



**DIYABETLİ RATLARDA DORSOLATERAL EKSİZYONEL YARALARA
UYGULANAN İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1'İN OKSİDATİF
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Ahsen Ece KUŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2017

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ahsen Ece KUŞ

25/01/2017

DİYABETLİ RATLARDA DORSOLATERAL EKSİZYONEL YARALARA
UYGULANAN İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1'İN OKSİDATİF
PARAMETRELERE ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Ahsen Ece KUŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ocak 2017

ÖZET

Diyabette artan oksidatif stresin ve azalan büyüme faktörlerinin, en önemli komplikasyonlarından birisi de yara iyileşmesindeki gecikme olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada diyabetli ratların dorsolateral eksizyonel yaralarına topikal yolla uygulanan İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I)'in, iyileşmenin zamana bağımlı olarak yara dokusundaki oksidatif parametrelere etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 200-250 g ağırlığında 42 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Diyabet, Streptozotosin (STZ) enjeksiyonu ile (ip, 60 mg/kg) oluşturulmuştur. Diyabetik rat grupları kontrol (n=6), tedavisiz (n=12), Bovine Serum Albumin (BSA) (n=12) ve BSA+IGF-I (n=12) olarak 4 ana gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu hariç ratlarda, anestezi altında, sırtlarında orta hattın iki yanında eksizyonel kesi yaraları oluşturulmuştur. IGF-I tedavili gruplardaki ratların yaralarına hergün topikal yolla BSA içerisinde IGF-I (1,5 ng/ml) uygulanmıştır. Uygulamalardan sonra iyileşmenin 3 ve 7. günlerinde ratlar feda edildi. Çıkarılan yara dokularının tiyobarbitürik asit reaktif türleri (TBARS), glutatyon (GSH), nitrik oksit (NOx) ve askorbik asit (AA) seviyeleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ($p<0,05$). IGF-I'in iyileşmenin erken evrelerinde yara dokusu TBARS seviyelerini artırırken, ileri evrelerinde ise azalttığı görülmüştür. IGF-I tedavili grupların NOx seviyeleri yedinci günde diğer gruplarla karşılaştırıldığında arttırdığı görülmüştür. Enzimatik olmayan antioksidan seviyelerini artırarak yara dokusu antioksidan kapasitesinin artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında, diyabetik yaralarda topikal IGF-I uygulamasının zamana bağlı olarak oksidatif strese karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Diyabet, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I, Oksidatif Stres, Yara İyileşmesi

Sayfa Adedi : 86

Danışman : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

THE EFFECT OF THE INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1 APPLIED TO
DORSOLATERAL EXCISIONAL WOUNDS OF THE DIABETIC RATS ON
OXIDATIVE PARAMETERS

(M. Sc. Thesis)

Ahsen Ece KUŞ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2017

ABSTRACT

It is suggested that one of the most important complications of increasing oxidative stress and decreasing growth factors in diabetes is the delay in wound healing. In this study, it was aimed to investigate time-dependent effects of topical Insulin Like Growth Factor-I (IGF-I) administration on oxidative parameters during dorsolateral excisional wounds healing in diabetic rats. In this study 42 male Wistar albino rats (weight: 200-250g) were used. Diabetes was created by injection of Streptozotocin (STZ) (ip, 60 mg/kg). Rats were divided into four main groups as: control (n=6), no treatment (n=12), Bovine Serum Albumin (BSA) (n=12) and BSA+IGF-I (n=12). While they were under anesthesia, two full-thickness dorsolateral excisional wounds were made all rats except for the control group. In IGF-I treated groups, wounds were treated topically with single daily dose BSA+IGF-I (1,5ng/ml). After these administrations, on the 3rd and 7th days of wound healing, rats were sacrificed. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARs), glutathione (GSH), nitric oxide (NOx) and ascorbic acid (AA) levels were measured spectrophotometrically in wound tissues. The results were expressed as the mean $\pm$ standard deviation of the arithmetic. Mean differences were compared by Mann-Whitney U test ($p < 0,05$). IGF-I significantly increased TBARS levels in early phase of wound healing. In contrast, it significantly decreased TBARS levels in later phase of healing. In the IGF-I treated groups, NOx levels were altered when compared with other groups. It is thought to contribute to the increase of wound tissue antioxidant capacity by increasing non-enzymatic antioxidant levels. In the light of these findings, IGF-I supplementation may be protective against oxidative events depending on time in wound healing process.

Science Code : 20317

Key Words : Diabet, Insulin Like Growth Factor-I, Oxidative Stress, Wound Healing

Page Number : 86

Supervisor : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışmanım Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER'e, kıymetli tecrübeleriyle bana yol gösteren Doç. Dr. K. Barbaros BALABANLI'ya, ayrıca manevi desteklerini esirgemeyen eşime, aileme ve dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Yara ve Yara İyileşmesi	7
2.1.1. Tanımı	7
2.1.2. Yara tipleri	7
2.1.3. Yara iyileşmesinin evreleri.....	8
2.1.4. Yara iyileşmesinin tipleri	15
2.1.5. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	17
2.2. Diabetes Mellitus	22
2.2.1. Tanımı ve tarihçesi.....	22
2.2.2. Sınıflandırması	23
2.2.3. Epidemiyoloji ve prevalans.....	29
2.2.4. Tanı	30
2.3. Büyüme Faktörleri	31

	Sayfa
2.3.1. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)	34
2.4. Oksidatif Stres.....	39
2.4.1. Serbest radikaller	39
2.4.2. Antioksidan sistem.....	46
2.5. Diabetes Mellitus'un, IGF-I'in ve Serbest Radikallerin Yara İyileşmesine Etkisi...	52
3. MATERYAL VE METOT	57
3.1. Deney Protokolü	57
3.2. IGF-I Preparatının Hazırlanması	57
3.3. Diyabet Modelinin Oluşturulması	57
3.4. Yara Modelinin Oluşturulması	57
3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması	58
3.6. Yöntemler	60
3.6.1. Dokuda TBARS tayin yöntemi	60
3.6.2. Dokuda GSH tayin yöntemi	60
3.6.3. Dokuda NOx tayin yöntemi	60
3.6.4. Dokuda AA tayin yöntemi	61
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	61
4. BULGULAR	63
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	67
KAYNAKLAR	71
ÖZGEÇMİŞ	85
DİZİN	86

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. WHO kriterlerine göre oral glikoz tolerans testi yorumu	30
Çizelge 2.2. Büyüme faktörlerinin etki mekanizmaları	31
Çizelge 4.1. Yara dokusundaki TBARS, GSH, NOx ve AA seviyeleri aktivitesi.....	63



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Yara iyileşmesinin evreleri	15
Şekil 2.2. Primer ve sekonder yara iyileşmesi	17
Şekil 2.3. Büyüme faktörlerinin etki mekanizmaları	32
Şekil 2.4. IGF-I'in aminoasit dizilişi	35
Şekil 2.5. IGF-I gen dizilim ve varyasyonları.....	36
Şekil 2.6. IGFBP ile IGF taşınım ve sinyal yolları	38
Şekil 4.1. Gruplara ait TBARS seviyelerinin günlere göre değişimi.....	64
Şekil 4.2. Gruplara ait GSH seviyelerinin günlere göre değişimi.....	64
Şekil 4.3. Gruplara ait NOx seviyelerinin günlere göre değişimi.....	65
Şekil 4.4. Gruplara ait AA seviyelerinin günlere göre değişimi.....	65

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. (a) Omurganın her iki yanında yaklaşık 5 cm uzunluğunda yapılan kesi yarası (b) Süturla adapte edilen kesi yarası	59
Resim 3.2. Alınan yara dokusu.....	59
Resim 4.1. Deney gruplarının tümüne ait kesi yaralarının morfolojik görüntüleri	66



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simge	Açıklama
cm	Santimetre
CuCl₂	Bakır (II) klorür
g	Gram
H₂O₂	Hidrojen peroksit
H₂SO₄	Sülfürik asit
HOCl	Hipokloröz asit
Fe	Demir
kDa	Kilo dalton
kg	Kilogram
LH	Yağ asidi
LOO[•]	Lipit peroksil radikali
LOOH	Lipit hidroperoksit
mg	Miligram
ml	Mililitre
ng	Nanogram
Na₂CO₃	Sodyum karbonat
Na₂HPO₄	Disodyum fosfat
NaNO₂	Sodyum nitrit
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
O₂^{••}	Süperoksit radikali
O₃	Ozon
OH[•]	Hidroksil radikali
ONOO⁻	Peroksinitrit
rpm	Dakikadaki devir sayısı

Simge	Açıklama
U	Ünite
VCl₃	Vanadyum 3 klorür
μmol	Mikromol

Kısaltmalar	Açıklama
AA	Askorbik asit
ADA	Amerikan diyabet derneği
AGE	İleri glikasyon son ürünleri
ATP	Adenozin trifosfat
BHT	Bütil hidroksi toluen
BSA	Sığır serum albumin
CAT	Katalaz
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DTNB	5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit
ECM	Ekstrasellüler matriks
EDTA	Etilendiamin tetra asetik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FDA	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GDP	Guanozin difosfat
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GST	Glutasyon S transferaz
GTP	Guanozin trifosfat

Kısaltmalar**Açıklama**

GÜDAM	Gazi üniversitesi laboratuvar hayvanları yetiştirme ve deneysel araştırma merkezi
IDDM	İnsüline bağımlı diabetes mellitus
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme faktörü-I
IGF-II	İnsülin benzeri büyüme faktörü-II
IGF-BP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler
IGF-R	İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
KGF	Keratinosit büyüme faktörü
MAPK	Mitojen ile aktifleşen protein kinaz
MDA	Malondialdehit
MMP	Matriks metallo proteinaz
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NBT	Nitro blue tetrazolyum
NDDG	Ulusal diyabet veri grubu
NGF	Sinir büyüme faktörü
NIDDM	İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PCA	Perklorik asit
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
PI3K	Fosfatidil inositol 3-kinaz
PKC	Protein kinaz C

Kısaltmalar	Açıklama
PLC-γ	Fosfolipaz C- γ
ROT	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
STZ	Streptozotosin
T1DM	Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TBA	Tiyobarbitürik asit
TBARS	Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri
TCA	Trikloroasetik asit
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü- β
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α
TURDEP	Türkiye diyabet epidemiyoloji projesi sonuçları
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WHO	Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ

Yara canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır [1, 2]. Yara iyileşmesi travma ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan hücresel ve biyokimyasal olaylar sürecidir. Operatif veya travmatik olarak dokunun hasar görmesini takiben, her organizmanın öncelikli görevi; kanamayı durdurma, enfeksiyonu önleme, bozulan anatomik bütünlük ile fonksiyonel yapıyı onarmaktır [3]. Yara iyileşmesinde tüm olaylar iç içe geçmiş ve eş zamanlı olmasına rağmen, daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma ve yeniden şekillenme (remodelling) olmak üzere üç evreye ayrılabilir [3-7]. Bu süreç büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler tarafından düzenlenmektedir [8]. Yara iyileşmesinde etkili olan bazı büyüme faktörleri; insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotelial büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF)'dir [9]. Yara iyileşme sürecini etkileyen genel ve lokal faktörler bulunmaktadır. Lokal faktörler; gerilim, yabancı cisimler ve kontaminasyon, sıcaklık, travma, doku tipi ve radyasyondur. Genel faktörler ise büyüme faktörleri, hastalıklar, anemi, yaş ve beslenmedir [10].

Diabetes mellitus (DM), pankreasın yeterince insülin üretemediği veya vücudun, üretilmiş insülini etkili şekilde kullanmadığı durumlarda oluşan kronik bir hastalıktır. Bu durum, başta kan damarları ve sinirler olmak üzere çoğu vücut sistemlerini ciddi biçimde hasara uğratan kan şekeri düzeyinin artmasına (hiperglisemiye) neden olur [11]. Bilindiği gibi DM, günümüz insanının yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbitide riski taşıyan bir hastalıktır [12]. Dünyada yaygın olarak kullanılan diyabet tanı kriterleri Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından belirlenmiştir. Buna göre DM'nin en basit tanısı açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/dl' nin üzerinde olması ve poliüri, polidipsi, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir [12]. DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. 2000 yılında diyabetle ilgili yapılan öngörülerde 2030 yılında dünya çapında 366 milyon kişinin hastalıktan etkileneceği belirtilmiş; 2002 yılında ise hastalıktan etkilenen kişi sayısı 200

milyonu aşmış ve 2010 yılında 285 milyon kişi, yani dünyadaki erişkin nüfusun %6,4'ü bu hastalıktan etkilenir hale gelmiştir. Türkiye'de 2000 yılında 2 920 000 kişi diyabet hastasıyken, 2030 yılında öngörülen sayı 6 422 000 kişidir. Hastalık dünyada en sık olarak Hindistan, Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülür [13]. Diyabetik hayvan modellerinde ve insanlarda; yeterli büyüme faktörü üretilmemesi, büyüme faktörü yıkımının ve serbest radikallerin artması yara iyileşmesindeki gecikmesinin en önemli nedenleri arasında gösterilmektedir [14]. Diyabetlilerde görülen yetersiz yara iyileşmesinin inflamatuvar faz sırasındaki anormal doku cevapları ile ilgili olduğu düşünülmektedir [15]. Yara bölgesinde hücre birikiminin azalması, inflamatuvar hücre yoğunluğunun azalmasına ve böylece inflamatuvar mediatörlerin azalmasına yol açmaktadır. Bu da fibroblast göçünün yavaşlamasına ve kollajen sentezinde azalmaya neden olur ve bu da yara geriliminin azalmasıyla sonuçlanır. Azalmış anjiyogenezin yol açtığı hipoksi ve enfeksiyon riskinde artışın haricinde diyabetik yara iyileşmesinde bahsedilen problemlerin çoğunluğu inflamasyon periyodunda yer almaktadır. Bu da bu periyodun dengesinin yara iyileşmesinin temelini oluşturduğunu gösterir [15]. Diyabetik hastaların %98'inde kapiller endotelinin bazal membran fonksiyon bozukluğu sebebiyle vazodilatasyon cevabı bozuktur. Bu sertliğin sebebi protein glikolizasyonudur [15]. Hasar görmüş endotel tamir edilirken hücre içi yüksek glikoz endotel hücrelerince bazal membran sentezini uyarır. Aşırı protein birikimi ile yeni oluşan bazal membran kalınlaşır ve kapiller geçirgenlik azalır. Sonuç olarak lökosit ve eritrosit göçü azalır [15]. Ayrıca yara bölgesine gelen inflamatuvar hücrelerin yara alanını terk etmeleri gecikir ve kronik inflamasyon oluşur [15]. Diyabette yara iyileşmesinin erken evrelerinde lökosit aktivitesinin bozulması daha sonraki evrelere de etki ederve fibroblast çoğalması ve kollajen sentezini de önler. Bozuk granülasyon dokusu oluşur. Diyabette yara iyileşmesinin bozukluğunun bir başka nedeni de kollajen sentezinin seçici inhibisyonudur. Farmakolojik olarak diyabet oluşturulmuş hayvanlarda kontrol grubuna göre % 30 daha az kollajen içeriği saptanmıştır. Diyabette kollajenin glikolizasyonu da diyabetik olmayanlara göre daha fazla artış göstermiştir. Kollajen sentezindeki azalmaya bağlı olarak diyabette yaranın kopma kuvvetinde azalma belirlenmiştir [15].

Büyüme faktörleri ağırlıkları 4 000-60 000 dalton arasında değişen [16], hücrelerin büyümelerini ve farklılaşmalarını lokal veya sistemik çeşitli yollarla etkileyen polipeptid yapılı proteinlerdir [17]. Büyüme faktörleri, hücresel fonksiyonları endokrin, parakrin, otokrin veya intrakrin mekanizmalarla sağlar. Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi

etkileyebilmesi, o hücrenin, o faktör için reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Reseptöre bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla tirozin kinaz uyarılarak sağlanır. Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörü bulunur. Büyüme faktörlerinin o bölgedeki konsantrasyonu ve reseptöre bağlanan miktarı, elde edilecek sonucu belirler. Matriks de, büyüme faktörlerinin çözünürlüğünü değiştirerek, hücrel aktiviteyi düzenleyecek faktör konsantrasyonunun değişmesini sağlayabilir. Ayrıca matriks, büyüme faktörlerinin bağlanıp çözülmesini ayarlayarak, ortamdaki faktörler için rezervuar görevi görür. Yine matriks, herhangi bir hücrenin, herhangi bir büyüme faktörüne vereceği yanıtı belirleyebilir [18]. Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde yer alan inflamatuvar hücreler, trombositler, fibroblastlar, epitel hücreleri ve endotel hücreleri dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından sentezlenen ve salgılanan düzenleyici polipeptitlerdir [19]. Bu polipeptitler, hücrenin büyümesi, sağkalımı ve ölümünde önemli bir rol oynamaktadır [20].

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi (somatomedinler); büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve insülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II)), hücre yüzey reseptörleri (insülin benzeri büyüme faktörü-I reseptörü (IGF-IR) ve insülin benzeri büyüme faktörü-II reseptörü (IGF-IIR)), yüksek afinite bağlanma proteinleri (insülin benzeri büyüme faktörübağlayıcı proteinler (IGFBP-I-VI)) ve birkaç düşük afiniteli IGFBP ilgili proteinler gibi IGFBP proteazların karışık koordinasyonunu içerir [21, 22, 23]. Esas olarak hepatosit ve fibroblastlarca sentezlenir [16]. Dolaşımdaki başlıca somatomedinler; IGF-I (Somatomedin-C) ve IGF-II dir. IGF-I 70 aminoasit içeren 3 disülfid bağı ile bağlı yaklaşık 7500 dalton ağırlığında olan bir büyüme faktörüdür [23-26], yapı bakımından proinsüline ve insülin reseptörüne de bağlanmasıyla da insüline benzer. Aminoasit yapısı % 43 oranında insülinin A ve B zincirlerine benzer. IGF-I'de ayrıca 12 aminoasitten oluşan C bölgesi ve 8 amino asitten oluşan D bölgesi mevcuttur. İnsan plazmasındaki IGF-II ise 67 aminoasitten oluşmaktadır. Yaklaşık 7471 dalton ağırlığında bir polipeptittir. IGF-II % 65 oranında IGF-I'e, % 41 oranında da insülinin A ve B zincirlerine benzer. IGF-II'nin de C ve D bölgeleri mevcuttur [23-25]. Ayrıca yapılan çalışmalarda insanda IGF-I'in 12. kromozomun uzun kolunda, IGF-II'nin ise 11. kromozomun kısa kolunda kodlandığı belirtilmiştir [25, 27]. İnsulin benzeri büyüme faktörleri molekül yapılarındaki C zincirlerinin ayrılmamış olması ve A zincirlerinin ucunda D domeini denilen bir uzantıya sahip olmaları hariç insülin molekülüne benzerler [25].

Somatomedinlerin büyüme üzerindeki birçok etkisi, insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzemektedir. Bu nedenle somatomedinler diye adlandırıldıkları gibi, insülin benzeri büyüme faktörleri olarak da adlandırılırlar. İnsülin benzeri büyüme faktörleri ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday tarafından sülfasyon faktörü olarak tanımlanmıştır. 1972'de somatomedin olarak isimlendirilmiş, 1978'de pro-insüline yapısal benzerlikleri gösterilmesiyle birlikte insülin benzeri büyüme faktörleri adı kullanılmaya başlanılmıştır [22, 24, 25]. Birçok çalışmada IGF-I'in yara iyileşmesinin düzenlenmesi ve hızlandırılmasında önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.

IGF-I yara iyileşmesinde; fibroblast proliferasyonunu uyarmada PDGF ile birlikte çalışır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve FGF gibi maddeler, hücrelerin, hücre siklusuna erken girmelerini sağlar (G0 ve G1); kompetans faktörü olarak davranırlar. İnsülin, EGF ve somatomedinler de progresyon faktörü olarak davranır ve hücre siklusunun diğer basamaklarının ilerlemesini sağlar (S1, G2, M) [16]. IGF ve birçok büyüme faktörü, yara iyileşmesinin farklı aşamalarında rol oynamaktadır. Zhou ve arkadaşları (1997), erken yara iyileşmesinde EGF, FGF, PDGF, transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α), TGF- β gibi büyüme faktörlerinin etkisini göstermek için immünohistokimyasal olarak çalışmışlardır. Çalışmada bu büyüme faktörlerinin erken deri yarasının aynı bölgesinde sentezlenip, dağılım gösterdikleri sonucuna varmışlardır. Bu büyüme faktörlerinin ekspresyon bölgesi, inflamatuvar hücreler ve fibroblastlardır. Çalışmada yara dokusunda ilk 3 saatte hiçbir büyüme faktörü bulunamamış, ancak 6. saatten sonra ortaya çıkan büyüme faktörleri 1. günde maksimum düzeye ulaşmış ve 2. ve 3. günlerde azalmaya başlamıştır [28]. Bhora ve arkadaşları (1995), insan derisindeki hücre çoğalması ve epitelizasyon ile ilgili olarak, IGF-I, EGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaların sonucunda bu faktörlerin epitelizasyonu uyardıkları ve yara iyileşmesindeki önemli mitojenler olduğu sonucuna varılmıştır [29]. Wagner ve arkadaşları (2003), akut ve kronik yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin etkileri üzerine yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, tüm IGF proteinlerinin yaralanma oluştuktan sonra yüksek konsantrasyonda bulunduklarını saptamışlardır [30]. Brown ve arkadaşları (1997), genetik diyabetli farelerde oluşturdukları deri yaralarında, IGF-I ve II'nin lokalizasyonunu göstermeye çalışmışlardır. Sonuç olarak IGF-I'in yara iyileşmesinde daha majör bir rol oynadığı ve genetik diyabetli farelerdeki defektif yara iyileşmesinin (IGF-I'in azalmış) düzeylerine bağlı olduğu saptanmıştır [31]. Ömeroğlu ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmada normal yara dokusunda 3.günde ortaya çıkan IGF-I tutulumuna karşın, 3 günlük diyabetik

yara dokusunda epidermis ve dermisteki doku bütünlüğündeki bozulmanın halen devam etmekte olduğu görülmüştür. 10. gündeki normal yara dokusunda, epidermin tüm katlarında ve yara bölgesine komşu kıl folliküllerinde, 14. günde kan damarlarının endotel hücrelerinde ve fibroblastların çekirdeklerinde IGF-I tutulumu söz konusu iken, 14.gündeki diyabetik yara dokusunda yara uçlarının henüz karşı, karşıya gelebildiği, ancak tam bir yara iyileşmesinin gerçekleşmediği görülmüştür. Sonuç olarak normal yara dokusunda erken dönemlerde ortaya çıkan IGF-I tutulumunun, diyabetik yara dokusunda geç dönemlerde bile hala ortaya çıkmamış olduğu görülmüştür. Bunun da diyabetik yara dokusunda iyileşmeyi geciktiren önemli faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür [32].

Oksidatif stres, serbest radikal üretimi ve vücudun antioksidan mekanizmalar ile kendini savunması arasındaki orantısızlık olarak tanımlanabilir [33]. Bu dengedeki bozulma çok çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında, kanser oluşumunda, diyabette, iskemi/reperfüzyon travmalarında, inflamatuvar hastalıklarda, nöro-dejeneratif hastalıklarda ve yaşlanmanın etiopatogenezinde rol almaktadır [33]. Diyabetik yaralarda serbest radikallerin oluşumu ve bunları ortadan kaldıran antioksidan mekanizmalar arasında dengesizlik olduğu bilinmektedir. Bu durumun, diyabette süregelen hiperglisemi varlığında glikozun ve glikolize proteinlerin otooksidasyonu sonucu serbest radikallerin artışı ve savunma mekanizmalarının azalması ile açıklanmaya çalışılmaktadır [34].

Serbest radikaller; dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron taşıyan kimyasal olarak reaktif atom veya moleküllerdir. Bunlar ortaklanmamış elektronlardan dolayı reaktiftirler [35]. İnsan vücudunda moleküler oksijenin kullanılma oranı ve dağılımı çok yüksek olduğundan serbest radikal denilince ilk akla gelen bileşikler serbest oksijen radikalleridir [35]. Biyolojik sistemlerdeki serbest oksijen radikalleri (Reaktif oksijen türleri, ROT) singlet oksijen (singlet O_2), süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$), hipokloröz asit ($HOCl$), gibi oksijenden oluşan radikaller ve nitrik oksit (NO) radikalidir ve bu serbest radikaller oksidatif stresin haynağını oluştururlar [35]. Başlıca serbest radikaller mitokondriyal elektron transport zinciri, endoplazmik retikulum, redoks döngüsü, araşidonik asit metabolizması ve solunumsal patlama gibi olaylar sırasında meydana gelmektedir. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, deoksiribonükleik asit (DNA) ve karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklere etki ederek yapılarının bozulmasına neden olmaktadır [35].

ROT'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdikleri hasarı önlemek üzere organizmayı koruyan sistem antioksidan savunma sistemi olarak bilinir. Antioksidanlar endojen enzim olanlar ve enzim olmayanlar ve eksojen olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Enzim olan endojen kaynaklı antioksidanlar; Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismütaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S-transferaz (GST), hidroperoksidazdır. Enzim olmayan endojen kaynaklı antioksidanlar; melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, albumin vb. moleküllerdir. Eksojen kaynaklı antioksidanlar ise vitamin eksojen antioksidanlar (vitamin E, askorbik asit, folik asit) ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar (ksantin oksidaz inhibitörleri, sitokinler, nötrofil adezyon inhibitörleri) olarak sınıflandırılır [35].

Birçok büyüme faktörünün yara dokusundaki oksidatif olaylar üzerine etkilerini gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen, yara iyileşmesinde önemli olan IGF-I'in diyabetik yara iyileşmesi sürecindeki oksidatif olaylar üzerine etkilerini zamana bağımlı olarak gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile diyabetik hale getirilmiş ratlarda oluşturulan dorsolateral kesi yaralarına topikal olarak uygulanan IGF-I'in, yara iyileşmesi sürecinde yara dokusundaki oksidatif olayların zamana bağımlı etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara ve Yara İyileşmesi

2.1.1. Tanımı

Yara canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır. Yara iyileşmesi travma ile başlatılan sistematik, hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır. Yara iyileşmesinin temel prensibi doku hasarını en aza indirmek, yeterli doku perfüzyon ve oksijenleşmesini, bunun yanı sıra dokunun düzgün beslenmesini ve nemlenmesini sağlamaktır [1, 2].

Yara iyileşmesinde tüm olaylar iç içe geçmiş ve eş zamanlı olmasına rağmen, daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma ve yeniden şekillenme (remodelling) olmak üzere üç evreye ayrılabilir [3-7]. Bu süreç büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler tarafından düzenlenmektedir [8].

Yara iyileşmesi sürecini tetikleyen ana hücreler makrofaj hücreleri olup bu hücreler yabancı cisimcikleri uzaklaştırır ve granüler doku gelişimine engel olurlar. Ardından fibroblastlar ve endotelial hücreler yara bölgesine göç eder ve doku geçirgenliği ile kollajen liflerinin üretimini artırır. Bu aşamada fibroblast proliferasyonu ve dolayısıyla kollajen sentezi olur. Yara izi oluşum süreci yeni damarların meydana gelmesi ve yara kontraksiyonu ile devam eder. Neovasküler doku ve makrofaj hücreleri enzimler, oksijen ve vitaminler gibi kimyasal medyatörleri kaliteli fibroblast ve kollajen sentezi oluşturmak üzere dokulara taşırlar [1].

2.1.2. Yara tipleri

Cildin alt katmanlarının dış ortamla temasına göre yara tipleri, açık ve kapalı yaralar olmak üzere iki temel grupta değerlendirilebilir. Yaraları aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz:

I. Mekanik travmalara bağlı yaralar

A. Künt travmatik yaralar

1. *Abrazyon / sıyrık*
2. *Bere / Kontüzyon*
3. *Laserasyon / yırtık*
4. *Kemik kırıkları*

- B. Kesici alet yaraları
- C. Kesici-delici alet yaraları
- D. Kesici-ezici alet yaraları
- E. Delici alet yaraları
- F. Ateşli silah yaraları

II. Fiziksel travmalara bağlı yaralar

- A. Isı yaraları
- B. Işık yaraları
- C. Elektrik yaraları
- D. Barotravma yaraları
- E. Elektrik yaraları

III. Kimyasal travmalara bağlı yaralar

- A. Asit
- B. Baz

IV. Biyolojik etkilere bağlı yaralar

- A. Hayvan ısırık yaraları
- B. Böcek sokmalarına bağlı yaralar
- C. Toksinler [36]

2.1.3. Yara iyileşmesinin evreleri

Yara iyileşmesinde tüm olaylar iç içe geçmiş ve eş zamanlı olmasına rağmen, daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla yara iyileşmesi; inflamasyon, hücresel proliferasyon ve remodelling olmak üzere üç evreye ayrılmıştır [37]. Bu evreler hem katabolik hem de anabolik süreçleri içermektedir [1].

İnflamasyon evresi

İnflamasyon evresi yara iyileşmesinin temel basamağıdır ve yaralanmadan hemen sonra gerçekleşir [38]. Travmadan sonraki 5-10 dakika içinde hemostazi sağlamak için damarlarda vazokonstriksiyon gelişir. Vazokonstriksiyon yardımı ile kanamanın durdurulmasını takiben plazma ve doku kaynaklı inflamatuvar mediatörler, lokal vazodilatasyon oluşturarak vasküler permeabilitede artışı sağlar. Vazodilatasyonun erken döneminde histamin ve serotonin, 3-4 saatlik geç döneminde ise bradikinin ve lökotrienler etkindir. İnflamatuvar mediatörlerden histamin; arteriol, kapiller ve venüllerde albumin, globulin ve fibrinojen gibi plazma proteinlerinin geçirgenliğini artırır [39]. İyileşme süreci, yaralanmayı takiben trombositlerin kollajenle temas ettikleri anda başlar. Trombosit adhezyonu, agregasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin salınımı sonucunda fibrin pıhtısı oluşur. Fibrin pıhtısı iyileşmenin ileri dönemlerinde geçici ekstrasellüler matriks oluşumuna katkıda bulunur [40]. Trombositler, pıhtı oluşumunun yanı sıra çok sayıda büyüme faktörleri ile birlikte vazoaaktif maddenin salgılanmasında görev alırlar. Trombositlerin sentezlediği bazı maddeler; PDGF, TGF- β , TGF- α , FGF, IGF-I, VEGF, trombosit faktör IV, fibronektin, serotonin, trombosit aktive edici faktör (PAF), adenosin difosfat, tromboksan A2, fibrinojen, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi faktörler ile, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-I (IL-1)'dir. Trombositlerden salgılanan bu büyüme faktörleri sayesinde fibroblast ve diğer mezenkimal hücrelerin etkinliği başlatılmış olur [18, 41].

İnflamasyon evresinde; damar genişlemesi (vazodilatasyon) sonucu yara alanındaki kan damarlarının seçici geçirgenliğinin artması ve kemotaktik uyarıların etkisi ile yara bölgesine ilk gelen hücreler nötrofillerdir. Bu olaya diapedezdenir. Nötrofiller enfeksiyon karşısındaki ön savunma duvarını oluştururlar. İlk 3 gün boyunca yara bölgesinde egemen hücre olarak bulunurlar. Yaranın temizlenmesi için ürettikleri enzimler ve serbest radikaller aracılığıyla bakterileri ve yabancı maddeleri fagositoz yolu ile ortadan kaldırır [38]. Nötrofilleri yara bölgesine çeken uyarı, etkin hale gelmiş makrofajlardan salgılanan PDGF, TNF- α , IL-I ve interlökin-VI (IL-VI)'dan ileri gelir. Aktif nötrofiller, oksidatif patlama olarak adlandırılan Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enziminin kullanıldığı bir reaksiyon ile ROT sentezini gerçekleştirerek bakterilerin yok edilmesini sağlar. Oksidatif patlama olarak tanımlanan bu sentez, hem hücre içinde hem de

hücre dışında gerçekleşebilir. Bu reaksiyon sonucunda oluşturulan O_2 molekülleri SOD enzimi varlığında H_2O_2 moleküllerine dönüştürülür. Nötrofillerin azurofilik granüllerinde depolanmış olan H_2O_2 klor iyonu varlığında miyeloperoksidaz enzimi ile hipoklorik asit'e çevirebilir. H_2O_2 aynı zamanda demir iyonu varlığında kendiliğinden $OH\cdot$ radikaline de dönüşebilir. $OH\cdot$ radikali sadece bakteriler için öldürücü değil doku hücrelerini de harap edici özelliği olan son derece aktif bir oksitleyicidir [42].

Lenfositler yara bölgesine nötrofillerden sonra gelirler. Lenfositler, yüksek oranda yabancı madde bulunan yaralarda inflamasyonun derecesini belirleyen çok önemli bir role sahiptirler. Makrofajlar yara bölgesinde bulunan bakteri ya da ekstrasellüler proteinleri parçalayarak lenfositlere sunarlar. Bu uyarı lenfositlerin proliferasyonuna ve sitokin salgılamasına neden olur. T lenfositler, hedefi monosit ve makrofaj olan İnterferon-gama ($IFN-\gamma$) sentezi yaparlar. $IFN-\gamma$ monositlerden $TNF-\alpha$ ve $IL-1$ sentezini artırırken prostaglandin sentezini inhibe eder. Prostaglandin sentezinin azalması ise inflamatuvar mediatörlerin artmasına neden olur. Lenfositlerden salgılanan $IFN-\gamma$, glukozaminoglikan ve kollajen sentezini inhibe etmektedir. Bu kronik yaralar açısından önemlidir. Lenfositler aynı zamanda dolaylı yoldan intrlökin-II ($IL-2$) sentezini uyararak monositlerin antimikrobiyal etkinliğini artırır. Mast hücreleri yara iyileşmesinde önemli rol oynayan bir başka hücredir. Yara bölgesinde bulunan mast hücreleri enzim, histamin ve diğer aktif aminleri sentezleyerek yara bölgesindeki inflamasyonun karakteristik bulgularının ortaya çıkmasına neden olurlar [43].

Yara iyileşmesinde görev alan hücrelerin en önemlilerinden birisi de makrofajlardır. Makrofajlar, birçok sitokin salgılayarak iyileşme sürecini düzenler. Monositler, yara bölgesine lökositlerin kemoatraktan faktörleri sayesinde lenfositlerle aynı zamanda gelirler. Yara bölgesine gelen monositler, yara makrofajlarını oluşturur. Yara makrofajları nötrofillerin aksine tüm inflamatuvar evre boyunca görülür. Makrofajların özelleşmiş bir şekli olan yara makrofajları normal yara iyileşmesi için en önemli hücrelerdir. Monosit ve makrofajdan yoksun bir yara iyileşmesinde debridman yeterli düzeyde olamamakta, fibroblast ve endotelial hücre proliferasyonu gecikmektedir. Makrofajlar PDGF, $TGF-\alpha$, intrlökinler ve TNF gibi faktörler salgılayarak fibroblast göçü, proliferasyonu ve kollajen sentezi düzenlemesinin merkezinde rol alırlar. Makrofajlar aynı zamanda fagositoz görevini de üstlenirler [43]. TNF ve $IL-1$ gibi sitokinler makrofajlarda bulunan

indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini uyararak fazla miktarda NO yapımına neden olurlar. NO ya peroksinitrit ya da hidroksil radikaline dönüşerek patojenlerin yok edilmesini sağlar. NO ayrıca *Staphylococcus aureus*'un etkisiz hale getirilmesinde ve DNA virüslerinin hücre içi replikasyonun engellenmesinde görev alır. Yara bölgesinde makrofajların görülmeye başlaması inflamatuvar evrenin tamamlanarak, proliferatif evreye geçildiğinin işareti olarak kabul edilmektedir [44].

Yara oluşması ile başlayan koagülasyon süreci fibrin pıhtısının oluşumu ile sonuçlanır. Fibrin, hemostazı sağlayacak pıhtı oluşumunu, yara uçlarının kapanmasını ve bakteri kontaminasyonunu önlemesine karşın yara iyileşmesi sürecinde epitelizasyonu ve kollajen sentezini engelleyerek hücre göçünü zorlaştırmaktadır. Fibrinin bu olumsuz etkisini fizyolojik olarak ortadan kaldıran metalloproteinaz enzim grubudur. Nötrofiller, elastaz ve kollajenaz gibi proteazları ekstrasellüler alana salgılayarak ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yıkımına neden olur. İyileşme sürecinde nötrofillerin proteaz salgısının yanı sıra makrofajlar, mast hücreleri, endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar da metalloproteinaz sentezleyebilirler. Sağlam dokular ise çeşitli proteaz inhibitörleri sayesinde korunmaktadır [45, 46].

Proliferasyon evresi

İyileşmenin ikinci evresi olan proliferasyon, yeni damarların oluşumu, kollajen fibrillerin sentezi, fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinin çoğalması ile tanımlanır. Bu evrede inflamasyon hücrelerinin sayısı azalırken fibroblastların sayısı artar. Proliferasyon evresinde etkin hücreler fibroblast, epitel ve endotel hücreleridir. Bu evrede makrofajlar, fibroblast hücrelerinin çoğalması ve anjiyogenez için gerekli büyüme faktörlerinin kaynağını oluşturur [38].

Bu evrede granülasyon dokusunu oluşturmak için hücrelerde ve hücreler arası matriks elemanlarında büyük artış gözlenir. Bu matriks, makrofajlar, fibroblastlar ve kapiller boyunca yerleşik endotel hücreleriyle bunlara eşlik eden fibronektin, laminin, kollajen ve hyalüronik asitten zengin proteoglikanlardan oluşur. Matrikste yer alan kollajen ilk başta Tip III olmasına rağmen iyileşmenin ileri aşamalarında Tip I kollajene dönüştürülür. Proliferatif evrenin baskın hücresi olan fibroblastlar yarada 48-72 saat sonra görülmeye

başlar. Fibroblastlar normal dermiste az ve dinlenme halinde bulunurken, yara dokusunda sayıları artarak aktif halde bulunurlar. Makrofajlar, salgıladıkları PDGF, TGF- β ve TNF gibi sitokinler ile fibroblastların migrasyonunun, proliferasyonunun ve bunların kollajen sentez ve yıkımının kontrolünü sağlayan anahtar hücrelerdir. FGF, fibroblastlar tarafından sentezlenerek kendi hücre serilerinde proliferasyona neden olmaktadır. Yara fibroblastlarının kaynağı bölgesel konnektif doku fibrositleridir. Fibroblastlar yara iyileşmesi için çok önemli olan kollajen ve glikozaminoglikan (GAG) sentezlerler. Glikozaminoglikan'ın hyaluronik asit, kondroitin 4 sülfat, dermatan sülfat ve heparan sülfattan ibaret dört ana türü mevcuttur. Bu dört formun oluşturduğu amorf jel yapı "ground substance" olarak adlandırılır ve kollajenin depolanması ve birikebilmesi açısından önemlidir. Fibroblast proliferasyonunun olduğu, kollajen sentezinin arttığı bu dönem yaklaşık üç hafta sürer. Yara dokusundaki kollajen içeriği yara gerim kuvveti ile doğru orantılıdır. Kollajen yapımının uyarılması büyüme faktörleri ile olabildiği gibi hipoksi veya laktik asit gibi anaerobik metabolizma ürünleri ile de olabilmektedir. Kollajen yapımı birinci haftada en üst düzeye çıkmakta ve olgunlaşmamış kollajen lifleri histolojik olarak görülebilmektedir [47].

TGF- β_1 trombosit, makrofaj ve T lenfositlerden salgılanan önemli bir sitokin olup fibroblast fonksiyonlarını düzenleyen ana sinyali oluşturur. Ekstrasellüler matriks elemanlarının sentezinin düzenlenmesinde rol oynar. TGF- β_1 fibroblastlar için kemoatraktan olup kollajen I, II ve V ile fibronektin, proteoglikan ve diğer ekstrasellüler matriks komponentlerinin sentezini uyarır. Fibroblast proliferasyonunu stimüle ettiği bilinen diğer faktörler de TNF- α ve IL-1'dir [48, 49, 50].

Bağ dokusunun ana molekülü kollajendir. Kollajen fibrilleri, kovalent bağlarla birbirlerine bağlanarak kollajen liflerini oluşturur. Kollajen, insan vücudunda en çok bulunan proteinlerden biri olup total vücut proteininin %30'unu oluşturur. Kollajen yapımı, yara iyileşmesinde matriksin anjiogenez ve dokunun yeniden şekillenmesi için uygun hale gelmesini sağlayan temel basamaktır. Kollajen üretim hızı birçok faktöre bağlıdır. Bunlardan en önemlisi dolaşım yeterliliği ve doku oksijen basıncıdır. Parsiyel oksijen basıncı 250 mmHg iken kollajen sentez hızı en üst düzeyde, 20-25 mmHg düzeyinde sentez hızı yarıya düşmektedir. Kollajen yapımı oksijene bağımlı bir kaç basamakta gerçekleşir. Kollajen sentezine katılan enzimlerden propolil hidroksilaz, lizil oksidaz ve

lizil hidroksilazın fonksiyon gösterebilmesi için moleküler oksijen kofaktör görevi görür. Kollajen sentezi için ayrıca demir, askorbik asit, piridoksin ve bakır gereklidir. Fibroblastların proliferasyonu için yeterli parsiyel oksijen basıncının varlığı önemli bir ihtiyaçtır. Fibroblastların aktif olarak proliferasyona uğramaları için gereken parsiyel oksijen basıncının 15 mmHg'nın üzerinde olduğu bulunmuştur [43].

Klinik olarak yara iyileşmesi epitelizasyonun tamamlanmış olduğuna bakılarak değerlendirilir. Bazal tabakada bulunan keratinositler yeniden oluşan epitelin ana kaynağını oluştururlar. Yaralanmadan yaklaşık 12 saat sonra epitelizasyon başlar, 48 saatte en üst seviyeye ulaşır. Derin yaralarda epitel hücreleri yara kenarlarından gelirken, yüzeysel yaralarda reepitelizasyon kıl folikülü gibi deri eklerinden kaynaklanan hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Tek kat epitel bir kez oluşunca epidermin diğer katları bu hücrelerden gelişir. Epitelizasyon yara oluşmasını takiben başlamakla birlikte çeşitli sitokinler tarafından yönlendirilir. Makrofajlardan salgılanan IL-1 ve TNF- α fibroblastlarda keratinosit büyüme faktörü (KGF) gen ekspresyonuna neden olmaktadır. Fibroblastlardaki bu gen etkinliğine bağlı olarak KGF-I, KGF-II ve IL-6 salgılanması gerçekleşir. Fibroblastlar tarafından sentezlenen bu sitokinler keratinositlerin yara bölgesine göçünü ve çoğalmasını uyarır [43].

Epitelizasyonda rol alan bir diğer önemli bir molekül NO'dur. Uyarılmış keratinositlerden salgılanan IL-6 ve NO, diğer keratinositlerin migrasyon ve proliferasyonunu sağlamaktadır. Keratinosit yoğunluğu arttığı zaman NO miktarı da artmaktadır. NO seviyesi göreceli olarak arttığında ise keratinositlerin çoğalması durarak epidermise dönüşümü başlamaktadır [51].

Yara bölgesindeki yüksek metabolik faaliyet oksijen ve beslenme ihtiyacını artırır. Ortamdaki düşük pH, laktat artışı ve azalmış oksijen basıncı yeni kan damarı oluşumu için uyarıcı faktörlerin salgılanmasına neden olur. Bu asamada angiogenez kritik bir öneme sahiptir. FGF, TGF- β ve VEGF gibi birçok büyüme faktörü angiogenezi güçlü olarak uyarır. Angiogenez doku oksijen seviyelerine bağlı harekete geçen oksijen duyarlı proteinler yoluyla düzenlenmektedir [52, 53]. Hipoksi angiogenezi başlatan ana uyarıcıdır. Hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada birkaç saat hipoksik ortamda tutulan çeşitli hücre kültürlerine, normal oksijen basıncı uygulanmaya başlandığında VEGF, mesajcı

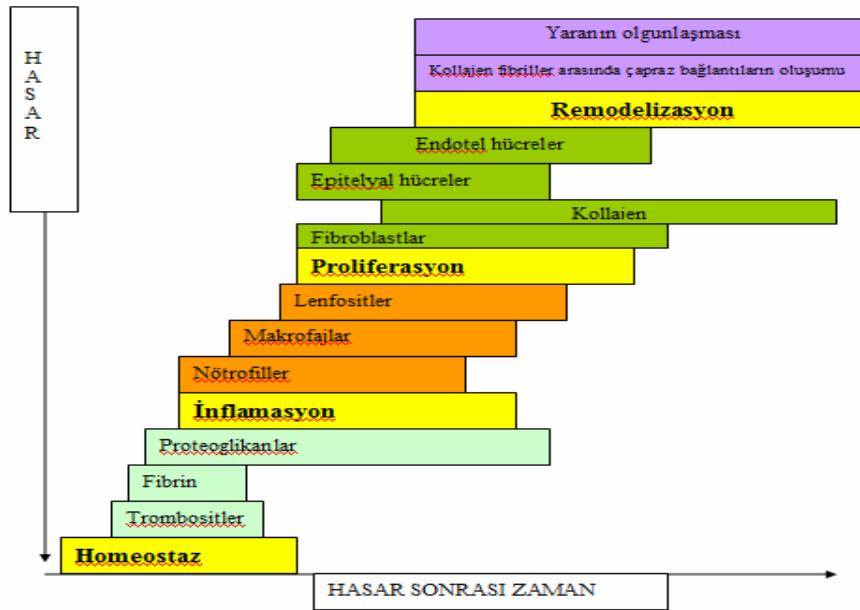
ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunda yükselme görülmüştür [54]. Hipoksinin anjiogenezi başlatmasına rağmen hipoksinin devam ettiği durumlarda anjiogenezin ilerleyemediği bilinmektedir [55]. Yara dokusunu besleyecek kapiller ağ oluşumu, yara uçlarındaki keratinositlerin salgıladığı VEGF ile uyarılarak meydana gelir. VEGF uyarısı subdermal endotelial hücrelerde çoğalmaya yol açarak kapiller tüplerin oluşmasını sağlar. IL-1, TNF- α , KGF ve TGF- β gibi sitokinler keratinositlerde VEGF yapımını uyarırlar. VEGF yapımı ise endotelial hücrelerdeki endotelial nitrik oksit sentaz enzimi (eNOS) tarafından üretilen NO ile sağlanır. NO ve VEGF birbirlerinin yapımını karşılıklı uyararak artırır. Endotel dokunun ürettiği NO ile sağlanan vazodilatasyon dokunun iskemiye uğramasına engel olduğu gibi dokunun beslenememe hasarını da en aza indirmiş olur [56].

Yara kontraksiyonu yaklaşık yedi günde başlar. Bu dönemde yara fibroblastlarının bir kısmı değişime uğrayarak α düz kas aktini içermeye başlar. Bu özelleşmiş hücrelere miyofibroblast denir. Miyofibroblastlar desmozom ve makula yapışkanlıkları ile hücreler arası bağlantı noktalarına sıkıca bağlanırlar [57, 58]. Fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesinde TGF- β_1 gibi bir uyarıcı veya mekanik uyarıcılar da rol oynayabilmektedir. Yara kontraksiyonuna karşı güçlü bir direnç gelişecek olursa kasılma biterek miyofibroblastlarda apoptoz gerçekleşir [59, 60]. Yara yüzeyinin örtülmesi tamamlandıktan sonra epidermal hücreler normal görünümüne dönüşürler ve epidermis keratinize olmaya başlar [38].

Remodelling evresi

İyileşmenin bu evresinde akut ve kronik inflamatuvar hücreler yavaş yavaş azalır. Bol hücreli granülasyon dokusunun yerini daha az hücreli yara dokusu alır. Yara oluşumundan yaklaşık üç hafta sonra kollajen yapımı ve yıkımı arasında denge oluşur. Böylece remodelling evresi olarak adlandırılan iyileşmenin son evresi başlamış olur. Kollajen miktarında artma olmaksızın kollajen liflerinin çevresel mekanik faktörlere bağlı olarak yeniden şekillenmesi iki yıldan fazla süren bir süreç gerektirir. Bu aşamada yara gerim kuvveti devamlı artmaktadır. Bu evrenin ana özelliği iyileşmenin erken evresinde sentezlenen Tip III kollajenin yıkılarak yerini Tip I kollajene bırakmasıdır. Kollajenleri parçalayan kollajenaz, fibroblastlarca sentezlenir. Ayrıca makrofajlar da uyarıldıklarında kollajenaz sentezleyebilmektedirler. Normal bir dokudaki kollajen lifler güçlü ve düzenli

bir işbirliği içersinde gözlenirken yara iyileşme dokusundaki kollajenler daha küçüktür ve karışık düzenlenim gösterirler, bu evrede fibrillerin yönü daha belirginleşir ve güçleri artar. Bu değişim dokunun kullanımı sırasında mekanik kuvvetin yara dokusuna etkisiyle olur ve mekanik işlevlerini arttırarak yaralanmamış dokuya yakın bir dizilim benzerliği gösterir [38]. Granulasyon dokusundan skar oluşumu sırasında kollajenin yeniden yapılanması, kollajen sentezi ve yıkımının belirli bir denge içinde devam etmesine bağlıdır. Kollajenin yıkımı büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyardığı fibroblast, makrofaj ve nötrofiller hücrelerince üretilen matriks metalloproteinaz (MMP) denilen proteolitik enzimlerce gerçekleşir [38]. Taze yaranın yara gerim kuvvetinde 10-14 gün boyunca çok az bir artış görülür. Bu dönemden sonra yara gerim kuvveti hızla artar ve 4. haftada sağlam dokunun yara gerim kuvvetinin %70'ine ulaşır. Daha sonraki dönemlerde ise yaralanmadan önceki kuvvetin en fazla %80'ine ulaşır [47].



Şekil 2.1. Yara iyileşmesinin evreleri [1]

2.1.4.Yara iyileşmesinin tipleri

Yara iyileşmesi 3 gruba ayrılır:

Primer iyileşme

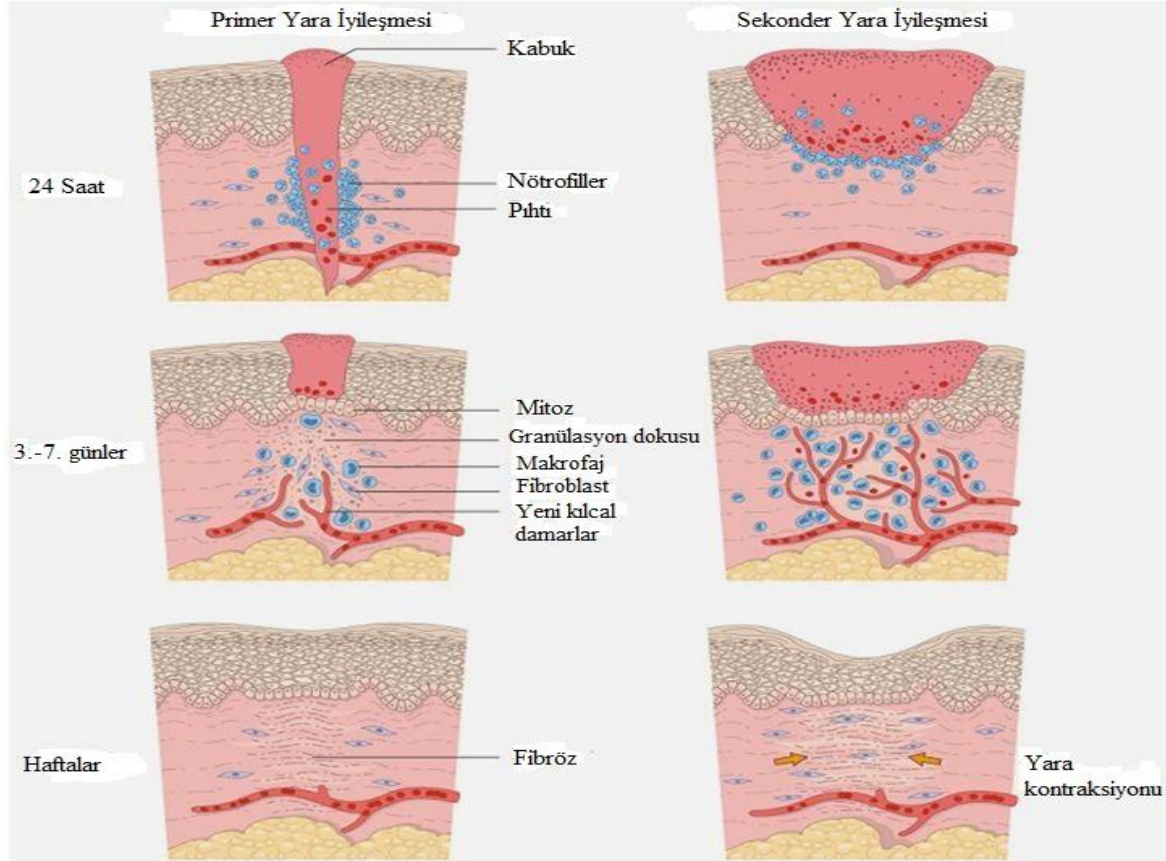
Epitelial ve bağ doku kaybının minimal olduğu, epitelyal bazal membranın düzgün olarak zedelendiği ve yara kenarlarının cerrahi yöntemler kullanılarak (sütür, stapler, yapışkan bant vb.) kapatılması esasına dayanan yara iyileşmesidir [15]. Primer iyileşmede insizyona komşu epidermis bazal tabakasında proliferen olan keratinositler önemli rol oynar [15]. Her iki yara kenarındaki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 48 saat sonunda fibrin tabakanın dış ortamla teması sonrasında dehidrate olarak gelişen yüzey kurutun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur. Bu ince tabaka bakteriyel invazyon için bariyer sağlar. 3. günden itibaren makrofajların yara ortamında görülmesi ile kollajen sentezi başlar. 5. günde kollajen sentezi yoğunlaşır ve her iki yara marjini arasındaki kollajen liflerde köprüler oluşur. Epitelyum tabakası matüre olur. 1. ayın sonunda üzeri sağlam epidermis ile kaplı, iltihap hücresi içermeyen, insizyon hattı boyunca deri eklerinin gözlemlenmediği skar doku meydana gelir [15].

Sekonder iyileşme

İnflamatuvar ülserasyon, abse oluşumu ve fazla miktarda doku kaybı varlığında sekonder iyileşme gerçekleşir. Sekonder iyileşme süreci daha karmaşık ve uzun sürelidir. Kontraksiyon ve yüzey epitelizasyonu temelinde yara iyileşmesi gerçekleşir. Primer iyileşmeden farklı olarak ortamdan uzaklaştırılması gereken nekrotik doku ve eksuda varlığı nedeniyle inflamatuvar yanıt daha şiddetlidir. İnflamasyonun şiddetli olması, parankimal hücrelerde rejenerasyonun olmaması ve doku defekti nedeniyle granülasyon dokusu daha fazla miktardadır [15].

Tersiyer iyileşme (Gecikmiş primer iyileşme)

Başlangıçta çok ileri derecede kontamine olduğundan primer kapatılamayan ancak 4-5 günlük açık bırakmadan 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 [15].



Şekil 2.2. Primer ve sekonder yara iyileşmesi [61]

2.1.5.Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Son yıllarda yara iyileşmesinde mikroskopik bulguların yanında iyileşme üzerinde etkili biyolojik moleküllerin tespit edilmesiyle yara iyileşme mekanizması daha iyi anlaşılmış ve yara iyileşmesini etkileyen birçok sistemik ve lokal faktör belirlenmiştir [62].

Sistemik faktörler

Beslenme: Başarılı bir yara iyileşmesi proteinler, karbonhidratlar, yağlar, vitaminler ve mineraller tarafından sağlanan yeterli besin depolarının varlığına bağlıdır. Yetersiz beslenme yara iyileşmesini yavaşlatır. Protein eksikliği inflamatuvar fazı uzatır, fibroplaziyi bozar ve kollajen sentezini olumsuz etkiler. Özellikle metionin, sistin ve arjinin gibi aminoasitler yara iyileşmesi için hayati önem taşırlar. Esansiyel aminoasitler inflamasyon ve fibroblast ürünlerinin üretiminin artırılması için gereklidir. Metionin sistine çevrilerek kullanılır. Sistin kollajen sentez aşamasında kofaktör olarak rol oynar. Arjinin ise, büyüme

hormon sekresyonunu uyararak, yara iyileşmesini hızlandırır. Karbonhidratlar ve yağlar hücrenin enerji kaynağı olarak yara iyileşmesinde rol alırlar. Yağlar yeni hücrelerin sentezi için gereklidir. Sodyum, potasyum, kalsiyum, flor, fosfor, çinko ve magnezyum gibi minerallerin eksikliği kollajen sentezinde bozukluklara neden olarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler. A, B, C, D, E gibi vitaminlerin eksikliği yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Yetersiz beslenme bağışıklık sistemini bozarak enfeksiyon riskini artırır [18].

Dolaşım bozuklukları: Kan dolaşımının iyi olmaması yara sahasına yeterli kan gitmesine engel olarak yara iyileşmesini geciktirir. Anemilerde, dolaşım bozukluğu olmadığı halde dokulara yeterli oksijen ulaşamadığından yara iyileşmesi gecikir [62].

Kalıtsal hastalıklar: Ehler Danlos ve Progeria sendromu, Epidermolizis bülloza gibi birçok genetik hastalığın yara iyileşmesini etkilediği bilinmektedir [62].

Hormonlar: Yara iyileşmesinde tiroid, hipofiz ve pankreas hormonlarının etkili olduğu ileri sürülmektedir. Diyabette, anjiyopatiye bağlı olarak lokal dolaşım bozukluğu, enfeksiyon ve periferik nöropati nedeniyle yara iyileşmesi bozulur [62].

Büyüme faktörleri: Hücre bölünme ve çoğalmasını uyarabilen ve organizmada önemli işlevleri bulunan çeşitli proteinlerin sentezine yol açabilen polipeptidlerdir. Bu maddeler genel olarak, trombositler, makrofajlar, epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından yapıp salgılanmaktadır. Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi hücrenin reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Reseptöre bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla tirozin kinaz uyarılarak sağlanır. Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörü bulunur. Büyüme faktörlerinin o bölgedeki konsantrasyonu ve reseptöre bağlanan miktarı, elde edilecek sonucu belirler. Matriks de, büyüme faktörlerinin çözünübilirliğini değiştirerek, hücresel aktiviteleri düzenleyecek faktör konsantrasyonunun değişmesini sağlayabilir. Ayrıca matriks, büyüme faktörlerinin bağlanıp çözülmesini ayarlayarak, ortamdaki faktörler için rezervuar görevi görür [62].

Yaş, cinsiyet, menapoz, ırk: Yara iyileşmesi, büyüme çağındaki çocuklarda daha hızlı olur. Cinsiyet ve pre-post menopozal dönemlerin yara iyileşmesinde etkisi olabilir. İleri yaşlarda

yara iyileşmesi yavaş olup daha az skar dokusu oluşur. Yaşlılarda yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasında bazı yavaşlamalar olur. Özellikle yaraya makrofaj ve lenfosit göçünde gecikme olur. Bu gecikmeden dolayı yaradaki enfeksiyona karşı direnç ve doku yıkım artıklarının temizlenmesinde azalma gözlenebilir. Epitel hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonu yavaşlar. Yaşlılarda yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında değişiklikler olur. Bu değişiklikler sadece yaş ile değil ek sistemik hastalıklarla da (diyabet, ateroskleroz vb.) ilgilidir. Skar oluşumu gençlerde ve kadınlarda daha sık görülmekte, diğer yaş gruplarında ise eşit olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda postmenapozal kadınlarda yara iyileşmesinin daha yavaş, ancak skar gelişiminin daha az olduğu görülmüştür. Yara bölgesine ekzojen olarak eklenen östrojenin yara iyileşmesini hızlandırdığı ancak skar gelişimini de arttırdığı tespit edilmiştir. Zencilerde iyileşme esnasında keloid oluşumu sık görülür [62].

Kronik hastalıklar: Karaciğer ve böbrek yetmezliği, hematopoetik hastalıklar, maligniteler, otoimmün hastalıklar, konnektif doku hastalıkları gibi kronik hastalıklar yara iyileşmesini bozar [62].

İlaçlar: Kortikosteroidler, antikoagulanlar, antineoplastik ilaçlar, penisilamin, siklosporin A gibi ilaçlar, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen ajanlardır. Kortikosteroidler inflamasyonu, protein ve kollajen sentezini ve epidermal proliferasyonu azaltırlar, vazokonstriktif özelliklerinden dolayı doku iskemisine de yol açabilirler. Kortikosteroidlerin, yaralanmadan önceki 72 ve sonraki 48 saat içinde verilmeleri, yara iyileşmesini inhibe etmektedir. Bu etkiler, sistemik vitamin A verilmesi ile tersine çevrilebilir. İmmünsüpresifler ve antineoplastikler, inflamasyonla ilgili hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ederek yara iyileşmesini bozar ve oluşturduğu lökopeni sebebiyle enfeksiyona eğilimi arttırırlar. Antikoagülanlar da kanamayı ve hematoma oluşma riskini arttırırlar. Kemoterapötikler ise trombositleri ve büyüme faktörlerini, ayrıca kollajen sentezini azaltmaktadır. Özellikle preoperatif dönemde alınırlarsa, bu etkileri daha güçlüdür. Ayrıca, bu ajanlar aspirin ve fenilbutazon gibi steroid dışı antiinflamatuvarların, hayvanlarda yara gerilme gücünü azalttığı gösterilmiştir. Kanama riskinde artışa da neden olmaktadır [62].

Lokal faktörler

Uygun olmayan cerrahi teknikler: Ameliyat yaralarının iyileşmesinde cerrahi en önemli faktörlerden birisidir. Ekartörlerin aşırı gerilimle tutulması, açık yara yerinin kurutulması, gereğinden fazla elektrokoter kullanılması vb. faktörler yara iyileşmesini geciktirecektir. Yara gergin kapatıldığında, yara mikrosirkülasyonunda bozukluk olur. Bu bakımdan gergin kapatmak yerine deri greftleri ya da flepler kullanılmalıdır. Yetersiz debridman da yara iyileşmesini geciktirir ve bozar. Yaralanma şekli, yara iyileşmesini etkileyen önemli bir faktördür. En hızlı iyileşme, nekrotik yıkıntı olmayan yaralardadır. Kriyocerrahi, elektrocerrahi, lazer veya asitlerle oluşan yaralar geç iyileşir [62].

Oksijen seviyesi: Oksijen normal hücre fonksiyonu ve proliferasyonu için gereklidir. Yara iyileşmesinde gecikme en sık dokudaki oksijen eksikliğine bağlıdır. Dokuda önemli olan yara yüzeyinde maruz kalınan değil, sistemik dolaşımdan sağlanan oksijen miktarıdır. Fibroblast replikasyonu için uygun oksijen basıncı, 30-40 mmHg'dır. Hipoksi düzeyi arttıkça, kollajen sentezi ve yara gerilme gücü olumsuz etkilenir. Doku oksijenizasyonunu arttırmak için hiperbarik oksijen uygulanabilir. Bu uygulamanın etki mekanizması, hipoksik dokuya çözünmemiş oksijenin ulaştırılmasıdır [62].

Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi: Genel dolaşım bozukluğu dışında, periferik damar hastalıklarında veya venöz staz sonucu gelişen lokal dolaşım bozukluklarında, ezilme, sıkışma gibi yaralanmalarda, nötrofillerin, opsoninlerin ve diğer inflamasyonmediyatörlerinin yara yerine gelişinin gecikmesi, fagositik savunma sistemini zayıflatır ve bakteri proliferasyonuna izin verir. Hipoksik yara daha kolay enfekte olur ve lökositlerin ve fibroblastik proliferasyonun baskılanması neticesinde yara iyileşmesi gecikir [62].

Lokalize enfeksiyon: Bakteriyel kontaminasyon, bozulmuş yara iyileşmesinin en önemli sebebidir. Yarada oluşan enfeksiyon aşırı inflamatuvar reaksiyona ve eksudaya neden olarak yara kenarlarını birbirinden uzaklaştırır. Enfeksiyon, lokal hipoksiye, inflamasyon fazının uzamasına ve şiddetinin artmasına neden olur. Bakteriler yaraya dışarıdan veya kan yolu ile gelirler. Enfeksiyon önlenemez ise yara iyileşmesi gecikir. Ameliyathane şartlarında bile, her yara bir dereceye kadar kontamine dir. Her kontamine yara, enfekte

olmaz. Bir gram dokuda 100 000'den fazla bakteri bulunursa yarada enfeksiyon ihtimali %50'dir. Gramında 100 000'e kadar bakteri içeren dokuların, bu yoğunluktaki organizmaya rağmen iyileşme göstermesi, vücut direncinin önemini göstermektedir [62].

Yabancı cisim ile kontaminasyon: Yaradaki nekrotik doku, dikiş materyali gibi yabancı cisimler de potansiyel enfeksiyon kaynağıdır. İmplantlarla kombine kullanılan greftler yabancı cisim reaksiyonuna sebep olabilirler. Yaradaki kir ve katran, küçük taş, cam parçaları, tahta parçaları, mikroskopik toprak parçaları; iyileşmeyi tehlikeye atmakla kalmaz aynı zamanda renklenmeye sebep olabilir. Kontamine yaralardaki yabancı cisimlerin temizlenmesi enfektif bakteriyel popülasyonun seviyesini büyük oranda düşürür [62].

Mekanik stres: Yara dudaklarının bir araya getirilmesi için aşırı kuvvet sarf ediliyorsa yara geriliminden bahsedilir. Bu mekanik gerilme ile doku iskemiye zorlanacak ve sıkı sütürlerden dolayı doku dış kısımlardan yırtılacak ve derin bölgelerde ölü doku alanları artacaktır [62].

Ölü boşluklar: Yara bölgesinde derin kavitelerin varlığı, kan ve seröz materyalin birikimine neden olur. Bu durum bakteriyel enfeksiyona yatkınlık sağlar [62].

Sütürler: Sıkı atılan aşırı sütürler, uygunsuz kapama ve sargılar iskemiye ve yara kenarlarında nekroza sebep olurlar. İpek gibi bazı sütür materyalleri inflamatuvar yanıtı maksimum artırır ayrıca yara enfeksiyonu oranını ve kollajenolizisi artırır. Tercih edilen sütürde, keskin kısım dış hat olmalı, düğümler nazıkçe ve sağlam atılmalı, yara gerginliği minimal tutulmalıdır [62].

Yara hidrasyonu: Yara örtülerinin nemli bir ortam oluşturarak ve bu ortamın sürekliliğini sağlayarak yara iyileşmesi için optimum koşulları sağladığı düşünülmektedir. Yara örtülerinin altındaki nem hem epitelizasyon hızını arttırmakta, hem de iyileşmeyi hızlandırmaktadır [62].

Sıcaklık: Ortam ısısı ve vücut ısısındaki değişiklikler yara iyileşmesini etkiler. Ortam ısısındaki ani artma ve azalmalar vazokonstriksiyona, dolayısıyla yara iyileşmesinde

gecikmeye neden olur. Yara iyileşmesi 30 °C’ de artar. Yara gerilim direnci soğukta (12 °C’ de) %20 azalır [62].

Ödem: Yara çevresindeki ödem dolaşımı etkileyebilir, ayrıca granülasyon dokusunun proliferasyonunu bozar [62].

Yaranın lokalizasyonu: Kanlanması zengin bölgelerde oluşan yaralar, kanlanması daha az olan bölgelerdeki yaralardan daha hızlı iyileşir [62].

Kanser: Hem tümör kitlesi hem de kemoterapi vücut savunma mekanizmalarını bozar. Bu hastalarda özellikle kontamine yaraların iyileşmesi oldukça zor olmaktadır [62].

Kronik radyasyon: Ağır radyasyon almış dokularda lokal iskemi olur. Işınlanmış bölgede cerrahiye veya travmatik bir yaralanmayı takiben iyileşmenin komplikasyonlu olabileceği tahmin edilmelidir. Yara dehisensi yaygındır ve açık yaralar yavaş iyileşir veya tam iyileşmez. Yaralanmadan 1 hafta önce radyoterapi uygulaması, yara gerilim gücünü %50 civarında azaltır. Yaralanmadan 2 hafta sonra radyoterapi uygulaması ise yara gücünü bu şekilde etkilemez [62].

Sigara kullanımı: Sigara deride vazokonstrüksiyona neden olur, karboksihemoglobin oranını arttırarak kanın oksijen taşıma kapasitesini sınırlar. Dokuda hipoksiye neden olur. Nikotin eritrosit, makrofaj ve fibroblastların çoğalmasını engelleyici etkisi vardır. Kollajen sentezini azalttığı da gösterilmiştir [62].

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Tanımı ve tarihçesi

Diabetes Mellitus, genetik ve immün sistemin neden olduğu olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonun ve/veya insülinin dokulardaki etkisinin mutlak göreceli etkisinin eksikliği sonucu, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize kronik progresif bir metabolik hastalıktır. DM klinik olarak, polidipsi, poliüri, polifaji, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler

ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir [63-66].

Tarihçesi çok eski yıllara dayanan DM, millattan önce 1500 yılında Mısır'da papirüslerde fazla idrar yapmakla kendini gösteren bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Millattan sonra 130-200 yıllarında Kapodokya'da yaşayan Romalı bir hekim olan Arateus kişilerin sürekli ağırlık kaybetmesi nedeniyle eriyip giden anlamına gelen 'Diabetes' kelimesini ilk olarak kullanmıştır [67]. 980-1037 yıllarında İbn-i Sina ayaklarda görülen diyabetik kangreni ilk kez tanımlamıştır. Şeker hastalarının idrarını tadarak tatlı olduğunu belirleyen Thomas Willis 1764 yılında bu hastalığa ilk kez şekerli diyabet anlamına gelen 'Diabetes Mellitus' adını vermiştir. 1775 yılında Mathew Dobson şeker hastalarının idrarında şeker varlığını belirlemiştir, 1850 yılında idrarda kantitatif şeker arama metodunu Fehling tarif etmiştir [68]. 1869 yılında Paul Langerhans pankreas hücrelerinde iki farklı sistem olduğunu belirlemiş ve langerhans adacıklarını tanımlamıştır. 1889 yılında Mering ve Minkowski pankreatomi yapılan köpekte diyabet geliştiğini belirterek pankreasla hastalığın ilişkisini belirlemiştir [69, 70]. 1921 yılında Dr. Frederick Banting ve ona yardım eden tıp öğrencisi Charles Best, pankreasın belirli yerlerinden insülin salındığını tespit etmişlerdir. 1925 yılında Erich Frank, guanidenin kan şekerini düşürdüğünü gösterdikten sonra, 1926'da keşfettiği sentetik synthalinemaddesi ile oral yoldan kan şekerinin kontrol edebileceğini ortaya koymuş ve oral antidiyabetik kullanımına öncülük etmiştir [71]. DM'nin tedavisinde ilk önceleri domuz ve sığır pankreasından elde edilen insülinler kullanılmış olup 1936 yılında Protamin-Zinc insülin, 1946 NPH (Neutral Protamine Hagedom), 1951 yılında Lente ailesi insülinleri, 1980'li yıllarda ise rekombinant DNA teknolojisi ile insan insülinleri üretildi. 1966 yılında Richard Lilehei ve William Kelley tarafından ilk pankreas nakli yapıldı [72].

2.2.2. Sınıflandırması

Diyabetin etiyolojisi ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflandırılması sürekli yenilenmektedir. DM'nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemidir, fakat hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. DM'nin bazı tiplerinde mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı direnç olmasıdır.

Son yıllarda DM, hiperglisemiye neden olan patogeneze göre sınıflandırma çalışmaları yapılmaktadır [73].

İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır. WHO'nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak adlandırmıştır. Her iki grup diyabette heterojen olduğundan WHO sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Buna karşı her iki sınıflama da, epidemiyolojik çalışmalarda ve hastaların tedavisinde klinik araştırma ayrımı için önemli ve gerekli yönergeleri sağlamıştır. Daha sonra ADA tarafından 1998 yılında önerilen yeni sınıflama ise etiyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terminolojisini önermektedir [14].

Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması:

I. Tip 1 Diabetes Mellitus

A. Otoimmün

B. İdiyopatik

II. Tip 2 Diabetes Mellitus

III. Diğerleri

A. Beta hücresi fonksiyon bozukluğuna neden olan genetik defektler

1. Kromozom 12, *HNF-1 α* (*MODY3*) (*HNF*: Hepatik nükleer faktör)
2. Kromozom 7, glukokinaz (*MODY2*)
3. Kromozom 20, *HNF-4 α* (*MODY1*)
4. Kromozom 13, *IPF-1* (*MODY4*)
5. Kromozom 17, *HNF-1* (*MODY5*)
6. Kromozom 2, *NeuroD1* (*MODY6*)
7. Mitokondriyal DNA

8. Diğerleri

B. İnsülin etkisindeki genetik defektler

1. *Tip A insülin direnci*
2. *Leprechaunism*
3. *Rabson-Mendenhall sendromu*
4. *Lipoatrofik diyabet*
5. *Diğerleri*

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

1. *Pankreatit*
2. *Travma/pankreatektomi*
3. *Neoplazi*
4. *Kistik fibroz*
5. *Hemokromatoz*
6. *Fibrokalkülöz pankreatopati*
7. *Diğerleri*

D. Endokrinopatiler

1. *Akromegali*
2. *Cushing sendromu*
3. *Glukagonoma*
4. *Feokromositoma*
5. *Hipertiroidizm*
6. *Somatosttinoma*
7. *Aldesteronoma*
8. *Diğerleri*

E. İlaç veya kimyasal ajana bağlı

1. *Vakor*
2. *Pentamidin*
3. *Nikotinik asit*
4. *Glukokortikoid*
5. *Tiroid hormonu*
6. *Diazoksid*
7. *β -adrenerjik agonistler*
8. *Tiyazidler*
9. *Dilantin*
10. *γ -interferon*
11. *Diğerleri*

F. Enfeksiyonlar

1. *Konjenital rubella*
2. *Sitomegalo virüs*
3. *Diğerleri*

G. İmmün aracılı diyabetin nadir formları

1. *Stiffman sendromu*
2. *İnsülin reseptörüne antikorlar*
3. *Diğerleri*

H. Diyabetle bazen ilişkili diğer genetik sendromlar

1. *Down sendromu*
2. *Klinefelter sendromu*
3. *Turner sendromu*
4. *Wolfram sendromu*

5. *Friedreich ataksisi*
6. *Huntington koresi*
7. *Laurence-Moon-Biedl sendromu*
8. *Miyotonik distrofi*
9. *Porfiri*
10. *Prader-Willi sendromu*
11. *Diğerleri*

IV. Gestasyonel Diabetes Melitus [74, 75].

Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden insülin yapımının bozulması ve beta hücrelerinin kısmen veya tamamen hasarı sonucu şekillenen, insanlarda genellikle 30 yaş altında özellikle 14-15 yaşlarında görülen ve bu sebep ile juvenil diyabet olarak da adlandırılan diyabet türüdür [76]. Tip I Diabetes Mellitus'un şekillenmesinde otoimmünite, genetik faktörler ve viral enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Otoimmün kaynaklı Tip I Diabetes Mellituspankreasdaki beta hücrelerinin haraplanması ve ortamdaki sitokinlerin beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile şekillenmektedir [76, 77]. Virüsler, toksinler, otoimmün antikorlar beta hücrelerini tahrip ederek insülitis tablosunun gelişmesine sebep olmaktadır. İnsülitis gelişmesini takiben lenfositlerden salınan TNF- α ve IL-İsitokinleri, nitrik oksit sentetaz aracılığıyla L-arjinin-nitrik oksit yolunun uyarılmasına neden olur ve hücre içinde NO yapımını hızlandırır [78]. Aşırı ve kontrolsüz NO sentezi, oksidatif fosforilasyonu ve glikolizi arttırmakta ayrıca TCA siklusunun demir içeren bazı enzimlerini inhibe etmekte ve DNA kırılmalarına neden olarak hücre ölümüne ve otoimmün diyabete neden olmaktadır [79]. Tip I diyabetli kişilerin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15-20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir [80]. Genetik faktörler Tip I diyabete yatkınlığın 1/3'den sorumludur. 6.kromozomun kısa kolunda yer alan MHC'nin de (Major Histocompatibility Complex) klas I ve klas II bölgelerinde HLA (Human Leukocyte Antigen) bulunmaktadır. Klas I antijenler HLA-A B C serileridir. Klas II antijenler HLA DR, DQ ve DP serileridir. HLA-DR3-DQ2 ve HLA-DR4-DQ8 haplotipleri Tip I DiabetesMellitusgelişmesinde önemli rol oynarken, HLA-DR2 ve DR5'in Tip I DiabetesMellitusgelişmesinde koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır

[80, 81]. HLA-DR3 veya HLA-DR4 antijeni bulunduran kişilerde Tip I Diyabetes Mellitus gelişme riskinin 2-3 kat, HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenin her ikisinin varlığında 7-10 kat arttığı tespit edilmiştir [80, 82]. Virüsler hem direkt sitotoksik etkileri ile hücre hasarı meydana getirerek hem de otoimmunitiyi tetiklemek suretiyle Tip I Diabetes Mellitus gelişmesine sebep olmaktadır. Bu şekilde insülitis tablosuna yol açan virüslerin başında; rubelle, suçiçeği, koksaki, kabakulak, sitomegalovirüs gelmektedir [83]. Tip I Diabetes Mellitus genellikle çocukluk çağında ortaya çıkan önemli kronik hastalıklardan biridir. Hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda dünya nüfusunun sadece % 5'ine ait veriler elde edilmiştir. Tip I Diabetes Mellitus'un Tip II Diabetes Mellitus'a göre görülme oranı daha az olsa da Tip I Diabetes Mellitus'un görülme oranı her yıl yaklaşık %3 artmaktadır [75, 84].

Tip II Diabetes Mellitus

Pankreas Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan insülinin etkilediği hedef hücrelerde reseptör sayısının azalması ve postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ile şekillenen insülin direnci, Tip II Diabetes Mellitus'un ortaya çıkmasındaki temel nedenlerdendir. Tip II diyabetinsanlarda genellikle 40 yaş civarında ortaya çıktığı için erişkin tipidiyabet olarak adlandırılmaktadır [64, 65]. Tip I'in aksine Tip II diyabetin erken dönemlerinde insülin sekresyonu ve plazma insülin konsantrasyonunda artış gözlenmekte ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde artmış insülin sekresyonu pankreas beta hücrelerinin yıpranmasına yol açmakta ve kan glikoz düzeyini düşürmek için gereken miktarda insülin salgılanamamaktadır. Tip II diyabetin şekillenmesinde insülin direnci, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, obezite, kalıtsal faktörler rol oynamaktadır. İnsülin direncini hiperinsülinemi, obezite ve hipertansiyon takip etmektedir. İnsülin bilindiği gibi glikojenoliz ve glikoneogenezi baskılamakta, perifer dokularda glikoz kullanımını artırmakta, lipaz enzimini inhibe ederek de lipolizi baskılamaktadır [64]. İnsülin direncinin gelişmesiyle birlikte hepatik glikoz üretiminde artma, perifer dokular tarafından glikoz alınımında azalma meydana gelmekte bunun sonucunda artan kan glikoz seviyesini düşürmek için beta hücrelerinden salgılanan insülin miktarında artma meydana gelmekte ve hiperinsülinemi tablosu ortaya çıkmaktadır [85, 86]. Yağ dokusundan; leptin, resistin, TNF- α , adiponektin, adipisin, IL-VI, IGF-I, prostoglandin-I₂ gibi çok sayıda protein salgılandığı ve endokrin bir organ gibi görev yaptığı tespit edilmiştir [87, 88]. Yağ

dokusunda salgılanan, insülin duyarlılığı ve insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu arttıran adiponektinin obezlerde ve Tip II diyabet gelişenlerde azaldığı tespit edilmiştir [89]. Adiponektinin IL-VI, TNF- α salınımını inhibe edici, IL-I ve IL-X reseptör agonistlerini stimüle edici etkileri bulunmaktadır. Obezite de azalan adiponektin sonucunda TNF- α düzeyinde artma meydana gelmekte, artan TNF- α insülin reseptör sayısını azaltarak ve GLUT mRNA sentezini inhibe ederek insülin direnci gelişmesine neden olmaktadır [90]. Tip II diyabette genetik faktörlerin etkinliği hala araştırılmakla birlikte MHC ile bağlantısı bulunamamıştır [91]. Ancak Rabson Mendenhall ve Donohue (Leprechaunism) sendromlarında insülin reseptör geninin homozigot veya heterozigot mutasyonuna bağlı olarak herediter bir insülin direnci geliştiği tespit edilmiştir [91, 92].

2.2.3. Epidemiyoloji ve prevalans

Günümüzde insanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artış olmuştur. Özellikle diyabetik popülasyonda 65 yaş üstü hasta sayısının artışı dikkat çekicidir. Hastalık seyrinin ilk yıllarında genellikle asemptomatik seyrettiğinden, gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklilerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir [93]. Literatürde tip II diyabet prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %3,3, endüstriyelize ülkelerde %5,6 olarak bildirilmektedir [12]. 2000 yılında diyabetle ilgili yapılan öngörülerde 2030 yılında dünya çapında 366 milyon kişinin hastalıktan etkileneceği belirtilmiş; 2002 yılında ise hastalıktan etkilenen kişi sayısı 200 milyonu aşmış ve 2010 yılında 285 milyon kişi, yani dünyadaki erişkin nüfusun %6,4'ü bu hastalıktan etkilenir hale gelmiştir. Türkiye'de 2000 yılında 2 920 000 kişi diyabet hastasıyken, 2030 yılında öngörülen sayı 6 422 000 kişidir. Hastalık dünyada en sık olarak Hindistan, Çin ve ABD' de görülür [13].

2006 yılında Amerika nüfusunun %8'i tip II diyabet hastasıydı, Türkiye'de ise TURDEP ve TEKHARF (Türkiye'de Yetişkinleri Etkileyen Risk Faktörleri Çalışması)'ın yaptığı çalışmalara göre obeziteyle beraber yayılan bir tür salgın şeklinde diyabet prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Obezite ve diyabet de yanısıra koroner arter hastalıkları ve ölümü getirmektedir [94]. 2010 yılında, ülkemizde kadın ve erkek nüfus için yaş gruplarına göre ayrı ayrı diyabet ve prediyabet görülme sıklığı: 55 yaş altında; özellikle erkek nüfus için %12,5-14,5 ile prediyabet sıklığı daha fazlayken; 55 yaş ve üstü prediyabetik kadın nüfus daha yüksek oranlardadır. İlerleyen yaşla beraber diyabet sıklığı hem kadın nüfus hem de

erkek nüfus için çok daha fazla artış göstermekte ve 55 yaş ve altı grupların tersine bu kez erkek nüfusta hastalık sıklığı kadın nüfusa göre çok daha fazla görülmektedir. 2010 yılı verilerine göre, ülkemizde yılda ortalama 33 832 kişi diyabet nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Diyabetten dolayı gerçekleşen ölümlerin yarısından fazlası 70 yaşın altında gerçekleşmektedir ve bu ölümlerin %55'ini kadınlar oluşturmaktadır. 2005'te 1,1 milyon insanın diyabetten öldüğü tahmin edilirken, WHO projeksiyonları 2005 ile 2030 yılları arasında diyabetten gerçekleşen ölümlerin ikiye katlanacağını göstermektedir [13].

2.2.4. Tanı

Diabetes Mellitus tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

1. Açlık plazma glikozu 126 mg/dl (7,0 mmol/l) olması. (Açlık en az 8 saatlik gece boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.)
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2.saat plazma glikozu 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması. Test WHO tarafından tarif edildiği şekilde, 300 ml su içinde çözünmüş 75 gr anhidroz glikoz ile gece boyu açlık sonrası yapılır.
3. Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir andaki plazma glikoz konsantrasyonu 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması. Herhangi bir an, son yenen yemekten bağımsız olarak günün herhangi bir saati olarak tanımlanır.

Bozulmuş açlık glikozu ise; açlık plazma glikozunun 110 ve 125 mg/dl arasında olmasıdır.

Bozulmuş glikoz toleransında ise aşağıdaki 2 kriterle karşılaşılmalıdır;

1. Açlık plazma glukozu 126 mg/dl'den düşük
2. 2. saat OGTT plazma glikozu 140 ile 199 mg/dl arasında bulunması [95].

Çizelge 2.1.WHO kriterlerine göre oral glikoz tolerans testi yorumu [95]

Kan Glikoz Düzeyi mg/dl	Normal Glikoz Toleransı (NGT)	Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT)	Diyabetik (DM)
Açlık	<110	<140	≥140**
İki Saatlik	<140	140-199	≥200

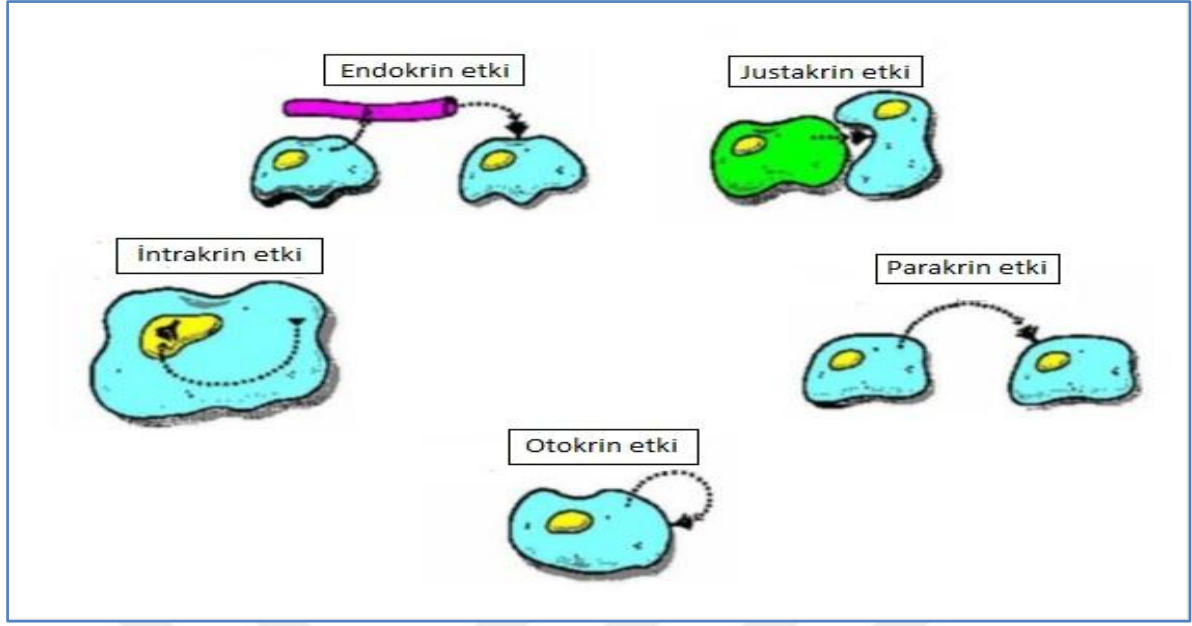
**Açlık kan glikoz düzeyi en az bir hafta ara ile iki kez 140 mg/dl veya üzerinde bulunursa diyabet tanısı kesinleşir, bu durumda OGTT yapılmalıdır.

2.3. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, hücrelerin büyümelerini ve/veya farklılaşmalarını lokal veya sistemik çeşitli yollarla etkileyen polipeptid yapılı moleküllerdir [96, 97]. Genel olarak büyüme faktörleri kısmen veya tamamen inaktif öncü moleküller olarak ortamda bulunurlar ve proteolitik mekanizmalarla etkin hale gelirler. Hedef hücrelerin yüzeylerinde bulunan reseptörlere bağlandıktan sonra protein kinazları aktive edip hücre içi sinyal yolunu başlatarak etki gösterirler. Büyüme ve farklılaşma faktörleri hücreleri çeşitli şekillerde etkileyebilmektedir (Şekil 2.3). Bu faktörler; hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını, migrasyonlarını, protein sentezlerini ve/veya ataçman özelliklerini artırabilir veya azaltabilir, morfolojik özelliklerini değiştirebilirler [98]. Yara iyileşmesinde etkili olan başlıca büyüme faktörleri; EGF, TGF- β , FGF, VEGF, IGF ve PDGF'dir.

Çizelge 2.2. Büyüme Faktörlerinin Etki Mekanizmaları

Endokrin etki	Faktör kan yoluyla taşınır ve uzaktaki hedef hücre etkilenir.
Parakrin etki	Salınan hücrenin etrafındaki farklı hücreler etkilenmektedir.
Otokrin etki	Hedef hücre salgı yapan hücrenin kendisidir.
Justakrin etki	Büyüme faktörleri salgılandıkları hücre zarına bağlanarak komşu hücreyi etkilerler.
İntakrin etki	Büyüme faktörü/reseptör kompleksi hücre içine alınır.



Şekil 2.3. Büyüme faktörlerinin etki mekanizmaları [99]

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)

Disülfid kaplı A ve B olmak üzere iki polipeptid zinciri içeren bir moleküldür, hem homodimer (AA, BB) hem de heterodimer (AB) olabilirler. PDGF'nin birincil kaynağı trombositlerdeki α granülleridir ama monositler, aktive olmuş makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve kemik matriksi gibi diğer doku ve hücrelerden de salınabilirler [100]. PDGF-BB, IGF veya TGF- β 1 ile birlikte kullanıldığında ise hücre proliferasyonunu artırarak yara iyileşmesi üzerinde sinerjik bir etki yaratmaktadır [101].

Transforme edici büyüme faktörü - beta (TGF- β)

Yapı olarak kemik morfojenik proteinlere (BMPs) benzerler ama fonksiyon olarak farklıdır. Yara iyileşmesi, immün yanıtın regülasyonu, iltihap ve embriyogenezis ile ilgilidirler. Transforme edici büyüme faktörü- α tek zincirli bir polipeptittir, β ise disülfid bağlı iki aminoasit zincirine sahip, dimerik bir polipeptittir. TGF- β 'nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen endotelial hücreler, T- hücreleri, makrofajlar ve trombositler gibi pek çok hücre ve doku tarafından sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için majör düzenleyici olan TGF- β , çift fonksiyonlu ve pleotropiktir. Genel olarak tüm hücre tiplerinin matriks sentezini artırır, kemik hücreleri için kemotaktiktir ve farklılaşma durumu, kültür koşulları ve TGF- β konsantrasyonuna

bağlı olarak proliferasyonlarını artırabilir ya da azaltabilir. Osteoblastların ve prekürsörlerinin farklılaşma fonksiyonlarında ve tip I kollajen gibi ekstraselüler matriks komponentlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir [102].

Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

Fibroblast büyüme faktörleri geniş bir polipeptit ailesinin üyeleri içindedir ve hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasının regülasyonunda rol alırlar. FGF'ler dokuların tamir ve rejenerasyonu sırasında büyük önem taşıyan mezodermal kökenli hücreler üzerinde mitojenik, kemotatik ve anjiojenik etki gösterirler. Bu aile içinde öne çıkan iki üye FGF-I veya asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF) ve FGF-II veya bazik fibroblast büyüme faktörüdür (bFGF). bFGF birincil olarak insan periodontal ligamentindeki fibroblastlardan ve endotelial hücrelerde üretilir. Hücre bazında etkisini, fibroblast büyüme faktörü reseptörlerine (FGF-R) bağlanarak gerçekleştirir [103].

Epidermal büyüme faktörü (EGF)

EGF epitelyum doku proliferasyonunda işlev gören küçük bir polipeptit büyüme faktörüdür. Epitel, endotel ve mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini stimüle eder. Sağlıklı birleşim epitelinden elde edilen hücrelerde önemli ölçüde EGF ve EGF reseptörleri (EGF-R) bulunduğu tespit edilmiştir. Rejenere olan dokularda yüksek düzeyde EGF-R'ye rastlanırken sağlıklı dokularda çok az miktarda bulunduğu bildirilmiştir. Bu da yara iyileşmesinde görevli olduğunu düşündürmektedir [104].

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

VEGF ailesinin üyeleri: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, ve plasenta büyüme faktörüdür. VEGF'ler VEGFR-I, VEGFR-II ve VEGFR-III olan 3 farklı transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak biyolojik fonksiyonlarını göstermektedirler. VEGF-A endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, trombositler, nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. Birçok in vitro çalışmada VEGF-A'nın anjiogenezdeki erken olayları, özellikle endotelial hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu teşvik ettiği için yara iyileşmesinde önemlidir [105].

2.3.1. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

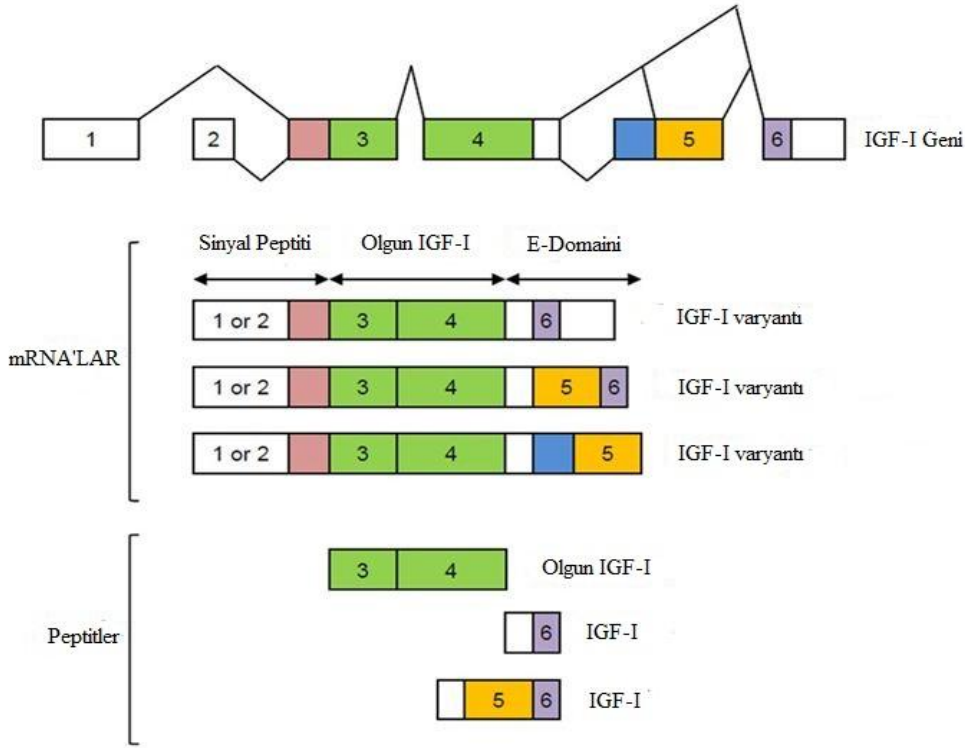
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Sistemi (Somatomedinler); büyüme faktörleri (IGF-I ve IGF-II), hücre yüzey reseptörleri (IGF-IR, IGF-IIR), yüksek afinite bağlanma proteinleri (IGFBP-1-6) ve birkaç düşük afiniteli IGFBP ilgili proteinler gibi IGFBP proteazların karışık koordinasyonunu içerir [21, 22, 23].

Yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörleri ailesi içerisinde yer alan insülin benzeri büyüme faktörleri, ilk olarak Somon ve Daughaday tarafından yaklaşık 1957 yılında tanımlanmıştır. Büyüme hormonunun (GH) in vivo şartlarda kıkırdak hücrelerine sülfat bağlanmasını aktive ettiği, ancak in vitro şartlarda aynı etkinin gösterilmediği tespit edilmiş ve invitro şartlarda GH'nin etkisi altında olan ve sülfat bağlanmayı aktive eden “sülfatasyon faktörü” adı verilen bir faktörün olduğu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, GH fazlalığında sülfatasyon faktörünün arttığı, eksikliğinde ise azaldığı tespit edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda sülfatasyon faktörünün kondrositlerde DNA, RNA, protein ve hidroksiprolin sentezini artırdığı; hücre çoğalmasını aktive ettiği ve insülin benzeri etkisinin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Salmon ve Daughaday, insülin benzeri büyüme faktörlerinin keşfine yol açan bir düşünce olarak, büyüme hormonunun aktivitesinde ikincil maddelerin etkisinin olduğunu öne sürmüşlerdir. IGF-I, IGF-II ve insülin, yüksek oranda homoloji gösteren ve benzer biyolojik etkinlikler sergileyen polipeptidlerdir. 1963 yılında GH'nin etkileri araştırılırken “insülin benzeri aktivite” bulunmuştur. Aynı zamanda ortama aşırı miktarda anti-insülin antikorlarının eklenmesiyle insülin benzeri aktivitenin %90'ının etkilenmediği görülmüştür. Bu etki ‘baskılanamayan insülin benzeri etki (Nonsuppressible Insulin Like Activity-NSILA)’ olarak adlandırılır. Daha sonraları NSILA'nın somatomedinlerle aynı etkiyi gösterdiği, yapısal olarak aynı madde olduğu ortaya konulmuştur. İnsan serumundan iki protein saflaştırılarak aminoasit dizilimleri ortaya konulmuş, literatürde yenilenmeye gidilerek insülin benzeri büyüme faktörü I ve II isimleri verilmiştir [106, 107].

IGF çeşitleri

IGF-I ve IGF-II insülin ile %50 oranında benzerlik gösterir, A ve B zincirleri disülfid bağı ile birbirine bağlıdır. IGF-I bazik yapıdadır, 3 disülfid bağıyla bağlanmıştır ve 70 aminoasit içerir (Şekil 2.7). IGF-II hafif asidik yapıdadır ve 67 aminoasit içerir. IGF-I'de 12

ve CAAT (C; sitozin) kutuları bulunmamaktadır, GC (G; guanin) zenginliği yoktur. Bu nedenle transkripsiyon birçok farklı noktadan başlayabilir. 3' ucunda translasyona girmeyen bölgelerde farklı poliadenilasyon bölgeleri bulunmaktadır. Kısaca birçok önder ekson ve transkripsiyon başlama bölgelerinin olması, alternatif kırılma ve çok sayıda poliadenilasyon bölgesinin olması IGF-I'den farklı mRNA'lar oluşmasını sağlar [115, 116]. Dokuya özgül olan IGF-I gen düzenlenmesi gelişim evresi, hormonal uyarı ve beslenme durumu gibi pek çok nedenden de etkilenir [117].



Şekil 2.5. IGF-I gen dizilim ve varyasyonları [118]

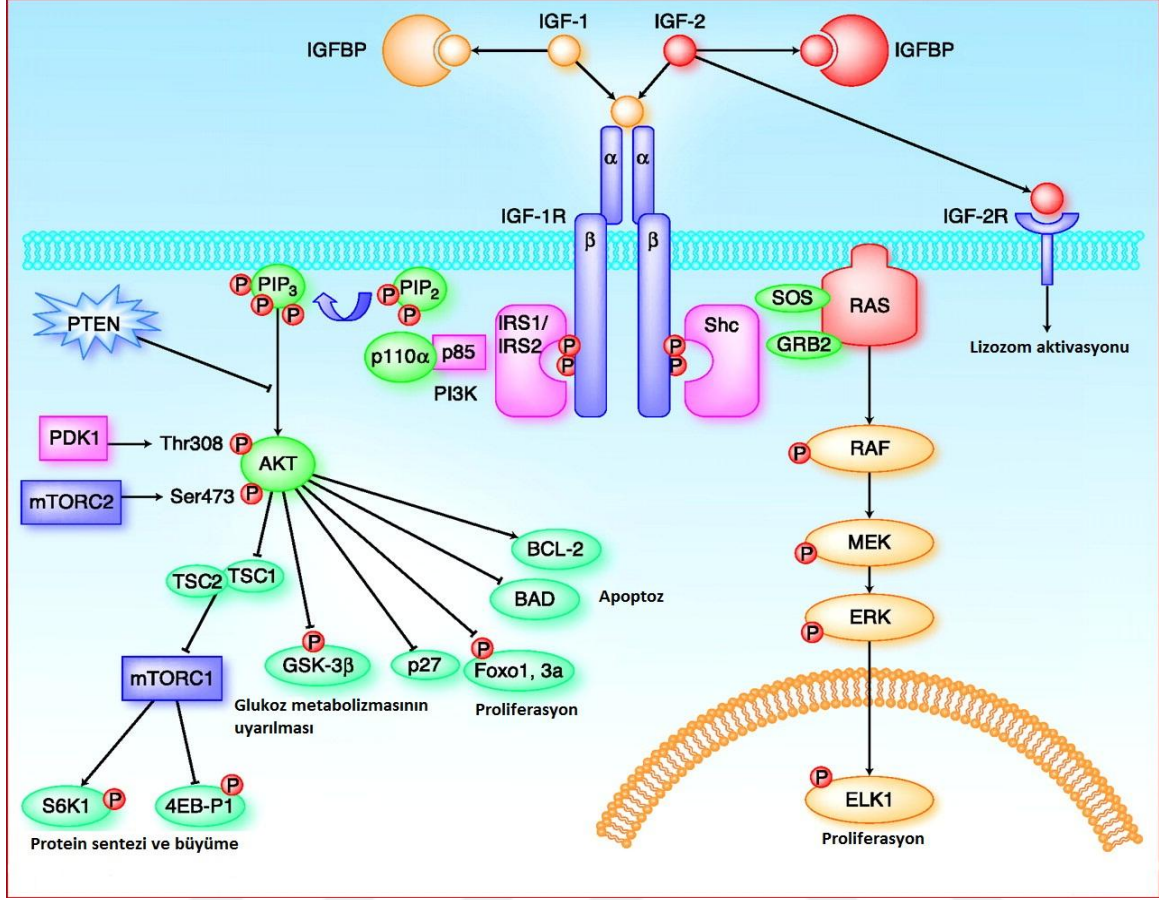
IGF reseptörleri

Bütün peptit hormonlar ve büyüme faktörleri gibi IGF'ler de hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etki ederler. IGF'ler için iki tip spesifik reseptör gösterilmiştir [25].

IGF-I Reseptörü (IGF-IR): Yapısal olarak insülin reseptörlerine çok benzerler. Tirozin kinaz büyüme faktör reseptörünün bir üyesi olan IGF-IR, 400 kDa molekül ağırlıkta ve disülfid köprüsü tarafından 2 α (125kDa) ve 2 β (90kDa) altünitelerini bağlayan bir heterodimerden yapılmıştır. Alfa altünitesi peptit bağlayan yani IGF'lerin bağlandığı bölgedir. Beta altünitesi ise ototofosforilize bir tirozin kinazdır. IGF-II ve insülinin bu

reseptöre affinitesi IGF-I affinitesinin %1-10'u kadardır. IGF-IR tirozini otofosforilize eden bir proteokinazdır. IGF-IR, IGF sisteminde büyümenin düzenlenmesinde ve metabolik yanıt için kritik belirleyici bir reseptördür. Ayrıca IGF-IR'nin, hücre döngüsünün ilerleyişini, hücre farklılaşmasını ve gelişiminin kontrol edilmesinde koordine edici bir rolü vardır [24, 25]. IGF-IR'nin ekspresyonu östrojen, kortikosteroidler, büyüme hormonu, folikül uyarıcı hormon, lüteinleştirici hormon ve tiroid hormonlarıyla FGF, PDGF ve EGF tarafından uyarılır. IGF-IR ekspresyonu birçok tümör baskılayıcı (p53, Wilms' tümör-1 ve BRCA-1) tarafından inhibe edilir ve yüksek IGF-I seviyeleri tarafından negatif feedback ile düzenlenir [21].

IGF-II Reseptörü (IGF-IIR): IGF-IIR, hem IGF-IR'den hem de insülin reseptöründen farklı bir yapı gösterir. IGF-IIR yaklaşık 220 kDa ağırlığında tek zincirden oluşan bir proteindir. IGF-IIR'nin altüniteleri yoktur. Mannoz-6-fosfat için bir reseptör gibi davranır. Bu reseptörlere insülin bağlanamaz, IGF-I ise çok düşük oranda bağlanma gösterir [24, 25]. IGF-IIR, IGF-II alım ve yıkımına aracılık eder. IGF-IIR, IGF-II'ye bağlanarak hücre yüzeyinden IGF-II'yi hücre içerisine sokar ve sonuçta IGF-II'nin lizozomlarla yıkımına neden olur. IGF-IIR, IGF-II'yi IGF-I'den 100 kat daha fazla afiniteyle bağlar. İnsülin, insülin reseptörlerini aktive ederken her iki IGF molekülü de, IGF reseptörünü aktive edebilir. IGF-IIR geninin bozulması IGF-II plazma seviyesinin artması ile sonuçlanır ve embriyonik büyüme için pozitif bir etkiye sahiptir. Mutant embriyolar yaban tiplerinden daha büyük olurlar, fakat perinatal ölümle sonuçlanır [119].



Şekil 2.6. IGFBP ile IGF taşınım ve sinyal yolları [120]

IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP)

IGF'ler kanda serbest (yarılanma süresi ($t_{1/2}$) = 15-20 dakika) olarak veya spesifik bağlayıcı proteinlerle taşınırlar. Bağlayıcı proteinler IGF'leri yıkımdan koruyarak yarılanma ömürlerini uzatır. Altı farklı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) tanımlanmıştır. IGFBP'ler yüksek afiniteli proteinlerdir. Bu proteinler IGF'leri bağlayarak serumdaki etkilerini sınırlandırır. Vücudun değişik dokularında farklı bağlayıcı proteinler sentezlenmektedir. İnsan fibroblastları IGFBP-3,4,5'i, düz kas hücreleri IGFBP-2,3 ve 4'ü, endometriyum IGFBP-1, 2 ve 4'ü, meme epitel hücreleri IGFBP- 2,3 ve 4'ü sentezleyip salgılama yeteneğine sahip dokulardır. IGFBP-1 ve 2 düşük molekül ağırlıklı peptitlerdir [21, 24, 121].

IGFBP-1 konsantrasyonu serum insülin seviyeleri tarafından da kontrol edilir ve konsantrasyonları diyabetiklerde yükselirken, insülinoma hastalarında düşük seyredir. IGFBP-3 45-54 kDa ağırlığındadır. IGFBP-3 serumdaki IGF-I'in yaklaşık % 95'ini bağlar

ve salınımı GH tarafından düzenlenir [21, 24, 121]. IGFBP-3 geni 7. kromozomdadır (7p14-p12), 5 adet ekson, 266 amino asit içerir. Serumdaki IGFBP-3 başlıca karaciğerin endotel ve Kupffer hücrelerinde sentez edilir. Birçok periferik dokuda da sentezlendiği bilinmektedir. GH dışında TGF- β , östradiol, glukokortikoid, parathormon gibi faktörler de gen düzenlenmesine etkiye bulunmaktadır. IGFBP-3 düzeyi yaşla değişmektedir, IGF-I gibi hayatın erken dönemlerinde düşükken, ergenlikte zirve yapar, erişkin dönemde düşüşe geçer. Tiroid ve cins hormonlarından etkilenmektedir. IGFBP-3 düzeyleri karaciğer hastalıkları ve malnutrisyonda düşük, akromegali, hipofizer jigantizm, erken ergenlik, obezitede yüksek bulunur [115, 122, 123]. BP-4'ün 24 kDa glikoprotein yapısında glikozillenmiş ve glikozillenmemiş formları vardır. BP-3 ve BP-4'ün en önemli fonksiyonları, IGF'lerin reseptörlerine bağlanması için yeterli olan IGF-I ve IGF-II'nin plazma konsantrasyonlarını kontrol etmektir. BP-5 ve BP-6 yeni tanımlanan ve fonksiyonları henüz tam olarak açıklanmamış bağlayıcı proteinlerdir. BP-5'in osteoblastların yenilenmesinde rolü olduğu belirtilmektedir. Kemik dokuda IGFBP-1 dışındaki bütün formları sentezlenir [21, 24, 25].

2.4. Oksidatif Stres

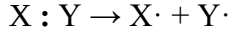
Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanım ile oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin bozulması oksidatif strese yol açar. Aerobik metabolizmada denge, serbest radikal oluşumu ve bunların benzer hızla antioksidan sistemler tarafından uzaklaştırılmasıyla karakterizedir. Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir [124].

2.4.1. Serbest radikaller

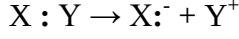
Serbest radikaller, atomik orbitali üzerinde eşlenmemiş elektron (e^-) taşıyan moleküller olarak tanımlanır [125].

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler [126, 127].

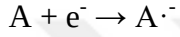
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalır. Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelir.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi

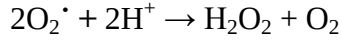


Organizmada oksidatif strese neden olan radikal yapımı endojen ve çevresel faktörleri içeren çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir. Endojen faktörler mitokondriyal sızıntı, solunumsal patlama, enzim reaksiyonları, otooksidasyon tepkimeleridir. Çevresel faktörlerin başlıcaları ise sigara dumanı, hava kirliliği, ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon ve ksenobiotiklerdir [128]. Serbest radikallerin aerobik hücrelerde en önemli tepkimeleri moleküler oksijen ve onun reaktif türleri ile peroksitler ve geçiş metallerinin olduğu tepkimelerdir [129].

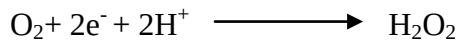
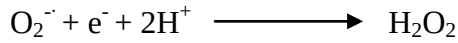
Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri

Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$): Oksijenli ortamda yaşam, oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi açısından önemli ölçüde yarar sağlarken bazı tehlikeleri de beraberinde getirir. Oksidatif fosforilasyonun ana bileşeni olan oksijene bir elektron eklenmesi ile süperoksit radikali oluşur. Süperoksit radikali serbest radikal olmasına karşın reaktifliği yüksek değildir. Kendiliğinden, özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında solunum zinciriyle birlikte oluşur. Süperoksit ayrıca iskemi-reperfüzyonda aktive olan ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak da oluşturulur. Lipooksijenaz ve siklooksijenaz ise diğer süperoksit oluşturan enzimlerdir [130, 131, 132]. Süperoksit ayrıca yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar gibi fiziksel ve kimyasal ajanlar ile bazı bileşiklerin otooksidasyonunda ve fagositozda oluşur. Süperoksit kimyası çözelti ortamına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Süperoksit sulu çözeltide askorbik asit, tiyol gibi molekülleri oksitleyebilen zayıf bir oksitleyici ajandır. Bunun yanında süperoksit güçlü bir

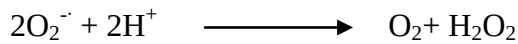
indirgeyici ajan olup sitokrom c ve ferrik-EDTA gibi çeşitli demir komplekslerini indirgeyebilir. Süperoksit, hidrojen peroksit ve moleküler oksijenin oluştuğu dismutasyon tepkimesinden dolayı sulu ortamda hızlıca kaybolur. Diğer taraftan SOD enzimiyle katalizlenen dismutasyon tepkimesi ise spontan dismutasyondan 109 kat daha hızlıdır [133].



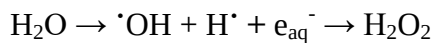
Hidrojen peroksit (H₂O₂): Hidrojen peroksit serbest radikal olmamasına karşın biyolojik zarlara nüfuz edebilmesi ve daha reaktif oksijen türlerinin yapım aşamasında aldığı rolden dolayı önemlidir. Diğer bir önemli işlevi ise hücre içi sinyal molekülü olarak görev yapmasıdır. Hidrojen peroksit süperoksit radikalının dismutasyon tepkimesi sonucu oluşur. Ürat oksidaz, glikoz oksidaz, d-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim oksijene iki elektron transfer ederek direk hidrojen peroksit oluşturabilirler. Hidrojen peroksitin redoks özelliği ve geçiş metalleri varlığında yüksek reaktif serbest radikalleri oluşturmaya karşı vücut, savunma sistemi geliştirmiştir. İstenmeyen hidrojen peroksit katalaz, glutatyon peroksidaz ve diğer oksidazlar ile hücreden uzaklaştırılır [134].



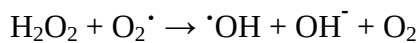
veya



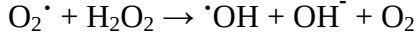
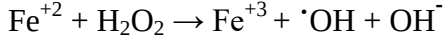
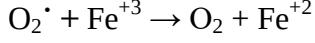
Hidroksil radikali ([·]OH): Hidroksil radikalının major oluşumu suyun yüksek enerji ile iyonizasyonudur.



Hidrojen peroksit ise süperoksit ile tepkimeye girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.

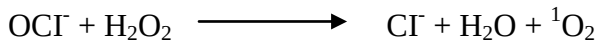
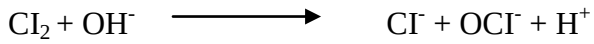


Bu tepkimeye Haber-Weiss tepkimesi denir ve tepkime katalizörsüz ortamda oldukça yavaşken, demirin katalizörlüğünde çok hızlıdır.

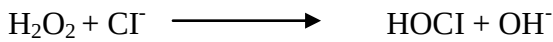


Katalizörlü tepkimede demir önce ferrik formdan (Fe^{+3}) süperoksit ile ferröz forma (Fe^{+2}) indirgenir. ferröz form Fenton tepkimesi ile ferrik forma tekrar yükseltgenirken $\cdot\text{OH}$ ve OH^- üretilir [134, 135].

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$): Singlet oksijen eşleşmemiş elektron içermediği için serbest radikal değildir. Bununla birlikte dönme yönlerinin farklılığından dolayı oksijenin yüksek reaktif formudur [134]. Moleküler oksijende paylaşılmamış iki dış elektron aynı yönde, ayrı yörüngelerdedir. Singlet oksijende ise elektron dönme yönleri birbirine zıttır ve oluşturdıkları delta veya sigma formuna göre aynı veya ayrı yörüngelerde bulunurlar. Aynı yörüngede ise delta singlet oksijen, ayrı yörüngelerde iseler sigma singlet oksijen formu oluşur. Sigma formu delta formuna göre daha enerjetik olup kolayca delta formuna dönüşebilir [136].

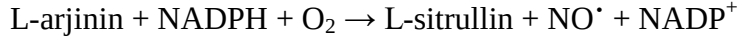


Hipokloröz asit (HOCl): Radikal olmamasına rağmen ROT'lar arasında yer almaktadır. Aktive edilen monositler, nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar $\text{O}_2^{\cdot-}$ üretmektedirler. HOCl ve radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri ortadan kaldırmasında çok önemlidir. Özellikle nötrofiller içerdikleri miyeloperoksitaz enzimi aracılığıyla $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyonu ile oluşan H_2O_2 molekülünü klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'e dönüştürür [42].

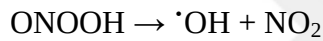
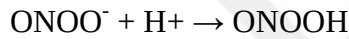
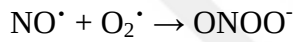


HOCl tiyol gruplarını, aminleri, aminoasitleri, tiyoeterleri, nükleotidleri ve hemoproteinleri kolaylıkla oksitlemektedir [137].

Nitrik oksit (NO): NO[•] enzimatik olarak nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjininden sentezlenir.



NO[•] eşleşmemiş elektron bulundurmasına rağmen birçok biyomolekül ile kolayca tepkimeye giremez, öte yandan peroksil, alkil gibi diğer serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek daha az reaktif moleküller oluşturur. Yüksek miktarlarda O₂[•] yapımı NO[•] ile paraleldir ve birbirlerini etkileyerek [•]OH ve NO₂ oluşumuna neden olurlar. Tepkime sırasında ise peroksinitrit (ONOO⁻) ve peroksinitröz asit (ONOOH) ara ürünleri oluşur [138].



Başlıca serbest radikal kaynakları

Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok reaktif olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir ve yararlı biyomoleküllerin fonksiyonlarını yitirmesine neden olmaktadır. Başlıca serbest radikal kaynaklarını şu şekilde sınıflandırabiliriz [139]:

I. Endojen Kaynaklar

A. Mitokondrial elektron transport zinciri

B. Endoplazmik retikulum

C. Redoks döngüsü

D. Araşidonik asit metabolizması

E. Fagositik hücreler ve endotelial hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar

F. Ksantin oksidaz, NADPH oksidaz enzimleri vs.

G. Otooksidasyon reaksiyonları

II.Ekzojen Kaynaklar

- A. Diyet faktörleri
- B. Çevresel faktörler (hava kirliliği)
- C. İlaçlar, ksenobiyotikler
- D. Zararlı ışınlar (x-ray, U.V.)

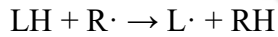
Serbest radikallerin etkileri

DNA ve nükleik asitlere etkileri: İyonize edici radyasyona maruz kalınması ile oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona neden olurlar. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit zarlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir [140].

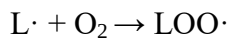
Proteinlere etkileri: Proteinler, radikallerin etkilerine lipitlere oranla daha az hassastır ve aminoasit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Özellikle doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi yüksektir. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. İmmungulobin G ve albumin gibi disülfid bağ fazla olan proteinlerin ise üç boyutlu yapıları bozulur [140].

Karbohidratlara etkileri: Monosokkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki göstererek etki eder ve böylece kanser ve yaşlanmaya neden olabilirler. Serbest oksijen radikalleri bağ dokunun önemli bir bileşeni olan hiyalüronik asit gibi karbohidratların parçalanmalarına da yol açabilirler [140].

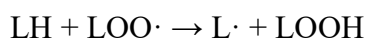
Lipitlere etkileri: Serbest radikallerin biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine etkileri lipit peroksidasyonu olarak bilinir. Biyolojik zarların yapısı lipit ve proteinden oluşmaktadır, lipit peroksidasyonu lipitlere olduğu kadar zar proteinlerine de zarar verir. Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin ROT tarafından peroksitler, alkoller, malondialdehit, etan ve pentan gibi ürünlere yıkılma tepkimelerine denilmektedir. Yağ asitlerinin peroksidasyonu sonrasında açığa çıkan ürünler zar geçirgenliğini ve akışkanlığını ciddi şekilde etkileyip hücre ve organel içeriklerinin ayrılmasına neden olan kopma ve kırılmalara yol açar. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen zar hasarı geri dönüşümsüzdür. Zincir reaksiyonu şeklinde olan lipit peroksidasyonu, organizmada oluşan radikal etkisiyle çoklu doymamış yağ asitleri üzerindeki metilen grubundan bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bu reaksiyon başlangıç reaksiyonu olarak isimlendirilir. Hidrojen atomu uzaklaşması ile karbon atomu üzerinde eşleşmemiş elektron kalır ve bunun sonucu yağ asidi zinciri bir lipit radikali ($L\cdot$) niteliği kazanır [140].



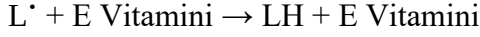
Oluşan lipit radikalının molekül içi çift bağlarının pozisyonunun değişmesiyle konjuge dienler oluşur. Bir alkenin iki çift bağı arasında bir tane tekli bağ varsa bu yapı konjuge dien olarak isimlendirilir. Bu şekilde moleküler düzenleme sağlanmış olur. Lipit radikalının moleküler oksijen ile etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikali ($LOO\cdot$) oluşur.



Peroksil radikali diğer komşu yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşmasına neden olurken kendisi de açığa çıkan hidrojen atomunu alarak lipit hidroperoksitlerine ($LOOH$) dönüşür. Böylece peroksidasyon başladıktan sonra kendi kendine yayılabilmekte ve çok sayıda yağ asidi zinciri lipit hidroperoksitlerine dönüşebilmektedir. Bu tepkime ilerleme reaksiyonu olarak isimlendirilir [141].



Oldukça kararlı olan lipit hidroperoksitleri lipit peroksidasyonunun ilk ürünüdür. Lipit peroksidasyonunun sürekli olarak devam ettiği durumlarda E vitamini gibi zincirleme tepkimeyi sonlandırıcı bir antioksidan ile lipit peroksidasyonu sonlanabilir [142].



Geçiş metalleri varlığında lipit hidroperoksitleri bu metallerin redoks döngüsüyle birlikte lipit peroksidasyonunu başlatabilecek radikallerin oluşumuna neden olabilirler. Lipitlerden araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikal üretimine enzimatik lipit peroksidasyonu, diğer radikallerin sebep olduğu lipit peroksidasyonuna ise non-enzimatik lipit peroksidasyonu denir. Lipit proksidasyonunun son bileşeni olan malondialdehit (MDA) peroksidasyona uğramış çoklu doymamış yağ asitlerinin bölünmesiyle oluşan üç karbonlu bir dialdehidtir ve oksidatif durumun göstergesi olarak yaygın kullanılır. Bu dialdehid biyolojik ortamda makromoleküllerin NH₂ veya SH gruplarına bağlı veya serbest olarak bulunur. Oluşan MDA; deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi zar özelliklerinin değişmesine yol açar [143].

2.4.2. Antioksidan sistem

Antioksidanlar düşük konsantrasyonlarda okside edilebilen ve diğer bir substratın oksidasyonunu azaltan veya engelleyen yani oksidasyona karşı mücadele eden maddelerdir. Antioksidanlar, oksidatif strese karşı etkilerini dört farklı şekilde gösterirler. Örneğin α - tokoferol, lipit faz zincir kıran bir antioksidan olarak zincirleme şekilde ilerleyen lipit peroksidasyonu gibi serbest radikal üreten basamaklara etki ederek reaksiyonları adeta kırar. Glutasyon gibi antioksidan moleküller ise direk olarak ROT konsantrasyonunu azaltırlar. Süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler serbest radikal üretimini başlatan ilk radikali etkisiz hale getirirler. Bazı maddeler ise geçiş metalleri ile şelat oluşturarak etkilerini gösterirler. Bu yolla laktoferritin, transferrin ile ferritin demirle; seruloplazmin ve albumin ise bakır ile uyarılan oksidan stresi engellerler. Tüm hayvansal ve bitkisel organizmalar serbest radikallerin etkilerini önlemek için endojen antioksidan sistemlere sahiptirler. Bu sistemler enzimatik olan ve olmayan diye iki kısma ayrılabilir [144].

Enzimatik antioksidanlar

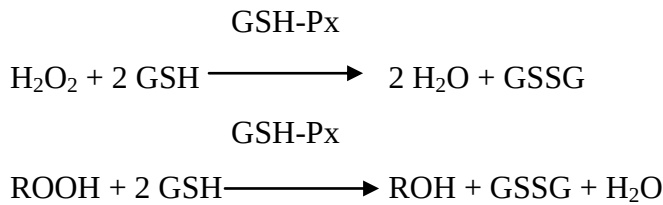
Süperoksit dismutaz (SOD): Endojen olarak üretilen ve organizmayı oluşturan her hücre için esansiyel bir enzimdir. Hücresel SOD çeşitli prostetik gruplar taşıyan

metalloenzimlerin bir grubudur. SOD beş farklı formdadır: Vücutta en bol olarak bulunan bakır çinko (CuZn)-SOD sitoplazmada bulunur. Mangan (Mn)-SOD, mitokondrilerde yer alır. Demir(Fe)-SOD, *E. Coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Propionibacterium shermanii* bakterilerinde anaerobik ortamda Fe içeren, aerobik ortamda ise Mn içeren SOD enziminin kullanıldığı özel bir sistem şeklinde bulunmaktadır. Nikel (Ni)-SOD, *Streptomyces griseus* bakterinde tanımlanan homotetramerik yapılı nikel içeren bir izoenzimdir [146]. Ekstraselüler (EC)-SOD, Marklund tarafından 1982’de tanımlanmıştır ve CuZn-SOD’dan farklı olarak bakır ve çinko taşıyan salgısal SOD’dur. EC-SOD, sadece fibroblast ve endotelial hücreler tarafından sentez edilir ve heparan sülfatlara bağlı olarak hücre yüzeyinde eksprese edilir. Damar endotelinden salınan endotelial heparin gevşetici faktör plazmada süperoksit tarafından nötralize edildiği için EC-SOD damar tonusunun düzenlenmesinde muhtemel rol oynar [147].



SOD, ROT’lardan süperoksit bir elektron vererek H_2O_2 ’ye indirgerken; katalaz ve selenyum-bağımlı glutatyon peroksidaz ise H_2O_2 ’yi suya indirger. SOD’un antioksidan etkisi süperoksit ile Fe^{+3} ’ün, Fe^{+2} ’ye indirgenmesi sonucunda hidroksil radikalının oluşmasının engellenmesi şeklindedir [146].

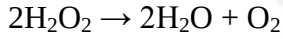
Glutatyon peroksidaz enzimi (GSH-Px): Glutatyon peroksidaz organik hidroperoksitlerin (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) veya hidrojen peroksitin GSH tarafından indirgenmesi tepkimesini katalizler. 1957’de Mills tarafından keşfedilmiştir.



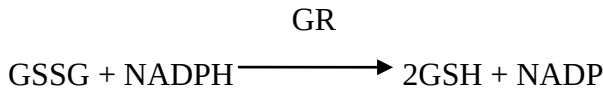
Glutatyon peroksidaz enzimi iki gruba ayrılabilir: selenyum bağlı ve selenyum bağlı olmayan. Selenyum bağlı grupta hidrojen peroksit ve diğer organik peroksitleri indirgeyen beş üye vardır, selenyum bağımsız glutatyon peroksidaz ise hidrojenperoksit ile ihmal edilebilir bir aktifliğe sahip olup sadece organik hidroperoksitleri redükler. Selenyum bağımlı üyelerden, Hücrel GSH-Px bütün hücrelerde eksprese edilen, tetramerik yapıda,

sitozolik bir enzimdir. Eritrosit, böbrek ve karaciğerde yüksek miktarda bulunur. Gastrointestinal GSH-Px insanlarda karaciğer ve gastrointestinal kanalda eksprese edilir; böbrek, kalp, akciğer, plasenta ve uterusunda bulunmaz. Plazma GSH-Px plazmanın lipid kısmından izole edilmiş bir glikoproteindir, akciğer, plazma ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunur. Fosfolipit GSH-Px sitozolde, mitokondri ve hücre zarında bulunur. Epididimal GSH-Px selenyum bağlı değildir ve yalnız epididimiste eksprese edilir [147].

Katalaz (CAT): Hayvansal organizmaların aerobik hücrelerinde; özellikle karaciğer ve eritrositlerde yoğun olarak bulunur. Beyin, kalp, iskelet kasları ise düşük miktarlarda CAT içermektedir. CAT ve GSH-Px, hidrojen peroksidi su ve atomik oksijene indirgemektedirler. Bu enzimlerin aktiviteleri artmadan SOD'un aktivitesinin artması hidrojen peroksitin birikmesine ve böylece hidroksil radikallerinin oluşmasına neden olur [148]:



Glutasyon redüktaz enzimi (GR): Okside glutasyon (GSSG) NADPH bağlı flavo enzim olan glutasyon redüktaz tarafından redükte formuna (GSH) indirgenir [147].



Glutasyon redüktazın kalıtımı otozomal dominanttır, 8. kromozom üzerindedir. Glutasyon peroksidaz ile benzer doku dağılımı gösterir. Glutasyon redüktaz flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir, NADPH'tan bir elektronun GSSG'nin disülfid bağlarına aktarılmasını katalizler. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarına karşı gereklidir ve major kaynağı pentoz fosfat yoludur [141].

Glutasyon s-transferaz enzimi (GST): GST memeli türlerinde elektrofilik bileşenlerin GSH ile konjugasyonunu katalizleyen izoenzimlerin oluşturduğu çoklu bir gen ailesinden oluşur; alfa, mu, teta, pi, zeta, sigma, kappa ve omega olarak gösterilen 8 esas gen sınıfı ile düzenlenmiştir. Alfa kromozom 6'da, mu kromozom 1'de, teta kromozom 22'de, pi kromozom 11'de, zeta kromozom 14'de, sigma kromozom 4'de, kappa ve omega kromozom 10'da kodlanır [141]. GST karsinojenleri, çevresel etmenleri, ilaç ve geniş

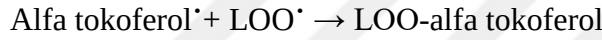
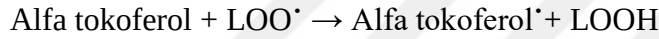
spektrumlu kasenobiotikleri metabolize eder [147]. GST iki altüniteden oluşmuş dimerik bir proteindir. Bu altünitelerden her biri glutasyon bağlanma bölgesi (G bölgesi) ve buna komşu elektrofilik substrata bağlanan nispeten hidrofobik olan bölge içerir. Bunun yanında çeşitli izoenzimlerde transport veya düzenleyici fonksiyonu olduğu düşünülen substrat bağlanmayan bölge de belirlenmiştir. GST, hidroksialkenler, lipit peroksidasyonunun ürünlerinden propenaller ve DNA hidroperoksitleri gibi endojen zararlı bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlayabildiği için oksidatif strese karşı savunmaya katılır, bunun yanında epoksidler ve kinonlar gibi maddelerin biotransformasyonunda elektrofilik ksenobiotikler veya reaktif ara ürünler oluşabilir [141]. GST enziminin teta ve alfa sınıfları selenyum bağlı olmayan GSH-Px aktivitesi gösterirler, GST pi formu lipit hidroperoksitleri ve hidroksialkenler, malondialdehitler ve propenalleri inaktive eder. GST pi ayrıca hassas SH- grubuyla ROT ile direkt reaksiyona girerek disülfüd yapımının inaktif olmasına neden olur [149].

Enzimatik olmayan antioksidanlar

Glutasyon (GSH): Vücutta direk olarak sistein, glisin ve glutamattan sentezlenmektedir. GSH redoks döngüsünün bir substratı olarak, hidroksil radikalleri ile singlet oksijenin temizlenmesinde yararlıdır. Direk olarak serbest radikalleri temizlemesinin yanısıra; GSH-Px ile birlikte enzimatik olarak da etki gösterir. GSH hücrelerde enzim ve diğer hücresel bileşenlerin redükte halde tutulmamaları için hayati rol oynar. GSH en çok karaciğerde sentezlenir ve yaklaşık % 40'ı safra ile atılır. Safradaki bu GSH'nin diyetdeki ksenobiyotiklere karşı vücudu koruduğu, bağırsak lümenindeki lipit peroksidasyonun önlediği ve bağırsak epitelyumunu oksijen radikallerine karşı savunduğu düşünülmektedir [150].

Alfa tokoferol (Vitamin E): Hücrelerde bulunan yağda çözünen ana antioksidandır. Doğada yan zincirlerinin doyurulması ve metilasyon bakımından birbirinden farklı α , β , γ , ve δ -tokoferol ile α , β , γ , ve δ -tokotrienol isminde 8 tip vitamin E bulunmaktadır. Plazmada baskın olarak bulunan ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olanı α -tokoferoldür. Vitamin E, insan vücudu için esansiyel olan bir antioksidan bileşiktir ve bu nedenle dışarıdan alınması gerekmektedir. Tokoferoller, yağlarda, fındıkta, çimlenen tohum ve tahıllarda bulunur. Bağırsaktan emilimi yağ emilimi ile birlikte ve yaklaşık olarak % 40'ı emilmektedir. Emildikten sonra şilomikronlar ile lenfte taşınarak kan dolaşımına

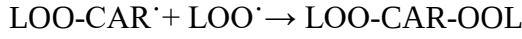
ulaştırılır. Yağ dokuda depolanır. Özellikle mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membranlarındaki fosfolipitler alfa tokoferole afinite gösterdiği için buralarda yoğunlaşmaktadır. Vitamin E, bir vitaminden daha çok bir antioksidan olarak tarif edilmiştir. Çünkü diğer vitaminler enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak rol alırken vitamin E'nin böyle bir özelliği yoktur [145]. Ana fonksiyonu membran fosfolipitlerinin peroksidasyonunun ve hücre membranlarının hasar görmesinin önlenmesidir. Lipofilik özelliği nedeniyle hücre membranlarının bilayer yapısı içine girebilmektedir. Tokoferol-OH, bir H atomu ile serbest radikale bir elektron transfer ederek, hücre membranı proteinleri ile reaksiyon girmesini ya da lipit peroksidasyonunu başlatmasını engeller. Tokoferol-OH serbest radikal ile etkileştiğinde tokoferol-O $\cdot$ radikali meydana gelir. Eğer askorbik asit ortamda yeterli miktarda var ise tokoferol-O $\cdot$ ile askorbat reaksiyona girerek tokoferol-OH ve zayıf bir radikal olan semidehidroaskorbat meydana gelir. Böylece kuvvetli bir radikal etkisiz hale getirilirken, zayıf bir radikal (dehidroaskorbat) oluşur ve tokoferol-OH tekrar kazanılır.



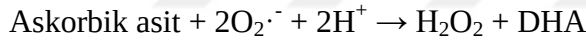
Alfa-tokoferolün ferrik iyonunu ferröz iyonuna indirgeyebildiği de gösterilmiştir. Ortamda daha fazla alfa-tokoferol olması ile bu oluşan ferröz demir etkisizleştirilebilir [151].

Beta-karoten (Vitamin A): Karotenoidler, sebze ve meyveler renk veren maddelerdir ve vitamin A öncülleri olarak antioksidan etkileri vardır. En önemlileri α -karoten, β -karoten, likopen, krosetin, kantaksantin ve fukoksantindir. Bunlardan β -karoten, iki molekül vitamin A'nın (retinol) birleşmesinden oluşmuştur. Diyetteki β -karoten ince bağırsak mukozası tarafından emilirken retinole çevrilmektedir. β -karotenin antioksidan etkisi singlet oksijeni yakalaması, serbest radikalleri temizlemesi ve hücre membranı lipitlerini oksidatif dejenerasyona karşı korumasıdır. Singlet oksijenden enerji karotenoidde aktarılmakta ve geçici bir ara molekül oluşmaktadır. Fotosensitif bir rahatsızlık olan eritropoietik porfiride β -karotenin singlet oksijeni temizlemesi özelliğinden yararlanılmaktadır. β -karoten yüksek konsantrasyonlarda pro-oksidan olarak davranmakta ve proteazları aktive etmektedir. Ayrıca β -karoten diğer ROT'ları da etkisiz hale getirmektedir. Düşük oksijen basıncında β -karoten peroksil radikali ile direk reaksiyona

girmekte ve bu durum yüksek oksijen basıncında vitamin E'nin aynı etkisi ile sinerji oluşturmaktadır [145].



Vitamin C (Askorbik asit): Suda çözünebilen ve turunçgiller, patates, domates ile yeşil yapraklı sebzelerde yer alan antioksidandır. İnsanlar L-glukanolakton oksidaz enziminin eksikliği nedeniyle d-glikozdan askorbik asidi sentezleyemezler ve bu nedenle gıdaları ile almak zorundadırlar. Suda çözünebilen, zincir kıran bir antioksidan olması nedeniyle özellikle detoksifikasyon metabolizması esnasında meydana gelen serbest radikalleri ve ROT'ları etkisiz hale getirir. Elektron verici bir ajan olması nedeniyle moleküler oksijen, nitrat, sitokrom a ve c'yi indirgeyebilir. Bir elektronun verilmesi sonucu askorbat, semidehidroaskorbat radikaline çevrilir. Askorbat, süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek semidehidroaskorbat oluşturur. Semidehidroaskorbat, vitamin C kaynağı olarak kullanılır [145].



Hücresiz sistemlerde askorbatın α -tokoferole göre daha güçlü bir şekilde LDL oksidasyonu önlediği gösterilmiştir. LDL ile askorbatın birlikte oksidatif koşullarda inkübasyonu, LDL oksidasyonunu engelleyerek LDL partikülündeki endojen antioksidanların korunmasını sağlamıştır. Ayrıca vitamin C membrana bağlı vitamin E'nin rejenerasyonunu da sağlar. α -tokoferoksil radikali ile reaksiyona girerek, tokoferol meydana getirirken kendisi de dehidroaskorbik aside dönüşür. Hayvanlara vitamin C verilmesi plazma ve doku vitamin E seviyelerini arttırmaktadır. Ayrıca, askorbik asit tek başına pro-oksidan etkilidir ve bakır ile demir tuzları için indirgeyici olarak davranmaktadır. Askorbik asit tarafından Fe^{+3} , Fe^{+2} 'ye dönüştürülmektedir. Fe^{+2} böylece hidrojen peroksidin hidroksil radikaline çevrilmesine neden olmaktadır [151].

Koenzim Q10 (CoQ10): Ubiquinon olarak da bilinir. Tüm yaşayan hücrelerde bulunur ve mitokondriler tarafından enerji üretilmesi için gereklidir. Ayrıca serbest radikallere karşı vücudu korur ve immun direnci artırır [152].

Ürik asit: Endojen olarak serbest radikal temizleyicisi ve antioksidan olarak davranır. Vücut sıvılarında yaklaşık olarak 0,5 mmol/L kadar bulunur ve pürin metabolizmasının son ürünü olarak sentezlenir. Ürik asit güçlü şekilde singlet oksijen, peroksil radikali ($ROO\cdot$) ve $OH\cdot$ temizleyicisidir [153].

Albumin: Her bir molekülünde bir tane sülfhidril grubu taşıdığı için kendi başına serbest radikallere karşı koyar ve primer olarak ekstraselüler antioksidan savunma sisteminin ana üyesidir. Albumin de kendini adeta kurban eden bir molekül olarak bakırı sıkı; demiri ise zayıf bir şekilde bağlar ve bağlı metal yüzeyinde kalır. Bu metal Haber-Weiss reaksiyonlarına katılabilir; fakat oluşan $OH\cdot$ albumin tarafından hemen etkisiz hale getirilir. Albuminde meydana gelen hasar, plazmada albuminin çok bol olarak bulunması ve serbest radikallerin diğer antioksidanlar ile de etkisiz hale getirilmesi nedeniyle önemli değildir. Diğer plazma proteinleri serüloplazmin ve transferrin de antioksidan aktivite göstermektedir [154].

2.5. Diabetes Mellitus'un, IGF-I'in Ve Serbest Radikallerin Yara İyileşmesine Etkisi

Diyabet, yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olan metabolik bir hastalıktır. Diyabetli insan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar diyabetin organizmada oluşturduğu olumsuz koşulların yara iyileşmesinin her evresini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Diyabetli organizmada yangı alanına kan hücrelerinin göçü yavaşlar. Hücrelerin morfolojisi ve çoğalma işlevinde değişimler meydana gelir. Yara iyileşmesinde etkin rol oynayan proteinlerin (örn: kollajen) hücreler tarafından üretilmesi ve hücreler arası alana salınımında azalma görülür. Hücreler arası matriks elemanlarının yıkımından sorumlu olan proteazların üretiminde meydana gelen artış sonucu ve yukarıda değinilen diğer etkileyiciler sebebiyle yara iyileşme süreci zora sokulur [38].

Yara iyileşmesinde görülen aksaklıklar yetersiz insülin salınımı ve artan kan glikoz miktarı sebebi ile olabilir, çünkü kan şekerinin yüksek olması hücrelerin davranışlarını etkilemektedir. Diyabetlilerde görülen yetersiz yara iyileşmesinin iyileşmenin ilk haftası ve inflamasyon evresi sırasındaki anormal doku cevapları ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yara iyileşmesinin ilk evresi olan inflamasyon evresinin tipik özellikleri, diyabetli hastaların yaralarında anormallikler gösterir. Bu hastaların %98'inde kapiler endotelinin bazal membranın sertliği yüzünden damar genişletici cevap bozuktur. Bu sertleşmenin

sebebi protein glikolizasyonudur. Hasar görmüş endotel tamir edilirken hücre içi yüksek glikoz endotel hücrelerince bazal membran sentezini uyarır. Aşırı protein birikimi ile yeni oluşan bazal membran kalınlaşır ve kapiler geçirgenliği değişir. Sonuç olarak lökosit ve eritrosit göçü azalır. Ayrıca yara bölgesine gelen inflamasyon evresi hücrelerinin yara alanını terk etmeleri gecikir ve kronik inflamasyon oluşur. Diyabette yara iyileşmesinin erken evrelerinde lökosit aktivitesinin bozulması daha sonraki evrelere de etki eder ve fibroblast çoğalması ve kollajen sentezini de önler. Şeker hastalarının yaralarında bozuk granülasyon dokusu oluşur, kollajen sentezi azdır, anormal çapraz bağlar görülür, yara gerilim kuvveti azalır. Kollajen sentezindeki bozulma, fibroblastların çoğalma kapasitelerindeki yetersizliğe, hücrelerin sentez aktivitelerinin bozulmasına ve yeni sentezlenen kollajenin katabolizmasındaki artışa bağlanabilir. Diyabetlilerde etkinlik gösteremeyen insülin hormonunun kollajen üretimi üzerine etkisi vardır. İnsülinin fizyolojik konsantrasyonu tip 1 kollajen üretimini artırır. Şeker hastalarında glikokortikoid miktarı artar. Glikokortikoidler prokollajen mRNA üretimini, tip I ve tip III kollajen üretimini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca MMP üretiminin arttığı ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMP) üretiminin azaldığını gösteren çalışmalar vardır [38].

Yara iyileşmesinin tüm evreleri doğrudan veya dolaylı olarak büyüme faktörleri tarafından kontrol edilmekte ve düzenlenmektedir. Ekstrasellüler fragmentlerden ve inflamatuvar hücrelerden salınan IL-1, TNF- α , PDGF, IGF, VEGF, EGF, FGF, TGF- β 1 ve TGF- β 2 gibi sitokinler ve büyüme faktörleri; hücrelerel proliferasyonu, kemotaksisi, anjiyogenezisi, ekstrasellüler matriks üretimi ve yıkımını, vaskülerizasyonu, epitelizasyonu, protein ekspresyonunu, enzim üretimini ve sitokin salınımını uyararak yara iyileşmesinde rol oynamaktadırlar [155].

Zhou ve arkadaşları (1997), erken yara iyileşmesinde EGF, FGF, PDGF, TGF- α , TGF- β gibi büyüme faktörlerinin etkisini göstermek için immünohistokimyasal olarak çalışmışlardır. Çalışmada bu büyüme faktörlerinin erken deri yarasının aynı bölgesinde sentezlenip, dağılım gösterdikleri sonucuna varmışlardır. Bu büyüme faktörlerinin ekspresyon bölgesi, inflamatuvar hücreler ve fibroblastlardır. Çalışmada yara dokusunda ilk 3 saatte hiçbir büyüme faktörü bulunamamış, ancak 6. saatten sonra ortaya çıkan büyüme faktörleri 1. günde maksimum düzeye ulaşmış ve 2. ve 3. günlerde azalmaya başlamıştır [28].

Bhora ve arkadaşları (1995), insan derisindeki hücre çoğalması ve epitelizasyon ile ilgili olarak; IGF-I, EGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaların sonucunda bu faktörlerin epitelizasyonu uyardıkları ve yara iyileşmesindeki önemli mitojenler olduğu sonucuna varılmıştır [29].

Wagner ve arkadaşları (2003), akut ve kronik yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin etkileri üzerine yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, tüm IGF proteinlerinin yaralanma oluştuktan sonra yüksek konsantrasyonda bulunduklarını saptamışlardır [30].

Brown ve arkadaşları (1997), genetik diyabetli farelerde oluşturdukları deri yaralarında, IGF-I ve II'nin lokalizasyonunu göstermeye çalışmışlardır. Sonuç olarak IGF-I'in yara iyileşmesinde daha majör bir rol oynadığı ve genetik diyabetli farelerdeki defektif yara iyileşmesinin IGF-I'in azalmış düzeylerine bağlı olduğu saptanmıştır [31].

Ömeroğlu ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmada normal yara dokusunda 3.günde ortaya çıkan IGF-I tutulumuna karşın, 3 günlük diyabetik yara dokusunda epidermis ve dermisteki doku bütünlüğündeki bozulmanın halen devam etmekte olduğu görülmüştür. 10. gündeki normal yara dokusunda, epidermin tüm katlarında ve yara bölgesine komşu kıl folliküllerinde, 14. günde kan damarlarının endotel hücrelerinde ve fibroblastların çekirdeklerinde IGF-I tutulumu söz konusu iken, 14.gündeki diyabetik yara dokusunda yara uçlarının henüz karşı, karşıya gelebildiği, ancak tam bir yara iyileşmesinin gerçekleşmediği görülmüştür. Sonuç olarak normal yara dokusunda erken dönemlerde ortaya çıkan IGF-I tutulumunun, diyabetik yara dokusunda geç dönemlerde bile hala ortaya çıkmamış olduğu görülmüştür. Bunun da diyabetik yara dokusunda iyileşmeyi geciktiren önemli faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür [32].

Doku hasarında gelişen akut inflamatuvar yanıt, bölgesel arteriyollerde genişlemeye neden olarak kızarıklık, ödem ve sıcaklık artışına yol açmaktadır. İnflamasyon sırasında bölgeye nötrofiller ve makrofajlar akın etmektedir. Fagositozun başlangıcında makrofajların oksijen alımları normalin 10-20 katına kadar artmakta ve mitokondriyal solunumda kullanılmayan fazla miktardaki oksijen, solunumsal patlama adı verilen olaya yol açmaktadır. Aynı anda pentoz fosfat yolunun aktivitesinin artışına bağlı olarak hücreye alınan glikoz miktarı da artmaktadır. Bu şekilde ortamdaki oksijeni alan nötrofiller, bakterilerin ölmesine neden olmaktadır. Lizozomal granüllerinde bulunan bazı proteinler

proteaz gibi etki ederek bakteri hücre membranındaki proteinleri parçalamakta ve bakterileri öldürmektedir. Ayrıca nötrofiller, NADPH oksidaz ile oksijenden $O_2^{\cdot-}$ oluşturmaktadır. Bazı bakteriler için doğrudan öldürücü olabilen $O_2^{\cdot-}$ fagositik kofulda H_2O_2 'ye dönüşebilmektedir. Asidik pH oluşmasına bağlı olarak miyeloperoksidaz ve hidrolitik enzim aktiviteleri artmakta ve membranı kolayca geçen H_2O_2 bakteriye toksik etki yapmakta veya $OH^{\cdot}$ 'ye dönüşmektedir. Bu tepkimede $HOCl$ yer almaktadır. H_2O_2 ile miyeloperoksidaz klor iyonlarını $HOCl$ 'ye dönüştürmektedir. Çok reaktif olan $HOCl$ birçok biyolojik molekülü oksitlemektedir [156].

NO 'nun yara dokusunda birçok farklı hücre tarafından üretildiği bilinmektedir. NO 'nun reepitelizasyonu ve anjiyogenezi düzenlediği, fibroblast proliferasyonu üzerine etki ettiği, kollajen sentezini ve birikimini uyardığı düşünülmektedir. Obayashi ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada, eksojen NO 'nun fibroblastlardan tip I kollajen üretimini uyardığı görülmüş, iskemik mürin dokularında anjiyogenezi arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca NOS inhibitörlerinin gastrik ülser iyileşmesi sırasında granülasyon dokuda anjiyogenezi geciktirdiği tespit edilmiştir. iNOS inhibitörü uygulanmasının yara kenarındaki keratinosit proliferasyonunu azalttığı görülmüştür. Yarada NO sentezinin inhibisyonu, düşük bir yara gerilme kuvveti ve azalmış kollajen depolanması ile paralellik göstermektedir [157].



3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Deney Protokolü

Çalışmalara, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan (G. Ü. ET-13.041) izin alınarak başlandı. Yara dokusu numunelerinin alınmasına kadar olan bütün işlemler Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) laboratuvarlarında yapıldı. Deneylerde GÜDAM'dan sağlanan 200-250 g ağırlıkta 42 adet Wistar albino erkek rat kullanıldı. Deney öncesi ve deney sırasında ratlar ad libitum olarak beslendi. Deney süresince gruplar tek tek kafeslerde gün ışığı döngüsü paralelinde aydınlanan ortamda bakıldı. Alınan yara dokusu numunelerinin biyokimyasal parametreleri Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Fizyoloji-Biyokimya araştırma laboratuvarında analiz edildi.

3.2.IGF-I Preparatının Hazırlanması

Deneylerde kullanılan Bovine Serum Albumine (BSA) içindeki IGF-I preparatı Gazi Fen Fakültesi Fizyoloji-Biyokimya araştırma laboratuvarında hazırlandı.

3.3. Diyabet Modelinin Oluşturulması

Diyabet oluşturmak için 42 rata 12 saatlik açlık sonrası tek doz 60 mg/kg Streptozotosin (STZ) intraperitoneal (i.p.) yolla enjekte edildi. 3 gün sonra kan glikoz seviyeleri ölçüldü ve 250 mg/dl'nin üzerinde olanlar diyabet olarak kabul edildi. Diyabet oluşturulduktan 7 gün sonra yara modelleri oluşturuldu.

3.4. Yara Modelinin Oluşturulması

Deney hayvanları standart terazide tartılıp ağırlıklarına göre intramusküler olarak ketamin (Ketalar 50 mg/kg) ve ksilazin (Rompun 5 mg/kg) enjekte edilerek genel anestezi sağlandı. Hayvanların dorsalinde, omurganın her iki yanında 5 cm uzunluğunda olacak şekilde dorsolateral eksizyonel kesi yaraları yapıldı. Daha sonra yara dudakları sütur ile adapte

edildi. Operasyon sonrası analjezinin sağlanması için farmakolojik ajan olan parasetamol içme suyuna 2 mg/ml olacak şekilde kullanıldı.

IGF-I uygulanan gruplardaki ratların yaralarına her gün birer kez topikal yolla BSA içerisinde IGF-I (1,5 ng/ml) yaklaşık olarak aynı saatte uygulandı. BSA gruplarındaki ratlara ise aynı miktarda BSA uygulandı.

3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması

Her grupta 6 adet olmak üzere 7 ayrı rat grubu oluşturuldu ve gruplara aşağıdaki işlemler uygulandı.

Diyabetli kontrol grubu

1. Grup: Oluşturulan grupların değerlerini kıyaslamak üzere sadece STZ ile diyabetik yapılan kontrol grubu (n=6)

Diyabetli tedavisiz gruplar

2.Grup: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra sadece yara yapılan grup (iyileşmenin 3.günü feda edildi) (n=6)

3.Grup: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra sadece yara yapılan grup (iyileşmenin 7.günü feda edildi) (n=6)

Diyabetli BSA uygulanan gruplar

4.Grup: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra yara yapılarak, BSA uygulanan grup (iyileşmenin 3.günü feda edildi) (n=6)

5.Grup: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra yara yapılarak, BSA uygulanan grup (iyileşmenin 7.günü feda edildi) (n=6)

Diyabetli IGF-I uygulanan gruplar (BSA+IGF-I)

6.Grup: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra yara yapılarak, BSA+IGF-I uygulanan grup (iyileşmenin 3.günü feda edildi) (n=6)

7.Grup: STZ ile diyabetik yapıldıktan sonra yara yapılarak, BSA+IGF-I uygulanan grup (iyileşmenin 7.günü feda edildi) (n=6)

Denekler kronobiyojik sıraya uygun bir şekilde operasyonu izleyen 3 ve 7. günlerde anestezi altındayken kalplerinden kan çekilmek suretiyle feda edildi ve yara dokusu hemen çıkarılıp bulaşmayı önleyici materyale sarıldıktan sonra sıvı azot içerisine konularak donduruldu ve -80 °C'de muhafaza edildi.



Resim 3.1. (a) Omurganın her iki yanında yaklaşık 5 cm uzunluğunda yapılan kesi yarası
(b) Sütürle adapte edilen kesi yarası



Resim 3.2. Alınan yara dokusu

3.6. Yöntemler

3.6.1. Dokuda TBARS tayin yöntemi

Yara dokularındaki TBARS seviyeleri tiyobarbitürik asit reaktif madde oluşumu Buege yöntemiyle çalışıldı [158]. Yara dokusu örnekleri tartıldı. Homojenizatör ile KCl içinde homojenize edildi. Elde edilen homojenata TCA eklenerek 2000 g'de 10 dk santrifüj edildi. Daha sonra süpernatanta TBA ve BHT eklendi. Numunelerin absorbansları spektrofotometrede 535 nm'de, köre karşı ölçüldü. Yara dokularındaki TBARS konsantrasyonu nmol/g doku olarak hesaplandı.

3.6.2. Dokuda GSH tayin yöntemi

Yara dokularındaki GSH seviyelerinin belirlenmesi için modifiye Ellman yöntemi kullanıldı [159]. Yara dokusu örnekleri KCl içerisinde homojenizatör ile homojenize edildi. Elde edilen homojenata reaktif karışımı eklenerek 4 000 rpm de 20 dk santrifüj edildi. Daha sonra süpernatanta Na_2HPO_4 ve DTNB çözeltileri eklendi. Oda sıcaklığında 5-10 dk inkübe edildikten sonra karışımın absorbansları spektrofotometrede köre karşı 412 nm dalga boyunda ölçüldü. Yara dokularındaki GSH konsantrasyonu $\mu\text{mol/g}$ doku olarak hesaplandı.

3.6.3. Dokuda NOx tayin yöntemi

Yara dokularındaki NOx seviyelerinin belirlenmesi için Griess yöntemi kullanıldı [160]. Yara dokuları 0,1 M sodyum fosfat tamponuyla homojenize edilerek 3500 rpm' de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatanta ve NaOH eklenerek inkübe edildi ve ortamdaki nitratı nitrite indirgemek için VCl_3 eklenerek ve 37°C' de 30 dk inkübasyona bırakıldı. Daha sonra sodyum fosfat tamponu ve eşit miktarlarda karıştırılmış olan Griess I+II reaktifleri eklendi. 37°C'de 10 dk inkübasyondan sonra numunelerin absorbansları spektrofotometrede köre karşı 540 nm'de ölçüldü. 6,4 mM'lık stok sodyum nitrit (NaNO_2) standartı günlük olarak dilüe edilerek, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 ve 1 μM konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Hazırlanan standart eğriden dokulardaki NOx konsantrasyonu $\mu\text{mol/g}$ doku olarak hesaplandı.

3.6.4. Dokuda AA tayin yöntemi

Yara dokularındaki AA seviyelerinin belirlenmesi için Roe ve Kuether'in Berger tarafından modifiye edilen metodu kullanıldı [161]. Yara dokusu örnekleri PCA/EDTA karışımı içinde homojenizatör ile homojenize edildi. Elde edilen homojenat 15000 g' de devirde 4°C' de 3 dk santrifüj edildi. Bir tüpe standart AA çözeltisi, başka bir tüpe kör için PCA çözeltisi ve numunelerin hazırlanacağı tüplere süpernatant konuldu. Her bir tüpe renk reaktifi eklenip vortekslenerek 3 saat 37°C' de inkübe edildi. Numunelerin ısısı 0°C'ye getirilip her bir tüpe H₂SO₄ eklenerek oda sıcaklığında 45 dk bekletildi. Numunelerin absorbansları spektrofotometrede köre karşı 515 nm dalga boyunda ölçüldü. Yara dokularındaki AA konsantrasyonu mg/g doku olarak hesaplandı.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Bütün değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi(p<0,05). İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Diyabetli kontrol grubu, diyabetli tedavisiz gruplar, diyabetli BSA uygulanan gruplar ve diyabetli BSA içinde IGF-I uygulanan gruplardaki yara dokusuna ait NOx, TBARS, GSH ve AA seviyeleri Çizelge 4.1’ de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Yara dokusundaki TBARS, GSH, NOx ve AA seviyeleri

		TBARS [nmol/g doku]	GSH [μmol/g doku]	NOx [μmol/g doku]	AA [mg/g doku]
Diyabetli Kontrol Grubu [n=6]		47,69 ± 3,16	0,13 ± 0,03	16,44 ± 2,11	42,40 ± 8,57
Diyabetli Tedavisiz Gruplar [n=12]	3. gün [n=6]	9,68 ± 1,55	0,09 ± 0,01	205,78± 8,91*	36,57 ± 4,70
	7. gün [n=6]	22,98± 4,62	0,12 ± 0,01	19,60 ± 4,81*	3,69 ± 4,11
Diyabetli BSA Uygulanan Kontrol Grupları [n=12]	3. gün [n=6]	29,83 ± 2,90	0,19 ± 0,03	23,06 ± 3,50	38,85 ± 5,35
	7. gün [n=6]	56,61 ± 1,99	0,23 ± 0,02	27,61 ± 6,92*	25,93 ± 4,86
Diyabetli IGF-I Uygulanan [BSA+IGF-I] Gruplar [n=12]	3. gün [n=6]	71,46± 4,44 ^c	0,99 ± 0,02	35,97± 6,34	65,87 ± 3,33
	7. gün [n=6]	56,39± 5,81 ^d	0,15±0,03 ^{a,c,d}	34,33±8,43 ^{*,b,c}	60,85 ± 6,09

* p<0,05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

a p<0,05 IGF-I uygulanan grubun BSA uygulanan gruptaki aynı değeri ile karşılaştırıldığında

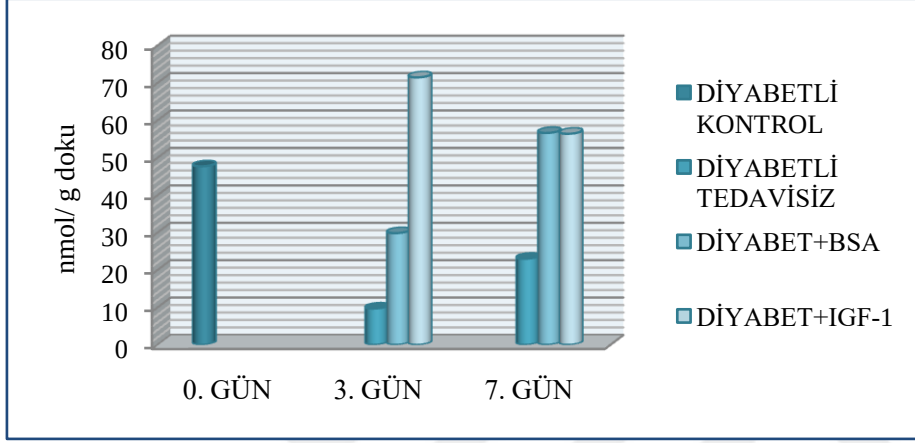
b p<0,05 IGF-I uygulanan grubun 7.günü BSA uygulanan gruptaki 3.gün değeri ile karşılaştırıldığında

c p<0,05 IGF-I uygulanan grubun tedavisiz gruptaki aynı değeri ile karşılaştırıldığında

d p<0,05 IGF-I uygulanan grubun 7.günü tedavisiz gruptaki 3.gün değeri ile karşılaştırıldığında

TBARS seviyeleri

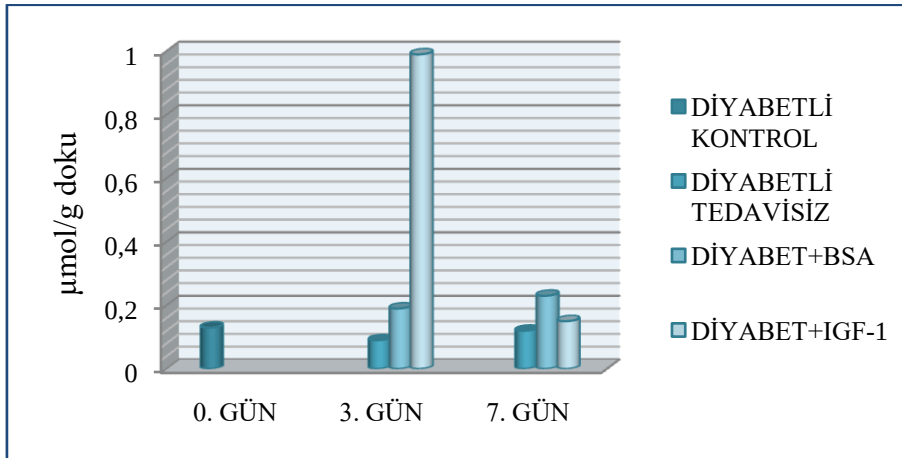
Diyabetli IGF-I uygulanan gruplar diyabetli tedavisiz grubun 3.günü ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7. günü diyabetli kontrol grubu ve diyabetli BSA uygulanan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.1. Gruplara ait TBARS seviyelerinin günlere göre değişimi

GSH seviyeleri

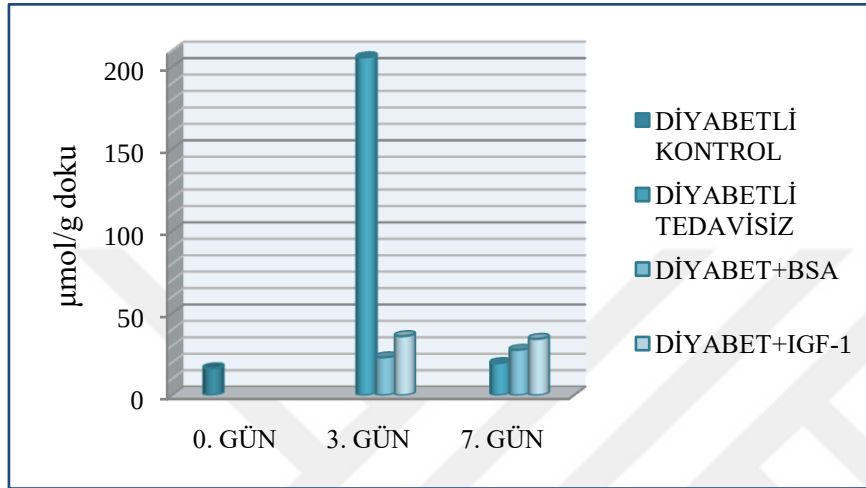
Diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7. günü diyabetli BSA uygulanan grubun aynı değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7. günü diyabetli tedavisiz gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4.2. Gruplara ait GSH seviyelerinin günlere göre değişimi

NOx seviyeleri

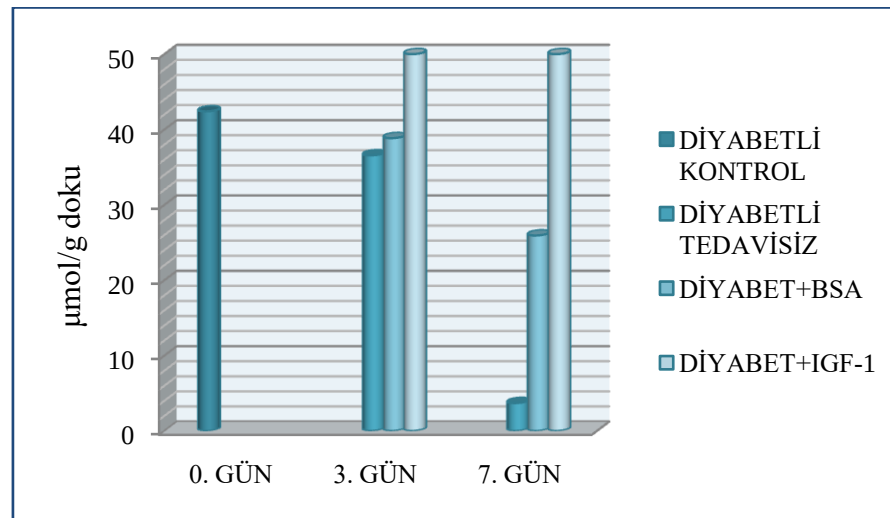
Diyabetli tedavisiz gruplar, diyabetli BSA uygulanan grubun 7.günü ve diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7.günü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0,05$). IGF-I uygulanan grubun 7. günü diyabetli BSA uygulanan grubun 3. günü ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,05$).



Şekil 4.3. Gruplara ait NOx seviyelerinin günlere göre değişimi

AA seviyeleri

AA seviyeleri bakımından gruplar kendi içlerinde ve birbirleriyle karşılaştırıldıklarında herhangi anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.4. Gruplara ait AA seviyelerinin günlere göre değişimi



Resim 4.1. Deney gruplarının tümüne ait kesi yaralarının morfolojik görüntüleri

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Yara canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır. Yara iyileşmesi travma ile başlayan sistematik, hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır. Yara iyileşmesinin temel prensibi doku hasarını en aza indirmek, yeterli doku perfüzyon ve oksijenlenmesini, bunun yanı sıra dokunun düzgün beslenmesini ve nemlenmesini sağlamaktır [1,2]. Yara iyileşmesinde tüm olaylar iç içe geçmiş ve eş zamanlı olmasına rağmen, daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma ve yeniden şekillenme (remodelling) olmak üzere üç evreye ayrılabilir [3-7]. Bu süreç büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler tarafından düzenlenmektedir [8]. Dolaşım veya herhangi bir metabolik problemi olmayan bir zeminde yara iyileşmesi, kendi dinamik sürecinde kısa sürede iyileşmeyle sonlanırken [162] enfeksiyonlarda, diyabette, sistemik steroid ile radyasyon uygulamaları ve kemoterapötik ajanların kullanımı sırasında gecikmektedir [163].

DM, genetik ve immün sistemin neden olduğu olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun ve/veya insülinin dokulardaki etkisinin mutlak göreceli etkisinin eksikliği sonucu, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize kronik progresif bir metabolik hastalıktır. DM klinik olarak, polidipsi, poliüri, polifaji, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir [63-66].

Yara iyileşmesinin tüm fazları büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Yara iyileşmesi için büyüme faktörleri gerekli düzenleyicilerdir ve iyileşme sürecine etkileri kapsamlı olarak araştırılmaktadır [164]. IGF yara iyileşmesinde görev alan en önemli büyüme faktörlerinden biridir. Birçok çalışmada IGF uygulamasının yara iyileşmesinin düzenlenmesinde önemli bir rolünün olduğu gösterilmiştir [28-32].

Bu çalışmada STZ ile diyabetik hale getirilmiş ratlarda oluşturulan dorsolateral kesi yaralarına topikal olarak uygulanan IGF-I'in, yara iyileşmesi sürecinde yara dokusundaki oksidatif olayların zamana bağımlı etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Diyabetli IGF-I uygulanan grupların yara dokusu TBARS seviyeleri diyabetli tedavisiz grubun 3.günü ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7. günü diyabetli kontrol grubu ve diyabetli BSA uygulanan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

ROT'un neden olduğu oksidatif stres sonucunda meydana gelen lipid peroksidasyonunun derecesi, en önemli son ürünlerinden olan MDA'nın konsantrasyonu ile belirlenir. MDA'nın belirlenmesinde kullanılan TBARS seviyesinin diyabetli IGF-I uygulanan grubun 3. gününde diyabetli tedavisiz gruba göre anlamlı olarak artmış olması, topikal IGF-I uygulamasının iyileşmenin erken evrelerinde ROT üretimini uyararak olabileceği düşünülmektedir. Literatürde deri dokusundaki yaraya IGF-I uygulayarak derideki TBARS düzeylerini gösteren bir çalışma mevcut değildir. Ancak Sukhanov ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları çalışmada IGF-I'in farelerde lipid oksidasyonunu azalttığı ve ateroskleroza karşı kullanılabileceği [165] ve Güven ve arkadaşlarının (2006) rat karaciğerlerine IGF-I enjekte ettikten sonra TBARS seviyeleri ölçümünde önce arttığı uzun dönemde ise azalmaya başladığı [166] gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında yara dokusunda da erken dönemde ROT üretimini uyararak olmasına rağmen ilerleyen evrede IGF-I kullanımının koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kronik diyabetik yaralarda artan MMP ve azalan TIMP seviyelerinin [167] neden olduğu proteolitik bozunmadan dolayı büyüme faktörlerinin ve büyüme faktörü reseptörlerinin azaldığını belirten çalışmalar bulunmaktadır [168]. İleri evrede arttığı belirtilen proteolitik aktiviteden dolayı eksojen IGF-I'in yıkılmış olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle ileri evrede gerekli olmayan ROT üretimi ve salınımını uyarmayarak, yara iyileşmesine olumlu bir katkı sağladığı düşünülmektedir.

Diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7. günü yara dokusu GSH seviyeleri diyabetli BSA uygulanan grubun aynı değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7. günü diyabetli tedavisiz gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0,05$).

GSH, glutamik asit, glisin ve sisteinden oluşan bir tripeptittir. Organizmada serbest radikallerin ve çeşitli toksik maddelerin zararsız hale getirilmesinde görev alır [164]. Çalışmamızda BSA uygulanan gruplara göre 7. gün IGF-I uygulanan gruplardaki GSH

artışı proliferatif evrede IGF-I'in yara dokusu antioksidan seviyesini özellikle uzun vadede arttırdığını ve koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Diyabetli tedavisiz grupların yara dokusu NOx düzeyleri, diyabetli BSA uygulanan grubun 7. günü ve diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7. günü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diyabetli IGF-I uygulanan grubun 7. günü diyabetli BSA uygulanan grubun 3. günü ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,05$).

Nitrik oksit makrofajların da rol oynadığı sitotoksik ve antimikrobiyal aktivite içinde rol alır. Aynı zamanda yüksek nitrik oksitin düzeyi sağlıklı dokuyu da harap edici etkiye sahip olabilir. Nitrik oksitin hücre harabiyetini birçok mekanizmalarla yaptığı saptanmıştır, NO'nun hem vazodilatasyon oluşturucu hem de antiproliferatif etkilerinin önlenmesi diyabetin komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir rol alır [169]. Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin 3 izoformu aracılığıyla NO üretildiği bilinmektedir. İmmünolojik uyarılarla indüklenen ve hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerde bulunan iNOS da bunlardan biridir. İnflamatuvar sitokinler, inflamasyona erken cevabın düzenlenmesine katılırlar ve süperoksit üretimi ile iNOS iyi bilinen indükleyicileridir [170]. Nitrik oksitin yara iyileşmesinde olumlu etkisi koruyucu olarak etki göstermesinin beklenmesine rağmen Bouloumie ve ark. (1997) ratlarda yaptıkları bir çalışmada, iNOS'daki artışın aort endotel fonksiyonlarında gelişmeden ziyade gerileme ile korele olduğunu gözlemişlerdir [171]. Studer'in (2004) yapmış olduğu bir çalışmada in vitro şartlarda NO'nun IGF-I reseptör çalışmasını baskıladığı gösterilmiştir [172]. Bu bilgiler ışığında reseptör baskılanması dolayısıyla uygulanan topikal IGF-I etkisini gösterememiş ve bu nedenle yara dokusu NOx seviyeleri BSA uygulanan gruplara oranla artış göstermiştir. Tsukahara ve ark. (1994) yapmış oldukları çalışmada ise böbrek endotel hücrelerinde NO ve IGF-I'in artışları arasında birbirlerini tetikleyen pozitif bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir [173].

AA seviyeleri bakımından gruplar kendi içlerinde ve birbirleriyle karşılaştırıldıklarında herhangi anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tran ve arkadaşlarının (2006) kadınlar üzerinde yaptıkları bir diyet çalışmasında AA'in plazma IGF-I seviyesini yükseltirken IGFBP-3 seviyesini azalttığı gösterilmiştir [174].

İnsan fibroblastları IGFBP-3, 4, 5'i, düz kas hücreleri IGFBP-2, 3 ve 4'ü, endometriyum, IGFBP-1, 2 ve 4'ü, meme epitel hücreleri IGFBP- 2, 3 ve 4'ü sentezleyip salgılama yeteneğine sahip dokulardır. IGFBP-3 serumdaki IGF-I'in yaklaşık % 95'ini bağlar ve salınımı GH tarafından düzenlenir [21, 24, 121]. Bu bilgiler ışığında topikal olarak uygulanan IGF-I, yara bölgesinde fibroblastlarca sentezlenen ardından erken dönemde oluşan AA tarafından azaltılan IGFBP-3 seviyesi dolayısıyla bağlanamamış ve yarılanma ömrü (yarılanma süresi ($t_{1/2}$) = 15-20 dakika) kısa olduğu için AA seviyeleri IGF-I uygulanan gruplarda bir miktar artsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturamadığı düşünülmektedir. Ayrıca proliferasyon evresinde öncelikli olarak GSH seviyeleri arttığı için askorbik asit seviyelerinin anlamlı olarak artmadığı düşünülmektedir.

IGF-I uygulaması diyabetik yaralarda artan oksidatif olaylarla uyumlu olarak erken evrede enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından antioksidan kapasitenin artırılmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca erken evrede TBARS ve NO üretiminin ise arttığı görülmüştür. İleri evrede ise diyabette arttığı belirtilen proteolitik aktivite nedeniyle IGF-I'in etki gösterememiş olabileceği düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında, diyabetik ratlarda oluşturulan dorsolateral kesi yaralarına uygulanan IGF-I'in yara iyileşmesinin erken evresinde oksidatif olaylar üzerine dengeleyici bir rol oynadığı ve bu etkinin günlere ve yara iyileşmesinin evrelerine göre değişebileceği gösterilmiştir. Sonraki çalışmalarda diyabetik yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olan IGF-I'in farklı dozları ve farklı tedavi süreleri kullanılarak oksidatif olaylar üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak araştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Özkorkmaz, G.E. ve Özay, Y. (2009). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2(2), 63-67.
2. Gerald, M.C., Diane, R.K., David, J.M., David, E.P., Roger, R. and Martin, C. (1994). Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair and Regeneration*, 2(2), 165–170.
3. Karasu, A.ve Bakır, B. (2008). Yara ve yara iyileşmesi. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 14 (1), 36-43.
4. Güleç, E.G. (2006). *Epidermal büyüme faktörü'nün oral submukozal implantla uygulanmasının yara dokusu oksidan olaylarına etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
5. Kalay, Z. (2011). *Topikal EGF uygulamasının dorsolateral eksizyonel yaralarda oksidan olaylara etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
6. Peker, G.E.G. (2011). *TGF-beta uygulamasının ağız yara dokusu oksidatif olaylara etkisi*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
7. Taşır, S. (2007). *Ekzojen epidermal büyüme faktörü'nün tükürük bezi oksidan olaylarına zaman bağımlı etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
8. Takayama, Y. and Aoki, R. (2012). Roles of lactoferrin on skin wound healing, *Biochemistry and Cell Biology*, 90(3), 497-503.
9. Chin, G. A., Diegelmann, R. F. and Schultz, G. S. (2005). Cellular and molecular regulation of wound healing in Falabella, A.F., Krisner, R.S. and Raton, B. (eds.) *Wound Healing*. Boca Raton: Talyor & Francis, 17-37.
10. Orhun, H. (2003). Yara tarifi, yaralanma tipleri ve travmatik yaraların tedavisi in Kurt, N (ed.). *Akut ve Kronik Yara Bakımı*, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 34-47.
11. Altındaş, M. (2001). *Diyabetik Yara*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu, 18-19 Ekim 2001, İstanbul, 121-126.
12. Aladağ, B.N. (2008). *Tip 2 Diabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüri ve serum ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki*. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
13. Türker, M. ve Süzmeçelik, E. (2010). Türkiye ve dünyada rakamlarla diyabet. *MİSED*, 23(24), 62-65.
14. Memişoğulları, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 30-39.

15. Kasap, Ş. (2013). *Fare embriyonik kök hücrelerinden farklılaştırılan keratinositlerin diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkisinin moleküler düzeyde analizi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir.
16. Ciğer, S. (1996). Yara iyileşmesi ve büyüme faktörleri in Erdem, C. and Çelebi, C.R. (eds.) *Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi*, Ankara: TDD Yayınları, 20-26.
17. Koca, N. ve Karadeniz F. (2008). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 1, 32-37.
18. Gökşen, S. (2014). *Diyabetik ratlarda topikal trombosit kökenli büyüme faktörü'nün yara dokusu oksidatif olayları üzerine etkisinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
19. Kiwanuka, E., Junker, J. and Eriksson, E. (2012). Harnessing growth factors to influence wound healing, *Clinicsin Plastic Surgery*, 39(3), 239-48.
20. Goodman, S.R. (Editör) (2011). *Tıbbi Hücre Biyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 227-248.
21. Aydemir, N. (2007). *Genistein'in meme kanseri hücrelerine etkisinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
22. Baştürk, E. (2007). *Nodüler guatr oluşumunda IGF-I'in rolü*. Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
23. Çuhacı, N. (2006). *Sağlıklı bireylerde IGF-I düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması*. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
24. Alemdar, C. (2010). *Ratlarda deneysel osteokondral defektlerde intraartiküler IGF-1 ve hyalüronik asid uygulamalarının karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Düzce.
25. Saltan, S.K. (2008). *Termdeki insan plasentalarında insülin benzeri büyüme faktörü -1 reseptörü (IGF-IR)'nın immünohistokimyasal lokalizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kars.
26. Yılmaz, Y. (2006). *Akut miyokard infarktüsünde serum IGF-1/IGFBP-3 düzeyleri ve bunların erken kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkileri*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.
27. Höppener, J.W.M., Pagter-Holthuisen, I.P., Geurts van Kessel A.H.M., Jansen, M., Kittur, S.D., Antonarakis, S.E., Lips, C.J.M. and Sussenbach, J.S. (1985). The human gene encoding insulin-like growth factor I is located on chromosome 12. *Human Genetics*, 69, 157-160.

28. Zhou, J., Song, Y. and Wang, Y. (1997). The study of epidermal growth factor skin wound healing. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 11, 267-268.
29. Bhora, F.Y., Dunkin, B.J., Batzri, S., Aly, H.M., Bass, B.L., Sisawy, A.N. and Harmon, J.W. (1995). Effect of growth factors on cell proliferation and epithelization in human skin. *Journal of Surgical Research*, 59, 236-244.
30. Wagner, S., Coerper, S., Fricke, J., Hunt, T.K., Hussain, Z., Elmlinger, M.W., Mueller, J.E. and Becker, H.D. (2003). Comparison of inflammatory and systemic sources of growth factors in chronic human wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 11, 253-260.
31. Brown, D.L., Kane, C.D., Chernousek, D., Steven, D. and Greenhalg, D.G. (1997). Differential expression and localization of Insulin Like Growth Factors I and II in cutaneous wounds of diabetic and nondiabetic mice. *American Journal of Pathology*, 151, 715-723.
32. Ömeroğlu, S., Çam, M., Erdoğan, D., Görgün, M., Lortlar, N. ve Dinçer, S. (2003). Streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki deri yaralarında, insülin benzeri büyüme faktörü-I'in lokalizasyonunun immünohistokimyasal olarak gösterilmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 5(2), 5-8.
33. Özden, A. (2008). *Ratlarda deneysel olarak oluşturulan iyonik kontrast madde kaynaklı böbrek hasarında oksidatif stresin fonksiyonu ve olası oksidatif stres üzerine kafeik asit fenetil esterinin etkisinin araştırılması*. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Isparta.
34. Dinçer, S. ve Gülen, Ş. (2010). Leptin uygulanan sağlıklı ve diyabetik sıçanlarda yara dokusu malondialdehit ve glutatyon düzeyleri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 32(3), 161-166.
35. Yıldız, F. (2014). *Sıçan böbreğinde iskemi reperfüzyon ile oluşturulan oksidatif stres hasarına karşı zeytin (Olea europaea L.) yaprağı ekstresinin olası koruyucu etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
36. Ekizoğlu, O. ve Arıcan, N. (2009). Yaralar. *Klinik Gelişim Dergisi*, 22(5), 33-43.
37. Vidinský, B., Gál, P., Toporcer, T., Longauer, F., Lenhardt, L., Bobrov, N. and Sabo, J. (2006). Histological study of the first seven days of skin wound healing in rats, *Acta Veterinaria Brno*, 75, 197-202.
38. Kotil, T. (2006). *Deneysel diyabetli sıçanlarda yara iyileşmesinin histopatolojik olarak incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
39. Wokalek, H. (1988). Cellular events in wound healing. *Critical Reviews in Biocompatibility*, 4, 209-246.
40. Clark, R.A.F. (2001). Fibrin and wound healing. *National Academy of Science*, 936, 355- 367.

41. Martin, P. and Leibovich, S.J. (2005). Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology*, 15(11), 599-607.
42. Broughton, G., Janis, J.E. and Attinger, C.E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117, (7 Suppl), 12-34.
43. Oral, B. (2009). *Deneyssel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkisinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi*. Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
44. Nussler, A.K. and Billiar, T. (1993). Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *Journal of Leukocyte Biology*, 54, 171-178.
45. Hart, J. (2002). Inflammation 1: Its role in the healing of acute wounds. *Journal of Wound Care*, 11(6), 205-209.
46. Sylvia, C.J. (2003). The role of neutrophil apoptosis in influencing tissue repair. *Journal of Wound Care*, 12(1), 13-16.
47. Stadelmann, W., Digenis, A. and Tobin, G. (1998). Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American Journal of Surgery*, 176(2a Suppl), 26-38.
48. Nakatsukasa, H., Nagy, P., Evarts, R.P., Hsia, C.C., Marsden, E. and Thorgeirsson, S.S. (1990). Cellular distribution of transforming growth factor beta1 and procollagen types I, III, and IV transcripts in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 85(6), 1833-1843.
49. Roberts, A. and Sporn, M. (2003). Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta. *Growth Factors*, 8(1), 1-9.
50. Sabine, W. and Richard, G. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 83, 835-870.
51. Stallmeyer, B., Kampfer, H., Kolb, N., Pfeilschifter, J. and Frank, S. (1999). The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. *Journal of Investigative Dermatology*, 113(6), 1090-1098.
52. Knighton, D., Hunt, T., Scheuenstuhl, H., Halliday, B., Werb, Z. and Banda, M. (1983). Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 23(221), 1283-1285.
53. Lavan, F. and Hunt, T. (1990). Oxygen and wound healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 17(3), 463-472.
54. Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D. and Keshet, E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 29(359), 843-845.

55. Darrington, R., Godden, D. and Park, M. (1997). The effect of hyperoxia on expression of cytokine mRNA in endothelial cells. *Biochemical Society Transactions*, 25(2), 292.
56. Katusic, Z. (1996). Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 443-448.
57. Gabbiani, G., Ryan, G. and Majne, G. (1971). Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia*, 15, 27(5), 549-550.
58. Montandon, D., D'andiran, G. and Gabbiani, G. (1977). The mechanism of wound contraction and epithelialization: clinical and experimental studies. *Clinics in Plastic Surgery*, 4(3), 325-346.
59. Desmouliere, A., Redard, M., Darby, I. and Gabbiani, G. (1995). Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *American Journal of Pathology*, 146(1), 56-66.
60. Grinnell, F. (1994). Mini-Review on the cellular mechanisms of diseases. *The Journal of Cell Biology*, 124(4), 401-404.
61. İnternet: Dentistry and medicine, primer and seconderwound healing. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fdentistryandmedicine.blogspot.com%2F2011%2F10%2Fregeneration-healing-repair.html.&date=2017-02-15>, Son Erişim Tarihi: 26.11.2015.
62. Köklü, K.A.H. ve Çankal U.D.A. (2013). Yara iyileşmesini etkileyen faktörler içerisinde beslenmenin yeri. *The Journal of Faculty of Dentistry of Atatürk University*, 7, 135-141.
63. Başkal, N. (2005). Diabetes mellitus'un sınıflandırılması in Erdoğan, G. (ed.) *Endokrinoloji: Temel ve Klinik*. Ankara: MN Medikal & Nobel, 342-348.
64. Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2001). *Tıbbi Fizyoloji*. (çev. Çavuşoğlu, H.). İstanbul: Tavaslı Matbaacılık.
65. Ward, W.K, Beard, J.C. and Porte, D. (1984). Pathophysiology of insulin secretion in non-insulindependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 7, 491-502.
66. Yenigün, M. ve Altuntaş, Y. (2001). *Her Yönüyle Diyabetes Mellitus*. Türkiye: Nobel Tıp Kitapevleri, 1024.
67. Yılmaz, B. (Editör). (1999). *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Ankara: Feryal Matbaacılık.
68. Tüzün, M. (Editör). (2004). *Endokrinoloji El Kitabı*. İzmir: Ege Üniversitesi; 615-634.
69. Luft, R. and Minkowski, O. (1989). Discovery of the pancreatic origin of diabetes. *Diyabetologia*, 32(7), 399-401.

70. Hatemi, H. (1996). Diyabetes mellitusun tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 7, 497-499.
71. Manchester, K.L. (1997). Before insulin. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 8, 295-298.
72. King, H., Aubert, R.F. and Heran, W.H. (1995). Global burden of diyabetes; 1995-2025. *Diyabetes Care*, 21, 1414-1431.
73. Yönm, A. (2011). Diyabetes mellitus fizyoloji, tanımlama, sınıflama, etiyopatogenez, klinik özellikler in Özata, M. (ed.) *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 543-564.
74. American Diabetes Association. (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 32 (Suppl 1), 13-61.
75. American Diabetes Association. (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34 (Suppl 1), 62-69.
76. Fiallo-Scharer, R. and Eisenbarth, G.S. (2004). Patophysiology of insulin-dependent diyabetes in Pescovitz, O.H. and Eugster, E.A. (eds.) *Pediatric Endocrinology*. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 411-426.
77. Sperling, M.A. (2000). Diyabetes Mellitus in children in Behrman, R.E., Kliegman, R.M. and Jenson, H.B. *Nelson Textbook of Pediatrics*. USA: WB Saunders Company, 1767-1787.
78. Alemzadeh, R. and Wyatt, D.T. (2004). Diyabetes mellitus in Behrman, R.E, Kliegman, R.M, Jenson, H.B (eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics*. USA: Elsevier Saunders, 1947-1972.
79. Munoz-Fernandez, M.A., Fernandez, M.A. and Fresno, M. (1992). Synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon- gamma on macrofage activation for the killing of intracellular *Trypanosoma cruzi* through a nitric oxide-dependent mechanism. *European Journal of Immunology*, 22, 301-307.
80. Lowenstein, C.J., Dinerman, J.L. and Snyder, S.H. (1994). Nitric oxide: A physiologic messenger. *Annals of Internal Medicine*, 120, 227-237.
81. Morales, A.E., She, J.X. and Schatz, D.A. (2004). Genetics of type 1 diyabetes in Pescovitz, O.H. and Eugster, E.A. (eds.) *Pediatric Endocrinology*. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 403-410.
82. Makita, Z., Wassara, H. and Rayfield, E. (1992). Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science*, 258, 651-653.
83. Szopa, T.M., Titchener, P.A., Partwood, N.D. and Taylor, K.W. (1988). Diyabetes mellitus dueto viruses some recent development of insulitis and diyabetes in NOD mice. *Diyabetes*, 37, 1722-1726.

84. Sekikawa, A. and LaPorte, R.E. (1997). Epidemiology of insulin dependent diyabetes mellitus in Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., DeFronzo, R.A. and Keen, H. *International Textbook of Diyabetes Mellitus*. New York: John Wiley Sons Ltd, 89-96.
85. Groop, L.C., Bonadonna, R.C. and DelPrato, S. (1989). Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diyabetes mellitus: Evidence for multiple sites of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 84, 205–213.
86. Polonsky, K.S., Sturis, J. and Bell, G.I. (1996). Non-insulin-dependent diyabetes mellitus a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *New England Journal of Medicine*, 334, 777–783.
87. Berköz, M. ve Yalın, S. (2008). Yağ dokusunun immünoloik ve inflamatuvar fonksiyonları. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 1-9.
88. Caro, J.F., Sinha, M.K. and Kolaczynski, J.W. (1996). Leptin: The tale of an obesity gene, *Diyabetes*; 45, 1455-1462.
89. Arita, Y., Kihara, S. and Ouchi, N. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 257, 79-83.
90. Warne, J.P. (2003). Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *Journal of Endocrinology*, 177(3), 351-355.
91. Baykan, A., Cansever, M. ve Konuskan, B. (2008). Hypertrophic cardiomyopathy with leprechaunism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 21, 317-318.
92. Longo, N., Singh, R. and Griffin, L.D. (1994). Impaired growth in Rabson-Mendenhall syndrome: lack of effect of growth hormone and insulin-like growth factor I. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79, 799–805.
93. Çelikkol, C. (2011). *Yeni tanı tip 2 diyabetes mellitus'da uygulanan diyabetik diyet ve metformin tedavi protokollerinin, bilişsel fonksiyonlara etkisinin nörobilişsel testlerle prospektif olarak değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
94. Onat, A., Hergenç, G., Uyarel, H., Can, G. ve Özhan H. (2006). Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 6, 314-321.
95. Dağdelen, H. (2011). *Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ve metformin-insülin ile diyabet tedavisi gören ratlarda, oleuropeinin hiperglisemi, total oksidan ve total antioksidan kapasite üzerine etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars.
96. Anusakthien, O. and Giannobile, W.V. (2002) Growth factor delivery to reengineer periodontal tissues. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 3, 129-139.

97. Jin Lee, S. (2000) Cytokine delivery and tissue engineering. *Yonsei Medical Journal*, 41(6), 704-719.
98. Shimono, M., Ishikawa, T., Ishikawa, H., Matsuzaki, H., Hashimoto, S. and Muramatsu, T. (2003) Regulatory mechanisms of periodontal regeneration. *Microscopy Research and Technique*, 60, 491-502.
99. Kutlu, H.B. (2011). *Trombositten zengin plazma emdirilmiş kitosan temelli taşıyıcıdan PDGF, TGF- β ve IGF-I büyüme faktörlerinin salım kinetiklerinin saptanması ve kitosan taşıyıcı jel ile uygulanan trombositten zengin plazmanın periodontal ligament hücreleri ve sementoblastlar üzerindeki etkilerinin belirlenmesi: in vitro*. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
100. Dereka, X.E., Markopoulou, C.E. and Vrotsos, I.A. (2006). Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*, 24, 260-267.
101. Mott, D.A., Mailhot, J., Cuenin, M.F., Sharawy, M. and Borke, J. (2002). Enhancement of osteoblast proliferation in vitro by selective enrichment of demineralized freeze-dried bone allograft with specific growth factors. *Journal of Oral Implantology*, 28, 57-66.
102. Sporn, M.B., Roberts, A.B., Wakefield, L.M. and Assoian, R.K. (1986). Transforming growth factor- β : biological function and chemical structure. *Science*, 233, 532-534.
103. Davidson, D., Blanc, A. and Fillion, D. (2005) Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 280, 20509-20515.
104. Tajima, Y., Yokose, S., Koshimata, M., Hiramatsu, M., Minami, N. and Utsumi, N. (1992). Epidermal growth factor expression in junctional epithelium of rat gingiva. *Journal of Periodontal Research*, 27, 299-300.
105. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H. and Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585-601.
106. Çolak, R. (2007). İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler. *Türkiye Klinikleri*, 3(37), 10-17.
107. Salmon, W.D. and Daughaday, W.H. (1990). A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 116, 408-419.
108. Sjögren, K., Liu, J. and Blad, K. (1999). Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 7088-7092.

- 109.İnternet: IGF-1 aminoasit sekansı. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fpblnotes.files.wordpress.com%2F2010%2F05%2Ffig1aminoacidsequence.jpg&date=2017-02-15>, Son Erişim Tarihi: 01.12.2015.
- 110.Eleswarapu, S., Gu, Z. and Jiang, H. (2007). Growth hormone regulation of insulin-like growth factor-I gene expression may be mediated by multiple distal signal transducer and activator of transcription 5 binding sites. *Endocrinology*, 149, 2230-2240.
- 111.Rotwein, P. (1991). Structure, evolution, expression and regulation of insulin like growth factor I and II. *Growth Factors*, 1, 3-18.
- 112.Mittanck, D.W., Kim, S.W. and Rotwein, P. (1997). Essential promoter elements are located within the 5' untranslated region of human insulin like growth factor 1 exon. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 126, 153-63.
- 113.Rotwein, P., Pollock, K.M., Didier, D.K. and Krivi, G.G. (1986). Organization and sequence of the human insulin-like growth factor I gene: alternative RNA processing produces two insulin-like growth factor I precursor peptides. *The Journal of Biological Chemistry*, 261, 4828-4832.
- 114.Adamo, M., Koval, A., Le Roith, D. and Roberts, C. (1994). Posttranscriptional regulation of IGF-I gene expression in Baxter, R.C. and Rosenfeld, R.G. (eds.) *The Insulin Like Growth Factors and Their Regulatory Proteins*. New York: Elsevier, 23-31.
- 115.Reiter, E.O. and Rosenfeld, G.R. (2003). Normal and aberrant growth in Wilson, J.D., Foster, D.W., Kronenberg, H.M. and Larsen, P.R. (eds.) *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1003-1114.
- 116.Smith, P.J., Spurrell, E.L. and Coakley, J. (2002). An exonic splicing enhancer in human IGF-I pre-mRNA mediates recognition of alternative exon 5 by the serine-arginine protein splicing factor-2/alternative splicing factor. *Endocrinology*, 143, 146-154.
- 117.Rotwein, P., Bichell, D.P. and Kikuchi K. (1993). Multifactorial regulation of IGF-I gene expression. *Molecular Reproduction and Development*, 35, 358-363.
- 118.Tahimic, C.G.T., Wang, Y. and Bikle, D.D. (2013). Anabolic effects of IGF-I signaling on the skeleton. *Frontiers in Endocrinology*, 4(6), 2-14.
- 119.Keleş, M. ve Türkeli, M. (2005). İnsülin benzeri büyüme sistemi ve kanser. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 3(2), 39-43.
- 120.İnternet: IGFBP ile IGF taşınım ve sinyal yolları. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fclincancerres.aacrjournals.org%2Fcontent%2F16%2F9%2F2512%2FF1.large.jpg&date=2017-02-15>, Son Erişim Tarihi: 01.12.2015.

- 121.Sarı, S. (2008). *Farelerde ehrlich asit solid tümör modelinde thymus sipyleus ve taurinin, böbrek MDA, glutatyon, AOPP düzeylerine ve SOD aktivitesine etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- 122.Ehrenborg, E., Larsson, C., Stern, I., Janson, M., Powell, D.R. and Luthman, H. (1992). Contiguous localization of the genes encoding human insulin-like growth factor-binding proteins 1 (IGBP1) and 3 (IGBP3) on chromosome 7. *Genomics*, 12, 497-502.
- 123.Blum, F.W. and Schweizer, R. (2003). Insulin like growth factors and their binding protein in Ranke, M.B. (ed.) *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. Basel: Karger, 166-199.
- 124.Antmen, Ş.E. (2005). *Beta talasemide oksidatif stres*. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- 125.Sabuncuoğlu, S., Özgüneş, H. (2011). Kemoterapi, serbest radikaller ve oksidatif stres. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 31 (2), 137-150.
- 126.Halliwell B, Gutteridge JMC. (1984).Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical Journal*, 219, 1-14.
- 127.Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in Enzymology*, 49(3), 577-587.
- 128.Young, I.S and Woodside J.V. (2001). Antioxidants in health and disease, *Journal of Clinical Pathology*, 54, 176-186.
- 129.Zwart De, L.L., Meerman, J.H.N., Commandeur, J.N.M. and Vermeulen, N.P.E. (1999). Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 26, 202-226.
- 130.Zimmerman, B. J. and Granger, D. N. (1994). Mechanisms of reperfusion injury. *The American Journal of Medical Sciences*, 307, 284–292.
- 131.Kontos, H. A., Wei, E. P., Ellis, E. F., Jenkins, L. W., Povlishock, J. T., Rowe, G. T. and Hess, M. L. (1985). Appearance of superoxideanion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circulation Research*, 57, 142–151.
- 132.McIntyre, M., Bohr, D.F. and Dominiczak, A.F. (1999). Endothelial function in hypertension. *Hypertension*, 34, 539–545.
- 133.Hinder, R.A. and Stein, H.J. (1991). Oxygen-derived free radicals. *The Art and Science of Surgery*, 126, 104-105.
- 134.Gutteridge, J.M.C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41, 1819-1828.

- 135.Akkuş, İ. (Editör). (1995). *Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya: Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, 1-15.
- 136.Halliwell. B. and Gutteridge, J.M. (Editors) (1989): *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Clarendon Pres, 125.
- 137.Aydın, A., Sayal, A. ve Işimer, A. (Editörler). (2001). *Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi*. Ankara: GATA Basımevi, 1-62.
- 138.Nordberg, J. and Arner, E.S.J. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1287-1317.
- 139.Gümüştas, K. ve Atukeren, P. (2008). *Oksidatif ve nitrozoatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi*. Türkiye de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi, İstanbul, 62, 329-340.
- 140.Meram, İ. ve Aktaran, Ş. (2002). Serbest radikallerin biomoleküller üzerine etkileri. *Arşiv*, 11, 299.
- 141.Özkan, A. ve Fıskın, K. (2004). Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidant enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 14, 52-60.
- 142.Thomas, M.J. (2000). The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working?. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 32, 21-39.
- 143.Cighetti, G., Duca, L., Bortone, L., Sala, S., Nava, I., Fiorelli, G. and Cappellini, M.D. (2002). Oxidative status and malondialdehyde in β -thalassaemia patients. *European Journal of Clinical Investigation*, 32, 55-60.
- 144.Çaylak, E. (2011). Hayvanlarda ve bitkilerde antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73-83.
- 145.Baskın, S.I. and Salem, H. (Editors). (1997). *Oxidants, Antioxidants, and Free Radicals*. Washington DC: Taylor and Francis, 26-35.
- 146.Marklund, S. (1982). Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proceedings National Academy of Sciences*, 79, 7634-7638.
- 147.Knapen, M.F.C.M., Zusterzeel, P.L.M., Peters, W.H.M. and Steegers E.A.P. (1999). Glutathione and glutathione-related enzymes in reproduction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 82, 171-184.
- 148.Garewal, H.S. (1997). *Antioxidants and disease prevention*. Florida: CRC Press LLC, 3-19.
- 149.Cnubben, N.H.P., Rietjens. I.M.C.M., Wortelboer, H., Zanden, J. and Bladeren, P.J. (2001). The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10, 141-152.

150. Maher, P., Lewerenz, J., Lozano, C. and Torres, J.L. (2008). A novel approach to enhancing cellular glutathione levels. *Journal of Neurochemistry*, 107, 690-700.
151. Proteggente, A.R., Rehman, A., Halliwell, B. and Rice-Evans, C.A. (2000). Potential problems of ascorbate and iron supplementation: prooxidant effect in vivo?. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 277, 535-540.
152. Sumien, N., Heinrich, K.R., Shetty, R.A., Sohal, R.S. and Forster, M.J. (2009). Prolonged intake of coenzyme Q10 impairs cognitive functions in mice. *Journal of Nutrition*, 139, 1926-1932.
153. Sinha, S., Singh, S.N. and Ray, U.S. (2009). Total antioxidant status at high altitude in lowlanders and native highlanders: role of uric acid. *High Altitude Medicine and Biology*, 10, 269-274.
154. Soriani, M., Pietraforte, D. and Minetti, M. (1994). Antioxidant potential of anaerobic human plasma: role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 312, 180-188.
155. Dulmovits, B. M. and Herman, I. M. (2012). Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 44(11), 1800-1812.
156. Yıldırım S.E. (2006). Radikal kavramı ve oksijen radikalleri in Onat, T., Emerk, K. ve Sözmen, E. Y. (eds.) *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 749-758.
157. Frank, S., Kämpfer, H., Wetzler, C. and Pfeilschifter, J., (2002). Nitric oxide drives skin repair: novel functions of an established mediator. *Kidney International*, 61(3), 882-888.
158. Buege, A., and Aust, S.D. (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 52, 302-310.
159. Aykaç, G., Uysal, M., Yalçın, A. S., Koçak-Toker, N., Sivas, A. and Öz, H. (1985). The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*, 36(1), 71-76.
160. Miranda, K.M., Espey, M.G. and Wink, D.A. (2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric oxide-Biology and Chemistry*, 5(1), 62-71.
161. Berger, J., Shepard, D., Morrow, F. and Taylor, A. (1989). Relationship between dietary intake and tissue levels of reduced and total vitamin C in the nonscorbutic guinea pig. *Journal of Nutrition*, 119(5), 734-740.
162. Özler, M., Şimşek, K., Topal, T., Öter, Ş. ve Korkmaz, A. (2010). Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 52, 181-184.
163. Schäfer, M. and Werner, S. (2008). Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological Research*, 58(2), 165-171.

- 164.Uzun, E. (2013). *Diyabetik ratlarda topikal vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) uygulamasının yara dokusundaki oksidatif olaylar üzerine etkisinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- 165.Sukhanov, S., Snarski, P., Vaughn, C., Lobelle-Rich, P., Kim, C., Higashi, Y., Shai, S.Y. and Delafontaine, P. (2015). Insulin-like growth factor I reduces lipid oxidation and foam cell formation via downregulation of 12/15-lipoxygenase. *Atherosclerosis*, 238(2), 313-20.
- 166.Güven, A., Poyraz, D.M., Devrim, A.K., Deveci, H.M. and Kaya, İ. (2006). The investigation of recombinant human insulin like growth factor-I (IGF-I) injections on rat liver malondealdehyde and reduced glutathione levels. *Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 12(2), 159-162.
- 167.Aparecida Da Silva, A., Leal-Junior, E.C.,Alves, A.C.,Rambo, C.S.,Dos Santos, S.A., Vieira, R.P. andDe Carvalho Pde, T. (2013). Wound-healing effects of low-level laser therapy in diabetic rats involve the modulation of MMP-2 and MMP-9 and the redistribution of collagen types I and III. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 15(4), 210-216.
- 168.Yang, C.,Zhu, P.,Yan, L.,Chen, L.,Meng, R. and Lao, G. (2009). Dynamic changes in matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 levels during wound healing in diabetic rats. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 99(6), 489-496.
- 169.Kocatürk, P.A. (1996). Nitrik oksitin diabet patogenezi ve komplikasyonlarındaki rolü. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 49 (4), 237-242.
- 170.Cheng, X.S., Shimokawa, H., Momii, H. and Oyama, J. (1999). Role of superoxide anion in the pathogenesis of cytokine-induced myocardial dysfunction in dogs in vivo. *Cardiovascular Research*, 42, 651-659.
- 171.Bouloumie, A., Bauersachs, J., Linz, W., Schölkens, B.A., Wiemer, G., Fleming, I. and Busse, R. (1997). Endothelial dysfunction coincides with an enhanced nitric oxide synthase expression and superoxide anion productio. *Hypertension*, 30, 934-941.
- 172.Studer, R.K. (2004). Nitric oxide decreases IGF-I receptor function in vitro; glutathione depletion enhances this effect in vivo. *Osteoarthritis Cartilage*, 12(11), 863-869.
- 173.Tsukahara, H., Gordienko, D.V., Tonshoff, B., Gelato, M.C.and Goligorsky M.S. (1994). Direct demonstration of insulin-like growth factor-I-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney International*, 45, 598-604.
- 174.Tran C.D., Diorio, C., Bérubé, S., Pollak, M. and Brisson, J. (2006). Relation of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein 3 concentrations with intakes of fruit, vegetables and antioxidants. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(6), 1518-1526.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : KUŞ, Ahsen Ece
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 31.12.1989 Keçiören
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (505) 779 55 61
 e-mail : a.ecesahin@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2012
Lise	Ayrancı Lisesi	2008

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2014-Halen	İğdır Güzel Sanatlar Lisesi	Öğretmen

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Kuş, A.E. and Cevher C.S. (Editörler). (2015). Diyabetli ratlarda dorsolateral eksizyonel yaralara uygulanan insülin benzeri büyüme faktörü-1'in oksidatif parametrelere etkisi in *41. Ulusal Fizyoloji Kongresi Özet Kitabı*. Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, 114.

Hobiler

Kitap okuma, Film izleme, Müzik dinleme

DİZİN

A

antioksidan · 5, 6, 39, 46, 47, 48,
50, 51, 52, 53, 68, 69
askorbik asit · 6, 12, 41, 51, 52

B

Bovine Serume Albumine · 57
BSA · 57, 58, 59, 62, 63, 64, 67,
68
büyüme faktörü · 1, 2, 3, 4, 9, 13,
28, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 55,
67

C

CAT · 6, 49

D

Diabetes mellitus · 1, 22, 24
DM · 1, 22, 23, 29, 30, 66

E

EGF · 1, 4, 31, 33, 55
endotelial büyüme faktörü · 1

F

FGF · 1, 4, 12, 13, 31, 33, 55
fibroblast büyüme faktörü · 1, 9,
12, 31, 33, 37

G

GH · 34, 36, 39, 69
Glutayon · 47, 48, 49, 50
Glutayon Peroksidaz · 48
Glutayon redüktaz · 49
Glutayon S-Transferaz · 49
GSH · 48, 49, 50, 60, 62, 63, 67,
68

H

hidrojen peroksit · 5, 10, 41, 45,
48
hidroksil · 5, 10, 11, 40, 42, 48,
49, 50, 52, 53
hipokloröz asit · 5

I

IGFBP · 3, 34, 38, 39, 69
IGF-I · 1, 3, 28, 34, 35, 36, 37,
53, 67, 68, 69
IGF-II · 3, 34, 35, 37
IGF-IIR · 3, 34, 37
IGF-IR · 3, 34, 37

İ

inflamasyon · 1, 2, 7, 8, 11, 17,
18, 20, 54, 66
insülin · 1, 3, 4, 9, 22, 23, 24, 27,
28, 31, 34, 35, 37, 38, 39, 54,
66
insülin benzeri büyüme faktörü-I
· 1

K

Katalaz · 49
kollajen · 2, 10, 11, 12, 14, 16,
17, 19, 20, 33, 54, 56

N

nitrik oksit · 5, 11, 27, 43

O

Oksidatif stres · 5

P

PDGF · 1, 4, 9, 10, 11, 31, 32, 55
proliferasyon · 1, 7, 8, 11, 66

R

Reaktif oksijen türleri · 5
remodelling · 1, 7, 8, 14, 66
ROT · 5, 6, 10, 43, 47, 48, 52, 67

S

serbest radikal · 5, 39, 41, 42, 44,
46, 47, 49, 51, 53
singlet oksijen · 5, 43, 53
SOD · 6, 41, 47, 48, 49
Somatomedin · 3
streptozotosin · 6
süperoksit · 5, 10, 40, 41, 42, 48,
52, 56, 68
Süperoksit dismutaz · 47

T

TGF · 1, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14,
31, 32, 33, 39, 55
Tip 1 diabetes melitus · 24
Tip 2 diabetes melitus · 24
TNF- α · 9, 10, 12, 13, 27, 28, 55
transforme edici büyüme faktörü
· 1, 9, 31
trombosit kökenli büyüme
faktörü · 1, 9, 31, 37
tümör nekroz faktörü-alfa · 9

V

vasküler endotelial büyüme
faktörü · 1, 9, 31
VEGF · 1, 9, 13, 31, 33, 55
Vitamin A · 51
Vitamin E · 50, 52

Y

Yara · 1, 2, 7, 8, 10, 11, 12, 13,
14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22,
31, 32, 53, 54, 57, 60, 61, 62,
66
Yara iyileşmesi · 1, 7, 66





GAZİ GELECEKTİR.

