



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TOPIKAL VEYA İNTRAVENÖZ UYGULANAN
TRANEKSAMİK ASİTİN RATLARDA YARA İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SÖNMEZ SAĞLAM

DÜZCE-2019



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TOPIKAL VEYA İNTRAVENÖZ UYGULANAN
TRANEKSAMİK ASİTİN RATLARDA YARA İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SÖNMEZ SAĞLAM

PROF. DR. ZAFER ORHAN

(TEZ DANIŞMANI)

DÜZCE-2019

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimine başladığım 2015 Ocak ayından bu güne kadar yetişmemde büyük emeği bulunan, bizlerden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, değerli tez hocam ve aynı zamanda anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Zafer ORHAN'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitime katkıları hep üst düzeyde olan ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Arıcan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Yalçın Turhan'a çok teşekkür ederim.

Beş yıllık asistanlık döneminde bizlere çok şey öğreten, bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan saygıdeğer hocalarım, Dr. Öğr. Üyesi Okan Karaduman, Dr. Öğr. Üyesi Erdem Değirmenci hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimdeki emekleri yadsınamaz olan uzman ağabeylerim Dr. Cemal Güler, Dr. Yavuz Geçer, Dr. Ozan Turhal, Dr. Mücahid Osman Yücel, Dr. Yıldırım Tekçe ile bana her konuda her zaman destek olan asistan kardeşlerim başta Dr. Y. Emre Bulum, Dr. Zafer Özel, Dr. Volkan Tural'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili yardımlarından ötürü Patoloji A.B.D Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Gamsızkan'a, bu çalışmanın gerçekleşmesinde laboratuvar imkanlarını ve yardımlarını esirgemeyen Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her zaman desteklerini arkamda hissettiğim babam, annem, kardeşlerim ve tez aşamasında özellikle evde kahrımı çekmek zorunda kalan canım eşim Mukaddes Kılıç Sağlam'a şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca evde tezle ilgili çalışma yapmamı her fırsatta engellemeye çalışan biricik kızım Begüm Sena'ya kucak dolusu sevgilerimi gönderiyorum.

Aralık 2019

Dr. Sönmez SAĞLAM

ÖZET

Amaç: Yara iyileşmesi tarih boyunca gerek major travmalar gerekse de majör cerrahi girişimler sonrası önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir. TA kanama durdurucu olarak cerrahi operasyonlarda intravenöz veya topikal yolla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Antifibrinolitik özelliği sayesinde TA; yara yerinde erken dönemde oluşan fibrin tıkaçının çözünmesini bloke eder. Bu çalışma rat yara modelinde TA'nın yara iyileşmesi üzerine morfolojik ve histolojik etkileri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 24 adet erişkin erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Tüm ratlar 8'erli 3 gruba ayrıldı. Grup 1'e yara oluşumu sonrası serum fizyolojik damlatıldı. Grup 2'ye cilt yarası oluşturulup topikal TA uygulandı. Grup 3'e yara oluşturulmadan önce intravenöz TA uygulandı sonrasında yara oluşturuldu. Grupların belli günlerde (0-3-7-10-14. günler) yara çapları fotoğraflandı. 14 gün sonra süreç tamamlanıp sakrifiye edildi. Histopatolojik sonuçları ve yara çapları kıyaslandı.

Sonuçlar: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün lenfosit sayısı ve PMNL değerleri, skar kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,087$; $p=0,994$; $p=0,098$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 fibroblast sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,018$). Grup 1 fibroblast sayısı değerleri grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,002$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,05$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 kollajen yoğunluğu (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,049$). Grup 1 kollajen yoğunluğu (%) değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,016$, $p=0,044$), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,999$). Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün yara çapı 3. ve 7.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,074$, $p=0,978$). Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün yara çapı 10.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Grup 1 yara çapı 10.gün değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,001$); grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,998$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 14. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Grup 1 yara çapı 14. gün değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,0001$); grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,144$).

Çıkarımlar: TA'nın topikal veya intravenöz uygulamansı yara iyileşmesi üzerine pozitif yönde etki eder.

Anahtar Kelimeler, Traneksamik asit, yara iyileşmesi, rat

ABSTRACT

Objective: Wound healing continues to be a major problem throughout history, both major traumas and major surgical interventions. TA is commonly used intravenously or topically in surgical operations to limit bleeding. Due to its antifibrinolytic properties, TA; blocks the dissolution of the early fibrin plug in the wound site. This study aims to evaluate the morphological and histological effects of TA on wound healing in a rat wound model.

Materials and Methods: In this study, 24 adult male Wistar Albino rats were used. All rats were divided into three groups. Group 1 was treated with saline solution after wound formation. Group 2 was treated with topical TA. In group 3, intravenous TA was applied before the wound was created and then the wound was created. The wound diameters of the groups were photographed on certain days (0-3-7-10-14). After 14 days, the process was completed and sacrificed. Histopathological results and wound diameters were compared.

Results: No statistically significant difference was observed between the lymphocyte count, PMNL and scar thickness values of group 1, group 2 and group 3 ($p = 0.087$; $p = 0.994$; $p = 0.098$). A statistically significant difference was observed between group 1, group 2 and group 3 fibroblast count values ($p = 0.018$). Group 1 fibroblast count values were significantly lower than group 2 ($p = 0.002$), but no statistically significant difference was observed between the other groups ($p = 0.05$). There was a statistically significant difference between group 1, group 2 and group 3 scar density (%) values ($p = 0.049$). Scar density (%) values of group 1 were found to be significantly higher than group 2 and group 3 ($p = 0.016$, $p = 0.044$). There was no statistically significant difference between the wound diameter 3rd and 7th day values of group 1, group 2 and group 3 ($p = 0.074$, $p = 0.978$). There was a statistically significant difference between the wound diameter 10th day values of group 1, group 2 and group 3 ($p = 0.0001$). Group 1 wound diameter 10th day values were significantly higher than group 2 and group 3 ($p = 0.001$); There was no statistically significant difference between group 2 and group 3 ($p = 0.998$). Statistically significant difference was observed between group 1, group 2 and group 3 wound diameter 14th day values ($p = 0.0001$). Group 1 wound diameter 14th day values were significantly higher than group 2 and group 3 ($p = 0.001$, $p = 0.0001$); There was no statistically significant difference between group 2 and group 3 ($p = 0.144$).

Conclusions: Topical or intravenous administration of TA has a positive effect on wound healing.

KEY WORDS, tranexamic acid, wound healing, rat

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Teşekkür	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
İçindekiler	iv
Kısaltmalar Dizini	v
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1.Yara, Yara iyileşmesi.....	2
2.2.Yara iyileşme fazları	3
2.3.Yara iyileşmesinde rol alan hücre ve ekstraselüler elemanlar.....	6
2.4.Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi.....	7
2.5.Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	10
2.6.Traneksamik asit	13
3.Materyal ve metod	15
3.1.Çalışma planı.....	15
3.2.Cerrahi teknik.....	17
3.3. Histopatolojik inceleme	20
3.4.İstatiksel değerlendirme.....	27
4.Bulgular	28
5.Tartışma	34
6.Sonuçlar	41
7.Kaynaklar	43
8.Ekler	47

KISALTMALAR

DVT	Derin ven trombozu
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FDA	Food and Drug administration approval
Hb	Hemoglobin
IFN	İnterferon
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	İnterlökin 1
IL-2	İnterlökin 2
IL-4	İnterlökin 4
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
IL-10	İnterlökin 10
IV	İntravenöz
KGF	Keratinosit büyüme faktörü
MVD	Mikrovasküler dansite
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PMNL	Polimorfonüleer lökositler
TA	Traneksamik asit
TGF- α	Transforming growth faktör alfa
TGF- β	Transforming growth faktör beta
TGF- β 1	Transforming growth faktör beta 1
TGF- β 2	Transforming growth faktör beta 2
TGF- β 3	Transforming growth faktör beta 3
TKP	Total kalça protezi
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
VEGF	Vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri organ sistemi olarak vücudun en büyüğüdür. Ana görevi bütünlüğünü koruyarak dış ve iç ortam arasında bariyer olmaktır **(1)**. Deride cerrahi müdahale sonrası; iyi planlanmış, düzenli işleyen hücre aktivasyonları ve biyokimyasal olaylar sayesinde yara iyileşmesi sağlanır. Yara iyileşmesi birbirinden ayrı kaskatları olan ama birbirine geçişkenlik de gösteren inflamasyon, epitelizasyon ve granulasyon olmak üzere 3 ayrı fazdan oluşur **(2,3)**.

Yara iyileşmesi geçmişten günümüze kadar detaylı araştırma yöntemleri ve gereçler kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen halen daha yeterince anlaşılamamıştır. Süreci etkileyen sistemik ve topikal etkenler zamanla daha detaylı anlaşılmış, iyileşmeyi etkileyen birçok büyüme faktörü ve sitokinler hayvan deneylerinde ortaya konulmuştur. Büyüme faktörleri, kan elemanları, ekstraselüler ve parankim kaynaklı birçok ajanın iyileşme üzerinde etkisi gösterilmiştir **(2)**.

TA, fibrin çözünmesini azaltan sentetik bir lizin aminoasit türevidir. Etki mekanizmasının plazminojene bağlanarak fibrin ve plazmin birlikteliğini bloke etmek ve böylelikle fibrin tıkaçın çözünmesini engellemek şeklindedir. Anormal kanama, lokal ya da sistemik hiperfibrinolizis dahil olmak üzere kanama eğilimi olan hastalarda kullanılabileceği bilinmektedir **(4)**.

TA uzun süredir yaygın olarak peroperatif ve postoperatif oluşabilecek kan kaybını ve buna bağlı oluşacak transfüzyon gereksimini en aza indirmek için; ortopedik, kranial cerrahi, kardiyak cerrahi ve ürolojik cerrahi girişimlerde kullanılan antifibrinolitik bir ajandır **(5,6)**.

Çalışmayı planladığımızda yaptığımız literatur taramasında TA'nın yara iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Cerrahi operasyonlarda intravenöz ve topikal yolla yaygın olarak kullanılan TA yara yerinde erken dönemde oluşan fibrin tıkaçının çözünmesini bloke eder. Bu özelliği sayesinde yara iyileşmesi üzerine de olumlu etki edeceğini düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara, Yara İyileşmesi

Yara, cilt ve mukozayı oluşturan dokuların fiziki ve fonksiyonel bütünlüğünün kaybolmasıdır (7). Yara, cerrahi insizyona bağlı veya majör travma ve yanık gibi geniş doku harabiyetiyle meydana gelebilir. Yara aynı zamanda kontuzyon, hematoma, laserasyon veya aşınmadan da kaynaklanabilir (8). Yara iyileşmesi yaralanma anında başlayıp doku bütünlüğünün tekrar oluşturulması ile sonlanan bir süreçtir (7). Yara iyileşmesi; kendi içinde geçişkenlik gösteren karmaşık görünmesine rağmen çok iyi organize olmuş ardışık sıralanan bir dizi olaylar içerir (8). Yara tipleri, iyileşme süreleri ve sürecin sonlandırılabilmelerine göre akut ve kronik olarak 2 alt grupta incelenir. Akut yaralar; cerrahi, travmatik, patolojik veya iskemik olaylar sonrası ortaya çıkar. Yaralanma geliştikten sonrası 8 hafta içinde iyileşmeyen yaralar ise kronik yara tanımlaması içindedir (7). Yara iyileşmesi ise yara tiplerinin onarım zamanlarına ve iyileşmede yönlendirilmelerine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak gruplandırılabilir.

2.1.1. Primer iyileşme

Cerrahi insizyon ve laserasyon gibi yaraların 12-24 saat içinde kapatılması ile gerçekleşir. Yara kenarları süturlerle, bantlar veya mekanik cihazlar kullanılarak direkt olarak uç uca getirilerek iyileşmeye bırakılır.

2.1.2. Sekonder iyileşme

Büyük travmalar, ciddi yanıklarda ve bazı cerrahi müdahaleler sonrası (laparotomi) yara dudakları primer olarak uç uca getirilemez.

Geniş doku kaybı ortaya çıkar. Sekonder iyileşmesinde yarayı aktif kapatma çabası yoktur. Yaranın reepitelizasyon ve kontraksiyonla kapanması beklenir.

2.1.3. Tersiyer iyileşme

Bekletilmiş primer yaradır. Yara bölgesinde oluşabilecek infeksiyonun önlenmesi amacıyla bekletilip sonrasında kapatılan (açık batın yaralanmaları) kontamine yaralarda meydana gelir. Kontamine olan yara ilk etapta yinelenen debridmanlarla ve antibiyotiklerle tedavi edilmeye çalışılır, sonrasında sütur atmak, greft veya flep uygulaması gibi alternatif cerrahi yöntemler uygulanır (7,8,9). Cilt kesisi bağ dokusu ve epitel hücrelerinde ölüme ve epitel bazal membran sürekliliğinde aksamaya neden olur (9).

2.2. Yara İyileşme Fazları

2.2.1. Hemostaz ve inflamatuvar faz

Şiddetli doku yaralanmaları kan damarlarının devamlılığının bozulmasına ve sonuç olarak kan bileşenlerinin damar dışına çıkmasına sebep olmaktadır. Bu faz, damarlarda vazokonstriksiyon ile kısa süreli hemostazın sağlanmasıyla başlar ve bunu damar lümeninde fibrin tıkaç oluşturup hücre migrasyonu amacıyla geçici bir iskelet yapı meydana getirmek üzere koagülasyon ve trombosit çökmesi izler. Fibrinojen, fibronektin ve trombospondini de içeren koagülasyonu uyarıcı çeşitli öncül faktörler yaralanmış hücrelerden salınır ve koagülasyon mekanizmasını başlatır (Şekil 1). Sonuçta, oluşan pıhtı oluşumu ve trombosit agregasyonu daha fazla kan kaybını sınırlar. Bölgesel vazokonstriksiyonu takiben trombosit ve mast hücrelerinden salınan vazoaktif mediyatörler (histamin, lökotrien, bradikinin) vazodilatasyona ve vasküler permeabilite artışına neden olur. Böylece, klasik inflamasyon belirtileri olan kızarıklık (rubor), sıcaklık (calor), şişlik (tumor) ve ağrı (dolor) ortaya çıkar (8,9).

İnflamasyon; organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı cisim invazyonunu engellemek ve yarayı onarıma hazır hale getirmek için gelişen bir reaksiyondur. Aşırı lokal inflamasyon; sistemik cevaba ve c-reaktif protein, fibrinojen ve serum albumin gibi akut faz proteinlerinin salınımına neden olur. Aynı zamanda pıhtı ve yara çevresindeki dokulardan proinflamatuvar sitokinler ve büyüme

faktörleri salınmaktadır. Bu faktörler, yara yerine nötrofil kemotaksisini sağlarlar. Yaralanmadan sonra 24 saat içinde yara yerine gelen nötrofiller, yara etrafındaki bakterileri ve diğer yabancı parçacıkları, fagositozla öldürür ve kollajenaz, elastaz gibi proteazlar salgılayarak nekrotik dokuyu debride eder. Yaralanmadan 2-3 gün sonra nötrofil sayısı azalarak yerini makrofaj hücrelerine bırakır. Damar dolaşımındaki monositlerin yara bölgesinde aktifleşmesiyle meydana gelen makrofajlar, nötrofillerin o zamana kadar gerçekleştirdikleri görevlerini daha kuvvetli şekilde devam ettirerek bakterilerin yara bölgesinden atılmasını sağlar. Yara bölgesine 48-96 saat içinde ulaşan makrofajlar, yara iyileşmesinde biyokimyasal ve hücrel olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgıladığından oldukça önemlidir. Makrofaj kaynaklı sitokinler yeniden damarlanma, fibroblast göçü, fibroblast çoğalması, kollajen üretimi ve yara kontraksiyonu ile ilişkilidir. Lenfositler yaraya en son infiltre olmakla birlikte, fibroblastların aktivasyonunda rol oynayan sitokin sentezinde önemlidir (7,8,9). Yaralanmadan 24-48 saat sonra epitel hücreleri insizyon kenarları boyunca büyüyerek bazal membran yapılarında depolanır. Epitel migrasyonu ile birlikte inflamasyon fazı, inflamasyonun uzamasına neden olacak herhangi bir faktör bulunmuyorsa 3-5 gün içinde sona ermektedir (9).

2.2.2. Proliferatif faz

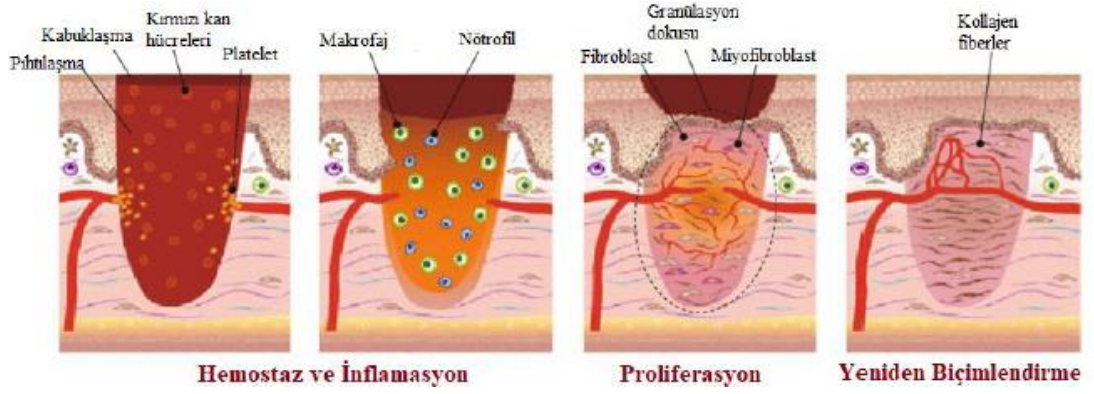
İkinci faz olan proliferasyon fazı; yaralanmadan sonraki 3-5. günlerde, nekrotik doku, kan pıhtısı, yabancı cisim ve infeksiyonun ortadan kalktığı, yaklaşık 2 hafta kadar devam eden evredir. Bu faz; fibroblast göçü, kollajen sentezi, anjiyogenezis ve epitelizasyonu kapsamaktadır (9). Yaralanma sonrası 3. günden itibaren fibroblastlar yara bölgesine göç ederek proliferasyon olurlar. Endotelial hücrelerin ve fibroblastların proliferasyonundan, trombosit ve aktive olmuş makrofajlardan kaynaklanan büyüme faktörleri ve sitokinler sorumludurlar. Fibroblastlar 2. haftada yara kontraksiyonunda görev almak üzere miyofibroblastlara dönüşürler (7). Kollajen oluşumu yara iyileşmesinin 4-5. günlerinde başlamaktadır. Fibroblastlar tarafından üretilen kollajenler yara iyileşmesinin tüm aşamalarının önemli bir bileşenidir. Özellikle onarımın proliferatif ve yeniden şekillenme aşamalarında dokulara bütünlüğünü ve gücünü kazandırır (7,9).

Anjiogenez, yeni damar oluşumunun ve yara iyileşmesi için uygun koşulların sağlandığı bir dönemdir. Yaralanmayı takiben aktif hale gelen endotel hücreleri venül membranlarını yıkarak yarayı hücre göçüne uygun hale getirir. Bu aşamadaki olaylar sonucunda hücre yüzey adezyon molekülleri yapımı ve salınımı artar. Anjiogenez, özellikle makrofaj ve trombositlerden kaynaklanan sitokinler ile uyarılır ve yönetilir (7). Hücre hasarı ve hipoksi de hasarlı bölgede anjiogenik etkiye neden olan faktörlerdir (8). Epidermis, sıvı kaybını ve bakteriyel teması önleyen fiziksel bir bariyerdir. Epiteldeki sıkı bağlantıları ile geçirgenlik engellenir (9). Yara tekrar epitelizeasyona, hasarlanmadan sonra saatler içinde başlar. İlk olarak yara pıhtı ile kapanır ve sonrasında hasarlı alana epitelyal hücre göçü olur. Göç eden hücreler, yara yerindeki debris fagosite etme özelliğindedir. Yara kenarları da epidermal hücrelerde göç ve proliferasyon için bir uyarandır. Granülasyon dokusunun gelişimi yara iyileşmesinin en belirgin göstergesidir (7,9).

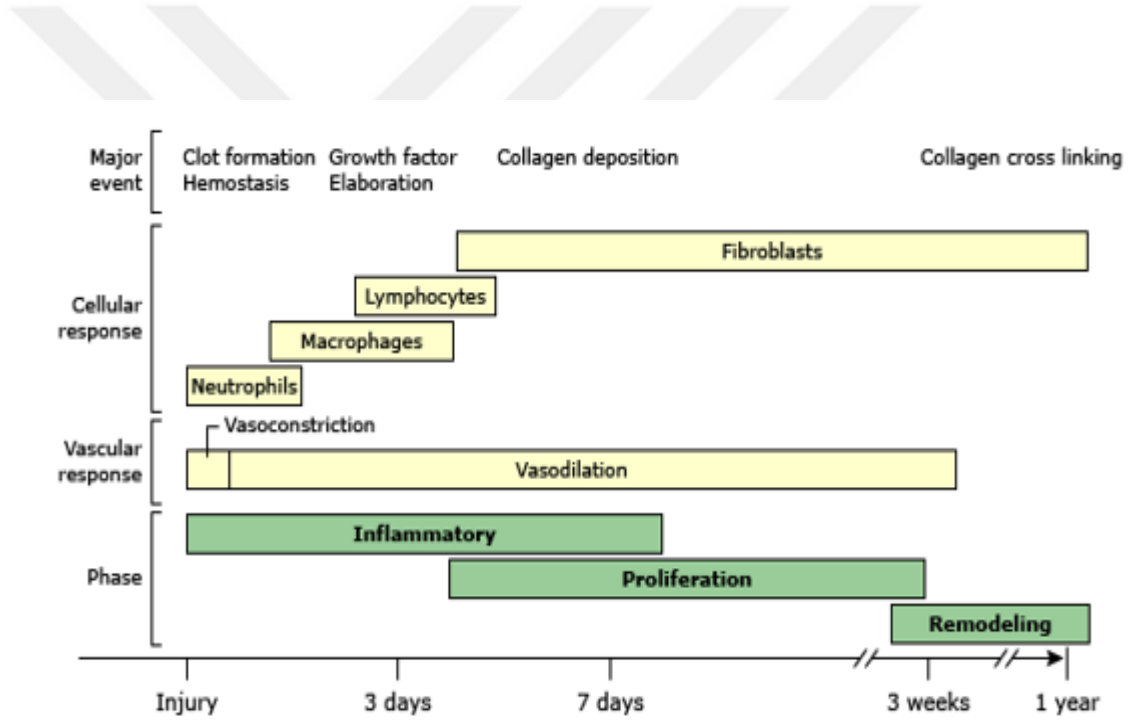
2.2.3. Remodeling fazı (Yeniden şekillenme)

Yara iyileşmesinin son fazı olan maturasyon; kontraksiyon ve skar doku oluşumu ile karakterizedir (7). Daha belirgin hale gelir. Yara kontraksiyonu, ekstrasellüler matriks ve fibroblastlar arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkar (7,8).

Ciltte yara iyileşmesinde esas görev alan mezenkimal hücre fibroblasttır. Fibroblastlardan sentezlenen kollajen; normal ciltte, granülasyon dokusunda ve olgun skarda en önemli bileşendir. Kollajen, vücuttaki proteinlerin %25'ini, skar dokusundaki proteinlerin ise yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (8,9). Remodeling aşamasında fibroblast sayısı azalır ve kapiller ağ gerilmeye başlar. Benzer şekilde kollajen sentez hızı da azalır. Sonrasında kollajen sentez ve yıkımı bir dengeye ulaşır. Aşırı sentezlenen kollajenin yıkımı metalloproteinazlar tarafından gerçekleştirilir (9). Yaralanma sonrasında yaranın kuvveti 1. ve 6. haftalar arasında hızla artar ve yaralanmadan yaklaşık 1 yıl sonrasında plato değerine ulaşır. Bir skar, sağlam doku ile yara kuvveti açısından karşılaştırıldığında, skar dokusunun sağlam dokunun ancak %30 u kadar bir kuvvete sahip olduğu gösterilmiştir. Yara gerilme kuvveti özellikle yaralanma sonrası ilk 21 günde artış gösterir. Bu gerilme kuvvetini sağlayan da kollajen bağlarıdır (7,8).(Şekil 2).



Şekil 1. Yara iyileşme fazları (10).



Şekil 2. Yara iyileşme süreci hücre aktivasyonları ve fazları (11).

2.3. Yara İyileşmesinde Rol Alan Hücre ve Ekstraselüler Elemanlar

Trombositler: Erken dönemde hemostaz, büyüme faktörleri (PDGF, TGF- β , EGF, TGF- α) ve proteolitik enzimlerin salınımı sağlar.

Nötrofiller: Yara oluşumunun 6. saatinde başlar 24-48. saatte pik yaparak yara debridmanı, bakteri ve yabancı cisimlerin fagositozunda görev alır.

Fibroblastlar: 48-72. saat arası ortaya çıkıp kollajen, proteoglikan ve elastin sentezi, büyüme faktörleri (TGF- β , PDGF, KGF, FGF, IGF-1 ve IFN) salınımında, yara kontraksiyonu, yeniden yapılanma sürecinde görev alırlar.

Makrofajlar: 3-5. günde pik yaparak yara debridmanı, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β , TGF- α , FGF, IL-1, EGF, TNF- α) salınımı yaparlar.

Keratinositler: Epidermal migrasyon başlayınca oluşur. Mitoz, migrasyon, epitelizasyon, fibronektin sentezi, büyüme faktörleri (TGF- β , TGF- α , EGF) üretiminde görev alırlar.

Endotel hücreleri: 48-72. saat arası görülmeye başlar. Fibronektin sentezi, büyüme faktörleri (PDGF, TGF- β , IGF-1) üretiminde görev alır.

Fibronektin: Erken dönemde görülmeye başlar. Hücre migrasyonu için yapısal destek; kollajenin organizasyonunda görev alır.

Kollojen: İkinci gün sonunda tip 3 hakimdir, birkaç hafta sonrasında tip 1 kollejen hakimiyeti vardır. Yaraya yapısal destek ve güç kazandırır, hücreler arası etkileşimi düzenlemede görev alır.

Proteoglikanlar: İkinci haftada maksimum sentezlenir. Kollajen sentezini, regülasyonu, hücreler arası etkileşimleri düzenler, matriks komponentini oluşturur.

Hiyalüronik asit: Dördüncü günde maksimum seviyeye ulaşır, hücre motilitesinde görev alır (12).

2.4. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi

Hücre proliferasyonu, kemotaksis, hücre farklılaşması gibi hücre aktiviteleri; büyüme ve gelişme sürecinde vücudun ihtiyacı olan ileti mediyatörlerinin üretilmesini sağlar. Üretilen polipeptid yapıdaki büyüme faktörleri; özelleşmiş

hücrelere dönüşümü başlatan, az miktarı bile hücre aktivitesi veya inaktivitesini etkileyen protein yapıli maddelerdir **(8,9)**. Sitokinler çeşitli proteinlerin bir araya gelerek oluşturduğu hücreler arasında mediatör olarak görev alan ama antikor yapısında olmayan maddelerdir. Hücre büyümesi, iyileşmesi, inflamasyon ve yara oluşumuna vücudun oluşturduğu bağışıklık yanıtını düzenler **(13)**. Yara iyileşmesinin başlangıcından son aşamasına kadar büyüme faktörleri ve sitokinler önemli görev üstlenirler. Büyüme faktörleri hücre mitozunda, göçünde, diferasyonunda, protein yapıli peptid ve enzim üretiminde görev alır. Büyüme faktörleri anjiogenez ve hücre mitozunu uyararak yara iyileştirici özelliklerini ortaya koyarlar. Uygun zamanda kontrollü salgılanan sitokinler sayesinde iyileşme sürecinin yinelenabilir olmasını sağlar **(9)**.

2.4.1. Yara iyileşmesini etkileyen büyüme faktörleri

PDGF (Platelet tarafından salgılanan büyüme faktörü): Plateletler, makrofajlar, endotelial hücreler, keratinositlerden kaynak alır. Makrofaj ve nötrofillerin kemotaksisini, düz kas ve fibroblast hücrelerinin ise hem kemotaksisini hemde proliferasyonunu uyarır. Hyalüronik asit, fibronektin sentezini stümüle ederken ayrıca kollejenaz aktivasyonu sağlar.

TGF- β (Transforming growth faktör beta): Trombositler, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlardan salınır. Yara iyileşmesinin tüm evrelerinde görev alan bir faktördür. Erken dönemde yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında regülasyonda görev alır. Kollejen sentezini stimüle etmesi nedeniyle skar oluşumunda önemli yere sahiptir.

IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü): Makrofaj ve fibroblastlardan salınır. Sülfatlanmış protoeglikan, kollajen, keratinosit göçü ve fibroblast proliferasyonunu uyarır; büyüme hormonuna benzer endokrin etkiler gösterir.

VEGF (Vasküler endotelial hücre büyüme faktörü): Keratinosit kaynaklıdır. Vazopermeabilite artışı; endotelial hücreler için mitojenik özelliktedir.

KGF (Keratinosit büyüme faktörü): Fibroblastlardan salınarak keratinosit göçünü, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyarır.

FGF (Fibroblast büyüme faktörü): Asidik ve bazik karakterde 2 tipi vardır. Her ikisi de endotel hücre proliferasyonunu etkileyerek anjiogenezi hızlandırır.

TGF- α (Transforming growth faktör alfa): Makrofajlar, T lenfositler, keratinositlerden salınır ve EGF ile benzer özellikler sergiler.

EGF (Epidermal büyüme faktörü): Plateletler, makrofajlardan köken alır. Keratinosit ve fibroblastlar için mitojeniktir; keratinosit göçünü uyarır (7).

2.4.2. Yara iyileşmesinde sitokin aktivitesi

2.4.2.1 Proinflamatuvar sitokinler

TNF- α : Makrofaj kaynaklı olup PMN marjinasyonu ve sitotoksiste, kollajen sentezi; metabolik substrat sağlar.

IL-1: Makrofajlar ve keratinositlerden salınır. Fibroblast ve keratinosit kemotaksisi, kollajen sentezinde görev alır

IL-2: T-lenfositlerden üretilir. Fibroblast infiltrasyonu ve metabolizmayı artırır.

L-6: Makrofajlar, PMNL ve fibroblastlardan üretilir. Fibroblast proliferasyonu, hepatik akut faz protein sentezi olarak görev alır.

IL-8: Makrofaj ve fibroblast kaynaklıdır. Makrofaj ve PMNL kemotaksisi, keratinosit maturasyonunda görevlidir (7).

2.4.2.2 Antiinflamatuvar sitokinler

IL-4: T-lenfositler, bazofiller ve mast hücreleri tarafından üretilir. TNF, IL-1, IL-6 üretimi, fibroblast üretimi, kollajen sentezinin inhibisyonu sağlar.

IL-10: T-lenfositler, makrofajlar ve keratinositlerden salınır. TNF, IL-1, IL-6 üretiminin, makrofaj ve PMNL aktivasyonunun inhibisyonundan sorumludur.

Proinflamatuvar olan özellikle IL-1, IL-6 TNF-a gibi sitokinler yara iyileşme sürecinde çok önemli görevler üstlenir. Yara bölgesinde keratinosit düzenlenmesi, fibroblast proliferasyonu, fibroblast kemotaksisi, ekstrasellüler matriks protein sentezi ve bu proteinlerin yıkımı gibi olayları etkilemektedir. Yara inflamasyonunun

inflamatuvar faz evresinde proinflamatuvar karakterli özellikle IL-1, IL-6, TNF-a miktarının hızlı şekilde arttığı gösterilmiştir (7,13). Yara iyileşmesinin düzenleyici etkenleri arasında proinflamatuvar sitakinler haricinde anti-inflamatuvar sitokinler de önemli görev üstlenir. Oluşan inflamatuvar yanıtın sınırlı kalmasını sağlamada IL-10 önemli yer tutar. IL-10 nötrofil ve makrofajların bölgeye geçişini inhibe eder, kemokin ve proinflamatuvar sitokinleri ekspresyonunu sınırlar. Bu sayede yara bölgesinde oluşacak matriks birikimini en aza indirir. Skar oluşumunu azaltır. Bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını uyarır ve bölgedeki endotel kaynaklı hücreleri düzenler (7,9,13).

2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.5.1. Lokal faktörler

2.5.1.1. Uygulanan cerrahi teknik

Uygulanan cerrahi teknik yara iyileşme sürecini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Yara bölgesinin gerginliği, elektrokoterin gereksiz kullanımı, ekartasyon yapılırken oluşan yeni travmalar, yara hattının kuru kalması, debridmanın yetersiz kalması gibi durumlar yara iyileşmesini yavaşlatır veya bozabilir (14,15).

2.5.1.2. Doku iskemisi (Vasküler bozukluklar)

Damar yapısındaki bozukluğa bağlı inflamatuvar faktörlerin ve nötrofillerin doku hasarı olan bölgeye ulaşmasında gecikme yaşanır. Gecikme fagositik aktivitenin de aksamasına neden olur. Buna bağlı olarak yara alanında enfeksiyon oluşur ve bu enfeksiyon yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur (14,15).

2.5.1.3. Yaralı bölgedeki kan akımı-oksijenizasyon

Kronikleşen yaraların temel nedeni hipoksiye bağlıdır. Bu nedenle yara iyileşme sürecinde hipoksinin anlaşılması önemlidir. Yara bölgesinde oluşan kılcal damar hasarından dolayı bu bölgedeki oksijen basıncı 25 mmHg seviyesine düşerken çevre sağlam dokularda bu değer 40 mmHg gibi yüksek değerdedir (16).

Fibrozise bağlı olarak birçok kronik yarada hipoksi gelişir. Yaralı bölgenin oksijenizasyonunu sağlayabilirsek oluşabilecek birçok komplikasyon önlenmiş olur.

Bu oksijenizasyonu sağlamak amacıyla birtakım yöntemler uygulanabilir. Bunlar; ağrı kontrolü, bölgenin sıcak tutulması, hidrasyon, yara debridmanı, sigara bıraktırılması gibi yöntemlerdir **(17)**.

2.5.1.4. Enfeksiyon

Yara iyileşmesinin uzamasında en önemli faktörlerden biri enfeksiyon varlığıdır. Yara alanında dışardan kontaminasyon veya kan yoluyla olan bakteriyel kontaminasyonlarda vücut buna direnç gösterir. Ancak; yabancı cisim varlığı, hematoma, ölü veya iskemiye maruz kalan dokular, doku travma şiddeti radyasyon, uygun olmayan dikiş materyalleri ve aşırı gergin kapatılmış yara bölgesi bu direnci sekteye uğratan faktörlerdir **(15)**.

2.5.1.5. Topikal steroid

Yara iyileşmesi sürecinde kullanılan steroid tedavisi çeşitli organizmaların üremesi için ortam hazırlayabilir ve vücudun lokal direncini azaltabilir **(15)**.

2.5.1.6. Yara yerinde hematoma gelişimi ve Artmış doku basıncı (Ödem)

Yara alanında oluşan hematoma ve ödem lokal dolaşımı azaltabilir ve dokunun proliferasyonunu yavaşlatır **(15)**.

2.5.1.6. Yabancı cisim varlığı

Yara alanında enfeksiyon potansiyelini arttıran yabancı cisimlerin uzaklaştırılmasıyla enfeksiyona neden olabilecek bakteri kolonizasyonu sayısı da azalır **(15)**.

2.5.1.7. Basınçlı pansuman, örtü ve sargılar

Yaraya atılan sütürlerin sıklığı, uygunsuz örtü ve kötü sargı kullanımı dolaşımı bozarak epitel iyileşmesinde yavaşlamaya neden olur **(14,15)**.

2.5.2. Sistemik faktörler

2.5.2.1. Malnütrisyon

Yara iyileşme aşamasında protein ihtiyacı artar. Metabolik hızdaki artış beraberinde nutrisyon ihtiyacında da artışa sebep olur. Bu ihtiyaç sağlanamadığında oluşan

protein eksikliği inflamatuvar fazda uzama ve fibroplazi oluşumunda gecikmeye neden olur **(15)**. Fibroplazi fazı C vitamini eksikliğinde hasar görür ve kaliteli ve yeterli kollejen yapılamaz. Ayrıca C vitamini hidroksilizin oluşumunda da görev aldığı için eksikliğinde kollejen fibrillerin karşılıklı tutunmaları da gerçekleşmez **(18,19)**. A vitamini (retinoik asit) de C vitamini gibi fibroplazi, kollajen sentezi ve epitelizasyon aşamalarında etkin şekilde kullanılmaktadır **(20)**.

2.5.2.2. Kemoterapi ve radyoterapi

Radyasyonona maruz kalındığında fibroblast, endotel hücreleri ve keratinositlerin DNA hasarına bağlı kronik etkileri önem arzeder. Endotelyal hücre harabiyetleri, progresif endarterit oluşumu sonrası fibrozis, atrofi ve doku rejenerasyonunda azalma olur. Akut dönem radyoterapi sonrası etkilerin geri dönüşü mümkün olmasına rağmen tekrarlayıcı radyoterapilerde hasar kalıcı olabilmektedir. Oluşan hasarın geri dönüşünü sağlamada hiperbarik oksijen tedavisi de yaygın olarak tercih edilmektedir **(21)**.

2.5.2.3. Yaş

Kronikleşen yaraların çoğunluğu 60 yaş üstü görülür. 45-60 yaş aralığında kronik yara oranı %0,1 iken 75 yaş üstü popülasyonda bu oran %0,8 civarlarında seyretmektedir **(22)**.

2.5.2.4. Cinsiyet ve menapoz

Yara iyileşmesi sonrası skar oluşumu gençlerde ve bayanlarda daha fazla, diğer yaş gruplarında birbirlerine yakındır. Postmenepozal kadınlarda yapılan çalışmada yara iyileşmesinin yavaş olduğu ama skar oluşumunun da az olduğu gösterilmiştir. Yara bölgesine ekzojen olarak uygulanan östrojenin yara iyileşmesini hızlandırıp skar oluşumunu da arttırdığı tespit edilmiştir **(23)**.

2.5.2.5. Kronik hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kan hastalıkları, maligniteler, bağ doku hastalıkları yara iyileşmesini olumsuz etkiler **(15)**.

2.5.2.6. İlaçlar

Steroidler, antineoplastikler, aspirin, antikoagulanlar, penisilamin, fenilbutazon gibi ilaçlar yara iyileşmesini etkiler (15,24).

2.5.2.7. Sigara

Sigara yara iyileşme sürecini etkiler. Bu etkiyi; nötrofil öldürme mekanizmasını bozarak, vazoaaktif kan akımını azaltarak, doku oksijenasyonunu engelleyerek, büyüme faktörlerinde azalma, metalloproteinazlarda azalma yaparak gerçekleştirir. Sigaranın yara iyileşme sürecine postoperatif etkisini azaltmak için ameliyattan 4 hafta önce kesilmesi önerilir. Ancak bu süre bile negatif etkilerini tam olarak ortadan kaldırmak için yeterli değildir (23).

2.5.2.8. Endokrin hastalıklar

Endokrin hastalıklar arasında çoğunlukla diyabetin yara üzerine etkileri üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Diyabetin yara üzerine etkilerini tam olarak hangi mekanizma ile yaptığı belirlenememiş olsa da birçok araştırma negatif etkinliğini kabul etmektedir (25). Yara iyileşme sürecinin inflamasyon, kollejen birikimi, matriks farklılaşması, fibroblast artışı, yara kontraksiyonu evrelerinde yaşanan anormallikler diyabetik insan ve hayvan çalışmalarında gözlenmiştir (26).

Yara iyileşmesinin diyabetik hastalarda yetersiz olması inflamatuvar fazda yaşanan atipik doku yanıtlarıdır (26).

2.6. Traneksamik Asit (Trans-4-aminomethylcyclohexane-1-karboksilik asit)

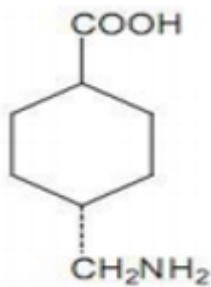
2.6.1. Traneksamik asitin tarihçesi

TA ilk olarak 1966 da tanımlanmıştır ve günümüze kadar kanama kontrolü amacıyla yaygın şekilde kullanılmıştır (27,28). 1968’de menstrüel kanama kontrolüne yönelik yayımlanan makale TA ile yapılan ilk çalışmadır. Menstrüel kanamayı düzenlemede önemli yere sahip olduğunu gösteren birçok yayın mevcuttur (29). Diş çekimi sonrası hemofilili hastalarda kanama kontrolüne yönelik TA kullanımı 1972’de tanımlanmıştır. TA için 1970’li yıllarda yapılan çalışmalarda kanama kontrolü sağlamada birçok klinik duruma uygunluğu tespit edilmiştir. Oral cerrahiler, rüptüre intrakraniyal anevrizmalar, jinekolojik cerrahiler üst gastrointestinal kanamalar bu

klirik durumlara 6rnek verilebilir (30). Dental işlem g6rececek hemofilili hastalar i6in kanamayı 6nlemek veya azaltmak ama6lı intraven6z TA uygulanabileceğinin onayı FDA(food and drug administration approval) tarafından 1986 yılında verilmiştir (28).

2.6.2. Kimyasal yapı ve farmakoloji

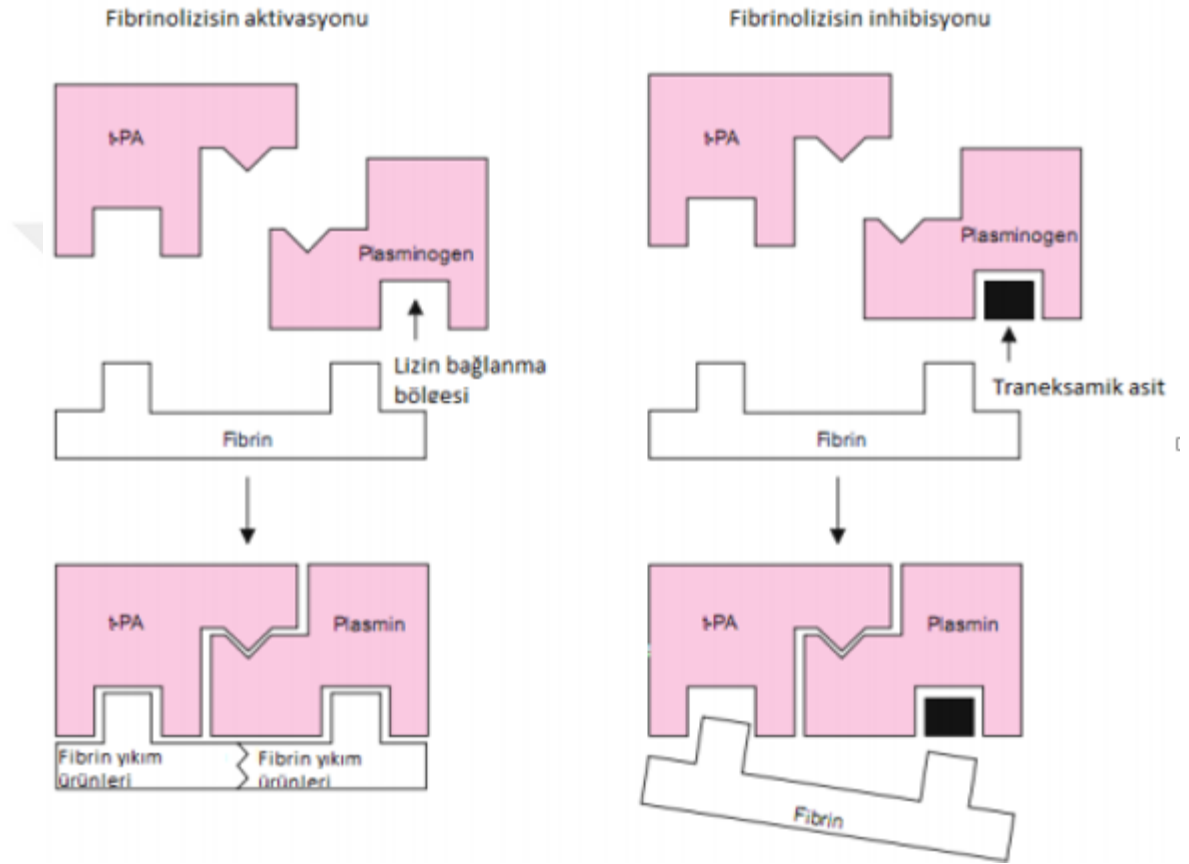
TA; plazminojene bağlanarak plazminin fibrin ile etkileşimini bloke eder, bu etki ile fibrin pıhtısının 66z6lmesini 6nleyen lisin aminoasitinin sentetik t6revi bir antifibrinolitik ajandır (31)(şekil 3). Trombosit sayısı, agregasyonu veya koagulasyon fazı TA'dan etkilenmez. TA'nın dolaşımdaki yarılanma s6resi yaklaşık 2 saattir ve 6oğunluğu yapısı değişmeden idrarla atılır. TA'nın yapısı etkilenmeden glomer6llerden s6z6lerek yaklaşık %40-70'i b6breklerden atılır. Bu nedenle idrar kanallarında fibrinolizde artış varsa bu b6lgede TA hemostatik aktivite g6sterebilir. B6brek fonksiyonlarında azalma olan kişilerde doz ayarlaması gerekir (28,32). Intravask6ler pıhtılaşmaya neden olması nadir g6zlenen bir durumdur (28). (şekil 4).



şekil 3. Traneksamik asit form6l6

2.6.3. Farmakodinamik 6zelliler

TA, bir başka sentetik antifibrinolitik madde olan ϵ -aminokaproik asite göre 6-10 kat daha aktiftir. TA uygulanıp cerrahi müdahale yapılan hastaların kandaki D-dimer değerleri düşüş gösterir, ancak TA'nın pıhtılaşma parametrelerine etkisi gösterilmemiştir (33).



Şekil 4.Traneksamik asitin etki mekanizması (34).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışmada 24 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan (Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi) kullanıldı. Çalışma öncesi Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik

Kurulu'ndan (19.02.2019 tarih ve 2019/1/7 sayı) gerekli izinler alındı. Çalışma Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında yapıldı. Bu çalışmada laboratuvar hayvan bakım ilkeleri izlendi. Çalışmaya dahil edilen sıçanların ortalama yaşı 2,5 ay (2–3 ay) ve ortalama ağırlıkları 250 gram (200–300 gram) idi. Hayvanlar rastgele 3 gruba ayrılarak her bir kafeste 8 sıçan olacak şekilde laboratuvar ortamında preoperatif 1 hafta süre ile izlendiler. Çalışma süresince sıçanlara limitsiz şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar kontrollü sıcaklık (23-25 ° C) ve 12 / 12 saatlik açık / karanlık döngüsü olan bir odada kafeste olacak şekilde takip edildiler. Cerrahi öncesinde ve cerrahi sonrasında hiç bir gruba antibiyotik uygulanmadı. Operasyon sonrası hiçbir grupta sıçan ölmedi. Takiplerde hiçbir sıçanda yara yeri enfeksiyonu izlenmedi. Doğru eşleşmeyi sağlamak amacıyla kuyruk etiketlemeyle sayı sistemi kullanılarak tanımlandılar. Kontrol grubu (n=8) Grup 1, topikal grup (n=8) Grup 2, intravenöz grubu (n: 8) Grup 3 olarak adlandırıldı.

Grup 1 (Kontrol grubu) n:8 rat: 2 ml serum fizyolojik topikal tek doz (cerrahiden hemen sonra) 14. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanarak makroskopik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

Grup 2 (Topikal TA uygulanan grup) n: 8 rat: : 150mg/kg topikal tek doz (cerrahiden hemen sonra) 14. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanarak makroskopik ve histolojik açıdan değerlendirildi

Grup 3 (İntravenöz TA uygulanan grup) n:8 rat.: 15mg/kg intravenöz, tek doz (cerrahiden hemen önce) 14. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanarak makroskopik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

Tablo 1. Çalışmada kullanılacak deney hayvanlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar		Sakrifikasyon zamanı (histopatolojik inceleme)
Grup 1	Kontrol (n=8)	14.gün

Grup 2	Topikal TA uygulanan (n=8)	14.gün
Grup 3	İntrvenöz TA uygulanan (n=8)	14.gün

Sıçanlar anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilip sırt bölgelerindeki yara skarları eksize edildi. Ölçümleri yapıldı ve histolojik olarak incelendi.

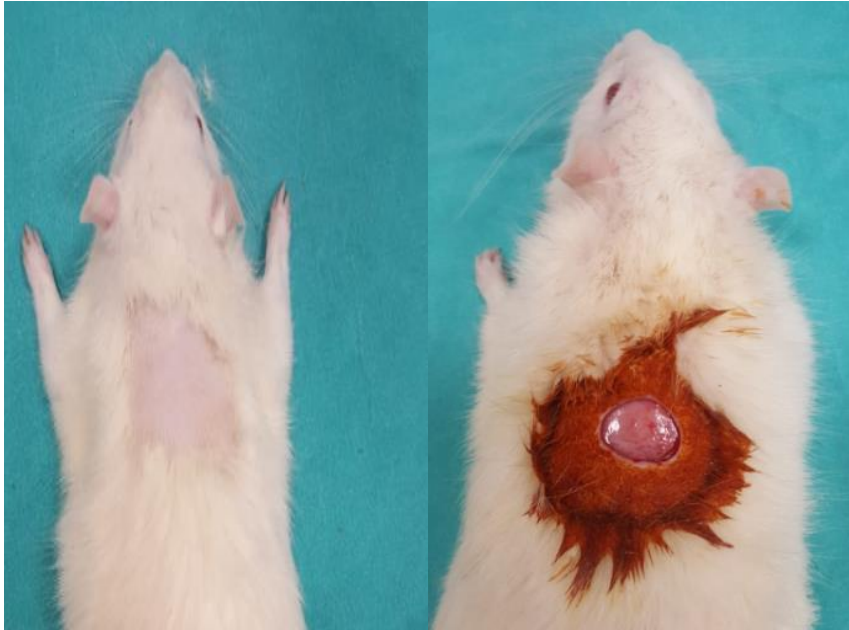
3.2. Cerrahi Teknik

Gerekli takip ve hazırlıkları yapılan sıçanlar müdahale odasına alındı. Her bir sıçanın ağırlığı elektronik tartı ile tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Anestezi olarak Ketamin (Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) 50 mg/kg ve Xylazine (Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg kombinasyonu kullanıldı. Anestezi intraperitoneal olarak sol kasık bölgesinden uygulandı. Sıçanların sırt bölgeleri traş edildikten sonra povidon iodyür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile boyandı. Grup 1; bistürü yardımı ile tam kat cilt defekti oluşturuldu ve yaraya cerrahi işlem sonrası 2 ml SF damlatıldı. Grup 2 için oluşturulan yara, topikal olarak uygulanan maddelerin daha hızlı emilerek yara bölgesinde uzun süre kalabilmesi için oksidize selüloz (Surgicel) ile örtüldü ve yara kenarlarına sütüre edildi (Şekil 7). Sonrasında yaraya topikal olarak TA 150mg/kg (Transamine, ACTAVIS, Türkiye) dozunda damlatıldı (Şekil 5, 7B). Grup 3; bu gruba cerrahi müdahale öncesi kuyruk veni aracılığı ile intraket damar yolu açıldı, 15mg/kg intravenöz tek doz TA uygulandı (Şekil 8). Daha sonra sırt bölgesinden traş edilen alandan bistürü yardımıyla cilt defekti oluşturuldu (Şekil 6). Denekler optimum yaşam şartlarında aynı ortam, aynı tür yiyecek ve su ihtiyaçları karşılanarak ısı kontrollü barınaklarda 12 saat gündüz-gece siklusları korunarak 14 gün süre ile tutuldu. Denekler her kafeste 8 tane bulunacak şekilde uzman veteriner kontrolünde izlendi. Uygulama takip döneminin 0.-3.-7.-10.-14'üncü günlerinde her gruptaki ratların cilt lezyonlarının çapları kontraksiyon takibi için metre yardımıyla ölçüldü ve

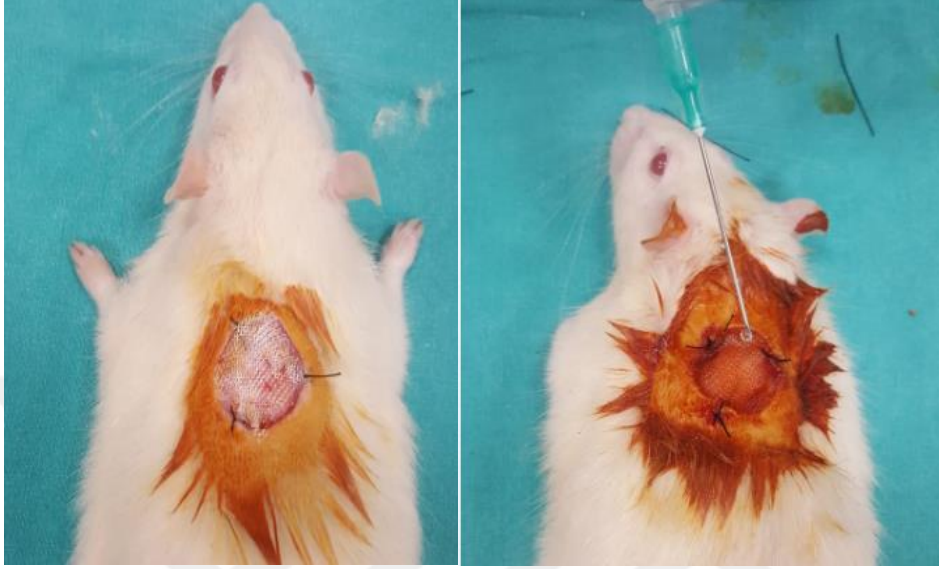
eş zamanlı fotoğraflanıp kayıt altına alındı. Fotoğraflar üzerinden çap ölçümü Autocad(autodesk-Amerika 1982) programı yardımıyla yapıldı(Şekil 9). Ondördüncü gün anestezi uygulaması sonrası servikal dislokasyon yöntemiyle ratlar öldürüldü. Lezyonlu bölge histopatolojik inceleme için ayrıldı. Ayrılan materyaller %10'luk formaldehid içerisinde konularak histopatolojik incelemeye tabi tutuldu.



Şekil 5. Transamine (Traneksamik asit 250 mg /2,5 ml) ampül



Şekil 6. A, B. Cerrahi öncesi şıçan sırt bölgesinin traş edilmesi, Sırt bölgesinden tam kat yara oluşturulması



Şekil 7. A, B. Topikal TA uygulanan (grup 2) gruba emilebilir okside edilmiş rejenere selüloz uygulanması (SURGICEL®) ve topikal TA uygulanması

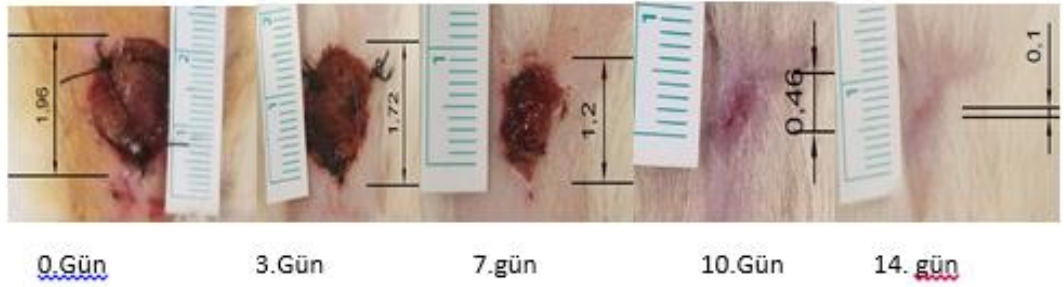


Şekil 8. A,B. İntravenöz TA uygulanan gruba (Grup 3) kuyruk veni ile damaryolu açılması

GRUP 1



GRUP 2



GRUP 3

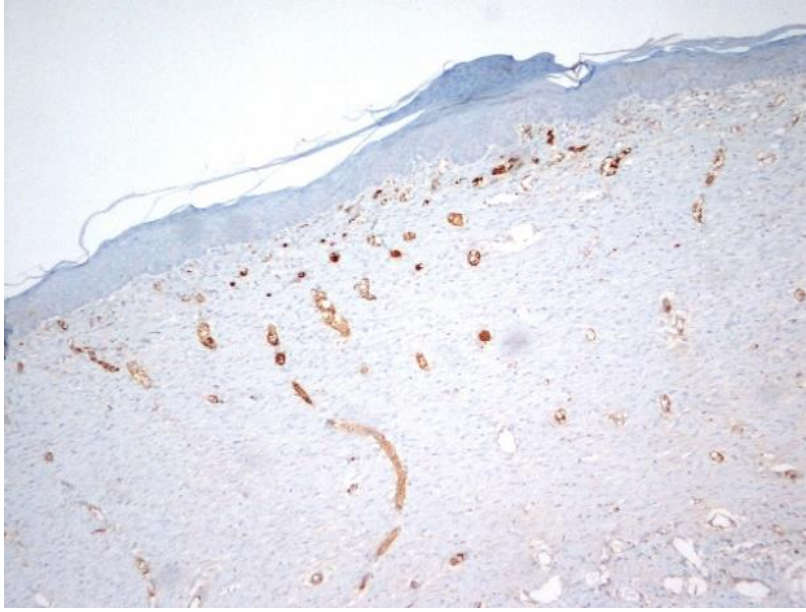


Şekil 9. Grup 1, grup 2, grup 3'ün yara çaplarının (0,3,7,10,14'üncü günler) Autocad programı yardımıyla ölçülmesi

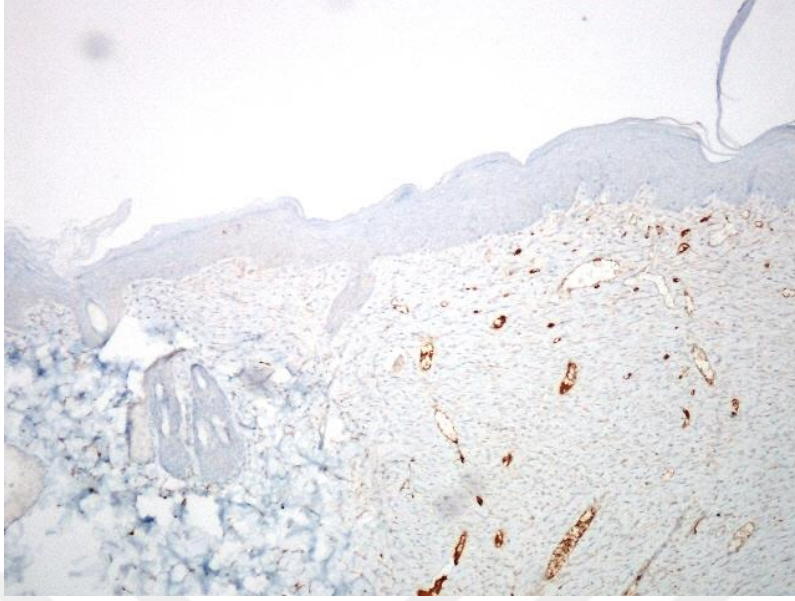
3.3. Histopatolojik İnceleme

Gönderilen örneklerde rutin takip işlemlerinin ardından parafine gömülüp 7 mikronluk kesitler elde edildi. Kesitlerde rutin hematoksilin eozin ve Masson-trikrom boyası yapıldı. Ayrıca avidin biyotin immünoperoksidaz yöntemi ile CD31 (Biocare, 1/200) ve TGF-B1 (SantaCruz, 1/100) antikorları ile immünohistokimyasal boyamalar uygulandı (Şekil 20).

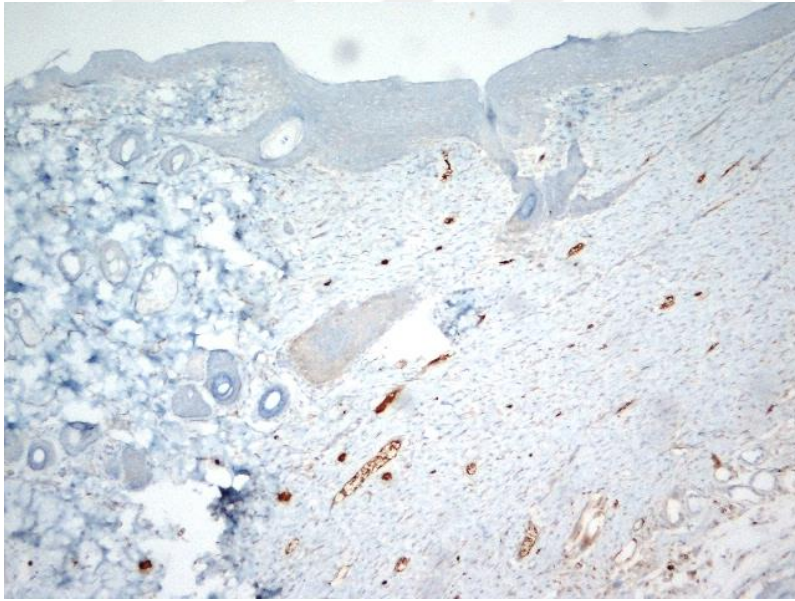
Lenfosit yoğunluğu hafif (1) orta (2) ve şiddetli (3) olarak kategorize edildi. Ayrıca milimetre karedeki fibroblast sayısı ölçüldü. Skar kalınlığı bilgisayarla ölçülerek rakamsal değerler elde edildi. Masson trikromlardan görüntü çekilerek siyah beyaz formata görüntüler çevrildi. Ardından Image J görüntü analiz programı ile skar dansiteleri her örnek için en yoğun alandan ölçüldü.(Şekil 19) CD31 boyası ile milimetre karedeki damar yoğunluğu elde edildi(Şekil 10). TGF-B1 immün ekspresyonu fokal ise (%10 ve altı) skor 1, (%10-25) arası skor 2, (%25 ve üstü) skor 3 olarak verildi. Hafif yoğunluk skor:1, orta yoğunluk skor:2, şiddetli yoğunluk skor 3 olarak verildi. Bu değerler birbiri ile çarpılarak toplam skor elde edildi (1-9).



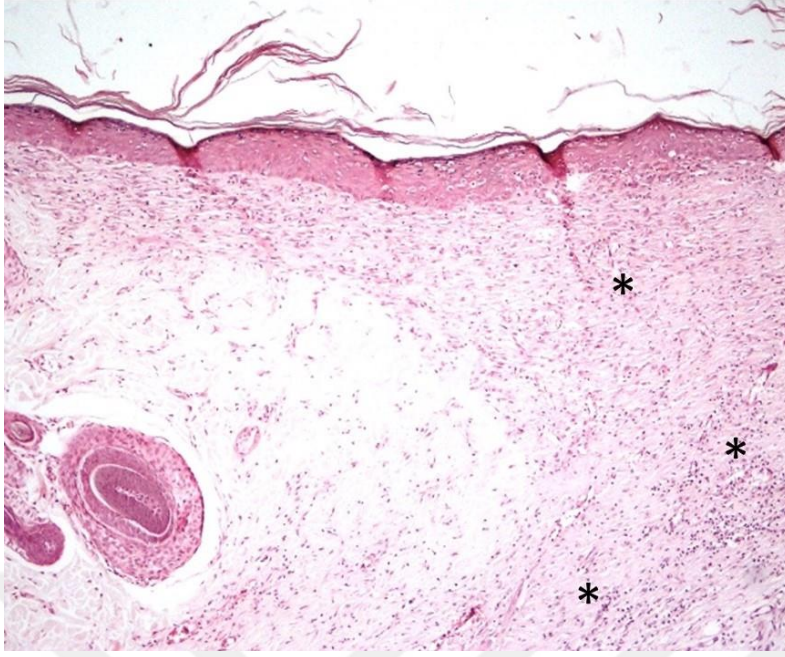
Şekil 10. CD31-kx10: Kontrol örneğinde damarlarda CD31 immünekspresyonu (x100)



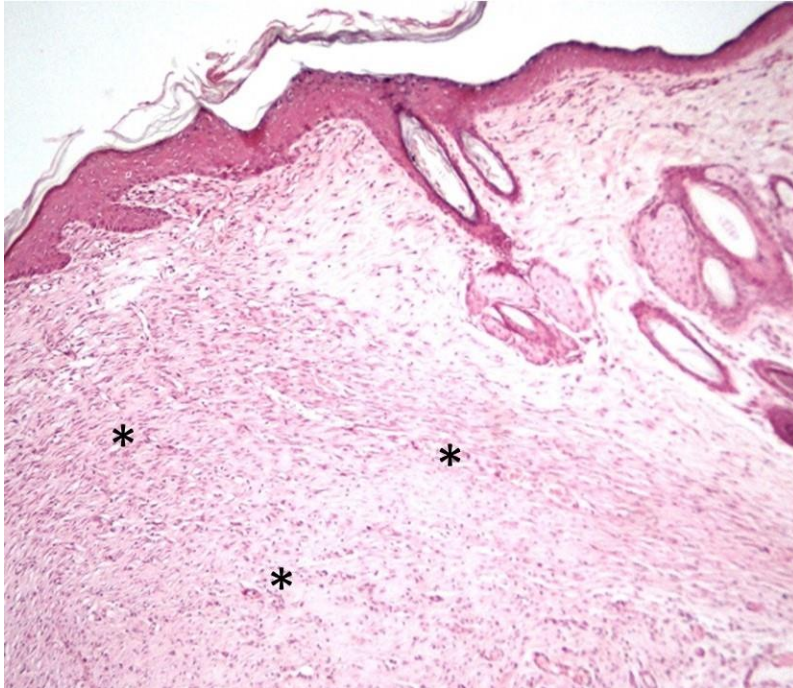
Şekil 11. CD31-1x10: Topikal traneksamik asit kullanılan örnekte damarlarda CD31 immünekspresyonu (x100)



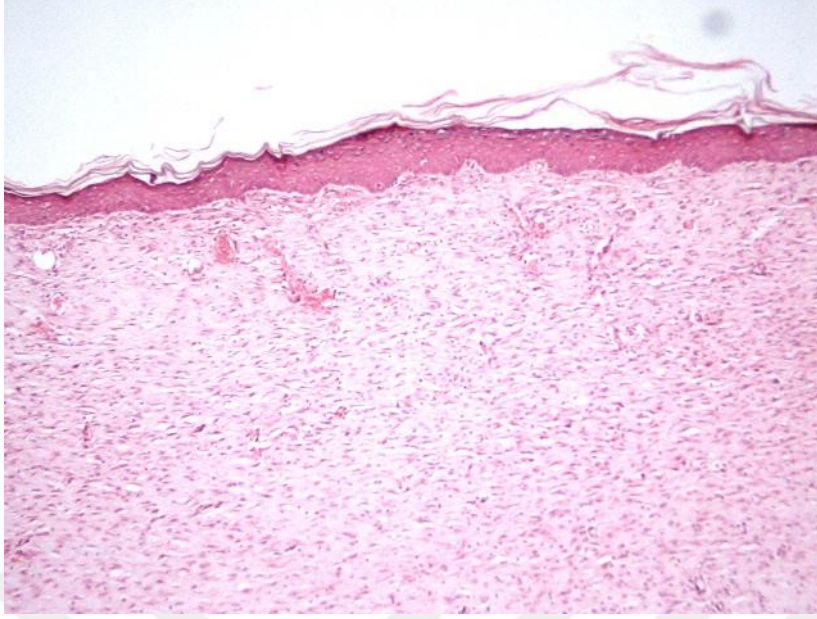
Şekil 12. CD31-ivx10: İntravenöz traneksamik asit kullanılan örnekte damarlarda CD31 immünekspresyonu (x100)



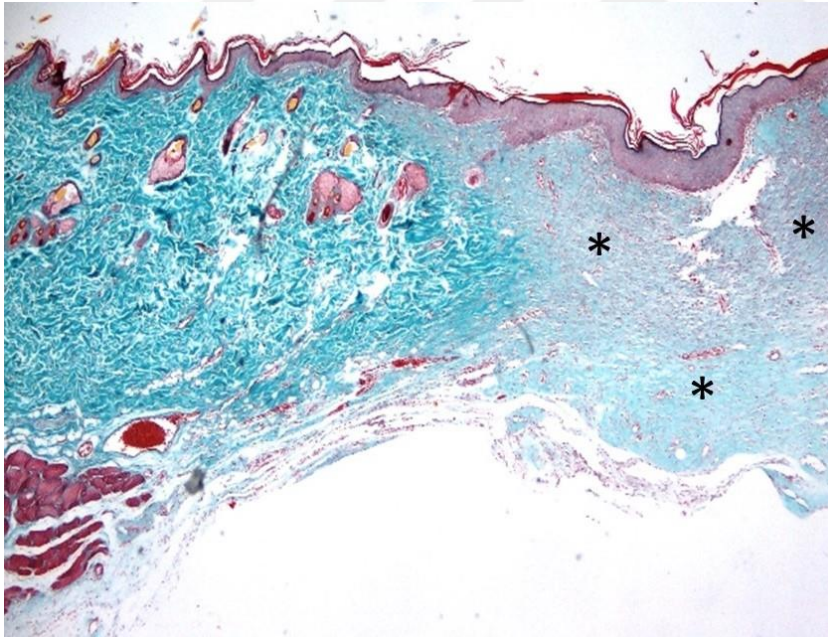
Şekil 13. HE-kx10: Kontrol grubundaki skar oluşumu (sağ taraf, yıldızlı kısım) ve normal deri-deri altı dokusu (HEx100)



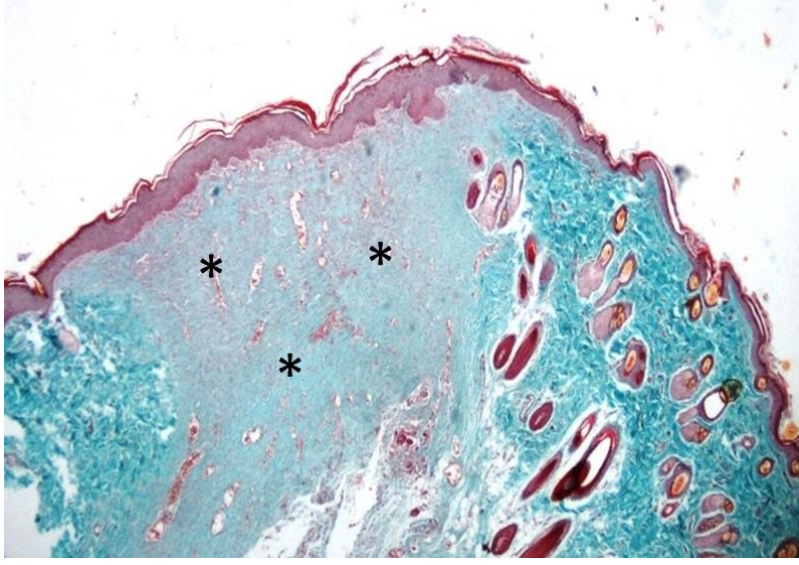
Şekil 14. HE-lx10: Topikal traneksamik asit kullanılan örnekte skar oluşumu (sol taraf, yıldızlı kısım) ve normal deri-deri altı dokusu (HEx100)



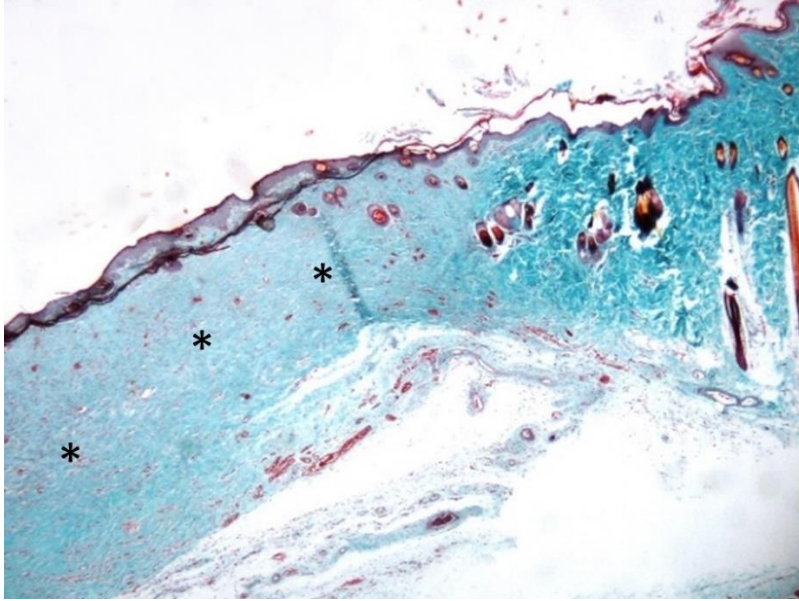
Şekil15. HE-ivx10: İntravenöz traneksamik asit kullanılan örnekte skar gelişimi (HEx100)



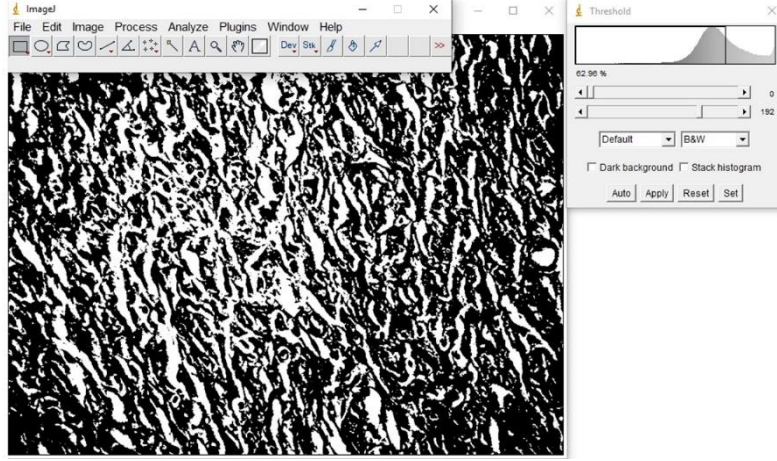
Şekil 16. MT-kx4: Kontrol örneğinde skar gelişimi (sağ, yıldızlı kısım), ve normal deri-deri altı dokusu (sol) (Masson-Trikrom, x40)



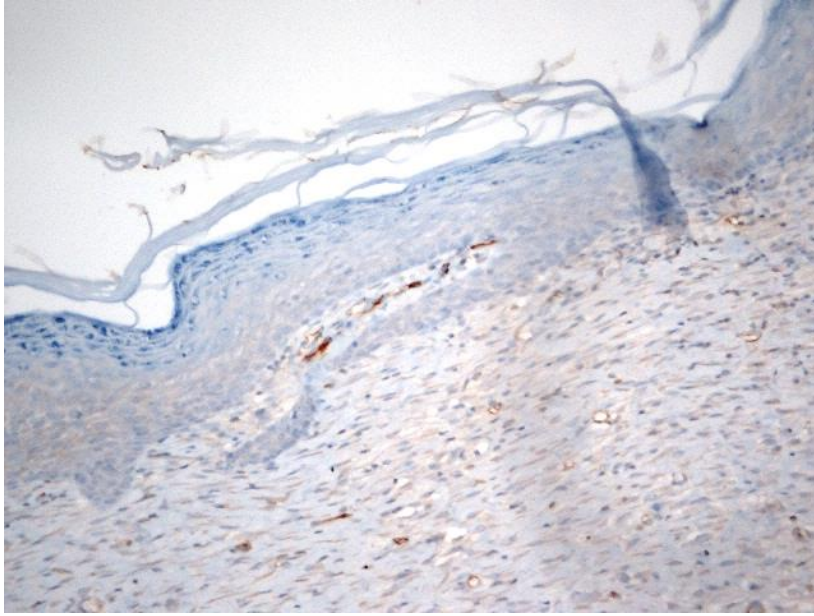
Şekil 17. MT-Ix4: Lokal traneksamik asit kullanılan örnekte skar gelişimi (sol, yıldızlı kısım) ve normal deri-deri altı dokusu (sağ) (Masson-Trikrom, x40)



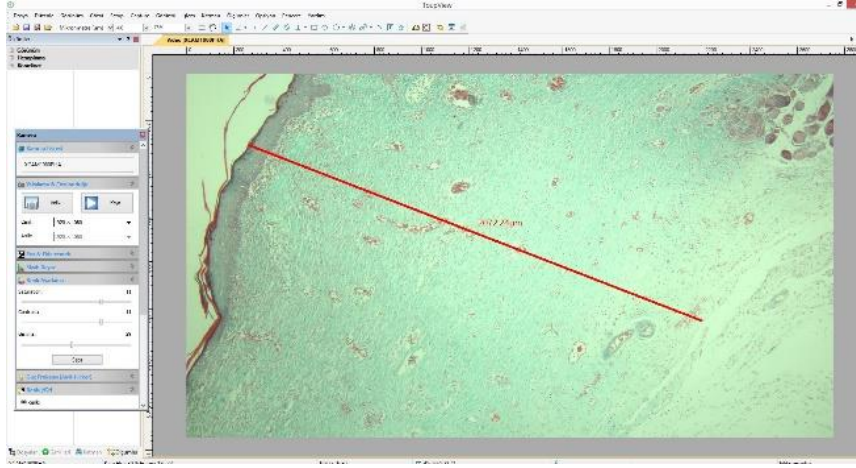
Şekil 18. MT-ivx4: İntravenöz traneksamik asit kullanılan örnekte skar gelişimi (sol, yıldızlı alan), ve normal deri-deri altı dokusu (sağ) (Masson-Trikrom, x40)



Şekil 19. Kollajen yoğunluğunun morfometrik olarak ölçümü



Şekil 20. TGF-B1-Kx20: Kontrol örneğindeki TGF-B immünoekspresyonu (x100)



Şekil 21. Skar kalınlığının ölçümü (Masson-trikrom x40)

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Friedman Testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 2: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün lenfosit sayısı, PMNL, fibroblast sayısı, skar kalınlığı, kollajen yoğunluğu ve MVD değerleri karşılaştırılması

Grup		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Lenfosit Sayısı	Ort±SS	1,5±0,93	0,88±0,64	0,63±0,52	0,087
	Median (IQR)	1,5 (1-2)	1 (0,25-1)	1 (0-1)	
PMNL	Ort±SS	0,13±0,35	0,25±0,71	0,13±0,35	0,994
	Median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
Fibroblast Sayısı	Ort±SS	1167,75±165,66	1521±115,46	1424,25±318,59	0,018
	Median (IQR)	1161 (1048,5-1251)	1530 (1404-1597,5)	1512 (1066,5-1714,5)	
Skar Kalınlığı	Ort±SS	1655,38±426,46	1315±343,88	1269,38±538,64	0,098
	Median (IQR)	1696,5 (1591,5-1972,25)	1314 (956,5-1667,5)	1324,5 (951,75-1435,25)	
Kollajen yoğunluğu (%)	Ort±SS	59,55±3,37	52,56±5,61	52,84±9,57	0,049
	Median (IQR)	59,1 (56,13-62,38)	51,3 (48-56,625)	51,8 (43,63-59,65)	
MVD	Ort±SS	53,75±7,15	52,25±12,49	46,88±6,79	0,315
	Median (IQR)	54 (50,25-57)	51,5 (39,75-65)	46 (43-52,25)	

Kruskal Wallis testi

Tablo 3: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün fibroblast sayısı ve kollajen yoğunlukları istatistiksel karşılaştırılması

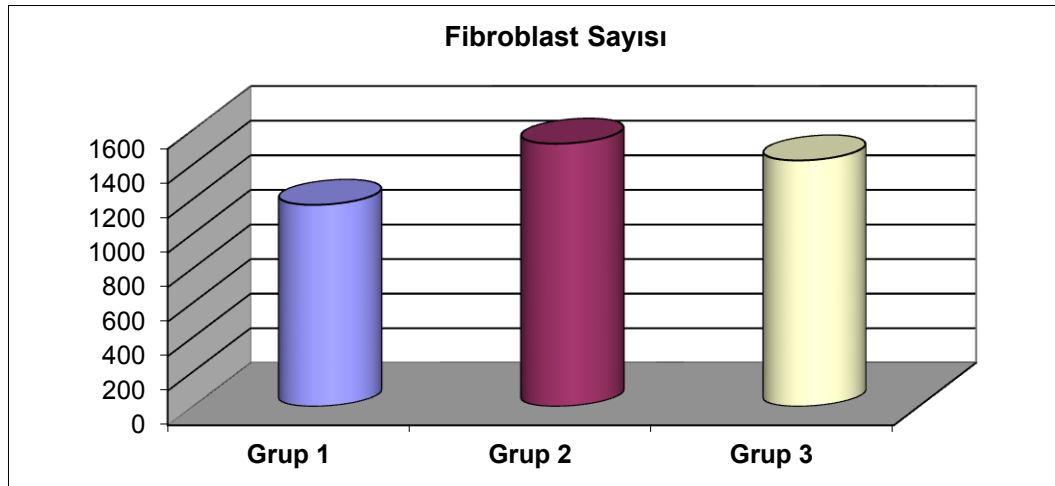
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Fibroblast sayısı	Kollajen yoğ.%
Grup 1 / Grup 2	0,002	0,016
Grup 1/ Grup 3	0,141	0,044
Grup 2/ Grup 3	0,636	0,999

Grup 1, grup 2 ve grup 3 lenfosit sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,087$).

Grup 1, grup 2 ve grup 3 PMNL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,994$).

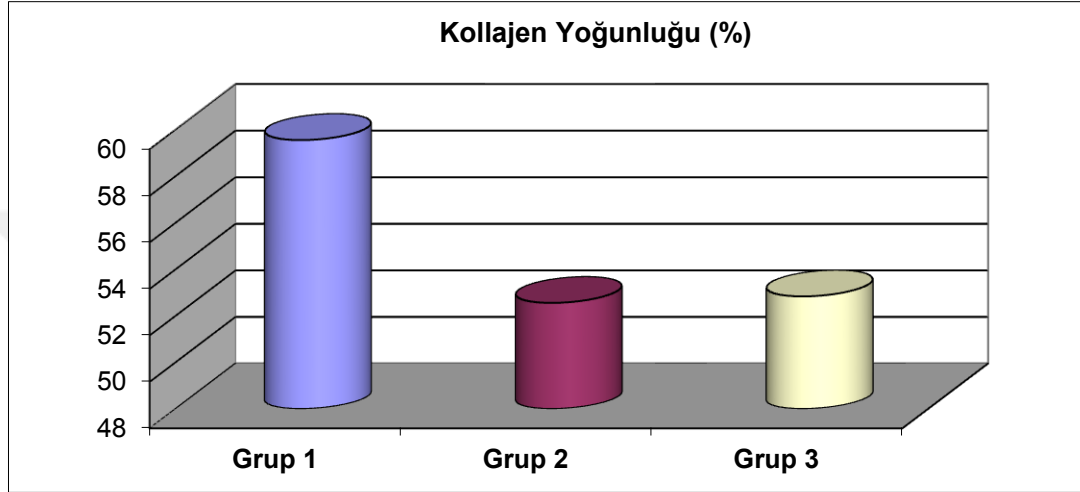
Grup 1, grup 2 ve grup 3 skar kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,098$).

Grup 1, grup 2 ve grup 3 mikrovasküler dansite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,315$).



Şekil 22. Grup 1, grup 2 ve grup 3 fibroblast sayısı ortalama değerleri

Grup 1, grup 2 ve grup 3 fibroblast sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,018$). Grup 2 fibroblast sayısı grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,002$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 23. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün kollajen yoğunluğu (%) ortalama değerleri

Grup 1, grup 2 ve grup 3 kollajen yoğunluğu (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,049$). Grup 1 'in kollajen yoğunluğu (%) değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,016$, $p=0,044$), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,999$).

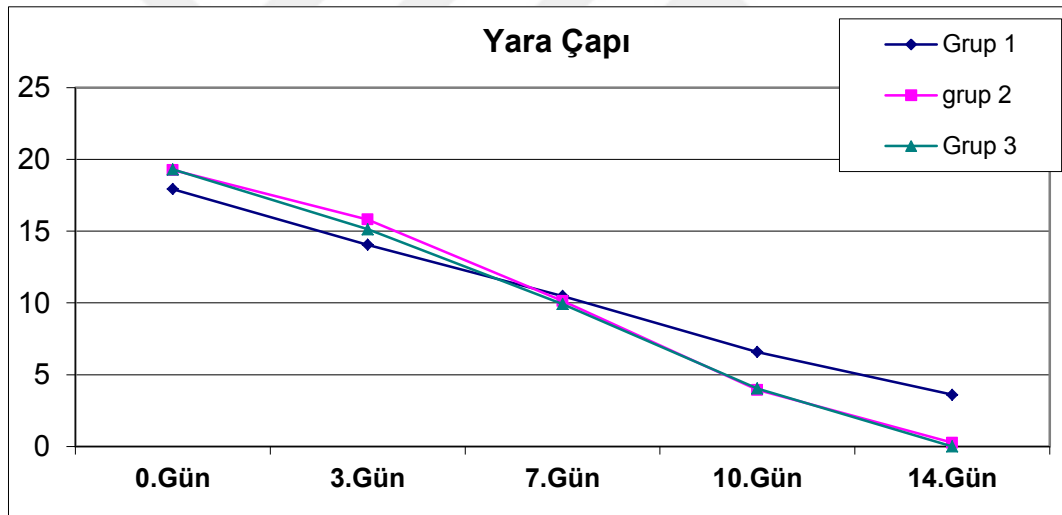
Tablo 4: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün yara çaplarının 0-3-7-10-14.günlerdeki istatistiksel karşılaştırılması

Yara çapı	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p*
Ort±SS	17,93±1,06	19,26±1,26	19,3±1,43	
Median		19,4 (18,38-	19,1 (17,825-	
0.Gün (IQR)	18 (16,93-18,95)	19,58)	20,9)	0,057
Ort±SS	14,05±0,68	15,81±1,42	15,13±1,34	
Median	14,35 (13,35-	16,25 (14,35-	14,8 (13,95-	
3.Gün (IQR)	14,58)	17,08)	16,48)	0,074
Ort±SS	10,48±2,58	10,14±1,59	9,93±0,99	
Median				
7.Gün (IQR)	9,25 (8,25-13,48)	10 (8,48-11,78)	9,95 (9,18-10,43)	0,978
Ort±SS	6,58±0,78	3,94±0,73	4,04±0,5	
Median				
10.Gün (IQR)	6,2 (5,9-7,48)	4,15 (3,13-4,43)	3,95 (3,65-4,25)	0,0001
Ort±SS	3,61±0,47	0,26±0,49	0±0	
Median				
14.Gün (IQR)	3,5 (3,15-4,1)	0 (0-0,75)	0 (0-0)	0,0001
p‡	0,0001	0,0001	0,0001	

*Kruskal Wallis testi ‡Friedman Testi

Tablo 5: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 10 ve 14'üncü günlerdeki yara çaplarının çoklu karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	10.Gün	14.Gün
Grup 1/ Grup 2	0,001	0,001
Grup 1/ Grup 3	0,001	0,0001
Grup 2/ Grup 3	0,998	0,144



Şekil 24. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 14 gün süresince yara çapları değişimi

Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 0. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,057$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 3.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,074$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 7.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,978$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 10.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$).

Grup 2 ve grup 3 yara çapı 10. gün değerleri grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,998$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 14.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Grup 2 ve grup 3 yara çapı 14.gün değerleri grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,0001$), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,144$).

Tablo 6: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 0-3-7-10-14. günlerdeki yara çapı değişimleri istatistiksel oranları

Değişim %		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	Ort±SS	21,52±3,26	17,84±6,48	21,07±10,55	
0.Gün- 3.Gün	Median (IQR)	22,33 (18,6- 24,46)	17,44 (12-23,86)	15,91 (12,03- 33,42)	0,505
	Ort±SS	42±11,39	47,43±7,19	48,55±3,89	
0.Gün- 7.Gün	Median (IQR)	46,64 (29,09- 51,75)	49,92 (39,41- 53,36)	49,31 (47,57- 51,66)	0,501
	Ort±SS	63,38±2,9	79,58±3,49	78,88±3,83	
0.Gün- 10.Gün	Median (IQR)	63,19 (60,65- 66,08)	79,6 (76,91- 82,93)	78,39 (77,98- 82,08)	0,0001
	Ort±SS	79,88±1,98	98,65±2,51	100±0	
0.Gün- 14.Gün	Median (IQR)	79,73 (78,04- 81,21)	100 (96,15-100)	100 (100-100)	0,0001

Tablo 7: Yara çaplarının 10 ve 14'üncü gün değişimi Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Değişim % 10.Gün	Değişim % 14.Gün
Grup 1/Grup 2	0,001	0,001
Grup 1/ Grup 3	0,001	0,0001
Grup 2/ İntravenöz Grubu	0,834	0,146

Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 0.gün-3.gün değişim % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,505$).

Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 0.gün-7.gün değişim % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,501$).

Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 0.gün-10.gün değişim % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Grup 1 grubunun yara çapı 0.gün-10.gün değişim % değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,834$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 0.gün-14.gün değişim % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Grup 1 yara çapı 0.gün-14.gün değişim % değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,0001$), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,146$).

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi, hemostaz / enflamasyon fazı, proliferasyon fazı ve remodeling fazı sıralı fakat örtüşen fazlar tarafından yönetilen, çok yönlü süreci içeren insan veya hayvandaki önemli fakat karmaşık bir süreçtir (35). Geçmişten günümüze yara iyileşmesini etkileyen faktörleri inceleyen konusunda çalışması mevcuttur (36). Cildin yaralanmasından sonra, alt endotel, kollajen ve doku faktörü , trombosit

agregasyonunu aktive eder. Bu kemotaktik faktörleri (kemokinler) ve büyüme faktörlerini serbestleştirir, bu sayede başarılı hemostaz sağlanır (37). Gerek travma sonrası acil servislerde gerekse de ortopedi gibi kanamalı operasyonlar gerçekleştiren travma bölümlerince kan kaybını azaltmak için antifibrinolitik ilaçlar ve özellikle TA yaygın şekilde kullanılmaktadır (38,39). TA, reversible fibrinolizi inhibe eden aminoasit lizinin sentetik bir analogudur ve böylece kan kaybını azaltır. TA hücre dışı boşlukta birikir ve doku fibrinolizini inhibe eder ve buna bağlı olarak pıhtıyı dengeler ancak koagülasyon parametreleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (40). TA'nın vücuttaki dağılımının tamamına yakını ekstrasellülerdir. Plazma proteinlerinden plazminojene %3 kadar çok az bir oranda bağlanır. TA kan beyin bariyerini aşarak, sinovyal sıvıya, sinovyal zara, plasentaya ve anne sütüne geçer. Çeşitli dokularda 17 saat, serumda ise 7-8 saat süreyle antifibrinolitik konsantrasyonlarda bulunur (41,42). TA vücutta neredeyse hiç metabolize olmadan tamamen böbrek yoluyla atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saattir. 10 mg / kg bolus verildikten sonra, madde miktarının % 90'dan fazlası 24 saat içinde idrarla atılır. İlaç idrar yolu ile atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğunda vücutta birikebilir. Bu nedenle böbrek yetersizliği olan ortopedik hastalarda dikkatli doz ayarlaması gerekir (43).

Günümüzde cerrahi uygulamalardan kaynaklanan kanamalarda TA, epsilon aminokaproik asit ve aprotinin gibi antifibrinolitik ajanlar geniş bir kullanım alanına sahiptirler (7). Wong ve arkadaşları aprotinin ve traneksamik asiti yüksek transfüzyon riski bulunan kalp cerrahisi hastalarına uygulamıştır. TA ve aprotinin uygulanan hastalarda kan ürünü kullanımı ve kan kaybı açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir. Ancak aprotinin uygulanan hastalarda aynı etki göstermesine rağmen TA uygulanan hastalara göre 4-10 kat daha fazla maliyet gerektiğini belirtmişlerdir. (44). Peppo ve arkadaşları aprotinin, TA ve epsilon aminokaproik asitin kan kaybını azattığını, bu etkinin aprotininde daha fazla olduğunu ancak kan transfüzyonu ihtiyacına etkisi olmadığını bulmuşlardır, TA'nın ise etkisiz olduğunu ifade etmişlerdir (45).

TA, uzun zamandan beri, özellikle ortopedik ve kardiyovasküler cerrahilerde kanamayı durdurmak için kullanılan bir ilaçtır (38,39). TA'nın ortopedik cerrahide kullanımına yönelik yapılan literatür taramalarında genellikle intraoperatif ve

postoperatif kanamaları içeren çalışmalar yapıldığı görülmüştür **(46,47)**. Çalışmamızla ilgili yaptığımız literatür taramasında TA'nın yara iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Cerrahi operasyonlarda intravenöz ve topikal yolla yaygın olarak kullanılan TA yara yerinde erken dönemde oluşan fibrin tıkaçının çözünmesini bloke eder. Bu sayede yara iyileşmesi üzerine de olumlu etki edeceği kanaati ile çalışmayı gerçekleştirdik.

TA'nın primer tek taraflı TKA uygulanan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Hb kaybını ve transfüzyon sayısını önemli ölçüde azalttığı ancak tromboembolik komplikasyonlarda veya yara iyileşmesinde farklılık gözlenmediği gösterilmiştir **(48)**.

Zhang ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu femur kırığı ameliyatlarını içeren TA'nın IV uygulamasına ilişkin 11 çalışma ve TA'nın topikal uygulanmasına ilişkin üç çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucunda hem IV hem de lokal TA'nın kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Ancak IV TA grubunun topikal TA grubuna göre daha az toplam kan kaybına, daha az postoperatif hemoglobin düşüşüne ve daha düşük transfüzyon oranına sahip olduğunu göstermiştir. Tromboembolik olaylarda, 90 günlük mortalitede ve operasyon süresinde anlamlı fark bulunmamıştır **(49)**.

TA'yı uygulamak için intravenöz, topikal ve oral yollar mevcuttur. Bununla birlikte, ideal TA uygulama yolu halen daha belirsiz ve tartışmalıdır **(50,51)**. Örneğin intravenöz uygulama, hızlı bir şekilde ve homojen bir şekilde diz içine TA dağılımını sağlarken lokal olarak uygulanan TA hızlıca diz içinde maksimum konsantrasyona ulaşır ve intravenöz TA'nın neden olduğu sistemik yan etkilere neden olmaz **(52,53)**. Yine Wong ve arkadaşları total diz artroplastilerinde lokal uygulanan traneksamik asitin daha etkili ve daha az komplikasyona neden olduğunu belirtmişlerdir **(53)**.

Manor ve arkadaşları suda ve yağda çözünür ilaçların rat anterior tibial kaslarına enjekte edildiği çalışmada, bir dizi amfifilik ve lipid-çözünür heterojen farmakolojik özellikte ilaçlar, akut kas lifi nekrozu oluştururken suda çözünür ilaçlardan olan TA enjekte edilmesinin doku hasarına yol açmadığı gösterilmiştir. Bu da lokal uygulamamızın kas nekrozu yapmadığını göstermektedir **(54)**.

Zufferey ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçlarını bir meta-analizle karşılaştırdıklarında, TA kullanımının, kalça kırığı cerrahisinde eritrosit transfüzyonunu belirgin olarak azalttığını göstermiştir. Fakat TA'nın postoperatif kanama için etkinliği kalça veya diz artroplastisi ile kıyaslandığında kalça kırığı cerrahisindeki etkinliğinin daha az olduğunu bildirmişlerdir (55).

Reichel ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada in vivo TA uygulanan sıçanlarda TA'nın iskemi/reperfüzyon hasarında inflamatuvar hücrelerin migrasyonunu ve post iskemik abartılı nötrofilik yanıtı azalttığını göstermişlerdir (56). Bu bulgular bize yaptığımız çalışmada; cerrahiye bağlı oluşan inflamasyonun yanında ilaca bağlı ek bir inflamasyonun oluşmayacağını, aksine TA uygulamanızın antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Aşil tendon rüptürü oluşturulan ratlarda topikal uygulanan TA'nın geç dönemde tendon iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisi olduğu tespit edilmiştir (57). Xie ve arkadaşları kalkaneus kırıklarında internal fiksasyon ve kemik grefti açık redüksiyon uygulamalarında TA'nın postoperatif kan kaybının azaltılması üzerine etkisini değerlendirmek için yapmış oldukları çalışmalarında TA grubu ve kontrol grubu arasında intraoperatif kan kaybı açısından anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir (58). Bununla birlikte, TA grubunda, ilk 24 saatteki postoperatif kan kaybının, kontrol grubundakinden anlamlı derecede düşük olduğu bildirilirken, yara komplikasyonları insidansı da kontrol grubuna göre daha düşük bildirilmiştir. Preoperatif tek doz TA'nın kalkaneal kırıklarda postoperatif kan kaybı ve yara komplikasyonlarını etkili bir şekilde azaltabileceği ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir yan etki geliştirmede sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir. TA'nın kanamayı azaltıcı etkisinin yanında inflamatuvar sisteme de etkisinin olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bunlar çoğunlukla antiinflamatuvar etkisini belirtmekle birlikte proinflamatuvar etkisinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (59,60).

Xie ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada TKP uygulanan hastalar üç ayrı gruba ayrılmış; bir, iki ve üç kez IV TA uygulanmıştır. Birden fazla IV-TA bolusu yapılan hastalarda postoperatif dönemde, Hb düzeyinde daha küçük bir azalma olduğu, inflamasyon oranının azaldığı (daha düşük CRP ve IL-6 düzeyi) ve

hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu görülmüştür **(61)**. Grant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TA uygulanan total diz artroplastisi hastalarında, ameliyat sırasında TA alan hastalar, TA almayan hastalarla karşılaştırıldığında, TA ameliyat sonrasında artmış sistemik inflamasyonla ilişkili bulunmuştur. Ameliyattan sonra, TA 'nın MCP-1, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerini, TA olmayan hastalara göre anlamlı şekilde arttırdığı izlenmiştir. Bu TA'nın proinflamatuvar olabileceğini göstermektedir **(62)**.

Phan ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlamış olduğu bir çalışmada, yaklaşık 2 yıl içinde total kalça artroplastisi ve total diz artroplastisi yapılan 232 hastaya intravenöz TA uygulanması sonucu kanama miktarının ve transfüzyon ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir **(63)**. Vara ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlamış olduğu prospektif, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ters omuz protezi yapılan hastalara IV TA uygulanmış ve ameliyat sonrası hemoglobin değeri düşüşünde, dren çıkışında, toplam kan kaybında ve transfüzyon ihtiyacında anlamlı azalma tespit edilmiştir **(64)**. TA'nın güvenlik ve komplikasyon açısından değerlendirildiği başka bir çalışma Xiao ve arkadaşları yayınlamıştır. Onbir randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bu sistemik taramada kalça kırığı cerrahisi sırasında IV TA uygulanmasının DVT ve tromboembolik olay oluşturma riski araştırılmıştır. Bu risklerde anlamlı bir artışa rastlanmamıştır **(65)**.

Değirmenci ve arkadaşları rat modelinde yaptıkları çalışmada mikro kırıklardan sonra TA uygulamasının osteokondral defektlerde iyileşme süresini kısalttığını ve doku stabilitesini arttırdığını belirtmişlerdir **(66)**.

Yara iyileşmesi hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon ve remodeling olmak üzere birbirinden farklı üç fazdan oluşmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubu, lokal ve intravenöz grubu 14. gün lenfosit sayısı ve PMNL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,087$, $P=0,994$). Bunun nedeni yara iyileşmesinin ilk aşaması olan hemostaz ve inflamasyon fazında lenfosit ve PMNL hücreleri baskın iken proliferasyon fazına geçerken PMNL ve lenfosit sayılarının hızla azalmasından kaynaklanmaktadır. İnflamasyon fazının sonunda trombositlerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler fibroblastları yaraya çekerek proliferatif fazı

başlatırlar. Fibroblastlar için en önemli kemotaktik faktör PDGF'dir. Fibroblastların ana metabolik fonksiyonu kollajen, proteoglikan ve elastin sentezidir. Proliferatif faz; anjiyogenez, kollagen üretimi ve depolanması ve yara kontraksiyonu ile karakterize edilir. Anjiyogenezde, epitel hücrelerden yeni kan damarları oluşturularak yeni hücreler için besin ve oksijen sağlanmış olur. Epitelizasyonda, epitel hücreleri çoğalarak yara bölgelerine yayılırlar. Diğer taraftan, fibroblastlar yara bölgesinde proliferasyona uğrar ve miyofibroblastlara dönüşerek çoğalırlar. Geçici ekstraselüler matriksi oluşturmak için kollagen ve fibronektini salgılayarak yeni bağ dokusu şeklini oluştururlar. Kollagen önemli bir komponent olup ekstraselüler dokuyu destekler. Yara kontraksiyonu miyofibroblastların kontraksiyonu ile gerçekleşir (67).

Çalışmamızda grup 1, grup 2 ve grup 3'ün mikrovasküler dansiteleri (MVD) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,315$). Bu durum MVD değerinin 14. günde bakılmasından kaynaklanmış olabilir. Anjiyogenez proliferatif fazda olup, 2 haftada tamamlanan bir süreçtir.

Çalışmamızda grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 14. gündeki fibroblast sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,018$). Grup 2 fibroblast sayısı grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,002$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Yara iyileşmesinin son aşamasında fibroblast sayısı azalmaya başlar, ancak çalışmamızda grup 3 ve grup 1 arasında fibroblast sayısı açısından anlamlı fark olmaması, ölçümün 14. günde yapılmasından dolayı, her 3 grubun da remodeling fazında olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bu durum yara iyileşmesinde sadece fibroblastların değil; birçok hücre, sitokin ve büyüme faktörünün birlikte rol almasından kaynaklanmış olabilir.

Remodeling fazı yara bölgesindeki fibroblast sayısının azaldığı, kollajen üretiminin dengeye ulaştığı, epitelizasyonun tamamlandığı, kapiller yoğunluğunun azalmasıyla yara alanının renginin soluklaştığı, yara gerilim direncinin arttığı, skar dokusunun hacminin azaldığı ve sonuçta iyileşmiş skar dokusunun olduğu evredir. İyileşen yaradaki metabolik ihtiyacın azalmasına bağlı olarak kapiller ağ gerilemeye başlar. Sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle kollajen matriks devamlı

yıkılmakta, Tip III kollajen daha güçlü olan Tip I kollajen ile yer değiştirmektedir (67).

Çalışmamızda grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 14. gündeki kollajen yoğunluğu (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,049$). Grup 1'in kollajen yoğunluğu (%) değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,016$, $p=0,044$), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,999$). Bu durum grup 1'de 14. günde remodeling fazı halen daha devam etmekteyken; grup 2 ve grup 3'te 14. günde yara çapının 0 mm olması, yaranın tamamen iyileşmesi, remodeling fazının daha erken başlamış olmasından kaynaklanmaktadır. Yine çalışmamızda grup 1, grup 2 ve grup 3 skar kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,098$). Bu durum ölçümün 14. günde yani remodeling fazının başında yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Remodeling fazı 2. haftada başlayıp 2 yıla kadar devam eden uzun bir süreçtir.

Çalışmamızda grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapları arasında 0. gün, 3. gün ve 7. günde farklılık izlenmezken ($p=0,057$; $p=0,074$; $p=0,0978$); 10. günde grup 2 ve grup 3 yara çapları grup 1'den anlamlı ölçüde küçük bulunmuştur. Grup 2 ve grup 3 aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,998$). Yine 14. günde grup 2 ve grup 3 yara çapları grup 1'den anlamlı ölçüde küçük bulunmuştur ($p=0,001$; $p=0,0001$). Grup 2 ve grup 3 yara çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,144$). Bu sonuç TA'nın yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği ve yara iyileşmesini grup 1'e göre hızlandırdığını göstermektedir. Ancak grup 2 ve grup 3'ün yara çapı arasında fark olmaması literatürde halen daha uzlaşılamayan bir konu olan TA'nın en iyi uygulama yolu tartışmasına yeni bir bakış kazandırmamıştır.

Yara iyileşmesi, çok hücreli organizmalarda, çeşitli hücreler arasında çok sayıda hücre içi ve hücreler arası sinyal yolunu içeren karmaşık işlemlerden biridir. Çeşitli deri kompartmanlarının hücresel bileşenleri ile hücre dışı matriksi arasında geniş bir iletişimi içerir. İyileşme sırasındaki yanlış iletişimin iki ayrı kötü sonucu olabilir: kronik bir yara gelişimi veya hipertrofik skar / keloid oluşumu. Çeşitli büyüme faktörleri, yara iyileşmesinde rol oynar ve bunlardan TGF- β bu işlemin tüm

aşamaları için özel öneme sahiptir. Hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, programlı hücre ölümünü, hücre dışı matriks üretimini düzenleyerek ve immün yanıtı modüle ederek yara iyileşmesi üzerinde pleiotropik etkiler yapar (68).

Yara kenarından keratinosit göçü, kutanöz yaraların reepitelizasyonunda çok önemli bir adımdır. Yara matriksini istila eden hücrelerden salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler keratinosit göçünde önemli rol oynar. Keratinositler; epidermal hasara yanıtı yara kenarlarından migrasyon ile 24 saat içinde verirler. TGF β keratinositlerin göçünü arttırarak reepitelizasyonu kolaylaştıran büyüme faktörlerinden biridir (69). Her biri benzersiz bir ifade paterni gösteren üç TGF- β izoformu (TGF- β 1, 2 ve 3) vardır. %80 yapısal benzerlik göstermeleri ve aynı reseptörleri kullanmalarına rağmen, her biri hücre onarımı sırasında farklı bir rol oynar. TGF- β 1'in hem in vivo hem de in vitro olarak profibrotik bir rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. TGF- β 1 ve - β 2 izoformlarının aşırı üretimi skar oluşumunu teşvik ederken, TGF- β 3 'ün yara izi oluşumunu önlemede güçlü ve özel bir rolü vardır (70). TGF - β 3, yara iyileşmesinin erken aşamalarında TGF - β 1'den daha yaygındır. TGF - β 1, yalnızca epitelizasyonun başlamasından sonra yara iyileşmesinde yüksek seviyelerde bulunur. Özellikle, son veriler, TGF - β 1'nin fibrotik bir etkiye sahipken, TGF - β 3'ün yara iyileşmesi sırasında ve farklı dokularda (cilt, dudak, oral ve laringeal mukoza) anti - fibrotik bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (71).

Çalışmamızda grup 2 ve grup 3 TGF-B1 yoğunluğu grup 1'in TGF-B1 yoğunluğundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Bu durum 14. Günde grup 2 ve grup 3 TGF-B1 yoğunluğu fazla iken yine 14. günde yara çapının da grup 2 ve grup 3'ün grup 1'e göre anlamlı düşük olması neticesinde TGF-B1'in literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak profibrotik etkisi olduğunu desteklemektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün lenfosit sayısı ve PMNL değerleri, skar kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,087$; $p=0,994$; $p=0,098$).

Grup 1, grup 2 ve grup 3 fibroblast sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,018$). Grup 1 fibroblast sayısı değerleri grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,002$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,05$).

Grup 1, grup 2 ve grup 3 kollajen yoğunluğu (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,049$). Grup 1 kollajen yoğunluğu (%) değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,016$, $p=0,044$), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,999$).

Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün yara çapı 3. ve 7.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,074$, $p=0,978$). Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün yara çapı 10.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$).

Grup 1 yara çapı 10.gün değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,001$); grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,998$).

Grup 1, grup 2 ve grup 3 yara çapı 14. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Grup 1 yara çapı 14. gün değerleri grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,0001$); grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,144$).

TA gerek topikal gerekse de intravenöz olarak değişik dozlarda major ortopedik cerrahilerden sonra yaygın şekilde kullanılmaktadır. Yaygın kullanım alanı cerrahi sonrası oluşabilecek kanama miktarını düşürmek ve replasman için kullanılması muhtemel kan ve kan ürünlerinin miktarını azaltmaktır. Bu amaçla kullanılırken amacı dışında başka alanda da etkileri olabileceğini düşünerek planladığımız çalışma sonucunda TA'nın yara iyileşme süresini kısalttığını ve oluşan skar miktarında azalma sağladığı görülmüştür .

6.2. Öneriler

İlerleyen yıllarda, kronik yara problemi olan hastaların veya majör cerrahi yaraların sağlıklı kapanabilmesini ve yara iyileşmesini hızlandıracak biçimde tedavi metodu tespit edilebilsin. Çalışmamız bir hayvan modeli çalışması olup, yara iyileşmesi için daha uzun takip süresi olan ve daha fazla grubun yer aldığı bir hayvan çalışma modeli yapılabilir. Ayrıca, çalışmaya değerli kılmak için yara iyileşmesinde özellikle biyokimyasal parametreler olarak son dönemlerde popüler olan yara iyileşmesi markırlarının kan düzeylerine bakılabilir. TA yara iyileşmesine etkisi araştırılan bu çalışmada morfolojik ve histolojik parametreler değerlendirilmiştir. Laboratuvar koşullarının uygun olduğu bir ortamda yara iyileşmesinde yara gerim kuvvetlerine direncin biyomekanik incelemesi de yapılabilir. Ayrıca daha fazla denek grubu oluşturulup uygulanan TA doz farklılıklarının denekler arasında sonuçlarının inceleneceği daha kapsamlı bir çalışma yapılabilir. Yara iyileşmesi üzerine kontrol, topikal ve intravenöz TA uygulanan açık yara oluşturulan morfolojik ve histopatolojik değerlendirilmenin yapıldığı bu hayvan modeli çalışması yapılacak diğer çalışmalara örnek teşkil eder.

7. KAYNAKLAR

1. Tüzün Y GM, Serveroğlu S, Oğuz, O AL. Derinin yapısı ve gelişmesi. 2012.
2. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiological reviews. 2003;83(3):835-70.
3. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clinics in dermatology. 2007;25(1):9-18.
4. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. Drugs 2012; 72: 585-617
5. Kurnaz F, Ulaş T. Antifibrinolitik Ajanlar. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2016;9(4):63-7.
6. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. Thromb Res 2009;122(5):687-96.
7. Leong M, Phillips LG. Wound Healing. Townsend MC, Sabiston Textbook of Surgery, 17th Edition, Elsevier, USA 2004; 183-208..

8. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. Surgery (Oxford) 2008;26:31–7.
9. Robbins SL, Kumar B, Cotran R. Tissue repair: Cellular growth, fibrosis and wound healing. In: Robbins SL. Pathologic basic of disease. Philadelphia: WBSaunders. 1994: 89-111
10. Kawasumi A, Sagawa N, Hayashi S, Yokoyama H, Tamura K. 2013. Wound healing in mammals and amphibians: toward limb regeneration in mammals. Curr Top Microbiol Immunol 367: 33– 49.
11. Mulholland MW, Maier RV, et al. Greenfield's Surgery Scientific Principles and Practice, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. Copyright © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.
12. Karukonda SR, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GG, Millikan LE. The effects of drugs on wound healing: part 1. International journal of dermatology. 2000;39(4):250-7. Epub 2000/05/16.
13. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1997; 17:65-74.
14. Arslan. M.K. (2003). Akut ve kronik yara bakımı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 9-33.
15. Şenol, M. (1995). Yara iyileşmesi, T Klin J Dermatol, 5, 49-53.
16. Allen, D.B., Mguire, J.J., Mahdavian, M. (1997). Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms, Arch Surg, 132, 991- 996
17. Padberg, F.T., Back, T.L., Thompson, P.N. (1996). Transcutaneous oxygen (TcPO₂) estimates probability of healing in the ischemic extremity, J Surg Res, 60,365-369.
18. Alcain, F.J., Buron, M.I. (1994). Ascorbate on cell growth and differentiation, J. Bioenerg Biomembr, 26, 393-398.
19. Stechmiller, J.K. (2010). Understanding the role of nutrition and wound healing, Nutr Clin Pract, 25, 61-8.
20. Campos, A.C., Groth, A.K., Branco, A.B. (2008). Assessment and nutritional aspects of wound healing, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 11, 281-288.
21. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCoP).(2003). ABD.
22. Gottrup, F. (2009). News in wound healing and management, Curr Opin Support Palliat Care , 3, 300-304.
23. Ferahbaş, A. (2004). Skar oluşumunu etkileyen faktörler, Dermatose, 4, 192-197.
24. Şimşek, Ş.Ş. (2005). Çeşitli nitrik oksit inhibitörlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
25. Fahey, T.J., Sadaty, A., Jones, W.G., et al. (1991). Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing, J Surg Res, 50, 308-313.
26. Komesu, M.C., Tanga, M.B., Buttros, K.R., et al. (2004). Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing, Pathophysiology, 11, 63-67.
27. Kobayashi T, Sugiura J. The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid. J Jpn Obstet Gynecol Soc 1966; 13: 158-67.
28. Cap AP, Baer DG, Orman JA, et al. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. J Trauma 2011; 71(1 Suppl): S9-14.
29. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD000249

30. Gluud L, Klingenberg S, Langholz S. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 752-8
31. Paul L. McCormack. Tranexamic Acid A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis. *Drugs*. March 2012, Volume 72, 5:585–617
32. Fernandez Lucas M, Liano F, Navarro J, et al. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron* 1995; 69: 478-9
33. Christopher J. Dunn, Karen L. Goa Tranexamic Acid A Review of its Use in Surgery and Other Indications. *Drugs*. June 1999, Volume 57; 6:1005–1032
34. Abda Mahmood et al. Does tranexamic acid improve outcomes in traumatic brain injury? *BMJ* 2016;354:i4814
35. Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. Biology and biomarkers for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3):18-28)
36. Turhan, Y., Arican, M., Karaduman, Z. O., Turhal, O., Gamsızkan, M., Aydın, D., & Ozkan, K. (2019). Comparison of the Effects of Nigella sativa Oil and Nano-silver on Wound Healing in an Experimental Rat Model. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 21(1).
37. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011 Jan-Feb;17(1-2):113-25.).
38. Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99(2):238-43.
39. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost* 2014;12(9):1494-502.
40. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;64(5):955-8.).
41. Robblee J. Graft occlusion following administration of tranexamic acid. *Anesth Analg*. 1995;80(4 Suppl):SCA141.
42. Fernández Lucas M, Liaño F, Navarro JF, Sastre JL, Quereda C, Ortuño J. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron*. 1995;69(4):478-9.).
43. Müller-Berghaus G, Pötzsch B. *Hämostaseologie*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2013:1.).
44. Wong BI, McLean RF, Fremes SE, Deemar KA, Harrington EM, Christakis GT, Goldman BS. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(3):808-16.)
45. De Peppo AP, Pierri MD, Scafuri A. Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex Heart Inst J*. 1995;22:231-6)
46. Foss NB, Kehlet H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88(8):1053-9.
47. Haghighi M, Ettehad H, Mardani-Kivi M, Mirbolook A, Nabi BN, Moghaddam R, et al. Does Tranexamic Acid Reduce Bleeding during Femoral Fracture Operation? *Arch Bone Jt Surg* 2017;5(2):103-8.
48. Yuan X, Li B, Wang Q, Zhang X. Comparison of 3 Routes of Administration of Tranexamic Acid on Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty: A

- Prospective, Randomized, Controlled Study. *The Journal of Arthroplasty*. 2017;32(9):2738-43.).
49. Zhang P, Bai J, He J, Liang Y, Chen P, Wang J. A systematic review of tranexamic acid usage in patients undergoing femoral fracture surgery. *Clin Interv Aging*. 2018 Sep 4;13:1579-91.).
 50. Chen JY, Chin PL, Moo IH, Pang HN, Tay DK, Chia SL, Lo NN, Yeo SJ. Intravenous versus intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty: A double-blinded randomised controlled noninferiority trial. *Knee*. 2016;23(1):152-6.,
 51. Irwin A, Khan SK, Jameson SS, Tate RC, Copeland C, Reed MR. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures. *Bone Joint J*. 2013;95(11):1556-61.).
 52. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980;14:41-7.)
 53. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(15):2503-13
 54. Manor D, Sadeh M. Muscle fibre necrosis induced by intramuscular injection of drugs. *Br J Exp Pathol*. 1989;70(4):457-62.)
 55. Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, Martin P, Adam P, Albaladejo P, et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2010;104(1):23-30.
 56. Reichel CA, Lerchenberger M, Uhl B, Rehberg M, Berberich N, Zahler S, et al. Plasmin inhibitors prevent leukocyte accumulation and remodeling events in the postischemic microvasculature. *PLoS One* 2011;6(2):e17229).
 57. Çıraklı A, Gürgör PN, Uzun E, Erdem H, Çankaya S, Baş O, Local application of tranexamic acid affects tendon healing negatively in the late period *Joint Diseases and Related Surgery* 2018;29(1):20-6 doi: 10.5606/ehc.2018.56675).
 58. Xie B, Tian J, Zhou DP. Administration of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in calcaneal fractures: A Randomized Control Trial. *J Foot Ankle Surg*. 2015;54(6):1106-10.)
 59. Barrett CD, Moore HB, Kong YW, Chapman MP, Sriram G, Lim D, Moore EE, Yaffe MB. Tranexamic acid mediates proinflammatory and anti-inflammatory signaling via complement C5a regulation in a plasminogen activator-dependent manner. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Jan;86(1):101-7.
 60. Teng Y, Feng C, Liu Y, Jin H, Gao Y, Li T. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *Exp Anim*. 2018 Jul 30;67(3):313-20.
 61. Xie J, Hu Q, Ma J, Huang Q, Pei F. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss and the inflammatory response following enhanced-recovery primary total hip arthroplasty: a randomised clinical trial. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1442-49.
 62. Grant AL^{1,2}, Letson HL², Morris JL^{1,2}, McEwen P^{1,2}, Hazratwala K^{1,2}, Wilkinson GP³. Tranexamic acid is associated with selective increase inflammatory GP3. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jun 18;13(1):149

63. Phan DL, Rinehart JB, Schwarzkopf R, Can tranexamic acid change preoperative anemia management during total joint arthroplasty? *World J Orthop.* 2015 Aug 18;6(7):521-7
64. Vara AD, Koueiter DM, Pinkas DE, Gowda A, Wiater BP, Wiater JM. Intravenous tranexamic acid reduces total blood loss in reverse total shoulder arthroplasty: a prospective, double-blinded, randomized, controlled trial. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(8):1383-9
65. Xiao C, Zhang S, Long N, Yu W, Jiang Y. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(7):893-902.)
66. Degirmenci E, Ozturan KE, Sahin AA , Yilmaz F, Kaya YE. Effects of tranexamic acid on the recovery of osteochondral defects treated by microfracture and acellular matrix scaffold: an experimental study. *J Orthop Surg Res.* 2019 Apr 15;14(1):105. doi: 10.1186/s13018-019-1144-7.)
67. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453(7193):314–21
68. Kiritsi D, Nyström A. The role of TGFβ in wound healing pathologies; Review. Mechanisms of Ageing and Development. *Mech Ageing Dev.* 2018 Jun;172:51-8. doi: 10.1016/j.mad.2017.11.004.
69. Peplow PV, Chatterjee MP. A review of the influence of growth factors and cytokines in in vitro human keratinocyte migration. *Cytokine* 2013; 62: 1–21.
70. Le M, Naridze R, Morrison J, Biggs LC, Rhea L, Schutte BC, et al. Transforming growth factor Beta 3 is required for excisional wound repair in vivo. *PLoS One.* 2012;7(10):e48040
71. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF-β) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Rep Reg.* 2016;24:215–22)

8. EKLER

8.1 özgeçmiş

Adı Soyadı: Sönmez Sağlam

Doğum Tarih ve Yeri: 1986-Trabzon

Medeni Durumu: Evli

Adres: Karahacimusa mah. Ekşioğlu 2 sitesi T blok No:10 Düzce

Telefon: 0545 3726161

E-posta: dr.sonmezssaglam@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dil: İngilizce

8.2 Şekil Listesi

Şekil 1: Yara iyileşme fazları (10).

Şekil 2: Yara iyileşme süreci hücre aktivasyonları ve fazları (11).

Şekil 3: Traneksamik asit formülü

Şekil 4: Traneksamik asitin etki mekanizması (34).

Şekil 5: Transamine (Traneksamik asit 250 mg /2.5 ml) ampül

Şekil 6: A, B. Cerrahi öncesi çıkan sırt bölgesinin traş edilmesi, Sırt bölgesinden tam kat yara oluşturulması

Şekil 7: A, B. Topikal TA uygulanan (grup 2) gruba emilebilir okside edilmiş rejenere selüloz uygulanması (SURGICEL®) ve topikal TA uygulanması

Şekil 8: İntravenöz TA uygulanan gruba (Grup 3) kuyruk veni ile damaryolu açılması

Şekil 9: Grup 1, grup 2, grup 3'ün yara çaplarının (0,3,7,10,14'üncü günler) Autocad programı yardımıyla ölçülmesi

Şekil 10: CD31-kx10: Kontrol örneğinde damarlarda CD31 immünekspresyonu (x100)

Şekil 11: CD31-lx10: Topikal traneksamik asit kullanılan örnekte damarlarda CD31 immünekspresyonu (x100)

Şekil 12: CD31-ivx10: İntravenöz traneksamik asit kullanılan örnekte damarlarda CD31 immünekspresyonu (x100)

Şekil 13: HE-kx10: Kontrol grubundaki skar oluşumu (sağ taraf, yıldızlı kısım) ve normal deri-deri altı dokusu (HEx100)

Şekil 14: HE-lx10: Topikal traneksamik asit kullanılan örnekte skar oluşumu (sol taraf, yıldızlı kısım) ve normal deri-deri altı dokusu (HEx100)

Şekil 15: HE-ivx10: İntravenöz traneksamik asit kullanılan örnekte skar gelişimi (HEx100)

Şekil 16: MT-kx4: Kontrol örneğinde skar gelişimi (sağ, yıldızlı kısım), ve normal deri-deri altı dokusu (sol) (Masson-Trikrom, x40)

Şekil 17: MT-lx4: Lokal traneksamik asit kullanılan örnekte skar gelişimi (sol, yıldızlı kısım) ve normal deri-deri altı dokusu (sağ) (Masson-Trikrom, x40)

Şekil 18: MT-ivx4: İntravenöz traneksamik asit kullanılan örnekte skar gelişimi (sol, yıldızlı alan), ve normal deri-deri altı dokusu (sağ) (Masson-Trikrom, x40)

Şekil 19: Kollajen yoğunluğunun morfometrik olarak ölçümü

Şekil 20: TGF-B1-Kx20: Kontrol örneğindeki TGF-B immünekspresyonu (x100)

Şekil 21: Skar kalınlığının ölçümü (Masson-trikrom x40)

Şekil 22: Grup 1, grup 2 ve grup 3 fibroblast sayısı ortalama değerleri

Şekil 23: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün kollajen yoğunluğu (%) ortalama değerleri

Şekil 24: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 14 gün süresince yara çapları değişimi

8.3 Tablo Listesi

Tablo 1 : Çalışmada kullanılan deney hayvanlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 2 : Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün lenfosit sayısı, PMNL, fibroblast sayısı, skar kalınlığı, kollajen yoğunluğu ve MVD değerleri karşılaştırılması

Tablo 3 : Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün fibroblast sayısı ve kollajen yoğunlukları istatistiksel karşılatırılması

Tablo 4 : Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün yara çaplarının 0-3-7-10-14.günlerdeki istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 5 : Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 10 ve 14. günlerdeki yara çaplarının çoklu karşılaştırılması

Tablo 6 : Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 0-3-7-10-14. günlerdeki yara çapı değişimleri istatistiksel oranları

Tablo 7 : Yara çaplarının 10 ve 14’üncü gün değişimi Dunn’s oklu Karşılaştırma Testi

