



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK MEPERİDİN UYGULAMASININ
RATLARDA KUTANÖZ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esabil YÜKSEL

KAYSERİ – 2009



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK MEPERİDİN UYGULAMASININ
RATLARDA KUTANÖZ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esabil YÜKSEL

Danışman

Prof. Dr. Galip Kemali GÜNAY

KAYSERİ – 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen ve çalışmamın her aşamasında katkıda bulunan değerli hocalarım; başta Prof. Dr. Galip K. Günay'a, Doç. Dr. Atilla Çoruh, Doç. Dr. İrfan Özyazgan ve Yrd. Doç. Dr. Teoman Eskitaşçıoğlu'na, tez çalışmamda bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım; Doç. Dr. Cevat Yazıcı ve Doç Dr. Kemal Deniz' e, bilgi ve becerilerinden yararlandığım, birlikte çalıştığım, tüm başasistan ve uzmanlarıma, eğitimim süresince, ailemden fazla gördüğüm, birlikte çalışmaktan ve beraber olmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, zevk duyarak çalıştığım teknisyen arkadaşlarım, servis hemşire ve personellerine, kardeşlerim ve bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan sevgili Annem ve Babama, hastalıkta ve sağlıkta, her zaman yanımda olan ve beni hiç yalnız bırakmayan biricik eşim Dr Sevgi ARIK YÜKSEL'e, yaşama sevinçlerim, varlığımın anlamı; oğlumuz ONUR ATA ve kızımız SEVGİ SU' ya sonsuz teşekkürler....

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonu	3
2.2. Yara Terminolojisi	5
2.2.1. Akut Yaralar	6
2.2.2. Kronik Yaralar	7
2.3. Yara İyileşmesi.....	7
2.3.1. Yara İyileşmesinin Fazları	7
2.3.1.1. İnflamatuvar Faz	8
2.3.1.2. Proliferatif Faz	11
2.3.1.3. Olgunlaşma ve Yeniden Yapılanma	16
2.3.1.3.1. Kollajen ve Hidroksiprolin.....	17
2.4. Yara İyileşme Şekilleri.....	18
2.4.1. Primer İyileşme	18
2.4.2. Sekonder İyileşme	18
2.4.3. Tersiyer İyileşme (Gecikmiş primer iyileşme)	19
2.5. Yara Komplikasyonları	19
2.5.1. Yara Açılması.....	19
2.5.2. Hipertrofik Skar ve Keloid.....	19
2.5.3. Kronik Ülser Dönüşüm	19
2.6. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	20
2.6.1. Postoperatif Ağrı	21
2.7. Postoperatif Analjezi Teknikleri	23
2.7.1. Meperidin Hidroklorür (Aldolan®)	24

2.7.1.1 Meperidinin Farmakokinetik Özellikleri	25
2.7.1.2.Meperidinin Doz Önerileri	26
2.7.1.3.Meperidin Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. Deney Hayvanları (Deneysel Çalışmanın Tanımlanması).....	29
3.2. İnsizyonel ve Eksizyonel Yara Modelleri	29
3.3. Deney Grupları.....	30
3.4. Sistemik Meperidin Uygulaması.....	31
3.5. Sakrifikasyon Yöntemi	31
3.6. Histopatolojik İnceleme	31
3.7. Yeni Damar Oluşumu İncelemesi	32
3.8. Gerilim Kuvveti (MPa-N/mm ²) İncelemesi	32
3.9. Yara kontraksiyon hızının incelenmesi.....	33
3.10. İnsizyonel yarada doku hidroksiprolin konsantrasyon ölçümü (mg/mg).....	34
3.11. İstatistiksel Yöntem.....	35
4. BULGULAR	36
4.1. Histopatolojik bulgular.....	36
4.1.1. Yara iyileşme skorları	36
4.1.2. İnflamatuar hücre yoğunluğu ve inflamatuvar hücre tipi bulguları	37
4.1.3. Fibroblastik aktivite bulguları	38
4.1.4. Kollajen yoğunluğu bulguları	39
4.2. Yeni damar oluşumu bulguları.....	40
4.3. İnsizyonel yaralarda gerilim kuvveti(MPa -N/mm ²) bulguları	42
4.4. İnsizyonel yaralarda doku hidroksiprolin konsantrasyonu bulguları (mg/mg).....	42
4.5. Kontraksiyon yüzdesi bulguları karşılaştırılması	43
4.6. Değişkenler arası korelasyon bulguları.....	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	58
KABUL ONAY	65

KISALTMALAR

NO	: Nitrik Oksit
IL-1	: İnterlökin-1
TNF -α	: Tümör nekroz faktör- alfa
PF-4	: Trombosit Faktör 4
PGDF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PO	: Peroral
İV	: İntravenöz
İM	: İntramusküler
SC	: Subkutanöz
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
HP	: Hidroksiprolin
İP	: İntraperitoneal
SF	: Serum Fizyolojik

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Derinin şematik vertikal kesiti	3
Şekil 2. Epidermis katmanları.....	4
Şekil 3. Yara iyileşme dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri	8
Şekil 4. Makrofajların yara iyileşmesindeki işlevleri	10
Şekil 5. NO' in yara iyileşmesindeki fonksiyonları.....	14
Şekil 6. Yara iyileşme fazları ve yarada NO salınımı.....	14
Şekil 7. Yara iyileşmesi tipleri.....	19
Şekil 8. Postoperatif ağrı oluşumu	21
Şekil 9. Meperidin Hidroklorür, (Ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylate, C ₁₅ H ₂₁ NO ₂)	24
Şekil 10. İnsizyonel ve eksizyonel yara modelleri	30
Şekil 11. Tensiometri cihazının çalışması	33
Şekil 12. Eksizyonel yaraların asetata işaretlenmesi	34
Şekil 13. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda toplam yara iyileşme skorlarının karşılaştırılması	37
Şekil 14. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda inflamatuvar hücre yoğunluğu	38
Şekil 15. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda fibroblastik aktivite karşılaştırılması	39
Şekil 16. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda kollajen yoğunluğu karşılaştırılması	39
Şekil 17. Kontrol grubu ratlara ait histopatolojik örnekte oluşturulan insizyonel yarada 6. gün görünümü	40
Şekil 18. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda yeni damar oluşum bulgularının karşılaştırılması	41

Şekil 19. Kontrol grubu ratlara ait insizyonel yarada 6. gün yeni damar oluşumu görüntülerinin görünümü	41
Şekil 20. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda gerilim kuvveti bulguların karşılaştırılması	42
Şekil 21. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda hidrosiprolin konsantrasyon bulgularının karşılaştırılması.....	43
Şekil 22. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda kapanma yüzdesi bulguların karşılaştırılması	44
Şekil 23. Meperidin grubunda, kollajen yoğunluğu ve yara gerilim kuvveti, kollajen yoğunluğu ve hidrosiprolin düzeyleri ve yara gerilim kuvveti ve hidrosiprolin düzeyleri arasında korelasyon bulguları	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hemostatik faktörlerin ve trombositlerden salgılanan faktörlerin işlevleri.	9
Tablo 2. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri	12
Tablo 3. Yara iyileşmesinde ekstrasellüler elementler ve hücrelerin rolleri	15
Tablo 4. Histopatolojik Skorlama.....	32
Tablo 5. Verilerin değerlendirildiği istatistiksel yöntemler	35
Tablo 6. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda toplam histopatolojik puanlamanın karşılaştırılması	36
Tablo 7. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda histopatolojik bulguların karşılaştırılması	40
Tablo 8. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda yeni damar oluşum bulgularının karşılaştırılması	41
Tablo 9. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda gerilim kuvveti(MPa -N/mm ²) bulgularının karşılaştırılması.....	42
Tablo 10. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda doku hidroksiprolin düzeyi bulgularının karşılaştırılması.....	43
Tablo 11. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda kapanma yüzdesi bulgularının karşılaştırılması	44

SİSTEMİK MEPERİDİN UYGULAMASININ RATLARDA KUTANÖZ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Normal bir yara iyileşmesi, inflamatuvar faz, proliferatif faz ile olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazlarını içerir. Bu fazlardan herhangi birinde oluşacak gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır. Gecikmiş yara kapanması veya yara dudaklarının açılması cerrahide güncel bir problem olarak önemini korumaktadır.

Postoperatif ağrı, yara iyileşmesini etkileyen önemli sistemik faktörlerden birisidir. Bu nedenle etkin postoperatif analjezi önemlidir. Klinikte postoperatif analjezi amacıyla, opioidler özellikle de meperidin oldukça yaygın kullanılır.

Literatürde, yapı olarak morfinden farklı bir başka opioid olan meperidinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Ağırlıkları 140-200 gr arasında değişen toplam 20 adet Wistar-Albino ratın sırtlarında iki adet insizyonel (4cm) ve bir adet eksizyonel yaralar (3 cm çaplı) yapıldı. Ratlar her grupta 10 adet olacak şekilde rastgele meperidin ve kontrol gruplarına ayrıldı. Meperidin grubundaki ratlara cerrahi müdahale sonrası 0., 1. ve 2. günlerde 3 X 25 mg/kg , 3.,4.,5. ve 6. günlerde 2 X 25 mg/kg Meperidin (Aldolan® 2 ml, 100 mg) İP yoldan enjekte edildi. Kontrol grubuna da benzer şekilde, dozlara denk gelecek eşit hacimde SF verildi. Ratlar 21. gün yüksek doz pentobarbütal enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. 1.,3., ve 6. günlerde soldaki insizyonel yaradan, histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler için, 21. gün sağdaki insizyonel yaradan ise, gerilim kuvveti ve doku hidroksiprolin konsantrasyonu için örnekler alındı. Tensiometrik ve biyokimyasal çalışmalar yapıldı. Eksizyonel yaralarda kontraksiyon hızı, ratların tespitinin sağlanmasından sonra, 3., 7., 10., 14 ve 21. günlerde fotoğrafla birlikte asetat kağıdına yaraların boyutu çizilerek takip edildi.

Bulgular: Sistemik uygulanan meperidinin, insizyonel yaralarda; erken inflamatuvar fazı geciktirdiği, fibroblastik aktiviteyi, kollajen yoğunluğunu, yara gerilim kuvvetini ve hidroksiprolin konsantrasyonunu azalttığı, eksizyonel yaralarda; yaranın kapanmasını

geciktirdiği gösterildi ($p < 0.05$). Yeni damar oluşumu açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Sistemik uygulanan meperidin yara iyileşmesini geciktirdi. Bu histopatolojik, biyokimyasal ve mekanik bulgularla da desteklendi. Bu sonuçların, literatürde opioidlerin yara iyileşmesine etkilerini gösteren az sayıdaki verilere katkı sağlayacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: meperidin, postoperatif analjezi, yara iyileşmesi

THE EFFECTS OF SYSTEMIC MEPERIDINE APPLICATION ON CUTANEOUS WOUND HEALING OF RATS

ABSTRACT

Introduction: A normal wound healing process includes inflammatory, proliferative and remodeling phases. A delay or problem in any of these phases results with delayed or poor wound healing. Delayed wound healing and wound separation are important current problems in surgery.

Local and systemic many factors effect wound healing. Postoperative pain is an important systemic factor effecting wound healing. An effective postoperative analgesia is important. For this reason, an opioid, especially meperidine is commonly used.

Meperidine has structural differences from morphine. There is no data about the effects of meperidine on wound healing in the literature.

Materials and methods: This experimental study involved 20 Wistar-albino rats weighing 140-200 g. The insicional (4cm) and excisional (3cm diameter) wounds were created on their back. The rats were divided into two groups of meperidine and control groups which every group had 10 animals each. After surgery, Meperidine (Aldolan® 2ml, 100mg) was applied with intraperitoneal injection with doses of 3x25 mg/kg in day 0,1 and 2 and 2x25 mg/kg in day 3,4,5 and 6 to the meperidine group. SF was injected with the same doses and volume to the control group. The rats were sacrificed in day 21 with a high dose of pentobarbital injection. In day 1,3 and 6 samples were taken from the left incisional wound for hystopathologic and immunohystochemical analysis and in day 21, right incisional wound for tension force and amount of hydroxyproline . Studies of tensiometric and ve biochemical are done. In both groups, the wound healing progress of excisional wounds were observed by fixing the rats, photographing and drawing the wounds on paper on day 3,7,10,14 and 21.

Findings: It is found that in incisional wounds, systemically applied meperidine, delays the imflamatory phase, decreases the fibroblastic activity, collagen density, wound tension rate and the amount of hydroxyproline. In excisional wounds, it delays wound closure time ($p < 0.05$). In terms of angioblastic activity, there wasn't any significant difference between the two groups ($p > 0.05$).

Result: Systemically applied meperidine, delayed wound healing. This was supported by histopathologic, biochemical and mechanical values. In the literature, data about opioid's effects on wound healing are very few and we think that these results would be an addition.

Keywords: meperidine, postoperative analgesia, wound healing

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi, insanlık tarihi kadar eski, ancak güncelliğini hiç kaybetmemiş ve hala tam olarak aydınlatılmamış hayati bir konudur. Yara iyileşmesi, travmatik bir doku hasarı sonucu organizmada, doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkan ardışık, birbiri ile bağlantılı, karmaşık, hücrel, fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünüdür(1-4). Bu süreçte oluşacak herhangi bir gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır. Gecikmiş yara kapanması veya yara dudaklarının açılması cerrahide güncel bir problem olarak önemini korumaktadır.

Lokal ve sistemik birçok faktör yara iyileşmesini etkilemektedir(1-5). Postoperatif ağrı, yara iyileşmesini etkileyen önemli sistemik faktörlerden birisidir(3,5).

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayıp, doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır(6). Postoperatif ağrının giderilememesi hem hastada psikiyatrik sorunlara hem de postoperatif komplikasyon riskinin artmasıyla artmış morbiditeye yol açmaktadır. Doku hasarı sonrası ortaya çıkan postoperatif ağrı; diffüz katekolamin deşarjıyla kutanöz vazokonstriksiyona ve artan sempoadrenerjik aktiviteyle birçok sistemik komplikasyonlara neden olarak yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir(5-7).

Bu nedenle etkin bir postoperatif analjezinin önemi büyüktür ve postoperatif analjezide kullanılan ilaçların, yara iyileşmesi üzerine etkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesi önem kazanmaktadır. Etkin bir postoperatif analjezide opioidler, özellikle meperidin oldukça yaygın kullanılmaktadır(6).

Literatürde, meperidinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır. Diğer opioidlerin yara iyileşmesine etkilerini gösteren bilgiler de

oldukça sınırlıdır. Ratlarda oluşturulan eksizyonel yaralarda, bazı opioidlerin (morfin, fentanil ve hidromorfon) topikal uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkinliğini inceleyen birkaç çalışma vardır. Ancak opioidler, postoperatif analjezide yaygın olarak sistemik kullanılmaktadır. Buna rağmen, opioidlerin sistemik kullanımının yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Topikal opioidler ile yapılan bazı çalışmalarda, opioidlerin farklı hücre tiplerinde büyümeyi destekleyen sitokinler gibi davrandığı gösterilmiştir(8-11). Yapılan bir çalışmada topikal opioidlerin, Nitrik Oksit (NO) sinyalizasyonunu artırarak ilk birkaç günde eksizyonel yaralarda kapanmayı hızlandırdığı, beraberinde artmış kollajen yoğunluğu ve anjiogenezisle yara iyileşmesini de hızlandırdığı rapor edilmiştir(11). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise topikal uygulanan morfinin, eksizyonel yaralarda proinflamatuvar nöropeptidlerin salınımını inhibe ederek, yara iyileşmesini özellikle ilk günlerde anlamlı bir şekilde geciktirdiği de rapor edilmiştir(12,13). Birbirine karşıt bu sonuçlar, morfinin topikal uygulanan dozlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda, yapı olarak morfinden farklı olan meperidinin sistemik uygulanmasıyla, kutanöz yara iyileşmesi arasındaki ilişkinin, erişkin rat sırtlarında oluşturulan insizyonel ve eksizyonel yara modellerinde, histopatolojik, immunohistokimyasal, biyokimyasal, mekanik ve görsel incelemelerle gösterilmesi amaçlanmıştır.

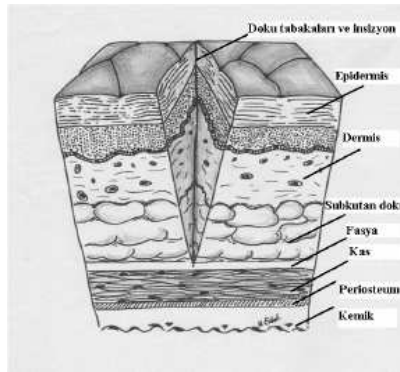
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonu

Deri tüm memeli canlıların yaşamı için gerekli, kendine özgü birçok fonksiyonları olan, dış ortamla organizma arasındaki ilişkiyi sağlayan, aynı zamanda birtakım ruhsal tepkilerimizi de yansıtan vücudun en ağır ve en geniş organıdır. Toplam vücut ağırlığının yaklaşık % 16'sını meydana getirir ve yetişkinlerde 1.2-2.2 metrekarelik bir yüzey oluşturur (14).

Deri ektodermal orijinli epitelyal bir tabaka olan epidermis, mezodermal orijinli bir bağ dokusu tabakası olan dermisten ve subkutiküler tabakadan meydana gelir(Şekil 1). Bu tabakaların dışında kıl folikülleri, sebace bezler ve ter bezleri gibi deri ekleri ile immun hücreler, sinirler ve damarlar da derinin yapısında yer alırlar. Deri immunolojik ve metabolik sorumlulukları da olan dinamik bir organdır (15).

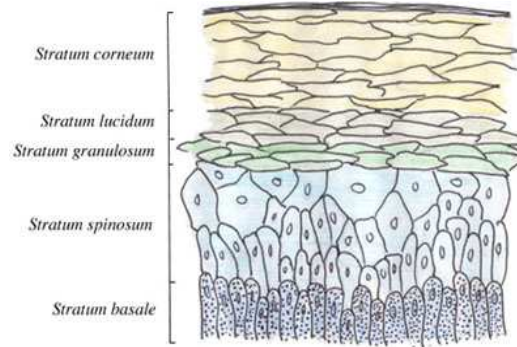
Cerrahi işlemlerin ilk aşamasında deri insizyonu olduğu düşünülürse, bu yapının anatomisinin önemi daha iyi anlaşılır.



Şekil 1. Derinin şematik vertikal kesiti.

Derinin özellikleri, kişiden kişiye, hatta aynı kişinin değişik bölgelerinde bile renk, doku yapısı, esneklik, kalınlık, kıl ve sebace bezlerin sayısı açısından farklılık gösterir. Derinin kalınlığı, elastikiyeti ve içerdiği deri ekleri yaşa, cinsiyete ve anatomik bölgeye göre değişiklik gösterir (15).

I- Epidermis: Derinin en dış tabakasıdır. Başlıca çok katlı yassı keratinize epitelden meydana gelir; fakat aynı zamanda daha az görülen 3 hücre tipini de kapsar: Melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri. Dermisten dışa doğru keratin üreten 5 hücre tabakasından meydana gelir (Şekil 2.).



Şekil 2. Epidermis katmanları

II- Dermis (Kutis): Derinin elastikiyeti ve dayanıklılığını sağlayan tabakadır. Dermis, ince ve yüzeysel papiller dermis ile kalın ve derinde bulunan retiküler dermis olarak iki kısımdan oluşur. Üç komponentten meydana gelir:

1-Hücreler (fibroblast, histiyosit, lenfosit, plazma ve mast hücreleri):

2- Lifler (kollajen, elastin ve retikulum)

3- Temel madde (fibronektin, glikozaminoglikan, hyaluronik asid, kondroidin sülfat ve dermatan sülfat)

III- Subkutis(Hipodermis): Deri altı yağ dokusu ve fibröz trabeküllerden oluşur. Dermiste paralel seyreden bağ dokusu lifleri, bu tabakada deri yüzeyine dik olarak seyrederek (septa), buna bağlı olarak bu tabaka, içerisinde yağ hücre topluluklarından zengin bölmelere (lobül) ayrılmıştır. Bu yağ topluluğuna 'pannikulus adipozus' denir. Bu tabaka damar ve sinir yönünden çok zengindir. Isı kaybını engelleme, travmalara karşı yastık göreviyle birlikte koruma ve yedek besin deposu görevini görür.

Deri ekleri

1-Boynuzlaşmış (keratinize) deri ekleri: kıllar ve tırnaklar

2- Salgı yapan deri ekleri: sebace bezler ve ter bezleri (ekrin, apokrin) olarak iki yapısal gruptan oluşur.

Yara iyileşmesinde, özellikle epitelizasyonda önemli rollere sahiptirler.

Derinin sinirleri: Duyusal sinirler, ağrı, ısı, basınç ve proprioseptif duyuları alır. Ayrıca dokunma duyusunu alan Merkel hücreleri, ince dokunma duyusunu alan Meissner korpuskulleri ile basınç ve vibrasyonu alan Pacinian korpuskulleri de deride bulunurlar. Afferent sinirler ise kan damarları ve deri eklerini uyarırlar.

Derinin damarları: Deride biri yüzeysel diğeri derin olmak üzere 2 ayrı arteriyel pleksus vardır. Derin pleksus subkutan doku ile dermis arasında, yüzeysel pleksus papiller dermiste bulunur. Epidermiste damar bulunmaz (14,15).

Derinin lenf damarları: Derinin lenfatik sistemi stratum spinozumdaki hücreler arası boşluktan başlar. Papiller katta ilk lenf kapillerleri teşekkül eder, daha büyük damarlara dönüşür ve subkutan tabaka altında genel lenf sistemine ulaşır. Lenf damarları, kan damarları ile paralel şekilde uzanır.

Vücüdümüzün en geniş organı olan deri, dış etkenlere karşı korunmayı sağlayan en önemli faktördür. Dış ortamdan gelen çok çeşitli travmalara karşı organizmayı korurken, derinin kendisinde de birçok yaralanmalar oluşabilmektedir

2.2. Yara Terminolojisi

Travma, cerrahi girişim ya da hastalıklar gibi farklı nedenlerle vücut dokularının bütünlüğünün bozulması yada bir kısmının kaybına 'YARA' denir. Genellikle "normal deri bütünlüğünün ortadan kalkması" olarak tanımlanır (1-4,16).

Yaralar tiplerine ve etyolojilerine göre akut ya da kronik olarak ikiye ayrılır.

2.2.1. Akut Yaralar

Geçici bir etkenin neden olduğu ve kabul edilebilir bir sürede iyileşen yaralardır. Akut yara tipleri, açık yara ve kapalı yara şeklindedir.

Açık Yaralar

Açık yaralar; yaralanmaya neden olan objelere göre sınıflandırılır.

- İnsizyon: Keskin uçlu objeler tarafından oluşan genellikle temiz yaralardır.
- Laserasyon: Sert dokuların üstündeki yumuşak dokulara gelen keskin olmayan darbelerin neden olduğu derideki ya da mukozadaki düzgün olmayan yırtıklardır.
- Abrazyon: Pürüzlü bir yüzeyde düşme, kayma sonucu oluşan, epiderminin etkilendiği yüzeysel yaralardır.
- Delici Yaralar: İğne, çivi gibi objelerin batmasıyla oluşan yaralardır.
- Penetrasyon Yaraları (Kesici Yaralar): Bir bıçak benzeri objenin vücut bütünlüğünü bozması ile oluşan yaralardır.
- Ateşli Silah Yaraları: Bir ateşli silahtan çıkan objenin oluşturduğu yaralardır. Bazen giriş ve çıkış deliği vardır.
- Yanıklar

Kapalı Yaralar

Kapalı Yaralar; açık yaralardan daha tehlikelidirler ve üç temel başlıkta sınıflandırılırlar.

- Kontüzyon: Künt bir travma sonucu subkutan dokularda hasar gelişmesidir.
- Hematom: Subkutan dokularda damarlarda gelişen hasar sonucunda deri altında kan birikimidir.
- Ezilme: Dokulara ya çok büyük miktarda bir gücün kısa sürede, ya da daha az bir gücün uzun süre de uygulandığı durumlarda oluşur.

2.2.2. Kronik Yaralar

Genelde üç ay içinde iyileşmeyen veya tekrarlayan yaralardır. Genellikle inflamatuvar aşamada uzama olur. Akut yaralarda, anabolik ve katabolik fazlarda tam bir denge varken kronik yaralarda, bu denge kaybolmuştur ve katabolizma ön plandadır.

Kronik yaraların büyük bir kısmı ya tamamen iyileşmez veya iyileşme süreci yıllarca devam eder. Bu durum, hastalarda ciddi bir emosyonel ve fiziksel stres oluşturması yanında hastaya ve bağlı olduğu sağlık güvence sistemine yük oluşturur.

2.3. Yara İyileşmesi

Travmatik bir doku hasarı sonucu organizmanın bu hasarı onarmak için verdiği yanıt sonrası hasarlı dokunun yapı ve fonksiyonunun düzeltilmesidir. İyileşme süreci, yaralanma anından itibaren başlar, günler, aylar hatta yıllar sürebilen aktif dinamik bir süreçtir (1-4,17).Aslında iyileşme evreleri birbirinin içine geçmiş, karmaşık bir takım etkiler ile birbirini izleyen, sınırlarını tam olarak çizmenin mümkün olmadığı bir süreçtir (18).

2.3.1. Yara İyileşmesinin Fazları

Yara iyileşmesi birbiriyle bağlantılı üç farklı faza ayrılır:

1- İnflamatuvar Faz (hemostaz ve inflamasyon)

2- Proliferatif Faz

3-Olgunlaşma ve yeniden yapılanma

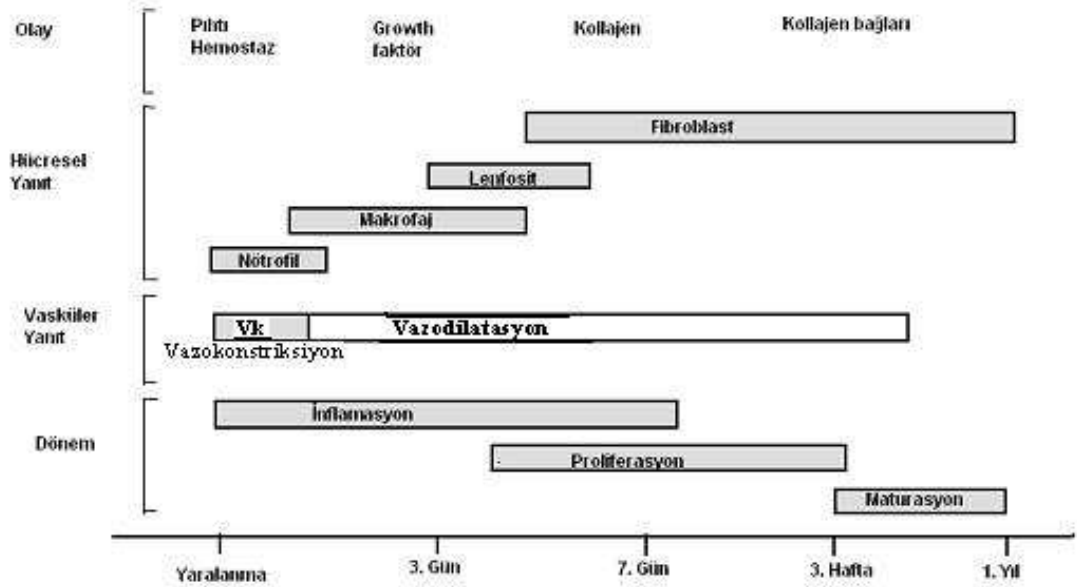
Bu fazlardan birinde gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır (1).

Yara iyileşmesi dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri aşağıda şekil 3’de gösterilmiştir.

2.3.1. 1. İnflamatuar Faz (Hemostaz ve İnflamasyon, 1–4.veya 6. günler)

Hemostaz ve inflamasyon doku hasarına karşı verilen ilk cevaptır.

Hemostaz evresi, travmayı takiben hasarlanmış damarlardan oluşan kanamaya yanıt olarak katekolamin salınımını takiben geçici vazokonstriksiyon ile başlar. Damar duvar bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan subendotelyal kollajenler zorunlu olarak trombositlerle temas eder ve hageman faktörünü (faktör 12) aktive ederler (2,3). Bu da trombositlerin degranülasyonuna yol açar ve sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olur (1-4,17,20).



Şekil 3. Yara iyileşme dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri (19)

Aktive olmuş hageman faktörü (faktör 12) dört ana biyokimyasal sistemi harekete geçirir. Bunlar; pıhtılaşma, kompleman, kinin sistemi ve plazmin yapımı şeklinde sıralanabilir (1,17).

Trombositler, onarımı başlatatacak mekanizmayı harekete geçirirler (1,17). Açığa çıkan Tromboxan A₂ (TXA₂), vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olarak trombosit tıkaçını oluştururlar. Bu süreçte ortaya çıkan fibrin, hem bir örgü oluşturarak bariyer oluşturur, hem de inflamatuvar hücre ve fibroblast göçü için uygun bir yer hazırlar (3,4).

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

Pıhtı oluşumu ile kanama durdurulduktan sonra, endotel hücrelerinden salgılanan histamin, prostoglandin E₂, prostosiklin ve endotelyal büyüme faktörü ile vazodilatasyon gelişir ve damar geçirgenliği artar (1-4,17,18). Polimorf nüveli lökositler ve plazma, damar yatağından dışarıya çıkıp yara bölgesine göç ederler. Yara bölgesine gelen lökositler inflamasyon araçlarını serbestleştirirler (3,4).

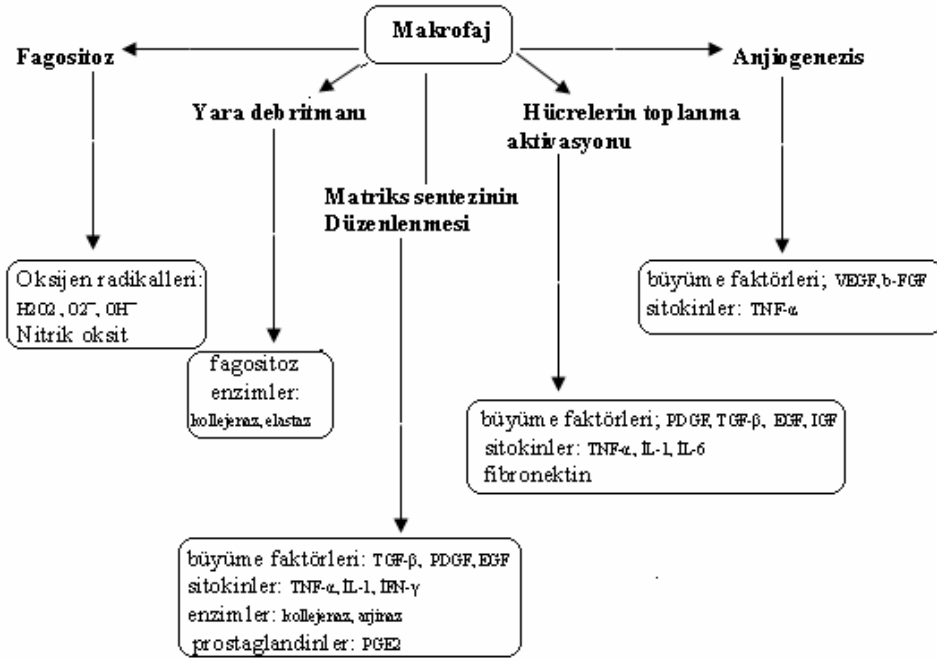
Tablo 1. Hemostatik faktörlerin ve trombositlerden salgılanan faktörlerin işlevleri(1).

<u>Faktörler</u>	<u>İşlevleri</u>
<u>Hemostatik Faktörler</u>	
Fibrin, Plazma Fibronektin	<i>Koagülasyon, kemotaksis, yapışma, hücre göçü için temel yapı</i>
Faktör 13(Fibrin stabilize eden faktör)	<i>Kemotaksise ve yapışmaya neden olmak</i>
Dolaşım Büyüme faktörleri	<i>Kemotaksis, mitogenez ve fibroplazinin düzenlenmesi</i>
Kompleman	<i>Antimikrobiyal aktivite, kemotaksis</i>
<u>Trombosit Kaynaklı Faktörler</u>	
Sitokinler, Büyüme Faktörleri	<i>Kemotaksis, mitogenez ve fibroplazinin düzenlenmesi</i>
Fibronektin	<i>Matriks oluşumu, trombosit kümelenmesi</i>
Trombosit Aktive eden Faktör (PAF)	<i>Trombosit kümelenmesi</i>
Tromboksan A ₂ (TXA ₂)	<i>Vazokonstrüksiyon, trombosit kümelenmesi, kemotaksis</i>
Serotonin	<i>Vasküler geçirgenliği artışı , nötrofil kemotaksisi</i>
Trombosit Faktör 4 (PF ₄)	<i>Fibroblast ve monosit kemotaksisi, kollajenaz inhibisyonu ve heparinin aktivasyonunu etkisizleştirmek</i>

İnflamasyon evresi, kapiller geçirgenlik artışıyla başlamış olur. Trombositlerin damar endoteline yapışıp fosfolipaz A₂' yi aktive etmesiyle ekstrasellüler aralığa araşidonik asit serbestlenir. Prostoglandin E₁ ve prostoglandin E₂ özellikle artar. İnflamasyonun kardinal belirtilerinin oluşumunda önemlidir.

Artan kan akımı ve trombositlerden salınan kemotaktik faktörler aracılığı ile bölgeye yoğun inflamatuvar hücre göçü olur. İnflamasyonun neden olduğu artmış damar geçirgenliği, kompleman faktörler, interlökin-1, Tümör nekroz faktör- alfa (TNF – α), Tümör nekroz faktör- beta, Trombosit Faktör 4 (PF–4) gibi kemotaktik maddeler, nötrofil kemotaksisini uyarır (3,4).

Nötrofiller yara yerine ilk gelen ve inflamasyonun erken fazında baskın olan hücreleridir. Nötrofiller travmayı takiben 6 saat sonra yarada görülürler ve ilk iki gün boyunca hakim olan hücrelerdir. Nötrofillerin yara yüzeyindeki ana görevi, yabancı cisimle bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir (1,3,4,20). Yarada 2-3. günlerde monosit yoğunluğu başlar. Nötrofil sayısının azalmasıyla birlikte monosit/makrofaj sayısı artar. 3-5. günlerde makrofajlar yarada hakim hücre olurlar (1,3,4,20). Aktif makrofajların yara bölgesinde bulunması yara iyileşmesi için esastır. Makrofajların yara iyileşmesindeki temel görevleri ana hatları ile, fagositoz ve antimikrobiyal fonksiyon, yara debritleme, matriks sentez regülasyonu, hücre aktivasyonu ve anjiogenezdir (1,3,4). Makrofajların yara iyileşmesindeki işlevleri şekil 4’de özetlenmiştir.



Şekil 4. Makrofajların yara iyileşmesindeki işlevleri (1)

Makrofajlar, sadece fagositoz yapmakla kalmaz aynı zamanda çeşitli sitokin, büyüme faktörleri ve NO sentezlerini gerçekleştirirler(1). Keratinosit ve fibroblast aktivasyonunu artırılır (13). Ayrıca nötral proteazlar yardımıyla bir taraftan plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize ederken, diğer taraftan kompleman ve pre-hageman faktörü aktive eder (1,3,4).

Aktive makrofajlar, yara iyileşmesinde kilit rol oynayan hücrelerdir (1-4,20,21). Proliferatif faza geçişte oldukça önemlidir. Yara bölgesine lenfositlerin gelişi makrofajlarla birlikte olur, aktive olmalarından da makrofajlar sorumludur. İnflamatuvar fazın sonlarına doğru ortamdaki sitokin düzeylerinin düşmesiyle monosit/makrofajların ağırlıkta olduğu hücre infiltrasyonu giderek azalır.

İnflamatuvar faz, yaranın derinliğine ve genişliğine bağlı olmakla beraber ortalama 3-5 gün devam eder (16,20).

2.3.1.2. Proliferatif Faz (Fibroplazi, epitelizasyon, anjiogenezis, ekstrasellüler matriks sentezi; 4–21. günler)

Travmadan sonraki ilk 36–72. saatler içinde damarların adventisyasına yakın mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar oluşur. Travmayı takiben trombosit ve makrofajlardan kaynaklanan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle çevre dokudan fibroblastlar yaraya doğru göç eder ve proliferere olurlar. Fibroblast yoğunluğu, yara yerinde 6. günde maksimum düzeye ulaşır. Fibroblastlar yara onarımı yapan hücrelerdir ve bağ dokusunun ana maddeleri olan kollajen, proteoglikan, retikülün ve elastini üretirler (1-4,17,20). Fibroplazi safhası, fibroblastların aktivite gösterdiği ve zemin maddesi ile bağ dokunun sentezlendiği dönemdir. Yara gerilim gücünde belirgin bir artış meydana gelir. Bu fazda, fibroblastlar ile epitel ve endotel hücreleri hakimdir. Endotelyal hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden veya anjiogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkar (1).

Fibroblastların ana fonksiyonu, yaralanmanın 5–7. günlerinde en fazla aktivite gösteren kollajen sentezidir (1,2). Fibroblastlar aynı zamanda fibronektin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi proteinler de sentezler(17). Bu maddeler kollajen fibrillerinin kümelenmesi esnasında çapını ve büyüklüğünü etkileyerek bağ dokusunun fiziksel özelliklerinin oluşmasında rol oynarlar (1,2,16,20,). Fibroblastlar kollajenin sentez ve birikimi yanında bağ dokusunun yapısal ve fonksiyonel olarak uygun şekil almasında görev alırlar.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve Epidermal büyüme faktörü (EGF) fibroblastların proliferasyonundan sorumlu başlıca büyüme faktörleridir (1-4,17,20). Yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin işlevleri tablo 2’de özetlenmiştir.

Ekstrasellüler matrix sentezi 2-3. günlerde başlayıp, 15-20. güne kadar devam eder. Bu dönemin en önemli hücresi fibroblastlardır.

Doku kaybı olan yaralarda, sıvı kaybını engellemede ve enfeksiyon oluşumuna karşı koymada epitelyal hücre artışı önemlidir. Epitelizasyon yaralanmadan 24 saat sonra başlar ve granülasyon dokusunun üzerini örter. Yara temiz, bazal lamina sağlam ve yara nemli tutulmuşsa epitelizasyon hızı artar.

Tablo 2. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri (2).

Büyüme Faktörleri	Kaynak	Yara iyileşmesindeki işlevleri
PDGF	Trombositler, makrofajlar, endotel hücreleri, zedelenmiş hücreler	Kemotaksi, fibroblast proliferasyonu, kollajenez üretimi
TGF-β	Makrofajlar, trombositler, nötrofiller, lenfositler, epitel ve endotel hücreleri, zedelenmiş hücreler	Fibroblast proliferasyonu, kemotaksi, kollajen metabolizması
EGF	Plazma, trombositler, makrofajlar, epitel hücreleri	Epitel hücre proliferasyonu, granülasyon doku formasyonu
TGF-α	Aktive makrofajlar, trombositler, epitel hücreleri, zedelenmiş hücreler	Epitel hücre proliferasyonu, granülasyon doku formasyonu
KGF	Fibroblastlar	Epitel hücre proliferasyonu
IL-1	Makrofajlar	Fibroblast proliferasyonu
FGF	Makrofajlar , fibroblastlar, endotel hücreleri	Fibroblast proliferasyonu, matris depolanması, yara kontraksiyonu, anjiogenez
TNF-α	Makrofajlar, T lenfositler	Fibroblast proliferasyonu
IGF-1	Plazma, karaciğer, fibroblastlar	Kollajen ve proteoglikanların sentezi, fibroblast proliferasyonu
IFNs	Lenfositler, fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin inhibisyonu

PDGF ; Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, **TGF- β** ; Transforming growth faktör beta, **EGF**; Epidermal büyüme faktörü, **TGF- α** ; Tümör büyüme faktörü-alfa, **KGF**; Keratinosit büyüme faktörü, **IL-1** ; İnterlökin-1 , **FGF**; Fibroblast büyüme faktörü, **TNF- α** ; Tümör nekroz faktör- alfa, **IGF-1**; İnsülin büyüme faktörü, **IFNs** ; İnterferonlar

Ekstrasellüler matris, büyüme faktörleri ve yaranın oluşturduğu elektriksel alandaki değişiklikler epitelyal hücrelerin migrasyonu için uyarıcı etki gösterirler. Epitelizasyonu düzenleyen en güçlü büyüme faktörü EGF'dir(1-4,20). Kısmi kalınlıklı yaralarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma olurken, tam kat yaralarda epitel yalnızca yara kenarlarından ilerler.

Fibroblastlar yara içine göç ederken yeni kapiller oluşumu ile paralel hareket ederler. Gerek serum gerek yara sıvısı, hem fibroblastlar hem de endotelyal hücreler için kemotaktiktir (1). Aktive olan makrofajlar tarafından salınan anjiogenik faktörlerin

uyarısıyla yara bölgesinde endotelyal hücre tomurcuklarından yeni kapillerler oluşur. Kısacası, onarım alanında bulunan damarların tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşumu olayına anjiogenezis veya neovaskülarizasyon denir (22). Anjiogenezis 4. günde belirginleşir yara iyileşmesinin sonuna kadar devam eder. Primer uyarıcısı vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dür (1-4,22). Erken dönemde trombositlerce salgılanan transforming growth faktör-Beta (TGF- B) ve PDGF de dolaylı olarak anjiogenezi uyarır (3,4,22). Makrofajlar salgıladıkları TNF- α ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleriyle anjiogenezde de anahtar rol oynarlar ve NO sentezini sağlarlar (1,23).

NO, yara iyileşme sürecinde başlangıç inflamatuvar fazdan skar oluşumuna kadar olan süreçlerde önemli rol oynamaktadır. NO kısa ömürlü, lipofilik L- arginine'den NADPH-bağımlı enzim olan NO sentetaz (NOS) tarafından oluşturulan bir moleküldür. NO' in anjiogenezisin uyarılması dışında vazodilatasyon fizyolojisinde, trombosit agregasyonunun baskılanmasında, proliferasyon ve kollajen birikiminde, immün savunmada, nörotransmisyon ve hücre içi sinyalleşmede de etkin rolü mevcuttur (23-25). NO' in yara iyileşmesindeki fonksiyonları şekil 5'te özetlenmiştir.

NO sentezi hipoksik koşullarda artar. Endotelyal hücreler, fibroblast, monosit ve lenfositler NO sentezini hızlandırır (1). NO' in yara iyileşme fazlarındaki miktarı ise şekil 6'te gösterilmiştir.

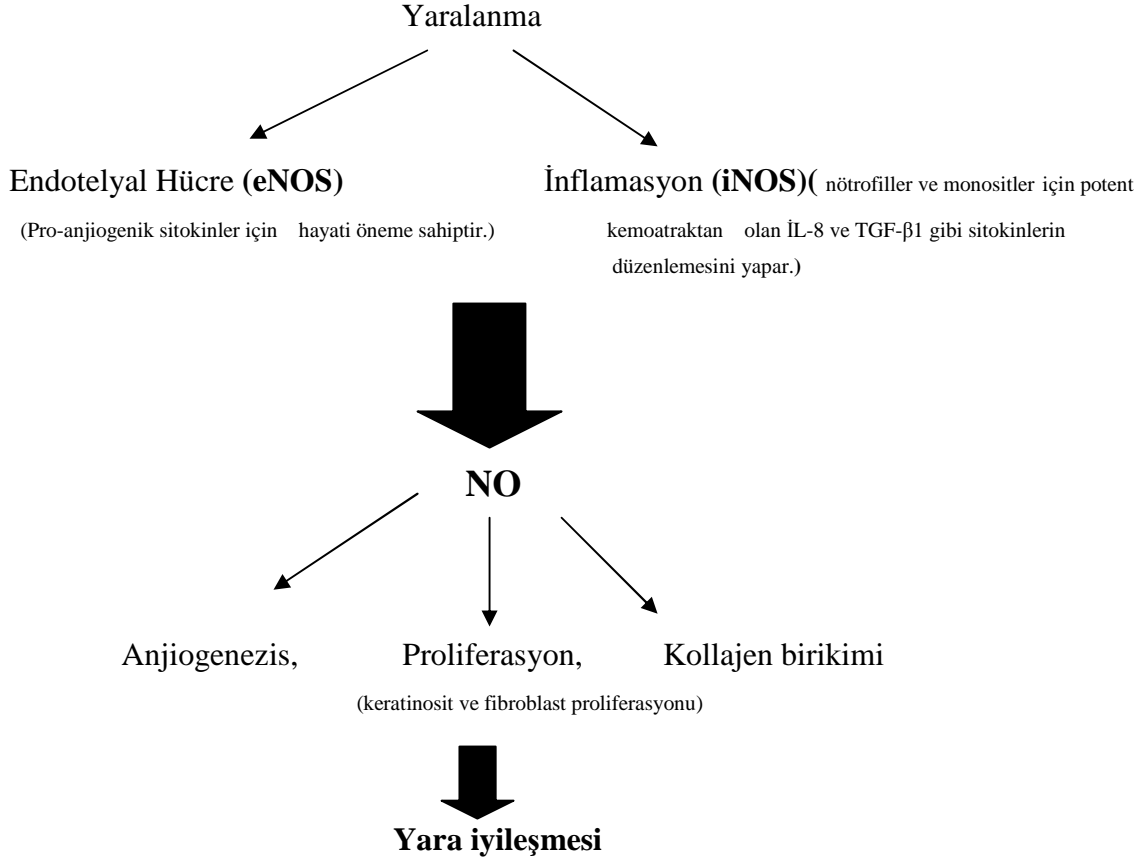
Hem endotelyal NOS (eNOS) hemde indüklenebilir NOS (iNOS) üretmeyen(null) farelerde yara iyileşmesi gecikmektedir. Bu yüzden teröpatik yaklaşımlarda NO' in kullanılabilirliği arttırılmaya çalışılmıştır (23,26,27).

NO sentezinin engellenmesi yara iyileşmesini geciktirir. Anjiogenez olmazsa oksijen ve besin olamayacağından dolayı yara yatağına makrofaj ve fibroblastların invazyonu da olmayacaktır.

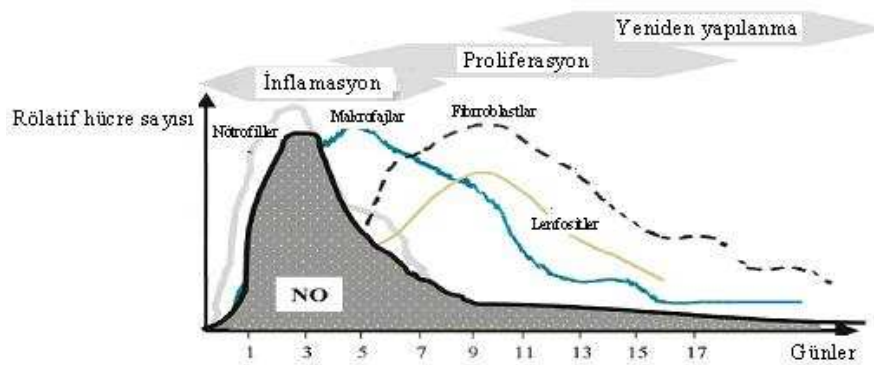
Anjiyogenez sırasında endotel hücre göçü, proliferasyon kadar önemlidir. Kemotaktik faktörler burada oldukça önemli rol oynarlar. Bu faktörler trombosit kökenli maddeler, heparin ve fibronektin olup, endotel hücre hareketini arttırır (22-24). Kollajen sentez ve yıkımı da vasküler bazal membran oluşumunu düzenler (1-2,22).

Granülasyon dokusu, hasardan yaklaşık 5 gün sonra yeni damar oluşumu ile başlar. Yeni kan damarlarının yanında makrofaj, fibroblast ve gevşek bağ dokusu içerir.

Granülasyon dokusunda hemen her zaman bulunan makrofajlara ek olarak; uygun kemotaktik uyarı varlığında nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler de görülür. Kemotaktik ve üreme faktörlerini, yapı moleküllerini ve bağ dokusu elemanlarını eritebilen proteazları da içine alan farklı özelliklere sahiptir (19).



Şekil 5. NO' in yara iyileşmesindeki fonksiyonları (24)



Şekil 6. Yara iyileşme fazları ve yarada NO salınımı (23).

Granülasyon dokusunun gelişimi ile eş zamanlı olarak yara kontraksiyonu gerçekleşir (1,2,21). Doku kaybı olan yaralanmalarda, aktin filamentlerinden zengin miyofibroblastlarca başlatılan kontraksiyon hareketi yara kenarlarını yaranın geometrik merkezine doğru çekerler. İlerleyici kontraksiyon yara boyutunu küçültür, ilerleyen epidermis sonuçta granülasyon dokusunu tamamen örter.

Yara yüzeyinin örtülmesinin tamamlanmasını takiben epidermis keratinize olmaya başlar.

Yara iyileşmesinde ekstrasellüler elementler ve hücrelerin rolleri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Yara iyileşmesinde ekstrasellüler elementler ve hücrelerin rolleri (28)

Yara Elemanları	Yaralanmadan Sonra Görülme Zamanları	Yara İyileşmesinde Major Etkileri
Trombositler	Hemen	Hemostaz, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β EGF ve TGF- α) ve proteolitik enzimlerin salınımı
Nötrofiller	6.saat, 24-48. saatte pik	Yara debridmanı, bakteri ve yabancı cisimlerin temizlenmesi
Makrofajlar	3-5. günde en çok	Yara debridmanı, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β ,TGF- α FGF, IL-1, EGF, ve TNF α) salınımı
Fibroblastlar	48-72. saat arası	Kollajen, proteoglikanlar ve elastin sentezi; büyüme faktörlerinin (TGF- β , PDGF, KGF,FGF, IGF-1 ve IFN) salınımı; yara kontraksiyonu; yaranın yeniden yapılanması
Keratinositler	Epidermal migrasyon başlayınca	Mitoz ve migrasyona sekonder epidermal iyileşme; fibronektin sentezi; büyüme faktörlerinin (TGF- β , TGF- α , EGF) üretimi
Endotel hücreleri	48-72. saat arası	Fibronektin sentezi; büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β , IGF-1) üretimi
Fibronektin	Erken	Hücre migrasyonu için yapısal destek; kollajenin organizasyonu
Kollajen	Tip III: 2 gün sonra Tip I: birkaç hafta sonra	Yapısal destek ve güç; hücreler arası etkileşimi düzenleme
Proteoglikanlar	2. haftada maksimum sentez	Kolajen sentezinin regülasyonu; hücreler arası etkileşimler; matris komponenti
Hyaluronik asit	Erken; 4. günde maksimum	Hücre motilitesinin artırılması

EGF; Epidermal büyüme faktörü, FGF; Fibroblast büyüme faktörü, IFNs; İnterferonlar, IGF-1; İnsülin büyüme faktörü, IL-1 ; İnterlökin-1 , KGF; Keratinosit büyüme faktörü, PDGF ; Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF; Transforming growth faktör, TNF- α ; Tümör nekroz faktör- alfa,

2.3.1. 3. Olgunlaşma ve Yeniden yapılanma (8. gün–1 yıl)

Kollajenin ortaya çıkması ile başlayan bir süreçtir. Bu fazın ana özelliği kollajen depozisyonu, organizasyonu ve iyi bir şekilde ağ yapısı oluşturmasıdır. Bu faz sırasında yoğun hücreli ve vasküleritesi olan doku, daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile yer değiştirir. Fibroblast ve inflamatuvar hücreler giderek azalır (1-4).

Yarada fibroblastlar tarafından sentezlenen ilk kollajen olan tip III kollajen, organize olmamış ve daha çok jel benzeri yapıdadır. Bu fazda tip III kollajen giderek yıkılır ve yerini tip I kollajene bırakır. Oluşan bu yeni kollajen lifleri uygulanan stres çizgilerine uygun dizilirler ve organize olurlar (17).

Kollajen yapım ve yıkımı, ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasıyla birlikte devam eder ve 21 gün sonra sabit bir dengeye ulaşır. Kollajen yıkımı; fibroblastlar, granülositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları(MMP) tarafından sağlanır. Bu enzimler TGF- B tarafından inhibe edilir. Yarada oluşan yeni kollajen lifler, önce kendi aralarında kovalent bağlarla bağlanırlar. Yara çevresindeki eski kollajen liflerine bağlanma ise sonradan gerçekleşir. Yaranın gerginliği, sağlamlığı ve mekanik etkilere verdiği cevapta en önemli faktör, kollajen miktarı ve bunun niteliğidir. Kollajen miktarı, çapraz bağlanma yoğunluğu ve yapım-yıkım arasındaki denge yaranın gücünü belirler. Gerilim kuvveti ile kollajen fibrillerinin kalınlığı arasında doğru orantı vardır. Kollajen fibrillerin yerini daha fazla moleküller arası bağlar içeren organize fibrillerin alması ile gerilim kuvveti yavaş yavaş artar (1,2,4,7,20,29).

Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi /yoğunluğu gibi çoklu değişkenler belirler.

İyileşme ilerledikçe kollajende artış, fibroblast ve damar sayısında azalma gerçekleşir. Damarların büyük kısmında tromboz ve dejenerasyon gelişir. Sonuçta, granülasyon dokusu inaktif görünümde içi şekilli fibroblastlar, yoğun kollajen demetleri, elastik doku parçaları, ekstrasellüler matriks ve az sayıda damarlardan oluşan skar dokusuna dönüşür. Gelişen skar dokusu başlangıçta pembe, damarsal yapıların azalması ile ileri aylarda giderek solar (1,2,16,20).

Cerrahi açıdan yara iyileşmesinde meydana gelebilecek bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin normal doku düzeyine gelmesidir.

Ancak yara gerilim kuvveti hiçbir zaman normal derinin % 80'ini geçmez. Deri elastisitesi ve enerji absorpsiyon kapasitesi normale dönmez(1,2,17,19).

Gerilim kuvveti, her kesit alanı(cross-section area) birimine uygulanan kuvvettir. Yaranın yapısal kuvveti olarak da tanımlanır (2,30). Yeni kollajen sentezi miktarını ve yara iyileşmesinin erken fazının iyi bir şekilde devam ettiğini yansıtır (31). Bölgelere ve yaşa göre değişim göstermez. Ancak deri kopana kadar olan kuvvet olan kopma kuvveti(breaking strength) vücudun değişik bölgelerine ve yaşa göre değişim gösterir. Bu nedenle yarada gerilim kuvveti bakmak daha doğru olacaktır. 1960'lı yıllardan bu yana yara iyileşmesinde objektif bir kriter olarak kullanılır (32).

Yara gerilim kuvveti, iyileşen yarayı ayırmak için gereken kuvvet miktarının direkt ölçümüdür. Yaranın kollajen içeriği ile koreledir ve en önemlisi klinik durumu tam yansıtır.

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 (1-4).

2.3.1. 3. 1. Kollajen ve Hidroksiprolin

Yara bölgesindeki kollajen miktarı, yara iyileşmesini gösteren önemli bir parametredir.

Kollajen, deri, kıkırdak, kemik ve tüm canlı dokuların başlıca yapı proteindir. Vücutta en fazla miktarda bulunan protein olan kollajen total vücut proteininin %30'unu oluşturur ve vücut ısısında proteolitik enzimlerin etkisine dayanıklıdır (1,2).

Kollajen moleküllerinin en belirleyici özelliği, üç polipeptit alt biriminden oluşan bükümlenmiş kangal olan üçlü sarmaldır. Polipeptit alt birimler olan α -zincirler, bir ortak eksen etrafında dönerek 3000 \AA^0 uzunluğunda ve 15 \AA^0 çapında katı bir çubuk benzeri bir molekül yapar; bunlar fibrilleri oluştururlar; fibriller de kümelenerek fiberleri oluştururlar. Kollajen moleküllerinin ikinci çarpıcı özelliği, amino asit dizisinin tekrarlayan tripeptit olmasıdır. Birinci aminoasit glisin, ikincisi genelde prolin, üçüncüsü ise hidroksiprolindir (33).

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 (33,34). Hidroksiprolin kollajen aminoasidinin %11'ini oluşturur. Hidroksilasyonu tamamlanan bu α zincirler, üçlü helezon meydana getirerek tropokollajen moleküllerini yaparlar (33). 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. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder (33-35).

Kollajen ilk sentezlendiğinde çapraz bağları azdır ve nötral çözücülerde çözülebilir, çapraz bağları arttıkça sadece asit çözücülerde çözülebilir hale gelir. Molekül tüm çapraz bağlantılarını tamamlayıp, son halini aldığı anda ise hiçbir çözücüde çözülemez; ki bu molekülün en dayanıklı halidir. Dokudaki çözülebilen ve çözülemeyen kollajen düzeyi saptanarak yara iyileşmesi hakkında fikir edinilebilir (33-35).

2.4. Yara İyileşme Şekilleri

Yara iyileşmesi 'mekanizmasına göre' 3 gruba ayrılır. Şekil 7 'de özetlenmiştir.

2.4.1. Primer İyileşme

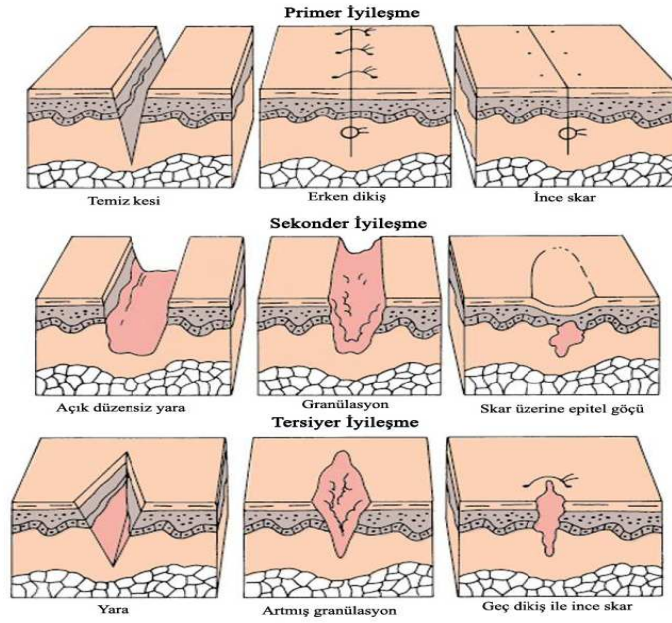
Doku kaybı olmaksızın yara kenarları karşılıklı getirilerek sütür, stapler veya yapışkan bantlarla kapatılması esasına dayanan iyileşmelerdir (2). Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar (1,2,19). Her iki yara kenarındaki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 24–48 saat içinde yüzey kurutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur. Bakteriyel invazyon için bariyer oluşturur. Kollajenin ve diğer matris proteinlerinin sentezi, depolanması, kollajen lifleri arasındaki bağların oluşumu dengeli bir şekilde devam eder (1).

2.4.2. Sekonder İyileşme

İnflamatuar ülserasyon, abse oluşumu ve geniş doku defektleri olan yüzey yaralanmalarında olduğu gibi aşırı miktarda hücre ve tam kat doku kaybı varlığında, iyileşme süreci daha karışıktır. Kontraksiyon ve kenar epitelizasyonu ile karakterizedir. Primer iyileşmeden farkı, inflammatuar yanıtın daha şiddetli, granülasyon dokusunun daha fazla miktarda oluşu ve yara kontraksiyonudur (1,2).

2.4.3. Tersiyer İyileşme (Gecikmiş primer iyileşme)

Başlangıçta çok ileri derecede kontamine olduğundan primer kapatılmayan ancak 4-5 günlük açık bırakımdan sonra iyi kanlanabilen dokularda uygulanır. Bu yöntem, yara yatağındaki inflamatuvar sürece, bakteri konsantrasyonunu en aza indirmek için zaman tanır. Daha sonra genellikle primer kapama uygulanır.



Şekil 7. Yara iyileşmeleri tipleri

2.5. Yara Komplikasyonları

2.5.1. Yara Açılması

İyileşmeyi geciktiren faktörlerin etkisiyle, yara kenarları açılabilir.

2.5.2. Hipertrofik Skar ve Keloid

Fazla miktarda kollajen sentezi sonucu gelişen patolojik süreçlerdir. Hipertrofik skarda, daha az kollajen ve daha küçük bir alana taşma vardır. Keloid de ise üretilen kollajen doku daha fazladır ve yara dışına taşma daha belirgindir.

2.5.3. Kronik Ülser Dönüşüm

Epitelizasyon ve kontraksiyonla mevcut yara üzeri kapanıyor, ancak iyileşmiyorsa kronik ülser dönüşür. Zamanla bu ülserlerin üzerinde skuamöz karsinom gelişebilir.

2.6. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Cerrahide yara iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktörlerin varlığı bilinmektedir.

Son yıllarda moleküler biyoloji, immunohistokimya ve en son olarak da biyomühendislik alanlarında sağlanan gelişmeler sayesinde yara iyileşmesinin metabolik, hüneral ve hünerel düzeyde anlaşılması kolaylaşmıştır. Yara iyileşmesini etkileyen birçok lokal ve sistemik faktör belirlenmiştir (1-5,19).

- **Lokal faktörler;**

- Cerrahi alanının doku kan akımı (oksijenizasyon):

- İskemi

- Enfeksiyon (*nekrotik doku, yara lokalizasyonu*)

- Yabancı cisimler

- Ödem/artmış doku basıncı (*doku gerginliğinin artması, vs.*)

- Yara yerinde hematom ve seroma gelişimi

- Cerrahi teknikte yetersizlik(*çok sık suture koyma, suturelerin sıkı bağlanması,*

aşırı suture gerginliği,) ve yanlış suture materyali

- Çok baskılı pansuman

- **Sistemik faktörler**

- Doku perfüzyonunu etkileyen kardiyovasküler sistem hastalıkları

- Kan oksijenizasyonunu etkileyen respiratuar sistem hastalıkları

- Obezite

- Metabolik hastalıklar (üremi, kronik anemi)

- Endokrin hastalıklar (DM, hipotiroidizm)

- Renal ve hepatik hastalıklar

- Artan yaş

- Hipotermi

- AĞRI**

- Sepsis

-Beslenme bozuklukları (protein- kalori eksikliği,vitamin eksikliği ,eser element eksikliği , vs.) ve dehidratasyon

- Sigara (nikotin)

- Kortikosteroid

-İyonize radyasyon

- Kemotöröpik ilaçlar (*kolşisin, methotrexate, 5FU, siklofosamid,*)

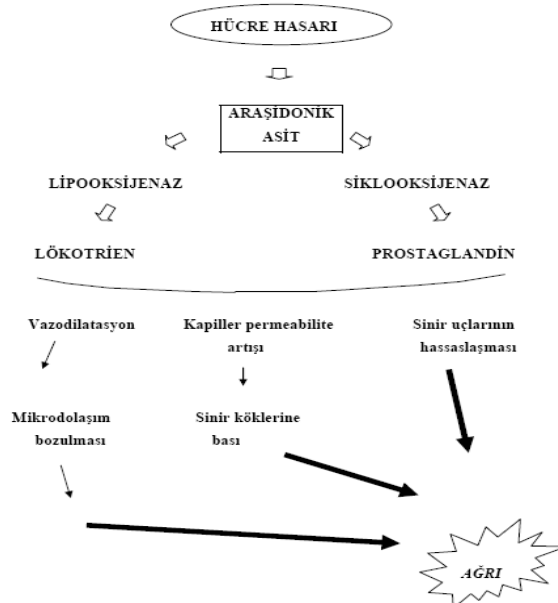
-Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ)

- Bağ doku metabolizma bozukluğu yapan genetik hastalıklar (*Kutis laxa, Ehlers-Danlos, Osteogenesis İmprefekta, Marfan sendromu*)

Uygun bir yara iyileşmesi için, yeni tedavi yöntemlerin uygulanmasının yanı sıra yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilecek faktörlerinde en aza indirgenmesi gerekmektedir. Lokal ve sistemik faktörlerin düzenlenmesi gerekmektedir. Sistemik faktörlerden birisi olan postoperatif ağrının giderilmesinde yara iyileşmesine katkı sağlayacağı bilinmektedir.

2.6. 1. Postoperatif Ağrı

Geçmişte, hem cerrahlar hem de anesteziistler tarafından, postoperatif ağrıya fazla önem verilmemiştir. Bu nedenle hastalar operasyon sonrası deneyimlerinde ağrının önemli bir yer tutmasını kabullenmişlerdir. Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır(6). Cerrahi travmanın neden olduğu doku hasarı sonrası araşidonik asit yolunun aktivasyonu ile ortaya çıkan kimyasal mediyatörlerin etkisiyle oluşan, mikrodolaşımın bozulması, ödem, sinir köklerine bası ve sinir uçlarının hassaslaşması nosiseptörleri uyarır. Nosiseptörlerden kalkan impulslar, nosiseptif duyu yolları ile kortekse iletilip ağrı olarak algılanır (6). Şekil 8’de postoperatif ağrının oluşumu özetlenmiştir (38).



Şekil 8. Postoperatif ağrı oluşumu

Cerrahi travmaya bağlı doku ve periferik sinir zedelenmeleri, interlökin-1b ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla birlikte lokal inflamatuvar yanıtta yol açar. Bu sitokinler periferik ve santral sinir sistemi duyarlığındaki artışın yanı sıra hiperaljeziye de neden olur (37).

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir.

Postoperatif ağrıda, sempatik aktivite artışı sonucu, plazma yoğunlukları normalin üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik vasküler direncin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için tehlikelidir. Kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine yol açar(6,36).

Postoperatif ağrı adrenalini ve noradrenalin değarjı yapar. Bu da vazokonstriksiyona yol açarak yara yeri beslenmesini olumsuz etkiler (4,7)

Sempatik aktivite sonucu oluşan sfinkter tonüsünde artma ve barsak hareketlerinde azalma, staz ve dilatasyona yol açabilir. Bu olaylar, ilaçların farmakokinetiğini özellikle de absorpsiyonunu bozar.

Kişinin ağrı nedeniyle hareketleri azalacağından tromboembolik komplikasyon riski artar. Postoperatif dönemde oluşan ciddi ağrılarda yüzeyleşen solunum ve öksürüm; atelektazi ve postoperatif pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Ayrıca hipoksiye neden olabilir (6). İyileşmeyen yaralarda rol oynayan en önemli faktörlerden birisi de hipoksidir. Fibroblastların metabolizması ve proliferasyonu, kollajen molekülündeki çapraz bağların oluşumu için oksijen gereklidir. Doku oksijen basıncı 15 mmHg'dan 40 mmHg'ya çıkarıldığında kollajen yapımı yedi kat artar. Aynı zamanda hipoksi bakteriyel invazyonu kolaylaştırır (6,36). Dolayısıyla ağrı bakteriyel invazyonuda arttırır. Enfeksiyona bağlı olarak bölgede artan bakteri ve nötrofil kaynaklı proteazlarla kollajen yıkımının artması, yara iyileşmesini geciktiren bir başka nedendir. Ayrıca kollajen sentezi azalırken, lokal enfeksiyon yaradaki enerji metabolizmasını ve oksijen kullanımını etkileyebilir (6,36).

Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli payı vardır. Stres hormonlarının artması sonucu sodyum ve su tutulumu olur. Ağrı sonucunda hastada anksiyete, depresyon, uykusuzluk ve hatta intihar düşünceleri ortaya çıkabilir.

Ağrının immunolojik yan etkileri de vardır. Doğal öldürücü(Naturel killer) hücrelerinin sayısı azalır. Lenfositler de azalabilir.

Gastrik bypass cerrahisi sonrası punch biyopsi alınan hastalarda ağrının iyileşmeyi olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (38).

Operasyon sonrası ağrı tedavisinde amaç; hastanın ağrısını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak organizmada oluşabilecek komplikasyonlara engel olarak mortalite ve morbiditeyi engellemek, hastanın erken mobilizasyonunu sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltıp, tedavi maliyetini düşürmek olmalıdır (39). Bu nedenle etkin bir postoperatif analjezinin önemi büyüktür.

Postoperatif analjezide kullanılan farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler aşağıdaki gibidir.

2.7. Postoperatif Analjezi Teknikleri (6)

1- Opioid Uygulanması

2- Non Opioid Analjezik Uygulanması (Parasetamol -NSAİİ –Metamizol)

3- Bölgesel Yöntemler

- Epidural -Spinal -Paravertebral
- Periferik sinir bloğu -Yara infiltrasyonu
- İntraartiküler-İntraplevral

4- Nonfarmakolojik Yöntemler

- TENS -Kriyoanaljezi -Akupunktur

5- Psikolojik Yöntemler

Genel olarak, hafif ve orta şiddette postoperatif ağrıda kontrendikasyon yoksa tedaviye NSAİ ilaçlarla başlanır. Ancak orta ve şiddetli ağrıda opioidler tek başına ya da NSAİ ilaçlar ile kombine edilerek uygulanır. Her ne kadar NSAİ ilaçlar akut ağrıyı hafifletse

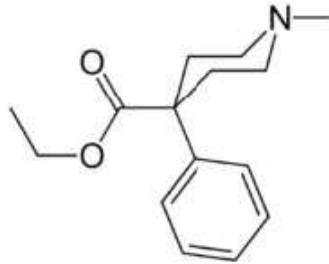
de opioidler kadar etkili olamazlar. Güçlü bir postoperatif analjezide opioidler genellikle ilk tercihtirler (6).

Opioidlerin en sık kullanım nedeni analjezidir. Dorsal boynuzda direk spinal etkiyle ve inen inhibitör yolun aktivasyonu ile nosiseptif bilginin rostral geçişini azaltarak analjezik etki gösterirler. Antiinflamatuar etkileri de bulunmaktadır.

Opioidler anestezi sırasında sık kullanılan ilaçlardır. Hastanın operasyon odasına varmadan önce sedasyonu ve gevşemesi için premedikasyon amaçlı, entübasyona bağlı veya diğer ağrılı uyaranlara cevap olarak ortaya çıkan akut hemodinamik cevabı dengelemek için perioperatif yardımcı intravenöz ilaç amaçlı ve postoperatif ağrıyı gidermek amaçlı kullanılabilir (40).

2.7. 1. Meperidin Hidroklorür (Aldolan®, Dolantin®)

Meperidin (ALDOLAN®-Liba, 100 mg/ 2 ml-, DOLANTİN® İM, İV) akut ağrı tedavisinde hem dahili hem de cerrahi dallarda oldukça yaygın kullanılan yapı olarak morfinden farklı, semi-sentetik narkotik bir analjeziktir. ABD’de yaygın olarak Demerol® (sadece meperidin içerir) veya Mepergan® (meperidin ve prometazin birleşimi) adlarıyla kullanılmaktadır. Ülkemizde ise Pethidin®, Aldolan® ve Dolantin® adlarıyla kullanılmaktadır.



Şekil 9. Meperidin hidroklorür, (Ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylate, $C_{15}H_{21}NO_2$)

İlk olarak 1939 yılında antikolinergik bir ilaç olarak düz kasları gevşetici etkisinden dolayı üretilmiştir. İlacın ağrı kesici etkisi sonradan keşfedilmiştir. Fenil piperidin grubu opioid ilaçlardan biridir. Bu grup içerisinde fentanil ve onun türevleri olan alfaprodin, profadol, anileridin, difenoksilat ve loperamid yer almaktadır. Yapısal olarak atropine benzer ve orta derecede atropin benzeri antispazmodik etki gösterir(41-42). İlk yapılan sentetik opioiddir.

Direk sinir uyarımıyla ortaya çıkan ağrıda etkili olduğu kadar inflamasyonun neden olduğu ağrılarda NSAİİ' lardan daha etkili olduğu da rapor edilmiştir (43).

Meperidin orta ve şiddetli ağrıların büyük çoğunluğunda etkili bir ağrı kesicidir. Diş ağrısı, migren tipi baş ağrısı, kas-iskelet sistemine bağlı ağrılar, mekanik bel ağrısı, renal kolik gibi çeşitli ağrılı durumlar nedeniyle acil servise başvuran hastalarda sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca orak hücre hastalarında ağrılı krizde sıkça tercih edilmektedir (41,42).

Kliniğimizde ve yanık ünitemizde de genellikle etkin bir postoperatif analjezide ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Eisendrath ve arkadaşları ABD'de meperidinin yaygın olarak kullanılan bir ağrı kesici olduğunu ve akut ağrılı durumlarda % 60, kronik ağrılı durumların tedavisinde % 22 oranında hekim tarafından reçete edildiğini rapor etmişlerdir (44).

Meperidin morfin ve diğer opioid ilaçlara göre Na⁺ kanallarıyla etkileşerek lokal anesteziye de sahiptir (42).

2.7. 1. 1. Meperidinin Farmakokinetik Özellikleri

Morfinden yaklaşık 10 kat daha az potenttir. Etkisini temel olarak opioid reseptörleri (Mü1, Mü2) üzerinden gösterirler. Peroral(PO), intravenöz (İV), intramusküler (İM), subkutanöz (SC), intratekal ve epidural kullanılabilir. Morfinden daha kısa etki süresine (2-4 saat) sahiptir. Morfiden farklı olarak gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Oral verildikten sonra, karaciğerden ilk geçişte ileri derecede yıkılır ve verilen dozun sadece % 50-60'ı sistemik dolaşıma değişmeden geçer. Karaciğer yetmezliğinde (siroz gibi) ilacın ağızdan uygulanması ile biyoyararlanımı % 80-90 oranında artar. Bu hasta grubunda meperidin kullanılacaksa ağızdan uygulanan ilaç dozunun azaltılması gerekir (48).

Emilim: Meperidin, plazma proteinlerine % 65-75 oranında bağlanır. Plazmada en yüksek konsantrasyona İV yolla uygulandığında 1-2 dakikada, PO yolla uygulandığında 2 saatte, İM yolla uygulandığında 15 dakikada ulaşılır fakat İM uygulanan ilacın emiliminin değişken olması nedeniyle bu süre 60 dakikaya kadar uzayabilir (44).

Dağılım: Yarılanma ömrü, önerilen tedavi edici dozlarda 2,5-4 saat iken bu süre ilacın yüksek dozlarıyla 4,5 saate, karaciğer sirozunda 11,5 saat ve üzerine çıkmaktadır.

Meperidinin metaboliti olan normeperidinin yarılanma ömrü ise daha uzun olup 15-30 saat kadardır.

Metabolizma/ Atılım: Meperidin iki ayrı yolla yıkılıma uğrar. Temel olarak karaciğerde karboksilesteraz enzimi ile hidrolize olarak, etkisi bulunmayan metabolit olan meperidinik aside dönüşür. Klinik olarak önemli olan yolla ise karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi aracılığıyla opioid özelliği olmayan aktif metaboliti olan normeperidine dönüşür.

Normeperidin ise hem karboksilesteraz enzimiyle normeperidinik aside, hem de mikrozomal hidroksilasyon ile N-hidroksi normeperidine dönüşerek böbrek yolu ile atılır. Uygulanmasını takiben 3 gün boyunca idrarda tespit edilebilir. Bu metabolit santral sinir sistemini uyarıcı etkiye sahiptir ve ilacın ana bileşiğinin yarısı kadar etkilidir (44,45).

2.7.1.2. Meperidinin Doz Önerileri

Meperidinin önerilen tedavi edici dozları, yetişkinlerde 4 saatte bir 50-100 mg çocuklarda 4-6 saatte bir 1-1,5 mg/kg'dır. Birçok hastada 80-100 mg dozda uygulanan meperidin ile oluşan ağrı kesici etkinlik yeterli iken 50 mg'ın altındaki dozlarda meperidin genellikle etkisizdir (45).

Meperidinin İM yolla uygulanmasından sonraki emilimi sıklıkla değişkendir ve ilaç tam olarak dolaşıma geçmez. Bu nedenle İM uygulaması sonrası ağrı kesici etkinliği tam olarak tahmin edilemez. Tekrarlanan İM enjeksiyonlar ağrı ve travmaya neden olabilir. PO yol ile yüksek dozlarda uygulanan meperidin parenteral uygulamaya göre karaciğerde ilk geçiş etkisine daha yüksek oranda maruz kalır ve kanda normeperidin metabolitine daha fazla dönüşür. Ayrıca postoperatif dönemde hastanın özellikle ilk saatlerde ve bazen ilk günlerde oral alımı güçtür (41).

Majör bir cerrahiden sonra tercih edilen parenteral yol intravenöz uygulamadır. Bu yol hem bolus enjeksiyona hem de sürekli infüzyona uygundur. İV yaklaşımda bir sorun ortaya çıktığında İM veya cilt altı uygulamalarına alternatif olarak rektal ve sublingual uygulamalar düşünülebilir.

Yan Etkiler: En önemli olanlar, solunum ve dolaşımı baskılayıcı etkilerdir. Diğer opioidlerde olduğu gibi, meperidinin ağrı kesici etkisine tolerans gelişimi, solunumu baskılayıcı etkisinden daha hızlı olur. Bu ilaçlara bağlı solunumun baskılanması,

ilaçların beyin sapındaki solunum merkezinin karbondioksit verdiği yanıt mekanizmasını bozmasına bağlı olarak gelişir (41).

Mast hücrelerinden histamin salınımı yaparak kaşıntıya, yanmaya veya bazı olgularda hipotansiyona neden olur. Oluşan hipotansiyon, eşit analjezik dozlardaki morfinin neden olduğundan daha şiddetlidir. Bütün opioidlerin tersine doza bağımlı bradikardiye değil atropin benzeri bir etkiyle taşikardiye neden olur. Direkt miyokard depresyonu etkisi vardır. Bu nedenle hemodinamik yönden stabil olmayan hastalarda tercih edilmez.

Neden olduğu safra yolu spazmı morfinden az, ancak kodeinden fazladır. Morfinden daha düşük derecede konstipasyona ve üriner retansiyona neden olur.

Diğer opioidlerden farklı olarak negatif inotropik etkilidir (40).

Meperidin verilmesini takiben ortaya çıkan SSS'de artan uyarılma durumu, genellikle normeperidin konsantrasyonundaki yükselmeye ilişkilidir. Ajitasyon, refleks artışı, myoklonus, tremor ve nöbetler normeperidin SSS'ni uyarmasına bağlı gelişen belirtilerdir. Yüksek doz ve uzun süreli meperidin uygulamalarında ve özellikle renal fonksiyon bozukluğu olanlarda, yan etki gelişme riski yüksektir (41,42).

Meperidin, SSS'de ağrı yollarında seratonin ve noradrenalin geri alımını engeller. Bu, meperidine bağlı en ciddi yan etkilerden biri olan seratonin sendromunun oluşmasına neden olabilir (41).

Normeperidine bağlı oluşan zehirlenmenin tedavisi meperidin kullanımının kesilmesiyle başlar. Normeperidin SSS üzerindeki uyarıcı etkisi naloksan ile geri döndürülemez. Tam tersine naloksan verilmesiyle meperidin SSS'deki baskılayıcı etkisi ortadan kalkacağından hastada nöbet gelişmesini tetikleyebilir. Normeperidin toksistesine bağlı nöbetler ve diğer yan etkiler kısa sürelidir. Nöbetler, benzodiazepinlerle veya barbitüratlarla tedavi edilebilir. Meperidin uygulanımı kesildikten sonra yan etkiler 1-2 gün içerisinde yavaşça ortadan kalkar (45).

Meperidin plasentadan kolayca geçer ve doğumda, umbilikal kord kanındaki petidin düzeyi maternal plazma düzeyini açabilir. Doğum sırasında ağrı kesici olarak kullanımında meperidin hızla plasentayı geğererek yenidoğan bebekte sedasyon artışına yol açar ve erken dönemde emzirmeyi engelleyebilir. Ayrıca emzirme döneminde tekrarlayan dozlarda meperidin verilmesi anne sütüne geğererek yan etki oluşmasına

neden olabilir. Bununla birlikte meperidin, yenidoğanda morfinden daha az solunum depresyonuna neden olur (41,45).

2.7.1. 3. Meperidin Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri

Eğer MAO inhibitörü kullanan hastaya opioid verilmesi gerekiyorsa morfin tercih edilmelidir. Antidepresanlar, antiparkinson ilacı olan selegeline ve antimikrobiyal ajan olan furazolidone da MAO inhibitörü benzeri etkiler içeren ilaçlardır (45).

Barbütiratlar, pirimidon ve fenitoin gibi ilaçlar da meperidinin karaciğerde N-metilasyonunu artırarak metabolizmasını artırır.

Gerçek morfin alerjisi olan hastalarda veya epidural anestezi gereken durumlarda meperidin genellikle güvenilir ve etkili bir alternatif ilaçtır (45). Literatürde meperidine bağlı nadir olarak allerji ve anafilaksi belirtilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları (Deneysel Çalışmanın Tanımlanması)

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 09.05.2008 tarih ve 01/155 karar numaralı izni ile, sistemik meperidinin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM) ağırlıkları 140–200 gr arasında değişen toplam 20 adet Wistar- Albino rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar birbirilerine zarar vermemeleri için ayrı ayrı standart plastik kafeslerde muhafaza edildi. Ratların bulunduğu ortam, ortalama 20°C olacak şekilde ısıtıldı ve klimayla havalandırıldı. Ortam nemi % 40-50 arasında tutuldu. Sabah 7:00' den akşam 19:00'a kadar 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde ışık sistemi kuruldu.

İntraperitoneal (İP) 50 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketamin HCl, *Ketalar*, EWL Eczacıbaşı Warner Lambert ilaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul) ile anestezi sağlandıktan sonra ratların sırtlarında insizyonel ve eksizyonel yaralar oluşturuldu. Hiçbir rata antibiyotik verilmedi. Her iki grupta da ratların sırtlarında oluşturulan eksizyonel yaralara topikal herhangi birşey sürülmedi. Ratlar uyandıktan sonra, yüksek doz pentobarbutal ile sakrifiye edildikleri 21. güne kadar standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

3.2. İnsizyonel ve Eksizyonel Yara Modelleri

50 mg/kg Ketamin HCl ile anestezi sağlandıktan sonra ratların sırt tüyleri traş bıçağı ile cilde hasar vermemeye özen gösterilerek traşlandı. Ratlar yüz üstü pozisyonda tespit edilerek ve cerrahi tekniklere uygun olarak povidon iodin ile alan temizliğinin ardından serum fizyolojik (SF) ile silindi. Gal ve arkadaşlarının tariflediği deney modeli modifiye

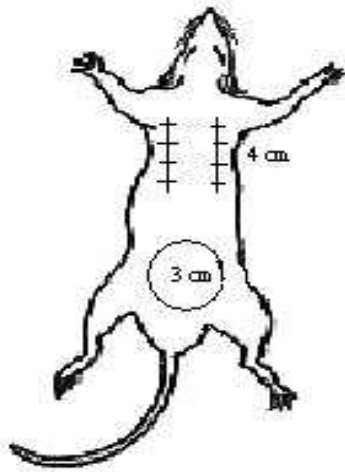
edilerek rat sırtlarında insizyonel ve eksizyonel yaralar planlandı (46). Onbeş numara bistüri kullanılarak rat sırtının üst bölgesinde birbirine paralel sağda ve solda 4 cm'lik 2 adet tam kat deri insizyonu yapıp 3/0 ipek ile 10 mm aralıkla tek tek sütüre edilerek İNSİZYONEL YARA MODELİ, alt bölgesinde ise epidermis ve dermisi içine alacak şekilde 3 cm çapındaki bir kapağın kenarı yardımıyla daire şeklinde aseptik deri defekti (EKSİZYONEL YARA MODELİ) oluşturuldu (Şekil. 10).

3.3 Deney Grupları

Deneyde kullanılan ratlar her grupta 10 rat olacak şekilde rastgele 2 gruba ayrıldı.

Meperidin Grubu (M)'ndaki ratlara cerrahi müdahale sonrası 0., 1. ve 2. günlerde 3 X 25 mg/kg , 3.,4.,5. ve 6. günlerde 2 X 25 mg/kg Meperidin(Pethidine HCl- Aldolan 2 ml, 100 mg) İP yoldan enjekte edildi.

Kontrol Grubu (K)'ndaki ratlara ise cerrahi müdahale sonrası 0., 1. ve 2. günlerde 3 X 25 mg/kg , 3.,4.,5. ve 6. günlerde 2 X 25 mg/kg meperidine denk hacimde SF, İP yoldan enjekte edildi.



(a)



(b)

Şekil 10. İnsizyonel ve eksizyonel yara modelleri. Rat sırtında üst bölgede 2 adet 4 cm uzunluğunda birbirine paralel tam kat deri insizyonu (10 mm aralıkla tek tek sütüre edildi) yapılarak insizyonel yaralar, alt bölgede 3 cm çaplı dairesel tam kat eksizyonel yaralar oluşturuldu. (a). Şematizasyon, (b). Resim

3.4. Sistemik Meperidin Uygulaması

Postoperatif ağrı için oluşturulan rat modellerinde, ilk 2 gün postoperatif ağrının şiddetli olduğu ve 5-6 gün içerisinde de tamamen geçtiği rapor edilmiştir (47). Kula ve arkadaşlarının çalışmalarında, ratlarda İP uygulanan meperidin (10,25,50,100 mg/kg) tek başına doza bağımlı olarak analjezik etki oluşturduğu ve analjezik etkisinin tüm dozlarda 40. dakikada maksimuma ulaştığı, 60. dakikadan sonrada kademeli olarak azalıp 240. dakikada başlangıç değerine ulaştığı görülmüş (48). Kullanılan bu dozlarda herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir. Çalışmamızdaki meperidin dozu bu çalışmalar baz alınarak ayarlandı.

Gruplardaki ratların ağırlıkları ölçüldü ve elde edilen değerlere göre uygulanması gereken meperidin ve SF miktarları hesaplandı ve İP yoldan enjekte edildi.

3.5. Sakrifikasyon Yöntemi

Çalışma sonunda, ratlar İP yüksek doz (100 mgr/kg) pentobarbütal enjeksiyonu yapılarak sakrifiye edildi.

3.6. Histopatolojik İnceleme

Her iki grupta soldaki insizyonel yaralardan, insizyon hattını ortalayacak şekilde 1., 3., ve 6., günlerde 1x1 cm' lik tam kat alınan ve % 10'luk formalinde tespit edilen spesmenler örneklendi. Örneklenen parçalar 24 saat doku takibinden sonra parafin bloklara gömüldü. Her örnekten yara yüzeyini içine alan yaklaşık 5-6 mikron kalınlığında her birinden üçer kesit alınarak preparatlar hazırlandı. Hazırlanan preparatlar iyileşen yaralardaki inflamatuvar değişiklikleri gözlemek için, Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Histopatolojik inceleme aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden ve doku örnekleri içinden rastgele seçim yapılarak gerçekleştirildi (kör değerlendirme). Dokular histopatolojik olarak; inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hücre tipi, fibroblastik aktivite ve kollajen yoğunluk düzeyi göz önüne alınarak aşağıdaki tablo 4'deki gibi 0-3 puan üzerinden semikantitatif değerlendirildi.

Tablo 4. Histopatolojik Skorlama

Skor	inflamatuvar hücre infiltrasyonu	fibroblastik aktivite	kollajen yoğunluk düzeyi
0	yok	yok	Yok
1	hafif	hafif	hafif
2	Orta derecede	Orta derecede	Orta derecede
3	şiddetli	şiddetli	şiddetli

3.7. Yeni damar oluşumu incelemesi

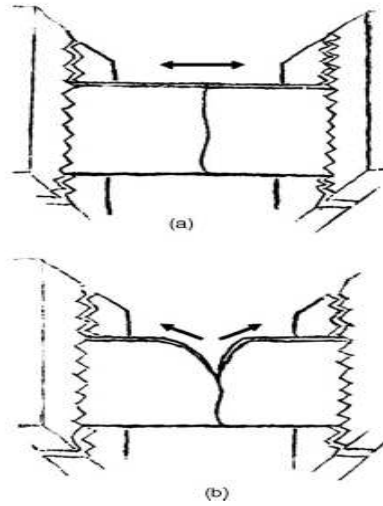
Formalinle tespit edilen parafin bloklardan immünohistokimyasal çalışmalar için yaklaşık 5-6 mikronluk doku kesitleri poly-l-lysine kaplı lamlara alındı. Doku kesitleri ksilolle deparafinize (15 dk) ve ardından yükselen derecelerde alkollerle dehidrate (4 kez 2 dk) edildi. Endojen peroksidaz aktivitesi hidrojen peroksidaz ile bloke edildi. Sitrat tampon ile mikrodalga fırında dokular 2 kez 5'er dakika ısıtılıp 10 dakika soğumaya bırakıldı. Dokular phosphate buffered saline (PBS) ile yıkandı. Oda ısısında CD31 antikoru (*Abcam,2Q854*) uygulandı. 24 saat +4°C'de bekletildikten sonra Tris-buffer saline (TBS, pH= 7.4) ile yıkandı. Antijen antikor bağlanması için biotinaylated anti-sıçan antibody, streptavidin ABC-HRP solüsyonu ve diaminobenzidin ile sırayla 10'ar dakika inkübe edilerek görünür hale getirildi. Daha sonra zıt boyama için meyer hematoksilen kullanıldı. Aynı patolog tarafından kör bir şekilde yeni damar oluşumları her bir örnek için 20 büyütmede 5 farklı alanda sayılarak ortalamaları alındı.

3.8. Gerilim Kuvveti (MPa-N/mm²-) incelemesi

21. gün ratlar sakrifiye edildikten sonra Özbek ve arkadaşlarının tariflediği şekilde rat sırtında sağda yer alan insizyondan kopma ve daha sonra gerilim kuvveti ölçülecek olan iki adet 3x1 cm' lik deri şeritleri elde edildi (31). Aynı gün E.Ü. Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksek Okulu Tekstil Bölümü tensiometri cihazında yaklaşık 2 saat içinde çalışıldı.

Kopma kuvvetini elde etmeden önce, şeritlerin orta kısmından bir kumpas yardımıyla, deri kalınlığı ve ayrıca deri şeridinin insizyon kısmındaki eni ölçüldü. Kalınlık değeri, şerit eni ile çarpıldı ve kesit yüzey alanı (*cross sectional area*) hesaplandı. Deri şeridinin sabit olarak tutulacağı Instron marka tensiometre cihazının (TT-CM Model, Instron Eng Cooperation, Massachusetts,USA) çeneleri, aralarındaki mesafe 20mm olacak şekilde ve çenelerin birbirinden uzaklaşarak yaratacağı gerilme hızı 10 mm/dakika olarak

ayarlandı ve tüm ölçümlerde standart olarak kullanıldı. Deri şeritlerinin çenelere insizyon hattından eşit mesafede bağlanmasına dikkat edilerek kopmaların daima insizyon hattından olması sağlandı. Deri şeritleri kopana kadar çekilerek kuvvet/uzama eğrileri elde edildi. “Instron Series IX Automated Material Testing System Version 5.33” kullanılarak kopma kuvveti sonuçları alındı ve Newton(N) cinsinden kaydedildi (Şekil 11). Bulunan değerler, ölçüm yapılan deri şeridi için daha önce hesaplanan kesit yüzey alanına bölünerek birim alana düşen gerilim kuvveti ($N/mm^2 = \text{Megapascal, MPa}$) bulundu. Her bir ratın gerilim kuvveti değeri için iki deri şeridi sonuçlarının ortalaması alındı.



Şekil 11. Tensiometri cihazının (TT-CM Model, Instron Eng Cooperation, Massachusetts, USA) çeneleri aralarındaki mesafe 20 mm olacak şekilde ayarlandı. 3x1 cm' lik deri şeritleri insizyon hattı tam ortada olacak şekilde yerleştirildi. (a) Çenelerin birbirinden uzaklaşarak yaratacağı gerilme hızı 10 mm/dakika olarak ayarlanarak distraksiyon yapıldı. (b) İnsizyon hattında derinin kopma kuvveti Newton(N) olarak kaydedildi.

3.9. Yara kontraksiyon hızının incelenmesi

Her iki gruptaki ratların eksizyonel yaralarında iyileşmenin seyri, ratların tespitinin sağlanmasından sonra, 3., 7., 10., 14., 21. günlerde fotoğraf da çekilerek asetat kağıdına 0.4 mm çapında ucu olan kalıcı marker kullanılarak yaraların boyutu çizilerek 21 gün takip edildi (Şekil 12).



Şekil 12. Eksizyonel yaraların asetata işaretlenmesi

Asetat kağıtları tarayıcıdan geçilerek yaraların yüzey alanları bilgisayarda planimetrik program (Alpi İmage) yardımıyla ölçüldü (49). Alpi planimetrik program deneysel çalışmalarda flep canlılık yüzdesinin hesabı için kullanılan bir programdır. Kontraksiyon yüzdesi daha önceki çalışmalarda kullanılan aşağıdaki formülle hesaplandı (50,51).

$$\text{Kontraksiyon yüzdesi(\%)} X \text{ gün} = 100 - \frac{X \text{ gün total yara alanı}}{0. \text{ gün orijinal yara alanı}} \times 100$$

Hesaplama sırasında; X gün total yara alanı 3.,7.,10.,14. ve 21. günlerde planimetrik program ile elde edilen yara alanının yüzdesi, 0. gün orijinal yara alanı da bütün yaralar için % 100 olarak kabul edildi.

3.10. İnsizyonel yarada doku hidroksiprolin konsantrasyon ölçümü (mg/mg)

Her iki gruptaki ratlar 21. gün sakrifiye edildikten sonra, sağdaki insizyonel yaralarından, insizyon hattını ortalayacak şekilde yaklaşık 1x1 cm' lik tam kat alınan doku örnekleri SF ile yıkandı. Filtre kağıdı ile kurutularak epandorf tüplerine konuldu ve -70°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Bu dokuların hidroksiprolin (HP) konsantrasyonları; Bergman ve arkadaşlarının tanımladıkları yöntem ile kolorimetrik olarak çalışıldı (35).

Hassas terazi ile yaş ağırlıkları belirlenen dokular 3 ml 6 N HCl asit içeren tüplere konuldu. 100 °C'de 10 saat bekletilerek tamamen hidrolize edildi. Hidrolizatların pH' sı, pH metre aracılığıyla ve NaOH yardımıyla nötrleştirildi. Elde edilen numuneden 1 ml başka tüpe alınarak üzerine eşit hacimde izopropanolol eklendi. Karışım vortekslenerek

hidroksiprolinin ekstrakte olması sağlandı. 4000rpm' de 15 dakika santrifüj edilen karışımın üst fazından alınan iki adet 0.3 mililitrelik ekstrakt, HP analizinde kullanıldı. Diğer bir ifadeyle her bir numune çift çalışılarak ortalama değerleri analizde kullanıldı. Spektrofotometrik çalışma için, numune, standart ve kör olmak üzere 3 ayrı deney tüpleri yönteme uygun şekilde isopropanol, kloramin-T ve Ehrlich reaktifi ilave edilerek hazırlandı. Tüpler kapatılarak 60°C'de 25 dakika su banyosunda bekletilerek renklerin ortaya çıkışı gözlemlendi. Tüpler 2-3 dakika musluk suyu altında soğutuldu. Çözeltinin absorbansı 558 nm'de spektrofotometre aracılığı ile köre karşı okundu ve standart çözeltisine karşı değerlendirildi. Elde edilen optik dansite değerleri, kullanılan dokunun ağırlığı ve eklenen sıvıların miktarları da göz önüne alınarak, her bir miligram yaş doku başına düşen HP konsantrasyonu miligram cinsinden(mg/mg) hesaplandı.

3.11. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel verilerin analizinde "SPSS for Windows" paket programının 15,0 numaralı versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılarak normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız 2 örnek t-testi (Independent samples test), normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U, testi kullanıldı. Verilerin değerlendirildiği istatistiksel yöntemler tablo 5'te özetlenmiştir. Sonuçlar n (rat sayısı), ortalama±standart sapma (Ort±SS), medyan (min-max) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

Kollajen yoğunluğu, yara gerilim kuvveti ve hidroksiprolin düzeyleri arasındaki ilişki, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Analiz sonuçlarına göre p değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 5. Verilerin değerlendirildiği istatistiksel yöntemler

İstatistiksel Yöntem	Parametreler
Bağımsız 2-örnek T-testi (Ort±SS) <i>Normal dağılım gösteren veriler</i>	3. ve 6. günler histopatolojik puanlamaları, gerilim kuvveti, immünohistokimyasal veriler, kontraksiyon yüzdeleri, doku hidroksiprolin konsantrasyonu
Mann-Whitney U testi (medyan (min-max)) <i>Normal dağılım göstermeyen veriler</i>	1. gün histopatolojik puanlaması, 1.,3. ve 6. günlerdeki inflamatuvar hücre, fibroblastik aktivite ve kollajen yoğunluğu

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

İnflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblastik aktivite, kollajen yoğunluğu ve toplam yara iyileşme skoru histopatolojik değerlendirmeleri, tablo 4'e göre yapıldı.

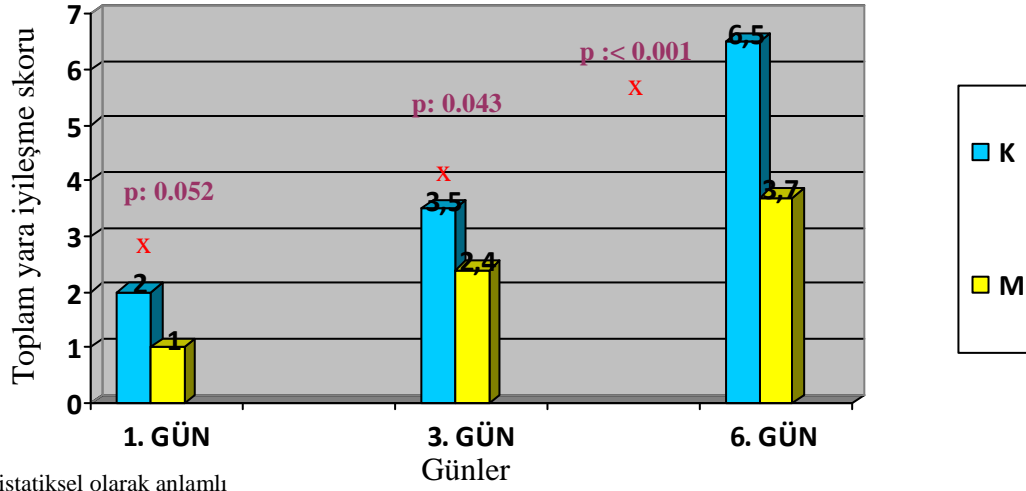
4.1.1. Yara iyileşme skorları

Yara iyileşme skoru, tablo 4'de belirtilen histopatolojik kriterlere verilen puanların toplamı sonucu elde edildi. Toplam yara iyileşme skorları; kontrol grubunda 1. gün 2.0 (1.0-4.0), 3. gün 3.5 ± 1.26 SS ve 6. gün 6.5 ± 0.97 SS, meperidin grubunda ise 1. gün 1.0 (1.0-3.0), 3. gün 2.4 ± 0.96 SS ve 6. gün 3.7 ± 1.63 SS idi.

Toplam yara iyileşme skorları 3. ve 6. günlerde kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek, 1. günde ($p = 0.052$) ise istatistiksel olarak sınırda yüksek bulundu. Her üç günde de meperidin grubunda yaraların yara iyileşme skorları anlamlı olarak düşüktü. Sistemik meperidin yara iyileşmesini inflamatuvar fazda geciktirdiği gözlemlendi. Tablo.6'da özetlenmiştir (Şekil 13).

Tablo 6. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda toplam histopatolojik puanlamanın karşılaştırılması

		1. gün (n:10) Ort±SS			3. gün (n:10) Ort±SS			6. gün (n:10) Ort±SS	
	K	M	P	K	M	P	K	M	P
Toplam histopatolojik skor	2.0 + (1.0-4.0)	1.0 + (1.0-3.0)	0.052	3.5 ± 1.26 SS	2.4 ± 0.96 SS	0.043	6.5 ± 0.97 SS	3.7 ± 1.63 SS	< 0.001



x- istatiksels olarak anlamlı

Şekil 13. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda toplam yara iyileşme skorlarının karşılaştırılması

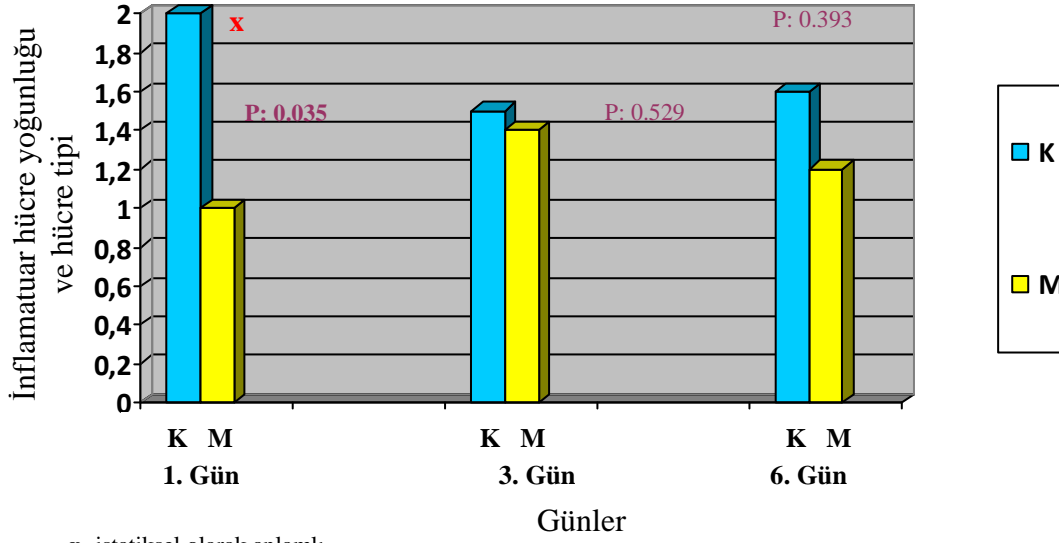
4.1.2. İnflamatuar hücre yoğunluğu ve inflammatuar hücre tipi bulguları

İnflamatuar hücre yoğunluğu; kontrol grubunda 1. gün 2.0 (1.0-3.0), 3. gün 1.5 (1.0-3.0) ve 6. gün 1.6 (1.0-3.0), meperidin grubunda ise 1. gün 1.0 (1.0-2.0), 3. gün 1.4 (1.0-2.0) ve 6. gün 1.2 (1.0-2.0) idi.

İnflamatuar hücre yoğunluğu; sadece 1. gün istatiksels olarak anlamlıydı. Meperidin grubunda daha düşüktü. Tablo.6'da özetlenmiştir(Şekil 14). Hücre yoğunluğu açısından 3. ve 6. günlerde her iki grup arasında istatiksels bir anlamlılık bulunmasa da inflammatuar hücre tipi olarak incelediğimizde kontrol grubunda 3. günde karışık hücreler (nötrofil ve lenfosit), 6 günde lenfositler bir hakimiyet varken, meperidin grubunda ise 3. ve 6. günlerde de nötrofil yoğunluğu gözlemlendi.

Dolayısıyla sistemik meperidin uygulanan grupta, 1. gün nötrofil migrasyonundaki gecikmeyle birlikte, nötrofillerin monosit/makrofaj hücrelerine dönüşümünün geciktiği gözlemlendi. İnflamatuar hücre yoğunluğu açısından meperidin grubunda 3. ve 6. günlerde anlamlı bir fark yok iken hücre tipi olarak inflammatuar fazda gecikme belirgindi.

Sistemik meperidin yara iyileşmesini erken inflammatuar fazda geciktirdiği gözlemlendi.



x- istatıksel olarak anlamlı

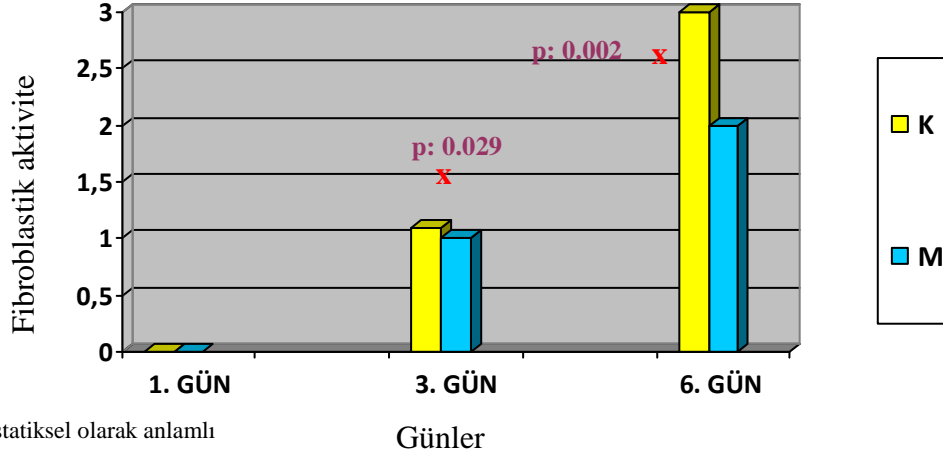
Şekil 14. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda inflamatuvar hücre yoğunluğu

4.1.3. Fibroblastik aktivite bulguları

Fibroblastik aktivite değerleri; kontrol grubunda 1. gün 0.0 (0.0-0.0), 3. gün 1.0 (1.0-3.0) ve 6. gün 3.0 (1.0-3.0), meperidin grubunda ise 1. gün 0.0 (0.0-0.0), 3. gün 1.0 (0.0-1.0) ve 6. gün 2.0 (0.0-3.0) idi.

Fibroblastik aktivite verileri değerlendirildiğinde ise, 3. ve 6. günlerde meperidin grubunda fibroblastik aktivite istatıksel olarak daha düşük bulundu. Tablo 6'da özetlenmiştir (Şekil 15).

3. gün fibroblastik aktivite verilerinin değerlendirilmesinde kontrol ve meperidin grubunun median değerlerinin aynı olmasına rağmen istatıksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (p= 0.029). Mann-Whitney U testi sadece medianların değil temelde sıralama puanlarının karşılaştırıldığı bir testtir. Kontrol grubunun sıralama puan ortalaması daha yüksek olduğu için istatıksel bir fark bulunmuştur.



x- istatiksels olarak anlamlı

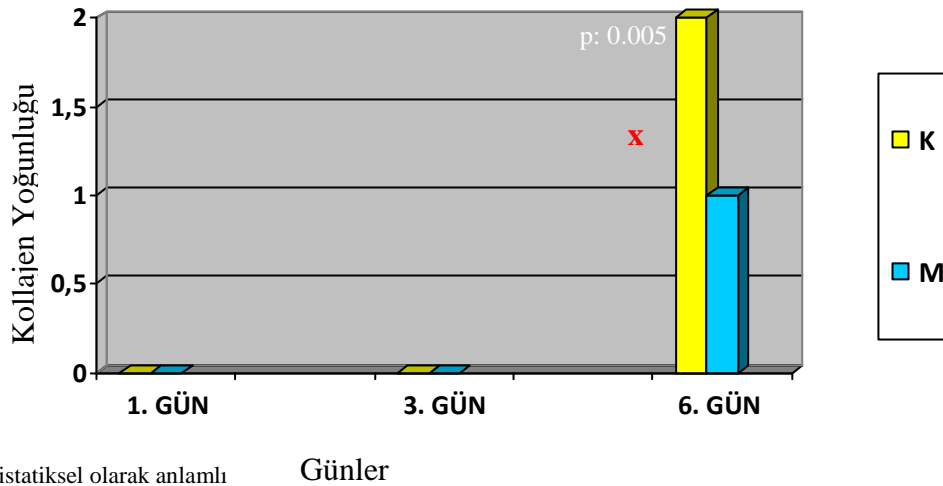
Günler

Şekil 15. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda fibroblastik aktivite karşılaştırılması

4.1.4. Kollajen yoğunluğu bulguları

Kollajen yoğunluğu değerleri; kontrol grubunda 1. gün 0.0 (0.0-0.0), 3. gün 0.0 (0.0-2.0) ve 6. gün 2.0 (1.0-3.0), meperidin grubunda ise 1. gün 0.0 (0.0-0.0), 3. gün 0.0 (0.0-1.0) ve 6. gün 1.0 (0.0-2.0) idi.

Kollajen yoğunluğu verileri değerlendirildiğinde ise 6. günde meperidin grubunda kollajen yoğunluğu istatiksels olarak daha düşük bulundu. Tablo 6'da özetlenmiştir (Şekil 16).



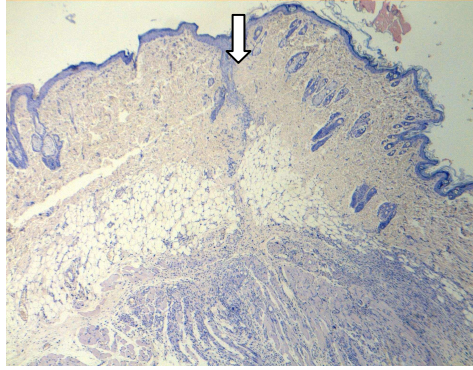
x- istatiksels olarak anlamlı

Günler

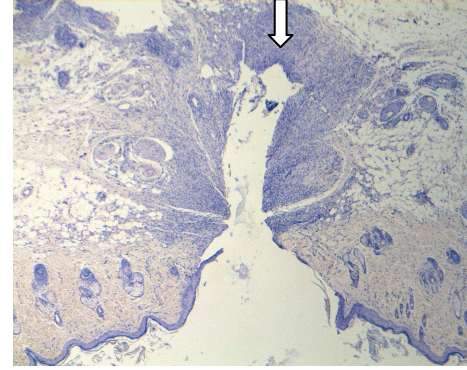
Şekil 16. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda kollajen yoğunluğu karşılaştırılması

Tablo 7. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda histopatolojik bulguların karşılaştırılması

	1.gün (n=10) medyan (min-max)			3. gün (n=10) medyan (min-max)			6. gün (n=10) medyan (min- max)		
	K	M	P	K	M	P	K	M	P
İnflamatuar hücre yoğunluğu (hücre tipi)	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.035	1.5 (1.0-3.0)	1.4 (1.0-2.0)	0.5 29	1.6 (1.0-3.0)	1.2 (1.0-2.0)	0.393
Fibroblastik aktivite	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)		1.0 (1.0-3.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.0 29	3.0 (2.0-3.0)	2.0 (0.0-3.0)	0.002
Kollajen yoğunluğu	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)		0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.7 96	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.005



(a)



(b)

Şekil 17. (a)Kontrol grubu ratlara ait histopatolojik örnekte oluşturulan insizyonel yarada 6. gün görünümü,(b) Meperidin grubun ratlara ait histopatolojik örnekte oluşturulan insizyonel yarada 6. gün görünümü(nötrofil yoğunluğu), okla gösterilen bölgeler insizyon hattı (H-E X 20 büyütme)

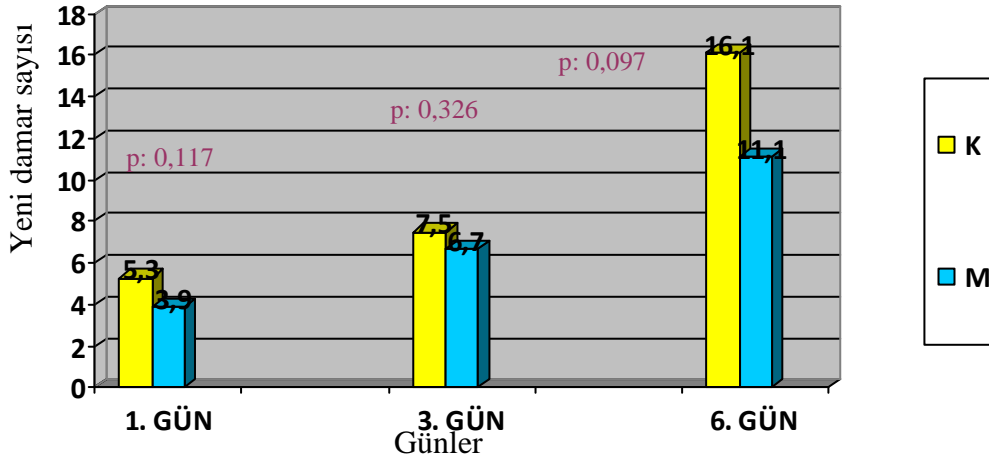
4.2. Yeni damar oluşumu bulguları

Yeni oluşan damar sayısı; kontrol grubunda 1. gün 5.3 ± 1.94 SS, 3. gün 7.5 ± 1.58 SS ve 6. gün 16.1 ± 8.13 SS, meperidin grubunda ise 1. gün 3.9 ± 1.85 SS, 3. gün 6.7 ± 1.94 SS ve 6. gün 11.1 ± 3.92 SS idi.

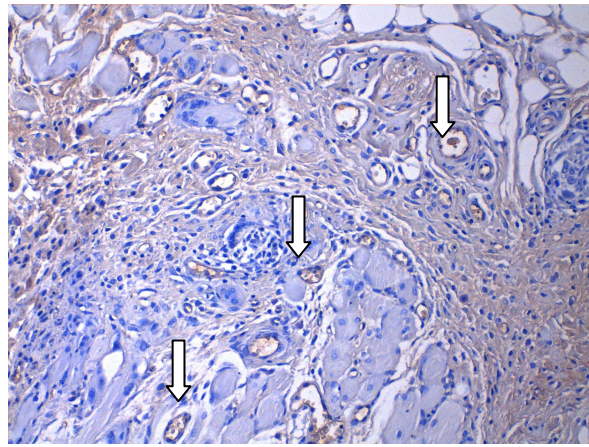
Meperidin grubunda, yeni damar sayısının kontrol grubuna göre sayısal olarak daha az olduğu dikkat çekse de, her iki grup arasında yeni damar oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Tablo 7’de özetlenmiştir (Şekil 18).

Tablo 8. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda yeni damar oluşum bulgularının karşılaştırılması

	1.gün (n:10)			3. gün (n:10)			6. gün (n:10)		
	Ort±SS			Ort±SS			Ort±SS		
	K grubu	M grubu	P	K grubu	M grubu	P	K grubu	M grubu	P
Yeni damar oluşumu	5.3 ± 1.94 SS	3.9 ± 1.85 SS	0.117	7.5 ± 1.58 SS	6.7 ± 1.94 SS	0.326	16.1 ± 8.13 SS	11.1 ± 3.92 SS	0.097



Şekil 18. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda yeni damar oluşum bulgularının karşılaştırılması



Şekil 19. Kontrol grubu ratlara ait insizyonel yarada 6. gün CD31 antikorunu (Abcam,2Q854) uygulanmış immünohistokimyasal örnekte yeni damar oluşumları

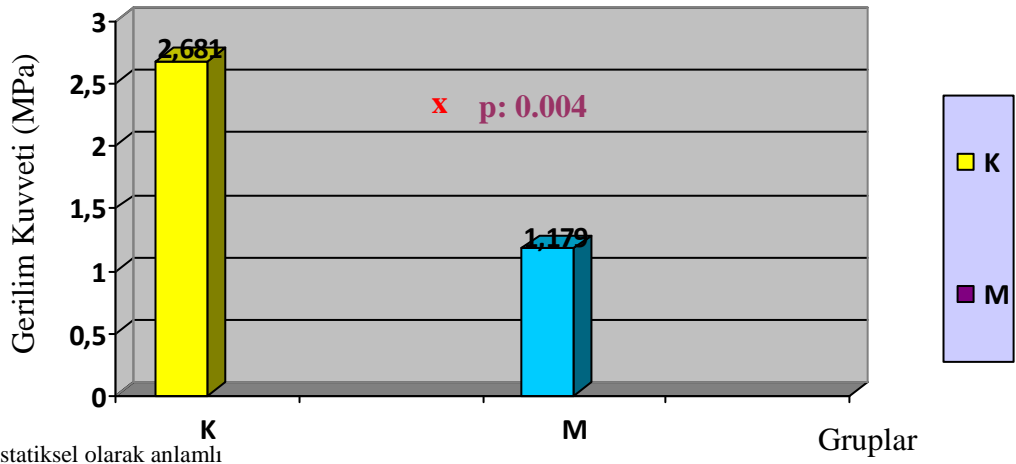
4.3. İnsizyonel yaralarda gerilim kuvveti(MPa -N/mm²) bulguları

Gerilim kuvveti değerleri, kontrol grubunda 2.681 ± 1.223 SS, meperidin grubunda ise 1.179 ± 0.567 SS idi.

Meperidin'in yara gerilim kuvvetini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı görülmüştür.(p= 0.004) Tablo 8'de özetlenmiştir (Şekil 20).

Tablo 9. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda gerilim kuvveti(MPa -N/mm²) bulguların karşılaştırılması

Gruplar	Gerilim Kuvveti(MPa - N/mm ² -) Ort + SS	p
Kontrol grubu (n= 10)	2.681 ± 1.223 SS	0.004
Meperidin grubu (n= 10)	1.179 ± 0.567 SS	



Şekil 20. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda gerilim kuvveti bulguların karşılaştırılması

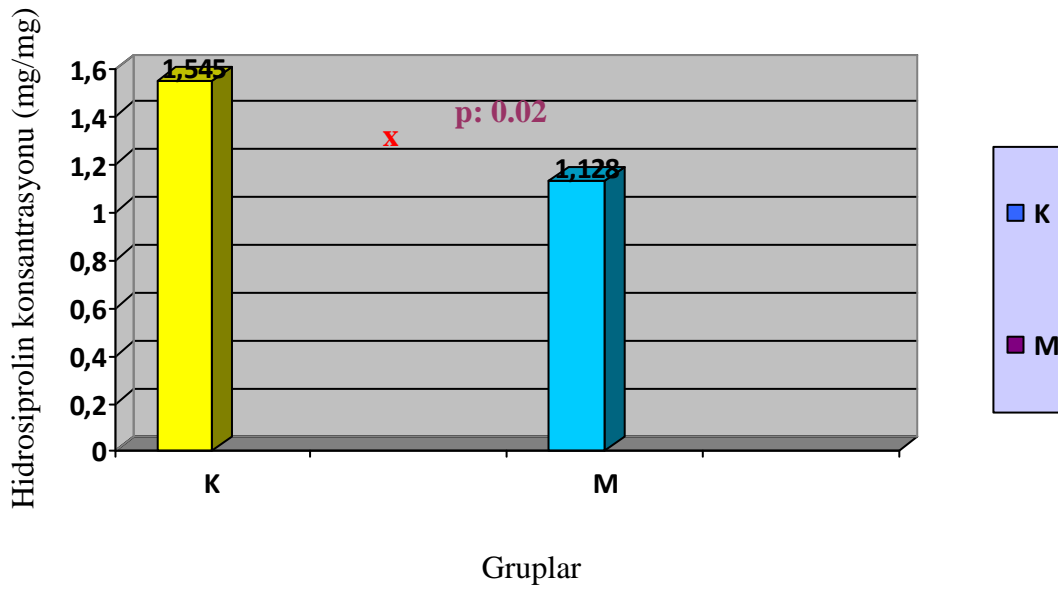
4.4. İnsizyonel yaralarda doku hidroksiprolin konsantrasyon bulguları (mg/mg)

Doku hidroksiprolin konsantrasyon değerleri, kontrol grubunda 1.545 ± 0.442 SS, meperidin grubunda ise 1.128 ± 0.210 SS idi.

Meperidin grubunda, HP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0.05). Gruplara göre yara bölgesi doku HP konsantrasyon ortalamaları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda doku hidrosiprolin konsantrasyon bulgularının karşılaştırılması

Gruplar	Hidrosiprolin konsantrasyonu Ort + SD	p
Kontrol grubu (n: 10)	1.545± 0.442 SS	0.02
Meperidin grubu (n: 10)	1.128 ± 0.210 SS	



x- istatiksels olarak anlamlı

Şekil 21. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda hidrosiprolin konsantrasyon bulgularının karşılaştırılması

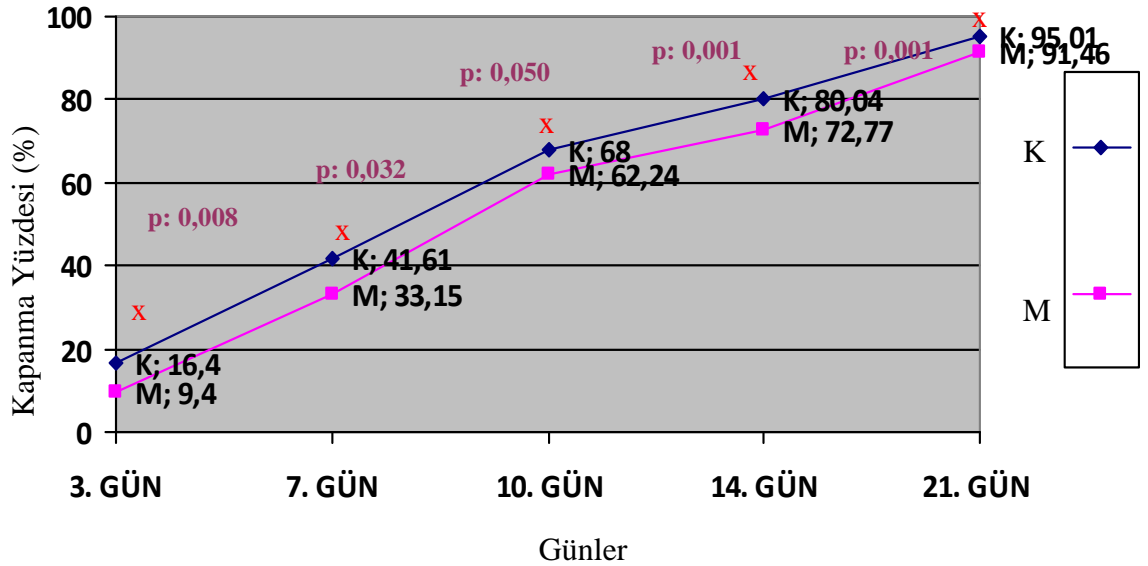
4.5. Kontraksiyon yüzdesi bulguları

Kontraksiyon yüzdesi değerleri; kontrol grubunda 3. gün 16.40 ± 5.22 SS, 7. gün 41.61 ± 7.51 SS ve 10. gün 68.00 ± 6.07 SS, 14. gün 80.04 ± 4.78 SS, 21. gün 95.01 ± 1.55 SS meperidin grubunda ise 3. gün 9.4 ± 5.27 SS, 7. gün 33.15 ± 8.6 SS ve 10. gün 62.24 ± 6.2 SS, 14. gün 72.77 ± 3.51 SS, 21. gün 91.46 ± 2.49 SS idi.

Meperidin grubunda 3., 7., 10., 14. ve 21 günlerde kontraksiyon hızı istatiksels olarak anlamlı, daha yavaş olduğu bulundu. Bu farkın özellikle 10. günden sonra azaldığı gözlemlendi. Tablo 10'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda kapanma yüzdesi bulgularının karşılaştırılması

Gruplar	Günler / Kontraksiyon hızı (%) (Ort± SS)				
	3. gün	7. gün	10. gün	14. gün	21. gün
Kontrol grubu (n: 10)	16.40 ± 5.22 SS	41.61± 7.51 SS	68.00 ± 6.07 SS	80.04 ± 4.78 SS	95.01 ± 1.55 SS
Meperidin grubu (n: 10)	9.4 ± 5.27 SS	33.15 ± 8.6 SS	62.24 ± 6.20 SS	72.77 ± 3.51 SS	91.46 ± 2.49 SS
p	0.008	0.032	0.050	0.001	0.001

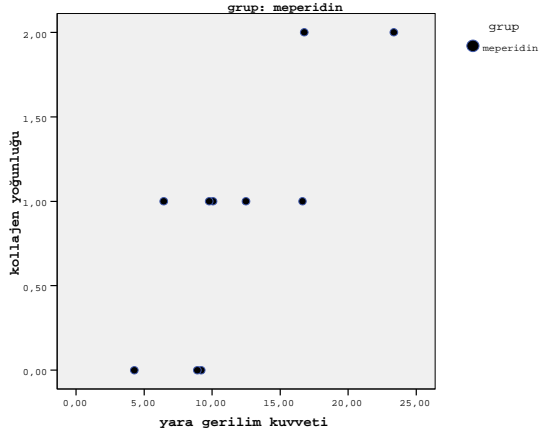


x- istatikselsel olarak anlamlı

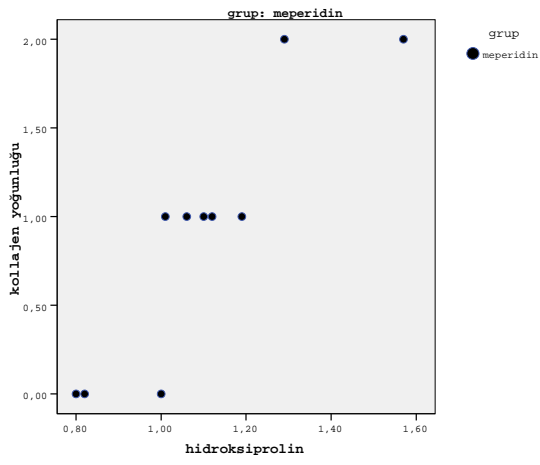
Şekil 22. Deney ve kontrol grubu insizyonel yaralarda kapanma yüzdesi bulgularının karşılaştırılması

4.6. Değişkenler arası korelasyon bulguları

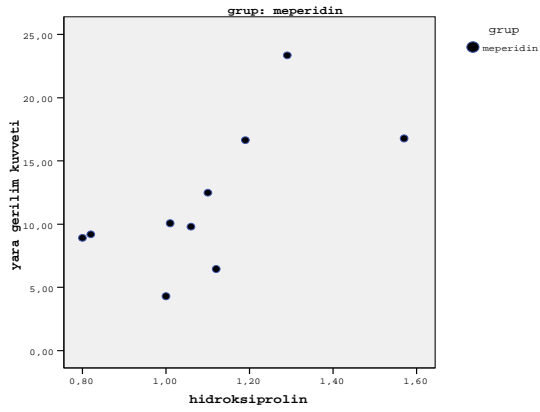
Meperidin grubunda, kollajen yoğunluğu ve yara gerilim kuvveti ($r = 0.816$, $p = 0.004$), kollajen yoğunluğu ve hidroksiprolin düzeyleri ($r = 0.921$, $p < 0.001$), ve yara gerilim kuvveti ve hidroksiprolin düzeyleri ($r = 0.733$, $p = 0.016$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Korelasyon katsayısı “r”, iki özellik arasındaki ilişkinin yönünü ve derecesini gösterir.



(a) Kollajen yoğunluğu- yara gerilim kuvveti



(b) Kollajen yoğunluğu- hidroksiprolin konsantrasyon



(c) Yara gerilim kuvveti- hidroksiprolin konsantrasyon

Şekil 23. Meperidin grubunda, kollajen yoğunluğu ve yara gerilim kuvveti, kollajen yoğunluğu ve hidroksiprolin düzeyleri ve yara gerilim kuvveti ve hidroksi prolin düzeyleri arasında korelasyon bulguları

5. TARTIŞMA

Günümüze kadar hastalıkların medikal tedavisinde kullanılan birçok ilacın yara iyileşmesi üzerine etkileri merak uyandırmış ve medikal tedavide kullanılan ilaçlarla, yara iyileşmesi arasındaki ilişkiler ortaya konulmaya çalışılmıştır. Literatürde, medikal tedavide kullanılan birçok ilacın yara iyileşmesini geciktirdiği veya bozduğu rapor edilmiştir (Antikoagülanlar, glukokortikoidler, antihistaminikler, NSAİİ, vs.) (52,53). Ancak hastaların sistemik rahatsızlıkları ön planda olduğundan medikal tedavide kullanılan bu ilaçların yara iyileşmesi üzerine etkileri çoğu zaman atlanmaktadır.

Postoperatif ağrı, yara iyileşmesini etkileyen önemli sistemik faktörlerden birisidir. Etkin postoperatif analjezi bu nedenle önemlidir. Bu amaçla, opioidler, özellikle de meperidin oldukça yaygın kullanılır.

Bu çalışma, kliniğimizde ve ülkemizde postoperatif analjezik ajan olarak yaygın kullanılan meperidinin yara iyileşmesi sürecine etkisi olup olmadığı sorusunun cevabını bulmak için yapılmıştır. Meperidinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin bilinmesi, postoperatif analjezide ajanın seçimini kolaylaştıracak ve postoperatif dönemde yara iyileşmesinin gecikmesi engellenecektir.

Literatürde, yapı olarak morfinden farklı olan meperidinin ne topikal ne de sistemik uygulamalarının yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Diğer opioidlerin yara iyileşmesine etkilerini gösteren bilgilerde oldukça sınırlıdır. Poonwala ve arkadaşları, ratlarda yaptıkları açık iskemik yara modelinde, topikal uygulanan opioidlerin(fentanil, hidromorfon, morfin) eNOS ve iNOS salınımını artırarak yara kapanmasını hızlandırdığını rapor etmişlerdir (11). Buna

karşın Rook ve arkadaşlarının son yıllardaki çalışmalarında, kutanöz eksizyonel yara oluşturdıkları ratlarda topikal uygulanan morfinin, yaralarda substance P, CGRP(Kalsitonin gen ilişkili peptid) veya nörokinin A gibi proinflamatuvar nöropeptidlerin salınımını inhibe ederek yara kapanmasını, konsantrasyona bağlı ve geçici olarak anlamlı bir şekilde geciktirdiğini göstermiştir (12,13). Son zamanlarda sistemik uygulanan yüksek doz morfinin çeşitli hücre fonksiyonları (hepatosit, glomerüler mezengial ve epitelyal hücreler, endotelyum, vs.) üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar rapor edilmiştir. Yüksek doz morfinin artmış hücre içi oksidatif stres ve süperoksit anyonlarının üretimine neden olarak bu hücrelerde sitotoksik ve apoptotik etkilere neden olduğu rapor edilmiştir (54).

Normal bir yara iyileşmesi, inflamatuvar faz, proliferatif faz ile olgunlaşma ve yeniden yapılanma (remodeling) fazlarını içerir. Bu fazlardan herhangi birinde oluşacak gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır.

Yara iyileşmesi sürecinde, yara debritlemanından ve hücre kemotaksisinden sorumlu olan başlıca iki hücre tipi vardır. Nötrofiller yara yerine ilk gelen hücrelerdir. İnflamasyonun erken fazında baskın olan hücreleridir. Nötrofiller travmayı takiben 6 saat sonra yarada görülürler ve ilk iki gün boyunca hakim olan hücrelerdir. Yarada 2-3. günlerde monosit yoğunluğu başlar ve arkasından 3-5. günlerde makrofajlar yarada hakim hücre olurlar. Lenfositler ise ilerleyen günlerde ön plana çıkarlar (1,3,4,16,20). Bu süreçteki bir gecikme, inflamasyon fazını uzatacak ve yara iyileşmesini geciktirecektir.

Poonwala ve arkadaşları, topikal morfin uygulanan grupta artmış inflamatuvar hücre yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu rapor etmişlerdi. Ayrıca aynı çalışmada benzer bir yara iyileşme değerlendirme skorunun da yine opioid grubunda yüksek olduğu rapor edilmiştir (11). Bunun aksine Rook ve arkadaşları ise, inflamatuvar hücre yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalmayla beraber makrofaj ve miyofibroblast sayılarında azalma gözlendiğini rapor etmişlerdir (12,13). Topikal uygulanan morfinin bu etkiyi, kutanöz afferent nöronlarda opioid resetörleri aktive eden proinflamatuvar nöropeptidlerin salınımını inhibe ederek gösterdiği sonucuna varmışlardır (12,13). Nöropeptidler yaralanmayı takiben kutanöz afferent nöronlardan salınan, nörojenik inflamasyonun erken safhasını ve iyileşme sürecinin başlangıcını etkileyen temel yapılardır. Hem epitelyal hem de endotelyal hücrelerde immünolojik ve

inflatuar birçok hücre tipinde hücre fonksiyonunu etkileyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir (13). Nöropeptidler, inflamatuvar hücre migrasyonunu ve fonksiyonunu, vazodilatasyonunu ve plazma ekstravazasyonunu arttırarak yara iyileşmesini kolaylaştırır (13,55). Önceki çalışmalar duysal nöropeptidlerin yara onarımında temel bir rol oynadığını göstermiştir. Çünkü duysal nöropeptidlerin ekzojen uygulamalarının iyileşmeyi arttırdığı (56,57), azalmasının ise iyileşmeyi bozduğu (58) gösterilmiştir.

Çalışmamızda sistemik meperidin uygulanan grupta, 1., 3., ve 6. günlerde toplam histopatolojik yara iyileşme skorları anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşüktü. Sistemik meperidin uygulaması, yara iyileşmesini inflamatuvar fazda geciktirdi.

İnflatuar hücre yoğunluğu açısından değerlendirme yapıldığında ise, sadece 1. gün istatistiksel olarak anlamlıydı. Sistemik meperidin uygulamasının 1. günde inflamasyonu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı gözlemlendi. Hücre yoğunluğu açısından 3. ve 6. günlerde her iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmasa da inflamatuvar hücre tipi olarak incelediğimizde kontrol grubunda 3. günde karışık hücreler (nötrofil ve lenfosit), 6 günde lenfositler bir hakimiyet varken, meperidin grubunda ise 3. ve 6. günlerde de nötrofil yoğunluğu gözlemlendi.

Dolayısıyla sistemik meperidin uygulanan grupta, 1. gün nötrofil migrasyonundaki gecikmeyle birlikte, nötrofillerin monosit/makrofaj hücrelerine dönüşümünün geciktiği gözlemlendi. İnflatuar hücre yoğunluğu açısından meperidin grubunda 3. ve 6. günlerde anlamlı bir fark yok iken hücre tipi olarak inflamatuvar fazda gecikme belirlendi.

Sistemik meperidin yara iyileşmesini erken inflamatuvar fazda geciktirdiği gözlemlendi.

Bu yüzden normal yara iyileşmesi için temel hücre olan makrofajların hâkimiyetinde de gecikme olmaktadır.

Clark ve arkadaşları, insizyon yaralarına uygulanan morfinin, periinsizyonel nötrofil infiltrasyonunu ve lokal sitokinlerin salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir (59).

Çalışmamızda, Rook ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer sonuçlar gösterildi. Makrofajlar sayısal olarak ortaya konmasa da, meperidin grubunda 6.günde nötrofil hücrelerinin çokluğunun gösterilmesi, makrofaj hakimiyetinin gecikmesinin yanı sıra inflamatuvar fazdan proliferatif faza geçişte bir gecikme olduğunu somut olarak ortaya

koydu. Kanda monositlere nazaran n6trofillerin daha fazla bulunması ve inflamasyonun erken d6neminde baskın n6trofil kemotksisi nedeniyle, yara alanında ilk 2 g6n n6trofil hakimiyeti vardır. N6trofillerin yaşam s6relerinin ve migrasyonunun monositlere g6re daha kısa olması, n6trofil ve monosit için kemotaktik fakt6rlerin inflamasyon yanıtının farklı d6nemlerinde aktive olması gibi fakt6rlere bağlı olarak 48 saatten sonra monositler hakim olmaya başlar (60). N6trofil sayısının azalmasıyla monosit/makrofajların sayısı artar.

Birinci g6n h6cre yoğunluğunun meperidin grubunda anlamlı olarak azalması; başta n6trofiller olmak 6zere inflamatuvar h6crelerin migrasyonunda bir gecikme olduğunu ancak 3. ve 6. g6nlerdeki h6cre yoğunluğu açısından bir farkın olmaması da migrasyon 6zerindeki bu gecikmenin geçici olduğunu g6sterdi. N6trofillerin monositlere yerini bırakmasında bir gecikme olduğundan; esas sorunun, n6trofil kemotaksisi ve fonksiyonunda olduğu kanısındaız. Sistemik meperidinin inflamasyon sahasında, 6zellikle n6trofil fonksiyonları için toksik olabileceği sonucuna varmaktayız. 3. ve 6. g6nlerdeki inflamatuvar h6cre tipi bulguları ise sistemik meperidinin, monosit migrasyonunu da etkilediğini d6ř6nd6rd6. Daha detaylı molek6ler bir çalışma, bu sorunun salınan sitokin veya b6y6me fakt6rlerinden mi yoksa integrin resept6rler d6zeyinde mi olduğunu daha açık bir Şekilde ortaya koyacaktır.

Fibroblastlar kollajen, lipid ve polisakkaridlerin sentezinde 6nemli rol alır. Fibroblastların aktivasyonuyla yara kontraksiyonu ve fibr6z dokunun gerilim kuvvetinde artma olacaktır.

Poonwala ve arkadaşları, fibroblast proliferasyonunda artma, Rook ve arkadaşları ise fibroblast proliferasyonunda ve miyofibroblast sayısında azalmanın olduğunu g6stermişlerdir (11,12,13). Çalışmamızda Rook ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer sonuçlar elde edildi. Makrofaj h6kimiyyetinin gecikmesi g6sterildi. Bunun fibroblast proliferasyonuna neden olan makrofaj kaynaklı sitokinlerin ve b6y6me fakt6rlerinin salınımının gecikmesinden kaynaklandığını d6ř6nmekteyiz.

Çalışmamızda fibroblastik aktivite 3. ve 6. g6nlerde meperidin grubunda istatikselsel olarak anlamlı daha d6ř6kt6. Meperidinin genel olarak fibroblastik aktiviteyi de azalttığı g6zlendi. Uzamış bir inflamasyonun sonucu olarak proliferatif fazda etkin h6cre fibroblastların aktivitesi daha d6ř6k bulundu. Makrofajlar inflamatuvar fazda

yaranın baskın hücre tipidir ve normal yara iyileşmesi için temel hücredir. Bununla ilişkili olarak da fibroblastik aktivite ve kollejen yoğunluğu da meperidin grubunda anlamlı olarak düşük bulundu.

Poonwala ve arkadaşları topikal opioidlerin granülasyon dokusunu ve kollajen formasyonunu, epidermal ve dermal organizasyonu artırdığını rapor etmişlerdi (11). Kollajen yoğunluğu açısından mevcut veriyle tam zıt sonuçlar elde edilmiştir. Başka literatür bilgisine rastlanılmadı.

Çalışmamızda kollajen yoğunluğu ise 6. günde meperidin grubunda istatistiksel olarak daha düşüktü. Meperidinin genel olarak kollajen yoğunluğunu da azalttığı gözlemlendi. Fibroblastların ana fonksiyonu yaralanmanın 5–7. günlerinde kollajen sentezidir. İnflamatuar fazın erken dönemde uzamasını takiben azalan fibroblastik aktivite sonucu kollajen yoğunluğunun azalması gözlemlendi. Çalışmamızda, geciken makrofaj hakimiyetinin, kollajen sentezi için gerekli büyüme faktörlerini de etkilediğini düşünmekteyiz.

Kollajen yoğunluğundaki azalmanın geciken bir inflamasyon sonucu mu, yoksa kollajen sentezinin evrelerindeki bir inhibisyon sonucu mu olduğu sorusuna cevap vermek için başka çalışmalara gerek vardır.

Ratlarda yapılan bir çalışmada; meperidinin hem direk sinir stimülasyonu sonucu oluşan ağrıda hem de inflamasyonun neden olduğu ağrıda etkili olduğu rapor edilmiştir (43). Çalışmamızda ki bu sonuç meperidinin antiinflamatuvar etkisinin olduğu bilgisiyle de bağdaşmaktadır.

Morfinin, angiogenesis üzerine etkisi birkaç çalışmada incelenmiştir, ancak sonuçlar hala tartışmalıdır. Morfinin endotelial büyümeyi arttıran ve anjiogenik büyüme faktörü VEGF gibi davrandığı ve NO aracılı sinyalizasyonu uyardığı gösterilmiştir(8-11). Opioidlerin, özellikle morfinin, mü reseptör aracılığıyla endotelialyumda veya nöronal ve non-nöronal dokularda NO üretimini stimüle ettiği de rapor edilmiştir (11,61,62).

Poonwala ve arkadaşları, 8. günde yaralardan alınan frozen kesitlerinde anlamlı olarak artmış neovaskülarizasyon rapor etmişlerdir. Topikal morfinin, yarada hem eNOS ve

iNOS hem de VEGF Flk-1 reseptör etkinliğini arttıran bir düzenleme yaparak bu etkiyi sağladığı sonucuna varmışlardır (11).

Bunların aksine in vivo çalışmalarda, morfinin, hipoksinin neden olduğu VEGF salınımını anlamlı olarak azaltarak veya süperoksit anyonların üretimini ve hücre içi oksidatif stresi artırarak vasküler endotelial fonksiyonu bozduğu ve endotelium-derive NO 'in biyolojik aktivitesini azaltarak anjiogenezisi inhibe ettiği de rapor edilmiştir(52,63).

Çalışmalar arasındaki çelişki uygulanan konsantrasyonla açıklanabilir. Poonwala ve arkadaşları; düşük konsantrasyonda (0.2 mg/g) topikal formda morfin kullanırlarken, Lam ve arkadaşları; yüksek konsantrasyonda (20 mg/kg İP, 14 gün) morfin kullanmıştır. Bu konsantrasyondaki dozun ratlar için yüksek olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca aynı dozda morfin ile yapılan başka bir in vivo çalışmada, hücrelerde oksidatif strese yol açarak makrofajların apoptozisini artırdığı da rapor edilmiştir (64). Makrofajlar TNF- α ve FGF gibi büyüme faktörleriyle anjiogenezde anahtar rol oynarlar ve NO sentezini sağlarlar. Yara iyileşmesi, anjiogenez ve endotelial hücre göçünün uyarılmasıyla hızlanmaktadır (24).

Çalışmamızda meperidin grubunda yeni damar sayısının kontrol grubuna göre sayısal olarak daha az olduğu dikkat çekse de her iki grup arasında yeni damar oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Nötrofil migrasyonundaki gecikmeyle başlayan bir süreçte yeni damar oluşumu açısından gruplar arasında anlamlı bir farkın bulunamaması kullanılan meperidin konsantrasyonunun anti-anjiogenik etki için düşük sayılabilecek bir doz olabileceğini düşündürdü. Konsantrasyon artışıyla anti-anjiogenik etkinin çıkıp çıkmayacağı başka çalışmalarla gösterilebilir.

Yara kontraksiyonu iyileşme sürecinde fibroblastlar ve miyofibroblastların aktin filamentlerinden zengin kontraktıl elementlerinin ortaya çıkmasıyla yara kenarlarının yaranın geometrik merkezine doğru hareketiyle başlayan önemli bir özelliktir. Yara kontraksiyonu açık yaraların kapanmasında % 80 oranında etkilidir (16). Sekonder iyileşmede miyofibroblastlar anahtar rol oynarlar. Miyofibroblastlar 3. günden sonra belirgin hale gelirler ve özellikle 10-21. günler arası aktiviteleri en üst düzeydedir (2). Bu nedenle çalışmamızda kontraksiyon yüzdesi 3. günden sonra takip edilmeye başlanmıştır. Poonwala ve arkadaşları topikal opioidlerin ilk haftada yara kapanmasını

% 30-50 hızlandırdığı göstermişler. Ayrıca opioidler içinde fentanilin yara kapanma yüzdesinin morfin ve hidromorfondan daha yüksek olduğunu da rapor etmişler (11). Bunun aksine Rook ve arkadaşları ise topikal morfinin inflamatuvar fazda makrofaj ve miyofibroblast sayısını azaltarak kontraksiyonu ilk günlerde anlamlı olarak geciktirdiğini ifade etmişlerdir. Opioid uygulanan grupta 4. günden sonra yara kapanmasında bir hızlanmanın olduğunu ve sonuçta kontrol grubuyla aynı zamanlarda kapandığını da belirtmişlerdir. 4. günden sonraki gecikmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişler. Rook ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında ise topikal opioid uygulamasıyla ortaya çıkan gecikmenin konsantrasyona bağlı olduğu ve substans P veya nörokinin gibi nöropeptidlerin ilavesiyle giderilebildiği ifade edilmiştir (12). Çalışmamızda her iki grup arasında 3.,7.,10.,14. ve 21 günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Meperidin grubunda, kontraksiyon hızının kontrol grubuna göre daha yavaş olduğu ve bu farkın özellikle ilk günlerde daha belirgin olduğu gözlemlendi

İnflamatuvar hücre yoğunluğunun meperidin grubunda daha az olması ve hücre tipi olarak da 6. günde nötrofil yoğunluğunun olması, makrofaj ve miyofibroblast aktivitesindeki gecikmeyi açıklamaktadır. Ancak Rook ve arkadaşlarının belirttiği gibi 4. günden sonra bir hızlanma belirgin olarak gözlenmemiştir. Buna benzer şekilde çalışmamızda meperidin grubunda 10. günde bir hızlanma olsa da bu yara kapanmasında istatistiksel bir anlam ifade etmemektedir.

Yara gerilim kuvveti yeni kollajen sentezi miktarını ve yara iyileşmesinin erken fazının iyi bir şekilde devam ettiğini yansıtır. Yaranın kollajen içeriği ile koreledir ve en önemlisi klinik durumu tam yansıtır. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder. Yara iyileşmesinde inflamasyon ve proliferatif fazların tamamlandığı ve olgunlaşma fazının başlangıç günleri olarak kabul edilen 21. gün, yara gerilim kuvveti değerlendirmek için en uygun gündür.

Meperidinin, gerilim kuvvetini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı görüldü. Gerilim kuvvetinin kollajen fibrillerin kalınlığı ve oryantasyonuyla pozitif korelasyon gösterdiği düşünülürse sistemik meperidinin, kollajen sentezinde bir defekt oluşturduğunu destekledi.

Deneysel çalışmalarda yara bölgesindeki kollajen miktarını göstermek için en çok kullanılan yöntem, doku hidroksiprolin konsantrasyonu tayinidir. Çalışmamızda meperidin grubunda, hidroksiprolin düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Meperidinin, kollajen sentezini azalttığını destekleyen diğer bir bulgudur.

Literatürde opioidlerin gerilim kuvveti ve kollajen sentezi üzerine etkisini gösteren herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Erken inflamatuvar fazda gecikmeyle başlayan, kollajen yoğunluğunda azalmayla devam eden süreçte azalan gerilim kuvveti ve doku hidroksiprolin konsantrasyonu birbirleriyle korelasyon göstermektedir.

Rook ve arkadaşları kutanöz yara iyileşmesinde topikal morfin uygulamasının zararlı etkilerinin konsantrasyona bağlı ve geçici yapıda olduğunu belirtmişler (12).

Altıncı gün anlamlı olarak düşük seviyedeki kollajen yoğunluğunu, 21. günde azalmış gerilim kuvvetinin ve hidroksiprolin düzeyinin takip etmesi, meperidinin kollajen sentezine etkisinin geçici bir etki olmadığını göstermektedir. Ancak bu etkinin doza bağımlı olup olmadığının ise meperidinle yapılacak doz çalışmalarında ortaya konulacağını düşünmekteyiz. Ayrıca makrofajlardan salınan büyüme faktörlerinde (özellikle TGF-B) kollajen sentezinde rol oynadığı düşünülürse, geciken bir makrofaj hakimiyetide azalan kollajen sentezini açıklamaktadır.

Cantürk ve arkadaşlarının insizyonel yara iyileşmesi üzerine nötrofillerin etkilerini inceledikleri bir çalışmada, nötrofillerin dolaşımında azaltıldığı grupta, nötrofillerin arttırıldığı gruba göre, yara skorunun ve gerilim kuvvetinin anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu, meperidinin nötrofil fonksiyonları üzerine olan toksik etkisiyle ortaya çıkan gecikmiş yara iyileşmesi bulgularını da açıklamaktadır (65).

Bu sonuçlar; meperidinin IV uygulamaları sonrası histamin salınımına yol açarak, inflamasyon fazında, doku kan akımını, anjiogenezisi ve fibroplaziyi artırarak iyileşmeyi hızlandırabileceği varsayımını da çürütmüştür.

Çalışmamızda son yıllardaki topikal uygulanan opioidlerle yapılan çalışmalara benzer bir şekilde, sistemik uygulanan meperidinin, genel olarak yara iyileşmesini geciktirdiği

gösterilmiştir. Bununla birlikte postoperatif analjezide kullanılan diğer farmakolojik ajanların da yara iyileşmesini arttırdığı söylenemez.

Araşidonik asit metabolizmasında rol oynayan siklooksijenaz (COX) sisteminini inhibe ederek analjezik etki gösteren NSAİİ' ların da yara iyileşmesini geciktirdiği rapor edilmiştir (52, 53). Ayrıca NSAİİ' ların mide, böbrek ve hematolojik sistem üzerine ciddi yan etkileri olup böbrek hastalığı ve peptik ülseri olanlarda kullanımı önerilmez. NSAİİ' lerin siklooksijenaz inhibisyonu ile trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanamaya neden olurlar (43, 66). Bu sebeble ve postoperatif analjezide opioidler kadar etkili olamadıkları için de genellikle ilk tercih olarak kullanılmamaktadırlar.

Benzer etkilere sahip parasetamol (asetminofen), ağrı kesici ve ateş düşürücü etkilere sahip iken, antiinflamatuvar etkiye sahip değildir. NSAİİ' larda tipik olarak gözlenen yan etkileri oluşturmaz. Ancak yüksek dozları karaciğere hasar vermenin yanı sıra trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Ameliyat sonrası ağrı tedavisinden memnuniyetsizlik, kullanımını azaltmaktadır (67).

Postoperatif analjezi yöntemlerinden uygulaması en kolay, basit ve yan etkisi en az olanı lokal anestezi ajanlarıdır (68). Yara yerine lokal anestezi infiltrasyonu, göreceli olarak basit, güvenli ve ucuz bir yöntemdir ve önceki çalışmalarla etkinliği gösterilmiştir. Literatürde lokal anesteziklerin ve yara iyileşmesi üzerine etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar da vardır. Yara yerine lokal anestezi uygulamasının postoperatif analjezi üzerine etkileri pek çok faktöre bağlı olabilir. Bunlar, cerrahi işlemin tipi, süresi, lokal anestezi doz ve konsantrasyonu, uygulama zamanı ve uygulanan lokalizasyon (subkutanöz, subfasial) şeklinde özetlenebilir (69). Postoperatif analjezide periferik sinirlerin lokal anestetiklerle efektif blokajı ile daha etkili bir ağrı kontrolünün yanı sıra postoperatif opioid kullanımında ve yara hassasiyetinde azalma sağladığı da gözlenmiştir. Ancak geniş alanları içeren cerrahilerde cilt, cilt altı ve fasiayı içine alan tüm cerrahi dokulara lokal anestezi infiltrasyonu pratik değildir. Ayrıca lokal anestezikler uygulanan dokularda doza bağlı olarak mukopolisakkarid sentezini ve hidroksilaz enzimini, dolayısıyla da kollajen sentezini inhibe eder. Vaskülarizasyonu ve gerilim kuvvetini azalttığı ve infiltrasyon sahasında doku nekrozuna yol açtığı da gösterilmiştir (70,71).

Postoperatif analjezide kullanılan ajanlardan, yara iyileşmesini, hangi ajanın daha fazla bozduğu veya geciktirdiğine yönelik bir bilgi bulunmamaktadır. Bu ajanlarla yara iyileşmesi üzerine yapılacak bir karşılaştırmalı etkinlik çalışmasının, postoperatif analjezide doğru ajan seçimine yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Akut cerrahi yaralar sonrası meperidin tercihinde, bir daha düşünüp, eğer kullanılacaksa da sistemik olarak daha düşük dozda uygulanması gerektiğini de düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışma; ratlarda sistemik uygulanan meperidin insizyonel yaralarda inflamatuvar fazı geciktirdiğini, fibroblastik aktiviteyi, kollajen yoğunluğunu, yara gerilim kuvvetini ve doku hidroksiprolin konsantrasyonunu azalttığını, eksizyonel yaralarda ise yaranın kapanmasını geciktirdiğini gösterdi ve histopatolojik, biyokimyasal, görsel ve mekanik değerlerle de desteklendi.

Bu çalışma meperidin ile yara iyileşmesi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçların, opioidlerin yara iyileşmesine etkilerini gösteren az sayıdaki literatür bilgilerine katkı sağlayacağı kanısındayız.

6. SONUÇLAR

1. Sistemik meperidin uygulanan grupta; 1. ($p=0.052$), 3. ($p=0.043$) ve 6. ($p < 0.001$) günlerde yara iyileşme skorları anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşüktü. Sistemik meperidin, erken inflamatuvar fazda uzamaya dolayısıyla yara iyileşmesinde gecikmeye yol açmaktadır. Uzayan inflamasyonun, kronik yaralardaki gibi makrofaj kaynaklı olmadığı, ilk günlerde nötrofil kaynaklı başlayan bir gecikme olduğu gösterildi.
2. Meperidin inflamatuvar hücre yoğunluğunu sadece 1. gün anlamlı olarak azalttı ($p=0.043$). İnflamatuvar hücre yoğunluğu açısından 3. ($p=0.529$) ve 6. ($p=0.393$) günlerde her iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Ancak inflamatuvar hücre tipi olarak incelediğimizde meperidin grubunda 3. ve 6. günlerde, monosit/makrofaj ve lenfosit hakimiyetinde gecikme gözlemlendi. Meperidin, direk nötrofil fonksiyonları üzerine negatif etkisi ve bundan dolayı monosit/makrofaj hücrelerine dönüşümünün geciktiği gösterildi. Bununla birlikte geçici bir monosit migrasyonunda da gecikme olduğu düşünüldü.
3. Sistemik meperidin uygulanan grupta, 3. ($p=0.029$) ve 6. ($p=0.002$) günlerde fibroblastik aktivite anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşüktü. Nötrofil kaynaklı uzayan bir inflamasyonun sonucu, yarada gecikmiş makrofaj aktivasyonundan dolayı; proliferatif fazda etkin hücre fibroblastların aktivitesi daha düşük bulundu.
4. Kollajen yoğunluğu, meperidin grubunda anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşüktü ($p= 0.05$). Gecikmiş makrofaj aktivasyonu sonucu, kollajen sentezi için gerekli büyüme faktörlerinin de etkilendiği düşünüldü. Meperidin, kollajen

sentezi üzerine etkilerini inceleyen kapsamlı moleküler bir çalışma yapılabileceği önerildi.

5. Meperidin, gerilim kuvvetini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı ($p=0.04$). Gerilim kuvvetinin kollajen fibrillerin kalınlığı ve oryantasyonuyla pozitif korelasyon gösterdiği bilgisiyle, proliferasyon fazında başlayan kollajen sentezindeki gecikmenin olgunlaşma ve yeniden yapılanma fazında da devam ettiği gösterildi. Bu nedenle meperidinin kollajen sentezi sürecinde bir defekt oluşturduğu düşünüldü.
6. Meperidin grubunda, hidrokisprolin düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.02$). Azalan gerilim kuvvetiyle uyum gösteren bu sonuç, meperidinin kollajen sentezinin sürecinde bir defekt oluşturduğunu kuvvetle destekledi.
7. Her iki grup arasında yeni damar oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak meperidin grubunda yeni damar sayısının kontrol grubuna göre sayısal olarak daha az olduğu da dikkat çekti. Literatür bilgileri göz önüne alınarak, konsantrasyon ve karşılaştırmalı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüldü.
8. Meperidin, yara kapanma hızını 3. ($p=0.008$), 7. ($p=0.032$), 10. ($p=0.05$), 14. ($p=0.001$). ve 21. ($p=0.001$). günlede istatistiksel olarak anlamlı azalttı. Yara kapanma hızındaki gecikme, 6. gün makrofaj ve miyofibroblast yoğunluğu yerine nötrofil yoğunluğunun olmasıyla gösterildi.
9. Bu çalışma, sistemik uygulanan meperidinin genel olarak yara iyileşmesini geciktirdiğini gösterdi.

7. KAYNAKLAR

1. Witte M.B., Barbul A. General principles of wound healing. Surg. Clin. North Am. 1997; 77: 509-28
2. Glat P. M., Longaker M., T, Wound healing. In: Aston S.J., Beasley R.W., Thorne C.H.M., eds: Grabb and Smith's Plastic Surgery.5. edition Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997:3-12
3. Broughton G., Janis J.E., Attinger C.E.Wound healing: An overview Plast. Recons. Surg. 2006, 117; 1S-31S
4. Broughton G., Janis J.E., Attinger C.E The basic science of wound healing Plast. Recons. Surg. 2006, 117(Suppl); 12S-34S
5. Williams D.T., Harding K. Healing responses of skin and muscle in critical illness Crit Care Med 2003;31(Suppl):547-557
6. Erdine S. Postoperatif Ağrı tedavisi. Ağrı. Nobel Kitabevi İstanbul 2002:124-141
7. Onat D.A. Yara İyileşmesi. Temel Klinik Bilimler. Saraçoğlu F, cilt 2, Güneş Kitabevi Ltd. Şti.,Ankara, 1989:635-636.
8. Gupta K., Kshirsagar S., Chang L., Schwartz R., Law Y.P., Yee D., Hebbel R.P. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. Canc Res 2002;62: 4491-8.
9. Stefano G.B., Hartman A., Bilfinger T.V., Magazine H.I., Liu Y, Goligorsky M.S. Presence of the mu3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. J Biol Chem 1995; 270: 30290-3.
10. Chen C., Farooqui M., Gupta K. Morphine stimulates vascular endothelial growth factor-like signaling in mouse retinal endothelial cells. Curr Neurovasc Res 2006;3: 171-80.
11. Poonawala T., Levay-young B.K., Hebbel R.P., Gupta K. Opioids heal ischemic wounds in the rat. Wound Repair Regen. 2005;13:165-74.

12. Rook J.M., McCarson K.E. Delay of cutaneous wound closure by morphine via local blockade of peripheral tachykinin release. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 752–7.
13. Rook J.M., Hasan W., McCarson K.E., Temporal Effects of Topical Morphine Application on Cutaneous Wound Healing. *Anesthesiology* 2008; 109:130–6.
14. Gray H. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* 39th. edt. Standring S., Elsevier Churchill Livingstone, London 2005: 931 – 933
15. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I., Fitzpatrick T.B. *Dermatology in general medicine*. Ed. 5th ed. McGraw-Hill. New York 1999: 101-28 .
16. Krizek T.J., Harries R.H.C. *Biology and tissue injury and repair* Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery 3. edition Ed: Georgiade G.S., Williams and Wilkins 1997 ;1-9.
17. Hunt T.K., Knighton D.R., Goodson W.H *Yara iyileşmesi Çev: Olcay I. Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi* Ed. Hikmet Akgül 1985;1: 125-38 .
18. David M., Young P., Stephen J. *Wound healing*. Ed: Miller. In: *Modern surgical Care*. 1998; 1: 1237-1247.
19. Lorenz H.P., Longaker M.T. *Wound healing: Repair biology and wound and scar treatment* Mathes Plastic Surgery 2. Edition Ed: Mathes S. J. Saunder Elseiver 2006 ;1: 209-234.
20. Glat P M, Longaker M, T, *Wound healing*. Aston SJ, Beasley Rw, Thorne CHM, ed: *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997:3-12
21. Browder W., Williams D., Lucore P. Effect of enhanced macrophage function on early wound healing: *Surgery*. 1988; 104: 224-229.
22. Akhavani M.A, Sivakumar B., Palelog E.M., Kang N. Angiogenesis and plastic surgery *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61: 1425–37.
23. Witte M.B., Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair *The American Journal of Surgery* 2002; 183: 406–412.

24. Luo J.D., Chen A. F. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing
Acta Pharmacologica Sinica 2005 Mar; 26: 259–264.
25. Schwentker A., Vodovotz Y., Weller R., Billiar T.R. Nitric oxide and wound repair: role of cytokines? *Nitric Oxide* 2002; 7:1–10.
26. Lee P.C., Salyapongse A.N., Bragdon G.A., Shears L.L. 2nd, Watkins SC, Edington HD, Billiar TR. Impaired wound healing and angiogenesis in eNOS-deficient mice. *Am J Physiol* 1999;277: H1600–H1608.
27. Most D., Efron D.T., Shi H.P. Characterization of incisional wound healing in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Surgery* 2002;132:866–76
28. Karukonda S.,R.,K., Flynn T.,C, Boh E.,E., Mcburney E.,I., Russo G.,G., Millikan L.,E. The effects of drugs on wound healing: part 1. *Int J Dermatol* 2000; 39:250-57
29. Graham M.F., Blomquist P, Zederfeldt B. The alimentary canal. In: Cohen IK, Diegelmann R.F., Lindblad W.J. (Ed). *Wound healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders Company 1992: 433-449,
30. Gray F.J. ,Caldwel F.H. Tensiometry in experimental surgery. A new apparatus for tensile strength studies in wound healing. *Br J Surg.* 1967; 54: 761-3
31. Özbek N.,Güneren E., Yıldız L., Meydan D., Çakır S., Çoşkun M. The effect pre-operative conventional and hyperfractionated radiotherapy schedules on wound healing and tensile strength in rats: an experimental study *İnt. J. Maxillofac. Surg.* 2005: 185-192.
32. Gorodetsky R., McBride W.H., Withers H.R. Assay of Radiation Effects in Mouse Skin as Expressed in Wound Healing. *Radiation Research*, 1988; 116:135-144.
33. Champe P.C. *Biochemistry Lippicott's Illustrated Reviews (Çeviri) Tokullugil A. Biyokimya Nobel tıp Kitapevleri* 1997;3: 25-38.
34. Woessner J.B. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Arch Biochem Biophys* 1961; 93: 440-447

35. Bergmann I., Loxley R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline *Ann Chem* 1963;35:1961-65.
36. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi ve postoperatif ağrının sistemler üzerine etkisi *HKA* 1998.: 4-24,
37. Shavit Y., Fridel A., Beilin B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: Animal and human studies *J Neuroimmune Pharm* 2006 ;1: 443-51.
38. McGuire L., Heffner K., Needleman B., Malarkey W., Dickinson S., Lemeshow S., Cook C., Muscarella P., Melvin WS., Ellison E.C., Kelcolt-Glaser J. K. Pain and wound healing in surgical patients *Ann Behav Med.* 2006;31: 165-72
39. Richmond CE, Bromley LM, Woollf. Preoperative morphine preempts postoperative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-5.
40. White P.F., Waddle J.P. Anesthesia for plastic surgery *Mathes Plastic Surgery* 2. edition Ed: Mathes S.J. Saunder Elsevier 2006 ;1:167-207.
41. Lata K.S., Ginsberg B., Barkin R.L. Meperidine: Critical review *Am J Therapeutics* 2002; 9: 53-68.
42. Mona L., Austrup M.L., Korean G. Analgesic agents for the postoperative period opioids *Surg Clin North America* 1999;79: 253-73.
43. Randolf B.C., Peters M.A. Analgesic effectiveness of ketorolac compared to meperidine in the rat formalin test *Anesth Prog* 1997;44:11-16.
44. Eisendrath S.J., Goldman B., Douglas J., Meperidine induced delirium. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1062-65.
45. Clark R.F., Wei E.M., Anderson P.O. Meperidine: Therapeutic Use and Toxicity. *The Journal of Emergency Medicine*, 1995; 13: 797-803.
46. Gal P., Toporcer T., Vidinsky B., Postsurgical administration of estradiol benzoate decreases tensile strength of healing skin wounds in ovariectomized rats. *J Surg Research* 2008; 147: 117-122.
47. Brennan T.J., Vandermeulen E.P., Gebhart G.F. Characterization of sıçan model of incisional pain *Pain* 1996; 64: 493-501.

48. Kula A., Çetin A., Durmuş N. Meperidinin parasetamol ve ketamin ile kombinasyonunun antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi Özet Kitapçığı Ekim 2007: 266.
49. Özyazgan İ., Yılmaz A. Deneysel çalışmalarda flep canlılık yüzdesinin hesabı için basit bir bilgisayar programı. Poster bildiri, XXVI. Ulusal Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi Özet Kitabı, Ankara 2004:274.
50. Schallberg S. P., Stanley B. J., Hauptman J. G., Barbara A. Steficek B. A. Effect of Porcine Small Intestinal Submucosa on Acute Full-Thickness Wounds in Dogs Veterinary Surgery, 2008; 37:515–524
51. Mitra S. K., Patwardhan B. Wound Healing Activity Of Topical Application Forms Based On Ayurveda Ecam Advance February 2009: 1-10.
52. Mancoll J.S., Phillips L.G. Delayed wound healing Ed: Archauer B. M., Eriksson E., Plastic Surgery Indication, Operations and Outcomes Mosby 2000;1: 65-77.
53. Burns J.L., Mancoll J.S., Phillips L.G. Impairments to wound healing Clin Plast Surg 2003; 30: 47-56.
54. Lam C.F., Liu Y.C., Tseng F.L. High-dose morphine impairs vascular endothelial function by increased production of süperoxide anions Anesthesiology 2007; 106:532-57.
55. Schaffer M., Beiter T., Becker H.D., Hunt T.K. Neuropeptides: mediators of inflammation and tissue repair? Arch Surg 1998;133:1107–16.
56. Delgado A.V., McManus A.T., Chambers J.P. Exogenous administration of substance P enhances wound healing in a novel skin-injury model. Exp Biol Med (Maywood) 2005; 230:271–80.
57. Engin C. Effects of calcitonin gene-related peptide on wound contraction in denervated and normal rat skin: A preliminary report. Plast Reconstr Surg 1998; 101:1887–90.
58. Smith P.G., Liu M. Impaired cutaneous wound healing after sensory denervation in developing rats: Effects on cell proliferation and apoptosis. Cell Tissue Res 2002; 307:281–91.

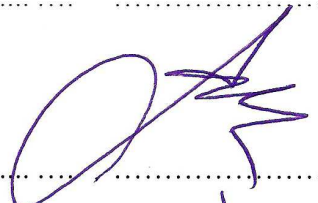
59. Clark J.D., Shi X., Li X., Qiao Y., DeYong Liang DY., Angst M.S., Yeomans D. C. Morphine reduces local cytokine expression and neutrophil infiltration after incision *Molecular Pain* 2007; 3:28.
60. Robbins K.C. Onarım: Hücre rejenerasyonu, fibrozis ve Yara iyileşmesi. Çevikbaş U (Çeviri ed). *Temel Patoloji*. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., , 2000:47-59
61. Fimiani C., Liberty T., Aquirre A.J., Amin I., Ali N., Stefano G.B. Opiate, cannabinoid and eicosanoid signaling converges on common intracellular pathways of nitric oxide coupling. *Prostaglandins Other Lipid Med* 1999;57: 23–34.
62. Magazine H.I., Liu Y., Bilfinger T.V., Fricchione G.L., Stefano G.B. Morphine-induced conformational changes in human monocytes, granulocytes, and endothelial cells and in invertebrate immunocytes and microglia are mediated by nitric oxide. *J Immunol* 1996;156:4845–50.
63. Balasubramanian S., Ramakrishnan S., Charboneau R., Wang J., Roderick A. Barke R.A., Roy S. Morphine Sulfate Inhibits Hypoxia-induced Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Endothelial Cells and Cardiac Myocytes *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 2179–2187
64. Bhat R.S., Bhaskaran M., Mongia A., Morphine induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation *J. Leukoc Biol* 2004;75:1131-8.
65. Cantürk N.Z., Esen N., Vural B., Cantürk Z., Kirkali G., Oktay G., Solakoglu S. The relationship between neutrophils and incisional wound healing *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001 Mar-Apr;14:108-16.
66. Nuutinen L.S., Laitinen J.O., Salomaki T.E. A risk-benefit appraisal of injectable NSAIDs in the management of postoperative pain. *Drug Safety* 1993;9:380-393
67. Aydoğan H., Doğru K., Erdem Ş., Biçer C., Aksu R., Boyacı A. Major ortopedik cerrahilerde iv parasetamolün hemodinamik göstergelere ve karaciğer fonksiyonlarına etkisi *Erc Med J*. 2008;30: 71-7.

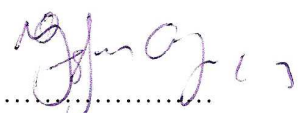
68. Ersaylı D.T., Gurbet A., Bekar A., et al. Effects of perioperatively administered bupivacaine and bupivacaine-methylprednisolone on pain after lumbar discectomy. *Spine* 2006; 31: 2221-6.
69. Bilgin T.E., Doruk N., Altuncan Z., et al. Farklı doku katmanlarına uygulanan infiltratif Bupivakain'in analjezi üzerine etkisinin karşılaştırılması. *Mersin Ün. Tıp Fak. Derg.* 2004; 3: 229-36.
70. Brower M. C., Johnson M. E. Adverse Effect of local anesthetics infiltration on wound healing *Reg. Anest. And Pain Med.* 2003;28: 233-40.
71. Drucker M., Cardenas E., Arizti P., Valenzuela A. Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing *World J. Surg.* 1998 ;22: 394-98

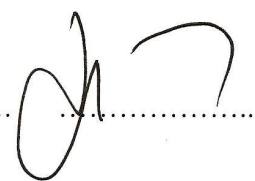
Dr. Esabil YÜKSEL'e ait, "SİSTEMİK MEPERİDİN UYGULAMASININ RATLARDA KUTANÖZ YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 16/11/2009

Başkan : Prof. Dr. Galip Kemali GÜNAY.....

Üye : Doç. Dr. Atilla ÇORUH.....

Üye : Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN.....

Üye : Doç. Dr. Alper AKCAN.....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Teoman ESKİTAŞCIOĞLU.....