

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**KİSMİ KALINLIKTAKİ DERİ GREFTİ VERİCİ ALAN İYİLEŞMESİNDE TOPIKAL TEDAVİ
AMAÇLI SESAMOL, KAFEİK ASİT FENETİL ESTERİ VE İZOTONİKLİ PANSUMAN
MATERYALLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yasemin İMAMOĞLU

Trabzon – 2017

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**KİSMİ KALINLIKTAKİ DERİ GREFTİ VERİCİ ALAN İYİLEŞMESİNDE TOPİKAL TEDAVİ
AMAÇLI SESAMOL, KAFEİK ASİT FENETİL ESTERİ VE İZOTONİKLİ PANSUMAN
MATERYALLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yasemin İMAMOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ü. Naci KARAÇAL

Trabzon – 2017

ÖNSÖZ

Tıp fakültesinden sonra bana yepyeni bir pencere açarak hayatım boyunca yapacağım mesleğimi sevdiren, kıymetli bilgilerini paylaşarak bu uzun serüvene adım atmamı sağlayan değerli hocalarım, başta sayın Bölüm Başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Ümit Naci KARAÇAL olmak üzere, Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU ve Doç. Dr. Muhammet URALOĞLU'na teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince keyifle çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, ayrı olarak da her yorgun düştüğümde tutunmamı sağlayan, değerli öğütleri ile benim sadece mesleki değil kişisel gelişiminde de katkıları olan çok sevdiğim kıdemlim Yrd. Doç. Dr. Özgür AGDOĞAN'a

Çalışmamın histopatolojik incelemelerindeki değerli katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Emel ÇAKIR'a,

Tez çalışmamın deney süreci boyunca desteklerini ve güler yüzlerini esirgemeyen başta Veteriner Hekim Sait Al olmak üzere Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Sonsuz sevgi ve fedakarlıklarıyla bu günlere gelmemi sağlayan, ilk öğretmenlerim canım annem ve babam Fatma ve Yusuf YAĞCIOĞLU'na, her zaman desteğini yanımda hissettiğim sevgili kardeşlerim Gökçe YAĞCIOĞLU ve Ufuk Celal YAĞCIOĞLU'na,

Senelerdir ellerimi sımsıkı tutan, biricik eşim Melih İMAMOĞLU'na varlıkları için teşekkür ederim.

Ve tez yazarken değerli oyun zamanlarından çaldığım minik kelebeğim, kızıma karşı da özrü bir borç bilirim...

ÖZET

Kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan iyileşmesinde topikal tedavi amaçlı Sesamol, Kafeik asit fenetil ester ve İzotonikli pansuman materyallerinin etkinliğinin karşılaştırılması: Deneysel Çalışma

Amaç: Bu çalışmada kısmi kalınlıkta deri grefti verici alanlarında susam yağının antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu sesamol ve propolis asit antioksidan etkinliğe sahip bileşeni kafeik asit fenetil esterinin yara iyileşmesi üzerine etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, tüm gruplar 8 adet denek içerecek şekilde 24 adet Sprague Dawley rat ile yapıldı. Her üç gruptaki ratlara sırt cildinde kısmi kalınlıkta deri grefti alınarak yara alanı oluşturuldu. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi ve bu gruba yara iyileşmesi izlemi için günlük izotonik uygulandı. Diğer gruplar çalışma grubu olarak belirlendi. Çalışma gruplarına topikal olarak CAPE ve sesamol uygulandı. Oluşturulan yara alanına 3., 7. ve 14. Günlerde Image J programı yardımı ile alan ölçümleri yapıldı ve yara kontraksiyon yüzdeleri Wilson formülüne göre hesaplandı. Yaraların tam epitelize olduğu gün denekler kurban edildi. Deneklerin sırt cildi eksize edildi ve 'Hemotoksilen Eozin' yöntemi ile boyanarak histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile CAPE grubunun kıyaslandığı istatistiksel analizlerde CAPE ile takip edilen yaralarda kontrol grubuna göre iyileşme sürelerinde kısalma, ayrıca 14.gün yara kontraksiyon yüzdelerinde artış gözlemlendi. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı idi. Sesamol grubunda ise sayısal verilerde kontrol grubuna göre farklılık gözlemlense de bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Literatürdeki diğer çalışmalarda yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi gösterilmiş olan CAPE kullanımının, kısmi kalınlıkta greft verici alanlarının iyileşmesi üzerinde bu etkisinin devam ettiği gösterilmiştir. Elde etmiş olduğumuz verilere göre daha fazla denek sayısı ile yapılacak çalışmalar ile sesamolün yara iyileşmesi üzerine etkisinin anlamlı şekilde gösterilebileceği düşünülmektedir.

ABSTRACT

The Comparison of Topical Effects of Sesamol, Caffeic Acid Phenetyl Ester and Saline on Split Thickness Skin Graft Donor Site Healing: An Experimental Study

Objectives: The aim of this experimental study is to find out and compare the effects of CAPE, major antioxidant and antiinflammatory component of propolis and sesamol, major antioxidant component of sesamum indicum on split thickness skin graft donor site healing.

Material and Methods: This study was conducted with 24 Sprague Dawley rats as every group contained 8 subjects. Split thickness skin grafts were harvested from every rodent's dorsal skin to create donor site. First group was determined as control group and only saline was applied daily for donor site healing. Other groups were determined as study groups. In study groups CAPE and sesamol were used as topical dressing. Surface measurements were done with programme Image J on third, seventh and 14th days and wound contractions were calculated using Wilson's Formula. All subjects were sacrificed on the day wound reepithelisation was complete. Dorsal skin of the subjects were excised and specimens were examined histopathologically using Hematoxylin Eosin stain.

Results: In statistical analysis comparing control and CAPE groups, the days wound reepithelisation totally occurred were lesser in CAPE group and wound contraction measurements on 14th day were greater, these data were statistically significant. In sesamol group compared to control group, numeric data was different but these were not statistically significant.

Conclusion: Using CAPE, that has positive effects on wound healing as proven in literature has the same positive effects on split thickness donor site wound healing. In conclusion it's thought that experiments using more subjects can be statistically significant to prove positive effects of sesamol on wound healing.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Deri.....	14
2.1.1. Derinin Yapısı	14
2.1.2. Derinin İşlevleri	18
2.2. Yara	18
2.2.1. Yara Tanımı	18
2.2.2. Yara Sınıflandırılması	18
2.2.3. Yara İyileşmesi.....	19
2.2.4. Yara İyileşmesi Aşamaları	22
2.2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	29
2.2.6. Yara İyileşmesi Tipleri.....	30
2.3. Deri Graftleri	31
2.3.1. Deri Graftlerinin Sınıflandırılması	31
2.3.2. Graft Seçimi	32
2.3.3. Donör Alan Seçimi.....	32
2.3.4. Kısmi Kalınlıkta Deri Grafti Verici Alan Bakımı.....	33
2.4. Propolis ve CAPE.....	38
2.4.1. Propolisin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	39
2.4.2. Propolisin Biyolojik Özellikleri	39
2.5. Susam Yağı ve Sesamol	41

3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Denekler Ve Gruplara Dağılım	44
3.2. Deney Protokolü	45
3.2.1. Anestezi	45
3.2.2. Cerrahi Uygulama	46
3.2.3. Cerrahi Sonrası Takip ve Tedavi	47
3.3. Fotoğrafik Analiz	48
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	48
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	50
4. BULGULAR	51
4.1. Klinik Bulgular	51
4.2. İstatistiksel Analiz	51
4.3. Makroskopik Değerlendirme	57
4.4. Histopatolojik Analiz	58
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKÇA	71

KISALTMALAR

KKDG	: Kısmi kalınlıkta deri grefti
TKDG	: Tam kalınlıklı deri grefti
CAPE	: Kafeik asit fenetil esteri
UV	: Ultraviyole
PDGF	: Platelet derived growth faktör
TGF-β	: Transforming growth faktör β
TGF-α	: Transforming growth faktör α
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
IL-1	: İnterlökin 1
IL-8	: İnterlökin 8
EGF	: Epidermal growth faktör
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör α
KGF	: Keratinosit growth faktör
IGF-1	: İnsülin like growth faktör
IFN	: Interferon
PGE2	: Prostoglandin E2
PGF2α	: Prostoglandin F2 α
TAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
Vwf	: Von Willebrand Faktör
HMWK	: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Kallikrein
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
HE	: Hematoksilen Eozin
COX-1	: Siklooksijenaz 1
COX-2	: Siklooksijenaz 2
NO	: Nitrik oksit
MMP	: Matriksmetalloproteinaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Epidermis tabakaları	15
Şekil 2. Yara iyileşmesi aşamaları ve bu süreçte görev alan hücreler	19
Şekil 3. Primer yara iyileşmesi aşamalarında deri morfolojisi	29
Şekil 4. Deneysel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda makroskopik değerlendirmede yara epitelizasyonunun gruplar arası karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....	57
Şekil 5. Kontrol grubu (HE, x40) : Spesmende rata ait normal cilt, cilt altı doku, deri ekleri, vasküler yapılar, kıl folikülleri, kas yapısı görülmekte.....	58
Şekil 6. Kontrol grubu (HE,x100, HE,x200) : Büyütme alanlarında normal cilt dokusu görüntülenmesi, sebase glandlar, normal kollajen dizilimi mevcut	58
Şekil 7. CAPE grubu (HE, x100): Dermiste yoğun fibrozis, fibroblast proliferasyonu, tam epitelizasyon görülürken epitelde akantoz görülmemekte	59
Şekil 8. Kontrol grubu (HE, x100) İntrakornean püstül formasyonu görülmekte.	59
Şekil 9. Kontrol grubu (HE, x100) Atrofik epitel, odaksal fibrozis, inflamatuvar hücre proliferasyonu görülmekte	60
Şekil 10. Kontrol grubu (HE, x200) folikülit formasyonu	60
Şekil 11. Kontrol grubu (HE,x200) dev hücre formasyonu, granülasyon dokusu	61
Şekil 12. Sesamol grubu (HE,x100) Epitel bütünlüğü bozuk, apse formasyonu, iltihabi hücre ve vasküler proliferasyon	61
Şekil 13. CAPE grubu (HE, x100) vasküler proliferasyon ve fibrozis(*)	62
Şekil 14. CAPE grubu (HE, x200) vasküler proliferasyon (oklar) ve fibrozis	62

Şekil 15. Susam yağı grubuna (HE,x100)ait spesmen, subepitelyal nötrofil infiltrasyonu, dermiste düzenli kollajen dizilimi, hafif fibrozis.....63



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Kovandan toplanan propolis numuneleri	38
Resim 2 Deneklerin ayrı kafeslere yerleştirilmesi, ad libitum besin ve su uygulanması	44
Resim 3. Sedasyon amaçlı intraperitoneal anestezik uygulanması	45
Resim 4. Cerrahi alan temizliği.....	46
Resim 5. Humby Dermatomu	46
Resim 6. Cerrahi alanın belirlenmesi ve KKDG Alınması	47
Resim 7. Cerrahi sonrası donör alan görünümü.....	47

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Yara İyileşmesinde Hücresel Faktörlerin Rolü.....	20
Tablo 2. Propolisin içerdiği etken maddeler ve bilinen etkileri	41
Tablo 3. Histopatolojik yara iyileşme skalası	49
Tablo 4. Shafer Kriterleri	50
Tablo 5. Deneysel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda yara ölçümleri, kontraksiyon yüzdeleri ve tam iyileşme günleri	54
Tablo 6. Deneysel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda 14. güne ait alan ölçümlerinin (piksel), kontraksiyon yüzdelerinin ve yaraların tamamen kapanıp epitelize olduğu tam iyileşme günlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	55
Tablo 7. Deneysel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda patoloji ile elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yara iyileşmesi, bir organ veya dokudaki defektin tamiri ya da yeniden düzenlenmesi olarak tanımlanabilir. Yaralanmalarda derinin tüm katmanlarını içermeyen kayıplar kendiliğinden epitelize olabilir. Kendiliğinden iyileşemeyecek olan, derinin tüm katmanlarını içeren defektlerin onarımı kısmi veya tam kalınlıkta deri grefti ile veya fleplerle mümkün olmaktadır (1; 2).

Kısmi kalınlıkta deri grefti (KKDG) verici alan, her ne kadar steril koşullarda, kontrollü oluşturulmuş bir yara da olsa normal yara iyileşme süreci burada da gözlenir (3). Graft donör alanında (DA) ağrının azalması, enfeksiyon riskinin azaltılması, protein ve sıvı kaybının önlenmesi ve belirgin skar oluşumunu önlemek için reepitelizasyon erken dönemde olmalıdır (4).

Donör alan iyileşmesi için günümüze kadar çok çeşitli pansuman malzemeleri ve yöntemleri kullanılmıştır. Her birinin nemli tutma, enfeksiyonu engelleme, pansuman kolaylığı, maliyet, hasta konforu, iyileşme süresi, iyileşme kalitesine etkisi açısından birbirlerine üstünlükleri mevcuttur ancak bu konuda optimum şartları sağlayan bir malzeme veya yöntem tanımlanmamıştır.

Son zamanlarda yapılan yayınlarda fenolik bir derive olan susam yağının suda çözünen bir bileşiği olan sesamolün, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğinin esas kaynağı olduğu, ayrıca yara iyileşmesinde olumlu etkileri gösterilmiştir (5). Susam yağı, insizyon yaralarında kollajenizasyonu artırır ve gecikmiş yaralarda deksametazon supresyon etkisi gösterir. Antioksidan etkisini kollajen fibrillerinin oksidatif degranülasyonunu sağlayarak gösterir. Yara kontraksiyonunu ve epitelizasyonunu artırıp, epitelyal hücrelerin proliferasyonunu uyararak, fibrinojen yolakları baskılayarak yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır (6).

Propolisin aktif bir komponenti olan kafeik asit fenetil esterinin de yara iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Propolisin, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antioksidan, antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra yara iyileştirmede, doku yenilemede ve anestezik özelliği ile birlikte birçok biyolojik aktivitenin gerçekleşmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (3).

Bu çalışmada daha önce yara iyileşmesi için olumlu etkileri gösterilmiş olan susam yağı ve propolisin aktif bileşenleri olan sesamol ve kafeik asit fenetil esterinin, ratlarda oluşturulacak olan kısmi kalınlıkta deri grefti verici alanlarında yara iyileşmesi üzerine etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri

2.1.1. Derinin Yapısı

Canlıların en gelişmiş olan insanda deri, sadece bir örtü değil, değişik ve çok çeşitli fonksiyonları olan, hem ağırlık, hem de hacim bakımından vücuttaki en büyük organdır. Ağırlığı, yetişkin bir kişide vücut ağırlığının ortalama %20'sine kadar ulaşır, yüz ölçümü ise 1.80-2 m² arasında değişir (7).

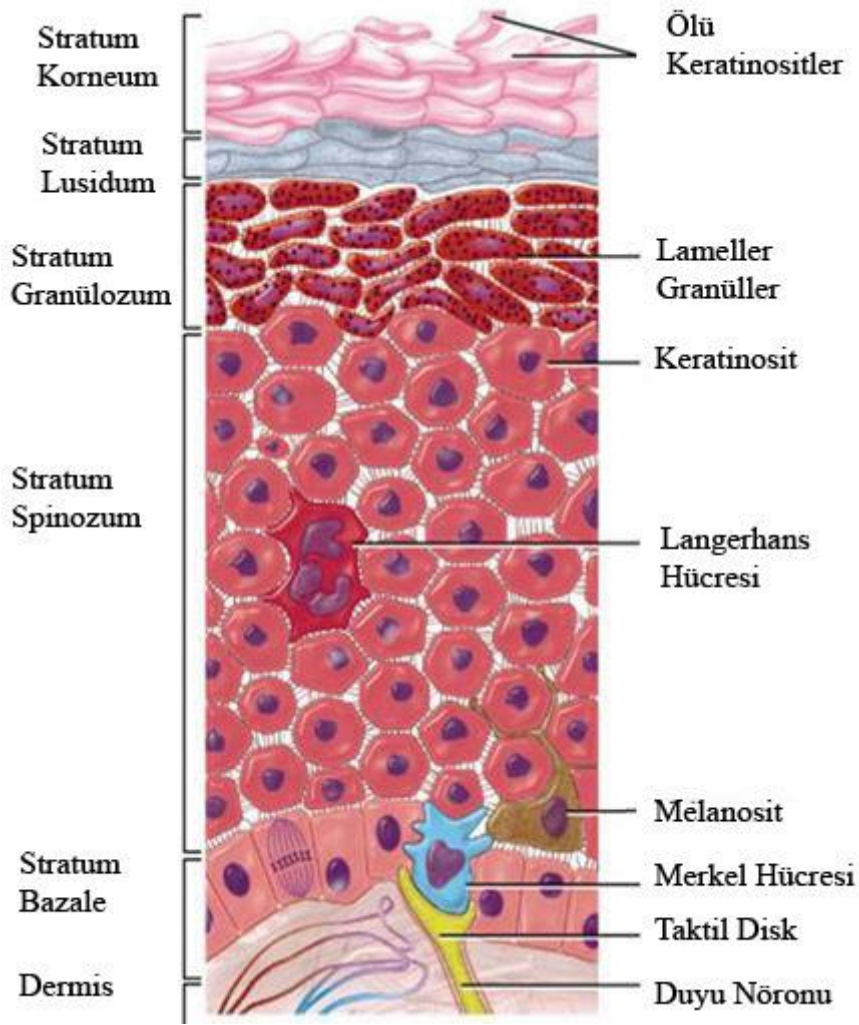
Deri her yerde aynı kalınlıkta değildir. Genel olarak kalınlığı 0.4-1,5 mm arasında değişiklik gösterir. El içi ve ayak tabanında bu kalınlık 4-6 mm'ye kadar çıkar, göz kapaklarında ise 0.1 mm'ye kadar incilir. Dermis sırtta en kalındır ve bu kalınlık üzerindeki epidermisin 30-40 katı kadardır (7) (8).

Epidermis

Çok katlı, kendini yenileyen hücrelerden oluşur. Bazal tabakadaki hücreler deri yüzeyine doğru hareket eder ve farklılaşır. Deri yüzeyine doğru hareket ederken çok sayıda, sınırları belirli tabakalar oluştururlar. Her bir epidermal katmanın özellikleri, keratinositlerin mitotik ve sentez özelliklerini ve farklılaşma durumunu yansıtır. Bazal tabakada bulunan hücrelerden bazıları kök hücrelerdir (7) (8).

Epidermis derinin en üst tabakası olup ve aşağıdan yukarıya doğru 5 kattan meydana gelmiştir: (Bkz.Şekil.1)

1. Bazal tabaka (Stratum bazale)
2. Spinozum (Malpighi) tabakası (St. spinozum)
3. Granüler tabaka (St. granülozum)
4. Lüsüdum tabakası (St. lucidum)
5. Korneum tabakası (St. korneum)



Şekil 1. Epidermis tabakaları (9)

1- Bazal (germinatif) tabaka (St. bazale): Epiderminin en alt tabakası olup “doğurucu tabaka” da denir. Tek sıra halindeki silindirik hücrelerden meydana gelmiştir. Bu tabakada üç tip hücre vardır; keratinositler, melanositler ve Merkel hücreleri.

2- Spinozum tabakası (St. Spinozum): Bazal tabakanın üstünde yer alan 5-7 sıra, çok köşeli (poligonal) hücreler topluluğundan oluşur. Hücreler arasında lenf sıvısına benzer intersellüler bir sıvı bulunur. Epiderminin beslenmesinin bu sıvı yoluyla olduğu düşünülmektedir (8)

3- Granüler tabaka (St. granulozum): Bu tabaka 1-3 sıra halinde dizilmiş yassı hücrelerden ibarettir. Hücrelerin çekirdekleri kısmen atrofiktir. Sitoplazmalarında

bulunan keratohyalin granülleri higroskopiktir ve tekrar eden hidrasyon ve dehidratasyon döngüleri, stratum korneumun normal deskuamasyonuna yardımcı olur. Mukozalarda bu tabaka görülmez. Stratum korneumun hidrasyonu ve UV hasardan korunmasına yardımcı olur (7) (8).

4- Lusidum tabakası (St. lusidum): Yalnız el içi ve ayak tabanında görülen bir tabakadır. Normal tabakalardan daha açık renkte görülür. Bu tabakadaki hücreler iğ şeklinde yassılaşmış atrofik çekirdeğe sahip hücrelerdir. Sitoplazmalarında eleidin bulunur.

5- Korneum tabakası (St. korneum): Boynuzsu tabaka da denir. Derinin en üst katıdır. Çekirdeksiz lameller halindeki hücrelerden ibarettir. Hücreler arası bağlar gevşemiştir, bu yüzden dökülme özelliğine sahiptir. Bu hücreler bol miktarda keratin ihtiva ederler (10). Sağlıklı bir boynuzsu tabakanın su içeriği yüksektir, elastik yapıdadır ve mekanik strese karşı dirençlidir. Mekanik basınç, çevreye su kaybını engelleme, UV hasarından korunma, çevreyle madde alışverişini sağlar. Geçirgenliğin düzenlenmesi, deskuamasyon, antimikrobiyal peptid aktivitesi, toksinlerin etkisizleştirilmesi ve bazı kimyasal maddelerin absorpsiyonunu ekstraselüler lipid matriks sağlar (11). Keratinositler epidermisteki hücrelerin %80-95'ini oluşturan, ektodermal kaynaklı hücrelerdir. Keratinositler epidermis içinde 4 tabaka halinde yerleşmişlerdir. Bazal tabakadaki hücreler çoğalarak değişirler ve tüm epidermis kalınlığına yukarı doğru hareket ederler. Bu ilerleme sırasında çekirdeklerini kaybederler (12).

St.bazaledeki keratinositler mitotik aktiviteye ve diferansiyasyon özelliğine sahiptirler. Bazal tabakadaki hücrelerin yaklaşık yarısı mitoz halindedir. Bir hücrenin bölünmesi için geçen süre (intermitotik süre) “hücre siklusu” olarak bilinir ve yaklaşık olarak 50 saattir. Bazal tabakadan doğan hücrelerin St. korneum’u oluşturup dökülmesi ile deri devamlı yenilenme gösterir. Bazal tabakada mitoz sonrası oluşan bir keratinosit yaklaşık 14 günde korneuma ulaşır ve 14 günde de deskuame olur. Bu zamana derinin yenilenme zamanı (turn over) denir.

Dermoepidermal bileşke

Dermisi epidermise bağlar. Epidermisi destekler. Bazal tabakadaki hücrelerin hücre iskeletinin oluşmasını ve göçünü organize eder. Yarı geçirgen bir bariyer olarak işlev görür.

Dermis (Kutis - Korium):

Epidermisin altında bulunan, derinin kıvam ve elastikiyetini temin eden tabakadır. Esas yapıyı substansiya fundamentalis denilen jelatinöz bir madde oluşturur. Bu madde fibroblastlar tarafından salgılanır. Hyalüronik asit, kondroitin sülfat, heparan sülfat, dermatan sülfat ve diğer mukopolisakkaritlerden meydana gelir, çok yüksek oranda su tutma kapasitesine sahiptir. Bu yapı içerisinde kollajen, elastik, retiküler lifler ve değişik hücreler dağılım gösterir.

Vücudun yapısal proteini olan kollajen tendonlarda, ligamentlerde ve dermiste bulunur. Derinin kuru ağırlığının %70'i kollajenden oluşmuştur. Mekanik hasara karşı vücudu korur ve su tutar. Isı regülasyonuna yardımcı olur. Duyusal sinir uçlarının reseptörlerini içerir. Yara iyileşmesinde önemli role sahiptir.

Histolojik olarak dermis, retiküler ve papiller dermis olarak 2 kısma ayrılabilir. Konnektif doku organizasyonu, hücre yoğunluğu, sinir-damar paterni olarak farklı yapıya sahiptirler. Subpapiller plexus papiller ve retiküler dermis arasındaki sınırı belirler (13). Fibröz matriks primer olarak kollajen ve elastik liflerden oluşur. Tip 4 kollajen dermoepidermal bileşke'nin bazal laminasında, damarlarda ve epidermal eklerde bulunur.

Dermis ile epidermis birbirleriyle girintili çıkıntılı bir şekilde birleşmiştir. Epidermis, dermis içerisine el parmağı şeklinde girerken (rete çıkıntıları), dermis de epidermise aynı görünümde ilerler (dermal papilla). Bu iki katın birleşim yerinde bazal membran denilen bir bölge mevcuttur. Bu yapı epidermisin beslenmesini ve iki tabakanın sıkı bir şekilde yapışmasını sağlar. Dermis papiller ve retiküler kat olmak üzere iki tabakadan oluşmuştur Papiller tabakada kapiller damarlar ve duyu alan sinir lifleri bulunur (7) (8) (14) (12).

2.1.2. Derinin İşlevleri

İnsan vücudunda deri kadar çok yönlü işlevi olan organ yoktur. Aşağıda derinin temel işlevleri sıralanmaktadır

- 1- Koruma: Deri dış ortamdaki ısıya (sıcak-soğuk), vücuttaki suyun kaybına, ultraviyoleye, kimyasal maddelere, mikroorganizmalara ve minör travmalara karşı koruyucudur.
- 2- Duyu: Sıcak, soğuk, dokunma, ağrı
- 3- Termoregülasyon: Terleme, vazodilatasyon, vazokonstriksiyon
- 4- İmmünolojik defans: Langerhans hücreleri aracılığıyla
- 5- Vitamin-D ve bazı hormonların yapımı ve metabolizasyonu
- 6- Yara iyileşmesi: Reepitelizasyon, dermal tamir
- 7- Detoksifikasyon: Terleme
- 8- Ruhsal durumun ifadesi
- 9- Estetik ve sosyal işlev

2.2. Yara

2.2.1. Yara Tanımı

Cilt bütünlüğü bozulması sonrasında oluşan durum yara olarak tanımlanır. Travmalar, cerrahi nedenler, vasküler yetmezliklerin yanı sıra diyabet gibi birtakım sistemik hastalıklar da dahil olmak üzere birçok faktör yara nedeni olabilir (15).

2.2.2. Yara Sınıflandırılması

Akut Yara

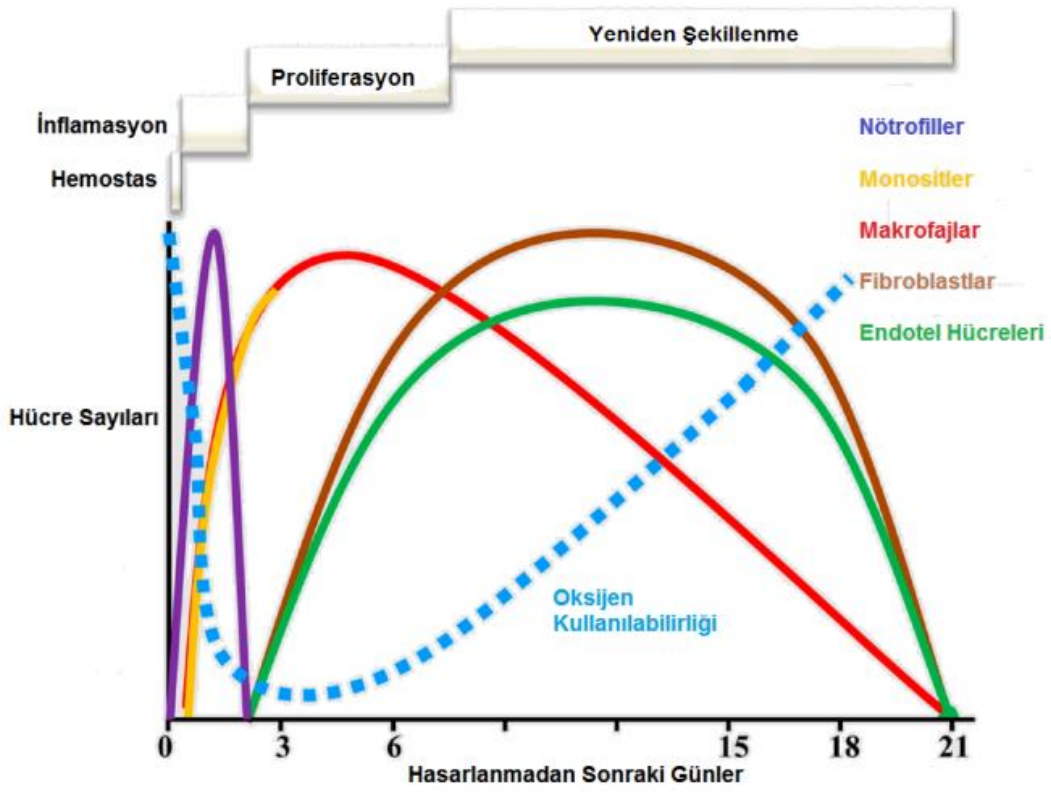
Genellikle travma veya cerrahi sonrasında gelişen önceden öngörülebilir bir sürede, düzenli şekilde iyileşen yaralardır (16).

Kronik Yara

Bir ay veya daha uzun süre devam eden, tedaviye rağmen iyileşmeyen yarayı tanımlar. Diyabetik ülserler, venöz, arteriyel ve basınç ülserleri bu yaraların başında gelmektedir (15) (16).

2.2.3. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi dört ana fazdan oluşur. Bu evreler ardışık bir düzen içinde olmayıp, sınırları tam olarak ayırt edilemeyen birbiriyle örtüşmeler gösteren bir özellik arzeder. Hem katabolik hem de anabolik olayları içeren yara iyileşmesi oldukça kompleks iç içe geçmiş hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, yeniden şekillenme aşamalarından oluşur (17).(Bkz.Şekil.2)



Şekil 2. Yara iyileşmesi aşamaları ve bu süreçte görev alan hücreler (18)

Yara iyileşmesinde rol oynayan temel hücreler ve etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir (19).

Tablo 1. Yara İyileşmesinde Hücresel Faktörlerin Rolü (25)

Yara elemanları	Yaralanmadan sonra görülme zamanları	Yara iyileşmesinde major etkileri
Trombositler	Hemen	Hemostaz, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β , EGF, TGF- α) ve proteolitik enzimlerin salınımı
Nötrofiller	6. saat, 24-48. saatlerde en fazla, 72. saatte kaybolmaya başlar	Yara debridmanı, bakteri ve yabancı cisimlerin temizlenmesi
Makrofajlar	3-5. günde en çok	Yara debridmanı, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β , TGF- α , FGF, IL-1, EGF, TNF- α) salınımı
Fibroblastlar	48-72. saatler arası	Kollajen, proteoglikanlar ve elastin sentezi; büyüme faktörlerinin (TGF- β , PDGF, KGF, FGF, IGF-1, IFN) salınımı, yara kontraksiyonu, yaranın yeniden yapılanması
Keratinositler	Epidermal göç başlayınca	Mitoz ve migrasyona sekonder epidermal iyileşme; fibronektin sentezi; büyüme faktörlerinin (TGF- β , TGF- α , IGF-1) üretimi
Endotel hücreleri	48-72. saatler arası	Fibronektin sentezi; büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β , IGF-1) üretimi

Yara iyileşmesi sırasında üretilen, salgılanan maddeler şu şekilde özetlenebilir (20).

Tromboksan A2: Trombositlerde araşidonik asitten sentezlenip, reseptöre bağlandıktan sonra, trombositlerin adezyon, agregasyonu, vasokonstriksiyon ve kan pıhtılaşması sırasında, kan pulcuklarının bir araya toplamasını sağlayan yerel

düzenleyici bileşiklerdir. Yarı ömürleri 30 sn kadardır. Hızla inaktif bir metabolit olan Tromboksan B2'ye dönüşür.

Prostaglandin E2 (PGE2): Vücutta, damar genişletici, trombositlerin kümeleşmesini engelleyici, solunum yolu düz kaslarını gevşetici etkili prostaglandin türevi bir bileşiktir.

Prostaglandin F2 (PGF2α): Vücutta PGH2 ile PGE2 üzerine farklı enzimlerin etkisiyle oluşturulan, düz kasların tümünü kasıcı etkiye sahip, ilaç olarak da kullanılan prostaglandin türevi bir bileşik olarak tanımlanmaktadır.

Fibrin: Kanın pıhtılaşması için gerekli, trombinin fibrinojen üzerine etkisi sonucu oluşan, sıvı ortamda erimeyen, kanın pıhtılaşmasını sağlayan lifli, albümin cinsi bir proteindir.

Fibronektin: Plazmada ve başta bağ dokusu olmak üzere çok sayıda hücre yüzeyinde bulunan, moleküler ağırlığı yüksek, bağ doku bağlayıcı bir glikoproteindir. Hücresel yapışma etkileşimlerine aracılık eden, hücre yüzey proteini biçiminde bulunan, kan pulcuklarının kümelenmesinde rol alan ve opsonin gibi etki eden plazmada dolaşan yapışma glikoproteinlerinden biridir. Gram pozitif bakterilere bağlanarak makrofajların fagositozuna kolaylık sağlamaktadır.

Elastin: Ligamentlerde, kan damarı duvarında, eklemlerde bulunan ve elastik bağ dokusunun esas yapısını oluşturan glisin aminoasidinden zengin yapısal bir skleroproteindir.

Metalloprotein: Yapısında prostetik grup olarak bir veya birden fazla metali bulunduran proteinlerin genel adıdır.

Hiyaluronik asit: Elastin ve kollajen sağlayan bir glikozaminoglikandır.

Sitokin: Bağışık yanıt hücrelerinin çoğalması ve aktivasyonunu sağlayan immünojenik uyarıya yanıt olarak üretilen maddelerdir.

Heparin: Fizyolojik olarak mast hücreleri ile kandaki bazofiller tarafından salınan, kanda normalde etkisiz bir biçimde bulunan antirombin3 adlı bileşiği etkinleştirmesi sonucunda tüm pıhtılaşma faktörlerinin baskılanmasına bağlı olarak

pıhtılaşmanın önlenmesini sağlayan, sülfatlanmış glikozaminoglikan yapısında bir bileşik olarak tanımlanmaktadır.

Prolin aminoasidi: Hidrokarbon yan zinciri olan, kollajenin büyük bir kısmını oluşturan; kemik, kıkırdak, eklem, tendon ve kalp kasını güçlendiren, sembolü Pro veya P olan, esansiyel olmayan halkasal bir aminoasittir.

Hidroksiprolin: Jelatin ve kollajende bulunan, prolin aminoasidinden elde edilen kristalize yarı esansiyel bir hidroksilli amino asit türevidir.

Histamin: Vazoaktifamin olan histamin, inflamasyon başlangıcında artmış permeabiliteden sorumludur. Histamince en zengin kaynak, kan damarlarına bitişik olan konnektif dokudaki mast hücreleridir. Mast hücreleri dışında bazofiller ve trombositler de histamin salgılamaktadır. Mast hücre degranülasyonuna yol açan travma veya sıcak gibi fiziksel uyarılar, antikor bağlanması gibi otoimmün olaylar, kompleman fragmanlarından anafilotoksinlerin etkisi, nötrofil kaynaklı lizozomal proteinler veya nöropeptidler aracılığıyla mast hücrelerinden histamin salgılanmaktadır. Salınan histaminle birlikte arteriyel dilatasyon gerçekleşmekte, venlerin permeabilitesi artmaktadır. Eozinofiller için kemotaktiktir. Histaminazla inaktive edilmektedir.

Fibrinojen: Kan plazmasında bulunan, trombin aracılığıyla fibrin şeklini alarak pıhtılaşmayı sağlayan proteindir. Karaciğerde üretilmekte, kan plazmasında bulunmaktadır. Doku yaralanması sırasında trombin tarafından aktive edilerek, fibrin şeklini almakta ve kanama bölgesine gelerek pıhtılaşmayı sağlamaktadır.

Trombin: Pıhtılaşmanın son aşamasında fibrinojeni fibrine dönüştüren enzimdir. Fibrinojeni parçalayarak fibrinopeptid A ve B oluşturmaktadır.

2.2.4. Yara İyileşmesi Aşamaları

1. Hemostaz
2. İnflamasyon
3. Proliferasyon
 - a. Granülasyon
 1. Fibroplazi
 2. Anjiyogenez
 - b. Eitelizasyon
 - c. Yara kontraksiyonu
4. Remodelling

Hemostaz

Yaralanmayı takiben damar bütünlüğü bozulması ile gelişen kan kaybını önlemek için, Tromboksan A2 ve prostaglandin-2 gibi vazokonstrüktörler salgılanır. Yara iyileşmesi için verilen ilk cevaptır. Bu mekanizmalar vazokonstrüksiyon, trombosit tıkaçı, pıhtılaşma, fibröz organizasyon şeklinde sıralanabilir. (21)

Damar lümeninden ayrılan trombositler, endotel hücrelerindeki kollajene yapışmaktadır. Von Willebrand Faktör (vWF) ve trombositler üzerindeki glikoproteinler, kollajen liflere yapışmayı sağlamaktadır. Aktive olan trombositler, granül içeriklerini salgılar, bu içerikte diğer trombinlerin ve lökositlerin aktivasyonu sağlayan kemokinler bulunmaktadır. Trombositler, gerekli pıhtılaşma faktörlerinin bağlanması için fosfolipit yüzeylerini açığa çıkartarak, konformasyona uğrar; trombin ile aktive olan trombositler, kümeleşerek damarı tıkar. Hageman Faktörünün aktivasyonu, antitrombotik kontrol mekanizmalarının aktivasyonu ve son olarak pıhtının fibrinolizi yoluyla erimesi süreçlerini içeren, pıhtılaşma kaskadı aktive olur.

Hemostazın sekonder safhasında, pıhtılaşma kaskadı iki yol üzerinde gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda, pıhtılaşmanın başlatılması için birincil yolun ekstresek yol olduğu görülmektedir (22) (23) (24).

Ekstresek yol plasenta, beyin ve akciğer dokularının yanında monosit ve endotel hücrelerinde bulunan bir lipoprotein olan doku faktörü üzerinden gerçekleşmektedir. Doku faktörüne sahip hücreler, endotoksinlerle aktive olduğu zaman pıhtılaşmada görev alan Faktör VII üzerinden, Faktör X'u aktive etmektedir. İntrensek yolda görev alan pıhtılaşma faktörleri ve aracı maddelerden en önemlileri Faktör XII, Yüksek Moleküler Ağırlıklı Kallikrein (HMWK) ve kallikreindir. Kollajenle temas sonucu aktive olan trombositlerden salgılanan maddeler aşağıdaki gibidir. Bu maddeler yara iyileşmesinin erken ve geç evrelerinde önemli rol oynamaktadır. Kollajenle temas sonucu aktive olan trombositlerden salgılanan maddeler yara iyileşmesinin erken ve geç evrelerinde önemli rol oynamaktadır.

Vasokontraksiyonu takip eden 20 dakika sonunda salgılanan *serotonin*, *histamin*, *prostaglandin E1* ve *prostaglandin E2* etkisiyle vasodilatasyon meydana gelmekte ve permeabilite artmaktadır. Bu sayede kan hücreleri, sıvı ve proteinler diapedez ile damar lümeninden geçerek yara bölgesindeki dokuya ulaşmaktadır.

Hemostazın son aşamasında görev alan trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürerek hemostazı sağlamaktadır. Trombositler tarafından oluşturulan geçici pıhtı, intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma faktörleri, protrombini trombine ve fibrinojeni fibrine çevirmesi sonucunda Faktör XIIa aktivitesiyle stabil pıhtıya dönüşmekte ve hemostaz sağlanmaktadır (25). Oluşan pıhtı ve trombüs bakteriyel kontaminasyonu ve yaranın nem kaybını önlemekte, geçici matriks sağlamaktadır (17). Pıhtı içeriğinde birçok birim yer almaktadır.

Aşırı pıhtılaşmayı ya da damarın tümüyle trombozunu önlemek için hemostaz ve onarım sağlandıktan sonra, pıhtının çözülmesi gerekmektedir (26). Doku içinde kalan pıhtı, pıhtılaşma kaskadı kadar önemli ve kompleks işlemlerle çözünürken, yara üzerini örten pıhtı dehidre olarak yara kabuğunu oluşturmaktadır (26).

Pıhtı içeriğindeki proteinler ve hücreler, sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılayarak, fibrin pıhtıları da lenfatik damarları tıkayarak, kemoatraktan oranı yüksek sıvının bölgeden uzaklaşmasını önlemekte, başlayacak inflamasyonun lokal kalmasını sağlamaktadır. Hemostazın gerçekleşmesiyle, inflamasyon başlamaktadır (25).

İnflamasyon

Hemostaz gerçekleştiğinde, *vazoaktifaminler* yara bölgesinden salınmakta ve bu durum yaralanmamış kapillerin genişlemesi yoluyla, yarada *eksüdasyonu*, yani damardan ayrılan proteince zengin, lökosit içeren plazmanın sızmasını ve yara bölgesinde birikmesini sağlamaktadır (27). Hemostazın sağlanması, eksüdasyonun başlaması ve fibrin pıhtılarıyla kapatılan lenflerden akımın önlenmesiyle, yara bölgesinde kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve nöropeptidlerden kaynaklanan ağrı gelişmesiyle inflamasyon başlamaktadır (28). Granülositleri yara bölgesine çekecek kemotaktik faktörler salınmaktadır.

Nötrofiller bölgeye ilk gelen lökositlerdir. Yara bölgesinde mikroorganizma varlığında yaralanmayı takiben ilk birkaç dakikada, enfeksiyon yoksa birkaç saat ila 6 saat içinde bölgeye gelmektedir.

Yaralanmadan sonra, 24-48 saat aralığında sayıları pik seviyeye ulaşmaktadır. Nötrofiller yaralanma boyunca yara bölgesine giren bakterileri, ölü dokuları ve yabancı cisimleri fagosite etmektedir (29). Sahip oldukları *proteazlarla*, önceden var olan

ekstraselüler matriksi yıkmakta, salgıladıkları *prostaglandin E* ile de nekrotik dokuların yıkılmasını kolaylaştırmaktadır (17).

Monositler, bakterilerin salgıladığı maddelerin, TGF- β ve C5a'nın etkisi ile yara yerine gelmektedir. Dolaşımdaki monositler, yara yerine geldiği zaman aktive olarak makrofajlara dönüşmektedir. Makrofajlar özellikle IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuvar peptitler ve TNF salınımı ile inflamasyonu sürdürmektedir (30).

Makrofajların miktarı, 48-96 saat aralığında artmakta ve 5. günde yara bölgesindeki baskın inflamatuvar hücre haline gelmektedir. Bu hücreler, inflamatuvar cevapta ve başlangıçtaki fibroblast ve kollajen oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Makrofajların ilk sorumluluğu patolojik organizmaların, doku artıklarının ve fonksiyonel olmayan nötrofillerin fagositozu ve yara enkazını kaldırmaktır. Makrofajlardaki artış başlangıçta ortamdaki hücre artıklarının fagositozuna yöneliktir. Sonrasında makrofajlar, fibroblastik proliferasyonu uyaran bazı mitojen maddeler de salgılamaktadır (31). Epitelizasyon, anjiogenez, fibroplaziyi kapsayan evrelerde, mezenşimal hücrelerin aktivasyonunu sağlamak ve yara iyileşmesi için gerekli TGF- β , TNF- α , IL-1, PDGF, *Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)* gibi faktörleri sentezleyerek salgılamaktadır. Salgılanan büyüme faktörleri ekstraselüler matriks organizasyonunu, endotelial ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu düzenlemektedir (32).

Aşırı kontamine yaralarda, inflamatuvar faz uzamakta, iyileşme gecikmekte, makrofajların stimülasyonu ve skar dokusu artmaktadır (33).

Proliferasyon

Yaralanmadan sonraki 3-5. günlerde, nekrotik doku, kan pıhtısı, yabancı cisim ve enfeksiyon ortadan kalktığında proliferasyon evresi başlamaktadır (33) (30) (34). Proliferatif faz, granülasyon dokusunun oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonunun gerçekleşmesiyle karakterizedir (28) (32) (34). Proliferasyon; granülasyon, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu olmak üzere üç alt başlıkta incelenebilir.

Granülasyon: Granülasyon dokusunun gelişimi yara oluşumunu takiben 3-6. günlerde başlamaktadır ve yara iyileşmesinin en belirgin göstergesidir. İnflamatuvar evre geçici matriksi, granülasyon dokusunun gelişimini desteklemektedir (33) (28). Yeni gelişen kapiller tomurcuklara bağlı olarak dokuda parlak kırmızı granüler görünüm

oluşmasından adını almaktadır. Granülasyon dokusu epitel hücre migrasyonu için zemin hazırlamaktadır. Granülasyon evresi fibroplazi ve anjiyogenez ile karakterizedir.

Fibroplazi: Kollajen üreten fibroblastların, yaraya göç ederek proliferere oldukları, yara bölgesinde kollajen birikimi süreci olarak tanımlanan fibroplazia evresi, granülasyon dokusunun oluşumuyla başlamaktadır. İnflamatuar hücrelerden ve ekstraselüler fragmentlerden salgılanan IL-1, TNF- α , PDGF, EGF, FGF özellikle TGF- β 1 ve TGF- β 2 fibroblastların yara bölgesine göçünü, çoğalmasını ve kollajen üretimini stimüle etmektedir (33) (28). Fibroblastlar, yara bölgesinde önceden şekillenen fibrin pıhtı lifleri ve yeni kapiller boyunca yara içine doğru hareket etmektedir. Yarada 3. günden itibaren görülen fibroblastlar, 7. günde pik seviyeye ulaşmakta, 15-21. güne kadar yarada aktif olarak kalmaktadır (33) (30).

Kollajen oluşumu yara iyileşmesinin 4-5. günlerinde başlamaktadır. Pıhtı fibrin iplikleri 3-4. günde yara yüzeyine dikken, 6. günde kapiller, fibroblast ve kollajen lifleri, yara yüzeyine paralel oluşumlarla, yara dudaklarını birbirine bağlamaktadır. Fibroblast aktivitesiyle geçici matriks yerini, glikoprotein, proteoglikan ve kollajen içeren ekstraselüler matrikse bırakmaktadır. Eş zamanlı gerçekleşen anjiyogenez ile birlikte, fibroblast proliferasyonu azalmakta, sağlanan oksijenle, olgunlaşmamış kollajen lifleri birbiriyle çapraz bağlanarak olgun kollajeni meydana getirmektedir. Fibroblastlar, 2. haftada yara kontraksiyonunda görev almak üzere miyofibroblastlara dönüşmektedir (29).

Anjiyogenez: Fibroblast proliferasyonu ile eş zamanlı gelişen anjiogenezde, endotel hücrelerinden yeni kan damarları oluşmaktadır. Endotel hücreleri yeni damarlar oluşturmak üzere göç ederken kollajenaz, plazminojen aktivatörü ve stromelizin salgılamakta, damar bazal membranını parçalayarak, pseudopodlarla perivasküler alana çıkmakta ve migrasyonlarına devam etmektedir (33) (34). Makrofaj ve trombositlerden salgılanan inflammatuar mediatörler ve özellikle de bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), proteazları etkileyerek endotel hücrelerinin migrasyonunu desteklemektedir (33) (30). Keratinosit, endotel, fibroblast ve makrofajlardan salgılanan, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) hücrelerel migrasyonu etkileyerek, kapillerin ucunda bulunan endotel hücrelerin yara içine doğru hareket etmesini, art arda dizilerek kapillar tomurcuklanmayı sağlamakta ve diğer yönlerden gelen tomurcuklarla birleşip kapillar dallanma oluşturarak kapillar ağı şekillendirmektedir (34).

Epitelizasyon: Epitelizasyon, yaralanmadan sonra derinin bariyer özelliğinin yeniden kazanması amacıyla epitel hücrelerinin ayrılmasını, göç etmesini, çoğalmasını, organize ve keratinize olmasını kapsayan bir süreçtir (34).

Keratinositler, fibronektin, vitronektin, kollajenaz ve diğer proteazlar epitelizasyon sürecinde görev almaktadır. Stratum germinativumun epitelial hücreleri veya dermisin bazal katmanı fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere uğramaktadır. Yara kenarlarındaki hasar görmemiş hücreler migrasyonla yara yüzeyinin üzerine doğru hareket etmekte ve proliferasyon olmaktadır. Yara dudakları arası, dikiş uygulanan yaralarda 24-48. saatler arasında tek katlı epitelle dolmaktadır. Açık yaralarda, granülasyon dokusu oluştuktan sonra, 4-5. günlerde göç eden epitelium hücreleri ve sürekli devam eden epitel proliferasyonu yara kabuğu meydana gelmektedir (28) (30). Yara bölgesine göç eden epitel hücreleri yassı görünümünü kaybetmekte, daha çok sütunumsu bir şekil almakta ve mitotik aktiviteleri normalin 17 katı artmaktadır. Bu tek katlı epitel örtü, göç eden yeni epitel hücreleri ile birbirinin üstüne binecek şekilde ikinci ve üçüncü tabakaları oluşturmaktadır (30). Hücreler yara merkezine ulaştıklarında kübik formoloji göstermekte, diğer hücrelerle kontakt inhibisyon kurulduğu noktada ilerleme durmakta ve desmozomal bağlantı oluşturmaktadır (35). Epitelin tabakalaşması ile yüzey epiteli yavaş yavaş keratinize olmakta ve sağlamlaşmaktadır (28) (30). Fakat bu oluşum hiçbir zaman normal epitelium yapısında olmamaktadır (30).

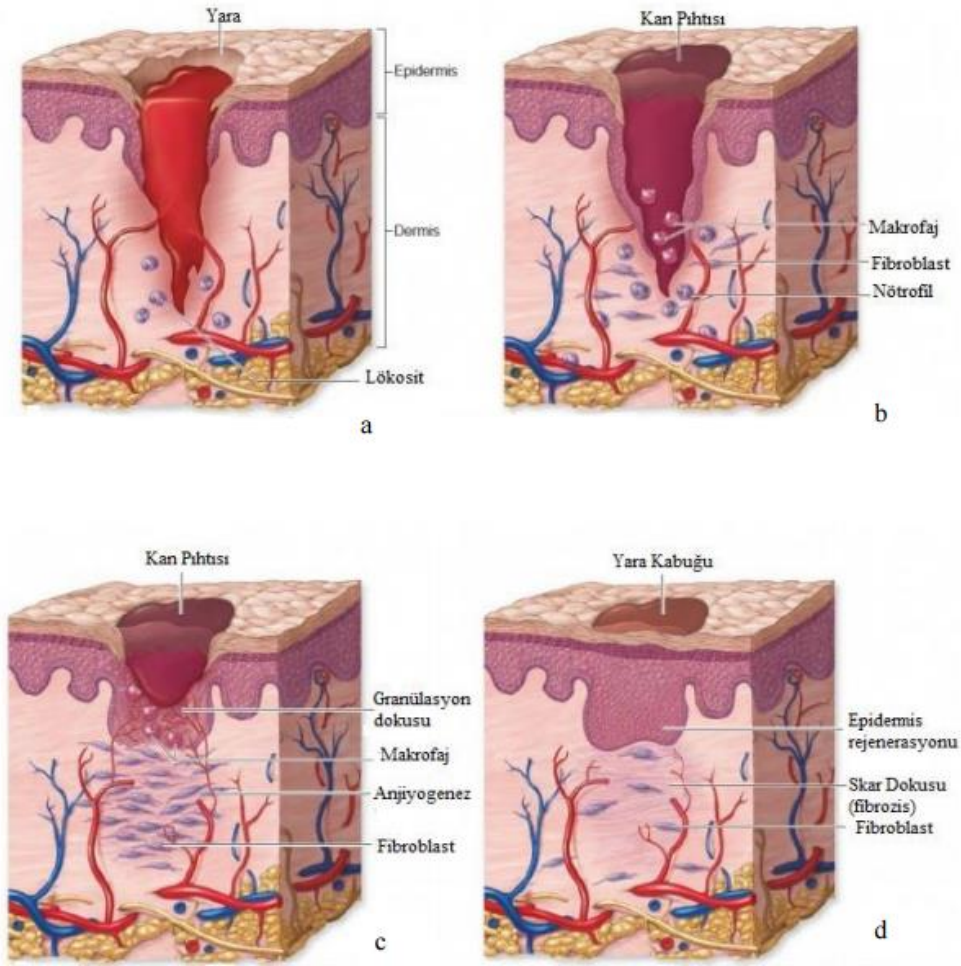
Yara Kontraksiyonu: Dinamik bir olay olan yara kontraksiyonu, hücre ve matriksin karşılıklı etkileşimiyle olmaktadır. Yara oluşumdan 5-7 gün sonrasında gelişen aktivitelerle, yara kenarlarının birbirine yaklaşmasıyla, yara bölgesinin küçültülmesini sağlamaktadır. Miyofibroblastların hareketi yara kontraksiyonunda temel kuvveti oluşturmaktadır. Bu hücreler yara yatağında birbirlerine, kas tabakasına ve yara dudaklarındaki dermise bağlanmaktadır. Bağ dokusu yara gerim kuvvetinin kontrol edilmesini sağlamak ve bu kuvvet 5-15. günlerde en yüksek değere ulaşmaktadır. Kontraksiyonun durması, yara kenarlarını karşılaşması ve hücreler arasında kontakt inhibisyon kurulması sonucu, yara bölgesindeki gerim kuvvetinin sağlam doku gerim kuvvetine eşit olması veya bu değeri geçmesi sonucu gerçekleşmektedir (31).

Remodelling

Maturasyon evresi, yara bölgesindeki fibroblastların sayısının azaldığı, kollajen üretiminin dengeye ulaştığı, epitelizasyonun tamamlandığı, yara renginin soluklaştığı, yara gerilim direncinin arttığı, skar dokusunun hacminin azaldığı ve sonuçta iyileşmiş skar dokusunun oluştuğu, yara iyileşmesinin en uzun evresidir (28). Proliferasyon sırasında oluşan granülasyon dokusu, skar dokusu ile yer değiştirmektedir (35). Granülasyon dokusunda yoğun olan hücreler apoptozis ya da migrasyonla azalarak, skar dokusu için uygun ortam sağlanmaktadır. Kollajen birikimi ve düzenlenmesi, bu fazda gerçekleşen temel olaydır. Bağ dokusunun temel görevlerinden biri de doku kayıplarının gidermek, hücreler arası madde üretimini sağlamaktır.

Kollajen, bağ dokusunun en önemli yapısal proteinlerindendir. Görevi dokuların şekil almasını sağlamak ve dokulara deformasyonlara karşı direnç sağlamaktır. Yara onarımında ve direnç sağlanmasında görev alan kollajenler tip I ve tip III kollajendir. Yara iyileşmesinin başlangıcında fibroblastlarca oluşturulan tip III kollajen, zamanla absorbe edilmekte ve yerini, daha sağlam yapıda olan tip I kollajen almaktadır. Gerilme hattı boyunca, miyofibroblastlarca daha kalın ve düzenli olarak sentezlenen tip I kollajen sayesinde yara gerim kuvveti de artmaktadır (33). Yara gerilim direncinin oluşması yara iyileşmesinde son evredir. Yara iyileşmesinin erken evrelerinde, yaranın direnci hücreler arasındaki ürünlerin biyokimyasal etkileşimiyle sağlanmaktadır. Fibrin-fibronektin kompleksinin yarattığı kuvvet ve migrasyon ürünlerinin oluşturduğu kuvvetler arasında yarada oluşturulan bu direnç yetersizdir ve yaranın açılması genellikle bu dönemde görülmektedir (35) (34). Fibronektin, hiyalüronik asit, proteoglikanlar, kollajen birikimi, fibroblastların salgıladığı protein ve polisakkaritler ile yaranın kıvamı ve gerilim direnci artmaktadır (33). Yarada kollajenin birikimi ve stabilizasyonuyla skar dokusu şekillenmektedir.

Yara gerim direnci 15.günde başlayıp 12 aya kadar sürmekte, kollajen olgunlaşma süresince artmaktadır (35). Fakat skar dokusunun gerilim direnci, sağlam derinin gerilim direncinin ancak %70–80'ine ulaşmaktadır (33) (34). Primer yara iyileşmesi aşamalarında deri morfolojisi Şekil.3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Primer yara iyileşmesi aşamalarında deri morfolojisi (36)

2.2.5. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler lokal ve sistemik faktörler olarak iki başlık altında toplanabilir (37) (38) (16).

Lokal faktörler

- 1- Zayıf cerrahi teknikler (aşırı gerilim veya aşırı ölü doku)
- 2- Vasküler bozukluklar (arteriyoskleroz veya venöz yetmezlik)
- 3- Doku iskemisi
- 4- Enfeksiyöz durumlar
- 5- Bazı topikal ilaçlar (potent kortikosteroidler, iyot)
- 6- Hemostatik ilaçlar (aluminyum klorid, ferrik subsulfat)
- 7- Yabancı cisim reaksiyonları
- 8- Yara yerinin özelliği: basınç, nöropati, kronik radyasyon hasarı, ödem

Sistemik Faktörler

- 1- Malnutrisyon ve beslenme bozuklukları
- 2- Protein eksikliği ve vitamin eksiklikleri (vitamin A, vitamin C)
- 3-Sistemik ilaçlar (Kortikosteroidler, penisilamin, nikotin, NSAİİ, antineoplastik ilaçlar)
- 4- Kronik debile edici hastalıklar (hepatik, renal, hematopoetik, kardiyovasküler, otoimmün, onkolojik)
- 5- Endokrin hastalıklar (Diabetes mellitus, Cushing Sendromu)
- 6- Metabolik hastalıklar
- 7- Sistemik vasküler hastalıklar (vaskülit, ateroskleroz)
- 8- Genetik bağ doku hastalıkları (Ehlers-Danlos Sendromu, Werner sendromu)
- 9- Konjenital yara iyileşme bozuklukları
- 10- Alkolizm
- 11- Sigara kullanımı
- 12- Uzak malignite
- 13- Radyoterapi
- 14- Kanser kemoterapisi
- 15- İleri yaş

2.2.6. Yara İyileşmesi Tipleri

Primer Yara İyileşmesi

Yara kenarlarının yaklaştırılması ile sağlanan yara kapatılmasıdır. Tipik örneği cerrahi yaralardır. Yaklaştırma işleminde dikiş, stapler, bant veya başka bir yöntem kullanılabilir. Pratikte bu amaçla en çok kullanılan yöntem dikiş teknikleridir (39).

Sekonder Yara İyileşmesi

Yara kenarlarından veya yara içindeki epitelyal yapılardan epitelize olarak yaranın kapanmasıdır. Bu yaklaşım yaranın uzun süre açık kalması, yoğun ve uzamış inflamasyon, buna bağlı aşırı kontraksiyon ve aşırı fibroplazi nedeniyle potansiyel problemler taşır. Kötü skara ve eklemlerde kontraktür nedeniyle hareket kısıtlılığına sebep olabilir. Epidermis ve dermisin etkilendiği yanık yarası veya kısmi kat bir deri defekti de sekonder iyileşmeyle kapanabilir (39).

Tersiyer Yara İyileşmesi

Primer iyileşmeyle kapanması öngörülmeyen yaralarda sekonderden bir diğer yaklaşım da herhangi bir yerden flep ya da greft şeklinde doku getirilerek yaranın kapatılmasıdır (39).

2.3. Deri Greftleri

Greft, beslenmesi verici alandan tamamen ayrılan, alıcı alanda yeterli beslenmeyi sağlayabilecek yataktan beslenerek canlılığını devam ettiren doku parçasıdır (40) (41). Deri, kıkırdak, kemik, tendon ve sinir greftleri örnek verilebilir.

2.3.1. Deri Greftlerinin Sınıflandırılması

Alıcı ve Vericiye Göre Sınıflama

Otogreft: Aynı kişide verici alandan alıcı alana greft transferidir

İsogreft: Genetik olarak çok benzeyen bireyler arasında yapılan greft transferidir.

Allogreft(homogreft):Genetik olarak farklı bireyler arasındaki greft transferidir.

Xenogreft (heterogreft): Farklı türler arasında greft transferidir (16).

Kalınlığa Göre Sınıflama

Deri grefti, epidermis ve dermisin bir kısmını veya tamamını içerecek şekilde alınabilir. Buna göre kısmi kalınlıklı deri grefti (KKDG) veya tam kalınlıklı deri grefti (TKDG) olarak adlandırılır.

Kısmi (Split) Kalınlıkta Deri Grefti

Kalınlıklarına göre;

- a) İnce split-thickness (0,005-0,012 inch)
- b) Orta split-thickness (0,012-0,018 inch)
- c) Kalın split-thickness.(0,018-0,030 inch) olarak ayrılırlar.

Tam (Full) Kalınlıkta Deri Grefti

Tam kalınlıkta deri grefti tüm dermis ve epidermisi içerirken kısmi kalınlıkta deri grefti çeşitli oranlarda dermisi içerir. Bu tip greftler salgı bezleri, ter bezleri, saç follikülleri ve kılcıl damar gibi adneksal yapıları içerir (16).

2.3.2. Greft Seçimi

Cilt greftlemede en önemli karar optimal donör alandan en ideal greftin seçilmesidir. Cerrah ilk olarak TKDG veya KKDG arasında karar vermelidir ve bu, greftlerin biyolojisini bilmeyi gerektirir. Thiersch 1874'te epidermisin tamamı ve az miktarda dermis içeren, çok ince KKDG'leri kullanmıştır (42). Brown ve Blair ise 1929'da daha fazla dermis içeren kalın olan KKDG'leri kullanmıştır (43).

Kısmi kalınlıklı deri greftleri epidermisi ve dermisin bir kısmını içerecek şekilde alınırlar. TKDG'ye göre daha az vaskülarite ihtiyacı duyduğu için zor beslenen alanlara uygulanabilirler. Kontraksiyon, anormal pigmentasyon ve yetersiz mukavemet gibi dezavantajlarına rağmen kanlanması şüpheli yaralar, daima KKDG ile kapatılır. Günümüzde genellikle KKDG kalınlığı, 0,30- 0,45 mm arasındadır. İnce olmaları difüzyonla beslenmelerini kolaylaştırmaktadır (40) (41).

2.3.3. Donör Alan Seçimi

Eğer alınan TKDG ise, dermis de alındığı için donör alan dikişle primer kapatılmaktadır (40). Tam kalınlıklı deri greftleri eliptik bir şekilde ve gevşek deri çizgilerine paralel olarak alınmalıdır. Böylelikle donör alan primer kapatılabilecektir (44).

Kısmi kalınlıklı deri greftleri saçlı deri ve ekstremiteleri de kapsayacak şekilde vücudun her yerinden alınabilir. İz bırakmasından ötürü mümkün olduğunca uyluğun yukarısı ve kalça gibi bölgelerden alınmalıdır. Çünkü her iki cinsten de skar bu alanlarda saklamak mümkündür. Alt ekstremiten ve gövdeden alınan KKDG'lerinde pigmentasyon ihtimali fazla olduğu için mümkün olduğunca yüzde kullanılmamalıdır (15).

2.3.4. Kısmi Kalınlıkta Deri Grefti Verici Alan Bakımı

Kısmi kalınlıkta cilt greftlerinin alındığı verici sahaların tedavisi, epitelizasyonla spontan iyileşme prensibine dayanır. Reepitelizasyonu, pilosebase birimler ve ter bezlerinden yürüyen epitel hücreleri sağlar. Ortalama olarak ince kısmi kalınlıkta deri greftinin donör alanı 10 günde, orta kısmi kalınlıkta deri greftinin donör alanı 10-21 gün arasında iyileşir. Daha kalın greftlerin donör alanları ise daha geç iyileşir. Gerekli olduğu zaman, birden fazla KKDG, aynı alandan alınabilir.

Bugüne kadar greft donör saha bakımı için birçok pansuman yöntemi kullanılmış olmasına rağmen optimum özelliklere sahip bir pansuman yöntemi tanımlanmamıştır. Uygulanan pansumanlar yaranın açık ya da kapalı tutulmasından, kullanılan çok sayıda kimyasal ajanlar, antibiyotikler ve antiseptiklere kadar çok değişkenlik göstermektedir.

İdeal bir pansuman malzemesi; dehidratasyonu önleyip oluşan eksüdayı absorbe ederken, yara yüzeyinde uygun bir nem sağlamalı, yara iyileşmesini kolaylaştırmalı, enfeksiyonu önlemeli ve uygulamasının kolay olmasının yanında en az bakım gerektirmelidir. Böylece kullanılan materyal, altında epitelizasyonun gerçekleştiği koruyucu bir bariyer olarak iş görmelidir. Sonuçta elde edilecek olan skarın da minimal olmasını amaçlamalıdır (45).

Ancak bu iyileşme sürecinde epitelizasyon gecikmesi, enfeksiyon, sıvı ve elektrolit kaybı, kötü skar formasyonu ve ağrı gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir (46). Donör alan pansumanlarını açık, yarı açık, kapalı, yarı kapalı ve biyolojik pansumanlar olmak üzere beş gruba ayırmak mümkündür (45). Bazı otörler açık yöntemi savunurlarken (47), uygulamanın ağrı ve uzamış iyileşme süresi gibi dezavantajları da bildirilmiştir (48).

Yarı açık pansumanların ağırlı olduğu ve pansuman değişiminde yeni oluşan ince epitelin bütünlüğünün bozulduğu belirtilmektedir (49). Kapalı pansumanın dehidratasyonu, mekanik travmayı ve dışarıdan kontaminasyonu önlediği için, açık pansumandan daha üstün olduğunu düşünen yazarlar mevcuttur (50). Ayrıca kapalı pansumanın öncekilerden daha az ağırlı olduğu rapor edilmiştir (51).

Kılınç ve arkadaşları, verici sahaları kapalı, yarı açık ve açık bırakarak karşılaştırmışlar ve kapalı yöntemin diğerlerinden istatistiksel olarak daha hızlı iyileşme

gösterdiğini bulmuşlardır (52). Ancak her ne kadar nemli ortamda yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu bilinse de (53) (54) kapalı yöntemlerin özellikle geniş yüzeylerde pansuman altında sıvı birikme potansiyeline ve yüksek enfeksiyon oranlarına sahip oldukları da bildirilmiştir (45) (55).

Yara kapamada absorbtif pansumanların kullanımı kullanışlı olsa da yaraya yapışabilme olasılığından dolayı pansuman değişiminde epitel bütünlüğü bozulmasına neden olabilir (52).

Yara bakımında topikal uygulanan ürünler de artık günümüzde çok çeşitlilik arz etmektedir. Önemli olan bu ajanların seçiminde yaraya hangisinin daha faydalı olacağını öngörerek ona göre seçim yapmaktır.

Bu amaçla kullanılan, halen çalışma aşamasında olan birçok ürün olmakla birlikte temelde kullanılan ürünler aşağıdaki gibi sıralanabilir (56) (57).

- Topikal uygulanan ajanlar
- Yara örtüleri
 - Non-reabsorbe gazlı bezler
 - Hidrofilik / absorbtif örtüler
 - Okluziv örtüler
 - Hidrojeller

Topikal ajanların kullanımlarındaki temel düşünce yara yüzeyinde sistemik antibiyotiklere göre daha yüksek konsantrasyona ulaşmaları ve sistemik etkilerin dolayısıyla da yan etkilerin daha az ortaya çıkmasıdır (58) (59) (60).

Yara bakımının, seçenek fazlalığından da kaynaklanmakla birlikte, belli bilimsel temellere oturtulmaktan ziyade kişisel ve kurumsal alışkanlıklar çerçevesinde şekillendiği bilinen bir gerçektir (61). Bu anlamda klinik pratikte birçok antimikrobiyal ürün topikal olarak kullanılmaktadır.

Yara örtüleri dar anlamda filmler, kompozitler, hidrojeller, hidrokolloidler, aljinatlar, köpükler ve diğer absorban örtülerdir (16). FDA tarafından Kasım 1999'da yara örtülerinin non-resorbe gazlı bezler, hidrofilik/absorbantif, oklüziv ve hidrojel olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılması önerilmiştir. Diğer tipler ise sayılan örtülerin ikili kombinasyonu, interaktif örtüler, kendine has özelliği olan örtüler ve biyolojik örtüler olarak sayılabilir (62).

Yara örtüsünün seçimi, yaranın lokalizasyonu, yaranın tabanının özelliği, eksüda miktarı, etraftaki derinin durumu ve hastanın konforu dikkate alınarak yapılır (63).

Hidrojeller

% 96'sı su olan matriks polimerlerden oluşur. Bunlar yarı transparan, yapışmayan, gaz ve su buharı için yarı geçirgen özelliğe sahiptirler. Yara üzerine konulduğunda 6 saate kadar ısıyı 5°C'ye kadar düşürerek rahatlatıcı ve serinletici bir etki oluştururlar. Hidrojellerin absorpsiyon kapasiteleri yüksektir, aköz solüsyonlar ile etkileşerek şişerler, fakat emilim hızları düşüktür. Bakterilere karşı iyi bir bariyer özellikleri yoktur. Serum fizyolojikle kolayca yıkanarak temizlenirler. Hidrojelleri yerinde tutmak için ikinci bir sargı ile yerlerinde tespit etmek gerekir. Primer endikasyonları, kuru ya da hafif eksudasyon gösteren kronik yaralar, ikinci derece yanıklar, split kalınlık deri greftleri, donör alanlarıdır (63) (64).

Alginatlar

Alginatlar kahverengi deniz yosununun (Phaeophyceae) hücre duvarında doğal olarak bulunan polisakkaridlerdir. Bu özelliği nedeniyle hidrate olmuş yara örtüleri forsepslerle kolayca kaldırılabilir. Mannuronik asit miktarı ne kadar fazla ise absorpsiyon hızı o kadar yüksek olur ve bu da yaradan irrigasyon ile tamamen temizlenmesini sağlayan yumuşak jel şeklini almasına neden olur (63). Bu sargılarla kalsiyum/sodyum iyon değişimi olur ve değişim sırasında alginat sargısından açığa çıkan serbest kalsiyum iyonları pıhtılaşma mekanizmasını uyatarak hemostaz sağlar. (64). Kuru ağırlıklarının yaklaşık 20 katı sıvıyı absorbe edebilirler. Aşırı eksudalı ve derin yaralarda kullanılırlar. Aynı zamanda hemostatik sargı olarak kullanılır ve kuru yaralarda kullanımından kaçınmak gerekir (16).

Hidrokolloidler

Sodyum karboksimetilselüloz ve absorban polimerler (jelatin veya pektin) içeren yapışkan bir karışımdan oluşurlar. Opak, su ve gaz geçirgenliği olmayan sargılardır. Yarada eksudanın varlığında yara yüzeyinde yapışkan bir jel oluştururlar. Pasta, pudra veya yaprak şeklinde piyasada bulunur (63). Hidrofilik özelliği nedeniyle parçacık şişmesi yoluyla eksudayı absorbe eder ve yapışkan bir matriks oluşturur (64). Hidrokolloid sargıların kronik yaralardaki terapötik yararlarından bazıları aşırı keratinosit proliferasyonunu suprese etme ve epidermal migrasyonu aktive etme yeteneklerine bağlı olabilir. Ayrıca yarada otoliz ile debridman sağlar. Hidrokolloidler bakterilerin aşırı çoğalmasını engeller. Bununla birlikte özellikle anaerobik aşırı bakteri kolonizasyonunun olduğu yaralarda kullanılmamalıdır. Kullanımları kolaydır ve sık değiştirmek gerekmez. Absorbans kapasiteleri fazla olmadığı için aşırı eksudalı yaralarda kullanılmamalıdır. Hidrokolloidler hafif ve orta eksudalı yaralarda, basınç ülserlerinde, venöz ülserlerde, sklerodermanın ülseratif lezyonlarında ve epidermolizis büllozada kullanılır (63).

Köpükler

Poliüretan yapıda olup yara yüzeyi ile temas eden iç yüzey hidrofilik, dış yüzeyi ise hidrofobik özelliktedir. Yarı okluzif olan hidrokolloidler gaz ve su buharına geçirgendirler (63). Yapışkan olmamaları nedeniyle ikinci bir sargı ile tespit edilmeleri gerekir. Absorbans kapasiteleri sınırlı olduğundan 1-2 gün ara ile değiştirilmeleri önerilir. Eksuda kuruduktan sonra değiştirilmeleri ağrı ve yeni oluşmuş epitelde zedelenmeye yol açar (64). Orta ve hafif eksudalı yaralar ile dermabrazyon veya Mohs cerrahisi sonrası kullanılır (65).

Filmler

Poliüretandan yapılan, ince, saydam ve yapışkan özelliğe sahip örtülerdir. Şeffaf yapıda olup yaranın görünmesini sağlarlar. Sıvı ve bakterilere geçirgen olmayıp oksijen ve neme geçirgendirler (63) (64). Köpük, hidrojel ve alginat yara örtülerinin üzerine ikinci bir örtü olarak kullanılabilir. Sıvı birikimine neden olmaları önemli bir problemdir ve sık sık örtü değiştirmek gerekir. Çok miktarda sıvı birikiminin olduğu durumlarda sıvı enjektör ile aspire edilmelidir. Filmleri

uygulamadan önce yara çevresindeki deri hidrojen peroksitle temizlendikten sonra bir gazlı bezle kurulanmalı ve örtü uygulanmalıdır (63) (62).

Filmler absorban olmadıkları için minimal eksudalı yaralarda tercih edilir. Greft donör alanları, staz ve dekübitus ülserleri ve yüzeysel yanıklarda kullanılırlar (63).

Hidrofiber örtüler

Hidrokolloidlerin yapısında bulunan asıl madde olan karboksimetil selülozdan oluşan örtülerdir. Yapısındaki fiberler direkt olarak sıvıyı absorbe eder. Fiberler sıvıyı absorbe ederek jel formasyonu oluşturur ve interstisyel alanı azaltır. Çok yüksek oranda absorban özelliklerinden dolayı çok eksudalı yaralarda kullanılırlar. Çok merkezli, randomize, prospektif bir çalışmada bacak ülserli hastalarda kullanımı sonucu aljinat örtülere göre daha az örtü değiştirme gerektiği rapor edilmiştir (66).

Antimikrobiyal örtüler

Antimikrobiyal ajan ihtiva eden örtülerdir. Nemli ortamda interaktif iyileşme sağlayan düşük salınlı antibakteriyel içeren örtülerdir. En etkili olanı gümüş olarak gözükmektedir. Gümüş nemli yarada iyonize halde kullanılır ve iyonize gümüş biyolojik olarak aktiftir. İnsan hücrelerinde düşük toksisiteye sahiptir.

Vankomisine dirençli enterokoklara ve metisiline dirençli *staphylococcus aureus*'a karşı etkilidir. Ayrıca iskemik veya radyasyon yaraları gibi bozulmuş kan akımı ile karakterize yara tiplerinde bu örtülerin kullanımı etkilidir (16) (63).

Diğer bir antimikrobiyal örtü kadexomer iyot ihtiva eden örtülerdir. Povidin iyot ürünleri ile yarada görülen hücre hasarı etkileri olmaksızın yara yatağında antibakteriyel etki gösteren düşük salınlı iyot formudur. Kadexomer iyot içeren örtülerin kontamine venöz ülserlerde kullanımı faydalıdır. Kadexomer iyot antibakteriyel aktivite sağlayacak nontoksik dozda yavaş salınır. İyot alerjisi veya tiroid hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (16) (63).

Yara örtülerinin sınıflandırılması ve kullanılmasıdaki karışıklıktan dolayı 2007 yılında yapılan bir konsensus toplantısında, kronik yaralarda kullanılan yara örtüleri için bazı kararlar alınmıştır. Debridman gerektiren yara evresinde hidrojeller, granülasyon

evresinde köpük ve düşük adherensli örtüler, epitelizasyon evresinde hidrokolloid ve düşük adherensli örtüler, akut yaraların epitelizasyon evresi içinse düşük adherensli örtüler kullanılması kararına varılmıştır. Özel tip yaralarda ise fragil deri (epidermolizis bülloza gibi) için düşük adherensli örtüler, hemorajik yaralar için aljinatlar, kötü kokulu yaralar içinse aktif kömür kullanımı önerilmektedir.

2.4. Propolis ve CAPE

Propolis, işçi arılar tarafından bitkilerin tomurcuk ve kabuklarından toplanan, reçineli ve mum kıvamında olan rengi kirli sarıdan koyu kahverengine kadar değişen ve oda sıcaklığında yarı katı halde mum kıvamında olan organik bir maddedir (67) (68) (69).



Resim 1. Kovandan toplanan propolis numuneleri (70)

Arılar propolisi kovanlarda meydana gelen çatlak ve oluşan hasarların tamir edilmesinde, kovanların giriş deliklerinin küçültülmesinde kullanırlar. Ayrıca kovanın dezenfeksiyonunun yanında mikrobiyal etkenleri ve kovana giren zararlı böceklerin mumyalanmak sureti ile etkisiz hale getirilmesinde de kullanılır (71) (72) (73).

Propolis doğal bir ürün olarak tıpta kullanmak üzere insanların dikkatini binlerce yıl önce çekmiş olup eski dönemlerde Avrupa, Kuzey Afrika, Mısır, Yunan ve Romalılar tarafından değişik hastalıkların tedavi edilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Özellikle Mısırlılar propolisin çürümeye karşı önemli koruyucu

özelliğinden dolayı ölümlerin mumyalanmasında yaygın olarak kullanmışlardır (74). Ancak propolis ilk olarak Yunanlılar tarafından keşfedildiği ve değişik hastalıkların iyileştirilmesinde antibiyotik olarak kullanıldığı bildirilmektedir (75).

Propolisin geleneksel ilaç olarak kullanımı M.Ö. 300 yıllarına kadar gittiği ve bunun antioksidan, antiinflamatuvar, antibiyotik ve antifungal aktivite gibi geniş kapsamlı biyolojik etkisinin olduğu bildirilmektedir (76). Propolis, Avrupa'da geleneksel tıpta kullanılırken, Japonya'da ise sağlıklı bir besin olarak kullanmanın yanında iltihap, kalp rahatsızlıkları, diyabet ve kanser tedavisinde kullanılabilmektedir (77). Propolis halen balkan ülkelerinde yaygın olarak kullanılan geleneksel tedavi yöntemleri arasındadır.

Propolisin elde edilmesinde işçi arılar materyal olarak bitkilerin yara bölgelerinden salgılanan maddeler, yapraklardaki lipofilik materyaller, reçine, müsilaj ve zamk gibi maddeleri kullanmaktadır. Bitkilerden elde edilen reçine arılar tarafından çiğnenip, tükürük enzimleri eklenerek ve kısmen sindirilmiş materyal ve balmumu ile karıştırılıp kovanlarda kullanılmaktadır (78). Propolis kovan içinde sıcaklığın 24°C ve nem oranının %40-60 civarında olması, virüsler, bakteriler ve funguslar için çok elverişli bir ortam olmasına rağmen, bal arıları propolisin etkisi ile bunlara karşı yaşamlarını devam ettirebilmektedirler (79).

2.4.1. Propolisin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Propolisin kimyasal bileşimi, toplandığı bitkilerin türü, toplandığı mevsim ve çeşitlerine göre farklılık gösterebilir. Propolis daha çok kayın, karaağaç ve kozalaklı ağaçlardan arılar tarafından toplanmaktadır (73). Propolisin bileşenleri, bal arıları tarafından çeşitli ağaçların gövdelerindeki sızan reçinelerden toplanır (80).

Propolis soğuk ortamda katı ve kırılgan bir özellik gösterirken sıcak ortamlarda ise yumuşak şekilde ve yapışkan bir kıvamdadır. Sıcaklığın 15-20°C arasında olması durumunda ise mum gibi elastik bir özellik göstermektedir. Propolisler genelde suda az oranda erirken, %95'lik alkolde büyük oranda erime özelliği göstermektedir (69).

2.4.2. Propolisin Biyolojik Özellikleri

Propolis, antibakteriyel (73), (81), antiviral (82), (83), antifungal (84), (85), antioksidan (86), (87), antiinflamatuvar (88), immunostimulan (89), (90) antikanser (91)

ve anestezi (92) özelliği ile birlikte birçok biyolojik aktivitenin gerçekleşmesinde etkili olduğu bildirilmektedir.

Propolis içerisinde fazla miktarda bulunan flavanoidler, önemli antioksidanlardır. Kafeik asit fenetil ester (CAPE)'den arındırılmış propolis ekstraktının antioksidan özelliğinin araştırıldığı bir çalışmada CAPE'li ve CAPE'siz propolis ekstraktlarının doza bağımlı olarak serbest radikal temizleme etkisinin olduğunu, ksantin oksidaz aktivitesinin belirgin biçimde inhibe edildiğini ve antilipoperoksidatif kapasitenin olduğunu göstermişlerdir (93). Bu çalışmada CAPE'li ekstraktın CAPE'siz olana göre daha aktif olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda CAPE'nin propolisin antioksidan etkinliğinde çok önemli bir role sahip olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca propolisin sahip olduğu güçlü antioksidan etkinliğin yüksek konsantrasyonda kafeik asit ve fenetil kafeat içermesine bağlı olduğu bulunmuştur. Antioksidanlar kanda serbest radikallere karşı bir savunma faktörü olarak önemli katkı sağlamaktadırlar. Katalaz, süperoksit dismutaz, glutathion peroksidaz ve nonenzimatik antioksidanlardan redükte glutatyon gibi enzimler oksidasyona karşı çıkan temel maddelerdir. Eğer serbest radikal üretimine karşı enzimatik kapasite yetersiz kalırsa vitaminler gibi ikinci kademe savunma etkenleri buna karşı koymaktadırlar. Vitamin C ve E gibi antioksidanlar serbest radikallerin oksidan etkilerini durdurmaktadırlar (94). Propoliste 300 den fazla bileşen bulunmaktadır. Bundan dolayı günümüzde propolisin oksidatif stresle olan ilişkisinin önemi daha da artmaktadır (95).

Yapılan çalışmalarda propolisin keratinosit proliferasyonunu artırdığı ve böylelikle epitelizasyon periyodunu kısalttığı gösterilmiştir (96) (97). Diyabet gibi kronik yara nedeni olan durumlarda dahi keratinosit proliferasyonunu artırdığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (98). Propolisin içerdiği etken maddeler ve bilinen etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Propolisin içerdığı etken maddeler ve bilinen etkileri (99)

Krisin: Antimikrobiyal, antifungal, antitümöral, antikanser, antialerjik, antiinflamatuvar, vazodilatör, antianksiyolitik, antioksidan, antiproliferatif

Apigenin: Antitümöral ve antiülser

Kuersetin: Antitümöral, antimikrobiyal ve spazmolitik

Galangin: Antifungal, antiproliferatif, antitümöral, antibakteriyel, antimikrobiyal, antimutajenik, antiklastojenik, antioksidatif, radikal süpürücü

Pinosembrin: Antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar

Artepillin C: Antitümöral, apoptozis indükleme, antimikrobiyal, antioksidan

Ferulik asit: Antibakteriyel, antiviral, antitümöral, antiülser

Kafeik asit: Antiviral, antibakteriyel, antioksidan, tümör büyümesinin kontrol edilmesi, antitümöral

Kafeik asit fenetil ester: Antiinflamatuvar, antikanser, antitümöral, antimikrobiyal, antioksidan

p-Kumarik asit: Antitümöral ve antiülser

2.5. Susam Yağı ve Sesamol

Susam (*Sesamum Indicum L.*), yaklaşık 4000 yıldır tarımı yapılan en eski yağ bitkilerindendir (100). Susam bitkisinin; beyaz, sarı, kahverengi ve siyah olmak üzere dört farklı renkte çeşitleri olup bu çeşitler yüksek oranda yağ, protein ve esansiyel aminoasit içermektedir (101). Susam tohumu özellikle lizin, metionin ve sistein

aminoasitlerince zengindir. Yağ oranı %40-60 arasında değişen susam tohumunda en çok bulunan yağ asitleri; oleik asit (%36-42), linoleik asit (%41-48), palmitik asit (%8-10), stearik asit (%5-6), linolenik asit, araşidik asittir. (102)

Susam yağının en karakteristik özelliklerinden biri oksidatif bozulmaya karşı direnç göstermesidir. Bileşiminde bulunan sesamol, sesaminol gibi sadece susam yağına özgü güçlü antioksidan etki gösteren bileşikler ve tokoferoller, hidrokarbonlar ve sterollerin antioksidan etkisi susam yağına yüksek stabilite sağlamaktadır (103).

Susam yağı farmakolojik, kozmetik ve gıda endüstrisinde kullanılmaktadır. Oksidatif bozulmaya karşı oldukça dirençli olan susam yağı, antioksidan etkisi ile metabolizmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engelleyerek ateroskleroz gelişimini önlemede önemli rol alır. (104) Susam yağı antioksidan aktivitesinin incelendiği başka bir çalışmada %1 sesamolin içeren diyet ile beslenen ratlarda böbrek ve karaciğerdeki lipit peroksidasyon aktivitesinin (2-tiyobarbutirik asit reaktif metabolitleri değerlendirilerek ölçümü yapılmış) belirgin olarak azaldığı belirtilmiştir. (105)

Susam, soya yağı, zeytin yağı ve kanola yağı ile enerjilerinin %40'ı olacak şekilde 7 hafta süre ile beslenen ratlarda, lipit peroksidasyonunun azaltılmasında en etkili ajanın susam yağı olduğu yine yapılan başka bir çalışma ile ispatlanmıştır. (106)

Susam yağı serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırıp bu radikallerin toksik etkilerinden korunmayı ve epitel hücrelerinin proliferasyonunu uyarıp, yara kontraksiyonunun ve epitelizasyonun artmasını sağlar (5) (107) (108).

Geleneksel olarak susam yağı tohum tozu, oral ve yağ formu yanık ve diğer yaralarda yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılmaktadır. (109)

Susam yağının antifibrinolitik ve antiinflamatuvar etkileri moleküler düzeyde nükleer transkripsiyon faktörleri ile gösterilmiştir. Susam yağı bu nükleer transkripsiyon faktörlerinden PPAR- γ nın etkinliğini artırır, bu artan değer TGF- β sinyalleri ile karışır ve TGF- β yolağını bloke eder. Bu yolağın baskılanması inflamasyon öncülü sitokinlerin baskılanması ile antiinflamatuvar etki göstermiş olur (110).

Susam yağının ve propolisin yara iyileşmesi üzerindeki antiinflatuar, antioksidan ve antifibrinolitik olumlu etkilerinin KKDG donör alanlarında da kullanılabileceği düşünölmektedir ve çalışmamız bu maddelerin asıl etkin bileşenleri olan CAPE ve sesamol üzerinde planlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

2016-3 protokol no`lu, 29.03.2016 onay tarihli tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, Yerel Etik Kuruldan kullanım izni alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmada tümü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından elde edilen, 20 haftalık, ağırlıkları 200-250 gr olan, 24 adet Spraque Dawley dişi sıçan kullanılmıştır.

3.1. Denekler Ve Gruplara Dağılım

24 adet rat her biri tek tek olacak şekilde ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. Ratların yerleştirildiği kafeslerin tamamı aynı ebatlara sahipti. Aynı yerde denekler için 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık periyodunda oda sıcaklığında ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$) ortam sağlandı, barındırılıp beslendi. Yem ve su *ad libitum* olarak verildi. (Bkz.Şekil.5)



Resim 2 Deneklerin ayrı kafeslere yerleştirilmesi, ad libitum besin ve su uygulanması

Bir haftalık takibin ardından ratlar kontrol grubunda ve diğer gruplarda 8 adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grup izotonik ile pansuman yapılan 8 denekten

oluşmaktaydı ve sham grubu olarak belirlendi. İkinci grup 8 denek ile kafeik asit fenetil esterini pansuman grubunu, üçüncü grup ise 8 denek ile sesamol ile pansuman yapılan grubu oluşturmaktaydı. İkinci ve üçüncü grup çalışma grupları olarak belirlendi.

3.2. Deney Protokolü

3.2.1. Anestezi

Cerrahi uygulamadan önce ratların tümü 4 saat süreyle aç bırakıldı. Cerrahi öncesi analjezi amaçlı parasetamol oral yoldan 2 mg/kg olacak şekilde verildi. Deney hayvanlarının anestezisi intraperitoneal verilen 60 mg/kg %10'luk ketamin (Ketalar® flakon, EWL Eczacıbaşı Warner Lambert İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul) ve 8 mg/dL ksilazin (Rompun® flakon, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., İstanbul) ile sağlandı. Lüzum halinde anestezi süresini uzatmak amacıyla ketamin hidroklorür intraperitoneal olarak uygulandı.(Bkz.Şekil.6) Anesteziden emin olduktan sonra cerrahi işleme geçildi.



Resim 3. Sedasyon amaçlı intraperitoneal anestezi uygulanması

3.2.2. Cerrahi Uygulama

Her üç gruptaki hayvanlara aynı cerrahi müdahale uygulandı. Ağrılı uyarılarla anestezi kontrolü yapıldıktan sonra ratlar yüz üstü yatırılarak alan temizliği yapıldı ve sırt bölgesi traşlandı (Bkz.Şekil.7).



Resim 4. Cerrahi alan temizliği

24 adet sıçana anestezi verilmiş halde iken kulağa uzaklığı 4 cm olmak üzere sırt bölgesinde greft donör alanları belirlendi (Bkz.Resim.9). Sağdan ve soldan el dermatomu ile (Humby Dermatome Skin Graft Knife, Surtex Instruments Ltd, UK (Bkz.Şekil 8)) 4x2 cm'lik 2 adet KKDG alındı (Bkz.Şekil.10) (111).



Resim 5. Humby Dermatomu (Humby Dermatome Skin Graft Knife, Surtex Instruments Ltd, UK)



Resim 6. Cerrahi alanın belirlenmesi ve KKDG Alınması



Resim 7. Cerrahi sonrası donör alan görünümü

3.2.3. Cerrahi Sonrası Takip ve Tedavi

Ameliyat sonrası dönemde ratların tümü tek tek olacak şekilde ayrı ayrı, aynı ebatlara sahip olan kafeslere yerleştirildi. Ratların kafes içerisinde serbest şekilde mobilizasyonuna müsaade edildi. Ratların günlük gıda ve su ihtiyacı karşılanarak 3 günde bir kafes temizliği ve tartı işlemi uygulandı. Postoperatif 1. günden itibaren 3 ayrı grupta oluşturulan defektlere günde bir kez aynı saatte olmak üzere serum fizyolojik, Kafeik asit fenetil esteri (98%, Sigma-Aldrich Corp, St Louis, MO, USA) ve

Sesamol (98%, Sigma-Aldrich Corp, St Louis, MO, USA) uygulanarak pansuman yapıldı. Toplam 15.güne kadar pansumanlara devam edildi.

3.3. Fotoğrafik Analiz

Oluşturulan tüm yaraların 0.gün, 3.gün, 7.gün ve 14.gün olmak üzere aynı makine ile 40 cm mesafeden, ratlar anestezi altında iken gün ışığında fotoğrafları çekildi. Bu fotoğraflar epitelizasyonun değerlendirilmesi için bilgisayar destekli bir fotoğraf analiz programı olan Image J 1.51 yazılımı (Wayne Rasband, National Institutes of Health, Mark O. Hatfield Clinical Research Center, Bethesda, Maryland, USA) ile değerlendirildi (112). Bu programda epitelize olmayan alanlar işaretlendi ve bu alana düşen piksel miktarı hesaplandı. Hesaplanan piksel miktarlarına göre Wilson's formülü (5) kullanılarak yara kontraksiyon yüzdeleri hesaplandı (113).

Wilson's Formülü:

$$\% \text{ yara kontraksiyonu} = \frac{0. \text{ gün yara-herhangi bir gün yara}}{0.\text{gün yara}} \times 100$$

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Her grupta 8 rat ve 16 alan değerlendirilmesi yapıldı. 15.günde Yüksek doz ketamin ve ksilazin anestezisini takiben ratlar öldürüldü. İnsizyon hatları çevresinde 0.5 cm cerrahi sınır bırakacak şekilde kesi yapıldı, yara diseke edildi ve panniculus carnosus dahil edilerek tam kat çıkarıldı. Alınan biyopsiler % 10 luk formolde bekletilerek dokuların fiksasyonu sağlandı. Histopatolojik olarak incelenmesi için patoloji laboratuvarına götürüldü. % 10'luk formalinde tespit edilen dokular doku takip işleminden sonra parafine gömülerek bloklama işlemi yapıldı ve mikrotomda (Leica rm 2255) 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitlere deparafinizasyon işlemi uygulandıktan sonra distile sudan geçirilerek Harris hematoksilende (Leica, Hematoksilen CI Lot: 6935) 1 dakika bekletildi. Çeşme suyu ile 5 dakika yıkandı. % 1'lik amonyaklı suda 10 saniye bekletildi. Çeşme suyunda iyice yıkandıktan sonra Eozin'de (Merk, Eozin Y CI) 20 saniye bekletildi. Alkol serilerinden geçirilerek

kurutuldu. Ksilolde 15-20 dakika şeffaflandırıldı ve entellan ile kapatılarak ışık mikroskopunda değerlendirmeye hazır hale getirildi.

Hematoksilen-eozin (HE) ile boyanan örnekler ışık mikroskopta (Olympus BX 51) değerlendirildi. İnflamatuar hücre, fibroblast ve damar yapılarının en yoğun olduğu büyük büyütme alanlarında değerlendirmeler yapıldı. Boyanan kesitler mikroskoba entegre dijital fotoğraf makinesi (Foto Olympus dijital kamera C-5060) ile kaydedildi.

Histopatolojik değerlendirme için Rezende ve ark. nın çalışmasında kullandığı morfolojik parametreler ve skorlama yöntemi kullanıldı. (Tablo 4)

Tablo 3. Histopatolojik yara iyileşme skalası (114)

Skor	Apse	Epitel	Granülasyon	İnflamatuar hücre	Fibroblast Proliferasyonu	Vasküler Proliferasyon	Kollajenizasyon
0	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Var	Fokal epitelyum	Var	Hafif	Hafif	Hafif	Hafif
2		İnce, tüm yüzey		Orta	Orta	Orta	Orta
3		Kalın, tüm yüzey		Yoğun	Yoğun	Yoğun	Yoğun

Bu tabloya göre apse formasyonu, epitelizasyon, granülasyon, lökosit infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu, vaskülarizasyon varlığı ve kollajenizasyon özellikleri kantitatif olarak skorlandı: 0: yok, 1: hafif, 2:orta, 3: yoğun (115). Değerlendirme bir patolog tarafından belirtilen ölçütlere uygun şekilde kör olarak incelendi ve skorlandı. Histopatolojik olarak her bir kesitte lezyon bölgesinde ek olarak aşağıdaki parametreler de (Tablo 3:Shafer Kriterleri) değerlendirildi:

Tablo 4. Shafer Kriterleri (116)

Grade 1 (hafif iyileşme)	Grade 2 (Orta derece iyileşme)	Grade 3 (İleri iyileşme)	Grade 4 (İyi organize doku)
Kollajenden fakir	Orta düzeyde kollajen mevcudiyeti	Bol miktarda kollajen	Fibröz bağ doku
Kapiller sayısı az	Orta düzeyde kapiller sayısı	Bol miktar kapiller	Normal kapiller sayısı
Granülasyon dokusu yok	Granülasyon dokusu	İyi organize granülasyon dokusu	Granülasyon dokusu yok
Apse formasyonu Nekrotik epitel Epitelizasyon yok	Yara sınırında epitel proliferasyonu Fokal epitelizasyon	İnce tüm yüzeyde epitelizasyon mevcut	Kalın, tüm yüzeyde tam epitelizasyon

Makroskopide kabuk olmaksızın görünümün elde edildiği günler yaranın tam iyileştiği gün olarak kayda geçilmiştir. (Şekil 12)

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde SPSS 23.0 (IBM, SPSS Institute, Chicago, Illinois) programı kullanıldı. Sayısal veriler için normal dağılıma uygunluk değerlendirilmesi Shapiro – Wilk testi ile yapıldı. Verilerin hiçbirinin normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu nedenle sayısal verilerde tanımlayıcı istatistik olarak ortanca (%25-%75) değeri kullanıldı. Gruplar arası apse varlığı, epitelizasyon, granülasyon, inflamasyon, fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon, kollajenizasyon gibi kategorik verilerin farklılıklarını araştırmak için Kruskal – Wallis varyans analizi kullanıldı. Tespit edilen farklılığın hangi gruplar arasında olduğunun tesbiti için Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerde tanımlayıcı istatistikler n (%) olarak gösterildi. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Ratlarda, kullanılan anesteziye bağı komplikasyon görülmedi, hiçbir rat ölmedi. Cerrahi sonrası, ratlarda operasyon bölgesinde enfeksiyon belirtisi görülmedi.

4.2. İstatistiksel Analiz

Epitelizasyonun değerlendirilmesi ve Fotografik Analiz

Çalışmamızda üç grubun

Yaralarının tamamen kapanıp epitelize olduğu günlerin ortanca değerleri;

İzotonikli pansuman grubu	CAPE grubu	Sesamol grubu
14. gün	10. gün	9. gün

En erken epitelizasyonun tamamlandığı gün; (ortanca %25-75)

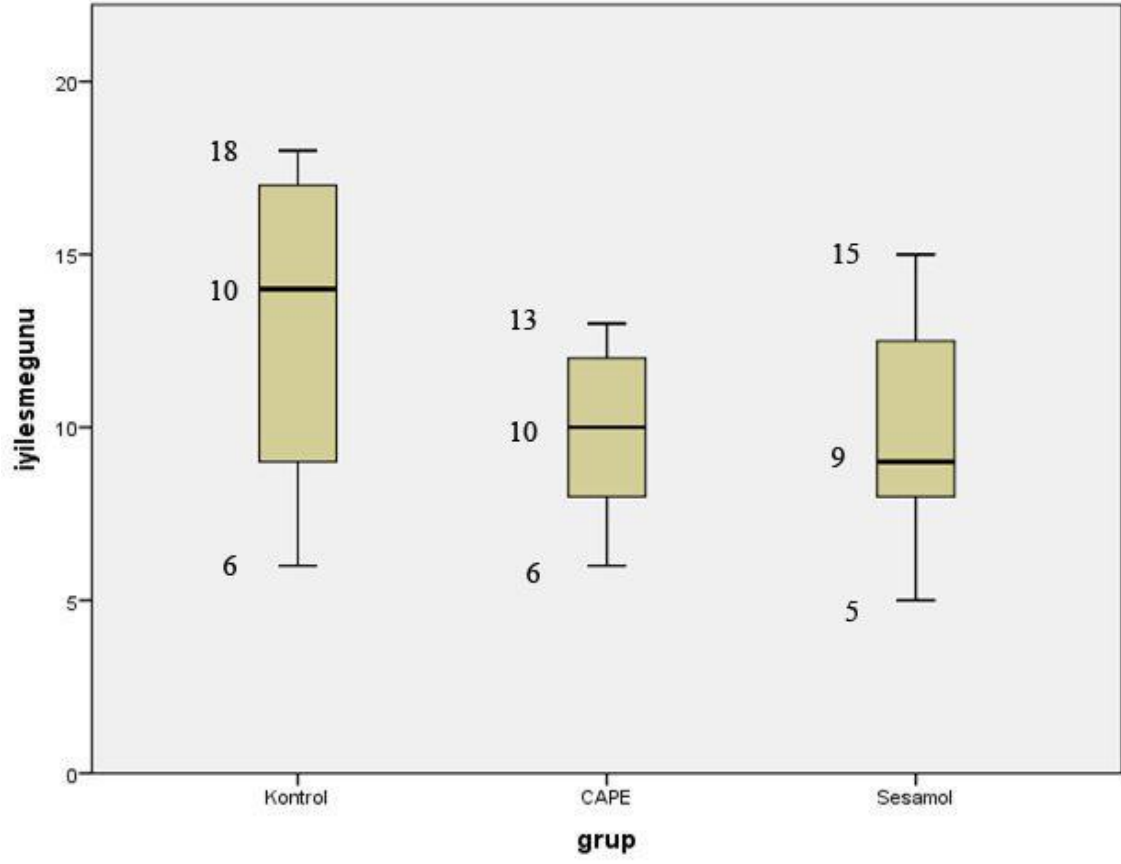
İzotonikli pansuman grubu	CAPE grubu	Sesamol grubu
6.gün	6.gün	5. gün

En geç epitelizasyon ise;

İzotonikli pansuman grubu	CAPE grubu	Sesamol grubu
18.gün	13.gün	15. gün

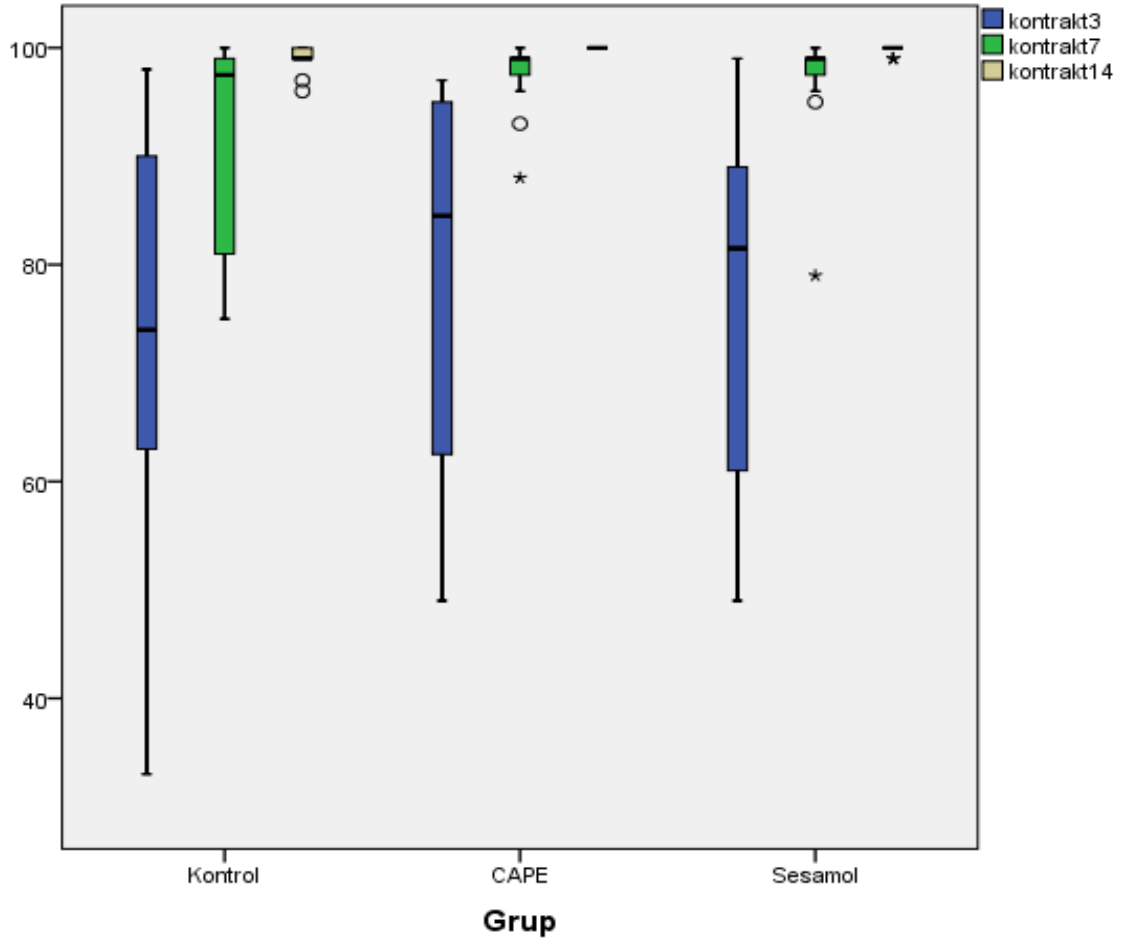
(bkz.Grafik.1)

Yapılan istatistiksel analiz sonucu bu değerler arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



Grafik 1. Deneyel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda ortalama (%25-75) değerlerine göre grupların iyileşme günleri

Grupların ortalama tam iyileşme günleri Grafik 1’de, 3., 7. ve 14 gündeki ortalama yara epitelizasyon/kontraksiyon yüzdeleri ise Grafik-2’de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.



Grafik 2. Deneyssel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda 3,7,14. Günlere yara epitelizasyon/kontraksiyon yüzdelerinin karşılaştırılması

Grupların tam iyileşme günleri, 3., 7. ve 14. gündeki yara alanı ölçümleri (piksel), 3., 7. ve 14. günlere ait Wilson formülü ile hesaplanmış yara kontraksiyon yüzdeleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Deneysel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda yara ölçümleri, kontraksiyon yüzdeleri ve tam iyileşme günleri (n=8). Yara boyutu* (piksel)

	CAPE	Sesamol	Kontrol	p
0.Gün Piksel	990685 (990570-992416)	990596 (990241-992441)	990629 (990240-993182)	>0.05
3.Gün Piksel	148275 (399563-45711)	259300 (403651-10876)	254629 (77239 – 367668)	>0.05
7.Gün Piksel	5101 (27432-850)	3524 (19268-2127)	22855 (184428-736)	>0.05
14.Gün Piksel	0.0^a	0.0	489.0 (5606-0.0)^a	<0.001
3.Gün Yara Kontraksiyonu	84.5 (95-59)	81.5 (89-60)	74.0 (92.0-62.5)	>0.05
7.Gün Yara Kontraksiyonu	99 (99 -97)	99 (99-97)	97 (99-81)	>0.05
14.Gün Yara Kontraksiyonu	100 (100-100)^a	100.0	99.0 (100-99)^a	<0.001
İyileşme günü	10 (12-8)	9 (12-8)	14 (17-9)	>0.05

14.Gün Piksel Ölçüm değeri için a p = 0.006; 14.Gün Yara Kontraksiyonu için a p = 0.006

Üç grup arasında 14. güne ait alan ölçümleri (piksel), 14. gün yara kontraksiyon yüzdeleri ve yaraların tamamen kapanıp epitelize olduğu tam iyileşme günleri karşılaştırıldı. Gruplar arası anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Farklılık 14. Günde ölçülen yara boyutlarında ve 14. Günde yaraların yüzde olarak değerlendirilen kontraksiyon miktarları ile ilgiliydi.

Tablo 6. Deneysel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda 14. güne ait alan ölçümlerinin (piksel), kontraksiyon yüzdelerinin ve yaraların tamamen kapanıp epitelize olduğu tam iyileşme günlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	0.Gün Piksel	3.Gün Piksel	7.Gün Piksel	14.Gün Piksel	3.Gün Yara Kontraksiyonu	7.Gün Yara Kontraksiyonu	14.Gün Yara Kontraksiyonu	İyileşme günü
Ki kare								
P (<0.05)	,702	,595	,267	,001	,762	,052	,001	,047

Tablo 5.te üç grup arasında yapılan değerlendirmelerde 14. Güne ait epitelize olmayan yara alanı ve 14.gündeki yara kontraksiyon yüzdeleri arasında saptanan farklılığın hangi gruplar arasında olduğu değerlendirildiğinde ise CAPE- kontrol grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde CAPE lehine olduğu saptandı ($p<0.05$). Kontrol-sesamol ve CAPE-sesamol grupları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmamızda kontrol grubuna ait spesmenlerde %25, CAPE grubuna ait spesmenlerde %6.3 ve sesamol grubuna ait spesmenlerde %18.8 oranında apse formasyonu gözlemlendi. Kontrol grubunda 1 spesimde granülasyon varlığı gözlemlendi. İnflamatuvar hücre varlığı her üç grupta ağırlıklı olarak hafif denilebilecek düzeyde idi. (Kontrol grubu %56.3, CAPE grubu % 62.5, sesamol grubu %62.5) Fibroblast proliferasyonu kontrol ve sesamol grubunda hafif olarak gözlenirken, CAPE grubundaki proliferasyon orta olarak nitelendirildi. Kollajenizasyon kontrol ve sesamol gruplarında hafif şiddette değerlendirilirken CAPE grubunda orta olarak değerlendirildi. Bu parametrelerin hiçbirinde istatistiksel değerlendirme sonucu anlamlı farklılık elde edilemedi. Shafer evrelemesine (bkz.Tablo.3) göre yapılan değerlendirme sonucunda da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (bkz.Tablo.7)

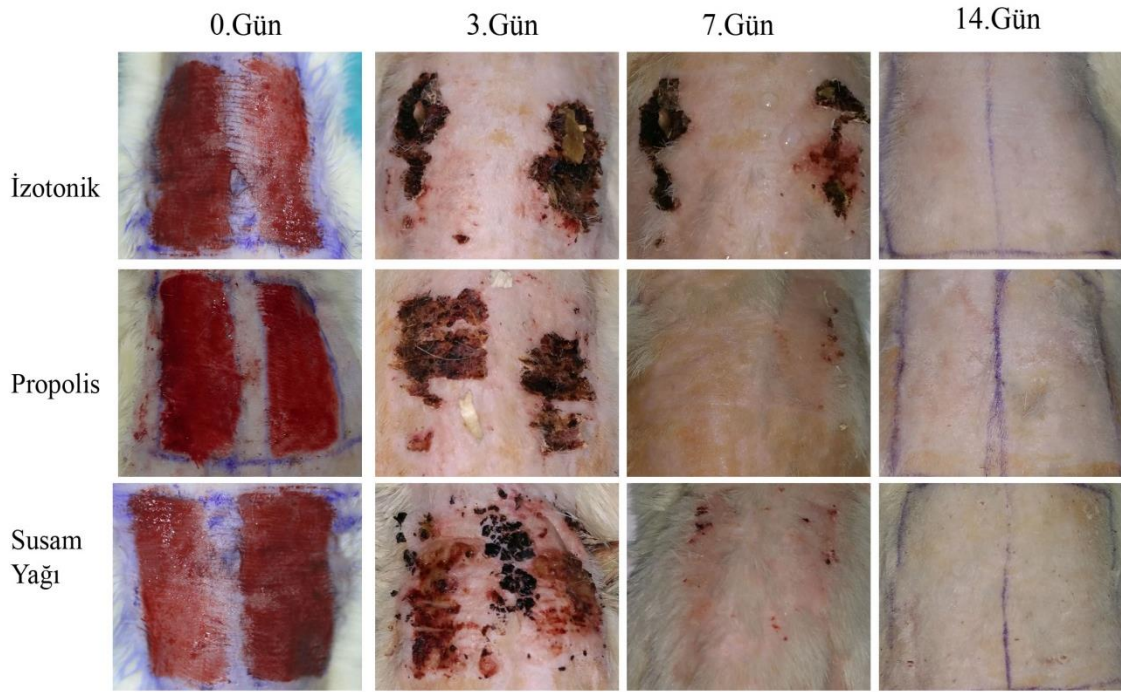
Tablo 7. Deneysel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda patoloji ile elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri n(%), p<0.05

n (%)		CAPE	Sesamol	Kontrol	p
Apse	Var	1 (%6.3)	3 (%1(8.8)	4 (% 25)	>0.05
	Yok	15 (%93,8)	13 (%81.3)	12 (%75)	>0.05
	Ort±SS	0.06±0.3	0.2±0.4	0.25±0.44	
Epitelizasyon	Fokal Epitel	0.0	1 (%6,3)	1 (%6,3)	>0.05
	İnce tüm yüzey	2 (%12,5)	0.0	4 (%25)	>0.05
	Kalın tüm yüzey	14 (%87,5)	15 (%93,8)	11 (%68,8)	>0.05
	Ort±SS	3.9±0.3	3.8±0.5	3.6±0.6	>0.05
Granülasyon	Var	0.0	0.0	1 (%6.3)	>0.05
	Yok	0.0	0.0	15 (%93.8)	>0.05
	Ort±SS	0.0	0.0	0.06±0.3	>0.05
İnflamatuvar hücre	Hafif	10(%62.5)	10(%62.5)	9(%56.3)	>0.05
	Orta	4(%25)	5(%31.3)	2(%12.5)	>0.05
	Yoğun	2(%12.5)		5(%31.3)	>0.05
	Ort±SS	1.5±0.73	1.3±0.6	1.75±0.93	>0.05
Fibroblast proliferasyonu	Hafif	5(%31.3)	10(%62.5)	11 %68.8	>0.05
	Orta	9(56.3)	4(%25)	2 %12.5	>0.05
	Yoğun	2(%12.5)	2(%12.5)	3 %18.8	>0.05
	Ort±SS	1.8±0.7	1.5±0.7	1.5±0.8	>0.05
Vasküler proliferasyon	Hafif	5(%31.3)	9(%56.3)	11(%68.8)	>0.05
	Orta	5(%31.3)	6(%37.5)	1(%6.3)	>0.05
	Yoğun	6(%37.5)	1(%6.3)	4(%25)	>0.05
	Ort±SS	2.06±0.9	1.5±0.6	1.6±0.9	>0.05
Kollajenizasyon	Hafif	5(%31.3)	10(%62.5)	11(%68.8)	>0.05
	Orta	9(%56.3)	4(%25)	2(%12.5)	>0.05
	Yoğun	2(%12.5)	2(%12.5)	3(%18.8)	>0.05
	Ort±SS	1.8±0.7	1.5±0.7	1.5±0.8	>0.05
Shafer Grade	Grade 1	0.0	0.0	0.0	>0.05
	Grade 2	0.0	1(%6.3)	1(%6.3)	>0.05
	Grade 3	2(%12.5)	0.0	4(%25)	>0.05
	Grade 4	14(%87.5)	15(%93.8)	11(%68.8)	>0.05
	Ort±SS	3.9±0.3	3.9±0.5	3.6±0.6	>0.05

Veriler ortalama $\pm$ SS ve n(%) olarak gösterilmiştir. İstatistiksel analizde çok gözlü düzenlerde ki kare testi kullanılmıştır.

Histopatolojik değerlendirme sonrasında CAPE grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, 14. güne ait yara kontraksiyon yüzdeleri, yara yüzeyinde küçülme istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

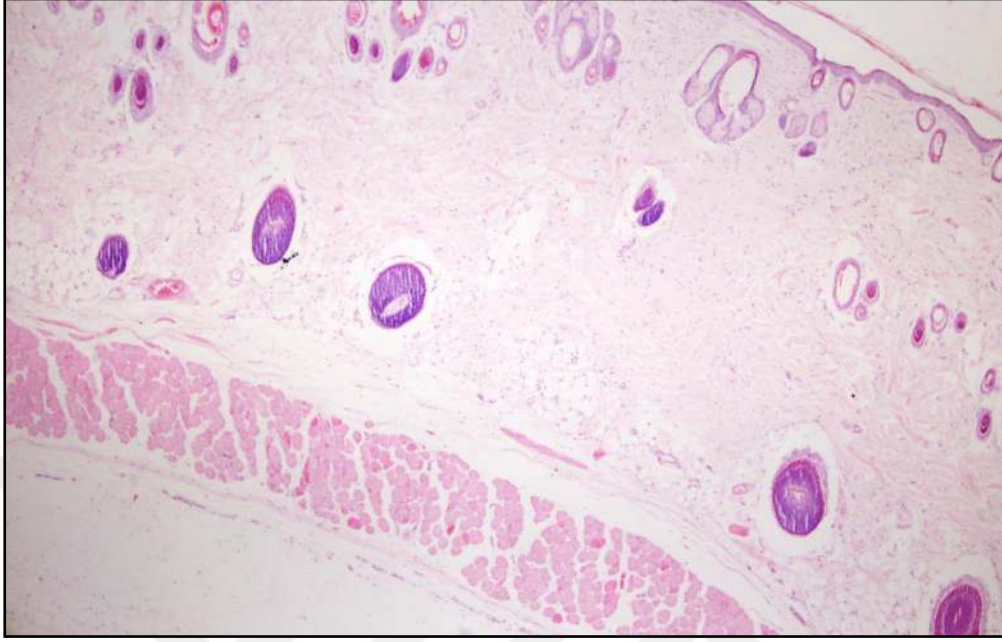
4.3. Makroskopik Değerlendirme



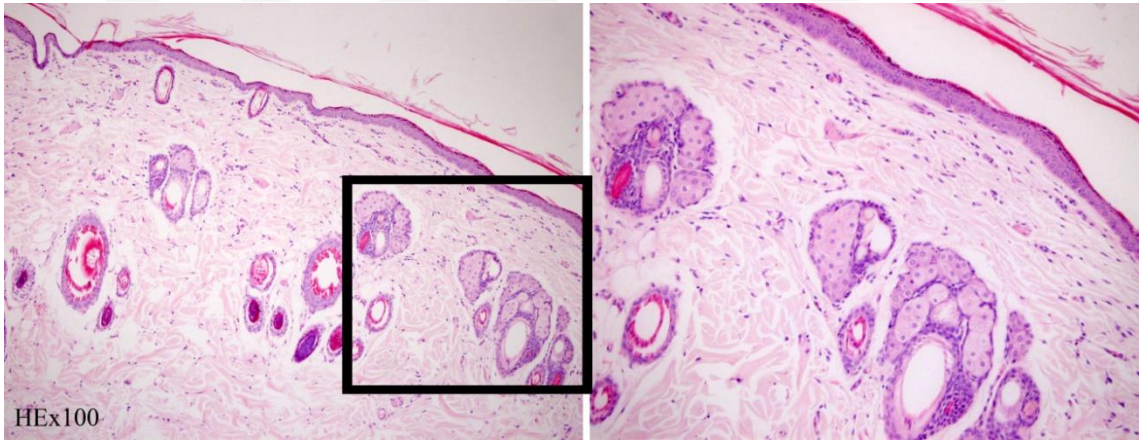
Şekil 4. Deneyisel olarak kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan oluşturulan ratlarda makroskopik değerlendirmede yara epitelizasyonunun gruplar arası karşılaştırmalı değerlendirilmesi

4.4. Histopatolojik Analiz

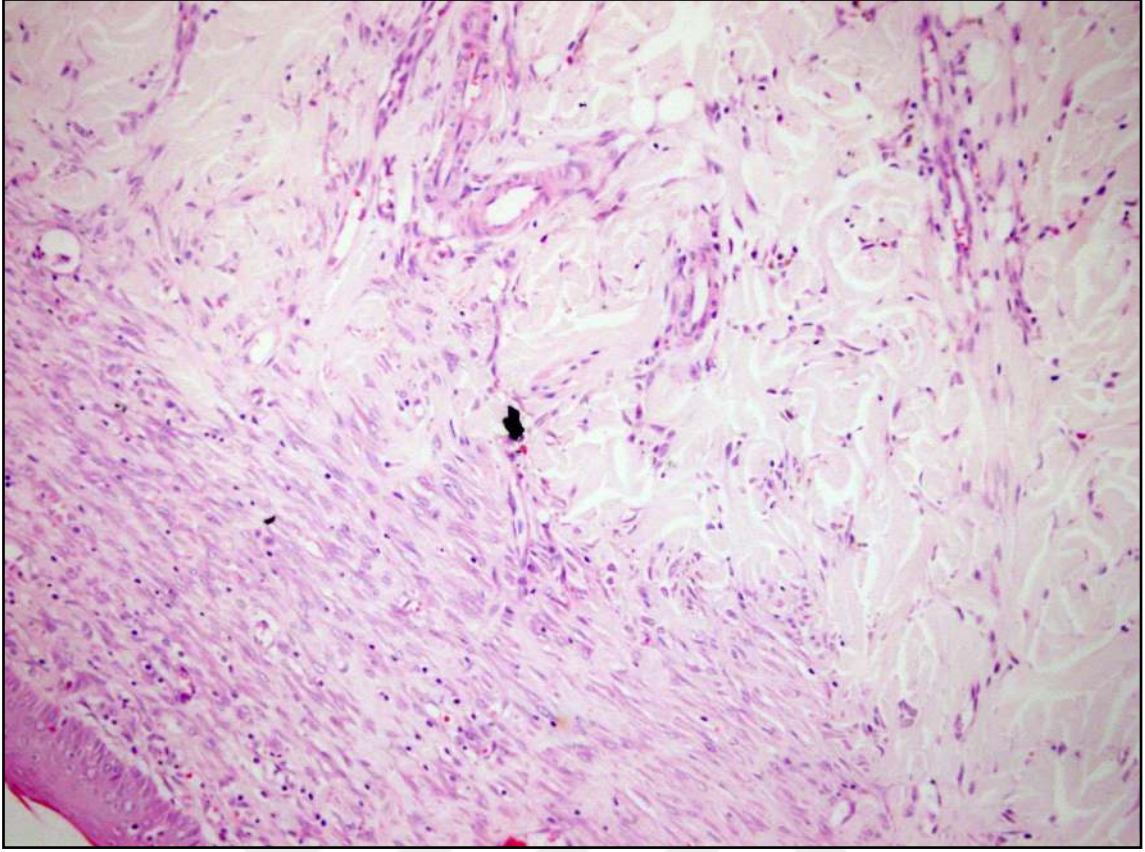
HE ile yapılan boyama sonrası ışık mikroskobu altında inceleme yapıldı.



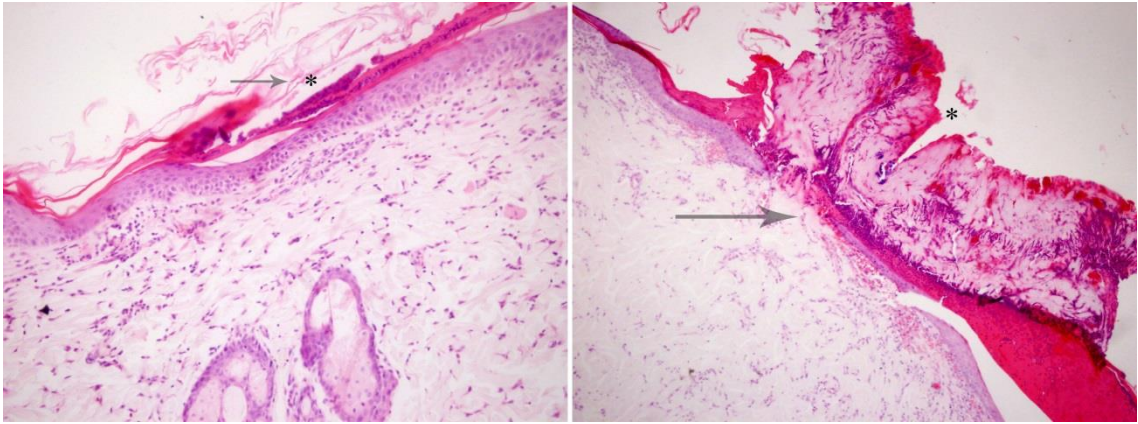
Şekil 5. Kontrol grubu (HE, x40) : Spesmende rata ait normal cilt, cilt altı doku, deri ekleri, vasküler yapılar, kıl folikülleri, kas yapısı görülmekte.



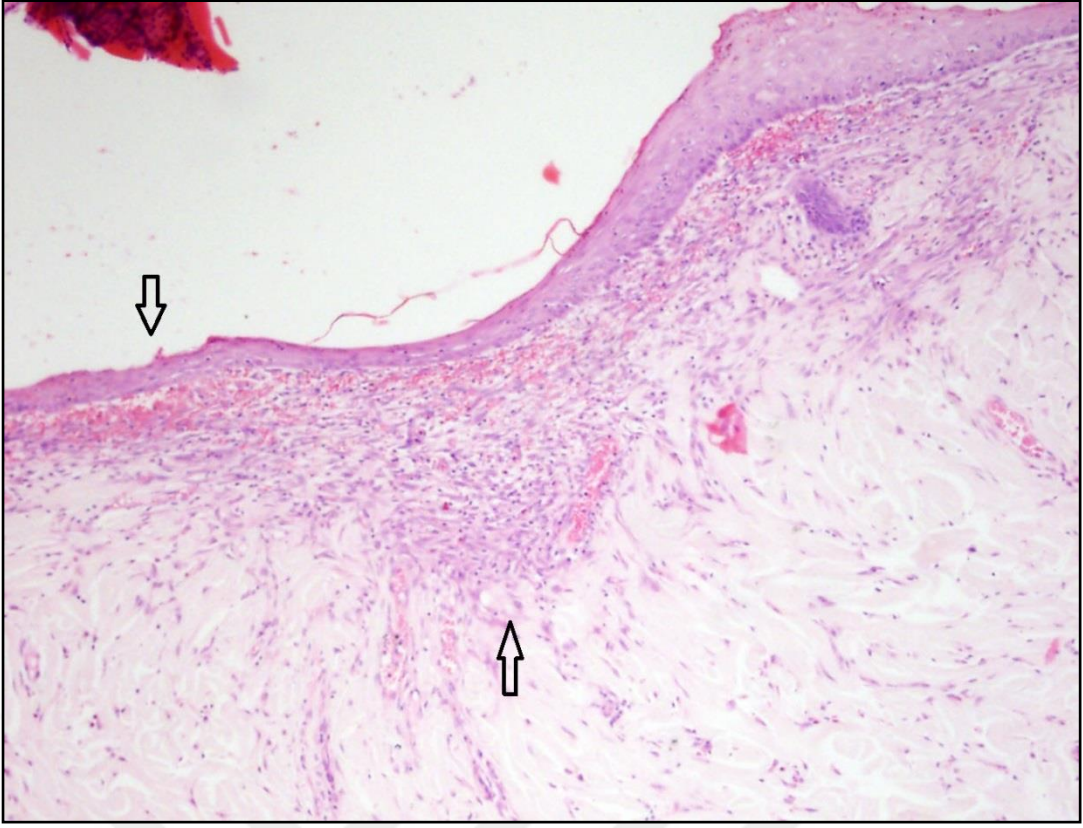
Şekil 6. Kontrol grubu (HE,x100, HE,x200) : Büyütme alanlarında normal cilt dokusu görüntülenmesi, sebase glandlar, normal kollajen dizilimi mevcut,



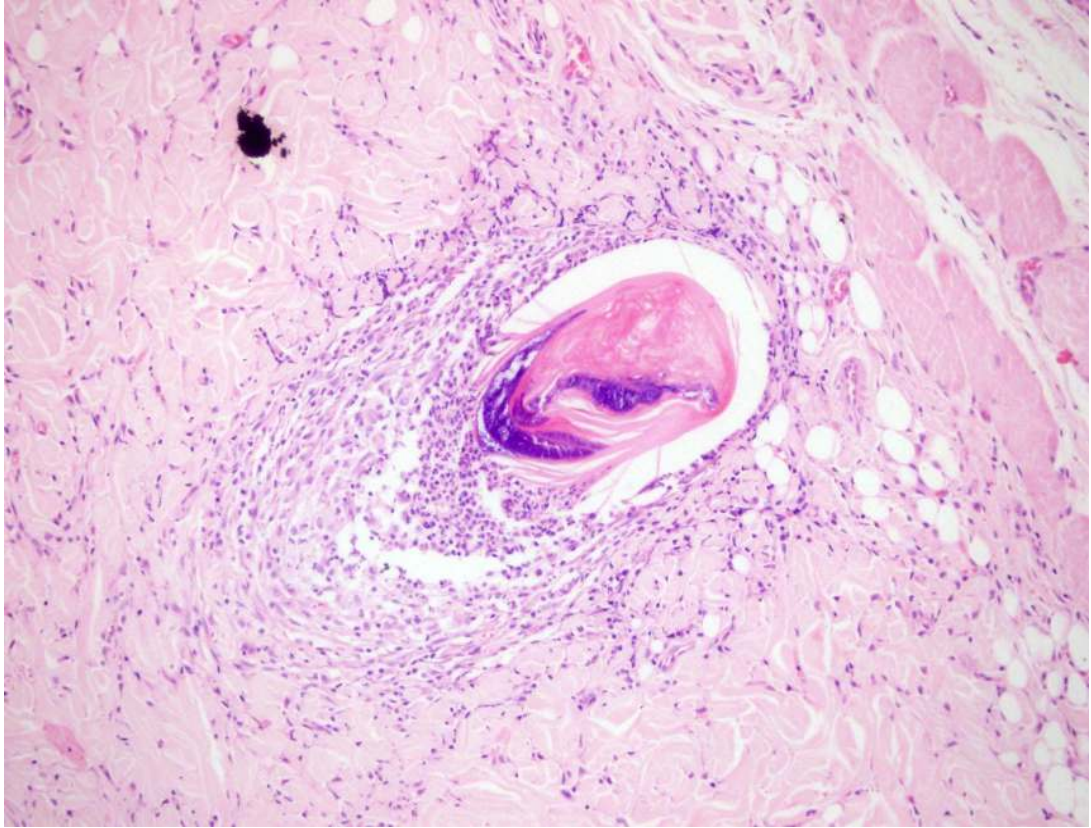
Şekil 7. CAPE grubu (HE, x100): Dermiste yoğun fibrozis, fibroblast proliferasyonu, tam epitelizasyon görülürken epitelde akantoz görülmemekte



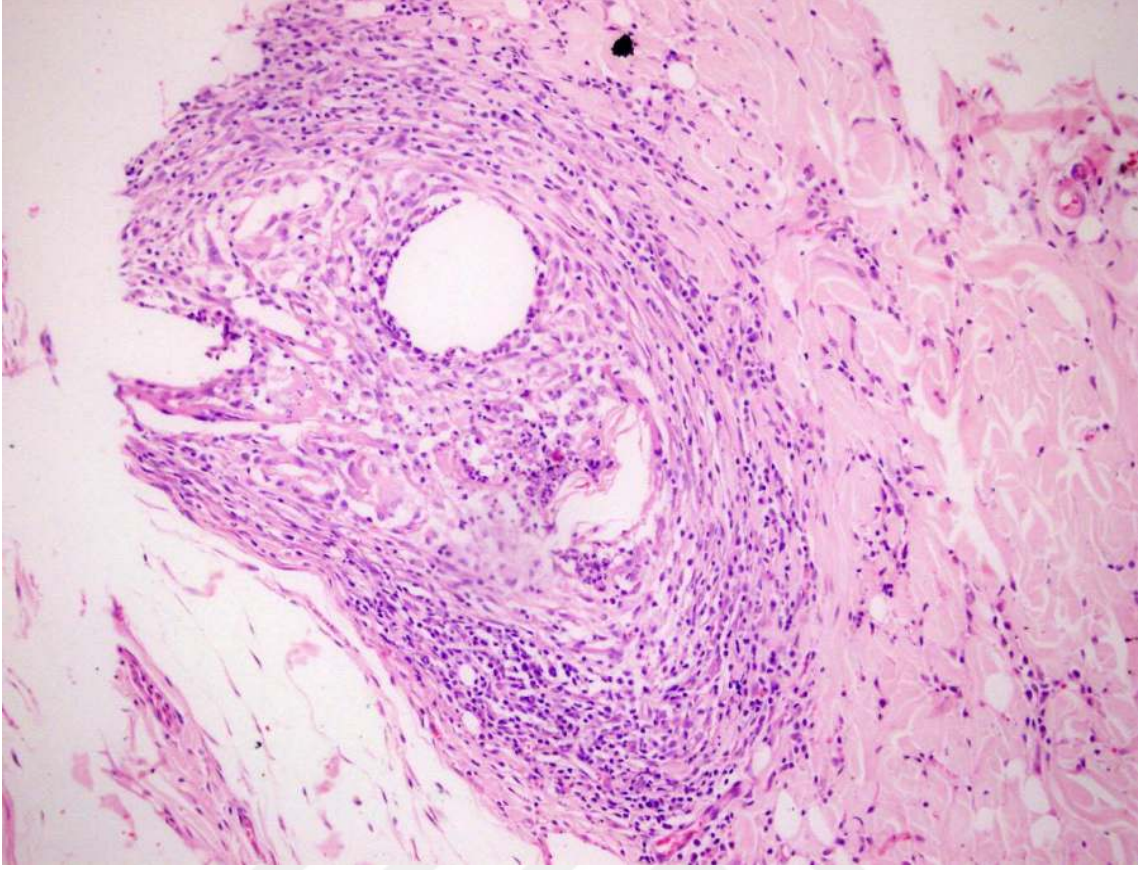
Şekil 8. Kontrol grubu (HE, x100) İntrakornean püstül formasyonu görülmekte.



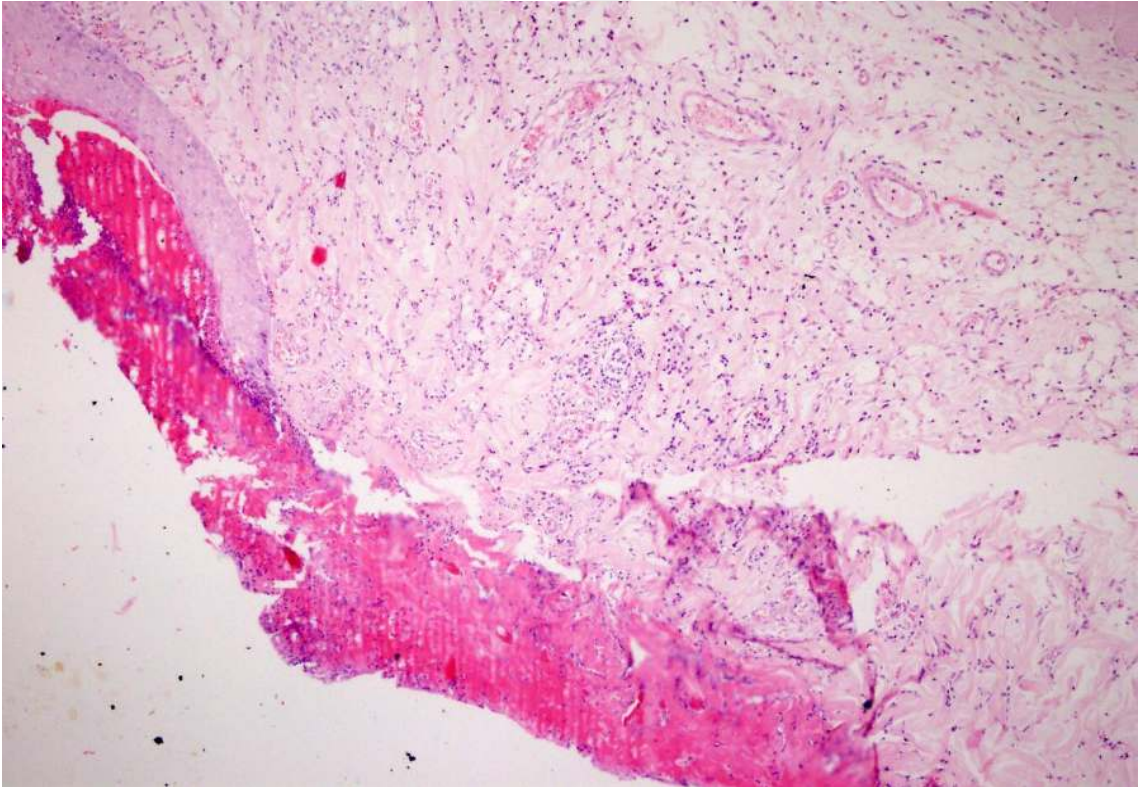
Şekil 9. Kontrol grubu (HE, x100) Atrofik epitel, odaksal fibrozis, inflamatuvar hücre proliferasyonu görülmekte



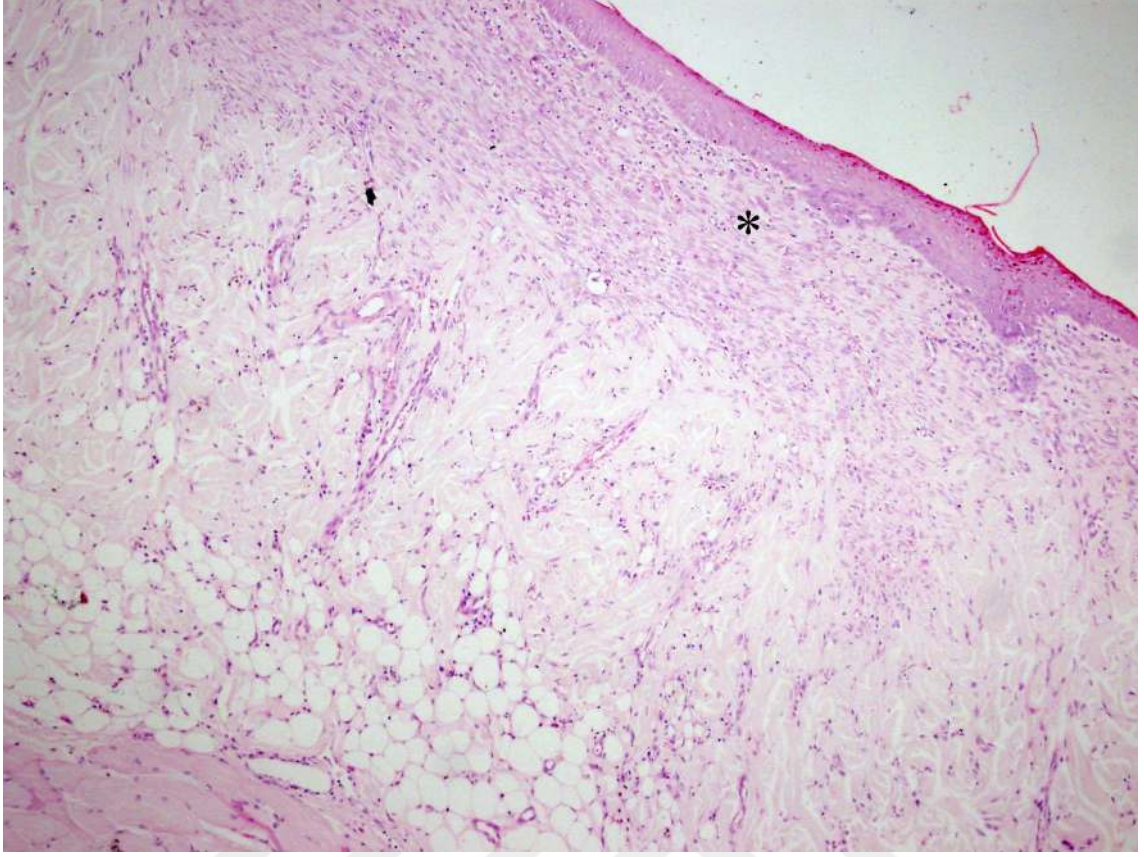
Şekil 10. Kontrol grubu (HE, x200) folikülit formasyonu



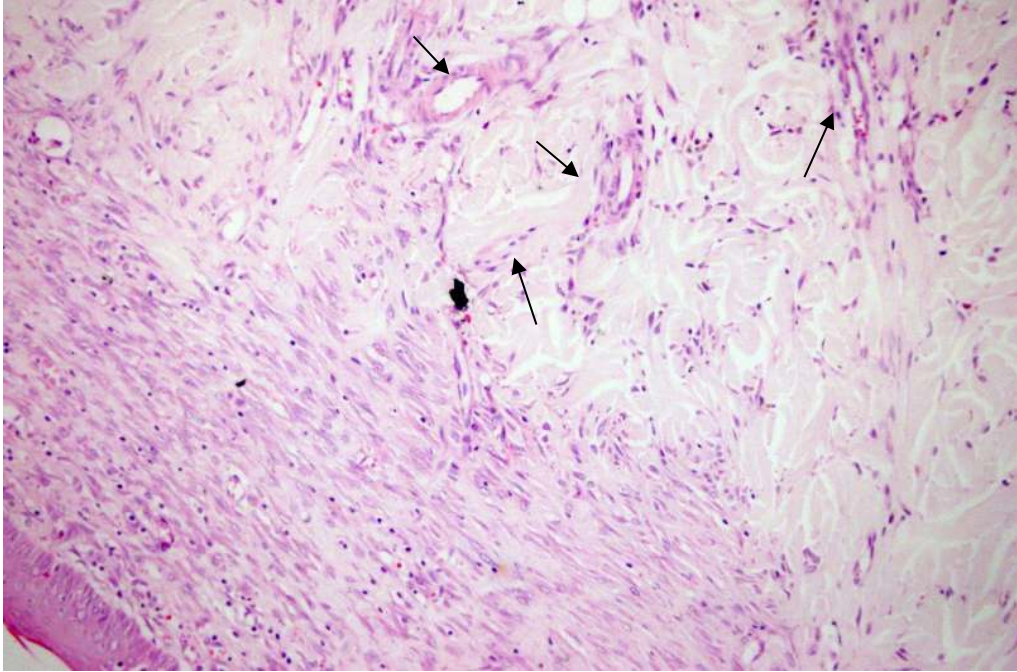
Şekil 11. Kontrol grubu (HE,x200) dev hücre formasyonu, granülasyon dokusu



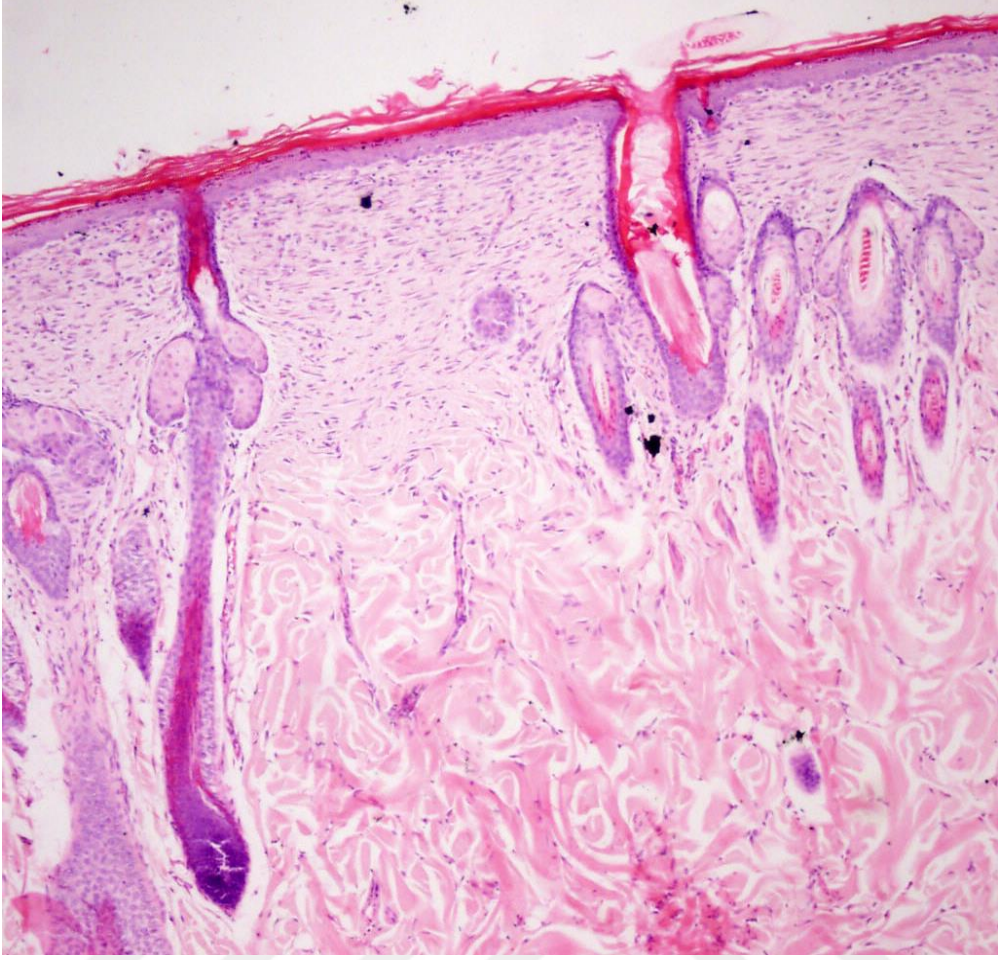
Şekil 12. Sesamol grubu (HE,x100) Epitel bütünlüğü bozuk, apse formasyonu, iltihabi hücre ve vasküler proliferasyon



Şekil 13. CAPE grubu (HE, x100) vasküler proliferasyon ve fibrozis(*)



Şekil 14. CAPE grubu (HE, x200) vasküler proliferasyon (oklar) ve fibrozis



Şekil 15. Susam yağı grubuna (HE,x100)ait spesmen, subepitelyal nötrofil infiltrasyonu, dermiste düzenli kollajen dizilimi, hafif fibrozis

5. TARTIŞMA

Normal yara iyileşmesi hasarlanmada önemi olan inflamatuvar hücrelerin, endotelial hücrelerin, keratinositlerin, fibroblastların uyarılması ile başlayan kompleks hücresel cevaptır. Yara iyileşmesinin klinik, ekonomik ve toplumsal önemi temelde yaşlı, komorbiditesi olan, immun baskılanmış kişilerde ortaya çıkmaktadır. Yara tedavisinde öncelikli amaç, bireyin bir an önce sosyal yaşama dönmesini sağlayacak şekilde iyileşmeyi hızlandırmak ve tedavi maliyetlerini düşürmektir. Cilt yaralanmalarında günümüze kadar tanımlanmış standart bir ilaç yoktur. İyi bir yara iyileşmesi için uygun koşullarının sağlanması ve olabildiğince komplikasyonların azaltılması da tedavinin temel hareket noktasıdır.

Kısmi kalınlıkta deri greftlerinin kullanımı travma, ülser, derin yanık benzeri durumlar sonrası gelişen tam kat yaraların kapatılmasında hemen hemen standart yöntem haline gelmiştir. Otogreft alındığında, bu grefte ait donör alan her ne kadar steril koşullarda, kontrollü oluşturulmuş bir yara da olsa diğer yaralar ile benzer iyileşme fizyolojisini gösterir (117).

Donör alan reepitelizasyonu, ağrının azaltılması, enfeksiyon riskinin azalması, sıvı ve protein kaybının azalması ve kötü skar gelişiminden korunma açısından erken dönemde olmalıdır (118). Ayrıca geniş yanıklı hastalarda kullanılabilecek donör alan miktarı az ise reepitelizasyonun hızlı olması donör alanların tekrar kullanılabilirliği açısından önem taşır.

Kısmi kalınlıkta greftlerin donör alanlarının iyileşmesi, bu alanda optimum şartları sağlayan bir ürünün bulunmaması nedeniyle halen araştırmaya açıktır. Bu alanda çok geniş spektrumda ürün kullanımı mevcuttur.

Literatüre bakıldığında her ne kadar yara pansumanı için tanımlanmış birçok topikal ajan veya medikal ürün mevcut olsa da kliniklerdeki kullanım tercihinin kişisel tecrübelerle şekillendiği bir gerçektir (61). Burada kullanılan ajanlar antimikrobiyal içerikli pomadlar, epitelizan kremlerin yanı sıra antimikrobiyallerin ampul formlarının gazlı beze dökülüp yara üzerine uygulanmasına kadar değişiklik gösterir. Geçtiğimiz dönemlerde kurutma makinesi ile donör alanların kurutulması önerilse de yara iyileşmesi için nem faktörünün önemi anlaşıldıktan sonra artık terk edilmiştir (16)

(119). Film örtüler ve hidrokolloidler hasta konforu açısından ve ağrının azaltılmasında en efektif olarak bulunmuş olsa da yapılan çalışmalar küçük serilere ait olup daha geniş serilere ihtiyaç vardır (120) (121). Ayrıca bu ürünler her ne kadar hasta için işe dönüş sürelerini azaltsa da tedavinin toplam maliyetleri yüksektir. Bu yaralarda iyileşme fizyolojisinin anlaşılması, tedavide ihtiyaç duyulan noktaların daha iyi ortaya konulmasını sağlayacaktır.

Yapmış olduğumuz araştırmalar sonrasında yara iyileşmesi için etkileri ispatlanmış olan propolise ait aktif bileşen olan kafeik asit fenetil esterinin ve susam yağının asıl antioksidan etkisinden sorumlu olan sesamolün, kısmi kalınlıkta deri grefti verici alanlarındaki etkinliğini inceleyen çalışmaya rastlamadık ve bu amaçla çalışmamızda kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir, maliyet etkin olması nedeniyle bu ajanları tercih ettik.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz ürünlerden biri olan kafeik asit fenetil esteri (CAPE) bir propolis bileşenidir. Propolis, bal arıları tarafından kovanlarda üretimi yapılan, çok sayıda bitkinin yaprakları, gövde ve tomurcuklarından kovana işçi arılar tarafından toplanan doğal bir arı ürünüdür (71). Literatüre bakıldığında propolisle ilgili birçok çalışma yapılmış olduğu görülebilir. Propolisin içerisinde 300'den fazla kimyasal bileşenin olduğu, propolisin antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antitümör, antioksidan, antihepatotoksik, immunostimulan ve lokal anestezik etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (122) (123).

CAPE'nin insan nötrofillerinde ve ksantin / ksantin oksidaz sisteminde bulunan ve lipid, protein ve DNA hasarı nedeni olan reaktif oksijen radikallerinin üretimini tam olarak bloke etmek sureti ile antioksidan etki gösterdiği bildirilmektedir (124) (125).

Ayrıca Bilen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulan fleplere oral yoldan uygulanan CAPE'nin, nötrofillerde ksantin oksidaz sisteminin aktive olmasını engellediği ve reaktif oksijen radikalleri oluşumunu tamamen bloke ettiği gösterilmiştir (126).

Michalvart ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CAPE'nin hücre membranından araşidonik asit serbestleşmesini azalttığı, COX-1 ve COX-2 enzim aktivitelerini baskıladığı ve COX-2 gen ekspresyonunun aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir (127).

Borelli ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ratlar üzerinde CAPE içeren ve içermeyen propolis verilen iki grup karşılaştırılmış ve inflamatuvar etki değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda CAPE ihtiva eden propolis grubunda antiinflamatuvar etki görülmüş diğer grupta ise kontrol grubuyla aynı değerlerde sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaya göre propolisin antiinflamatuvar etkisini CAPE bileşiği üzerinden gösterdiği kanaatine varılmıştır. Çalışmada biyokimyasal ölçüm yapılmamış fakat propolisin antiinflamatuvar etkinliğinin IL-1, IFN gama, TNF alfa ve NO düzeylerini etkilemesine bağlı olduğu düşünülmüştür (128).

Bir diğer çalışmada adjuvan ilaçla oluşturulan artrit sonrasında oral yoldan ratlara propolis verilmiş ve antiinflamatuvar etki görülmüş. Ratlarda inflamasyonda etkili olan PGE 2, nitrik oksit ve IL-6 düzeylerinin azaldığı, kartilaj hasarının indirgendiği gözlemlenmiştir (129).

Literatürde CAPE ve propolisle ilgili yapılan diğer çalışmalara bakıldığında Bereket ve arkadaşları tavşan mandibulasında propolisin distraksiyon osteogenezine etkisini araştırmış ve pozitif etkilerinin olduğu görülmüştür yine aynı çalışmada tavşanlara farklı dozlarda propolis verilmiş ve 200 mg/kg dozunda propolis verilen grupta 100 mg/kg propolis verilen gruba göre istatistiksel olarak distraksiyon osteogenezinde pozitif yönde anlamlı derecede etki olduğu görülmüştür (130).

Uçan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada propolisin kırık iyileşmesi üzerine etkisi değerlendirilmiş ve propolis içeriği olan CAPE nin kırık iyileşmesi üzerine faydalı etkilerinin olduğu görülmüştür (131).

Yüce ve arkadaşlarının rat siyatik sinirlerinde crush yaralanma oluşturarak yaptıkları çalışmada propolisinin sinir iyileşmesi üzerine pozitif yönde etkisi olduğu görülmüştür (132).

Hozzein ve arkadaşları tarafından 2015 yılında diyabetik ratlarda kronik yara iyileşmesine topikal propolis uygulamasının etkisinin değerlendirilmesi için yapılan bir çalışmada, diyabetik ratlarda gecikmiş yara iyileşmesinin yanı sıra TGF – β 1 düzeylerinde azalma, inflamatuvar sitokin ve matriks metalloproteinaz düzeylerinde uzamış elevasyon gözlenmiştir. Propolis uygulanan grupta proinflamatuvar sitokinlerde ve MMP-9 düzeylerinde azalma ve, neredeyse normal seviyeye dönüş gözlenmiştir (133).

Kuo ve arkadaşları tarafından yine 2015'te yürütülen oral kanser tedavisinde CAPE kullanımının değerlendirildiği bir başka çalışmada aynı şekilde CAPE tedavisinin uzamış inflamasyon nedenlerinden olan MMP-9 aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir (134).

Yapılacak olan moleküler düzey çalışmalar ile CAPE'nin reepitelizasyonda önemli bir basamak olan MMP inhibisyonu ve buna bağlı keratinosit migrasyonundaki etkisi ortaya konulabilir.

Ayrıca Dığrak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada geniş bir antibakteriyel etki spektrumuna sahip olan streptomisin, arı ürünlerinin etkisini karşılaştırmak için kullanılmıştır ve propolisin antimikrobiyal etkisinin streptomisin'e yakın olduğu tespit edilmiştir (135).

Çalışmamızda değerlendirmiş olduğumuz diğer bir ürün olan susam yağı, Pedaliaceae ailesinden gelen Sesamum Indicum isimli bir bitki ekstresidir (136). Yağ asitleri ve yağ olmayan antioksidanlar içerir. Başlıca antioksidanları tokoferol, sesamin, sesamolin, sesaminol ve sesamoldur (137). Sesamol majör fenolik bileşiktir ve antitumör, antioksidan, antihipertansif, anti inflamatuvar ve antitrombotik etkileri mevcuttur (136).

Shenoy ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yürütülen bir çalışmada normal ve gecikmiş yara iyileşmesi üzerine susam yağının etkileri değerlendirilmiş. Bu çalışmada yara gerim kuvvetinin ve hidroksiprolin düzeylerinin belirgin olarak arttığı, ayrıca yara kontraksiyonunda ve epitelizasyon hızında artış gözlenmiştir. Yaranın tamamen iyileştiği günler kontrol grubunda 21.44 ± 0.32 iken, çalışma grubunda 14.2 ± 0.92 olarak kaydedilmiş. Aynı çalışmada insizyon yaralarında kollajenizasyonu artırdığı gösterilmiş (5).

Daha önce Kara B. (138) tarafından yapılan bir tez çalışmasında, klinik olarak susam yağının ratlarda yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi, yara çapları ölçülerek ve histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bu amaçla çalışmamızda çekilen fotoğraflarla alan ölçümleri yaparak CAPE'nin ve sesamolün yara alanını küçülterek yara iyileşmesine olumlu etkisini desteklemeyi hedefledik. Yapılan ölçümlerde susam yağı ve izotonikli pansuman arasındaki alan ölçümlerinde sayısal verilerde ve elde edilen grafiklerde farklılık gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. Bunun nedeni

olarak da veri sayısının yetersiz olması düşünülebilir ve çalışma daha geniş serilerde tekrarlanabilir.

Kiran ve arkadaşları tarafından insizyonel yara, eksizyonel yara, yanık modeli üzerinde yapılan bir çalışmada eksizyonel ve yanık modellerinde, sesamol kullanımı ile yara epitelizasyonunda ve kontraksiyonunda %50 belirgin iyileşme, insizyonel yara modelinde ise gerim kuvvetinde belirgin iyileşme gözlenmiştir (139).

Susam yağının ve propolisin yara iyileşmesi üzerindeki antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrinolitik olumlu etkilerinin KKDG donör alanlarında yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda fotografik analiz ile elde edilen veriler kıyaslandığında CAPE grubu ve kontrol grubu arasında 14. güne ait yara kontraksiyon yüzdeleri, piksel olarak 14. Gün sonunda kalan yara alanı ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Sesamol-CAPE grubu ve sesamol-kontrol grupları kıyaslandığında ise anlamlı farklılık elde edilememiştir. Yaranın tam olarak epitelize olup kapandığı günlere bakıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Diğer günlere ait parametrelere bakıldığında iyileşme sürecinde 3-7. Günlere ait veriler arası anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatür ışığında epitelizasyon üzerinde oluşan bu olumlu etkinin propolisin içerdiği bileşiklerin doku inflamasyonunda ve patogenezinde temel rol oynayan proinflamatuvar stokinler olan IL 1, TNF alfa ve prostoglandinler üzerindeki inhibitör etkisinin rol aldığı düşünülmektedir. Bu sitokinlerin ve inflamatuvar bileşiklerin düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak yara iyileşmesinin olumlu yönde etkilendiği düşünülmektedir.

Histopatolojik değerlendirmede spesmenlerde apse, epitelizasyonun niteliği, granülasyon varlığı, inflamatuvar hücre, fibroblast artışı, vasküler proliferasyon, kollajenizasyon değerlendirildi. Bu parametreler ışığında Shafer Gradelemesine göre spesmenlere değerler verildi. Yapılan istatistiksel analizler sonucu histopatolojik parametreler açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı.

İleriki dönemlerde yapılacak olan çalışmaların CAPE'nin bu olumlu etkilerine ait mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması yönünde planlanmasının uygun olacağı ve propolisin yara iyileşmesinde alternatif bir tedavi metodu olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca Sesamol için literatürde yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini kanıtlayan çalışmaların mevcut olmasından ve bizim çalışmamızda çalışma grubuna ait verilerin

kontrol grubuna oranla daha iyi olmasından yola çıkarak veri sayısının artırılması ile çalışmaya dair olumlu sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.



6. SONUÇ

Bu çalışmada, propolisin aktif bileşeni olan kafeik asit fenetil esterinin ve susam yağının aktif bileşeni olan sesamolün ratlarda oluşturulan deneysel kısmi kalınlıkta greft donör alanının iyileşmesi üzerine olan etkisinin sonuçlarının ortaya konması amaçlanmıştır. Yaptığımız deneysel çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilere göre;

1. CAPE'nin yara iyileşmesi üzerinde hızlandırıcı etkisi olduğu kanaatine varılmıştır.

2. Susam yağı için kontrol grubuna göre yara epitelizasyon süreci daha hızlı olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

3. CAPE, antiinflamatuvar etkisi ile proinflamatuvar sitokin miktarını ve MMP miktarını azaltır. MMP ekspresyonunun, fotoyaşlanmayı ve ciltteki epitelial neoplazmları indüklediği bilinmekle birlikte bu alanda CAPE etkinliğinin değerlendirilmesi için sistematik randomize kontrollü çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. *Split-thickness skin graft donor site care: a quantitative synthesis of the research.* Rakel BA, Bermel MA, Abbott LI, Baumler SK, Burger MR,. 11 1998, Appl Nurs Res, s. 174-182.
2. *Split-thickness skin graft donor sites.* Fowler A, Dempsey A. 7 1998, J Wound Care, s. 399-402.
3. *Caffeic acid phenetyl ester accelerates cutaneous wound healing in a.* G. Serarslan, E. Altuğ , T. Kontas, E. Atik and G. Avci. 2007, Experimental dermatology, s. 709-715.
4. *Randomized clinical trial of donor-site wound dressings after split-skin grafting.* F. E. Bröhlmann, A. M. Eskes, J. C. Goslings, F. B. Niessen, R. de Bree, A. C. Vahl. Amsterdam : British Journal of Surgery Society Ltd, 2013, British Journal of Surgery, s. 619-627.
5. *Normal and delayed wound healing is improved by sesamol, an active constituent of Sesamum indicum in albino rats.* Shenoy RR, Sudheendra AT, Nayak PG, Paul P, Kutty NG, Rao CM. 2011, Journal of Ethnopharmacology, s. 608-612.
6. *Antioxidants in sesame seeds.* Fukuda, Y, Osawa, T ve Namiki, M. 1981, Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi, s. 461-464.
7. Chu, D H. Structure and development of the skin. [kitap yaz.] K Wolf, ve diğerleri. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* New York : McGraw-Hill, 2008, s. 57-72.
8. Tüzün, Y. Derinin Yapısı ve Gelişmesi. [kitap yaz.] Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL Tüzün Y. *Dermatoloji.* İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2008, s. 17-32.
9. Harris, K. Epidermal Skin Layers. *Shapiro Aesthetic Plastic Surgery.* [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 11 02 2017.] <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fbestofbothworldsaz.com%2F2010%2F10%2F18%2Fthe-truth-about-tretinoin-retin-a%2F&date=2015-08-13>.
10. *On the History of the free kin graft.* Hauben, DJ, Baruchin, A ve Mahler, A. 1982, Annals of Plastic Surgery, s. 242-245.
11. *The stratum corneum.* Haftek, M. 2002, Ann Dermatol Venereol, s. 117-122.
12. Odom, RB, James, WD ve Berger, TG. *Andrews' Diseases of the Skin.* Philadelphia : WB Saunders , 2000.
13. Loomis, AC ve Koss, T. Embryology. [kitap yaz.] JL Bologna, JL Jorizzo ve RP Rapini. *Dermatology.* New York : Elsevier, 2003, s. 39-48.
14. Wolff, HH. Introduction to the Skin and Dermatology. [kitap yaz.] WHC Burgdorf, ve diğerleri. *Braun-Falco's Dermatology.* Berlin : Springer-Verlag, 2009, s. 3-25.
15. Pomahac, B. *Wound management.* [dü.] JP Rubin, ve diğerleri. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2009.

16. Thorne, Charles H. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. basım yeri bilinmiyor : Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
17. *Fötal Yara İyileşmesi*. Gence, H. 2008, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, s. 171-178.
18. *Hypoxic Signaling During Tissue Repair and Regenerative Medicine*. Nauta, TD, Van Hinsberg, VW ve Koolwijk, P. 2014, International Journal of Molecular Science, s. 19791-19815.
19. *The effects of drugs on wound healing: part 1*. Karukonda, SRK, ve diğerleri. 2000, Int J Dermatol, s. 250-257.
20. Yıldırım, M. *Güncel Tıp Terimleri Sözlüğü*. Ankara : Nobel Kitabevi, 2014.
21. Guyton, AC ve Hall, JE. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia : WB Saunders Company, 2000.
22. *Six Characters in Search an Arthur: The History of Nomenclature of Coagulation Factors*. Giangrande, P L. 2003, British Journal of Haematology, s. 703-712.
23. *The relationship Between İnflammation and Coagulation System*. Chon, G, Schulz, M J ve Levi, M. 2006, Swiss Med Weekly, s. 139-144.
24. *The Tissue Factor Requirement in Blood Coagulation*. Orfeo, T, ve diğerleri. 2005, The Journal of Biological Chemistry, s. 42887-42896.
25. Arslantaş, M K. *İskemik Yara Tedavisinde Eritropoetinin Etkinliği*. İstanbul : İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
26. *Pıhtılaşma sistemi ve Monitörizasyonu*. Yavru, H A. 2006, Türk Yoğun Bakım Dergisi, s. 74-79.
27. Trott, A. *Wound and Lacerations*. USA : Mosby Inc., 1997.
28. Stashak, TS. Principles of Wound Healing. *Equine Wound Management*. Pennsylvania : Lea and Febiger Malvern, 1991, s. 1-15.
29. *The wound healing process*. Kirsner, R S ve Eaglstein, W H. 1993, Dermatology and Clinics, s. 629-640.
30. Regan, MC ve Barbul, A. The cellular biology of wound healing. [kitap yaz.] G Schlag ve H Redl. *Wound Healing*. Germany : Springer-Verlag (Eds.), 1994, s. 3-17.
31. Uzun, E. *Diyabetik Ratlarda Topikal Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Uygulamasının Yara Dokusundaki Oksidatif Olaylar Üzerine Etkisinin*. Ankara : Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2013.
32. *Skin repair and scar formation: the central role of TGF- β* . Beanes, S R, ve diğerleri. 2003, Expert Reviews in Molecular Medicine, s. 1-11.
33. Kalay, Z. *Topikal EGF Uygulamasının Dorsolateral Eksizyonel Yaralarda*. Ankara : Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri, 2011.
34. *Cutaneous wound healing*. Calvin, M. 1998, Wounds, s. 12-32.

35. Pascoe, J R. Wound healing. [kitap yaz.] I M Gourley ve C R Gregory. *Atlas of Small Animal Surgery (Chapter 1)*. New York : Gover Medical, 1991, s. 2-13.
36. *Wound Repair and Regeneration*. Gurtner, C G, ve diğeri. 2008, Nature International weekournal of Science, s. 314-321.
37. *Pathophysiology of chronic nonhealing wounds*. Medina, A, ve diğeri. 2005, J Burn Care Rehabil, s. 306-319.
38. Kirsner, NS. Wound Healing. *Dermatology*. Edinburgh : Mosby, 2003, s. 2205-2218.
39. Weinzeig, N ve Weinzeig, J. *Basic principles and techniques in Plastic surgery*. Boston : Little Brown, 1994.
40. Paletta CE, Pokorny JJ, Rumbolo PM. *Plastic Surgery 2nd*. Philadelphia : Saunders, 2006. s. 293-317.
41. Alper M, Arman Ç. *Deri greftleri, Deri Aşıları*. İzmir : Ege Üniversitesi Basımevi, 2003.
42. *Ueber die feineren anatomischen Veränderungen bei Aufheilung von Haut auf Granulationen*. Thiersch, C. 1874, Verh Dtsch Ger Chir, s. 69.
43. *The use and uses of large split skin grafts of intermediate thickness*. Blair VP, Brown JB. 1929, Surg Gynecol Obstet, s. 49,82.
44. *Contouring of donor skin in full-thickness skin grafting*. Hill, TG. 1987, J Dermatol Surg Oncology, s. 883-888.
45. *Which dressing for split-thickness skin graft donor sites?* Feldman, DL. 1991, Annals of Plast Surgery, s. 288-291.
46. *An alternative treatment for the split skin-graft donor site*. Ablaza, VJ, Berlet, AC ve Manstein, ME. 1997, Aesthetic Plast Surgery, s. 209.
47. *The exposure treatment of donor sites*. Artz, CP, Bronwell, AW ve Sako, Y. 1955, Ann Surg, s. 248-251.
48. *DuoDERM E with scarlet red in the treatment of split skin graft donor sites*. Tan, ST, Roberts, RH ve Blake, GB. 1993, Br J Plast Surgery, s. 79-81.
49. *Cultured allogenic keratinocyte sheets accelerate healing compared to Op-site treatment of donor sites in burns*. Duinslaeger, LA, ve diğeri. 1997, J Burn Care Rehabilitation, s. 545-551.
50. *Comparison of donor site dressings*. Brady, sc, Snelling, CF ve Chow, G. 1980, Annals of Plastic Surgery, s. 238-243.
51. *The theoretically ideal donor site dressing*. Birdsell, DC, Hein, KS ve Lindsay, RL. 1979, Annals of Plastic Surgery, s. 535-537.
52. *Which dressing for split-thickness skin graft donor sites?* Kilinc, H, ve diğeri. 2001, Ann Plast Surgery, s. 409-414.

53. *Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig.* Winter, GD. 1962, Nature, s. 293-296.
54. *Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds.* Hinman, CD ve Maibach, H. 1963, Nature, s. 377-378.
55. *The effect of a semiocclusive dressing on the microbial population in superficial wounds.* Mertz, PM ve Eaglstein, WH. 1984, Arch Surg, s. 287-289.
56. *Dressings and Care of Skin Graft Sites: A Review of Clinical Evidence and Guidelines.* Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013.
57. US Food and Drug Administration Home Page. [Çevrimiçi] Nov 1999. [Alıntı Tarihi: 25 02 2017.] <https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/100299c.txt>.
58. *The proper use of local antimicrobial agents in wounds.* Moytan, JA. 1980, World J Surg, s. 433.
59. *The role of topical agents in the healing of full-thickness wounds.* Watcher, MA ve Wheeland, RG. 1989, J. Dermatol. Surg, s. 15:1188.
60. *Wound Healing: The effects of topical antimicrobial agents.* Geronemus, RG, Mertz, PM ve Eaglstein, WH. 1979, Arch Dermatol, s. 115:1311.
61. *Randomized clinical trial of the effect of applying ointment to surgical wounds before occlusive dressing.* Dixon, AJ, Dixon, MP ve Dixon, JB. 2006, Br J Surg, s. 937-943.
62. Shai, A ve Maibach, HI. Wound Healing and Ulcers of the Skin. *Diagnosis and Therapy – the Practical Approach.* Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2005, s. 7-35.
63. Choucair, MM, Bello, YM ve Philips, TJ. Wound dressings. [kitap yaz.] IM Feedberg, ve diğerleri. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* New York : McGraw-Hill, 2003, s. 2545-2549.
64. *Occlusive dressings and wound healing.* Helfman, T, Ovington, L ve Falanga, V. 1994, Clin Dermatology, s. 121-127.
65. *Moist wound healing with occlusive dressing. A clinical review.* Kannon, GA ve Garret, AB. 1995, Dermatol Surgery, s. 583-590.
66. *Use of a fibrous dressing in exuding leg ulcers.* Armstrong, SH ve Ruckley, CV. 1997, Wound Care Journal, s. 322-324.
67. *Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden sağlanan polen ve propolis ekstraktlarının antifungal etkisi.* Özcan, M, ve diğerleri. 2003, Uludag Bee Journal, s. 27-34.
68. *The effects of acetylcholine and propolis extract on corneal epithelial wound healing in rats.* Öztürk, F, ve diğerleri. 1999, Cornea, s. 466-471.
69. Tutkun, E. *Teknik Arıcılık El Kitabı.* 6. Ankara : Türkiye Kalkınma Vakfı, 2000. ISBN 975- 93747-2000.

70. Turan, İ. *Türk propolis ekstraktlarının fibroblast hücre serilerinde genotoksosite üzerinde etkisinin DNA tamir enzimleri vasıtasıyla incelenmesi*. Trabzon : Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
71. Kayral, N. *Yeni Teknik Arıcılık*. İstanbul : Anka Ofset A.Ş., 1989.
72. *Anti-oxidant property of etanolic extract of propolis (EEP) evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol*. Krol, W, ve diğerleri. 1990, International Journal of Biochemistry, s. 593-97.
73. *Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition*. Popova, M, ve diğerleri. 2005, Phytomedicine, s. 221-228.
74. *Propolis and old remedy used in modern medicine*. Castolda, S ve Capasso, F. 2002, Fitoterapia, s. 51-56.
75. Kutluca, S, Genç, F ve Korkmaz, A. *Propolis*. Samsun : Samsun Tarım İl Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şubesi, 2006.
76. *Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China*. Banskota, AH, ve diğerleri. 2000, In Journal of Ethnopharmacology, s. 239-246.
77. *The analysis of bud exsudate of populus X euramericana, and of propolis, by gas chromatography-mass spectrometry*. Greenaway, W, Scaysbrook, T ve Whatley, FR. 1987, Proceedings of the Royal Society of London, s. 232: 249-72.
78. *Study on propolis quality from China and Uruguay*. Bonvehi, J ve Coll, V. 1995, Naturforsch, s. 83-99.
79. *The preparation of the tincture, the soft extract, the ointment, the soap and other propolis - based products*. Bianchi, EM. 1995, Apiacta, s. 56-62.
80. *Review of the biological properties and toxicity of bee propolis*. Burdock, GA. 1998, Food Chemical and Toxicology, s. 347-363.
81. *Antimicrobial activity of propolis samples from two different regions of Anatolia*. Kartal, M, ve diğerleri. 2003, J Ethnopharmacology, s. 86: 69-73.
82. *Comparison of the anti-Herpes simplex virus activities of propolis and 3-methyl-butyl-2-enyl caffeate*. Amoros, M, ve diğerleri. 1994, J Nat Prod, s. 644-647.
83. *Synergistic effect of flavones and flavonols against Herpes simplex virus type I in cell culture, Comparison with the antiviral activity of propolis*. Amoros, M, ve diğerleri. 1992, J Nat Prod, s. 1732-1740.
84. *Antifungal activity of propolis on different species of Candida*. Ota, C, ve diğerleri. 2001, Mycoses, s. 375-378.
85. *Inhibitory effect of pollen and propolis extracts*. Özcan, M, ve diğerleri. 2004, Nahrung/Food, s. 188-194.

86. *In vivo* antioxidative activity of propolis evaluated by the interaction with vitamin C and vitamin E and the level of lipid hydroperoxides in rats. Sun, F, ve diğerleri. 2000, J Agri Food Chem, s. 1462-1465.
87. *Effects of caffeic acid phenethyl ester and alpha-tocopherol on reperfusion injury in rat brain*. Irmak, MK, ve diğerleri. 2003, Cell Biochem Funct, s. 283–289.
88. *Evaluation of propolis. I Evaluation of Brazilian and Chinese propolis by enzymatic and physico-chemical methods*. Miyataka, H, ve diğerleri. 1997, Biol Pharm Bull, s. 496-501.
89. *Desferal and superoxide free radicals*. Davies, MJ, ve diğerleri. 1987, Biochem J 246, s. 725-729.
90. Akkus, D. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Konya : Mimoza yayınları, Kuzucular ofset, 1995.
91. Özden, S. *Bazı pestisidlerin oksidatif stres oluşturma potansiyellerinin ve antioksidan sistemler üzerine etkilerinin sıçanlarda araştırılması*. İstanbul : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
92. *Reactive oxygen species, aging and antioxidative nutraceuticals comprehensive*. Lee, J, Koo, N ve Min, DB. 2004, Food Sci Food Safety, s. 37-47.
93. *Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin*. Russo, R, Longo, A ve Vanella. 2002, Fitoterapia, s. 21-29.
94. *Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy*. Halliwell, B ve Gutteridge, JM. 1984, Lancet, s. 1396 -1397.
95. *The effects of dietary Turkish propolis and vitamin C on 647 performance, digestibility, egg production and egg quality in laying hens under different environmental temperatures*. Tatlı Seven, P. 2008, Asian Australasian Journal of Animal Sciences, s. 1164-1170.
96. *Caffeic acid phenethyl ester accelerates cutaneous wound healing in a rat model and decreases oxidative stress*. Serarslan, G, Altug, E ve Kontas, T. 2007, Clin Exp Dermatol, s. 709-715.
97. *Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing*. Sehn, E, Hernandez, L ve Franco, SL. 2009, Anal Chim Acta, s. 115-120.
98. *The anti-inflammatory agent propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes*. McLennan, SV, Bonner, J ve Milne, S. 2008, Wound Repair Regen, s. 706-713.
99. Akbulut, K. *Türk propolisinin sulu ekstraktının insan laringeal epidermoid karsinoma (HEp-2) hücre serilerinde hücre içi serbest kalsiyum ve hidrojen peroksit düzeylerine etkisi*. Trabzon : KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.
100. Morris, JB. *Food, Industrial, Nutraceutical, and Pharmaceutical Uses of Sesame Genetic Resources, Trends in new crops and new uses*. 2002.

101. *Chemical Composition of Four Varieties of Nigerian benniseed (Sesamum indicum)*. Dashak, DA ve Fali, CN. 1993, Food Chemistry, s. 253 – 255.
102. Kodeksi, Türk Gıda. *Bitki adı ile anılan yemeklik yağ tebliği*. 2001:13.10.2001. 24552.
103. *The Use of Sesame Oil Unsaponifiable Matter as a Natural Antioxidant*. Mohamed, MHA ve Awatif, II. 1998, Food Chemistry, s. 269-276.
104. Hwang, Lucy Sun. *Sesame Oil*. Taipei, Taiwan : National Taiwan University.
105. Kang, M, ve diğerleri. 128, basım yeri bilinmiyor : *J.Nutr.*, 1998. 1018.
106. Baba, N.H., Ghossoub, Z ve Habbal, Z. 1113, 2000, *Cilt* 20.
107. *Effects of sesame oil on oxidative stress after the onset of sepsis in rats*. Hsu, DZ ve Liu, MY. 2004, *Shock*, s. 582-585.
108. *Sesame oil attenuates hepatic lipid peroxidation by inhibiting nitric oxide and superoxide anion generation in septic rats*. Hsu, DZ, Chien, SP ve Li, YH. 2008, *J Parenter Enteral Nutr*, s. 154-159.
109. *Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1*. Valacchi, G. 1, basım yeri bilinmiyor : *Wound Repair Regen.*, 2011, *Cilt* 19. 107-15.
110. *Peroxisome proliferator - activated receptor gamma crosregulation of signaling events implicated in liver fibrogenesis*. Zhang, F, Lu, Y ve Zheng, S. 2012, *Cell Signal*, s. 596-605.
111. *Animal models for wound repair*. Davidson, J M. 1998, *Arch Dermatol Res*, s. 1-11.
112. *A novel and accurate technique of photographic wound measurement*. Shetty, R, ve diğerleri. 2012, *Indian J Plast Surg*, s. 425-429.
113. *Curcumin-induced angiogenesis hastens wound healing in diabetic rats*. Kant, Vinay, ve diğerleri. 2015, *Journal of Surgical Research*, s. 978-988.
114. *The effect of dressing with fresh kiwifruit on burn wound healing*. Mohajeri, G, ve diğerleri. 2010, *Surgery*, s. 963-968.
115. *Effects of a single near-infrared laser treatment on cutaneous wound healing: Biometrical and histological study in rats*. Rezende, S B, ve diğerleri. 2007, *J Photochem Photobiol*, s. 145-153.
116. Shafer, W, Hine, M ve Levy, B. *A textbook of oral pathology*. Philadelphia : Saunders, 1983.
117. *Randomized clinical trial of donor-site wound dressings after split-skin grafting*. Brölmann, F E, ve diğerleri. 2013, *British Journal of Surgery*, s. 619-627.
118. *Donor Site Healing Dynamics: Molecular, Histological, and Noninvasive Imaging Assessment in a Porcine Model*. Mauskar, Neil A, ve diğerleri. 2013, *Journal of Burn Care & Research*, s. 549-562.

119. *The use of moist wound-healing dressings in the management of split-thickness skin graft donor sites: a systematic review.* Wiechula, Rick. 2003, *International Journal of Nursing Practice*, s. 9-17.
120. *Split-thickness skin graft donor site care: a quantitative synthesis of the research.* Rakel, B A, ve diğerleri. 1998, *Appl Nurs Res*, s. 174-182.
121. *The use of moist wound-healing dressings in the management of split-thickness skin graft donor sites: a systematic review.* Wiechula, R. 2003, *Int J Nurs Pract*, s. 9-17.
122. *Biological activity of bee propolis in health and disease.* Lotfy, M. 2006, *Asian Pac J Cancer*, s. 22-31.
123. *Effects of propolis on fracture healing: an experimental study.* Güney, A, ve diğerleri. 2011, *Phytother Res*, s. 1648-1652.
124. *Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties.* Sud'ina, GF, ve diğerleri. 1993, *Febs Letter*, s. 21-24.
125. *Lipophilic derivatives of caffeic acid as lipoxygenase inhibitors with antioxidant properties.* Mirzoeva, OK, ve diğerleri. 1995, *Bioorganicheskaya khimiya*, s. 71-76.
126. *Effect of caffeic acid phenethyl ester on survival of axial pattern flaps in rats with ischaemia - reperfusion injuries.* Türk Bilen, Bilge, ve diğerleri. 2006, *Scandinavian J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, s. 73-78.
127. *Inhibitory effects of caffeic acid on the activity and expression of Cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation.* Michaulart, P, ve diğerleri. 1999, *Cancer Research*, s. 2347.
128. *Phytochemical compounds involved in the antiinflammatory effect of propolis extract.* Borelli, F, ve diğerleri. 2002, *Fitoterapia*, s. 53-63.
129. *Effects of Ethanol and Water extract of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models.* Hu, F, ve diğerleri. 2005, *J Ethnopharmacology*, s. 276-283.
130. *Propolis accelerates the consolidation phase in distraction osteogenesis.* Bereket, C, ve diğerleri. 2014, *J Craniofacial Surgery*, s. 1912-1916.
131. *Influence of caffeic acid phenethyl ester bone healing in a rat model.* Uçan, M, Koparal, M ve Maralcan, G. 2013, *International Medical Research*, s. 1648-1654.
132. *An experimental comparison of the effects of propolis, curcumin, and methylprednisolone on crush injuries of the sciatic nerve.* Yüce, S, ve diğerleri. 2013, *Annals of Plastic Surgery*, s. 1-9.
133. *Topical application of propolis enhances cutaneous wound healing by promoting TGF-beta/Smad-mediated collagen production in a streptozotocin-induced type I diabetic mouse model.* Hozzein, WN, ve diğerleri. 2015, *Cell Physiol Biochem*, s. 940-54.
134. *Caffeic Acid phenethyl ester is a potential therapeutic agent for oral cancer.* Kuo, YY, ve diğerleri. 2015, *Int J Mol Science*, s. 10748-66.

135. Propolisteki yağ asitleri ve antimikrobiyal etkinlik üzerinde in vitro araştırmalar. Dığrak, M. 1995, Gıda Dergisi, s. 45-50.
136. Cypermethrin induced damage in genomic DNA and histopathological changes in brain haematotoxicity in rats: The protective effect of sesame oil. Husseina, H M, Abdoub, H M ve Mokhtar, I. 2013, Yousef Brain Research Bulletin, s. 76-83.
137. Sesame oil attenuates acute iron-induced lipid peroxidation-associated hepatic damage in mice. Hsu, D Z, ve diğerleri. 2006, Shock, s. 625-630.
138. Kara, B. Yara iyileşmesinde topikal tedavi amaçlı kantaron yağı, susam yağı ve izotonikli pansuman materyallerinin etkinliğinin karşılaştırılması. Trabzon : Karadeniz Teknik Üniversitesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2011.
139. Wound healing activity of Sesamum indicum L seed and oil in rats. Kiran, K ve Asad, M. 2008, Indian J Exp Biology, s. 777-82.
140. Pediatrik Yanıklı Hastalarda Kısmi Kalınlıkta Deri Grefti Temininde Saçlı Derinin Kullanımı. Fatih Uygur, Rahmi Evinç, Fuat Yüksel. 7 2009, Güncel Pediatri, s. 1-6.
141. Selmanpakoğlu, Naki. Yanıklar ve Tedavileri. basım yeri bilinmiyor : GATA Basımevi, 1988. s. 279-86.
142. Kısmi Kalınlıkta Cilt Grefti Verici Sahalarının Bakımında Açık-Kuru ve Kapalı-Nemli Pansuman Tekniklerinin Karşılaştırılması. Önder Tan, Bekir Atik, Duygu Ergen, Hamit Acemoğlu. 2007, Van Tıp Dergisi, s. 1-5.
143. Normal wound healing. Mast, B.A. 5, 2000, Plastic and Reconst. Surgery, Cilt vol:1, s. 37-52.
144. Wound Care in Anatolia. Barutçu A., Aydın OE. 2006, EWMA Journal, Cilt Vol 6, s. 16-17.
145. A Brief History of Wound Care. B.George, E.J. Jeffrey, E.A. Christopher. 2002, Plast. Reconstr.Surg., s. 117-130.
146. Gelungener Versuch einer Nasenbildung aus einem völlig getrennten Hautstück aus dem Beine. C, Bünger. 1822, JD Chir Augenh, s. 569.
147. Wound healing: general principles of wound healing. Witte, MB. 1997, Surg. Clin. N. Am., s. 509- 518.
148. Baronio, G. Degli Innesti Animali. Milan : Stamperia e Fonderia del Genio, 1804.
149. Köşlü, A. Yara İyileşmesinde Tarihsel Gelişmeler.Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi Kitabı. [dü.] [http:// www.dermaneturk.com/ yara-online](http://www.dermaneturk.com/yara-online). basım yeri bilinmiyor : Dermaneturk- woundcare, [http:// www.dermaneturk.com/ yara-online](http://www.dermaneturk.com/yara-online), 2007.
150. Kısmi Kalınlıkta Cilt Grefti Verici Sahalarının Bakımında Açık-Kuru ve Kapalı-Nemli Pansuman Tekniklerinin Karşılaştırılması. Tan, Ö, ve diğerleri. basım yeri bilinmiyor : Van Tıp Dergisi, 2007, Van Tıp Dergisi, s. 1-5.
151. Junquiera, C, Carneiro, J ve Kelley, RO. Basic Histology. London : Appleton Lange Pres London, 1992.

152. *A keratinocyte's course of life.* Houben, E, Paepe, K ve Rogiers, V. 2007, *Skin Pharmacol Physiol*, s. 122-132.
153. Aktümsek, A. *Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi. Dördüncü Baskı. basım yeri bilinmiyor : Nobel Yayın Dağıtım, 2009. s. 112-122.*
154. İlhan, E, ve diğerleri. *Alter Sağlık Bilimleri Sözlüğü. Birinci Baskı. Ankara : Ayrıntı Basımevi, 2013.*
155. Çevikel, M, Özgün, H ve Bolu, Ş. *Yara iyileşmesi. [kitap yaz.] H Gülay. Temel ve Sistemik Cerrahi. İzmir : İzmir Güven Kitabevi, 2005, s. 227-238.*
156. Rasband, Wayne. *ImageJ. Image J - Image Processing and Analysis in Java. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 17 02 2017.] <https://imagej.nih.gov/ij/index.html>.*
157. *Normal and delayed wound healing is improved by sesamol, an active constituent of Sesamum indicum(L.) in albino rats.* Shenoy, RR, ve diğerleri. 2011, *Journal of Ethnopharmacology*, s. 608-612.