



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**HYPERİCUM PERFORATUM (SARI KANTARON)UN YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ VE KOLLAJENAZ
İLAÇLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim KAHRAMAN

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MEMİŞ

ERZİNCAN

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HYPERİCUM PERFORATUM (SARI KANTARON)UN YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ VE KOLLAJENAZ
İLAÇLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim KAHRAMAN

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MEMİŞ**

**ERZİNCAN
2024**

Bu tez EBYÜ BAP birimi tarafından TTU-2023-931 proje numarası ile desteklenmiştir.

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron)un Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi ve Kollajenaz İlaçlarla Karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, 30. 03. 2023 tarihinde, 2023/03 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: İbrahim KAHRAMAN

Tarih: 25/06/2024

İmza:

ÖNSÖZ

Her şeyden önce ve herkesten evvel asıl mal sahibi olan ve bana bu kadar nimetleri bahşeden **Allah**'a sonsuz şükürler olsun.

Daha sonra genel cerrahi uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde bana destek olan Prof. Dr. Mithat Kerim ARSLAN' a, Prof. Dr. Durkaya ÖREN' e, Prof. Dr. Arda IŞIK' a, Doç. Dr. Orhan ÇİMEN' e, Doç. Dr. Hüseyin EKEN' e, Dr. Öğrt. Üyesi Ufuk MEMİŞ' e, Dr. Öğrt. Üyesi Eray KURNAZ' a, Dr. Müge YURDACAN ŞAHİN' e, Dr. Fadime KUTLUK' a, Dr. Mesut KAYA' ya ve Dr. Gizem AKÇAKOCA' ya çok teşekkür ediyorum. Asistan arkadaşlarım olan Dr. Fatih GÜVEN' e, Dr. Mücahit TAŞ' a ve Dr. Rümeyza ALINLI YILMAZ' a samimi arkadaşlıklarından dolayı çok teşekkür ediyorum.

Ayrıca genel cerrahi servisi ve ameliyathanede çalışan hemşire ve personel arkadaşlarıma her zaman güzel dostluklar kurup bana aile ortamı yaşattıklarından dolayı çok teşekkür ediyorum.

Çalışmamı TTU-2023-931 proje numarası ile destekleyen Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne çok teşekkür ediyorum.

Haklarımı hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, insanlar arasında asıl teşekkürü hak eden annem **Rüveyde KAHRAMAN**' a, babam **Necip KAHRAMAN**' a ve abim **Abdulsamed KAHRAMAN**' a sonsuz teşekkür ediyorum.

Ve ablam **Tuğba Memiş**, abimin emaneti, sırdaşım, bana ‘‘benim iki annem var’’ dedirten, ablalıktan çok annelik yapan, ne zaman bir şey başarsam ilk paylaştığım kişi, seni gerçekten çok ama çok seviyorum ve her şey için çok teşekkür ederim. Dünyadaki dayanak noktalarım olan kardeşlerim **Mevlüt KAHRAMAN**' a ve **Yakup KAHRAMAN**' a da çok teşekkür ediyorum.

Canım eşim, hayat arkadaşım **İrem KAHRAMAN**; ‘‘Dünyaya bin kere de gelsem tereddüt etmeden yine seninle evlenirdim’’ dediğim ve kendisi benim için zaten dünyalara bedeldi ama yetmedi bana birbirinden güzel üç evlat daha verdi. Evlatlarım **Elif Rüveyda**, **Ömer Fatih** ve **Ali Necip**. Hepinize sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ETİK ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2. 1. Tarihçe.....	7
2. 2. Deri Ve Derinin Yapısı.....	8
2. 3. Yara ve Yara Tipleri.....	10
2. 3. 1. Akut Yaralar.....	10
2. 3. 2. Kronik Yaralar	11
2. 4. Yara İyileşmesi ve Evreleri.....	11
2. 4. 1. Hemostaz	12
2. 4. 2. Hücresel Yanıt: Enflamasyon	13
2. 4. 3. Proliferasyon	14
2. 4. 4. Granülasyon	14
2. 4. 5. Anjiyogenez, Neovaskülarizasyon	15
2. 4. 6. Remodelling	15
2. 5. Yara İyileşmesi Tipleri	16
2. 5. 1. Primer Kapama.....	17
2. 5. 2. Sekonder Kapama	17
2. 5. 3. Tersiyer (Gecikmiş Primer) Kapama.....	18
2. 6. Cerrahi Yara Sınıflandırılması	18
2. 6. 1. Temiz Yaralar.....	19
2. 6. 2. Temiz Kontamine Yaralar	19
2. 6. 3. Kontamine Yaralar	19
2. 6. 4. Kirli Yaralar	19
2. 7. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	19
2. 7. 1. Lokal Faktörler	19
2. 7. 2. Sistemik Faktörler	22
2. 8. Kollajen ve Kollajenin Yara Yeri İyileşmesine Etkisi.....	26
2. 9. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron) Bitkisi	27
2. 9. 1. Sarı Kantaron Bitkisinin Sağlık Alanında Kullanımı	28

3. MATERYAL METOD	29
3. 1. Deneysel Yara Modelinin Oluşturulması	29
3. 3. Yöntem	31
3. 4. Histopatolojik Olarak İncelenmesi	33
3. 5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4. 1. Yara Alanlarının Ölçüm Skalası ve Histopalojik Sonuçlar	36
4. 2. İstatistiksel Veriler	38
5. TARTIşMA.....	46
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKÇA	52
8. EKLER.....	65
8. 1. EK-1: Tez Konusu ve Tez Danışmanı Atama Kararı	65
8. 2. EK-2: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onayı.....	66
8. 3. EK-3: Bilimsel Araştırma Projeleri Kurul Onayı.....	67
8. 4. EK-4: Deney Hayvanları Kullanım Sertifikaları.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE: Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri

bFGF: Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü

DAÜ: Diyabetik Ayak Ülseri

DNA: Dinükleik Asit

ECM: Hücre Dışı Matriks

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

HBOT: Hiper Barik Oksijen Tedavisi

HIF: Hipoksiyle İndüklenen Faktör

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

H+E: Hematoksilen Eozin Boyama

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL: İnterlökin

KP (Kollejanaz Pomad): Kollejanaz Pomad Grubu

MMP: Matriks Metaloproteaz

MTK: Masson Trikom Boyama

O₂: Süperoksit

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PMN: Polimorfonükleer Nötrofil

ROS: Radikal Oksijen Türleri

SF (Serum fizyolojik): Islak Pansuman Grubu

SHAM (K): Kontrol Grubu

SK (Sarı Kantaron): Sarı Kantaron Yağı Grubu

TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

UV: Ultra Viyole

VEGF: Vasküler Etelyal Büyüme Faktörü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Derinin tabakaları[29]	9
Şekil 2: İnflamatuvar faz; hemostaz ve inflamatuvar hücrelerin istilasası[46]	13
Şekil 3: Çoğalma aşaması; Trombüsün organizasyonu, büyüme faktörlerinin salgılanması, kollajen III sentezi ve anjiyogenezin başlaması[46]	15
Şekil 4: Remodelling; Rejeneratif süreçler kaybolur ve bunu bağ dokusunun yeniden düzenlenmesi ve kasılma tepkisi takip eder[46]	16
Şekil 5: Primer yara iyileşmesi[62]	17
Şekil 6: Sekonder yara iyileşmesi[62]	18
Şekil 7: Tersiyer yara iyileşmesi[62]	18
Şekil 8: Üçüncü günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları	39
Şekil 9: Yedinci günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları	40
Şekil 10: Onuncu günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları	40
Şekil 11: Ondördüncü günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları	41
Şekil 12: Yirmi birinci günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: A ; sıçanların sırtının temizlenmesi B ve C ; oluşturulacak yaranın ölçüm kağıdı ile sınırlarının belirlenmesi D ; deneysel yara modelinin oluşturulması	30
Resim 2: A ve B ; pansumanı yapılan sıçanların kafeslerine alınması C ve D ; şeffaf kağıda yara alanının çizilip ölçüm kağıdında hesaplanması.....	32
Resim 3: A Epitelizasyon (H+E X 100) B Granülasyon (H+E X 200) C Damar Proliferasyonu (H+E X 200) D Fibrozis ve Enflamasyon (H+E X 200) E Granülasyon ve Enflamasyon (H+E X 200) F Fibrozis (MTK X 200)	34



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sham (kontrol) grubu yara alanları ölçüm skalası	36
Tablo 2: SF grubu yara alanları ölçüm skalası	36
Tablo 3: Kollajenaz pomad grubu yara alanları ölçüm skalası.....	37
Tablo 4: Sarı kantaron yağı grubu yara alanları ölçüm skalası.....	37
Tablo 5: Deney hayvanlarının yara yerlerinin tamamen kapandığı günler	38
Tablo 6: Histopatolojik değerlendirme sonuçları	38
Tablo 7: Grupların günlere göre yara yüzölçümlerinin istatistiksel analiz sonuçları	39
Tablo 8: Grupların tam iyileşme günleri istatistiksel analiz sonuçları.....	42
Tablo 9: Yara yeri biyopsilerinin inflamasyon sonuçlarının analizi.....	42
Tablo 10: Yara yeri biyopsilerinin damar proliferasyon sonuçlarınınanalizi.....	43
Tablo 11: Yara yeri biyopsilerinin fibrozis sonuçlarının analizi	43
Tablo 12: Yara yeri biyopsilerinin epitelizasyon sonuçlarının analizi	44
Tablo 13: Yara yeri biyopsilerinin granülasyon sonuçlarının analizi	45

ÖZET

Amaç: Yara iyileşmesi sağlıktaki en temel problemlerden biridir. Önemi her geçen gün daha da anlaşılmaktadır. Yaraların oluşturduğu mortalite ve morbidite nedeniyle tedavi için devamlı yeni ajanlar denenmektedir. Yirmi birinci yüzyılda yara iyileşmesinin detaylı anlaşılmasıyla birlikte yara iyileşmesi üzerine çeşitli kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanlar denenmektedir. Bu ajanlardan en sık kullanılanlardan biri de kollajenaz içeren ilaçlar (pomad) olmuştur ve yara iyileştirici etkileri yapılan çalışmalarla literatürde yerini almıştır. Günümüzde de aktif olarak kullanılmaktadır. Fakat çok eski çağlardan beri literatürde yeterli kadar yer almamış bitkisel ilaçlar da yara iyileşmesinde etkili biçimde kullanılmaktadır. Fitoterapötik ilaçlara olan güven ise her geçen gün daha da artmakta ve önem kazanmaktadır. Sarı kantaron (*hypericum perforatum*) yağı da bu ilaçlardan biridir. Çok eski zamanlardan beri yara iyileşmesi ve yanık gibi birçok tedavide kullanıldığı bilinmektedir. Çalışmamızda sarı kantaron (*hypericum perforatum*) yağının yara iyileşmesi üzerine olan etkisini histopatolojik ve makroskopik olarak sıçanlarda oluşturulan deneysel yara modelinde inceleyerek kollajenazların etkisiyle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Deney için aynı yaşta ve ağırlıkta her grupta 8'er hayvan bulunacak şekilde toplam 40 adet yetişkin wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanların sırtı traş edilip povidon iyotlu solüsyon ile temizlendikten sonra 1 cm² lik tam kat deri defekti oluşturuldu. Sham (kontrol) grubu kuru gazlı bez ile ve ıslak pansuman (SF) grubu ise serum fizyolojikle ıslatılmış gazlı bez ile pansumanları yapıldı. Kollajenaz pomad (KP) grubu ve sarı kantaron yağı (SK) grupları ise bu maddeleri 0.1 gram emdirilmiş gazlı bezlerle pansuman yapıldı. Pansumanlar sabah akşam günde iki kez yapılarak yara iyileşmesi tamamlanıncaya kadar devam edildi. Yara yeri alanları 3, 7, 14 ve 21. günlerde ölçülüp Walker formülü ile hesaplaması yapıldı. Ayrıca 14. gün yara yerlerinden punch biyopsiler alındı ve histopatolojik olarak yara yerindeki enflamasyon, damar proliferasyonu, fibrozis, epitelizasyon ve granülasyon değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirme sonucunda; sarı kantaron yağı ve kollajenaz pomad uygulanan grupların yaraları diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha erken kapandığı ve yara iyileşme sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ($p < 0.001$). Sarı kantaron yağı ile kollajenaz pomad grupları arasında ve kontrol grubu ile ıslak pansuman grupları arasında ise fark yoktu. Fakat sarı kantaron yağının kollajenaz pomad ve diğer gruplara göre yara iyileşmesinin 3, 10 ve 14. günlerinde yarada daha fazla küçülme sağladığı görüldü ($p < 0.001$).

Histopatolojik sonuçların istatistiksel analizinde kontrol grubunda fibrozisin daha az olduğu görüldü ($p < 0.05$). Enflamasyon, damar proliferasyonu, epitelizasyon ve granülasyon değerlerinin istatistiksel analizinde gruplar arasında fark görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizi sonucunda sarı kantaron yağının kollajenaz pomatlara göre yara iyileşmesinde makroskobik olarak daha etkili olduğu fakat histopatolojik olarak fark olmadığı kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Yara iyileşmesi, rat, sarı kantaron yağı, kollajenaz pomad, hypericum perforatum



ABSTRACT

Aim: Wound healing is one of the most fundamental problems in health. Due to the mortality and morbidity caused by wounds, new agents are constantly being tested for treatment. With the detailed understanding of wound healing in the 21st century, various chemical, physical and biological agents are being tested on wound healing. One of the most frequently used of these agents is collagenase-containing drugs (pomade), and their wound healing effects have taken their place in the literature through studies. It is still actively used today. However, herbal medicines, which have not been sufficiently included in the literature since ancient times, have also been used effectively in wound healing. Confidence in phytotherapeutic drugs is increasing and gaining importance day by day. St. John's wort (*hypericum perforatum*) oil is one of these medicines. It is known that it has been used in many treatments such as wound healing and burns since ancient times. In our study, we aimed to examine the effect of St. John's wort (*hypericum perforatum*) oil on wound healing histopathologically and macroscopically in an experimental wound model created in rats and to compare it with ointment containing collagenase.

Material and Method: A total of 40 adult Wistar male rats of the same age and weight were used for the experiment, with 8 animals in each group. After the backs of the rats were shaved and cleaned with povidone-iodine solution, a 1 cm² full-thickness skin defect was created. The sham (control) group was dressed with dry gauze, and the wet dressing (SF) group was dressed with saline-soaked gauze. The collagenase ointment (KP) group and St. John's wort oil (SK) groups were dressed with gauze impregnated with 0.1 grams of these substances. Dressings were applied twice a day, morning and evening, and continued until wound healing was completed. Wound area areas were measured on the 3rd, 7th, 14th and 21st days and calculated using the Walker formula. In addition, punch biopsies were taken from the wound sites on the 14th day, and inflammation, vascular proliferation, fibrosis, epithelialization and granulation in the wound site were evaluated histopathologically.

Findings: As a result of the evaluation; It was observed that the wounds of the groups treated with St. John's wort oil and collagenase ointment closed statistically earlier than the other groups and the wound healing times were shorter ($p < 0.001$). No statistical difference was detected between St. John's wort oil and collagenase ointment groups and between the control group and wet dressing groups. In addition, it was observed that St. John's wort oil provided more shrinkage in the wound on the 3rd, 10th and 14th days of wound healing than

collagenase ointment and other groups ($p < 0.001$). Statistical analysis of histopathological results showed that fibrosis was less in the control group ($p < 0.05$). No difference was detected between the groups in the statistical analysis of inflammation, vascular proliferation, epithelialization and granulation values.

Results: As a result of the statistical analysis of the data obtained in our study, it was concluded that St. John's wort oil was macroscopically more effective in wound healing than collagenase ointments, but there was no difference histopathologically.

Keywords: Wound healing, rat, St. John's wort oil, collagenase pomade, hypericum perforatum



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara, derinin normal ve fizyolojik anatomik yapısının ve işleyişinin bozulmasıdır. Yaralanan dokuda eski haline gelmek ve fizyolojik işlevini sürdürmek için iç içe geçmiş birtakım olaylar meydana gelir. Bu sürece yara iyileşmesi denir. Yara iyileşmesi sınırları birbirinden tam olarak ayrılmamış dört evreden oluşur. Bu evreler hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve remodellingdir. Temelde bu süreç tüm yara çeşitlerinde aynıdır. Fakat akut yaralarda düzenli olarak ilerlerken kronik yaralarda birtakım çevresel ve biyolojik faktörlere bağlı olarak süreç uzar. Yara inflamatuvar fazda durur, iyileşme gecikir ve kronik yaralar meydana gelir. Akut yaralar düzenli bir süreç içerisinde birkaç haftada iyileşme gösterirken kronik yaraların iyileşmesi inflamatuvar fazda kendini sınırlayıp aylarca sürebilir[1-3].

Kronik yaralar başta olmak üzere yara iyileşme süreci toplum için hem maddi olarak hem de konfor olarak ciddi yük oluşturmaktadır. Yarayla geçen zaman uzadıkça hastada fiziksel ve psikolojik travma oluşmaktadır. Elde edilen veriler, evde bakımda tedavi edilen yaraların % 64'ünün etiolojisinin kronik olduğunu göstermektedir ve Avrupa genelinde kronik bir yarayla yaşayan yaklaşık 1.5–2 milyon insanın olduğu tahmin edilmektedir[4, 5]. Bunların % 24'ünün 6 ay veya daha uzun süredir yaralarıyla yaşadığı, yaklaşık % 16'sının ise bir yıl veya daha uzun süredir iyileşmeden kaldığı tahmin edilmektedir[6]. Hastane ortamlarından elde edilen denetim verileri, yatan hastaların % 50 kadarının yarası olduğunu göstermektedir. Batı Avustralya kamu hastanelerinde 5800 hasta üzerinde yapılan bir araştırma, hastaların % 49'unda yara olduğunu ortaya çıkardı. Hastaların % 31'inde akut yara, % 9'unda bası ülseri ve % 8'inde cilt yırtığı mevcuttu. Yazarlar bu yaraların dörtte birinin önlenabilir potansiyele sahip olduğuna inandıklarını belirtmişlerdir[7]. ABD'den elde edilen veriler, akut yoğun bakım ortamlarında basınç ülseri prevalansının % 22 olduğunu göstermektedir[8]. Avrupa'dan gelen denetim verileri, hastanedeki hastaların % 22.7'sinde basınç hasarı belirtileri bulunduğunu göstermektedir[9, 10].

Yara iyileşmesi için kullanılan ekipmanlarda süreç uzadıkça tedavi maliyeti de artmaktadır[11]. Farklı etiyojilere sahip yaraların tedavisi, toplam sağlık bütçesinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Avrupa'da yaklaşık 1. 5-2 milyon insanın akut veya kronik yaralardan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir[5]. Bu yaraların maliyetinin toplam sağlık giderlerinin yaklaşık % 3'ünü oluşturduğu bilinmektedir. İyileşme süresi, pansuman değiştirme sıklığı ve komplikasyonlar üç önemli maliyet etkenidir[5].

Tüm bu nedenlerden dolayı daha az maliyetli ve daha etkili yara iyileşmesi için çeşitli yara bakım malzemeleri ve ajanlar yara tedavisinde denenmektedir. Yeni geliştirilen maddeler önceden literatüre girmiş ve aktif olarak tedavide kullanılan ilaçlarla da kıyaslanmaktadır. Son yüzyılda ilaç sektörü ile beraber modern tıbbın yenilikçi girişimleri yara tedavisindeki ilerlemeyi devamlı hale getirmiştir. Bununla beraber çok eski zamanlardan beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılan fitoterapi, dünya çapında daha önemli hale gelmiştir. Dünya sağlık örgütü (WHO)'ne göre dünya nüfusunun yaklaşık % 60'ı bitkisel tedaviye (fitoterapi) yönelmiş durumdadır. Gelişmiş ülkelerde ise bu rakam yaklaşık % 90'lara çıkmaktadır[11-13].

Sarı kantaron (*hypericum perforatum*) bitkisi de romatizma, depresyon, yanıklar, migren gibi birçok hastalığın tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Fakat yara iyileşmesindeki etkisi ile ilgili literatürlerde yeterli çalışma olmadığı görülmektedir[14-16]. Biz de çalışmamızda maliyet ve etkinlik esaslarını dikkate alıp sarı kantaron yağının yara iyileşmesine olan iyileştirici etkisini sıçanlarda deneysel yara modelinde histopatolojik ve makroskopik olarak inceledik ve literatüre girmiş günümüzde aktif olarak kullanılan kollajenaz pomad ile karşılaştırmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tarihçe

Yara bakımının, insanlık tarihi kadar eski olduğu bilinir. Cerrahinin en temel konularından biri olmuştur ve yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar çok eskilere dayanır[17].

Cerrahlar hem travmatik yaralanmaları hem de ameliyat sırasında oluşturdıkları yaraları yönetirler. Bu nedenle yara bakımının tarihi ameliyat tarihiyle paralellik gösterir ve birini incelemek diğerinin gidişatını yansıtır[18]. Yaraların cerrahi tedavisine olan ilgi yüzyıllardır bilinmektedir ve eski çağlarda insanların deriden çeşitli sütur materyalleri geçirerek tedavi etmeye çalıştıklarına dair kanıtlar vardır. Eski Mısır, Hindistan, Yunanistan ve Roma'da yara yeri ve deride cerrahi işlemlerin sık olarak yapıldığı bilinmektedir[19].

Yara iyileşmesi ile ilgili en eski bilgiler MÖ 2000 li yıllarda sümerlere dayanmaktadır. Sümerler yara tedavisinde iki yöntem kullanmışlardır: birisi soyut tedavi de diyebileceğimiz büyü sözler ve diğeri fiziksel tedavi diyebileceğimiz yaralara lapa benzeri maddelerin sürülmesidir[20].

MÖ 1650'li yıllara gelindiğinde dünyanın en eski uygarlıklarından biri olan mısırlılar hem travmatik hem de apse boşaltması,sünnet gibi cerrahi yaraların tedavisini yapmışlardır. Şifacılar arasında sihirbazlar,rahipler bulunuyordu. Ayrıca tedavi için büyü,ilaç ve manuel müdahalelerin karışımını kullanan şifacılar da vardı. MÖ 1550'lerde yazılan Ebers papirüsü farklı maddeler içeren karışımların yaralar üzerine olan etkilerinden bahsetmektedir. Başka bir kitap olan Edwin Smith papirüsü (MÖ 1500) ise travmatik yaraların sınıflandırılması ve yönetimi üzerine yazılan bir Mısır ders kitabıdır ve en az 48 farklı yara tipinden bahsetmektedir. Mısırlılar yaralara günlük olarak değişen temiz sargılar ve özel topikal merhemler uygulamışlardır[18]. Yunan medeniyeti ise nemli ortamın yara iyileşmesi üzerine olan etkisinden bahsedip yaraları akut ve kronik olarak ayırmışlardır. 19. yy'da ise yapılan çalışmalarla nemli ortamda epitelizasyonun arttığı gösterilmiştir[21].

Antiseptiklerin bulunması ise yara iyileşmesinde çok önemli bir adım olmuştur. Böylece yara yeri enfeksiyonları anlamlı derecede azalmıştır. Kendisi obstetrisyen olan Ignaz Philip Semmelweis öğrencilerin ellerini doğum öncesi sabun ve hipoklorit ile yıkayıp operasyona girmelerini sağlamış ve bu durumda puerperal ateş oranının azaldığını bildirmiştir[21, 22]. Antiseptik alanda bir başka çalışmayı da İskoç bilim adamı ve cerrah Joseph Lister yapmıştır.

Kent sularının bazı bölgelerdeki bulanıklığı farkedip fenol (karbonik asit) içeren borulardaki suyun daha temiz olduğunu gözetlemiştir. Bunun üzerine cerrahi aletleri ve operasyon bölgelerini fenol (karbonik asit) ile temizlemiştir. Böylece operasyondan sonra mortalite oranlarında önemli derece düşüş olduğunu (% 50 den % 15 e kadar) kanıtlamıştır[22, 23]. Robert Wood Jhonson yaklaşık 10 yıllık çalışmanın ardından iyodoformlu pamuk ile antiseptik yara yeri pansumanını geliştirmiştir. Bu çalışma baz alınarak pamuk beze başka birçok madde emdirilerek antisepsi daha da geliştirilmiştir. 1960'lı yıllara gelindiğinde çeşitli polimerik pansumanlar geliştirilip yara iyileşmesine fayda sağlayan maddelerin uygunluk oranları da artmıştır[22].

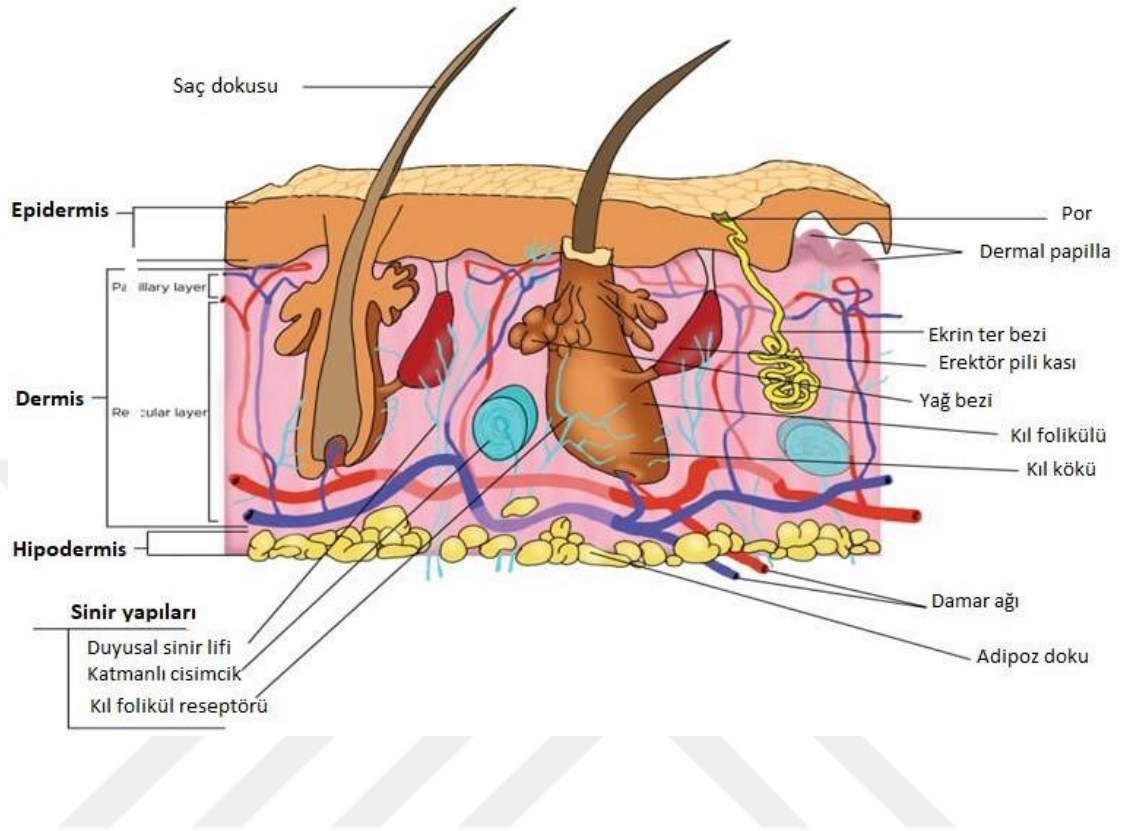
2. 2. Deri Ve Derinin Yapısı

Deri vücudun en büyük organıdır ve vücudun tüm dış yüzeyini kaplar. Yapısı, vücudun patojenlere, UV ışığına, kimyasallara ve mekanik yaralanmalara karşı ilk bariyeri olarak hizmet eden karmaşık bir ağdan oluşur. Aynı zamanda sıcaklığı ve çevreye salınan su miktarını da düzenler[24]. Epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç katmandan oluşur. Bunların üçü de anatomi ve işlev açısından önemli ölçüde farklılık gösterir.

Epidermis yüzey ektoderminden köken alırken dermis ise mezenşim kökenlidir. Epidermisin tabakaları dördüncü ayda şekillenir. Dermis, somitlerin ve lateral plak mezoderminin oluşturduğu dermatomlardan köken alır. Korium olarak adlandırılan bu doku 3. ve 4. aylarda epidermisin içine uzanan dermal papillaları oluşturur[25].

Epidermis, dermisin hemen üzerindeki bazal katmandan (stratum bazale) başlayıp granüler katmanlara doğru ilerleyen, katmanlara bölünmüş, sürekli olarak yenilenen bir epitelyumdur[26]. Çoğunluğu keratinositlerden oluşur ve keratinositler yara iyileşmesinde epidermal iyileşmeden sorumlu primer hücrelerdir[27]. Melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücreleri epidermisi oluşturan diğer hücrelerdir[28]. Epidermis beş tabakadan oluşur;stratum bazale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum ve stratum corneum (Şekil 1)[24].

Cilt katmanları, Kıl kökleri, Ter Bezleri



Şekil 1: Derinin tabakaları[29].

Stratum bazale epiderminin en derin tabakasıdır ve hemidesmozomlar ile bazal membrana tutunur. Dermisden bazal lamina ile ayrılır. Bu tabakada melanositler ve keratinosit üreten kök hücreler bulunur[24]. Bazal hücreler bölünerek bir sonraki katmanı oluşturur; dikenli hücre katmanı veya stratum spinosum. Bu tabaka genellikle üç dört hücre kalınlığındadır ve önceden oluşturulmuş keratine sahip çokgen hücrelerden meydana gelir. Hücreler arasındaki desmozomal bağlantılar küçük dikenler şeklinde görünür ve bu da stratum spinosum adının ortaya çıkmasına neden olur. Stratum spinosum'un yerini genellikle bir dört hücre kalınlığında olan ve adını sitoplazmik keratohyalin granüllerinden alan stratum granulozum alır[30]. Stratum lucidum ise avuç içi ve ayak tabanı gibi bölgelerde bulunan ve hücreleri elaidin içeren tabakadır[31]. Epiderminin en dış tabakası, çekirdeklerini ve sitoplazmik organellerini kaybetmiş düzleşmiş keratinositlerden oluşan stratum korneumdur[30]. Stratum korneumun hücreler arası boşluklarında seramidler, kolesterol ve

serbest yağ asitlerinin sağladığı geçirgenlik bariyeri derinin koruyucu mekanizmalarının temelini oluşturur[32].

Dermis tabakası ise yüzeysel papiller dermise ve daha derindeki retiküler dermise bölünmüştür. Retiküler dermisteki kollajen ve elastin sırasıyla cildin gerilme kuvveti ve elastikiyetinden sorumludur[33]. Dermisin ana hücrelerini, yara iyileşmesinde hücreler arası haberleşmede kullanılan FGF (Fibroblast büyüme faktörü), VEGF (Damar endotelial büyüme faktörü), TGF (Transforme edici büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerini salgılayan fibroblastlar oluştururlar[34]. Vücudun savunma sisteminden sorumlu olan mast hücreleri ve makrofajlar ile beraber Merkel ve Meissner cisimcikleri, Pacinian cisimcikleri (basınç duyası) ve Ruffini cisimcikleri (mekanik duyu) gibi duyu reseptörleri de dermiste bulunurlar[35]. Retiküler dermise gömülü olarak yağ bezleri ve ter bezleri bulunur; cilt yüzeyine lipidler ve sulu ter salgılar. Bu salgıların her ikisi de bazı antimikrobiyal bileşenler de içerirler[32].

Hipodermis derinin en derin tabakasıdır ve dermisin altında ve altta yatan kasın üzerinde yer alır. Vücudu yalıtır ve mekanik yaralanmalardan korur, ayrıca yedek enerji kaynağı görevi görür. Hipodermisin ana hücreleri, bağ dokusu septaları ile ayrılan lobüller halinde düzenlenmiş adipositlerdir. Bu tabakanın kalınlığı dokudan dokuya ve aynı dokuda bile bireysel farklılıklar gösterir ve bireyin beslenme durumunu da yansıtmaktadır[30].

2. 3. Yara ve Yara Tipleri

Yara; fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkilere bağlı deri bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanabilir. Başka bir tanıma göre yara; normal anatomik yapının ve işlevinin bozulmasıdır. Yaralanan doku normal anatomik bütünlüğüne, kan ve lenfatik akım düzenini yeniden kurmaya, fizyolojik işlevine geri dönmeye çalışır. Bu amaç için yarada meydana gelen olaylara yara iyileşmesi denir. Tüm yaralar temelde aynı süreçleri izler. Akut yaralar düzenli ve zamanlı bir onarım sürecinde ilerlerken kronik yaralar ise inflamatuvar faz sırasında durur ve iyileşmez. Akut yaralar birkaç hafta içerisinde iyileşirken kronik yaraların iyileşme süresi, düzenli bir iyileşme olmadığı için birkaç ayı bulabilir[36].

2. 3. 1. Akut Yaralar

Kendi kendini onaran, zamanında ve düzenli bir iyileşme yolu izleyerek normal şekilde ilerleyen, hem fonksiyonel hem de anatomik iyileşme sağlanan yaralar, akut yaralar olarak sınıflandırılır. İyileşme süresi genellikle beş on gün arasında veya bir ay içinde değişir. Akut

yaralar, travmatik doku kaybı veya cerrahi bir işlem sonucu oluşabilir[37]. Komplikasyon nadir görülür. Radyoterapi, diyabet, uzamış steroid kullanımı gibi yara iyileşmesi için risk faktörü oluşturan etkenler komplikasyona yatkınlığı artırıp yara iyileşmesini bozarak kronik yaralara neden olabilir[38].

2. 3. 2. Kronik Yaralar

Kronik yaralar, genellikle üç ay olarak kabul edilen uygun bir süre içinde kalıcı bir anatomik ve fonksiyonel sonuca ulaşamayan, bozulmuş bir onarım süreci sergiler. İyileşmenin düzenli aşamalarında ilerleyemezler, ancak kendi kendine devam eden bir inflamatuvar aşamada alıkonulurlar ve yeterli yara yönetimine rağmen tedavi edilemezler. Kronik hastalık, vasküler hastalık, diyabet, yetersiz beslenme, yaşlanma, basınç, enfeksiyon ve ödem gibi çok sayıda faktör yara iyileşmesini geciktirebilir. Ardından gelen doku hasarı, yarayı, ilgili reaktif oksijen türleri (ROS) ve döngüyü sürdüren yıkıcı enzimlerle birlikte bol miktarda nötrofil infiltrasyonu ile karakterize edilen uzun süreli ve yüksek bir inflamatuvar durumda kilitler[39]. İyileşme koordinesiz bir şekilde ilerlediğinden fonksiyonel ve anatomik sonuçlar kötü olur ve bu yaralar sıklıkla tekrarlar[37]. Kronik yaralarda malignleşme potansiyeli mevcuttur. Özellikle skuamöz hücreli ve bazal hücreli kanser gelişme riski artmıştır. Yara kenarlarındaki dışa dönüklük malignite açısından şüphe uyandıran bulgudur[38].

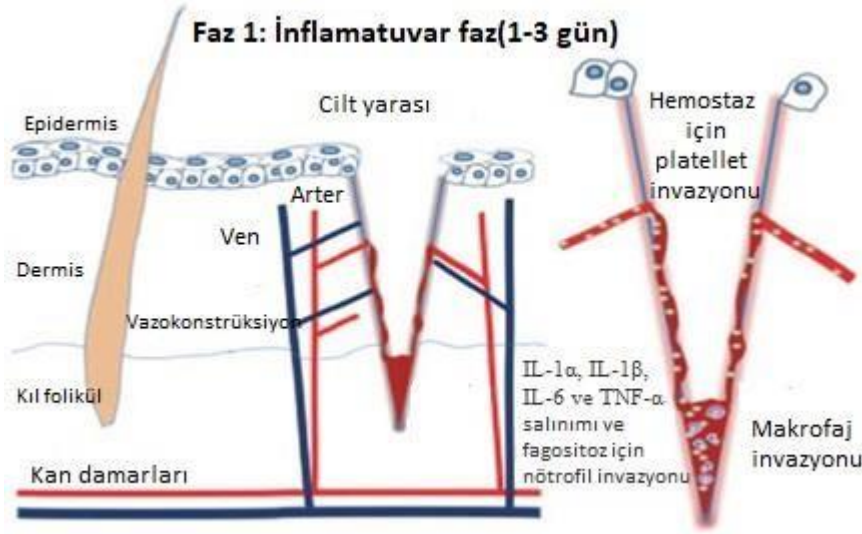
2. 4. Yara İyileşmesi ve Evreleri

Yara iyileşmesi, vücudun herhangi bir yerinde oluşan doku bütünlüğünün bozulmasına verdiği yanıt olarak tanımlanabilir. Kutanöz yara iyileşmesi yaralanmayı takiben doku onarılması için başlatılan fizyolojik süreçleri kapsar. Bu süreç sonunda onarım iki şekilde gerçekleşir. Birincisi rejenerasyon ile (dokunun kendi yapısının yeniden oluşması), ikincisi skar (fibrozis) oluşumu ile karakterizedir.

Yara iyileşmesi iç içe geçmiş, birbiriyle örtüşen ve sınırları tam olarak çizilemeyen dört evreden oluşur. Fakat bu dört evre biyolojik olarak ayrıdır ve farklı yara bölgelerinde aynı anda işlev görebilir[40]. Yara iyileşmesinin evreleri; hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden modellemedir (remodelling).

2. 4. 1. Hemostaz

Fizyolojik veya akut yara iyileşmesinin ilk aşaması, hemostaz ve yaralanmadan hemen sonra ortaya çıkan ve birkaç saat sonra tamamlanan geçici bir yara matriksinin oluşumuna ayrılmıştır (Şekil 2). Ayrıca bu aşama inflamatuvar süreci başlatır. Bu aşama, yara iyileşmesi için gerekli olan birçok faktör ve hücrelerin toplandığı ‘gecikme aşaması’ olarak da adlandırılabilir[41]. Epidermal tabakayı aşan bir cilt yaralanması ile kan ve lenfatik damarlar travmatize edilir ve yara, mikroorganizmaları ve antijenleri uzaklaştırmak için yıkanır[42]. Daha sonra pıhtılaşma faktörleri tarafından pıhtılaşma basamakları başlatılır ve trombositler açığa çıkan kollajen tarafından toplanma için aktive edilir. Aynı zamanda yaralı damarlarda, kan kaybını azaltmak ve doku boşluğunu sitokinler ve büyüme faktörlerinden oluşan bir kan pıhtısı ile doldurmak için trombositler tarafından tetiklenen beş ila on dakikalık bir vazokonstriksiyon gerçekleşir[43]. Oluşan kan pıhtısı, lökositlerin, keratinositlerin, fibroblastların ve endotel hücrelerinin göçü için bir iskele yapısı oluşturur ve büyüme faktörlerinin bir rezervuarı olarak geçici matrisi oluşturan fibrin molekülleri, fibronektin, vitronektin ve trombospondinler içerir. Pıhtı oluşumuyla beraber oluşan vazokonstriksiyon, ardışık oksijen eksikliği, artan glikoliz ve pH değişiklikleri ile birlikte lokal perfüzyon yetmezliğinden sorumludur[44]. Daha sonra vazokonstriksiyonu, trombositlerin geçici yara matrisini istila ettiği bir vazodilatasyon takip eder[41]. Ayrıca trombositler kemotaktik faktörlerin salınımı yoluyla lökositlerin infiltrasyonunu etkiler. Hem trombositler hem de lökositler, inflamatuvar süreci aktive etmek [IL (İnterlökin)-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF (Tümör nekrotizan faktör)- α] için sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılar, kollajen sentezini uyarır [FGF (Fibroblast büyüme faktörü)-2, IGF (İnsülin benzeri büyüme faktörü)-1, TGF- β], fibroblastların miyofibroblastlara (TGF- β) dönüşümünü aktive eder, anjiyogenezi başlatır [FGF-2, VEGF-A, HIF (Hipoksi ile indüklenebilir faktörler)-1 α , TGF- β] ve halihazırda yeniden epitelizasyon sürecini destekler [EGF (Epidermal büyüme faktörü), FGF-2, IGF-1, TGF- α][45]. Vazodilatasyon aynı zamanda lokal kızarıklık (hiperemi) ve yaradaki ödem ile de fark edilebilir.



Şekil 2: İnflamatuvar faz; hemostaz ve inflamatuvar hücrelerin istilasısı[46].

2. 4. 2. Hücresel Yanıt: Enflamasyon

Yara iyileşmesi kaskadının inflamatuvar fazı, hemostaz ve pıhtılaşma fazı sırasında aktive olur ve kabaca nötrofillerin toplandığı erken faz ve monositlerin ortaya çıkıp dönüşüme uğradığı geç faz olarak ikiye ayrılabilir (Şekil 2. 4. 1.). Aktive edilmiş kompleman yolunun, granülsüz trombositlerin ve bakteriyel degradasyonun yan ürünlerinin tepkisi nedeniyle, nötrofiller yara yerine toplanır ve yara enfekte olmadığı sürece 2-5 gün boyunca hakimiyet kurarlar. Nötrofillerin fagositoz ve proteaz salgılama yetenekleri yerel bakterileri öldürdüğü ve nekrotik dokuyu parçalamaya yardımcı olduğu için yaralanmadan sonraki ilk günlerde görevleri çok önemlidir. Ayrıca, inflamatuvar fazda yer alan diğer hücreler için kemotaktik maddeler olarak görev yaparlar. Nötrofiller, inflamatuvar yanıtı güçlendiren ve yeterli bir onarım için VEGF ve IL-8'i uyaran TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi araçları salgılar. Ayrıca, oldukça aktif antimikrobiyal maddeler (katyonik peptidler ve eikosanoidler) ve proteinazları (elastaz, katepsin G, proteinaz 3 ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü) serbest bırakarak debridmana başlarlar[47]. İn vitro çalışmalar ayrıca nötrofillerin makrofajların fenotipini ve sitokin profili ekspresyonunu değiştirebildiğini, bunun da iyileşme sırasında doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisine yol açtığını göstermiştir[48]. Yaralanmadan yaklaşık üç gün sonra makrofajlar yaralanma bölgesine gider ve büyüme faktörleri, kemokinler ve sitokinlerin salgılanmasının yanı sıra patojenlerin ve hücre kalıntılarının fagositozunu gerçekleştirerek devam eden süreci desteklerler[49, 50]. Yara iyileşmesindeki gerçek desteklerinin yanı sıra, bu moleküller

iyileşme sürecini sağlam tutar. Çünkü bu moleküller yara iyileşmesinin bir sonraki aşamasını (proliferatif faz) etkinleştirebilir[51]. Yaralanmaya karşı inflamatuvar yanıt, yetişkin memelilerde daha sonraki onarım mekanizmaları için hayati önem taşıyan hücre ve doku hareketlerinden sorumlu olan büyüme faktörü ve sitokin sinyallerinin sağlanması için gereklidir[46, 47]. Enflamasyon miktarının skar oluşumunun boyutunu belirlediğine dair kanıtlar vardır. Rahim içi enflamasyonun olmayışı, fetüslerde skarsız yara iyileşmesi teorisinin kanıtı olarak belirtilmektedir[52, 53]. Makrofajların, konak savunması, enflamasyonun desteklenmesi ve çözülmesi, apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması ve hücre çoğalmasının desteklenmesi ve yaralanma sonrasında doku restorasyonu gibi birçok işlevi vardır[54]. Yara onarımı sırasında antijen sunan hücreler ve fagositler gibi immünolojik fonksiyonlarının yanı sıra makrofajların, TGF- β , TGF- α , FGF, PDGF ve VEGF gibi çok sayıda güçlü büyüme faktörünün sentezi yoluyla başarılı bir iyileşme yanıtında tamamlayıcı bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Hücre proliferasyonunu ve yerleşik cilt hücreleri tarafından hücre dışı matriks (ECM) moleküllerinin sentezini de teşvik eder[46].

2. 4. 3. Proliferasyon

Proliferasyon aşamasında geçici matris değiştirilir ve doku defekti, çoğalan fibroblastlardan, yeni oluşan hücre dışı matriks (ECM)den ve filizlenen damarlardan (granülasyon dokusu) oluşan taze bağ dokusu ile onarıcı olarak doldurulur. Fibroblastlar fibrin lifleri boyunca doku defektine doğru filizlenir ve diğer şeylerin yanı sıra hyaluronik asit, prokollajen ve kondroitin sülfat salgılar. Bu maddeler yeni ortaya çıkan hücreler ve vasküler açıdan zengin granülasyon dokusunun matriks bileşenlerini oluşturur. Makrofajlar ve keratinositler tarafından salgılanan VEGF, bFGF, EGF ve PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü) anjiyogenezin oluşumu ve ardından vasküler filizlenmenin indüksiyonunu sağlarlar. Yara kenarlarından ve cilt eklerinden başlayarak, yara yüzeyinin yeniden epitelizasyonu keratinositlerin çoğalması ve migrasyonu yoluyla başlar (Şekil 3)[55].

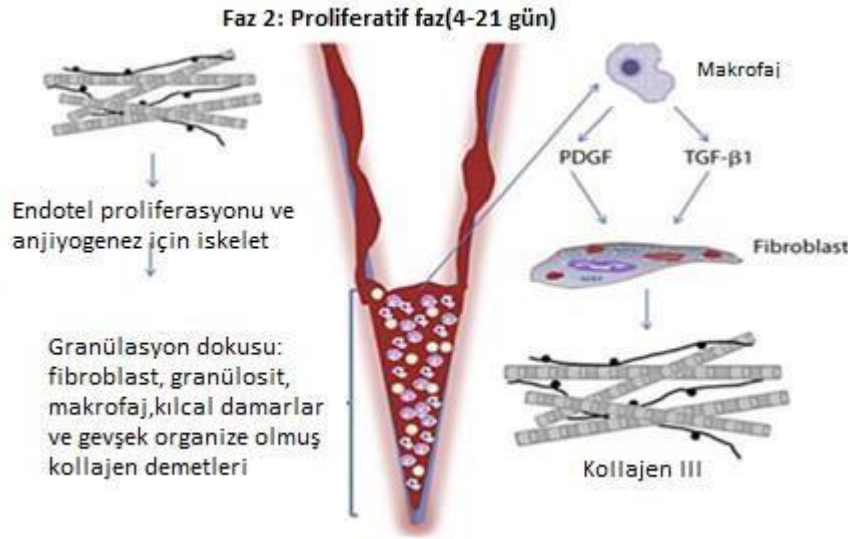
2. 4. 4. Granülasyon

Çevre dokudan göç eden makrofajlar, büyüme faktörleri aracılığıyla fibroblastların ve kan damarlarının göçünü düzenler ve böylece fibroplazi ve anjiyogenezin karmaşık sürecini kontrol eder. TGF- β , PDGF ve IL-1 tarafından uyarılan göç eden ve çoğalan fibroblastlar, kolajen ve matris proteinleri üretmeye başlar ve böylece yavaş yavaş geçici matrisin yerini alır. Ayrıca fibroblastlar baskın olan tip III kollajenle beraber ECM'nin önemli bileşenlerini de üretirler. Bunların bazıları Fibronektin, vitronektin, glikozaminoglikanlar (hyaluronik asit)

ve glikoproteinler (proteoglikanlar) dir. Geçici ECM büyüme faktörleri ve sitokinler için önemli bir rezervuardır ve dolayısıyla yeni oluşan fibroblastlara, endotelial hücrelere ve keratinositlere aktivasyon, hücre bölünmesi, göç ve farklılaşma için önemli sinyaller sağlar[56].

2. 4. 5. Anjiyogenez, Neovaskülarizasyon

Yeni kan damarlarının oluşumu daha çok makrofajlar, trombositler ve endotelial hücrelerden salgılanan büyüme faktörleri tarafından uyarılır. Anjiyogenezis bFGF, TGF- β , VEGF gibi büyüme faktörlerinin yanı sıra lokal yara ortamından (hipoksi, asidoz, yüksek karbondioksit kısmi basıncı ve laktat seviyeleri) da etkilenmektedir[57]. Endotel hücreleri, yaralı hücrelerden salgılanan bFGF tarafından prokollajenaz oluşturmak üzere uyarılır ve hasarlı bazal membrandan yaraya göç edebilir, çoğalabilir, yeni kan damarları oluşturabilir ve zengin dallanmış bir fibrin matriksi ile bunların içinden büyüyebilir. Genç kan damarları, onarıcı süreçler için gereken besinleri ve oksijeni sağlar. Damar halkalarının yoğun kümelenmesi ise granülasyon dokusuna tipik granüler görünümünü verir (şekil 3) [55].

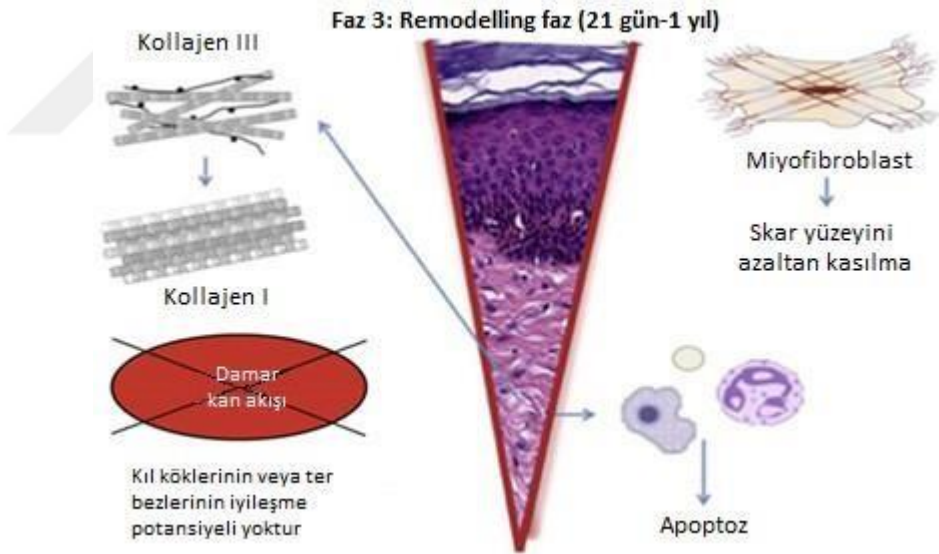


Şekil 3: Çoğalma aşaması; Trombüsün organizasyonu, büyüme faktörlerinin salgılanması, kollajen III sentezi ve anjiyogenezin başlaması[46].

2. 4. 6. Remodelling

Yeniden yapılanma, yara iyileşmesinin son aşamasıdır ve yaralanmadan sonraki 21. günden bir yıla kadar gerçekleşir. Granülasyon dokusunun oluşumu hücrelerin apoptozu ile

durur. Bu nedenle olgun bir yara hem avasküler hem de aselüler olarak karakterize edilir[46]. Yaranın olgunlaşması sırasında ECM'nin bileşenleri belirli değişikliklere uğrar. Proliferatif fazda üretilen Kollajen III'ün yerini artık daha güçlü olan Kollajen I almıştır (Şekil 4). Bu tip kollajen küçük paralel demetler halinde yönlendirilmiştir ve bu nedenle sağlıklı dermisteki sepet örgüsü kollajenden farklıdır[58]. Daha sonra miyofibroblastlar kollajene çoklu bağlanmalarıyla yara kasılmalarına neden olur ve gelişen skar yüzeyinin azaltılmasına yardımcı olur[49, 50, 58]. Ayrıca anjiyojenik süreçler azalır, yara kan akışı azalır ve akut yara metabolik aktivitesi yavaşlar ve sonunda durur. Fetal yara iyileşmesinin aksine, yara kapandıktan sonra asla tam olarak iyileşmeyecek bazı cilt bileşenleri vardır. Saç folikülleri veya ter bezleri gibi subepidermal uzantıların, ciddi yaralanmalardan sonra iyileşme veya yeniden büyüme potansiyeli yoktur. Ortaya çıkan skarın epidermisi, normalde alttaki bağ dokusu matrisine bağlanan ve epidermisin dermise sıkı bağlantısından sorumlu olan rete çivilerinin bulunmaması nedeniyle yara iyileşmesinden sonra hasar görmemiş deriden farklıdır[41].



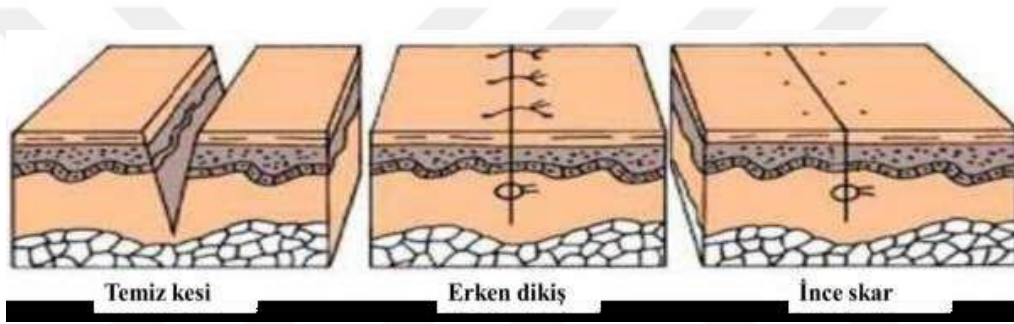
Şekil 4: Remodelling; Rejeneratif süreçler kaybolur ve bunu bağ dokusunun yeniden düzenlenmesi ve kasılma tepkisi takip eder[46].

2. 5. Yara İyileşmesi Tipleri

Yara kapama tipleri primer, sekonder ve tersiyer (gecikmiş primer) olmak üzere üç şekilde olur[59].

2. 5. 1. Primer Kapama

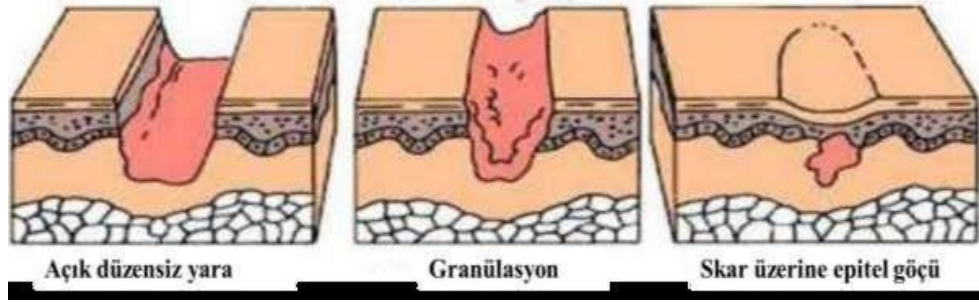
Birincil kapatmayla iyileşen cerrahi yaralar, genellikle dikiş veya zımba kullanılarak kenarların bir araya getirildiği ameliyatla oluşturulan kesilerdir[60]. Başka bir deyişle; yara oluştuktan sonra 12-24 saat içerisinde dikiş,doku yapıştırıcısı,bantlar veya mekanik bir cihaz yardımı ile doğrudan kapatılan yara türüdür. Örnek olarak temiz cerrahi insizyon,temiz lserasyon verilebilir. Oluşan yaradaki iyileşme sürecinde, fibrozisin baskın rol oynadığı epitelial rejenerasyon oluşmaya başlar ve bütün aşmalar (hücre proliferasyonu, kollajen metabolizması, matriks metaloproteinaz aktivitesi, hücre dışı matrisin bozulması dahil) dengeli bir şekilde ilerlediği için yara daha iyi iyileşir,hızla tam kapanmaya doğru ilerler (şekil 5)[61].



Şekil 5: Primer yara iyileşmesi[62].

2. 5. 2. Sekonder Kapama

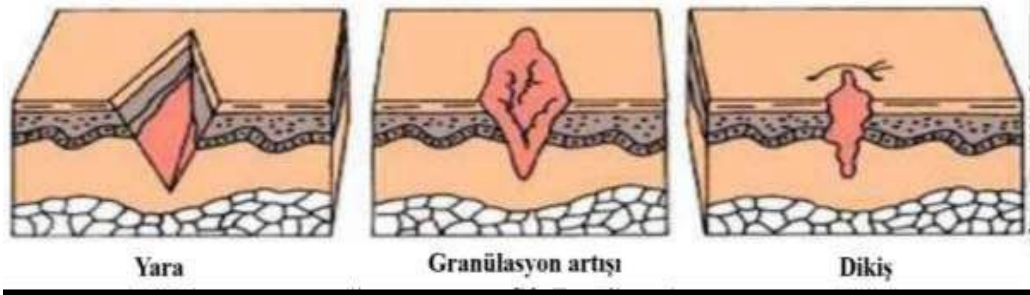
Sekonder yara iyileşmesi, doku defektinin ve enfeksiyon riskinin fazla olduğu ve yara dudaklarının bir araya getirilemeyip yaranın açık iyileşmeye bırakıldığı kapanma şeklidir. Doku defekti fazla olduğu için iyileşme süresi zor,karmaşık ve primer kapamaya göre daha uzundur. Ayrıca primer kapamaya kıyasla enflamatuvar reaksiyon daha şiddetlidir ve yara kontraksiyonu, granülasyon dokusu miktarındaki artış nedeniyle daha fazladır[63]. Yara iyileşmesi 4-8 haftaya kadar sürebilir. Örnek olarak perianal fistülotomi ve pilonidal sinüs vakalarında primer kapama yapılmadığı durumlarda yara sekonder iyileşmeye bırakılabilir (Şekil 6)[64].



Şekil 6: Sekonder yara iyileşmesi[62].

2. 5. 3. Tersiyer (Gecikmiş Primer) Kapama

Geniş doku hasarı ve mikroorganizmalar tarafından kontamine olan yaralarda yaradaki enfeksiyon riskini azaltmak için yara, 4-5 gün açık bırakılır. Ardından primer iyileşmesi için kapatıldığı iyileşmeye tersiyer iyileşme ya da gecikmiş primer kapama denir. Tersiyer iyileşmede yara açık bırakıldığı süreçte debride edilip granülasyon dokusunun oluşması için beklenir ve sekonder iyileşmeye bırakılır. Yaradaki enfeksiyon oluşma riski ve granülasyon göz önünde tutularak, yara dikilir ve primer iyileşmeye bırakılır[62]. Tersiyer kapamaya bırakılan yaralarda, kollagen metabolizması etkilenmediği için yara gerilim gücünde değişiklik olmaz. Bu gruba ısırklar, periton kirlenmesi olan batın yaraları örnek verilebilir (Şekil 7)[65].



Şekil 7: Tersiyer yara iyileşmesi[62].

2. 6. Cerrahi Yara Sınıflandırılması

Yaralar, yapılan cerrahi işlemlere bağlı olarak patojen mikroorganizma ile kontaminasyon risk durumuna göre temiz yara, temiz kontamine yara, kontamine yara ve kirli yara olarak dört sınıfta incelenir.

2. 6. 1. Temiz Yaralar

Enflamasyonla karşılaşılmayan, solunum, beslenme, genitoüriner yollara veya orofaringeal boşluğa girilmeyen, enfektif olmayan ameliyat yaralarıdır. Ayrıca bu vakalar elektif ve öncelikle kapalı olup gerektiğinde kapalı drenaj sistemi ile drenajı yapılmaktadır.

2. 6. 2. Temiz Kontmine Yaralar

Solunum, sindirim, genital veya idrar yollarına kontrollü koşullar altında ve belirgin bir kontaminasyon olmaksızın girilen ameliyat yaralarıdır. Spesifik olarak, safra yolu, apendiks, vajina ve orofarinks ile ilgili operasyonlar, herhangi bir enfeksiyon kanıtı olmaması veya steril teknikte büyük bir bozulma ile karşılaşılmasa koşuluyla bu kategoriye dahil edilir.

2. 6. 3. Kontamine Yaralar

Taze, kazara oluşan yaralar, steril tekniğin büyük ölçüde bozulduğu veya gastrointestinal sistemden büyük miktarda sızıntının olduğu operasyonlar ve akut, pürülan olmayan inflamasyonla karşılaşılacak kesiler.

2. 6. 4. Kirli Yaralar

Kirli yaralarda enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların operasyon öncesinde operasyon alanında mevcut olduğu düşünülmektedir. % 30 lara varan oranda cerrahi alan enfeksiyonu gelişmektedir. Cansız doku bulunduran eski travmatik yaralar ve bunları içeren mevcut klinik enfeksiyonlar, iç organ perforasyonları veya her türlü peritonit kirli yaralar sınıfına girer[66].

2. 7. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Birçok faktör yara iyileşmesini olumlu veya olumsuz etkilemektedir. Bunları lokal faktörler ve sistemik faktörler olarak iki grupta inceleyebiliriz.

2. 7. 1. Lokal Faktörler

Cerrahi Teknik: Yara iyileşmesindeki en önemli faktörlerden biridir. Steriliteye dikkat edilmesi, sütür ve diğer materyallerin uygun seçilmesi, yara gerginliğinin ayarlanması, yeterli debridman yapılması, sütürlerin uygun sıklıkta konulması ve cerrahi disipline uygun işlem yapılması yara iyileşmesindeki önemli faktörlerdendir[67, 68].

İskemi: Doku iyileşmesi için besleyici elemanların yeterli olması gerekir. Nötrofiller, lökosit, fibroblast ve enflamasyon mediatörlerinin yara bölgesine göçündeki ve

fagositik aktivitedeki aksaklık doku moksijenasyonunu bozabileceği için yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca ileri yaş periferik vasküler hastalıklar, dolaşım bozuklukları, yarada nekrotik doku varlığı ve sık sütür atılması da yara yeri dolaşımını ve oksijenasyonunu bozabilmektedir[68].

Yabancı Cisim: Yabancı cisimler inflamatuvar yanıtta uzamaya, yara yeri enfeksiyonuna ve iyileşmesinde gecikmeye neden olurlar[69].

Doku Oksijenasyonu: Oksijen, hücre metabolizması, özellikle de ATP yoluyla enerji üretimi için önemlidir ve neredeyse tüm yara iyileşme süreçleri için kritik öneme sahiptir. Yaraların enfeksiyondan korunmasını sağlar, anjiyogenezi indükler, keratinosit farklılaşmasını, göçünü ve yeniden epitelizasyonunu artırır, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır ve yara kasılmasını destekler. Oksijenizasyonun sağlanamadığı yaralarda iyileşme gecikir. Yaralanma sonrası geçici hipoksi yara iyileşmesini tetikler, ancak uzun süreli veya kronik hipoksi yara iyileşmesini geciktirir[70, 71]. Akut yaralarda hipoksi, yara iyileşme sürecinin birçok yönünü uyaran bir sinyal görevi görür. Hipoksi, makrofajlardan, keratinositlerden ve fibroblastlardan sitokin ve büyüme faktörü üretimini indükleyebilir. Hipoksiye yanıt olarak üretilen sitokinler arasında PDGF, TGF- β , VEGF, TNF- α ve endotelin-1 yer alır ve yara iyileşmesinde hücre proliferasyonu, migrasyonu ve kemotaksisinin ve anjiyogenezin önemli destekleyicileridir. Normal olarak iyileşen yaralarda, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit (O_2) gibi reaktif oksijen türleri (ROS)'nin, hücre hareketliliği, sitokin eylemi (PDGF sinyal iletimi dahil) dahil olmak üzere yara iyileşmesi ile ilişkili temel süreçleri uyarmak için hücrelerarası haberciler olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Hem hipoksi hem de hiperoksi, ROS üretimini artırır, ancak artan ROS seviyesi, faydalı etkiyi aşar ve ek doku hasarına neden olur[70]. Özetle, optimum yara iyileşmesi için uygun oksijen seviyesi çok önemlidir. Hipoksi, büyüme faktörlerinin salınması ve anjiyogenez gibi yara iyileşmesini uyarırken, iyileşme sürecini sürdürmek için oksijene ihtiyaç vardır[71]. Bazen doku hipoksisinin etkisinin üstesinden gelebilen terapötik seçeneklerden biri hiperbarik oksijen tedavisidir (HBOT)[70]. HBOT hipoksik yaralar için etkili bir tedavi olabilirken, kullanılabilirliği sınırlıdır.

Enfeksiyon: Kontaminasyon, yara üzerinde çoğalmayan organizmaların varlığı, kolonizasyon ise yara üzerinde doku hasarı olmadan çoğalan mikroorganizmaların varlığı olarak tanımlanır. Lokal enfeksiyon/kritik kolonizasyon, mikroorganizma replikasyonunun ve lokal doku yanıtlarının başlangıcının olduğu bir ara aşamadır. İnvaziv enfeksiyon, bir yara

içinde çoğalan organizmaların varlığı ve bunu takip eden konakçı hasarı olarak tanımlanır[72]. İnflamasyon, yara iyileşme sürecinin normal bir parçasıdır ve kirletici mikro organizmaların uzaklaştırılması için önemlidir. Ancak etkili dekontaminasyonun yokluğunda mikrobiyal temizlenme tamamlanmadığından inflamasyon uzayabilir. Hem bakteriler hem de endotoksinler, interlökin-1 (IL-1) ve TNF-a gibi pro-inflamatuar sitokinlerin uzun süreli yükselmesine yol açabilir ve inflamatuvar fazı uzatabilir. Bu devam ederse yara kronikleşebilir ve iyileşmeyebilir. Bu uzun süreli inflamasyon aynı zamanda ECM'yi bozabilen bir proteaz ailesi olan matriks metaloproteazların (MMP)'ler seviyesinin artmasına da yol açar. Artan proteaz içeriğiyle paralel olarak doğal olarak oluşan proteaz inhibitörlerinin seviyesinde de azalma meydana gelir. Proteaz dengesindeki bu değişim, kronik yaralarda ortaya çıkan büyüme faktörlerinin hızla bozulmasına neden olabilir[72, 73]. Diğer enfektif süreçlere benzer şekilde, enfekte yaralardaki bakteriler, kendi kendine salgılanan hücre dışı polisakkarit matrisine gömülü karmaşık toplanmış bakteri toplulukları olan biyofilmler formunda meydana gelir[72]. Olgun biyofilmler korumalı mikro ortamlar geliştirir ve geleneksel antibiyotik tedavisine daha dirençlidir. *Staphylococcus aureus* (S. aureus), *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) ve β -hemolitik streptokoklar, enfekte ve klinik olarak enfekte olmayan yaralarda yaygın olarak görülen bakterilerdir[72, 74]. P. aeruginosa ve Stafilocokların yaralardaki bakteriyel enfeksiyonlarda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Birçok kronik ülser, P. aeruginosa içeren biyofilmlerin varlığı nedeniyle muhtemelen iyileşmez, böylece bakterileri istilacı polimorfonükleer nötrofillerin (PMN'ler) fagositik aktivitesinden korur. Bu mekanizma, antibiyotiklerin kronik yaralara çare olarak başarısızlığını da açıklamaktadır[75].

Ödem: ödeme bağlı olarak dokularda kapiller geçirgenlik ve oksijenasyon bozulur. Yara iyileşmesine olumsuz etkiler. Bununla birlikte dokuda kapiller dolaşımı bozarak iskemiye de neden olmaktadır[69].

Radyasyon: Radyasyon, özellikle tüm vücut iyonlaştırıcı ışınlama (WBI), geniş gastrointestinal hasar, hematopoietik ve immünolojik baskılanma olarak kendini gösteren akut radyasyon sendromuna (ARS) yol açar[76]. Gastrointestinal hasar, metabolik atıkların atılımını ve normal yara iyileşmesi için gerekli olan protein gibi maddelerin sentezinden sorumlu besin maddesinin emilimini azaltır ve bakterilerin kana infiltrasyonunu artırarak sistemik enfeksiyona veya çoklu organ fonksiyon bozukluklarına yol açar[77]. Radyasyona bağlı hematopoietik hasar, kan dolaşımındaki kırmızı kan hücrelerinin (RBC), beyaz kan

hücrelerinin (WBC) ve trombositlerin (PLT) sayısını azaltabilir ve bu da açıkça anemi, kanama ve enfeksiyonla sonuçlanır[78]. Bu arada radyasyon, kemik iliği veya diğer hematopoietik dokularda bulunan kök hücrelerin keskin bir şekilde azalmasına neden olur[79]. Bu tür hematopoietik hasar yara iyileşmesini yavaşlatır[80]. Ek olarak radyasyon dalak ve timus fonksiyonlarını yok eder, normal bağışıklık fonksiyonunu bozar, bu da yara iyileşmesinin bozulmasına katkıda bulunur. Bununla birlikte radyasyon, DNA sentezini inhibe ederek, hücre döngüsünü uzatarak, endoteliyositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu bozarak, neovaskülarizasyon ve kollajen sentezini azaltarak ve son olarak yara onarımını ve yeniden şekillenmesini geciktirerek doğrudan derinin kendisine de etki eder[81]. Aksi takdirde, radyasyonun neden olduğu gecikmiş yara iyileşmesi, bölgedeki bazı hücreler tarafından salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi bazı büyüme faktörlerinin aşağı regülasyonuna bağlıdır. Bu nedenle radyasyon yara iyileşmesini sistemik veya lokal olarak köreltir[82-85].

2. 7. 2. Sistemik Faktörler

İleri Yaş: Hücresel ve moleküler seviyedeki birçok klinik ve hayvan çalışması yaşa bağlı değişiklikleri ve yara iyileşmesindeki gecikmeleri incelemiştir. Sağlıklı yaşlı yetişkinlerde yaşlanmanın etkisinin yara iyileşmesinde geçici bir gecikmeye neden olduğu, ancak iyileşme kalitesi açısından gerçek bir bozulmaya neden olmadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Yaşlılarda gecikmiş yara iyileşmesi, kemokin üretiminde değişiklikler ve makrofaj fagositik kapasitesinde azalma ile birlikte yara bölgesine gecikmiş T hücresi infiltrasyonu gibi değişen bir inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Genç farelerle karşılaştırıldığında yaşlı farelerde gecikmiş yeniden epitelizeasyon, kollajen sentezi ve anjiyogenez de gözlemlenmiştir. Genel olarak, genç ve yaşlı bireyler arasında yara iyileşmesinde küresel farklılıklar vardır. İyileşme kapasitesindeki yaşa bağlı değişikliklerin incelenmesi, iyileşmenin her fazının, artan trombosit agregasyonu, artan inflamatuvar aracılardan salgılanması, makrofaj ve lenfositlerin infiltrasyonunun gecikmesi, makrofaj fonksiyonunun bozulması, büyüme hormonu salgılanmasının azalması dahil olmak üzere yaşa bağlı karakteristik değişikliklere maruz kaldığını göstermektedir[86].

Beslenme: Yüz yılı aşkın süredir beslenmenin yara iyileşmesini etkileyen çok önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir. En belirgin olanı, yetersiz beslenmenin veya belirli besin eksikliklerinin travma ve ameliyat sonrası yara iyileşmesi üzerinde derin bir etkiye

sahip olabilmesidir. Kronik veya iyileşmeyen yaraları olan ve beslenme yetersizliği yaşayan hastalar sıklıkla özel besinlere ihtiyaç duyar[87]. Protein yara iyileşmesini etkileyen en önemli besin faktörlerinden biridir. Protein eksikliği kılcal damar oluşumunu, fibroblast proliferasyonunu, proteoglikan sentezini, kollajen sentezini ve yaranın yeniden şekillenmesini bozabilir. Protein eksikliği aynı zamanda bağışıklık sistemini de etkileyerek lökosit fagositozunun azalmasına ve enfeksiyona duyarlılığın artmasına neden olur[88].

Vitamin C (L-askorbik asit), vitamin A (retinol) ve vitamin E (tokoferol) güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler gösterirler. C vitamini eksikliği azalmış kollajen sentezi ve fibroblast çoğalması, azalmış anjiyogenez ve artan kılcal kırılabilirlik ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca C vitamini eksikliği, bağışıklık sisteminin bozulup, yara enfeksiyonuna duyarlılığın artmasına da neden olur[87, 89]. Benzer şekilde A vitamini eksikliği de yara iyileşmesinin bozulmasına neden olur. A vitamininin biyolojik özellikleri arasında antioksidan aktivite, artan fibroblast çoğalması, hücrel farklılaşma ve çoğalmanın modülasyonu, artan kollajen ve hialüronat sentezi yer alır[86].

Bir antioksidan olan E vitamini, oksidasyon yoluyla tahribata karşı koruma sağlayarak hücrel membran bütünlüğünü korur ve stabilize eder. E vitamini ayrıca antiinflamatuvar özelliklere de sahiptir ve kronik yaralarda aşırı skar oluşumunu azaltmada rol oynadığı ileri sürülmüştür. Hayvan deneyleri, E vitamini takviyesinin yara iyileşmesine faydalı olduğunu göstermiştir[87].

Optimum onarım için çeşitli mikro besinlerin önemli olduğu gösterilmiştir. Magnezyum, protein ve kollajen sentezinde yer alan birçok enzim için bir ko-faktör olarak işlev görürken bakır, sitokrom oksidaz, sitozolik antioksidan süperoksit dismutaz ve kollajenin optimal çapraz bağlanması için gerekli bir ko-faktördür. Çinko, hem RNA hem de DNA polimeraz için bir kofaktördür ve çinko eksikliği, yara iyileşmesinde önemli bir bozulmaya neden olur. Prolin ve lisinin hidroksilasyonu için demir gereklidir ve bunun sonucunda şiddetli demir eksikliği kollajen üretiminin bozulmasına neden olabilir[87, 89, 90].

Seks Hormonları: Seks hormonları yaşa bağlı yara iyileşmesinde rol oynar. Yaşlı kadınlarla karşılaştırıldığında yaşlı erkeklerin akut yaraların iyileşmesinde gecikme olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yaşlı erkek ve genç insan yaraları arasındaki gen ekspresyonundaki farklılıkların neredeyse tamamen östrojen tarafından düzenlendiği bulunmuştur. Östrojen, rejenerasyon, matris üretimi, proteaz inhibisyonu, epidermal fonksiyon ve temel olarak inflamasyonla ilişkili genlerle ilişkili çeşitli genleri düzenleyerek

yara iyileşmesini etkiler. Araştırmalar, östrojenin hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşa bağlı iyileşme bozukluğunu iyileştirebildiğini, androjenlerin ise kutanöz yara iyileşmesini olumsuz yönde düzenlediğini göstermektedir[86].

Sigara: Sigara içmenin kalp ve damar hastalıkları, felç, kronik akciğer hastalığı ve birçok kanser türünün riskini arttırdığı iyi bilinmektedir. Benzer şekilde sigaranın yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri de uzun zamandır bilinmektedir[91]. Ameliyat sonrasında sigara içen hastalarda yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon, yara rüptürü, anastomoz kaçağı, yara ve flep nekrozu, epidermoliz, yaraların gerilme mukavemetinde azalma gibi çeşitli komplikasyonlarda artış görülür[91, 92]. Sigara içerisinde bulunan nikotin, karbon monoksit, hidrojen siyanür gibi maddelerin yara iyileşmesindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir[91]. Bununla birlikte farmakolojik olarak sigaranın yara iyileşmesi üzerindeki etkisi karmaşıktır ve ne tek başına nikotin ne de başka herhangi bir bileşen sigaranın yaralar üzerindeki tüm etkilerini açıklayabilir. Sigarayı bırakmanın iyileşmeyi iyileştirdiği ve yara enfeksiyonunu azalttığı bilinmektedir[93, 94]. Sigarayı bırakmakta zorlanan ameliyat hastaları için ameliyat öncesi dönemde transdermal yama kullanılması yararlı olabilir. Bir çalışma, sigarayı bırakma tedavisinde nikotin replasmanı olarak transdermal nikotin bandı kullanımının yaralarda tip I kollajen sentezini artırabildiğini göstermiştir[95]. Sigara içmenin genel olumsuz etkilerine rağmen, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar düşük dozda nikotinin anjiyogenezi artırdığını ve aslında iyileşmeyi iyileştirdiğini öne sürmektedir[96, 97].

Alkol Tüketimi: Klinik kanıtlar ve hayvan deneyleri, alkole maruz kalmanın yara iyileşmesini bozduğunu ve enfeksiyon görülme sıklığını arttırdığını göstermiştir[98]. Alkole maruz kalma, konakçı direncini azaltır ve yaralanma anında etanol zehirlenmesi, yaradaki enfeksiyona duyarlılığın artması için bir risk faktörü oluşturur[99].

Artan enfeksiyon vakasının ötesinde, alkol kullanımının iyileşmenin proliferatif fazını da etkilediği gösterilmiştir. Fare modellerinde, kandaki alkol düzeyinin 100 mg/dL olmasına neden olan tek doz alkole maruz kalma, yeniden epitelizasyonu, anjiyogenezi, kollajen üretimini ve yara kapanmasını bozduğu görülmüştür[100-103]. Bağ dokusu restorasyonu aynı zamanda akut etanol maruziyetinden de etkilenir ve kollajen üretiminin azalmasına ve yara bölgesindeki proteaz dengesinde değişikliklere neden olur[101]. Akut etanol maruziyeti, erken inflamatuvar yanıtı bozarak, yara kapanmasını, anjiyogenezi ve kollajen üretimini inhibe

ederek ve yara bölgesindeki proteaz dengesini değiştirerek yara iyileşmesinin bozulmasına neden olabilir.

Obezite: Hem bariatrik hem de bariatrik olmayan operasyonlar geçiren obez bireylerde yara komplikasyonlarının sıklığının arttığı rapor edilmiştir[104-106]. Özellikle obez hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu görülme oranı daha yüksektir. Bu komplikasyonların birçoğu deri altı yağ dokusunda meydana gelen göreceli hipoperfüzyon ve iskeminin bir sonucudur. Bu duruma antibiyotik dağıtımının azalması da neden olur. Cerrahi yaralarda, obez hastalarda sıklıkla görülen yara kenarlarındaki artan gerilim de yaranın açılmasına katkıda bulunur. Yara gerilimi doku basıncını artırarak mikroperfüzyonu ve yaraya oksijen ulaşmasını azaltır[104, 107]. Obez hastalarda yara iyileşmesinin bozulmasında ve yara komplikasyonlarında lokal koşulların yanı sıra sistemik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Obezite, bağışıklık tepkisinin bozulmasına neden olabilecek stres, kaygı ve depresyon gibi tüm durumlarla ilişkilendirilebilir[107]. Yağ dokusunun işlevi öncelikle kalori depolama olarak düşünüldü. Bununla birlikte, daha yeni bulgular, yağ dokusunun, toplu olarak adipokinler olarak adlandırılan çok çeşitli biyoaktif maddeleri salgıladığını belgelemiştir. Adipoz doku içindeki makrofajların yanı sıra adipositlerin de sitokinler, kemokinler ve leptin, adiponektin ve resistin gibi hormon benzeri faktörler dahil olmak üzere biyoaktif moleküller ürettiği bilinmektedir. Adipokinlerin bağışıklık ve inflamatuvar yanıt üzerinde derin bir etkisi vardır[108-110]. Adipokinlerin sistemik bağışıklık tepkisi üzerindeki olumsuz etkisi, iyileşme sürecini etkiliyor gibi görünür, ancak bunun için doğrudan kanıt bulunmamaktadır. Obezitede periferik kan mononükleer hücre fonksiyonunda bozulma, lenfosit proliferasyonunda azalma ve periferik sitokin seviyelerinde değişiklik olduğu rapor edilmiştir. Daha da önemlisi, periferik bağışıklık fonksiyonunda obeziteye bağlı değişikliklerin çoğu kilo kaybıyla iyileşir[111, 112].

Diyabet: Diyabet dünya çapında yüz milyonlarca insanı etkilemektedir. Diyabetik bireylerde akut yaraların iyileşmesinde belgelenmiş bir bozulma vardır. Üstelik bu popülasyon, tüm diyabetli kişilerin % 15'inde meydana geldiği tahmin edilen kronik, iyileşmeyen diyabetik ayak ülserlerini (DAÜ) geliştirmeye eğilimlidir[113]. Diyabetli kişilerde hem DAÜ'lerinin hem de akut kutanöz yaraların iyileşmesindeki bozulma, birçok karmaşık patofizyolojik mekanizmayı içerir. Venöz staz hastalığı ve basınca bağlı kronik iyileşmeyen yaralar gibi DAÜ'lere her zaman hipoksi eşlik eder[114]. Hem yetersiz perfüzyondan hem de yetersiz anjiyogenezden kaynaklanabilecek uzun süreli hipoksi durumu,

yara iyileşmesi için zararlıdır. Hipoksi, erken inflamatuvar yanıtı güçlendirebilir, böylece oksijen radikallerinin seviyelerini artırarak yaralanmayı uzatabilir[115, 116]. Hiperglisemi, radikal oksijen türleri (ROS) üretimi antioksidan kapasitesini aştığında oksidatif strese de katkıda bulunur[117]. Diyabetik yaralarda, kusurlu T hücresi bağışıklığı, lökosit kemotaksisindeki kusurlar, fagositoz ve bakterisit kapasitesindeki kusurlar ve fibroblastların ve epidermal hücrelerin işlev bozuklukları gibi çeşitli düzensiz hücresel işlevler rol oynar. Bu kusurlar, diyabetli bireylerde yetersiz bakteri temizliğinden ve gecikmiş veya bozulmuş onarımdan sorumludur[118]. Diyabetik bireylerde ortaya çıkan nöropati muhtemelen yara iyileşmesinin bozulmasına da katkıda bulunur. Sinir büyüme faktörü, P maddesi ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid gibi nöropeptitler, hücre kemotaksisini teşvik ettikleri, büyüme faktörü üretimini teşvik ettikleri ve hücrelerin çoğalmasını uyardıkları için yara iyileşmesiyle ilgilidir. Nöropeptidlerdeki bir azalma DAÜ oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak duyuşal sinirler, bağışıklık savunma mekanizmalarının modüle edilmesinde rol oynar; siniri bozulmuş ciltte lökosit infiltrasyonu azalır[118, 119]. Özetle, diyabetli bireylerde meydana gelen bozulmuş iyileşme; hipoksiyi, fibroblastlarda ve epidermal hücrelerde fonksiyon bozukluğunu, bozulmuş anjiyogenez ve neovaskülarizasyon, yüksek metaloproteaz seviyeleri, ROS ve AGE'lerden kaynaklanan hasarı, azalmış konak immün direncini ve nöropatiyi içerir.

2. 8. Kollajen ve Kollajenin Yara Yeri İyileşmesine Etkisi

Kollajen insan vücudunda en çok bulunan proteindir. ECM'nin önemli bir bileşenidir; toplam vücut proteininin 1/3'ünü ve insan derisinin kuru ağırlığının 3/4'ünü oluşturur. Kollajen molekülleri fibroblastlar tarafından sentezlenir ve birlikte üçlü sarmal bir yapı oluşturan üç polipeptit zincirinden oluşur. Zincirlerin proteolitik işlenmesi ve kovalent çapraz bağlanması, ECM'yi oluşturan daha büyük fibrillerin ve liflerin oluşmasına olanak tanır ve cilde ve diğer bağ dokularına olağanüstü gerilme mukavemeti ve yapısal destek sağlar. Kollajen, ciltte bir iskele görevi görmesinin yanı sıra, yara iyileşmesinin tüm aşamalarının düzenlenmesinde bir sinyal molekülü olarak da önemli bir rol oynar. Doğal kollajenin proteolitik bozulması ile salınan polipeptit fragmanları, kemotaktik özellikler sergiler ve makrofajlar ve fibroblastlar dahil hücrelerin farklılaşmasını, göçünü ve toplanmasını kolaylaştırır[120]. Granülasyon dokusunda ise kollajen, yara iyileşmesi için temel bileşen olarak kabul edilir. Çünkü bu dokular herhangi bir yaralanma sonrasında yüksek oranda kollajen üretirler. Ayrıca kollajen bağ dokusunun ana proteini olmakla beraber vücudun

toplam protein kütlesinin % 30'undan fazlasını oluşturur. Hücreyi canlı tutmak, yara izinin odaklaşması, hastalığın iyileşmesinde çok önemli bir rol oynar[121].

Kollajen Süperfamilyası: İnsan ve diğer omurgalı canlıların vücudu en az 20 farklı kollajen tipi barındırmaktadır[122]. Bu kollajenler farklı dokularda farklı işlevsel özelliğe sahiptir. Bunun nedeni kollajenlerin fibrinlerindeki düzenin farklı olması. Tip I-II-III konnektif doku matriksinin temel kollajenleridir. Ligamenlerde, tendonlarda, kemikte, deride, fibröz kıkırdakta ve fasyada daha çok tip I kollajen bulunur. Kondrositler için markır olan ve ağırlıklı olarak hiyalin ve elastik kıkırdakta bulunan kollajen tipi ise tip II dir. Yara iyileşmesinde en erken ortaya çıkan tip III kollajen ise karaciğer, dalak ve granülasyon içeren dokularda bulunur[123]. Tip IV, VI-X ve XII-XIX nonfibriler yapıdadır. Tip IX, XII, XIV, XVI ve XIX kendi kendine supramoleküler yapıya sahip değiller. Daha çok diğer kollajenler ile fibriller içerisine integre vaziyette işlev görürler[123-125]. Diğer kollajen tipleri yapraklar (tip IV, VIII ve X), mikroflamanlar (tip VI) ve bağlayıcı fibriller gibi bazal membrana (tip VII) tutunmasına yarayan nonfibril yapılar meydana getirirler[123, 126]. Tip XV ve XVIII kollajenler normal kollajen triple heliks dizisinde geniş kesilmeler gösterirler[123, 125]. Tip XIII ve XVII ise tek zincir özelliğine sahipler[123].

2. 9. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron) Bitkisi

Hypericum familyası ülkemizde 106 ve dünyada yaklaşık 500 den fazla çeşidi bulunmaktadır. En çok kullanılan türü ise sarı kantaron olarak bildiğimiz hypericum perforatum'dur[127].

Sarı kantaron (Hypericum Perforatum) otu birçok yerde yetişmektedir ve eskiden beri kullanılan şifalı bitkilerdendir[14, 128, 129]. Sarı kantaron (Hypericum Perforatum) daha çok diyabet ve bası yaralarında, açık yaralarda, yanıkta, astımda, hemoroitde, romatizmasal hastalıklarda ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda geleneksel olarak kullanılmaktadır[14-16]. Özellikle birçok Avrupa ülkesinde depresyon için lisanslı ve yaygın olarak reçete edilen popüler bir bitkisel ilaçtır[130]. Hypericum perforatum'un yaprak, çiçek ve dalları gibi toprak üstü kısımları şifa olarak kullanılmaktadır[131]. Yara ve yanıkların iyileşmesini hızlandırmak için kullanılan sarı kantaron yağı, taze otun güneşte veya zeytinyağında 40 gün beklemesiyle elde edilmektedir [132, 133].

Eskilerden beri fitoterapötik olarak kullanılan birçok bitki bilim ve teknolojinin gelişmesiyle özündeki bileşikler ve biyolojik etkileri açığa çıkmıştır. Sarı kantaron da detaylı

olarak araştırılan bitkilerden biri olmuştur. İçerisinde flavonoidler (hiperozit, rutin, kersetin vb), naftodiantron türevleri (hiperisin, psödohiperisin vb), floroglusinol türevleri (hiperforin, adhiperforin vb), prosiyanidinler, tanninler, esansiyel yağlar, aminoasitler, fenilpropanlar (ferulik asit, kafeik asit vb), ksantonlar ve diğer suda çözülebilen bileşikler (organik asitler, peptidler ve polisakkaritler) olduğu gösterilmiştir [134-136]. İçeriğinde barındırdığı amentoflavon, hiperforin ve hiperisin gibi maddelerin bitkiye antidepresan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antitümör ve mide koruyucu olarak kullanılmasını sağladığı görülmüştür[137].

2. 9. 1. Sarı Kantaron Bitkisinin Sağlık Alanında Kullanımı

Sarı kantaron yaklaşık 2000 yılı aşkın süredir fitoterapi alanında aktif olarak kullanılmakta ve içeriğindeki maddelerin yeni biyolojik etkileri her geçen gün bilimsel olarak açığa çıkarılmaktadır[138-142]. İçeriğinde belirlenen maddeler kimyasal ilaç üretiminde kullanılmaktadır[138]. Ön planda antidepresan etkinliği nedeniyle kullanılmakta olmasına rağmen dispepsi, karın ağrısı, travma, romatizma, ödem, enflamasyon, anksiyete, yara iyileşmesi, yanıklar, bakteriyel enfeksiyonlar, migren, baş ağrısı ve siyatik dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır[135, 140, 142-144]. Ayrıca sarı kantaron bitkisinin cilt üzerinde tolerasyon etkisi, yara ve yanıklardaki iyileştirici etkisi kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra sedatif, antiseptik, antioksidan, antispazmodik ve mide koruyucu, antibakteriyel, antiviral, antimikrobiyal, idrar söktürücü etkisi ve antitümör, antiinflamatuvar, analjezik ve hepatoprotektif etkilerinin olduğu da ortaya çıkmıştır ve literatürlerde geçmektedir[137, 138, 143, 145-148]. Sarı kantaronun yara iyileştirici etkisi binlerce yıldır bilinmektedir. Yağı ise yaralarda ve yanıklarda kullanılmaktadır ve literatürlerde yer edinmiştir [132, 145].

Sarı kantaron yarada; proliferasyon fazını hızlandırması, inflamasyonu azaltması, bileşenlerinin fibroblastları uyarması ve kollajen üretimini artırması iyileşmeye olan olumlu etkilerindendir[15, 135, 149, 150]. Kollajen sentezi, fibroblast proliferasyonu ve revaskülarizasyonu artırıp doku rejenerasyonunu artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir[151]. Yapılan başka çalışmalarda da yine fibroblast proliferasyonunu artırdığı, biyoyumlu olduğu, hücreler üzerinde proliferatif etkiye sahip olduğu, Stafilokok aureus ve Escherichia coliye karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır[149, 152]. Hypericin'in topikal kullanımı yüzeysel yanık yarasında reepitelizasyonu artırarak iyileşme süresini azalttığı bildirilmiştir[153].

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından etik kurulu ve BAP onayı alındıktan sonra hayvan deneyleri ve araştırma laboratuvarında yapıldı. Deneyde ağırlıkları yaklaşık 260-300 gr olan albino wistar cinsi 32 adet erkek sıçan kullanıldı. Kullanılan sıçanlar deney süresince sabit sıcaklıkta ve nemli ortamda barındırılıp standart yem ve su ile beslendiler.

3. 1. Deneysel Yara Modelinin Oluşturulması

Deneyde kullanılacak olan sıçanlara 50 mg/kg intramüsküler ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) verilerek genel anestezi sağlandı. Daha sonra sıçanların sırtı traş edilip önce steril serum fizyolojik sonra betadin ile temizlendi. Ardından her bir hayvanın sırtında 1x1 cm şeklinde 1 cm² lik tam kat yara oluşturuldu. Yara oluşturulurken 11 numara bisturi ve penset kullanıldı. Hayvanlar her grupta 8 sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu kuru gazlı bez ile ve diğer gruplar ilgili solüsyon ile günde iki defa pansuman yapıldı. Pansumanlar yaralar tam kapanana kadar devam etti. Tam kapanma olarak daha önce Geranamus ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma baz alındı. Bu çalışmaya göre makroskobik olarak bakıldığında yara yerinde kabuk olmaksızın pembe görünüm olması reepitelizasyon ve yara iyileşmesinin tamamlanmış olduğunu gösterdi[154]. Çalışma sonucunda elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılıp SPSS programından yararlanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

1. Grup (Sham): Bu grup kontrol grubu olup sıçanların yaraları sadece steril gazlı bez ile kapatıldı.

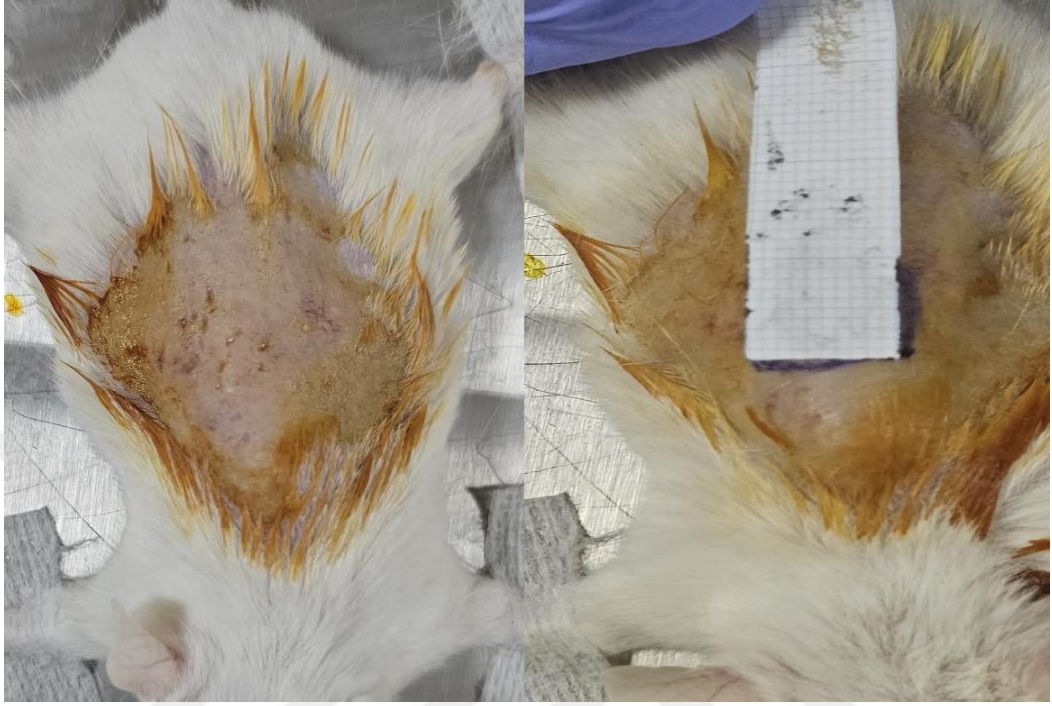
2. Grup (SF): Bu gruptaki sıçanların yaraları günde iki kez serum fizyolojik ile pansuman yapıldı.

3. Grup (KP): Bu gruptaki sıçanların yaraları günde iki kez kollajenaz pomad ile pansuman yapıldı.

4. Grup (SK): Bu gruptaki sıçanların yaraları günde iki kez sarı kantaron yağı ile pansuman yapıldı.

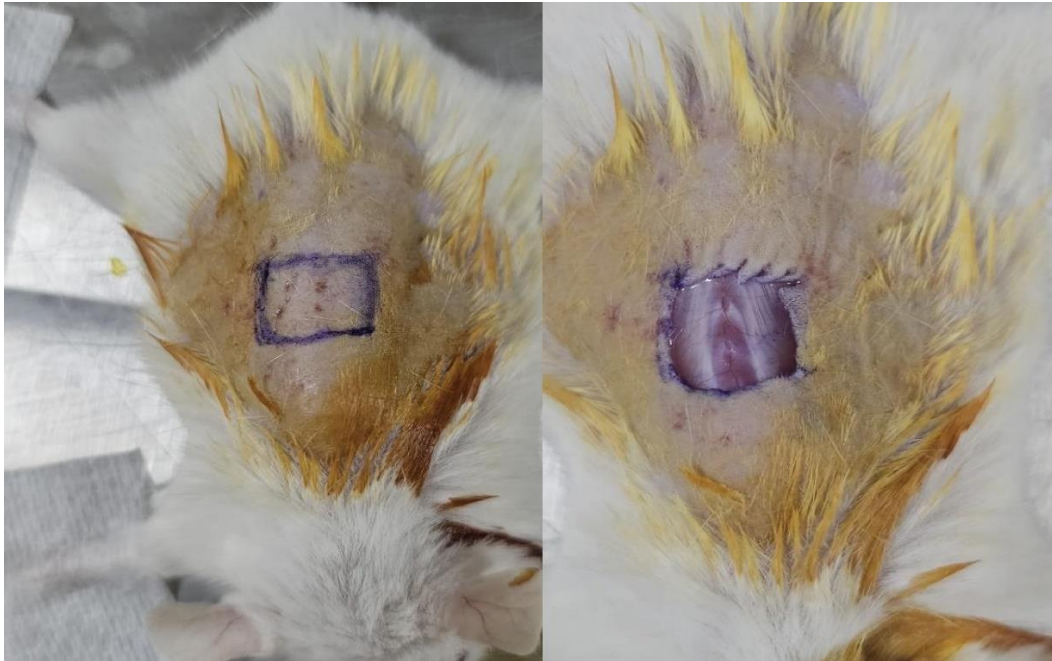
Pansumanı yapılan hayvanlar tek tek kafeslerine alınıp takipleri yapıldı.

Resim 1: A; sıçanların sırtının temizlenmesi. B ve C; oluşturulacak yaranın ölçüm kağıdı ile sınırlarının belirlenmesi. D; deneysel yara modelinin oluşturulması



A

B



C

D

3. 3. Yöntem

Pansuman için kullanılan kollajenaz pomat ve sarı kantaron yağı 40*10 cm'lik gazlı beze 10 gr sürülerek homojen emdirildi. Daha sonra gazlı bezler 4 cm² olacak şekilde parçalara bölündü ve dolayısıyla her bir parçada yaklaşık 0. 1 mg kollajenaz pomad veya sarı kantaron yağı mevcuttu. Pansumanlar bu 4 cm² lik gazlı bezlerle yapıldı. Pansumanlar sabah (08. 00) akşam (18. 00) olmak üzere günde iki defa yapıldı. Yara iyileşmesi tamamlanıncaya kadar pansumanlara devam edildi. Yara alanları 3, 7, 10, 14 ve 21. günlerde asetat kağıdı ile çizilip Walker formülü kullanılarak yara alanları hesaplandı[155].

X Gündeki Yara Alanı

Walker formülü: % Yara Alanı = ----- 100

İlk Gün Ölçülen Yara Alanı

Yara İyileşme oranı= 100- % Yara Alanı

Postoperatif 14. günde sıçanlar 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbşı, Türkiye) intramüsküler verilerek genel anestezi sağlandı. Ardından yara yerlerinden tam kat punch biyopsi örneği alındı. Örnekler % 10 luk formaldehit solüsyonları içerisinde patoloji labaratuvarına taşındı. Patolojik inceleme Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi patoloji bölümünde gerçekleştirildi. Parafin bloklar hazırlanıp histopatolojik inceleme yapıldı. Morfolojik olarak yara yerindeki enflamasyon, damar proliferasyonu, fibrozis, epitelizasyon ve granülasyon değerlendirildi. Hazırlanan parafin bloklar hematoxilen eozin ve masson trikrom (anilini blue) ile boyandı ve ışık mikroskopi ile incelendi. Fotoğraflar bu mikroskopa monte edilen bilgisayardan alındı.

28. günde deney tamamlandıktan sonra yüksek doz anestezi verilerek sıçanlar sakrifiye edildi.

Resim 2: A ve B; pansumanı yapılan sıçanların kafeslerine alınması. C ve D; şeffaf kağıda yara alanının çizilip ölçüm kağıdında hesaplanması.



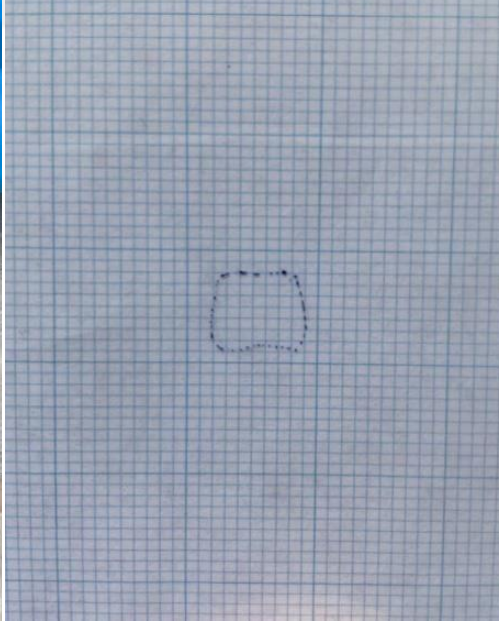
A



B



C



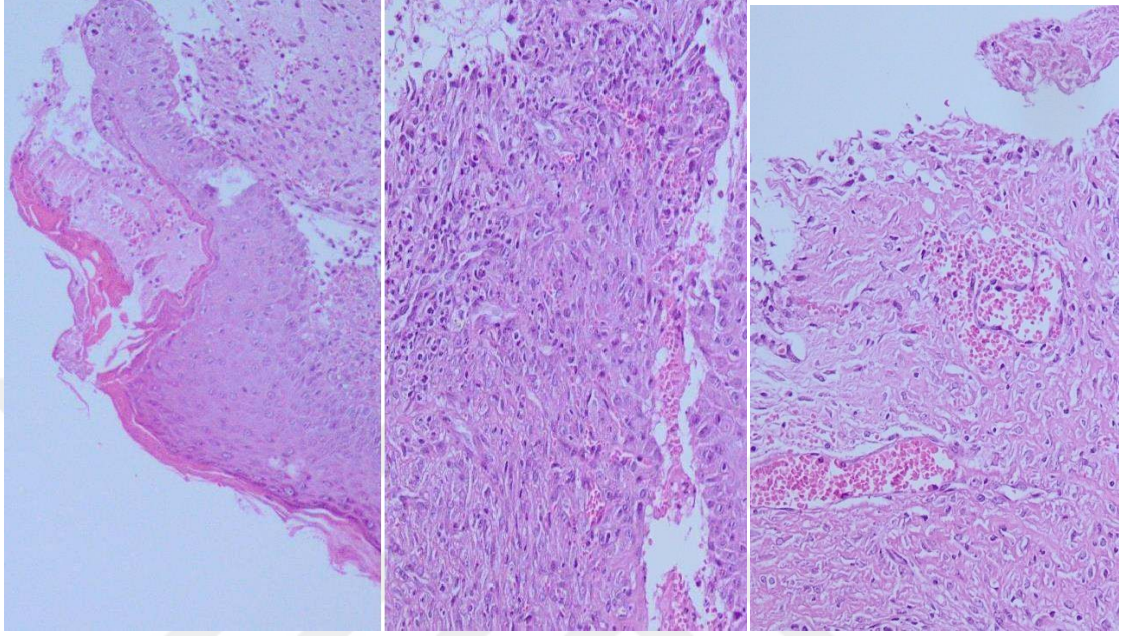
D

3. 4. Histopatolojik Olarak İncelenmesi

Histopatolojik inceleme tam kat punch biyopsi alındıktan sonra % 10'luk formaldehit içerisinde ayrı ayrı kaplarda patoloji laboratuvarına taşındı. Parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom ile 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Hematoksilen-eosin ve masson trikrom (anilini blue) ile boyandı. Histopatolojik inceleme tek bir patolog tarafından yapıldı ve gruplar bilinmeden, gruplar arasında da rastgele seçim yapılarak değerlendirme yapıldı. Doku örnekleri incelenirken inflamasyon, damar proliferasyonu, fibrozis, epitelizasyon ve granülasyon değerlendirildi. Değerlendirilme var yada yok olarak yapıldı.



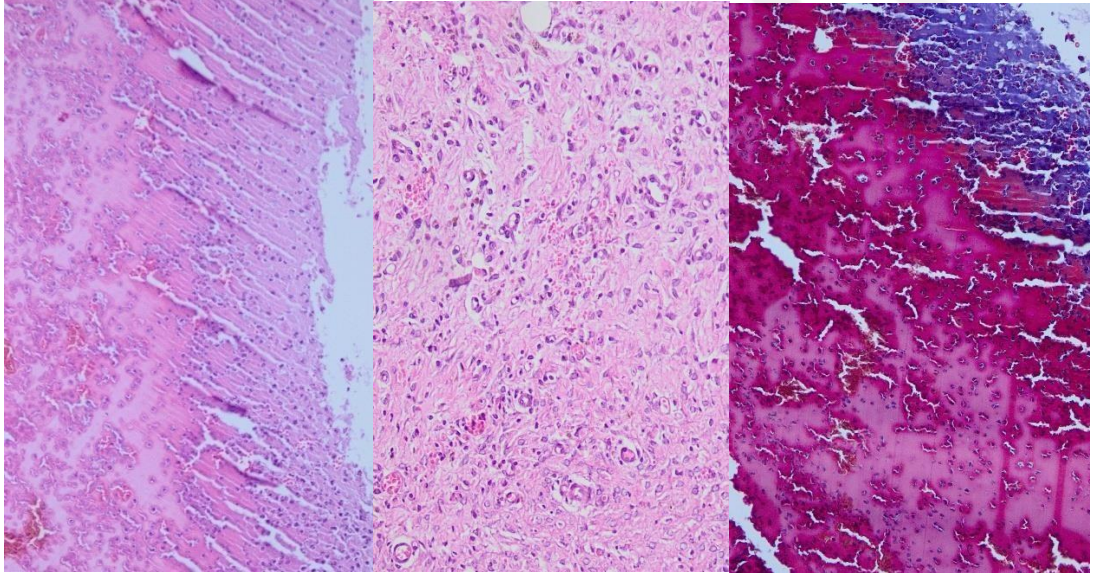
Resim 3: A Epitelizasyon (H+E X 100) **B** Granülasyon (H+E X 200) **C** Damar Proliferasyonu (H+E X 200) **D** Fibrozis ve Enflamasyon (H+E X 200) **E** Granülasyon ve Enflamasyon (H+E X 200) **F** Fibrozis (MTK X 200)



A

B

C



D

E

F

3. 5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışma için parametre ve biyobelirteç değerlerinde deneysel müdahaleden kaynaklanan farklılık, etki büyüklüğü (Eta- η^2) kullanılarak belirlendi. Bu çalışmada, etki büyüklüğü 0. 80 (η^2 ile hesaplandı), alfa=0. 05 ve güç=0. 83 alınarak istatistiksel güç analizi G-power (version 3. 8) programı kullanılarak yapıldı ve gerekli olan toplam minimum örnek sayısı 32 olarak belirlendi. Nicel verilerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma ile özetlenirken nominal değişkenler frekans ve yüzde ile özetlendi. Nicel değişkenlerin ölçüm sonuçlarının kontrol ve deney grupları arasındaki farklar, tek yönlü ANOVA analizi kullanılarak incelendi. Daha sonra grupların popülasyon varyanslarının eşitliği varsayımı sağlandığında Tukey HSD post-hoc testi, aksi durumda ise Games-Howell post-hoc testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin ölçüm sonuçlarının kontrol ve deney grupları arasındaki farklılığı Ki-kare testi ile analiz edildi. Nicel ölçüm sonuçlarının kontrol ve deney gruplarındaki dağılımını göstermek için histogram grafiği grafikleri kullanıldı. Tüm grafikler % 95 güven düzeyinde oluşturulmuştur ve hata çubukları ± 2 standart sapma genişliğini göstermektedir. Anlamlılık değerleri testlerin iki kuyruklu hipotezine göre hesaplandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (versiyon 26. 0, SPSS Inc, Chicago) paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4. 1. Yara Alanlarının Ölçüm Skalası ve Histopalojik Sonuçlar

1. Grup: Yaraların sadece kuru gaz ile kapatılarak pansumanı yapılan grupta 21. gün sonunda tamamen kapanan yara yeri olmadı. Walker formülü ile hesaplanan yara alan skorları Tablo 1’de verildi.

Tablo 1: Sham (kontrol) grubu yara alanları ölçüm skalası

	0. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün	21. Gün
K1	100	75	62	35	24	4
K2	100	81	66	40	26	6
K3	100	78	63	36	24	4
K4	100	83	68	42	27	6
K5	100	79	63	38	26	5
K6	100	86	70	45	28	7
K7	100	72	60	33	21	3
K8	100	75	61	34	22	5

2. Grup: Serum fizyolojik ile pansumanı yapılan grup. Sıçanlardan 21. gün sonunda yara yeri tamamen kapanan olmadı. Walker formülü ile hesaplanan yara alanları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: SF grubu yara alanları ölçüm skalası

	0. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün	21. Gün
SF1	100	70	59	30	17	3
SF2	100	73	63	32	21	4
SF3	100	71	61	32	18	5
SF4	100	74	64	33	22	5
SF5	100	75	65	35	23	6
SF6	100	72	62	34	20	4
SF7	100	70	61	31	19	5
SF8	100	76	60	30	17	3

3. Grup: Bu gruptaki ratların yara yerleri kollajenaz pomad ile pansuman yapıldı. Yirmi birinci günde sıçanlardan bir tanesinin yüzey alanı kapanıp yara yeri iyileşmesi tamamlandı. Walker formülü ile hesaplanan yara alanları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Kollajenaz pomad grubu yara alanları ölçüm skalası

	0. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün	21. Gün
KP1	100	63	46	25	13	2
KP2	100	66	52	27	15	3
KP3	100	68	54	27	15	4
KP4	100	61	43	23	12	0
KP5	100	64	44	24	13	1
KP6	100	68	56	28	16	4
KP7	100	65	48	26	14	2
KP8	100	62	45	22	12	1

4. Grup: Pansumanları sarı kantaron yağı ile yapılan grup olup 21. günde bu gruptaki deneklerden iki tanesinde yara iyileşmesi tamamlandı ve yara yeri kapandı. Diğer altı deneğin yara yeri 21. günden sonra kapandı. Walker formülü ile hesaplanan yara alanları Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4: Sarı kantaron yağı grubu yara alanları ölçüm skalası

	0. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün	21. Gün
SK1	100	60	38	22	10	3
SK2	100	53	31	19	8	1
SK3	100	48	35	17	5	0
SK4	100	55	33	20	9	2
SK5	100	51	32	18	7	1
SK6	100	57	36	20	8	1
SK7	100	49	34	18	6	0
SK8	100	58	37	21	9	2

Deney hayvanlarının yara yerlerinin tamamen kapandığı günler Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Deney hayvanlarının yara yerlerinin tamamen kapandığı günler

	Sham (K)	SF	KP	SK
Sıçan1	25	24	23	24
Sıçan2	27	25	24	22
Sıçan3	25	26	25	21
Sıçan4	27	26	21	23
Sıçan5	26	27	22	22
Sıçan6	28	25	25	22
Sıçan7	24	26	23	21
Sıçan8	26	24	22	23

Histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Histopatolojik değerlendirme sonuçları

		Enflamasyon	Damar Proliferasyonu	Fibrozis	Epitelizasyon	Granülasyon
Sham (K)	var	6	6	5	4	4
Grup	yok	2	2	3	4	4
SF	var	6	5	6	4	5
Grup	yok	2	3	2	4	3
KP	var	3	4	8	5	5
Grup	yok	5	4	0	3	3
SK	var	2	4	8	6	6
Grup	yok	6	4	0	2	2

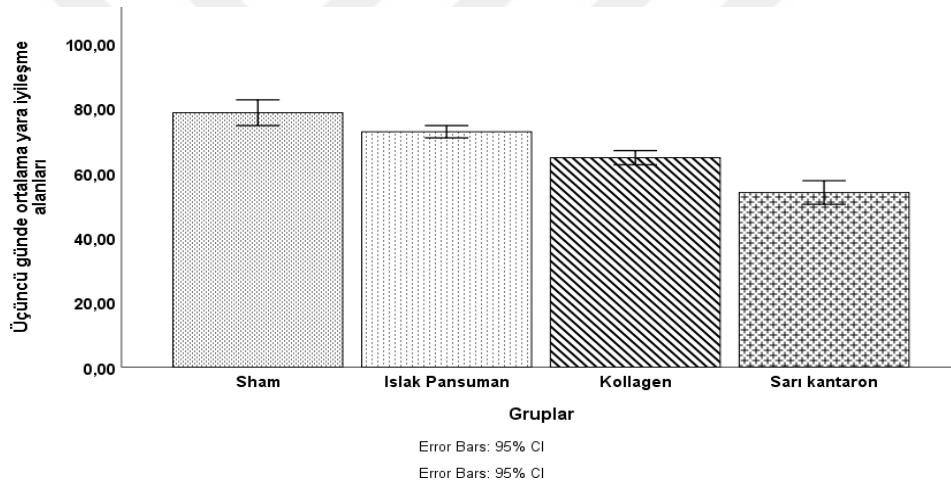
4. 2. İstatistiksel Veriler

Deney hayvanlarının yüzey alanları 3, 7, 10, 14 ve 21. günlerdeki verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sıfırıncı gün bütün hayvanlarda aynı değer olduğu için istatistiğe dahil edilmedi. Ayrıca yüzey alanı tamamen kapanma günleri ve histopatolojik değerlendirme sonuçları da istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tablo 7: Grupların günlere göre yara yüzölçümlerinin istatistiksel analiz sonuçları

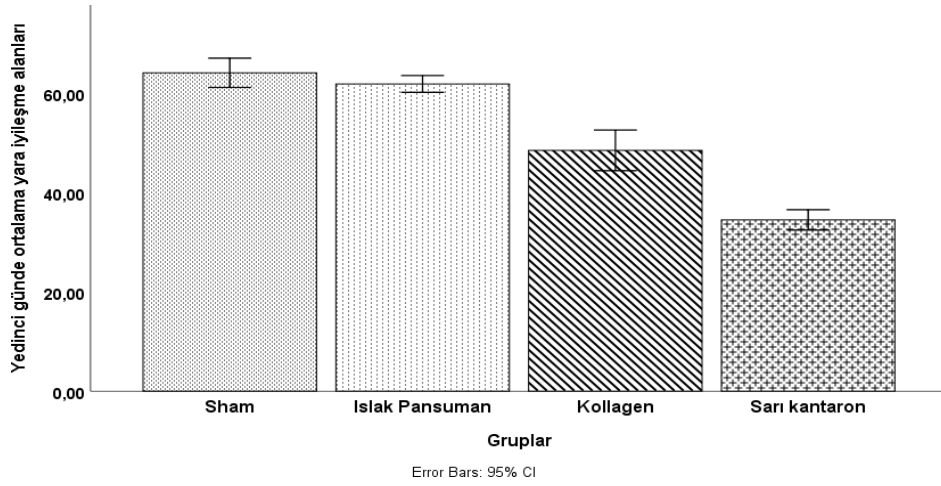
Gün	Gruplar								*p
	Sham (K)		SF		KP		SK		
	Mean	St D	Mean	St D	Mean	St D	Mean	St D	
0	100. 00	. 00	100. 00	. 00	100. 00	. 00	100. 00	. 00	-
3	78. 50 ^a	4. 75	72. 63 ^b	2. 26	64. 63 ^c	2. 62	53. 88 ^d	4. 36	<0. 001
7	64. 13 ^a	3. 52	61. 88 ^a	2. 03	48. 50 ^b	4. 90	34. 50 ^b	2. 45	<0. 001
10	37. 88 ^a	4. 19	32. 13 ^b	1. 81	25. 25 ^c	2. 12	19. 38 ^d	1. 69	<0. 001
14	24. 75 ^a	2. 43	19. 63 ^b	2. 26	13. 75 ^c	1. 49	7. 75 ^d	1. 67	<0. 001
21	5. 00 ^a	1. 31	4. 38 ^a	1. 06	2. 13 ^b	1. 46	1. 25 ^b	1. 04	<0. 001

St D: Standard Deviation



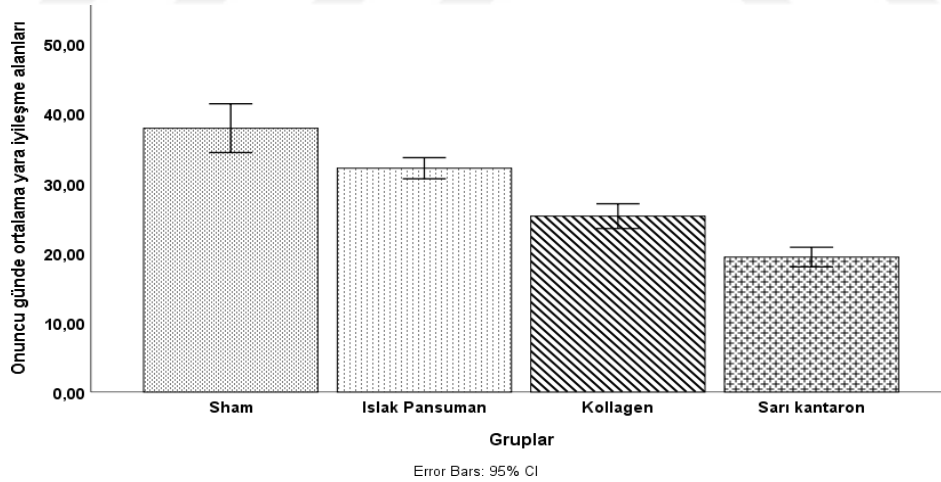
Şekil 8: Üçüncü günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları

Üçüncü günde yara alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Şekil 9). Sarı kantaron yağı grubu diğer gruplara göre yüzey alanı daha fazla kapanan gruptu. Kollajenaz pomad ile pansuman yapılan sıçanların yara alanları 3. günde kontrol grubu ve ıslak pansuman grubuna göre daha fazla kapandığı görüldü. Kontrol grubu 3. günde yara alanı en az kapanan gruptu ($p < 0.001$).



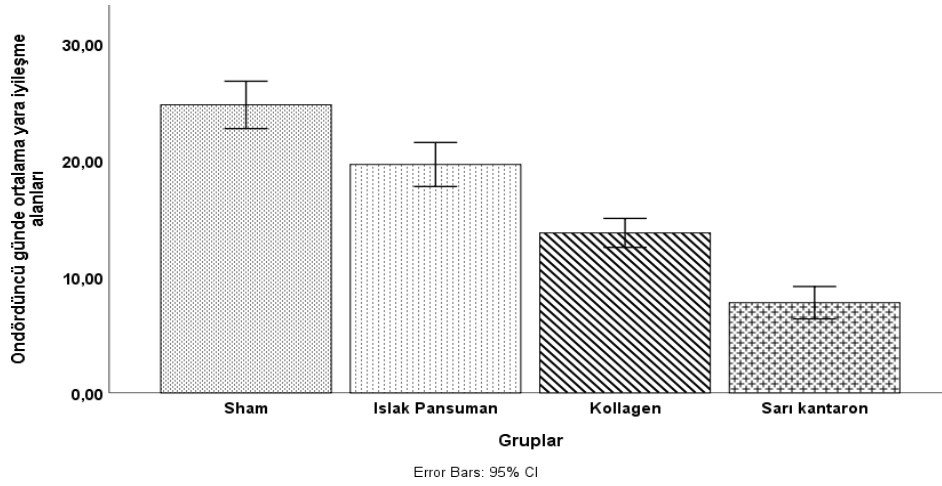
Şekil 10: Yedinci günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları

Yedinci günde yara alanlarında kapanma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde (Şekil 9) sarı kantaron yağı grubu ile kollajenaz pomad grubu diğer iki gruba göre yara yüzey alanında daha fazla küçülme olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Kontrol grubu ile ıslak pansuman grubu arasında fark görülmemiştir. Sarı kantaron yağı grubu ile kollajenaz pomad grubu arasında da fark görülmemiştir.



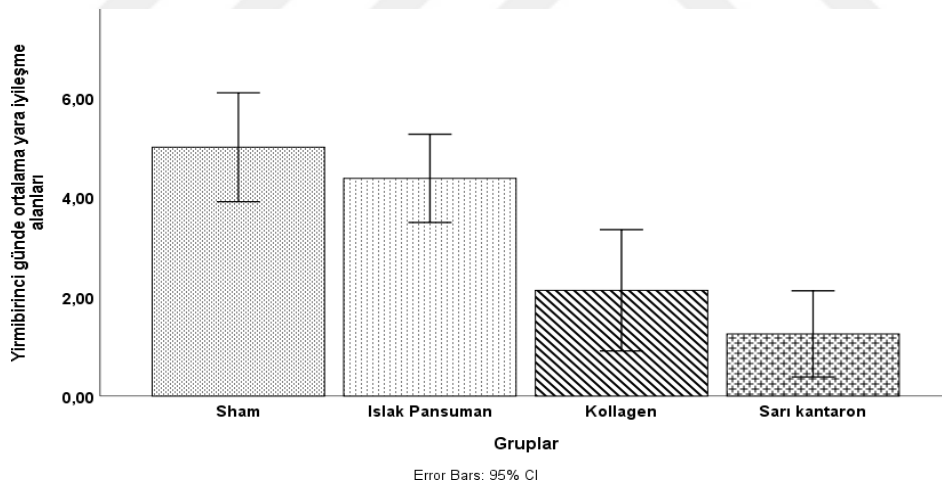
Şekil 11: Onuncu günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları

Deney hayvanlarının onuncu gündeki yara kapanma alanlarının istatistiksel analiz sonucuna göre (Şekil 10) sarı kantaron yağı grubunun yüzey alanı diğer gruplara göre daha fazla küçüldüğü saptandı. Sarı kantaron yağı grubundan sonra kollajenaz pomad ve daha sonra ıslak pansuman grubunda daha fazla küçülme olduğu görüldü. Kontrol grubu ise yara yüzey alanı en az kapanan grup oldu ($p < 0.001$).



Şekil 12: Ondördüncü günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları

Ondördüncü gündeki karşılaştırmada üçüncü ve onuncu günlerdeki gibi gruplar arasında fark olduğu görülmüştür (Şekil 11). Sarı kantaron yağı grubu en fazla ve kontrol grubu en az yüzey alanı kapayan grup olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Kollajenaz pomad grubu ise sarı kantaron yağından sonraki en fazla kapanma olan grup olmuştur ($p < 0.001$).



Şekil 13: Yirmi birinci günde gruplarının yarakapanma alanlarının istatistik sonuçları

Yirmi birinci gündeki yara alanı kapanma istatistikleri yedinci günde ki benzer olduğu görüldü (Şekil 12). Sarı kantaron ve kollajenaz pomad gruplarının ıslak pansuman ve kontrol gruplarına göre yara alanlarındaki küçülmede anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.001$). Kontrol ile ıslak pansuman grubunun ve sarı kantaron ile kollajenaz pomad grubunun aralarında fark olmadığı görüldü.

Tablo 8: Grupların tam iyileşme günleri istatistiksel analiz sonuçları

Gruplar								
Sham (K)		SF		KP		SK		*p
Mean	St D	Mean	St D	Mean	St D	Mean	St D	
26. 00 ^a	1. 31	25. 38 ^a	1. 06	23. 13 ^b	1. 46	22. 25 ^b	1. 04	<0. 001

St D: Standard Deviation

Deney gruplarının yara yerlerinin tamamen kapanma günleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı(Tablo 8). Analiz sonuçlarına göre sarı kantaron yağı ve kollajenaz pomad gruplarının yara yerleri kontrol ve ıslak pansuman gruplarına göre daha erken kapandığı görüldü ($p < 0. 01$). Fakat kontrol grubu ile ıslak pansuman grubu arasında ve kollajenaz pomad grubu ile sarı kantaron yağı grubu arasında fark saptanmadı.

Tablo 9: Yara yeri biyopsilerinin inflamasyon sonuçlarının analizi

Gruplar * İnflamasyon_ Crosstabulation					
			İnflamasyon		
			yok	var	Total
Gruplar	Sham	Count	2 _a	6 _a	8
		% of Total	6,3%	18,8%	25,0%
	Islak Pansuman	Count	2 _a	6 _a	8
		% of Total	6,3%	18,8%	25,0%
	Kollagen	Count	5 _a	3 _a	8
		% of Total	15,6%	9,4%	25,0%
	Sarı kantaron	Count	6 _a	2 _a	8
		% of Total	18,8%	6,3%	25,0%
Total	Count	15	17	32	
	% of Total	46,9%	53,1%	100,0%	
Chi-Square Tests					
			Asymptotic Significance (2- sided)		
	Value	df			
Pearson Chi-Square	6,400 ^a	3	,094		
Likelihood Ratio	6,659	3	,084		
Linear-by-Linear Association	5,471	1	,019		
N of Valid Cases	32				

Yara yeri biyopsi örneklerinin inflamasyon değerlerinin istatistiksel incelemesinde fark görülmedi (Tablo 9). Sarı kantaron ve kollajenaz pomad grubunda inflamasyon daha azdı. Fakat istatistiksel olarak fark yoktu.

Tablo 10: Yara yeri biyopsilerinin damar proliferasyon sonuçlarının analizi

Gruplar * Proliferasyon Crosstabulation					
			Proliferasyon		
			yok	var	Total
Gruplar	Sham	Count	2 _a	6 _a	8
		% of Total	6,3%	18,8%	25,0%
	Islak Pansuman	Count	3 _a	5 _a	8
		% of Total	9,4%	15,6%	25,0%
	Kollagen	Count	4 _a	4 _a	8
		% of Total	12,5%	12,5%	25,0%
	Sarı kantaron	Count	4 _a	4 _a	8
		% of Total	12,5%	12,5%	25,0%
	Total	Count	13	19	32
		% of Total	40,6%	59,4%	100,0%
Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)		
Pearson Chi-Square	1,425 ^a	3	,700		
Likelihood Ratio	1,467	3	,690		
Linear-by-Linear Association	1,230	1	,267		
N of Valid Cases	32				

Biyopsi örneklerinin damar proliferasyonu değerlendirilmesinde kontrol grubu ve ıslak pansuman grubunda daha fazla olduğu görüldü. Fakat istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 11: Yara yeri biyopsilerinin fibrozis sonuçlarının analizi

Gruplar * Fibrozis Crosstabulation					
		Fibrozis			
			yok	var	Total
Gruplar	Sham	Count	3 _a	5 _b	8
		% of Total	9,4%	15,6%	25,0%
	Islak Pansuman	Count	2 _a	6 _a	8
		% of Total	6,3%	18,8%	25,0%
	Kollagen	Count	0 _a	8 _a	8
		% of Total	0,0%	25,0%	25,0%
	Sarı kantaron	Count	0 _a	8 _a	8
		% of Total	0,0%	25,0%	25,0%
	Total	Count	5	27	32
		% of Total	15,6%	84,4%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,400 ^a	3	,044
Likelihood Ratio	8,155	3	,043
Linear-by-Linear Association	5,557	1	,018
N of Valid Cases	32		

(Not: Tablo 11'in devamıdır)

Biyopsilerin fibrozis değerleri karşılaştırıldığında sarı kantaron ve kollajenaz pomad gruplarının tamamında fibrozis olduğu görüldü. Fibrozisin en az kontrol grubunda görüldü. İstatiksel olarak da kontrol grubundaki fibrozisindiğer gruplara göre düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 11) ($p < 0.05$). Diğer grupların fibrozis değerleri arasında fark saptanmamıştır.

Tablo 12: Yara yeri biyopsilerinin epitelizasyon sonuçlarının analizi

Gruplar * Epitelizasyon Crosstabulation					
		Epitelizasyon			
		yok	var	Total	
Gruplar	Sham	Count	4 _a	4 _a	8
		% of Total	12,5%	12,5%	25,0%
	Islak Pansuman	Count	4 _a	4 _a	8
		% of Total	12,5%	12,5%	25,0%
	Kollagen	Count	3 _a	5 _a	8
		% of Total	9,4%	15,6%	25,0%
	Sarı kantaron	Count	2 _a	6 _a	8
		% of Total	6,3%	18,8%	25,0%
Total	Count	13	19	32	
	% of Total	40,6%	59,4%	100,0%	
Chi-Square Tests					
			Asymptotic Significance (2-sided)		
	Value	df			
Pearson Chi-Square	1,425 ^a	3	,700		
Likelihood Ratio	1,467	3	,690		
Linear-by-Linear Association	1,230	1	,267		
N of Valid Cases	32				

Deney hayvanlarının biyopsi görüntülerinin histopatolojik incelemesinde sarı kantaron yağı grubunda altı sıçanda, kollajenaz pomad grubunda beş sıçanda ve diğer gruplarda dörder

sıçanda epitelizasyonun tamamlandığı görüldü. Sarı kantaron ve kollajenaz pomad gruplarında epitelizasyon daha fazla görülse de istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 13: Yara yeri biyopsilerinin granülasyon sonuçlarının analizi

Gruplar * Granülasyon Crosstabulation					
		Granülasyon			
		yok	var	Total	
Gruplar	Sham	Count	4 _a	4 _a	8
		% of Total	12,5%	12,5%	25,0%
	Islak Pansuman	Count	3 _a	5 _a	8
		% of Total	9,4%	15,6%	25,0%
	Kollagen	Count	3 _a	5 _a	8
		% of Total	9,4%	15,6%	25,0%
	Sarı kantaron	Count	2 _a	6 _a	8
		% of Total	6,3%	18,8%	25,0%
	Total	Count	12	20	32
		% of Total	37,5%	62,5%	100,0%
Chi-Square Tests					
				Asymptotic Significance (2-sided)	
	Value	df			
Pearson Chi-Square	1. 067 ^a	3		. 785	
Likelihood Ratio	1. 082	3		. 781	
Linear-by-Linear Association	. 930	1		. 335	
N of Valid Cases	32				

Sarı kantaron yağı grubunda ve kollajenaz pomad grubunda daha fazla granülasyon olduğu görüldü. Fakat istatistiksel olarak gruplar arasında fark yoktu (Tablo 13).

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi doku bütünlüğünün ve hemostazın yeniden oluşması için yara yerinde iç içe geçmiş aşamalardan oluşan dinamik bir süreçtir[156]. Yara onarımı iki şekilde gerçekleşir; rejenerasyon (dokunun kendi yapısının yeniden oluşması)ve skar (fibrozis) oluşumudur. Doku yaralandıktan sonra normal anatomik bütünlüğüne ve fizyolojik işlevine geri dönmeye çalışır ve bunun için dokuda yara iyileşme süreci başlar. Bütün yaralarda aynı fizyolojik süreç başlar. Akut yaralarda yara iyileşme süreci düzenli ve zamanlı olarak ilerlerken kronik yaralarda süreç bozulmuştur ve inflamasyon fazında sürekli tekrarlar. Kronik yaralardaki iyileşme birkaç ayı bulabilir[1-3, 40]. Yara iyileşmesini oksijenizasyon, enfeksiyon, diyabet, beslenme gibi birçok faktör etkilemektedir ve süreci yavaşlatmakta veya hızlandırmaktadır[157]. Bu faktörlerin temeldeki ortak özelliği kollajen fibrillerine etki etmeleridir. Yara kenarlarındaki kollajen fibriller yara iyileşmesindeki dayanıklılık ve sağlamlığın belirleyicisidir[158].

Cerrahinin en güncel konularından ve sorunlarından biri yara iyileşmesi olmuştur ve günümüzde de güncelliğini korumaktadır. Bu nedenle birçok bilim adamı bu konuda çalışma yapmıştır. Yara iyileşmesine yönelik topikal veya sistemik birçok madde çalışılmış ve bazıları literatüre girerek tedavide kullanılmaktadır. Klinik çalışmalardaki ana hedef yara iyileşme süresini kısaltıp ideal skar dokusu oluşmasını sağlamaktır[159, 160]. Yara iyileşmesinin evreleri olan hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden modelleme (maturasyon, remodelling) aşamalarından birine veya birkaçına etki edebilen bir ajan iyileşmeyi de hızlandırabilir[161].

Yara iyileşmesinin en önemli aşamalarından biri nekrotik dokuların ve debrisin yara yerinden uzaklaştırılmasıdır. Birçok araştırmacı bu amaç için çeşitli ajanları yara iyileşme tedavisinde kullanmıştır. Bu ajanlardan biri de kollagenazdır. Kollagenazın özellikle litik etkisi olması bu amaçla kullanılmasına olanak sağlamıştır. Nötrofillerin bağ dokusuna yüksek oranda infiltre olabilme özelliği vardır. Konnektif dokuya infiltre olan nötrofiller kollagenaz salgılar. Salgılanan kollagenaz yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı boyunca eksrasellüler matriksin yıkımında rol alır. Kollagenazın parçalanmasıyla kollajen oluşur ve oluşan kollajen fibroblastların ve makrofajların kemotaksisinde görev alır.

Kollagenaz pomadlarda yara yerinden nekrotik dokuları uzaklaştırıp canlı granülasyon doku oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Özellikle sekonder yaralar olmak üzere,kollagenaz preparatlar yara iyileşmesinde olumlu etkisi gösterilmiştir ve kullanımı gittikçe artmaktadır.

Bunlara ek olarak cerrahi debridman ve enfekte olmuş yaralarda topikal antiseptiklerin de tedaviye ilave edilmesi önerilmektedir[162-164].

Yapılan bir çalışmada Taçyıldız ve arkadaşları 30 ratı 15'li iki gruba ayırıp kollagenazın yara yeri iyileşmesindeki etkisini araştırmışlar. Yapılan çalışma histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve kollagenazın yara iyileşmesini hızlandırdığı, kontrol grubuna göre daha iyi bir granülasyon dokusu oluşturduğu, düzenli kollagen liflerinde ve fibroblast aktivasyonunda artış olduğunu görmüşlerdir[165]. Fakat bu çalışmada yara alanındaki küçülmeden ve kapanmadan bahsedilmemektedir. Bizim çalışmamızda histopatolojik ve yara yüzey alanındaki değişim incelenmiştir. Histopatolojik inceleme sübjektif olup, aynı preparatlara bakan patologlar değiştikçe sonuç değişebilir. Hatta aynı patolog aynı preperata farklı zamanda tekrar bakmasıyla farklı sonuç söyleyebilir. Bundan dolayı histopatolojik değerlendirme tekrarlanabilirliği ve kantite edilmesi zordur. Çalışmamızda bu durumu önemseyip incelemeleri tek bir patolog tarafından yapıldı ve preperatları patolog bilmeyecek şekilde rastgele seçilip incelendi. Histopatolojik açıdan yaradaki inflamasyon, damar proliferasyonu, fibrozis ve granülasyon değerlendirilmiştir. Histopatolojik incelemede kollagenaz pomad ve sarı kantaron grubunda rakamsal olarak fark olsa da istatistiksel değerlendirmede fibrozis haricinde fark görülmemiştir. Yara yüzey alanının kapanması 3, 7, 10, 14 ve 21. Günlerde değerlendirildiğinde kollagenaz pomad ve sarı kantaronun olumlu etkisi istatistiksel olarak görülmüştür ($p < .001$).

Fitoterapi yara iyileşmesinde yüzyıllardan beri kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar 450'ye yakın bitki türünün yara iyileştirici etkisi olduğunu göstermiştir. İnsanların büyük çoğunluğu günümüzde birincil tedavi olarak fitoterapiyi tercih etmeye eğilim göstermektedir[159, 166]. Sarı kantaron yağı da yıllardır tıbbi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Sarı kantaron bitkisinin de yıllardır tıbbi amaçlı olarak kullanıldığı bilinmektedir. Diyabet, yanık, açık yaralar, astım, hemoroid, romatizma ve depresyonda kullanıldığı bilinmektedir. Avrupada özellikle depresyon tedavisinde aktif olarak kullanılmakta ve reçete edilmektedir. Sarı kantaron yağının yarada antienflamatuvar olması, proliferasyonu hızlandırması, fibroblastları uyarması ve kollagen sentezini artırması yara iyileşmesindeki iyileştirici etkilerinden bazılarıdır[14-16, 135, 149, 150].

Sarı kantaron ile ilgili yapılan bir çalışmada Lavagna SM ve arkadaşları, sarı kantaron (*H. perforatum*) ve portakal nergisi (*Calendula arvensis*) bitkilerinin yağlarını sezeryan sonrası yara tedavisindeki etkilerini incelemişlerdir. Ortalama yaşları 33 olan 24 bayan hasta

iki gruba ayrılmış, gruplardan biri % 70 sarı kantaron % 30 portakal nergisi yağlarının karışımıyla tedavi edilirken diğer grup buğday yağı ile tedavi edilmiştir. İyileşmeye olan etkileri yara alanı ölçümü ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildiğinde Hypericum-calendula karışımı ile tedavi edilen hasta grubunda yara alanındaki küçülme % 37. 6 olurken kontrol grubunda ise % 15. 83 olarak rapor edilmiş ve kontrol grubuna göre daha iyi sonuç elde edildiği görülmüş[167].

Başka bir çalışmada Samadi S ve arkadaşları sarı kantaronun sezeryan yara skarının iyileşmesine olan etkilerini araştırmışlar. Yapılan randomize ve çift kör klinik çalışmada sezeryan olmuş 154 kadın hasta üç gruba ayrılmış. Sarı kantaron grubuna sarı kantaron, plasebo grubuna ise plasebo merhem günde 3 kez uygulanmıştır. Kontrol grubuna tedavi verilmemiştir. Tedavi süresi 16 gün devam ettirilmiştir. Sezeryan sonrası 11. gün yara yerinde kızarıklık, akıntı, ekimoz, yaklaşma, ödem (REEDA skalası) durumlarına göre yara değerlendirilmiştir ve 40. günde yara yerinde vaskülarite, pigmentasyon, esneklik/elastikiyet, kabarıklık (Vancouver skalası) durumlarına göre skar derecesi değerlendirilmiştir. Sarı kantaron ile tedavi edilen grupla plasebo ve kontrol grupları karşılaştırıldığında postsezeryan 10. günde yara iyileşmesi bakımından ve 40. günde skar formasyonu bakımından anlamlı derecede bir farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0.005$). Kontrol grubu ile plasebo grubu arasında yara iyileşmesi ($p: 0.93$) ve skar formasyonu ($p: 0.11$) açısından fark görülmemiştir. Ayrıca çalışmada hastalara sezeryan skarında kaşıntı ve acı oluşmasıyla ilgili sorular da sorulup sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuçta sarı kantaronun topikal uygulamasında sezeryan skarlarında minimal ağrı ve kaşıntıyla iyileştirdiği saptanmıştır[168].

Darcan ve arkadaşları Hypericum perforatum bitki merheminin diyabetik sıçanlardaki yara iyileşmesine etkisini makroskobik, histopatolojik ve biyokimyasal açıdan incelemiştir. Çalışmada 70 sıçan iki kontrol ve üç deney grubu olarak beş gruba ayrılmıştır. Gruplar 14 adet sıçandan oluşmuştur. Daha sonra streptozotosin verilerek diyabet oluşturulan sıçanların sırtında 1.5 cm'lik tam kat yara ve 4 cm uzunlukta kesi yarası oluşturulmuştur. Tedavi grubundaki sıçanların yaralarına 14 gün boyunca saf sarı kantaron yağı ve sarı kantaron bitki merhemi dozları (% 1-% 5) uygulanmıştır. Yedinci ve 14. günlerde istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. 14. gün sonunda en iyi makroskobik iyileşme % 69.16 ile % 1'lik sarı kantaron merhemi grubunda olduğu görülmüştür. İnsizyon gruplarında da en iyi makroskobik iyileşme % 1'lik sarı kantaron merhem grubunda olduğu görülmüştür. Mikroskobik değerlendirmede ise epitelizasyonun bütün gruplarda iyi olduğu ve deri gerim

direncinin saf sarı kantaron merhem grubunda çok yüksek olduğu görülmüştür. Sarı kantaron merhemi sürülen gruplar ile kontrol grupları karşılaştırıldığında makroskopik olarak sarı kantaron yağının etkili olduğu gösterilmiştir fakat mikroskopik olarak fark saptanmamıştır[169]. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç bulunmuş ve sarı kantaron yağı uygulanan grubun diğer kollajenaz pomad, ıslak pansuman ve kontrol gruplarına üstünlüğü makroskopik olarak gösterilmiş, mikroskopik olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Akdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 15 adet fare beşerli üç gruba ayrılmıştır. Farelerin sırt derilerinde 6 adet tam kat yara oluşturulduktan sonra sarı kantaron yağı, zeytinyağı ve fizyolojik tuzlu suyla tedavi edilmiştir. Yaralardan alınan fotoğraflarla yara alanlarındaki küçülmeler 3'er gün arayla değerlendirilmiştir. Yirmi ikinci günde elisa yöntemiyle hidroksiprolin ve total protein düzeylerine de bakılmıştır. İstatistiksel değerlendirme sonucunda; gruplar arasında yara iyileşme süresi, yara kapanma miktarı, hidroksiprolin ve total protein miktarları arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır[170]. Fakat çalışmada kullanılan deney hayvanı miktarı diğer birçok çalışmaya göre düşük tutulmuştur. Bunun sonuca da etki edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim yaptığımız çalışmamızda ise yara iyileşme süresi ve yara kapanma miktarı sarı kantaron yağı grubunda istatistiksel olarak üstün bulundu.

Süntar ve arkadaşları, Zeb ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda sarı kantaron yağının antimikrobiyal, antienflamatuar olduğunu ve yara iyileşmesindeki iyileştirici etkisini kanıtlamışlardır[142, 171]

Sarı kantaronun yanık yarası üzerindeki etkilerine yönelik birçok çalışma yapıldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda yanık yarasının iyileşme süresini kısalttığı, antiseptik etki gösterdiği, damar ve kıl kökü dejenerasyonunu azalttığı, fibroblast proliferasyonu ve kollajenizasyonu artırıp epitelizasyonu olumlu etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca inflamasyon ve ödemi de azaltarak antienflamatuvar etkisi de bilinmektedir[132, 136, 172].

Saddiye ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sarı kantaron özü bulunduran merhemin yanık üzerinde antiseptik etki ettiğine ve iyileşme süresini kısalttığına değinmişlerdir. Geleneksel yanık tedavileri ile karşılaştırıldığında sarı kantaron merheminin birinci derece yanıklarda iki gün içerisinde iyileşme sağladığı ve ikinci, üçüncü derece yanıklarda keloid bırakmadan üç kat daha hızlı iyileşme olduğu görülmüştür[132].

Kıyan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yedişerli gruplardan toplam beş grup olacak şekilde 35 adet sıçan kullanmışlardır. Sıçanların sırtlarında oluşturulmuştur. Kontrol

grubuna herhangi bir tedavi uygulanmamış, yanık kontrol grubuna sadece irrigasyon uygulanmış, üçüncü gruba topikal gümüş sülfadiazin günde iki kez uygulanmış, dördüncü gruba sarı kantaron günde dört kez ve beşinci gruba sarı kantaron hazırlanmasında kullanılan diğer topikal madde günde dört kez uygulanmıştır. Dört, 8, ve 24. saatlerde alınan biyopsiler histopatolojik olarak incelenip yara iyileşme bulguları karşılaştırılmıştır. İstatistiksel inceleme sonucunda sarı kantaron grubundaki deney hayvanlarında yara epidermis kalınlığının ve damar sayısının diğer gruplara göre fazla olduğu görülmüştür ($p>0.05$). Sarı kantaronun yanık yarasının iyileşmesinde etkili olduğunu ve gümüş sülfadiazine göre üstün olduğunu göstermiştir[173].



6. SONUÇ

Literatür tarandığında kollajenaz pomadın yara iyileşmesine olan etkisini kanıtlanmış birçok çalışma olduğunu görülmektedir[162-165]. Sarı kantaron yağının da özellikle depresyon ve yanık alanlarında iyileştirici etkisini gösteren birçok çalışma olduğunu görmekteyiz[14-16, 135, 149, 150]. Fakat sarı kantaron yağının yara iyileşmesine etkisini ölçen yeterli çalışma yoktur. Biz araştırmamızda sarı kantaron yağının yara iyileşmesine olan etkisini makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirdik. Yara iyileşmesine iyileştirici etkisi kanıtlanmış kollajenaz pomad ile karşılaştırdık. Makroskopik olarak yara alanındaki küçülme karşılaştırıldığında sarı kantaron yağının kollajenaz pomad ve diğer iki gruba göre anlamlı derecede yarada daha fazla küçülme olduğu görüldü ($p < .001$). Histopatolojik olarak inflamasyon, damar proliferasyonu, epitelizasyon ve granülasyonda istatistiksel olarak fark saptanmadı. Fibrozisde ise kontrol grubunda diğer gruplara göre düşük olduğu görüldü.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönleri hayvan sayısının az olması ve sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışma olmasıdır.

Çalışmamızda sonuç olarak sarı kantaron yağının yara iyileştirici etkisi gösterilmiştir. Ülkemizde bilimsel ve coğrafik özelliklerini göz önünde bulundurup dünya genelinde talep oluşturabilecek ilaçların üretilmesi gereklidir. Yaptığımız çalışmada böyle bir ürün geliştirmeyi amaçladık. Ayrıca sarı kantaron yağının etkili ve maliyeti uygun olması nedeniyle daha çok tercih edilebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma literatürlerde kollajenaz ilaçlar ile sarı kantaron yağı karşılaştıran ilk çalışmadır. Sarı kantaron yağının yara iyileşmesi üzerine olan etkisini gösteren daha fazla çalışma gerekmektedir. Böylece sarı kantaron yağı Avrupa’da depresyon tedavisi için reçete edildiği gibi yara tedavisinde de reçete edilebilir ve yara iyileşmesinde kullanılan etkili bir ilaç olarak literatüre girebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Lazarus, G. S. , et al. , *Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing*. Wound repair and regeneration, 1994. 2 (3): p. 165-170.
2. Townsend, C. M. , et al. , *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 2016: Elsevier Health Sciences.
3. Rajendran, S. and S. Anand, *Hi-tech textiles for interactive wound therapies*, in *Handbook of medical textiles*. 2011, Elsevier. p. 38-79.
4. Jørgensen, S. , R. Nygaard, and J. Posnett, *Meeting the challenges of wound care in Danish home care*. Journal of wound care, 2013. 22 (10): p. 540-545.
5. Lindholm, C. and R. Searle, *Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency*. International wound journal, 2016. 13: p. 5-15.
6. Drew, P. , et al. , *The cost of wound care for a local population in England*. International Wound Journal, 2007. 4 (2): p. 149-155.
7. Santamaria, N. , *Woundswest: identifying the prevalence of wounds within western Australia's public health system*. EWMA Journal, 2009. 9 (3).
8. Sen, C. K. , et al. , *Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy*. Wound repair and regeneration, 2009. 17 (6): p. 763-771.
9. Posnett, J. , et al. , *The resource impact of wounds on health-care providers in Europe*. Journal of wound care, 2009. 18 (4): p. 154-154.
10. Bermark, S. , *Prevalence investigation of pressure ulcers*. EWMA J, 2004. 4: p. 7-11.
11. Özkorkmaz, E. G. and Ö. Yusuf, *Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler*. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 2009 (2): p. 63-67.
12. Dorai, A. A. , *Wound care with traditional, complementary and alternative medicine*. Indian Journal of plastic surgery, 2012. 45 (02): p. 418-424.
13. Durusoy, Ç. and U. BG, *Dermatolojide bitkisel tedavi-fitoterapi*. Türk Dermatoloji Dergisi, 2007. 1: p. 47-50.
14. Yücel, A. , et al. , *Effect of St. John's wort (Hypericum perforatum) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report*. Journal of ethnopharmacology, 2017. 196: p. 236-241.
15. Klemow, K. M. , et al. , *11 Medical Attributes of St. John's*. Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects, 2011: p. 211.

16. SARI, A. O. , et al. , *Ege ve Güney Marmara bölgelerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler*. Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi, 2010. 20 (2): p. 1-21.
17. Aydın, O. E. , *Vasküler endotel büyüme faktörünün diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkileri: Farelerde deneysel çalışma*. 2006.
18. Brocke, T. and J. Barr, *The History of Wound Healing*. Surg Clin North Am, 2020. 100 (4): p. 787-806.
19. Adışen, E. , *Aksakal B. Dermatolojik cerrahinin tarihçesi*. T Klin Dermatoloji, 2007. 17: p. 192-200.
20. F. Brunicaudi, D. A. , Timothy Billiar, John Hunter, Jeffrey Matthews, Raphael E. , *Schwartz's Principles Of Surgery*. 10 ed. Schwartz's Principles Of Surgery, ed. 10. 2016. 241.
21. UĞURLU, M. Ü. , *"Yara iyileşmesi," In Genel Cerrahi Akademisyen kitabevi*, 2019 (2019): p. ss. 91-98.
22. Brunicaudi, C. , *wound healing. in schwartz principles of surgery (ed. Brunicaudi, C.) 633–642 (mcgraw-hill, 2016)*. 2016.
23. Winter, G. D. , *Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig*. Nature, 1962. 193 (4812): p. 293-294.
24. Yousef, H. , M. Alhaji, and S. Sharma, *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing
- 2023, StatPearls Publishing LLC. : Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Mandy Alhaji declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Sandeep Sharma declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
25. TW. , S. , *Langman Medikal Embriyoloji*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 417- 22. 2005.
26. Baroni, A. , et al. , *Structure and function of the epidermis related to barrier properties*. Clin Dermatol, 2012. 30 (3): p. 257-62.
27. Hom, D. , *Wound healing in relation to scarring*. Facial Plastic Surgery Clinics of North America, 1998. 6: p. 111-124.
28. Gutowski, K. A. M. D. , *Grabb & Smith's Plastic Surgery*. august 2007: p. 105.
29. Yousef, H. , M. Alhaji, and S. Sharma, *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

2024, StatPearls Publishing LLC. : Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure:

Mandy Alhajj declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

Disclosure: Sandeep Sharma declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

30. Khavkin, J. and D. A. Ellis, *Aging skin: histology, physiology, and pathology*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2011. 19 (2): p. 229-34.
31. gökmen, f. , *sistematik anatomi*. izmir: güven kitabevi. , 2003.
32. de Szalay, S. and P. W. Wertz, *Protective Barriers Provided by the Epidermis*. Int J Mol Sci, 2023. 24 (4).
33. Losquadro, W. D. , *Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2017. 25 (3): p. 283-289.
34. Broughton, G. I. , J. E. Janis, and C. E. Attinger, *Wound Healing: An Overview*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2006. 117 (7S): p. 1e-S-32e-S.
35. Lerman, O. Z. , et al. , *Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia*. The American journal of pathology, 2003. 162 (1): p. 303-312.
36. Martin, P. and R. Nunan, *Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing*. Br J Dermatol, 2015. 173 (2): p. 370-8.
37. Velnar, T. , T. Bailey, and V. Smrkolj, *The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms*. Journal of international medical research, 2009. 37 (5): p. 1528-1542.
38. Brunicardi, F. C. , et al. , *Schwartz cerrahinin ilkeleri*. Çev. Özmen M, 2008. 10.
39. Zhao, R. , et al. , *Inflammation in Chronic Wounds*. Int J Mol Sci, 2016. 17 (12).
40. Gantwerker, E. A. and D. B. Hom, *Skin: histology and physiology of wound healing*. Clinics in plastic surgery, 2012. 39 (1): p. 85-97.
41. MC, R. , *Wound healing; biologic features and approaches to maximize healing trajectories*. Curr Problems Surg, 2001. 38: p. 61-140.
42. Strodbeck, F. , *Physiology of wound healing*. Newborn and infant nursing reviews, 2001. 1 (1): p. 43-52.
43. Martin, P. , *Wound healing--aiming for perfect skin regeneration*. Science, 1997. 276 (5309): p. 75-81.

44. Woo, Y. C. , et al. , *Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2004. 101 (2): p. 468-475.
45. Werner, S. and R. Grose, *Regulation of wound healing by growth factors and cytokines*. Physiological reviews, 2003. 83 (3): p. 835-870.
46. Reinke, J. M. and H. Sorg, *Wound repair and regeneration*. Eur Surg Res, 2012. 49 (1): p. 35-43.
47. Eming, S. A. , T. Krieg, and J. M. Davidson, *Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms*. Journal of Investigative Dermatology, 2007. 127 (3): p. 514-525.
48. Daley, J. M. , et al. , *Modulation of macrophage phenotype by soluble product (s) released from neutrophils*. The Journal of Immunology, 2005. 174 (4): p. 2265-2272.
49. Tziotzios, C. , C. Profyris, and J. Sterling, *Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics: Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. 66 (1): p. 13-24.
50. Profyris, C. , C. Tziotzios, and I. Do Vale, *Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics: Part I. The molecular basis of scar formation*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. 66 (1): p. 1-10.
51. Gurtner, G. C. , et al. , *Wound repair and regeneration*. Nature, 2008. 453 (7193): p. 314-321.
52. Bullard, K. M. , M. T. Longaker, and H. P. Lorenz, *Fetal wound healing: current biology*. World journal of surgery, 2003. 27: p. 54-61.
53. Redd, M. J. , et al. , *Wound healing and inflammation: embryos reveal the way to perfect repair*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 2004. 359 (1445): p. 777-784.
54. Koh, T. J. and L. A. DiPietro, *Inflammation and wound healing: the role of the macrophage*. Expert reviews in molecular medicine, 2011. 13: p. e23.
55. Seebauer, C. , et al. , *[Wound management-biology and wound healing disorders]*. Ophthalmologie, 2019. 116 (6): p. 585-596.
56. George Broughton, I. , J. E. Janis, and C. E. Attinger, *The basic science of wound healing*. Plastic and reconstructive surgery, 2006. 117 (7S): p. 12S-34S.

57. Tonnesen, M. G. , X. Feng, and R. A. Clark. *Angiogenesis in wound healing*. in *Journal of investigative dermatology symposium proceedings*. 2000. Elsevier.
58. Gurtner, G. C. and G. R. Evans, *Advances in head and neck reconstruction*. Plastic and reconstructive surgery, 2000. 106 (3): p. 672-682.
59. Mickelson, M. A. , C. Mans, and S. A. Colopy, *Principles of Wound Management and Wound Healing in Exotic Pets*. Vet Clin North Am Exot Anim Pract, 2016. 19 (1): p. 33-53.
60. Norman, G. , et al. , *Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure*. Cochrane Database Syst Rev, 2022. 4 (4): p. Cd009261.
61. Lei, J. , et al. , *The wound dressings and their applications in wound healing and management*. Health Science Journal, 2019. 13 (4): p. 1-8.
62. Broughton, G. , 2nd, J. E. Janis, and C. E. Attinger, *The basic science of wound healing*. Plast Reconstr Surg, 2006. 117 (7 Suppl): p. 12s-34s.
63. Akçe, E. , *Sıçanlarda hyalüronik asit uygulamasının palatal mukozadaki sekonder yara iyileşmesi üzerine etkisinin klinik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi*. 2023.
64. PARSAK, C. K. , G. SAKMAN, and Ü. ÇELİK, *Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2007. 16 (2): p. 145-159.
65. Mickelson, M. A. , C. Mans, and S. A. Colopy, *Principles of wound management and wound healing in exotic pets*. Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice, 2016. 19 (1): p. 33-53.
66. Dumville, J. C. , et al. , *Dressings for the prevention of surgical site infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 12 (12): p. Cd003091.
67. Brölmann, F. , et al. , *Evidence-based decisions for local and systemic wound care*. Journal of British Surgery, 2012. 99 (9): p. 1172-1183.
68. Ekmekçi, P. and S. BOSTANCI, *Yara iyileşmesi*. T Klin Dermatoloji, 2002. 12: p. 114-120.
69. YILMAZ, S. , M. B. KIRMACI, and E. T. UĞURLU, *Genel Cerrahi Dersleri Birinci Kitap Temel Konu ve Kavramlar*. 2020: Akademisyen Kitabevi.
70. Rodriguez, P. G. , et al. , *The role of oxygen in wound healing: a review of the literature*. Dermatologic surgery, 2008. 34 (9): p. 1159-1169.
71. Bishop, A. , *Role of oxygen in wound healing*. Journal of wound care, 2008. 17 (9): p. 399-402.

72. Edwards, R. and K. G. Harding, *Bacteria and wound healing*. Current opinion in infectious diseases, 2004. 17 (2): p. 91-96.
73. Menke, N. B. , et al. , *Impaired wound healing*. Clinics in dermatology, 2007. 25 (1): p. 19-25.
74. Davis, S. C. , et al. , *Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo*. Wound repair and Regeneration, 2008. 16 (1): p. 23-29.
75. Bjarnsholt, T. , et al. , *Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis*. Wound repair and regeneration, 2008. 16 (1): p. 2-10.
76. Dörr, H. and V. Meineke, *Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure-therapeutic principles*. BMC medicine, 2011. 9: p. 1-6.
77. Shadad, A. K. , et al. , *Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms*. World journal of gastroenterology: WJG, 2013. 19 (2): p. 185.
78. Liu, C. , et al. , *Ghrelin accelerates wound healing in combined radiation and wound injury in mice*. Exp Dermatol, 2017. 26 (2): p. 186-193.
79. Shao, L. , Y. Luo, and D. Zhou, *Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation*. Antioxidants & redox signaling, 2014. 20 (9): p. 1447-1462.
80. Mattoli, S. , A. Bellini, and M. Schmidt, *The role of a human hematopoietic mesenchymal progenitor in wound healing and fibrotic diseases and implications for therapy*. Current stem cell research & therapy, 2009. 4 (4): p. 266-280.
81. Gu, Q. , et al. , *Effects of radiation on wound healing*. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology: Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer, 1998. 17 (2): p. 117-123.
82. Dinh, T. , S. Braunagel, and B. I. Rosenblum, *Growth factors in wound healing: the present and the future?* Clinics in podiatric medicine and surgery, 2015. 32 (1): p. 109-119.
83. Masi, E. C. D. J. D. , et al. , *The influence of growth factors on skin wound healing in rats*. Brazilian journal of otorhinolaryngology, 2016. 82: p. 512-521.
84. Vegesna, V. , et al. , *The effect of interleukin-1 β or transforming growth factor- β on radiation-impaired murine skin wound healing*. Journal of Surgical Research, 1995. 59 (6): p. 699-704.
85. Beer, H. -D. , M. T. Longaker, and S. Werner, *Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing*. Journal of Investigative Dermatology, 1997. 109 (2): p. 132-138.

86. Guo, S. and L. A. Dipietro, *Factors affecting wound healing*. J Dent Res, 2010. 89 (3): p. 219-29.
87. Arnold, M. and A. Barbul, *Nutrition and wound healing*. Plastic and reconstructive surgery, 2006. 117 (7S): p. 42S-58S.
88. PP, G. , *Physiology of wound healing*. Clinical wound management, 1995: p. 8-12.
89. Campos, A. C. , A. K. Groth, and A. B. Branco, *Assessment and nutritional aspects of wound healing*. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2008. 11 (3): p. 281-288.
90. Nelson, E. A. , *Nutrition for optimum wound healing*. Nursing Standard (through 2013), 2003. 18 (6): p. 55.
91. Ahn, C. and P. Mulligan, *Smoking-the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences*. Advances in skin & wound care, 2008. 21 (5): p. 227-236.
92. Chan, L. K. , S. Withey, and P. E. Butler, *Smoking and wound healing problems in reduction mammoplasty: is the introduction of urine nicotine testing justified?* Annals of plastic surgery, 2006. 56 (2): p. 111-115.
93. Lauerman, C. J. , *Surgical patient education related to smoking*. AORN journal, 2008. 87 (3): p. 599-609.
94. Sorensen, L. T. , T. Karlsmark, and F. Gottrup, *Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial*. Annals of surgery, 2003. 238 (1): p. 1.
95. Sørensen, L. T. , et al. , *Transdermal nicotine patch enhances type I collagen synthesis in abstinent smokers*. Wound repair and regeneration, 2006. 14 (3): p. 247-251.
96. Jacobi, J. , et al. , *Nicotine accelerates angiogenesis and wound healing in genetically diabetic mice*. The American journal of pathology, 2002. 161 (1): p. 97-104.
97. Morimoto, N. , et al. , *Nicotine at a low concentration promotes wound healing*. Journal of Surgical Research, 2008. 145 (2): p. 199-204.
98. Szabo, G. and P. Mandrekar, *A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2009. 33 (2): p. 220-232.
99. Choudhry, M. A. and I. H. Chaudry, *Alcohol intoxication and post-burn complications*. Frontiers in Bioscience-Landmark, 2006. 11 (1): p. 998-1005.
100. Radek, K. A. , et al. , *Acute ethanol exposure impairs angiogenesis and the proliferative phase of wound healing*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2005. 289 (3): p. H1084-H1090.

101. Radek, K. A. , E. J. Kovacs, and L. A. DiPietro, *Matrix proteolytic activity during wound healing: modulation by acute ethanol exposure*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2007. 31 (6): p. 1045-1052.
102. Radek, K. A. , et al. , *Acute ethanol exposure disrupts VEGF receptor cell signaling in endothelial cells*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2008. 295 (1): p. H174-H184.
103. Fitzgerald, D. J. , et al. , *Effects of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2007. 31 (2): p. 317-323.
104. Anaya, D. A. and E. P. Dellinger, *The obese surgical patient: a susceptible host for infection*. Surgical infections, 2006. 7 (5): p. 473-480.
105. Greco III, J. A. , et al. , *The effect of weight loss surgery and body mass index on wound complications after abdominal contouring operations*. Annals of plastic surgery, 2008. 61 (3): p. 235-242.
106. Momeni, A. , et al. , *Complications in abdominoplasty: a risk factor analysis*. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2009. 62 (10): p. 1250-1254.
107. Wilson, J. A. and J. J. Clark, *Obesity: impediment to postsurgical wound healing*. Advances in skin & wound care, 2004. 17 (8): p. 426-432.
108. Juge-Aubry, C. E. , E. Henrichot, and C. A. Meier, *Adipose tissue: a regulator of inflammation*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2005. 19 (4): p. 547-566.
109. Calabro, P. and E. T. Yeh, *Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ*. Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases: The COX-2 Controversy, 2007: p. 63-91.
110. Wozniak, S. E. , et al. , *Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article*. Digestive diseases and sciences, 2009. 54: p. 1847-1856.
111. Fontana, L. , et al. , *Impaired mononuclear cell immune function in extreme obesity is corrected by weight loss*. Rejuvenation Research, 2007. 10 (1): p. 41-46.
112. de Mello, V. D. , et al. , *Effect of weight loss on cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells of obese subjects with the metabolic syndrome*. Metabolism, 2008. 57 (2): p. 192-199.
113. Brem, H. and M. Tomic-Canic, *Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes*. The Journal of clinical investigation, 2007. 117 (5): p. 1219-1222.

114. Tandara, A. A. and T. A. Mustoe, *Oxygen in wound healing—more than a nutrient*. World journal of surgery, 2004. 28: p. 294-300.
115. Mathieu, D. , *Handbook on hyperbaric medicine*. Vol. 27. 2006: Springer.
116. Woo, K. , E. A. Ayello, and R. G. Sibbald, *The edge effect: current therapeutic options to advance the wound edge*. Advances in skin & wound care, 2007. 20 (2): p. 99-117.
117. Vincent, A. M. , et al. , *Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. Endocrine reviews, 2004. 25 (4): p. 612-628.
118. Gary Sibbald, R. and K. Y. Woo, *The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes*. Diabetes/metabolism research and reviews, 2008. 24 (S1): p. S25-S30.
119. Galkowska, H. , et al. , *Neurogenic factors in the impaired healing of diabetic foot ulcers*. Journal of Surgical Research, 2006. 134 (2): p. 252-258.
120. Kallis, P. J. and A. J. Friedman, *Collagen Powder in Wound Healing*. J Drugs Dermatol, 2018. 17 (4): p. 403-408.
121. Sharma, S. , et al. , *Collagen-based formulations for wound healing: A literature review*. Life Sciences, 2022. 290: p. 120096.
122. Prockop, D. J. and K. I. Kivirikko, *Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy*. Annual review of biochemistry, 1995. 64 (1): p. 403-434.
123. Liu, S. H. , et al. , *Collagen in tendon, ligament, and bone healing. A current review*. Clinical orthopaedics and related research, 1995 (318): p. 265-278.
124. Mayne, R. and R. G. Brewton, *New members of the collagen superfamily*. Current opinion in cell biology, 1993. 5 (5): p. 883-890.
125. Rehn, M. and T. Pihlajaniemi, *Alpha 1 (XVIII), a collagen chain with frequent interruptions in the collagenous sequence, a distinct tissue distribution, and homology with type XV collagen*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1994. 91 (10): p. 4234-4238.
126. Van Der Rest, M. and R. Garrone, *Collagen family of proteins*. The FASEB journal, 1991. 5 (13): p. 2814-2823.
127. Başköse, İ. and A. Savran, *A new species from southern Anatolia (Dedegöl Mountain Series-Çürük Mountain) in Turkey: Hypericum bilgehan-bilgili (Hypericaceae)*. Phytotaxa, 2018. 374 (2): p. 110-118.
128. Çoban, Z. , et al. , *Molecular view to the effect of centaury oil on wound healing*. Cumhuriyet Medical Journal, 2016. 38 (2): p. 131-139.

129. Polat, R. and F. Satıl, *An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir–Turkey)*. Journal of Ethnopharmacology, 2012. 139 (2): p. 626-641.
130. Ng, Q. X. , N. Venkatanarayanan, and C. Y. X. Ho, *Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis*. Journal of Affective Disorders, 2017. 210: p. 211-221.
131. Sari, S. P. , et al. , *The prevalence of pressure ulcers in community-dwelling older adults: a study in an Indonesian city*. International Wound Journal, 2019. 16 (2): p. 534-541.
132. Saddiqa, Z. , I. Naeem, and A. Maimoona, *A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L.* Journal of ethnopharmacology, 2010. 131 (3): p. 511-521.
133. Jarić, S. , et al. , *Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe)*. Journal of ethnopharmacology, 2018. 211: p. 311-328.
134. DEVECİ, A. , *Hypericum perforatum L. (Sarı Kantaron) (Hypericaceae) bitkisinin morfolojik, kimyasal (uçucu yağ ve flavonoid) varyasyonlarının araştırılması/Investigation of the morphological and chemical (essential oil and flavonoids) variation in the Hypericum perforatum L. (St John's wort) (Hypericaceae)*. 2014.
135. Ersoy, E. and E. E. Özkan, *Yeni Çalışmalar Işığında Hypericum Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri*. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, 2019. 2 (2): p. 71-79.
136. Öz, C. , *Hypericum perforatum L. ekstresinin ratlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde epitelizasyon üzerine etkisi*. 2011.
137. Zdunić, G. , et al. , *Evaluation of Hypericum perforatum oil extracts for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats*. Phytotherapy Research, 2009. 23 (11): p. 1559-1564.
138. Aksu, Ö. and B. ALTINTERİM, *Kantaron Otu (Hypericum perforatum) ve Hiperisin*. Bilim ve Gençlik, 2015. 3 (1): p. 58-64.
139. Altıparmak, M. , *Diabetik ratlarda kantaronun deriyarasi üzerine etkisi*. Tıpta uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri. (Danışman: Doç. Dr. Teoman Eskitaşcioğlu), 2012.
140. Budantsev, A. L. , et al. , *Biological activity of Hypericum perforatum L. (Hypericaceae): a review*. Pharmacy & Pharmacology, 2021. 9 (1): p. 17-31.
141. Linde, K. , *St. John's wort—an overview*. Complementary Medicine Research, 2009. 16 (3): p. 146-155.

142. Süntar, I. P. , et al. , *Investigations on the in vivo wound healing potential of Hypericum perforatum L.* Journal of ethnopharmacology, 2010. 127 (2): p. 468-477.
143. Hammer, K. D. , et al. , *Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory Hypericum perforatum extracts and constituents in RAW264. 7 mouse macrophage cells.* Journal of agricultural and food chemistry, 2007. 55 (18): p. 7323-7331.
144. Peron, A. P. , et al. , *Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity and antimutagenicity of a natural antidepressant, Hypericum perforatum L. (St. John's wort), on vegetal and animal test systems.* BMC complementary and alternative medicine, 2013. 13 (1): p. 1-9.
145. Canpolat, I. , Y. ERÖKSÜZ, and T. RIZAOĞLU, *Effects on the wound healing process using Ozonated oils (sesame, Nigella sativa, Hypericum perforatum) in rats.* Turkish Journal of Veterinary Research, 2021. 5 (1): p. 25-33.
146. Iabichella, M. L. , *The use of an extract of Hypericum perforatum and Azadirachta indica in advanced diabetic foot: an unexpected outcome.* Case Reports, 2013. 2013: p. bcr2012007299.
147. Tresch, M. , et al. , *Medicinal plants as therapeutic options for topical treatment in canine dermatology? A systematic review.* BMC veterinary research, 2019. 15 (1): p. 1-19.
148. Wölflle, U. , G. Seelinger, and C. Schempp, *Topical application of St. John's wort (Hypericum perforatum).* Planta medica, 2014. 80 (02/03): p. 109-120.
149. Eğri, Ö. and N. Erdemir, *Production of Hypericum perforatum oil-loaded membranes for wound dressing material and in vitro tests.* Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2019. 47 (1): p. 1404-1415.
150. Öztürk, N. , S. Korkmaz, and Y. Öztürk, *Wound-healing activity of St. John's Wort (Hypericum perforatum L.) on chicken embryonic fibroblasts.* Journal of ethnopharmacology, 2007. 111 (1): p. 33-39.
151. Yadollah-Damavandi, S. , et al. , *Topical Hypericum perforatum Improves Tissue Regeneration in Full-Thickness Excisional Wounds in Diabetic Rat Model.* Evid Based Complement Alternat Med, 2015. 2015: p. 245328.
152. Gunes, S. , S. Tamburaci, and F. Tihminlioglu, *A novel bilayer zein/MMT nanocomposite incorporated with H. perforatum oil for wound healing.* J Mater Sci Mater Med, 2019. 31 (1): p. 7.

153. Sayar, H. , et al. , *Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: an experimental study in rats*. Med Sci Monit Basic Res, 2014. 20: p. 36-46.
154. Geronemus, R. G. , P. M. Mertz, and W. H. Eaglstein, *Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents*. Arch Dermatol, 1979. 115 (11): p. 1311-4.
155. JARAHI, M. and A. A. Vafaei, *Effect of topical phenytoin cream on linear incisional wound healing in albino rats*. 2004.
156. Meguellati, H. , et al. , *Evaluation of acute, subacute oral toxicity and wound healing activity of mother plant and callus of Teucrium polium L. subsp. geyrii Maire from Algeria*. South African Journal of Botany, 2019. 127: p. 25-34.
157. Guo, S. a. and L. A. DiPietro, *Factors affecting wound healing*. Journal of dental research, 2010. 89 (3): p. 219-229.
158. Deniz, Ç. , *Yara İyileşmesinde Bitki Reçinesi Olan Sığla Yağı (Liquidambar orientalis) ile Kollagenaz İçeren Pomadların Karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, 2010.
159. Ghosh, P. K. and A. Gaba, *Phyto-extracts in wound healing*. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 2013. 16 (5): p. 760-820.
160. Sezgin, S. Ö. , et al. , *Hemostatik ajan Ankaferd'in yara iyileşmesi üzerine etkileri*. 2015.
161. Tatke, P. , M. Nehete, and S. Gabhe, *Antioxidant, antimicrobial and wound healing activity of Salvadora persica twig extracts*. J Complement Med Altern Healthc, 2018. 7 (4).
162. RAF, C. , *Mechanisms of cutaneous wound repair*. Dermatology in general medicine, 1999.
163. Green, K. A. , et al. , *Profibrinolytic effects of metalloproteinases during skin wound healing in the absence of plasminogen*. Journal of investigative dermatology, 2008. 128 (8): p. 2092-2101.
164. Ciğer, S. , *Yara iyileşmesi ve büyüme faktörleri*. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi Kitabı (Online), 2017: p. 20-25.
165. Taçyıldız, İ. H. , et al. , *YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE KOLLAGENAZ'IN ETKİSİ*. 1998.
166. Nayak, S. B. , et al. , *Wound healing activity of the fruit skin of Punica granatum*. Journal of medicinal food, 2013. 16 (9): p. 857-861.

167. Lavagna, S. M. , et al. , *Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section*. Il Farmaco, 2001. 56 (5-7): p. 451-453.
168. Samadi, S. , et al. , *The effect of Hypericum perforatum on the wound healing and scar of cesarean*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2010. 16 (1): p. 113-117.
169. Darcan, S. , *Streptozotosin ile diyabet yapılmış sıçanların deri yaraları üzerine Hypericum perforatum merheminin etkilerinin incelenmesi*. Kütahya, Dumlupınar Üniversitesi, 2013.
170. AKDOĞAN, C. , et al. , *Farelerde Sarı Kantaron (Hypericum perforatum) Yağının Yara İyileşme Üzerine Etkilerinin Araştırılması*. Türk Veteriner Cerrahi Dergisi, 2022. 1 (1): p. 1-7.
171. Zeb Saddiqe, Z. S. , I. N. Ismat Naeem, and A. M. Alya Maimoona, *A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L*. 2010.
172. Pekşen, M. , et al. , *Comparison of the healing effects of silver sulfadiazine cream 1% and the essential oil of Hypericum perforatum on scald burn wound in a rat model*. Basic and Clinical Sciences, 2014. 3 (1): p. 1-8.
173. Kıyan, S. , et al. , *Investigation of acute effects of Hypericum perforatum (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment*. 2015.

8. EKLER

8. 1. EK-1: Tez Konusu ve Tez Danışmanı Atama Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 03.04.2023-252618



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıp Fakültesi Dekanlığı Anabilim Dalları Sekreterliği

Sayı : E-21142744-804.99-252618
Konu : Arş. Gör. İbrahim KAHRAMAN Tez
Danışmanı ve Tez Konusu

03.04.2023

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalımızda görev yapan Araştırma Görevlisi İbrahim KAHRAMAN'ın Tez Danışmanı Doktor Öğretim Üyesi Ufuk MEMİŞ ve Tez Konusu "Sarı Kantaronun(Hypericum Perforatum)Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi ve Kollajenaz İlaçlarla Karşılaştırılması" olarak belirlenmiş olup ve Etik Kurul Kararı yazımız ekinde sunulmuştur

Bilgilerini ve gereğini arz ederim.

Prof.Dr. Mithat Kerim ARSLAN
Anabilim Dalı Başkanı

Ek:Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MEMİŞ HADYEK Kararı(2023-03) (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSUB5S8VA4

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/eby-cbys>

Adres:Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Yalınzbağ Yerleşkesi 24100 –

Erzincan

Telefon:444 8 024 – (0446) 226 66 66 Faks:(0446) 226 66 65

e-Posta:rektortluk@erzincan.edu.tr Web:<https://ebyu.edu.tr/tr/>

Kep Adresi:erzincanunv@hs02.kep.tr

Bilgi için: Rıdvan ÇELİK

Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

8. 2. EK-2: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 03.04.2023-252339



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-85748827-050.06.04-252339
Konu : Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MEMİŞ HADYEK
Kararı(2023-03)

03.04.2023

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Ufuk MEMİŞ

Oturum Tarihi
30.03.2023

Oturum Saati
13:00

Oturum Sayısı
2023/03

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yukarıda belirtilen tarih ve saatte Kurul Başkanı Prof. Dr. Durdu ALTUNER başkanlığında, kurul üyelerinin katılımıyla toplanarak gündem konuları görüşülmüş ve aşağıdaki karar alınmıştır.

Bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Karar 09 : Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anadilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MEMİŞ' in "**Sarı Kantaronun(Hypericum Perforatum) yara iyileşmesi Üzerine Etkisi ve Kollajenaz İlaçlarla Karşılaştırılması**" başlıklı Dr. İbrahim KAHRAMAN' ın Tez çalışması ile ilgili 15.03.2023 tarihli ve 249699 sayılı başvurusu ve ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi gereği etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine oy birliğiyle karar verildi.

Prof.Dr. Durdu ALTUNER
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSUB5HP83C

Adres:Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Rektörlüğü Fatih Mahallesi, 24100, Erzincan
Telefon:444 8 024 - (0446) 226 66 66 Faks:(0446) 226 66 65
e-Posta:rektorluk@erzincan.edu.tr Web:https://ebyu.edu.tr/tr/
Kep Adresi:erzincanuniv@hs02.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/eby-ebys>

Bilgi için: Yasemin İÇER
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu
Tel No: (446)2261818



8. 3. EK-3: Bilimsel Araştırma Projeleri Kurul Onayı



TC
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
(Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi)

Konu:Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
15.09.2023

Sayın : Dr.Öğr.Üyesi UFUK MEMİŞ

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Prof.Dr. VEDAT KARADENİZ
Koordinatör

Proje Başlığı: Sanı Kantaronun Hypericum Perforatum Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi ve Kollajenaz İlaçlarla Karşılaştırılması

Proje No: TTU-2023-931

Proje Türü: T.Uzmanlık

Süresi: 12 ay

Başlama Tarihi: 15.09.2023

Onaylanan Bütçesi: 2918,40 TL

Proje Yürütücüsü: Dr.Öğr.Üyesi UFUK MEMİŞ

Araştırmacı(lar): ARŞ.GÖR. İBRAHİM KAHRAMAN