

TC
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
GENEL CERRAHİ SERVİSİ

BOMBESİN VE HİPERBARİK OKSİJENİN
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ

111459

YAVUZ KURT
Hv.Tbp.Kd.Ütđm.

111459

İSTANBUL 2001

T.C. YÜKSEKÖĐENME BAKANLIĐI
DOKÜMANTASYON MÜDÜRLÜĐÜ

ÖNSÖZ

“Bombesin ve hiperbarik oksijenin yara iyileşmesi üzerine etkileri” isimli tez, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servis Şefliği'nin 13. 05. 1998 gün ve Gen. Cerr. Srv.: 9034 –42 / 98 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Tez konumla ilgili çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen, eğitim sürem boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle bana önderlik ederek bilimsel ufkumu genişleten, deontoloji ve centilmenliği öğreten, cerrahi nosyon kazandırarak yetişmemde büyük emekleri olan sayın hocam, Genel Cerrahi Servis Şefi Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Tuncay ÇELENK'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tüm çalışmalarında ve eğitimimde büyük emekleri geçen sayın hocalarım Prof. Tbp. Kd. Alb. Ahmet BATKIN (E), Doç. Hv. Tbp. Kd. Alb. Erol FİLİZ (E), Doç. Tbp. Kd. Alb. Mehmet YILDIZ, Doç. Tbp. Yb. M. Levhi AKIN, Yrd. Doç. Tbp. Kd. Bnb. Haldun ULUUTKU, Yrd. Doç. Tbp. Kd. Bnb. Sezai DEMİRBAŞ, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Cengiz ERENOĞLU, Op. Tbp. Yb. Adnan BAYRAKTAR, Op. Tbp. Yzb. Yüksel Aydın'a, tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma ve klinik personeline şükranlarımı sunarım.

Ayrıca çalışmama katkılarından dolayı GATA HEH Deniz ve Sualtı Hekimliği, Biyokimya ve Çamlıca Patoloji servis çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmalarım sırasında her an yanımda olan desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr.E.Nilay KURT'a, varlıklarıyla bana her zaman moral veren çocuklarım Korhan ve Zeynephan'a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Yavuz KURT
Hv.Tbp.Kd.Ütğm.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
A. YARA İYİLEŞMESİ.....	2
B. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	20
C. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ.....	28
D. BOMBESİN.....	34
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
IV. BULGULAR.....	51
A. FİZİKSEL BULGULAR.....	51
B. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	53
C. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	55
V. TARTIŞMA.....	58
VI. SONUÇLAR.....	63
VII. ÖZET.....	64
VIII. YABANCI DİLDE ÖZET (İNGİLİZCE).....	65
IX. KAYNAKLAR.....	66

GİRİŞ

Yara iyileşmesi, hücre bölünmesi, kemotaksis, neovaskülerizasyon, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ve skar oluşumu ile giden kompleks biyolojik bir süreçtir. Hızlı ve etkin yara iyileşmesi hastanede kalış süresi, maliyet, hasta konforu, morbidite ve mortaliteye etki eden çok önemli bir faktördür. Bu süreci olumlu yönde etkileyebilecek, hızlı ve yeterli yara iyileşmesi sağlayabilecek faktörlerin araştırılması son yıllarda hız kazanmıştır. *In vitro* olarak peptid yapıdaki *growth* faktörlerin bu sürecin pek çok aşamasının düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (4, 6, 7, 14, 20, 22, 31, 32, 55, 56, 57, 68, 99).

Bombesin 1970'de amfibianların derilerinden izole edilen bir tetradekapeptiddir. Bombesinin keşfinden sonra insan vücudundaki dağılımı ve etkileri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, bombesinin gastrointestinal sistem (GİS) başta olmak üzere bir çok dokuda trofik, immünolojik ve mitojenik etkilerinin olduğunu göstermektedir (5, 11, 17, 39, 73).

Doku oksijenizasyonunu artırıcı tekniklerin klinik olarak başarıyla uygulanır olması ve son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar, oksijenin yara iyileşmesinin temel faktörü olduğunu göstermiştir (88, 92, 98). Hiperbarik oksijen (HBO_2), plazmada eriyik oksijen miktarını ve arteriyel parsiyel oksijen basıncını arttırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ayrıca HBO_2 tedavisinin kollajen sentezini artırdığı yönünde bulgular vardır (37, 48, 51, 52, 98, 103).

Bu bilgilerden yola çıkarak bombesin ve HBO_2 tedavisinin yara iyileşmesine etkilerinin fiziksel, biokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirileceği deneysel bir çalışma planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A. YARA İYİLEŞMESİ

Bir asır öncesine kadar komplike veya tam olmayan iyileşmeler, istisna olmayıp bir kural olarak görülmekteydi. Cerrahların yara ve yaygın enfeksiyonları drene etmek dışında fazla seçim şansları yoktu. Antisepsinin ve arkasından da anestezinin keşfi cerrahinin de kaderini değiştirdi. Buna rağmen, yetersiz iyileşme ve yara enfeksiyonları günümüzde bile ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir(99).

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün fiziksel, kimyasal veya biyolojik bir travma sonrası bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise yaralanmaya bir cevap olup, travma ile başlatılan muntazam sıralı, hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku teşekkülü ile sonuçlanmasıdır (30).

Suda yaşayan bazı ilkel basit canlılarda ve amfibi grubu hayvanlarda bir ekstremitenin kesilmesi tümüyle onarımı ile sonuçlanmasına rağmen, evrimleşmiş memeli canlılarda vücut parçalarının tümüyle rejenerasyon gücü kaybolmuştur. Omurgalı ve memeli bir canlı olan insanın farklı dokuları, farklı rejenerasyon ve tamir gücüne sahiptir. Yıkıma uğrayan dokunun onarımı genellikle skar dokusu oluşumuna yol açan bağ dokusu proliferasyonu ile sağlanır. Böylece dokunun anatomik bütünlüğü sağlanırsa da, özelleşmemiş bağ dokusu özelleşmiş parankim hücrelerinin görevini yerine getiremez. Bu nedenle skar oluşumu bir organ yada dokunun rezervini ve fonksiyonunu azaltır (59).

1. HÜCRELERİN REJENERASYON KABİLİYETLERİ:

İnsan vücudundaki hücreler rejenerasyon kabiliyetlerine göre, labil hücreler, stabil hücreler ve permanent hücreler olmak üzere üç grupta incelenebilirler (59);

a. Labil Hücreler: Epidermis, oral kavite, solunum, sindirim, ürogenital sistem ve duktusların döşeyici hücreleri gibi bütün epitel yüzeyindeki hücreler ile lenfoid ve hematopoetik hücreler bu gruptadır. Bu hücreler yaşam boyu fizyolojik olarak dökülüp yenilenirler (59).

b. Stabil Hücreler: Normal koşullarda aktif olarak çoğalmayan ve gizli rejenerasyon kabiliyeti olan hücrelerdir. Karaciğer, pankreas, tükürük ve endokrin bezler, böbrek tübüler hücreleri ve deri glandlarının hücreleri bu grupta yer alırlar. Karaciğer hücre yıkımı sonrası yüksek rejenerasyon kabiliyetine sahiptir (59).

Deney hayvanlarında karaciğerin % 80'i çıkartıldığında, ortalama bir hafta sonra karaciğerin normal ağırlığını kazanmış olduğu gösterilmiştir. Mezenkimal hücreler ve türevleri de labil hücre grubuna girer. Fibroblastlar ve daha ilkel mezenkimal hücrelerin rejenerasyon gücü olduğu ve gerektiğinde bu ilkel hücrelerin özelleşmiş parankimal hücrelerin yerini almak üzere çeşitli yönlerde farklılaştıkları bilinmektedir. Kemik yaralanmalarında mezenkim hücreleri kondroblastlara yada osteoblastlara, yağ dokusunda ise lipid depolayarak yağ hücrelerine dönüşebilirler. Diğer taraftan endotel ve düz kas hücreleri de stabil hücrelerdir. Yetişkin damar endotelinin yenilenme hızı düşüktür, fakat endotel yaralandığında rejenerasyon olabilmektedir. Myometrium gibi düz kas hücreleri ise hormonal stimulus ile çoğalabilmektedir (59).

c. Permanent Hücreler: Nöronlar, kalp ve iskelet kası hücreleri bu grup hücrelerdendir. Nöronların yıkımı ister santral, isterse periferik olsun sürekli kayıp ile sonuçlanır. Bu durum nöronun aksonal uzantılarının tamir gücü için geçerli değildir. Şayet nöronun hücre gövdesi sağlam ise uzantılarını yeniden kazanabilir. Büyüme aksonun daha önceki yolunu izlemesi ile sağlanır (59).

2. YARA İYİLEŞMESİ TİPLERİ:

Yara iyileşmesinin, primer, gecikmiş primer, sekonder ve kısmi kat yara iyileşmesi olmak üzere dört tipi vardır (22, 26, 59).

a. Primer yara iyileşmesi: Kesici aletlerle dokular kesilip birbirinden ayrıldığında, eğer doku defekti gelişmemişse, yaranın olduğu saatler içinde yara kenarlarının sütürlerle ya da diğer mekanik yöntemler kullanılarak kapatılması ile primer yara iyileşmesi sağlanır. Ameliyat yarası bunun tipik örneğini oluşturur. Bu işlem primer sütür olarak da adlandırılır (22, 25, 58, 59).

b. Gecikmiş primer yara iyileşmesi: Kontamine yaralarda vücudun normal savunma mekanizmalarının devreye girmesi için yara 3-4 gün açık bırakılır. Bu yaralarda,

inflatuar hücrelerin yara bölgesine toplanarak enfeksiyonu sınırlamasını takiben yaranın suture edilmesi ile gecikmiş primer iyileşme sağlanır. Enfekte yumuşak dokuların tedavisi bunun tipik örneğini teşkil eder. Bu tip yara iyileşmesine, tersiyer iyileşme veya gecikmiş primer iyileşme de denir (22, 26, 59).

c. Sekonder yara iyileşmesi: Açık, kirlenmiş, enfekte olmuş veya doku defekti gelişmiş yaralar karşılaştırılıp dikilirse gerginlik olur ve iyileşme esnasında oluşan inflamatuvar artıkların drenajı zorlaşır. Böyle yaralar açık bırakılıp basit, emici bir pansuman ile örtülür. İnflamasyon fazının gelişmesi ve enfeksiyonun tamamen iyileşmesi beklenir. Açık, tam kat yara kapanması için hem yara kontraksiyonu hem de epitelizasyona imkan tanınır (22, 26, 59).

d. Kısmi kat yara iyileşmesi: Dermisin yüzeysel parçası ve epidermisi içeren kısmi kat yara başlıca epitelizasyonla iyileşir. Epitelial hücrelerle birlikte kıl follikülleri ve sebace glandlar da dermisi kapatmak için çoğalırlar. Minimal kollajen birikimi vardır ve yara kontraksiyonu gözlenmez (22, 59).

3. PRİMER VE SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ ARASINDAKİ FARKLAR

Doku kaybının fazla olduğu yaralarda yara kenarları düzensiz ve birbirinden çok ayrıktır. Bu yüzden onarım, yara kenarlarının karşı karşıya getirildiği yaralardan daha yavaştır. Ayrıca daha çok doku ve hücre artığı olduğu için daha şiddetli bir inflamatuvar cevap oluşturur. Benzer şekilde, geniş ve düzgün olmayan skardan dolayı granülasyon dokusu daha çoktur (32).

İnsizyon yaralarında olduğu gibi, geniş doku defekti kanamaya ve kan pıhtısının oluşmasına neden olur. Bunu takiben nötrofil polimorfların ve yara temizliği için makrofajların göçü meydana gelir. Epitel migrasyonu bu yolla 24 saat içinde oluşur. Eğer geniş doku defekti varsa yeni oluşan epitel sadece yara kenarındaki epitelten sağlanmaz. Ayrıca ter bezi kanalından ve saç folliküllerinin kılıf köklerinden de gelir.

Sonuç olarak :

a) Kaçınılmaz olarak büyük doku defektleri başlangıçta uzaklaştırılması gereken daha fazla fibrin, nekrotik doku ve eksüda içerir. Sonuçta iltihabi reaksiyon daha yoğundur.

b) Daha fazla granülasyon dokusu oluşur.

c) Büyük yüzey yaralarında görülen yara büzüşmesi (kontraksiyon) belki de primer iyileşmeyi sekonder iyileşmeden açıkça farklılaştıran en önemli özelliktir. Haftalar sonra yara yeri % 90 veya daha çok küçülebilir. Yara kontraksiyonu kollajen liflerinin kısalmasına bağlı değil, modifiye fibroblastların kontraksiyonuna bağlıdır. Bunlara, fibroblastlardan farklılaşan ultrastrüktürel ve fonksiyonel birçok nitelikleri düz kas hücresi ile eşdeğer miyofibroblastlar denir. Miyofibroblastlar, kontraktil proteinler özellikle de aktin ve miyozin içerirler (32).

d) Elastik lifler ya yoktur ya da nadiren kollajen liflerine paralel uzanır. Dermal papillalar ve kılcak damarların gelişimi ya yoktur ya da zayıftır. Deri eklerinin yeniden oluşumuna eğilim vardır. Sekonder yara iyileşmesinde kollajen metabolizması rol oynamadığından, iyileşmenin takibinde kollajen ölçümleri yardımcı olmaz.

2. YARA İYİLEŞMESİ EVRELERİ :

Yara iyileşmesi, bozulmuş olan doku bütünlüğü sonrası hücresel, metabolik, hümoral olaylarla yeni doku oluşturulması ve ölü hücrelerin canlı hücrelerle yer değiştirmesi ile sonuçlanan bir süreçtir. Yeni hücreler parankimden veya travmaya maruz kalan bağ dokusu stromasından gelişirler (30, 59).

İdeal bir yara iyileşmesi süreci sırasında, dokuların normal anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü skar dokusu oluşmadan gerçekleşmelidir. Karaciğer parankiminin restorasyonu bunun iyi bir örneğini oluşturmaktadır. Fakat genel olarak diğer dokuların iyileşme sürecinde skar dokusu oluşmakta ancak anatomik ve fonksiyonel bütünlük sağlanabilmektedir (1,29,30,59).

Organizma yaranın tamiri amacıyla, travma tipine bağlı olmaksızın yara bölgesinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinin yeniden kazanılmasını sağlayacak bir seri fizyolojik olayı başlatır. Yaralanma sonrası farklı pek çok proses tamir amacıyla devreye girer. Bu, kompleks ve dinamik yollarla dokunun yıkılması (katabolik faz) ve yeniden sentezi (anabolik faz) şeklinde olur. Yara iyileşmesi, belirli hücre tipleri, biyokimyasal denge, lokalizasyon ve zamanla ilişkilidir. Tüm yara tiplerinde iyileşme süreci birbirinin içine geçmiş 3 fazdan oluşur. Bunlar, hemostaz ve inflamatuvar hücre faaliyetleri ile karakterize **inflamasyon fazı**, endotel ve fibroblast proliferasyonu ile karakterize **proliferatif faz**, bağ dokusu ve ara madde sentezi, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterize **rejeneratif faz** aşamalarından meydana gelir. (1, 22, 29, 32, 41, 59, 79, 86) :

A. İnflamatuvar faz.

B. Proliferatif faz.

C. Rejeneratif faz.

Pek çok durumda iyileşme sürecine üçü birden katılır.

A. İNFLAMATUAR FAZ:

Bu faz yaklaşık 72 saat sürer ve şu aşamalardan oluşur (22).

Hemostaz: Basit bir insizyon pek çok epidermal ve bağ dokusu hücrelerinin ölmesine yol açar. Beraberinde derinin adneksiyal yapılarında minimal bir hasar olabilir. Bu arada pek çok küçük damar yaralanır ve kanama meydana gelir. Böylece insizyon yeri pıhtılaşan kan ile hızla dolar ve fibrin artar.

Biyolojik tamirin primer amacı hemostazı sağlamaktır. Travmaya cevabın erken döneminde yara bölgesinde vazokonstrüksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile vasküler oklüzyon gelişir. Travma ile kan damarlarının endotel bütünlüğünün bozulması, kan elemanlarının doku aralığına çıkmasına sebep olur. Subendotelial tabakadaki Tip IV ve Tip V kollajenler, platelet agregasyonuna yol açar ve tıkaç oluşumu ile koagülasyonun ilk basamağı oluşur. Plateletler ve hasarlanmış hücreler koagülasyon faktörlerini aktive eden çeşitli faktörler salgırlar. Sonuç olarak fibrinojen fibrine dönüştürülerek hemostaz

sağlanmış olur. Oluşan fibrin ağı plazmaya geçirgen olmayan bir bariyer oluşturur. Bu bariyer, yaranın kanamasını ve bakteriyel kontaminasyonunu engeller. Aynı zamanda, hareket eden endotelial hücreler, inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar için de bir destek teşkil eder (1,22, 29, 30, 32, 59).

İnflamasyon: Travma ve yabancı cisimlerle doku harabiyetine karşı oluşan bağışıklık yanıtıdır. İnflamasyon, harap olmuş dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün tamir ve yeniden kurulması için esastır. Aktive olan plateletler, *Von Willebrand* factor, fibronektin, serotonin, *platelet derived growth factor* (PDGF), *platelet activating factor* (PAF), adenosin difosfat (ADP), Faktör V, 12 hidroksi eikosatetraenoik asit (12 HETE) ve tromboksan A₂ salgılayarak inflamasyonu başlatırlar. Platelet agregasyonu ve koagülasyon esnasında açığa çıkan mediatörlerden, serotonin, histamin, bradikinin ve araşidonik asit metabolitleri kapiller permeabiliteyi artırarak nötrofil göçünü kolaylaştırırlar ve lökositleri aktive ederler. Sonuç olarak nötrofiller inflamasyon bölgesine gelirler (1, 22, 23, 29, 30, 36, 46, 60).

İnflamatuvar hücreler: Yara tamirinin ilk fazı içindeki hücresel elemanlar 2-4 saat sonra migrasyon yapan inflamatuvar hücreler ve 32 saat sonra migrasyon yapan fibroblastlardan ibarettir. Yarayı çoğunlukla nötrofilik granüositler ve eş zamanlı olarak makrofajlar infiltre eder. Makrofaj ve nötrofilik granüositlerin migrasyonunda, kompleman faktör C3a ve C5a, kan pıhtısından salınan kollajen ve fibrin yıkım ürünleri gibi kemotaktik faktörler rol alır (23,30, 72).

Nötrofilik Granüositler: İnflamatuvar faz, erken ve geç periyod olarak ikiye ayrılır. İlk 6 saat içinde granüositlerin yara alanına migrasyonu gerçekleşir ve granüositlerin lokal endotelyuma yapışması artar. Koagülasyon sistemi aktivasyonu ve platelet agregasyonundan kaynaklanan bir çok kemotaktik substansın (kallikrein, fibrinopeptidler, kompleman C3a ve C5a, lökotrien B-4 ve bakteriyel dış membran proteinleri) migrasyonu ile endotelial hücreler ve bozulan bazal membran aracılığı ile yara granüositlerce infiltre edilir. Granüositler, myeloperoksidaz, elastaz, asidik hidrolaz, nötral proteaz ve lizozim gibi enzim yüklü granüller taşır ve bakteriyel defans ve debridmanda primer olarak rol alırlar.

Yara eğer patojen bakterilerle infiltre olmazsa granüositik infiltrasyon birkaç gün sonra son bulur (15, 59, 72).

Kontaminasyon: Enfekte yaralarda granüositik hareketlerin devam etmesi tamirin birinci fazını uzatarak, yara iyileşmesinde gecikmeye yol açar. Oponizasyon ve fagositoz bakteriyel eliminasyon esnasında çok önemli iki granüositik olaydır. Nötrofillerdeki immünoglobulin G, kompleman proteinlerinden C3b ve C3b'yi algılayan CR₁ ve CR₃ reseptörleri oponizasyonda rol oynar. Bu olay bakteri yüzeyine yapışmayı (adherans) ve granüositler tarafından fagositozu artırır. Büyük operasyon ve travma gibi katabolik durumlar, diabetes mellitus ve kronik hastalıklar immün sistemin opsonik kapasitesini düşürür (30, 61).

Fagositoz sonrası mikroorganizma oksijen (O₂) bağımlı bir yolla öldürülür. Fagolizozomun membran bağımlı enzim kompleksi üç adet reaktif O₂ türü üretir. Bunlar hidrojen peroksit (H₂O₂), serbest oksijen radikali (O₂⁻) ve hidrosil radikalidir (OH⁻). Oksijen, süperoksit dismutaz (SOD) ile katalize edilen hidrojenperoksit reaksiyonu ile bakterisidal aktivite gösterir. Klor, myeloperoksidaz (MPO) ve hidrojenperoksit ile hipoklorik asite dönüştürülür, bu da potent bir oksidan olup bakterinin membran transportunu bozarak bakterisid etki gösterir. Oksijenin hidrosil radikali de potent bir bakterisiddir. (30, 34, 61, 63, 75 ,103).

Monosit ve makrofajlar: Yara iyileşmesinde, nötrofillerden sonra inflamasyon bölgesinde görülen hücreler monosit ve makrofajlardır. Bunlar geç inflamatuvar fazda fonksiyon yaparlar. Üçüncü günde ortamdaki nötrofillerin çoğu kaybolur ve yerini fagositik makrofajlar alır. Makrofajlar yara yerine bakteri ürünleri ve C5a uyarısı ile gelirler. Ancak makrofaj için en potent uyarıcı *transforming growth factor beta* (TGF-β) dır. Nötrofiller gibi, aktive olmuş makrofajlarda bakterisidal oksijen ara ürünleri sentezler. Makrofajlar ayrıca yüzden fazla farklı molekül sentezler ve bunlar inflamatuvar cevap üzerinde etkili polipeptidler olup en iyi bilineni interlökin-1' dir (Tablo-I) (30).

Tablo-I: Uyarılmış Makrofaj Tarafından Sentezlenen Önemli İnflamasyon Mediatorleri.

<ul style="list-style-type: none">• Reaktif oksijen ara ürünleri• Araşidonik asit metabolitleri• Kollagenaz• İL-1 (İnterlökin-1)• İL-6 (İnterlökin-6)	<ul style="list-style-type: none">• TNF (Kaşektin)• PDGF (<i>platelet derived growth factor</i>)• CSF (Koloni stimüle edici faktör)• TGF-α, β (<i>transforming growth factor</i>)• İFN-α (İnterferon-α)
---	--

Makrofajlar, yara iyileşmesinde debridman ve salgıladıkları sitokinler aracılığıyla doku tamirinin regülasyonunda gereklidir. Yaralanmadan sonra birkaç hafta yara alanında buldukları saptanmıştır. Makrofajlar granüositlerle birlikte aktive olduktan sonra doku parçalanma ürünleri üretirler. Sahip oldukları proteolitik enzimlerin (elastaz, kollajenaz, katepsin B, plazmin aktivatör) hücre içi fagositozla beraber hücre dışı etkileri de vardır. Enzimatik yıkım ürünleri kemotaktiktir ve yara alanına monositleri çekerler (1, 29).

Böylece makrofajlar da ortamda kalan diğer fibrin, ekstrasellüler matriks (ESM) artıkları, eritrosit ve diğer hücre artıklarını sindirir. Hasara uğramış hücreler ve bu hücrelerden çıkan yıkıma uğramış ürünler, fibronektin ve nötrofillerce salınan lizozomal enzimlerin hepsi makrofajlar için kemotaktiktir. Makrofajlarca yapılan bu debridman işleminde fibronektin, hücreleri ve doku artıklarını opsonize ederek işlemi kolaylaştırır.(36, 46, 60).

Makrofajlar iyileşme prosesinde merkezi düzenleyici hücre olarak görev yaparlar. Salgıladıkları interlökin-1 (İL-1), ve *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α) gibi mediatorler, lenfosit, fibroblast, keratinosit ve endotelial hücrelerin fonksiyon ve proliferasyonlarını

etkiler. IL-1 lenfosit ve fibroblast proliferasyonunu artırır ve kollajen sentezini tetikler. TNF- α yara alanında gelişen kapillerleri uyaran majör bir neoanjiogenetik faktör olarak tespit edilmiştir. TNF- α uyarısı ile yara kenarlarından başlayan bir neovaskülerizasyon, O₂ gradientini yükselterek fagositozu artırır. Makrofajlar tarafından üretilen *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor- alfa ve beta* (TGF- α , TGF- β) yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Bu mediyatörler hücre büyüme ve bölünmesini uyarıcı veya inhibe edici peptidler olarak bilinir. Her bir faktör hücre yüzeyinde spesifik reseptörleri olan hedef hücrelere sahiptir (1, 29, 90).

Fibroblast growth factor (FGF), endotelyal hücreler üzerinde mitojenik etkiye sahiptir ve fibroblast proliferasyonunu uyarır. EGF, migrasyon ve keratinositlerin büyümesi üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir. PDGF, fibroblastlar için mitojenik ve kemotaktiktir. TGF- β , reversibl bir şekilde keratinosit, T ve B lenfosit ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, monosit ve makrofajların kemotaksisini etkiler. Büyüme faktörleri sinerjistik olarak çalışabilir fakat tam anlaşılmayan bir yolla kompleks bir şekilde yara iyileşmesinin düzenlenmesinde antagonist etki yapar. Yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin terapötik değerinin olup olmadığı halen araştırılmaktadır (1, 59).

B. PROLİFERATİF FAZ:

Yara tamirinin ikinci fazı proliferasyonla karakterize olduğu için proliferatif faz olarak isimlendirilir. Yaralanmadan bir gün sonra başlar ve 14 güne kadar devam edebilir (29, 30, 59).

Neovaskülerizasyonla çok damarlı bir doku oluşur. İnflamatuar fazdaki dominant hücre olan lökositlerle beraber histiyositler, fibrositler, fibroblastlar, plazma hücreleri, mast hücreleri, anjioblastlar ve myofibroblastlar lezyon alanına hareket eder. Aktive lökositlerin endotele yapışmasının ve mast hücrelerinden bradikinin salınmasının sonucu olarak vasküler permeabilite artar, büyük moleküler ağırlıklı maddeler (albumin, fibrinojen) hücre dışına çıkar ve ödeme yol açar. Yara ödemi fibrositlerin, fibroblastlara dönüşümü için başlatıcı uyarı görevi yapar. Sıvı birikimi; fibrositlerin fibroblastlara dönüşmesi ve hücre proliferasyonunun başlaması ile hızlı doku granülasyonuna yol açan tetikleyici

mekanizmadır. Yeni kapiller ve fibroblastların oluşumu epitelizasyon için gereklidir. Fibroblastlar substrat olarak parçalanmış kan pıhtılarından kaynaklanan aminoasitleri kullanarak tüm iyileşme prosesi boyunca çoğalıp migrasyon yaparlar (22, 76).

Anjiogenezis: Mevcut venüllerin anjiogenik uyarıya maruz kalması ile (Tablo- II) , bu damarlardaki endotelial hücreler vasküler bazal membranı parçalayıcı enzimler sekrete eder. Bu olaydan 24 saat sonra endotel hücreleri anjiogenik uyarı doğrultusunda göç ederler. Bunlar bölünüp farklılaşarak tübüler bir lümen oluşturur ve böylece vasküler ağın dalları meydana gelir. Yeni oluşan bu damarların bir bölümü sonradan geriler ve kaybolur (30).

Direkt anjiogenik faktörler:	İndirekt anjiogenik faktörler:
<ul style="list-style-type: none">• Heparin bağlayıcı anjiogenik faktör• PDGF• TGF-α• TNF- α	<ul style="list-style-type: none">• TGF-β• PG-E1• PG-E2

Gelişen yeni kan damarlarının bazal membranlarında lokal yıkım alanları görülür. Yine ESM' te görülen bu gibi değişiklikler endotel hücrelerinden kaynaklanan ekstrasellüler proteolitik aktiviteye bağlıdır (79, 100).

Endotel hücreleri iki tür metalloproteinaz üretirler:

a) Kollajenaz : İntersitisyel kollajeni yıkar (24).

b) Stromelysin : Geniş bir substrat grubu vardır. Bunlar proteoglikanlar, fibronektin, laminin, ve tip IV kollajendir. Ayrıca yardımcı düzenleyiciler olarak bağ dokusu yıkıcı metalloproteinazları ve doku metalloproteinaz inhibitörü de içerir (101). Kültürle çoğaltılmış endotel hücreleri uygun stimuluslar ile plazminojen aktivatörlerinin üretimini artırabilirler. Benzer şekilde bu proteolitik aktivite spesifik inhibitörlerle durdurulabilir. Endotel hücreleri PAI- 1 denen güçlü bir plazminojen aktivatör inhibitörü de üretirler (100, 101).

Doku travmasından sonra en erken olaylardan biri vasküler yaralanmanın bulunduğu yerde aktif plateletlerden TGF- β ve PDGF açığa çıkmasıdır. PDGF, anjiojenik bir madde olup vasküler düz kas gelişmesini uyarır. Anjiojenezis de heparinin de önemli etkileri vardır. Heparin; endotelial hücre hareketini uyarır, anjiojenetik faktörlere bağlanarak etkilerini artırır, heparin bağlayan büyüme faktörünü serbestleştirir ve aktivasyonunu artırır. Heparin antagonistleri anjiojenezisi bloke eder (30).

Kollajen sentez ve yıkımı, endotelial bazal membran kompozisyonunu veya sellüler matriks bağlantılarını değiştirerek anjiojenezisi kontrol eder. Diğer bir deyimle, anjiojenezis vasküler ekstrasellüler matriks birikimi ve modülasyonu ile kontrol edilir (30).

Yara bölgesi normal koşullarda hipoksik olup düşük oksijen basıncı, anjiojenezis için bir uyarıcıdır. Neovaskülerizasyon ilerledikçe yara bölgesi hipoksisi ortadan kalkar, bu da anjiojenik uyarıyı azaltır ve ortadan kaldırır (30).

Myofibroblastlar: Yara kontraksiyonunda, ilk olarak 1979'da Gabbiani tarafından tanımlanan ve düz kas hücresi ve fibroblast arasında bir yapısal özellik gösteren miyofibroblastlar rol oynarlar (59). Miyofibroblastlar beta ve gama aktinden oluşan kontraktil aktin mikrofament sistemi içeren hücrelerdir. Yaralanmadan sonraki üçüncü günde ortaya çıkar ve 10 ila 21'nci günler arası maksimum düzeye ulaşırlar. Yaranın kontraksiyon derecesi ile bu hücrelerin sayısı arasında direkt bağlantı vardır. Yara yüzeyi miyofibroblastların kontraksiyonu ile küçültülür. Kontraksiyon sayesinde yara kenarları her gün yaklaşık 1-2 mm ilerler. Kollajen fibril maturasyonu yara kontraksiyonuna çok az katkıda bulunur. Kontraksiyon tamamlandığında bu hücreler ortamdaki kaybolurlar. Daha sonra, bu bölgede yumuşak granülasyon dokusu oluşur ve üzerini epitel dokusu kaplar (1, 59, 103).

C. REJENERATİF FAZ:

Yara iyileşmesinin son fazı olan rejeneratif fazda yeni konnektif doku oluşur. Travmayı takiben aktif platelet ve makrofajların salgıladıkları mediatörlerin etkisi ile çevre dokudan fibroblastların yara bölgesine gelmesi ve proliferasyonu sağlanır. Aktif fibroblastlar beta-interferon sekrete eder. Bu mediatör, otokrin bir inhibitördür. Fibroblastlar her 18-20

saatte bir bölünürler. Plazma, fibroblastlar için mitojen ve gelişme faktörleri içerir (Tablo-III) (30).

Tablo-III: Plazma Fibroblast Mitojen ve Gelişme Faktörleri.	
Mitojen Faktörler	Gelişme Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• PDGF• FGF• Kalsiyum fosfat	<ul style="list-style-type: none">• Somatomedin• EGF• Diğer plazma faktörleri

Yaralanmadan 24 saat sonra fibroblastlardan kollajen sentezi başlar. Ancak üçüncü veya dördüncü günden önce belirgin bir kollajen birikimi olmaz. Bu da yaranın ilk gerçek kırılma kuvvetine (breaking strength) tekabül eder (70). Hem tip I hem de tip III kollajen üretilir. Ancak yarada başlıca tip III kollajen üretilir. Birinci haftanın sonunda kollajenin yıkım hızı artmıştır ve bu aktivite anormal durumlarda birkaç ay yüksek kalabilir. Bu dönemden sonra yeniden şekillenme (remodelling) olur. Tip III kollajenin çoğu tip I kollajen ile yer değiştirir. Bu yeni kollajen lifleri mekanik strese göre yeniden yönelirler. Kollajen molekülleri sıralı bir şekilde yıkılır. Önce kollajenaz bir polipeptid zincirinin spesifik bölgesinden tek bir proteolitik ayrışma yapar. Sonra bir seri proteaz reaksiyon ürünleri ile etkileşerek onları fagosite edilecek küçük parçacıklara böler. Nötrofil ve epitelial hücrelerce de üretilmesine rağmen kollajenaz majör olarak makrofaj ve fibroblastlarca üretilir (66).

Yaranın kollajen içeriği en üst düzeye üçüncü haftada ulaşır. Ancak maksimum gerilme kuvvetinin elde edilmesi aylar alır. Hiçbir zaman sağlam dokunun düzeyine ulaşmaz. Yaranın gerilme kuvveti yara ayrışına kadar yükleme ile ölçülür ve skar dokusunun birim bölgesindeki ağırlık olarak ifade edilir (g/mm^2).

Yara gücündeki yavaş gelişme, hem kollajenin yeniden yapılanmasına hem de kollajen fibrilleri arasındaki intra ve intermoleküler çapraz bağlanmaya bağlıdır. Yeni oluşan granülasyon dokusunun olgun skar dokusuna dönüşümü sırasında aşağıdaki değişiklikler meydana gelir:

1. Devaskülerizasyon

2. Ödem sıvısının emilimi
3. Kollajenin yeniden yapılanması
4. Kollajen moleküllerinin kollajen fibrilleri şeklinde stabilizasyonu

Olgun skar dokusunun oluşumu sırasında tip III kollajen dereceli olarak tip I kollajen ile yer değiştirir (69).

Fibroblastların kollajen fibrillerini sentezledikten sonra mitotik aktiviteleri sona erer. Kollajen fibrilleri matüre olurken hücre dansitesi ve yara vaskülerizasyonu azalır. Skar formasyonu başlar. Hem kollajen birikimi hem de fibroblast oryantasyonu, son fazda hücre dışı matriksin çoğunu oluşturan fibronektinle belirlenir (15, 69, 72).

Yeni oluşmuş granülasyon dokusunda hücre hareketi hyalüronik asitin varlığına bağlıdır. Hyalüronik asit hücre motilitesi ve mitozunu artırır. Hücre laminası ve yer substansı arasındaki yapışma ve ayrılma kolaylaştırılır. Yoğun hidrasyon ile kollajen fibrilleri ve hücreler arası boşluk yaratan şişme meydana gelir (15).

EKSTRASELLÜLER MATRİKS VE HÜCRE-MATRİKS İLİŞKİLERİ:

Herhangi bir doku hacminin büyük kısmını oluşturan ESM, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir jel içine gömülü fibröz yapısal proteinler ve yapıştırıcı (adeziv) glikoproteinler içerir. Çok iyi bilinen yumuşak doku turgoru ve iskelet dokusu rijiditesini sağlama görevi dışında ESM, hücrelerin üzerinde oturacağı, göç edeceği ve çoğalacağı bir madde oluşturarak doğrudan doğruya hücrelerin biçim ve görevini etkiler (35). Çoğu ESM' nin şu alt birimleri vardır:

1. Kollajen:

Kollajen, fibröz bir proteindir ve vücuttaki total proteinin % 25- 30' unu oluşturur. Deri tendon, kan damarları, kemik gibi dokulardaki organik kitlenin büyük bir bölümünü meydana getirir. Karaciğer, dalak, böbrek gibi parankim içeren organların fibröz yapısında bulunur. Turnover düzeyi günde % 5' in üzerinde bildirilmiştir . Kollajenin en az onüç tipi tarif edilmiştir. Bizim için önemli olanlar strese dayanabilen fibriler kollajenlerdir (Tip I, II, III).

Bunlar toplam vücut kollajenin % 95' ini oluştururlar ve molekülün en uzun kısmı hidrojen ile bağlı üçlü heliks yapısındadır . Bunlara a zincirleri denir. Her bir a zincirinin aminoasit dizisinde en belirgin özellik her bir üçüncü rezidüde glisin olmasıdır. Bu nedenle aminoasit dizisi (Gly- X- Y)^o olup n= 338 kadardır. X ve Y sıklıkla prolin ve hidroksiprolindir (47, 64, 69, 102).

Kollajen molekülleri, prolin ve lizin hidroksilasyonu, hidroksilizin glikozilasyonu ve proalfa kollajen zincirlerinin tripl heliks içine girmesi ile prokollajen fibriller meydana getirir. Daha sonra prokollajenden, protokollajen hidroksilaz enzimiyle kollajen monomerleri oluşur. Kollajen monomerler fibriller içinde toplanır, intermoleküler bağlarla stabilize olur. Gerilmeye ve erimeye dayanıklı bir yapı kazanır. (1, 30, 69).

a zincirleri prolin hidroksilaz ve lizin hidroksilaz enzimleri ile kollajen sentezinin ribozomal fazında, hidroksiprolin ve hidroksilizine dönüştürülür (28, 71, 97).

Hidroksiprolin ve hidroksilizin hemen hemen kollajene özgüdür. Kollajenin biyokimyasal araştırmalarında en yararlı parametrelerdir. Hidroksiprolin ölçümleri ve radyoaktif işaretlenmiş prolin döngüsü kollajen çalışmalarında standart laboratuvar teknikleridir (102).

Askorbik asit, hem prolin ve lizin hidroksilazlar için zorunlu kofaktördür hem de kollajen biyosentezini uyarır ve prokollajen mRNA' ların düzeyini artırır. Aynı şekilde TGF- β , insülin-like growth faktör ve interlökin-1 kollajen sentezini artırır. TNF- α , interferon- δ ve steroidler kollajen gen transkripsiyonunu inhibe eder(30, 69).

İyileşme sürecinin farklı evrelerinde muhtelif kollajenler ortaya çıkmakla birlikte Tip-I ve Tip-V önemlidir. İyileşen yaralarda kollajen Tip-III baskındır. Kollajen tip V neovaskülerizasyonla birlikte artar. Endotel hücreler ile kollajen Tip V arasında güçlü bir korelasyon vardır. Yaralanmadan üç hafta sonra taze skardaki gerginlik, nihai gerginliğinin %20' sine ulaşır. Zamanla oluşan artış, sadece kollajen birikimi ile değil aynı zamanda kollajenin çekilmesi ile de oluşur (30, 69).

Olgun kollajen normal vücut ısısı, pH ve iyonik konsantrasyonlarda proteolitik

enzimlere son derece dayanıklıdır. Yıkım ancak spesifik bir enzim olan kollajenaz ile mümkündür. Kollajenaz, epitel hücreleri, derinin dermal tabakası, sinoviyal sıvı, kolonun mukoza hücreleri ve polimorf nüveli lökositler gibi çeşitli dokularda gösterilmiştir. İyileşmekte olan cilt yaralarında kollajenaz skar üzerini örtmekte olan epitel hücrelerinden izole edilmiştir (32, 64, 69, 96).

Nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından yapılan kollajenazlar iltihap ve yara iyileşmesinde kollajenin parçalanmasında rol oynarlar. Parçalanma zedelenen alanda atıkların uzaklaştırılması ve defektin kapatılmasında gereken bağ dokusu onarımı için model oluşturmada yardımcıdır (22, 61, 64).

2. Adeziv Glikoproteinler:

Bir taraftan büyük çoğunluğu hücre dışı matriks komponentlerini tutan diğer taraftan spesifik integral hücre membran proteinlerini bağlayan farklı iki yapısal protein niteliği taşır. Böylece ESM komponentlerini birinden diğerine ve hücrelere bağlar. Bu grup fibronektin, laminin, trombospondin, tenosin ve diğerlerini içerir.

a) Fibronektin:

Erken yara ekstrasellüler matriksinin, majör komponenti olan fibronektin yüksek molekül ağırlıklı (400 000 dalton), birbirine disülfid bağları ile bağlı iki zincirden oluşan bir glikoproteindir. Travmatize olan endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sentezlenir böylece yara yerinde fibronektin birikimi olur. Çoğu integrin hücre adezyonunda anahtar rol oynadığı düşünülen tripeptid arginin- glisin- aspartik asit spesifik aminoasit zincirlerini fark eden matriks proteinlerine bağlanır. Bu nedenle fibronektin doğrudan hücrelerin tutulması, yayılması ve göçüne etkir. Fibronektin, özel yollarla ve integrin reseptörleri aracılığı ile diğer çok sayıdaki ESM komponentlerini (kollajen, fibrin, heparin ve proteoglikanlar) bağlar. Hücre yüzeylerinde, konnektif doku matriksinde ve hücre dışı sıvıda bulunur. Bu hücrelerin fibrin matriksine yapışmasında rol oynar. İki hafta sonra fibronektin normal düzeye döner (36, 46, 59, 60, 86, 90).

b) Lamilin:

Bazal membranlarda en fazla bulunan ve yara iyileşmesinde etkili diğer önemli bir glikoproteindir. Birbirlerine disülfid bağları ile bağlı üç zincirden (A, B1 ve B2) oluşan bir yapıdır. Bu büyük (800- 1000 kilodalton) çapraz biçimli yapı öncelikle tomurcuklanan kapillerlerin büyüyen ucunda, göç eden endotelial hücreler tarafından bazal membran proteini olarak sentezlenir. Bir taraftan bazal membranı geçerek hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere ve diğer taraftan kollajen tip IV ve heparin sülfat gibi matriks komponentlerine bağlanır. Yara iyileşmesinin erken evrelerinde revaskülerizasyon ve reepitelizasyon aşamalarında bazal membranlarda yoğun olarak bulunur. Endotel hücre kültürlerinde lamilin, anjiogeneziste çok kritik olan endotel hücrelerinin dizilmesi ve sonuçta kapiller tüp oluşumunu ayarlar. Lamilin aynı zamanda hücrelerin bağ dokusu maddelerine bağlanmasını yönlendirdiğine inanılır. Çeşitli hücre tiplerinin büyüme, yaşamını sürdürme, gelişme, farklılaşma ve hareket gibi aktivitelerini hızlandırır (22, 31, 86).

3. Proteoglikanlar:

Bir protein kora kovalen bağlanan glikozaminoglikanları (dermatan sülfat ve heparan sülfat gibi) içerir. 200 000 kilodalton molekül ağırlığındadır. Bağ dokusu yapı ve permeabilitesini düzenlemede farklı rol oynarlar. Proteoglikanların fibroblastlarca sentezlendiği gösterilmiştir. Proteoglikanlar aynı zamanda hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen integral membran proteinleridir. Örneğin sindekan, temel fibroblast büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin ve kollajen, fibronektin, trombospondin bağlayan bir internal membran glikoproteinidir. Hücre iskeletindeki aktin ile ilişkilidir ve epitel tabakaları yapısını korumaktadır (1,30, 59, 64, 68, 83).

4. Retikülin ve Elastin:

Retikülin: Yaraların ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerinde yara iyileşmesinin erken safhalarında ESM' te çok dallı liflerden oluşan retikülinin varlığı gösterilmiştir. Retikülin biyokimyasal olarak kollajenden farklıdır. Hidroksiprolin içermez ve dağılımı olgun

kollajeninkine değil fibronektine benzer. Retikülün liflerinin orijinleri ve yara iyileşmesindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir (46).

Elastin: Dokularda uzayabilme ve kısalabilme özelliklerinden sorumlu doku proteini. Kollajen kadar yaygın olmamakla beraber özellikle sözü geçen fiziksel özelliklere sahip dokularda, örneğin akciğer, büyük kan damarları ve bazı elastik ligamanlarda mevcuttur. Elastin, 70 000 dalton molekül ağırlığında çözünür bir monomer olan tropoelastin olarak sentezlenmektedir. Kollajenden farklı olarak tropoelastin peptid uzantılarına sahip bir öncül formda sentezlenmez. Elastin, fizyolojik işlevlerini yerine getirirken proteinin uzaması ve ardından kısalmasını sağlayan dağınık helezon şekilleri gösterir (7).

Epitelizasyon: Epitelial rejenerasyon, marjinal epidermisin cevabıdır. Bu cevap hücre migrasyonu, hücre proliferasyonu ve yara sonrası yeniden yapılanmayı kapsar. Epitelial aktivitenin en erken habercisi, hücre migrasyonunun başlamasıdır ve yaralanmadan yaklaşık 18- 24 saat sonra olur. Hücre hareketlenmesini uyaran mekanizma tamamen açıklanmış değildir (79).

Eğer tüm epidermal katlar etkilenmişse epitelizasyon yara kenarlarından başlar. Yüzeysel yaralarda bazal hücre tabakaları sağlam ise epitelizasyon sağlam kalan diferansiye matür epidermis hücrelerinin mitozu ile sağlanır. Reepitelizasyon üç bölümden oluşur; bazal lamina hücrelerinin hareketi, yara yüzeyinin karşısına geçen hücrelerin mitozu ve yeni oluşmuş hücrelerin matürasyonu (76).

Sağlıklı deri epitel ünitesinin mekanik stabilitesini sağlayan desmozomlar, doku yaralanması sonrası erken fazda ayrılır. Onların sitoplazmasındaki keratinositler periferik aktin fibrillerini etkilerler. Buna ek olarak tonofibril retraksiyonu olası hücre hareketini oluşturur. Yaralanmadan 24 saat sonra bazal hücre tabakasından hücreler ameboid tarzda yaranın karşısına geçer. Bazal laminanın üzerine veya bazal lamina parçalandığı takdirde fibrin, Tip V kollajen ve fibronektinden oluşan geçici lamina üzerine göç ederler. Keratinositler kendi matrikslerini oluşturur. Hareket kapasitelerinin yanında keratinositlerin

fibronektin üretme kapasitesi de vardır. Yukarıda anlatıldığı gibi fibronektin, hücrelerin hareket ettiği matriksi de oluşturur. Hücre hareketi esnasında geçici bazal lamina, üretilen Tip IV kollajen ve lamilin ile son formuna çevrilir (8, 15, 19, 23).

Tahrip olmuş epitelyal hücrelerin birbirlerine temasının kaybolması migrasyonu başlatır. Bunu izleyen yara kapanması devresinde tüm yüzler temas edince migrasyon biter. Yeni bazal lamina adım adım yapılır. Birinci hücre yaranın yüzeyinde kalır (self - implantasyon olarak isimlendirilir), ikincisi bunun üzerine hareket eder ve orada kalır ve bir sonraki de onun üzerine gelir (*Lead-frog* hipotezi). Sadece bazal lamina hücreleri DNA üretimi ve hücre bölünmesi yeteneğine sahiptir. Hücre migrasyonu ve proliferasyonu aynı anda oluşan fakat birbirlerinden bağımsız olaylardır (15, 23).

Yaralanmadan 24- 36 saat sonra marjinal epidermiste mitoz artışı gözlenir. Epitel hücreleri yassılaşılarak yaprak şeklinde uzanır ve yüzeyden aşağıya doğru bir derinleşme görülebilir. Ölü ve canlı kollajen lifleri arasında yol açılarak bir ayrışma görülür. Böylece kalan kabuk yüzeye doğru yer değiştirir. Hücreler ancak canlı doku üzerinde hareket eder. Bu olay, ESM içinden bir yol açan kollajenaz ve plazminojen aktivatörleri tarafından kolaylaştırılır. Ayrıca hücrelerin kollajen ve diğer substratlara adezyonunu artırır (61).

48 saat içinde tüm epitel defekti devamlı ince bir epitelyal kabukla örtülür. Epitel hücreleri proliferatif cevapta rol oynayan hem bazal hem de suprabazal hücrelerdir. Ancak göçen hücreler, özellikle başlangıçta örtü görevi görenler, esasen bölünmeyen hücrelerdir. Hem insanlarda hem de hayvanlarda insizyon yaralarında marjinal epitelde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; DNA sentezi ve mitoz çok düşük veya hiç yoktur. Ancak yara kenarından 15- 20 hücre çapı uzaklıkta bu mitozun fazla olduğu görülür. Pik aktivite, yaralanımdan 2- 5 gün sonra görülür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uyarıya yanıt veren hücrelerde hücre siklus zamanı çok düşüktür (32, 41).

Epitelde migrasyon hızı saatte 7 mikrometre olarak belirtilmiştir (22). Genelde yara tabanındaki epitelizasyon daraltıcı veya yara daraltıcı kapatma ile daha da hızlanır. Bu da dermisten aşırı dehidratasyonu önler. Epitel yara iyileşmesinin tamamlanması için artmış

proliferasyonun birkaç gün sürmesi gerekir. Hücre proliferasyonu ile beraber epitelial örtü kalınlaşması üç gün sonra görülür. Granüler tabaka başlangıçtan dört gün sonra görülür ve başlangıçtaki iyileşmiş epitel normale göre daha kalındır. Dermis ve subkutan dokular yeni damarların ve fibroblastların proliferasyonu ile iyileşirler ve granülasyon dokusu oluşur. Granülasyon dokusu deyimi, bu dokunun pembe, geniş doku defekti yüzeyinde granüler bir görünüm verdiği için kullanılmaktadır. Çok ince, granüler, kolayca kanayabilen yeni kapillerlerin oluşturduğu kıvrımlardır. Vasküler proliferasyon, cerrahiden iki- üç gün sonra başlar. Endotelial hücreler bir şerit halinde tomurcuklanır, bu olaya anjiogenezis veya neovaskülarizasyon denir (31, 55).

Matür epidermis genellikle hücre proliferasyonunu düzenleyen, mitozu inhibe eden faktörler üretir. Yarada epidermis fonksiyonları bozulur ve bu faktörler sentezlenemez. Böylece mitoz üzerindeki inhibisyonun kaybolması ile kalan hücreler proliferolurlar. EGF ve FGF gibi çeşitli faktörler mitozu uyararak, granülasyon ve epitelizasyonu stimüle ederler (90).

Yara iyileşmesinde son basamak epitelial matürasyondur. Bu basamak epidermal tabakanın rejenerasyonuna yol açan hücre matürasyonu ile karakterizedir. Bu hücre farklılaşması esnasında enzimatik metabolizma artar. Epitelial glikojen, DNA ve RNA içeriği artar. Keratinizasyon başlar ve sonunda desmozomlar bir hücrenin diğerine yapışmasını artırır ve yara matür epidermisle kaplanır (74, 76).

İnterlökinler: IL-1'in mitoz üzerinde uyarıcı etkisi vardır. IL-1, IL-2 üreten T-lenfositleri tetikler. IL-2 ise T-lenfosit, B lenfosit, granülosit, monosit ve naturel killer hücrelerini aktive eder ve fibroblast proliferasyonunu uyarır (90).

B. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yara iyileşmesinde hücre çoğalması ve yeni doku oluşumu en malign tümörünkinden daha fazladır. Postoperatuar komplikasyonların yaklaşık yarısı yara komplikasyonu olup morbidite ve mortaliteyi etkiler. Yara iyileşmesini olumlu ve olumsuz yönde etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar lokal ve sistemik faktörler olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo-IV) (1,

23, 30).

Tablo-IV: Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler:	
LOKAL FAKTÖRLER:	SİSTEMİK FAKTÖRLER:
Kan akımı	Yaş
Denervasyon	Anemi
Hematom	İlaçlar (Antiinflamatuvar, Sitostatik)
Enfeksiyon	Diabetes mellitus, hormonal faktörler
İyonizan radyasyon	Enfeksiyon, sarılık, malign hastalıklar
Mekanik stresler	Travma, hipovolemi, hipoksi
Koruma sargılar	Malnütrisyon, şişmanlık
Cerrahi teknik	Ortam ısı
Sütür materyali	Üremi
Doku tipi	Avitaminoz, çinko eksikliği

1. LOKAL FAKTÖRLER

a) Kan akımı :

Fibroblastların aktif bölünebilmesi için oksijen basıncının 15 mmHg' dan fazla olması gerekir. Bu da 50- 70 mikrometre yakınlarındaki kapillerin fonksiyonu ile olur. Kan akımını etkileyen herhangi bir faktör (arteriyal hastalık, hipertansiyon, venöz drenaj bozukluğu) yara iyileşmesini bozar. Özellikle alt ekstremitelerde kan akımı yeterli olmayan yaşlı hastalarda basit bir cerrahi girişim, geniş ve zor iyileşen bir ülser oluşumuna neden olabilir. İyi bir kan akımı hem oksijen hem de diğer maddeleri sağlarken yara içinde ve çevresinde oluşan metabolitleri ortamdaki uzaklaştırır. Sık ve gergin konulan sütürler, yaranın kanlanmasını bozabilir. Sütürler dokunun dolaşımını bozmayacak mesafe ve sıklıkta

olmalıdır (2, 25, 33, 54, 61).

b) Denervasyon :

Deneysel denervasyon spontan ülserasyonlara yol açabilmektedir. Minimum bir basınç ve iskemi büyük bir dekübitüs ülseri yapabilir. Bu olgularda kollajenaz aktivitesinin arttığı ve kollajenaz inhibitörlerinin azlığı durumunda iskemi varlığının olayı hızlandırdığı düşünülmektedir (54).

c) Hematom :

Çok karşılaşılan bir yara komplikasyonudur. Yara iyileşmesini geciktirmesinin yanında enfeksiyon kaynağı olabileceği için de önemlidir. Hematom, bakteriyal bulaşma ile ilgisi olmadan toksik bir etki gösterir. Hematomlu fleplerin oniki saat içinde drene edilmesiyle düzeldikleri gözlenmiştir. Topikal trombin uygulamaları da son yıllarda kullanılmaktadır. Drenaj ve basınçlı bandaj uygulamaları hematom oluşmasını önlemede ölü boşluğun iyi kapatılması kadar etkilidir (55, 59).

d) İyonizan radyasyon :

Genelde yara iyileşmesini geciktirir. İlk etki hücre proliferasyonunu önleme ve hücre ölümüdür. Daha sonra stabil olmayan granülasyon dokusu ve obliteratif vasküler değişikliğe yol açar. Bu nedenle cerrahlar, eğer yaranın ışınlanması gerekiyorsa bunun postoperatif ikinci haftadan sonra yapılmasını daha uygun bulurlar (65).

e) Enfeksiyon :

Tek başına yara iyileşmesini geciktiren önemli bir faktördür. Ölü dokular , mikroorganizmalara iyi bir üreme ortamı sağladığı için etkin bir yara debridmanı esastır. Enfeksiyon, epitel rejenerasyonunu, fibroblast proliferasyonunu geciktirir. Daha çok doku yıkımı olduğu için fazla miktarda granülasyon dokusu meydana gelir, daha büyük ve bozuk

şekilli skar dokusu oluşur. Yanık cerrahisinde en önemli ölüm sebebi enfeksiyondur . Enfeksiyonda meydana gelen biyokimyasal bozukluk, kollajen metabolizmasındadır. Enfeksiyon, lizisi artırır. Bu da genelde polimorf nüveli lökositlerdeki lizozomal enzimlerce olur. Enfekte yaralarda fibroblastların sayısı azalır. Yara kenarları yumuşar ve mekanik dayanıklılığı azalır. Enfeksiyonu önlemede genel olarak kabul gören önlemler, cilt temizliği, uygun dezenfeksiyonla cilt dezenfeksiyonu, gereken olgularda profilaktik antibiyotik tedavisidir (59,61).

f) Mekanik stresler :

Hareket, yaranın devamlı travmaya maruz kalarak gerilimin artmasına, ayrıca adrenal bez yoluyla da yara iyileşmesini geciktirici etkiye sahiptir. Deneysel olarak hareket ettirilen hayvanlarda epitel mitozunun azaldığı saptanmıştır (7). Öksürük ve distansiyon intraabdominal basınç artımına yol açarak yaranın iyileşmesini engeller, yarada ayrışmaya neden olur. Hareketsizliğin önemli olduğu yara iyileşmesine en iyi örnekler kemik kırığı, sinir, tendon ve damar yaralanmalarıdır.

g) Cerrahi teknik :

Cerrahi işlemler sırasında doku zedelenmesi en aza indirilmeli, hemostaz iyi yapılmalı, ölü boşluk bırakılmamasına dikkat edilmelidir. Koter fazla kullanılmamalıdır. Dikişlerin gerginliği de önemlidir. Dikiş açılmalarının çoğu cerrahi teknik hatadan kaynaklanır. Karın açılmalarında esas sebep dikişin yara kenarına yakın olmasıdır. Sonuç olarak cerrah dikkatli ve dokuya saygılı hareket etmelidir (44, 45).

h)Sütür materyali:

Cerrahi tekniğin önemli öğelerinden biri kullanılan dikiş materyalidir. En ideal dikiş materyali en az reaksiyon oluşturmaktır, fakat istisnasız tüm dikiş materyalleri dikiş hattında yabancı cisim gibi davranıp az veya çok inflamatuvar reaksiyona sebep olmaktadır. Prolen ve krome katgüt en az, ipek ise en fazla hücrel reaksiyon oluşturur (44, 45).

2. SİSTEMİK FAKTÖRLER

a) Yaş :

Yaşla beraber epitelizasyon, yara olgunlaşması gecikmekte, gerilme direnci düşmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda kollajen seviyesinin farklı olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda yaralar çok çabuk ve daha iyi olarak iyileşir (22, 59, 93).

b) Anemi :

İyileşen bir yarada, oksijen ve beslenme elementleri açısından lokal mikrosirkülasyon çok önemlidir. Hipoksi ve hipovolemi ile birlikte olan ciddi anemi, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Anemik hastalarda karın duvarında yara enfeksiyonu, yara ayrışması insidansı artar (22, 33, 59).

c) Kortikosteroidler :

Glukokortikoidler, inflamatuvar hücre sayısını azaltarak yara iyileşmesinin inflamasyon fazını bozar. Epitelizasyon ve yeni kapiller oluşumu ile fibroblast proliferasyonu üzerine olumsuz etki yapar. Yara gerilim kuvvetini azaltır, kontraksiyonu ise inhibe eder. Prolil hidroksilaz ve lizil oksidazı inhibe eder. Kollegenaz aktivitesini artırır ve kovalan agregasyon gösteren kollajen birikimi olmaz. Diğer yandan kortizon, lizozomal membranları stabilize ederek doku yıkımını azaltır. Steroidler retikuloendotelial sistemi ve fagositozu etkileyerek immün cevabı bozar. A vitamini steroidlerin bu olumsuz etkilerini kısmen antagonize eder (3, 53, 78).

Yüksek düzeydeki progesteron ve östrojen yara iyileşmesini bozar. Bu nedenle erkeklerde yara iyileşmesi daha iyidir (3, 78).

d) Sitotoksik ilaçlar :

İyileşmeyi azaltıcı etkileri vardır, çünkü genelde makromolekül sentezini bozarlar ve çoğalan hücrelerde ya durdurucu ya da öldürücü etki yaparlar (13, 23, 29, 42, 49).

e) Metabolik durum (Malnütrisyon) :

Malnütrisyon, yara iyileşmesini geciktirir. Protein eksikliği özellikle yara direncini etkiler. Çünkü, kollajen ve glikozaminoglikan sentezi bozulur. Yara yeri iyileşmesi metiyonin gibi sülfür taşıyan aminoasitleri tercih eder. Bu da kollajen ve glikozaminoglikan sentezini etkiler. Kişisel diyet faktörleri de yara iyileşmesini etkiler(84, 85, 89).

Yaygın olarak bilinen **C vitamini eksikliğinde** görülen skorbütte zayıf bir iyileşme gözlenir. Askorbik asit, prolin ve lizil hidroksilaz enzimlerinin aktivasyonu için gereklidir. Eksikliğinde, prolin ve lizin hidroksilasyonunda bozulma, kollajen sentezinde ve doku gerilim direncinde azalma meydana gelir (22, 85).

Çinko eksikliği de yara iyileşmesine zıt etki yapar. Çünkü bu metal, pek çok enzim için kofaktördür (DNA ve RNA polimeraz gibi). Sonuçta epitel ve fibroblast proliferasyonunun olmadığı tespit edilmiştir.Şiddetli yanıklarda çinko eksikliği düşünülmektedir(30, 85).

A vitamini, inflamatuvar hücrelerin yara granülasyon dokusu içine erken göçü için gereklidir.Inflamasyon fazında steroidlerin veya insülin eksikliğinin meydana getirdiği inhibitör etki A vitamini ile antagonize edilebilir (78).

E vitamini, steroidler gibi membran yapılarını stabilize ettiği için yara iyileşmesini kollajen sentezi aşamasında inhibe eder.Bu etki A vitamini ile antagonize edilebilir(30,85).

Beslenmenin önemini en iyi ortaya koyan entero- kütanöz fistüllerdir. Total parenteral beslenme ile fistül kısa sürede kapanır (85).

f) Diyabetes Mellitus :

Diyabette görülen nöropati, ateroskleroz ve enfeksiyona yatkınlığın yara iyileşmesini geciktirdiği çok eskiden beri bilinmektedir. Deneysel olarak diyabetlilerde kollajen birikiminin azaldığı, erken kapiller büyümenin bozulduğu gösterilmiştir. İnsülin verilmesi ile bu sorunlar düzelmektedir. İnsülin iyileşmenin erken döneminde önemlidir. İnsülin inflamatuvar cevabı etkiler. Diyabetlilerde yara iyileşmesinin ilk koşulu kan şekerinin kontrol altında tutulabilmesidir. Bu da en iyi insülin infüzyonları ile sağlanabilmektedir. Ayrıca A vitamini de diyabetin bu etkisini antagonize eder (23, 85, 104).

g) Sarılık :

Sarılıklı hastalarda yara ayrışması ve insizyonel herni ihtimalinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Sarılıklı hastalarda yara fibroblastlarının geç ortaya çıktığı, damarların oluşmasının geciktiği ve yara direncinin düştüğü gözlenmiştir. Deneysel bulgular sarılığın yara iyileşmesini bozduğunu göstermesine rağmen klinik bulgular yetersizdir. Sarılığın predispozisyon yaratacağı düşünülerek K vitamini verilmeli ve antibiyotik profilaksisine başlanılmalıdır (97).

h) Obezite :

Cilt altı yağ tabakasının fazla olması, ölü boşluğun kapatılması ve hemostaz zorluğuna yol açarak enfeksiyona olan eğilimi artırır. Enfeksiyon oranı normalde % 1.8 iken obez hastalarda bu oran % 13.5 olarak saptanmıştır. Ayrıca insizyonel herni gelişimi artar ve ameliyat zorlukları ortaya çıkar (85).

i) Çevre ısısı :

Fazla sıcak ve soğuk, doku hasarı ve vasküler tromboz yapabileceğinden iyileşmeyi geciktirirler. Sıcak havalarda yara yavaş iyileşir. Çevre ısısı 20° C 'den 12° C ' ye düşürülürse yaranın gerilme direncinin % 20 azaldığı gözlenmiştir. 5° C ' de kış uykusuna yatan hayvanlarda granülasyon dokusu epitelizasyonunun tamamen durduğu gösterilmiştir (23, 72, 91).

YARA İYİLEŞMESİNDE KOMPLİKASYONLAR

Bunları beş ana başlık altında inceleyebiliriz :

1. Yara açılması :

Cerrahiden sonraki birinci haftada daha çok görülen komplikasyondur. Kollajen çapraz bağlanmalarından önce olur. Aşırı yara gerilmesi, özellikle ani mekanik stres artışı, sistemik faktörler örneğin metabolik bozukluklardan (hipoproteinemi, vitamin C eksikliği) sakınılmalıdır. Bunlar sonuçta nedbenin zayıflamasına neden olurlar (29, 30).

2. Hipertrofik skar ve keloid :

Travma sonrası bağ dokusunda aşırı üretim olur. Doku daha sert ve kalındır. Histolojik olarak iki tipi daha sık görülür. Genellikle helezon tarzında dizilmiş kollajen de kalın hiyalinize bantlar şeklindedir. Bunlar da sıklıkla yüz, boyun, göğüs ve omuzda görülür. Hipertrofik skarlar kendiliğinden bir veya iki yılda düzleşir. Ancak keloid kalıcıdır ve hatta orijinal cerrahi bölgesinin dışına taşabilir. Keloid oluşumu kişisel eğilime bağlıdır ve bilinmeyen nedenlerden ötürü zencilerde daha sık görülür (29,30).

3. Yara büzüşmesi :

Miyofibroblastların hareketine bağlıdır. Bu olayın aşırı olması kontraktür veya skatrizasyon olarak değerlendirilir. Yara yerinde ciddi deformiteler meydana gelir. Sıklıkla el ve ayak tabanında oluşur. Buralarda normalde de minimal bir yara büzüşmesi görülür.

4. Yara kenarı kanseri :

Deneysel çalışmalarda belli dokularda hücre çevriminde tümör indüksiyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Böylece yara bölgesinde hücre proliferasyonunda artış görülür. Günümüzde bu fenomene yara kenarı kanseri denir.

5. Diğer komplikasyonlar :

Ayrıca yara iyileşmesinde ağırlı skarlar, pigmentasyon değişiklikleri, implantasyon kistleri gibi komplikasyonlar da görülmektedir (29, 30).

C. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO₂) kapalı bir basınç odasında, bir atmosferden daha yüksek basınç altında, aralıklı olarak % 100 oksijen solutmak suretiyle uygulanan bir tedavi yöntemidir (37).

Tedavi, tek veya birden fazla hastayı barındırabilen basınç odalarında yapılmaktadır. Her iki basınç odası tipinde de hasta oksijeni maske, başlık veya endotrakeal tüpten solur. Tek kişilik basınç odasında hasta oksijeni ortamdan da soluyabilir. Bir atmosfer basınçta % 100 oksijen solunumu veya topikal uygulanan HBO₂ tedavisi olarak kabul edilmez, hastanın basınç odasında inhalasyonla bir atmosfer basıncından (ATA) daha yüksek basınçta oksijen solunması gerekmektedir (37, 98).

TARİHÇE

Hiperbarik sistem ilk olarak 1662' de *Henshaw* tarafından körük düzeneği ve kapaklar kullanılarak kapalı bir oda içinde hem yüksek hem de alçak basınç sağlamak suretiyle kurulmuş, yüksek basınç akut hastalıkların, alçak basınç ise kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Oksijenin tedavi edici özelliği ise 1775' de oksijenin keşfinden sonra ilk kez *Priestley* tarafından bildirilmiştir. 1830' lu yıllarda Fransa' da *Junod*, *Tabarie* ve *Pravaz* adlı araştırmacılar hiperbarik basınç odası sistemi kullanarak 2- 4 ATA arasındaki basınçlarda bazı hastalıkları tedavi etmişlerdir (37, 52, 98).

1841 yılında *Triger*, *Loire* nehri yatağı kazılırken çalışan işçilerde disbarik problemlerin oluştuğunu tespit ederek ilk deneyimini bildirmiş, 1879' da Fransız cerrah *Fontain* tarafından yapılan mobil basınç odası ise çeşitli hastalar için kullanılmıştır. HBO₂' nin santral sinir sistemi ve pulmoner sistem üzerine olan toksik etkileri 19. yüzyılın başlarında *Paul Bert* ve *Lorrain Smith* tarafından tanımlanmıştır (51, 52, 98).

HBO₂ tedavisi 1930' lardan itibaren Amerikan ve İngiliz donanmaları tarafından dekompresyon hastalığının tedavisi için rutin olarak kullanılmaya başlandı. Daha önceleri uzun süren hava tedavi tabloları kullanılmaktaydı (98).

Klinik HBO₂ kullanımı *Churchill - Davidson* ve *Boerema*'nın çalışmalarıyla başlamıştır. 1961 yılında *Boerema* ve *Brummelkamp*'ın hiperbarik oksijeni gazlı gangren tedavisinde uygulamaya başlamalarını takiben bilim adamları ve klinisyenler tecrübelerini ve çalışmalarını paylaşmak için ilk defa 1963'te Amsterdam'da uluslararası bir toplantıda bir araya gelmişlerdir. Bu tarihten günümüze oluşturulan uluslararası komiteler her yıl yeni toplantılarla HBO₂ tedavisinin esaslarını ve yeni gelişmeler ile uygulamalarını belirlemektedir (51, 52).

FİZYOLOJİ :

Anaerobik bakterilerin haricindeki mikroorganizmalar, yeryüzündeki yaşamlarını ve normal hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için oksijene ihtiyaç gösterirler. Oksijen hücre içerisinde enerji açığa çıkaran biyokimyasal reaksiyonlar zincirinde gereklidir (98).

Hiperbarik oksijenizasyonun klinikte uygulanımı ile insan vücudu üzerine iki temel etki söz konusudur. Mekanik etki veya basıncın direkt etkisi ile vücuttaki tüm dokularda, kanda ve hücrelerde oksijen parsiyel basıncının artışıdır (48, 51, 52).

Basıncın direkt etkisi :

Temel gaz kanunlarından *Boyle* kanununa göre, gazların basınçları ve hacimleri arasında ters bir orantı söz konusudur. Basıncın artışıyla dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Ayrıca kabarcıkların yüzey gerilimleri de büyüklükleri ile ters orantılıdır. Büyük kabarcıklar küçüklerden daha stabildir. Kabarcıklar küçüldükçe yüzey gerilimleri artacağından, çap belli bir değere düştükten sonra kollabe olup absorbe edilir. Basıncın mekanik etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve iatrojenik hava embolisi vakalarının tedavilerinde görülür. Bu gibi hastalıkların tedavisinde kabarcıkların küçülüp kollabe olması önem taşımaktadır. Böylece doku perfüzyonu tekrar sağlanabilmektedir (51, 98).

Artmış oksijen parsiyel basıncı :

Hiperbarik ortamda % 100 oksijen solunduğunda Henri kanunu gereğince plazmada oksijenin çözünürlüğü artar. Hastanın fizyolojik ve fizyopatolojik koşullarına bağlı olarak, artmış oksijen basıncının etkisi dokularda biyokimyasal reaksiyonlarda gözlenir (103, 106). Plazmada çözünmüş oksijen miktarını artırır. Normalde 1 gram hemoglobin 1.34 ml oksijen ile bağlanabilir. 100 ml kanda hemoglobin konsantrasyonu 15 gramdır. Hemoglobin % 100 satüre edildiğinde 100 ml kan 20.1 ml hemoglobinle bağlı oksijen barındırır. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda % 97 satüre olan hemoglobinin saturasyonunu % 100'den daha fazla artırmak mümkün olmayacağından kanda hemoglobinle taşınan oksijen miktarı da artmayacaktır (37, 98).

Hiperbarik koşullarda solunan oksijen parsiyel basıncındaki artıştan ötürü, plazmada çözünen oksijen miktarı da artar. Örneğin 1 ATA' da hava solunduğunda kanın 100 ml'inde 0.3 ml olan çözünmüş oksijen miktarı, 3 ATA' da % 100 oksijen solunduğunda 100 ml kanda 6.8 ml'ye kadar yükselir (37).

1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda 100 ml arteriyel kanda 20 ml oksijen bulunurken, karışık venöz kanda 14 ml'ye düşmektedir. Yani 100 ml kandan dokularda kullanılan oksijen miktarı 6 ml'dir. Bu değer 3 ATA' da % 100 oksijen solunduğunda sadece plazmada çözünen oksijen miktarına eşittir. Bu durumda oksihemoglobine gerek kalmaksızın, dokuların ihtiyacını karşılayacak yeterli oksijenizasyon mümkündür. Plazmada çözünmüş oksijen hücreye direk girebilmektedir. HBO₂ tedavisiyle hemoglobinsiz yaşamı devam ettirmek mümkündür (37, 48, 92).

Hiperbarik ortam miyokard hücreleri üzerine doğrudan etkiyle uyarılabilirliği ve iletiyi azaltır. Böylece bradikardiye neden olur.HBO₂ kalp atım hacminde azalmadan ziyade bradikardiye bağlı olarak kardiyak output' ta % 10- 20 arasında düşmeye yol açar. Kan basıncında herhangi bir değişiklik olmaz. Hiperoksinin vazokonstrüktif etkisinden dolayı dokulara giden kan miktarı azalır, fakat plazmada artmış olan çözünmüş oksijen parsiyel basıncı nedeniyle akım azaldığı halde dokuların yüksek düzeyde oksijenizasyonu sağlanır (98).

HBO₂' nin oluşturduğu vazokonstrüksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek diyaperez ve vasküler permeabilite artışını azaltır. Böylece transkapiller sıvı geçişi değişerek, ekstrasvasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır. İntersitisyel sıvı basıncını düşürerek hipoksi ve iskeminin yaptığı ödemin gerilemesinde yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijenin bu etkisinden, yanıklarda, serebral ödemlerde, periferik travmalarda, embolilerde, purpura fulminans tedavisinde yararlanılmaktadır (37, 98, 106).

Yara iyileşmesine etkisi

Yaralanmış doku hipoksiktir. Parsiyel oksijen basıncı 5- 15 mmHg.' ya kadar düşebilir. Oysa yara iyileşmesi için gerekli olan kollajenin fibroblastlarca sentezlenebilmesi için minimum 30- 40 mmHg parsiyel oksijen basıncı gereklidir. HBO₂ ile doku parsiyel oksijen basıncının artırılması, fibroblastik aktivite artışı kollajen matriks birikimine yol açar. Anjiyoneojenez ise hipoksi ile uyarılır. Böylece günde 2- 4 saat süreyle uygulanacak HBO₂, kollajen matriks birikimini sağlarken geri kalan sürede de hipoksinin anjiyoneojenezisi uyarıcı etkisiyle vasküler proliferasyonun gelişimine katkıda bulunur (51, 52, 83).

HBO₂, kemik dokuda bozulan iyileşme süreçlerinde de hipoksiyi ortadan kaldırıp osteogenezisi uyararak iyileşmeyi hızlandırır. Bu etkileriyle HBO₂, diyabet ve varis ülserlerinde, termal yanıklarda, deri greft ve fleplerinde, osteoradyonekrozda, osteomyelitte, mikrocerrahiden sonra yardımcı tedavi olarak yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılır (106).

Enfeksiyon üzerine etkisi (antibakteriyal etki)

Oksijen için tedavi sınırları oldukça önemlidir. Tedavide amaç hastaya zarar vermeksizin bakteriyi ortadan kaldırmaktır. Tek hücreli mikroorganizmalar özellikle bakteriler, hiperoksiye bifazik cevap verirler. 1 ATA' da % 100 oksijenli ortamda E.Coli, *P.Aeuroginoza*, *Staf. Aureus* gibi aerob bakterilerin gelişmesi hızlıdır. Fakat 1.3 ATA üzerinde oksijen inhibisyon yapar (98).

Oksijen- NADPH oksidaz sistemi temel mikrobisidal sistem olsa da, lökositlerin bakterisid etkilerinin tek mekanizması değildir. Temelde ikiye ayrılan bu mekanizmaların birincisi oksijenden bağımsız, ikincisi ise oksijene bağımlı antimikrobiyal sistemlerdir (98).

Oksijenden bağımsız antimikrobiyal sistemler

Hipoksik şartlarda bakteriler fagosite edilebilmelerine rağmen öldürülmeleri bozulabilir. Fagositoz anında vakuol içi pH düşer. Asit vakuol pnömokoklar gibi bazı mikroorganizmalara karşı öldürücü olabilir. Düşük molekül ağırlıklı olan lizozom hücre duvarını hidrolize ederek bakteriyi lizise uğratar. Laktoferrin, bakteri gelişimi için gerekli olan Fe^{+2} ile şelasyon oluşturarak bakteriyostatik etki gösteren bir proteindir. Ayrıca vakuol içine salınan hidrolitik enzimler, katyonik proteinler, mikroorganizmanın lipid, karbonhidrat ve proteinlerini bozarak etkili olurlar. Bu aktivitelerin oksijene bağımlı sistemlerden daha az ve yavaş etkili olduğu tespit edilmiştir (98).

Oksijene bağımlı antimikrobiyal sistemler :

Fagositoz düşük oksijen parsiyel basıncından etkilenmese de oksidatif patlama ile bakterilerin öldürülmesi, dokudaki oksijen basıncına bağlıdır. HBO₂ hipoksik ve enfekte dokulardaki oksijen basıncını nötrofillerin bakterileri öldürebileceği seviyeye kadar yükseltir HBO₂ bakteriyostatik ve bakterisitik özelliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığıyla göstermektedir. Serbest oksijen radikalleri, membran lipid ve proteinlerini okside edip DNA'ya hasar vererek mikroorganizmanın büyümesi için gerekli olan temel metabolik fonksiyonları inhibe eder (63, 98).

Antitoksik etki :

Hiperbarik oksijenizasyon, direkt üretimi inhibe ederek ya da toksinlerin etki mekanizmalarını engelleyerek antitoksik etki gösterir. Bunlardan ilkinde örnek, hücre membranını parçalayarak kapiller permeabiliteyi bozan klostridyal alfa toksin ve lesitinaz üretiminin inhibisyonudur. Karbonmonoksit zehirlenmesinde ise etki mekanizması üzerinde inhibisyon yaparak yararlılık göstermektedir (37, 51, 52).

ENDİKASYON

ABD' de 1989 yılında *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS) tarafından oluşturulan hiperbarik oksijen tedavisi komitesinin "hiperbarik oksijen tedavi endikasyonları" listesi yayımlanmıştır. Avrupa ülkelerinde UHMS listeleri kabul görmeye birlikte Eylül 1994' de Fransa' da ve Eylül 1996' da İtalya' da toplanan Avrupa Hiperbarik Tedavi Komitesi (ECHM), tedavi endikasyonlarını daha farklı bir yaklaşımla saptamıştır. Buna göre akut ve kronik endikasyonlar olarak değerlendirilmiştir (48, 98).

Akut endikasyonlar

Gaz embolisi, dekompresyon hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi, duman inhalasyonu, gazlı gangren, diyabetik gangren ve yumuşak dokunun karma enfeksiyonları, *crush* sendromu, kompartıman sendromu, termal yanık, anoksik ansefalopati, ani işitme kaybı, oftalmolojik patolojiler (ani görme kaybı, santral retinal arter oklüzyonu) hiperbarik oksijen tedavisinin akut endikasyonları arasında sayılır (98).

Kronik endikasyonlar

Problemlili yaralar (diyabetik veya nondiyabetik), radyonekroz, enterit, miyelit, osteoradyonekroz, yumuşak doku nekrozu, kronik refrakter osteomyelit, deri greft ve flepleri, kemik iyileşmesi gibi endikasyonlardır (67, 88).

KOMPLİKASYONLAR

HBO₂ tedavisinin uygulanımı süresince en sık rastlanan komplikasyon, orta kulak baro travmasıdır. Daha çok üst solunum enfeksiyonu varlığında ve valsalva ile orta kulak basınç eşitleme hareketinin doğru yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Bunun dışında zorlu valsalva sonrasında kulakta oval veya yuvarlak pencere rüptürü, sinüs sıkışması, miyopi, oksijenin santral sinir sistemine ve pulmoner sisteme toksisitesi, görülebilecek diğer komplikasyonlardır. Yapılan çalışmalarda 2- 2.4 ATA 'da hava molalı oksijen tedavisi ile pulmoner semptomlar görülmemiştir. 2.4 ATA 'da santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucu konvülsiyon görülme sıklığı 1.3 / 10 000 ` dir (37, 51, 98).

KONTRAENDİKASYONLAR

Göğüs tüpü yerleştirilerek tedavi edilmemiş pnömotoraks olgularında HBO₂ tedavisi kesinlikle kontrendikedir. Bunun dışında ağır aritmiler, KOAH da dikkat edilmesi gereken durumlardır. ÜSYE, yüksek ateş, konjenital sferositoz, amfizem, epilepsi, geçirilmiş toraks operasyonu, kondüktif sağırlıkla ilgili geçirilmiş cerrahi müdahale, gebelik ise rölatif kontraendikasyonlardır (37, 51, 98, 106).

D. BOMBESİN :

TARİHÇE:

Bombesin (BBS), 1970'de *Bombina bombina* ve *Bombina variegata variegata* adlı amfibianların derilerinden *Erspamer* ve *Colleguen* tarafından ve 1971'de *Anastasi* ve arkadaşları tarafından izole edilen bir tetradekapeptiddir. Bombesin'in keşfinden kısa bir süre sonra, memeli dokuları üzerinde birçok biyolojik etkilerinin olduğu, memeli barsak ve beyin dokularında bombesin benzeri peptidlerin bulunduğu saptandı(11, 39, 73, 81, 105).

1970' de *Bombina bombina* ve *Bombina variegata variegata*' dan elde edilen ve 14 amino asit içeren bombesin'in, keşfinden iki yıl sonra aminoasit dizilimi ortaya çıkarıldı (11).

Bombesin'in birçok biyolojik etkisi olduğunun fark edilmesi, araştırmacıları amfibian hayvanlardan daha ileri olan memeli dokuları üzerinde araştırmalar yapmaya sevk etti ve 1970'lerin sonlarında memelilerin mide, barsak ve beyin dokusunda bombesin benzeri biyolojik aktivite ve immün reaktivite bulunduğu gösterildi (11).

McDonald ve arkadaşları, 1978 yılında memelilerde yaptıkları çalışmalarda BBS' in gastrin salınımını potent bir şekilde stimüle ettiğini saptadılar ve bunun üzerine BBS' in memelilerdeki karşılığına *Gastrin Releasing Peptid (GRP)* adı verildi (11, 105).

GRP ilk olarak 1980'de memeli dokularından izole edildi. Daha sonra yapılan çalışmalarla bugün halen bu peptidlerin alt ailesinden kabul edilen *ranatensin* ve *neuromedin B*'nin yapısal ve fonksiyonel olarak BBS ve GRP ile ilişkili oldukları saptandı (11, 105).

GRP ve prekürsörlerinin bir çok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalar sonucunda, peptid yapılarının ayrıntıları ve vücut dokularındaki dağılımının haritası çıkarıldı (11, 105).

Keşfinden bugüne kadar bombesin ve GRP'ye, pek çok biyolojik etki atfedildi ve bu peptidlerin biyolojik etkilerini farklı sub tipleri tanımlanan spesifik reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği anlaşıldı (5).

Domuz mide ve bağırsak dokusunda yapılan aminoasit dizilim analizleri, GRP'nin bombesin'e dikkate değer benzerlik gösterdiğini ortaya koydu. GRP, 27 aminoasit içermekte ve 10 adet karboksil terminalinden sadece biri bombesin'den farklılık

göstermekteydi. Bu benzerlik, bu iki peptidin ortak biyolojik etkilerini ve bir aminoasit terminalindeki farklılık ise radyoimmünoassay'deki düşük bombesin-benzeri, aktiviteyi açıklamaktaydı. Bu sonuçların elde edilmesinden sonra GRP'ye bombesin'in memelilerde ki karşılığı gözüyle bakıldı. Bununla birlikte, memelilerde yapılan çalışmalarda eksojen bombesin kullanıldığı için, bombesin-benzeri immün reaktivite veya immün reaktif bombesin terimleri kullanılmaya devam etti (11).

Memeli türlerinde yapılan yoğun araştırmalar sonucunda, aminoasit sayı ve dizilimleri birbirinden farklı GRP peptidleri ortaya çıkarıldı. *Reeve* ve arkadaşları 1983 yılında, köpek ince bağırsak dokusunda yaptıkları çalışmalarda, 27, 23 ve 10 aminoasite sahip üç farklı GRP peptidi izole ettiler ve köpek GRP-27'sinin, domuz GRP-27' sinden sadece dört aminoasit sırasının farklı olduğunu gösterdiler (11).

Minamino ve arkadaşları, 1984 yılında domuz spinal kordundan GRP-10 izole etti. Daha önceleri izole edilen ve *neuromedin C* adı verilen peptidin aslında GRP-10 olduğunu vurguladılar. *Orloff* ve arkadaşları, 1984 yılında insan karsinoid tümör ve akciğer dokularından GRP-27 ve GRP-10 peptidlerini izole ettiler. *Campbell* ve arkadaşları, 1990 yılında tavuk midesinden GRP-27 ve karboksi terminali bulunan bir heksapeptit izole ettiler. Bombesin' in memeli sindirim sistemi ve pankreasının sinir liflerindeki varlığı 1979' da *Docray* ve arkadaşları, 1983 de *Moghimazedeh* ve arkadaşları tarafından bombesin antikoru kullanılarak gösterildi. Bombesin' in ince barsaklardaki dağılımı 1984' de *Costa* ve arkadaşları ile yine aynı yıl *Ekblad* ve arkadaşları tarafından, kolondaki dağılımı ise 1984 de *Ekblad* ve arkadaşları, 1988 de *Moran* ve arkadaşları, 1990' da *Messenger* ve arkadaşları tarafından değişik yöntemler kullanılarak gösterildi (11).

2. RANATENSİN VE NEUROMEDİN-B :

Bombesin ve GRP ailesinden olan ranatensin, 11 aminoasit içeren bir peptiddir ve *Rana pipiens* adlı amfibianın derisinden elde edilmiştir. Ranatensin'in 11 aminoasitinden sondan bir evvelki hariç yedisinin karboksil terminali bombesin ve GRP ile aynıdır. Sondan bir evvelki aminoasit bombesin ve GRP'de lösin iken ranatensin'de fenilalanin'dir (Tablo-V) (11).

Ranatensin'in memelilerdeki eşidi olan ve 32 aminoasit içeren **Neuromedin-B** 1985 yılında Minamino ve arkadaşları tarafından, domuz spinal kordundan izole edilmiştir (Tablo-V). *Ranatensin* ve *neuromedin B*'nin beşinci aminoasit hariç diğer yedi karboksil terminali aynıdır. Beşinci aminoasit olarak *ranatensin*'de valine, *neuromedin B*'de ise threonin bulunmaktadır. *Neuromedin B*-10 ise GRP-10 dan üç aminoasit farklılığı göstermektedir (Tablo-V) (11).

Tablo-V: BBS/GRP ve *Ranatensin/Neuromedin B*' nin peptit dizilimleri.

Bombesin	PQ-Q-R-L-G-N-Q-W-A-V-G-H-L-M NH ₂
GRP-27	A-P-V-S-V-G-G-G-T-V-L-A-K-M-Y-P-R-G-N-H-W-A-V-G-H-L-M NH ₂
Ranatensin	PQ-V-P-Q-W-A-V-G-H-F-M NH ₂
Neuromedin B-32	A-P-L-S-W-D-L-P-Q-P-R-S-R-A-G-K-I-R-V-H-P-R-G-N-L-W-A-T-G-H-F-M NH ₂

PQ=pyroglutamic asit

3. BOMBESİN' İN VÜCUT DOKULARINDAKİ DAĞILIMI:

Moran ve arkadaşları I¹²⁵ ve Tyr⁴ ile işaretli BBS kullanarak rat sindirim traktında BBS bağlanma yerlerinin dağılımının haritasını çıkarmışlardır (73).

a. Mide: Midenin kas tabakasında, oksintik ve antral mukozasında yoğun bir sinir inervasyonu vardır ve asit sekrete eden oksintik mukozanın inervasyonu, gastrin sekrete eden antral mukozadan daha zengindir. Midenin miyenterik ve submukozal pleksus lifleri

ile longitudinal kas liflerinde bombesin immün reaktivitesi olduğu gösterildikten sonra yapılan çalışmalarda GRP'nin antral mukozada gastrin salınımını, oksintik mukozada somatostatin salınımı aracılığıyla gastrik asit salınımını ve mide motilitesini regüle ettiği saptandı (11).

GRP, sinir uçlarından salındıktan sonra kaydadeğer bir engelle karşılaşmaksızın, ekstrasellüler mesafede difüzyon yoluyla ilerleyerek, diğer bir hipoteze göre ise sinir uçlarından salgılandıktan sonra mikrosirkülasyona girerek hedef hücrelerdeki reseptörleriyle etkileşime girer ve biyolojik etkilerini oluşturur (11).

GRP-10 gastrik peptidazlarla çabuk parçalandığı halde, GRP-27 enzimatik parçalanmaya daha dirençlidir ve uzak hücreleri etkileme yeteneği daha fazladır (11).

Spesifik BBS reseptörleri, midenin fundusunda antruma göre daha fazladır ve pilor bölgesinde ise gösterilememiştir (73).

b. İnce bağırsak ve kolon: Çölyak ganglionda, ince bağırsağın miyenterik ve submukozal plexus lifleriyle sirküler kas tabakasında, kolonun miyenterik plexusunda BBS/ GRP immün reaktivitesi gösterilmiştir. Buralardaki BBS/ GRP immün reaktivitesi hücre gövdesinden itibaren akson projeksiyonu boyunca devam etmekte, hem aksonlarda hemde hücre gövdelerinde bulunmaktadır (5, 11, 21).

Çölyak ganglion ile barsak arasından mezenterik sinirlerin kesilmesi, longitudinal kasın çepeçevre kesilmesi (miyotomi), eksternal kas ve miyenterik plexusun çıkarılması (miyektomi) ve çepeçevre bağırsağın klemplenmesi gibi çeşitli yöntemlerle denervasyon modelleri oluşturularak, bağırsağın inervasyon paterni üzerine araştırmalar yapılmıştır (11, 73).

İntestinal mukozanın inervasyonunun zayıf olması GRP'nin mukozaya, submukozal plexustan kaynaklanan internöronlar yoluyla indirekt olarak etki ettiğini düşündürmektedir (11, 21).

Prevertebral ganglionların ve enterik nöronlarının, GRP immün reaktivitelerinin fonksiyonel önemi halen tam olarak bilinmemektedir, ancak muhtemelen GRP bağırsak ve prevertebral ganglion arasında refleks iletişime katılmaktadır (11).

Duodenum ve ileumda sirküler kas tabakasında, spesifik BBS reseptörleri bulunmakla birlikte ince barsaklardaki spesifik BBS reseptörleri çoğunlukla submukoza

tabakasına lokalize olmuştur. İnen kolonda ise yoğunlukla sirküler kas tabakasında bulunmasına rağmen, kolonun diğer bölümlerinde sirküler kas tabakasında daha az, longitudinal kas ve submukozal tabakada daha yoğun olarak bulunmaktadır (73).

c. Pankreas: Pankreası inerve eden sinirlerin hücre gövdelerinde ve sinir liflerinde BBS/ GRP immün reaktivitesi saptanmıştır. Bu lifler asini ve ekzokrin duktuslarla ilişkilidir ve pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını kontrol eder. BBS/ GRP immün reaktivitesi içeren sinir inervasyonu, pankreasın endokrin glandlarında ekzokrin glandlarına göre daha seyrek (10, 11).

d. Santral sinir sistemi: Ratlarda spinal duyu ganglionların, yaklaşık %5' i *bombesin-like* immün reaktivite, %20'si *substans P-like* immün reaktivite içerir. Her iki peptit de birbirlerinden farklı küçük ganglion hücrelerinde lokalizedir (11).

Spinal kortta, variköz liflerde ve posterior boynuzun tüm seviyelerinde birinci ve ikinci tabakaların terminal yapılarıyla, *lissauer traktında*, anterior boynuzun, motor nöronları ve santral kanal etrafındaki liflerinde, belirgin bombesin immün reaktivitesi bulunmaktadır. Bu sinir liflerinin, beyindeki hücre gövdelerinde aynı immün reaktiviteyi göstermektedir (11, 80).

Hipotalamusun paraventriküler nükleusu, ponsun dorsolateral tegmental nükleusu, talamusun periventriküler nükleusları, amigdaloid kompleks, trigeminal kompleksin *substantia jelatinozası*, dorsal parabrakial nükleus, soliter trakt nükleusu, dorsal vagal nükleus, lateral retiküler nükleus, superior oliveri nükleus, mezensefalik santral gri madde ve interpediküler nükleusun anterior parçası yüksek yoğunlukta bombesin immün reaktivitesi içerir (11).

GRP, immün reaktivite gösterdiği bu nükleus lokalizasyonlarında otonom fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunur. Ayrıca bazı duyu nöronlardada bombesin immün reaktivitesi bulunması, bombesin' in duyu fonksiyonlardada rol oynadığını göstermektedir (11).

İmmünohistokimyasal ve radyoimmünoassay çalışmalarla, GRP ve *neuromedin B'* nin SSS'de ki dağılımı karşılaştırılmıştır. Beyinde ve spinal kordda *neuromedin B-like* immünreaktivite, GRP-like immün reaktiviteden genellikle daha yüksek konsantrasyon

içerir. *Neuromedin B*, *olfactor nükleus'* ta, *dentate gyrus'* ta ve ganglionların dorsal köklerinde, GRP ise ön beyinde daha boldur (11).

e. Hava yolu ve akciğerler: İnsanlarda 9 ile 10. gestasyonel haftalar civarında başlıca lobar ve segmental duktusların epitel hücrelerinde bombesin immün reaktivitesi belirmeye başlar. Fötal dönemde bolca bulunan bu hücreler, fötal ve neonatal yaşam sırasında kartilajöz ve membranöz bronş ve bronşiolle doğru yayılırlar. Bununla birlikte infant dönemde sayıları gittikçe azalır ve adult insan akciğerinde çok az miktardadır. Az miktarda olan bu hücreler, kronik inflame akciğer ve bronşiyal karsinoid dokularda sıklıkla hiperplaziye uğrarlar ve bombesin immün reaktivitesi gösterirler (11).

4. BOMBESİN' İN BİYOLOJİK ETKİLERİ :

Bombesin/ GRP ve *ranatensin/ neuromedin B* ailesinden peptidlerin, sindirim traktı, pankreas ve sinir sistemindeki farmakolojik özellikleri ekzojen peptid verilerek araştırılmıştır.

Çeşitli dokuların fizyolojik fonksiyonlarını incelemek için gerekli GRP antagonistleri elde mevcuttur ancak yine de spesifik antagonist eksikliğinden dolayı endojen GRP'nin fizyolojik fonksiyonlarını tam olarak saptamada bazı güçlükler çekilmektedir.

a. Gastrin ve somatostatin salınımı üzerine etkileri: Bombesin ve GRP, gastrin salınımını potent bir şekilde stimüle eder. Bombesin'in ilk tanımlanan biyolojik etkisi gastrin salınımının stimülasyonudur. GRP-23, GRP-27 ve GRP-10 gastrin salınımını potent olarak stimüle etmektedir. Bombesin, gastrin hücrelerinden izole edilmiş olup, ekzojen olarak verilen bombesin bu hücreler üzerindeki spesifik bombesin reseptörleri ile etkileşime girerek, gastrin salınımını stimüle etmektedir (11, 38, 39, 81).

Gastrin salınımı kolinerjik ve non kolinerjik nöronlarla regüle edilir. GRP mediyatör olduğu non kolinerjik bir mekanizmayla gastrin salınımına neden olmakta ve bu etki atropin ile kısmen inhibe edilebilmektedir. Deneysel çalışmalarda bombesin antikorumları, GRP antikorumları ve GRP reseptör antagonistleri verilerek bu etki inhibe edilebilmiş ve BBS ve GRP'nin non kolinerjik bir mekanizma ile mediyatör olarak görev yaptığı gösterilmiştir (11).

Somatostatin, bombesin'in gastrin stimülasyonu üzerine olan bu etkisini inhibe eder. Yapılan çalışmalarda, bombesin'in stimülatör etkisinin tam olarak oluşabilmesi için, somatostatin'in tonik inhibitör etkisinin kaldırılmasına gereksinim duyulmuştur. Somatostatin antiserumu verilmesi gastrin sekresyonunu arttırmıştır. Bu sonuç, bazal somatostatin'in, gastrin salınımını güçlü bir şekilde engellediğini göstermektedir. Somatostatin, kolinerjik mekanizmayla oluşan gastrin sekresyonunuda inhibe etmektedir (11, 38).

BBS ve GRP, mide fundus ve antrumundan somatostatin salınımını arttırmaktadır. Bu etki muhtemelen hem gastrin salınımına sekonder olarak nonnöral yolla hemde nöral (kolinerjik) yolla meydana gelmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda gastrinin, somatostatin salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir (11, 38).

b. Gastrik asit sekresyonu ve pepsin üzerine etkileri: Bombesin ve GRP, gastrin salınımını arttırmak suretiyle, gastrik asit sekresyonunu stimüle eder. Gastrinin primer kaynağı olan antrumun çıkarılmasıyla, gastrik asit sekresyonunun bombesin ve GRP'ye cevabının azaldığı gösterilmiştir (11).

Bununla birlikte bombesin ve GRP, gastrik asit inhibitörlerinin de salınımında etkilidir. Bombesin ve GRP'nin asit sekresyonunu azaltmasının mekanizması, muhtemelen fundustan somatostatin salgılanması aracılığıyla olmaktadır. Antrektomi yapılarak gastrin salınımı ortadan kaldırılmış deneklerin, histamin ile stimüle edilen gastrik asit sekresyonunu, bombesin somatostatin salınımını arttırmak suretiyle inhibe ettiği gösterilmiştir (11).

Bombesin ve GRP pepsin sekresyonunu da stimüle eder. Bu etkisini hem gastrin salgısını artırarak hem de esas hücreler üzerine direkt etkiyle gerçekleştirir (11).

Bombesin ve GRP periferik olarak uygulandığında gastrik asit sekresyonunu güçlü bir şekilde stimüle ederken, bu peptidlerin serebral ventriküller içine santral olarak uygulanması, gastrik asit sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda bombesinin bu santral inhibitör etkisinin, vagal ve humoral yollarla değil, sempatik sinir sistemi aracılığıyla olduğu saptanmıştır (9, 11, 77).

c. Pankreatik sekresyon üzerine etkisi: Bombesin ve GRP, pankreatik ekzokrin sekresyonun potent bir uyarıcısıdır. Ekzojen olarak verilen bombesin, direkt olarak asiner hücrelerdeki spesifik reseptörleriyle etkileşime girerek, indirekt olarak intestinal kolesistokinin (CCK) aracılığıyla, pankreatik ekzokrin sekresyon üzerine etki eder. Endojen GRP'nin pankreatik sekresyona direkt etkisi vagus aracılığıyla olmaktadır (11, 39, 81). Yapılan deneysel çalışmalarda bombesin'in pankreas üzerine olan bu etkisinin, substans P, kalsitonin geniyle ilişkili peptid ve vazoaaktif intestinal peptid 'den (VIP) daha fazla, CCK ve *carbachol*'den daha az olduğu saptanmıştır (11). Bombesin'in amilaz sekresyonunu stimüle etme yeteneği, GRP-27 ve GRP-10 dan üç kat, *neuromedin B*'den ise 200 kat daha fazladır (11).

d. Biliyer sekresyon üzerine etkisi: BBS, kolanjiositler üzerine direkt etkisiyle sıvı ve bikarbonat sekresyonunu stimüle ederek biliyer transport ve regülasyonunda önemli rol oynar (18).

e. Düz kas kontraksiyonu üzerine etkisi: BBS ve GRP, düz kas kontraksiyonunu spesifik reseptörleri aracılığıyla potent bir şekilde stimüle eder, gastrointestinal sistem motilitesini pozitif yönde etkiler. Bombesin ve GRP'nin direkt stimülatör etkisi; mide, ince barsak, kolon, safra kesesi, uterus ve mesanede gösterilmiştir (5, 11, 39). Mide düz kas dokusunda yapılan çalışmalarda; bombesin'in düz kas kontraksiyon yapıcı potansiyelinin GRP-27, GRP-10 ve *neuromedin B*'den üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (11).

Porreca ve arkadaşları lateral serebral ventrikül içine BBS vererek yaptıkları çalışmada mide boşalmasının ve intestinal transitin hızlandığını göstererek, BBS'in yalnız periferik değil santral etkiyle de gastrointestinal motilitede rol oynadığını göstermişlerdir (80).

f. Hormon salınımı üzerine olan etkisi: BBS ve GRP; gastrin, somatostatin, CCK'e ek olarak, pankreatik polipeptid (PP), enteroglukagon, pankreatik glukagon ve gastrik inhibitör peptidin (GİP) sekresyonunu stimüle eder. Ancak bu etkilerinin fizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir (11, 39, 81). BBS, adrenal korteksten kortikosteroidlerin sentezi üzerine tonik supressör etki gösterir (43).

g. Trofik etkileri: BBS ve GRP'nin gastrointestinal dokular üzerine trofik etkileri vardır (11, 21, 39, 81).

BBS, DNA içeriğini ve ağırlığını artırarak direkt etkiyle ve aynı zamanda pankreatik büyümeyi arttıran CCK'İ stimüle ederek indirekt etkiyle pankreasın hiperplazisine neden olur (11, 39, 81).

Bufalori ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada subtotal distal pankreatektomi yapılan ratlara BBS verilmesi remnant pankreas dokusunda hipertrofi ve hiperplaziye neden olmuştur. Aynı çalışmada distal pankreatektomili ratlara *octreotit* verilmesi pankreas dokusunda DNA sentezi ve hücre proliferasyonunu azaltarak ciddi atrofiye neden olmuş, bu deneklere ilaveten BBS verilmesi *octreotit*'in bu etkisini önlemiştir (10).

Yapılan çalışmalarda **Swiss 3T3** fibroblast hücre kültürü üzerine BBS eklenmesi spesifik GRP reseptörleriyle etkileşime girerek DNA sentezi ve hücre bölünmesini artırır. Bu proliferatif cevabın oluşmasında, protein kinaz C, hücre içi kalsiyum ve guanin nükleotidleri rol oynamaktadır (11).

Bazı memelilerin sütlerinde BBS varlığı gösterilmiştir. Ekzojen olarak alınan BBS neonatal pankreas, kolon ve ince barsak dokularını stimüle ederek intestinal sistemin gelişiminin tamamlanmasında rol oynar (21, 81).

Bombesin ve GRP kolon ve mide mukozal DNA sentezini artırır, mukozal hücrelerin proliferasyonunu hızlandırır ve gastrin hücrelerinin hiperplazisine neden olur (11, 39, 81). *Chu* ve arkadaşları yetişkin ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda, BBS'in barsak ve pankreas dokusuna trofik etki gösterdiğini, elementer diyet ve *methotrexate*'a bağlı olarak oluşan intestinal atrofiyi ve mukozal hasarı önlediğini, fundus ve kolonun büyümesini stimüle ettiğini göstermişlerdir (21).

Li ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada total parenteral nütrisyonu (TPN) bağlı olarak oluşan intestinal atrofünün BBS tarafından önlendiğini göstermişlerdir (62):

Masif ince barsak rezeksiyonlarından sonra rezidü barsak dokusunun adaptif kapasitesini birçok faktör etkilemektedir. Bu faktörler arasında oral beslenme, luminal faktörler, gastrin, enteroglukagon, CCK, sekretin, *epidermal growth factor* (EGF), kortikosteroidler, ornitin dekarboksilaz ve bazı ön hipofiz hormonları bulunmaktadır. BBS bu faktörlerin çoğunu stimüle eder ve kısa barsak sendromunda barsağın adaptif

kapasitesinin kazanılmasında rol oynar (87).

Güllüoğlu ve arkadaşları, *trinitrobenzene sulfonic acid* (TNBS) ile oluşturdukları deneysel kolit modelinde kolonik hasara BBS'nin etkisini incelediler. Sonuç olarak TNBS kolit modelinde BBS'nin kolonik hasarı zayıflattığını, histopatolojik olarak mukozal proliferasyonu belirgin derecede stimüle ettiğini ve barsak bütünlüğünün korunmasında BBS'nin rol oynadığını gösterdiler (39).

BBS'in barsak üzerindeki trofik etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bu etki muhtemelen hem hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanarak direkt etkiyle hemde CCK, gastrin, neurotensin, pankreatik polipeptit(PP), enteroglukagon gibi diğer trofik hormonların salıverilmesini sağlayarak indirekt etkiyle gerçekleşmektedir. Sonuç olarak BBS mukozal büyümeyi arttırmakta ve hastalığa veya yaralanmaya bağlı mukoza hasarını düzeltmektedir (21, 39, 81).

BBS'nin trofik etkisinin oluşmasında araşidonik asit metabolitlerinin ve PGE₂ analoglarının sorumlu olabileceği düşünülmektedir (39).

h. Mitojenik etkisi: Bombesin küçük hücreli akciğer kanserinde otokrin bir faktördür. Bu kanser hücrelerinden *bombesin-like* bazı peptidler sekrete edilirler. Hücre kültüründe yapılan çalışmalarda, monoklonal bombesin antikollarının küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (11, 105).

BBS'in hem neonatal hemde matür gastrointestinal dokular üzerine mitojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. BBS, mitojenik etkiyle yetişkin gastrointestinal dokularının gelişmesinde etkili olmaktadır (11, 21, 39).

Chave ve arkadaşları yaptıkları çalışmada GRP'nin kolorektal kanserlerde otokrin bir büyüme faktörü rolü oynayabileceğini düşündüren sonuçlar elde ettiler (16).

ı. İmmünolojik etkisi: BBS, barsak lenfoid dokusunu stimüle ederek immünolojik cevapta düzenleyici bir rol oynamaktadır. BBS stimülasyonu T hücreleri proliferere olmakta, intestinal sekresyonlardaki İmmünglobulin A (Ig A) ve *natürel killer* aktivite artmaktadır. Sekretuar Ig A, bakterilerin mukozal epitel hücrelere yapışmasına ve mukozanın bakteriyel invazyon ve infeksiyonuna defans göstererek önemli bir koruyucu rol oynamaktadır (21, 39, 62).

Li ve arkadaşları intravenöz TPN vererek yaptıkları deneysel çalışmada; TPN ye bağlı olarak, intestinal peyer plaklarında, intraepitelial alanda ve submukozada B hücrelerinin, intraepitelial alanda ve lamina propriyada T hücrelerinin ve intestinal Ig A düzeylerinin azaldığını saptadılar. Bu deneklere BBS verilmesinin TPN ye bağlı olarak azalan CD4 ve CD8 seviyelerini, intraepitelial alandaki ve peyer plaklarındaki T hücre sayısını geriye döndürdüğü ve lamina propriyadaki CD4/ CD8 oranının düşmesini engellediği gösterildi ve BBS'in TPN'ye bağlı olarak oluşan intestinal atrofiyi ve barsak lenfoid dokusunun disfonksiyonunu nöroimmünolojik etkileşimlerle önlediği sonucuna varıldı (62).

Ciddi yanıklara bağlı olarak gastrointestinal mukozanın bütünlüğü bozulur ve bakteriyel translokasyon kolaylaşır. Ciddi yanıklardan sonra ilk birkaç günde intestinal permeabilite artar, barsak mukoza bariyeri zayıflar ve barsak immünitesi bozulur. *Chen* ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BBS'nin yanık sonrası oluşan mukozal hasarın restorasyonunda ve sekretuar Ig A artışında rol oynayarak bakteri translokasyonunu azalttığını göstermişlerdir (17).

5. BOMBESİN VE GRP RESEPTÖRLERİ:

Bombesin/ GRP ve *ranatensin/ neuromedin B* ailesinden peptidler, sahip oldukları birçok biyolojik etkilerini spesifik reseptörler aracılığıyla gerçekleştirirler (11). Gastrin hücreleri, gastrin somatostatin hücreleri, gastrointestinal düz kas hücreleri, miyenterik pleksusun nöronal elemanları, beyin, hipofiz hücreleri, ve *swiss 3T3* fibroblastlar gibi birçok hücre, bu peptidlerin reseptörlerini içerir (11). Bu peptidlerin bağlanma bölgeleriyle ilgili yapılan çalışmalarda en az iki farklı reseptör bulunduğu gösterilmiştir. Bu reseptörlerden birine GRP diğerine ise *neuromedin B* bağlanmaktadır (11).

Özefagusun muskularis mukozasındaki reseptörler *neuromedin B* reseptörleridir ancak bu reseptörlere daha az afiniteyle bombesin, GRP-27 ve GRP-10 da bağlanabilmekte, benzer şekilde özefagusta düz kas kontraksiyonu oluşturabilmektedir (8).

Pankreas asiner hücrelerdeki reseptörler GRP reseptörleridir ve *neuromedin-B* bu

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'İN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasinin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'İN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neuromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

reseptörlere bağlanmaz. Pankreasdaki bu reseptörlere en güçlü bombesin daha sonra GRP-27 ve GRP-10 bağlanırlar ve hemen hemen eşit oranda pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ederler (11).

Bağlanma bölgeleriyle ilgili çalışmalar pankreas ve özefagustaki bu reseptörlerin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (11).

Mide düz kas hücrelerinde GRP ve neuromedin-B reseptörlerinin her ikisinde bulunmaktadır. İnce barsak ve kolondaki reseptörler genellikle GRP reseptörleridir (11).

Yapılan çalışmalarda beyindeki reseptörlerin heterojen dağıldığı, bazı bölgelere bombesin'in bazı bölgelere neromedin-B'nin daha yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Genellikle GRP reseptörleri hipotalamik bölgede, neuromedin-B reseptörleri ise olfaktor ve santral talamus bölgesinde konsantre olmuştur (11).

6. BOMBESİN VE GRP'NİN METABOLİZMASI:

GRP gibi *neuropeptid*lerin seviyelerini ölçmek genellikle zordur. Bir çok çalışmada peptid seviyesi organdan drene olan venöz kanda yapılmıştır. Aslında *neuropeptid* seviyesini en doğru olarak intertisiyel sıvı gösterir ancak çalışmalarda bunu ölçmek genellikle mümkün olmaz (11).

GRP-27 sirkülasyondan çabuk kaybolur. Yarılanma ömrü sadece 1,4 dakikadır. GRP-10'un yarılanma ömrü bundan yaklaşık dört kat daha uzundur (11). GRP'nin parçalanmasında nötral endopeptidaz, endopeptidaz-24, enkefalinaz, CD-10 ve akut lenfoblastik lösemi antijeni rol oynarlar (11).

Fosforamidon, nötral endopeptidazın spesifik inhibitörüdür ve GRP-10'un parçalanmasını engeller. GRP-10'un gastrik düz kas kontraksiyon etkisi, fosforamidon varlığında 20 kat artmaktadır (11).

Bombesin'in pankreasda hangi enzim tarafından yıkıldığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fosforamidon, bombesin'in pankreas asinüsleri ekstrasellüler mesafede parçalanmasını inhibe edememektedir ancak basitrasin etkili olmaktadır (11).

TARTIŞMA

Artan antibiyotik etkinliğine ve fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına, teknoloji ve tıp alanlarındaki baş döndürücü gelişmelere rağmen, yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon günümüzde cerrahları uğraştıran ciddi bir klinik sorundur. Konuyla ilgili çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir (99).

Yara iyileşmesinde meydana gelen bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin yaralanmadan önceki doku düzeyine gelememesidir (22, 59).

Yara iyileşmesi geleneksel olarak inflamatuvar, proliferatif ve rejeneratif faz olarak üç bölümde incelenen kompleks bir prosesdir. Bu fazlarda oluşan lökosit aktivasyonu, angiogenezis, kollajen sentezi ve reepitelizasyon gibi tüm prosesler doku oksijen basıncı ile yakından ilişkilidir. Problemlili yaralarda yara iyileşmesi için gerekli olan oksijen kan tarafından yeterince sağlanamaz (22, 32, 41, 59, 79, 86).

Yara iyileşme süreci üzerine bir çok lokal ve sistemik faktör etki eder. Bu faktörlerin ortak özelliği, yara dudaklarındaki kollajen fibrilleri üzerine etki etmeleridir. Yara dudaklarının kollajen içeriğinin niteliği ve niceliği, yaranın iyileşme sürecinde dayanıklılık ve sağlamlığı belirler (23, 29, 69).

Yara iyileşme süreci ve komplikasyonların ortaya çıkışı, değişik etkenlere bağlıdır. Hastanın yaşı, kalp- akciğer- böbrek hastalıkları, diyabetes mellitus, aterosklerotik değişiklikler, hipoproteinemi, avitaminoz, çinko- bakır eksikliği, antineoplastik ve antiromatizmal ilaç kullanımı, kortikosteroid kullanımı, anemi bu etkilerden bazılarıdır (22, 23, 29, 59, 78, 85). Yara iyileşme sürecini olumlu etkileyebilecek faktörler, sonuçta komplikasyonları da azaltacaktır. Bu konuda daha önceden yapılmış çalışmalarda C vitamininin, elektromanyetik alanın ve HBO₂ tedavisinin yara iyileşme sürecini olumlu etkilediği gösterilmiştir (14, 37, 52, 59). Ayrıca **growth** hormon, **insülin- like growth**

hormon, epidermal **growth** faktör gibi anabolik ve trofik hormonlar, yara iyileşmesi için gerekli önemli regülatörlerdir (4, 7, 25, 35, 56, 57, 68, 79, 90).

Biz de bu çalışmamızda bombesin ve HBO₂ tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemeye çalıştık.

İlk olarak 1970 yılında amfibianların derilerinden izole edilen bir tetradekapeptid olan bombesin ile ilgili literatür araştırmamızda çok sayıda çalışma olduğunu gördük (5, 10, 16, 17, 18, 21, 38, 39, 43, 62, 73, 77, 80, 81, 87). Çalışmaların büyük bir kısmı bu peptidin fizyolojik etkilerini ortaya çıkarmaya yöneliktir. Az bir kısmı da bombesinin gastrointestinal sistem (GIS) patolojilerinde kullanımı ile ilgiliydi.

Chu ve arkadaşları, barsak mukoza gelişiminde bombesinin olumlu etkisi olduğunu ayrıca elementer diyet ve kemoterapiye bağlı oluşan mukozal atrofi ve bakteri translokasyonunu bombesinin engellediğini ortaya koymuşlardır (21).

Chen ve arkadaşları ciddi termal yanıklara bağlı oluşan mukozal hasarın bombesin uygulaması ile önlenebileceğini belirtmişlerdir (17).

Güllüoğlu ve arkadaşları inflamatuvar barsak hastalığına bağlı mukozal hasarın ve inflamasyonun bombesin uygulaması ile hafifletilebileceğini göstermişlerdir (39)

Bombesin barsak mukoza hücreleri üzerine trofik etki gösterir. Hücre içi DNA ve protein sentezini artırarak mukozal hücrelerin proliferasyonunu hızlandırır ve mukoza kalınlığını artırır (11, 39, 81). Bombesinin GIS üzerine trofik etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bu etki muhtemelen hem hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak direkt etkiyle, hem de kolesistokinin, gastrin, nörotensin, pankreatik polipeptid gibi diğer trofik hormonların salıverilmesini sağlayarak indirekt etkiyle gerçekleşmektedir (21, 39, 81). Bombesinin trofik etkisinin oluşmasında arşidonik asit metabolitlerinin ve prostoglandin E2 analoglarının da sorumlu olabileceği düşünülmektedir (39).

Bombesin stimülasyonu ile T hücreleri prolifer olmakta, immunglobulin A ve natürel killer aktivite artmaktadır. Bu mekanizma da bakteriel enfeksiyona defans yaratarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyecektir (21, 39, 62).

Bombesinin mitojenik etkisi de gösterilmiştir. Mitojenik mekanizma, fibroblast ve **Swiss 3T3** hücrelerinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda **Swiss 3T3** fibroblast hücre kültürü üzerine eklenmesi sonucunda, bombesin spesifik Bombesin resptörleriyle etkileşime girerek DNA sentezi ve hücre bölünmesini arttırmaktadır. Bu proliferatif cevabın oluşmasında protein kinaz C, hücre içi kalsiyum ve guanin nükleotidleri rol oynamaktadır (11), (**Swiss 3T3** fibroblast hücre kültürü, fare embryosu fibroblastlarından elde edilen spesifik bir fibroblast hücre kültürüdür). Bu sonuç, bombesinin yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyen ve haklarındaki çalışmaların son yıllarda hız kazandığı fibroblast büyüme faktörlerinden birisi olabileceğini düşündürmektedir.

HBO₂ tedavisi halen ciddi yan etkileri olmaksızın bir çok klinik ve deneysel çalışmada kullanılmaktadır. Deniz seviyesinde 2-3 atmosfer basınçta, % 100 oksijen solutmak prensibine dayanan HBO₂ tedavisi, yaklaşık 400 mmHg doku, 2000 mmHg arteriel oksijen basıncı ile sonuçlanır. HBO₂ tedavisinin fizyolojik, selüler ve biyokimyasal yararlı etkileri, artmış oksijen basıncının mekanik ve hiperoksinin fizyolojik etkilerine bağlanmaktadır. HBO₂ tedavisinin kollajen sentezini de arttırdığı yönünde bilgiler vardır. Böylece klinik uygulamada dekompresyon hastalığı, hava embolisi, karbonmonoksit zehirlenmesi, krush ve kompartman sendromları, retinal arter oklüzyonu, problemlı yaralar (diabetik ve nondiabetik) gibi durumlarda HBO₂ tedavisi başarıyla uygulanmaktadır (68, 83, 88, 98).

HBO₂ tedavisinin yara iyileşmesine olumlu etkilerini kanıtlayan birçok çalışma yapılmıştır (2, 25, 40, 47, 67).

Hunt ve arkadaşları, yara metabolizması ve kollajen sentezine oksijen basınç değişikliklerinin etkilerini araştırmış ve hiperoksinin olumlu etkilerini bulmuşlardır (47).

Meltzer ve arkadaşları, ratlarda, cilt yaralarında HBO₂ tedavisinin patlama basıncı ve vaskülarizasyon oranlarında olumlu etkilerini göstermişlerdir (67).

Histopatolojik olarak insizyon hattı doku örnekleri fibrozis skorlaması yapılarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, HBO₂ tedavisinin ve bombesinin deneklerin insizyon hattını içeren doku örneklerinde; kontrol grubuna nazaran doku gerilim kuvvetini ve fibrozisi anlamlı olarak arttırdığı, hidrokspirolin seviyelerinin ise kontrol grubuna nazaran bombesin uygulanan deneklerde anlamlı olarak arttığı, HBO₂ tedavisi uygulanan deneklerde ise hidrokspirolin seviyelerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, HBO₂ tedavisi ve bombesin uygulanan gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ise her üç parametre açısından da aralarında istatistiksel fark bulunmadığı tespit edildi.

Her üç parametrenin de kontrol grubuna ve HBO₂ tedavisinin, bombesinin ayrı ayrı uygulandığı gruplara nazaran, HBO₂ tedavisinin ve bombesinin birlikte uygulandığı grupta istatistiksel olarak daha da belirgin derecede artmış olduğu saptandı.

Sonuç olarak bombesinin ve HBO₂ tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırdığı, birlikte uygulandıklarında ise yara iyileşmesi üzerindeki stimülan etkilerinin daha da artmış olduğu, bombesinin ve HBO₂ tedavisinin yara iyileşmesinin hızlanmasında birbirlerinin etkilerini artırarak sinerjik etki gösterdikleri kanısına varıldı.

SONUÇLAR

Yara iyileşmesi üzerine bombesinin ve HBO₂ tedavisinin etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. İnsizyon ve primer cilt sütürasyonunu takiben yedi gün boyunca, sekiz saatte bir olmak üzere günde üç kez, subkutan yolla 10 µg/ kg dozunda bombesin uygulanan deneklerde; bombesinin, fiziksel olarak gerilme direncini, biokimyasal olarak doku hidroksiprolin düzeylerini, histopatolojik olarak da fibrozisi arttırdığı, dolayısıyla yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği saptanmıştır.

2. İnsizyon ve primer cilt sütürasyonunu takiben yedi gün boyunca, günde doksanaer dakikalık iki seans olmak üzere, toplam ondört seans 2 ATA basınçta HBO₂ tedavisi uygulanan deneklerde; HBO₂ tedavisinin fiziksel olarak gerilme direncini, biokimyasal olarak doku hidroksiprolin düzeylerini, histopatolojik olarak da fibrozisi arttırdığı, dolayısıyla yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği saptanmıştır.

3. İnsizyon ve primer cilt sütürasyonunu takiben yedi gün boyunca, sekiz saatte bir olmak üzere günde üç kez, subkutan yolla 10 µg/ kg dozunda bombesin uygulanan, aynı zamanda yedi gün boyunca, günde doksanaer dakikalık iki seans olmak üzere, toplam ondört seans 2 ATA basınçta HBO₂ tedavisi uygulanan deneklerde; bombesin uygulamasının ve HBO₂ tedavisinin, kontrol grubuna, yalnızca bombesin uygulanan, yalnızca HBO₂ tedavisi uygulanan gruplardaki deneklere nazaran fiziksel olarak gerilme direncini, biokimyasal olarak doku hidroksiprolin düzeylerini, histopatolojik olarak da fibrozisi belirgin düzeyde daha fazla arttırarak , yara iyileşmesini olumlu yönde etkiledikleri saptanmıştır.

4. Bombesin uygulamasının ve HBO₂ tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırdıkları, birlikte uygulandıkları takdirde ise birbirlerinin yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini arttırdıkları kanısına varılmıştır.

Ö Z E T

Bu deneysel çalışmanın amacı; karın ön duvarında yapılan insizyonlarda bombesin uygulamasının ve HBO₂ tedavisinin sıçanlarda yara iyileşmesine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada, ağırlıkları 210- 240 gram arasında değişen 32 adet *Wistar* türü albino sıçan kullanıldı. Denekler her grupta 8 sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. 1. Gruba yalnızca insizyon ve primer sutureasyon , 2. Gruba insizyon ve primer sutureasyonu takiben 7 gün süreyle bombesin, 3. Gruba insizyon ve primer sutureasyonu takiben 7 gün süreyle HBO₂ tedavisi , 4. Gruba insizyon ve primer sutureasyonu takiben 7 gün süreyle bombesin ve aynı zamanda 7 gün süreyle HBO₂ tedavisi uygulandı. Denekler postoperatif yedinci günde eter anestezisi ile uyutularak insizyon hattını içine alacak şekilde dokular anblok olarak çıkarıldı. Insizyon dokularına ait gerilme dirençleri ölçüldü. Ayrıca alınan insizyon hattı doku örnekleri histopatolojik olarak fibrozis açısından, biyokimyasal olarak da hidroksiprolin düzeyleri açısından değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda; bombesinin doku gerilim kuvvetini, doku hidroksiprolin düzeylerini ve fibrozisi anlamlı olarak arttırdığı ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$), HBO₂ tedavisinin ise doku gerilim kuvvetini ve fibrozisi anlamlı olarak arttırdığı ($p < 0.05$, $p < 0.05$), bombesin ile HBO₂ tedavisi birlikte uygulandıklarında ise doku gerilim kuvveti, doku hidroksiprolin düzeyleri ve fibrozisteki artışların daha da belirgin ve anlamlı olduğu ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$) tespit edildi.

Sonuç olarak bombesinin ve HBO₂ tedavisinin birbirlerinin etkisini daha da arttırarak sıçanlarda yara iyileşmesini hızlandırdıkları görüldü.

S U M M A R Y

THE EFFECTS OF BOMBESIN AND HIPERBARIC OXYGEN ON WOUND

HEALING (EXPERIMENTAL STUDY)

The aim of this experimental study is to assess the effects of bombesin and hyperbaric oxygen therapy on wound healing of abdominal midline incisions in the rats.

Thirtytwo male Wistar- Albino rats were involved during this study. Rats had been utilized four groups, each of which had eight rats. In the first group, primary suturation after the midline incision was performed only, the primary suturation following to midline incision having been done, bombesin had been employed for seven days in the second group. The hyperbaric oxygen therapy had been employed for seven days in the third group after midline incision and primary suturation . Finally in the fourth group, bombesin and hyperbaric oxygen therapy were performed simultaneously after the same surgical procedure done. On the postoperative day seventh, rats were all induced by ether anesthetics and scar tissue on the abdomen was removed en-bloc with abdominal wall. The strength pressure of tissue incised had been measured for physical assessment. In addition the outcomes of tissue hydroxyprolin levels and fibrosis scors for biochemical and histopathological assessment had been measured respectively.

With bombesin application, tissue hydroxyprolin levels and fibrosis scors as well as strength pressure on the wound tissue incised were significantly increased ($p < 0.05$). Moreover hyperbaric oxygen therapy was also increased fibrosis scors and induced strength pressure of wound tissue incised ($p < 0.05$).

It is concluded that bombesin application and hyperbaric oxygen therapy influenced positivly on wound healing. Both, if involved together amplify their positive effects each other.

KAYNAKLAR

1. Adzick, N.S.: Wound Healing. Sabiston Textbook of Surgery, (Ed) Sabiston, D.C., 15th Edition, Saunders Company, Philadelphia, 207- 220, 1997.
2. Anderson, L. H., Wilson, B., Herring, R. F., Mehm, W. J.: Influence of intermittent Hyperoxia on Hypoxic Fibroblasts. Journal of Hyperbaric Medicine, 7: 103- 114, 1992.
3. Bark, S., Rettura, G., Goldman, D., Seifter, E., Levenson, S.M., Demetriou, A.A.: Effect of Supplemental Vitamin A on The Healing of Colon Anastomosis. Journal of Surgical Research, 36:470-474, 1984.
4. Bennett, N. T., Schultz, G. S.: Growth Factors and Wound Healing : Part II. Role in Normal and Chronic Wound Healing. The American Journal of Surgery, 166: 74 81, 1993.
5. Bitar, K.N., Zhu, X.: Expression of bombesin-receptör subtypes and their differantial regulation of colonic smooth muscle contraction. Gastroenterology, 105: 1672- 1680, 1993.
6. Bogden, A. E., Moreau, J. P., Eden, P. A.: Proliferative Response of Human and Animal Tumours to Surgical Wounding of Normal Tissues: Onset, Duration and Inhibition. British Journal of Cancer. 75: 1021- 1027, 1997.
7. Boyce, S. T., Foreman, T. J., English, K. B., Stayner, N., Cooper, M. L., Sakabu, S., Hansbrough, J. F.: Skin Wound Closure in Athymic Mice with Cultured Human Cells, Biopolymers and Growth Factors. Surgery, 110: 866- 876, 1991.

8. Brenner, D.A., O'Hara, M., Angel, P., Chojkier, M., Karin, M.: Prolonged Activation of Jun and Collagenase Genes by Tumour Necrosis Factor- α . *Nature*, 337: 661-663, 1989.
9. Brzozowski, T., Konturek, P. Ch., Konturek, S. J., Karczewska, E., Pajdo, Stachura, J., Ghiara, P., Hahn, E. G.: Gastric Secretion and Ulcer Healing in Mouse Stomach Infected with Cytotoxin Expressing Strain of Helicobacter Pylori. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 49: 387- 403, 1998.
10. Bufalari, A., Ferri, M., Sidoni, A., Alberti, P., Giustozzi, G., Moggi, L.: Pancreatic regeneration after subtotal distal resection in rats. Effects of bombesin and octreotid by the in vivo. *Eur Surg Res*, 31(5): 412- 418, 1999.
11. Bunnett, N.: Gastrin-Realising Peptide. *Gut Peptides: Biochemistry And Physiology*, (Eds) Walsh, J.H., Dockray, G.J. Raven Press Ltd., New York. 1994, 423- 445.
12. Byrne, D. J., Hardy, J., Wood, R. A. B., McIntosh, R., Cuschieri, A.: Effect of Fibrin Glues on the Mechanical Properties of Healing wounds. *Br. J. Surg.*, 78: 841- 843, 1991.
13. Calabresi P., Chabner A. *Chemotherapy of neoplastic Disease. The pharmacological Basis of Therapeutics Volume 2.* Goodman and Gilman's A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. (Eds.) 8. Ed. Singapore, McGraw – Hill Book Co. 1202-1264, 1992.
14. Calcagno, D., Conte, J. V., Howell, M. H., Foegh, M. L.: Peptide Inhibition of Neointimal Hyperplasia in Vein Grafts. *Journal of Vascular Surgery*, 13: 475- 479, 1991.
15. Carlson, M.A.: Acute Wound Failure. *Surg. Clin. North Am.* 77: 607-633, 1997.

16. **Chave, H.S., Gough, A.C., Palmer, K., Preston, S.R., Primrose, J.N.: Bombesin family reseptör and ligand gene expression in human colorectal cancer and normal mucosa. Br J Cancer 82(1): 124- 130, 2000.**
17. **Chen L.W., Hsu, C.M., Huang J.K., Chen, J.S., Chen S.C.: Effects of bombesin on gut mucosal immunity in rats after thermal injury. J Formas Med Assoc 99(6): 491- 498, 2000.**
18. **Cho, W.K., Mennone, A., Rydberg, S.A., Boyer, J.L.: Bombesin stimulates bicarbonate secretion from rat cholangiocytes: implication for neural regulation of bile secretion. Gastroenterology, 113: 311- 321, 1997.**
19. **Chowcat, N.L., Savage, F.J., Hembry, R.M., Boulos, P.B.: Role of Collagenase in Colonic Anastomoses: A Reappraisal. Br J Surg, 75: 330- 334, 1988.**
20. **Christensen, H., Oxlund, H.: Growth Hormone Increases the Collagen Deposition Rate and Breaking Strength of Left Colonic Anastomoses in Rats. Surgery, 116: 550- 556, 1994.**
21. **Chu, K.U., Evers, B.M., Ishizuka, J., Townsend, C.M., Thomson, J.C. : Role of Bombesin on Gut Mucosal Growth. Annals of Surgery, Vol.222, No.1,94- 100,1995**
22. **Clarc, R. A. F. : Basics of Cutaneous Wound Repair. J Dermatol Surg Oncol, 19: 693- 706, 1993.**
23. **Cohen, I. K., Diegelmann, R. F., Crossland, M. C.: Wound Care and Wound Healing. Schwartz Principles of Surgery, Schwartz (Ed.), S. I. 6th Edition, Vol. I, McGraw- Hill, New York, 279- 303, 1994.**
24. **Cosson, C., Myara, I., Miech, G., Moatti, N., Lemonnier, A.: Only Prolidase-1 Activity is Present in Human Plasma. Int. J. Biochem., 24: 427-432, 1992.**
25. **Criswell, D. W., Mehm, W. J.: Effects of Hypoxia and Epidermal Growth Factor on Fibroblast Infiltration in Rats. Journal of Hyperbaric Medicine, 7: 155- 163, 1992.**

26. Deęerli, Ü. : Yara, Yara Bakımı Ve Tetanoz Profleksisi. Genel Cerrahi, (Ed) Deęerli, Ü. Nobel Tıp Kitabevleri, Beşinci Baskı, İstanbul. 37- 42, 1995.
27. Egger,B., Tolmos, J.,Sorosi, I., Friess, H., Büchler, M.W., Stamos, M., Eysselein, V.E.: Keratinocyte Growth Factor Promotes Healing of Left-Sided Colon Anastomoses. The American Journal of Surgery, 176: 18- 24, 1998.
28. Endo, F., Tanoue, A., Nakai, H., Hata, A., Indo, Y., Titani, K., Matsuda, I.: Primary Structure and Gene Localization of Human Prolidase. The Journal of Biological Chemistry, 264: 4476- 4481, 1989.
29. Engin A. Yara iyileşmesi. Temel Cerrahi cilt 1. Sayek İ. (Ed.) ikinci baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 266- 277, 1996.
30. Engin, A. : Yara İyileşmesi. Genel Cerrahi Tanı Ve Tedavi İkeleri, (Ed) Engin, A. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. Birinci Baskı, Ankara, 132- 144, 2000.
31. Form, D. M., Pratt, B. M., Mardi, J. A.: Endothelial Cell Proliferation During Angiogenesis. In Vitro Modulation by Basement Membrane Components. Laboratory Investigation, 55: 521- 530, 1986.
32. Forrest, L.: Current Concepts in Soft Connective Tissue Wound Healing. Br. J. Surg., 70: 133- 140, 1983.
33. Foster, M.E., Laycock, J.R.D., Silver, I.A., Leaper, D.J.: Hypovolaemia and Healing in Colonic Anastomoses. Br J Surg 72: 831- 834, 1985.
34. Gadd, M.A., Clellan, D.S.M., Neuman, T.S., Hansbrough, J.F.: Effect of Hyperbaric Oxygen on Murine Neutrophil and T-Lymphocyte Functions. Critical Care Medicine, 18: 974- 979, 1990.

35. Gartner, M. H., Shearer, J. D., Bereiter, D. F., Mills, C. D., Caldwell, M. D.: Wound Fluid Amino Acid Concentrations Regulate the Effect of Epidermal Growth Factor on Fibroblast Replication. *Surgery*, 110: 448- 455, 1991
36. Gauperaa, T., Seljelid, R.: Plasma Fibronectin is Sequestered into Tissue Damaged by Inflammation and Trauma. *Acta Chir Scand*, 152: 85- 90, 1986.
37. Grim, P. S., Gotlieb, L. J., Boddie, A., Batson, E.: Hyperbaric Oxygen Therapy *Jama*, 16: 2216- 2220, 1990.
38. Guo,Y.S.,Thompson, J.C., Singh, P. : Role of gastrin in bombesin-stimulated somatostatin release. *Gastroenterology*, Vol.99:1297- 1302, 1990.
39. Güllüoğlu, B. M., Kurtel, H., Güllüoğlu, M. G., Aktan, A. Ö., Yeğen, C., Dizdaroğlu, F., Yalın, R., Yeğen, B. Ç. : Bombesin Ameliorates Colonic Damage İn Experimental Colitis. *Dig. Dis. And Sci.*, 44(8): 1531- 1538, 1999.
40. Hamzaoğlu, İ., Karahasanoğlu, T., Aydın, S., Şahin, D.A., Çarkman, S., Sarıyar, M., Alemdaroğlu, K.: The effect of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *Am J Sur*, 176: 458- 461, 1998.
41. Hesp, W. L. E. M., Hendriks, T., Schilling, P. H. M., Lubbers, E. J. C., Boer, H. H. M.: Histological Features of Wound Repair; a comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Br J Exp Pathol*, 66: 511- 518, 1985.
42. Hillan, K., Nordlinger, B., Fallet, F., Puts, J.P., Infante, R.: The Healing of Colonic Anastomoses Early Intraperitoneal Chemotherapy: An Experimental Study in Rats. *J. Surg. Research*, 44: 166- 171, 1988.
43. Hochol, A., Markowska, A., Meneghelli, V., Jedrzecczak, N., Majchrzak, M., Nowak, M., Nussdorfer, G.G., Malendowicz, L.K.: Effect of neurotensin and

- bombesin on the secretory and proliferative activity of regenerating rat adrenal cortex. *Histol. Histopathol.* 14(4): 1073- 1078, 1999.**
- 44. Högström, H., Haglund, U., Zederfelt, B.: Suture Tecnique and Early Breaking Strength of Intestinal Anastomoses and Laparatomy Wounds. *Acta Chir Scand*, 151: 441- 443, 1985.**
- 45. Högström, H., Haglund, U.: Postoperative Decrease in Suture Holding Capacity in Laparotomy Wounds and anastomoses . *Acta Chir Scand*, 151: 533- 535, 1985.**
- 46. Hsieh, P., Chen L.B.: Behavior of Cells Seeded on Isolated Fibronectin Matrices. *The Journal of Cell Biology.* 96: 1208- 1217, 1983.**
- 47. Hunt, T. K., Pai, M. P.: The Effect of Varying Ambient Oxygen Tensions on Wound Metabolism and Collagen synthesis. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 135: 561- 567, 1972.**
- 48. Jain, K. K.: Hyperbaric Oxygen Therapy in Gastroenterology. *Textbook of Hyberbaric Medicine*, Jain, K. K. (Ed.), 319- 329, 1996.**
- 49. Kayaalp O. Kanser kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik ilaçlar. Kayaalp O. (Ed.) *Tibbi Farmakoloji. 3. Baskı*, Ankara Ulucan Matbaası, 901-960, 1984.**
- 50. Kesava R.G., Enwemeka, C.S.: A Simplified Method for the Analysis of Hydroxyproline in Biological Tissues. *Clinical Biochemistry*, Vol.29 No.3, 225-229, 1996.**
- 51. Kindwall, E. P. : A History of Hyperbaric Medicine. In: *Hyperbaric Medicine Practice* . Kindwall, E. P. (Ed.), Best Publishing Company, Arizona, 2- 16, 1995.**
- 52. Kindwall E. P.: Wound Healing. In: *Hyperbaric Medicine Practice*. Kindwall, E. P. (Ed.), Best Publishing Company, Arizona, 172- 206, 1995.**

53. Kim, C. S., Buchmiller, T. L., Fonkalsrud, E. W., Phillips, D.: The Effect of Anabolic Steroids on Ameliorating the Adverse Effects of Chronic Corticosteroids on Intestinal Anastomotic Healing in Rabbits. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 176: 73- 79, 1993
54. Kivisaari, J., Vihersaari, T., Renvall, S., Nünikoski, J.: Energy Metabolism of Experimental Wounds at Various Oxygen Environments. *Ann. Surg.*, 181: 823-828, 1975
55. Kjolseth, D., Frank, J. M., Barker, J. H., Anderson, G. L., Rosenthal, A. I., Acland, R. D., Schuschke, D., Campbell, F. R., Tobin, G. R., Weiner, L. J.: Comparison of the Effects of Commonly Used Wound Agents on Epithelialization and Neovascularization. *Journal of American College of Surgeons*, 179: 305- 312, 1994.
56. Konturek, S. J., Dembinski, A., Warzecha, Z., Brzozowski, T., Gregory, H.: Role of Epidermal Growth Factor in Healing of Chronic Gastroduodenal Ulcers in Rats. *Gastroenterology*, 94: 1300- 1307, 1988.
57. Konturek, S.J., Brzozowski, T., Dembinski, A., Warzecha, Z., Konturek, P. K., Yanaihara, N.: Interaction of Growth Hormone- Releasing Factor and Somatostatin on Ulcer Healing and Mucosal Growth in Rats: Role of Gastrin and Epidermal Growth Factor. *Digestion*, 41: 121- 128, 1988.
58. Koruda, M.J., Rolandelli, R.H.: Current Research Review. Experimental Studies on the Healing of Colonic Anastomoses. *Journal of Surgical Research*, 48: 504-515, 1990.
59. Krizek, T. J., Harries, R. H. C., Robson, M. C.: *Biology of Tissue Injury and Repair. Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*, Georgiade, G.S.(Ed.), Third Edition, Baltimore, USA., 3-9, 1997.

60. Kurisu, K., Ohsaki, Y., Nagata, K., Kukita, T., Yoshikawa, H., Inai, T.: **Immunoelectron Microscopic Localization of Fibronectin in the Smooth Muscle Layer of Mouse Small Intestine. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 35: 411-417, 1987.**
61. Laato, M., Nünikoski, J., Lundberg, C., Gerdin, B.: **Inflammatory Reaction and Blood Flow in Experimental Wounds Inoculated with Staphylococcus Aureus. Eur Surg Res, 20: 33-38, 1988.**
62. Li, J., Kudsk, K.A., Hamidian, M., Gocinski, B.L.: **Bombesin affects mucosal immunity and gut-associated lymphoid tissue in intravenously fed mice. Arch. Surg. 130:1164-1170, 1995.**
63. Liao, X. P., She, Y. X.: **Injurious Effects of Oxygen Free Radicals on Human Intestinal Epithelial Cells and Their Prevention. Pediatr. Surg. Int, 10: 97-100, 1995.**
64. Martens, M. F. W. C., Huyben, C. M. L. C., Hendriks, T.: **Collagen Synthesis in Fibroblast from Human Colon : Regulatory Aspects and Differences with Skin Fibroblasts. Gut, 33: 1664-1670, 1992.**
65. Marx, R. E., Ehler, W. J., Tayapongsak, P., Pierce, L. W.: **Relationship of Oxygen Dose to Angiogenesis Induction in Irradiated Tissue. The American Journal of Surgery, 160: 519-524, 1990.**
66. Mastboom, W.J.B., Hendriks, T., Boer, H.H.M.: **Collagen Changes Around Intestinal Anastomosis in Germ Free Rats. Br J Surg, 76: 797-801, 1989.**
67. Meltzer, T., Myers, B.: **The Effect of Hyperbaric Oxygen on the Bursting Strength and Rate of Vascularization of Skin Wounds in the Rat. The American Surgeon, 52: 659-662, 1986.**

68. Mignatti, P., Tsuboi, R., Robbins, E., Rifkin, D. B.: In Vitro Angiogenesis on the Human Amniotic Membrane : Requirement for Basic Fibroblast Growth Factor - Induced Proteinases. *The Journal of Cell Biology*, 108: 671- 682, 1989.
69. Miller, E. J., Gay, S.: The Collagens: An Overview and Update. *Methods in Enzymol*, 144: 3- 41, 1987.
70. Miro, D., Julia, M. V., Sitges- Serra, A.: Wound Breaking Strength and Healing after Suturing Noninjured Tissues. *Journal of the American College of Surgeons*, 180: 659- 665. 1995.
71. Mock, W. L., Green, P. C.: Mechanism and Inhibition of Prolidase. *The Journal of Biological Chemistry*, 265: 19606- 19610, 1990.
72. Moore, M., Dawson, M.: Mechanism of Connective Tissue Disease. *Pathologic Basis of the Connective Tissue Diseases*, (Ed) Gardner, E., 2nd Edition, Edward Arnold, London, 171- 226, 1992.
73. Moran, T.H.,Moody, T.W., Hostetler, A.M., Robinson, P.H., Goldrich, M., McHugh, P.R. : Distrubition of bombesin binding sites in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*, 9: 643- 649, 1988.
74. Mori, N., Yoshizuka, M., Ueda, H., Ono, E., Umezu, Y., Fujimoto, S.: Ultrasutructural Findings in the Wound Healing of the Colonic Mucosa of Rabbits. *Acta Anat*, 134: 82- 88, 1989.
75. Nakada, T., Kubota, Y., Sasagava, I., Suzuki, H., Yamaguchi, T., Ishigooka, M., Kakizaki, H.: Therapeutic Experience of Hyperbaric Oxygenation in Radiation Colitis. *Dis Colon Rectum*, 36: 962- 965, 1993.

76. Özorun, Y.: Onarım: Hücre Büyümesi Rejenerasyon ve Yara İyileşmesi. Temel Patoloji, (Çev.Ed.) Çevikbaş, U., 2.baskı, Nobel & Yüce, İstanbul, 47- 60, 1995.
77. Pappas, T., Hamel, D., Debas, H., Walsh, J.H., Tache, Y.: Cerebroventricüler bombesin inhibits gastric acid secretion in dogs. Gastroenterology, 89: 43- 48, 1985.
78. Phillips, J. D., Kim, C. S., Fonkalsrud, E. W., Zeng, H., Dindar, H.: Effects of Chronic Corticosteroids and Vitamin A on the Healing of Intestinal Anastomoses. The American Journal of Surgery, 163: 71- 77, 1992.
79. Porras-Reyes, B. H., Mustoe, T. A.: Platelet- Activating Factor: Improvement in Wound Healing by a Chemotactic Factor. Surgery, 111: 416- 423, 1992.
80. Porreca, F., Burks, T.F., Koslo, R.J.: Centrally-mediated bombesin effects on gastrointestinal motility. Life Sci. 37: 125- 134, 1985.
81. Puccio, F., Lehy, T. : Bombesin ingestion stimulates epithelial digestive cell proliferation in suckling rats. Am J Physiol. 256: G328- G334, 1989.
82. Reddy, G. K., Enwemeka, C. S.: A Simplified Method for the Analysis of hidroxyproline in Biological Tissues. Clinical Biochemistry, 29: 225- 229, 1996.
83. Roberts, G. P., Harding, K. G.: Stimulation of Glycosaminoglycan Synthesis in Cultured Fibroblasts by Hyperbaric Oxygen. British Journal of Dermatology, 131: 630- 633, 1994.
84. Rolando H.R., Koruda M.J., Settle R.G., et al. The effect of enteral feedings supplemented with pectin on the healing of colonic anastomoses in the rat. Surgery , 99:703-708, 1986.

85. Ruberg, R. L.: Role of Nutrition in Wound Healing. *Surgical Clinics of North America*, 64: 705- 714, 1984.
86. Ruoslahti, E., Pierschbacher, M. D.: New Perspectives in Cell Adhesion: RGD and Integrins. *Science*, 238: 491- 497, 1987
87. Sagor, G.R., Ghatel, M.A., O'shaughnessy, D.J., Al-Mukhtar, M.Y.T., Wright, N.A., Bloom, S.R.: Influence of somatostatin and bombesin on plasma enteroglucagon and cell proliferation after intestinal resection in the rat. *Gut*, 26: 89-94, 1985.
88. Saito, K., Tanaka, Y., Ota, T., Eto, S., Yamashita, U.: Suppressive Effect of Hyperbaric Oxygenation on Immune Responses of Normal and Autoimmune Mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 86: 322- 327, 1994.
89. Schaffer, M. R., Tantry, U., Ahrendt, G. M., Wasserkrug, H. L., Barbul, A.: Acute Protein- Calorie Malnutrition Impairs Wound Healing: A Possible Role of Decreased Wound Nitric Oxide Synthesis. *Journal of the American College of Surgeons*, 184: 37- 43, 1997.
90. Schultz, G., Rotatory, D. S., Clarc, W.: EFG and TGF- alfa in Wound Healing and Repair. *Journal of Cellular Biochemistry*, 45: 346- 352, 1991.
91. Shimizu, T., Maeta, M., Koga, S.: Influence of Local Hyperthermia on Healing of Small Intestinal Anastomoses in the Rat. *Br. J. Surg.*, 78: 57- 59, 1991.
92. Stephens, F. O., Hunt, T. K.: Effect of Changes in Inspired Oxygen and Carbon Dioxide Tensions on Wound Tensile Strength. *Annals of Surgery*, 173: 515- 519, 1971.
93. Stoop, M.J., Dirksen, R., Hendriks, T.: Advanced age Alone does not Suppress Anastomotic Healing in the Intestine. *Surgery*, 119:15-19, 1996.

94. Sümbüloğlu, K.: **Bioistatistik. 4. baskı s: 156- 174, 1993.**
95. Switzer, B. R.: **Determination of Hydroxyproline in Tissue. J. Nutr. Biochem, 2: 229- 231, 1991 .**
96. Tanoue, A., Endo, F., Matsuda, I.: **Structural Organization of the Gene for Human Prolidase and Demonstration of a Partial Gene Deletion in a Patient with Prolidase Deficiency. The Journal of Biological Chemistry, 265: 11306- 11311, 1990.**
97. Than, T., Mcgee, J. O'D., Blumgart, L. H.: **Prolyl Hydroxylase in the Skin of Patients with Obstructive Jaundice. Journal of Clinical Pathology, 30: 1044- 1047, 1977.**
98. Tibbles, P. M., Edelsberg, J. S.: **Hyperbaric Oxygen Therapy. The New England Journal of Medicine, 334: 1642- 1648, 1996.**
99. Thomas K. H., MD, David R. K., MD, Willam.H. G. III, MD.: **Wound Healing. Current Surgical Diagnosis and Treatment; Vol. I, Lawrance W. W. M. D. (E.d.), 7th Edition, Lange Medical Publications, San Francisco 125- 138, 1985.**
100. Tsuji, K., Eguchi, Y., Kodama, M.: **Postoperative Hypercoagulable State Followed by Hyperfibrinolysis Related to Wound Healing after Hepatic Resection. Journal of the American College of Surgeons, 183: 230- 238, 1996.**
101. Tsutamoto, Y., Tani, T., Eguchi, Y., Araki, H., Kodama, M.: **Protective Effect of Nafamostat Mesilate in Early Wound Healing. Journal of the American College of Surgeons, 184: 637- 644, 1997.**
102. Udenfriend, S.: **Formation of Hydroxyproline in Collagen. Science, 152: 1335- 1340, 1966.**

103. Uhl, E., Sirsjö, A., Haapaniemi, T., Nilsson, G., Nylander, G.: Hyperbaric Oxygen Improves Wound Healing in Normal and Ischemic Skin Tissue. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 93: 835- 841, 1994.
104. Verhofstad, M.H.J., Hendriks, T.: Diabetes Impairs the Development of Early Strength, But not the Accumulation of Collagen, During Intestinal Anastomotic Healing in the Rat. *British Journal of Surgery*, 81: 1040- 1045, 1994.
105. Vigna, S.R., Thorndyke, M.C. : Bombesin. *The Comparative Physiology Of Regulatory Peptides*, (Ed) Holmgren, S., Chapman and Hall, New York. 35-60, 1989.
106. Wattel, F., Mathieu, D., Coget, J. M., Billard, V.: Hyperbaric Oxygen Therapy in Chronic Vascular Wound Management. *The Journal of Vascular Diseases*. 41: 59-65, 1990.
107. Yıldız, Ş.: Kronik İyileşmeyen Yaralarda Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Takip Kriteri Olarak Prolidaz Enziminin Değeri. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 1997.