



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA İZOFLURAN ANESTEZİSİNİN DERİ
YARASI İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. BURAK KOYUNCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. TUBA BERRA SARITAŞ

2023-AFYONKARAHİSAR

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA İZOFLURAN ANESTEZİSİNİN DERİ YARASI
İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. BURAK KOYUNCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. TUBA BERRA SARITAŞ

2023-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Dr.Burak Koyuncu

İmza:

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: Prof.Dr.Tuba Berra Sarıtaş

İmza:

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: RATLARDA İZOFLURAN ANESTEZİSİNİN DERİ YARASI İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Burak KOYUNCU

Tez Savunma Tarihi: 15.06.2023

Tez Kabul Tarihi: 15.06.2023

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuba Berra SARITAŞ

İş bu çalışma jürimiz tarafından ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI 'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Remziye SIVACI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

ÜYE

Prof. Dr. Tuba Berra SARITAŞ
Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

ÜYE

Dr.Öğr.Üyesi Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT
Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emek, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen; tezimin belirlenmesi, planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana destek olan değerli hocam, Prof. Dr. Tuba Berra SARITAŞ'a,

En iyi şekilde yetişmem için daima bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren; hoşgörü ve emeğini benden esirgemeyen değerli hocalarım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Remziye SIVACI'ya, Prof. Dr. Elif DOĞAN BAKI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT'e

Tez çalışmam süresince her türlü destekte bulunan Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖRÜCÜ'ye, Arş. Gör. Yusuf KOÇ'a

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, anestezi teknisyeni, yoğun bakım ve ameliyathane hemşire ve personeline,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen canım annem'e ve canım babam'a,

Bu yorucu ve yoğun süreç içerisinde bana her zaman yol gösteren, desteğini ve sevgisini daima hissettiren yol arkadaşım, canım eşim Büşra KOYUNCU'ya

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Burak KOYUNCU

Afyonkarahisar, Haziran 2023

RATLARDA İZOFLURAN ANESTEZİSİNİN DERİ YARASI İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Grv. Dr. Burak KOYUNCU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Haziran 2023

Danışman: Prof. Dr. Tuba Berra SARITAŞ

ÖZET

Geçmişten günümüze kadar yara iyileşme süreci çeşitli araştırma yöntemleri ile hep incelenmiştir ve halen incelenmeye devam etmektedir. Elde edilen sonuçlarla halen daha yeterince anlaşılamayan yerler vardır. Günümüzde birçok sebeple gerçekleştirilen cerrahi işlemler sonrasında oluşan yara yerlerinin iyileşmesi önem arz etmektedir. Cerrahi işlemlerin süresi boyunca genel anestezinin idamesi için inhalasyon anestezikleri sık kullanılmaktadır. Bizde inhalasyon anestezisinde kullanılmakta olan izofluranın yara iyileşmesi sürecine olan etkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmaya 40 adet wistar albino erkek rat dahil edildi. Ratlar; Kontrol grubu, Sham grubu, İzofluran 2 saat grubu, İzofluran 4 saat grubu ve İzofluran 8 saat grubu olmak üzere beş gruba ayrıldı. Kontrol grubundan sadece kan numunesi alındı. Diğer gruplarda; ratların dorsumuna insizyon ve tam kalınlıklı cilt yarası oluşturuldu. Sham grubu hariç diğer gruplar sırasıyla 2 saat, 4 saat ve 8 saat izoflurana maruz bırakıldı. Grupların yarısı yedinci günde, diğer yarısı 21. günde sakrifiye edildi. Yara alanlarının boyutu makroskopik olarak hesaplandı. Alınan kan numunelerinde hemogram, biyokimya ve immünokimyasal parametrelerin düzeyleri ölçüldü. Histopatolojik değerlendirme için, yara bölgesini içeren dokulardan örnekler alındı. Hemogram ve biyokimya testlerinde, yedinci ve 21. günlerdeki gruplarda yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyecek patolojik değer saptanmadı. İmmünokimyasal değerlendirmede; TNF- α , IL-1ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde, yara modeli oluşturulan gruplar arasında yedinci ve 21. günlerde anlamlı farklılık saptanmadı. EGF, TAS düzeylerinde, yedinci günde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptandı ancak 21. günde anlamlı bir farklılık saptanmadı. TOS düzeylerinde, yedinci ve 21. günlerde izoflurana maruziyet süresi arttıkça azalma saptandı. Histopatolojik incelemede; reepitelizasyon, kollajen oluşumu, neovaskülarizasyon, infiltratif hücre ve skar oluşumu açısından, izoflurana maruz bırakılan gruplarda yedinci günde olumsuz etkilendiği saptandı. Ancak 21. günde bu olumsuz etkinin olmadığını hatta uzun süreli izofluran (8 saat) maruziyetinde aritmetik olarak daha iyi olduğu saptandı. Yara alanlarının makroskopik ölçümünde yedinci ve 21. günlerde klinik olarak iyileşmenin tamamlandığı, uzun süreli izofluran maruziyetinde daha iyi olduğu saptandı. Klinik olarak iyileşme tamamlanmıştır ama histopatolojik olarak tamamlanmamıştır. Uzun süren cerrahilerde izofluran yara iyileşmesine olan olumlu etkisiyle güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: yara iyileşmesi, izofluran

RESEARCH OF THE EFFECT OF ISOFLURANE ANESTHESIA ON SKIN WOUND HEALING IN RATS

Research Assistant, MD. Burak KOYUNCU

Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine

Department of Anesthesiology and Reanimation

Thesis of expertise in medicine

June 2023

**Mentor: Professor of Anesthesiology and Reanimation, MD. Tuba Berra
SARITAŞ**

ABSTRACT

From past to present, the wound healing process has always been studied by various research methods and is still being studied. There are still areas that are not sufficiently understood with the results obtained. Nowadays, it is important to heal wounds after surgical procedures performed for many reasons. Inhalation anesthetics are frequently used to maintain general anesthesia during surgical procedures. We aimed to examine the effect of isoflurane, which is used in inhalation anesthesia, on the wound healing process. Forty wistar albino male rats were included in the study. They were divided into five groups as Control group, Sham group, Isoflurane 2 hour group, Isoflurane 4 hour group and Isoflurane 8 hour group. Only blood samples were taken from the control group. In other groups; An incision and a full thickness skin wound were created on the dorsum of the rats. Except for the Sham group, the other groups were exposed to isoflurane for 2 hours, 4 hours and 8 hours, respectively. Half of the groups were sacrificed on the seventh day and the other half on the 21st day. The size of the wound areas was calculated macroscopically. Hemogram, biochemistry and immunochemical parameters were measured in the blood samples taken. For histopathological evaluation, samples were taken from tissues containing the wound site. In the hemogram and biochemistry tests, no pathological value was detected that would adversely affect the wound healing process in the groups on the seventh and 21st days. In immunochemical evaluation; There was no significant difference in the levels of proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 and IL-6 on the seventh and 21st days between the groups. There was a meaningful difference between the groups in EGF, TAS levels on the seventh day, but no significant difference was found on the 21st day. As the exposure time to isoflurane increased, TOS levels decreased on the seventh and 21st days. In histopathological examination; Reepithelialization, collagen formation, neovascularization, infiltrative cell and scar formation were found to be adversely affected in the groups exposed to isoflurane on the seventh day. However, on the 21st day, it was determined that this negative effect did not exist, and it was arithmetically better in long-term exposure to isoflurane (8 hours). In the macroscopic measurement of the wound areas, it was determined that clinical healing was completed on the seventh and 21st days, and it was better with long-term exposure to isoflurane. Clinically, healing was complete, but histopathologically incomplete. In long-lasting surgeries, isoflurane can be used safely with its positive effect on wound healing.

Keywords: wound healing, isoflurane

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YARA İYİLEŞMESİ	3
2.1.1. Yara İyileşme Fazları	4
2.1.2. Yara İyileşmesinde Rol Alan Hücre ve Ekstraselüler Elemanlar	7
2.1.3. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi	8
2.1.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	10
2.2. İZOFLURAN	13
2.2.1. Tarihçesi ve Fizyokimyasal Özellikleri	13
2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması	14
2.2.3. Farmakodinamik Özellikleri	14
2.2.4. İzofluranın Antiinflatuar ve Antibakteriyel Etkinlikleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği	16
3.2. Deney Hayvanları ve Çalışma Modeli	16
3.3. Biyokimyasal Analiz	19
3.4. Histopatolojik İnceleme	20
3.5. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
4.1. Hemogram Bulguları	22
4.2. Biyokimyasal Bulgular	24
4.3. İmmünokimyasal Bulgular	29
4.4. Histopatolojik Bulgular	32
4.5. Yara Alanı Bulguları	43
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

CRP: C-Reaktif Protein

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

KGF: Keratinosit Büyüme Faktörü

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

TGF- α : Transforme Edici Büyüme Faktörü-alfa

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- alfa

IL-1: İnterlökin-1

IL-2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-4: İnterlökin-4

IL-10: İnterlökin-10

PMNL: Polimorfnükleer Lökosit

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

MAK: Minimum Alveolar Konsantrasyon

EEG: Elektroensefalogram

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BUN: Kan-üre Nitrojeni

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi

BFT: Böbrek Fonksiyon Testi

IFN- γ : İnterferon- gama

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Yara iyileşmesinde rol alan hücre ve ekstraselüler elemanların rolleri

Tablo 2.2. Yara iyileşmesini etkileyen büyüme faktörleri

Tablo 2.3. Yara iyileşmesinde sitokin aktivitesi

Tablo 3.1. Yara iyileşmesi analiz skorlaması

Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki hemogram parametreleri

Tablo 4.2. Çalışma gruplarındaki karaciğer fonksiyon testleri

Tablo 4.3. Çalışma gruplarındaki böbrek fonksiyon testleri

Tablo 4.4. Çalışma gruplarındaki serum elektrolit ve crp düzeyleri

Tablo 4.5. Çalışma gruplarındaki EGF bulguları

Tablo 4.6. Çalışma gruplarındaki TNF- α bulguları

Tablo 4.7. Çalışma gruplarındaki TAS bulguları

Tablo 4.8. Çalışma gruplarındaki TOS bulguları

Tablo 4.9. Çalışma gruplarındaki IL-6 bulguları

Tablo 4.10. Çalışma gruplarındaki IL-1 β bulguları

Tablo 4.11. Çalışma gruplarındaki reepitelizasyon bulguları

Tablo 4.12. Çalışma gruplarındaki neovaskülarizasyon bulguları

Tablo 4.13. Çalışma gruplarındaki skar ve ülser bulguları

Tablo 4.14. Çalışma gruplarındaki kollajen bulguları

Tablo 4.15. Çalışma gruplarındaki infiltratif hücre bulguları

Tablo 4.16. Çalışma gruplarındaki yara alanı ölçümü bulguları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yara iyileşme basamakları

Şekil 2.2. Yara iyileşme fazları

Şekil 2.3. Yara iyileşme süreci hücre aktivasyonları ve fazları

Şekil 2.4. İzofluranın kimyasal yapısı

Şekil 3.1. Anestezi sonrası cildin tıraşlanması ve povidon iyotla boyanması

Şekil 3.2. Yara modeli oluşturulacak bölgelerin steril örtünmesi

Şekil 3.3. Dorsumun sağ tarafında 2 cm'lik insizyon yarasının oluşturulması ve dikilmesi

Şekil 3.4. Dorsumun sol tarafında 2 cm çapında tam kat eksizyon yarası oluşturulması

Şekil 3.5. Histopatolojik inceleme için alınan deri dokusu örnekleri

Şekil 4.1. Lökosit ve hemoglobin değerinin 7.ve 21. günlerde karşılaştırılması

Şekil 4.2. 7. gün elde edilen Üre parametresinin gruplar arası karşılaştırılması

Şekil 4.3. 7. gün elde edilen BUN parametresinin gruplar arası karşılaştırılması

Şekil 4.4. İzofluran 2 saat grubunda Üre ve Bun değerlerinin 7.ve 21. günlerde karşılaştırılması

Şekil 4.5. Sham grubu eksizyon yarasının 7. günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.6. Sham grubu eksizyon yarasının 21. günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.7. İzofluran 2 saat grubu eksizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.8. İzofluran 2 saat grubu eksizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.9. İzofluran 4 saat grubu eksizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.10. İzofluran 4 saat grubu eksizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.11. İzofluran 8 saat grubu eksizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.12. İzofluran 8 saat grubu eksizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.13. Sham grubu insizyon yarasının 7. günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.14. Sham grubu insizyon yarasının 21. günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.15.İzofluran2 saat grubu insizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.16.İzofluran2 saat grubu insizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.17.İzofluran4 saat grubu insizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü

Şekil 4.18.İzofluran4 saat grubu insizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cildin ve mukozal yapıların bütünlüğünü kaybetmesi nedeniyle var olan fizyolojik özelliklerin kalıcı veya geçici olarak kaybedilmesine yara denir.İyileşme dönemi travmanın gerçekleştiği andan itibaren başlar ve günlerce, aylarca hatta yıllarca devam eder. Yaranın iyileşme kapasitesi yaranın derinliğine ve organizmanın sağlığına ve beslenme durumuna bağlı olarak değişir (1).

Deride cerrahi müdahale sonrası; iyi planlanmış, düzenli işleyen hücre aktivasyonları ve biyokimyasal olaylar sayesinde yara iyileşmesi sağlanır. Yara iyileşmesi birbirinden ayrı kaskatları olan ama birbirine geçişkenlik de gösteren fazlardan oluşur (2, 3).

Yara iyileşmesigeçmişten günümüze kadar detaylı araştırma yöntemleri ve gereçler kullanılarak araştırılmasına rağmen halen daha yeterince anlaşılamamıştır. Süreci etkileyen sistemik ve topikal etkenler zamanla daha detaylı anlaşılmış, iyileşme sürecini etkileyen büyüme faktörü ve sitokinler gibi bir çok inflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörler hayvan deneylerinde ortaya konulmuştur. Büyüme faktörleri, kan elemanları, ekstraselüler ve parankim kaynaklı birçok ajanın iyileşme üzerinde etkisi gösterilmiştir (2).

Günümüzde yapılan cerrahi işlemler sonrasında oluşan yara yerinin iyileşmesinde birçok faktör bulunmaktadır.Perioperatif dönemde kullanılan bir çok ilaç vardır.Örneğin intravenöz anestezikler, inhalasyon anestezikleri ve lokal anestezikler, opioidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, kas gevşeticiler, kortikosteroidler.Bunların yara yeri iyileşme kapasitesi üzerindeki etkileri çok önemli bir konudur.

Cerrahi işlemler sırasında genel anestezinin idamesinde en sık inhalasyon anestezikleri kullanılmaktadır.Yara iyileşmesi ve iltihaplanma üzerindeki etkileri birkaç araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.İzofluran, dünyada halen uzun süreli cerrahilerde düşük maliyet ve yüksek etkinlik nedeniyle tercih edilmekte olan bir inhalasyon ajanıdır. Ancak şimdiye kadar yara iyileşmesi üzerine etkisi net olarak gösterilmemiştir.

Bu çalışmada; inhalasyon anesteziklerinden izoflurana maruz kalma süresinin yara yeri iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik, biyokimyasal ve immünokimyasal

parametreler ile araştırmak amaçlanmıştır.Böylece izoflurana maruz kalma süresinin yara yeri iyileşmesine etkisi hakkında daha net fikirler elde edilebilir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.YARA İYİLEŞMESİ

Yara,cilt ve mukozayı oluşturan dokuların anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünü bozulmasıdır. Yara, cerrahi insizyon, majör travmave yanık gibi geniş doku yıkılmasıyla meydana gelebilir. Yara ayrıca kontüzyon, hematom, laserasyon veya aşınmadan da meydana gelebilir. Yara iyileşmesi yaralanma esnasında başlar ve doku bütünlüğünün tekrar oluşturulmasıyla sonuçlanır (4). Yara iyileşmesi; karmaşık görünmesine rağmen kendi içinde geçişkenlik gösteren iyi düzenlenmiş bir dizi olaydan meydana gelmektedir (5).

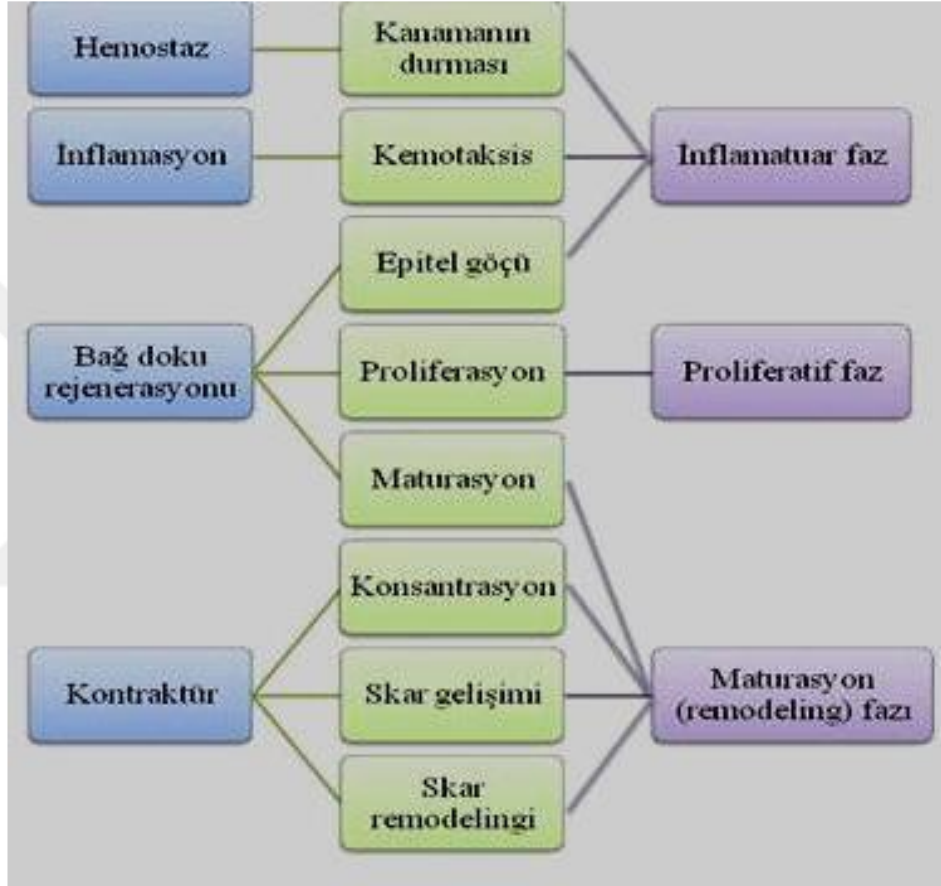
Yara tipleri onarım süreçleri ve sürecin sonlanmasına göre akut ve kronik olarak 2 gruba ayrılır. Akut yaralar; cerrahi, travma ve iskemi sonucu meydana gelmektedir. Yaranın oluşmasından sonra 8 hafta içerisinde iyileşmeyen yaralar ise kronik yara olarak isimlendirilmektedir (4).

Yara iyileşmesi, yara tiplerinin onarım zamanlarına ve iyileşme sürecinin yönlendirilmesine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılabilir. Primer iyileşme;cerrahi insizyon ve laserasyon gibi yaraların 12-24 saat içerisinde kapatılması ile gerçekleşir. Yara dudakları suture, bant veya mekanik cihazlar ile doğrudan uç uca getirilir. Sekonder iyileşme, büyük travma, ciddi yanık ve bazı cerrahi girişimlerden(örn: laparotomi) sonra yara uçları primer olarak bir araya getirilemez. Geniş doku kaybı meydana gelir. Sekonder iyileşmede yarayı aktif kapatma çabası yoktur. Yaranın reepitelizasyon ve kontraksiyonla kapanması beklenir. Tersiyer iyileşme ise kapatılmamış primer yaradır. Yaranın olduğu yerde oluşabilecek enfeksiyonun önlenmesi sebebiyle bekletilip sonrasında kapatılan (peritoneal kirlenme sonrası batin yaraları) kontamine yaralarda oluşur. Kontamine yara ilk başta belli aralıklarla yapılan debridmanlarla ve antibiyoterapi ile tedavi edilir. Sonrasında suture uygulamak, greft veya flep uygulaması gibi alternatif cerrahi metodlar uygulanır (4, 5, 6).

Cerrahi insizyon; epitel bazal membranın bütünlüğünün bozulmasına epitel hücrelerinde ve bağ dokusunda ölüme sebep olur (6). Cerrahi insizyonun yara dudaklarının birleştirilerek kapatılmasıyla primer yara iyileşme süreci başlar.

2.1.1. Yara İyileşme Fazları

Yara iyileşmesindeki temel süreç; inflamasyon (hemostazta bu fazda yer almaktadır), proliferasyon (epitelizasyon) ve yeniden şekillenme (remodeling)'dir (Şekil 1). Bu fazlardaki süreçlerin herhangi bir aşamasında aksama olması iyileşmenin gecikmesi veya durması ile sonuçlanır (4).

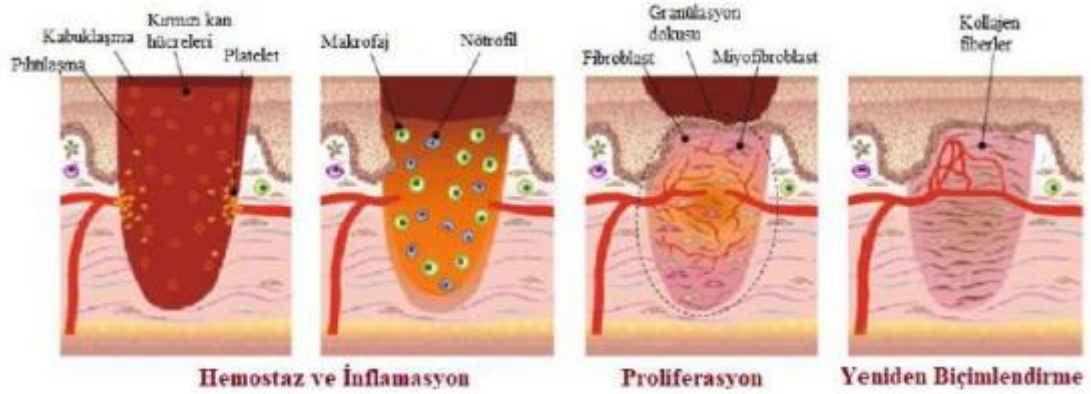


Şekil 2.1. Yara iyileşme basamakları(4)

2.1.1.1. Hemostaz ve İnflamatuar Faz

Ağır doku yaralanmaları kan damarlarının bütünlüğünün bozulmasına ve sonrasında kan bileşenlerinin damar dışına çıkmasına neden olmaktadır. Bu faz, damarlarda vazokonstriksiyon ile kısa süreli hemostazın sağlanmasıyla başlar ve bunu damar duvarında fibrinden meydana gelen tıkaç yapıp hücre migrasyonu amacıyla geçici bir iskelet yapı meydana getirmek suretiyle koagülasyon ve trombosit kümeleşmesi izler. Fibrinojen, fibronektin ve trombospodini de kapsayan koagülasyonu tetikleyen çeşitli öncül faktörler yaralanmış hücrelerden serbestleşir ve koagülasyon kaskadını başlatır

(Şekil 2). Sonuç olarak meydana gelen pıhtı ve trombosit kümesi kan kaybı miktarının artmasını engeller. Bölgesel vazokonstriksiyonu takiben trombosit ve mast hücrelerinden serbestleşen vazoaktif mediyatörler (histamin, lökotrien, bradikinin) vazodilatasyona ve vasküler geçirgenlik artışına neden olur. Böylece, klasik inflamasyon belirtileri olan kızarıklık, sıcaklık artışı, şişlik ve ağrı meydana gelir (5, 6).



Şekil 2.2. Yara iyileşme fazları (7)

İnflamasyon; organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı cisim invazyonunu önlemek ve yarayı onarıma hazırlamak için gerçekleşen bir dizi reaksiyondur. Ciddi lokal inflamasyon; sistemik cevaba ve c-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum albumin gibi akut faz proteinlerinin düzeylerinin artışına yol açar. Aynı zamanda pıhtı ve yara çevresindeki dokulardan proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Bu faktörler, yara yerine nötrofil kemotaksisini sağlarlar. Yaralanmayı takiben 24 saat içerisinde yara yerine gelen nötrofiller, yara etrafındaki bakterileri ve diğer yabancı cisimleri, fagositozla öldürür ve kollajenaz, elastaz gibi proteazlar salgılayarak nekrotik dokuyu debride eder. Yaralanmadan 2-3 gün sonra nötrofil sayısı azalır ve yerini makrofaj hücreleri alır. Makrofajlar kan dolaşımındaki monositlerin yara bölgesinde aktifleşmesiyle oluşur. Nötrofillerin o zamana kadar gerçekleştirdikleri görevlerini daha kuvvetli şekilde devam ettirerek, bakterilerin yara bölgesinden uzaklaştırılmasını sağlar. Makrofajlar birçok sitokin ve büyüme faktörü salgılar. Bu sitokin ve büyüme faktörleri yara iyileşmesinde immünokimyasal ve hücrelerel olayları etkilediği için önem arz eder. Makrofaj kaynaklı sitokinler yeniden damarlanma (neovaskülarizasyon), fibroblast göçü, fibroblast çoğalması, kollajen üretimi ve yara kontraksiyonu ile bağlantılıdır. Lenfositler yara yerine son ulaşmakta olup, fibroblastların aktivasyonuna etki eden sitokin sentezinde önemlidir (4, 5, 6).

Yaralanmadan 24-48 saat sonra epitel hücreleri insizyon kenarları boyunca büyüyerek bazal membran yapılarında depolanır (6). Epitel migrasyonu ile birlikte inflamasyon fazı, inflamasyonun uzamasına sebep olacak herhangi bir olumsuz faktör olmazsa 3-5 gün içerisinde sonlanmaktadır (6).

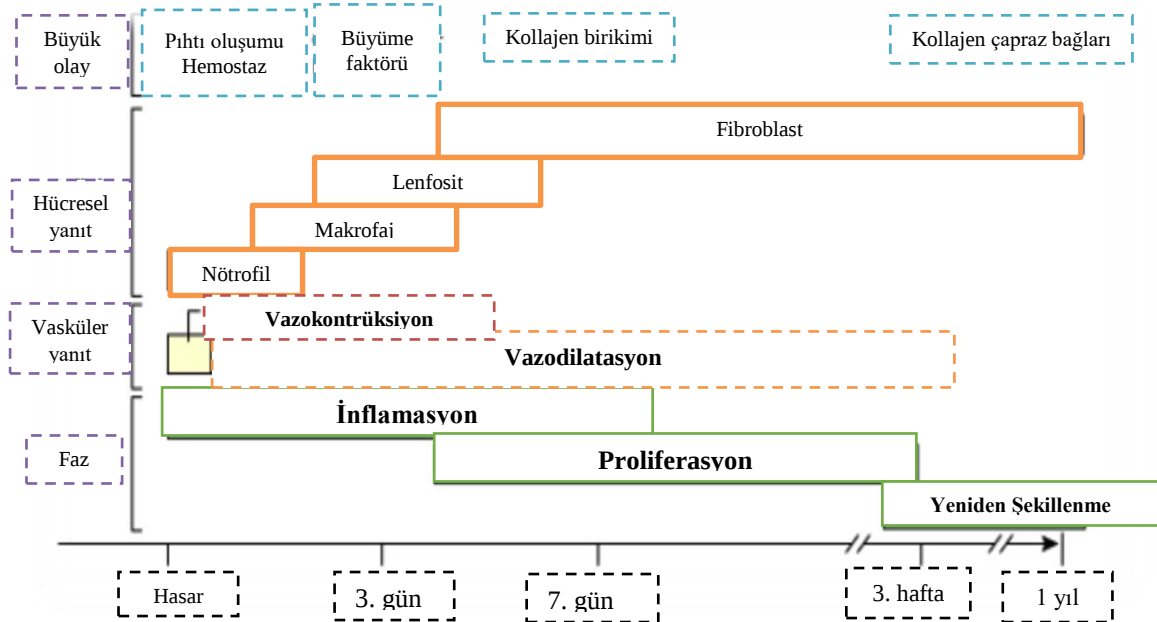
2.1.1.2. Proliferasyon Fazı

Proliferasyon fazı; yaklaşık 2 hafta kadar süren yaralanmadan sonraki 3-5. günlerde, nekrotik doku, kan pıhtısı, yabancı cisim ve enfeksiyonun ortadan kalktığı evredir(8, 9, 10, 11). Bu faz; fibroblast göçü, kollajen sentezi, anjiyogenezis ve epitelizasyonu içermektedir(6). Yaralanma sonrası 3.günden itibaren fibroblastlar yara bölgesine göç ederek proliferasyon olurlar. Endotel hücrelerin ve fibroblastların proliferasyonundan, trombosit ve aktive olmuş makrofajlardan kaynaklanan büyüme faktörleri ve sitokinler sorumludur. Fibroblastlar 2. haftada yara kontraksiyonunda görev almak üzere miyofibroblastlara dönüşürler (4). Kollajen oluşumu yara iyileşmesinin 4-5.günlerinde başlamaktadır. Fibroblastlar tarafından üretilen kollajenler yara iyileşmesinin tüm aşamalarının önemli bir bileşenidir. Özellikle onarımın proliferatif ve yeniden şekillenme aşamalarında dokulara bütünlüğünü ve gücünü kazandırır (4, 6).

Anjiogenez, yeni damar oluşumunun ve yara iyileşmesi için uygun koşulların sağlandığı bir dönemdir. Endotel hücreleri yaralanmayı takiben aktifleşerek venül membranlarını yıkar ve yarayı hücre göçüne uygun hale getirir. Bu olayların sonucunda hücre yüzey adezyon moleküllerinin sentezi ve salınımı artar. Anjiogenez, özellikle makrofaj ve trombositlerden salgılanan sitokinler ile uyarılır(4). Hücre hasarı ve hipoksi de yara bölgesinde anjiogeneze neden olur(5). Epidermis, sıvı kaybını ve bakteriyel teması engelleyen fiziksel bir bariyerdir. Epiteldeki sıkı bağlantılar aracılığıyla geçirgenlik önlenir(6). Yara bölgesi reepitelizasyona, hasarlanmayı izleyen saatler içerisinde başlar. İlk olarak yara pıhtısı ile kapanır ve sonrasında hasarlı alana epitel hücre göçü olur. Göç eden hücreler, yara yerindeki debris fagosite etme özelliğindedir. Yara kenarları da epidermal hücrelerde göç ve proliferasyon için bir uyarandır. Granülasyon dokusunun oluşumu yara iyileşmesinin en belirgin özelliğidir (4, 6).

2.1.1.3. Remodeling fazı (Yeniden şekillenme)

Yara iyileşmesinin son fazı olan maturasyon; kontraksiyon ve skar doku oluşumu ile karakterizedir (4). Yara bölgesi daha belirgin hale gelir. Yara kontraksiyonu, ekstrasellüler matriks ve fibroblastlar arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkar (4, 5). Fibroblastlar, ciltte yara iyileşmesinde esas görev alan mezenkimal hücrelerdir. Normal ciltte, granülasyon dokusunda ve olgun skarda en önemli bileşen kollajendir ve fibroblastlardan sentezlenir. Kollajen, vücuttaki proteinlerin %25'ini, skar dokusundaki proteinlerin ise yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (5, 6). Remodeling aşamasında fibroblast sayısı azalır ve kapiller ağ gerilmeye başlar. Benzer şekilde kollajen sentez hızı da azalır. Sonrasında kollajen sentez ve yıkımı bir dengeye ulaşır. Aşırı sentezlenen kollajen metalloproteinazlar tarafından parçalanır (6). Yaralanma sonrasında yaranın kuvveti 1. ve 6. haftalar arasında hızla artar ve yaralanmadan yaklaşık 1 yıl sonrasında plato değerine ulaşır. Bir skar, sağlam doku ile yara kuvveti açısından karşılaştırıldığında, skar dokusunun sağlam dokunun ancak %30 u kadar bir kuvvete sahip olduğu gösterilmiştir. Yara gerilme kuvveti özellikle yaralanma sonrası ilk 21 günde artış gösterir. Bu gerilme kuvvetini sağlayan da kollajen bağlarıdır (4, 5). (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Yara iyileşme süreci hücre aktivasyonları ve fazları (12)

2.1.2. Yara İyileşmesinde Rol Alan Hücre ve Ekstraselüler Elemanlar

Tablo 2.1. Yara iyileşmesinde rol alan hücre ve ekstraselüler elemanların rolleri (13)

Yara elemanları	Yaralanmadan sonra görülme zamanları	Yara iyileşmesindeki etkileri
Trombositler	Hemen	Hemostaz, büyüme faktörleri (PDGF, TGF- β , EGF, TGF- α) ve proteolitik enzimlerin salınımı
Nötrofiller	6. saat, 24-48. saatte pik	Yara debridmanı, bakteri ve yabancı cisimlerin fagositozu
Makrofajlar	3-5. günde pik	Yara debridmanı, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β , TGF- α , FGF, IL-1, EGF, TNF- α) salınımı
Fibroblastlar	48-72. saat arası	Kollajen, proteoglikan ve elastin sentezi, büyüme faktörlerinin (TGF- β , PDGF, KGF, FGF, IGF-1 ve IFN) salınımı, yara kontraksiyonu, yeniden yapılanma
Keratinositler	Epidermal migrasyon başlayınca	Mitoz, migrasyon, epitelizasyon, fibronektin sentezi, büyüme faktörleri (TGF- β , TGF- α , EGF) üretimi
Endotel hücreleri	48-72. saat arası	Fibronektin sentezi, büyüme faktörleri (PDGF, TGF- β , IGF-1) üretimi
Fibronektin	Erken	Hücre migrasyonu için yapısal destek; kollajenin organizasyonu
Kollajen	Tip III: 2 gün sonra Tip I: birkaç hafta sonra	Yapısal destek ve güç, hücreler arası etkileşimi düzenleme
Proteoglikanlar	2. haftada maksimum sentez	Kollajen sentezinin regülasyonu, hücreler arası etkileşimler, matriks komponenti
Hyalüronik asit	4. günde maksimum	Hücre motilitesinin artırılması

2.1.3. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokin Aktivitesi

Büyüme ve gelişme süreci boyunca vücudun gerekesinimi olan ileti mediyatörlerinin üretimini; hücre proliferasyonu, kemotaksis, hücre farklılaşması gibi hücresel

olaylarsağlar. Polipeptid yapıda sentezlenen büyüme faktörleri; hücre aktivitesi veya inaktivitesi içinaz miktarı bile etkili olabilen protein yapıdaki maddelerdir (5, 6). Sitokinler çeşitli proteinlerin bir araya gelerek oluşturduğu hücreler arasında mediatör olarak görev yapan ama antikor yapısında olmayan maddelerdir. Vücudun; hücre büyümesi, iyileşmesi, inflamasyon ve yara oluşumu gibi olaylara oluşturduğu bağışıklık yanıtını düzenler (14). Büyüme faktörleri ve sitokinler yara iyileşmesinin bütün süreci boyunca önemli görev üstlenirler (Tablo 2.2,Tablo 2.3).Büyüme faktörleri hücre mitozunda, göçünde, diferasyonunda, protein yapılı peptid ve enzim üretiminde görev alır.Büyüme faktörleri; anjiogenez ve hücre mitozunu tetikleyerek yara iyileşmesine katkıda bulunurlar.Sitokinlerin uygun zamanda ve kontrollü salgılanması iyileşme sürecinin tekrarlanabilir olmasını sağlar (6) .

Tablo 2.2.Yara iyileşmesini etkileyen büyüme faktörleri(4)

Büyüme Faktörü	Kaynak Hücresi	Aktivitesi
PDGF	Plateletler Makrofajlar Endotelial hücreler Keratinositler	Makrofaj ve nötrofillerin kemotaksisini, düz kas ve fibroblast hücrelerinin ise hem kemotaksisini hemde proliferasyonunu uyarır. Hyalüronik asit, fibronektin sentezini stimüle eder.kollejenaz aktivasyonu sağlar.
TGF- β	Trombositler Nötrofiller Lenfositler Makrofajlar	Yara iyileşmesinin tüm evrelerinde görev alan bir faktördür. Erken dönemde yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında regülasyonda görev alır. Kollegen sentezini stimüle etmesi nedeniyle skar oluşumunda önemli yere sahiptir.
IGF-1	Makrofajlar Fibroblastlar	Sülfatlanmış protoeglikan, kollajen, keratinosit göçü ve fibroblast proliferasyonunu uyarır; büyüme hormonuna benzer endokrin etkiler
VEGF	Keratinositler	Vazopermeabilite artışı; endotelial hücreler için mitojeniktir
KGF	Fibroblastlar	Keratinosit göçünü, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyarır
FGF	Asidik ve bazik karakterde 2 tipi vardır	Endotel hücre proliferasyonunu etkileyerek anjiogenezi hızlandırır
TGF- α	Makrofajlar T lenfositler Keratinositler	e-EGF ile benzer özellikler sergiler
EGF	Plateletler Makrofajlar	Keratinosit ve fibroblastlar için mitojenik; keratinosit göçünü uyarır

Tablo 2.3.Yara iyileşmesinde sitokin aktivitesi(4)

Sitokin	Kaynak Hücresi	Aktivitesi
Pro-inflamatuar Sitokinler		
TNF- α	Makrofajlar	PMN marjinasyonu ve sitotoksite ya da kollajen sentezi; metabolik substrat sağlar
IL-1	Makrofajlar Keratinositler	Fibroblast ve keratinosit kemotaksisi, kollajen sentezi
IL-2	T-Lenfositler	Fibroblast infiltrasyonu ve metabolizmayı artırır
IL-6	Makrofajlar PMNL'ler	Fibroblast proliferasyonu, hepatik akut faz protein sentezi
IL-8	Fibroblastlar Makrofajlar Fibroblastlar	Makrofaj ve PMNL kemotaksisi, keratinosit maturasyonu
Anti-inflamatuar sitokinler		
IL-4	T-lenfositler Bazofiller Mast hücreleri	TNF, IL-1, IL-6 üretiminin, fibroblast üretiminin, kollajen sentezinin inhibisyonu
IL-10	T-lenfositler Makrofajlar Keratinositler	TNF, IL-1, IL-6 üretiminin, makrofaj ve PMNL aktivasyonunun inhibisyonu

İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6),Tümör Nekroz Faktör-alfa(TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler yara iyileşmesi döneminde çok önemli görevler üstlenir.Bu sitokinler; keratinosit düzenlenmesi, fibroblast proliferasyonu ve kemotaksisi, ekstrasellüler matriks protein sentezi ve yıkımı gibi süreçleri etkilemektedir. Yara inflamasyonunun, inflamatuvar faz evresinde proinflamatuvar karakterdeki özellikle IL-1, IL-6, TNF- α miktarının hızlı şekilde arttığı gösterilmiştir (4, 14).Proinflamatuvar sitokinler kadaryara iyileşmesinin düzenlenmesinde anti-inflamatuar sitokinler de önemli görev üstlenir. Oluşan inflamatuvar yanıtın sınırlı kalmasını sağlamada İnterlökin-10 (IL-10) önem arz eder. IL-10 nötrofil ve makrofajların bölgeye geçişini inhibe eder. Kemokin ve proinflamatuvar sitokinlerin artışını sınırlar.Bu sayede yara bölgesinde oluşacak matriks birikimini en aza indirger.Skar oluşumunu azaltır. Bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını sağlar ve bölgedeki endotel kaynaklı hücreleri düzenler (4, 6, 14).

2.1.4. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.1.4.1. Lokal Faktörler

Uygulanan cerrahi teknik, yara iyileşme sürecini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Yaranın gerginliği, gereksiz elektrokoter kullanımı, ekartasyon yapılırken oluşan travmalar, yara hattının kuru olması, debridmanın yetersizliği gibi durumlar yara iyileşmesini yavaşlatır veya bozabilir (15, 16).

Doku iskemisinin varlığı; damar yapısındaki bozukluğa bağlı inflamatuvar faktörlerin ve nötrofillerin hasarlı olan bölgeye ulaşmasını geciktirir. Gecikme fagositik aktiviteyi de aksatır. Buna bağlı olarak yara alanında enfeksiyon oluşur ve bu enfeksiyon yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olur (15, 16). Kronikleşen yaraların temel sebebi hipoksidir. Bu nedenle yara iyileşme döneminde hipoksinin anlaşılması önem arz eder. Yara bölgesinde oluşan kılcal damar hasarından dolayı bu bölgedeki oksijen basıncı 25 mmHg'ya kadar düşerken, sağlam dokularda bu değer 40 mmHg gibi yüksek değerdedir (17). Kronik yarada fibrozis nedeniyle hipoksi meydana gelir. Yara alanının oksijenizasyonunu sağlanabilirse oluşabilecek birçok komplikasyon engellenir. Bu oksijenizasyonu sağlamak amacıyla birtakım yöntemler uygulanabilir. Bunlar; ağrı kontrolü, bölgenin sıcak tutulması, hidrasyon, yara debridmanı, sigara bırakılmasıdır (18).

Yara iyileşmesinin bozulmasının en önemli etkenlerinden biri enfeksiyonun varlığıdır. Vücut; yara alanında dışardan veya kan yoluyla olan bakteriyel kontaminasyonlarda oluşabilecek enfeksiyona direnç gösterir. Ancak bu direnci sekteye uğratan sebepler; yabancı cisim varlığı, hematoma, ödem veya iskemiyeye maruz kalan dokular, doku travma şiddeti radyasyon, uygun olmayan dikiş materyalleri ve aşırı gergin kapatılmış yara bölgesidir (16). Yara iyileşmesi döneminde kullanılan topikal steroid tedavisi mikroorganizmaların çoğalması için zemin oluşturur ve vücudun lokal direncini düşürebilir (16).

2.1.4.2. Sistemik Faktörler

Malnütrisyon; Yara iyileşmesi sürecinde protein ihtiyacı artar. Metabolik hızdaki artış beraberinde nutrisyon ihtiyacında da artışa neden olur. Bu ihtiyaç karşılanamadığında oluşan protein eksikliği inflamatuvar fazda uzama ve fibroplazi oluşumunda gecikmeye sebep olur (16). C vitamini eksikliğinde fibroplazi fazı aksar ve kaliteli, yeterli kolajen sentezlenemez. Ayrıca C vitamini hidrosilizin oluşumunda da görev aldığı için

eksikliğinde kollejen fibrilleri karşılıklı tutunamaz (19, 20). A vitamini (retinoik asit) de C vitamini gibi fibroplazi, kollajen sentezi ve epitelizasyon dönemlerinde kullanılmaktadır (21).

Kemoterapi ve radyoterapi; Radyasyona maruz kalındığında DNA hasarına bağlı fibroblast, endotel hücreleri ve keratinositlerde kronik etkiler meydana gelir. Endotelial hücre yıkılması, progresif endarterit oluşumu sonrası fibrozis, atrofi ve doku rejenerasyonunda bozulma meydana gelir. Akut dönem radyoterapi sonrası etkilerin geri dönüşü mümkün olmasına karşın, tekrarlayıcı radyoterapilerde hasar kalıcı olabilmektedir. Oluşan hasarın geri dönüşünü sağlamada hiperbarik oksijen tedavisi de yaygın olarak tercih edilmektedir (22).

Kronikleşen yaraların çoğunluğu 60 yaş üstü görülür. 45-60 yaş aralığında kronik yara oranı %0,1 iken 75 yaş üstü popülasyonda bu oran %0,8 civarlarında görülmektedir (23). Yara iyileşmesi sonrası skar doku gelişimi gençlerde ve bayanlarda daha fazla, diğer yaş gruplarında birbirlerine yakındır. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada yara iyileşmesinin yavaş olduğu ama skar doku gelişmesinin de az olduğu gösterilmiştir. Yara bölgesine dışarıdan uygulanan östrojenin yara iyileşmesini olumlu etkileyip skar oluşumunu da arttırdığı görülmüştür (24).

Kronik hastalıklar; Otoimmün hastalıklar, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kan hastalıkları, maligniteler, bağ doku hastalıkları yara iyileşmesi sürecini bozar (16). İlaçlar; Steroidler, antineoplastikler, aspirin, antikoagulanlar, penisilamin, fenilbutazon gibi ilaçlar yara iyileşmesini etkiler (16, 25).

Sigara, yara iyileşme sürecini etkiler. Bu etkiyi; nötrofil öldürme mekanizmasını bozarak, vazoaaktif kan akımını azaltarak, doku oksijenasyonunu engelleyerek, büyüme faktörlerinde ve metalloproteinazlarda azalmaya yol açarak gerçekleştirir. Sigaranın yara iyileşme sürecine postoperatif etkisini azaltmak için ameliyattan 4 hafta önce kesilmesi önerilir. Ancak bu süre bile negatif etkilerini tam olarak ortadan kaldırmak için yeterli değildir (24).

Endokrin hastalıklar içerisinde diyabetin yara üzerine etkilerini tam olarak hangi mekanizma ile yaptığı tespit edilememiş olsa da birçok araştırma negatif etkinliğini göstermektedir (26). Yara iyileşme sürecinin inflamasyon, kollejen birikimi, matriks

farklılaşması, fibroblast artışı, yara kontraksiyonu evrelerindeki anormallikler, diyabetik insan ve hayvan çalışmalarında gözlenmiştir (27). Yara iyileşmesinin diyabetik hastalarda yetersiz olması inflamatuvar fazda yaşanan atipik doku yanıtlarıdır (26).

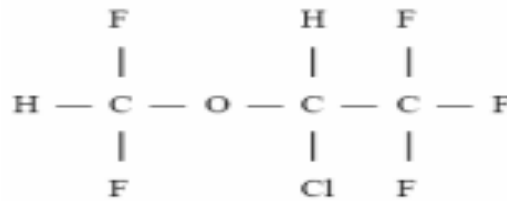
2.2. İZOFLURAN

Genel anestezi geri dönüşümlü bilinç kaybı, analjezi, amnezi ve kas gevşemesi ile karakterize kompleks bir fizyolojik durumdur. Genel anestezi intravenöz ve inhalasyon anestezik ajanlarla sağlanır. Inhalasyon anestezikleri, etkilerini temel olarak çoklu membran proteinleri ve iyon kanalları aracılığıyla santral ve periferik sinir sisteminde terapötik konsantrasyonlara ulaşarak gerçekleştirir. İzofluran, bu amaçla şu an dünya üzerinde en sık kullanılan inhalasyon anesteziklerinden biridir. Temel kullanım alanı intraoperatif dönemde anestezi idamesini sağlamaktır (28).

2.2.1. Tarihçesi ve Fizyokimyasal Özellikleri

İzofluran, Terrell tarafından 1965' te sentezlenmiştir. Klinik kullanıma 1984' te girmiştir. Halojenli, sıvı inhalasyon ajanıdır. Belirli ısı ve basınç altında vaporizatörlerle buhar haline getirildikten sonra kullanılır. Patrisyon katsayıları; kan/gaz 1.4, beyin/kan 2.6, kas/kan 4.0, yağ/kan 45'tir. Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK) değeri % 1.2' dir. Buhar basıncı 20 °C de 240 mmHg' dir. İzofluranın, MAK' ı artan yaş ile ve azot protoksit, fentanil, klonidin veya midazolamın birlikte kullanımı ile azalır (29). Keskin, eter benzeri kokusu vardır ve yanıcı değildir. Keskin kokusu nedeniyle indüksiyonda kullanılması uygun değildir (28).

İzofluranın kimyasal adı, 1-kloro-2,2,2-trifloretil diflor metil eterdir (Şekil 2.4). Kimyasal olarak stabildir ve normalde sodalime ile reaksiyona girmez (28).



İzofluran

Şekil 2.4. İzofluranın kimyasal yapısı

Desfluran ve izofluranın kimyasal olarak yıkımı sonucunda zararsız bir ürün olan triflurometan ortaya çıkar.Desfluran, izofluran ve enfluranın yıkımı kuru sodalime ve barolime içinde de meydana gelebilir.Bu durum karbonmonoksit oluşumu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, karbonmonoksitin bu türlü oluşumu % 4.8 veya daha fazla su içeren sodalime kullanımı ile veya % 9.7 ve daha fazla su içeren barolime kullanımı ile önlenabilir (30).

2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması

%0.2 oranında metabolize olması nedeniyle florür düzeyinde önemli artış olmamaktadır. Metabolize olan kısmın sadece %50' si idrarla atılır. Sitokrom P450 2E1 sistemi ile triflorasetikasit'e ve inorganik florüre metabolize olur İnorganik florid düzeyi klinik olarak önemsizdir ve nefrotoksisite sınırının çok altındadır (28).İzofluran akut ve kronik toksisite yönünden diğer ajanlara göre daha güvenilirdir. Çok az metabolize olması ve molekülünün stabil olması nedeniyle hepatotoksik etkisi olmayacağı belirtilmektedir (31).

2.2.3. Farmakodinamik Özellikleri

Santral sinir sistemi üzerine etkileri; İzofluran 1 MAK'dan büyük konsantrasyonlarda serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırır. Bu etki halotaninkinden daha az olup, yer tutan lezyon varlığında bile hiperventilasyon ile kontrol edilebilir. İntrakraniyal basınç artışı olan olgularda izofluranın kullanım üstünlüğü vardır.İzofluran metabolik oksijen gereksinimini azaltır ve 2 MAK'da elektriksel olarak sessiz elektroensefalogram (EEG) oluşturur. EEG'nin baskılanması serebral iskemi ataklarında bir dereceye kadar beyin koruması sağlamaktadır (31).

Kardiyovasküler sisteme etkileri, İn vivo olarak minimal kardiyak depresan etkisi vardır.Kalp debisi, karotis barorefllekslerin kısmen korunması nedeniyle kalp hızının arttırılması ile idame ettirilir. İzofluran koroner damarları dilate eder, normal koroner arterlerdeki dilatasyon, kanı teorik olarak stenotik alanlardan uzaklaştırır (koroner steal sendromu) (28).

Solunum sistemine etkileri; diğer volatil ajanlarda olduğu gibi solunum depresyonu gözlenir fakat takipne daha az belirgindir. Düşük düzeylerde bile (0.1 MAK) hipoksi ve hiperkarbiye normal ventilasyon yanıtını baskılar. Üst solunum yolu reflekslerini

uyarmasına karşın, iyi bir bronkodilatatör olduğu düşünülür, fakat halotan kadar potent değildir (28).

2.2.4. İzofluranın Antiinflamatuvar ve Antibakteriyel Etkinlikleri

Literatürde izofluranın antiinflamatuvar etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur; Plachinta ve ark.'ları intravenöz lipopolisakkarit uygulamasından 30 dakika önce %1.4 izofluran uygulamasının endotel aracılı vazodilatasyonu, asidozu ve TNF- α konsantrasyonundaki artışı azalttığını göstermişlerdir. Böylece izofluranın inflamatuvar hücre hasarında koruyucu etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (32).

Volatil ajanların antibakteriyel etkileriyle alakalı yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Serrano ve ark. (33) halojenli anestezi ajanlarından sevofluran ve izofluranın bir dizi dirençli patojene karşı antibakteriyel etkisini araştıran iki deney yapmıştır. İlkinde; dirençli *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bakteriyel süspansiyonları, 15, 30 ve 60 dakika boyunca sıvı sevofluran ve izofluran'a maruz bırakılmıştır. Agar plaklarına inkübe edilmiştir. İkinci deneyde ise; klinik dirençli *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecium* suşları incelenmiştir. Önceden halojenli anestezi maddelerle irrige edilmiş ve bakteriler plaklara inkübe edilmeden önce anestezi ajanlar buharlaşmaya bırakılmıştır. Her iki deneyde de koloni oluşturan birimler, plaklarda sayılmıştır. Çalışma sonucunda; özellikle izofluran olmak üzere her iki halojenli ajanda geleneksel antibiyotiklere dirençli patojenlere karşı in vitro antibakteriyel aktivite göstermiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 18/05/2021 tarihli, AKÜHADYEK-59-21 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirildi. Denekler, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden tedarik edildi.

Tez projesinde çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü'nce desteklendi (BAP No: 21.TUS.007).

3.2. Deney Hayvanları ve Çalışma Modeli

Çalışmada kullanılan ratların seçiminde “Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik” esasları gözetildi. Hayvanların yaş ve cinsiyet kriterleri olarak 3-4 aylık ve 250-350 gram erkek Wistar-Albino rat (40 adet) ticari olarak alınarak deney süresince polikarbonat kafeslerde (her kafeste 5 adet olmak üzere), 12 saat aydınlık/12 saat karanlık odalarda ve $22 \pm 0.50^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve uygun nemde barındırıldı. Bazal rat besini ile beslenen hayvanlara ad libitum su verildi. İki haftalık adaptasyonu takiben çalışmaya başlandı. Aşağıda yazılan şekilde hayvanlar rastgele 5 gruba ayrılıp birbirlerine 1 hafta alıştıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çalışma Grupları:

1. Grup Kontrol Grubu (n=8)
2. Grup Sham Grubu (n=8)
3. Grup 2 saat izoflurana maruz bırakılan Grup (n=8)
4. Grup 4 saat izoflurana maruz bırakılan Grup (n=8)
5. Grup 8 saat izoflurana maruz bırakılan Grup (n=8)

Gruplanan hayvanlar %3-4 izofluran ile indüklenerek genel anestezi uygulandı. Kontrol grubundaki ratların yarısı 7.günde diğer yarısı 21. günde genel anestezi altında sadece kan numuneleri alınıp yüksek doz anesteziğin (150 mg/kg tiyopental sodyum) intrakardiyak enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Diğer gruplardaki ratların sırt yüzey kılları iki taraflı tıraş edildi ve ratlar dezenfekte edildi (Şekil 3.1, Şekil 3.2). Tüm ratların dorsumunun sağ tarafına 2 cm deri kesisi yapıldı ve daha sonra steril koşullarda 2-0 prolene ile dikildi (Şekil 3.3). İki cm çapında yuvarlak şekilli, tam kalınlıklı cilt tüm sıçanların dorsumunun sol tarafından çıkarıldı (Şekil 3.4). Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından aseptik koşullarda yapıldı. Sham grubundaki ratlar indüksiyon işlemi haricinde izoflurana maruz bırakılmadı. Diğer gruplardaki ratlar, gruplar halinde sırasıyla 2 saat, 4 saat ve 8 saat izoflurana maruz bırakıldı. İşlemden sonra hayvanlar kafeslerine alındı.

Postop 7. Günde gruplardaki hayvanların yarısı rastgele seçilerek ratlar 10 mg/kg intraperitoneal (ip) Xylazine HCl (Rompun, 23.32 mg/ml 50 ml Fl. Bayer, Almanya) ve ip 100 mg/kg Ketamin HCl (Ketasol) ile anesteziye alındı. Yuvarlak şekilli skar dokusu iyileşmesinin değerlendirilmesi için asetat üzerindeki skar şekli kopyalanarak ImageJ 1.54d programı ile yüzey alanının hesaplanması yapıldı. Ratların kesi bölgelerindeki dikişler çıkarıldı ve histopatolojik değerlendirme için anestezi altında skar dokusundan örnekler alındı. Hemogram, biyokimya ve immünokimyasal analiz için intrakardiyak kan numuneleri alındı ve tüplerde muhafaza edildi. Biyokimyasal analizde IL-1, IL-6, TNF- α gibi yangı medyatörleri ve EGF gibi büyüme faktörü bakıldı. İşlem bittikten sonra yüksek doz anesteziğin (150 mg/kg tiyopental sodyum) intrakardiyak enjeksiyonu ile hayvanlar sakrifiye edildi.

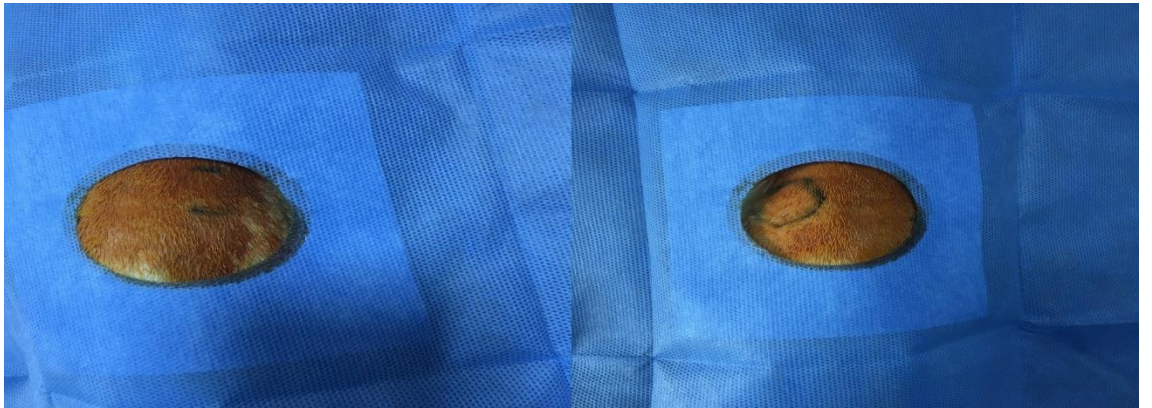
Postop 21. Günde gruplardaki hayvanların diğer yarısı; ratlar 10 mg/kg intraperitoneal (ip) Xylazine HCl (Rompun, 23.32 mg/ml 50 ml Fl. Bayer, Almanya) ve ip 100 mg/kg Ketamin HCl (Ketasol) ile anesteziye alındı. Yuvarlak şekilli skar dokusu iyileşmesinin değerlendirilmesi için asetat üzerindeki skar şekli kopyalanarak ImageJ 1.54d programı ile yüzey alanının hesaplanması yapıldı. Ratların kesi bölgelerindeki dikişler

ıkarıldı ve histopatolojik değerlendirme için anestezi altında skar dokusundan örnekler alındı.

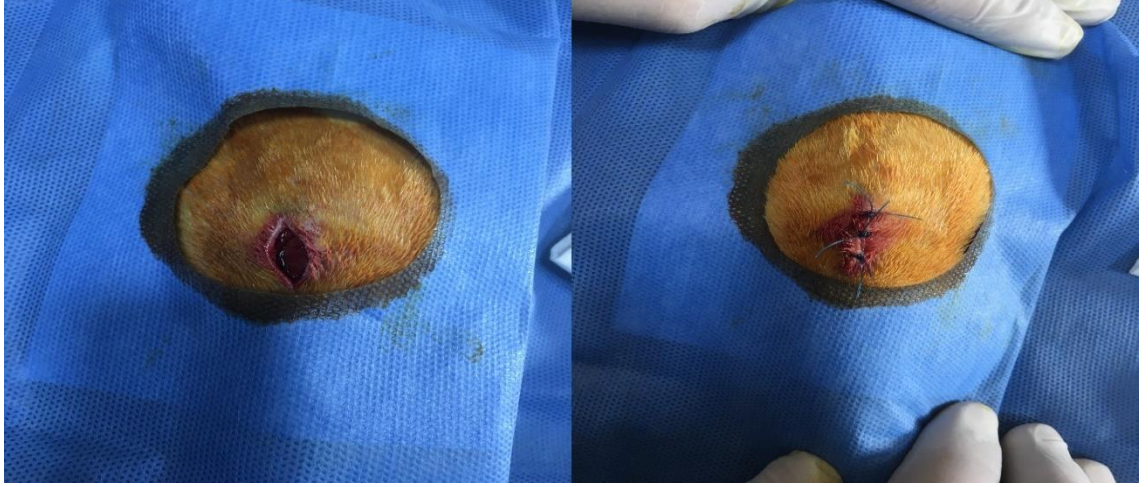
Doku rnekleri 24 saat boyunca formaldehit çözeltisinde sabitlendi ve parafin bloklara gömülüp dokular fikse edildi ve histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Hemogram, biyokimya ve immünokimyasal analiz için intrakardiyak kan numuneleri alındı ve tüplerde muhafaza edildi. Biyokimyasal analizde IL-1, IL-6, TNF- α gibi yangı medyatörleri ve EGF gibibyme faktörü bakıldı. İşlem bittikten sonra yüksek doz anesteziğin (150 mg/kg tiyopental sodyum) intrakardiyak enjeksiyonuile hayvanlar sakrifiye edildi.



şekil 3.1. Anestezi sonrası cildin traşlanması ve povidon iyotla boyanması



şekil 3.2. Yara modeli oluşturalacak bölgelerin steril örtünmesi



Şekil 3.3.Dorsumun sağ tarafında 2 cm'lik insizyon yarasının oluşturulması ve dikilmesi



Şekil 3.4.Dorsumun sol tarafında 2 cm çapında tam kat eksizyon yarası oluşturulması

3.3. Biyokimyasal Analiz

Hemogram parametreleri human marka, humacount80ts model cihazda belirlendi. Biyokimya parametreleri roche marka, cobas c702 model cihazda çalışıldı. Üre, Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) enzimatik fotometrik yöntemle ölçüldü. Total bilirubin ve direkt bilirubin kolorimetrik diazo yöntemiyle ölçüldü. İndirekt bilirubin hesaplamalı testle ölçüldü. Kreatinin kolometrik kinetik yöntemle ölçüldü. Kan Üre Nitrojeni (BUN) ve Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) hesaplamalı testle ölçüldü. Sodyum, potasyum ve klor iyon selektif elektrod yöntemiyle

ölçüldü. Kalsiyum fotometrik, magnezyum kolorimetrik ve CRP türbidimetrik yöntemle ölçüldü.

Alınan örneklerden elde edilen serumda IL-1 β , IL-6, TNF- α , Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve EGF düzeylerinin belirlenmesi:-20 °C de ölçüm öncesi saklanan kan serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra, IL-1 β (Rat IL-1 β Elisa kiti, Bt-Lab, Catalogno: E0119Ra, ng/ml), IL-6 (Rat IL-6 Elisa kiti, Bt-Lab, Catalogno: YLA0031Ra, ng/L), TNF- α (Rat TNF- α Elisa kiti, Bt-Lab, Catalogno:E0764Ra, ng/L), TAS (Rat TAS Elisa kiti, Bt-Lab, Catalogno: E1710RA, U/ml), TOS (Rat TOS Elisa kiti, Bt-Lab, Catalogno:E151Ra U/ml)ve EGF (Rat EGF Elisa kiti, Bt-Lab, Catalogno: YLA0626RA, ng/L) düzeyleri ticari ELİSA rat kitleri kullanılarak MVGt Lambda Scan 200, Bio-Tek Instrument, VT marka cihazda ölçüldü.

3.4. Histopatolojik İnceleme

Deri örnekleri histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit içinde korunarak laboratuara getirildi. Histopatolojik değerlendirmeler için alınan deri örnekleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Bayat Meslek Yüksekokulu Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü laboratuvarında gerçekleştirildi. Yara dokuları %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda iki hafta süre ile tespit edildi. Deri dokusu örnekleri akan çeşme suyunda yıkama işlemini takiben, artan derecelerdeki etanol (%50-%99) ve ksilen serilerinden geçirildikten sonra 62°C'de erimiş parafin infiltrasyonunu takiben parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM2245 ile 5-7 μ m kalınlığındaki kesitler lamalar üzerine alındı. Bu kesitler hematoksisilen-eosin boyama yöntemiyle boyandı. Bu kesitler reepitelizasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre varlığı, neovaskülarizasyon ve ülser kriterleri bakımından histolojik yara iyileşmesi analiz skorlaması ile değerlendirildi (Tablo 3.1). Boyanmış olan kesitler, Nikon Ci-S ışık mikroskop, Nikon DS-Fi3 kamera ve NIS Elements D görüntü analiz sisteminde (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) incelenerek fotoğraflar alındı.

Tablo 3.1. Yara iyileşmesi analiz skorlaması

0: yok
1: hafif
2: orta
3: şiddetli



Şekil 3.5. Histopatolojik inceleme için alınan deri dokusu örnekleri

3.5. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normallik varsayımları Shapiro-Wilk test ile incelenmiş ve tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma değerler verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; üç ve üzeri gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Normallik varsayımının karşılandığı durumlarda ise ikili gruplarda Bağımsız Örneklerde t test (Independent samples t test) üç ve üzeri gruplarda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. ANOVA ve Kruskal Wallis analizlerinde anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda ise Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc analizi uygulanmıştır. Analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Araştırmada ratlar n=8 olmak üzere 5 farklı gruba (Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat) ayrılarak, toplam 40 rat kullanılmıştır. Her gruptaki ratların 1, 2, 3 ve 4 nolu olanları 7.gün 5, 6, 7 ve 8 nolu olanları ise 21. gün sakrifiye edilmiş ve bu nedenle bütün analizlerde gruplar arası karşılaştırmalar (between-subjects) kullanılmıştır.

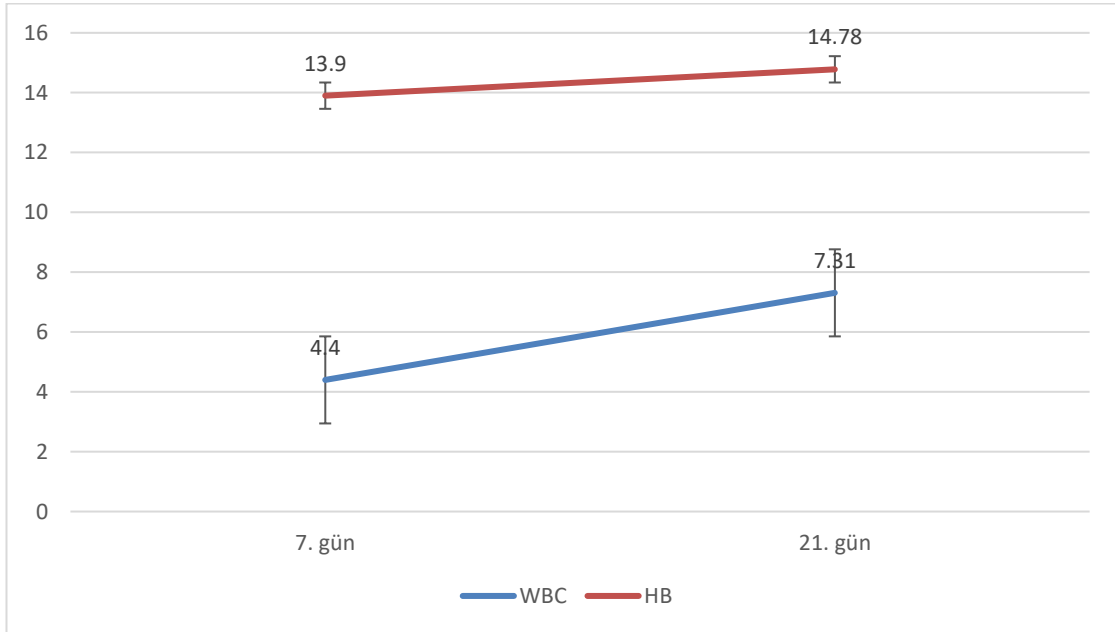
4.1. Hemogram Bulguları

Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki hemogram parametreleri (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
Lökosit (10⁹/l)						
7.gün	4.44 $\pm$ 0.93	4.40 $\pm$ 0.59	4.36 $\pm$ 1.79	4.32 $\pm$ 1.81	7.43 $\pm$ 0.98	0.016
21.gün	4.98 $\pm$ 0.52	7.31 $\pm$ 1.04	7.80 $\pm$ 3.53	6.52 $\pm$ 3.13	5.47 $\pm$ 2.63	0.470
P	0.355	0.003	0.133	0.269	0.212	
Lenfosit (10⁹/l)						
7. gün	3.11 $\pm$ 0.65	3.07 $\pm$ 0.19	2.82 $\pm$ 1.48	2.94 $\pm$ 1.65	4.90 $\pm$ 1.19	0.118
21. gün	3.21 $\pm$ 0.67	4.83 $\pm$ 0.13	4.14 $\pm$ 0.93	3.56 $\pm$ 1.58	3.85 $\pm$ 1.74	0.394
P	0.837	<.001	0.184	0.608	0.359	
Hemoglobin(g/dl)						
7. gün	15.08 $\pm$ 0.17	13.73 $\pm$ 0.38	14.35 $\pm$ 0.60	13.85 $\pm$ 1.06	13.90 $\pm$ 0.16	0.030
21. gün	14.90 $\pm$ 0.29	14.18 $\pm$ 0.32	14.05 $\pm$ 0.25	14.20 $\pm$ 0.72	14.78 $\pm$ 0.33	0.035
P	0.343	0.119	0.394	0.605	0.003	
Trombosit (10⁹/l)						
7. gün	498.75 $\pm$ 29.75	586.25 $\pm$ 147.16	666 $\pm$ 65.03	569 $\pm$ 249.85	659.25 $\pm$ 77.61	0.435
21. gün	510.5 $\pm$ 57.47	606.25 $\pm$ 26.02	666.25 $\pm$ 153.40	584.75 $\pm$ 154.62	661.25 $\pm$ 38.66	0.242
P	0.729	0.798	0.998	0.918	0.965	
Granülosit(10⁹/l)						
7. gün	0.87 $\pm$ 0.33	0.60 $\pm$ 0.57	0.78 $\pm$ 0.77	0.74 $\pm$ 1.08	1.45 $\pm$ 0.74	0.301
21. gün	1.06 $\pm$ 0.46	1.45 $\pm$ 0.81	2.51 $\pm$ 2.58	1.84 $\pm$ 1.76	0.69 $\pm$ 0.59	0.715
P	0.885	0.149	0.149	0.384	0.149	
Eritrosit (10⁹/l)						
7. gün	8.45 $\pm$ 0.19	8.27 $\pm$ 0.16	8.41 $\pm$ 0.24	7.94 $\pm$ 0.97	8.15 $\pm$ 0.38	0.704
21. gün	8.57 $\pm$ 0.24	8.27 $\pm$ 0.36	8.14 $\pm$ 0.15	8.01 $\pm$ 0.68	8.50 $\pm$ 0.23	0.206
P	0.564	1.000	0.146	1.000	0.191	

Tablo 4.1’de gösterildiği gibi sham grubunda 7.günde alınan lökosit değeri 21. günde alınan lökosit değerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.003$). İzofluran 8 saat grubunda 7.günde alınan hemoglobin değeri 21. günde alınan hemoglobin değerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.003$).Elde edilen bu bulgulara karşın, Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında 7.ve 21. günlerde alınan diğer lökosit, lenfosit, hemoglobin, trombosit, granülosit ve eritrosit parametreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan lökosit parametresi ($p=0.016$), 7. günde alınan hemoglobin parametresi ($p=0.030$) ve 21.günde alınan hemoglobin parametresi açısından ($p=0.035$) anlamlı bir farklılık olduğu bulunsa da Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir ($p>0.05$). Buna karşın, 7.ve 21. günlerde alınan diğer lökosit, lenfosit, hemoglobin, trombosit, granülosit ve eritrosit parametreleri açısından Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1.).



Şekil 4.1.Lökosit ve hemoglobin değerinin 7.ve 21. günlerde karşılaştırılması

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Tablo 4.2. Çalışma gruplarındaki karaciğer fonksiyon testleri (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
ALT (U/L)						
7.gün	43.5 $\pm$ 5.07	46.5 $\pm$ 3.42	42.25 $\pm$ 7.14	64.5 $\pm$ 36.61	30 $\pm$ 4.16	0.047
21.gün	46.75 $\pm$ 5.74	47.25 $\pm$ 5.85	48.75 $\pm$ 6.65	45.25 $\pm$ 7.76	49.75 $\pm$ 6.34	0.859
P	0.309	0.885	0.248	0.561	0.021	
AST (U/L)						
7.gün	101.75 $\pm$ 16.98	95 $\pm$ 7.79	109.25 $\pm$ 8.06	267.75 $\pm$ 182.53	77.75 $\pm$ 14.57	0.066
21.gün	83.75 $\pm$ 12.97	83.75 $\pm$ 23.89	98 $\pm$ 23.65	121.5 $\pm$ 40.67	95.25 $\pm$ 2.63	0.573
P	0.144	0.773	0.248	0.386	0.059	
Bilirubin direkt (mg/dL)						
7.gün	0.04 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0	0.03 $\pm$ 0.01	0.026
21.gün	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.20
P	0.268	0.454	0.096	0.215	0.032	
Bilirubin indirekt (mg/dL)						
7.gün	0.02 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.581
21.gün	0.02 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0	0.01 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	0.136
p	0.350	0.082	0.439	0.544	0.098	
Bilirubin total (mg/dL)						
7.gün	0.05 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.292
21.gün	0.06 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0	0.221
P	0.536	0.063	0.883	0.343	0.155	

Tablo 4.2’te gösterildiği gibi izofluran 8 saat grubunda 7. günde alınan ALT değeri 21. günde alınan ALT değerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.021). İzofluran 8 saat grubunda 7.günde alınan bilirubin direkt değeri 21. günde alınan bilirubin direkt değerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.032). Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat ve İzofluran 4 saat gruplarında 7. ve 21. günlerde alınan

ALT, AST, bilirubin direkt, bilirubin indirekt ve bilirubin toplam parametreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan ALT ($p=0.047$) ve 7. günde alınan bilirubin direkt parametresi ($p=0.026$) açısından anlamlı bir farklılık olduğu bulunsa da Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Ayrıca 7.ve 21. günlerde alınan AST, bilirubin direkt, bilirubin indirekt ve bilirubin toplam parametreleri açısından Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

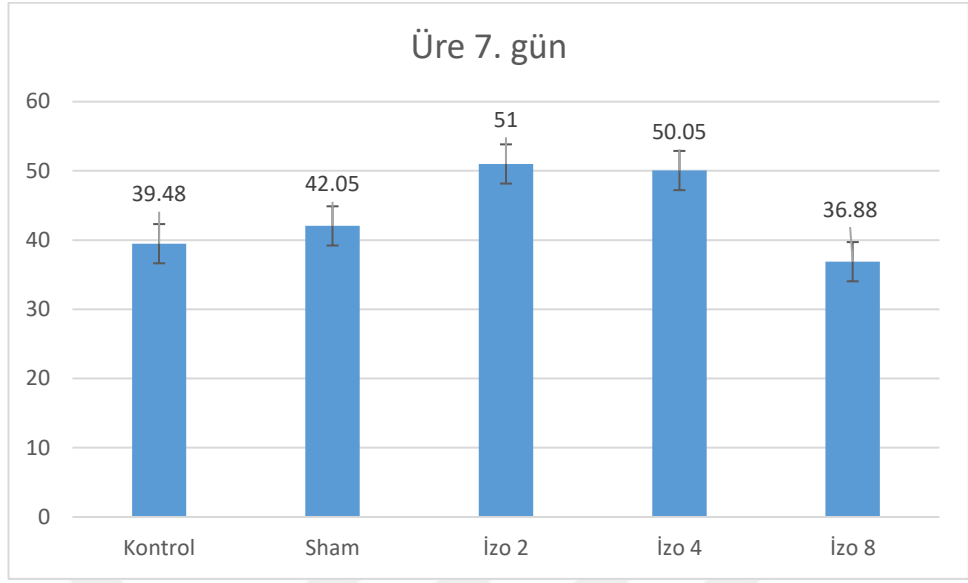
Tablo 4.3. Çalışma gruplarındaki böbrek fonksiyon testleri (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
Üre (mg/dL)						
7.gün	39.48 $\pm$ 2.8 9	42.05 $\pm$ 2.53	51 $\pm$ 4.33	50.05 $\pm$ 6.33	36.88 $\pm$ 4.30	0.001
21.gün	42.12 $\pm$ 5.1 4	40.28 $\pm$ 4.03	42.03 $\pm$ 1.85	38.15 $\pm$ 4.93	40.80 $\pm$ 5.04	0.704
p	0.403	0.484	0.009	0.025	0.281	
Kreatinin (mg/dL)						
7.gün	0.32 $\pm$ 0.04	0.28 $\pm$ 0.03	0.35 $\pm$ 0.02	0.37 $\pm$ 0.10	0.28 $\pm$ 0.03	0.083
21.gün	0.36 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.07	0.29 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.05	0.127
P	0.196	0.596	0.253	0.195	0.265	
BUN (mg/dL)						
7.gün	18.45 $\pm$ 1.3 5	19.65 $\pm$ 1.18	23.83 $\pm$ 2.03	23.39 $\pm$ 2.95	17.23 $\pm$ 2.01	0.001
21.gün	19.69 $\pm$ 2.4 0	18.82 $\pm$ 1.88	19.64 $\pm$ 0.87	17.83 $\pm$ 2.30	19.07 $\pm$ 2.35	0.703
p	0.403	0.483	0.009	0.025	.280	
GFR (mL/dk)						
7.gün	137.25 $\pm$ 5. 5	144 $\pm$ 5.77	134.00 $\pm$ 2.94	132.5 $\pm$ 11.56	144.5 $\pm$ 5	0.072
21.gün	132.50 $\pm$ 3. 32	146.5 $\pm$ 5.45	142.00 $\pm$ 11.9 2	142.75 $\pm$ 6.24	139 $\pm$ 6.98	0.142
p	0.190	0.552	0.240	0.184	0.247	

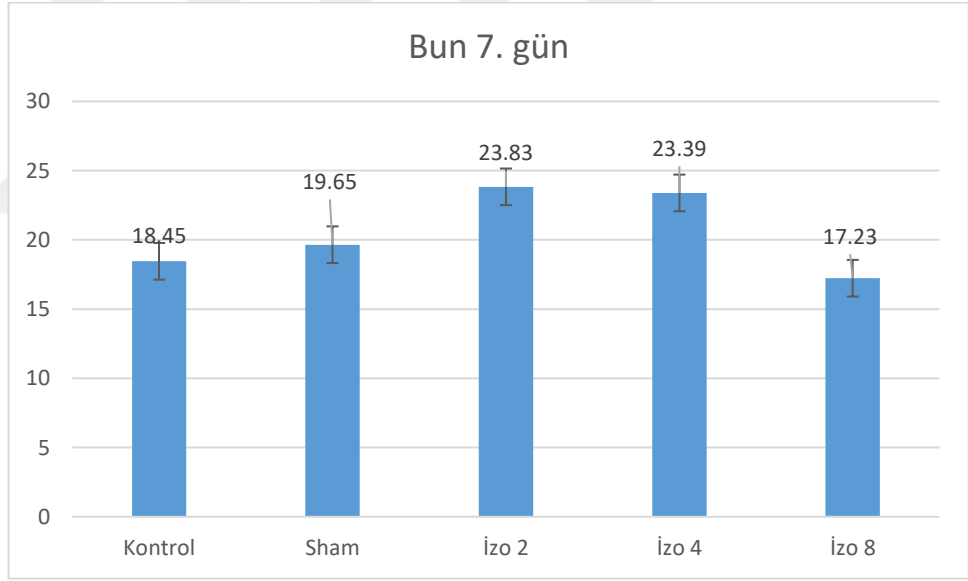
Tablo 4.3'te gösterildiği gibi İzofluran 2 saat grubunda 7. günde alınan Üre değeri 21. günde alınan Üre değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.009$). İzofluran 2 saat grubunda 7.günde alınan BUNdeğeri 21. günde alınan BUN değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.009$).İzofluran4 saat grubunda 7.günde alınan Üre değeri 21. günde alınan Üre değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.025$).İzofluran 4 saat grubunda 7.günde alınan BUN değeri 21. günde alınan bun değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.025$).Elde edilen bu bulgulara karşın, Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında 7.ve 21. günlerdealınan diğer Üre, kreatinin, BUN ve GFR parametreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan Üre parametresi açısından anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.001$). Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testleri İzofluran 8 saat grubunun 7.günde alınan Üre değerinin İzofluran 2 saat ve İzofluran 4 saat grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan BUNparametresi açısından anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.001$). Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testleri izofluran 8 saat grubunun 7.günde alınan BUN değerinin İzofluran 2 saat ve İzofluran 4 saat grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.Buna karşın, 7.ve 21. günlerde alınan diğer Üre, Kreatinin, BUN ve GFR parametreleri açısından kontrol, sham, izofluran 2 saat, izofluran 4 saat ve izofluran 8 saatgrupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Ayrıca gruplar arası anlamlı farklılık elde edilen 7.gün üre ve BUN parametrelerinin karşılaştırılması sırasıyla Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir.

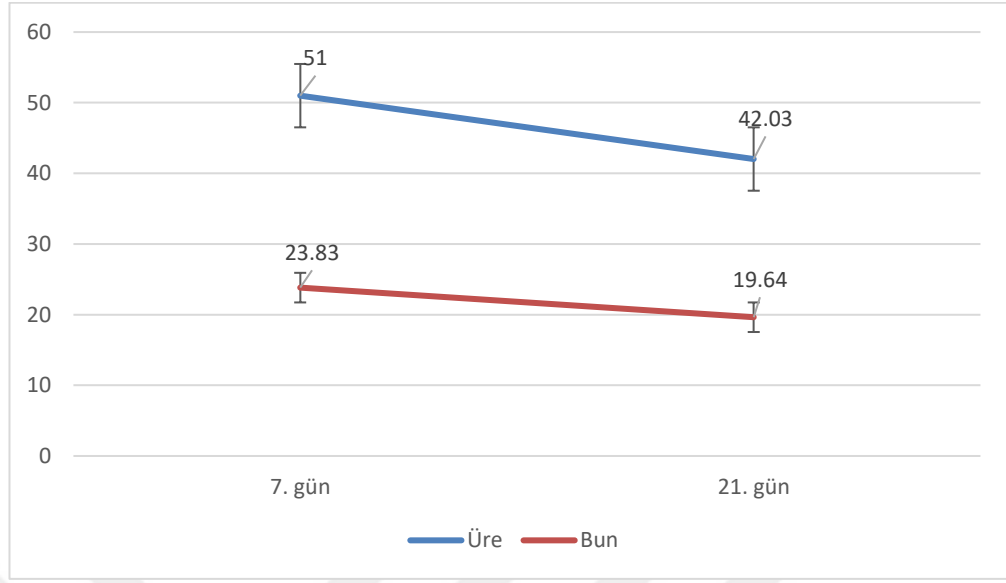


Şekil 4.2.7. gün elde edilen Üre parametresinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 4.3.7. gün elde edilen BUN parametresinin gruplar arası karşılaştırılması

İzofluran 2 saat grubunda Üre ve BUN değerlerinin 7. ve 21. günlerde karşılaştırılması ise Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4.İzofluran 2 saat grubunda üre ve bun değerlerinin 7.ve 21. günlerde karşılaştırılması

Tablo 4.4.Çalışma gruplarındaki serum elektrolit ve crp düzeyleri (n=8) (Ortalama ± Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
Klor(mm/L)						
7.gün	100.75±2.63	99.5±0.58	99.75±1.71	102±3.37	102.75±1.26	0.199
21.gün	101±1.15	101.50±2.65	101.75±0.96	102.25±1.26	102±1.41	0.833
p	0.868	0.190	0.087	0.894	0.458	
Sodyum (mmol/L)						
7.gün	140.25±1.5	139.25±0.96	139.75±1.71	141.75±6.24	139.5±0.58	0.934
21.gün	139.75±0.96	140.25±3.40	140.75±0.96	140.5±1.91	141.5±1.29	0.472
P	0.642	0.882	0.297	0.559	0.037	
Potasyum(mm ol/L)						
7.gün	5.58±0.21	5.6±0.18	4.98±0.19	6.43±1.80	5.93±0.49	0.058
21.gün	5.17±0.33	5.38±0.56	5.38±0.56	5.67±0.64	5.4±0.44	0.715
P	0.081	0.468	0.245	0.885	0.110	
Kalsiyum(mg/ dL)						
7.gün	9.76±0.44	9.86±0.26	9.82±0.17	10.44±1.30	10.01±0.11	0.580
21.gün	9.63±0.16	10.2±0.37	9.99±0.25	10.22±0.26	10.29±0.42	0.052
p	1.000	0.149	0.149	1.000	0.386	
Magnezyum(mg/dL)						
7.gün	2.25±0.15	2.35±0.07	2.46±0.20	2.94±0.75	2.32±0.14	0.421
21.gün	2.22±0.09	2.27±0.25	2.51±0.48	2.54±0.14	2.39±0.15	0.219
p	0.564	0.248	0.564	1.000	0.248	
CRP(mg/L)						
7.gün	0.10±0	0.08 ±0.05	0.05±0.06	0.10±0	0.10 ±0	0.202
21.gün	0.08±0.05	0.15±0.06	0.10±0	0.10±0.08	0.15±0.06	0.259
p	0.317	0.096	0.127	1.000	0.127	

Tablo 4.4'te gösterildiği gibi İzofluran 8 saat grubunda 7. günde alınan sodyum değeri 21. günde alınan sodyum değerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.037$). Buna karşın, Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında 7.ve 21. günlerde alınan klor, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve CRP parametreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. ve 21. günlerde alınan klor, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve CRP parametreleri açısından Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

4.3.İmmünokimyasal Bulgular

Tablo 4.5.Çalışma gruplarındaki EGF bulguları (ng/L) (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
7. gün	177,3750 $\pm$ 1 6,85296a	157,3000 $\pm$ 8,26831ab	136,9500 $\pm$ 7,91312b	130,3500 $\pm$ 3,97880b	145,7500 $\pm$ 9,26332ab	0,039
21. gün	138,0500 $\pm$ 12,30247	138,8750 $\pm$ 4,73926	131,4500 $\pm$ 3,28469	124,3000 $\pm$ 10,11163	139,1500 $\pm$, 95263	0,589
P	0,014	0,019	0,572	0,666	0,508	

*: $p<0,05$ a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$)

Tablo 4.5'te gösterildiği gibi kontrol grubunda 7. günde alınan EGF değeri 21. günde alınan EGF değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.014$). Sham grubunda 7. günde alınan EGF değeri 21. günde alınan EGF değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.019$). Buna karşın, izofluran 2 saat, izofluran 4 saat ve izofluran 8 saat gruplarında alınan 7.ve 21. gün EGF değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan EGF parametresi açısından anlamlı bir farklılık olduğu bulunurken ($p=0.039$), 21. günde alınan EGF parametresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.6.Çalışma gruplarındaki TNF- α bulguları (ng/L) (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
7. gün	34,8500 $\pm$ 1,2 8160b	49,4000 $\pm$ 1, 55349a	46,5500 $\pm$ 2, 09185a	45,7000 $\pm$ 3, 01717a	46,4500 $\pm$ 4, 50065a	0,018
21. gün	35,5525 $\pm$ 1 ,13075	38,1500 $\pm$ 1, 41038	41,4500 $\pm$ 2, 61582	40,6500 $\pm$ 2, 92276	42,5500 $\pm$ 1, 88746	0,185
P	0,732	0,044	0,350	0,415	0,512	

*: p<0,05a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05)

Tablo 4.6’da gösterildiği gibi sham grubunda 7. günde alınan TNF- α değeri 21. günde alınan TNF- α değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.044). Buna karşın, Kontrol, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında alınan 7. ve 21. gün TNF- α değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan TNF- α parametresi açısından anlamlı bir farklılık olduğu bulunurken (p=0.018), 21. günde alınan TNF parametresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.7.Çalışma gruplarındaki TAS bulguları (U/ml) (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
7. gün	0,8200 $\pm$,021 51c	1,0350 $\pm$,05 653ab	1,0725 $\pm$,03 843a	1,0513 $\pm$,04 195ab	0,9163 $\pm$,05 463bc	0,005
21. gün	0,9088 $\pm$,0 3145	1,0538 $\pm$,05 963	0,9838 $\pm$,05 907	1,1338 $\pm$,03 642	1,0162 $\pm$,05 494	0,064
P	0,117	0,869	0,428	0,340	0,330	

*: p<0,05a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05)

Tablo 4.7’de gösterildiği gibi Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında alınan 7.ve 21. gün TAS değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan TAS parametresi açısından anlamlı bir farklılık olduğu bulunurken (p=0.005), 21. günde alınan TAS parametresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.8.Çalışma gruplarındaki TOS bulguları (U/ml) (n=8) (Ortalama ± Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
7. gün	9,9000±,346 22a	10,0400±1, 09618a	9,7200±1,0 0691ab	7,6400±,43 019b	7,5600±,09 522b	0,047
21. gün	9,4800±,4 3019a	9,4600±,47 483a	9,6400±,25 82a	8,4400±,50 013a	6,0200±,47 371b	0,000
P	0,469	0,678	0,921	0,133	0,027	

*: p<0,05a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05)

Tablo 4.8’de gösterildiği gibi İzofluran 8 saat grubunda 7.günde alınan TOS değeri 21. günde alınan TOS değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.027). Buna karşın, Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat ve İzofluran 4 saat gruplarında alınan 7.ve 21. gün TOS değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan TOS parametresi açısından (p=0.047) ve 21. günde alınan TOS parametresi açısından anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.000).

Tablo 4.9.Çalışma gruplarındaki IL-6 bulguları (U/ml) (n=8) (Ortalama ± Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
7. gün	15,7775±,54 706b	23,2725±2, 67071a	27,0125±1, 33517a	26,1500±,6 0623a	23,1325±2, 68254a	0,005
21. gün	16,3675±1 ,31767	20,7400±1, 56388	21,0315±2, 28134	17,2200±1, 28583	18,2950±1, 07812	0,185
P	0,762	0,456	0,128	0,010	0,213	

*: p<0,05a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05)

Tablo 4.9’da gösterildiği gibi İzofluran 4 saat grubunda 7.günde alınan IL-6 değeri 21. günde alınan IL-6 değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=.010). Buna karşın, Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında alınan 7.ve 21. gün IL-6 değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7.

günde alınan IL-6 parametresi açısından ($p=0.005$) anlamlı bir farklılık bulunurken, 21. günde alınan IL-6 parametresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Çalışma gruplarındaki IL-1 β bulguları (ng/ml) (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Kontrol	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	P
7. gün	1,7900 $\pm$,160 21	2,0000 $\pm$,05 553	2,1350 $\pm$,09 078	2,1400 $\pm$,13 385	1,9800 $\pm$,07 483	0,204
21. gün	1,8825 $\pm$,0 5764	1,9125 $\pm$,08 779	1,9350 $\pm$,04 573	1,9550 $\pm$,06 305	1,7800 $\pm$, 08916	0,467
P	0,574	0,527	0,213	0,313	0,296	

*: $p<0,05$ a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$)

Tablo 4.10'da gösterildiği gibi Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında alınan 7.ve21. gün IL-1 β değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol, Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde ve 21. günde alınan IL-1 β parametresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

4.4. Histopatolojik Bulgular

Tablo 4.11. Çalışma gruplarındaki reepitelizasyon bulguları (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Reepitelizasyon- eksizyon	Sham	İzofluran 2saat	İzofluran 4saat	İzofluran 8saat	p
7.gün	0,88 ^a $\pm$ 0,35	0,38 ^b $\pm$ 0,52	0,50 ^{ab} $\pm$ 0,53	0,13 ^b $\pm$ 0,35	0,019*
21.gün	2,63 $\pm$ 0,74	2,50 $\pm$ 0,93	2,50 $\pm$ 0,93	3,00 $\pm$ 0,00	0,510
P	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	
Reepitelizasyon- insizyon	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	
7.gün	1,00 ^a $\pm$ 0,00	1,00 ^a $\pm$ 0,76	0,38 ^b $\pm$ 0,52	0,13 ^b $\pm$ 0,35	0,002*
21.gün	2,75 $\pm$ 0,46	2,50 $\pm$ 0,93	2,50 $\pm$ 0,93	3,00 $\pm$ 0,00	0,430
p	0,000*	0,003*	0,000*	0,000*	

*: $p<0,05$ a, b: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$)

Tablo 4.11'de gösterildiği gibi tam kat eksizyon yarasında reepitelizasyonda; Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.019$). Buna karşın Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21. günde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0,000$).

İnsizyon yarasında reepitelizasyonda; Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.002$). Buna karşın Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21. günde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Sham ($p=0.000$), İzofluran 2 saat ($p=0.003$), İzofluran 4 saat ($p=0.000$) ve İzofluran 8 saat ($p=0.000$) gruplarında 7. ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.12. Çalışma gruplarındaki neovaskülarizasyon bulguları ($n=8$) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Neovaskülarizasyon-eksizyon	Sham	İzofluran 2saat	İzofluran 4saat	İzofluran 8saat	p
7.gün	2,38 ^a $\pm$ 1,19	0,75 ^b $\pm$ 0,46	0,88 ^b $\pm$ 0,35	0,63 ^b $\pm$ 0,52	0,000*
21.gün	2,88 $\pm$ 0,35	2,88 $\pm$ 0,35	2,75 $\pm$ 0,46	3,00 $\pm$ 0,00	0,550
P	0,273	0,000*	0,000*	0,000*	
Neovaskülarizasyon-insizyon	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	p
7.gün	2,38 ^a $\pm$ 1,19	0,88 ^b $\pm$ 0,35	0,75 ^b $\pm$ 0,46	0,63 ^b $\pm$ 0,52	0,000*
21.gün	2,88 $\pm$ 0,35	2,88 $\pm$ 0,35	2,75 $\pm$ 0,46	3,00 $\pm$ 0,00	0,550
p	0,273	0,000*	0,000*	0,000*	

*: $p<0,05$ a, b: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$)

Tablo 4.12’de gösterildiği gibi tam kat eksizyon yarasında neovaskülarizasyonda; Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.000$). Buna karşın Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21. günde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Sham grubunda 7. ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.000$).

İnsizyon yarasında neovaskülarizasyonda; Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.000$). Buna karşın Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21. günde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Sham grubunda 7. ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.000$).

Tablo 4.13.Çalışma gruplarındaki skar ve ülser bulguları (n=8) (Ortalama ± Standart Sapma)

Skar ve Ülser-eksizyon	Sham	İzofluran 2saat	İzofluran 4saat	İzofluran 8saat	p
7.gün	1,25 ^b ±0,46	2,00 ^a ±0,00	1,88 ^a ±0,64	2,25 ^a ±0,46	0,001*
21.gün	0,00±0,00	0,25±0,46	0,00±0,00	0,00±0,00	0,096
P	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	
Skar ve ülser-insizyon	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	p
7.gün	1,25 ^b ±0,46	2,00 ^a ±0,00	1,75 ^a ±0,71	2,25 ^a ±0,46	0,002*
21.gün	0,00±0,00	0,25±0,46	0,00±0,00	0,00±0,00	0,096
p	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	

*: p<0,05 a, b: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05)

Tablo 4.13'te gösterildiği gibi tam kat eksizyon yarasında skar ve ülserde; Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.001). Buna karşın Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21. günde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0.05). Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0,000). İnsizyon yarasında skar ve ülserde;Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.002). Buna karşın Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21. günde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0.05). Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat gruplarında 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0,000).

Tablo 4.14.Çalışma gruplarındaki kollajen bulguları (n=8) (Ortalama ± Standart Sapma)

Kollajen-eksizyon	Sham	İzofluran 2saat	İzofluran 4saat	İzofluran 8saat	p
7.gün	2,63 ^a ±0,74	1,75 ^b ±0,46	2,38 ^a ±0,74	1,00 ^c ±0,00	0,000*
21.gün	2,63 ^a ±0,74	1,88 ^b ±0,35	2,13 ^{ab} ±0,83	2,75 ^a ±0,46	0,030*
p	1,000	0,554	0,537	0,000*	
Kollajen - insizyon	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	p
7.gün	2,75 ^a ±0,46	1,88 ^b ±0,35	2,38 ^a ±0,74	1,00 ^c ±0,00	0,000*
21.gün	2,75 ^a ±0,46	2,00 ^b ±0,00	2,13 ^b ±0,83	2,75 ^a ±0,46	0,010*
p	1,000	0,334	0,537	0,000*	

*: p<0,05 a, b,c: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05)

Tablo 4.14'te gösterildiği gibi tam kat eksizyon yarasında kollajen oluşumunda; Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.000). Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21.günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur

(p=0.030). Sham, İzofluran 2 saat ve İzofluran 4 saat gruplarında 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0.05). İzofluran 8 saat grubunda 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.000).

İnsizyon yarasında skar ve ülserde;Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.000). Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21.günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.010). Sham, İzofluran 2 saat ve İzofluran 4 saat gruplarında 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0.05). İzofluran 8 saat grubunda 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.000).

Tablo 4.15. Çalışma gruplarındaki infiltratif hücre bulguları (n=8) (Ortalama ± Standart Sapma)

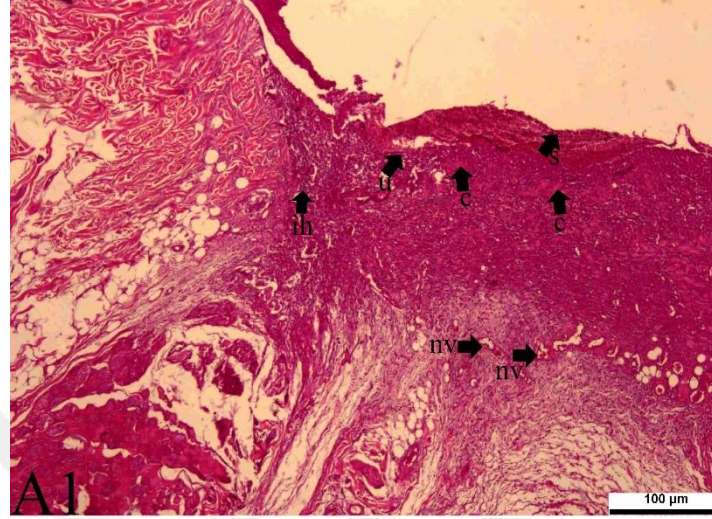
İnfiltratif hücre-eksizyon	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	p
7.gün	2,25 ^b ±0,46	2,75 ^a ±0,46	2,25 ^b ±0,46	2,88 ^a ±0,35	0,011*
21.gün	1,38±0,52	1,88±0,35	1,25±0,46	1,50±0,53	0,071
p	0,003*	0,001*	0,001*	0,000*	
İnfiltratif hücre- insizyon	Sham	İzofluran 2 saat	İzofluran 4 saat	İzofluran 8 saat	p
7.gün	2,25±0,46	2,25±0,89	2,25±0,46	2,88±0,35	0,096
21.gün	1,25±0,71	1,88±0,35	1,25±0,46	1,50±0,53	0,082
p	0,005*	0,285	0,001*	0,000*	

*: p<0,05 a, b: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05)

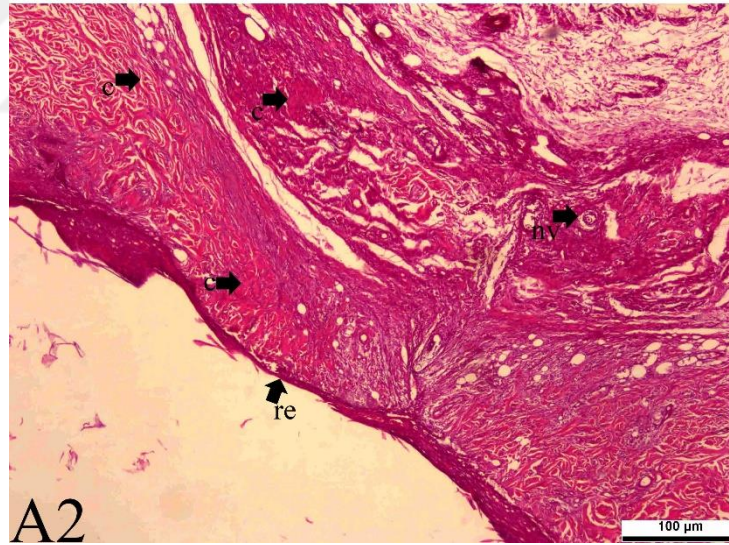
Tablo 4.15'te gösterildiği gibi tam kat eksizyon yarasında hücre infiltrasyonunda; Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur (p=0.011). Buna karşın Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 21. günde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0.05). Sham (p=0.003), İzofluran 2 saat (p=0.001), İzofluran 4 saat (p=0.001) ve İzofluran 8 saat (p=0.000) gruplarında 7. ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur.

İnsizyon yarasında hücre infiltrasyonunda;Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7.ve 21.günde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0.05). Sham (p=0.005), İzofluran 4 saat (p=0.001) ve İzofluran 8 saat (p=0.000)gruplarında 7. ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur

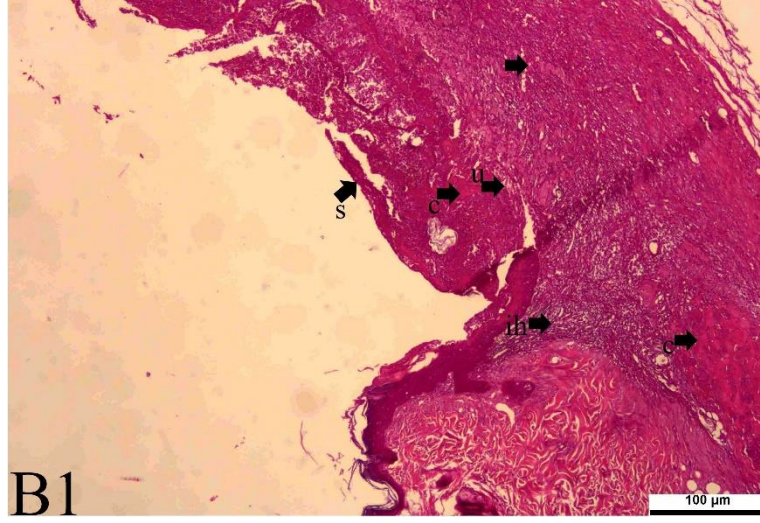
.İzofluran 2 saat grubunda 7.ve 21. günler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır($p>0.05$).



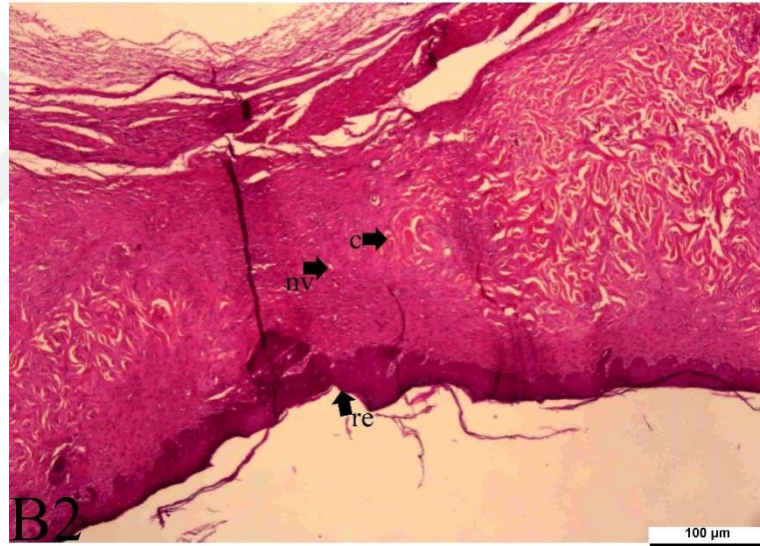
Şekil 4.5. Sham grubu eksizyon yarasının 7. günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



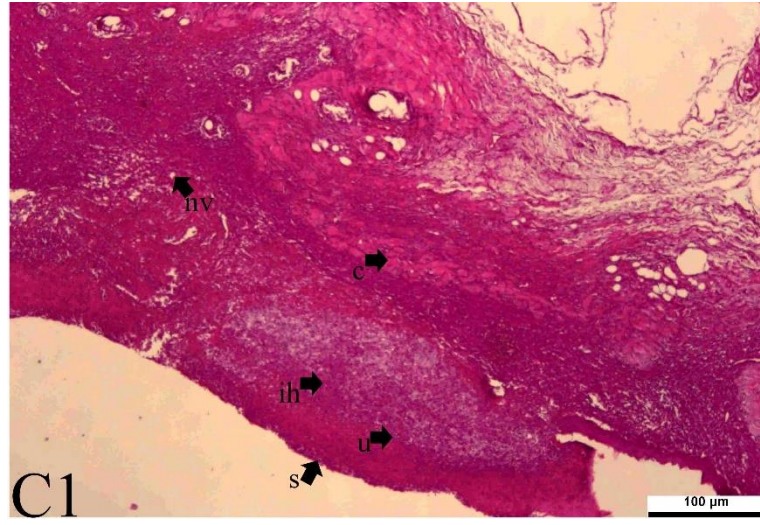
Şekil 4.6. Sham grubu eksizyon yarasının 21. günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



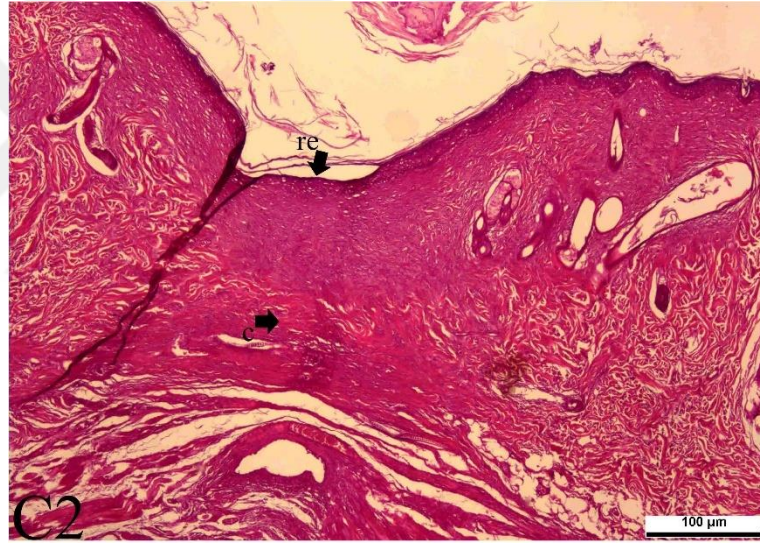
Şekil 4.7.İzofluran 2 saat grubu eksizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



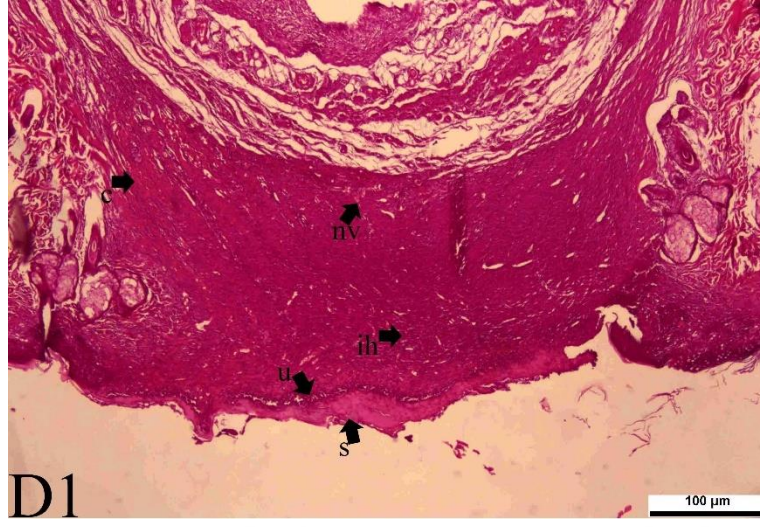
Şekil 4.8.İzofluran2 saat grubu eksizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



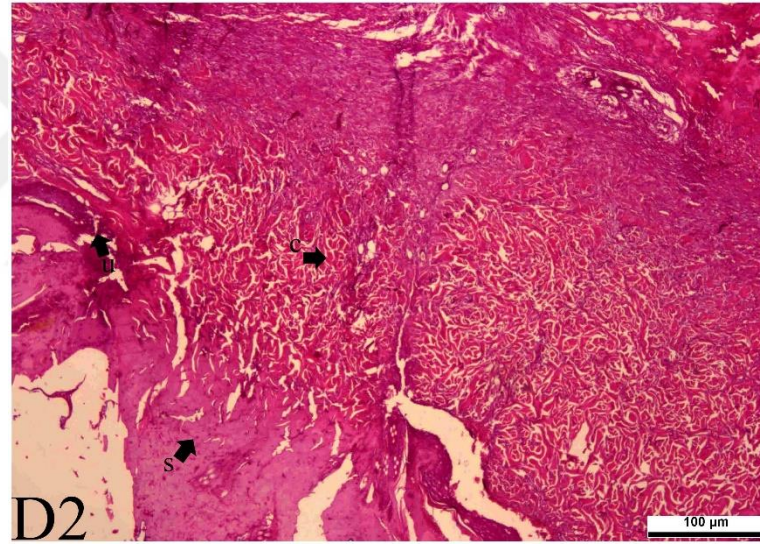
Şekil 4.9.İzofluran4 saat grubu eksizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



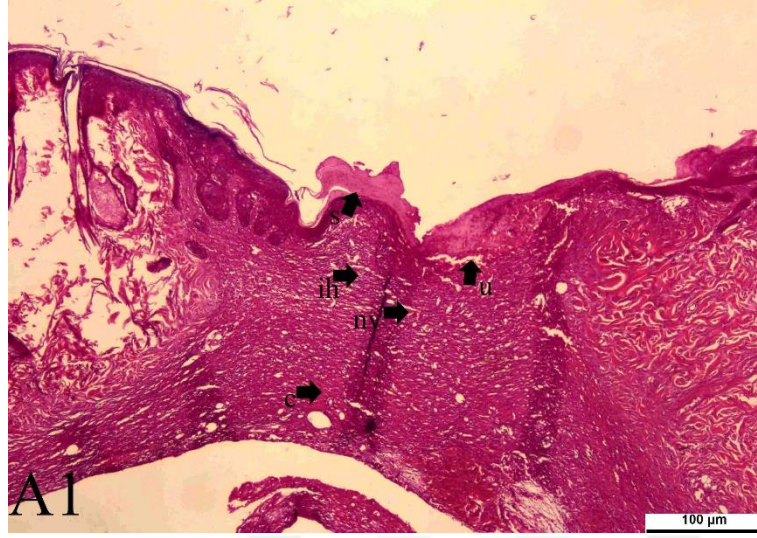
Şekil 4.10.İzofluran4 saat grubu eksizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



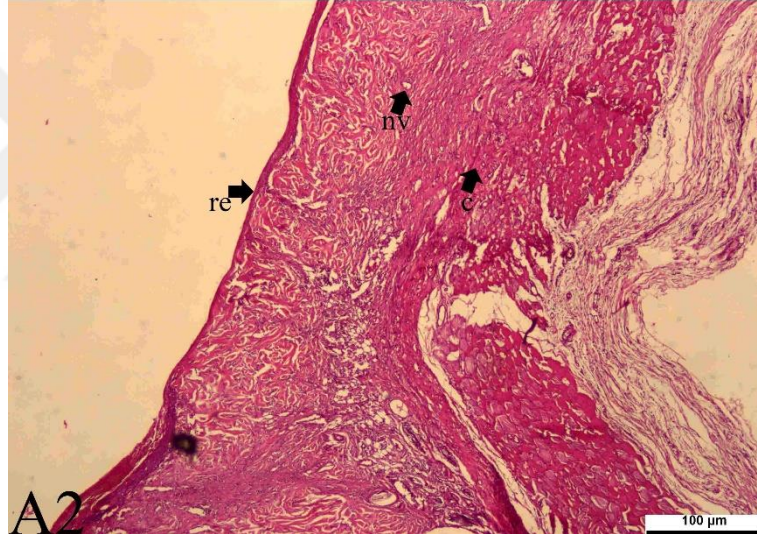
Şekil 4.11.İzofluran8 saat grubu eksizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



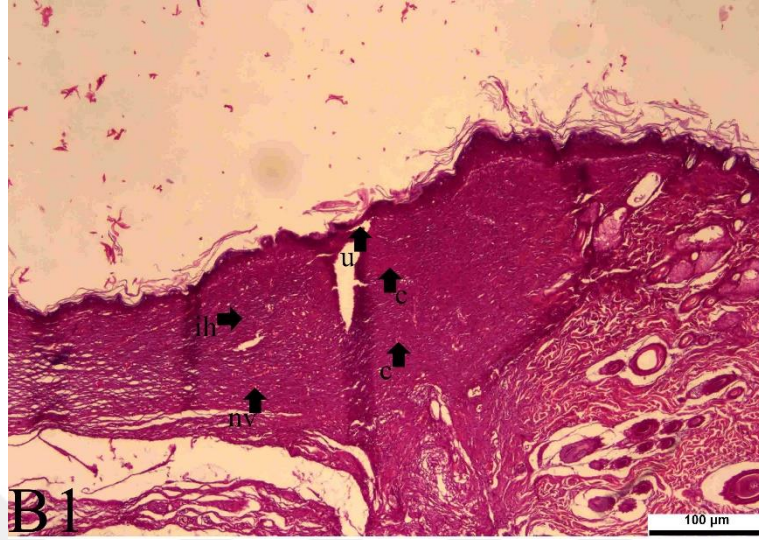
Şekil 4.12.İzofluran8 saat grubu eksizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



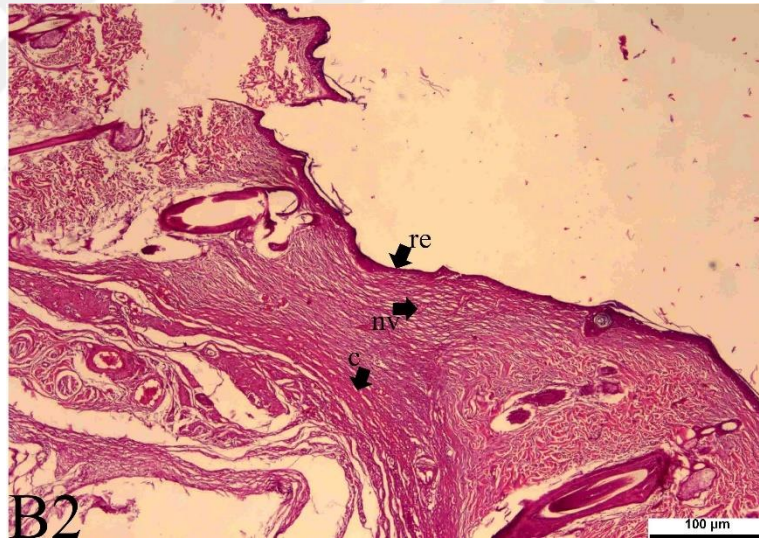
Şekil 4.13. Sham grubu insizyon yarasının 7. günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



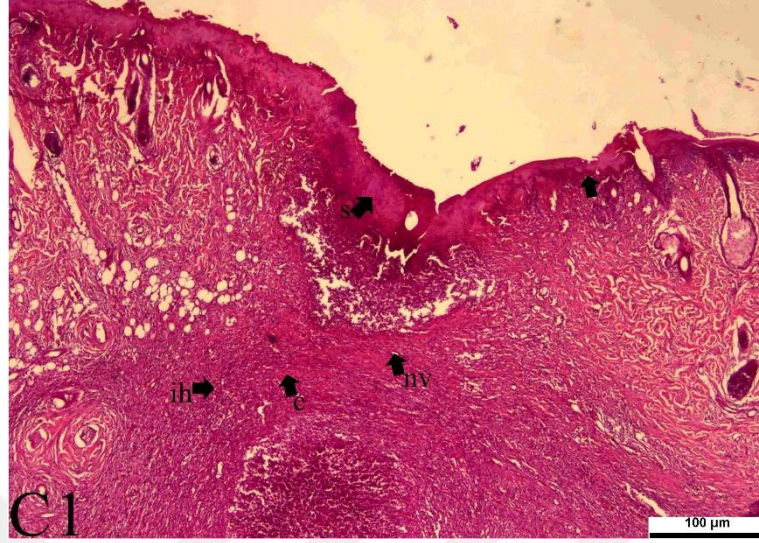
Şekil 4.14. Sham grubu insizyon yarasının 21. günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



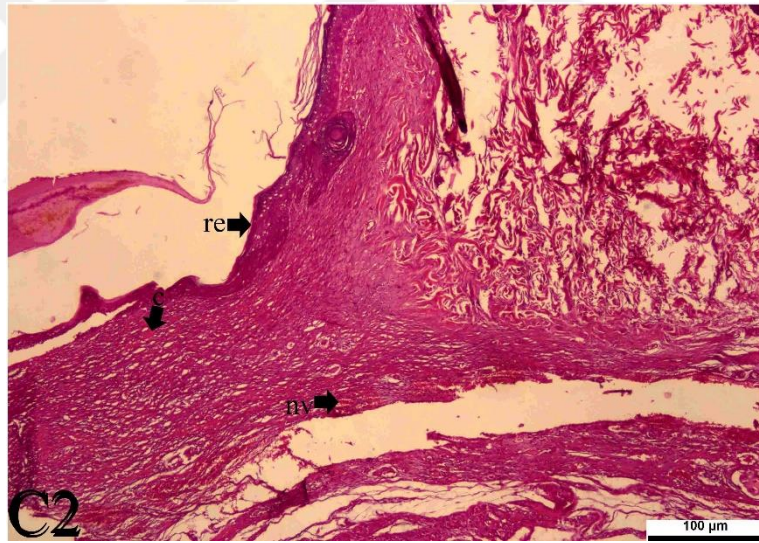
Şekil 4.15. İzofluran2 saat grubu insizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



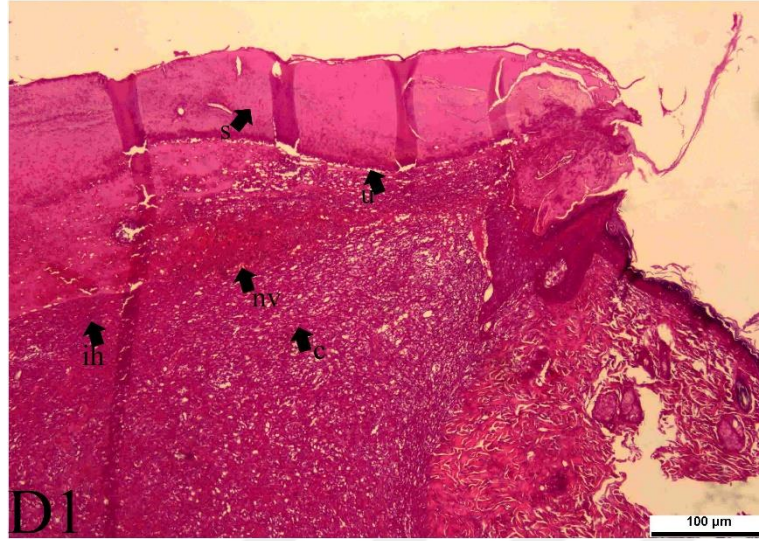
Şekil 4.16. İzofluran2 saat grubu insizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



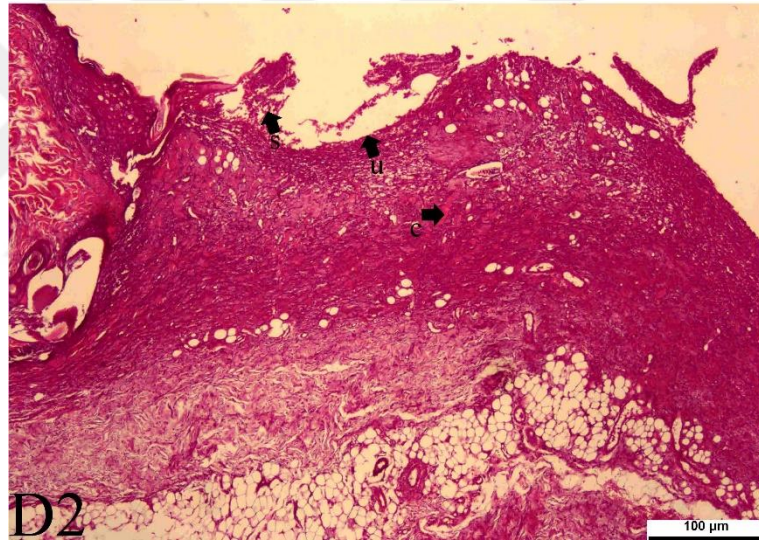
Şekil 4.17.İzofluran4 saat grubu insizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



Şekil 4.18.İzofluran4 saat grubu insizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



Şekil 4.19.İzofluran8 saat grubu insizyon yarasının 7.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)



Şekil 4.20.İzofluran8 saat grubu insizyon yarasının 21.günde histopatolojik görüntüsü (H&E boyama)

4.5.Yara Alanı Bulguları

Tablo 4.16. Çalışma gruplarındaki yara alanı ölçümü bulguları (n=8) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Sham	İzofluran 2saat	İzofluran 4saat	İzofluran 8saat	P
Yara alanları					
7. gün	1.81 $\pm$ 0.52	2.34 $\pm$ 0.42	1.94 $\pm$ 0.54	1.12 $\pm$ 0.38	0.044
21. gün	0.21 $\pm$ 0.14	0.50 $\pm$ 0.29	0.20 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.11	0.025

Tablo 4.16’da Sham, İzofluran 2 saat, İzofluran 4 saat ve İzofluran 8 saat grupları arasında 7. günde alınan yara alanları ($p=0.044$) ve 21. günde alınan yara alanları ($p=0.025$) parametresi açısından anlamlı bir farklılık olduğu bulunsa da Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir ($p>0.05$).



5.TARTIŞMA

Yara iyileşme süreci tıp alanında önemini hala korumaktadır. Yara onarımı yara yerinin oluşum anıyla başlayan, yeni doku oluşumu ile tamamlanan, sadece yara bölgesiyle değil, tüm sistemleri olaya dahil eden hücresel ve biyokimyasal olaylar bütünüdür(34, 35). Yara iyileşme süreci, derinin anatomik bütünlüğünü ve fonksiyonel özelliklerini yeniden kazanabilmesi için, yaş ve metabolik hız gibi birçok faktöre bağlı olarak günleri hatta yılları alan bir süre devam edebilmektedir(36). Yara iyileşme sürecinde birçok faktör rol oynamakla beraberbiz, cerrahilerde sık kullanılmakta olan inhalasyon anesteziplerinden izofluranın bu sürece olan etkisini ayrıntılı olarak gözlemlemeyi amaçladık.

Hipoksi,yaranın kronikleşmesinin ve iyileşmesinin gecikmesinde temel sebeplerden biridir. Bu yüzden yara yeri iyileşmesinde yara bölgesinin oksijenizasyonu önem taşır. Yara bölgesinin oksijenizasyonunun sağlanmasında bölgenin kanlanması kadar kanın oksijen içeriğinde önemlidir. Kanın oksijen içeriğini etkileyen faktörlerden biri dokulara oksijenin taşınmasını sağlayan eritrosit ve hemoglobin konsantrasyonudur. Çalışmamızın hemogram sonuçlarında; 7. ve 21. günlerde intrakardiyak kan örnekleri alınan gruplarda hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Ancak gruplardaki parametre değerlerine baktığımızda sonuçlar klinik olarak anlamlı olmayan normal referans değer aralığındadır ve patolojik sonuç yoktur. Çalışmamızdaki deneklerde, eritrosit parametresinin değerlendirilmesinde gruplar arası anlamlı farklılık yoktur. Yara yeri iyileşmesinde bölgenin oksijenizasyonunu etkileyecek herhangi bir patolojiye sebep olmamıştır.

Trombositler yaranın oluşum anından itibaren yara bölgesinde görev alan hücrelerden biridir. Yara alanının hemostazının sağlanması ve yara iyileşmesinde etkili büyüme faktörlerinin salınımında görev alır. Çalışmamızda 7. ve 21. günlerde intrakardiyak kan örnekleri alınan gruplarda, trombosit değerlerinde anlamlı farklılık ve patolojik sonuç yoktur.

Çalışmamızda 7. günde sakrifiye edilen ratlardan alınan intrakardiyak kan numunelerinin sonuçlarında; lökosit değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. 8 saat izoflurana maruz bırakılan grupta ki lökosit sonucunda diğer gruplara

göre bir yükseklik vardır ancak bu sonuç klinik olarak anlamlı olmayan normal referans değerleri aralığındadır. Lökositin alt gruplarına baktığımızda lenfosit ve granülosit parametrelerinde 7. ve 21. gündeki sonuçlarda gruplar arası anlamlı farklılık yoktur.

Çalışmamızda; genel itibariyle hemogram parametrelerinin sonuçlarını değerlendirdiğimizde; izoflurana maruz bırakılan gruplarda, sham grubu ve kontrol grubuna kıyasla farklı sürelerde izoflurana maruz bırakılan gruplar arasında 7. ve 21. günde klinik olarak yara iyileşmesini olumlu veya olumsuz etkileyecek herhangi bir anlamlı değişim yapmadığını gözlemledik.

Çalışmamızda biyokimyasal parametrelere baktığımızda elektrolit değerlerinde 7. ve 21. günde gruplar arası anlamlı farklılık gözlemlenmedi. İnflamasyon açısından akut faz reaktanı olarak değerlendirilen CRP parametresinin sonuçlarında 7. ve 21. günde gruplar arası anlamlı farklılık saptamadık.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği, yara iyileşme sürecini olumsuz olarak etkiler. Karaciğer Fonksiyon Testi (KCFT) parametrelerinde 7. günde ki gruplarda ALT ($p=0.047$) ve Direkt Bilirubin ($p=0.026$) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, ancak klinik olarak anlamlı olmayan normal referans aralıklı değişiklikler saptanmıştır. AST, total bilirubin ve indirekt bilirubin parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ve patolojik değerler yoktur. Böbrek Fonksiyon Testi (BFT) parametrelerinde 7. Günde ki gruplarda Üre ($p=0.001$) ve BUN ($p=0.001$) parametrelerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir. İzoflurana 8 saat maruz bırakılan grupta, izoflurana 4 saat maruz bırakılan ve izoflurana 2 saat maruz bırakılan gruplara göre Üre ve BUN parametreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktür. Fakat 7. gündeki grupların üre ve BUN değerleri açısından karşılaştırıldığında, referans aralığı olarak normal değerlerdedir. Sekiz saat izoflurana maruz bırakılan gruptaki BUN ve Üre düşüklüğü yara iyileşmesi sürecine klinik olarak anlamlılık arz etmeyen bir değişikliktir. Diğer BFT parametrelerine baktığımızda Kreatinin ve GFR değerlerinde 7. ve 21. günde kontrol grubu, sham grubu ve izoflurana maruz bırakılan gruplar arası anlamlı farklılıklar yoktur ve değerler normal referans aralığındadır.

Çalışmamızdaki grupların biyokimyasal parametrelerini genel itibariyle değerlendirdiğimizde izoflurana maruz bırakılan gruplarda, sham grubu ve kontrol grubuna kıyasla ve farklı sürelerde izoflurana maruz bırakılan gruplar arasında 7. ve 21. günde yara iyileşmesi sürecini olumlu veya olumsuz etkileyecek herhangi bir anlamlı farklılığa yol açmadığını gözlemledik.

Yara yeri iyileşme dönemi,sürecin anahtar kısmı olan inflamasyonun derecesinden etkilenir. İnflamasyon, yaralanmaya karşı doğal bir reaksiyondur ve dokunun onarımı için gereklidir. İnflamatuvar reaksiyonlar travma, enfeksiyon, metabolik disfonksiyon ve cerrahi gibi birçok etken tarafından başlatılır. İnflamasyon, dokunun travmaya verdiği ilk akut yanıttır. Bu faz, artmış vasküler geçirgenlik, hücrenin dolaşımdan yara bölgesine kemotaksisi, sitokinlerin ve büyüme faktörünün lokal salınımı ve hücrelerin göçünün aktivasyonu ile karakterizedir(37). IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, inflamasyonda vücudun immün yanıtını oluşturan önemli mediatörlerdir(38, 39, 40). Proinflamatuvar sitokinler yara iyileşmesinin erken döneminde yükselerek pik yapar sonra azalır. Çalışmamızda immunokimyasal değerlendirmeler için TNF- α , IL-1 ve IL-6 sitokin düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda deneklerden aldığımız intrakardiyak kanda TNF- α değerlerine baktığımızda; 7. gündeki sonuçlarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttur ($p=0.005$). Çalışmamızda 7. gündeki kontrol grubunda TNF- α değerleri, sham grubu ve izoflurana maruz bırakılan gruplara göre anlamlı bir şekilde daha düşüktür. Diğer gruplara kıyasla kontrol grubundaki TNF- α değer düşüklüğü diğer gruplarda yara modelinin oluşturulması ve bu yara yerindeki inflamasyona bağlı olmasından kaynaklandığını düşündürmüştür. Yara modeli oluşturulan gruplardan, izoflurana 2 saat, 4 saat ve 8 saat maruz bıraktığımız gruplarda, sham grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir aritmetik düşüklük gözlemledik. Çalışmamızda 21. gündeki sonuçlarda TNF- α değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlemedik.

Çalışmamızda deneklerden aldığımız intrakardiyak kanlarda IL-1 β değerlerine baktığımızda, 7. ve 21. gündeki sonuçlarda gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktur. Çalışmamızda 7. gündeki sonuçlarda yara modeli oluşturulan sham grubu ve izoflurana maruz bırakılan gruplarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan aritmetik yükseklik gözlemledik. IL-1 β değerinde aritmetik olarak

yükseklik gözlemediğimiz gruptaki bu sonuç, yara oluşumundaki inflamasyona bağlı olduğunu düşündük. Çalışmamızda 21. gündeki sonuçlarda 8 saat izoflurana maruz bırakılan grupta, hem kontrol grubuna kıyasla hemde yara modeli oluşturduğumuz sham ve 2 saat ile 4 saat izoflurana maruz bıraktığımız gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan aritmetik olarak düşüklük gözlemledik.

Çalışmamızda deneklerden aldığımız intrakardiyak kan serumundaki IL-6 değerleri dikkate alındığında, 7. gündeki sonuçlarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardır. Çalışmamızda 7. gündeki kontrol grubunda IL-6 değerleri, sham grubu ve izoflurana maruz bırakılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktür. Diğer gruplara kıyasla kontrol grubundaki IL-6 değer düşüklüğü diğer gruplarda yara modelinin oluşturulması ve bu yara yerindeki inflamasyona bağlı olmasından kaynaklandığını düşündürmüştür.

İzofluranın antiinflamatuvar etkisi oluşunu gösteren çalışmalar mevcut olduğu gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına olumsuz etkide bulunmadığını gösteren çalışmalarda vardır. Flondor ve ark. (41) sıçanlarda endotoksemi indüksiyonu sonrası izofluran inhalasyonunun sistemik sitokin yanıtını zayıflattığını, TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. Keve ark. (42) açık kolesistektomi uygulanan hastalarda TİVA(propofol ve remifentanil) ile inhalasyonel anestezisinin (izofluran) pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımı üzerine etkisini karşılaştırmışlar. Postoperatif dönemde TİVA alan grupta TNF- α ve IL-6 seviyesi izofluran alan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ancakproinflamatuvar sitokin seviyeleri (TNF- α ve IL-6) her iki grupta da pre-indüksiyon seviyelerine kıyasla konsantrasyonlarında anlamlı bir artış göstermiştir.Çalışmamızdaki proinflamatuvar sitokin sonuçlarında, izoflurana maruz bırakılan gruplarda sham grubuna kıyasla yara iyileşmesini geciktirecek ve olumsuz etkileyecek anlamlı bir düşüş görülmedi.

Alzoghaibi ve ark. (43) Sprague-Dawleyratların deri, kas, ince bağırsak ve kolonlarında oluşturulan yaraların iyileşme süreçlerini araştırdıkları çalışmalarında, IL-1, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin yara onarımında zararlı olmaktan öte, yara iyileşmesinin erken evrelerinde gerekli olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bizim çalışmamızda da yara iyileşmesinin 7. günündeki sonuçlarda izofluranın proinflamatuvar

sitokin düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olmadığı gösterilerek, iyileşme sürecinin erken evresine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını düşündük. Çalışmamızın 21. gündeki sonuçlarıyla izofluran proinflatuar sitokin düzeylerinde anlamlı değişikliklere yol açmayarak yara iyileşme sürecini olumlu etkilediği kanaatindeyiz.

Son zamanlarda oksidan ve antioksidan kapasite arasındaki bağlantı oldukça fazla incelenmiştir ve bunlar arasına oluşan dengesizliğin hücre yıkımındaki rolü daha fazla anlaşılmıştır (44, 45, 46). Hücre içinde ekzojen ve endojen kaynaklı oluşan serbest radikallerin, toksik açıdan önemli olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır(47, 48, 49). Reaktif oksijen türlerinin, kimyasal veya metabolik oluşumuna yol açan hücre içi veya hücre dışı koşullar, oksidatif stres olarak adlandırılır (50, 51, 52).Hücreler, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı antioksidan savunma sistemleri ile korunurlar. Araştırmamızda yara oluşumu ve iyileşmesi sürecine bağlı olarak oluşan oksidatif stres ve antioksidan dengesini değerlendirmek için deneklerden aldığımız kan serumlarında Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total OksidanSeviye (TOS) değerleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda 7.gündeki gruplarda ki sonuçlarda, TOS değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar içermektedir ($p=0.047$). İzoflurana maruz bırakılan gruplarda sham grubuna göre TOS değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde azalmıştır. İzoflurana maruz bırakılan gruplar içerisinde de izoflurana maruziyet süresi arttıkça TOS değeri düşmüştür.Çalışmamızın 21.gündekiTOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirledik ($p=0.000$). İzoflurana 8 saat maruz bırakılan grupta diğer gruplara kıyasla daha düşüktür.Çalışmamızdaki ratlarda TAS değerlerinde 7.gündeki sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar içermekte olup ($p=0.005$), 21. Gündeki sonuçlarda istatistiksel anlamlı farklılıklar yoktur.Araştırmanın 7.Gündeki sonuçlarında izoflurana maruziyet süresinin artmasıyla TAS değerlerinde düşme görülmüş ancak 21.günde bu anlamlı düşüş ortadan kalkmıştır. Çalışmamızın 7.ve 21. gündeki sonuçlarını beraber değerlendirdiğimizde, izoflurana maruziyet süresinin artması TAS değerlerini anlamlı olarak artırmamıştır ancak TOS değerlerininanlamlı farklılık oluşturacak derecede azalttığı belirlenmiştir.Oksidatif stres ve antioksidan dengesi bilinerek,TAS değerlerinde meydana gelmeyen artışı TOS'daki azalışa bağladık.İzoflurana artan maruziyet süresinin, oksidatif stresi azaltarak yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunduğunu düşündük.

Yara iyileşmesinde etkili olan tanımlanmış büyüme faktörleri mevcuttur. Bunlardan biri de EGF'dir. EGF yarada fibroblast içeriğini artırır, mitojenik aktiviteyi uyarır ve yara iyileşmesini hızlandır. Bununla birlikte yara iyileşmesinde EGF yanı sıra diğer büyüme faktörlerinin de rolü vardır(53, 54). EGF'nin hücresel proliferasyonu arttırmasının etkisi epitelizeasyonun artmasıyla sonuçlanır(55).

Çalışmamızda, deneklerden aldığımız intrakardiyak kan serumlarında EGF değerleri ölçülmüş olup, 7. gündeki sonuçlarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p=0.039$). Çalışmamızda 7.gündeki sham grubu ve 8 saat izoflurana maruz bırakılan grupta EGF değerleri 2 saat ve 4 saat izoflurana maruz bırakılan gruplara kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir. Sham grubu ve 8 saat izoflurana maruz bırakılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasada, 8 saat izoflurana maruz bırakılan grupta sham grubuna göre aritmetik olarak EGF değerlerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Yara modeli oluşturulan gruplarda da kontrol grubuna kıyasla EGF değeri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olacak şekilde daha düşük olduğunu gözlemledik. Çalışmamızın 21.gündeki sonuçlarında gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir. İzoflurana 8 saat maruz bırakılan grupta EGF değerleri, kontrol grubu ve sham grubuna göre aritmetik olarak yakın değerlerde olduğu, ancak 2 saat ve 4 saat izoflurana maruz bırakılan gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasada aritmetik olarak daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızın 7.gündeki sonuçlarıyla, izoflurana maruziyetin yara iyileşmesinin erken döneminde EGF değerlerini olumsuz etkilemiştir ancak 8 saat izoflurana maruz bırakılan grup bu olumsuzluktan daha az etkilenmiştir. EGF değerlerinin 21.gündeki sonuçlarıyla izoflurana maruz bırakılan gruplarda bu olumsuz etkilenme gözlenmedi. İzoflurana maruziyet yara iyileşmesinin erken döneminde EGF'yi olumsuz etkilese de, iyileşmenin geç döneminde bu olumsuzluk ortadan kalkmıştır. Bu sonuçlardan hareketle, granülasyon oluşumu epitelizeasyon gibi yara iyileşmesinin proliferatif fazını izofluranın olumsuz etkilemediği kanaatine varılmıştır.

İzoflurana maruziyet süresinin reepitelizeasyon, neovaskülarizasyon, kollajen, infiltratif hücre, skar ve ülser derinliğine etkisini histopatolojik olarak inceledik. Büyüme faktörleri, hücre infiltrasyonu ve anjiyogenezi tetikleyerek yara iyileşmesine katkıda bulunur. Araştırmamızın hem eksizyon hem de insizyon yarasında 7. gündeki sonuçlarında 8 saat izoflurana maruz bırakılan grupta infiltratif hücre miktarının daha

yüksek olduğunu gözlemledik. Yara iyileşmesi sürecinin olağanlığında sham grubunda 7. güne kıyasla 21. günde hücre infiltrasyonu azalmıştır. İzoflurana maruz bırakılan gruplarda da sham grubundaki gibi 21. günde 7. güne kıyasla hücre infiltrasyonu azalmıştır.

Hem eksizyon hemde insizyon yarasında neovaskülarizasyon 7. günde izoflurana maruz bırakılan gruplarda sham grubuna kıyasla olumsuz etkilendiğini gözlemledik. Ancak 21. günde sham grubuyla izoflurana maruz bırakılan gruplarda benzerlik gösterdiğini hatta 8 saat izoflurana maruz bırakılan grupta neovaskülarizasyonun aritmetik olarak daha iyi olduğu belirlenmiştir.

Araştırmamızın hem eksizyon hemde insizyon yarasında kollajen sonuçlarında, 7. günde izoflurana maruz bırakılan gruplarda kollajen oluşumunun sham grubuna kıyasla daha az olduğunu gözlemledik. İzoflurana 2 saat ve 4 saat maruz bırakılan gruplarda 21. günde kollajen formasyonu oluşumunun sham grubuna kıyasla daha az olduğunu gözlemledik. Klinik ve histopatolojik olarak kollajen oluşumunun tamamlandığı 21. günde, 8 saat izoflurana maruz bırakılan grupta mekanizmasını tam olarak bilmediğimiz bir yolla kollajen formasyonu oluşumu artmıştır. Bu da uzun süreli izoflurana maruz bırakılan grupta yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunduğu kanıt olarak değerlendirilmiştir.

Granülasyon dokusunun düzenli biçimde gelişimi, normal yara iyileşmesi sürecinde en belirgin göstergedir (56). Granülasyon dokusu oluşumu tüm yaralarda meydana gelmekle birlikte, yaralanmadan sonraki 3–6.günlerde başlar(57, 58). Granülasyon dokusunun meydana gelmesi, fibroplazi olarak tanımlanan, fibroblastların aktivasyonu ile kollajen oluşumu ve yeni damar oluşum süreci olan anjiyogenez ile karakterizedir(59).İyileşme sürecinin erken döneminde (7. gün) izofluranın mekanizmasını tam olarak bilmediğimiz bir yolla kollajen oluşumunu ve anjiyogenezi olumsuz etkilediğini buna bağlı olarak granülasyon dokusunun oluşumunun olumsuz etkilendiğini düşünüyoruz.Hatta bu olumsuzluktan uzun süre izoflurana (8 saat) maruz bırakılan grubun daha fazla etkilendiğini gözlemledik.Yara onarımının tamamlandığı proliferatif fazın sonunda (21. gün), izoflurana bağlı bu olumsuz etkilenmeyi gözlemlemedik.Anjiyogenez ve kollajen oluşumunun daha iyi olduğunu gözlemledik. Buna bağlı olarak granülasyon dokusu formasyonu daha iyi gelişmiştir.İzoflurana uzun

süre (8 saat)maruziyette, aritmetik olarak anjiyogenez ve kollajen oluşumunun daha iyi olduğunu ve yara iyileşmesinin bu grupta daha iyi sonuçlandığını düşünüyoruz.

Bildiğimiz kadarıyla, inhaler izofluranın yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen ratlar üzerinde yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır.Bununla birlikte, Lee ve ark. (60) inhaler sevofluranın yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelendiği bir rat çalışmasında, uzun süre sevoflurana (8 saat) maruz kalan grupta büyüme faktörü (bFGF) ve kollajen ekspresyon hızını yansıtan prokollajen 1 ve 3'ün ekspresyon oranının, daha kısa süre maruz kalan gruba göre önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (60). Araştırmacılar bulguların, sevofluran maruziyet süresinin, yara iyileşme sürecini etkilediğini kanıtlayabilir nitelikte olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışmada sevofluranın inhaler olarak kullanılması sebebiyle, sistemik immunsupresan etkilerden dolayı yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini düşünülmüş (61). Bizim çalışmamızda uzun süre izoflurana (8saat) maruz kalan grupta iyileşme süreci tamamlandığında kollajen formasyonunun daha iyi olduğunu ve yara iyileşme sürecini olumlu etkilediği kanaatindeyiz.

Araştırmamızda hem eksizyon hemde insizyon yarasındareepitelizasyon sonuçlarında, 7. gündeki gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar mevcuttur. İzoflurana maruz bırakılan gruplarda reepitelizasyonun sham grubuna kıyasla azaldığını gözlemledik. Reepitelizasyonun 21. gündeki sonuçlarını değerlendirdiğimizde, 7. gündeki izoflurana maruz bırakılan gruplardaki olumsuzluğun olmadığını gözlemledik. Hatta izoflurana 8 saat maruz bırakılan grupta sham grubuna kıyasla aritmetik olarak daha iyi olduğunu gözlemledik.Gruplarda reepitelizasyonun histopatolojik sonuçlarıyla, immunokimyasal değerlendirmenin EGF sonuçları 7. günde paralellik göstermemektedir.Granülasyon dokusu epitel hücrelerinin göç etmesi için bir zemin oluşturur (62). Erken dönemde reepitelizasyonun sham grubuna kıyasla kötü olmasını granülasyon dokusunun gelişimindeki olumsuzluktan kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz.İzoflurana maruziyetin yara iyileşme sürecini erken dönemde olumsuz etkilediğini ancak epitelizasyonun tamamlandığı proliferatif fazın sonunda olumsuz etkinin ortadan kalktığını düşünüyoruz.

Araştırmamızınhem eksizyon hemde insizyon yarasında skar ve ülser sonuçlarında,7. günde izoflurana maruz bırakılan gruplarda sham grubuna kıyasla skar ve ülser derinliği

anlamli farlılık oluşturacak şekilde daha fazla belirlenmiştir. Skar ve ũlser derinliği 21. gũnde ise sham grubuyla izoflurana maruz bırakılan gruplar arasında benzer olduğu saptandı. İzoflurana maruziyet kısa dŕnemde skar ve ũlser derinliğini olumsuz etkilesede proliferasyonun sonu yeniden şekillenmenin başındaki dŕnemde bu olumsuzluğun ortadan kalktığını dŕřũnũyoruz.

Yara alanlarının boyutunu makroskopik olarak ŕlçtŕęũmŕz sonuçlarda 7. ($p=0.044$) ve 21. ($p=0.025$) gũnlerde anlamli sonuçlar olduğunu gŕzlemledik. İzoflurana maruziyet sŕresi arttıķa yara alanlarının boyutunun kŕçũldŕęũnŕ gŕzlemledik. Sham grubuna kıyasla, izoflurana kısa sŕreli (2 saat) maruziyette yara alanı daha bŕyŕk, orta sŕreli (4 saat) maruziyette benzer, uzun sŕreli (8 saat) maruziyette daha kŕçũk olduğunu gŕzlemledik.

Çalışmamızda orta (4 saat) ve uzun (8 saat) sŕreli maruziyette 7. ve 21. gũnlerde klinik olarak iyileşme tamamlanmasına rağmen histopatolojik olarak değerlendirilen belirteçlerde 7. gũnde matŕrasyonun tamamlanmadığını gŕzlemledik. Klinik olarak iyileşme tamamlanmıştır ancak histopatolojik olarak tamalanmamıştır. İzoflurana uzun sŕreli (8 saat) maruziyette yara yerindeki klinik iyileşme daha iyi tamamlanmıştır.

6.SONUÇ

Sonuç olarak; izofluran uzun süreli maruziyetlerde yara iyileşmesine olumlu katkı sağlamaktadır.Çalışmamızdaki ilham verici sonuçlardan sonra, uzun süren cerrahilerde izofluran kullanımının güvenli bir seçenek olabileceğini düşünüyoruz.Ancak rat derisi yapısal farklılıklarından dolayı daha hızlı iyileşme özelliğine sahiptir ve tamamen insan derisini simüle edemez.İnsan yaralarının çevresi deney hayvanlarındakiyle taklit edilemez.Bu yüzden dolayı çalışmamızdaki bu sonuçların klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.Sunulan bu çalışmanın literatüre yararlı bir kaynak oluşturacağı düşüncesindeyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Morin RJ, Tomaselli NL. Interactive dressings and topical agents. Clinics in plastic surgery. 2007;34(4):643-58.
2. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiological reviews. 2003;83(3):835-70.
3. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clinics in dermatology. 2007;25(1):9-18.
4. Leong M, Phillips L. Wound Healing. Townsend MC, Sabiston Textbook of Surgery. Elsevier, USA; 2004.
5. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. Surgery (Oxford). 2008;26(2):31-7.
6. D'more P. Tissue repair: cellular growth, fibroses and wound healing. Robbins-Pathologic Basis of Disease. 1999:89-112.
7. Sağlam S. Topikal veya intravenöz uygulanan traneksamik asitin ratlarda yara iyileşmesi üzerine etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Düzce: Düzce Üniversitesi. 2019.
8. Stashak TS, Theoret C. Equine wound management: John Wiley & Sons; 2009.
9. Richardson M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process. Nursing times. 2004;100(4):50-3.
10. Hart J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. Journal of wound care. 2002;11(6):205-9.
11. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF- β . Expert reviews in molecular medicine. 2003;5(8):1-22.
12. Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Simeone DM, Upchurch GR. Greenfield's surgery: Scientific principles & practice: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
13. Karukonda SR, md, phd, Flynn TC, md, Boh EE, et al. The effects of drugs on wound healing--part II. Specific classes of drugs and their effect on healing wounds. International journal of dermatology. 2000;39(5):321-33.
14. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 1997;17(2):65-74.
15. MK A. Akut ve kronik yara bakımı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul. 2003:9-33.
16. Şenol M. Yara iyileşmesi. T Klin J Dermatol. 1995;5:49-53.
17. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. Archives of surgery. 1997;132(9):991-6.
18. Padberg Jr FT, Back TL, Thompson PN, Hobson II RW. Transcutaneous oxygen (TcPO₂) estimates probability of healing in the ischemic extremity. Journal of Surgical Research. 1996;60(2):365-9.

19. Alcaín FJ, Burón MI. Ascorbate on cell growth and differentiation. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 1994;26:393-8.
20. Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutrition in clinical practice*. 2010;25(1):61-8.
21. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2008;11(3):281-8.
22. Monographs E. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. *Hederae helices folium*. 2003:241-7.
23. Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T. News in wound healing and management. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2009;3(4):300-4.
24. Ferahbaş A. Skar oluşumunu etkileyen faktörler. *Dermatose*. 2004;4:192-7.
25. ŞŞ Ş. Çeşitli nitrik oksit inhibitörlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Doktora, Ankara: Gazi Üniversitesi. 2005.
26. Fahey III TJ, Sadaty A, Jones II WG, Barber A, Smoller B, Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *Journal of Surgical Research*. 1991;50(4):308-13.
27. Komesu MC, Tanga MB, Buttros KR, Nakao C. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology*. 2004;11(2):63-7.
28. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology: McGraw-Hill Education; 2018.
29. F. T. İnhalasyon Anestezikleri. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı* 2010. 157-79 p.
30. Fang Z, Eger E, Laster M, Chortkoff B, Kandel L, Ionescu P. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme registered trademark. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;80(6):1187-93.
31. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş üçüncü baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş, 2004. 90-2 p.
32. Plachinta RV, Hayes JK, Cerilli LA, Rich GF. Isoflurane pretreatment inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2003;98(1):89-95.
33. Martínez-Serrano M, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve Á, Crespo-Sánchez MD. Antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(2):84-9.
34. Andersen DK, Brunicki FC. *Schwartz's principles of surgery*: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2010.
35. Karasu A, Bakır B. Yara ve yara iyileşmesi. *Vet Cer Derg*. 2008.
36. Kaltalıoğlu K. Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü'nün Yara Dokusu Oksidatif Olayları Üzerine Etkisi: Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2012.

37. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*. 1997;77(3):509-28.
38. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):701-21. e70.
39. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wolpe S, Sherry B, Cerami A, et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *The Journal of experimental medicine*. 1990;171(2):439-48.
40. Durum SK, Mealy K. Hilton Head revisited-cytokine explosion of the 80s takes shape for the 90s. *Immunology Today*. 1990;11:103-6.
41. Flondor M, Hofstetter C, Boost K, Betz C, Homann M, Zwissler B. Isoflurane inhalation after induction of endotoxemia in rats attenuates the systemic cytokine response. *European Surgical Research*. 2007;40(1):1-6.
42. Ke J, Zhan J, Feng X, Wu Y, Rao Y, Wang Y. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesthesia and intensive care*. 2008;36(1):74-8.
43. Alzoghaibi MA, Al-Oraini AI, Al-Sagheir AI, Zubaidi AM. Temporal expression of IL-1 β and IL-10 in rat skin, muscle, small bowel, and colon wounds: a correlative study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2014;25(2):205-10.
44. Janssen Y, Van Houten B, Borm P, Mossman B. Cell and tissue responses to oxidative damage. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1993;69(3):261-74.
45. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
46. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Açıkoğlu F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology*. 2004;202(3):227-35.
47. Özdem S, Oluşumu SGSOR. Klinik Açıldan Önemi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1994;11:63-71.
48. Sinclair A, Barnett A, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British journal of hospital medicine*. 1990;43(5):334-44.
49. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. *Free radicals in diagnostic medicine: A systems approach to laboratory technology, clinical correlations, and antioxidant therapy*. 1994:1-15.
50. Aksoy Y. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. *T Klin Tıp Bilimleri*. 2002;22:442-8.
51. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine*. 1987;107(4):526-45.

52. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. The American journal of medicine. 1991;91(3):S23-S30.
53. Rudkin GH, Miller TA. Growth factors in surgery. Plastic and Reconstructive Surgery. 1996;97(2):469-76.
54. Baskin LS, Sutherland RS, Thomson AA, Nguyen H-T, Morgan DM, Hayward SW, et al. Growth factors in bladder wound healing. The Journal of urology. 1997;157(6):2388-95.
55. Değim Z, Çelebi N, Alemdaroğlu C, Deveci M, Öztürk S, Özoğul C. Evaluation of chitosan gel containing liposome-loaded epidermal growth factor on burn wound healing. International Wound Journal. 2011;8(4):343-54.
56. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. Dermatologic clinics. 1993;11(4):629-40.
57. Theoret CL. Update on wound repair. Clinical Techniques in Equine Practice. 2004;3(2):110-22.
58. Deodhar AK, Rana R. Surgical physiology of wound healing: a review. Journal of Postgraduate Medicine. 1997;43(2):52.
59. Kalay Z. Topikal EGF Uygulamasının Dorsolateral Eksizyonel Yaralarda Oksidan Olaylara Etkisi. Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi. 2011.
60. Cha MS, Lee HJ, Bae JH, Yang WS, Baik SW. Effects of sevoflurane on wound healing process. Korean Journal of Anesthesiology. 2009;57(1):78-83.
61. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. International journal of immunopharmacology. 1995;17(6):529-34.
62. Swaim S, Henderson R. Wound dressing materials and topical medication. Small animal wound management. Williams and Wilkins Ed. 1990:84-5.