



Hemostatik ajan Ankaferd'in yara iyileşmesinde rol alan büyüme faktörleri ve hidroksprolin üzerine etkisi

Effect of hemostatic agent Ankaferd on growth factors and hydroxyproline which play a role in wound healing

Sevgi SEZGİN¹, Gülbahar SARAÇ², Yusuf TÜRKÖZ³, Mustafa ŞENOL⁴

1 Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Bitlis, Türkiye
Clinic of Dermatology, Bitlis Tatvan State Hospital, Bitlis, Turkey

2 Malatya Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Malatya, Türkiye
Clinic of Dermatology, Malatya State Hospital, Malatya, Turkey

3 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

3 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

ÖZ

Giriş: Yara iyileşmesinde, iyileşmede rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler, trombositler, mediyatörler, hücre dışı matriks vb.) etkileyerek, bu fazlara ait süreleri kısaltmak ve ideal skar oluşumunu sağlamak amacıyla pek çok topikal ve sistemik ajan kullanılmaktadır. Ankaferd, geleneksel olarak Türk tıbbında kullanılan beş bitkisel içeriğin çeşitli oranlarda karıştırılarak hazırlanan ve hemostatik ajan olarak kullanılan bir ekstraktır. Çalışmamızda Ankaferd'in yara iyileşmesi üzerine olan etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, her biri dokuz denekten oluşan dört gruba ayrılmış 36 ratın sırt bölgesinde 8 mm'lik punch biyopsi ile yaralar açıldı. Kontrol grubu olan D grubunda tedavi uygulanmazken, A grubuna topikal olarak günde iki defa Ankaferd, B grubuna günde iki defa gümüş sülfadiazin ve C grubuna günde iki defa aktif madde içermeyen baz krem uygulandı. Denekler makroskopik olarak 15 gün boyunca takip edildi ve 0, 3, 7 ve 15. günlerde hidroksprolin, epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) düzeylerine bakıldı.

Sonuç: Gruplar arasında, EGF ve PDGF düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Büyüme faktörlerinden sadece VEGF düzeylerinde gümüş sülfadiazin uygulanan grupta anlamlı şekilde bir düşüklük saptandı. Gümüş sülfadiazin ve Ankaferd uygulanan gruplarda yara iyileşme sürecinin hızlı olduğu tespit edildi. Bu gruplarda hidroksprolin düzeyleri arasında anlamlı fark olmayıp, kontrol grubunda

ABSTRACT

Objective: There have been a lot of topical and systemic agents to provide an ideal scar formation and decrease the periods of wound healing process by affecting the factors of healing (inflammatory cells, thrombocytes, extracellular matrix etc.). Ankaferd is an extract used as a hemostatic agent which is prepared in certain ratios of five herbal contents which are used in traditional Turkish medicine. In our study, we observed the effects of Ankaferd on wound healing.

Materials and Methods: So that, the wounds were created with 8 mm punch biopsy on the back of 36 rats which were separated into 4 groups of 9 rats. No treatment was done in Group D which is the control group while Group A took topical Ankaferd treatment twice a day, Group B treated with silver sulfadiazine twice a day, and Group C put on base cream twice a day which did not include any active agent. The rats were followed for 15 days macroscopically on 0, 3, 7 ve 15th days by taking biopsies and the levels of hydroxyproline, epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet derived growth factor (PDGF) were analysed from the tissue.

Results: There were no significant differences by means of EGF and PDGF levels between the all groups. The only significantly lower growth factor was VEGF in the silver sulfadiazine group. The wound healing process was determined faster in silver sulfadiazine and Ankaferd groups. There was no significant difference in hydroxyproline levels between these groups and the hydroxyproline

ise hidrokspirolin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Sonuç olarak, Ankaferd'in kontrol ve baz krem kullanılan gruba kıyasla, gümüş sülfadiazin uygulanan gruba yakın şekilde makroskopik bulgular açısından, iyileşme sürecini hızlandırdığı tespit edildi.

(*Asthma Allergy Immunol* 2015;13:26-32)

Anahtar kelimeler: Ankaferd, yara iyileşmesi

Geliş Tarihi: 24/11/2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 26/01/2015

GİRİŞ

Dokuda, yaralanma sonucu, yara iyileşmesi ile sonlanan organize ve karmaşık bir takım hücresel ve biyokimyasal olaylar gelişir. Yara iyileşmesi, ayrı, ancak birbirleriyle içi içe geçen üç farklı aşamadan oluşur. Bu aşamalar sırası ile; inflamasyon, epitelizasyon ve granülasyon dokusu ile matriks oluşumudur^[1,2]. Kutanöz doku onarımında amaç, derinin bariyer fonksiyonunun korunmasıdır. Bunun sağlanabilmesi için, defektin, yeni bağ dokusunu oluşturmak üzere, granülasyon dokusu ile dolması, fiziksel bariyerin sağlanabilmesi için de, epitel tarafından yaranın kapatılması gerekir^[3].

Son yıllarda, yara iyileşmesi mekanizması daha iyi anlaşılmiş ve yara iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktör belirlenmiştir. Hayvan modellerinde, yara iyileşmesini hızlandıran çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin rapor edilmiştir. Yara iyileşmesinde; parankimal büyüme faktörleri, çeşitli mediyatörler, kan elemanları, ekstraselüler matriks ve parankimal hücreler rol almaktadır^[1].

Ankaferd, folklorik olarak geleneksel Türk hekimliğinde hemostatik ajan olarak kullanılmış bir bitkisel ekstrattır. İçeriğinde, *Glycrrhiza glabra* (meyan), *Vitis vinifera* (koruk) ve *Alphina officinarum* (havlıcan)'un kurutulmuş yaprak ekstratları, *Urtica dioica* (ısırgan)'nın kurutulmuş kök ekstresi ve *Thymus vulgaris* (kekik)'in kurutulmuş ot ekstresi bulunmaktadır. Standardize edilmiş karışımın 100 mL'si; 5 mg *Thymus vulgaris*, 9 mg *Glycrrhiza glabra*, 8 mg *Vitis vinifera*, 7 mg *Alphina officinarum* ve 6 mg *Urtica dioica* içermektedir^[4].

Bu bitkisel karışım; endotel, kan hücreleri, damar oluşumu (anjiojenesis), hücresel çoğalma, vasküler dinamikler ve değişik mediyatörler üzerinde etkilidir. Etkili kan durdurucu özellikleri olan Ankaferd'in, aynı zamanda güçlü antibakteriyel özellikleri olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada hemostatik ajan Ankaferd'in yara iyileşmesinde etkili olan büyüme faktörleri ve hidrokspiro-

lin üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yara iyileştirici etkisi kanıtlanabilirse deri ve mukozalarda yara ile seyreden pek çok hastalığın tedavisinde yeni bir alternatif olacaktır.

(*Asthma Allergy Immunol* 2015;13:26-32)

Key words: Ankaferd, wound healing

Received: 24/11/2014 • **Accepted:** 26/01/2015

GEREÇ ve YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Deney Planı

Çalışma öncesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 12.10.2009 tarih ve 2009/26 sayılı karar ile onay alındı. Deney hayvanı olarak; 36 adet Wistar türü, 32-36 haftalık, 200-250 g ağırlığında dişi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar, tekli kafeslerde ve oda sıcaklığında tutuldu. Deney hayvanlarına, su ve uygun diyet verilerek, 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusları altında yaşamaları sağlandı. İntraperitoneal olarak uygulanan 60 mg/kg ketamin anestezisini takiben, tüm hayvanların sırt bölgesi tıraşlanıp, 8 mm'lik punch biyopsi yardımıyla, her hayvanın sırt orta kesiminde birer adet yara oluşturuldu.

Çalışmamızda dokuz adet deneğin kullanıldığı toplam dört grup oluşturuldu. Grup A'daki hayvanlara günde iki defa Ankaferd solüsyon, grup B'deki hayvanlara günde iki defa, yara iyileşmesinde antibakteriyel ve epitelizan etkileri iyi bilinen gümüş sülfadiazin krem, grup C'deki hayvanlara günde iki defa aktif madde içermeyen baz krem uygulandı. Grup D'deki kontrol grubuna ise herhangi bir tedavi uygulanmadı, yaralar kendi halinde iyileşmeye bırakıldı.

Bu uygulamaya 15 gün boyunca devam edildi. Böylelikle, bu dört grubun, birbirleriyle etkinlik açısından karşılaştırılmaları ve aralarındaki farkların irdelenmesi amaçlandı.

Biyokimya (hidrokspirolin), polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) [(EGF, PDGF ve VEGF)] ve inceleme için, her deney grubundan üç hayvandan biyopsi alındı. Üçüncü ve sonraki günlerdeki biyopsiler, yaranın tamamını, bir miktar çevre dokuyu ve subkutan yağ tabakasını da içerecek şekilde, 8 mm'lik punchlar olarak alındı. Biyopsi alınan hayvanlar, işlemi takiben yüksek doz fenobarbital verilerek sakrifiye edildi.

Oluşturulan yaralar makroskopik olarak değerlendirilip, 0, 3, 7 ve 15. günlerde fotoğraflandı. Alınan biyopsiler; hidrokspirolin düzeyi çalışılmak üzere biyokimya laboratuvarına, EGF, PDGF ve VEGF düzeyleri incelenmek üzere moleküler biyoloji laboratuvarına gönderildi. Örnekler, biyopsiler tamamlanıp deneyler yapılanaya kadar, uygun ısı ve ortam şartlarında (biyokimyasal örnekler -70°C'de, PZR örnekleri -70°C'de ve özel koruma solüsyonları içerisinde, histopatolojik örnekler ise, oda ısısında ve %10'luk formaldehit içinde) saklandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik incelemede, SPSS for Windows istatistik paket programının 15.0 versiyonu kullanıldı. Rakamsal değerler, ortalama (X) ve standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. İkili karşılaştırmalar, en küçük önemli fark (LSD) yöntemi ile incelendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Makroskopik Bulgular

Denekler her gün makroskopik incelemeye tabi tutuldu. On beş günlük dönem içerisinde herhangi bir grupta denek kaybı meydana gelmedi. A ve B gruplarındaki yaralar çok hızlı ve komplikasyonsuz iyileşme sergiledi. B grubundaki bir denegin biyopsi hattının dahi kaybolduğu fark edildi. Grup D, yara iyileşmesinin en kötü izlendiği grup oldu. Yara yüzeyinde yara kabuklarının kaldığı denekler görüldü. Grup C'de de komplikasyonsuz yara iyileşmeleri görüldü. Ancak iyileşmelerin grup A ve B kadar iyi olmadığı fark edildi. Biyopsi alınan bölgenin A ve B grubu kadar küçülmediği izlendi, fakat yaralar içerisinde infeksiyon bulgularına rastlanmadı. Tüm gruplar içerisinde sıralama yapacak olursak, iyiden kötüye yara iyileşme kalitesi makroskopik olarak; ilk sırada grup B, ikinci sırada grup A, üçüncü sırada grup C ve son sırada grup D sıralanabilir.

Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal inceleme sonucunda tespit edilen 0, 3, 7 ve 15. günlerdeki hidrokspirolin düzeyleri Tablo 1 ve Şekil 1'de verilmiştir.

Şekil 1'de görüldüğü gibi, hidrokspirolin düzeyleri ile günler arasında orantılı bir değişim görülmemiştir. Makroskopik açıdan, yara iyileşme sürecinin hızlı olduğu A ve B gruplarında, hidrokspirolin düzeyleri, bu iyileşme oranları ile bir paralellik göstermiyordu.

PZR Sonuçları

RNA'lar saflaştırıldıktan sonra %1'lik agaroz jeline yüklenerek incelendiler. Şekil 2'deki gibi RNA degradasyonunun olmadığını gösteren iki ribozomal bant büyük saflıkta elde edildi.

PZR incelemede 0, 3, 7 ve 15. günlerde alınan biyopsi örneklerindeki EGF, VEGF ve PDGF düzeyleri Şekil 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Şekil 3'de görüldüğü gibi, tüm gruplara ait EGF düzeylerinde bir artış izlenmiştir. Ancak bu artış oranı, yara iyileşme sürecinin makroskopik ve histolojik olarak nispeten hızlı seyrettiği A ve B gruplarında daha düşüktür. Buna dayanarak, A ve B gruplarındaki yara iyileşme hızı ile EGF düzeyleri arasında bir paralellik olmadığı söylenebilir.

Şekil 4'te, Ankaferd uygulanan grupta, VEGF düzeyinin 3. gün pik yaptığı, 7. günde düzeyin düştüğü ve 15. günde çok hafif yükseldiği görülmektedir. Gümüş sülfadiazin uygulanan B grubunda, 3. gün VEGF düzeyinde düşüş, 7. gün yükseliş ve 15. gün tekrar düşüş, C ve D gruplarında ise VEGF düzeylerinin düzenli olarak yükseldiği izlenmektedir.

Şekil 5'te görüldüğü gibi, yara iyileşme süreci boyunca tüm gruplarda PDGF düzeyinde bir artış gözlenmektedir. İyileşme sürecinin 15. gününde, A grubunda yaklaşık 5 kat artış olduğu gözlenmektedir. Kontrol grubu olarak kullandığımız ve yara iyileşme sürecinin diğer gruplara oranla daha yavaş seyrettiği D grubunda ise, yaklaşık 4 kat bir artış izlendiği görülmektedir.

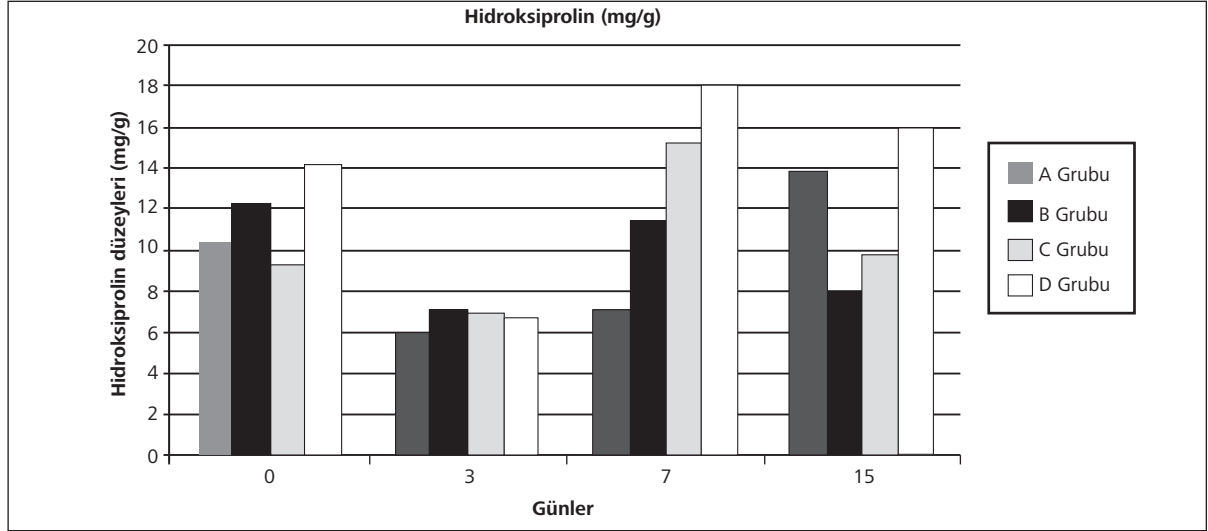
İstatistiksel Analiz

Deney gruplarına ait, hidrokspirolin, EGF, VEGF ve PDGF düzeyleri, total olarak istatistiksel açıdan analize alınmış ve çıkan sonuçlar Tablo 2, 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Hidrokspirolin düzeyleri (mg/g kuru ağırlık)

Günler	A grubu (X ± SD)	B grubu (X ± SD)	C grubu (X ± SD)	D grubu (X ± SD)
0	10.256 ± 1.506	12.140 ± 0.814	9.370 ± 1.120	14.103 ± 1.249
3	5.966 ± 0.595	7.156 ± 0.750	7.050 ± 0.926	6.630 ± 0.860
7	7.150 ± 0.637	11.490 ± 1.260	15.153 ± 1.405	18.023 ± 1.397
15	13.846 ± 0.901	7.830 ± 0.856	9.763 ± 1.166	15.650 ± 1.273

X: Ortalama, SD: Standart sapma.



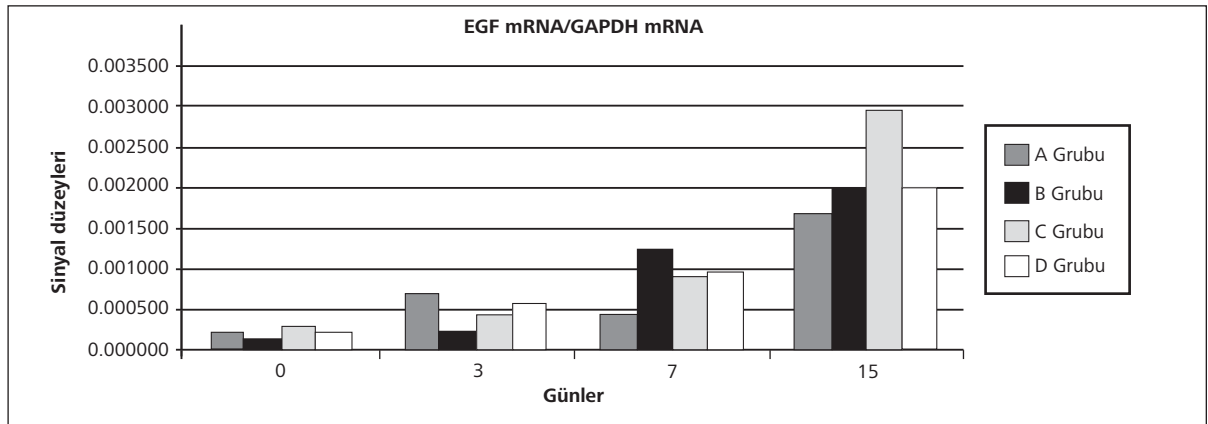
Şekil 1. Gruplardan elde edilen hidroksiprolin düzeyleri.

3A	3B	3C	3D	7A	7B	7C	7D	15A	15B	15C	15D
[Empty table body]											

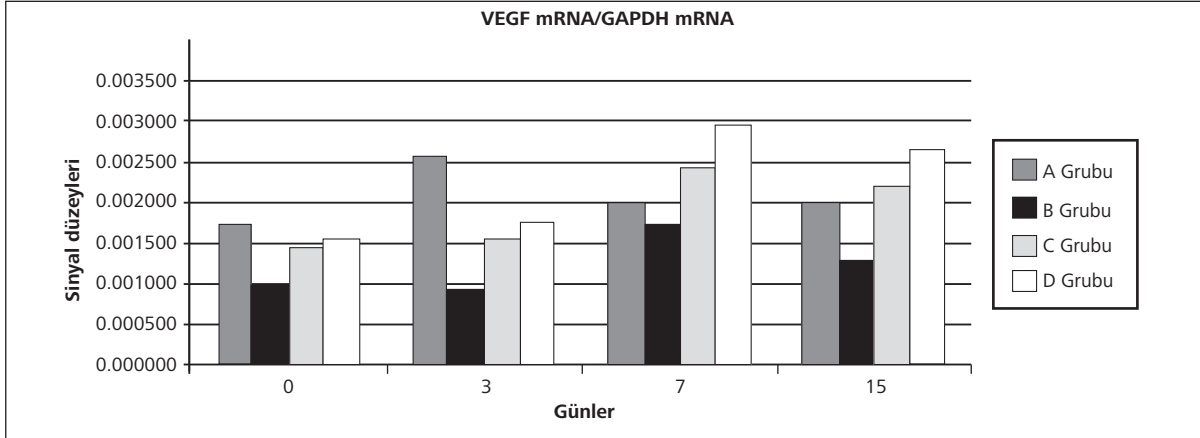
Şekil 2. Qiagen RNeasy saflaştırma kiti ile deri örneklerinden saflaştırılan toplam RNA örnekleri (%1 agaroz jel).

TARTIŞMA

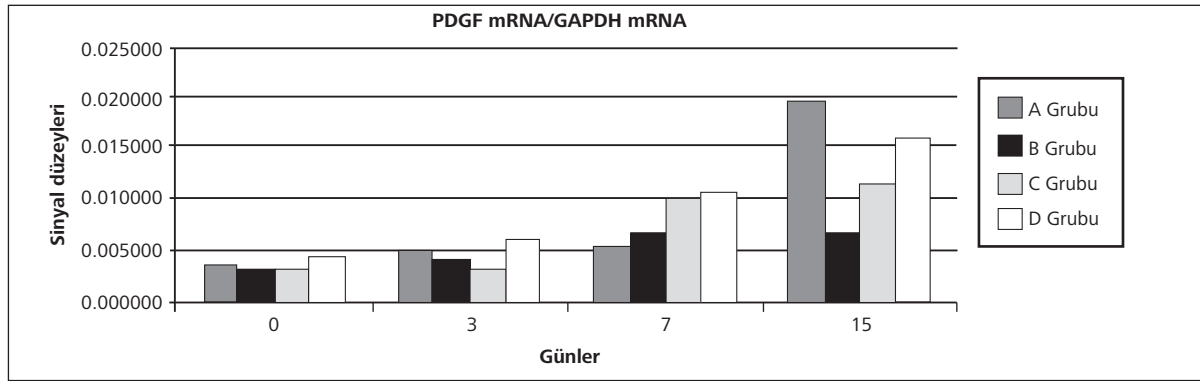
Deri, vücudun immünolojik açıdan aktif olan en geniş organıdır. Koruyucu bir bariyer olup mikroorganizmaların, kimyasal maddelerin penetrasyonunu engeller, ultraviyole radyasyonu absorbe ve bloke eder. Vücut ısı-sıvı dengesinin sağlanmasına yardımcı olur. Derinin görevlerini yerini getirebilmesi için, bütünlüğünün korunması gerekir. Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel hücreleri, makrofaj ve trombositleri içeren birçok hücrenin rol aldığı, kompleks bir iyileşme süreci başlar. Bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu ile yeni doku formasyonu başlar ve sonuçta yara kapanır. Bu süreçte birçok büyüme hormonları, sitokinler ve kemokinler rol alır. Bunlardan en önemlileri; EGF, TGF- β , FGF, VEGF, GM-CSF, PDGF, CTGF, KGF, IGF, IL'ler ve TNF- α 'dır^[1,2,5,6].



Şekil 3. Gruplardan elde edilen EGF sonuçları.



Şekil 4. Gruplardan elde edilen VEGF sonuçları



Şekil 5. Gruplardan elde edilen PDGF sonuçları.

Çalışmamızda büyüme faktörlerinden VEGF düzeyi, B grubunda belirgin derecede düşük bulundu, diğer gruplarda önemli bir farklılık yoktu. EGF ve PDGF seviyeleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Histamin sentezinin engellendiği yaralarda, yara iyileşmesinin kötü yönde etkilendiğini ve VEGF düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir^[7]. Başka bir çalışmada; NO sentezinin inhibe edilip iyileşme süreci bozulan yaralarda, benzer şekilde VEGF miktarının azaldığı gözlenmiştir^[8].

Luo ve arkadaşları, polisakkarit hidrojelini, yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığını, EGF düzeyini anlamlı derecede artırdığını, VEGF düzeyini ise etkilemediğini bildirmişlerdir^[9].

Deksametazonun yol açtığı gecikmeyi, balık yağı'nın düzeltip düzeltmeyeceğini araştırdıkları çalışmada; deksametazon ile deksametazon artı balık yağı verilen gruplar arasında, histopatolojik iyileşme kriterleri açısından önemli bir fark görmemişler, fakat PDGF düzeyinin,

deksametazon verilen grupta anlamlı olarak yüksek çıktığını belirlemişlerdir^[10]. Konya ve arkadaşları, spinal kord hasarı sebebiyle yara iyileşmesi bozuk olan ratlardaki PDGF miktarını, düzgün iyileşen yaralardakine benzer düzeyde bulmuşlardır^[11].

Bu çalışmalar da gösteriyor ki, tek başlarına EGF, VEGF ve PDGF düzeyleri, yara iyileşme hız ve kalitesi için bir gösterge olarak düşünülemez.

Yaralanma, bir travma sonucu meydana gelebileceği gibi, tedavi amacıyla yapılan cerrahi bir işlem sonrasında da gerçekleşebilir. Herhangi bir cerrahi işlemin başarısı, oluşturduğu yaranın iyileşme durumuna bağlıdır. Ne kadar hızlı ve kaliteli bir yara iyileşmesi gerçekleşecek olursa, o denli başarılı bir tedavi sağlanmış demektir.

Çalışmamızın makroskobik incelemesinde; yara çapındaki küçülme, kabukların durumu ve infeksiyon gelişip gelişmediği göz önünde bulunduruldu. Gros değerlendirilmede, A ve B gruplarında, diğer gruplara oranla, daha hızlı ve düzgün bir iyileşme oluştuğuna dikkati çekmekti. Bu iki grupta infeksiyon bulgusuna rastlanmadı ve

Tablo 2. Gruplar arasındaki hidroksiprolin düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	n	X ± SD	p
A	12	9.3125 ± 3.28982	
B	12	9.6542 ± 2.42032	0.01
C	12	10.3342 ± 3.25702	
D	12	13.6017 ± 4.56824	

Hidroksiprolin sonuçları, D grubunda, diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (p: 0.01)

Tablo 3. Gruplar arasındaki EGF düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	n	X ± SD	p
A	12	0.000758 ± 0.0006067	
B	12	0.000900 ± 0.0008213	0.75
C	12	0.001117 ± 0.0011191	
D	12	0.000925 ± 0.0007238	

EGF sonuçları açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (p> 0.05).

Tablo 4. Gruplar arasındaki VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	n	X ± SD	p
A	12	0.020817 ± 0.0030760	
B	12	0.012175 ± 0.0033705	< 0.0001
C	12	0.019492 ± 0.0043469	
D	12	0.022225 ± 0.0063204	

VEGF düzeylerinin, B grubunda anlamlı olarak düşük olduğu (p< 0.0001), diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 5. Gruplar arasındaki PDGF düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	n	X ± SD	p
A	12	0.008442 ± 0.0068638	
B	12	0.004925 ± 0.0015463	0.15
C	12	0.007000 ± 0.0039010	
D	12	0.009033 ± 0.0045606	

PDGF sonuçları, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır (p> 0.05).

yaralar kabuklanmadan iyileşti. İki grubun karşılaştırılmasında, B grubundaki iyileşmenin A grubuna göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Tedavi uygulanmayan D grubunda ise kabuk oluşumu izlendi ve yara iyileşmesi en kötüydü. Yara iyileşmesi, makroskopik olarak en iyiden kötüye doğru, grup adlarına göre; B, A, C, D şeklinde sıralanabilir.

Çalışmamızda da, yara iyileşmesinin düzgün olduğu A ve B gruplarında hidroksiprolin düzeyleri düşük, kontrol grubu olan D grubunda ise yüksek bulunmuştur. Kalaycı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Ankaferd'in hidroksiprolin seviyesi üzerine etkilerine bakmışlar ve Ankaferd uygulanan grupta hidroksiprolin seviyesinin 15. gün daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir^[12]. Bir bitkisel ekstre olan Emodin (Rheum officinale Baill bitkisinin köklerinden üretilmiş 1, 3, 8-trihidroksi-6-metil-antraquinon)'in yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak için yapılan çalışmada; Emodin ve rekombinant EGF'yi karşılaştırmışlar. Her 2 grupta, yara iyileşmesinin çok iyi ve Emodin grubunda daha bariz olmak üzere, hidroksiprolin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir^[13]. Yukardaki bulgulardan, hidroksiprolin düzeyi ile iyileşme hızı ve kalitesinin her zaman paralel seyretmediği, fakat yüksekliğinin aşırı fibrozis ve keloid oluşumuna sebep olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Yara iyileşmesini iyi yönde hızlandırmak amacıyla kullanılan tedavi yöntemlerindeki ana hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler, trombositler, mediyatörler, hücre dışı matris vb.) etkileyerek, bu fazlara ait süreleri kısaltmak ve ideal bir skar oluşumunu sağlamaktır. Bunun için, pek çok topikal ve sistemik ajan kullanılmış ve yara iyileşmesindeki gecikme ve düzensizliklerin önüne geçilmeye çalışılmıştır^[14].

Bu amaçla geliştirilen topikal ilaçlardan biri olan Ankaferd, dış operasyonları, değişik sebeplerle oluşan yaralanmalar, travmatik kesikler ve spontan ya da cerrahi girişimler sonrası oluşan minör ve major kanamaların kontrolünde kullanılmaktadır. Kanama kontrolündeki etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmış olan Ankaferd'in, az sayıda hayvan çalışması ve olgu sunumları ile, antimikrobiyal, antifungal, yara iyileşmesini hızlandırıcı etki ve antiseptik özelliklerinin olduğu da bildirilmiştir^[14].

Ankaferd'in in vitro antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada; karışımın, test edilen tüm bakterilere karşı (26 indikatör suş) etkinlik gösterdiğini tespit etmişler ve yara iyileşmesinde, hemostatik etkisine ek olarak antimikrobiyal özelliğinin de yararlı olabileceğine dikkat çekmişlerdir^[15].

Çalışmamızın sonunda, Ankaferd'in kontrol ve baz krem kullanılan gruba kıyasla, makroskopik olarak bakıldığında, gümüş sülfadiazin uygulanan gruba benzer şekilde iyileşme sürecini hızlandırdığı tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda, literatür bilgilerine benzer bir şekilde, hidroksiprolin, EGF, VEGF ve PDGF değerleri açısından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkiler, denek sayımızın azlığından ve deneysel farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Ankaferd'in, kontrol

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

KAYNAKLAR

1. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835-70.
2. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25:9-18.
3. İkizoğlu G. Ekstraselüler matriks, kan damarları ve sinirlerin biyolojisi. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Oğuz O, Aksungur LA (eds). *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;33-99.
4. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008;36:163-70.
5. Theoret CL. Update on wound repair. *Clin Tech Equine Pract* 2004;3:110-22.
6. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Canic MT. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16:585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.
7. Numata Y, Terui T, Okuyama R, Hirasawa N, Sugiura Y, Miyoshi I, et al. The accelerating effect of histamine on the cutaneous wound-healing process through the action of basic fibroblast growth factor. *J Invest Dermatol* 2006;126:1403-9.
8. Frank S, Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Nitric oxide triggers enhanced induction of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes (HaCaT) and during cutaneous wound repair. *FASEB J* 1999;13:2002-14.
9. Luo Y, Diao H, Xia S, Dong L, Chen J, Zhang J. A physiologically active polysaccharide hydrogel promotes wound healing. *J Biomed Material Res A* 2010;94:193-204. doi: 10.1002/jbm.a.32711.
10. Gercek A, Yildirim O, Konya K, Bozkurt S, Ozgen S, Kilic T, et al. Effects of parenteral fish-oil emulsion (Omegaven) on cutaneous wound healing in rats treated with dexamethasone. *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:161-6.
11. Konya D, Gercek A, Akakin A, Akakin D, Tural S, Cetinel S, et al. The effects of inflammatory response associated with traumatic spinal cord injury in cutaneous wound healing and on expression of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and platelet-derived growth factor (PDGF)-A at the wound site in rats. *Growth Factors* 2008;26:74-9. doi: 10.1080/08977190802025339.
12. Kalayci MU, Soylu A, Eroglu HE, Kubilay D, Sancak B, Ugurluoglu C, et al. Effect of ankaferd blood stopper on hemostasis and histopathological score in experimental liver injury. *Bratisl Lek Listy* 2010;111:183-8.
13. Tang T, Yin L, Yang J, Shan G. Emodin, an anthraquinone derivative from *Rheum officinale* Baill, enhances cutaneous wound healing in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;567:177-85.
14. Arslan S, Yeşil Y, Ülger Z, Cankurtaran M, Göker H, Haznedaroglu IC. Yaşlı bir hastada yumuşak doku travmasına bağlı gelişen yara iyileşmesinde Ankaferd. *Akad Geriatri* 2010;2:58-60.
15. Akkoc N, Akcelik M, Haznedaroglu I, Goker H, Aksu S, Kirazli S, et al. In vitro antibacterial activities of Ankaferd Blood Stopper. *Int J Lab Hematol* 2008;30:95.