

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FARELERDE OLUŞTURULAN BASI ÜLSERİ
SIRASINDA VERİLEN CURCUMİN VE BALIK YAĞININ
BASI ÜLSERİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sevil TULTAK

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2018**

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FARELERDE OLUŞTURULAN BASI ÜLSERİ
SIRASINDA VERİLEN CURCUMİN VE BALIK YAĞININ
BASI ÜLSERİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sevil TULTAK

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Birgöl YELKEN**

**ESKİŞEHİR
2018**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Sevil TULTAK'a ait "Farelerde Oluşturulan Bası Ülseri Sırasında Verilen Curcumin ve Balık Yağının Bası Ülseri Üzerindeki Etkinliği" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Birgül YELKEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A. D.

Üye Doç. Dr. Serdar EKEMEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A. D.

Üye Prof. Dr. Seda Banı AKINCI
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A. D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ../../.... Tarih ve/.... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında asistanlık eğitimime başladığım günden bu yana, bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Birgül YELKEN'e, Prof. Dr. Mehmet Sacit GÜLEÇ'e, Prof. Dr. Ayten BİLİR'e, Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e, Doç. Dr. Gülay ERDOĞAN KAYHAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Dilek CEYHAN'a, Dr. Öğr.Üyesi Sema ŞANAL BAŞ'a ve Dr. Öğr.Üyesi Yeliz KILIÇ'a teşekkür ederim. Tez süresince desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Emine DÜNDAR'a, Prof. Dr. Seda Banu AKINCI'ya ve Uzm. Dr. Ebru Karakoç'a teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalanma şansını bulduğum ve büyük özen gösterip eğitimimle ilgilenen, çok değerli bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, bölümümüzün kurucularından emekli hocam Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye ve Prof. Dr. Yusuf Yılmaz ŞENTÜRK'e, teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlık eğitimim boyunca hem eğitimden sorumlu hocalığımı hem de tez danışman hocalığımı yaparak benden desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Birgül YELKEN'e minnetlerimi sunarım.

ÖZET

Tultak, S. Farelerde oluşturulan bası ülseri sırasında verilen Curcumin ve balık yağının bası ülseri üzerindeki etkinliği. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Yüksek mortalite ve maliyet nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olan bası ülselerini önlemek ve tedavi seçeneklerini geliştirmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Ucuz, oluşturulması kolay ve ihtiyaca göre düzenlemelerin yapılabildiği bası modeli kullanarak curcumin ve balık yağının bası ülseri üzerindeki koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için, farelerin dorsal kısmına mıknatıs yerleştirilip deri köprüsü oluşturuldu. 12 saatlik iskemi reperfüzyon döngüsü 3 kez tekrarlandı ve eş zamanlı curcumin ve balık yağı intraperitoneal uygulandı. Doku örnekleri ilk kompresyondan 10 gün sonra alınıp ülser, inflamasyon, reepitelizasyon, neovaskülerizasyon, granülasyon dokusu oranları açısından histopatolojik olarak incelendi. Verilerin istatistiksel anlamlılığı Pearson chi-square testi ile değerlendirildi. Tüm gruplarda evre 3 ülser görüldü. İnflamasyon derecesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkla ($p > 0.05$) sonuçlanmayıp, en fazla %41,2 oranı ile kontrol grubunda tespit edildi. Reepitelizasyon oluşumu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sayılacak farkla sonuçlanıp balık yağı ve curcumin+balık yağı gruplarında kısmi reepitelizasyon oranı yüksek tespit edildi. Neovaskülerizasyon düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) farklılıkta olup, >10 neovaskülerizasyon en yüksek %75 oranında curcumin+balık yağı grubunda gözlemlendi. Granülasyon dokusu oluşumu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) farkla sonuçlanıp şiddetli granülasyon en fazla %46,2 ile balık yağı grubunda gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçlarına intraperitoneal olarak ayrı ayrı veya birlikte uyguladığımız curcumin, balık yağı, curcumin+balık yağı ile yara iyileşmesinde olumlu sayılabilecek sonuçlar elde edildiğinden akut bası ülseri tedavisinde kullanılması önerilebilir. Bası ülseri, kontrol grubuyla benzer oranda ve derecede tespit edildiğinden bu uygulamaların bası ülselerini önleme etkisinin basının uygulama şekli, başlama zamanı, uygulama süresi ve ilaç uygulama süreleri değiştirilerek farklı çalışmalarla değerlendirilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Bası ülseri, Curcumin, Balık yağı

ABSTRACT

Investigation of the efficacy of curcumin and fish oil on the pressure ulcer during the formation of pressure ulcer in mice. Osmangazi University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation Department Residency Thesis. Eskişehir 2018 . This study was planned to prevent and improve treatment options of pressure ulcers which is an important public health problem due to high mortality and cost. It is aimed to investigate the protective and therapeutic effect of curcumin and fish oil on the pressurized country by using a cheap, easy-to-set and adjustable pressure model. For this, magnets were placed in the dorsal part of the mice and a skin bridge was created. The 12 hour ischemia reperfusion cycle was repeated 3 times and concurrent curcumin and fish oil were intraperitoneally administered. Tissue specimens were taken 10 days after the initial compression and histopathologically examined for ulcer, inflammation, reepithelization, neovascularization, granulation tissue ratios. The statistical significance of the results was evaluated by Pearson chi-square test. Third degree ulcers were observed in all 4 groups. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$) between the inflammation grade groups and it was detected in the control group with a maximum of 41.2%. The formation of reepithelization resulted in a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the groups and the partial reepithelization rate in fish oil and curcumin + fish oil groups was found to be high. Neovascularization levels were statistically significant ($p < 0.05$) in the groups and > 10 neovascularization was observed in the curcumin + fish oil group at the highest rate of 75%. The formation of the granulation tissue was statistically significant ($p < 0.05$) granulation was observed in the fish oil group with a maximum of 46.2%. Depending on the results of our study, it may be advisable to use it in the treatment of acute pressure ulcer because it results in positive results for wound healing of curcumin, fish oil, curcumin + fish which we have applied separately or together intraperitoneally. As a result of determining the pressure ulcers in the same area and at the same level with the control group, it can be suggested that the effect of prevention of pressure ulcer in these applications is evaluated differently by changing the way of application of the press, time of onset, duration of application and duration of drug administration.

Key words: Pressure Ulcer, Curcumin, Fish oil

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	14
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. Etyoloji	16
2.1.1. Ekstresek Risk Faktörleri	17
2.1.2. İntresek Risk Faktörleri	19
2.2. Patogenez	20
2.2.1. Bası ülserlerinin sınıflandırılması	22
2.3. Risk Değerlendirmesi	24
2.4. Önleme ve Tedavi Yaklaşımları	25
2.4.1. Cilt Bakımı	25
2.4.2. Basıncın Rahatlatılması	26
2.4.3. Beslenme	26
2.4.4. Enfeksiyon Profilaksisi	27
2.4.5. Spazm ve Kontraktürlerin Düzeltilmesi	27
2.4.6. Yerel Ülser Tedavisi	27
2.4.7. Operatif Tedavi	28
2.5. Yaranın iyileşme Süreci	30
2.6. Curcumin	32
2.6.1. Curcumin 'in Metabolizması	33
2.6.2. Biyolojik Etkileri	33
2.7. Balık Yağı	40
2.7.1. Balık Yağının Kaynağı	40

	Sayfa
2.7.2.Balık Yağının Metabolizması	41
2.7.3.Balık Yağının Yara iyileşmesindeki Etkisi	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1.Materyal	45
3.2.Metod	45
3.3.Histopatolojik Değerlendirme	47
3.4.Histopatolojik Yöntem	47
3.4.1.Hematoksilen-Eosin Boyama Yöntemi	48
3.4.2.İmmunhistokimyasal Boyama(CD34,Collagen IV,FGF) Yöntemi	48
3.4.3.Histokimyasal Boyama(Masson'sTrichrome) Yöntemi	49
3.5.İstatistiksel Analiz	49
4.BULGULAR	54
4.1.Ülser	54
4.2.İnflamasyon	56
4.3.Reepitelizasyon	58
4.4.Neovaskülerizasyon	60
4.5.Granülasyon	63
5.TARTIŞMA	65
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Araşidonik Asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALA	Alfa-Linolenik asit
BRDS	Braden Risk Değerlendirme Skalası
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRP	C Reaktif Protein
CX	Chitosan
Dk	Dakika
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ECM	Hücre Dışı Matris
EMMPPRİN	Ekstraselüler Matriks Metalloproteinaz İndükleyicisi
EPA	Eikosapentaenoik asit
EPUAP	Avrupa Bası Ülseri Danışma Paneli
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
G	Gauss
Gr	Gram
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
H&E	Hematoksilen Eozin
HİV	İnsan İmmun Yetersizliği Virüsü
IL-1	İnterlökin -1
IL-1-β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
I / R	İskemi-Reperfüzyon
IFN-γ	İnterferon gama
Kcal	Kilokalori
Kg	Kilogram
5-LOX	5-Lipoksijenaz

LTB4	Lökotrien B4
LTB5	Lökotrien 5
m ²	Metrekare
MDA	Malonildialdehit
mmHg	Milimetreciva
mRNA	Massenger ribonükleikasit
N	Newton
NF-kB	Nükleer faktor-kappa B
NO	Nitrik oksit
NPUAP	Ulusal Bası Ülseri Danışma Paneli
Pa	Pascal
PGE2	Prostoglandin E2
PGE3	Prostoglandin E3
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör alfa
TGF- β	Trombosit Büyüme Faktörürü
TxA2	Tromboksan A2
TXA3	Tromboksan A3
XD	Ksantin Dehidrogenaz
XO	Ksantin Oksidaz
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Bası yarasının oluştuğu bölgeler	17
2.2. Evre 1:Bası sahasında deride hiperemi(inflamasyon)	23
2.3. Evre 2 :Bası sahasında dermişe ulaşan yüzeysel ülserasyon	23
2.4. Evre 3:Bası sahasında deri altı dokusu,fasiyaya kadar ilerleyen ülserasyon	23
2.5. Evre 4:Kemik,bursa,eklem veya vücut boşluklarına kadar ilerleyen ülserasyon	23
2.6. Evrelendirilemeyen ülser	23
2.7. Derinliği bilinmeyen şüpheli derin doku hasarı	23
2.8. Yara iyileşme süreci	30
2.9. Yara iyileşme süreci ve bu süreçle bağlantılı hücre sayısı	31
2.10.Curcumin 'in kimyasal yapısı	32
2.11.Curcumin, Demethoksicurcumin, Bisdemethoksicurcumin 'in kimyasal yapısı	33
2.12.Curcumin 'in biyolojik etkileri	34
3.1.Farelerde miknatisla oluşturulan bası yarasının 12., 24. ve 36. saatlerdeki görünümü	46
3.2. Kontrol grubunda ülser(H&E4)	50
3.3. Kontrol grubunda ülser altındaki stromal sahada minimal iltihabi granülasyon dokusu gelişimi (ok) (H&Ex4).	50
3.4.Kontrol grubunda ülser tabanında nekrotik eksudatif materyal komşuluğunda minimal dercede granülasyon dokusu (ok)(H&Ex10)	51
3.5. Kontrol grubunda ülser tabanında nekrotik eksudatif materyal mevcut olup damarlanma görülmemektedir (H&Ex20)	51
3.6.Kontrol grubunda ülser kenarında reepitelizasyon görülmemektedir (H&Ex20)	52
3.7.Kontrol grubunda ülser tabanında nekrotik eksudatif materyal mevcut olup damarlanma görülmemektedir (H&Ex20)	52
3.8.Tedavi grubunda ülser kenarında reepitelizasyon (H&Ex20)	53
3.9.Tedavi grubunda ülser tabanında çok sayıda damar varlığı (H&Ex20)	53

	Sayfa
3.10.Tedavi grubunda ülser tabanında çok sayıda damar da içeren iltihabi granülasyon dokusu varlığı (H&Ex20)	53
4.1.Grup 1; DMSO ve Kontrol grubu10.gün yara görünümü	54
4.2.Grup 2;DMSO+ Curcumin grubu 10.gün yara görünümü	55
4.3.Grup 3;Balık yağı (Omegaven) grubu 10.gün yara görünümü	55
4.4.Grup 4;DMSO +Curcumin +Balık yağı (Omegaven) 10.gün yara görünümü	56
4.5.İnflamasyon derecesinin gruplarla karşılaştırılması	57
4.6.Görülen inflamasyonun gruplardaki dağılım yüzdesi	57
4.7.İnflamasyon derecesi ve gruplar arasında uygulanan Chi-Square testi	58
4.8.Reepitelizasyon derecesinin gruplarla karşılaştırılması	59
4.9.Görülen reepitelizasyonun gruplardaki dağılım yüzdesi	59
4.10.Reepitelizasyon derecesi ve gruplar arasında uygulanan Chi-Square testi	60
4.11.Neovaskülerizasyon derecesinin gruplarla karşılaştırılması	61
4.12.Görülen neovaskülerizasyonun gruplardaki dağılım yüzdesi	62
4.13.Neovaskülerizasyon derecesi ve gruplar arasında uygulanan Chi-Square testi	62
4.14.Granülasyon derecesinin gruplarla karşılaştırılması	63
4.15.Görülen granülasyon miktarının gruplardaki dağılım yüzdesi	64
4.16.Granülasyon derecesi ve gruplar arasında uygulanan Chi-Square testi	64

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Braden basınç ülseri risk değerlendirme ölçeği	24
2.2. Norton skalası	25
3.1.Yara iyileşmesi histolojik skörlama sistemi	47

1. GİRİŞ

Yara,dokunun normal anatomik yapı ve fonksiyonunun kaybolması olarak tanımlanmaktadır.Akut yara onarımı ; hemostaz,inflamasyon, hücre çoğalması ve yeniden şekillenme olmak üzere genel olarak 4 evrede gerçekleşmektedir:Zaman, yara onarımı ve sürecinde önemli bir faktör olarak rol aldığından yara iyileşmesi klinik olarak akut veya kronik şeklinde sınıflandırılabilir.Normal süreçte düzenli ve zamanında iyileşme yolunu takip ederek fonksiyonel ve anatomik olarak onarılan yaralar akut yaralar olarak sınıflandırılır. İyileşmesi için geçen süre genellikle 5, 10 veya 30 gün arasında değişmektedir. Akut yaralar dokunun travmatik kaybı ya da cerrahi işlem sonucunda meydana gelebilir. Kronik yaralarda ise iyileşmenin normal aşamalarında gecikmeler meydana gelir, yara zamanında tamir edilemez. Hemostaz, inflamasyon,proliferasyon veya yeiden şekillenme aşamalarından bir ya da bir kaçında çeşitli faktörler tarafından meydana gelen aksamalar neticesinde iyileşme süreci tam anlamıyla tamamlanamaz. Bu durum enfeksiyon, dokuda hipoksi, nekroz, eksüda veya inflamatuvar sitokinlerin artmış seviyelerinden kaynaklanabilir. Yarada inflamasyonun devamlı olması, dokunun iyileşme cevabının koordinasyonsuz ve uzun bir süreçte meydana gelmesine neden olur ki bu da yaraların sıklıkla nüks etmesi ile sonuçlanır (1).

Basınç, sürtünme ve gerilme veya bunların bir kombinasyonunun cilt ve cilt altı dokuda özellikle kemik çıkıntıları üzerinde yaptığı lokal bir hasar alanı bası yarası olarak tanımlanır(2).Yatan hastalarda daha sık olmakla beraber oturan veya basıya uğrayan herhangi bir vücut bölgesinde meydana gelebilir.Genel olarak, yüksek basınç dokuyu kısa sürede etkiler(3).Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ağrılı ve masraflı kronik yaralar olup büyük ölçüde önlenabilir komplikasyonlar olarak görülebilir(4).Tedavileri oldukça zahmetli, zaman alıcı ve çok pahalıdır(5).

Ortalama yaşam süresi ulusal ve uluslararası düzeyde arttıkça, bası ülseri riski altındaki yaşlı bireylerin sayısı önümüzdeki yıllarda önemli ölçüde artacaktır. Bası ülseri, Amerika huzurevinde yaşayanların % 11'inde ve tüm bası ülserlerinin % 70'i, 70 yaş üzerindeki olgularda görülmektedir(6).

Bası ülseri yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Akut bakım hastalarının % 15'inde bası ülserinin geliştiği bildirilmiş ve bu oran önceki raporlara kıyasla % 63'e kadar yükselmektedir(7). Mortalite oranı, aynı risk faktörlerine sahip kişiler arasında bası yarasının oluşması ile 4,5 kat artmaktadır. Yaraya bağlı sepsis gelişmesi durumunda ise mortalite oranı %50'ye kadar yükselmektedir(8).

Dünyadaki akut bakım ortamında tahmini ortalama prevalans % 7,8 ile % 54 ve bakım evlerinde % 2,5 ile % 29,2 arasındadır(9). Klinik düzenlemeye göre değişmekte olup hastanelerde insidansın % 0.4 ile % 38.0, uzun dönem bakım alan hastalarda %2,2 ile %23,9, evde bakım hastalarında %0 ile %17 arası rapor edilmiştir(10).

Hastane kökenli bası ülseri insidansı, kritik bakım ortamlarındaki hastalarda % 12.8 ile % 16.6 arasındadır. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında % 14.3'ten % 43.2'ye ve travma hastaları arasında % 20.3 ile % 38.5 arasındadır.(11) Farklı çalışmalarda bası ülseri insidansının yoğun bakım ünitelerinde %8,8-53,2 arasında olduğu bildirilmiş.(12)

Bası yaraları hastanede yatan hastalarda tedaviyi ve hastanede kalış maliyetini ciddi oranda artırmaktadır. Bir bası ülseri tedavi maliyeti 11 milyar ABD doları olmak üzere her olgu 20.900 ila 151.700 ABD doları arasında değişmektedir. Birleşik Krallık'taki yıllık maliyet, 1.4 ila 2.1 milyon £ civarındadır. Türkiye'de yılda yaklaşık 2.5 milyon hastada bası ülseri görülmekte ve 60.000'i sonunda ölmektedir. Bu bası ülserlerinin maliyeti 11.5 milyar ABD Doları olarak hesaplanmıştır(7, 13).

Türkiye 'de örnek bir hastanede ,yatan hastaları ve yoğun bakım hastalarını kapsayan 404 hastada yapılan bir çalışmada prevalans %10.4 tespit edilmiş,hastaların %34.2 'si bası ülseri geliştirme riski altında olup sıklıkla sakral bölgede ve yarısından biraz fazlasında 2.derece ülser görülmüş. (14)

2.GENEL BİLGİLER

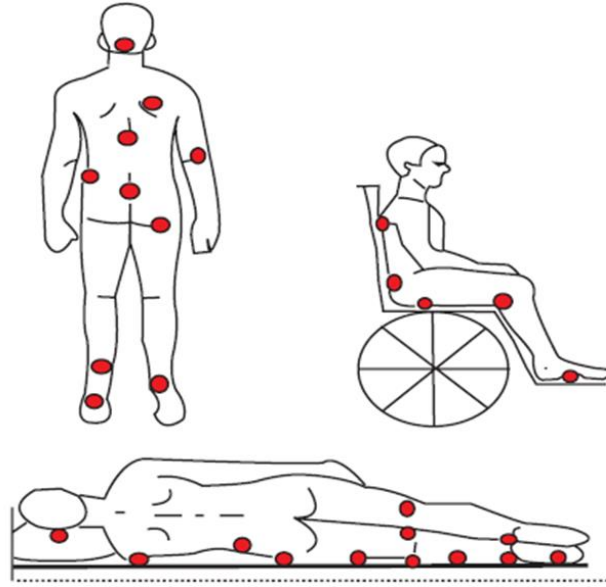
2.1.Etyoloji

Bası ülseri oluşumuna yol açan koşullar çok faktörlü olup ekstrensek ve intrensek faktörler rol oynamaktadır.

Basınç, sürtünme, makaslama ve germe(çekme) kuvvetleri,dokunun sıkışması ve fiziksel aktivite eksikliği gibi ekstrensek risk faktörleri bası ülseri gelişmesinde önemli nedenlerdir .İleri yaş,zayıf ve yatalak hastalar,spinal kord hasarı sonrası nöropatisi olan ve büyük ortopedik rekonstrüksiyon geçiren hastalarla sıklıkla ilişkilidir(15).Sigara kullanımı,sistemik bazı hastalıklarının varlığı (akciğer hastalığı, kalp hastalığı, diyabet, renal hastalık gibi),bilişsel işlev bozukluğunun bulunması, ateş yüksekliği ve ileri derecede spastisitenin varlığı ,malnütrisyon gibi intrensek nedenler, bası yarası gelişimini kolaylaştırır. Bütün bunların yanı sıra psikososyal nedenler; eğitim ve gelir düzeyinin düşüklüğü, depresyon da bası yarası oluşumunu etkileyen faktörlerdir(7).

Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda basınç ülseri gelişme riski diğer hasta gruplarına göre daha yüksektir. Bu hastalarda basınç ülseri risk faktörleri arasında şuur kaybı, mekanik ventilasyon, uzun süreli yatağa bağımlılık, fiziksel aktivite kısıtlılığı ,sedatif-analjezik ve kas gevşetici ilaçların kullanımı, metabolik sorunlar, dolaşım sorunları ve idrar/defekasyon kontrolünde sık sorun yaşanması sayılabilir (12).

Bası ülserleri vücudun her yerinde olabilir. En sık olduğu yer %95 oranında vücut alt yarısıdır;%65 pelvik alanda,%30 alt ekstremitelerde yer alır.Hastanın yatış pozisyonuna göre bası ülserinin yeri değişir.Eğer hasta sırt üstü (supin) yatmışsa çıkıntı yapan bir kemiğin üzerindeki yumuşak doku örtüsünün ince olduğu yerlerde;en yaygın sakrum,iskial tüberozite, trokanter ve topuk bölgelerinde oluşur.Skapula'nın alt kenarları,oksipital çıkıntı,yan tarafta bulunan malleoller de yatalak hastalarda diğer potansiyel bası ülseri alanlarıdır(3,7,16) .



Şekil 2.1. Bası yarasının oluştuğu bölgeler

2.1.1. Ekstresek Risk Faktörleri

Basınç

Basınç, kullanılan yüzeyin birim alanına dik olarak uygulanan kuvvet miktarıdır. Küçük alana uygulanan kuvvet, büyük alana uygulanan aynı kuvvete göre daha büyük basınç oluşturur. Basınç birimi her metrekaredeki newton (N/m^2), pascals (Pa) veya milimetreciva (mmHg)'dir (17).

Gerilim ve makaslama kuvvetleri

Dikey kuvvete ek olarak, deri yüzeyine paralel olarak uygulanan makaslama kuvveti birim alandaki kuvvete dahil edilir (17). Bir nesnenin düzlemleri arasında ters yöne paralel kayma hareketine neden olurlar (8). Dokuların zıt yönde çekilmesi sırasında meydana gelir. Hasta aşağıdan yukarıya çekilirken görülür (3).

Makaslama ve basınç, bası yarası oluşumunda sinerjik etki etmektedir (8). Özellikle kemik çıkıntılı dokuların yakınındaki gerilim ve makaslama (kesme) stresler deriyi ve altındaki yumuşak dokuları tahrip eder. Doku perfüzyonunun bozulmasına neden olur (17).

Traksiyon(Çekiş)

Kemik ve cilt altı dokunun yer değiştirmesi çekiş kuvvetlerine yol açar.Örneğin yatakta oblik oturma pozisyonu ($> 30^{\circ}$) ile meydana gelen çekiş kuvvetleri,doku dolaşımının azalmasına neden olup yüzeyden görüldüğünden daha geniş kapsamlı ve zayıf ceplerden oluşan bası ülser oluşmasına neden olur(16).

Sürtünme

Derinin başka bir yüzeye sürtünmesiyle deri yüzeyinde mikroskobik ve makroskobik travmalar oluşur ve bu durum bası yarası oluşumunu kolaylaştırır(8,16).Klinik uygulamada hastanın yatağa çekilmesi esnasında sürtünme ortaya çıkabilir.

Nem

Aşırı terleme,yara sıvısı,idrar veya fekal inkontinans gibi nemli çevrelere maruz kalan deride,fiziksel kuvvetlerin de etkisiyle daha kolay doku hasarı görülr.Tek başına nem cildi ıslatıp yumuşatırken idrar ve dışkı ise ayrıştırma etkisine sahiptir(16). Bu durum basıya uğrayan dokuda nekroz oluşumunu kolaylaştırır(8).

Bakteriyel Enfeksiyon

Bası yaralarının oluşmasını kolaylaştıran etkenlerden birisi de enfeksiyondur. Vücudun savunma mekanizmaları kan dolaşımının az olduğu bölgelerde yetersiz kalır,bakterilerin kolay çoğalmasına neden olur(7).Böylece etkilenen doku daha fazla parçalanır ve enfeksiyon kolayca ortaya çıkabilir.Ayrıca,kontamine yaralara bası uygulandığında bakteriler 100 kat daha hızlı çoğalmıştır(16).Bakteri kolonizasyonu kolajenolitik aktiviteyi arttırır ve bu durum ülserlerde doku nekrozuna yol açar(7).Bakteriyemi varlığında bası altında kalan bölgelerde bakterilerin yerleşerek lokal enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir.Konservatif tedaviye yanıt alabilmek için veya ameliyatı sağlamak için hem yüzeysel hem de derin enfeksiyonlar tedavi edilmelidir(16).

Yetersiz ilaç tedavisi,hastanın hastalıkları veya yaşı gereği immün süpresyon altında bulunması,radyasyon,nekrotik yara tedavisinin yetersizliği ve enfeksiyonlar ekstrensek risk faktörlerinin etkisini kolaylaştırmaktadır (3).

2.1.2.İntrensek Risk Faktörleri

Zeminde mevcut olan diyabet, kalp yetersizliği,akut veya kronik bir hastalık,nörolojik bir hastalık,periferik damar hastalığı ya da idrar-gaita inkontinansı sonucu kötü deri hijyenine bağlı oluşan iskemi ve mesarasyon bası ülserinin oluşumunu kolaylaştırır(3).

Nöropati

Sürekli bası ile oluşan ağrı,doku perfüzyonunu sağlamak ve yükü hafifletmek için vücut hareketlerini uyarır.Bilinci olmayan, sedatize, anestezi ve paralizisi olan hastalar bu sinyalleri algılayamaz ve hareket edemez(17). Aynı zamanda bası yarası gelişme riski olan hastalarda, gecede yirmiden az hareket halinde bası ülseri riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir(18).

İleri yaş, otomobil kazaları, ateşli silah yaralanmaları veya patlama yaralanmalarının neden olduğu,spinal kord travmasına sekonder parapleji veya kuadriplejili genç hastalarda sık görülür.Milyon kişi başına 755 vakanın prevalansına bağlı olarak,ABD'de her yıl 250.000 quadriplejik hastanın hastaneye kaldırıldığı tahmin edilmektedir(19).

Spinal kord hasarı olan hastalar,kronik komorbidite ve koruyucu duyuşsal algının azlığından bası ülseri için özellikle savunmasız popülasyon olup tekrarlayıcı ülserler içinde yüksek risk grubundadırlar(20).Aynı zamanda kas spazmları geliştirmeye eğilimli olurlar.Spazmlar,kaudal yaralanmalara kıyasla servikal ve yüksek torakal spinal hasarda daha fazla görülür(16).Bu bölgelerde artan bası ile bası ülserleri geliştirme riski artar.Epidemiyolojik çalışmalar omurilik yaralanmalı hastaların yaklaşık % 40'ında bası ülseri görüldüğünü ve cerrahi gerektirenlerin mortaliteyi % 20 oranında arttırdığını tespit etmiştir (21).

Malnütrisyon

En önemli bası yarası oluşum nedenlerinden biri beslenme bozukluğudur(8,15). Risk altındaki hastalar tespit edilerek mutlaka protein ve kalori açısından desteklenmelidir.Bası yarası riskini azaltmak için günlük en az olacak şekilde 1,25-1,5 gr/kg/gün protein, günde 30-35 kcal kalori alması önemlidir(2).Bası yaralarının büyük çoğunluğu besin alım yetersizliğine bağlı gelişen albumin

düşüklüğü (<3,5 g/dl) ile birliktelik gösterir.Hipoalbuminemi sonucu onkotik basınç değişiklikleri ile oluşan ödem, küçük bir bası, sürtünme veya tahriş ile doku bütünlüğünü kolayca bozar.Albumin düzeyi 3,5 g/dl'nin altında olduğunda bası yarası %75 oranında görülürken,bu değer üzerinde iken oran %16'ya kadar gerilemektedir.Anemi,dehidratasyon,hiperkolesterolemi,çinko,kalsiyum,magnezyum, askorbik asid, D vitamini ve E vitamini eksiklikleri beslenme ile ilişkili diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır(8).

İskemi-Reperfüzyon Döngüleri (I / R)

I / R hasarı, bası ülseri patogenezine katkıda bulunan önemli bir faktördür.Kanın daha önce iskemik dokuya reperfüzyonundan kaynaklanan hücrel hasar olarak tanımlanmıştır.İskemik dönem sırasında ölçülebilir bir süre kan akışından yoksun bırakılan dokular,doku işlevini korumak için hedef dokudaki metabolizmayı düşürür.Reperfüzyon ile oksijen türevi serbest radikalleri artar ve sitotoksik aktivite,iltihaplanma ve hücre toplanma sürecinde hasar bölgesinde şiddetli bozulmalara yol açar.Endotel hücre disfonksiyonu sitokin üretiminin başarısız olmasına neden olabilir,rejenerasyon ve iyileşme süreçlerindeki gecikmeler masif doku nekrozu ve ülser gelişimine yol açar(15,22).

2.2.Patogenez

Basıncın derecesi, süresi, lokalizasyonu, vücut dokusunun sertliği, bileşimi ve geometrik şekli doku hasarının gelişimini etkileyen önemli faktörlerdir.Bası ülseri, epidermisin, dermisin ve altta yatan yağ dokusunun, kasın ve kemiğin bütünlüğünü tehlikeye düşürür(23). En yüksek basınç kas kemik geçişinde üretilir. Cilt üzerinde 50 mm Hg'lık bir dış basınç, çıkıntı yapan bir kemik üzerinde 200 mm Hg'ın üzerine çıkabilir. Bu nedenle basınç ülseri ilk görsel izlenimden daha derindir(16). Kas ve subkütan yağ, hem iskemi hem de direkt deformasyon hasarına karşı daha duyarlı olduğu için, basınç ülseri gelişimi tipik olarak sağlam deri altındaki yumuşak dokularda başlar ve buna alttan yukarı veya dışarıya doğru çıkış yolu da denir(24).

Bası ülseri,harici sert yüzey (hastanın oturağı veya yatağı) ile kemikli çıkıntı arasındaki basınç doku kan basıncını ve dokunun iskemiye tolere edebileceği

maksimum süreyi aşması ile oluşur(7). Mekanik yük nedeniyle uzamış cilt ve yumuşak doku deformasyonu, kan damarlarının kısmi oklüzyonuna, perfüzyonun azalmasına ve reperfüzyon durumunda ek hasara neden olur(24).Kapiler basıncı (12-32 mm Hg) aşan dış basınç kapiller yatakları kapatır, artmış interstisyel basınç,daha az oksidasyon ve mikrosirkülasyon sonucunda doku iskemisine yol açar(16).İki saat boyunca kapiller basıncı aşan bası uygulanırsa iskemi bulguları meydana gelmektedir(8).

Hasar veren basınçlara maruz kalan deri, başlangıçta yetersiz oksijenizasyon(iskemi) ve azalmış kan akımından dolayı soluk görünür. Basınç hafiflediğinde cilt, reaktif hiperemi olarak adlandırılan fizyolojik tepki sonucunda hemen kırmızıya döner. Kısa süreli iskemide kan akımı ve cilt rengi nihayetinde normale dönecektir. Daha uzun süreli iskemi kan hücrelerinin agregasyonuna neden olup kapillerleri tıkayarak iskemiye kalıcı hale getirir. Kapiller duvar hasarlanarak kırmızı kan hücrelerinin ve sıvının intersisyel aralığa geçmesine izin verir. Bu süreç stage 1 bası ülserinde görülen beyazlamayan eritem, deride renk değişikliği, endurasyon ile sonuçlanır. Devamlı iskemi cildin ve cilt altı dokunun nekrozu, yüzeysel ve derin dokunun parçalanması ile daha yüksek evreli ülser oluşturur.Yüksek basınç aynı zamanda kas hücrelerini deforme edip yırtarak fiziksel olarak kas dokuyu hasarlar(17).

Basıya maruz kalan deride iki haftada nekrotik saha sınırı belirginleşir, nekrotik dokunun ayrılmasıyla ülser meydana gelir.Aynı zamanda yara kültüründe gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin üremesiyle oluşabilecek bakteriyel infeksiyon etraftaki ve derindeki damarları tromboze eder ve nekroz oluşmasına neden olur. Ülser kavitesi, tepesi derinde, kemikte ve eklemden oluşan ters bir koni oluşturur.Derinden başlayan ülser yakındaki bursa, sinoviyal membran, eklem ve kemiğe ulaşması sonucunda osteotit veya osteomyelitis gelişir(3).

2.2.1.Bası Ülserlerinin Sınıflandırılması

Deri ve alttaki dokuda ülser derinliğine ve derecesine göre Ulusal ve Avrupa Basınç Ülseri Danışma Paneli(NPUAP/EPUAP) tarafından bası ülseri sınıflandırılmıştır(2).

Evre 0 ülser : Reaktif hiperemi nedenli parmak basıncında kaybolan cildin geçici kızarıklığı mevcuttur.Dolaşım normal olup durum geri döndürülebilir, ancak sıklıkla ağrı vardır.

Evre 1.ülser : Sağlam ciltte 1 saati geçen kalıcı kızarıklık olup parmak basıncında solmaz.Yeni başlayan doku hasarı,iltihaplanma ve ağrı vardır. Deri bütünlüğü bozulmamıştır. Durum, basıncın kalkması ile tersine çevrilebilir.

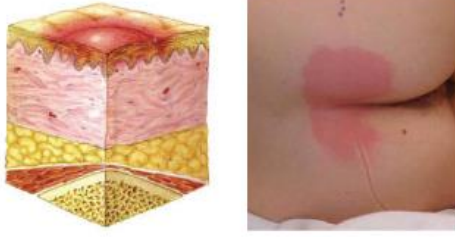
Evre 2.ülser: Epidermis ve/veya dermisin üst tabakasını etkileyecek şekilde kısmi derinlikte doku kaybı vardır. Klinik olarak deride sıyrıлма, su toplanması veya derin olmayan çukur şeklinde gözlenir. Dermisteki yara oluşumu, genellikle basıncın hafifletilmesi ile iyileşir. Oldukça ağrılıdır.

Evre 3.ülser: Basınç ülseri dermis yoluyla cilt altı dokuya kadar ilerler, ancak fasiyanın üstündedir. Çevrede inflamasyon dokusu mevcut olup yara yatağındaki ağrı hafiftir. İyileşme için veya cerrahi müdahale öncesi uzun süre rahatlama gerektirir.

Evre 4.ülser: Basınç ülseri kas ve muhtemelen kemik dokuya uzanır. Çoğu kez zayıf cilt cepleri ve / veya fistüller vardır. Çevrede iltihap süreci mevcuttur ama neredeyse hiç ağrı yoktur. Tatmin edici bir sonuca cerrahi müdahale olmadan nadiren ulaşılır

Evrelendirilemeyen ülser: Ülser tabanındaki kaybedilen derin doku, ölü deri ve eskar ile kaplanmıştır.

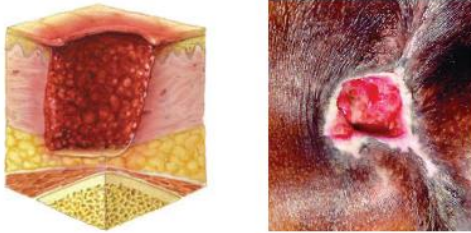
Derinliği bilinmeyen şüpheli derin doku hasarı: Basınç ve / veya yırtılmadan dolayı yumuşak dokunun hasar görmesiyle oluşan renksiz sağlam derideki mor veya vişne çürüğü bölgesel alanlardır. Alan, bitişik dokuya kıyasla ağrılı, sert, yumuşak,nemli, daha sıcak veya daha soğuktur(2,16).



Şekil 2.2.Evre 1: Bası sahasında deride hiperemi (inflamasyon)



Şekil 2.3.Evre 2: Bası sahasında dermise ulaşan yüzeysel ülserasyon



Şekil 2.4.Evre 3: Bası sahasında deri altı yağ dokusu, fasiyaya kadar ilerleyen ülserasyon



Şekil 2.5.Evre 4: Kemik, bursa, eklem veya vücut boşluklarına kadar ilerleyen ülserasyon



Şekil 2.6.Evrelendirilemeyen ülser



Şekil 2.7. Derinliği bilinmeyen şüpheli derin doku hasarı

2.3.Risk Değerlendirilmesi

Bası yarası riskini değerlendirirken bazı skalalar kullanılır. Bunlardan en çok kullanılanlar Braden ve Norton skalalarıdır.Bu skalaların kullanılması risk faktörlerinin ve aktivite düzeylerinin sistematik değerlendirilmesini sağlar.

Pratikte en yaygın kullanılan, geniş yaş aralığındaki hasta grupları için en güvenilir ve geçerli ölçek olduğu söylenen skala “Braden Risk Değerlendirme Skalası (BRDS)’dir.Ölçek; uyarının algılanması, nem, aktivite, hareket, beslenme, sürtünme ve tahriş olmak üzere 6 alt parametre içermektedir (12).

Tablo 2.1.Braden basınç ülseri risk değerlendirme ölçeği

Kontrol parametre/Puan	1	2	3	4
Uyarının algılanması	Tamamen yetersiz	Çok yetersiz	Biraz yeterli	Tamamen yeterli
Nemlilik	Sürekli ıslak	Çok ıslak	Bazen ıslak	Nadiren ıslak
Aktivite	Yatağa bağımlı	Sandalyeye bağımlı	Bazen yürüyebiliyor	Sıklıkla yürüyebiliyor
Hareket	Tamamaen hareketsiz	Çok hareketsiz	Az hareketli	Hareketli
Beslenme	Çok kötü	Yetersiz	Yeterli	Çok iyi
Sürtünme ve tahriş	Sorun	Olası sorun	Sorun yok	

Yüksek risk \leq 12 ; Orta risk:13-14 ; Düşük risk:15-16(yaş >75 (15-18) ;Risk yok :>16 ve >18(yaş>75)

Norton skalası en basit olanı olup, fiziksel ve mental durumu, aktivite ve inkontinansı değerlendirir.

Tablo 2.2. Norton Skalası

Puan:≤14 riskli grup	4	3	2	1
Fiziksel durumu	İyi	Orta	Kötü	Çok kötü
Mental durum	Uyanık	Apatik-İlgisiz	Zihin bulanık	Stupor
Aktivite	Ayakta(hareketli)	Yardımla yürüyor	Sandalyeye bağımlı	Yatağa bağımlı
Hareketlilik	Tam	Sınırlı	Çok sınırlı	Hareketsiz
İnkontinans	Yok	Bazen	Çoğunlukla idrar	İdrar ve gaita

2.4.Önleme ve Tedavi Yaklaşımları

Yüzeysel bası ülserleri (1. ve 2. evre) öncelikle yoğun profilaksi ve lokal yara tedavisi ile konservatif olarak tedavi edilmeli,bunun için hasta, düzenli olarak 30 derece açı ile döndürülerek noktasal basınçları azaltmalı,özel kaldırma ve çevirme tekniklerini uygulamalı,yumuşak veya havalı-sulu yastıklar kullanılmalı, enfeksiyonla mücadele etmeli, beslenmesini desteklemeli, sistemik faktörleri ortadan kaldırmalı,gaita-idrar inkontinansını düzenlemeli veya programlandırılmalıdır.Bir ülserin cerrahi tedavisi için gerekli süre bir-iki hafta arasındadır(3).

2.4.1.Cilt Bakımı

Ülser önlenmesinin temeli deri inspeksiyonudur. Hastanın günlük işleri yapılırken sabah ve akşam düzenli olarak ve gün içinde hasta her döndürüldüğünde veya özel tedavi uygulaması sırasında deriye bakılmalıdır.Özellikle kemik çıkıntılarının olduğu bölgelere dikkat edilmelidir.Kırmızılık, iritasyon veya maserasyon varlığı, bu bölge üzerindeki basıncın kaldırılmasını gerektirir. Deri, temiz ve kuru olmalıdır. Çarşaf ve giyecekler daima temiz, kuru ve kolay değiştirilebilen,aynı zamanda gergin, hava dolaşımını sağlayan, gözenekli dokunmuş kumaşlardan olmalı,naylon kumaş kullanılmamalı,giyeceklerde kat ve ek yeri, düğme, lastik ve bandaj bulunmamalı, kıyafetler çok sıkı olmamalıdır(3).

2.4.2. Basıncın Rahatlaması

Basıncın kaldırılması hem yüzeysel basınç ülserlerinin önlenmesi hem de tedavisinde en önemli faktördür. Bu aşamada yardımcı hemşireler ve bakıcılar, hastanın evde, hastanede veya bakım evinde tedavi edilmesine bakılmaksızın çok önemli bir rol oynar. Yataklı hastalarda hastanın ağırlığı mümkün olduğunca geniş bir alana yayılıp derideki basıncın kılcal basınçtan daha düşük olması hedeflenmelidir. Bu nedenle, yüzey destek ve koruyucularla bası azaltıcı araçlar kullanılabilir. Basınç dağılımını sağlayan farklı yataklar için çeşitli özel minderler, spesifik basınç noktaları için ekstra yastıklar kullanılabilir. Statik olarak; standart (en az 13 cm) köpük yastıklar, koyun postu, su, hava ya da jel doldurulmuş yatak örtüleri kullanılabilir. Dinamik olarak; güç kaynağı kullanılarak hava akımlı (Clinton yatak) yataklar, özel durumlarda su, hava ya da jel doldurulmuş yastıklar veya minderler kullanılabilir. Plejik hastaların pozisyonu klinik duruma ve kullanılan yatağın türüne bağlı olarak genellikle 2 ila 3 saat arasında değiştirilmelidir. Hastalar uzanırken veya otururken, cildin ne kadar süreyle basınç altında kaldığına bağlı olarak kayıt yapan sensörler de mevcuttur (3,16).

Çalışmalar basınç hafifletilmesinin ve tatmin edici lokal yara tedavisinin tip 2 basınç ülserlerinin % 65'inde ve tip 3 basınç ülserlerinin yaklaşık % 14'ünde iyileşme sağlanmasına karşın altı haftalık izlem sonrasında tip 4 basınç ülserlerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir (16).

2.4.3. Beslenme

Amerikan ve Avrupa Basınç Ülseri Danışma Paneli yönergelerine göre, bası ülserlerini önleme ve tedavi için yeterli beslenme sağlanmalıdır (25). Yetersiz protein alımının basınç ülseri gelişiminin en önemli nedenlerinden biri olduğu gösterilmiştir (26). Bazı amino asitlerin proteinlerin yapı taşları olmalarının yanında idame, büyüme ve immünite için gerekli olan kilit metabolik yolların düzenlenmesinde de rolleri olduğu bilinmektedir (27). Bası yarası olgularında serum arginin düzeyi düştüğünden arginin desteğinin bası yarası iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (28). Yüksek proteinli, arginin ve mikrobeyin içeren takviyenin 8 hafta sonunda evre 3-4 bası yaralarının tedavisinde anlamlı başarı sağladığı bildirilmiştir (29). Bu nedenle hastanın diyeti 1,25–1,5 gr/kg/gün protein ve 30–35 protein dışı kcal/kg/gün içermelidir (2). Ayrıca hem makro hem de mikro besin

maddeleri basınç ülserli kişilere göre ayrı ayrı uyarlanmalıdır.(30). A, B,C,D,E vitaminleri, çinko, demir, kalsiyum, magnezyum, selenyum ve bakır takviyesi yapılmalıdır. Altmışbeş yaş üzeri ciddi bozukluğu olan 672 hastada beslenmeye eklenen 2 nutrisyonel destekle bası yarası oluşumunun ciddi oranda önlenebildiği gösterilmiştir(31).Ancak hiçbir çalışmada hangi besin takviyesinin yara gelişimini daha fazla önlediği açık değildir.

2.4.4.Enfeksiyon profilaksisi

Ülser, büyüklüğüne ve üretilen salgı miktarına bağlı olarak düzenli olarak enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir.Ülser genellikle fizyolojik salinle temizlenir iken antibiyotikler ise sadece enfeksiyon varlığında kullanılır.Antibiyotiklerin kritik olmayan kullanımı direnç gelişimini arttırır ve sitotoksik olabileceğinden iyileşmeyi geciktirebilir(32,33).Tedaviye başlamadan önce bir bakteriyolojik test yapılmalı,kullanım her durumda en fazla 14 gün ile sınırlandırılmalıdır.

2.4.5.Spazm ve Kontraktürlerin Düzeltilmesi

Spazmlar, spinal kord yaralanmalarından sonra oluşan kısa, akut, istemsiz ve kontrol edilemez kas kontraksiyonlarıdır. Belli bir pozisyonda ve durumda uzun süre kalmaya bağlı oluşan kontraktürler ile vücudun örtülere ve yataklara sürtünmesi sonucunda bası ülserleri oluşabilir.Spastisiteyi azaltmak için diazepam veya baklofen kullanılabilir. Kontraktürler için cerrahi tedavi güç olduğundan fizik tedaviden yararlanır(3).

2.4.6.Yerel Ülser Tedavisi

Yara iyileşmesi fazladan granülasyonun ve reepitelizasyonun oluşabilmesi için nekrotik materyalin ülserden çıkarılması gereklidir çünkü nekroz materyali katabolik etkiyle iyileşmeyi geciktirir. Hastanın yatağında veya ameliyathane şartlarında otolitik, cerrahi, biyolojik, mekanik ve enzimatik tekniklerle yara debride edilebilir(34).

Yerel yara tedavisi, yaranın temiz ve nemli kalmasını içerir. Serum fizyolojikli gazlı bezlerle pansuman, ucuz ve etkinliği kanıtlanmıştır(35).Kapalı ve nemli ortamda yaraların daha kolay iyileştiği, reepitelizasyonun daha çabuk olduğu bilinmektedir.Bu amaçla hidrokolloid bandajlar, köpük bandajlar,filmler ve alginatlar gibi yarayı kaplayan bandajlar kullanılabilir.Aynı zamandabu ürünlerin

reepitelizasyonunu arttırdığı, ağrıyı azalttığı, nekrozların otolitik parçalanmasını arttırdığı ve bakterilere karşı bir bariyer yarattığı gösterilmiştir(36). Tendon veya kemik maruz kaldıysa yarayı izoozmolar jel ile kaplamak faydalı olabilir.

Çeşitli fibroblast büyüme faktörlerinin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir(37). Ekstrasellüler matriks de yara iyileşmesi sırasında normal hücre ve doku yapısının korunmasında önemli rol oynayan yapısal ve fonksiyonel proteinleri içerdiğinden yara iyileşmesinde denenmektedir (38). Yüksek enerjili akustik basınç dalgaları(120-480 puls / dk) ve elektriksel uyarılar çeşitli kronik yara tiplerinde fibroblastların migrasyonu ve çoğalmasını sağlayarak yara iyileşmesine katkıda bulunur(39). Elektrik stimülasyonu ile denerve kasta kas kasılmasını stimüle ederek gluteal bölgeye yükün binmesiyle dokunun distorsiyona uğramasını ve basıncın belli noktalarda yoğunlaşmasını önlemiş olur(40). Hiperbarik oksijen tedavisi, yaranın oksijen içeriğini artırarak fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimini artırır, aynı zamanda lökosit fonksiyonunu düzeltir(41). Negatif basınç terapisi, son yıllarda çokça kullanılmakta olup yara yerine kontrollü negatif basınç uygulanır. Yara sünger veya benzeri bir materyal ile örtülür, yarı-tıkayıcı bir film kullanılarak 50-150 mm Hg'lik negatif basınçlık emme uygulanır. Bu yöntem, kapalı ve nemli yara iyileşme ortamı sağlayarak, oluşturduğu baskı ile yara hacmini azaltır ve yaradaki gereksiz sekresyonlar kaldırılır. Aynı zamanda epitel migrasyonunu arttırmak, bakteri kolonizasyonunu azaltmak ve lokal kan perfüzyonunu arttırarak lokalize ödemi azaltmak için kullanılır(42). Kültürlü keratinosit greftleri kronik yaraların tedavisinde kullanılabilir, ancak hassas yapısı nedeniyle, evre 3 veya 4 bası ülserleri için uygun olmazlar (43).

2.4.7. Operatif Tedavi

Basınç ülserlerinin operatif tedavisi ;ülser, bursa ve muhtemel kalsifikasyonun eksizyonu, kemik basıncını azaltmak için kısmi veya komple osteotomi, yara yerinin kapanmasını sağlayan doku ile rekonstrüksiyonu olmak üzere üç ilkeye dayanmaktadır.

Cerrahi tedavi genellikle az sayıda hastada kullanılır. Operatif tedavinin başarısı, postoperatif profilaksiye olumlu bakan, motivasyonu yüksek bir hastaya bağlıdır. Yanlış anlama ve hastanın zayıf iş birliğinin sonucunda cerrahiden sonra

daha büyük ve daha geniş basınç ülseri ile karşılaşılması olağandır.(16)Cerrahi yaklaşımla iyi sonuçlar savunulurken(44), bu yöntemle rekürrens oranının yüksek olduğu da bildirilmiş(45,46).

Basınç Ülserlerinde Yara Revizyonu ve Eksizyonu

Yaraya tatmin edici lokal yara tedavisi verilmiş ve "temiz" olduğu düşünülmüş olsa da, yarayı kapatmadan önce ülserin ve lifli cebin (bursa) eksizyonu hemen hemen her zaman gereklidir.

Kronik basıncı olan ülserler neredeyse daima epidermal hücreler ya da muhtemelen mikroapseler içerdiğinden, tamamen çıkarılmadığı sürece yara enfeksiyonunu kolaylaştırır ve iyileşmeyi geciktirir. Bazı durumlarda eksize edilmesi gereken subkutanöz kanallar da (sinüsler) olabilir.Yaranın sınırının değerlendirilmesini kolaylaştırmak için, boşluklar metilen mavisi ile doldurulabilir. Böylece yeterli miktarda doku çıkarıp çıkartılmadığını görmek kolaylaşır.Yaranın kenarlarında görülen fibrotik alanlar da iyileşmeyi zorlaştırdığından eksize edilmesi gerekir(16).

Osteotomi

Ülser her zaman kemiğe kadar uzanmasa da bası noktasındaki basıncı düşürmek için kemik dokusunun çıkarılması önemlidir. Aynı zamanda evre 4 ülserleri, çoğunlukla kontamine olduğundan ve / veya osteomyelitin varlığı nedeniyle önemlidir.Evre 4 ülser alanı eksizyona dahil edilir,fibrotik cisim kemikli bölgeye doğru parçalanır ve kemik kesilerek çıkarılır.Antibiyotiklerle mümkün olduğunca spesifik olarak tedavi etmek ve bakteriyolojiyi açıklığa kavuşturmak için kemik parçasının kültürünü yapmak gerekir(16).

Yara kapanması

Doğrudan kapanma ara ara mümkün olsa da genellikle yara alanına doku eklemeyi gerektiren doku hasarı mevcuttur.Aynı zamanda iyileşme problemlerine yol açan, subkutan alanda hematoma içeren boşluklar da olabilir.Yüzeysel basınç ülserlerinde cilt nakilleri bazen uygundur ama tekrarlama riski yüksektir.

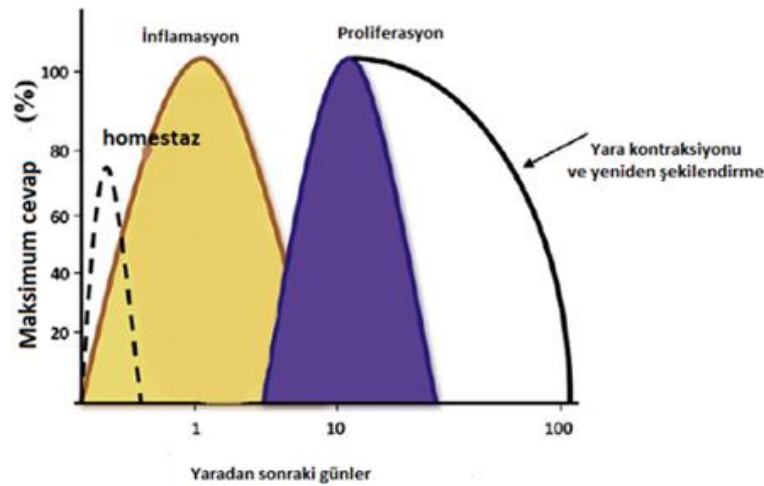
Olguların çoğunda doku defekti,lokal kutanöz veya muskulokütanöz fleplerle örtülür.Basınç ülserinin lokalizasyonuna bağlı olarak farklı tiplerde flepler kullanılır. İskal basınç ülseri uyluğun arka tarafındaki medial veya lateral deriden

kapanabilir. Büyük hacim kusurları varsa, rotasyon flepleri, ilerleme flepleri veya V-Y flepleri gibi gluteal bölgeden veya posterior uyluktan kas dokusu uygun olabilir. İkincil defektler de genellikle doğrudan veya cilt nakli ile kapatılabilir(16).

2.5.Yarann İyileşme Süreci

Cilt, çevreye karşı doğal bir bariyer sağlar ve çeşitli temel koruyucu işlevleri uygular. Akut veya kronik yaralanmalar sonucu cildin bütünlüğü tehlikeye girdiğinde, vücut yaralı bölgede çok adımlı ve dinamik bir süreç başlatır, dokunun kısmi iyileşmesine ve cildin bariyer fonksiyonunun restorasyonunu başlatır.

Yara onarımının asıl amacı, doku bütünlüğü ve homeostazı sağlamaktır. Yara iyileşmesinin doğal süreci ; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillendirme olmak üzere dört aşamadan oluşur.



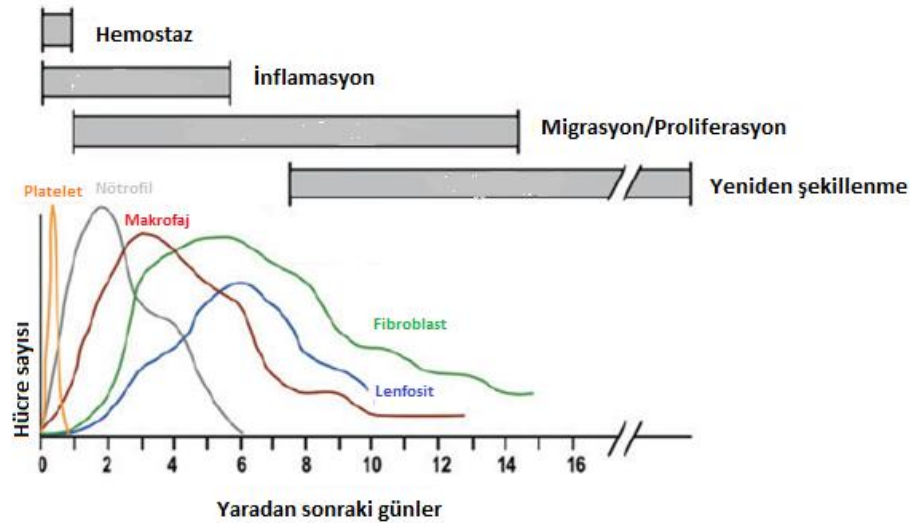
Şekil 2.8. Yara iyileşme süreci

Homeostaz sağlamak için trombositler yaralanan bölgede toplanır ve inflamatuvar hücrelerini yaralanma alanına doğru çeken kemoatraktanları serbest bırakırlar. Aynı zamanda trombosit agregasyonu ile bu hücrelerin göçü için geçici bir hücre dışı matris oluştururlar.

İnflamatuvar faz, fagositik nötrofil ve makrofaj gibi kan hücrelerinin yara kenarına migrasyonunu içerir. Fagositler başlangıçta yabancı partikülleri kaldırır ve aynı zamanda inflamatuvar fazın sonunda fibroblast migrasyonunu ve proliferasyonunu sağlayan sitokin salgılar.

Fibroblastlar aracılığı ile yaranın proliferatif ve remodeling fazı başlar, kollejen sentezleyerek ve büyüme faktörleri salgılayarak epitelizasyon, anjiyogenezis ve granülasyon oluşumunu kolaylaştırır.

Reepitelizasyon ,yaralanmanın ilk birkaç saatinde başlar ve proliferasyon fazının bir parçasıdır. Bu faz yeni kan damarlarının oluşumu ile karakterize edilir (anjiyojenez veya neovaskülarizasyon).Kollajen lifleri ve granülasyon dokusu gibi oluşan yeni dokuların korunması için yeniden perfüzyonu sağlar.Fibroblastlar, yapı taşları olarak kollajen kullanılarak hücre çoğalmasını desteklemek için gerekli olan yeni hücre dışı matrisi üretmektedir ve böylece yara iyileştirme sürecinde hayati bir rol oynar. Son safha, kollajen yeniden modelleme ve skar dokusu oluşumunu içerir. Şekil 2.8. hasar sonrası her yara iyileştirme fazının zaman aralığını ve aynı zamanda işlemin üst üste binen doğasını da tasvir etmektedir(47).



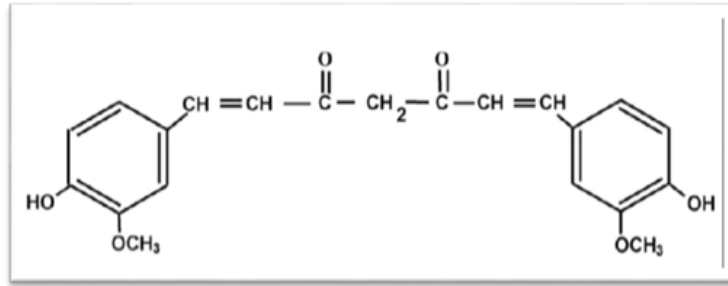
Şekil 2.9.Yara iyileştirme süreci ve bu süreçle bağlantılı hücre sayısı

Yara iyileşmesinin safhalarını düzenleyen bu karmaşık sinyal yolları sağlam bir bağışıklık sistemine bağlıdır. T lenfositleri, yarayı rutin olarak istila eden inflamatuvar / immün hücrelerin başka bir popülasyonunu oluşturur.Makrofajlardan daha az sayıdaki T-lenfosit sayıları yaralanmanın yaklaşık bir hafta sonrasında pik yapar ve inflamatuvar fazdan iyileştirme sürecine geçişi köprüler. T lenfositlerinin tükenmesi, yaranın dayanıklılığını ve kollajen içeriğini azaltırken, T lenfositlerinin CD8 + baskılayıcı alt kümesinin seçici olarak tükenmesi de yara iyileşmesini

arttırır. Lenfositler aynı zamanda, birkaç salgılanmış lenfokin (İnterferon gama, Tümör nekroz faktör alfa [TNF- α] ve İnterlökin [IL] -1) hücre-hücre teması yoluyla fibroblastın kollajen sentezi üzerinde düzenleyici bir etki yapar(48).

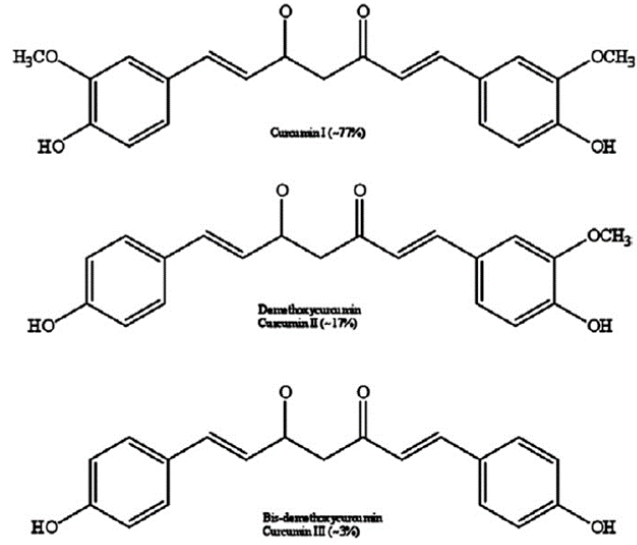
2.6. Curcumin

Büyük yapraklı sarı çiçekli tropikal bir bitki olan Zingiberaceae ailesine ait *Curcuma Longa*(Turmerik,Zerdeçal) bitkisinin kökünden üretilir.Tarih boyu beslenme baharatı ve renklendirme maddesi olarak kullanılmıştır.Hint ve Çin geleneksel ilaçlarında kullanılmış, özellikle Hint geleneğinde biliyer rahatsızlık, öksürük, diyabetik ülser, hepatik bozukluklar, romatizma ve sinüzit tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Kireç ile karıştırılmış kurkumin yaprağı yara ve iltihap tedavisinde evde hazırlanan popüler bir ilaç olmuştur(47)



Şekil 2.10.Curcumin'in kimyasal yapısı

Curcumin küçük molekül ağırlıklı polifenol türevi bitkisel bir üründür. Parlak sarı renklidir, bu rengini de polifenolik pigmentten alır (49).Curcumin genellikle zerdeçalın % 2 ila 5'ini ve bir ekstraktın yaklaşık% 77'sini oluşturmaktadır(47).Zerdeçal içerisinde curcumin, demethoxycurcumin ve bisdemethoxycurcumin olmak üzere üç değişik formda kurkuminoid bulunur. Bunlar içinde en aktifi curcumin'dir(50).Curcumin (1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil) -1,6-heptadien-3,5-dione'nin yapısı ilk olarak Milobedska ve ark.(1910) tarafından tanıtılmıştır(47).



Şekil2.11.Curcumin, Demethoxycurcumin, Bisdemethoxycurcumin'in kimyasal yapısı

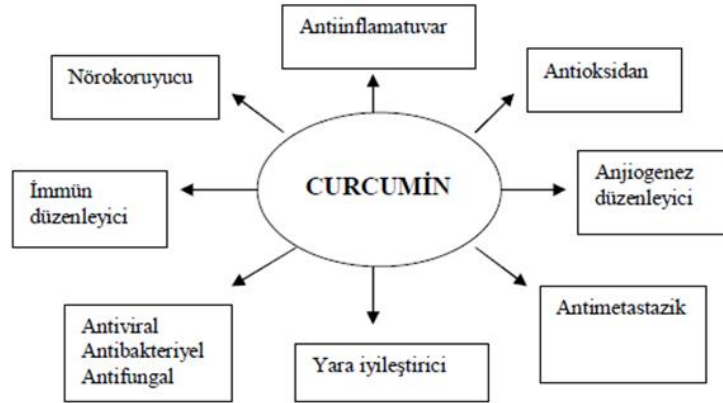
2.6.1. Curcumin'in Metabolizması

Curcumin, suda çözünmez ve hücre membranının hidrofobik yapılarında lokalize olur. Lipofilik özelliğinden dolayı plazma membranı, endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfı gibi membranöz yapıların içinde yoğunlaşmasını sağlar. Hücrelere hızlıca penetre olur, plazma membranından hızlıca geçip sitozole girer. Çekirdeğe girmeyip sitoplazmada birikir(51), sistemik dolaşımında ise çok düşük düzeyde bulunur(52).

Yüksek dozlarda verilebilir (53). Bilinen bir yan etkisi yoktur (54). Oral yoldan alınan Curcumin'in yaklaşık %75'i feçesle, geri kalan kısmı ise idrarla atılmaktadır. İntraperitoneal uygulamalarda da vücuttan atılımı benzerdir(55). Curcumin bağırsaklardan emilimi sırasında tetrahydrocurcumin adlı metabolitine dönüşmektedir. Bu metabolitin polaritesi daha düşüktür. Tetrahydrocurcumin bağırsaklardan emilerek tüm dokulara dağılmakta; karaciğerde glukuronize edilerek, safra yolu ile atılmaktadır(51).

2.6.2. Biyolojik Etkileri

Curcumin antimikrobial, antioksidan, antiinflamatuvar, immünmodülatör, yara iyileştirici, antimitojenik, antikarsinojenik, antimetastatik, nörokoruyucu, anjiyogenezisi düzenleyici birçok özelliği ispatlanmış olup doz aşımında toksik özellik göstermeyen doğal bir maddedir(56,57).



Şekil 2.12.Curcumin 'in biyolojik etkileri

Curcumin'in Antioksidan Etkileri

Curcumin'in yapılan çalışmalarda iskemi reperfüzyon hasarında birçok organda özellikle karaciğer, kalp, beyin ve böbrek dokusunda antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir (58).

Curcumin'in antioksidan etkinliği; iskemik ortamda bulunan serbest oksijen radikalleri (SOR) ve nitrojen metabolitlerini etkisiz hale getirmesi, lipit peroksidasyonunu katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin aktivitelerini artırarak engellemesi(59), ksantin dehidrogenazın (XD), ksantin oksidaza (XO) dönüşümün önlemesi ile gösterir(56,59). Ayrıca Curcumin'in primer metaboliti tetrahidrocurcumin, antioksidan β diketo etki ile birlikte 2 karbonil arasındaki aktif metilen karbonundaki C-C bağı yıkararak antioksidan etki yapar. Bu antioksidan etkileriyle SOR oluşumunu doğrudan ya da XD/XO dönüşümünün inhibisyonu ile dolaylı etkileyerek olmaktadır(60). Hidrojen peroksit (H₂O₂) uygulanmış insan renal epitelyal hücrelerinde hücre koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir (61). Kronik enflamasyon ve sitokinler, nitrik oksit(NO) sentezini indükleyerek DNA hasarına ve kansere yol açan peroksinitrit ve nitrit oluşumuna yol açmaktadır(62). Lipopolisakkarit enjekte edilmiş sıçan karaciğerinde oral curcumin tedavisi ile nitrik oksit sentaz ekspresyonunu %50-70 oranında düşürdüğü tespit edilmiştir(63).

Antiinflamatuvar Etkileri

Fosfolipaz A-2, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve 5-lipoksijenaz (5-LOX) enzimlerini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir(64). Nukleer faktor-kappa B (NF-kB) bağı gen transkripsiyonunu inhibe eder, böylece COX-2 induksiyonunu inhibe etmiş olur(65). Doğal inflamasyon mediatorlerinin oluşumu engellenerek antiinflamatuvar etki ortaya çıkar. 5-LOX'un katalitik etkisini direkt olarak da inhibe edebilir. Sonuç olarak kurkumin, inflamatuvar prostaglandinlerin sentezini, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir(66). Curcumin diyetle alındığında kolon mukozasındaki siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe ettiği ve böylece araziidonik asit metabolizmasını önleyerek antiinflamatuvar ve antitrombotik etki gösterdiği rapor edilmiştir (67).

Antimikrobiyal Etkisi

Stafilokokkus aureus ve Escherichia coli'ye karşı bakterisidal etkinliği vardır(68). Anti-protozoal (Leishmania major) (69), antifungal (70) ve insan immün yetersizliği (HIV) tip 1 ve tip 2'de de antiviral (71) etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Curcuminin Yara İyileşme Etkinlikleri

Optimum yara iyileşmesinde, yapılan pansuman veya kullanılan ajan yara dokusunu bakteriyel enfeksiyondan korur, inflamasyonu azaltır ve hasarlı dokunun rekonstrüksiyonuna yardımcı olmak için hücre proliferasyonunu indükler(72).

Curcumin uzun yıllardır yara iyileşmesinde alternatif tıbbi destek olarak kullanılmaktadır. Curcuminin yara iyileştirme potansiyeli, antiinflamatuvar, antioksidan ve anti-enfeksiyöz faaliyetleri ile olur(73,74,75). Curcumin granülasyon dokusu oluşumu, kollajen depolanması ve dokunun yeniden modellenmesini sağlar (76). Diabetik ve hidrokortizon ile oluşturulmuş fare yara modellerinde granülasyon dokusunun oluşumu ile neovaskularizasyon ve reepitelizasyonu arttırdığı gösterilmiştir(77). Aynı zamanda yara üzerine uygulanmasıyla da epitel rejenerasyonunu ve fibroblast proliferasyonunu ve vasküler yoğunluğu arttırmıştır. (78). Farelerde oluşturulan akut ülser modelinde lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu azaltarak antiülser etki göstermiştir(79).

Curcumin'in yara iyileşmesi evrelerindeki etki mekanizmaları

Curcumin'in Enflamasyon Üzerindeki Etkileri

Enflamasyon, yara iyileşmesinin önemli ikinci fazıdır. Uzun süren ve kontrolsüz enflamasyon, iyileşmenin sonraki safhalarını geciktirir ve böylece yara iyileştirme sürecini yavaşlatır. Curcumin tedavisi, inflamatuvar yanıtı azaltarak hasarlı derinin proliferasyon ve yeniden şekillendirme gibi iyileşmenin sonraki aşamalarına daha kolay girmesini sağlar(47).

Curcumin'in inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan monosit ve makrofajlardan salınan iki ana sitokin olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-1'in (IL-1) üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir(76)

Enflamatuvar yanıtların başlatılmasına ilişkin birçok geni düzenleyen bir transkripsiyon faktörü NF- (κ) B(aktive B hücresi hafif zincir arttırıcı, nükleer faktör kappa) çeşitli kinazlarla (AKT, PI3K, IKK) aktive olur. Curcumin , bu aktivasyona katılan çeşitli yolları etkiler , aynı zamanda NF- (κ) B aktivitesini de doğrudan inhibe edebilir (76).

Serbest oksijen radikalleri, aerobik solunumun kaçınılmaz yan ürünleridir ve hücre içi mesajlaşma, farklılaşma, hücre progresyonu, apoptoz ve bağışıklık gibi bazı hücrel ve biyokimyasal süreçlerde rol alırlar. SOR, oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu, DNA kopması ve enzim inaktivasyonuna yol açar ve bunların hepsi yara iyileşmesini engeller(80). Curcumin'in nonenzimatik olarak süperoksit radikallerini azalttığı ve dolayısıyla oksidatif stresini azalttığı bilinmektedir (80,81). Antioksidan enzimler, örneğin süperoksit dismutaz(SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz, insan hücrelerini toksik reaktif oksijen türlerine karşı korur. Curcumin anti-oksidan enzim aktivitesini arttırarak enflamasyonu azaltır(82,83). Deneysel akciğer iskemi reperfüzyon modelinde intraperitoneal curcumin uygulamasının ardından, doku hasarını göstergesi olan Malonildialdehit (MDA) ve TNF- α düzeylerinde azalma , SOD düzeylerinde artma tespit edilmiştir(84).

Curcumin'in Yara İyileşmesinin Proliferatif Fazı Üzerindeki Etkileri

Fibroblast çoğalması, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen depozisyonu (hücre dışı protein matrisinin oluşumu), epitelizasyon ve istenmeyen hücrelerin apoptozunu içerir.

Curcumin'in Fibroblast Çoğalması Üzerine Etkileri

Fibroblastların yaranın olduğu bölgeye infiltrasyonu; granülasyon dokusu oluşumu, kollajen üretimi ve depolanması ve yeniden şekillenmesi için gereklidir. Bu nedenle hızlı ve estetik olarak yara onarımını sağlayan en önemli araçtır. Fibroblastlar hasardan üç gün sonra yara bölgesine göç etmeye başlar, granülasyon dokusu oluşurken yaklaşık yedinci günün sonuna kadar miyofibroblastlara dönüşürler. Miyofibroblastlar iyileşme sürecini tamamlamak için yarayı kontrakte eder bu noktada kollajen birikimine gerek kalmaz(47).

Çeşitli çalışmalar, curcumin ile tedavi edildiğinde fibroblastların yara bölgelerine infiltrasyonunu göstermiştir. Miyofibroblastların, curcumin yüklü oleik asit bazlı polimerik (COP) bandaj ile tedavi edilen yara ortamında çöktüğü gösterilmiştir(80). Buna karşın, in vitro yara iyileştirme modelinde Curcumin'in, fibroblastların yara alanına migrasyon kinematığı üzerinde hiçbir etki göstermediği bulunmuş. Hücre ve çevre arasındaki etkileşimler ve homeostatik mekanizmalardan kaynaklandığı tespit edilmiştir(85).Curcumin'in insan keratinositlerinde ve fibroblastlarında hidrojen peroksida bağlı hasarı azalttığı gösterilmiştir (86).

Granülasyon Dokusu Oluşumunda Curcumin'in Etkileri

Cilt yaralanmasından yaklaşık dört gün sonra granülasyon dokusu veya yeni stroma oluşmaya başlar.Ekstrasellüler matrix üretimini kolaylaştıran fibroblast infiltrasyonu ve küçük kılcal damarların oluşması ile karakterizedir. Granülasyon dokusu epitelizasyon için bazal destek sağlayarak yeniden epitelleşmeyi artırır, hücrelerin göç etmesini sağlayarak yara boşluğunu kapatır. Fibroblastlar, granülasyon dokusu oluşumu sırasında miyofibroblastlara ayırırlar, böylece miyofibroblastların varlığı granülasyon dokusu oluşumunun yeterli bir markeri olur(47).

Hidroksiprolin, ağırlıklı olarak kollajen sentezinden kaynaklanan bir protein markerıdır.Curcumin içeren kollajen matrisi ile tedavi edilen sıçanlarda, yara hidroksiprolin içeriğinde bir artış ölçülmüş, hidroksiprolin varlığı yara ortamında miyofibroblastların da bolluğunu işaret eder(86).Topikal curcumin uygulandığında miyofibroblast gelişimi, neovaskülarizasyon veya küçük kılcal damarlarda artma gözlenmiştir(78).

Curcumin'in Kolajen Birikimine Etkisi

Hücre dışı matriks, granülasyon dokusu ve kollajeni de içeren çeşitli proteinler ve polisakaritlerden oluşur ve hücelere destek sağlar. Kollajen, derinin hücre dışı fazının % 70-80'ini oluşturan major proteindir ve ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesi, yeniden şekillendirilmesi ve yaraların tamamen iyileşmesi için gereklidir. Yara onarımı kollojen fibrilleri içeren skar dokusu ile sonuçlanır (47).

Curcumin ile tedavi edilen sıçan yara modellerinde kollejen liflerinde artış ve erken olgunlaşma tespit edilmiş (78,80,83).

Curcumin'in Apoptoz Üzerindeki Etkileri

Yaralı bölgeden istenmeyen inflamatuvar hücreleri ortadan kaldırmak için bir dizi apoptoz işlemi gerçekleşir. Bu durum, yaranın olgunlaşmasına imkân tanır ve proliferatif faza ilerlemesini sağlar. Curcumin'in SOR indüklemeye kabiliyeti nedeniyle apoptozise neden olabilir. Tam etki mekanizması belirsiz olup hücre tipinin fonksiyonuna göre farklılık gösterir.

Curcumin, yara iyileşmesinin özellikle ön safhasında apoptotiktir. Sıçan yara modellerinde Curcumin ile tedavi edilen gruplarda iyileşme döngüsünü proliferatif faza hızlandırmayı başardığı, kontrol grubunda ise yara iyileşmesinin erken safhasında düşük apoptoz oranları tespit edilmiş (47).

Curcumin'in Yara Kontraksiyonu Üzerine Etkileri

Yara kontraksiyonu, iyileşmenin son kısmının bir parçasıdır. Hücreler, hücre dışı matris proteinleri ve sitokinler arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Fibroblastlar, yaralanmadan yaklaşık iki hafta sonra miyofibroblastlara farklılaştığında, yaranın kasılması başlar. Miyofibroblastlar, granülasyon dokusunda α -düz yumuşak aktin ekspresyonu indükleyerek yara kontraksiyonunu artırır. Fibroblastlar da dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından salınan Trombosit büyüme faktörü $-\beta$ (TGF- β), yara alanında onarım, kemotaksis ve kollajenin birikmesinde rol alan önemli bir sitokindir. Yara kasılması için TGF- β 'nin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin çapraz bağlı kollajen demetlerini stimüle etmesi gerekir (47)

Birçok çalışma, Curcumin'in yara büzülme hızını artırma ve böylece yara iyileşmesini hızlandırma kabiliyetine ilişkin kanıt sunmuştur. Curcumin ile tedavi edilmiş yaradaki miyofibroblastlarda yara kontraksiyonu daha hızlı olmaktadır (86).Daha fazla sayıda fibroblast ve buna bağlı TGF- β miktarında artış görülmüştür(78).

Curcumin'in Diğer Etkileri

Curcumin lipid peroksidasyonunu inhibe ederek, endojen antioksidan savunma enzimlerini artırarak ve peroksinitrit oluşumunu azaltarak nöroprotektif etkinlik gösterir (64). Nörodejeneratif hastalıklardan olan Alzheimer hastalığından (87) ve oksidatif strese bağlı astrogliazise karşı koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (88).

Curcumin 'in plazma kolesterol, lipoproteinler ve trigliserit düzeylerini azaltarak ateroskleroz gelişimini önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur(89).

Curcumin, psöriyazisli hastalarda topikal olarak kullanıldığında histolojik ve immünolojik kriterlere göre psöriyazisi geriletmediği gösterilmiştir.Curcumin 'in bu etkisini immunomodülatör, antiinflamatuvar ve siklooksijenaz inhibisyonu etkilerinden dolayı olduğu öne sürülmüştür(90).

Curcumin'in antikarsinogenik ve kimyasal koruyucu etkisinin moleküler temeli transkripsiyon faktörleri, büyüme düzenleyicileri,adhezyon molekülleri, apoptotik genler, anjiogenez düzenleyicileri ve hücrel sinyal molekülleri üzerinden olduğu kabul edilmektedir(50). Curcumin ile inkübe edilen hücre kültürlerinde, hücrelerin DNA içeriklerinin G1 /S fazında yoğunlaştığı gösterilmiştir.S fazındaki hücre sayıları ve hücre proliferasyonundaki inhibisyon,hücrelerin S fazında yavaşladıklarını veya durduklarını ve DNA sentezinin Curcumin'siz gruba göre aktif olmadığını düşündürmektedir (91).Siklooksijenaz enzimlerini, protein kinaz C'yi ve protein tirozin kinazları ve araşidonik asit metabolizmasında sitozolik fosfolipaz A2 fosforilasyonunu bloke etmesi Curcumin'in antiinflamatuvar ve antikarsinogenik etkilerine katkıda bulunur. Curcumin'in COX-2 uyarımını baskılması in vitro şartlarda kolon ve ağız epitel hücrelerinde gösterilmiştir(92,93).

2.7.Balık Yağı

Esansiyel yağ asitleri, hücre membranları da dahil olmak üzere vücudun bir çok yerinde bulunurlar.Hücre membranlarının viskozitesini etkiler, kompozisyonunu değiştirir ve hücre sinyallemesini modüle ederek bağışıklık tepkimelerinde önemli bir rol oynarlar(48,94).Diyet lipidleri arasındaki denge oksidatif stres ve artmış inflamatuvar yanıtı kontrol etmeyi amaçlar(95). Omega-3 yağ asitleri proinflamatuvar sitokin ve eikozanoid üreterek antiinflamatuvar süreçlerde etkinlik gösterir(48,94). Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin kullanımı esasen antiinflamatuvar, immün regülasyon ve antionkojenik özellikleri nedeniyle iyileşme ve doku rejenerasyonunda da etkinliği gösterilmiştir(96).

Yağ asitleri,C atomlarının sayısı, çift bağların sayısı ve molekülün metil ucundan hesaplanan ilk çift bağın pozisyonu ile tanımlanır. Dolayısıyla, C18:2 omega-6 tanımı, 18C atomu ve 2 çift bağ içeren zincir uzunluğunu gösteren, ilk çift bağın, metil ucundan itibaren altıncı C atomunda olduğu linoleik aside karşılık gelmektedir.Linoleik asitten türeyen omega-6 yağ asitlerinin en önemlileri γ -linolenik asit ve araşidonik asittir (AA). α -linolenik asit , omega-3 yağ asitleri olan eikosapentaenoik asidin (EPA) ve dokosaheksaenoik asidin (DHA) ana maddesidir. (97).

2.7.1.Balık Yağının Kaynağı

Bitkilerin kloroplastları, linoleik aside (C18:2 omega-6) 3 pozisyonunda bir çift bağın eklenmesiyle α -linolenik asit (C18:3 omega-3) oluşturan bir enzim sistemine sahiptir.

EPA ve DHA gibi uzun zincirli omega-3 yağ asitleri algler ve planktonlar gibi su bitkilerinde ve bunlarla beslenen deniz hayvanlarında yaygındır(94,97). Derin deniz balıklarında ağırlıklarının % 0,2-2,4 arası oranında bulunur.Derin deniz balıkları (ringa, somon gibi) ve bunlardan üretilen balık yağları insanlar için başlıca omega-3 yağ asidi kaynağını oluşturur.Yaygın olarak yenen birçok kara bitkisinde kısa zincirli omega -3 yağ asidi olan α -linolenik asit (ALA) bulunsa da EPA ve DHA'nın yararlarını karşılayamaz. İnsan vücudunun α -linolenik asiti desatürasyon ve zincir elongasyonu ile EPA'ya ve DHA'ya dönüştürmesi mümkün olsa da az miktarda sentez eder(94).

2.7.2.Balık Yağının Metabolizması

EPA ve DHA uygun fetal gelişim ve sağlıklı yaşlanma için gereklidir.Bu çoklu doymamış yağ asitleri tüm hücre zarlarının önemli bir bileşenidir(94).Fazla miktarda omega-3 yağ asidinin oral, enteral ve parenteral alımıyla, birçok hücre popülasyonunun, örneğin eritrositlerin, granülositlerin, trombositlerin, endotel hücrelerinin, monositlerin ve lenfositlerin membran yapısındaki omega-3 yağ asitlerinin,omega-6 yağ asitlerine oranının omega-3 yağ asitleri lehine değiştiği gösterilmiştir (97).

Omega-3 yağ asitlerinin yapı içinde yer aldığı, aynı zamanda beyin ve akciğer dokusunun lipid spektrumunda, retinada, karaciğer hücrelerinde, dalakta, barsak mukozasında ve kas sisteminde de gösterilebilmiştir (94,97).

Biyokimyasal süreçlerin modülatörü olarak önemli fonksiyonları yerine getirirler. AA ve EPA, biyolojik olarak yüksek oranda aktif eikosanoidlerin sentezinin prekürsörü olarak inflamatuvar reaksiyonları, immünolojik direnci, kardiyovasküler hastalıkları, yağ metabolizması bozukluklarını, trombotik süreçleri ve neoplastik hastalıkları etkilerler(97).

AA ve EPA ,eikasonoidlerin önemli prekürsörleri olup hücre membranlarındaki fosfolipidlerden fosfolipaz-A2 enzimi aracılığıyla salınmaktadır. AA ve EPA arasındaki tek fark bir çift bağ olduğu için, her iki yağ asidi de aynı enzim sistemleri tarafından metabolizasyon açısından yarışma halindedir ve kendilerine özgü özellikler yoluyla birbirlerinin yerine geçebilirler. Bu yağ asitleri, söz konusu hücrenin enzim modeline bağlı olarak siklooksigenaz enzimi tarafından prostoglandinlerin, prostosiklinlerin ve tromboksanların oluşturulduğu endoperoksitlere dönüştürülür. Lipooksigenaz enzimi ilk aşama olarak hidroperoksitleri meydana getirir, bunlar da sonuç olarak lökotrienleri oluşturur(97).

EPA'dan oluşan türevler yapı ve biyolojik aktivite açısından AA türevlerinden farklıdır. Bir omega-6 yağ asidi olan araşidonik asit ,güçlü inflamatuvar etkileri olan tromboksan A2 (TxA2), prostoglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi eikosanoidlerin üretilmesini sağlar. PGE2 süperoksit oluşumuna yardım eder, kompleman kaskadı için gerekli ürünlerin sentezini inhibe eder, hipersensitif cevabı geciktirir ve tümör büyümesini artırır.TxA2 trombosit agregasyonunu ve düz kas kontraksiyonunu artırır.LTB4 ise güçlü bir kimyasal uyarıcıdır.

Omega-6 yağ asitleri inflamasyonu uyaran ajanların üretimini artırır ve vazokonstriksiyon yaparken aynı zamanda immün sistemin bakterilerle mücadele ve eliminasyon kapasitesini de inhibe eder (97).Omega-3 yağ asitleri, spesifik sitokinler ve eikozanoid üretimi üzerindeki etkisiyle inflamatuvar yanıtları engeller(48).

Hücre membranlarında araşidonik asidin kısmen değiştirilmesi gibi süreçlerle prostaglandin E2 gibi proinflamatuvar eikozanoid üretiminde bir azalma olur (96).Eikozanoid sentezinin erken döneminde omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin birlikte kullanımı araşidonik asitten PGE2 ve LTB4 üretimini engeller(97).

EPA'nın prekürsör olarak kullanımıyla Prostaglandin E3(PGE3), Tromboksan A3 (TXA3) ve Lökotrien (LTB5) üretimi artar.Bu grup eikozanoidler, araşidonik asit ürünlerinden %90 daha az biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle artma eğilimindeki trombojenik ve inflamatuvar cevabı baskırlar,aynı zamanda sentezleri konakta vazodilatasyon yapar(97)

Omega-3 alınımindaki artma sitokin üretimi ve fonksiyonlarını etkiler. İnterlökin-1 (IL-1) İnterlökin-6(IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinlerin üretimini azaltır. Proenflamatuvar sitokinlere yanıt olarak sitotoksik T lenfositlerin çoğalmasını azaltır.Enflamatuvar yanıtı en erken evrelerde modüle eden monosit ve nötrofillerin kemotaksisinde bir azalma oluşturur(96).Omega-3 yağ asitleri mast hücrelerinin degranülasyonunu doza bağımlı bir şekilde etkiler(48).

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri antiinflamatuvar etki ile hücreyel sinyal yolları içeren mekanizmalarda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Omega-3 yağ asitleri, lipopolisakkaride maruz bırakılan makrofajlardan TNF- α üretimine aracılık eden NF- (κ) B sinyal transdüksiyon yolunu etkisiz hale getirir(48). Böylece makrofajlar tarafından üretilen TNF- α azalırken aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler ve NO üretimini azaltırlar(96).

Omega-3 yağ asitleri bazı nükleer transkripsiyon faktörlerini modüle ederek (örn: peroksizm proliferasyon aktivatör proteinleri, NF- (κ) B, sterol regülatör element 1, poliansatüre yağ asitleri regülatör element) gen ekspresyonunu etkiler.Bu etki de genel anlamda inflamatuvar yanıtta azalmaya, hücreyel antioksidan defans mekanizmasında güçlenmeye ve yağın hücre içinde depolanması yerine oksidasyonunun artmasını sağlar(97).

Çoklu doymamış yağ asitleri ,epitelyal hücrelerin büyümesini ve

farklılaşmasını kontrol eden büyüme faktörlerinin ara habercisi olarak hareket eden eikozanoidlerin de sentezini etkileyebilir(95).Fonksiyonları membran akışkanlığını değiştirir, gen transkripsiyonunu düzenler(98), lipid aracıları olan birkaç metabolitin öncülüğünü yaparlar (94,99).

2.7.3.Balık Yağının Yara İyileşmesindeki Etkisi

Diyete eklenen yağ asitleri biyoaktif moleküller olup hücrel membran fosfolipidlerinin modifikasyonu,hücre proliferasyonu,büyüme faktörü aktivitesi ,farklılaşma, hücre içi sinyal iletimi ve eikozanoid üretimini sağladığından yara epitelinin onarılmasında etkili bulunmuştur(99).

Önemli yaraların iyileşmesi metabolik olarak zorlayıcı bir işlemdir ve önemli miktarlarda kalori ve amino asit gerektirir.Akut hastalıklarda uygun yara iyileşmesi için kalori ve proteinin sürekli uygulanması önemlidir.Eikosapentaenoik asit ve mikro besinlerle zenginleştirilmiş beslenme formülünü alan hastalarda basınç ülserleri üzerindeki etki anlamlıdır(100).

İnsanlardaki yara iyileşme sürecinde enflamatuvar faz gerekli fizyolojik bir tepki olmasına rağmen, proinflamatuvar moleküllerin aşırı salınması doku hasarını daha da kötüleştirebilir.Kendiliğinden çözülen iltihaplanma normal ve gerekli bir ön şart olup fibroblast aktivasyonuna ve net matris sentezine karşı etkilidir. Büyük ve uzun süren bir inflamatuvar yanıt, enflamatuvar fazdan doku tamirinin düzeltici fazlarına geçişi engeller. Enflamatuvar yanıtın büyüklüğünün azaltılması iltihaplanmayı ve yara iyileşmesine geçişi kolaylaştırabilir(100). Omega-3 yağ asitleri, yara mikroortamındaki inflamasyonu azaltıp rejenerasyon ve reepitelyalizasyon için elverişli bir durum oluşturur(48,101).

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar açık bir şekilde yaranın en önemli ve bol hücrelerinden biridir. Fizyolojik koşullarda bu hücreler doku homeostazı ve doku kontraktüründen sorumludurlar, kollajen matrisi içinde hareket ederler ve çevredeki kollajen fibrillerini yeniden organize eder, yara kapanmasını kolaylaştırmak için aktif olarak hücre dışı matris (ECM) proteinleri üretir.

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar, sırasıyla yaranın kasılmasını artırmak için çekiş ve kontraktil güçlerini oluştururlar. Yara ortamı, fibroblast fonksiyonlarını destekleyen yüksek molekül ağırlıklı proteinler içerir; aralarında trombositlerden

salınan TGF-beta, yara kontraksiyonunu artıran ve multiselüler aktin çalışmasını sağlayan bir metaloproteinaz olan stromelisin-1,yara iyileşmesini engelleyen interlökin-1 β (IL-1- β) ve interlökin-10(IL-10) ve yara kasılmasını engelleyen sitokinler ; en güçlüsü IL-1 β olmak üzere,TNF- α ve interferon gama (IFN- γ) bulunur. Daha önceki çalışmalara göre IL-1, IL-6, and TNF- α gibi inflamatuvar sitokinleri üreten hücrelerin sayısını azaltabildiği ve yara kontraksiyonunu artırdığı gösterilmiş(98). Omega-3 yağ asitlerinin yara iyileşmesi sırasında fibroblast proliferasyonunda ve kollajen sentezinde modülatör veya hızlandırıcı olarak görev yapabilmektedir(102,103).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Materyal

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurul Komitesi tarafından 04.05.2017 tarihinde 579-2 dosya kayıt ve karar numarasıyla onaylandı.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deney Hayvanları Uygulama Merkezi'nde yapıldı.Deney için 28 adet 8 haftalık yaklaşık 30 gr ağırlığında sağlıklı dişi balb c türünde fare kullanıldı. Fareler, deney süresince 12 saatlik aydınlık-karanlık ışıklandırması olan, ısısı (20-22 °C) ve nemi (% 45-% 50) otomatik olarak ayarlanan odalarda yaşatılıp ayrı ayrı magnetik olmayan kafeslerde tutuldu.Fareler serbestçe hareket edebildi,standart fare besini ile beslenip çeşme suyunu içti.

28 fare rastgele her grupta 7 hayvan olacak şekilde Kontrol(Grup 1),Kurkumin(Grup 2),Balık yağı(Grup 3),Kurkumin ve Balık yağı (Grup 4) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

3.2.Metod

Bası modeli oluşturabilmek için daha önce raporlanan çalışma kullanıldı.(15)Fareler 50mg/kg Ketamin (Alfamine %10 10 ml flakon Egevet) ve 10 mg/kg Ksilazin (Alfazyn %2 Egevet) ile sedatize edilip dorsal bölge tıraşlandı.Her hayvandaki mıknatısların kalıcı alanı belirlendi. Deri yumuşakça kaldırılıp yaklaşık 5mm'lik deri köprüsü oluşturularak iki neodyum mıknatıs disk arasına yerleştirilirdi.(12 mm diameter,5.0 mm kalınlık, 4 g ağırlık ve yaklaşık 1000 Gauss magnetik kuvvet Sınıf N40) Lokal doku iskemisi için iki mıknatıs arasında yaklaşık 50 mmHg basınç oluşturuldu.Bası ülseri formasyonu oluşturmak için 3 iskemi reperfüzyon döngüsü oluşturulup bir döngü 12 saat mıknatısın yerleştirilmesinin ardından 12 saat dinlenmeyi içerdi.Fareler normal aktivitelere devam etti ve beslenmelerine ve su içmelerine izin verildi.3 iskemi/reperfüzyon döngüsü öncesinde bütün gruplara intraperitoneal tedaviler uygulandı.Kontrol grubundaki farelere mıknatıslar yerleştirilmeden hemen önce 0,05cc Dimetilsülfoksit (L Dimethyl sulfoxide ReagentPlus®, ≥99.5%-100ML (D5879-100ML)) intraperitona enjekte edildi.Curcumin grubundaki farelere 200 mg/kg Curcumin (Curcumin from Curcuma

longa (Turmeric), powder-5G (C1386-5G), 0,05 cc Dimetilsülfoksit (DMSO) ile deney esnasında çözüldükten sonra mıknatıs yerleştirilmeden hemen önce intraperitona enjekte edildi. Balık yağı grubundaki farelere mıknatıslar yerleştirilmeden hemen önce balık yağı (Omegaven® %10 0,05cc) intraperitoneal uygulandı. Curcumin ve balık yağı grubundaki farelere de Dimetilsülfoksit çözücüsü içinde 200 mg/kg Curcumin 0,05 cc ve balık yağı (Omegaven 0,05cc) intraperitona enjekte edildi. Mıknatıs yerleştirildikten birkaç dakika sonra normal aktivitelerine döndüler. İskemik/reperfüzyon döngülerini izleyen 10 gün boyunca hayvanlar gözlemlendi. Kompresyon uygulamasından sonraki 10.günde Ksilazinin 5/10 mg/kg (Alfazyn %2 Egevet) ve Ketamin 50/100mg/kg (Alfamine %10 10 ml flakon Egevet) paranteral verilip anestezi altında inrakardiyak kan alınarak ötenazi sonrasında alınan doku örnekleri histopatolojik olarak incelendi.



Şekil 3.1.Farelerde mıknatısla oluşturulan bası yarasının 12., 24. ve 36. saatlerdeki görünümü

3.3 Histopatolojik Değerlendirme

Ülser, inflamasyon, reepitelizasyon, neovaskülerizasyon ve granülasyon dokusu her grupta ayrı ayrı incelendi. Neovaskülerizasyon Anti-CD34 antibody (Abcam ab81289) ile değerlendirildi. Granülasyon dokusu Anti-Collagen IV antibody (Abcam ab6586) ve Anti-FGF antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc sc-7911) kullanılarak değerlendirildi. Her bir değişken yara iyileşme sürecinde kullanılan daha önce Abramov ve ark. tarafından raporlanmış bir skorlama sistemi ile değerlendirildi (104).

Tablo 3.1. Yara iyileşmesi histolojik skorlama sistemi

	0	1	2	3
Ülser	Yok	Var		
İnflamasyon	Yok	Minimal	Orta derecede	Şiddetli
Reepitelizasyon	Yok	Kısmi	Komplet immatür	Komplet matür
Neovaskülerizasyon	Yok	1-5/ her bir büyük büyütme sahası (x400)	6-10/ her bir büyük büyütme sahası (x400)	10'un üzerinde her bir büyük büyütme sahası (x400)
Granülasyon dokusu	Yok	Minimal	Orta derecede	Şiddetli

3.4. Histopatolojik Yöntem

Deri tüm doku örnekleri ışık mikroskopik inceleme için ilk olarak % 10' luk Neutral Buffer formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Tespit işleminden sonra doku örnekleri kasetlere konularak akar su altında 2 saat süresince yıkandı. Suyun

uzaklaştırılması için dokular artan derecelerde alkol serilerinden (%60,%70, %80, %90, %96 %100) geçirildiler. Sonrasında dokular parlatılmaları amacıyla ksilolden geçirildi ve ardından erimiş parafine gömüldüler.Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 3 mikron kalınlığındaki kesitlere tüm gruplar için Hematoksilen-Eozin Boyama,Histokimyasal olarak Masson's Trichrome (Masson's Trichrome Stain Kit Marka: Atom Scientific Catalog Number : RRSK20) ve İmmunhistokimyasal Boyamalar: CD34, Collagen IV,FGF yöntemleri uygulandı.Kesitler Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında değerlendirildi ve resimleri çekildi.

3.4.1.Hematoksilen-Eosin Boyama Yöntemi

Deney gruplarından alınan kesitler 60°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %90, %70) . 1 dakika akar suda yıkandıktan sonra, Harris Hematoksilen'de 2 dakika boyandı ve 2x2 dakika akar suda yıkandılar. %1 Amonyak-Su karışımına batırılıp tekrar 1 dakika akar suda yıkandı. Lamlar 2 dakika Eozinde bekletilip artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.Dokuda tüm alan büyüklüğünün sayısal değerlendirilmesinin yapılabilmesi adına, 10x'lik objektif kullanılarak tüm alanda, her grup ve her hayvan için i,statistik uygulaması için veriler oluşturuldu.

3.4.2.İmmunhistokimyasal Boyama(CD34, Collagen IV,FGF) Yöntemi

Tüm deney gruplarına ait yağ dokusu bloklarından lamlara 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 60°C etüvde 1 saat bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak deparifizasyonları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip Rehidrate (%100, %96, %80, %70) edildi.Kesitler alkolden arındırılmak amacıyla iki kez 1'er dakika distile sudan geçirildi.Antigen maskesini kaldırmak için 1/10 dilue citrat buffer (ap-9003-999 thermo scientific)mikrodalga ile uygulandı.Distile su ile yıkama aşamasından sonra 10 dakika %3'lük hidrojen peroksit(TA-125-HP ThermoScientific) ile etkin bırakılan dokularda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. PBS ile yıkanan kesitler 5 dakika Protein

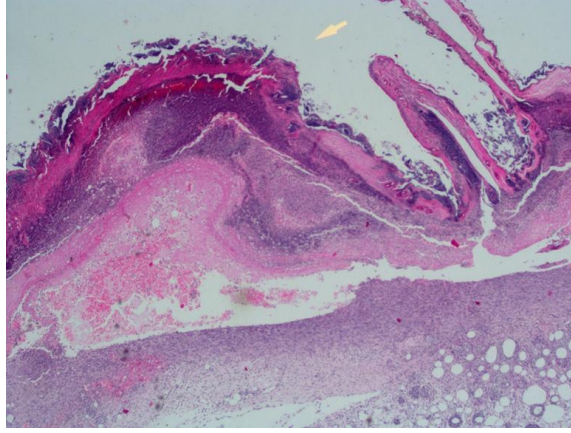
Bloke(TA-125-PBQ ThermoScientific) edildi.60 dakika nemli ortamda Primary Antibody inkübe edildi.Amplifier Quanto (TL-125-QPB ThermoScientific) 20 dakika bekletildi.HRP Polymer Quanto (TL-125-QPH ThermoScientific) 30 dakika bekletildi.Her aşamada PBS ile dikkatle yıkama yapıldı. (CD34, Collagen IV,FGF) pozitif hücreleri belirleyebilmek için DAB ile boyama yapıldı. Zemin boyaması için 1 dakika süreyle Hematoksilen uygulandı.Boyanan camlar artan alkol serilerinden geçirilerek suyu alındıktan sonra 5 dakika şeffaflaştırmak için ksilolde bekletildiler. Ardından entellan ile kapatıldı.

3.4.3.Histokimyasal Boyama (Masson's Trichrome) Yöntemi

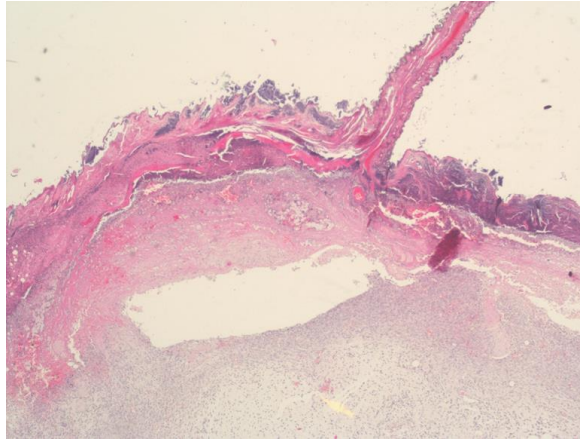
Deney gruplarından alınan kesitler 60°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %80, %70) . 1 dakika akar suda yıkandıktan sonra,Weigert's Iron Hematoxylin 5 dakika boyandı ve 3x1 dakika akar suda yıkandılar. Picric acid 5 dakika bekletilip 3x1 dakika akar suda yıkandılar.Lamlar 5 dakika Biebrich Scarlet-Acid Fuchsin Solüsyonunda boyandılar.Phosphotungstic/Phosphomolybdic Acid 10 dakika bekletildi.Aniline Blue Solüsyonunda 10 dakika bekletilip artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

3.5İstatistiksel Analiz

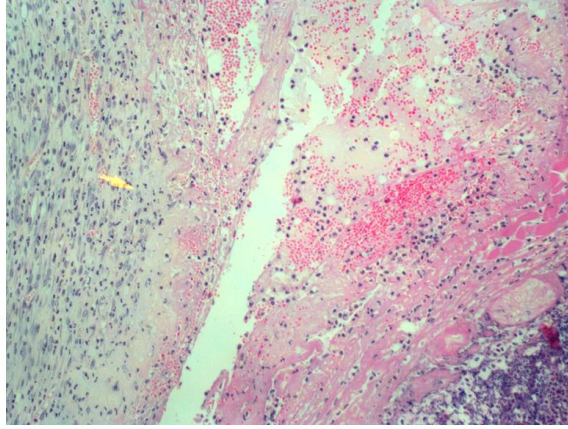
İstatistiksel analiz için SPSS istatistiksel software(PASW Statistics 18 for Windows) kullanıldı.Pearson Chi-Square , Monte Carlo Significance testi ile grup kategorileri karşılaştırıldı.p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



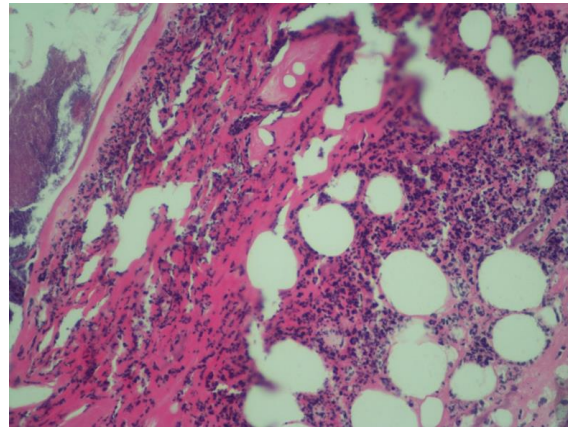
Şekil 3.2.Kontrol grubunda ülser
(H&E4)



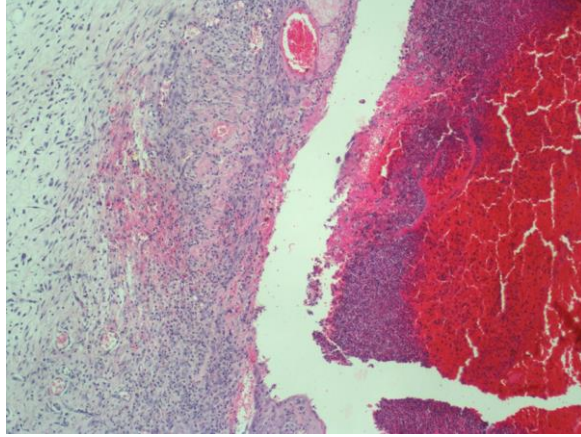
Şekil 3. 3. Kontrol grubunda ülser altındaki
stromal sahada minimal iltihabi
granülasyon dokusu gelişimi (ok) (H&Ex4)



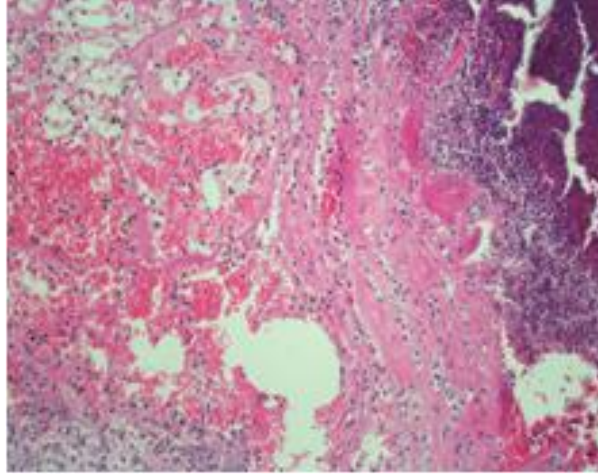
Şekil 3.4. Kontrol grubunda ülser tabanında nekrotik eksudatif materyal komşuluğunda minimal dercede granülasyon dokusu (ok)(H&Ex10).



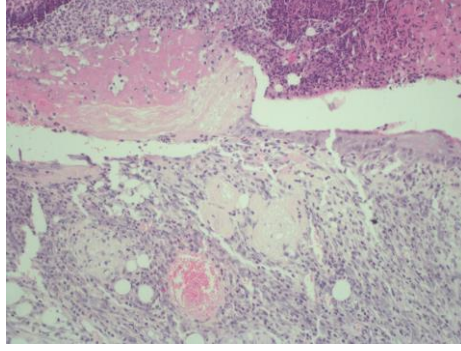
Şekil 3.5.Kontrol grubunda ülser tabanında nekrotik eksudatif materyal mevcut olup damarlanma görülmemektedir (H&Ex20).



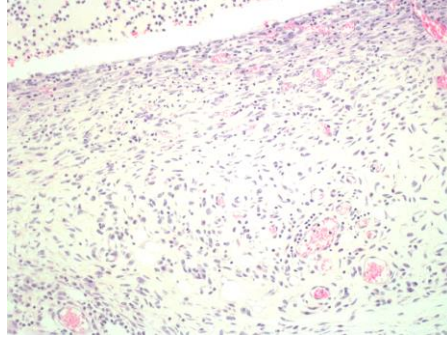
Şekil 3.6.Kontrol grubunda ülser kenarında reepitelizasyon görülmemektedir
(H&Ex20)



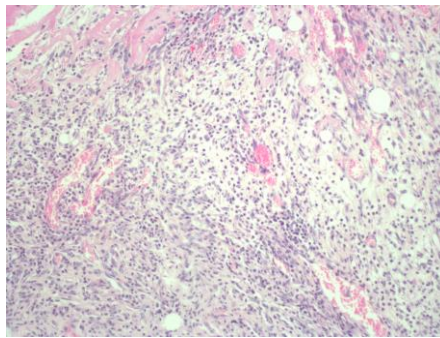
Şekil.3.7. Kontrol grubunda ülser tabanında nekrotik eksudatif materyal mevcut olup damarlanma görülmemektedir (H&Ex20)



Şekil 3.8. Tedavi grubunda ülser kenarında reepitelizasyon (H&Ex20)



Şekil 3.9. Tedavi grubunda ülser tabanında çok sayıda damar varlığı (H&Ex20)

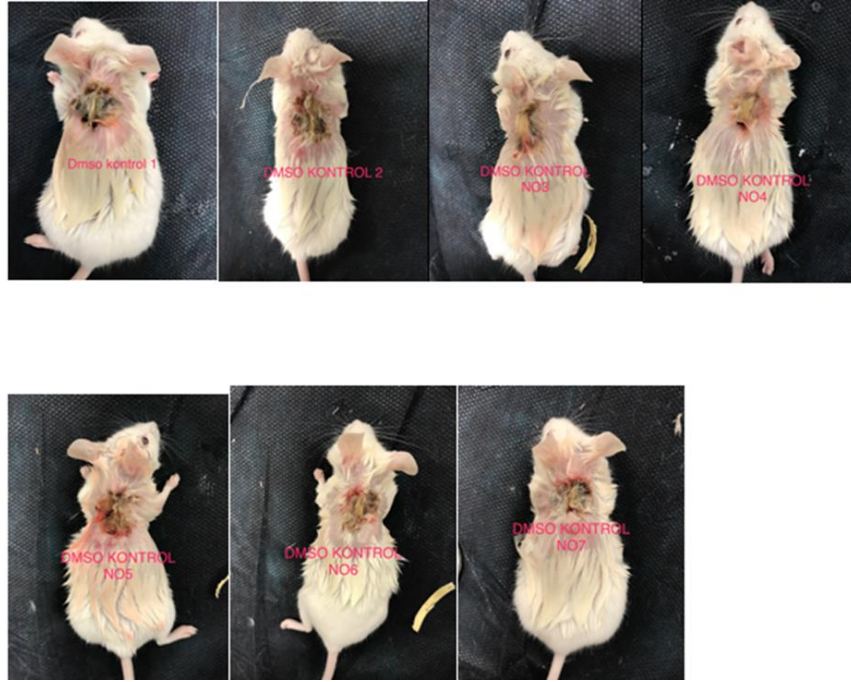


Şekil 3.10. Tedavi grubunda ülser tabanında çok sayıda damar da içeren iltihabi granülasyon dokusu varlığı (H&Ex20)

4.BULGULAR

4.1.Ülser

Her 4 grupta tüm farelerde makroskopik olarak 3.derece ülser gözlemlendi.Her grupta aynı oranda ülser görüldü.



Şekil 4.1.Grup 1; DMSO ve Kontrol grubu
10.gün yara görünümü



Şekil4.2 Grup 2;DMSO+ Curcumin grubu
10.gün yara görünümü



Şekil4.3.Grup 3;Balık yağı (Omegaven) grubu
10.gün yara görünümü



Şekil4.4.Grup 4;DMSO +Curcumin +Balık yağı (Omegaven)
10.gün yara görünümü

4.2.İnflamasyon

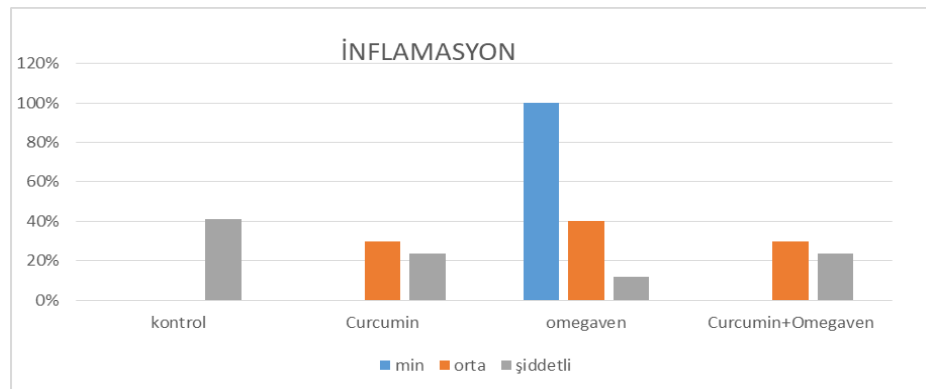
Minimal düzeyde İnflamasyon sadece balık yağı grubunda gözlenmiş diğer gruplarda minimal inflamasyon görülmedi. Orta derecede inflamasyon kontrol grubunda görülmeyip curcumin grubunda %30,balık yağı grubunda %40,balık yağı+kurkumin grubunda %30 olarak belirlendi. Şiddetli inflamasyon ise en düşük balık yağı grubunda %11,8 oranında görüldü,%41,2 ile en yüksek kontrol grubunda tespit edildi.%23,5 oranı ile curcumin ve curcumin+balık yağı grubunda eşit düzeyde bulundu.

Crosstab

			GRUP				Total
			1	2	3	4	
İNFLAMASYON	1	Count	0	0	1	0	1
		% within İNFLAMASYON	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% within GRUP	0,0%	0,0%	14,3%	0,0%	3,6%
		% of Total	0,0%	0,0%	3,6%	0,0%	3,6%
	2	Count	0	3	4	3	10
		% within İNFLAMASYON	0,0%	30,0%	40,0%	30,0%	100,0%
		% within GRUP	0,0%	42,9%	57,1%	42,9%	35,7%
		% of Total	0,0%	10,7%	14,3%	10,7%	35,7%
	3	Count	7	4	2	4	17
		% within İNFLAMASYON	41,2%	23,5%	11,8%	23,5%	100,0%
		% within GRUP	100,0%	57,1%	28,6%	57,1%	60,7%
		% of Total	25,0%	14,3%	7,1%	14,3%	60,7%
Total	Count	7	7	7	7	28	
	% within İNFLAMASYON	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%	
	% within GRUP	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%	

Şekil 4.5.İnflamasyon derecesinin gruplarla karşılaştırılması

İnflamasyonun dağılımı ;kontrol grubunaki 7 farede (%25) şiddetli inflamasyon gözlenip diğer gruplarda inflamasyon derecesi değişti.Curcumin grubunda 4 farede (%14.3) şiddetli inflamasyon gözlenirken 3 farede(%10.7) orta derecede inflamasyon görüldü.Balık yağı grubunda 2 farede(%7.1) şiddetli inflamasyon görülürken 4 farede orta derecede(%14.3),1 farede (%3.6) de minimal derecede inflamasyon görüldü.Balık yağı +Curcumin grubunda ise 4 farede(%14.3) şiddetli inflamasyon görülürken 3 farede(%10.7) orta derecede inflamasyon görüldü. Kontrol grubuna göre inflamasyon derecesi azalma gösterip enjeksiyon uygulanan gruplar arasında benzer inflamasyon oranları gözlemlendi.



Şekil 4.6.Görülen inflamasyonun gruplardaki dağılım yüzdesi

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)	
				Sig.	99% ... Lower Bound
Pearson Chi-Square	9,600 ^a	6	,143	,104^b	,096
Likelihood Ratio	11,721	6	,068	,080 ^b	,073
Fisher's Exact Test	9,684			,080 ^b	,073
Linear-by-Linear Association	3,135 ^c	1	,077	,103 ^b	,095
N of Valid Cases	28				

Chi-Square Tests

	Monte Carlo ...	Monte Carlo Sig. (1-sided)		
	99% ...	Sig.	99% Confidence Interval	
	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	,112			
Likelihood Ratio	,087			
Fisher's Exact Test	,087			
Linear-by-Linear Association	,110	,052 ^b	,046	,058
N of Valid Cases				

a. 12 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,25.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is -1,771.

Şekil4.7.İnflamasyon derecesi ve gruplar arasında uygulanan Chi-Square testi

Pearson Chi-Square , Monte Carlo Significance p değeri 0,104 olup $p > 0,05$ olduğundan grup kategorileri arasında istatistiksel olarak anlam bulunamadı.

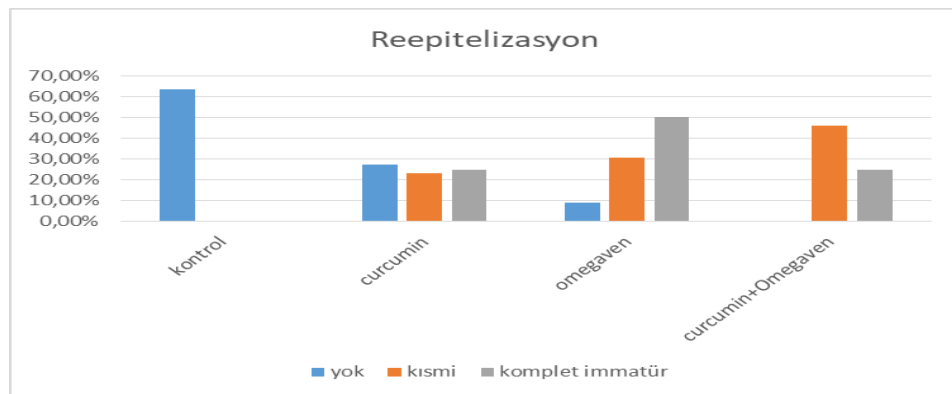
4.3.Reepitelizasyon

Reepitelizasyon görülmeyen grup %63,6 oranı ile en fazla kontrol grubu oldu. Curcumin grubunda %27,3, balık yağı grubunda %9,1 oranında reepitelizasyon görülmedi. Kısmi reepitelizasyon ise %46,2 oranında en fazla curcumin+ balık yağı grubunda gözlemlendi, %30,8 ile balık yağı grubu ve %23,1 kurkumin grubu izledi. Komplet immatür reepitelizasyon en fazla %50 oranında balık yağı grubunda gözlemlendi, %25 oranında curcumin ve curcumin+ balık yağı gruplarında izlendi.

		GRUP					
		1	2	3	4	Total	
REEPITELIZASYON	0	Count	7	3	1	0	11
		% within REEPITELIZASYON	63,6%	27,3%	9,1%	0,0%	100,0%
		% within GRUP	100,0%	42,9%	14,3%	0,0%	39,3%
		% of Total	25,0%	10,7%	3,6%	0,0%	39,3%
1	Count	0	3	4	6	13	
		% within REEPITELIZASYON	0,0%	23,1%	30,8%	46,2%	100,0%
		% within GRUP	0,0%	42,9%	57,1%	85,7%	46,4%
		% of Total	0,0%	10,7%	14,3%	21,4%	46,4%
2	Count	0	1	2	1	4	
		% within REEPITELIZASYON	0,0%	25,0%	50,0%	25,0%	100,0%
		% within GRUP	0,0%	14,3%	28,6%	14,3%	14,3%
		% of Total	0,0%	3,6%	7,1%	3,6%	14,3%
Total	Count	7	7	7	7	28	
		% within REEPITELIZASYON	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%
		% within GRUP	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%

Şekil 4.8.Reepitelizasyon derecesinin gruplarla karşılaştırılması

Kontrol grubundaki 7 farede(%25) kısmi veya komplet immatür ve matür reepitelizasyon olmadı.Curcumin grubunda 1 farede(%3.6) komplet immatür reepitelizasyon olup,3 farede (%10.7) kısmi reepitelizasyon,kalan 3 farede (%10.7) ise reepitelizasyon görülmedi.Balık yağı grubunda 2 farede(%7.1) komplet immatür reepitelizasyon, 4 farede (%14.3) kısmi reepitelizasyon görülüp,1 farede(%3.6) reepitelizasyon olmadı.Curcumin+Balık yağı grubunda 1 farede(%3.6) komplet immatür reepitelizasyon görülürken, 6 farede(%21.4) kısmi reepitelizasyon görüldü,reepitelizasyon gerçekleşmeyen fare olmadı.



Şekil 4.9.Görülen reepitelizasyonun gruplardaki dağılım yüzdesi

Enjeksiyon uygulanan gruplarda reepitelizasyon kısmi ve komplet immatür olarak hepsinde gözlemlendi. Kısmi reepitelizasyon oranları gruplar arasında görülüp Balık yağı +Curcumin grubunda en yüksek tespit edildi. Bu grupların hepsinde total olarak 4 farede (%14.3) komplet immatür reepitelizasyon görülürken kısmi reepitelizasyon görülen hayvan sayısı 13 (%46.4) 'tür.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)	
				Sig.	99% ... Lower Bound
Pearson Chi-Square	18,224 ^a	6	,006	,002 ^b	,001
Likelihood Ratio	22,890	6	,001	,001 ^b	,000
Fisher's Exact Test	17,244			,001 ^b	,000
Linear-by-Linear Association	10,611 ^c	1	,001	,001 ^b	,000
N of Valid Cases	28				

	Monte Carlo ...	Monte Carlo Sig. (1-sided)		
	99% ...	Sig.	99% Confidence Interval	
	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	,004			
Likelihood Ratio	,002			
Fisher's Exact Test	,001			
Linear-by-Linear Association	,002	,001 ^b	,000	,001
N of Valid Cases				

a. 12 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is 3,257.

Şekil 4.10. Reepitelizasyon derecesi ve gruplar arasında uygulanan Chi-Square testi

Pearson Chi-Square Monte Carlo Significance 0,02 olup <0,05 olması grup kategorileri ile reepitelizasyon kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

4.4. Neovaskülerizasyon

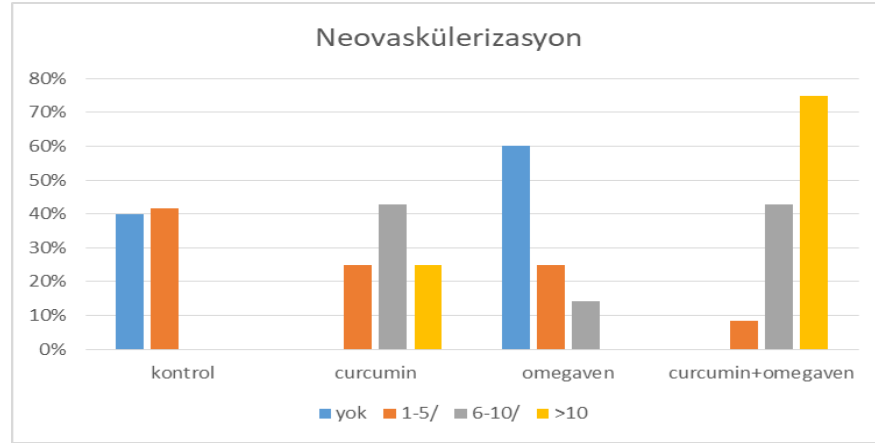
Neovaskülerizasyon %60 oranında balık yağı ve %40 oranında kontrol grubunda görülmedi. Her büyütmeye 1-5 neovaskülerizasyon %41,7 oranı ile en düşük kontrol grubunda gözlemlendi. %25 oranında curcumin ve balık yağı, %8,3 ile curcumin+ balık yağı grubunda görüldü. Her bir büyütmeye 6-10 neovaskülerizasyon

curcumin ve curcumin+ balık yağı gruplarında %42,9 oranında , balık yağı grubunda %14,3 oranında gözlenip kontrol grubunda neovaskülerizasyon gözlenmedi. Her büyütmde >10 neovaskülerizasyon , en yüksek %75 oranında curcumin+ balık yağı grubunda görülüp %25 oranında curcumin grubunda gözlendi. Balık yağı grubunda bu değişkende oran saptanmadı.

		GRUP			GRUP	Total
		1	2	3	4	
NEOVASKULERIZASYON	0	Count	2	0	3	5
		% within	40,0%	0,0%	60,0%	100,0%
		NEOVASKULERIZASYO...	28,0%	0,0%	42,9%	17,9%
		% within GRUP	7,1%	0,0%	10,7%	17,9%
	% of Total					
1	Count	5	3	3	1	12
	% within	41,7%	25,0%	25,0%	8,3%	100,0%
	NEOVASKULERIZASYO...	71,4%	42,9%	42,9%	14,3%	42,9%
	% within GRUP	17,9%	10,7%	10,7%	3,8%	42,9%
	% of Total					
2	Count	0	3	1	3	7
	% within	0,0%	42,9%	14,3%	42,9%	100,0%
	NEOVASKULERIZASYO...	0,0%	42,9%	14,3%	42,9%	25,0%
	% within GRUP	0,0%	10,7%	3,8%	10,7%	25,0%
	% of Total					
3	Count	0	1	0	3	4
	% within	0,0%	25,0%	0,0%	75,0%	100,0%
	NEOVASKULERIZASYO...	0,0%	14,3%	0,0%	42,9%	14,3%
	% within GRUP	0,0%	3,8%	0,0%	10,7%	14,3%
	% of Total					
Total	Count	7	7	7	7	28
	% within	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%
	NEOVASKULERIZASYO...	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% within GRUP	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%
	% of Total					

Şekil 4.11. Neovaskülerizasyon derecesinin gruplarla karşılaştırılması

Kontrol grubunda neovaskülerizasyon 2 farede (%7.1) görülmeyip 5 farede (%17.9) her bir büyütmde 1-5 neovaskülerizasyon görüldü. Curcumin, balık yağı ve curcumin+ balık yağı gruplarında neovaskülerizasyon görülüp değişkenler arasında neovaskülerizasyon dağılımı mevcuttu. Neovaskülerizasyon en çok her büyütmde >10 neovaskülerizasyon değişkeni ile %75 oranında curcumin+ balık yağı grubunda gözlendi. Her bir büyütmde 6-10 neovaskülerizasyon ise curcumin ve curcumin+ balık yağı grubunda %42,9 oranında görüldü. Balık yağı grubunda ise >10 değişkeninde %0 ve her bir büyütmde 6-10 neovaskülerizasyon değişkeninde %14,3 oranında neovaskülerizasyon tespit edilip neovaskülerizasyonun olmadığı veya her bir büyütmde 1-5 neovaskülerizasyon olduğu değişkenlerde yüksek oranlar tespit edildi.



Şekil4.12.Görülen neovaskülerizasyonun gruptaki dağılım yüzdesi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)	
				Sig.	99% ... Lower Bound
Pearson Chi-Square	17,924 ^a	9	,038	,029 ^b	,025
Likelihood Ratio	21,984	9	,009	,023 ^b	,019
Fisher's Exact Test	14,898			,029 ^b	,025
Linear-by-Linear Association	5,337 ^c	1	,021	,021 ^b	,018
N of Valid Cases	28				

	Monte Carlo ...	Monte Carlo Sig. (1-sided)		
	99% ...	Sig.	99% Confidence Interval	
	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	,033			
Likelihood Ratio	,026			
Fisher's Exact Test	,034			
Linear-by-Linear Association	,025	,009 ^b	,007	,012
N of Valid Cases				

a. 16 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is 2,310.

Şekil4.13.Neovaskülerizasyon derecesi ve gruplar arasında uygulanan Chi-Square testi

Pearson Chi-Square testi Monte Carlo Significance 0,029 olup $p < 0,05$ olduğundan grup kategorileri ile neovaskülerizasyon değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur.

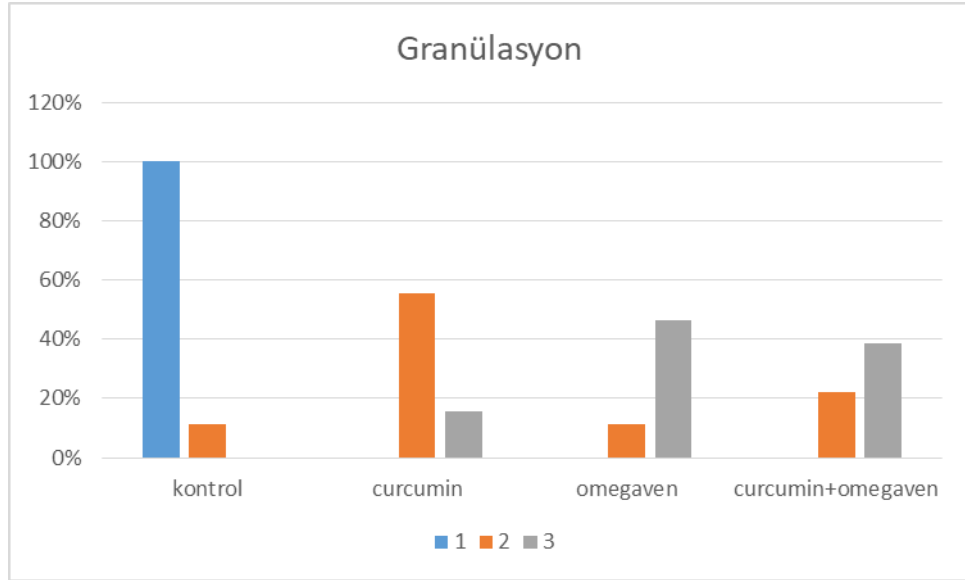
4.5.Granülasyon

Granülasyon kontrol grubunda %100 oranında minimal olup diğer gruplarda minimal granülasyon gözlenmedi.Orta derece granülasyon en fazla %55,6 ile curcumin grubunda gözlendi.%11,1 oranında kontrol ve balık yağı gruplarında, %22,2 oranında Curcumin + balık yağı grubunda gözlendi. Şiddetli granülasyon en fazla balık yağı grubunda %46,2 görüldü ve curcumin+ balık yağı grubunda %38,5 oranında gözlendi. Kontrol grubunda şiddetli granülasyon görülmedi.

		GRUP				Total	
		1	2	3	4		
GRANULASYON	1	Count	6	0	0	0	6
		% within GRANULASYON	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% within GRUP	85,7%	0,0%	0,0%	0,0%	21,4%
		% of Total	21,4%	0,0%	0,0%	0,0%	21,4%
	2	Count	1	5	1	2	9
		% within GRANULASYON	11,1%	55,6%	11,1%	22,2%	100,0%
		% within GRUP	14,3%	71,4%	14,3%	28,6%	32,1%
		% of Total	3,6%	17,9%	3,6%	7,1%	32,1%
	3	Count	0	2	6	5	13
		% within GRANULASYON	0,0%	15,4%	46,2%	38,5%	100,0%
		% within GRUP	0,0%	28,6%	85,7%	71,4%	46,4%
		% of Total	0,0%	7,1%	21,4%	17,9%	46,4%
Total	Count	7	7	7	7	28	
	% within GRANULASYON	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%	
	% within GRUP	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%	

Şekil 4.14.Granülasyon derecesinin gruplarla karşılaştırılması

Kontrol grubunda 6 farede (%21.4) minimal granülasyon görüldü.Curcumin grubunda 7 farede (%7.1) şiddetli granülasyon görülürken 5 farede (%17.9) kısmi granülasyon görüldü.Balık yağı grubunda 6 farede (%21.4) şiddetli granülasyon 1 farede (%3.6) kısmi granülasyon görüldü.Curcumin ve balık yağı grubunda ise 5 farede (%17.9) şiddetli granülasyon ,2 farede (%7.1) kısmi granülasyon görüldü.



Şekil 4.15. Görülen granülasyon miktarının gruplardaki dağılım yüzdesi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)	
				Sig.	99% ... Lower Bound
Pearson Chi-Square	29,778 ^a	6	,000	,000 ^b	,000
Likelihood Ratio	30,629	6	,000	,000 ^b	,000
Fisher's Exact Test	22,349			,000 ^b	,000
Linear-by-Linear Association	15,306 ^c	1	,000	,000 ^b	,000
N of Valid Cases	28				

	Monte Carlo ...	Monte Carlo Sig. (1-sided)		
	99% ...	Sig.	99% Confidence Interval	
	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	,000			
Likelihood Ratio	,000			
Fisher's Exact Test	,000			
Linear-by-Linear Association	,000	,000 ^b	,000	,000
N of Valid Cases				

a. 12 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,50.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is 3,912.

Şekil 4.16. Granülasyon derecesi ve gruplar arasında uygulanan Chi-Square testi

Pearson Chi-Square testi Monte Carlo Significance $p = 0,00$ olup $p < 0,05$ olduğundan grup kategorileri ve granülasyon değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç mevcuttur.

5.TARTIŞMA

Yüksek mortalite ve maliyet nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olan bası yaralarının önlenmesi ve tedavi edilmesi için çok fazla sayıda çalışma yapılmaktadır. Çalışmamızda ucuz, oluşturulması kolay ve araştırmacının ihtiyacına göre düzenlemelerin yapılabildiği mıknatıslarla farenin boyun derisine kuvvet uygulanarak bası yarası oluşturulan bir model kullanılmıştır(15).

Benzer bir modelin kullanıldığı impedans duyarlı bir cihaz geliştirmeyi hedefledikleri erken bası ülserini tanımlamak için yapılan çalışmada sıçanın sırtına tıraşlandıktan sonra iki yuvarlak, düz, 5x12mm diameter, 2,4 g, 1000 G özelliğinde mıknatıslar, deride 5mm'lik köprü oluşturacak şekilde yerleştirilmiş ve yaklaşık 50 mmHg basınç oluşturarak bası modeli oluşturulmuş. Mıknatıslar 1 veya 3 saat sonra kaldırılıp 3 gün boyunca sıçanlar izofluran anestezisi altındayken impedans ölçümleri yapılmış. Sırtın farklı alanlarına 3 saatlik ve 1 saatlik bası uygulamaları yapıldıktan sonra 1,2,3 ve 9. günlerde doku örnekleri alınıp ülser derecesi histolojik olarak belirlenmiş. 1 saatlik bası uygulanan grupta 1,2,3 ve 9. günlerde ülser oluşmamışken 3 saatlik bası uygulanan grupta 1.gün erken küçük ülserasyon, 2,3 ve 9. günlerde alınan örneklerde epidermis kaybı, nekroinflamatuvar debris ve dermisin derinlerinde nötrofil ve lenfosit içeren inflamasyon gözlenmiştir. Çalışmamızda 10.gün alınan örneklerde 3.derece ülserasyon ve kontrol grubundaki tüm farelerde şiddetli inflamasyon görülmüştür. Kullandığımız modelde 12 saatlik iskemi sonrası tüm gruplarda ülser oluşmuş olup modelimizin amaca tamamen uygun olduğu söylenebilir(105).

Bası ülseri iyileşme sürecini etkileyebilecek ekstraselüler matriks metalloproteinaz indükleyicisinin (EMMPPRİN) çalışıldığı bir araştırmada erkek sıçanlarda sırtta bası modeli oluşturulmuş, 3 cm deri insizyonu ardından otoklavlanmış mıknatıs diski derinin altına, insizyonun kaudaline fasiya tarafından çevrenecek şekilde yerleştirilmiş, insizyon 4/0 polisorb sutur ile kapatılmıştır. Bir başka mıknatıs ile derinin üstünde 2 saat sabit bekletilip 30 dk sonra çıkartılmış ve bu döngü, ardışık 5 gün içerisinde 5 kez tekrarlanmıştır. EMMPPRİN antibiyotikinin dilüe solüsyonu (0,1 ml) 5gün bası sonrası yara etrafındaki bölgeye intradermal olarak enjekte edilmiştir. Bu modelde ülser derecelendirmesi NPUAP sınıflamasına

göre yapılmış ve 14.günde kontrol grubunda ve EMMPPRİN antibiyotiği uygulanan grupta maksimum dereceye ulaşmış.Bu bası modelinde sıçan derisi daha kalın olmakla birlikte ,farklı bası süreleri ve cerrahi işlem uygulanması sonucunda, modelimize göre daha geç bir zamanda bası ülseri gözlenmiştir.Kompresyon uygulamasından sonraki 7,14,21. günlerde ülserden alınan doku biyopsisinde anjiyogenezis ,CD34(vasküler endotelyal hücre markeri) ile değerlendirilmiş ve mikrodamar yapıları her slaytın 6 alanında yüksek enerjili pozitif sinyalleri sayılmıştır.EMMPRİN antibiyotiği ile tedavi edilen gruplarda anjiyogenezis daha az görülse de 7.günde kontrol grubunda neovaskülerizasyon görülmesi,bizim çalışmamızda 10. günde kontrol grubunda görülen neovaskülerizasyonu desteklemektedir(106)

Bizim çalışmamıza benzer olarak 12 saatlik bası ve 12 saatlik dinlenme olacak şekilde 3 iskemi reperfüzyon döngüsü ile oluşturulan fare modelinde Chitosan ve β FGF yüklü chitosan iskeletleri kullanılarak bası yaralarının iyileşmesindeki etkisini araştırılmış,farenin sırt bölgesinde iki seramik mıknatıs(12 mm diamater, 5mm kalınlık,2.7 g ağırlığında,3850G) ile ülser formasyonu oluşturulmuştur.Ülser tanısından sonra, anestezi altında farelerin yara dokusundaki nekrotik ve eskar dokuları debride edilmiş. Kontrol grubunun yarası steril salin ile ıslanmış gazlı bezle kapatılmış, Chitosan(CX) ve Chitosan + β FGF iskeletleri yara yerine naylon sutur ile sabitlenmiş,daha sonra bütün yaralar tegaderm ile kapatılmıştır.Tedaviden 3,7,10 gün sonra hayvanlar öldürülmüş ve ülser görünümü dijital olarak kaydedilmiştir.Anti-CD31 immunohistokimyasal kullanılarak kan damarları görüntülenmiştir.3. ve 10. Günlerde epidermis, dermis ve pannikülüs inflamasyonu ve ülserasyonu değerlendirilmiştir.Epidermisin kabuk formasyonu,keratin deposizyonu,hiperplazi ve ülserasyonu(epidermis kaybı) değerlendirilmiştir.Dermisin ve pannikülün inflamasyon ve nekroz ölçüsü,nötrofil ve eozinofil miktarı,granülasyon doku miktarı ve yaranın hücre miktarı skorlanmıştır.Mıknatıs uygulamasından 7 gün sonra ülserasyon meydana gelmiştir.Bütün hayvanlarda son mıknatıs uygulamasından en az 7 gün sonra epidermiste ülserasyon gözle görülebilmiş ,10. güne kadar ülserde CX+ β FGF ile tedavi edilen grupta β FGF oluşmuştur. β FGF miktarı nonülseratif derideki miktarı ile kontrol ve CX grubundaki miktarına yakın bulunmuştur.Ayrıca 3,7,10 günlerde

alınan doku örneklerinde CX+βFGF grubunda cx ve kontrol grubuna göre daha fazla kapiller formasyon görülmüş.3.günde ve 10 günde bütün gruplarda benzer inflamasyon seviyeleri bulunmuştur.Dermiste ve pannikülde nekroz genişliğinde ve granülasyon doku formasyonunda önemli bir farklılık olmayıp 3.günde CX ve CX+βFGF gruplarında,dokuda daha fazla selülarite ve nötrofil , 10.günde ise cx ve CX+βFGF gruplarında eozinofil daha fazla görülmüştür.3.günde CX grubunda daha fazla hiperplazi ve 10 gün kontrol grubunda daha fazla keratin görülmüştür.Sonuç olarak ;çalışmamızda kullandığımız model doğrultusunda 10.gün 3.derece ülser oluştuğundan doku örnekleri 10.gün alınmış olup günler bazında ülser derecesi kıyaslanmamıştır.Bu çalışmada daha kuvvetli mıknaş kullanılması sonucunda daha erken bası ülseri görülmesiyle kullandığımız modeli desteklemektedir(107).

Radyasyon,yanık gibi farklı yara türlerinde oluşturulmuş olan modellerde hem yara oluşmasını önleyici hem de tedaviye katkı sağlayıcı etkilerini gördüğümüz kurkuminin bası yaralarında da benzer mekanizmalar üzerinden koruyucu ya da tedavi edici etkisi olabileceği hipotezi ile çalışmamızda kurkumin kullanılmıştır.Topikal olarak kürkumin uygulanmış olan sıçanlarda ısı yanığı oluşturulmuş çalışma modeli kullandıkları bir çalışmada 4.gün,8.gün ve 12.günkü incelemelerde kürkumin uygulanan grupta inflamasyon,kollajen depolanması ,anjyogenez,hgranülasyon doku gelişmesi ve epitelyal onarım anlamlı oranda daha iyi sonuçlanmıştır.İmmunohistokimyasal olarak monoklonol antiproliferatif hücre nükleer antijen antikoru ve hidroksi prolin düzeyi değerlendirilmiş her iki değerlendirmede de tüm ölçüm günlerinde kurkumin uygulanan grubun sonuçları anlamlı olarak olumlu yönde değerlendirilmiştir.Çalışmamızda da curcumin ,balık yağı, curcumin ve balık yağı uygulanan gruplarda enflamasyon benzer bulunmuştur.Yine aynı çalışmada her üç grupta da curcumin uygulanan alt grupta reepitelizasyon anlamlı oranda artmış bulunmuştur.Çalışmamızda curcumin uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre reepitelizasyon gözlenmiştir(72).

Yara iyileşmesi üzerine radyasyonun etkisinin değerlendirildiği bilinen antioksidan etkinliği nedeniyle curcuminin kullanıldığı birfare modeli çalışmasında curcuminin etkisinin kollajen sentezi artışı ,nitrik oksit artışı ,fibroblast proliferasyonunu desteklemesi ve oksidatif stresi azaltarak yara tabanına vasküler

girişini artırması şeklinde sonuca ulaşılmıştır,Aynı çalışmada radyasyonun indüklediği oksidatif stresi azalttığı,ürokinaz plazminojen aktivatör mRNA yı artırdığı,NFkB ve COX2 yi azalttığı için yara iyileşmesini desteklediği düşünülebilir şeklinde sonuca ulaşılmıştır.Çalışmamızda Curcumin'in antiinflamatuvar etkinliğinin mekanizması çalışılmamış olup kontrol grubuna göre daha az inflamasyon oranlarının görülmesi bu çalışmayı desteklemektedir.Curcumin'in uygulandığı gruplarda daha fazla anjiyogenezis oluşmuştur.Tek başına balık yağı uygulanan grupta ve kontrol grubunda anjiyogenez oranları düşük görülmüş, curcumin grubunda ve curcumin ve balık yağı grubunda daha yüksek görülmüştür.Özellikle her büyütmeye 6-10 ve >10 neovaskülerizasyon bakılan kategorilerde Curcumin'in neovaskülerizasyon açısından balık yağına üstünlüğü görülmektedir.Curcumin uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre granülasyon dokusunun oluşumu gözlenmiştir.Tek başına ve birlikte curcumin ve balık yağının uygulanması granülasyon dokusunun oluşumunu artırdığı sağladığı görülmüştür(108).

Cilt dokularında fibroblastların akut yara bölgesine iki günde migrate olduğu ve hasar sonrası 4.günde granülasyon dokusunun majör hücre tipi olduğu bildirilmiştir(109,110).Fibroblastların bu fonksiyonları trombosit kaynaklı growth factor ve transforming beta faktör tarafından düzenlenmektedir.Abramov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4.günde vajinal dokuda ve 7.günde abdominal dokuda granülasyon dokusu oluşmuştur ve 35.günde matüre olmuştur.Normal cerrahi yara iyileşmesi açısından uzun dönem takipli ilk çalışma olması özelliği taşıyan bu çalışmada önerilen skor sistemi yara iyileşmesinde standardizasyon için kullanılabilir.Bizim çalışmamızda da benzer bir skor sistemi kullanılmıştır(104).

Yoğun bakım hastalarının balık yağından zengin beslenme sonucu bası ülserleri açısından değerlendirildiği bir çalışmada bası ülseri progresyonunun yavaşladığı, C Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir(100). Çalışmamızda da 4 grupta da aynı oranda ve aynı derecede bası ülseri görülmüş olup yara iyileşmesi belirtileri açısından balık yağı ,kurkumin,balık yağı+kurkumin gruplarında önemli ölçüde olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Castilho ve arkadaşlarının sıçanlarda oluşturdukları kolon anastomozu modelinde omega3 yağ asitlerinin tip1 kollojen liflerini 5.günde artırdığını tespit

etmişlerdir.Bu çalışma ışığında biz de bası ülseri oluşturduğumuz bir gruba intraperitoneal olarak balık yağı ve diğer bir grubada balık yağı +kurkumin kollojen markerinin değerlendirildiği granülasyon dokusu olarak raporladığımız sonuçlara göre şiddetli granülasyon dokusu en fazla balık yağı ve balık yağı +kurkumin grubunda görülmüştür(96).

Son yıllardaki çalışmalar EPA + DHA nin antienflamatuar eikozonoid yolunu aktifleştirmek ile beraber yeni tanımlanmış COX ve LOX kaynaklı enflamatuar mediatörleride artırdığı gözlenmiştir.Rezolvinler ve protektinler gibi güçlü antienflamatuar ve polimorfonükleer regülasyon gibi etkileri olan molekülleri de artırır.Düşük doz aspirin ile bu mediyatörlerin artması nedeni ile EPA ve DHA ların kullanıldığı bu çalışmaya düşük doz aspirin eklenmiştir.Plasebo grubuna göre aktif grubun uygulama sonrası 5.günde daha az iyileşmemiş yara dokusu gözlenmiştir.1. ve 2. Günde aktif grup ve plasebo grubu arasında anlamlı farklılık görülmemesine rağmen çalışma sonucunda 2.gün ve 5. Gün arasında aktif grupta reepitelizasyon arttığı söylenebilir(101). Çalışmamızda balık yağı ve balık yağı +kürkumin grubunda kontrol grubu ve kurkumin grubuna göre reepitelizasyonda anlamlı düzeyde artış olup($p<0,05$) bu çalışmayı desteklemektedir. Komplet immatür reepitelizasyon en fazla %50 oranında omegaven grubunda gözlenmiş,%25 oranında kürkumin ve kürkumin+omegaven gruplarında izlenmiştir.

Kronik yara sürecinde suboptimal kalorik alım ve önerilenden daha az protein, vitamin C ve çinko alımının görüldüğü bilinmektedir.Bu hastaların aynı zamanda düşük düzeyde EPA ve DHA aldığı söylenebilir.Bahsedilen çalışmada oral desteklerle EPA ve DHA alımının artırılması akut yara dokusunda EPA ve DHA aracılı lipit mediatörlerin yolağını harekete geçirebileceğini göstermektedir.Buradan yola çıkarak kronik yara süreci için EPA ve DHA desteğinin beslenmenin yara iyileşmesi açısından değerlendirilmesi gereken bir konu olduğunu öneren çalışmacılar bunun maliyet etkinlik açısından halk sağlığı için yararlı olacağını düşünmektedir(111).Bizim çalışmamızda da akut yara süreci değerlendirilmiş olup benzer şekilde reepitelizasyon üzerinde belirgin olacak şekilde inflamasyon,granülasyon ve neovaskülerizasyon açısından kontrol grubuna göre balık yağı ve balık yağı+kurkumin gruplarında üstünlükler mevcuttur.Ancak bası

yaraları klinik olarak kronik sayılabilecek süreçler olduğundan biz de McDaniel ve ark (101) gibi kronik dönem için araştırılması gerektiği kanaatine vardık.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarına göre basıyla eş zamanlı olarak intraperitoneal olarak uyguladığımız curcumin,balık yağı,curcumin+balık yağının yara iyileşmesi basamaklarından inflamasyon ,reepitelizasyon,neovaskülerizasyon ve granülasyon üzerinde kontrol grubuna göre daha fazla olumlu sayılabilecek sonuçlar doğurduğundan akut bası ülseri tedavisinde kullanılması önerilebilir. Kontrol grubuyla benzer oranda ve benzer derecede bası ülseri tespit edilmesi sonucunda bu uygulamaların bası ülserini önleme etkisinin basının uygulama şekli, başlama zamanı,uygulama süresi ve ilaç uygulama süreleri değiştirilerek farklı çalışmalarla değerlendirilmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Robson MC, Steed DL, Franz MG: Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg* 2001; 38: 72 – 140.
2. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury ISBN-10: 0-9579343-6-X ISBN-13: 978-0-9579343-6-8 First published 2009, Second edition published 2014
3. Tanju BEĞER İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İSTANBUL Yoğun Bakımda Dekubit Ulserleri Risk Faktörleri ve Önlenmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4(4):244-253
4. Gorecki C, Brown JM, Nelson EA, et al. Impact of pressure ulcers on quality of life in older patients:a systematic review.*J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(7):1175-1183
5. Liesbet Demarre, Sofie Verhaeghe, Lieven Annemans,et al The cost of pressure ulcer prevention and treatment in hospitals and nursing homes in Flanders: A cost-of-illness study *International Journal of Nursing Studies* 52 (2015) 1166–1179
6. White-Chu EF, Flock P, Struck B et al. Pressure ulcers in long-term care. *Clin Geriatr Med* 2011;27:241–258.
7. Erdal Polat,Zekayi Kutlubay,Serhat Sirekbasan,Hilal Gökcalp et al.Treatment of pressure ulcers with larvae of *Lucilia sericata* *Turk J Phys Med Rehab* 2017;63(4):307-312 DOI: 10.5606/tftrd.2017.851
8. Gülnur Taşcı Bozbaş, Gülcan Gürer Bası Yaralarında Güncel Tedavi Yaklaşımları *Current Treatment Approaches in Pressure Ulcers Sakarya Medical Journal* doi:10.5505/sakaryamj.2011.24633
9. Hahnel E, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. The epidemiology of skin conditions in the aged: a systematic review. *J Tissue Viability. Journal of Tissue Viability* 26 (2017) 20e28

10. Lyder CH (2003) Pressure ulcer prevention and management. JAMA 289: 223 2017; 26(1):20-28.
11. Seul Ki Parka, Hyeoun-Ae Parka ,Factors Affecting the Time to Occurrence of Hospital-Acquired Pressure Ulcers sing EHR ata MEDINFO 2017: Precision Healthcare through Informatics
12. Yaşar Gokhan Gul, Ali Şefik Koprulu, Ali Haspolat et al. Is Braden Scale Reliable and Sufficient to Evaluate the Risk of Pressure Ulcer Occurrence in Level 3 Intensive Care Unit Patients ? JAREM 2016; 6: 98-104
13. Bennett G, Dealey C, Posnett J. The cost of pressure ulcers in the UK. Age Ageing 2004;33:230-5.
14. Durdu Gül İnan,Gürsel Öztunç Pressure Ulcer Prevalence in Turkey A Sample From a University Hospital J Wound Ostomy Continence Nurs. 2012;39(4):409-413.Published by Lippincott Williams & Wilkins
15. Istvan Stadler PhD, Ren-Yu Zhang MD, Phillip Oskoui BS et al. Development of a Simple, Noninvasive, Clinically Relevant Model of Pressure Ulcers in the Mouse Journal of Investigative Surgery,17:4, 221-227
16. Cathrine Wold Knudsen cath_wk@hotmail.com ,Kim Alexander Tønseth Department of Plastic Surgery Oslo University Hospital, Rikshospitalet 0027 Oslo Pressure ulcers prophylaxis and treatment Tidsskr Nor Legeforen nr. 5, 2011; 131: 464–7
17. International review. Pressure ulcer prevention: pressure, shear, friction and microclimate in context. A consensus document. London: Wounds International, 2010.
18. Darlene Hanson, RN, MS; Diane K. Langemo, PhD, RN, FAAN; Julie Anderson, PhD, RN, CCRC Friction and Shear Considerations in Pressure Ulcer Development Advances in skin & wound care & January 2010 www.woundcarejournal.com
19. Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence,prevalence and epidemiology of spinal cord injury: What learns a worldwide literature survey?Spinal Cord 2006;44:523–529.
20. Erwin A. Kruger, Marilyn Pires, Yvette Ngann et al. Invited review Comprehensive management of pressure ulcers in spinal cord injury: Current

concepts and future trends The Academy of Spinal Cord Injury Professionals, Inc. 2013 DOI 10.1179/2045772313Y.0 572 000000093

21. Cao Y, Krause JS, DiPiro N. Risk factors for mortality after spinal cord injury in the USA. *Spinal Cord* 2013;51:413–418
22. Wolfson RG, Millar CG, Neild GH. Ischemia reperfusion injury in the kidney: Current status and future direction. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:1529–1531.
23. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Clinical Practice Guideline*. Emily Haesler (Ed.). Cambridge Media: Osborne Park, Western Australia; 2014.
24. Tsenka Tomova-Simitchieva, Andrea Lichterfeld-Kottner, Ulrike Blume-Peytavi et al. Comparing the effects of 3 different pressure ulcer prevention support surfaces on the structure and function of heel and sacral skin: An exploratory cross-over trial ,wileyonlinelibrary.com/journal/iwj © 2017 Medicalhelplines.com Inc and John Wiley & Sons Ltd
25. Dorner B, Posthauer ME, Thomas D, National Pressure Ulcer Advisor Panely (2009) The role of nutrition in pressure ulcer prevention and treatment: National Pressure Ulcer Advisory Panel white paper. *Adv Skin Wound Care* 22: 212–221.
26. Bergstrom N, Braden B. A prospective study of pressure sore risk among institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 747–58.
27. Wu, *Amino Acids*. 2009; 37:1-17.
28. Yatabe J, et al. *J Nutr Health Aging*. 2011
29. Van Anholt RD, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients . *Nutrition* 26 (2010) 867–872
30. Thomas DR Role of Nutrition in the Treatment and Prevention of Pressure Ulcers. *Nutr Clin Pract* 2014 ;29: 466–472.
31. Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V et al. GAGE Group. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. *Nutrition* 2000;16:1-5.

32. Robert G.C.Teepe ,MD,Eline J.Koebrugge ,BS,Clemens W.G.M.Löwik,Phd. Cytotoxic effects of topical antimicrobial and antiseptic agents on human keratinocytes in vitro.The Journal of trauma,1993;Vol35,No1
33. Lineaweaver W, Howard R, Soucy D et al. Topical antimicrobial toxicity. Arch Surg 1985; 120: 267–70.
34. Curtis Waycaster & Catherine T. Milne.Clinical and economic benefit of enzymatic debridement of pressure ulcers compared to autolytic debridement with a hydrogel dressing . Journal of Medical Economics 2013;16:7, 976-986
35. Xakellis GC, Chrischilles EA. Hydrocolloid versus saline-gauze dressings in treating pressure ulcers: a cost-effectiveness analysis. Arch PhysMed Rehabil 1992; 73: 463-9.
36. Karakayalı G, Allı N, Artüz F. Oklüzif Sargılar. Tüm Yönleriyle Yara iyileşmesi'nde. Ed. Erdem C, Çelebi CR. Ankara, Türk Dermatoloji Derneği Yayınları, 1996; 76-83.
37. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. Plast Reconstr Surg 2004; 114: 1502–8.
38. Badylak SF. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. Semin Cell Dev Biol 2002; 13: 377–83.
39. Cutting KF. Electric stimulation in the treatment of chronic wounds. Wounds UK 2006;2:6271. www.woundsinternational.com/pdf/content_97.pdf(9.12.2010).
40. Houghton PE, Kincaid CB, Lovell M, Campbell KE, Keast DH, Woodbury MG, et al. Effect of Electrical Stimulation on Chronic Leg Ulcer Size and Appearance. Phys Ther 2003;83(1):17-28
41. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. Br J Surg 2005; 92:24–32.
42. Evans D, Land L. Topical negative pressure for treating chronic wounds. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2002.
43. Kanj LF, Wilking SV, Phillips TJ. Pressure ulcers. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 517–36.

44. Larson DL, Hudak KA, Waring WP, Orr MR, Simonelic K (2012) Protocol management of late-stage pressure ulcers: a 5-year retrospective study of 101 consecutive patients with 179 ulcers. *Plast Reconstr Surg* 129: 897–904.
45. Kierney PC, Engrav LH, Isik FF, Esselman PC, Cardenas DD, et al. (1998) Results of 268 pressure sores in 158 patients managed jointly by plastic surgery and rehabilitation medicine. *Plast Reconstr Surg* 102: 765–772.
46. Keys KA, Daniali LN, Warner KJ, Mathes DW (2010) Multivariate predictors of failure after flap coverage of pressure ulcers. *Plast Reconstr Surg* 125: 1725–
47. Dania Akbik, Maliheh Ghadiri, Wojciech Chrzanowski et al. Curcumin as a wound healing agent *Life Sciences* 116 (2014) 1–7
48. Oliver Chow and Adrian Barbul Immunonutrition: Role in Wound Healing and Tissue Regeneration *Advances in wound care* 2014; Volume3, Number 1
49. Aggarwal BB, Kumar A, Aggarwal MS, Shishodia S. Curcumin derived from turmeric (*curcuma longa*). In: Bagchi D, Preuss HG, editors. *Phytopharmaceuticals in cancer chemoprevention*. Boca Raton: CRC Press; 2005.p. 349-87.
50. Aggarwal, B.; Kumar, A.; Bharti, A. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 23:363–398; 2003.
51. Gautam SC, Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Chapman RA. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer agent curcumin (diferuloylmethane). *Biochem Pharmacol.* 1998;55(8):1333-7.
52. Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, et al. Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS Lett* 1998; 433: 287- 93.
53. Ireson C, Orr S, Jones DJ, Verschöyle R, Lim CK, Luo JL, et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer Res.* 2001;61(3):1058-64.

54. Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O, Apisariyakul A, Dunn FW. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett.* 1997;116(2):197-203
55. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006; 78: 2081- 7
56. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. *Arch Gerontol Geriatr* 2002;34(1):37-46.
57. Dr. Nurettin Uzer İstanbul – 2007 T.C Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği Klinik Şefi: Prof.Dr. Lütfü Baş Sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğinde curcumin kullanımının etkilerinin araştırılması uzmanlık tezi (Deneysel Çalışma)
58. Thiagarajan M, Sharma, SS, Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sciences*, 2004; 74 : 969–985
59. Araujo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 723- 8.
60. Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004 ;36(10):1967-80
61. Cohly HH, Taylor A, Angel MF, Salahudeen AK. Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLC-PK1) cell injury. *Free Radic Biol Med.* 1998;24(1):49–54.
62. Antunes LM, Darin JD, Bianchi Nde L. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res* 2001;43(2):145-50
63. Chan MM, Huang HI, Fenton MR, Fong D. In vivo inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol.* 1998;55(12):1955-62
64. Hong J, Bose M, Ju J, Ryu JH, Chen X, Sang S, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone

- derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*. 2004;25(9):1671–9.
65. Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJ, Kaptein A, Farrow S, Howells L. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene*. 1999;18(44):6013-20.
66. Pandya U, Saini MK, Jin GF, Awasthi S, Godley BF, Awasthi YC. Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. *Toxicol Lett*. 2000;115(3):195-204.
67. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochem Pharmacol*, 1999;58(7):1167-7
68. Han S, Yang Y. Antimicrobial activity of wool fabric treated with curcumin. *Dyes and Pigments*. 2005;64(2):157-61.
69. Rasmussen HB, Christensen SB, Kvist LP, Karazmi A. A simple and efficient separation of the curcumins, the antiprotozoal constituents of *Curcuma longa*. *Planta Med*. 2000;66(4):396– 8.
70. Apisariyakul A, Vanittanakom N, Buddhasukh D, Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *J Ethnopharmacol*. 1995;49(3):163-9.
71. Li CJ, Zhang LJ, Dezube BJ, Crumpacker CS, Pardee AB. Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1839-42.
72. Mustafa Kulac ,Cevat Aktas ,Feti Tulubas et al.The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats *J Mol Hist* (2013) 44:83–90
73. Guang Liang , Shulin Yang , Huiping Zhou et al.Synthesis, crystal structure and anti-inflammatory properties of curcumin analogues *European Journal of Medicinal Chemistry* 44 (2009) 915e919

74. Su-Hyun Muna, Dae-Ki Jounga, Yong-Sik Kima et al. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine* 20 (2013) 714–718
75. Tuba Ak, İlhami Gulçin Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin *Chemico-Biological Interactions* 174 (2008) 27–37
76. B. Joe , M. Vijaykumar & B. R. Lokesh (2004) Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44:2, 97-111
77. Rajesh L. Thangapazham, Shashwat Sharad, Radha K. Maheshwari Review Article Skin Regenerative Potentials of Curcumin ,2013 International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Inc. Volume 39, Number 1, January/February 2013, Pages 141–149
78. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC, Maheshwari RK. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen.* 1998;6(2):167-77.
79. Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett.* 1995;94(1):79-83.
80. Mohanty C, Das M, Sahoo S. Sustained wound healing activity of curcumin loaded oleic acid based polymeric bandage in a rat model. *Mol Pharm* 2012;9:2801–11.
81. Ghoneim A, Abdel-Naim AB, Khalifa A, El-Denshary E. Protective effects of curcumin against ischaemia/reperfusion insult in rat forebrain. *Pharmacol Res* 2002;46:273–9.
82. Subudhi U, Chainy G. Expression of hepatic antioxidant genes in L-thyroxine-induced hyperthyroid rats: regulation by vitamin E and curcumin. *Chem Biol Interact* 2010;183:304–16.
83. Panchatcharam M, Miriyala S, Gayathri V, Suguna L. Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem* 2006;290:87–96.
84. Dr. Dilara TÜFEK Curcuminin Tek Akciğer Ventilasyonu Sonrasında Oluşan Akciğer Hasarı Üstüne Etkisi TC.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

2014

85. Topman G, Lin F, Gefen A. The natural medications for wound healing — curcumin, aloe vera and ginger — do not induce a significant effect on the migration kinematics of cultured fibroblasts. *J Biomech* 2013;46:170–4.
86. Gopinath D, Ahmed MR, Gomathi K, Chitra K, Sehgal PK, Jayakumar R. Dermal wound healing processes with curcumin incorporated collagen films. *Biomaterials*. 2004;25(10):1911–7.
87. Calabrese, V. Butterfield, D.A., Stella, A.M., Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Italian Journal of Biochemistry* ,2003;52 : 177–181.
88. Shin HJ, Lee JY, Son E, Lee DH, Kim HJ, Kang SS et al. Curcumin attenuates the kainic acid-induced hippocampal cell death in the mice. *Neurosci Lett*.2007;416(1):49-54.
89. Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, Quiles JL, Baro L, Ramirez-Tortosa CL et al. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* ,1999;147:371-8.
90. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. *Arch Gerontol Geriatr* 2002;34(1):37-46.
91. Singh AK, Sidhu GS, Deepa T, Maheshwari RK. Curcumin inhibits the proliferation and cell cycle progression of human umbilical vein endothelial cell. *Cancer Lett* 1996;107(1):109-15
92. Zhang F, Altorki NK, Mestre JR, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Curcumin inhibits cyclooxygenase-2 transcription in bile acid- and phorbol ester-treated human gastrointestinal epithelial cells. *Carcinogenesis*. 1999;20(3):445–51.
93. Khafif A, Schantz SP, Chou TC, Edelstein D, Sacks PG. Quantitation of chemopreventive synergism between (-)-epigallocatechin-3-gallate and curcumin in normal, premalignant and malignant human oral epithelial cells. *Carcinogenesis*. 1998;19(3):419–24.

94. Danielle Swanson, Robert Block, and Shaker A. Mousa Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life American Society for Nutrition. *Adv. Nutr.* 2012;3: 1–7
95. Radamés Bezerra Melo I, Sérgio Botelho Guimaraes II, Paulo Goberlânio de Barros Silva et al. Antiperoxidative properties of oil mixes of high ratio Omega-9:Omega-6 and low ratio Omega-6:Omega-3 after molar extraction in rats 372 - *Acta Cirúrgica Brasileira* - Vol. 29 (6) 2014
96. Tiago Jacometo Coelho de CASTILHO, Antônio Carlos Ligocki CAMPOS, Eneer Vieira de Souza Leite MELLO Effect of omega-3 fatty acid in the healing process of colonic anastomosis in rats *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2015;28(4):258-261
97. Dr. Ezgi ERGÜN İstanbul 2008 T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Koordinatör Şef: Uzm. Dr. Neşe AYDIN Kritik hastalarda omega-3 yağ asitleri kullanımının mortalite oranı, yoğun bakımda kalış süresi ve infeksiyon oranı üzerine etkilerinin araştırılması (Uzmanlık Tezi)
98. Saeid Babaei , Hadi Ansarihadipour , Mahmoodreza Nakhaei et al. Effect of Omegaven on mast cell concentration in diabetic wound healing *Journal of Tissue Viability* 26 (2017) 125e130
99. Derek J. Ruthig and Kelly A. Meckling-Gill Biochemical and Molecular Action of Nutrients Both (n-3) and (n-6) Fatty Acids Stimulate Wound Healing in the Rat Intestinal Epithelial Cell Line, IEC-6 *J. Nutr.* 129: 1791–1798, 1999.
100. Miriam Theilla, RN, Betty Schwartz, PhD, Jonathan Cohen et al. Impact of a nutritional formula enriched in fish oil and micronutrients on pressure ulcers in critical care patients *AMERICAN JOURNAL OF CRITICAL CARE*, July 2012, Volume 21, No. 4
101. Jodi C. McDaniel, PhD, Karen Massey, PhD, and Anna Nicolaou PhD Fish oil supplementation alters levels of lipid mediators of inflammation in microenvironment of acute human wounds *Wound Repair Regen.* 2011 ; 19(2): 189–200.
102. McDaniel JC, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect

- on wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16(3):337e45.
103. Hankenson KD, Watkins BA, Schoenlein IA, Allen KG, Turek JJ. Omega-3 fatty acids enhance ligament fibroblast collagen formation in association with changes in Interleukin-6 production. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223(1):88e95.
 104. Yoram Abramov, MD; Barbara Golden, MD; Megan Sullivan, MD et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model *Wound Rep Reg* (2007) 15 80–86
 105. Sarah L. Swishe, Monica C. Lin, Amy Liao et al. impedance sensing device enables early detection of pressure ulcers in vivo *NATURE COMMUNICATIONS* 2015; 6:6575
 106. Xi-Lan Zhao, Xiao Luo, Ze-Xin Wang et al. Local blockage of EMMPRIN impedes pressure ulcers healing in a rat model *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):6692-6699
 107. Chan J. Park, Sherrie G. Clark , Carol A. et al. Lichtensteiger Accelerated wound closure of pressure ulcers in aged mice by chitosan scaffolds with and without bFGF *Acta Biomaterialia* 5 (2009) 1926–1936
 108. Jagetia GC, Rajanikant GK. Acceleration of wound repair by curcumin in the excision wound of mice exposed to different doses of fractionated γ radiation. *Int Wound J* 2012; 9:76–92
 109. Clark RA. Basics of cutaneous wound repair. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 693–706.
 110. Morgan CJ, Pledger WJ. Fibroblast proliferation. In: Cohen IH, Diegelmann RF, Lindblad WJ, editors. *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia: WB Saunders,1992: 63–76.
 111. Tobon J, Whitney JD, Jarrett M. Nutritional status and wound severity of overweight and obese patients with venous leg ulcers: a pilot study. *J Vasc Nurs*. 2008; 26:43–52. [PubMed: 18492557]

