



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPOKLOROZ ASİT, ETAKRİDİNE LACTATE VE POLYVİNYL
PYROLİDONE'UN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN RAT
MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

MURAT OKAN HATİPOĞLU

CERRAHİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Barış KÜRÜM**

KIRIKKALE-2022



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPOKLOROZ ASİT, ETAKRİDİNE LACTATE VE POLYVİNYL
PYROLİDONE'UN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN RAT
MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

MURAT OKAN HATİPOĞLU

CERRAHİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Barış KÜRÜM**

KIRIKKALE-2022

KABUL VE ONAY

Murat Okan HATİPOĞLU tarafından hazırlanan “HİPOKLOROZ ASİT, ETAKRİDİNE LACTATE VE POLYVİNYL PYROLİDONE’UN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN RAT MODELİNDE ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Cerrahi Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Barış KÜRÜM

İmza.....

Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

Başkan: Prof. Dr. Ertuğrul ELMA

İmza.....

Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Doç. Dr. Oytun Okan ŞENEL

İmza.....

Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye:

Danışman: Prof. Dr. Barış KÜRÜM

İmza.....

Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

Tez Savunma Tarihi:...../...../.....

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Mehmet Akif KARSLI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık 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.

Murat Okan HATİPOĞLU/2022

İmza

ÖZET

HİPOKLOROZ ASİT, ETAKRİDİNE LACTATE VE POLYVİNYL PYROLİDONE'UN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİNİN RAT MODELİNDE ARAŞTIRILMASI

Kırıkkale Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Prof. Dr. Barış KÜRÜM

Ekim 2022, 52 sayfa

Tam katmanlı doku kayıplı yaraların iyileşmesi ve yara sağaltımı süreci veteriner hekimlikte üzerine birden çok yöneme ve protokole sahip bir süreçtir. Hasta sahibi, hasta ve veteriner hekim tarafları düşünüldüğünde iyi yönetilmesi gereken bir süreçtir. Yara bölgesinin dezenfeksiyonu yaranın primer ve / veya sekonder iyileşmesinde önemli bir aşamadır. Yara boyutları tedavi sürecinde kendi kendine kapanacak boyutta olabileceği gibi kendiliğinden tamamen kapanamayacak boyutlara kadar ulaşabilir. Bu süreçte organizmanın kendini iyileştirme sürecinde açık yaraların dezenfeksiyonunun sağlanması, skar dokusu oluşumu, yara boyutunun küçülme süresi ve infektivite ihtimali üzerinde önemli etki arz eder. Tedavi prosedüründe, yaranın nedeni, genişliği ve hasarlı dokunun patojene maruz kalma durumu ile ilişkili olarak seçilir. Hipokloröz asit, Rivanol ve Povidon İyot'un bakteri ve mantarlara karşı etkinliği nedeniyle birçok veteriner hekim açık yaraları tedavi etme amacıyla bu kimyasal ajanları kullanmaktadır. Bu çalışma ile açık yaraların tedavisinde Hipokloröz asit, Rivanol ve Povidon İyot'un etkinliği ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada 64 Wistar rat kullanıldı. Ratlar her grupta 16 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Grup I' deki ratlara hipokloröz asit, Grup II' deki ratlara povidon iyot, grup III'teki ratlara rivanol solüsyonu uygulandı. IV grubundaki ratlar ise kontrol grubu olarak belirlendi. Yara oluşumunu takip eden 3., 5., 7. ve 10. günlerin sonunda her gruptan 16 rat ötanazi yapılarak histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı ve ışık mikroskopunda incelendi. Tedavi edilen gruplarda 10. günün sonunda iyileşmenin tüm gruplarda orta derecede olduğu; hipokloröz asit ile tedavi edilen gruptaki ratlarda kabuklanmanın oluşmadığı veya minimal düzeyde olduğu görülmüştür. Tedavi edilen hiçbir grupta mikrobiyal üremeye rastlanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, Antiseptik, Ötanazi, Rat

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF HYPOCHLOROUS ACID, ETHACRIDINE LACTATE AND POLYVINYL PYROLIDONE ON WOUND HEALING IN A RAT MODEL

Kırıkkale University
Graduate School of Health Science
Department of Veterinary Surgery
Supervisor: Prof. Dr. Barış KÜRÜM

October 2022, 52 pages

The healing and wound healing process of wounds with full-layer tissue loss is a process with multiple methods and protocols in veterinary medicine. Considering the owner, patient and veterinarian, it is a process that should be well managed. Disinfection of the wound site is an important step in primary and/or secondary wound healing. Wound sizes may be in a size that will close on its own during the treatment process, or it may reach dimensions that cannot be closed completely by itself. In this process, the disinfection of open wounds in the self-healing process of the organism has a significant effect on the formation of scar tissue, the duration of wound size reduction and the possibility of infectivity. In the treatment procedure, the cause of the wound is chosen about its extent and exposure of the damaged tissue to the pathogen. Due to the effectiveness of hypochlorous acid, Rivanol and Povidone Iodine against bacteria and fungi, many veterinarians use these chemical agents to treat open wounds. This study demonstrated the effectiveness of Hypochlorous acid, Rivanol and Povidone Iodine in the treatment of open wounds.

64 Wistar rats were used in this study. Rats were divided into 4 groups with 16 animals in each group. Hypochlorous acid was applied to rats in group I, povidone iodine was applied to rats in group II, and rivanol solution was applied to rats in group III. Rats in the IV group were determined as the control group. At the end of the 3rd, 5th, 7th and 10th days following the wound formation, 16 rats from each group were euthanized and tissue samples were taken for histopathological examination and examined under a light microscope. At the end of the 10th day in the treated groups, the improvement was moderate in all groups; In the group treated with hypochlorous acid, crusting did not occur or was minimal. No microbial growth was observed in any treated group.

Keywords: Wound healing, Antiseptic, Euthanasia, Rat

TEŞEKKÜR

Akademik açıdan içinde bulunduğum süreçte bana kazandırmış olduğu yetkinlikler için yüksek lisans danışmanım Sayın Prof. Dr. Barış KÜRÜM'e, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih BOZKURT'a, okuduğunuz bu çalışma ve akademik hayatımda vermiş olduğu destekleri için Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali KUMANDAŞ'a, Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ELMA'ya, Sayın Prof. Dr. Zeynep PEKCAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Birkan KARSLI'ya sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim. Tezime konu olan test sistemlerinin sağlanmasındaki büyük katkılarından dolayı KOBAY Deney Hayvanları Laboratuvarı Genel Müdürü Sayın Veteriner Hekim Ayşe Begüm BUĞDAYCI'ya şükranlarımı sunarım. Akademik hayata başladığımdan bu yana bana güç ve destek veren, bilgisini sakınmayan meslektaşım, dönem ve mesai arkadaşım Sayın Veteriner Hekim Aziz Utku ÖNEL'e teşekkür ederim.

Bu tezi Veteriner Hekim olmamda ve akademik sürecimde madden ve manen desteklerini esirgemeyen annem Necla HATİPOĞLU ve babam Hakan HATİPOĞLU'na ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Yara Tanımı	1
1.2. Yara İyileşmesinin Fizyolojisi	1
1.2.1. İnflamasyon Evresi	2
1.2.2. Hücresel Proliferasyon Evresi.....	5
1.2.2.1. Fibroplazi.....	6
1.2.2.2. Anjiogenezis	8
1.2.2.3. Epitelizasyon.....	9
1.2.2.4. Yara Kontraksiyonu.....	10
1.2.3. Maturasyon Evresi	11
2. MATERYAL VE METOD	13
2.1. Deney Hayvanları Seçimi ve Barındırılması	13
2.2. Grupların Oluşturulması	13
2.3. Yara Oluşturulması ve Takibi.....	14
2.4. Histopatolojik İnceleme	16
3. BULGULAR	17
3.1. Makroskobik Bulgular	17
3.2. Histopatolojik Bulgular.....	20
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	28
KAYNAKLAR	32
EKLER.....	35
Ek-1: Etik Kurul Başvuru Onayı	35
ÖZGEÇMİŞ.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
HE	Hematoksilen Eozin
IL-1	Interleukin-1
IL-8	Interleukin-8
mm	Milimetre
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
TNF- α	Tümör Nekrotize edici Faktör - Alfa
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
μm	Mikrometre

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Histopatolojik inceleme aşamasında değerlendirmeye alınan mikroskopik bulgular ve skorlama.....	23
3.2. Histopatolojik inceleme sonrasında yapılan skorlama sonuçları	23



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Yaranın oluşturulması	14
2.2. Operatif girişim	15
3.1. 3. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular	18
3.2. 5. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular	18
3.3. 7. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular	19
3.4. 10. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular	19
3.5. 14. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular	20
3.6. 3. Gün ötanazi grubuna ait histopatolojik görüntü	25
3.7. 5. Gün ötanazi grubuna ait histopatolojik görüntü.	26
3.8. 7. Gün ötanazi grubuna ait histopatolojik görüntü	26
3.9. 10. Gün ötanazi grubuna ait histopatolojik görüntü	27

1. GİRİŞ

1.1. Yara Tanımı

Yara, en basit tanımı ile yumuşak dokuların normal anatomik yapı ve fonksiyonunun bozulmasıdır (Diegelmann ve Evans, 2004).

Tıp sözlüklerine bakıldığında yara kelimesinin karşılığı “deri ya da mukozal dokuların küt ya da kesilme, yırtılma ya da delinme gibi keskin bir travma neticesinde hasar görmesi” olarak verilmektedir. Türk Dil Kurumu sözlüğünde yara “Keskin bir şeyle veya bir vuruşla vücutta oluşan derin kesik” veya (İngilizceden çeviri olarak) “Yumuşak dokuları oluşturan öğelerin kesici, yaralayıcı veya bunlara benzer araç veya gereçlerle birbirinden ayrılması.” şeklinde ifade edilmektedir. Veteriner hekimlikte ise, yara, “yumuşak dokuların bütünlük halinin bozulması yani bu dokuları oluşturan yapıların birbirinden ayrılmasıdır” şeklinde ifade edilmiştir. Elbette yarayı oluşturan travmatik etki deri ya da mukozanın altında yer alan dokularda ya da organlarda da hasara yol açabilir.

Evcil hayvanlarda kedi ve köpek derilerinin onarım kapasitesi zengin vaskularizasyon ve derinin elastikiyetinden dolayı çok yüksektir ve elbette bu hayvanların immun sistemlerinin de doğada yaşamaya adapte olmaları nedeni ile insanlara oranla daha güçlü olduğunu belirtmekte fayda vardır ancak bu bilgi tüm hayvan türleri için geçerli değildir.

1.2. Yara İyileşmesinin Fizyolojisi

Yara iyileşmesi inflamasyon, hücre migrasyonu, anjiogenez, matriks sentezi, yeni kollajen oluşumu ve reepitelizasyon gibi çeşitli sellüler ve moleküler basamakları içeren kompleks bir süreçtir (Yavuzer vd., 1991, Glenn ve Thomas, 1995). Zarar görmüş dokunun onarımı yani yara iyileşmesi hayatta kalmada kritik olan biyolojik bir cevaptır (Dinçer vd., 1996). Yaralanma olayı bir şekilde lokal ve sistemik immun

yanıtları aktive etmektedir. Doku bütünlüğünün bir travma sonucu bozulması, travma tipine bağlı olmaksızın yara bölgesinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerinin yeniden kazanılmasını sağlayacak bir seri fizyolojik olayı başlatır. Yara iyileşmesinde en önemli özellik bir faz tamamlanmadığı takdirde takip eden fazın başlamaması ve iyileşmesinin durmasıdır (Engin, 2000). Yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi birbiriyle iç içe üç ayrı aşamadan oluşur (Witte ve Burbul, 1997).

1. Hemostaz ve inflamasyon (substrat hazırlık fazı)
2. Proliferasyon (kollajen yapım fazı)
3. Maturasyon (remodelizasyon fazı) (Anonim, 2010)

1.2.1. İnflamasyon Evresi

Cerrahi müdahale veya travma sonucu oluşan doku hasarına karşı organizmanın cevabı, inflamasyonla başlar. İnflamasyon; organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı maddelerin invazyonunu önlemek ve yarayı onarım için hazır hale getirmek için gelişen, organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücrel bir reaksiyondur. İnflamasyon, vazodilatasyon ve permeabilite artışıyla sonuçlanmaktadır (Stashak, 1991, Rigler, 1997, Singer ve Clark, 1999).

Yaralanma sonrası kan damarlarının bütünlüğü bozularak kanama meydana gelir (Deodhar ve Rana, 1997, Rigler, 1997, Singer ve Clark, 1999, Li vd., 2007). Kanama ile eş zamanlı başlayan hemostazisle yara iyileşmesinin ilk aşaması başlamış olur (Singer ve Clark, 1999, Theoret, 2004, Brunicardi vd., 2005, Li ve ark., 2007). Yara meydana geldikten sonra hücre membranları tromboksan A₂ ve prostaglandin F_{2α} gibi vazoaktif komponentler salgılayarak (Broughton vd., 2006), hasar gören damarlarda 5 ila 10 dakikalık geçici bir vazokonstriksiyona neden olurlar (Swaim ve Henderson, 1990, Theoret, 2004, Broughton vd., 2006).

Şekillenen vazokonstriksiyon, kan kaybını önlemek için kan akım miktarını azaltarak hemostazın sekilenmesine katkıda bulunur (Mutsaers vd., 1997, Steven, 2000, Strodtbeck, 2001). Vazokonstriksiyonla eş zamanlı olarak damardan çıkan trombositlerin endotel altı kollajen ile teması sonucu trombositlerin kümeleşmesi, kümeleşen trombositlerin damarı tıkanması ve Hageman faktörün aktivasyonuna yol açmasıyla pıhtılaşma mekanizması harekete geçer (Regan ve Barbul, 1994, Erbil,

2002, Li vd., 2007). Trombositlerin kollajenle temasında, kollajenin yapısında bulunan prolin ve hidrokspirolin aminoasitleri, trombositleri aktive ederler. Aktive olan trombositler ise granüllerinde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), trombosit faktör IV, fibronektin, serotonin, tromboksan A2, fibrinojen, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi faktörler ile, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler salgılanır. Bu salgılanan faktör ve sitokinler yara iyileşmesinin erken ve geç döneminde önemli rol oynarlar (Kirsner ve Eaglsterin, 1993, Erbil 2002, Li vd., 2007).

Vazokontraksiyonu takiben yaklaşık 20 dakika sonra histamin, serotonin, prostaglandin E1, prostaglandin E2 aracılığı ile şekillenen vazodilatasyon ve permeabilite artışı sonucu, kan hücrelerinin diapedezi, sıvı ve proteinlerin damar dışına çıkışı şekillenir (Stadelmann vd., 1988, Regan ve Barbul, 1994, Harrari, 1996, Erbil, 2002, Govindarajan vd., 2004). Fibrinojen, trombin ve diğer pıhtılaşma faktörleri yardımı ile pıhtılaşma meydana gelir ve kanama durur. Oluşan pıhtı; fibrin, fibronektin, trombin, trombosit, vitronektin, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi kan proteinleri ile eritrosit ve lökosit gibi şekilli elementlerden oluşur (Swaim ve Henderson, 1990, Stashak 1991, Harrari, 1996, Rigler, 1997).

Pıhtıyı oluşturan bu faktörler ise inflamatuvar reaksiyonu başlatan sitokin ve büyüme faktörlerini salgırlar. Bu pıhtı ile kontaminasyon ve vucut sıvısı kaybı önlendiği gibi yara iyileşmesi için de geçici bir matriks sağlanmış olur. Ayrıca fibrin pıhtıları bölgede yaralanan lenfatikleri tıkayarak sıvının yaralanmış bölgeden drene olmasını önler. Böylece inflamasyon bölgesel bir olay olarak kalır (Swaim ve Henderson, 1990, Stashak 1991, Hedlund, 2002).

Yangının lokalize olmasıyla bölgede kızarıklık, şişkinlik, ısı artışı ve yaradan salınan nöropeptitlerden kaynaklanan ağrı şekillenir. Dikiş uygulanan yaralarda ise, oluşan pıhtı yarayı yeterli bir şekilde doldurur ve yara dudaklarını birbirine yapıştırır ve yaraya sınırlı bir direnç kazandırır. Sonraki süreçte pıhtı, dehidre olarak yara kabuğuna dönüşür. Yara kabuğu ise yarayı tıpkı pansuman materyali gibi dış kontaminasyondan korur, sekonder kanamaları önler, iç hemostazı sürdürür ve pıhtı yüzeyi altında epitel migrasyonun gelişmesini sağlar (Swaim ve Henderson, 1990, Steven, 2000, Hedlund, 2002).

Pıhtılaşma sürecinde aktive olan komponentlerden, mast hücrelerinden, yaralı ve aktive olmuş mezenşimal hücrelerden, fibrinojen ve fibrin yıkımlanma ürünlerinden salgılanan çeşitli vazoaktif mediatörler ve kemoatraktanlar aracılığı ile kan dolaşımından yara bölgesine ilk olarak inflamatuvar lökositler gelirler. Travmayı takiben ilk birkaç saat ile 6 saat içinde yara bölgesine gelen ilk lökositler nötrofillerdir ve kısa sürede sayıları artar (Pascoe, 1991, Kirsner ve Eaglsterin, 1993 Harrari, 1996).

Mikroorganizmaların bulunduğu yaralarda ise yaralanmadan sonraki birkaç dakika içinde nötrofiller bölgeye gelirler. Yara bölgesinde nötrofillerin sayısı 24-48. saatlerde pik seviyeye ulaşır. Nötrofiller yaralanma boyunca yara bölgesine giren bakterileri, ölü dokuları ve yabancı cisimleri fagosite ederler. Bu mekanizmada proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen IL-1 ve TNF- α 'da önemli rol oynar (Pascoe, 1991, Aukhil, 2000, Theoret, 2004, Gregory, 2007).

Nötrofiller farklı tiplerde çeşitli proteazlara sahiptirler. Bunlardan serin proteazlar geniş bir özelliğe sahipken, metalloproteinazlar (çinko iyonu içeren) özellikle kollajeni sindirirler. Her iki proteazda yara bölgesinde önceden var olan ekstrasellüler matriksi yıkımlarlar. Ayrıca nötrofiller prostaglandin E ve çeşitli enzimler salgılayarak nekrotik dokunun kolay yıkımlanmasına katkıda bulunurlar. Yara bölgesindeki sağlam dokular matriks proteaz inhibitörlerinden yapılmış bir "armor" tarafından korunur. Enfeksiyon bulunmadığı takdirde nötrofillerin yaradaki sayısı üçüncü günden sonra hızla azalır. Enfeksiyon varlığında ise nötrofil infiltrasyonu enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar devam eder, yara bölgesinde kalma süreleri ve sayıları artar. Nötrofiller bilinmeyen bir uyarıcı ile ölürlər ve yerini makrofajlara terk ederler. Yara bölgesinde ölen nötrofillerin lizozomal enzimleri, ölü dokuları yıkımlayarak yangısal reaksiyona katkıda bulunur ve ölü nötrofiller doku makrofajları tarafından fagosite edilir veya eskar ile atılırlar (Stashak, 1991, Singer ve Clark, 1999, Steven, 2000, Bohling vd., 2004).

Yara iyileşmesinde yara bölgesine gelen immun hücrelerden biri de makrofajlardır. Yara bölgesine 48-96. saat içinde ulaşan makrofajlar sistemik dolaşımdaki monositlerden kaynaklanan mononükleer fagositik hücrelerdir. Ayrıca monositler birleşerek çok çekirdekli epitelioid veya histiosit gibi dev hücrelere dönüşürler. Monositlerin yangılı bölgeye gelmelerinde, fibrin, alginat, hipoksik ortam, artmış laktat konsantrasyonu, matriks yıkımlanma ürünleri, trombin, inflamatuvar proteinler,

bakteri endotoksinleri, yangısal hücre ürünleri, nötrofil ve trombositlerden salınan birçok kemoatraktant madde aracılık eder. Yara bölgesine gelen makrofajlar özellikle IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuvar peptitler ve TNF salınımı ile inflamasyonu sürdürürler (Pascoe, 1991, Kirsner ve Eaglsterin, 1993, Anderson, 1996, Jones vd., 2004).

Makrofajlar, patolojik organizmaları, doku artıklarını ve nonfoksiyonel nötrofilleri fagosite ederler. Ayrıca makrofajlar hem nitrik oksit sentezleyerek, hem de serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla patojenleri yok ederler. Hasarlı ekstrasellüler matriks ise keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sentezlenen matriks metalloproteinazları tarafından temizlenir. Bu metalloproteinazlar inflamatuvar debris de temizleyerek yara hücrelerinin matrikse doğru hareket etmelerine olanak sağlar. Aktive olan makrofajların en önemli görevleri; inflamatuvar evre ile onarım evresi arasında geçiş görevi üstlenir ve epitelizasyon, anjiogenezis, fibroplazi'yi kapsayan mezenşimal hücrelerin aktivasyonunu ve yara iyileşmesi için gerekli TGF- β , TNF- α , IL-1 PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi faktörleri sentezleyerek salgılamalarıdır (Regan ve Barbul, 1994, Steven, 2000, Beanes vd., 2003, Brunicardi vd., 2005, Gregory, 2007,).

Özetle bu büyüme faktörleri fibroblastlar tarafından ekstrasellüler matriksin organizasyonu ve endotel hücreleri ile düz kas hücrelerinin proliferasyonunu düzenlerler. Makrofajlar yaralanmanın erken döneminde aktive olarak nitrik oksit sentezlerler. Endotelyal hücreler, fibroblastlar, monosit ve lenfositler de nitrik oksit sentezini hızlandırırlar. Trombosit ve nötrofiller tarafından başlatılan yara onarımı makrofajlar tarafından devam ettirilir. Aşırı kontamine yaralarda makrofajların maksimum stimülasyonu, inflamatuvar fazın uzamasına dolayısıyla iyileşmenin gecikmesine ve daha fazla skar dokusu oluşumuna neden olabilir. Ponilerde inflamasyon evresinin başlangıçta daha güçlü ve kısa süreli olduğu, atlarda ise başlangıçta zayıf fakat süresinin daha uzun olduğu bildirilmektedir (Anderson, 1996, Wilmink ve Van, 2004).

1.2.2. Hücresel Proliferasyon Evresi

Bu evre, inflamasyonu takiben yaralanmadan sonraki 3–5. günlerde yaradaki kan pıhtısı, nekrotik doku, yabancı cisimler ve enfeksiyon gibi bariyerler kalktıktan sonra başlar. Proliferatif dönem, fibroblastların hakim olmasıyla yaradaki granülasyon

dokusunun oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterizedir (Stashak, 1991).

Granülasyon dokusu oluşumu: Normal yara iyileşmesi sürecinde en belirgin gösterge, düzenli biçimde granülasyon dokusu gelişimidir. Granülasyon dokusu oluşumu tüm yaralarda meydana gelmekle birlikte, özellikle açık yara iyileşmesinde daha belirgindir ve yaranımadıan sonraki 3–6. günlerde başlar. Granülasyon dokusu; kollajen, fibronektin ve hyaluronik asidin hücre dışı matriks içine gömülmesi, yeni kapıllar tomurcuklanma ile fibroblast ve inflamasyon hücrelerinin birleşiminden oluşur. Granülasyon deyimi, yara yüzeyindeki dokunun parlak kırmızı granüler görünümünden ileri gelmektedir. Her bir granül yeni bir kapıllar tomurcuğı temsil eder. Granulasyon dokusu açık yaraların iyileşmesinde, sistemik bir enfeksiyona karşı bariyer görevi üstlenir. Ayrıca granülasyon dokusu epitel hücrelerinin göç etmesi için bir zemin oluşturur (Swaim ve Henderson, 1990, Heinze ve Clem, 1998, Wilmink ve Van, 2004).

İnflamatuar evre sürecinde şekillenen geçici matriks, kapsadığı büyüme faktörleri, sitokinler, hyaluronan ve fibronektin vasıtasıyla, granulasyon dokusu oluşumunu destekler. Bu oluşum epitel migrasyon ve yara kontraksiyonunun gecikmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda taşkın granülasyon dokusu oluşumuna yüksek konsantrasyonda pro-fibrotik TGF- β 1 ve düşük konsantrasyonda antifibrotik TGF- β 3 büyüme faktörlerinin neden olduğu ileri sürülmektedir. Granülasyon dokusunun gelişimi, fibroplazi olarak tanımlanan, fibroblastların aktivasyonu ile yeni damar oluşum süreci olan anjiyogenezis ile karakterizedir (Theoret, 2004).

1.2.2.1. Fibroplazi

Yetişkin memelilerde yara iyileşmesi, ekstrasellüler matriks komponentlerinin sentezi ve birikiminde anahtar rol oynayan fibroblastların proliferasyonunu kapsar. Fibroplazi, kollajen üreten fibroblastların yara kenarından köken alıp yaraya göç ederek prolifer olmaları, böylece kollajen üretilmesi ve kollajenin yara bölgesinde birikim süreci olarak tanımlanır ve yara bölgesinde granülasyon dokusunun oluşumu ile başlar (Rigler, 1997).

Ekstrasellüler fragmentlerden ve inflamatuvar hücrelerden salınan IL-1, TNF- α , PDGF, EGF, FGF özellikle TGF- β 1 ve TGF- β 2 gibi birçok kemoatraktanlar, fibroblastların

yara bölgesine göç etmesinde ve proliferasyonun da rol oynarlar. Fibroblastlar bağ dokuyu çevreleyen farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden ve perivasküler adventisyadan köken alarak, önceden şekillenen fibrin pıhtısı içindeki lifler ve yeni gelişen kapıllarlar boyunca stoplazmik uzantılar oluşturarak yaranın içine doğru hareket ederler (Swaim ve Henderson, 1990, Stashak, 1991).

Fibroblastlar yaralanmadan sonraki 3–4. günlerde görülürler ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak 15–21. güne kadar yarada aktif olarak kalırlar. Fibroblastlar onarım sürecinin esas elementidir ve dokuların yeniden yapılanması sürecinde kullanılan yapısal proteinlerin büyük bir bölümünün üretilmesinden sorumludurlar. Fibroblastlar fibrin pıhtısını geçici matriks olarak kullanırlar. Geçici matriks hızla glikoprotein (fibronektin – laminin), proteoglikan (hyaluronik asit) ve kollajen (başlangıçta tip III, daha sonra tip I) den oluşan gevşek bir yapıya sahip ekstrasellüler matriks ile yer değiştirir. Yara bölgesine ulaşan fibroblastlar, yara olgunlaşmasında önemli olan elastin, fibronektin ve glikozaminoglikan gibi geçici matriksin yerini alacak şekilsiz temel madde komponentleri ile kollajenaz gibi proteazların senteziyle, eş zamanlı olarak yaraya gerilim kuvveti kazandıran glikoprotein yapısında olan kollajen sentezini de yaparlar (Stashak, 1991, Rigler, 1997, Deodhar ve Rana, 1997).

Kollajen oluşumu yara onarım sürecinin 4–5. günlerde tropokollajen moleküllerinin ekstrasellüler matrikse bırakılmasıyla şekillenmeye başlar. Başlangıçta şekillenen olgunlaşmamış kollajen fibrilleri, birbirleriyle çapraz bağlanarak olgun kollajeni oluştururlar. Kollajen içeriği artarken temel madde miktarı azalır. Yarada erken dönemde gerilim direncinin artması kollajen formasyonuna bağlı iken, sonraki direnç artışı skar dokusunun olgunlaşmasına bağlıdır. Ensizyon yaralarının oluşumundan 3-4 gün sonra yara içindeki pıhtının fibrin iplikleri yara yüzeyine dikey olarak yönelirler. Yaklaşık 6 gün sonra ise, ensizyonel yara arasındaki kapıllarlar, fibroblastlar ve kollajen lifleri yara yüzeyine paralel bir yapı olarak yara dudaklarını birbirine bağlar (Swaim ve Henderson, 1990, Stashak, 1991).

Yara merkezindeki asidik ortam ve düşük oksijen seviyesi, fibroblast proliferasyonunu stimüle eder. Anjiogenezis sürecinde şekillenen yeni damar oluşumu, yara merkezinde oksijen seviyesini arttırarak fibroblast proliferasyonunu azaltır. Fibroblastlar asidik ortam ve düşük oksijen seviyesinde maksimum matriks proteinlerini üretirler. Yara ortamı anoksik koşullarda kollajenlerin çapraz bağlanmasını inhibe eder. Oksijen

kollajenlerin çapraz bağlanması için zorunlu bir kofaktördür. Matriksin birikmesi ve fibroblastlarda protein sentezinin sona ermesinden sonra, fibroblastlar fenotipik karakterlerini değiştirerek miyofibroblast formuna dönüşürler. Miyofibroblastlar elektron mikroskopunda yapı olarak, hem düz kas hücrelerinin hem de fibroblastların özelliklerini gösterirler. Miyofibroblastlar özellikle onarım sürecinin 2. haftasında yara kontraksiyonuna katılırlar (Kirsner ve Eaglsterin, 1993, Theoret, 2004).

1.2.2.2. Anjiogenezis

Anjiogenezis yara bölgesinde var olan endotel hücrelerden yeni kan damarları oluşumunu kapsar. Anjiogenezis, yara iyileşmesinde fibroblastların proliferasyon süreci ile paralel olarak gelişir (Stadelmann vd., 1988).

Yara onarımında mezenşimal hücrelerin, migrasyonu, proliferasyonu ve sentez işlemini gerçekleştirebilmeleri için gerekli oksijen ve enerji, yeni oluşan kan damarları ile sağlanır. Endotel hücreleri anjiogenezi oluşturmak üzere göç ederken salgıladıkları kollajenaz, plazminojen aktivatörü ve stromelizin gibi mediatörlerle venül bazal membranı parçalarlar. Bu parçalanmış bazal membran aralıklarından endotel hücreler psodopodlar oluşturarak perivasküler alana çıkar ve proteolitik enzimler salgılayarak göçlerine devam ederler (Deodhar ve Rana, 1997, Brunicardi vd., 2005).

Anjiogenezis, serum ve ekstrasellüler ortamdan kaynaklanan birçok faktör tarafından aktive edilir. Yaralanma, dokuda yıkımlanmaya ve hipoksiye yol açarak makrofaj ve trombosit gibi aktive hücrelerden inflamasyon mediatorlerinin salgılanmasına neden olur. Özellikle bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), onarım sürecinin ilk 3 günü içinde aktive olarak, mikropillerlerin bazal membranlarını parçalayıp serbest endotel hücrelerin meydana gelmesini sağlayan proteazların sentezini stimüle ederek, endotel hücrelerinin migrasyonunu destekler. Yara kenarlarındaki keratinositlerden olmak üzere fibroblastlar, makrofajlar, trombositlerden ve diğer endotel hücrelerinden salgılanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), ekstrasellüler matriks komponentlerinin bağlanmasına aracılık eden birçok yüzey reseptörlerini indükleyerek hücrel migrasyonu kolaylaştırır. Böylece anjiogenik uyarılara cevap olarak yaralanmadan sonraki ikinci günde kapillerlerin ucunda bulunan endotel hücreler yara içine doğru hareket eder ve ardı ardına dizilerek kapiller tomurcuklanmayı ve diğer yönlerden gelen tomurcuklarla birleşip kapiller dallanma

oluşturarak kapıllar ağı şekillendirirler. Yaradaki lenfatik drenaj iyileşmenin başlangıç sürecinde zayıf olduğu için, lenfatik kanal kan damarlarından yavaş veya eş zamanlı olarak gelişir (Swaim ve Henderson, 1990, Hedlund, 2002, Brunicardi vd., 2005).

1.2.2.3. Epitelizasyon

Epidermin görevi iç ve dış ortam arasında bariyer oluşturmaktır. Dış ortamdan zararlı maddelerin girişini önlerken, iç ortamdan ise elektrolit ve sıvı kaybına engel olur. Epitelizasyon, yaralanmadan sonra derinin bariyer özelliğinin yeniden kazandırılması amacıyla epitel hücrelerinin ayrılmasını, göç etmesini, çoğalmasını, organize ve keratinize olmasını kapsayan bir süreçtir (Pascoe, 1991).

Bazal membranın zarar görmediği yüzeysel kısmı kalınlıktaki epidermal yaralarda epitelizasyon, yara periferinde kalan epitel kalıntıları, kıl folikülü ve ter bezi gibi epidermal oluşumlardan meydana gelir. Tam kalınlıktaki açık yaralarda bazal membran hasar görmüştür ve epitelizasyon sadece yara kenarlarındaki sağlam epitelyum hücrelerinden köken alır. Yaralanmadan sonraki ilk saatler içinde, epitel migrasyonla eş zamanlı olarak, bazal epidermal hücrelerin sitoplazmalarında aktin filamentlerin şekillenmesi, hücre içi tonofilamentlerin kısalması ve psödopod benzeri çıkıntıların şekillenmesi gibi belirgin fenotipik değişimler şekillenir. Bu değişimler, epitel hücrelerin birbirleriyle ve bazal membranla olan bağlantılarını kaybetmelerine neden olurlar (Pascoe, 1991, Theoret, 2004, Brunicardi vd., 2005, Broughton vd., 2006).

Yaranın meydana gelmesinden sonraki ilk dakikalarda meydana gelen pıhtı epitelizasyon için geçici bir engel oluşturur. Keratinositler, tip V kollajen, notral proteazlar, plazminojen aktivatörü, kollajenaz ve fibronektin üreterek epitelizasyon sürecine katkı sağlarlar. Fibronektin, epitelyum hücrelerinin yara tabanına doğru hareket etmelerinde kılavuzluk eder. Kollajenaz ve diğer proteazlar ise; (epitelyum hücreler yalnızca canlı yüzeyler üzerinde göç ettikleri için) pıhtı ile canlı yüzey arasındaki bağlantıyı ayırarak epitelyum hücrelerine göç edecek zemini oluştururlar. Epitelizasyon, serbest yara kenarları tarafından başlatılır ve epitel hücrelerin ilerlemesi başka bir doğrultudan gelen hücrelerle karşılaşınca kadar devam eder, bu noktada kontak inhibisyon kurulur ve ilerleme durur. Açık yaralarda ise, yeterli granülasyon dokusu şekillendikten sonra granülasyon dokusu yüzeyinde 4–5 günlük latent bir periyottan sonra göç etmeye başlarlar. Yara kabuğu varsa, epitelizasyon bu kabuğun

altında devam eder. Buraya göç eden epitel hücreleri yassı görünümünü kaybeder ve daha çok sütunumsu bir şekil alırlar ve mitotik aktiviteleri normalin 17 katı artar. Bu tek katlı epitel örtü, göç eden yeni epitel hücreleri ile birbirinin üstüne binecek şekilde ikinci ve üçüncü tabakayı oluşturur. Epitelin tabakalaşması ile yüzeysel epitel yavaş yavaş keratinize olur ve sağlamlaşır. Fakat bu oluşum hiçbir zaman normal epitelyum yapısında değildir (Pascoe, 1991, Stashak, 1991, Regan ve Barbul, 1994, Brunicardi vd., 2005).

Enfeksiyonun ve yara kabuğunun şekillenmediği yaralarda, nemli ortam ve yeterli oksijenasyonun sağlandığı koşullarda epitelyum hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu maksimumdur. Aşırı granülasyon dokusu gelişimi, kronik yangı varlığı ve yara yatağındaki fibrin kalıntıları epitelizasyonun bozulmasına neden olur. Yeni şekillenen epitel, deri eklentilerinden yoksun, ince ve kırılgan bir yapıdadır (Wilmink ve Van, 2004).

1.2.2.4. Yara Kontraksiyonu

Defektin kapatılmasını kolaylaştırmak için yarayı çevreleyen tam kalınlıktaki yara dudaklarının merkeze doğru hareketi sonucu gelişen bir küçülmedir. Granülasyon dokusu, deri kenarlarını içe doğru çeker ve böylece epitelizasyon ile kapatılacak alan azalır. Yaralanmadan hemen sonra derideki normal elastik gerilmenin açığa çıkmasına bağlı olarak yara kenarlarında hafif bir geri çekilme vardır ve bu durum yara alanının artmasına neden olur. Bu yaklaşık 72 saat sürer. Ardından doku kontraksiyonu yaranın orijinal çapına döner ve yara kontraksiyonu ile yara büyüklüğü yavaş yavaş azalır. Kontraksiyon, yaralanmadan sonraki 5-15. günler arasında maksimum düzeydedir ve günlük yaklaşık olarak 0,6- 0,7 mm ilerler (Deodhar ve Rana, 1997, Hedlund, 2002).

Granülasyon dokusundaki fibroblastlar, yapısal ve fonksiyonel olarak farklılaşarak kontraktıl yeteneğine sahip miyofibroblast olarak isimlendirilen düz kas hücrelerine benzer bir yapı kazanırlar. Bu hücreler sadece yara dokusunda bulunur, sağlam bağ dokuda ise bulunmazlar. Bu hücreler yara yatağında birbirlerine, kas tabakasına ve yara dudaklarındaki dermise bağlanırlar. Böylece miyofibroblastların kontraksiyonu, yara kenarlarını yara merkezine doğru çekerek, yara alanının küçülmesini sağlar (Wilmink ve Van, 2004).

1.2.3. Maturasyon Evresi

Epitelizasyon tamamlandığında yaranın iyileştiği kabul edilir. Ancak daha pek çok olay devam etmektedir. Yara onarım sürecinin son evresi olan maturasyon, granülasyon dokusunun skar dokusuna dönüşmesini ve ekstrasellüler matriksin olgunlaşmasını kapsayan yara iyileşmesinin en uzun evresidir (Heinze ve Clem, 1998).

Maturasyon evresi, yara bölgesindeki fibroblastların sayısının azaldığı, kollajen üretiminin dengeye ulaştığı, epitelizasyonun tamamlandığı, yara renginin soluk hale geldiği, yara gerilim direncinin arttığı, nedbe dokusunun hacminin azaldığı ve sonuçta iyileşmiş skar dokusunun olduğu evredir. Bu evre sürecinde, fazla miktarda hücre ve vasküler yapıya sahip granülasyon dokusu yavaş yavaş şekil ve yapı değiştirerek daha az hücre ve damara sahip skar dokusu ile yer değiştirir. Bu hücre azalma, hücrelerin yara dışına göç etmeleri veya programlı hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozis ile gerçekleşmektedir (Kirsner ve Eaglsterin, 1993, Deodhar ve Rana, 1997).

Fibroblastlardan sentezlenen kollajen molekülleri, hidroksilasyondan sonra prokollajen olarak isimlendirilir. Prokollajenin yapısından amino ve karboksil terminal peptidler kaldırıldıktan sonra kollajen yapısı şekillenir. Bu ilk kollajen molekülü ile yara direncini sağlayan fibriller, birbirleriyle çapraz olarak bağlanırlar (Deodhar ve Rana, 1997).

Kollajen yara boşluğuna yerleştiği zaman, fibronektin yavaş yavaş kaybolur. Nonsülfat glikozaminoglikanlar ve hyaluronik asit daha elastik yapıya sahip kondroitin-4-sülfat gibi proteoglikanlar ile yer değiştirir. Daha sonra skar dokusundaki su ve glikozaminoglikanlar yavaş yavaş rezorbe olarak, kollajen fibrillerin ve diğer matriks komponentlerinin birbirlerine daha yakınlaşmasını sağlar. Liziloksidaz ise, yara direncinin artmasına neden olan kollajen fibrillerin çapraz bağlanmasına aracılık eder. Kollajen fibrillerin birbirine bağlanmasıyla şekillenen kollajen demetleri gelişerek deri yüzeyine paralel bir şekilde yeniden düzenlenir. Granülasyon dokusundaki tip III kollajen yerini skar dokusundaki tip I kollajene bırakır. Bu evrede kollajen sentezi ısrarlı biçimde devam ederse hipertrofik nedbe olarak adlandırılan kabarık ve sert bir doku oluşur (Stashak, 1991, Deodhar ve Rana, 1997, Mutsaers vd., 1997).

Bu fazın en önemli özelliği, kollajen birikimi ve düzenlenmesidir. Kesintisiz kollajen sentezi yaralanmadan sonraki 4-5 haftaya kadar devam eder. Başlangıçta üretilen

kollajen sağlam derideki kollajenden daha incedir. Zaman geçtikçe, başlangıçtaki kollajen iplikleri absorbe edilir ve gerilme hattı boyunca daha kalın ve düzenli kollajen birikir. Bu değişiklik ile birlikte yara gerilim kuvveti de artar. Kollajen fibrillerin kalınlığı ve düzeniyle yara gerilim kuvveti arasında pozitif bir korelasyon vardır. Skar dokusu 1. haftada yaranın en son kazanacağı direncin %3'ne sahiptir. nc haftada %30, 3. ay ve sonrasında %80 direnç kazanır (Broughton vd., 2006).



2. MATERİYAL VE METOD

2.1. Deney Hayvanları Seçimi ve Barındırılması

Bu çalışmada deney hayvanı olarak ortalama 250-300 gram ağırlığında, 8-10 haftalık genç yetişkin Wistar Albino 64 adet rat kullanıldı. Ratlar, KOBAY Deney Hayvanları Laboratuvarı Yerel Etik Kurulu'ndan 14.01.2022 tarihli ve 601 sayılı gerekli izin (EK-1) alındıktan sonra KOBAY Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Çalışmanın tüm aşamaları ve hayvanların barındırılması KOBAY Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda sürdürüldü. Deney süreci başlamadan önce tüm ratlar 1 gün süresince ortam şartlarına alıştırmak amacıyla karantina odasına alındı. Deney süresinde 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık ışık döngüsü, 22±2 °C Oda Isısı, % 50-60 Nem olacak şekilde ayarlanmış odalarda barındırılan ratlar *Ad Libitum* olarak su ve yerli pelet yem ile beslendi. Deney süresince ratlar her kafeste 1 hayvan olacak şekilde barındırıldı.

2.2. Grupların Oluşturulması

Ratlar her grupta 16 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

Grup 1: Hipokloröz Asit grubu, bu gruptaki deneklerin yaralarında Crystalin® Animal Health Hipokloröz Asit Solüsyonu (NHP İlaç San. ve Tic. A.Ş, İstanbul, TÜRKİYE) kullanıldı.

Grup 2: Polyvinylpyrrolidone iyodür (%10) grubu, bu gruptaki deneklerin yaralarında Batigon® (Aqua Medila San. ve Tic. A.Ş, İstanbul, TÜRKİYE) kullanıldı.

Grup 3. Ethacridine lactat grubu, bu gruptaki deneklerin yaralarında Rivanolum Toz® ile hazırlanan %0.1 solüsyon kullanıldı (Galenik Ecza ve Kimyevi Maddeler, İzmir TÜRKİYE) kullanıldı

Grup 4. Kontrol (K) grubu deneklerin yaralarına herhangi bir uygulama yapılmadan iyileşmeye bırakıldı.

2.3. Yara Oluşturulması ve Takibi

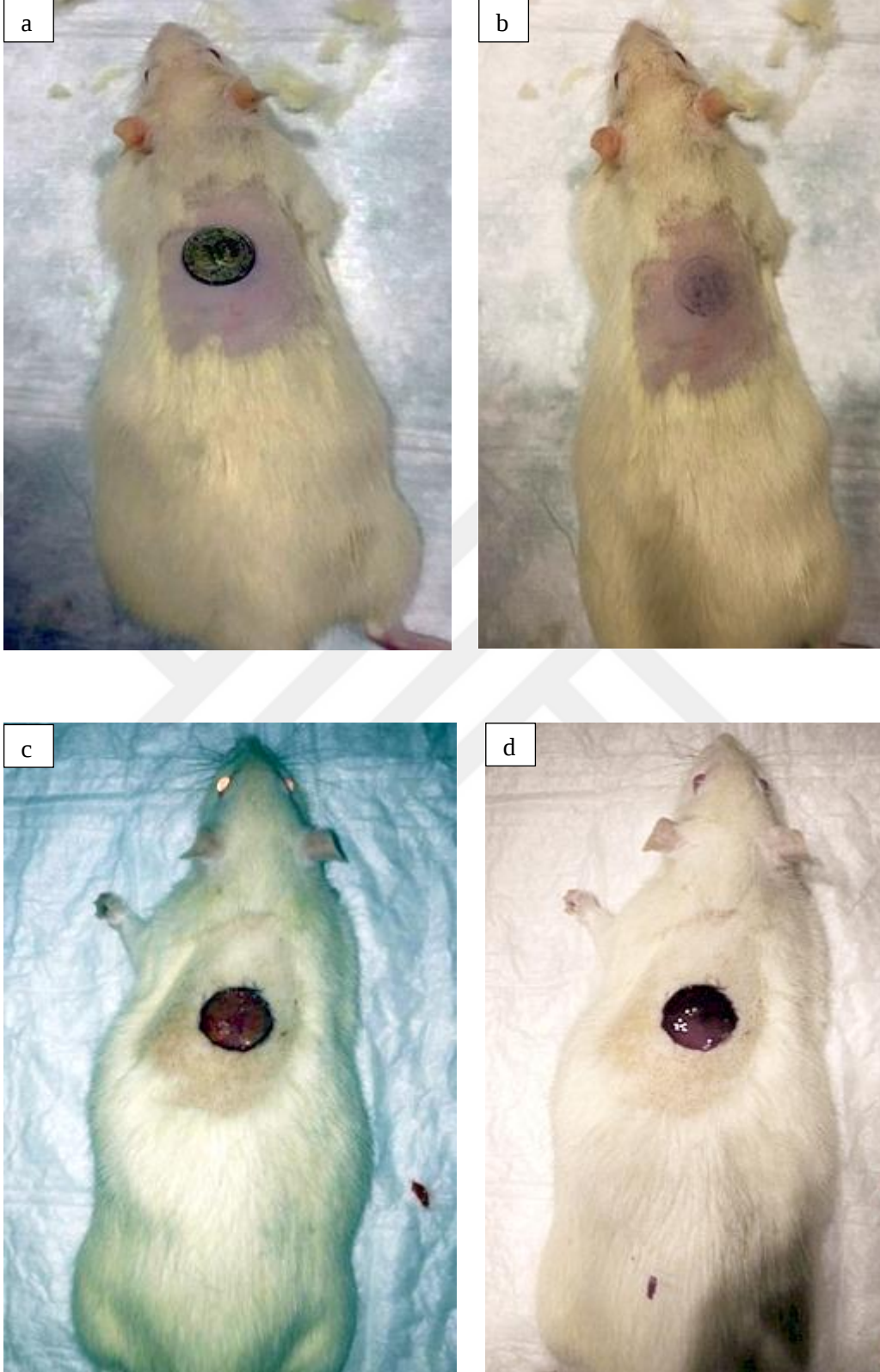
Denekler, interskapular bölgede oluşturulacak yara için 90 mg/kg Ketamine ile 10 mg/kg Xylazine intraperitoneal olarak uygulanarak genel anesteziye alındı ve tüyleri traşlanarak dorsal deri açığa çıkarıldı. Tüm deneklerde eşit büyüklükte yara oluşturmak için bir adet 10 kuruşluk metal para ile sırtlarında işaretleme yapıldı ve bir makas yardımıyla 20 mm çapında tam katman yara oluşturuldu (şekil 2.1).

Yara modelinin oluşturulduğu operasyon günü çalışmanın 0. gün olarak kabul edildi ve 0. günde ilk topikal uygulamalara başlandı (şekil 2.2). Kullanılan solüsyonlar günde 2 defa, ötanazi zamanları da dahil olmak üzere yara üzerine 0,5 ml miktarında damlatıldı. Ratların yara bölgeleri günlük olarak fotoğraflandı. Kontrol grubunda da benzer stres faktörünü oluşturmak amacıyla 1., 2., 3. gruplar ile birlikte her gün fotoğraflanıp temasa maruz bırakılmıştır.

Yara oluşturulmasını takiben 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerin sonunda her gruptan 4 adet, toplam 16 adet rat, yüksek doz anestezi altında yüksek doz anestezi ile ötanazi uygulandı ve doku örnekleri toplandı.



şekil 2.1. Yaranın oluşturulması



Şekil 2.2. Operatif girişim

a) Genel anestezi altında ratların Dorsal İnterskapular bölgesinin traşlanıp hazırlanması. b) Dorsal İnterskapular bölgeye madeni 10 kuruşun yerleştirilmesi. c) 18 mm çapında yara hattı oluşturma d) ilk uygulama

2.4. Histopatolojik İnceleme

Deneklerin insani sonlandırma aşamasında, yüksek doz anestezi ile ötanazi uygulandı. Yara bölgelerinden toplanan doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonu içerisine alındı. Kırk sekiz saat süre ile %10 'luk formaldehit solüsyonu içinde bekletilen dokular cam beher içine konularak en az 2 saat akan su altında bekletildi. Akan sudan alınan doku örnekleri 3 defa olmak üzere beşer dakika distile su (dH₂O), 30 dakika %70'lik etil alkol, 30 dakika %80'lik etil alkol, 30 dakika %96'lık etil alkol, 2 defa olmak üzere 30 dakika %100'lük etil alkol, 30 dakika xylol, 130 dakika xylol 2, 2 defa 1 saat boyunca 65°C parafin istasyonda bekletildi.

Doku örnekleri tek tek uygun kasetlerle birlikte parafin dispenser içerisinde erimiş olan parafin ile uygun gömme kaplarına gömüldü. Gömülen dokuların parafini kuruduktan sonra 5µm mikrotomla kesit işlemi yapıldı. Kesiti alınan doku örneği lam üzerine alındı.

3. BULGULAR

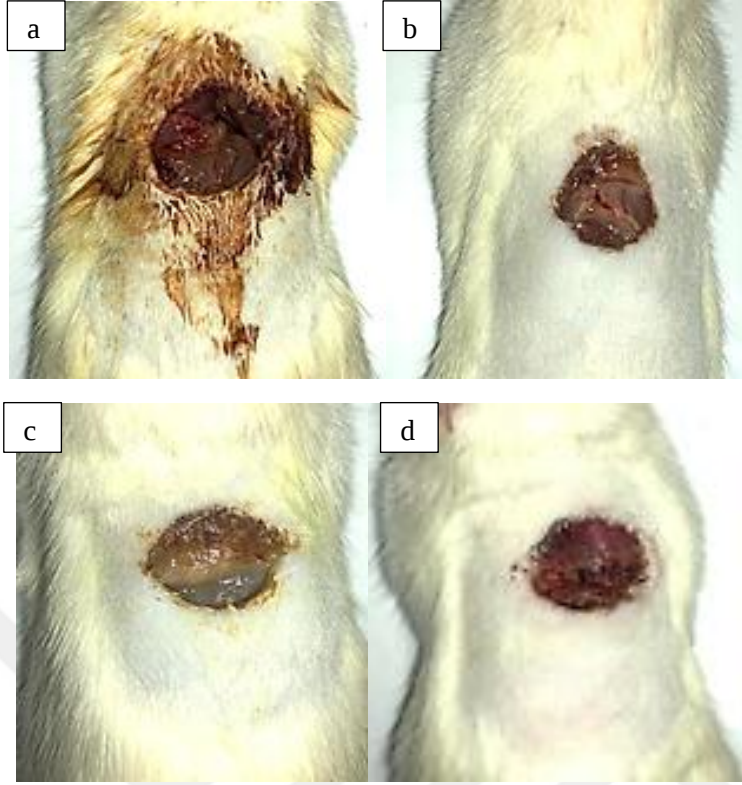
3.1. Makroskobik Bulgular

İlk sonlandırma zamanı olarak belirlenen 3.gün sonunda deneklerin yaralarının çevresinde eksudat bulunduğu ancak yara üzerinde kabuklanma olmadığı saptandı.

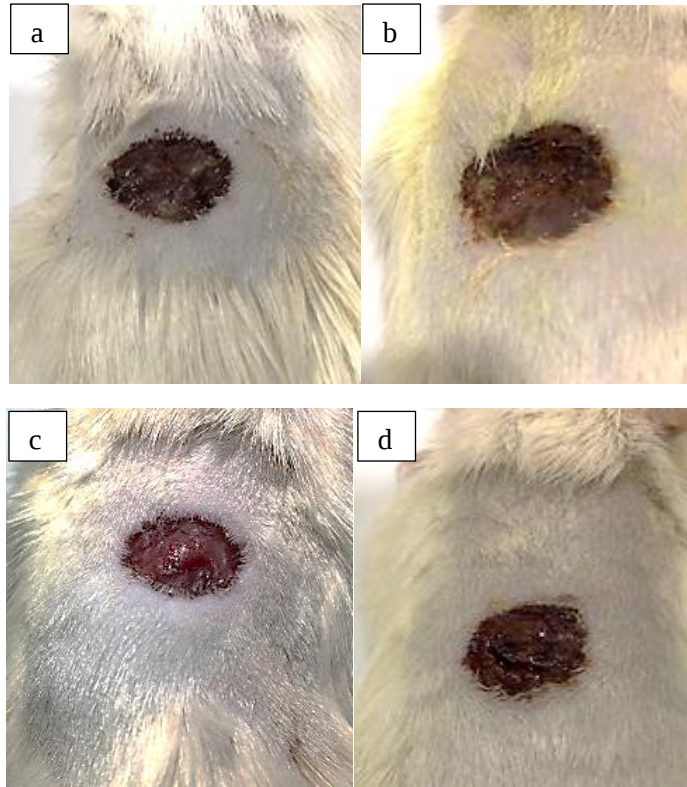
5. ve 7. günlerde sonlandırılan ratların tamamında (tüm gruplarda) yara üzerinde kabuklanma olduğu, kontrol grubu tedavi grupları ile kıyaslandığında crystalin ve rivanol gruplarında yara kabuğunun daha düzenli bir görünüme sahip olduğu gözlemlendi. Baticon grubu ve kontrol grubunun yara üzerinde oluşan kabukta çatlamlar izlendi.

10. gün sonunda sonlandırılan deneklerde yaranın büyük ölçüde küçüldüğü dikkati çekti. Birinci gruptaki deneklerde yara kabuklanmasının minimal düzeyde olduğu görüldü. İkinci ve 3. gruplarda yara üzerinde daha geniş bir yara kabuğu olduğu görüldü.

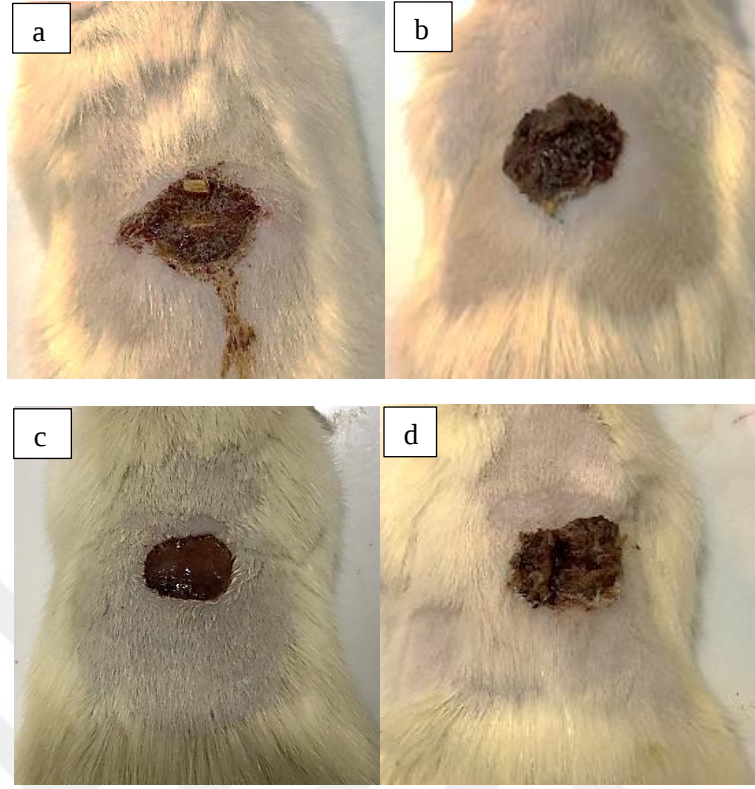
3., 5., 7., 10. günlerin sonunda ötanazi uygulanıp sonlandırılan deneklerin yara bölgelerinde makroskobik olarak tam kapanma görülmediği için 4 deneğin ötanazisi 14 güne uzatılmıştır. On dördüncü günün sonunda grup 2 denekleri hariç diğer iki tedavi grubunda makroskobik olarak tam iyileşme şekillenmiş olup, bu denekler hayvan refahı açısından ötanazi uygulanmamış ve histopatolojik değerlendirme yapılmamıştır. 14. günde HOCl uygulanan deneklerin yarasının çizgi halinde kapandığı görülmüştür.



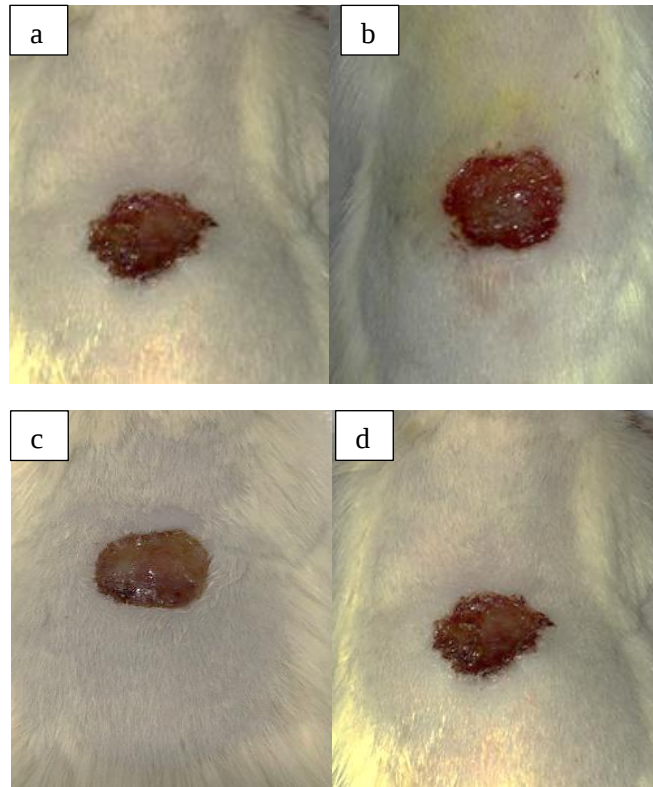
Şekil 3.1. 3. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular. a) grup 2 b) grup 3 c) grup 1 d) grup 4



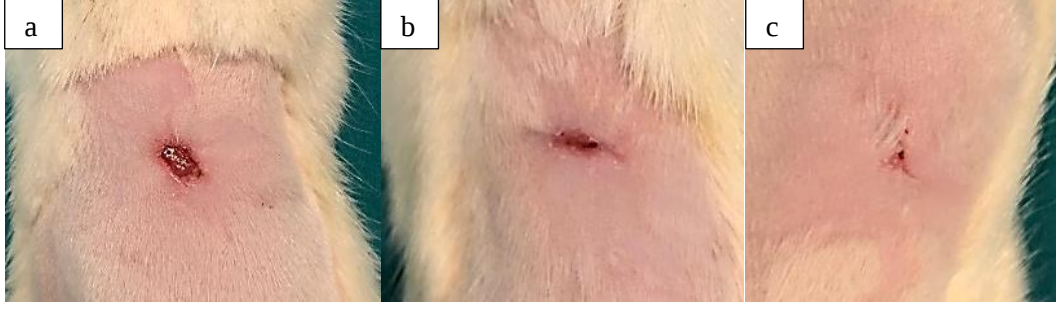
Şekil 3.2. 5. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular a) grup 2 b) grup 3 c) grup 1 d) grup 4



Şekil 3.3. 7. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular. a) grup 2 b) grup 3 c) grup 1 d) grup 4



Şekil 3.4. 10. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskopik bulgular. a) grup 2 b) grup 3 c) grup 1 d) grup 4



Şekil 3.5. 14. gün ötanazi edilen hayvanlara ait makroskobik bulgular. a) grup 2 b) grup 3 c) grup 1

3.2. Histopatolojik Bulgular

Ötanazi sonrası deneklerden alınan doku örneklerindeki histopatolojik bulgular, yangı, ödem, neovaskülarizasyon, fibroz proliferasyon epitel rejenerasyonu yönünden skorlanmıştır.

İlk sonlandırma noktası olan üçüncü günde (Şekil 3.1.) sırasıyla Grup 2’de deneklerde yara bölgesinde şiddetli ödem ve şiddetli yangı olduğu, fibroz proliferasyonun ve neovaskularizasyon oluşmadığı gözlemlendi. Ayrıca ratlarda, epitel rejenerasyonu hafif dercede gelişmiş olup yara uçları epitelinde hafif hiperplazi (3-5 katlı) saptandı.

Grup 3’teki ratlarda ise fibroz proliferasyon ve neovaskularizasyonun şekillenmediği ve bu patolojik değişikliklere ek olarak epitelizasyon oluşumu hafif hiperplazi şeklinde başladığı saptandı. Bu grup içerisindeki ratlarda meydana gelen yangısal değişiklikler ve ödemin şiddetli derecede olduğu görüldü.

Grup 1’de Grup 2 ve Grup 3’te görülen değişikliklere benzer şekilde fibroz proliferasyonun ve neovaskularizasyonun hiç şekillenmediği ve epitelizasyon oluşumu ile yara kenarlarında hafif olarak hiperplazinin geliştiği saptandı.

Grup 4’ün 3 günlük akut aşamasında diğer gruplar ile arasında önemli bir fark görülmedi, deneklerde şiddetli ödem ve yangı izlendi. Bu bulgulara ek olarak fibrozis ve neovaskularizasyon gözlemlenmez iken epitelizasyon hafif derecede şekillenmişti.

İkinci sonlandırma noktası olan 5. günde (Şekil 3.2.) Grup 2’de yara bölgesindeki yangı ve ödemin iki denekte şiddetliden orta dereceye gerilediği ve dar bantlar halinde fibroz proliferasyonun şekillenmeye başladığı, hafif epitel hiperplazisi ile epitel rejenerasyonu oluşmuştu. Ayrıca ratların yarısında kapiller proliferasyon ile

karakterize neovaskularizasyon gibi patolojik değişikliklerin meydana geldiği görüldü.

Grup 3'te bulunan deneklerde ödemin şiddetli olduğu, yangının 1 denekte orta derecede olduğu görüldü. Bu gruptaki deneklerde, fibroz proliferasyonunun dar bantlar halinde hafif derecede şekillendiği gözlemlenirken epitelizasyonun 3-5 katlı hafif hiperplazisi şeklinde olduğu ve bu bulgulara ek olarak neovaskularizasyonun fokal olarak 1-3 tomurcuklanma şeklinde geliştii belirlendi.

Grup 1'de ödemin şiddetli olduğu, yangının 2 denekte orta derecede olduğu görülür iken fibroz proliferasyonu, epitelizasyon ve neovaskularizasyon oluşumu açısından Grup 2 ve 3 ile önemli bir derecede benzerlik gösterdiği saptandı.

Grup 4'te ödemin tüm hayvanlarda şiddetli derecede olduğu, yangının 3 hayvanda orta derecede olduğu 1 hayvanda ise şiddetli seyrettiği gözlemlendi. Bu gruptaki ratlarda fibroz proliferasyon ve neovaskularizasyon tüm hayvanlarda hafif derecede ortaya çıktığı saptanır iken deneklerden birinde yara kenarlarında epitel hiperplazisi meydana gelmediği gözlemlendi.

Çalışmanın ortası olan 7. günde (Şekil 3.3.) grup 2'de doku örneğindeki ödem ve yangının iki gün önce olduğu gibi şiddetli seyrettiği dikkati çekti. Bu gruptaki bir denekte fibroz proliferasyon kısmen kalın bantlar ile iyileşme yönünde olumlu olarak düşünülür iken diğer üç hayvanda dar bantlar halinde fibroz proliferasyonun şekillenmeye başladığı ve bu bulgulara ek olarak hafif epitel hiperplazisi ile epitel rejenerasyonu ve kapiller proliferasyon ile karakterize neovaskularizasyonun meydana geldiği gözlemlendi.

Grup 3'de deneklerin üçünde ödem ve yangı şiddetli seyretmekle beraber bir hayvanda ödem ve yangının azalmasıyla akut fazdaki iyileşme açısından olumlu yönde gelişme olduğu düşünüldü. Genel olarak histopatolojik görünümün fibroz proliferasyon, epitel rejenerasyonu ve neovaskularizasyon açısından 5 gündekine önemli derecede benzerlik gösterdiği saptandı.

Grup 1'de ödem ve yangının şiddetli olarak seyrettiği ve grup 2'ye benzer şekilde dar bantlar halinde fibroz proliferasyonun şekillenmeye başladığı, hafif epitel hiperplazisi ile epitel rejenerasyon ve kapiller proliferasyon ile karakterize neovaskularizasyon şekillendiği gözlemlendi.

Grup 4'deki deneklerin birinde yangının orta şiddete gerilediği görüldü. Bu grupta yer alan diğer ratlarda ise yangı ve ödemin hala şiddetli olarak seyrettiği gözlemlendi. Fibroz proliferasyon ve epitel rejenerasyonu Grup 1 ve 3 ile benzerlik gösterdiği dikkati çekerken neovaskularizasyon 1 hayvanda hiç gelişmemekle birlikte diğer hayvanlarda az miktarda kapillar proliferasyon ile iyileşme yönünde seyrettiği değerlendirildi.

Grupların 10. günündeki histopatolojik verileri değerlendirildiğinde (Şekil 3.4.) Grup 2 içerisinde yer alan tüm ratlarda ödemin şiddetli seyretmesine karşın, yangısal değişikliklerin orta dereceye gerileyerek azaldığı, fibroz proliferasyonunda artma ile kısmen kalın bantların görülmesi, epitel rejenerasyonunun gelişmesi ile yara uçlarındaki epitelde 5-10 katlı hafif hiperplazi ve neovaskularizasyonda 4-7 kapillar ile birlikte fibroblastik yapı ile desteklenen gruplara rastlanması akut iyileşmenin olumlu yönde seyrettiği izlenimini yarattı.

Grup 3'ün 10. gün değerlendirmesinde yangı ve ödemde görülen gerileme iki hayvanda dikkati çekti ve bu parametrelerin şiddetliden orta dereceye geldiği saptandı. Bulgulara ek olarak fibroz proliferasyonu ve neovaskularizasyon açısından erken günler ile farklılık görülmemesine rağmen ödem ve yangının gerilediği rat arasında 5-10 katlı epitel hiperplazisi ile olumlu rejeneratif artışlar gözlemlendi.

Grup 1'de ise ödem ve yangıda dikkat çeken gerileme ile birlikte fibroz proliferasyonu epitelizasyon ve neovaskularizasyondaki olumlu iyileşme belirtileri görülmüştür ve bu gelişimler/değişimler diğer gruplardaki denekler ile benzerlik göstermektedir.

Grup 4'e ilişkin doku örnekleri incelendiğinde genel olarak ödem ve yangıda orta dereceye gerileme gözlemlenir iken özellikle 1 ratta şiddetli ödem olgusunun yerini hafif ödeme bırakması dikkati çekti ve kısmen kalın bantlar halinde olumlu seyreden fibroz epitelizasyon ile birlikte 4-7 kapillar ile birlikte fibroblastik yapı ile desteklenen grupların neovaskularizasyonun şekillenmesi bu gruptaki ratların genelinde saptandı ve bu bulgulara ek olarak 5-10 katlı epitel rejenerasyonun da ratların genelinde görülmesiyle iyileşme yönünde olumlu bir değişiklik olduğu düşünülmektedir.

Bütün deney gruplarının histopatolojik skorlanması Çizelge 3.1'de verilmiştir. Belirtilen skorlamalarda 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: yüksek derecede bulguları göstermektedir.

Çizelge 3.1. Histopatolojik inceleme aşamasında değerlendirmeye alınan mikroskopik bulgular ve skorlama

Skor	0	1	2	3
Neovaskülarizasyon	Damarlaşma yok	Az miktarda kapiller proliferasyon, fokal, 1-3 tomurcuklanma	4-7 kapiller ile birlikte fibroblastik yapı ile desteklenen gruplar	Geniş bantların olduğu kapiller ile birlikte destekleyici yapılar
Fibroz proliferasyon	Fibroz proliferasyon yok	Dar bantlar	Kısmen kalın bantlar	Kalın bant
Ödem	Ödem yok	Hafif ödem	Orta derecede ödem	Şiddetli ödem
Epitel rejenerasyonu	Yara uçlarında epitel hiperplazisi yok	Yara uçlarında epitelde hafif hiperplazisi (3-5 katlı)	Yara uçlarında epitelde hafif hiperplazisi (5-10 katlı)	Yara uçlarında epitelde hafif hiperplazisi (10-20 katlı)
Yangı	Yangı yok	Hafif yangı	Orta derecede yangı	Şiddetli yangı

Çizelge 3.2. Histopatolojik inceleme sonrasında yapılan skorlama sonuçları

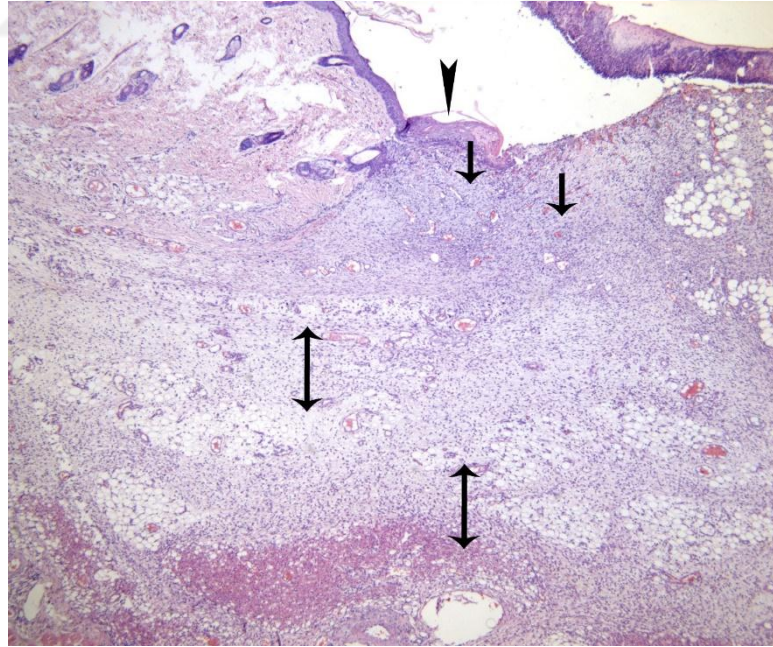
GÜNLER	DERİ					
	GRUPLAR	ÖDEM	YANGI	FİBROZİS	EPİTELİZASYON	NEOVASKÜLARİZASYON
3 GÜN	B1	3	3	0	1	0
	B2	3	3	0	1	0
	B3	3	3	0	1	0
	B4	3	3	0	1	0
	R1	3	3	0	1	0
	R2	3	3	0	1	0
	R3	3	3	0	1	0
	R4	3	3	0	1	0
	C1	3	3	0	1	0
	C2	3	3	0	1	0
	C3	3	3	0	1	0
	C4	3	3	0	1	0
	K1	3	3	0	1	0
	K2	3	3	0	1	0
	K3	3	3	0	1	0
	K4	3	3	0	1	0

Çizelge 3.2. (Devamı) Histopatolojik inceleme sonrasında yapılan skorelama sonuçları

	DERİ					
GÜNLER	GRUPLAR	ÖDEM	YANGI	FİBROZİS	EPİTELİZASYON	NEOVASKÜLARİZASYON
5 GÜN	B1	3	3	1	1	1
	B2	2	2	1	1	1
	B3	3	3	1	1	0
	B4	2	2	1	1	0
	R1	3	3	1	1	1
	R2	3	3	1	1	1
	R3	3	2	1	1	1
	R4	3	3	1	1	1
	C1	3	3	1	1	1
	C2	3	2	1	1	1
	C3	3	3	1	1	1
	C4	3	2	1	1	1
	K1	3	3	1	1	1
	K2	3	2	1	1	1
	K3	3	2	1	1	1
	K4	3	2	1	0	1
GÜNLER	GRUPLAR	ÖDEM	YANGI	FİBROZİS	EPİTELİZASYON	NEOVASKÜLARİZASYON
7 GÜN	B1	3	3	1	1	1
	B2	3	3	1	1	1
	B3	3	3	2	1	1
	B4	3	3	1	1	1
	R1	3	3	1	1	1
	R2	3	3	1	1	1
	R3	3	3	1	1	1
	R4	2	2	1	1	1
	C1	3	3	1	1	1
	C2	3	3	1	1	1
	C3	3	3	1	1	1
	C4	3	3	1	1	1
	K1	3	2	1	1	1
	K2	3	3	1	1	0
	K3	3	3	1	1	1
	K4	3	3	1	1	1

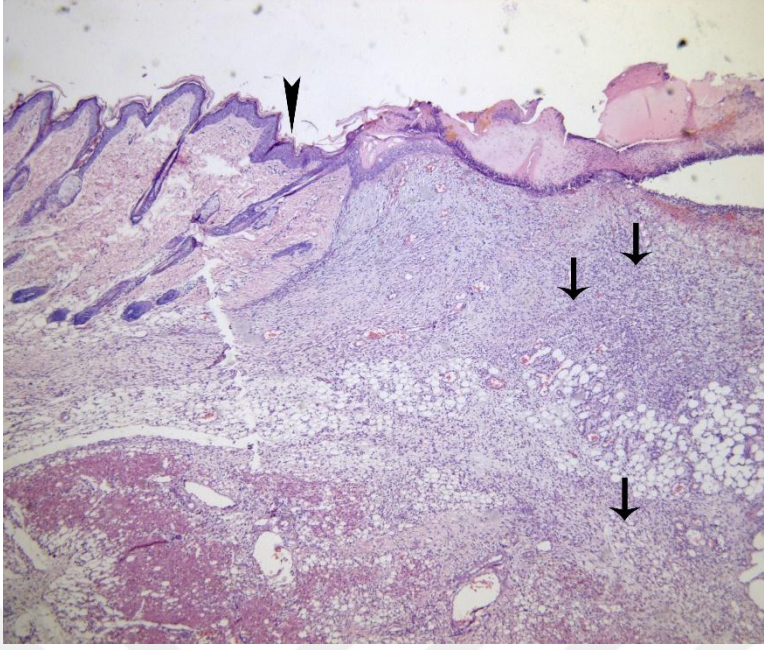
Çizelge 3.2. (Devamı) Histopatolojik inceleme sonrasında yapılan skorlama sonuçları

		DERİ				
GÜNLER	GRUPLAR	ÖDEM	YANGI	FİBROZİS	EPİTELİZASYON	NEOVASKÜLARİZASYON
10 GÜN	B1	3	2	1	1	1
	B2	3	3	1	1	1
	B3	3	3	1	1	1
	B4	3	3	2	2	2
	R1	3	2	1	1	1
	R2	3	3	1	1	1
	R3	2	2	1	2	1
	R4	3	3	1	1	1
	C1	3	3	2	1	1
	C2	2	2	1	1	2
	C3	3	3	1	2	1
	C4	2	2	1	1	1
	K1	3	3	1	1	2
	K2	1	2	2	2	1
	K3	2	2	2	1	2
	K4	3	3	1	1	1



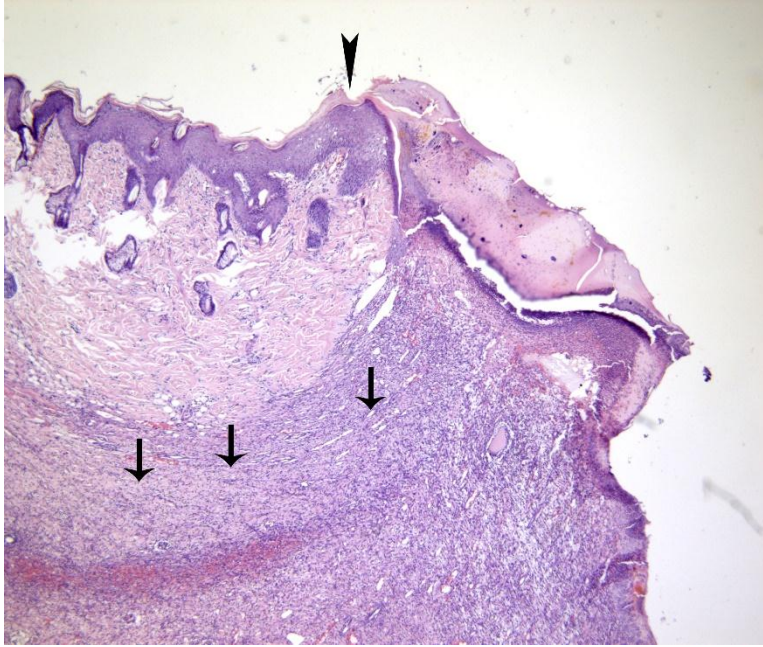
Şekil 3.6. 3. Gün ötanazi grubuna ait histopatolojik görüntü

Yara kenarında henüz epitel hiperplazi mevcut değil (ok başı) ve şiddetli yangısal reaksiyon (oklar) ile ödem (çift yönlü oklar). HE. Büyütlme =5x



Şekil 3.7. 5. Gün ötanazi grubuna ait histopatolojik görüntü.

Yara kenarında hafif seviyede epitel hiperplazi mevcut (ok başı) ve fibröz proliferasyon ile beraber yangısal reaksiyon (oklar). HE. Büyütlme =5x



Şekil 3.8. 7. Gün ötanazi grubuna ait histopatolojik görüntü

Yara kenarında orta seviyede epitel hiperplazi mevcut (ok başı) ve fibröz proliferasyon ile beraber yangısal reaksiyon (oklar). HE. Büyütlme =5x



Şekil 3.9. 10. Gün ötanazi grubuna ait histopatolojik görüntü

Yara kenarında epitelde berlign hiperplazi (ok başı) ve azalmış yangısal reaksiyon alanında fibroz proliferasyon (oklar). HE. Büyültme =5x

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenmeden oluşan karmaşık bir biyolojik süreçtir. Nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipi bu sürece dahil olur. Birden fazla faktör, sürecin bir veya daha fazla aşamasını etkileyerek yara iyileşmesinin bozulmasına neden olabilir ve lokal ve sistemik faktörler olarak sınıflandırılır. Bu faktörlerin etkileri birbirini dışlamaz. Tek veya birden fazla faktör, herhangi bir veya daha fazla bireysel aşamada, iyileşme sürecinin genel sonucuna katkıda bulunan bir rol oynayabilir (Guo ve DiPietro, 2010). Yara iyileşmesi geleneksel olarak inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme olarak üç farklı aşamaya ayrılmıştır (Broughton, Janis ve Attinger, 2006).

Uygun yara yönetimi cerrahi hastalarda çok önemli bir husustur çünkü yaraların iyileşmemesi ciddi morbidite, bozulmuş yaşam kalitesi ve önemli ekonomik maliyetlerle ilişkilidir (Lee ve Song, 2018). Yara iyileşmesini, yaş, cinsiyet, hormonlar, stres, iskemi, immun sistemi baskılayan hastalıklar, alkolizm, beslenme, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok etken etkilemektedir (Guo ve DiPietro, 2010). Bu nedenle cerrahlar, yaranın iyileşebileceği ortamı optimize etmek için yara bakımına aktif olarak dahil olmalıdır. (Lee ve Song, 2018). Başarılı yara yönetimi, yara iyileşmesinin ve onu etkileyen faktörlerin tam olarak anlaşılmasını gerektirir (Broughton, Janis ve Attinger, 2006).

Yara iyileşmesinde çeşitli solüsyonlar ve tıbbi ürünler uzun zamandır kullanılmaktadır. Bu tıbbi ürünler içerisinde povidon iyot, etakridin laktat, hipokloröz asit örnek verilebilir, bunlar yara sağaltımında kullanılan son derece geleneksel maddelerdir. Bu etken maddeleri içeren çeşitli preparatlar hekimliğimizde fiyat ve fayda açısından sağladıkları avantajlar nedeniyle çokça tercih edilmektedir.

Bilinen en eski antiseptiklerden olan ve özellikle kronik ve enfekte yaralarda çok kullanılan akridin türevi olan etakridin laktatın antiseptik olarak yara tedavisinde

güvenle kullanılabileceği bilinmektedir ve yakın zamanda da Alhbou ve arkadaşları tarafından da kullanılarak sonuçları bildirilmiştir (Alhbou, Karşı ve Sümer, 2021).

Hipokloröz asit (HOCl) ise hekimliğimizde nispeten yeni kullanılmaya başlanmış bir antiseptiktir ve fizyolojik olarak dengeli solüsyon olan HOCl, (mikroorganizma direnci gelişimine ilişkin bir kanıt olmaksızın) patojenleri yok etmek için nötrofiller tarafından üretilen bir moleküldür (Gold vd., 2020). HOCL'nin yara tedavisi üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışmada enfekte akut travmatik yaraların tedavisinde kullanımının kolay, kullanışlı, ucuz, ağrısız ve güvenli olduğu, cerrahi yaraların hızlı kapanmasını sağladığı ve diğer antiseptiklere göre avantaj sağlayabileceği bildirilmiştir (Alhbou, Karşı ve Sümer, 2021). Ratlarda, hipokloröz asidin (HOCL) yara iyileşmesinde kullanıldığı bir çalışmada, yara iyileşme süreci sadece histopatolojik ve makroskopik veriler kullanılarak değerlendirilmiş olup 14 gün sonra HOCL uygulanan ratlarda yara iyileşmesinin diğer deney grubu içerisindeki hayvanlara göre daha hızlı olduğu ve HOCL'nin yara iyileşme sürecini hızlandırmaya katkı sağladığı gözlemlenmiştir (Alhbou vd., 2021). Buna ek olarak, Gold vd., (2020), hipokloröz asidin, yara iyileşmesini ve skar yönetimini desteklemek için işlem öncesi ve işlem öncesi ilk seçenek antiseptik olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Gold vd., 2020). Bizim çalışmamızda, hipokloröz asitin kullanıldığı Grup 1'in üçüncü gündeki makroskopik ve histopatolojik değerlendirmelerinde yara iyileşmesinin olmadığı; ancak 5. ve 7. güne gelindiğinde numunelerin değerlendirmelerinde yara iyileşmesi hafif derecede seyrederken; 10. günde deneklerde yara iyileşmesinin histopatolojik olarak orta derecede olduğu gözlemlenmiştir.

Povidon iyot oldukça eskiden beri bilinen, yaygın olarak kullanılan bir antimikrobiyal ajandır ve çeşitli şekillerde cerrahi bir yıkayıcı veya cilt temizleyici olarak kullanılmaktadır (Lee ve Song, 2018). Buna ek olarak, povidon iyot, kolay temin edilebilen ve kliniklerde/hastanelerde ve evlerde yaygın olarak kullanılan bir dezenfektandır (Chen vd., 2019). Lee ve Song, 2018 yapmış oldukları bir çalışmada povidon iyodun ratlarda hemostaz, yangı, proliferasyon ve yeniden şekillenmeyi içeren yara iyileşmesi süreci ve re-epitelizasyon üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu ve epitelizasyon durumunu değerlendirmek için 7 günlük sonuçların önemli olacağını bildirmişlerdir (Lee ve Song, 2018). Chen vd., 2019 yapmış oldukları deneysel çalışmada, yara iyileşmesinde hyaluronik asit-povidon iyot ve yalnızca hyaluronik

asidin kullanıldığı çalışmada hyaluronik asit povidon iyotun beraber kullanımının neovaskülarizasyonu ve doku rejenerasyonunu artırıp proinflamatuvar yanıtı baskılayarak yara iyileşmesinde olumlu etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (Chen vd., 2019). Bu çalışmada ise povidon iyot kullanılan Grup 2’de, -histopatolojik değerlendirmeye göre- çalışmanın 3. gününde, yara iyileşmesinin olmadığı; ancak bundan iki gün sonra yara iyileşmesinin hafif derecede başladığı; ancak 7 ve 10. günde neovaskularizasyon ve epitel rejenerasyonunun artış göstermesiyle yara iyileşmesinin başladığı izlenmiştir.

Alhbou vd., (2021), yapmış oldukları çalışmada, makroskopik olarak yara iyileşmesi incelendiğinde, tüm gruplarda ameliyat sonrası 3. günde yara lezyonlarında fark olmadığı ve etakridin laktat grubunda 7. günde yaralar üzerinde kabuk oluşumunun meydana geldiği ve 14. gün kontrollerinde yaraların kapanmaya yakın iyileştiği, etakridin laktat grubunda yarada kabuk oluşumu görüldüğü bildirilmiştir (Alhbou vd., 2021). Bu çalışmada, etakridin laktatın kullanıldığı grup 3’ün üçüncü günde incelemeince yara iyileşmesinin olmadığı; 5. ve 7. günde ise yara iyileşmesi hafif derecede seyrederken; 10. günde yara iyileşmesinin histopatolojik olarak orta derecede olduğu gözlemlenmiştir. Etakridin laktat (grup 3) ile HOCl kullanılan deneklerin (grup 1) makroskobik bulguları karşılaştırıldığında; grup 3’ün 5. 7. ve 10. gün gruplarında yara dokusunun kabuklanma ile iyileşme gösterdiği; buna karşın grup 1’deki deneklerin yara bölgesinde kabuklanma oluşmadan iyileşme gösterdiği gözlemlenmiştir. 10. günde yara iyileşmesi tamamlanmamış olduğu için 14. gün sakrifiye edilmek üzere ek bir grup kullanılmıştır.

Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre; povidon iyotun yaranın akut iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu, buna karşın Etakridin laktatın (EL) yara iyileşmesinde olumlu bir etki oluşturduğu ve hipokloröz asitin ise yara iyileşmesinde skar oluşumu ve epitelizasyon açısından olumlu bir etki gösterdiği, bu avantajları sayesinde tercih edilebileceği düşünülmüştür.

Yapılan bilimsel çalışmalar yararlı sonuçlar ortaya koymasına rağmen yara iyileşmesi sürecini hızlandıracak, daha güvenilir daha ucuz tıbbi ürünlere ve mevcut tıbbi ürünlerin etkinliğinin, hayvanlar üzerinde yan etkiye sahip olup olmadığının belirlenmesine, yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunun belirlenmesi

için yeni bilimsel araştırmalara ve mevcut hayvan modellerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- Adam J. Singer, R. F. (1999). Cutaneous Wound Healing. *The New England Journal of Medicine*, 738-746.
- Adrian Barbul, M. C. (1997). Immune Involvement in Wound Healing. *Wound Healing For The Otolaryngologist Head And Neck Surgeon*, 955-968.
- Anderson, D. (1996). Wound management in small animal practice. *companion animal prattice*, 115-128.
- Aukhil, I. (2000). Biology of Wound Healing. *Periodontology*, 44-50.
- Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). Wound Healing: An Overview. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7S), 1e-S-32e-S. doi:doi: 10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9
- Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock R, Schwartz I (2005) Wound healing, Schwartz's Principles of Surgery, The McGraw-Hill Companies, p:310-325.
- Deodhar A. K., Rana R. E. (1997) Surgical physiology of wound healing, Rew, Postgrad med, 43(2), 52-56.
- Diegelmann R. F., Evans M. C. (2004) Wound healing: an overview of acuta, fibrotic and delayed healing, Front Biosci, 9: 283-289.
- Engin A (2000) Genel cerrahi; tanı ve tedavi ilkeleri, Atlas Kitapçılık, Ankara, s:131-144.
- Erbil Y (2002) Yara iyileşmesi, Genel Cerrahi, Ed. Kalaycı, G, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s: 51-59.
- Holle G., G. G. (2007). Vakuumtherapie. *Leitthema*, 289-300.
- George Broughton, J. E. (2006). The Basic Science of Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 14-34.
- Glenn F. P, Mustoe T. A. (1995). Pharmacologic Enhancement. *Annu. Rev. Med*, 467-481.
- Gold, M. H., Andriessen, A., Bhatia, A. C., Bitter, P. J., Chilukuri, S., Cohen, J. L., & Robb, C. W. (2020). The future gold standard for wound care and scar management in dermatologic and plastic surgery procedures. *J Cosmet Dermatol.*, 19(2), 270-277. doi: 10.1111/jocd.13280.
- Gregory S. S. (2007) The physiology of wound bed preparation, Surgical Wound-Healing and Management, Granick, M. S., Ed. Gamelli, R. L., Informa, USA, p:1-16.
- Guo S., DiPietro, L. A. (2010). Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res*, 89(3), 219-229.

- Harrari J. (1996) Wound healing, Ed. J Harrari, Small Animal Surgery, USA, p:33-37.
- Heinze C. D., Clem M. F. (1998) Wound healing and tissue repair, 2. Baskı, Oehme, F.W, Textbook of Large Animal Surgery, USA, p:141-153.
- Hedlund C. S. (2002) Surgery of the integumentary system, Small Animal Surgery, Ed. T. W. Fossum, China, p:134-137.
- Wilmink J.M., Van P. (2004). Treatment of Exuberant Granulation Tissue. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 141-147.
- Jie Li, J. C. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, 10-17.
- Kirsner R. S., Eaglsterin W. H. (1993) The wound healing process, *Dermatol. Clin*, 11(4), 629-640.
- Lee, J. W., & Song, K. Y. (2018). Evaluation of a polyurethane foam dressing impregnated with 3% povidone-iodine (Betafoam) in a rat wound model. *Annals of Surgical Treatment and Research*, 1(94), 1-7.
- Li J, Chen J, Kirsner R (2007) Pathophysiology of acute wound healing, *Clin Dermatol*, 25, 9- 18.
- Witte A., Barbul M., (1997). General Principles Of Wound Healing. *Surgical Clinics Of North America*, 509-523.
- Bohling M. W, Henderson R. A., Swaim S. F., Kincaid S. A., Wright J. C. (2004). Cutaneous Wound Healing in the Cat: A Macroscopic Description. *Veterinary Surgery*, 579-587.
- Pascoe Jr. (1991) Wound healing, Gourley, I.M, Ed. Gregory C. R., Atlas of Small Animal Surgery, New York, p:2-13
- Phillips, S. J. (2000). Physiology of Wound Healing and Surgical Wound Care. *ASAIO Journal*, 2-4.
- Raghavan Govindarajan, M. V. (2004). Healing potential of *Anogeissus latifolia*. *Acta Pharm*. 54, 331-338.
- Regan M. C., Barbul A. (1994) The Cellular Biology of Wound Healing, Schlag, G, Ed. HREDL, Wound Healing, Germany, 1, 3-17
- Rigler D. J. (1997) Inflammation and repair, Ed. TC Jones, Hunt RD, King NW, Veterinary Pathology, Pennsylvania, p:150-157.
- Robert F. Diegelmann, M. C. (2004). Wound Healing: An Overview Of Acute, Fibrotic And Delayed Healing. *Frontiers in Bioscience*, 283-289.
- Robert S. Kirsner, W. H. (1993). The Wound Healing Process. *Dermatologic Clinics*, 629-636.
- S. Dinçer, A. B. (1996). Effect of taurine on wound healing. *Amino Acids*, 60-71.
- Stadelmann Wk, Digenis Ag, Tobin Gr (1988) Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds, *Surg*, 176 (2):26–38.
- Stashak TS. (1991). Principles of Wound Healing. (In) Equine Wound Management. Statashak TS (editör). 1 st ed. s. 1-15. Lea&Febiger, Malvern, Pennsylvania.

- Steven E. Mutsaers, J. E. (1997). Mechanisms of Tissue Repair: from Wound Healing Fibrosis. *ht. J. Biochem. Cell Bid. Vol. 29*, 5-17.
- Steven Jp (2000) Physiology of wound healing and surgical wound care, *ASAIO*, 46:2-5.
- Steven R. Beanes, C. D. (2003). Skin repair and scar formation: the. *expert reviews in molecular medicine*, 1-11.
- Strodtbeck, F. (2001). Physiology of Wound Healing. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 43-51.
- Stuart G. Jones, R. E. (2004). Inflammation and Wound Healing: The Role of Bacteria in the Immuno-Regulation of Wound Healing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 201-207.
- Swaim S. F., Henderson R. A. (1990) Wound healing, Small Animal Wound-management, Pennsylvania, p: 1-8.
- Theoret, C. L. (2004). Update on Wound Repair. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 111-120.
- Wayne K. Stadelmann, A. G. (1996). Physiology and Healing Dynamics of Chronic Cutaneous Wounds. *THE AMERICAN JOURNAL OF SURGERY VOLUME 176*, 27-37.
- Alhbou Y., Karşlı B., Sümer T. (2021). Comparision of The Efficiency of Ethacridine Lactate and Hypochlorous Acid During the Early Period of Wound Healing in Rats. *Kocatepe Veterinary Journal*, 366-375.
- Yavuzer S., Anadolu R., Juran B., Erdem C. (1991) The effects of free radicalscavengersa and infared laser irradiation on wound healing, *Journal of Ankara Medical School*, 13:295-305.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Başvuru Onayı

KOBAY



KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURULU BAŞVURU ONAYI		
BAŞVURU BİLGİLERİ	Protokol Numarası	601
	Protokol Adı	Hipokloroz Asit, %0,1 Rivanol ve İyot Solüsyonlarının Yara İyileşmesine Etkilerinin Rat Modelinde Araştırılması
	Başvuru Tarihi	10.01.2022
	Sorumlu Araştırmacı Adı-Unvanı	Prof. Dr. Barış KÜRÜM
	Sorumlu Araştırmacı Çalıştığı Kurum	Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi
	Yardımcı Araştırmacılar	Murat Okan HATİPOĞLU
KARAR BİLGİLERİ	Onay Numarası	601
	Onay Tarihi	14.01.2022
	Onaylanan Hayvan Türü ve Sayısı	64 Adet Dişi, Wistar Albino, Rat
	Onay Bilgileri	Proje amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntem yönünden incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.
KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURUL ÜYELERİ	Etik Kurul Başkanı A.Begüm BUĞDAYCI AÇIKKOL	e- imzalı
	Etik Kurul Başkan Yardımcısı Prof. Dr. Güneş ESENDAĞLI	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Doç. Dr. M. Kürşat DERİCİ	e- imzalı
	Sorumlu Veteriner Hekim Orkun TARKUN	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Biyolog Fatma Nur İNÇEH	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Hekim Murat Okan HATİPOĞLU	-
	Etik Kurul Üyesi Biyolog Canan ÇAKIR ÇOBAN	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Zeynep AYDIN TARAKÇI	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Adil KIŞ	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Uzman Dığdem YÖYEN ERMIŞ	e- imzalı
	Etik Kurul Üyesi Ali VAROL	e- imzalı

Etikimza Süreç No : 4qqvvvr0r0c342dfc98 Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır

Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Merkez Ofis : Uzun Çarşı Caddesi, 1308. Sokak No:6 (Odtü Teknokent) Yenimahalle - Ankara
Şube Ofis : İ.O.S.B 21.Cadde 520.Sokak No:2/2 Yenimahalle - Ankara
Telefon : 0 (312) 394 70 94 | Faks : 0 (312) 995 06 94
www.kobay.com.tr- bilgi@kobay.com.tr

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Murat Okan HATİPOĞLU

Doğum Tarihi :

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu:

Lisans : Kırıkkale Üniversitesi

Yüksek Lisans : Kırıkkale Üniversitesi

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl/Yıllar: KOBAY DHL A.Ş., 2021-günümüz

Yayınları (SCI) : yok

Yayınları (Diğer) : yok

Araştırma Alanları : Veteriner Cerrahi, Deney Hayvanları, Anestezi ve Analjezi