



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**RATLARIN TAM KATLI DERİ YARALARINDA ASPROSİN
HORMONUNUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
MOLEKÜLER, HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

MEHMET SIDIK HURMA

VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

**Şanlıurfa
2026**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**RATLARIN TAM KATLI DERİ YARALARINDA ASPROSİN
HORMONUNUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
MOLEKÜLER, HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

MEHMET SIDIK HURMA

**VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali HAYAT**

**Şanlıurfa
2026**

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimleriyle bana her zaman güven veren; klinik ve yaşam tecrübeleriyle doktora sürecimin her aşamasında yol gösteren, bu çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve tamamlanmasında değerli katkılar sunan danışmanım Prof. Dr. Ali HAYAT'a

Doktora eğitimim boyunca tüm bilgisini, tecrübelerini ve önerilerini içtenlikle paylaşan ve klinik deneyimlerinin yanı sıra hayata dair tecrübelerinden de her zaman yararlandığım, örnek almaya çalıştığım değerli hocalarım Doç. Dr. Ünal YAVUZ ve Dr. Öğr. Üyesi Kerem YENER'e,

Araştırmanın yürütülmesi sırasındaki maddi ve manevi destekleriyle katkı sağlayan çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Kübra Dikmen İLGİNOĞLU ve Arş. Gör. Mehmet Salih KARADAĞ'a,

Katkıları ve destekleri için kürsümüzde birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum yüksek lisans öğrencileri Vet. Hek. Hacer HÜNERLİ, Vet. Hek. Hasan GÜLHAN, Vet. Hek. Zilan KUŞ ve Vet. Hek. Özgür Yaşar BAYIR'a

Çalışmanın moleküler analizlerinin gerçekleştirilmesinde emeği geçen Prof. Dr. Mehmet Osman ATLI'ya, histopatolojik analizleri gerçekleştiren Dr. Öğr. Üyesi Kürşat FİLİKÇİ'ye ve biyokimyasal analizleri yürüten Dr. Arş. Gör. Egemen Erdem ÖZTÜRK'e,

Bu çalışmanın yürütülmesi esnasındaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Faruk BOZKAYA'ya, Doç. Dr. Abdullah TAŞKIN'a, Arş. Gör. Dr. Kübra YAĞLI'ya ve Dr. Ahmet KAYMAZ'a

Ayrıca bu süreçte desteklerini esirgemeyen tüm mesai arkadaşlarıma, Veteriner Fakültesi hocalarıma ve her zaman yanımda olan, sabır ve anlayışlarıyla bana güç veren aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
SİMGELER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	3
2.1. Deri.....	3
2.1.1. Epidermis.....	3
2.1.1.1. Stratum Bazale	3
2.1.1.2. Stratum Spinozum	4
2.1.1.3. Stratum Granülozum.....	4
2.1.1.4. Stratum Lusidum.....	4
2.1.1.5. Stratum Corneum	4
2.1.2. Dermis.....	4
2.2. Yara ve Yara İyileşmesi.....	5
2.2.1. Yara.....	5
2.2.2. Yara İyileşmesi	10
2.2.2.1. Hemostaz Aşaması	10
2.2.2.2. İnflamasyon Aşaması	11
2.2.2.3. Proliferasyon Aşaması.....	12
2.2.2.3.1. Reepitelizasyon	13
2.2.2.3.2. Anjiyogenezis	13
2.2.2.3.3. Granülasyon Doku Oluşumu	14
2.2.2.3.4. Kontraksiyon	15
2.2.2.4. Remodeling (yeniden onarım) Aşaması.....	15
2.2.3. Yara İyileşmesinde Rol Alan Belirteçler	18
2.2.3.1. Büyüme Faktörleri.....	18
2.2.3.1.1. VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü	18
2.2.3.1.2. FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü).....	18
2.2.3.2. Sitokinler- İnterlökinler (IL)	19
2.2.3.2.1. IL-1.....	19
2.2.3.2.2. IL-6.....	19
2.2.3.2.3. IL-10	19
2.2.3.3. Genler	20
2.2.3.3.1. TNF (Tumor Necrosis Factor).....	20
2.2.3.3.2. Bcl-2 (B-cell lymphoma 2).....	20
2.2.3.3.3. BAX (Bcl-2-associated X protein).....	20
2.2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	21
2.2.4.1. Lokal Faktörler	21
2.2.4.1.1. Oksijenasyon	21
2.2.4.1.2. Enfeksiyon.....	21
2.2.4.2. Genel Faktörler.....	22
2.2.4.2.1. Yaş.....	22
2.2.4.2.2. Cinsiyet Hormonları.....	23
2.2.4.2.3. Stres.....	23
2.2.4.2.4. Diyabet.....	23
2.3. Adipokinler ve Asprosin	25
2.3.1. Adipokinler	25
2.3.2. Asprosin	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28

3.1. Etik Kurul Onayı ve Ratların Temini.....	28
3.2. Deney Grupları.....	28
3.3. Deneysel Yara Modelinin Oluşturulması ve Postoperatif Bakım.....	29
3.4. Klinik Değerlendirme	32
3.5. Histopatolojik Analizler.....	33
3.5.1. Doku Takip Basamakları.....	33
3.5.2. Hematoksilen – Eozin Boyama.....	34
3.5.3. Masson's Trikrom Boyama.....	35
3.5.4. İmmunohistokimyasal Analizler	35
3.6. ELISA Analizleri.....	36
3.7. Gen Ekspresyon Analizleri.....	37
3.7.1. Total RNA İzolasyon.....	37
3.7.2. DNase I ile total RNA'nın Muamelesi	38
3.7.3. cDNA Sentezi	38
3.7.4. Real-Time PCR İşlemleri	38
3.8. Biyokimyasal Analizler.....	40
3.8.1. Serum Biyokimya Analizleri	40
3.8.2. Oksidatif Stres Analizleri	40
3.9. İstatistiksel Değerlendirme.....	41
4. BULGULAR.....	43
4.1. Klinik Bulgular.....	43
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	46
4.2.1. Hematoksilen Eozin ve Masson's Trikrom Boyama Bulguları.....	46
4.2.1.1. 0. Gün	46
4.2.1.2. 7. Gün	49
4.2.1.3. 14. Gün	54
4.2.2. İmmunohistokimya Bulguları	59
4.3. ELISA Analizi Bulguları.....	64
4.4. Biyokimsal Analiz Bulguları.....	65
4.4.1. Serum Biyokimya Bulguları	65
4.4.2. TAS/TOS Analizi Bulguları	67
4.5. Gen Ekspresyon Bulguları.....	68
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR.....	82
7. ÖNERİLER.....	83
KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	99

ÖZET

DOKTORA TEZİ

RATLARIN TAM KATLI DERİ YARALARINDA ASPROSİN HORMONUNUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN MOLEKÜLER, HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

MEHMET SIDIK HURMA

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ

Yıl: 2026, Sayfa: 99

Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden onarım (remodeling) olarak adlandırılan dört temel fazdan oluşan karmaşık fizyolojik bir süreçtir. Yara iyileşmesinde 4 fazdan herhangi birinin normalden daha uzun sürmesi yarayı kronik hale getirmektedir. Kronik yaralar ağır maliyetlere, enfeksiyonun ilerlemesiyle sepsisemiye, ekstremitelerin amputasyonuna, beslenmenin bozulmasına ve hatta ölüme sebebiyet verebilmektedir. Kronik yaralar ile ilgili bu yükler göz önüne alındığında, etkili, düşük maliyetli ve alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulduğu için bu konu oldukça önem arz etmektedir. Asprosin hormonu, ilk olarak 2016'da yapılan bir çalışmada Romere vd. (2016) tarafından keşfedilmiştir. Mevcut çalışmalarda çeşitli alanlarda olumlu etkileri görülen Asprosin hormonunun deri yaralarında iyileşme üzerine etkilerinin incelendiği çalışmaya rastlanılmamıştır. Güncel bir hormon olan Asprosin'in deneysel tam katlı deri yaraları üzerindeki etkinliğinin klinik, histopatolojik ve moleküler düzeyde incelenerek ortaya konması, 7. ve 14. günlerdeki iyileşme hızına etkisinin belirlenmesi ve bu bağlamda literatüre katkı sağlanması amaçlandı. Çalışmada, 40 adet rat Asprosin grubu ve kontrol grubu (serum fizyolojik) olarak rastgele iki ana gruba ayrıldı. Her grup, 7. ve 14. günlerde onar rat sakrifiye edilecek şekilde alt gruplara ayrıldı. Ratların sırt median hattının her iki yanında 0,5 cm çaplı punch biyopsi ile iki adet tam katlı açık deri yarası oluşturuldu. Postoperatif dönemde, Asprosin grubundaki hayvanlara lokal olarak her gün 200 ng/ml yoğunluğunda Asprosin hormonu, kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulandı. 7. ve 14. günlerde ötenazi edilen ratların yara alanı ölçüldükten sonra yara bölgelerinden sağlam deri kısımlarını da içeren deri ve kan örnekleri biyokimyasal parametrelerin, oksidatif stres analizi, histopatolojik, immunohistokimyasal, ELISA (IL-1, IL-6, IL-10) ve moleküler analizler (qPCR (Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyon)) (TNF α (Tümör Nekrosiz Faktör), BCL-2 (B-cell lymphoma gene-2) ve BAX (Bcl-2-associated X protein)) için alındı. Klinik olarak Asprosin uygulanan yaraların daha hızlı kapandığı görüldü. Histopatolojik değerlendirmelerde Asprosin grubunda fibroblast proliferasyonu ve vaskülarizasyonun daha yüksek olduğu tespit edildi. Bunun yanı sıra, 7. günde IL-6 ve IL-10 düzeylerinin Asprosin grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu belirlendi. Yedinci günde VEGF ekspresyonunun kontrol grubunda Asprosin grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi. Moleküler analizler sonucunda gruplar arası bir farklılık saptanmadı. Sonuç olarak Asprosin, hormonunun inflamatuvar sitokin salınımı düzenleyerek inflamasyonu sınırladığı ve bu çalışmayla Asprosin hormonunun, yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğu ve yaralarda güvenilir bir şekilde kullanılabileceği ortaya konmuştur.

ANAHTAR KELİMELE: Asprosin, Yara iyileşmesi, Adipokin, Hormon, Sıçan

ABSTRACT

DOCTORATE THESIS

MOLECULAR, HISTOPATHOLOGICAL AND CLINICAL INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ASPROSIN HORMONE ON WOUND HEALING IN FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS OF RATS

MEHMET SIDIK HURMA

**HARRAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE EDUCATION
VETERINARY SURGERY**

Year: 2026, Page: 99

Wound healing is a complex physiological process consisting of four fundamental phases: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Prolongation of any of these phases beyond normal limits leads to chronic wound formation. Chronic wounds may result in severe consequences such as high healthcare costs, progression of infection to septicemia, extremity amputations, nutritional impairment, and even death. Considering these burdens associated with chronic wounds, the need for effective, low-cost, and alternative treatment approaches makes this topic highly important. The hormone asprosin was first identified in a study conducted by Romere et al. in 2016. Although current studies have demonstrated the beneficial effects of asprosin in various fields, no studies have been found investigating its effects on wound healing in skin injuries. Therefore, this study aimed to evaluate the effects of the relatively novel hormone asprosin on experimental full-thickness skin wounds at clinical, histopathological, and molecular levels, to determine its impact on the rate of wound healing on days 7 and 14, and to contribute to the existing literature. In this study, 40 rats were randomly divided into two main groups: the asprosin group and the control group (physiological saline). Each group was further divided into subgroups, with ten rats sacrificed on days 7 and 14. Two full-thickness open skin wounds were created on both sides of the median dorsal line of each rat using a 0.5 cm diameter punch biopsy. During the postoperative period, rats in the asprosin group received daily local administration of asprosin hormone at a concentration of 200 ng/mL, while the control group received physiological saline. On days 7 and 14, after euthanasia, wound areas were measured, and skin and blood samples—including intact skin surrounding the wound area—were collected for biochemical parameters, oxidative stress analysis, histopathological and immunohistochemical examinations, ELISA analyses (IL-1, IL-6, IL-10), and molecular analyses using quantitative polymerase chain reaction (qPCR) for TNF- α (tumor necrosis factor), BCL-2 (B-cell lymphoma 2), and BAX (BCL-2-associated X protein). Clinically, wounds treated with asprosin exhibited faster closure. Histopathological evaluations revealed increased fibroblast proliferation and vascularization in the asprosin group. Additionally, on day 7, IL-6 and IL-10 levels were significantly lower in the asprosin group compared to the control group. On the same day, VEGF expression was found to be higher in the control group than in the asprosin group. Molecular analyses showed no significant differences between the groups. In conclusion, asprosin was shown to limit inflammation by regulating inflammatory cytokine release, and this study demonstrates that asprosin has positive effects on wound healing and can be safely used in wound treatment.

KEYWORDS: Asprosin, Wound healing, Adipokine, Hormone, Rat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Epidermis katmanları ve dermisin temel yapıları.....	5
Şekil 2.2.	Açık kırık sonucu şekillenmiş yara.	6
Şekil 2.3.	Bir kedinin bacağına meydana gelen yumuşak doku ve tam katlı deri yarası.....	7
Şekil 2.4.	Bir köpeğin pati bölgesinde trafik kazası sonucu meydana gelen doku kayıplı enfektif yara.....	8
Şekil 2.5.	Yara iyileşme fazları.....	10
Şekil 2.6.	İyileşmede makrofajların rolü.	12
Şekil 2.7.	Enfektif yara.....	22
Şekil 2.8.	Diyabetin yara iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkileri. Matris metaloproteazlar (MMP), reaktif oksijen türleri (ROS), gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE).	24
Şekil 2.9.	Asprosinin farklı organ/doku/hücrelerdeki etkilerinin in vitro ve in vivo verilere dayalı şematik gösterimi. A: Mezenkimal kök hücreler, B: Kardiyomiyositler, C: Pankreatik hücreler, D: Sperm, E: Miyositler, F: Hepatositler; G: AgRP+ nöronları.	27
Şekil 3.1.	Ratların sırtında punch biyopsi ile yara oluşturulması.	29
Şekil 3.2.	Çalışmada kullanılan Asprosin hormonu.	30
Şekil 3.3.	Ratlarda oluşturulan yaralar ve uygulanan materyaller.	31
Şekil 3.4.	Yara alanından doku örneğinin alınması.	32
Şekil 3.5.	Ratlardan 0. günde kan alınması.....	33
Şekil 4.1.	Yaraların günlere göre iyileşme görüntüleri.	43
Şekil 4.2.	Asprosin ve Kontrol gruplarının yara alanı ölçüm değerleri.....	45
Şekil 4.3.	Grupların günlere göre yara iyileşme oranları (%).	46
Şekil 4.4.	5 numaralı rata ait yara dokusunun 0. gündeki normal deri kesiti, H&E boyama, 40X.	47
Şekil 4.5.	13 numaralı rata ait yara dokusunun 0. gündeki mikroskopik görüntüsü. Masson's Trikróm boyaması, mavi renkli bağ doku (dermis), dermiste düzensiz kolajen lifleri (sarı yıldız), kırmızı renkli epidermis ve epiteliyal bütünlük kaybı (oklar) 400X.....	49
Şekil 4.6.	5 numaralı rata ait yara dokusunun 7. gündeki mikroskopik görüntüsü. Bağ dokuda ödem (oklar), HE boyama, 400X.	52
Şekil 4.7.	13 numaralı rata ait yara dokusunun 7. gündeki mikroskopik görüntüsü. Epidermiste reepitelizasyon (sarı oklar), dermiste yangısal hücre infiltrasyonu (yıldız) ve vaskülarizasyon (yeşil oklar), HE boyama, 40X.	53
Şekil 4.8.	2 numaralı rata ait yara dokusunun 7. gündeki mikroskopik görüntüsü. Masson's Trikróm boyaması, mavi renkli bağ doku (dermis), dermiste vaskülarizasyon (oklar) ve kırmızı renkli epidermis 400X.....	53
Şekil 4.9.	7 numaralı rata ait yara dokusunun 7. gündeki mikroskopik görüntüsü. Masson's Trikróm boyaması, mavi renkli bağ doku (dermis), dermiste ince kolajen lifleri ve burada bulunan küçük çaplı damarlar (oklar) ve kırmızı renkli epidermiste kısmen tamamlanmış reepitelizasyon (yeşil ok) 400X.	54
Şekil 4.10.	21 numaralı rata ait yara dokusunun 14. gündeki mikroskopik görüntüsü. Epidermiste tamamlanmış reepitelizasyon (mavi ok) ile dermiste fibroblastlar ve gevşek bağ dokusu alanlarını içeren granülasyon dokusu (mavi yıldız) ve ödem (siyah yıldız) HE boyama, 100X.	57
Şekil 4.11.	35 numaralı rata ait yara dokusunun 14. gündeki mikroskopik görüntüsü. Dermiste yangısal hücre infiltrasyonu (yeşil yıldız) ve vaskülarizasyon (siyah oklar), HE boyama, 400X.	58
Şekil 4.12.	21 numaralı rata ait yara dokusunun 14. gündeki mikroskopik görüntüsü. Masson's Trikróm boyaması, mavi renkli bağ doku (dermis), dermiste kalın kolajen lifleri (sarı yıldız) ve kırmızı renkli epidermiste tamamlanmış reepitelizasyon (oklar) 400X.....	58
Şekil 4.13.	20 numaralı ratın 0. Gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. VEGF negatifliği, ABC-P boyama, 400X.....	61
Şekil 4.14.	31 numaralı ratın 0. Gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. VEGF negatifliği, ABC-P boyama, 40X.....	62
Şekil 4.15.	2 numaralı ratın 7. Gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. VEGF pozitifliği (oklar), ABC-P, boyama, 40X.	62

Şekil 4.16. 31 numaralı ratın 14. Gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. VEGF pozitifliği (oklar), ABC-P boyama, 400X.	63
Şekil 4.17. 24 numaralı ratın 14. gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. FGF pozitifliği (oklar), ABC-P boyama, 400X.	63
Şekil 4.18. 37 numaralı ratın 14. gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. FGF pozitifliği (oklar), ABC-P boyama, 400X.	64
Şekil 4.19. Gen ekspresyon düzeylerinin gruplara göre dağılımı.	68

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Yara iyileşmesinde rol oynayan temel hücre tiplerinin görevleri ve kaynakları.	17
Çizelge 3.1.	Deney grupları ve denek sayıları.....	28
Çizelge 3.2.	Deney gruplarına uygulanan biyolojik ajanların doz, uygulama sıklığı ve süreleri.	31
Çizelge 3.3.	Yara iyileşme skorlamasında kullanılan parametreler ve değerlendirme skorları.	34
Çizelge 3.4.	Real-Time PCR işlemlerinde kullanılan olan primer çiftleri.	39
Çizelge 4.1.	Gruplara göre yara alanlarının mm2 cinsinden değerleri.....	44
Çizelge 4.2.	Grupların 7 ve 14. günlerdeki yara iyileşme oranları (%).	45
Çizelge 4.3.	0. gündeki yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorları.....	48
Çizelge 4.4.	7. gündeki kontrol grubunun yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorları.	51
Çizelge 4.5.	7. gündeki kontrol grubunun yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorlarının istatistiksel dağılımı.....	52
Çizelge 4.6.	14. gündeki kontrol grubunun yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorları.	56
Çizelge 4.7.	14. gündeki kontrol grubunun yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorlarının istatistiksel dağılımı.....	57
Çizelge 4.8.	7. Gündeki immunohistokimyasal değerlendirme bulguları.	59
Çizelge 4.9.	14. Gündeki immunohistokimyasal değerlendirme bulguları.	60
Çizelge 4.10.	7. ve 14. gündeki immunohistokimyasal bulguların istatistiksel dağılımı.....	61
Çizelge 4.11.	ELISA analizi sonuçlarının istatistiksel dağılımı.....	65
Çizelge 4.12.	Kan biyokimyasal parametrelerinin gruplar ve zamana göre dağılımı.	66
Çizelge 4.13.	Oksidatif stres parametrelerinin (TAS, TOS, OSI) gruplara ve zamana göre dağılımı.	67
Çizelge 4.14.	Gen ekspresyon düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	68

SİMGELER

%	Yüzde
&	Ve
<	Küçüktür
g	Gram
mg/kg	Miligram/ Kilogram

KISALTMALAR

ALT	Alanin aminotransferaz
AMPK	Adenosine monophosphate ile aktive edilmiş protein kinaz
ANOVA	Varyans Analizi
ark.	Arkadaşları
Bax	Bcl-2-associated X protein
Bcl-2	B-cell lymphoma gene-2
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	Ethylene diamine tetra acetic acid
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
FSH	Folikül Stimüle Hormon
GAPDH	Gliseraldehid 3-Fosfat Dehidrogenaz
GLM	Genel Lineer Model
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIF-1α	Hipoksi-indüklenebilir faktör 1-alfa
HMGB1	High mobility group box 1
HUVEC	İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücreleri
IgG	İmmünoglobülin G
JNK	Jun N-terminal kinazları
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	Lüteinleştirici Hormon
MAFLD	Metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
Mg/kg	Miligram/Kilogram
MMP	Matriks Metalloproteinaz
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NADPH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NAFLD	Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
NOX	NADPH oksidaz
Nrf2	Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PI3K	Fosfatidilinositol 3-Kinaz
RNA	Ribonucleic Acid
ROS	Reaktif oksijen türleri
TLR4	Toll benzeri reseptör 4
TNF	Tümör Nekroz Faktör

TNF	Tümör Nekroz Faktör
TNF-α	Tümör nekrosis faktör-alfa
vb	ve benzeri

1. GİRİŞ

Deri, organizmayı fiziksel, kimyasal ve biyolojik dış etkenlere karşı koruyan en geniş organ olmasının yanı sıra, immün yanıtın düzenlenmesi ve doku homeostazının sürdürülmesinde kritik rol oynayan fonksiyonel bir bariyerdir. Fiziksel travma, cerrahi girişimler veya çeşitli patolojik süreçler sonucunda deri bütünlüğünün bozulması, yara oluşumuna yol açmakta ve bunu takiben doku bütünlüğünün yeniden sağlanmasını amaçlayan karmaşık ve çok aşamalı bir iyileşme süreci başlatılmaktadır. Bu süreçte yer alan hücresel ve moleküler mekanizmalardan herhangi birindeki aksaklık, yara iyileşmesinin gecikmesine veya kronik yara gelişimine neden olabilmektedir. Özellikle kronik yaralar, artmış enfeksiyon riski, sepsisemi, ekstremité kaybı, yaşam kalitesinde belirgin azalma ve yüksek tedavi maliyetleri ile önemli bir klinik ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Bu nedenlerle, yara iyileşmesini destekleyen etkili, güvenli ve düşük maliyetli alternatif tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi güncel ve klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda yara iyileşmesinin moleküler temellerini açıklamaya yönelik çalışmalar artış göstermiştir. Özellikle sitokinler, büyüme faktörleri, apoptotikler ve metabolik düzenleyicilerin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri yoğun biçimde araştırılmaktadır. Bu bağlamda, son yıllarda tanımlanan ve temel olarak metabolik regülasyonla ilişkilendirilen Asprosin hormonu dikkat çekmektedir. Asprosin hormonunun metabolik hastalıklar, inflamatuvar süreçler ve hücresel stres yanıtları ile ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, yara iyileşmesi sürecindeki moleküler ve histopatolojik etkilerine yönelik çalışmalar sınırlıdır. Özellikle tam katlı deri yaralarında Asprosin hormonunun inflamatuvar yanıt, hücre proliferasyonu, apoptotik denge ve doku yeniden yapılanması üzerindeki rolü net olarak ortaya konulamamıştır. Bu durum, yara iyileşmesinin çok boyutlu değerlendirilmesini amaçlayan yeni deneysel çalışmalara duyulan gereksinimi artırmaktadır.

Bu çalışmanın özgün değeri, Asprosin hormonunun ratlarda oluşturulan tam katlı deri yaralarında yara iyileşmesi süreci üzerindeki etkilerinin klinik iyileşme parametrelerinin yanı sıra; moleküler ve histopatolojik düzeyde de araştırılmasıdır. Çalışmada, yara iyileşmesinin farklı aşamalarında rol oynayan moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi ve histopatolojik bulgularla ilişkilendirilmesi hedeflenmiştir. Böylece, Asprosin hormonunun yara iyileşmesi sürecindeki potansiyel düzenleyici rolüne ilişkin literatürdeki önemli bir boşluğun doldurulması amaçlandı.

Bu araştırmada yanıt aranan temel araştırma sorusu, “Asprosin hormonunun ratlarda oluşturulan tam katlı deri yaralarında yara iyileşmesi sürecini moleküler, histopatolojik ve klinik açıdan etkileyip etkilemediği” şeklinde belirlenmiştir. Bu kapsamda, Asprosin hormonunun inflamasyon, hücre proliferasyonu ve apoptoz süreçleri üzerindeki etkilerinin yara iyileşmesi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmanın amaçları doğrultusunda belirlenen hedefler; deneysel tam katlı deri yarası modelinin oluşturulması, Asprosin hormonunun uygulanması, yara iyileşmesinin klinik, histopatolojik ve moleküler düzeyde incelenmesi ve ilgili belirteçlerin analiz edilmesi şeklinde sıralanmaktadır. Elde edilen bulguların, yara iyileşmesinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte geliştirilebilecek yeni tedavi yaklaşımlarına katkı sağlaması beklenmektedir. Çalışmanın temel hipotezi, Asprosin hormonunun tam katlı deri yaralarında, yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğidir. Sıfır hipotezi ise, Asprosin hormonunun yara iyileşmesi süreci üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı yönündedir.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Deri

Deri, tüm vücudu kaplayan en büyük organlarından biri olup vücut ağırlığının %15'ini oluşturmaktadır. Derinin primer fonksiyonu, vücudu çevresel etkenlere karşı koruyan bir bariyer olarak savunma sisteminde görev almasıdır. Koruyucu ve termoregülatör işlevlerinin yanı sıra, duyuşal ve immünolojik fonksiyonlar aracılığıyla humoral dengeyi sürdürerek vücudun homeostazisinin korunmasında hayati bir görev üstlenir. Deri, kalın dış katmanlardan, sıcaklık değişimlerine duyarlı yaygın bir ter bezi sisteminden ve derinin yüzeyinin altında geniş bir yağ dokusu katmanından oluşmaktadır. Deri; epidermis, dermis ve hipodermis (deri altı doku) adı verilen üç katmandan olup, bu katmanların her birinin vücutta kendi işlevleri vardır (McLafferty vd., 2010; Yamauchi vd., 2016; Liang vd., 2022).

2.1.1. Epidermis

Epidermis, ortalama olarak yaklaşık 0,1 mm kalınlığındadır ve vücudun farklı bölgelerinde kalınlık bakımından değişkenlik göstermektedir. Çok katlı epitel hücrelerden oluşan bu yapı, derinin şekil ve kalınlığının korunmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Ayrıca, keratinize hücrelerin uzaklaştırılması yoluyla epidermis yüzeyinin düzenli olarak yenilenmesini sağlar. Yapılan güncel çalışmalar, epidermisin keratinositler, melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri olmak üzere dört farklı hücre tipini içerdiğini ve bu hücrelerin yaklaşık %95'inin keratinositlerden oluştuğunu göstermektedir. Keratinositler, bazal katmandan yüzeye doğru ilerlerken belirgin sınırlarla ayrılmış katmanlar oluştururlar. Bu katmanlar sırasıyla stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum ve stratum corneum olarak adlandırılmaktadır. Stratum lucidum tabakası yalnızca avuç içi ve ayak tabanı gibi kalın epidermal bölgelerde bulunmaktadır (Bediz Ölçer ve Gönül, 2002).

2.1.1.1. Stratum Bazale

En içteki bu katman, amitoz veya mitoz bölünüp sürekli olarak üreyen tek sıralı silindirik hücrelerden oluşmaktadır. Üst katmanlarda oluşan doku kaybı, bu katman tarafından yenilenir. Bu katmandaki hücreler alt katmana hemidesmozom, üst katmana ise desmozom ile bağlanır. Deriye renk veren pigmenti yapan melanositlerin oranı bu hücreler içerisinde oldukça azdır. Bu katmandaki Merkel hücreleri sensorik sinir sonlarıyla bağlantılıdır (Aughey ve Frye, 2001; Karasu, 2006).

2.1.1.2. Stratum Spinozum

Keratinosit bakımından zengin olan bu katman kübik, poligonal ve mozaik görünümlü hücrelerden oluşmaktadır. Bu katmandaki hücrelerin de üreme yeteneğinin bulunmasından dolayı stratum basale ve stratum spinosum katmanlarına beraber doğurucu katman da denilmektedir. Bu katmanda langerhans ve melanosit hücreleri de bulunur (Aughey ve Frye, 2001; Karasu, 2006; Kılıçaslan Sönmez, 2018).

2.1.1.3. Stratum Granülozum

Bu katman, çok katlı yassı çekirdekli keratinositlerden oluşmaktadır. Hücreler yüzeye doğru göç ettikçe sitoplazmalarında keratin öncül maddesi niteliğinde olan bazofilik keratohiyalin granüller birikmektedir (Aughey ve Frye, 2001; Kılıçaslan Sönmez, 2018).

2.1.1.4. Stratum Lusidum

Stratum granülozum ile stratum korneum arasında yer alan bu tabaka, yarı saydam ve homojen bir yapıya sahiptir. Bu katmanda, keratohiyalinin kimyasal değişime uğrayarak eleidin adı verilen maddeye dönüştüğü bilinmektedir (Karasu, 2006).

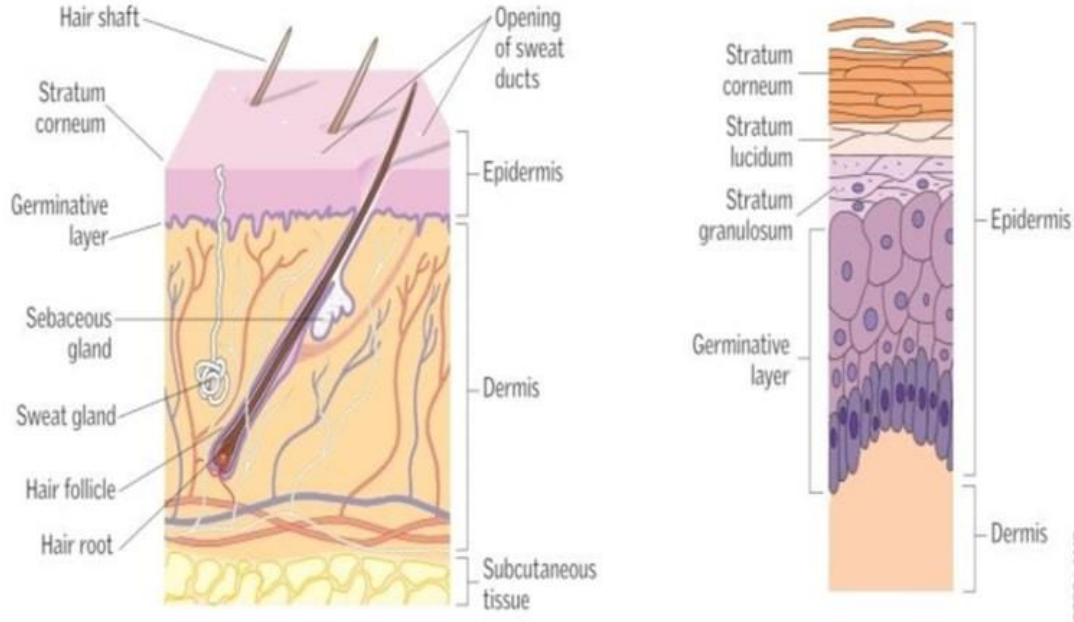
2.1.1.5. Stratum Corneum

Epidermisin en dış katmanını oluşturan bu tabaka, tamamen yassılaşmış ve aralarında boşluk bulunmayan hücrelerden meydana gelmektedir. Bu tabakadaki hücreler çekirdeksiz, keratinize ve ölü hücrelerden oluşarak epidermisin dış bariyerini meydana getirir (Aughey ve Frye, 2001; Karasu, 2006).

2.1.2. Dermis

Öncelikle epidermis için besleyici bir rol oynayan dermis, immun ve diğer destekleyici sistemleri sağlamanın yanında ısı, basınç ve ağrı-acı düzenlemesinde görev almaktadır. Dermis yaklaşık olarak 0.1-0.5 cm kalınlığındadır. Destek sağlayan kollajenöz liflerden ve mukopolissakkaritlerin matriksinde elastikiyet sağlayan elastik bağ dokudan oluşmuştur. Kolajen bağ doku bileşenlerini üreten fibroblastlar, laminin, fibronektin, vitronektin, yangısal ve immun yanıtta görevli mast hücreleri, melanin pigmentinin üretiminde görevli melanositler, dermisin temel hücreleridir. Geniş bir vasküler ağa sahip olduğundan termoregülasyonu, derinin beslenmesini, immun yanıtı ve deri onarımını sağlamada önemli bir rol oynamaktadır. Bu vasküler ağın en önemli özelliği, derinin tüm katlarında

arteriyovenöz anastomoz yapmış olmasıdır. Kan akışı değişiklikleri çoğunlukla, çeşitli fizyolojik tepkiler ve korku, heyecan gibi psikolojik etkilerle ilişkili olarak deride görülür (Walters ve Roberts, 2002; Kılıçaslan Sönmez, 2018). Derinin katmanları Şekil 2.1'de verilmiştir ((Bediz Ölçer ve Gönül, 2002).



Şekil 2.1. Epidermis katmanları ve dermisin temel yapıları.

2.2. Yara ve Yara İyileşmesi

2.2.1. Yara

Deri, canlı yaşamında önemli bir rol oynadığından dolayı bu koruyucu bariyerin yapısının bozulması canlı sağlığını ciddi bir şekilde etkileyebilmektedir. Çevreyle doğrudan teması olan deri, dış etkenlere en çok maruz kalan organlardan biridir. Yara, derinin epidermisinde meydana gelen, enfeksiyon veya sepsise yol açabilen, farklı etmenlerin (travma, cerrahi ensizyon, yanma vb.) ortaya çıkmasıyla deri bütünlüğünün bozulmasıdır (Temamogulları vd., 2009; Schultz vd., 2003; Xu vd., 2015; Abdullah, 2016; Liang vd., 2022).

Yarada, sadece bölgede bir lezyon oluşmasının yanı sıra kanama yoluyla vücudun sıvı kaybetmesi, çevre dokuların da etkilenmesi, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelerek sepsise neden olabilmesi gibi riskli durumlar da oluşabilmektedir (hayat vd.i, 2011; Qi vd., 2022; Liu vd., 2023).

Yaralar etiyolojik olarak 3'e ayrılabilirler;

a) Mekanik Travmalar: Savaş, deprem ve sel gibi afet yaralanmaları, trafik kazaları, travmalar, cerrahi ensizyonlar vb.

b) Termal ve Kimyasal Yaralar: Yanma ve donma gibi sıcaklık ve kimyasal maddelerin neden olduğu yaralar,

c) Kronik Ülseratif Yaralar (Luo vd., 2021; Zhang vd., 2024).



Şekil 2.2. Açık kırık sonucu şekillenmiş yara.



Şekil 2.3. Bir kedinin bacağına meydana gelen yumuşak doku ve tam katlı deri yarası.

Yaranın klinik bulguları lokal, görevsel, genel ve uzak bulgular olarak görülür.

a) Lokal klinik bulgular: Ağrı, kanama ve yara kenarlarının açıklığı primer lokal, skatrizasyonun oluşmasıyla iyileşme aşamalarının görülmesi sekonder lokal klinik bulgular olarak adlandırılır.

b) Görevsel klinik bulgular: Yaranın bulunduğu bölgede fonksiyon bozukluğu nedeniyle topallık ve görme güçlüğü gibi durumların görülmesidir.

c) Genel klinik bulgular: Yaranın büyüklüğü ve enfeksiyon durumuna göre vücut ısı artışı, iştahsızlık, titreme ve yatma isteği gibi durumların görülmesidir.

d) Uzak klinik bulgular: Yara bölgesindeki damar ve sinirlerin hasarından dolayı uzaktaki dokularda bu hasara bağlı bozuklukların şekillenmesidir (Yanık, 2012; Akdoğan, 2019).



Şekil 2.4. Bir köpeğin pati bölgesinde trafik kazası sonucu meydana gelen doku kayıplı enfektif yara.

Yaralar klinik açıdan akut ve kronik yaralar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yara iyileşmesi aşamalarından herhangi birinin normalden daha uzun sürmesi yarayı kronik hale getirmektedir. Literatür verilerinde kronik yara, ortalama üç ay içerisinde fonksiyonel yapısını geri kazanamayan, tekrarlayabilen ve iyileşme eğilimi göstermeyen yaralar olarak adlandırılmaktadır (Geng vd., 2023). Kronik yaralar, diyabet, hiperglisemi, kalıcı inflamatuvar reaksiyonlar, enfeksiyon, immun sistem bozuklukları, oksidatif stresin etkisi, pyoderma ve sürekli doku irritasyonu gibi çeşitli etiyolojilere sahiptir. Ayrıca az gelişmiş ülkeler ve gelişmiş ülkeler arasında da kronik yaraların etiyolojisi arasında farklılıklar görülmektedir. Özellikle beslenme

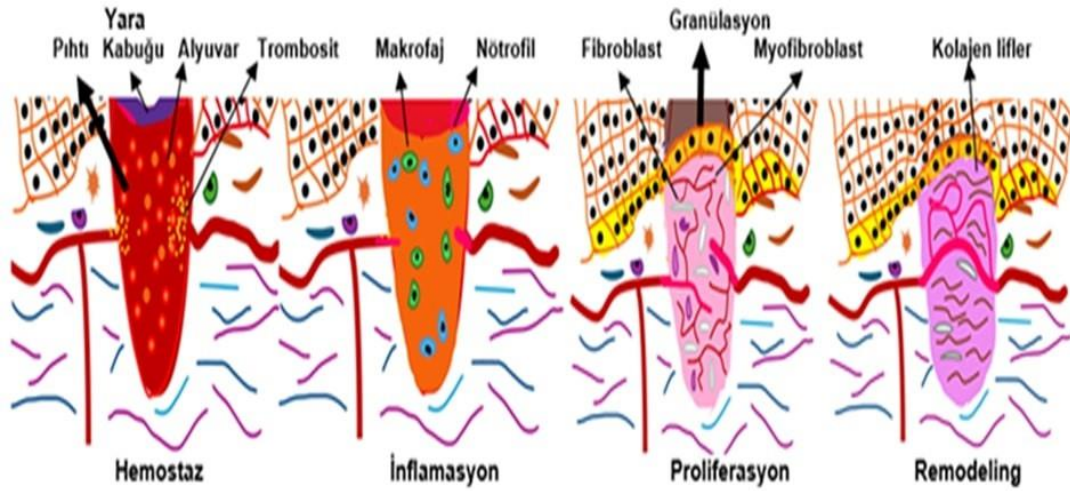
yetersizliklerinin ve paraziter enfestasyonların öne çıktığı bildirilmektedir (Schäfer ve Werner, 2008; Diban vd., 2023; Geng vd., 2023; Janowska vd., 2023). Kronik yara ile ilgili yürütülen bazı öncü laboratuvar çalışmalarında, derinin çok geniş bir organ olması sebebiyle deri florasındaki enfektif etkenlerin daha geniş alana yayılım göstereceği vurgulanmıştır (Siddiqui ve Bernstein, 2010). Başka bir çalışmada ise yara alanında kantitatif bakteriyolojik bir değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirme sonucunda enfeksiyonun 5 mg/l değerinin üstünde olması enfeksiyona işaret ettiğini ve derinin geniş bir organ olduğu için bu değere hızlı bir şekilde ulaşarak yara eksudatındaki bakteri miktarının iyileşmeyi geciktirdiği rapor edilmiştir (Yılmaz vd., 2013; Siddiqui ve Bernstein, 2010; Han ve Ceilley, 2017). Özellikle kronik aralardaki bu enfeksiyonun ilerlemesinin sepsis gibi riskli komplikasyonlara sebep olduğu bilinmektedir (Eriksson vd., 2022; Yener vd., 2025). Özellikle ekstremitelerde görülen kronik yaraların yaklaşık %7'si, tanı konulmasını takip eden bir yıl içinde amputasyonla sonuçlanmaktadır. Kronik yara hastalarında sepsis ve ekstremit amputasyonları ciddi düzeyde mortaliteye yol açmakta olup, beş yıllık takiplerde ölüm oranlarının %80'e kadar ulaşabildiği bildirilmektedir (Yavuz vd., 2020; Eriksson vd., 2022; Xiong vd., 2024).

Dünya genelinde nüfusun yaklaşık %1–2'sinin kronik yaralardan etkilendiği bildirilmektedir (Falanga vd., 2022). Kronik yara tedavisine yönelik sağlık harcamalarının yıllık 20–90 milyar dolar arasında değiştiği ve bu durumun küresel ölçekte yaklaşık 500 milyon hastayı ilgilendirdiği ifade edilmektedir (Jorgensen vd., 2016; Sharma vd., 2023). Kronik yara yönetimiyle ilişkili maliyetlerin başlıca bileşenleri arasında yara bakım malzemeleri (%15–20), hekimlik ve hemşirelik hizmetleri (%30–35) ile hastane ve klinik giderleri (yaklaşık %50) yer almaktadır (Mirhaj vd., 2022). Bu veriler, kronik yaraların sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturduğunu göstermektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik yaraların yönetimine yönelik yıllık harcamanın 50 milyar dolara, yanık tedavi maliyetlerinin 7,5 milyar dolara ve ensizyon ya da travmaya bağlı gelişen skar dokusunun yönetimine ilişkin maliyetlerin 12 milyar dolara ulaştığı bildirilmektedir (Leavitt vd., 2016; Yılmaz, 2023). Kronik yaralar; yüksek maliyetler, enfeksiyon progresyonu sonucu sepsis, ekstremit amputasyonları, beslenme bozuklukları ve hatta mortalite artışı gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir (Xu vd., 2020). Tüm bu klinik ve ekonomik yükler göz önünde bulundurulduğunda, etkili, düşük maliyetli ve alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve uygulanmasının büyük önem taşıdığı anlaşılmaktadır.

2.2.2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, deri ve yumuşak dokuların yaralanmasının ardından başlayan karmaşık fizyolojik bir süreçtir. Deri yaralarının iyileşmesi, hücre çoğalması, göçü, farklılaşması ve artan biyosentetik aktiviteyi kapsayan bir dizi hücresel ve moleküler olaylar vasıtasıyla gerçekleşir (Yılmaz, 2012). Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling adı verilen dört aşamadan oluşur. Bu aşamaların birinde meydana gelen herhangi bir aksama ve bozukluk yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Yavuz vd., 2020; Uberoi vd., 2024).



Şekil 2.5. Yara iyileşme fazları.

2.2.2.1. Hemostaz Aşaması

Yaralanmanın hemen ardından, hasarlı kan damarlarında hızlı bir şekilde gelişen vazokonstriksiyon ile kan kaybını önlemek amacıyla ilk hemostatik yanıt oluşur (Velnar vd., 2009). Pıhtılaşma sürecine başlıca katkıyı sağlayan trombositler, vasküler subendotelyal matriks ile karşılaştıklarında aktive olurlar. Trombosit reseptörleri, damar duvarına yapışmayı sağlayan ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenleriyle etkileşime girer. Bu etkileşimin ardından trombin, pıhtılaşmayı güçlendiren biyoaktif molekülleri içeren alfa ve yoğun granüllerin salınımını tetikleyerek trombositlerde konformasyonel bir değişimi indükler (Golebiewska ve Poole, 2015). Bu sürecin sonucunda, fibrin, fibronektin, vitronektin ve trombospondin gibi bileşenlerden oluşan, çözünmeyen bir pıhtı yapısı olan eskar meydana gelir. Eskar, kanamayı durdurarak yaranın kapanmasına katkı sağlar (Zaidi ve Green, 2019). Ayrıca, bakteriyel geçişi önleme, göç eden bağışıklık hücreleri için

bir yapı iskelesi oluşturma ve yara onarımına öncülük eden sitokinler ve büyüme faktörleri için bir rezervuar görevi görme gibi çeşitli fonksiyonlara da sahiptir (Delevary vd., 2011).

Trombositler, ya direkt bağışıklık hücrelerini eskarda yakalayarak ya da degranülasyon yoluyla kemokin atraktant (çekici madde) içeren bir sekretom salarak, bağışıklık hücrelerinin yaralı bölgeye taşınmasında önemli bir rol oynar (Golebiewska ve Poole, 2015). Trombosit sekretomu, ayrıca fibroblastlar ve keratinositler gibi kalıcı deri hücrelerini uyaran çeşitli büyüme faktörlerini de içermektedir. Yaranın ilk iyileşme aşamasında en baskın hücre tipi olan trombositler, bakteriyel enfeksiyonların erken dönemde engellenmesinde de aktif olarak rol oynar (Scully vd., 2020).

Yeterli pıhtı oluşumunun ardından, aşırı trombozun önlenmesi amacıyla pıhtılaşma süreci düzenleyici mekanizmalar tarafından sonlandırılır. Bu süreçte, trombosit agregasyonu prostasiklin tarafından inhibe edilir; trombin, antitrombin III aracılığıyla baskılanır; pıhtılaşma faktörleri V ve VII, aktif protein C tarafından inaktive edilir. Aynı zamanda, hasarlı damar duvarı, trombosit kaynaklı büyüme faktörüne (PDGF) yanıt olarak düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinin proliferasyonu ile onarılır (Wilkinson ve Hardman, 2020). Ancak olgun endotel hücrelerinin proliferatif kapasitesi sınırlı olduğundan, endotel progenitör hücreleri de bu sürece destek olmak üzere bölgeye göç eder (Rennert vd., 2012).

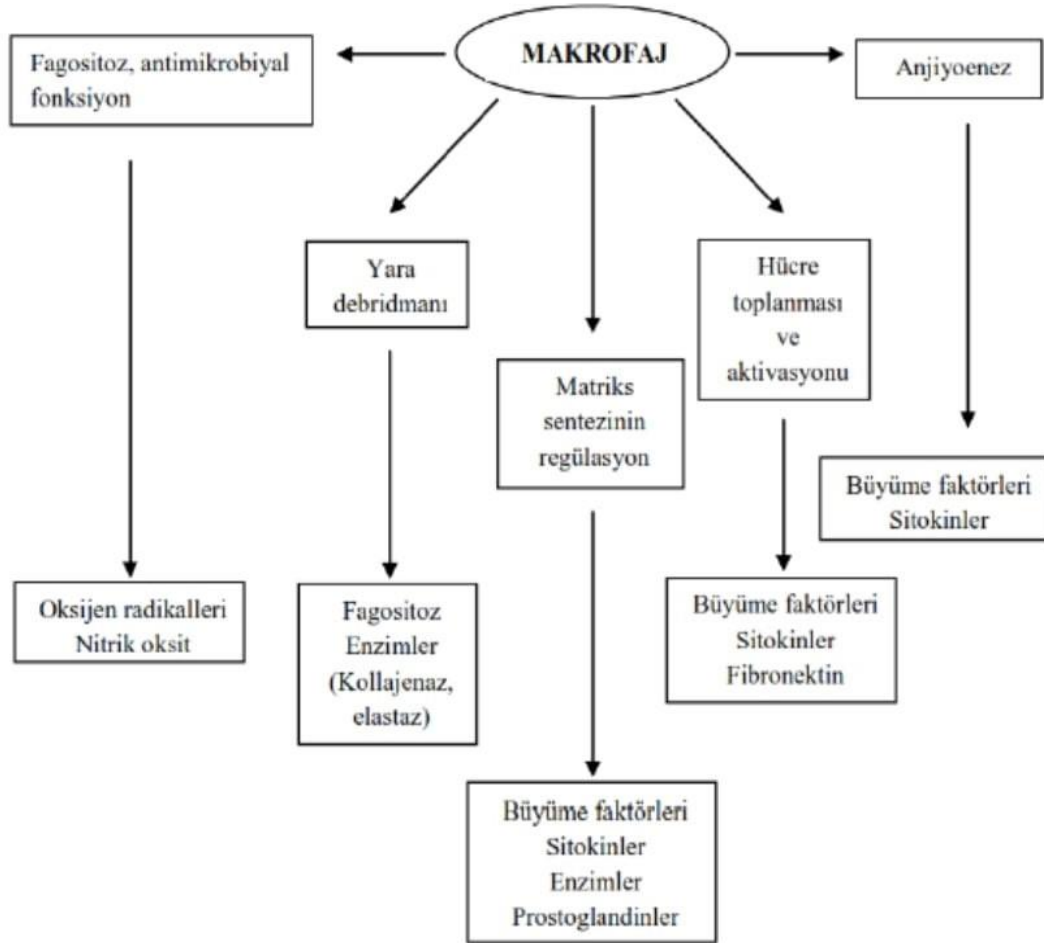
2.2.2.2. İnflamasyon Aşaması

İnflamasyon aşaması, yaranın bulunduğu bölgede en yoğun olarak bulunan nötrofil başta olmak üzere, lökositlerin bu bölgeye ulaştığı ve bölgede vaskülarizasyonun başladığı aşamadır (Yalman, 2018). Nötrofiller, yara bölgesindeki yabancı materyalleri ve nekrotik dokuları temizler. Ayrıca iyileşmede önemli rol oynayan Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF), Tümör Nekrozis Faktör (TNF α) ve İnterlöykin (IL-1) salgılanmasını sağlar (Nauta vd., 2011).

Nötrofilleri takiben yaralanmadan 2-3 gün sonra yara bölgesinde Monositlere rastlanır (Bozkurt, 2018). Monositler bölgeye ulaştıktan sonra yara iyileşmesinde kritik bir rol üstlenen makrofajların yoğunluğu artar. Makrofajların yara iyileşmesi sürecindeki oranı 2-4 gün içerisinde artmakta ve 5. günde en baskın inflamatuvar hücreler haline gelmektedir. Fagositoz ve antimikrobiyal savunmada kritik rol üstlenen makrofajlar, aynı zamanda anjiyogenezis ve ekstrasellüler matriks sentezine de katkıda bulunur. Makrofaj aktivasyonunun ilk uyarıcıları, trombositlerden salınan

çeşitli biyokimyasal faktörlerdir. Bu aktivasyon sonucunda, anjiyogenezis ve fibroplaziyi destekleyen sitokinlerin salınımı ile nitrik oksit sentezi artış gösterir. Aktive makrofajlar ayrıca interferonlar (IFN) ve interlökinler (IL) gibi lenfokinleri salgılayan lenfositler dahil olmak üzere çeşitli immün hücrelerini de uyatabilmektedir (Witte ve Barbul, 1997).

Yara iyileşmesinde makrofajların rolü Şekil 2.6'da verilmiştir (Uzun, 2013).



Şekil 2.6. İyileşmede makrofajların rolü.

2.2.2.3. Proliferasyon Aşaması

Yaralanmayı izleyen birkaç gün içerisinde enfeksiyon oranı belirgin şekilde azalır. Proliferatif faz, yaranın yeniden onarımı olarak tanımlanmakta olup anjiyogenezis, fibroplazi ve yeniden epitelizasyon süreçlerini içeren lezyon kapanmasından sorumludur. Bu fazın temel amacı, kontraksiyon ve fibroplazi yoluyla hasarlı doku alanını azaltmak ve keratinosit aktivasyonunu destekleyen uygun bir epitel bariyeri oluşturmaktır.

Bu biyolojik süreçler, yaranın oluşumundan sonraki ilk 48 saat içinde başlamaktadır ve iyileşmenin seyri doğrultusunda yaklaşık 14. güne kadar devam edebilmektedir. Proliferatif faz; reepitelizasyon, anjiyogenezis, granülasyon dokusu oluşumu ve kontraksiyon olmak üzere dört alt evreden oluşur (Li vd., 2007; Koçak, 2021).

2.2.2.3.1. Reepitelizasyon

Yara bölgesinde reepitelizasyonun gerçekleşebilmesi için keratinositlerin proliferasyonu, göçü ve farklılaşması gereklidir. Yaralanmadan sonraki ilk 24 saat içinde keratinositler lezyon çevresine doğru göç etmeye başlar. Yaralanmayı takiben 2–3 gün içerisinde ise bazal tabakadaki keratinositlere ek olarak komşu kıl folikülleri ve ter bezlerindeki kök hücreler de proliferasyonu artırarak yara alanının kapanmasına katkıda bulunur. Hücrelerarası adezyonun sağlanmasında görevli desmozom ve hemidesmozomlarda meydana gelen fiziksel gerilim kaybı ve kontakt inhibisyonunun azalması, keratinosit göçünü başlatır. Bu süreç, membran permeabilitesinin artmasına ve kalsiyum akışının düzenlenmesine neden olan membrana bağlı kinazların aktivasyonu ile desteklenir. Keratinositler ayrıca adezyon özelliklerini yeniden düzenleyebilmek amacıyla ekstrasellüler matriks proteinlerinin degradasyonunda rol oynayan proteazlar salgılar. Yeni adezyon yapılarının oluşmasını takiben hücre göçü sona erer ve keratinositler, salgıladıkları proteinlerle bazal membranın yeniden yapılanmasını başlatır. Reepitelizasyon sürecinin temel bileşeni olan keratinosit göçü; epidermal büyüme faktörü (EGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF), transformasyon büyüme faktörü- α (TGF- α) ve IL-6 gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından uyarılmaktadır (Li vd., 2007; Landen vd., 2016; Koçak, 2021).

2.2.2.3.2. Anjiyogenezis

Anjiyogenezis, damarsal gelişim ya da neovaskülarizasyon olarak tanımlanmakta olup, keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından salgılanan proanjiyogenik faktörlerin etkisiyle başlar ve yara iyileşmesi sırasında kan damarı ağının yeniden düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenir. Yara iyileşmesi sürecinde hücre göçü için gerekli oksijen ve besin maddelerinin sağlanması bu yeni damar ağı sayesinde gerçekleştiğinden, anjiyogenezis yara onarımının temel bileşenlerinden biridir. Anjiyogenezi uyaran başlıca büyüme faktörleri arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast

büyüme faktörü (FGF) yer alır. Ayrıca anjiyopoetin, anjiyogenin, anjiyotropin, TGF- β , TNF- α , IL-1, IL-8 ve serin proteaz trombin gibi moleküller de anjiyogeneizde önemli işlevler üstlenmektedir (Kirshner ve Eaglstein, 1993; Shibuya, 2011).

Yaralanma sırasında düşen oksijen düzeyine bağlı olarak gelişen hipoksik stres, anjiyogenezin başlıca tetikleyicisi olan VEGF üretimini artırır. Endotel hücrelerinin aktivasyonunda iki spesifik VEGF reseptörü görev alır: VEGFR1 (Flt1) ve VEGFR2 (KDR/Flk1). Bu reseptörlerin uyarılması ile aktif endotel hücreleri yara bölgesine göç eder, proliferasyon gösterir ve yeni kan akışını sağlayacak tübüler yapılar oluşturur (Shibuya, 2011).

Anjiyogenez başlangıcında aktif endotel hücreleri, komşu hücrelerle olan bağlantılarını çözerek ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerini ve bazal membranı parçalar. Bu süreçte, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi proteolitik enzimler endotel hücreleri tarafından salgılanır; MMP'ler önce bazal membranı, ardından ECM'yi yıkarak endotel hücre göçü için uygun bir yol oluşturur (Iruela-Arispe vd., 1991).

Neovaskülarizasyon bölgesinde olgunlaşmamış endotel tübülleri proliferasyonlarını sürdürerek fonksiyonel damar yapılarına dönüşür. ECM proteinlerinden laminin, endotel hücre proliferasyonu ve tübül oluşumunda kritik bir role sahiptir. Ayrıca yalnızca yara iyileşmesi sürecinde aktif olduğu bilinen $\alpha\beta 3$ integrin reseptörü, endotel yüzeyinde MMP-2 birikimini düzenleyerek anjiyogenez üzerinde önemli bir modülatör etki göstermektedir (Nguyen ve Soulika, 2019).

2.2.2.3.3. Granülasyon Doku Oluşumu

Hemostaz fazında oluşan geçici yara matrisi, proliferasyon fazı boyunca fibroblastlar, granülositler, makrofajlar ve yeni kan damarları ile zenginleşen, kollajen demetleriyle desteklenmiş granülasyon dokusu ile yer değiştirir. Bu doku, yaralı bölgenin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün kısmen yeniden sağlanmasında kritik bir rol oynar. Epidermal tabaka, göç eden keratinositler tarafından neredeyse tamamen kaplandığında yara yüzeyi “fermuar” benzeri bir görünüm alır ve keratinositler yeniden normal fenotiplerine döner (Nguyen ve Soulika, 2019).

Sağlam dermal sınırdaki yer alan fibroblastlar, reepitelizasyonla birlikte keratinositlerin güvenli bir bariyer oluşturmasının ardından yara yatağına doğru ilerlemeye başlar. Göç eden fibroblastların temel görevi; kollajen başta olmak üzere ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin sentezi ve organizasyonunu gerçekleştirerek granülasyon dokusunun gelişimini sağlamaktır. Diğer bir ifadeyle

fibroblastlar, çevre dokudan yara alanına göç eder, proliferasyon gösterir ve trombositler ile makrofajların yanı sıra fibroblastlar tarafından salgılanan sitokinler ile PDGF, TGF- β , bFGF ve bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle ECM üretimini artırır (Tracy vd., 2016).

Bu büyüme faktörleri, hücre adezyonunu ve göçünü destekleyerek yara iyileşmesi için gerekli ECM birikimine katkıda bulunur. Granülasyon dokusunun iki ana uyarıcısı PDGF ve TGF- β 'dır. PDGF, fibroblast aktivasyonunda otokrin ve parakrin yollarla işlev görür. TGF- β 'nın erken granülasyon fazında fibrin pıhtısı içinde bulunan inaktif formu (Pro-TGF), yerleşik hücrelerden salınan proteazlar tarafından aktive edilir. Aktif TGF- β , fibroblastları ECM bileşenlerinin, integrin reseptörlerinin ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerinin sentezi için uyarmaktadır (Hinz vd., 2004; Rice vd., 2012)..

2.2.2.3.4. Kontraksiyon

Granülasyon dokusunun oluşumunu takiben yara bölgesindeki fibroblastlar aktin mikrofilamentleri üreterek miyofibroblastlara farklılaşır (Li vd., 2007). Miyofibroblastlar; miyozin, desmin ve α -düz kas aktini sentezleyerek, aynı zamanda integrin reseptörlerinin dağılım ve profilini değiştirir. Bu değişim, miyofibroblastların oluşturduğu kontraktıl kuvvetin yara dokusunun tamamına ve yara kenarlarına iletilmesini sağlayan kompleks bir yapının ortaya çıkmasına olanak tanır. Bu hücreler yara kenarlarında yoğunlaşarak çevre dokuya tutunur ve ürettikleri mekanik çekme kuvveti ile yara açıklığını merkeze doğru daraltır. Böylece doku sınırlarının merkez yönünde çekilmesi yoluyla kontraksiyon sağlanır (Hinz, 2006; Li vd., 2007).

2.2.2.4. Remodeling (yeniden onarım) Aşaması

Proliferatif faz sırasında rastgele düzenlenerek sentezlenen doku bileşenleri, remodeling aşamasında yeniden organize edilerek işlevsel bir yapı kazanır. Bu faz, doku yenilenmesine bağlı olarak skar dokusunun mekanik dayanıklılığında belirgin bir artış ile karakterizedir. Remodeling aşamasının temel özelliği, granülasyon dokusunun başlıca bileşenlerinden biri olan Tip III kollajenin, daha dayanıklı olan Tip I kollajene dönüşmesidir. Bu süreçte kollajen fibrillerinin yeniden şekillenmesi sağlanır ve sağlam deride bulunan gerilme gücü ile mekanik stabilite kısmen yeniden oluşturulur (Ireton vd., 2013).

Bu aşamada, artık gereksinim duyulmayan hücreler ile yara bölgesindeki nötrofillerin, makrofajların ve fibroblastların önemli bir kısmı apoptozis veya göç yoluyla elimine edilir (Payne vd., 1992). Hücre yoğunluğunun azalması skar dokusu oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca remodeling fazında damar ağının yeniden düzenlenmesini sağlayan revaskülarizasyon süreçleri gerçekleşir (Liarte vd., 2020).

Remodeling aşaması yaralanmayı takip eden birkaç hafta sürebileceği gibi bazı durumlarda yıllarca devam edebilir. Bununla birlikte, doku ne kadar uzun süre iyileşirse iyileşsin, orijinal sağlam dokunun gerilme kuvvetine tamamen ulaşamaz. Sağlıklı deride bulunan kıl folikülleri ile ter ve yağ bezleri gibi yapılar ile doğal elastikiyet ve hareket kabiliyeti çoğunlukla korunurken, ciddi doku hasarları sonrasında bu yapı ve fonksiyonların tamamen geri kazanılamayabileceği bilinmektedir (Bishop, 2008; Liarte vd., 2020).

Yara iyileşmesinde rol oynayan temel hücre tiplerinin görevleri ve kaynakları Çizelge 2.1’de verilmiştir (Singh, 2017; Yılmaz, 2023).

Çizelge 2.1. Yara iyileşmesinde rol oynayan temel hücre tiplerinin görevleri ve kaynakları.

Hücre Tipi	Hücre Kaynağı	Zamanlama	Görev ve Fonksiyonlar
Trombositler	Hasarlı kan damarları	Yaralanmayı takiben saniyeler içinde bölgeye ulaşır	Hemostazın sağlanabilmesi için trombüs oluşumu; PDGF ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin salınımı, bu sayede diğer hücrelerin aktivasyonunu ve yara iyileşmesi sürecinin başlatılması.
Nötrofiller	Kan damarları	İnflamatuar yanıtın erken fazında	Bakterilerin fagositozu, proteolitik enzimlerin salınımı, vasküler geçirgenlikte artış sağlaması.
Mast Hücreleri	Dokuda bulunan yerleşik hücreler ve damar kökenli hücreler	İnflamasyon süreci boyunca	İnflamatuar yanıtın düzenlenmesi, histamin ve diğer mediyatörleri salınımı, vasküler permeabilityi artırması.
Makrofajlar	Dokudaki makrofajlar ve monositlerden farklılaşan hücreler	Nötrofillerde n sonra yara bölgesine gelir	Hücrel debris ve mikroorganizmaların fagositozunu, sitokin ve proteaz salınımı ile inflammatuar yanıtı düzenlenmesi ve iyileşmenin proliferatif fazını başlatılması.
Keratinositler	Epidermis, kıl kökleri ve ter bezleri	Yaralanmayı takiben	Epidermal bariyerin yeniden oluşumu, reepitelizasyon sürecini gerçekleştirilmesi, neovaskülarizasyon.
Fibroblastlar / Myofibroblastlar	Yara çevresi derisi ve dolaşımdaki fibrositler	Proliferatif fazın erken dönemlerinden itibaren	Granülasyon dokusunun sentezi, kolajen sentezi, Proteazların salınımı, yara kontraksiyonu.
Endotelial Hücreler	Kemik iliği kaynaklı hücreler; mevcut damar endoteli	Proliferatif faz süresince	Anjiyogenez, neovaskülarizasyon; oksijen ve besin desteği.
Dendritik Hücreler	Epidermal Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler	Yaralanmada n sonraki ilk 48 saat	Bağışıklık yanıtının düzenlenmesi; reepitelizasyon.

2.2.3. Yara İyileşmesinde Rol Alan Belirteçler

2.2.3.1. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, yara iyileşmesinde granülasyon dokusu oluşumu ve doku rejenerasyonu için çok önemli olan fibroblast proliferasyonu, kollajen birikimi, keratinosit göçü ve anjiyogenez gibi süreçleri düzenler (Satapathy vd., 2025).

2.2.3.1.1. VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), yara iyileşmesi sırasında yenilenen dokulara oksijen ve besin maddeleri sağlamak için gerekli olan anjiyogenezin bir aracıdır. Hipoksi ve doku hasarına yanıt olarak çoğunlukla keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından salgılanır. VEGF ekspresyonundaki bozukluk, kronik yaralarda yetersiz neovaskülarizasyon ve uzun süreli iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, VEGF'nin, yenilenen dokulara yeterli kan akışını sağlayarak yara iyileşmesi sırasında anjiyogenezi teşvik etmede hayati bir rol oynadığı bildirilmiştir. VEGF eksikliği, kronik yara patolojisinde önemli bir faktördür ve bitkisel biyoaktifler dahil olmak üzere VEGF'yi hedef alan tedaviler, vaskülarizasyonu artırmak ve onarımı hızlandırmak için umut verici bir yaklaşımdır (Bao vd., 2009; Satapathy vd., 2025).

2.2.3.1.2. FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü)

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler), yara ve sinir onarımı, metabolizma kontrolü, yeni kan damarlarının oluşumu ve embriyoların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Hem laboratuvar ortamlarında hem de gerçek canlılarda öncelikle anjiyogenezi indükler, anjiyogeneze katılan çeşitli hücre tiplerini çeker ve bunların çoğalmasını ve göçünü teşvik eder. Anjiyogenez sürecinde önemli bir rol oynar. Bir yaralanmadan sonra, temel fibroblast büyüme faktörü (FGF), kemotaksis yoluyla monositleri, nötrofilleri, makrofajları ve fibroblastları hasarlı bölgeye çeker. Bu süreç, doku onarımı için gerekli olan granülasyon dokusunun oluşumunu, hücre bölünmesini ve büyümesini destekler. Deri onarım sürecinde yer alan fibroblastları ve diğer önemli hücreleri aktive ederek yara iyileşmesini hızlandırır. Hücre bölünmesini ve çoğalmasını (mitojenik aktivite) uyarır ve lokal iskemiye azaltır (mitojenik olmayan aktivite). Bu nedenle, çeşitli hücre tiplerinde hücre bölünmesi için bir uyarıcı görevi görür ve doku rejenerasyonunun birçok yönünde aktif rol oynar (Takaya vd., 2022; Firmansyah vd., 2024).

2.2.3.2. Sitokinler- İnterlökinler (IL)

İnterlökinler; nötrofiller, monositler/makrofajlar, keratinositler ve fibroblastlar gibi farklı hücre tipleri tarafından üretilen sitokinlerdir (Macleod vd., 2021).

2.2.3.2.1. IL-1

İnterlökin-1 (IL-1) ekspresyonunun büyük bir kısmı epidermiste, özellikle keratinositler tarafından gerçekleştirilmekte ve deri bariyerinin immün fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli roller üstlenmektedir. IL-1 ailesi sitokinleri, hücrel hasar, enfeksiyon ve çevresel stres faktörleri karşısında bir alarm olarak görev yaparak bağışıklık sistemini hızlı bir şekilde aktive etmektedir. Yara iyileşmesinde inflamasyonun başlatılması ve sınırlandırılmasında önemli bir rol üstlenmektedir. IL-1 ailesi sitokinlerinin kontrollü aktivasyonu, enfeksiyonların temizlenmesi ve yara iyileşmesi açısından hayati öneme sahipken; bu sinyallerin aşırı veya yetersiz düzenlenmesi yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Macleod vd., 2021; Garlanda vd., 2023).

2.2.3.2.2. IL-6

IL-6, akut inflamasyonda önemli bir rol oynayan ve yara iyileşmesinin normal sürecinde tamamlanması açısından gerekli bir sitokindir. Yaralanmayı takiben erken dönemde makrofajlar, keratinositler, endotelial ve stromal hücrelerden salınır. Proinflamatuvar sitokin üretimini ve lökositlerin yara bölgesine göçünü uyarır. İnflamasyon aşamasının ilerlemesiyle birlikte IL-6, onarıcı ve proliferatif aşamaya geçişin düzenlenmesinde de rol oynar. Ancak bu sürecin kontrolsüz gelişmesi, iyileşmenin geciktiği kronik yaralar veya aşırı hücre dışı matriks birikimiyle karakterize fibrozis ve patolojik yara izi oluşumuna neden olabilmektedir (Johnson vd., 2020; Li vd., 2022).

2.2.3.2.3. IL-10

İnterlökin-10 (IL-10), makrofajlar, düzenleyici T hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositler tarafından salınan, güçlü anti-inflamatuvar etkilere sahip bir sitokindir. Yara iyileşmesinde inflamasyonun kontrollü şekilde sonlandırılmasında kritik rol oynar. Yara iyileşmesinin inflamatuvar aşamasının ardından IL-10 düzeylerinin artması, proinflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını sağlayarak doku hasarını sınırlar. Yara iyileşme sürecinin proliferatif aşamaya sağlıklı bir şekilde geçişini sağlar. IL-10, reepitelizasyonu, anjiyogenezi ve hücre dışı matriksin yeniden yapılanmasını desteklerken, fibroblast aktivitesi ve kollajen birikimini sınırlayarak fibrozis ve aşırı yara izi oluşumunu azaltır. Bu nedenle IL-10'un yeterli ve dengeli ekspresyonu, fonksiyonel doku yenilenmesi ve minimal skar oluşumu ile karakterize

etkili bir yara iyileşmesi için gereklidir (King vd., 2014; Short vd., 2023).

2.2.3.3. Genler

2.2.3.3.1. TNF (Tumor Necrosis Factor)

Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α), başta makrofajlar olmak üzere keratinositler, fibroblastlar ve endotelyal hücreler tarafından salınan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. İnflamatuvar yanıtın başlatılması ve düzenlenmesinde önemli rol oynar (Ritsu vd., 2017).

2.2.3.3.2. Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)

Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), mitokondriyal membranda rol alan anti-apoptotik bir proteindir ve hücre yaşamını destekleyerek programlanmış hücre ölümünü baskılar (Bhan 2013).

2.2.3.3.3. BAX (Bcl-2-associated X protein)

BAX (Bcl-2-associated X protein) ise Bcl-2 ailesinin pro-apoptotik üyesidir ve hücrel stres durumlarında mitokondriyal yolağ üzerinden apoptozu aktive eder. Bcl-2/BAX dengesi, hücre kaderinin belirlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir (Ye vd., 2025).

Yara iyileşmesinin inflamasyon, proliferasyon ve remodeling aşamalarında TNF- α , Bcl-2 ve BAX koordineli şekilde görev almaktadır. TNF- α , erken inflamatuvar fazda lökosit göçünü, sitokin salınımını ve patojenlerin uzaklaştırılmasında uyarıcı bir rol üstlenerek iyileşme sürecinin başlatılmasını sağlar. Ancak aşırı veya uzun süreli TNF- α ekspresyonu kronik inflamasyon ve doku hasarına neden olabilmektedir. Proliferasyon ve remodeling aşamalarında hücre sayısının ve doku yapısının düzenlenmesi için apoptoz gereklidir. Bu süreçte Bcl-2 hücrelerin canlılığını destekleyerek keratinosit ve fibroblast proliferasyonuna katkı sağlarken, BAX hasarlı veya işlevini tamamlamış hücrelerin apoptozu uğramasını sağlar. Bcl-2/BAX dengesinin bozulması, ya hücre kaybına bağlı gecikmiş iyileşmeye ya da aşırı hücre birikimine bağlı fibrozis ve patolojik skar oluşumuna yol açabilmektedir. Bu nedenle TNF- α aracılı inflamasyon ile Bcl-2 ve BAX tarafından düzenlenen apoptoz arasındaki denge, sağlıklı ve fonksiyonel yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir (Yan vd., 2010; Ding vd., 2020; Ye vd., 2025).

2.2.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesi çeşitli faktörlerden etkilenmekte olup bunlar lokal ve genel olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. Lokal faktörler doğrudan yara alanıyla ilgili özellikleri kapsarken; genel faktörler ise canlının genel sağlık durumuyla ilişkili olarak iyileşmeyi etkilemektedir. Çoğu faktör birbiriyle bağlantılı olup genel faktörlerin çoğu, yara üzerinde lokal etkiler oluşturarak iyileşmeyi etkileyebilmektedir (Guo ve DiPietro, 2010).

2.2.4.1. Lokal Faktörler

2.2.4.1.1. Oksijenasyon

Oksijen, hücresel aktivite için gerekli enerji üretiminin temelini oluşturan ATP sentezlenmesinde önemli bir role sahiptir. Yara iyileşmesinin nerdeyse tüm aşamalarında rol oynayan oksijen; enfeksiyon yönetimi, anjiyogenez, keratinosit göçü ve farklılaşması, reepitelizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezine önemli katkılar sağlar. Ayrıca yara kontraksiyonunu destekleyerek doku iyileşmesini hızlandırır (Bishop, 2008).

Yaranın çevresi, vasküler yapının bozulması ve metabolik olarak aktif hücrelerin yüksek oksijen tüketimi nedeniyle hipoksik bir mikroçevre oluşturur. İleri yaş ve diyabet gibi sistemik durumlar, vasküler akışın bozulmasına yol açarak yetersiz doku oksijenasyonu için zemin hazırlamaktadır (Tandara ve Mustoe, 2004).

Yaralanmadan sonra meydana gelen geçici hipoksi, yara iyileşmesinin başlaması için fizyolojik bir sinyal görevi görür. Makrofajlar, keratinositler ve fibroblastlar aracılığıyla sitokin ve büyüme faktörü üretimini uyarır. Ancak hipoksinin uzun sürerek kronik hale gelmesi yara iyileşmesini geciktirmektedir (Tandara ve Mustoe, 2004; Bishop, 2008).

2.2.4.1.2. Enfeksiyon

İnflamasyon aşamasında yeterli dekontaminasyon sağlanamadığında inflamasyon uzamakta ve iyileşme süreci olumsuz etkilenmektedir. Bakteriler ve bunlara ait endotoksinler, IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin uzun süre yüksek seyretmesine yol açarak inflamasyon aşamasını uzatır. Bu durum kronik yaraların iyileşme sürecinin durmasına neden olabilir. Enfeksiyonun uzaması, ECM'yi bozan matris metalloproteinazların (MMP'ler) yükselmesine neden olur. Proteaz dengesindeki bu bozulma, büyüme faktörlerinin hızla yıkımlanmasına yol

açarak kronik yara oluşumuna neden olur (Edwards ve Harding, 2004; Menke vd., 2007).

Bakteriler enfekte yaralarda genellikle biyofilm tabakası oluşturur. Hücre dışı polisakkarit matrise gömülü bu kompleks mikrobiyal topluluklar, konvansiyonel antibiyotik tedavisine karşı yüksek direnç gösterir. Enfekte yaralarda, klinik olarak *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve β -hemolitik streptokoklar en yaygın izole edilen patojenlerdir (Edwards ve Harding, 2004; Davis vd., 2008; Guo ve DiPietro, 2010).



Şekil 2.7. Enfektif yara.

2.2.4.2. Genel Faktörler

2.2.4.2.1. Yaş

Sağlıklı yaşlı bireylerde yara iyileşmesi daha yavaş gelişmekte, ancak hızında iyileşme mekanizmasında belirgin bir bozulma bildirilmemektedir (Menke ve ark., 2007). Yaşlılığa bağlı gecikme; kemokin üretimindeki değişimler, makrofajlardaki fagositik kapasitenin düşmesi, T-hücresi infiltrasyonundaki azalma, anjiyogenez sürecinin yavaşlaması ve büyüme faktörü sekresyonunun azalması gibi mekanizmalara bağlıdır (Swift vd., 2001; Gosain ve DiPietro, 2004).

2.2.4.2.2. Cinsiyet Hormonları

Cinsiyet hormonları, yaşa bağlı yara iyileşme gecikmelerinde düzenleyici bir rol üstlenmektedir. Yaşlı erkeklerde akut yaraların iyileşme süresinin yaşlı kadınlara kıyasla daha uzun sürdüğü gösterilmiştir. Östrojenler (estron ve 17 β -estradiol), androjenler (testosteron ve DHT) ve bunların öncüsü olan dehidroepiandrosteron'un (DHEA) yara iyileşmesi üzerinde belirgin etkileri bulunmaktadır (Gosain ve DiPietro, 2004).

Beşerî bir çalışmada, yaşlı erkekler ile genç bireyler arasındaki gen ekspresyonu farklılıklarının büyük kısmının östrojen tarafından düzenlendiği bildirilmiştir (Gilliver vd., 2007). Östrojenin inflamasyonla ilişkili genlerinin, rejenerasyon, matriks sentezi, proteaz inhibisyonu ve epidermal fonksiyonlarda rol oynayan genleri düzenleyerek iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir. Östrojenin her iki cinsiyette de yaşa bağlı iyileşme bozukluklarını iyileştirebildiği; androjenlerin ise yara iyileşmesini olumsuz etkilediği belirtilmektedir (Gilliver vd., 2007; Hardman ve Ashcroft, 2008).

2.2.4.2.3. Stres

Psikolojik stres, glukokortikoid (GC) seviyelerinin yükselmesine neden olarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler. GC'ler, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürürken, inflamasyon aşamasının erken döneminde gerekli olan IL-1 α ve IL-8 üretimini de baskılar. Ayrıca immun sistem hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması ve dokuya göçünü düzenleyen adezyon moleküllerinin sekresyonunu azaltarak immün yanıtı zayıflatır. Kortizol, güçlü bir anti-inflamatuvar etki göstererek Th1 aracılı immün yanıtları baskılar. Bu süreçlerin tümü, yara bölgesinde immün savunmanın bozulmasına ve iyileşmede belirgin gecikmelere yol açmaktadır (Boyapati ve Wang, 2000; Godbout ve Glaser, 2006; Sternberg, 2006).

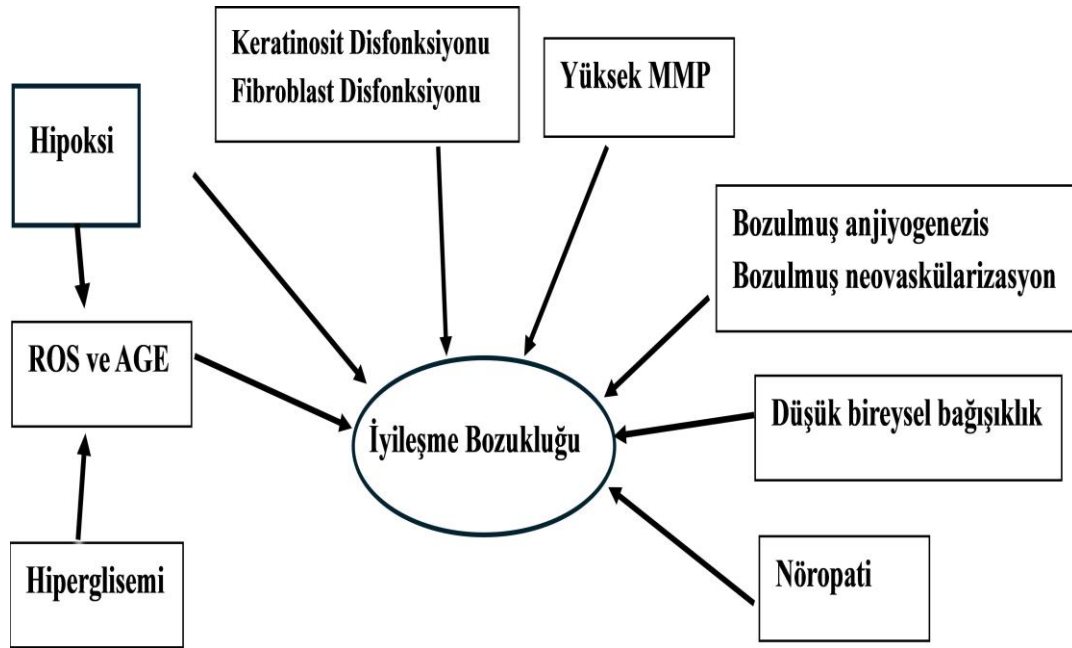
2.2.4.2.4. Diyabet

Diyabet hastalarında akut ve kronik yaraların iyileşme sürecindeki bozukluklar, birçok karmaşık patofizyolojik mekanizmanın etkisine bağlıdır. Venöz staz ülserleri ve diyabetik ayak ülserleri gibi kronik yaralarda hipoksi sekonder olarak görülmektedir. Perfüzyon yetersizliği ve bozulmuş anjiyogenez nedeniyle gelişen kronik hipoksi, yara iyileşmesini geciktirmektedir (Guo ve DiPietro, 2010).

Diyabetik yaralarda MMP seviyelerinin belirgin şekilde arttığı, kronik yara eksudatında bu düzeylerin akut yaralara kıyasla yaklaşık 60 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Artmış proteaz aktivitesi ECM yıkımını artırarak normal iyileşme aşamalarının ilerlemesini engeller (Woo vd., 2007; Sibbald ve Woo, 2008).

Buna ilaveten, diyabet hastalarında T-hücresi immün yanıtındaki bozulmalar, lökosit kemotaksisinde yetersizlik, fagositoz ve bakterisidal aktivitede azalma ile fibroblast ve epidermal hücre fonksiyonlarındaki düzensizlikler iyileşmeyi belirgin şekilde yavaşlatır. Bu immün yanıt bozukluğu, bakteriyel klirensin yetersizliğine ve kronik yara gelişimine katkıda bulunur (Sibbald ve Woo, 2008; Guo ve DiPietro, 2010).

Diyabete bağlı nöropati de iyileşmeyi olumsuz etkileyen önemli faktörlerden biridir. Nöropeptitlerin (sinir büyüme faktörü, P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptit) düşük seviyeleri; kemotaksiyi artırma, büyüme faktörü üretimini uyarmaya ve hücrel proliferasyonu destekleme gibi fonksiyonların kaybına yol açarak özellikle diyabetik ayak ülseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Galkowska vd., 2006).



Şekil 2.8. Diyabetin yara iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkileri. Matris metaloproteazlar (MMP), reaktif oksijen türleri (ROS), gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE).

2.3. Adipokinler ve Asprosin

2.3.1. Adipokinler

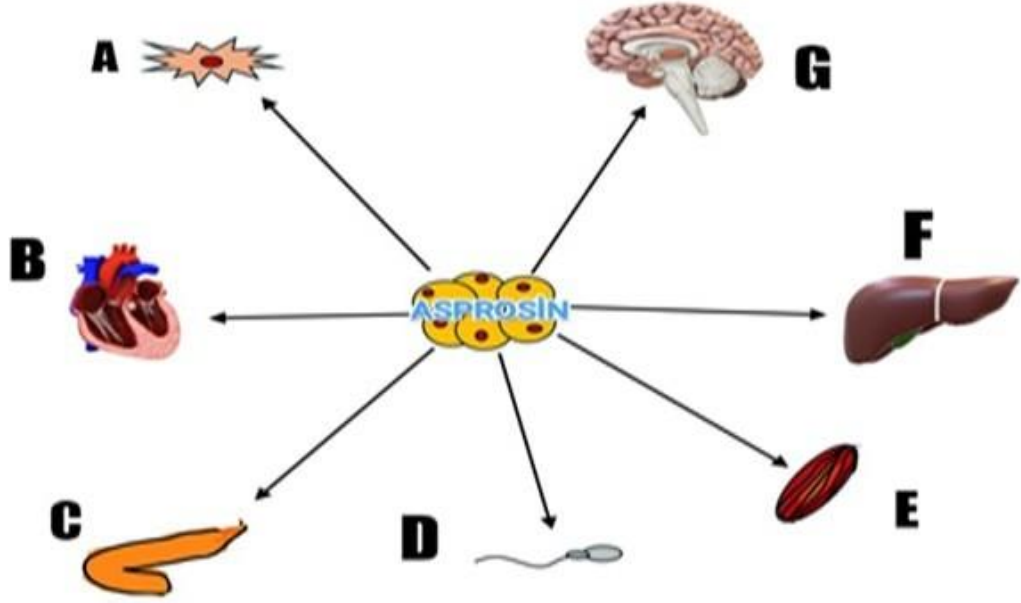
Adipoz doku adı verilen beyaz yağ dokusu, vücudun birçok yerinde genellikle derialtında bulunur ve adiposit adı verilen %95'i yağ damlacığıyla kaplı hücreler tarafından oluşturulan bir dokudur. Günümüzde metabolik ve immünolojik süreçlerde aktif rol oynayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. (Kovács, 2020). Enerji deposu olarak işlev gören adipoz doku, yara iyileşmesi gibi yoğun bir şekilde enerjiye ihtiyaç duyulan süreçlerde gerekli enerjiyi sağlar. Deri altında bulunarak vücudu soğuktan korur ve mekanik travmalara karşı tampon görevi görerek yaralanma riskini azaltır. Ayrıca inflamatuvar reaksiyonu düzenleyen çeşitli moleküller salgılayarak yara iyileşmesini hızlandırabildiği bilinmektedir. Böylece, adipoz doku sadece enerji deposu olmanın ötesinde, yara iyileşmesi ve deri sağlığı için bir dizi biyolojik işlevi desteklemektedir. Literatür verilerinde deri yaralarında, yaranın bulunduğu bölgedeki komşu adipoz dokunun, yara iyileşmesine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Frank vd., 2000; Kovács, 2020). Bu beyaz yağ dokusu, enerji depolamasının yanı sıra, aynı zamanda toplu olarak adipokinler olarak adlandırılan Visfatin, Leptin, Resistin ve Adiponektin gibi önemli biyoaktif molekülleri de içermektedir. Adipoz dokusu (WAT- White Adipose Tissue) tarafından üretilen proteinler olan adipokinler, ilk adipokin olan Leptin'in keşfedildiği 1994 yılından bu yana çeşitli uzmanlık alanlarındaki bilim adamlarının dikkatini çekmesi sonucu konu üzerine araştırmalar artarak devam etmektedir. Ayrıca, biyoaktif moleküller olan adipokinleri salgılayarak enfeksiyonlara karşı savunma ve hücre yenilenmesi gibi metabolik aktiviteleri düzenler. Yeni kan damarlarının oluşumunu destekleyen büyüme faktörleri salgılayarak yara iyileşmesi sırasında kan dolaşımını ve besin desteğini artırır. Adipoz dokudaki kök hücreler ise hasar görmüş dokuların yenilenmesine katkıda bulunur (Toussiot vd., 2007; Krysiak vd., 2012; Adamczak ve Wiecek, 2013). Yapılan öncü çalışmaların bazılarında, bir adipokin olan Leptin'in lokal olarak uygulanması, STAT3 (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3) yolunun aktivasyonu yoluyla, keratinosit fonksiyonunu hızlandırarak ve yara bölgesinde anjiyogenezi arttırarak deride yara iyileşmesini desteklediği bildirilmiştir (Kovács, 2020). Bir başka çalışmada ise diğer bir adipokin olan Visfatin'in ERK1/2 (hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz) ve JNK1/2 (c-Jun N-terminal kinaz) yolunun aktivasyonu yoluyla, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ekspresyonunu indükleyerek fibroblastların ve keratinositlerinin proliferasyon ve göçünü destekleyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Lee vd., 2018).

Bu çalışmalar göz önüne alındığında adipoz dokuda adipokinler olarak adlandırılan biyoaktif moleküllerin deri yaralarında iyileşme üzerinde olumlu etkilerinin olduğu söylenebilir.

2.3.2. Asprosin

Adipoz doku tarafından salgılanan bir diğer adipokin olan Asprosin hormonu, ilk olarak 2016'da yapılan bir çalışmada Romere ve ark. tarafından neonatal progeroid sendromu (NPS) adı verilen nadir bir genetik hastalığın incelenmesi sırasında keşfedilmiştir. Asprosin, fibrillin 1 geni tarafından kodlanan profibrillinin C- terminal bölünme ürünü olan bir oreksijenik (iştah açıcı) hormon olarak tanımlanmaktadır. Temel görevi glikoz metabolizmasını düzenlemek olan bu hormon beyaz yağ dokudan salgılandığı için Yunanca'da beyaz anlamına gelen "Asprosin" adını almaktadır (Romere vd., 2016; Duerschmid vd., 2017). Asprosin'in, beyaz yağ dokusu (Adipoz doku) tarafından salgılanması açlık sırasında zirve yapar ve G proteini cAMP-PKA yolunun aktivasyonu yoluyla hepatik glikoz salınımını indükler. Böylece, özellikle açlık durumunda kan şekeri seviyelerinin korunmasına yardımcı olur (Wang vd., 2018). Ayrıca Asprosin ile ilgili yapılan güncel çalışmalarda organizmada başka alanlarda da etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalara örnek olarak; Asprosin uygulanmasının sağlıklı hayvanlarda açlık esnasında hepatik glikoz salınımını indüklemesiyle kan glikoz seviyesini arttırarak dokuların beslenmesine katkıda bulunduğu ve bunun yanı sıra diyabetik hayvanlarda kan glikoz seviyesini değiştirmede rapor edilmiştir (Hekim vd., 2021). Asprosin infüzyonunun aynı zamanda serum FSH (Folikül Uyarıcı Hormon, LH (Luteinizan hormon) ve testosteron düzeylerini, sperm yoğunluğunu, hareketliliğini ve ilerleyici hareketini arttırdığı gözlenmiştir (Keskin vd., 2021). Bir başka çalışmada Asprosin'in vasküler yaralanmada oksidatif stresi ve neointima (damar duvarının iç yüzeyinde oluşan yeni bir doku tabakası) oluşumu gibi olumsuz durumları azalttığı belirtilmiştir (Zheng vd., 2024). Gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, serum Asprosin'in, koşu egzersizi ve total kalça protezi ameliyatından sonra kıkırdak bozulmasının bir belirteci olan COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) ile korelasyon gösterdiği ve Asprosin'in kondrositler tarafından da üretildiği bildirilerek kondrosit yaralanmalarında belirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Morcos vd., 2022). Asprosin'in farklı organ/doku/hücrelerdeki etkileri şu şekildedir; Mezenkimal kök hücrelerde, apoptozdan ve oksidatif stresten korunmasını sağlar. Kardiyomiyositler; Hücre canlılığını artırır ve hipoksik koşullarda mitokondriyal fonksiyonun yeniden kazandırılmasını hızlandırır. Pankreatik hücreler; İnflamasyon ve apoptozu artırır, insülin sekresyonunu azaltır. Sperm; Sperm hareketliliğini ve fertilizasyon potansiyelini artırır. Miyositler; Endoplazmik retikulum stresini, inflamasyonu ve

insülin direncini artırır. Hepatositler; Glikoz salımını artırır. AgRP+ (Aguti İlişkili Peptid) nöronları; Nöronların uyarım oranını ve iştahı artırır (Şekik 2.9.) (Hoffmann vd., 2020; Shabir vd., 2021). Mevcut çalışmalarda çeşitli alanlarda olumlu etkileri görülen Asprosin hormonunun deri yaralarında iyileşme üzerine etkilerinin incelendiği çalışmaya rastlanılmamış olup proje kapsamında deri yaralarında iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi planlanmaktadır.



Şekil 2.9. Asprosinin farklı organ/doku/hücrelerdeki etkilerinin in vitro ve in vivo verilere dayalı şematik gösterimi. A: Mezenkimal kök hücreler, B: Kardiyomiyositler, C: Pankreatik hücreler, D: Sperm, E: Miyositler, F: Hepatositler; G: AgRP+ nöronları.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Ratların Temini

Çalışma için Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (HRÜHADYEK) 04.07.2024 tarih ve 2025/001/02 karar sayısı ile çalışma izni alınmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar, Harran Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi (HÜDAM) tarafından temin edildi. Hayvanların bakım, beslenme ve deneysel amaçlı tüm invaziv işlemleri, laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı ile ilgili etik prensiplere uygun olarak aynı merkezde yürütüldü. Ratlar 22°C'de 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü altında, standart bir diyetle beslendi.

3.2. Deney Grupları

Çalışmamızda, deneysel tutarlılığı ve bir örnekliği sağlamak adına literatüre uygun olarak aynı yaş aralığı, aynı cinsiyet ve ırktan ratlar seçildi (Soliman, vd., 2021; Zhang, vd., 2021; Samadi, vd., 2022). Yara iyileşmesi çalışmalarında erkek ratların daha agresif tavır sergileme eğilimleri olduğundan dolayı daha sakin mizaçlı olan dişi ratlar tercih edilmektedir (Aleksidze, 2013; Modlinska ve Pisula, 2020; Börchers vd., 2023). Bunun yanı sıra literatür verileri dişi ratların fizyolojik değişimlerinin, yara iyileşme süreçlerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir (Whishaw ve Kolb, 2020; Soliman vd., 2021). Bu nedenle çalışma kapsamında 2 aylık 40 adet dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar rastgele ve her grupta 20 adet olacak şekilde iki ana gruba ayrıldı. Grup 1 (Asprosin): toplam n=20 adet rat; n=10 adet 7. gün sakrifiye edilecek grup, n=10 adet 14. gün sakrifiye edilecek grup, Grup 2 (SF-serum fizyolojik), (kontrol grubu): toplam n=20 adet rat; n= 10 adet 7. gün sakrifiye edilecek grup, n=10 adet 14. gün sakrifiye edilecek grup şeklinde ayrıldı (Ersöz, 2022; Yılmaz, 2023).

Çizelge 3.1. Deney grupları ve denek sayıları.

Deney Grupları	Hayvan Adedi
Kontrol Grubu (K) (7 ve 14 günlük iki adet alt grup mevcut)	20
Asprosin Grubu (ASP) (7 ve 14 günlük iki adet alt grup mevcut)	20

3.3. Deneysel Yara Modelinin Oluşturulması ve Postoperatif Bakım

Ratların genel anestezisi, 10 mg/kg ksilazin hidroklorid ve 50 mg/kg ketaminin intraperitoneal enjeksiyonu ile gerçekleştirildi (Çelik, 2022). Genel anestezi altında ratlar pron (yüzüstü) pozisyonunda yatırılarak sırt bölgesindeki tüyler bir traş makinesi yardımıyla traş edildikten sonra %10'luk povidon-iyot ile bölgenin antisepsisi sağlandı. Sırt median hattının her iki yanında punch biyopsi ile 0,5 cm çaplı iki adet tam katlı açık deri yarası oluşturuldu. Sonuç olarak her ratta iki adet olmak üzere toplam 80 adet eksizyonel yara elde edilmiş oldu (Çelik, 2022; Ersöz, 2022).



Şekil 3.1. Ratların sırtında punch biyopsi ile yara oluşturulması.

Postoperatif süreçte yara üzerine lokal damlatma şeklinde birinci gruptaki ratların yaralarına her gün 200 ng/ml yoğunluğunda Asprosin hormonu, ikinci grup olan kontrol grubunda ise serum fizyolojik uygulandı.



Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan Asprosin hormonu.

Çalışmamızda, Asprosin hormonu uygulanması (200 ng/ml), metodolojik tutarlılık sağlamak ve literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmek amacıyla her iki yaraya da eşit miktarda uygulandı (Samadi vd., 2022; Yiğittürk vd., 2022; Yılmaz, 2023). Asprosin ve serum fizyolojik yara alanını kapatacak kadar uygulandı. Yara alanın zamanla küçülmesine paralel olarak, hormonun uygulanan miktarı da orantılı olarak azaltıldı (Wang vd., 2021; Zhang vd., 2021; Çelik, 2022). Literatür verilerinde de (Medeiros vd., 2016; Samadi vd., 2022) olduğu gibi yara alanlarının enfeksiyon riskinden korunması, diğer hayvanlar tarafından ısırılma veya travmaya maruz kalmaması ve müdahale edilen hayvanların iyileşme süreçlerinin sorunsuz ilerleyebilmesi için, bu çalışmada ratlar tekli kafeslerde bakıldı. Yapışkan pansuman malzemesinin açılması sırasında meydana gelebilecek mikro kanamalar ve dokusal hasarlar, yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilmektedir (Weller vd., 2020; Nusantoro vd., 2024). Bu nedenlerle, mevcut literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olarak yaralar açık bırakılmıştır (Durmuş Kaygısız, 2021; Wang vd., 2021; Çelik, 2022; Samadi vd., 2022; Nusantoro vd., 2024).



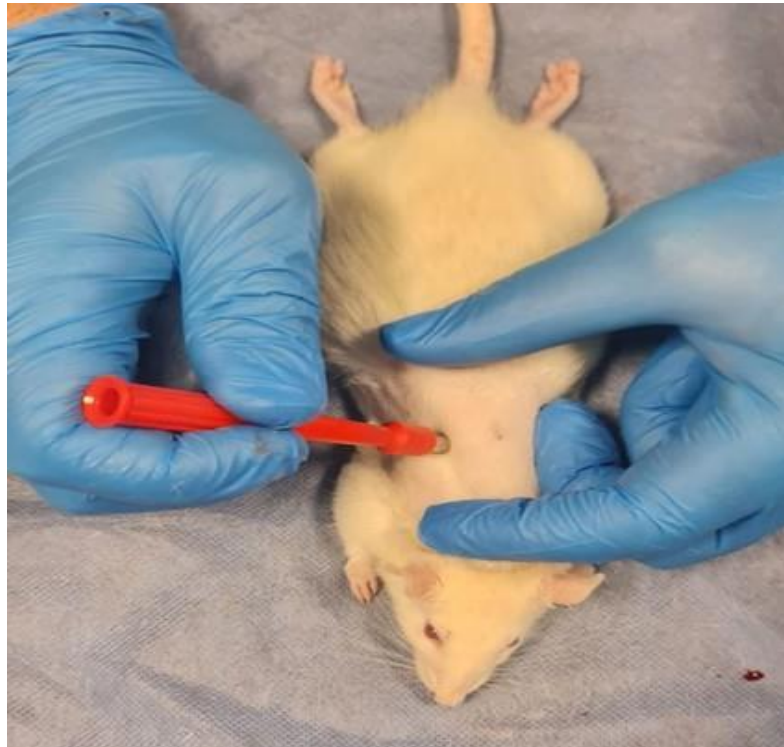
Şekil 3.3. Ratlarda oluşturulan yaralar ve uygulanan materyaller.

Çizelge 3.2. Deney gruplarına uygulanan biyolojik ajanların doz, uygulama sıklığı ve süreleri.

Kullanılan Ajan	Doz	Uygulama Şekli	Uygulama Sıklığı	Uygulama Süresi
Serum Fizyolojik	Yarayı kapatacak kadar	Lokal Damlatma	Günde 2 kez	İzleme süresince
Asprosin	Yarayı kapatacak kadar	Lokal Damlatma	Günde 2 kez	İzleme süresince

3.4. Klinik Değerlendirme

Operasyondan sonraki 7. ve 14. günlerde her iki gruptan onar adet rat, yüksek doz anestezi madde (Thiopental Sodium, 50 mg/kg) verilerek ötenazi edildi (Bedir, 2022). Tüm rat gruplarının 0, 7 ve 14. günlerde ağırlıkları ölçülüp; yaraların dijital fotoğraf makinası kullanılarak standart çözünürlük, ışık ve mesafeden fotoğrafları çekildi. Alınan tüm fotoğraflar bilgisayara aktararak, ImageJ yazılımı aracılığıyla yara alanları ölçüldü. Ölçüm işlemlerinin ardından yara bölgelerinden sağlam deri kısımlarını da içeren deri ve kan örnekleri biyokimyasal parametrelerin analizi, histopatolojik ve moleküler analizler qPCR (Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyon) (TNF α (Tümör Nekrozis Faktör), BCL-2 (B-cell lymphoma gene-2) ve BAX (Bcl-2-associated X protein)) için alındı. Kan örnekleri 0. gün (preoperatif dönem) tüm hayvanlardan alındı. Ayrıca, 7. ve 14. günlerde ötenazi edilecek hayvanlardan ötenazi öncesi intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı (Voegeli ve Lwaleed, 2013; Mariia vd., 2016; Yılmaz, 2023). Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar steril ependorf tüpe ayrılarak ve analiz sürecine kadar -80 C°'de muhafaza edildi (Tort vd., 2020; Yılmaz, 2023).



Şekil 3.4. Yara alanından doku örneğinin alınması.



Şekil 3.5. Ratlardan 0. günde kan alınması.

İyileşen yara yüzey alanı aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.

X. gündeki yara alanı

$$\text{Yara Alanı (\%)} = \frac{\text{X. gündeki yara alanı}}{\text{İlk günlük yara alanı}} \times 100$$

İlk günlük yara alanı

3.5. Histopatolojik Analizler

3.5.1. Doku Takip Basamakları

Alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemeleri Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Oluşturulan tam katlı deri yaralarından 0, 7 ve 14. günlerde punch biyopsi aracılığıyla alınan doku örneklerinin %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit işlemi gerçekleştirildi. Tespit işleminin ardından uygun ebat ve

şekle göre doku takip kasetlerine yerleştirildi. Sonrasında örnekler 12 saat akar suda yıkandı ve doku takip cihazına (Leica TP1020) konularak rutin doku takip işlemi uygulandı. Bu amaçla örnekler sırasıyla %50, %70, %80, %96, absolut alkol ve ksilolden geçirildi. Örnekler bu solüsyonların her birisinden ikişer kez geçirildi ve hepsinde 2 saat bekletildi. Rutin doku takip işleminin ardından örnekler doku gömme cihazında (Leica EG1150H) parafin bloklara gömüldü. Daha sonra doku takip cihazında rutin doku takibi işleminden geçirilerek parafin bloklar haline getirildi. Buz dolabında bir gece bekletilen bu bloklardan 5 mm kalınlığında lamalar üzerine Mikrotom (Leica RM 2125 RTS) ile kesitler alınarak deparafinize edilip Hematoksilen-Eosin (H&E) ve Masson's Trikróm boyama yapıldı. Boyanan kesitler ışık mikroskobunda incelendi.

Çizelge 3.3. Yara iyileşme skorlamasında kullanılan parametreler ve değerlendirme skorları.

Skor	Yanğı Hücreleri	Bağ Doku Proliferasyonu	Vasküler proliferasyon	Epitelizasyon
0	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
2	Orta	Orta	Orta	Orta
3	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin

3.5.2. Hematoksilen – Eozin Boyama

Alınan kesitler Hematoksilen – Eozin (H&E) boyama ile boyandı. Bu amaçla kesitler 2 saat etüvde bekletildi ve sonrasında rehidrasyon işlemi uygulandı. Rehidrasyon işlemi için kesitler, sırasıyla 3 defa ksilol ve birer defa absolut alkol, %96, %80, %70 ve %50 alkollerde 3'er dk bekletilerek distile suya alındı. Distile suda 2 dk bekletilen kesitler hematoksilin solüsyonuna alındı ve 7 dk solüsyonda bekletildi. Hematoksilin solüsyonundan çıkan kesitlerin fazla boyaları akan musluk suyunda yıkandı ve kesitler eozin solüsyonunda 7 dk bekletildi. Eozin solüsyonunda çıkartılan kesitlerin fazla boyaları akan musluk suyunda yıkandıktan sonra kesitlere dehidrasyon işlemi yapıldı. Bunun için kesitler, sırasıyla %50, %70, %80, %96 ve absolut alkollerden her birisinde 30 sn kalacak şekilde geçirildi ve ksilol içerisine alındı. Daha sonra boyanmış olan lamalar entellan yardımıyla lamelle kapatıldı ve ışık mikroskobunda (Olympus BX53) incelendi. Gerekli görülen alanlar mikroskop

kamerası ile (Olympus DP73) fotoğraflandı. Histopatolojik bulguların değerlendirilmesi yarı kantitatif bir skorlama sistemi ile yapılmıştır. Histopatolojik (H&E) değerlendirme, bu skorlama sistemiyle yok, hafif, orta ve belirgin olarak sırasıyla 0,1,2 ve 3 puanları ile hesaplandı (Gürlek Kısacık vd., 2018; Tort vd., 2020; Yılmaz, 2023).

3.5.3. Masson's Trikrom Boyama

Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler ksilende deparafinizasyon (3 değişim, her biri 10 dk) sonrası %100 etanol (2 değişim; 5 dk ve 3 dk), %95 etanol (2 dk) ve distile su ile rehidre edildi. Kesitler Bouin solüsyonunda 56 °C'de 60 dk inkübe edilerek oda sıcaklığına soğutuldu. Ardından musluk suyu (10 dk) ve distile su (10 sn) ile yıkandı.

Nükleusların boyanması için kesitlere Weigert demir hematoksilin uygulanmadan hemen önce Weigert A ve Weigert B (ferri reaktifi) çözeltileri eşit hacimde hazırlanarak (A'dan 5 damla + B'den 5 damla) kesit üzerine eklendi ve 5 dk inkübe edildi. Sonrasında musluk suyu ile 3 dk yıkandı. Sitoplazma ve kas dokusunun boyanması için Biebrich Scarlet–Acid Fuchsin reaktifi 2 dk uygulandı ve distile su ile aşırı boya uzaklaştırılana kadar yıkandı. Ardından kesitlere PTA–PMA (fosfotungstik asit–fosfomolibdik asit) reaktifi 10 dk uygulandı, reaktif döküldü ve yıkama yapılmadan doğrudan Anilin Blue reaktifi ile 5 dk boyandı. Distile su ile aşırı boya uzaklaştırılana kadar yıkandıktan sonra %1 asetik asit uygulanarak 3 dk diferansiyasyon sağlandı.

Kesitler sırasıyla %70 etanol (5 daldırma), %95 etanol (5 daldırma) ve %100 etanol (2 dk) ile dehidrate edildi. Son olarak ksilende (veya ksilen ikamesinde) 2 değişim, her biri 5 dk şeffaflandırıldı ve entellan ile kapatıldı. Boyama sonucunda kollajen lifler mavi, kas ve sitoplazma kırmızı, nükleuslar siyah olarak değerlendirildi.

3.5.4. İmmunohistokimyasal Analizler

İmmunohistokimyasal analizler immunoperoksidaz yöntemiyle (Avidin-Biotin Complex Peroksidaz- ABC-P) gerçekleştirildi. Parafine gömülü 4,5-µm kalınlığındaki doku kesitleri adhezivli lamalar (3-aminopropyltriethoxysilane [APES] kaplı) üzerine alındı ve etüvde 45 dakika bekletildi. Ardından kesitler pH 6,0 sitrat tamponu içinde 20 dakika kaynatılarak antijen geri kazanımı sağlandı ve PBS ile yıkandı. Doku kesitleri, ksilol serilerinde deparafinize edilmesinin ardından dereceli alkol serilerinde dehidre edildi. Daha sonra Hydrogen Peroxide Block (PatLab, Lot:

46013) ile 10 dakika etüvde (37 derece) inkübe edilerek endojen peroksidaz aktivitesi ortadan kaldırıldı. Non-spesifik bağlanmanın azaltılması amacıyla İHC kitinin (Ultrision Detection System Large Volume Anti-Polyvalent, HRP/RTU, Thermo Scientific, Lot: PHLV144) protein blok çözeltisi 5 dakika uygulandı. FGF (FGF2 Antibody, Affinity Biosciences, Cat No: DF6038) ve VEGF (VEGFA Antibody, Affinity Biosciences, Cat No: AF5131) ekspresyonlarını belirlemek üzere kesitlere primer antikorlar uygulanarak etüvde (37 derecede) 1 saat inkübe edildi. Primer inkübasyonun ardından kesitler PBS ile yıkanarak aynı deteksiyon kitinin sekonder antikor 15 dakika uygulandı ve akabinde PBS ile yıkayıp yine kit içerisinde bulunan streptavidin 15 dk uygulandı. Yıkama aşamasından sonra AEC kromojen (Chromogen Kit, PatLab, No: HA53704) uygulanıp karşı boyama için jill hematoksin kullanıldı ve çeşme suyunda fazla boya uzaklaştırıldı. Boyamanın ardından preparatlar su bazlı yapıştırıcı yardımıyla lamel ile kapatıldı (A novel quantitative immunohistochemistry method for precise protein measurements directly in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens: analytical performance measuring HER2). İmmünohistokimyasal boyama hem boyanma yoğunluğu hem de boyanma yaygınlığı dikkate alınarak 0'dan 3'e kadar yarı kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Buna göre "0" skoru boyanmanın tamamen negatif olduğunu, "1" skoru zayıf düzeyde boyanmanın yalnızca küçük bir alanda (%10'dan az) izlendiğini, "2" skoru orta şiddette boyanmanın lezyonun %10 ila %50'sinde görüldüğünü, "3" skoru ise güçlü ve yaygın boyanmanın lezyon alanının %50'sinden fazlasında izlendiğini göstermektedir (Gomez-Martin vd., 2017; Jensen vd., 2017; Assar vd., 2021).

3.6. ELISA Analizleri

ELISA analizleri ile IL-1, IL-6 ve IL-10 düzeyleri değerlendirildi ve bu sayede Asprosin hormonunun yangısal süreçler üzerindeki etkileri daha kapsamlı bir şekilde incelenmiş oldu. Bu analizler, Asprosin'in yalnızca akut değil, aynı zamanda kronik yaralar üzerindeki etkinliği hakkında da öngörülerin oluşmasına katkı sağlamaktadır (Johnson vd., 2020; Short vd., 2022; Kamarazaman vd., 2024).

IL-1, IL-6 ve IL-10 analizleri için BT Lab marka sandwich ELISA kitleri kullanıldı (Rat IL-1 β ELISA Kit, BT Lab, Cat No: E0143Ra; Rat IL-6 ELISA Kit, BT Lab, Cat No: E0135Ra; Rat IL-10 ELISA Kit, BT Lab, Cat No: E0108Ra). Kit ile verilen 960 pg/mL'lik stok standart çözeltiden, standart dilüent kullanılarak belirlenen konsantrasyonlarında kalibratörler elde edilmiştir; ayrıca 0 pg/mL olacak şekilde boş kuyucuklar kullanılmıştır. Analiz öncesi tüm reaktifler oda ısısına getirildikten sonra standart kuyucuğa 50 μ l standart çözelti eklendikten sonra, ilave

olarak numune kuyucuklarına 40 µl numune ve 10 µl biotinilendirilmiş Rat antikoru eklendi. Ardından standart ve numune kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklenerek dairesel hareketlerle karıştırıldı. Kuyucuklar bu işlemin ardından yapışkan film ile kapatıldı. Kuyucuklar, 37°C'de 60 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sürecinden sonra film çıkarılarak, her bir kuyucuğa yaklaşık 300 µL yıkama tamponu verilerek kuyucuklar, yıkama solüsyonu ile her yıkama 1-2 dakika süre olacak şekilde 5 kez yıkandı. Daha sonra kuyucuğa 50 µl Substrat A ve 50 µl Substrat B eklendi, tekrar filmle kapatılıp, ışık almayacak koşullarda 37°C'de 10 dakika daha inkübe edildi. Son olarak enzim aktivitesini durdurmak için, tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu ilave edildi. Mikroplaka okuyucu kullanılarak 450 nm dalga boyunda 10 dk içinde okundu. Her örnek en az duplikat çalışılmış, her plaka için standart eğri (konsantrasyona karşı OD) oluşturulduktan sonra, örneklerle ait konsantrasyonlar bu eğri kullanılarak hesaplanıp sonuçlar ifade edildi.

3.7. Gen Ekspresyon Analizleri

Moleküler analizler için alınan yara dokusu örnekleri cyrotüplere konularak anında dondurma işlemi olan “snap frozen” yöntemi ile sıvı azot içerisinde donduruldu. Örnekler daha sonra RNA izolasyonu işlemine kadar kadar -80 °C’de muhafaza edildi.

3.7.1. Total RNA İzolasyon

Total RNA izolasyonu TRİzol yöntemi ile fenol kloroform bazlı ekstraksiyon kiti kullanılarak gerçekleştirildi. İçerisinde 800 µL lizis çözeltisi bulunan tüp içerisine yaklaşık 50 mg doku örneği alındı ve homojenizatör aracılığıyla homojenize edildi. Daha sonra 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Bu lizat üzerine 200 µL kloroform eklenerek 30 saniye vortekslenmesinin ardından 13000xg de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası oluşan sulu fazdan yaklaşık 300 µL alınarak yeni bir tüpe aktarıldı. Üzerine 450 µL isopropanol eklenip karıştırılmasının ardından 14000xg’de 15 dakika santrifüj edilerek RNA’ların pelet olarak tüp dibine çökmesi sağlandı. Tüp içindeki sıvılar dikkatlice döküldükten sonra altta kalan RNA peleti üzerine %75’lik etanol ilave edilerek 7500xg’de 5 dakika santrifüj edildi. Bu yıkama basamağı bir kez daha tekrarlandı. Ardından pelet üzerine 750 µL %95’lik etanol eklenip, 7500xg’de santrifüj edildi. Yine üst kısım döküldükten sonra tüpler 56 °C’de 5 dakika kadar bekletilerek kalan etanolün de buharlaşması sağlandı. RNA peleti 200 µL ultra saf su içerisinde çözündürüldü. Elde edilen total RNA konsantrasyonu spektrofotometrik olarak belirlendi (260/280 oranı $2 \pm 0,1$ olan) ve 1 µg (mikrogram) total RNA komplementer (c) DNA sentezi için

kullanıldı. Ayrıca elde edilen RNA'nın kalitesi %1 lik agaroz jelde yürütülüp, burada ribozomal RNA'ların 28S ve 18S bant yoğunluğu, bant keskinliği gibi RNA'nın kalitesi (degradasyon olmaması) göstergeleri UV ışık altında incelendi.

3.7.2. DNase I ile total RNA'nın Muamelesi

Total RNA içinde olası gDNA kontaminasyonları ticari kit yardımı ile yapıldı. Bu işlem için 1 µg total RNA 1 IU DNase enzimi ve 1 mikro litre (10 X MgCl içeren) buffer içinde 37 C 30 dakika inkübe edildikten sonra reaksiyon içeriği 1 mikrolitre EDTA ile karıştırılıp 65 C 10 dakika inkübe edildi.

3.7.3. cDNA Sentezi

İzole edilen total RNA örneklerinden cDNA sentezi için ticari bir kit (RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit-Thermo-Fisher) kullanıldı. 20 µL reaksiyon karışımı 1 µg total RNA, 5 µM Oligo dT, 5 µM Random Hexamer, 4 µL 5xReaksiyon Burffer, 20 U Ribolock RNase İnhibitör; 1 mM dTNP karışımı, 20 U Reverse Transcriptase enzimi içerecek şekilde hazırlandı. Hazırlanan reaksiyon karışımından 8 mcl her kuyucuğa konularak, hafif karıştırıldı. Santrifüj işleminin ardından PZR'da 25°C (5 dakika)- 42°C (60 dakika) -70°C (5 dakika) inkübasyon protokolü uygulandı.

3.7.4. Real-Time PCR İşlemleri

Real-Time reaksiyonu ile total RNA'dan elde edilen cDNA'larda araştırılan genin spesifik primerler kullanılarak PZR'da yükseltgenmesi sağlandı. TNFα (Tumor Necrosis Factor), BCL-2 (B-cell lymphoma gene-2) ve BAX (Bcl-2 Associated X-protein) genlerinin mRNA ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi amacıyla elde edilen cDNA örnekleri nicel PCR işleminde templat olarak kullanıldı. Bu işlem için aşağıda bahsi geçen primer çiftleri kullanılmıştır (Karahan, 2019, Savari vd., 2019, Wang vd., 2019).

Çizelge 3.4. Real-Time PCR işlemlerinde kullanılan olan primer çiftleri.

Gen	Primer türü	Primer Sekans Dizilimi
TNF-α	Reverse	5'-TCCAGCTGCTCCTCCACT-3'
	Forward	5'-TGAACCTCGGGGTGATCG-3'
Bax	Reverse	5'-TTCAGATGTTCTAAGCCTACGG-3'
	Forward	5'-ATCCAGAGACAAGACATGTAC-3'
Bcl-2	Reverse	5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'
	Forward	5'-TGGCGGTTTGCGGTGGAC-3'
GAPDH	Reverse	5'-CTGGAAGATGGTGATGGGTT-3'
	Forward	5'-ATGACTCTACCCACGGCAAG-3'

PCR işleminde boya olarak çift iplikçikli DNA'ya bağlanabilen SYBR Green içeren ticari bir master mix (Roche) kullanıldı. PCR reaksiyon karışımı; her bir primerden 0,25 μ M ve 5 μ L 2 $\times$ master mix içerecek şekilde hazırlanarak toplam hacim 10 μ L'ye tamamlandı. Real-Time PCR işleminde başlangıç denatürasyon işleminde 95 °C'de 3 dakika, daha sonra ise 40 döngü olacak şekilde 95 °C'de 15 saniye, 60 °C'de 15 saniye ve 72°C'de 10 saniye basamaklarını içeren protokol uygulandı. Her bir örnek ve lokus için PCR işlemi iki kez tekrarlandı.

TNF α , BCL-2 ve BAX genlerinin hedef bölgelerinin PCR işlemi ile çoğaltılmasıyla elde edilen CT değerleri housekeeping olarak kullanılan GAPDH (gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz) geninin CT değerleri ile normalize edildi. Normalizasyon işlemi Livak ve Schmittgen tarafından bildirilen 2- $\Delta\Delta$ Ct yöntemiyle ile gerçekleştirildi (Livak ve Schmittgen, 2001; Savari vd., 2019).

Burada $\Delta\Delta$ CT: (Örneğin test lokusuna ait CT değeri-Örneğin referans lokusa ait CT değeri) – Kontrol grubunun ortalama CT değerini ifade etmektedir. Bu kısımdan elde edilen sonuçlar kat değişimi olarak $\pm$ SEM birlikte grafik üzerinde gösterildi.

3.8. Biyokimyasal Analizler

3.8.1. Serum Biyokimya Analizleri

Çalışmamızın biyokimyasal analizleri, lokal olarak yara üzerine uygulanan Asprosin hormonunun sistemik etkilerini değerlendirmeyi hedeflemiştir. Bu bağlamda, başta karaciğer olmak üzere, çeşitli doku ve organların fonksiyonları ile immün yanıtın hormon tarafından etkilenip etkilenmediği incelendi (Hackam ve Ford, 2005; Mariia, vd., 2016). Bu parametreler, materyalimizin güvenli bir şekilde kullanılabilirliğini dolaylı olarak değerlendirmemize olanak tanımaktadır. Biyokimyasal parametrelerin (ALB (Albümin), ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat transferaz), C3 (Kompleman 3), C4 (Kompleman 4), CHO2I (Kolesterol 2-İndeks), HDL (High-Density Lipoprotein- İyi kolesterol), IGG (Immunoglobulin G), IGM (Immunoglobulin M), IRON (Demir), LDL (Low-Density Lipoprotein- Kötü kolesterol), TRIGL (Trigliserit), VITD (Vitamin D), TP (Total protein)) analizleri için enjektör ile alınan kan örnekleri kodlanmış tüplere aktarıldı. Ardından, kanlar 3000 devirde 10 dakika boyunca santrifüje edilerek serum haline getirildi. Toplanan serumlar ependorf tüplere aktarılarak analizleri yapılmaya kadar -80 0C’de bekletildi. Serumlar ticari kitler ile çalışan otoanalizör cihazında analiz edildi.

3.8.2. Oksidatif Stres Analizleri

Numunelerdeki toplam antioksidan kapasite (TAS) düzeyleri, ticari bir kit (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür. Bu yöntem, numunelerde bulunan antioksidan maddelerin, 2,2’-Azino-bis (3-etilbenzoitazolin-6-sülfonat) (ABTS) radikaliyle reaksiyona girmesi sonucu oluşan mavi-yeşil renk değişiminin kolorimetrik olarak izlenmesine dayanır. Analizde standart olarak E vitamini analogu olan trolox kullanılmıştır (Erel, 2004).

TAS Analiz Prosedürü

Standart kuyucuklarına 18 µL standart, eklendi. 18 µL numune de numune kuyucuklarına eklendikten sonra 300 µL tampon solüsyonu, numune ve standart kuyucuklarına eklendi; dairesel hareketlerle karıştırıldı ve yapışkan film ile kapatıldı. 30 saniye sonra ilk okuma (A_1), 660 nm dalga boyunda Perkin Elmer Victor3 1420 spektrofotometrik ölçüm cihazında yapıldı. Tüm kuyucuklara 45 µL substrat solüsyonu eklendi. Tekrar film ile kaplandı, dairesel hareketlerle karıştırıldı ve 10 dakika boyunca 37°C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ikinci okuma (A_2), 660 nm’de aynı mikropłaka okuyucusunda yapıldı. Elde edilen absorbans farkı (ΔAbs), aşağıdaki şekilde hesaplandı:

Sonuçlar aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

Sonuçlar μmol Trolox eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir.

Numunelerdeki toplam oksidan seviye (TOS), ticari kit (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir. Bu yöntem, numunelerde bulunan oksidan maddelerin Fe^{2+} -o-dianisidin kompleksini Fe^{3+} iyonuna oksitlemesi ve oluşan Fe^{3+} 'ün xilenol oranj ile renkli kompleks oluşturması prensibine dayanır. Standart olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanılmıştır (Erel, 2005; Fırat vd., 2013).

TOS Analiz Prosedürü

Standart kuyucuklarına 45 μL standart, eklendi. 45 μL numune, numune kuyucuklarına eklendikten sonra 300 μL tampon solüsyonu, numune ve standart kuyucuklarına eklendi; dairesel hareketlerle karıştırıldı ve yapışkan film ile kapatıldı. 30 saniye sonra ilk okuma (A_1), 530 nm dalga boyunda Perkin Elmer Victor3 1420 spektrofotometrik ölçüm cihazında yapıldı. Tüm kuyucuklara 15 μL substrat solüsyonu eklendi. Tekrar film ile kaplandı, dairesel hareketlerle karıştırıldı ve 10 dakika boyunca 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ikinci okuma (A_2), 530 nm'de aynı mikroparka okuyucusunda yapıldı. Absorbans değişimi aşağıdaki şekilde hesaplandı:

TOS değeri aşağıdaki formül ile hesaplandı:

Sonuçlar μmol H_2O_2 eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir.

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Hesaplaması

Oksidatif stres indeksi (OSI), TOS/TAS oranı olarak kabul edilmiştir. Hesaplama TAS değeri $\mu\text{mol/L}$ cinsine dönüştürülerek aşağıdaki formül kullanılmıştır (Erel, 2005; Fırat vd., 2013):

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol } \text{H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri/L} \div \text{TAS} (\mu\text{mol } \text{H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri/L})$$

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

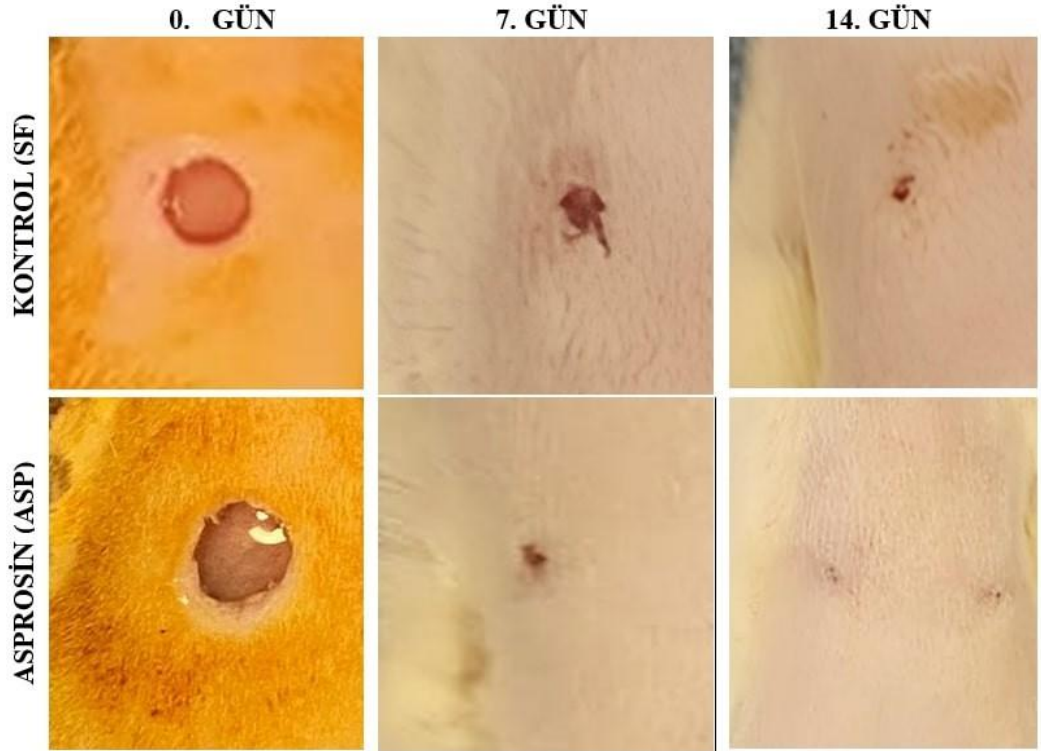
Güç analizi, G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve örneklem büyüklüğü, öngörülen etki büyüklüğü, %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha = 0,05$) ve minimum %80 istatistiksel güç ($1-\beta = 0,80$) hedeflenerek belirlenmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics, sürüm 17.0) paket programı kullanılarak

yapıldı. İstatistiksel analizlerde deney birimi rat olarak kabul edilmiş, aynı hayvan üzerinde oluşturulan iki yara için elde edilen ölçümlerin ortalaması alınarak tek bir gözlem değeri elde edilmiştir. Sürekli değişkenlerin (yara yüzey alanı, biyokimyasal parametreler ve gen ekspresyonu verileri) normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ve grafiksel yöntemler ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım ve varyans homojenliği varsayımlarını sağlayan parametreler için grup (Kontrol ve Asprosin) ve zaman (7. ve 14. gün) etkileri ile grup×zaman etkileşimi iki yönlü varyans analizi (two-way ANOVA) kapsamında General Linear Model (GLM) prosedürü kullanılarak analiz edilmiştir. Anlamlı farklılık saptanan durumlarda ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli post-hoc testler ile gerçekleştirilmiştir. Varsayımları sağlamayan sürekli değişkenlerde, her zaman noktasında gruplar arası karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır. Histopatolojik ve immünohistokimyasal skorlar ordinal veri yapısında değerlendirildiğinden medyan (interquartile range, IQR) olarak sunulmuş ve gruplar arası karşılaştırmalar her zaman noktasında Mann–Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Gen ekspresyon analizlerinde istatistiksel değerlendirme ΔC_t değerleri üzerinden yapılmış, sonuçlar ayrıca göreceli ekspresyon düzeyleri ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) olarak sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Deneyisel çalışmamızda kullanılan ratların genel anestezisi güvenli bir şekilde gerçekleştirilmiş olup, herhangi bir komplikasyon şekillenmemiştir. Oluşturulan eksizyonel tam katlı deri yaralarında enfeksiyon ve ciddi bir kanama gibi anormal durumlar görülmemiştir. Asprosin hormonu ve serum fizyolojinin yara iyileşmesi üzerine etkileri ayrı ayrı değerlendirildi. Yaraların postoperatif günlerde gösterdiği gelişmeleri gösteren görüntüler Şekil 4.1 'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Yaraların günlere göre iyileşme görüntüleri.

Çalışmada kontrol (SF) ve Asprosin (ASP) gruplarına ait yara iyileşme düzeyleri alınan görüntülerle İmage J yazılımı aracılığıyla 0., 7. ve 14. günlerde ölçüldü. Her iki grupta da 0. gün verileri karşılaştırmalar açısından referans alındı.

7. günde yapılan ölçüm sonuçlarına göre; kontrol (SF) grubunda yara iyileşme oranı %56,87 olarak hesaplanırken, Asprosin (ASP) grubunda bu oranın %67,56 olduğu saptanmıştır ($p=0,011$). Kontrol grubunda ortalama yara alanı 8,92 olarak ölçülürken, Asprosin grubunda bu değer 6,98 olduğu saptanmıştır ($p=0,002$). ASP grubunda hesaplanan iyileşme oranının, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur

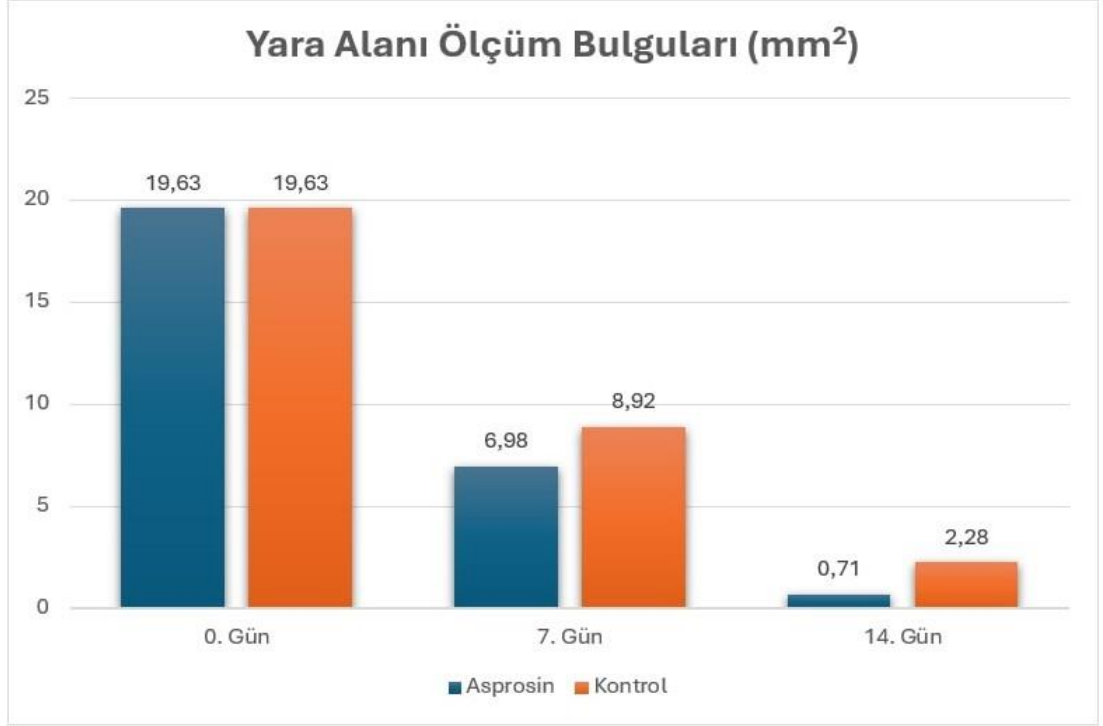
14. günde ise her iki grupta da yara iyileşme oranlarının belirgin şekilde arttığı izlendi. Kontrol grubunda yara iyileşme oranı %84,39 olarak hesaplanmış olup, Asprosin grubunda bu değerin %98,84'e ulaştığı görüldü. ($p=0,025$). Kontrol grubunda ortalama yara alanı 2,28 olarak ölçülürken, Asprosin grubunda bu değerin 0,71'e kadar düştüğü saptandı ($p<0,001$). ASP grubundan elde edilen verilere göre yara iyileşmesinin büyük ölçüde tamamlandığı görüldü. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

İki grup arasındaki kıyaslamada, 7. ve 14. günlerde yara alanları ve iyileşme oranlarının değerlendirilmesi sonucunda, Asprosin grubundaki ratların yara alanının, kontrol grubuna kıyasla daha çok azaldığı, iyileşme oranının ise buna paralel olarak arttığı görüldü.

Kontrol ve Asprosin gruplarına ait zamana göre yara alanlarının mm2 cinsinden değerleri Tablo 4.1'de ve grafik olarak Şekil 4.2'de belirtilmiştir. Yara iyileşme oranlarının %'lik dilimdeki verileri Tablo 4.2 ve grafik olarak Şekil 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.1. Gruplara göre yara alanlarının mm2 cinsinden değerleri.

Günler	N (Her gruptaki hayvan sayısı)	Gruplar	
		Kontrol (SF)	Asprosin (ASP)
0. gün	20	19,63	19,63
7. gün	10	8,92±2,21	6,98±1,87
14. gün	10	2,28±0,34	0,71±0,25

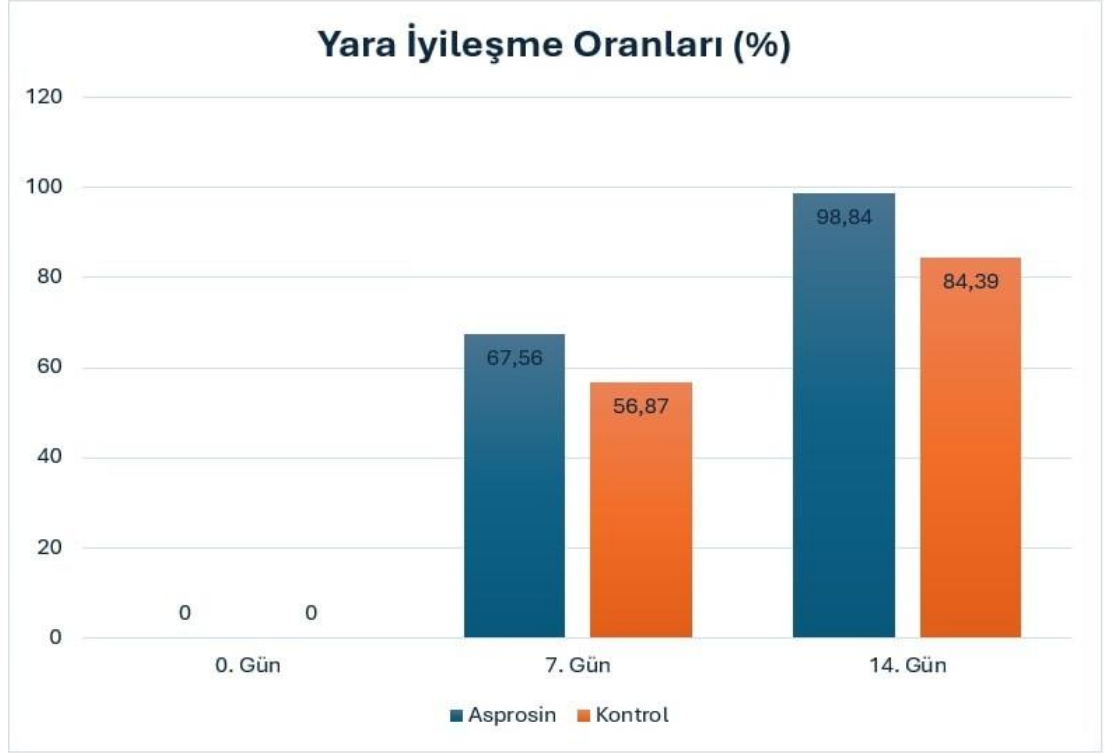


Şekil 4.2. Asprosin ve Kontrol gruplarının yara alanı ölçüm değerleri.

Çizelge 4.2. Grupların 7 ve 14. günlerdeki yara iyileşme oranları (%).

Günler	N (Her gruptaki hayvan sayısı)	Gruplar	
		Kontrol (SF)	Asprosin (ASP)
0. gün	20	0	0
7. gün	10	56,87	67,56
14. gün	10	84,39	98,84

Değerler yara iyileşme oranı (%) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar her zaman noktasında Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır. Başlangıç ölçümü olan 0. gün için istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.



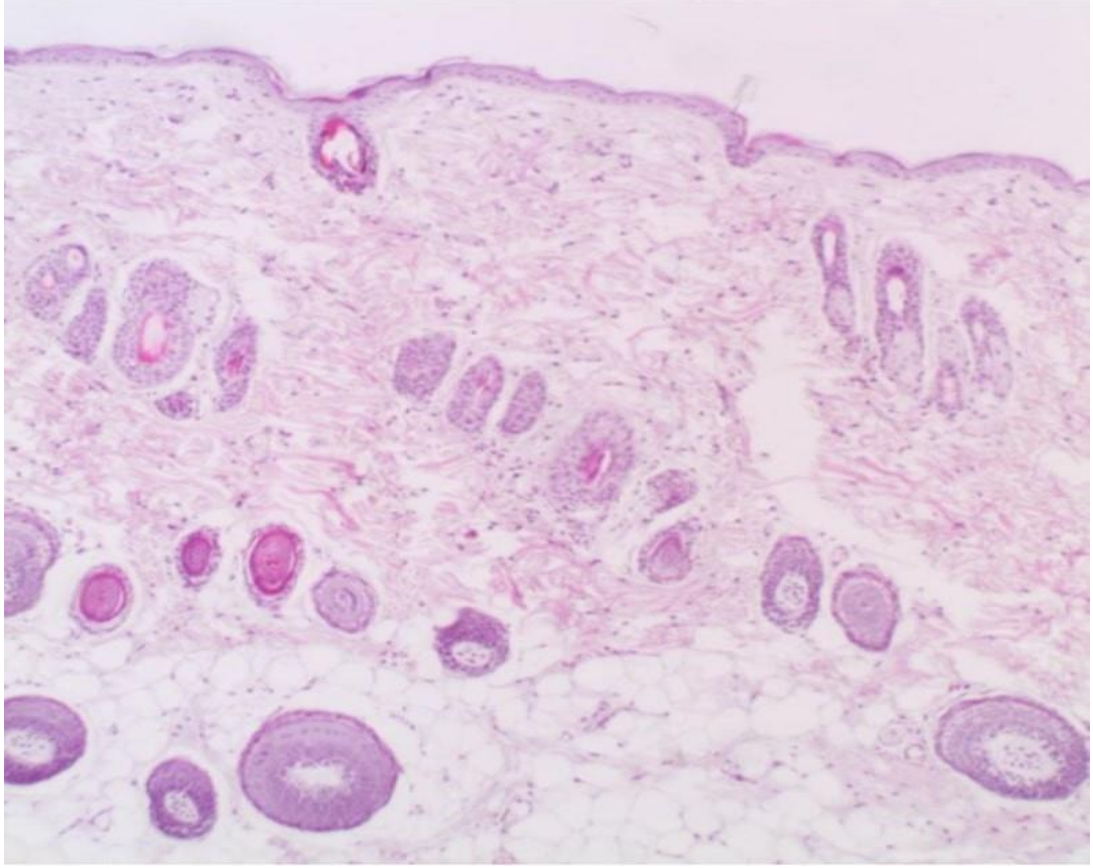
Şekil 4.3. Grupların günlere göre yara iyileşme oranları (%).

4.2. Histopatolojik Bulgular

4.2.1. Hematoksilen Eozin ve Masson's Trikrom Boyama Bulguları

4.2.1.1. 0. Gün

0. günde gruplardaki yaralardan alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemelerinde yangı, vasküler proliferasyon, epitelizasyon ve bağ doku proliferasyonu görülmedi. 5 numaralı ratın 0. gündeki mikroskopik görüntüsü Şekil 4.4'te verilmiştir. 0. gündeki yaralara ait yara iyileşme skorlamasında kullanılan parametreler ve değerlendirme skorları Tablo 4.3'te verilmiştir. Kolajen ve fibroblast aktiviteleri, bağ doku proliferasyonu kapsamında birlikte değerlendirildi.

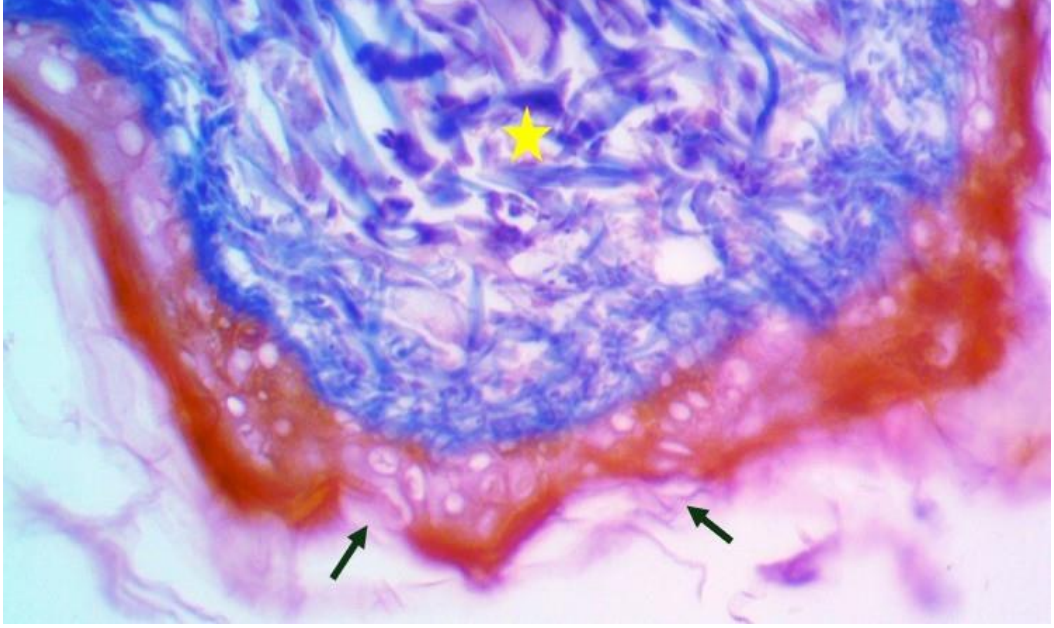


Şekil 4.4. 5 numaralı rata ait yara dokusunun 0. gündeki normal deri kesiti, H&E boyama, 40X.

Çizelge 4.3. 0. gündeki yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorları.

Parametreler	Kontrol		Asprosin	
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
Yangı	1	0	1	0
	2	0	2	0
	3	0	3	0
	4	0	4	0
	5	0	5	0
	6	0	6	0
	7	0	7	0
	8	0	8	0
	9	0	9	0
	10	0	10	0
Bağ Doku Proliferasyonu	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	0	1	0
	2	0	2	0
	3	0	3	0
	4	0	4	0
	5	0	5	0
	6	0	6	0
	7	0	7	0
	8	0	8	0
	9	0	9	0
Vaskülarizasyon	10	0	10	0
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	0	1	0
	2	0	2	0
	3	0	3	0
	4	0	4	0
	5	0	5	0
	6	0	6	0
	7	0	7	0
	8	0	8	0
Epiteliasyon	9	0	9	0
	10	0	10	0
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	0	1	0
	2	0	2	0
	3	0	3	0
	4	0	4	0
	5	0	5	0
	6	0	6	0
	7	0	7	0
	8	0	8	0
	9	0	9	0
	10	0	10	0

Histopatolojik (H&E) değerlendirme, bu skarlama sistemiyle 0=yok, 1=hafif, 2=orta ve 3=belirgin puanları ile hesaplandı (Gürlek Kısacık vd., 2018; Tort vd., 2020; Yılmaz, 2023).



Şekil 4.5. 13 numaralı rata ait yara dokusunun 0. gündeki mikroskopik görüntüsü. Masson's Trikom boyaması, mavi renkli bağ doku (dermis), dermiste düzensiz kolajen lifleri (sarı yıldız), kırmızı renkli epidermis ve epiteliyal bütünlük kaybı (oklar) 400X.

4.2.1.2. 7. Gün

Boyanmış deri kesitlerinin histopatolojik incelemesinde her iki grupta da yara iyileşme sürecine ait morfolojik farklılıklar izlendi. Her iki gruba ait kesitlerde epidermiste bağ doku proliferasyonu görülmüş olup, bu alanlarda fibroblast varlığının arttığı gözlemlendi. Her iki grupta da kolajen liflerin büyük oranda ince, gevşek düzensiz ve henüz tam organize olmamış yapıda olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, olgunlaşmamış granülasyon dokusunun her iki grupta da devam ettiğini göstermektedir. Ayrıca her iki grupta da mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı. İnflamatuvar hücre yoğunluğu gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte, inflamasyonun varlığı her iki grup için ortak bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Asprosin grubundaki ratlara ait doku kesitlerinde, fibroblast ve kolajen lifleri içeren bağ proliferasyonu Kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$). Fibroblastların sayıca arttığı, bu hücreler arasında ince, düzensiz ve henüz organize olmamış kolajen liflerin bulunduğu izlendi. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu çoğunlukla hafif düzeyde ve mononükleer hücrelerden oluşmakta olup, fibroblast aktivitesine kıyasla sınırlı kaldığı gözlemlendi. Bu bulgular, Asprosin grubunda yara iyileşmesinin proliferatif fazda olduğunu göstermektedir.

Kontrol grubundaki ratlara ait doku kesitlerinde ise, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi. ($p=0.002$). Özellikle yıldız ile işaretlenen bölgede yoğun olmak üzere, orta-ileri derecede yangısal hücre birikimi izlendi (Şekil 4.6). Fibroblast varlığı devam etmekle birlikte, Asprosin grubuna kıyasla daha düzensiz bir doku organizasyonu dikkati çekmektedir. Kolajen lifler yer yer daha kalın ve eozinofilik görünümde olup, bazı alanlarda inflamasyonun bağ doku organizasyonunu baskıladığı gözlemlendi.

7. günde vaskülarizasyon skorlarının Asprosin grubunda Kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış ($p=0.041$) ve epitelizasyon skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p=0.742$).

Karşılaştırmalı değerlendirmede, Asprosin grubunda bağ doku proliferasyonu ve anjiyogenez ön planda iken, kontrol grubunda inflamatuvar yanıtın daha baskın olduğu görülmüştür. Bu bulgular, Asprosin grubunda daha düzenli ilerleyen bir yara iyileşme sürecine işaret ederken, kontrol grubunda inflamatuvar fazın uzadığı veya daha belirgin seyrettiği görülmektedir.

Çizelge 4.4. 7. gündeki kontrol grubunun yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorları.

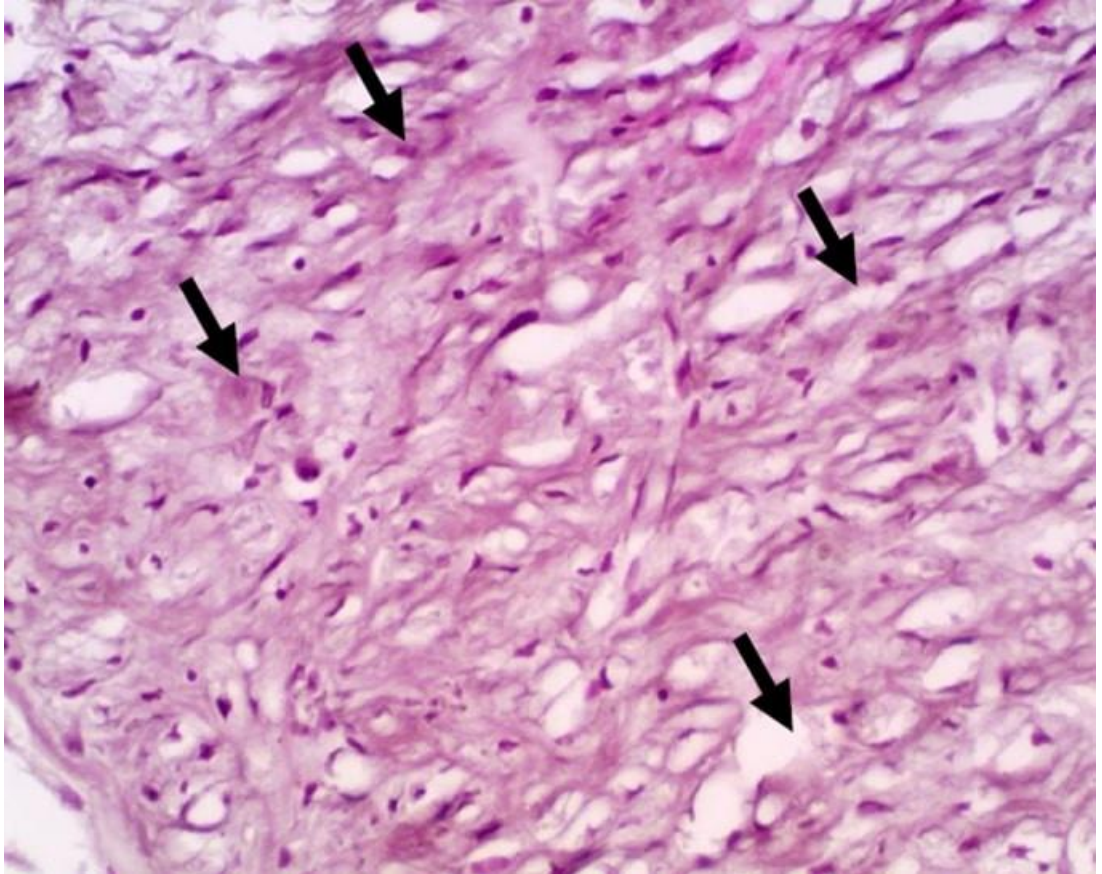
Parametreler	Kontrol		Asprosin	
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
Yangı	1	2	1	1
	2	3	2	1
	3	3	3	2
	4	2	4	1
	5	3	5	2
	6	2	6	2
	7	2	7	1
	8	3	8	1
	9	2	9	3
	10	3	10	2
Bağ Doku Proliferasyonu	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	0	1	0
	2	0	2	2
	3	3	3	0
	4	0	4	3
	5	1	5	2
	6	0	6	0
	7	2	7	1
	8	0	8	1
	9	2	9	2
Vaskülarizasyon	10	1	10	2
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	0	1	0
	2	1	2	1
	3	1	3	1
	4	1	4	2
	5	1	5	1
	6	1	6	0
	7	2	7	0
	8	0	8	1
Epiteliasyon	9	1	9	2
	10	0	10	0
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	2	1	1
	2	1	2	2
	3	1	3	1
	4	1	4	2
	5	1	5	1
	6	2	6	2
	7	2	7	1
	8	2	8	1
	9	2	9	2
	10	1	10	2

Histopatolojik (H&E) değerlendirme, bu skrolama sistemiyle 0=yok, 1=hafif, 2=orta ve 3=belirgin puanları ile hesaplandı (Gürlek Kısacık vd., 2018; Tort vd., 2020; Yılmaz, 2023).

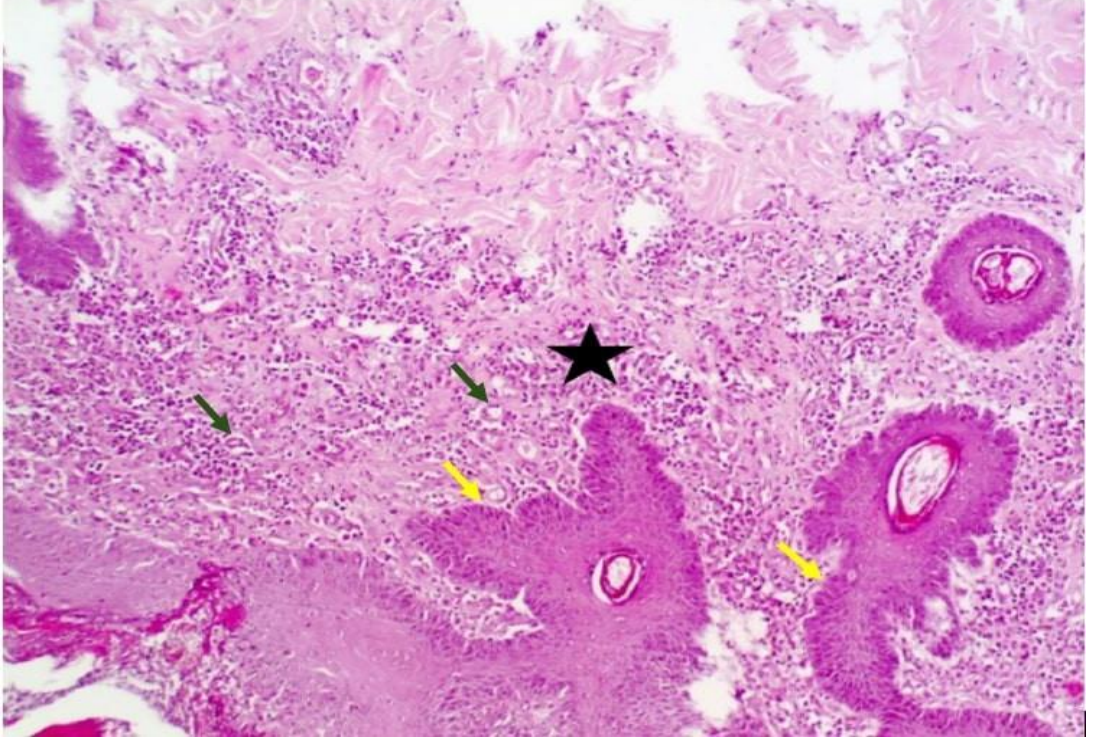
Çizelge 4.5. 7. gündeki kontrol grubunun yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorlarının istatistiksel dağılımı.

Parametre	N	Kontrol	Asprosin	p
Yangı	10	2.5 (2–3)	1.5 (1–2)	0.002
Bağ Doku Proliferasyonu	10	0.5 (0–2)	1.5 (0.5–2)	0.018
Vaskülarizasyon	10	1 (0–1)	1 (0–1.5)	0.041
Epitelizasyon	10	1.5 (1–2)	1.5 (1–2)	0.742

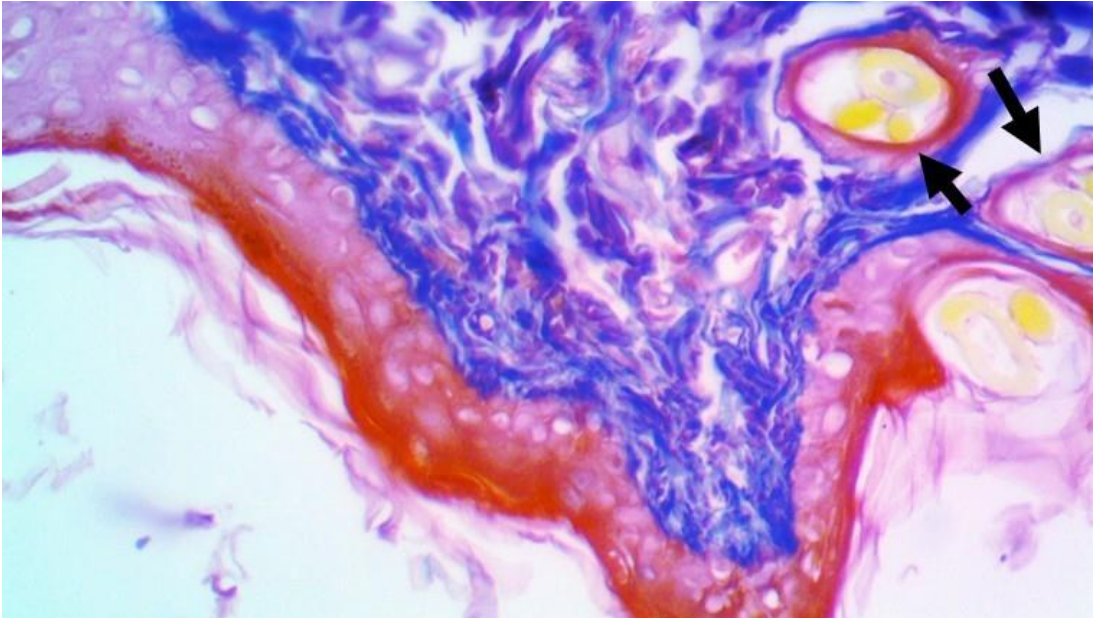
Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır.



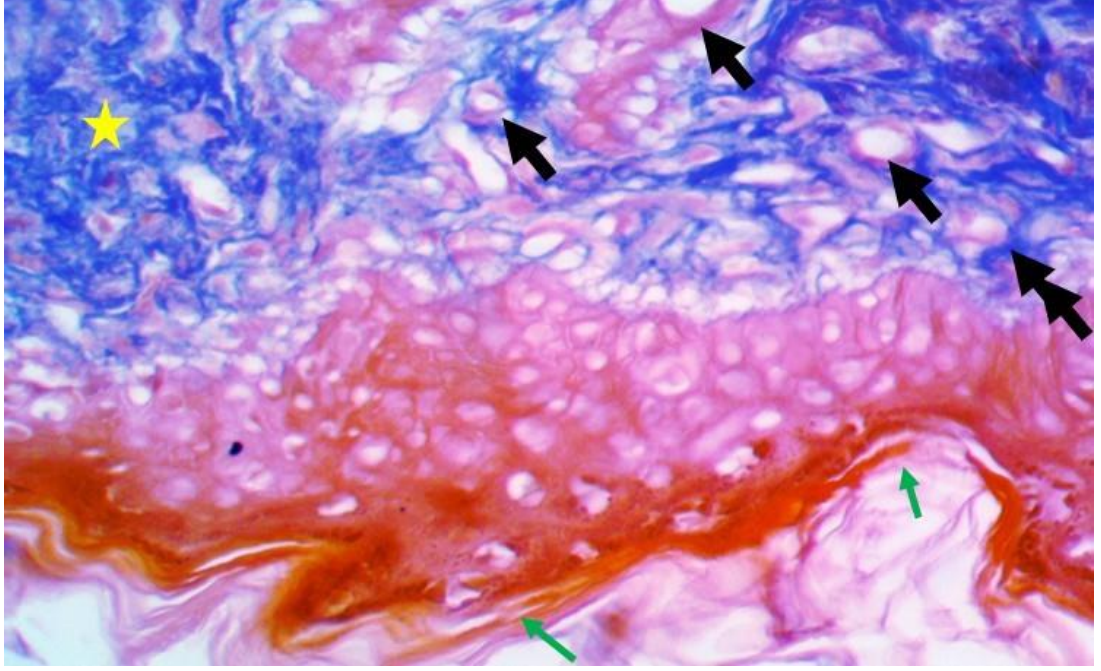
Şekil 4.6. 5 numaralı rata ait yara doksunun 7. gündeki mikroskopik görüntüsü. Bağ dokuda ödem (oklar), HE boyama, 400X.



Şekil 4.7. 13 numaralı rata ait yara dokusunun 7. günündeki mikroskopik görüntüsü. Epidermiste reepitelizasyon (sarı oklar), dermiste yangısal hücre infiltrasyonu (yıldız) ve vaskülarizasyon (yeşil oklar), HE boyama, 40X.



Şekil 4.8. 2 numaralı rata ait yara dokusunun 7. günündeki mikroskopik görüntüsü. Masson's Trikom boyaması, mavi renkli bağ doku (dermis), dermiste vaskülarizasyon (oklar) ve kırmızı renkli epidermis 400X.



Şekil 4.9. 7 numaralı rata ait yara dokusunun 7. gündeki mikroskopik görüntüsü. Masson's Trikom boyaması, mavi renkli bağ doku (dermis), dermiste ince kolajen lifleri ve burada bulunan küçük çaplı damarlar (oklar) ve kırmızı renkli epidermiste kısmen tamamlanmış reepitelizasyon (yeşil ok) 400X.

4.2.1.3. 14. Gün

Asprosin grubuna ait görüntülerde yara alanı boyunca epitelizasyonun büyük ölçüde tamamlandığı izlendi. Dermal alanda belirgin granülasyon dokusu şekillenmesi mevcuttu. Bu alanlarda fibroblast ve kolajen liflerin bulunduğu, granülasyon dokusu içerisinde vasküler alanlar izlenmiş olup, anjiyogenezin aktif olduğu değerlendirilmiştir. Yangısal hücre infiltrasyonu sınırlı düzeyde olup, çoğunlukla hafif derecede seyretmektedir.

Kontrol grubuna ait doku kesitlerinde dermal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun yüksek düzeyde olduğu izlenmiş, granülasyon dokusu varlığı devam etmekle birlikte, bağ dokusu organizasyonunun Asprosin grubuna kıyasla daha düzensiz olduğu görülmüştür. Fibroblast varlığı mevcut olup, fibroblastlar arasında ince ve dağınık kolajen lifler izlenmiştir. Ayrıca granülasyon dokusu içerisinde anjiyogeneze ait kapiller damar yapıları her iki grupta olduğu gibi bu grupta da saptanmıştır. Yoğun inflamatuvar hücre varlığı nedeniyle damar yapılarının bazı alanlarda belirginliği azalmıştır.

14. günde her iki grupta da bağ doku artışı, epitelizasyon ve anjiyogenez ortak bulgular olarak izlenmiş, ancak inflamatuvar yanıtın gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Asprosin grubunda yangı skorlarının kontrol grubuna kıyasla

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi ($p=0.032$). Bağ doku proliferasyonu, vaskülarizasyon ve epitelizasyon skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu bulgular, Asprosin grubunda inflamatuvar fazın daha erken baskılandığını ve yara iyileşmesinin daha ileri bir evreye ulaştığını göstermektedir.

Çizelge 4.6. 14. gündeki kontrol grubunun yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorları.

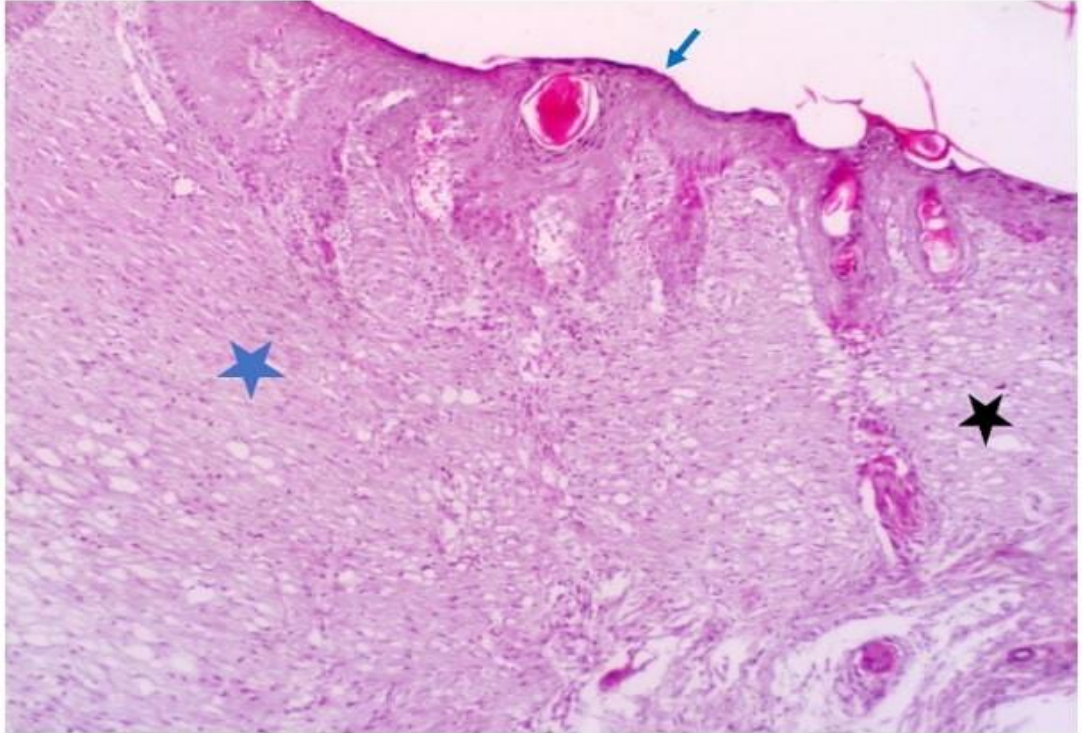
Parametreler	Kontrol		Asprosin	
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
Yangı	1	2	1	1
	2	2	2	2
	3	2	3	1
	4	1	4	1
	5	2	5	2
	6	2	6	1
	7	2	7	1
	8	1	8	2
	9	2	9	1
	10	2	10	1
Bağ Doku Proliferasyonu	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	0	1	2
	2	3	2	0
	3	0	3	1
	4	3	4	3
	5	2	5	0
	6	2	6	3
	7	3	7	2
	8	1	8	3
	9	0	9	1
Vaskülarizasyon	10	2	10	3
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	0	1	2
	2	1	2	0
	3	0	3	0
	4	2	4	2
	5	2	5	1
	6	1	6	2
	7	1	7	1
	8	1	8	1
Epiteliasyon	9	1	9	0
	10	2	10	1
	Hayvanlar	Değerlendirme	Hayvanlar	Değerlendirme
	1	2	1	3
	2	3	2	3
	3	1	3	3
	4	3	4	3
	5	3	5	2
	6	2	6	2
	7	3	7	3
	8	2	8	3
	9	3	9	3
	10	3	10	2

Histopatolojik (H&E) değerlendirme, bu skorlama sistemiyle 0=yok, 1=hafif, 2=orta ve 3=belirgin puanları ile hesaplandı (Gürlek Kısacık vd., 2018; Tort vd., 2020; Yılmaz, 2023).

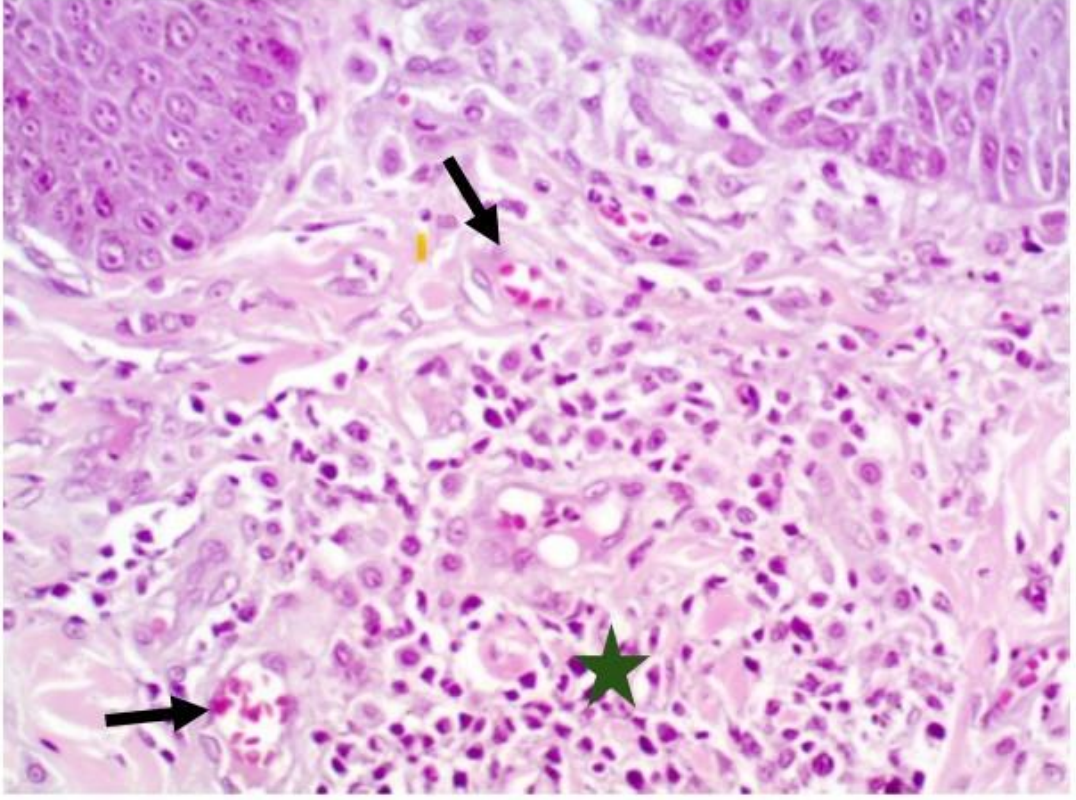
Çizelge 4.7. 14. gündeki kontrol grubunun yara iyileşme parametreleri ve değerlendirme skorlarının istatistiksel dağılımı.

Parametre	N	Kontrol	Asprosin	p
Yangi	10	2 (2–2)	1 (1–1.75)	0.032
Bağ Doku Proliferasyonu	10	2 (0.25–2.75)	2 (1–3)	0.724
Vaskülarizasyon	10	1 (1–1.75)	1 (0.25–1.75)	0.808
Epitelizasyon	10	3 (2–3)	3 (2.25–3)	0.588

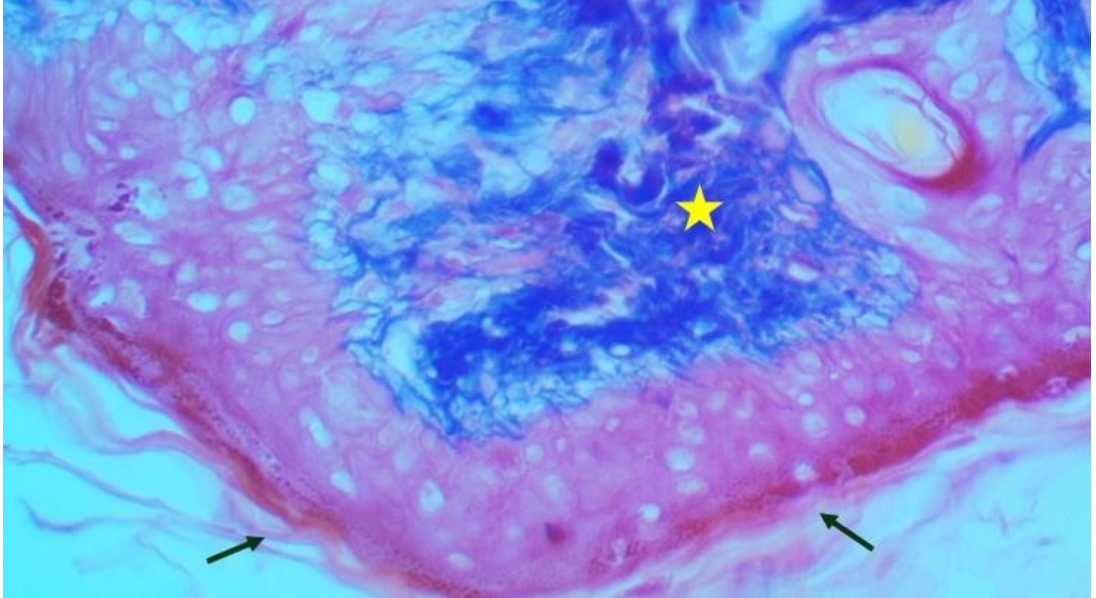
Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.



Şekil 4.10. 21 numaralı rata ait yara dokusunun 14. gündeki mikroskopik görüntüsü. Epidermiste tamamlanmış reepitelizasyon (mavi ok) ile dermiste fibroblastlar ve gevşek bağ dokusu alanlarını içeren granülasyon dokusu (mavi yıldız) ve ödem (siyah yıldız) HE boyama, 100X.



Şekil 4.11. 35 numaralı rata ait yara dokusunun 14. gündeki mikroskopik görüntüsü. Dermiste yangısal hücre infiltrasyonu (yeşil yıldız) ve vaskülarizasyon (siyah oklar), HE boyama, 400X.



Şekil 4.12. 21 numaralı rata ait yara dokusunun 14. gündeki mikroskopik görüntüsü. Masson's Trikrom boyaması, mavi renkli bağ doku (dermis), dermiste kalın kolajen lifleri (sarı yıldız) ve kırmızı renkli epidermiste tamamlanmış reepitelizasyon (oklar) 400X.

4.2.2. İmmunohistokimya Bulguları

İmmunohistokimyasal değerlendirme skorları ordinal veri yapısında olduğundan sonuçlar medyan (interquartile range, IQR) olarak sunulmuş ve gruplar arası karşılaştırmalar her zaman noktasında Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır.

İmmunohistokimyasal değerlendirmede, 0. günde tüm hayvanlarda VEGF ve FGF ekspresyonu negatif olarak saptandı. 7. günde VEGF ekspresyonunun Kontrol grubunda Asprosin grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0.004$). FGF ekspresyonu açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 14. günde VEGF ve FGF ekspresyonları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi ($p>0.05$).

Çizelge 4.8. 7. Gündeki immunohistokimyasal değerlendirme bulguları.

Günler	Gruplar	VEGF	FGF
7. GÜN	ASPROSİN (N=10)	1	1
		1	2
		2	1
		2	1
		2	2
		1	1
		1	1
		2	2
		2	1
	KONTROL (N=10)	2	1
		3	1
		3	3
		2	1
		3	1
		2	1
		2	2
		3	1
		2	3
		2	1

“0” skoru boyanmanın tamamen negatif olduğunu, “1” skoru zayıf düzeyde boyanmanın yalnızca küçük bir alanda (%10’dan az) izlendiğini, “2” skoru orta şiddette boyanmanın lezyonun %10 ila %50’sinde görüldüğünü, “3” skoru ise güçlü ve yaygın boyanmanın lezyon alanının %50’sinden fazlasında izlendiğini göstermektedir (Gomez-Martin vd., 2017; Jensen vd., 2017; Assar vd., 2021).

Çizelge 4.9. 14. Gündeki immunohistokimyasal değerlendirme bulguları.

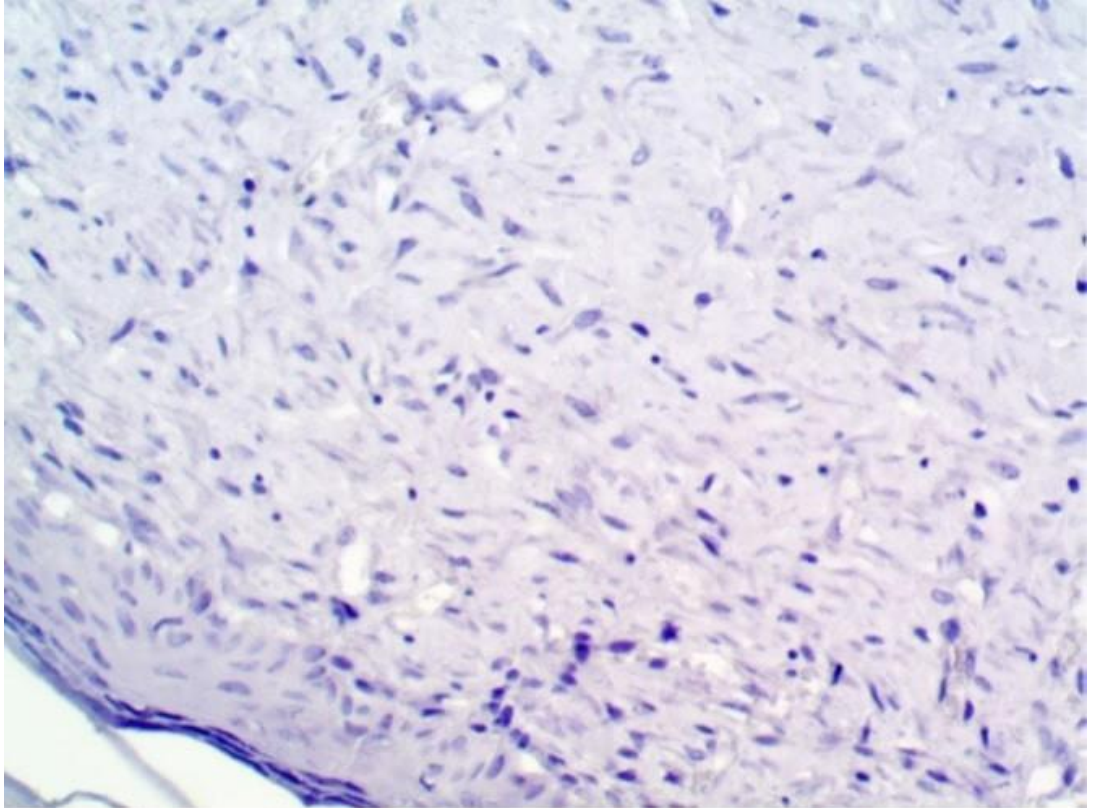
Günler	Gruplar	VEGF	FGF
14. GÜN	ASPROSİN (N=10)	1	2
		2	2
		1	2
		1	3
		2	2
		1	3
		1	2
		2	3
		1	2
		1	2
	KONTROL (N=10)	1	2
		2	3
		2	3
		1	3
		2	2
		2	3
		2	2
		1	2
		1	2
		2	2

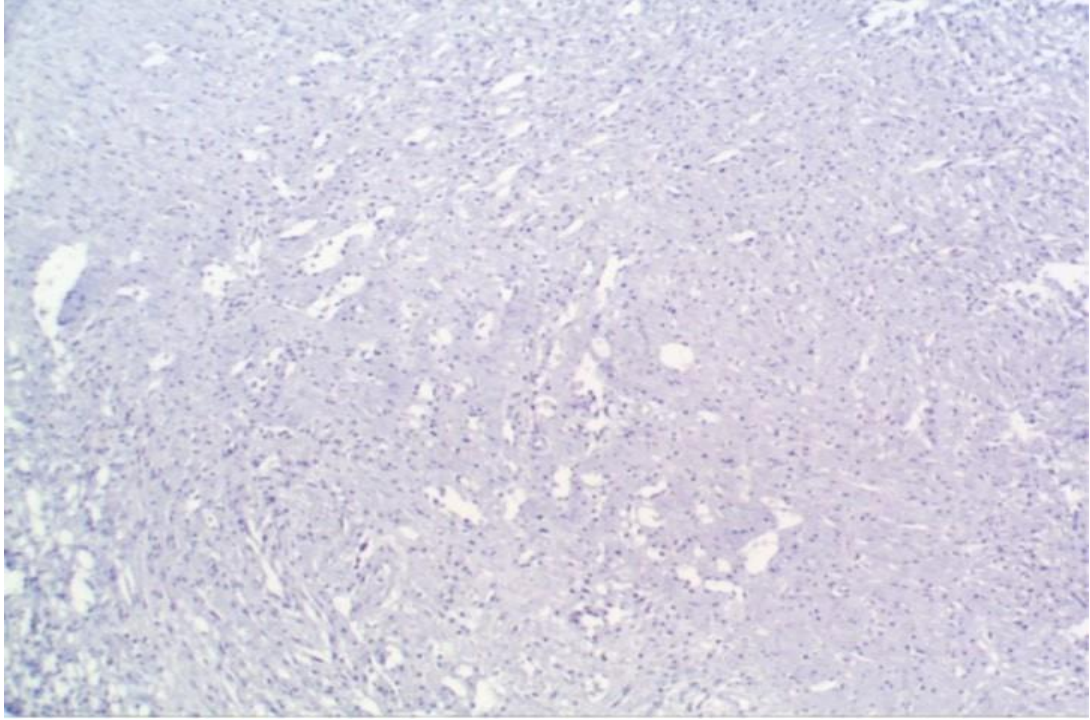
“0” skoru boyanmanın tamamen negatif olduğunu, “1” skoru zayıf düzeyde boyanmanın yalnızca küçük bir alanda (%10’dan az) izlendiğini, “2” skoru orta şiddette boyanmanın lezyonun %10 ila %50’sinde görüldüğünü, “3” skoru ise güçlü ve yaygın boyanmanın lezyon alanının %50’sinden fazlasında izlendiğini göstermektedir (Gomez-Martin vd., 2017; Jensen vd., 2017; Assar vd., 2021).

Çizelge 4.10. 7. ve 14. gündeki immunohistokimyasal bulguların istatistiksel dağılımı.

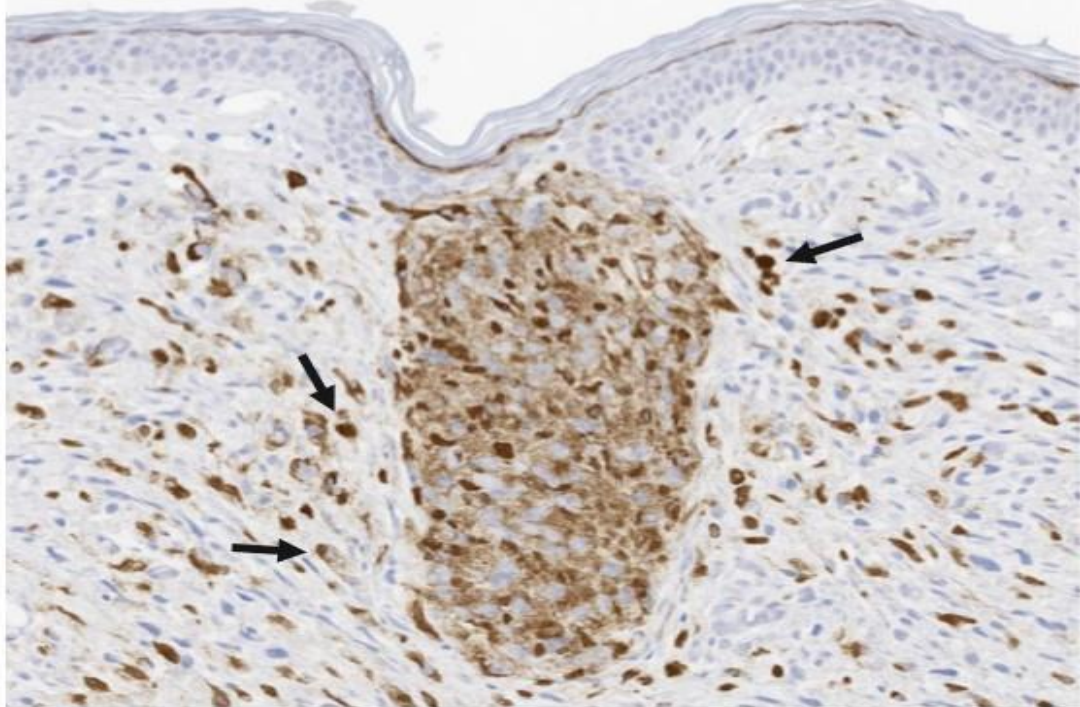
Gün	Grup	VEGF	p	FGF	p
7. Gün	Asprosin	1.5 (1–2)	0.004	1 (1–1.75)	0.815
	Kontrol	2 (2–3)		1 (1–1.75)	
14. Gün	Asprosin	1 (1–1.75)	0.204	2 (2–2.75)	0.681
	Kontrol	2 (1–2)		2 (2–3)	

İmmünohistokimyasal değerlendirme skorları ordinal veri yapısında olduğundan sonuçlar medyan (interquartile range, IQR) olarak sunulmuş ve gruplar arası karşılaştırmalar her zaman noktasında Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır.

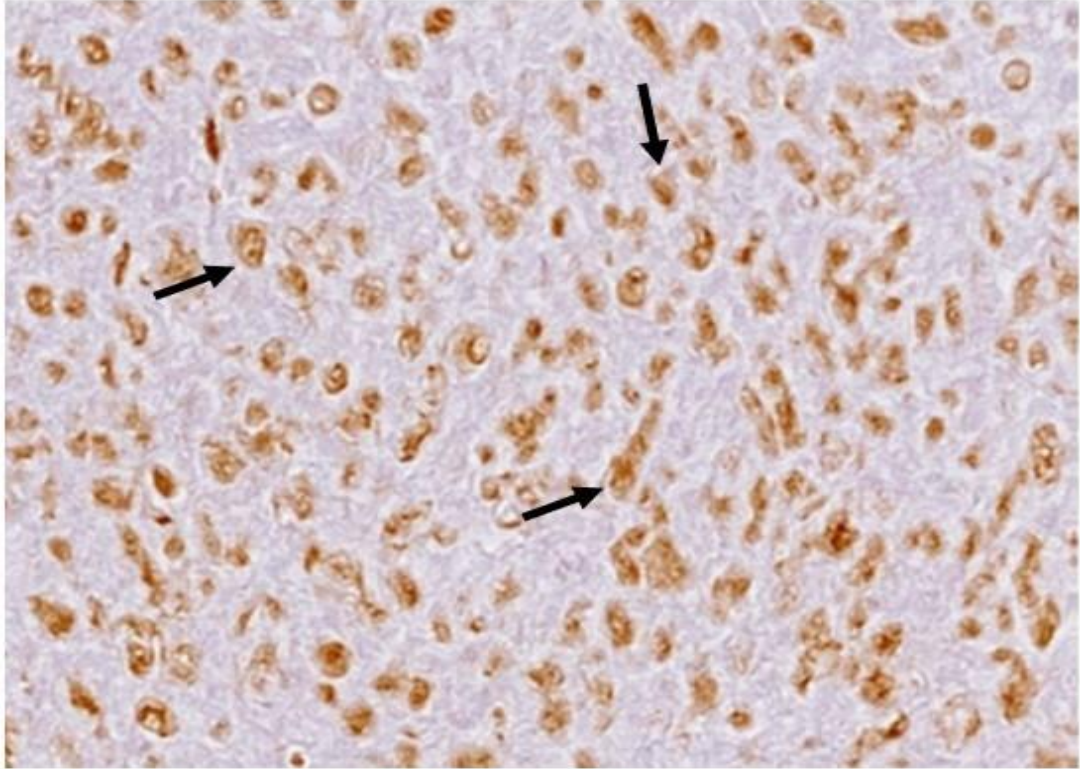
**Şekil 4.13.** 20 numaralı ratın 0. Gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. VEGF negatifliği, ABC-P boyama, 400X.



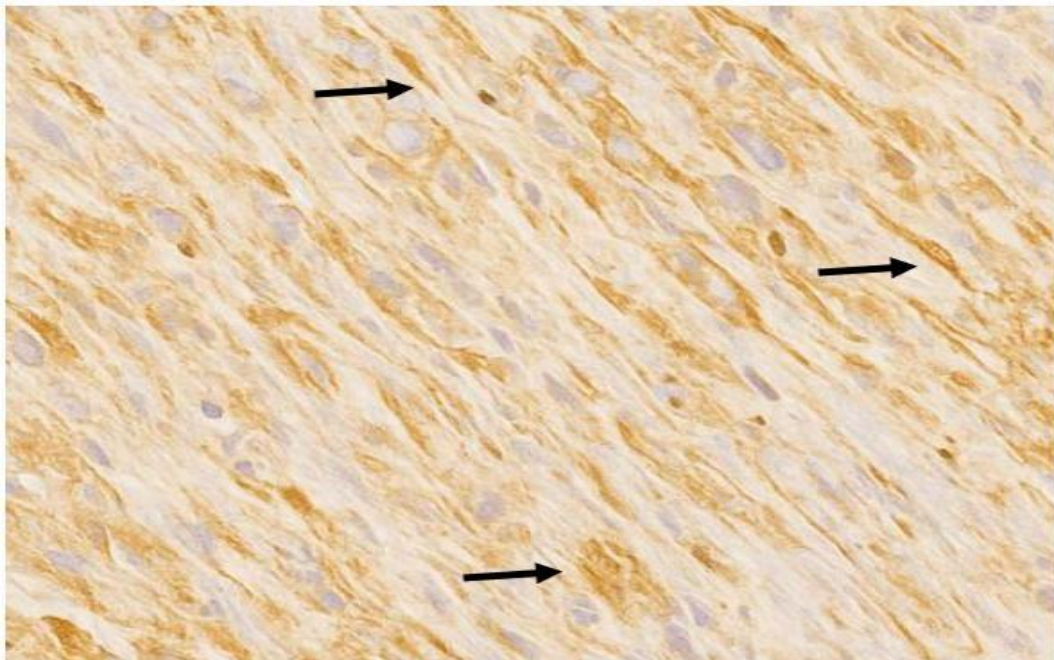
Şekil 4.14. 31 numaralı ratın 0. Gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. VEGF negatifliği, ABC-P boyama, 40X.



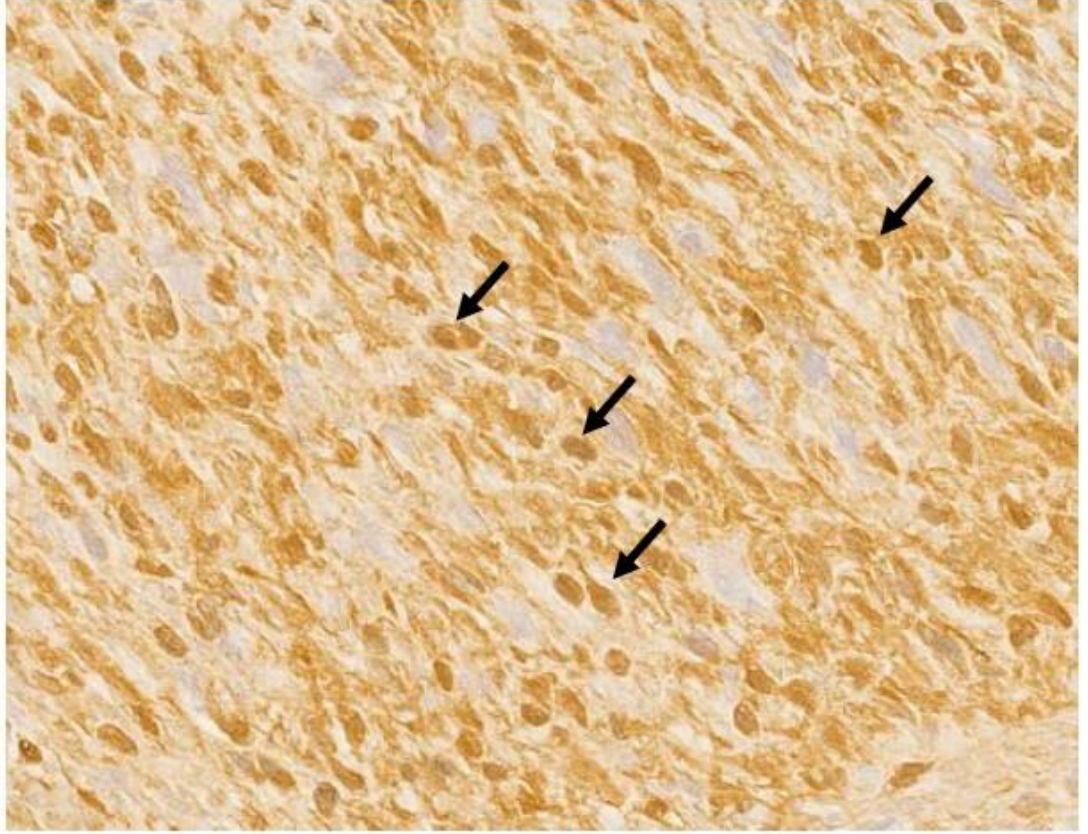
Şekil 4.15. 2 numaralı ratın 7. Gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. VEGF pozitifliği (oklar), ABC-P, boyama, 40X.



Şekil 4.16. 31 numaralı ratın 14. Gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. VEGF pozitifliği (oklar), ABC-P boyama, 400X.



Şekil 4.17. 24 numaralı ratın 14. gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. FGF pozitifliği (oklar), ABC-P boyama, 400X.



Şekil 4.18. 37 numaralı ratın 14. gündeki immunohistokimyasal boyama görüntüsü. FGF pozitifliği (oklar), ABC-P boyama, 400X.

4.3. ELISA Analizi Bulguları

7. günde IL-6 ve IL-10 düzeylerinin Asprosin grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0.015$ ve $p=0.010$). Aynı zaman noktasında IL-1 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.879$).

14. günde IL-6 düzeylerinin Asprosin grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.001$). Buna karşın, IL-1 ve IL-10 düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.649$ ve $p=0.288$).

Çizelge 4.11. ELISA analizi sonuçlarının istatistiksel dağılımı.

Gün	Grup	IL-1	IL-6	IL-10
	Asprosin (n=10)	6323 (5657–9827)	31 (15–54)	9859 (9332–11936)
7. Gün				
	Kontrol (n=10)	7807 (7372–7884)	227 (176–279)	15376 (13393–16802)
	p	0.879	0.015	0.010
	Asprosin (n=11)	7602 (5504–7858)	38 (0–45)	13393 (13331–14508)
14. Gün				
	Kontrol (n=10)	6758 (6323–9112)	136 (54–168)	17484 (11843–20181)
	p	0.649	0.001	0.288

4.4. Biyokimyasal Analiz Bulguları

4.4.1. Serum Biyokimya Bulguları

7. günde trigliserid, demir, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve albümin düzeylerinin Asprosin grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük, total protein, C3 kompleman, ALT ve AST düzeylerinin ise daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Buna karşın, vitamin D, C4, total kolesterol, IgG ve IgM düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

14. günde de benzer şekilde trigliserid, demir, HDL-kolesterol, albümin, ALT seviyelerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu, LDL-kolesterol, total protein ve AST düzeylerinin ise Asprosin grubunda daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu bulgular, Asprosin uygulamasının yara iyileşme sürecinde biyokimyasal parametreler üzerinde düzenleyici etkiler oluşturduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.12. Kan biyokimyasal parametrelerinin gruplar ve zamana göre dağılımı.

Parametre	0. Gün*	7. Gün Asprosin	7. Gün Kontrol	p	14. Gün Asprosin	14. Gün Kontrol	p
Trigl	200 (119–243)	703 (261–927)	726 (133–777)	<0.001	111 (103–932)	172.5 (112–956)	<0.05
VitD	371 (316–477)	495 (115–567)	376 (346–502)	0.127	499 (119–654)	461 (446–492)	0.540
Iron2	328 (318–349)	253 (213–292)	320 (296–366)	<0.001	355 (259–429)	376.5 (341–509)	<0.001
LDLC3	766 (351–883)	393 (104–646)	635 (478–820)	0.006	857 (106–944)	618 (386–793)	0.026
TP2	757 (704–782)	646 (640–656)	623 (616–669)	<0.001	727 (670–748)	726 (673–774)	<0.001
C4-2	555 (379–707)	567 (332–623)	482 (443–685)	0.286	487 (0.05–556)	438.5 (422–489)	0.283
CHOL2-I	742 (105–926)	804 (762–847)	861 (800–955)	0.446	853 (106–939)	841.5 (739–883)	0.326
HDLC4	540 (431–631)	436 (410–466)	471 (432–602)	0.004	477 (380–611)	487 (446–539)	0.014
IGG2	152 (131–191)	180 (135–189)	340 (104–476)	0.647	174 (128–831)	135 (109–145)	0.443
IGM2	669 (108–998)	754 (748–762)	803 (716–806)	0.446	123 (110–857)	748 (128–865)	0.125
ALB2-G	512 (484–540)	443 (419–462)	461 (452–463)	<0.001	490 (468–521)	494 (480–530)	<0.001
ALTP2	788 (722–883)	583 (468–664)	652 (569–659)	<0.001	614 (542–719)	687 (604–909)	<0.001
ASTP2	112 (105–121)	147 (111–996)	113 (112–135)	0.015	246 (143–952)	188.5 (123–260)	0.047
C3C-2	627 (508–1463)	567 (482–661)	479 (445–676)	0.047	556 (466–629)	516 (462–543)	0.033

4.4.2. TAS/TOS Analizi Bulguları

Çalışmanın başlangıcında (0. gün) TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

7. günde TAS ve TOS değerlerinin Asprosin grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.001$). Buna karşın OSİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.288$).

14. günde TAS değerinin Asprosin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p=0.049$). TOS ve OSİ değerleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çizelge 4.13. Oksidatif stres parametrelerinin (TAS, TOS, OSİ) gruplara ve zamana göre dağılımı.

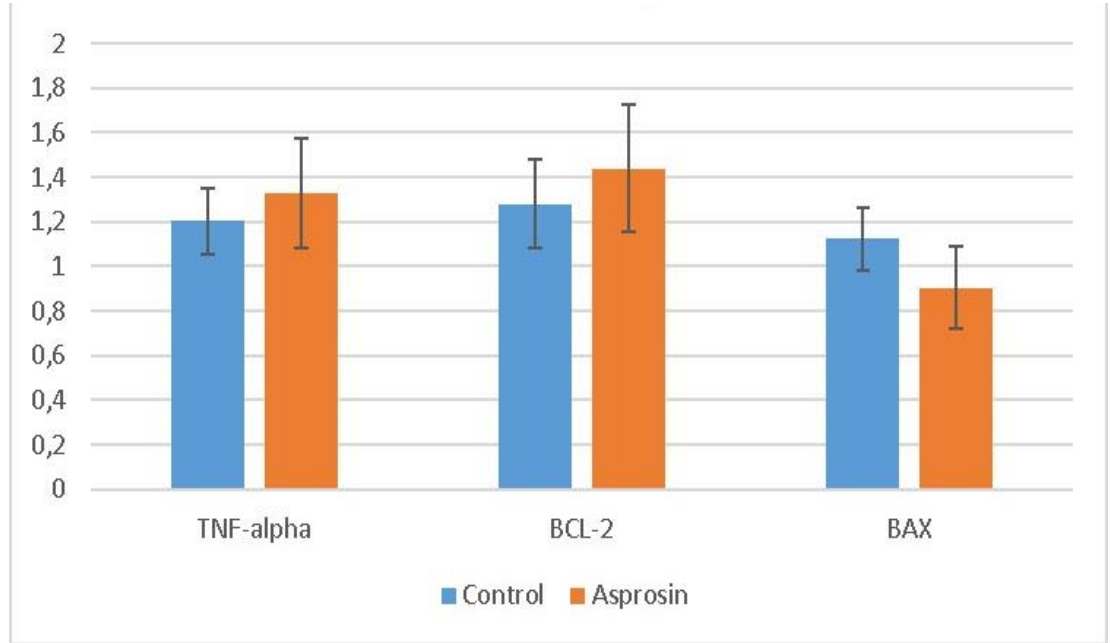
Gün	Grup	TAS	TOS	OSİ
0. Gün	Asprosin	79 (68–99)	2782 (1681–4294)	255 (4–432)
	Kontrol	59 (6–72)	1664 (1487–2964)	258 (38–409)
	p	0.879	0.123	0.879
7. Gün	Asprosin	73 (7–95)	1859 (355–2946)	323 (172–373)
	Kontrol	61 (6–82)	1222 (148–2374)	241 (167–288)
	p	0.004	0.001	0.288
14. Gün	Asprosin	67 (7–84)	1859 (1684–2801)	267 (2–405)
	Kontrol	61 (6–82)	1222 (148–2374)	241 (167–288)
	p	0.049	0.172	0.649

4.5. Gen Ekspresyon Bulguları

14. günde alınan doku örneklerinde gen ekspresyonu saptanmadı. 0 ve 7. Günlerde alınan doku örneklerinde elde edilen veriler sonucunda gruplar arası TNF-alpha, Bax Bcl-2 genleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplardaki gen düzeyleriyle ilgili veriler Tablo 4.15 ve Şekil 4.19' verilmiştir.

Çizelge 4.14. Gen ekspresyon düzeylerinin gruplara göre dağılımı.

Gruplar	TNF-alpha	Bcl-2	BAX
Kontrol	1,20±0,14	1,28±0,20	1,12±0,14
Asprosin	1,32±0,24	1,43±0,28	0,90±0,18



Şekil 4.19. Gen ekspresyon düzeylerinin gruplara göre dağılımı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, glikoz metabolizması, insülin direnci, hücre apoptozu gibi etkileri bilinen Asprosin hormonunun yara iyileşmesine etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında oluşturulan deneysel yaralara uygulanan Asprosin hormonunun iyileşmeye olan etkileri, moleküler, histopatolojik ve klinik parametreler doğrultusunda kapsamlı bir şekilde ilk kez değerlendirilmiştir. Yara iyileşmesi; inflamasyonun düzenlenmesi, hücresel proliferasyonun sağlanması, granülasyon dokusunun oluşumu ve yeniden onarımının tamamlanması gibi birbirleriyle bağlantılı karmaşık ve çok aşamalı fizyolojik süreçleri içermektedir (Yavuz vd., 2020; Uberoi vd., 2024). Bu süreçlerin her biri, inflamatuvar sitokinler, apoptotik düzenleyiciler ve hücresel enerji metabolizması ile yakından ilişkilidir. Güncel bir hormon olan Asprosin'in bu çok yönlü biyolojik süreçler üzerindeki etkileri giderek artan bir ilgi odağı haline gelmiştir. Bu alanda yürütülen çalışma verilerinin sınırlı olması Asprosin hormonunun yara iyileşmesi üzerine etkileri konusunda büyük bir merak uyandırmıştır (Romere vd., 2016; Duerschmid vd., 2017). Bu çalışma Asprosin hormonunun yara iyileşmesi üzerine etkilerini, klinik ve laboratuvar analizleriyle detaylı bir şekilde ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Yara iyileşmesi mekanizmalarının kapsamlı olarak açıklanmasında deneysel hayvan modelleri büyük rol oynamaktadır. Rat modelleri; kolay temin edilebilir olmaları, bakım ve beslemesinin ekonomik olması, genetik ve fizyolojik özelliklerinin ayrıntılı şekilde açıklanmış olması ve deneysel işlemlere uygunlukları sebebiyle en yaygın çalışılan deneysel modeldir. Özellikle tam katlı deri yara modellerinde, yara iyileşmesinin inflamasyon, proliferasyon ve yeniden onarım aşamalarının kontrollü incelenmesine olanak sağlamaktadır (Zhou vd., 2018; Parnell ve Volk, 2019;). Rat modelinin kullanımının yaygın olmasının bir diğer nedeni, moleküler düzeyde yapılacak analizlere elverişli olmasıdır. Sitokinlerin salınımı, apoptotik proteinler ve büyüme faktörleri gibi yara iyileşmesinde rol oynayan belirteçlerin değerlendirilmesi, rat modellerinde güvenli ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlamaktadır. Bu durum, Asprosin gibi metabolik ve hormonal faktörlerin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelenmesi açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Ratlarda oluşturulan yaraların, insan derisinde meydana gelen yaralara kıyasla daha hızlı iyileşmesi, pannikulus karnosus varlığı nedeniyle kontraksiyonun belirgin olmasına bağlıdır. Bu durumda elde edilen makroskobik sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gereken önemli bir sınırlılıktır (Dorsett-Martin, 2004; Zhou vd., 2018; Saeed ve Martin- Green, 2022). Bu nedenle çalışmamızda, yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde makroskobik iyileşme oranlarının yanı sıra

epitelizasyon, bağ dokusu oluşumu ve vaskülarizasyon gibi histopatolojik ve moleküler parametreler de dikkate alınmıştır.

Klinik değerlendirmeler; deneysel çalışmanın makroskobik sonuçlarını değerlendirmek açısından önemlidir. Yara alanının küçülme oranı ve epitelizasyon süresi gibi parametreler, uygulanan tedavinin etkinliğini doğrudan yansıtmaktadır (Gurtner vd., 2008; Reinke ve Sorg, 2012). Yara iyileşmesinin klinik açıdan değerlendirilmesi, ölçüm yöntemlerinin tekrarlanabilir olması ve araştırmacılar arası tutarlılığı sağlaması açısından metodolojik olarak oldukça önem arz etmektedir. Yara alanının belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin hem invaziv olmayan nitelikte olması hem de farklı zaman noktalarında tutarlı sonuçlar verebilmesi büyük önem taşımaktadır. Literatürde, hassas ve objektif yara ölçümlerinin klinik karar verme sürecini doğrudan etkilediği ve iyileşme sürecinin güvenilir şekilde izlenebilmesi için standartlaştırılmış yöntemlerin kullanılmasının zorunlu olduğu vurgulanmaktadır. Bu bağlamda, literatürde tanımlanan invaziv olmayan yara ölçüm teknikleri klinik ve deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Pillen vd., 2009; Masson-Meyers vd., 2020).

Yara alanı ölçümünde kullanılan yöntemlerden yaygın olanlar arasında cetvel tekniği, asetatlı kâğıt yöntemi ve dijital planimetri yer almaktadır. Cetvel tekniği, pratik bir uygulama olmasına rağmen düzensiz şekle sahip yaralarda, yara alanını normalde olduğundan daha geniş gösterebilmesi nedeniyle eleştirilmiştir. Dijital planimetri ve ileri görüntüleme teknikleri (yapılandırılmış ışık, manyetik rezonans görüntüleme) daha hassas sonuçlar verebilmekle birlikte, ekipmana ihtiyaç duyması, maliyet ve uygulama karmaşıklığı gibi gerekçelerle deneysel hayvan çalışmalarında rutin kullanım açısından sınırlılıklar taşımaktadır (Charles, 1998; Nunes ve Dias, 2017).

Bu çalışmada Image J yazılımıyla ölçüm yönteminin tercih edilmesinin temel nedeni, literatürde değerlendiriciler arası güvenilirliğinin yüksek olmasına bağlı olarak objektif bir sonuç vermesi, standart bir uygulama yöntemine olanak tanınması ve deneysel yara modellerinde yaygın biçimde kullanılmasıdır. Yara alanının çekilen görüntülerinin dijital ortama aktarılması ve bu alanların Image J yazılımı aracılığıyla hesaplanması, ölçümlerin objektifliğini artırmış ve manuel hesaplamayla meydana gelebilecek hata riskini azaltmıştır. Yara alanındaki zamana bağlı değişimler hassas ve tekrarlanabilir biçimde izlenebilmiştir. Literatürde, bu yöntemle dijital analizlerin kullanılmasının ölçüm doğruluğunu artırdığı ve klinik ile deneysel çalışmalarda güvenilir sonuçlar sağladığı bildirilmektedir (Aragon-Sanchez

vd., 2017; Nunes ve Dias, 2017; Syarez-Arnedo vd., 2020). Bu doğrultuda, çalışmamızda ölçüm yöntemi çalışma başında belirlenmiş ve tüm deney süresince aynı yöntem kullanılarak metodolojik tutarlılık sağlanmıştır.

Deneyisel yara modellerinde klinik değerlendirmelerin, histolojik ve moleküler bulgularla birlikte ele alınmasının sonuçların güvenilirliğini arttırdığı bildirilmektedir (Gurtner vd., 2008). Bu nedenle klinik analizler, elde edilen laboratuvar verilerinin canlı organizma üzerindeki fonksiyonel karşılığını göstermesi açısından çalışmaya translasyonel bir değer kazandırmıştır.

Histopatolojik analizler; yara alanının doku düzeyindeki iyileşmelerini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Reepitelizasyon, bağ doku proliferasyonu, yangı ve vaskülarizasyon gibi parametreler, iyileşme kalitesinin en önemli belirteçleri arasında yer almaktadır (Singer ve Clark, 1999; Gupta ve Kumar, 2015; Van De Vyver vd., 2021). Histopatolojik incelemeler sayesinde, Asprosin hormonunun doku organizasyonu ve yeniden yapılanma süreci üzerindeki etkileri mikroskopik düzeyde objektif olarak ortaya konmuştur. Bu analizler, moleküler bulguların doku düzeyinde karşılık bulup bulmadığının değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Moleküler, immunohistokimya ve ELISA analizleri, Asprosin hormonunun yara iyileşmesi sürecinde rol oynayan temel biyolojik mekanizmalar üzerindeki etkilerini ortaya koymak açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Literatürde yara iyileşmesinin; inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, anjiyogenez, apoptoz ve hücre proliferasyonunu düzenleyen gen ve proteinlerin ekspresyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (Eming vd., 2014; Liu vd., 2022; Yılmaz, 2023; Karimi ve Arihan, 2025). Asprosin hormonunun metabolik ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili bir hormon olması, yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin yalnızca morfolojik değil, aynı zamanda moleküler düzeyde de değerlendirilmesini gerekli kılmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan klinik, moleküler ve histopatolojik analiz yöntemleri; Asprosin hormonunun yara iyileşmesi sürecindeki etkilerini geniş çerçevede, objektif ve bilimsel olarak geçerli bir biçimde ortaya koyabilmek amacıyla tercih edilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen klinik bulgular incelendiğinde, Asprosin grubunda hem 7. hem de 14. gündeki yara iyileşme oranlarının kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Yedinci gün değerlendirmesinde Asprosin grubunda %67,56'lık bir iyileşme oranı saptanırken kontrol grubunda bu oran %56,87 olarak hesaplanmıştır. 14. günde ise iyileşme oranları kontrol ve Asprosin gruplarında sırasıyla %84,39 ve %98,84 olarak

belirlenmiş. Asprosin grubundaki ortalama yara alanının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, Asprosin'in yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, literatürde benzer farmakolojik ajanların deneysel yara modellerinde gözlenen etkileriyle uyumludur. Örneğin; Herold vd. (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada, Adipokin uygulamalarının yara alanında fibroblast proliferasyonu, hücre migrasyonu ve anjiyogenez gibi temel iyileşme mekanizmalarını desteklediği belirtilmiştir. Bu süreçlerin hızlanmasının, yara kapanma süresini kısalttığı ve doku bütünlüğünün daha hızlı sağlanmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Yuan vd. (2022), bir Adipokin olan Leptin'in yara iyileşmesinin tüm evrelerinde birçok etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Leptin'in inflammatuar hücre aktivitesini düzenlediğini, fibroblast ve keratinosit migrasyonunu artırdığını ve ileri evrelerde kolajen organizasyonu ile doku bütünlüğünü desteklediğini bildirmiştir. Bu veriler, çalışmamızın Asprosin grubunda, hem 7. hem de 14. günlerde yara alanının kontrol grubuna kıyasla daha fazla azalması, Asprosin'in benzer şekilde hücre proliferasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunu desteklemesiyle ve yara alanının büyük ölçüde kapanmış olması ile örtüşmektedir.

Literatürdeki benzer çalışmalara örnek olarak; Deschner vd. (2014), Adipokinlerin yalnızca enerji metabolizmasını düzenleyen moleküller olmadığını ve bunun yanın sıra inflamasyon, immun yanıt ve doku iyileşmesi gibi süreçlerde de doğrudan etkili olduğunu vurgulayarak yara iyileşmesinin erken evresinde inflamasyonun kontrollü bir şekilde düzenlenmesinin, proliferasyon ve remodeling aşamalarının sağlıklı ilerleyebilmesi açısından oldukça önemli olduğunu bildirmiştir. Mancuso (2016) yürütmüş olduğu çalışmada Adipokinlerin inflamasyonu modüle ettiği vurgulanmış. Durmuş Kaygısız (2021)'in invitro çalışmasında, Asprosin'in antiinflammatuar etki gösterdiğini ve ekstraselüler matriks bileşenlerinden fibronektin ile kolajen tip I salınımını artırarak yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini bildirmiştir. Bu verilerden yola çıkarak çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yedinci ve on dördüncü günlerde elde edilen histopatolojik bulgular, Asprosin ve kontrol grupları arasında yara iyileşme sürecinin ilerleyişi açısından belirgin farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. 7. günde her iki grupta da fibroblast artışı, ince ve düzensiz kolajen lifleri ile karakterize olgunlaşmamış granülasyon dokusu izlenmiştir. Ancak Asprosin grubunda fibroblast ve kolajen liflerini içeren bağ doku proliferasyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olması ve inflammatuar hücre infiltrasyonunun hafif düzeyde kalması, bu grupta proliferatif fazın daha düzenli ve etkin ilerlediğini göstermektedir. Buna karşın

kontrol grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun daha yoğun olması, inflamasyon fazının uzadığına işaret etmektedir. 14. günde Asprosin grubunda epitelizeasyonun büyük ölçüde tamamlanmış olması, daha düzenli şekilde organize olmuş granülasyon dokusu, aktif düzenli vaskülarizasyon ve sınırlı inflamatuvar hücre infiltrasyonu, iyileşmenin daha ileri bir evreye ulaştığını göstermektedir. Kontrol grubunda ise granülasyon dokusu ve anjiyogenez devam etmekle birlikte yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bağ doku organizasyonunun daha düzensiz seyretmesi, iyileşme sürecinin daha erken bir aşamada kaldığını düşündürmektedir. Buna göre Asprosin, yara iyileşmesinin erken evresinde inflamatuvar yanıtı kontrollü bir şekilde baskılanmasını, fibroblast migrasyonu, kolajen sentezi ve granülasyon dokusu oluşumunun sağlıklı ilerlemesini sağlayarak iyileşme sürecinde önemli bir rol oynadığı kanaatini uyandırmıştır.

Asprosin'in inflamasyon üzerindeki etkileriyle ilgili diğer literatür verilerine bakıldığında, kronik hasta modellerinde belirgin proinflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Obezite ve tip 2 diyabet hastalarında palmitata maruz kalan pankreatik β -hücrelerde Asprosin ekspresyonunun arttığı, bunun NF- κ B (Nükleer faktör- κ B) aktivasyonu ile TNF ve MCP-1 (Monosit kemotaktik protein-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak hücresel disfonksiyon ve apoptozu uyardığı, bu etkilerin TLR4/JNK (Toll benzeri reseptör 4/Jun N-terminal kinazları) sinyal yolu aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir (Ge vd., 2024). Benzer şekilde başka bir çalışmada da vasküler modellerde Asprosin'in TLR4-NF- κ B- NLRP3 (NLR ailesi pirin alanı içeren 3) eksenini üzerinden inflamatuvar yanıtı desteklediği gösterilmiştir (Lee vd., 2019). Buna karşın çalışmamız da akut yara iyileşmesi modelinde Asprosin uygulamasının inflamasyonu belirgin biçimde arttırmadan fibroblast aktivitesi, bağ doku proliferasyonu ve vaskülarizasyonu desteklemesi, Asprosin'in etkilerinin doku tipi ve biyolojik bağlama bağlı olarak değişebildiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla Asprosin'in kronik metabolik ve vasküler hastalıklarda proinflamatuvar ve doku hasarını artırıcı bir rol üstlenirken, akut doku onarımı sürecinde inflamatuvar yanıtı modüle ederek iyileşmeyi destekleyen çift yönlü (pleiotropik) bir etkiye sahip olduğu fikrini güçlendirmektedir.

Bu bağlamda, çalışmamızda Asprosin grubunda gözlenen daha yüksek iyileşme oranı ve daha küçük yara alanı, hormonun inflamatuvar yanıtı sınırlayarak fibroblast aktivitesi, bağ doku organizasyonu ve vaskülarizasyonu desteklediğini ve yara iyileşmesini daha hızlı ve düzenli bir şekilde ileri fazlara taşıdığını göstermektedir. Elde edilen histopatolojik bulgular, Asprosin'in akut yara iyileşmesi sürecinde inflamasyon-proliferasyon dengesini düzenleyen ve doku onarımını

hızlandıran potansiyel bir biyolojik düzenleyici olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları, Asprosin ve Kontrol grupları arasında VEGF ve FGF ekspresyonunun zamana bağlı olarak farklı dinamikler sergilediğini ortaya koymuştur. Başlangıçta (0. gün) her iki grupta da VEGF ve FGF ekspresyonunun negatif olması, yara iyileşmesi sürecinin henüz anjiyogenik ve proliferatif faza girmediğini ve deney gruplarının başlangıç koşulları açısından homojen olduğunu göstermektedir. 7. günde VEGF ekspresyonunun Kontrol grubunda Asprosin grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunması, erken dönemde kontrol grubunda daha belirgin bir VEGF yanıtı geliştiğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, yine 7. günde FGF ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış olması, FGF'nin yara iyileşmesindeki rolünün daha çok mikro çevresel koşullara bağlı olduğunu düşündürmektedir. 14. günde ise VEGF ve FGF ekspresyonları bakımından gruplar arasında fark bulunmaması, büyüme faktörü düzeylerinin tek başına iyileşme kalitesini yansıtmadığını ve fonksiyonel çıktının büyük ölçüde hücrel mikro çevre tarafından belirlendiği kanaatini güçlendirmiştir.

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), özellikle inflamasyon, hipoksi ve doku hasarı durumlarında salınan temel bir anjiyogenik faktördür. Hipoksik koşullarda HIF-1 α aktivasyonu yoluyla VEGF ekspresyonu belirgin şekilde artar ve bu yanıt, oksijenasyonu bozulan dokularda yeni damar oluşumunu başlatmayı amaçlar. Doku hasarı ve yara iyileşmesi sürecinde inflamasyon aşamasında aktive olan makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleri VEGF salgılayarak anjiyogenezi, damar geçirgenliğini ve granülasyon dokusunun oluşumunu destekler (Goswami vd., 2022). Çalışmamızda 7. günde VEGF ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla düşük olması, Asprosin'in inflamasyonu baskılamasıyla ilişkilendirilebilir. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)/VEGF2 sinyalizasyonunun vaskülarizasyondaki merkezi rolü dikkate alındığında, elde edilen bulgular literatürde bildirilen Asprosin-VEGF ilişkileriyle birlikte değerlendirildiğinde daha bütüncül ve anlamlı hale gelmektedir.

Yin vd. (2022), Asprosin eksikliği koşullarında VEGF ve VEGFR2 ekspresyonunun arttığını ve bu artışın PI3K(fosfoinositidil-3-kinaz) /Akt/eNOS (Endotelial nitrik oksit sentaz) yolunun aktivasyonu ile bağlantılı olduğunu hem HUVEC (İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücreleri)'lerde hem de aort dokusunda PI3K/AKT sinyalizasyonunun güçlendiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, Asprosin'in VEGF üzerinde klasik anlamda doğrudan bir uyarıcı faktör gibi davranmadığını,

aksine VEGF/VEGFR2 sinyalinin etkinliğini ve biyolojik çıktısını dolaylı olarak düzenleyen bir rol üstlendiğini düşündürmektedir. Asprosin, açlık sırasında adipositlerden salınan bir Adipokin olup özellikle diyabet ve metabolik stres koşullarında inflamasyon ve oksidatif stresi artırarak doku mikro çevresini belirgin biçimde şekillendirmektedir; bu mikro çevresel değişiklikler proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türleri, hipoksi ve HIF-1 α aktivasyonu aracılığıyla VEGF ekspresyonunu uyarmaktadır. Ancak kronik inflamasyon ve metabolik dengesizlik varlığında, VEGF düzeylerindeki nicel artışa rağmen vaskülarizasyonun düzensiz ve fonksiyonel açıdan yetersiz gelişebildiği bildirilmektedir (Orton vd., 2025). Bu bağlamda Asprosin, yara iyileşmesi sürecinde VEGF'yi doğrudan aktive eden bir anjiyogenik faktörden ziyade, VEGF/VEGFR2 sinyalini zaman ve ortama göre belirleyip hücresel ortamı düzenleyerek, uygun şartlarda daha kontrollü ve etkili damar oluşumuna katkı sağlayan dolaylı bir modülatör olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım, VEGF varlığına rağmen yeterli ve olgun vaskülarizasyonun sağlanamadığı patolojik durumları açıklarken, Asprosin'in bağlama ve doku tipine bağlı olarak yara iyileşmesini destekleyici bir rol üstlendiğini göstermekte ve literatürde sunulan dolaylı düzenleyici mekanizmalarla uyumlu olduğunu göstermektedir (Yin vd., 2022; Orton vd., 2025).

FGF2 ve FGF21'in yara iyileşmesinin proliferasyon ve anjiyogenez evrelerinde fibroblast aktivasyonu, endotel hücre proliferasyonu ve metabolik adaptasyon açısından kritik rol oynadığı bilinmektedir. Ancak bu etkilerin, inflamasyon ve metabolik mikro çevreye yüksek derecede bağımlı olduğunu göstermiştir. Bazı literatürlerde Adiponektin'in AMPK (adenosine monophosphate (AMP)- ile aktive edilmiş protein kinaz) aracılığıyla FGF21 yanıtını güçlendirdiği, buna karşın Leptin, Resistin ve Chemerin gibi proinflamatuvar Adipokinlerin FGF sinyalini fonksiyonel olarak baskılayabildiği bildirilmektedir. Asprosin'in NF- κ B ve AMPK-mTOR (adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz- mammalian target of rapamycin) eksenleri üzerindeki etkileriyle bu Adipokin dengesini patolojik yönde kaydırabileceği ve FGF ekspresyonu korunmuş olsa dahi FGF aracılı proliferatif ve anjiyogenik yanıtların etkinliğini azaltabileceği öne sürülmektedir (Barrientos vd., 2008; Jia vd., 2022). Mevcut çalışmamızdan elde edilen bulgular, Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) sinyalizasyonu açısından değerlendirildiğinde, bu çalışmada erken ve geç dönemlerde FGF ekspresyonunun gruplar arasında farklılık göstermemesi, Asprosin'in FGF'leri doğrudan düzenleyen bir faktör olmaktan ziyade, FGF'nin biyolojik etkinliğini belirleyen Adipokin-metabolik-inflamatuvar bağlantı üzerinde etkili olduğuna işaret etmektedir.

ELISA analizi sonuçları incelendiğinde, 7. ve 14. günlerde IL-6 düzeylerinin Asprosin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunması, inflamatuvar yanıtın daha erken baskılandığını ve yara iyileşme sürecinin daha hızlı ve kontrollü bir şekilde ilerlediğini göstermektedir. IL-6'nın, akut inflamasyonun sürdürülmesinde ve inflamasyonun kronikleşmesinde merkezi rol oynayan bir sitokin olduğu, uzamış ekspresyonunun fibroblast fonksiyonu, vaskülarizasyon ve doku organizasyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (Lin vd., 2003; Johnson vd., 2020). Bu bağlamda Asprosin grubunda IL-6'nın erken ve ileri dönemde baskılanması, histopatolojik olarak gözlenen daha düşük yangı skoru ve daha düzenli bağ doku organizasyonu ile uyumlu görünmektedir. IL-10 düzeylerinin yalnızca 7. günde Asprosin grubunda daha düşük saptanması ise inflamatuvar yanıtın bu grupta daha erken çözüldüğünü göstermektedir. Zira IL-10'un erken dönemde aşırı artışı inflamatuvar yanıtın baskılanmasına yol açarak onarım sürecini geciktirebilmektedir (King vd., 2014; Singampalli vd., 2020). Buna karşın 14. günde IL-10 düzeylerinin gruplar arasında benzer seyretmesi, her iki grupta da inflamasyonun ileri evrelerde dengelendiğini düşündürmektedir. IL-1 düzeylerinde her iki zaman diliminde de anlamlı fark saptanmaması, Asprosin'in yara iyileşmesindeki etkilerinin IL-1 aracılı klasik akut inflamasyon yolundan ziyade, özellikle IL-6 eksenini üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir. Çalışmamızda elde edilen bulguların, yürütülen öncü bir çalışmadaki Real Time-PCR sonuçlarıyla uyumlu olması, Asprosin'in IL-1 aracılı inflamasyon üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, yüksek doz Asprosin uygulamasının IL-10 ekspresyonunu artırdığına dair gözlemler, Asprosin'in antiinflamatuvar mekanizmalar üzerinden skar oluşumunu azaltarak yara iyileşmesini destekleyebileceğini düşündürmektedir (Durmuş Kaygısız, 2021).

Literatürde asprosinin proinflamatuvar etkilere sahip olduğunu bildiren çalışmalar yer almaktadır. Nitekim; Mazur- Bialy'nin (2022) yürütmüş olduğu çalışmada, murin 3T3-L1 adiposit ve RAW264.7 makrofaj hücre hatlarının ko-kültürleri üzerinde gerçekleştirilmiş; 3T3-L1 hücre farklılaşmasından önce, farklılaşma sırasında ve sonrasında, lipopolisakkarit (LPS) uyarımı varlığında veya yokluğunda Asprosin uygulanarak hücre canlılığı, genel hücresel aktivite ile temel inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu analiz edilmiştir. Sonuç olarak, adiposit-makrofaj ortak kültürlerinde Asprosin'in TNF- α , HMGB1 (High mobility group box 1) ve IL-6 ekspresyonunu artırdığı, makrofaj migrasyonunu uyardığı ve MCP-1 artışı aracılığıyla proinflamatuvar bir mikro çevre oluşturduğu bildirilmiştir. Benzer biçimde, THP-1 kaynaklı makrofajlarda Asprosin'in TNF, IL-1, IL-8 ve

IL-12 gibi proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu belirgin şekilde artırdığı; bu etkinin NF- κ B inhibisyonu ile kısmen, TLR4 inhibisyonu ile de büyük ölçüde baskılanması, Asprosin'in inflammatuar yanıtı esas alarak TLR4/NF- κ B sinyal yolu üzerinden düzenlediğini düşündürmektedir (Shabir vd., 2023). Metabolik hastalık modellerinde, Asprosin'in NF- κ B p65 aktivasyonu yoluyla TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerini artırarak inflamasyonu derinleştirdiği, hepatositlerde insülin direncini arttırdığı ve lipotoksisteyi arttırarak NAFLD (alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı) progresyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir. Bu modellerde Asprosin'in baskılanması veya genetik olarak susturulması durumlarında, inflammatuar sitokin düzeylerinde belirgin azalma, karaciğer enzimlerinde düzelme ve histopatolojik hasarda gerileme gözlenmiştir (Zhang vd., 2023). Klinik düzeyde yapılan çalışmalarda da dolaşımdaki Asprosin düzeylerinin BMI, insülin direnci ve lipid parametreleri ile birlikte TNF- α ve IL-6 ile pozitif; IL-10 ve Adiponektin ile negatif korelasyon göstermesi, hormonun kronik inflamasyonun sürdürülmesinde aktif bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır (Huang vd., 2023). Bu doğrultuda, çalışmaların büyük ölçüde obezite, diyabet ve kronik metabolik stres modellerine dayanması, Asprosin'in doku hasarı ve yara iyileşmesi gibi akut onarım süreçlerindeki etkilerinin farklı mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Akut yara iyileşmesi sürecinde inflamasyonun erken ve kontrollü bir biçimde baskılanması, fibroblast proliferasyonu, kolajen sentezi ve vaskülarizasyonun sağlıklı ilerleyebilmesi için kritik öneme sahiptir. Bu çalışma kapsamında elde edilen bulgular, söz konusu literatürden farklı olarak, akut yara iyileşmesi modelinde Asprosin uygulamasının inflamasyonu arttırmak yerine özellikle IL-6 aracılı yanıtı baskılayarak inflammatuar fazın süresini kısalttığını ve iyileşme sürecini proliferatif ve yeniden onarım aşamalarına daha erken taşıdığını göstermektedir. Asprosin'in, kronik metabolik ve obezite ilişkili inflammatuar koşullarda proinflatuar özellikler sergilerken, akut doku onarımı sürecinde inflammatuar yanıtı dengeleyici ve iyileşmeyi destekleyici etki göstermesi, Asprosinin çift yönlü (pleiotropik) etkisiyle uyumlu görünmektedir.

Bu çalışmada Asprosin uygulamasının yara iyileşmesinin erken (7. gün) ve proliferatif/remodellinge geçiş (14. gün) fazlarında çok sayıda biyokimyasal parametre üzerinde anlamlı ve zamana bağlı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Yedinci günde trigliserid, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinin Asprosin grubunda daha düşük bulunması, inflamasyonla ilişkili dislipideminin baskılandığını düşündürmektedir. Literatürde Asprosin'in açlıkla indüklenen bir Adipokin olduğu, enerji homeostazı ve lipid metabolizması üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Romere vd., 2016). Yara iyileşmesinin erken döneminde aşırı lipid birikimi ve lipotoksistenin makrofaj fonksiyonlarını bozarak inflamasyonun uzamasına neden

olabildiği göz önüne alındığında, bu lipid düşüşleri Asprosin'in lipid metabolizmasını düzenleyici, inflamatuvar yükü sınırlayıcı etkisiyle uyumlu görünmektedir (Yan ve Horng, 2020). Kılınç vd. (2022)'nin yürütmüş olduğu bir çalışmada, Asprosin düzeylerinin fizyolojik duruma bağlı olarak değiştiği ve özellikle lipid metabolizması, karaciğer fonksiyonları ve protein profiliyle ilişkili olduğu görülmüştür. Benzer şekilde çalışmamızda da Asprosin uygulanan grupta trigliserid, LDL ve HDL düzeylerinde anlamlı değişiklikler ile Albümin ve total protein düzeylerinde faza bağlı düzenlenmeler saptanmış olması, Asprosin'in metabolik denge ve akut faz yanıtı üzerindeki düzenleyici rolünü desteklemektedir.

Demir düzeylerinin hem 7. hem de 14. günde Asprosin grubunda daha düşük seyretmesi, inflamasyon sırasında görülen fonksiyonel demir sekestrasyonu ile uyumludur. İnflamatuvar alanda demirin makrofajlar içinde tutulması, patojen etkenlerin çoğalmasını sınırlandırmasının yanı sıra, demire bağlı oksidatif stresin azalmasına katkı sağlamaktadır (Wright vd., 2014; Ganz ve Nemeth, 2015). Ayrıca bu bulgular, Asprosin'in Hepsidin aracılığı ile gerçekleşen demir düzenleyici etkisini desteklemektedir. Literatürde aşırı Asprosin'in integrin β 3/BMP/hepsidin yolunu aktive ederek demirin dolaşımdan çekilmesine ve hücre içine yönlendirilmesine neden olduğu bildirilmiştir (Zheng vd., 2025). Bu durum, çalışmamızda gözlenen düşük serum demir düzeylerinin gerçek bir demir eksikliğinden ziyade fonksiyonel demir sekestrasyonunu yansıttığını düşündürmektedir. Böylece mevcut çalışmada, literatürde tanımlanan Asprosin–demir–ferroptoz ekseninin böbrek hasarı dışında, yara iyileşmesi sürecinde de demir homeostazı ve inflamasyonun dengelenmesine katkı sağlayabileceği ortaya konulmaktadır. Albümin'in erken dönemde düşük seyretmesi ise negatif akut faz reaktanı olma özelliğiyle uyumlu olup, inflamasyonun kontrollü şekilde ilerlediğini düşündürmektedir. 14. günde Albümin düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek seyretmesi, Asprosin grubunda inflamasyonun daha erken çözüldüğünü ve remodeling aşamasına geçişin hızlandığını göstermektedir (Don ve Kaysen, 2004; Sindgikar vd., 2017). Literatürde bildirilen Asprosin–albüminü ilişkisi, çalışmamızda gözlenen albümin düzeylerindeki faz- bağımlı değişimleri desteklemekte ve bulgularımızın biyolojik anlamlılığını güçlendirmektedir (Deng vd., 2020).

Obez çocuklarda Asprosin düzeylerinin düşük bulunmasına karşın ALT ile korelasyon göstermesi, bu hormonun hepatik metabolizma ile bağlantısını ortaya koymaktadır (Long vd., 2019). Buna paralel olarak tip 2 diyabetli bireylerde MAFLD (Metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı) varlığında serum Asprosin düzeylerinin artması ve bu artışın ALT ve HDL-C'den bağımsız olması, Asprosin'in

karaciğer stresinin ve metabolik yükün arttığı durumlarda daha belirgin rol oynadığını düşündürmektedir (Cui vd., 2024). Yürütülen bir çalışmada RB (repeat breeder, tekrarlayan tohumlama başarısızlığı) ineklerde Asprosin düzeylerinin daha yüksek olması ve Asprosin ile AST, total protein ve globulin arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Yenilmez vd., 2024). Bazı yazarlar karaciğer enzimlerindeki değişimleri, erken dönemde artmış metabolik aktiviteye bağlı geçici bir hepatik yanıt olarak yorumlamışlardır (Arnold ve Barbul, 2006; Ghaly vd., 2021). Mevcut çalışmamızda 14. günde ALT'nin kontrol grubunda daha yüksek bulunması Asprosin'in uzun vadede hepatik stresin azalmasına katkı sağladığını düşündürmektedir. Bu bulgular birlikte ele alındığında, Asprosin'in metabolik duruma ve doku ihtiyacına bağlı olarak farklı yönlerde yanıt oluşturan, karaciğer fonksiyonları ve enerji metabolizması üzerinden yara iyileşmesi sürecini dolaylı olarak etkileyen çok yönlü bir düzenleyici hormon olduğu söylenebilir. Total protein ve C3 kompleman düzeylerinin Asprosin grubunda yüksek bulunması, humoral immün yanıtın ve kompleman aracılığı ile gerçekleşen doku onarım mekanizmalarının aktive edildiğini göstermektedir. Kompleman sisteminin özellikle C3 bileşeninin kemotaksi, anjiyogenez ve fibroblast aktivasyonu üzerindeki rolü de, Asprosin'in inflamasyonu tamamen baskılamadan, iyileşmeyi destekleyen dengeli bir immün yanıt oluşturduğunu göstermektedir (Ricklin vd., 2010). Vitamin D, C4, total kolesterol ve immünoglobulin düzeylerinde anlamlı fark saptanmaması ise Asprosin'in etkilerinin daha çok metabolik düzenleme ve innate immünite ekseninde yoğunlaştığını göstermektedir.

Bu çalışmada başlangıçta (0. gün) TAS, TOS ve OSİ düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmaması, deney gruplarının oksidatif stres profilleri bakımından homojen olduğunu ve gözlenen değişimlerin, uygulanan Asprosin müdahalesine bağlı geliştiğini göstermektedir. Asprosin uygulamasının ardından 7. günde TAS ve TOS düzeylerinin Asprosin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmış olması, Asprosin'in oksidatif denge üzerinde çift yönlü bir etki gösterdiğine işaret etmektedir. 7.günde TOS düzeyinin yüksek olmasına rağmen OSİ değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması, artan oksidan yükün, yükselen antioksidan kapasite (TAS) ile dengelendiğini ve Asprosin'in erken evrede fizyolojik sınırlar içinde kalan, kontrollü bir oksidatif stres yanıtı oluşturduğunu düşündürmektedir. Düşük ve orta düzeyde oksidatif stresin hücrel proliferasyon, vaskülarizasyon ve doku onarımı için gerekli olduğu, aşırı artışının ise doku hasarını şiddetlendirdiği bilindiğinden dolayı, bu erken redoks aktivasyonunun iyileşme sürecine katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir (Schäfer ve Werner, 2008; Deng vd., 2021). 14. günde TAS değerinin Asprosin

grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olması, Asprosin'in uzun vadede antioksidan savunma sistemlerini destekleyici bir etki gösterdiğini ortaya koyarken, TOS ve OSİ değerlerinde fark bulunmaması, oksidatif stresin ilerleyen dönemde kontrol altına alındığını ve redoks dengesinin antioksidan lehine düzenlendiğini göstermektedir. Seyhanli vd. (2022)'nin yürütmüş oldukları bir çalışmada da COVID-19 hastalarında Asprosin ve total antioksidan kapasitenin (TAS) azalmasına eşlik eden total oksidan durum (TOS) ve oksidatif stres indeksindeki (OSI) artış, Asprosin'in metabolik aktivite ve antioksidan savunmanın sürdürülmesinde destekleyici bir rolü olabileceğini bildirmektedir. Buna göre çalışmamızda, yara iyileşmesinin erken fazında (7. gün) Asprosin grubunda hem TAS hem de TOS düzeylerinin birlikte artmış olması, artan metabolik aktivite ve hücresel yenilenmeye paralel olarak oksidan üretimin yükseldiğini; ancak antioksidan savunmanın eş zamanlı olarak aktifleştirilmesi sayesinde oksidatif dengenin korunduğunu göstermektedir. OSI'de anlamlı bir değişiklik saptanmaması bu adaptasyon dengesini destekler niteliktedir. İyileşmenin ilerleyen döneminde (14. gün) yalnızca TAS düzeyinin yüksek kalması ise inflamasyonun çözülmeye başladığını ve proliferatif/remodeling fazında oksidatif yükün daha etkin biçimde kontrol altına alındığını düşündürmektedir.

Bazı çalışmalar, Asprosin'in oksidatif stres üzerindeki etkilerinin tek yönlü olmadığını, aksine doku gereksinimlerine göre düzenleyici bir rol üstlendiğini bildirmektedir. Nitekim damar düz kas hücrelerinde yapılan deneysel çalışmalarda, Asprosin'in aşırı ekspresyonunun NOX1/NOX2 (NADPH oksidaz 2) üzerinden oksidatif stresi artırdığı, hücre proliferasyonu ve migrasyonunu uyardığı; buna karşın Asprosin'in baskılanmasının Nrf2 (Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2) aracılı antioksidan savunmayı (HO-1, NQO-1) güçlendirdiği gösterilmiştir. Bu mekanizmalar, patolojik koşullarda Asprosin'in oksidatif hasarı derinleştirebileceğini; ancak fizyolojik veya iyileşmeye yönelik süreçlerde, antioksidan yanıtla dengelendiğinde doku yenilenmesini destekleyebileceği ileri sürülmüştür (Cui vd., 2024; Zheng vd., 2024). Çalışmamızda gözlenen faza bağlı TAS/TOS değişimleri de Asprosin'in yara iyileşmesi sırasında oksidan–antioksidan dengeyi ayarlayan adaptif bir modülatör olarak hareket ettiğini desteklemektedir. Bu yönüyle Asprosin, patolojik durumlarda hedeflenebilir bir faktör olabileceği gibi, kontrollü koşullarda doku onarımı ve metabolik uyum süreçlerine katkı sağlayan önemli bir biyolojik düzenleyici olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızdaki gen ekspresyon bulguları incelendiğinde, 14. günde alınan doku örneklerinde TNF- α , Bax ve Bcl-2 gen ekspresyonlarının saptanamaması

olması, yara iyileşme sürecinin inflamasyon ve apoptozla alakalı moleküler sinyallerin belirgin şekilde azaldığı remodeling (yeniden onarım) aşamasına geçmiş olması ve yara iyileşmesinin neredeyse tamamlanmış olmasıyla açıklanabilir (Greenhalgh, 1998; Ye vd., 2025) Bu aşamada inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azalması ve ekstraselüler matriks seviyesinin artması, hem hedef genlerin biyolojik olarak baskılanmasına hem de RNA saptanma oranının azalmasına yol açabilmektedir. 0. ve

7. günlerde elde edilen gen ekspresyon verilerinde gruplar arasında TNF- α , Bax ve Bcl-2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmaması, Asprosin'in yara iyileşmesinin erken ve orta evrelerinde bu genler üzerinde belirgin ve tek yönlü bir etki oluşturmadığını düşündürmektedir. Bu durum, Asprosin'in akut yara iyileşme fazlarında Bax/Bcl-2 eksenini doğrudan aktive eden ya da baskılayan bir faktörden ziyade, inflamatuvar ve metabolik mikro çevreye bağlı olarak hücrel stres yanıtlarını kontrollü biçimde modüle eden bir düzenleyici rol üstlendiğini göstermektedir (Rai vd., 2005; Elmore, 2007; Xue vd Jackson 2015; Çelik vd., 2022; Tanbek vd., 2024).

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında elde edilen bulgular, Asprosin hormonunun yara iyileşmesi süreci üzerinde çok yönlü ve düzenleyici etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Asprosin uygulaması, yara iyileşmesinin erken evrelerinde inflamatuvar yanıtın baskılanmasına, oksidatif stresin azalmasına ve antioksidan savunma mekanizmalarının güçlenmesine katkı sağlamıştır. Bu sonuçlar ışığında Asprosin hormonunun, yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğu ve yaralarda güvenilir bir şekilde kullanılabileceği ortaya konmuştur. Asprosin hormonunun yara iyileşmesini inflamasyon, oksidatif stres ve vaskülarizasyon ekseninde bütüncül olarak düzenleyen potansiyel bir biyolojik modülatör olarak yara iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.

7. ÖNERİLER

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, Asprosin hormonunun farklı dozlarının, uygulama sürelerinin ve yöntemlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca diyabetik, enfekte veya iskemik yara modelleri gibi kronik yara modellerinde Asprosin'in etkinliğinin araştırılması, klinik kullanım potansiyelinin daha net belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdullah, B. J. (2016). Evaluate the effects of platelet rich plasma (PRP) and zinc oxide ointment on skin wound healing (Yüksek lisans tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Adamczak, M., & Więcek, A. (2013). The adipose tissue as an endocrine organ. *Seminars in Nephrology*, 33(1), 2–13.
- Akdoğan, C. (2019). Farelerde sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) yağının deri yarası iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması (Yüksek lisans tezi). Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Aleksidze, N. G. (2013). The involvement of serotonin and sex hormones in the generation of “killer rats”. *Neurochemical Journal*, 30(4), 301–304.
- Arnold, M., & Barbul, A. (2006). Nutrition and wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7 Suppl.), 42S–58S.
- Assar, D. H., Elhabashi, N., Mokhbatly, A. A., Ragap, A. E., Elbially, Z. I., et al. (2021). Wound healing potential of licorice extract in rat model: Antioxidants, histopathological, immunohistochemical and gene expression evidences. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112151.
- Aughey, E., & Frye, F. L. (2001). Integumentary system. In *Comparative veterinary histology with clinical correlates* (ss. 263–280). Manson Publishing.
- Bao, P., Kodra, A., Tomic-Canic, M., Golinko, M. S., Ehrlich, H. P., & Brem, H. (2009). The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*, 153(2), 347–358.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601.
- Bedir, Z., Ozkaloglu Erdem, K. T., Ates, İ., Olmezturk Karakurt, T. C., Gursul, C., et al. (2022). Effects of ketamine, thiopental and their combination on the rat liver: A biochemical evaluation. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 31(3), 285–292.
- Bediz-Ölçer, A., & Gönül, N. (2002). Perkütan absorpsiyon ve perkütan absorpsiyonu etkileyen faktörler. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 31(1), 33–49.
- Bhan, S., Mitra, R., Arya, A. K., Pandey, H. P., & Tripathi, K. (2013). Evaluation of apoptosis and expression of Bcl-2-related marker in wound healing of streptozotocin-induced diabetic rats. *International Scholarly Research Notices*, 2013, Article 739054.
- Bishop, A. (2008). Role of oxygen in wound healing. *Journal of Wound Care*, 17(9), 399–402.
- Boyapati, L., & Wang, H. L. (2007). The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontology 2000*, 44, 195–210.

- Börchers, S., Carl, J., Schormair, K., Krieger, J. P., Asker, M., et al. (2023). An appetite for aggressive behavior? Female rats, too, derive reward from winning aggressive interactions. *Translational Psychiatry*, 13, 331, 1–7.
- Celik, F., Coteli, E., Gul, F. C., Ozsoy, E., Kobat, S. G., Akkoç, R. F., ... Aydin, S. (2022). Laboratory evidence on a direct correlation between acute central serous chorioretinopathy and tenascin C, metalloproteinase-1, BAX, BCL2, subfatin and asprosin. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 45(3), 314–322.
- Charles, H. (1998). Wound assessment: Measuring the area of a leg ulcer. *British Journal of Nursing*, 7, 765–772.
- Cui, J., Liu, Y., Li, M., Yin, J., Yang, J., & Xu, L. (2024). Association of serum asprosin with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in older adult type 2 diabetic patients: A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 24(1), 27.
- Çelik, E. (2022). *Topikal sevofluran kullanımının ratlarda yara iyileşmesine etkisi* (Tıpta uzmanlık tezi). Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara.
- Davis, S. C., Ricotti, C., Cazzaniga, A., Welsh, E., Eaglstein, W. H., & Mertz, H. M. (2008). Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair and Regeneration*, 16, 23–29.
- Delavary, B. M., van der Veer, W. M., van Egmond, M., Niessen, F. B., & Beelen, R. H. J. (2011). Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*, 216, 753–762.
- Deng, L., Du, C., Song, P., Chen, T., Rui, S., Armstrong, D. G., & Deng, W. (2021). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 8852759.
- Deng, X., Zhao, L., Guo, C., Yang, L., Wang, D., Li, Y., ... Yuan, G. (2020). Higher serum asprosin level is associated with urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 4341–4351.
- Deschner, J., Eick, S., Damanaki, A., & Nokhbehshaim, M. (2014). The role of adipokines in periodontal infection and healing. *Molecular Oral Microbiology*, 29(6), 258–269.
- Diban, F., Lodovico, S. D., Fermo, P. D., D'Ercole, S., D'Arcangelo, S., et al. (2023). Biofilms in chronic wound infections: Innovative antimicrobial approaches using the in vitro Lubbock chronic wound biofilm model. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 1004, 1–17.
- Ding, S., Xu, Y., Yan, X., Lin, Y., & Tan, Q. (2020). Effect of collagen scaffold with Bcl-2-modified adipose-derived stem cells on diabetic mice wound healing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 19(2), 139–147.
- Don, B. R., & Kaysen, G. (2004). Poor nutritional status and inflammation: Serum albumin—Relationship to inflammation and nutrition. *Seminars in Dialysis*, 17(6), 432–437.

- Dorsett-Martin, W. A. (2004). Rat models of skin wound healing: A review. *Wound Repair and Regeneration*, 12(6), 591–599.
- Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., et al. (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Medicine*, 23(12), 1444–1459.
- Durmuş Kaygısız, M. (2021). Asprosin hormonunun yara iyileşmesi üzerine etkisinin in vitro olarak araştırılması (Uzmanlık tezi). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.
- Edwards, R., & Harding, K. G. (2004). Bacteria and wound healing. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 17, 91–96.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516.
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6.
- Erel, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 37(2), 112–119.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38, 1103–1111.
- Eriksson, E., Liu, P. Y., Schultz, G. S., Martins-Green, M., Tanaka, R., et al. (2022). Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair and Regeneration*, 30, 156–171.
- Ersöz, S. O. (2022). *Ratlarda zerdeçal ve karabaş otu yağ katkılı polilaktik asit biyofilmlerin yara iyileşmesinde biyometrik ve histolojik yönden değerlendirilmesi* (Yüksek lisans tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
- Falanga, V., Isseroff, R. R., Soulika, A. M., Romanelli, M., Margolis, D., et al. (2022). Chronic wounds. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 50, 1–21.
- Farrag, M., Ait Eldjoudi, D., González-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Ruiz-Fernandez, C., Capuozzo, M., ... Gualillo, O. (2023). Asprosin in health and disease: A new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1101091.
- Fırat, E. T., Dağ, A., Günay, A., Kaya, B., Karadede, M. İ., et al. (2013). The effects of low-level laser therapy on palatal mucoperiosteal wound healing and oxidative stress status in experimental diabetic rats. *Photomedicine and Laser Surgery*, 31(7), 315–321.
- Firmansyah, Y., Sidharta, V. M., Wijaya, L., & Tan, S. T. (2024). Unraveling the significance of growth factors (TGF- β , PDGF, KGF, FGF, procollagen, VEGF) in the dynamics of wound healing. *Asian Journal of Medicine and Health*, 22(3), 49–61.
- Frank, S., Kolb, N., & Pfeilschifter, J. (2000). Leptin enhances wound re-

- epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *Journal of Clinical Investigation*, 106(4), 501–509.
- Galkowska, H., Olszewski, W. L., Wojewodzka, U., Rosinski, G., & Karnafel, W. (2006). Neurogenic factors in the impaired healing of diabetic foot ulcers. *Journal of Surgical Research*, 134, 252–258.
- Ganz, T., & Nemeth, E. (2015). Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 500–510.
- Garlanda, C., Dinarello, C. A., & Mantovani, A. (2013). The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*, 39(6), 1003–1018.
- Gómez-Martín, I., Moreno, S., Andrades-López, E., Hernández-Muñoz, I., Gallardo, F., Barranco, C., & Segura, S. (2017). Histopathologic and immunohistochemical correlates of confocal descriptors in pigmented facial macules on photodamaged skin. *JAMA Dermatology*, 153(8), 771–780.
- Ge, R., Chen, J. L., Zheng, F., Yin, S. M., Dai, M., Wang, Y. M., & Chen, A. D. (2024). Asprosin promotes vascular inflammation via TLR4–NF- κ B–mediated NLRP3 inflammasome activation in hypertension. *Heliyon*, 10(11).
- Geng, H., Zheng, X., Zhang, Y., Cui, X., Li, Z., et al. (2023). Microenvironment-responsive hydrogels with detachable skin adhesion and mild-temperature photothermal property for chronic wound healing. *Advanced Functional Materials*, 33, 2305154, 1–17.
- Ghaly, P., Iliopoulos, J., & Ahmad, M. (2021). The role of nutrition in wound healing: An overview. *British Journal of Nursing*, 30(5), S38–S42.
- Gilliver, S. C., Ashworth, J. J., & Ashcroft, G. S. (2007). The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25, 56–62.
- Godbout, J. P., & Glaser, R. (2006). Stress-induced immune dysregulation: Implications for wound healing, infectious disease and cancer. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 1, 421–427.
- Golebiewska, E. M., & Poole, A. W. (2015). Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Reviews*, 29, 153–162.
- Gosain, A., & DiPietro, L. A. (2004). Aging and wound healing. *World Journal of Surgery*, 28, 321–326.
- Goswami, A. G., Basu, S., Huda, F., Pant, J., Ghosh Kar, A., Banerjee, T., & Shukla, V. K. (2022). An appraisal of vascular endothelial growth factor (VEGF): The dynamic molecule of wound healing and its current clinical applications. *Growth Factors*, 40(3–4), 73–88.
- Greenhalgh, D. G. (1998). The role of apoptosis in wound healing. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 30(9), 1019–1030.
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229.

- Gupta, A., & Kumar, P. (2015). Assessment of the histological state of the healing wound. *Plastic and Aesthetic Research*, 2, 239–242.
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321.
- Gürlek Kısacık, Ö., Güneş, Ü., Yaprakçı, M. V., & Altunbaş, K. (2018). Effectiveness of bitter melon extract in the treatment of ischemic wounds in rats. *Turkish Journal of Biology*, 42, 506–516.
- Hackam, D. J., & Ford, H. R. (2002). Cellular, biochemical, and clinical aspects of wound healing. *Surgical Infections*, 3(Suppl. 1), 23–35.
- Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic wound healing: A review of current management and treatments. *Advances in Therapy*, 34, 599–610.
- Hardman, M. J., & Ashcroft, G. S. (2008). Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biology*, 9(5).
- Hayat, A., Temamoğulları, F., Yılmaz, R., & Karabulut, O. (2011). Effect of *Equisetum arvense* on wound contraction. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10(1), 81–83.
- Hekim, M. G., Kelestemur, M. M., Gülcü Bulmuş, F., Bilgin, B., Bulut, F., et al. (2021). Asprosin, a novel glucogenic adipokine: A potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 129(5), 1038–1044.
- Herold, C., Engeli, S., Beckmann, B., Vogt, P. M., & Rennekampff, H. O. (2017). Adipokine concentrations in lipoaspirates may have a role in wound healing. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 50(1), 56–63.
- Hinz B. Masters and Servants of The Force: The Role of Matrix Adhesions in Myofibroblast Force Perception and Transmission. *European Journal of Cell Biology* 2006; 85: 175–181.
- Hinz B, Pittet P, Clerc J, Chaponnier C, Meister JJ. Myofibroblast Development Is Characterized by Specific Cell-Cell Adherens Junctions. *Molecular Biology of the Cell* September 2004; 15: 4310–4320.
- Hoffmann, J. G., Xie, W., & Chopra, A. R. (2020). *Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin*. *Diabetes*, 69(4), 559–566.
- Huang, Q., Chen, S., Xiong, X., Yin, T., Zhang, Y., Zeng, G., & Huang, Q. (2023). Asprosin exacerbates endothelium inflammation induced by hyperlipidemia through activating IKK β -NF- κ B p65 pathway. *Inflammation*, 46(2), 623–638.
- Ireton JE, Unger JG, Rohrich RJ. The Role of Wound Healing and Its Everyday Application in Plastic Surgery: A Practical Perspective and Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open* April 2013; 1(1): 10-19.
- Iruela-Arispe ML, Diglio CA, Sage EH. Modulation of Extracellular Matrix Proteins by Endothelial Cells Undergoing Angiogenesis In Vitro. *Arteriosclerosis and*

Thrombosis July-August 1991; 11(4) 805-815.

- Jørgensen, L. B., Sørensen, J. A., Jemec, G. B. E., & Yderstræde, K. B. (2016). Methods to assess area and volume of wounds: A systematic review. *International Wound Journal*, 13(4), 540–553.
- Janowska, A., Dini, V., Oranges, T., Iannone, M., Loggini, B., et al. (2019). Atypical ulcers: Diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging*, 14, 2137–2143.
- Jensen, H. H., Login, F. H., Park, J. Y., Kwon, T. H., & Nejsun, L. N. (2017). Immunohistochemical evaluation of activated Ras and Rac1 as potential downstream effectors of aquaporin-5 in breast cancer in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 493, 1210–1216.
- Jia, X., Bai, L., Ma, N., & Lu, Q. (2022). The relationship between serum adipokine fibroblast growth factor-21 and gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(12), 2047–2053.
- Johnson, B. Z., Stevenson, A. W., Prêle, C. M., Fear, M. W., & Wood, F. M. (2020). The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*, 8(5), 101.
- Kamarazaman, I. S., Kiong, L. S., Hasan, M. K. N., Basherudin, N., Kasim, N. A. M., et al. (2024). *Baeckea frutescens* L. promotes wound healing by upregulating expression of TGF- β , IL-1 β , VEGF and MMP-2. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(7), 102110.
- Kamilia, M., Arif, M., Shi, J., Song, F., Chi, Z., et al. (2021). Novel chitosan–ulvan hydrogel reinforcement by cellulose nanocrystals with epidermal growth factor for enhanced wound healing: In vitro and in vivo analysis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, 435–446.
- Karahan, S. (2019). *Efavirenz'in anksiyojenik ve depresyon benzeri etkilerinde monoaminergic, GABAergic ve nitric sinir iletim sistemlerinin rolü* (Doktora tezi). Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Karasu, A. (2006). *Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan deri ensizyonlarının kapatılmasında oktil-siyanoakrilatın yara iyileşmesi üzerine etkisi* (Doktora tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Karimi, N., & Arıhan, O. (2025). Experimental animal models in wound healing research: Mechanisms, applications, and limitations. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 16(2), 74–86.
- Keskin, T., Erden, Y., & Tekin, S. (2021). Intracerebroventricular asprosin administration strongly stimulates hypothalamic–pituitary–testicular axis in rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 538, 111451, 1–6.
- Kılıçaslan Sönmez, P. (2018). *Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yara modeli üzerine periferik mononükleer kök hücre ve bunlardan farklılaştırılmış Langerhans hücre uygulamasının iyileşme üzerine etkileri* (Tıpta uzmanlık tezi). Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji

- Kılınç, M. A., Rişvanlı, A., Şafak, T., Yılmaz, Ö., Yüksel, B. F., & Şeker, İ. (2022). The relationship of blood asprosin levels and biochemical parameters in pregnant cows. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 11(4), 111–116.
- King, A., Balaji, S., Le, L. D., Crombleholme, T. M., & Keswani, S. G. (2014). Regenerative wound healing: The role of interleukin-10. *Advances in Wound Care*, 3(4), 315–323.
- Kirshner RS, Eaglstein WH, The Wound Healing Process. *Dermatologic Clinics* 1993; 11(4): 629-640.
- Kovács, D., Fazekas, F., Oláh, A., & Töröcsik, D. (2020). Adipokines in the skin and in dermatological diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 9048, 1–29.
- Krysiak, R., Handzlik-Orlik, G., & Okopień, B. (2012). The role of adipokines in connective tissue diseases. *European Journal of Nutrition*, 51, 513–528.
- Leavitt, T., Hu, M. S., Marshall, C. D., Barnes, L. A., Lorenz, H. P., et al. (2016). Scarless wound healing: Finding the right cells and signals. *Cell and Tissue Research*, 365, 483–493.
- Lee, B. C., Song, J., Lee, A., Cho, D., & Kim, T. S. (2018). Visfatin promotes wound healing through the activation of ERK1/2 and JNK1/2 pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 3642, 1–15.
- Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., & Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 486, 96–104.
- Li, Y., Zhao, J., Yin, Y., Li, K., Zhang, C., & Zheng, Y. (2022). The role of IL-6 in fibrotic diseases: Molecular and cellular mechanisms. *International Journal of Biological Sciences*, 18(14), 5405–5422.
- Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of Acute Wound Healing. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 9–18.
- Liang, Y., Zhang, H., & Guo, B. (2022). Antibacterial biomaterials for skin wound dressing. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17, 353–384.
- Liarte, S., García, A., & Nicolás, F. J. (2020). Role of TGF- β in skin chronic wounds: A keratinocyte perspective. *Cells*, 9, 306, 1–19.
- Lin, Z. Q., Kondo, T., Ishida, Y., Takayasu, T., & Mukaida, N. (2003). Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. *Journal of Leukocyte Biology*, 73(6), 713–721.
- Liu, C., Xu, Y., Lu, Y., Du, P., Li, X., Wang, C., ... Lu, G. (2022). Mesenchymal stromal cells pretreated with proinflammatory cytokines enhance skin wound healing via IL-6-dependent M2 polarization. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 414.

- Liu, T., Lu, Y., Zhan, R., Qian, W., & Luo, G. (2023). Nanomaterials and nanomaterials-based drug delivery to promote cutaneous wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 193, 114670.
- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. *Methods*, 25, 402–408.
- Luo, R., Dai, J., Zhang, J., & Li, Z. (2021). Accelerated skin wound healing by electrical stimulation. *Advanced Healthcare Materials*, 10, 2100557, 1–15.
- Macleod, T., Berekmeri, A., Bridgwood, C., Stacey, M., McGonagle, D., & Wittmann, M. (2021). The immunological impact of IL-1 family cytokines on the epidermal barrier. *Frontiers in Immunology*, 12, 808012.
- Mancuso, P. (2016). The role of adipokines in chronic inflammation. *ImmunoTargets and Therapy*, 5, 47–56.
- Masson-Meyers, D. S., Andrade, T. A., Caetano, G. F., Guimarães, F. R., Leite, M. N., Leite, S. N., & Frade, M. A. C. (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International Journal of Experimental Pathology*, 101(1–2), 21–37.
- Mazur-Bialy, A. I. (2023). Asprosin enhances cytokine production by a co-culture of fully differentiated mature adipocytes and macrophages leading to the exacerbation of the condition typical of obesity-related inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5745.
- McLafferty, E., Hendry, C., & Farley, A. (2010). The integumentary system: Anatomy, physiology and function of skin. *Nursing Standard*, 27(3), 35–42.
- Medeiros, V. D. F. L. P., Azevedo, Í. M., Rêgo, A. C. M., Egito, E. S. T. D., Araújo-Filho, I., et al. (2016). Antibacterial properties and healing effects of *Melipona scutellaris* honey in MRSA-infected wounds of rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 31(5), 327–332.
- Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G., & Diegelmann, R. F. (2007). Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25, 19–25.
- Mirhaj, M., Labbaf, S., Tavakoli, M., & Seifalian, A. M. (2022). Emerging treatment strategies in wound care. *International Wound Journal*, 19, 1934–1954.
- Modlińska, K., & Pisula, W. (2020). The Norway rat, from an obnoxious pest to a laboratory pet. *eLife*, 9, e50651.
- Morcos, Y. A. T., Lütke, S., Tenbieg, A., Hanisch, F. G., Prymachuk, G., et al. (2022). Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Scientific Reports*, 12, 1340.
- Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int. J. Mol. Sci* 2019; 20(1811): 1-53.
- Nusantoro, A. P., Kuntaman, K., & Perdanakusuma, D. S. (2024). Synergistic

- interaction between topical application of allicin and quercetin enhances diabetic wound healing via inflammatory pathways in Wistar rats. *Sains Malaysiana*, 53(2), 397–408.
- Orton, S., Gharanei, S., Kazileviciute, J., Saravi, S., Patel, V., Chatterjee, J., ... Randeva, H. S. (2025). Asprosin activates multiple placental pathways in vitro: Evidence for potential involvement in angiogenesis, fatty acid metabolism and the mTOR, NOTCH and WNT signalling pathways. *Molecular Medicine Reports*, 32(5), Article 309.
- Parnell, L. K., & Volk, S. W. (2019). The evolution of animal models in wound healing research: 1993–2017. *Advances in Wound Care*, 8(12), 692–702.
- Payne CMER, Bladin C, Colchester ACF, Bland J, Lapworth R, Lane D. Argyria from Excessive Use of Topical Silver Sulphadiazine. *The Lancet Temmuz* 1992; 340: 126.
- Pillen, H., Miller, M., Thomas, J., Puckridge, P., Sandison, S., & Spark, J. I. (2009). Assessment of wound healing: Validity, reliability and sensitivity of available instruments. *Wound Practice & Research*, 17(4), 208–217.
- Qi, L., Zhang, C., Wang, B., Yin, J., & Yan, S. (2022). Progress in hydrogels for skin wound repair. *Macromolecular Bioscience*, 22, 2100475, 1–20.
- ragón-Sánchez, J., Quintana-Marrero, Y., Aragón-Hernández, C., & Hernández-Herero, M. J. (2017). ImageJ: A free, easy, and reliable method to measure leg ulcers using digital pictures. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 16(4), 269–273.
- Rai, N. K., Tripathi, K., Sharma, D., & Shukla, V. K. (2005). Apoptosis: A basic physiologic process in wound healing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 4(3), 138–144.
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, 49(1), 35–43.
- Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 2: Role of Growth Factors in Normal and Pathological Wound Healing: Therapeutic Potential and Methods of Delivery. *Advances in Skin & Wound Care* August 2012; 25(8): 349-370.
- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. (2010). Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology*, 11(9), 785–797
- Ritsu, M., Kawakami, K., Kanno, E., Tanno, H., Ishii, K., Imai, Y., ... Tachi, M. (2017). Critical role of tumor necrosis factor- α in the early process of wound healing in skin. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 21(1), 14–19.
- Romere, C., Duerrschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., et al. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165,

- Saeed, S., & Martins-Green, M. (2023). Animal models for the study of acute cutaneous wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 31(1), 6–16.
- Samadi, A., Buro, J., Dong, X., Weinstein, A., Lara, D. O., et al. (2022). Topical α -Gal nanoparticles enhance wound healing in irradiated skin. *Skin Pharmacology and Physiology*, 35(1), 31–40.
- Satapathy, T., Yadu, H., & Sahu, P. (2025). Protective role of herbal bioactives in modulation of PDGF–VEGF–TGF β –EGF fibroblast proliferation and re-epithelialization for enhancement of tissue strength and wound healing. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. Advance online publication.
- Savari, R., Shafiei, M., Galehdari, H., & Kesmati, M. (2019). Expression of VEGF and TGF- β genes in skin wound healing process induced using phenytoin in male rats. *Jundishapur Journal of Health Sciences*, 11(1), e86041.
- Schäfer, M., & Werner, S. (2008). Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological Research*, 58(2), 165–171.
- Schäfer, M., & Werner, S. (2008). Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological Research*, 58, 165–171.
- Schultz, G. S., Sibbald, R. G., Falanga, V., Ayello, E. A., Dowsett, C., Harding, K., & diğerleri. (2003). Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*, 11(2).
- Scully, D., et al. (2020). Optimising platelet secretomes to deliver robust tissue-specific regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 14, 82–98.
- Seyhanlı, E. S., Koyuncu, I., Yasak, I. H., Demir, H. A., & Temiz, E. (2022). Asprosin and oxidative stress level in COVID-19 patients. *Clinical Laboratory*, 68(1).
- Shabir, K., Brown, J. E., Afzal, I., Gharanei, S., Weickert, M. O., et al. (2021). Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 60, 120–132.
- Sharma, A., Sharma, D., & Zhao, F. (2023). Updates on recent clinical assessment of commercial chronic wound care products. *Advanced Healthcare Materials*, 12, 2300556, 1–21.
- Short, W. D., Rae, M., Lu, T., Padon, B., Prajapati, T. J., Faruk, F., ... Balaji, S. (2023). Endogenous interleukin-10 contributes to wound healing and regulates tissue repair. *Journal of Surgical Research*, 285, 26–34.
- Short, W. D., Steen, E., Kaul, A., Wang, X., Olutoye, O. O., et al. (2022). IL-10 promotes endothelial progenitor cell infiltration and wound healing via STAT3. *The FASEB Journal*, 36(7).

- Sibbald, R. G., & Woo, K. Y. (2008). The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 24(1), 25–30.
- Siddiqui, A. R., & Bernstein, J. M. (2010). Chronic wound infection: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28, 519–526.
- Silva Nunes, J. P., & Martins Dias, A. A. (2017). ImageJ macros for the user-friendly analysis of soft-agar and wound-healing assays. *BioTechniques*, 62(4), 175–179.
- Sindgikar, V., Basavaraj Narasanagi, T. V., Ragate, A., & Patel, F. A. (2017). Effect of serum albumin in wound healing and its related complications in surgical patients. *International Surgery Journal*, 4(10), 3216–3220.*
- Singampalli, K. L., Balaji, S., Wang, X., Parikh, U. M., Kaul, A., Gilley, J., ... Keswani, S. G. (2020). The role of an IL-10/hyaluronan axis in dermal wound healing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 636.
- Singer, A. J., & Clark, R. A. F. (1999). Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Medicine*, 341(10), 738–746.
- Singh, S., Young, A., & McNaught, C. E. (2017). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 35(9), 473–477.
- Soliman, M., Sadek, A. A., Abdelhamid, H. N., & Hussein, K. (2021). Graphene oxide–cellulose nanocomposite accelerates skin wound healing. *Research in Veterinary Science*, 137, 262–273.
- Sternberg, E. M. (2006). Neural regulation of innate immunity: A coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 6, 318–328.
- Suarez-Arnedo, A., Figueroa, F. T., Clavijo, C., Arbeláez, P., Cruz, J. C., & Muñoz-Camargo, C. (2020). An ImageJ plugin for the high-throughput image analysis of in vitro scratch wound healing assays. *PLOS ONE*, 15(7), e0232565.
- Swift, M. E., Burns, A. L., Gray, K. L., & DiPietro, L. A. (2001). Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *The Journal of Investigative Dermatology*, 117(5), 1027–1035.
- Takaya, K., Aramaki-Hattori, N., Sakai, S., Okabe, K., Asou, T., & Kishi, K. (2022). Fibroblast growth factor 7 suppresses fibrosis and promotes epithelialization during wound healing in mouse fetuses. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7087.
- Tanbek, K., Yuksel, F., Tekin, S., Tekin, C., & Sandal, S. (2024). Asprosin improved neuronal survival by suppressing apoptosis and enhancing the activity of the autophagy pathway in the MCAO model in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 28(5).
- Tandara, A. A., & Mustoe, T. A. (2004). Oxygen in wound healing—More than a nutrient. *World Journal of Surgery*, 28, 294–300.

- Temamoğulları, F., Hayat, A., & Baba, F. (2009). Effects of yarrow extract on wound healing in rabbits. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(6), 1204–1206.
- Tort, S., Tuğcu Demiröz, F., Coşkun Cevher, Ş., Sarıbaş, S., Özoğul, C., et al. (2020). The effect of a new wound dressing on wound healing: Biochemical and histopathological evaluation. *Burns*, 46, 143–155.
- Toussiro, É., Streit, G., & Wendling, D. (2007). The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 14, 1095–1100.
- Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Advances in Wound Care* 2016; 5(3): 119-136.
- Uberoi, A., McCready-Vangi, A., & Grice, E. A. (2024). The wound microbiota: Microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. *Nature Reviews Microbiology*, 22, 507–521.
- Van De Vyver, M., Boodhoo, K., Frazier, T., Hamel, K., Kopcewicz, M., Levi, B., ... Gimble, J. M. (2021). Histology scoring system for murine cutaneous wounds. *Stem Cells and Development*, 30(23), 1141–1152.
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37, 1528–1542.
- Voegeli, D., & Lwaleed, B. (2013). Back to basics: Histological, microbiological and biochemical sampling in wound care. *Journal of Wound Care*, 22(11), 650–653.
- Walters, K. A., & Roberts, M. S. (2002). The structure and function of skin. In *Dermatological and transdermal formulations*. 19-58.
- Wang, J., Wang, M., Zhao, L., Wang, X., & Fan, Z. (2021). Investigating the efficacy and safety of mineral smectite granules on wound healing. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21, 160, 1–7.
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., et al. (2018). Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of Inflammation*, 2018, 9471583, 1–7.
- Wang, Z., Fang, J., & Xiao, J. (2019). Correlation of the expression of inflammatory factors with expression of apoptosis-related genes Bax and Bcl-2 in burned rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 17, 1790–1796.
- Weller, C. D., Team, V., & Sussman, G. (2020). First-line interactive wound dressing update: A comprehensive review of the evidence. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 155, 1–13.
- Whishaw, I. Q., & Kolb, B. (2020). Analysis of behavior in laboratory rats. In *The*

laboratory rat (ss. 215–242).

- Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology*, 10, 1–14.
- Woo, K., Ayello, E. A., & Sibbald, R. G. (2007). The edge effect: Current therapeutic options to advance the wound edge. *Advances in Skin & Wound Care*, 20, 99–117.
- Wright, J. A., Richards, T., & Srai, S. K. (2014). The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 156.
- Xiong, Y., Feng, Q., Lu, L., Qiu, X., Knoedler, S., et al. (2024). Metal–organic frameworks and their composites for chronic wound healing: From bench to bedside. *Advanced Materials*, 36, 2302587, 1–19.
- Xu, R., Luo, G., Xia, H., He, W., Zhao, J., Liu, B., & diğerleri. (2015). Novel bilayer wound dressing composed of silicone rubber with particular micropores enhanced wound re-epithelialization and contraction. *Biomaterials*, 40, 1–11.
- Xu, Z., Han, S., Gu, Z., & Wu, J. (2020). Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing. *Advanced Healthcare Materials*, 9(5), 1901502, 1–11.
- Xue, M., & Jackson, C. J. (2015). Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Advances in Wound Care*, 4(3), 119–136.
- Yamauchi, M., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Matsumoto, Y., Yamashita, K., Kayama, M., & diğerleri. (2016). Wound healing delays in A-Klotho-deficient mice that have skin appearance similar to that in aged humans: Study of delayed wound healing mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 473, 845–852.
- Yan, C., Grimm, W. A., Garner, W. L., Qin, L., Travis, T., Tan, N., & Han, Y. P. (2010). Epithelial-to-mesenchymal transition in human skin wound healing is induced by tumor necrosis factor- α through bone morphogenetic protein-2. *The American Journal of Pathology*, 176(5), 2247–2258.
- Yan, J., & Horng, T. (2020). Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. *Trends in Cell Biology*, 30(12), 979–989.
- Yanık, K. (2012). Travma. In *Veteriner genel cerrahi* (ss. 301–333). Medipres Yayınları.
- Yardım, M., Çelik, F., Oruç, Y., Kayalp, D., Beyazyıldız, O., Yeşilirmak, D. C., Aydın, S. (2022). Serum asprosin levels in patients with retinopathy of prematurity. *Turkish Journal of Biochemistry*, 47(6), 749–755.
- Yavuz, Ü., Temamoğulları, F., Yığın, A., & Yumuşak, N. (2020). Investigation of the effects of topical *Centaurium erythraea* in full-thickness skin wounds in diabetic rabbits. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(2), 92–98.
- Ye, P., Wu, X., Gu, R., Zhu, H., Chen, J., Dai, Y., Nie, X. (2025). ACNO hydrogel

- enhances diabetic wound healing by modulating the Bcl-2/Bax/Caspase-3/PARP pathway. *International Immunopharmacology*, 147, 113997.
- Yener, K., Dikmen, K., Karadağ, M. S., Hurma, M. S., Yavuz, Ü., & Hayat, A. (2025). Evaluation of the effectiveness of *Triticum vulgare* and nitrofurazone combination in the treatment of secondary infections associated with myiasis wounds in dogs. *Current Veterinary Science*, 2(1), 1–6.
- Yenilmez, K., Arslan, S., Vicil, S., & Doğan, H. (2024). Effects of asprosin levels and selected biochemical parameters on conception in repeat breeder cows. *Medycyna Weterynaryjna*, 80(6), 283–286.
- Yılmaz, B. (2023). *Ratlarda deneysel tam katlı deri yaralarının iyileşmesi üzerine propolis ve Moringa oleifera yağının etkisi* (Doktora tezi). Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Yılmaz, R., Özyıldız, Z., Temamoğulları, F., & Hayat, A. (2012). The effects of rosemary (*Rosemarinus officinalis*) extract on wound healing in rabbits. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 26(2), 105–109.
- Yiğittürk, G., Önal, M. Ö., Subaşı, E., Doğan, B., & Türkmenoğlu, M., et al. (2022). Leptin accelerates endothelial wound healing: Role of endothelial nitric oxide synthase expression. *Anatolian Journal of Cardiology*, 26, 750–756.
- Yin, T., Chen, S., Zeng, G., Yuan, W., Lu, Y., Zhang, Y., ... Huang, Q. (2022). Angiogenesis–browning interplay mediated by asprosin deficiency contributes to weight loss in mice with obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 16166.
- Yuan, C., Liao, J., Zheng, L., Ding, L., Teng, X., Lin, X., & Wang, L. (2022). Current knowledge of leptin in wound healing: A collaborative review. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 968142.
- Zaidi, A., & Green, L. (2019). Physiology of haemostasis. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 20(3), 152–158.
- Zhang, B., Lu, J., Jiang, Y., & Feng, Y. (2023). Asprosin contributes to nonalcoholic fatty liver disease through regulating lipid accumulation and inflammatory response via AMPK signaling. *Immunity, Inflammation and Disease*, 11(8), e947.
- Zhang, H., Lin, X., Cao, X., Wang, Y., Wang, J., et al. (2024). Developing natural polymers for skin wound healing. *Bioactive Materials*, 33, 355–376.
- Zhang, Y., Zhang, P., Gao, X., Chang, L., Chen, Z., et al. (2021). Preparation of exosomes encapsulated nanohydrogel for accelerating wound healing of diabetic rats by promoting angiogenesis. *Materials Science & Engineering C*, 120, 111671, 1–12.
- Zheng, F., Lei, J. Z., Wang, J. X., Xu, X. Y., Zhou, B., Ge, R., ... Zhou, Y. B. (2025). Crucial roles of asprosin in cisplatin-induced ferroptosis and acute kidney injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 227, 296–311.

- Zheng, F., Ye, C., Lei, J. Z., Ge, R., Li, N., et al. (2024). Intervention of asprosin attenuates oxidative stress and neointima formation in vascular injury. *Antioxidants & Redox Signaling*.
- Zhou, S., Wang, W., Zhou, S., Zhang, G., He, J., & Li, Q. (2019). A novel model for cutaneous wound healing and scarring in the rat. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 143(2), 468–477.