

Ankaferd Blood Stopper'ın Sıçan Karaciğer, Böbrek ve Pankreasında Güvenilirlik Düzeyinin Belirlenmesi

Erhan ŞENSOY^{1*} 

Öz

Bu çalışmada dişi sıçanlarda oluşturulan deneysel yara modelinde lokal Ankaferd Blood Stopper (ABS) ve ABS katkılı yara örtüsünün karaciğer, böbrek ve pankreasta meydana getirdiği etkinin histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma dört grup, toplam 24 sıçanla gerçekleştirilmiştir (n:6). Punch iğnesiyle sıçanların sırt bölgesinde 15x15 mm yara oluşturulmuştur. Kontrol grubuna tedavi uygulanmazken, diğer gruplara; tek doz lokal ABS, ABS içeren (+) yara örtüsü ve ABS içermeyen (-) yara örtüsü dikilmiştir. Çalışmanın sonlandırıldığı 14. Gün karaciğer, böbrek ve pankreas dokuları rutin histolojik aşamalardan geçirilmiş, ardından Hematoksilen-Eosin (H-E) ile boyanmıştır. Dokularda SOD ve GSH-Px enzim aktivitesi ile MDA ölçümü yapılmıştır. ABS uygulanan sıçanların ortalama karaciğer ve böbrek ağırlıklarında artış belirlenirken, ortalama pankreas ağırlıklarında değişim gözlenmediği ($p<0.05$), rölatif organ ağırlıklarında değişim olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). ABS'nin organlarda patolojiye yol açmadığı tespit edilmiştir. ABS'nin yara iyileşme sürecinde güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. ABS'nin karaciğer, böbrek ve pankreastaki etkileri hakkında daha sağlıklı değerlendirmeler yapabilmek için uzun süreli kullanımının test edildiği ek çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ankaferd Blood Stopper, böbrek, karaciğer, pankreas, patoloji.

Determination of Ankaferd Blood Stopper's Reliability in Rat Liver, Kidney and Pancreas

Abstract

The experimental wound model created in female rats is intended to determine the effect caused by local Ankaferd Blood Stopper (ABS) and ABS added scarring on liver, kidney and pancreas in histological and biochemical methods. The study was carried out with four groups, a total of 24 rats (n:6). 15x15 mm wound was created in the rat's back area via a punch needle. Control group not treated. Other groups were administered a single dose of local ABS, covered with (+) ABS and covered with ABS-free (-) scarring. day 14 operation terminated. Liver, kidney and pancreatic tissues were painted with Hematoxilen-Eosin (H-E) after routine histological phases. In the tissues, the enzyme activity of SOD and GSH-PX and the MDA were measured. Average liver and kidney weights of rats with ABS were determined to increase, while average pancreatic weights were not observed ($p<0.05$). It has been determined that the ABS does not cause a change in the relative organ weight ($p>0.05$). It was determined that the ABS did not cause pathology in the organs. It has been determined that the ABS can be safely used in the wound recovery process. It has been concluded that additional work is needed to test the prolonged use of ABS to make healthier assessments of the effects of the liver, kidney and pancreas.

Keywords: Ankaferd Blood Stopper, kidney, liver, pancreas, pathology.

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Karaman, Türkiye, erhansensoy@kmu.edu.tr

¹<https://orcid.org/0000-0003-2989-459X>

1. Giriş

Fiziksel bir etki nedeniyle organizmanın hasar görmesi olarak tanımlanan "yaralanma"; ister basit ister ileri boyutta olsun, kanamaya neden olabileceği için ciddi bir sağlık sorunu olarak değerlendirilir (Aydın ve ark., 2015). Her gün milyonlarca insanın farklı nedenlerle yaralanması sonucu oluşan kanamalar, kan kayıplarına yol açarak insan hayatını tehdit etmektedir. Kanama durumunda, yüksek metabolizma hızından dolayı kalpten pompalanan kan miktarı önce artar, ardından hipovolemi nedeniyle düşer (Tokgöz ve ark., 2010). Etkin kan volümünün azalması ve doku perfüzyonunun düşmesi nedeniyle oluşan asidoz, böbrek ve karaciğer gibi hayati organları olumsuz yönde etkiler (Satar ve ark., 2013). Azalan kan akımı böbrekte; ADH salgılanmasına ve sıvı rezorbsiyonunun artmasına yol açar (Karakoc ve ark., 2012). Kanamanın erken dönemde önlenmediği ve sıvı kaybının karşılanmadığı durumlarda, tübüler nekroz ve bunun sonucunda böbrek yetmezliği meydana gelebilir (Young, 2006). Hipovolemi ve hipoksi karaciğerde; nekroz, şişme ve yağ dejenerasyonuna yol açabilir (Nergiz, 2014).

Kanamanın kısa sürede durdurulması hayati önem taşıdığı için bu amaçla farklı hemostatik ajanlar kullanılmakla birlikte, günümüzde doğal ürünlere yönelim artmaktadır. Doğal ve antibakteriyel bir hemostatik ajan olan Ankaferd Bleeding Stoper (ABS); kanamanın konvansiyonel kontrolünün sağlanmasında Türk tıbbında yüzyıllardır kullanılan bitkilerden elde edilen tıbbi bir bitki özüdür (Aydın, 2015; Ekici ve ark., 2019; Sağlıyan ve ark., 2021). ABS; beş gram *Thymus vulgaris* (bahçe kekiği), altı gram *Urtica dioica* (ısırgan otu), yedi gram *Glycyrrhiza glabra* (meyan kökü), yedi gram *Alpinia officinarum* (havlıcan) ve sekiz gram *Vitis vinifera* (yerli asma, üzüm) bitkilerinden oluşan bir karışımdır (Gul ve Gunay 2022). ABS; pıhtılaşma faktörleri dışındaki fizyolojik sürecin genelini etkiler (Goker ve ark 2008; Nakir 2014). Kanamanın olduğu bölgeye sprey veya tampon şeklinde uygulanabilen ABS, pasif difüzyonla rezorbe edildikten sonra hücreler arası ortama ulaşır. Dolaşıma geçmeden önce Vena Cava yoluyla metabolik aktivitesi son derece yüksek olan karaciğere gelir. Karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilir, ardından inaktif olan ve suda çözünebilen bileşiklere dönüştürüldükten sonra böbreklerden atılır (Aktop ve ark, 2012; Yayla, 2014).

Literatürde sıçanlarda oluşturulan deneysel yara modelinde; ABS'nin lokal etkisinin, histolojik ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak ABS katkılı yara örtüsüyle kıyaslandığı bir çalışma yer almamaktadır. Bu çalışmanın amacı; yara tedavisinde ABS'nin lokal ve yara örtüsü katkılı formlarının, sıçanların pankreas, karaciğer ve böbreklerinde meydana getirdiği etkinin histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle araştırılarak, ABS'nin güvenilirliğinin test edilmesidir.

2. Materyal ve Metot

Çalışma gerçekleştirilmeden önce Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (SÜDAM) 25.01.2019 tarihli ve 2019-2 karar sayısı ile etik kurul izni alınmıştır. Bu araştırma, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca kabul edilen "03-M-21" nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

2.1. Hayvan materyali

Çalışma ilk aşamada;sekiz grupta (dört diyabet grup, dört diyabet olmayan grup, n:altı) toplam 48 adet 12-24 haftalık Wistar Albino türü dişi sıçan olarak planlanmıştır (Tablo 1.). Diyabet oluşturmak için, 0.1 M sitrat fosfat tamponu içinde (pH: 4.5) 65 mg/kg Streptozotosin (STZ) (CAS 18883-66-4, Merck) çözülerek intraperitoneal yolla (i.p.) tek doz uygulanmıştır (Bhargava ve ark., 2022; Farid ve ark., 2022; Shehata ve ark., 2022). Üçüncü gün sıçanların kuyruk venasından alınan kan örneklerinde diyabetin başarıyla oluşturulduğu (STZ uygulanan sıçanların ortalama glikoz değeri: 449mg/dl; STZ uygulanmayanların ortalama glikoz değeri: 125 mg/dl) belirlenmiştir (Low ve ark., 2016).

Tablo 1. İlk planlanan çalışma grupları

Diyabetik gruplar (n=6)	Diyabet olmayan gruplar (n=6)
I. Kontrol	V. Kontrol
II. ABS lokal uygulama	VI. ABS lokal uygulama
III. ABS (+) yara örtüsü	VII. ABS (+) yara örtüsü
IV. ABS (-) yara örtüsü	VIII. ABS (-) yara örtüsü

Gruplar oluşturulduktan sonra sıçanlara i.p. yolla 70 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazine ile anestesi uygulandı (Imani ve ark., 2022; Connel ve ark., 2022). Sırt bölgesi tıraşlanan sıçanlarda biyopsi iğnesi kullanılarak 15x15 mm çapında yara meydana getirildi. I. ve V. gruplara tedavi uygulanmadı. II. ve VI. gruplara sprey formda tek doz lokal ABS uygulandı. III. ve VII. gruplara ABS katkılı yara örtüsü, IV. ve VIII. gruplara ABS içermeyen yara örtüsü dikildi. Bu uygulamaların yapılmasından üç gün sonra diyabetik sıçanların hepsi öldüğü için diyabetik gruplar dahil edilmeyerek, çalışmaya diyabet olmayan gruplarla (V,VI,VII,VIII) devam edildi (Tablo 2.) ve çalışma 14. günde tamamlandı.

Tablo 2. Çalışma grupları

Diyabet olmayan gruplar (n=6)
V. grup: Kontrol
VI.grup:ABS lokal uygulama
VII. grup:ABS (+) yara örtüsü
VIII. grup:ABS (-) yara örtüsü

2.2. Histolojik analizler

Histolojik analizlerin gerçekleştirilebilmesi amacıyla dokular % 10'luk formaldehitte tespit edildi. Rutin takip işlemlerinin ardından parafine aktarıldı. Parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 6 mikrometre (μm) kalınlığında kesitler alınıp Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandı (Şensoy ve Öznurlu, 2019). Preparatlar, dijital kameralı ışık mikroskopunda x40 büyütme oranında incelendi. İncelemelerde gruplar arasındaki histomorfolojik fark dikkate alındı (Yuan ve ark., 2014; Alharbi ve ark. 2019). Histomorfolojik kriter olarak; karaciğerde; dejeneratif ve nekrotik alanlar, hepatositlerin nükleus ve sitoplazmalarının genel durumları ile sinüzoid çaplarındaki değişim incelendi (Aydoğdu ve ark 2007, Karaca ve ark 2014, Alharbi ve ark 2019). Böbrekte; dejeneratif alanlar, Bowman boşluğundaki değişim, glomerulusta proksimal ve distal tübüller yapıların durumu ve tübüller epitel hücrelerinin genel durumları belirlendi (Kaplan ve ark., 2009, El-Neweshy ve Srag 2011, Alharbi ve ark., 2019). Pankreasta; atrofi oluşumu, kontur değerlendirmesi ile β hücrelerinin genel durumu, dejeneratif ve nekrotik alan oluşumu değerlendirildi (Gökalp ve ark. 2005; Alharbi ve ark 2019).

2.3. Biyokimyasal analizler

Dokularda; Malondialdehit (MDA) ölçümü, Süperoksit dismutaz (SOD) ile Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri belirlendi (Uluocak ve ark, 2010, Karaca ve ark, 2014).

2.3.1. Süperoksitdismutaz (SOD) enzim aktivitesinin ölçümü

Toplam SOD (EC 1.15.1.1) tayininde pyrogallolun üç dakika sürede 440 nm'de alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorpsiyon olarak ölçüldü (Marklund ve Marklund 1974; Tezcan, 2011).

2.3.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitesinin ölçümü

Kümen hidroperoksit ortamında GSH-Px'inglutasyonun oksidasyonunu katalizlemesi ile okside duruma gelen glutasyonun yeniden redükte hale dönüşümü için gerekli olan NADPH'ın absorbanans değeri 340 nm'de spektrofotometrikyoldan belirlendi (Tapiero ve ark 2003).

2.3.3. Malondialdehit (MDA) ölçümü

Lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA ile TiyoBarbitürik Asit (TBA) reaksiyonu sonucu oluşan kompleksin (TBARS) kompleksinin 532 nm'deki ekstinksiyon katsayısı ($1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$) kullanılarak nmol/ml türünden MDA değeri her ıslak doku için nanomol olarak belirlendi (Ohkawa ve ark., 1979; Jain ve Levine, 1995; Eken, 2017).

2.4. İstatistiksel analizler

Analizler, SPSS paket programında; ANOVA (tek yönlü varyans analizi) ve LSD (ikili karşılaştırmalarda en küçük önemli fark) testleriyle yapıldı ($p < 0,05$).

3. Bulgular

3.1. Organ ağırlıkları

Sıçanların organ ağırlıkları çalışmanın sonlandırıldığı gün tartılarak kayıt edildi. ABS uygulanan sıçanların ortalama vücut ile ortalama karaciğer ve böbrek ağırlıklarında artış belirlenirken ($p < 0,05$), ortalama pankreas ağırlıklarında değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). ABS uygulanan sıçanların rölatif organ ağırlıklarında değişim gözlenmedi ($p > 0,05$; Tablo 3.).

Tablo 3. Sıçanların organ ve rölatif organ ağırlıkları

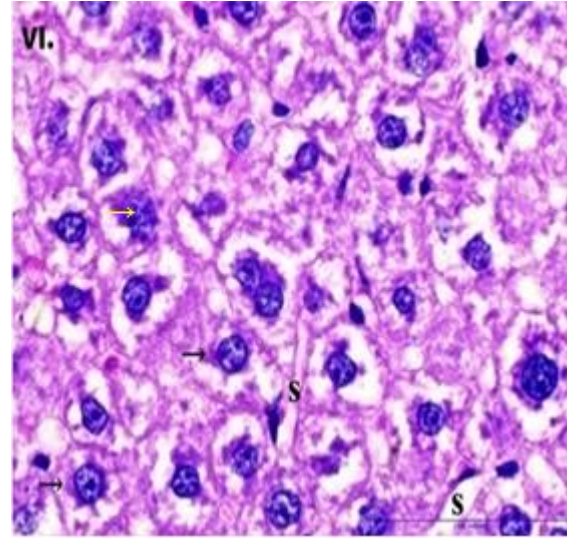
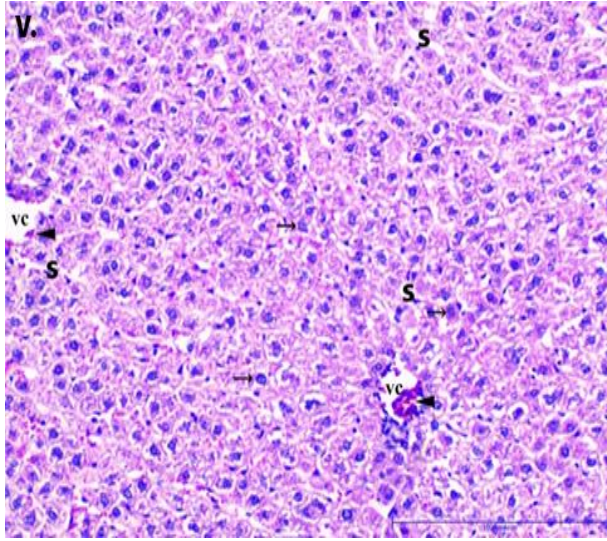
Grup	Ortalama Vücut Ağırlığı (gr)	Ortalama Organ Ağırlığı (gr)			Rölatif Organ Ağırlığı (gr)		
		Kara ciğer	Pankreas	Böbrek ler	Kara ciğer	Pankreas	Böbrek ler
V. grup	270 ^b	11.39 ^b	2.66 ^a	2.40 ^b	0.045 ^a	0.009 ^a	0.008 ^a
VI. grup	295 ^a	12.16 ^a	2.33 ^a	2.52 ^a	0.041 ^a	0.007 ^a	0.008 ^a
VII. grup	267 ^a	11.30 ^a	2.35 ^a	2.60 ^a	0.042 ^a	0.009 ^a	0.009 ^a
VIII. grup	287 ^c	11.15 ^c	2.05 ^a	2.42 ^c	0.038 ^a	0.008 ^a	0.008 ^a

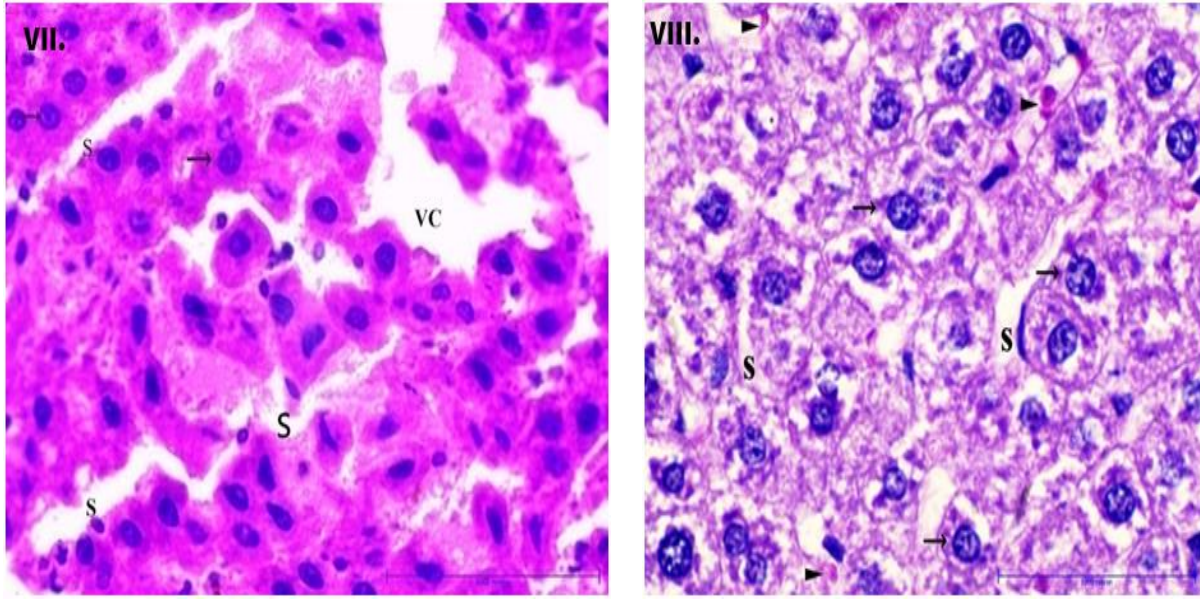
Aynı sütunda bulunan farklı harfler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır ($p < 0,05$).

3.2. Histolojik değerlendirme

3.2.1. Karaciğer

Sıçanların karaciğer hepatositlerin genel görünümünün normal, nükleus ve sitoplazmalarının koyu renkli boyandığı, benzer şekilde sinüzoidlerinin standart şekil ve genişlikte olduğu, epitel hücrelerinin düzenli yapısını koruduğu gözlemlendi (Şekil 1.). Kontrol grubunda Vena Cava etrafında sinüzoidlerin düzenli olarak konumlandığı, hepatositlerin normal büyüklükte olduğu, çekirdek ve sitoplazmalarının koyu renkli boyandığı görüldü (Şekil 1. V. grup). Sinüzoidlerde yaygın olmayan düzensiz yapısal oluşumlar ve vakuoller gibi dejeneratif yapılar tespit edildi (Şekil 1. VI. grup). Hepatositlerin vesinüzoidlerinyapısal bütünlüğün kontrol grubuyla belirgin bir farklılık göstermediği, hepatositnükleus ve sitoplazmalarının koyu renkte boyandığı belirlendi (Şekil 1. VII. grup). VIII. grupta ise, hepatosit ve sinüzoidpatolojilerine rastlanmazken, hafif şiddette hemoraji gözlemlendi(Şekil 1. VIII. grup).

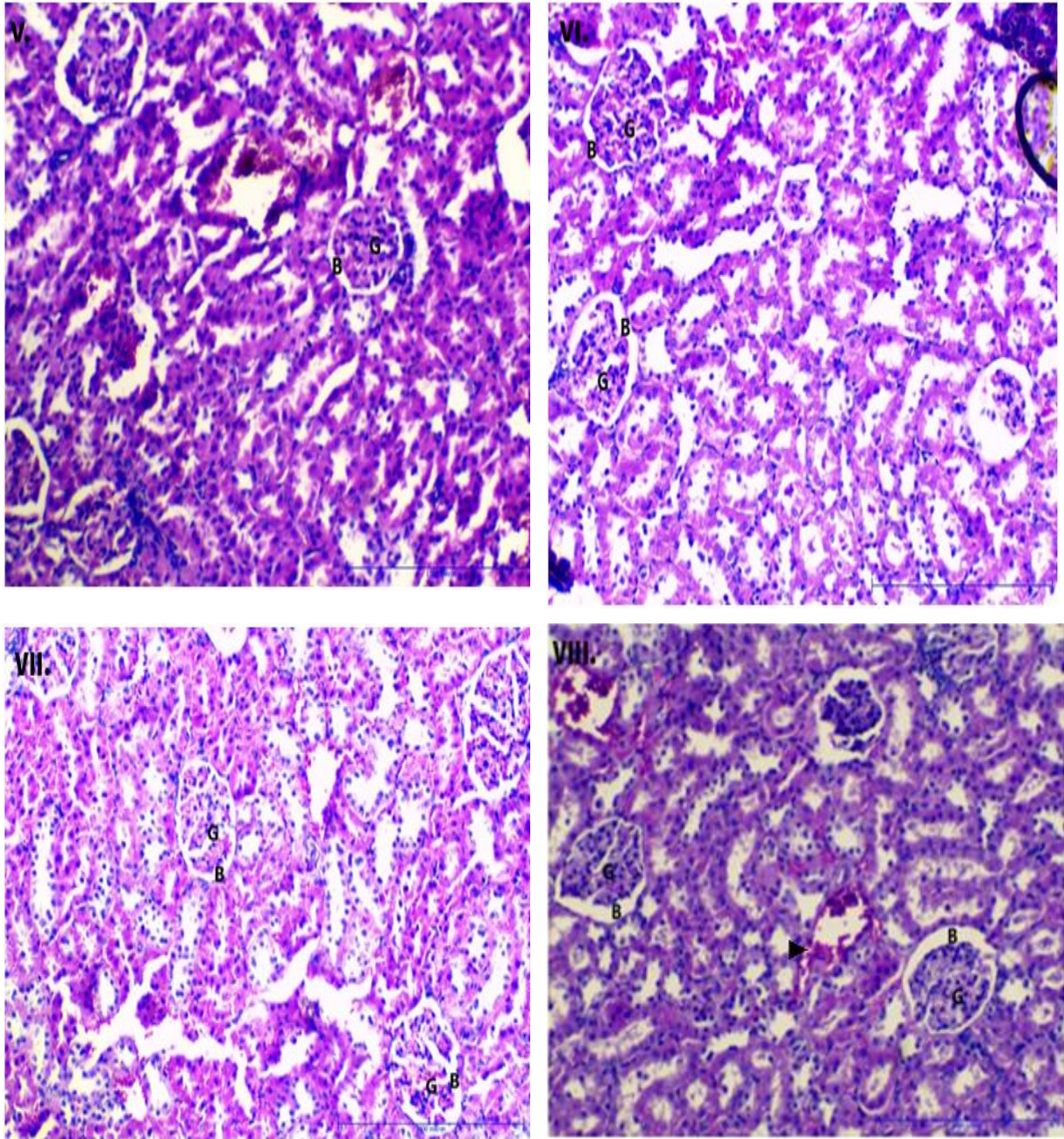




Şekil 1. Gruplara ait karaciğer dokusu örnekleri (H-E boyama, Büyütme çizgisi: 100 µm X 40*).
 VC: Vena Centralis, S: Sinüzoid, →: Normal görünümlü hepatosit, →:Dejeneratif görünümlü hepatosit,
 ►: Hemoraji

3.2.2. Böbrek

Böbrek dokularında; Glomerul tübüler yapıları ile tübüler epitel hücrelerinin genel görünümünün normal olduğu, Bowman kapsülü boşluklarının tabii genişlikte olduğu belirlendi (Şekil 2.). Kontrol grubunun Glomerul yapısının ve Bowman kapsülü boşluk genişliklerinin normal olduğu tespit edildi (Şekil 2.-V. grup). Tübüllerde yapısal düzensizliklere ve vakuol oluşumu gibi dejeneratif durumlara rastlanmadı (Şekil 2. VI. grup).VII. gruba ait dokularda; genel görünümün kontrol grubundan farklı olmadığı belirlendi (Şekil 2. VII. grup). VIII. grupta ise, tübüler epitel hücre çekirdeklerinde hidropik görünüm ve vakuol oluşumu gözlenmemekle birlikte, hafif şiddette hemoraji tespit edildi (Şekil 2. VIII. grup).

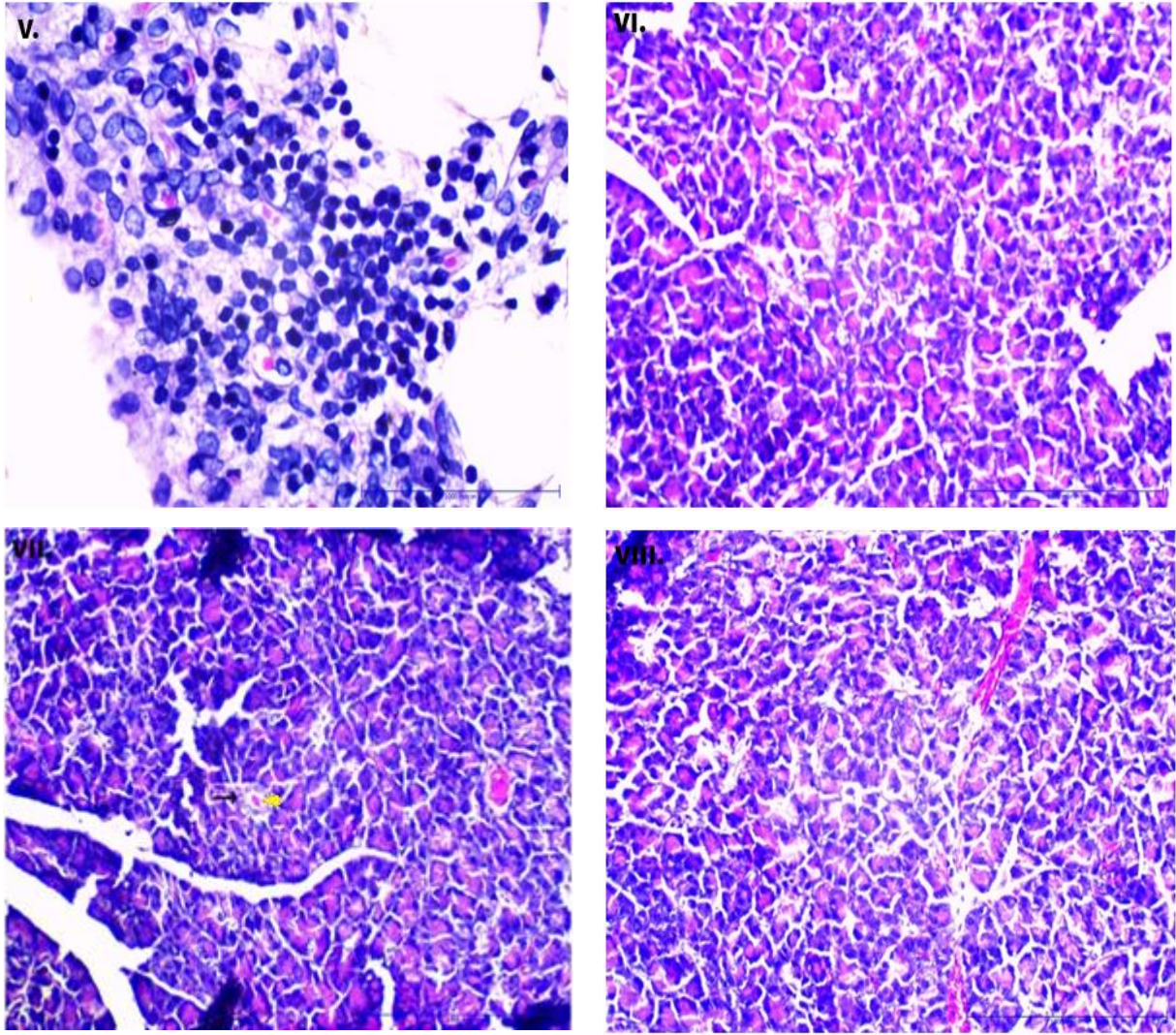


Şekil 2. Gruplara ait böbrek dokusu örnekleri (H-E boyama, Büyütme çizgisi: 100 μm X 10).

*G: Glomerul, B: Bowman boşluğu, ▶ : Hemoraji

3.2.3. Pankreas

Pankreas dokularının tabii görünümde ve stromanın homojen olduğu, Langerhans adacık çapında değişiklik meydana gelmediği ve β hücrelerinde dejenerasyon ya da nekroz oluşmadığı tespit edildi (Şekil 3.).



Şekil 3. Gruplara ait pankreas dokusu örnekleri (H-E boyama, Büyütme çizgisi: 100 µm X 40).
→: Langerhans adacığı, ►: Beta hücreleri.

3.3. Biyokimyasal değerlendirme

3.3.1. Karaciğer

Karaciğer örneklerinde MDA ortalamasının VII. grupta (ABS'li yara örtüsü) oldukça azaldığı, diğer grupların aralarında benzerlik gösterdiği belirlendi ($p < 0,05$). SOD aktivitesinin ve detoksifikasyonun uygulama gruplarında arttığı saptandı ($p < 0,05$; $F_{3/1}=415$), (Tablo 4).

3.3.2. Böbrek

Böbrek örneklerinde, grupların MDA ortalamasının benzerlik gösterdiği belirlendi. ABS uygulanan gruplarda SOD enzim aktivitesinin, ABS'li yara örtüsü uygulanan VII. grupta ise GSH-Px aktivitesinin önemli derecede artış gösterdiği saptandı ($F_{3/1}=2,749$; $p < 0,05$), (Tablo 4).

3.3.3. Pankreas

Pankreas örneklerinde, MDA ortalamasının uygulama gruplarında benzerlik gösterdiği, kontrol grubunda oksidasyon seviyesinin düşük olduğu belirlendi. SOD enzim ortalamasının ABS uygulanan gruplarda (VI. ve VII. gruplar) arttığı, ABS'li yara örtüsü uygulanan grupta (VII. grup) en yüksek değere ulaştığı saptandı. GSH-Px aktivitesinin uygulama gruplarında artış gösterdiği, VII. grupta en yüksek değere ulaştığı belirlendi ($p<0,05$; $F_{3/1}=3,512$), (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplar arası serum MDA, SOD ve GSH-Px düzeylerinin karşılaştırılması

	Gruplar/ Parametreler	MDA ($\mu\text{mol/L}$) *Ort. \pm S.S.	SOD (U/ml) *Ort. \pm S.S.	GSH-Px ($\mu\text{mol/ml}$) *Ort. \pm S.S.
Böbrek	V. grup	1,30 \pm 0,02 ^c	205,74 \pm 2,40 ^c	61,70 \pm 0,89 ^c
	VI. grup	1,30 \pm 0,02 ^c	234,80 \pm 2,54 ^b	62,00 \pm 0,94 ^c
	VII. grup	1,45 \pm 0,08 ^c	300,01 \pm 2,01 ^a	79,64 \pm 1,00 ^a
	VIII. grup	1,35 \pm 0,08 ^c	214,05 \pm 2,00 ^d	65,32 \pm 0,98 ^c
Karaciğer	V. grup	1,30 \pm 0,02 ^c	205,74 \pm 2,40 ^c	63,09 \pm 0,18 ^c
	VI. grup	1,52 \pm 0,04 ^c	285,58 \pm 0,60 ^b	61,12 \pm 0,12 ^c
	VII. grup	1,02 \pm 1,05 ^a	384,11 \pm 1,02 ^a	72,84 \pm 0,02 ^c
	VIII. grup	1,22 \pm 0,40 ^c	280,00 \pm 0,50 ^d	62,10 \pm 0,62 ^c
Pankreas	V. grup	1,25 \pm 0,80 ^b	205,74 \pm 2,40 ^c	60,75 \pm 1,08 ^b
	VI. grup	2,50 \pm 1,04 ^c	224,58 \pm 1,02 ^b	60,99 \pm 1,10 ^b
	VII. grup	2,38 \pm 0,55 ^c	294,90 \pm 2,04 ^a	65,71 \pm 1,00 ^a
	VIII. grup	2,02 \pm 1,10 ^c	209,88 \pm 1,30 ^d	61,07 \pm 1,02 ^b

Aynı sütunda bulunan farklı harfler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır ($p<0,05$).

Ort.: Ortalama, S.S: Standart Sapma olarak verilmiştir.

4. Tartışma

Yaralanma durumunda süratle hemostaz sağlanmalı ve tedaviye başlanmalıdır. Kanamanın yol açtığı sıvı ve elektrolit kaybı; karaciğer, böbrek ve pankreas gibi hayati organlarda nekroz, şişme, yağ dejenerasyonu gibi patolojilere ve organ yetmezliğine yol açabilir (Nergiz, 2014). Kanamanın durdurulmasına yönelik olarak kullanılan hemostatik ajanlar etkin ve güvenilir olmalı, iç organlarda patolojiye yol açmamalıdır (Akalin ve ark. 2014; Ersoy ve ark, 2015). Yapısında enzimlerin yoğun olarak bulunduğu, yaşamsal bir organ olan karaciğer, metabolik faaliyetlerin pek çoğunu stimüle eder (Yayla, 2014; Özdemir ve Karakurt 2016). Ksenobiyotik metabolizması ve biyotransformasyon süreçlerinde etkin görev alan karaciğer, bu süreçten olumsuz yönde etkilenebilir (Yayla, 2014). Doğal

bir ajan olan ABS'nin sıçanların karaciğer dokusunda nekroz, fibrozis, inflamasyon ve dejenerasyon oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Kalayci ve ark. 2010). Sıçanlarda oluşturulan deneysel karaciğer hasar modelinde; ABS uygulanan grupta minimal inflamasyon belirtileri ve tam rejenerasyon oluşumunun görüldüğü bildirilmiştir (Satar ve ark. 2013). Sıçanlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılık modelinde; ABS'nin karaciğerde portal ve fokal bölgede inflamasyonu, nekrozu, fibrozisi azalttığı bildirilmiştir (Koşmaz ve ark. 2021). ABS uygulanan sıçanların karaciğerinde konjesyon, parankim dokuda lenfoid infiltrasyon ve hepatit tablosu oluşumuna bağlı hepatosit onarımı gözlemlendiği ifade edilmiştir (Yılmaz 2014). Sonuçlarımız; karaciğer hepatositlerinin tabii görünümde, sinüzoidlerin standart şekil ve genişlikte olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle; ABS'nin sıçan karaciğerinde histopatolojik etkiye yol açmadığı söylenebilir.

İlaç metabolizmasında karaciğerle birlikte aktif rol oynayan organlardan birisi de böbreklerdir. Karaciğer tarafından metabolize edilen bileşikler böbreklerde filtrasyona uğrar. ABS'nin insanlarda renal tübüler yapıda apoptozu etkilediği ifade edilmiştir (Huri ve ark. 2010). Diğer bir çalışmada ABS'nin sıçanların böbrek dokusunda eritrositlerde agregasyona yol açarak fizyolojik hemostaz sürecine yardımcı olduğu bildirilmiştir (Karakoc ve ark. 2012). Buna karşın, ABS uygulamasının sıçanlarda tübüler dilatasyonu etkilemediği bildirilmiştir (Yılmaz, 2014). Bu çalışmada ABS'nin böbrek dokuda herhangi bir patolojik değişime yol açmadığı belirlenmiştir.

Pankreas; oksidatif strese, toksik maddelere ve patojenlere karşı hassas bir organdır (Gokalp ve ark, 2005). Oksidatif stresin, pankreatit başta olmak üzere önemli komplikasyonlara yol açabileceği belirtilmiştir (Nasri ve ark 2013). Fibrozis gelişimi, inflamasyon varlığı ve atrofi pankreatitin göstergeleridir (Özercan, 2015). Sıçanlarda pankreatit tedavisinde, ABS'nin iyileştirici etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir (Aktaş ve ark. 2014). ABS'nin, domuzlarda pankreatit tedavisinde olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (Karaman ve ark., 2015). Domuzların pankreatik kanalına uygulanan ABS'nin, pankreatite neden olmadan fistülü önlediği, ABS grubunun pankreas dokusunun hem makroskopik hem de mikroskopik açıdan normal olduğu belirtilmiştir (Karaman ve ark., 2015). ABS'nin insanda pankreatik fistül gibi komplikasyonlarda etkili olabileceği bildirilmiştir (Karaman ve ark. 2012). Çalışmamızda ABS'nin hemostazı kısa sürede sağladığının, belirlenmiş olması, benzer çalışmalarla uyumluluk sergilemektedir. ABS uygulanan gruplarda fibrozis, inflamasyon ve atrofi oluşumunun gözlenmemiş olması pankreatitin şekillenmediğinin en önemli kanıtıdır. ABS'nin pankreatit başta olmak üzere pankreasta patolojiye neden olmadığına tespit edilmesi çalışmanın diğer bir özgün değeridir.

5. Sonuç ve Öneriler

ABS uygulamasının karaciğer, böbrek ve pankreas dokusunda patolojik oluşumlara yol açmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle, ABS'nin yara iyileşme sürecinde güvenle kullanılabilmesi söylenebilir. Bununla birlikte, ABS'nin uzun süreli kullanımının iç organlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu proje, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca kabul edilen "03-M-21" nolu proje kapsamında desteklenmiştir. Çalışmamızı finansal açıdan destekleyen Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Koordinatörlüğü'ne (BAP) teşekkür ederiz.

Yazarların Katkısı

Çalışmanın tasarlanması, işlemlerin gerçekleştirilmesi, histolojik prosedürlerin yapılması, son taslağın yazılması ve eleştirel okuma yazar Erhan Şensoy tarafından gerçekleştirildi.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Kaynaklar

- Akalin, C., Kuru, S., Barlas, A. M., Kismet, K., Kaptanoğlu, B., Demir, A., Astarci, H. M., Ustun, H., Ertas, E. (2014). Beneficial Effects of Ankaferd Blood Stopper on Dermal Wound Healing: An Experimental study. *International WoundJournal*, 11(1), 64-68. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01063.x>
- Aktaş, B., Başar, Ö., Yılmaz, B., Ekiz, F., Altınbaş, A., Çoban, Ş., Delibaşı, T. (2014). Serum M30 and M65 Levels And Effects Of Ankaferd Blood Stopperin Cerulein Induced Experimental Acute Pancreatitis Model in Rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(7), 1676-1680.
- Aktop, S., Alturfan, E.E., Özer, C., Gönül, O., Garip, H., Yarat, A., Göker, K. (2012). Ankaferd blood stopper ve celox'un varfarin verilmiş sıçan derisinde glutatyon ve lipid peroksidasyon üzerine etkilerinin incelenmesi. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 2(1), 32-42.

- Ankaferd Blood Stopper ve Celox'un Varfarin Verilmiş Sıçan Derisinde Glutatyon ve Lipidperoksidasyon Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. *Müşbed*, 2, 32-42.
- Alharbi, N., Elobeid, M., Virk, P. (2019). Protective Effect of Quercetin Treatment Against Cadmium-Induced Oxidative Stress in a Male Rat Model. *Pakistan J Zool.* 51,(6), 2287-2296. DOI: <http://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/2019.51.6.2287.2296>
- Aydın, B.K., Altan, E., Acar, M.A., Erkoçak, Ö.F., Ugraş, S. (2015). Effect of Ankaferd Blood Stopper on Tendon Healing: an Experimental Study in a Rat Model of Achilles Tendon Injury. *Eklem Hastalık Cerrahisi* 26, 31-37. <https://doi.org/10.5606/ehc.2015.08>
- Aydoğdu, N., Kanter, M., Erbaş, H., Kaymak, K. (2007). Kadmiyuma Bağlı Karaciğer Hasarında Taurin, Melatonin ve AsetilSisteinin Nitrik Oksit, Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidanlar Üzerindeki Etkileri. *Erciyes Tıp Fak Derg* 29,(2), 89-96.
- Bhargava, S. K., Singh, T. G., Mannan, A., Singh, S., Gupta, S. (2022). Pharmacological Evaluation of Thuja Occidentalis for the Attenuation of Nephropathy in Streptozotocin-Induced Diabetes Rats. *Obesity Medicine*, 31, 1, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2022.100391>
- Connell, A. R., Hookham, M. B., Fu, D., Brazil, D. P., Lyons, T. J., Yu, J. Y. (2022). Comparisons of α 2-Adrenergic Agents, Medetomidine and Xylazine, with Pentobarbital for Anesthesia: Important Pitfalls in Diabetic and Nondiabetic Rats. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 38(2), 156-166. <https://doi.org/10.1089/jop.2021.0084>
- Eken, A. (2017). Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 1, 69-73.
- Ekici, U. Ferhatoğlu, M.F. Çitgez, B. Uludağ, M. (2019). Effects of the Folk Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper on the Healing of Colon Anastomosis: An Experimental Study in a Rat Model. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 53(2), 154-159. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.98965>
- El-Neweshy, M. S., Srag, M. A. (2011). Chronic Malachite Green Toxicity in Nile Tilapia: Pathological and Haematological Studies with Special Reference to Quantitative Histopathological Assessment. *Researcher* 3, (4), 55-64.
- Ersoy, Y., Duran, M., Tayyar, A. (2015). Tıbbi Tekstiller ve Yara Örtüsü. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(2), 451-458.
- Farid, A., Moussa, P., Youssef, M., Haytham, M., Shamy, A., Safwat, G. (2022). Melatonin Relieves Diabetic Complications and Regenerates Pancreatic Beta Cells by the Reduction in Nf-Kb Expression in Streptozotocin Induced Diabetic Rats Melatonin: Anti-Diabetic Drug. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29,7, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103313>
- Gokalp, O., Buyukvanlı, B., Cicek, E., Ozer, M. K., Koyu, A., Altuntas, I., Koylu, H. (2005). The Effects of Diazinon on Pancreatic Damage and Ameliorating Role of Vitamin E and Vitamin C. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 81, 123-128.
- Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC: (2008). Haemostatic actions of the Folkloric Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper. *J IntMedRes*, 36 (1): 163-70,
- Gökalp, O., Mehmet, Ö., Ahmet, K., Çiçek, E., Sütçü, R., Koçak, A., Aktürk, O. (2005). Ratlarda Kadmiyumun Pankreasa Etkileri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(3), 27-30.
- Gul, M., Gunay, A. (2020). Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Ankaferd Blood Stopper on Palatal Wound Healing in the Diabetic Rats. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*, 11(4), 172-177.
- Huri, E., Haznedaroglu, C., Akgul, T. (2010). Biphasic Effects of Ankaferd Blood Stopper on Renal Tubular Apoptosis in the Rat Partial Nephrectomy Model Representing Distinct Levels of Hemorrhage, *Saudi Med J*, 31, 864-868.
- Imani, A., Rajani, S. F., Rakhshan, K., Faghihi, M., Nemati, M., Parsazadegan, T. (2022). The Role of Nitric Oxide on the Antiarrhythmic Effects of Ketamine/Xylazine in a Rat Model of Acute Cardiac Ischemia-Reperfusion. *Current Research in Physiology*, 5, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.crphys.2022.06.008>
- Jain, S. K., Levine, S. N. (1995). Elevated Lipid Peroxidation and Vitamin E-Quinone Levels in Heart Ventricles of Streptozotocin-Treated Diabetic Rats. *Free Radical Bioand Med*, 18, (2), 337-41. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00114-Y](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00114-Y).
- Kalayci, U., Soylu, A., Eroglu, E., Kubilay, D., Sancak, B., Ugurluoglu, C., Karatepe, O. (2010). Effect of Ankaferd Blood Stopper on Hemostasis and Histopathological Score in Experimental Liver Injury. *Bratisl Lek Listy*, 111(4), 183-188.
- Kaplan, M., Atakan, İ. H., Aydoğdu, N., Aktoz, T., Puyan, F. Ö., Şeren, G., Tokuç, B., İnci, O. (2009). The Effect of Melatonin on Cadmium-Induced Renal Injury in Chronically Exposed Rats. *Turkish Journal of Urology*. 35,(2), 139-147.

- Karaca, Ö., Sunay, F., Kuş, M., Gülçen, B., Özcan, E., Ögetürk, M., Kuş, İ. (2014). Kadmiyum ile Oluşturulan Deneysel Karaciğer Hasarına Karşı Melatoninin Etkilerinin Biyokimyasal ve Histopatolojik Düzeylerde İncelenmesi. *Fırat Tıp Derg.* 19, (3), 110-115.
- Karakoc, D., Eylem, A., Salih, A., Aysegul, U., Ozdemir, A., Hamaloglu, E., Haznedaroglu, C. (2012). Histopathological Alterations in the Kidney Tissue Following Topical Ankaferd Hemostat Application in a Rat Renal Injury Model. *International Journal of Hematology and Oncology*, 32(1), 275-281.
- Karaman, A., Baskol, M., Gursoy, S., Torun, E., Yurci, A., Celikbilek, M., Yucesoy M. (2012). Endoscopic Topical Application of Ankaferd Blood Stopper in Gastrointestinal Bleeding. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(1), 65-68. <https://doi.org/10.1089/acm.2010.0827>
- Karaman, K., Bostanci, E.B., Celep, B., Dincer, N., Kurt, M. Teke, Z., Haznedaroglu, I.C. (2015). InVivo Healing Effects of Ankaferd Blood Stopper on the Residual Pancreatic Tissue in a Swine Model of Distal Pancreatectomy. *Indian Journal of Surgery*, 77(3), 176-181. <https://doi.org/10.1007/s12262-013-0828-1>
- Koşmaz, K., Durhan, A., Süleyman, M., Ünal, Y., Bostanci, M., Haskaraca, Y., Hücümenoğlu, S. (2021). The effect of Ankaferd Blood Stopper on Liver Damage in Experimental Obstructive Jaundice. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(3), 1472-1480. doi: 10.3906/sag-2007-298
- Low, W. C, Hess, C., Hiatt, W., Goldfine, A. (2016). Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.*;133:2459–502.
- Marklund, S., Marklund, G. (1974). Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay For Superoxide Dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47, (3), 469-74.
- Nakir, İ. Y. (2014). *Deneysel Nötropenik Rat Modelinde Sistemik Kandida Enfeksiyonu Üzerine Ankaferd Blood Stopper (ABS) Etkisinin Araştırılması*. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Malatya.
- Nasri, H., Baradaran, A., Ardalan, R., Mardani, S., Momeni, A., Rafieian-Kopaei, M. (2013). Bright Renoprotective Properties of Metformin: Beyond Blood Glucose Regulatory Effects. *Iran J Kidney Dis*, 7(6), 423-428.
- Nergiz, S. (2014). *Ratlarda Yüzeysel ve Derin Yanık Modellerinin Karşılaştırılması*. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Sivas.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. (1979). Assay for Lipid Peroxides in Animals and Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal Biochem*, 95, 351-8. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- Özdemir, Z., Karakurt, A. (2016). İlaç Metabolizması ve Farmasötik Kimyada Önemi. *Annals of Health Sciences Research*, 5(2), 35-46.
- Özercan, A. (2015). *Whey Proteinini İzolatının Deneysel Kronik Pankreatit Modelinde Koruyucu Etkilerinin Araştırılması*. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Elazığ.
- Sağlıyan, A, Günay, C, Durmuş, A, Mokhtare, B, Köm, M. (2021). Ratlarda Ankaferd Blood Stopper'ın Hemostatik ve Doku İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. *F. Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.*, 35 (1), 27-32.
- Satar, G., Akkoc, A., Oktay, A., Topal, A., Inan, K. (2013). Evaluation of the Hemostatic and Histopathological Effects of Ankaferd Blood Stopper in Experimental Liver Injury In Rats. *Blood Coagulation&Fibrinolysis*, 24(5), 518-524. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835e9498
- Shehata, N. I., Abozeid, S. M., Abd El-Aziz, S. A., Abdelgawad, H. M. (2022). Mitigation of Streptozotocin-Induced Alterations by Natural Agents Via Upregulation of Pdx1 and Ins1 Genes in Male Rats. *Journal of Food Biochemistry*. 46(5),1-12. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14086>
- Şensoy, E., Öznurlu, Y. (2019). Determination of the Changes on the Small Intestine of Pregnant Mice by Histological, Enzyme Histochemical, and Immunohistochemical Methods. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(10), 917. DOI: 10.5152/tjg.2019.18681
- Tapiero, H., Townsend, D. M., Tew, K. D. (2003). The Antioxidant Role of Selenium and Seleno-Compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(3-4), 134-44. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00035-0)
- Tezcan, Ö. (2011). *Kadmiyum'un İnsan Eritrositleri Üzerine İn Vitro Toksik Etkisi ve Vitamin C ve E'nin Koruyucu Rolü*. Yozgat Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Yozgat.
- Tokgöz, H., Karakaya, K., Hancı, V., Abduşoğlu, M., Erol, B., Türksoy, Ö., & Mungan, N. A. (2010). Protective Value of a Folkloric Medicinal Plant Extract Against Mortality and Hemorrhage in a Life-Threatening Renal Trauma Model. *Urology*, 75(6), 1515-e9.
- Uluocak, N., Atılğan, D., Erdemir, F. (2010). An Animal Model of Ischemic Priapism And The Effects of Melatonin on Antioxidant Enzymes and Oxidative Injury Parameters in Rat Penis. *International Urology and Nephrology*, 42(4), 889–895. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9706-y>

- Yayla, N. (2014). *Ratlarda Parasetamolle İndüklenen Akut Karaciğer Toksisitesi Üzerine Nigellasativa L. Etanol Ekstresinin Etkilerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Yılmaz, İ., (2014). *Deneysel Nötropenik Rat Modelinde Sistemik Kandida Enfeksiyonu Üzerine Ankaferd Blood Stopper (ABS) Etkisinin Araştırılması*. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Malatya.
- Young, D. M. (2006). *Burn and Electrical Injury*. Philadelphia,USA:Mathes SJ (ed) Saunders Elsevier,. (2.ed) : 811-862.
- Yuan, G., Dai, S., Yin, Z., Lu, H., Jia, R., Xu, J., Song, X., Li, L., Shu, Y. Zhao, X. (2014). Toxicological Assessment of Combined Lead and Cadmium: AcuteandSub-Chronic Toxicity Study in Rats. *Fd. Chem. Toxicol.*, 65,260-268. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.12.041>