0500-6-188.
- Hançer AT ve Yılmaz P. (2019). Balın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi* 2019;9(1):152-59.

- Hanna JR and Giacobelli JA. (1997). A Review of Wound Healing and Wound Dressing Products. *J Foot Ankle Surg* 1997; 36: 2-14.
- Haryanto H, Urai T, Mukai K, Gontijo Filho PP, Suriadi S, Sugama J, Nakatani T. (2012). Effectiveness of Indonesian honey on the acceleration of cutaneous wound healing: An experimental study in mice. *Wounds*. 2012; 24:110–119.
- Hayama M, Ota H, Toki T, Ishii K, Honda T, Momose M, Nakata R. (2002). Cell kinetic study of the endometrium by nonisotopic in situ hybridization for histone H3 messenger RNA and immunohistochemistry for Ki-67 and for estrogen and progesterone receptors. *The Anatomical Record* 2002; 266: 234-240.
- Hazan C, Melzer K, Panageas KS, Li E, Kamino H, Kopf A, Cordon-Cardo C, Osman I, Polsky D. (2002). Evaluation of the proliferation marker MIB-1 in the prognosis of cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, 1;95(3):634-40, 2002.
- HCUP-Healthcare Cost and Utilization Project. (2016). Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb3.pdf>. [Accessed date: September 27, 2016].
- Henoch I and Gustafsson M. (2003). Pressure ulcers in palliative care: development of a hospice pressure ulcer risk assessment scale. *Int J Palliat Nurs* 2003; 9:474-84.
- Henriques AF, Jenkins RE, Burton NF, Cooper RA. (2010). The intracellular effect of manuka honey on *Staphylococcus aureus*. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2010; 29:45–50.
- Henriques AF, Jenkins RE, Burton NF, Cooper RA. (2011). The effect of manuka honey on the structure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2011; 30:167–71.
- Hess CT and Kirsner RS. (2003). Orchestrating wound healing. *Adv SkinWound Care*. 2003;16(5):246-259.

- Heym B, Rimareix F, Lortat-Jacob A, Nicolas-Chanoine MH. (2004). Bacteriological investigation of infected pressure ulcers in spinal cord-injured patients and impact on antibiotic therapy. *Spinal Cord*. 2004.
- Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. (2004). Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*, 56 (2004) 549-580.
- International Review. (2010). Pressure ulcer prevention: pressure, shear, friction and microclimate in context. A consensus document. London: Wounds International.
- Islam MR, Islam MR, Anisuzzaman M and Hossain SJ. (2019). Antidiarrheal, Analgesic, and Anthelmintic Activities of Honeys in the Sundarbans Mangrove Forest. Bangladesh, *Prev. Nutr. Food Sci.* 2019;24(1):49-55 <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.1.49>.
- İnan DG. (2009). Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi'nde Yatan Hastalarda Basınç Ülseri Prevalansı. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı.
- İnözü E, Özakpınar HR, Durgun M, Eryılmaz AT, Selçuk CT, Telliöglü AT. (2012). Geriatrik Hastalarda Bası Yaralarına Yaklaşım. *Dicle tıp Dergisi*, 2012; 39 (3): 408-412.
- Jubri Z, Rahim NBA and Aan GJ. (2013). Manuka honey protects middle-aged rats from oxidative damage, *Clinics*. 2013;68(11):1446-1454.
- Jull AB, Walker N, Deshpande S. (2013). Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD005083. DOI: 10.1002/14651858.CD005083.pub3.
- Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianiou SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. (2012). Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int. Wound J.* 2012. 11, 259–263.
- Karadağ A. (2003). Basınç ülserleri: Değerlendirme, önleme ve tedavi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşire YO Derg* 2003;7(2): 41-8.

Kato Y, Kawai M, Kawai S, Okano Y, Rokkaku N, Ishisaka A, Murota K, Nakamura T, Nakamura Y, Ikushiro S. (2019). Dynamics of the cellular metabolism of leptosperin found in manuka Honey. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Page 1 of 34, 2019.

Katran HB. (2015). Bir Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Bası Yarası Görülme Sıklığı ve Bası Yarası Gelişimini Etkileyen Risk Faktörlerinin İrdelenmesi. *G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN* 2015;1(1):8-14.

Kıraner E, Terzi B, Ekinci AU ve Tunalı B. (2016). Yoğun Bakım Ünitemizdeki Bası Yarası İnsidansı ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2016;20(2).

Köklü AH. (2013). L- Karnitinin Oral Mukozada Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Farklı Yöntemlerle İncelenmesi. *Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Tez Çalışması*, 2013.

Kruuse. <http://www.kruuse.com>.

Kwakman PHS, te Velde AA, de Boer L, Vandenbroucke-Grauls CMJE and Zaat SAJ. (2011). Two major medicinal honeys have different mechanisms of bactericidal activity. *PLoS ONE*, vol. 6, no. 3, Article ID e17709, 2011.

Langemo D, Anderson J, Hanson D, Hunter S, Thompson P. (2008). Measuring wound length, width, and area: which technique? *Advances in skin & wound care*. 2008; 21(1):42-5; quiz 5-7. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000284967.69863.2f> PMID: 18156829.

Langemo DK and Black J. (2010). Pressure ulcers in individuals receiving palliative care: a National Pressure Ulcer Advisory Panel white paper. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23(2):59-72.

Lawrence WT. (1998). Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 321- 340.

- Le AD and Brown JJ. (2012). *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*: 1 ed. St. Louis; CV Mosby: 2012. p. 6-10.
- Leong M and Phillips LG. (2004). *Wound Healing*. Townsend MC, Sabiston Textbook of Surgery, 17th Edition, Elsevier, USA 2004; 183-208.
- Leon-Ruiz V, Gonzalez-Porto AV, Al-Habsi N, Vera S, San Andres MP and Jauregi P. (2013). Antioxidant, antibacterial and ACE-inhibitory activity of four monofloral honeys in relation to their chemical composition. *Food & Function*, 4(11), 1617–1624.
- Li J, Chen J, Kirsner R. (2007). Pathophysiology of Acute Wound Healing. *J Clinics in Dermatology*. 2007; 25: 9-18
- Lin F, Pandya A, Cichowski A, Modi M, Reprogle B, Lee D, Kadono N, Makhsous M. (2010). Deep tissue injury rat model for pressure ulcer research on spinal cord injury. *J Tissue Viability*. 2010.
- Loyd CM. (2012). Transgenic overexpression of keratinocyte-specific VEGF and Ang1 in combination promotes wound healing under nondiabetic but not diabetic conditions. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 5(1), 1–11.
- Maddocks SE, Lopez MS, Rowlands RS, Cooper RA. (2012). Manuka honey inhibits the development of *Streptococcus pyogenes* biofilms and causes reduced expression of two fibronectin binding proteins. *Microbiology*, vol. 158, no. 3, pp. 781–790, 2012.
- Majtan J. (2011). Methylglyoxal—A Potential Risk Factor of Manuka Honey in Healing of Diabetic Ulcers, *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011: 295494. doi: 10.1093/ecam/nej013.
- Mavric E, Wittmann S, Barth G and Henle T. (2008). Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 52, no. 4, pp. 483–489, 2008.

- McArdle J, Smith M, Brewin E, Young M. (2005). Visitrak: wound measurement as an aid to making treatment decisions. *Diabetic Foot* 8:207–211, 2005.
- McLoone P, Warnock M, Fyfe L. (2015). Honey: A realistic antimicrobial for disorders of the skin. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. doi: 10.1016/j.jmii.2015.01.009.
- Medhi B, Prakash A, Avti PK, Saikia UN, Pandhi P, Khanduja KL. (2008). Effect of Manuka honey and sulfasalazine in combination to promote antioxidant defense system in experimentally induced ulcerative colitis model in rats. *Indian journal of experimental biology* 46(8):583-90.
- Medikal bulut. <https://medikalbulut.org>.
- Merckoll P, Jonassen TO, Vad ME, Jeansson SL and Melby KK. (2009). Bacteria, biofilm and honey: a study of the effects of honey on ‘planktonic’ and biofilm-embedded chronic wound bacteria. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 41, no. 5, pp. 341–347, 2009.
- Miguel MG, Antunes MD and Faleiro ML. (2017). Honey as a Complementary Medicine. *Integr Med Insights*. 2017; 12: 1178633717702869. doi: 10.1177/1178633717702869.
- Minden-Birkenmaier BA and Bowlin GL. (2018). Honey-Based Templates in Wound Healing and Tissue Engineering. *Bioengineering (Basel)*. 2018 Jun; 5(2): 46. Published online 2018 Jun 14. doi: 10.3390/bioengineering5020046.
- Molan PC and Rhodes T. (2015). Honey: A Biologic Wound Dressing. *Wounds*. 2015 Jun;27(6):141-51.
- Molan PC. (1999). Why honey is effective as a medicine. 1. Its use in modern medicine. *Bee World*, 80(2), 80-92.
- Molan PC. (2001). Honey as a topical antibacterial agent for treatment of infected wounds. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2, 13–19.
- Moniruzzaman M, Sulaiman SA, Khalil MI and Gan SH. (2013). Evaluation of physicochemical and antioxidant properties of sourwood and other Malaysian

- honeys: A comparison with manuka honey. *Chemistry Central Journal*, 7(138), 1–12.
- Mota KS, Dias GEN, Pinto MEF. (2009). Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*, vol. 14, no. 3, pp. 979–1012, 2009.
- Moues CM, Heule F, Hovius SE. (2011). A review of topical negative pressure therapy in wound healing: sufficient evidence? *Am J Surg*. 2011; 201:544-556.
- Mould AW. (2005). Transgenic overexpression of vascular endothelial growth factor-B isoforms by endothelial cells potentiates postnatal vessel growth in vivo and in vitro. *Circulation Research*, 97(6), 60-70.
- Mustoe TA, O’Shaughnessy K, Kloeters O. (2006). Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(7 Suppl):35S-41S. Epub 2006/06/27.
- Naldaiz-Gastesi N, Goicoechea M, Alonso-Martín S, Aiastui A, Lo’pez-Mayorga M, Garcí’a-Belda P, Lacalle J, José’ CS, Arau’zo-Bravo MJ, Trouilh L, Anton-Leberre V, Herrero D, Matheu A, Bernad A, Garcí’a-Verdugo JM, Carvajal JJ, Relaix F, Lopez de Munain A, Garcí’a-Parra P and Izeta A. (2016). Identification and Characterization of the Dermal Panniculus Carnosus Muscle Stem Cells. *Stem Cell Reports*, 01 Sep 2016, 7(3):411-424 DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.08.002.
- Nazlıkul H. (2010). Nöralterapi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2010; 35-43.
- Netgrup Sağlık Hizmetleri. <http://netgrupsaglik.com/urun/wcura-d.html>.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S and Poltorak Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB Journal*, 13(1), 9–22.
- Nisbet HO, Nisbet C, Yarim M, Guler A, Ozak A. (2010). Effects of Three Types of Honey on Cutaneous Wound Healing. *Wounds* 2010;22(11):275–283.
- Nisolle M, Casanax-Rous F, Donnez J. (1997). Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertility And Sterility* 1997; 68: 912-9.

Novogen Diagnostik. <http://www.novogen.com.tr>.

NPUAP-EPUAP. (2009). Basınç ülserlerinin önlenmesi: Hızlı başvuru kılavuzu.

Erişim: <http://www.epuap.org/guidelines/ QRG Prevention in Turkish.pdf>.

Olgun N, Aslan FE, Coşansu G, Çelik S. (2011). Diabetes mellitus. In: Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Nobel Kitabevi, 2011, 817-847, Adana.

Orhan B. (2017). Basınç Yaralarını Önleme Kılavuzu: Kanıta Dayalı Uygulamalar. Arşiv Kayna Tarama Dergisi, 2017;26(4):427-440.

Orsted H, Keast D, Forest-Lalande L, Mégie MF. (2004). An understanding of the basic physiology of wound healing provides the clinician with the framework necessary to implement the basic principles of chronic wound care. Wound Care Canada / Volume 9, Number 2, 2004.

Oryan A and Zaker S. (1998). Effects of topical application of honey on cutaneous wound healing in rabbits. Transbound Emerg Dis 1998; 45:181–188. doi: 10.1111/j.1439-0442.1998.tb00815.x.

Oskouei TE and Najafi M. (2013). Traditional and Modern Uses of Natural Honey in Human Diseases: A Review. Iran J Basic Med Sci. 2013 Jun; 16(6): 731–742.

Ozan F, Altay T, Kayalı C. (2017). Hiperbarik Oksijen Tedavisi. TOTBİD Dergisi 2017; 16:187–195.

Özel B. (2014). Bası Yarası Olan Hastaların Yönetimi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2014;23(3):492-505.

Park SK and Park HA. (2017). Factors Affecting the Time to Occurrence of Hospital-Acquired Pressure Ulcers Using EHR Data. Stud Health Technol Inform. 2017;245:1113-1117.

Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü. (2007). Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. ARŞİV 2007; 16: 145.

Plassmann P. (1995). Measuring wounds. J Wound Care 4:269–272, 1995.

- Polat E, Kutlubay Z, Sirekbasan S, Gökalp H, Akarırnak Ü. (2017). Treatment of pressure ulcers with larvae of *Lucilia sericata*. *Turk J Phys Med Rehab* 2017;63(4):307-312 DOI: 10.5606/tftrd.2017.851.
- Powers JG, Higham C, Broussard K, Philips TJ. (2016). Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):607-25; quiz 625-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.070.
- Rebolledo AF, Téran Soto JM, Pena JE. (2011). The Pathogenesis of the Diabetic Foot Ulcer: Prevention and Management, *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*, 2011, s155-182.
- Reddy M, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. (2003). Treatment of pressure ulcers. *Clin Corner*. 2003; 300:2647–62.
- Reifsnyder J and Magee HS. (2005). Development of pressure ulcers in patients receiving home hospice care. *Wounds* 2005; 17:74-9.
- Ribatti D. (2005). The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: A historical review. *British Journal of Haematology*, 128(3), 303–309.
- Robson MC, Steed DL, Franz MG. (2001). Wound Healing: Biologic Features and Approaches to Maximize Healing Trajectories. *Current Problems in Surgery* Volume 38 Number 2 February 2001.
- Rochon PA, Beaudet MP, McGlinchey-Berroth R, Morrow LA, Ahlquist MM, Young RR, Minaker KL. (1993). Risk assessment for pressure ulcers: an adaptation of the National Pressure Ulcer Advisory Panel risk factors to spinal cord injured patients. *The Journal of the American Paraplegia Society*. 1993;16(3):169-77.
- Russell L. (2000). Malnutrition and pressure ulcers: nutritional assesment tools. *Br J Nurs*. 2000; 9:194-6.
- Ryan TJ, Thoolen M and Yang YH. (2001). The effect of mechanical forces (vibration or external compression) on the dermal water content of the upper dermis and epidermis, assessed by high frequency ultrasound. *Journal of tissue viability*. 2001;11(3):97-101.

- Saaristo A, Tammela T, Farkkila A, Karkkainen M, Suominen E, Herttuala S, Aitalo K. (2006). Vascular Endothelial Growth Factor-C Accelerates Diabetic Wound Healing. *Am J Pathol.* 169(3): 1080-1087.
- Sakthianandeswaren A, Curtis JM, Elso C, Kumar B, Baldwin TM, Lopaticki S, Kedzierski L, Smyth GK, Foote SJ, Handman E. (2010). Fine Mapping of *Leishmania major* Susceptibility Locus *Imr2* and Evidence of a Role for *Fli1* in Disease and Wound Healing. *Infection And Immunity.* June 2010, P. 2734–2744 Vol. 78, No. 6.
- Salcido R, Popescu A and Ahn C. (2007). Animal Models In Pressure Ulcer Research. *The Journal of Spinal Cord Medicine,* 30:2, 107-116.
- Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktiroğlu S. (2015). Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu. *Klimik Dergisi* 2015; 28(Özel Sayı 1): 2-34.
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. (2003). Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration* 11(2);1–28.
- Seckam A and Cooper R. (2013). Understanding how honey impacts on wounds: an update on recent research findings. *Wounds International* 4(1): 20–24.
- Sell SA, Wolfe PS, Spence AJ, Rodriguez IA, McCool JM, Petrella RL, Garg K, Ericksen JJ and Bowlin GL. (2012). A Preliminary Study on the Potential of Manuka Honey and Platelet-Rich Plasma in Wound Healing. Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Biomaterials* Volume 2012, Article ID 313781, 14 pages doi:10.1155/2012/313781.
- Sevin S. (2018). Ülkemize Özgü Çam Balı ve Kestane Balının Krem Tarzında Farmasötik Şeklinin Geliştirilmesi ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*

- Sheehan DC and Hrapchak BB. (1987). Theory and practice of histotechnology. 2nd ed. Columbus: Battelle Memorial Institute; 1987.
- Shettys V and Bertolami CN. (2004). Peteron's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery: 3 ed. Ontario: 2004.
- Singer AJ and Dagum AB. (2008). Current management of acute cutaneous wounds. N Engl J Med. 2008; 359:1037-1046.
- Slemp AE and Kirschner RE. (2006). Keloids and Scars: A Review of Keloids and Scars, Their Pathogenesis, Risk Factors and Management. Curr Opin Pediatr 2006; 18: 396-402.
- Sood A, Granick MS and Tomaselli NL. (2014). Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data, Adv Wound Care (New Rochelle). 2014 Aug 1; 3(8): 511–529. doi: 10.1089/wound.2012.0401.
- Stadler I, Zhang RY, Oskoui P, Whittaker MS, Lanzafame RJ. (2004). Development of a Simple, Noninvasive, Clinically Relevant Model of Pressure Ulcers in the Mouse. Journal of Investigative Surgery, 2004, 17:4, 221-227.
- Steed DL. (2004). Debridement. Am J Surg. 2004;187(5A) (suppl):71S-74S.
- Stephens JM, Schlothauer RC, Morris BD, Yang D, Fearnley L, Greenwood DR and Loomes KM. (2010). Phenolic compounds and methylglyoxal in some New Zealand manuka and kanuka honeys. Food Chemistry 2010 Vol.120 No.1 pp.78-86 ref.35.
- Subrahmanyam M. (1994). Honey-impregnated gauze versus amniotic membrane in the treatment of burns, Burns. 1994 Aug;20(4):331-3.
- Subrahmanyam M. (1998). A Prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. Burns 24 (1998) 157-161.
- Suvik A and Effendy AWM. (2012). The use of modified Massion's trichrome staining in collagen evaluation in wound healing study. Malaysian Journal of Veterinary Research, Volume 3 No. 1 January 2012. pages 39-47.

- Şahin S ve Akçiçek F. (2009). Yaşlı hastada bası yaraları önleme, tanı ve tedavisi. Akad Geriatri 2009; 1:139-46.
- Takeda T, Koyama T, Izawa Y, Makita T, Nakamura N. (1992). Effects of malnutrition on development of experimental pressure sores. The Journal of dermatology. 1992;19(10):602-9.
- Tan M, Strunc E, Scholzen T, Gerdes J, Vollmer G. (1999). Extracellular matrix regulates steady-state mRNA levels of the proliferation associated protein Ki-67 in endometrial cancer cells. Cancer Letters 1999; 140: 145-152.
- Taşdemir N ve Yavuz M. (2008). Yara Bakımında Debridman Yöntemleri, Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, Cilt:1, Sayı:2.2008.
- Tekin N. (2016). Palyatif Bakım Hastalarında Basınç Yarası, Smyrna Tıp Dergisi 2016.
- Tenci M, Rossi S, Bonferoni MC, Sandri G, Mentori I, Boselli C, Cornaglia AI, Daglia M, Marchese A, Caramella C, Ferrari F. (2016). Application Of Doe Approach In The Development Of Mini-Capsules, Based On Biopolymers And Manuka Honey Polar Fraction, As Powder Formulation For The Treatment Of Skin Ulcers. International Journal of Pharmaceutics <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.050>.
- Tessier C. (2012). A severe traumatic wound treated with manuka honey wound dressings. Kruuse 2012. www.kruuse.com.
- Thakral G, Lafontaine J, Najafi B, Talal TK, Kim P, Lavery LA. (2013). Electrical stimulation to accelerate wound healing. Diabet Foot Ankle 2013;4.
- Thomas DR. (2001). Prevention and treatment of pressure ulcers: what works? what doesn't? Cleveland Clinic journal of medicine. 2001;68(8):704-7, 10-14, 17-22.
- Thomas KA. (1996). VEGF, a Potent and Selective Angiogenic Agent. Journal of Biological Chemistry, 271, 603–606.

- Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, Coates AS, Collins J, Castiglione-Gertsch M, Gusterson BA, International Breast Cancer Study Group. (2003). Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors--a surrogate marker? *Cancer*. 2003 Mar 1;97(5):1321-31.
- Tsang AS, Dart AJ, Sole-Guitart A, Dart CM, Perkins NR, Jeffcott LB. (2017). Comparison of the effects of topical application of UMF20 and UMF5 manuka honey with a generic multifloral honey on wound healing variables in an uncontaminated surgical equine distal limb wound model. *Aust Vet J*. 2017 Sep;95(9):333-337. doi: 10.1111/avj.12616.
- Tsang KK, Kwong EWY, Woo KY, To TSS, Chung JWY and Wong TKS. (2015). The Anti-Inflammatory and Antibacterial Action of Nanocrystalline Silver and Manuka Honey on the Molecular Alternation of Diabetic Foot Ulcer: A Comprehensive Literature Review. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2015, Article ID 218283, 19 pages* <http://dx.doi.org/10.1155/2015/218283>.
- Tultak S. (2018). *Farelerde Oluşturulan Bası Ülseri Sırasında Verilen Curcumin ve Balık Yağının Bası Ülseri Üzerindeki Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.*
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2014). *Türkiye Diyabet Programı. (Yayın no: 816) Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2014, Ankara.*
- Ulloa-Padilla JP, Ghassibi MP, Dubovy SR and Kerr DA. (2019). Clinicopathologic Correlation of Kaposi Sarcoma Involving the Ocular Adnexa: Immunophenotyping of Diagnostic and Therapeutic Targets. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 Nov 13. doi: 10.1097/IOP.0000000000001506.
- Ulma RM, Aghaloo TL, Freymiller EG. (2013). *Oral and Maxillofacial Trauma: 4 ed. USA: 2013. p. 9-29.*
- Van Rijswijk L. (1993). Full-thickness leg ulcers: Patient demographics and predictors of healing. *J Fam Pract*. 1993 Jun;36(6):625-32.

- Vaskivuo TE, Stenbäck F, Karhumaa P, Risteli J, Dunkel L, Tapanainen JS. (2000). Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000; 165: 75-83.
- Wang SC, Anderson JAE, Evans R, Woo K, Beland B, Sasseville D, Moreau L. (2017). Point-of-care wound visioning technology: Reproducibility and accuracy of a wound measurement app. *PLoS One*. 2017 Aug 17;12(8): e0183139. doi: 10.1371/journal.pone.0183139.
- Webster J, Scuffham P, Stankiewicz M, Chaboyer WP. (2014). Negative pressure wound therapy for skin grafts and surgical wounds healing by primary intention (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 10.
- White R. (2016). Manuka honey in wound management: greater than the sum of its parts. *Journal of Wound Care*. MA Health Limited, Sep. 2, 2016.
- White-Chu EF, Flock P, Struck B and Aronson L. (2011). Pressure ulcers in long-term care. *Clin Geriatr Med* 2011; 27:241–258.
- Wilcox JR, Carter MJ, Covington S. (2013). Frequency of debridements and time to heal: a retrospective cohort study of 312 744 wounds. *JAMA Dermatol*. 2013; 149:1050-1058.
- Witman CE and Downs BW. (2015). Topical Honey for Scalp Defects: An Alternative to Surgical Scalp Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3: e393.
- yatakbasiyarasitedavisi.blogcu.com.
- You HJ and Han SK. (2014). Cell therapy for wound healing. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(3):311-9.Epub 2014/03/13.
- Yücel A. (2008). Bası yaraları tanı ve tedavisi. *Yara Bakımı ve Tedavisi*. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak; 2008. s. 37-57.
- Zbucnea A. (2014). Up-to-date use of honey for burns treatment. *Ann Burns Fire Disasters*. 2014 Mar 31; 27(1): 22–30.

Zhang F, Brooks D, Chen W, Mustain W, Chen MB, Lineaweaver WC. (2006).
Improvement of Venous Flap Survival by Application of Vascular Endothelial
Growth Factor in a rat model. *Ann Plast Surg.* 56: 670-673).



ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Cemal Koray
Soyad:	ÖZTÜRK
Doğum Yeri:	Gebze
Doğum Tarihi:	03.10.1990
Görev Yeri:	Sakarya
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	md.korayozturk@gmail.com

Tarih	Eğitim
2008-2014	Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi
2015-2020	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
Akademik Ünvanları	
2015-2020	Araştırma Görevlisi
İş Tecrübesi	
2014-2015	Hendek Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim)
2015-2020	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. (Asistan Doktor)

Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	
Varsa, Monitör/İzleyici Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	
Varsa, Saha Görevlisi Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	

KATILDIğI KONGRE VE SEMİNERLER

1. 18. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi Nisan 2016
2. 5. Abant Anestezi Sempozyumu Nisan 2017
3. 53. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi Ekim 2018
(TARK)
4. 6. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanları Derneği Kongresi Nisan 2019
(ARUD)
5. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 8. Asistan Okulu Aralık 2019