

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**POLİ (LAKTİK ASİT-KO-GLİKOLİK ASİT) (PLGA), GÜMÜŞ VE TARÇIN
EMDİRİLMİŞ PLGA NANOFİBERLERİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ:
DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

DR. ZİKRULLAH BAYCAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**POLİ (LAKTİK ASİT-KO-GLİKOLİK ASİT) (PLGA), GÜMÜŞ VE TARÇIN
EMDİRİLMİŞ PLGA NANOFİBERLERİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ:
DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

DR. ZİKRULLAH BAYCAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. ZEYNEP ALTUNTAŞ

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Konya'nın ilk plastik cerrahi kliniği olan Meram Plastik Cerrahi Kliniğini kuran ve asistanların gelişimi için her türlü fırsatı sunan AD Başkanımız **Prof. Dr. Nedim SAVACI hocama;**

Hastayla olumlu iletişimin önemini bize gösteren, cerrahide estetik bakış açımızın sürekli gelişmesini sağlayan, eğitimimiz sırasında her zaman pozitif geri dönüşler ile motivasyonumuzu arttıran aynı zamanda tezimin yapım ve yazım aşamasında bana rehberlik eden **Prof. Dr. Zeynep ALTUNTAŞ hocama;**

Plastik cerrahide sorunların çözümünde birçok cerrahi yöntemin olduğunu bize göstererek bakış açımızı genişleten, komplike vakalara yaklaşımı öğreten ve cerrahide her zaman en iyisini yapmanın yollarını bulmayı öğütleyen **Prof. Dr. Mehmet DADACI hocama;**

Akademik başarıımızı yükseltmek için sürekli bize yol gösterip yönlendiren, kongre ve kurslar düzenleyerek tüm plastik cerrahi asistanlarının gelişimi için çabalayan, yeni cerrahi yöntemleri öğrenmemizde öncülük eden **Prof. Dr. Bilsev İNCE hocama;**

Tez çalışmamın histopatolojik incelemesini yapan **Sayın Doç. Dr. Sıdıka FINDIK'a,** nanomalzemelerin üretimini sağlayan **Sayın Prof. Dr. Ahmet AVCI'ya** ve istatistiksel analizlerde yardımcı olan **Sayın Doç. Dr. Mehmet Uyar'a,**

Asistanlık eğitimim boyunca bildiklerini öğreten, mezun olduktan sonra da uzmanlık tecrübelerini aktararak yol göstermeye devam eden kıdemlilerim **Sayın Dr. Serhat YARAR, Dr. İlker UYAR, Dr. Mehmet Emin Cem YILDIRIM, Dr. Orkun UYANIK** ve aynı zamanda mükemmel ev arkadaşım abim **Dr. Majid İSMAYILZADE' ye,**

Başasistanlık süreci ve sonrasında birbirimize destek olduğumuz, öğrendiğimiz her yeni mesleki bilgiyi heyecanla paylaştığımız **Sayın Dr. Münür Selçuk Kendir'e,**

Berber çalışırken keyif aldığım asistan arkadaşlarım **Sayın Dr. Pınar ÖZTÜRK, Dr. Muaz ZUHOOR, Dr. Arda SOYLU, Dr. Mahmut TEKECİK, Dr. Hayri Ahmet Burak NURŞEN, Dr. Erdem ZUHAL** ve **Dr. Orhan GÖK, Dr. Melikhan TATAR'a**

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan **tüm Hocalarıma,**

Her zaman desteklerini ve dualarını yanı başımda hissettiğim değerli **Aileme**

Teşekkür ederim.

Dr. Zikrullah BAYCAR
2022

ÖZET

Poli (Laktik Asit-Ko-Glikolik Asit) (PLGA), Gümüş ve Tarçın Emdirilmiş PLGA Nanofiberlerin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi: Deneysel Bir Çalışma

Dr. Zikrullah Baycar

Uzmanlık Tezi

Konya

Amaç: Yara iyileşmesi tıbbın çözüm bekleyen konularından biridir. Yara iyileşmesini hızlandırmak için geçmişten günümüze birçok ürün kullanılmıştır. Ancak ideal yara örtüsüne ulaşma çabaları devam etmektedir. Mühendislik ve teknolojinin gelişmesi ile üretilen nanomalzemeler, geniş temas yüzeyi sağlamaları ve birçok madde veya faktör ile kombine edilmeleri nedeniyle yara iyileşmesi için ideal yara örtüsü çalışmalarında popüler hale gelmektedirler. Bu çalışmada gümüş nanopartiküller ve tarçın özütü ile kombine edilen Poli (Laktik Asit-Ko-Glikolik Asit) (PLGA) nanofiberlerin yara iyileşmesine etkisi incelenmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada 24 adet sıçan her birinin sırt bölgesinde 2 cm² boyutunda ikişer adet eksizyonel yara oluşturularak 6'şarlı gruplar halinde 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1'de yara pansuman yapılmadan takip edilirken, grup 2'de PLGA+AgNp+Tarçın (eAgNP/PLGA), grup 3'te saf PLGA, grup 4'te PLGA+AgNp (AgNP/PLGA) nanomalzemeler kullanılmıştır. Yaralar 0., 3., 7., 14. ve 21. Günlerde fotoğraflanarak makroskopik açıdan değerlendirilmiştir. 7., 14. ve 21. Günlerde 6'şar adet yaradan biyopsiler alınarak Hematoksilen&Eozin(H&E) boyama ile epitelizasyon, inflamasyon şiddeti ve tipi, CD-31 boyamada vaskülarizasyon, CD-68 boyamada histiosit ve multinükleer dev hücre yoğunluğu ve MassonTrikrom (MTK) boyalı lamlarda fibroblast proliferasyonu açısından değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Makroskopik değerlendirmede 14. ve 21. günlerde grup 2 ve grup 4'te yara iyileşme oranı anlamlı olarak grup 1 ve grup 3'ten yüksek bulundu ($p<0,05$). 21. gün sonunda grup 2'de üç adet, grup 4'te iki adet yara tam olarak kapandı. Histopatolojik incelemede Grup 2 ve Grup 4'ün grup 1 ve grup 3'e göre daha hızlı epitelize olduğu ve anjiogenezinin daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). 14.günde grup 3 inflamasyon şiddetinin grup 1'e göre anlamlı olarak daha şiddetli olduğu saptandı ($p<0,05$). 21. Günde histiosit ve multinükleer dev hücre yoğunluğu saf PLGA grubunda eAgNP/PLGA ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Tarçın özütü ile indirgenmiş yeşil sentez metodu ile üretilen, gümüş nanopartiküllerin katkılındığı PLGA nanofiberlerin anjiogenezi artırarak epitelizasyonu hızlandırıp yara iyileşmesini histopatolojik ve makroskopik açıdan olumlu etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Enkapsüle Gümüş Nanopartikül, PLGA Nanofiber, Tarçın, Yara İyileşmesi

ABSTRACT

The Effect of Nanofibers Containing Poly (lactic acid-KO-glycolic acid) (PLGA), Silver and Cinnamon on Wound Healing: An Experimental Study

Dr. Zikrullah BAYCAR

Master Thesis

Konya

Objective: Wound healing is one of the outstanding issues of medicine. Many products have been used for years to accelerate wound healing. However, seeking for the ideal wound dressing has not ended. With the development of engineering and technology, nanomaterials have become more popular as wound dressing material that are used in wound healing studies, thanks to the fact that they provide large contact surfaces and are combined with many substances or factors. In this study, the effect of Poly (Lactic Acid-Co-Glycolic Acid) (PLGA) nanofibers, which were combined with silver nanoparticles and cinnamon extract, on wound healing was investigated.

Method: In this study, 24 rats were divided into 4 groups, each composed of 6 rats, by creating two excisional wounds in the size of 2 cm² on the dorsal region of each. While the wound was followed without dressing in group 1, PLGA+AgNP+Cinnamon (eAgNP/PLGA) nanomaterials were used in group 2, pure PLGA was used in group 3, and PLGA+AgNP (AgNP/PLGA) were used in group 4. Wounds were photographed and evaluated macroscopically on the days 0, 3, 7, 14 and 21. After skin biopsies were taken from each of 6 wounds on the 7th, 14th and 21st days; epithelialization and the severity and type of inflammation were evaluated from Hematoxylin&Eosin (H&E) stained specimens. Vascularization was evaluated from CD-31 stained specimens. Histiocyte and multinuclear giant cell density were evaluated from the CD-68 stained and fibroblast proliferation was evaluated from the Masson's Trichrome (MTK) stained slides.

Result: In the macroscopic evaluation on the 14th and 21st days, the wound healing rate in group 2 and group 4 was found to be significantly higher than group 1 and 3 ($p<0.05$). At the end of the 21st day, three wounds in group 2 and two wounds in group 4 were completely healed. In the histopathological examination, it was observed that the wounds in Group 2 and Group 4 epithelialized faster than the wounds in group 1 and group 3 and angiogenesis was higher, as well ($p<0.05$). On the 14th day, the severity of inflammation in group 3 was found to be significantly more severe than group 1 ($p<0.05$). On day 21, histiocyte and multinuclear giant cell density were found to be significantly higher in the pure PLGA group than in the eAgNP/PLGA and control groups ($p<0.05$).

Conclusion: We think that the PLGA nanofibers which were produced by using the green synthesis method that reduced by cinnamon extract and were enriched with silver nanoparticles will increase angiogenesis, accelerate epithelialization and positively affect wound healing histopathologically and macroscopically.

Keywords: Cinnamon, Encapsulated silver nanoparticles, PLGA nanofibers Wound healing

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Derinin Yapısı.....	3
2.1.1. Epidermis	3
2.1.2. Dermis	3
2.1.3. Hipodermis	4
2.2. Yara İyileşmesi Tipleri	4
2.3. Yara İyileşmesi Aşamaları.....	5
2.3.1. Hemostaz – İnflamasyon Aşaması	5
2.3.2. Proliferasyon Aşaması	6
2.3.3. Yeniden Şekillendirme Aşaması	7
2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	8
2.5. Yara Örtüleri	10
2.6. Yara Bakımında Nanomateryallerin Kullanımı	12
2.6.1. Polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) Kullanımı	12
2.6.2. Gümüş Nanopartikül	13
2.6.3. Tarçın Bitkisi.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Gruplandırılması	14
3.2. Kullanılacak Malzemelerin Temini ve Özellikleri	14
3.3. Anestezi	18
3.4. Cerrahi Yöntem.....	18
3.4. Değerlendirme Yöntemleri	20
3.4.1. Makroskobik Analiz.....	20
3.4.2. Histopatolojik Analiz	20
3.4.3. İstatiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR	22

4.1. Makroskopik Bulgular	22
4.1.1. 3. Gün Sonuçları.....	23
4.1.2. 7. Gün Sonuçları.....	23
4.1.4. 21. Gün Sonuçları.....	25
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	27
4.2.1 Epitelizasyon	27
4.2.2 Anjiogenez	31
4.2.3. İnflamasyon.....	35
4.2.4 İnflamasyon Tipi	39
4.2.5. CD-68 Pozitif Histiosit ve Multinükleer Dev Hücre Miktarı.....	41
4.2.6. Fibroblast Proliferasyonu	45
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	55
KAYNAKLAR.....	56

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Histopatolojik Değerlendirme Ölçütleri.....	20
Tablo 2: Grupların Ortalama Yara Alanı Değerleri	26



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Elektro-eğirme cihazı	16
Şekil 2: AgNP/PLGA Nanofiber	16
Şekil 3: eAgNP/PLGA Nanofiber	16
Şekil 4: eAgNP TEM görüntüsü.....	17
Şekil 5: FE-SEM görüntüleri A: PLGA B: AgNP/PLGA C: eAgNP/PLGA.....	17
Şekil 6: Sıçanların operasyona hazırlanması ve eksize edilecek cildin işaretlenmesi..	19
Şekil 7: Tam kat cilt eksizyonu ve nanomalzemelerin uygulanması	19
Şekil 8: Yara alanlarının fotoğraflanması.....	22
Şekil 9: Grupların 3. Gün Yara Alanları	23
Şekil 10: Grupların 7. Gün Yara Alanları	24
Şekil 11: Grupların 14. Gün Yara Alanları	24
Şekil 12: Grupların 21. Gün yara alanları	25
Şekil 13: Yara alanı-gün grafiği	26
Şekil 14: 7. Gün epitelizasyon sonuçları	27
Şekil 15: 14. Gün epitelizasyon sonuçları	28
Şekil 16: 21. Gün epitelizasyon sonuçları	28
Şekil 17: Epitelizasyon-gün grafiği	29
Şekil 18: %50'nin üzerinde ülserasyon, x40, H&E.....	29
Şekil 19: %50'nin altında ülserasyon, x40, H&E.....	30
Şekil 20: Epitel intakt, H&E, x40.....	30
Şekil 21: 7. Gün Anjiogenez sonuçları.....	31
Şekil 22: 14. Gün Anjiogenez sonuçları.....	32
Şekil 23: 21. Gün Anjiogenez sonuçları.....	32
Şekil 24: Anjiogenez-gün grafiği	33
Şekil 25: Vaskülarizasyon, H&E, x40.....	33
Şekil 26: Orta derecede vaskülarizasyon, CD-31, x100.....	34
Şekil 27: Belirgin vaskülarizasyon, CD-31, x100.....	34
Şekil 28: 7. Gün inflamasyon sonuçları	35
Şekil 29: 14. Gün inflamasyon sonuçları	36
Şekil 30: 21. Gün inflamasyon sonuçları	36
Şekil 31: İnflamasyon şiddeti-gün grafiği	37
Şekil 32: Hafif inflamasyon, H&E, x100.....	37
Şekil 33: Orta inflamasyon, H&E, x40.....	38
Şekil 34: Belirgin inflamasyon, H&E, x40.....	38
Şekil 35: 7. Gün inflamasyon tipi sonuçları	39
Şekil 36: 14. Gün inflamasyon tipi sonuçları	40
Şekil 37: 21. Gün inflamasyon tipi sonuçları	40
Şekil 38: İnflamasyon hücre tipi-gün grafiği.....	41
Şekil 39: 7. Gün CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre sonuçları	42
Şekil 40: 14. Gün CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre sonuçları	42
Şekil 41: 21. Gün CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre sonuçları	43
Şekil 42: CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre miktarı-gün grafiği	43
Şekil 43: Yoğun histiosit ve multinükleer dev hücre, H&E, x40.....	44
Şekil 44: Histiosit ve multinükleer dev hücrelerde CD68 Pozitifliği, x100.....	44
Şekil 45: Histiosit ve multinükleer dev hücrelerde CD68 Pozitifliği, x100.....	45
Şekil 46: 7. Gün Fibroblast proliferasyonu sonuçları.....	46
Şekil 47: 14. Gün fibroblast proliferasyonu sonuçları.....	46
Şekil 48: 21. Gün fibroblast proliferasyonu sonuçları.....	47

Şekil 49: Fibroblast proliferasyonu sonuçları.....	47
Şekil 50: Fibrozis yok, MTK, x40.....	48
Şekil 51: Orta derecede fibrozis, MTK, x100.	48
Şekil 52: Belirgin fibrozis, MTK, x100.....	49



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

PLGA: Poli (Laktik Asit-Ko-Glikolik Asit)

AgNp: Gümüş nanopartikül

eAgNp: Enkapsüle gümüş nanopartikül

AgNP/PLGA: Gümüş nanopartikül+PLGA nanofiber

eAgNP/PLGA: Tarçın özütü eklenerek yeşil sentez ile indirgenmiş enkapsüle gümüş nanopartikül+PLGA nanofiber

H&E: Hematoksilen&Eozin

MTK: MassonTrikrom

ECM: Ekstraselüler matriks

FB: Fibroblast

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü- β

EGF: Epidermal büyüme faktörü

PMN: Polimorfonükleer hücreler

NBYT: Negatif basınçlı yara örtüsü tedavisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara; fiziksel, kimyasal veya biyolojik bir yolla doku bütünlüğünün bozulmasıdır. Organizmanın yara oluşumuna verdiği tepki yara lokalizasyonuna göre bazı farklılıklar içerse de süreç benzerdir. Bu karmaşık süreci anlamaya ve yönlendirmeye çalışmak tıbbın ana konularından biri olmaya devam etmektedir.

Organizma, yara oluşuktan sonra yara bölgesine özgü yanıtlarla beraber sistemik bir süreci aktive etmektedir. Bu yanıtın yara bölgesine etkisini inceleyen kutanöz yara iyileşmesi modellerinde; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve re-modelling basamaklarının iç içe geçtiği karmaşık bir fizyolojik süreç karşımıza çıkmaktadır (1). Bu sürecin en uygun koşullarda gerçekleşmesi için birçok medikal tedavi uygulanmaktadır.

Yara bakım malzemeleri geçmişten beri kullanılmaktadır. Kliniklerde en çok kullanılan geleneksel yara örtüsü gazlı bezdir. Nemli ortamın yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği bulunduğundan sonra nemli ortam sağlarken fazla sıvının absorbe edilmesini sağlayacak yara bakım ürünleri geliştirilmeye devam etmektedir (2). Hidrojeller, hidrokolloidler, köpük pansumanlar ve alijinatlar bu amaçlarla kullanılan ürünlerden bazılarıdır. Son zamanlarda ise amaç sadece yara örtüsü sağlamak değil aynı zamanda yara bakım malzemesinden ortama salılabilecek faktörler ile yara iyileşmesinin hızlandırılmasıdır. Özellikle sekonder iyileşmeye bırakılan yaralarda, enfeksiyona sebep olabilecek patojenlerin uzaklaştırılması ve hastayı rahatsız eden pansuman değişim sıklığının azaltılması hedeflenmektedir.

Uygun yara bakım malzemesi için nanofiberler geliştirilmektedir. Yara örtülerinin amacı yara kaynaklı sıvının emilmesini sağlayarak mikroorganizmalar için uygun ortamın oluşmasını engellemek, yara bölgesini dış etmenlerden korumak, yara iyileşmesi için gerekli ortamı sağlamak ve görüntüyü iyileştirmektir. Nano boyutlu yapısı sayesinde çok küçük organizmaların yaraya ulaşmasını engelleyebilir. Elektro-eğrilmiş nanofiberler morfolojik özellikleri sayesinde yara sıvısının emilimini artırırken aynı zamanda yara ortamında su buharını tutarak yaralanmış bölgenin nemli kalmasını ve oksijen geçirgenliği sayesinde ise yaranın hava almasını sağlar. Bu sayede yaranın daha hızlı iyileşmesi için uygun ortamı oluşturur (3). Nanofiberlerin içine yara iyileşmesini hızlandıran biyoaktif moleküller veya metalik iyonlar eklenebilir (4). Kullanılan iyonlardan biri olan gümüş, solunum enzimlerini ve elektron taşıma sistemini bozarak ayrıca DNA aktivitesini devre dışı bırakarak mikroorganizmaları yok eder (5). Bu özellikleri nedeniyle gümüş iyonu, uzun süreden beri yara enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan önemli bir yardımcıdır.

Bu çalışmada tarçın özütü eklenerek yeşil sentez metodu ile indirgenmiş en kapsüle gümüş nanopartikül ve PLGA nanofiberlerin yara iyileşmesine etkisi deneysel bir çalışmada araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Yapısı

Deri, iskelet sisteminden sonra vücudumuzdaki en geniş organdır. Derinin başlıca görevleri; dokunma, ağrı, basınç gibi duyularını alarak vücudun dış ortam ile iletişimi sağlamak, vücut ısını düzenleyerek dengeyi sağlamak, salgı üretmek, vücudu fiziksel ve kimyasal travmalardan korumak ve mikroorganizmaların vücuda girmesini engelleyerek vücudun ilk savunma bariyerini oluşturmaktır (6). Deri epidermis, dermis ve hipodermis şeklinde 3 tabakadan oluşur.

2.1.1. Epidermis

Epidermis, sürekli yenilenen ve kan damarı içermeyen dinamik bir tabakadır. Organizmayı dehidrasyondan, mekanik travmadan ve mikrobiyal saldırılardan korumak için organizma ile çevresi arasında önemli bir bariyer oluşturan oldukça organize bir dokudur. Memeli epidermisi dört farklı bölüme (en içten en dışa doğru) ayrılır: stratum bazale (bazal), stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum korneum (7). Yara iyileşmesinde epidermal iyileşmeden primer sorumlu hücreler olan keratinositler epidermis tabakasında bulunur (8). Ayrıca bu tabakada langerhans hücreleri, merkel hücreleri ve melanositler bulunur.

2.1.2. Dermis

Dermis, bazal membran ile epidermisten ayrılan derinin mezenkimal bileşenidir. Dermisin bileşimi esas olarak liflidir ve epidermis ile karşılaştırıldığında daha az hücre içerir. Hem kollajen hem de elastik lifler içeren dermisin bileşenleri arasında, hyaluronik asit, proteoglikanlar ve glikoproteinler gibi glikozaminoglikanlar hücre dışı matriksi oluşturur. Dermisin bağ dokusunda yara iyileşmesi için kritik öneme sahip fibroblastlar, makrofajlar, adipositler, mast hücreleri, schwann hücreleri ve kök hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tipi bulunur (9). Dermis, papiller ve retiküler tabaka olarak adlandırılan yapısal olarak farklı iki tabakadan oluşur. Papiller dermiş, daha yüksek hücre yoğunluğu (10) daha yüksek proteoglikan içeriği (11) ve kollajen liflerinin daha zayıf hizalanması (12) ile retiküler dermisten farklıdır. Retiküler dermisin ekstraselüler matriksi (ECM) daha belirgin bir yapıya sahiptir: kollajen demetleri, elastin iplikçikleriyle birlikte düzenli bir ağ oluşturan yoğun lifler halinde düzenlenir (13). Fibroblastlar (FB) dermiste en bol bulunan hücrelerdir. Bu hücrelerin karakteristik bir özelliği, ECM'yi sentezleme ve yeniden modelleme yeteneğidir. Yeniden şekillenme, parçalayıcı metalloproteinazların ve

bunların inhibitörlerinin sentezi ile desteklenir. Kollajen 1 sentezleme yeteneği, FB'lerin ana ve birleştirici tipik özelliğidir (14). Yara iyileşme sürecinde hücrelerin etkileşimi ve haberleşmesi için gerekli olan büyüme faktörlerini dermiste bulunan fibroblastlar salgılar (15).

2.1.3. Hipodermis

Hipodermis veya derinin subkutanöz tabakası, retiküler dermisin altında bulunur ve daha gevşek bir bağ dokusundan oluşur (16). Cinsiyet ve beslenme durumuna göre vücudun farklı bölgelerinde değişken kalınlıkta olup bazı hormonların dönüşümünde rol alır. Vücudun ısı izolasyonunda ve fiziksel darbelerin emilmesinde görev alır ayrıca önemli bir enerji deposudur (17).

2.2. Yara İyileşmesi Tipleri

Onarım şekli ve zamanına göre yara iyileşmesi; primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılır.

Primer yara iyileşmesi; yaralanmadan sonraki ilk 24 saat içinde cerrahi dikiş, doku yapıştırıcıları veya bantlar ile yara kenarlarının yaklaştırıldığı yaranın iyileşme şeklidir. Epitel ve bağ dokusu kaybı minimaldir. İyileşme esas olarak rejenerasyon ile olur. Yara kenarları arasındaki dar mesafe pıhtılaşmış kan ile dolar ve granülasyon dokusunun üzerinde epitel dokusu oluşmaya başlar (18).

Sekonder yara iyileşmesi; yara kenarlarının herhangi bir yolla yaklaştırılmadığı ve yaranın spontan iyileşmeye bırakıldığı tiptir. Doku kaybının fazla olduğu bu yaralanmalarda yaranın epitelize olması daha uzun sürer. İnflamatuvar cevabı şiddetlendiren doku ve hücre artıkları fazladır, uzun süren iyileşme sürecinde doku kontraksiyonu ihtimali artar. Yaranın iyileşme süresini; sistemik durum, enfeksiyon durumu, yara ortamı, yaranın derinliği ve yara kenarlarının birbirinden uzaklığı belirler (18).

Tersiyer yara iyileşmesi; gecikmiş primer yara iyileşmesi olarak tanımlanabilir. Primer onarım planlanan ancak dokuda yabancı cisim, enfeksiyon riski, şiddetli ödem veya sistemik faktörler nedeniyle onarımın geciktirildiği iyileşme tipidir. Enfeksiyon, yabancı cisim ve nekroze dokular elimine edildikten sonra granülasyon dokusunun oluşması beklenir. Doğru pansuman yöntemi süreci olumlu etkiler. Yara ortamı uygun olduğunda yara kenarları sütürler ile yaklaştırılarak onarım tamamlanır. Sonuç olarak enfeksiyon, eksuda ve ödemin azaltılması için süre tanınmış olur (19).

2.3. Yara İyileşmesi Aşamaları

Yara; fiziksel, kimyasal veya biyolojik bir yolla doku bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi; bir organizmanın, lokalizasyonu ister deride ister visseral organlarda olsun, yaralanmalara karşı verdiği sistemik ve lokal cevapların tümünü içerir. Kutanöz yara iyileşmesi; yaranın re-epitelize olması için fibroblast, keratinosit, endotelial ve inflamatuvar hücrelerin etkileşim halinde olduğu, birçok enzim ve büyüme faktörünün görev aldığı karmaşık bir süreçtir (20). Yara iyileşme süreci, birbiriyle iç içe geçmiş hemostaz-enflamasyon, proliferasyon, matürasyon-remodeling olarak üç evreye ayrılır.

2.3.1. Hemostaz – İnflamasyon Aşaması

Yara iyileşmesi hemostaz ile başlar. Hemostazın makroskopik belirtileri lokal doku beyazlaması, pıhtı oluşumu ve kanamanın durmasıdır. Hücresel düzeyde, hemostazın en önemli araçları fibrin, trombositler ve kan damarlarıdır. Trombositler yaralanma bölgesine gelerek hasar gören hücrelerden açığa çıkan pıhtılaşma faktörleri yardımıyla birbirine ve damar duvarından açığa çıkan kollajen liflere tutunur, trombosit tıkaçı oluşarak hemostaz sağlanır. Bu bileşenlerin yara iyileşme sürecindeki rolleri, kan akışı durduğunda sona ermez. Aksine, her biri yara iyileşmesi süreci boyunca karmaşık ancak senkronize ve tekrarlanabilir bir olaylar zincirine katılır. Pıhtı, kurumuş kandan daha fazlasıdır. Sadece hemostaza katkıda bulunmakla kalmaz aynı zamanda inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve büyüme faktörleri için geçici bir kafes görevi gören canlı, dinamik bir protein ve hücre matrisini temsil eder (21).

Fibrin, fibrinojenin trombin tarafından proteolitik bölünmesiyle üretilir. Çözünmeyen fibrin monomerleri, faktör XIII ile çapraz bağlanır ve fibrin, bir pıhtı oluşturmak için doğrudan trombositlere bağlanır (22). Son çalışmalar, uygun hücresel göç ve hücre dışı matris (ECM) üretimi için fibrinin gerekliliğini daha da göstermiştir. Örneğin fibrin, monositler ve nötrofiller üzerinde bulunan bir reseptör olan integrin CD 11b/CD 18'i bağlayarak inflamatuvar faza katılır (23).

Trombositler, glikoprotein Ib ve proteazla aktive olan reseptör (PAR)-1 ve -4 aracılığıyla trombin tarafından aktive edilir (22). Trombosit granülleri, yara iyileşmesinin tüm evrelerine katılan biyolojik olarak aktif proteinler için rezervuar işlevi görür. Örneğin alfa granülleri, P-selektin, fibrinojen, albümin, faktör V ve erken pıhtı ve matris oluşumuna yardımcı olan diğer proteinleri içerir (24). Trombositler trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ve epidermal büyüme faktörünü (EGF)

serbest bırakır (25). PDGF, makrofajlar ve fibroblastlar için kemotaksis, makrofaj aktivasyonu, fibroblast mitojen ve matris üretimi ve anjiyogeneze rol oynar (26) (27). TGF- β 'ler keratinosit göçü, makrofajlar ve fibroblastlar için kemotaksi ve fibroblast matris sentezi ve yeniden şekillenmesinde rol oynar ((28), (29)). EGF, keratinosit göçü ve replikasyonunda rol oynar (30).

İnflamasyon aşaması makroskopik olarak, iltihaplanma, kılcal damar genişlemesi ve artan geçirgenliğin sonucu olan eritem, ısı, şişlik ve ağrı ile kendini gösterir. Bu vasküler değişiklikler nihayetinde kan damarları ile yara arasındaki “kapıları açar” ve serum proteinlerinin yara bölgesine ekstrasvazasyonunu kolaylaştırır. Polimorfonükleer hücreler (PMN'ler), kutanöz yara bölgesine ulaşan ilk inflamatuvar hücrelerdir (31). Nötrofiller yaradaki bakterileri ve/veya yabancı cisimleri uzaklaştırır ve ardından makrofajlara farklılaşan monositler tarafından takip edilir (32). Makrofajlar yabancı organizmaları, partikülleri ve ölü nötrofilleri fagosit ederken, aynı zamanda TGF- β ve diğer sitokinleri serbest bırakırlar ve böylece fibroblastların ve epitel hücrelerinin yaraya hareketini uyarır (33).

2.3.2. Proliferasyon Aşaması

Proliferasyon aşamasında fibroblast göçü, granülasyon dokusunun oluşumu, re-epitelizasyon ve yara kontraksiyonu görülür. Bu evredeki en önemli hücre olan fibroblastlar; makrofajlar ve yanındaki ECM'in salgıladıkları sitokinler ile göç ederek aktive olurlar.

Fibroblastlar, "fabrika" ve "makine" gibi ikili rolleri göz önüne alındığında, yara iyileşmesinde rol oynayan en önemli mezenkimal hücrelerdir. Fabrikalar olarak fibroblastlar, nihayetinde geçici fibrin bazlı matrisin yerini alan kollajen bazlı ECM'yi üretir. "Makine" olarak fibroblastlar, kasılma özellikleri aracılığıyla yara kenarlarının birbirlerine yaklaşmasını sağlar (24).

Yaralanmadan yaklaşık 4 gün sonra geçici ECM, granülasyon dokusu ile yer değiştirmeye başlar (34). Granülasyon dokusu, yaraya göç eden yeni damarlardan (anjiyogeneze/neovaskülarizasyon), fibroblastların ve dermal matriks birikiminden (fibroplaziler) oluşur. Endotel hücreleri anjiyogeneze en önemli rolleri oynar (35).

Re-epitelizasyon sırasında meydana gelen morfolojik değişiklikler, tüm kalıntı şeklindeki ölü dokunun temizlenmesi ve granülasyon dokusu üzerinde sağlam epiderminin yeniden kurulmasını içerir. Yeniden epitelizasyon süreci ilerledikçe, granülasyon dokusu boyunca kama şeklinde bir keratinosit kütleli hareket eder. Kamanın ön kenarında, arkasında tabakalı bir çoğalan keratinosit tabakası bırakan göç eden keratinositler bulunur. Bu süreç,

yaranın karşıt taraflarındaki keratinositler yeniden temas kurana kadar devam eder. Yara kenarında ve kıl foliküllerinin dibinde bulunan keratinositler re-epitelizasyonda görev alırlar (36).

Yara kontraksiyonu, çevre dokuların yaraya doğru çekilmesidir. Yara kontraksiyonu ilk yaralanmadan yaklaşık 4 ila 5 gün sonra başlar ve yara iyileşme ortamına bağlı olarak yaklaşık 2 hafta devam eder. Primer onarılmış ve gerginlik olmayan yaralarda minimum kontraksiyon görülür. Sekonder iyileşen yaralarda ise re-epitelizasyon ile yeni doku oluşurken aynı zamanda kontraksiyon ile yara boyutu küçülür. Bu sayede yara daha hızlı kapanır ve daha az skar dokusu oluşur. Sekonder iyileşmede yara kenarları yaklaşık 0,6 ila 0,75 mm/g hızında birbirine doğru hareket eder (31). Bu hareketi sağlayan hücreler, fibroblastların granülasyon dokusunun değişimi sırasında sitoplazmik mikrofilament demetleri sunarak düz kas hücresi özellikleri kazanmasıyla “miyo-fibroblast” olarak isimlendirilen hücrelerdir (37).

2.3.3. Yeniden Şekillendirme Aşaması

Yeniden şekillendirme aşaması, yara iyileşmesinin en uzun süren kısmıdır ve 21 gün ile 1 yıl arasında devam ettiği düşünülmektedir. Yara dokusu yeterli granülasyon dokusu ile dolduktan ve re-epitelizasyon tamamlandıktan sonra yeniden şekillendirme aşaması başlar. Proliferasyon aşamasında fibroblastlar tarafından üretilen tip III kollajenler, yeniden şekillendirme aşamasında tip I kollajen ile yer değiştirirler. Tip III kollajenin yavaş degradesyonu, makrofaj, fibroblast ve endotel hücrelerinin salgıladığı matriks metalloproteinazları tarafından düzenlenir (38).

Zamanla yara kalınlığı azalırken yara mukavemetinin artması arasındaki ters ilişki, öncelikle kolajen bazlı ECM'nin yeniden şekillenmesi ile sağlanır. Bu yeniden şekillenme süreci, kolajen üretimi, kolajen yıkımı ve kolajen yeniden şekillenmesi arasındaki bir dengeyi temsil eder. Fibroblastlar tarafından net kolajen üretimi, yaralanmadan sonraki yaklaşık 21. güne kadar artar, ardından kolajen sentezi oranı düşer ((31), (39)). Artan ECM kollajeni, otoregülasyon ile fibroblastları uyarak kollajen sentezini azaltırken ayrıca İnterferon- γ ve TNF- α 'da kollajen sentezini azaltmak için fibroblastları uyarır ((40), (41)). Kollajen içeriği yaklaşık olarak 21. günde maksimum olmasına rağmen, bu noktada yara gücü normal dermisin sadece %20'si civarındadır. İlk yaralanmadan 6 hafta sonra, bölge uzun vadeli gücünün yaklaşık %80 ila %90'ına sahiptir. Uzun vadeli yara gerilim gücü hiçbir zaman yaralanmadan önceki seviyeye ulaşamaz ve yaralanmadan 6 ay sonra temel seviyenin sadece yaklaşık %80'ine ulaşır ((31), (24)).

Kollajen yıkımı öncelikle MMP ve TIMP üretimi ve aktivitesine atfedilir. MMP-2, TIMP-2 ve MMP-7'nin artan mRNA seviyeleri, ECM yeniden şekillenmesinin erken evrelerinde gösterilmiştir (42). Bu nedenle, uygun yara olgunlaşması için MMP'lerin ve TIMP'lerin spesifik kombinasyonlarının sıkı bir şekilde koordine edilmiş ekspresyonunun gerekli olabileceği görülmektedir. Bu düzenlemeye kısmen TGF- β , PDGF, IL-1 ve Cyr61 aracılık ettiğine inanılmaktadır ((43), (44)).

Yara iyileşmesinin başlarında üretilen tip III kollajen, yaralanmamış bölgedeki kollajene göre daha incedir ve deriye paralel olarak yerleştirilmiştir. Zamanla, tip I kollajen oranı artarken tip III kollajen, proteoglikan ve su oranında azalma olur. Yara iyileşmesinin başlarında, gelişigüzel bir şekilde düzenleniş olan kollajen fibrilleri erken yaraların neden nispeten yüksek kollajen seviyelerine rağmen nispeten düşük gerilme mukavemeti ile karakterize edildiğini kısmen açıklar. Zamanla, fibriller, cilt üzerindeki fizyolojik olarak ilgili stres kuvvetlerine karşı gücü en üst düzeye çıkaracak şekilde daha organize hale gelir (39).

Skarın yeniden şekillendirme işlemi, skar dokusu olgunlaşana kadar yıllarca sürebilir. Yara izleri olgunlaştıkça daha az kırmızı olurlar. Bu değişiklik, zamanla yara içindeki kılcal damarların yoğunluğundaki azalma nedeniyle olur. Genç yaralar nispeten yüksek düzeyde kapiler yoğunluk içeren granülasyon dokusu içerirken, olgun yaralar daha az vaskülerdir. Trombospondin 1 ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli antianjiyogenik araçlar bu değişiklikte rol oynayabilir ((45), (46)). Skar dokusu genelde olgunlaştıktan sonra hiopigmente olur ancak koyu renkli kişilerde veya güneşe maruz kalan skarlarda hiperpigmentasyon görülebilir (47).

2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen sistemik ve lokal birçok faktör vardır. Bu faktörlerden bazıları şunlardır:

Lokal Faktörler

Enfeksiyon: Bütün kutanöz yaralar kontaminedir. Yara dokusunda bulunan gram başına 10^5 sayıdaki bakteri enfeksiyon tanısı koydurur. Enfeksiyon, uzun süreli ve şiddetli inflamasyona, serbest radikallerin artmasına, büyüme faktörlerini yıkarak matriks bileşenlerinin düzgün bir şekilde dizilmelerini engelleyen proteazlardan zengin psödoeskar oluşumuna sebep olur (48).

Doku Perfüzyonu: Yara iyileşmesinde hipoksinin rolü iyi bilinmektedir. Oksijen ve diğer besinlerin kapillerden hücrelere ulaşması için yaklaşık 60 – 70 μm 'lik bir mesafeyi

geçmeleri gerekmektedir. Bu yüzden difüzyon mesafesini artıran veya engelleyen her şey hipoksik bir ortama sebep olur (48).

Bası ve Ödem: Yumuşak doku Kütlesinin %80'i sudur. Bası plazmanın ekstrasvazasyonunu artırarak ödeme sebep olur. Dış basıncın kapiller basıncı aştığı durumlarda kapiller perfüzyon bozulur ve iskemi meydana gelir (49).

Yabancı Cisimler ve Nekroze Dokular: Yabancı cisimler ve ölü dokular inflamasyon sürecinin uzamasına ve enfeksiyona sebep olarak yara iyileşmesini bozarlar (50).

Sistemik Faktörler

Yaş: Yaş ilerledikçe iyileşme hızı hafif bir şekilde azalmaktadır. Bunun sebeplerinden bazıları; yaşlı fibroblastların fonksiyonlarında azalma ve endotelial hücrelerdeki yaşlanma, büyüme faktörlerinde azalma, hipoksiye karşı azalmış stres cevabı, kollajen üretiminde azalmadır. Yaşlı hücreler, moleküler düzeyde diyabetli ve radyasyonlu yaralardaki hücrelere benzemektedir (48).

Diyabet: Diyabet hastalarda görülen nöropatik ülser, bası nekrozu, fonksiyonel mikroanjiyopati gibi faktörlere bağlıdır. Diyabetik arteriollerinde anatomik anormallik görülmesi de iskemiye yanıtta gerekli olan angiogenez ve vazodilatasyondaki sorunlar mikroanjiyopatiye sebep olur (48). Kılcal damarların ve arteriyollerin bazal membranının kalınlaşması diyabetli bireylerde sıklıkla meydana gelir, bu da yara iyileşmesinin bozulmasına ve kalıcı ülser oluşumuna neden olur (51). Ayrıca kronik hiperglisemi yara iyileşmesinde etkili olan keratinosit gibi birçok hücrenin fonksiyonlarının azalmasına sebep olmaktadır (52).

Steroidler: Steroid alan hastalar, bağışıklık sistemi baskılandığı için enfeksiyona yatkın olup, anjiogenezis, kollajen birikimi ve hücre proliferasyonunda azalma görülür (48).

Malnutrisyon: Makrobesinler olan protein, karbonhidrat ve yağların uzun süreli yetersiz alımı yara iyileşmesini bozabilmektedir. Normal sağlık ve fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan en az 20 vitamin türü madde ve 16 mineral ve eser element vardır. Bunların fazla miktarda olması toksik etkiye sebep olurken yetersiz alınması da yara iyileşmesinde bozulmaya sebep olur (53). A vitamini eksikliği kollajen sentezini ve çapraz bağlanmayı geciktirir ve re-epitelizasyon kollajen stabilitesini azaltır ve enfeksiyona yatkınlığı artırır (54). B vitamini eksiklikleri yara iyileşmesini bozabilir ve birçoğu cilt belirtileri olan çeşitli bozukluklarla ilişkilidir. Özellikle, tiamin , azalmış yara gerilme mukavemeti ile ilişkilidir (55). C vitamini , kolajen sentezinde ve olgun kolajenin çapraz bağlanmasında lizin ve prolinin hidroksilasyonunda önemli bir kofaktördür , bu da daha fazla

gerilme mukavemeti yaratır (56). İskorbüte ek olarak, C vitamini eksikliği kollajen sentezinde bozulmaya, zayıf yara iyileşmesine ve artan yara enfeksiyonu insidansına yol açar (57). E Vitamini , serbest oksijen radikallerini nötralize eden ve böylece doku hasarını önleyen güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip yağda çözünen bir vitamindir. E Vitamini hücrel sinyalleşmeyi , gen ekspresyonunu ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* yara enfeksiyonunun önlenmesini modüle eder, böylece yara iyileşmesini etkiler (58). K vitaminine bağımlı pıhtılaşma proteinleri karaciğerde sentezlenir ve bunlar yara iyileşmesinin hemostaz aşamasında önemlidir. K vitamini eksikliği kanamaya, yara onarımının bozulmasına ve enfeksiyona neden olabilir (59).

Bakır iyonları: Yara onarım sürecinde yer alan önemli proteinlerin aktivitesini düzenler. Bakır, tüm canlı hücrelerde temel bir eser elementtir ve yara izlerini güçlendiren çapraz bağlanma reaksiyonları da dahil olmak üzere çeşitli enzim sistemleri için bir kofaktördür (60).

Tütün Kullanımı: Sigara cilt dahil her organ sistemini olumsuz etkiler. Sigara içmenin kutanöz kan akışını azalttığı ve mikrosirkülasyonda kronik hasara neden olduğu, böylece doku oksijenasyonunu ve yara iyileşmesini tehlikeye attığı bilinmektedir (61). Sigara ayrıca yaralara fibroblast göçünü engeller, aktivitelerini azaltır, fibroblast bodurluğunu indükler ve yara kenarlarının kasılmasını engeller ((62), (63)).

Kemoterapi: Kemoterapötik ajanlar tercihen hızla bölünen hücreleri hedef alsa da, herhangi bir doku bu tedavilerden etkilenebilir: yara iyileşmesinde rol oynayan makrofajlar ve fibroblastlar, kanser hücreleri kadar bu etkilere karşı hassastır ((64)).

Genetik Nedenler: Osteogenezis İmperfekta, Ehler Danlos Sendromu, Marfan's Sendromu ve Epidermolizis Büllosa gibi konnektif doku hastalıklarında yara iyileşmesi aşamalarında eksiklikler görülebilir.

2.5. Yara Örtüleri

Yara iyileşmesine yardımcı olmak için iyileşmeye engel olan lokal ve sistemik faktörlerin düzeltilmesi gerekmektedir. Lokal faktörleri düzeltmek için geçmişten günümüze birçok malzeme kullanılmıştır.

Yara iyileşmesi için en geleneksel yaklaşım pansuman kullanımınıdır. Eksudanın hazır emilimi için pansuman nemli olmalı ve yaranın dış kısmında bir nem dengesi sağlamalıdır (65). Yara iyileşmesi için uygun ortamı sağlamak, eksüdayı emmek, iskele boyunca buhar

alışverişine izin vermek, nemli koşulları korumak, mekanik destek sağlamak ve daha fazla bakteri kontaminasyonundan korumak için farklı polimerik yara örtüleri oluşturulmuştur. Bu tür yara örtüleri aynı zamanda antibiyotikler, antiseptikler, anti-inflamatuvar ilaçlar ve biyomoleküller gibi aktif ajanları ileterek iyileşme sürecini tam iyileşmeye ulaştırmak için kullanılmıştır (66).

Gazlı Bez: Geleneksel olarak yara bakımında ilk tercihtirler. Yara bakımı açısından kuru pansuman kullanımının travmatik ve inflamasyon yaratan özellikte olduğu keşfedilmesi yeni pansuman malzemeleri geliştirilmeye ihtiyaç duyulmuştur (48).

Yarı Geçirgen Pansumanlar: Yarı geçirgen pansuman, nemin buharlaşmasına izin verir ve ayrıca ağrıyı azaltır. Bu pansuman ayrıca çevresel kontaminasyonu önlemek için bir bariyer görevi görür. Yarı geçirgen pansuman nemi emmez ve düzenli kontrol gerektirir. Ayrıca yarı geçirgen sargıyı yerinde tutmak için ikincil bir sargı gerektirir.

Hidrojel: Nemli bir ortamda dokuların ve epitelin granülasyonuna yardımcı olan yüksek su içeriğine (%70-90) sahip sentetik polimerlerden yapılmış çözünmeyen ve hidrofilik malzemelerdir. Ayrıca ciltteki yaraların ısınıpı düşürerek yatıştırıcı ve serinletici bir etki sağlar. Bunlar kuru kronik yaralar, bası yaraları, nekrotik yaralar ve yanık yaraları için kullanılabilir. Bu pansumanların dezavantajı, eksüdanın birikmesi ve maserasyona ve ardından yaralarda kötü bir kokuya neden olan bakteri çoğalmasına yol açmasıdır (67).

Hidrokolloid Yara Örtüleri: Jel oluşturucu malzemelerin (karboksimetilselüloz, jelatin ve pektin) elastomerler ve yapıştırıcılar gibi diğer maddelerle kombinasyonundan oluşur. Bu pansumanlar nemi tutar ve çıkarılması ağrısızdır (dolayısıyla pediatrik yaş grubunda endikasyonları vardır). Küçük sıyrıklar için idealdirler ve kuru veya enfekte yaralarda kullanılmazlar .

Köpük Pansumanlar: Hidrofobik ve oklusiv bir örtü olan poliüretandan yapılmıştır. Yarayı nemli tutar, çok eksudalı yaralarda sünger gibi davranır ve yarayı koruyabilir (48).

Kalsiyum Aljinat: Yarayı nemli tutar, ağrıyı azaltır ve boşlukları paketlemek için kullanılabilir. Ayrıca hemostaz sağlarlar ve fazla eksudayı emebilirler. Aljinatların, inflamatuvar sinyalleri başlatan TNF-a üreten makrofajları aktive ederek iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir. Enfeksiyon varlığında veya kuru yaralarda kullanılmamalıdır. Aljinatı yerinde tutmak için genellikle başka bir pansuman gerekir (67).

Negatif Basıncılı Yara Örtüsü (NBYT): Yara içinde peröz bir sünger, üzeri hava geçirmez biçimde sarılan pansuman ve buna uygulanan vakumdan oluşan NBY Tedavisine

atfedilebilecek etki mekanizmaları, kan akışında bir artış, anjiyogenezin teşviki , belirli yara tiplerinde yara yüzey alanında bir azalma, yara sıvısındaki inhibitör içeriğin bir modülasyonu ve hücre proliferasyonunun indüklenmesidir (68).

2.6. Yara Bakımında Nanomateryallerin Kullanımı

Modern yara örtülerinde ilerleme olmasına rağmen ideal yara örtüsü geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir. Nanofiberler; uzunluk/çap oranı ve yüzey alanı/hacim oranı yüksek, küçük ve çok sayıda gözenek yapısına sahip, ağ yapısı oluşturabilen yapılardır (69). Tanımsal olarak çap boyutu 1000 nm altında olsa da yara örtüsü için genelde gözenek boyutu 500-1000 nm arasındadır. ((70), (71)). Yara iyileşmesinde kollajen ve fibrin gibi protein bazlı biyomalzemeler; kitosan ve aljinat gibi polimerler; polietilenglikol, polilaktik asit, polikaprolakton, gibi sentetik materyaller; altın, gümüş ve çinko gibi metalik nanopartiküller çalışılmıştır (72)

2.6.1. Polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) Kullanımı

Polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA), polilaktik asit ve poliglikolik asit moleküllerinden oluşan amorf ve biyolojik olarak parçalanabilen bir kopolimerdir. Parenteral uygulama için FDA tarafından onaylanmıştır ve yara iyileşmesi, ilaç dağıtımı ve iskelet implantlarına kadar uzanan tıbbi uygulamalarda incelenmiştir ((73), (74)). Tüm polimerik NP'ler arasında PLGA, biyolojik olarak uyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir ve diğer polimerlerden daha az hidrofilik olduğu için kronik yara tedavisinde büyüme faktörü tutulması için en yaygın kullanılan polimerlerden biridir. Daha az su emer ve böylece yavaş yavaş parçalanarak sürekli ilaç salınımına izin verir (75). İn vivo koşullar altında, PLGA'nın ester bağları, laktik asit üretmek için kolaylıkla hidrolize edilebilir (76). Laktik asit bakterileri öldürmek için makrofajlar tarafından üretildiğinden ve kollajen sentezinde ve anjiyogenezde rol oynadığından umut verici yara örtüsü olarak düşünülmüştür ((77), (78)).

PLGA bazlı malzemeler, ilaçlarla, özellikle hidrofobik ilaçlarla veya büyüme faktörleriyle kombinasyon halinde yara yönetimi için nanolifler, nanopartiküller veya hidrojel oluşturabilir. Bir çalışmada Kurkumin ile yüklü PLGA NP'leri inflamatuvar yanıtı azaltırken, yeniden epitelizasyonu hızlandırıp granülasyon dokusu oluşumunu iyileştirdi (79). Başka bir çalışmada ise elektro eğirme tekniği kullanarak ilaç yüklü bir PLGA/kollajen karışımı geliştirdi ve nanolifli membran, yaralanma bölgesinde sürekli bir salınarak bakteri ile enfekte olmuş yaralarda yara iyileşmesini etkin bir şekilde hızlandırdı (80). PLGA iskelet yapısı kullanılarak yara bakım malzemeleri geliştirilmeye devam edilmektedir.

2.6.2. Gümüş Nanopartikül

Metal ve metal oksit NP'leri, yara iyileştirme uygulamalarında onlarca yıldır kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Bakteri, virüs, maya ve mantarlara karşı antimikrobiyal etki ile yara enfeksiyonunu önlediği kanıtlanmıştır (81). Antik çağlardan beri gümüş ilaç olarak kullanılmıştır. Son yıllarda, açık yaraların, yanıkların ve kronik olarak enfekte olmuş yaraların tedavisinde gümüşün çeşitli biçimleri, yani metalik gümüş, gümüş nitrat, gümüş sülfadiazin kullanılmıştır (82). AgNP'ler, mikroorganizmalarla daha iyi temas sağlayan geniş bir yüzey alanı / hacim oranına sahiptir, bu da onları geleneksel ilaçlara kıyasla daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermede daha verimli hale getirir. AgNP'ler, bakteri zarlarına gömülü kükürt içeren proteinlerle etkileşime girme yeteneğine sahiptir; DNA gibi mikrobiyal hücredeki fosfor içeren bileşiklerle de etkileşime girebilirler. Antimikrobiyal aktivitelerinin önemli mekanizmalarından biri, hayatta kalmanın en temel yolu olan ve sonunda hücre ölümüne yol açan solunum zincirine ve hücre bölünme mekanizmasına saldırmasıdır (83).

Gümüş nanoparçacıklarla zenginleştirilmiş bir elektrospun nanofiber membranın Wistar sıçanlarında yapılan in vivo çalışması, düşük sitotoksosite, uzun süreli antibakteriyel aktivite, azaltılmış inflamasyon ve gelişmiş yara iyileşmesi gibi olumlu etkiler gösterdi (84). Klinik bir çalışmada AgNP'ler ile tedavi edilen hastalar, ikinci derece yanıklar için standart bir topikal antimikrobiyal tedavi olan gümüş sülfadiazin ile karşılaştırıldığında herhangi bir yan etki olmaksızın 13 gün önce yara iyileşmesi gösterdi (85).

2.6.3. Tarçın Bitkisi

Sinnamaldehit (sinnamik aldehit olarak da bilinir), esansiyel tarçın yağının ana bileşenidir (yaklaşık %85) (86). Bu organik bileşiğin, antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser ajan olarak potansiyel uygulamaları açısından araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (87), (88)). Sinnamaldehitin anjiyojenik aktiviteyi indükleyerek in vitro ve in vivo yara iyileşmesini hızlandığını gösterilmiştir (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Gruplandırılması

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı 2021-036 sayılı karar ile alınmış ve çalışma boyunca hayvan deneyleri araştırma protokollerine uyulmuştur (Ek 1). Çalışma ve deney hayvanlarının bakımı Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. “Poli (laktik asit-KO-glikolik asit) (PLGA), Gümüş ve Tarçın Emendirilmiş Nanofiberlerin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi : Deneysel Bir Çalışma” adlı tez projesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Bu deneyde kullanılan Wistar Albino cinsi ratların ağırlıkları 250-300 gr arasında değişiklik göstermektedir ve 24 adet dişi 2-4 aylık rat kullanılmıştır. Ratlar deney boyunca oda sıcaklığında, on iki saat gündüz / on iki saat gece olacak şekilde standart yaşama koşulları altında takip edildi.

Çalışmada 24 adet sıçanın her birinin sırt bölgesinde 2cm² boyutlarında iki adet eksizyonel yara oluşturuldu. Oluşturulan yaralar 4 gruba ayrıldı.

Grup 1: Tam kat cilt eksizyonu sonrası pansuman yapılmadan sekonder iyileşmeye bırakılan 12 adet yara

Grup 2: Tam kat cilt eksizyonu sonrası eAgNP/PLGA nanofiber ile pansuman uygulanan 12 adet yara

Grup 3: Tam kat cilt eksizyonu sonrası saf PLGA ile pansuman uygulanan 12 adet yara

Grup 4: Tam kat cilt eksizyonu sonrası AgNP/PLGA ile pansuman uygulanan 12 adet yara

3.2. Kullanılacak Malzemelerin Temini ve Özellikleri

Çalışmada kullanılan nanomalzemeler Necmettin Erbakan Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Laboratuvarında üretilmiştir.

Temin edilen PLGA polimeri Laktik asit:75, glikolik asit:25 oranında monomerlerden oluşmaktadır.

20 nm boyutlarında, %99.99 oranında saflık derecesinde bulunan gümüş nanopartiküller temin edilmiştir.

Nanopartiküllerin üretimi fiziksel, kimyasal ve yeşil sentez yoluyla olabilmektedir. Nanopartikül üretim yöntemlerinden biri olan ‘yeşil sentez’ ile daha kolay, kimyasal metotlardan uzak ve çevre dostu gümüş nanopartikül sentezi gerçekleştirilmektedir (90). Çalışmamızda indirgeyici ajan olarak tarçın özütü kullanılarak enkapsüle gümüş nanopartikül üretilmiştir. eAgNP üretimi için AgNO₃ (Gümüş Nitrat) çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Yeşil sentezde iyonik gümüşün indirgenmesini sağlayan tarçın özütü üzerine AgNO₃ çözeltisi damlacık şeklinde eklendi ve manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Böylece gümüş iyonlarının etrafında enkapsüle tarçın kaplanmış oldu. Karanlıkta 1 gün bekletilen karışım 200 °C’ de etüvde buharlaştırılmaya bırakıldı. İşlem sonucunda eAgNP tortusu elde edildi.

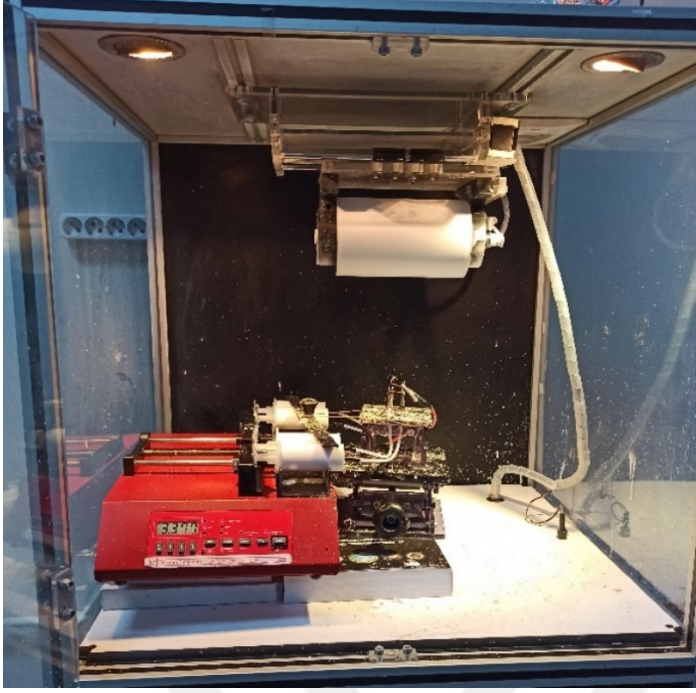
PLGA nanofiber üretimi için solüsyon hazırlandıktan sonra AgNP ultrasonik karıştırıcı karıştırıldıktan sonra manyetik karıştırıcıda PLGA polimeri eklendi. AgNP oranı, PLGA polimer miktarının %1’i kadar belirlendi.

eAgNP/PLGA nanofiber solüsyonunu için çözücüler ve PLGA oranına bağlı olarak belirlenen eAgNP(%1) ultrasonik karıştırıcıda 30 dk boyunca çözünmeye bırakıldı. Daha sonra PLGA polimeri(%20) eklendi ve çözelti homojen hale gelene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.

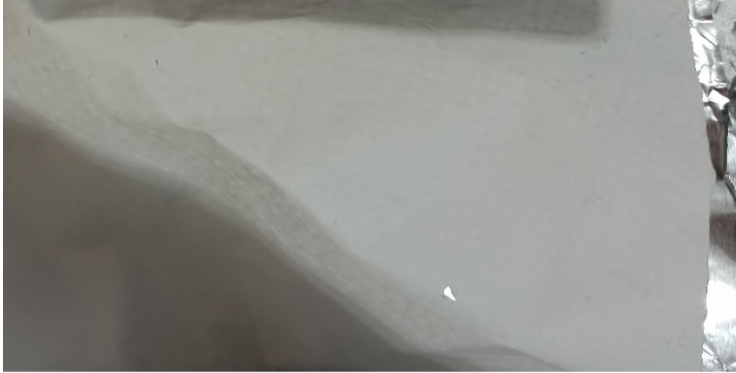
Elde edilen homojen çözeltiler elektro-eğirme cihazında üretim için şırıngalara çekildi ve şırınga pompasına yerleştirildi (Şekil 1). İşlem sonucunda tambur üzerinde oluşan nanofiber tabaka alüminyum folyodan ayrıldı ve oda sıcaklığında muhafaza edildi (Şekil 2-3)

Elde edilen nanomalzemenin TEM, FE-SEM görüntüleri alındı (Şekil 4-5). Fosfat Tamponlu Tuzda yapılan biyobozunurluk aktivitesinde nanofiber numunelerin başlangıç ağırlıklarından itibaren en yüksek ağırlık kaybı PLGA nanofiberde gözlemlenirken, en düşük ağırlık kaybı eAgNP/PLGA nanofiberde gözlemlendi.

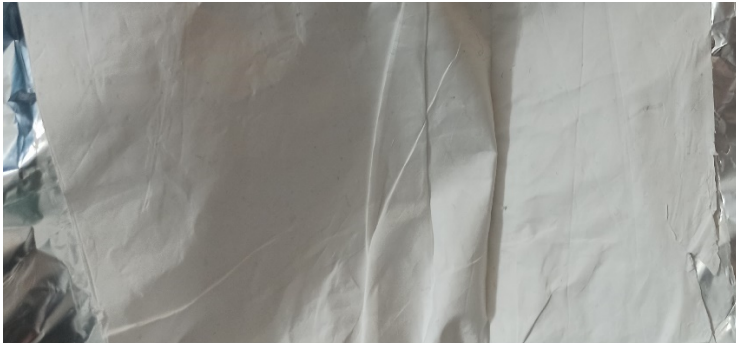
Antibakteriyel test için E.Coli ve S.Aureus bakteri ekiminde saf PLGA nanofiberlerin inhibisyon çapı oluşturmadıkları, AgNP/PLGA ve eAgNP/PLGA fiberlerin inhibisyon çapı oluşturdıkları görüldü.



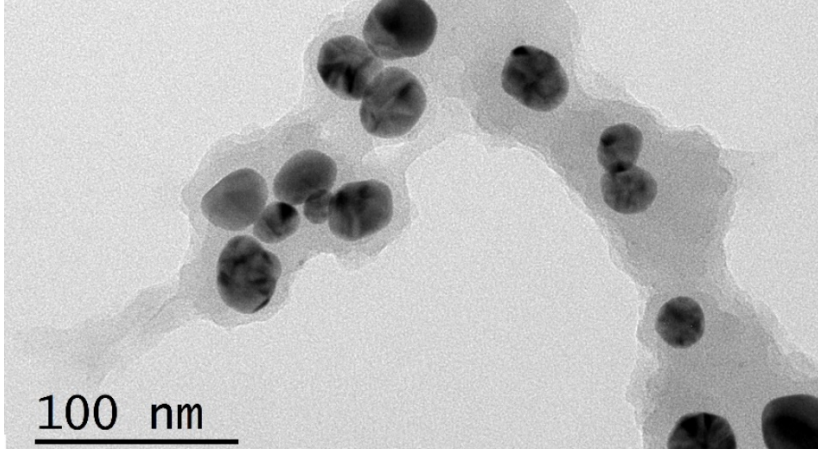
Şekil 1: Elektro-eğirme cihazı



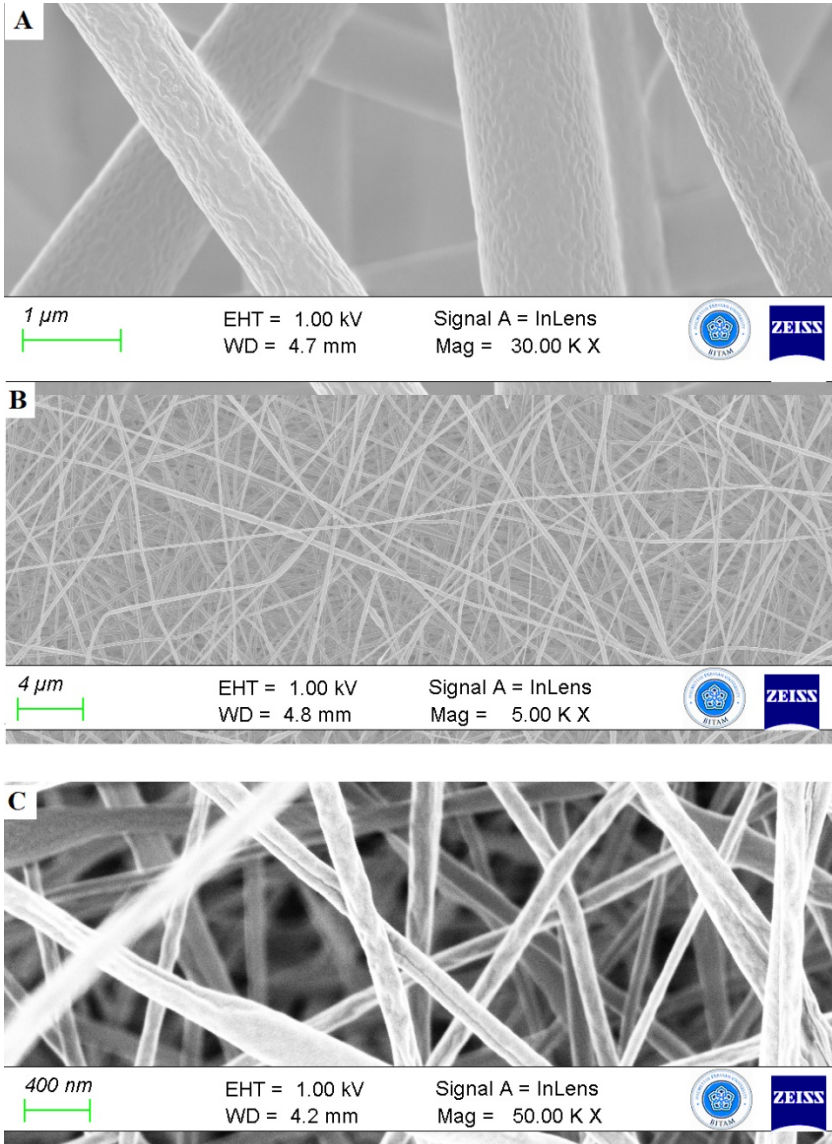
Şekil 2: AgNP/PLGA Nanofiber



Şekil 3: eAgNP/PLGA Nanofiber



Şekil 4: eAgNP TEM görüntüsü



Şekil 5: FE-SEM görüntüleri A: PLGA B: AgNP/PLGA C: eAgNP/PLGA

3.3. Anestezi

Tüm cerrahi prosedürler ve deney sonunda sakrifikasyon işlemi anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Xylazine (7mg/kg- Rompun®, Bayer,Türkiye) ve Ketamin (30 mg/kg - Ketalar®,Eczacıbası, Türkiye) karışımı sıçanların fleksör kas grubu içine uygulanmıştır. Cerrahi işlemlerden sonra analjezi sağlamak amacıyla 100 mg/kg Parasetomal içme sularına karıştırılmıştır.

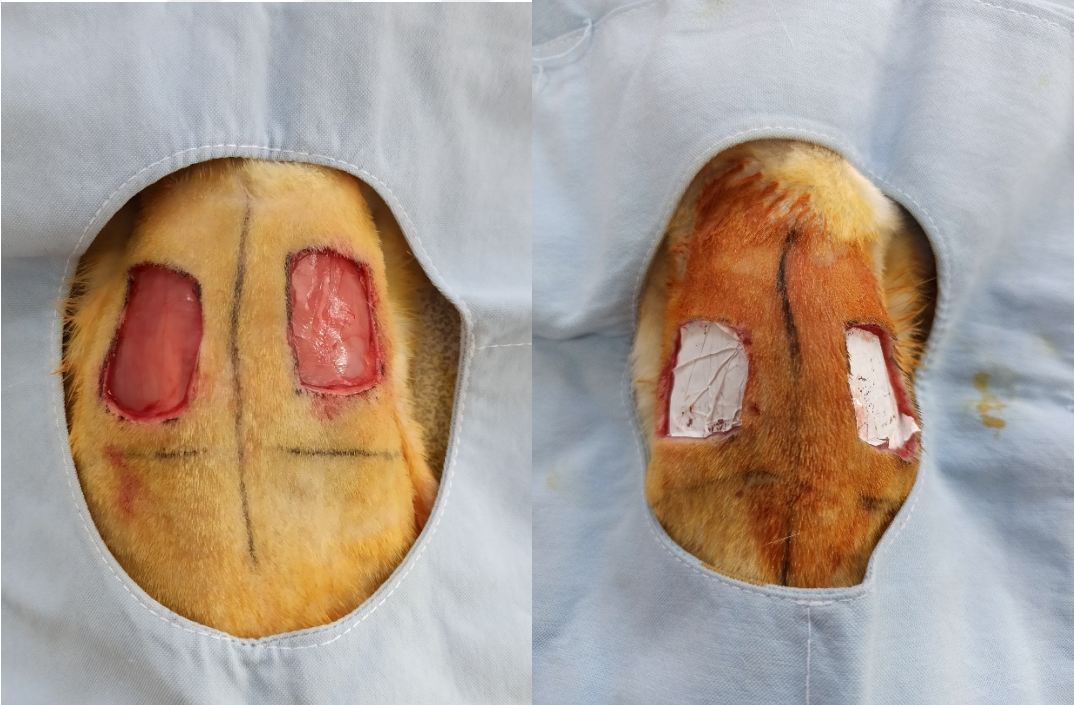
3.4. Cerrahi Yöntem

Uygun anestezi sonrası her bir sıçanın sırt bölgesi tıraş edilerek Povidione İodine solüsyonu ile temizlendi. Sıçanlar 4 ekstremitelerinden tespit edilerek cerrahi masaya yüz üstü yatırıldı. Sıçanların sırt bölgesinde orta hat servikal bölgeden sakruma kadar cerrahi cilt kalem ile işaretlendi. Orta hattın sağ ve sol tarafında orta hattın eşik uzaklıkta olacak şekilde (en az 1 cm uzakta) 2*2 cm boyutlarda iki adet cilt alanı kalem ile işaretlendi (Şekil 6). Çizimlere uygun olarak cilt-cilt altı doku 15 numara bistüri ile eksize edildi. Eksizyon tabanında yer alan pannikulus karnozus tabakası doku makası ile defektin kenarlarından eksize edildi. Defekt alanları fotoğraflandı. Rastgele seçilen 12 adet sıçanın sol taraf yaralarına pansuman uygulanmadı (grup 1), sağ taraf yaralarına eAgNP/PLGA uygulandı (Grup 2). Kalan 12 adet sıçanın sol taraf yaralarına saf PLGA uygulandı (Grup 3), sağ taraf yaralarına AgNP/PLGA uygulandı (Grup 4) (Şekil 7).

Her grubun 6 adet yarısından histopatolojik örnekleme için 7. Gün, 14. Gün ve 21. Günlerde biyopsi alındı. Diğer 6'şar yara makroskopik ölçüm için 3., 7., 14. Ve 21. Günlerde fotoğraflandı. Deney bitiminde tüm hayvanlar genel anestezi altında sakrifiye edildi.



Şekil 6: Sıçanların operasyona hazırlanması ve eksize edilecek cildin işaretlenmesi



Şekil 7: Tam kat cilt eksizyonu ve nanomalzemelerin uygulanması

3.4. Değerlendirme Yöntemleri

3.4.1. Makroskopik Analiz

Alan hesaplamaları için sıçanların 3., 7., 14. Ve 21. Günlerde standart şekilde dijital fotoğrafları çekildi. Çekilen fotoğraflarda her bir defekt alanı, bilgisayar ortamında Digimizer Image Analysis Software (MedCalc Software, Belçika) programı kullanılarak cm² cinsinden ölçüldü.

3.4.2. Histopatolojik Analiz

Ratlardan alınan dokular %10 luk formaldehitte tespit edildi. Makroskopik olarak lezyone alandan diseke edilen doku örnekleri rutin doku takibine alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden Hematoksilen&Eozin, CD-68, CD-31 ve MassonTrikrom (MTK) boyamalar için 4-5 mikronluk kesitler alındı. Kesilen lamlara DAKO OMNIS cihazında EDTA inkübasyonu sonrasında CD68 (Clone:KP1) ve CD31 (Clone JC70A) boyama protokolü uygulandı. Artisan Link Pro model DAKO otomatik Histokimya cihazında MassonTrikrom boyama protokolü uygulandı.

H&E, immünohistokimyasal ve histokimyasal boyalı lamalar ışık mikroskopunda Olympus BX 46 ile uzman patolog tarafından değerlendirildi. Işık mikroskopisinde; H&E boyalı lamlarda epitelizasyon, iltihabi hücre yoğunluğu, iltihabi hücre tipi, CD-31 boyamada vaskülarizasyon, CD-68 boyamada histiosit ve multinükleer dev hücre yoğunluğu ve MTK boyalı lamlarda fibroblast proliferasyonu değerlendirildi. Tablo 1’de gösterildiği gibi derecelendirme yapıldı.

Tablo 1: Histopatolojik Değerlendirme Ölçütleri

Puan	Görünüm
Epitelizasyon	
0	%50 den fazla ülser
1	%50 den az ülser
2	Epitel İntakt
CD-31 Boyamada vaskülarizasyon (1 büyük büyütme alanında)	
1	0-5 adet kapiller, Hafif
2	6-10 adet kapiller, Orta
3	10 dan fazla kapiller, Belirgin

İnflamasyon	
1	Hafif
2	Orta
3	Belirgin
İnflamasyon tipi	
1	Lenfosit-plazmosit
2	Lenfosit-plazmosit ve Nötrofil
CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre miktarı	
1	Hafif
2	Orta
3	Belirgin
Fibroblast proliferasyonu	
0	Yok
1	Hafif
2	Orta
3	Belirgin

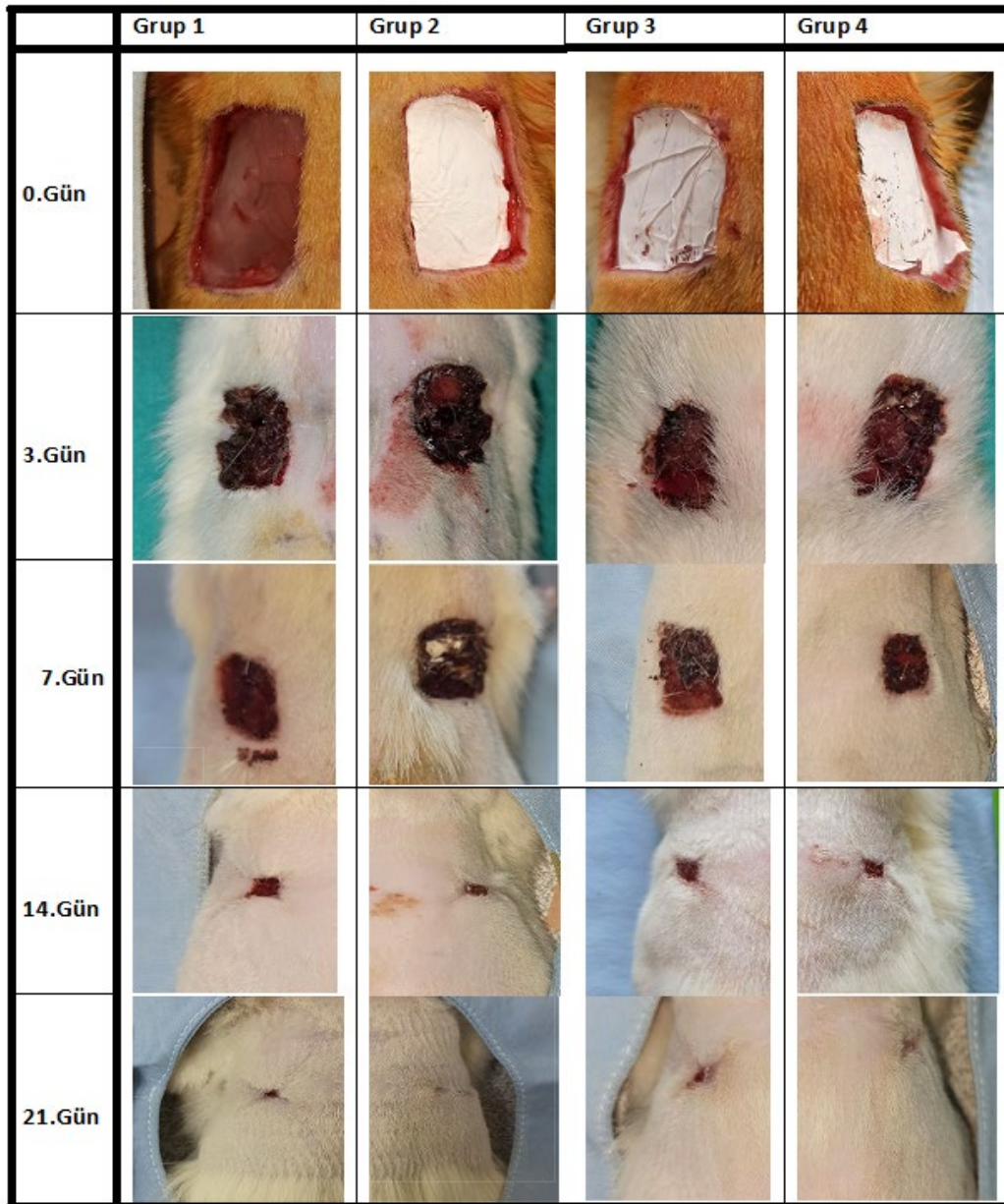
3.4.3. İstatiksel Analiz

Çalışma sonucu elde edilen makroskobik ve histokimyasal veriler istatiksel olarak hesaplandı. Veriler SPSS 26.0 bilgisayar programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ($\pm$ standart sapma), kategorik değişkenler için sayı ve yüzdelere gösterildi. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı “Kolmogorov Smirnov” ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Farklılığı anlamlı çıktığı durumlarda gruplar ikiye ayrılarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Zamana bağlı gruplar arasındaki değişimler general line model repeated measure test ile değerlendirildi. İstatiksel açıdan $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Makroskobik Bulgular

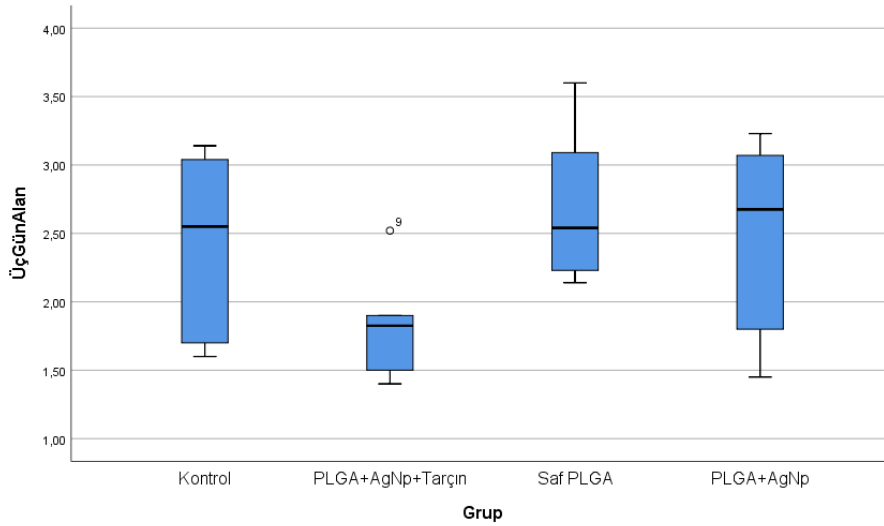
Sıçanların dorsal derilerinde oluşturulan 2x2 cm boyutundaki defekt değerlendirilmek üzere 0., 3., 7., 14., ve 21. günlerde fotoğraflandı (Şekil 8). Defekt boyutları Digimizer Image Analysis Software (MedCalc Software, Belcika) programı kullanılarak ölçüldü. Eksizyondan hemen sonra yapılan ölçümlerde ortalama defekt boyutu 4,2 cm² olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 8: Yara alanlarının fotoğraflanması

4.1.1. 3. Gün Sonuçları

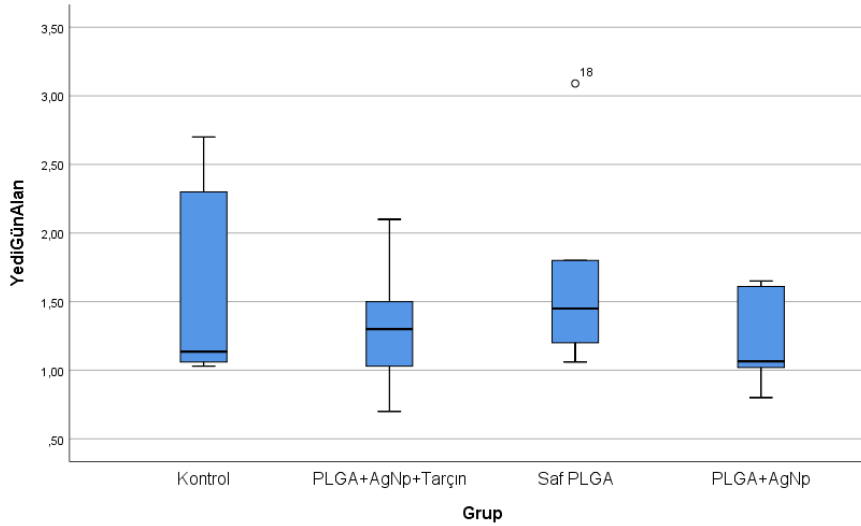
3.günde fotoğraflanan yaralarda yapılan dijital ölçümlerde ortalama defekt alanı boyutları kontrol grubunda (grup 1) $2,43 (\pm 0,68) \text{ cm}^2$, eAgNP/PLGA grubunda (grup 2) $1,82 (\pm 0,39) \text{ cm}^2$, saf PLGA grubunda (grup 3) $2,69 (\pm 0,56) \text{ cm}^2$, AgNP/PLGA grubunda (grup 4) $2,48 (\pm 0,74) \text{ cm}^2$ bulundu (Şekil 9). Gruplar arasında istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 9: Grupların 3. Gün Yara Alanları

4.1.2. 7. Gün Sonuçları

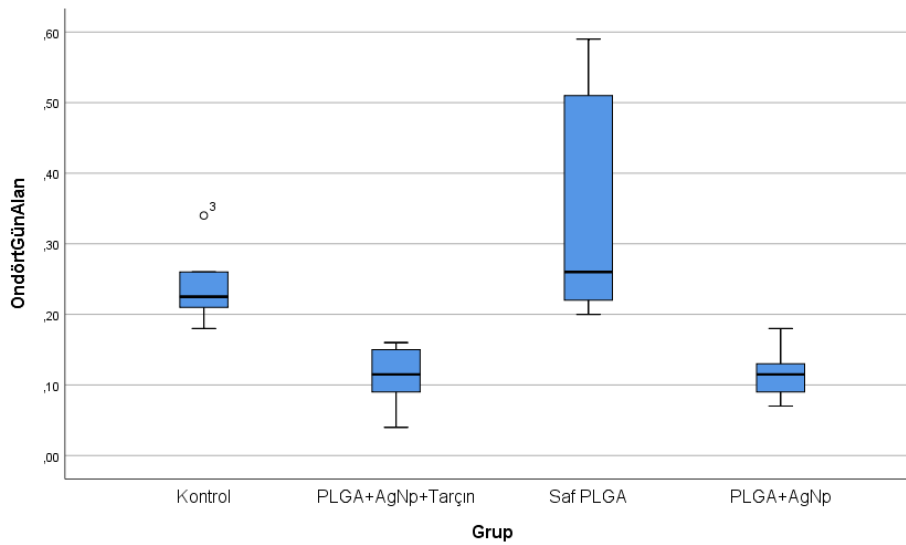
7.günde fotoğraflanan yaralarda yapılan dijital ölçümlerde ortalama defekt alanı boyutları kontrol grubunda (grup 1) $1,56 (\pm 0,74) \text{ cm}^2$, eAgNP/PLGA grubunda (grup 2) $1,32 (\pm 0,47) \text{ cm}^2$, saf PLGA grubunda (grup 3) $1,67 (\pm 0,73) \text{ cm}^2$, AgNP/PLGA grubunda (grup 4) $1,20 (\pm 0,59) \text{ cm}^2$ bulundu (Şekil 10). Gruplar arasında istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 10: Grupların 7. Gün Yara Alanları

4.1.3. 14. Gün Sonuçları

14.günde fotoğraflanan yaralarda yapılan dijital ölçümlerde ortalama defekt alanı boyutları kontrol grubunda (grup 1) 0,24 ($\pm 0,05$) cm^2 , eAgNP/PLGA grubunda (grup 2) 0,11 ($\pm 0,04$) cm^2 , saf PLGA grubunda (grup 3) 0,34 ($\pm 0,16$) cm^2 , AgNP/ PLGA grubunda (grup 4) 0,11 ($\pm 0,03$) cm^2 bulundu (Şekil 11). Gruplar arası yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için ikili gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde grup 1 ile grup 3 arasında ($p = 0,58$) ve grup 2 ile grup 4 arasında ($p=0,95$) anlamlı fark bulunmadı. Grup 1 ile grup 2 arasında ($p=0,007$), grup 1 ile grup 4 arasında ($p=0,009$), grup 2 ile grup 3 arasında ($p=0,001$), grup 3 ile grup 4 arasında ($p=0,002$) anlamlı fark bulundu.

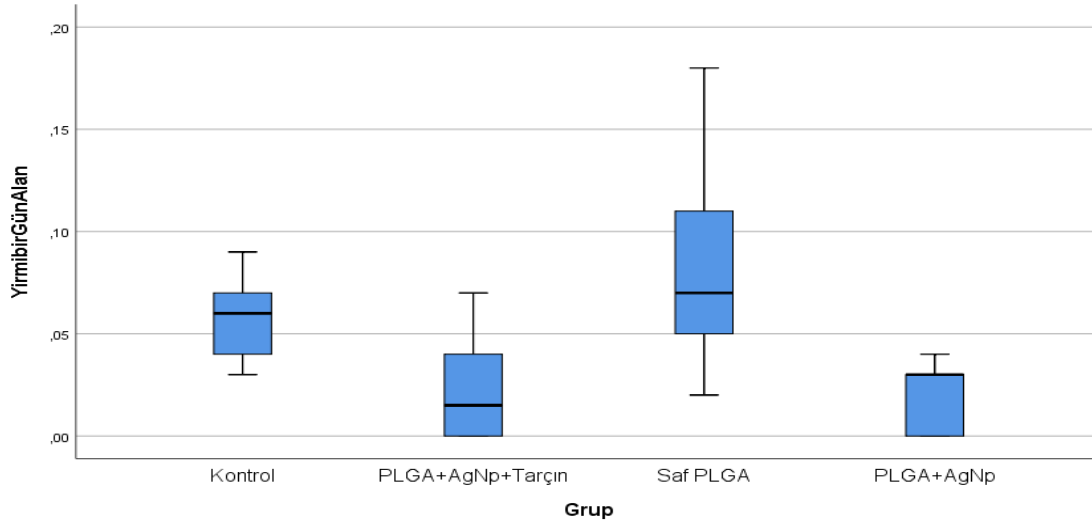


Şekil 11: Grupların 14. Gün Yara Alanları

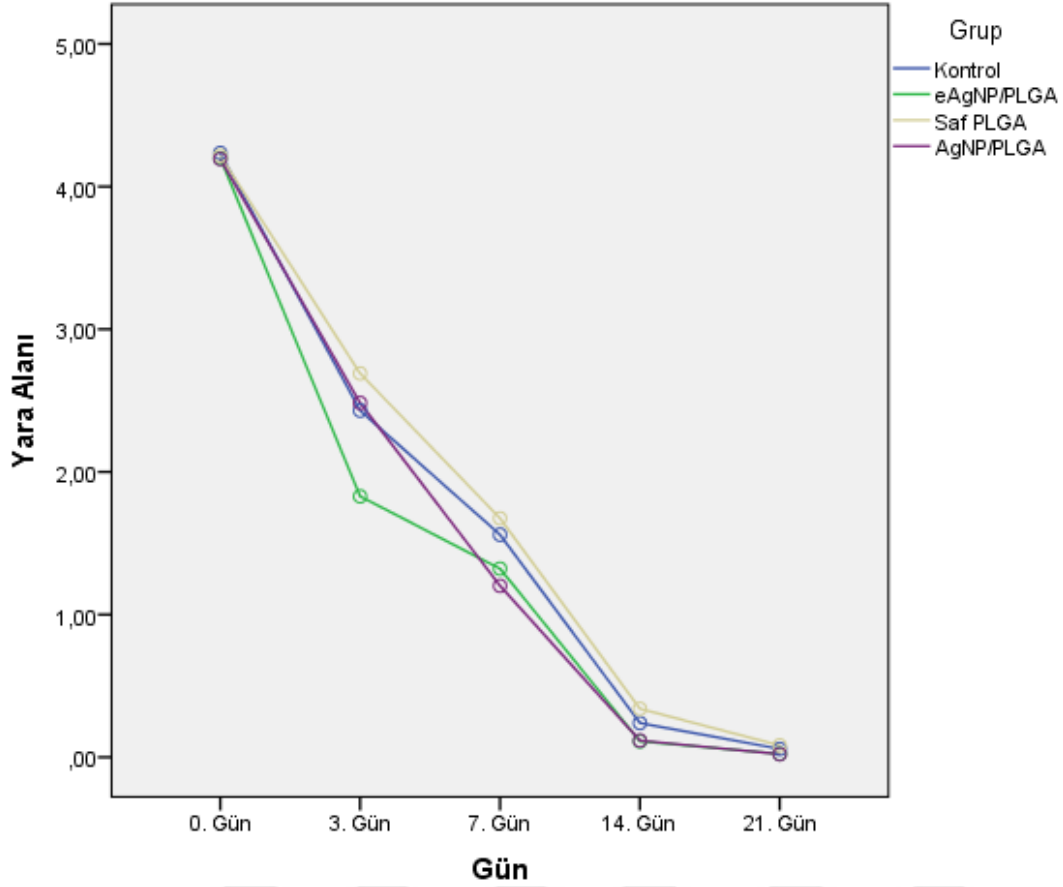
4.1.4. 21. Gün Sonuçları

21.günde fotoğraflanan yaralarda yapılan dijital ölçümlerde ortalama defekt alanı boyutları kontrol grubunda (grup 1) 0,05 ($\pm 0,02$) cm², eAgNP/PLGA grubunda (grup 2) 0,02 ($\pm 0,02$)cm², saf PLGA grubunda (grup 3) 0,08 ($\pm 0,05$) cm², AgNP/PLGA grubunda (grup 4) 0,02 ($\pm 0,01$) cm² bulundu (Şekil 12). Yapılan istatistiksel analizinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,017$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için ikili gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde grup 1 ile grup 3 arasında ($p = 0,70$) ve grup 2 ile grup 4 arasında ($p=0,86$) anlamlı fark bulunmadı. Grup 1 ile grup 2 arasında ($p=0,04$), grup 1 ile grup 4 arasında ($p=0,03$), grup 2 ile grup 3 arasında ($p=0,01$), grup 3 ile grup 4 arasında ($p=0,01$) anlamlı fark bulundu. Grup 2 de üç adet yaranın, grup 4 de iki adet yaranın tamamen kapandığı makroskopik olarak görüldü.

Zamanla gruplardaki yara alanı azalmasını gösteren grafik şekil 13'te gösterilmiştir. Zamana bağlı gruplar arasındaki değişim incelendiği anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grupların ortalama yara alanı değerleri tablo 2'de sunulmuştur.



Şekil 12: Grupların 21. Gün yara alanları



Şekil 13: Yara alanı-gün grafiği

Tablo 2: Grupların Ortalama Yara Alanı Değerleri

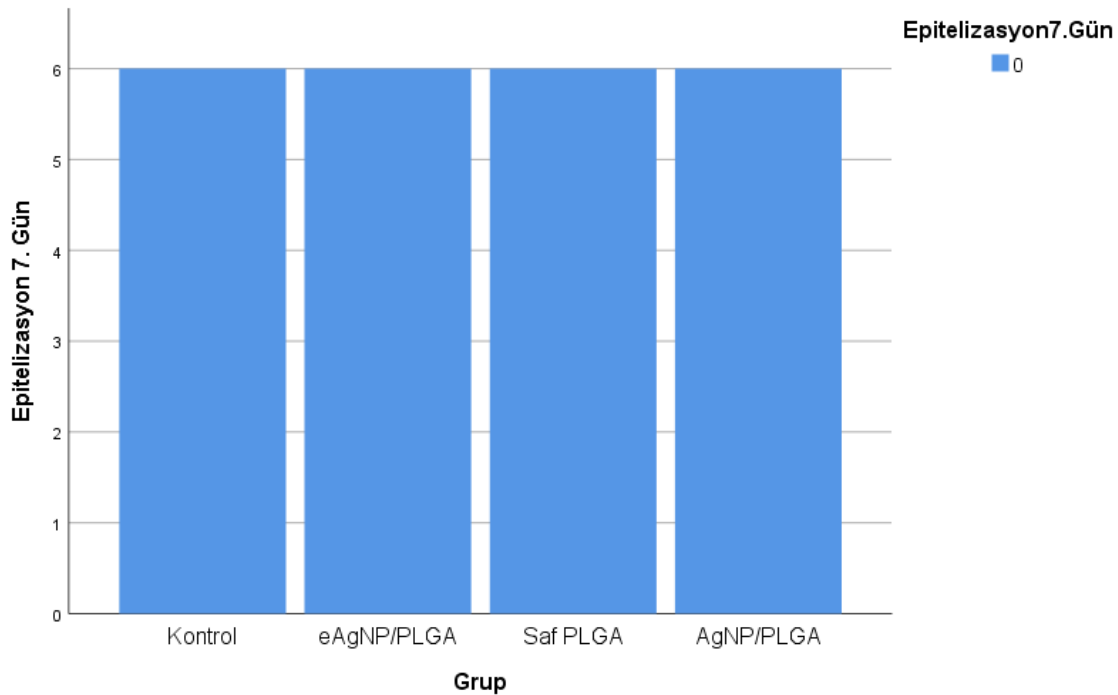
	0. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün
Grup 1 (Kontrol)	4,23(±0,06)	2,43(±0,68)	1,56(±0,74)	0,24(±0,05)	0,05(±0,02)
Grup 2 (eAgNP/PLGA)	4,19(±0,09)	1,82(±0,39)	1,32(±0,47)	0,11(±0,04)	0,02(±0,02)
Grup 3 (Saf PLGA)	4,21(±0,06)	2,69(±0,56)	1,67(±0,73)	0,34(±0,16)	0,08(±0,05)
Grup 4 (AgNP/PLGA)	4,19(±0,06)	2,48(±0,74)	1,2(±0,34)	0,11(±0,03)	0,02(±0,01)

4.2. Histopatolojik Bulgular

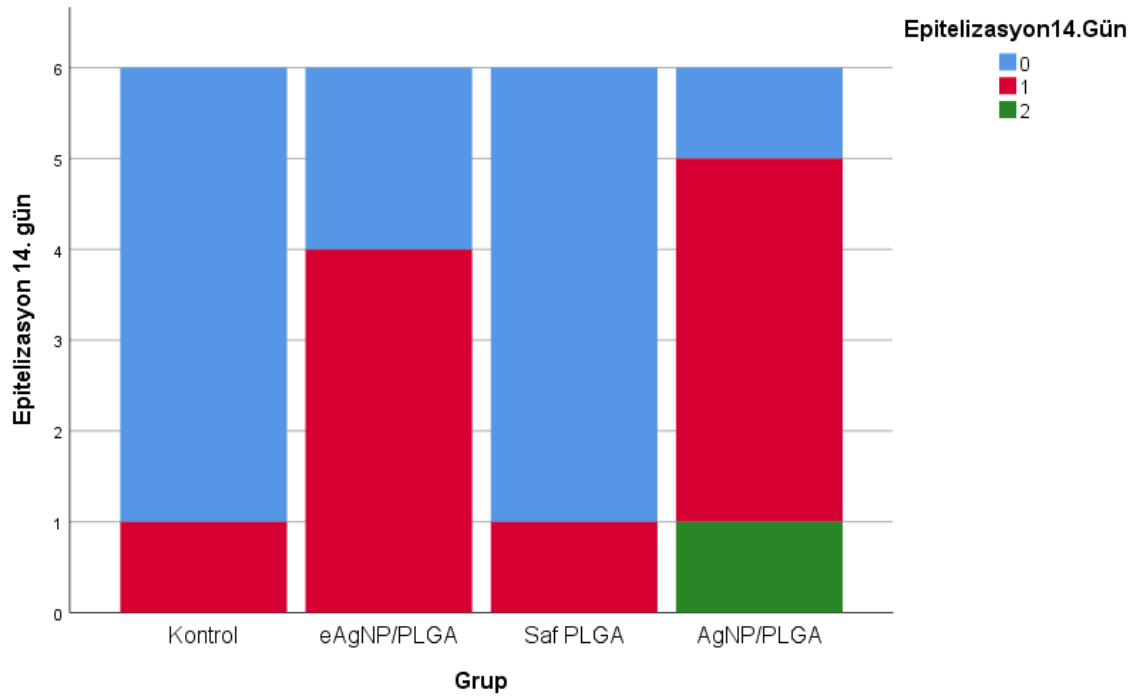
4.2.1 Epitelizasyon

Epitelizasyon açısından yapılan değerlendirmede 7. Günde tüm yaralarda ülserasyonun %50 üzerinde olduğu ve gruplar arasında fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Şekil 14). 14. Gün epitelizasyon ortalamaları grup 1 0,17 ($\pm 0,40$), grup 2 0,67 ($\pm 0,51$), grup 3 0,17 ($\pm 0,40$) grup 4 1,00 ($\pm 0,63$) bulundu (Şekil 15). Gruplar arasında 14. Gün epitelizasyon açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,035$). Bu farkın grup 4 ile grup 1 ve grup 3 ($p=0,26$) arasında olduğu, AgNP/PLGA grubunda epitelizasyonun anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. 21. Gün epitelizasyon ortalamaları grup 1 0,83 ($\pm 0,40$), grup 2 1,83 ($\pm 0,40$), grup 3 0,83 ($\pm 0,40$) ve grup 4 1,50 ($\pm 0,54$) arasında anlamlı fark saptandı (0,005) (Şekil 16). İkili karşılaştırmada grup 1 ile grup 2 arasında ($p=0,006$), grup 1 ile grup 4 arasında ($p=0,04$), grup 2 ile grup 3 arasında ($P=0,006$), grup 3 ile grup 4 arasında ($p=0,043$) anlamlı fark saptandı. AgNP/PLGA ve eAgNP/PLGA gruplarında epitelizasyonun anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

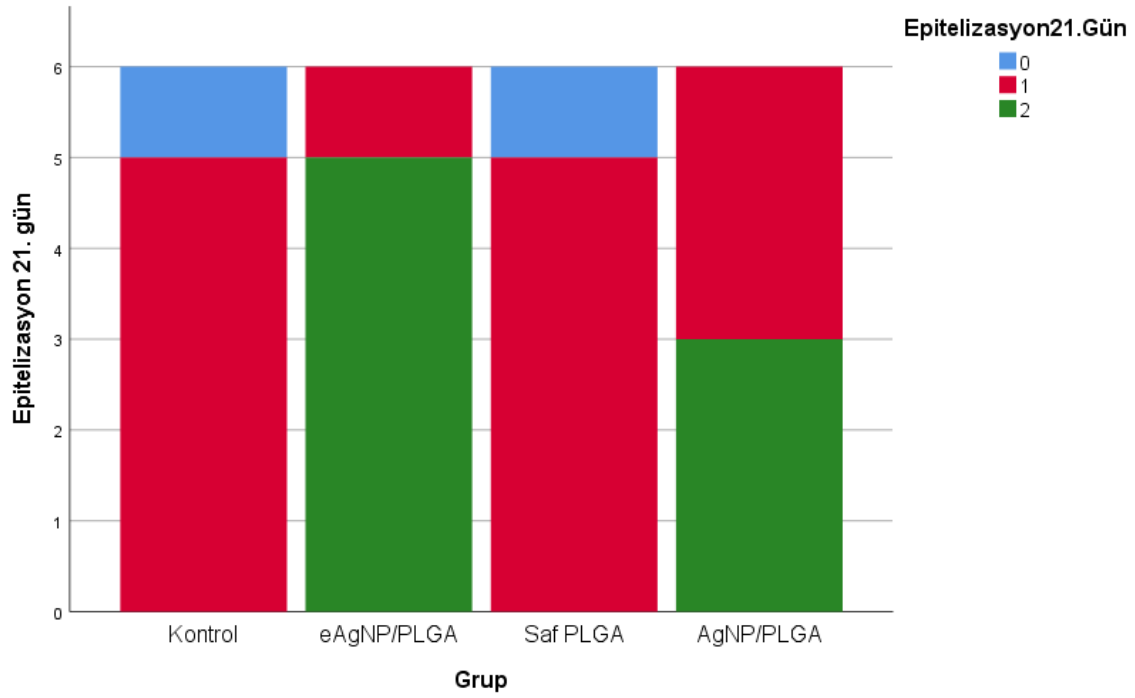
Tekrarlayan ölçümlerde grupların zamana göre değişimi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,005$). AgNP/PLGA ve eAgNP/PLGA gruplarının kontrol ve saf PLGA gruplarına göre 7. Günde benzer, 14 ve 21. günlerde daha hızlı epitelize olduğu görüldü ($p=0,013$) (Şekil 17). Hematoksilen eozin boyama ve 40 büyütmede % 50'nin üzerinde, % 50'nin altına ülserasyon ve intakt epitel görülmektedir (Şekil 18-19-20).



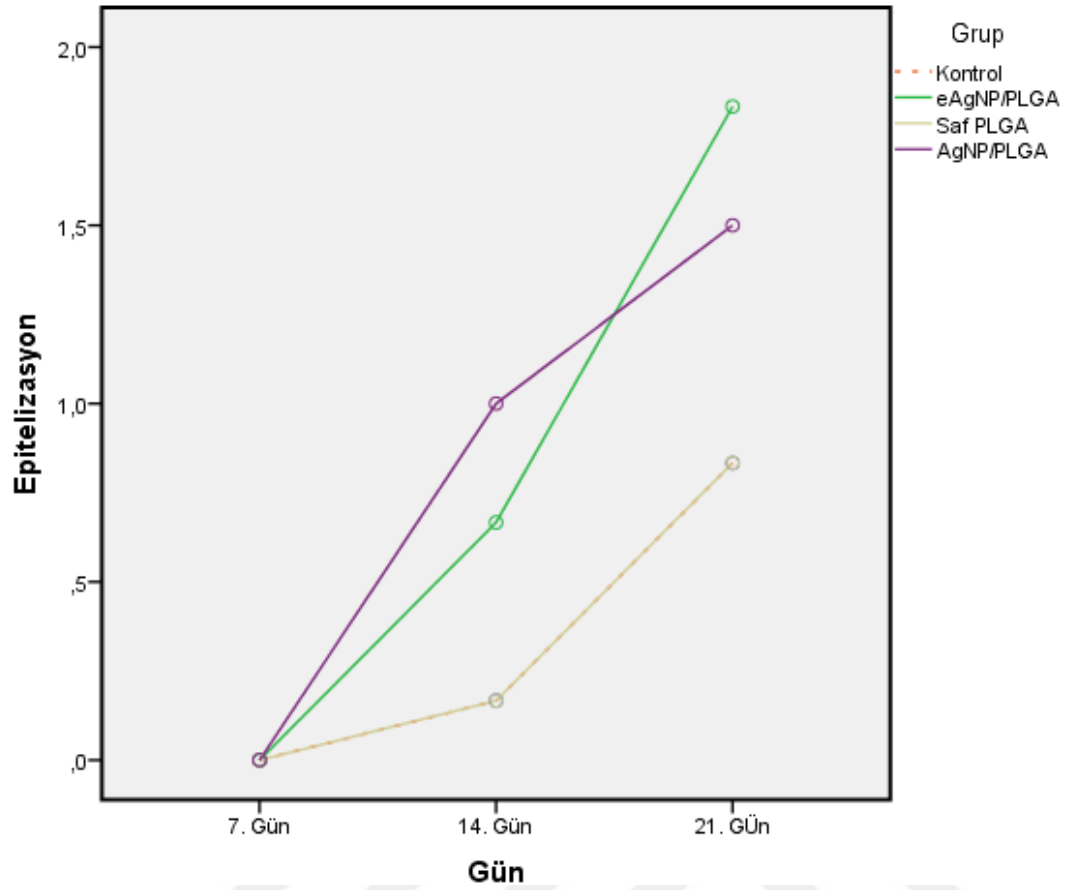
Şekil 14: 7. Gün epitelizasyon sonuçları



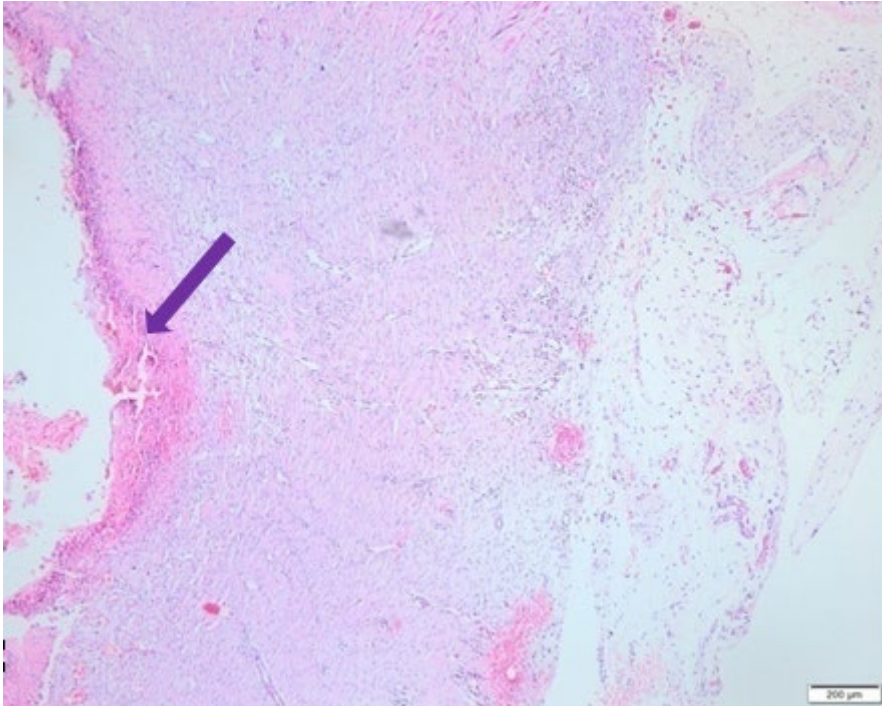
Şekil 15: 14. Gün epitelizasyon sonuçları



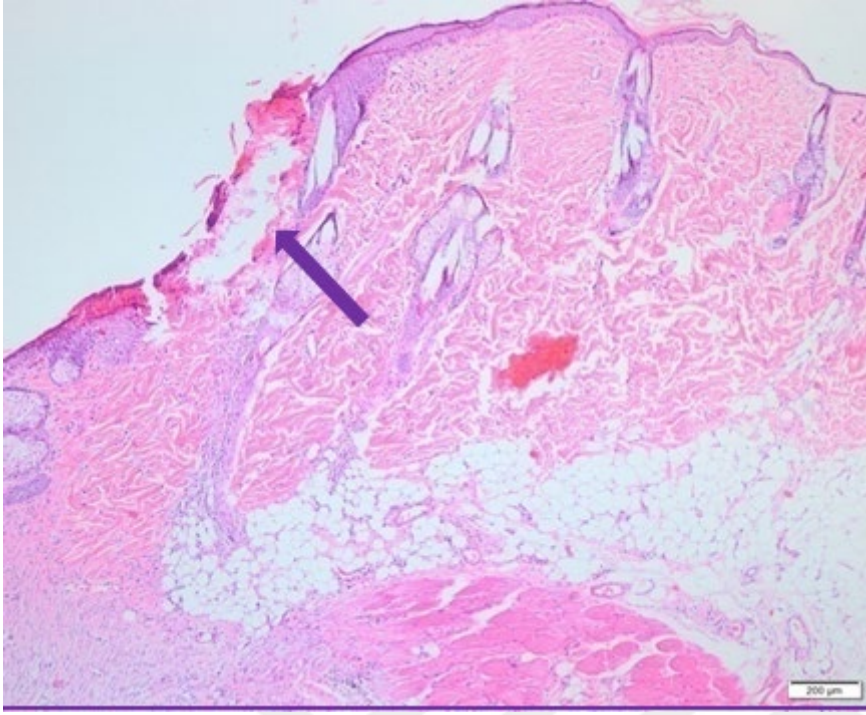
Şekil 16: 21. Gün epitelizasyon sonuçları



Şekil 17: Epitelizasyon-gün grafiği



Şekil 18: %50'nin üzerinde ülserasyon, x40, H&E.



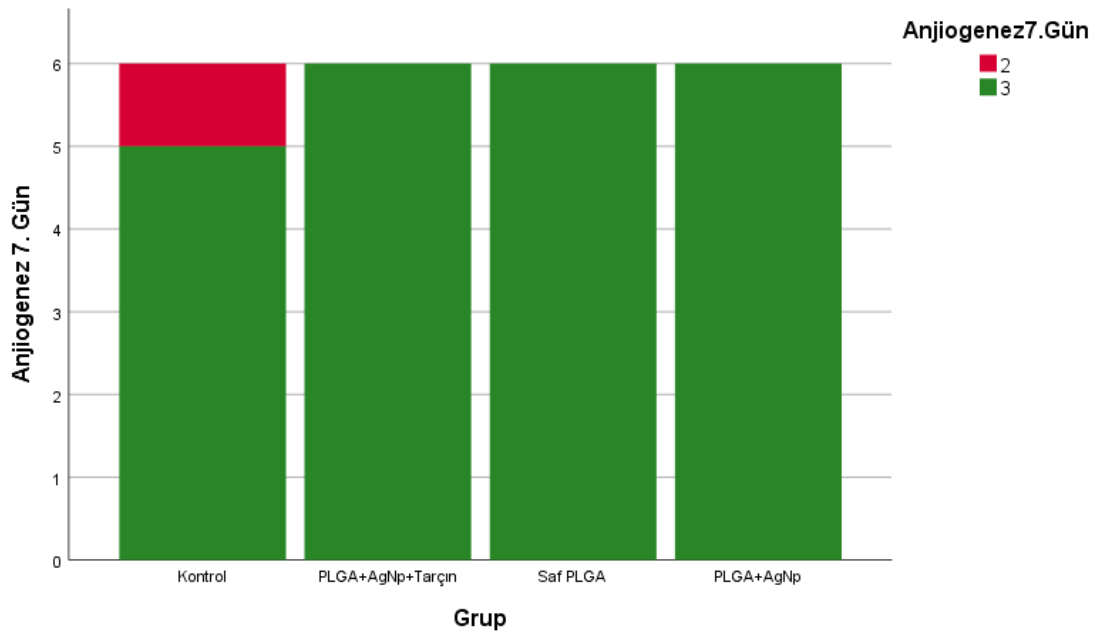
Şekil 19: %50'nin altında ülserasyon, x40, H&E.



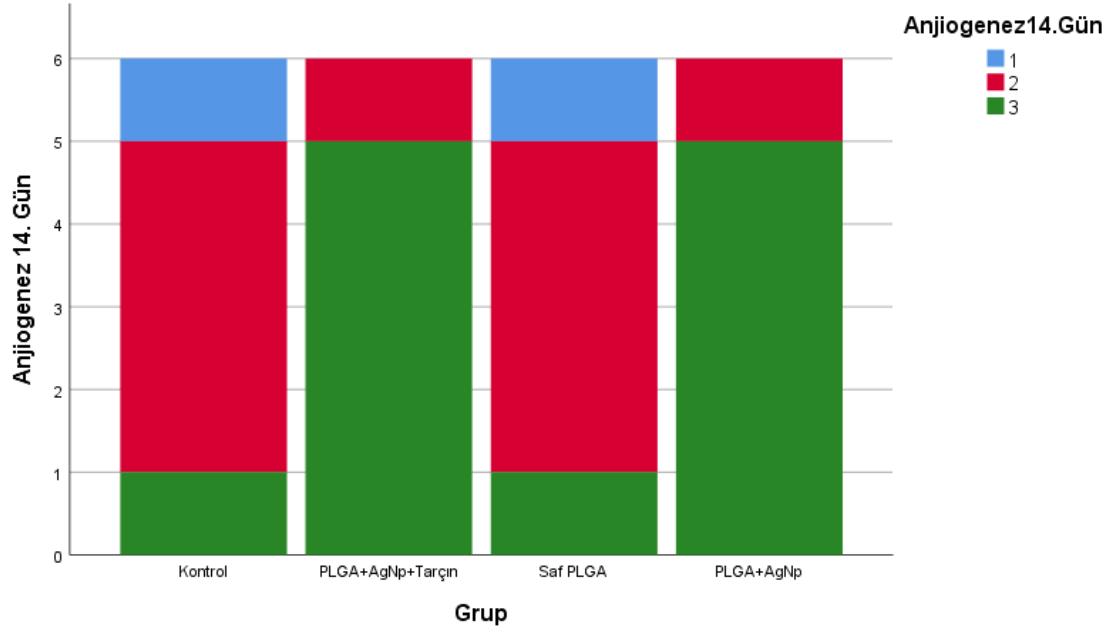
Şekil 20: Epitel intakt, H&E, x40.

4.2.2 Anjiogenez

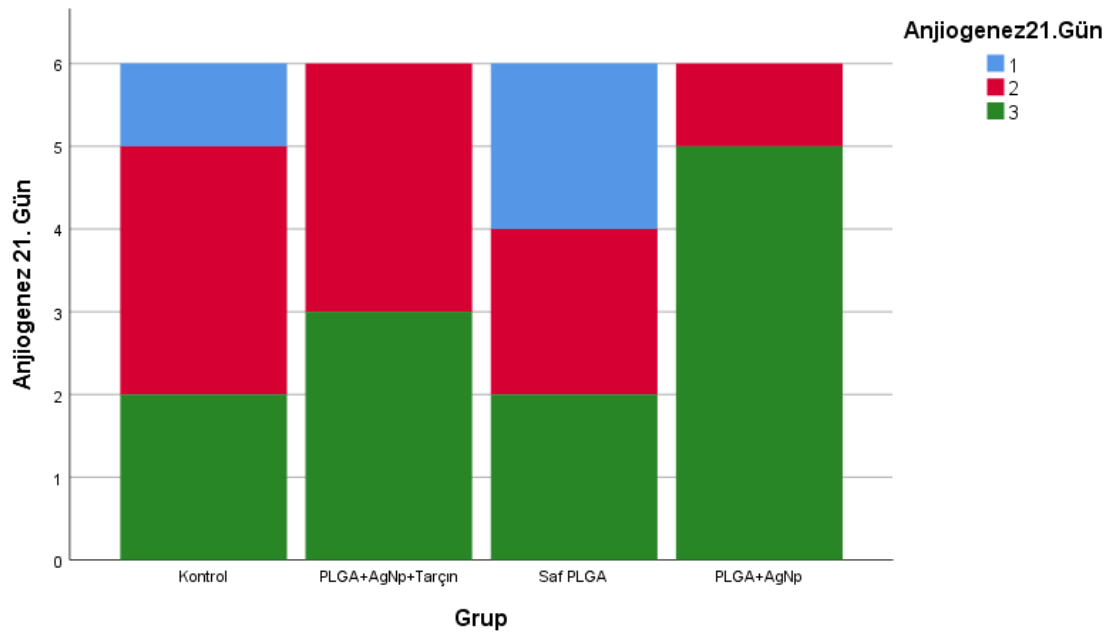
Anjiogenez açısından yapılan değerlendirmede grupların ortalamaları 7. Günde grup 1 2,83 ($\pm 0,40$), grup 2 3,0 ($\pm 0,0$), grup 3 3,0 ($\pm 0,0$) ve grup 4 3,0 ($\pm 0,0$) bulundu (Şekil 21). Gruplar arasında 7. günde anjiogenez açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,392$). 14. Günde grup 1 2,00 ($\pm 0,0,63$), grup 2 2,83 ($\pm 0,40$), grup 3 2,0 ($\pm 0,63$), grup 4 2,83 ($\pm 0,40$) anjiogenez ortalamaları bulundu (Şekil 22). 14. Günde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,01$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için yapılan ikili karşılaştırmada grup 1 ile grup 2 arasında, grup 1 ile grup 3 arasında, grup 2 ile grup 3 arasında, grup 3 ile grup 4 arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,02$). 14. Günde eAgNP/PLGA ve AgNP/PLGA gruplarında anjiogenezin kontrol ve saf PLGA gruplarında göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. 21. Gün anjiogenezde grup 1 2,17 ($\pm 0,75$), grup 2 2,50 ($\pm 0,54$), grup 3 2,0 ($\pm 0,89$) ve grup 4 2,83 ($\pm 0,40$) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,202$) (Şekil 23). Tekrarlayan ölçümlerde grupların zamana bağlı değişimleri incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,20$). Şekil 24'te anjiogenez açısından grupların zamana bağlı değişimi görülmektedir. Şekil 25'te Hematoksilen eozin boyama ile vaskülarizasyon 40 büyütmede görülmürken, şekil 26 ve 27'de CD-31 boyama ve 100 büyütmede vaskülarizasyon görülmektedir.



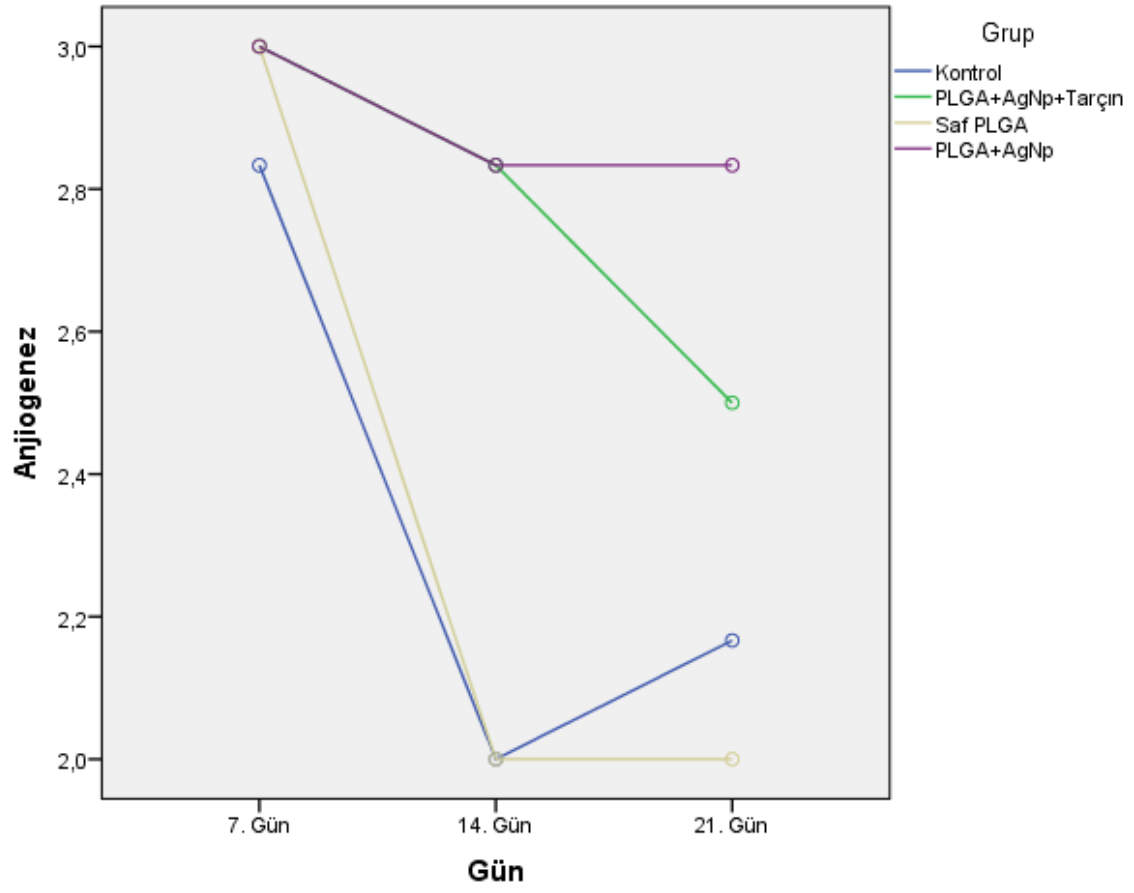
Şekil 21: 7. Gün Anjiogenez sonuçları



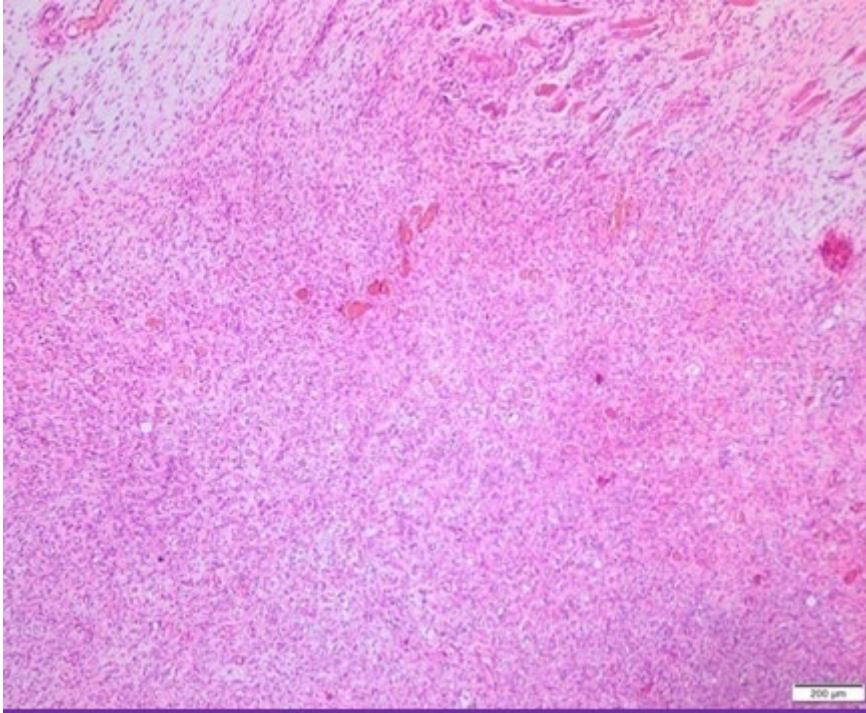
Şekil 22: 14. Gün Anjiogenez sonuçları



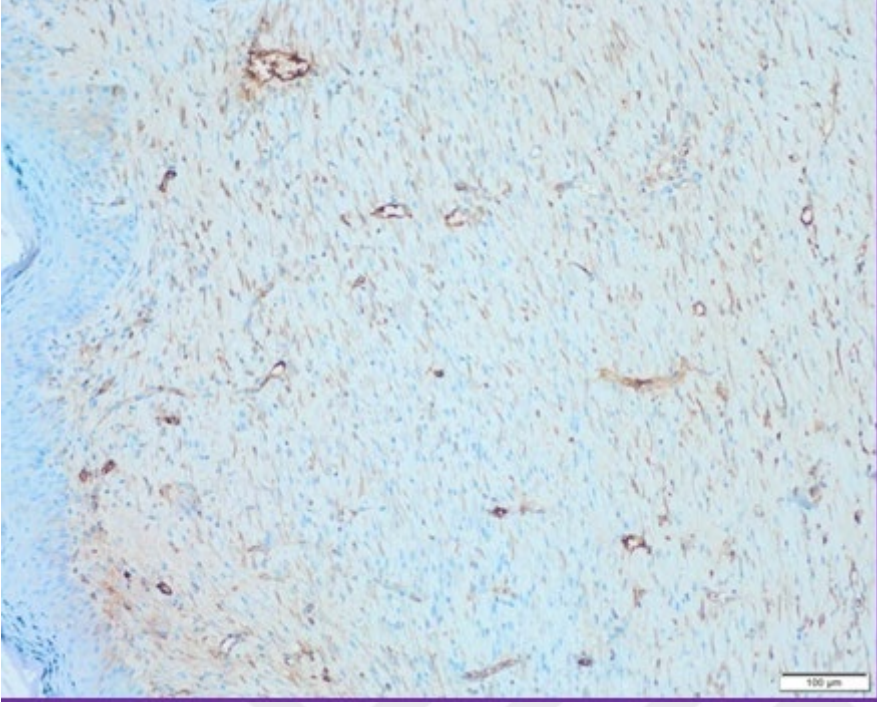
Şekil 23: 21. Gün Anjiogenez sonuçları



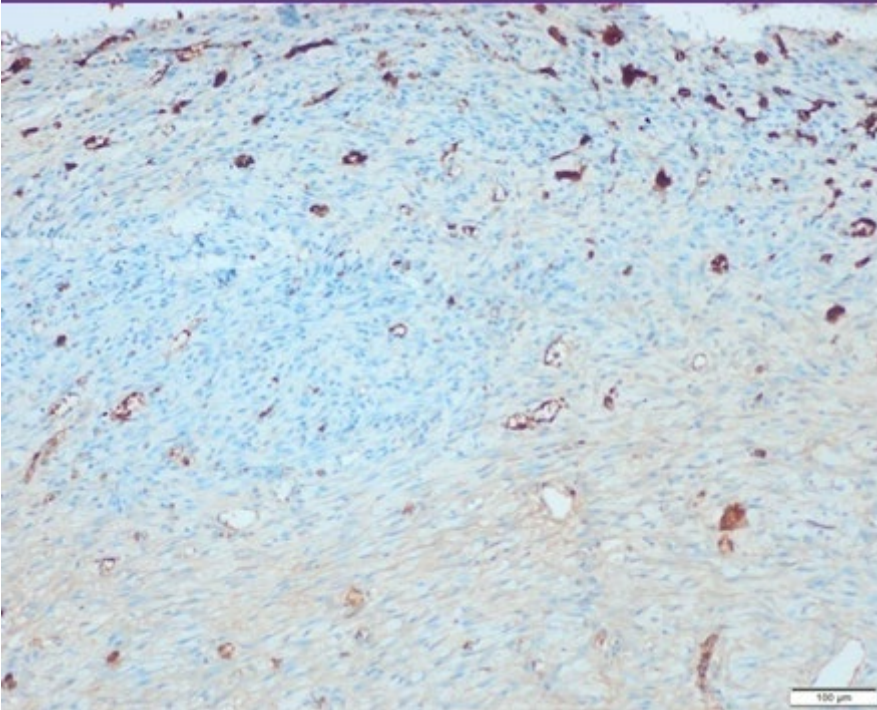
Şekil 24: Anjiogenez-gün grafiği



Şekil 25: Vaskülarizasyon, H&E, x40.



Şekil 26: Orta derecede vaskülarizasyon, CD-31, x100.



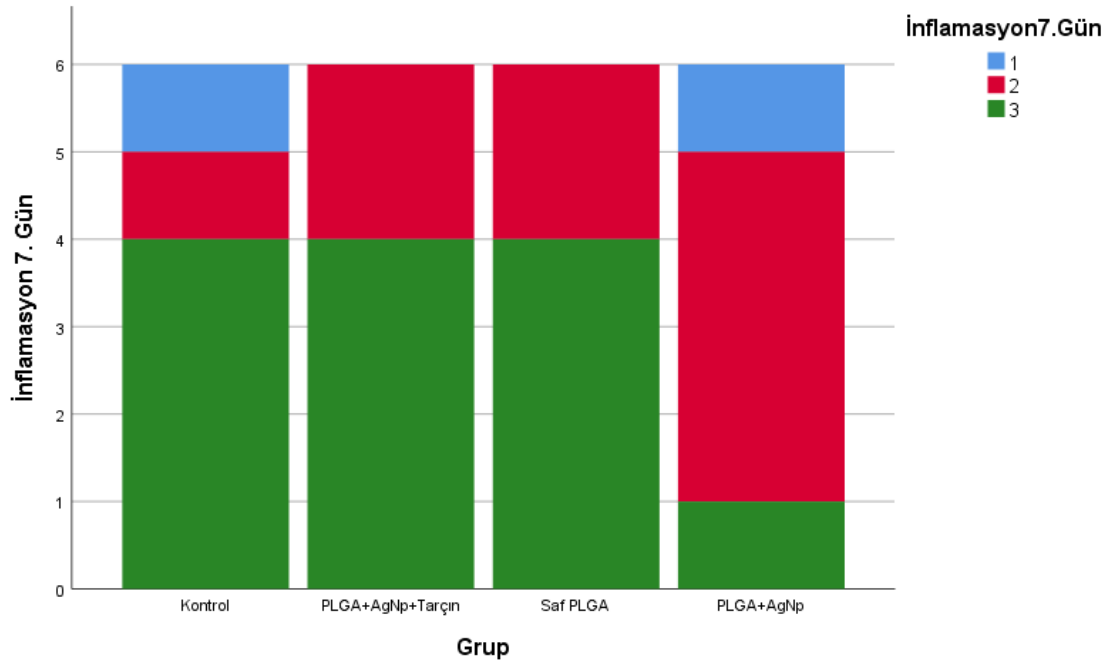
Şekil 27: Belirgin vaskülarizasyon, CD-31, x100.

4.2.3. İnflamasyon

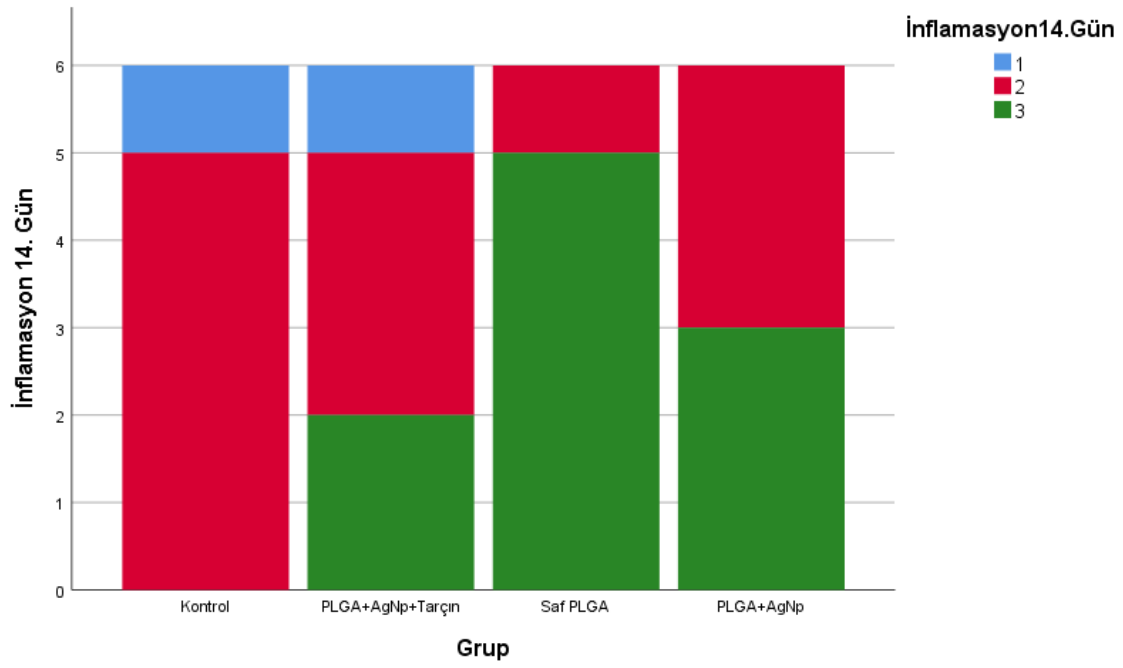
İnflamasyon açısından yapılan değerlendirmede 7. günde grup 1 2,50 ($\pm 0,83$), grup 2 2,67 ($\pm 0,51$), grup 3 2,67 ($\pm 0,51$) ve grup 4 2,0 ($\pm 0,63$) ortalamaları bulundu (Şekil 28). 7.Gün inflamasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,227$). 14. Günde grup 1 1,83 ($\pm 0,40$), grup 2 2,17 ($\pm 0,75$), grup 3 2,83 ($\pm 0,40$) ve grup 4 2,50 ($\pm 0,54$) arasında inflamasyon açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,034$) (Şekil 29). İkili karşılaştırmada bu anlamlı farkın grup 1 ve grup 3 arasında ($p=0,006$) olduğu ve kontrol grubunda inflamasyon şiddetinin saf PLGA grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğu bulundu. 21. Gün inflamasyonda grup 1 1,67 ($\pm 0,81$), grup 2 1,50 ($\pm 0,54$), grup 3 2,50 ($\pm 0,83$) ve grup 4 1,67 ($\pm 0,51$) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,132$) (Şekil 30).

Haftalar arasında karşılaştırma yapıldığında 7.gün, 14.gün ve 21.gün inflamasyon açısından aralarında anlamlı fark olduğu ($p=0,015$), ikili karşılaştırmada 7.gün inflamasyonun 21.güne göre anlamlı olarak daha şiddetli olduğu ($p=0,007$), 14.gün inflamasyonun 21.gün inflamasyona göre anlamlı olarak daha şiddetli olduğu görüldü ($p=0,011$).

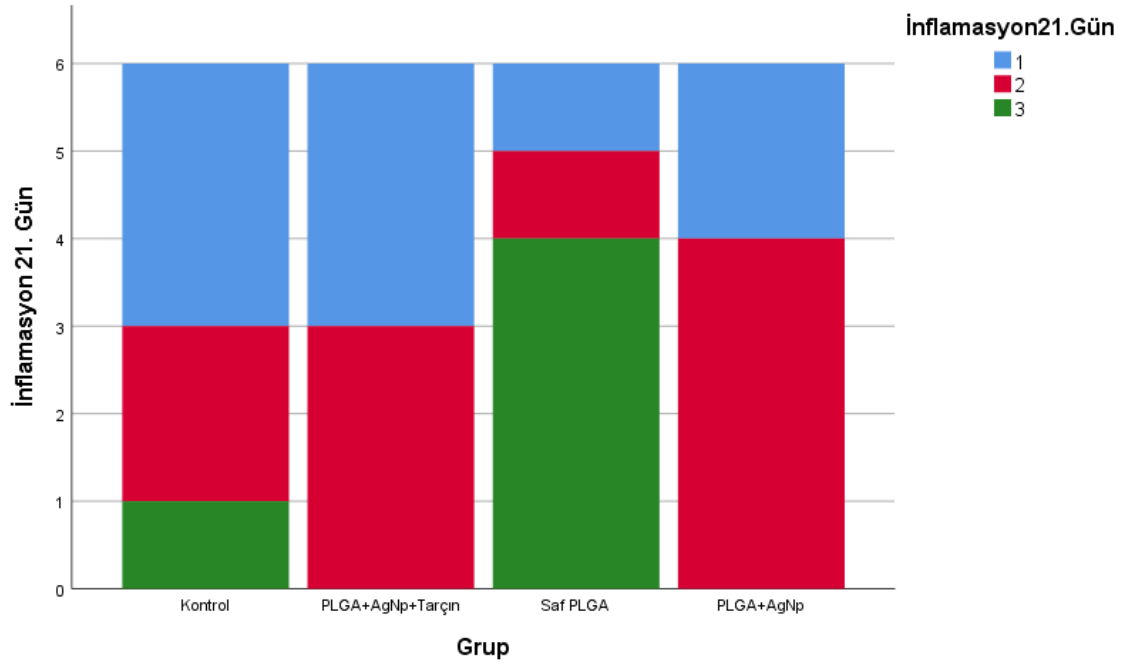
Tekrarlı ölçümlerde gruplar arasındaki değişim değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,15$). Şekil 31’de zamanla gruplardaki inflamasyon şiddeti değişimi görülmektedir. Hematoksilen eozin boyama ve 40 büyütmede hafif, orta ve belirgin inflamasyon görülmektedir (Şekil 32-33-34).



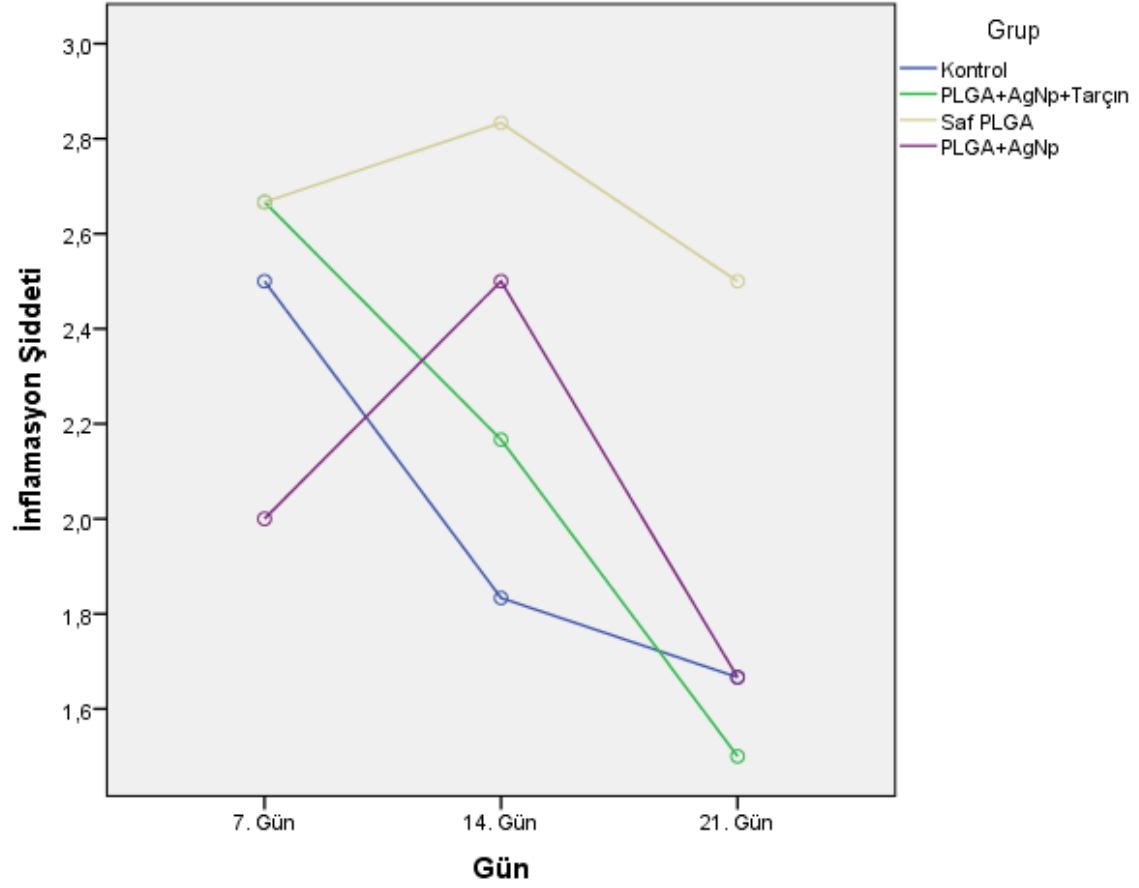
Şekil 28: 7. Gün inflamasyon sonuçları



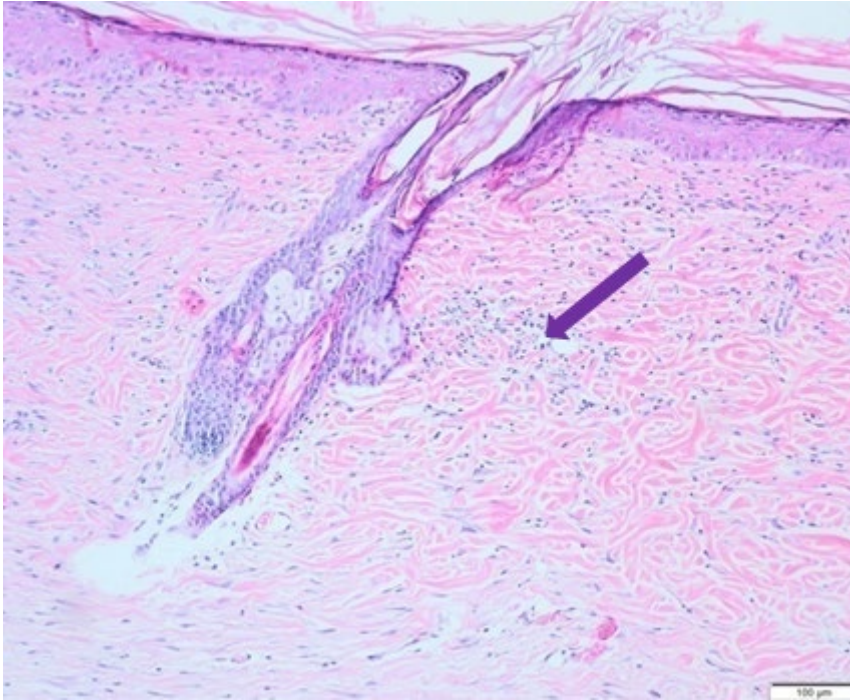
Şekil 29: 14. Gün inflamasyon sonuçları



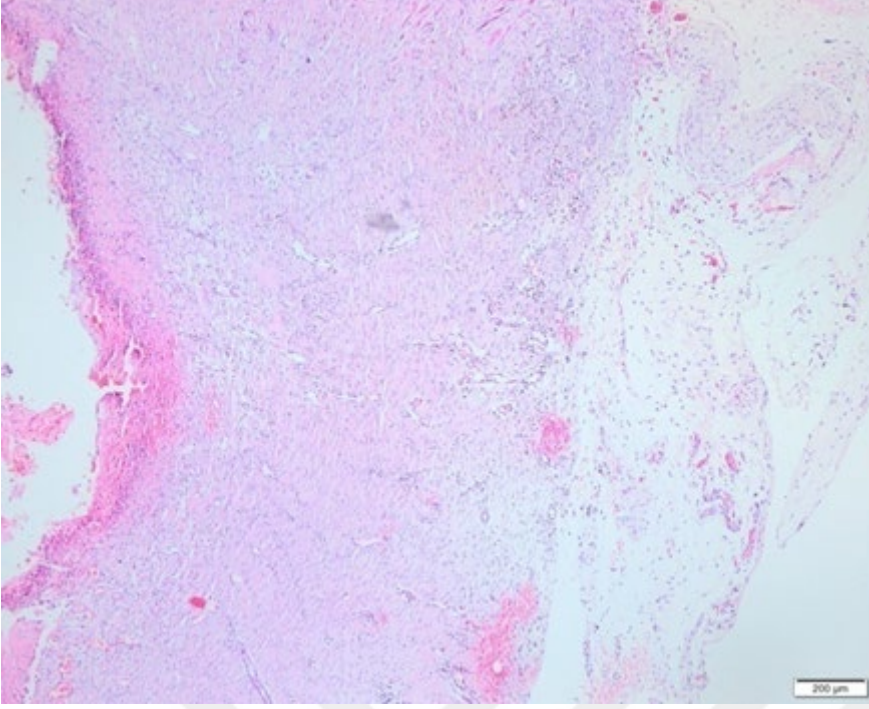
Şekil 30: 21. Gün inflamasyon sonuçları



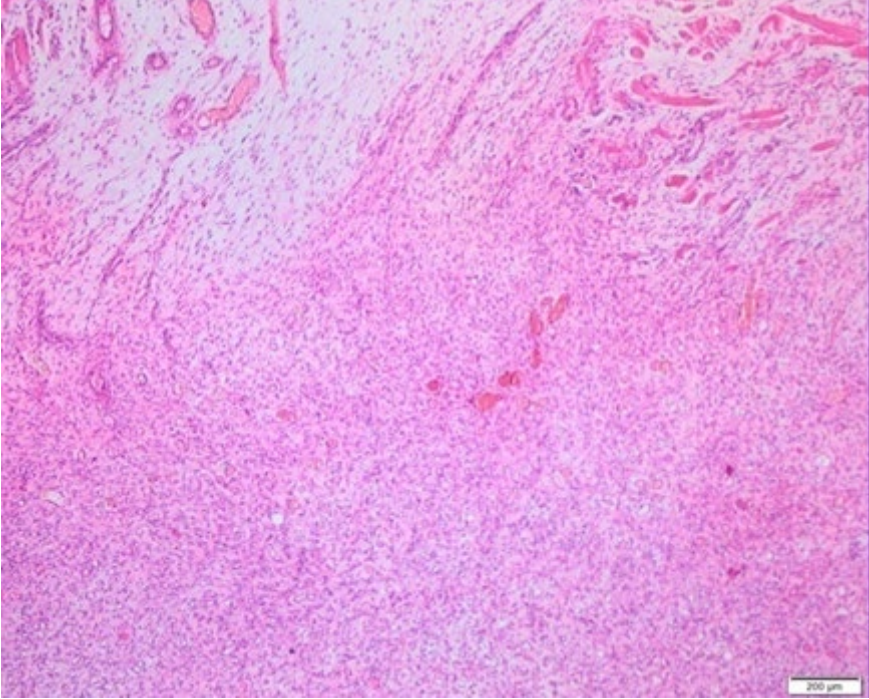
Şekil 31: İnflamasyon şiddeti-gün grafiği



Şekil 32: Hafif inflamasyon, H&E, x100.



Şekil 33: Orta inflamasyon, H&E, x40.

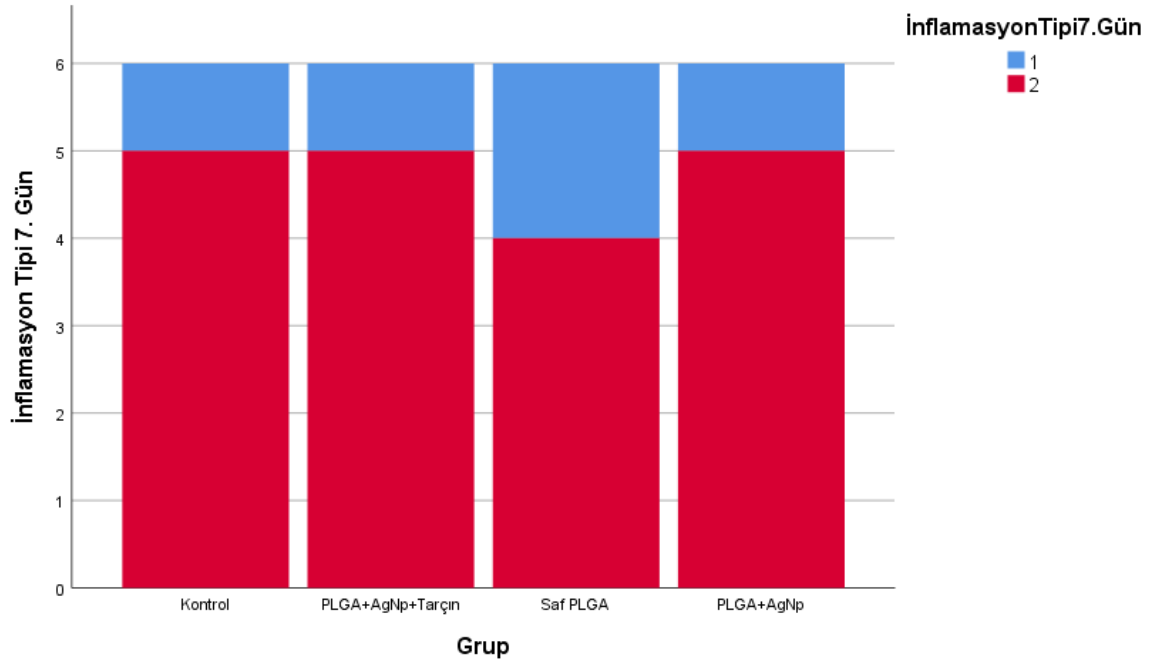


Şekil 34: Belirgin inflamasyon, H&E, x40.

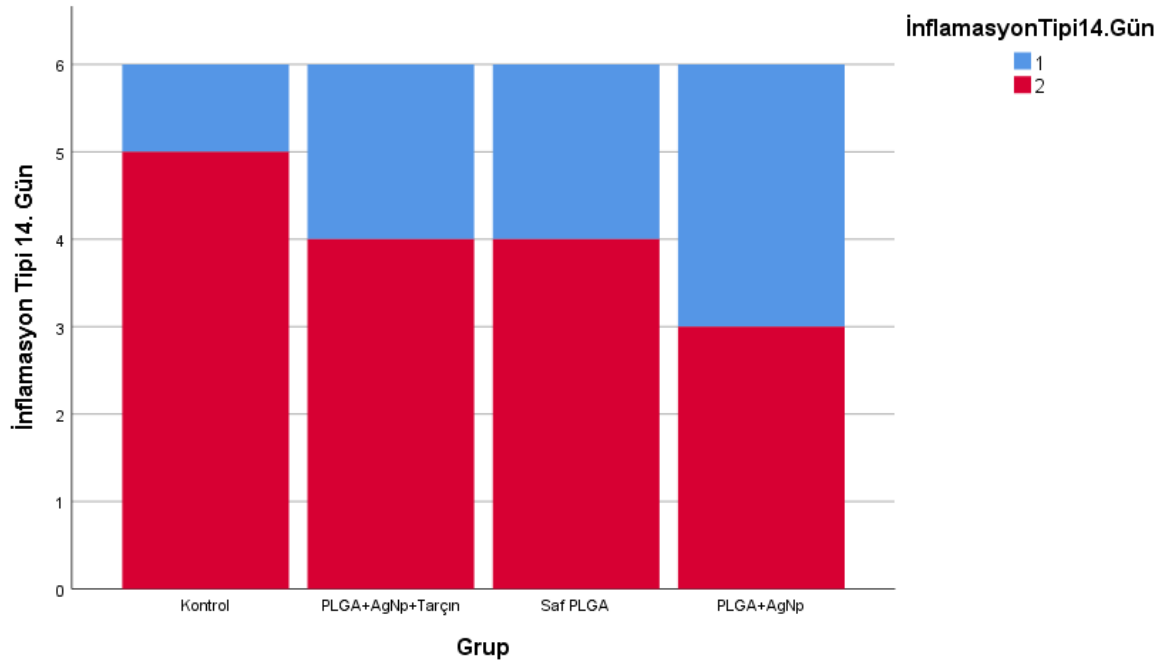
4.2.4 İnflamasyon Tipi

İnflamasyon tipi açısından yapılan değerlendirmede 7. günde grup 1 $1,83(\pm 0,40)$, grup 2 $1,83(\pm 0,40)$, grup 3 $1,67(\pm 0,51)$ ve grup 4 $1,83(\pm 0,40)$ arasında inflamasyon hücre tipi açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=1$) (Şekil 35). 14. Günde grup 1 $1,83(\pm 0,40)$, grup 2 $1,67(\pm 0,51)$, grup 3 $1,67(\pm 0,51)$ ve grup 4 $1,50(\pm 0,54)$ arasında inflamasyon hücre tipi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,931$) (Şekil 36). 21. Günde grup 1 $1,17(\pm 0,40)$, grup 2 $1,17(\pm 0,40)$, grup 3 $1,33(\pm 0,51)$ ve grup 4 $1,17(\pm 0,40)$ arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=1$) (Şekil 37).

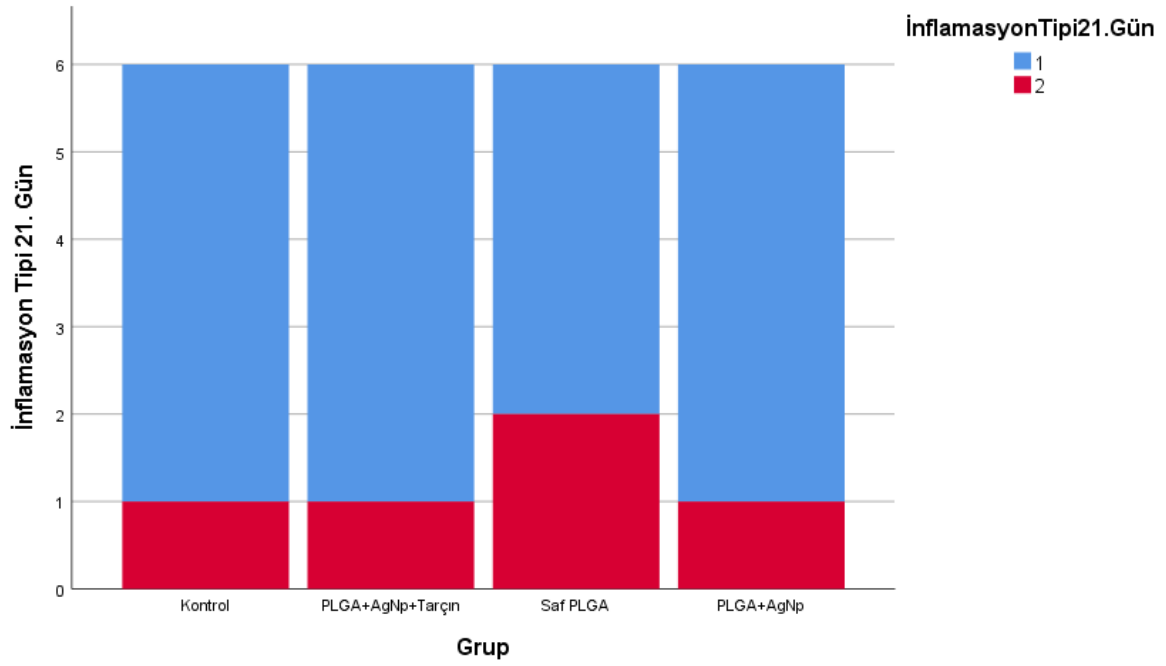
Haftalar arasında inflamasyon tipi açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,00$). 21.Gün inflamasyon tipinin 14.Gün ($p=0,001$) ve 7.Gün ($0,00$) inflamasyon tipine göre anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Zamana bağlı tekrarlı ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,70$). Şekil 38’de grupların inflamasyon tipi-gün grafiği sunulmuştur.



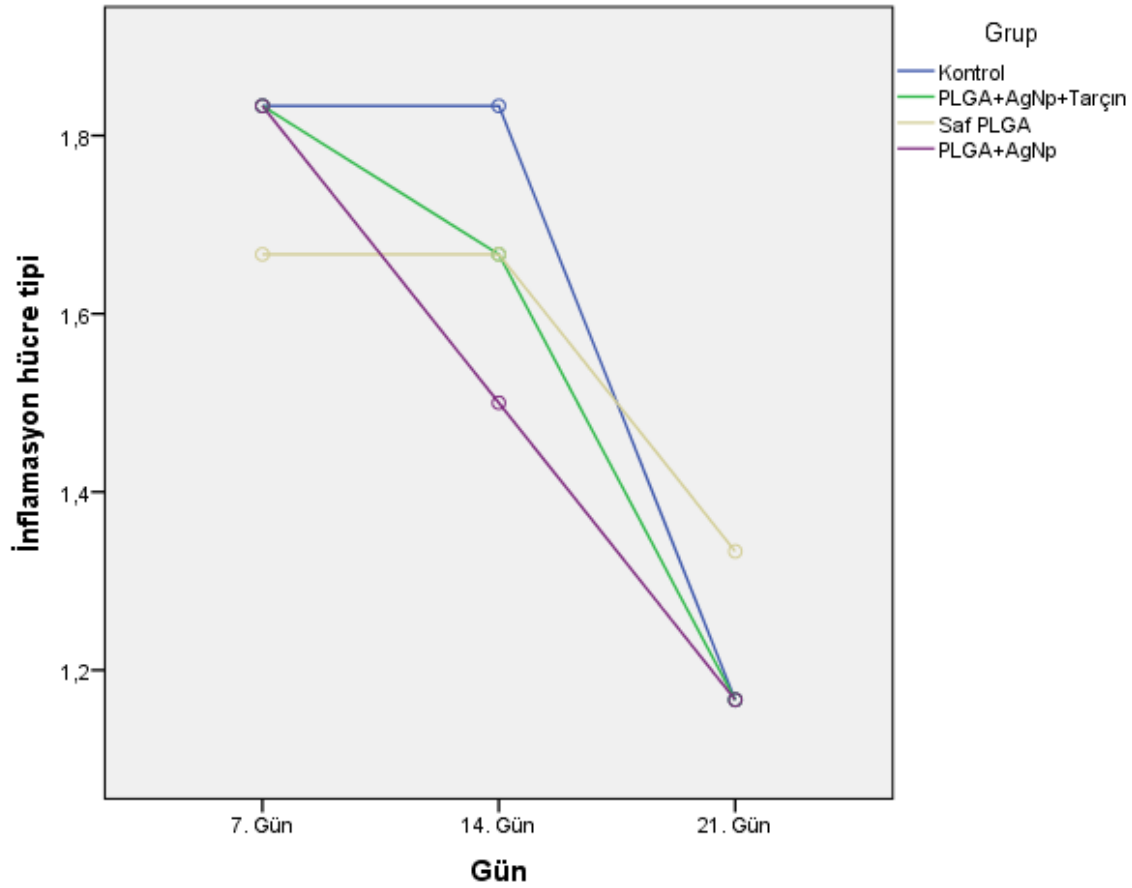
Şekil 35: 7. Gün inflamasyon tipi sonuçları



Şekil 36: 14. Gün inflamasyon tipi sonuçları



Şekil 37: 21. Gün inflamasyon tipi sonuçları



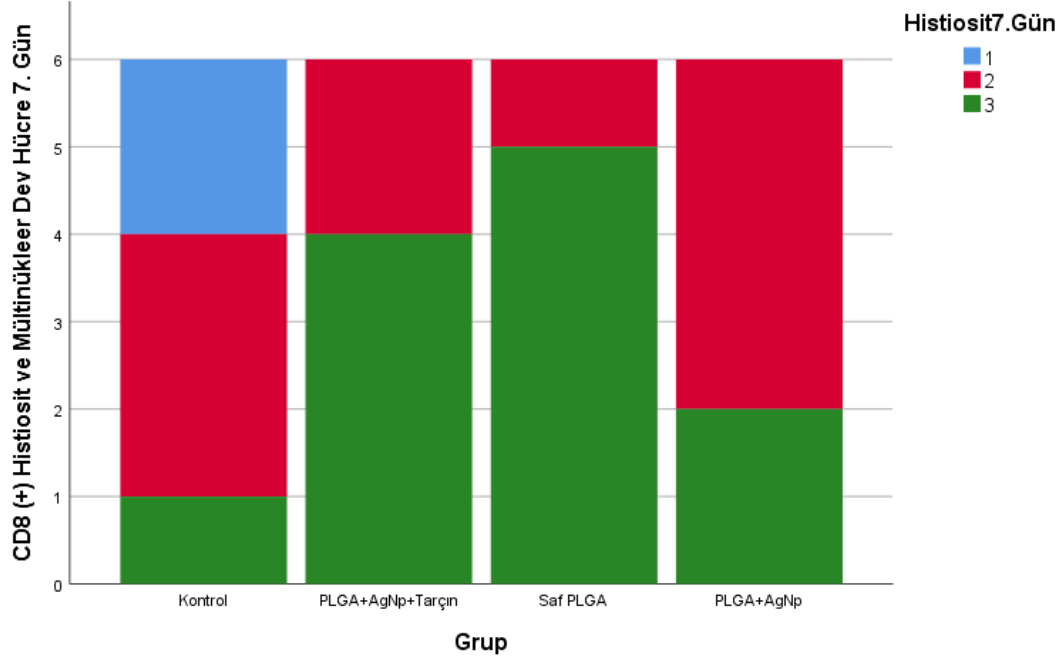
Şekil 38: İnflamasyon hücre tipi-gün grafiği

4.2.5. CD-68 Pozitif Histiosit ve Multinükleer Dev Hücre Miktarı

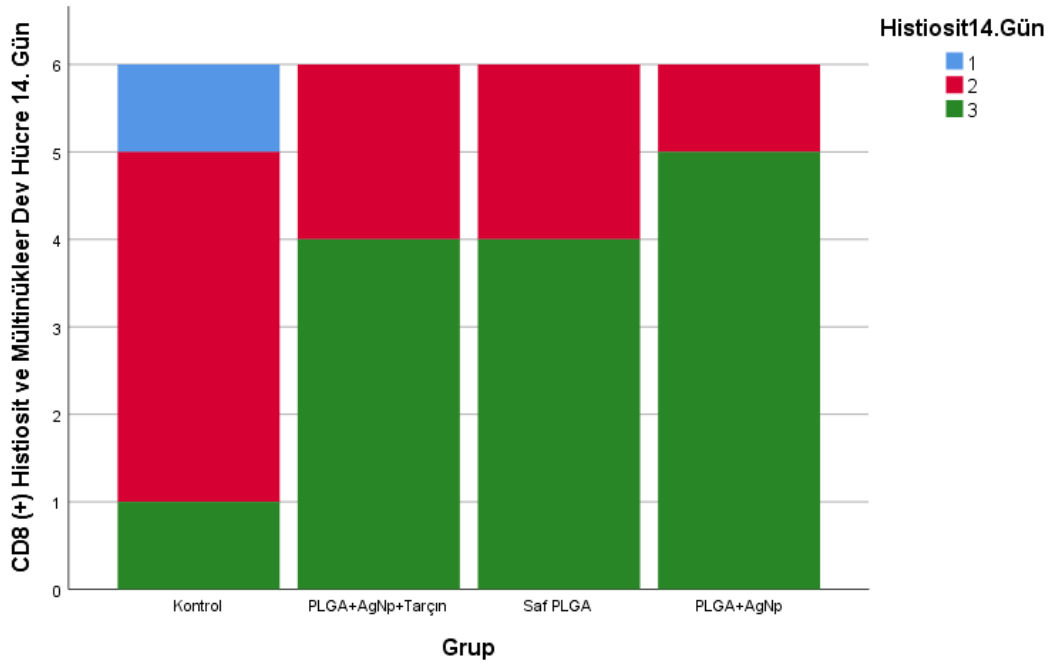
CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre miktarı açısından yapılan İstatiksel değerlendirmede grup 1 1,83 ($\pm 0,75$), grup 2 2,67 ($\pm 0,51$), grup 3 2,83 ($\pm 0,40$) ve grup 4 2,33 ($\pm 0,51$) arasında 7. Günde anlamlı fark bulunamadı ($p=0,054$) (Şekil 39). 14. Günde grup 1 2,0 ($\pm 0,63$), grup 2 2,67 ($\pm 0,51$), grup 3 2,67 ($\pm 0,51$) ve grup 4 2,83 ($\pm 0,40$) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,084$) (Şekil 40). 21. Günde grup 1, ($\pm 0,54$), grup 2 1,67 ($\pm 0,81$), grup 3 2,83 ($\pm 0,40$) ve grup 4 2,33 ($\pm 0,81$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,018$) (Şekil 41). Bu farkın kontrol grubu ile saf PLGA grupları arasında ($p=0,005$) ve eAgNP/PLGA ile saf PLGA arasında ($p=0,019$) olduğu görüldü. Saf PLGA grubunda CD8 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre miktarı anlamlı olarak daha fazlaydı.

Zamana bağlı tekrarlayan ölçümler açısından gruplar arasında yapılan değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı ($p=0,11$) (Şekil 42). Şekil 43'te hematoksilen eozin

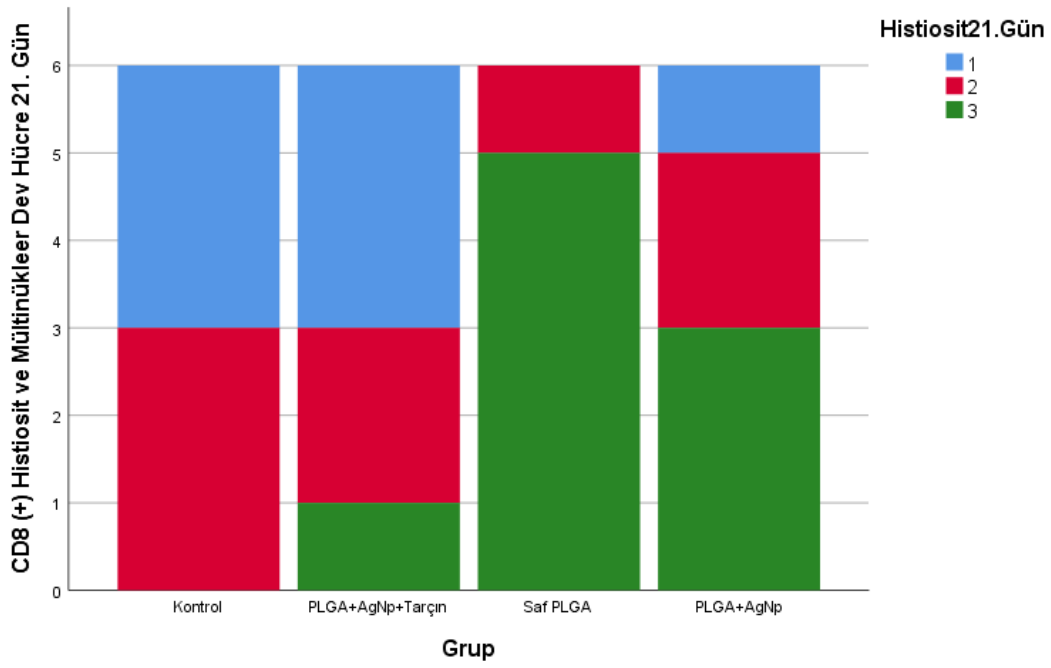
boyama ve 40 büyütmede yoğun histiosit ve multinükleer dev hücre görülmektedir. Şekil 44 ve 45’te CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücreler görülmektedir.



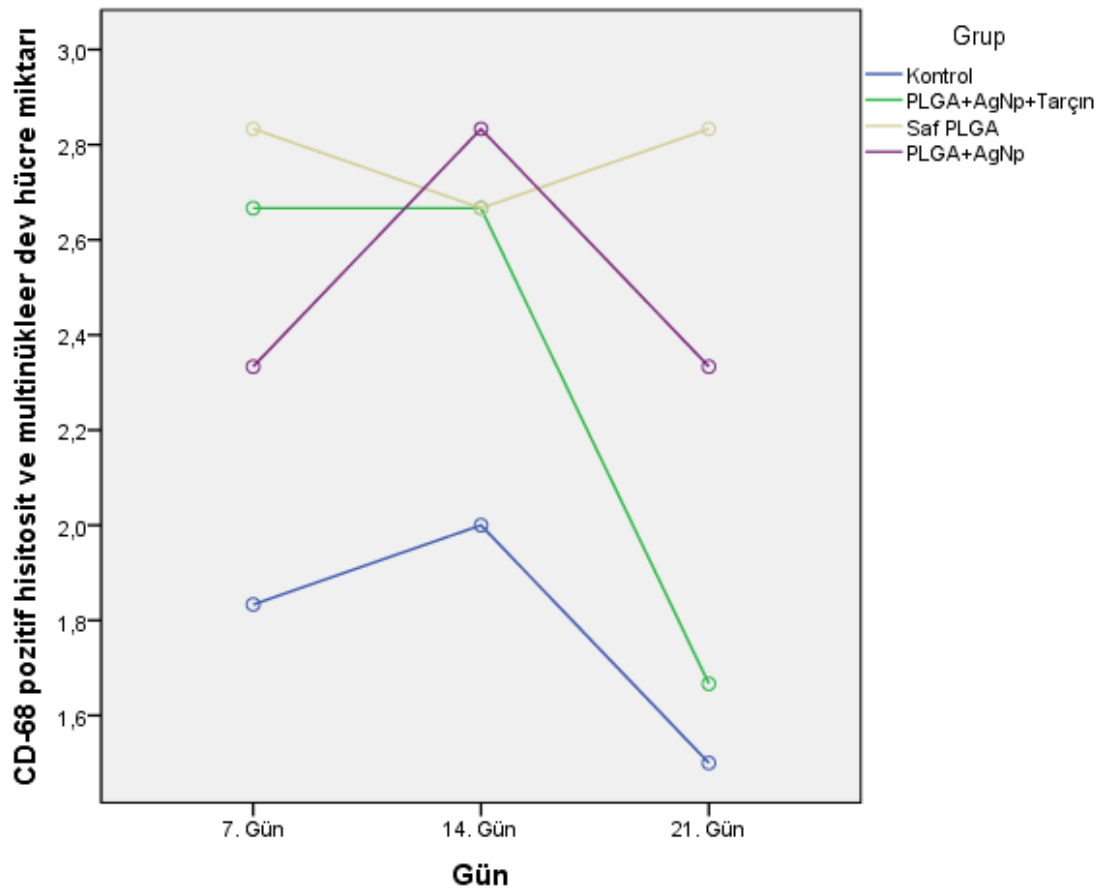
Şekil 39: 7. Gün CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre sonuçları



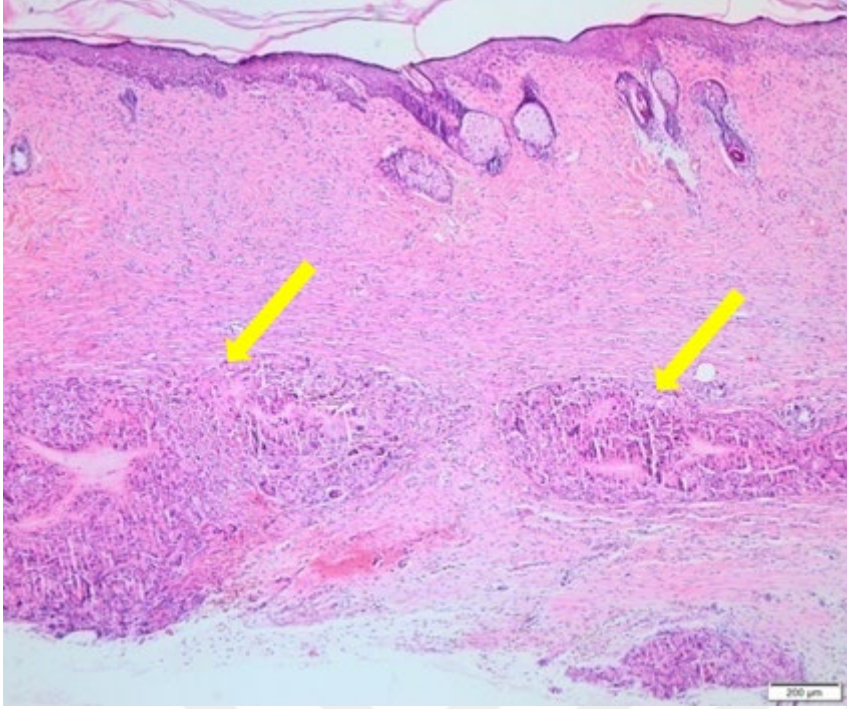
Şekil 40: 14. Gün CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre sonuçları



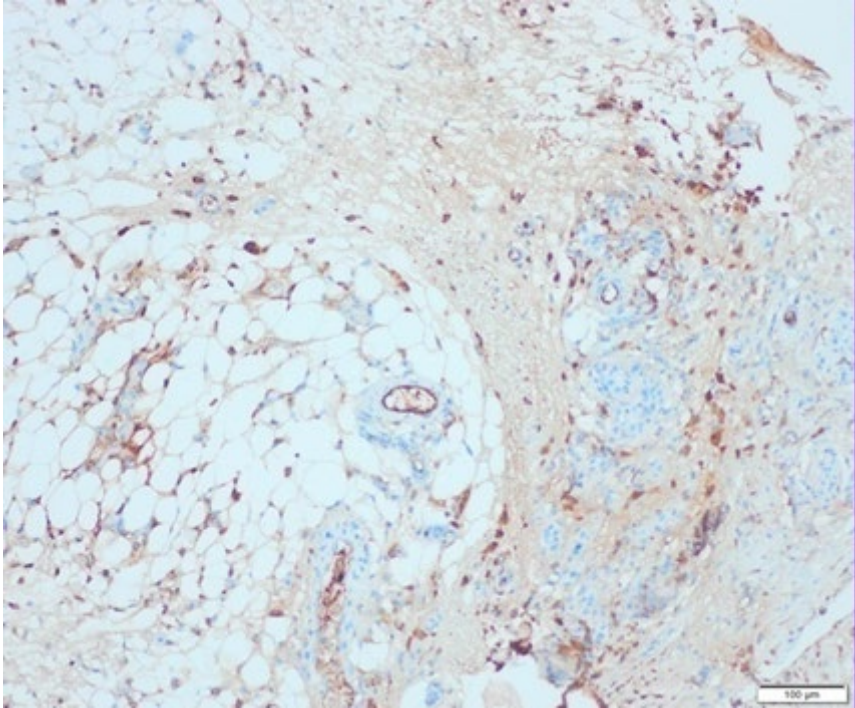
Şekil 41: 21. Gün CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre sonuçları



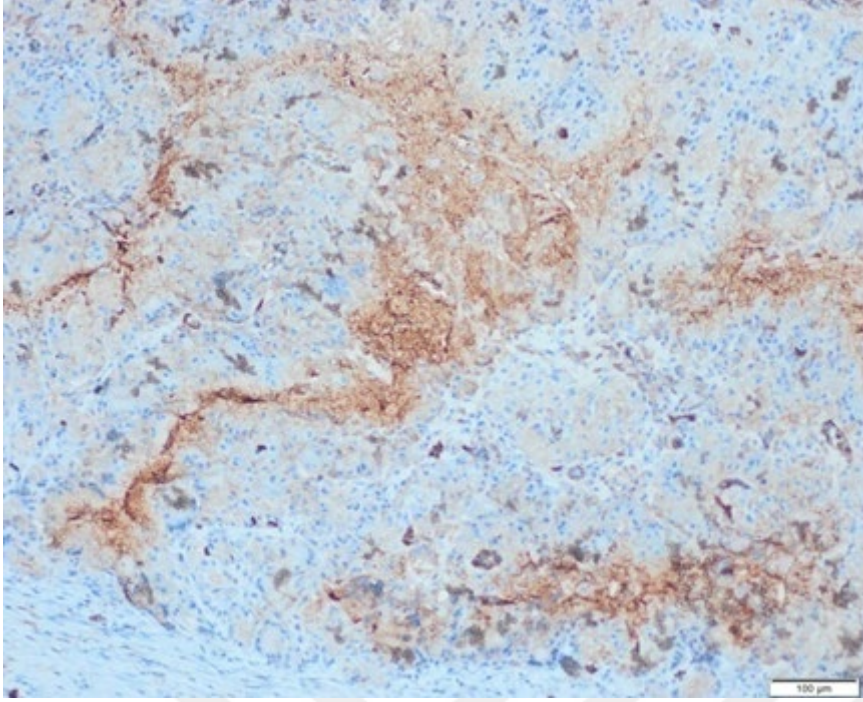
Şekil 42: CD-68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre miktarı-gün grafiği



Şekil 43: Yoğun histiosit ve multinükleer dev hücre, H&E, x40.



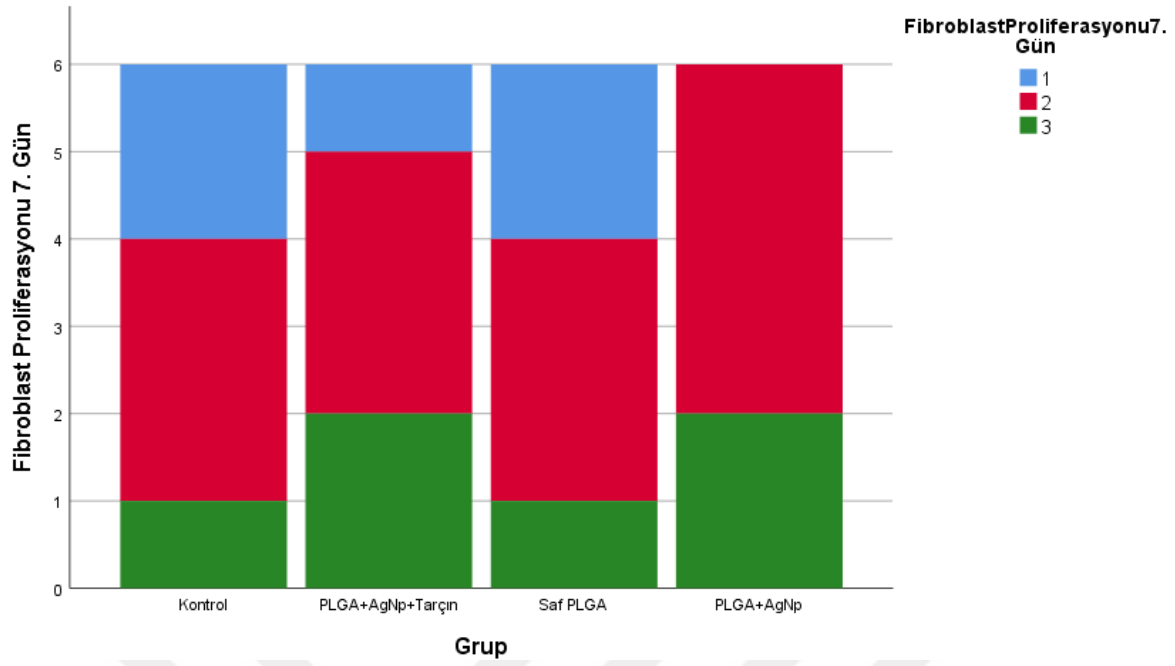
Şekil 44: Histiosit ve multinükleer dev hücrelerde CD68 Pozitifliği, x100.



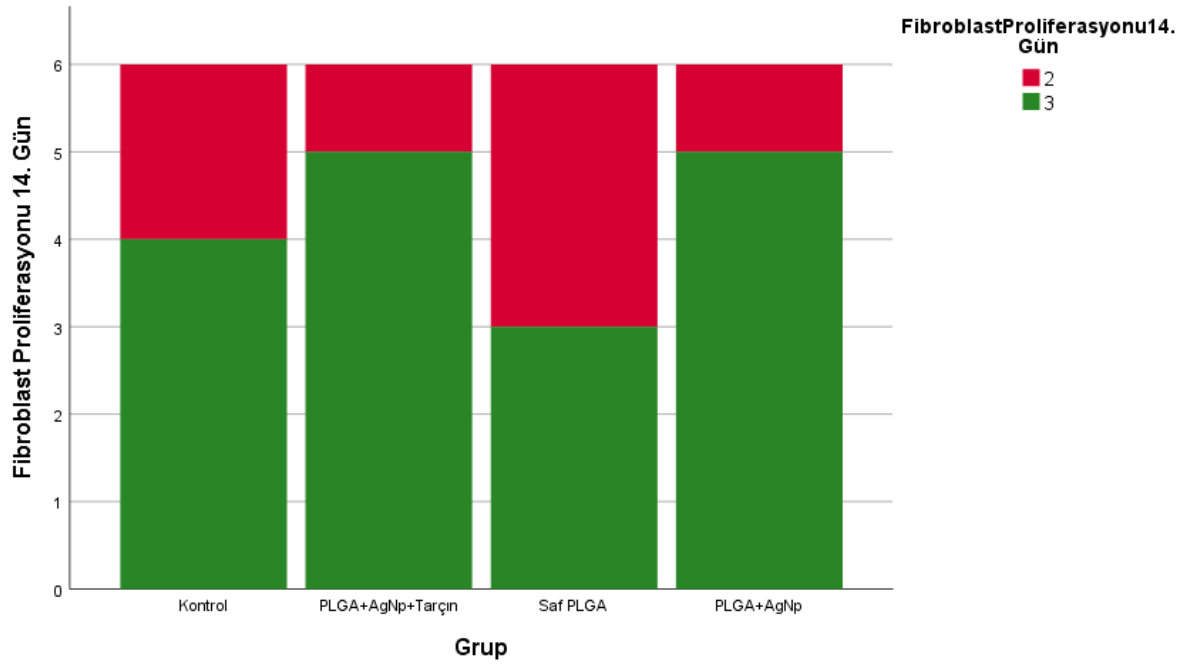
Şekil 45: Histiosit ve multinükleer dev hücrelerde CD68 Pozitifliği, x100.

4.2.6. Fibroblast Proliferasyonu

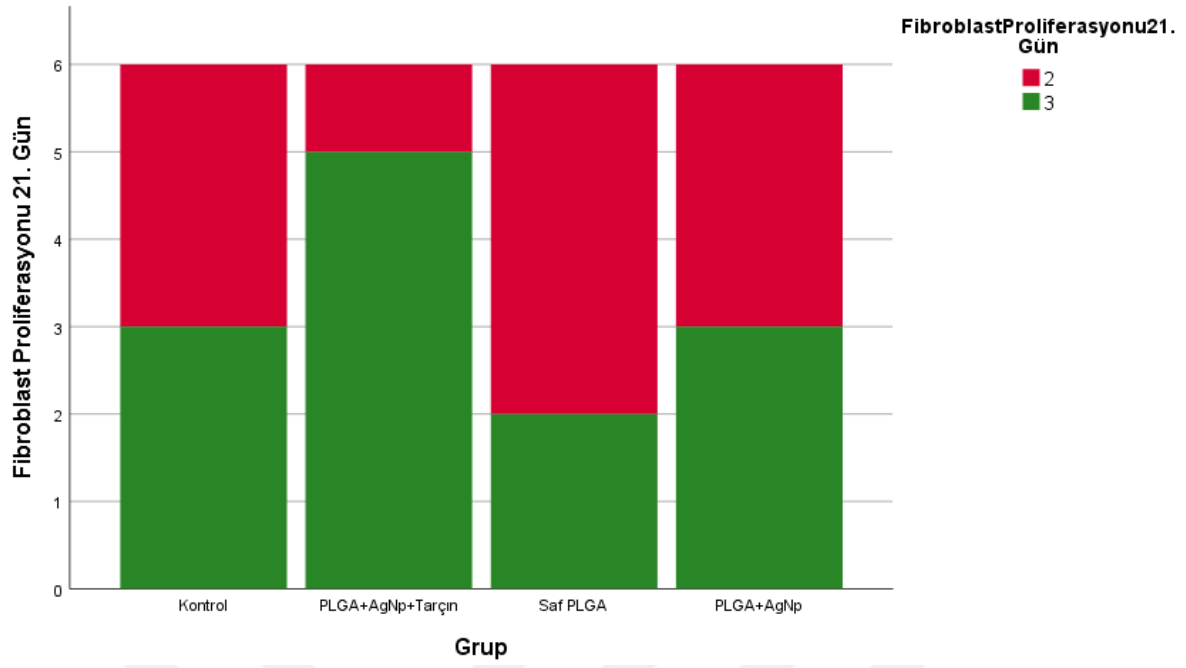
İstatiksel değerlendirmede 7. Günde grup 1 1,83 ($\pm 0,75$), grup 2 2,17 ($\pm 0,75$), grup 3 1,83 ($\pm 0,75$) ve grup 4 2,33 ($\pm 0,51$) arasında fibroblast proliferasyonu açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,50$) (Şekil 46). 14. Günde grup 1 2,67 ($\pm 0,51$), grup 2 2,83 ($\pm 0,40$), grup 3 2,50 ($\pm 0,54$) ve grup 4 2,83 ($\pm 0,40$) arasında fibroblast proliferasyonu açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,54$) (Şekil 47). 21. Günde grup 1 2,50 ($\pm 0,54$), grup 2 2,83 ($\pm 0,40$), grup 3 2,33 ($\pm 0,51$) ve grup 4 2,50 ($\pm 0,54$) arasında fibroblast proliferasyonu açısından anlamlı fark göstermedi saptanmadı ($p=0,38$) (Şekil 48). Zamana bağlı tekrarlayan ölçümlerde gruplar arasında yapılan değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı ($p=0,95$) (Şekil 49). MTK boyama ve 100 büyütmede fibrozis yokluğu, orta ve belirgin fibrozis görülmektedir (Şekil 50-51-52)



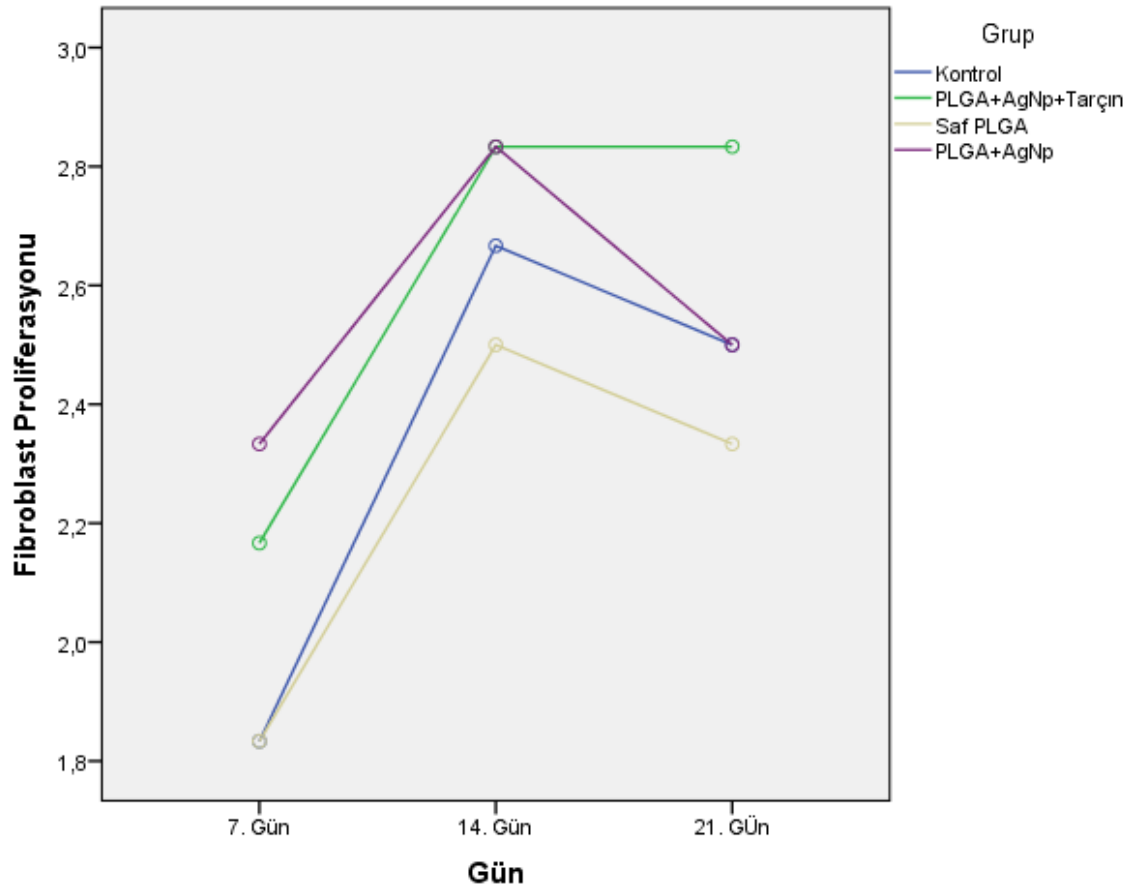
Şekil 46: 7. Gün Fibroblast proliferasyonu sonuçları



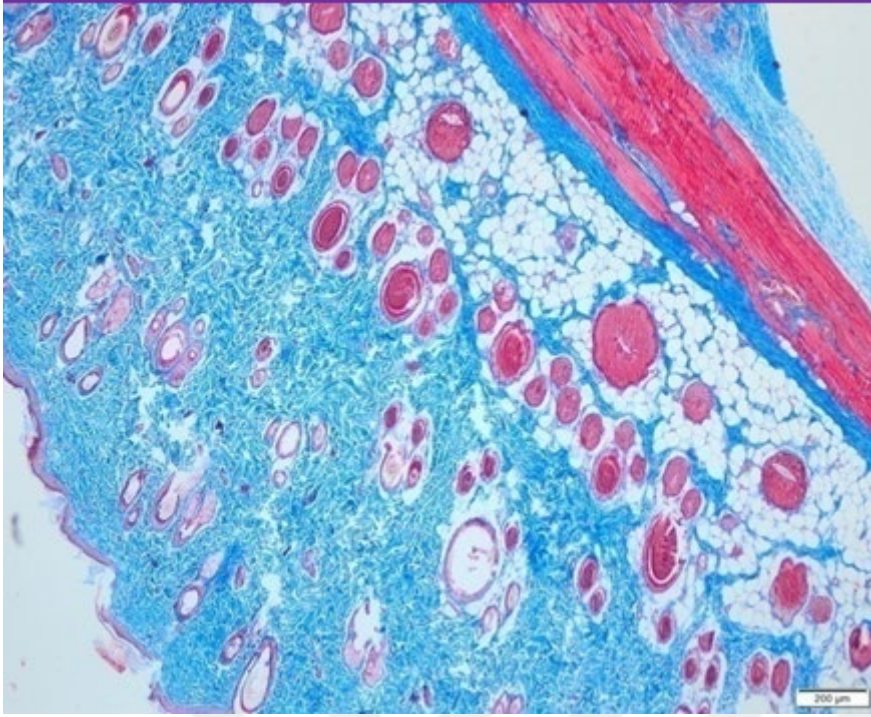
Şekil 47: 14. Gün fibroblast proliferasyonu sonuçları



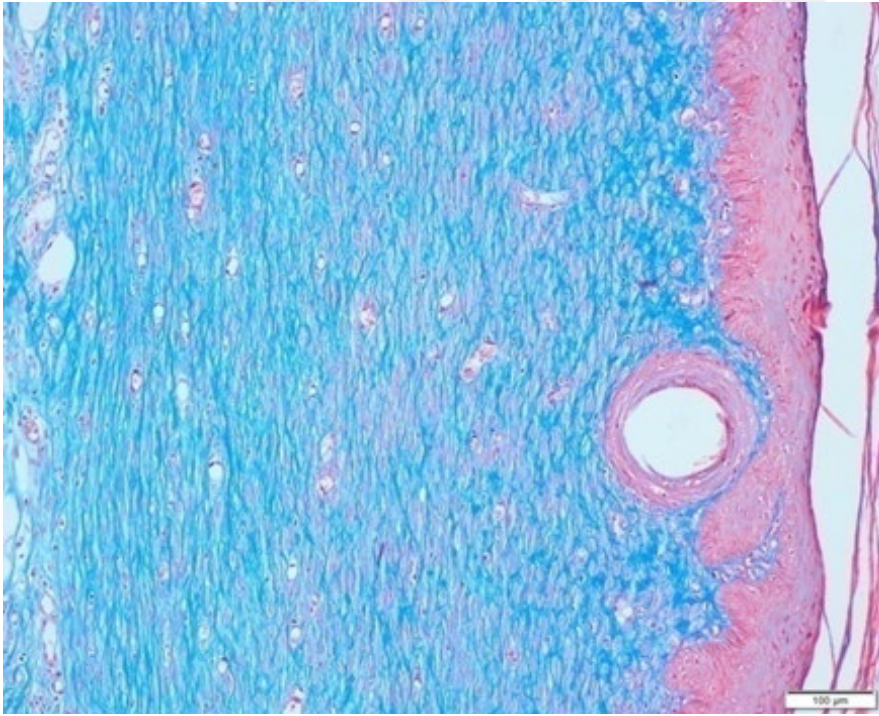
Şekil 48: 21. Gün fibroblast proliferasyonu sonuçları



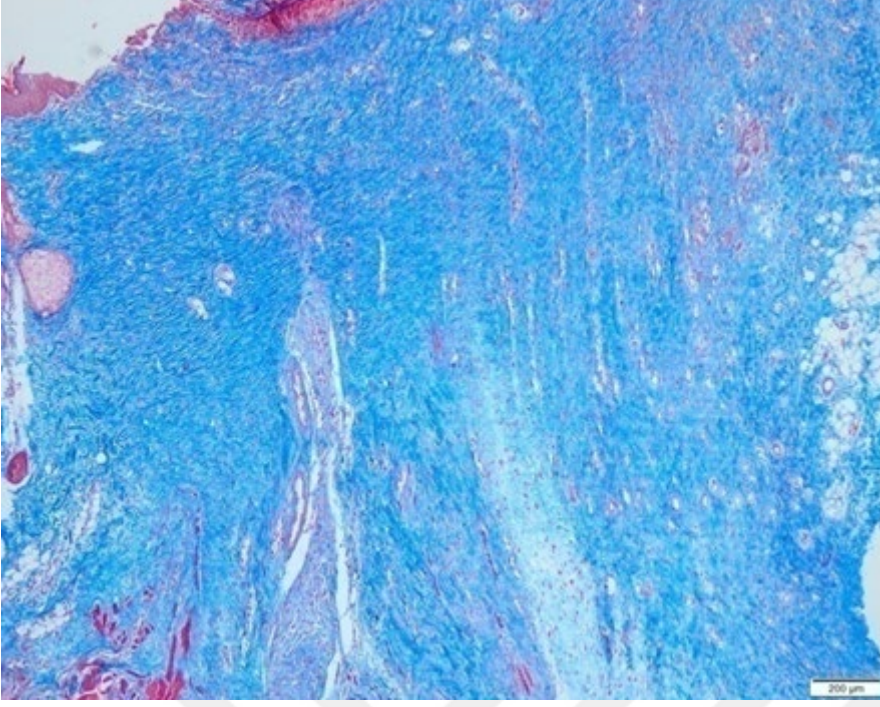
Şekil 49: Fibroblast proliferasyonu sonuçları



Şekil 50: Fibrozis yok, MTK, x40.



Şekil 51: Orta derecede fibrozis, MTK, x100.



Şekil 52: Belirgin fibrozis, MTK, x100.

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi birbirini izleyen hemostaz-inflamasyon, proliferasyon ve re-modelling aşamaları içeren iç içe geçmiş kompleks bir süreçtir. Bu aşamalardan her birinde birçok sitokin ve hücre rol almaktadır. Yara iyileşmesi sürecinde bu aşamalardan herhangi birinde meydana gelen anormallikler yara iyileşme sürecini olumsuz etkiler. Yara iyileşmesini desteklemek için birçok yara bakım ürünü geliştirilmektedir. Yara pansuman biyomateryalleri olarak nanolifli matlar iki önemli işlevi yerine getirir: doğal ECM'nin geçici ikamesi ve antibakteriyel ajanların ve diğer yara iyileşmesi arttırıcıların kontrollü salınımı için potansiyel taşıyıcı sistem. Geniş temas yüzeyi, yüksek gözenekli yapı sağlayan ve birçok faktör ile kompozit hale getirilebilen nanomalzemeler kullanılarak kişiselleştirilmiş ideal yara örtüsüne ulaşma çabaları devam etmektedir.

Polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA), polilaktik asit ve poliglikolik asit moleküllerinden oluşan amorf ve biyolojik olarak parçalanabilen bir kopolimerdir. Parenteral uygulama için FDA tarafından onaylanmıştır ve yara iyileşmesi, ilaç dağıtımı ve iskelet implantlarına kadar uzanan tıbbi uygulamalarda incelenmiştir ((73), (74)). PLGA ester bağlarının in vivo hidrolizasyonu sonrası oluşan Laktik asit bakterileri öldürmek için makrofajlar tarafından üretildiğinden ve kollajen sentezinde ve anjiyogeneze rol oynadığından umut verici yara örtüsü olarak düşünülmüştür ((77), (78)). PLGA salınımı sonucu oluşan laktatın yara iyileşmesinde anjiyogeneze etkisini inceleyen bir çalışmada kontrol farelerine kıyasla PLGA kullanıldığında vasküler indeksin 2.2 kat arttığı gösterilmiştir (78). PLGA nanofiberler kompozit örtüler ile yüklenen materyalin sürekli salınımı sağlanabilmektedir. PLGA ve ipek fibroin nanofiberlere yüklenmiş artemisinin nanokompozit yara örtüsünün uzun süreli anti-inflamatuar etki gösterdiği ve deneysel in vivo modelde yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (91). Diyabetik farelerde oluşturulan eksizyonel yaralarda insülin yüklü PLGA nanofiberlerin TGF-B ve kollajen üretimini artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (92). Lipid nanopartikül içeren PLGA/Aleo vera nanofiber ile yapılan çalışmada diyabetik farelerde yara iyileşmesini hızlandırdığı ve lipid nanopartiküllerin nedeniyle pansuman malzemesi olarak kullanımı kolaylaştırdığı gösterilmiştir (93). PLGA nanofiberlerin biyobozunur olması yara bakım ürünü olarak kullanım avantajı sağlamaktadır. Çalışmamızda Laktik asit:75, Glikolik asit :25 oranında PLGA polimeri kullanılmıştır.

Bakterilerin nanofiberlere yapışarak kolonizasyona sebep verme ve nanofiber biyobozunmasını etkileme ihtimaline karşı antimikrobiyal bir ajan ile kombine edilmesini öneren çalışmalar mevcuttur (94). Gümüş, yara tedavisinde yüzyıllardır topikal bir gümüş

nitrat çözeltisi olarak kullanılan en yaygın metaldir (95). Gümüş iyonları, bakteriyel hücre duvarını destrükte ederek intraselüler ve nükleer membranı bozarak bakteriyel DNA ve RNA hasarına neden olur (96). Antimikrobiyal etkinin sebebi gümüş iyonlarında olmasına rağmen nanopartikül şeklindeki üretimin temas yüzeyini arttırarak antimikrobiyal etkiyi güçlendirdiği düşünülmektedir. Antimikrobiyal aktivite, NP'lerin boyutuna ve şekline bağlıdır. 7 ila 20 nm arasındaki üçgen şekilli NP'ler, daha geniş yüzey alanı ve gümüş iyonlarının hızlı salınımı nedeniyle daha yüksek bakterisidal aktivite gösterir (95). Çalışmada grup 4te kullanılan AgNP/PLGA nanofiberler, 20 nm boyutlarında, %99.99 oranında saflık derecesinde bulunan gümüş nanopartiküller kullanılarak üretilmiştir. Yeşil sentez yoluyla elde edilen gümüş nanopartikül yüklü PLGA nanofiberlerin yara iyileşmesini desteklediği ve antimikrobiyal aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (97).

Sinnamaldehit (sinnamik aldehit olarak da bilinir), esansiyel tarçın yağının ana bileşenidir (yaklaşık %85) (86). Bu organik bileşiğin, antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser ajan olarak potansiyel uygulamaları açısından araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (87), (88). Tarçın içeren gözenekli elektrospun poli(ϵ -kaprolakton)/jelatin nanolifli yara bakım ürünlerinin sıçan eksizyonel yaralarında kullanıldığı bir çalışmada 14. gün sonunda yara iyileşmesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdığı, histolojik olarak normal cilt dokusuna daha fazla benzediği, kollajen sentezi ve olgunlaşmasını arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmanın in vitro bölümünde nanofiberlere eklenmiş tarçın miktarının gözeneklilik, mekanik özellikler, su alma kapasitesi, su temas açısı, su buharı iletim hızı ve hücre çoğalması üzerinde doğrudan etkisi olduğunu göstermiştir (98). AgNP/PLGA ve eAgNP/PLGA nanomalzemelerin antibakteriyel etkisini inceleyen bir çalışmada AgNP/PLGA nanofiber disklerinin E.coli bakteri suşunda 14,28 mm ve S.aureus bakteri suşunda 13,22 mm inhibisyon çapları oluşturduğu, eAgNP/PLGA nanofiber disklerinin E.coli bakteri suşunda 21,72 mm ve S.aureus bakteri suşunda 13,15 mm inhibisyon çapları oluşturduğu ancak saf PLGA nanofiberlerin inhibisyon çapı oluşturmadığı gösterilmiştir (90). Gümüş nanopartiküller fiziksel, kimyasal veya biyolojik (yeşil sentez) yöntemler ile üretilebilir. Diğer yöntemlere göre daha kolay, daha çevre dostu ve daha güvenli olması nedeniyle çalışmamızda yeşil sentez yöntemi tercih edilmiştir (90). Yeşil sentezde indirgeyici ajan olarak tarçın özütü kullanılmıştır. Sentezlenen en kapsüle gümüş nanopartikül elektro-eğirme yöntemiyle PLGA nanofiberlere yüklenmiştir. eAgNP/PLGA nanomalzemeler grup 2 deki sıçanların yaralarında kullanılmıştır.

Çalışmamızda saf PLGA, AgNP/PLGA ve eAgNP/PLGA içeren nanofiberlerin sıçan eksizyonel yaralarında yara iyileşmesine etkisi incelenmiştir.

Makroskobik değerlendirmede yara alanı açısından 3. ve 7. Günlerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmazken 14. Günde grup 1 ile grup 2 arasında ($p=0,007$), grup 1 ile grup 4 arasında ($p=0,009$), grup 2 ile grup 3 arasında ($p=0,001$), grup 3 ile grup 4 arasında ($p=0,002$) anlamlı fark bulundu. 14. Günde grup 1 ile grup 3 arasında ($p = 0,58$) ve grup 2 ile grup 4 arasında ($p=0,95$) anlamlı fark bulunmadı. 21. Gün analizinde grup 1 ile grup 2 arasında ($p=0,04$), grup 1 ile grup 4 arasında ($p=0,03$), grup 2 ile grup 3 arasında ($p=0,01$), grup 3 ile grup 4 arasında ($p=0,01$) anlamlı fark bulundu. Grup 1 ile grup 3 arasında ($p = 0,70$) ve grup 2 ile grup 4 arasında ($p=0,86$) anlamlı fark bulunmadı. Bu durum 14. ve 21. Günlerde saf PLGA nanofiberlerin yara iyileşmesi üzerine kontrol grubuna göre anlamlı bir etkisi olmadığı ancak gümüş nanopartikül yüklenmiş PLGA nanofiberlerin ve tarçın özütü ile indirgenmiş enkapsüle gümüş nanopartikül içeren PLGA nanofiberlerin yara iyileşmesini anlamlı olarak hızlandırdıkları gösterildi. eAgNP/PLGA nanofiber grubunda 3 adet yara, AgNP/PLGA grubunda 2 adet yara 21. Günün sonunda tamamen kapandı. eAgNP/PLGA nanofiber grubunda yara kapanma oranı ve hızı AgNP/PLGA grubuna göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Sonuçlarımız AgNP/PLGA nanofiberlerin ve tarçının yara iyileşmesini olumlu etkilediğini gösteren literatür çalışmaları ile uyumludur ((97), (98), (90)).

Epitelizasyon açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında 7. Günde anlamlı bir fark bulunamadı. 14. Günde AgNP/PLGA grubunda epitelizasyonun kontrol ve saf PLGA grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). 21. Günde eAgNP/PLGA ve AgNP/PLGA gruplarının epitelizasyon ortalamalarının benzer ve kontrol grubu ile saf PLGA grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Tekrarlayan ölçümlerde grupların zamana bağlı değişimleri incelendiğinde eAgNP/PLGA ve AgNP/PLGA gruplarının 7. Günde kontrol ve saf PLGA grupları ile benzer oldukları ancak 14 ve 21. Günlerde epitelizasyon hızlarının daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). 21. günde eAgNP/PLGA grubunun epitelizasyon ortalaması AgNP/PLGA grubundan fazla olmasına rağmen aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu durum ilk hafta eAgNP/PLGA ve AgNP/PLGA nanofiberlerin epitelizasyonu hızlandırmadığı ancak sonraki haftalarda epitelizasyonu hızlandırarak yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığını göstermektedir.

Anjiogenez açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında 7. günde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 14. Günde eAgNP/PLGA ve AgNP/PLGA gruplarında

anjiogenezisin kontrol ve saf PLGA gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). 21. günde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Gümüş nanopartikül ve enkapsüle gümüş nanopartiküllerin anjiogenezisi uyarak yara iyileşmesini hızlandırdıkları ancak yara olgunlaşmaya başladığında anjiogenezisin normal değerlere geri döndüğü düşünülmektedir.

İnflamasyon açısından yapılan değerlendirmede 7. ve 21. Günlerde gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). 14. Günde grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı fark olduğu ($p=0,006$) ve saf PLGA grubunda inflamasyonun daha şiddetli seyrettiği görüldü. PLGA biyobozunma sürecinde yabancı cisim etkisi göstererek uzamış inflamasyona sebep olduğu düşünülmüştür. Grup 2 ve grup 4 PLGA içermelerine rağmen inflamasyon şiddetlerinin kontrol grubuna benzer seyretmesi içerdikleri gümüş ve tarçının anti-inflamatuar etkisine bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca grup 2 de inflamasyonun düzenli olarak azalması (7. Gün=2,67 14.Gün:2,17 21.Gün:1,5) içediği tarçın özütüne bağlanmıştır.

İnflamatuar hücre tipine yönelik değerlendirmede 7., 14. Ve 21. Günlerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yaralanma bölgesine sırasıyla nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler girerler. İnflamasyonun erken evresinde nötrofiller yara bölgesindeki baskın hücrelerdir ve bölgedeki tüm hücrelerin yarısını oluşturabilirler. Zamanla yara bölgesine makrofajlar ve ardından lenfositler gelir (99). 7. Günde tüm gruplarda nötrofil ağırlıklı inflammatuar hücreler görülürken 21. Günde lenfosit-plazmosit ağırlıklı inflamasyon görüldü. Literatür ile uyumlu olan bu sıralamada inflamasyon sürecinin uzama sebebi yara yüzeyinin geniş olması olabilir.

Epiteloid histiyositlerin kökeni, miyeloid öncüllerin genişleyip periferik dolaşıma giren monositlere olgunlaşmasıyla kemik iliği içinde başlar. Dokulara alındığında olgun monositler histiyositler olarak yeniden adlandırılır. Yabancı cisimleri çevrelemek için multinükleer dev hücreler oluşur. Histiyositlerin tarihsel olarak sadece akut yara tepkisine katıldığına inanılıyordu, ancak daha yakın zamanlarda aktive edilmiş histiyositlerin, olgun yaraların inflammatuar ortamında bulunarak anjiyogenez, matriks döngüsü ve yeniden şekillendirme aşamalarında etki ettikleri düşünülmektedir (100). Sıçanlarda topikal olarak uygulanan fosfolipid büyüme faktörü lizofosfatidik asidin (LPA) in vivo bir çalışması, histiyositlerin belirgin bir şekilde yukarı regülasyonu sonrası yara iyileşmesinin olumlu etkilendiğini göstermiştir (101). Çalışmamızda CD68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre miktarı açısından yapılan İstatiksel değerlendirmede 7. Ve 14. Günlerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 21. Günde ise kontrol grubu ile saf PLGA

arasında ve eAgNP/PLGA ile saf PLGA arasında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,05$). Watson ve ark. akut iyileşme fazı sırasında 5-FU tedavisinde yara iyileşmesinin olumlu etkilenmesinde artan histiosit miktarının etkili olabileceği ancak emilmemiş sütür materyali çevresinde oluşan yabancı cisim multinükleer dev hücre granülomlarının olduğunu belirttiler (102). Çalışmamızda yara iyileşmesi daha iyi olmamasına rağmen saf PLGA grubunda CD68 pozitif histiosit ve multinükleer dev hücre miktarının fazla olması saf PLGA'ya karşı vücudun verdiği yabancı cisim reaksiyonu olabilir.

Fibroblast proliferasyonu açısından yapılan değerlendirmede 7. Günde grup 2 (ort=2,17) ve grup 4te (ort=2,33) grup 1 (ort=1,83) ve grup 3e (ort=1,83) göre daha daha belirgin olduğu görüldü. İstatiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). 14. Günde grup 2 (ort=2,83) ve grup 4te (ort=2,83) grup 1 (ort=2,67) ve grup 3e (ort=2,5) göre fibroblast proliferasyonun daha belirgin seyretmeye devam ettiği görüldü ancak istatiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). 21. Günde fibroblast proliferasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

6. SONUÇ

Bu çalışmada PLGA nanofiberlere yüklenmiş antibakteriyel etkisi olduğu bilinen ve yara iyileşmesinde kullanılan gümüş nanopartiküllerin ve anti-inflamatuar özelliğe sahip tarçın özütü ile indirgenmesi sonucu üretilen gümüş nanopartiküllerin yara iyileşmesine etkisi incelendi. PLGA nanofiberlere yüklenmiş gümüş nanopartiküllerin ve tarçın özütü ile indirgenmiş enkapsüle gümüş nanopartiküllerin yara iyileşmesinde histopatolojik olarak anjiogenezi hızlandırarak, inflamasyon şiddetini azaltarak epitelizasyonu hızlandırdıkları ve makroskopik olarak yara iyileşmesini hızlandırdıkları bulunmuştur. AgNP/PLGA ve eAgNP/PLGA nanofiber malzemelerin yara iyileşmesini hızlandırabilecek potansiyel biyobozunur yara bakım ürünleri olduğu ve daha fazla hayvan içeren deneysel çalışmalar ile etki mekanizmaları incelendikten sonra klinik çalışmalarda değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun ve 16799372., 117(7 Suppl):12S-34S. doi: 10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2. PMID:.
2. Matsuda K, Suzuki S, Isshiki N, Ikada Y. Re-freeze dried bilayer artificial skin. *Biomaterials*. 1993 Oct ve 8286670., 14(13):1030-5. doi: 10.1016/0142-9612(93)90197-a. PMID:.
3. Khil MS, Cha DI, Kim HY, Kim IS, Bhattarai N. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2003 Nov 15 ve 14598393., 67(2):675-9. doi: 10.1002/jbm.b.10058. PMID:.
4. Aytay, Z. (2012). Electrospinning of biocompatible polymeric nanofibers functionalized with cyclodextrin inclusion complex. Bilkent University,.
5. Wright JB, Lam K, Burrell RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. *Am J Infect Control*. 1998 Dec;26(6):572-7. doi: 10.1053/ic.1998.v26.a93527. PMID: 9836841.
6. Macri L, Silverstein D, Clark RA. Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007 Nov 10;59(13):1366-81. doi: 10.1016/j.addr.2007.08.015. Epub 2007 Aug 16. PMID: 17916397.
7. Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet*. 2002 Mar ve 11972157., 3(3):199-209. doi: 10.1038/nrg758. PMID:.
8. Pastar I, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. Role of keratinocytes in healing of chronic wounds. *Surg Technol Int*. 2008 ve 18802889., 17:105-12. PMID:.
9. Prost-Squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N. [Functional histology of dermis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Jan ve 2):1S5-20., 135(1 Pt.
10. Mine, S., ve diğeri.
11. Smith, M.M. ve Melrose, J. Proteoglycans in normal and healing skin. *Adv. Wound Care (New Rochelle)* 2015, 4, 152–173.
12. Meigel, W.N., Gay, S. ve Weber, L. Dermal architecture and collagen type distribution. *Arch. Dermatol. Res*. 1977, 259, 1–10.
13. Marcos-Garcés, V., ve diğeri.
14. Sorrell JM, Caplan AI. Fibroblasts-a diverse population at the center of it all. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2009 ve 19584013., 276:161-214. doi: 10.1016/S1937-6448(09)76004-6. PMID:.
15. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound Healing: An Overview. *Plastic and Reconstructive Surgery [Internet]*. 2006 Jun;117(SUPPLEMENT):1e-S-32e-S.

16. Kierszenbaum, AL. (2006). Histoloji Ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş (R. Demir, Çev.) Ankara: Palme Yayıncılık.
17. Ross, Mh., Pawlina, W. (2011). Histology A Text and Atlas With correlated cell and molecular biology (6th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Kumar, V. (2000). Temel Patoloji (Çev. S. Tuzlalı, M. Güllüoğlu ve U Çevikbaş). İstanbul: Nobel-Yüce, 201.
19. Köklü, D. (2003). Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi engelleyen faktörler., Kurt, N. (Editör). Akut ve Kronik Yara Bakımı, 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s. 9–33.
20. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. Vol. 23, Diabetic Medicine. 2006. 594–608.
21. Baum, C.L. and Arpey, C.J. (2005), Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events. Dermatologic Surgery, 31: 674-686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31612>.
22. Ofosu FA, Nyarko KA. Human platelet thrombin receptors. Roles in platelet activation. Hematol Oncol Clin North Am. 2000 Oct ve 14(5):1185-98, x. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70178-7. PMID: 11005041.
23. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. Ann N Y Acad Sci. 2001 ve 11460466., 936:11-30. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03491.x. PMID:.
24. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. Clin Plast Surg. 2003 Jan ve 12636211., 30(1):1-12. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00070-6. PMID:.
25. Apr, Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. Science. 1997 ve 9082989., 276(5309):75-81. doi: 10.1126/science.276.5309.75. PMID:.
26. May, Ross R. Platelet-derived growth factor. Lancet. 1989 ve 2566744., 1(8648):1179-82. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92760-8. PMID:.
27. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. Physiol Rev. 1999 Oct ve 10508235., 79(4):1283-316. doi: 10.1152/physrev.1999.79.4.1283. PMID:.
28. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. N Engl J Med. 1994 Nov 10 ve 7935686., 331(19):1286-92. doi: 10.1056/NEJM199411103311907. PMID:.
29. O'Kane S, Ferguson MW. Transforming growth factor beta s and wound healing. Int J Biochem Cell Biol. 1997 Jan ve 9076942., 29(1):63-78. doi: 10.1016/s1357-2725(96)00120-3. PMID:.

30. Gibbs S, Silva Pinto AN, Murli S, Huber M, Hohl D, Ponc M. Epidermal growth factor and keratinocyte growth factor differentially regulate epidermal migration, growth, and differentiation. *Wound Repair Regen*. 2000 May-Jun ve 10.1046/j.1524, 8(3):192-203. doi:.

31. Jul, Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg*. 1998 ve 9696896., 25(3):321-40. PMID:.

32. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*. 2011 Jul ve 21281986., 216(7):753-62. doi: 10.1016/j.imbio.2011.01.001. Epub 2011 Jan 8. PMID:.

33. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2 ve 10471461., 341(10):738-46. doi: 10.1056/NEJM199909023411006. PMID:.

34. —.

35. Yamaguchi Y, Yoshikawa K. Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol*. 2001 Oct ve 11732719., 28(10):521-34. doi: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00025.x. PMID:.

36. BECK E, DUCKERT F, ERNST M. The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing. *Thromb Diath Haemorrh*. 1961 Dec 15 ve 13866258., 6:485-91. PMID:.

37. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G. Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function. *J Exp Med*. 1972 Apr 1, 4336123, 135(4):719-34. doi: 10.1084/jem.135.4.719. PMID: ve PMC2139162., PMCID:.

38. Gurtner GC, Wound Healing: Normal and Abnormal, in Grabb and Smith's Plastic Surgery, C.H. Thorne, Editor. 2007, Lippincott William's & Wilkins. p.15-22.

39. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg*. 2003 Jan ve 12636211., 30(1):1-12. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00070-6. PMID:.

40. Granstein RD, Murphy GF, Margolis RJ, Byrne MH, Amento EP. Gamma-interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the mouse. *J Clin Invest*. 1987 Apr, 3104404, 79(4):1254-8. doi: 10.1172/JCI112945. PMID: ve PMC424325., PMCID:.

41. Buck M, Houglum K, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits collagen alpha1(I) gene expression and wound healing in a murine model of cachexia. *Am J Pathol*. 1996 Jul, 8686743, 149(1):195-204. PMID: ve PMC1865213., PMCID:.

42. Soo C, Shaw WW, Zhang X, Longaker MT, Howard EW, Ting K. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Feb ve 10.1097/00006534-200002000-00024, 105(2):638-47. doi:.

43. Werb Z, Tremble P, Damsky CH. Regulation of extracellular matrix degradation by cell-extracellular matrix interactions. *Cell Differ Dev*. 1990 Dec 2 ve 2151566., 32(3):299-306. doi: 10.1016/0922-3371(90)90043-v. PMID:.

44. Circolo A, Welgus HG, Pierce GF, Kramer J, Strunk RC. Differential regulation of the expression of proteinases/antiproteinases in fibroblasts. Effects of interleukin-1 and platelet-derived growth factor. *J Biol Chem*. 1991 Jul 5 ve 1712, 266(19):12283-8. PMID:.
45. DiPietro LA, Nissen NN, Gamelli RL, Koch AE, Pyle JM, Polverini PJ. Thrombospondin 1 synthesis and function in wound repair. *Am J Pathol*. 1996 Jun, 8669471, 148(6):1851-60. PMID: ve PMC1861632., PMCID:.
46. Raugi GJ, Olerud JE, Gown AM. Thrombospondin in early human wound tissue. *J Invest Dermatol*. 1987 Dec ve 3680981., 89(6):551-4. doi: 10.1111/1523-1747.ep12461198. PMID:.
47. Lorenz HP, Longaker, M.T., Wound Healing: Repair Biology and Wound and Scar Treatment, in *Plastic Surgery*, S.J. Mathes, Editor. 2006, Saunders p.209-234.
48. Donald W. Buck, Wound Care, in *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, C.H. Thorne, Editor. 2014, Lippincott William's & Wilkins.
49. Karen L. Powers, Pressure Sores, in *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, C.H. Thorne, Editor. 2014, Lippincott William's & Wilkins.
50. Canda M. and Canda, T. (1982). *Temel Patoloji*, Ege Üniversitesi Basımevi, 32.
51. M. D. Flynn and J. E. Tooke, "Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation?" *Diabetic Medicine*, vol. 9, no. 4, pp. 320–329, 1992.
52. N. Spravchikov, G. Sizyakov, M. Gartsbein, D. Accili, T. Tennenbaum, and E. Wertheimer, "Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications," *Diabetes*, vol. 50, no. 7, pp. 1627–1635, 2001.
53. Grada A, Phillips TJ. Nutrition and cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2022 Mar-Apr ve 34844794., 40(2):103-113. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.10.002. Epub 2021 Oct 26. PMID:.
54. R Zinder, R Cooley, LG Vlad, JA. Molnar Vitamin A and wound healing *Nutr Clin Pract*, 34 (2019), pp. 839-849.
55. OM Alvarez, RL. Gilbreath Thiamine influence on collagen during the granulation of skin wounds *J Surg Res*, 32 (1982), pp. 24-31.
56. MK Bartlett, CM Jones, AE. Ryan Vitamin C and wound healing: I. Experimental wounds in guinea pigs *N Engl J Med*, 226 (1942), pp. 469-473.
57. AC Carr, S. Maggini Vitamin C and immune function *Nutrients*, 9 (2017), p. 1211.
58. R. Hobson Vitamin E and wound healing: an evidence-based review *Int Wound J*, 13 (2016), pp. 331-335.

59. ME Jenkins, MM Gottschlich, R Kopcha, J Khoury, GD. WardenA prospective analysis of serum vitamin K in severely burned pediatric patientsJ Burn Care Rehab, 19 (1998), pp. 75-81.
60. AP Kornblatt, VG Nicoletti, A. TravagliaThe neglected role of copper ions in wound healingJ Inorg Biochem, 161 (2016), pp. 1-8.
61. Mosely L.H., Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the handHand, 9 (1977), pp. 97-101.
62. Wong L.S., Green H.M., Feugate J.E., et al. Effects of “second-hand” smoke on structure and function of fibroblasts, cells that are critical for tissue repair and remodelingBMC Cell Biol, 5 (2004), p. 13.
63. Carnevali S., Nakamura Y., Mio T., et al. Cigarette smoke extract inhibits fibroblast-mediated collagen gel contraction Am J Physiol, 274 (1998), pp. 591-598.
64. Payne WG, Naidu DK, Wheeler CK, et al. Wound healing in patients with cancer. Eplasty. 2008 ve 11., 8:e9. Published 2008 Jan.
65. Jan-Feb, Advances in wound dressings. Ovington LG Clin Dermatol. 2007 ve 25(1):33-8.
66. Nanopharmaceuticals for wound healing - Lost in translation?Ashtikar M, Wacker MGAdv Drug Deliv Rev. 2018 Apr ve 129():194-218.
67. Britto EJ, Nezwek TA, Robins M. Wound Dressings. [Updated 2022 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ve Jan-, 2022.
68. Mouës CM, Heule F, Hovius SE. A review of topical negative pressure therapy in wound healing: sufficient evidence? Am J Surg. 2011 Apr ve 21421104., 201(4):544-56. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.04.029. PMID:.
69. Lim, C. T. J. P. i. P. S. (2017). Nanofiber technology: current status and emerging developments. 70, 1-17.
70. Arthanari, S., Mani, G., Jang, J. H., Choi, J. O., Cho, Y. H., Lee, J. H., . . . biotechnology. (2016). Preparation and characterization of gatifloxacin-loaded alginate/poly (vinyl alcohol) electrospun nanofibers. 44(3), 847-852.
71. Gomes, S. R., Rodrigues, G., Martins, G. G., Roberto, M. A., Mafra, M., Henriques, C., . . . C, E. (2015). In vitro and in vivo evaluation of electrospun nanofibers of PCL, chitosan and gelatin: A comparative study. 46, 348-358.
72. Gozde Uzunalli, Nanomaterials for Wound Healing in Nanomaterials for Regenerative Medicine Ayse Begum Tekinay, editör. 2019, Humana Press p81-119.
73. Makadia, H. K., & Siegel, S. J. (2011). Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. Polymers, 3, 1377–1397.

74. Zhang, J., Wu, L., Jing, D., & Ding, J. (2005). A comparative study of porous scaffolds with cubic and spherical macropores. *Polymer*, 46, 4979–4985.
75. Masood F.: ‘Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy’, *Mater. Sci. Eng. C, Mater. Biol. Appl.*, 2016, 60, pp. 569–578.
76. Shenderova, A., Burke, T. G., & Schwendeman, S. P. (1999). The acidic microclimate in poly(lactide-co-glycolide) microspheres stabilizes camptothecins. *Pharmaceutical Research*, 16, 241–248.
77. Hussain, M. Z., Ghani, Q. P., & Hunt, T. K. (1989). Inhibition of prolyl hydroxylase by poly(ADP-ribose) and phosphoribosyl-AMP. Possible role of ADP-ribosylation in intracellular prolyl hydroxylase regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 264, 78.
78. Porporato, P. E., Payen, V. L., De Saedeleer, C. J., Pr  at, V., Thissen, J.-P., Feron, O., & Sonveaux, P. (2012). Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischemic wounds in mice. *Angiogenesis*, 15, 581–592.
79. Chereddy K.K. Coco R. Memvanga P.B.: ‘Combined effect of PLGA and curcumin on wound healing activity’, *J. Control Release*, 2013, 171, pp. 208–215.
80. Chen, D. W.-C., Liao, J.-Y., Liu, S.-J., & Chan, E.-C. (2012). Novel biodegradable sandwich-structured nanofibrous drug-eluting membranes for repair of infected wounds: An in vitro and in vivo study. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 763–771.
81. Lara, H. H., Garza-Trevi  o, E. N., Ixtapan-Turrent, L., & Singh, D. K. (2011). Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. *Journal of Nanobiotechnology*, 9, 30.
82. Rai M. Yadav A. Gade A.: ‘Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials’, *Biotechnol. Adv.*, 2009, 27, pp. 76–83.
83.   ri F, Dietrich R, Ganz C, Dau M, Wolter D, Kasten A, Gerber T, Frerich B. Silicon-dioxide-polyvinylpyrrolidone as a wound dressing for skin defects in a murine model. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Jan ve 2, 45(1):99-107. doi: 10.1016/j.jcms.2016.10.002. Epub.
84. Dong RH, Jia YX, Qin CC, Zhan L, Yan X, Cui L, Zhou Y, Jiang X, Long YZ. In situ deposition of a personalized nanofibrous dressing via a handy electrospinning device for skin wound care. *Nanoscale*. 2016 Feb 14 ve 20, 8(6):3482-8. doi: 10.1039/c5nr08367b. Epub.
85. Adhya, A., Bain, J., Ray, O., Hazra, A., Adhikari, S., Dutta, G., ... Majumdar, B. K. (2014). Healing of burn wounds by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. *Journal of Basic and C.*
86. S.N. Ashakirin, M. Tripathy, U.K. Patil, A.B.A. Majeed Chemistry and bioactivity of cinnamaldehyde: a natural molecule of medicinal importance *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 8 (6) (2017), pp. 2333-2340.

87. L.J.P. Córdoba, P.J.A. Sobral Physical and antioxidant properties of films based on gelatin, gelatin-chitosan or gelatin-sodium caseinate blends loaded with nanoemulsified active compounds J. Food Eng., 213 (2017), pp. 47-53.

88. A.K. Johny, M.J. Darre, T.A. Hoagland, D.T. Schreiber, A.M. Donoghue, D.J. Donoghue, K. Venkitanarayanan Antibacterial effect of trans-cinnamaldehyde on Salmonella enteritidis and Campylobacter jejuni in chicken drinking water. Appl. Poult. Res., 17 (.

89. Yuan, X., Han, L., Fu, P. et al. Cinnamaldehyde accelerates wound healing by promoting angiogenesis via up-regulation of PI3K and MAPK signaling pathways. Lab Invest 98, 783–798 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0025-8>.

90. Gilik, Çisem. Tarçın özütü ile enkapsüle gümüş nanopartiküllü plga nanofiber yara örtüsü. Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, 2021.

91. Peng Y, Ma Y, Bao Y, Liu Z, Chen L, Dai F, Li Z. Electrospun PLGA/SF/artemisinin composite nanofibrous membranes for wound dressing. Int J Biol Macromol. 2021 Jul 31 ve 33892031., 183:68-78. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.021. Epub 2021 Apr 20. PMID:.

92. Lee CH, Hung KC, Hsieh MJ, Chang SH, Juang JH, Hsieh IC, Wen MS, Liu SJ. Core-shell insulin-loaded nanofibrous scaffolds for repairing diabetic wounds. Nanomedicine. 2020 Feb ve 31711999., 24:102123. doi: 10.1016/j.nano.2019.102123. Epub 2019 Nov 8. PMID:.

93. Garcia-Orue I, Gainza G, Garcia-Garcia P, Gutierrez FB, Aguirre JJ, Hernandez RM, Delgado A, Igartua M. Composite nanofibrous membranes of PLGA/Aloe vera containing lipid nanoparticles for wound dressing applications. Int J Pharm. 2019 Feb 10 ve 556:320-.

94. Said SS, Aloufy AK, El-Halfawy OM, Boraie NA, El-Khordagui LK. Antimicrobial PLGA ultrafine fibers: interaction with wound bacteria. Eur J Pharm Biopharm. 2011 Sep ve 21396444., 79(1):108-18. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.03.002. Epub 2011 Mar 9. PMID:.

95. Tocco, I., Zavan, B., Bassetto, F., & Vindigni, V. (2012). Nanotechnology-based therapies for skinwound regeneration. Journal of Nanomaterials, 2012, 1–11.m.

96. 2002, Lansdown AB. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. J Wound Care. ve 11:125–30.

97. Renu S, Shivashangari KS, Ravikumar V. Incorporated plant extract fabricated silver/poly-D,L-lactide-co-glycolide nanocomposites for antimicrobial based wound healing. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2020 Mar 5 ve 10.1016/j.saa., 228:117673. doi:.

98. Salehi M, Niyakan M, Ehterami A, Haghi-Daredeh S, Nazarnezhad S, Abbaszadeh-Goudarzi G, Vaez A, Hashemi SF, Rezaei N, Mousavi SR. Porous electrospun poly(ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous mat containing cinnamon for wound healing application: in vit.

99. Kaya B. Yara iyileşmesi ve etkileyen faktörler. Uncu H, editör. Yara. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri ve p.13-9., 2021.
100. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis 2017 ve 7:1–12.
101. Balazs L, Okolicany J, Ferree M, et al. Topical application of the phospholipid growth factor lysophosphatidic acid promotes wound healing in vivo. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 2001 ve 280:R466R472.
102. Homer NA, Hanafy MS, Baer SC, Watson AH, Somogyi M, Shore JW, Blaydon S, Durairaj VD, Cui Z, Nakra T. 5-Fluorouracil With Microneedling Modulates Wound Healing in a Murine Model: An Immunohistochemical Analysis of Mechanism and Dose Efficacy. Ophthalmic P.
103. Peng Y, Ma Y, Bao Y, Liu Z, Chen L, Dai F, Li Z. Electrospun PLGA/SF/artemisinin composite nanofibrous membranes for wound dressing. Int J Biol Macromol. 2021 Jul 31 ve 33892031., 183:68-78. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.021. Epub 2021 Apr 20. PMID:.