

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI**



**OKTİL-SİYANOAKRİLAT VE FİBRİN
YAPIŞTIRICILARIN ENSİZYONEL
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdulaziz GÜNDÜZ

2019

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ

Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ

Doç. Dr. Mustafa KÖM

Dr. Öğr. Üyesi Sami ÜNSALDI



ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Abdulaziz Gündüz".

Abdulaziz GÜNDÜZ

08.07.2019

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ

Danışman
Cerrahi Anabilim Dalı
ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans çalışmamn her aşamasında emeği geğen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ'a, çalışmamn histopatolojik değerlendirmesine yardımcı olan sayın Doç. Dr. Mustafa ÖZKARACA'ya ve Cerrahi Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma Őukranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimine desteklerinden dolayı (Proje No: VF.18.04) teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1.	Derinin anatomisi ve histolojisi	6
3.1.1.	Epidermis	7
3.1.1.1.	Stratum bazale (Str. germinativum)	7
3.1.1.2.	Stratum spinozum (Str. malpighi)	7
3.1.1.3.	Stratum granulozum	8
3.1.1.4.	Stratum lusidum	8
3.1.1.5.	Stratum korneum	8
3.1.2.	Dermis (Kutis-Korium)	8
3.1.2.1.	Stratum superfisiyale (Str. papillare)	9
3.1.2.2.	Stratum profundum (Str. retikulare)	9
3.1.3.	Hipodermis	9
3.1.4.	Epidermal oluşumlar	9
3.2.	Derinin işlevi	10
3.3.	Yara ve yara iyileşmesi	10
3.3.1.	Yaranın tanımı	10
3.3.2.	Yara iyileşmesi	10
3.3.2.1.	Akut inflamasyon evresi	11
3.3.2.2.	Hücre sel proliferasyon evresi	13
3.3.2.3.	Maturasyon evresi	15
3.4.	Kollajen ve yara gerilim direnci	16
3.4.1.	Kollajen	16
3.4.2.	Yara gerilim direnci	16
3.4.3.	Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	18
3.4.3.1.	Yaş, cins ve ırk	18

3.4.3.2.	Zedelenmenin özelliği	18
3.4.3.3.	Zedelenmenin lokalizasyonu	18
3.4.3.4.	Travma	19
3.4.3.5.	Isı	19
3.4.3.6.	Nem	19
3.4.3.7.	Beslenme	19
3.4.3.8.	Enfeksiyon	20
3.4.3.9.	Oksijen	20
3.4.4.	Yara iyileşmesinin komplikasyonları	21
3.5.	Yara tedavisinde kullanılan bazı materyaller	21
3.5.1.	İpek iplik	22
3.5.2.	Doku yapıştırıcıları	22
3.5.2.1.	Fibrin doku yapıştırıcıları	23
3.5.2.2.	Siyanoakrilat doku yapıştırıcıları	24
4. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.1.	Deney hayvanları ve protokol dizaynı	27
4.2.	Klinik muayeneler	29
4.3.	Yara gerilim direncinin ölçümü	29
4.4.	Histolojik muayeneler	30
4.5.	İstatistiksel değerlendirme	30
5. BULGULAR	31
5.1.	Klinik bulgular	31
5.2.	Yara kopma kuvveti bulguları	31
5.3.	Histolojik bulgular	32
6. TARTIŞMA	36
7. KAYNAKLAR	41
8. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler	17
Tablo 2.	Postoperatif 3, 7, 14 ve 21. günlerde yara kopma kuvvetleri	32
Tablo 3.	Kontrol ve tedavi gruplarında histolojik bulgular	33



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yara iyileşmesinin inflamasyon fazı	11
Şekil 2. Yara iyileşmesinin fazları	15
Şekil 3. Fibrin yapıştırıcı (FA)	28
Şekil 4. Oktil-siyanoakrilat	28
Şekil 5. Kontrol ve tedavi gruplarının 3, 7, 14 ve 21. günlerdeki görünümleri	31
Şekil 6. Üç ve 7. gündeki histolojik görünüm	34
Şekil 7. Ondört ve 21. gündeki histolojik görünüm	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

BCA	:	N-Bütül-siyanoakrilat
bFGF	:	Bazik fibroblast büyüme faktörü
CA	:	Siyanoakrilat
ECA	:	Etil-siyanoakrilat
EGF	:	Epidermal büyüme faktörü
FGF	:	Fibroblast büyüme faktörü
ICA	:	Izobütül-siyanoakrilat
IL-1	:	İnterlökin-1
MCA	:	Metil-siyanoakrilat
OCA	:	Oktil-siyanoakrilat
PDGF	:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF- β	:	Trasforme edici büyüme faktörü-beta
TNF- α	:	Tümör nekroz faktörü-alfa
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. ÖZET

Oktil-Siyanoakrilat ve Fibrin Yapıştırıcıların İnsizyonel Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri

Yapılan bu çalışmada ipek iplik, oktil siyanoakrilat ve fibrin yapıştırıcıların insizyonel yara iyileşmesi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada toplam 36 adet 2-3 aylık (250-300 gr) dişi Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar rastgele 3 ana gruba ayrıldı (n=12). Genel anestezi altında gerçekleştirilen olan bu çalışmada ratların sırt bölgesinde, bel omurları çizgisinin her iki yanında, iki adet 3 cm uzunluğunda, birbirine paralel, longitudinal tam katlı insizyonel deri yaraları oluşturuldu. Aynı işlemler bütün ratlarda gerçekleştirilerek, her ratta 2 adet olmak üzere toplam 72 adet insizyonel deri yarası elde edildi. Birinci gruptaki ratlardaki deri insizyonları 3/0 ipek iplikle basit ayrı dikiş uygulanarak kapatıldı. İkinci gruptaki ratlarda oluşturulan deri insizyonları fibrin yapıştırıcı (FA) ile, üçüncü gruptaki ratlarda oluşturulan deri insizyonları ise oktil-siyanoakrilat (OCA) ile kapatıldı.

Operasyondan sonra, makroskopik olarak yaralardaki yangısal değişiklikler, enfeksiyon şekillenmesi ve yara açılması gibi komplikasyonların yanı sıra skar oluşumu değerlendirilerek kayıt altına alındı.

Operasyondan sonra 3, 7, 14 ve 21. günlerde her gruptan 3'er adet rat ötenazi edilerek ve yara bölgelerinden sağlam deri kısımlarını da içeren deri örnekleri (her bir gruptan 6'sar adet) alındı. Alınan deri örnekleri iki parçaya ayrılarak bir parçası histolojik muayeneler için, diğer parçası ise yara gerilim direncinin ölçülmesi için kullanıldı.

Yara kopma kuvvetlerinin ölçümleri sonucunda elde edilen veriler sadece 7. günde FA grubunda anlamlı bir artış olduğunu gösterdi ($P<0.01$).

Histolojik bulgular ensizyonel yaraların iyileşmesinde en iyi sonucun OCA uygulanan grupta elde edildiğini gösterdi.

Sonuç olarak, ensizyonel deri yaralarının kapatılmasında OCA doku yapıştırıcısının güvenli bir şekilde kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Oktil-siyanoakrilat, fibrin yapıştırıcı, yara iyileşmesi



2. ABSTRACT

Effects of Octyl-cyanoacrylate and Fibrin Adhesives on Incisional Wound

Healing

The aim of this study was to compare the effects of silk thread, octyl-cyanoacrylate and fibrin adhesives on incisional wound healing.

Thirty-six 2-3 month old female Wistar albino rats (250-300 gr) were used in the study. The rats were randomly divided into 3 main groups (n=12). In this study, under general anesthesia, in the back of the rats, on the two sides of the lumbar vertebrae, 3 cm long longitudinal wounds were formed. The same procedure was performed in all rats and a total of 72 incisional skin wounds were obtained. The skin incisions in the rats in the first group were closed with a simple interrupted suture with 3/0 silk thread. The skin incisions in the second group of rats were closed with fibrin glue (FA) and the skin incisions in the third group were closed with octyl-cyanoacrylate (OCA).

After the operation, macroscopically, complications such as inflammation of the wounds, infection formation and wound opening were evaluated and the scar formation was recorded.

On the 3rd, 7th, 14th and 21st days after the operation, 3 rats from each group were euthanized and skin samples (6 pieces of each group) were taken from the wound areas including intact skin sections. Skin samples were divided into two parts, one part was used for histological examinations and the other part was used to measure wound tension resistance.

The data obtained from the measurements of wound breaking strength showed that a significant increase in FA group only at day 7 ($P < 0.01$).

Histological findings showed that the best result in healing of incisional wounds was obtained in OCA treated group.

As a result, OCA tissue glue can be used safely in closure of incisional skin wounds.

Key Words: Octyl-cyanoacrylate, fibrin adhesive, wound healing



3. GİRİŞ

Yara iyileşmesinin tarihçesi en az insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Mısırlı, Yunanlı, Hintli ve Avrupalı eski hekimler yaraları tedavi ederken yabancı cisimleri çıkarmanın, yarayı dikmenin, yaraları temiz maddelerle kapatmanın ve yaralanmış dokuları yakıcı maddelere karşı korumanın önemini biliyorlardı. 14. yüzyılda barutun yaygın olarak kullanımı ve kurşun yaralanmalarının artması karşısında, yara tedavisinde pasif bir tutum benimsemek yerine yaraların iyileşmesine yardım etmek etkili bir girişim olarak kabul görmüştür (1). 17. yüzyılda yara tedavisi için et, yumurta, tütün gibi doğal ürünlerden faydalanılmıştır. 1791 yılında Londra'da veteriner okulunun açılmasıyla yara sağaltımı için modern tedavi seçenekleri geliştirilmeye başlanılmıştır (2).

Yara kenarlarının birleştirilmesi amacı ile birçok farklı materyal ve teknik kullanılmıştır. Bu amaçla farklı yapısal ve kimyasal özelliklere sahip dikiş materyalleri ve doku yapıştırıcıları geliştirilmiştir. Doğru bir iyileşmenin sağlanabilmesi için, dokuları meydana getiren yapıların doğru pozisyonda en az miktarda gerilimle orijinal pozisyonunda kapatılması gerekmektedir. Düzgün kapatma fibröz skar oluşumu ve enfeksiyon riskini azaltır, hemostaza yardımcı olur.

Dikiş iplikleri cerrahide yaygın olarak kullanılmasına rağmen doku uyumsuzluğuna bağlı olarak granülom ve fistül oluşumuna yol açması, paraneoplastik dokuları hasara uğratması, lümenli organlarda sızıntılara neden olması, absorbe olan dikiş materyallerinin yaranın yeniden açılmasına yol açması gibi birçok dezavantaja sahiptir (3, 4).

Dikiş ipliklerinin sahip oldukları dezavantajları nedeniyle biyolojik ve sentetik birçok doku yapıştırıcısı geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde en sık kullanılan ve bilinenleri fibrin yapıştırıcılar, siyanoakrilat ve türevleridir. Fibrinin yapıştırıcısı ilk olarak 1915 yılında beyin ve karaciğer cerrahisinde fibrin yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır. Fibrin yapıştırıcılar, uygulandıkları yüzeyde pıhtılaşma mekanizmasını aktive ederek çalışırlar (5). Son yapılan çalışmalarda, fibrin yapıştırıcıların viral hastalık bulaştırma riski olmadığı varsayılmaktadır (6). Fibrin yapıştırıcıların FDA tarafından da kullanımları kabul görmüştür (7).

Siyanoakrilatlar (CA) 1949 yılında tanımlanmış ve yaklaşık 10 yıl sonra cerrahi operasyonlarda kullanılmaya başlanılmıştır (8, 9). İlk sentezlenen kısa zincirli metil siyanoakrilatlar, doku toksisitesinin fazla olması ve deneysel çalışmalarda karsinojen etkisinin ortaya çıkması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Bu yan etkiler nedeniyle doku toksisitesi daha az, tensil gücü daha yüksek olan butil (NBCA) ve oktil siyanoakrilatlar (OCA) üretilmiştir (10).

3.1. Derinin anatomisi ve histolojisi

Deri vücudu dış ortamdan koruyan, vücudun en geniş, kompleks ve dinamik bir yapıdır. Organizmada meydana gelen önemli immünolojik ve endokrinolojik etkinlikleri içine alan, sistemik ve fizyolojik bir önemi bulunmaktadır (11-13). Geniş anlamdaki görevi vücudu örtmek olan deri, genellikle keratinleşmiş, geçirgen olmayan epidermis ve kıllarla kaplıdır. Derinin toksik, termik ve mekanik etkileri önleme, ayrıca gaz değişimine yardım etme, vücut ısısını ayarlama gibi görevleri de bulunmaktadır. Ayrıca deri, dermis’de bulunan immun sistem hücreleri ile primer savunma sistemine ait bir yapıdır (11). Deri

embriyolojik bakımdan birbirinden farklı iki katmandan meydana gelir. Bunlardan birincisi, daha ince olup ektodermden köken alan epidermis katmanı ve kalın olan tabaka ise mezodermden köken alan dermis (cutis) katmanıdır ve bağ dokudan oluşur (11-13).

3.1.1. Epidermis

Derinin dış tabakası olan epidermis; çok katlı yassı, keratinize, kendini yenileyebilen, esnek bir epitelyal yapıdır. Keratonisit ve nonkeratonisit hücrelerden meydana gelir. Epidermis aşağıdan yukarıya doğru bazal tabaka, spinozum tabakası, granüler tabaka, lusidum tabakası ve korneum tabakası olmak üzere 5 temel katmandan meydana gelmiştir (14-17).

3.1.1.1. Stratum bazale (Str. germinativum)

En derindeki epitel tabakadır. Tek sıra halinde silindirik hücrelerden meydana gelir. Bu silindirik hücreler, bağ dokuya dönük olan sitoplazmik uzantılı yüzeyleriyle bazal membrana tutunurlar. Bu hücreler mitoz ya da amitoz yoluyla çoğalırlar. Böylece üst yüzeyde oluşan kayıp bu katman tarafından karşılanır (11, 13).

3.1.1.2. Stratum spinozum (Str. malpighi)

Spinozum tabakası; bazal tabakanın üzerinde yer alır, çok köşeli ve mozaik görünüşlü hücrelerden meydana gelir. Hücreler birbirlerine dezmozom adı verilen dikensi çıkıntılarla bağlanmışlardır. Bu tabakadaki hücrelerde çoğalma yeteneklerine sahip olduklarından dolayı str. bazale ve str. spinozum ile beraber

doğurucu katman adı da verilir. Bu tabaka keratinizasyonun başlamasından sorumludur (14, 15).

3.1.1.3. Stratum granulozum

Bu tabaka üst üste birkaç sıra halinde dizilmiş yassı hücrelerden oluşmuştur. Hücrenin çekirdekleri atrofik yapıda olup, stoplazmalarında keratohiyalin granülleri bulunur. Keratohiyalin granülleri tekrar eden hidrasyon ve dehidrasyon döngüleri stratum korneumun normal deskuamasyonuna yardım ederler (18).

3.1.1.4. Stratum lusidum

Asidofili gösteren hücreleri öldüğü için homojen bir yapıdadır. Kimyasal değişikliğe uğrayan keratohyalin, bu katmanda eleidin olarak bilinir. Bu katman, str. granulozum ile str. korneum arasında yarı saydam ve homojen bir hat halinde bulunur (11, 13).

3.1.1.5. Stratum korneum

Boynuzsu tabaka olarak da bilinir. Derinin en üst tabakasıdır. Hücreler arası bağlar kuvvetli değildir, bu yüzden dökülme özelliği gösterirler. Bu tabaka hücrelerinde bol miktarda keratin mevcuttur (19).

3.1.2. Dermis (Kutis-Korium)

Bu katman, yarı geçirgen bir bariyer olarak işlev görür. Epidermin altında bulunan bu tabaka, derinin kıvam ve elastikiyetinden sorumludur. Bu katmanda çok miktarda kollajen ve elastik iplikler bulunmaktadır. Bağ dokudan oluşan bu

katman içerisinde damarlar, sinirler, ter ve yağ bezleri, kıl folikülleri ve kıllara eşlik eden düz kas telleri mevcuttur (11, 13). Dermisin alt katmanları, yüzeyden derine doğru aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

3.1.2.1. Stratum superfisiyale (Str. papillare)

Bu tabaka hemen epidermisin altından başlayan bağdokunun oluşturduğu kısımdır (11-13).

3.1.2.2. Stratum profundum (Str. retikulare)

Dermisin derin olan alt tabakasıdır. Burada kollajen iplik demetleri daha kalın ve güçlü bir yapıya sahiptir. Kollajen iplik demetleri ve elastik iplikler mükemmel bir ağ yapısı meydana getirir (11, 13).

3.1.3. Hipodermis

Deriyi altındaki dokulara bağlayan deri altı bağ dokusudur. Bu bölgede bağdoku, daha gevşek bir yapıdadır. Kollajen ve elastik iplikler lamelli yapı halindedir. Yağ hücreli bölümüne, stratum adipozum, bunun altında yer alan ve deriyi vücuda bağlayan bölümüne ise stratum fibrozum denir (11, 13).

3.1.4. Epidermal oluşumlar

Bu morfolojik yapılar; deri bezleri (yağ, ter ve süt bezleri), kıllar ve boynuzsu oluşumlardır (11-13).

3.2. Derinin işlevi

İnsan vücudunda deri kadar çok yönlü işlevi olan başka bir organ yoktur. Derinin koruma, duyu, termoregülasyon, vazodilatasyon, vazokontrüksiyon, immünolojik defans, vitamin-D ve bazı hormonların yapımı ve metabolizasyonu, yara iyileşmesi, detoksifikasyon, ruhsal durumun ifadesi ve estetik vb. temel işlevleri mevcuttur (14-17).

3.3. Yara ve yara iyileşmesi

3.3.1. Yaranın tanımı

Dokuların herhangi bir nedenle birbirinden ayrılması sonucu bütünlüğünün bozulmasına yara denir. Bütünlüğü ve sağlığı bozulan bir dokunun en az maddi kayba yol açacak şekilde birleştirilip devamlılığı ve fonksiyonelliğinin geri kazandırılması cerrahinin önde gelen amaçları arasındadır (20-23).

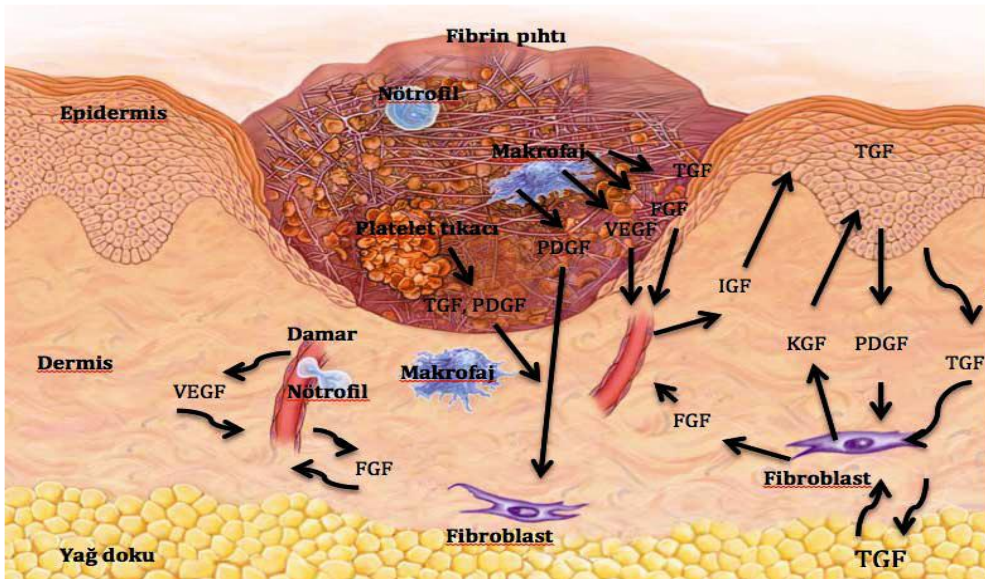
3.3.2. Yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi travmatik, cerrahi, idiopatik veya çeşitli nedenlerle meydana gelen doku hasarı sonucu organizmanın doku hasarına yanıtı olarak ortaya çıkan ardışık, karmaşık, hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olayların tamamını kapsayan bir bütündür (20). Farklı nedenler sonucu dokunun hasar görmesini takiben doku ve hücre bütünlüğünün yeniden oluşturulmasında önemli iki aşama; rejenerasyon ve reperasyondur. Rejenerasyon orijinal yapıdan ayırt edilemeyen yapı ve fonksiyonda yeni dokunun oluşmasıdır. Reperasyon ise bağ doku oluşumu ile doku devamlılığının sağlanması olarak tanımlanabilir (24, 25).

Yara iyileşmesi ile ilgili bütün olaylar iç içe geçmiş ve eş zamanlı olmakla beraber genel olarak hemostaz ve inflamasyon fazı, proliferasyon fazı ve yeniden şekillenme fazı olmak üzere üç evreye ayrılabilir (25-28).

3.3.2.1. Akut inflamasyon evresi

Doku hasarının erken döneminde kanamayı durdurmak amacıyla hemostaz ve ölü dokunun ortadan kaldırılması, enfeksiyon oluşma riskinin önlenmesi ve yara yüzeyinin örtülmesi amacıyla da inflamasyon meydana gelir. İnflamasyon fazında damarsal geçirgenlik artışı, yaraya hücre göçü, sitokin ve büyüme faktörü salınması görülür (27, 29). İnflamasyon evresinin süresi travmanın derecesine, yara yerinde yabancı cisim bulunup bulunmamasına, enfeksiyon riskinin gelişip gelişmemesine bağlı olarak, birkaç gün veya daha uzun bir zamanı kapsayabilir. İnflamasyon evresi Şekil 1’ de gösterilmiştir (30).



Şekil 1. Yara iyileşmesinin inflamasyon fazı (30)

Artan damarsal geçirgenlikle trombositlerin endotele adezyonu ve birbirlerine agregasyonu aktif proteinlerin salınımını başlatır. Trombositlerin (platelet) alfagranüllerinden, platelet derive edici büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktör-beta (TGF- β), insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), fibronektin, fibrinojen, trombospondin ve vWF (von Willebrand Faktör) salınımı başlatılır. Serotonin ve mast hücrelerinden histamin salgılanması ile vazodilatasyon meydana gelir ve damarsal geçirgenlik artmaya başlar (27, 31). Hücre zarlarının yıkımı sonucunda tromboksan A2 ve prostaglandin F2- α ortaya çıkarak trombosit agregasyonuna yardım eder ve bunun sonucunda vazokonstriksiyona neden olur (27).

Kanama pıhtılaşmanın meydana gelmesi sonucu durur (32-36). Yaralanan lenfatikleri fibrin pıhtıları tıkar ve yaralanmış bölgeden sıvının ayrılmasına engel olur. Oluşan bu sıvı bölgeden ayrılmadığı için inflamasyon bölgesel bir olay olarak sınırlandırılmış olur (34, 36). Yangının sınırlanmasıyla bölgede ısı artışı, şişlik, kızarıklık ve baskı ile kimyasal uyarıcılar tarafından meydana getirilen bir ağrı görülür (34). Yara kabuğu ise yarayı dış ortamdan korur (28, 34, 36). Pıhtı yüzeyi altında kalan kısımda epitel migrasyon gelişmesini sağlar. Mezenşimal ve inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine göçü ise geçici matriks komponentleri üzerinde bulunan yüzeysel reseptörleri kullanarak yaparlar (28, 37). Geçici matriks, yaraya kısmi bir direnç kazandırır. Daha sonraki süreçte pıhtının dehidre olması sonucu yaralanan bölgede yara kabuğu oluşur (32-36).

Histamin ve serotonin ile artan damarsal geçirgenlik sonucunda nötrofil göçü meydana gelir. Monositler ve endotelial hücreler, interlekin (IL)-1 ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar mediatörlerin kaynağı olup

endotel ve nötrofil bağıncı güçlendirirler. Nötrofiller de göçlerini kolaylaştıran elastaz ve benzeri proteazlarını ortama salarak ekstrasellüler matriks (ESM)'i yıkarlar. Tüm bu olayların sonucunda inflamasyonun klinik belirtileri olan kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı meydana gelir (38).

3.3.2.2. Hücresel proliferasyon evresi

Hemostaz ve inflamasyon aşamalarındaki akut yanıt döneminin hızı kesildiğinde yara onarımı için gerekli basamaklar olan anjiyogenez, fibroplazi ve epitalizasyon bu dönemde ortaya çıkar. Bu dönem içerisinde granülasyon dokusu, kapillar yatak, fibroblastlar, makrofajlar, kollajen, fibronektin ve hyaluronik asit ortaya çıkar (32).

Granülasyon dokusu oluşumu: Yara iyileşmesi sürecinde dikkat çeken en belirgin bulgu, granülasyon dokusunun gelişiminin düzenli bir şekilde devam etmesidir (37). Granülasyon dokusunun meydana gelmesi tüm yaralarda olmasına rağmen, özellikle açık yara iyileşmesinde daha belirginlik gösterir. Yaralanmadan sonraki 3 ile 6. günlerde oluşmaya başlar (28, 35, 36). Granülasyon dokusu açık yaraların iyileşme sürecinde, sistemik enfeksiyona karşı koruma sağlar. Yara kontraksiyon süreci granülasyon dokusunun gelişimi ile başlar. Granülasyon dokusunun gelişimi, fibroplazi ve anjiogenezis ile karakterizedir (34, 36).

Fibroplazi: Yara iyileşmesinde, kollajen üreten fibroblastlar çevre dokudan yara bölgesine göç ederler (28). Travmayı takip eden ilk 36-72 saat içerisinde kan damarlarının adventisiasına yakın mezenkimal hücrelerin farklılaşması sonucu fibroblastlar meydana gelir. Kalıcı yara matriksindeki temel

yapı kollajen fibronektin molekülleridir ve fibronektin molekülleri erken dönemde fibroblastlar tarafından salgılanır (39, 40).

Anjiogenezis: Anjiogenezis, fibroblastların proliferasyon süreci ile paralel olarak yara iyileşmesinde görülürler (26, 32). Yara onarımının süresince gerekli enerji ve oksijen, yeni oluşan kapillarlar aracılığı ile sağlanır (25, 28). Yeni oluşan kapillarlar yara yüzeyine dik konumda yerleşirler. Yara açık kaldığı sürece anjiogenezis giderek artar ve granülasyon dokusu meydana gelir (35).

Epitelizasyon: Epitelizasyon yara periferinde kalan epitel kalıntıları (28, 35), ter bezleri ve kıl folikülleri gibi epidermal yapılardan (25, 28, 35, 37) meydana gelir. Bazal membranın hasar gördüğü tam kalınlıktaki açık yaralarda epitelizasyon yara kenarlarındaki sağlam epitel hücrelerden oluşur (25, 28).

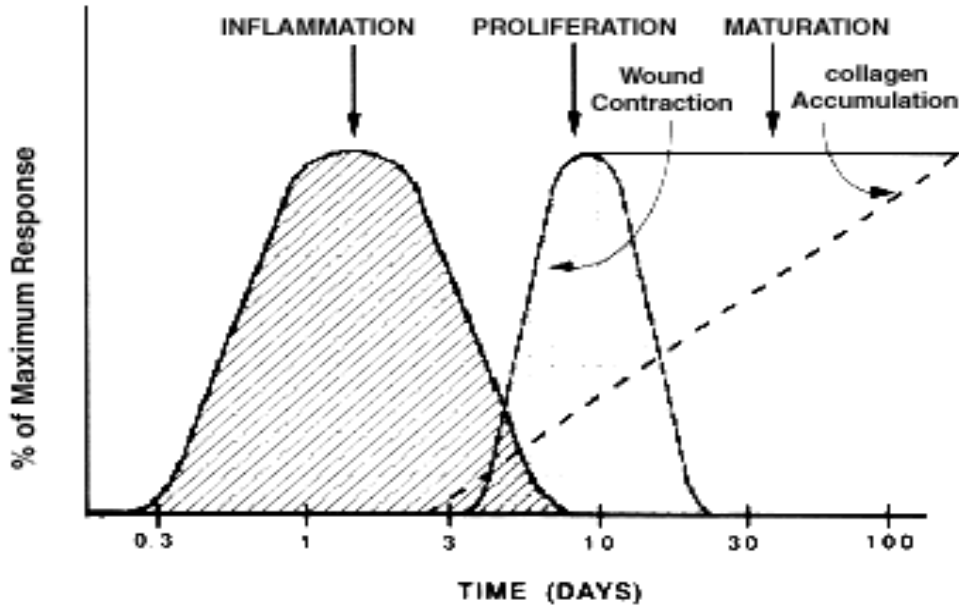
Yara kontraksiyonu: Yara kontraksiyonu ile yara dudaklarının merkeze doğru hareketi sağlanarak epitelizasyon ile kapatılacak alanda azalma meydana gelmektedir (26, 34-36). Yaralanmadan hemen sonra yara kenarlarında hafif bir geri çekilme meydana gelir ve yara alanında artış oluşur (26). Bu durum yaklaşık olarak 72 saat devam eder. Ardından doku kontraksiyonunun meydana gelir ve yara gerçek çapına dönerek yara büyüklüğü yavaş yavaş azalmaya başlar. Kontraksiyon yaralanmadan sonra 5 ila 15. günlerde en üst seviyededir (35).

Kontraksiyon derinin sıkı olmadığı yerlerde iyi bir şekilde oluşur ve yara minimum skar oluşumu ile kapatılır. Deri elastikiyetinin az ve alt dokulara sıkı olarak bağlı bulunduğu yerlerde, kontraksiyonun yavaş olduğu ve yaranın daha fazla skar oluşumu ile kapatıldığı gözlenir (34).

3.3.2.3. Maturasyon evresi

Yaralanmayı takiben 4 hafta sonra başlar, aylar veya yıllarca devam edebilir. Maturasyon evresinin temel özelliği, yarada kollajen birikmesidir. Bu evrede kollajen yapım ve yıkım denge haline ulaşmıştır. Yaralanmayı takiben 2- 3 hafta sonra kollajen seviyesi en üst düzeye ulaşır. Vaskülarizasyon ve fibroblastların sayısında maturasyon evresinde azalma meydana gelir. Başlangıçta pembe-mor görümlü yara gittikçe rengi soluklaşmaya başlar. Moleküller arası bağların giderek artması sonucu gerilim kuvveti de buna paralel olarak artar. Yara dokusundaki gerilme kuvveti 3 ayın sonunda normal cildin %80'ine ulaşır ve daha fazla artma meydana gelmez. İyileşmenin en önemli evresi maturasyon evresidir bu evrede matriks depolanmasının kalitesi, hızı ve miktarı skarın gücüne etki eder (39, 40, 41).

Yara iyileşmesinin evreleri Şekil 2'de gösterilmiştir (42). Yara iyileşmesi yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanarak tamamlanır (43).



Şekil 2. Yara iyileşmesinin fazları (42).

3.4. Kollajen ve yara gerilim direnci

3.4.1. Kollajen

Skar dokusunun major komponenti olan kollajen vücudun bütün proteinlerinin 1/3'ünü meydana getirir. Tüm kollajenin %90'ı deri ve kemiklerde yer alır. Kollajen molekülünün başlıca sentez yeri fibroblast, osteoblast ve odontoblast hücreleridir. Yüzlerce kollajen molekülü kollajen fibrillerini oluşturur (44).

3.4.2. Yara gerilim direnci

Yara kenarlarında birim alana uygulanan kuvvete yara gerilim kuvveti denir. Yara gerilim direnci ilk beş günde yavaş şekilde oluşur ve bu dönemde önemli bir direnç oluşmaz (24, 25, 36).

Yara bölgesine fibroblastlar ulaştıktan sonra, yaranın şekilsiz temel maddesini meydana getiren yapılar salgılamaya başlarlar. Fibroblastların salgıları olan proteinler, polisakkaritler ve çeşitli glikoproteinler 3 ila 5. günde en üst seviyeye çıkar ve kollajenin birikmesinde bu süreç etkilidir (36). Tropokollajen molekülleri ilk evrede fibroblastların yakınında bulunan genç kollajen fibriller ile birleşirler (32, 36). Fibril demetlerinin meydana gelmesiyle yaranın gerilme direncinde artma meydana gelir (25). Meydana geldiklerinde küçük yapılı olan kollajen demetleri gelişerek yara dudaklarını birbirine bağlayan kollajenden zengin skar dokusunu meydana getirir. Bu evreler skar dokusunun yeniden yapılanma sürecinde sürekli olarak tekrarlanır (32, 36).

Kollajenlerin olgunlaşmaya başlaması ile yara gerilim direnci oluşmaya başlar. Kollajenin olgunlaşması yaralanmadan sonraki 15. günde başlayarak ve 12 aya kadar devam eder (24). Yara gerilim direncinin değişiklik göstermesi, kollajen fiberlerin farklı fiziksel dizilişlerde olması ve çapraz bağlanmasından ortaya çıkmaktadır (36).

Yara iyileşmesini olumsuz etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (Tablo 1). Bu faktörler arasında yaş, cins ve ırk, zedelenmenin özelliği, zedelenmenin lokalizasyonu, travma, ısı, nem, beslenme, enfeksiyon, ilaçlar, diyabet, oksijen ve sigara kullanımı yer alır (45, 46).

Tablo 1. Yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler (45, 46).

A. Eksik durumlar	E. Eşlik eden hastalıklar
1- Protein	1. Hereditör hastalıklar
2- Vitamin A	- Ehlers-Danlos sendromu
3- Vitamin C	- Koagülasyon bozukluğu
4- Vitamin K	- Hemofili, faktör 13 eksikliği
5- Çinko	- Von-Willebrand hastalığı
B. Oksijenizasyon bozuklukları	2. Vasküler hastalıklar
1- Pulmoner yetmezlik	- Konjensif kalp hastalığı
2- Hipovolemi	- Vaskülit, venöz staz
3- Kalp yetmezliği	- Lenfödem
C. Yaşlanma	3. İmmün yetmezlik
D. İlaçlar	4. Metabolik bozukluklar
Glukokortikoidler	- Kronik böbrek yetmezliği
Antikoagülasyonlar	- Malnutrisyon
Antineoplastik ajanlar	- Cushing sendromu
Kolşisin	- Hipertrioidizm
Salisilatlar	
Nonsteroid antiinflamatuvarlar	
Penisilamin	
Çinko sülfat	
	5. Diğer hastalıklar
	- Kronik karaciğer hastalığı
	- Kronik akciğer hastalığı
	- Hematolojik hastalıklar
	- Malignansiler

3.4.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

3.4.3.1. Yaş, cins ve ırk

Yaşın ilerlemesine paralel olarak yara gerilim direncinde ve yara kapanma hızında belirgin bir düşüş meydana gelir. Yaranın iyileşme süresi ise giderek artar. Yaşın ilerlemesine paralel olarak, yaranın mekanik kuvvetinden sorumlu olan kollajen molekülü sentezinde de bir düşme meydana gelir. Yaşlılarda immobilizasyon ve sindirim sistemindeki zorluklar nedeniyle beslenme düzeyi yeterli düzeyde olmayabilir. Bu nedenlere bağlı olarak vücutta protein, C vitamini, tiamin, çinko ve magnezyum vücutta yeterli düzeyde bulunmaz. Bunun sonucu olarakta yara iyileşmesinde gecikme meydana gelir. Cinsiyetler arasında belirgin bir ayırım yoktur (45-49).

3.4.3.2. Zedelenmenin özelliği

Zedelenmenin özelliği yara iyileşmesini etkileyen önemli bir diğer faktördür. Zedelenmenin derin, yüzeysel veya geniş olması, zedelenen dokunun rejenerasyon yeteneği, zedelenen bölgede kan damarlarının yoğunluğu da iyileşme sürecini etkileyen diğer faktörler arasında yer alır (50).

3.4.3.3. Zedelenmenin lokalizasyonu

Doku gerilmesinin en az olduğu yaralar daha çabuk iyileşir ve ince bir skar dokusu bırakırlar. Permanent hücrelerden oluşan dokuların zedelenmeleri kaçınılmaz olarak skarlaşma ile sonlanır. Zedelenme alanı veya dokunun niteliği belirleyici ana etkenlerdendir (50).

3.4.3.4. Travma

Yara bölgesi üzerine sürekli travma iyileşmeyi olumsuz etkileyeceğinden bölge tespit edilmeli ve bölgeyi travmadan uzak tutmak gerekir (51).

3.4.3.5. Isı

Ortam ısısı ve vücut ısısındaki değişiklikler yara iyileşmesini etkileyen faktörler arasında yer alır. Yara bölgesine 30°C'den yüksek ve 10-15°C'den düşük ısı uygulandığında yara iyileşmesinde gecikmeye neden olduğu bildirilmiştir (49).

3.4.3.6. Nem

İyileşmeyi olumlu yönde etkileyen faktörler arasında yer alır. Nemlendirme epitelizasyon hızını ve nedbe oluşumunu etkiler. Nemli bir ortam, iyileşme hızı için gerekli olan uygun şartları sağlar (52).

3.4.3.7. Beslenme

Yara, hızlı metabolizmasından dolayı yüksek oranda besin öğelerine gereksinim duyar. Protein-kalori malnütrisyonu, inflamasyon süresini uzatmaktadır. Esansiyel aminoasitler; yara iyileşmesinde inflamasyon ve fibroblast ürünlerinin üretiminin artırılması için gerekli olan yapılardır (53). Proteinin yetersiz olması durumunda iyileşme olayında gecikme meydana gelir. Vücut ağırlığında meydana gelen %10 veya daha fazla kayıp yara komplikasyonlarında artış meydana getirir. A vitamini, enflamatuar hücrelerin granülasyon dokusuna yönlendirilmesi için gereklidir. C vitamini eksikliğine bağlı

olarak kollajen hidroksilasyonunda meydana gelen bozukluk, kollajenin zayıf karakter olmasına sebep olur (45, 53, 54). Böylece yara gerilme kuvvetinde azalma meydana gelir. E vitamininin, antioksidan ve lizozomal membran stabilizasyonuna etkileri bulunur (48).

3.4.3.8. Enfeksiyon

Enfeksiyon, yara iyileşmesinin normal seyrinde devam etmesine engel olur. Bakteriyel kolonizasyon; anjiogenesis ve epitelizasyon oluşumunu yavaşlatır. Enfeksiyon epitelyum hücre göçünü engeller, dermis tabakasındaki polisakkarit ve protein yapıları etkiler. Bunun sonucu olarak yara gerilim direnci düşer ve yara kontraksiyonunda azalma meydana gelir. Doku yıkım ürünleri ise bakteriler için üreme ortamı oluşturur. Enfekte olan yaralarda, granülasyon dokusunun daha fazla olması da skar oluşumunu artırır. Yarada fazla sayıda bakteri bulunduğu epitelizasyonun durduğu gösterilmiştir (55).

3.4.3.9. Oksijen

İyileşme süresince yaranın normal dokulardan daha fazla miktarda oksijene ihtiyaç duymaktadır. Oksijen, nötrofillerin bakteri fagositozunda, fibroblast ve epitel proliferasyonunda, kollajen sentezinde ve neovaskülarizasyonda rol oynar. Oksijen, epitelyal hücre rejenerasyonu ve aerobik metabolizması için gereklidir. Yara bölgesindeki parsiyel oksijen basıncının direk olarak epitelyal hücre proliferasyon hızını etkilediği gösterilmiştir. Yara enfeksiyonlarının en sık nedeni düşük oksijen düzeylerinden kaynaklanmaktadır. Yara meydana geldiğinde kapillarlar tahrip olur ve dolayısıyla oksijen düzeyinde azalma meydana gelir.

İyileşen dokuda parsiyel oksijen basıncı 30-50 mmHg seviyesindedir. Fibroblastlar 30-40 mmHg düzeyinde fonksiyonlarını yerine getirebilirler. Kollajen sentezi için PO₂'nin 40 mmHg'nin altında olmaması gerekir. Düşük oksijen düzeylerinde hidroksilasyonu gerçekleşmeyen kollajen lifleri nedeniyle, yara iyileşmesi sonucunda zayıf skar dokusu oluşur (45, 46, 48, 56).

3.4.4. Yara iyileşmesinin komplikasyonları

Enfeksiyon yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasında yara bölgesinin bakterilerle kontamine olması sonucu en sık görülen komplikasyondur (49).

Yara açılması en çok zedelenmenin 5-12. günleri arasında, kollajen sentezlenmesi ile ilgili sorunlar sebebiyle gözlenebilmektedir (48).

Keloid oluşumu kollajenin aşırı çoğalması sonucu yara üzerinde kalın, yüksek, şekilsiz, pembe-beyaz renkli hoş olmayan bir görünümde fibröz doku şeklinde gözlenebilmektedir. Keloid, kollajen yapımının yıkımından fazla olmasından kaynaklanır (57).

Kontraktür skar dokusunda zamanla kısalma ve kalınlaşma meydana gelir. Striktür ve adezyon da yara iyileşmesinin diğer oluşabilecek komplikasyon çeşitleridir. Skar dokusunun dokuları çekme ve yapıları daraltmasına striktür, diğer dokulara yapışmasına ise adezyon denir (57).

3.5. Yara tedavisinde kullanılan bazı materyaller

Yaraların yeterli derecede ve uygun bir biçimde kapatılmasında farklı materyaller kullanılır. Yara kapatmada en sık kullanılan yöntemlerin başında dikiş gelir. Doğru bir iyileşmenin sağlanabilmesi için, yumuşak dokuların doğru

pozisyonda en az miktarda gerilimle orijinal pozisyonunda kapatılması gerekmektedir. İyi bir kapatma fibröz skarı, enfeksiyon riskini azaltır ve hemostaza faydası dokunur (58).

Dikiş materyalleri temel maddenin orijinine göre doğal veya sentetik, yapısına göre monofilament, mültilamanet ve üzerinde kaplama materyali olarak ayrılabilir (58, 59).

En önemli sınıflandırma doku yıkımına göre yapılan sınıflandırma şeklindedir. Emilen dikiş materyalleri 60 gün içinde gerginlik kuvvetini kaybederken, emilmeyen dikiş materyalleri ise 60 günden daha fazla dayanabilirler (58).

Absorbe olmayan iplikler özellikle iyileşmesi uzun süren yaralarda kullanılmaktadırlar. Doğal emilmeyen iplikler önemli ölçüde doku reaksiyonu meydana getirirken, sentetik ipliklerde doku reaksiyonu daha az şekillenir (58).

3.5.1. İpek iplik

En yaygın kullanıma sahip olan ipek iplik, yumuşaktır, kullanım ve bağlama kolaylığına sahiptir ve düğüm emniyeti için çok az düğüm gerektirir (58). Doku tepkimesi orta olup, absorbe olan nemden dolayı mukavemeti düşerek bir yıl içinde tamamen kaybolur (58, 59). Yüksek kapiller özelliğe sahiptir ve enfeksiyona eğilimli yerlerde kullanılmamaktadır (60).

3.5.2. Doku yapıştırıcıları

Yaranın kapanmasını ve hemostazı sağlamak amacıyla çeşitli maddeler kullanılmıştır. Doku yapıştırıcıları konvansiyonel ve sentetik doku yapıştırıcıları

olarak ayrılabilir. Konvansiyonel olarak fibrin yapıştırıcısı, sentetik olanları ise siyanoakrilat ve türevleridir (10).

İdeal bir doku yapıştırıcı yapıştırıcısının mekaniksel özellikleri ile sağlam dokunun mekaniksel özellikleri aynı olmalı, dokuları yeterli bir şekilde ve sürede birbirine bağlayabilmeli, dokularda toksik reaksiyona neden olmamalı ve yeni doku gelişimini engellememeli, doku yapıştırıcısının yıkımlanma ürünleri dokular için toksik etki yapmaması gerekmektedir (61).

3.5.2.1. Fibrin doku yapıştırıcıları

Fibrin yapıştırıcıları cerrahi uygulamaların birçok alanında kendilerine kullanım yeri bulmuştur. Fibrin yapıştırıcılar doğal hemostatik ajanlar olarak bilinirler (62). Karaciğer ve dalak gibi dikilmesi zor organlarda, ulaşımı güç bölgelerde hemostaz ve sekresyon durdurmada, parankimatöz kanamalarda, koagülasyon defektlerinde, hemofilik hastalarda operasyon süresini azaltmak amacıyla çoğu cerrahi operasyonlarda fibrin doku yapıştırıcıları yaygın olarak kullanılmaktadır (63, 64).

Fibrin doku yapıştırıcısı beş ayrı ürünün uygulamadan önce karıştırılması sonucu elde edilmektedir. İçerisinde trombin + fibrinojen + faktör XIII + aprotinin + kalsiyum yer alır. Ayrı enjektörlerde saklanan fibrinojen ve trombin, kullanılacağı zaman enjektörlerin ortak pistonu yardımı ile aynı anda ve aynı miktarda ilgili yara bölgesine uygulanmaktadır. Uygulandığı alanda birleşen bu maddeler zar gibi bir yüzeysel tabaka meydana getirerek hasarlı veya kanamalı olan bölgede kanamayı durdurur, iyileşmeyi hızlandırmaktadırlar. Bu süreçte önce trombin fibrinojeni etkileyerek stabil olmayan fibrin yumağın oluşmasını sağlar.

Bu arada trombin ve kalsiyumun aktiflediği faktör XIII, fibrin yumağının stabilize olmasını sağlarken, aprotinin de pıhtının dağılmasını önlemektedir (65-69).

Haftalar içerisinde fibrin yapıştırıcısı (2-4 hafta) tamamen emilimi gerçekleşir. Doku uyumlu, anjiyogenezisi ve lokal doku gelişmesini olumlu yönde etkileyen bir yapıya sahiptir. Böylece yara iyileşmesini hızlandırır. Hemostatik yönü kuvvetli olan bu ajan, cerrahide doku adezivi olarak kendine kullanım alanı bulmuştur (65-69).

3.5.2.2. Siyanoakrilat doku yapıştırıcıları

Siyanoakrilatlar sıvı, katı maddelere ya da dokulara temas halinde polimerize olan yapıştırıcılar olarak bilinirler (5). İlk sentezlenen ve kullanılan siyanoakrilat türevleri bugün doku toksisitesi nedeniyle cerrahi operasyonlarda kullanılmamaktadır. Bu siyanoakrilat türevleri; metil-2-siyanoakrilat ve iso-butil siyanoakrilat bileşenlerdir. Günümüzde kullanılan OCA'lar ise uzun zincirli monomer olan n-butil-2-siyanoakrilat ve 2-oktil siyanoakrilat türevleridir (70). Siyanoakrilatlar hazırlanması kolay, tensil gücü yeterli, dokuları hızlı bir şekilde yapıştırabilme özellikleri olmasının yanı sıra, biyolojik olarak yıkımlanabilirler ve bakteriyostatik özellikleri mevcuttur (71).

Siyanoakrilatlar dokuya uygulandığında, polimerazyon sırasında ısı artışı meydana gelir. Ortaya çıkan bu ısı dokularda nekrozlara yol açar, maddenin az kullanılması halinde dokuya vereceği hasarda buna paralel olarak azalır. Toksisiteden çevre dokulara yayılan bu ısının sorumlu olduğu varsayılmaktadır (9, 72). Siyanoakrilatların doku reaksiyonları iyi vaskülarize olmuş dokularda daha

fazla, vaskülarizasyondan fakir dokularda daha az meydana geldiği tespit edilmiştir (73).

En iyi tolere edilen CA'lar oktil, heptil, heksil, butil ve isobutil-2-siyanoakrilat türevleridir. Daha az tolere edilen CA'lar trifluoroisopropil-2-siyanoakrilat türevleridir. En az tolere edilen metil-2-siyanoakrilat olarak bilinmektedir (73).

Doku yapıştırıcısı, yapıştırma yüzeylerine tam olarak temas edemezse, bu bağlar zayıf kalır. Bundan dolayı yapıştırıcının yüzeye tam olarak nüfuz etmesi ve bütün yüzeyi tam olarak kaplaması gerekmektedir. Bir yapıştırıcının yüzey gerilimi için yüzeyin tam olarak ıslatılması, yapıştırıcı sürülen yüzeyin yüzey gerilimine ve yapıştırıcının viskozitesine bağlı olarak değişir. Yüzeyde kirlerin bulunması da ıslatmayı negatif şekilde etkiler (70).

Siyanoakrilatlar çok çeşitli cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadırlar. Ensizyonel deri yaralarının kapatılmasında, göğüs cerrahisinde, kalp damar cerrahisinde, ensizyonel mukoza yaralarının kapatılmasında, açık yara tedavilerinde, kanamanın kontrol edilmesinde, gastroenterolojide, oftalmolojide, nöroşirurjide, ortopedide, plastik cerrahisinde, deri greftleri fikzasyonunda, akciğer, üriner sistemde kullanım alanları bulunmaktadır (74).

CA'ların komplikasyonları, sistemik inflamatuvar reaksiyonlar, ağrı, ateş, lokal doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu, tromboembolik komplikasyonlar, intravenöz olarak kullanıldığında damar duvarında nekroz, septik komplikasyonlar olarak bildirilmektedir (70, 75, 76).

Ensizyonel deri yaralarının kısa sürede ve güvenli bir şekilde kapatılması amacıyla çeşitli çalışmaların yapıldığı bilinmektedir. Bu tez çalışmasında ratlarda

ensizyonel deri yaralarının güvenle kapatılması, iyileşme durumu ve gerilme direncinin karşılaştırılması amacıyla kullanılacak ipek iplik, FA ve OCA kullanımlarının araştırılması ve karşılaştırmalarının yapılması hedeflenmiştir. Elde edilen sonuçlar kedi, köpek, at ve sığır gibi hayvanların postoperatif deri yaralarının kapatılması için referans oluşturabilecektir.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (05.05.2017 tarih, Protokol No: 2017/60, Karar No: 114). Çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: VF.18.04).

4.1. Deney hayvanları ve protokol dizaynı

Çalışmada toplam 36 adet 2-3 aylık (250-300 gr), dişi, Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar rastgele ve her grupta 12 adet rat olacak şekilde 3 ana gruba ayrıldı. Ratlar çalışmaya başlamadan önce en az 1 hafta ortama alışmaları için uygun ısı ve nem olan bir ortamda, ad libitum standart rat yemi ve su bulunan plastik kafeslerde FÜDAM'da barındırıldı.

Anestezi için 6 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer 23,32 mg/ml) ve 85 mg/kg dozunda Ketamin hydrochlorur (Ketalar, Parke-Davis, 50 mg/ml) kas içi enjekte edildi.

Ratların sırt bölgesi tıraş edilip %10'luk povidon iodin ile silinerek operasyona hazırlandıktan sonra bel omurları çizgisinin her iki yanında ve aralarında 2.5 cm mesafe olacak şekilde, iki adet 3 cm uzunluğunda, birbirine paralel, longitudinal tam katlı ensizyonel deri yaraları oluşturuldu. Aynı işlemler bütün ratlarda gerçekleştirilerek, böylece her ratta 2 adet olmak üzere toplam 72 adet ensizyonel deri yarası elde edildi.

Tüm ensizyonel yaraların deri altı bağ dokusu 3/0 krome katgüt iplik ile basit sürekli dikiş tekniği ile kapatıldı.

Birinci gruptaki ratlardaki deri ensizyonları 3/0 ipek iplikle basit ayrı dikiş uygulanarak kapatıldı. İkinci gruptaki ratlarda oluşturulan deri ensizyonları fibrin yapıştırıcı (FA) (Tisseel Lyo 4 mL, Baxter, Avusturya) (Şekil 3) kullanılarak kapatıldı. Üçüncü gruptaki ratlarda oluşturulan deri ensizyonları ise yara dudakları forseps veya parmaklarla karşı karşıya getirildikten sonra dikiş uygulanmaksızın, oktil-siyanoakrilat (OCA) (Dermabond®, Ethicon, USA) (Şekil 4) ensizyon hattı boyunca uygulandı ve yapıştırıcının polimerizasyonu için yara dudakları parmaklarla veya forseps ile tutuldu. İlk polimerizasyondan sonra yapıştırıcı bir kez daha ensizyon hattı boyunca ince bir tabaka şeklinde uygulandı.



Şekil 3. Fibrin yapıştırıcı (FA).



Şekil 4. Oktil-siyanoakrilat.

Operasyondan sonra, makroskobik olarak yara dudaklarındaki yangısal değişiklikler, enfeksiyon Şekillenmesi ve yara açılması gibi komplikasyonların yanı sıra skar oluŐunu değerlendirilerek kayıt altına alındı.

Operasyondan sonra 3, 7, 14 ve 21. günlerde her gruptan 3'er adet rat tenazi edilerek yara bölgelerinden sağlam deri kısımlarını da içeren deri örnekleri (her bir gruptan 6'Őar adet) alındı.

Alınan deri örnekleri iki parçaya ayrılarak bir parçası yara gerilim direncinin llmesi için, diğer parçası ise histolojik muayeneler için kullanıldı.

4.2. Klinik muayeneler

Operasyon sonrası ratların klinik muayeneler günlük olarak gerçekleştirildi. Bu muayenelerde yaraların durumu ve enfeksiyon olup olmadığı gibi durumlar kontrol edildi.

4.3. Yara gerilim direncinin lm

Postoperatif 3, 7, 14 ve 21. günlerde kontrol ve çalışma grubu yaralarının gerilim dirençleri, numuneler alınır alınmaz mekanik tansiyometre ile lld. Yara gerilim direnci ölümü için deri numunesi yaklaşık 10 mm eninde kesilerek bir ucu sabit mengeneye diğer ucu ise bir klempe sıkıca tutturuldu. Sabit olmayan klempin altına bir pet ŐiŐe bağlanarak ve daha sonra serum ŐiŐesinden serum seti ile pet ŐiŐeye yara dudakları tamamen ayrılıncaya kadar saniyede yaklaşık 5 ml su verildi. Ardından kopan deri numunesine bağlı klemp ve pet ŐiŐe tartılarak yaranın gerilim direnci [Yara Gerilim Direnci = Yara dudaklarını ayırmak için harcanan kuvvet (gr) / (Deri numunesinin) Kalınlığı (mm) × GeniŐlięi (mm)] hesaplandı.

4.4. Histolojik muayeneler

Histolojik muayeneler için alınan deri örnekleri %10' luk nötral formalinde tespit edildi. Yıkama işleminden sonra rutin alkol-ksilol serilerinden geçirilen dokular parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin ile boyandı. Değerlendirmede; her örneğin ışık mikroskopunda x20' lik büyütmedeki rastgele üç alanındaki epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yangısal hücre infiltrasyonu semikantitatif olarak yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

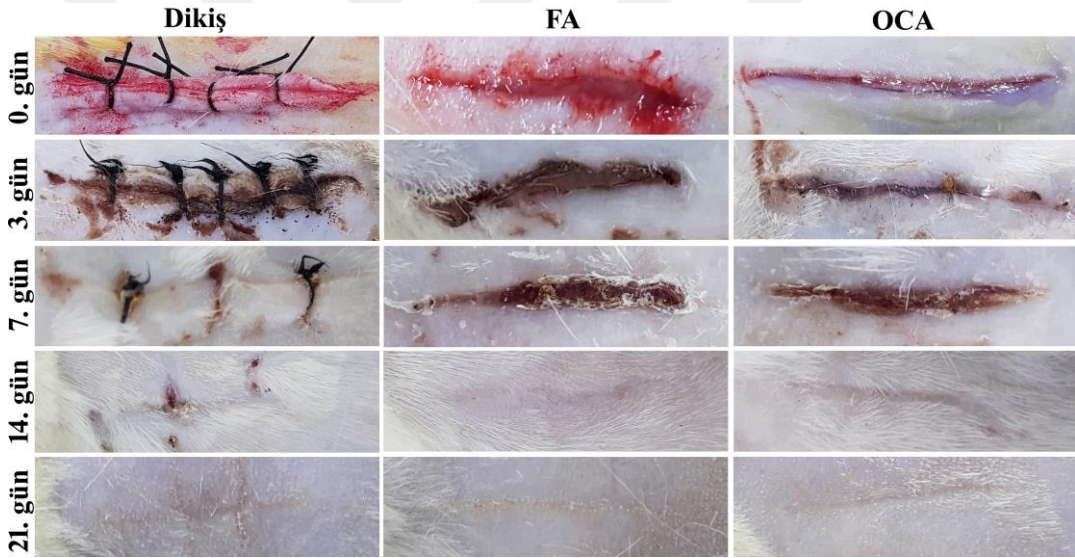
4.5. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (22.0 versiyonu) kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalama farklılıkları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilip Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Daha ileri analizler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler \pm SEM değeri olarak sunuldu. $P < 0.05$ değeri önemli olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Klinik bulgular

Tüm ratlar anesteziden komplikasyonsuz bir şekilde uyandılar. Bu çalışmada herhangi bir enfeksiyon, ensizyon hattının açılması ve mortalite gözlenmedi. Ensizyon yaralarının kapatılmasında OCA uygulamasının dikiş ve FA uygulamalarına göre daha hızlı olarak gerçekleştiği belirlendi. Dikiş uygulaması ile FA uygulama zorluğu bakımından birbiri ile benzerdi. Yaralar ile ilgili makroskopik görüntüler Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Kontrol ve tedavi gruplarının 3, 7, 14 ve 21. günlerdeki görünüşleri.

5.2. Yara kopma kuvveti bulguları

Kontrol ve tedavi grupları için 3, 7, 14 ve 21. günlerde yapılan kopma testi sonuçları Tablo 2' de verilmiştir. Yapılan bu çalışmada yara kopma kuvveti ölçümlerinde sadece 7. günde FA grubunda anlamlı bir artış mevcuttu ($P<0.01$). 3, 14 ve 21. günlerde gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 2. Postoperatif 3, 7, 14 ve 21. günlerde yara kopma kuvvetleri.

	Kontrol	FA	OCA	
3.gün	4.19 ± 0.91	10.38 ± 6.13	19.83 ± 4.33	P >0.05
7.gün	27.51±1.37 ^b	38.35±1.16 ^a	28.29±2.06 ^b	P <0.01
14.gün	80.41 ± 5.72	80.93 ± 4.44	76.56 ± 6.04	P >0.05
21.gün	149.90 ± 6.05	158.66 ± 11.25	165.36 ± 5.67	P >0.05

^{a, b} : Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır (P<0.01).

5.3. Histolojik bulgular

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 3, P<0.05).

3. günde epitelizasyon ve granulasyon dokusu oluşumunun OCA grubunda en fazla olduğu belirlendi. Yangısal hücre infiltrasyonunun ise OCA grubunda diğer gruplara göre az olduğu belirlendi. 7. günde gruplar arasında granulasyon doku oluşumu açısından istatistiksel olarak bir fark bulunamazken, epitelizasyonun en fazla OCA grubunda, yine yangısal hücre infiltrasyonlarının da en az bu grupta şekillendiği tespit edildi (Şekil 6, Tablo 3, P<0.05).

14. günde epitelizasyonun OCA grubunda daha ileri düzeyde olduğu, yangısal hücre infiltrasyonunun ise OCA grubunda en az olduğu belirlendi. Granulasyon dokusu oluşumu açısından ise anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 3, P<0.05). Çalışmanın sonunda 21. günde ise gruplar arasında epitelizasyon yönünden bir fark tespit edilemezken, granulasyon dokusu oluşumunun FA ve OCA grubunda ileri seviyede olduğu görüldü. Yangısal hücre infiltrasyonunun ise

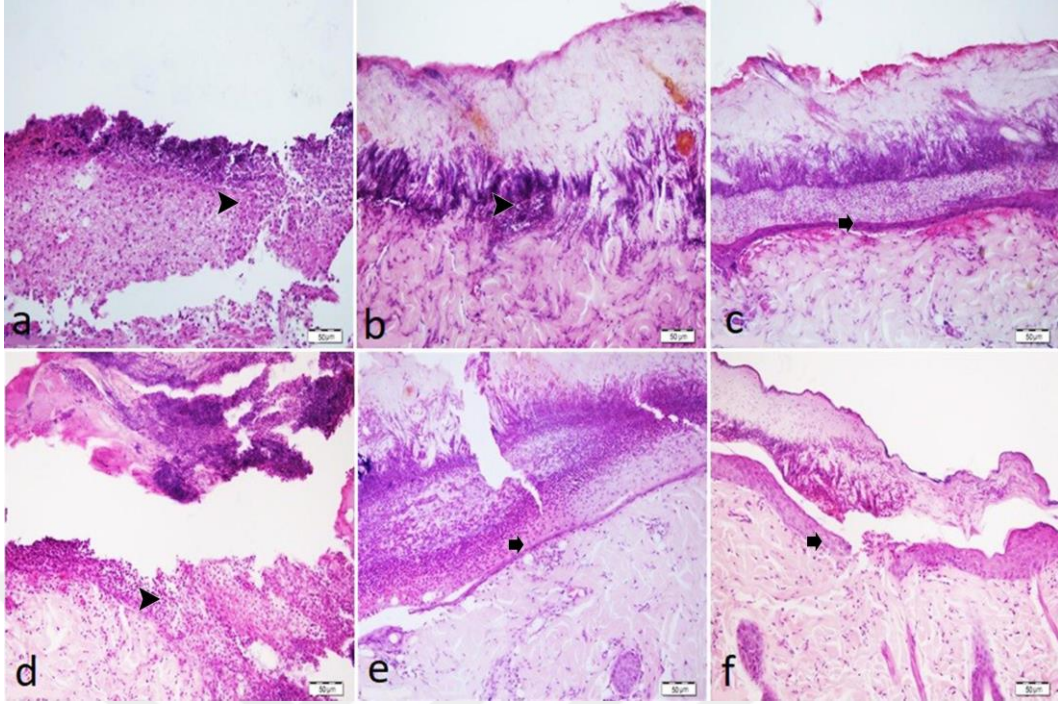
en şiddetli kontrol grubunda olduğu, en az ise OCA grubunda olduğu belirlendi (Tablo 3, P<0.05, Şekil 7).

Tablo 3. Kontrol ve tedavi gruplarında histolojik bulgular.

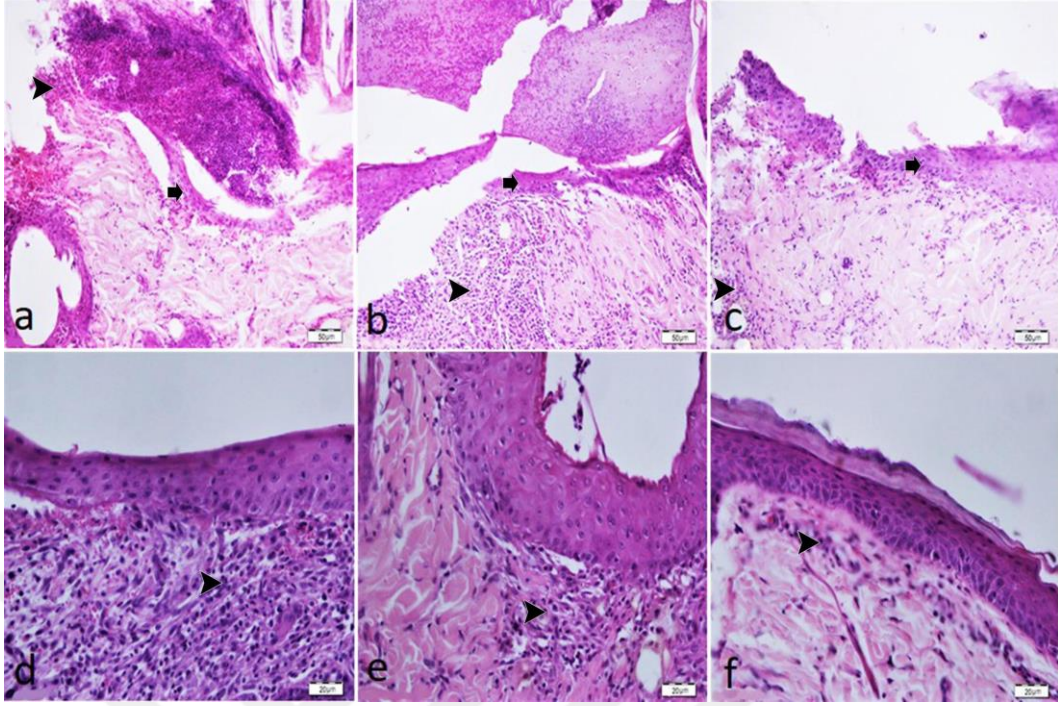
3.gün	Kontrol	FA	OCA	
Epitelizasyon	0.16±0.16 ^a	0.83±0.16 ^b	1.33±0.21 ^c	P <0.05
Granulasyon dokusu oluşumu	0.16±0.16 ^a	0.33±0.21 ^a	1.16±0.16 ^b	P <0.05
Yangısal hücre infiltrasyonu	2.66±0.21 ^a	2.66±0.21 ^a	1.16±0.16 ^b	P <0.05
7.gün				
Epitelizasyon	0.33±0.21 ^a	1.00±0.21 ^b	1.83±0.16 ^c	P <0.05
Granulasyon dokusu oluşumu	1.00±0.25 ^a	1.66±0.33 ^a	1.16±0.16 ^a	NS
Yangısal hücre infiltrasyonu	1.83±0.16 ^a	1.83±0.16 ^a	0.50±0.20 ^b	P <0.05
14.gün				
Epitelizasyon	0.83±0.16 ^a	1.66±0.21 ^b	2.66±0.21 ^c	P <0.05
Granulasyon dokusu oluşumu	1.50±0.16 ^a	1.66±0.33 ^a	1.83±0.16 ^a	NS
Yangısal hücre infiltrasyonu	1.66±0.21 ^a	1.66±0.33 ^a	0.50±0.22 ^b	P <0.05
21.gün				
Epitelizasyon	2.83±0.16 ^a	2.66±0.21 ^a	2.83±0.16 ^a	NS
Granulasyon dokusu oluşumu	1.83±0.16 ^a	2.66±0.21 ^b	2.83±0.16 ^b	P <0.05
Yangısal hücre infiltrasyonu	1.66±0.21 ^a	1.00±0.25 ^b	0.50±0.34 ^c	P <0.05

^{a, b} : Aynı satırdaki farklı harfler anlamlıdır (P<0.05).

NS: İstatistiksel anlamlılık yok



Şekil 6. Üç ve 7. gündeki histolojik görünüm. **3. gün** (a) Kontrol grubu. Şiddetli yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı), (b) FA grubu, Orta düzeyde yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı). (c) OCA grubu, Hafif düzeyde epitelizasyon oluşumu (ok). **7. gün** (d) Kontrol grubu. Orta düzeyde yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı), (e) FA grubu, Hafif düzeyde epitelizasyon oluşumu (ok). (f) OCA grubu, Orta düzeyde epitelizasyon (ok).



Şekil 7. Ondört ve 21. gündeki histolojik görünüm. **14. gün** (a) Kontrol grubu. Orta düzeyde epitelizasyon oluşumu (ok) ve yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı) (b) FA grubu, Orta düzeyde epitelizasyon oluşumu (ok) ve yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı). (c) OCA grubu, İleri düzeyde epitelizasyon oluşumu (ok) ve hafif düzeyde yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı).

21. gün (d) Kontrol grubu. Şiddet düzeyde yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı), (e) FA grubu, Orta düzeyde yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı), (f) OCA grubu, Hafif düzeyde yangısal hücre infiltrasyonu (okbaşı).

6. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi üzerinde tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (77-79). Deri yaralarında iyileşmenin enfekte olmadan, kısa sürede, skarsız ve düzgün bir iyileşme ile sonuçlanması beklenen bir durumdur (79-81).

Yapılan bu çalışmada ratlarda ensizyonel deri yaralarında klasik olarak kullanılmakta olan ipek iplik, FA ve OCA kullanımlarının karşılaştırmalı değerlendirmelerinin yapılması amaçlanmıştır.

Bazı araştırmacılar (82-86), OCA doku yapıştırıcısının çabuk ve kolay uygulandığını, operasyon süresini kısalttığını, kanamayı ve yaranın kontamine olmasını önlediğini ayrıca yara iyileşmesini hızlandırıcı etkilerinin bulunduğunu bildirmektedirler. Bu özellikleri nedeniyle dikişlere alternatif bir uygulama olabileceği rapor edilmektedir (87, 88).

Sunulan bu çalışmada ensizyon yaralarının kapatılmasında OCA uygulamasının dikiş ve FA uygulamalarına göre daha hızlı ve kolay olarak gerçekleştiği belirlendi. Dikiş uygulaması ile FA uygulama zorluğu bakımından birbiri ile benzerdi. Elde edilen bu veriler bazı çalışmalarla (87, 88) uyumluluk göstermektedir.

Bu çalışmada bazı araştırmacıların (88-91) bildirdiklerine benzer şekilde OCA'nın yaraya uygulanmasından sonraki 30-40 saniyede katılaştığı ve yara dudaklarını bir arada tuttuğu saptandı. FA grubunda ise bu sürenin daha uzun olduğu gözlemlendi.

Yara iyileşmesi ile ilgili rat modelinin kullanıldığı çalışmalar rapor edilmiştir (79-81). Bu çalışmada da hayvan modeli olarak rat seçilmiş, böylece 4 farklı deneme bir hayvan üzerinde gerçekleştirilerek gruplar arasında oluşabilecek

bireysel farklılıkların önüne geçilmesi ve minimum hayvan kullanılması amaçlanmıştır.

Ratların genel anesteziinde farklı anesteziik maddeler değişik dozlarda uygulanabilmektedir (79-81). Yapılan bu çalışmada ratlar 6 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride ve 85 mg/kg Ketamin hydrochlorur'un kas içi uygulaması ile anesteziye alınmış ve operatif işlemlerin gerçekleştirilmesine yetecek kadar anestezi devamlılığının sağlandığı saptanmıştır. Hayvanların anestezi ve anesteziden uyanması sırasında herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır.

Ensizyonel yara iyileşmelerinin konu edildiği çalışmalarda farklı uzunluklarda yaralar oluşturulmaktadır (87, 92). Deneysel yara çalışmalarında, yara boyutlarının yara gerilim direncinin ve histolojik değerlendirmelerin yapılmasına yetecek boyutlarda olmasının gerekli olduğu dūřünüldüęünden yapılan bu çalışmada ensizyonların 3 cm olarak belirlenmesi uygun bulunmuştur.

Yapılan bu çalışmada yara bölgesine FA uygulamasının üretici firmanın belirttiği yöntemeye göre uygulandığında kolay olduğu, en kolay uygulamanın OCA grubunda gerçekleştiği belirlendi. Dikiş uygulaması ile FA uygulaması zorluk bakımından birbiri ile benzer olduğu gözlendi.

Yara iyileşmesi ile ilgili yapılan araştırmalarda bildirilen (77, 79, 80) enfeksiyon ve kanama bu çalışmada gözlenmemiştir.

Bağdokusunda en çok bulunan kollajen lifler bulunduğu dokulara dayanıklılık kazandırmaktadır. Kollajen liflerin morfolojik açıdan kalın ve dalgalı yapıya sahip olması fonksiyonel olarak daha etkili olmalarında belirleyicidir. Normal interstisyel alanda yer alan normal kollajen yapısı daha ince lifler olan retiküler lifler ile desteklenmekte ve retiküler liflerin oluşturduğu yaygın ağ

sayesinde daha güçlü bir yapıya ulaşmaktadır (93). Yara kopma direncinin ölçülmesiyle ensizyon yaralarının rejenerasyon hızı ve kalitesi ölçülebilmektedir (94). Yara iyileşmesinin yangısal evresinde ilk 4-5. günde yara düşük gerilme kuvvetine sahiptir. Yara direnci proliferasyon evresinde kollajen birikimi ile, ikinci haftanın sonunda ise kollajen birikiminden bağımsız olarak artmaktadır (88, 95).

Yaralarda kopma kuvveti üzerinde ipek iplik ve doku yapıştırıcısının karşılaştırmalarının yapıldığı bir çalışmada (88) 7, 14 ve 21. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bildirilmiştir.

Fibroblastlar yumuşak doku hasarının iyileşmesinde kollajeni oluşturarak yara direncini sağlarlar (34, 48, 78). Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağların, yaranın gerilim kuvvetine ve sağlığına etki edeceği rapor edilmiştir (96). Yara yerinde depolanan kollajen ve subdermal kollajen fiberlerinin reorganizasyonunu değerlendirmede kopma kuvvetinin kullanılabilmesi, yarada kollajen birikimi olsa bile kollajenin yanlış reorganize olabilmesi sonucunda yarada kopma kuvvetinin düşük olarak gerçekleşmesine sebep olabileceği bildirilmektedir (37, 97, 98). Yara iyileşmesinin başlangıcında kollajen sentezi gerilme kuvvetini sağlarken, daha sonra kollajenin matürasyonu ve kollajen lifleri arasındaki bağlar yara direncinin oluşumuna öncelik kazandırır (99, 100). Yara iyileşmesinde inflamasyon ve proliferatif fazların tamamlandığı ve olgunlaşma fazının başlangıç günleri olarak kabul edilen 21. günün, yara gerilim kuvveti değerlendirmek için en uygun gün olduğu rapor edilmiştir (96).

Yapılan bu çalışmada yara kopma kuvveti ölçümleri 3, 7, 14 ve 21. günlerde gerçekleştirildi. Bununla birlikte elde edilen bulgular sadece 7. günde FA

grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışın bulunduğunu gösterdi ($P<0.01$) (Tablo 2). Çalışmanın 3, 14 ve 21. günlerinde Karasu (88)'nin bildirdiği ile uyumlu bir şekilde gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tavşanlarda yara iyileşmesi ile ilgili yapılan deneysel bir çalışmada (88) OCA uygulanan grupta ipek iplik ile dikiş uygulanan gruba göre operasyondan sonraki 3. ve 7. günlerde daha az yangısal reaksiyon şekillendiği, 14. ve 21. günlerde ise kollajen yapının daha az gözlendiği rapor edilmiştir.

Yara iyileşmesinde ticari siyanoakrilat bazlı ürünler ile tıbbi siyanokarilat bazlı doku yapıştırıcılarının karşılaştırıldığı bir çalışmada (92) tıbbi olmayan siyanoakrilat bazlı ürünler ile yapılan yara onarımının histopatolojik incelemesinde 7. günde epitelizasyonun daha fazla oranda kesikli olduğu; inflamasyon, fibrozis, bağ doku açılması ve yabancı cisim reaksiyonunun 7 ve 21. günlerde tıbbi siyanoakrilat bazlı doku yapıştırıcılarına göre daha kötü olduğu bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada histolojik muayenelerde 3, 7 ve 14. günlerde epitelizasyonun en kötü kontrol (ipek iplik) grubunda, en iyi OCA grubunda olduğu gözlenmiştir ($P<0.05$). Bununla birlikte 21. günde gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 3). Bulgular erken dönemde FA ve özellikle OCA kullanımının epitelizasyon üzerine olumlu etkilerini göstermektedir (Şekil 6, Şekil 7).

Granulasyon dokusu oluşumu değerlendirildiğinde 3. günde OCA grubunun en iyi olduğu belirlendi ($P<0.05$). Gruplar arasında 7 ve 14. günlerde herhangi bir anlamlı farklılık bulunmazken, 21. günde granulasyon dokusu oluşumu en kötü olarak kontrol grubunda gözlendi ($P<0.05$). Sunulan bu çalışmada granulasyon

dokusu oluşumunda OCA'nın olumlu etkisi görülmektedir (Tablo 3) (Şekil 6, Şekil 7).

Yangısal hücre infiltrasyonunun 3, 7 ve 14. günlerde OCA grubunda en az olduğu ($P<0.05$), kontrol ve FA grupları arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmediği belirlendi. Bununla birlikte 21. günde OCA grubunda en az iken kontrol grubunda en şiddetli olduğu saptandı. Yapılan bu çalışmada elde edilen bulgular OCA'nın yangısal hücre infiltrasyonunu 3, 7 ve 14. günlerde belirgin şekilde azalttığını ve yara iyileşmesi bakımından OCA kullanımının avantajlı olduğunu göstermektedir (Tablo 3) (Şekil 6, Şekil 7).

Sonuç olarak, elde edilen bulgular ensizyonel deri yaralarında iyileşmenin hızlandırılması, zaman ve ekonomik kayıpların minimuma indirilebilmesi amacıyla OCA doku yapıştırıcısının klasik yöntem olan dikiş uygulaması kadar güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen verilerin klinik pratiğe katkı sunacağı, bununla birlikte ensizyonel yaraların kapatılmasında kullanılan materyallerle ilgili daha uzun süreli çalışmaların yapılması ile bu materyallerin yara iyileşmesine olan katkılarının daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cohen IK, Digelman RF, Lindblad WJ. Wound Healing. In: Brown H (Editor). Wound Healing Research Through The Ages. Philadelphia: WB Saunders 1992: 7-15.
2. Clewlow J. "A review of the history of veterinary wound management". <http://www.worldwidewounds.com/2003/july/Clewlow/Vet-History-Review.html> 08.06.2019.
3. Scardino MS, Swaim SF, Morse SB. et al. Evaluation of fibrin sealants in cutaneous wound closure. J Biomed Mater Res 1999; 48: 315-321.
4. Spotnitz WD, Falstrom JK, Rodeheaver GT. The role of sutures and fibrin sealant in wound healing. Surg Clin North Am 1997; 77: 651-669.
5. Bhanot S, Alex JC. Current applications of paltelet gels in facial plastic surgery. Facial Plast Surg 2002; 18: 27-33.
6. Josh C. The safety of fibrin sealants. Cardiovasc Surg 2003; 11: 23-28.
7. Stuart JD, Kenney JG, Lettieri J, Spotnitz W, Baker J, Application of single-donor fibrin glue to burns. J Burn Care Rehabil 1988; 9: 619-622.
8. Matras H. Fibrin seal: the state of the art. J Oral Maxillofac Surg 1985; 43: 605-611.
9. Bhalla RK, Lesser TH. Simple, painless, cosmetic closure of endaural incision. J Laryngol Otol 2003; 117: 67-68.
10. Yıldırım G. Oral Mukoza Kesilerinde Sütür ve Butil-2-Siyanoakrilatın Klinik ve Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1995.
11. Tanyolaç A. Özel Histoloji, Ankara: AÜ Vet Fak Yay, 1984.
12. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 6nd Edition. New Jersey: Prentice Hall International Inc, 1989.
13. Nancy A. Integument. In: Dellmann HD, Eurell JA (Editors). Textbook of Veterinary Histology. 5nd Edition, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins 1998.
14. Chu DH. Structure and development of the skin. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. (Editors). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Edition. New York: McGraw-Hill 2008: 57-72.
15. Tüzün Y. Derinin Yapısı ve Gelişmesi. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V L. (Editors). Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel TK 2008: 17-32.
16. Wolff HH. Introduction to the Skin and Dermatology. In: Burgdorf WHC, Wolff HH, Plewing G, Landthaler M. (Editors). Braun-Falco's Dermatology 3 rd ed. Berlin: Springer-Verlag 2009: 3-25.
17. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' Diseases of the Skin. 9th Edition, Philadelphia: WB Saunders, 2000.
18. Suzuki H, Kurosumi K. Lamellar granules and keratohyalin granules in the epidermal keratinocytes, with special reference to their origin, fate and function. J Electron Microsc (Tokyo) 1972; 21: 285-292.
19. Houben E, De Paepe K, Rogiers V. A keratinocyte's course of life. Skin Pharmacol Physiol 2007; 20: 122-132.
20. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin North Am 1997; 77: 509-528.
21. Erdost ŞK, Çetinkale O. Yara Bakımı ve Tedavisi. 1. Baskı, İstanbul: Aksu Matbacılık, 2008.
22. Gündeş S. Yara Bakım İlkeleri ve Kronik Yara Bakımı. İstanbul: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007.

23. Atıcı A. Yara Çeşitleri ve Yaralanmalarda ilk Yardım. 1. Baskı, Mersin: Can Matbaacılık, 2006.
24. Gourley IM, Gregory CR. Atlas of Small Animal Surgery, Chapter 1. New York: Gower Medical, 1991.
25. Calvin M. Cutaneous wound healing, Wounds 1998; 10: 12-32.
26. Regan MC, Barbul A. The Cellular Biology of Wound Healing. In: Schlag G, Redl H. (Editors). Wound Healing. Berlin: Springer-Verlag 1994; 1: 3-17.
27. Leong M, Phillips LG. Wound Healing. In: Townsend MC (Editor). Sabiston Textbook of Surgery. 17th Edition, USA: Elsevier 2004; 183-208.
28. Theoret CL. Update on wound repair. Clin Tech Equine Pract 2004; 3: 110-122.
29. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. Clin Plast Surg 1998; 25: 321-340.
30. Kaya M. Mekonyumun Fetal Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
31. Desai H, Dyson M, Hart J. The effect of pretreatment with platelet-derived growth factor-AB (PDGF)-AB on acute wound repair. Wound Repair Regen 1997; 5: A110.
32. Jones TC, Hunt RD, King NW. Veterinary Pathology. 6th Edition, Pennsylvania: Williams & Wilkins, 1997.
33. Harrari J. Wound Healing. Chapter 4. In: Harrari J. (Editor). Small Animal Surgery, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 33-38.
34. Stashak TS. Equine Wound Management. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991.
35. Deodhar AK, Rana RE. Surgical physiology of wound healing: A review. Postgrad Med 1997; 43: 52-56.
36. Swaim SF, Henderson RA. Small Animal Wound Management. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1990.
37. Kirsner RS, Eaglsterin WH. The wound healing process. Dermatol Clin 1993; 11: 629-640.
38. Smith PD, Kuhn MA, Franz MG, et al. Initiating the inflammatory phase of incisional healing prior to tissue injury. J Surg Res 2000; 92: 11-17.
39. Mustoe TA, Porras-Reyes BH. Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues. Clin Plast Surg 1993; 20: 465-472.
40. Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy, a review. Radiother Oncol 1997; 42: 99-106.
41. Sayek İ. Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004.
42. Orthoteers Orthopaedic Education, "Yara iyileşmesinin fazları", <http://www.orthoteers.org/galleryframe.aspx>, 09.06.2018.
43. David JH, Ford HR. Cellular, biochemical and clinical aspects of wound healing. Surg Infect (Larchmt) 2000; 3: S23-35.
44. Stephan JM. Wound Healing. In: Schaik TV, Maming TA. (Editors). Clinical Surgery. Missouri: WB Mosby Co 1987: 461-504.
45. Fetil E. Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri 2007; 3: 13-17.
46. Tıkız C. Yara iyileşmesi. Türkiye Klinikleri 2007; 3: 12-20.
47. Nursal TZ, Baykal A, Hamaloğlu E. Yaşlılarda yara iyileşmesi: fark var mı? Geriatri Dergisi, 1999; 2: 29-32.
48. Parsak KC, Sakman G, Çelik Ü. Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. Arşiv 2007; 16: 145-159.

49. Chin GA, Diegelmann RF, Schultz GS. Cellular and Molecular Regulation of Wound Healing. Wound Healing. 1st Edition, USA: Taylor&Francis Group, 2005.
50. Çetinkale O. Kronik yara tanımlaması ve sınıflandırılması, yara yatağı ve özellikleri. 2. Ulusal Yara Bakımı Kongresi. İstanbul, 2007; 4-8.
51. Kaya E. Yara İyileşmesi. Travma. 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005.
52. Löwenstein L, Drugon A, Gonen R, Eldor IJ, Bardicef M, Jakobi P. Episiotomy: beliefs, practice and the impact of educational intervention. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2005; 123: 179-182.
53. Kurumlu Z, Çelebi CR. "Yara İyileşmesi ve Beslenme". http://www.dermaneturk.com/yara_online.htm 8.06.2019.
54. Kuyumcu A, Polat Düzgün A, Uzun S, Özmen MM, Coskun F, Besler HT. Major abdominal cerrahi geçiren hastalarda preoperatif nutrisyonel değerlendirme ileri yaş radikal cerrahiye engel midir? Turkish Journal of Geriatrics, 2003; 6: 128-134.
55. Erdil F, Özhan Elbas N. Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği. 3. Baskı, Ankara: Tasarım-Ofset, 1999.
56. Bilhan H, Arat S, Kutay Ö. Sigara dumanının diş implantları üzerine etkileri: Güncel yaklaşım ve düşünceler. Türk Diş Hekimleri Birliği Dergisi 2005; 18: 58-65.
57. Karaçal N, Ünsal M, Ambarcıoğlu Ö, Topal U, Kutlu N. Hamilelikle provake olan keloid formasyonu: Olgu sunumu. Türkiye Klinikleri J Dermatoloji 2005; 15: 34-37.
58. Gemci R, Ulcay Y. Ameliyat iplikleri özellikleri ve krome katgut ile normal katgut arasındaki mukavemet farkları. Uludağ Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi 2004; 9: 95-105.
59. Gemci R, Ersoy MS. Farklı çözeltilerde bekletilen ameliyat ipliklerinin düğüm mukavemetlerinin incelenmesi. Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi 2010; 4: 25-34.
60. Moy RL, Waldman B, Hein DW. A review of sutures and suturing techniques. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18: 785-795.
61. Sağlıyan A, Günay C, Han MC, Yaman İ. Tavşanlarda karaciğer cerrahisinde fibrin yapıştırıcı kullanımı. FÜ Sağ Bil Vet Derg 2010; 24: 63-66.
62. Taha MO, De Rosa K, Fagundes DJ. The role of biological adhesive and suture material on rabbit hepatic injury. Acta Cir Bras 2006; 21: 310-314.
63. Avki S, İzci C. Cerrahide fibrin yapıştırıcı ve dolguların kullanım alanları. Türk Vet Hek Derg 1994; 6: 38-41.
64. Okumuş Z. Köpeklerde Korneal Yaralarının Onarımında Organik Doku Yapıştırıcı Fibrin Adeziv'in Etkileri Üzerine Araştırmalar. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1993.
65. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealent in surgery of patients with hemorrhagic diathesis. Thromb Haemost 1995; 74: 486-492.
66. Pipan CM, Glasheen WP, Mathew TI, et al. Effects of antifibrinolytic agents on the life span of fibrin sealent. J Surg Res 1992; 55: 402-407.
67. Kavaklı K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. Haemophilia 1999; 5: 392-396.
68. Martinowitz U, Varon D, Heim M. The role of fibrin tissue adhesive in surgery of hemophilia patients. Haemophilia 1998; 4: 443-448.
69. Suwannuraks M, Chuansumrit A, Sriudomporn N. The use of fibrin glue as an operative sealent in dental extraction in bleeding disorder patients. Haemophilia 1999; 5: 106-108.
70. Toriumi DM, Raslan WF, Fredman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116: 546-550.

71. Penoff J. Skin closures using cyanoacrylate adhesives: safety and efficacy reports. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 730.
72. Hida T, Sheta SM, Proia AD, McCuen BW. Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in rabbit. *Retina* 1998; 8: 148-153.
73. Apaydın KC, Aksu G. Oftalmolojide doku yapıştırıcıları. *Türk Oft Gaz* 1990; 20: 456-461.
74. Varlı AF. 2- Oktilsiyanoakrilat Doku Yapıştırıcısının Olası Ototoksik Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Sakarya: Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.
75. Bruns TB, Robinson BS, Smith RJ, et al. A new tissue adhesive for laceration repair in children. *J Pediatr* 1998; 132: 1067-1070.
76. Vauthier C, Dubernet C, Fattal E, Pinto-Alphandary H, Couvreur P. Poly (alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 519-548.
77. Durgun T, Durmuş AS, Kaplan M. Klinik ve deneysel çalışmalarda lokal diphenylhydantoin' in yara iyileşmesi üzerine etkisi. *FÜ Sağ Bil Derg* 1999; 13: 151-157.
78. Durmus AS, Tuzcu M, Ozdemir O, et al. Arginine silicate inositol complex accelerates cutaneous wound healing. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177: 122-131.
79. Durmus AS, Yaman M, Can HN. Effects of extractum cepae, heparin, allantoin gel and silver sulfadiazine on burn wound healing: An experimental study in a rat model. *Vet Med-Czech* 2012; 57(6): 287-292.
80. Han MC, Durmuş AS, Karabulut E, Yaman İ. Effects of Turkish Propolis and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Revue Med Vet* 2005; 156: 624-627.
81. Yaman İ, Durmuş AS, Çeribaşı S, Yaman M. Effects of *Nigella sativa* and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Vet Med-Czech* 2010; 55: 619-624.
82. Bernard L, Doyle J, Friedlander SF, et al. A prospective comparison of octyl cyanoacrylate tissue adhesive (Dermabond) and suture for the closure of excisional wounds in children and adolescents. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1177-1180.
83. Blondeel PNV, Murphy JW, Debrosse D, et al. Closure of long incisions with a new formulation of 2-octylcyanoacrylate tissue adhesive versus commercially available methods. *Am J Surg* 2004; 188: 307-313.
84. Santibanez-Gallerani A, Armstrong MB, Thaller SR. New surgical strategy improved esthetic results with fine-tip dermabond application technique. *J Craniofac Surg* 2004; 15: 890-892.
85. Shapiro AJ, Dinsmore RC, North JH. Tensile strength of wound closure with cyanoacrylate glue. *Am Surg* 2001; 67: 1113-1115.
86. Singer AJ, Thode HC. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. *Am J Surg* 2004; 187: 238-248.
87. Karasu A, Bakır B. The effect of octyl-cyanoacrylate in wound healing at closing the experimentally formed skin incision in rabbits. *Van Vet J* 2016; 27: 5-9.
88. Karasu A. Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Deri Ensizyonlarının Kapatılmasında Oktıl-Siyanoakrilatın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
89. Bruns TB, Worthington JM. Using tissue adhesive for wound repair; A practical guide to dermabond. *Am Fam Physican* 2000; 61: 1383-1388.
90. Eaglstein W, Sullivan T. Cyanoacrylates for skin closure. *Dermatol Clin* 2005; 23: 193-198.
91. Quin J, Wells G, Sutcliffe T, et al. A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations. *JAMA* 1997; 277: 1527-1530.

92. Kaya H. N-Butil-2-Siyanoakrilat İle Ticari Siyanoakrilat'ın Yara İyileşmesi ve Komplikasyonlar Bakımından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, 2011.
93. Çiçek M. Deneysel Olarak Oluşturulan Yara Modelinde Akupunktur'un Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, 2015.
94. Tekin E, Taneri F, Ersoy E, et al. The effects of glutamine-enriched feeding on incisional healing in rats. *Eur J Plast Surg* 2000; 23: 78-81.
95. Jorgensen PH, Jensen KH, Andreassen TT. Mechanical strength in rat skin incisional wounds treated with fibrin sealant. *J Surg Res* 1987; 42: 237-241.
96. Yüksel E. Sistemik Meperidin Uygulamasının Ratlarda Kutanöz Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2009.
97. Arslan A. Diyabetik Sıçanlarda Karnitin Yara İyileşmesi ve Flep Yaşayabilirliğine Etkisi: Deneysel Çalışma. Uzmanlık Tezi, Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2010.
98. Sussman MD. Aging of connective tissue: physical properties of healing wounds in young and old rats. *Am J Physiol* 1973; 224: 1167-1171.
99. Şenol M. Yara iyileşmesi. *T Klin Dermatol* 1995; 5: 49-53.
100. Peacock EE. *Collagenolysis and the Biochemistry of Wound Healing, Wound Repair*. Philadelphia; WB Saunders, 1984.

8. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Elazığ Merkez de doğdum. İlkokulu Elazığ, ortaokulu Malatya, liseyi Elazığ'da okudum. 2002 yılında Yüzüncü Yıl Veteriner Fakültesini kazandım. 2008 yılında mezun oldum. 2009 yılında Tarım ve Orman Müdürlüğünde Göreve Veteriner hekim olarak atandım ve halen Karakoçan İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü'nde göreve devam etmekteyim. 2015 yılında Fırat Üniversitesi'nde Sağlık Bilimleri Enstitüsünde yüksek lisans eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

