



**T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL YARA
MODELİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE LOKAL
ROSMARİNİK ASİT VE TOPİKAL DEXPANTHENOL
UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

(Deneyisel Çalışma)

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cemil KUBA

DİYARBAKIR- 2017



**T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL YARA
MODELİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE LOKAL
ROSMARİNİK ASİT VE TOPİKAL DEXPANTHENOL
UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

(Deneyisel Çalışma)

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cemil KUBA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet TÜRKOĞLU

DİYARBAKIR- 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık sürem boyunca deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ahmet TÜRKOĞLU'na,

Eğitim hayatımdaki katkılarından dolayı Prof. Dr. İbrahim Halil TAÇYILDIZ, Prof. Dr. Sadullah GİRGİN, Prof. Dr. Ercan GEDİK, Doç. Dr. Abdullah BÖYÜK, Doç. Dr. Fatih TAŞKESEN, Doç. Dr. Mesut GÜL, Doç. Dr. Abdullah OĞUZ, Doç. Dr. Burak Veli ÜLGER, Yrd. Doç. Dr. Hatice Gülşen YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Ömer USLUKAYA, Yrd. Doç. Dr. M. Veysi BAHADIR, hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve eğitimime katkıları olan, Op. Dr. Ömer BAŞOL, Op. Dr. Vahhaç ALP, Op. Dr. Serkan POLAT, Op. Dr. Ömer Lütfi AKGÜL, Op. Dr. Hekim KUZU, Op. Dr. Musluh HAKSEVEN, Op. Dr. Eyyup ÖNER, Op. Dr. Erman ÇETİN, Dr. Esra HAMURCU, Dr.M.Ali KIRŞAN Dr. Gizem YAMAN Dr. İbrahim H. ÖCAL ve Dr. Mehmet RENÇBER arkadaşlarıma,

Histotolojik incelemede yardımlarını esirgemeyen patolog Uzm. Dr. Şeyhmus KAYA arkadaşşıma,

Hayatımda çok büyük değeri olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili eşim Ayşe'ye ve yaramaz oğlum Arjen Miran'a teşekkür ederim.

Dr.Mehmet Cemil KUBA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. YARA İYİLEŞMESİ.....	3
2.2. YARALARIN SINIFLANDIRILMASI.....	12
2.3. YARA İYİLEŞMESİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	13
2.4. YARALARIN ENFEKSİYON RİSKİ AÇISINDAN SINIFLANDIRILMASI.....	13
2.5. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	15
2.6. ROSMARİNİK ASİT	27
2.7. DEXPANTHENOL	28
3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. DEXPANTHENOL KREM.....	28
3.2. ROSMARİNİK ASİT KREM.....	29
3.3. DENEY HAYVANLARI.....	29
3.4. CERRAHİ PROSEDÜR VE TAKİP.....	29
3.5. DEĞERLENDİRME.....	30
3.6. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	31
4. BULGULAR.....	31
4.1. YARA İYİLEŞMESİ SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	33
4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	34
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR.....	41

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo–1. Hemostatik faktörlerin ve trombositlerden salgılanan faktörlerin işlevleri

Tablo–2. Yara iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri

Tablo–3. Yaralarda protein ve kalori gereksinimleri

Tablo–4. Protein sentezindeki önemli besinler

Tablo–5. Kontrol grubu yara iyileşme skorları

Tablo–6. Dexphanthenol grubu yara iyileşme skorları

Tablo–7. Rosmarinik asit grubu yara iyileşme skorları

Tablo–8. Yara iyileşme skoru ölçümlerinin dağılımı

Tablo–9. Histopatolojik inceleme bulguları

Tablo–10. Histopatolojik inceleme bulgularının gruplara göre dağılımı

Şekil–1. Yara iyileşmesi dönemleri

Şekil–2. Makrofajların yara iyileşmesindeki yeri

Şekil–3. Primer yara iyileşmesi

Şekil–4. Gecikmiş primer yara iyileşmesi

Şekil–5. Sekonder yara iyileşmesi

Şekil–6. Ratlarda oluşturulan insizyon modeli

Şekil–7. Günlere göre yara boyutlarında küçülme

Şekil–8. 21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm , A: Grup 1 (Kontrol, K) (4X), B: Grup 2 (Dexphanthenol, D) (10X), C: Grup 3 (Rosmarinik asit,R) (10X)

KISALTMALAR

DÜSAM: Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın

Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi

COA: Koenzim A

PDE 5: Fosfodiesteraz tip 5

CGMP: Siklik guanosinmonofosfat

NO: nitrik oksit

G1B: Glikoprotein 1b

VWF: von Willebrand faktörü

TXA2: Tromboxan A2

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PAF: Trombosit aktive edici faktör

İL: İnterlökin

TNF: Tümör nekroz faktör

PGE2: Prostoglandin E2

PF-4: Platelet faktör 4

IFN: interferon

EGF: Epidermal büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü

CTGF: Bağ dokusu büyüme faktörü

LDGF: Lökosit kaynaklı büyüme faktörü

KGF: Keratinosit büyüme faktörleri

GH: Büyüme hormonu

RA:Rosmarinik asit

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ :

Yara iyileşmesi cerrahide yüksek morbiditeye neden olabilen ciddi bir sorundur. Yara iyileştirmesini hızlandırmak, nekrozu veya iskemiyi önlemek için değişik farmakolojik ajanlar çalışılmış ve halen bu çalışmalar yaygın bir şekilde devam etmektedir. Bu farmakolojik ajanlardan biri de rosmarinik asit olup, literatürde olumlu etkileri olduğu savunulmuştur. Topikal dexpanthenol ise hem yara bakımında hem de dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan deneysel yara modelinde lokal rosmarinik asit ve topikal dexpanthenol uygulamalarının etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD:

Çalışmada 200–250 gram arasında değişen 24 Adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Hayvanlar üç gruba ayrıldı. Deney hayvanlarının anesteziisini takiben sırt orta kesimlerine 2 cm uzunluğunda tam kat kalınlıkta deri defekti oluşturuldu. Yara pansumanında tüm hayvanların yaraları steril % 0.9 NaCl solüsyonu ile yıkandıktan sonra kontrol grubu olduğu gibi bırakılırken, irrigasyon sonrası 2. gruba %5’lik Dexphantenol krem, 3. gruba % 10’luk rosmarinik asit krem uygulandı. Ratlarda yara boyutları 3., 5., 7., 10., 14., 21. günlerde ölçülerek kaydedildi ve 21. gün tüm ratların sırt kısımlarından insizyon hattını içerecek şekilde tam kat deri çıkarılarak histolojik incelemeye alındı.

BULGULAR:

Yara boyutlarında 3. 5. ve 7. günlerde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken 10. gün ve sonrasında rosmarinik asit grubunda belirgin şekilde yara boyutlarında küçülme olduğu gözlemlendi. Histomorfolojik incelemede ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

SONUÇ:

Çalışmamızda rosmarinik asitin, dexpanthenol ve kontrol grubuna göre belirgin yara iyileşmesine yol açtığını gözlemledik.

Anahtar Kelimeler; Yara iyileşmesi, dexpanthenol, rosmarinik asit, rat.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Wound healing is a serious problem that causes high morbidity. Different pharmacological agents have been studied to accelerate wound healing and to prevent necrosis and ischemia, and still continues to work. One of these agents is Rozmarinic acid which has reported positive effect on wound healing in various models. Topical dexpanthenol is widely used in both wound healing and various dermatological diseases. The aim of this study was to compare the effects of topical rozmarinic acid and topical dexpanthenol on wound healing in rats.

MATERIAL AND METHODS:

A total of 24 female Wistar Albino rats, weighting 200-250 gr, were used in the study. Rats were divided into 3 groups. A linear 2 cm full thickness incision was made in the rat's skin of the back. Steril saline irrigation was applied to all animals in the control group. Dexpanthenol was administered locally to the wounds of the rats in the second group, and 10% rozmarinic acid in the third group. Wound dimensions were measured on 3rd, 5th, 7th, 10th, 14th and 21th days. The full thickness skin, including the incision, were removed for histopathological examination on 21th days.

RESULTS:

The wound areas were significantly decreased macroscopically in all groups, but there were no statistically significant difference between the groups in terms of wound healing ratio and histomorphologic improvement.

CONCLUSIONS:

Topical application of rosmarinic acid and dexpanthenol showed similar results on experimental wound models in rats.

Key Words; Wound healing, rosmarinic acid, dexpanthenol, rat.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi yüksek morbiditeye neden olabilen ciddi bir problemdir. İskemi ve nekrozun patofizyolojisi arteriyel yetmezlik ve venöz konjesyonla birlikte kompleks bir mekanizmaya sahiptir. Vazoaktif ajanlar tarafından oluşturulan arteriyel vazospazm, yüksek moleküllü fosfat bileşiklerinin oluşması ve yer değiştirmeleri, serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, sodyum ve potasyum pompalarının inaktive olması, endotelial hücrelerde ödem, arter ve venlerde trombus oluşumu yara iyileşme döneminde meydana geldiğinde nekroz veya iskemiye yol açarlar. Yaranın şekli ve büyüklüğü de iskemi açısından önem taşımaktadır. Yara iyileştirmesini hızlandırmak ve nekrozu veya iskemiye önlemek için değişik farmakolojik ajanlar çalışılmış ve halen de yaygın olarak çalışılmaya devam etmektedir. Sempatolitikler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri, anti-hemorajik ajanlar, prostaglandin inhibitörleri, bal, antikoagulanlar, glukokortikoidler ve serbest oksijen radikallerini önleyici maddeler denenmiş ve değişik derecelerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Farmakolojik ajanların en önemli dezavantajı göreceli olarak yüksek dozlarda ve sistemik kullanılmasıdır. Bu kullanım şekli nedeniyle de potansiyel olarak yan etkilere ve risklere sahiptirler. Lokal uygulama ise bu risklere göre biraz daha avantajlıdır.

Yara iyileşmesinde klinik pratikte topikal dexpanthenolün geniş kullanım alanları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda pantothenate'ın insan dermal fibroblast kültürlerinde migrasyon, proliferasyon ve gen regülasyonu için uyarıcı olduğu gösterilmiştir. Dexpanthenol, pantothenic asitin (B5 vitamini) stabil alkol formu olup ciltten iyi absorbe olmaktadır ve enzimatik dönüşüm ile hızlı bir şekilde derinin hücresel metabolizmasında önemli işlevi olan koenzim A (coA)nın bir komponenti olan pantothenic asite dönüşür. Topikal dexpanthenol hem yara bakımında hem de dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır çünkü; cilt rejenerasyonunu uyarır ve yara iyileşmesini destekler (1).

Rosmarinik asit karaciğerden sitoprotektif genlerin yapımını artıran, antioksidan sistemi ve Nrf2 bağımlı faz II enzimleri etkileyerek indirekt antioksidan etkisi gösterilmiştir. Kimyasal ve hücresel sistemlerde rosmarinik asidin ve temel metabolitlerinin antioksidan aktivitesinin olduğu bildirilmiştir (2).

Rosmarinik asit'in antibakteriel etkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Rosmarinik asit'in antibiyotiklerle sinerjik etkileri *S. aureus* ve MRSA'ya karşı gözlenmiştir (3). Rosmarinik asit çam Ağacı nematoduna ve taşıyıcı bakterilere karşı nematisit ve antibakteriyel aktiviteleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). Rosmarinik asit'in önemli anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğunu ve farelerde kulak şişmesini ve sıçanlarda pençe şişmesini hafifletebildiği gösterilmiştir (5). Dekstran sülfat sodyum ile indüklenen farelerde kolonik inflamasyonu, NF- κ B ve STAT3 aktivasyonunun çift inhibisyonu yoluyla bastırır (6).

Rosmarinik asit'in topikal yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmamıştır. Özellikle doğada bol miktarda bulunan bu maddenin hazır kapsül formları standardize edilmiş dozda hazır preperat şeklinde mevcuttur fakat topikal formu yoktur. Ayrıca diyet ile ballıbabagiller ailesinden olan biberiye, reyhan ve nane kullanımının yara iyileşmesinde tedaviye yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz. Bu amaçla literatürlerde belirtildiği gibi; Rosmarinik asit'in gerçekten yara iyileşmesinde etkin olup olmadığının ortaya konması önemlidir.

Bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan deneysel yara modelinde yara iyileşmesi üzerine lokal rosmarinik asit ve topikal dexpanthenol uygulamalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YARA İYİLEŞMESİ:

Dokunun farklı nedenlerle normal anatomik yapı ve fonksiyonun bozulması ya da kaybı ile var olan biyolojik ve fizyolojik özelliklerinin tamamen ya da geçici olarak kaybolmasına yara adı verilir. Yara iyileşmesi süreci ile yaralanan dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesi hedeflenmiştir. İyileşme süreci yaralanma esnasında başlar ve yıllarca sürebilir (7-9).

Yara iyileşmesi lokal yara faktörleri, sistemik mediatörler, altta yatan yaralanma tipi, içerdiği iç içe girmiş ve iyi organize edilmiş moleküler ve hücrel olaylar, enflamasyon, anjiogenezis, fibroplazi, yara epitelizasyonu ve matrixin yeniden şekillenmesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yara iyileşmesinde temel prensip yeterli doku perfüzyonunu ve oksijenasyonunu, etkilenen bölgenin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünü koruyacak şekilde uygun beslenme ve nem ortamını sağlamaktır (10).

Normal yara iyileşmesi, kanama, koagülasyon, ilk hasara karşı akut inflamatuvar yanıtın başlaması, rejenerasyon, parankimal hücrelerin ve konnektif dokunun proliferasyon ve migrasyonu, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi, kollajen oluşumu ve depolanması, yeniden şekillenme gibi bir seri dinamik ve kompleks süreci içerir (8). Yara iyileşme zamanı farklı farklı olabilmekte, bazı yaralarda iyileşme bir yıldan fazla bir süreyi tutabilmektedir.

2.1.1. Yara İyileşme Fazları:

Normal yara iyileşmesi hücre popülasyonu ve biyokimyasal aktivitelerine göre 3 faza ayrılır (şekil 1);

a- hemostaz ve inflamasyon,

b- proliferasyon,

c- olgunlaşma ve yeniden şekillenme



Şekil 1: Yara iyileşmesi dönemleri

Her doku kendine has iyileşme özelliklerine sahip olsa da tüm dokularda iyileşme benzer mekanizmalar ile olur; inflamasyon, hücre göçü, proliferasyon, matriks depolanması ve yeniden şekillenme şeklinde (7-9). Yara iyileşmesinde lokal faktörler, genetik ve teknik problemler önemli role sahiptir.

2.1.1.1. Hemostaz ve inflamasyon;

Bu faz kendi içerisinde trombosit, granülosit ve makrofajların hakim olduğu dönemlere ayrılabilir. Yaralanmadan hemen sonra başlar ve bu süreçte hemostaz oluşur ve inflamatuvar materyaller birikir (11).

Hemostaz fazı, hasarlanmış damar ve lenfatiklerden oluşan hemorajiye yanıt olarak katekolamin salınımını takiben vazokonstriksiyon ile başlar. Damarların rüptüre olması

subendotelyal kollajeni zorunlu olarak trombositlere maruz bırakır. Yara alanındaki kanamayla bu alana gelen trombositler zarlarında bulunan Glikoprotein 1b (G1b) reseptörleriyle von Willebrand faktörüne (vWF) ve bunun aracılığıyla da travmayla açığa çıkan kollajene yapışarak Hageman faktörünü aktive ederler. Aktive olmuş Hageman faktörü dört ana biyokimyasal sistemi harekete geçirir (12). Bunlar; pıhtılaşma, kompleman, kinin sistemi ve plazmin yapımı şeklinde sıralanabilir (13,14). Buda trombositlerin degranülasyonuna yol açar. Açığa çıkan Tromboxan A2 (TxA2) vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Trombositler primer tıkaç oluşturarak hemostaz kaskatını aktifleştirir ve ortaya çıkan fibrin, hem bir örgü (mesh) oluşturarak bariyer oluşturur, hem de inflamatuvar hücre ve fibroblast göçü için uygun bir yer hazırlar. Yetersiz pıhtı oluşumu faktör 13 (fibrin stabilize edici faktör) yetersizliğinde gözlenir. Bu durum yara iyileşmesinin bozulması ile birlikte olup, sekonder olarak ya inflamatuvar bölge içine hücrelerin adezyonunda ya da kemotaksiste azalma ile görülür (15,16).

Trombosit ve kollajen arası temas ve önceden ortamda bulunan trombin ve fibronektin, trombosit alfa granüllerinden sitokin ve büyüme faktörleri salgılanmasına neden olur (17).

Trombositlerden salgılanan faktörler, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming growth faktör beta (TGF- β), trombosit aktive edici faktör (PAF), fibronektin ve serotoninidir. Sitokinler ise interlökin 1 (İL-1), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) 'dır. Yaralanmadan sonra oluşan geçici vazokonstriksiyon 5–10 dakika sürer. Pıhtı oluşumu ile kanama durdurulduktan sonra, endotel hücrelerinden salgılanan histamin, prostoglandin E2 (PGE2), prostosiklin ve endotelyal büyüme faktörü ile damar geçirgenliği artar ve vasodilatasyon gelişir (17).

Hemostatik ve trombosit kaynaklı faktörlerin işlevleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hemostatik faktörlerin ve trombositlerden salgılanan faktörlerin işlevleri.

HEMOSTATİK FAKTÖRLER	FONKSİYON
Fibrin, fibronektin	Koagülasyon, kemotaksis, adezyon, hücre göçü
FXIII	Kemotaksis, yapışma
Kompleman	Antimikrobiyal etki, kemotaksis

Dolaşımdaki büyüme faktörleri	Kemotaksis, mitogenez ve fibroplazmin regülasyonu
TROMBOSİT KAYNAKLI FAKTÖRLER	
Sitokinler, growth faktörler	Kemotaksis, mitogenez, fibroplazi
Fibronektin	Matriks oluşumu, trombosit agregasyonu
Platelet aktive edici faktör	Trombosit agregasyonu
TxA2	Trombosit agregasyonu, vazokonstriksiyon, kemotaksis
Platelet Faktör IV	Fibroblast ve monositlerin kemotaksisi, kollajenezi inhibe eder
Serotonin	Damar geçirgenliği artışı, nötrofil kemotaksisi
Adenozin dinucleotide	Hücre proliferasyonu ve migrasyonu stimüle eder, trombosit agregasyonunu indükler

İnflamasyon evresi; kapiller geçirgenlik artışıyla inflamasyon evresi başlamış olur. Trombositlerin damar endoteline yapışıp fosfolipaz A2' yi aktive etmesiyle ekstrasellüler aralığa araşidonik asit serbestlenir. İnflamasyon evresinde prostoglandin E1 ve E2 özellikle artar. İnflamasyonun kardinal belirtilerinin oluşumunda önemlidir. Monositlerin kemotaktik yönlendirilmesinde prostoglandin E2, polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisinde Tromboxan B2, Prostoglandin E2, hidroksieikosatetraenoikasid ve 5-hidroksiperoksieikosatetraenoikasid rol oynarlar. Prostoglandin F2 α DNA ve hyaluronik asid sentezini stimüle eder (13).

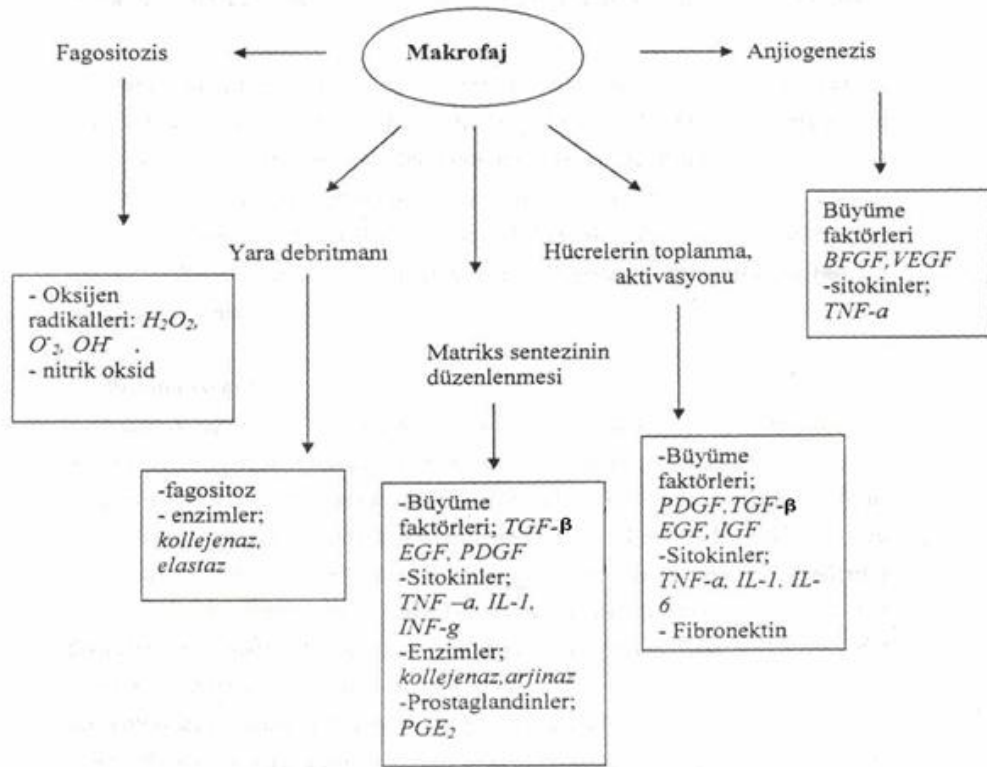
Kininler inflamasyonun klinik belirtilerinin oluşmasında mediatördürler. Kallikrein, bradikinin gibi kininlerin salınımıyla vazodilatasyon gelişir. Vazodilatasyon ile kapiller permeabilite artar, polimorf nüveli lökositler ve plazma, damar yatağından dışarıya çıkıp yara bölgesine göç ederler. Yara bölgesine gelen lökositler inflamasyon araçılarını serbestleştirirler. Özellikle granülositler pH düşmesine duyarlıdır. Yara bölgesinde vasküler staz ve lenfatiklerin tıkanmasıyla oluşan anoksi ve asidoza bağlı olarak granülositlerin parçalanmasıyla proteazlar açığa çıkarak doku artıklarını sindirirler. İyileşme tamamlanıncaya kadar monosit/makrofaj populusyonu aktif makrofajlar, granülositlerin yerine geçecek şekilde artarlar (13).

İnflamasyon fazında yaralanma bölgesine ilk gelen hücreler nötrofillerdir. İnflamasyonun neden olduğu artmış damar geçirgenliği, kompleman faktörler, IL-1,

TNF $-\alpha$, TNF- β , PF-4 gibi kemotaktik maddeler, nötrofil kemotaksisini uyarır. Nötrofiller travmayı takiben 6 saat sonra yarada görülürler ve ilk üç gün boyunca hakim olan hücrelerdir. Nonspesifik savunma sisteminin elemanı olan nötrofillerin yara yüzeyindeki ana görevi, yabancı cisimle bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir. Maksimum sayıya 1–2 günde ulaşırlar ve yara temizlendikten sonra 2–3.günlerde sayıları azalır (11,17).

Hücre infiltrasyonu ele alındığında makrofaj ve lenfositlerin nötrofiller göre daha önemli görevleri olduğu söylenebilir. Makrofajlar için yara iyileşmesini anahtar hücresi demek yanlış olmaz (15,18,19). Makrofajların yara iyileşmesindeki temel görevleri ana hatları ile; Fagositoz ve antimikrobiyal fonksiyon, yara debritleme, matriks sentez regülasyonu, hücre aktivasyonu ve angiogenezdır (Şekil 2) (15).

Makrofajlar, sistemik dolaşımdaki monositlerden veya mevcut dokudaki mononükleer hücrelerden kaynaklanan fagositoz yapan hücrelerdir ve aktif makrofajların yara bölgesinde bulunması iyileşme için esastır. Yaralanmanın 2–3. gününde yara yüzeyinde makrofaj hâkimiyeti başlar. Makrofajlar, sadece fagositoz yapmakla kalmaz aynı zamanda çeşitli sitokin, büyüme faktörleri ve nitrik oksit sentezlerini gerçekleştirirler. Nitrik oksit sentezi hipoksik koşullarda artar. Endotelyal hücreler, fibroblast, monosit ve lenfositler nitrik oksit sentezini hızlandırır. Nitrik oksit sentezinin engellenmesi yara iyileşmesini geciktirir. Aktive olan makrofajlar lenfositleri aktive eder; lenfositler de interferon (IFN), TNF- α , IL-1 gibi lenfokinleri salgılar. Buna ilaveten makrofajlardan serbestleşen kimyasal inflamasyon araçlarından nötral proteazlar, bir taraftan



ŞEKİL 2: Makrofajların yara iyileşmesindeki rolü. Kutular içinde etki mekanizmaları örneklerle verilmiştir(11)

plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize edip, diğer taraftan kompleman ve pre-Hageman faktörü aktive eder. Ayrıca mezotelyal hücreler için kemotaktik ve mitojenik uyarı kaynağı olurlar (13,14). Cerrahi travma sonucu aktive olan makrofajlar, fibroblastik proliferasyon ve transformasyon yanında neovaskülarizasyonu ve kollajen sentezini de uyararak bazı mitojen maddeler serbestleştirirler. Kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonu sonucunda oluşan yeni damar yapılarının belirlenmesi, başka bir deyişle neovaskülarizasyon (anjiogenezis), inflamasyon evresinin tanımlanmasında belirgin bir özelliktir. İnflamasyon evresi yaranın derinliğine ve genişliğine bağlı olmakla beraber ortalama 3-5 gün devam eder (20,21). İnflamatuar faz boyunca yara gerilme gücüne dayanıklı değildir (11,17). İnflamatuar fazın engellenmesi yara iyileşmesini geciktirir. İnflamatuar hücrelerin azalması ile hemotaksis yavaşlayarak antimikrobiyal etki ortadan kalkar.

2.1.1.2. Proliferasyon fazı

Bu fazda; fibroblastlar ile epitel ve endotel hücreleri hakimdir. Yara gerilme gücünde belirgin bir artış meydana gelir. Fibroblastlar yara bölgesine çevre dokulardan gelir, endotelial hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden veya anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkar. Fibroblast ve endotelial hücrelerin proliferasyonundan, trombosit ve aktive edici makrofajlardan kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur (11,17). Travmadan sonraki ilk 36–72. saatler içinde kan damarlarının adventisiasına yakın mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar oluşur. Bunlar yara tamiraty yapan hücrelerdir ve bağ dokusunun ana maddeleri olan kollajen, proteoglikan, retikulin ve elastini üretirler. Fibroblastlar içinde kollajenden başka proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar da intrasitoplazmik flamanlar halinde sentezlendikten sonra intersellüler bölgeye salınırlar. Bu maddeler kollajen fibrillerinin agregasyonu esnasında çapını ve büyüklüğünü etkileyerek bağ dokusunun fiziksel özelliklerinin oluşmasında rol oynarlar (13,14).

PGDF ve EGF. fibroblastların proliferasyonundan sorumlu başlıca büyüme faktörleridir. Doku kaybı olan yaralarda, sıvı kaybını engellemede ve enfeksiyon oluşumuna karşı koymada epitelial hücre artışı önemlidir (17). Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki veya sağlam bölgedeki epitel yara içine doğru proliferer olur. Fibroblastlar yara içinde göç ederlerken, yeni kapiller teşekkülü ile paralel hareket ederler. Ekstrasellüler bir madde fibroblast hareketini yönlendirir. Gerek serum gerek yara sıvısı, hem fibroblastlar hem de endotelial hücreler için kemotaktiktir. Aktive olan makrofajlar tarafından salınan anjiogenik faktörlerin kimyasal uyarısıyla yara bölgesinde endotelial hücre tomurcuklarından yeni kapillerler oluşur. Kısacası bu onarım alanında bulunan damarların tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşumu olayına anjiogenezis veya neovaskularizasyon denir (22,23). Anjiogenezis oluşumunda dört basamak bulunur:

1. Ana damar bazal membranı proteolitik parçalanmayla kapiller oluşumuna olanak verir.
2. Anjiogenik uyarıya doğru endotel hücre göçü oluşur.
3. Endotel hücreleri göç eden hücrelerin önünde proliferer olur,
4. Kapiller tüp içinde endotel hücreleri organizasyonla olgunlaşır ve bu yeni damarlar tam olmayan interendotelial bileşkeler yaparak transitozu arttırırlar (23).

Yüksek basınçtan alçak basınca doğru kan akımı başlarken, yeni gelişen damarlar salgıladıkları kollajen ile kendilerini dış etkilere korurlar. Hareket halindeki kapiller hücreler aynı zamanda kollajenaz da salgılayarak yeni ve eski kollajenler arasında oyuklar oluşturarak kendilerine yol yaparlar. Yeni oluşan damarların bazal membranları belli bir sürede tamamlandığından damarlar fragil ve sızdırıcı özelliktedirler (12). Damar duvarındaki bu gevşeklik iyileşen yarada akut iltihaptan sonra granülasyon dokusunun sıklıkla ödemli oluşunu açıklar (14,23). Anjiogenezisin başlaması salınan çok sayıda medyatörler tarafından etkilenmektedir. Fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, interlökin-8, anjiogensin, anjiotropin, epidermal büyüme faktörü, fibrin, nikotinamid, trombosit endotelial büyüme faktörü, TGF- β , TNF- α bunlardan başta gelenlerdir (24,25).

Yeni kapillerlerin de oluşumu ile yara bölgesi kırmızı mor renkte gözükür. Kapiller vaskülarizasyon, fibroblastların yara matriksinde kalıcı destek doku oluşturmaya yardımcı olur. Kalıcı yara matriksindeki temel yapı molekülü kollajendir. Kollajen, cilt, kemik ve tüm canlı dokuların başlıca yapı proteini. Vücutta en fazla miktarda bulunan protein olan kollajen total vücut proteininin %30'unu oluşturur ve vücut ısısında proteolitik enzimlerin etkisine dayanıklıdır. Temel olarak kollajen proalfa zincir adı verilen ve her biri 1400 aminoasitten oluşan polipeptit zincirinden oluşur. Her zincirin santral parçası 1000 aminoasittir ve tekrarlayan tripeptitlerden oluşmuştur. Birinci aminoasit glisin, ikincisi genelde prolin, üçüncüsü ise hidroksiprolindir. Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenle doğrudan birleşmezler. Bunların ön maddeleri olan prolin ve lizin, protokollajenin peptit zincirlerine bağlanarak hidroksil hale dönerler. Burada protokollajen prolin hidroksilaz ve protokollajen lizil hidroksilaz enzimleri katalizör olarak rol oynarlar. Bu reaksiyonda: α -ketoglutarat, oksijen, demir ve askorbik asit kofaktör olarak kullanılır. Hidroksiprolin kollajen aminoasidinin %11'ini oluşturur. Hidroksilasyonu tamamlanan bu α zincirler, üçlü helezon meydana getirerek tropokollajen moleküllerini yaparlar. Bu moleküller transferaz enzimleri aracılığıyla hücre dışına, çıkartıldıktan sonra özel tarzda bir araya gelerek kollajen fibrillerini oluştururlar. Kollajendeki aldehit grupları arasına lizil oksidaz enzimi ile sağlanan bağlantılarda eklendiğinde sağlam kollajen fibrilleri oluşur (13,14,22). Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder. Vücutta sentez edildiği bilinen 19 tip kollajen olmasına karşın

yarada en yüksek oranda Tip 1 kollajen bulunur. Skar dokusunda da en çok Tip 1,daha az oranda da Tip 4 kollajen bulunur (11,17).

2.1.1.3. Olgunlaşma ve Yeniden Şekillenme Fazı

Proliferasyon ve neovaskülarizasyonun sona ermesiyle yeniden yapılanma fazı başlar. Yara iyileşmesinde inflamatuvar ve proliferatif fazların iç içe oluşup geliştiği gibi yeniden yapılanma ve proliferasyon fazında da birçok olay iç içe gelişir.

Proliferatif fazdan yeniden yapılanmaya geçiş kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanır. Bu faz sırasında yoğun hücresel ve vaskülaritesi olan doku, daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile yer değiştirir. Fibroblast ve makrofajlar kaybolur. Kollajen birikimi yaralanmadan 2–3 hafta sonra en yüksek değere ulaşır. Yeniden yapılanma döneminde kollajen sentez ve yıkımı devam eder, ancak kollajen miktarı değişmez. Kollajen sentezi ile birlikte kollajen yıkımı yara matriksinin matürasyonu süresince devam eder. Kapillerlerin yoğunluğu ve fibroblast sayısı azalır. Pembe, mor renkli yaranın rengi soluklaşır. Gerilme kuvveti ile kollajen fibrillerinin kalınlığı arasında doğru orantı vardır. Kollajen fibrillerin yerini daha fazla moleküller arası bağlar içeren organize fibrillerin alması ile gerilme kuvveti yavaş yavaş artar. Tip I kollajen Tip IV kollajenden dört kat fazladır. Skar dokusu gerilme kuvveti yaralanmadan 1 hafta sonra yaralanmamış cildin %3'üne, 3 hafta sonra %20 sine,3 ay sonra da %80 ine ulaşır ve daha fazla artmaz (11,17).

Yara iyileşmesinde bütün bu safhaların sonunda yaralarda morfolojik olarak üç ana özellik olan yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanarak yara iyileşmesi tamamlanmış olur. Yaralanmayla dokuda meydana gelen doku hasarının durumuna bağlı olarak iyileşme mekanizmasında değişiklikler olmaksızın bu üç olayın karakterlerinden birisi ön plana geçebilir. Parmak amputasyonunda; kontraksiyonun, yüzeyel doku kaybında; epitelizasyonun, primer sütürle kapatılan cerrahi yaralarda; bağ dokusu birikiminin daha fazla olması buna örnek olarak gösterilebilir (11).

Yeniden şekillenmeyle doku eski normal yapısına tam olarak ulaşamaz. Örneğin deri normal gücünün en fazla %80'ine ulaşabilirken, elastikiyet, enerji absorpsiyon kapasitesi v.b. özellikleri normale dönemez. Oluşan nedbe dokusu işe yaramasına karşın zayıf ve gevşek yapıdadır (14).

Yara kontraksiyonu, yara kenarlarının yaranın kendisi tarafından oluşturulan kuvvetlerce merkeze doğru yönlenmesini sağlayan mekanizma olarak tanımlanır. Kasılma kontraktürden ayırt edilmelidir. Birincisi organizmayı çevreye karşı koruma amacıyla normal yara iyileşmesi süreci olarak yarayı kapatırken, ikincisi iyileşmiş yara yerinde fonksiyonel ve/veya kozmetik deformite oluşturan istenmeyen, hareketsiz sertlik oluşturacak bir süreçtir. Yara kontraksiyonu genelde epitelizasyonu tamamlanmamış defektlerde gelişirken skar kontraktürü epitelle kapanmış yaralarda oluşur. Yaranın oluşmasından 5–7 gün sonra başlayan bu kontraksiyon hareketi, yaranın genişlik ve şekline bağlı olmaksızın sabit bir hızla 39.güne kadar devam eder. Kontraksiyon açık yaraların kapanmasında yaklaşık %80 oranında etkilidir; ancak, nadiren yaranın spontan kapanmasını sağlar. Daha çok deformite ve fonksiyon bozukluğuna yol açar (13,14).

2.2. YARALARIN SINIFLANDIRILMASI

Akut ve kronik yaralar olarak iki başlıkta incelenir.

2.2.1. Akut Yara

Zamanında ve uygun şekilde onarım işleminin yapılp anatomik ve fonksiyonel bütünlüğün sağlandığı yaralardır (17).

2.2.2. Kronik Yara

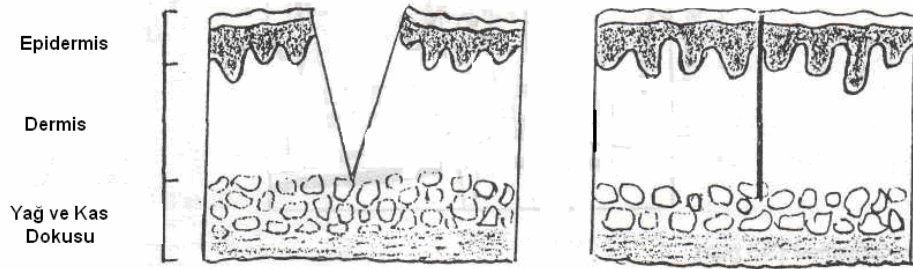
Kronik yaranın klinik tanımı, üç ay içerisinde iyileşmeyen yaradır. Zamanında ve uygun şekilde onarım işleminin yapıldığı ancak anatomik ve fonksiyonel bütünlüğün sağlanamadığı veya zamanında ve uygun şekilde onarımın yapılamadığı yaralardır. Kronik yaranın klinik tanımı, üç ay içerisinde iyileşmeyen yaradır. En sık görülen kronik yaralar basınç ülserleri ve diyabetik ayak ülserleridir. Kronik yaraların etyolojisinde sıklıkla ileri yaş, iskemi, bakteri kontaminasyonu, ödem, malnütrisyon, bağışıklık sisteminde baskılanma vardır (17).

2.3. YARA İYİLEŞMESİNİN SINIFLANDIRMASI

Yara iyileşmesi sınıflandırmasında 3 grup mevcuttur. Bunlar;

2.3.1. Primer iyileşme;

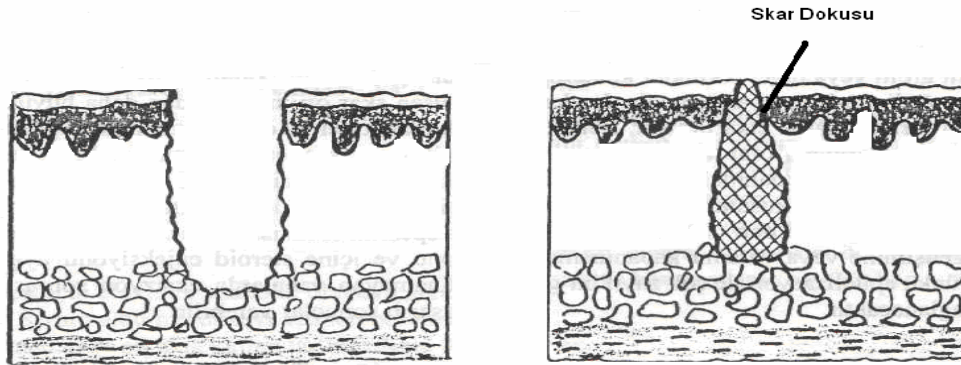
Bütünlüğü bozulan dokunun dikiş, stapler veya yapışkan bantlarla kapatılması esasına dayanır. Kollajenin ve diğer matriks proteinlerinin sentezi, depolanması, kollajen lifleri arasındaki bağların oluşumu dengeli bir şekilde devam eder (15).



Şekil 3. Primer Yara İyileşmesi

2.3.2. Gecikmiş primer iyileşme;

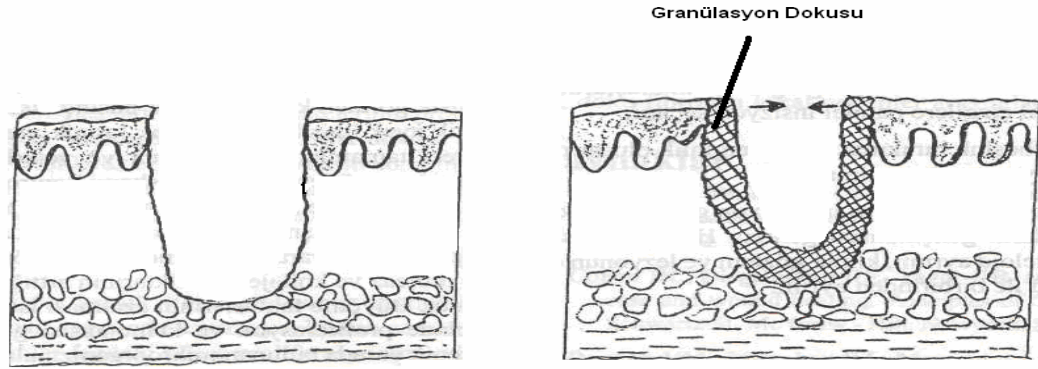
Geniş doku yaralanmalarında, yabancı cisim ve ciddi bakteri kolonizasyonu olan yaralarda, yara enfeksiyonunu engellemek amacıyla yara birkaç gün sonra kapatılır. Bu süreçte yara açık bırakılıp steril serum fizyolojik petlerle kapatılır. Gecikmiş primer iyileşmede yara iyileşmesinin normal biyolojik safhaları yaşanır. Yara birkaç gün açık bırakılarak enfeksiyon riski azaltılmış olur. Gecikmiş primer kapamada iyileşmenin sonunda primer kapamada ulaşılan gerilme kuvvetine eşit değerler elde edilir (15).



Şekil 4. Gecikmiş Primer Yara İyileşmesi

2.3.3. Sekonder yara iyileşmesi;

Açık bırakılan yara kenarlarının biyolojik bir olay olan kontraksiyon ve granülasyon dokusu ile iyileşmesi esasına dayanır. Primer iyileşmede olan inflamasyon, matriks oluşumu epitelizasyon ve skar dokusu matürasyonu süreçleri görülür, ancak bazı önemli ayrıcalıkları vardır. Granülasyon dokusu yeni kapiller, proliferatif fibroblastlar, kollajen, proteoglikan, fibronektin, laminin içerir. Normalde yara iyileşmesinde kollajen sentezi başlangıçta gerilme kuvvetini sağlarken daha sonra kollajenin matürasyonu ve kollajen lifleri arasındaki bağlar, gerilim kuvvetinin oluşumuna öncelik kazandırır. Sekonder iyileşmede önemli olan epitelizasyonun bütünlüğü sağlayacak şekilde tamamlanmasıdır. Epitelizasyon, skar dokusunun gerilme kuvvetini oluşturmaktan daha önemlidir. Açık bir yaradaki inflamatuvar hücreler, büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olur. Büyüme faktörleri ise yaradaki endotel hücrelerin ve fibroblastların göçünü ve proliferasyonunu sağlar (15).



Şekil 5. Sekonder Yara İyileşmesi

2.4. YARALARIN ENFEKSİYON RİSKİ AÇISINDAN SINIFLANDIRMASI:

2.4.1. Temiz Yara: Elektif şartlarda, akut inflamasyon bulgularına rastlanmaksızın yapılan, bakteriyel flora ile kirli vücut bölgelerine girilmemiş (sindirim kanalı, üriner kanal gibi) ve steril cerrahi tekniğin tüm kuralları ile uygulanabildiği bir girişimden sonra primer kapatılmış yaralar. Enfeksiyon riski %2'nin altındadır.

2.4.2. Temiz Kontamine Yaralar: Bakteriyel florası olan vücut boşlukları açılmıştır. Kirlenme ve beraberinde steril cerrahi teknikten sapma vardır, ancak en alt düzeydedir. Temiz yaraya 7-9 gün içinde yapılan yeni bir kesi veya ameliyat alanına

ayrı bir kesiden yapılan ve negatif sonuçlanan eksplorasyonlarda bu sınıfa girer. İnfeksiyon oranı %7-8 dolayındadır.

2.4.3. Kontamine Yaralar: Cerrahi girişim sırasında akut, cerahatli olmayan inflamasyon ile karşılaşmıştır. Steril cerrahi teknikten majör sapma vardır veya ince barsak gibi içi boş bir organın açılması ile kirlenme olmuştur. Dört saatten önce müdahale edilmiş penetran travma yaraları ve greftleme yapılan kronik açık yaralar da bu başlık altında ele alınır. İnfeksiyon oranı %15 dolayındadır.

2.4.4. Kirli Yaralar: Cerrahi girişim sırasında cerahatli bir sıvı veya apse ile karşılaşmış ve drene edilmiştir. Bakteriyel flora taşıyan vücut boşluğu, örneğin kolon perforasyon olmuştur. Dört saatten daha geç başvuran penetran yaralanmalar da kirli kabul edilir. Kirli yaralarda infeksiyon riski % 40 dolayındadır. Drenlerin çok gerekmedikçe konulmaması ve fazla yerinde bırakılmaması gerekir (26,27,28).

Ekstraperitoneal anastomozlarda drenaj uygulaması, özellikle anastomoz çevresinde hematom oluşmasının önlenmesi açısından önerilmektedir. Bu gibi anastomozlarda, anastomoz çevresinde periton bulunmadığı için ölü mesafeye yayılan bakteriler fagosit edilemezler. Anastomoz çevresinde oluşan hematom kolaylıkla enfekte olabilir. Ekstraperitoneal anastomozların ileostomi veya kolostomi ile korunması da öneriler arasındadır (29,30).

2.5. YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

2.5.1. Büyüme Hormonları

Çok az miktarları bile hücrel aktiviteyi etkileyebilen proteinlerdir. Farklı faktörlerin görevleri ve etkileri ile ilgili yeni buluşlar sürmektedir.

Büyüme faktörleri, hücrel fonksiyonları endokrin, parakrin, otokrin veya intrakrin mekanizmalarla sağlar.

Endokrin yolla etkileyen faktörler hedef hücreye kan yoluyla gider ve uzaktaki hücreleri de etkiler.

Parakrin yolla etki eden faktörler salgılandıkları bölgede etkilidirler.

Otokrin faktörler, tarafından salgılandıkları hücrenin fonksiyonlarını etkiler.

Bazı transforne fibroblastlar, hiç salgılanmamış faktörlere hücrenin kendi içinde, intrakrin mekanizma ile yanıt verirler.

Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi, o hücrenin, o faktör için reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Reseptöre bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla tirozin kinaz uyarılarak sağlanır. Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörü bulunur. Büyüme faktörlerinin o bölgedeki konsantrasyonu ve reseptöre bağlanan miktarı, elde edilecek sonucu belirler. Matriks de, büyüme faktörlerinin çözünebilirliğini değiştirerek, hücresel aktiviteleri düzenleyecek faktör konsantrasyonunun değişmesini sağlayabilir. Ayrıca matriks, büyüme faktörlerinin bağlanıp çözülmesini ayarlayarak, ortamdaki faktörler için rezervuar görevi görür. Yine matriks, herhangi bir hücrenin, herhangi bir büyüme faktörüne vereceği yanıtı belirleyebilir.

Yara iyileşmesinde rol oynayan bazı büyüme faktörleri ve sitokinler bulunur (31-33). Bunlar, aşağıda özetlenmiştir:

Epidermal büyüme faktörü (EGF)

Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

Trombositlerce salınan büyüme faktörü (PDGF)

Somatomedinler

Transforming Büyüme Faktörü Beta (TGF β)

Transforming Büyüme Faktörü Alfa (TGF α)

İnterlökin-1 (İL-1)

İnterlökin-2 (İL-2)

Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF α)

2.5.1.1 Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal growth factor, EGF);

Epitel hücreler, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır. Anjiogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir. EGF ile desteklenen yaralarda, desteklenmeyenlere oranla, daha fazla kollajen ve glikozaminoglikan toplandığı, ayrıca selülaritenin arttığı gösterilmiştir. Diyabetik kobaylarda, EGF desteği, kollajen birikimini hızlandırmıştır. EGF, sistemik uygulanan metilprednizolon'un yara iyileşmesini geciktirici etkisini geri döndürebilmiştir (31,34,35,36).

2.5.1.2. Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast growth factor, FGF);

Mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan bu faktörün anjiogenezi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Endotelial hücreler FGF 'u hem sentezler hem de ona yanıt verirler.

FGF; endotel proliferasyonu ve motiliteyi arttırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır. Heparinin etkilerini güçlendirir. Ayrıca kollajen sentezini de uyarır; yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu. fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır (31,37,38).

2.5.1.3. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-derived growth factor, PDGF);

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini uyarır. Fibroblast ve düz kas hücrelerinde hem kemotaksis hem mitogenezi uyarır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, kollajen, hyalüran ve fibronektin sentezini uyarır; ayrıca kollajenaz aktivitesini arttırır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, hayvan modellerinde, etkili bir yara iyileşmesi destekleyicisi olarak gösterilmiştir (39).

2.5.1.4. Somatomedinler (İnsülin benzeri büyüme faktörleri);

Esas olarak hepatosit ve fibroblastlarca sentezlenir ve fibroblast proliferasyonunu uyarmada PDGF ile birlikte çalışır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve FGF gibi maddeler, hücrelerin, hücre siklusuna erken girmelerini sağlar (GO ve GI); kompetans faktörü olarak davranırlar. İnsülin, EGF ve somatomedinler de progresyon faktörü olarak davranır ve hücre siklusunun diğer basamaklarının ilerlemesini sağlar (39).

2.5.1.5. Transforme Edici Büyüme Faktörü:

Trombositler, makrofajlar, lenfositler, kemik, böbrek gibi farklı dokulardan izole edilmiştir. Trombositlerin alfa granülleri içinde yoğun miktarda bulunur, hasarlanan bölgeye degranülasyonla salınır. Makrofajlar tarafından kendi üretimini otokrin yolla düzenler. Ayrıca monositleri uyararak FGF, PDGF, TNF- α , IL-1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Hemen hemen tüm hücrelerin TGF- β için reseptörü vardır ve en azından teorik olarak TGF- β ile uyarılabilirler.

Transforme edici faktör- β , makrofajlar için kemotaktiktir; fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonunu uyarır. TGF- β , kollajen sentezinin en güçlü uyarıcısı olarak bilinir. Ayrıca kollajenazı aktive eden diğer faktörlerin uyarıcı etkisini azaltır. TGF- β

fibroblastlarca fibronektin ve proteoglikan sentezini; keratinositlerce de fibronektin sentezini uyarır. Yara kontraksiyonun da rol oynar. Matriksi organize edebilme özelliği nedeni ile remodeling olayında görev yapar. Tek başına, endotel hücre proliferasyonunu inhibe ederken, başka bir kofaktörle birlikte anjiogenezi stimüle eder. Ayrıca epitelyal hücre proliferasyonunu uyarır (39).

2.5.1.6. Transforme Edici Faktör - Alfa (Transforming growth factor-alpha, TGF- α);

Mezenşimal, epitelyal, endotelyal hücre büyümesini ve endotel hücre kemotaksisini uyarır. Endotelyal hücre proliferasyonunu sağlaması açısından EGF ile aynı güçte; ancak anjiogenezi stimüle etmesi açısından 10 kat daha güçlüdür. Ağar plaklarında fibroblast uyarımı sağlarken, TGF- β ' nın mutlaka olması gereken bir kofaktörüdür (31,39).

2.5.1.7. İnterlökin -1 (Interleukin -I, IL-1);

İlk olarak endojen bir pirojen ve lenfosit proliferasyon uyarıcısı olarak tanımlanmıştır. Epitel hücreleri, polimorf nüveli lökositler, monosit ve lenfositler için kemotaktik; fibroblastlar için değildir. IL-1, fibroblast proliferasyonunu, araşidonik asit metabolizmasını, kollajen sentezini, kollajenaz ve hyaluronidaz aktivitesini uyarır. Vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder (39).

2.5.1.8. İnterlökin - 2 (Interleukin-2, IL-2);

Esas görevi T hücre büyüme faktörü olarak davranmaksa da, yara iyileşmesinde rol oynayabilir (31,39).

2.5.1.9. Tümör Nekroz Faktörü - Alfa(Tümör necrosis factor-alpha, TNF- α);

Tümör nekroz faktörü-alfa; TNF- β ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenir. Fibroblastlar için mitojenik özellik taşır; kollajen ve kollajenaz biyosentezi ve PGE-2 salınımını uyarır. Invitro, endotel proliferasyonunu inhibe etmesine rağmen anjiogenezi uyarıcı etkisini, ikinci bir mesajcı yoluyla yaptığı sanılmaktadır. Bir seri hücrel fonksiyonu düzenleyen değişik faktörlerin salınmasını uyarır (40).

Tablo 2. Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri

Büyüme Faktörü		Görevleri
Trombosit-kaynaklı büyüme faktörü (Platelet-derived growth factor, PDGF)	Trombositler, makrofajlar endotel hücreleri, düz kas hücreleri	Fibroblast proliferasyonu nötrofil ve makrofaj kemotaksisi ve proliferasyonu, angiogenez
Transforme edici büyüme faktörü beta (Transforming growth factor β , TGF- β)	Trombosit, nötrofil, lenfosit, makrofaj, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kemotaksis indirekt angiogenez, diğer büyüme faktörlerinin etkilerine yardım
Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor, EGF)	Trombositler(?), tükürük, idrar, anne sütü, plazma	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunun uyarılması
Transforme edici büyüme faktörü alfa (Transforming growth factor α ,TGF- α)	Aktive makrofajlar (?), trombosit, keratinosit, bazı dokular	EGF'ye benzer
İnterlökinler (Interleukins 1-2, IL-1,2)	Makrofaj, lenfosit, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kollajenaz, nötrofil kemotaksisi
Tümör nekroz faktörü (Tümör necrosis factor, TNF)	Makrofaj, mast hücresi, T lenfositler	Fibroblast proliferasyonu
Lökosit kaynaklı büyüme faktörü (Leucocyte derived growth factor, LDGF)	Makrofaj, mast hücresi T lenfositleri	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Bağ dokusu büyüme faktörü (Connective tissue growth factor, CTGF)	Endotel hücreler, fibroblastlar	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Fibroblast büyüme faktörleri (Fibroblast growth factors, FGF)	Beyin, pitüiter bez, makrofaj diğer doku ve hücreler	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, matriks depolanmasını uyarır, angiogenez, yara kontraksiyonu
Keratinosit büyüme faktörleri (Keratinocyte growth factors, KGF)	Fibroblastlar	Epitel hücre proliferasyonu
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (İnsülin-like growth factor-1, IGF-1)	Karaciğer, plazma, fibroblastlar	Sülfatlı proteoglikanlar ve kollajen sentezini, fibroblast proliferasyonunu uyarır.
İnsan büyüme hormonu (Human growth hormone, HGH)	Pitüiter bez, plazma	Anabolizma, IGF-1 'i uyarır
İnterferonlar (Interferons, IFN)	Lenfositler, fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin inhibisyonu

2.5.2. Beslenme

Yara iyileşmesi için enerji ve anabolik olaylara gereksinim vardır. Serum albümin düzeyi kısmen beslenme durumunu yansıtan ve sıklıkla kullanılan bir testtir. 3.5 g/dl' den yüksek olan albümin değeri pozitif nitrojen dengesini ve yeterli protein deposunun olduğunu gösterir. Albüminin yarılanma ömrü 19 gün olduğu için katabolik safhanın erken dönemlerinde düşme görülmez. Serum transferin yarı ömrü kısa olduğu için nitrojen dengesinin belirlenmesinde daha güvenilir bir ölçümdür (17). Yara iyileşmesinde beslenmenin önemi Hipokrat zamanından beri bilinen bir gerçektir. Beslenme eksikliği içerisinde bulunan hastalarda yara iyileşmesi tam olmaz, gecikir ve bu kimselerin infeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları yeterli olmadığından yara infeksiyonu gelişmesi riski yüksektir.

Deney hayvanlarında normal beslenmenin %60 oranında kısıtlandığı durumlarda bir hafta içinde kollajen çapraz bağlarında bozulma, 4 ay içinde de kollajen sentezinde azalma tespit edilmiştir (42).

Protein eksikliği (malnutrisyon veya Kwashiorkor), yara iyileşmesinin gecikmesinde önemli bir rol oynar. Üstelik yara iyileşmesinin tüm boyutları bu durumda aksar (43). Protein eksikliğinde konakçının hücresel ve humoral bağışıklık sistemleri de bozulur. Ayrıca Hipoalbuminemiye bağlı olarak gelişen ödem, normal yara çevresinde de blokajlar yaratır.

Karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikler ise, yara iyileşmesini direk veya indirek mekanizmalarla bozar. Endojen olarak sentezlenmeyen, bazı doymamış yağ asitleri, yeni hücre membranının oluşumunda ve prostoglandinlerin sentezindeki temel yapı taşlarıdır.

Karbonhidrat ve yağ gereksinimleri yeterli olmadığı durumlarda enerji kaynağı olarak aminoasitler oksitlenir. Ve zamanla, amino asitlerin tüketimi sekonder protein eksikliğine neden olur. Genelde tek başına protein eksikliği (malnutrisyonu) nadir görülür. Hastaların çoğunluğu kombine enerji ve protein malnutrisyonu olarak karşımıza çıkar (42).

Vitamin, iz elementler ve mineral eksiklikleri de yara iyileşmesinin spesifik boyutlarını bozabilir. Keratinizasyon ve fibroblast maturasyonuna olan etkilerinden dolayı, A-vitamini epitelizasyonu, kollajen sentezini ve stabilitesini uyarır. Ayrıca makrofajların

çoğalma ve aktivasyonunu da sağlar. A vitamini eksikliğinde yara epitelizasyonu ve kontraktürü gecikir. Enfeksiyon riski artar (42).

Tablo 3. Yaralarda protein ve kalori gereksinimleri

Hasta	Protein	Kcal
Genel Cerrahi	775-105 gr	2000-3500
Majör Cerrahi	120-200 gr	3000-4500

Vitamin-C (askorbik asit) demir ve oksijenle beraber kollajen sentezi sırasında, lizin ve prolinin hidroksilizasyonu için gereklidir. C vitamini eksikliğinde kollajen demetler ansitabil ve kolay degrade olduklarından derinin gerginliği ve kapiller frajilite azalır. A vitamini gibi, C vitamini de inflamatuvar cevabı uyarır ve eksikliğinde konakçının enfeksiyonlara direnci düşer. Vitamin eksikliği olmayan hastalarda bu vitaminin ek olarak verilmesi yara iyileşmesinde hızlanmaya neden olmaz (43).

K vitamini pıhtılaşma faktörlerinin üretiminde önemli bir unsur olduğundan, eksikliğinde yetersiz hemostazdan dolayı hematoma oluşumu kaçınılmazdır. Diğer vitaminlerin yara iyileşmesindeki rolleri belirgin değildir. B kompleks vitaminleri farklı metabolik yollarda kofaktör olarak görev yaparlar. Ve hayvan çalışmalarında protein ve kollajen sentezini azaltabilirler (41). E vitamini takviyesinin etkileri ise çelişkilidir. Ancak eksikliği yara iyileşmesinde aktif bir rol oynamaz.

İz elementler ve mineraller iyileşmede etkili enzimler için kofaktörlerdir. Çinko metalloenzimler, serbest oksijen radikallerini parçalayan superoksit dismutaz, ve protein sentezi ile hücre bölünmesini sağlayan DNA ve RNA polimerazları içerirler. Çinko ayrıca hücre membranını stabilize eder ve retinol taşıyan proteinlerle A vitaminin transportunu kolaylaştırır. Çinko eksikliğinde, fagositoz ve hücre bağışıklık inhibe olur. Diğer elementlerden bakır, kollajenin çapraz bağlanmasını sağlayan lizil oksidaz içinde bulunur. Demir ise, eritrositlerin oksijen taşımalarında gereklidir.

Vitamin ve minerallerin aşırı yüklenmesi de bazen yara iyileşmesini geciktirebilir. Nitekim aşırı çinko kemataksis ve fagositozu bozar ve kollajen sentezi tam sağlanamaz. Şüphesiz yara iyileşmesinin gecikmesinde beslenme sorunları da akla gelmelidir. Tam iyileşme için uygun bir beslenme zorunludur. Tablo 3'de yaralanmalarda gerekli olan

protein ve kalori miktarları sunulmuştur. Tablo 4'de ise protein sentezi için önemli olan besinler sıralanmıştır (44).

Tablo 4. Protein sentezindeki önemli besinler

BESİNLER	KAYNAKLAR	ETKİLERİ
Protein	Et, balık, fasulye, bezelye, mercimek, kuru yemişler, EAS tabletleri	Doku onarımı, antikor ve enzimler, enerji
Karbonhidrat	Tahıllar, nişastalı sebze ve meyveler, (patates, mısır, bezelye gibi), süt ve tatlılar	Enerjinin temel kaynağı
Vitamin C	Kuş üzümü, çilek, böğürtlen, yeşil sebzeler, turunçgiller ve suları, domates ve patates	Kollajen sentezi Bağışıklık
Vitamin B12	Ciğer, et, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri	Protein sentezi
Folat	Ciğer, yeşil sebzeler, maya, kuru yemiş, portakal, kuru fasulye, buğday ürünleri	Protein sentezi
Çinko	Tüm protein kaynakları, tüm tahıllar ve kuru fasulye	Doku onarımı Protein sentezi
Demir	Ciğer, et, bakliyat, yumurta, tahıllar, ekmek, fasulye, yeşil sebzeler	HB sentezi

2.5.3. Topikal Ajanlar

2.5.3.1. Antimikrobiyal Ajanlar ve Antibiyotikler

Yara iyileşmesinde antimikrobiyal ajanlar ve antibiyotikler dokunun enfeksiyon ve inflamasyonuna bağlı biyolojik harabiyetini önlerler. Ancak bu tür maddelerin antibakteriyel ve temizleyici etkilerinin aksine iyileşmeyi geciktirdikleri gözlenmiştir. Nitrofurazan ihtiva eden furasin, polietilen glükolün suda eriyebilen bir bazıdır. Yara iyileşmesini % 24 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir. Polimiksin B Sülfat, neomisin sülfat ve çinko bazitrasin olmak üzere yapısında 3 antibakteriyel ajan ihtiva eden neosporin pomat reepitelizasyon hızını % 25 oranında artırır. Ancak bu epitelizasyonu artırıcı etkinin içeriklerinden çinko bazitrasin'e ait olduğu bilinmektedir. Antiseptikler ve temizleyiciler yara tedavisinde geniş 21 olarak kullanılırlar. Enfekte yaralarda yara iyileşmesini inhibe ettikleri rapor edilmiştir. Sıklıkla kullanılan antiseptiklerden % 10 Povidon iodin solüsyonu ve % 70 Etanol

iyileşmeyi etkilememektedir. %0.1 Rivanol solüsyonu ile topikal bakım yapılan yaralarda ise reepitalizasyon belirgin olarak artmıştır (45).

2.5.3.2. Antiinflamatuvar Ajanlar

Topikal olarak uygulanan steroid ve nonsteroidal antiinflamatuvar ajanların yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlardan indometazin, ibuprofen meklofenamat sodyum, epitelizasyonu ve dermal kollajenin biyosentetik kapasitesini etkilemezler. Ancak bu ajanlar akut faz inflamatuvar onarımda karakteristik olarak görülen eritem, ateş ve ödemi azaltırlar. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Ancak araşidonik asitin endoperoksidaza dönüşümü engelledikleri, böylece siklooksigenaz ve prostoglandin üretimini inhibe ettikleri düşünülmektedir. Lokal olarak uygulanan antiinflamatuvar kortikosteroidlerden triamsinolon asetonid'in epidermal iyileşmeyi %62 oranında geciktirdiği, ilave olarak iyileşen yaralarda dermal kollajenin biyosentetik kapasitesini azalttığı; hidrokortizonun ise reepitelizasyonu etkilememekte, ancak onunda dermal kollajenin biyosentetik kapasitesini azalttığı bildirilmektedir. Zor epitelize olan kronik ülserler için lokal antiinflamatuvar aktivite gerektiğinde ilk seçenek hidrokortizon olmalıdır. Triamsinolon asetonid ve muhtemelen yüksek etkili florlu antiinflamatuvar kortikosteroidler gibi diğer orta etkili kortikosteroidler reepitelizasyonu geciktirirler. Bu nedenle akut ya da kronik yaralarda kullanılmamalıdır. Lokal triamsinolon asetonid dermal kollajen sentezini azalttığından ve intradermal enjekte edildiğinde kelloidlerin tedavisinde etkili olması nedeniyle yüksek risk durumlarında kelloidlerin önlemek için kullanılabilir (45).

2.5.3.3. Enzimatik Debridman

Kollajenaz (Santhyl, Novuxol) veya fibrinolizin ve dezoksiribonükleaz (Travase, Flint) yara yüzeyindeki nekrotik materyali temizleyerek fagositozu arttırmak yolu ile yara iyileşmesine bir tür enzimatik debridman aracılığı ile katkıda bulunurlar (45).

2.5.3.4. Kollajen Matriks

Kollajen matriks inflamasyonu azaltır, reepitelizasyonu hızlandırır, yarada enfeksiyon riskini düşürür. Kollajen pet uygulandığı yaralarda 5-11 gün arasında granülasyon doku kalınlığını belirgin bir şekilde artırır (45).

2.5.3.5. Büyüme Hormonu

Biyosentetik insan büyüme hormonu, subkutanöz kullanıldığında hayvan modellerinde yara iyileşmesini uyarır. İnsanlarda büyüme hormonu, fibroblastların kollajen yapımını uyarır (45).

2.5.3.6. Okluziv Sargılar

Bül tavanı intakt bırakıldığında epitelyal rejenerasyonun daha hızlı olduğunun gözlenmesini takiben yara yatağını nemli tutan, kurut oluşumunu engelleyen kapalı sargılar kullanılmaya başlanmıştır. Yüzeyel yaralarda ağrı ve inflamasyonu azaltır, kozmetik olarak daha iyi sonuçlar verir. Nemli ve kurutsuz bir ortamda epidermal hücre göçü kolaylaşır, kollajen biyosentezi artar. Yara sıvısı kuru gaza geçemeyip yara ile temas halinde kalır. Yara sıvısının epidermal migrasyonu ve konnektif doku oluşumunu uyaracak çeşitli faktörler ihtiva ettiği sanılmaktadır. Yara iyileşmesinde oklüziv sargıların uygulama zamanı önemlidir. En etkin sürenin yara oluşumundan iki saat içinde sargı uygulaması ve 24 saat kapalı kalması gerektiği gösterilmiştir. Yara oluşumundan altı saat sonraya kadar oklüzyonun epitelizasyon hızını artıracığı bir "zaman penceresi" nin olduğu ve hatta ilk 24 saatten sonra oklüzyonun yara üzerinde tutulmasının epitelizasyon açısından gerekli olmadığı bildirilmektedir (45).

2.5.4. Radyasyon

Tedavi edici radyasyon, yara iyileşmesinde çeşitli basamakları değiştirerek etkisini gösterir. Derideki geç radyasyon etkilerinin, yara iyileşmesi üzerinde belirgin engelleyici etkisi bilinmektedir. Ancak latent devrenin uzunluğu nedeniyle hayvan modeli oluşturmada karşılaşılan güçlükler, araştırmacıların çoğunlukla radyasyonun yara iyileşmesine erken etkileri üzerinde yoğunlaşmalarına neden olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular şöyle özetlenebilir (46,47).

2.5.4.1. İskemi: Damarların bazal membranların-da meydana gelen dejeneratif değişiklikler, damar geçirgenliğinin artması, tromboz ve fibrozis, iskemi ile sonuçlanır. Endotel hücrelerinin radyasyon nedeniyle çoğalma yeteneğini kaybetmesi, uzun vadede kan damarlarının ortadan kalkmasıyla sonuçlanmaktadır. Normal olarak yara iyileşmesi basamaklarından birini oluşturan anjiogenez radyasyon etkisiyle bozulmuştur (46,47).

2.5.4.2. Hipoksi: İskeminin doğal sonucu olarak doku hipoksisi ortaya çıkar. Yara iyileşmesinde oksijen perfüzyonunun gerekli olduğu basamaklar durur. Bunlar: Nötrofillerin antibakteriyel aktivitesi, kollajen sentezi, epitel hücre replikasyon hızı ve

anjiogenezdır. Oksijen, lizil hidroksilasyonu ve çapraz bağlanma sırasında gereklidir. Hipoksik alanda anjiogenezin artması için, periferde oksijen perfüzyonunun yüksek olması gerekmektedir. Hipoksi, doku-yu infeksiyonlara açık hale getirir (46,47).

2.5.4.3. Hematopoezin azalması: Tüm vücut radyasyonundan sonra 2 gün içinde kemik iliğindeki radyosensitif hücreler ölür. Çeşitli kan elemanları yara iyileşmesi sırasında rol oynamaktadır. Lenfositler hariç dolaşımdaki hücreler, ömürleri ile orantılı olarak sayıca azalır. Sırasıyla etkilenen hücreler nötrofiller, monositler, trombositler ve eritrositler olarak sayılabilir. Özellikle makrofaj prekürsörlerinin azalması, yara iyileşmesindeki gecikmeden sorumlu olabilir (46,47,48,49).

2.5.4.4. Fibroblastlara toksik etki: Bağ dokusunun radyasyona duyarlılığı orta derecededir; ancak fibroblastlar onarılmaz şekilde zedelenir. Fibroblastlar, başta kollajen sentezi olmak üzere dermal onarım ve yeniden şekillenme evrelerinde en önemli hücrelerdir. Klinikte, kontraktürle sonuçlanan dermal atrofi ve fibrozis görülür. Kronik radyasyon etkilerini araştırmak amacıyla radyoterapi uygulanan hastalardan hazırlanan fibroblast kültürlerinde büyümenin normal kontrollere göre çok daha yavaş olduğu görölmüştür (46,47,48).

2.5.4.5. Epitel hücrelerinde ölüm veya mitotik aktivitenin bozulması: Radyasyon etkisiyle, anormal mitozlar, büyük, şekli bozulmuş hücreler oluşur. Epitel hücrelerinin çoğu ölür, epidermis incelir veya tamamen ortadan kalkar (48).

Yara iyileşmesinde rol oynayan çok çeşitli büyüme faktörlerinin, salınımının radyasyon etkisiyle arttığı gösterilmiştir. Ancak biyolojik aktivitelerinin ne şekilde etkilendiği henüz bilinmemektedir. Bazı büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF-P), hipoksik etkileri geri çevirmede etkili olduğu bilinmektedir (48).

Araştırmalar yara iyileşmesinde azalmaya neden olan eşik dozu 8 Gy, maksimum dozun ise 20 Gy olduğunu göstermiştir. Tedavi edici radyasyonun bölünmüş ufak dozlarda verilmesi, yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (46). Radyoterapi, orta dozlarda ve cerrahiden 3-6 hafta önce uygulandığında komplikasyonları arttırmaz. Radyoterapi cerrahiden sonra verilecekse 8-10 gün yara iyileşmesi için beklenmelidir (50).

2.5.5. Kompanse oligemi ve Hipoksi

Yara iyileşmesini etkileyen diğer bir faktör cerrahi hastada klinik şoka sebebiyet vermeyen kompanse oligemidir. Burada yara iyileşmesinin bozulmasının temel nedeni, hemoglobin düşmesinden ziyade volüm kaybıdır. Oligemik granülasyon dokusunda

kollajen yıkımı, kollajen sentezine göre daha hızlıdır. İyileşme olayında oksijen ve nutrisyonel elementler açısından lokal sirkülasyonun önemi büyüktür. Şiddetli travmada kan volümü düzeltilse bile mikrovasküler staza bağlı olarak iyileşme süreci bozulabilir. Kollajen sentezinde prolin ve lizinin hidroksilasyon aşaması ve intra moleküler kovalan bağların meydana gelerek, molekülün son şeklini almasında oksijenin önemi büyüktür. Hipoksi, kollajen sentezini ve yara gerilim kuvvetini azaltır (51). Yara iskemisi nedenleri; zayıf arteriyel akım (ateroskleroz), zayıf venöz akım, sigara, radyasyon, ödem, diyabet, vaskülit, fibrozis ve basınç olarak sayılabilir (17).

2.5.6. Diyabet

Diyabetik hastalarda, yara iyileşmesinde bazı aşamalarda bozulma meydana gelmektedir. Deneysel diyabette yara gerilim kuvvetinde ve hidroksiprolin düzeyinde azalma tespit edilmiştir. İnsülin eksikliklerine bağlı olarak inflamatuvar cevapta meydana gelen bozukluklar sonucu, gerilim kuvvetinde ve kollajen birikiminde azalma aynı zamanda A vitamini ile de antagonize edilebilmektedir (51).

2.5.7. Enfeksiyon

Yara iyileşmesinin gecikmesi, cerrahi hastada morbidite ve mortalitenin majör kaynağıdır. Sellülit veya apse gibi invazif bakteriyel enfeksiyonlar, iyileşmeyi bozan önemli faktörlerdendir. Yara parsiyel oksijen konsantrasyonunun azalması, enfeksiyon meydana gelmesinde etkilidir. Hipoksik koşullarda lökosit, ekstraselüler yara sıvısından moleküler oksijeni alıp bakteri duvarını okside eden süperoksit radikallere çeviremez (52).

2.5.8. Histamin

İnflamasyon aşamasında, histamin düzeyinin normalin üzerine çıkarılması, doku kan akımı, anjiogenezis ve fibroplaziyi arttırarak iyileşme olayını hızlandırır (51).

2.5.9. Yaş

İleri yaşlarda yara iyileşmesi yavaş olup daha az skar dokusu oluşur. Fibroblastların ve epitel hücrelerinin proliferasyonu yavaşlar. Yaşlılarda hipertrofik skar dokusu çok nadir görülür. Yaşlılarda cerrahi insizyonların komplikasyonsuz iyileşmesine karşın, yaştan yanı sıra diğer etkenlerin de olması yara iyileşmesinde ciddi sorunlar yaratır (18).

2.5.10. Sigara

Sigara vazokonstriksiyon etkisi ile oksijen naklini engeller. Sigara içiminde kanda karboksihemoglobin seviyesi artar, yara oksijenasyonu bozulur (18).

2.5.11. Ödem

Ödem oksijen naklini bozar ve sıklıkla artmış venöz basınç eşlik eder. Post kapiller obstrüksiyon, kapiller yatakta perfüzyonu azaltıp iskemiye neden olur. Azalan oksijen nakli yara iyileşmesini geciktirir (18).

2.5.12. Lokal etkenler

Ateroskleroza sekonder periferik arterlerde tıkalı hastalık, vaskülit, uzun süren basınç, venöz yetmezlik, doku fibrozisi lokal nedenler arasındadır (18).

2.6. ROSMARİNİK ASİT

Rosmarinik asit karaciğerden sitoprotektif genlerin yapımını artıran, antioksidan sistemi ve Nrf2 bağımlı faz II enzimleri etkileyerek indirekt antioksidan etkisi gösterilmiştir. Kimyasal ve hücrel sistemlerde rosmarinik asidin ve temel metabolitlerinin antioksidan aktivitesinin olduğu bildirilmiştir (2).

Rosmarinik asidin antibakteriel etkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. RA'nın antibiyotiklerle sinerjik etkileri *S. aureus* ve MRSA'ya karşı gözlenmiştir (3). Çam Ağacı Nematoduna ve Taşıyıcı Bakterilere Karşı Nematisit ve Antibakteriyel aktiviteleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). Rosmarinik asit'in önemli anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğunu ve farelerde kulak şişmesini ve sıçanlarda pençe şişmesini hafifletebildiği gösterilmiştir (5). Dekstran sülfat sodyum (DSS) ile indüklenen farelerde kolonik inflamasyonu, NF- κ B ve STAT3 aktivasyonunun çift inhibisyonu yoluyla bastırır (6).

Rosmarinik asit'in topikal yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmamıştır. Özellikle doğada bol miktarda bulunan bu maddenin hazır kapsül formları standardize edilmiş dozda hazır preperat şeklinde mevcuttur fakat topikal formu yoktur. Ayrıca diyet ile ballıbabagiller ailesinden olan biberiye, reyhan ve nane kullanımının yara iyileşmesinde tedaviye yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz. Bu amaçla literatürlerde belirtildiği gibi; Rosmarinik asit'in gerçekten yara iyileşmesinde etkin olup olmadığının ortaya konması önemlidir.

2.7. DEXPANTHENOL

Yara iyileşmesinde klinik pratikte topikal dexpanthenolün geniş kullanım alanları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda pantothenate'ın insan dermal fibroblast kültürlerinde migrasyon, proliferasyon ve gen regülasyonu için uyarıcı olduğu gösterilmiştir. Dexpanthenol pantothenic asitin (B5 vitamini) stabil alkol formu olup ciltten iyi absorbe olmaktadır ve enzimatik dönüşüm ile hızlı bir şekilde derinin hücresel metabolizmasında önemli işlevi olan coA'nın bir komponenti olan pantothenic asite dönüşür. Topikal dexpanthenol hem yara bakımında hem de dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır çünkü; cilt rejenerasyonunu uyarır ve yara iyileşmesini destekler (1).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde planlanarak etik kurula sunuldu ve 13.04.2016 tarihinde 2016/17 sayılı karar ile onaylandı. Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM) laboratuvarında 03.06.2016-24.06.2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3-1: DENEY HAYVANLARI:

Çalışmada her biri ortalama 200–250 gram ağırlığında, 24 adet Wistar Albino ratlar kullanıldı. Denekler çalışmaya başlamadan 1 hafta önce 12 saat gündüz, 12 saat gece ortamında tutularak ayrı kafeslerde ve standart rat yemi verilerek deneye hazırlandı. Deneyde kullanılan ratlar 12 saat önce aç bırakılacak sadece su içmelerine izin verildi. Hayvanlar rasgele 3 gruba ayrılarak farklı kafeslere konularak numaralandırıldı.

3-2: DERİ DEFEKTİ MODELİ:

Bütün hayvanların anestezisi, 50 mg/ kg ketamin hidroklorür (Ketalar® Pfizer İstanbul) ve 5 mg/kg xylazine hidroklorit (Rompon® Bayer, Şişli, İstanbul) aseptik şartlarda intramusküler verilmesi ile sağlandı. Ratlara anestezi yapıp prone pozisyona alındıktan sonra sırt bölgesi tıraş edildi ve ardından povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Sırt orta kesimlerine 11 numara bisturiyle 2 cm uzunluğunda tam kat kalınlıkta deri defekti oluşturuldu (Şekil 6). Hayvanların tamamındaki yaralar % 0.9 NaCl solüsyonu ile temizlendikten sonra hayvanlar üç gruba ayrıldı.

Bu deneysel çalışmada lokal rosmarinik asit (Rosmarinic acid 96% ALDRICH Chemistry Product of United Kingdom) ve topikal dexpanthenol (Bepanthol® Bay er Türk Kimya San. Ltd. Şti. İSTANBUL) kullanılmıştır.

- 1. Grup:** Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlenerek pansumanları yapıldı ve her bir rat ayrı ayrı kafeslerde tutuldu.
- 2. Grup:** Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlendikten sonra topikal dexpanthenol (%5'lik krem) uygulandı ve her bir rat ayrı kafeslerde tutuldu .
- 3. Grup :** Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlendikten sonra rosmarinik asit krem (%10'luk krem) lokal olarak uygulandı ve her bir rat ayrı kafeslerde tutuldu

Rosmarinik asit krem hazırlanmasında 18 gram Cold krem (Cerae albae, Olei Amygdalanum, Boracis, Aque rosae, Olei rosae) ve 2 gram toz halindeki rozmarinik asit kullanılarak % 10 luk rosmarinik asit krem elde edildi.



Şekil 6: Ratlarda oluşturulan insizyon modeli

3-3: DEĞERLENDİRME:

Bu çalışmada yara iyileşme süreci; 1- makroskopik olarak yara boyutlarında küçülme hesaplanarak 2- çıkarılan yara dokusu histolojik inceleme yapılarak değerlendirildi.

Makroskopik değerlendirme için;

Cerrahi işlemi takiben ilk günden itibaren oluşturulan tüm yaralarda iyileşmenin seyri, ratların tespiti sağlandıktan sonra, 0, 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerde asetat kağıdına çizilerek Walker formülü kullanılarak hesaplandı. Ayrıca ratlarda yara iyileşmesi tamamlananlar günlük pansuman sırasında kontrol edilerek kaydedildi.

Walker Formülü:

$$\% \text{ Yara Alanı} = \frac{\text{X gündeki Yara Alanı}}{\text{İlk gün ölçülen Yara Alanı}} \times 100$$

Histolojik değerlendirme için;

21. gün tüm hayvanlar kurban edilerek sırt kısımlarından insizyon hattını içerek şekilde 5x3 cm boyutlarında tam kat deri çıkarılarak histolojik incelemeye alındı. Histopatolojik incelemeler uzman bir patolog tarafından değerlendirildi. Dokular %10'luk tamponlanmış formaldehid solüsyonunda 2 gün süre ile tespit edildikten sonra rutin takip işlemleri uygulandı. Takip aşaması sonrası dokuların parafin bloklara gömme işlemi yapıldı. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 4 mikronluk kesitler Haematoxylin-Eozin (H-E) boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi ve bu mikroskoba monte edilen fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı. Morfolojik olarak inflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve vaskülarizasyon değerlendirildi. Morfolojik bulgular, epitelizasyon kapsamı, hücresel içerik(nötrofil, makrofaj ve fibroblast), kollajen rejenerasyonu ve vaskülarizasyon takipte görüldüğü gibi skorlandı:

Skor 0: değişiklik yok

Skor 1: değişiklik az

Skor 2: değişiklik orta

Skor 3: değişiklik çok

3-4: İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada sürekli verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4-1: YARA İYİLEŞME SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1.Grup: Sadece % 0.9 NaCl solüsyonu ile irriye edilerek pansumanı yapılan bu grupta Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme skorları Tablo 5 ‘de verilmiştir.

Tablo 5: Kontrol grubu yara iyileşme skorları							
	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
K1	100	93	77	49	34	19	6
K2	100	89	78	54	33	20	9
K3	100	85	74	55	36	23	9
K4	100	82	62	50	36	20	11
K5	100	80	62	58	33	18	9
K6	100	80	59	55	34	17	11
K7	100	85	51	47	32	11	9
K8	100	95	80	75	40	21	10

2. Grup: % 0.9 NaCl solüsyonu ile irriye edildikten sonra steril şartlarda topikal dexpanenol (%5’lik krem) uygulanarak pansumanı yapılan bu grupta Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme skorları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Dexphanthenol grubu yara iyileşme skorları							
	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
Dp1	100	85	72	62	45	28	10
Dp2	100	89	65	52	39	22	13
Dp3	100	90	70	64	50	27	14
Dp4	100	89	71	64	38	22	9
Dp5	100	93	71	57	37	20	9
Dp6	100	91	70	51	40	17	7
Dp7	100	91	66	61	41	27	14
Dp8	100	89	67	56	44	18	9

3. Grup: % 0.9 NaCl solüsyonu ile irrigate edildikten sonra steril şartlarda rosmarinik asit krem (%10'luk krem) lokal olarak uygulanarak pansumanı yapılan bu grupta Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme skorları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Rosmarinic acid grubu yara iyileşme skorları							
	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
R1	100	94	83	64	33	17	7
R2	100	94	79	63	22	14	6
R3	100	89	77	54	34	11	3
R4	100	95	66	57	36	14	7
R5	100	93	67	44	16	9	4
R6	100	94	71	51	27	12	4
R7	100	95	69	47	33	10	5
R8	100	96	74	46	20	10	4

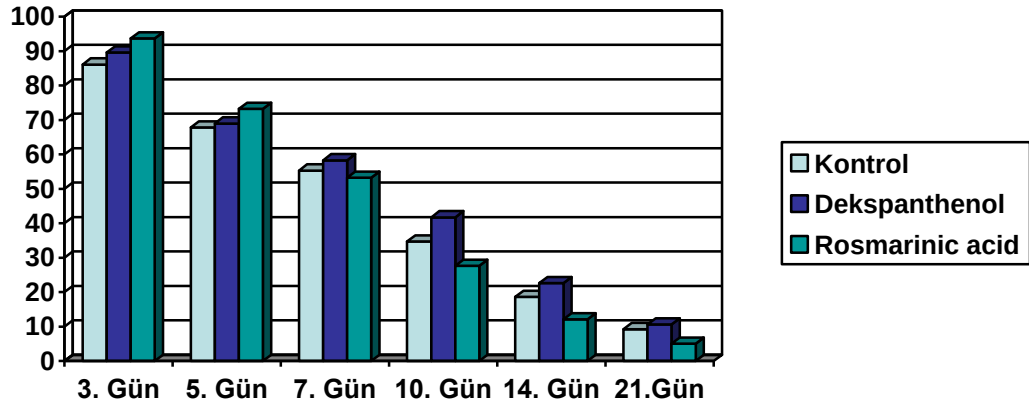
Gruplar arası istatistiksel ilişkiler

Gruplar 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde ölçülen yara alanlarına göre karşılaştırıldıklarında Tablo 8'de görülen sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 8: Yara iyileşme skoru ölçümlerinin dağılımı.

Gruplar	Günler					
	3	5	7	10	14	21
K Median (değer aralığı)	85(80-95)	68(51-80)	54,5(47-75)	34(32-40)	19,5(11-23)	9(6-11)
Dp Median (değer aralığı)	89,5(85-93)	70(65-72)	59(51-64)	40,5(37-50)	22(17-28)	9,5(7-14)
R Median (değer aralığı)	94(89-96)	72,5(66-83)	52,(44-64)	30(16-36)	11,5(9-17)	4,5(3-7)
*P değeri	0,005903	0,397919	0,240973	0,000369	0,000743	0,000712
* Kruskal Wallis test.						

Günler içerisinde yara boyutlarında anlamlı küçülme saptanırken, tablo 8 ve şekil 7’de gösterildiği üzere bu gruplar arasında yara boyutlarındaki küçülme özellikle 10. günden sonra ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.



Şekil 7: Günlere göre yara boyutlarında küçülme

4-2: HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Postoperatif 21. gün ratlar sakrifiye edildikten sonra insizyon hattını içerecek şekilde alınan 5x3 cm boyutlarında tam kat deri örneklerinin parafin bloklarından elde edilen H&E boyalı preparatların histolojik incelemesinde makroskopik olarak yara yüzeyinin kapanmış, fibrozisin belirginleşmiş, granülasyon dokusuyla konjesyone damarların tamamen ortadan kalkmış ve ülser mevcudiyetinin olmaması yara iyileşmesi olarak kabul edildi.

Yapılan incelemede; kontrol grubunda 3 rat hariç diğer 5'inde yüzeyin tamamen kapandığı, belirgin fibrozis mevcut olduğu ve granülasyon dokusunun 4 tanesinde tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Diğer 3 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, 2 tanesinde yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu görüldü. Bir tanesinde kısmi kapanma görüldü.

Dexphantenol grubunda ise sadece 3 ratta yüzeyin kapanmış olduğu, belirgin fibrozisin mevcut olduğu ve granülasyon dokusunun tamamen ortadan kalktığı görüldü. Diğer 5 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, 4 tanesinde yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu görüldü.

Rosmarinik asit grubunda ise 3 ratta yüzeyin tamamen kapanmış olduğu ve granülasyon dokusunun tamamen ortadan kalkmış olduğu, Diğer 5 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu görüldü. Tüm ratlarda belirgin olarak fibrozis mevcuttu.

Tüm gruplar göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede makroskopik olarak yara boyutlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak kontrol grubu ve dexphantenol grubu arasında fark saptanmadı; fakat rosmarinik asit grubunun diğer iki gruptan istatistiksel olarak yara boyutunda küçülmede anlamlı farklılık gözlemlendi. Histopatolojik inceleme bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında epitelizasyon, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon varlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo9:Histopatolojik inceleme bulguları

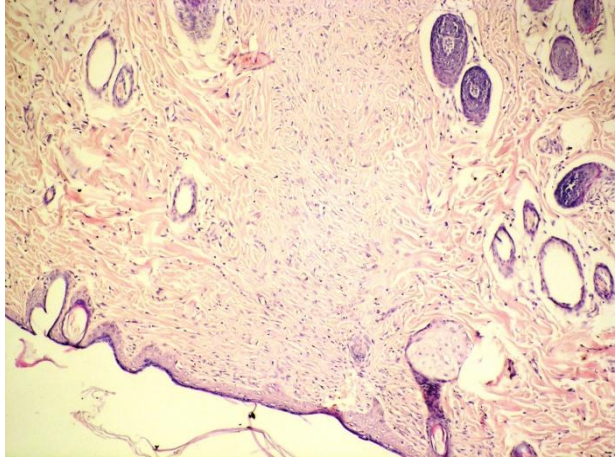
Sıra	Makroskopi	Fibrozis	Granülasyon dokusu
KONTROL GRUBU			
1	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
2	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
3	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
4	Yüzey kısmi kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut
5	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
6	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut
7	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
8	Yüzey kapanmamış	Hafif derecede fibrozis mevcut	Yok
DEXPHANTENOL GRUBU			
1	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut
2	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
3	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
4	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut
5	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
6	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut
7	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut
8	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok

ROSMARİNİK ASİT GRUBU			
1	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut
2	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
3	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
4	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut.
5	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut.
6	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut
7	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut. Prolifere ve konjesyone damarlar mevcut.
8	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok

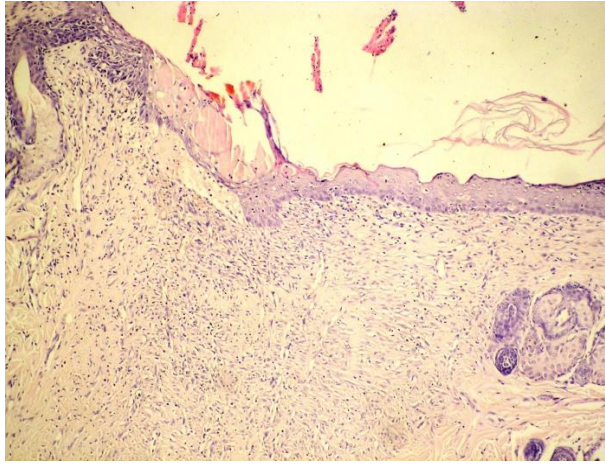
Tablo 10: Gruplar arası histopatolojik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

		KONTROL %	DEXPHANTENOL%	ROSMARİNİK ASİD%	P
Epitelizasyon	var	6 (%75)	5(%62,5)	3(%37,5)	0,1797
	yok	2(%25)	3(%37,5)	5(%62,5)	
İnflamasyon	0	1(%12,5)			0,3302
	1	3(%37,5)	3(%37,5)	3(%37,5)	
	2	3(%37,5)	2(%25)	5(%62,5)	
	3	1(%12,5)	3(%37,5)		
Fibrozis	0				0,4932
	1	1(%12,5)			
	2	5(%62,5)	6(%75)	4(%50)	
	3	2(%25)	2(%25)	4(%50)	
Granülasyon dokusu	var	6(%75)	4(%50)	5(%50)	0,6056
	yok	2(%25)	4(%50)	3(%50)	

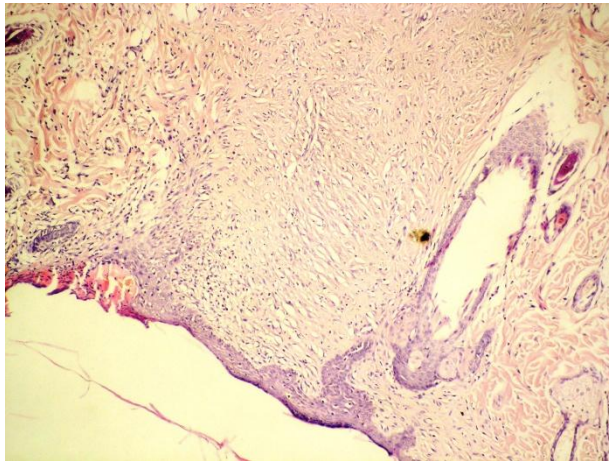
*Ki-kare testi, p<0,05 anlamlı.



1. 21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (H&E, 4X)(A:Kontrol grubu)



2. 21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (H&E, 10X)(B:Dexphantenol grubu)



3. 21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (H&E, 10X)(C: Rosmarinik asit grubu)

5.TARTIŞMA

Yara iyileşmesi süreci ile yaralanan dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesi hedeflenmiştir. İyileşme süreci yaralanma esnasında başlar ve yıllarca sürebilir (7,9). Yara iyileşmesi lokal yara faktörleri, sistemik mediatörler, altta yatan yaralanma tipi, içerdiği iç içe girmiş ve iyi organize edilmiş moleküler ve hücrel olaylar, enflamasyon, anjiogenezis, fibroplazi, yara epitelizasyonu ve matrixin yeniden şekillenmesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yara iyileşmesinde temel prensip yeterli doku perfüzyonunu ve oksijenasyonunu, etkilenen bölgenin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünü koruyacak şekilde uygun beslenme ve nem ortamını sağlamaktır (10).

Yara ayrılması ve yara iyileşmesinin gecikmesi cerrahide ciddi bir problem olarak hala önemini korumaktadır. Bu nedenle çeşitli klinisyenler tarafından topikal ve sistemik olarak bir çok ajan kullanılmıştır. Klinik kullanımda ana hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri(inflamatuvar hücreler, trombositler, medyatörler, hücre dışı matriks v.b) etkileyerek bu süreci kısaltmayı ve ideal skar oluşturmayı sağlamaktır (54). Yara iyileşmesinde yararlı olduğu öne sürülen ajanların, antioksidan, antimikrobiyal, antibakteriyel, anti-inflamatuvar gibi özellikleri ile etki ettiği bildirilmiştir (53-55).

Yara iyileşmesi ve dokuların oksidatif hasardan korunması için antioksidan içeren bileşiklerin topikal uygulanmasının faydalı olacağı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (56). Nadia Mushtaq ve arkadaşları (57) tarafından diyabetik sıçanlarda rosmarinik asitin streptozotosin kaynaklı karaciğer ve böbrekteki biyolojik belirteçlerinin oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir.

Rosmarinic asit karaciğerden sitoprotektif genlerin yapımını artıran, antioksidan sistemi ve Nrf2 bağımlı faz II enzimleri etkileyerek indirekt antioksidan etkisi gösterilmiştir. Kimyasal ve hücrel sistemlerde rosmarinik asidin ve temel metabolitlerinin antioksidan aktivitesinin olduğu bildirilmiştir (2).

Rosmarinic asitin antibakteriel etkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. RA'nın antibiyotiklerle sinerjik etkileri S. aureus ve MRSA'ya karşı gözlenmiştir (3).

Çam Ağacı Nematoduna ve Taşıyıcı Bakterilere Karşı Nematisit ve Antibakteriyel Aktiviteleri Gösterilmiştir (4).

Rosmarinik asit'in önemli anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğunu ve farelerde kulak şişmesini ve sıçanlarda pençe şişmesini hafifletebildiği gösterilmiştir (5).

Rosmarinik asit, dekstran sülfat sodyum (DSS) ile indüklenen farelerde kolonik inflamasyonu, NF- κ B ve STAT3 aktivasyonunun çift inhibisyonu yoluyla bastırır (6).

Çalışmamızda rosmarinik asit grubunda yara boyutlarında anlamlı küçülme tespit edilmiştir. Üçüncü günde üç grup arasında yara alanlarındaki küçülme istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu farklılık kullanılan rosmarinik asit'in anti inflamatuvar etkisinden kaynaklanmış olması muhtemeldir. 5. ve 7. günlerde yara boyutlarında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken 10. Gün ve sonrasında bakılan yara alan boyutları, rosmarinik asit grubunda belirgin şekilde küçülme olduğu tespit edildi. Ve bu farklılık istatistiksel olarak ileri anlamlılık mevcuttu ($p=0,000712$). Tespit edilen bu anlamlı farklılığı histopatolojik incelemede gözlemleyemedik. Yara iyileşmesi çok aşamalı, multi faktöriyel bir mekanizma içerisinde gerçekleşmektedir. Yara alan boyutlarındaki küçülme rosmarinik asit lehine tespit edilmesi, rosmarinik asidin fibroblast hücreleri üzerine olan etkisinden kaynaklanmış olması muhtemel bir durum olarak gözükmektedir. Rosmarinik asit'in antiinflamatuvar etkisi nedeniyle inflamatuvar hücrelerden salınacak mediatörlerin direkt ve indirekt etkileri engellenmiş olduğundan yara iyileşme süresi uzamış olabilir. Bu nedenler göz önüne alındığında makroskopik iyileşme ile histomorfolojik bulgular arasındaki uyumsuzluğu göstermiş olabileceği düşünülmüştür.

Aramwit ve arkadaşları sericin kremi uygulayarak yaptıkları çalışmada %90'lık iyileşmeye 11. Günde ulaşmış ve 15. günde tam iyileşme elde etmişlerdir (58). Ayrıca Kwon YB ve arkadaşları 14 gün uyguladıkları topikal rhEGF ile 10 günde % 90 oranında iyileşme ve 14 günde tam kapanma gözlemlemişlerdir (59). Bizim çalışmamızda rosmarinik asitin yara iyileşmesinde kullanılması durumunda, elde ettiğimiz anlamlı istatistiksel bulgulara göre (14. günde yaklaşık %90, 21.günde yaklaşık %95'in üzerinde iyileşme) rosmarinik asitin klinik olarak etkisinin 7. günden sonra görüleceği ve maksimum etki için de en az üç hafta uygulanması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızda iyileşme süreleri bahsi geçen çalışmalardakilere göre bir miktar uzun görünmekle birlikte, kontrol grubumuzdaki iyileşme süreleri onların kontrol gruplarına göre daha uzun olduğundan, bu durumun kullanılan rat cinsi, oluşturulan yara tipi veya diğer çevresel faktörlerin etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Yara iyileşmesinde klinik pratikte topikal dexpanthenolün geniş kullanım alanları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda pantothenate'ın insan dermal fibroblast kültürlerinde migrasyon, proliferasyon ve gen regülasyonu için uyarıcı olduğu gösterilmiştir. Topikal dexpanthenol hem yara bakımında hem de dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır çünkü; cilt rejenerasyonunu uyarır ve yara iyileşmesini destekler (1). Ulger BV ve arkadaşları (60) yaptıkları yara iyileşme modelinde dexpanthenol ve nebivolol gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi iyileşme gözlemlenmiştir. Benzer şekilde Oguz A. ve arkadaşları (61) N-acetylcysteine ve dexpanthenol gruplarında kontrol grubuna göre daha iyi iyileşme gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ise dexpanthenol grubunda yara iyileşmesi kontrol grubuna benzer olup, rosmarinik asit grubunda dexpanthenol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi iyileşme tespit edilmiştir. Buna ek olarak bu iki gruptan dexpanthenol'un rosmarinik asite göre daha fazla epitelizasyona sebep olduğu tespit edilmiştir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda rosmarinik asitin, dexpanthenol ve kontrol grubuna göre daha belirgin yara alan boyutunda küçülme sağladığı, ancak yara iyileşme süresinde uzama gösterdiği tespit edildi. Ayrıca diğer iki gruba göre daha az olguda epitelizasyon oluşturduğu tespit edildi. Yara boyutlarındaki anlamlı küçülme sayesinde yara iyileşmesi sonrası oluşabilecek daha az skar ve daha az yara izi sağlayacaktır. Bu sebeble rosmarinik asitin yara iyileşmesinde topikal krem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak kullanım süresi ve miktarı için daha ek deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Heise R, Skazik C, Marquardt Y, Czaja K, Sebastian K, Kurschat P, Gan L, Denecke B, Ekanayake-Bohlig S, Wilhelm KP, Merk HF, Baron JM. Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(5):241-8
2. Adomako-Bonsu AG, Chan SL, Pratten M, Fry JR Antioxidant activity of rosmarinic acid and its principal metabolites in chemical and cellular systems: Importance of physico-chemical characteristics. *Toxicol In Vitro*. 2017 Apr;40:248-255. doi: 10.1016/j.tiv.2017.01.016. Epub 2017 Jan 22.
3. Ekambaram SP, Perumal SS, Balakrishnan A, Marappan N, Gajendran SS, Viswanathan V. Antibacterial synergy between rosmarinic acid and antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2016 Sep 21;5(4):358-363. eCollection 2016 Sep-Dec.
4. Jingyu Wang, Xueru Pan, Yi Han, Daosen Guo, Qunqun Guo and Ronggui Li . Rosmarinic Acid from Eelgrass Shows Nematicidal and Antibacterial Activities against Pine Wood Nematode and Its Carrying Bacteria *Mar. Drugs* 2012, 10, 2729-2740; doi:10.3390/md10122729
5. Liu JX, Zhang Y, Hu QP, Li JQ, Liu YT, Wu QG, Wu JG, Lai XP, Zhang ZD, Li X, Li G. Anti-inflammatory effects of rosmarinic acid-4-O- β -D-glucoside in reducing acute lung injury in mice infected with influenza virus. *Antiviral Res*. 2017 Apr 28. pii: S0166-3542(16)30454-5. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.04.010
6. Jin BR, Chung KS, Cheon SY, Lee M, Hwang S, Noh Hwang S, Rhee KJ, An HJ. Rosmarinic acid suppresses colonic inflammation in dextran sulphate sodium (DSS)-induced mice via dual inhibition of NF- κ B and STAT3 activation. *Sci Rep*. 2017 Apr 6;7:46252. doi: 10.1038/srep46252
7. Kőssi J, Elenius K, Niinikoski J, Peltonen J, Laato M. Overview of wound healing. *Ann Chir Gynaecol*. 2001; 215:15-18.
8. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009; 37: 1528-1542.
9. Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR. et al. Wound care and wound healing. *Schwartz, principles of surgery*, 7th ed., 1999; 8: 263-295.

10. Prisacaru A. I, Andritoiu C. V, Andriescu C, Havarneanu E.C, Popa M, Motoc G.M, Sava A. Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2013,54(4):1053-1059
11. Arslan MK. Yara iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*, Ed: Kurt N. Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2003; Sayfa 9-33
12. Israelsson LA, Jonsson T. Closure of midline laparotomy incisions with polydioxanone and nylon: the importance of suture technique. *British Journal of Surgery*.1994; 81: 1606-1608.
13. Engin A. Yara iyileşmesi .*Temel Cerrahi Cilt 1*, Ed: Sayek İ. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996; Sayfa 266-277.
14. Hunt TK, Goodson WH. Wound healing. in: *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. 9th ed, ed: Lawrence. W.Way Appleton and Lande. 1991; 95.
15. Witt MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin. North America*. 1997; 77: 509-528
16. Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR.et al. Wound care and wound healing. *Schwartz, principles of surgery*, 7th ed., 1999; 8.
17. Erbil Y. Yara iyileşmesi. *Genel Cerrahi Cilt 1*, ed: Kalaycı G. Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2002; 51-60
18. Browder W, Williams D, Lucore P. Effect of enhanced macrophage function on early wound healing: *Surgery*. 1988; 104: 224-229.
19. Törüner A. Yara İyileşmesi. *Genel Cerrahi*. 1996; 126-140
20. Bazin S, Pellettier M. The influence of chemical mediators of acute inflammation on the cells of subacute inflammation. *Agents and Actions*. 1973; 3: 317-322
21. Irvin TT, Stoddard CJ. Abdominal wound healing: a prospective clinical study. *Br Med J*. 1997; 11: 351-352
22. Pekmezci S. L-Aprotinin ve prostaglandin E1'in kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi*, 1994.
23. Özoran Y. Onarım: Hücre rejenerasyonu, fibrozis ve yara iyileşmesi. *Temel Patoloji*. ed: Çevikbaş U. Nobel Tıp Kitabevi, 6. baskı, İstanbul, sayfa 55-59
24. Coman, DR, Sheldan WF. The significance of hyperemia around tumor implant. *Am.J.Pathol*. 1946;22:821

25. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG: Cancer metastasis and neative regulation cell. 1991;64:327.
26. Thomton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg.Clin.North.Amer.1997;77:549-573
27. Graham MF, Blomcuist P, Zederfeld B. The alimantary canal. In: Wound Healing; Biochemical and Clinical Aspects . ed: Cohen IK. Diegelmann RF, Lindbland WJ. WB Sunders Company, Philedelphia, 1992;433-449
28. Smith SR, Connolly JC, Crane PW, Glimore OJ. The effect of surgical drainage materials on colonic healing. Br. J. Surg. 1982; 69:153-155
29. Uluocak K. Kolon anastomoz yetersizliklerinin sebepleri ve önlemesi. Dirim 19.1992; 67: 34-42
30. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK, Dunphy JE. Collajenase activity in the gastrointestinal tract. Br. J. Surg. 1970; 57:896-900
31. Ciğer S, Yara İyileşmesi ve Büyüme Faktörleri. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi, ed: Erdem C. Ankara, 1996; 20-26
32. Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW et al. Effects of growth factors in vivo. Am J Pathol, 1987; 129:601-613.
33. Henrik H, Steefos. Growth factors and wound healing: SJ Plast Reconstr. Hand Surg. 1994; 28: 95-105.
34. Laato M, Heino J, Kahari VM et al. Epidermal growth factor prevents methylprednisolone induced inhibition of wound healing. J.Surg Res. 1989; 17:354-359.
35. Brown GI, Nanney LB, Griffen J et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. N. Engl. J. Med. 1989; 321:76-79.
36. Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewics MJ et al. Stimulation fo healing fo chronic wounds by epidermal growth factor. Plast Reconst Surg, 1991;88:189-196
37. McGee GS, Davidson JM, Buckley A et al. Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. J Surg Res. 1988; 45:145-153
38. Robson MC, Philips LG, Lawrence WT et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores Ann Surg.1992; 216:401-406

39. Durmuş E. Sistemik kortikosteroid verilen ratlarda glukanın kolon anastomozu yara iyileşmesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara, 2004.
40. Mooney DP, O'Reilly, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. Ann Surg. 1990; 211:124-129
41. Reiser KM: Nonezymatic glycation and enzymatic crosslinking in a model of wound healing: The effects of aging, diet and modulating agents. J. Ger. Dermatol. 1993; 1: 90-99.
42. Barbul A, Purtill WA Nutrition in wound healing Clinics in Dermatology. 1994; 12:133-140.
43. Waldorf H, Fewkes J. Wound Healing Advances in Dermatology. 1995; 10: 77-96.
44. David AJ. Wound Management: A comprehensive guide to dressing and healing. London, Punitz Publ., 1986; 32-33.
45. Eken A, Topikal Ajanlar ve Yara İyileşmesi. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi, ed: Erdem C. Ankara, 1996; 73-75
46. Aydınöz İE. İyonize Radyasyonun Deri ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi, Ed: Erdem C. Ankara, 1996; 73-75
47. Bernstein EF, Sullivan FJ, Mitchel JB. Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing. Clinics in Plastic Surgery, 1993; 20: 435-453.
48. Mustoe TA, Porras-Reyes BH. Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues., Clinics in Plastic Surgery, 1993; 20: 465-472.
49. Tokarek R, Bernstein EF, Sullivan F. Effect of therapeutic radiation on wound healing. Clinics in Dermatology, 1994; 12: 57-70.
50. Kenneth R, Stevens JR. The soft tissue. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. Ed. Stamathis G., 6. Baskı, USA, C. V. Mosby Company, 1989; 83-111.
51. Şevket O. Primer sectio caesarea abdominalis olgularında peroperatuar servikal dilatasyon ile erken uterin insizyon stabilitesi arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2005
52. Greenhalgh DG, Gamelli RL. Wound healing caused by infections or nutritional depletion. Surgery. 1987;102;300.

53. Dwivedi D, Dwivedi M, Malviya S, Singh V. Evaluation of wound healing, anti-microbial and antioxidant potential of *Pongamia pinnata* in wistar rats. *J Tradit Complement Med.* 2016 Apr 4;7(1):79-85. doi: 10.1016/j.jtcme.2015.12.002. eCollection 2017 Jan.
54. Liu M, Luo G, Wang Y, Xu R, Wang Y, He W, Tan J, Xing M, Wu J. Nano-silver-decorated microfibrinous eggshell membrane: processing, cytotoxicity assessment and optimization, antibacterial activity and wound healing. *Sci Rep* 2017 Mar 27;7(1):436. doi: 10.1038/s41598-017-00594-x.
55. Mulisa E, Asres K, Engidawork E. Evaluation of wound healing and anti-inflammatory activity of the rhizomes of *Rumex abyssinicus* J. (*Polygonaceae*) in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2015 Sep 30;15:341. doi: 10.1186/s12906-015-0878-y.
56. Kumar B, et al. 2007. Ethnopharmacological approaches to wound healing: exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology*, 114: 103–113).
57. Mushtaq N, Schmatz R, Ahmed M, Pereira LB, Costa P, Reichert KP, Dalenogare D, Pelinson LP, Vieira JM, Stefanello N, Oliveira LS, Mulinacci N, Bellumori M, Morsch VM, Schetinger MR. Protective effect of rosmarinic acid against oxidative stress biomarkers in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats Received: 19 August 2014 /Accepted: 23 September 2015# University of Navarra 2015.
58. Aramwit P, Sangcakul A. The effects of sericin cream on wound healing in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007 Oct;71(10):2473-7. Epub 2007 Oct 7.
59. Kwon YB, Kim HW, Roh DH, Yoon SY, Baek RM, Kim JY, Kweon H, Lee KG, Park YH, Lee JH. Topical application of epidermal growth factor accelerates wound healing by myofibroblast proliferation and collagen synthesis in rat. *J Vet Sci.* 2006 Jun;7(2):105-9
60. Ulger BV, Kapan M, Uslukaya O, Bozdag Z, Turkoglu A, Alabalık U, Onder A. Comparing the effects of nebivolol and dexpanthenol on wound healing: an experimental study. *Int Wound J.* 2016 Jun;13(3):367-71. doi: 10.1111/iwj.12314. Epub 2014 Jul 15

61. Oguz A, Uslukaya O, Alabalık U, Turkoglu A, Kapan M, Bozdog Z. Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: an experimental study. *Int Surg.* 2015 Apr;100(4):656-61. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00227.1. Epub 2015 Jan 13